



Nobelpriset i fysiologi eller medicin 2013

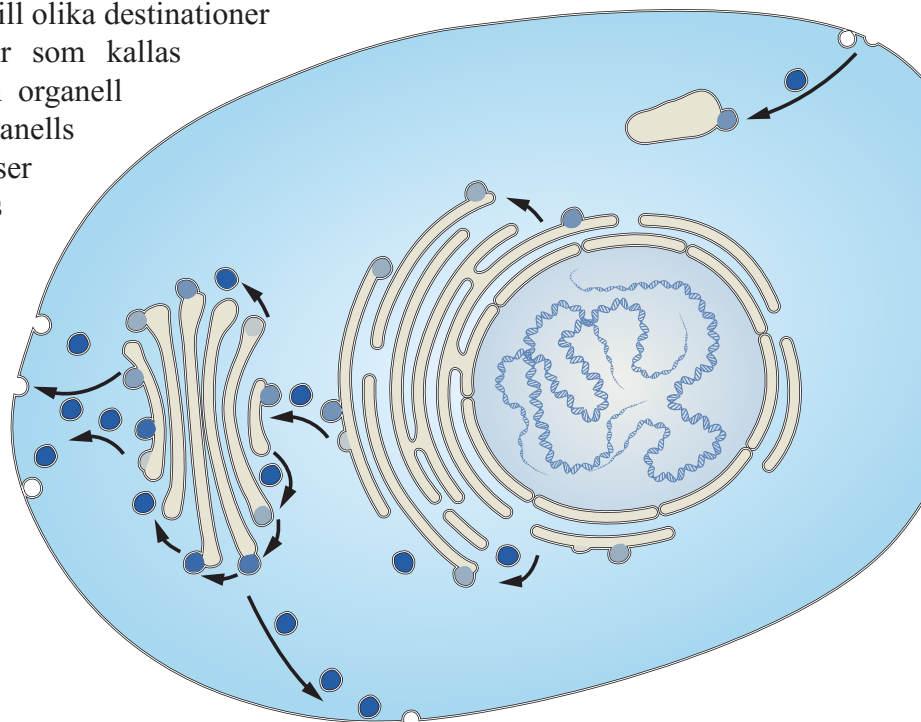
De kartlade cellens trafiksystem

Smarta trafiklösningar behövs inte bara i städer utan även i våra kroppar. Årets Nobelpristagare har upptäckt hur våra celler ser till att rätt molekyl når rätt plats vid rätt tidpunkt.

I en myllrande stad behövs ett välfungerande transportsystem som ser till att olika typer av leveranser når rätt destination vid rätt tidpunkt. Invånarna ska komma till sina arbeten, affärer behöver sina varor och fabriker förväntas leverera sina produkter. Oftast flyter det på. Men om trafiken inte fungerar någonstans – ett signalfel i tunnelbanan eller en olycka på motorvägen – kan stora delar av staden lamslås.

Detsamma gäller cellerna i våra kroppar. I cellens organeller, dess arbetsstationer, produceras ständigt molekyler som skickas till olika destinationer med hjälp av små membrantäckta blåsor som kallas vesiklar. Vesiklar kan knoppas av från en organell och sedan sammansmälta med en annan organells membran. På så sätt förflyttar de substanser inne i cellen. De kan också ta sikte på cellens yttre membran, och frisätta till exempel signalsubstanser och hormoner för vidare transport till andra platser i kroppen.

Grundläggande kroppsfunktioner som ämnesomsättning och nervsignalering är beroende av att transporten fungerar snabbt och felfritt – rätt leverans vid exakt rätt tidpunkt. Men vesikeltrafiken framstod länge för forskarna som en lika omistlig som förbryllande del av cellens liv. För hur kan vesiklarna veta vart de är på väg och när det är dags för dem att överlämna sin last?



Liksom kroppen har olika organ har varje cell funktionella delar som kallas organeller. Molekyler som produceras i cellen paketeras i vesiklar och skickas vid rätt tidpunkt till rätt plats i cellen eller utanför den.

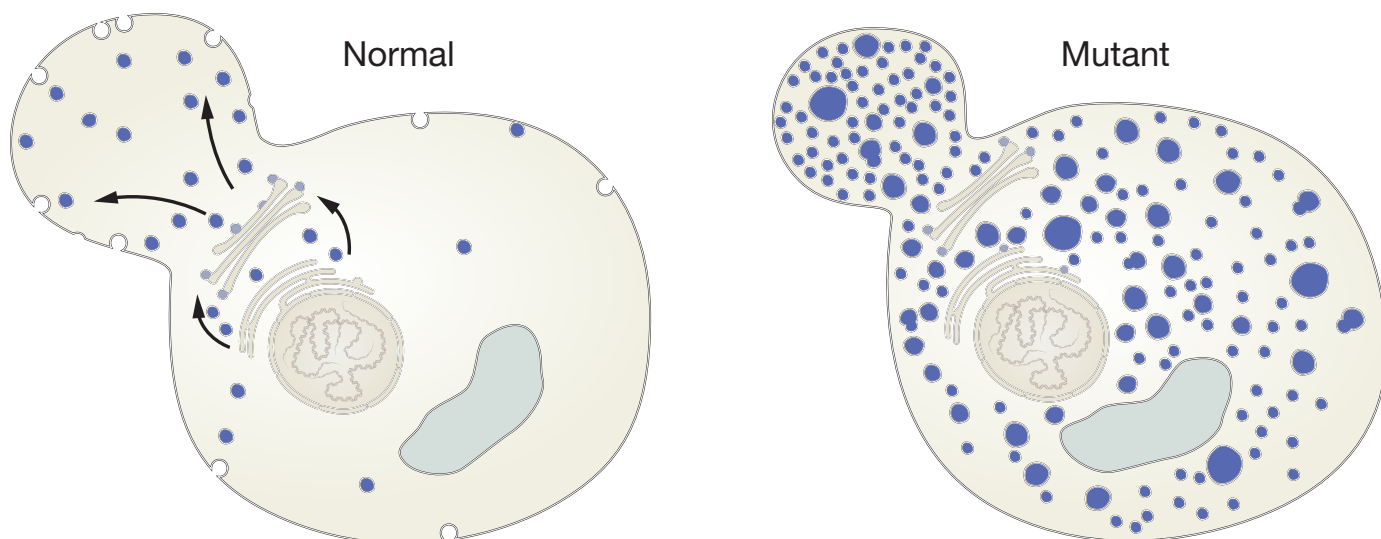
Trafikstockning avslöjar genetisk kontroll

Randy Schekman fängslades på 1970-talet av cellens förmåga att sända molekyler till rätt destination. Han visste att vesikeltransport inte bara förekommer i celler hos människor och andra däggdjur, utan även hos jästceller när de utsöndrar enzymer till omgivningen. För att detta ska vara möjligt måste vesiklarna transporteras från ett område nära jästcellens kärna där enzymet produceras, det så kallade endoplasmatiska nätverket, till cellytan. För att kunna förstå hur transporten går till ville Randy Schekman utforska vilka gener det är som styr processen.

Han började med att skaffa sig en uppsättning jästceller där gener var muterade på ett sådant sätt att de slutade fungera vid en viss temperatur. När han höjde temperaturen till över 37 grader började vesiklar hopa sig i en del av cellerna – situationen liknade en illa planerad kollektivtrafik. För att kontrollera att det verkligen var vesiklar som hade ansamlats analyserade han de små strukturernas innehåll.

Vid närmare efterforskningar visade det sig att det i vissa av jästcellerna endast ansamlades delar av vesiklar, medan andra var fullproppade av färdiga vesiklar. Genom att noggrant kartlägga vilka mutationer som orsakade vilken sorts trafikchaos kunde han så småningom identifiera 23 gener som kontrollerar olika steg i vesikeltrafiken. Vissa gener behövs för bildandet av vesiklar medan andra styr transporten mellan vissa sträckor eller säkerställer att vesikeln kan leverera sin last genom att smälta samman med cellytans membran.

Tack vare Randy Schekmans upptäckter stod det klart att vesikeltransporten är genetiskt kontrollerad. Det blev känt att minst 23 komponenter, motsvarande generna han upptäckte, ingår i det maskineri som bygger upp och transporterar vesiklarna. Detta var värdefull information för andra forskare som ville fortsätta utforskningen av cellens transportsystem.



Randy W. Schekman upptäckte gener som kodar för proteiner som styr vesikeltrafiken. Genom att jämföra normala jästceller (till vänster) och muterade jästceller (till höger) där vesikeltrafiken inte fungerade, kunde han identifiera gener som kontrollerar transporten till olika delar av cellen och till cellytan.

Konsten att hitta rätt

James E Rothman förundrades på 1970-talet av vesikeltransporternas specificitet, deras till synes målmedvetna prickssäkerhet. Likt taxibilar i en storstad färdas vesiklarna genom cellens virrvarr av organeller för att slutligen leverera rätt last till precis rätt plats. Men vesiklar har varken chaufförer eller kartor till sin hjälp – så hur gör de?

James E Rothman inledde sin forskning samtidigt som Randy Schekman, men valde ett helt annat tillvägagångssätt. Han bestämde sig för att i sitt provrör återskapa en av de vanligaste resrutterna i däggdjursceller – transporten från ribosomerna i det endoplasmatiska nätverket, cellens proteinfabriker, till golgiapparaten, som fungerar som en omlastningscentral. Som last i sina vesiklar valde han ett särskilt virusprotein, VSV-G-proteinet. Det gjorde han eftersom virusproteinet förändras genom att märkas med en sockermolekyl när det når en särskild plats i den labyrintliknande golgiapparaten. På så sätt kunde han identifiera leveranser som nått sin destination.

Ett efter ett identifierade han de proteiner som är nödvändiga för vesikelns resa genom golgiapparaten. Han kunde visa att ett av dessa, NSF, behövs för transporten av vesiklar och att det kodas av en av de gener som Randy Schekman hade upptäckt. Ett annat protein i vesikeln, SNAP, visade sig binda till andra membran och behövs vid leveransen av lasten. Tillsammans kunde de två forskarna koppla också detta protein till en av de gener man kände från jäst.

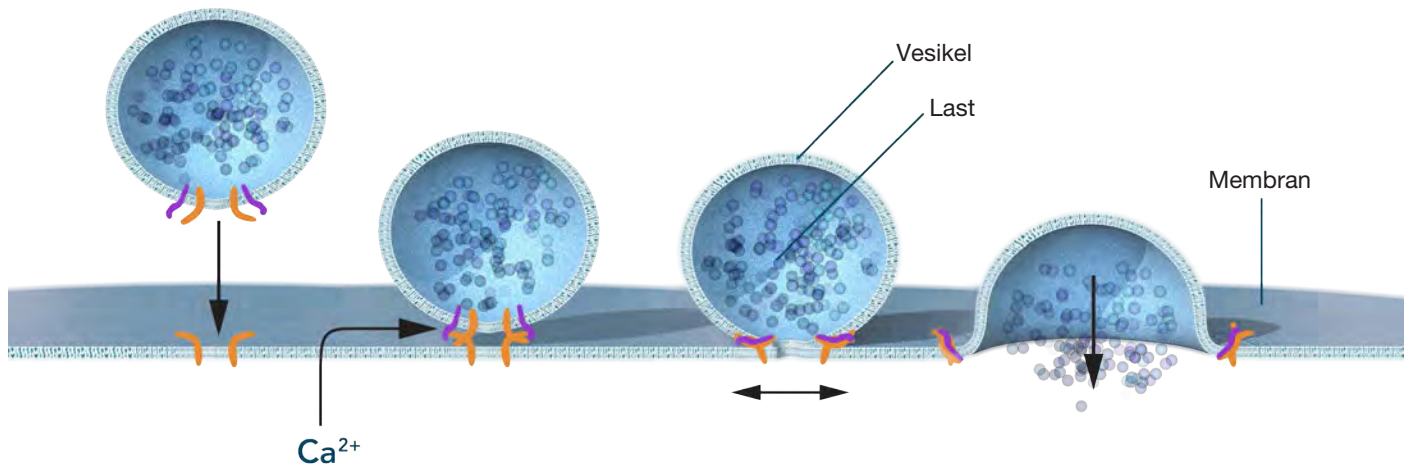
Till slut fann James E Rothman, genom att analysera hjärnvävnad, de proteinkomplex som verkade ansvara för själva specificiteten – konsten att hitta rätt. Han gav dem senare namnet SNARE (soluble NSF-attachment protein receptors). Nu hade han tillgång till alla viktiga pusselbitar och kunde år 1998 nå sitt mål – att återskapa det molekylära maskineriet från grunden. Han visade att vesiklar är täckta med SNARE-proteiner som endast passar ihop med SNARE-proteiner på ett specifikt målmembran. Proteinerna finns i många olika former, och kan på sått markera den unika resrutten för många olika vesiklar. När en vesikel når sin destination binder proteinerna till varandra ungefär som de två halvorna av ett blixtlås – vesikeln öppnas och lasten kan levereras.

Timing betyder allt

Varje taxichaufför vet att det är väsentligt att hitta rätt, men också att rätt timing är minst lika viktigt. Återigen gäller samma sak i våra kroppar. Även de enklaste handlingar, som att tänka en tanke eller att lyfta en arm, kräver blixtsnabb och koordinerad signalöverföring mellan många nervceller i hjärnan och nervsystemet. Ett annat exempel är frisättning av insulin från vesiklar i bukspottkörtelns betaceller, som endast får ske när blodsockerhalten stiger.

Thomas Südhof var intresserad av hur hjärnans nervceller kommunicerar. Han visste att det sker genom att signalsubstanser frisätts från vesiklar i cellerna. Vesiklarna binder till cellens yttermembran och överlämnar sitt innehåll till nästa cell genom en komplicerad molekylär mekanism, involverande de gener och proteiner som upptäcktes av Randy Schekman och James Rothman. Men hur kan denna process styras med sådan precision? Det var känt att nervsignaler föregås av ett inflöde av kalciumjoner in i nervcellen. Thomas Südhof sökte därför efter kalciumkänsliga proteiner i nervcellerna, och lyckades under 1990-talet identifiera ett högintressant maskineri av proteiner. Genom att bland annat använda genmodifierade möss kunde han visa att nervceller som saknar delar av maskineriet är okänsliga för kalcium och tar längre tid på sig att kommunicera med sina grannar.

Thomas Südhof kunde till slut beskriva hur proteinmaskineriet fungerar. Det reagerar på ett inflöde av kalcium och dirigerar genast närbelägna proteiner att binda vesiklarna till cellens ytermembran. Blixtlåset öppnas och signalsubstanserna frisätts. Hans upptäckter förklarade vesikeltransportens tidsmässiga precision och visade hur vesiklar kan leverera sin last på en given signal.



James E. Rothman upptäckte att ett proteinkomplex (orange) möjliggör att vesiklar smälter samman med sina målmembran. Proteiner på vesikeln binder till specifika matchande proteiner på målmembranet och säkerställer att vesikeln öppnar sig och levererar sin last till rätt destination.

Thomas Südhof identifierade ett molekylärt maskineri (lila) som känner av kalciumjoner (Ca²⁺) och får vesiklar att smälta samman med cellmembranet. Därigenom kunde han förklara hur vesiklar kan frigöra signalsubstanser på kommando med stor tidsmässig precision.

När trafiken står stilla

Allt ifrån hjärncellernas kommunikation till hormonutsöndring och immunreaktioner är beroende av en fungerande vesikeltrafik. Oftast märker vi inte av den ständiga skytteltrafiken i och mellan våra celler, men om något i systemet inte fungerar kan vi bli sjuka.

Typ 2-diabetes kännetecknas till exempel av defekter både i frisättningen av insulin från betacellerna i bukspottskörteln och av så kallade glukotransportörer i muskel- och fettvävnad. Våra immunceller använder vesiklar för att frisätta cytokiner och andra substanser som behövs för att bekämpa infektioner. Vissa sjukdomar beror på mutationer i de gener som styr vesikeltransporten. Exempelvis har vissa former av epilepsi kopplats till en mutation i en av generna som styr koordinationen av vesikelfrisättningen i nervcellerna. Andra mutationer har kopplats till en ovanlig blodsjukdom med livshotande överaktivering av immunförsvaret. Vid infektionssjukdomen botulism förstörs vesikelmaskineriet av bakteriegifter. Resultatet blir att nervceller och muskler inte längre kan kommunicera vilket leder till förlamning.

Randy Schekman, James Rothman och Thomas Südhof har genom sina upptäckter gjort det möjligt att förstå orsaken till dessa och andra sjukdomar – kunskap som är ovärderlig i sjukdomsdiagnostiken och i det pågående arbetet för att utveckla nya effektiva behandlingar.



Trafikstockning i kroppens celler kan vara livshotande.

Vesiklar får världen att snurra

De tre Nobelpristagarna har upptäckt en fundamental process i cellen. De har visat att principerna för vesikeltransport inte bara gäller människokroppen eller ens däggdjuren, utan även för oss så avlägsna släktingar som jästceller. Nobelpristagarna har därmed bidragit med en viktig pusselbit i förståelsen av livsmekanismer som uppstod tidigt i evolutionen och som många former av liv har gemensamt.

Så nästa gång du sitter fast i en trafikstockning, trösta dig med att trafiken i alla fall flyter på i dina celler. Utan vesikeltrafikens intrikata organisation skulle cellen förfalla till ett tillstånd av kaos och inget liv skulle vara möjligt.

Nobelpristagarna:



James E. Rothman (f. 1950)

Professor i cellbiologi vid Yale University i New Haven, Connecticut, USA.



Randy W. Schekman (f. 1948)

Professor vid institutionen för molekylär- och cellbiologi, University of California i Berkeley. Randy W. Schekman är också knuten till Howard Hughes Medical Institute.



Thomas C. Südhof (f. 1955)

Professor i cell- och molekylärfysiologi vid Stanford University, USA, och även han knuten till Howard Hughes Medical Institute.

Text: Ola Danielsson, medicinjournalist

Illustrationer och Layout: Mattias Karlén

Redaktionskommitté: Göran K Hansson, Urban Lendahl och Anna Wedell, ledamöter av Nobelkommittén.

© 2013 Nobelkommittén för fysiologi eller medicin, Karolinska Institutet
Nobelpriset® och Nobelmedaljen® är Nobelstiftelsens registrerade varumärken