

**RECEPTORI CUPLAȚI CU
PROTEINA G: AGONIȘTI,
ANTAGONIȘTI, PARȚIALI
AGONIȘTI ȘI AGONIȘTI INVERȘI**

Rezident:

**COȘOFREȚ AURA
VIOLETA**

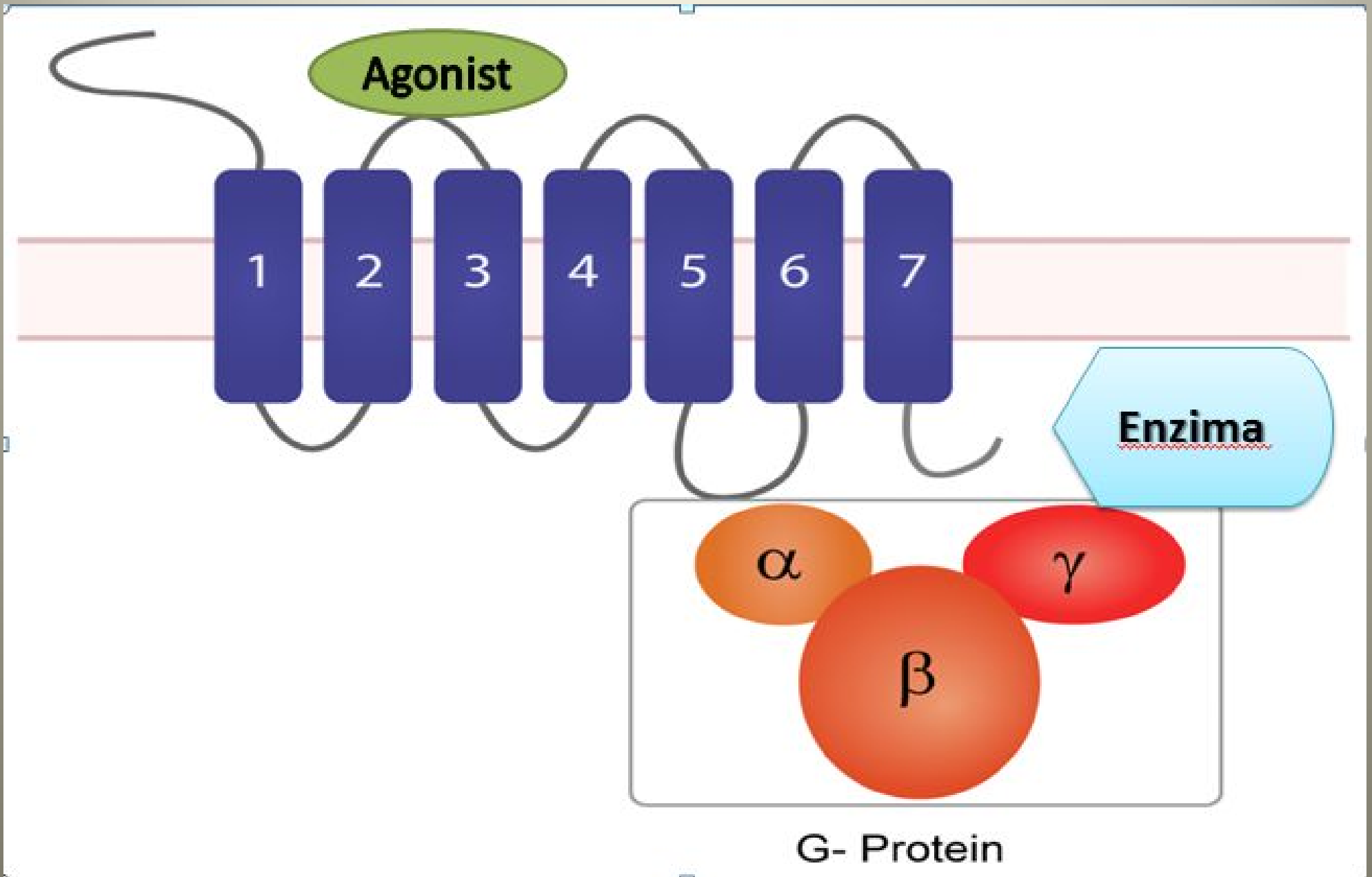
RECEPTORI CUPLAȚI CU PROTEINA G

- Ținta moleculară a >50% din medicamentele aprobate;
- Cea mai mare familie de proteine membranare (>800 membri);
- Modulați de stimuli: senzoriali, hormonal, chimici, fotonici;
- Mediază un spectru larg de funcții fiziologice în organism;
- Multe dintre medicamentele psihotrope acționează la nivelul RCPG, determinând fie acțiuni terapeutice, fie efecte adverse;

RCPG- 4 ELEMENTE CHEIE:

1. **LIGANDUL** (neurotransmițător= NT), mesagerul primar;
2. **RECEPTORUL** specific NT, ce aparține familiei receptorilor serpentină (RCPG au în comun o regiune transmembranară, formată din 7 segmente ce traversează membrana plasmatică;
3. **PROTEINA G**: capabilă să se fixeze atât la Rc serpentină, cât și la nivelul enzimei responsabile de sinteza mesagerului secundar;
4. **SISTEMUL ENZIMATIC**, care determină formarea mesagerului secundar.

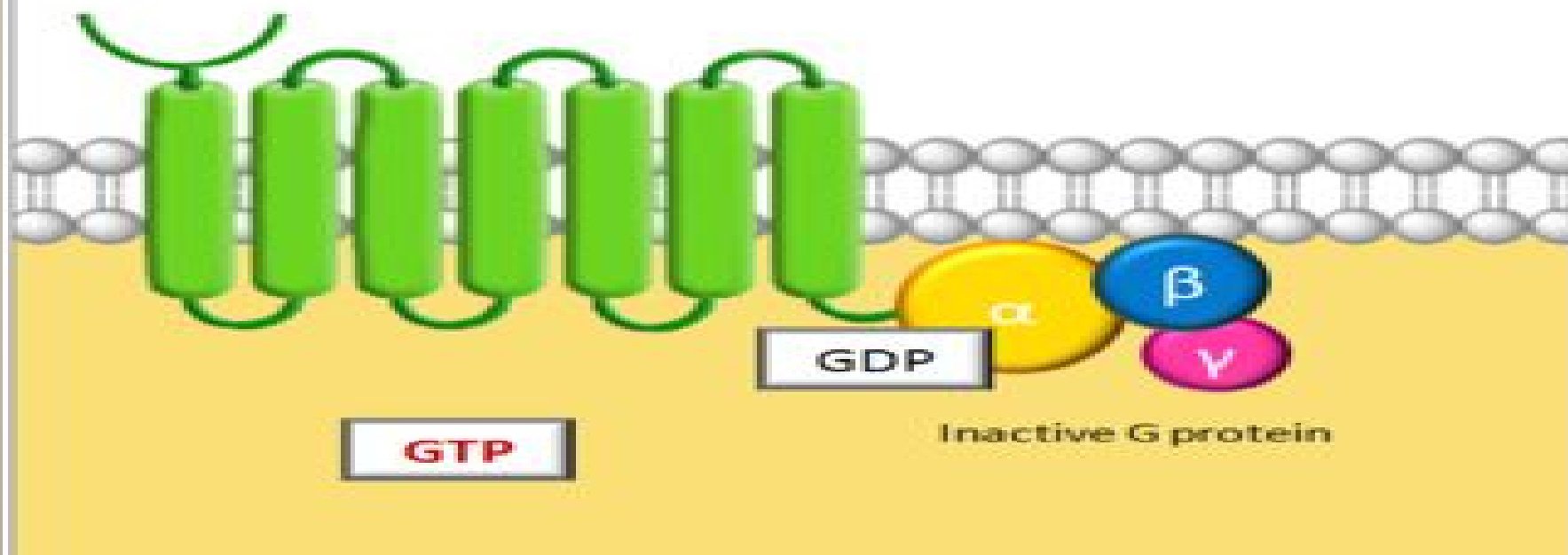
STRUCTURA



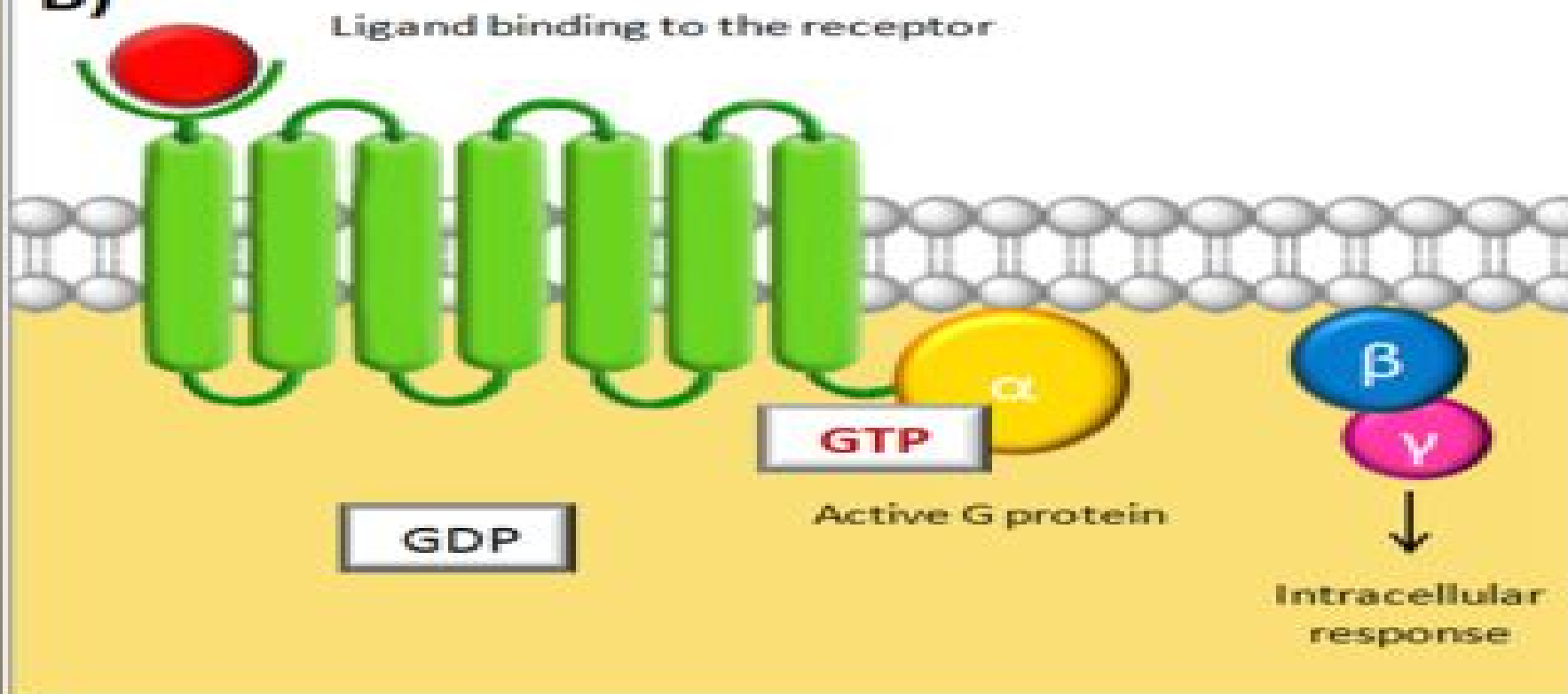
PROTEINELE G

- Sunt **heterotrimeri**, compuși din subunitățile α , β și γ . Subunitatea α conține situsul de legare pentru GTP/ GDP;
- Proteinele **GTP-dependente** se caracterizează prin capacitatea de a se activa prin înlocuirea GDP cu GTP, de la nivelul situsului pentru nucleotide;
- **Subunitățile α** au secvențe și greutatea moleculare diferite, care sunt în principal responsabile de proprietățile diferite ale proteinelor G;
- **α_s** (stimulează adenilat ciclaza), **α_i** (inhibă adenilat ciclaza), **α_q** (stimulează fosfolipaza C).

A)



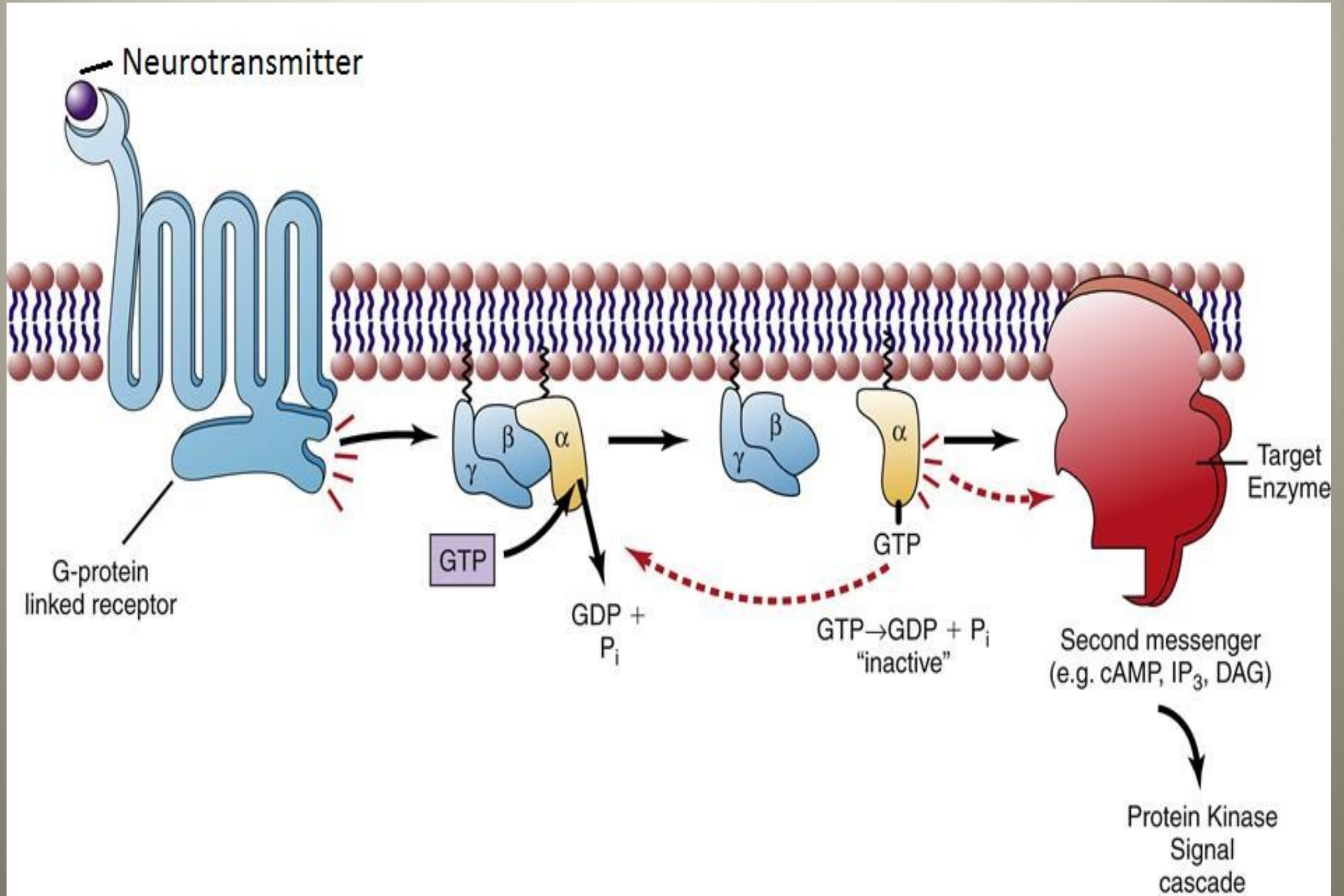
B)



ACTIVAREA RCPG

1. Fixarea NT-ligand la situsul specific de pe RCPG;
2. Cuplarea Rc cu subunitatea αs și înlocuirea GDP cu GTP la nivelul proteinei G;
3. Fixarea enzimei responsabilă de formarea mesagerului secund la nivelul complexului NT-Rc-Proteină G;
4. Formarea mesagerului secund.
 - În cazul RCPG de la nivel cerebral, enzima este reprezentată de **ADENILAT CICLAZĂ**, iar mesagerul secund de **cAMP**.
 - Ținta finală a RCPG este modificarea expresiei genice, prin acțiunea la nivelul factorului de transcripție CREB.

ACTIVAREA RCPCG

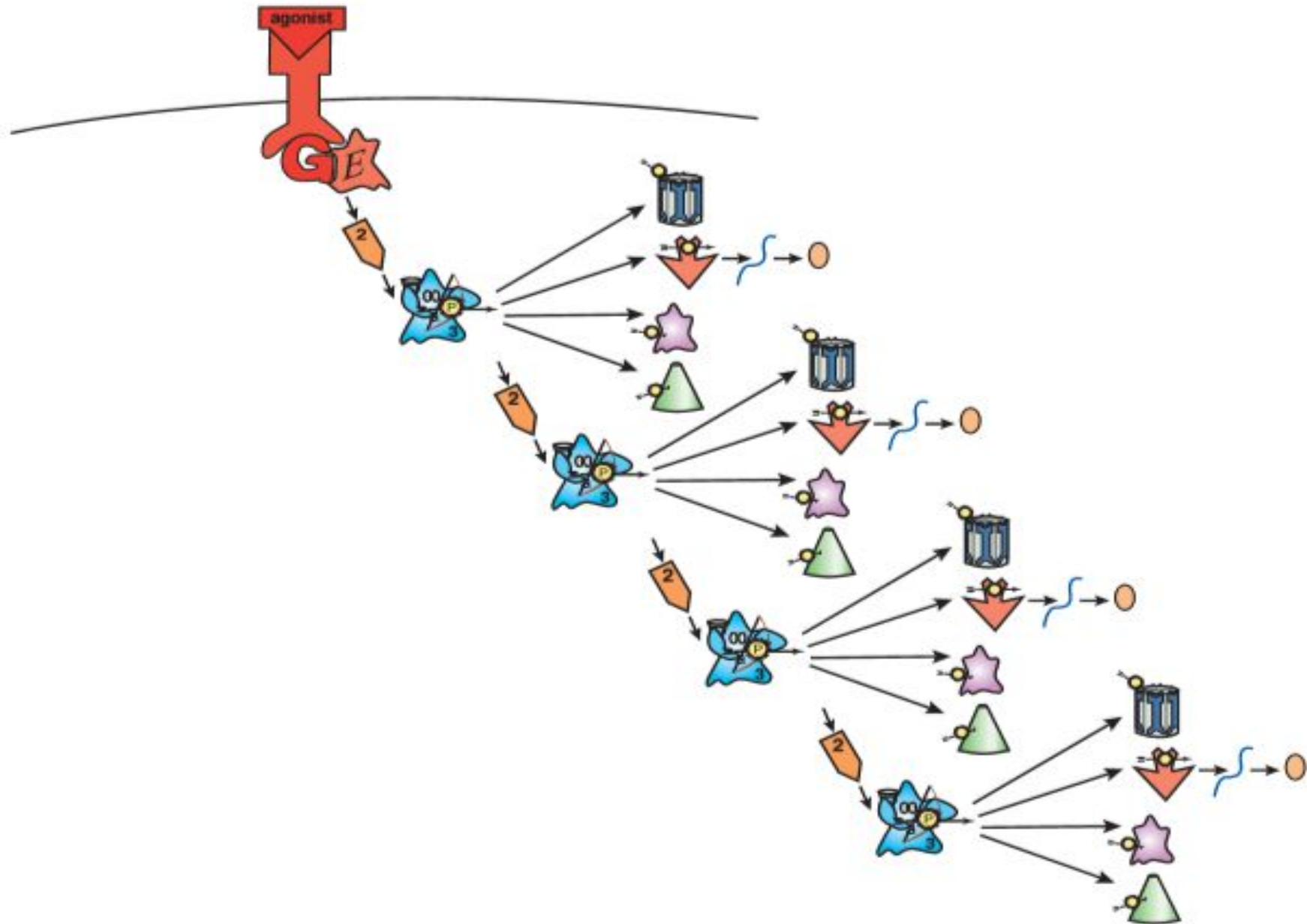


AGONIȘTII

- Produc o modificare a conformației RCPG, care **stimulează maximal** formarea de mesager secundar.
- În general agoniștii sunt reprezentați de neurotransmițători, dar și unele medicamente pot avea aceeași acțiune.
- Există 2 modalități de stimulare a RCPG:
 - **direct**: ligandul se leagă la nivelul situsului pentru NT și activează transducția semnalului, întocmai ca NT;
 - **indirect**: prin creșterea cantității de NT, prin blocarea mecanismelor de degradare a NT (inhibiția SERT, NET, DAT, GAT1, IMAO)

AGONIȘTII

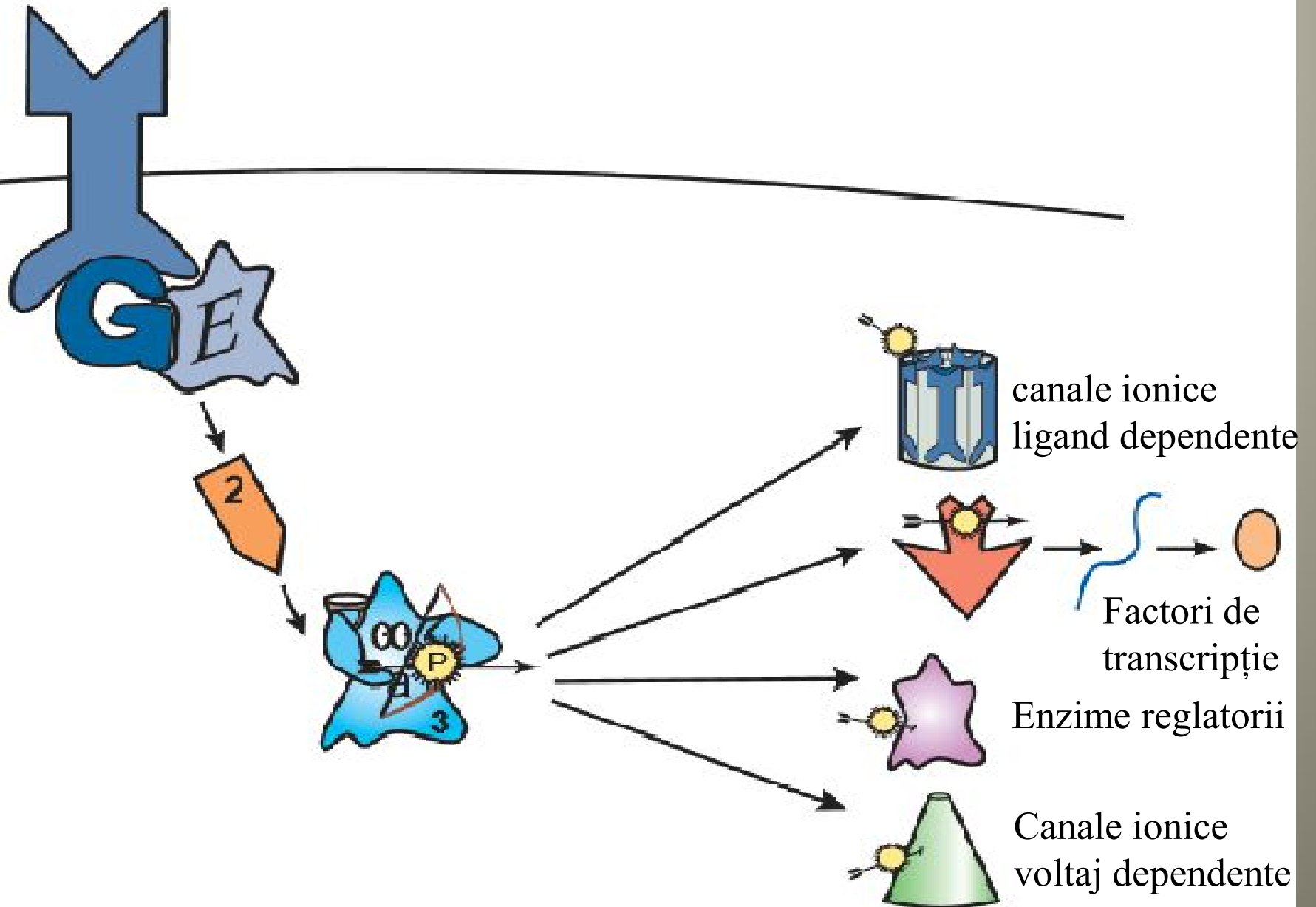
Full Agonist: Maximum Signal Transduction



ACTIVITATE CONSTITUTIVĂ

- Absența agoniștilor nu înseamnă obligatoriu inhibiția transducției semnalului;
- Tranducția se produce, dar la o intensitate foarte mică = **activitate constitutivă (intrinsecă)**;
- Această activitate constitutivă se produce în zonele cu **densitate mare a receptorilor**.

ACTIVITATE CONSTITUTIVĂ

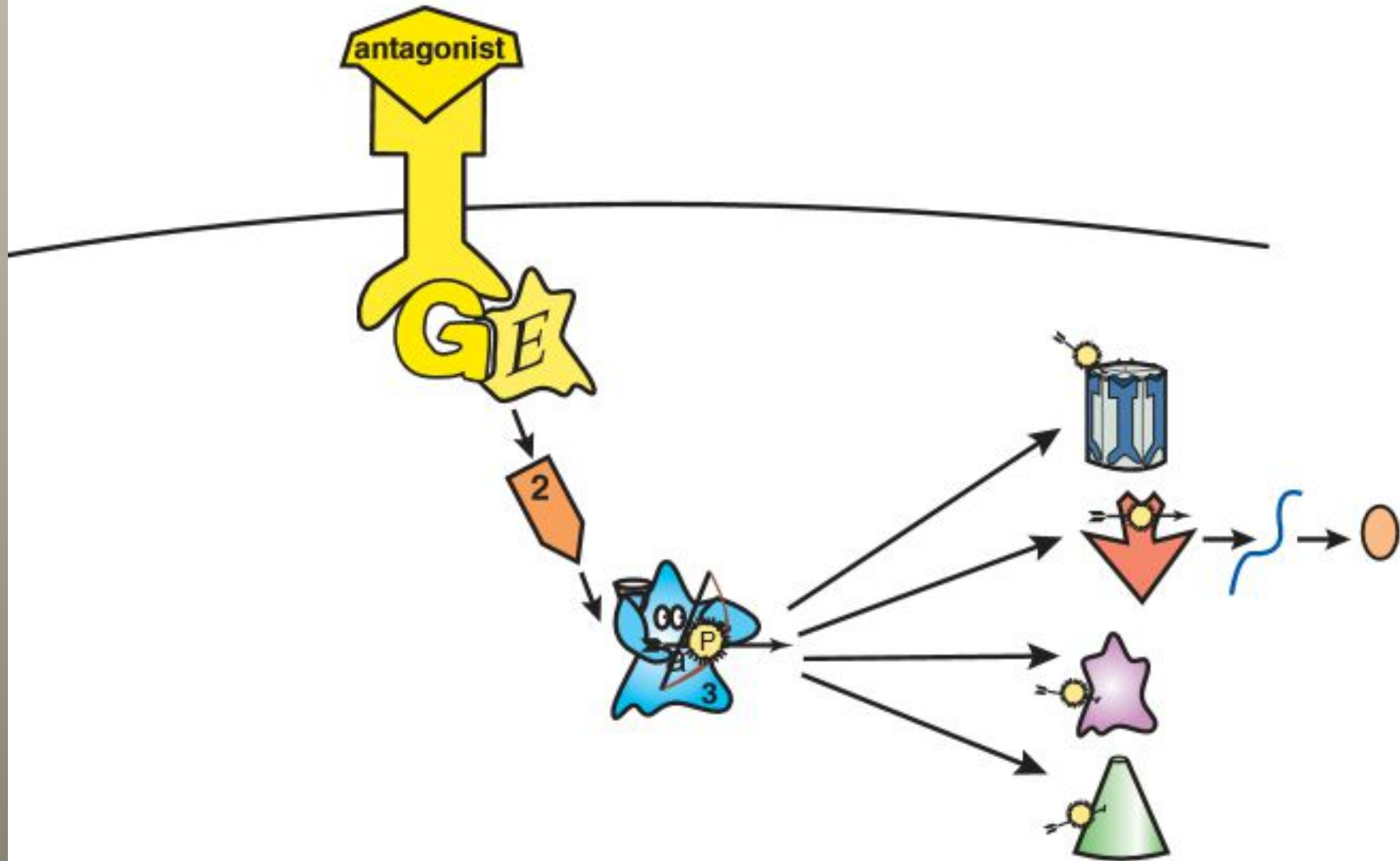


ANTAGONIȘTI

- Blochează acțiunea tuturor liganzilor din spectrul agoniștilor;
- De fapt, antagoniștii produc o modificare a structurii RCPG, pe care îi aduc la același status cu absența agoniștilor sau activitatea constitutivă;
- În prezența unui agonist, agonist parțial sau agonist invers, un antagonist va bloca acțiunea acestora, dar nu are acțiune per se, de aceea se mai numesc și „**liganzi silențioși**” sau „**neutri**”;
- În practica psihiatrică clinică, numărul de antagoniști ai RCPG, îl depășește pe cel al agoniștilor.

ANTAGONIȘTI

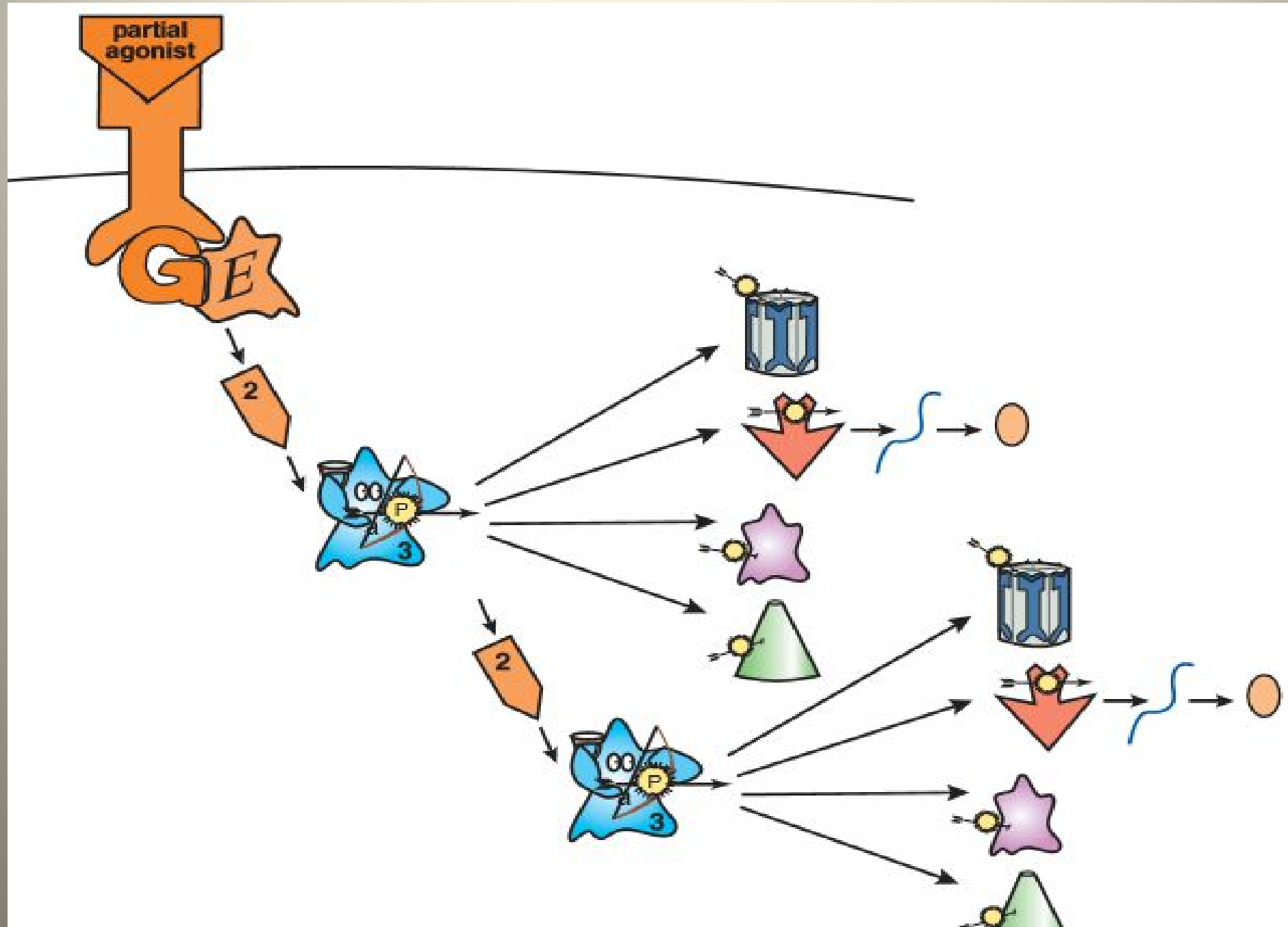
“Silent” Antagonist: Back to Baseline,
Constitutive Activity Only, Same as No Agonist



AGONIȘTII PARȚIALI

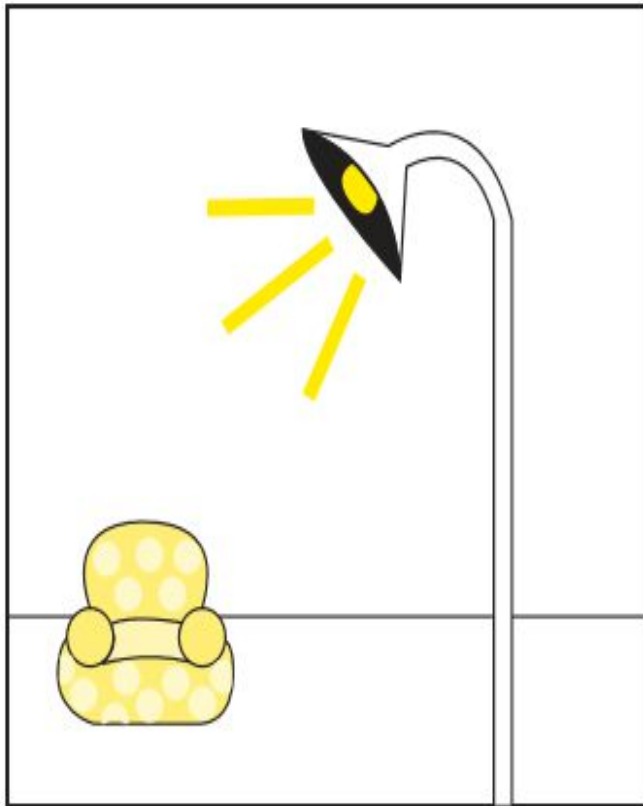
- Un agonist parțial produce o **activare submaximală**, comparativ cu agoniștii puri, chiar dacă ocupă toți receptorii disponibili.
- Nu pot produce o activare maximală a receptorilor, indiferent de concentrația parțial-agonistului.
- Se mai numesc și „**stabilizatori**”- au capacitatea de a realiza un echilibru al extremelor: cresc activitatea NT deficient sau scad activitatea NT în exces.
- Un agonist parțial poate apărea:
 - **Ca un agonist**- în absența full-agonistului;
 - **Ca un antagonist**- în prezența agonistului.

AGONIȘTI PARȚIALI



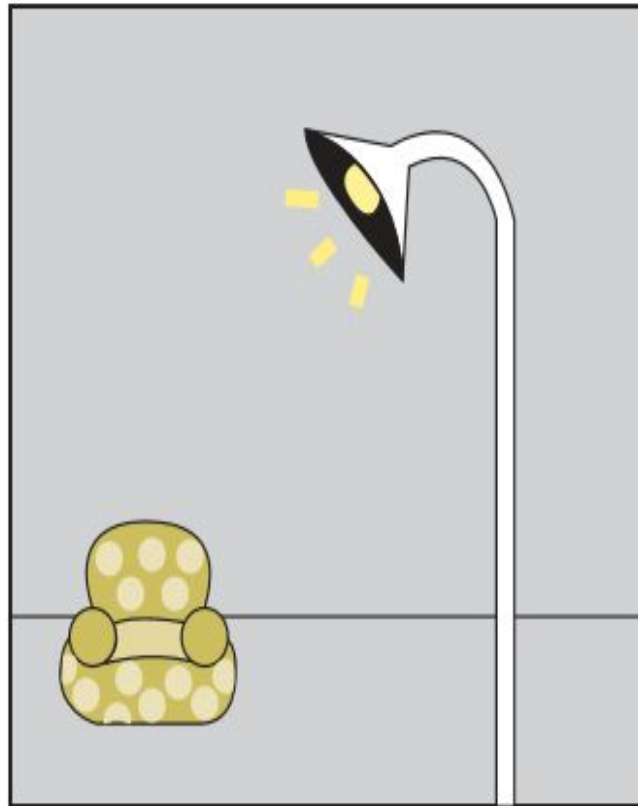
AGONIȘTI PARȚIALI

FULL AGONIST --
light is at its brightest



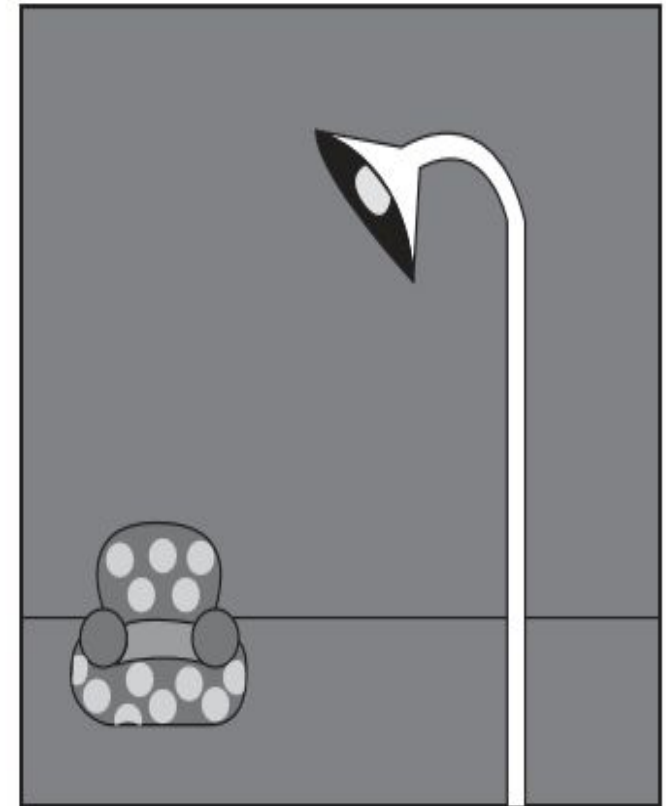
A

PARTIAL AGONIST --
light is dimmed but still shining



B

NO AGONIST --
light is off

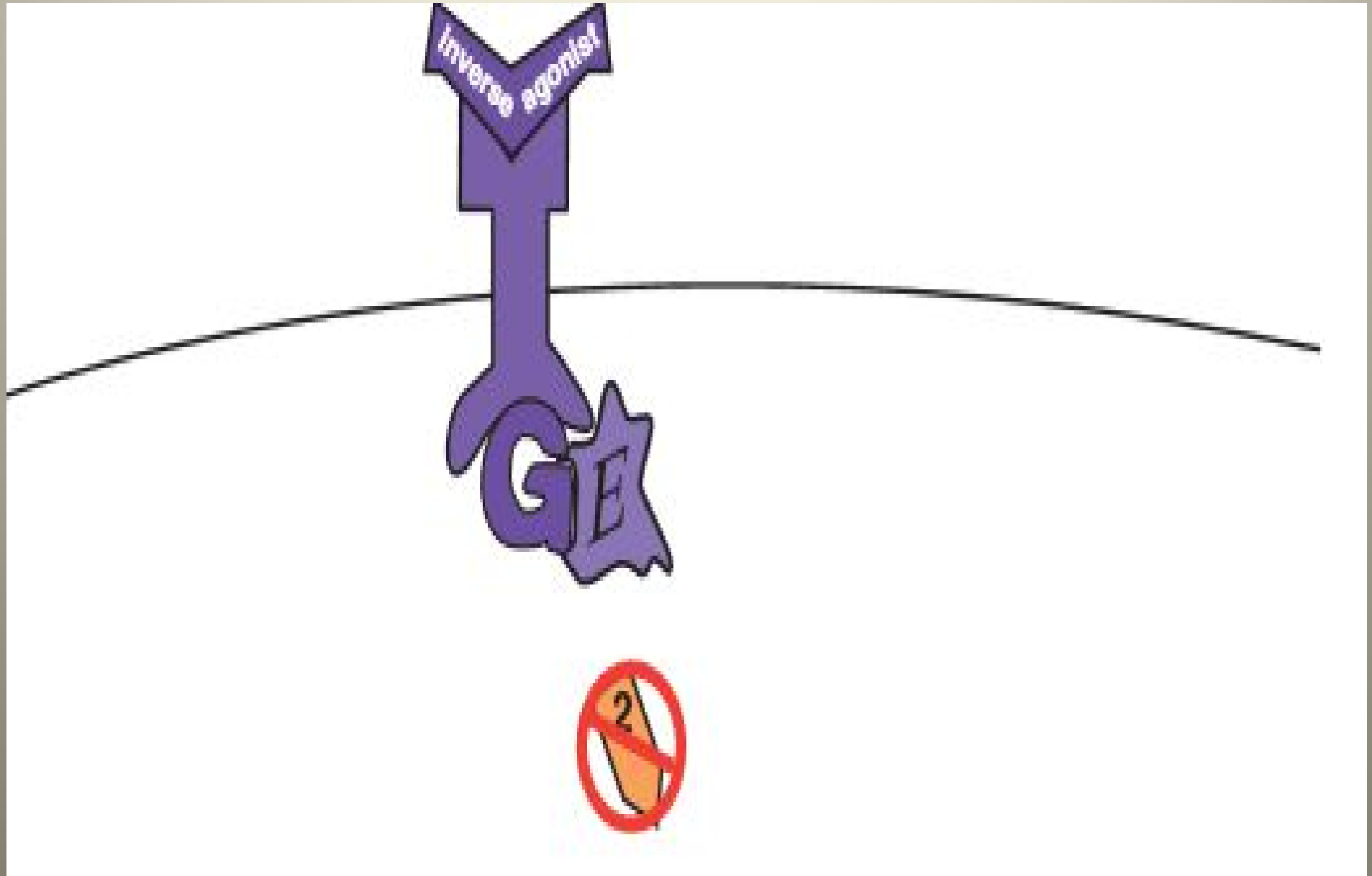


C

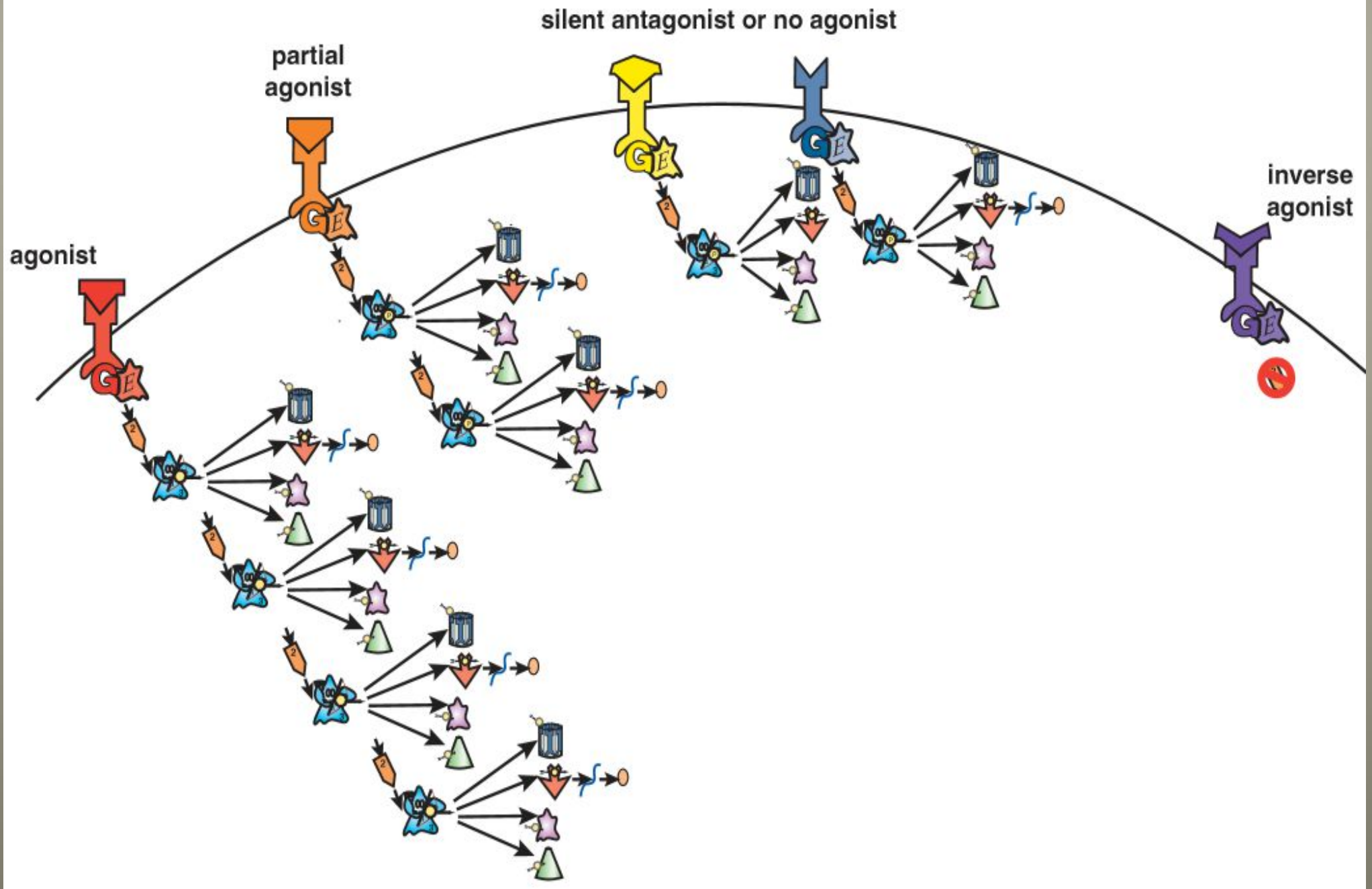
AGONIȘTI INVERȘI

- Acțiunea lor determină o modificare conformațională a RCPG, care îi inactivează complet.
- Agoniștii parțiali scad transducția semnalului intracelular sub nivelul activității constitutive.
- Dacă agoniștii cresc transducția intracelulară a semnalului comparativ cu nivelul de bază ("activitatea constitutivă"), agoniștii inverși scad transducția intracelulară, sub nivelul de bază.

AGONİŞTİ İNVERŞİ



SPECTRUL AGONIȘTILOR



RECEPTORI CUPLAȚI CU PROTEINA G-ȚINTA DIRECTĂ DE ACȚIUNE A MEDICAȚIEI PSIHOTROPE

Neurotransmitter	G-protein receptor and pharmacologic subtype directly targeted	Pharmacologic action	Drug class	Therapeutic action
Dopamine	D ₂	Antagonist or partial agonist	Conventional antipsychotic; atypical antipsychotic	Antipsychotic; antimanic
Serotonin	5HT _{2A}	Antagonist or inverse agonist	Atypical antipsychotic	Reduced motor side effects; possible mood stabilizing and antidepressant actions in bipolar disorder Improve mood and insomnia
	5HT _{1A} 5HT _{1B/D} 5HT _{2C} 5HT ₆ 5HT ₇	Antagonist or partial agonist	Antidepressant, hypnotic Atypical antipsychotic	Unknown secondary receptor actions, possibly contributing to efficacy and tolerability
	5HT _{1A}	Partial agonist	Anxiolytic	Anxiolytic; booster of antidepressant action

Neurotransmitter	G-protein receptor and pharmacologic subtype directly targeted	Pharmacologic action	Drug class	Therapeutic action
Norepinephrine	Alpha ₂	Antagonist Agonist	Antidepressant Antihypertensive	Antidepressant Cognition and behavioral disturbance in attention deficit hyperactivity disorder
	Alpha ₁	Antagonist	Many antipsychotics and antidepressants	Side effects of orthostatic hypotension and possibly sedation
GABA	GABA _B	Agonist	Gamma hydroxybutyrate/ sodium oxybate	Cataplexy, sleepiness in narcolepsy; possible enhanced slow-wave sleep and pain reduction
Melatonin	MT ₁	Agonist	Hypnotic	Improve insomnia
	MT ₂	Agonist	Hypnotic	Improve insomnia
Histamine	H ₁	Antagonist	Many antipsychotics and antidepressants; some anxiolytics	Therapeutic effect for anxiety and insomnia; side effect of sedation and weight gain
Acetylcholine	M ₁	Antagonist	Many antipsychotics and antidepressants	Side effects of memory disturbance, sedation, dry mouth, blurred vision, constipation, urinary retention
	M ₃ /M ₅	Antagonist	Some atypical antipsychotics	May contribute to metabolic dysregulation (dyslipidemia and diabetes)

RECEPTORI CUPLAȚI CU PROTEINA G- ȚINTA INDIRECTĂ DE ACȚIUNE A MEDICAȚIEI PSIHOTROPE

Neurotransmitter	G-protein receptor and pharmacologic subtype indirectly targeted	Pharmacologic action	Drug class	Therapeutic action
Dopamine	D ₁ and D ₂ (possibly D ₃ , D ₄)	Agonist via increasing dopamine itself at all dopamine receptors	Stimulant (actions at dopamine and/or synaptic vesicle transporters DAT and VMAT2) Antidepressant (actions at dopamine and/or norepinephrine transporters DAT and/or NET) MAO inhibitor (reducing dopamine metabolism)	Improvement of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) Antidepressant; ADHD Antidepressant
Serotonin	5HT _{1A} (presynaptic somadendritic autoreceptors) 5HT _{2A} postsynaptic receptors; possibly 5HT _{1A} , 5HT _{2C} , 5HT ₆ , 5HT ₇ postsynaptic receptors	Agonist via increasing serotonin itself at all serotonin receptors	Antidepressant (actions at serotonin transporters SERT) MAO inhibitor (reducing serotonin metabolism)	Antidepressant; anxiolytic Antidepressant

Neurotransmitter	G-protein receptor and pharmacologic subtype indirectly targeted	Pharmacologic action	Drug class	Therapeutic action
Norepinephrine	Beta ₂ postsynaptic; possibly alpha ₂ presynaptic and postsynaptic	Agonist via increasing norepinephrine itself at all norepinephrine receptors	Antidepressant; neuropathic pain (actions at norepinephrine transporter NET) MAO inhibitor (reducing norepinephrine metabolism)	Antidepressant; improve ADHD; for chronic pain (when combined with SERT inhibition) Antidepressant
GABA	GABA _A and GABA _B	Agonist via increasing GABA itself at all GABA receptors	Anticonvulsant (actions at the GABA GAT1 transporter)	Anticonvulsant; possibly anxiolytic, for chronic pain, for slow-wave sleep
Acetylcholine	M ₁ (possibly M ₂ –M ₅)	Agonist via increasing acetylcholine itself at all acetylcholine receptors	Acetylcholinesterase inhibitor (reducing acetylcholine metabolism)	Slowing progression in Alzheimer's disease

DAT, dopamine transporter; MAO, monoamine oxidase; NET, norepinephrine transporter; SERT, serotonin transporter; VMAT, vesicular monoamine transporter.

β -arestinele

- Au dublu rol în ciclul de viață al RCPG:
 - Inițial, s-a crezut că familia β -arestinelor este implicată doar în procesul de **desensibilizare a RCPG activați**, urmată de reciclarea sau degradarea acestora.
 - În ultimii ani, s-a demonstrat rolul β -arestinelor în activarea multor căi de semnalizare prin RCPG, independent de cele induse de proteinele G.

RCPG orfani

- Sunt receptori pentru care nu s-a reușit încă identificarea liganzilor endogeni.
- Farmacologie inversă= strategie de deorfanzare a RCPG
---> clonarea și supraexprimarea receptorilor orfani --->
încercarea de detectare a liganzilor cu afinitate mare (ex: kisspeptina, ghrelina, orexina).

Bibliografie

1. Stahl SM : *Stahl's Essential Psychopharmacology, 4th edn.* Cambridge: Cambridge University Press (2013) .
2. Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC : *Molecular Neuropharmacology: a Foundation for Clinical Neuroscience*, 2nd edn. New York, NY: McGraw-Hill Medical (2009) .
3. Meyer JS, Quenzer LF : *Psychopharmacology: Drugs, the Brain, and Behavior.* Sunderland, MA: Sinauer Associates (2005) .
4. Dupuis N, Laschet C, Franssen D et al., *Activation of the orphan G protein-coupled receptor GPR27 by surrogate ligands promotes β -arrestin 2 recruitment.* Mol Pharmacol (2017).
5. Huang Y, Todd N, Thathiah A. *The role of GPCRs in neurodegenerative diseases: avenues for therapeutic intervention.* Curr Opin Pharmacol. (2017).
6. Schoneberg, T, et al., Structural basis of G protein-coupled receptor function. Mol. Cell. Endocrinol., 151, 181-193 (1999).
7. LeVine, H, 3rd., Structural features of heterotrimeric G protein-coupled receptors and their modulatory proteins. Mol. Neurobiol., 19, 111-149 (1999).
8. Morris, AJ, et al., Physiological regulation of G protein-linked signaling. Physiol. Rev., 79, 1373-1430 (1999).