

Årets nobelpris i kjemi deles av to forskere med medisinsk bakgrunn som nylig har besvart spørsmål som biofysikere og fysiologer har diskutert siden 1800-tallet

Tankevekkende kanaler

Årets nobelpris i kjemi er tildelt Peter Agre (f. 1949) og Roderick MacKinnon (f. 1956) for deres oppdagelser vedrørende kanaler i celledmembranen, proteiner som selektivt og med høy effektivitet transporterer vann og ioner inn i og ut av cellene (1). Peter Agre, som er professor i biologisk kjemi og medisin ved Johns Hopkins University i Baltimore, får prisen for sin oppdagelse av vannkanaler som selektivt leder vann gjennom membraner og som finnes i et bredt spekter av organismer og cellyper (2). Roderick MacKinnon, som er professor i molekylær nevrobiologi og biofysikk ved Rockefeller University i New York, får prisen for å ha bestemt ionekanalenes nøyaktige tredimensjonale struktur, atom for atom (3). Han har på denne måten kunnet besvare fundamentale spørsmål om virkemåten til disse molekylene, som finnes i alle cellyper og forårsaker all elektrisk aktivitet i hjernen, hjertet og musklene.

Agre ble født i Northfield, Minnesota. Han studerte først kjemi i Minneapolis og deretter medisin ved Johns Hopkins University. Etter medisinsk videreutdanning og en stipendiatperiode i North Carolina vendte han i 1981 tilbake til Baltimore, hvor han steg i gradene innen avdelingene for medisin og cellebiologi til han ble professor i 1993. Han har slektsrøtter i Norge og har samarbeidet med Ole Petter Ottersens gruppe ved Universitetet i Oslo.

Ideen om spesielle kanaler for vanntransport gjennom biologiske membraner ble først lansert midt på 1800-tallet, for å forklare fenomener som osmose og ultrafiltrasjon. Ingen hadde imidlertid kunnet identifisere de postulerte vannkanalene og mange var skeptiske, inntil Agre fant dem i 1991. Som så mange andre store oppdagelser skyldtes hans gjennombrudd delvis en tilfældighet, kombinert med en våken sans for uventede funn. Revmatologen Agre var på jakt etter rhesusantigener da han kom over et ukjent protein, som han kalte CHIP28. Han fant dette proteinet også i nyretubuli, der vannpermeabiliteten er meget høy. Dette tydet på at CHIP28-proteinet kunne være en bestanddel av de lenge ettersøkte vannkanalene (1). Etter å ha funnet proteinets aminosyresekvens og klonet dets cDNA uttrykte Agre proteinet i eggceller. Han så da at cellene svullet opp straks de ble plassert i vann eller hypoton løsning, et umiskjennelig tegn på høy vannpermeabilitet. At CHIP28-proteinet faktisk danner vannkanaler, ble snart bekreftet ved andre forsøk, og proteinet ble omdøpt til akvaporin-1. En rekke homologe proteiner er siden identifisert i nær sagt alle former for liv, fra bakterier og planter til mennesker. Hos mennesker finnes akvaporinene særlig i nyrene, kapillærer og andre høyst vannpermeable vev. Mutasjoner i akvaporinene er påvist blant annet ved arvelige former for diabetes insipidus og katarakt, og endringer i ekspresjonen av akvaporin-2 ses ved forstyrrelser i vannbalansen, blant annet ved hjertesvikt. Agre og medarbeidere har nylig bestemt molekylstrukturen til akvaporin-1 i detalj, og har dermed kunnet forklare kanalens meget høye selektivitet og permeabilitet (4, 5). På bare 12 år har Agres gruppe altså åpnet og utviklet et helt nytt forskningsfelt.

Rod MacKinnon vokste opp i Burlington utenfor Boston. Som student ved Brandeis University ved Boston ble han inspirert av Christopher Miller, en ung professor med en smittende entusiasme for ionekanaler. Etter bachelorgrad i biokjemi studerte MacKinnon medisin ved Tufts Medical School i Boston. Som nyutdannet lege savnet han basalforskningen og drog snart tilbake til Millers gruppe,

der han fullførte sin Ph.D. Han ledet deretter en meget produktiv gruppe ved Harvard University i seks år. Ved å mutere ulike deler av kanalmolekyler påviste han sammenhenger mellom deres struktur og funksjon i en serie fremragende artikler. Likevel følte han at disse etablerte metodene var for *indirekte* – for å kunne forstå hvordan kanalene virker, måtte han *se* dem. Dette krevde imidlertid bruk av røntgenkrystallografi, en metode han ikke behersket. Ekspertene mente dessuten at sjansene for å lykkes var minimale, fordi kanaler som regel ikke vil danne tredimensjonale krystaller. Da MacKinnon likevel valgte å prøve dette, ved først å lære seg krystallografi fra grunnen av, møtte han dyp skepsis. MacKinnon selv innrømmer at det var høyt spill, men på Rockefeller University fikk han ressurser til å prøve. Før ble han støttet av National Institutes of Health (NIH), men, som han nylig sa i et intervju: «Hvis jeg hadde søkt om støtte fra NIH og sagt hva jeg skulle gjøre, er jeg sikker på at jeg ikke ville fått en penny til å gjøre det» (5).

MacKinnon lyktes over all forventning. I 1998 sendte hans gruppe «sjokkbølger» gjennom fagmiljøene ved å publisere den første høyoppløselighetsstrukturen til en ionekanal, en kaliumkanal fra en bakterie (3). Men før de kom så langt, hadde gruppen vært gjennom to års møysommelig prøving og feiling. De produserte kanalproteiner i store mengder, muterte og testet tallrike varianter av kanalen og analyserte mer enn 100 krystaller før de fant den *ene* som egnet seg for å bestemme kanalstrukturen. Strukturen forklarte kaliumkanalenes fenomenale selektivitet og effektivitet. De påfølgende år beskrev gruppen en rekke andre kanaltypers strukturer og besvarte dermed sentrale spørsmål om ionekanalenes intrikate lukkemekanismer og andre egenskaper.

Agres og MacKinnons banebrytende resultater illustrerer verdien av fri basalforskning drevet av små, autonome grupper som ledes av sin egen unike innsikt og glød (5, 6), hvordan dristig nytenkning kan lykkes, til tross for skepsis hos autoriteter, og at uventede funn av stillferdig utøvende forskere kan utløse uforutsette vitenskapelige gjennombrudd, ofte på tvers av velmente forsøk på planlegging ovenfra. Gitt ionekanalenes og vannkanalenes mangfoldige varianter og funksjoner i alle kroppens organer, kan man neppe overvurdere betydningen av disse oppdagelsene for fremtidens fysiologi, farmakologi og kliniske medisin.

Johan F. Storm
jstorm@basalmed.uio.no

Johan F. Storm (f. 1951) er dr.med. og professor i nevrofysiologi ved Fysiologisk institutt og Centre for Molecular Biology and Neuroscience ved Universitetet i Oslo. Har i 20 år studert ionekanalers, spesielt kaliumkanalers, funksjoner i hjernen.

Litteratur

1. Storm JF. Ionekanaler og vannkanaler – en forutsetning for cellenes liv og hjernens elektriske signaler. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 3368–72.
2. Preston GM, Carroll TP, Guggino WB, Agre P. Appearance of water channels in *Xenopus* oocytes expressing red cell CHIP 28 protein. Science 1992; 256: 385–7.
3. Doyle DA, Morais Cabral J, Pfuetzner RA, Kuo A, Gulbis JM, Cohen SL et al. The structure of the potassium channel: molecular basis of K⁺ conduction and selectivity. Science 1998; 280: 69–77.
4. Miller G. Gateways into cells usher in Nobels. Science 2003; 302: 383–4.
5. Karow J. Interview with Roderick MacKinnon. Scientific American 4.3.2002.
6. MacKinnon R. Nothing automatic about ion-channel structures. Nature 2002; 416: 261–2.