

Células y sensibilidad

Un vistazo al Nobel en Química 2012

En nuestros ojos, narices y bocas, tenemos sensores para la luz, los olores y los sabores. Dentro de nuestros cuerpos, las células tienen sensores similares para las hormonas y sustancias señalizadoras como adrenalina, serotonina, histamina y dopamina. A lo largo de la evolución biológica, las células han utilizado repetidamente el mismo mecanismo básico para leer su entorno: los *receptores acoplados a proteínas G*. Pero éstos permanecieron ocultos para los investigadores durante mucho tiempo.

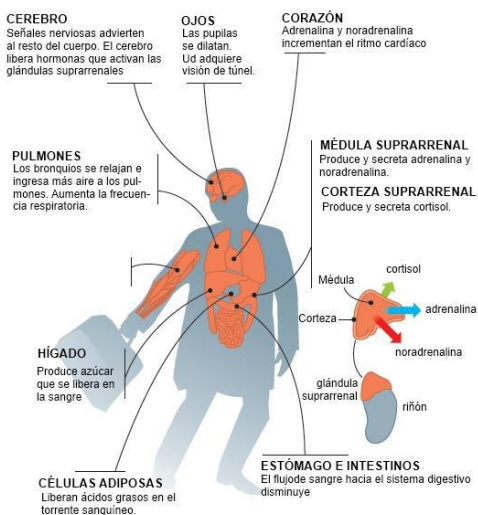
Has trabajado hasta tarde. La luna alumbra desde lo alto mientras caminas hacia tu casa desde la solitaria parada de ómnibus. De repente, sientes pasos a tus espaldas; se acercan rápidamente. “Nada que temer” tratas de decirte a ti mismo “sólo otro pobre empleado demasiado dedicado al trabajo”. Pero una sensación espeluznante te gana. Alguien te está siguiendo...

Corres hacia tu casa. Mientras abres la puerta de entrada, todo tu cuerpo tiembla, tu corazón palpita y jadeas tratando de recuperar el aliento.

En ese momento, tus ojos registran una silueta aproximándose, todo tu cuerpo entra en “modo lucha” (figura 1). Las señales nerviosas del cerebro envían una primera advertencia al resto del cuerpo. La hipófisis libera hormonas en el torrente sanguíneo que despiertan a las glándulas suprarrenales. Estas empiezan a bombear adrenalina y cortisol, las que actúan como una segunda alarma: ¡hay que escapar! Las células adiposas, las musculares, hígado, corazón, pulmones y vasos sanguíneos reaccionan inmediatamente. La sangre se inunda de azúcar y grasa, los bronquios se expanden y el ritmo cardíaco aumenta, todo para que tus músculos reciban más dióxígeno y energía. El objetivo es que corras lo más rápido posible para salvar tu vida...



Figura 1.
¡Es hora de correr! Señales nerviosas y hormonas del cerebro ponen al cuerpo en alerta. La glándula suprarrenal libera hormonas de estrés en la sangre. Las células de todo el cuerpo reciben la señal de que algo está sucediendo a través de sus receptores.



En los humanos, decenas de billones¹ de células interactúan desempeñando distintos roles. Algunas almacenan grasa, otras registran impresiones visuales, producen hormonas o construyen tejido muscular. Para que funcionemos, es esencial que las células trabajen al unísono, que puedan sentir su entorno y conocer lo que está ocurriendo a su alrededor. Para eso, necesitan sensores.

Los sensores en la superficie celular son llamados “receptores”. Robert J. Lefkowitz y Brian K. Kobilka fueron premiados con el Nobel en Química 2012 por haber mapeado cómo una familia de receptores, los receptores acoplado a proteínas G (GPCR, del inglés: G protein-coupled receptors) funcionan. En esta familia encontramos receptores para la adrenalina (también conocida como epinefrina), dopamina, serotonina, luz, sabor y olor. Muchos procesos fisiológicos dependen de los GPCR. Alrededor de la mitad de los medicamentos actúan a través de esos receptores, entre ellos los beta bloqueantes, antihistamínicos, y varios tipos de psicofármacos. Conocer sobre los GPCRs es así de gran valor para la humanidad. Sin embargo, estos receptores eludieron a los científicos por largo tiempo.

El receptor: un enigma esquivo

A finales del siglo XIX, cuando los científicos comenzaron a experimentar con los efectos de la adrenalina sobre el cuerpo, descubrieron que provocaba un aumento en la presión sanguínea y en el ritmo cardíaco, así como la dilatación de las pupilas. Como sospechaban que la adrenalina actuaba a través de los nervios, decidieron paralizar el sistema nervioso en animales de laboratorio. Sin embargo, los efectos de la adrenalina continuaron manifestándose. La conclusión: las células deben estar dotadas de receptores capaces de detectar sustancias químicas –hormonas venenos y drogas– presentes en su entorno.

Pero cuando los investigadores intentaron encontrar esos receptores, se dieron contra “la pared”. Querían comprender cómo se veían esos receptores y cómo convertían las señales para la célula. La adrenalina es administrada desde fuera de la célula y lidera cambios en el metabolismo que pueden ser medidos dentro de la célula. Cada célula tiene una pared: la membrana de moléculas lipídicas que la separan de su entorno. ¿Cómo puede la señal pasar a través de la pared? ¿Cómo puede el interior de la célula conocer lo que está sucediendo afuera?

Los receptores permanecieron inidentificados por décadas. A pesar de esto, la ciencia se las arregló para desarrollar drogas que actúan específicamente a través de esos receptores. En los 40’, el científico estadounidense Raymond Ahlquist, examinó cómo diferentes órganos reaccionan ante sustancias similares a la adrenalina: una que principalmente produce la contracción de los vasos sanguíneos de la musculatura lisa, y otra que en principio, estimula al corazón. Llamó a los receptores, alfa y beta. Poco después, los científicos desarrollaron los primeros beta bloqueantes que son en la actualidad los medicamentos más utilizados para tratar dolencias cardíacas.

Esas drogas producían sin lugar a dudas, efectos en el interior de las células, pero cómo lo hacían, permanecía en el misterio. Ahora sabemos por qué los receptores

¹ El término “billones” es el aceptado en los países hispanoparlantes: millones de millones.

fueron tan difíciles de encontrar: son relativamente escasos en número y en su mayoría se encuentran, encapsulados dentro de la membrana celular. Después de un par de décadas, el propio Ahlquist comenzó a sentirse perdido dentro de su propia teoría de los dos receptores. Escribió: “para mí se trata de conceptos abstractos concebidos para explicar las respuestas observadas en los tejidos por sustancias de diversas estructuras”.

Fue a fines de los 60’ que Robert Lefkowitz, uno de los laureados con el Nobel de este año 2012, entró en la historia de estos receptores.

Atrayendo a los receptores fuera de sus escondites

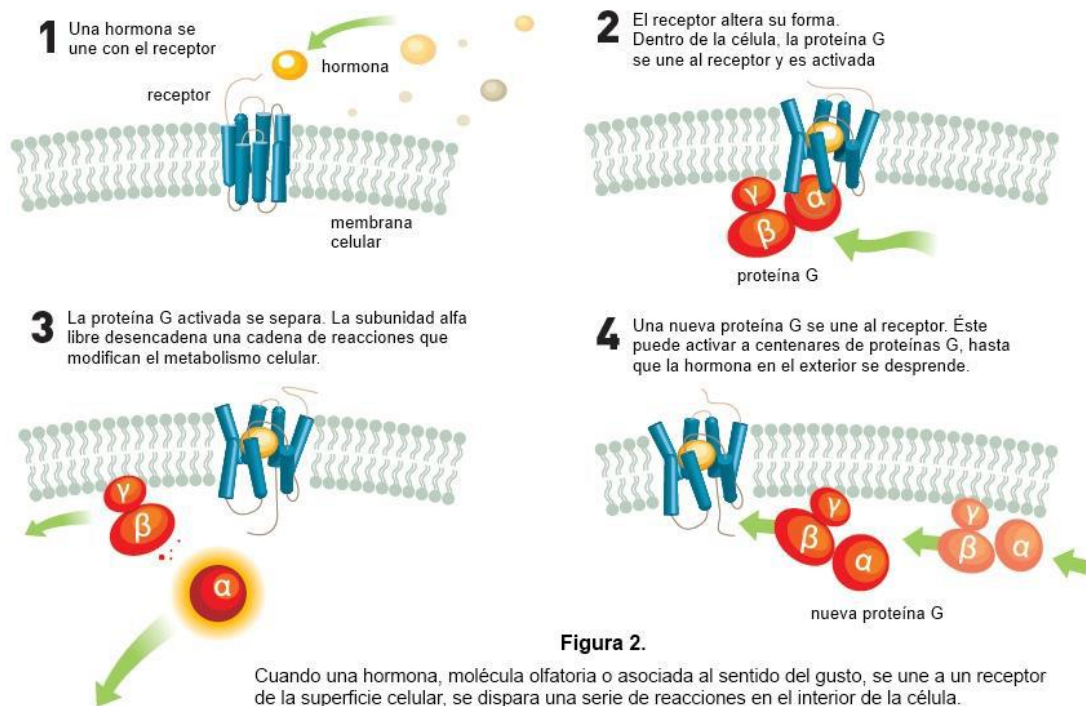
El joven y brillante estudiante tiene en mente convertirse en cardiólogo. Sin embargo se gradúa en el apogeo de la Guerra de Vietnam, y realiza su servicio militar en el Servicio de Salud Pública de los EEUU, en una institución federal de investigaciones: el Instituto Nacional de Salud. Allí se le presenta el gran desafío: encontrar los receptores. El supervisor Lefkowitz ya tenía un plan. El proponía unir yodo radiactivo a una hormona. Entonces, cuando la hormona se fija en la superficie de la célula, la radiación proveniente del yodo, permitiría seguir al receptor. Posteriormente, con el fin de reforzar su caso, Lefkowitz debía demostrar que la hormona fijada a la superficie celular, podía gatillar el mecanismo de respuesta conocido en el interior de la célula. De tener éxito en esto, nadie podría poner en duda que él había descubierto un receptor biológicamente funcional.

Lefkowitz comenzó trabajando con la hormona adrenocorticotrofina, que estimula la producción de adrenalina por parte de la glándula suprarrenal. Pero nada parecía funcionar. Transcurrió un año sin resultados y Lefkowitz, que había perdido el entusiasmo inicial en la investigación, empezó a perder las esperanzas. Continuó su búsqueda pero soñando con convertirse en doctor en medicina.

Al ingresar en el segundo año del proyecto, Lefkowitz logró finalmente algún progreso. En 1970 publicó artículos en dos prestigiosas publicaciones: “Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)” y “Science”, donde esboza el descubrimiento de un receptor activo. El logro le muestra el valor de continuar investigando. Eventualmente es reclutado por la Duke University en North Carolina. No es que lo entusiasme demasiado la idea de mudarse allí, pero recibe una oferta que sencillamente no puede rechazar. En el laboratorio a estrenar, Lefkowitz arma su propio equipo de investigadores. Aunque por lo visto nunca se convertirá en cardiólogo, quiere todavía trabajar sobre las enfermedades del corazón. Así, empieza poniendo el foco sobre los receptores para la adrenalina y noradrenalina, los denominados receptores adrenérgicos. Usando sustancias marcadas con trazadores radiactivos, incluyendo beta bloqueantes, su grupo examina cómo trabajan estos receptores. Y luego de realizar un ajuste fino de sus herramientas, el grupo logra con gran habilidad, extraer una serie de receptores contenidos en tejido biológico.

Mientras tanto, el conocimiento sobre lo que sucede en el interior de la célula, había ido creciendo. Los investigadores habían encontrado lo que llamaron “proteínas-G” (Premio Nobel en Fisiología y medicina 1994) que son activadas por una señal proveniente del receptor. A su turno, la proteína-G dispara una serie de reacciones que alteran el metabolismo de la célula. En el comienzo de los 80’, los científicos

empezaban a ganar entendimiento sobre los procesos a través de los cuales una señal puede ser transmitida desde el exterior hacia el interior de la célula (figura 2).



El gen: una llave para nuevas concepciones

En los 80', Lefkowitz decide que su grupo de investigación debe intentar encontrar el gen que codifica al receptor beta. Esta decisión resultó crucial para el Premio Nobel de este año. El gen es similar a un plano. Contiene el código que lee la célula cuando une a los aminoácidos para fabricar una proteína, en nuestro caso, el receptor. La idea era que si el grupo de investigación lograba aislar el gen y leer el plano del receptor beta, podría obtener pistas de cómo el receptor trabaja.

Al mismo tiempo, Lefkowitz contrató a un joven doctor, Brian Kobilka. Su fascinación por los receptores adrenérgicos nació de su experiencia hospitalaria en cuidados intensivos. Un disparo de adrenalina 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 el poder de la adrenalina en sus más pequeños detalles moleculares, por lo que se acercó a Lefkowitz y su grupo de investigadores.

Kobilka se involucra en la caza del gen. Sin embargo, en los 80', encontrar un gen en el enorme genoma de un individuo era algo parecido a encontrar una aguja en un pajar; el proyecto, ante tal desafío técnico, avanzó lentamente. No obstante, Kobilka tuvo una idea ingeniosa que permitió aislar el gen. Con gran anticipación, los investigadores empezaron a analizar su código; éste reveló que el receptor consta de siete largas y lipídicas (hidrofóbicas) cadenas espirálicas denominadas hélices (figura 3). Esto les dijo a los investigadores que el receptor, probablemente serpentea hacia atrás y adelante a través de la membrana celular, siete veces.

Siete veces. Ese era el mismo número de cadenas y la misma estructura espiralica de otro receptor encontrado en otra parte del cuerpo: rodopsina, el receptor para estímulos luminosos localizado en la retina del ojo. Nació una idea: ¿podrían estos dos receptores estar relacionados aun cuando cumplen funciones completamente diferentes?

Robert Lefkowitz lo describió más tarde como un “momento de Eureka”. Sabía que ambos, receptores adrenérgicos y rodopsina, interactuaban con las proteínas–G dentro de la célula. Sabía también de otros 30 receptores que actuaban a través de las proteínas–G. La conclusión: tiene que haber una familia completa de receptores que se asemejan y funcionan de la misma manera.

Desde ese descubrimiento pionero, el puzzle se ha ido armando pieza por pieza y los científicos tienen hoy un conocimiento detallado sobre los GPCRs; cómo actúan y cómo son regulados a nivel molecular. Lefkowitz y Kobilka han estado al frente de este emprendimiento científico y durante el pasado año 2011, Kobilka y su equipo de investigadores, reportaron un descubrimiento que coronó su trabajo.

Imagenología de los efectos de la adrenalina

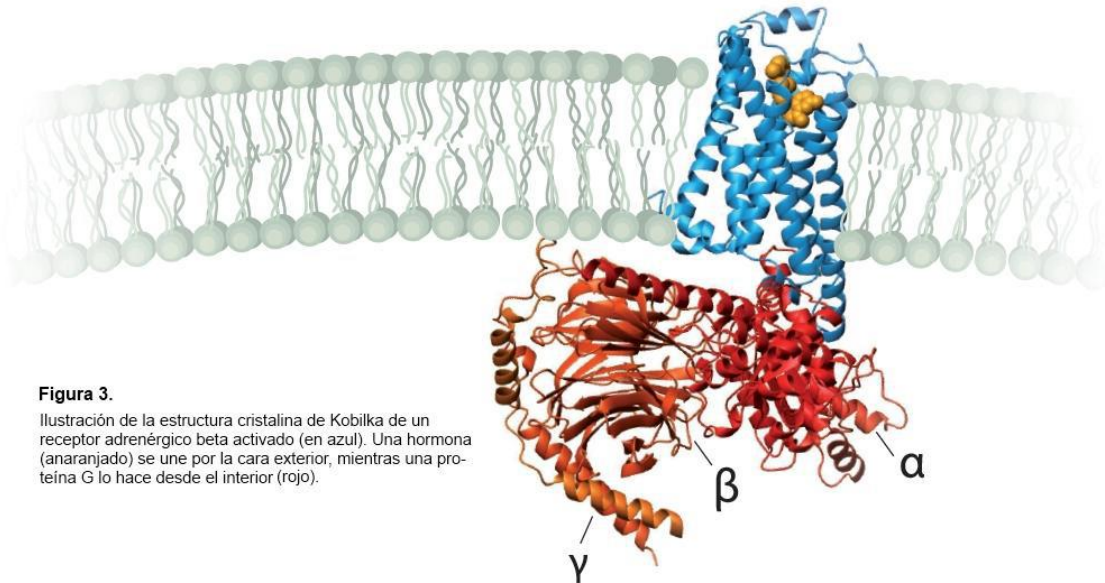
Después de haber aislado exitosamente el gen, Brian Kobilka fue transferido a la Escuela de Medicina de la Universidad de Stanford en California. Allí se dedicó a obtener una imagen del receptor, un objetivo inalcanzable en opinión de la mayor parte de la comunidad científica y que para Kobilka, se convertiría en el inicio de un largo camino.

Obtener imágenes de proteínas es un proceso que involucra varios pasos complejos. Las proteínas son demasiado pequeñas para ser detectadas por los microscopios regulares. Por esta razón, los científicos recurren al método conocido como cristalografía de rayos X. Comienza con la obtención de un cristal en el cual las proteínas se encuentren íntimamente empaquetadas en un patrón simétrico, como las moléculas de agua empaquetadas en un cristal de hielo, o los átomos de carbono en el diamante. Luego los investigadores disparan rayos x a través del cristal de proteína. Cuando los rayos golpean la proteína, son dispersados. Por el patrón de difracción obtenido, los científicos pueden decirnos cómo luce la proteína al nivel atómico.

La primera imagen de la estructura cristalina de una proteína fue obtenida en los 50'. Desde entonces, se han obtenido miles de imágenes de proteínas. Sin embargo, la mayoría de estas, corresponden a proteínas hidrosolubles, característica que facilita el proceso de cristalización. Pocos investigadores se las arreglaron para obtener imágenes de las proteínas localizadas en la capa lipídica de la membrana celular. En el agua, estas proteínas se disuelven tan poco como el aceite, y tienden a formar grumos de grasa. Por otra parte, los GPCRs son naturalmente estructuras muy móviles (transmiten las señales mediante el movimiento) pero dentro de un cristal, deben permanecer casi en completo reposo. Obtenerlos por cristalización es en consecuencia un desafío considerable.

Encontrar una solución a todos esos problemas le llevó a Kobilka más de dos décadas. Pero con determinación, creatividad y destreza en la manipulación de herramientas de la biología molecular, Kobilka y su grupo lograron su objetivo final en 2011: una imagen del receptor a cada instante de la transferencia de la señal proveniente

de la hormona en el exterior de la célula a la proteína G en el interior de la célula (figura 3).



La imagen publicada en Nature revela nuevos detalles sobre los GPCRs, por ejemplo, cómo se ve el receptor activado cuando se abre un hueco al que la proteína G parece fijarse (figura 4). Ese conocimiento será muy útil en el futuro desarrollo de nuevos fármacos.

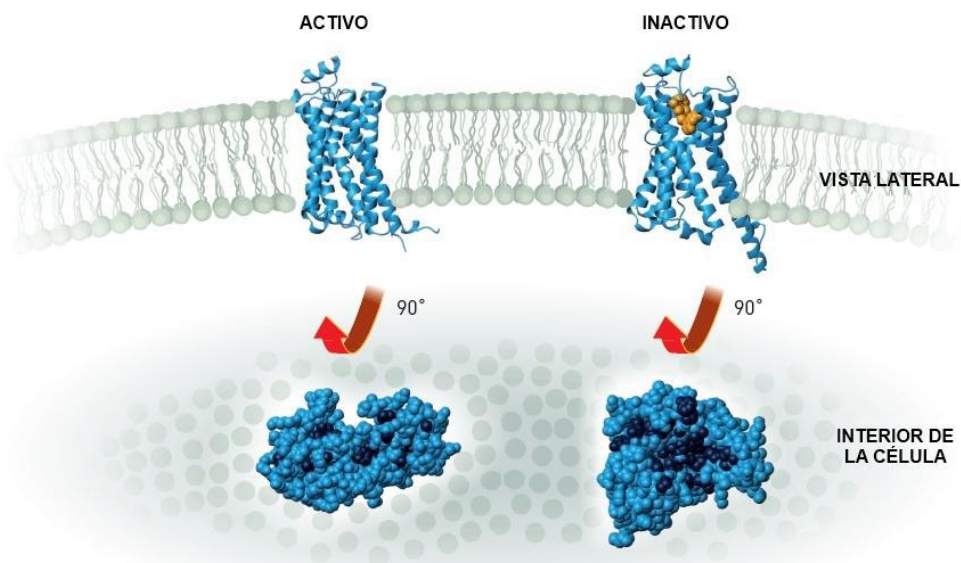


Figura 4.

El receptor beta adrenérgico altera su forma cuando es activado. Cuando la hormona (anaranjado) se une por el exterior, el interior se abre como un ramo de flores. En las imágenes inferiores el receptor gira de manera que la parte orientada al interior es visible. Los átomos son representados como esferas. Las zonas hidrosolubles aparecen en azul claro. Las zonas liposolubles (hidrofóbicas) aparecen en azul oscuro. Cuando la hormona se une al exterior del receptor, se abre un hueco hidrofóbico que sirve de anclaje a la proteína G.

La vida necesita flexibilidad

El mapeo del genoma humano ha revelado cerca de mil genes que codifican los GPCRs. Aproximadamente la mitad de esos receptores captan olores y son parte del sistema olfatorio. Un tercio son receptores de hormonas o sustancias señalizadoras como dopamina, serotonina, prostaglandina, glucagón e histamina. Algunos capturan la luz que llega a los ojos, mientras que otros se localizan en la lengua y son los responsables de nuestro sentido del gusto. Más de un centenar de receptores siguen desafiando a los científicos en tanto su función aún no se conoce.

Aparte del descubrimiento de variaciones en los receptores, investigadores con Lefkowitz y Kobilka a la cabeza, encontraron que estos son multifuncionales; el mismo receptor puede reconocer algunas hormonas diferentes en el exterior de la célula. Es más, en el interior, no sólo interactúan con las proteínas-G, sino también, por ejemplo, con otras proteínas llamadas arrestinas. La comprensión de que estos receptores no siempre actúan acoplados a proteínas-G ha llevado a los científicos a comenzar a referirse a ellos como “receptores transmembrana – 7” (7TM), por las siete cadenas helicoidales que atraviesan la membrana celular.

La cantidad y flexibilidad de los receptores permite la regulación de sintonía fina que la vida requiere. Permítanos volver a la escena de la huida en la parada del ómnibus: cuando la sangre se llena de adrenalina, diferentes tejidos reaccionan de diferentes maneras. El flujo sanguíneo hacia el aparato digestivo, disminuye, mientras que el flujo hacia los músculos, aumenta. Los diferentes efectos de la adrenalina dependen de la existencia de al menos nueve diferentes receptores para esta hormona en nuestros cuerpos. Algunos receptores disparan la actividad celular, otros tienen efectos inhibidores.

Entonces, la próxima vez que se encuentre asustado, saboree una buena comida, o simplemente contemple las estrellas en el cielo, dedíquele un pensamiento a sus receptores acoplados a proteínas-G; sin ellos, sus células estarían luchando por cumplir objetivos contradictorios y el caos reinaría en su organismo.

Autor: Ann Fernholm (traducción Roberto Calvo).

Créditos:

✓ Referencias bibliográficas:

- Fernholm, A. *Nobel Prize in Chemistry 2012*. Nobelprize.org. Recuperado de: https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2012/popular-chemistryprize2012.pdf

Fecha de publicación: 16 de octubre de 2012

