



Nobelprisen i kjemi

REDAKSJONELT

SEJERSTED OM

“All hands to the sodium-pump” var tittelen på en stor oversiktsartikkel noen år tilbake (1). Denne “alle-mann-til-pumpene”-allegorien understreker hvor viktig dette membranproteinet er for sentrale livsfunksjoner. Nå har pumpemannskapet fått sin offisielle kaptein. Professor emeritus, dr.med. Jens Christian Skou (f. 1918) ved Universitetet i Århus ble i år tildelt nobelprisen i kjemi for sin oppdagelse av enzymet $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ (identisk med $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -pumpen eller Na^+ -pumpen) som han beskrev i en artikkel i 1957 (2). Han mottar en halvdel av prisen, mens den andre halvdelens deles mellom Paul D. Boyer fra Los Angeles og John E. Walker fra Cambridge for klarleggingen av ATP-syntesemekanismen (3).

Skous oppdagelse har gitt oss forklaring på en rekke fysiologiske og patofysiologiske prosesser. F.eks. er $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ reseptor for digitalis. Skous funn forklarte derved at virkningene av disse medikamentene, som har vært brukt i over 200 år, skyldes en hemning av dette enzymet. Nobelprisen er en meget velfortjent heder til Skou for hans banebrytende funn og for hans senere utrettelige forskning for å forstå hvordan dette enzymet fungerer.

Skou har selv beskrevet hvordan han kom til å identifisere $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ (4). Hans beretning er et skoleeksempel på hvordan forskningsprosessen kan fungere når genuin interesse og nysgjerrighet kombineres med “serendipity”. Resultatene forklarte en rekke andre observasjoner og kom i rett tid. Det vitenskapelige samfunn forstod umiddelbart betydningen av hans funn, selv om han selv i utgangspunktet ikke synes å ha vært helt klar over hvor viktig det var. Han var først og fremst interessert i lokalanestetikas virkningsmekanisme fordi han hadde arbeidet som kirurg. Han ville studere membraneffekter av disse medikamentene, men samtidig lette han etter ATPase-aktivitet i nerver fra krabber. Han hadde lest at det skulle være slik enzymaktivitet i nerver. Han fikk lite reproduerbare resultater inntil han oppdaget at ATPase-aktiviteten ble maksimal når både Na^+ og K^+ var til stede samtidig. I dag vet vi at $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ stimuleres av Na^+ inne i cellen og K^+ utenfor. Da han senere også viste at den ATPase-aktiviteten han målte ble hemmet av digitalis, falt brikkene på plass. Han hadde identifisert et protein som måtte være identisk med $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -pumpen, dennes eksistens var postulert.

Skou har konsentrert seg om å forstå hvordan selve transporten foregår, hvordan energien i ATP kan utnyttes til å flytte ioner mot både kjemiske og elektriske gradienter. Han har bl.a. karakterisert binding av Na^+ og K^+ til proteinet og hvordan proteinet da endrer form, samt hvordan det blir fosforylert fra ATP. $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ benytter metabolsk energi i form av ATP til å transportere 3Na^+ ut og 2K^+ inn i cellen for hver “omdreining”. På den måten får cellene et høyt K^+ - og lavt Na^+ -innhold i motsetning til plasma. Dette er basis for at nerveceller,

muskler og hjerte er eksitabile og kan lede aksjonspotensialer. Sentralnervesystemet inneholder mye ATPase, men det gjør også en rekke forskjellige epitelceller, spesielt i nyretubuli. I epitel tjener ATPasen primært en annen funksjon, nemlig å drive transporten av Na^+ gjennom cellene slik som en annen berømt danske, H.H. Ussing, i sin tid beskrev (5). Et tredje forhold er at den elektrokjemiske gradient for Na^+ inn i cellen kan utnyttes til å drive andre former for transport. F.eks. drives H^+ og Ca^{2+} ut av cellen på denne måten (Na^+ - H^+ - og Na^+ - Ca^{2+} -byttmekanismene) og glukose og aminosyrer kan drives inn.

Klinikerne har i alle år manipulert Na^+ - K^+ -ATPasen med digitalis. Hemning av en fraksjon av pumpene i hjertet med digitalis øker innholdet av Na^+ i cellene og derved også Ca^{2+} slik at hjerteslagene blir kraftigere. Digitalis virker også diuretisk fordi Na^+ - K^+ -ATPasen i nyretubuli hemmes. I dag er det stor interesse for Na^+ - K^+ -ATPasens rolle ved iskemi og reperfusjon. Under iskemi stiger cellenes innhold av Na^+ , bl.a. fordi tilgangen av energi til Na^+ - K^+ -ATPasen fort blir for liten. En av nøklene til å få cellene til å overleve er å gjenvinne Na^+ - K^+ -pumpeaktiviteten fordi dette setter cellene i stand til å opprettholde lav intracellulær Ca^{2+} .

Skous funn av Na^+ - K^+ -ATPasen var starten på en eventyrlig molekylærbiologisk forskning på membranproteiner. Dette var den første påvisningen av at et protein faktisk fungerer som en transportør. Vårt bilde av en passiv lipidmembran hvor diffusjon er den begrensende prosess, ble etter dette totalt endret. Passasje av ioner over membraner er meget nøye regulert av en stor mengde proteiner, noen er P-type ATPaser som Na^+ - K^+ -ATPasen, andre er byttmekanismer eller kotransportproteiner, og endelig er det en hærskare av forskjellige typer kanaler. Det ligger et stort uutnyttet terapeutisk potensial i å kunne modifisere disse proteinene farmakologisk eller ved genterapi.

Professor Skou lærte jeg å kjenne da jeg som student for 26 år siden besøkte hans laboratorium. Skou er et usedvanlig menneske med stor integritet og stort faglig engasjement. Han er en stor norgesvenn og er meget godt kjent i Jotunheimen hvor han har "løbet på ski" mang en påske. Skou er snart 80 år, men er stadig aktiv ved Biofysisk institutt i Århus.

Ole M. Sejersted

LITTERATUR:

1. Glynn IM. "All hands to the sodium pump". *J Physiol (Lond)* 1993; 462: 1-30.
2. Skou JC. The influence of some cations on an adenosine triphosphatase from peripheral nerves. *Biochim Biophys Acta* 1957; 23: 394-401.
3. Kmietowicz Z. Nobel prize winners unravel aging process. *BMJ* 1997; 315: 1035.
4. Skou JC. Sodium-potassium pump. I: Tosteson DC, red. *Membrane transport. People and ideas*. Bethesda: American Physiological Society, 1993: 155-85.
5. Ussing HH. Transport of ions across cellular membranes. *Physiol Rev* 1949; 29: 127-55.

Publisert: 17. oktober 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI:

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no