

Flip i cellemembranen

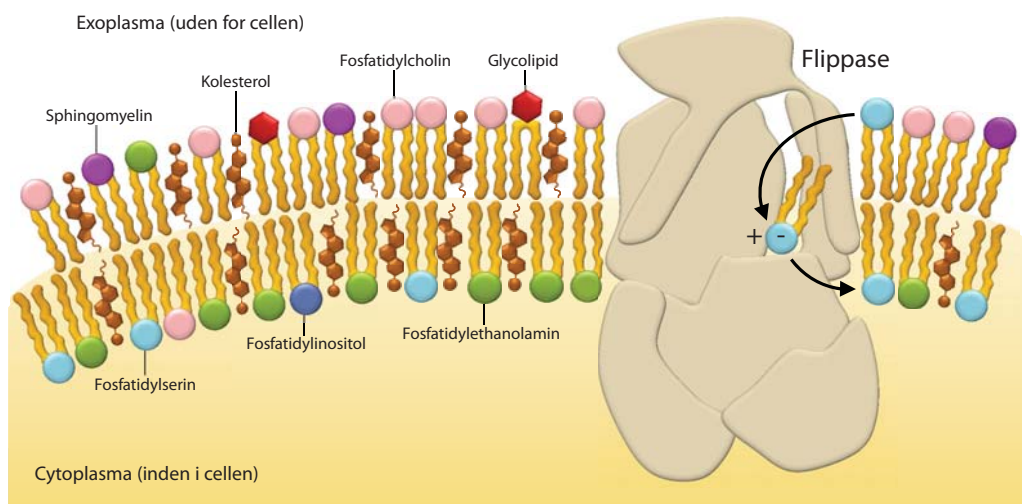
Forskellen på fordelingen af forskellige fedtmolekyler i cellemembranens ydre og indre lag er afgørende for membranens funktion. Ny forskning kaster lys over, hvordan denne asymmetri opretholdes.

Af Anna Lindeløv Vestergaard,
Bente Vilsen og Jens Peter Andersen

■ Cellens afgrænsning til omverdenen består af en membran opbygget af et dobbeltlag af fedtmolekyler (lipider). Mange forskere arbejder med at forstå de finere detaljer i denne livsvigtige struktur i vores organisme, da der gennem membranen foregår udveksling af ioner, næringsstoffer mm., ligesom fordelingen af fedtmolekyler i membranen er afgørende for membranens krumning og dermed for, at celler kan dele sig eller smelte sammen under f.eks. fosterudvikling og befrugtning.

De fleste af de fedtmolekyler, cellemembranen er opbygget af, er såkaldte fosfolipider, som har et vandelskende fosfohoved og en vandskyende lipidhale. Der findes forskellige slags fosfolipider karakteriseret ved kemiske forskelle mellem hovederne.

For nylig har man opdaget en familie af enzymer kaldet flippaser, der sidder forankret i cellemembranen og som "flipper" bestemte typer fedtmolekyler fra cellemembranens ydre til det indre lag. Tilsvarende findes en anden type enzym – kaldet floppaser – der flytter fedtmolekyler



Cellemembraner og flippaser

Cellemembraner er opbygget af et dobbeltlag sammensat af forskellige fosfolipider og kolesterol. Fosfolipidernes hoveder (farvede kugler) danner en vandelskende overflade på begge sider af membranen, hvorimod deres lipidhaler vender ind imod hinanden og danner en indre vandskyende oliephase. Det yderste lag af fosfolipider består hovedsageligt af fosfatidylcholin og sphingomyelin samt glycolipider, hvorimod det indre lag overvejende består af fosfatidylserin, fosfatidylethanolamin og mindre mængder fosfatidylinositol. Membraner krummer i forskellig grad afhængigt af denne asymmetriske fordeling af forskellige fosfolipider i det indre og det ydre lag.

Figuren viser også en flippase – et enzym forankret i cellemembranen – som "flipper" et fosfatidylserin-molekyle fra cellemembranens overflade til det indre lag. Ifølge vores nye hypotese foregår dette ved en "kreditkort-model", hvor hovedet af fosfatidylserin ligesom magnetstriben på et kreditkort bliver kørt igennem en sprække i maskinen (flippasen), mens resten af kreditkortet (lipidhalen) følger med udenfor sprækken.

fra cellemembranens indre til det ydre lag.

Denne aktivitet er afgørende for at sikre den rette fordeling af fedtmolekyler. Ændringer i fordelingen af fedtmolekyler i cellemembranen kan være alvorlige, og medføre barnløshed, forstyrret blodkoagulation, Alzheimers sygdom og andre neurologiske sygdomme. Dannelse af galde i leveren er ligeledes afhængig af flippaser og floppaser, og en dødelig leversygdom forårsages af genetisk ændring af en flippase.

En udfordring at forstå "flippet"

Man ved altså, at fedtmolekyler "flippes" i cellemembranen vha. flippaser, men man har hidtil haft svært ved at forstå, hvordan dette i praksis foregår. At flytte et fosfolipid gennem membranens vandskyende olielag vil være meget ufavorabelt rent energimæssigt, hvis der i denne proces er kontakt mellem fosfohovedet og oliefasen.

Et andet problem er, at fosfolipider er meget større (ca. 20 gange) end ioner som f.eks. natrium, kalium og calcium, der vides at blive transporteret gen-

nem ionpumper i cellemembranen. På grund af dette størrelsesproblem har man regnet med, at der skulle et større kompleks af enzymer til at hjælpe flippaserne med at flytte fosfolipiderne.

Analyse af enzymernes aminosyresekvenser har imidlertid afsløret, at flippaserne er nært beslægtede med den såkaldte natrium-kalium-pumpe, der pumper natrium- og kalium-ioner henholdsvis ud af og ind i cellen. Og helt ny forskning lavet på Institut for Biomedicin, Aarhus Universitet, i samarbejde med forskere ved University of British Columbia i Canada, har nu vist, at udvalgte fosfolipider aktiverer en flippase ved en mekanisme, der minder meget om aktivering af natrium-kalium-pumpens transport af kalium-ioner.

Flippasens mekanisme

Ved at sammenligne muterede og naturlige flippasers egenskaber har vi fået indblik i de enkelte aminosyrers rolle, og på den baggrund har vi opstillet en hypotese for flippasens mekanisme, der løser størrelsesproblemet, samtidig med at kontakt mellem fosfohovedet og

oliefasen undgås. I vores model trækkes et fedtmolekyle med et negativt ladet fosfohoved igenem en kløft i flippasen ved binding til en positivt ladet aminosyre i flippasen. Fordi dele af flippasen bevæger sig ved bindingen, bliver der adgang til nye steder længere nede i kløften, og på denne måde trækkes hovedet hele vejen ned igennem membranen. Ifølge modellen følger halen passivt med hovedet, men den forbliver i oliefasen i membranen udenfor kløften.

Denne nye viden om flippasernes mekanisme kan forhåbentlig med tiden hjælpe med til at forstå de alvorlige sygdomme, der skyldes genetiske fejl i én af de i alt 14 flippaser i den menneskelige organisme. ■

Videre læsning:

Coleman, J., A. L. Vestergaard, R. S. Molday, B. Vilsen, and J. P. Andersen (2012): Critical role of a transmembrane lysine in aminophospholipid transport by mammalian photoreceptor P4-ATPase ATP8A2. *Proc. of the National Academy of Sciences U.S.A.*, January 31, 2012 vol. 109 no. 5 p. 1449-1454, www.pnas.org.

Om forfatterne



Anna Lindelov Vestergaard er ph.d. i molekylærbiologi og postdoc alve@fi.au.dk



Bente Vilsen er professor bv@fi.au.dk



Jens Peter Andersen er professor jpa@fi.au.dk

Alle ved Institut for Biomedicin, Aarhus Universitet.

Skrumpende is truer insekter

En stor del af verdens gletschere er under hastig tilbagetrækning, og det har konsekvenser for dyrelivet i de floder og vandløb, der fødes af smeltevand fra gletscherne. Det viser ny forskning af et internationalt forskerhold med lektor Dean Jacobsen fra Biologisk Institut ved Københavns Universitet som en af hovedkræfterne. I det nye studie, publiceret i *Nature Climate Change*, har forskerne undersøgt mangfoldigheden af insektlarver i vandløb fra 103 forskellige lokaliteter i Andesbjergene i Ecuador, Alperne i Europa og de kystnære bjerge i Alaska. Forskerne sammenlignede antallet af arter med, hvor stor en andel af området der var isdækket i det område, hvor insektlarverne blev indsamlet. På baggrund af disse undersøgelser forudsiger forskerne bl.a., at i områder med en stor grad af isdække, vil arter begynde at forsvinde, når dette isdække er reduceret med 50 %. Hvis isdækket fuldstændig forsvinder i alle de tre undersøgte regioner, vil mellem 9 og 14 arter forsvinde for evigt – hvilket repræsenterer 11 % af artsdiversiteten i Ecuador, 16 % i Alperne og 38 % i Alaska.

Det er kommet bag på forskerne, at der er så mange små ferskvandsdyr, der er knyttet udelukkende til dette specielle og barske miljø. Disse arter – der i visse tilfælde er så tilpassede deres miljø, at deres forekomst er knyttet til afsnit af vandløb på nogle hundrede meters længde – er i sagens natur ekstremt truede af de klimatiske ændringer. På grund af deres høje grad af tilpasning, og fordi de i andre typer af vandløb bliver udkonkurreret af mere vidt udbredte arter, vil det ikke være muligt at redde "gletscherarterne" ved f.eks. at flytte dem til et andet miljø. Så i de områder, hvor gletscherne uundgåeligt vil smelte bort, kan de truede arter næppe bevares. Til gengæld kan man prioritere at sikre så uberørt et miljø som muligt i de egne, hvor gletscherne holder stand.

CRK, Kilde: *Nature Climate Change* (2012) doi:10.1038/nclimate1435



Sammenløb af uklart gletschervandløb (tv) og klart kildefødt vandløb (th) i Ecuador i 4100 meters højde. Insektlivet knyttet til gletschervandløb er ekstremt sårbare over for klimaændringer.

Foto: Dean Jacobsen