

Blodcellers klistrighet datorsimuleras med exakthet

■ Att blodceller kan förflytta sig från det strömmande blodet och in i olika vävnader är en nödvändig förutsättning för att exempelvis immunreaktioner ska kunna ske på rätt ställe i kroppen. Processen kallas »trafficking« och hittills har man haft liten kunskap om vilka mekanismer som styr hur cellerna fastnar vid och fångas upp av kärlvävnaden. Nu visar forskare vid University of Pennsylvania att när det gäller leukocyter är det framförallt de adhesionsmolekyler som kallas selectiner som står för infångandet.

Med hjälp av en sinnrik datormodell har de kunnat studera hur blodceller beter sig när de förs med det strömmande blodet genom ett blodkärl. Simuleringen har sedan jämförts med experiment med både riktiga celler och med glaspärlor som försetts med liknande receptorer som cellerna.

– Vi fick övernaturligt bra resultat med i det närmaste exakt korrelation mellan simuleringen och experimenten, säger Daniel Hammer, professor i biologisk och kemisk ingenjörskonst och ledare för studien.

Av ungefär 100 kända adhesionsmolekyler som kan sitta på en cells yta, är det

bara ett knappt halvdussin som spelar roll för att dirigera blodcellen till rätt ställe. Selektiner binder speciella kolhydrater och när dessa uttrycks i tillräcklig mängd av kärlväggens celler kan leukocyternas selektiner haka sig fast i kolhydraterna. Det sker framförallt i mindre kärl där flödet är lägre. Där kan den rullande blodcellen fastna lagom hårt och därefter passera vidare in i vävnaden.

Eftersom blod innehåller ungefär 45 procent partiklar håller forskarna nu på att utveckla mer komplexa algoritmer för att mer exakt kunna simulera blodcellers adhesion.

Bra datorsimuleringsmodeller kommer att vara till stor nytta i den postgenomiska forskningen, när forskare över hela världen ska ta reda på vad alla nyfunna gener och genprodukter egentligen gör. Idag bedrivs intensivt utvecklingsarbete för att skapa datormodeller som förutsäger hur en viss DNA-sekvens ska översättas till en aminosyra-sekvens och hur denna i sin tur borde vecka ihop sig för att forma ett fungerande protein.

Själv är Daniel Hammer mest intresserad av benmärgsstamcellers adhesionegenskaper. När benmärg transplanteras

injiceras de nya cellerna i blodet och via trafficking hamnar stamcellerna på rätt ställe.

Cellerna i benmärgen har visat sig vara en heterogen grupp och nu har forskarna visat att pluripotenta stamceller är särskilt bra på att ta sig in i benets stromavävnad. Dessa är särskilt attraktiva eftersom de kan ge upphov till många slags blodceller. Med exakt kunskap om vilken kombination av adhesionsmolekyler de uttrycker skulle de pluripotenta cellerna kunna skiljas ut innan benmärgscellerna transplanterats.

– På så vis kunde just dessa ges till den behövande patienten. Man kan också tänka sig att modifiera de pluripotenta cellerna genetiskt innan de transplanteras. Alla dotterceller skulle då uttrycka den nyintroducerade egenskapen, säger Daniel Hammer.

Lotta Fredholm

fredholm@bahnhof.se
PNAS 2000; 97(20): 11262-7

På väg mot bättre bensodiazepiner

■ Mot tillstånd som posttraumatisk stress, panikattacker och fobier får patienter idag bensodiazepiner vilka verkar ångestdämpande. Haken är att läkemedel som innehåller diazepam binder många slags GABA_A-receptorer i hjärnan vilket gör att medicinen också ger biverkningar som dåsighet, glömska och fysisk klumpighet. Nu visar en schweizisk grupp att det är just bindning till $\alpha 2$ GABA_A-receptorer som ger den orosdämpande effekten.

– Med tillgång till denna kunskap är chanserna goda att utveckla orosdämpande läkemedel utan bieffekter, säger Uwe Rudolph, farmakolog vid Institutet för farmakologi och toxikologi vid universitetet i Zürich och ledare för studien.

GABA_A-receptorer består av fem subenheter och klassificeras efter vilken typ av α -subenhet som receptorn innehåller. Det finns sex olika varianter, från $\alpha 1$ till $\alpha 6$. Av dessa vet man att $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ och $\alpha 5$ kan binda diazepam och frågan har varit om dessa olika receptortyper bidragit med olika effekter. För att utröna detta använde forskarna en musmodell där man med hjälp av en enda introducerad punktmutation ändrat en aminosyra i en α -subenhet från en histi-

din till en arginin. Andra har försökt göra olika slags GABA_A-receptor-knock-outmöss, med resultat att djuren dog eller uppvisade allvarliga neurologiska störningar. Den muterade musen däremot uppvisar inga förändringar förutom att diazepam inte längre kan binda till receptorn.

För ett år sedan presenterade gruppen en artikel i Nature där de visade att bindning till $\alpha 1$ -receptorer bidrar till diazepaminducerad minnesförlust samt lugnande och epilepsihämmande effekter. I det nya arbetet testas man att med samma metod slå ut diazepambindning till $\alpha 2$ - och $\alpha 3$ -varianterna av GABA_A-receptorn.

I ett av beteendetesten sätts musen mitt i en låda där halva lådan är mörk och den andra halvan ljussatt. Musens normala nyfikenhet gör att den tillbringar en liten stund i den ljusa delen av lådan för att se om där finns något intressant, men huvuddelen av tiden kurar den i mörkret där den är skyddad från upptäckt. Om en normal mus får diazepam ändras den helt beteende och ägnar nästan hälften av sin tid i ljuset, vilket tolkas som att dess inboende ängslighet dämpas. När de båda muterade mössen gjorde samma

test visade det sig att den $\alpha 2$ -muterade musen inte alls påverkades av diazepam.

Med immunohistokemiska metoder ser man att denna receptortyp uttrycks mycket i det limbiska systemet och utgör cirka 15 procent av hjärnans GABA_A-receptorer. En riktad $\alpha 2$ -agonist skulle alltså kunna ge en sju gånger mer specifik verkan.

Idag finns finjusterade kardiovaskulära läkemedel, som exempelvis betablockerare. Mången nervös föreläsare har kunnat förlita sig på att dessa specifikt minskar nervositeten utan att slå ut hela det kardiovaskulära systemet. Kanske är nu liknande funktionellt specifika GABA_A-receptor agonister inte långt borta.

Lotta Fredholm

fredholm@bahnhof.se
Science 2000; 290: 131-4