



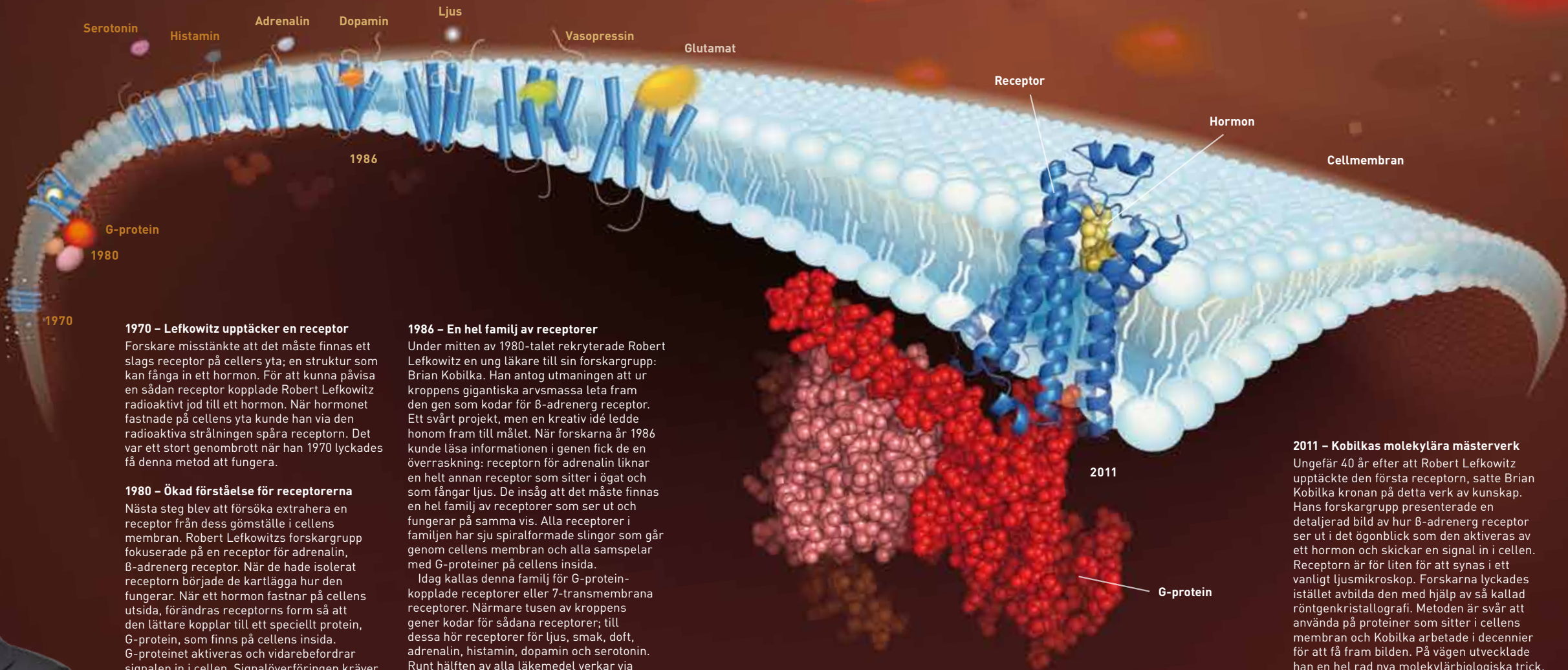
Cellernas sinnrika mottagare

Din kropp är ett finstilt samspel mellan tiotusentals miljarder celler. Alla celler har små mottagare, receptorer, som gör att de kan läsa av och anpassa sig till omgivningen. Robert J. Lefkowitz och Brian K. Kobilka belönas med 2012 års Nobelpris i kemi för banbrytande upptäckter där de har kartlagt en betydelsefull familj av sådana receptorer: G-proteinkopplade receptorer.

Tänk på senaste gången du blev rädd: hur hjärtat började slå snabbare, hur andningen blev håftigare och hur kroppen började skaka. När stresshormoner som adrenalin släpps ut i blodet känner celler runt om i kroppen omedelbart av förändringen. Att adrenalin har kraftiga effekter visste forskare redan i början av 1900-talet. Men hur det gick till när ett hormon påverkar olika celler i kroppen var ett mysterium. När forskare tillsatte adrenalin på cellernas *utsida* ledde det till förändringar *inuti* cellerna. Varje cell omges av ett hölje, ett så kallat membran som avgränsar den från omgivningen. Hur tog sig signalen genom detta membran?

Robert J. Lefkowitz
Amerikansk medborgare.
Född 1943 i New York, NY, USA. Investigator, Howard Hughes Medical Institute, James B. Duke Professor of Medicine och Professor of Biochemistry, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA.

Brian K. Kobilka
Amerikansk medborgare.
Född 1955 i Little Falls, MN, USA. Professor of Medicine och Professor of Molecular and Cellular Physiology, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA.



1970 – Lefkowitz upptäcker en receptor
Forskare misstänkte att det måste finnas ett slags receptor på cellers yta; en struktur som kan fånga in ett hormon. För att kunna påvisa en sådan receptor kopplade Robert Lefkowitz radioaktivt jod till ett hormon. När hormonet fastnade på cellens yta kunde han via den radioaktiva strålningen spåra receptorn. Det var ett stort genombrott när han 1970 lyckades få denna metod att fungera.

1980 – Ökad förståelse för receptorerna
Nästa steg blev att försöka extrahera en receptor från dess gömställe i cellens membran. Robert Lefkowitzs forskargrupp fokuserade på en receptor för adrenalin, β -adrenerg receptor. När de hade isolerat receptorn började de kartlägga hur den fungerar. När ett hormon fastnar på cellens utsida, förändras receptorns form så att den lättare kopplar till ett speciellt protein, G-protein, som finns på cellens insida. G-proteinet aktiveras och vidarebefordrar signalen in i cellen. Signalöverföringen kräver alltså tre olika komponenter: ett hormon, en receptor och ett G-protein.

1986 – En hel familj av receptorer
Under mitten av 1980-talet rekryterade Robert Lefkowitz en ung läkare till sin forskargrupp: Brian Kobilka. Han antog utmaningen att ur kroppens gigantiska arvsmassa leta fram den gen som kodar för β -adrenerg receptor. Ett svårt projekt, men en kreativ idé ledde honom fram till målet. När forskarna år 1986 kunde läsa informationen i genen fick de en överraskning: receptorn för adrenalin liknar en helt annan receptor som sitter i ögat och som fångar ljus. De insåg att det måste finnas en hel familj av receptorer som ser ut och fungerar på samma vis. Alla receptorer i familjen har sju spiralformade slingor som går genom cellens membran och alla samspelar med G-proteiner på cellens insida. Idag kallas denna familj för G-proteinkopplade receptorer eller 7-transmembrana receptorer. Närmare tusen av kroppens gener kodar för sådana receptorer; till dessa hör receptorer för ljus, smak, doft, adrenalin, histamin, dopamin och serotonin. Runt hälften av alla läkemedel verkar via den G-proteinkopplade familjen, exempelvis betablockerare, antihistaminer och olika former av psykofarmaka.

Struktur av en aktiverad G-proteinkopplad receptor, Brian K. Kobilka.

2011 – Kobilkas molekylära mästerverk
Ungefär 40 år efter att Robert Lefkowitz upptäckte den första receptorn, satte Brian Kobilka kronan på detta verk av kunskap. Hans forskargrupp presenterade en detaljerad bild av hur β -adrenerg receptor ser ut i det ögonblick som den aktiveras av ett hormon och skickar en signal in i cellen. Receptorn är för liten för att synas i ett vanligt ljusmikroskop. Forskarna lyckades istället avbilda den med hjälp av så kallad röntgenkristallografi. Metoden är svår att använda på proteiner som sitter i cellens membran och Kobilka arbetade i decennier för att få fram bilden. På vägen utvecklade han en hel rad nya molekylärbiologiska trick. Bilden är ett molekylärt mästerverk och den kommer sannolikt att betyda mycket för design av nya läkemedel.