

UN ACOPLAMIENTO α -MENTE INESPERADO: KDEL-R SE UNE A PROTEÍNAS G

Augusto Ortega Granillo¹, Eva Carolina Soto Tinoco², Jessica Abigail Feria Pliego³

¹Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

²Departamento de Neuropatología Molecular, Instituto de Fisiología Celular, UNAM.

³Departamento de Biología Celular y Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

KDEL-R es un receptor conocido por su participación en el transporte retrógrado de chaperonas del aparato de Golgi al retículo endoplásmico. Su unión a estas proteínas, activa la familia de cinasas Src. Gracias al trabajo reportado por Giannotta et al., 2012, ahora se sabe que este receptor está acoplado a proteínas G, específicamente a $G\alpha q/11$.

La comunicación entre organelos celulares a través de tráfico de membranas, es un sistema dinámico altamente regulado. En este proceso, está involucrado el movimiento de proteínas desde el retículo endoplásmico hacia el aparato de Golgi. Aquí, éstas se procesan y son enviadas a su destino, ya sea la membrana plasmática u otros organelos.

Se han propuesto dos modelos que explican el control del tráfico vesicular. El primero es dependiente de la concentración de los cargos, así como de su auto-ensamblaje con complejos moleculares. El segundo depende de circuitos de señalización que regulan las tasas de transporte para mantener la homeostasis. Sin embargo, se cree que un escenario más real sería la integración de ambos mecanismos.

Está reportado que el receptor KDEL (KDEL-R) participa en la regulación del tráfico a través del aparato de Golgi. En el modelo planteado por Pulvirenti, se propone que el aparato de Golgi actúa como sensor del tráfico proveniente del retículo endoplásmico (1). La señal primaria relacionada con el tráfico está dada por el arribo de chaperonas al aparato de Golgi. Estas proteínas se unen al receptor mediante el motivo conformado por los aminoácidos KDEL. Esta unión activa a cinasas de la familia de Src, lo cual provoca una cascada de fosforilación. Consecuentemente, el transporte interno se activa y las proteínas chaperonas son transportadas de regreso al retículo endoplásmico.

La estructura cristalográfica de KDEL-R se des-

conoce. Sin embargo, análisis *in silico* sugieren que el plegamiento de KDEL-R es análogo al de un receptor de siete dominios transmembranales acoplado a proteínas G (GPCR) (2). Estos estudios fueron el punto de partida para la investigación realizada por Salles y colaboradores.

En este trabajo, evaluaron la interacción entre KDEL-R y proteínas G de distintas familias. Se encontró que el receptor coimmunoprecipita únicamente con $G\alpha q/11$, que activa la vía de recambio de fosfoinosítidos/ Ca^{2+} . Al estimular el tráfico vesicular utilizando proteínas fusionadas con el péptido KDEL, se encontró que $G\alpha q/11$ se activa. Además, se observó que pulsos de tráfico hacia el aparato de Golgi incrementan el número de proteínas G que interactúan con los receptores. En el sistema anterior, las cinasas de la familia Src, que participan en el tráfico vesicular, no se activan al silenciar la expresión de $G\alpha q/11$ y los cargos no llegan a su destino (2).

La interacción de $G\alpha q/11$ con KDEL-R es ahora identificada como una pieza clave en la regulación del tráfico vesicular (Fig 1). Tradicionalmente, sólo se habían encontrado receptores funcionales acoplados a proteínas G en la membrana plasmática, por lo que encontrar este tipo de receptor activo en el aparato de Golgi, revela un mecanismo novedoso de regulación del transporte vesicular. Por lo anterior, la caracterización de receptores acoplados a proteínas G funcionales en otros compartimentos intracelulares, es una historia que recién comienza.

Referencias

1. Pulvirenti T, Giannotta M, Capestrano M, Capitani M, Pisanu A, Polishchuk RS, San Pietro E, Bezoussenko GV, Mironov AA, Turacchio G, Hsu VW, Salles M, Luini A (2008) A traffic-activated Golgi-based signalling circuit coordinates the secretory pathway. *Nat Cell Biol* 10: 912–922.

2. Giannotta M, Ruggiero C, Grossi M, Cancino J, Capitani M, Pulvirenti T, Consoli GML, Geraci C, Fanelli F, Luini A, Sallese M. (2012) The

KDEL receptor couples to $G\alpha_{q/11}$ to activate Src kinases and regulate transport through the Golgi. EMBO J. 1; 31(13): 2869-81. 

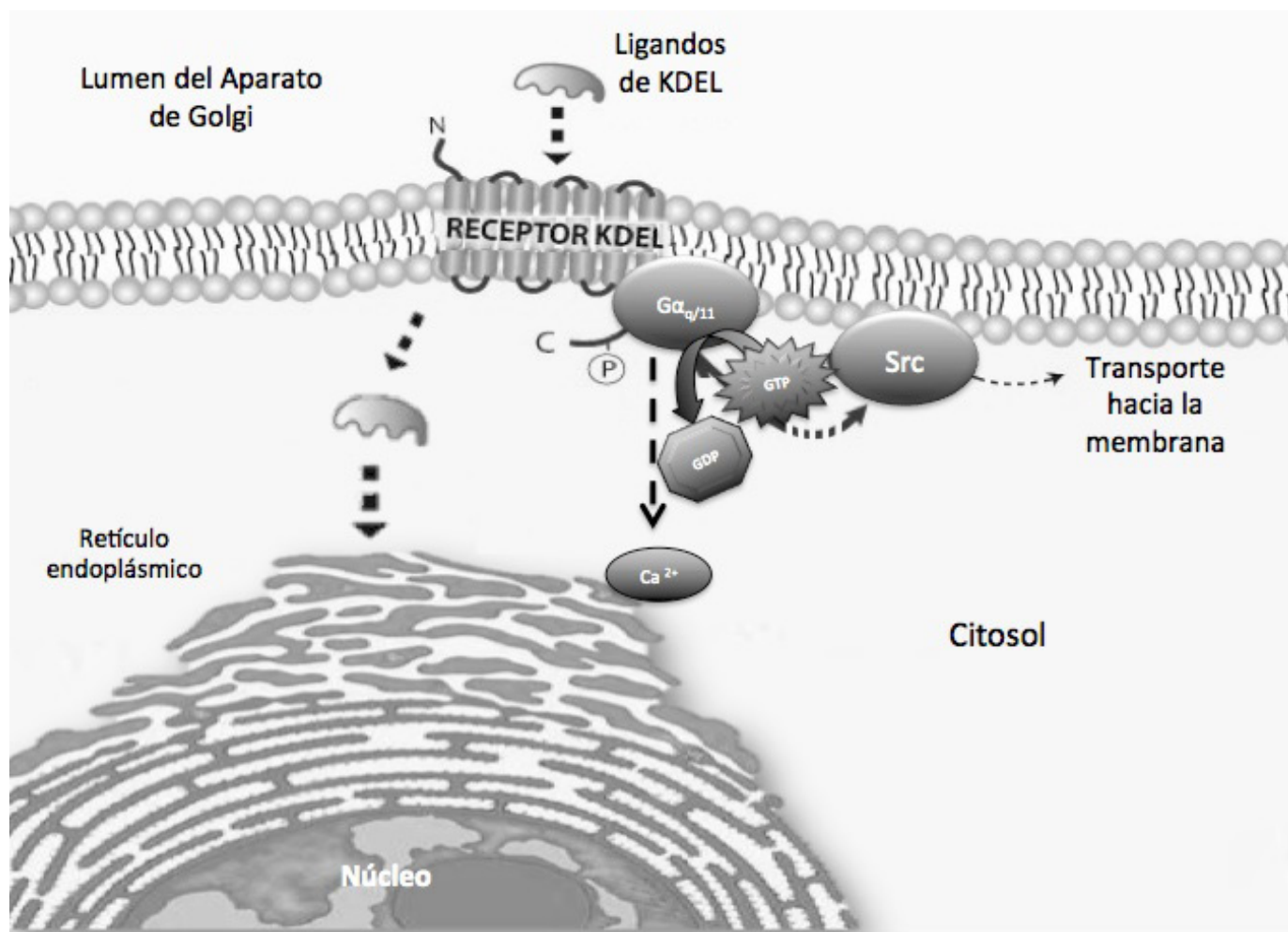


Figura 1. Modelo del funcionamiento de KDEL-R como un receptor acoplado a $G\alpha_{q/11}$.