

PRESSMEDDELANDE 2013-10-07

Nobelförsamlingen vid Karolinska Institutet har idag beslutat att

Nobelpriset i fysiologi eller medicin år 2013

skall delas lika mellan

**James E. Rothman, Randy W. Schekman
och Thomas C. Südhof**

**för deras upptäckter rörande maskineriet som reglerar
vesikeltrafik, ett viktigt transportsystem i våra celler**

SAMMANFATTNING

Årets Nobelpris belönar viktiga upptäckter om hur cellens transportsystem är organiserat. Varje cell är en fabrik som producerar molekyler och skickar dem till olika platser i kroppen. Insulin exporteras exempelvis till blodet medan signalsubstanser levereras från en nervcell till en annan. Molekylerna transporteras i små paket som kallas vesiklar. De tre Nobelpristagarna har upptäckt hur dessa molekyler transporteras till rätt plats i cellen vid rätt tidpunkt.

Randy Schekman identifierade en grupp gener som agerar trafikledare för transporten av vesiklar. James Rothman upptäckte att vesiklarna levererar sin last på rätt plats genom att smälta samman med mottagarmembranet i en blixtlåslignande mekanism. Thomas Südhof upptäckte hur signaler styr frisättningen av substanser från vesiklarna vid rätt tidpunkt.

Rothman, Schekman och Südhof har klarlagt det sofistikerade maskineriet som styr transport och leverans av molekyler i cellen. Störningar i detta maskineri får grava konsekvenser och kan bidra till exempelvis diabetes samt sjukdomar i nerv- och immunsystemen.

Nobelförsamlingen, som består av 50 professorer vid Karolinska Institutet, utser Nobelpristagare i fysiologi eller medicin. Utredningsarbetet genomförs av dess Nobelkommitté. Nobelpriset har sedan 1901 belönat de forskare som gjort de viktigaste upptäckterna till mänsklighetens nytta.

Nobelpriset® är Nobelstiftelsens registrerade varumärke

Cellens egen godstrafik

I en stor och myllrande stad behövs ett välplanerat trafiksystem för att olika typer av transporter ska nå rätt destination vid rätt tidpunkt. Detsamma gäller cellerna i våra kroppar. I cellens organeller, dess arbetsstationer, produceras ständigt molekyler som förpackas i små bubbel-liknande paket, vesiklar, och skickas till olika destinationer. Vesiklarna kan smälta ihop med olika organeller och på så sätt förflytta substanser inne i cellen. De kan också smälta samman med cellens yttre membran, och frisätta till exempel signalsubstanser och hormoner. Grundläggande kroppsfunctioner som ämnesomsättning och nervsignaler är beroende av att vesikeltransporten fungerar felfritt – rätt leverans vid exakt rätt tidpunkt. Men hur vet vesiklarna vart de är på väg och när det är dags för dem att överlämna sin last?

Trafikstockning i cellen avslöjar genetiska kontrollmekanismer

Randy Schekman fängslades av cellens förmåga att sända molekyler till rätt destination och bestämde sig på 1970-talet för att studera transportmaskineriets genetiska reglering. I en systematisk kartläggning identifierade han defekta jästceller där transportmaskineriet inte fungerade. Vesiklarna hopade sig i vissa delar av cellen och situationen liknade en illa planerad kollektivtrafik. Schekman visade att orsaken till trafikkaoset var genetisk, och identifierade de muterade generna och de proteiner som de kodar för. Han kunde gruppera generna i tre olika kategorier som berörde olika aspekter av cellens transportsystem och lyckades därmed för första gången belysa det regelsystem som kontrollerar vesikeltrafiken i cellen.

Konsten att hitta rätt

James Rothman var också fascinerad av cellens transportsystem, och beslöt sig för att ta reda på hur vesiklar överlämnar sin last. När han under 1980- och 1990-talen studerade hur vesiklar transporteras i däggdjursceller upptäckte han att ett proteinkomplex gjorde det möjligt för vesiklar att smälta samman med andra membraner i cellen. När detta sker binder proteiner på vesikel och membran till varandra ungefär som de två halvorna av ett blixtlås. Det faktum att dessa proteiner binder till varandra i specifika kombinationer garanterar att vesikeln last levereras till rätt plats i cellen. Samma princip visade sig fungera också när en vesikel binder till cellens yttermembranen och släpper ut sitt innehåll ur cellen.

Det visade sig att några av de gener som Schekman upptäckt i jäst kodade för proteiner som motsvarade dem som Rothman upptäckt i däggdjur. Detta visar att vesikeltransportsystemet utvecklades tidigt under evolutionen. Sammantaget ledde deras upptäckter till en helt ny förståelse av cellens transportmaskineri.

Leverans på en given signal

Thomas Südhof var intresserad av hur hjärnans nervceller kommunicerar med varandra. Signalsubstanser frisätts från vesiklar som binder till cellens yttermembran via det slags proteiner som upptäckts av Rothman och Schekman. Men dessa vesiklar får bara tömma sitt innehåll när nervcellen ska signalera till sina grannar. Hur kan denna process styras med sådan precision? Det var känt att kalciumjoner är inblandade i processen och Südhof sökte efter kalciumkänsliga proteiner i nervcellerna. Han identifierade under 1990-talet ett maskineri av proteiner som reagerar på ett inflöde av kalcium och genast dirigerar närbelägna proteiner att binda vesiklarna till cellens yttermembran. Blixtlåset öppnas och signalsubstanserna frisätts. Südhofs upptäckter förklarade vesikeltransportens tidsmässiga precision och visade hur vesiklar kan leverera sin last på en given signal.

Vesikeltransport ger insikt i sjukdomsprocesser

De tre Nobelpristagarna har upptäckt en fundamental process i cellen. Deras upptäckter har förändrat vår förståelse av hur molekyler transporteras till rätt plats vid rätt tidpunkt, i cellen och ut ur den. Systemet arbetar enligt samma principer i så artskilda organismer som jäst och människa. Vesikeltrafik har en avgörande betydelse vid en lång rad fysiologiska processer, från signalering i hjärnan till frisättning av hormoner och cytokiner. Störningar i vesikeltrafiken förekommer vid en rad sjukdomar, till exempel vissa neurologiska och immunologiska sjukdomar och även diabetes. Utan denna intrikata organisation skulle cellen förfalla till ett tillstånd av kaos.

James E. Rothman föddes 1950 i Haverhill, Massachusetts, USA. Han doktorerade vid Harvard Medical School 1976, arbetade som postdoktorsforskare vid Massachusetts Institute of Technology, och flyttade sedan till Stanford University i Kalifornien, där han påbörjade sin forskning om cellernas vesiklar. Rothman har också arbetat vid Princeton University samt vid Memorial Sloan-Kettering Cancer Institute och Columbia University i New York. Han är idag professor i cellbiologi vid Yale University i New Haven, Connecticut, USA.

Randy W. Schekman föddes 1948 i St Paul, Minnesota, USA, studerade vid University of California i Los Angeles och vid Stanford University, där han disputerade 1974. Hans handledare Arthur Kornberg (Nobelpris 1959) blev några år senare Rothmans chef. Schekman flyttade 1976 till University of California i Berkeley, där han idag är professor vid institutionen för molekylär- och cellbiologi. Schekman är också knuten till Howard Hughes Medical Institute.

Tomas C. Südhof föddes 1955 i Göttingen, Tyskland. Han studerade vid Georg-August-universitetet i Göttingen där han avlade läkarexamen 1982 och doktorerade i neurokemi samma år. Följande år flyttade han till University of Texas Southwestern Medical Center i Dallas, Texas, USA, som postdoktorsforskare hos Michael Brown och Joseph Goldstein (som delade 1985 års Nobelpris). Südhof knöts 1991 till Howard Hughes Medical Institute, och flyttade 2008 till Stanford University som professor i cell- och molekylärfysiologi.

Nyckelpublikationer:

Novick P, Schekman R: Secretion and cell-surface growth are blocked in a temperature-sensitive mutant of *Saccharomyces cerevisiae*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76:1858-1862.

Balch WE, Dunphy WG, Braell WA, Rothman JE: Reconstitution of the transport of protein between successive compartments of the Golgi measured by the coupled incorporation of N-acetylglucosamine. *Cell* 1984; 39:405-416.

Kaiser CA, Schekman R: Distinct sets of SEC genes govern transport vesicle formation and fusion early in the secretory pathway. *Cell* 1990; 61:723-733.

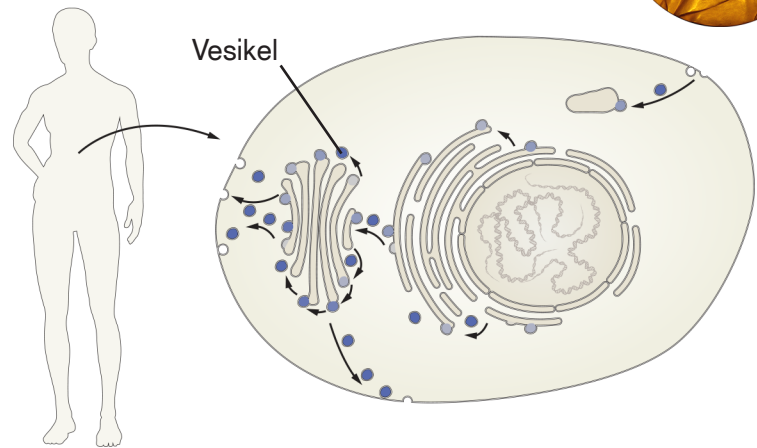
Perin MS, Fried VA, Mignery GA, Jahn R, Südhof TC: Phospholipid binding by a synaptic vesicle protein homologous to the regulatory region of protein kinase C. *Nature* 1990; 345:260-263.

Sollner T, Whiteheart W, Brunner M, Erdjument-Bromage H, Geromanos S, Tempst P, Rothman JE: SNAP receptor implicated in vesicle targeting and fusion. *Nature* 1993; 362:318-324.

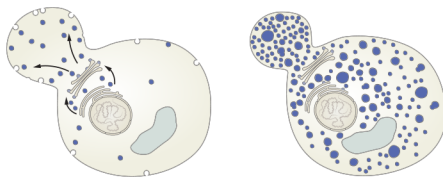
Hata Y, Slaughter CA, Südhof TC: Synaptic vesicle fusion complex contains unc-18 homologue bound to syntaxin. *Nature* 1993; 366:347-351.



För att kroppens celler ska fungera måste rätt molekyler finnas vid rätt plats vid rätt tidpunkt. Vissa molekyler, som insulin, behöver exporteras ut från cellen, medan andra behövs på specifika platser inne i cellen. Det var känt att molekyler som produceras i celler paketeras i vesiklar (blått), men hur vesiklarna levererar sin last på rätt sätt var ett mysterium.



Randy W. Schekman

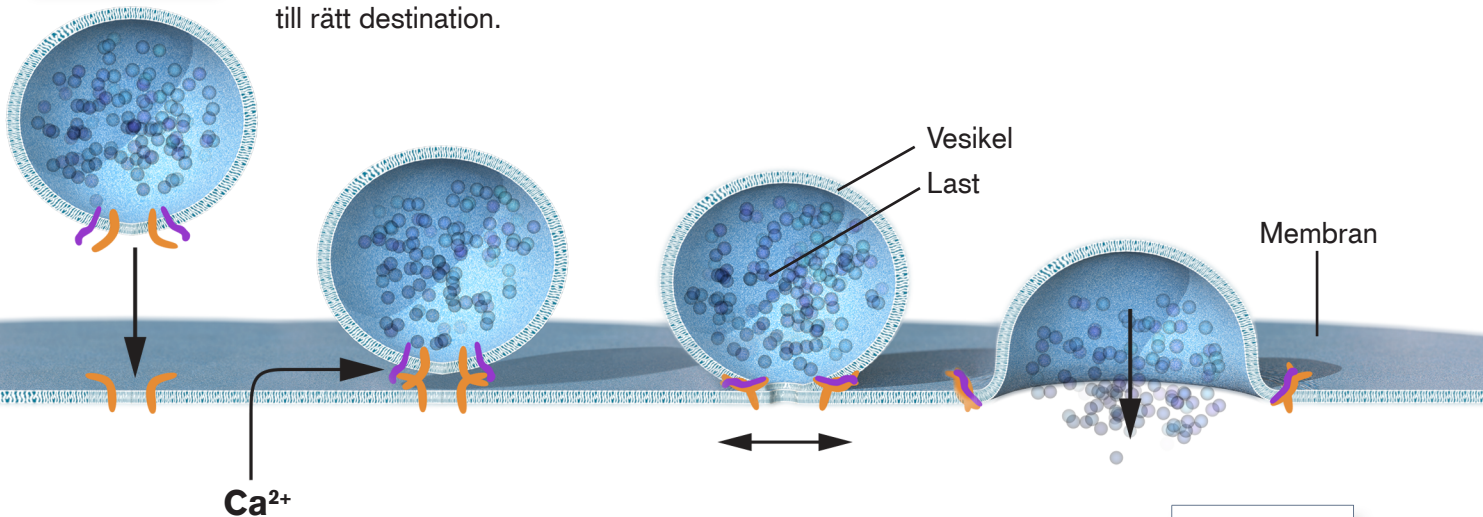


Randy W. Schekman upptäckte gener som kodar för proteiner som styr vesikeltrafiken. Genom att jämföra normala jästceller (till vänster) och muterade jästceller (till höger) där vesikeltrafiken inte fungerade, kunde han identifiera gener som kontrollerar transporten till olika delar av cellen och till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

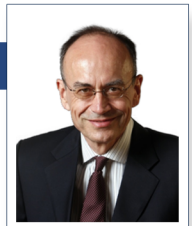


James E. Rothman

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 C. Südhof



Thomas C. Südhof studerade hur signaler förmedlas från en nervcell till en annan i hjärnan, och hur kalcium styr den processen. Han identifierade ett molekyllärt maskineri (lila) som känner av kalciumjoner (Ca^{2+}) och får vesiklar att smälta samman med cellmembranet. Därigenom kunde han förklara hur vesiklar kan frigöra signalsubstanser på kommando med stor tidsmässig precision.