

En genetisk variation i en serotonin-receptor – et muligt link til depression?

En naturligt forekommende variant af en receptor for signalstoffet serotonin beskytter muligvis mod alvorlige depressioner. Ny viden om funktionen af den almindelige receptortype og varianten kan hjælpe med til udvikling af nye antidepressive lægemidler

*Af Karen Krzykowski, Anders A. Jensen og Hans Bräuner-Osborne, Institut for Medicinalkemi, Københavns Universitet
Paula L. Feinberg-Zadek, Paul A. Davies, Harvard Medical School*

Neurotransmitteren serotonin er af stor betydning for en lang række fysiologiske funktioner i såvel centralnervesystemet som i det perifere nervesystem; fx søvn, stemningsleje, hukommelse og libido. Serotonin medierer sine effekter igennem mange forskellige receptorer, heriblandt den såkaldte 5-HT_{3AB}-receptor. De fysiologiske funktioner, som receptoren varetager, kendes endnu kun delvist. Receptoren vides at være involveret i udviklingen af kvalme i forbindelse med kemoterapi og strålebehandling af kræft, og den spiller muligvis også en rolle i psykiatriske lidelser som angst og depression.

5-HT_{3AB}-receptoren er en ionkanal, som er placeret i nervecellers cellemembran, og den er opbygget som et proteinkompleks bestående af fem byggeklodser, de såkaldte 5-HT_{3A}- og 5-HT_{3B}-underenheder. Receptoren aktiveres ved binding af serotonin. Herved sker der en ændring i receptorens struktur, så der åbnes en kanal centralt i komplekset, der tillader passage af små, positivt ladede ioner ind i cellen. Indstrømningen af ioner ændrer potentiale-forskellen hen over cellemembranen, hvilket sender signalet fra serotonin ind i cellen, hvor en række processer sættes i gang. Et karakteristisk forhold ved signaleringen er, at responset igennem receptoren ophører igen efter et stykke tid. Processen kaldes inaktivering og skyldes, at ionkanalen i 5-HT_{3AB}-receptoren automatisk lukker igen.

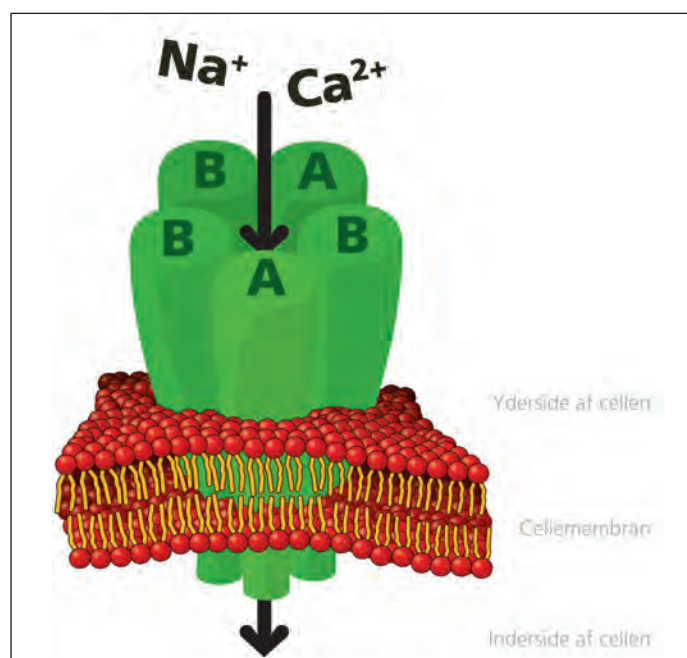
Blot en aminosyre til forskel

Der er identificeret en række naturligt forekommende ge-

Variationer i det menneskelige genom

Som så mange andre proteiner og proteinkomplekser findes 5-HT_{3A}- og 5-HT_{3B}-underenhederne, der sammen danner 5-HT_{3AB}-receptoren, i flere varianter, som er opstået via genetiske mutationer i befolkningen. Sekventeringen af menneskets genom har nemlig afsløret en stor forekomst af naturligt forekommende variationer i arvemassen.

Nogle af de genetiske variationer resulterer i ændringer i aminosyresammensætningen i de proteiner, som generne koder for, og flere af disse ændringer har vist sig at have dramatiske konsekvenser for funktionen af de pågældende proteiner. Spontant opståede variationer i arvemassen kan derfor have stor betydning for sygdomsudvikling og ligeledes for medicinsk behandling af sygdomme. Ændringer i proteinerne kan fx influere på lægemidlers effekt og deres bivirkninger.



Skematisk opbygning af 5-HT_{3AB}-receptoren, som findes i nervecellers cellemembran. Fem underenheder af typerne 5-HT_{3A} og 5-HT_{3B} går sammen og danner receptorkomplekset, som er centreret omkring en ionkanal. Ved binding af signalstoffet serotonin aktiveres receptoren, hvorved kanalen åbnes og tillader gennemstrømning af ioner ind i cellen.

netiske variationer i de to underenheder, 5-HT_{3A} og 5-HT_{3B}, som danner den humane 5-HT_{3AB}-receptor. Især én variation er interessant, og den forekommer i underenheden 5-HT_{3B}, hvor aminosyren tyrosin (Y) i position 129 er erstattet af aminosyren serin (S). Varianten, som kaldes 5-HT_{3B}(Y129S), er blevet detekteret i høje frekvenser i flere befolkningspopulationer med forskellig etnisk herkomst.

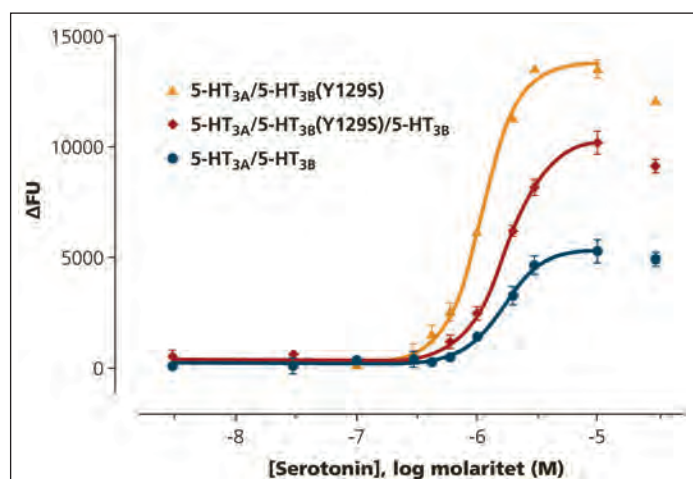
Mennesket har to kopier af hvert gen, og de individer, der bærer to forskellige kopier af et givent gen, betegnes som heterozygote, mens individer med to ens kopier kaldes homozygote. I fem undersøgte befolkningsgrupper varierer antallet af homozygote individer med 5-HT_{3B}(Y129S)-mutationen i genet med mellem 2 og 23 procent, mens antallet af heterozygoter udgør 30-47 procent. Da så mange mennesker bærer mindst én kopi af genet for 5-HT_{3B}(Y129S), er det meget interessant at undersøge mulige forskelle i signaleringen via 5-HT_{3AB}-receptoren set i

forhold til den almindelige udgave af receptoren. En forskel i signaleringen via receptoren kan forklare en eventuel disponering for udvikling af sygdomme hos bærere af en af kopierne af genet, og forskellen vil samtidig give inspiration til en målrettet udvikling af lægemidler.

Sammenhængen mellem depression og serotonin har længe været kendt, men 5-HT_{3AB}-receptorens rolle i depression er endnu ikke veldokumenteret. Det er derfor meget spændende, at det for nyligt er rapporteret, at tilstedeværelsen af variationen 5-HT_{3B}(Y129S) i japanske kvinder lader til beskytte disse bærere mod udvikling af alvorlig depression. Såvel Y129S-homozygote kvinder som Y129S-heterozygote kvinder udviste en mindre tendens til at udvikle depression end kvinder, der besad to almindelige kopier af genet for underenhed 5-HT_{3B} med tyrosin i position 129.

Effekt på molekylært plan

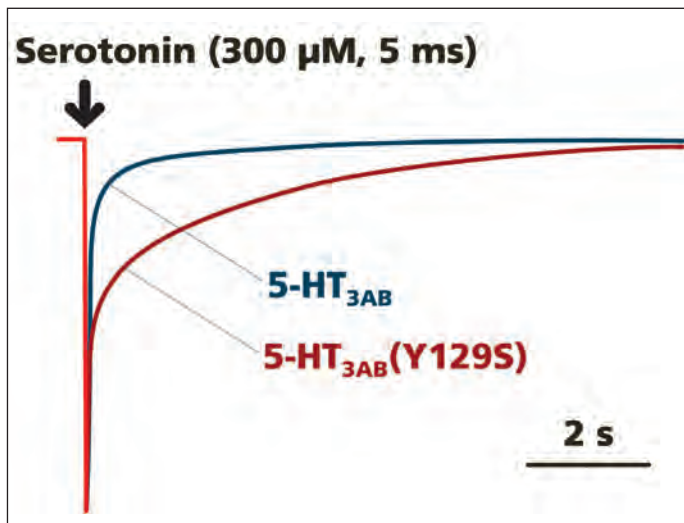
For at undersøge den molekylære årsag til denne forskel studerede vi signaleringen gennem den almindelige udgave af receptoren og varianten udtrykt i cellerlinier. I en laboratorietest, som måler ændringen i cellernes membranpotentiale ved tilsætning af serotonin, observerede vi, at homozygote 5-HT_{3AB}(Y129S)-receptorer signalerede meget kraftigere ved tilsætningen af serotonin end de almindelige 5-HT_{3AB}-receptorer. Desuden undersøgte vi responset fra receptorer, der repræsenterer 5-HT_{3AB}-receptorerne i heterozygote individer, og som derfor indeholdt en blanding af 5-HT_{3B} og 5-HT_{3B}(Y129S). Her så vi et respons, som lå midt imellem responset fra de homozygote 5-HT_{3AB}(Y129S)-receptorer og de almindelige 5-HT_{3AB}-receptorer.



Aktivisering af 5-HT_{3AB}-receptoren med serotonin resulterer i store forskelle i signaleringen afhængig af identiteten af aminosyren i position 129 af 5-HT_{3B}-proteinet.

Vi studerede dernæst ionstrømmene gennem receptorerne i en sofistikeret elektrofysiologisk forsøgsopstilling. Her observerede vi, at den øgede signalering gennem 5-HT_{3AB}(Y129S)-receptorerne skyldes en langsommere inaktivering af receptoren sammenlignet med almindelige 5-HT_{3AB}-receptorer.

Vores resultater kan potentielt forklare, hvordan variationen



Inaktivering af 5-HT_{3AB}-receptoren foregår meget langsommere i den variant af receptoren, der indeholder aminosyren serin (S) i position 129 sammenlignet med den almindelige 5-HT_{3AB}-receptor, hvor aminosyren tyrosin (Y) findes i denne position. Den langsomme inaktivering af varianten har muligvis en beskyttende virkning mod udvikling af depression.

5-HT_{3B}(Y129S) kan virke beskyttende mod udvikling af depression via en længerevarende indstrømning af ioner gennem den aktiverede receptor. Hvis yderligere forsøg bekræfter, at denne øgede indstrømning er gavnlig, kan udvikling af antidepressiv medicin rettes mod at finde stoffer, der sænker inaktiveringshastigheden af 5-HT_{3AB}-receptoren.

Udskiftning af enkelte nukleotider

Den hyppigst forekommende genetiske variation omfatter udskiftning af et enkelt nukleotid i DNA-sekvensen, hvilket kaldes for en SNP. Det står for Single Nucleotide Polymorphism, og forkortelsen udtales som »snip«. Den genetiske kode består af de fire nukleotider A (adenin), C (cytosin), T (thymin) og G (guanin). En SNP kan fx være en ændring i sekvensen ATCGGA til ATTGGA, altså en udskiftning af et C til et T.

I gennemsnit findes der i den menneskelige arvmasse en SNP for hver 100 til 300 nukleotider. Nogle af disse SNP'er vil være meget sjældne og kun forekomme i meget få individer, mens andre forekommer i op mod halvdelen af den menneskelige befolkning. Ret beset gælder SNP-betegnelsen kun for variationer, der findes i mere end 1 procent af befolkningen, mens de mere lavfrekvente mutationer omtales som sjældne genetiske varianter.

Kun en lille del – mellem 3 og 5 procent – af et menneskes arvmasse koder for proteiner, og de fleste SNP'er findes derfor uden for de kodende sekvenser. Forskerne er særligt opmærksomme på de SNP'er, der ligger nær ved eller inden for de kodende sekvenser, fordi de forventes at have den største biologiske effekt; eksempelvis ved at påvirke udtryksniveauet af et protein eller ved at ændre proteinets funktion.

FT-IR • FT-NIR • On-line • In-line • At-line • Handheld NIR • Raman • UV/VIS • INGOT

interline
spectroscopic analytical solutions
Tlf. 46 75 70 46 :: Besøg os på www.q-interline.com