

# Estructura tridimensional de la rodopsina

Eva Ramon<sup>1</sup>  
Jesús Gómez<sup>1</sup>  
Luis J. Del Valle<sup>1</sup>  
César Urtubia<sup>2</sup>  
Guadalupe Götzens<sup>2</sup>  
Pere Garriga<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departament d'Enginyeria Química  
<sup>2</sup>Departament d'Òptica i Optometria  
Escola d'Òptica i Optometria de Terrassa  
Universitat Politècnica de Catalunya

La rodopsina es un fotopigmento localizado en las membranas discoidales de los fotorreceptores de la retina de los vertebrados que desempeña una función central en el complejo fenómeno de la visión. Determinadas alteraciones en su estructura, como consecuencia de mutaciones genéticas, son responsables de la aparición de ciertas patologías retinianas y disfunciones visuales, como la ceguera nocturna y la retinosis pigmentaria, entre otras. El conocimiento de cómo estas alteraciones, que afectan tanto a la estructura como a la funcionalidad de la rodopsina, conducen a la muerte de las células de la retina, es un prerequisite básico para el desarrollo de terapias efectivas contra estas enfermedades. Recientemente, la obtención de la estructura tridimensional de la rodopsina a 2.8 Å de resolución mediante cristalografía de rayos X, constituye un hito que será clave para profundizar en el conocimiento de los procesos moleculares fisiológicos, tanto normales como patológicos, en los que la rodopsina se ve involucrada.

*Rhodopsin is the photopigment located in the disk membranes of the photoreceptors cells in the vertebrate retina which plays a key role in the complex phenomenon of vision. Structural modifications in rhodopsin, as a consequence of genetic mutations, are responsible for certain retinal diseases like Retinitis Pigmentosa and Congenital Stationary Night Blindness. A detailed understanding of how this alterations, affecting both the structure and function of rhodopsin, lead to photoreceptor cell malfunction and death, is a basic requirement for the development of effective therapies for these diseases. The recent report of the crystal structure of rhodopsin at 2.8 Å resolution, by means of X-ray crystallography, is an important step towards the unraveling of the physiological molecular processes, both normal and pathological, in which rhodopsin is involved.*

## Palabras clave

Rodopsina. Pigmento visual. Estructura tridimensional. Fotorreceptor.

## Descripción de la rodopsina

La rodopsina es una glucoproteína monomérica integral de membrana que forma parte de una superfamilia de proteínas denominada receptores acoplados a proteínas G o GPCR (*G-protein coupled receptor*)<sup>1</sup>. La rodopsina se localiza en los bastones de la retina. Se trata de una cadena polipeptídica de 348 aminoácidos con un peso molecular de aproximadamente 40 KDa. La rodopsina se pliega en siete hélices transmembrana unidas por lazos<sup>2</sup>. La longitud de las hélices varía entre 19 y 34 aminoácidos, además posee una pequeña hélice no integrada en la membrana y que se localiza en el lado citoplasmático, hacia el extremo C-terminal. Cada hélice muestra ángulos de inclinación y torsiones internas características que originan estructuras que no se ajustan al modelo estructural de hélice alfa estándar. La rodopsina consta estructuralmente de tres dominios diferenciados (fig. 1):

- **Dominio citoplasmático:** corresponde al extremo C-terminal. Este dominio es el lugar donde se acopla la proteína G para producir la transducción de la señal luminosa durante el proceso de la visión.

- **Dominio transmembrana:** Consta de siete hélices  $\alpha$  que atraviesan perpendicularmente la membrana celular. Sus interacciones con los componentes hidrofóbicos de la membrana de los discos de las células bastón de la retina (colas hidrofóbicas de los fosfolípidos) generan una disposición en forma de barril, encontrándose en su interior el retinal (11-*cis*-retinal) el cual absorbe la luz y se isomeriza a la forma *todo-trans*-retinal iniciándose el proceso visual.

- **Dominio extracelular o intradiscal:** Corresponde al extremo N-terminal donde se encuentra dos lugares de glicosilación. En este dominio existe un puente disulfuro (-S-S-) entre dos residuos de cisteína que modula la actividad de la rodopsina.

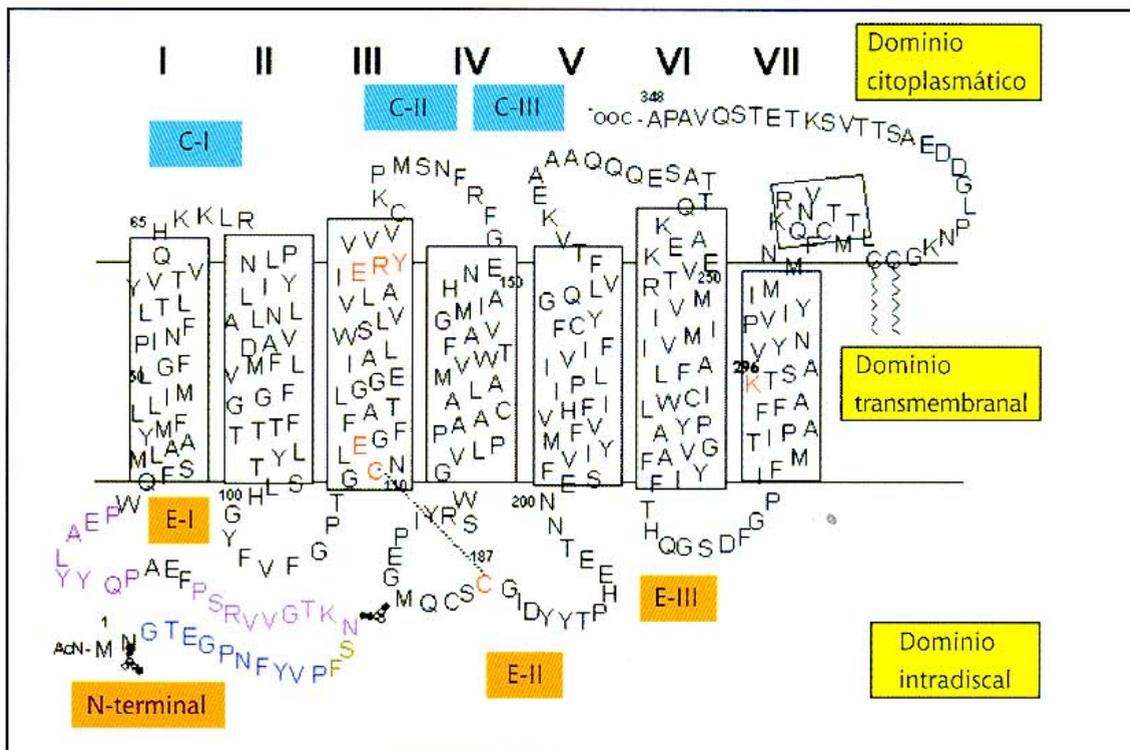


Fig. 1. Esquema general de la estructura secundaria de la rodopsina bovina: Mayoritariamente se trabaja con ésta debido a que es de más fácil obtención que la humana, lo que no impide que los resultados sean extrapolables al tener un altísimo porcentaje de homología en sus secuencias. Aunque no se representan las hojas  $\beta$ , este diagrama muestra de forma lineal las siete hélices transmembranales de las que consta la proteína (H-I hasta H-VII), así como la octava (H-VIII) que es citoplasmática. También vienen representados en rojo algunos residuos importantes de los que se trata en el presente artículo. La proteína consta de diferentes zonas en cada dominio: así el dominio citoplasmático consta de tres lazos que unen las hélices transmembranales, denominados C-I, C-II y C-III, y del extremo carboxilo. El dominio intradiscal o extracelular, comienza por el extremo amino (que consta de cuatro zonas: la azul que forma una hoja  $\beta$  de dos hebras antiparalela,  $\beta 1$  y  $\beta 2$ , la verde denominada S3, la fucsia S4 y la púrpura S5) y otros tres lazos que también unen las hélices transmembranales, denominados E-I, E-II, E-III.

## Estudios precedentes en la caracterización estructural y funcional de la rodopsina

### Difracción de electrones, difracción de rayos-X y resonancia magnética nuclear (RMN)

Existen tres métodos para determinar la estructura terciaria y cuaternaria de una proteína: la resonancia magnética nuclear (RMN), la cristalografía con difracción de rayos-X, y la criomicroscopía con difracción de electrones<sup>3</sup>. El inconveniente de la técnica de RMN es en la actualidad su baja resolución para determinar la estructura de proteínas mayores de 35 KDa. La cristalografía con difracción de rayos-X necesita, en primer lugar, cristales con un alto grado de ordenación, lo cual implica una gran dificultad en el caso de las proteínas de membrana (como es el caso de la rodopsina). Este problema es debido a las fuertes interacciones hidrofóbicas presentes en la proteína y a la necesidad de trabajar en presencia de detergentes. Sin embargo, con este método se ha determinado la estructura de algunas proteínas como la citocromo C oxidasa, aunque se han debido utilizar detergentes para solubilizar la membrana celular.

Finalmente, la criomicroscopía con difracción de electrones produce imágenes que se obtienen de promediar varias imágenes independientes. Para las proteínas de membrana se ha utilizado esta técnica con algunas variaciones; así, la difracción de electrones puede realizarse utilizando cristales bidimensionales, los cuales son obtenidos con menor dificultad que los cristales tridimensionales utilizados en los métodos cristalográficos con difracción de rayos-X.

### Estudios estructurales utilizando mutagénesis

La introducción de mutaciones en la rodopsina ha permitido identificar determinados residuos o regiones de la proteína que son claves e imprescindibles para su funcionamiento. Con las mutaciones inducidas por delección se pueden eliminar fragmentos relativamente extensos de la proteína, mientras que con las mutaciones puntuales se puede determinar la importancia de determinados residuos en las interacciones electrostáticas, como por ejemplo los puentes

de hidrógeno, enlaces covalentes (como puentes disulfuro); es decir, se puede establecer el nivel estructural o estérico de un determinado residuo en la proteína.

Así por ejemplo, mediante estos estudios se han determinado, en el dominio intradiscal o extracelular, las mutaciones que afectan al correcto plegamiento de la proteína<sup>4</sup>. En general, se acepta que el extremo N-terminal está implicado en el correcto plegamiento de la molécula de rodopsina, y en su procesamiento celular (translocación al interior del retículo endoplasmático, integración en la membrana, transporte vesicular, etc.). En el dominio citoplasmático se han establecido los lugares de unión de transducina. Mediante el estudio mutaciones puntuales se han descrito las bases moleculares de enfermedades como la retinosis pigmentaria y la ceguera nocturna<sup>5</sup>.

### Descripción general de la estructura tridimensional de la rodopsina

Estudios recientes de cristalografía y difracción de rayos-X utilizando cristales tridimensionales han permitido determinar la estructura tridimensional de la rodopsina<sup>6</sup>. La rodopsina presenta una estructura elipsoide, y el dominio transmembrana se determina trazando un plano paralelo a la membrana donde los residuos externos cambian de hidrofóbicos a polares. El dominio helicoidal constituye más del 50% del total de la proteína tal como se ha visto mediante espectroscopía infrarroja<sup>7</sup>. Se ha observado que la región de las  $\alpha$ -hélices forma un cilindro elíptico de aproximadamente 41 Å de altura (fig. 2). Otra característica es la presencia de una octava hélice citoplasmática anclada a la membrana por dos cisteínas (Cys<sup>322</sup> y Cys<sup>323</sup>) palmitoiladas que insertan sus cadenas hidrofóbicas dentro de ella.

En los cristales que han permitido determinar la estructura tridimensional de la rodopsina se han visto interacciones entre la proteína y cationes divalentes como el Hg<sup>2+</sup> y el Zn<sup>2+</sup>. Esto es interesante ya que se ha propuesto que ciertos tipos de degeneración retiniana están relacionadas con la presencia de Zn<sup>2+</sup> en la retina. Recientemente, en nuestro laboratorio hemos observado que el Zn<sup>2+</sup>, y a diferencia de otros cationes divalentes como el Ca<sup>2+</sup>, tiene un efecto específico en algunos parámetros estructurales y funcionales de la rodopsina<sup>8</sup>.

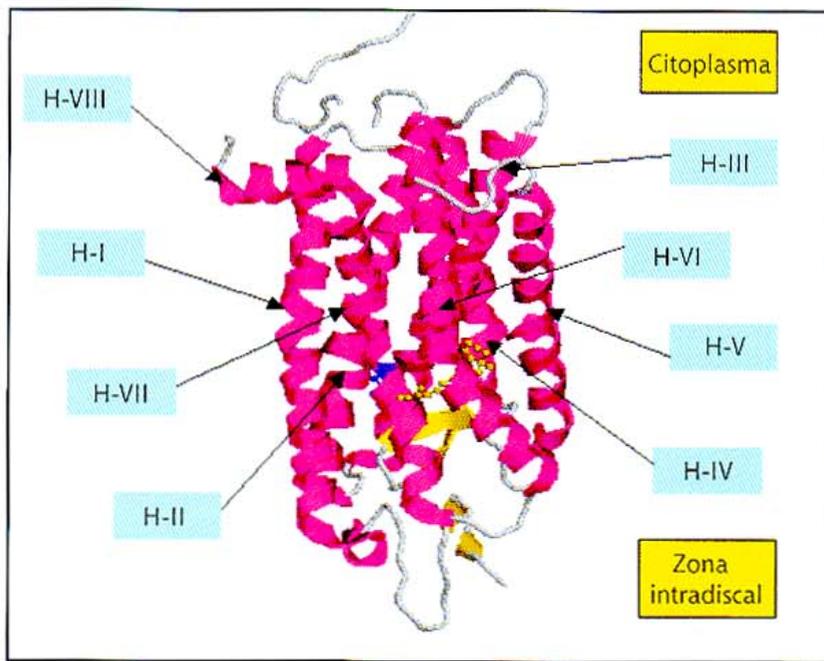


Fig. 2. Modelo tridimensional de la rodopsina. En este esquema se representa un modelo de la estructura tridimensional de la proteína, en la que se diferencian las hélices (rojo), y las dos estructuras en forma de hojas antiparalelas de dos hebras (amarillo). También pueden observarse los lazos que conectan las hélices transmembranales (H-I - H-VII). Se puede apreciar la ubicación del cromóforo (11-cis-retinal) en la molécula (bolas amarillas).

### Dominio transmembrana

La rodopsina posee siete hélices transmembrana (H-I a la H-VII). La H-VII contiene a la Lys<sup>296</sup> donde se une el 11-cis-retinal formando una base de Schiff protonada (fig. 2).

Las hélices transmembrana (H-I, H-IV, H-VI y H-VII) poseen residuos de prolina, los cuales actúan a modo de bisagra introduciendo una torsión en estas hélices. Sin embargo, este hecho sólo afecta principalmente a las hélices H-VI y H-VII, que presentan una forma irregular que coincide con el entorno de la Lys<sup>296</sup> que une el 11-cis-retinal.

Varios residuos del dominio transmembrana son importantes para la formación de la estructura correcta de la proteína. El residuo Tyr<sup>223</sup> es muy conservado en los GPCR, y el anillo fenólico de este residuo cubre parcialmente el espacio entre la hélice H-V y H-VI. Cerca de la superficie citoplasmática los residuos Lys<sup>245</sup>, Lys<sup>248</sup> y Arg<sup>252</sup> de la H-VI forman una región básica cuya función no ha sido establecida aún, pero se presume un rol importante en la función de la rodopsina.

Las torsiones de las hélices son de gran importancia porque exponen las cadenas laterales de determinados residuos pertenecientes a diferentes dominios y

hélices de la proteína, haciendo que se localicen lo suficientemente cerca para que puedan interactuar. Esto puede observarse en la estructura tridimensional, con lo que pueden predecirse interacciones entre residuos que *a priori* no podrían identificarse conociendo sólo la estructura secundaria, es decir la secuencia lineal de aminoácidos y sus estructuras locales. Algunas de estas interacciones son cruciales para la función de la rodopsina. Además, se ha observado en un análisis global, que la rodopsina tiene muy poca asimetría respecto de la membrana: es decir, que tanto un lado como otro de la membrana tienen características semejantes.

### Dominio citoplasmático

Este dominio comprende el extremo C-terminal, la H-VIII y tres lazos (C-I, C-II, y C-III) que unen las hélices transmembrana. Los residuos del extremo C-terminal son los más expuestos de la proteína y podrían ser los responsables de su transporte hasta la membrana externa de la célula de la retina<sup>9</sup>.

La región C-III varía considerablemente entre los GPCR, por lo que se cree que podría ser crítica para la especificidad en la activación de la proteína G.

La hélice citoplasmática (H-VIII) es importante porque contiene la región de interacción con la transducina, primera de las proteínas involucradas en la cascada del ciclo visual. En esta hélice se encuentra una secuencia altamente conservada en los GPCR: NPXXY (X indica aminoácido variable). Esta hélice es de carácter anfipático, y tiene las cadenas laterales de los aminoácidos polares hacia el exterior, dejando un núcleo hidrofóbico de residuos apolares en el interior. Otra característica es que el extremo C-terminal no cubre toda la superficie del cilindro por lo que la superficie potencial de la cara citoplasmática es mucho mayor. La implicación del extremo C-terminal (residuos 324-348, figura 1) en la funcionalidad de la rodopsina aún no ha sido claramente establecido.

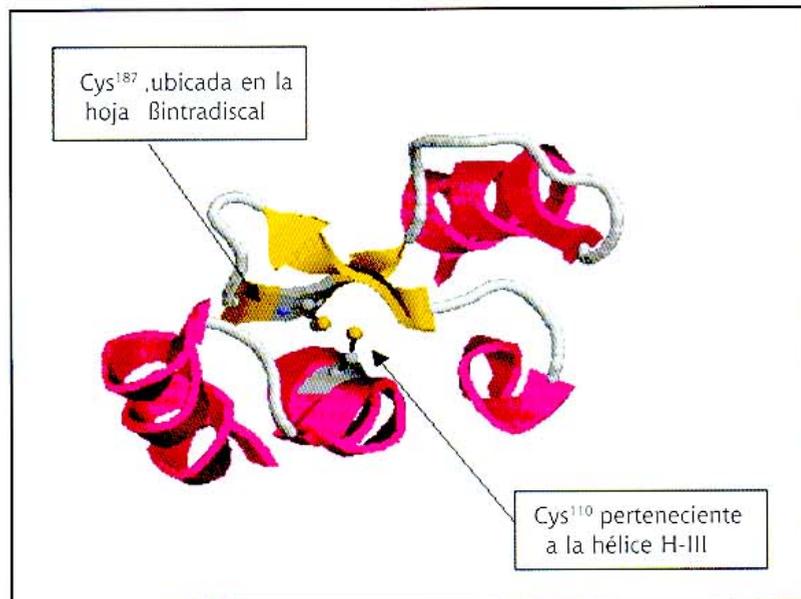


Fig. 3. Vista inferior de la región intradiscal donde se ubica el puente disulfuro: Se observa en esta representación el enlace entre dos cisteínas, una de ellas en una hoja  $\beta$  de la región intradiscal, y la otra ya en el comienzo de la hélice transmembranal H-III.

## Dominio extracelular

La región extracelular corresponde al extremo  $\text{NH}_2$ -terminal y a tres bucles o lazos denominados: E-I, E-II, E-III (fig. 1). En el extremo  $\text{NH}_2$ -terminal se puede diferenciar cinco zonas que se denominan:

- $\beta 1$  y  $\beta 2$ : esta zona es una lámina  $\beta$  de dos hebras antiparalelas. El dominio se establece desde la Gly<sup>3</sup> hasta Pro<sup>12</sup>.
- S3: corresponde a la Phe<sup>13</sup> y Ser<sup>14</sup>.
- S4: desde Asn<sup>15</sup> hasta Pro<sup>23</sup>. Los residuos de Asn<sup>2</sup> y Asn<sup>15</sup> están unidos a oligosacáridos.
- S5: desde Pro<sup>27</sup> hasta Pro<sup>34</sup>.

El lazo E-II se pliega hacia el interior de la proteína, quedando justo debajo de H-IV una lámina antiparalela desde los residuos Arg<sup>177</sup> hasta Asp<sup>190</sup> (regiones  $\beta 3$  y  $\beta 4$ ). Además  $\beta 4$  queda justo debajo del 11-*cis*-retinal y forma parte de la hendidura que tiene como función acomodar al cromóforo. E-II y H-III están unidos por un puente disulfuro entre Cys<sup>110</sup> y Cys<sup>187</sup>. Este enlace está muy conservado entre los GPCR (fig. 3).

## Algunos aspectos estructurales concretos importantes en la rodopsina

### Puente disulfuro entre Cys<sup>110</sup>-Cys<sup>187</sup>

Este tipo de enlace está muy conservado en todos los GPCR. El puente disulfuro Cys<sup>110</sup>-Cys<sup>187</sup> establece una unión entre el lazo E-II y la hélice H-III (fig. 3). Estudios con mutantes han demostrado que la formación de este enlace en etapas tempranas de la síntesis y maduración de la rodopsina es fundamental para su funcionalidad<sup>10</sup>. En general, mutaciones en la región intradiscal que interfieren con la formación del puente disulfuro inducen la pérdida de función. Se han descrito mutaciones del puente disulfuro que afectan el transporte o la translocación a través de la membrana del retículo endoplasmático a la membrana celular, al nivel de expresión del gen y transporte de la rodopsina, y a la capacidad de regeneración con 11-*cis*-retinal para formar un pigmento estable.

### Base de Schiff e interacción entre Lys<sup>296</sup> y Glu<sup>113</sup>

Lys<sup>296</sup> y Glu<sup>113</sup> son dos residuos clave en la estructura y el mantenimiento de la conformación inactiva de la rodopsina. En la

forma inactiva (metarrodopsina II; MII) el Glu<sup>113</sup> se encuentra desprotonado y cargado negativamente. La función del Glu<sup>113</sup> es mantener la estabilidad de la base de Schiff en la oscuridad.

La inestabilidad de la base de Schiff puede producirse al isomerizarse térmicamente el cromóforo y formarse consecuentemente metarrodopsina-II. Cuando esto se produce en algunos mutantes de rodopsina, éstos resultan ser constitutivamente activos, es decir activos incluso en la ausencia del cromóforo 11-*cis*-retinal y sin estímulo luminoso. También se ha demostrado que la ruptura de la interacción entre Lys<sup>296</sup> y Glu<sup>113</sup> produce actividad constitutiva; en este sentido, mutantes que reemplazan estos residuos por residuos neutros originan opsinas activas.

Los residuos Gly<sup>90</sup> y Thr<sup>94</sup> en la H-II se encuentran cerca del Glu<sup>113</sup> de la hélice H-III. Su importancia se ha establecido en mutantes como G90D y T94I que están relacionados con la enfermedad de la ceguera nocturna. Estos mutantes compiten con el Glu<sup>113</sup> por el protón de la base de Schiff generando una conformación parcialmente activada que estaría en la base de su actividad constitutiva.

### Secuencia de interacción con la transducina

A nivel de la hélice H-III, se produce una pequeña desviación de la estructura helicoidal regular en los residuos Glu<sup>134</sup>, Arg<sup>135</sup> y Tyr<sup>136</sup>. Esta región queda rodeada por aminoácidos hidrofóbicos de otras hélices y lazos (C-II, H-II, H-V y H-IV). El motivo E(D)-R-Y, muy conservado en la familia de GPCR, tiene una gran importancia en la interacción con la proteína G, transducina.

El residuo Glu<sup>134</sup> es importante para obtener el estado activo de la MII, conocido como MII-b<sup>11</sup>. Para conseguir este estado (MII-b) es fundamental la protonación del Glu<sup>134</sup>. Esto podría originar la ruptura del puente de hidrógeno que se establece entre el Glu<sup>134</sup> y Arg<sup>135</sup>. En la actualidad, se propone que la última consecuencia de la fotoisomerización del cromóforo sería la ruptura de una red de puentes de hidrógeno, lo cual permitiría el cambio conformacional de la rodopsina para adoptar su conformación activa. El estado MII-a se corresponde a un estado donde el Glu<sup>134</sup> no se encuentra protonado; por lo tanto, MII-a sería funcionalmente un estado inactivo (fig. 4).

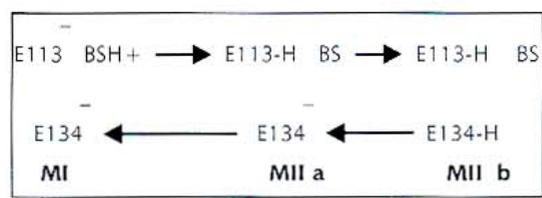


Fig. 4. Secuencia de cambios en la carga de aminoácidos importantes en la activación de la rodopsina. La protonación de los residuos de ácido glutámico Glu<sup>113</sup> y Glu<sup>134</sup> se han visto esenciales para llegar a una conformación activa de la rodopsina (E es Glu, BS es base de Schiff y H un átomo de hidrógeno).

La importancia de estos residuos en la activación-inactivación de MII fue demostrado mediante mutantes portadores de residuos neutros; estos mutantes también permitieron establecer que los residuos con carga negativa estabilizan el estado inactivo, y que mutantes del Glu<sup>113</sup> y Glu<sup>134</sup> poseen cierta actividad constitutiva, aunque pueden fotoactivarse después de su regeneración con 11-*cis*-retinal.

Otros residuos con una importancia aparente son los residuos Gly<sup>120</sup> y Gly<sup>121</sup>, los cuales participan en el movimiento que acompaña al cambio conformacional que se produce cuando la rodopsina adquiere la conformación activa, después de la protonación del Glu<sup>113</sup>.

### El cromóforo 11-*cis*-retinal

La configuración del retinal en la base de Schiff 11-*cis*. La posición del anillo -ionona hacia el lado citoplasmático de la proteína, establece que este anillo se encuentre cubierto principalmente por los residuos de las hélices H-III y H-VI. El anillo del Trp<sup>265</sup> se encuentra cerca del grupo metilo del carbono 13 del retinilideno, esto es muy importante porque la pérdida de esta interacción produce un mutante con actividad constitutiva.

Desde el anillo del retinilideno hasta su C<sub>11</sub>, el cromóforo se extiende en paralelo a la hélice H-III, y las cadenas laterales de esta hélice forman un bolsillo donde se acomoda el cromóforo. El anillo del retinilideno dispuesto en su bolsillo también es rodeado por las cadenas laterales de las hélices H-V y H-VI. Los residuos Phe<sup>261</sup> y Ala<sup>269</sup>, cercanos al grupo retinilideno, son supuestamente importantes porque estos residuos son responsables de las diferencias de absorción de la luz entre los pigmentos rojo y verde en el hombre.

La disposición de los residuos cercanos a la base de Schiff es importante para comprender el mecanismo de la fotoactivación de la

rodopsina. La dirección de la cadena lateral de Lys<sup>296</sup> casi paralela al eje longitudinal del retinal, se establece por las cadenas hidrofóbicas de otros residuos.

Como se observa en la figura 5 existe un número elevado de interacciones entre el retinal y las cadenas laterales de los aminoácidos que lo rodean. Estas interacciones estabilizan el cromóforo en su conformación 11-*cis*-retinal y evitan las isomerizaciones espontáneas. Otras interacciones entre cadenas laterales y el cromóforo determinan el máximo de absorción en una determinada longitud de onda de luz. También influyen en la eficiencia y especificidad de la isomerización entre las conformaciones *cis* y *trans* del retinal. Finalmente, algunas interacciones deben facilitar la transmisión de la señal durante la fotoisomerización.

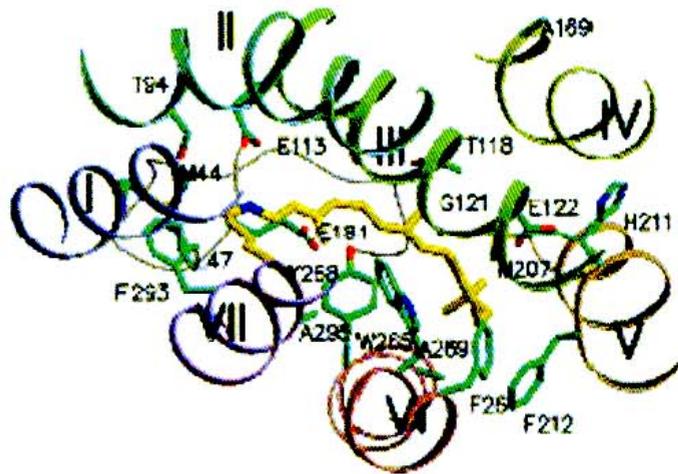


Fig. 5. Disposición espacial del cromóforo y sus posibles interacciones. Diversas cadenas laterales de residuos de diferentes hélices interactúan con el 11-*cis*-retinal. Estas interacciones son de múltiple naturaleza y tienen como finalidad estabilizar la unión del retinal con la opsina.

## Conclusión y perspectivas de futuro en el estudio de la rodopsina

La obtención de la estructura cristalina de la rodopsina ha abierto nuevas perspectivas de investigación para esclarecer su mecanismo de activación, y determinar las relaciones estructura-función de este pigmento visual. Es decir, se pueden plantear nuevas hipótesis o especular sobre las interacciones determinados residuos en la estructura global y funcional de la rodopsina; y seguidamente, se deben contrastar estas nuevas hipótesis. Para ello, el

análisis de mutantes es una metodología de gran interés en la actualidad.

El conocimiento de los mecanismos moleculares que intervienen en el proceso de activación/inactivación de la rodopsina requiere un conocimiento profundo de la estructura tridimensional de la proteína. Así, defectos en la funcionalidad de la rodopsina pueden ser consecuencia de la introducción de determinados cambios en su secuencia de aminoácidos (mutaciones, deleciones), los cuales pueden determinar conformaciones particulares que se logran por las fuerzas de plegamiento que gobiernan la estructuración tridimensional de la proteína. Mutaciones en el gen que expresa la opsina se han encontrado en pacientes afectados por enfermedades como la retinosis pigmentaria o la ceguera nocturna. Para poder profundizar en el

mecanismo molecular de estas enfermedades retinianas, y así poder obtener nueva luz en los aspectos moleculares que subyacen a estas patologías, es necesario disponer de nuevos datos a partir del estudio de las relaciones estructura-función de la molécula de rodopsina. Una consecuencia importante de estos estudios deberá ser la posibilidad de abordar en el futuro aproximaciones terapéuticas para estas patologías.

## Bibliografía

1. Sakmar TP. Rhodopsin: A Prototypical G Protein-Coupled Receptor. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 1998;59:1-34.
2. Hargrave PA. Rhodopsin Structure, Function and Topography. *Inves Ophthal Vis Sci* 2001;42:3-9.
3. Schertler G. (1999) Electron-Chryystallographic Analysis of Two Dimensional Rhodopsin Crystals. *Structure-Function Analysis of G-Protein-Coupled Receptors*. Ed. Wiley-Liss Inc., New York City, EE.UU, 1999, pp. 233-288.
4. Liu X, Garriga P, Khorana HG. Structure and function in rhodopsin: correct folding and misfolding in two point mutants in the intradiscal domain of rhodopsin identified in Retinitis Pigmentosa. *Proc Nat Acad Sci (USA)* 1996;93:4554-4560.
5. Garriga P, Liu X, Khorana HG. Structure and function in rhodopsin: Correct folding and misfolding in point mutants at and in proximity to the site of Retinitis Pigmentosa mutation Leu125 Arg in transmembrane helix C. *Proc Nat Acad Sci (USA)* 1996;93:4560-4665.
6. Palczewsky K, Kumasaka T, Hori T, Behnke C, Motoshima H, Fox B, et al. Crystal Structure of Rhodopsin: A G-Protein-Coupled Receptor. *Science* 2000;289:739-745.

7. Garcia-Quintana D, Garriga P, Manyosa J. Quantitative characterization of the structure of rhodopsin in disc membrane by means of Fourier transform infrared spectroscopy. *J Biol Chem* 1993;268:2403-2409.
8. Del Valle L, Cañavate X, Ramon E, Garriga P. Effect of Zn<sup>2+</sup> on the thermal stability and chromophore regeneration of rhodopsin. 2002 (sometido a publicación).
9. Teller D, Okada T, Behnke C, Palczewsky K, Stenkamp R. (2001) Advances In Determination of a High-Resolution Three Dimensional Structure of Rhodopsin, a Model of G-Protein-Coupled Receptor. *Biochemistry* 2001;40:7761-7762.
10. Davidson F, Loewen P, Khorana HG. (1994) Structure and function in rhodopsin. Replacement by alanine of cysteine residues 110 and 187, components of a conserved disulfide bond in rhodopsin, affect the light-activated metarhodopsin state. *Proc Nat Acad Sci (USA)* 1994;91:4029-4033.
11. Okada T, Ernst O, Palczewsky K, Hofmann P. Activation of Rhodopsin: New Insights from Structural and Biochemical Studies. *Trends in Biochemical Sciences* 2001;26:318-324.

## Abreviaturas

- Aminoácidos citados en el texto: Lisina (Lys, K), Arginina (Arg, R), Asparagina (Asn, N), Tirosina (Tyr, Y), Cisteína (Cys, C), Prolina (Pro, P), Glicina (Gly, G), Treonina (Thr, T), Ácido aspártico (Asp, D).
- GDP: Difosfato de guanosina.
- GTP: Trifosfato de guanosina.
- GPCR: *G-Protein Coupled Receptor*. (Receptor acoplado a proteína G).
- nm: nanómetro = 10<sup>-9</sup> metros
- N-terminal: Extremo del péptido cuyo último residuo posee un grupo amino (-NH<sub>2</sub>) libre.
- C-terminal: Extremo del péptido cuyo último residuo posee un grupo carboxilo (-COOH) libre.
- RMN: Resonancia Magnética Nuclear.
- Metarrodopsina-II: MII.