

Peter Örn

Nobelpriset för kartläggning av luktsinnet

(Artikeln tidigare publicerad i Läkartidningen 2004 - Nr 41 - Volym 101 – Sid 3128-3129)

2004 års Nobelpris i fysiologi eller medicin belönar upptäckten av luktreceptorer och hur luktsinnet är organiserat. Pristagarna, Richard Axel och Linda Buck, är båda verksamma i USA.

Först när molekylärgenetiken blev tillräckligt sofistikerad, och bland annat möjliggjorde massframställning av DNA med hjälp av PCR-teknik, kunde ett av våra mest komplicerade sinnen, luktsinnet, kartläggas i detalj. Den grundläggande upptäckten som Richard Axel och Linda Buck nu belönas för publicerades i april 1991 i tidskriften Cell. Arbetet beskriver den familj av luktreceptorgener som kodar för de receptorer på luktreceptorcellerna i nässlemhinnan, som gör det möjligt att identifiera omkring 10 000 olika dofter.

Forskarparet Buck och Axel använde möss i sina studier. Deras resultat, tillsammans med senare forskning, har visat att 3 procent av generna hos däggdjur bildar upp till omkring 1 000 olika luktreceptorer. Hos människan antas antalet luktreceptorer vara omkring 600–700. Eftersom de flesta lukter är sammansatta av flera doftämnen, och varje ämne aktiverar olika receptorer, skapas ett »luktmönster« som vi känner av – minns – som en speciell doft.

Det var Richard Axels och Linda Bucks samarbete mellan 1982 och 1991 i Axels forskargrupp i New York som ledde till de upptäckter som i år belönas med Nobelpriset i fysiologi eller medicin.

Foto: Kay Chernush/HHMI/Pressens Bild



— Innan Buck och Axel presenterade sina studier var luktsinnet en gåta. Vi visste sedan 100 år tillbaka att det finns luktreceptorceller i näsan, men i övrigt handlade det om en rad spekulationer, sade professor Sten Grillner, ledamot i Nobelkommittén, då årets Nobelpristagare presenterades.

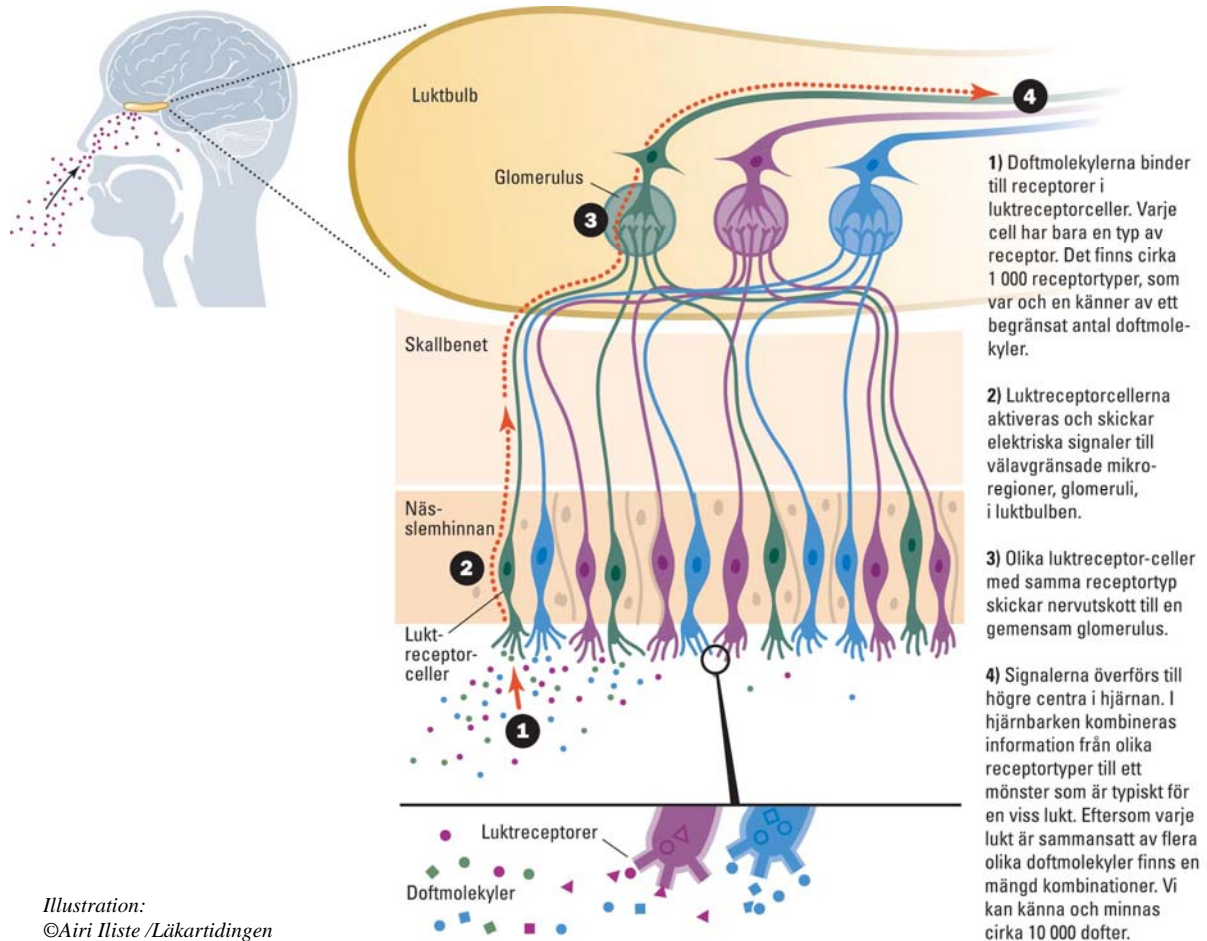


Illustration:
©Airi Iliste /Läkartidningen

1 000 olika typer av luktreceptorer

Richard Axel och Linda Buck har i sin forskning visat att luktreceptorerna tillhör den grupp av receptorer, som är kopplade till så kallade G-proteiner. G-proteiner aktiverar bildningen av en budbärrmolekyl inne i cellen då luktreceptorer stimuleras av något doftämne. Budbärrmolekylen, cAMP, påverkar cellens jonkanaler att öppnas och cellen kan aktiveras. Upptäckten av G-proteiner belönades med Nobelpriset i fysiologi eller medicin 1994, då det gick till Martin Rodbell och Alfred G Gilman i USA.

Richard Axel och Linda Buck har även visat att varje enskild luktreceptorcell bara uttrycker en av de omkring 1 000 olika luktreceptorerna i djurmodellen. Det innebär att det finns lika många typer av luktreceptorceller som av luktreceptorer.

Genom att registrera elektriska signaler från enskilda

luktreceptorceller har Axel och Buck kunnat beskriva hur varje cell reagerar på inte enbart ett ämne, utan på ett flertal snarlika molekyler fast med en varierande känslighet. Små skillnader i receptormolekylens uppbyggnad avgör vilket ämne cellen ska reagera på. För att fastställa vilken gen som uttrycks, och vilken enskild receptormolekyl som aktiveras av ett speciellt doftämne, tömdes de enskilda cellerna på sitt innehåll efter det att cellen stimulerats av ett ämne.

I forskarparets vidare arbeten har de bland annat studerat hur luktreceptorcellerna sänder sina signaler via nervutskott till luktbulben, där omkring 2 000 mikroregioner, glomeruli, registrerar signalerna. Luktreceptorceller, som uttrycker samma luktreceptor, sänder ut utskott som sammanstrålar i en och samma av dessa mikroregioner. Resultaten visade därmed att var och en av dessa 2 000 mikroregioner som registrerar luktreceptorcellernas signaler är mycket specialiserad.

Luktreceptorcellernas signaler når slutligen hjärnbarken genom luktbulbens mitralceller. Varje enskild mikroregion i luktbulben aktiverar en mitralcell, via cellens utskott. Dessa signaler når olika regioner i hjärnbarken och där kombineras informationen från olika typer av luktreceptorer till ett mönster som är specifikt för varje doft. Det som vi sedan medvetet identifierar som en doft efter denna sammanblandning av olika aktiverade regioner i hjärnbarken bygger på vår tidigare inläring.

Gäller även andra sinnen

Då Richard Axel och Linda Buck publicerade sina resultat 1991 hade de arbetat tillsammans sedan 1982, då Linda Buck kom som postdoc till Richard Axels forskargrupp på Howard Hughes Medical Institute, Columbia University i New York. Studierna av luktsinnet inledde de 1988.

Men efter 1991 lämnade Linda Buck New York, och arbetar idag på Fred Hutchinson Cancer Research Center i Seattle. Richard Axel är kvar på Columbia University. Båda har fortsatt att forska om luktsinnet, och har var för sig publicerat flera vetenskapliga arbeten.

Båda har, oberoende av varandra, visat att många principer som gäller för luktsinnet också är relevanta för andra sinnen. Det gäller exempelvis feromoner, vilka är ämnen som påverkar olika typer av beteenden hos djur. Axel och Buck har i olika studier visat att dessa ämnen kan uppfattas av andra receptorfamiljer på cellen, receptorer som liksom luktreceptorerna är kopplade till G-proteiner men som finns i en helt annan del av nässlemhinnan. Ytterligare en familj av receptorer som är kopplade till G-protein har upptäckts på tungans smaklökar.

Färre luktreceptorer hos människa

Riktigt hur många typer av luktreceptorer som finns i människans nässlemhinna vet ingen. Uppskattningen 600–700 gener bygger på att det i djurmodeller handlar om att cirka 3 procent av genomet uttrycker specifika luktreceptorer.

Det har överhuvudtaget inte gjorts några studier på primater för att fastställa antalet luktreptorgener. Förmodligen har människan även förlorat en del gener för luktreceptorer under evolutionen.

I zebrafiskar är motsvarande antal 100 gener. Hundens mycket känsliga luktsinne kan snarare förklaras av att slemhinnans yta är cirka 40 gånger större än människans, inte av att antalet olika typer luktreceptorer skulle vara större.

Luktsinnet och kartläggningen av dess uppbyggnad anses som en mycket viktigt vetenskapligt framsteg. Inte minst för att luktsinnet betyder så mycket för upplevelsen av trygghet, det väcker minnen från lång tid tillbaka och det varnar för farliga ämnen eller otjänlig föda. Luktsinnet spelar en viktig roll för vår överlevnad, och människor som förlorar delar av sitt luktsinne vittnar om en ofta mycket försämrad livskvalitet. Ett skadat luktsinne är dessutom oåterkalleligt skadat.

Kan då dessa upptäckter, som Richard Axel och Linda Buck nu belönas för, bidra till terapeutiska eller diagnostiska tillämpningar på människan?

— Det här är främst ett fysiologiskt pris. Alla våra sinnen används för mycket mer än vad vi tror, och till skillnad från exempelvis synen används luktsinnet undermedvetet och påverkar oss på ett sätt vi inte alltid vet om, säger professor Hans Jörnvall, sekreterare i Nobelkommittén för fysiologi eller medicin.

Hur kunskapen om luktreceptorer och hur luktsinnet är organiserat i en förlängning skulle kunna användas exempelvis farmakologiskt är oklart. Det finns idag ingen kommersiell applikation kopplad till den kunskapen.

— Men hela forskningsområdet rörande G-proteinkopplade receptorer är idag mycket stort, säger Hans Jörnvall.

Peter Örn

peter.orn@lakartidningen.se

Illustrationer

Foto: ©Kay Chernush/HHMI/Pressens Bild

Teckning: ©Airi Iliste /Läkartidningen