



Jo. Wieta

Jens Otto Wieth

31. december 1932 – 29. september 1984

Af *Ove Sten-Knudsen*

Jens Otto Wieth blev født den 31. december 1932 i Hellerup. Begge hans forældre var læger. Hans mor, Prisca Wieth, født Krogh, var praktiserende læge i Hellerup. Hans far, Gunnar Wieth, uddannede sig til speciallæge i fysiurgi og blev overlæge på klinikken på Mariendalsvej og senere samtidig leder af Teilmans Kursus for uddannelse af fysioterapeuter. Teilmans Kursus var en privat institution. Lokalerne lå på Blegdåmsvej ud for Juliane Mariesvej, i hvis anden ende Rockefeller Institutet var placeret. I Rockefeller Institutet fandtes bl. a. August Kroghs Zoofysiologiske Laboratorium, det Medicinsk Fysiologiske Laboratorium og det Gymnastikteoretiske Laboratorium, hvis oprindelige leder, professor Johs. Lindhart også prægede uddannelsen på Teilmans Kursus. Rent praktisk kom det til at betyde, at de fysiologiske institutter på Rockefeller Institutet forsynede Teilmans Kursus med lærere i fysiologi. For unge universitetsansatte var den daglige økonomi i tiden 1940-1956 et stort problem. Hvervet som timelærer på Teilmans Kursus medførte derfor en betydelig økonomisk aflastning for adskillige af Rockefeller Institutets unge fysiologer. Men hvervet havde tilsyneladende yderligere implikationer. Jeg mindes en henkastet bemærkning fra en senior fysiolog og tidligere lærer, som lød: »At have været lærer ved Teilmans Kursus er en *conditio sine qua non* for eens videre udvikling i fysiologien«. Jeg skal ikke gå ind i en dybere analyse af denne udtalelse. På den anden side kan jeg ikke lade være med at konstatere, at Selskabet i dag har 4 medlemmer, som på ét eller andet tidspunkt har undervist på Teilmans Kursus. Jeg selv er et af medlemmerne af denne gruppe. Og mit første møde med Jens Otto Wieth var ved et af de årlige lærermøder på Teilmans Kursus, som altid holdtes i Jens Otto Wieths hjem. Dengang var mit møde med Otto Wieth ikke nogen succes, for den unge Jens Otto gjorde sig ikke den mindste umage for at skjule, hvor usigeligt det kedede ham under middagen at skulle konservere de fossiler, han formentlig anså forsamlingen for at være.

Jens Otto Wieth tog lægevidenskabelig embedseksamen i 1958 fra

Aarhus Universitet. I studietiden var professor Knud Lundbæk nok den lærer, der appellerede mest til Wieths sans for respektløs, barok studentikos humor; en sans som altid forblev en uløselig del af hans personlighed. Efter embedseksamen havde han forskellige hospitalsansættelser - hovedsagelig lokaliseret omkring Københavns Kommunehospital. På Kommunehospitalets III afdeling, nefrologisk afsnit, kom arbejdet med dialysebehandling af patienter med nyresvigt til at præge hans videnskabelige udvikling for en tid fremover, idet han udførte en række undersøgelser af hæmodialysens indvirkning på organismens vand- og elektrolytbalance og dens muligheder ved behandling af forgiftninger. De opnåede resultater blev vigtige bidrag til videreudviklingen af denne behandlingstype. Fra 1962-1967 var han ansat på Kommunehospitalets Centrallaboratorium som henholdsvis kandidatstipendiat og senere universitetsadjunkt. I denne periode lagde han grunden til sin senere forskerkarriere gennem studier af elektrolyters fordeling og transport over cellemembranen hos røde blodlegemer hos mennesket. I 1967 blev han ansat som afdelingsleder og lektor ved det nyoprettede Institut for Biofysik under Københavns Universitet. Her videreførte han sin meget betydelige videnskabelige indsats, der gav ham anerkendelse blandt fagfæller verden over; men som desværre blev alt for tidligt afbrudt ved hans død den 29. september 1984.

Jens Otto Wieths videnskabelige arbejde omfatter i alt 72 videnskabelige publikationer, som falder inden for følgende hovedgrupper:

- A. Almen intern medicin.
- B. Anvendelse af hæmodialyse ved forgiftningsterapi.
- C. Hæmodialyse ved uræmi.
- D. Aktiv transport af natrium over isoleret frøskind.
- E. Den humane erythrocyt-membrans permeabilitetsforhold (herunder disputatsen »Erythrocyters selektive ionpermeabilitet, Kbh. 1971«).

Hovedparten af produktionen er fremkommet under Jens Otto Wieths tilknytning til Københavns Universitet. Her har Wieth ydet væsentlige bidrag til vor forståelse af mekanismen ved transporten af anioner - herunder specielt kloridionen - over blodlegememembranen.

Det har gennem lang tid været erkendt, at denne transportproces udgør et væsentlig led i blodets fjernelse af kuldioxid fra vævene til lungerne, idet blodets transportkapacitet af kuldioxid (CO_2) udnyttes optimalt ved specielle mekanismer. Over 4/5 af den dannede CO_2 diffunderer gennem blodlegememembranen ind i cellens indre. Her katalyserer et

særligt enzym (kulsyreanhydrase) bindingen af kuldioxid og vand til kulsyre (H_2CO_3). Kulsyren dissocieres umiddelbart til en bikarbonation og en hydrogenion. Hydrogenionen forbinder sig med oxyhæmoglobinet, som derefter fraspalter sit bundne oxygen og bliver til reduceret hæmoglobin. Det er væsentligt, at membranen er lidet gennemtrængelig for hydrogenionen, idet det herved sikres, at hydrogenionen bufres i cellen ved bindingen til hæmoglobinet fremfor at forlade cellen ved diffusion. Den dannede bikarbonation diffunderer nu ud af cellen på grund af den opståede koncentrationsgradient og indgår i plasmaets buffersystem, medens der samtidig vandrer en kloridion fra blodplasmaet ind i cellen. Når blodet kommer til lungerne forløber den modsatte proces: Oxygenet diffunderer ind i cellen. Reduceret hæmoglobin omdannes til oxyhæmoglobin under frigivelse af en hydrogenion, som derved indgår i den modsatte rettede proces af omdannelsen af bikarbonat/karbonat til vand og kuldioxid, som nu diffunderer ud af cellen og udskilles til lungeluften. Derved falder bikarbonatkoncentrationen inde i cellen, og der sker nu en modsat rettet udveksling af klorid- og bikarbonationer over cellemembranen. Dette skift mellem bikarbonationen og kloridionen har været kendt i mange år, idet det først blev beskrevet af Hamburger i slutningen af forrige århundrede. Man troede længe, at denne udveksling mellem bikarbonationer og kloridioner var en helt simpel proces, der var betinget af kravet om opretholdelse af elektroneutraliteten inde i cellen. Det er Jens Otto Wieths store fortjeneste at have påvist, at ionudvekslingen sker ved en hel speciel mekanisme, hvor en indvandring af kloridionen er koblet til en samtidig udvandring af bikarbonationen i en tæt 1:1 kobling i et særligt udvekslingssystem, som opererer neutralt set fra et elektrisk synspunkt, idet denne udveksling er helt uafhængig af størrelsen af den elektriske spændingsforskel over cellemembranen.

Wieth indledte sine undersøgelser over det røde blodlegemes membranpermeabilitet ved at undersøge de permeabilitetsændringer som indtræder, når normalt forekommende elektrolyter i erythrocyternes suspensionsmedier erstattes med en række fremmede an- og kationer. Af betydelig interesse er den iagttagelse, at ioner som thiocyanat og salicylat – der i særlig grad viser sig at øge den passive permeabilitet for Na og K – samtidig hæmmer permeabiliteten for sulfat. At de lytrope ioners effekt næppe kan skyldes en generel sønderbrydning af membranstrukturen, udbygges yderligere gennem forsøg med den neutrale polyvalente alkohol, erythritol. Det vistes endvidere, at bikarbonationer har en effekt, som er helt forskellig fra de lytrope anioners virkning, idet bikarbonat

øger Li-permeabiliteten meget stærkt samtidig med, at natriumpermeabiliteten også øges i betydelig grad, medens kaliumpermeabiliteten formindskes.

Et vigtigt bidrag er også undersøgelsen af anionvirkningernes temperaturafhængighed. De nævnte ekstremt høje K- og Na-permeabiliteter i thiocyanat- og salicylatmedier viste sig overaskende at have et udpræget minimum ved stuetemperatur. Disse undersøgelser førte til en bestemmelse af den fri aktiveringsenergi, aktiveringsenthalpi og aktiveringsentropi for fluxerne ved forskellige temperaturer. Denne serie af arbejder afsluttedes med en diskussion af de egenskaber ved cellemembranen, der må være bestemmende for erythrocytmembranens særlige permeabilitetsegenskaber, og tre modeller diskuteredes indgående: (1) Den klassiske porøse ionbyttermodel, (2) en model baseret på antagelsen af en »flydende ionbytter« og (3) en ikke porøs lipoidmembranmodel, hvor aniontransporten formidles af et uladet transportmolekyle. Arbejderne, der vidner om forfatterens store eksperimentelle færdighed samt hans viden, videnskabelige fantasi og penetrerende logiske sans, repræsenterer et betydeligt bidrag til forståelsen af passive transportmekanismer over cellemembraner, specielt med henblik på røde blodlegemer. Resultaterne er sammenfattet i disputatsen fra 1971. I tiden 1970-71 opholdt Wieth sig som gæsteprofessor ved Duke University, North Carolina, i professor D. C. Tosteson's laboratorium, hvor grunden til et senere tættere samarbejde lagdes.

De videre undersøgelser over blodlegemernes permeabilitetsforhold udførte Jens Otto Wieth siden dels i samarbejde med andre medarbejdere på Institut for Biofysik og dels med udenlandske gæsteforskere. Der udvikledes en metode til hurtig adskillelse af radioaktivt mærkede celler fra deres suspensionsmedium; en metode som er bemærkelsesværdig ved sin simpelhed og mangesidige tilpasningsmuligheder. Metoden, som nu også anvendes mange steder, hvor tilsvarende problemer studeres, anvendtes først til undersøgelse af kloridionens permeabilitetsforhold ved lave temperaturer. Senere udvikledes en teknik til bestemmelse af kloridionens udveksling ved legemstemperatur, hvor transporten af denne ion sker i løbet af millisekunder. Der tilvejebragtes stærke holdepunkter for det synspunkt, at den store udvekslelighed af klorid over blodlegememembranen – som de facto findes – ikke kan tilskrives en proces, hvor kloridionen vandrer over membranen ved fri diffusion, men at der tværtimod må findes en tæt kobling mellem transporten af klorid- og bikarbonationer, som resulterer i en elektroneutral nettotransport, hvor f. eks.

transporten ind i cellen af en vis mængde af den ene iontype er ledsaget af en udadrettet transport af samme mængde af den anden iontype. Aniontransporten kan opfattes som et eksempel på »faciliteret diffusion«, hvor transporten er afhængig af specifikke vekselvirkninger mellem transporteret stof og komponenter i membranen. Disse undersøgelser vakte en betydelig international interesse, som bl. a. resulterede i, at der etableredes et snævert samarbejde mellem erythrocytgruppen på Institut for Biofysik, K.U., og gruppen omkring professor D. C. Tosteson, Harvard University, Medical School. Såvel professor Tosteson som flere af hans medarbejdere besøgte gennem årene Institut for Biofysik, og J. O. Wieth opholdt sig i 1976 på professor Tostesons laboratorium, hvor han i samarbejde med Dr. M. Tosteson undersøgte virkningen af tributyl-tin på anionudvekslingen over kunstige membraner og cellemembraner. Tributyl-tin er en positivt ladet organisk forbindelse, som kan danne ionpar med anioner. Det viste sig, at en kunstig bimolekylær lipidmembran, hvori der er inkorporeret tributyl-tin, udviser en koblet udvekslingsdiffusion af anioner. Disse undersøgelser særlige værdi beror på, at man herved kom til at råde over et modelsystem, hvor anionudvekslingen formidles af et transportmolekyle af kendt konstitution, hvorfra transportegenskaberne lader sig analysere nøjere, end det i øjeblikket er muligt at gøre med de naturligt forekommende transportsystemer.

I de seneste år flyttede J. O. Wieth fokus for sine undersøgelser fra de kinetiske studier af transportmekanismerne til undersøgelser, der kunne belyse selve den molekylære mekanisme ved udvekslingsdiffusionen. Årsagen hertil var opdagelsen et særligt proteinstof med en molekylvægt på 100.000 dalton, det såkaldte »bånd-3 protein«, som strækker sig gennem cellemembranens lipidlag. Wieth ydede her i sine sidste år en meget væsentlig indsats gennem at bidrage til den voksende erkendelse af, at netop klorid/bikarbonat udvekslingen var knyttet til bånd-3 proteinet. I samarbejde med forskere fra USA (Dr. C. L. Borders, Dept. of Chemistry, Wooster, Ohio) og England (Dr. C. L. Brock og Dr. M. J. Tanner, University of Bristol) påviste membranforskergruppen på Institut for Biofysik under Jens Otto Wieths ledelse en række interessante sammenhænge mellem proteinstrukturen af aniontransportmolekylet og dets transportfunktion. Man vidste, at bånd-3 proteinet slyngede sig gennem membranen mindst 7 gange, men ved forskellig enzymatisk behandlinger er det muligt at »save« bånd-3 proteinet over på de forskellige slynger. Herved bliver det muligt at få belyst hvilke dele af bånd-3 molekylet, der er ansvarlig for iontransporten. Wieth benyttede hertil stoffet DIDS, som

har den egenskab, at det kan binde sig til det røde blodlegemes yderside og samtidig blokere transporten af kloridionen gennem membranen. Ved anvendelse af radioaktivt mærket DIDS viste J. O. Wieth og seniorstipendiat P. Bjerrum, at langt den overvejende mængde af de bundne radioaktivt mærkede DIDS molekyler var lokaliseret til den første slynge (ben 4) af bånd-3 molekylet gennem membranen, og sandsynliggjorde dermed samtidig, at den væsentligste transportvej for klordionen er lokaliseret her. Endelig vist, at fuld hæmning af kloridion-transporten indtrådte, når ca. 1 million DIDS molekyler var bundet til hver cellemembran, hvor dette tal således må svare til antallet af transportmolekyler i hver cellemembran.

Wieth kombinerede endvidere kinetiske undersøgelser med virkningen af en specifik modifikation af visse molekyler i bånd-3 molekylet for derigennem at søge at opnå et nærmere indblik i det molekylære grundlag for udvekslingsdiffusionen. Det vist, at en kemisk modifikation af nogle få grupper i proteinmolekylet helt ændrede transportsystemets egenskaber. Modifikationen opnåedes ved hjælp af reagenser, der reagerede specifikt med aminosyrernes sidekæder, f. eks. guanidinogruppen i arginin. Særlig påfaldende var det fund, at modifikation af kun én enkelt af proteinmolekylets 44 argininer var tilstrækkelig til at blokere transportfunktionen. Ved hjælp af proteolytiske enzymer har man kunnet spalte transportmolekylet i mindre fragmenter, og det lykkedes at identificere de peptidsegmenter, der indeholdt de kemisk modificerede sidekæder. Således er den ovennævnte – og for transportfunktionen så væsentlige – enlige arginin-gruppe lokaliseret til cellemembranens udside og indgår formentlig i opbygningen af transportsystemets ydre munding.

Denne dissektionsproces af transportmolekylet og den efterfølgende lokalisering af den modificerede sidekæde udgør et vigtigt redskab til forståelsen af den detaljerede kortlægning og den indbyrdes placering af de relativt få grupper i det store proteinmolekyle, der er direkte involveret i anionernes passage gennem membranen. Med denne viden om den indbyrdes – og strategisk udslaggivende – placering af de sidekæder i transportmolekylet, som er helt essentielle for aniontransporten, og med kendskabet til arten af de indbyrdes virkende kræfter mellem disse sidekæder, åbnes vejen for at opstille en model, der kan redegøre for den molekylære mekanisme, der ligger til grund for den unikke – men for blodlegemets funktion så vigtige – type af membrantransport, som udvekslingsdiffusionen mellem klorid- og bikarbonationer repræsenterer. Der er ligeledes god grund til at formode, at en opklaring af udvekslings-

diffusionen af klorid- og bikarbonationer over blodlegemets cellemembran også vil tilvejebringe viden om grundlæggende træk, der er fælles for opbygningen og funktionen af andre transportsystemer – passive som aktive – såvel i det røde blodlegemes cellemembran som i andre celletyper. Desværre blev det ikke forundt Jens Otto Wieth at deltage i og opleve denne videreudvikling, som nu er i fuld gang.

Blandt kolleger værdsattes Jens Otto Wieths videnskabelige publikationer ikke blot på grund af deres rene nyhedsværdi. De er også inspirerende. Dels viser de en sjælden evne til klart at kunne se gennem nye og tilsyneladende usammenhængende iagttagelser, dels demonstrerer de den selvstændighed, fantasi og originalitet, hvormed han – ofte ledet af en sikker intuition – førte en tankegang til ende med logisk konsekvens. Alt dette bidrog til at give Jens Wieth en førende position blandt forskere inden for et område af fysiologien, hvor der forskes intenst verden over, og til at styrke Panum Institutets position som et forskningscenter af international klasse.

Jens Otto Wieth var en højt værdsat gæsteforelæser i udlandet. I USA bl. a. ved The Rockefeller University, New York; Harvard University, Medical School, Boston; Yale University, New Haven; University of Rochester; University of North Carolina, Chapel Hill; Duke University, Durham. I Europa bl. a. ved Cambridge University, i The Royal Society, London, Universitetet i Berlin og Uppsala Universitet. Som eksempel på den kollegiale respekt og tillid han nød internationalt, kan det nævnes, at han fra 1977 var medredaktør af *The Journal of General Physiology*, der er et af de førende tidsskrifter inden for emneområderne almen fysiologi og biofysik. I Danmark var han bl. a. medlem af bestyrelsen for Dansk Selskab for teoretisk og anvendt terapi 1968-72, formand 1971; og medlem af det lægevidenskabelige fakultetsråd 1978-81. Endvidere tildeltes han en række danske og internationale hæderspriser. Således tildeltes han i 1970 The Perkins Memorial Award of The American Physiological Society; prokurator F. V. Andersens Mindelegat 1972; Christian Bohrs Mindelegat 1975 og hæderspris fra fabrikant Ulrich Brinch og Hustrus Marie Brinch's Legat 1981.

Jens Otto Wieth indvalgte som medlem af Det kongelige danske videnskabernes Selskab i 1978, og i 1983 blev han medlem af Statens lægevidenskabelige Forskningsråd, hvor hans store faglige indsigt og samvittighedsfulde holdning til rådsarbejdet aftvang alles respekt.

Jens Otto Wieth besad en varm menneskelighed, som forhindrede ham i at skjule sig i et fagligt elfenbenstårn, og som til fulde kom til udtryk i

samværet med Lis Wieth, f. Falslev, og deres to sønner Morten og Christian. Ofte udsprunget af dette inspirerende familieliv kunne han med et skarpt øje for livets mange facetter i en elegant, sikker stil i tale og skrift på én gang more sine omgivelser og henlede opmærksomheden på livsnære problemer. Hans dybe glæde over musik omfattede især Verdis operer, og han delte gerne sin musikglæde med de mange, der besøgte det gæstfri hjem i Virum.

Jens Otto Wieth's død har efterladt et menneskeligt og fagligt tomrum ikke blot blandt venner og kolleger på Institut for Biofysik men også blandt kolleger på Panum Instituttet, hvor han har sat sig et markant og varigt minde gennem den indsats, som han nåede at yde i sin 20-årige karriere som forsker.