

PÅ OPDAGELSE I CELLENS CALCIUMKANALER

Calciumkanaler i hjernens neuroner er afgørende for, at nervesignaler kan sendes fra den ene celle til den anden. Udover den fundamentale biologiske betydning er forskerne også interesseret i disse ionkanaler, fordi de kan være et mål for antidepressiv medicin.

Forfatter:

Af Carsten R. Kjaer, Aktuel Naturvidenskab, crk@aktuel-naturvidenskab

Proteiner i form af ionpumper og ionkanaler, der sidder indlejret i membranen på kroppens celler, spiller en helt afgørende rolle for at organismen kan fungere. Mange fundamentale livsprocesser som nervesignaler og muskelsammentrækning bygger på, at der over cellemembranen er en iongradient betinget af forskellige koncentrationer af bestemte ioner udenfor og indeni cellen. Ionpumperne – hvor natrium-kalium-pumpen er det mest markante eksempel – holder disse iongrader ved lige, mens ionkanalerne udnytter gradienten til at åbne eller lukke for indstrømning af ioner til cellen og dermed påvirke processer i cellen.

Danske forskere har gennem tiden udmærket sig med flere vigtige opdagelser vedrørende disse livsvigtige proteiner, og hvordan de virker. Højdepunktet var en Nobelpris i Kemi til Jens-Christian Schou i 1997 for netop opdagelsen af natrium-kalium-pumpen tilbage i 1950'erne.

Hanne Poulsen er lektor ved Institut for Molekylærbiologi og Genetik på Aarhus Universitet, og hun er en af de mange forskere, der i sin karriere har bygget videre på blandt andet Schous pionerarbejde med kroppens iongrader. Således var hun tilbage i 2010 med til at afsløre, hvordan fejl i natrium-kalium-pumpen kan medføre visse sygdomme.

Calcium-kanaler under luppen

I dag er Hanne Poulsen særligt optaget af ionkanaler med det knap så mundrette navn NMDA-receptorer, hvor NMDA er en forkortelse for N-methyl-D-aspartat, som er det syntetiske molekyle, der blev brugt til at opdage denne ionkanal. Disse NMDA-receptorer (som der findes flere forskellige typer af) sidder indlejret i cellemembranen på hjernens neuroner, hvor de fungerer som kanaler for calcium-ioner.

»Calciumkoncentrationen i vores celler er ekstremt fint reguleret, da mange proteiner i cellen er »opmærksomme« på koncentrationen af calcium og reagerer på den mindste forøgelse«, fortæller Hanne.

Calcium-kanalerne har en meget stor gradient at arbejde med, idet koncentrationen af calcium udenfor cellen er cirka 20.000 gange højere end indeni cellerne. Til sammenligning er koncentrationen af natrium, som natrium-kalium-pumpen arbejder med, kun cirka 10 gange højere udenfor cellen end indeni.

»Calcium-ioner er en vigtig intern budbringer i den proces, hvor nervesignaler sendes fra en nervecelle til en anden, og på den måde indtager

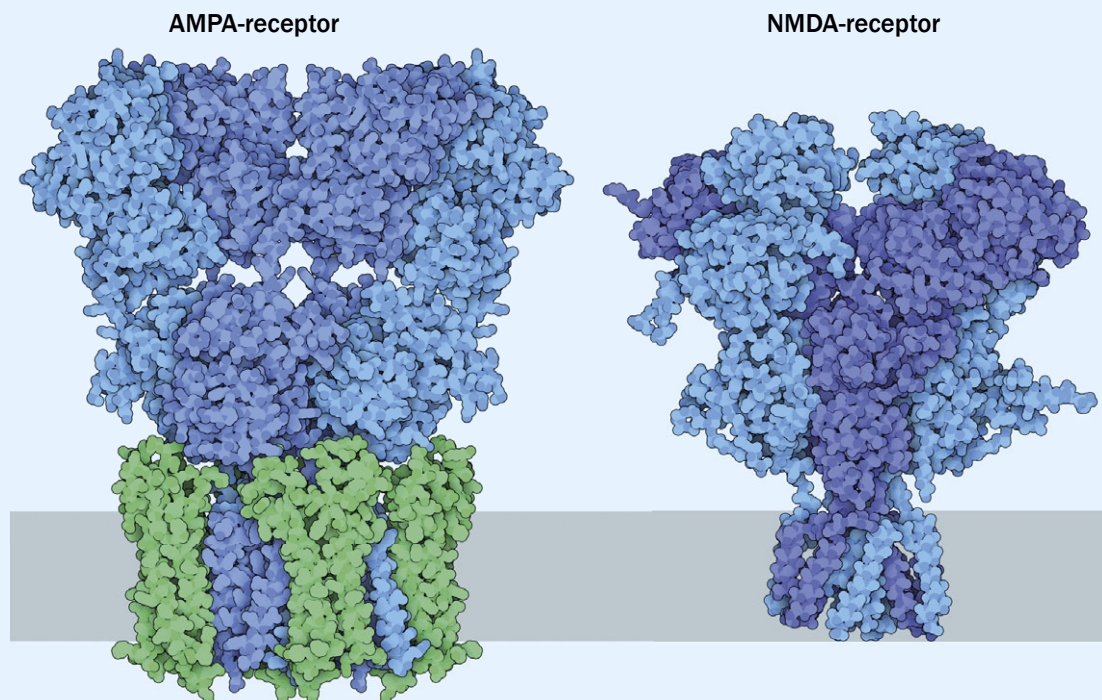
Om forskeren



Hanne Poulsen er lektor ved Institut for Molekylærbiologi og Genetik på Aarhus Universitet, hvor hun også er tilknyttet forskningscenteret DAN-DRITE, der beskæftiger sig med grundforskning relateret til hjernen og nervesystemet. I sin forskning fokuserer hun på at forstå ionpumper og -kanaler, der er vigtige i nervecellernes kommunikation.

Den 23. november i år holdt Hanne Poulsen foredrag om cellernes saltbalance i serien Offentlige foredrag i Naturvidenskab. Artiklen er lavet som led i projektet Brobygning på forreste række, finansieret af Novo Nordisk Fonden. På Aktuel Naturvidenskabets hjemmeside kan du finde undervisningsmaterialer, der knytter an til emnet for dette foredrag og artiklen her.

To receptorer i cellemembranen



Hjernens nerveceller kommunikerer med hinanden ved hjælp af små signalmolekyler (neurotransmittere), som kan optræde i mange former og størrelser, for eksempel acetylcholin, serotonin og endorfiner. Variationen gør det muligt at forme den måde, neuronerne "taler" med hinanden. Aminosyren glutamat er det mest almindelige signalstof, som fremmer nervesignaleringen (man skelner mellem fremmende og hæmmende nerveforbindelser). Det frigives af neuronerne i synapserne – det vil sige mellemrummet i kontaktfladen mellem to neuroner – hvor det stimulerer naboneuronen ved at binde sig til glutamat-specifikke receptorer.

Den mest almindelige glutamatreceptor er AMPA, som i cellemembranen sidder sammen med NMDA-receptoren. De dele, der rager op over cellemembranen er selve receptor-delen, der genkender og binder glutamat, mens de dele, der sidder i selve cellemembranen fungerer som en ionkanal – for NMDA's vedkommende for calcium-ioner. Cirka en tredjedel af NMDA befinder sig indeni cellen, men denne hale har ikke nogen fast struktur og er derfor ikke vist på denne illustration.

calciumkanaler en central rolle i nervesignaleringen,« siger Hanne. »NMDA-receptorerne er afgørende for, at nerveceller styrker og svækker deres forbindelser og dermed kan oplagre information. De er med andre ord en forudsætning for både indlæring og hukommelse.«

En NMDA-receptor aktiveres, når den genkender signalstoffet glutamat, som er det mest udbredte signalstof i hjernen. Der er flere forskellige ionkanaler, der aktiveres af glutamat. Således sidder NMDA-receptorerne sammen med en anden ionkanal kaldet AMPA, som lukker natrium ind i cellen, når den genkender glutamat. Hvis denne indstrømning af natrium får spændingsforskellen over cellemembranen (det

såkaldte membranpotentiale) til at stige tilstrækkeligt, kan NMDA-receptoren også åbne og lade calcium strømme ind i cellen. På den måde er de to ionkanaler tæt koblet.

Protein med uordentlig hale

En af de ting, der i Hannes øjne, gør det interessant at forske i NMDA-receptorer er, at det er et delvist uordnet protein. Den traditionelle opfattelse af et protein er, at dets funktion i høj grad er dikteret af dets 3-dimensionelle struktur, og at proteinerne derfor er strukturelt meget velordnede molekyler. Men det har de seneste tiår vist sig, at mange proteiner i kroppen ikke lever op til dette ideal og i stedet optræder som mere eller mindre uordnede molekyler.

»Hvis man ser på NMDA-receptoren som helhed sidder cirka 2/3 af den udenfor cellen og i membranen, og den er velordnet som et traditionelt protein. Den sidste tredjedel indeni cellen er derimod en rodet hale uden nogen fast struktur,« fortæller Hanne.

Når et protein er uordnet er det ikke muligt at afsløre dets atomare struktur med de traditionelle metoder, man bruger i proteinforskningen som røntgenkrystallografi. I stedet forsøger Hanne og hendes kolleger at afsløre, hvilken funktion denne del af proteinet har. Det gør de ved at undersøge, hvordan den uordnede del påvirker selve kanalfunktionen, og hvordan stoffer modulerer den.



Illustration: David S. Goodsell. doi: 10.2210/rcsb_pdb/goodsell-gallery-016/CC-BY-4.0

Maleri af en synapse – det vil sige kontaktflade mellem to nerveceller – udført af molekylærbiologen David S. Goodsell. Der vises en situation, hvor synapsen er "fremmede", det vil sige, hvor nervesignaleringen stimuleres. Det foregår helt overordnet ved, at glutamat (de små gule kugler inde i store runde strukturer) transporteres til nervecellens membran inde i såkaldte vesikler.

Her frigives glutamat i mellemrummet mellem de to nerveceller (det er i praksis dette mellemrum, der kaldes synapsen) og bindes herefter til glutamatreceptorer på nabocellen (de lyserøde udvækster i nabocellens membran). Dette stimulerer dannelse af nerveimpulser (aktionspotentialer) i nabocellen.

Videre læsning:

Læs om Natrium-kalium-pumpen og, hvordan fejl i denne kan medføre sygdomme: Hanne Poulsen og Michael Jacob Clausen: Når kroppens vitale pumper svigter; *Aktuel Naturvidenskab* nr. 5/2010.

»Vi har på den måde fundet ud af, at den uordnede del af proteinet er vigtig for, om kanalen åbner eller lukker, når den binder bestemte modulatorer«, siger Hanne

En gammel nyhed mod depression

Hanne Poulsen og hendes kollegers interesse for netop NMDA-receptorer er også boostet af, at disse ionkanaler måske kan være et mål for antidepressive lægemidler.

»Lægemidlet ketamin blev oprindeligt markedsført som bedøvelsesmiddel i 1960'erne, men det har vist sig, at det også har en effekt mod depressioner, der er svære at behandle på anden måde. Det interessante i denne sammenhæng er, at ketamin ret specifikt blokerer netop NMDA-receptorer,« siger Hanne.

Ketamin udmærker sig ved, at dets antidepressive effekt kan indtræffe allerede få timer, efter at stoffet er indtaget. Traditionelle midler mod depression (såsom de såkaldte SSRI-præparater) kræver oftest flere ugers behandling, før man kan observere en effekt.

Hanne fortæller, at mens ketamin som nævnt ret specifikt blokerer NMDA-receptorer, er det ikke selektivt med hensyn til, præcis hvilken type NMDA-receptor, det virker på. I sin forskning arbejder Hanne med sine kolleger derfor med et andet stof – pregnenolonsulfat – der mere specifikt kan ramme bestemte NMDA-receptorer.

»Dette stof kan både have en hæmmende og fremmede virkning på NMDA-kanalerne – altså om der lukkes calcium ind eller ej – og det har vist sig, at balancen i, om det går den ene eller anden vej afhænger af proteinets uordnede hale. Hvis vi kan blive klogere på den mekanisme, vil vi måske kunne justere på det kemiske stof, så det specifikt styrker enten den hæmmende eller fremmede effekt og dermed undgå de bivirkninger, det har, hvis man bredt rammer NMDA-receptorerne,« slutter Hanne. ■

