

The Nobel Prize in Medicine emphasizes the importance of recycling

Margrét Helga Ögmundsdóttir
Research specialist, Faculty of Medicine, University of Iceland
<https://doi.org/10.17992/ibl.2016.11.103>



Margrét Helga
Ögmundsdóttir

rannsóknasérfræðingur,
læknadeild Háskóla Íslands

mho@hi.is

RITSTJÓRNARGREIN

Nóbelsverðlaunin í læknávisindum í ár endurspeglar mikilvægi sorphirðu og endurvinnslu

Japanski líffræðingurinn Yoshinori Ohsumi hlýtur Nóbelsverðlaunin í læknávisindum 2016 fyrir rannsóknir á sjálfsáti (*autophagy*), ferli sem gegnir lykilhlutverki við sorphirðu og endurvinnslu í frumum. Endurnýjun er mikilvæg fyrir vefjastarfsemi líkamans en ekki síður innan frumanna sem mynda vefi. Frumur framleiða sífellt ný prótein og frumulíffæri eins og hvatberar fjölga sér eftir þörfum hverju sinni. Samhliða slíkri nýmyndun er mikilvægt að eldri og oft skemmdar afurðir frumunnar séu brotnar niður og niðurbrotsefnin síðan nýtt til frekari uppbyggingar. Frumur bregðast einnig við áreiti eins og sveltis með því að auka sjálfsátt sitt. Þannig fást aukin byggingarefni til þess að viðhalda starfsemi frumunnar í erfiðum aðstæðum.¹

Lengi vel var ekki vitað hvernig slíkt niðurbrot fer fram, en um miðja 20. öldina greindi Christian de Duve leysikorn (*lysosome*) í frumum með smásjargreiningum. Leysikornið er niðurbrotstöð frumunnar, þar sem stórar próteineiningar og frumulíffæri eru brotin niður. Christian greindi líka leið þessara frumuhluta í leysikornið og nefndi ferlið sjálfsát. Þannig mátti sjá af smásjarmyndum að tvöföld himna myndast í umfrymi og umlykur efni til niðurbrots. Himnubólan lokast og rennur síðan saman við leysikornið, þar sem súrt umhverfi og ensím eru til staðar sem eru nauðsynleg fyrir niðurbrot. Christian de Duve fékk Nóbelsverðlaun fyrir þessar rannsóknir 1974. Hins vegar var óljóst hvernig ferlið ætti sér stað og hvaða prótein kæmu við sögu.

Grundvallarbreyting varð síðan á rannsóknnum tengdum sjálfsáti upp úr 1990 þegar Ohsumi tókst að skilgreina gen sem eru nauðsynleg fyrir sjálfsátsferlið. Hann útbjóst stökkbreyttan gersveppastofn sem hafði ekki virk ensím sem eru nauðsynleg fyrir niðurbrot í leysikornum (*vacuole* í gersveppum). Þegar slíkir sveppir voru sveltir varð greinileg uppsöfnun á sjálfsátsbólum innan leysikorns gersveppsins.² Þetta var vegna þess að við sveltis jókst myndun sjálfsátsbóla en eftir samruna við leysikornið varð ekki niðurbrot í stökkbreyttum gersveppunum. Því var ljóst að sjálfsátsferlið er virkt í gersveppum en auk þess hafði Ohsumi útbúið stofn sem mátti nýta til þess að greina gen sem eru nauðsynleg fyrir myndun sjálfsátsbóla. Hann framkallaði stökkbreytingar í erfðamengi þessa gersveppastofns og skilgreindi sem sjálfsátsgen þau gen sem leiddu til þess að svipgerðin hvarf.³

Ohsumi og fleiri fundu síðar að sjálfsátsgen gersveppsins eru einnig varðveitt í spendýrum, þar með talið mönnum.⁴ Í kjölfarið hefur orðið mikil aukning á rannsóknum á ferlinu. Fljótlega var farið að skilgreina virkni þeirra próteina sem sjálfsátsgen skrá fyrir og mögulegt varð að skoða áhrif sjálfsáts á ýmsar svipgerðir tilraunalífvera.⁵ Til dæmis hafa rannsóknir í ávaxtaflugum og

ormum leitt í ljós að takmörkun ætis upp að ákveðnu marki eykur lífslengd þessara dýra. Þessi áhrif verða vegna aukningar sjálfsáts við minnkun ætis. Þannig er talið að jafnvægi næringar og hreinsunar frumunnar sé mikilvægt fyrir lífslengd þessara dýra.

Einnig hefur komið í ljós að sjálfsátsferlið er mikilvægt fyrir ýmsa aðra ferla, svo sem fósturþroskun og sérhæfingu frumna, auk sýkingavarna þar sem frumur nýta sjálfsát til þess að eyða óþöndum gestum. Þá hefur sjálfsát verið tengt ýmsum sjúkdómum, einkum taugasjúkdómum og krabbameinum. Niðurbrot er mikilvægt fyrir eðlilega frumustarfsemi þannig að gölluð prótein og frumulíffæri geti endurnýst fyrir nýbyggingu. Ef galli er til staðar í sjálfsátsferlinu verður uppsöfnun á skemmdum afurðum, sem getur verið skaðlegt og getur til dæmis valdið uppsöfnun á hvarfgjörnum sameindum og aukið skemmdir í erfðamenginu. Talið er að heilbriggt sjálfsát geti komið í veg fyrir æxlismyndun en á hinn bóginn getur sjálfsát ýtt undir æxlisvöxt á síðari stigum æxlismyndunar, meðal annars vegna myndunar niðurbrotsefna til uppbyggingar fyrir krabbameinsfrumur í næringar- eða súrefnisnaudu umhverfi. Þannig er nú verið að skoða sjálfsátshamla sem möguleg krabbameinslyf.

Nóbelsverðlaunin í læknávisindum í ár endurspeglar ekki eingöngu mikilvægi sorphirðu og endurvinnslu í frumum – heldur líka í breiðara samhengi mikilvægi grunnrannsókna. Ohsumi hóf rannsóknir á sjálfsáti fyrir tæpum aldarfjórðungi þegar lítið sem ekkert var vitað um ferlið sem gegnir lykilhlutverki í niðurbroti í frumum. Rannsóknir hans þóttu til að byrja með hvorki spennandi né áhugaverðar. Hins vegar hefur í kjölfar þeirra orðið bylting í vitneskju okkar um þessa grundvallarstarfsemi frumna og nú er verið að þróa lyf til þess að hafa áhrif á sjálfsátsferlið í tengslum við ýmsa sjúkdóma. Þannig er mikilvægt að hafa í huga að lyfjaþróun og framþróun læknávisinda byggir að miklu leyti á rannsóknum sem eru ekki alltaf metnar til fulls af samtímanum. Rannsóknir eins og þær sem Ohsumi stundaði, á frumferli í gersvepp, eru hins vegar nauðsynlegar og mikilvægt að styðja þær og efla.

Heimildir

1. Ohsumi Y. Historical landmarks of autophagy research. *Cell Res* 2014; 24, 9-23.
2. Takeshige K, Baba M, Tsuboi S, Noda T, Ohsumi Y. Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and conditions for its induction. *J Cell Biol* 1992; 119: 301-11.
3. Tsukada M, Ohsumi Y. Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS Lett* 1993; 333: 169-74.
4. Mizushima N, Noda T, Yoshimori T, Tanaka Y, Ishii T, George MD, et al. A protein conjugation system essential for autophagy. *Nature* 1998; 395: 395-8.
5. Ichimura Y, Kirisako T, Takao T, Satomi Y, Shimomishi Y, Ishihara N, et al. A ubiquitin-like system mediates protein lipidation. *Nature* 2000; 408: 488-92.