Det Naturvidenskabelige Fakultet

Molekylærbiologisk Institut

AARHUS UNIVERSITET

DANSKE FORSKERE RYDDER FORSIDEN

Pressemeddelelse

Danske forskere offentliggør i dag tre artikler i det prestigefyldte tidsskrift Nature. Arbejdet bygger på Nobelpristager Jens Chr. Skous opdagelse af natrium-kalium pumpen for 50 år siden.

Som de første i verden er det lykkedes *århusianske og københavnske forskere med tilknytning til Grundforskningscentret PUMPKIN på Molekylærbiologisk Institut ved Aarhus Universitet* at afsløre, hvorledes cellernes ionpumper ser ud og fungerer. Ionpumper opretholder essentielle forskelle i cellernes indre og ydre miljø og giver energi til alle signalerings- og transportprocesser i kroppen såsom nerveimpulser og nyrernes saltudskillelse. I planter og svampe danner de tillige grundlaget for optagelse af næringsstoffer. Resultaterne kan bl.a. bruges til udvikling af helt nye typer medicin og teknologi.

Disse opsigtsvækkende resultater offentliggøres alle i *Nature* torsdag d. 13. december 2007 i tre forskellige artikler med tre forskellige hold af forfattere fra PUMPKIN centret. Forskningsresultaterne er af så stor betydning, at de danske forskere ligeledes har opnået den ære, at **deres resultater pryder forsiden af *Nature*** og resumeres i en oversigtsartikel udfærdiget af en amerikansk forsker.

Forsiden af Nature 13. december 2007 med et af billederne fra de danske forskeres artikler.

Forskerne bag den flotte præstation (fra venstre mod højre):

J. Preben Morth, Claus Olesen, Jesper Vuust Møller, Claus Oxvig, Claus Gyrup, Jens Peter Andersen, Morten J. Buch-Pedersen, Bjørn Panella Pedersen, Poul Nissen og Bente Vilsen (forrest tv)

Følgende forskere mangler på billedet (se nedenfor):

Michael G. Palmgren, Mads S. Toustrup-Jensen, Thomas L.-M. Sørensen, Janne Petersen, Martin Picard, Anne-Marie Lund Winther

Højtopløselige billeder findes nederst på denne side

Gruppebillederne: fotograf Søren Kjeldgaard, AU-foto

Udvikling af helt ny medicin og teknologi

Selvom ionpumper er store proteinmolekyler er de dog stadig ufatteligt små for det menneskelige øje - der ville således kunne ligge omkring 1 mio. pumper på prikken over dette "i". Ved hjælp af proteinkrystallografiske metoder i kombination med biokemiske studier er det lykkedes forskerne at beskrive struktur og funktion af disse pumper på det atomare plan, og man er hermed kommet et stort skridt videre i forståelsen af deres rolle og virkningsmekanismer i celler og sygdom.

Ved at analysere de opnåede strukturer har forskerne kunnet forklare deres funktion og afdække hidtil ukendte sider af pumpernes måde at virke på. Dette vil danne basis for udforskning af nye typer medicin og teknologi. En række lægemidler vides allerede at virke på disse pumper, fx hjertemedicin og mavesårsmedicin, og de nye resultater kan anvendes til udvikling af nye typer medicin til behandling af hjerte-karsygdomme, kræft og infektionssygdomme. Dertil kan resultaterne danne basis udvikling af ny nanoteknologi og af kulturplanter med større salttolerance.

Fortsættelse af Jens Chr. Skous forskning

Ifølge grundforskningscentrets leder, professor Poul Nissen, går der fra forskernes arbejde en lige linje tilbage til Jens Chr. Skous opdagelse af den første ionpumpe, nemlig natrium-kaliumpumpen, som også er emnet for den ene af de tre artikler.

Skou påviste natrium-kaliumpumpens eksistens i 1957 og fik Nobelprisen for sin forskning i 1997. Det begunstiges således forskergruppen at kunne præsentere strukturen af denne pumpe i 50-året for Skous opdagelse og i 10-året for hans Nobelpris. Dette markeres også flot på forsiden af *Nature*.

Jens Chr. Skou er også imponeret over resultaterne:

- Når man tænker på, at der skal en forstørrelse på 250.000 gange til, for at man på et elektron-mikroskopisk billede af en cellemembran kan se pumpen som en lille prik, er det utroligt, at man nu ved hjælp af krystallisation af pumpemolekylerne og efterfølgende røntgenkrystallografi kan få et billede af pumpens molekylære struktur, og at man derved har fået en mulighed for at "se", hvordan pumpen er i stand til at transportere joner, udtaler Jens Chr. Skou.

- I 1957 var det en drøm, jeg ikke kunne forestille mig kunne blive til virkelighed. Der er al mulig grund til at ønske Poul Nissen og hans samarbejdspartnere hjertelig til lykke. Det glæder mig meget, at der bliver fulgt op på det, jeg startede for 50 år siden, slutter Jens Chr. Skou.

Erik Meiniche Schmidt, dekan ved Det Naturvidenskabelige Fakultet ved Aarhus Universitet udtaler:

- Jeg synes, det er en fantastisk flot præstation af forskerne, og jeg er glad for, at der sker en så enestående opfølgning på Jens Chr. Skous forskning.

Tværfagligt dansk samarbejde

Forskerne bag artiklerne har tilknytning til Grundforskningscentret PUMPKIN (*Centre for Membrane pumps in Cells and Disease*) med hovedsæde på Molekylærbiologisk Institut, AU.

PUMPKIN er et tværfagligt center med forskere fra Molekylærbiologisk Institut, Det Naturvidenskabelige Fakultet og Institut for Fysiologi og Biofysik, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet ved Aarhus Universitet samt Institut for Plantebiologi ved Det Biovidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet. Centret er tidligere i år indviet på basis af en femårig bevilling på godt 51 mio. kr. i støtte fra Danmarks Grundforskningsfond til netop at studere struktur og funktion af

cellernes ionpumper.

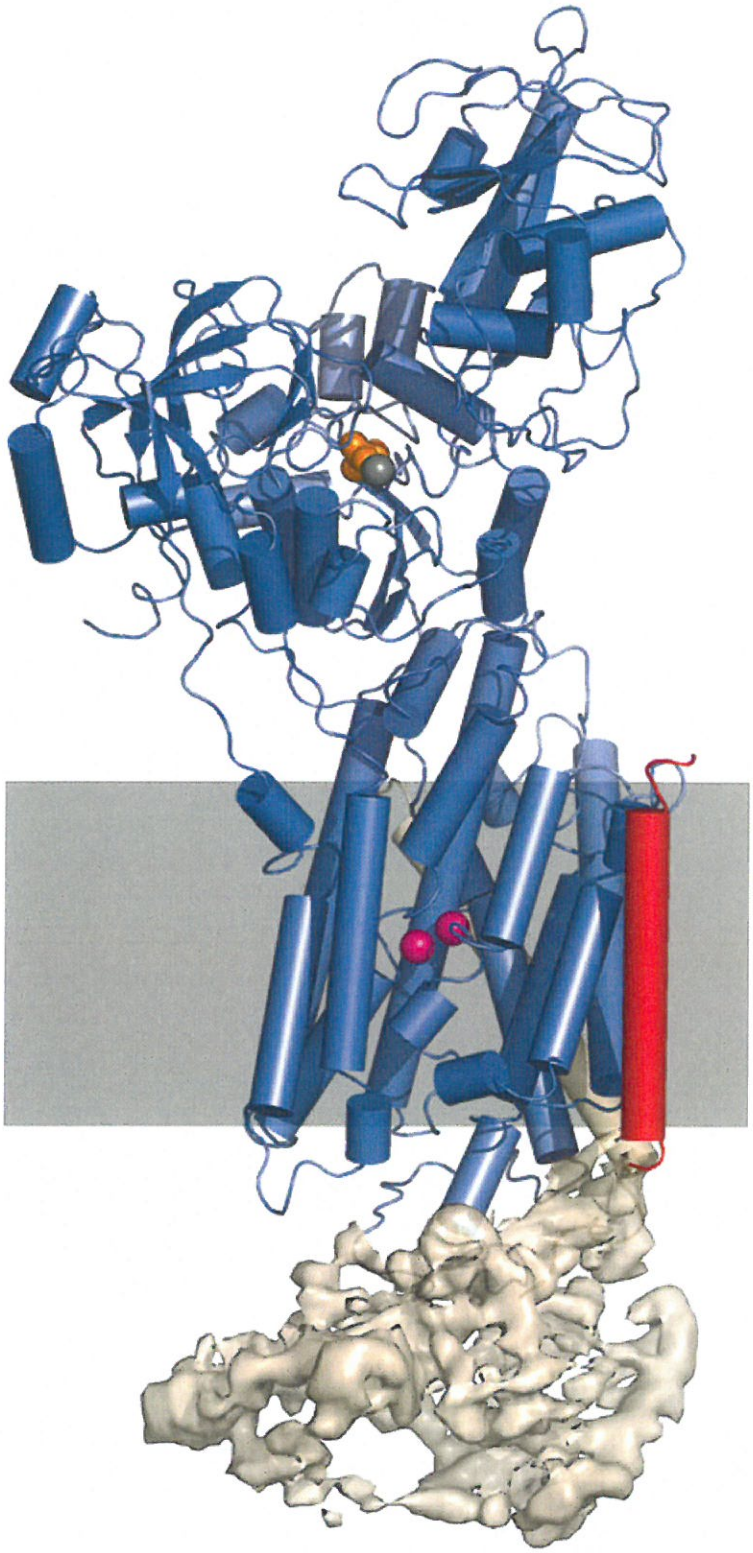
- Det er lidt af et lykketræf, at alle resultaterne fremkommer på samme tid, men alt gik op i en højere enhed. Dette viser, hvor langt man kan komme ved et fokuseret samarbejde, udtaler professor Poul Nissen, der som leder af PUMPKIN og af det røntgenkrystallografiske laboratorium på Molekylærbiologisk Institut er hovedansvarlig for alle tre publikationer. Også post-doc J. Preben Morth fra samme gruppe optræder på alle tre artikler.

Professor Poul Nissen, Leder af PUMPKIN centret

Natrium-Kalium pumpen

På billedet ses den tredimensionelle atomare struktur af Natrium-kalium pumpen; hver af de tre proteinkæder er farvet i blå, lysebrun og rød.

Den blå kæde er den aktive del af proteinet, som står for pumpemekanismen, den lysebrune kæde stabiliserer og beskytter den blå kæde, mens den røde kæde regulerer den blå kæde. De to kaliumatomer, som er fanget i midten af proteinet, er vist som lilla kugler. De orange kugler er et fosfat-lignende stof og den grå kugle er et magnesium atom. Membranen er farvet som en grå kasse bag hele pumpen.



Beskrivelse af resultaterne fra de tre artikler

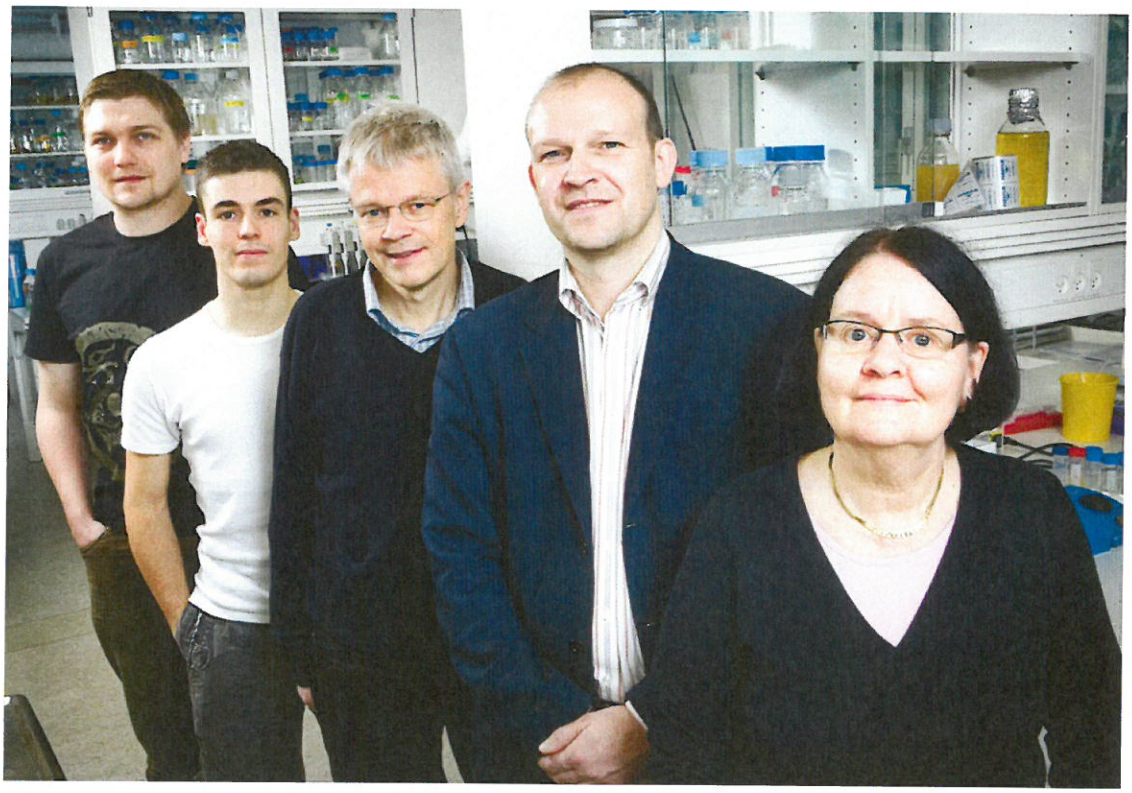
Artikel 1 - "Crystal structure of the sodium-potassium pump" - pdf-fil

Artiklen beskriver strukturen af natrium-kalium pumpen, som består af 3 proteinkæder. Proteinet er isoleret fra svinenyre og studeret med metoder udviklet over mange år i professor Bente Vilsens laboratorium. Forskerholdet har undersøgt pumpen i sin kalium-bindende tilstand, og et særdeles overraskende fund har været, at dens "hale" er bundet i en dyb lomme mellem to af proteinkæderne.

Ved at undersøge en muteret form af natrium-kalium pumpen, hvor denne hale er klippet af, har forskerne påvist, at den er meget vigtig for regulering af pumpefunktionen.

Natrium-kalium pumpen er af afgørende betydning for celler i alle dyrearter - fra den simpleste fladorm til menneske fungerer natrium-kaliumpumpen som generatoren, der sætter strøm på cellerne. Ikke mindre end en fjerdedel af vores energi bruges til at drive denne pumpes aktivitet. For hver runde, den kører, nedbrydes et energirigt molekyle kaldet ATP, hvorved tre natrium-ioner føres ud af ud af cellen og to kalium-ioner ind. Dette danner basis for spænding over cellemembranen, som udløses ved fx nerveimpulser i krop og hjerne. Natrium-kalium-pumpen er også central for funktion af eks. hjerte og nyre, og helt generelt for alle transportprocesser ind og ud af cellen. En række medicinske præparater til behandling af bl.a. hjertesvigt og hjerteflimren påvirker natrium-kalium pumpen, og de er også i forskernes søgelys.

Forskergruppen er ledet af professorerne Poul Nissen og Bente Vilsen. Den yngre forsker Mads S. Toustrup-Jensen har bidraget med mutagenesearbejde, og post-doc J. Preben Morth, artiklens første-forfatter, har været arbejdets primus motor.



Forfatterne bag artiklen om natrium-kaliumpumpen:
J. Preben Morth, Bjørn Panella Pedersen, Jens Peter Andersen, Poul Nissen og Bente Vilsen samt

Mads S. Toustrup-Jensen

Janne Petersen

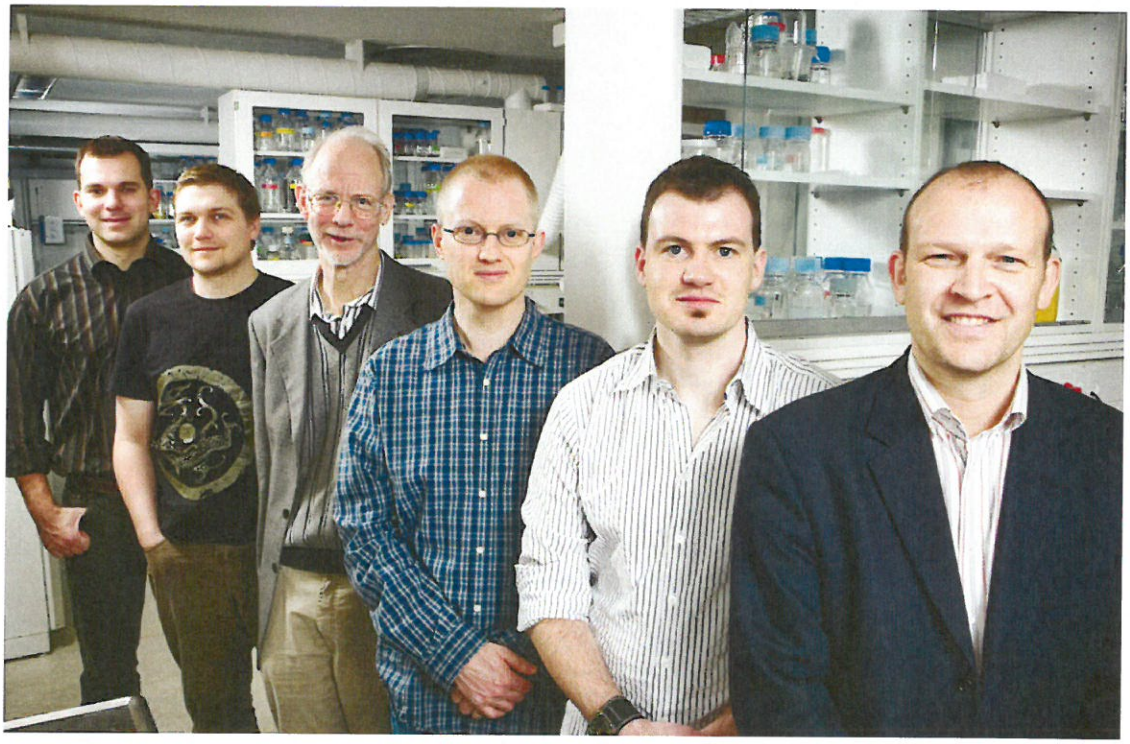
Thomas L.-M. Sørensen

Artikel 2 - "The structural basis of calcium transport by the calcium pump" - pdf-fil

Kalciumpumpen er i de senere år blevet studeret af Århusforskerne trin for trin i de forskellige,

veldefinerede strukturer, som den antager, mens den transporterer kalcium. De sidste og afgørende strukturer for at forstå kalciumpumpens funktion præsenteres nu af forskerne i denne artikel. I analogi med indsættelse af manglende billeder på en filmstribe kan Århusforskerne hermed vise en komplet gengivelse af kalciumpumpen i funktion.

Kalcium er et af vore cellers vigtigste signalstoffer, og fx muskelceller styres ved, at kalcium-ioner lukkes ud omkring muskeltrådene i muskelcellen fra et indre celledepot for kalcium, hvortil de igen pumpes tilbage af kalciumpumpen, når musklen skal afslappes. Lige som natrium-kalium pumpen forbruger også kalciumpumper i cellen knap en fjerdel af energien i kroppen. Kalciumpumpen har stor medicinsk interesse, da en hæmning af dens funktion udløser "programmeret celledød" - en celle kan ganske enkelt ikke overleve, hvis kalciumpumpens kontrol af kalcium-koncentration mistes. Resultaterne kan derfor finde anvendelse til udvikling af nye stoffer, som kan bekæmpe kræftceller eller virke som antibiotika mod sygdomsfremkaldende bakterier. Professor Jesper Vuust Møller har gennem adskillige år studeret kalciumpumpen, hvilket har dannet basis for de senere års udforskning i samarbejde med Poul Nissens røntgenkrystallografiske laboratorium. To ph.d.-studerende, Claus Olesen og Anne-Marie Lund Winther, udgør de fremtrædende første-forfattere.



Forfatterne på artiklen:
Claus Olesen, J. Preben Morth, Jesper Vuust Møller, Claus Oxvig, Claus Gyrup og Poul Nissen samt

Anne-Marie Lund Winther

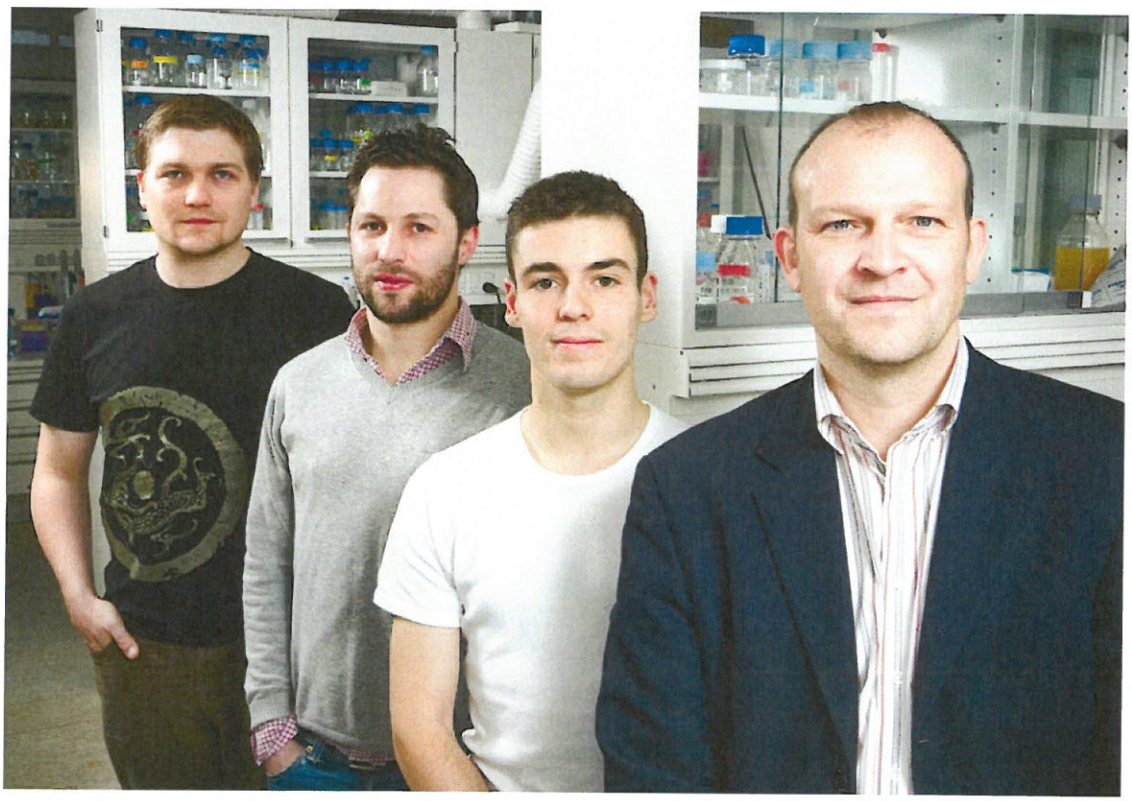
Martin Picard

Artikel 3 - "Crystal structure of the plasma membrane proton pump" - pdf-fil

Ved at bestemme strukturen af en protonpumpe fra planter har forskerholdet kunnet forklare, hvorledes disse pumper kan danne en kraftig spænding over cellemembranen, typisk omkring ¼ Volt, hvilket lyder af lidt, men er en formidabel spænding på celleniveau. Forskningsresultatet er et kvantespring i menneskehedens forståelse af, hvordan dette nanokraftværk ser ud, og hvordan det arbejder.

Protonpumpen spiller samme rolle hos planter og svampe, som natrium-kaliumpumpen gør hos dyr - det vil sige som cellens generator af spænding og strøm. Det er den energikilde, som planter bruger til at optage næringsstoffer med og anvender til en lang række kontrolprocesser såsom at åbne og lukke for luftadgangen til fotosyntesen. Protonpumpen er derfor livsnødvendig for deres overlevelse.

Resultaterne har ikke blot stor grundvidenskabelig betydning, men kan med tiden danne grundlag for udvikling af fx kulturplanter, der kan tåle saltvand, samt for ny medicin mod fx svampeinfektioner. Som små, effektive strømgeneratorer kan de også danne basis for menneskeskabte biomaskiner i nanostørrelse. Forskergruppen ledes af professorerne Poul Nissen (Aarhus Universitet) og Michael Gjedde Palmgren (Københavns Universitet), hvor sidstnævnte gennem mange år har udviklet gærstammer, der narres til at producere store mængder protonpumper fra planter. Resultaterne er især opnået ved et langvarigt samarbejde mellem to unge forskere, ph.d.-studerende Bjørn Panella Pedersen (AU) og forskningslektor Morten Buch-Pedersen (KU), som også optræder som første-forfattere på artiklen.



Forfatterne på artiklen:
J. Preben Morth, Morten J. Buch-Pedersen, Bjørn Panella Pedersen, Poul Nissen samt

Michael G. Palmgren

Højtopløselige billeder

- Hele forskerholdet
- Poul Nissen
- Natrium-kalium pumpen
- Forskerholdet bag artikel 1 + Mads S. Toustrup-Jensen + Janne Petersen
- Forskerholdet bag artikel 2
- Forskerholdet bag artikel 3 + Michael Palmgren

Mere information

Professor Poul Nissen, tlf. 8942 5025, mobiltlf. 2899 2295, email pn@mb.au.dk

Baggrundsinformation om forskningen ved Grundforskningscentret PUMPKIN:
http://www.pumpkin.au.dk/

Baggrundsinformation om Jens Chr. Skous forskning:
http://www.biokemi.org/biozoom/2000_2/bz_0200f.htm

---

13. december 2007

Lisbeth Heilesen (lh@mb.au.dk) - 8942 5075
Molekylærbiologisk Institut
Aarhus Universitet

Revideret 13.12.2007

© Henvendelser til webredaktøren INSTITUTTETS HJEMMESIDE