

Premio Nobel en Química 2012 Resolviendo el enigma de los receptores celulares

La coordinación del funcionamiento de los organismos vivos, cualquiera sea su complejidad, depende de las informaciones que reciben del medio en el que habitan así como de las señales que provienen de su propio interior. Pero estas señales –por ejemplo, la luz, los olores, los sabores, las hormonas, los transmisores nerviosos– deben ser reconocidas e interpretadas por las células que actúan en respuesta a su llegada. El encuentro se produce sobre la superficie de esas células, separadas del exterior por una delgada membrana constituida esencialmente por grasas. Sin embargo, esta membrana no solo aísla a las células sino que también ejerce la importante función de vincularlas con su medio. Esto resulta posible porque, intercaladas entre esas grasas, se ubican proteínas capaces de integrarse a ese delgado envoltorio y, al mismo tiempo, sobresalir de él hacia el exterior y hacia el interior de la célula, en ambos casos medios acuosos.

Para explicar la acción de las hormonas, transmisores químicos y fármacos sobre las células Langley postuló, a comienzos del siglo 20, la existencia de receptores, es decir, de entidades capaces de reconocer las señales y poner en marcha una respuesta. Pero fue recién a fines de la década de 1960 cuando Robert Lefkowitz, uno de los galardonados con el Premio Nobel en Química 2012, logró identificar esos receptores celulares empleando hormonas y transmisores químicos previamente unidos a un marcador radioactivo que permitía su localización. Comenzó estudiando el destino de una hormona de la hipófisis aunque, al poco tiempo, se concentró en el análisis del receptor a la adrenalina, más precisamente el conocido como receptor beta-adrenérgico. Su objetivo era extraerlo de su refugio en la membrana celular en un intento de comprender mejor el modo en que funciona. Hasta ese momento los receptores beta-adrenérgicos eran solo un concepto abstracto concebido para explicar la respuesta de los tejidos a las diversas sustancias químicas, como lo señala Raymond Ahlquist, quien en la década de 1940 identificó dos tipos de receptores a la adrenalina de acuerdo con los efectos que producía en los diferentes órganos.

Encontrar la molécula responsable de ese reconocimiento exigió recorrer un largo camino. La purificación del receptor suponía aislar la proteína dotada de esa capacidad de entre miles de otras proteínas celulares, un problema especialmente complejo porque se trataba de proteínas presentes en muy escasa concentración e incluidas en el medio oleoso de las membranas. Eso hacía necesario emplear una tecnología diferente a la utilizada para el aislamiento de las proteínas hidrosolubles. Para superar esos obstáculos, Lefkowitz y su grupo desarrollaron procedimientos ingeniosos que incluyeron el empleo de moléculas artificiales que se comportaban como la adrenalina pero que se fijaban de manera muy firme al receptor. Esas moléculas sintéticas contenían a su vez átomos radioactivos que hacían posible su identificación aun cuando se encontraran presentes en ínfimas cantidades. Utilizaron además detergentes para separar los receptores de las membranas y diseñaron métodos complejos que les permitían determinar la cantidad de receptor presente. Finalmente, los receptores fueron separados de las demás proteínas en base a sus propiedades individuales como tamaño, carga e hidrofobicidad. Todo ese proceso demandó casi 15 años durante los cuales el grupo de Lefkowitz pudo establecer muchas de las propiedades del receptor beta-adrenérgico.

Sin embargo, el objetivo final era determinar la estructura química precisa del receptor. En la década de 1980, Brian Kobilka se incorporó al grupo de Lefkowitz –quien ya por ese entonces trabajaba en la

Universidad de Duke en Carolina del Norte, EE.UU.— donde inició estudios destinados a aislar el gen que codifica la síntesis del receptor beta-adrenérgico. En 1986, al cabo de muchos años de trabajo, resultó posible demostrar que ese receptor es una proteína compleja de 418 aminoácidos. Los hallazgos que llevaron a Lefkowitz y Kobilka a recibir el Premio Nobel en Química se encuentran descritos en detalle en el documento que acompañó el anuncio del mismo y que incluye una completa bibliografía (http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2012/advanced-chemistryprize2012.pdf). También es posible ver las conferencias que ambos galardonados pronunciaron en oportunidad de recibir la distinción en diciembre de 2012 (http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2012/#).

El análisis de la secuencia en la que están ubicados los aminoácidos que integran el receptor adrenérgico produjo gran sorpresa, ya que era muy similar a la de una proteína que había sido secuenciada varios años antes, la rodopsina, que se encuentra en la retina y que, actuando como receptora de los fotones de luz, permite la visión. Como la rodopsina es abundante en la retina y en algunas bacterias, su aislamiento y caracterización resultó más sencilla. Se pudo demostrar que estaba integrada en la membrana de los fotorreceptores como un hilo con el que se hubiera zurcido una tela, es decir, que entraba y salía de la membrana, lo que dejaba siete segmentos incluidos en el espesor de la misma. Al poseer una secuencia muy similar a la de la rodopsina, se estableció que la proteína que recibe las señales adrenérgicas es también una suerte de serpiente que entra y sale de la membrana dejando porciones expuestas hacia dentro y hacia afuera de la célula, mientras que siete segmentos quedan incrustados en el espesor de la membrana. Esa expresión, “incrustado”, no es feliz porque la membrana celular no es una estructura estática sino altamente dinámica en la que las proteínas pueden desplazarse lateralmente como si “nadaran” en la capa lipídica.

Se está pues en presencia de una familia de proteínas con una función similar y una estructura común que poseen, en su porción intracelular, la capacidad de unirse a otra proteína, la proteína G, que a su vez pone en marcha una serie de reacciones celulares. Se han identificado más de 800 de estos “receptores acoplados a la proteína G” que actúan mediante un mecanismo que, en síntesis, es el siguiente: la porción del receptor que mira hacia el exterior de la célula tiene una estructura específica para cada tipo de receptor, que le permite reconocer una señal determinada. Al producirse ese reconocimiento, la proteína receptora modifica en algo su forma de manera tal que cambia también la porción que mira hacia dentro de la célula. Ese cambio hace que se generen las condiciones para interactuar con la proteína G que, al vincularse con los nucleótidos de guanina, pone en marcha una serie de reacciones en el interior de la célula que resultan en la respuesta a la señal. Es decir, que ésta no penetra en la célula sino que es reconocida por la porción externa del receptor al que induce a cambiar su conformación. Es ese cambio el que desencadena la respuesta al permitir que se activen diversas reacciones en el interior de la célula. La señal es el primer mensajero reconocido específicamente por el receptor que activa un segundo mensajero intracelular que es a su vez el que desencadena la reacción que buscaba poner en marcha la señal. El receptor resulta así una suerte de intérprete de la señal formando parte del “modelo del complejo ternario” que postuló Lefkowitz en sus trabajos originales.

A partir de estos hallazgos, estudios posteriores de numerosos grupos han permitido identificar detalles del mecanismo de acción de los receptores. Lefkowitz caracterizó no hace mucho un grupo de proteínas, las beta-arrestinas, que participan en el silenciamiento de los receptores y que intervienen además en procesos como el crecimiento celular y el desarrollo, abriendo un campo de estudios en el que se han producido importantes avances.

Varios hallazgos en el campo de los receptores celulares han sido ya reconocidos con el Premio Nobel. Por ejemplo, la caracterización de los procesos relacionados con la recepción de la luz, la identificación de dos de los sistemas que se comportan como segundos mensajeros y la síntesis de fármacos que bloquean los receptores e interfieren con la acción de las señales. Entre estos, un ejemplo conocido es el de los medicamentos que actúan sobre el receptor de la histamina en el estómago interfiriendo con la producción

de ácido clorhídrico. Otro es el de los bloqueantes del receptor beta-adrenérgico como el propranolol, el atenolol y otros que se utilizan para oponerse a la acción constrictora de los vasos sanguíneos que poseen la adrenalina y la noradrenalina lo que permite, al relajarlos, disminuir la presión arterial.

Es decir, que la manipulación de los receptores constituye un recurso terapéutico que era ya muy utilizado aun antes de que se conociera el mecanismo preciso de acción de los fármacos sobre los receptores. Se estima que casi un tercio de los medicamentos que se emplean en la actualidad interfieren de un modo u otro en el proceso de interpretación de señales. Los estudios de Lefkowitz y de Kobilka, al haber permitido caracterizar con mayor precisión la naturaleza de este mecanismo, han abierto nuevas posibilidades para el futuro desarrollo de drogas más específicas y potentes.

En 2011, el grupo de Kobilka -nacido en Minnesota en 1955, graduado de médico en la Universidad de Yale y en la actualidad profesor en la Universidad de Stanford, California, EE.UU.- logró un avance decisivo. Al cabo de un complejo proceso técnico y de muchos años de trabajo consiguió “ver”, mediante cristalografía de rayos X, cómo es el receptor en el momento mismo en el que transfiere la señal del exterior de la célula a la proteína G en su interior. Según la Academia Sueca, esta imagen –que sorprende al receptor en el abrazo con la proteína G– es una “obra maestra molecular”. Esto, que se había hecho tiempo antes para el receptor de los impulsos luminosos, constituye un logro impresionante que tendrá sin duda consecuencias decisivas en el diseño de nuevos fármacos. Es, además, el triunfo de la perseverancia que, según reconoció Kobilka, “está basada en un optimismo irracional” ya que siempre pensó que iba a llegar a la meta a pesar de verse obligado a recorrer un sinuoso camino erizado de complejidades.

Como se ha señalado, en el genoma humano se han identificado los genes que codifican varios centenares de receptores diferentes que actúan por este mecanismo, algunos con un ligando conocido y muchos otros en los que desconoce la naturaleza de la señal a la que responden. Como no siempre lo hacen activando la proteína G en el interior de la célula, recientemente se ha optado por denominarlos “receptores 7TM” debido a las siete porciones de su molécula que atraviesan la membrana celular.

La carrera científica de ambos galardonados es pródiga en datos muy significativos acerca de sus personalidades. Robert Lefkowitz –nacido en 1943 en Nueva York, graduado de médico en la Universidad de Columbia, actualmente profesor en la Universidad de Duke y conocido como el “padrino de los receptores acoplados a la proteína G”– respondió en una entrevista reciente cuando se le preguntó acerca del secreto del éxito: *“Si lo supiera, sería un hombre rico. Escribiría un libro. Quienes trabajan conmigo son muy inteligentes pero, ¿qué es lo que eleva a algunos por sobre el resto? Son condiciones diferentes: la imaginación, el conocimiento de lo que ya se ha hecho, la capacidad de síntesis y de conectar lo ya conocido, el genio de imaginar el experimento adecuado, la habilidad para realizarlo, la ambición y la motivación. Los factores son muchos. Tal vez lo más importante sea la capacidad de concentrarse en lograr un objetivo.”* La historia de ambos científicos galardonados con el Premio Nobel en Química 2012 es un compendio de esas cualidades.

Guillermo Jaim Etcheverry
e-mail: jaimet@retina.ar