

Forskningen skal have relevans

Professor Jens Nielsen modtog den 23. januar Villum Kann Rasmussens årslegat. Begrundelsen var hans store indsats og banebrydende forskningsarbejde inden for »metabolic engineering«, et nyt ungt fag der kan bruges som redskab til at forbedre bioteknologiske processer

Af *Katrine Meyn*, km@techmedia.dk



Jens Nielsen

1986	Kemiingeniør, DTU
1989	Ph.d. i bioteknologi, DTU
1989	Post.doc., University of Hannover
1990-1995	Forskningsadjunkt, DTU
1995	Dr. techn., DTU
1995-1996	Gæsteprofessor, MIT, Cambridge
1998-	Professor, DTU
2001-	Centerleder, Center for Bioteknologisk Procesforskning
2002	Villum Kann Rasmussens Årslegat

Villum Kann Rasmussens årslegat er på 1,5 mio. kr. og bliver givet som anerkendelse af en særlig værdifuld indsats inden for teknisk-videnskabelig forskning. Begrebet »metabolic engineering« kan oversættes til, at man skræddersyr metabolismen til et ønsket formål. At Jens Nielsen har været banebrydende inden for dette område illustreres af, at han var medforfatter til den første lærebog »Metabolic engineering« inden for området. Bogen blev udgivet i 1998.

At en ung, dynamisk og uomtvistelig dygtig forsker som Jens Nielsen ikke har valgt at skabe sig en karriere i industrien kan måske undre, og han havde da også selv forestillet sig en fremtid i industrien. Forskellige omstændigheder gjorde, at det ideelle for ham viste sig at være en karriere i det akademiske miljø.

- Jeg havde, både da jeg læste, og da jeg efterfølgende tog min ph.d. forestillet mig, at jeg skulle arbejde i industrien. Men jeg kom ind i faget på et godt tidspunkt, hvor der var mange midler til forskning. John Villadsen (daværende centerleder for Center for Bioteknologisk Procesforskning) er en fantastisk person, der gav mig nogle store chancer og muligheder for at bygge noget nyt op fra bunden, og han var i den sammenhæng en enorm støtte. Det gjorde, at den gruppe jeg stiftede hele tiden voksede, og det var sjovt. Samtidig har jeg altid haft et meget tæt samarbejde med industrien og har et godt indblik i deres problemstillinger. Det gør,

at jeg føler tilfredsstillelse, ved det jeg laver, som kan betegnes som ingeniørvidenskabelig grundforskning med relevans. Dermed har jeg fået det bedste fra begge verdener - en tæt dialog med industrien og muligheden for at lave spændende grundforskning inden for et nyt område, fortæller Jens Nielsen.

Det begyndte med matematiske modeller

Jens Nielsens kometkarriere begyndte, da han i 1986 blev kemiingeniør. Uddannelsen blev efterfulgt af et fem måneders ophold i Canada som IAESTE-udvekslingsstuderende. Et ophold der ifølge ham selv ikke bød på de store arbejdsmæssige udfordringer, men som socialt set gav nogle gode og sjove oplevelser. Hjemvendt til Danmark startede han som ph.d.-studerende hos John Villadsen, der lige var blevet tilknyttet det daværende Institut for Bioteknologi. Villadsen skaffede på det tidspunkt nogle store bevillinger, der bl.a. blev brugt til at starte Center for Bioteknologisk Procesforskning, som blev stiftet i 1987.

- På det tidspunkt syntes jeg, det var spændende at kombinere matematiske modeller med biologiske problemstillinger. De biologiske processer er meget komplicerede, og der er mange kemiske reaktioner, der samspiller. I mit ph.d.-projekt arbejdede jeg bl.a. med at opstille modeller for forskellige fermenteringsprocesser. Det meste af mit studie gik med at studere mælkesyre bakterier. Jeg forsøgte vha. en matematisk model bl.a. at beskrive deres vækst på en rimelig simpel måde. Drivkraften var på det tidspunkt, at få en større forståelse for hvordan cellerne egentlig fungerer. Vha. modellerne kunne vi så småt begynde at forstå samspil og interaktioner, som ellers var svære at afdække. Selv om vi i dag kan se, at modellerne var noget naive, så blev de begyndelsen, og de gjorde, at jeg blev grebet af de store perspektiver.

- En central ting, der var afgørende for, at vi kunne komme videre i ph.d.-projektet, var, at vi kunne opstille en række nye analysemetoder, bl.a. baseret på flow injection analyse, som Elo H. Hansen har været banebrydende inden for. Det gav os en masse nye informationer på den eksperimentelle side, som var nødvendige for modelbygningen, siger Jens Nielsen.

Det store behov for at kunne lave gode analysemetoder førte i 1989 Jens Nielsen til Hannover, hvor de har ekspertise i at udvikle målemetoder til fermenteringsprocesser.

Penicillinfermentering – en fascinerende proces

- Da jeg kom tilbage fra Hannover, blev jeg tilknyttet som seniorforsker på Institut for Bioteknologi. Villadsen bad mig om at etablere en forskningsgruppe inden for penicillinfermentering, og jeg blev vejleder for et par ph.d.-studerende. Vi udførte arbejdet i samarbejde med Novo Nordisk, der på det tidspunkt selv producerede penicillin.

- Penicillinfermentering er en fascinerende proces, og vi studerer den såmænd stadig. Det er en af de største bioteknologiske processer, der findes, når vi taler volumen og for den sags skyld også markedsværdi. Penicillin er enormt billigt, det koster 8 dollars pr. kg. Det er derfor utrolig vigtigt at have et højt udbytte pr. mængde råvare, der tilføres processen. Det er en relativ

langsom proces, og der dannes en del biprodukter. Studiet skulle føre til et forbedret udbytte og en bedre fremstillingsproces, fortæller Jens Nielsen.

I starten af 90'erne var der fire-fem ph.d.-studerende tilknyttet projektet. Det samarbejde, der blev etableret med Novo Nordisk, er et godt eksempel på en vellykket forbindelse mellem industri og akademisk forskning, og vi lagde her grundstenen til et samarbejde, som i dag er meget værdifuldt for mig. I 1994 solgte Novo Nordisk deres penicillinproduktion til DSM, verdens største penicillinproducent. Efter en kort periode startede jeg et samarbejde med DSM.

Vejen til »metabolic engineering«

- På dette tidspunkt begyndte vi at studere enzymproduktionen nærmere. Den penicillinsvamp, der bruges til fremstilling af penicillin, har mange fællestræk med en af de skimmelsvampe, *Aspergillus*, Novo Nordisk bruger til at producere enzymer, der anvendes i vaskepulvere.

- I 1994 begyndte vi at interessere os for gær, *Saccharomyces cerevisiae*, som bl.a. bruges til bagegær, ethanol- og insulinproduktion. Gær adskiller sig som organisme en del fra de nævnte skimmelsvampe. Den er lettere at fermentere, dyrke og gensplejse. Derudover har det vist sig, at gær er en god modelorganisme for højere levende celler endda humane celler. Der er faktisk en del sygdomme, der kan beskrives i gæren, siger Jens Nielsen.

Når en celle producerer et enzym, er der mindst 150 reaktioner, der samspiller, men når bagegær producerer ethanol drejer det sig kun om 20-30 biokemiske reaktioner. Det er Jens Niensens mål på basis af studier med gærceller at kunne vurdere, hvilken konsekvens indførelsen af genetiske ændringer et vist sted vil få for stofskiftet. Når man kan det, kan man målrette stofskiftet til f.eks. at producere mere ethanol. Det kaldes metabolic engineering - at skræddersy metabolismen.

Metabolic engineering som begreb

Det er svært at vurdere, hvem der først brugte begrebet metabolic engineering. Jens Nielsen mener, at det blev nævnt for første gang i en artikel i Science i 1991 af professor Jay Bailey. Et centralt element i metabolic engineering er den meget detaljerede analyse af, hvordan stofskiftet fungerer i cellen.

- Da jeg i 1995 afsluttede min doktorafhandling om penicillinfermentering, var der nogle væsentlige elementer, der pegede på, hvordan man kan skræddersy penicillinsvampen til at producere mere penicillin.

- Jeg viste, at der er et samspil mellem forskellige dele af metabolismen, som ikke er umiddelbart. Det viste sig, at et givet sæt af reaktioner, der forekommer, når cellen metaboliserer glucose er helt afgørende for, hvordan cellen producerer penicillin, selv om der måske er 50 reaktioner imellem. Dvs. jeg viste, at tingene er bundet sammen i et netværk, fortæller han videre.

En stor faglig oplevelse

I 1995 tog Jens Nielsen til MIT, Massachusetts Institute of Technology, hvor han var gæsteprofessor i fem måneder. Det var et inspirerende ophold, hvor Jens Nielsen arbejdede sammen med den amerikanske professor Greg Stephanopoulos.

- Kort efter min ankomst blev vi enige om at skrive en lærebog sammen om metabolic engineering. Det resulterede i at »Metabolic engineering« blev udgivet i 1998. På det tidspunkt var det den eneste lærebog på området, der er nu kommet en mere. Mit ophold på MIT gav mig nogle tanker om, hvilken retning vi skulle bevæge os mht. vores gærstudier. Virker de mange principper og koncepter, vi kan vise i gær, når de overføres til andre mikrobielle systemer? Hvis ja, vil vi kunne angribe nogle centrale problemstillinger, der bl.a. er relevante for enzymproduktion. Det bliver spændende at se, om det kan bære, fortæller han og fortsætter:

Vigtigt tværfagligt samarbejde

- Efter min hjemkomst til Institut for Bioteknologi blev der til

instituttet tilknyttet en stor forskningsgruppe inden for bioinformatik. Jeg fik en god dialog med professor Søren Brunak, og vi diskuterede, hvordan vi kunne samarbejde. Vha. en fælles ansøgning lykkedes det at få en betydelig sum penge fra regeringen til at arbejde med »functional genomics«.

Begrebet »functional genomics« opstod efter kortlægningen og sekventeringen af det humane genom, gærgenomet osv. I bagegær er der 6000 gener, 2000 kender vi ikke funktionen af, og vha. »functional genomics« forsøger man netop at udlede genernes funktion.

- Vi har startet en stor satsning med at lave »functional genomics« på bagegær. I projektet kombineres eksperimentelt arbejde, matematisk modellering og bioinformatik. Selvom modelleringen er en drivende kraft i arbejdet. Med »functional genomics« kan man vha. såkaldte DNA-arrays måle, hvilke gener der er aktive (hvilke gener der udtrykkes), når cellerne vokser under forskellige betingelser. Vha. massespektrometri måler vi, hvilke stoffer cellerne producerer. Disse informationer forsøger vi at sammenstykke vha. modeller, og her taler vi altså om rigtig store datamængder. Det svarer til, at vi gerne vil finde ud af, hvad der foregår i cellen - samme problemstilling som i metabolic engineering, og derfor er der et tæt samspil mellem de to discipliner. Modellerne fletter de forskellige oplysninger sammen og giver et overblik over de forskellige interaktioner, fortæller Jens Nielsen.

Modellerne kan naturligvis ikke altid beskrive virkeligheden 100%, men de kan fange nogle af de vigtigste egenskaber og processer, og det kræver et stort overblik over metabolismen at fortolke resultaterne.

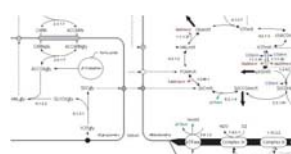
Center for Bioteknologisk Procesforskning

Jens Nielsen er centerleder for Center for Bioteknologisk Procesforskning. Centret har en meget tværfaglig forskningsgruppe, der består af biologer, kemiingeniører og matematikere.

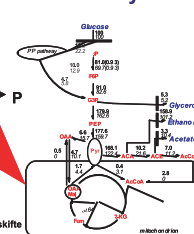
- Dette muliggør at ph.d.-studerende i samme miljø kan blive vejledt af eksperter inden for forskellige fagområder, og hermed kan vi arbejde med nogle meget komplekse problemstillinger. Samtidig giver det en god uddannelse af de ph.d.-studerende, idet de i industrien vil komme til at arbejde i hold af forskere med forskellig baggrund. Af de ca. 50 personer, der er tilknyttet centret, kommer over halvdelen fra udlandet, og vi er derfor en meget international arbejdsplads, slutter Jens Nielsen.

Den forskning, Jens Nielsen er involveret i, omhandler design på celleniveau. Men på centret arbejdes der også med design af hele bioteknologiske processer, dvs. arbejdet omfatter også de mere proces tekniske elementer såsom design af reaktor og oprensningsprocesser.

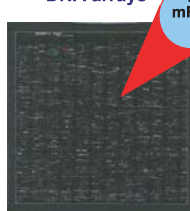
Matematiske modeller



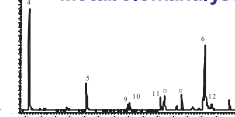
Fluxanalyse



DNA arrays



Metabolomanalyse



Ved kombination af forskellige analysemetoder, såsom DNA-arrays, metabolomanalyse (vha. massespektrometri), fluxanalyse og matematiske modeller forsøges der opnået en bedre forståelse af samspillet imellem de mange biokemiske reaktioner i en levende celle.