

Tveir lækningar hlutu Nóbelsverðlaunin í efnafræði 2012



Magnús Karl Magnússon

prófessor í lyfja- og eiturefnafræði og forstöðumaður rannsóknarstofu í lyfja- og eiturefnafræði við læknaeild HÍ

magnusk@hi.is



Guðmundur Þorgeirsson

yfirlæknir á Landspítala og prófessor í lyflæknisfræði og deildarforseti læknaeildar HÍ

Nóbelsverðlaunin í efnafræði 2012 voru veitt fyrir rannsóknir á G-próteintengdum viðtökum og féllu í skaut tveimur bandarískum læknum, Robert J. Lefkowitz, prófessor í lyflæknisfræði og lífefnafræði við Duke-háskóla, og Brian K. Kobilka, prófessor í sameinda- og frumulífeðlisfræði og hjartasjúkdómafræði við Stanford-háskóla.

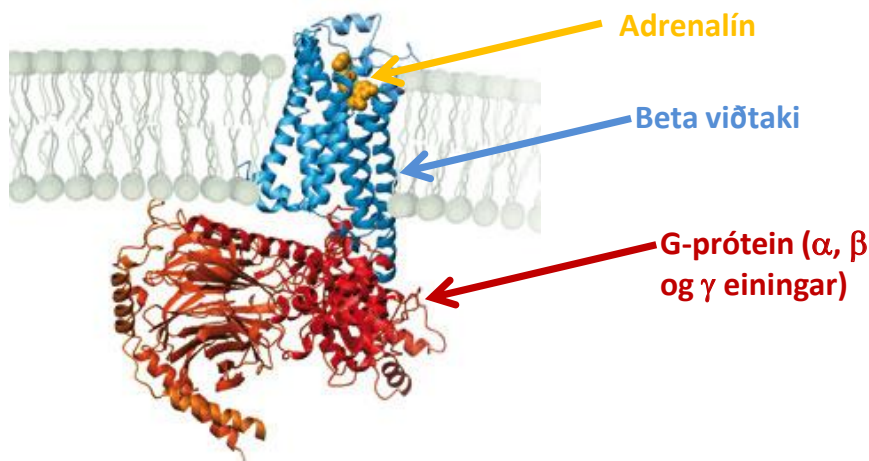
Í tilkynningu Konunglegu sænsku vísindaakademíunnar segir: „Líkaminn er fínstillt kerfi þar sem billjónir frumna eiga samskipti. Sérhver fruma býr yfir viðtökum sem skynja umhverfið og gera frumunni kleift að bregðast við nýjum aðstæðum. Robert Lefkowitz og Brian Kobilka fá Nóbelsverðlaunin í efnafræði fyrir uppgötvanir sem marka tímamót með því að varpa ljósi á það hvernig viðtakar úr ákveðinni fjölskyldu viðtaka, svokallaðra G-próteintengdra viðtaka, vinna sitt verk.“ Síðar í tilkynningunni segir: „Á síðasta ári (2011) urðu önnur tímamót þegar Kobilka og samstarfsmönnum hans tókst að ná mynd af β -adrenerga viðtakanum á því augnabliki sem hann binst hormóni og virkjast og sendir síðan boð inn í frumuna (mynd 1). Þessi mynd er efnafræðilegt meistaraverk – árangur áratuga rannsóknarvinnu.“

Saga svokallaðra G-próteintengdra viðtaka er nátengd sögu lífeðlisfræði og frumulíffræði 20. aldar. Þessi fjölskylda telur um eitt þúsund viðtaka á yfirborði frumunnar.¹ Þeir skynja umhverfi frumunnar með bindingu við hormón og boðefni og þeir skynja einnig utanaðkomandi boð í formi ljóss eða lyktar. Um 40% allra lyfja skila verkun sinni í gegnum þessa mikilvægu fjölskyldu frumuviðtaka.

Robert Lefkowitz, læknir við lyflæknisdeild Duke-háskóla, hefur verið í fararbroddi vísindamanna við rannsóknir

á G-próteintengdum viðtökum allt frá lokum sjöunda áratugs síðustu aldar. Árið 1970 birti hann greinar sem lýstu einangrun adrenvirkra viðtaka sem leyfðu nákvæmar mælingar á bindingu hormóns og viðtaka.² Árið 1980 setti hann ásamt samstarfsmönnum fram módel yfir það hvernig viðtakaörvun ætti sér stað. Módelið var kallað „ternary complex módel“ eða þríþætt samstæða³ og gerir ráð fyrir að miðlun örvunar verði í gegnum bindingu þriggja sameinda þegar viðtakinn örvast, það er áverkunarefnis, viðtaka og G-próteins. Þeir spáðu því að binding áverkunarefnis við viðtakann myndi valda breytingu í byggingu viðtakans á innra borði frumuhimnunnar sem síðan leiddi til bindingar við G-prótein. Slík binding örvaði G-próteinið og leiddi til boðflutnings inn í frumuna. Þetta módel hefur grundvallað skilning manna á samskiptum áverkunarefna og þessarar víðfeðmu viðtakafjölskyldu síðustu áratugi. G-próteinið er tímastillt boðefnissameind sem við örvun viðtaka bindur GTP í stað GDP en eftir GTP-bindinguna getur próteinið örvað fjölda innri boðkerfa, meðal annars myndun á c-AMP. En G-próteinið hefur líka innbyggðan tímastilli, svokallaðan GTP-asa, sem klýfur GTP í GDP og við það slekkur sameindin á sér.

Brian Kobilka, læknir og vísindamaður við Stanford-háskóla, hóf vísindaferil sinn á rannsóknarstofu Lefkowitz um miðjan níunda áratuginn. Um það leyti hafði sameindaerfðafræðin hafið innreið sína í frumulíffræði og rannsóknarstofa Lefkowitz var í fararbroddi á sviði sameindaerfðafræði viðtaka. Það taldist til stórafreka er þeim tókst að einangra og raðgreina beta-1 viðtakann. Með samarbeti við nýlega raðgreindan rhodopsinviðtaka greindu þeir grundvallareiningu



Mynd 1. Módel af kristallamynd þríþættrar samstæðu (ternary complex) sem er mynduð af adrenalíni (gult), beta-viðtaka (blár) og G-próteini (rautt). Byggir á kristallamyndatöku á því augnabliki þegar áverkunarefni binst viðtaka. Þessi binding leiðir til breyttrar afstöðu á innra borði viðtakans sem leiðir til bindingar og örvarunar á G-próteininu.

viðtakans, 7 mismunandi vatnsfælnar a-helix einingar sem gætu teygt sig gegnum frumuhimnuna. Þessi sameindarbygging einkennir alla G-próteintengda viðtaka og leggur grunn að skilningi á þessari stóru viðtakafjölskyldu, meðal annars því hvernig viðtakinn miðlar boðum sínum. Eftir að Kobilka hóf sinn sjálfstæða vísindaferil við Stanford-háskóla hefur hann lagt geysimikið af mörkum, sérstaklega hvað varðar skilning á þrívíddarbyggingu G-próteintengdra viðtaka. Sú vinna hefur dýpkað skilning á því hvernig binding áverkunarefnis við viðtaka leiðir til breytinga á þrívíddarbyggingu viðtakans og nær sá skilningur til hlutverks einstakra sameinda. Miklar framfarir í lyfjafræði hafa fylgt í kjölfarið, til dæmis aðferðir til að þróa áverkunarefni, viðtakahindra og jafnvel ný lyf sem geta örvað eða hindrað mismunandi boðferli í gegnum sama viðtaka. Eitt nýjasta vísindaafrek Kobilka var einmitt að ná mynd í nákvæmri upplausn af þrívíddarbyggingu hinnar þríþætту samstæðu, sem Lefkowitz hafði spáð fyrir um rúmum 30 árum fyrr. Þetta var mikið afrek enda lifir slík samstæða ör-stutt auknablik en skilningur á nákvæmri uppbyggingu hennar er lykill að skilningi á því flókna ferli sem boðskipti gegnum frumuhimnuna er.

Það er tímanna tákn að skilningur á nákvæmum efna- og frumusamskiptum mannlíkamans sé kominn á það stig að verðskulda Nóbelsverðlaun í efnafræði. Hraði framfaranna er slíkur að á ferli eins vísindamanns, Robert Lefkowitz, hefur þekkingin þróast úr óljósri mynd af

boðskiptum sem vekja lífeðlisfræðilega svörun í mannlíkamanum yfir í þrívíddarskilning á afstöðu einstakra sameinda í boðskiptum frumunnar.

Heimildir

1. Fredriksson R, Lagerström MC, Lundin LG, Schiöth HB. The G-protein-coupled receptors in the human genome form five main families. Phylogenetic analysis, paralog groups, and fingerprints. *Mol Pharmacol* 2003; 63: 1256-72.
2. Lefkowitz RJ, Roth J, Pastan I. Radioreceptor assay of adrenocorticotrophic hormone: new approach to assay of polypeptide hormones in plasma. *Science* 1970; 170: 633-5.
3. De Lean A, Stadel JM, Lefkowitz RJ. A ternary complex model explains the agonist-specific binding properties of the adenylate cyclase-coupled beta-adrenergic receptor. *J Biol Chem* 1980; 255: 7108-17.
4. Dixon RA, Kobilka BK, Strader DJ, Benovic JL, Dohlman HG, Frielle T, et al. Cloning of the gene and cDNA for mammalian beta-adrenergic receptor and homology with rhodopsin. *Nature* 1986; 321: 75-9.
5. Rasmussen SG, DeVree BT, Zou Y, Kruse AC, Chung KY, Kobilka TS, et al. Crystal structure of the beta2 adrenergic receptor-Gs protein complex. *Nature* 2011; 477: 549-55.

Vorið 2013

Fundirnir eru í Hlíðasmára 8 í Kópavogi.
Kaffi að venju fyrir fund sem hefst kl. 16.00.

6. febrúar

Júlíus Sólnes
Náttúruvá á Íslandi

6. mars

Agnar Sturla Helgason
Saga Íslendinga.
Vitnisburður erfðafræðinnar.

3. apríl

Jóhann Sigurjónsson
Breytingar á lífríki hafsins

8. maí

Gísli Már Gíslason
Tjörnin í Reykjavík
Aðalfundur, stjórnarskipti

16.-25. maí 2013

Ferðalag Öldungadeildar til TOSCANA á Ítalíu.

