



Walter H. Clancy

Hans Henriksen Ussing

30. december 1911 – 22. december 2000

Af Erik Hviid Larsen

Hans H. Ussings død 22. december 2000 markerede afslutningen på en epoke, der tog sin begyndelse med Georg de Hevesys og August Kroghs forskning i 1930'erne, hvor kunstigt fremstillede radioaktive sporstoffer blev introduceret i biologien. Ussings undersøgelser af frøskindets aktive natriumtransport og ionpermeabilitet blev skelsættende for denne epoke. Hans metoder og eksperimentelle undersøgelser grundlagde teorien om epitelers bioelektricitet og transportfysiologi, der udgør en af membranbiologiens hjørnesteen¹.

Hans Ussing blev indvalgt i Videnskabernes Selskab i 1955, i Akademiet for de Tekniske Videnskaber i 1961 og i følgende udenlandske selskaber: Honorary Member of The American Physiological Society (1959), Honorary Member of The Physiological Society, London (1966), Honorary Member of The American Academy of Arts and Sciences (1980), Fellow of The National Academy of Sciences of USA (1980), Foreign Member of the Royal Society, London (1983), Foreign Member of the Royal Irish Academy (2000). Han fik tildelt æresdoktorgraden ved universiteterne i Kiel (1965), Louvain (1966), Cambridge (1970) og Det lægevidenskabelige Fakultet i København (1981). Han modtog Anders Jahre Medical Prize (1964), Jens Rosenkjær Prisen (1964), The Amory Prize (1969), Alfred Benzon Prisen (1971), Ole Rømer Medaljen (1980), Novo Prisen (1982) og A. N. Richards Award (1998). Ussing var formand for dette Selskabs Naturvidenskabelige Klasse 1969-1975 og for Novos Fonds bestyrelse 1966-1985.

Hans Henriksen Ussing blev født 30. december 1911. Moderen var læreruddannet, og hans far, dr. phil. Henrik Ussing, var folke- minde- og stednavneforsker. Disputatsen handlede om de island- ske eddadigte, og han underviste i historie og dansk på Sorø Aka- demi, først som adjunkt, senere som lektor. Til trods for hjemmets stærke tradition inden for humaniora blev det fysik, kemi og biolo-

gi, der fangede drengens interesse, og både egne eksperimenter i kælderen i Akademiets Ministerbolig og iagttagelser i naturen kunne fylde hans fritid. Efter en matematisk studentereksamen i 1929 indskrev han sig i en alder af 17 år på Københavns Universitet, hvorfra han i 1934 med udmærkelse blev cand. mag. i naturhistorie og geografi. Efter en tid som videnskabelig assistent blev han i 1951 ekstraordinær professor i Zoofysiologi ved Københavns Universitets matematisk-naturvidenskabelige fakultet. Han var professor i biokemi samme sted fra 1958 til 1981.

Som student deltog Ussing om sommeren i 1933 som marinbiolog og hydrograf på Lauge Kochs treårs ekspedition til Østgrønland. Efter hjemkomsten fik han til opgave at beskrive og analysere ekspeditionens samlede materiale af dyreplankton. Et stort antal larver af copepoder, der udgjorde planktonets dominerende dyregruppe, lod sig imidlertid meget vanskeligt artsbestemme. Ussing fik nu den idé, at det måtte kunne gøres ved at fremstille arts-specifikke antistoffer og derefter udfælde individerne art for art. I 1934 henvendte han sig som ung cand. mag. til August Krogh for at søge rådgivning til at komme videre med sin brillante idé. Det havde Krogh imidlertid ingen indsigt i, og han henviste derfor Ussing til Seruminstittet. Men inden Ussing forlod laboratoriet på Juliane Mariesvej, viste Krogh ham et lille glas med 'tungt vand'. Krogh havde under en studie- og foredragstur i USA fået en milliliter af Harold C. Urey, der opdagede den tunge brintisotop og havde isoleret tungt vand. Den fantasi, Ussing havde udvist i sit forsøg på at løse problemet med copepodlarverne, gjorde, at Krogh tilbød ham en stilling, således at de sammen kunne planlægge forsøg med den dyrebare gave. Da Ussing på det tidspunkt stod uden stilling, accepterede han naturligvis dette uventede tilbud. Det betød imidlertid ikke, at han svigtede treårs ekspeditionen, hvis planktontræk kom til at danne grundlag for disputatsen: *The biology of some important plankton animals in the fjords of East Greenland*, der blev forsvaret i 1938. Ussing beskriver her de almindelige planktonarters forplantnings- og ernæringsforhold samt deres vertikale mængdeoptræden i relation til årstid, temperatur og salinitet. Dette er den første biologiske beskrivelse af et arktisk farvands zooplankton.

Kort tid før Ussing henvendte sig til August Krogh i 1934, havde Niels Bohr og Hevesy foreslået Krogh et samarbejde om isotopers

anvendelse i biologisk forskning. Ideen med at udnytte radioaktive isotoper som sporstoffer var Hevesys. Han havde overbevisende demonstreret metodens muligheder i 1923, hvor han anvendte radioaktivt bly til at følge omsætningen af bly i planter. Kroghs interesse for anvendelse af isotoper skyldtes bl.a., at han så en mulighed for at genoptage et spørgsmål, som fysiologen Christian Bohr havde gjort opmærksom på knap 40 år tidligere: om transport af molekyler gennem biologiske membraner kan drives af kræfter, der hidrører fra cellernes energiomsætning. Med anvendelse af isotoper ville Krogh kunne undersøge membraners permeabilitet og følge hastigheden af cellers udveksling af molekyler under uforstyrrede forhold, hvor ændringer i koncentrationer og sammensætning ikke finder sted. I 1935 anvendte Krogh og Hevesy sammen med Hevesys medarbejder, Hofer, tungt vand til at måle frøskinds vandpermeabilitet. Deres eksperimenter viste, at permeabiliteten for tungt vand er uafhængig af retningen af fluxen af tungt vand, hvilket bekræftede formodningen om, at vand bevæger sig passivt, dvs. ved diffusion, gennem biologiske membraner. Til deres forundring var den osmotiske permeabilitet af ordinært vand imidlertid fem gange større end permeabiliteten af tungt vand. En tilfredsstillende forklaring kunne de ikke give, så de måtte nøjes med den deprimerende konklusion, at tungt vand ikke kunne bruges til permeabilitetsstudier. Sytten år senere tog Ussing dette problem op og løste det. Det vender jeg tilbage til.

Krogh kunne derfor ikke anbefale Ussing at gå videre med den tidligere så klare problemstilling om cellers vandpermeabilitet. Efter at have undersøgt forskellige muligheder for, hvorledes tungt vand så kunne anvendes i biologiske forsøg, valgte Ussing at prøve at indbygge deuterium i aminosyrer. Ville det lykkes, havde han fået en enestående mulighed for at undersøge, om proteiner omsættes i en organisme, der ikke er i vækst. Disse undersøgelser foregik med hjælp fra Carlsberglaboratoriet, der på det tidspunkt havde proteinkemikeren S. P. L. Sørensen som leder. Sørensen selv var ikke synderlig interesseret, men det var Kaj Linderstrøm-Lang, der diskuterede metoderne med Ussing. Det lykkedes Ussing at indbygge tung brint i α -aminosyrer ved at opvarme dem i svovlsyre. Han kunne nu vise, at i løbet af en tredages fodringsperiode indeholder rotteleverens proteiner deuterium-mærkede aminosyrer, svarende til at omkring 10% af aminosyrerne er blevet udskiftet.

Det tilsvarende tal for muskler var noget mindre, cirka 2,5%. Resultatet blev publiceret i *Nature* i 1938, og det gav et vægtigt holdepunkt for, at organismens proteiner er under stadig opbygning og nedbrydning, således at de aminosyrer, der tilføres med føden, indbygges i nye proteinmolekyler, samtidig med at andre proteinmolekyler nedbrydes. Med sin nyudviklede metode og sine veltillæggende forsøg viste Ussing således, hvordan en isotop kunne give indsigt i den levende celledynamiske tilstand. Omsætningshastigheden blev forsøgt bestemt i et opfølgende arbejde, hvor det blev tilstræbt at holde konstant koncentration af D_2O i ekstracellulærvæsken. I afhandlingen diskuterer Ussing indgående, at den rette fortolkning af sådanne forsøg forudsætter, at man kan adskille de fysiske og kemiske kompartementer, som isotopen fordeler sig i, og måle den tidlige fordeling af de mærkede aminosyrer i disse kompartementer. Dette er naturligvis ikke muligt. Den monoeksponentielle optagelse af deuterium i forskellige organers proteinfraktioner blev derfor kun taget som retningsgivende for deres biologiske omsætningshastighed. Afhandlingens hovedkonklusion, at hæmoglobin og myosin omsættes betydeligt langsommere end leverens proteiner og muskelcellens øvrige proteiner, har siden vist sig holdbar. Nazisternes besættelse af Norsk Hydro standsede forsøgene med tungt vand i København. Ussing måtte derfor formulere nye problemstillinger, hvis undersøgelse ikke forudsatte adgang til deuterium-mærkede aminosyrer. I sine efterfølgende og – skulle det vise sig – afsluttende studier af aminosyre- og proteinomsætningen behandler Ussing et nyt perspektivrigt spørgsmål, som sandsynligvis blev rejst i samtaler med Poul Brandt Rehberg. Siden Rehbergs undersøgelser i midten af 1920'erne vidste man, at nyrens glomeruli hos et voksent menneske udfiltrerer omkring 180 liter væske i døgnet, som efterfølgende reabsorberes i nyretubuli, så den dannede mængde døgnurin normalt kun udgør $1-1\frac{1}{2}$ liter, dvs. under 1% af ultrafiltratets størrelse. Da ultrafiltrat og blodplasma har næsten samme koncentration af aminosyrer, og da disse normalt udskilles i beskeden mængde, måtte det videre antages, at aminosyrerne i meget betydeligt omfang bliver transporteret tilbage til blodplasma. Baseret på denne overvejelse stillede Ussing spørgsmålet, om de 20 aminosyrer transporteres af én og samme mekanisme eller gennem forskellige mekanismer. Han udviklede kemiske metoder til identifikation af glycin og få

andre aminosyrer og viste, at plasmakoncentrationen af glycin og nyrens udskillelse af glycin bliver kraftig forøget efter øget selektiv indtagelse af denne aminosyre. Udskillelsen af de andre undersøgte aminosyrer forblev på det lave niveau, der var blevet målt på fastende forsøgspersoner. De målte clearanceværdier og plasmakoncentrationer viste, at glycin ikke reabsorberes ved diffusion. Ussing kunne derfor konkludere, at forskellige aminosyrer reabsorberes via forskellige mekanismer. Dette er siden blevet bekræftet med anvendelse af andre metoder. Disse år blev også af andre grunde begivenhedsrige for Ussing, idet han giftede sig med Annemarie Fuchs. Sammen fik de børnene Kirsten og Niels Henrik.

Selv om Ussing og Krogh havde mange indbyrdes inspirerende diskussioner, bevægede deres forskning sig ad forskellige spor. Mens Ussing blev opslugt af de nævnte biokemiske problemstillinger, fastholdt Krogh sin interesse for biologiske membranners permeabilitet. For at belyse spørgsmålet om aktiv transport viste Krogh i 1937, at frøer og guldfisk i saltunderskud kan optage NaCl mod en koncentrationsgradient. Efterfølgende gav han nyt liv til debatten om, hvorvidt organismen investerer energi i at skabe og opretholde koncentrationsgradienter. Det var Kroghs arbejdshypotese [der efter grundige litteraturstudier blev publiceret i 1946], at koncentrationernes 'steady state' opretholdes ved, at en passiv transport balanceres af en modsatrettet aktiv transport. Krogh og Hevesy støttede derfor kraftigt Niels Bohrs ansøgning til Rockefeller Foundation om midler til bygning af en cyclotron på Blegdamsvej. Den ville blive Europas første og sætte Institut for Teoretisk Fysik i stand til at levere radioaktive isotoper af bl.a. natrium-, kalium- og klorioner, der ville være egnede til fysiologiske undersøgelser. Ansøgningen blev imødekommet, og kort tid efter indvielsen i 1938 kunne Hevesy publicere de første permeabilitetsundersøgelser med en radioaktiv isotop, hvor han fulgte fordelingen af $^{42}\text{K}^+$ mellem celler og blodplasma hos kaniner. Det ene af disse arbejder findes i Selskabets biologiske skrifter fra 1941.

I de følgende år tog Krogh den nye teknik i anvendelse, men planerne blev afbrudt, da han i 1944 måtte flygte til Sverige. Krogh opfordrede derfor Ussing til at skifte forskningsområde, så han kunne lede undersøgelserne. Ussing indvilligede, men har fortalt, at han var ked af at forlade sit felt, som han havde sikret en frugtbar udvikling. Krogh overlod Ussing et memorandum, som var ud-

arbejdet i forbindelse med en ansøgning til Rockefeller Foundation, og som beskriver anvendelsen af radioaktive isotoper i studier af membraners permeabilitet. Han foreslår her, at den store kaliumkoncentration i røde blodlegemer må bero på aktiv optagelse gennem cellemembranen, som burde undersøges med den nye teknik. Ussing fulgte ikke dette råd, men valgte at koncentrere sig om natriumionen, idet han forventede, at denne ion aktivt bliver transporteret ud af cellen. Mekanismen var foreslået af andre, og var af Dean malende døbt 'natriumpumpen'. Det eksperimentelle bevis for pumpens eksistens var imidlertid ikke gennemført. Dertil kom, at selve ideen om aktiv transport var kontroversiel. Da Ussing således søgte Carlsbergfondet om midler til sine undersøgelser af aktiv natriumtransport, kaldte dets formand, Niels Bjerrum, ham til sit kontor for at meddele, at Carlsbergfondet ville imødekomme ansøgningen, men det var i forventning om, at Ussing så selv kunne finde ud af, hvor han tog fejl.

Ussing kom til at stå over for langt større vanskeligheder, inden han som den første beviste aktiv transport af natriumioner i undersøgelser, der både bragte den kontroversielle diskussion til ophør og førte forskningen over på et nyt perspektivrigt spor. I de første forsøg studerede Ussing udveksling af natriumioner i frømuskel med $^{24}\text{Na}^+$ som sporstof. Sammen med Hilde Levi målte han udvaskningen fra cellerne af isotopen mod en koncentrations- og elektrisk spændingsgradient, der begge kunne skønnes, således at det omtrentlige termodynamiske arbejde lod sig beregne. Til Ussings overraskelse var den målte flux så stor, at udpumpning af natrium ville forbruge det meste af cellens energiproduktion. Dette usandsynlige fund valgte Ussing at se som et paradoks, hvis eliminering ville forudsætte indførelse af et nyt begreb, som han benævnte exchange-diffusion. Hermed mente han en membranmekanisme, der kobler influxen og outfluxen af natrium i forholdet 1:1. Da det termodynamiske arbejde er nul, kan udvekslingen foregå uden forbrug af stofskifteenergi. Siden er det vist, at exchange-diffusion er et vidt udbredt fænomen af stor fysiologisk betydning. Også andre ioner kan indgå i en tvungen vekselvirkning, og udveksling af forskellige ionpar beror på forskellige højt specialiserede proteiner i membranen. Det stod nu klart, at muskelvæv ikke var egnet til fortsatte undersøgelser. Ud over komplikationerne med exchange-diffusion kunne Ussing nu også indse, at med min-

dre både ionaktiviteter og den elektriske spændingsforskel over membranen er nøje kendte, ville han aldrig kunne gennemføre beviset for natriumpumpens eksistens. Ussings gruppe på Zoofysiologisk laboratorium bestod af Hilde Levi og Carl Christian Barker Jørgensen. I et arbejde fra 1946 anvendte de $^{24}\text{Na}^+$ og $^{38}\text{Cl}^-$, der viste, at axolotler, der ikke er bragt i saltunderskud (som i Kroghs frøforsøg), optager NaCl gennem skindet. Et isoleret skind ville derfor opfylde de strenge krav, der skulle stilles til fortsatte forsøg på at identificere transportmekanismer i en biologisk membran. Af praktiske grunde måtte Ussing vælge det isolerede frøskind, der blev hans foretrukne forsøgsobjekt gennem de næste 50 år.

Med det isolerede skind var kun de praktiske problemer løst. Teorien til tolkning af tracerfluxe var ikke udformet. Nernst-Planck-ligningen udgør et nyttigt udgangspunkt for en teoretisk behandling af membranfluxe. Den matematiske integration hæmmes imidlertid af, at man ikke kender variationen i membranen hverken af ionmobilitet, ionaktivitet eller elektrisk spænding. Som så ofte før tog Ussing ud til Linderstrøm-Lang på Carlsberglaboratoriet for at forelægge ham problemet. De enedes om hver for sig at finde en vej ud af vanskelighederne for derefter at genoptage diskussionen. Da de senere mødtes, havde de hver især fundet frem til en løsning, men de to løsninger så meget forskellige ud. Begge havde forudsat konstant mobilitet i membranen, men mens Linderstrøm-Lang havde antaget, at koncentrationsgradienten i membranen er lineær, havde Ussing antaget at spændingsgradienten er lineær. For en kompleks membran er ingen af antagelserne rimelige, og begge løsninger måtte derfor forkastes. Således hårdt presset fik Ussing ideen til at indføre begrebet unidirektionelle fluxe, der blev benævnt henholdsvis 'influx' og 'outflux'. Ved at analysere de to ovenfor nævnte matematiske løsninger indså han, at forholdet mellem disse nye størrelser (influx/outflux) kun ville afhænge af spændingsforskellen mellem de ydre væsker og deres ionaktiviteter. Ligningen, der i dag er kendt som Ussings flux-ratio ligning, blev udledt i en afhandling fra 1949 med den rammende titel: *The distinction by means of tracers between active transport and diffusion*. Ove Sten-Knudsen og Ussing viste senere, at fluxratio-ligningen har mere generel anvendelse, idet fluxratio for en ion, der følger én og kun én transportvej gennem en kompleks membran, er konstant, fra det tidspunkt tracerne tilsættes uafhængig af de

drivende kræfters natur. I denne udvidede beskrivelse udgør Ussings oprindelige ligning det specielle tilfælde, hvor isotopfluxene er stationære og kun beror på elektrodifusion.

Ussing viste tidligt, at forholdet mellem influxen og outfluxen af natriumioner er meget større end den værdi, der kunne beregnes med den nyudledte ligning for passiv transport, og at influxen af Na^+ er størst i skind med stor spændingsforskel, dvs. i modstrid med Ohms lov. I et arbejde med Levi og Valborg Koefoed-Johnsen viste Ussing efterfølgende, at kloridtransporten derimod følger den udledte lov for elektrodifusion.

I 1951 blev meget betydningsfulde undersøgelser gennemført i samarbejde med kemikeren Karl Zerahn. Under et studieophold i USA havde Ussing fået den ide, at man måtte kunne måle den aktive iontransport som en elektrisk strøm, hvis man med en ydre strømkilde bringer den elektriske spændingsforskel til nul. Skindet blev badet med fysiologisk saltopløsning på begge sider, således at alle ioner var i termodynamisk ligevægt. Det blev vist, at nettofluxen af natriumioner beregnet ud fra de målte unidirektionelle fluxe er identisk med den elektriske strøm, som skal tilføres skindet for at kortslutte spændingsforskellen. Denne strøm fik betegnelsen 'kortslutningsstrømmen', og teknikken har siden fået navnet 'Ussing-kammerteknikken'. Som det vil bemærkes, var forsøget så snedigt planlagt, at Ussing uden vaklen kunne fastslå, at den strømbærende natriumflux er drevet af fri energi hidrørende fra cellernes stofskifteprocesser. Ved at udnytte denne energi kan natriumionerne drives i retning bort fra deres termodynamiske ligevægtsfordeling. I fysiologien var natriumpumpen nu ikke mere en spekulativ mulighed, men en realitet. Pumpens biokemiske grundlag blev i 1957 opdaget af Jens Christian Skou.

Afhandlingen fra 1951 beskriver en elektrisk kredsløbsmodel af epitelet, som tilfredsstillende redegør for, hvorledes aktiv og passiv transport resulterer i optagelse af NaCl og opbygning af en elektrisk spændingsforskel. I efterfølgende permeabilitetsstudier fandt Ussing og Koefoed-Johnsen, at spændingsforskellen i præparater med ringe klorid-permeabilitet er summen af to diffusionspotentialer, hvilket er i strid med den elektriske kredsløbsmodel. Ussing har fortalt mig, at han så denne modstrid som et paradoks, der kun kunne løses, hvis han tænkte i nye baner. Dette resulterede i den berømte to-membranteori for NaCl -transport gennem en epi-

telcelle, hvor natriumpumpen er placeret i en K^+ -permeabel indermembran, og natriumkanalerne er placeret i cellens ydermembran. Uden yderligere antagelser kunne teorien redegøre for de målte ionfluxe, NaCl-optagelsen, den elektriske spændingsforskel, den store intracellulære K^+ -koncentration, den lille intracellulære Na^+ -koncentration og kortslutningsstrømmen. I de følgende år studerede Ussing bl.a. cellernes volumen under forskellige ydre påvirkninger. Han konstruerede et lille kammer, der kunne placeres på et mikroskopbord, således at epitelets højde kunne måles ved iagttagelse gennem et mikroskop forsynet med vandimmersionsobjektiv. Ussings forsøg viste, at cellevolumen er reguleret, og at de regulerende processer er lokaliseret i cellernes indadvendende membran.

I 1960 sammenfattede Ussing sine resultater i en omfattende monografi med titlen *The Alkali Metals in Biology*, hvortil også Poul Kruhøffer, Jørn Hess Thaysen og Niels A. Thorn bidrog med vægtige kapitler. Monografien blev hurtigt efterspurgt og studeret i mange fysiologiske og biomedicinske forskningsmiljøer i Europa og USA. To-membranteorien, Ussing-kammerteknikken og Ussings teoretiske behandling af tracerfluxe dominerede forskningen i de følgende årtier. For det første gav de mulighed for omfattende undersøgelser af transportfunktioner i andre epiteler, som f.eks. absorption af elektrolytter, vand og næringsstoffer i tarmen, reabsorption af det glomerulære filtrat i nyretubuli, regulering af urinvolumen og -sammensætning i nyrens samlerør og sekretion i eksokrine kirtler. For det andet stimulerede teorien detaljerede undersøgelser af cellulære virkningssteder for de hormoner og lægemidler, der regulerer organernes fysiologi. Denne periodes forskning i Danmark og udlandet udgør et helstøbt eksempel på, hvorledes et nyt paradigme kan få et komplekst forskningsområde til at blomstre op, hvor den nye erkendelse hurtigt omsættes i praktisk anvendelse. De mange resultater af disse for fysiologien travle og frugtbare år blev sammenfattet i trebindsværket *Membrane Transport in Biology* fra 1978 redigeret af Gerhard Giebisch, Dan Tosteson og Hans Ussing. Ussing skrev indledningskapitlet, og han er ene- eller medforfatter til andre kapitler.

I 1953 tog Ussing fat på det problem om cellemembraners vandpermeabilitet, som Krogh og Hevesy lod ligge i 1935. Ussings teoretiske behandling af vandfluxe gennem membranen tog ud-

gangspunkt i fluxratio-ligningen, der jo var udledt få år før, idet han i samme forsøg kunne bestemme nettoflux ved måling af volumenforskydninger og den ene unidirektionelle flux med tungt vand som tracer. Ussing viste, at både tidligere og nye eksperimenter tvangfrit kan fortolkes, hvis det antages, at vand bevæger sig gennem kanaler i membranen. Kort tid efter fulgte undersøgelser af konvektionsfluxe i frøskindet, hvor Ussing og Bernhard Andersen studerede, hvorledes den osmotiske vandtransport påvirker transporten af mindre organiske molekyler. Ussing gav transportmekanismen navnet 'solvent drag'. Opdagelsen af solvent drag i frøskind førte til påvisning af denne transportmekanisme i andre epitelceller, som f. eks. nyretubuli og tyndtarm. Inden for de seneste 10 år er det vist, at vandkanaler hører til biologiske membranners almindelige repertoire af transportsystemer.

Nærlæsning af afhandlingen fra 1953 vil vise, at Ussing også gjorde den overraskende iagttagelse, at frøskind transporterer vand *i fravær* af en osmotisk koncentrationsgradient. Lignende iagttagelser var tidligere gjort i forsøg med andre epitelceller. Han opdagede tillige, at denne særegne type vandtransport er betinget af aktiv transport af natriumioner. Klogt undlod han at foreslå en mekanisme for en eventuel kobling mellem de to fluxe. Problemet blev lagt væk, og i dag kan vi se, at tiden ikke var moden til et angreb. Undersøgelser på en række laboratorier i udlandet viste nogle år efter, at fænomenet er vidt udbredt. Det blev således bekræftet, at væske kan transporteres gennem epitelceller i fravær af ydre drivende kræfter for vand, såfremt en aktiv transport af natrium samtidig finder sted. Med forundring blev det konstateret, at den transporterede væske er i osmotisk ligevægt med den væske, der omgiver epitelcellen. Denne type af væsketransport benævnes derfor 'isoton transport'. Det øgede naturligvis interessen, at vigtige funktioner i kroppen er afhængig af dette ejendommelige fænomen, som f.eks. absorption af væske i tarmen, reabsorption af primærfiltratet i nyretubuli og sekretion i eksokrine kirtler. Den første brik til puslespillet tilførte Ussings eget laboratorium i 1964 med opdagelsen af paracellulær transport i epitelceller. Begrebet henviser til, at den struktur, der sammenholder to nabocellers apikale membraner, ikke er fuldstændig tæt, men reversibelt kan gøres permeabel for vand, elektrolytter og organiske neutrale molekyler. Dette banevejen for en type af modeller, hvor koblingen mellem aktiv

transport af natrium og passiv transport af vand antages at finde sted imellem cellerne. Den fremherskende opfattelse var imidlertid, at cellernes vandpermeabilitet er så stor, at den osmotiske trykforskel, der skal til for at drive vand gennem epitelet, er så beskedent, at selv de mest raffinerede teknikker vanskeligt kan afsløre den. Op igennem 1980'erne var der almindelig enighed om, at problemet dermed var løst: den drivende kraft kan vanskeligt måles, men dog beregnes.

Dette synspunkt ville Ussing ikke acceptere. »Vi må indse«, sagde han til mig, »at paradokset er, at vand transporteres passivt gennem epitelet, også når der hersker termodynamisk ligevægt«. Med dette udgangspunkt formulerede han sin Na^+ -recirkulationsteori for isoton transport. Kort beskrevet antager teorien, at de laterale Na^+/K^+ -pumper sikrer, at vand osmotisk trækkes ind i de laterale rum, og at væsken derfra ved en lille hydrostatisk trykforskel bevæger sig til indersiden. Dette er der i sig selv intet nyt i. Ussing pegede på som en logisk konsekvens af denne mekanisme, at den væske der løber ud fra de laterale rum, måtte være hyperton. Derfor kan isoton transport ikke opnås, medmindre natrium og de andre ioner bliver transporteret tilbage gennem cellerne til de laterale rum. Med henblik på at skønne størrelsen af Na^+ -recirkulationsfluxen udtænkte Ussing i 1991 et overordentlig elegant forsøg med tarmepitel, der blev udført af Signe Nedergaard. Forsøgene bekræftede eksistensen af recirkulationsfluxe. I disse år kom Ussing hyppigt til mig for at endevende problemerne og forsøge at klargøre grundlaget for den meget store recirkulationsflux, der synes at være nødvendig for isoton transport i tarmen. For at kunne overskue det formodede samspil mellem membranpermeabiliteter og fluxe af elektrolytter og vand valgte jeg at formulere den komplicerede teori i et matematisk ligningssæt. De første modeller er gennemarbejdet, og beregninger viser, at recirkulationsteorien smukt gør rede for den paradoksale isotone transport og på logisk måde forudsiger andre observationer, der heller ikke havde fundet en tilfredsstillende forklaring. Der ligger mange års eksperimentel forskning forude, før vi kan vurdere, om recirkulationsteorien har generel anvendelse. Men som så mange gange før vil også denne forskning blive præget af Ussings originale tankegang.

I en alder af 23 år kom Ussing til et af datidens stærkeste naturvidenskabelige miljøer, der i bestræbelse på at opnå indsigt i biolo-

giske cellers dynamiske tilstand målbevidst fik skabt økonomiske rammer for udvikling og anvendelse af radioaktive isotoper. Ussings metoder, eksperimentelle resultater og teoretiske begreber fik gennemgribende betydning for både biologi og lægevidenskab. Hans forskningsværk bærer sit klare vidnesbyrd om en eminent forsker og et utrætteligt menneske, der ustandselig havde blik for sit fags essentielle problemer. Ussings indsats kan i dag vurderes med samme målestok, som vi vurderer de videnskabsmænd, der satte ham på sporet af et af tidens vigtigste biologiske problemer.

Æret være hans minde.

Note

1. Efter Ussings død udkom to særnumre af videnskabelige tidsskrifter, *Hans H. Ussing Memorial Issue: Epithelial Membrane Transport* (Journal of Membrane Biology 184 (3), 2001) og *Epithelial Ion Transport – a Tribute to Hans H. Ussing* (Biochimica et Biophysica Acta 1566 (1-2), 2002) med inviterede bidrag fra kolleger og elever.