

El Premio Nobel de Química 2012: Lefkowitz y Kobilka

J. Adolfo García-Sáinz*

ABSTRACT (2012 Nobel Prize: Lefkowitz and Kobilka)

The Nobel Prize in Chemistry 2012 was awarded jointly to Robert J. Lefkowitz and Brian K. Kobilka “for studies of G-protein-coupled receptors”, as has been declared in the Nobel Prize page (2012).

KEYWORDS: Lefkowitz, Kobilka, Nobel Prize 2012, chemistry

Sin duda uno de los rasgos propios de la ciencia contemporánea es su carácter interdisciplinario. La creciente especialización de las distintas áreas del conocimiento hace pensar que cada día están más alejadas, pero en realidad representan extremos que se van amalgamando, formando mezclas casi inseparables. La Bioquímica es un buen ejemplo de ello; la química de la vida es impensable sin una buena base de biología celular, biología molecular y química orgánica. El Premio Nobel en Química de este año también es un buen ejemplo de cómo la química es un elemento integrador del conocimiento.

Robert Lefkowitz y quien fue su estudiante posdoctoral, Brian Kobilka, recibirán en forma conjunta este reconocimiento por su trabajo sobre los receptores para hormonas y neurotransmisores, particularmente los de las aminas adrenérgicas, la noradrenalina (principalmente un neurotransmisor) y su derivado metilado, la adrenalina (principalmente una hormona) (figura 1). Estos agentes regulan la función de muchos órganos y sistemas; son mensajeros que se secretan en respuesta a cualquier tipo de estrés, por lo que se asocian a la lucha o huida, indispensables para la supervivencia y las situaciones de peligro. Son mediadoras de las acciones del sistema nervioso autónomo, en su rama simpática.

La historia de estas catecolaminas se inicia con el descubrimiento de los efectos cardiovasculares de extractos de glándula suprarrenal, continúa con la purificación del “principio activo”, la sustancia responsable de los efectos y la idea de que su acción no ocurre a distancia, sino que es mediada por la interacción con otro elemento, el receptor, que desencadena los efectos celulares (García-Sáinz, 1995). Los últimos cuarenta años han sido el breve lapso en que los receptores han pasado de ser un concepto, una idea, una entidad del mundo platónico, a una realidad química, definida con alta precisión, a la que se le puede cuantificar, detectar, clonar y expresar en

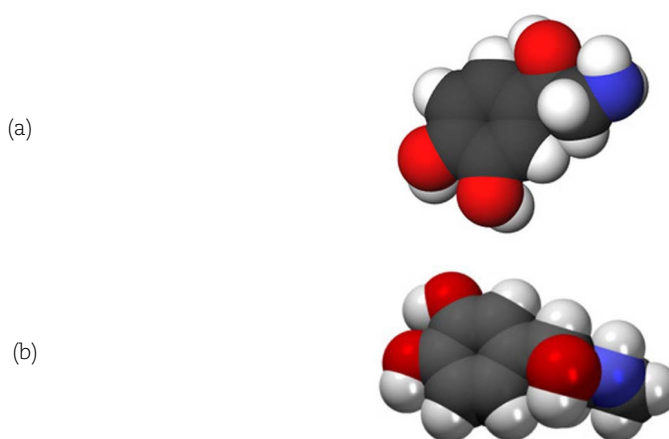


Figura 1. Noradrenalina y adrenalina (fórmulas químicas y “de bolas”): (a) Noradrenalina, (b) Adrenalina.

sistemas modelos, visualizar en células vivas e incluso ahora empezar a conocer a profundidad, con la intimidad atómica que permite la cristalografía. Sin duda una gran epopeya que nos ha tocado vivir a quienes hoy tenemos más de cincuenta años.

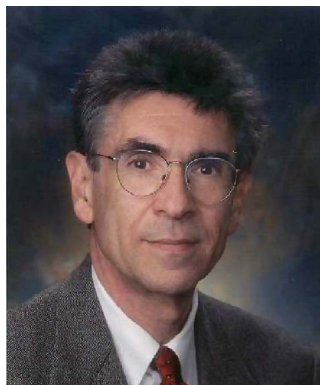
Tanto Lefkowitz (figura 2) como Kobilka (figura 3) son médicos con una excelente formación en química, obtenida en sus estudios pre-universitarios y desarrollada posteriormente por las necesidades de su trabajo. Lefkowitz nació en Nueva York en 1942 e hizo sus estudios pre-médicos en el Columbia College con especialidad en química (“major” en el sistema de los EEUU). Después de terminar su carrera de Médico y el internado, decidió incursionar en la investigación mediante un entrenamiento intensivo que ofrecían los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los EEUU. Allí trabajó con Jesse Roth, uno de los líderes de la endocrinología molecular; su proyecto fue fundamentalmente “marcar” una hormona (la ACTH o adrenocorticotrófica) con yodo radioactivo para cuantificar su asociación a membranas de células y su capacidad de activar a la adenilil ciclasa, productora de AMP cíclico. Vale la pena mencionar que Earl Sutherland ya había

* Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México, México.

Correo electrónico: agarcia@ifc.unam.mx

<http://www.ifc.unam.mx/researchers/garcia-sainz/es>

Figura 2. Robert Lefkowitz (fotografía tomada de la página Web de su laboratorio en http://www.lefkolab.org/Home_Page.html)



descubierto que el AMP cíclico es un mensajero intracelular, que se produce en respuesta a muchas hormonas y neurotransmisores, por lo que recibió el Premio Nobel. Cuenta Lefkowitz (1983) que, tras muchas dificultades, logró marcar la hormona y determinar su asociación a las membranas (Lefkowitz, *et al.*, 1970). Este trabajo fue muy importante pues permitió cuantificar a los receptores e iniciar la valoración real de su afinidad por las hormonas. Al trabajo siguieron consideraciones sobre la aplicabilidad del método para cuantificar los receptores para otras hormonas peptídicas (Lefkowitz, 1983), es decir, se inició la época de la cinética no catalítica de asociación de ligandos a receptores hormonales (el famoso “binding”, de moda en los años 80 y 90 del siglo pasado).

De regreso a Boston, Lefkowitz continuó con su actividad como médico pero además inició con el Dr. Haber su trabajo estudiando la unión de [³H]adrenalina a preparaciones de membrana e intentos por purificar al receptor (Lefkowitz, and Haber, 1971; Lefkowitz, 1983). Poco después recibió una oferta para incorporarse a la Universidad Duke, en Durham, Carolina del Norte, EEUU, donde ha realizado su labor independiente y se ha convertido en el primer Premio Nobel generado en esa institución.

En pocos años Lefkowitz organizó un fuerte grupo de trabajo con impacto mundial, del cual han salido más de 200 investigadores a formar sus propios grupos de investigación y muchos de ellos se han convertido en líderes de diversas áreas. La revisión de sus más de 800 publicaciones muestra cómo, con su grupo, logra establecer metodologías para la cuantificación y tipificación de los diversos receptores que existen para la adrenalina, su marcaje metabólico y con ligantes que se les unen covalentemente (Lefkowitz, 2004). A ello siguieron la purificación de algunos de estos receptores, la obtención y secuenciación de péptidos y la clonación de los genes y ADN codificantes (cDNAs) (Lefkowitz, 2004). Antes de la publicación del genoma humano, Lefkowitz ya había logrado clonar y expresar a ocho de los nueve receptores presentes en nuestro genoma para la adrenalina y la noradrenalina (solamente un grupo en Francia logró ganarles el receptor beta₃).

Hoy sabemos que existen tres familias de receptores adrenérgicos, los beta (con tres isoformas: beta_{1, 2, 3}) acoplados en forma activadora a la adenilil ciclasa, los alfa₂ (con tres isoformas: alfa_{2A, 2B, 2C}) acoplados en forma inhibitoria a la adenilil

Figura 3. Brian Kobilka. (fotografía tomada de Wikipedia http://es.wikipedia.org/wiki/Brian_Kobilka)



ciclasa y los alfa₁ (también con tres isoformas: alfa_{1A, 1B, 1D}), que se acoplan al sistema de recambio de fosfoinosítidos, producción de inositol 1,4,5-tri-fosfato y movilización de calcio (Hoffman, 2001; Nelson & Cox, 2008; International Union of Basic and Clinical Pharmacology Database, 2012). Estos receptores están codificados por diferentes genes en distintos cromosomas y con expresión diferencial en los tejidos. Existen agonistas y antagonistas selectivos para cada subtipo, lo cual tiene una enorme importancia en la terapéutica cotidiana (Hoffman, 2001; Nelson & Cox, 2008; International Union of Basic and Clinical Pharmacology Database, 2012).

Brian Kobilka también es estadounidense. Se formó como Doctor en Medicina en Yale y se unió por varios años, para su entrenamiento posdoctoral, al grupo de Lefkowitz para posteriormente establecerse en Stanford. Es un investigador aún joven, que participó en la clonación de los receptores adrenérgicos y en la caracterización de sus dominios funcionales mediante el uso de quimeras (unión de segmentos de diferentes receptores) y mutagénesis de sitios específicos. Sin embargo, su trabajo más espectacular lo realiza en los últimos años, logrando la cristalización de algunos receptores (figura 4). Esto se ha convertido en un nuevo momento histórico para el área pues nos acerca a conocer a nivel atómico la estructura, y con ello abre la puerta para conocer estructuralmente la relevancia conformacional de modificaciones postraduccionales (es decir, posteriores a la síntesis de la proteína; entre ellas la fosforilación, la palmitoilación y la glucosilación). Sin duda favorecerá un diseño cada vez más racional de agonistas y antagonistas y ayudará a conocer los cambios que ocurren durante el proceso de activación e inactivación de los receptores (de todo ello hay ya avances notables). No deja de sorprender que un médico incursione en el estudio de la estructura íntima de macromoléculas de tal complejidad como los receptores, y además teniendo que utilizar técnicas que están en la interfase entre la química y la física, tan lejos de lo habitual en las ciencias biomédicas.

Es importante señalar que en los descubrimientos siempre hay muchos participantes y que hay muchísimas contribuciones que no recibirán premio alguno pero que son relevantes para el conocimiento. También hay que reconocer en Lefkowitz y en Kobilka a líderes de este campo del conocimiento, con aportaciones indiscutibles. Seguramente, en los

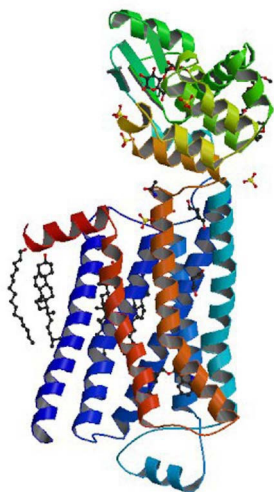


Figura 4. Modelo de la estructura del receptor beta₂-adrenérgico humano (fusionado a la lisozima T4, para facilitar su cristalización). Tomado del Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?pdbId=2RH1>) y basado en el trabajo de Cherezov *et al.* *Science*, **318**, 1258-1265, 2007. Nótese las siete hélices transmembranales). La página del Protein Data Bank da la oportunidad de visualización tridimensional y rotación de las imágenes.

próximos años vendrán muchos más avances. También es importante señalar que el trabajo de estos dos investigadores ha estado centrado en los receptores para la adrenalina y la noradrenalina, pero que sus aportaciones van mucho más allá. Estos receptores son prototípicos de la gran familia de los receptores de siete dominios transmembranales acoplados a proteínas G (figura 4) y esta familia es una de las más abundantes del genoma, con una representación del 3 al 5% (Fredriksson & Schioth, 2005; Lagerstrom & Schioth, 2008). Igualmente importante es señalar que esta gran familia de receptores son el blanco de un porcentaje importante (se estima entre el 30 y el 40%) de los medicamentos de prescripción cotidiana (Fredriksson & Schioth, 2005; Lagerstrom & Schioth, 2008).

Referencias

- Fredriksson, R. and Schioth, H. B., The repertoire of G-protein-coupled receptors in fully sequenced genomes, *Mol. Pharmacol.*, **67**, 1414-1425, 2005.
- García-Sáinz, J. A., Adrenaline and its receptors: one hundred years of research, *Archives of Medical Research*, **26**, 205-212, 1995.
- Hoffman, B. B., Catecholamines, sympathomimetic drugs and adrenergic receptor antagonists. In: Hardman, J. G. L., Limbird, L. E.; and Goodman Gilman, A., eds., *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (pp. 215-268). New York, USA: McGraw-Hill Book Company, 2001.
- International Union of Basic and Clinical Pharmacology. Database, 2012. In the URL <http://www.iuphar-db.org/DATABASE/FamilyMenuForward?familyId=4>. Accessed on October 24th, 2012.
- Lagerstrom, M. C. and Schioth, H. B., Structural diversity of G protein-coupled receptors and significance for drug discovery, *Nat Rev Drug Discov.*, **7**, 339-357, 2008.
- Lefkowitz, R. J., Roth, J., Pricer, W. and Pastan, I., ACTH receptors in the adrenal: specific binding of ACTH-125I and its relation to adenyl cyclase, *Proceedings of the National Academy of Sciences U. S. A.*, **65**, 745-752, 1970.
- Lefkowitz, R. J. and Haber, E., A fraction of the ventricular myocardium that has the specificity of the cardiac beta-adrenergic receptor, *Proceedings of the National Academy of Sciences U. S. A.*, **68**, 1773-1777, 1971.
- Lefkowitz, R. J. Not Necessarily About Receptors, *Clinical Research*, **31**, 543-549, 1983.
- Lefkowitz, R. J. Historical review: A brief history and personal retrospective of seven-transmembrane receptors, *Trends Pharmacol. Sci.*, **25**, 413-422, 2004.
- Nelson, D. L. C., and Cox, M. M., Biosignaling. In: Nelson, & Cox (eds.), *Lehninger, Principles of Biochemistry* (pp. 419-484). 5th Edition. New York, USA: W. H. Freeman and Company, 2008.
- Nobel Prize (2012). The Nobel Prize in Chemistry 2012, accessed October 24th, 2012, in the URL http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2012/