

Vidar Gundersen

Det er kjemien som bestemmer

Chemistry decides

Intervjuet 12. januar 2011, Oslo



Vidar Gundersen er overlege ved Nevrologisk avdeling på Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet. Som forsker er han tilknyttet Senter for molekylærbiologi og nevrovitenskap (CMBN) ved Universitetet i Oslo. Og det er der han er mest. I 2011 bruker han 80 prosent av sin arbeidstid til forskning og resten på klinikken.

Som medisinerstudent i midten av 1980-årene begynte han å forske under Jon Storm-Mathisen ved Anatomisk institutt ved Universitetet i Oslo. I 1983 fikk Storm-Mathisen m.fl. publisert en banebrytende studie i *Nature* vedrørende glutamat som signaloverfører fra en nervecelle til en annen. Storm-Mathisen og hans kollegaer viste at glutamat er tilstede i de nervecellene som stimulerer aktiviteten i andre nerveceller og at gamma-amino-smørsyre (vanligvis forkortet GABA etter den engelske betegnelsen) finnes i de nervecellene som bremser aktiviteten til andre nerveceller. Gundersen disputerte i 1996 på en avhandling om mekanismen for frisetting av et annet signalstoff, aspartat (asparbinsyre), i synapsene. Han har senere også undersøkt kommunikasjon mellom nerveceller og andre celletyper. I to studier som ble publisert i *Nature Neuroscience* i 2004 og 2007 viste Gundersen sammen med kollega Linda Hildegard Bergersen og en forskergruppe ledet av Andrea Volterra ved Universitetet i Lausanne i Sveits at glutamat kan frisettes fra en annen type hjerneceller, astrocytter, på samme måte som fra nerveceller. Glutamatet fra astrocyttene forsterker signaloverføringen mellom nervecellene.

Astrocyttenes betydning

Astrocyttenes betydning for signaloverføringen kan være en viktig nøkkel til å forstå hvordan "læring" skjer, peker Gundersen på: Læring er når en stimulering fører til en prosess som styrker aktiviteten mellom nervecellene og som er varig. Slik at neste gang den samme stimuleringen skjer, "gjenkjennes" den av nervecellene og det skjer en økt respons i hjernen.

Gundersen har først og fremst drevet grunnforskning. I disse dager er han imidlertid i ferd med å sette opp eksperimentelle dyremodeller for å studere Parkinsons sykdom. Mus får ikke Parkinsons sykdom, men kan genmanipuleres slik at de får en tilstand som likner på sykdommen.

Vidar Gundersen is Head Physician at the Neurological Department, Oslo University Hospital Rikshospitalet. As a researcher, he is affiliated with the Centre for Molecular Biology and Neuroscience (CMBN) at the University of Oslo. And that's where he is the most. In 2011, he spends 80 percent of his working hours on research and the rest in the clinic.

As a medical student in the mid-1980's he began doing research under Jon Storm-Mathisen at the Anatomical Institute at the University of Oslo. In 1983, Storm-Mathisen et al. published a groundbreaking study in *Nature* on glutamate as a neurotransmitter. Storm-Mathisen and his colleagues showed that glutamate is present in the nerve cells that stimulate activity in other nerve cells, and that gamma amino butyric acid (usually abbreviated GABA) is found in nerve cells that slow the activity of other neurons. Gundersen defended in 1996 his thesis about the mechanism in the release of another neurotransmitter, aspartate (aspartic acid), in synapses. He has also subsequently studied communication between nerve cells and other cell types. In two studies published in *Nature Neuroscience* in 2004 and 2007 Gundersen showed, together with colleague Linda Hildegard Bergersen, and a research team led by Andrea Volterra, University of Lausanne in Switzerland, that glutamate can be released by a separate type of brain cells, astrocytes, in the same way as glutamate is released from neurons. Glutamate from astrocytes enhances signal transmission between nerve cells.

Astrocytes' significance

Astrocytes' significance in signal transmission may be an important key in understanding how learning occurs, Gundersen points out: Learning is when stimulation leads to a process that enhances the activity between nerve cells, and is permanent. So that the next time the same stimulation occurs, it is "recognized" by the nerve cells and there is an increased response in the brain.

Gundersen has primarily conducted basic research. However, these days he's about to set up experimental animal models in order to study Parkinson's disease. Mice do not develop Parkinson's disease, but they can be genetically modified to get a condition which is similar to the disease. Gundersen is going to use a different method in his studies,

Gundersen skal imidlertid benytte en annen metode i sine studier. Ved å bruke et spesielt giftstoff er det mulig å drepe dopaminholdige nevroner i den delen av hjernen som angripes ved Parkinsons sykdom. Musene får på den måten en tilstand som likner på den humane sykdommen, og tilstanden likner mer på Parkinsons sykdom hos mennesker enn hva som er mulig å oppnå ved hjelp av genmanipulasjon.

Et sentralt mål med prosjektet er å studere hvorfor de dopaminholdige nervecellene i hjernen dør ved Parkinsons sykdom. Disse mekanismene er ukjente i dag. En annen del av prosjektet er å bruke musemodellen for å undersøke generelle signaloverføringsmekanismer i hjernen; hvordan signaloverføringer hos de syke musene endres i forhold til normale mus.

Mye av Gundersens og kollegaenes forskning er basert på dyremodeller, først og fremst på mus og rotter. Frisettingen av transmittersubstans fra cellene i hjernen skjer i en prosess der spesielle transportørproteiner er involvert. Ved hjelp av spesielle metoder (immuncytokjemiske teknikker) kan man "merke" disse proteinene og få dem til å framtre i et elektronmikroskop. Elektronmikroskopet er og har vært et helt sentralt redskap innenfor denne forskningen. Proteiner kan for øvrig også gjøres fluoriserende og ses i et fluorescensmikroskop. Da kan man for eksempel få oversikt over en hel musehjerne og studere fordelingen av et visst protein i hjernevevet. Kommunikasjon mellom nerveceller kan også studeres ved å manipulere levende hjerneceller. Tynne skiver av en levende hjerne kan holdes i live i flere timer i et reagensrør med oksygen og glukose. Ved hjelp av tynne elektroder kan for eksempel astrocytter stimuleres samtidig som aktiviteten i omkringliggende nerveceller registreres. Dermed er det mulig å avdekke kommunikasjonsmønstre mellom ulike hjerneceller.

Det er to hovedtyper celler i hjernen; nerveceller og det man med en samlebetegnelse kaller støttceller eller gliaceller (som betyr limceller, altså celler som binder sammen nervecellene). Astrocyttene er de mest tallrike av støttcellene. Nervecellene har fibre som leder elektriske signaler. Når et slikt signal kommer til enden av en nerveutløper, som en enkelt nervecelle kan ha tusenvis av, omsettes det elektriske signalet til et kjemisk signal. Det frisettes signalstoffer fra nerveutløperen som går ut i mel-

though. By using a special toxin it is possible to kill dopamine-containing neurons in the part of the brain that also is attacked in Parkinson's disease. The mice then get a condition that resembles the human disease, and which is more similar to Parkinson's disease in humans than what is possible with the use of genetic engineering.

A central goal in this project is to study why the dopamine-containing neurons in the brain die in Parkinson's disease. These mechanisms are today unknown. Another part of the project is to use the mouse-model to investigate the general mechanisms of signal transmission; how signal transmissions in the brain of the sick mice change compared to normal mice.

Much of Gundersen's and his colleagues research is based on animal models, primarily on mice and rats. The release of neurotransmitters from the cells in the brain occurs in a process where specific transporter proteins are involved. By using special methods (immunocytochemical techniques) it is possible to "mark" these proteins and make them visible under an electron microscope. The electron microscope has been and still is an important tool in this line of research. Proteins can also be made fluorescent and viewed in a fluorescence microscope. Then one has the possibility to get a complete view of a whole mouse brain and study the distribution of a certain protein in the brain tissue. Communication between nerve cells can also be studied by the manipulation of living brain cells. Thin slices of living brain can be kept alive for several hours in a test tube with oxygen and glucose. By using thin electrodes it is possible to stimulate astrocytes, for example, and at the same time record activity in nearby neurons. Thus it is possible to identify communication patterns between different brain cells.

There are two main types of cells in the brain: neurons and cells that are collectively called support cells or glial cells (which means glue cells, cells that bind neurons together). The astrocytes are the most numerous of the support cells. Neurons have fibers that lead electrical signals. When a signal reaches the end of a nerve fiber, which a single neuron may have thousands of, the electric signal is converted into a chemical signal. There is a release of neurotransmitters from the nerve ending into the gap between the neurons. The neurotransmitter then affects receptors on the surface of the

lomrommet mellom nervecellene. Signalstoffet påvirker så mottager-apparater på overflaten av den nærliggende nervecellen der det binder seg og bidrar til dannelsen av et elektrisk signal i denne.

Togtrafikk

I et sterkt forenklet bilde kan man tenke seg det elektriske signalet som vandrer langs nerveutløperen til nerveenden som et tog ved endestasjonen. Passasjerer, bagasje og annet gods “frisettes” og stiger om til et nytt tog og “kjører” så videre. Men en slik sammenlikning kan på veldig mange måter sies å være misvisende. For det første er det ikke den samme substansen eller tingen som går ut i mellomrommet mellom nervecellene, synapsekløften. Det frisatte signalet går heller ikke inn i neste nervecelle, men aktiverer mottager-apparater på overflaten av mottager-nervecellen. For det andre går et tog-og-passasjerbilde langt i å skape et inntrykk av at det som fraktes og overføres er “meningsbærende” i seg selv. Og videre er kompleksiteten når det gjelder signaloverføringen uendelig mye større enn sammenlikningen legger opp til. Dannelsen av et elektrisk signal i en nervecelle er et produkt av en hel rekke elektriske signaler fra mange forskjellige nerveutløpere. Hver nervecelle bombarderes av signaler hele tiden. Selv i hippocampus-området i hjernen der nervebanene i stor grad har blitt kartlagt, lar det seg ikke gjøre å spore signalene nøyaktig. Kontaktpunktene mellom nervecellene og cellekretsloopene er så mange. Dersom man stikker en elektrode i en nervecelle og stimulerer den og så setter en annen elektrode i en “andre” eller “tredje” celle, er det “nesten helt umulig” å finne igjen resultatet av den første stimuleringen, understreker Gundersen.

Kontakten mellom nervecellene kunne derfor kanskje heller sammenliknes med det som skjer ved en stor jernbanestasjon i en stor by. Der tog etter tog hele tiden mater ut passasjerer og gods og viderebefordringen skjer gjennom et komplekst forgreningssystem, der også noen avslutter sin reise og helt nye passasjerer kommer på.

Gundersens og kollegaenes forskning er imidlertid med på å tydeliggjøre at heller ikke dette bildet kan sies å være dekkende. Det er tre hovedtyper støtteceller i hjernen; astrocyttene, som er stjerneformede hjelpeceller, fågnede

neighbouring neuron, where it binds and contributes to the creation of an electrical signal.

Train traffic

As a very simplified metaphor, one can imagine the electrical signal that travels along the nerve fibers to the nerve endings as a train at the train station. Passengers, baggage and other goods are “released” and board a new train and continue “riding” on. But such a comparison can be misleading. First, it is not the same substance or thing that is released into the space between nerve cells, the synaptic cleft. The released signal does not enter the next neuron, either, but instead activates receptors on the surface of the receiving neuron. Second, the passenger train metaphor gives the impression that whatever travels and is exchanged is in itself meaningful. In addition, the complexities of signal transmission are infinitely greater than this comparison allows. The formation of an electrical signal in a neuron is the product of a whole series of electrical signals from many different nerve fibers. Each neuron is flooded with signals all the time. Even in the hippocampus area of the brain where neural pathways have mostly been mapped, it is not possible to track signals accurately. The contact points between nerve cells and cell circuits are very numerous. If you put an electrode in a nerve cell and stimulate it, and then insert another electrode in “second” or “third” cell, it is “almost impossible” to find the results of the first stimulation, underlines Gundersen.

Contact between neurons could therefore possibly be compared to what happens at a major railway station in a large city instead. Here train after train continuously ejects passengers and cargo, and transfer occurs through a complex branched system, where also some end their journey and new passengers start theirs.

Gundersen’s and colleagues’ research has helped clarify that even this metaphor is inadequate. There are three main support cells in the brain: astrocytes, which are star-shaped helper cells, oligodendroglia cells and microglia cells. The latter act as the nervous system’s “immune and renovation cells”. The oligodendroglia cells act as insulation around nerve fibers and therefore have an impact on nerve signals. Astrocytes, which Gundersen has been most involved with, closely surround the neurons and, as he has demonstrated,

gliaceller og mikroglia-celler. De sistnevnte tillegges oppgaver som nervesystemets “renovasjons- og immunceller”. De fågrenede gliacellene fungerer blant annet som isolasjon omkring nervefibrene og har derigjennom innvirkningen på nervesignalene. Astrocyttene, som Gundersen har vært mest opptatt av, omkranser nervecellene tett, og bidrar, slik han har vært med på å vise, til en rekke helt sentrale funksjoner når det gjelder signaloverføringene i hjernen. Mens det er om lag 100 milliarder nerveceller i hjernen er det enda mange flere støtteceller. Antagelig er det om lag ti ganger så mange astrocytter som nerveceller, altså svimlende tusen milliarder, 1 billion. Gundersen og kollegaers artikkel i *Nature Neuroscience* i 2007 redegjorde for at astrocyttene påvirker signaloverføringen mellom nervecellene. Den viste at også astrocyttene har glutamat-holdige blærer og at disse skilles ut og virker på nervecellene slik at det skilles ut mer glutamat fra nervecellene. Dermed bidrar astrocyttene til å stimulere og finregulere aktiviteten i og mellom nervecellene

Overføringen og selve dannelsen av nervesignaler framstår på denne måten som et ytterst komplisert samspill også mellom ulike celletyper. Gundersen går også ut fra, selv om det i dag er gjort lite forskning på dette, at signalproduksjonen også påvirkes av de fågrenede gliacellene, som gjennom isoleringen av nervefibrene bidrar til å regulere hastigheten på de elektriske signalene.

Gjennom dette kompliseres ytterligere bruken av togstasjon-togbytte-metaforen. Den kunne eventuelt utbygges ved også å peke på de andre virksomhetene og servicefunksjonene som finnes ved store trafikk-knutepunkt i store byer. Og på viktigheten av den interne transporten og infrastrukturen. Imidlertid vil også et slikt utvidet bilde uansett ta utgangspunkt i at det elektriske signalet er det primære eller det “meningsbærende” for å bruke en meningsløs betegnelse, og at det som skjer i synapsen er signaloverføring. Men hvor kommer, kunne man spørre, de elektriske signalene fra?

I Gundersens forskningsverden framstår hjerneaktiviteten i bunn og grunn som kjemi. “Hjernen er kjemi,” understreker han, “det er kjemien som styrer.” De elektriske signalene i nervefibrene er (bare) formidlingen av den uhyre komplekse, kjemiske aktiviteten i synapsene i et integrert samspill mellom de ulike celletypene i hjernen.

contribute to a wide range of essential functions in relation to signal transmissions in the brain. While there are about 100 billion neurons in the brain, there are many more supporter cells. There are approximately ten times as many astrocytes as there are neurons, which makes this a staggering one thousand billion, or one trillion cells. Gundersen and colleagues’ article in *Nature Neuroscience* 2007 explained that the astrocytes affect signal transmission between nerve cells. It also showed that astrocytes have glutamate-containing vesicles and these are released and act on the neurons so that more glutamate is excreted from the neurons. Thus, astrocytes help stimulate and fine tune activity within and between neurons.

The transfer and creation of nerve signals emerges here as a highly complex interaction between different types of cells. Gundersen presumes, even though there is little research on the subject to date, that signal output is also affected by the oligodendroglia cells, which by insulating the nerve fibers contribute to regulating the speed of electrical signals.

This further complicates the use of the train station - train transfer metaphor. It could possibly be expanded by including the additional businesses and services that exist at large transportation hubs in major cities, and on the importance of internal transportation and infrastructure. However, even this extended picture assumes that the electrical signal is the crucial or “meaningful” aspect, to use a meaningless term, and what happens in the synapse is signal *transmission*. But where, one may ask, does the electric signal come from?

In Gundersen’s research world, brain activity appears really as chemistry. “The brain is chemistry,” he emphasizes, “it’s the chemistry that’s in control.” The electrical signals in the nerve fibers are (just) the presentation of the immensely complex chemical activities of the synapses in an integrated interaction between the different cell types of the brain. Nerve fibers are the wires that the signal runs through. So the synaptic cleft is not a “place” where the signals are transmitted, but rather where the signals are made. If we would continue the train metaphor, the central station is then an inherently complex factory that produces passengers and goods that are placed on different trains which are then sent away.

There is a clear co-production going on, emphasizes Gundersen. Cascades of electrical signals are present in the nervous system all the time. When we touch a table, there is

Nervefibrene er vaierne som signalene løper langs. Slik sett er ikke synapsekløften et "sted" der signaler overføres, men snarere der signalene lages. Skulle vi blitt i togmetaforen, måtte vi ha sagt at sentralstasjonen er en uhyre kompleks fabrikk som produserer passasjerer og gods som så settes på ulike tog og sendes av sted.

Det skjer imidlertid en tydelig samproduksjon, understreker Gundersen. Kaskader av elektriske signaler finnes i nervesystemet hele tiden. Når vi tar på et bord, når det trykker mot fingertuppen, sendes signaler til den delen av hjernen som har med oppfattelse av sanseerfaringer å gjøre. Men hva med når vi først bestemmer oss for å ta på bordet? Hvor kom det fra? Tanker kommer fra nerveimpulser og danner utgangspunkt for nye. Kjemisk produserte elektriske signaler skaper kjemiske reaksjoner som skaper nye strømimpulser. Og slik er det hele tiden. Og også vaierfunksjonene er gjenstand for modellering og regulering, understreker han, og kan dermed (også) sies å bli produsert. Og tar man spranget helt opp til bevisstheten, bestemmes også denne av elektriske signaler i nervefibrene og kjemiske reaksjoner i synapsene og omkring nervefibrene.

pressure against the tip of our finger; signals are sent to the area of the brain that deals with perception of sensory experiences. But what about when we first decide to touch the table? Where does that come from? Thoughts emerge from neural impulses and form the basis for new ones. Chemically produced electrical signals create chemical reactions that create new electric impulses. And this is how it is all the time. Even the wire function is subject to modeling and control, he stresses, and can therefore (also) said to be produced. And if you take the leap all the way up to consciousness, it is also determined by the electrical signals in nerve fibers and chemical reactions in the synapses and surrounding nerve fibers.

