

Mens årets nobelpris i fysiologi eller medisin går til fremtidens medisin, premierer nobelprisen i kjemi oppdagelsen av G-proteinkoblede reseptorer, som spiller en viktig rolle i dagens medisin

De allestedsnærværende reseptorene

Årets nobelpris i kjemi går til Robert J. Lefkowitz og Brian B. Kobilka for deres arbeid med G-proteinkoblede reseptorer. De som tror at dette bare handler om basalforskning, tar feil. Disse reseptorene styrer alt fra syn og lukt, kontrollerer hjerterytme og blodtrykk, gir effekt av hormoner samt styrer prosesser i hjernen og har relevans i den kliniske hverdagen. I klinisk praksis er de G-proteinkoblede reseptorene kanskje mest kjent som målproteiner for viktige medikamentgrupper. Om lag 30 % av alle kjente medikamenter virker ved at de binder til G-proteinkoblede reseptorer, enten for å aktivere eller blokkere (1). Dette omfatter velkjente medikamenter som betablokkere, antihistaminer og opioider, men også nyere medikamenter som inkretinanaloger og triptaner virker ved binding til G-proteinkoblede reseptorer.

Mange signalstoffer, som hormoner og nevrotransmittere, er vannløselige og virkningsløse om de ikke kan binde til reseptorer som krysser cellemembranen. Når signalstoffet binder til G-proteinkoblede reseptorer, rekrutteres og aktiveres guanin-nukleotid-bindende proteiner (G-proteiner). Disse G-proteinene aktiverer ulike intracellulære budbringersystemer, eksempelvis produksjon av syklisk adenosinmonofosfat (cAMP) via aktivering av adenylatsyklase. Den biologiske effekten som følge av reseptoraktiverting kan spenne fra endret regulering av energimetabolismen til proliferasjon og celledød.

Sent i 1960-årene var det kjent at stimulering av celler med adrenalin kunne føre til produksjon av den intracellulære budbringeren cAMP (2) via aktivering av proteinet adenylatsyklase. Det var imidlertid ukjent *hvordan* hormoner påvirket produksjonen av intracellulære budbringere, og det var en fremtredende oppfatning at blant annet adrenalin kunne binde direkte til adenylatsyklase, som således fungerte som både reseptor og effektor (3).

Robert J. Lefkowitz fremmet hypotesen om at adrenalinreseptorene krevde et mellomledd for å kunne påvirke budbringersystemer i cellen (4). Bare når adrenalin bandt til reseptoren, kunne disse mellomleddene være aktive. Mellomleddene er det vi i dag kjenner som G-proteiner. Ulike G-proteiner kunne gi ulik biologisk effekt, som når β -adrenerge reseptorer fremmet produksjon av cAMP mens α -adrenerge reseptorer hemmet den.

Det største gjennombruddet kom da Lefkowitz og hans kolleger, deriblant medvinner av nobelprisen Brian B. Kobilka, avdekket DNA-sekvensen til de fire adrenerge reseptorene samt andre G-proteinkoblede reseptorer. Reseptorene hadde overraskende lik sammensetning som kunne passe med en struktur der sju proteinhelikser krysser plasmamembranen. Strukturen var lik for reseptorer som aktiverte ulike G-proteinsystemer med potensielt motsatte effekter (5).

Endring i funksjonen til G-proteinkoblede reseptorer er også en viktig del av patogenesen ved en rekke sykdommer. Lefkowitz viste at hyperstimulering av β -adrenerge reseptorer både førte til at det ble færre av dem og at de ble mindre sensitive som følge av fosforylering (6, 7). Kobilka viste at reduksjonen av antallet aktive reseptorer skyldes at reseptorene ble tatt inn i cellen ved endocytose (8). Ved hjertesvikt beskytter denne fosforyleringen og internaliseringen mot ytterligere skade. β 1-adrenerge reseptorer som ikke kan fosforyleres, gir økt hjertecelledød ved høye nivåer av adrenalin i sirkulasjonen (9).

Tildeling av nobelprisen i kjemi til Lefkowitz og Kobilka følger i en rekke av nobelpriser i fysiologi eller medisin tildelt forskere som har studert G-proteinkoblede reseptorsignaler. Tidligere er oppdagelsen av fotoreseptorer (Granit, Hartline og Wald, 1967), luktreseptorer (Buck og Axel, 2004) cAMP (Sutherland, 1971), G-proteiner (Rodbell og Gilman, 1994) samt reseptorblokkerne cimetidin og propranolol (Black, 1998) blitt premiert med prisen (10). I år blir medisinsk vitenskap dobbelt premiert ved at nobelprisen i kjemi tildeles forskere som har gitt oss kunnskap som ikke bare har vært viktig for etablering av dagens behandling, men som også er nødvendig for utvikling av medisinsk behandling i fremtiden.

Kristin Viste
kristin.viste@legeforeningen.no
Gunnar Mellgren

Kristin Viste (f. 1979) er ph.d. i molekylærbiologi. Hun er lege i spesialisering ved Hormonlaboratoriet, Haukeland universitetssykehus og medisinsk redaktør i Tidsskriftet.


Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Gunnar Mellgren (f. 1967) er dr.med. og spesialist i medisinsk biokjemi, indremedisin og endokrinologi. Han er professor ved Institutt for indremedisin, Universitetet i Bergen og avdelingsoverlege ved Hormonlaboratoriet, Haukeland universitetssykehus.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

- Landry Y, Gies JP. Drugs and their molecular targets: an updated overview. *Fundam Clin Pharmacol* 2008; 22: 1–18.
- Rall TW, Sutherland EW. Formation of a cyclic adenosine ribonucleotide by tissue particles. *J Biol Chem* 1958; 232: 1065–76.
- Robison GA, Butcher RW, Sutherland EW. Adenyl cyclase as an adrenergic receptor. *Ann N Y Acad Sci* 1967; 139 (3 New Adrenergic): 703–23.
- 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.
- O'Dowd BF, Lefkowitz RJ, Caron MG. Structure of the adrenergic and related receptors. *Annu Rev Neurosci* 1989; 12: 67–83.
- Mukherjee C, Caron MG, Lefkowitz RJ. Catecholamine-induced subsensitivity of adenylate cyclase associated with loss of beta-adrenergic receptor binding sites. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975; 72: 1945–9.
- Stadel JM, Nambi P, Shorr RG et al. Catecholamine-induced desensitization of turkey erythrocyte adenylate cyclase is associated with phosphorylation of the beta-adrenergic receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983; 80: 3173–7.
- von Zastrow M, Kobilka BK. Antagonist-dependent and -independent steps in the mechanism of adrenergic receptor internalization. *J Biol Chem* 1994; 269: 18448–52.
- Noma T, Lemaire A, Naga Prasad SV et al. Beta-arrestin-mediated beta1-adrenergic receptor transactivation of the EGFR confers cardioprotection. *J Clin Invest* 2007; 117: 2445–58.
- Linse SS. Scientific background on the Nobel Prize in chemistry 2012. www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2012/advanced.html [4.11.2012].

 Podkast på www.tidsskriftet.no