



FOTO: SUSANNE HERTZ/BAM/INTZAU SCANPIX

# Jens Christian Skou

8. OKTOBER 1918-28. MAJ 2018

AF POUL NISSEN

3  $\text{Na}^+$  ioner ud og 2  $\text{K}^+$  ioner ind – stort set alle lærebøger i biokemi, cellebiologi og fysiologi viser  $\text{Na},\text{K}\text{-ATPase}$ , natrium-kaliumpumpen, der står for omkring 20-30 % af energiforbrændingen (ATP-hydrolyse) i vores krop og op til 70-80 % i hjernen. Dette helt centrale enzym omsætter kemisk energi fra ATP til elektrisk energi i  $\text{Na}^+$  og  $\text{K}^+$  gradienter over cellemembranen og blev opdaget af fysiolog og biokemiker Jens Christian Skou i 1950'erne – en opdagelse, som han senere tildeltet Nobelprisen i kemi for i 1997 sammen med Paul D. Boyer og John E. Walker, der havde studeret centrale processer i dannelsen af ATP.

Tæt på Skous 100-årsdag, den 28. maj 2018, mistede vi således en sand pioner inden for biomembranforskningen og den molekylære fysiologi. Allerede i sin første artikel om  $\text{Na},\text{K}\text{-ATPase}$ -enzymet (*Biochimica et Biophysica Acta*, 1957) spekulerede Skou på, om dette enzym, som han havde identificeret i nervecellemembranen, og som responderede stærkt på variationer i tilstedeværelsen af  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  og  $\text{Mg}^{2+}$ , kunne være den længe eftersøgte natrium-kaliumpumpe, der opretholder de stejle elektrokemiske gradienter for  $\text{Na}^+$  og  $\text{K}^+$  ioner over cellemembranen. Dette ledte tilbage til Overtons forbløffende iagttagelse i 1902 af  $\text{Na}^+$  og  $\text{K}^+$  som essentielle ioner for muskelkontraktion. En banebrydende indsigt i, at strøm i dyrefysiologien, som man havde observeret helt tilbage fra Galvanis eksperimenter i 1700-tallet med spjættende frømuskler, blev båret af  $\text{Na}^+$  og  $\text{K}^+$  ioner. Dette førte også til den tidlige erkendelse af, at der måtte være en aktiv pumpe, som kunne opretholde

koncentrationsgradienterne for  $\text{Na}^+$  og  $\text{K}^+$  over cellemembranen. Denne pumpe fandt Skou. Han beskrev den for første gang i 1957, men der skulle gå 40 år, før han tildeltes Nobelprisen i 1997 efter en stor indsats fra ikke mindst Arvid Maunsbach, daværende dekan på Aarhus Universitets Sundhedsvidenskabelige Fakultet.

Iongradienter er helt centrale for transport og signalprocesser, inklusiv nervecellers aktionspotentialer, som påvistes i 1940'erne og 50'erne af Hodgkin og Huxley, og som også giver ophav til de elektriske signaler og bølger, der er så karakteristiske for hjernefunktion – de frembringes på baggrund af Skous pumpe's møjsommelige arbejde med at oprette gradienterne, der så lader  $\text{Na}^+$  og  $\text{K}^+$  ioner flyde og skabe elektriske signaler.

Skous opdagelser stred ikke desto mindre mod andre modeller opstillet på den tid. Hans resultater viste, at pumpen måtte spænde sig over hele cellemembranen og altså sidde i cellemembranens stærkt vandskyende miljø. Cellemembranens struktur var på det tidspunkt ikke klarlagt endnu, og der var heftig debat om emnet, men man var i det mindste enige om, at den bestod af et isolerende lag af phospholipidmolekyler, som er opbygget af vandskyende fedtsyrekæder koblet til en vandopløselig fosfat-forbindelse. I disse år var det også netop blevet observeret fra den første proteinstruktur bestemt ved røntgenkrystallografi (myoglobin, et lille protein, som transporterer ilt i muskeltvæv og er beslægtet med hæmoglobin), at proteiner opnår deres tredimensionelle struktur ved at eksponere vandopløselige dele af den lange polypeptidkæde mod det vandige miljø og samtidig skærme en vandskyende kerne bag denne overflade. Et enzym eksponeret til den vandskyende cellemembran forekom derfor at være i direkte modstrid med den indsigt, og Skous forslag om et protein (pumpen) placeret tværs gennem cellemembranen virkede derfor nærmest tåbelig på nogle. Men Skou insisterede, og senere i 1960'erne og de tidlige 1970'ere, hvor Singer og Nichols' "fluid mosaic"-model af cellemembranen blev præsenteret med membranproteiner som integral komponent, gav det alligevel mening. Kort efter kom også de første tredimensionelle strukturer af membranproteiner. Først visualiseret af Richard Henderson og Nigel Unwin med elektronmikroskopi i et banebrydende studie i 1975 (bacteriorhodopsin, som pumper  $\text{H}^+$  ioner med en lysdrevet reaktion). Siden i fuld atomar detalje med Hartmut Michels revolutionerende arbejde med membranproteinkrystallografi i 1970'erne og 80'erne (primært på det bakterielle protein "fotoreaktivt reaktionscenter", som er beslægtet med planters fotosyntesecentre, der også er membranproteiner). Disse studier viste endegyldigt, hvordan proteiner også kunne danne stabile strukturer i en cellemembran. Alle var glade, men ikke mindst Skou må have været yderst tilfreds i sit stille sind.

Inden sin forskningskarriere var Skou anæstesilæge på Hjørring Sygehus, og det var han meget glad for. For at opnå en doktorgrad, og dermed bane vejen for en lægekariere, flyttede han i 1947 til det dengang meget unge Aarhus Universitet for at forske ved det lille Institut for Fysiologi. Emnet skulle være at forstå mekanismer af bedøvelsesmidler. Dette førte ham til modelsystemer af nervecellemembranen og til et forskningsophold ved Woods Hole forskningscentret i Massachusetts i 1953, hvor man havde stor ekspertise på det område. Woods Hole blev det transformerende øjeblik i hans karriere. Fra Hjørring og det lille institut på Aarhus Universitet mødte han nu en helt ny verden i Woods Hole med et stort og dedikeret forskningsmiljø. Han blev en del af et intenst akademisk miljø og havde adgang til en umådelig rigdom af viden på forskningsbiblioteket gennem videnskabelige tidsskrifter og bøger. Der faldt han i sine studier over en bemærkelsesværdig observation af en enzymatisk aktivitet (ATPase) i nervecellemembranen af blæksprutte – en hyppigt anvendt modelorganisme, som eksempelvis Hodgkin og Huxley også havde anvendt til deres målinger af aktionspotentialer. Det ville han dykke ned i, og han tog dette emne med sig hjem til Aarhus. Han ændrede blot modelorganismen til en lettere tilgængelig kilde på de hjemlige himmelstrøg, nemlig nerveceller fra den lokale strandkrabbe, hvor han fandt den samme aktivitet. Det var i studier af denne ATPase-aktivitet, at han opdagede den direkte kobling til  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  og  $\text{Mg}^{2+}$  koncentrationer i mediet, og at den som enzymaktivitet var direkte forbundet med cellemembranen. Andre forskere var på sporet af den samme aktivitet, og allerede i Woods Hole havde Skou mødt Robin Post, som havde påvist, at en ionpumpeaktivitet i blodceller transporterede  $\text{Na}^+$  og  $\text{K}^+$  i forholdet 3:2 og var følsom for giftstoffet ouabain (som er beslægtet med lægemidlet digoxin fra fingerbølplanten). Det skulle blive afgørende. Skou kunne vise, at ”hans” ATPase var følsom for ouabain og med al sandsynlighed var identisk med den pumpeaktivitet, som Post havde studeret i blodceller – ATPasen var pumpen. Et stort forskningsmiljø skabtes hurtigt omkring disse banebrydende opdagelser af en helt central mekanisme i fysiologien.

Aarhus Universitet udviklede sig gennem årene, og i midt 1960'erne kom den 20 år yngre Peter Leth Jørgensen til Fysiologisk Institut (han gik desværre også bort i 2018). Skou og Leth Jørgensen var som Lennon & McCartney og dannede tilsammen et meget produktivt forskningsmiljø med en kritisk kreativitet, gnist og drivkraft. Deres indbyrdes konkurrence og heftige diskussioner var velkendte. Ingen af dem prioriterede kompromiser og hygge over videnskabelig stringens og egne opfattelser, men de skyldte hinanden rigtig meget. Mens Skou var den klassiske biokemiker, blev Leth Jørgensen molekylærbiolog, og fra Leth Jørgensens arbejde lærte vi bl.a. også om store strukturændringer i pumpen forbundet med

Na<sup>+</sup> binding og fosforylering fra ATP til Na<sup>+</sup> frigivelse (på den anden side af membranen), K<sup>+</sup> binding og defosforylering i pumpecyklen. Leth Jørgensen blev en pioner på tidlige studier af mutantformer af pumpen, da han siden flyttede til Københavns Universitet. Han udviklede også meget rene præparationer af pumpen isoleret fra grisenyre, som senere skulle danne basis for de første krystalstrukturer af natriumpumpen løst på Aarhus Universitet i 2007.

Blæksprutter, krabber – Skou var på mange måder en havets mand. Han voksede op i havnebyen Lemvig ved Limfjorden i det nordlige Vestjylland, og hans foretrukne kilde til Na,K-ATPase studierne kom fra strandkrabben og senere også hajer, som han fik fra lokale fiskere over mange år som betroede leverandører. Han var en dedikeret fluefisker efter havørred, og ikke mindst på kysterne af Mols på den anden side af Aarhusbugten, hvor han med sin familie havde erhvervet sig et smukt beliggende sommerhus.

Jeg mødte Skou for første gang i 1991, hvor jeg var specialestuderende hos Jens Nyborg og Brian Clark på Kemisk Institut. Skou kom forbi for at bruge vores ”french press” – et kraftfuldt og ganske skræmmende instrument til at smadre celler og væv. Han ville isolere Na,K-ATPase fra haj. Andre folk havde, en smule nervøst, sendt ham videre til mig, da jeg på det tidspunkt anvendte apparaturet rigtig meget til at isolere proteinet EF-Tu fra bakterien *Thermus aquaticus* til proteinkrystallografiske studier. Krystallisering af pumpen virkede urealistisk på det tidspunkt, men mødet fik dog Skou og hans kolleger Michael Esmann og Natalya Fedosova til at mødes med Nyborg og mig for at diskutere sådanne muligheder, selvom det dog ikke kom i gang på det tidspunkt.

Næste gang jeg rigtig snakkede med Skou var i 2007, hvor han havde bedt om at se vores første krystalstruktur af pumpen, som vi netop havde bestemt på det tidspunkt sammen med Bente Vilsens laboratorium og baseret på Leth Jørgensens præparationsmetoder fra svinenyre – et emne, vi ikke berørte så meget. Skou var på det tidspunkt vores højt anerkendte nobelprismodtager og i sandhed en kæmpe på verdensplan. Jeg var dengang en begynder i Na,K-ATPase-miljøet og var meget nervøs ved mødet – opfattede det nok også som en eksamen. Jeg husker ikke stikordet, men Skou og jeg kom dog hurtigt til at tale om havørredfiskeri, som også var min store hobby, og det var meget beroligende – jeg tror, han havde luret det. Det var også første gang, vi diskuterede pumpens transportmekanisme. Selvom vi havde lært en masse allerede fra strukturen og mutantstudier af natrium-kalium-pumpen og ligeledes om den beslægtede Ca<sup>2+</sup>-ATPase (calcium-pumpen) gennem strukturer fra Toyoshimas laboratorium i Tokyo og fra vores samarbejde

med Jesper Vuust Møller og andre kolleger på Aarhus Universitet, så forblev Skou overbevist om, at  $\text{Na}^+$  og  $\text{K}^+$  ioner passerer pumpen gennem forskellige bindingssteder. Strukturerne fortalte dog en anden historie, nemlig om identiske bindingssteder, blot i forskellige konfigurationer associeret med de strukturelle omlejringer, som bl.a. Leth Jørgensen havde afdækket. Skou gav sig sikkert nok over tid, men emnet kom altid op, når vi drøftede strukturer og mekanismer.

Selvom Skou måske fremstod stædig, var han en beskeden mand. Han var en klar støtte af social lighed og det socialdemokratiske verdenssyn, der opstod i Danmark i det 20. århundrede. Hans livsledsager, Ellen Margrethe (død april 2019), var meget aktiv i politik og en højt respekteret stemme fra alle sider i det politiske miljø for sit faglige afsæt i sundhedsvæsnet. Han var også et insisterende eksempel på arbejde-familie-balancen, og han cyklede hver dag hjem om eftermiddagen for at møde sin familie og nyde hjemmets og fritidens sysler. Med den autoritet, han fik gennem nobelprisen, priste han også den frihed, han havde fået tidligt i sin karriere, til at følge skøre ideer og nysgerrighed. Det var den frihed, som førte ham til de banebrydende, originale opdagelser, og han ønskede for vor unge generationer, at de kunne opnå det samme. Forskellen i dag er dog nok især, at hvor det i hans tid var en meget lille del af befolkningen, som udøvede forskning, og man derfor kunne råde over relativt store ressourcer og frihed, så er forskningen i dag en højt efterspurgt karrierevej, som langt flere søger, end der realistisk set kan skabes plads og ressourcer til. Det er derfor svært at fjerne konkurrenceelementet og ansøgningspresset fra ligningen i dag. Måske lidt af samme grund var Skou også ganske skeptisk over for nutidens promovning af forskning og forskningsresultater og deres orientering mod anvendelse, som han anså som skabagtigt og unødigt selvoptaget. Der gemte sig tydeligt en jævn vestjyde fra Lemvig bag nobelprismodtageren Jens Christian Skou. Han vil være til stede i vore minder, forskning og diskussioner i alle tider, og hans navn vil for evigt leve i vor lærebøger og historie.

Æret være hans minde.