

Kroppens vitale sensorer

Nobelprisen i Kemi er i år gået til to amerikanere for deres studier af G-protein-koblede receptorer. Bag det kryptiske navn gemmer sig en gruppe funktionelle molekyler, der er helt afgørende for, at vores krop kan reagere på yderst vedkommende fænomener som fx fare, lugt og smag.

Forfatter



Carsten R. Kjaer
Aktuel Naturvidenskab
red@aktuelnaturvidenskab.dk

Robert J. Lefkowitz

Født 1943, USA.

Tilknyttet Howard

Hughes Medical

Institute, Duke University

Medical Center, Durham,

NC, USA.

Foto: Howard Hughes Medical Institute, Duke University Medical Center, USA

Brian K. Kobilka

Født 1955, USA.

Tilknyttet Stanford

University School of

Medicine, Stanford,

CA, USA.

Foto: Stanford University



Mennekekroppen består af flere tusinde milliarder celler, som har forskellige roller i organismen. For at alle disse celler kan fungere i skøn forening skal de kunne "fornemme" deres omgivelser – og til det formål har de brug for sensorer. Sensorer på cellernes overflade kaldes receptorer, og de består af proteiner, der er specialiseret til at kunne genkende og binde specifikke molekyler, der passer som nøgler i en lås.

Årets Nobelpris i kemi er gået til Robert J. Lefkowitz og Brian K. Kobilka for at have kortlagt, hvordan en særlig gruppe af sådanne receptorer virker. Disse såkaldte G-protein-koblede receptorer spiller en afgørende rolle i organismen, da de er involveret i de fleste fysiologiske processer. I denne gruppe finder vi således receptorer for vigtige signalstoffer som adrenalin, dopamin og serotonin såvel som for lys, smag og lugt.

Receptorernes hemmelighed

Da Robert Lefkowitz trådte ind på scenen i starten af 1960'erne, var der en gryende videnskabelig erkendelse af, at der måtte findes receptorer, men mange forskere var skeptiske. Men havde heller ikke nogen viden om, hvordan disse receptorer – hvis de fandtes – så ud, og hvordan de konkret virkede.

Det var fx lidt af et mysterium for forskerne, hvordan receptorerne var i stand til at formidle et signal gennem cellemembranen. Og det var selvom man faktisk allerede havde udviklet medicin, der virkede på receptorer. Et prominent eksempel er såkaldte betablokkere, der virker på en af receptorerne for adrenalin (beta-receptoren), og som er en af de mest udbredte former for hjertemedicin i dag. Men det er heller ikke så underligt, at det var en stor opgave at få hold på disse receptorer, da vi i dag ved, at de er ret få i antal og sidder indlejret i cellemembranen.

I 1970 publicerede Lefkowitz to artikler, hvor han beskriver opdagelsen af en aktiv receptor.

Senere lykkedes det ham som leder af sin egen forskningsgruppe at ekstrahere en serie receptorer for adrenalin og noradrenalin fra biologisk væv. Og i 1980'erne besluttede han sig for sammen med sin forskningsgruppe at lede efter det gen, der koder for beta-receptoren for adrenalin. Ideen var, at den genetiske kode for receptoren kunne opklare, hvordan receptoren virkede. Brian K. Kobilka blev hyret af Lefkowitz i forbindelse med dette arbejde, og takket være Kobilkas opfindsomhed lykkedes det dem at isolere genet.

En hel familie

Lefkowitz og Kobilkas analyse af koden for genet viste, at receptoren bestod af syv lange, snoede strenge (helixer), som fortalte forskerne, at receptoren sandsynligvis snoede sig vej frem og tilbage gennem cellemembranen syv gange. Det var præcist det samme antal gange og den samme spiralform som en anden receptor, som andre forskere havde fundet i øjets nethinde – nemlig lys-receptoren rhodopsin. Det fødte den ide, at disse to receptorer var beslægtede selvom de havde vidt forskellig funktion.

På det tidspunkt havde man også opdaget de såkaldte G-proteiner (hvilket udløste Nobelprisen i Medicin i 1994), som er proteiner, der på signal fra receptorerne, udløser en serie af reaktioner, der ændrer cellens stofskifte. Lefkowitz vidste, at både adrenalin-receptorer og rhodopsin vekselvirkede med sådanne G-proteiner på cellens inderside – og han kendte desuden til omkring 30 andre receptorer, som virkede via G-proteiner. Konklusionen var derfor, at der fandtes en hel familie af receptorer, som så ens ud og virkede på samme måde: G-protein-koblede receptorer.

Siden dette gennembrud i forståelsen har forskerne skaffet sig et detaljeret billede af, hvordan G-protein-koblede receptorer virker og hvordan de reguleres på det molekylære niveau.

Sidste år kunne Kobilka og kolleger således publi-

Artiklen kommer fra tidsskriftet Aktuel Naturvidenskab: aktuelnaturvidenskab.dk

cere et detaljeret billede af en receptor i det øjeblik, hvor den transmitterer et signal fra hormonet på ydersiden af cellen til G-proteinet på indersiden.

Mange funktioner

Kortlægningen af det menneskelige genom har afsløret over 1000 gener, som koder for G-protein-koblede receptorer. Ca. halvdelen er receptorer for dufte, mens en tredjedel er receptorer for hormoner og signalstoffer som dopamin, serotonin og histamin. Forskerne mangler stadig at afsløre den specifikke funktion af mere end 100 af disse receptorer.

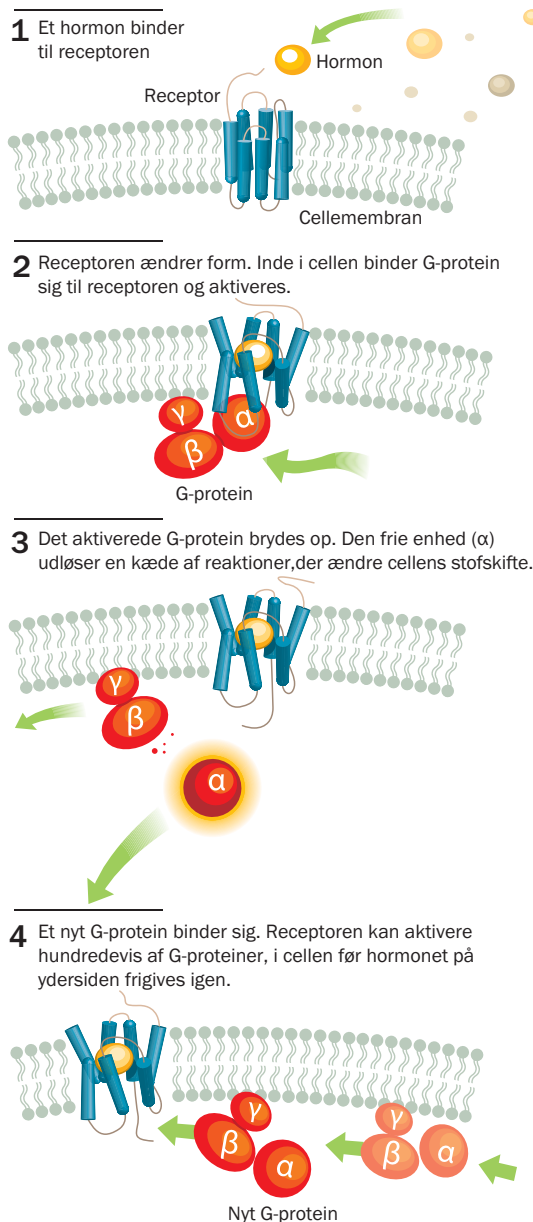
Med Lefkowitz og Kobilka i spidsen har forskere også fundet ud af, at receptorerne er multifunktionelle, forstået på den måde, at en enkelt receptor kan genkende flere forskellige hormoner på ydersiden af cellen. Og på indersiden kan de ikke blot vekselvirke med G-proteiner, men også med andre typer proteiner. Ja, det har faktisk vist sig, at de ikke nødvendigvis er koblede til G-proteiner, hvorfor forskerne er begyndt at kalde dem "syv-transmembrane receptorer" på grund af deres struktur.

At udforskningen af G-protein-koblede receptorer har stor praktisk betydning illustreres med al tydelighed af, at ca. halvdelen af alle lægemidler i dag virker gennem disse receptorer – det gælder fx betablokkere, antihistaminer og forskellige slags psyko-farmaka.

En dansk vinkel

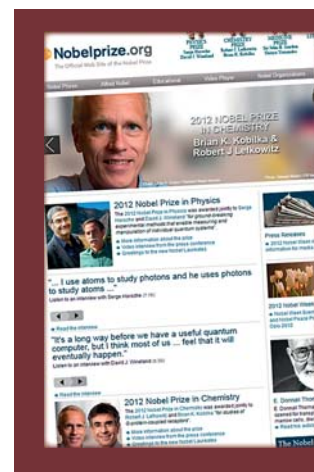
Den danske forsker Søren Gøgsig Faarup Rasmussen har i seks år arbejdet sammen med Brian Kobilka på Stanford University, hvor han har deltaget i kortlægningen af strukturen af beta-receptoren for adrenalin i dens inaktive "slukkede" tilstand, samt i dens aktive og G-protein-bundne tilstand. Han har nu fået 10 millioner kr. fra Lundbeck-Fonden til at opbygge sin egen forskningsgruppe ved Institut for Neurovidenskab og Farmakologi, Københavns Universitet. Han fortæller, at der stadigvæk er en del at lære om G-protein-koblede receptors funktion, bl.a. hvorledes de skelner mellem cellens forskellige G-protein subtyper for kun at spille med den rette. Dette vil man i Søren Rasmussens laboratorium belyse ved at løse strukturen af andre komplekser af receptorer og G-protein for derved at identificere fællestræk mellem receptorer, der stimulerer samme subtype af G-protein.

Det næste store mål er at løse strukturen af en G-protein-koblet receptor i samspil med proteinet arrestin og forstå, hvordan denne signaleringsvej fungerer. Dette arbejde fortsætter nu i de nobelpristageres laboratorier.



Figur 1
Når et hormon, duft- eller smagsmolekyle binder sig til en G-protein-koblet receptor på cellens overflade, udløser dette en kæde af reaktioner i cellens indre.

Figur fra Nobelprize.org



Læs mere

Artiklen er skrevet på baggrund af materiale offentliggjort på Nobelprisens hjemmeside. Nobelprize.org

Foredrag af Lefkowitz
http://www.youtube.com/watch?v=gPyo7k9E_w

Figur 2
Illustration af Brian Kobilkas røntgenkrystallografi-struktur af en aktiveret beta-receptor for adrenalin. Et hormon har bundet sig til ydersiden og et G-protein (der består af de tre underenheder alfa, beta og gamma) har bundet sig til receptoren på cellemembranens inderside.

Figur fra Nobelprize.org

