

# Nobelin palkinto solunsisäisen kalvoliikenteen tutkijoille

**Vuoden 2013** Fysiologian ja lääketieteen Nobelin palkinnon jaa kolme yhdysvaltalaisutkijaa, James Rothman (Yalen yliopisto), Randy Schekman (Kalifornian yliopisto, Berkeley) ja Thomas Südhof (Stanfordin yliopisto), jotka ovat tunnistaneeet solunsisäisen kuljetusjärjestelmän eli kalvoliikenteen koneistoja. Nämä perusmekanismit ovat evoluutiossa säilyneet hiivasta ihmiseen. Niinpä ei olekaan ihme, että palkitut päätyivät samojen koneistojen jäljille erilaisista lähestymistavoistaan huolimatta.

Mitä kalvoliikenne oikein on ja mihin sitä tarvitaan – niin olennaisesti, että se on katsottu Nobelin palkinnon arvoiseksi? Kuten tiedämme, solut sisältävät kalvojen eli membraanien rajamia soluelimiä, esimerkiksi solulimakalvoston, Golgin laitteen, mitokondriot ja lysosomit, joihin solujen eri toiminnot sijoittuvat. Kalvojen luomat rajapinnat ovat välttämättömiä, jotta solun monimutkaiset kemialliset ja fysikaaliset prosessit tapahtuvat biologisten toimintojen kannalta riittävän täsmällisesti ja nopeasti. Kolikon kääntöpuoli on, että soluelinten on kalvorajoista huolimatta kyettävä joustavasti kommunikoimaan eli vaihtamaan sisältöjä keskenään. Tämä tapahtuu kalvoista irtoavien pienten kuljetusvesikkelien välityksellä prosessissa, jota kutsutaan kalvoliikenteeksi. Näitä nesterakkuloita voisi verrata soluvaruudessa planeettojen (eli soluelinten) välillä liikennöiviin avaruusaluksiin. Rothman, Schekman ja Südhof keksivät, miten nämä avaruus- alukset telakoituvat planeettaansa ja miten ne taas pääsevät uu-

delleen irtoamaan planeetan pinnasta. Tämä edellyttää sopivan maaperän tunnistusta, aluksen kiinnittymistä planeetan pintaan, lastin tehokasta purkamista sekä energiaa, jolla alus pääsee planeetan pinnasta uudelleen liikkeelle. Prosessin on oltava nopea, tarkka ja kestävä, jotta solun moninaiset, risteävät liikennereitit hoituisivat kitkatta.

Palatkaamme palkittuihin ja siihen, miten he pääsivät selville tällaisista telakoitumismekanismista. Tämä tapahtui sinnikkään työn tuloksena, kun Schekmanin, Rothmanin ja Südhofin ryhmät olivat kolmen vuosikymmenen ajan toisaalta toistensa kilpailijoita mutta myös kirittäjiä ja täydentäjiä.

1970- ja 1980-luvuilla Schekman yhteistyökumppaneineen hyödynsi hiivagenetiikan tuomia uusia mahdollisuuksia ja tunnisti hiivamutanteja, joiden proteiinieritys oli puutteellinen ja jotka keräsivät suuria määriä solunsisäisiä vesikkeleitä. Näitä hän nimitti sec-mutanteiksi (sekreetio- eli eritysmutanteiksi) (Novick ja Schekman 1979, Kaiser ja Schekman 1990).

Rothman puolestaan otti käyttöön biokemiallisen lähestymistavan. Hän julkaisi 1980-luvulla eristettyihin nisäkässolujen Golgi-fraktioihin perustuvan menetelmän kalvoliikenteen mittaamiseksi koeputkessa (Balch ym. 1984). Tätä hyödyntäen hän eristi proteiineja, jotka säätelevät vesikkelikuljetusta. Nämä proteiinit osoittautuivat osin samoiksi kuin Schekmanin Sec-proteiinit (Clary ym. 1990) ja itse asiassa vastaavat avaruusalusvertauksemme telakoitumisen myöhäisiä, ener-

giaa kuluttavia koneistoja. Niiden käyttämän adenosiniinrifosfaatin (ATP) avulla telakoitumiskoneisto pääsee irti kohdekalvostaan ja koneisto voidaan näin käyttää moneen kertaan.

Rothmanin työn seuraava vaihe, jossa hän tunnistamiensa proteiinien avulla kalasti naudan aivojen lysaattista lisää komponentteja, tuotti hämmästyttävän tuloksen: proteiinit olivat kaikki synaptisia proteiineja, jotka paikantuivat joko synaptisiin vesikkeleihin tai presynaptiseen solukalvoon. Nämä proteiinit ovat keskeisiä vesikkelin telakoitumisessa kohdekalvoon ja fuusiossa sen kanssa (Söllner ym. 1993).

Vuonna 1955 Saksassa syntynyt Südhof on kolmikron nuorin. Hän oli 1980-luvulla tutkijatohtorina nobelistien Joseph Goldsteinin ja Michael Brownin ryhmässä, kun nämä löysivät LDL-reseptorigeenin. Oman ryhmänsä perustettuaan Südhof alkoi tutkia hermoimpulssin välitysmekanismia ja löysi 1990-luvulla useita, Rothmanin ja Schekmanin kuvaaman ”minimaalisen” telakoitumiskoneiston hienosäädöstä vastaavia proteiineja (Geppert ym. 1994, McMahon ym. 1995). Südhofin havainnot selittävät muun muassa, kuinka synaptisten vesikkelien fuusio solukalvon säädellään niin, että se on sähköisestä impulssista riippuvaa: hermoimpulssin aiheuttama kalsiumin virtaus soluun ohjaa kalsiumia sitovia, telakoitumista ja vesikkelien fuusiota sääteleviä proteiineja. Kaikki tapahtuu millisekuntien kuluessa ja koneiston osia kierrätetään vinhaa vauhtia impulssien jatkuessa.

Kolmikron esittämät kysymyk-

2397

## PALKINNOT

set liittyivät siis perustavanlaatuisiin ilmiöihin siitä, kuinka normaalit solut toimivat, eikä heitä selvästikään ajanut eteenpäin ilmeinen lääketieteellinen ongelma. Jälkikäteen on helppo nähdä, miten jokaisella heistä rohkeaan ongelmanasetteluun on liittynyt kyky tuoda omalla alallaan uusia teknisiä avauksia tutkimuksen etulinjaan ja reagoida ketterästi kollegoiden läpimurtoihin. Kuten usein merkittävässä perustutkimuksessa, ymmärrys löydösten

lääketieteellisestä merkityksestä kasvaa ajan myötä. Kun otetaan huomioon hermosolujen poikkeuksellisen kovat vaatimukset tehokkaasta kalvoliikenteestä, ei ehkä ole ihme, että kalvoliikenteen koneiston geenivirheitä johtuvat taudit ilmenevät usein neurologisin, esimerkiksi motoneuronitaudin oirein (Olkkonen ja Ikonen 2000, 2006). Harva kuitenkaan tulee ajatelleeksi, että ryypt siliävät botulinumtoksiinilla siksi, että se pilkkoo hermo-

lihasliitoksen synaptisten vesikkelien telakoitumisproteiinin tai että jäykkäkouristus syntyy tetanustoksiinin vaikutuksesta samalla mekanismilla (Schiavo ym. 1992).

**ELINA IKONEN, LT,**  
**akatemiaprofessori**  
Biolääketieteen laitos, Helsingin yliopisto

**VESA OLKKONEN, FT, dosentti,**  
**johtaja**  
Lääketieteen Tutkimuslaitos  
Minerva, Helsinki

### KIRJALLISUUTTA

- 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; 39:405–16.
- Clary DO, Griff IC, Rothman JE. SNAPs, a family of NSF attachment proteins involved in intracellular membrane fusion in animals and yeast. *Cell* 1990;61:709–21.
- Geppert M, Goda Y, Hammer RE, ym. Synaptotagmin I: a major Ca<sup>2+</sup> sensor for transmitter release at a central synapse. *Cell* 1994;79:717–27.

- Kaiser CA, Schekman R. Distinct sets of SEC genes govern transport vesicle formation and fusion early in the secretory pathway. *Cell* 1990;61:723–33.
- McMahon HT, Missler M, Li C, Südhof TC. Complexins: cytosolic proteins that regulate SNAP receptor function. *Cell* 1995;83:111–9.
- Novick P, Schekman R. Secretion and cell-surface growth are blocked in a temperature-sensitive mutant of *Saccharomyces cerevisiae*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1979;76:1858–62.
- Olkkonen VM, Ikonen E. Genetic defects of intracellular-membrane trans-

port. *N Engl J Med* 2000;343:1095–104.

- Olkkonen VM, Ikonen E. When intracellular logistics fails – genetic defects of membrane trafficking. *J Cell Sci* 2006;119: 5031–45.
- Schiavo G, Benfenati F, Poulain B, ym. Tetanus and botulinum-B neurotoxins block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin. *Nature* 1992;359:832–5.
- Söllner T, Whiteheart W, Brunner M, ym. SNAP receptors implicated in vesicle targeting and fusion. *Nature* 1993;362:318–24.