

## El Premio Nobel de Química (2012)

Los galardonados este año 2012 son Robert Lefkowitz y Brian Kobilka por sus estudios de los receptores acoplados a la proteína G.

Pero la historia de los receptores de adrenalina llevaba ya mucho tiempo en marcha. En 1948 Raymond Ahlquist ya describe la acción de la adrenalina sobre distintos órganos, en especial el corazón <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajplegacy.1948.153.3.586>. Concluye que hay dos tipos de receptores,  $\alpha$  y  $\beta$ , siendo estos últimos los que estimulan el corazón lo que facilita después el desarrollo de fármacos  $\beta$ -bloqueantes que siguen siendo utilizados. Pero el propio Ahlquist reconocía, incluso 20 años después, que no encontraba argumentos científicos sobre la existencia de esos receptores.

Y es que la cuestión no es fácil. Ahora sabemos, gracias a los trabajos de los dos galardonados de este año, que los receptores están formando parte de la membrana de las células -como "escondidos" en ellas- y que se encuentran en muchos tipos de células. En concreto las células que responden a la presencia de adrenalina se encuentran en el corazón, los pulmones, el tejido muscular, el hígado, las células productoras de grasa, el estómago, los intestinos. Por eso cuando el cerebro ordena una descarga de adrenalina, por ejemplo, ante una señal de alarma, se acelera el corazón, la velocidad de la respiración, la sangre fluye con más intensidad hacia los músculos preparándolos para reaccionar, el nivel de azúcar y grasa en sangre se incrementa -alimento para los músculos-, la actividad intestinal se ralentiza. Esto es, el cuerpo se prepara para una reacción defensiva, una respuesta en la que destaca nuestro carácter animal frente al racional.

El trabajo de Lefkowitz y Kobilka antes y después de la concesión del Nobel, más que en colaboración, es en conjunto. Desde 1986, año del primer artículo compartido, hasta 2019 - último artículo en colaboración- son coautores de 42 publicaciones. Lefkowitz había comenzado en los años 70 su trabajo sobre receptores de adrenalina, <https://www.pnas.org/content/pnas/65/3/745.full.pdf> publicando más de 300 artículos sobre el tema, y es en 1986 cuando con Kobilka, casi recién incorporado a su equipo, identifican el gen que codifica un receptor de adrenalina. <https://www.nature.com/articles/321075a0>

Los inicios de Lefkowitz -1970- consistieron en identificar dónde interacciona la hormona con la célula, esto es, dónde está el receptor. ¿Cómo lo hizo? Uniendo a la hormona átomos de yodo radioactivo que, una vez la hormona interacciona, permite localizar su posición. Y un poco más adelante extraer una serie de receptores del tejido biológico.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0006291X79916887?via%3Dihub>

Pero aún quedaba mucho recorrido inexplorado. ¿Qué elementos estructurales permiten la interacción? Y si ésta se produce en la membrana celular, ¿cómo pasa la información al interior de la célula? Aquí entra en juego la proteína G, cuyo descubrimiento y función fue la razón de la concesión del premio Nobel de Medicina en 1994, y su capacidad para conectar con los receptores de adrenalina y de otras muchas hormonas como la dopamina, la serotonina, el glucagón, la prostaglandina y la histamina. Conocido el receptor, conocida su posibilidad de interactuar con la proteína G y la capacidad de ésta para inducir acciones a nivel celular, está resuelto el enigma de cómo nuestro cuerpo experimenta diversas reacciones ante, por ejemplo, una descarga de adrenalina. Pero seguía faltando una imagen.

Los rayos X han estado presentes en la Academia de Ciencias sueca desde 1901 en la concesión del primer premio Nobel de Física a Röntgen por su descubrimiento, a Laue (1914, Física) por sus estudios en la difracción, a los dos Bragg -William H. y William L.- (1915, Física) por su uso en

la determinación de estructuras cristalinas o a Dorothy C. Hodgkin (1964, Química) por su uso en la determinación de estructuras biomédicas. El avance en las técnicas de difracción y un trabajo experimental especialmente hábil, que supera la dificultad de cristalización de los receptores en el momento de su interacción con la proteína G, permite que, en 2011, el año anterior a la concesión del premio, Kobilka publique una serie de artículos en *Nature* donde presentan la estructura cristalina del receptor, que a través de sus siete hélices penetra la pared celular, y conecta con la proteína G situada en el interior celular.

<http://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC3448949&blobtype=pdf>  
<https://biblio.vub.ac.be/vubirfiles/5658575/nature10361.pdf>

Todas estas aportaciones no sólo descifran el enigma de cómo actúan los receptores que se acoplan con la proteína G sino que además abren más puertas al conocimiento del funcionamiento de nuestro organismo. Los propios investigadores premiados y muchos más autores han ido ampliando el conocimiento sobre estos receptores (llamados “de siete transmembranas 7TM”) que activan otras proteínas intracelulares, o que interaccionan con distintas hormonas.

Aunque quedan más de cien receptores de los que no se conoce su función, se han reconocido muchos más receptores que regulan otros aspectos del funcionamiento del cuerpo humano y que abren puertas al tratamiento de algunas enfermedades, y que nos permiten recibir la luz a través de nuestros ojos o distinguir sabores y olores. Los receptores acoplados a la proteína G regulan el funcionamiento de nuestro cuerpo y nos hacen disfrutar ante una buena comida o un bonito paisaje.

[https://s3.eu-de.cloud-object-storage.appdomain.cloud/kva-image-pdf/assets/globalassets-priser-nobel-2012-kemi-pop\\_ke\\_en\\_12.pdf](https://s3.eu-de.cloud-object-storage.appdomain.cloud/kva-image-pdf/assets/globalassets-priser-nobel-2012-kemi-pop_ke_en_12.pdf)

### **Los premiados**

Robert J. Lefkowitz (1943, Nueva York, Nueva York, E.E.U.U.) Doctor (1966, Columbia University, Nueva York, Nueva York, E.E.U.U. *Investigator*, Howard Hughes Medical Institute. *Professor* de Medicina, y *Professor* de Bioquímica, Duke University, Durham, Carolina del Norte, E.E.U.U.

Brian K. Kobilka (1955, Little Falls, Minnesota, E.E.U.U.) Doctor (1981, Yale University, New Haven, Connecticut, USA. *Professor* en Cardiología, Stanford University, Stanford, California, E.E.U.U.