

## Revisión

# Doctores G

**Por Dr. José Luis Daniotti**

[daniotti@dqf.fcq.unc.edu.ar](mailto:daniotti@dqf.fcq.unc.edu.ar)

Profesor Titular (UNC), Investigador Principal (CONICET). Integrante del Centro de Investigaciones en Química Biológica de Córdoba (CIQUIBIC, UNC-CONICET), Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Haya de la Torre y Medina Allende, Ciudad Universitaria, X5000HUA-Córdoba, Argentina.

### Resumen:

Alfred G. Gilman, Martin Rodbell, Robert J. Lefkowitz y Brian K. Kobilka son los nombres de reconocidos científicos estadounidenses que seguramente para quienes trabajan en áreas tales como la biología, medicina o fisiología les resultan familiares, pero probablemente no lo son tanto para el resto de las personas.

Desde el punto de vista de sus importantes contribuciones científicas, estos investigadores tienen muchos aspectos en común y que los identifican. Todos ellos han centrado sus investigaciones (y algunos aun las continúan) en torno a una familia de proteínas, muy populares por cierto en el área de las ciencias biológicas, denominadas proteínas G, así como los receptores acoplados funcionalmente a las mismas. Además, y como consecuencia de sus aportes al conocimiento sobre estas moléculas, los cuatro científicos han recibido el prestigioso Premio Nobel, otorgado por la Academia Sueca.

Este artículo tiene como propósito mencionar de manera sucinta la secuencia de descubrimientos científicos que sentaron las bases para comprender los complejos mecanismos de transducción de señales a nivel celular, particularmente aquellos relacionados a las proteínas G.

### Abstract:

*Alfred G. Gilman, Martin Rodbell, Robert J. Lefkowitz and Brian K. Kobilka are the names of four recognized American scientists that are surely familiar to those working in areas such as biology, medicine or physiology, but are probably not so well known to other people.*

*From the point of view of their important scientific contributions, these researchers have much in common. They have all focused their research (and some even still continue to do so) around a family of proteins called G proteins (very common indeed in the area of biological sciences) as well as on the G-protein coupled receptors. In addition, as a result of their contributions to knowledge about these molecules, the four scientists received the prestigious Nobel Prize, awarded by the Swedish Academy.*

*This paper aims to briefly mention the sequence of scientific discoveries that laid the foundations for the understanding of the complex mechanisms of signal transduction at the cellular level, particularly those related to G protein.*

**B**reve descripción de los acontecimientos que condujeron al descubrimiento de las proteínas G y sus receptores asociados:

A través de una serie de elegantes artículos científicos, Martin Rodbell (1925-1998) estableció a finales de la década del 60 e inicios de los 70, el marco conceptual por el cual se definía que la transducción de una señal externa a la célula involucraba mínimamente un receptor, un transductor y un amplificador. El receptor, presente en las membranas biológicas, es la estructura responsable de otorgar especificidad a la unión de diversas señales químicas a la superficie celular. El amplificador, por el contrario, participa en el interior de la célula en la generación de

nuevos mensajeros químicos, denominados segundos mensajeros, los cuales ejecutan su acción sobre diferentes procesos intracelulares. El transductor es el responsable de establecer la conexión entre el receptor y el amplificador. Precisamente, Rodbell y colaboradores descubrieron una molécula pequeña que participa en el proceso de transducción: guanosina trifosfato, ampliamente conocida como GTP. Curiosamente, y como suele ocurrir con cierta frecuencia en la experimentación científica, este descubrimiento ocurrió de manera fortuita al trabajar con una muestra de adenosina trifosfato (ATP) contaminada con trazas de GTP (1).

Pero, ¿de qué manera GTP participaría en el proceso

de transducción de una determinada señal química proveniente del exterior celular? Sobre estos aspectos se centraron los estudios de Alfred G. Gilman (ahora en The Cancer Prevention and Research Institute of Texas, Dallas, USA) y colaboradores, quienes a principio de la década de los 80, e intrigados por los conceptos de Rodbell, describieron sus hallazgos sobre la purificación e identificación de una proteína que actúa como un transductor eficaz al estar unido a GTP, lo cual le valió la denominación de Proteína G (2). Innumerables estudios posteriores describieron una gran variedad de proteínas G, constituidas por un polipéptido único o por tres subunidades ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ), pero con un denominador común: en su estado inactivo están unidas a GDP (guanosina difosfato) en tanto en su estado activo están asociadas a GTP. Un típico ejemplo de un interruptor biológico.

En el año 1994, Alfred G. Gilman y Martin Rodbell recibieron el Premio Nobel en Fisiología o Medicina. Sus importantes hallazgos establecieron las bases para entender como una señal química que recibe una célula es interpretada y es capaz de activar segundos mensajeros, los cuales finalmente ejercerán un efecto sobre algún proceso celular.

La información que se disponía en la década de los 60 sobre la presencia y función de receptores de membrana, una de las estructuras inicialmente definidas por Rodbell para establecer un proceso de transducción de señales, era muy escasa. A posteriori sobrevendrían importantes contribuciones científicas al respecto, las cuales gradualmente dejarían de lado el escepticismo de la época sobre la existencia de dichos receptores. En el año 1970, Robert J. Lefkowitz (ahora en la Univ. Duke, Durham, Carolina del Norte, USA) y colaboradores describieron, mediante la utilización de métodos bioquímicos y de moléculas marcadas con radioisótopos, el receptor  $\beta$  adrenérgico de la adrenalina. En estudios posteriores se describió que dicho receptor esta acoplado funcionalmente a las proteínas G y al amplificador adenilato ciclasa (enzima que sintetiza adenosina monofosfato cíclico, AMPc), de allí la denominación de "receptores acoplados a proteína G". En la década de los 80, y con el advenimiento de las técnicas de biología molecular e ingeniería genética, Lefkowitz decidió estudiar los genes asociados a los receptores acoplados a las proteínas G. Para tal fin contrató a un joven y talentoso cardiólogo, Brian K. Kobilka (ahora en la Univ. Stanford, California, USA), que aisló el gen que codifica el receptor  $\beta_2$  adrenérgico y observó que era similar a rodopsina, proteína de membrana localizada en los fotoreceptores cuya función es esencial para la captura de luz en el ojo. Gracias a ello descubrió una nueva familia de receptores (la mayor descrita hasta el momento) cuya estructura molecular y función son semejantes, y que hoy

en día comprende unos mil receptores (3).

Posteriormente, Brian Kobilka, discípulo de Lefkowitz, describió el mecanismo exacto de funcionamiento del receptor  $\beta_2$  adrenérgico unido a su molécula agonista, utilizando para ello técnicas bioquímicas, biofísicas y espectroscópicas (4, 5). La metodología desarrollada para la obtención de cristales del receptor adrenérgico permitió rápidamente determinar las estructuras de otros 12 receptores acoplados a proteína G, tales como los receptores muscarínicos M2 y M3 y los receptores opioides  $\mu$  y  $\delta$ . Recientemente, el laboratorio de Kobilka logró cristalizar y resolver la estructura del complejo constituido por el receptor  $\beta_2$  adrenérgico y la proteína Gs (ver estructura en Figura 1) (6), estableciendo el marco para futuras investigaciones sobre los mecanismos de formación de dichos complejos.

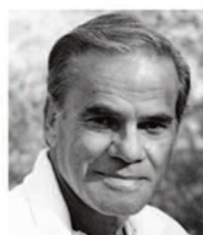
En el año 2012, Robert J. Lefkowitz y Brian K. Kobilka fueron galardonados con el Premio Nobel en Química por sus contribuciones relacionadas a la función y estructura de los llamados "receptores acoplados a proteína G", los cuales le permiten a las células interpretar las numerosas señales que reciben y coordinar sus respuestas.

### **Proteína G y receptores asociados: actores principales en una amplia variedad de procesos biológicos**

Las células, tanto individuales como las de los organismos pluricelulares, necesitan ser capaces de comunicarse entre ellas, percibir su entorno y responder a él. Hoy, sabemos que gran parte de estas funciones involucran algún miembro de la familia de proteínas G y sus receptores asociados. Estas vías de señalización permiten, por ejemplo, percibir olores, sabores y la luz; así como mediar la acción de un importante número de hormonas, neurotransmisores y citoquinas. Además de su rol en procesos fisiológicos, es conocida la participación de receptores acoplados a proteínas G en diversas enfermedades. Versiones mutadas, tanto de proteínas G como de receptores asociados a la misma, han sido descritos en diversos tipos de cáncer y metástasis, destacándose de manera sorprendente la presencia de genes que codifican para versiones mutadas e híper activadas de estas proteínas en el genoma de algunos virus asociados a procesos oncogénicos.

Una medida, que de alguna manera ilustra el importante rol que desempeñan estos receptores y el conocimiento adquirido sobre los mismos, es el hecho de que aproximadamente un 40% de los medicamentos disponibles actualmente en el mercado tienen como blanco a mecanismos celulares controlados, directa o indirectamente, por miembros de la familia de proteínas G. Una importante fracción de estos medicamentos fueron desarrollados mediante ensayos de prueba y error, sin saber

a ciencia cierta cuáles eran los mecanismos fundamentales que los hacían efectivos. Los resultados obtenidos recientemente, fundamentalmente en el laboratorio de Brian Kobilka, nos proporciona conocimiento para una mayor comprensión de cómo funcionan a nivel molecular los receptores acoplados a proteína G, lo cual en un futuro cercano redundará en el desarrollo de nuevos fármacos, más eficaces y específicos (4, 5).



M. Rodbell



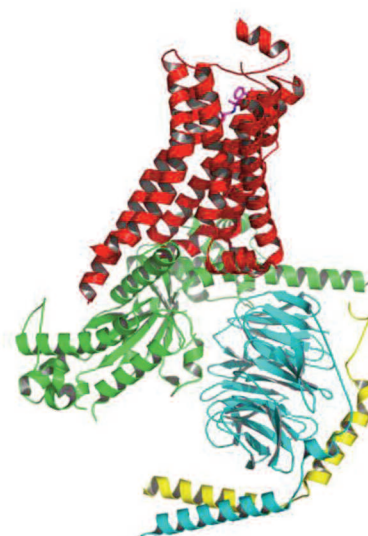
A. G. Gilman



R. J. Lefkowitz



B. K. Kobilka



Estructura del complejo constituido por el receptor  $\beta_2$  adrenérgico activado (rojo) y la proteína Gs (G $\alpha$  verde, G $\beta$  cian y G $\gamma$  amarillo)

**Figura 1**

### Referencias bibliográficas

1. Birnbaumer L. Martin Rodbell (1925-1998). *Science* (1999) 283:1656.
2. Gilman A.G. Silver spoons and other personal reflections. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* (2012) 52:1-19.
3. Lefkowitz R.J. Seven transmembrane receptors - A brief personal retrospective. *Biochimica et Biophysica Acta* (2007) 1768:748-755.
4. Rosenbaum D.M., Rasmussen S.G. y Kobilka B.K. The structure and function of G-protein-coupled receptors. *Nature* (2009) 459:356-363.
5. Shoichet B.K. y Kobilka B.K. Structure-based drug screening for G-protein-coupled receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* (2012) 33:268-272.
6. Rasmussen S.G.F., DeVree B.T., Zou Y., Kruse A.C., Chung K.Y., Kobilka T.S. y col. Crystal structure of the  $\beta_2$  adrenergic receptor-Gs protein complex. *Nature* (2011) 477: 549-555.