



## Premio Nobel de Química 2012

Por los estudios sobre los receptores acoplados a proteínas G



**Figura 1:** Robert J. Lefkowitz (izquierda) y Brian K. Kobilka (derecha), laureados con el Premio Nobel en Química 2012

Robert J. Lefkowitz y Brian K. Kobilka sin duda pasarán a la historia por sus importantes descubrimientos en relación a los receptores de membrana acoplados a proteínas G. En 1970, el doctor Lefkowitz demostró por primera vez la existencia de receptores en preparaciones de glándula adrenal utilizando agonistas marcados radiativamente. El trabajo de Lefkowitz y su equipo se centró entonces en el estudio de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, lo que permitió que en la década de los ochenta propusieran un modelo ternario (complejo ligando-receptor-proteína G) para explicar las propiedades de unión de un agonista a los receptores  $\beta$ -adrenérgicos y su acoplamiento a la adenilato ciclasa. Entre 1982 y 1984 se aislaron y purificaron distintos tipos de receptores  $\beta$ -adrenérgicos. Brian K. Kobilka, entonces investi-

gador posdoctoral en el grupo de Lefkowitz, desempeñó un papel crucial en este trabajo gracias a la creativa idea, y ciertamente pionera, de obtener una genoteca de ADN. En 1986, consiguieron clonar el receptor  $\beta_2$ -adrenérgico, lo que permitió deducir las siete hélices transmembrana y los extremos N y C-terminal expuestos al espacio extracelular e intracelular, respectivamente. También evidenciaron la homología del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico con el fotoreceptor rodopsina, lo que dio lugar al descubrimiento de una nueva gran familia de receptores acoplados a proteínas G, con estructura y mecanismos de acción similares. La trascendencia de este hallazgo se pone de manifiesto si consideramos que alrededor de mil genes de nuestro genoma codifican para los receptores acoplados a proteínas G, que son

capaces transducir señales tan variadas como las de los neurotransmisores, la luz o aquellas que estimulan los sentidos del tacto, gusto u olfato, y que además son la diana para la mitad de los fármacos utilizados hoy en día. En 2011, Kobilka y sus colaboradores realizaron otra espectacular aportación al lograr la cristalización del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico en su estado activo, abriendo las puertas a un mejor conocimiento de la base molecular de la activación de los receptores acoplados a proteínas G.

Hace muchos años, en una conferencia plenaria en Japón, Lefkowitz me inspiró para seguir trabajando en receptores y en la comprobación de la existencia de interacciones alostéricas entre aquellos que conforman heterómeros en el sistema nervioso central. Desde



entonces nos hemos reunido en Estocolmo en varias ocasiones y hemos mantenido conversaciones muy fructíferas y gratificantes sobre la existencia de los heterómeros de receptores, sus mecanismos de acción y las nuevas funciones que los receptores desarrollan en este contexto de interacción. En nuestras discusiones quedó perfectamente claro por qué Robert Lefkowitz se considera el padre de los receptores acoplados a proteínas G.

El trabajo de Lefkowitz y Kobilka ha tenido un gran impacto en la mayoría de los campos de la biomedicina, incluido en neurociencia. En el sistema nervioso, los receptores acoplados a proteínas G repre-

sentan una de las familia de receptores más importantes, presentando diferentes patrones de distribución en el cerebro y la médula espinal. La mayoría de los receptores acoplados a proteínas G en el sistema nervioso central parecen tener una ubicación extrasináptica, siendo la diana de señales de transmisión en volumen, originadas en neuronas o células gliales y que difunden en el fluido extracelular.

El estudio de los receptores debe ser un campo de investigación inspirador para los estudiantes de medicina y biología. Los trabajos de Lefkowitz y Kobilka han demostrado que el mecanismo molecular de funcionamiento de un receptor se

puede revelar utilizando tecnologías novedosas. Por tanto, será posible descubrir posibles alteraciones moleculares en los receptores acoplados a proteínas G en relación al desarrollo de enfermedades y de su reversión a través de tratamientos farmacológicos selectivos.

Traducción y breve reseña biográfica del autor: Alicia Rivera, Profesora Titular, Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología, Área de Biología Celular (Universidad de Málaga)

#### KJELL FUXE

El Dr. Kjell Fuxe es profesor en el Departamento de Neurociencias del Instituto Karolinska (Estocolmo). Ha realizado importantes aportaciones en el conocimiento de la neurotransmisión de las catecolaminas en el sistema nervioso central, realizando las primeras descripciones de las vías dopaminérgicas, serotoninérgicas y noradrenérgicas. En los años ochenta, junto a sus colaboradores, introdujo el concepto de transmisión en volumen para designar el proceso por el cual un neurotransmisor puede difundir por el espacio extracelular para alcanzar un receptor localizado extrasinápticamente. En las últimas dos décadas también se ha centrado en el estudio de los heterómeros de receptores acoplados a proteínas G y su implicación en diversos desórdenes neurológicos. El Dr. Fuxe ha sido miembro de la asamblea de evaluación del Premio Nobel de Fisiología y Medicina desde 1986 hasta 2005 y es Doctor *Honoris Causa* por la Universidad de Málaga.

Kjell Fuxe  
Department of Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

