



di *Gabriella Marucci, Michela Buccioni*
Scuola di Scienze del Farmaco e dei Prodotti della Salute
Università di Camerino
gabriella.marucci@unicam.it

PREMIO NOBEL PER LA CHIMICA: IN EVIDENZA I RECETTORI ACCOPPIATI A PROTEINE G

Il nostro corpo ha sviluppato un sofisticatissimo sistema di interazione tra miliardi di cellule. Non è facile far interagire così tanti elementi e soprattutto elementi molto diversi. Per fare questo ogni cellula ha una serie di minuscoli recettori che le consente di percepire l'ambiente e di adattarsi ad esso o ai cambiamenti che possono intervenire. Robert Lefkowitz e Brian Kobilka hanno ricevuto il Premio Nobel 2012 per la Chimica per le scoperte rivoluzionarie che rivelano il funzionamento interno di una famiglia importante di tali recettori: i recettori accoppiati a proteine G.

Un segnale sonoro forte ed imprevisto, l'urlo scherzoso di un amico apparso all'improvviso alle nostre spalle o lo stridere dei freni di un'auto, sono esempi di situazioni di stress a cui il nostro organismo risponde con una scarica di "adrenalina", che ha il compito di migliorare la reattività dell'organismo, preparandolo in tempi brevissimi alla cosiddetta reazione di "lotta o fuga". In pochi istanti il cuore accelera il suo battito, la pressione sanguigna aumenta, il respiro si fa più frequente e gli zuccheri si riversano nel sangue. Tutto ciò è reso possibile grazie ad un'azione combinata dei miliardi di cellule del nostro organismo attivate dall'adrenalina che agisce su dei sensori dislocati sulla superficie delle cellule.

Questi sensori sono i recettori accoppiati a proteina G. Quindi, la capacità del nostro organismo di reagire a stimoli esterni ambientali oppure di sentire odori e sapori, è dovuta all'attivazione di recettori da parte di specifici ligandi.

Lo studio di questi recettori accoppiati a proteine G è valso nei giorni scorsi il premio Nobel per la Chimica a due americani: Robert J. Lefkowitz, della Howard Hughes Medical Institute e del Duke University

Medical Center di Durham, e Brian K. Kobilka, della Stanford University School of Medicine in California. Le motivazioni dell'Accademia Reale Svedese sono state le seguenti: "Il nostro corpo è un ben sintonizzato sistema di interazione tra miliardi di cellule. Ciascuna cellula possiede dei recettori che come una sorta di sensori intelligenti che permettono di percepire l'ambiente esterno e di adattarsi ad esso. Robert Lefkowitz e Brian Kobilka sono stati premiati con il Nobel 2012 per la Chimica per la loro rivoluzionaria scoperta che rivela il profondo funzionamento di un'importante famiglia di recettori, quelli associati alle proteine G".

Si tratta di proteine che consentono alle cellule di reagire a stimoli esterni quali sapori, odori, luce ma anche a sostanze come la serotonina, l'adrenalina, l'istamina e la dopamina.

Robert Lefkowitz è nato a New York nel 1943 ed ha concluso il suo dottorato presso la Columbia University nel 1966. Lavora presso l'Howard Hughes Medical Institute e il Duke University Medical Center. Brian Kobilka è nato nel Minnesota nel 1955 e ha preso la sua specializzazione presso la Yale University School of Medicine nel 1981.

Lefkowitz è professore alla Duke University in North Carolina, mentre Kobilka è professore presso la Stanford University in California. Lefkowitz ha iniziato a fare ricerca in questo settore nel 1968. Nello stesso anno, con il suo team di ricercatori è riuscito a visualizzare per la prima volta i recettori per gli ormoni, marcandoli con un isotopo di iodio. Ciò ha permesso di capire il modo in cui gli ormoni si legano ai recettori e come, di conseguenza, vengono regolate le funzioni delle cellule.

Grazie all'uso di agenti radioattivi è riuscito a rivelare la presenza di diversi recettori, tra i quali un recettore per l'adrenalina: il recettore beta-adrenergico. Oggi i recettori per l'adrenalina vengono suddivisi in due grandi famiglie: i recettori alfa, di cui esistono due sottotipi, e quelli beta, con tre sottotipi. Lefkowitz e il suo team sono riusciti ad isolare questo recettore da estratti cellulari ed hanno cominciato subito a lavorare per cercare di capirne conformazione e funzionamento. A compiere il secondo passo, negli anni Ottanta, è stato

Kobilka, il quale, unendosi al team di Lefkowitz, ha definito la sequenza genica ed ha dedotto la struttura caratteristica ed i domini funzionali. Analizzando il gene, si accorse che il recettore era molto simile a quelli che nell'occhio reagiscono alla luce. Ci si rese quindi conto che c'è un'intera famiglia di recettori molto simili, che funzionano nello stesso modo; infatti, lo stesso fenomeno è alla base dell'olfatto ed anche, in parte, del gusto. Tutto ciò è regolato da particolari proteine, chiamate "proteine G", che sono così denominate perché legano il guanosi-trifosfato (GTP) o il guanosi-difosfato (GDP) e sono dotate di attività GTPasica, che porta all'idrolisi del GTP. Tali proteine, una volta attivate dall'interazione fra il ligando ed il recettore, agiscono su determinati effettori che, a loro volta, determinano la produzione di un secondo messaggero (adenosina monofosfato ciclico, guanosina monofosfato ciclico) responsabile dell'effetto finale secondo vie caratteristiche di ogni effettore. Circa un migliaio di geni codificano i recettori di questa famiglia. Questo campo di ricerca è veramente esteso: basti pensare che la mappa del genoma umano ha individuato almeno 800 recettori cellulari. Di questi, quelli caratterizzati sono meno di 100; per tutti gli altri non è stato ancora individuato il ligando endogeno capace di attivarli e per questo vengono chiamati recettori orfani. È da sottolineare come la scoperta di Lefkowitz ha dell'incredibile se si pensa che è riuscito a riconoscere e classificare un recettore trent'anni prima che fosse completata la mappa del genoma umano.

Lo sviluppo di un nuovo farmaco è un concetto vitale per la medicina e la conoscenza approfondita delle caratteristiche strutturali e funzionali dei recettori è fondamentale per la progettazione e lo sviluppo di



Il recettore β -adrenergico (verde) viene attivato dalle molecole di un ligando (sfere gialle e rosse in alto) che, a cascata, attiva una proteina G (giallo oro) all'interno della cellula

farmaci utili al trattamento delle patologie che derivano da disfunzioni di tali recettori. Si stima che più del 50% dei farmaci attualmente in uso agisca su uno o più di questi recettori. Il ruolo del chimico, ed in particolare del chimico farmaceutico, nella caratterizzazione di questi recettori è stato preponderante fino agli anni Novanta, in quanto, partendo da modifiche apportate ai neurotrasmettitori naturali, si è giunti alla sintesi di molecole dotate di alta affinità e selettività; questo ha permesso di ipotizzare la presenza di specifici gruppi funzionali, nel sito attivo del recettore, capaci di interagire con tali molecole. Negli ultimi anni le conoscenze su questi sistemi recettoriali sono aumentate esponenzialmente, tanto che nel 2011 Kobilka ed il suo team sono riusciti a catturare un'immagine del recettore per l'adrenalina nel momento in cui viene attivato dal neurotrasmettitore e invia un segnale alla cellula. L'Accademia Svedese ha definito l'immagine "un capolavoro molecolare".

Lo studio della struttura cristallografica tridimensionale del recettore ha portato ad un nuovo approccio nella sintesi di potenziali farmaci, in quanto il "drug design", cioè la progettazione su base computazionale, fornisce informazioni dettagliate sulla struttura dei ligandi da sintetizzare.

Il Premio dato a questi due ricercatori rappresenta un riconoscimento importante per dei concreti risultati, ottenuti con decenni di impegno e ricerche all'avanguardia. Tali studi, infatti, hanno portato alla scoperta di numerosi farmaci, capaci di allungare e migliorare la qualità della vita, come, ad esempio, i betabloccanti, utilizzati per curare l'ipertensione. Inoltre, la struttura tridimensionale di tali recettori si è rivelata indispensabile per progettare farmaci adatti a modulare i numerosi processi biologici nei quali i recettori sono coinvolti; grazie ai risultati di queste ricerche in futuro sarà possibile avere farmaci sempre più selettivi e specifici.

