

Center for kvanteprotein

Center for funktionelt integreret hjernevidenskab

Wilhelm Johannsen Center for funktionel genomforskning

Vand og Salt Centret

Memphys-center for biomembranfysik

Kemisk-biologisk center for nukleinsyrer

Center for anvendt mikroøkonometri (CAM)

Metal strukturer i fire dimensioner

Center for kvanteoptik

nye centre

9 nye centre

Danmarks Grundforskningsfond blev oprettet i 1991 som en uafhængig fond med en kapital på 2 mia. danske kr. Ved lovens vedtagelse var et flertal af Folketingets partier enige om, at fonden skal styrke Danmarks forskningsmæssige udviklingsevne ved at finansiere enestående forskning på internationalt niveau. Som bekendt har fonden som sit primære virkemiddel valgt at gøre dette gennem oprettelsen af forskningscentre.

Danmarks Grundforskningsfond har netop afsluttet sin 3. ansøgningsrunde, hvor 26 forslagsstillere ud af i alt 228 interesstillende blev bedt om at indsende detaljerede ansøgninger. Disse blev bedømt af i alt 42 internationale eksperter. Fondens bestyrelse fandt efter indgående drøftelser på baggrund af de indhentede vurderinger - og under skyldig hensyntagen til fondens økonomi - at 9 af centeransøgningerne var så interessante, at fonden er indstillet på at imødekomme ansøgningerne under forskellige vilkår.

Udvælgelsesprocessen har vist, at der i Danmark inden for en lang række videnskabsområder både er stærke og etablerede forskningsmiljøer, samt talentfulde yngre forskere, som har et velbegrunder behov for betydelig økonomisk støtte, såfremt forskningen skal kunne gøre sig gældende internationalt. De sidste mange års udhuling af basisforskningsbevillinger, ikke mindst i universitetsmiljøerne, gør det tydeligvis meget vanskeligt for selv kvalitativt stærke miljøer at få dækket udgifterne til blot de mest almindelige rutineomkostninger forbundet med opretholdelsen af det nødvendige forskningsberedskab. Dette beredskab er afgørende for, at det danske videnssamfund kan udvikle sig, at forskningsrådene kan få kvalificerede projektansøgninger og ikke mindst, at der i Danmark kan foretages større, langsigtede satsninger inden for grundforskning, som kan bringe spændende miljøer i international førerposition gennem skabelse af større og længerevarende centerdannelser støttet af Danmarks Grundforskningsfond.

Det er fondens forventning, at de nye centre sammen med de allerede igangværende vil kunne trække tydelige forskningsmæssige spor både i Danmark og internationalt.

Grundforskning inden for langt de fleste videnskabsdiscipliner er i dag så kompleks, at det kun i de færreste tilfælde er muligt for forskere i enkle vendinger at formidle deres ideer og overvejelser. Fondens henvendte sig derfor til Morten Kringelbach ved Oxford Universitet i England for at bede ham om at besøge og interviewe hver af de ni designerede nye centerledere. Som det fremgår af de følgende ni interviews, så er det lykkedes Kringelbach at løfte en stor flig af den interessante verden, der ligger bag de nye centre. Det er hensigten, at denne præsentation kan tjene som introduktion til centrene og derigennem bidrage til at udbrede budskabet om dansk forskning på internationalt niveau.

Særligt skal fonden henlede opmærksomheden på, at det også i de nye centre - således som tilfældet er ved flere af de allerede etablerede centre - er bemærkelsesværdigt, hvordan udenlandske topforskere er en integreret del af fremragende danske, videnskabelige miljøer.

Det er vigtigt at fastholde mulighederne i Danmark for at støtte internationalt stærke grundforskningscentre, idet vi på denne måde kan bidrage til, at Danmark også i fremtiden på en lang række områder vil kunne holde sig i forreste forskningsgeled, og derved kunne medvirke til at sikre en fastholdelse af samfundets videnskabelige og økonomiske udvikling.

Henrik Tvarnø
Bestyrelsesformand for Danmarks
Grundforskningsfond

Ole Fejerskov
Direktør for Danmarks Grundforskningsfond



Kattens vridding.....	Center for kvanteprotein	side 5
Hjerneindvindinger.....	Center for funktionelt integreret hjernevidenskab	side 9
Genernes arvesynd?.....	Wilhelm Johannsen Center for funktionel genomforskning	side 13
Kroppens blikkenslagere.....	Vand og Salt Centret	side 17
Biologiske nano-maskiner.....	Memphys - center for biomembranfysik	side 21
Livets byggesten.....	Kemisk-biologisk center for nukleinsyrer	side 25
Forbrugets dyrebare bøn.....	Center for anvendt mikroøkonomi (CAM)	side 29
Mikroskopiske strukturer.....	Metal strukturer i fire dimensioner	side 33
Teleportation - en realitet?.....	Center for kvanteoptik	side 37

nye centre

Kattens vridning

| Center for kvanteprotein

Proteiner er komplekse strukturer der folder, vrider og snor sig til en tre-dimensional struktur på måder som vi endnu ikke helt forstår. Energi-tilstandene i proteiner og dermed proteinets form kan ændres ved elektromagnetisk stråling.

Schrödingers kvantemekaniske paradoks handler om en kat der er både død og levende på samme tid, men kvantemekanik gælder som bekendt kun på kvanteniveau. Kvanteproteiner handler ikke om halvdøde katte med eller uden Niels Bohrs berømte København-fortolkning, men om meget interessante kvantemekaniske effekter på makroskopisk niveau.

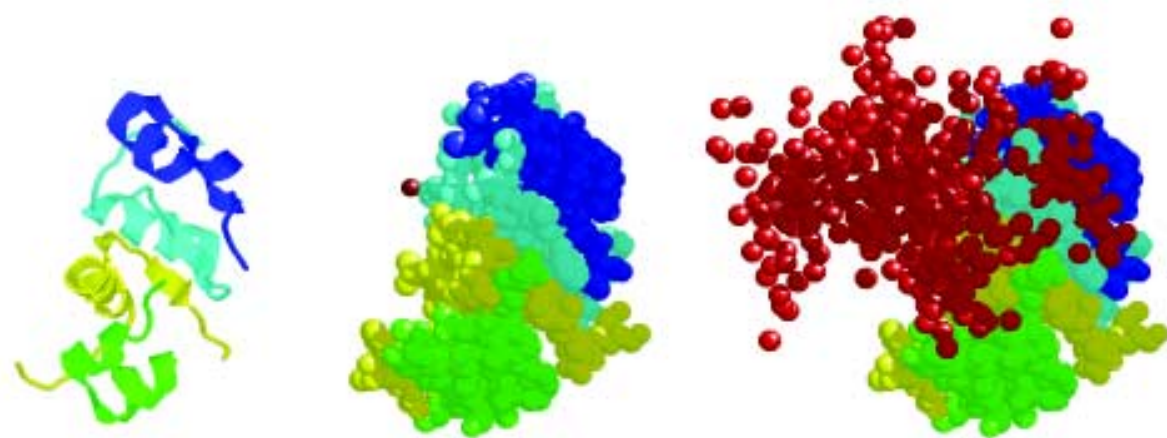
Tag for eksempel den rørende historie om hvordan en gammel dame søgte producenten af mikrobølgeovne for indirekte at have forvoldt hendes katts død. Den ældre dame var vant til at sætte sin kat lidt til tørring i sin gamle ovn efter badning. Nu havde hun imidlertid fået denne nye, avancerede mikrobølgeovn, som katten naturligvis skulle prøve, for der stod jo ikke noget om at katte ikke kunne sættes i mikrobølgeovne.

Historien er formodentlig opdigtet, men gennem den kender de fleste mennesker den meget voldsomme effekt som mikrobølger kan have på biologiske organismer.

Russisk mikrobølge roulette

Det vil derfor nok undre mange at høre at russiske videnskabsmænd i sin tid satte mennesker i mikrobølgeovne for at kurere dem for sukkersyge og at der tilsyneladende var nogle af dem som overlevede. Men med udgangspunkt i sin forskning i kvanteproteiner har Henrik Bohr en mulig forklaring på hvorfor behandlingen kan have hjulpet.

Forklaringen tager udgangspunkt i naturens vigtigste byggesten, proteiner og deres forskellige former og vridninger. I omkring 1830 fandt kemikere ud af at en række kvælstofholdige stoffer, der var af stor betydning for alle levende organismer, syntes at være opbygget af den samme byggesten som derfor blev kaldt protein fra det græske *proteios*, som betyder *det første*. De vigtige kvælstofholdige stoffer blev derfor kaldt *protein*stoffer og da det siden viste sig at der ikke kun var een byggesten, men at disse stofgrupper består af kædemolekyler opbygget af tyve forskellige byggesten kaldet aminosyrer, så forkortede man proteinstoffer til proteiner. Betegnelsen er stadig meget passende da proteiner er af største betydning for alle levende organismer.



Et eksempel på et proteins tre-dimensionale struktur. Figuren viser tre forskellige måder at demonstrere den tre-dimensionale molekylestruktur på det livsvigtige insulin protein.

Proteiner er lange kædemolekyler som er sammenkoblet af mellem 100 til 1000 aminosyregrupper. Vores gener koder for produktionen af proteiner i cellernes ribosomer ved at afkode det såkaldte meddeler RNA, som er en kopi af en gensekvens fra cellekernens DNA.

Efter genomets kortlægning er en af de væsentligste videnskabelige udfordring at forstå hvordan gener koder for de forskellige proteiner og forstå deres funktionalitet i livsprocesserne, da man med en sådan forståelse forhåbentlig for alvor vil få indsigt i livets opbygning og vil kunne forhindre og kurere sygdomme.

Livsprocessernes foldning

Proteiner bliver altså skabt ved en oversættelse fra en simpel en-dimensional opskrift af basesekvenser til en meget kompleks tre-dimensional struktur. En forståelse af denne meget komplicerede oversættelse er en meget vigtig videnskabelig udfordring i den post-genome æra.

Proteiners såkaldte tertiære struktur er en tre-dimensional struktur fuld af sløjfer og foldninger som ikke alene afhænger af molekylgruppernes forskellige energi-niveauer men også af interaktion med andre omkringliggende proteiner og molekyler.

Denne dynamiske oversættelsesproces til proteinets tre-dimensionale struktur er stadig ikke velforstået og for eksempel ville udfoldning

af et middelstort protein med almindelige molekylære beregninger på alverdens supercomputere tage længere end universets nuværende alder.

Brutal regnekraft er derfor ikke løsningen på proteinfoldnings problemet og forskere som Henrik Bohr har derfor afsøgt andre metoder. Hertil kommer at en forståelse af proteinet i høj grad er et kvantemekanisk problem.

Det grundlæggende videnskabelige foldningsproblem er et matematisk problem der handler om at finde en transformation fra en sekvens til et 3-dimensional struktur med en række mellem-liggende stadier. Billedmæssigt kunne man tale om at finde vej gennem et struktur-energi landskab. Det egentlige protein-foldnings problem handler om at finde den præcise vej fra start til slut. Dette giver en mere grundlæggende forståelse end det specifikke proteinfoldnings problem, som nogle videnskabsmænd taler om, der kun handler om at komme fra sekvens til tre-dimensional struktur *uanset* hvilken vej foldningen tager i energilandskabet.

Der findes ikke meget detaljeret eksperimentel data om hvordan proteinfoldning egentlig præcis foregår på nær visse specifikke proteiners foldningsveje ved lav tidsopløselighed og der er derfor svært til fulde at forstå foldningsprocessen. Men det synes givet at der må findes et specielt princip eller kraft der driver alle typer proteiner til deres præcise originale foldningstilstand og som kan hjælpe dem med deres specifikke funktionalitet.

Vridninger i molekyler

Henrik Bohr mener at proteinernes organiseringsprincip handler om vridningstilstande i de polypeptid kæder der binder aminosyrerne sammen. Han har tidligere fremsat en teori for vridningstilstande sammen med sin fætter Jakob Bohr. Proteiner er lineære strukturer som er foldet og pakket tæt sammen i komplekse geometriske strukturer. Proteinets vridningstilstande kan beskrives som stående bølger med frekvenser i mikrobølgeområdet. Foldninger opstår når amplituden af et vridningsmoment bliver så stort at det er mere favorabelt for proteinet at krumme, hvilket derefter foregår alt efter polypeptidkædens kemiske og fysiske egenskaber.

Det betyder at man kan se proteinet og dets omgivelser som et makroskopisk kvantesystem som kan exciteres ved hjælp af forskellig elektromagnetisk stråling, som for eksempel mikrobølger, til forskellige tilstande og derigennem ændre sin struktur.

Proteiner kan altså tvinges i en række forskellige strukturtilstande, hvoraf nogle er særdeles uheldige for organismen. Det sker for eksempel i

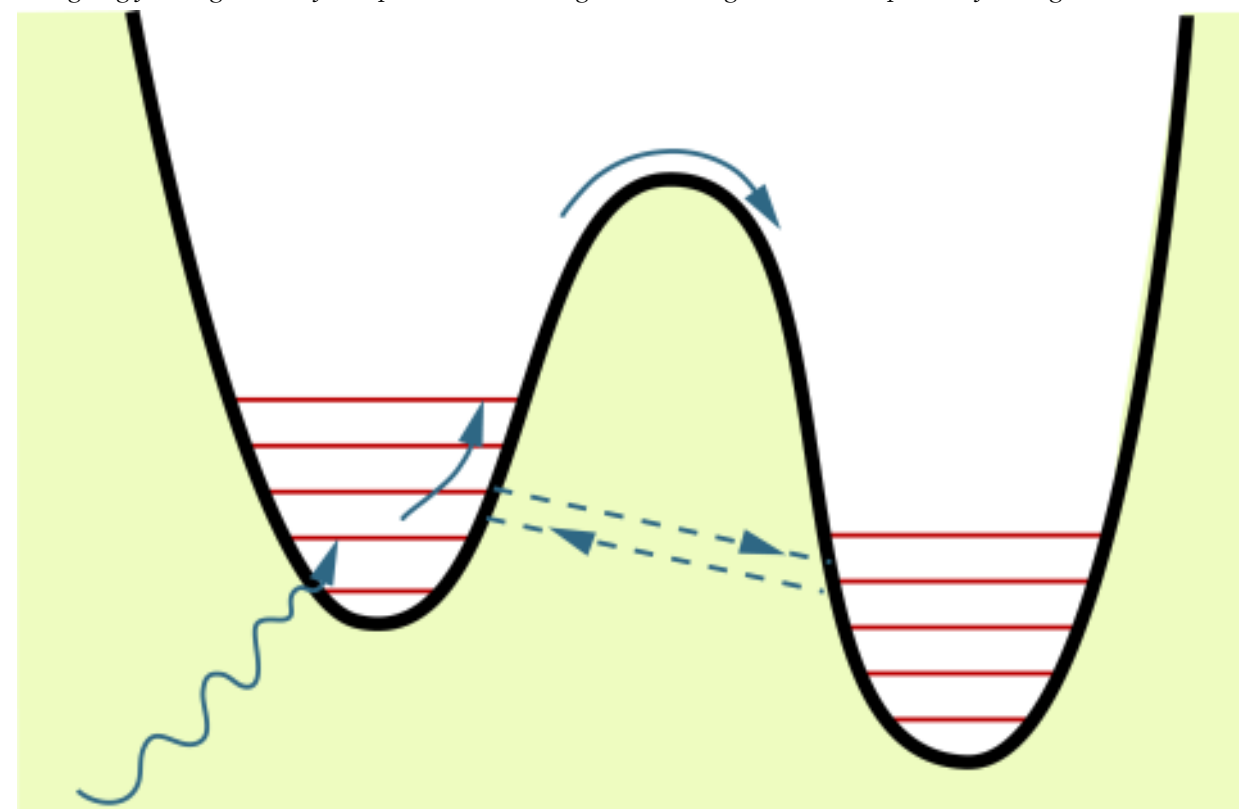
Udfoldningen af et middelstort protein med almindelige molekylære beregninger på alverdens supercomputere vil tage længere end universets nuværende alder

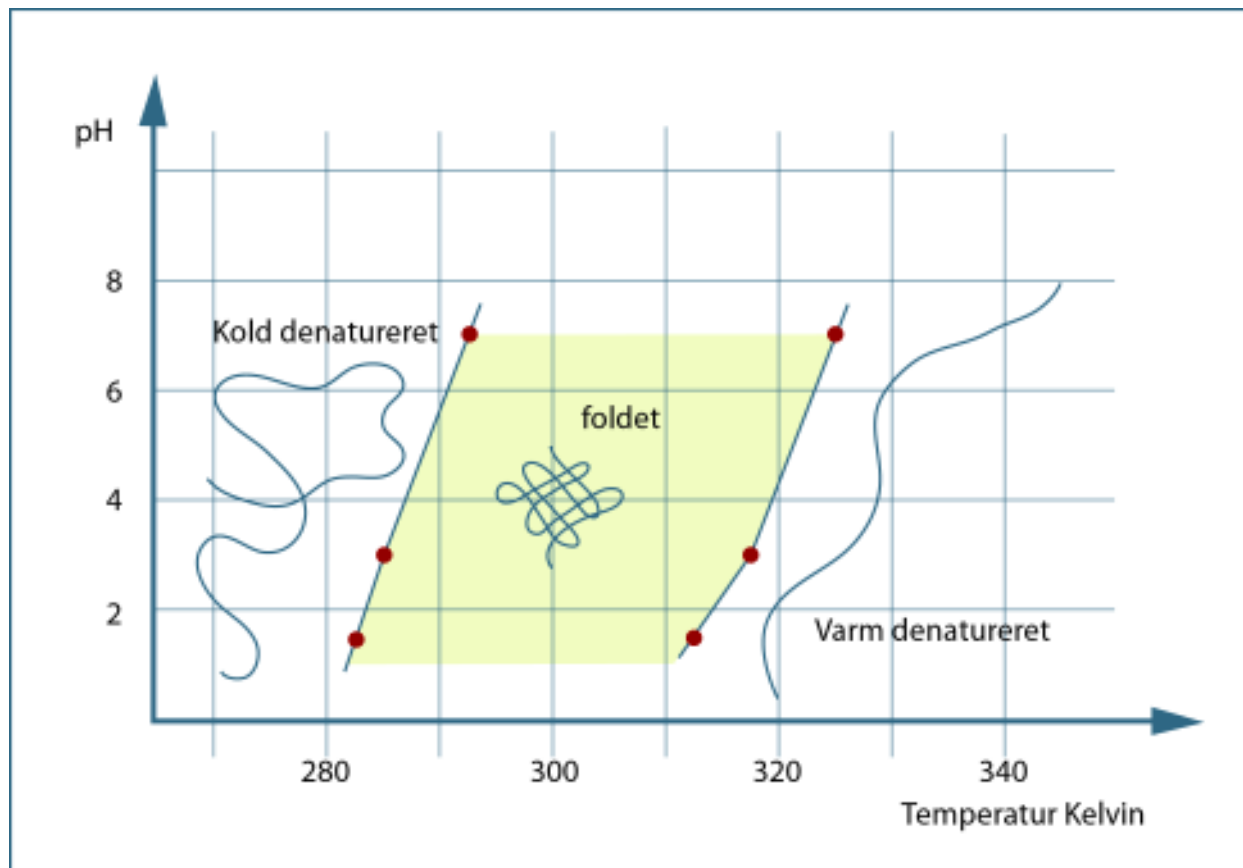
den frygtede sygdom med kogalskab, hvor prion proteiner ændrer form til det dårlige scrapie protein som ødelægger hjernen. På grund af aggrerung kan proteinet ikke vende tilbage til sin oprindelige tilstand.

En mulig forklaring på hvorfor det kan have hjulpet at bruge mikrobølger på sukkersyge patienter er derfor at det er blevet muligt for insulin proteiner til at vende tilbage til deres normale tilstand. Det er naturligvis en meget eksperimentel behandling, som meget få læger ville anvende, da mikrobølgestråling også bliver absorberet af andre molekyler i vand, sukker og fedt, hvilket giver molekylrotationer der opvarmer organismen.

Henrik Bohr er derfor ikke i gang med at bygge mikrobølgeovne til sukkersyge, men fortsætter i stedet ufortrødent sin forskning med at forstå hvordan livets første byggesten er opbygget og hvordan elektromagnetiske stråling påvirker proteiners forskellige tilstande. MK

Energi- og foldningstilstand for et protein. Elektromagnetisk stråling kan ændre et proteins foldning dramatisk.





Fase-diagram for proteinet beta-lactoglobulin med dets tre faser: kold-denaturering, foldet og varm-denaturering.

Center for kvanteprotein

HENRIK BOHR, dr.tech., er lektor i biofysik ved Danmarks Tekniske Universitet. Han er 49 år, og har publiceret over 100 artikler i internationale tidsskrifter. Hans primære forskningsinteresser er matematisk fysik, kvanteproteiner, proteinfoldning, biomolekylær struktur bestemmelse og molekylære beregninger.



Udvalgt videre læsning:

- Bohr H & Bohr J (2000) Microwave-enhanced folding and denaturation of globular proteins. *Phys. Rev. E* 61:4310-4314.
- Bohr H. & Nielsen H.B. (2000) *Wild dreams in physics at the turn of the millennium*. Preprint, DTU. Major international publisher 2001.
- Morales-Rubio A. et al (1993) Rapid acid hydrolysis of albumin in a microwave oven. *Microchemical Journal* 47, 270.

Hjerneindvindinger

Center for funktionelt integreret hjernevidenskab

Hjernen er dette årtusinds store videnskabelige udfordring. For første gang i historien kan vi nu se hvad der foregår i den levende menneskehjerne, hvilket vil få stor betydning for vores selvforståelse.

Kend dig selv, stod der ved templet i Delphi som de gamle grækere regnede for verdens centrum. Dette motto har alle dage været en af menneskets største udfordringer og det har indtil for nylig ikke været muligt at undersøge spørgsmålet videnskabeligt. Men i disse år har vi for første gang i historien mulighed for videnskabeligt at undersøge hjernens struktur og funktion, og på den måde nærme os et svar til det spørgsmål som så længe har naget os.

Hjerneforskning er dermed dette årtusinds største videnskabelige udfordring af hidtidig uhørt kompleksitet, hvilket kræver multidisciplinært samarbejde på tværs af traditionelle faggrænser. Hjernevidenskab er et forskningsfelt, hvor blandt andet læger, neuropsykologer, fysiologer, fysikere, statistikere, ingeniører og dataloger kan bidrage til at øge vores viden om hjernens funktion. Indtil for nylig er vores viden om hjernens funktion kommet fra forskere som har undersøgt patienter med hjerneskader og foretaget dyreforsøg. Fysiologer har foretaget læsioner i hjerner og elektrofysiologiske optagelser fra hjerneceller hos en lang række pattedyr som mus, rotter, katte og aber. I de senere år er forsøg på dyr under voldsom debat og patienter har ofte så diffuse hjerneskader at det er meget svært at drage meningsfulde videnskabelige konklusioner.

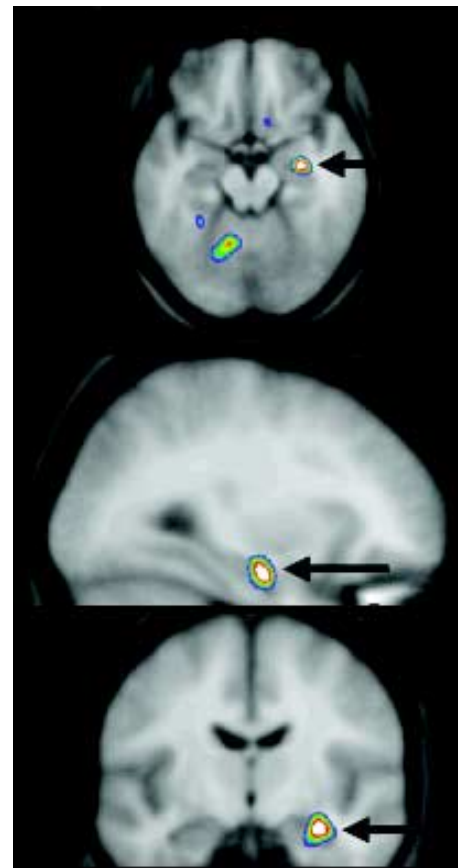
Det var derfor intet mindre end revolutionerende at de sidste årtiers omfattende multidisciplinære satsninger har muliggjort udviklingen af en række metoder til undersøgelse af hjerneaktiviteten hos normale mennesker. Først blev det muligt at genskabe den levende hjernes struktur ved hjælp af røntgenstråling (CT) og dernæst begyndte man at kunne måle hjernens metaboliske aktivitet ved at indsprøjte radioaktive stoffer med kort halveringstid (PET, *positron emission tomography*).

Denne udvikling blev siden fulgt af magnetisk resonans teknikken (MRI), som benytter magnetfelter med super-ledende magneter til at genskabe hjernens struktur og funktion. I forhold til både CT og PET har MRI en langt bedre rumlig og tidlig opløsning, hvilket naturligvis er afgørende for grundige og præcise undersøgelser af hjernens funktion. Men teknikkerne komplementerer hinanden således at PET giver bedre mulighed for at undersøge stofskiftet i hjernen.

Hjernens belønning

Professor Albert Gjedde fra Aarhus universitet er en af pionererne indenfor udforskningen af den menneskelige hjerne. Han er specielt interesseret i hvordan hjernens stofskifte fungerer.

Hjerneforskningen viser os den levende menneskehjernes utrolige kompleksitet



Hjerneområder involveret i depression. PET hjerneskanninger af 42 patienter med moderat til alvorlig depression sammenlignet med 47 normale mennesker viste signifikant hjerneaktivitet hos patienterne nær højre hippocampus. (Eksperiment udført af P. Videbech og B. Ravnkilde).

Hjernen er en af de største forbrugere af energi i form af for eksempel ilt og sukker, og det er derfor vigtigt at forstå hvordan disse stoffer bliver optaget og siden nedbrudt for at forstå hvordan hjernen fungerer fysiologisk.

Det er derfor det ambitiøse mål for *Center for funktionelt integreret hjernevidenskab* at afdække hvordan den normale hjerne fungerer som et samspil mellem hjernens struktur, kemi og funktion. Forskningen fokuserer på at forstå hvordan hjernens celler påvirker andre hjerneceller ved at studere cellernes stofskifte, kommunikationen og forbindelserne mellem celler.

Disse hjernemekanismer kan man undersøge ved hjælp

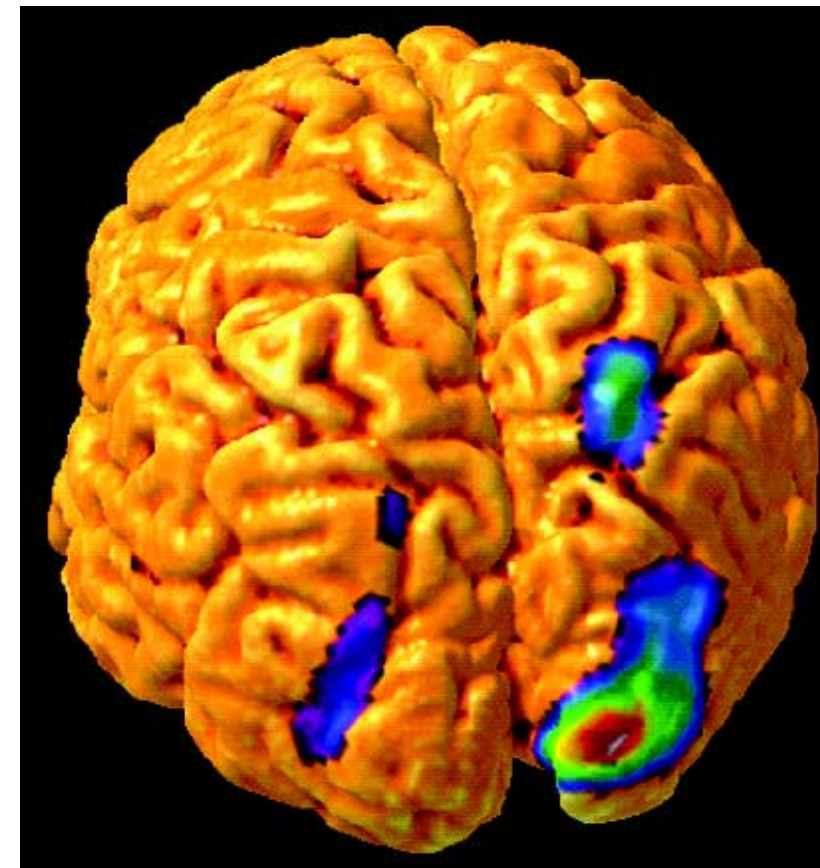
af de nye hjerneskanningsteknikker og særligt samler interessen sig om et stof kaldet *dopamin* som er en af hjernens vigtigste signalstoffer. Forskningen tyder på at dopamin er en del af hjernens naturlige belønningssystem og problemer med dette system giver problemer med blandt andet stofafhængighed af for eksempel nikotin, amfetamin og kokain.

Tæt forbundet med denne forskning er forskning i hvad der sker med hjernen i depression og andre alvorlige smertefyldte psykiatriske tilstande som depression, angst og andre emotionelle lidelser. Det er bydende nødvendigt at vi øger vores forståelse af de grundlæggende mekanismer for hvordan disse emotionelle tilstande

opstår i hjernen, således at vi kan udvikle effektive behandlinger.

Andre dyr

Hjerneforskningen viser os den levende menneskehjernes utrolige kompleksitet over forskellige tidsrum. Næsten øjeblikkeligt, over sekunder, kan vi se hvilke dele af hjernen der øger blodforsyningen og bruger ilt når hjernen udfører forskellige mentale aktiviteter og vi kan på denne måde finde ud af hvilke mentale funktioner der bruger hvilke dele af hjernen. Over lidt længere tidsrum, minutter, kan vi følge hvordan forskellige signalstoffer bliver udløst og spreder sig i omkringliggende dele af hjernen.



Hjerneaktivering som følge af Star Wars effekten, som opstår ved at se på en skærm med hvide prikker, som med stor hastighed bevæger sig ud fra skærmens midte. (Eksperimentet udført af R. Kuipers og M. Ptito).

Over endnu længere tidsrum, måneder og år, kan vi følge om hjernen ændrer sig strukturelt, og om aktiveringsmønstrene for de samme mentale opgaver følger forskellige mønstre.

Menneskehjernes kompleksitet betyder at der vil være arbejde nok med hjernens grundlæggende kortlægning til forskerne i de næste mange år, men samtidigt er det også tankevækkende hvor meget af hjernen og dens funktioner vi synes at dele med andre dyr og særligt de højere primater som aber og menneskeaber.

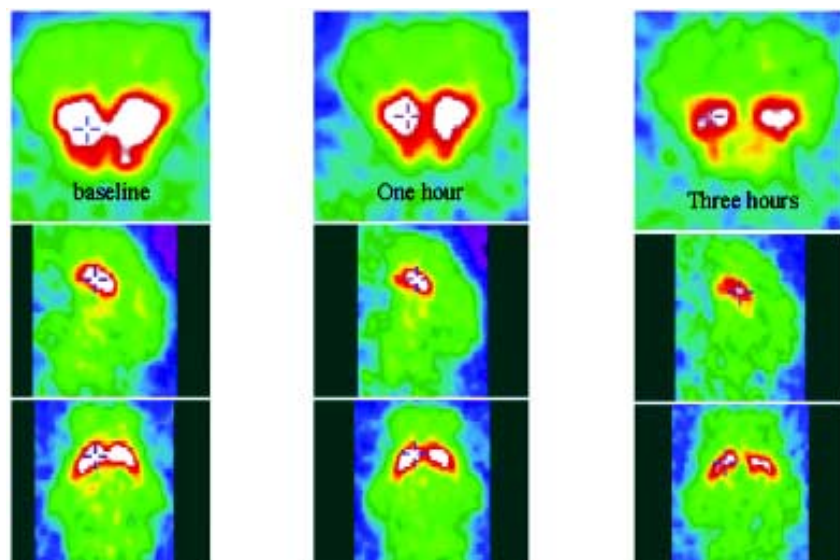
Målet for centrets forskningsprogram følger derfor nøje evolutionsbiologerne Tooby & Cosmides' programerklæring: "En forståelse af den neurale organisation af hjernen

kræver en forståelse af den funktionelle sammenhæng mellem hjernens kognitive enheder. Derfor er en kortlægning af hjernens foranderlighed et uundgåeligt og uundværligt skridt for hjernevidenskaben, og må foregå samtidigt med undersøgelser af nerveceller; og vil kunne blive en af de førende rammer for forståelsen af hjernevidenskabens resultater."

Denne filosofi har Albert Gjedde selv fulgt i sin forskning og en af de ting som han ser som en vigtig del af centrets mission er at skabe rammerne for det 21. århundredes danske hjernevidenskabelige forskning. Heriblandt er det den visionære plan at den unge 35-årige forsker Leif Østergaard med tiden skal overtage

ledelsen af centret. Det er også planlagt at medvirke til skabelsen af den første egentlige hjernevidenskabelige uddannelse i Danmark, således at den tvær-videnskabelige forskning for alvor får mulighed for at blomstre.

Der er derfor håb om at Danmark også i fremtiden vil kunne bidrage med vigtige forskningsbrikker til menneskets selvforståelse. Måske kommer vi en sår dag til at kende svaret på oraklets "kend dig selv" om end svaret formodentlig vil være lige så gådefuldt som spørgsmålet og dermed som al anden forskning rejse nye svære og spændende spørgsmål. MK



Billeder af hvordan nikotin bliver optaget i hjernen. Det radioaktive stof [¹¹C]racloprid blev optaget i bedøvede grisehjerner; hvor (1) viser optagelsen før nikotin, (2) en time efter nikotinindgiften, (3) optagelsen tre timer efter indgiften. (Forsøg og analyse udført af F. Andersen og P. Cumming).

Center for funktionelt integreret hjernevidenskab

ALBERT GJEDDE, dr.med., er professor i patofysiologisk og eksperimentel tomografi ved Aarhus Universitet og professor i neurologi og neurokirurgi ved McGill universitet, Montreal, Canada. Han er 55 år, og har publiceret over 240 artikler i internationale tidsskrifter om blandt andet sukkeroverførsel over blod-hjerne barrieren, ilt- og sukker-optagelse i hjernen og neurotransmission ved hjælp af dopamin.



Udvalgt videre læsning:

- Gjedde A, Crone C (1981) Blood-brain glucose transfer: Repression in chronic hyperglycemia. *Science* 214: 456-457
- Zatorre R, Evans AC, Meyer E, Gjedde A (1992) Lateralization of phonetic and pitch discrimination in speech processing. *Science* 256: 846-849
- Vafaee MS, Gjedde A (2000) Model of blood-brain transfer of oxygen explains non-linear flow-metabolism coupling during stimulation of visual cortex. *J Cereb Blood Flow Metab* 20: 747-754.

Genernes arvesynd?

Wilhelm Johannsen Center for funktionel genomforskning

Den menneskelige arvemasse er nu kortlagt og en lang række spændende videnskabelige udfordringer er begyndt. En meget direkte og vigtig udfordring er at finde sygdomsfremkaldende gener.

Genetisk forskning bruger ord og begreber som *gen*, *genotype* og *fænotype* som mange vil ikke genkende til uden nærmere at kunne forklare deres præcise mening. Det vil derfor måske komme som en overraskelse at det var en dansker der først indførte disse begreber. Wilhelm Johannsen var professor i plante-fysiologi ved Københavns Universitet fra 1905-1927 og i sin bog *Elemente der Exakten Erblighedslehre* fra 1909 definerede han *gen* som en enhed i arvemassen, *genotype* som de samlede genetiske anlæg hos en organisme og *fænotype* som de former hos en organisme der umiddelbart kan observeres.

Lige siden James Watson og Francis Crick i 1953 opdagede at strukturen af den menneskelige arvemasse (DNA) var en elegant dobbelt-helix, har den molekylære biologi gjort stadig flere nye spændende videnskabelige fremskridt. Senest er den menneskelige arvemasse blevet kortlagt med sine 30.000 gener og vi er dermed indtrådt i den post-genome tidsalder.

Post-genom udfordring

En af de mest åbenlyse post-genome udfordringer er at finde sammenhænge mellem fænotype og genotype. Netop denne spændende udfordring er blevet taget op af *Center for genomforskning* ved Københavns Universitet og det er derfor meget passende at centeret foreslår at tage navn efter Wilhelm Johannsen.

Centerleder professor Niels Tommerup vedkender sig arven fra forgængeren, men kigger

først og fremmest fremad: "En klassisk strategi til at undersøge genfunktion er at undersøge de biologiske konsekvenser af mutationer i specifikke gener. Eftersom mange af de fundamentale biologiske mekanismer er blevet bevaret gennem evolutionen, har man ofte foretaget studier i modelorganismer. Således vil alle gener hos gær og rundorme (*C.elegans*) systematisk blive muteret. Hos større organismer har man blandt andet skabt hundredvis af såkaldte *knock-out* mus, hvor et eller flere gener er blevet knock-outet. Hertil kommer videnskabelige projekter hvor man undersøger mutationer hos tusindvis af nyfødte mus og millioner af zebrafisk fostre for at identificere nye abnorme fænotyper som dernæst kan studeres på genetisk niveau. Målet er at bestemme funktionen af hver eneste menneskelige gen."

"Af gode grunde kan man ikke foretage tilsvarende screening programmer for fænotype hos mennesker. Men faktisk er det slet ikke nødvendigt, da vi alle er under konstant observation samtidigt med at vi selv observerer andre mennesker. Vi er således eksperter i at identificere normale og unormale menneskelige fænotyper og adfærd. Lægevidenskaben har udviklet meget sofistikerede redskaber til at diagnosticere menneskelig sygdom hvilket de fleste samfund bruger enorme ressourcer på."

"Disse observationer fører derfor på mange måder til glimrende fænotypedata som man dernæst ved hjælp af blodprøver kan sammenholde med genotypen. Gennem mange år har det været standard at foretage en kromosom analyse hos mennesker med medfødte misdannelser,



Wilhelm Johannsen (1857-1927). Professor i plante-fysiologi ved Københavns Universitet 1905-1927, definerede som den første begreberne gen, genotype and fænotype in 1909.

Det er vigtigt at vi er opmærksomme på det fulde potentiale af gen-teknologien

mental retardering, spontan abort og i stigende grad også ved andre alvorlige sygdomme og tilstande.”

Kromosom - bro fra fænotype til gen

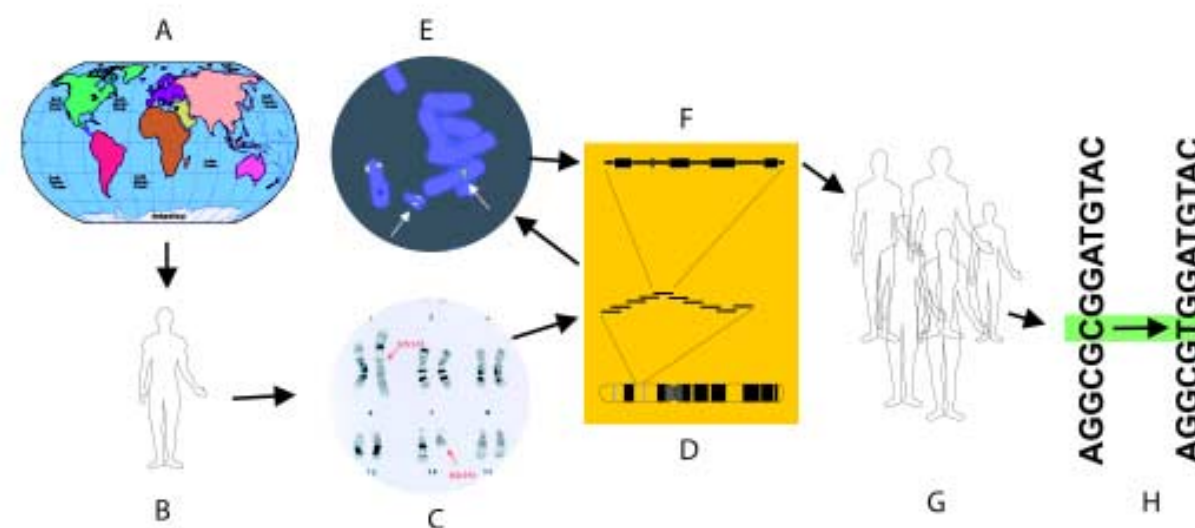
”De fleste sygdomsmutationer kan ikke ses i mikroskopet, men vi har vist at et sygdomsrelateret balanceret kromosom rearrangement (DBCR, Disease-associated Balanced Chromosome Rearrangements) findes hos 0.3 % af alle patienter der bliver undersøgt på et kromosomlaboratorium. Derfor vil stort set alle kromosomlaboratorier have patienter med DBCR og eftersom mange laboratorier har fungeret i 20-30 år, vil der ligge tusindvis af patientdata med DBCR der ikke er blevet rapporteret og som venter på at blive undersøgt og fortolket” fortæller Niels Tommerup.

”En patient med et DBCR er unik ved at denne mutation afkorter, sletter eller på anden vis inaktiverer et bestemt gen, hvilket direkte fører til identifikation af genet som kandidatgen for sygdommen. Vi har derfor brugt teknikken til blandt andet at isolere generne i en række forholdsvis sjældne genetiske sygdomme som for eksempel Menkes sygdom og Rubinstein-Taybi syndrom.”

”Men selvom størstedelen af DBCR må være kausalt relateret til de abnorme fænotyper, så passer kun ganske få af disse med i forvejen identificerede genetiske sygdomme. Derfor bliver DBCR kun sjældent rapporteret i litteraturen og der er derfor behov for at samle data i en stor database hvor man dernæst kan udtrække de kausale sammenhænge.”

Data mining

Siden 1997 har forskere på Københavns Universitet med professor Niels Tommerup i spidsen ledet pilotprojektet *Mendelian Cytogenetics Network (MCN)* med deltagelse af forskere fra Max-Planck instituttet i Berlin og næsten 300 kromosomlaboratorier i verden. Projektet forsøger at vurdere potentialet i DBCR metoden og skabe den nødvendige infrastruktur til systematisk at kortlægge og klonere DBCR. Herunder er online databasen *MCNdb* blevet etableret med data fra over 2000 patienter med DBCR, hvoraf cirka 80% er upublicerede. Databasen giver mulighed for at søge på kromosomregioner og kliniske træk.



Hvordan kan man isolere sygdomsgener? Verdensomspændende samarbejde mellem genetiske laboratorier (a) hjælper til at identificere mennesker med genetisk sygdom og sjældne kromosomfejl (b). I dette eksempel er kromosomfejl fundet i en dansk familie med en sjælden autoimmunitets sygdom (c), hvor de røde pile peger på to kromosombrud på kromosom 6 og 14. For at finde sygdomsgenet bruges et genetisk fragment fra regionen baseret på det Humane Genom Projekt (d), der bliver hybridiseret tilbage til translokations kromosomet fra patienten (e). Der er stærkt signal på kromosom 6 (venstre) og de hvide pile peger på opsplitningen på de translokerede kromosomer. Det opsplittede fragment indeholder et eller flere kandidatgener for sygdommen, der findes i databaserne over det humane genom (f). Man analyserer disse gener hos andre patienter med samme sygdom (g) og den kausale sammenhæng kan bevises hvis man hos disse patienter finder yderligere punktmutationer i sygdomsgenet.

De over 2000 DBCR omfatter over 5000 kliniske træk hvoraf mental retardation og mandlig infertilitet udgør langt de største hovedgrupper. Derudover findes en række mindre hovedgrupper med kliniske træk som blandt andet psykose, autisme, døvhed og hjertefejl. Alt i alt indeholder databasen over 4000 kromosombrud spredt ud over hele genomet.

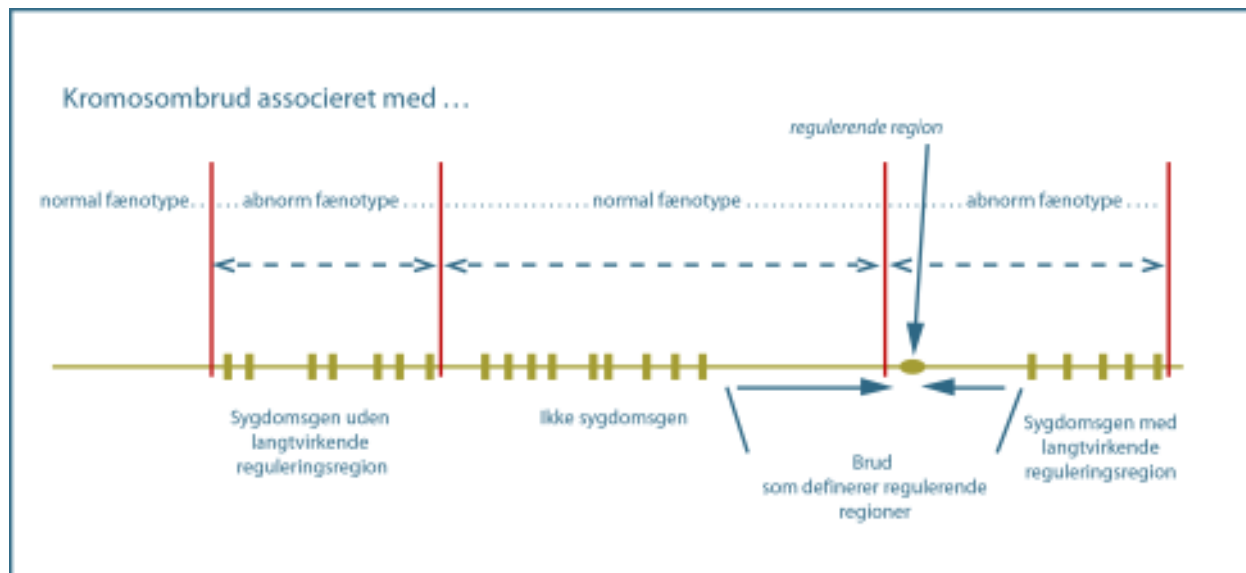
Målet er at samle endnu flere data fra andre laboratorier og bruge disse nye data sammen med eksisterende data til at identificere sygdomsgener på kromosomskala og dernæst zoome ind på det fundne kromosombrud og bestemme genet på sekvens niveauet.

Til dato er der fundet forandringer i cirka 1000 gener ved arvelige sygdomme og Niels Tommerup regner med at der formentlig findes 1000 andre simple sygdomsfremkaldende gener. Dertil kommer så de hyppigere komplekse sygdomme, hvor forandringer i flere gener måske er nødvendige for at blive syg.

Wilhelm Johannsen ville formentlig blive imponeret over at høre hvor langt forskerne er nået med at forstå sammenhængen mellem fænotype og genotype, men han ville formentlig også have lyst til at diskutere hvordan vi kan bruge denne viden på den bedste måde.

For som med al videnskabelig forskning vil denne viden kunne misbruges og det er vigtigt at vi er opmærksomme på det fulde potentiale af genteknologien.

Niels Tommerup mener dog ikke at vi nødvendigvis har grund til at frygte genetisk determinisme. ”Langt de fleste sygdomme er multifaktorielle hvilket betyder at de opstår som følge af det komplekse samspil med flere andre gener foruden den store indflydelse fra miljøet, snarere end som produktet af blot et gen. Vi skal derfor være opmærksomme på potentielle misbrug, men vi skal ikke undlade med fortsat at kigge naturen i kortene. De store gennembrud indenfor forståelsen af biologi og sygdomme vil udspringe fra genomforskningen, der netop nu boomer verden over“. MK



Kromosombrud kan bruges til identifikation af sygdomsgener; gener uden tilsvarende abnorm fænotype og langt-virkende reguleringsregioner.



Wilhelm Johannsen Center for funktionel genomforskning

NIELS TOMMERUP, dr.med., er professor i medicinsk genetik ved Københavns Universitet. Han er 52 år, og har publiceret over 160 artikler i internationale tidsskrifter. Hans primære forskningsinteresser er isolation af sygdomsgener ved hjælp af kromosombrud og oprettelsen af en genetisk database.

Udvalgt videre læsning:

Tommerup N. (1993) Medelian cytogenetics.

Chromosome rearrangements associated with mendelian disorders. *Journal of Medical Genetics* 30: 713-727.

Wagner T. et al. (1994) Autosomal sex reversal and campomelic dysplasia are caused by mutations in and around the *SRY*-related gene *SOX9*. *Cell* 79:1111-1120.

Bugge, M. et al. (2000) Disease associated balanced chromosome rearrangements: a resource for large scale genotype-phenotype delineation in man. *Journal of Medical Genetics* 37(11): 858-865.

Link:

mcndb.imbg.ku.dk

Kroppens blikkenslagere

Vand og Salt Centret

Nyrerne er essentielle for at opretholde den rette salt og vandbalance for organismen.

Molekylærbiologien har givet ny indsigt i hvordan dette vigtige blikkenslagerarbejde foregår på celleniveau, hvilket kan føre til udvikling af nye behandlinger.

En lang række alvorlige og livstruende sygdomme skyldes nyreproblemer. Nyren er et af de væsentligste organer i menneskekroppen, da den regulerer vand og salt-stofskiftet der er afgørende for at kroppens ligevægt kan opretholdes og at andre vitale organer fungerer korrekt. Levende organismer består af mere end 60% vand, og transporten af vand og salt over cellemembraner er essentiel for al cellulær funktion.

Danmark har en lang videnskabelig tradition for studier af regulering af vand og saltbalance med to Nobelpriser til August Krogh og Jens Christian Skou for deres banebrydende arbejde indenfor dette grundforskningsfelt.

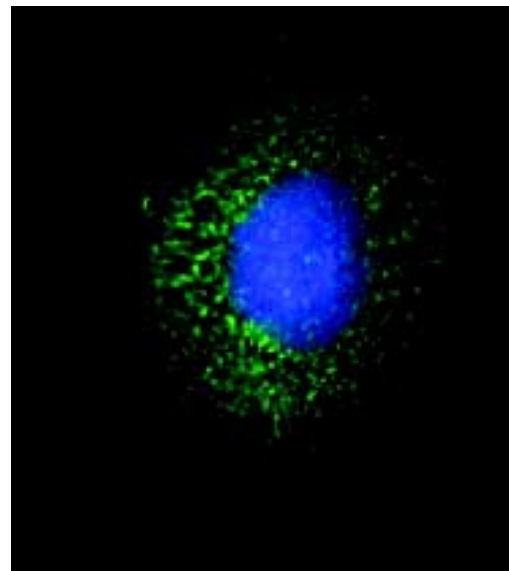
Den molekylære revolution

Mange af nyrens fysiologiske mekanismer er blevet afdækket indenfor de sidste 50 år, men det er først indenfor den sidste dekade at forskerne har gjort væsentlige fremskridt med at forstå det molekylære grundlag for transport af vand og salt over cellemembraner.

Nyrens grundlæggende funktion afhænger af proteiner, som er naturens foretrukne byggesten. Nogle af disse proteiner spiller en meget væsentlig rolle i regulering af organismens forskellige celler ved blandt andet at fungere som kanaler og transportører over de membraner som udgør en del af alle celler. Det er en af de store bioteknologiske udfordringer at be-

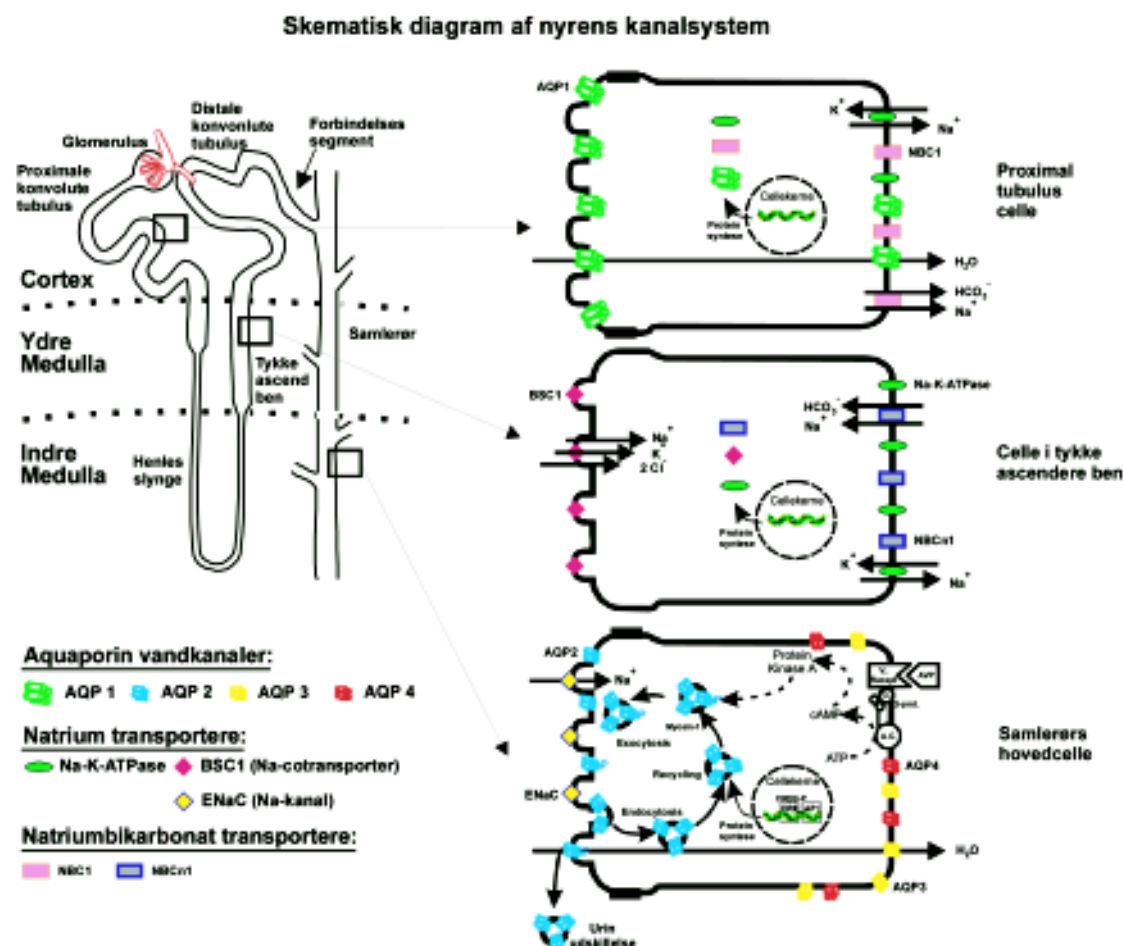
stemme den molekylære opbygning og funktion af disse proteiner, hvilket er blevet muliggjort gennem den lange række af nye molekylære teknikker som er fulgt i kølvandet på de sidste 50 års molekylærbiologiske revolution, men særligt igennem de sidste ti år.

Indtil for nyligt vidste man ikke meget om hvordan cellen har opbygget sit molekylære blikkenslagerarbejde til at opretholde kroppens vand og saltbalance. Men i starten af halvfemserne lykkedes det gennem kloning og sekventering at identificere de såkaldte *aquaporin* vandkanaler i nyren samt en række af de transportproteiner der er ansvarlige for salttransport over cellemembraner. Identificeringen af aquaporin vandkanaler og en række andre væsentlige kanaler og transportproteiner har ført til en bedre forståelse på molekylært niveau af nyrenes grundlæggende funktioner.



Konfokalmikroskopisk billede af celle med blå cellerkerne og grønne aquaporin kanaler.

Skematisk repræsentation af nyrens rørsystem. Systemet kan opdeles i en række segmenter med hver deres specifikke funktion. For hvert af segmenterne er angivet de vigtige cellyper med transportproteiner og kanaler, der er farvekodet som angivet i nederste venstre hjørne. De tre væsentlige grupper af kanaler og transportproteiner som bliver undersøgt af forskere ved Vand og Salt Centret er aquaporin vandkanaler, natrium transportere, og natriumbikarbonat transportere.



Fra molekyle til organisme

Professor og centerleder Søren Nielsen fra *Vand og Salt Centret* ved Aarhus Universitet fortæller hvordan forskerne på centret fokuserer på at undersøge nyren på forskellige niveauer, fra molekyle til organisme niveau. Det er et ambitiøst forsøg på at integrere viden fra molekylære, cellebiologiske, fysiologiske og patofysiologiske tilgange til en bedre forståelse af nyrenes funktion.

Forskning i nyrens funktion er et forskningsfelt hvor der er forholdsvis kort vej til praktisk anvendelse. Forstyrrelser i nyrens normale funktion og dermed i kroppens vand- og saltbalance ses ved en lang række livstruende nyre, lever- og hjertesygdomme samt kritiske tilstande som hjerneødem, graviditetsforgiftning og endokrine sygdomme. Desuden har op imod en tredjedel af alle ældre patienter på hospitaler svære forstyrrelser i kroppens vand- og saltbalance. Hos nyfødte kan der også optræde livstruende ændringer af vand- og saltbalancen som for eksempel ved kritisk vandtab i forbindelse med blandt andet tarminfektioner. Endvidere er der også meget der tyder på at nyreforstyrrelser og i særdeleshed problemer med regulering af salttransport er en væsentlig årsag til forhøjet blodtryk.

Nyrerne spiller derfor en væsentlig rolle i kroppens almindelige funktion, og ved at forstå nyrens grundlæggende principper synes det derfor indenfor rækkevidde at finde nye behandlinger af en række af ovenstående sygdomme.

Men det kræver netop en bred forståelse af nyrenes funktion over en række skalaer fra molekylærbiologi over cellebiologi og celle- og integreret fysiologi til patofysiologi.

Tværfagligt samarbejde

Vand og Salt Centret er et samarbejde mellem fire grupper som dækker disse forskningsfelter med hvert sit specifikke fokus. Udover centerleder professor Søren Nielsen som er særligt interesseret i aquaporin vandkanalerne, arbejder en forskningsgruppe ledet af professor Christian Aalkjær med at forstå betydningen af det såkaldte natrium-bikarbonat kotransportprotein for kontrollen af pH i de enkelte celler og i hele kroppen. Hertil kommer en forskningsgruppe med professor Arvid B. Maunsbach som forsker i hvordan væsketransport foregår i nyrens

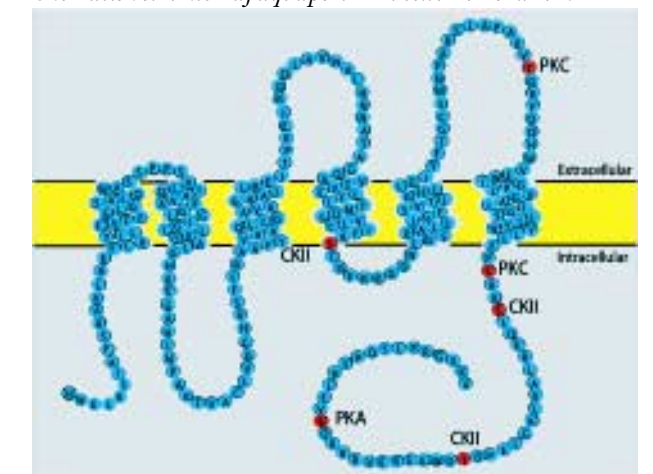
Op imod en tredjedel af alle ældre patienter på hospitaler har svære forstyrrelser i kroppens vand- og saltbalance

forskellige dele som følge af forskellige transportproteineres virkemåder. Endelig arbejder en forskningsgruppe ledet af forskningsoverlæge Jørgen Frøkiær med at forstå forstyrrelser i hele organismens vand- og saltbalance.

Det er dermed et meget tværfagligt samarbejde der foregår mellem de forskellige forskningsgrupper, og der er også meget tætte samarbejdscontakter til en række internationale forskningsgrupper ved blandt andet John Hopkins Universitet, Yale Universitet og National Institute of Health i USA. En af disse forskere, Peter Agre, var således medvirkende til at starte dette spændende forskningsfelt ved at opdage aquaporin vandkanalerne i starten af 1990'erne.

Der forestår en mængde interessant forskning før vi for alvor forstår hvordan nyrens cellulære blikkenslagerarbejde virker i detaljer, men der er ingen tvivl om at denne forskning allerede snart vil kunne føre til udvikling af nye lægemidler. Organismer har brug for ordentlige blikkenslagere og med Vand og Salt Centret har vi endelig mulighed for at kigge naturen i kortene og forbedre fejlbehæftede installationer. MK

Skematisk struktur af aquaporin-2 i cellemembranen.



Vand og Salt Centret



SØREN NIELSEN, dr.med., er professor på Cellebiologisk Afdeling, Anatomisk Institut, ved Aarhus Universitet. Han er 38 år, og har publiceret over 160 artikler i internationale tidsskrifter. Professor Nielsen har modtaget flere priser for sit videnskabelige arbejde som har koncentreret sig om analyse af ekspres- sion og regulering af aquaporin membran- vandkanaler i nyren og andre organer.

Udvalgt videre læsning:

Marples, D., S. Christensen, E. I.

Christensen, P. D. Ottosen, and S. Nielsen (1995). Lithium-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla. *J. Clin. Invest.* 95: 1838-1845.

Nielsen, S., C. L. Chou, D. Marples, E. I. Christensen, B. K. Kishore, and M. A. Knepper. (1995) Vasopressin increases water permeability of kidney collecting duct by inducing translocation of aquaporin-CD water channels to plasma membrane. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 92: 1013-1017.

Centeropdeling:

Centeret er opdelt i fire tæt forbundne forskningsgrupper der beskæftiger sig med nyrens funktion på en række forskellige integrative niveauer fra molekyler over celler til organisme.

1. Analyser af ekspresion og regulering af aquaporin membranvandkanaler i nyren og andre organer.

Forskningsgruppen ledes af professor Søren Nielsen med tæt kontakt til Peter Agre, Johns Hopkins University og Mark Knepper, National Institute of Health. Forskningen omfatter immun-elektronmikroskopiske, celle- og molekylærbiologiske, fysiologiske og patofysiologiske studier af aquaporin1 -9 (forkortet AQP1 - AQP9). Endvidere omfatter forskningen celle- biologiske, fysiologiske og patofysiologiske studier af natriumtransportere og natrium- kanaler.

2. Beskrivelsen af Na,HCO₃-cotransportørens betydning i nyrerne samt i kroppens forskellige væv

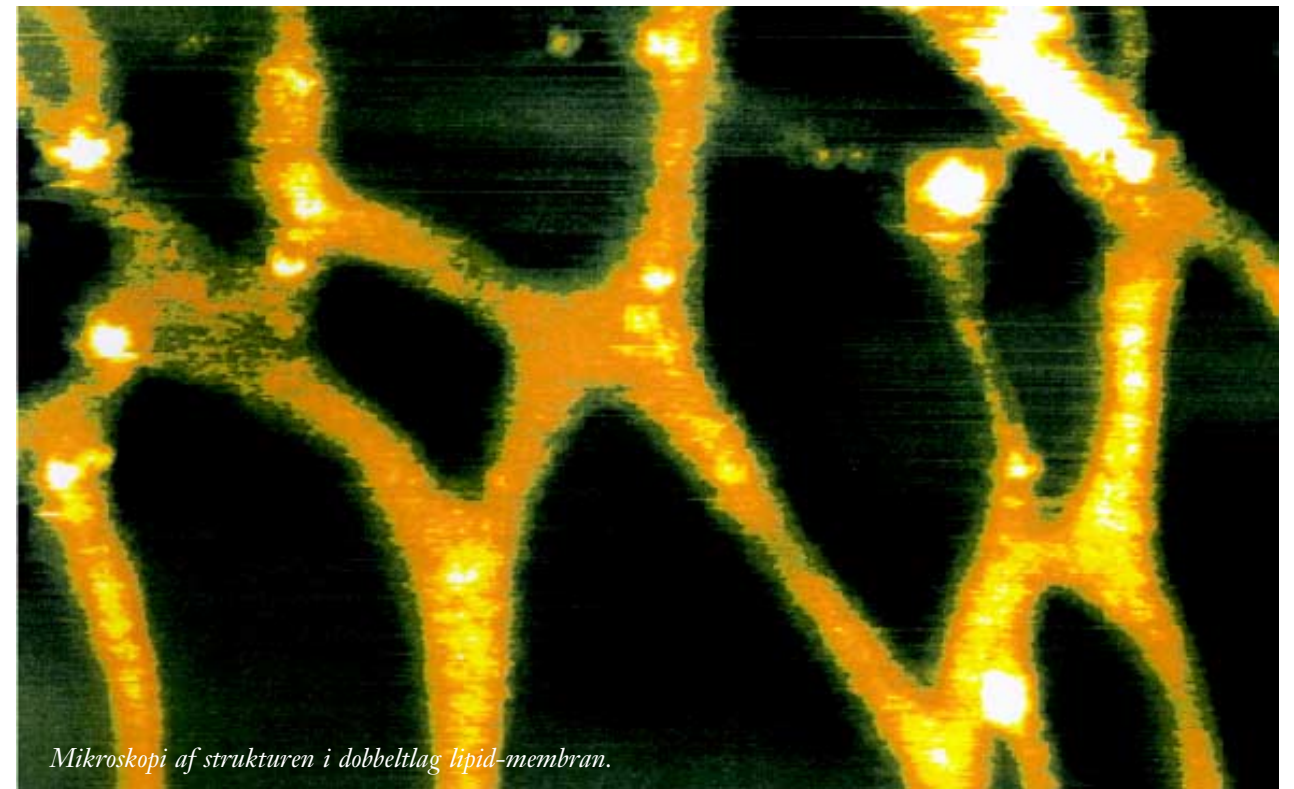
Forskningsgruppen ledes af professor Christian Aalkjær og beskrev i 1991, som de første i verden, tilstedeværelsen af en elektroneutral Na,HCO₃-cotransportør og dokumenterede at denne transportør reguleres af hormoner og spiller en afgørende rolle for kontrollen af pH i muskelcellerne i blodkar. Siden har det vist sig at denne transportør også regulerer pH i nyrerne og i mange andre af kroppens organer.

3. Nyrecellers ultrastruktur og funktion

Forskningsgruppen ledes af professor Arvid B. Maunsbach og er fokuseret på den ultrastruk- turelle basis for væsketransport i nyreepithel og immunelektronmikroskopiske studier af struktur og organisation af NA,K-ATPasen i celle- membranen, herunder 3D analyser af krystallise- ret enzym.

4. Integreerede molekyler fysiologiske undersøgelser af organismens vand og salt balance

Forskningsgruppen ledes af forskningsoverlæge Jørgen Frøkiær og foretager integrerede molekyl- lær fysiologiske undersøgelser af organismens vand og salt balance ved komplekse nyresyg- domme, herunder en nøje karakterisering af regulation/dysregulation af renale aquaporiner og salttransportere ved specifikke akutte og kroniske nyresygdomme herunder disse forår- saget af afløbshindringer i urinvejene.



Mikroskopi af strukturen i dobbeltlag lipid-membran.

Memphys - center for biomembranfysik

Biologiske nano-maskiner

Alle levende væsener består af celler omgivet af cellemembraner. Grundforskning i membraners fysik har ført til en spændende potentiel terapi til kræftbekæmpelse ved hjælp af naturens egne nano-maskiner.

Som alle der har haft kræft tæt inde på livet vil vide, er kemoterapi en hård og nådesløs kamp. De kemoterapeutiske stoffer er så giftige at det er et kapløb med tiden om at dræbe kræftcellerne inden patienten selv dræbes af kemoterapien. Problemet er at kemoterapi ikke er selektiv og derfor også dræber raske celler. Kræftbehandling ville være langt mere effektiv hvis man kunne finde på en metode til kun at udvælge kræftcellerne og først udløse giftstof- fet når kræftcellerne var identificeret.

Grundforskning i biologiske membraner har for nylig ført til muligheden for at konstruere

netop sådanne lægemidler. Grundideen minder om de meget omtalte 'smart-bombs' fra Golf- krigen som selv kan finde vej til målet og først udløses når målet er nået. Men hvor 'smart- bombs' til krigsførelse er mandsstore mekani- ske indretninger drevet af computere, så er 'smarte' lægemidler ganske små biologiske na- no-maskiner, som benytter naturens egen tek- nologi til at angribe kræftcellerne.

Det er langt fra trivielt at konstruere disse nano-maskiner og for at forstå de væsentligste principper må vi en tur ud i grænsefeltet mel- lem eksisterende videnskaber.

Grænsefeltets skyttegrav

Professor Ole G. Mouritsen har siden 1985 bedrevet grundforskning i biologiske membrans fysik. Hans baggrund er i komplekse fysiske systemer og materialefysik, men han opdagede hurtigt at de virkelig svære og interessante videnskabelige udfordringer lå i grænsefeltet mellem eksisterende videnskaber, hvis grænser ikke er naturgivne, men snarere beror på historiske tilfældigheder.

Alle levende organismer er opbygget af celler og alle celler er omsluttet af biologiske cellemembraner. Disse komplekse og fascinerende strukturer bliver studeret af fysikere, kemikere, biokemikere, læger, farmaceuter og biologer med valg af metode som den væsentligste forskel. En fysiker vil således bruge redskaber fra teoretisk fysik til at forstå

hvordan systemerne er skruet sammen, mens en biolog ville bruge redskaber fra studiet af celler og større organismer.

Naturens vaskemiddel

Cellemembraner består af molekyler der som bekendt er bygget af atomer, og fysikere kan derfor bruge redskaber fra studier af atomer til at beskrive opførslen af cellemembraner, om end der naturligvis opstår interessante nye fænomener når man skifter skala og kompleksitet.

Denne grundforskning i biologiske membraner har ført til en række spændende anvendelser. Et eksempel er de såkaldte *liposomer* der er en af naturens effektive nanomaskiner som forskerne kan bruge til egne formål.

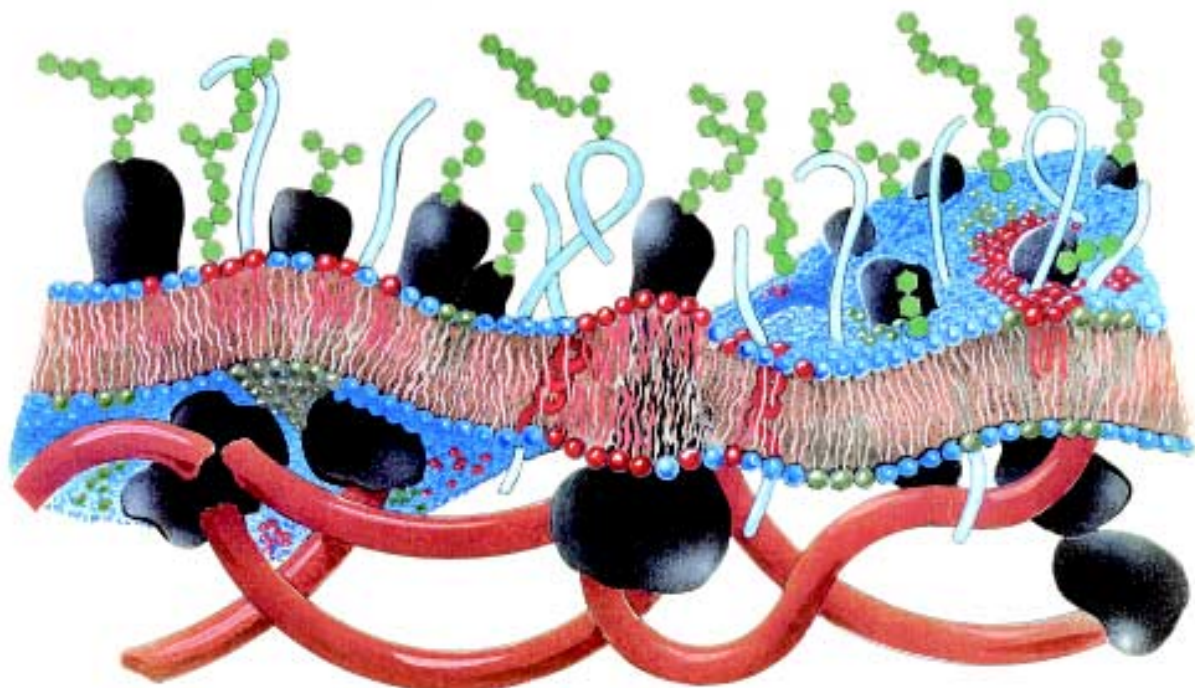
Liposomer består blandt andet af fedtstofmolekyler (såkaldte lipider) der sidder i

dobbeltlag, hvor halerne af lipiderne, kulbrintekæder, vender mod hinanden, mens lipidhovedet vender mod de vandrige omgivelser.

Der sidder også andre vigtige molekyler i cellemembraner som for eksempel det protein der er den livsnødvendige natrium/kalium pumpe som i sin tid blev opdaget af J.C. Skou og for hvilket han fik nobelprisen i 1997.

Kolesterol er et andet eksempel på et vigtigt lipidmolekyle som udgør 30-50 % af cellemembranens dobbeltlag af fedtstoffer. De fleste har hørt at kolesterol er farligt, men hvis det ikke var for kolesterolmolekylets stive hale, så ville fedtkæderne i nabomolekylerne krølle sammen og gøre cellemembranen ubrugelig. Men for store mængder kolesterol er naturligvis også et problem og i vores velnærede dage skal man være varsom med for fedtfyldt mad.

Billede af biomembran med forskellige proteiner som strækker sig over membranen.



En anden vigtig type nanomaskiner er enzymer, der er molekyler som hjælper med at nedbryde andre molekyler, for eksempel proteiner og fedtstoffer. En væsentlig gruppe er de såkaldte lipaser der hjælper med at klippe lipiderne, fedtstofferne, i stykker så de kan optages i kroppen. Det er det samme princip der udnyttes i vaskemidler, hvor enzymer hjælper med at nedbryde fedtstofferne i tøjet.

Smarte lægemidler

En måde at konstruere smarte lægemidler er derfor at bruge naturens egne nanomaskiner til dette formål. Man kan indkapsle giftstoffet i liposomer der selv er ugiftige og ved at konstruere liposomer med bestemte blandinger af særlige fedtstoffer og kolesterol kan man gøre dem helt tætte. Kræftceller har ofte en anden kemisk sammensætning end raske celler og udskiller blandt andet store mængder enzymer som nedbryder fedtstoffer og giver dem næring. Man kan lave liposomer som udnytter netop denne egenskab, således at liposomet nedbrydes ved kontakt med disse enzymer og giftstoffet frigives.

Man kan derfor indsprøjte liposomerne i blodårerne og lade dem cirkulere frit rundt i kroppen. På grund af deres diminutive størrelse kan liposomerne nå ud i kræftkuder som er porøse og der udløse deres giftige last. Det betyder at man også kan ramme de metastaser, som ellers har vist sig notorisk svære at behandle.

Der er meget spændende perspektiver i denne anvendte

Man kan også potentielt ramme de metastaser, som ellers har vist sig notorisk svære at behandle

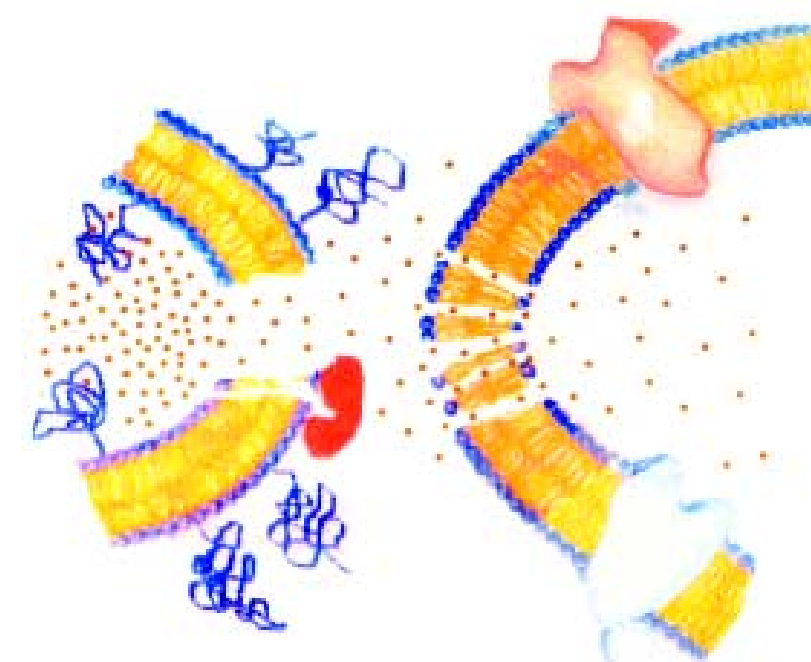
del af grundforskning i biologiske membraner. Der er således oprettet et firma, LiPlasome Pharma A/S, der ledes af Kent Jørgensen, som er én af Ole G. Mouritsens nære medarbejdere gennem mange år. Firmaet er støttet med betragtelige midler af Løvens kemiske fabrik og Bank Invest. Man skal selvfølgelig være opmærksom på at dette blot er begyndelsen på en lang proces som i bedste fald vil føre til egentlig behandling om tidligst 5-8 år

Overflødighedshorn

Naturen er et overflødighedshorn af små biologiske maskiner som samarbejder om at vedligeholde større organismer. Kompleksiteten er svimlende og hvis vi for alvor skal

kunne forstå denne kompleksitet, så kræver det viden og metoder på tværs af traditionelle videnskaber. Mange sygdomme i større organismer som mennesker skyldes at samarbejdet mellem nanomaskinerne bryder sammen. Hvis vi skal kunne bekæmpe disse sygdomme kræver det at vi udforsker detaljerne i hvordan naturens nanomaskiner fungerer og samarbejder. Der venter uden tvivl en lang række spændende opdagelser som vil have uventet praktisk anvendelse. MK

Smart bombs. Liposomet har genkendt en kræftcelle og udløser sin giftige last.



Memphys - center for biomembranfysik



OLE G. MOURITSEN, dr.scient., er professor i fysisk kemi ved Danmarks Tekniske Universitet. Han er 50 år, medlem af Det Kongelige Danske Videnskabernes Selskab og har modtaget en lang række videnskabelige priser for sin forskning. Professor Mouritsen har redigeret fire bøger om biofysik og publiceret over 200 artikler i internationale tidsskrifter om blandt andet biologiske membraner, kolesterol og proteiner i membraner, liposomer og lægemidler.

Udvalgt videre læsning:

Mouritsen O.G & Jørgensen K. (1998) A new look at lipid-membrane structure in relation to drug research. *Pharmaceutical Research* 15(10): 1507-1519.

Nielsen L.K, Bjørnholm T. & Mouritsen O.G. (2000) Fluctuations caught in the act. *Nature* 404: 352.

Nielsen M., Thewalt J., Miao L., Ipsen J.H., Bloom M., Zuckermann M.J. & Mouritsen O.G. (2000) Sterol evolution and the physics of membranes. *Europhysics Letters* 52:368-74.

Link:

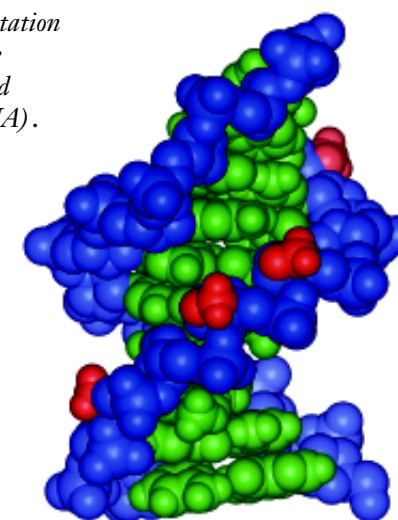
memphys.kemi.dtu.dk

Livets byggesten

Kemisk-biologisk center for nukleinsyrer

Livets begyndelse afhæng af skabelsen af de rette nukleinsyrer og stadig i dag spiller DNA og RNA en helt central rolle. Så jo bedre vi forstår disse byggesten, jo bedre vil vi forstå hvordan jordens mere komplekse organismer fungerer.

Grafisk repræsentation af den molekylære struktur af Locked Nucleic Acid (LNA).

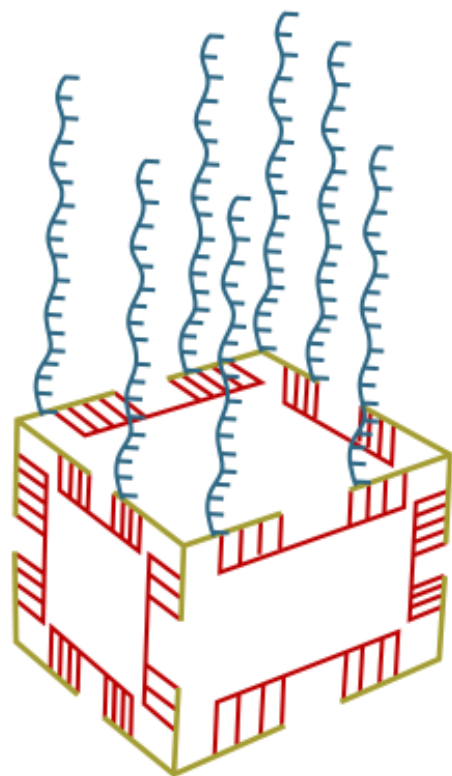


AIDS epidemien hærger stadig menneskeheden og mange forskere forsøger at finde nye og bedre måder at bekæmpe HIV-infektion. Indtil nu har en af de mest effektive strategier vist sig at være kombinationsbehandlings lægemidler til hæmning af nogle af de enzymer der er vigtige for formering af HIV-virus. Metoden er desværre meget kostbar og langtfra så effektiv at man kan holde HIV i meget andet end tidsbettinget ave. Da AIDS desværre først og fremmest har udviklet sig til endnu en svøbe for et stadigt fattigere Afrika, er der brug for bedre og billigere behandlingsmetoder. En lovende ny terapeutisk metode kaldet *antisense-teknologi* er blevet udviklet som følge af kemisk biologisk grundforskning i sammenhængene mellem DNA, RNA og proteinproduktion.

Antisense-teknologi

Grundidéen ved antisense-teknologi er at hindre produktionen af skadeligt protein ved at nedregulere de kodende gener. Proteinframstilling foregår indeni vores celler på de såkaldte ribosomer ved aflæsning og oversættelse af et meddeler RNA (mRNA) som er en kopi fra cellekernens DNA. Proteinet dannes ved at denne oversættelse skaber en række aminosyrer som sættes sammen til en lang kæde. Idéen er nu at lade antisense-DNA binde sig til mRNA inden den kan blive optaget i ribosomet og danne nyt skadeligt protein.

Det er ikke muligt at bruge kemisk uændrede DNA- eller RNA-strenger til denne opgave, da de bliver genkendt som fremmede for kroppen og nedbrudt af naturlige enzymer, nukleaser. En lang række forskere har derfor forsøgt at fremstille en lang række syntetiske DNA- og RNA-



Hvordan bygger man en forureningsfri molekylær kemisk fabrik i nanoskala? Et muligt kemisk svar kunne være ved at bruge naturens nukleinsyrer kreativt. Figuren viser en veldefineret 3 dimensional DNA byggeklods som resultatet af at blande udvalgte DNA-streng i et vandigt medie. Forgreningerne af grønne og røde DNA- (eller LNA-) strenge binder sammen ved hjælp af Watson-Crick hydrogenbindinger under duplex-dannelser. I dette eksempel kan et antal blå DNA-streng bruges som koblingslementer til andre DNA byggeklods eller som hybridiseringsprober i diagnostiske assays.

En anden attraktiv mulighed med DNA-baserede nanostrukturer er opbygning af veldefinerede elektrisk ledende nano-kredsløb. Dette vil i grundforskningscentret blive tilstræbt ved udnyttelse af reglerne for duplexdannelse samt anvendelse af funktionaliserede DNA-byggesten fremstillet ved gængs organisk kemisk syntese. Det er således duplex-dannelsen, der sikrer strukturofbygning i nano-kredsløbet, og sikrer den nødvendige rigiditet, mens indbygning af funktionaliserede DNA-streng muliggør elektrisk ledning, for eksempel ved afsætning og efterfølgende reduktion af sølvioner.

strenge som både binder stærkt og med stor præcision til sin komplementære sekvens foruden at være opløselige i vand, modstandsdygtige overfor enzymatisk nedbrydning og med mulig membran gennemtrængelighed.

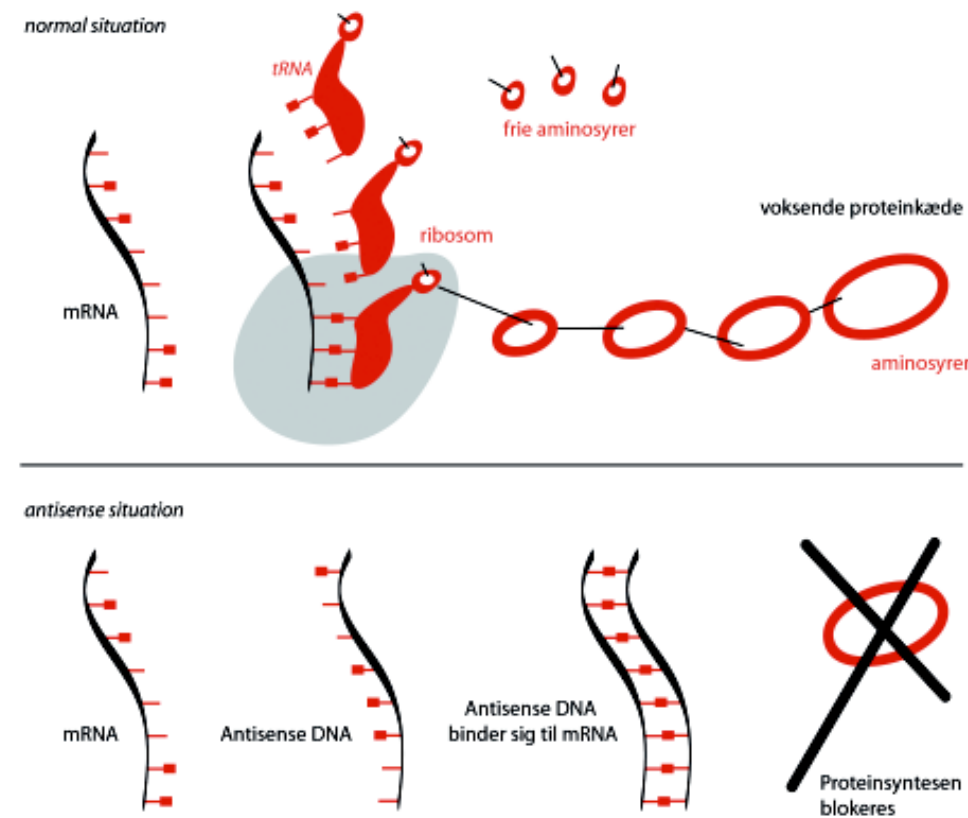
LNA-molekylet

Men på trods af en storstilet forskningsindsats fra en lang række laboratorier med fremstilling af over 1000 kemisk set forskellige syntetiske DNA-eftersligninger, så lykkedes det ikke at fremstille en streng med de rette egenskaber. En forskningsgruppe ledet af professor Jesper Wengel fra Syddansk universitet valgte derfor en lidt anderledes strategi til udvikling af en nukleinsyre-eftersligning.

”Kemi handler om kreativitet”, siger Jesper Wengel, ”så vi forsøgte i stedet at lave en syntetisk DNA-streng, som kunne binde sig til komplementært mRNA uden at skulle ændre sig væsentlig rent strukturelt. Det kan man gøre ved at lave kemiske ændringer i sukker-delen på DNAet. Specielt sukkerringe i en DNA-streng kan vrides og antage forskellige konformationer og gennem molekylmodeller kom vi derfor frem til en struktur som lod til at være bedre end nogen andet kendt DNA-eftersligning. Denne struktur kaldte vi Locked Nucleic Acid (LNA) da sukkerringen er fastlåst i en RNA-lignende struktur.”

Siden fulgte forsøg i laboratoriet der demonstrerede at LNA er langt bedre til at binde sig stærkt til komplementært DNA og RNA samtidigt med at bindingen er mere specifik end for andre DNA-eftersligninger. Dernæst fulgte en række modelstudier blandt andet i samarbejde med en svensk forskergruppe og et bioteknologisk firma, hvilket viste at også hos levende organismer som rotter er LNA specifikt og effektivt. LNA blev med succes brugt til at nedregulere et gen hos rotter, der koder for en smertereceptor som indgår i rottens naturlige smertestillende respons. Processen er ydermere reversibel, så da man ophørte med at give rotterne LNA, begyndte smerteresponsen at fungere igen.

Udfordringen for videre udvikling af HIV-lægemidler er nu at finde basesekvenserne for de mRNA-streng der koder for sygdomsfremkaldende proteiner og syntetisere en passende LNA-streng, som kan inaktivere proteindannelsen.



Princippet i antisense-teknologien. Foroven vises den normale proteinsyntese hvor meddeler-RNA (mRNA) produceret fra cellekernens DNA bliver aflæst og omdannet til proteiner i ribosomerne. Forneden vises hvordan antisense DNA kan fange mRNA inden proteinsyntesen kan finde sted.

Livets oprindelse

Men grundforskning i nukleinsyrers opbygning og funktion handler egentlig ikke om udvikling af nye lægemidler. Snarere er disse biprodukter af den grundlæggende videnskabelige nysgerrighed der driver forskningen.

Jesper Wengel er således mindst lige så optaget af et lille problem, der har drillet lige siden videnskabens begyndelse, men som har syntes indenfor videnskabelig rækkevidde siden den engelske genetiker J.B.S. Haldane og den russiske kemiker A. Oparin i cirka 1930 uafhængigt af hinanden foreslog, hvordan livet kunne være opstået på jorden ud fra den rette blanding af simple kemiske stoffer.

”Den kemiske evolution som førte til dannelsen nukleinsyrerne DNA og RNA er tæt forbundet til spørgsmålet om hvordan livet opstod” fortæller Jesper Wengel. ”Simple molekyler er blevet sat sammen til kædemolekyler i en præbiologisk RNA-verden med katalytisk aktivt RNA der i stand til selv-reproduktion og dermed bære et RNA-stofskifte. Det er et interessant spørgsmål hvordan disse nukleinsyrer er

blevet udvalgt og hvordan et RNA-domineret stofskifte eventuelt er overgået til et hovedsagligt protein-baseret stofskifte. Vi har for nylig fundet at seks ud af otte mulige LNA varianter har forhøjet bindingsstyrke til komplementært RNA (i forhold til DNA referencen). Det viser at effektiv hybridisering hverken er begrænset til stereoregulære nukleinsyrer eller det naturligt forekommende RNA. Vi er derfor i færd med at danne forskellige stereoisomere nukleinsyrer og evaluere deres egenskaber. Målet er at forøge vores forståelse af vore dages nukleinsyrer og dermed de underliggende kemiske grunde til naturens valg”

Livets oprindelse kan synes langt fra HIV, men de bygger begge på nukleinsyrerne DNA og RNA der er livets fundamentale byggesten og siden opdagelsen deres struktur af Crick og Watson i 1953 er livets utrolige kompleksitet blevet stadig mere klart. Det bliver interessant at se hvad forskergruppens lille LNA molekyle vil kunne bibringe af ny viden i fremtiden. MK

Kemisk-biologisk center for nukleinsyrer



JESPER WENDEL, ph.d., er professor ved Kemisk Institut Syddansk Universitet. Han er 37 år og har siden 1989 publiceret over 130 artikler i internationale tidsskrifter. Hans nuværende forskningsinteresser omfatter blandt andet kombinatorisk og supramolekylær kemi foruden fremstilling af kulhydrat, nucleosid og oligonukleotid analoger.

Udvalgt videre læsning:

Wengel, J. & Scheuer-Larsen, C. (1997) Diastereoselective and regioselective reactions on D-aldopentose mixtures: a possible reason for nature's choice of D-ribofuranose based nucleic acids.

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 7(15):1999-2002

Rajwanshi VK, Håkansson AE, Sørensen MD, Pitsch S., Singh SK, Kumar R, Nielsen P, Wengel J (2000) The eight stereoisomers of LNA (Locked Nucleic Acid): a remarkable family of strong RNA binding molecules.

Angew. Chem. 112(9): 1722-1725.

Koshkin AA, Singh SK, Nielsen P, Rajwanshi VK, Kumar R, Meldgaard M, et al. (1998) LNA (Locked Nucleic Acids): Synthesis of the adenine, cytosine, guanine, 5-methylcytosine, thymine and uracil bicyclonucleoside monomers, oligomerisation, and unprecedented nucleic acid recognition. *Tetrahedron* 54: 3607-3630.

Centeropbygning:

Centeret er tænkt som en tredeling som indbyrdes komplementerer hverandre.

Syntetisk bioorganisk kemi: DNA og LNA kemi

Gruppen ledes af professor Jesper Wengel og udgøres for øjeblikket af 3 post.docs, 4 ph.d. studerende og 8 speciale studerende. Forskningen i denne gruppe er rettet mod syntese og anvendelse af modificerede oligonukleotider (DNA-analoger). Målene er blandt andet at fremstille effektive oligonukleotid lægemidler og at studere funktionalisering og anvendelse af forgrenede oligonukleotider.

Syntetisk bioorganisk kemi: Nukleotider og nukleinsyre interkalation

Gruppen ledes af lektor Erik B. Pedersen og omfatter for øjeblikket 3 post.docs, 4 ph.d. studerende og 2 speciale studerende. Der forskes i syntese og biologisk evaluering af små molekyler (nukleosider, nukleotider og DNA/RNA interkalatorer) og deres konjugerede analoger. Målet er at finde blandinger som kan interagere med sekundære DNA strukturer og viralt RNA.

Biomolekylær NMR spektroskopi og molekylær modellering

Denne gruppes leder skal findes. Gruppen består for øjeblikket af 4 ph.d. studerende og 3 speciale studerende. Forskningen er fokuseret på brugen af NMR spektroskopi til at studere sekvens specifik genkendelse af nukleinsyrer (DNA og RNA sekvenser). Med baggrund i denne viden er det målet at bidrage til rationelt design af sekvens specifikke ligander (herunder antisense/antigen molekyler og lægemidler).

Forbrugets dyrebare børn

Center for anvendt mikroøkonomi (CAM)

Økonomi handler ikke kun om stater bruttonationalprodukter, men også om meget håndgribelige økonomiske størrelser som husstandes forbrug og opsparring. En bedre forståelse vil måske kunne ændre mangt og meget for børnefamilier.

Alle børnefamilier er klar over at det koster mange penge at have børn. Det vil derfor ikke overraske at økonomer nu har vist at en husstands forbrug stiger med barnets alder indtil barnet flytter hjemmefra. Nogle vil måske tilmed synes at vi ikke behøver økonomer til at forklare os så indlysende sammenhænge. Men hvad nu hvis man spurgte til om husstandens forbrug var større eller mindre alt efter om det var manden eller kvinden der havde den største indtægt? Det er de færreste der ville kunne svare på dette interessante spørgsmål og faktisk har vi endnu ikke sikre videnskabelige data til ordentlig at kunne besvare spørgsmålet.

Professor Martin Browning der er centerleder for *Center for anvendt mikroøkonomi* ved Københavns universitet har gennem sin karriere forsket i mikroøkonomiske problemstillinger. Han er særligt interesseret i meget dagligdags økonomiske problemer om husstandes økonomiske adfærd og velfærd som følge af opsparring, efterspørgsel, arbejdsudbud og fertilitet.

Det er svære spørgsmål at finde gode svar på, for de statistiske data er mangelfulde på af-

gørende punkter. Data om Danmarks husstande findes hos Danmarks Statistik, men de eksisterer kun som data fra tilfældigt udvalgte husstande på forskellige tidspunkter. Man har derfor ikke data for hvordan en husstands forbrug udvikler sig over tid og det er derfor ikke ligetil at prøve at udregne, hvordan en husstand udvikler sig med tiden, men kræver udviklede matematiske modeller.

Børnefamilier

Men det er lykkedes for Martin Browning og kollegaer at modellere forbrugsdata fra børnefamilier over længere tidsrum ved at udtrække passende data fra Danmarks Statistik. Fra et statistisk synspunkt er Danmark særdeles interessant, da vi danskere med vores unikke personnumre er særdeles velregistrerede. Der eksisterer således et væld af data om hver af os lige fra vores skattebetalinger, arbejdsløshedsbidrag, bolig, lægebesøg, hospitalisering (med specifikke diagnoser) til vores familiære forbindelser til andre personnumre.

Danmarks Statistik har komplette data fra 1980, hvilket mod betaling står til rådighed for forskere. Disse data skal naturligvis sammenkøres, anonymiseres og struktureres for at forskerne for alvor kan bruge dem, og en af centrets vigtige opgaver bliver således også at give andre forskere adgang til disse data i en spiselig form.

Men med udgangspunkt i både danske og udenlandske statistiske data har forskerne kunnet følge forbruget af en såkaldt *kvasi-familie* over længere tid. Analysen viser ikke overraskende at forbruget ganske rigtig stiger for børnefamilier som funktion af tid for siden at klinge af når børnene flytter hjemmefra. Men der mangler stadig en række relaterede spørgsmål som forskerne gerne ville kende svaret på. Hvordan ændrer opsparingsmønstrene sig for eksempel som forbrugerne går gennem livets stadier?

Økonomens vilkår

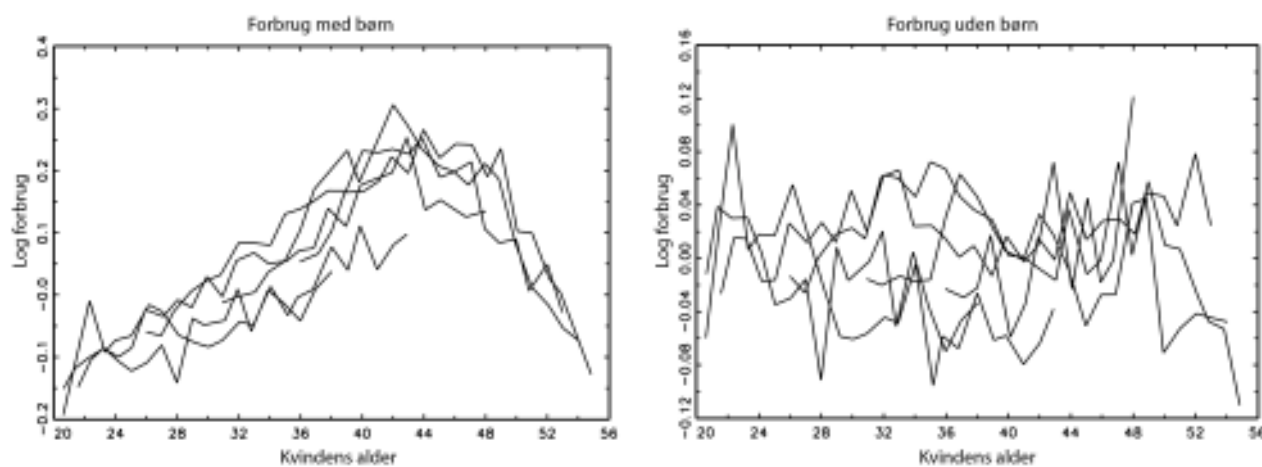
En fundamental egenskab ved økonomi er at det ikke er en eksperimentel videnskab. Det ville være meget interessant at kunne følge en række husstande over et længere tidsrum og manipulere deres indtægtskilder ved for ek-

sempel at ændre indtægtsmønstret for mænd og kvinder for at se hvordan det påvirkede husstandens forbrug. Men det kan naturligvis ikke lade sig gøre af etiske og praktiske årsager.

På mange måder kan man sammenligne økonomi med fysikken på Aristoteles' tid. På samme måde som Aristoteles kun havde andenhåndskendskab til en række fænomener ved at være afhængig af at høre andre mennesker fortælle ham om dem, så er økonomer bundet af eksisterende statistiske data, som ofte er indsamlet til helt andre formål og som derfor sjældent besvarer de specifikke spørgsmål som økonomerne prøver at besvare. Økonomer kunne i teorien selv indsamle data, men det er et kæmpearbejde som er næsten umuligt at udføre i praksis.

Økonomer får dog undertiden mulighed for at tilføje relevante spørgsmål til spørgeskemaerne som kan hjælpe i den videre forskning. Man kan derefter sammenholde de nye data med gamle data og reanalysere de gamle data set i lyset af de nye oplysninger.

Økonomi er derfor alt andet lige det muliges kunst og det er derfor ganske utroligt hvilke oplysninger økonomer alligevel kan trække ud af registerdata.



Hvor meget af variationen i opsparing og forbrugsmønstre gennem livet skyldes børn? Data er baseret på engelske undersøgelser fra 1968 til 1995. Undersøgelserne følger ikke de samme mennesker over tid så Martin Browning og Angus Deaton udviklede de såkaldte *kvasi-paneler*, der giver mulighed for alligevel at følge udviklingen i en husstand over tid. Grafen til venstre viser stigningen i forbruget for husstanden over kvindens arbejdsliv. Man ser tydeligt den pukkelformede stigning som aftager med tiden og der har været diskussion om årsagerne hertil. Grafen til højre viser forbruget korrigeret for børn. Som man kan se, så forsvinder forbrugets pukkelform og konklusionen er derfor at børn har stor indflydelse på forbruget i en husstand over tid.

Myten om forbrugerne

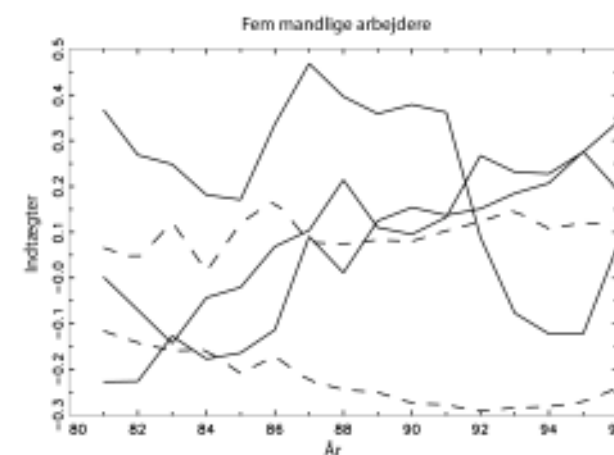
Mange økonomer taler om den typiske forbruger som om alle havde mere eller mindre de samme forbrugsmønstre over længere tidsrum. Denne generalisering taler stik imod den oplevelse som de fleste mennesker har af at have forbrugsvaner der er ganske anderledes end nabens.

Der kunne naturligvis være tale om selvbeholdning men Martin Browning har for nyligt analyseret økonomiske data og fundet at selv ganske ens forbrugere har vidt forskellige forbrugsmønstre over tid som følge af veksellende indtægter.

Denne opdagelse er interessant for videre forskning og betyder at økonomerne måske må ændre en af deres grundantagelser, hvilket med sikkerhed vil få konsekvenser for de økonomiske modeller.

Hertil kommer forskningen ved *Center for anvendt mikroøkonomi* i en række andre forskningsområder som udviklingen af selvstændige næringsdrivende immigranter og undersøgelser af mobilitet og løndannelse på arbejdsmarkedet med tiden vil kunne få stor indflydelse på realpolitik.

Alt i alt vil denne økonomiske forskning forhåbentlig få indflydelse på hvordan politikerne i fremtiden for eksempel vil tilgodese blandt andet børnefamilier. MK



Figuren viser indtægter fra 1981 til 1996 for fem tilfældigt valgte mandlige arbejdere der er identiske med hensyn til alder, skolegang og erfaring. Det illustrerer hvordan mennesker har vidt forskellige indtægter. Formel økonomisk analyse af disse data bekræfter at økonomer har brug for at tillade meget mere uensartethed end i tidligere økonomiske studier.

Mange økonomer taler om den typiske forbruger som om alle havde mere eller mindre de samme forbrugsmønstre over længere tidsrum

Mikroskopiske strukturer

Metal strukturer i fire dimensioner

For første gang har vi nu muligheden for at undersøge hvad der sker indeni materialer når de deformeres og varmebehandles. Det åbner mulighed for at besvare en række uafklarede videnskabelige problemer, hvilket kan hjælpe til at konstruere nye, stærkere materialer

I 1999 blev verdens første og hidtil eneste tre-dimensionale røntgen diffraktion mikroskop bygget på Risø og dernæst sendt til Grenoble i Frankrig som del af udstyret ved den store europæiske synkrotron. Forskerne har derfor nu for første gang mulighed for at se, hvad der sker med materialers tre-dimensionale strukturer over tid, når de deformeres og varmebehandles. Selvom vi har brugt og optimeret metallers egenskaber i mere end 3000 år, så er der stadig meget, som vi ikke forstår og som det først nu er muligt at undersøge med denne nye spændende teknik.

Dr. techn. Dorte Juul Jensen har været med til at udvikle mikroskopet og er begejstret for de nye muligheder mikroskopet giver: "For første gang kan vi nu se hvordan en række fascinerende fysiske fænomener som krystallisering, grænse flytning, multifase legeringer og nanoskala strukturer optræder tre-dimensionalt i materialer. Forståelse af disse grundlæggende fænomener vil give mulighed for at ændre på den måde materialer bliver designet og forarbejdet på. Vi vil kunne styrke eksisterende materialer og skabe nye og bedre materialer."

"Vores nye teknik giver mulighed for at følge hvad der sker indeni et materiale. Det har man ikke tidligere kunne gøre med eksisterende mikroskoper, hvor man kun kunne se statiske data fra snit i materialet, mens vi nu kan se hvordan den tre-dimensionale struktur udvikler sig indeni over tid. Vi kan derfor besvare en række spændende spørgsmål om blandt andet dannelsen og organiseringen af dislokationsgrænser. Med vores data kan vi også begynde at forstå forskellen på finkornede mikrostrukturer og deformations mikrostrukturer og på den måde skabe nye klasser af legeringer med bedre egenskaber."

Center for anvendt mikroøkonometri (CAM)

MARTIN BROWNING, ph.d., er professor i økonomi ved Københavns Universitet. Han er 54 år, og har publiceret omkring 50 artikler i internationale tidsskrifter om husstandes økonomiske adfærd og velfærd, opsparing, arbejdsudbud og fertilitet, efterspørgsel og børns økonomiske velfærd.



Udvalgt videre læsning:

Browning M. & Chiappori, P-A (1998) Efficient Intra-Household Allocations: A General Characterisation and Empirical Tests, *Econometrica*, 66(6), 1241-1278.

Browning M., Hansen L.P & Heckman J.(1999) Micro Data and General Equilibrium Models, *Handbook of Macroeconomics*, Volume 1A, edited by J.Taylor and M.Woodford, North Holland, Amsterdam.

Browning M. & Crossley T. (2001) Unemployment Insurance Levels and Consumption Changes, *Journal of Public Economics*.

Forskning i materialers struktur har været meget væsentlig for samfundet og blandt andet transportsektoren har nydt godt af materialeforskningen

Deformation og varme

Den nye teknik benytter tre-dimensional røntgen diffraktion til at afdække mikrometer-skala strukturer indeni centimeter tykke materialeprøver ved at sende synkrotronstråling af såkaldt hård røntgenstråling ind i materialet. Hård røntgenstråling har meget større gennemtrængningskraft end normale røntgenstråler til diffraktion.

Mikroskopet benytter nye optik koncepter for hård røntgenstråling. Den indkommende stråle er fokuseret. Dette krævede udvikling af helt nye optiksystemer. Baseret på diffraktionsgraden kan man rekonstruere strukturen i materialet i tre dimensioner alt imens materialet over tid bliver påvirket på forskellig vis.

Det er blevet klart at teknikken er særligt god til at studere korn i mange materialer, for eksempel aluminium. Mikroskopet kan hurtigt afbilde alle de essentielle egenskaber ved en polykrystal som position, volumen, den kristal-

lografiske orientering og spændings-tilstanden af kornene.

Der findes mange konkurrerende modeller for hvordan de enkelte korn udvikler sig når de deformeres ved blandt andet at ændre krystallografisk orientering som følge af deformation og interaktion med andre korn. Det nye mikroskop giver for første gang mulighed for at verificere hvilke af disse mange modeller der bedst beskriver det egentlige fysiske forløb. De eksperimentelle data viser at der interessant nok er stor forskel på de forskellige korns opførsel. Det betyder at disse nye eksperimentelle data vil danne grundlag for revidering af modellerne, hvilket naturligvis med tiden vil give muligheden for bedre at modellere forskellige materialers egenskaber.

Forskning i døgndrift

Der er også en lang række internationale forskningsgrupper som har brugt mikroskopet, hvilket har ført til andre interessante fund, som ikke ville have været mulige uden mikroskopet.

Dorte Juul Jensen fortæller, hvordan der virkelig er travlhed når gruppen får mulighed for at bruge mikroskopet i Grenoble i cirka fem uger om året. Transportkasser bliver pakket til bristepunktet og der bliver arbejdet i døgndrift med at få så mange data med hjem som muligt. Faktisk er det endnu ikke lykkedes for Dorte

Juul Jensen at nyde de meget naturskønne områder omkring Grenoble, da de intensive måleperioder ikke rummer meget andet end dataindsamling afbrudt af alt for korte søvnperioder.

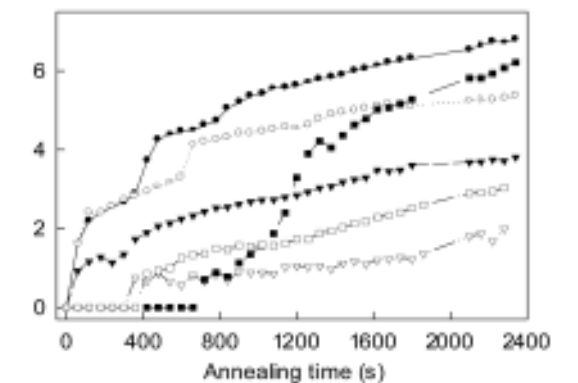
Det er voldsomme data-mængder der indsamles til senere analyse. For hver time indsamles cirka 10 Gigabyte data. Disse data bruger gruppen så tiden på at analysere i de efterfølgende måneder.

Det er ikke trivielt at analysere og siden afbilde datamængderne, da der er indhentet tre-dimensionale materialedata som funktion af både tid, stress og temperatur. Gruppen må derfor udvikle nye visualiseringsmetoder og har hentet inspiration fra astronomien, som også har voldsomme datamængder at analysere og visualisere.

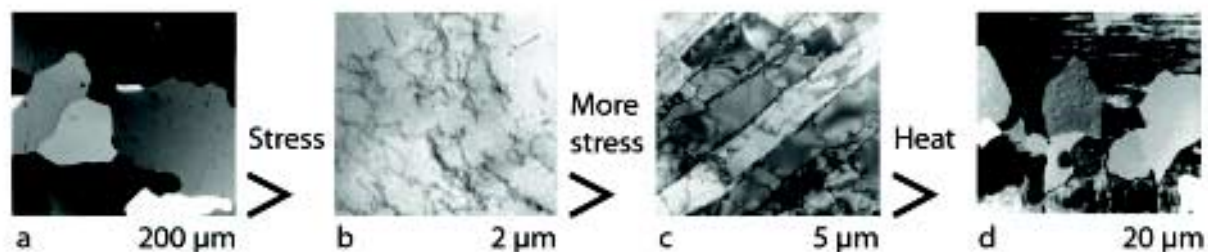
Mindre og stærkere

Dorte Juul Jensen er optimistisk omkring mulighederne for praktisk anvendelse af grundforskning i materialer: "Vores forskning har allerede nu ført til oprettelsen af et par succesfulde private firmaer. Forskning i materialers struktur har været meget væsentlig for samfundet og blandt andet transportsektoren har nydt godt af materialeforskningen som har muliggjort en minimering af mængden uden tab af styrke. Se for eksempel på den nye Storebæltsbro hvor brokablerne er mindre og slankere end

tilsvarende brokabler på for eksempel den berømte Golden Gate bro i USA. Jo bedre vi forstår metaller, jo bedre kan vi konstruere nye metaller og legeringer. Vi er kommet et langt stykke siden vores forfædre for flere tusinde år siden begyndte at arbejde med metaller og der er intet der tyder på at udviklingen vil stoppe foreløbigt." MK

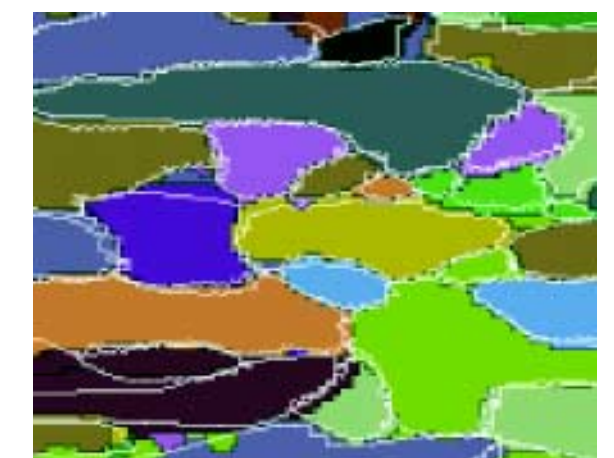


Resultatet for seks tilfældigt valgte korns dannelse og vækst ved rekrytallisering af aluminium. Ændringen i volumen af omkring 100 korn kan følges simultant.



Typiske metal strukturer observeret med traditionelle mikroskoper. Billederne er taget af forskellige prøver der er deformeret og varmebehandlet på forskellig vis. Billederne giver derfor ingen information om dynamiske forhold. En udløst kornstruktur (a). Efter nogen deformation dannes et netværk af dislokationer (b). Efter mere deformation dannes egentlige dislokationsgrænser (c). Ved varmebehandling dannes kim som vokser i den deformerede struktur (d).

Kortlægning af korn og deres afgrænsning på overfladelaget af en aluminiumsprøve. De farvede områder og sorte linier repræsenterer elektron mikroskopi data, mens de hvide linier er opnået ved tre-dimensional røntgen diffraktions mikroskopi. Den gennemsnitlige forskel mellem afgrænsningerne bestemt med de to teknikker er 20 μm. Orienteringen af kornene matcher indenfor 1 grad. Den anvendte metode giver tre-dimensional information ved at kortlægge lagene sekventielt hvor hvert lag tager ca. eet minut.



Metal strukturer i fire dimensioner

DORTE JUUL JENSEN, ph.d., dr.techn., er seniorforsker i materiale fysik ved Forskningscenter Risø. Hun er 44 år og blev Danmarks første kvindelige dr.techn. i 1997. Juul Jensen har publiceret over 60 artikler i internationale tidskrifter og over 120 artikler i proceedings fra internationale konferencer. Hun har ledet en række europæiske forskningsprojekter og hendes primære forskningsinteresser er udvikling af avancerede karakteriseringsteknikker af materialer, samt ændringer i materialers mikrostruktur og tekstur i løbet af rekryllisering og plastisk deformation.



Udvalgt videre læsning:

- Juul Jensen D. & Poulsen H.F. (2000) Recrystallization in 3D. Proc. 21st Risø Int Symp. on Materials Science: Recrystallization - Fundamental Aspects and Relations to Deformation Microstructure. (eds N.Hansen et al.) *Risø National Laboratory Denmark* 103-124.
- Juul Jensen D. (1997) Orientation Aspects of Growth during Recrystallization. *Risø-R-978(EN)* pp80.
- Juul Jensen D. (1997) Applications of orientation mapping by scanning and transmission electron microscopy. *Ultramicroscopy* 67, 25-34.
- Margulies L., Winther G. & Poulsen H.F. (2001) In Situ Measurement of Grain Rotation During Deformation of Polycrystals. *Science* 291, 2392-2394.

Teleportation - en realitet?

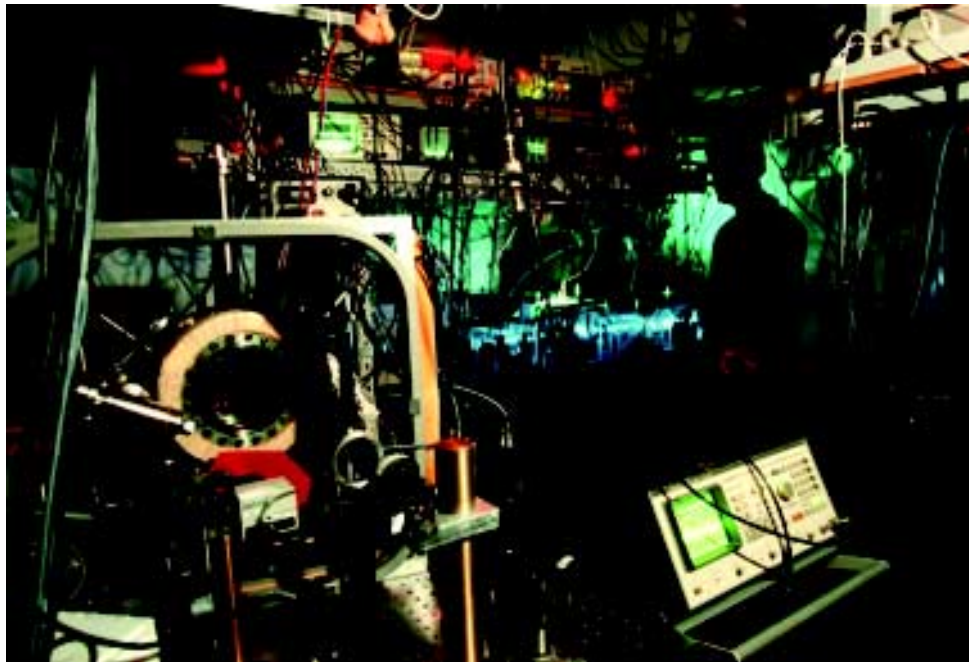
Center for kvanteoptik

Kvantefysikken var en af sidste århundredes helt store videnskabelige bedrifter men mange fænomener er stadig gådefulde. Ifølge Niels Bohr har man ikke forstået noget som helst, hvis man ikke bliver lidt svimmel af kvantefysik.

Science fiction har i mange år leget med tanken om teleportation. Det ene øjeblik er et objekt et sted og det næste øjeblik har det flyttet sig til en anden galakse. Replikken "beam me up, Scotty" fra Star Trek står for mange mennesker som indbegrebet af teleportation. Hvorfor tage trappen eller elevatoren, når man bare kunne tage teleporteren?

Indtil for ganske nyligt hørte teleportation kun til på science fiction litteraturens overdrev, men så blev teleportation af laserlys udført ved Caltech i USA i samarbejde med fysikere fra Center for kvanteoptik ved Aarhus universitet.

Fysikken bag forsøget kaldes kvanteoptik og er et nyt forskningsfelt der har udviklet sig hastigt gennem de sidste 10-15 år. Denne spændende grundforskning tager udgangspunkt i fundamentale spørgsmål vedrørende kvantefysikkens fortolkning, som blev rejst i berømte diskussioner mellem Albert Einstein og Niels Bohr, som stædigt holdt fast i sin København- fortolkning. Forskningsforsøgene kræver ikke store, vanvittigt dyre partikelreaktorer, men bruger laserlys og lader sig nærmest udføre på forskernes skriveborde.



Kvanteoptik laboratoriet. I højre hjørne ses laserlyskilden der overfører sit sammenpressede/sammenfiltrede lys til de kolde Caesium atomer der findes i kassen i venstre hjørne.

På *Center for kvanteoptik* ved Aarhus universitet som ledes af professor Eugene Polzik er en række fysikere i fuld gang med at udnytte laserlys til foruden kvanteteleportationssystemer at lave prototyper på kvantecomputere, kvantekrypteringsapparater, og ultrafølsomme måleapparater baseret på kvanteteori. Der er tæt samarbejde til en række udenlandske forskergrupper i blandt andet USA.

Centeret består af tre undergrupper som har komplementære indgang til kvanteoptikken. Kvanteoptiklaboratoriet ledes af centerleder Eugene Polzik og udvikler blandt andet lyskilder og atomare kvantehukommelsesenheder med præcisionsegenskaber, som ikke findes på verdensmarkedet, foruden ultrakolde atomare gasser i laboratoriet der styres og detekteres ved hjælp af lys.

Ionfældelaboratoriet ledes af forskningslektor Michael Drewsen og forsker i hvordan atomare ioner fanges i elektromagnetiske fælder, hvori ionerne køles i små eller store krystalstrukturer ved anvendelse af laserlys. Disse krystaller gør det muligt at styre og iagttage ionerne i stor detalje, og kan i fremtiden blive benyttet som elementer i en kvantecomputer.

Teorigruppen ledes af professor Klaus Mølmer og beskæftiger sig med den teoretiske beskrivelse af de ovenfor nævnte kvantemekaniske systemer og med teoretiske forslag til eksperimenter foruden teknologiske anvendelser af kvanteeffekter.

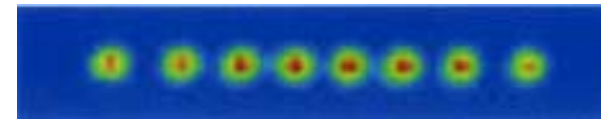
Det er samarbejdet mellem disse grupper der har muliggjort de fremskridt som gruppen har været del af.

Lysets teleportation

Teleportation af laserlys fra et sted til andet er en idé som Charles Bennett og kollegaer fik i starten af 1990'erne. Det er denne idé der for nylig blev en realitet ved et kompliceret eksperiment.

Princippet i flytning af et objekt fra et sted til et andet kunne være at man målte på objektet og siden genskabte det andetsteds, men det kan ikke lade sig gøre i kvantefysik, der foregår på naturens mindste niveau, det såkaldte kvanteniveau. På denne skala hersker Heisenbergs usikkerhedsrelation således at der er grænser for hvor meget man kan vide med sikkerhed. Man kan ikke både kende en partikels position og hastighed. Det betyder at man ikke kan måle på en laserstråle og siden lave en eksakt kopi, da selve måleprocessen forstyrrer det objekt der skal kopieres.

Hvis man derfor vil teleportere en laserstråle fra et sted til et andet, må man på en eller anden smart måde omgå denne begrænsning og det var præcist hvad Bennett foreslog. Ved at blande den oprindelige laserstråle med en meget støjfuld laserstråle får man nu mulighed for at måle på dette støjsignal, som man nu kan sende digitalt til et andet sted hvor signalet genskabes. Tricket er nu at den støjfyldte laserstråle har en tvilling der ligner den på en prik bortset fra at den er anti-korreleret, hvilket vil sige at de to laserstråler lige præcist ophæver hinanden når de mødes. Man bruger så denne anti-korrelerede tvilling



Teorigruppens kvantelogik porte. Streng af otte ioner fra ionfældelaboratoriet som kan bruges til at realisere teorigruppens kvantelogik porte

når man genskaber signalet et andet sted, hvilket på næsten magisk vis fjerner støjen og den oprindelige laserstråle bliver tilbage.

Idéen er dermed såre simpel, men temmelig kompliceret at udføre i praksis (og stadig umulig for objekter større end kvanter) og det var derfor en triumf da forsøget lykkedes. Eksperimentet blev således udnævnt af Science som en af de ti vigtigste videnskabelige bedrifter i 1998. Forskerne i Aarhus arbejder nu videre med at forsøge at teleportere atomer og er nået ganske langt.

Teleporterede kvantecomputere

Teleportation af laserlys og atomer kan også bruges i andre sammenhænge for eksempel i forbindelse med den såkaldte *kvantecomputer*. Vores nuværende computere er lavet af halvleder chips der er opbygget efter Von Neumanns serielle arkitektur, og selvom delkomponenterne i chipsene bliver stadig mindre og chipens clockfrekvens hurtigere, så er der grænser for hvor hurtige denne type computere kan blive.

Derfor har man store forhåbninger til kvantecomputeren som i teorien er massivt *parallel* og som derfor kan løse problemer som vores nuværende *serielle* computere ikke har en chance for at løse. Der henstår dog en lang række meget svære tekniske problemer før den første praktiske kvantecomputer kan bygges.

Blandt andet hersker Heisenbergs usikkerhedsrelation stadig og det er derfor stadig et problem at transportere gemt information så kvantecomputeren kan regne på det, da måling

Teleportation af laserlys og atomer kan også bruges i forbindelse med kvante-computere

vil ødelægge den information man prøver at flytte. Man kan derfor med fordel bruge tricket med teleportation beskrevet ovenfor til at flytte informationen i kvantecomputeren.

Center for kvanteoptik arbejder med en række andre projekter som også udnytter laserlysets egenskaber. Kvantekryptering afsender een foton som krypteringsnøgler. En foton er den mindste enhed ved laserlys og princippet udnytter Heisenbergs usikkerhedsrelation således at hvis der er nogen der opfanger fotonen undervejs og forsøger at måle på den vil det ødelægge informationen. Det er dog ikke nogen nem sag at afsende laserlys over lange afstande og der er derfor en række praktiske problemer som for eksempel kvaliteten af lyslederkabler der skal overvindes før projektet kan få praktisk anvendelse.

Disse spændende kvantefysiske forsøg peger fremad mod et nyt århundrede hvor forrige århundredes berømte Københavner-fortolkning for kvantefysik måske bliver teleporteret til Aarhus. MK



Kvantemekanikere på arbejde. Det er E. Polzik til venstre, K. Mølmer i midten og M. Drewsen til højre.

Center for kvanteoptik

EUGENE POLZIK, ph.d., er professor i atomar, molekylær og optisk fysik ved Aarhus Universitet. Han er 47 år, og har publiceret over 50 artikler i internationale tidsskrifter. Hans primære forskningsinteresser er kvantemekaniske fænomener som laserlys, atomare kvantehukommelsesenheder og ultra-kolde atomare gasser i laboratoriet styret og detekteret ved hjælp af laserlys.



Udvalgt videre læsning:

Kuzmich A. & Polzik E. S. (2000) Atomic quantum state teleportation and swapping., *Phys. Rev. Lett.* 85, 5639.

Furusawa A., Sørensen J. L., Braunstein S. L., Fuchs C. A., Kimble H. J., & Polzik E. S. (1998) Unconditional quantum teleportation. *Science*. 282:706, October 23.

Hald J., Sørensen J. L., Schori C. & Polzik E. S. (1999) Spin squeezed atoms: a macroscopic entangled ensemble created by light. *Phys. Rev. Lett.* 83:1319.

Teksterne i denne publikation er copyright 2001:
Morten Kringelbach, Oxford Universitet, OX1 3UD Oxford, UK
(www.kringelbach.dk & morten.kringelbach@psy.ox.ac.uk)

Trykt hos: DTKommunik@tion A/S
Grafisk tilrettelæggelse og design: Morten Kringelbach &
Tegnestuen Christian Teller MDD (www.teller.dk)