

Banebrytende forskning om luktereseptorer og luktesystemet er hedret med årets nobelpris i fysiologi eller medisin

Luktesansens nøkler

Årets nobelpris i fysiologi eller medisin er tildelt de amerikanske forskerne Richard Axel og Linda Buck for deres studier om luktereseptorer og organiseringen av luktesystemet. Richard Axel ble født i New York i 1946 og studerte medisin ved John Hopkins University i Baltimore. Han ble senere knyttet til Columbia University i New York, der han nå er professor. Han har mer enn 150 vitenskapelige publikasjoner og har fått over 20 priser og andre æresbevisninger for sin vitenskapelige innsats. Han har blant annet utviklet en genoverføringsteknikk som ledet til oppdagelsen av cellulære reseptorer, inkludert CD4-reseptoren for HIV. Linda Buck ble født i Seattle i staten Washington i 1947 og har bakgrunn i mikrobiologi og psykologi. Hun tok sin doktorgrad i immunologi ved University of Texas i Dallas og arbeidet i perioden 1984–91 hos Richard Axel ved Columbia University. Hun kom siden til Harvard Medical School i Boston, der hun ble professor i 2001. Hun flyttet nylig tilbake til sin hjemby Seattle, der hun forsker ved Howard Hughes Medical Institute.

Linda Buck var post doc hos Richard Axel da hun i slutten av 1980-årene bestemte seg for å identifisere reseptorene i lukteorganet. Dette var en ambisiøs oppgave. Hun tok utgangspunkt i at reseptorene måtte være koblet til G-proteiner, og at de ble uttrykt i lukteorganets sanseepitel, men sannsynligvis ikke i andre organer. Takket være en utrettelig energi, kvalifiserte gjetninger og tilgang på et omfattende arsenal av molekylærbiologiske metoder klarte hun å gjøre en revolusjonerende oppdagelse. Det var en sensasjon da Buck & Axel publiserte sin artikkel om luktereseptorer i 1991, og stor var overraskelsen over det høye antallet slike reseptorer (1). Hos mus er det mer enn 1 000 reseptorer, dvs. mer enn 1 000 gener som koder for reseptorene i lukteorganet. Ettersom musegenomet består av ca. 30 000 gener, betyr det at rundt 3% av alt arvematerialet står i luktesens tjeneste! Mennesket har «bare» 300 funksjonelle gener for luktereseptorer.

Man kan med rette kalle luktereseptorene for magiske molekyler, fordi de har mange funksjoner. For det første skal de kjenne igjen en lukt som når nesen. Når det rette luktemolekylet finner sin plass i reseptorens sete, aktiveres et G-protein, som i sin tur aktiverer adenylykklase. Dette enzymet produserer så syklisk adenosinmonofosfat (cAMP), en budbringer som åpner ionekanaler i membranen, og sansecellen depolariseres slik at den sender aksjonspotensialer til luktelappen. De magiske molekylerne virker altså i periferien både som mottakere og sendere, siden de gir beskjed til G-proteinene at de er aktivert av en bestemt lukst substans. En enkelt sansecelle uttrykker bare én type luktereseptorer. Vi vet at lukteorganet er bygd opp av mange titalls millioner sanseceller. Hver enkelt sansecelle har en nervefiber som løper til den første reléstasjonen, luktelappen, på vei mot hjernen. I luktelappen kobles de mange millioner sansecellene til et lite antall reléceller i synaptiske strukturer kalt glomeruli. Med utgangspunkt i sine oppdagelser kunne Buck og Axel siden vise at de sansecellene som uttrykker samme reseptor, alle går til en eller to glomeruli (2, 3). Luktereseptorene har en tredje rolle som veivisere, som bestemmer hvor sansecellenes nervetråder skal ende i luktelappen.

Linda Buck og medarbeidere har nylig konstruert en særdeles elegant teknikk som gjør det mulig å følge alle nevroner i nervesystemet som er koblet til de sansecellene som uttrykker

en bestemt reseptor. Med denne teknikken har Buck og hennes kolleger kartlagt nervebanene fra sanseepitelet til hjernebarken hos mus (4). Disse studiene viser at noen sanseceller er koblet til de deler av hjernen som styrer følelseslivet, mens andre går til frontalappen som gjør det mulig å kjenne igjen og lære ulike lukter. Disse oppdagelsene er med på å forklare hvorfor noen lukter vekker for eksempel kvalme, mens andre vekker vellyst. Den teknikken som Linda Buck har utarbeidet, vil også kunne brukes for å beskrive nervebaner i andre deler av hjernen.

Noe av hemmeligheten bak hundens suverene nese er at hunden har tre ganger så mange typer luktereseptorer enn oss og dessuten mange flere sanseceller. Siden det er møtet mellom et luktemolekyl og reseptoren som forteller hvilken lukt vi er eksponert overfor, øker følsomheten med antallet reseptorer som kjenner igjen akkurat den duften. Flere sanseceller og flere reseptorer for en bestemt lukt gir høyere følsomhet.

De luktene som omgir oss, enten de kommer fra mat, drikke eller blomster, er sammensatt av flere hundre ulike substanser. Derfor er det ikke entydig hvordan vi kan identifisere lukten fra for eksempel en rose. De ulike stoffene i rosen aktiverer mange forskjellige reseptorer, dvs. mange forskjellige sanseceller. Imidlertid er mønstret av de cellene som aktiveres, bestemt av blandingen av lukstoffer. Dette kan vår hjerne identifisere og huske. Har vi luktet på en rose en gang, er vi i stand til å huske dette mønstret og gjenkjenne det som roselukt om vi siden blir eksponert for duften.

Takket være oppdagelsene til Linda Buck og Richard Axel har vi i dag en bedre forståelse av hvordan lukteorganet fungerer og hvordan nervesystemet er bygd opp. De har begge vært i forskningsfronten og vist vei. Således har de vært med på å finne frem til reseptorer i andre kjemiske sanser som smak og vomeronasalorganet (5). De har også funnet frem til familier av luktereseptorer hos insekter og vist hvordan insektenes hjerne er oppbygd. Buck og Axel har vist at luktesystemet kan tjene som et modellsystem som kan avsløre mekanismene bak den presise koblingen mellom nevroner. Deres oppdagelser har ført til en ny epoke innen hjerneforskning.

Kjell B. Døving

kjell@bio.uio.no

Kjell Døving (f. 1936) studerte nevrobiologi ved Karolinska Institutet, Stockholm og ble Fil. Dr. ved Stockholms Universitet i 1966. Han er professor i fysiologi ved Institutt for molekylær biovitenskap, Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet, Universitetet i Oslo.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 1991; 65: 175–87.
2. Ressler KJ, Sullivan SL, Buck LB. Information coding in the olfactory system: evidence for a stereotyped and highly organized epitope map in the olfactory bulb. *Cell* 1994; 79: 1245–55.
3. Vassar R, Chao SK, Sitcheran R et al. Topographic organization of sensory projections to the olfactory bulb. *Cell* 1994; 79: 981–91.
4. Zou Z, Horowitz LF, Montmayeur JP et al. Genetic tracing reveals a stereotyped sensory map in the olfactory cortex. *Nature* 2001; 414: 173–9.
5. Matsunami H, Montmayeur JP, Buck LB. A family of candidate taste receptors in human and mouse. *Nature* 2000; 404: 601–4.