

Andning, suckar och flämtningar – tre variationer på samma tema

Med en flämtning kommer den första luften in i en nyföddas lungor, och även det sista andetaget brukar vara en flämtning. Däremellan tänker vi inte så ofta på vår andning trots dess grundläggande livsuppehållande natur. Tidigare har man trott att olika neuronala nätverk styr olika typer av andning. Nu visar Jan Marino Ramirez och medarbetare vid universitetet i Chicago att ett hundratal celler i det så kallade pre-Bötzingerkomplexet i hjärnstammen reglerar både den normala andningen, eupnea, såväl som suckar och flämtningar.

Genom att isolera små bitar av hjärnstammen innehållande just pre-Bötzingerkomplexet från möss kunde forskarna mäta den elektriska aktiviteten i enskilda celler. Eftersom utandning är en relativt passiv process under vila definierades de olika andningsvarianterna efter hur starkt cellerna signalerade för att skapa inandning. Normal, regelbunden andningsrytm kunde på så vis särskiljas från exempelvis flämtningar

som är mycket kraftigare och glesare inandningssignaler. Andningsaktiviteten mättes även från motorneuron hos unga gnagare. Det visade sig att hjärnskivan i petriskålen uppvisade samma slags andningsrytm som det intakta djuret.

Under normala förhållanden signalerade de rytmgivande cellerna i vanlig andningstakt, men när forskarna exempelvis skapade en syrefattig miljö för hjärnskivan började cellerna signalera snabbare – precis som en människa som under syrebrist börjar hyperventilera. Allteftersom syrebristen fortskred signalerade cellerna svagare för att så småningom börja »flämta» och slutligen »dö».

– Tidigare har man trott att sådana andningsmönster är påverkade av högre funktioner, men vi visade att det neuronala nätverket självt kan anpassa sig till ändrade förhållanden utan några cortikala eller humoral signalering, säger Jan Mario Ramirez.

En sjukdom där patienterna drabbas

av andningsproblem är Retts syndrom. Det är en neurodegenerativ sjukdom som leder till grav mental retardation. Patienterna har ett mycket lågt uttryck av neuropeptiden substans P som normalt verkar modulerande på pre-Bötzingerkomplexets nervceller. I preliminära försök har forskarna mätt elektriska signaler från nervceller i pre-Bötzingerkomplexet i hjärnstamsskivor från knockoutmöss utan substans P. Man har då kunnat se liknande rytmstörningar som hos patienterna. Cirka hälften av mössen verkar kompensera för substans P-bristen.

– Deras rytm är visserligen snabbare än normalt, men frågan är hur kompensationen går till och om Rett-patienterna blir sjuka därför att de saknar den kompensationsmekanismen, säger Jan Mario Ramirez.

Lotta Fredholm
fredholm@bahnhof.se

Nature Neuroscience 2000(3); 6: 600-7.

Makrofager – immunsystemets egentliga hjältar

Immunsystemets viktigaste uppgift är att försvara kroppen mot invaderande bakterier och virus. Precis som en armé måste därför immuncellerna hålla reda på vem som är vän eller fiende för att inte av misstag ha ihjäl sina egna. Hitills har man ansett att det bara är olika slags lymfocyter som kan skilja mellan kroppsegna och främmande celler.

Nu visar den svenska forskningsledaren Frederik Lindberg, post-doc Per-Arne Oldenborg och medarbetare vid Washingtonuniversitetet i St Louis att det faktiskt är makrofager som står för en stor del av denna sällning. Genom att känna av om en viss cell i blodet uttrycker ytreceptorn CD47 kan makrofagen avgöra att den tillhör kroppen. Alla celler som saknar denna receptor betraktas däremot som främmande och äts upp.

Det var när forskarna skulle studera T-cellsfunktionen som de för enkelhets skull introducerade röda blodkroppar, som saknade CD47, i normala möss. Normalt överlever en erytrocyt cirka 30 dagar i musens blodomlopp, men i experimentet försvann de betydligt snabbare. Med hjälp av specifika antikroppar återfanns blodkropparna i mjältens röda pulpa där de som bäst höll på att degraderas av makrofager.

Makrofager uttrycker på sin yta den inhiberande receptorn SIRPa som bin-

der till CD47. Forskarna tror att denna bindning signalerar till makrofagen att den ska låta bli att äta upp den aktuella cellen. Ett sådant smidigt system gör att makrofagen istället för att behöva hålla

FOTO: IBL/BILBYRA



– **Då och då gör makrofager** helt enkelt bedömningen att blodkroppen inte är kroppsegna och cellen äts upp.

reda på en oändlig mängd främmande ytproteiner, bara behöver känna igen en enda receptor. Immunförsvaret fungerar då smidigt och slipper en massa falsklarm.

– Många har ansett att makrofager är primitiva celler, riktiga »T-cellsslävar», men våra resultat visar på en annan sida. Historiskt har kroppen behövt ett effektivt system som komplement till T-cellernas igenkänning. T-celler är visserligen bra på att känna igen en inkräktare andra gången och kan då aktivera immunsystemet. Men vad hjälper det om man dött första gången? säger Frederik Lindberg.

De nya fynden kan också förklara varför patienter med så kallat Rh-nollsyndrom lider av lindrig hemolytisk anemi. En normal kroppscell uttrycker 10–50 000 CD47-molekyler på sin yta, medan patienternas röda blodkroppar uttrycker cirka 75 procent färre. Eftersom man gissar att den inhibitoriska signalen är dosberoende skulle denna skillnad i uttryck kunna förklara varför patienternas blodkroppar försvinner snabbare än hos friska.

– Då och då gör makrofager helt enkelt bedömningen att blodkroppen inte är kroppsegna och cellen äts upp. Men denna hypotes återstår att testa, säger Frederik Lindberg.

Lotta Fredholm
fredholm@bahnhof.se

Science 2000; 288: 2051-4.