



Autofagi
Illustration: © Nobelkommittén för fysiologi eller medicin. Illustratör: Mattias Karlén

En livsnödvändig process

Proteiner felveckas, organeller skadas och cellulära byggstenar saknas. Det här är exempel på tillfällen då autofagi kommer till nytta, en fundamental process för nedbrytning och återvinning i cellen som uppmärksammats i och med årets Nobelpris i fysiologi eller medicin.



Text: Lisa Reimegård

Genom autofagi fångas beståndsdelar i cellen upp i vesiklar, så kallade autofagosomer, och transporteras till lysosomen, där de bryts ner. Nedbrytningsprodukterna, till exempel aminosyror, kan sedan användas av cellerna på nytt. Yoshinori Ohsumi, idag professor vid Tokyo Institute of Technology i Japan, kunde på 1990-talet visa att autofagi förekommer i jäst och upptäckte 15 gener kopplade till fenomenet. Därefter kartlade han mekanismerna bakom autofagi och visade att processen även pågår i mänskliga celler. För sina upptäckter tilldelades han Nobelpriset i fysiologi eller medicin 2016.

Thomas Perlmann är professor i molekylär utvecklingsbiologi vid Institutionen för cell- och molekylärbiologi på Karolinska institutet och även sekreterare i Nobelkommittén för fysiologi eller medicin. Det var han som ringde upp Yoshinori Ohsumi på morgonen den tredje oktober och berättade om utmärkelsen.

– Han blev mycket glad och överraskad. Det kändes inte som att han satt vid telefonen och väntade på samtalet, säger Thomas Perlmann, som tror att en nyckel till Yoshinori Ohsumis framgångar ligger i att han inte är så tävlingsinriktad utan aktivt sökte sig till ett forskningsom-

råde där få verkade och konkurrensen var liten.

Sedan Yoshinori Ohsumi gjorde sina fynd har dock intresset för autofagi, som observerades för första gången redan på 1960-talet, vuxit enormt.

– Han öppnade upp dörrarna för förståelsen för både processen och dess betydelse för organismer och hans upptäckter kommer alltid att omnämnas som monumentala för den medicinska forskningens utveckling, säger Thomas Perlmann.

Idag vet man att autofagi spelar en viktig roll i en mängd sammanhang och pågår både på basal nivå under normala förhållanden i cellen och i högre grad vid exempelvis svält.

– En studie har visat att genetiskt modifierade möss, som saknar en av de gener som behövs för att autofagi ska fungera normalt, dör efter födseln. Detta beror på den näringsbrist som uppstår när ungarna inte längre får näring via navelsträngen men ännu inte börjat dia. En av autofagins centrala funktioner är nämligen att snabbt förse cellerna med bränsle och byggstenar vid behov.

Autofagi hjälper även cellerna genom att eliminera oönskade bakterier och virus samt skadade och förbrukade proteiner och organeller.

– Problematiken med defekta proteiner och organeller ökar med åldern och autofagi utgör här

ett viktigt skyddssystem. Djurstudier har visat att livslängden blir längre om näringsintaget är lågt, så länge det inte skadar organismen. Sannolikt ligger autofagi delvis bakom detta samband, eftersom processen både intensifieras vid lågt näringsintag och kan skydda cellerna mot åldersrelaterade problem, säger Thomas Perlmann.

Även om årets Nobelpris uppmärksammar en fysiologisk mekanism och inte en medicinsk upptäckt finns det ett flertal sjukdomar som har koppling till autofagi. Bland annat orsakas vissa ärftliga sjukdomar som påverkar det centrala nervsystemet av mutationer i autofagigener.

Avvikande autofagi har också observerats i de nervceller som är drabbade vid neurodegenerativa sjukdomar som Alzheimers sjukdom, Parkinsons sjukdom, Huntingtons sjukdom och amyotrofisk lateralskleros (ALS).

– Nervceller är väldigt långlivade och därför extra beroende av välfungerande autofagi, för att förhindra att skadliga cellkomponenter anrikas, vilket skulle kunna leda till celldöd. Nervcellernas struktur gör också att autofagosomerna kan behöva färdas relativt långa sträckor innan de når lysosomerna. I flera djurmodeller för neurodegenerativa sjukdomar har man visat att ökad autofagi kan stoppa nedbrytningen av nervcellerna, säger Thomas Perlmann.

Autofagi är även något som cancerforskare intresserar sig för. Man har sett att processen verkar kunna motverka tumörutveckling i ett tidigt stadium men främja tillväxt när cancer är mer etablerad – genom att hjälpa cancercellerna att överleva och växa i en näringsfattig miljö och även skydda dem mot diverse behandlingar.

– Kliniska prövningar pågår just nu där man försöker blockera autofagi i cancerceller, säger Thomas Perlmann, som menar att det är sannolikt att autofagiprocessen kommer att bli en viktig måltavla för många olika typer av läkemedel i framtiden.

Tidigare Nobelpris

Lysosomen, där cellmaterialet i autofagosomerna bryts ner, upptäcktes av den belgiske forskaren Christian de Duve på 1950-talet, vilket ledde till att han blev en av tre Nobelpristagare i fysiologi eller medicin 1974. Det var även Christian de Duve som namngav processen som årets Nobelpris handlar om: autofagi.

Nobelpriset i kemi 2004 tilldelades Aaron Ciechanover, Avram Hershko och Irwin Rose för upptäckten av en cellulär process där så kallade proteasomer bryter ner proteiner märkta med proteinet ubiquitin.

Förklaringar

Autofagi: På grekiska betyder auto "själv" och phagein "äta". Autofagi betyder således "självätande". På hemsidan www.nobelprize.org finns ytterligare information om autofagi, på sidan för Nobelpriset i fysiologi eller medicin 2016.

Autofagosom: vesikel som bildas i cellen, tar upp cellulära beståndsdelar och därefter sammansmälter med lysosomen

Lysosom: en organell som innehåller enzymer som bryter ner andra organeller, större cellulära beståndsdelar, proteiner, kolhydrater och fettmolekyler

Makroautofagi: Den process som fick namnet autofagi och som Yoshinori Ohsumi studerade kallas nu även makroautofagi, sedan man upptäckt andra autofagiprocesser, bland annat mikroautofagi. Mitofagi och xenofagi (se nedan) är båda varianter av makroautofagi.

Mitofagi: autofagi inriktad på att eliminera mitokondrier

Xenofagi: autofagi inriktad på att eliminera oönskade mikroorganismer

Två bioinformatikövningar

För att få en uppfattning om hur elementär autofagi är för cellen kan man besöka Ensembls hemsida, www.ensembl.org, och studera hur väl bevarade autofagigener är. De 15 autofagirelaterade gener som Yoshinori Ohsumi upptäckte i jäst heter Atg1–Atg15. (I musmodellen som nämns på sidan 10 saknas Atg5.)

Börja med att välja "Human" i rutan efter "Search" och skriv ATG i rutan efter "for". Klicka på "Go". Klicka därefter till exempel på "ATG7 (Human Gene)" eller "ATG12 (Human Gene)", som dyker upp några rader ner i träfflistan. Gå sedan vidare på något av följande sätt:

- Klicka på "Gene tree" under "Comparative Genomics" i vänsterspalten och använd trädet som visas för att diskutera i vilka organismer genen har hittats.
- Klicka på länken till den aktuella kromosomen, som anges efter "Location". Klicka sedan på "Synteny" under "Comparative Genomics" i vänsterspalten. En illustrativ jämförelse mellan var genen finns i människans genom och var motsvarande region finns i musens genom dyker upp. Diskutera denna och jämför även med andra organismer via "Change Species", till höger om kromosombilderna.