

Metabotropni receptorji



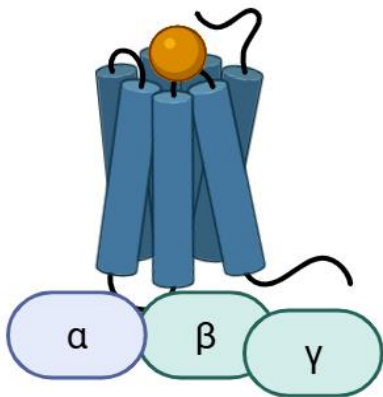
FKKT

UNIVERZA V LJUBLJANI
Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo

Seminarska naloga pri predmetu Biološke membrane
Zara Bunc, Zarja Doberšek, Živa Flego, Tinkara Korošec, Teo Trost

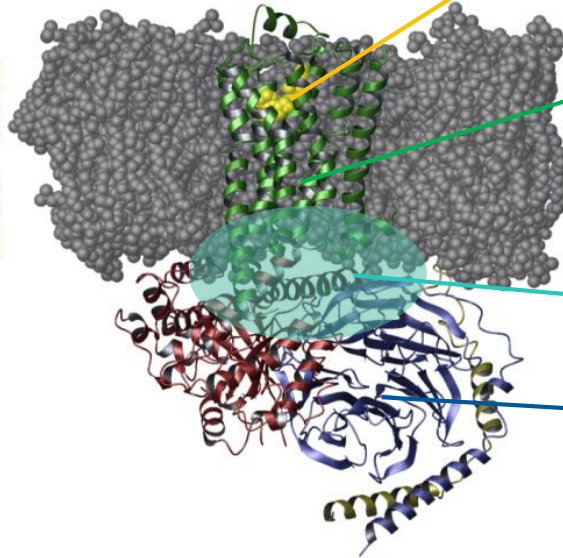
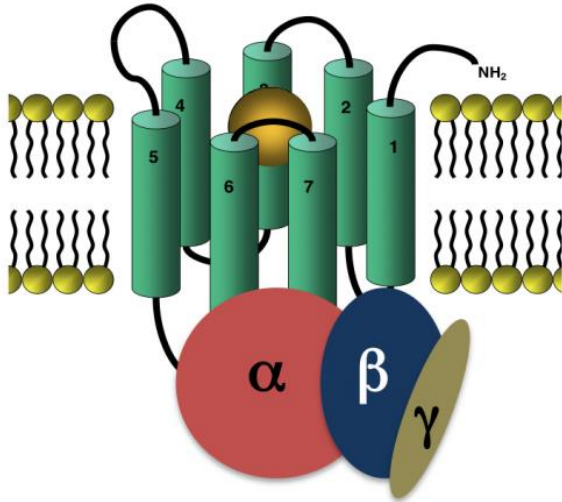
BMA Biokemija
maj 2025

GPCR - Evolucija



- Ohranjeni tako pri preprostih enoceličnih evkariontih kot tudi pri kompleksnejših živalih
 - Največja ekspanzija pri živalih (5 skupin)
 - TM domena s sedmimi vijačnicami se med evolucijo večkrat neodvisno pojavi
 - G-proteini so strukturno bolj ohranjeni od receptorjev
-

Z G-proteini sklopljeni receptorji (GPCR)



LIGANDI

- hormoni
- nevrottransmiterji
- kemokini

GPCR

- 7 transmembranskih vijačnic (TMV)
- aktivacija → premik TMV6

TMV3, 5, 6 in 7 = vezavno mesto za G-protein

G-proteini

- 3 podenote - α , β , in γ
- 2 funkcionalni enoti - $G\alpha$ in $G\beta\gamma$

Aktivacija in deaktivacija G-proteinov

vezan **GTP**

vezan **GDP**

deformira vezavno
mesto za nukleotid

GEF

2. vezava
G-proteina
in izmenjava
GDP → **GTP**

1. vezava liganda in
konformacijska sprememba GPCR

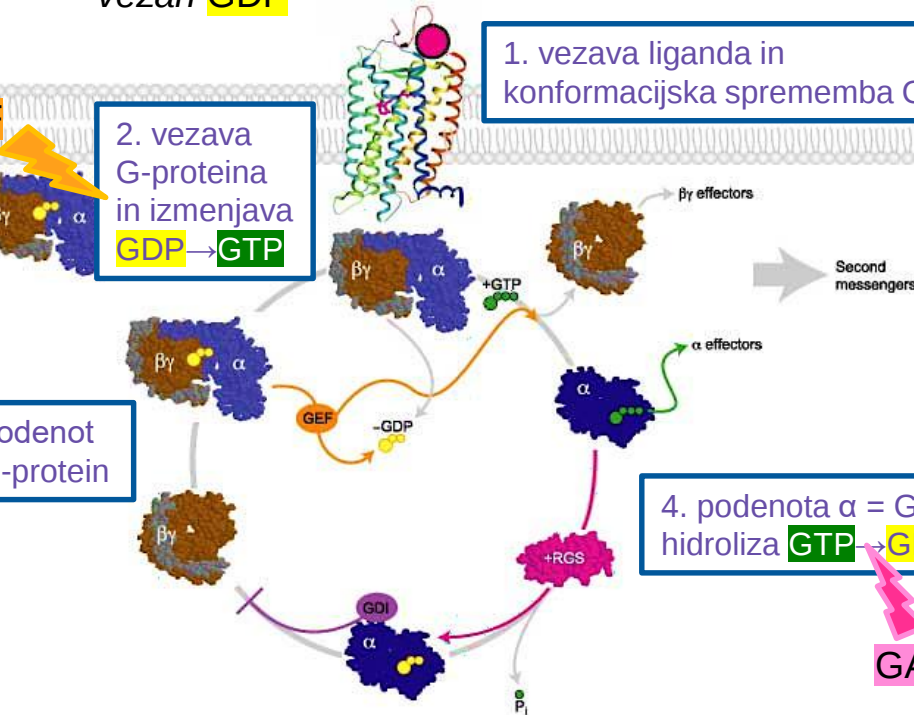
3. konformacijska
sprememba G-proteina,
ločitev podenot

5. združitev podenot
v neaktiven G-protein

4. podenota α = GTPaza
hidroliza **GTP** → **GDP**

GAP

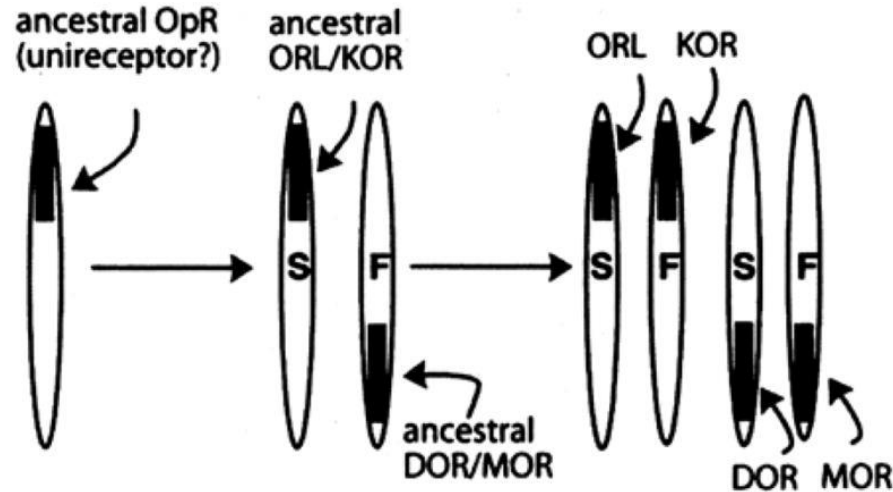
stabilizira katalitično
domeno za hidrolizo



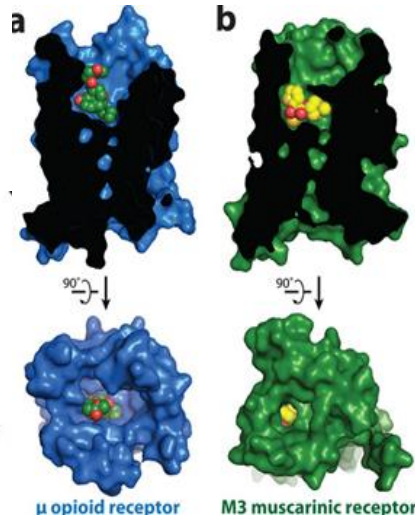
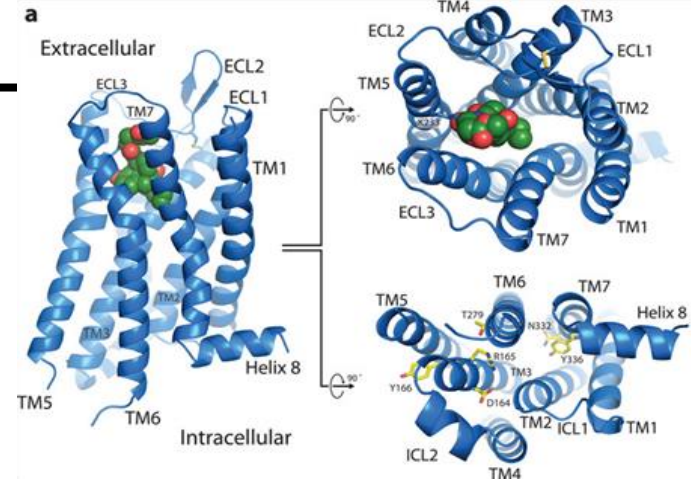
Opioidni receptor - Evolucija



- 4 geni – 4 genomske regije s skupnim izvorom
- Nastanek z dvema duplikacijama celotnega genoma med evolucijo živali
- Visoka homologija med AK zaporednji 4 tipov receptorjev



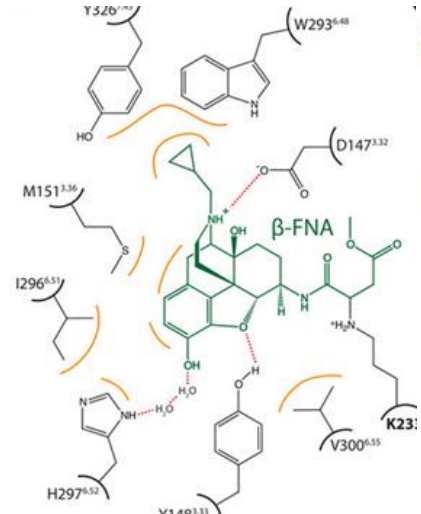
Opioidni receptor – Struktura (μ)



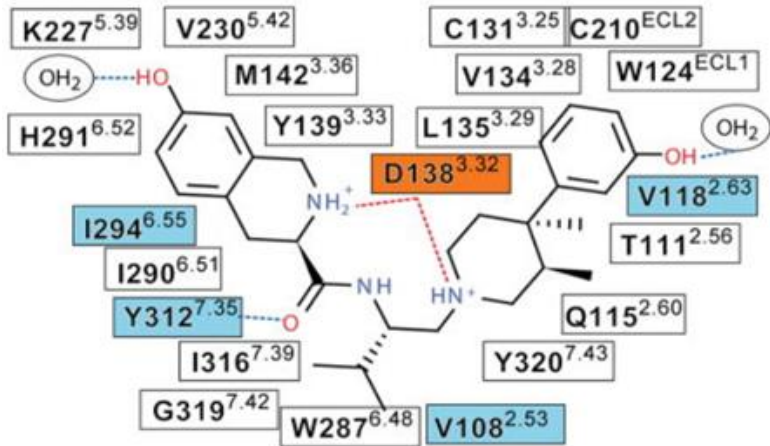
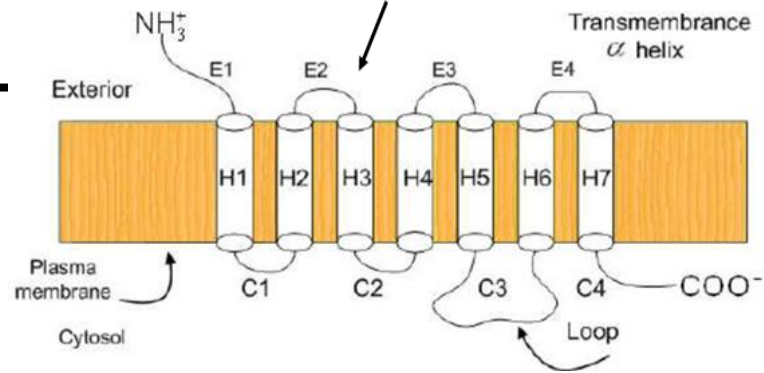
- 7 TM + 3 ECL + 3 ICL
- hidrofobne interakcije + vodikove vezi (Tyr/H₂O)

- ligand-vezavno mesto je delno zakopano
 - Razpolovne dobe:
 - etorfin < 1 min;
 - alvimopan = 30 min
 - tiotropij = 37 h
- (pri muskarinskih receptorjih M2/M3)

- β -FNA (β -Funaltreksamin)

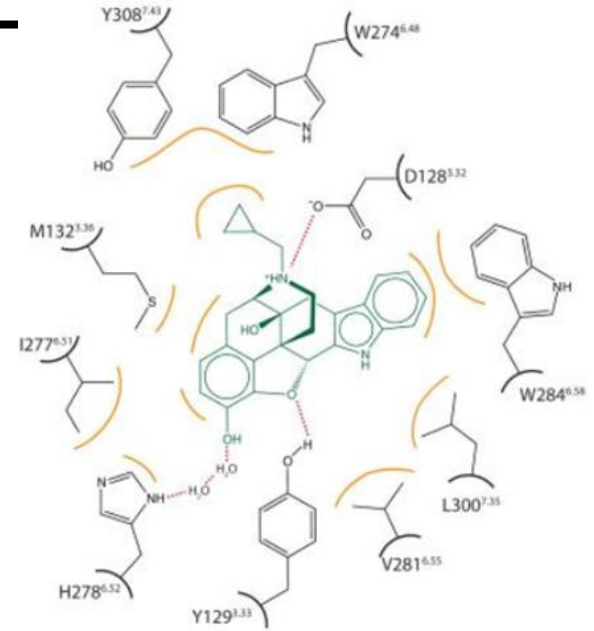
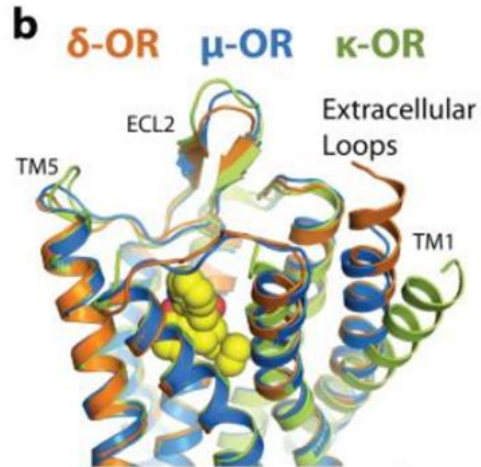
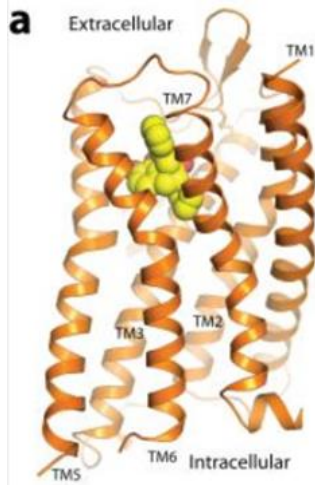


Opioidni receptor – Struktura (κ)



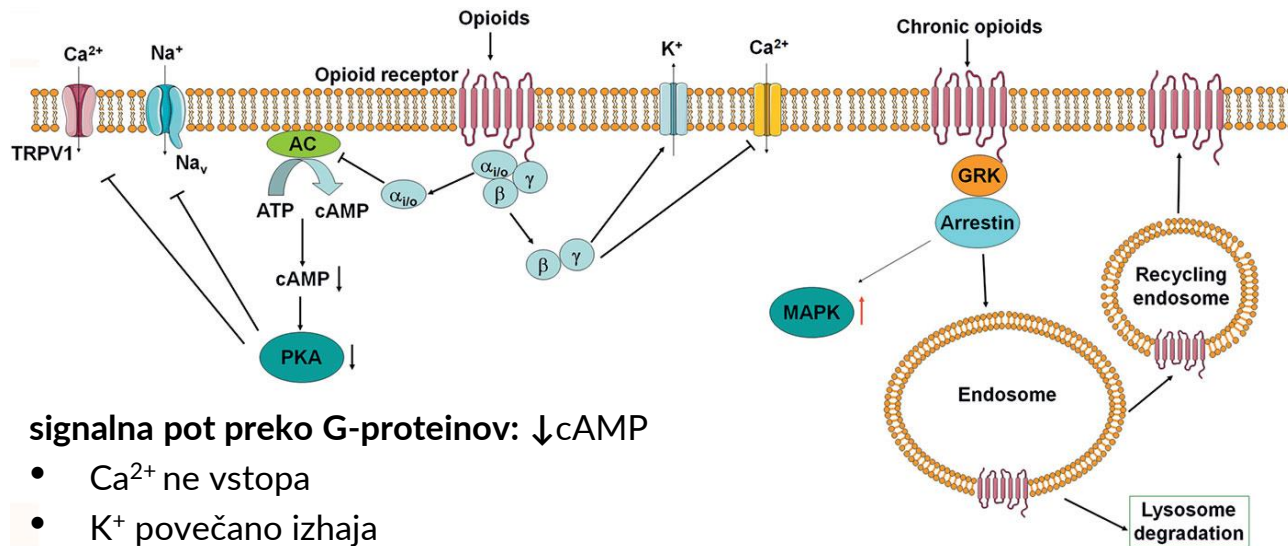
- osma in deveta vijačnica intracelularno
- samo en disulfidni mostiček (Cys131 – Cys210)
- za GPCR je značilno zaporedje Asp/Glu – Arg – Tyr
- Arg (TM3) + kisl. ak (TM6) = solni mostiček („ionic lock“)
- Arg (TM3) + Thr (TM6) = vodikova vez
- JDTic ligand

Opioidni receptor – Struktura (δ)



- brez strukturnih posebnosti
- naltrindol

Opioidni receptor - Biokemija



signalna pot preko G-proteinov: $\downarrow$ cAMP

- Ca^{2+} ne vstopa
- K^{+} povečano izhaja
- inhibicija SNARE

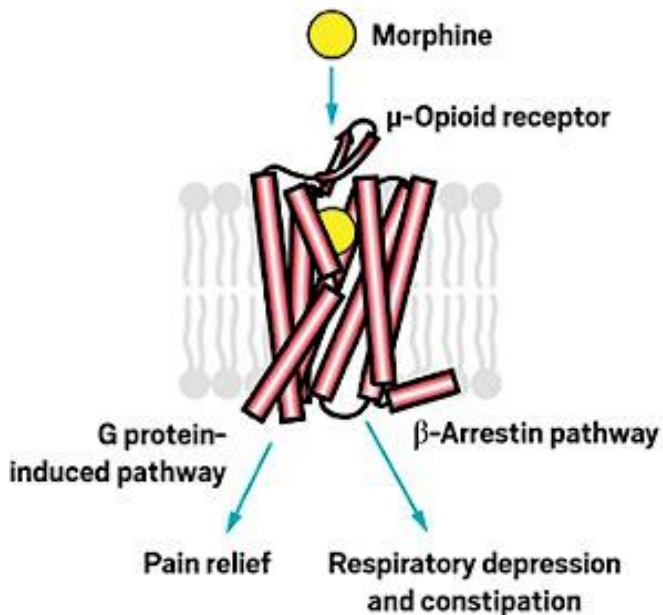
zmanjša presinaptično sproščanje
nevrotransmitorjev $\rightarrow$ ANALGEZIJA

signalna pot preko β -arrestinov:

- upad občutljivosti receptorjev
- odstranitev receptorjev z membrane z internalizacijo
- signalizacija z ERK, MAPK, JNK

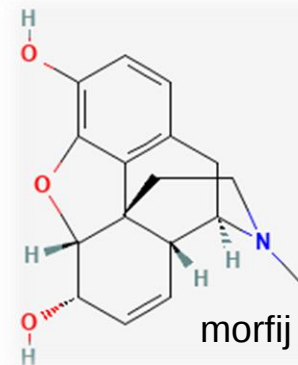
uravnava signalizacijo z GPCR-ji in preprečuje prekomerni celični odziv nanjo

Opioidni receptor - Fiziologija

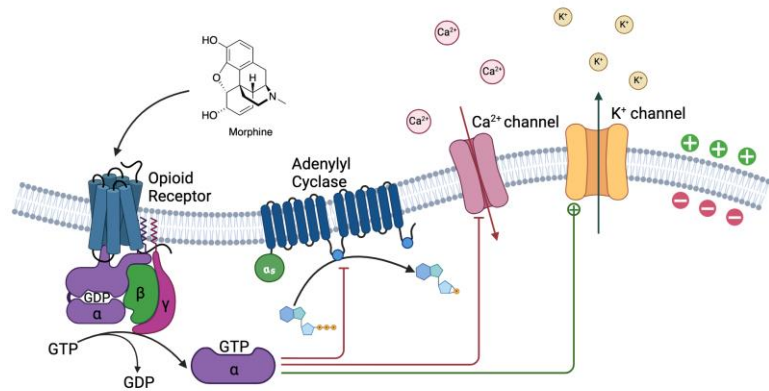


Fiziološke vloge opioidnih receptorjev:

- uravnavanje **bolečine** (*morfij*)
– potencialen razvoj **odvisnosti**
- zmanjševanje **stresa in čustvene bolečine**
- uravnavanje **imunskega sistema** (predvsem imunosupresija)
- vpliv na **gastrointestinalni trakt** (zaprtost)
- **depresija dihanja** (razlog za smrt pri prevelikih odmerkih)



Opioidni receptor - Patofiziologija



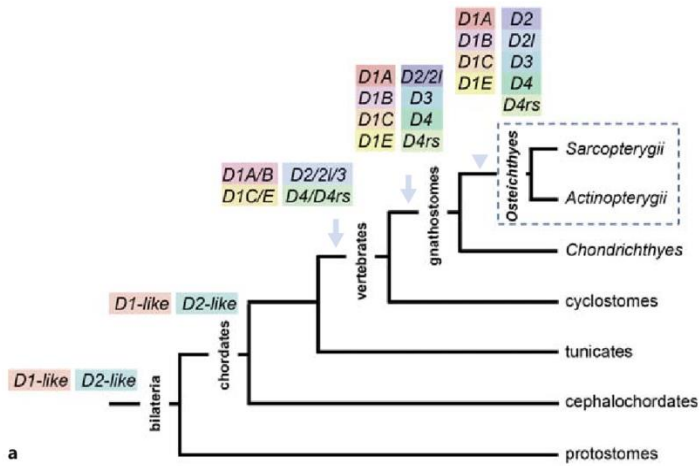
Vloga pri odvisnosti:

- Predvsem vpliv na μ opioidnih receptorjev
- Inhibicija adenilatne ciklaze
- Odprtje K $^{+}$ kanalov
- Inhibicija Ca $^{2+}$ kanalov
- Inhibirano sproščanje GABA
- Poveča se sproščanje dopamina v centru za ugodje

Pri odvisnosti se zaradi prekomerne stimulacije število receptorjev ↓

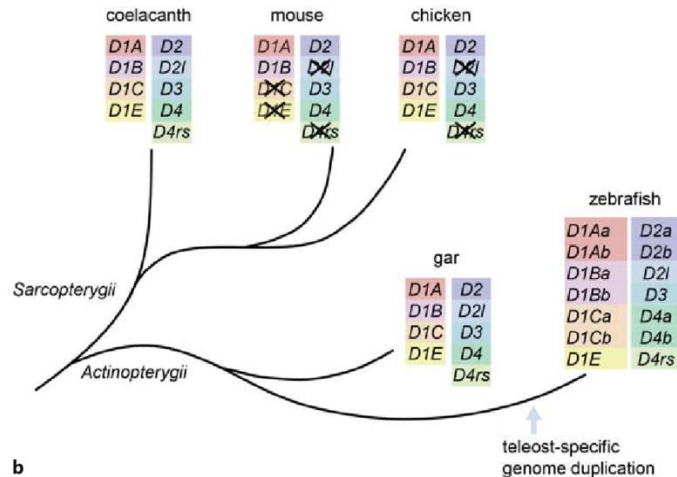
Sčasoma pride do pojavnosti tolerance

Študije: vpliv genetike na tveganje in razvoj odvisnosti: primer gen *OPRM1*

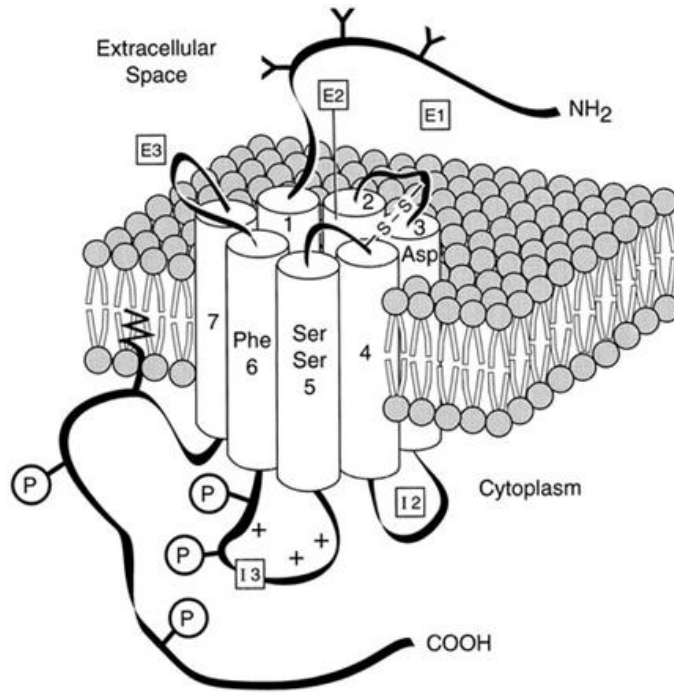


Dopaminski receptor - Evolucija

- Veliko komponent dopaminskega sistema je prisotnih tudi pri drugih monoaminergičnih sistemih
- dve skupini: D₁ in D₂
 - Nič bolj sorodni med sabo kot z drugimi monoaminergičnimi receptori
- Sposobnost vezeve dopamina se neodvisno pojavi dvakrat – konvergentni razvoj
- Pojav podtipov z duplikacijami genov med evolucijo vretenčarjev

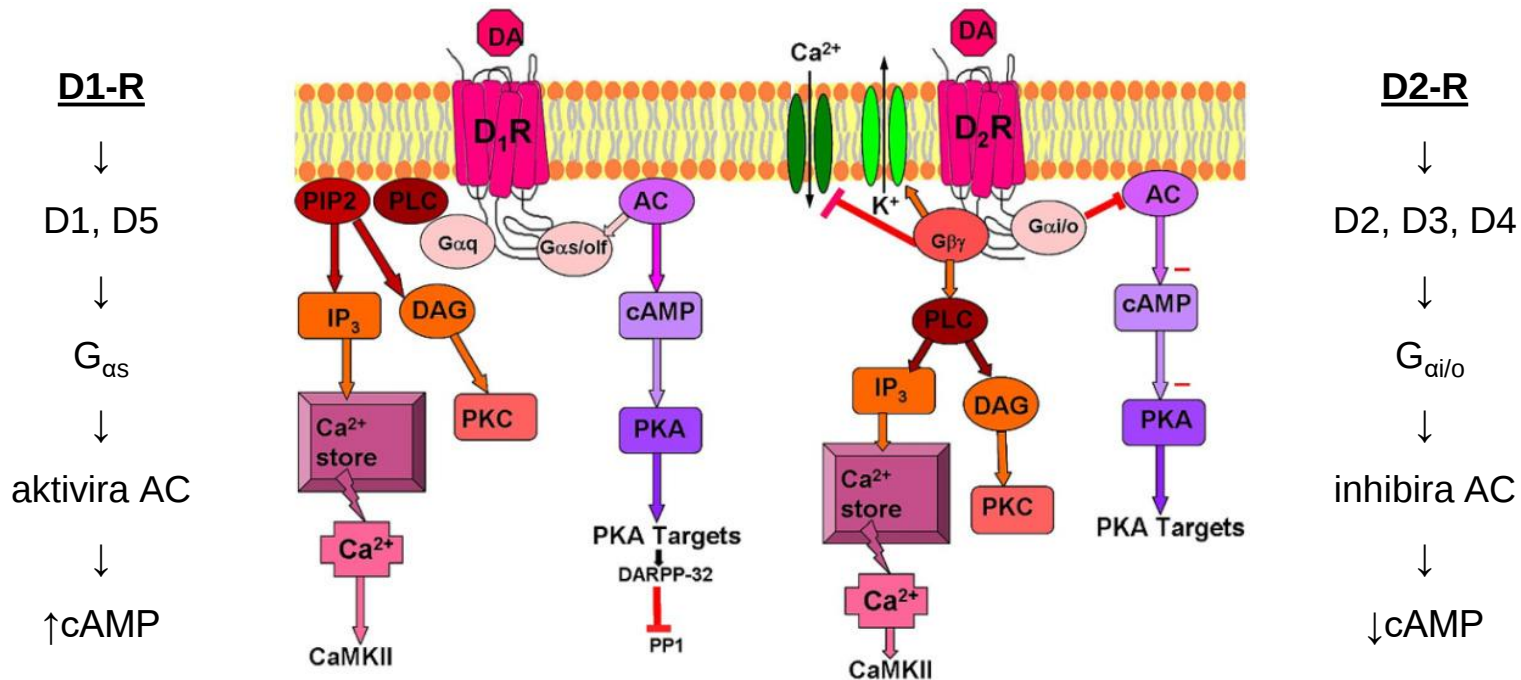


Dopaminski receptor - Struktura



- D1-podobni receptorji (D1, D5)
 - 2 glikozilacijski mesti na N-koncu
 - 7x daljši C-konec
 - ohranjen Cys na začetku C-konca
- D2-podobni receptorji (D2, D3, D4)
 - x glikozilacijskih mest na N-koncu
 - ohranjen Cys na koncu C-konca

Dopaminski receptor - Biokemija



Dopaminski receptor - Fiziologija



dopamin

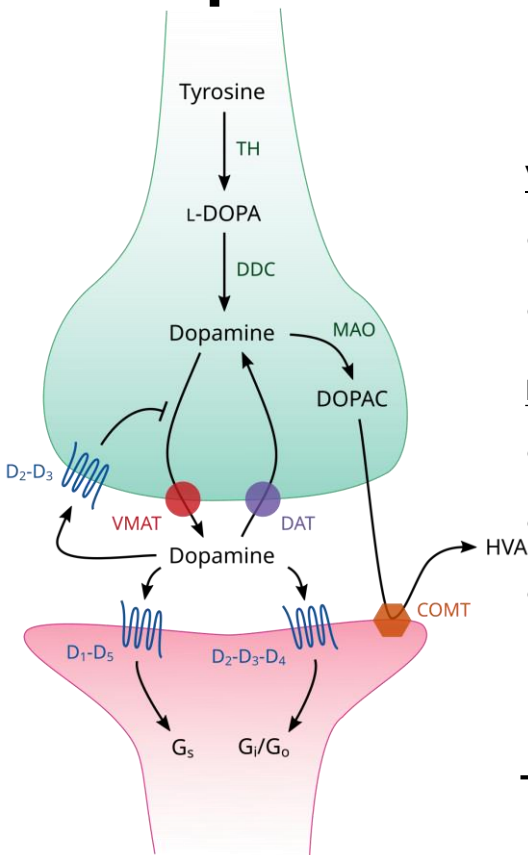


<https://www.psychologs.com/the-role-of-dopamine-in-the-mind/>

Fiziološke vloge dopaminskih receptorjev:

- uravnavanje **motoričnih funkcij** (prostovoljno gibanje)
 - **učenje in spomin** (nagrajevanje in spodbujevalno učenje)
 - uravnavanje **počutja in čustovanja** prek vpliva na **cirkadiani ritem**
 - endokrina oz. **hormonska** regulacija
 - inhibicija pretirane intenzitete **vonja**
-

Dopaminski receptor - Patofiziologija

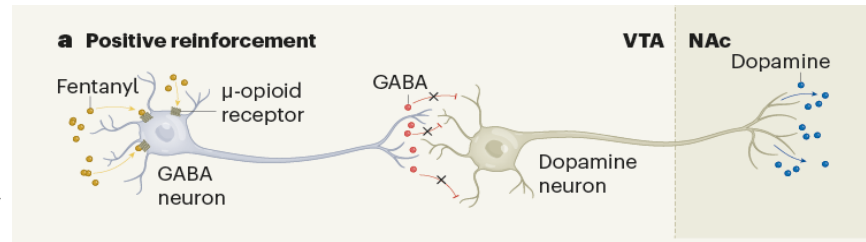


Vloga pri odvisnosti:

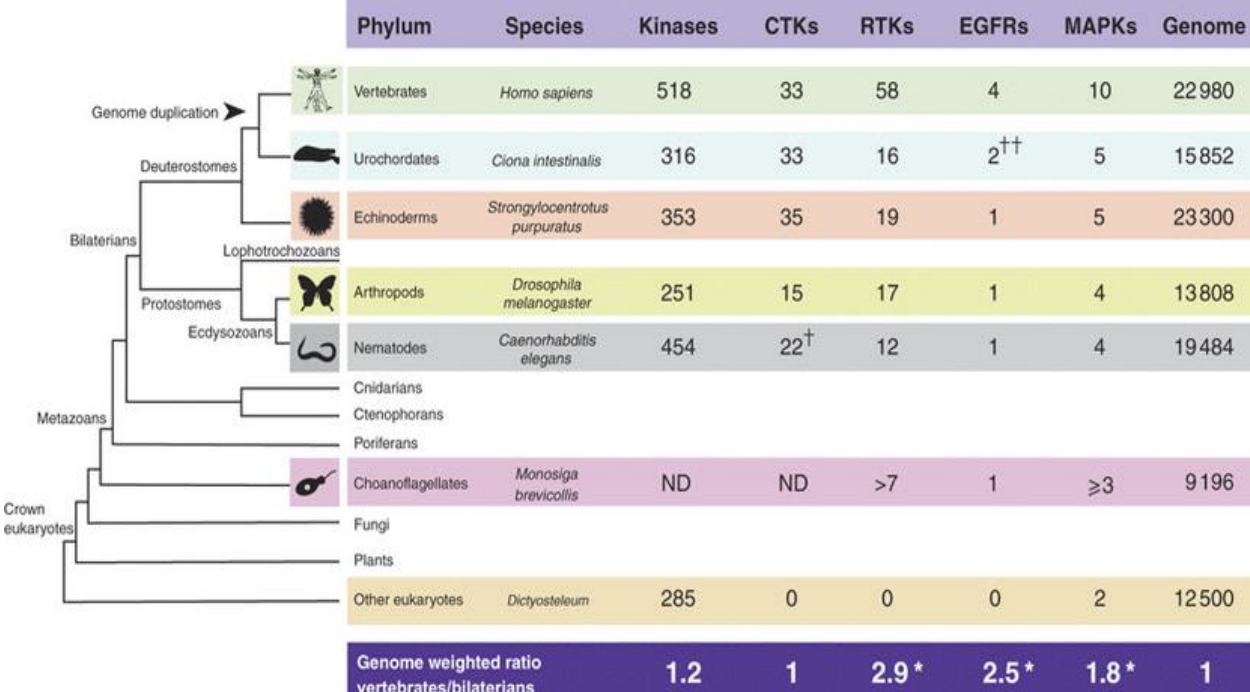
- ↓ površinska ekspresija receptorjev
- Pomembni so D2 zaradi visoke afinitete vezave z dopaminom

Dobra tarča tudi pri ostalih patoloških procesih:

- Predvsem D2
- Parkinsonova bolezen - ↓ dopamin
- Shizofrenija - ↑ dopamin - ↑ dopaminski receptorji
 - Primera zdravil: klozapin in kvetiapin



Tirozin kinazni receptorji - Evolucija



Phylum	Species	Kinases	CTKs	RTKs	EGFRs	MAPKs	Genome
Vertebrates	<i>Homo sapiens</i>	518	33	58	4	10	22980
Urochordates	<i>Ciona intestinalis</i>	316	33	16	2 ⁺⁺	5	15852
Echinoderms	<i>Strongylocentrotus purpuratus</i>	353	35	19	1	5	23300
Arthropods	<i>Drosophila melanogaster</i>	251	15	17	1	4	13808
Nematodes	<i>Caenorhabditis elegans</i>	454	22 ⁺	12	1	4	19484
Cnidarians							
Ctenophorans							
Poriferans							
Choanoflagellates	<i>Monosiga brevicollis</i>	ND	ND	>7	1	≥3	9196
Fungi							
Plants							
Other eukaryotes	<i>Dictyostelium</i>	285	0	0	0	2	12500
Genome weighted ratio vertebrates/bilaterians		1.2	1	2.9 *	2.5 *	1.8 *	1

* $P < 1 \times 10^{-4}$

- Prvi tirozin kinazni receptorji: fuzija epidermalnemu rastnemu faktorju podobne domene in citoplazemske tirozinske kinaze pred pojavom živali
- Med evolucijo živali se število genov in njihova raznolikost močno poveča
- Duplikacije celotnega genoma in posameznih genov

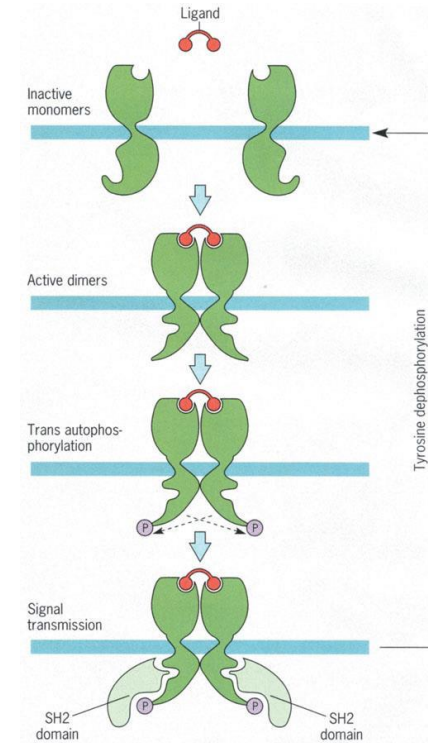
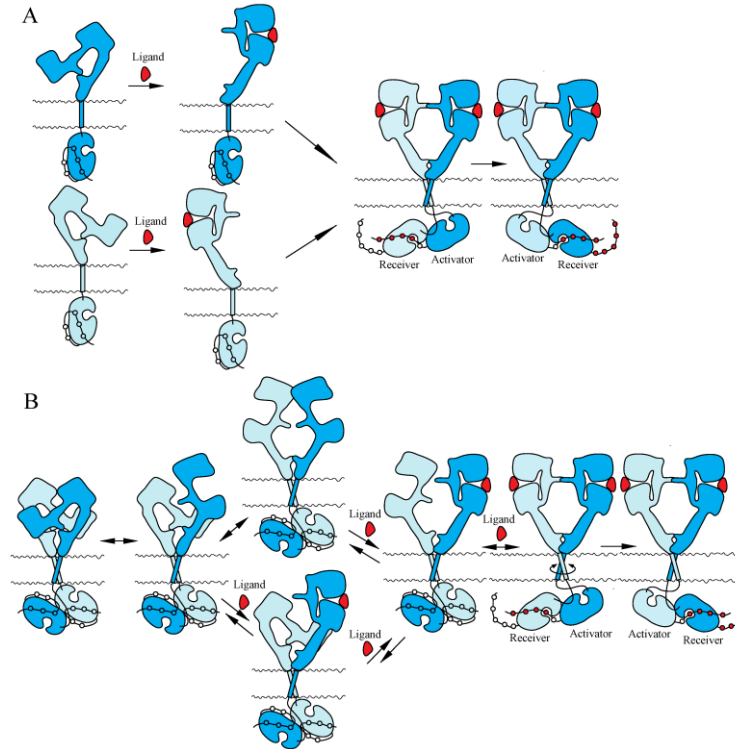
Tirozin kinazni receptorji - Biokemija

vezava liganda →
strukturna sprememba →
aktivacija (prekinitev
avtoinhibicije)

Nastane dimer ali pa je
že dimeriziran in se le
konformacijsko spremeni.

**Pomembni regulatorni
predeli:**

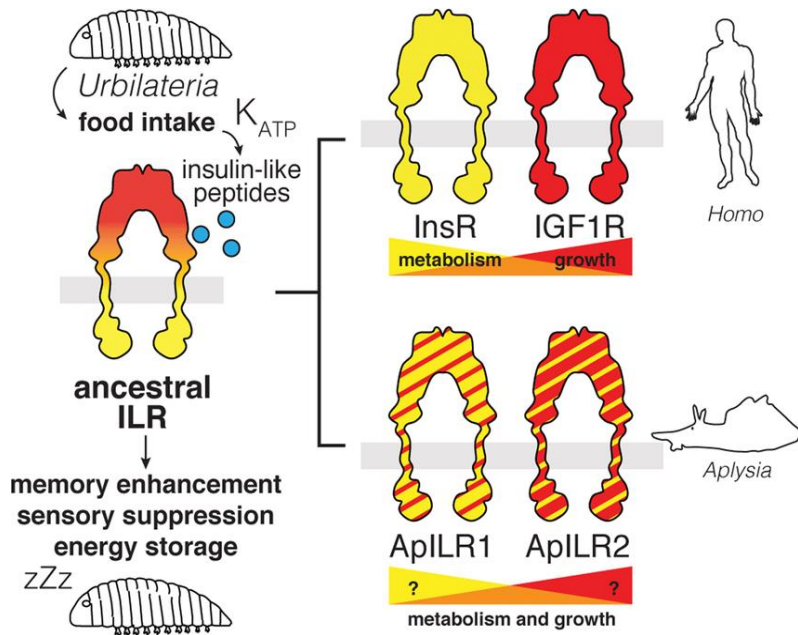
- aktivacijska zanka
- vijačnica αC
- kinazni N-predel



https://www.researchgate.net/figure/Mechanism-of-RTK-activation_fig3_313751112

<https://www.mdpi.com/2073-4409/3/2/304>

Inzulinski receptor - Evolucija



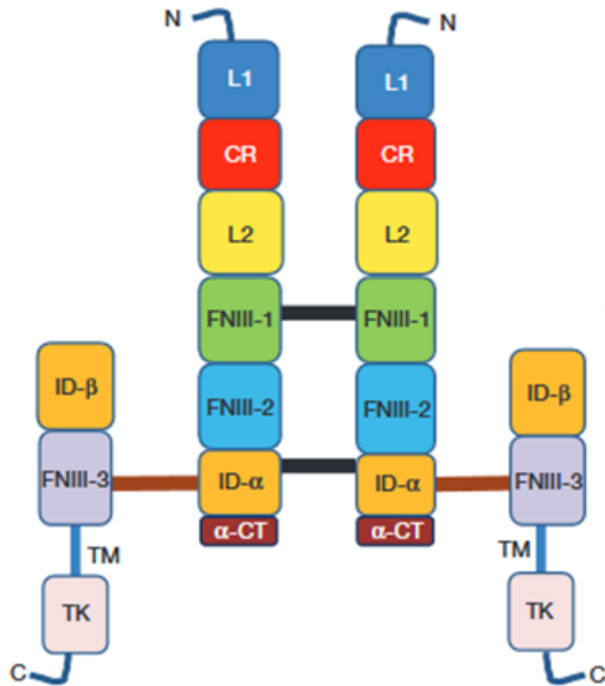
Vretenčarji:

- Inzulin in inzulinu podobni peptidi
- Štirje receptorji: IR, IGF1R (IGF2R, IRR)
 - Dve duplikaciji med evolucijo vretenčarjev

Nevretenčarji:

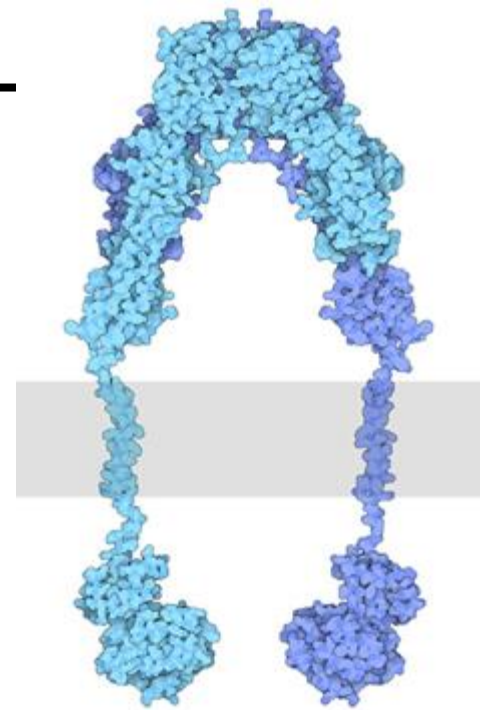
- več inzulinu podobnih peptidov
- en inzulinski receptor

Inzulinski receptor - Struktura



- A in B izoobliki (12 ak na eksonu 11)
- $(\alpha\beta)_2$ dimer

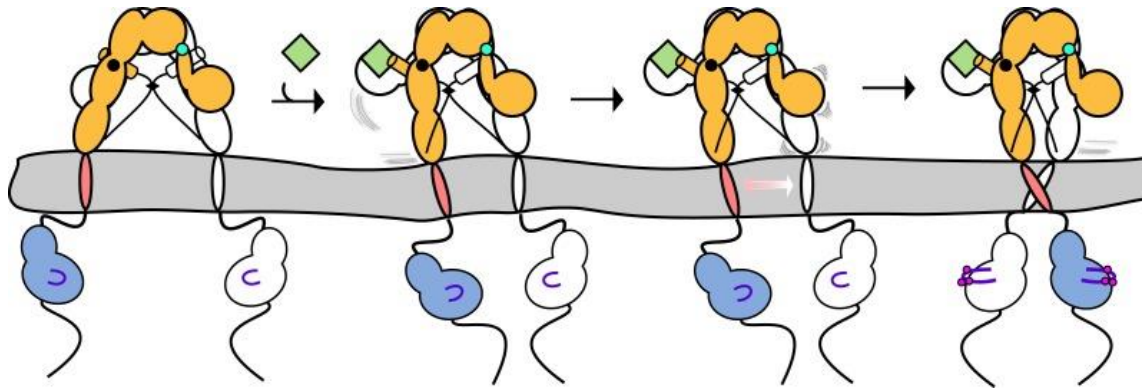
- L1, L2 = levcin-bogate domene
- CR = cistein bogata domena
- FNIII = fibronektinska domena
- ID = insercijska domena
- α -CT = α -C-končna domena
- TK = tirozin kinazna domena



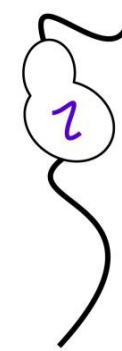
Inzulinski receptor - Biokemija

- avtoinhibicija z aktivacijsko zanko
- posredna vezava inzulina
- ob vezavi molekule inzulina se sproži rotacija in zblizhanje TM domen
- avtofosforilacija kinaznih domen

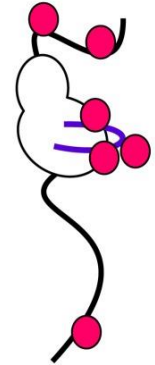
navzdoljšnje poti: PI3K, MAPK, ERK in druge



INACTIVE

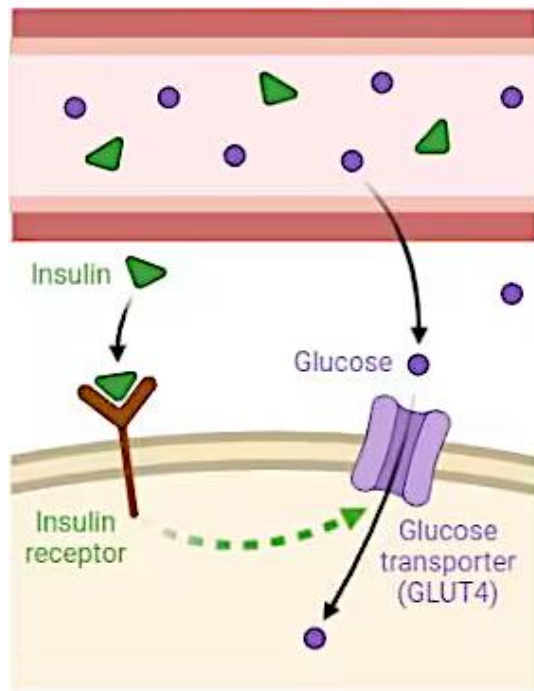


ACTIVE



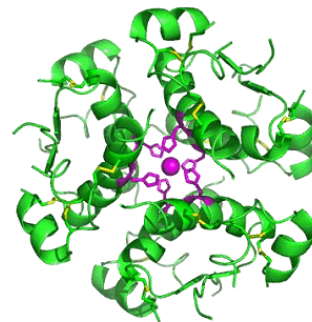
● PHOSPHORYLATION SITE
λ ACTIVATION LOOP

Inzulinski receptor - Fiziologija



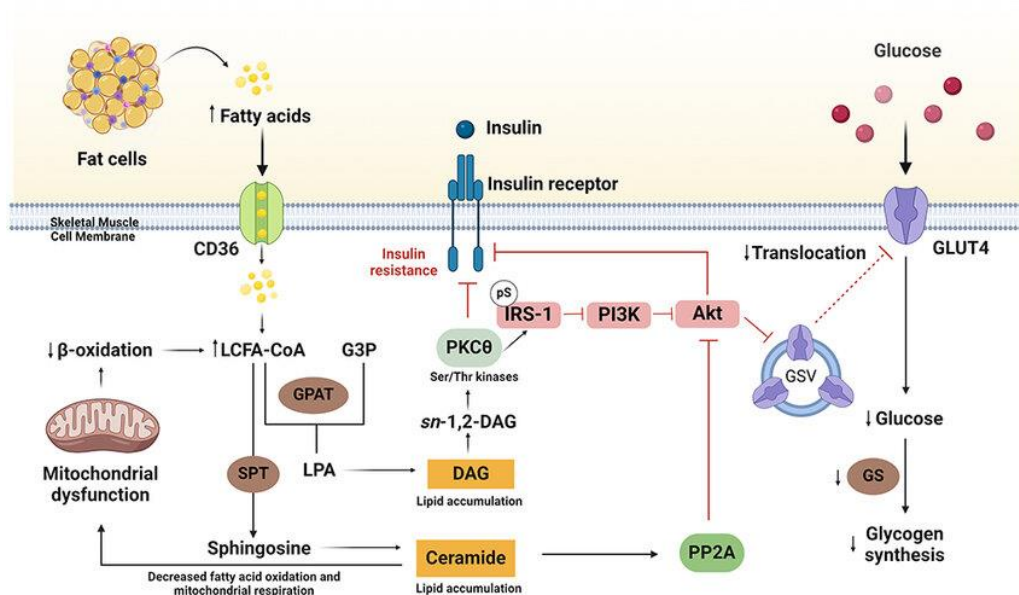
Fiziološke vloge inzulinskih receptorjev:

- uravnavanje količine **glukoze v krvi** (transporter GLUT4)
- regulacija metabolizma **ogljikovih hidratov** (sinteza glikogena)
- stimulacija **lipogeneze**
- stimulacija **sinteze proteinov**
- regulacija **apetita, učenja, spomina**
- **protivneten učinek** (endotelijske celice, makrofagi)



inzulin

Inzulinski receptor - Patofiziologija



Sladkorna bolezen tipa 2

- Ustrezna vezava inzulina na receptor
- Spremenjena signalizacija po IR
 - Povečana Ser/Thr fosforilacija – posledica DAG
 - Inhibicija Akt preko PP2A- posledica ceramidov
- Ne pride do translokacija GLUT4
- Glukoza ne preide v celico
- Ostala bolezenska stanja, povezana z patofiziologijo IR: kardiovaskularna bolezen, sindrom policističnih jajčnikov (PCOS) in nealkoholna zamaščenost jeter