

Linda Hildegard Bergersen

Tanketrim og melkesyre

Brain gymnastic and lactic acid

Intervjuet 12. januar 2011, Oslo



Linda H. Bergersen har bakgrunn som idrettsbiolog fra Norges idrettshøyskole, der hun i sitt masterstudium undersøkte skjelettmuskulatur. Som hjerneforsker kaller hun seg sjøllært. Hun har, som hun sier, “lest seg opp”, på det som er nødvendig for å arbeide i forskningsfronten ved Senter for molekylærbiologi og nevrovitenskap ved Universitetet i Oslo.

Hun disputerte i 2001 på en avhandling der hun påviste at såkalte melkesyretransportører ikke bare finnes i skjelettmuskulaturen, men også i hjernen. Hennes veileder under doktorgradsarbeidet var nåværende rektor ved Univeritetet, Ole Petter Ottersen. Hun var på post-doc opphold i Sveits og var senere i forskningsgruppen til kollegaen, Jon Storm-Mathisen.

Hjernens energiforsyning

Bergersen har nå sin egen forskningsgruppe ved Senter for molekylærbiologi og nevrovitenskap, “The Brain and Muscle Energy Group”. Gruppen arbeider med energiforsyningen til hjernen. Mye av energien hjernen bruker, går med til å produsere kjemiske signaler og til å sende elektriske signaler. Dette skjer i synapsene, kontaktpunktet mellom to nerveceller, som består av en “presynaptisk” nerveende, en synapsekløft på ca 20 nanometer og en “postsynaptisk” spina. Her overføres signaler ved hjelp av kjemiske budbringere som frigjøres ut i synapsekløften og som binder seg til mottagere på dendrittens spinahoder. Dette krever energi.

Bergersens forskningsgruppe studerer vilkårene for kommunikasjonen og stoffutvekslingen i synapsene og fokuserer spesielt på en gruppe transportørmolekyler som blant annet bidrar til alternativ energi til hjernecellene. Gruppen er også interessert i støttecellene, astrocyttene, som omkranser synapsene samtidig som de omkranser blod/hjerne barrieren, dvs der stoffutvekslingen mellom blodet og hjernecellene skjer.

For noen år siden kunne man høre på radioen at Bergersen oppfordret folk til å gå mer; til å gå tur, gå av trikken en stasjon tidligere og til å gå trapper og motbakker. Norge bør fortsette å være en turnasjon, understreket hun. Når mennesker er fysisk aktive og pulsen går opp, øker også blodgjennomstrømningen i muskler og hjer-

Linda H. Bergersen began her career by studying to become a sports biologist at the Norwegian School of Sport Sciences. For her master thesis she did research on adrenalin’s effect on skeletal muscle. She became a neuroscientist after her doctoral degree on lactate transporter expression in brain and skeletal muscle. Her list of international publication proofs her to be well-read within the field, enough to work at the research frontier at the Centre for Molecular Biology and Neuroscience (CMBN) at the Department of Anatomy, University of Oslo.

In 2001 she defended her doctoral thesis in which she proved that the so-called monocarboxylate transporters (transporting lactate) are not only found in skeletal muscles but also in the brain. Her supervisor during her doctoral work was the current rector of the University, Professor Ole Petter Ottersen. She did her post-doctoral work in Switzerland and later joined the research group of her colleague, Professor Jon Storm-Mathisen.

Energy supply

Today Bergersen leads her own research group at the Center for Molecular Biology and Neuroscience, called The Brain and Muscle Energy Group. The group does research on the energy supply to the brain. The brain requires a high energy supply, which is a constraint on the information processing carried out by the brain, and requires that both the neural wiring at the circuit level and the information codes employed by neurons be highly energy efficient. These processes occur in the synapses, which are also known as the contact-point between two nerve cells, which consist of a presynaptic nerve terminal, a synaptic cleft which is about 20 nanometers, and a “postsynaptic” spine. This is the place where signals are transmitted by means of chemical messengers that are released into the synaptic cleft, before they attach onto receptors on the postsynaptic spines of dendrites.

A few years ago, one could hear Bergersen on the radio encouraging people to be more physically active. She suggested that people get off the tram a stop earlier and go for a walk; that they choose to use the stairs instead of the elevator, and walk uphill whenever possible. Norway should continue to be a nation of outdoor activities, she emphasized. When people are physically active their pulse goes up, which increases

nen. Mer oksygen blir tilgjengelig, og vi får en følelse av å tenke bedre. Det er også slik at fysisk aktivitet påvirker nervevekst i hjernen, understreket hun. Tidligere mente man at det ikke ble dannet nye nerveceller i løpet av livet. Man måtte klare seg med dem som var der ved fødselen, minus dem som gikk til grunne underveis. Men nå mener forskerne at det også dannes nye nerveceller, og at folk som er fysisk aktive, danner flere av dem. Og ikke minst viktig: En kombinasjon av fysisk aktivitet og anstrengelse for å lære noe nytt, for eksempel et nytt språk, pusse tennene med den andre hånden eller lære å danse tango, forsterker nervecellene og kontaktpunktene mellom dem. Bergersen understreket derfor at voksne bør forsøke å lære noe nytt og å være i fysisk aktivitet, og at barn i skolen derfor bør ha gym hver dag.

Energi fra melkesyre

Tidligere ble det lagt til grunn at hjernen først og fremst får energi fra glukose. I den senere tid har denne oppfatningen endret seg. Også andre stoffer viser seg å ha stor betydning for energitilførselen til hjernen. Ett av disse stoffene er melkesyre som blant annet produseres under harde fysiske anstrengelser og som gjør at musklene stivner eller "surner". Melkesyre har (på samme måte) blitt ansett som cellens avfallsprodukt og noe som må fjernes for ikke å være skadelig. Det kan imidlertid nå påvises at melkesyre også er energi for hjernen og kan bidra til å opprettholde aktivitet i nervecellene og også være med på å beskytte mot celleskader.

Under intens fysisk aktivitet i for eksempel skjelettmuskulaturen øker mengden melkesyre i blodet. Melkesyre fraktes da blant annet til hjertet (som faktisk "foretrekker" melkesyre som energikilde: 60 prosent av hjertets energi kommer fra melkesyre i blodet) og til hjernen. Forsøk har påvist en reduksjon i hjernens glukoseopptak når melkesyre er tilgjengelig. Og undersøkelser av nevroner i kultur viser at også de "foretrekker" å hente energi fra melkesyre framfor fra glukose. Det blir også produsert melkesyre i hjernen, først og fremst i de mest tallrike av hjelpecellene i hjernen, astrocyttene.

Sammen med forskerkollegaer har Bergersen undersøkt hvordan spesielle proteiner som kalles monokarb-

the blood flow throughout the body. This means that more oxygen is distributed to the muscles and the brain, and we get a sense of a clear mind.

It is also true that physical activity affects nerve growth in the brain, she emphasized. It used to be a common belief that the body could not produce new nerve cells throughout a lifespan; meaning that one had to make do with those nerve cells that were there at birth, minus those nerve cells which perished on the way. However, today scientists believe that the body actually does form new nerve cells, and that people who are physically active produce more of them. In fact, a combination of physical activity along with a willingness to learn new things; such as a new language, or learning how to brush your teeth with your other hand or how to dance the tango, strengthens the nerve cells, and the contact points between them. Because of these health benefits, Bergersen believes it is important that adults try to learn something new and be physically active, while schoolchildren for the same reason should have physical activity at school every day.

Energy from lactic acid

Earlier it was assumed that the brain primarily gets energy from glucose. In recent times, this perception has changed. Other substances have been proven to be major energy supplies to the brain. One of these compounds is lactic acid which is produced, for example, during heavy physical exertion, and is commonly known to make muscles feel stiff or "sore". Lactic acid has been considered the cell's waste product and therefore something that must be removed in order to not be harmful. However, it can now be proven that lactic acid is in fact energy for the brain which may contribute to sustain activity in nerve cells as well as help protect against cell damage.

During intense physical activity in the skeletal muscles for example, the amount of lactic acid in the blood increases. Lactic acid is then transported to different parts of the body. Some lactic acid goes to the heart, which actually "prefers" lactic acid as an energy source: 60 percent of the heart's energy comes from the lactic acid in the blood. Experiments have demonstrated a reduction of glucose uptake in the brain when lactic acid is available. And studies of neurons in

oksylattransportører (MCT) transporterer melkesyre, og også andre liknende stoffer, inn og ut av hjernecellene. De ulike transportørene kan påvises i forskjellige deler og celler i hjernen, og fordelingen av dem kan gi viktig informasjon om stoffutvekslingen i hjernen. Bergersen tar utgangspunkt i at det er likheter mellom hjernen og skjelettmuskulaturen når det gjelder produksjon og forbruk av melkesyre. Lokaliseringen av transportørene i hjernen og i muskler sammenliknes og legges til grunn for videre undersøkelser av hvordan melkesyre og andre monokarboksylater bidrar til energiforsyningen til hjernen.

Bergsens gruppe skal i perioden 2011-2013 arbeide med prosjektet “Brain energy deprivation in epilepsy,” som undersøker energisituasjonen i hjernen ved epilepsi. Prosjektet er finansiert av Norges Forskningsråd innenfor programmet for basal medisinsk forskning, og skjer i samarbeid med blant annet professor Tore Eid ved Yale University, California, USA. Det tar utgangspunkt i melkesyre som en viktig energikilde for hjernen, jf. ovenfor, og i at det kan se ut som om hjernens melkesyreopptak er redusert hos epilepsipasienter. Hypotesen er at dette har noe med tilstedeværelsen og konsentrasjonen av monokarboksylattransportørene å gjøre. I prøver av hjernevev fra epilepsipasienter finnes det lite av disse stoffene. Forsøk på rottemodeller har likeledes vist at innholdet av monokarboksylattransportør nr. 1 er “nedregulert” i hjernen på rotter med epilepsi. Dette utgjør et sentralt utgangspunkt for prosjektet: “Det vi kan finne i mennesket, og det vi ser i rottemodellene, er identisk likt”, understreker Bergersen.

Fett mot epilepsi

Det er et mål å finne ut mer om sammenhengene mellom epilepsi og lokaliseringen og konsentrasjonen av de aktuelle transportørene. Prosjektet har også noen andre innganger: Det har siden 1920-årene vært kjent at noen grupper epilepsipasienter kan oppleve en drastisk reduksjon i antall anfall, eller fullstendig opphør av anfall, når de går på en streng diett der minst 80 prosent av energiinntaket kommer fra fett. Sentralt i Bergsens prosjekt står det å forstå hvordan en slik fettdiett egentlig virker. Hypotesen er at den bidrar til en større konsentrasjon

culture show that they “prefer” to get energy from lactic acid rather than from glucose. Actually, the brain produces lactic acid. This production primarily takes place in astrocytes; the most numerous of “help cells” in the brain.

Together with research colleagues, Bergersen has studied how proteins called monocarboxylate transporters (MCT) transport lactic acid and other monocarboxylates in and out of brain cells. The different MCTs can be detected in different cells, and in different parts of the brain. The distribution of them can provide important information about the substance-exchange in the brain. Bergersen’s studies are based on a notion that there are similarities in the way the brain and skeletal muscles produce and consume lactic acid. The location of the transporters in the brain and muscles are compared and form the basis for further investigations of how the lactic acid and other monocarboxylates contribute to the energy supply to the brain.

“The Brain and Muscular Energy Group” work on the project “Brain Energy Deprivation in Epilepsy”, which examines the energy situation in the brain of patients with epilepsy. The project is funded by the Norwegian Research Council within the program for basic medical research, and is done in collaboration with Professor Tore Eid at Yale University New Haven, USA. The project is based on the impairment in brain energy metabolism in the pathogenesis of neurological disorders like epilepsy, and the observation that the brain’s lactate acid uptake is reduced in epileptic patients. The hypothesis is that this has something to do with the presence and concentration of monocarboxylate transporters. Experiments reveal that there are modest amounts of these substances found in the samples of brain tissue from epileptic patients. What is more, experiments on rat models have shown that the content of MCT1 in the blood brain barrier is “down-regulated” in the brains of epileptic rats. This constitutes an essential starting point for the project: “What we find in man, and what we see in rat models is identical,” stresses Bergersen.

Fat against epilepsy

One goal is to find out more about the relationships between epilepsy and the location and expression of the different transporters. However, the project also has some other

av transportørproteinene i hjernen, og dermed til bedre energitilførsel til nervecellene. Videre viser studier av skjelettmuskulaturen i kroppen at monokarboksytransportørene blir "oppregulert" ved fysisk trening. Studien tar utgangspunkt i en hypotese om at det også kan være en slik sammenheng for hjernens del: At fysisk aktivitet gjennom dette legger til rette for en bedre energitilførsel til hjernen.

Studien utføres ved hjelp av dyremodeller. Rottene skal gå på fettdiett og det skal kjøres treningsforsøk med dem. Og effektene av hhv diett og løping skal kartlegges. Det skal undersøkes om det er en synergistisk effekt mellom fettdiett og fysisk aktivitet når det gjelder konsentrasjonen av monokarboksyllattransportører i hjernen. Tanken er at en fininnstilling av disse to tiltakene i kombinasjon vil kunne ha en mer positiv effekt enn hvert av tiltakene hver for seg med hensyn til å redusere antall epileptiske anfall og for pasientenes livskvalitet i det hele.

Prosjektet kan slik sett sies å ha en bredde som spenner fra "ren grunnforskning" til direkte pasientnytte i den andre. For barn med epilepsi, for eksempel, innebærer en streng fettdiett en betydelig innskrenkning i livskvalitet. En slik diett er "usosial": En ting er de logistiske ulemmene ved et så strengt daglig kostholdsregime, der den vanlige maten som folk flest spiser, knappest inngår. En annen ting er at en konsekvent fettdiett gir ulike bivirkninger som kvalme, fettsyreforgiftning (ketoacidose) som merkes gjennom dårlig ånde / kroppslukt og som i visse tilfeller kan anta livstruende former, forstoppelse, høyt kolesterolnivå, nyrestein, halsbrann, spisevegring, redusert lengdevekst og tretthet. Dersom kombinasjonen av fysisk aktivitet og en mindre streng fettdiett kan gi like gode, eller bedre, effekter enn en ren og streng fettdiett, vil mye kunne være vunnet for de pasientene det gjelder.

inputs: it has since 1920 been known that some groups of epilepsy patients can experience a drastic reduction in the number of seizures, or complete cessation of seizures, when they go on a strict diet in which at least 80 percent of their energy intake comes from fat (ketogenic diet). It is vital to Bergersen's project to understand how such a fat diet actually works. The hypothesis is that it contributes to an increased expression of the monocarboxylate transporter 1 in the brain which in turn improves the energy supply to the nerve cells. Furthermore, studies of skeletal muscles show that monocarboxylate transporters are "up-regulated" during physical activity. This has shaped a hypothesis that there may be a connection between this and how the brain operates; meaning that physical activity might facilitate a better energy supply to the brain.

The study is based a great deal on animal testing done on rats. The animals will be put on a fat diet together with running on treadmill. The effects of the diet as well as monitoring the distance of running will be examined. The idea is that finding a balance in the combination of these two measures will have a more positive effect than each of the measures separately, in regards as to reducing the number of epileptic seizures and enhancing the overall life-quality of each patient.

The project can thus be said to have a width ranging from "pure basic research" in one end, to direct patient benefit in the other. For children with epilepsy, for example, a strict fat diet involves a significantly impairing quality of life. Such a diet is "unsociable" and provides also various side effects such as nausea, fatty acid poisoning (ketoacidosis) as indicated by bad breath / body odor, which in some cases can take life-threatening forms of constipation, high cholesterol, kidney stones, heartburn, anorexia, reduced length growth and fatigue. If the combination of physical activity and a less strict fat diet can cause better effects than a strict fat diet alone, much could be gained for the patients concerned.

