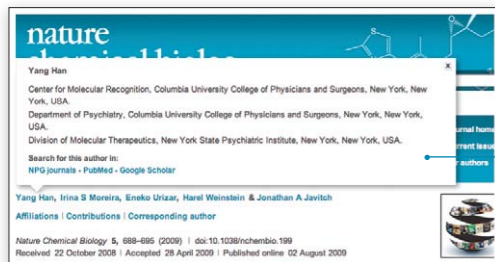


## Acerca del artículo



Haga clic para ver las afiliaciones y contribuciones enumeradas al final del artículo.

Regresar desde el artículo hasta la página principal de la publicación.

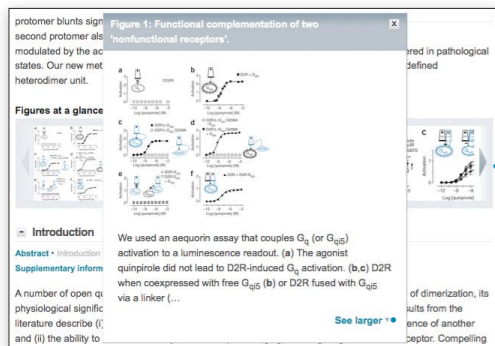
Haga clic para ver la información sobre el autor así como enlaces a otros artículos que haya escrito ese mismo autor en publicaciones de NPG y externas.

Se facilitan los datos de un autor para fines de correspondencia.

DOI y fechas útiles.

Los artículos empiezan con un resumen.

## Figuras



Utilice las flechas en cada extremo para desplazarse por las imágenes y haga clic para ampliarlas.

Seleccione 'See larger' para ver la figura con su correspondiente leyenda.

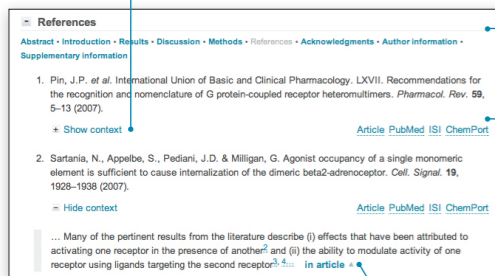
En el resumen se incluyen 'Figures at a glance'.

Utilice los símbolos +/- para ampliar o minimizar las secciones del artículo.

Desplácese por el artículo con estos vínculos.

## Referencias

Seleccione 'Show context' para mostrar el contexto de la referencia en el artículo.



Se mostrarán enlaces a servicios externos cuando se disponga de ellos.

Seleccione 'in article' para regresar a la referencia en el artículo.

Seleccione 'References' para utilizar información bibliográfica completa.

Enlaces a la metodología y a información complementaria presentada más adelante.

Las figuras coloreadas se incluyen en el artículo con la leyenda. Haga clic para ampliarlas, acceda al índice de figuras o desplácese por cada figura del artículo.

## El artículo

**Allosteric communication between protomers of dopamine class A GPCR dimers modulates activation**

Yang Han, Irina S Moreira, Eneko Urizar, Harel Weinstein & Jonathan A Javitch

**Abstract**  
A major obstacle to understanding the functional importance of dimerization between class A G protein-coupled receptors (GPCRs) has been the methodological limitation in achieving control of the identity of the components comprising the signaling unit. We have developed a functional complementation assay that enables such control, and we demonstrate it here for the human dopamine D2 receptor. The minimal signaling unit, two receptors and a single G protein, is maximally activated by agonist binding to a single protomer, which suggests an asymmetrical activated dimer. Inverse agonist binding to the second protomer enhances signaling, whereas agonist binding to the second protomer also inhibits signaling. Thus, GPCR dimer function can be modulated by the activity state of the second protomer, which for a heterodimer may be altered in pathological states. Our new methodology also makes possible the characterization of signaling from a defined heterodimer unit.

**Figures at a glance**

**Introduction**  
A number of open questions about the functional mechanisms of GPCRs center on the role of dimerization, its physiological significance and its pharmacological consequences. Many of the pertinent results from the literature describe (i) effects that have been attributed to activating one receptor in the presence of another and (ii) the ability to modulate activity of one receptor using ligands targeting the second receptor. Compelling as these examples are, it has thus far been difficult to construct a mechanism that would coherently explain all these phenomena. For most GPCRs, a major obstacle has been methodological, especially the inability to control the identity of the components of the G protein signaling unit, which must include the interacting receptors and G proteins. Here we present a mechanism for rhodopsin-like class A GPCRs that we were able to identify using a new approach that enabled us to control the identity of the participants in the signaling complex.

**Results**  
In class C GPCRs, such control has been possible because of the unique cell biology of the GABA<sub>A</sub> receptor. The R2 subunit does not signal by itself in response to  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA, 1) but is essential for surface expression of the R1 subunit and therefore for signaling of the heterodimeric complex. Therefore, the only species on the surface that can signal must contain R1 and R2, which allows the study of defined heterodimers. These receptors have been shown to function through a "transactivation" mechanism in which a GABA-binding R1 signals through internalization of R2 with G protein. A clever adaptation of the endoplasmic reticulum retention signal from the GABA<sub>A</sub> receptor has enabled controlled cell surface expression and study of signaling by defined metabotropic glutamate receptor (mGluR) "hetero"-dimers, which have been inferred to signal through trans activation and through cis activation, in which the agonist-bound receptor interacts directly with G protein. Such an approach to engineered endoplasmic reticulum retention signals has not yet been successful in class A receptors, but class A glycoprotein hormone receptors with large extracellular binding domains also appear to be capable of both trans and cis activation.

**Engineering a luminescence readout for D2R activation**  
To isolate signaling of the D2R (a prototypical G<sub>s</sub>- or G<sub>i</sub>-coupled receptor) from endogenous G proteins and to control each of the components of the signaling complex, we engineered Flp-In T-REX 293 cells to stably express aequorin (AEQ cells) (see Methods). Aequorin produces luminescence in a calcium-dependent manner in the presence of the substrate coelenterazine (2), and it has been used to create a sensitive luminescence readout for GPCR-mediated phospholipase C activation. In these cells, endogenous muscarinic or purinergic receptors signaled robustly via endogenous G<sub>s</sub>, resulting in strong agonist-induced (acetylcholine (ACh), 3 and ATP (4), respectively) luminescence signals (Supplementary Fig. 1a). In contrast, when D2R was stably expressed in AEQ cells, treatment with the agonist quinpirole (5) did not lead to luminescence, which is consistent with a lack of D2R coupling to G<sub>s</sub> (Fig. 1a and Supplementary Fig. 2).

**Figure 1: Functional complementation of two 'nonfunctional receptors'.**

**a** Schematic of D2R and D2R + G<sub>s</sub> activation pathways. **b** Dose-response curves for D2R and D2R + G<sub>s</sub> activation. **c** Dose-response curves for D2R-L-G<sub>s</sub> and D2R-L-G<sub>s</sub> + G208A. **d** Dose-response curves for D2R-L-G<sub>s</sub> + G<sub>s</sub> and D2R-L-G<sub>s</sub> + G208A + G<sub>s</sub>. **e** Schematic of D2R-L-G<sub>s</sub> + G<sub>s</sub> and D2R-L-G<sub>s</sub> + G<sub>s</sub> + G208A activation pathways. **f** Dose-response curves for D2R + D2R-G<sub>s</sub> activation.

## Desplazarse por el artículo y por otros contenidos

Entre en su cuenta de nature.com para crear un perfil personalizado.

Los usuarios de licencia del sitio también verán este mensaje.

Realice búsquedas en esta publicación o en todo el contenido de nature.com.

Navegue los artículos de cada edición.

Enlaces útiles para leer otras publicaciones de editores y sociedades que contribuyen con sus trabajos.

Lea contenidos relacionados que acompañan al artículo. Seleccione 'Continue' para seguir leyendo.

Vea una lista resumida de los contenidos del artículo. Se presentan los cinco primeros. Puede seleccionar 'View all' para ver todos.

Esta sección podría incluir compuestos o materiales. Utilice las fichas para verlos.

Enlace a empleos científicos en una disciplina relacionada desde naturejobs.

Enlace a los artículos relacionados más importantes publicados en nature.com. Puede seleccionar 'View all' para ver más artículos.

Esta sección puede incluir artículos, trabajos del mismo autor, o palabras clave. Use las fichas para verlos.

Los compuestos están enumerados en negrita. Desplácese sobre el número para ver la estructura o haga clic para más información.

Descubra los retos a la innovación en un campo relacionado.

Enlace al contenido más popular en esta publicación. Puede seleccionar 'View all' para ver todos.

Puede incluir los artículos de la publicación que más se han enviado por email, descargado o incluido en blogs. Utilice las fichas para verlos.

Sepa qué actividades interesantes se celebrarán en su ciudad.

Full text access provided to London Metropolitan University by Holloway Road Learning Centre

Algunas publicaciones ofrecen resúmenes traducidos.

- 1 print
- 2 email
- 3 download pdf
- 4 download citation
- 5 order reprints
- 6 rights and permissions
- 7 share/bookmark

1. El artículo está modificado para ofrecer la máxima calidad de impresión.
2. Envíe el artículo a un amigo o colega.
3. Vea el artículo tal y como aparece en la publicación impresa.
4. Exporte detalles de citas utilizando el software de gestión de citas.
5. Se pueden solicitar reimpresiones en línea de artículos o números independientes, personalizaciones, impresiones electrónicas, artículos traducidos o carteles de portadas de publicaciones en muchos tamaños.
6. Obtenga permiso para reutilizar el contenido en tesis, materiales formativos, materiales promocionales y mucho más utilizando el servicio en línea.
7. Utilice herramientas populares para compartir artículos o agregarlos a sus favoritos.

## Compuestos

Haga clic en el nombre del compuesto para más información.

Desde cada compuesto puede acceder a PubChem, visualizar y rotar en 3-D y descargar más archivos.

**Guía de uso para contenidos publicados a partir de 2010**  
Aplicable en forma progresiva a las revistas en nature.com