

sveriges styrelse [4] väl insatt i transplantationsfrågor bland annat efter ett studiebesök i USA. Där har man ett starkt lagstöd och en tydlig organisation. Han menade att det behövs en central informationsinsats i kombination med lokala insatser. Man bör fokusera på det positiva. Liv skulle kunna räddas genom fler donationer. Folke Schött har i en motion till Landstingsförbundets kongress föreslagit att »kongressen måtte besluta att uppmana landstingen att sätta igång en organiserad informationsverksamhet...»

### Livliga diskussioner

Diskussionen, som leddes av Svenska Läkaresällskapets ordförande Birgitta Strandvik, blev livlig och intressant. Gunilla Myrberg, som är medicinjournalist sade att man måste skilja mellan informationskampanjer och medicinjournalistik – medicinjournalister deltar inte i kampanjer. Gunilla Myrberg påpekade att såpoperor är bra informationskanaler. Håkan Gåbel meddelade att en medicinjournalist undrat om inte den spanska organisationen för donation påverkat Almodovar till att beskriva donationsfrågor i filmen »Allt om min mamma». Gunilla Jarlbro vidimerade att man i Latinamerika samarbetar med »såpor» i folkhälsoarbetet och att man därmed »stimulerar interpersonella relationer» – man startar diskussioner. Håkan Hedman som representerar patientorganisationerna sade att deras organisation Livet som gåva är redo att svara för informationsinsatser för att människor skall säga ja till donation, men man behöver ekonomiskt stöd. Folke Schött replikerade att Landstingen ännu inte insett att man har ansvaret och att man kan spara pengar genom fler donationer.

Stefan Rössner menade att det kan vara svårt att orka med att upprepa samma budskap om och om igen eventuellt med ny publik. Håkan Gåbel föreslog då avslutningsvis att det möjligen är dags för nya budbärare. På det allmänna transplantationsmötet tidigare samma dag hade gästföreläsaren redogjort för den viktiga information som anhöriga till avlidna givare, »samhällets hjältar», kan ge [5].

### Referenser

1. Regeringens proposition 1994/95:148. Transplantationer och obduktioner m m.
2. Sanner M. Blod tjockare än vatten. Läkartidningen 1997; 94: 2098-102.
3. Jarlbro G. Hälsokommunikation – en introduktion. Lund: Studentlitteratur, 1999.
4. Ahlgren T. Fristående organisation ska öka antalet organdonationer. Läkartidningen 1999; 96: 4898.
5. Ahlgren T. Bättre stöd till anhöriga i USA ökar tillgången på donatorer. Läkartidningen 2000; 97: 1522-3.

## Laskerpriset 1999

# Jonkanalernas molekylära struktur ämne för prisbelönt forskning

**Laskerpriset 1999 gick till tre jonkanalforskare, Clay Armstrong, Bertil Hille och Roderick MacKinnon. De belönades för sina banbrytande studier av de molekylära mekanismer som reglerar den elektriska signaleringen i hjärna och muskler. Tillsammans har de lagt grunden för den moderna uppfattningen om jonkanalernas molekylära struktur. Kliniskt har denna kunskap fått speciell betydelse för vår förståelse av hur farmaka som narkosmedel, lokalanestetika, antiarytmika och anti epileptika fungerar.**

Albert Laskers pris för basal medicinsk forskning gick 1999 till Clay Armstrong, University of Pennsylvania, Bertil Hille, University of Washington, och Roderick MacKinnon, Rockefeller Institute för deras banbrytande studier av de molekylära mekanismer som reglerar den elektriska signaleringen i hjärna och muskler. En del av glansen kring denna händelse beror på att ett mycket stort antal av Laskerpristagare också får Nobelpriset (59 sedan 1946).

### Hodgkin–Huxleymodellen ett genombrott som gav Nobelpris

Kroppens elektriska signalsystem bygger i grunden på att alla celler är elektriskt laddade. Insidan är negativt laddad i förhållande till utsidan. Själva nervimpulsen, aktionspotentialen, utgörs av en snabb ändring av denna spänningsskillnad som fortleds längs cellernas långa utskott. Genombrottet när det gäller förståelsen av de underliggande mekanismerna kom med Hodgkins och Huxleys klassiska studier i början av 1950-talet. Med hjälp av en ny teknik, voltage-clamp-tekniken, fann de att aktionspotentialen i bläckfiskars jättaxoner orsakas av tids- och spänningsberoende natrium- och kaliumströmmar genom membranerna. De kunde kvantifiera dessa strömmar och utvecklade och utnyttjade en matematisk modell till de

### Författare

PETER ÅRHEM

docent, institutionen för neurovetenskap, Karolinska institutet, Stockholm.

första datorsimuleringarna av aktionspotentialen. För sitt arbete tilldelades de Nobelpriset 1963 (men märkligt nog aldrig Laskerpriset!).

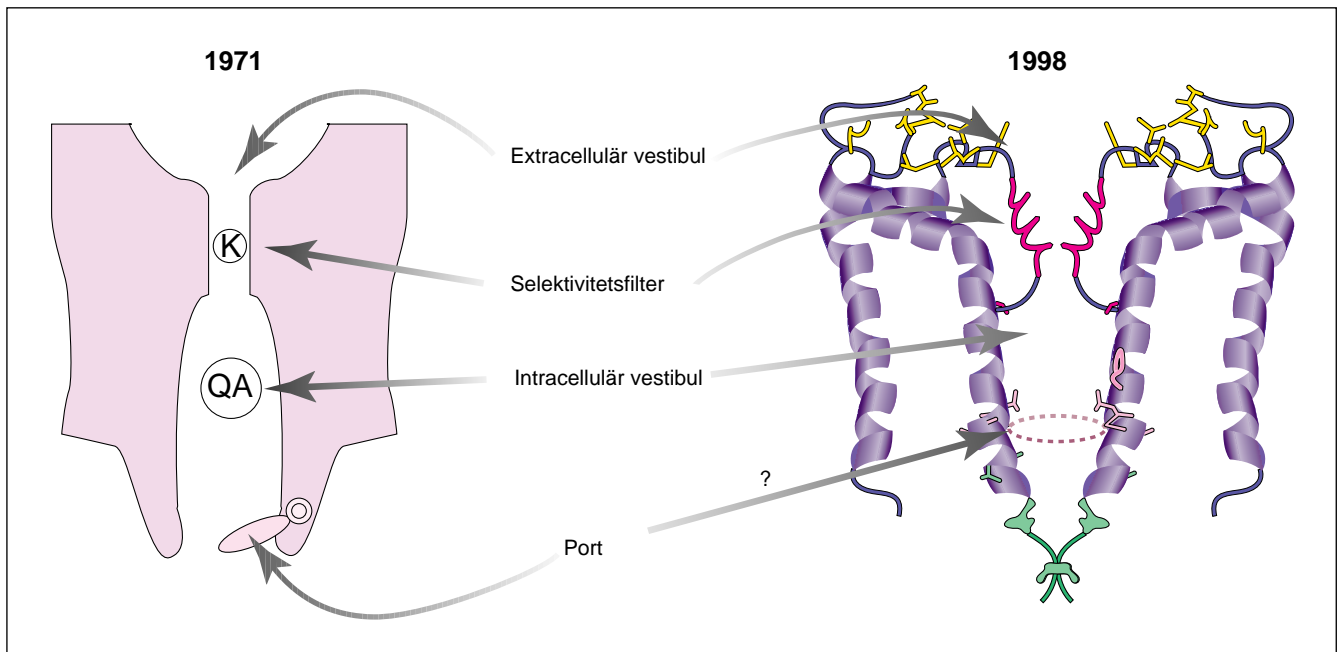
### Lyckosam generalisering av modellen

Den förste att använda voltage-clamp-teknik på nervfibrer från evolutionärt yngre djurarter var Bernhard Frankenhaeuser på Karolinska institutet. Han visade att Hodgkin–Huxley-modellen kunde tillämpas på myeliniserade nervfibrer från grodor. Detta kunde sedan generaliseras ytterligare och utsträckas till andra typer av celler och andra strömmar med annorlunda kinetik; kalcium- och kloridströmmar och andra typer av natrium- och kaliumströmmar.

Denna generalisering av Hodgkin och Huxleys idéer kom att bli lyckosam, nästan för lyckosam. Under en lång period kom huvudmålet för den biofysiska forskningen att vara tillämpningen av deras modell på andra retbara celler snarare än att försöka förstå de underliggande molekylära mekanismerna. Bland de få som vågade sig på sådana försök var Clay Armstrong och Bertil Hille.

### Armstrong och Hille lanserade jonkanalmodellen

Med hjälp av sofistikerade elektriska mätningar och med olika farmakologiska verktyg lade Armstrong och Hille under 1960- och 1970-talen grunden för den moderna uppfattningen av hur nerver fungerar, nämligen att membranströmmarna regleras av och flyter genom specifika membranproteiner, jonkanaler. Fastän enkla porer genom cellmembranen funnits med i bilden sedan Brückes studier i mitten av 1800-talet var det inte förrän med Armstrongs och Hilles insatser som en jonkanalmodell



**Figur 1.** Armstrongs och MacKinnons bild av en K-kanal. Notera hur huvuddragen i Armstrongs modell finns med i MacKinnons detaljstruktur. Från »Nature structural biology», volym 5, sidan 421.

med en central vattenfylld por blev allmänt omfattad. Själva beviset för att det handlade om vattenfyllda porer och inte om andra transportmekanismer kom med Neher och Sakmanns utveckling av patch-clamptechniken, för vilken de fick Nobelpriset 1991. De kunde visa att ingen annan mekanism kunde förklara de stora mängder joner som flöt genom en jonkanal under aktionspotentialen.

### Armstrong utforskade tungmetallers effekt på nerver

Armstrong kom att ganska nära följa den forskningslinje som Hodgkin och Huxley påbörjade. I sitt laboratorium på den i neurofysiologiska sammanhang legendariska marinbiologiska stationen i Woods Hole studerade han med voltage-clamptechnik jätteaxoner från bläckfiskar.

Han klarade tidigt med farmakologiska metoder att poren hos spänningsreglerade jonkanaler har en vid inre mynning och att själva porten till poren sitter nära denna inre mynning. Han var (tillsammans med Francisco Bezanilla) den förste att registrera de mycket små strömmar som föregår själva öppnandet av poren (gating-strömmar) och kunde föreslå en mekanism för hur laddningar i kanalproteinet rör sig för att öppna poren.

Han är också en av pionjärerna när det gäller studiet av tungmetalleffekter på nerver.

### Modulerade receptorhypotesen Hilles verk

Hille utnyttjade den teknik som utvecklades av Frankenhaeuser och stu-

derade de mer komplexa myeliniserade axonerna. Han kom tidigt att intressera sig för kanalernas egenskap att selektivt släppa igenom olika joner och kunde genom att testa olika molekylers förmåga att penetrera olika kanal typer uppskatta pordiametern i de olika typerna. Resultaten ledde vidare till en mekanistisk modell för själva selektivitetsprocessen, ett selektivitetsfilter där negativa laddningar spelar en viktig roll. Hille

kom också att inta en framträdande position i studierna av den lokalanestetiska verkningsmekanismen. Han föreslog att lokalanestetika blockerar kanaler genom att plugga igen poren och att lättheten att blockera varierar med kanalens tillstånd.

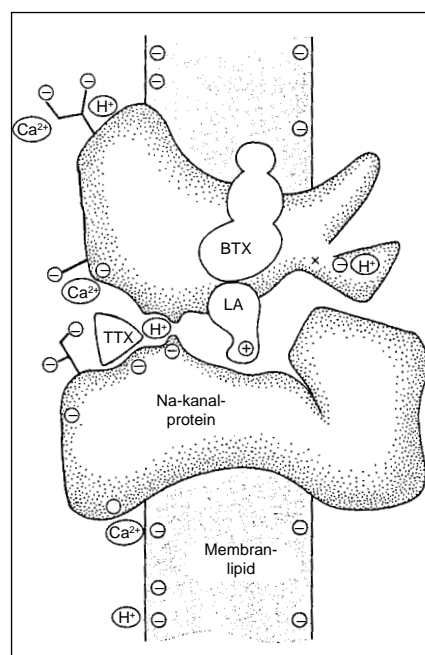
Lokalanestetika binds lättare om kanalen är öppen eller inaktiverad än när den är stängd. Denna hypotes, den modulerade receptorhypotesen, dominerar fortfarande fältet.

### MacKinnons detaljstruktur verifierade hypotesen

Som resultat av dessa och andra studier framträdde gradvis en bild av jonkanalernas struktur där själva poren omfattade ett yttre selektivitetsfilter, en inre vestibul där större kanalblockerande molekyler kunde bindas, med öppnings- och stängningsmekanismen i den inre mynningen.

Denna modell fick en slående konfirmering när Roderick MacKinnon 1998 kunde presentera den första kristallografiska strukturbilden av en jonkanal. Det handlade här om en evolutionärt primitiv, pH-reglerad K-kanal från bakterien *Streptomyces lividans*. MacKinnon kunde ge en detaljbild av kanalstrukturen med en precision på 3,2 Å.

Denna bedrift kom av tidskriften *Science* att klassas som det tredje viktigaste vetenskapliga framsteget under 1998. Det är anmärkningsvärt att den presenterade strukturen av MacKinnons primitiva K-kanal visar så stora likheter med den hypotetiska modellen för den mer komplexa spänningsreglerade K-kanalen som Hille



**Figur 2.** Hilles bild av en Na-kanal och av hur olika toxiner och farmaka binds. LA står för lokalanestetika och BTX och TTX för pilgiftgrodomas batrachotoxin respektive bläsfiskens tetrodotoxin. Bilden är från »Ionic channels of excitable membranes», 1984.

och Armstrong diskuterade redan i början av 1970-talet (Figur 1).

Just nu väntar världen på den första röntgenkristallografiska strukturbilden av en spänningsaktiverad K-kanal. Vid besök i Sverige nyligen medgav MacKinnon att han försöker bli först här också.

### **Bok om jonkanaler har bildat skola**

Bilden av hur kunskapen om kanalernas struktur och funktion växt fram beskrivs mästertligt av Hille i hans numera klassiska »Ionic channels of excitable membranes», som har kommit ut i två upplagor (i laboratorierna världen över benämnda efter färgen på omslaget; den svarta kom 1984 och den röda 1992) (Figur 2). Den har skolat en hel generation av biofysiker och influerat neurobiologin, fysiologin och membranbiofysiken. Vi kan inom kort förvänta oss en tredje upplaga. När jag träffade honom senast grubblade han på vilken färg omslaget skulle ha. Han lutade åt grönt.

### **Vetenskapsfilosofiska konsekvenser**

Den slående och märkliga överensstämmelsen mellan Hilles och Armstrongs tidiga modeller och MacKinnons detaljstruktur har också vetenskapsfilosofiska konsekvenser. Den kan ses som ett inlägg i den vetenskapsfilosofiska konflikten mellan olika teorier om vad vetenskapliga hypoteser egentligen säger. En riktning, instrumentalismen, menar att vetenskapliga hypoteser ytterst bara är matematiska hypoteser och i princip inte säger något om en underliggande verklighet. En annan riktning, realismen, har den mer ambitiösa inställningen att vetenskapliga hypoteser faktiskt försöker beskriva en underliggande verklighet. Kanske oväntat dominerar idag instrumentalismen den filosofiska debatten. Men mycket talar för att denna riktning är en ganska steril filosofi. Mest har argumenten hämtats från fysiken. Men Armstrongs och Hilles arbete kan ses som ett argument hämtat från biologin. De som vågade sig på att utveckla mekanistiskt realistiska kanalmodeller gjorde det i en anti-instrumentalistisk anda och visade sig få rätt. De mer instrumentalistiskt lagda forskare som ansåg det alltför vågat att spekulera om underliggande strukturer kom däremot inte att bidra nämnvärt till kunskapsutvecklingen.

### **Ett led i kampen att minska mänskligt lidande**

Sammanfattningsvis har Armstrong, Hille och MacKinnon tillsammans ska-

pat en bild av jonkanalernas struktur och funktion som är av fundamental betydelse för vår förståelse av hur nervsystemet, muskler och endokrina organ fungerar. Därmed är den också av fundamental betydelse för vår förståelse av hur farmakologiska substanser som direkt reglerar jonkanaler fungerar; hur narkosmedel, lokalanestetika, antiarytmika och anti epileptika reglerar nerv- och muskelaktivitet exempelvis. Jonkanalforskningen är i själva verket basen för en stor del av den moderna farmakologin. Men den är också på väg att få en allt större direkt klinisk roll. En rad sjukdomar beror på genetiska kanaldefekter; sjukdomar som cystisk fibros, vissa hjärtarytmier och olika myotonier. Och fler upptäcks. Därmed blir Armstrongs, Hilles och MacKinnons arbete ett mer påtagligt led i mänsklighetens kamp att minska lidande. •

**P**alliativ medicin är vetenskapen som den palliativa vården grundar sig på, dvs utbildningen, utvecklingen och forskningen.

I Läkartidningen har under 1999 och 2000 publicerats 15 artiklar som belyser palliativ vård från olika sidor. Dessa har samlats i ett särtryck som kan beställas med kupongen nedan.

Priset är  
80 kronor.

## Palliativ medicin



**Beställer härmed.....ex  
av "Palliativ medicin"**

.....  
namn

.....  
adress

.....  
postnummer

.....  
postadress

**Insändes till LÄKARTIDNINGEN  
Box 5603  
114 86 Stockholm**

**Faxnummer: 08-20 74 35**

**www.lakartidningen.se**