

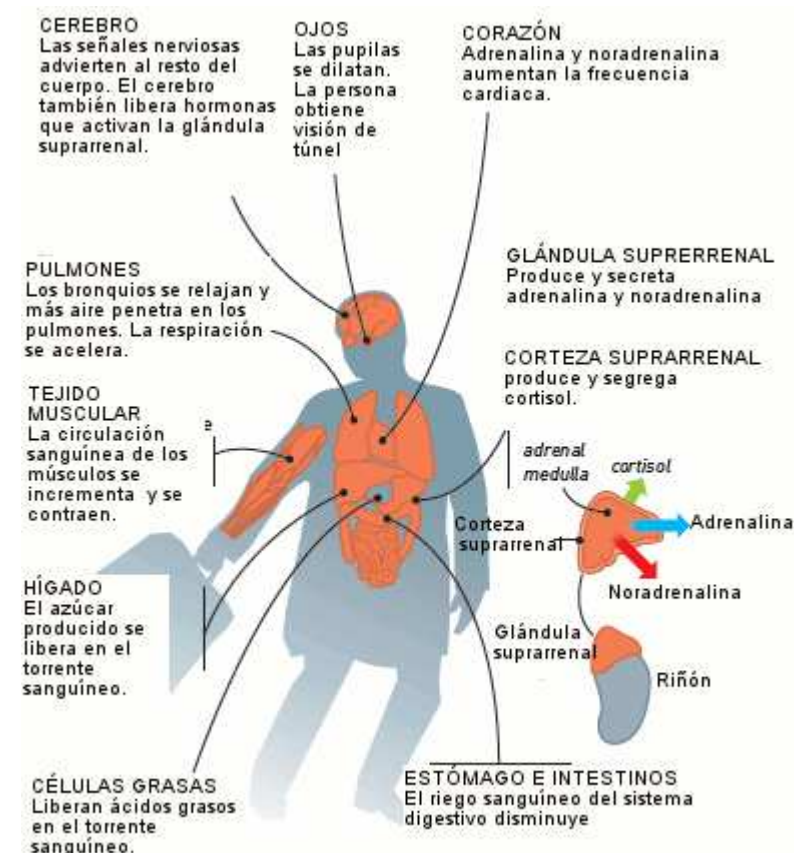
## Las células y la sensibilidad

*En nuestros ojos, narices y boca, tenemos sensores de luz, olores y sabores. Dentro del cuerpo las células disponen de sensores similares para las hormonas y otras sustancias tales como la adrenalina, serotonina, histamina y dopamina. Las células, a lo largo de la evolución, han utilizado repetidamente el mismo mecanismo básico para la lectura de su entorno: la G-proteína enlazada a receptores. Pero esto permaneció oculto a los investigadores durante mucho tiempo.*

Has estado trabajando hasta muy tarde. La luna ilumina el cielo mientras caminas hacia tu casa desde una solitaria parada de autobús. De repente, escuchas pasos detrás de ti. Se acercan rápidamente. "Nada de que preocuparse", te dices a ti mismo, "otro pobre empleado que ha alargado demasiado su jornada laboral". Pero una escalofriante sensación se apodera de ti. Alguien está ahí detrás.

Huyes hacia tu casa. Mientras abres la puerta, tu cuerpo tiembla. Tu corazón palpita y tu respiración es jadeante.

En el momento que tu ojo ha registrado que alguien se acerca, todo tu cuerpo ha pasado al modo de alerta (figura 1). Las señales nerviosas desde el cerebro envían una advertencia inicial al cuerpo. La glándula pituitaria libera hormonas al torrente sanguíneo que activan la glándula suprarrenal. Comienza el bombeo de cortisol, adrenalina y noradrenalina que emiten una segunda advertencia: ¡es el momento de huir! Las células grasas, las de los músculos, hígado, corazón, pulmones y vasos sanguíneos reaccionan de inmediato. La sangre se llena de azúcar y grasa, los bronquios se expanden y tu ritmo cardíaco aumenta, todo para que tus músculos puedan obtener más oxígeno y energía. El objetivo es hacerte correr tan rápido como puedas para salvar tu vida.



Los bronquios se expanden y tu ritmo cardíaco aumenta, todo para que tus músculos puedan obtener más oxígeno y energía. El objetivo es hacerte correr tan rápido como puedas para salvar tu vida.

En un ser humano, billones de células interactúan. La mayoría de ellas ha desarrollado distintos roles. Algunas almacenan grasa; otras registran impresiones visuales, producen hormonas o construyen tejido muscular. Para poder realizar su función es fundamental que nuestras células funcionen al unísono, que interactúen con su entorno y sepan qué está pasando a su alrededor. Para esto necesitan sensores.

Los sensores situados en la superficie celular se denominan receptores. **Robert J. Lefkowitz y Brian K. Kobilka** han sido premiados con el Premio Nobel de Química 2012 por describir cómo funcionan una familia de receptores llamados receptores acoplados a la G-proteína (GPCRs). En esta familia encontramos receptores de la

**Figura 1.** Hora de huir. Las señales nerviosas y hormonas enviadas desde el cerebro alertan al cuerpo. La glándula suprarrenal libera las hormonas del stress en el torrente sanguíneo. Las células de todo el cuerpo sienten que algo está sucediendo gracias a sus receptores

adrenalina (también conocida como epinefrina), dopamina, serotonina, luz, sabor y olor. La mayoría de los procesos fisiológicos dependen de los GPCRs. Aproximadamente la mitad de todos los medicamentos actúan a través de estos receptores, entre ellos están los beta bloqueantes, antihistamínicos y varios tipos de fármacos utilizados en psiquiatría

El conocimiento de los GPCRs puede representar, por tanto, un gran beneficio para la humanidad. Sin embargo estos receptores han eludido a los científicos durante mucho tiempo.

## Los receptores. Un enigma elusivo

A finales del siglo XIX, cuando los científicos comenzaron a experimentar con los efectos de la adrenalina en el cuerpo, descubrieron que produce un incremento del ritmo cardíaco y de la presión sanguínea y que dilata las pupilas. Sospechando que la adrenalina actuaba a través del sistema nervioso del cuerpo, paralizaron el sistema nervioso de animales de laboratorio. Sin embargo, el efecto de la adrenalina aún se manifestaba. Conclusión: las células deben tener algún tipo de receptor que les permite detectar las sustancias químicas (hormonas, venenos y drogas) de su entorno.

Pero cuando los investigadores intentaron encontrar estos receptores se encontraron con un muro. Deseaban entender cómo eran los receptores y cómo transmiten las señales a la célula. La adrenalina había sido administrada en el exterior de la célula, produciendo cambios en su metabolismo, en el interior. Cada célula tiene una pared: una membrana de moléculas de grasa que la separa de su entorno. ¿Cómo consiguió la señal atravesar la pared? *¿Cómo podía el interior de la célula saber lo que ocurría en el exterior?*

Los receptores permanecieron sin identificar durante décadas. A pesar de ello los científicos lograron desarrollar fármacos que actuaban específicamente través de estos receptores. En la década de 1940, el científico estadounidense Raymond Ahlquist investigó cómo los diferentes órganos reaccionan a diversas sustancias similares a la adrenalina. Su trabajo le llevó a concluir que debe haber dos tipos de receptores para la adrenalina: uno que, fundamentalmente, provoca la contracción de los vasos sanguíneos de las células lisas de los músculos y otra que estimula principalmente el corazón. Los llamó receptores alfa y beta. Poco después se desarrollaron los primeros beta bloqueantes que actualmente son unos de los medicamentos más utilizados en afecciones cardíacas.

Estas drogas sin duda alguna tenían efectos sobre las células, pero cómo lo hacían seguía siendo un misterio. Ahora sabemos por qué los receptores fueron tan difíciles de encontrar: son relativamente escasos en número y también en su mayoría están encapsulados dentro de la pared de la célula. Después de un par de décadas, incluso Ahlquist comenzó a sentirse perdido en su teoría sobre los dos tipos de receptores. El escribió *"Para mí son un concepto abstracto concebido para explicar las respuestas de los tejido producidas por productos químicos de estructura variada"*.

Y en este punto, a finales de la década de 1960, Robert Lefkowitz, uno de los galardonados este año con el Premio Nobel, entra en la historia de los receptores.

## Sacando a los receptores de sus escondites

El joven estudiante de último curso tenía pensado convertirse en cardiólogo. Sin embargo, se gradúa durante la guerra del Vietnam y hace su servicio militar en una institución federal de investigación, el Instituto Nacional de Salud (National Institutes of Health), del Servicio de Salud Pública (US Public Health Service) . Aquí se encontró con un gran desafío: encontrar los receptores.

El supervisor de Lefkowitz tenía un plan. Propone fijar iodo radiactivo a una hormona. Cuando la hormona se enlace a una célula la radiación del iodo haría posible detectar al receptor. Además

Lefkowitz tendría que demostrar que el acoplamiento de la hormona al exterior de la célula desencadenaría procesos en su interior. Si tiene éxito nadie pondría en duda que se habría detectado un detector biológico en funcionamiento.

Lefkowitz empieza a trabajar con la hormona adrenocorticotropa (ACTH), que estimula la producción de adrenalina en la glándula suprarrenal. Pero nada parece funcionar. Pasa un año, pero no se produce ningún avance y Lefkowitz, que realmente no consideraba la investigación como una prioridad, comienza a desesperarse. Continúa con la investigación, pero sueña con convertirse en un médico

Cuando el proyecto entra en su segundo año, Lefkowitz, finalmente, hace algunos progresos. En 1970 publica artículos en dos revistas prestigiosas, *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)* y *Science*, donde describe el descubrimiento de un receptor activo. El logro le hace apreciar la emoción de hacer investigación y recibe una oferta de la Universidad de Duke en Carolina del Norte. No es que tenga un interés especial en irse allí, pero no puede negarse a la oferta que le hacen.

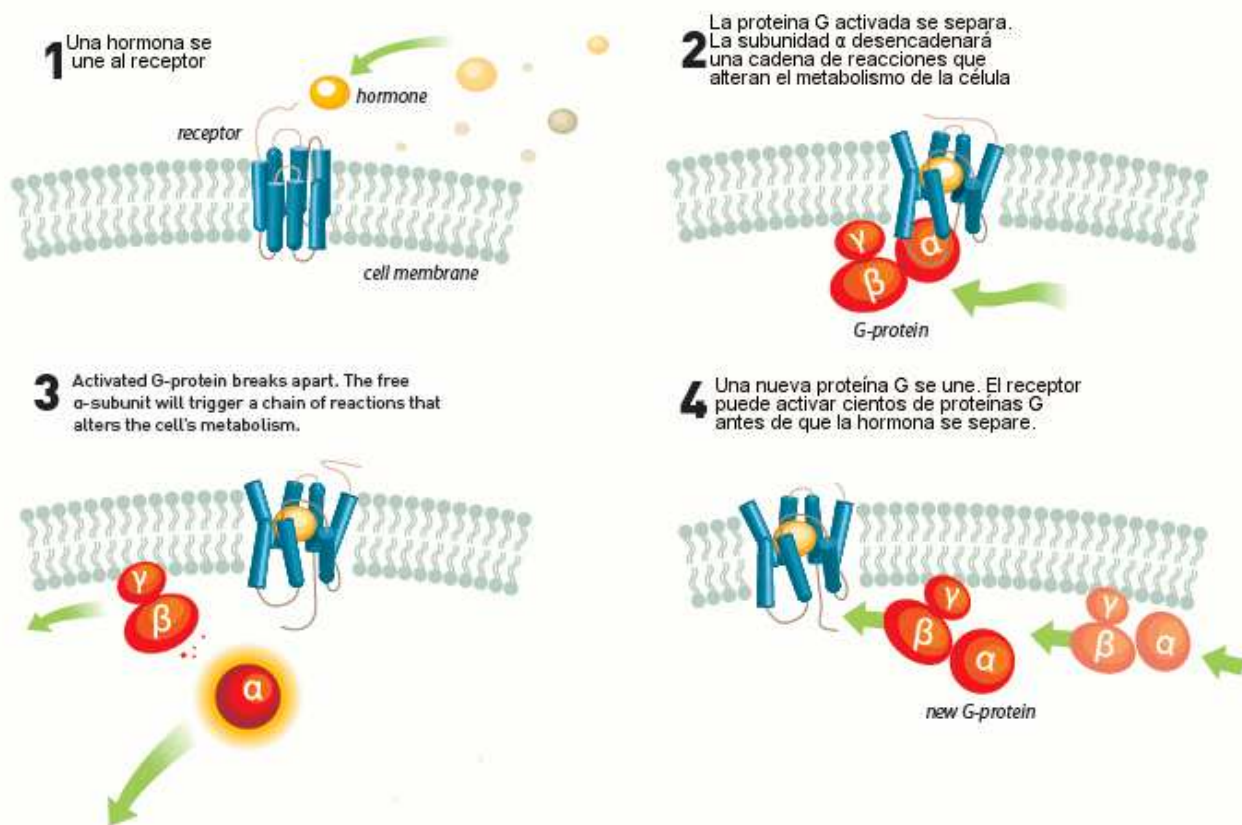
En los nuevos laboratorios Lefkowitz forma su propio equipo de investigación. Aunque parece que nunca se convertirá en un cardiólogo quiere trabajar con enfermedades del corazón. Así comienza centrándose en los receptores de la adrenalina y noradrenalina, llamados receptores adrenérgicos. Usando sustancias marcadas radiactivamente, incluidos los bloqueadores beta, su grupo de investigación estudia cómo trabajan estos receptores. Después, depurando sus métodos, se las ingenian para extraer una serie de receptores de los tejidos.

Mientras tanto el conocimiento sobre lo que sucede dentro de las células ha aumentado. Los investigadores han encontrado lo que ellos llaman proteínas G (Premio Nobel en Fisiología o Medicina de 1994) que son activadas por la señal del receptor. La proteína G, a su vez, desencadena una serie de reacciones que alteran el metabolismo de la célula. A principios de la década de 1980 los científicos estaban empezando a comprender el proceso por el cual las señales se transmiten desde el exterior de la célula hacia su interior (figura 2).

## **El gen, la clave de las nuevas ideas**

En la década de 1980, Lefkowitz decide que su grupo de investigación debe intentar encontrar el gen que codifica el receptor beta. Esta decisión sería crucial para la obtención del Premio Nobel. Un gen es similar a un plano. Contiene un código que es leído por la célula para unir los aminoácidos que forman una proteína, por ejemplo, un receptor. La idea era que si el grupo de investigación pudiera leer las instrucciones para construir el receptor beta, podrían obtener pistas sobre cómo funciona.

En esa época Lefkowitz contrata a un joven médico, Brian Kobilka. La fascinación de Kobilka por los receptores adrenérgicos nació de su experiencia hospitalaria en terapia intensiva. Una inyección de epinefrina puede marcar la diferencia entre la vida y la muerte. La hormona abre un sistema respiratorio inflamado y acelera el ritmo cardíaco. Kobilka quería estudiar la epinefrina a nivel molecular y así contactó con Lefkowitz y su equipo de investigadores.



**Figura 2.** Cuando una hormona, una molécula olfativa o del gusto, se enlaza con un receptor en la superficie celular, se activa una cadena de reacciones dentro de la célula.

Kobilka se dedica a la caza de los genes. Tratar de encontrar un determinado gen entre el enorme número presente en el genoma, en la década de 1980, era como encontrar una aguja en un pajar; el proyecto avanza lentamente. Sin embargo, tiene una idea ingeniosa que hace posible aislar el gen. Con gran expectación los investigadores comienzan a analizar el código; el análisis revela que el receptor se compone de siete largas cadenas grasas (hidrofóbicas) en forma de espiral llamadas hélices (figura 3). Esto indica a los científicos que el receptor probablemente se enrolle siete veces, una y otra vez, a través de la pared celular.

Siete. Ese era el número de cadenas, también de forma espiral, de otro receptor que ya había sido encontrado: la rodopsina, un receptor de luz que se encuentra en la retina. Surge una idea: ¿podrían estos dos receptores tener alguna relación, aunque tienen funciones completamente diferentes?

Robert Lefkowitz describió esto más tarde como un "verdadero momento eureka". Sabía que los receptores adrenérgicos y la rodopsina interactúan con proteínas G en el interior de la célula. También conocía la existencia de 30 receptores, aproximadamente, que trabajan vía proteínas G. Conclusión: *¡existe una familia de receptores similares y que funcionan de la misma manera!*

Después de este descubrimiento revolucionario el rompecabezas comienza a encajar pieza a pieza y los científicos tienen ahora un conocimiento muy detallado sobre los GPCR (cómo funcionan y se regulan a nivel molecular). Lefkowitz y Kobilka han estado a la vanguardia de este viaje científico y el año pasado, en 2011, Kobilka y su equipo de investigadores informaron de que habían coronado la cumbre de su trabajo.

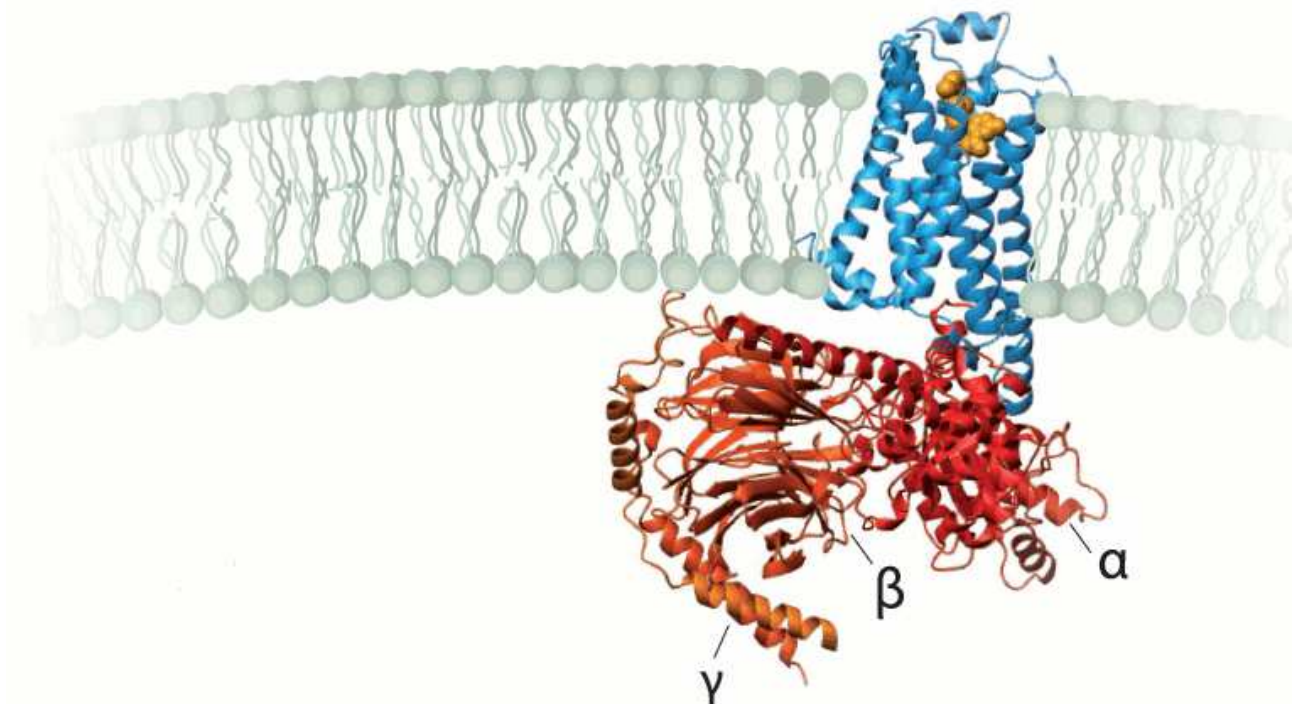
## Los efectos de la adrenalina en imágenes

Después del éxito obtenido con el aislamiento del gen, Brian Kobilka se trasladó a la Stanford University School of Medicine en California. Allí comenzó a trabajar para crear una imagen del receptor (un objetivo inalcanzable en la opinión de la mayoría de la comunidad científica) un empeño que se convertiría en un largo viaje.

Obtener la imagen de una proteína es un proceso que implica muchos y complicados pasos. Las proteínas son demasiado pequeñas para ser vistas con los microscopios convencionales. Por lo tanto, los científicos utilizan un método llamado cristalografía de rayos X. Para empezar se debe de obtener un cristal, en el cual las proteínas están cuidadosamente embaladas en un patrón simétrico, como las moléculas de agua en un cristal de hielo o los átomo de carbono en un diamante. Después se hacen incidir rayos X sobre el cristal de proteína. Cuando los rayos encuentran las proteínas, son dispersados. Analizando el patrón de difracción obtenido los científicos pueden deducir el aspecto de las proteínas a nivel atómico

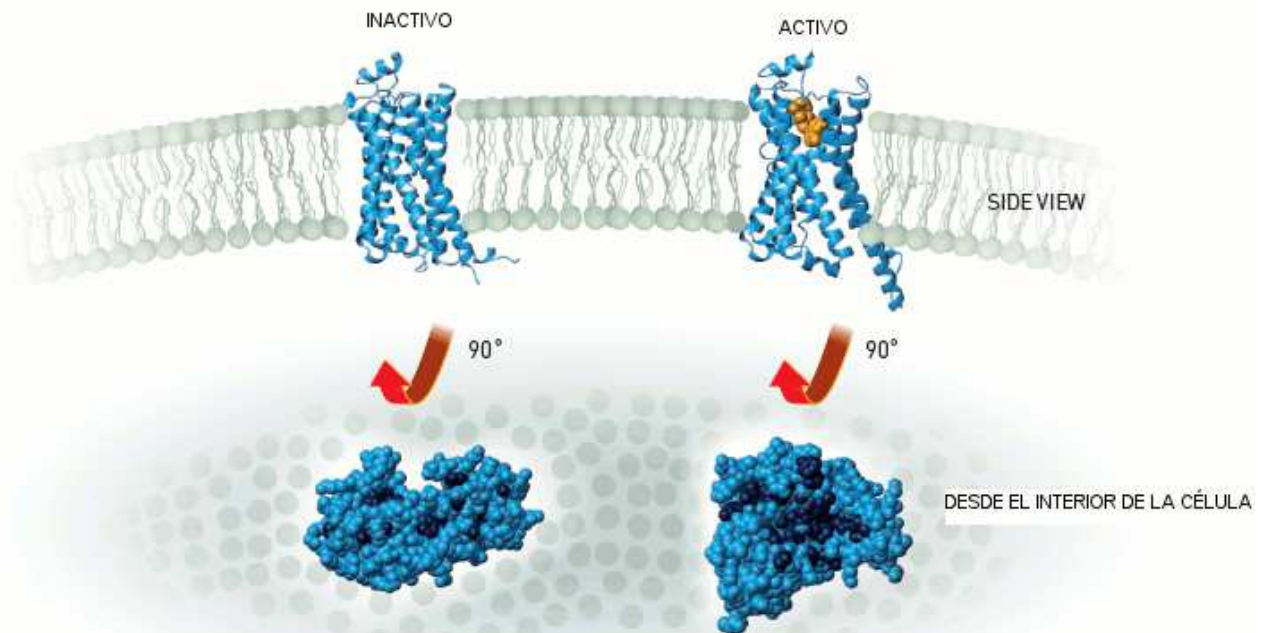
En la década de 1950 se obtuvo la primera imagen de la estructura cristalina de una proteína. Desde entonces se han radiografiado y fotografiado miles de proteínas. Sin embargo la mayoría de ellas eran solubles en agua, lo que facilita el proceso de cristalización. Muy pocos investigadores habían obtenido imágenes de las proteínas situadas en la membrana grasa de la célula. En agua, tales proteínas se disuelven muy mal formando pequeñas gotas, como el aceite. Además, los GPCRs son por naturaleza muy móviles (transmiten las señales moviéndose), pero dentro de un cristal tienen que permanecer prácticamente quietos. Conseguir cristales, por tanto, es un desafío considerable.

Kobilka empleó más de dos décadas para encontrar una solución a todos estos problemas. Pero reuniendo determinación, creatividad y biología molecular, Kobilka y su grupo de investigación finalmente lograron su objetivo en 2011: consiguieron una imagen del receptor en el mismo momento que transfiere la señal desde la hormona en el exterior de la célula a la proteína G en el interior (figura 3).



**Figura 3.** Ilustración de la estructura de un cristal de Kobilka de un receptor  $\beta$ -adrenérgico activado (color azul). Se pueden ver una hormona, situada en el exterior de la célula (esferas color naranja , parte superior de la imagen) y una proteína G (color rojo) unida al receptor en el interior.

La imagen, publicada en Nature, revela nuevos detalles sobre los GPCR, por ejemplo, que el receptor activado posee puntos en los que la proteína G enlaza (figura 4). Estos conocimientos serán muy útiles en el futuro para el desarrollo de nuevos fármacos



**Figura 4.** El receptor  $\beta$ -adrenérgico altera su forma cuando es activado. Cuando la hormona (naranja) se conecta en el exterior, el interior se abre como un ramo de flores. En las imágenes inferiores el receptor gira para que su parte interior sea visible. Los átomos se muestran como pequeñas esferas. Las partes solubles en agua están coloreadas en un azul más claro. Las partes grasas (hidrofóbicas) se colorean en azul más oscuro azul .

Cuando se une la hormona (derecha), las partes hidrofóbicas abren un hueco en el que se fija la sub-unidad  $\alpha$  de la proteína G

## La vida necesita flexibilidad

El mapa del genoma humano ha revelado que cerca de mil genes codifican los GPCRs. Aproximadamente la mitad de esos receptores perciben olores y forman parte del sistema olfativo. Un tercio de ellos son receptores para las hormonas y sustancias de alerta como la dopamina, serotonina, glucagón e histamina. Algunos receptores capturan la luz que penetra en el ojo, mientras que otros se encuentran en la lengua y participan de nuestro sentido del gusto. Más de cien receptores desafían actualmente a los científicos, sus funciones aún deben estar por descubrir.

Además de descubrir muchas variaciones de los receptores, los investigadores con Lefkowitz y Kobilka a la cabeza, han encontrado que son multifuncionales; un único receptor puede reconocer varias hormonas diferentes en el exterior de la célula. Por otra parte, en el interior, no sólo interactúan con proteínas G, sino también, por ejemplo, con las proteínas llaman arrestins. El hecho de que estos receptores no estén siempre acoplados a proteínas G ha llevado a que los científicos empiecen a referirse a ellos como 7- receptores transmembranales (7TM), debido a las siete cadenas en forma de espiral que serpentean a través de la pared celular.

El gran número de receptores y su flexibilidad permiten la delicada regulación de las células que requiere la vida. Volvamos a la escena en la parada del autobús. Cuando la sangre se llena de adrenalina, los diferentes tejidos reaccionan de distinta manera. Disminuye el flujo de sangre en los órganos digestivos; mientras tanto, aumenta el flujo en los músculos. Los diferentes efectos de la adrenalina dependen de la existencia de, al menos, nueve diferentes receptores para esta hormona en nuestros cuerpos. Algunos receptores activan la célula, mientras que otros tienen un efecto tranquilizante.

Por lo tanto, la próxima vez que te asustes, saborees una buena comida o, simplemente, contemples las estrellas en el cielo, ten un recuerdo para tus receptores acoplados a la proteína G. Sin ellos tus células funcionarían de forma contradictoria y el caos se apoderaría en tu cuerpo.

## **LINKS AND FURTHER READING**

---

Additional information on this year's Prizes, including a scientific background article in English, may be found at the website of the Royal Swedish Academy of Sciences, <http://kva.se>, and at <http://nobelprize.org>. They also include web-TV versions of the press conferences at which the awards were announced. Information on exhibitions and activities related to the Nobel Prizes and the Prize in Economic Sciences may be found at [www.nobelmuseum.se](http://www.nobelmuseum.se).

### **Articles**

**Buchen, L.** (2011) Cell signalling caught in the act, *Nature* 475:273–274.

**Buchen, L.** (2011) It's all about the structure, *Nature* 476: 387–390.

**Snyderman, R.** (2011) Introduction of Robert J. Lefkowitz, *J. Clin. Invest.* 121(10):4192–4200.

**Williams, R.** (2010) Robert Lefkowitz: Godfather of G Protein-Coupled Receptors, *Circ. Res.* 106:812–814.

### **Lectures (video)**

**Lefkowitz, R. J.** (2010) Part 1 Seven Transmembrane Receptors, [http://www.youtube.com/watch?v=gPyo7k9E\\_-w](http://www.youtube.com/watch?v=gPyo7k9E_-w)

**Lefkowitz, R. J.** (2010) Part 2 Beta-arrestins, <http://www.youtube.com/watch?v=IP4zsbemW8I>

---

## **THE LAUREATES**

### **ROBERT J. LEFKOWITZ**

U.S. citizen. Born 1943 in New York, NY, USA. M.D. 1966 from Columbia University, New York, NY, USA. Investigator, Howard Hughes Medical Institute. James B. Duke Professor of Medicine, and Professor of Biochemistry, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA.

[www.lefkolab.org](http://www.lefkolab.org)

### **BRIAN K. KOBILKA**

U.S. citizen. Born 1955 in Little Falls, MN, USA. M.D. 1981 from Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA. Professor of Medicine, and Professor of Molecular and Cellular Physiology, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA.

<http://med.stanford.edu/kobilkalab>

Science Editors: Sara Snogerup Linse and Sven Lidin, the Nobel Committee for Chemistry

Text by Ann Fernholm

Illustrations, unless otherwise indicated: ©Johan Jarnestad/The Royal Swedish Academy of Sciences

Editor: Ann Fernholm

©The Royal Swedish Academy of Sciences