

Tildelingen av årets Jahrepris til Jon Storm-Mathisen er en fortjent hedersbevisning til hjerneforskningen ved Universitetet i Oslo

Glutamat – hjernens viktigste transmittter

Et menneske blir født med anslagsvis 130 milliarder hjerneceller. Hver av disse danner tallrike synapser med andre celler, noen av dem så mange som 60 000–80 000. Kommunikasjonen mellom hjernecellene gjennom disse synapsene bestemmer individets egenskaper. Tidligere trodde man at hver synapse bare inneholdt én transmittter. Dette har vist seg ikke å være riktig, for hver synapse kan inneholde flere klassiske transmitttere og tallrike peptider og andre nevromodulatorer.

Den mest utbredte eksitatoriske transmittteren er glutamat, mens GABA (gammaaminobutyric acid) er transmittter i de aller fleste inhibitoriske systemene. Balansen mellom glutamaterg og GABA-erg transmisjon er helt avgjørende for hjernens funksjon. En endring i denne balansen i favør av glutamateksitasjon kan trolig både forårsake og være forårsaket av epileptiske anfall. I tillegg til rollen som fysiologisk transmittter kan glutamat ha skadelig virkning på nervecellene. Det er sterke holdepunkter for at økt frigjøring av glutamat kan være medvirkende årsak til celledød, både ved akutte tilstander, som hodetraume og hjerneinfarkt, og ved langsomt progredierende neurodegenerative sykdommer, som Alzheimers sykdom og Parkinsons sykdom. Derfor er det mulig at farmakologisk blokkering av glutamatreseptorer kan bli en viktig strategi for å beskytte nervecellene mot akutte skader og kroniske sykdommer.

Kunnskapen om den sentrale rollen GABA og glutamat har i hjernen, er ikke gammel. Forestillingen om at glutamat har eksitatoriske og GABA inhibitoriske egenskaper stammer fra slutten av 1950-årene. Erkjennelsen av stoffenes funksjon som transmitttere er enda nyere. Årets Jahreprisvinner, Jon Storm-Mathisen ved Avdeling for anatomi og Senter for molekylærbiologi og nevrovitenskap, Universitetet i Oslo, har stått helt sentralt i kartleggingen av deres betydning for hjernens funksjon.

The Oslo School of Neuroanatomy vokste frem på Anatomisk institutt for rundt 70 år siden, med Jan Jansen senior og Alf Brodal som de sentrale skikkelser. Miljøet gjorde seg raskt internasjonalt bemerket og ble en av motorene bak kartleggingen av nervebaner i sentralnervesystemet. Dette arbeidet fortsatte gjennom mange årtier, i lang tid med med Fred Walberg som karismatisk instituttbestyrer. Jon Storm-Mathisen kom første gang til dette forskningsmiljøet i 1960-årene. Da arbeidet han først sammen med Per Andersen, senere med Theodor Blackstad, før han i ti år var ved Forsvarets forskningsinstitutt sammen med Frode Fonnum. I 1978 tok han med seg sin interesse for aminosyrer og transmitttere i hjernen tilbake til Anatomisk institutt, der han har vært i fast vitenskapelig stilling hele tiden siden. Tidligere hadde han arbeidet mye med GABA og acetylcholin, men i 1977 viste han at nerveterminaler i hjernen kunne ta opp glutamat. Dette funnet var ikke bare et tegn på glutamatets transmittterfunksjon, det ga også muligheten til å lokalisere glutamaterge fibersystemer i hjernen (1).

Jon Storm-Mathisen og hans samarbeidspartnere, deriblant Ole Petter Ottersen, fikk et avgjørende gjennombrudd i sin forskning i 1983 – da de klarte å produsere spesifikt antistoff mot glutamat og GABA. Ved hjelp av immunocytojemiske metoder viste de at glutamat og GABA er til stede i henholdsvis eksitatoriske og inhibitoriske nerveterminaler i hjernen (2). Deretter fulgte en rekke studier av lokaliseringen av glutamat og GABA i hjernen, men også

arbeider med glysin-systemer (3). I fortsettelsen konsentrerte Storm-Mathisen seg spesielt om glutamat og forbindelsen mellom nerveterminaler og astrocytter. Således klarte han sammen med blant andre Niels Christian Danbolt å klonen en glutamattransportør og vise dens lokalisasjon på astrocytter (4). Senere har han, sammen med blant andre Farrukh Chaudhry, årets vinner av Jahreprisen for yngre forskere, vært med på å karakterisere en glutamintransportør og å påvise vesikulære glutamattransportører.

Jon Storm-Mathisen har gjennom disse studiene vært med på å fastslå glutamatets spesielle rolle som transmittter i hjernen. Han har vist at det er lokalisert i synaptiske vesikler i nerveterminaler, og at transportøren som pakker det i vesiklene, også finnes i disse nerveendene. Videre har han vist at glutamatet, etter at det er frigjort fra nerveterminalen, inaktiveres ved hjelp av transportører som bringer det inn i astrocytter. Astrocyttenes cellemembran er også utstyrt med transportører for glutamin. Disse frakter glutamin ut av astrocyttene etter omdanning fra glutamat. Glutaminet blir så brakt tilbake til nervecellene ved hjelp av en annen glutamintransportør. I nervecellene blir glutamin omdannet til glutamat igjen og kan frigjøres på ny.

Jon Storm-Mathisen er en sentral person i forskningsmiljøet, både i og utenfor laboratoriet. Han er opptatt av sammenhengen mellom fysisk aktivitet og velvære. Spesielt har han lagt merke til nyere forskningsrapporter om at fysisk aktivitet bedrer mental kapasitet. Derfor er han ivrig deltaker i Birkebeinerrennet og i Birkebeinerrittet på sykkel. Meldingen om tildelingen av prisen kom samtidig med Birkebeinerrittet, og etter målpassering var det vanskelig å avgjøre hva han var aller mest fornøyd med – merket fra rittet eller Anders Jahres store medisinske pris for 2006.

Espen Dietrichs
espen.dietrichs@medisin.uio.no

Vidar Gundersen
vidar.gundersen@medisin.uio.no

Espen Dietrichs (f. 1956) er avdelingssjef ved Nevrologisk avdeling, Nevroklinikken, Rikshospitalet-Radiumhospitalet, og professor i nevrologi ved Universitetet i Oslo. For han ble spesialist i nevrologi arbeidet han i mange år med eksperimentell hjerneforskning ved Anatomisk institutt, der han også tok sin doktorgrad.

Vidar Gundersen (f. 1962) arbeider som overlege ved Nevrologisk avdeling, Nevroklinikken, Rikshospitalet-Radiumhospitalet, og som forsker ved Avdeling for anatomi og Senter for molekylærbiologi og nevrovitenskap ved Universitetet i Oslo. Han tok sin doktorgrad ved Anatomisk institutt under veiledning av Jon Storm-Mathisen.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Divac I, Fonnum F, Storm-Mathisen J. High affinity uptake of glutamate in terminals of corticostriatal axons. *Nature* 1977; 266: 377–8.
2. Storm-Mathisen J, Leknes AK, Bore AT et al. First visualization of glutamate and GABA in neurones by immunocytochemistry. *Nature* 1983; 301: 517–20.
3. Dale N, Ottersen OP, Roberts A et al. Inhibitory neurones of a motor pattern generator in *Xenopus* revealed by antibodies to glycine. *Nature* 1986; 324: 255–7.
4. Pines G, Danbolt NC, Bjoras M et al. Cloning and expression of a rat brain L-glutamate transporter. *Nature* 1992; 360: 464–7.