

# Krøller eller ej

*Krøller på overfladen på en bestemt type celler i vores immunforsvar, er vigtige for at immuncellerne kan bekæmpe bakterier og svampe. Ny forskning viser, at der skabes et særligt mikromiljø i disse krøller, som er afgørende for at cellerne kan udføre deres funktion.*

Af Jens Christian Brasen

■ Hver dag forsøger bakterier, svampe og vira at slå sig ned i vores krop, men heldigvis bliver langt de fleste angreb afværget af vores immunforsvar. De hvide blodceller udgør ”soldaterne”, der forsvarede vores krop mod angreb udefra. En del af de hvide blodceller – kaldet neutrofilocytter – har specialiseret sig i at bekæmpe bakterier og svampe. Disse neutrofilocytter bliver sammen med de fleste andre hvide blodceller dannet i knoglemarven. Når neutrofilocyterne er fuldt udviklede forlader de knoglemarven, hvorefter de bliver sluppet løs i blodet.

Hvis vi f.eks. får en splint i fingeren, vil der næsten altid følge en hær af bakterier med, som vil udnytte den rige mængde næringsstoffer og den konstante temperatur i vores krop. Via kroppens sindrige signalmekanismer bliver neutrofilocyterne, der befinder sig i blodbanen, gjort opmærksomme på bakterieinvasionen. Neutrofilocyterne reagerer både på stoffer, som bakterierne danner, og på signalstoffer kroppen selv danner for at indikere, at der er trængt bakterier ind. Når neutrofilocyterne registrerer en bakterieinvasion vil de straks klæbe sig fast til væggen i blodåren og klemme sig igennem væggen og ud i det omkringlig-

## Hypochlorsyrning

Under 1. Verdenskrig fandt man ud af, at hypochlorsyrning (HOCl) er meget effektivt til at slå bakterielle infektioner ned med, og det blev brugt meget under krigen og i årene efter. I starten var man uvidende om, at det er præcis det samme stof vores egen krop bruger mod bakterier. Da antibiotika blev mere udbredt blev hypochlorsyrning langsomt udfaset. Det mere kendte stof trichlor reagerer langsomt med vand under dannelse af hypochlorsyrning. Hypochlorsyrning virker ved at nedbryde blandt andet proteiner og lipider (fedtstoffer). Det anvendes i øvrigt også i toilettrens og i rensningsmidler til badebassiner!

$$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Cl}^- \rightarrow \text{HOCl} + \text{OH}^-$$

HOCl vil oxidere mættede fedtsyrer, proteiner og essentielle reaktionscentre i bakteriecellen. Det betyder, at cellens membraner bliver ødelagt, og at de basale funktioner i cellen vil blive ødelagt, herunder kopiering af dna, dannelse af nye proteiner og dannelse af ATP i cellens mitokondrier.

gende væv. Ude i vævet vil neutrofilocyterne vandre hen til bakterierne, hvor de vil benytte deres arsenal af våben til at bekæmpe de uindbudte gæster. Neutrofilocyterne kan blandt andet danne stoffet hypochlorsyrning, som er ekstremt reaktivt og meget effektivt til at bekæmpe bakterier med.

Udover at danne hypochlorsyrning i såret vil neutrofilocyterne også spise bakterierne i en proces, der hedder fagocytose. Det foregår ved, at neutrofilocyten ”griber fast” i bakterien, og derefter begynder at folde sin membran rundt om bakterien – helt parallelt med, når

man samler sin hunds efterladenskaber op fra naboens fortov med en plasticpose (figur 1).

Når hele bakterien er pakket ind i neutrofilocyttens membran, vil bakterien blive fordøjet af neutrofilocyten. I sidste ende vil neutrofilocyten også dø efter at have spist et par bakterier.

### Krøllet membran

Neutrofilocyter kan spise bakterier, der har samme størrelse som dem selv, uden at neutrofilocyten ændrer størrelse. Det må betyde, at neutrofilocyten har et ekstra lager af membran, som den kan bruge til at pakke bakterier ind i.

Vi ved, at neutrofilocyten har en meget krøllet og foldet membran, hvor 70 % af membranen findes i krøllerne (figur 1). De folder bliver rettet ud, når neutrofilocyten spiser bakterien, og på den måde kan neutrofilocyten mønstre mere end dobbelt så meget membran, som den selv har brug for. Krøllerne bliver holdt sammen af nogle proteinstrukturer, som også udgør cellens skelet. Når krøllerne skal foldes ud bliver enzymet calpain aktiveret. Calpain virker som et strygejern på cellen, idet det glatter cellens overflade ud. Det foregår ved, at calpain klipper forankringerne mellem cellens skelet og membranen i stykker, så membranen kan rettes ud.

Et af de videnskabelige mysterier ved denne proces er, hvordan enzymet calpain bliver aktiveret.

Vi ved, at calpain aktiveres af calciumioner ( $\text{Ca}^{2+}$ ), men koncentrationer af calcium skal være 100 gange højere end den, som findes i cellen. Når neutrofilocyten møder bakterien, strømmer der lidt calcium ind i cellen så koncentrationen af calcium stiger fra 0,1  $\mu\text{M}$  til 1  $\mu\text{M}$  i løbet af 0,25 s. Men calpain skal bruge 50 til 100 gange mere calcium for at blive aktiveret. Calpain behøver imid-

lertid kun at være aktivt tæt på membranen, hvor enzymet skal udføre sit arbejde, og der kan koncentrationen af calcium godt være anderledes.

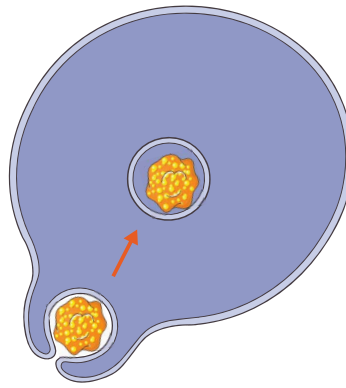
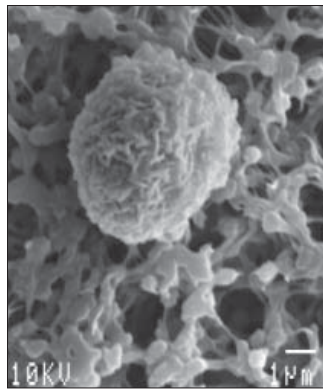
### Særligt miljø tæt på membranen

Krøllerne på en neutrofilocytt er så små, at man ikke kan se dem i et almindeligt mikroskop, så derfor har vi undersøgt problemet på en anden måde, som har givet meget overraskende resultater. Vi har lavet en matematisk model, der viser, hvordan calcium strømmer ind over neutrofilocytens membran, og hvordan calcium diffunderer inde i cellen. Modellen er baseret på, at calcium i løbet af 0,25 s flyder ind over membranen, hvorefter calcium vil diffundere frit rundt i cellen (figur 2). I modellen tager vi højde for, at calcium også binder til forskellige proteiner og stoffer, og på den måde hæmmes diffusionen af calcium. Vi har vist, at i den periode, hvor calcium strømmer ind i cellen, vil der inde i krøllerne blive dannet meget høje calciumkoncentrationer på 50-100  $\mu\text{M}$ . Det forklarer, hvorfor calpain bliver aktiveret tæt på membranen, når der strømmer calcium ind i cellen. Men betryggende nok betyder det også, at calpain kun bliver aktiveret tæt på cellens membran. Hvis enzymet calpain blev aktiveret i hele cellen ville cellen blive opløst, men på grund af den snedige regulering bliver calpain kun aktiveret ved overfladen.

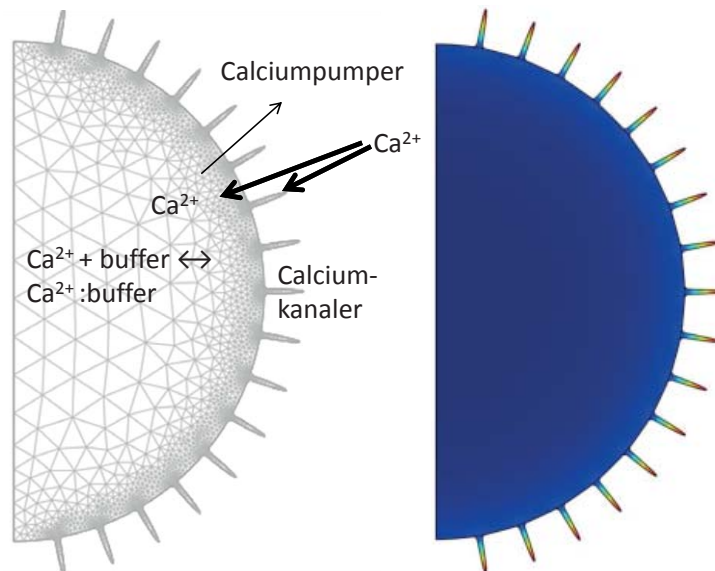
### Unikt miljø

Krøllerne på neutrofilocytens overflader skaber altså en unik struktur, som sætter rammerne for at der kan dannes meget høje calciumkoncentrationer lige under membranen. Betingelsen for, at de høje calciumkoncentrationer dannes, er, at neutrofilocytten møder en bakterie, så der strømmer calcium ind over membranen. De høje calciumkoncentrationer fører til, at membranen bliver foldet ud så bakterien bliver spist.

Indtil nu har man vidst, at der kan opstå meget høje kon-



Figur 1. Neutrofilocytter tilhører gruppen af de hvide blodceller. Overfladen på en neutrofilocyt er meget krøllet. Når en neutrofilocyt kan mærke en infektion i kroppen, der skyldes bakterier, forlader den blodbanen og opsøger bakterierne. Når bakterien er fundet bliver den spist i en proces, der kaldes for fagocytose. Neutrofilocytten omfavner bakterien med sin egen membran for derefter at optage den (th). Når bakterien er inde i neutrofilocytten bliver den nedbrudt.



Figur 2. Vores model tager højde for, at calcium kommer ind i cellen via nogle kanaler og bliver pumpet ud igen. Inde i cellen diffunderer calcium frit. Krøllernes særlige størrelse gør, at der bliver dannet meget høje koncentrationer af calcium inde i dem (markeret med rødt, th), mens koncentrationen af calcium er forholdsvis lav i resten af cellen (markeret med blåt).

centrationer af calcium helt tæt ved de kanaler, der transporter calcium ind i cellen. Den model, vi har undersøgt, forudsiger, at koncentrationen af calcium vil være meget høj ikke blot i meget få områder, men i et volumen, der svarer til 5 % af cellens volumen. Det er ikke kun neutrofilocytter, der har en krøllet membran – mange andre celler har også en overflade, der ikke er glat. Det mikromiljø, der findes i krøllerne, kan være nøglen til at

forstå cellerne og vores fysiologi bedre.

I øjeblikket er vi ved at undersøge, hvad strukturen og overfladen af celler i andre organer betyder for de pågældende cellers funktion. Som vi har belyst med neutrofilocytterne, har overfladens struktur en stor betydning. Vi forventer, at mikromiljøet under membranen også vil have stor betydning i andre celletyper, og at en større viden om mikromiljøet i celler vil åbne døren til en helt ny side af biologien. ■

### Om forfatteren



Jens Christian Brasen er post-doc ved Biomedicinsk Institut, Panum Institutet, Københavns Universitet  
E-mail: jcbraesen@sund.ku.dk

### Videre læsning.

Brasen, J.C. et al. Cell surface topology creates high  $\text{Ca}^{2+}$  signalling microdomains. *Cell Calcium*, 47, 339-49, 2010.

Berridge, M.J. et al. The versatility and universality of calcium signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 1, 1-11, 2000.

McDonough, A.A. Mechanisms of proximal tubule sodium transport regulation that link extracellular fluid volume and blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 298, R851-61, 2010.

Klebanoff, S.J., Myeloperoxidase: friend and foe, *J Leukoc Biol*, 77, 598-625, 1995.

Forskningen er støttet af Det Frie Forskningsråd | Sundhed og Sygdom