
Mitokondriell glutamintransport og PAG

DOKTORAVHANDLINGER

BJØRG ROBERG

Nevrokjemisk Laboratorium
Domus Medica
Universitetet i Oslo
Postboks 1115 Blindern
0317 Oslo

Aminosyren glutamin spiller en sentral rolle i levende organismer. Den er et viktig ledd i kroppens nitrogenmetabolisme, hvor den inngår i syntese av proteiner og nukleotider, og i flere vev blir brukt som respiratorisk brennstoff. I hjernen er glutamin sentral for danningen av det stimulerende signalstoffet glutamat. Det er involvert i flere sykelige tilstander i hjernen, som feks. epilepsi, hjerneslag, Huntingtons chorea og Alzheimers sykdom. Enzymet fosfataktivert glutaminase (PAG) antas å være hovedansvarlig for danningen av signalstoffet glutamat. Denne glutaminasen, som omsetter glutamin til glutamat og ammoniakk, er lokalisert til mitokondrier. Mitokondrier er subcellulære partikler med hovedoppgave å produsere energi for cellen. Mitokondriet består av et indre rom, matriks, som er avgrenset av to membraner, indre og ytre. Den submitrokondrielle lokalisasjon av glutaminaseproteinet er ukjent. Det finnes også lite kunnskap om mitokondriell glutamintransport, og dennes betydning for glutaminasens aktivitet.

Både i nyre og hjerne er mitokondriets glutamintransport funnet å være aktiv og regulert av så vel elektronøytrale som elektroforetiske mekanismer. Transporten blir aktivert ved lav pH, og blir hemmet av glutamat, aspartat, asparagin, suksinat og α -ketoglu tarat. Et viktig funn er at aktiviteten av fosfataktivert glutaminase ikke er avhengig av glutaminopptak inn i mitokondriet.

Ved å bruke elektromikroskopisk immuncytokjemi på isolerte og svakt hypotont svellede mitokondrier, er glutaminaseproteinet påvist både inne i mitokondriets matriks og i dets indre menbran, men ikke i ytre membran. Ved å subfraksjonere mitokondriene er det videre funnet at glutaminasen finnes i to former, en membranbundet og en løselig, med forskjellige kinetiske egenskaper. Den løselige formen er mer følsom overfor lav pH og hemmes

sterkere av glutamat enn den membranbundne. Den løselige formen har en sigmoid fosfataktiveringskurve, mens den membranbundne formen har en hyperbolsk kurve. Fosfataktivert glutaminase er tidligere rensset og består også av flere former med forskjellige enzymatiske egenskaper. Den mitokondrielle løselige formen likner på en monomer form av det rensede enzym, mens den membranbundne formen tilsvarende en polymerisert form.

Intakte mitokondrier uttrykker bare en del av glutaminaseaktiviteten, og dennes enzymatiske egenskaper likner på den membranbundne formen. Da mitokondriets matriks inneholder meget høy konsentrasjon av hemmeren glutamat, må man anta at den internt lokaliserte PAG er passiv. Og fordi glutaminasen i intakte mitokondrier blir hemmet av reagenser som ikke trenger gjennom mitokondriemembranen, antas den aktive formen av enzymet å være eksponert til utsiden av mitokondriets indre membran. Dette innebærer at cellens glutamatproduksjon kan reguleres av cytoplasmatiske effektorer.

- *Avhandlingens tittel*

- Mitochondrial glutamine transport and phosphate activated glutaminase in pig kidney and rat brain. Properties and possible functional relationships

- *Utgår fra*

- Nevrokjemisk Laboratorium

- Instituttgruppe for medisinske basalfag

- *Disputas* (dr.philos.) 26.11. 1999

- Universitetet i Oslo

Publisert: 10. juni 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 26. februar 2026.