

Nobelprisvinderen, der rummer meget mere end klikkemi

I december 2022 modtog professor Morten Meldal Nobelprisen i kemi for hans opdagelse af en reaktion, der er blevet et grundlæggende redskab i klikkemien. Men Morten Meldal er en bredtfavnende forsker, og hans forskning rækker langt ud over hans bidrag til klikkemien.

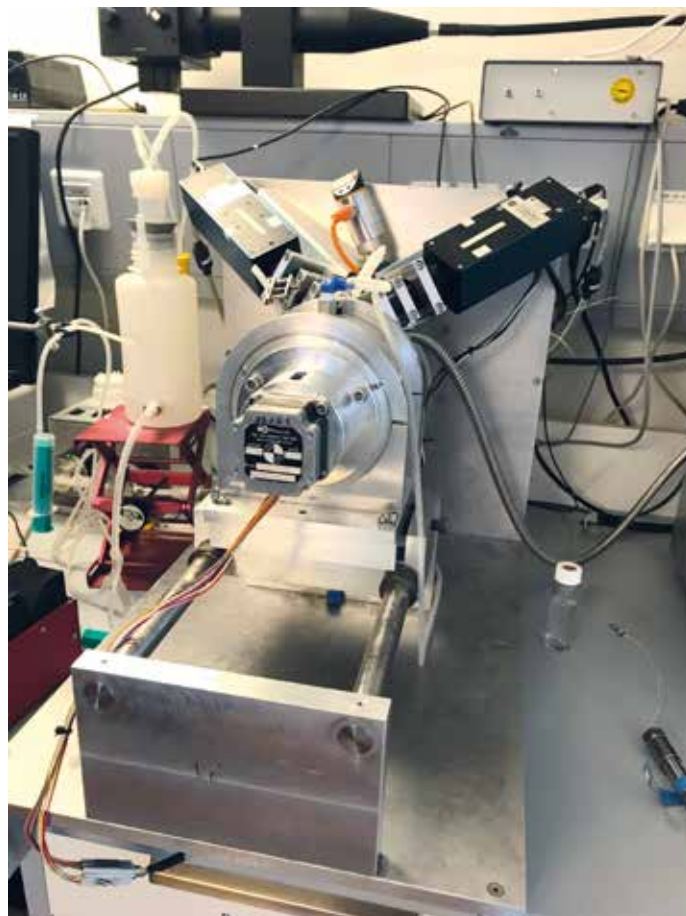
Af Hanne Christine Bertram, hcb@techmedia.dk

Hvem er personen, der netop har sikret Danmark en Nobelpris i kemi? Jeg var så heldig at få mulighed for en snak med professor Morten Meldal om hans forskning, hvad der driver ham, og hans tanker om unges interesse for kemi. Og jeg kan skrive under på en ting: Man er ikke i tvivl, når man møder den nyligt kårede Nobelprisvinder professor Morten Meldal: Det er tydeligt, at han inderligt brænder for kemi, forskning og har markante holdninger til, hvordan der skal skabes interesse for kemi hos børn og unge.

Laboratoriet er kernen

Det første Morten Meldal gør under mit besøg hos ham på Københavns Universitet, er at vise mig rundt i laboratoriet. Der hersker masser af aktivitet i laboratoriet, hvor vi støder på adskillige studerende, der er i gang med laboratoriearbejde. Morten Meldal forklarer begejstret om det forskellige udstyr, som inkluderer adskillige instrumenter, som Morten Meldal selv har udviklet og designet. Vi støder blandt andet på et enestående instrument, som han selv har bygget og som kan aflæse en slags bittesmå stregkoder i polymerkugler, der indeholder information om de dannede reaktionsprodukter, og som også via fluorescens kan afsløre, om dannede peptider binder sig til proteiner. Morten Meldal fremviser også udstyr, han har udviklet til fastfase peptidsyntese, og som har dannet fundament for betydelige mængder af anerkendt forskningsarbejde. På trods af udstyrets vigtighed er Morten Meldal dog ikke bange for at lade studerende benytte udstyret:

- Nej, det skal da selvfølgelig bruges af alle, svarer han, da jeg spørger ind til, hvem der får adgang til sådant særligt udstyr. Morten Meldal fremviser også HPLC-udstyr af ældre dato, som i de fleste laboratorier nok var blevet kasseret som noget, der ikke længere var tidssvarende. Men for Morten Meldal er udstyret en spændende udfordring og i stedet for at kassere udstyret, har han skrevet og udviklet sin egen programmering til computeren, der bruges til at operere HPLC'en. Turen rundt i laboratoriet med Morten Meldal har ikke kun været spændende - den bekræfter helt klart hans passion for at nørkle i laboratoriet og hans helt særegne evner til at udvikle unikke instrumenter og udstyr.



Dette udstyr, som Nobelprismodtager Morten Meldal har konstrueret, kan aflæse små stregkoder, der indeholder information om de dannede reaktionsprodukter. Der er også indbygget et device med fluorescens, der kan afsløre, om dannede peptider binder sig til proteiner.

- Det er, når man selv får fingrene i suppen, at det bliver interessant, forklarer han. Morten Meldal lægger heller ikke skjul på, at han mener, at netop lidenskab for laboratoriearbejde er afgørende.

- Alle opdagelser gøres i laboratoriet ved observationer - der kommer aldrig nogen stor forsker ud af at sidde bag et skrivebord, fastslår han.

Morfars gård og naturen var katalysator

På spørgsmålet om, hvordan Morten Meldals interesse for kemi og naturvidenskab opstod, har professoren hurtigt et svar parat. Morten Meldal svarer nemlig spontant, at det skete på morfars gård, hvor han i sin barndom tidligt blev fascineret og optaget af naturen, evolutionen, som førte til, at han begyndte at filosofere over, hvordan det hele hænger sammen.

- Jeg husker tydeligt en af de første gange, hvor det begyndte at dæmre for mig. Det var i en bygemark - det var som et lille univers med valmuer, græshopper, biller og meget mere. Og først og fremmest var det jo smukt, men det fik også en til at tænke over, hvorfor det er, som det er, forklarer Morten Meldal. Denne tidlige erkendelse har haft betydning for Morten Meldals senere valg, og dette var også arnestedet til, hvad der senere blev det første af hans tre mantra: alting er kemi.

Senere havde Morten Meldal dog en afstikker, hvor han under sin ingeniøruddannelse på DTH kastede sig over computerscience. Et eksamensprojekt, der mislykkedes, fordi Morten Meldal uheldigvis tabte et program med 1.000 hulkort på gulvet, var dog formentlig medvirkende til, at Morten valgte at kaste sig over kemien. En anden bevæggrund var nok også Morten Meldals egen erkendelse af, at han motiveres af at skulle finde løsninger på komplicerede problemer. Og kemien ser han som den mest udfordrende videnskabelige disciplin:

- Kemi indebærer hele tiden at lave noget nyt, som ingen andre har gjort før. Der er hele tiden nye kemiske reaktioner, nye stoffer, nye egenskaber, som ikke har eksisteret før, som man går efter. Der er ingen andre videnskaber, hvor man på samme måde hele tiden skal skabe noget helt nyt, som man gør i kemien, forklarer Morten Meldal med begejstring i stemmen.

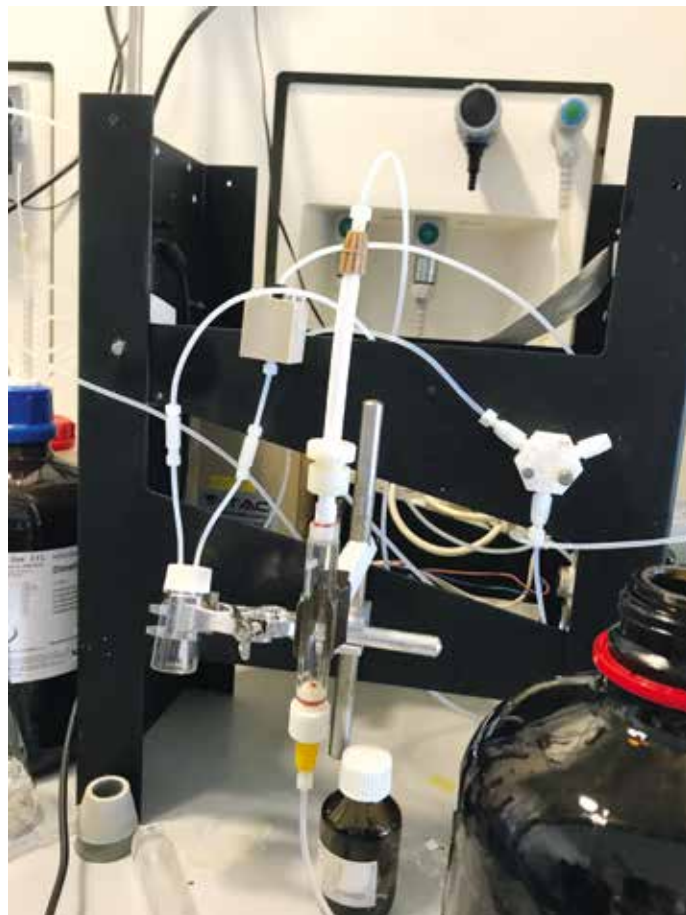
Vigtige elementer i etableringen af en succesrig forsker

Ph.d.-studiet er ofte det forløb, hvor mange finder ud af, om de for alvor skal være forskere. Det samme gjorde sig tilsyneladende gældende for Morten Meldal. Morten Meldal havde under sin ph.d. professor Klaus Bock som vejleder og mentor, som han fremhæver som en stor inspirationskilde. Professor Klaus Bock var foregangsmand i strukturel analyse ved hjælp af NMR, som blev et centralt redskab i Morten Meldals ph.d.-projekt, hvor det lykkedes at finde strukturerne af nogle komplekse trisakkarider, og ved hjælp af beregninger lykkedes det at simulere, hvordan disse trisakkarider vil sidde i antistofferne. Ph.d.-projektet mundede ud i syv videnskabelige publikationer, og dermed var grundlaget for en lovende forskerkarriere etableret.

Efterfølgende tog Morten Meldal under en postdoc-periode et seks måneders ophold ved Cambridge, Laboratory of Molecular Biology (LMB). Målet med opholdet var meget klart: At få udviklet en metode til automatisk fastfase peptidsyntese, der skulle fungere med feedback-mekanisme fra kemi. Dette var en ny og mere effektiv måde at lave peptider på, og det lykkedes Morten Meldal at nå i mål med projektet. Hvad Morten Meldal især tog med sig fra opholdet ved Cambridge, var oplevelsen af et helt særligt forskningsmiljø.

- Der var utrolig stor fokus på at give frihed til forskningen. Du kom ind klokken 8 om morgenen og gik ikke hjem før klokken 11 om aftenen og du lavede ikke andet end at forske i den tid, du var der, forklarer Morten Meldal og fortsætter:

- Det var også helt særligt med deres værksted. Du fandt måske ud af, at du skal lave den her flowsyntese, du skal detektere



Udstyr til fastfase peptidsyntese, der er designet og udviklet af Nobelprismodtager Morten Meldal.

noget, så lavede du lige en hurtig tegning over et instrument, du gerne skulle bruge. Så gik du ned til værkstedet, og to dage senere kom så apparatet, som du kunne bruge. Og det er jo den hastighed, du gerne vil gå fremad, når du laver forskning. Ikke noget at sidde og vente et halvt år på et dårligt instrument, som ikke fungerer.

Selve opdagelsen af den skelsættende klikkemi-reaktion

Opdagelsen af klikkemi-reaktionen, som Morten Meldal gjorde, skete i Carlsberg Laboratorium. Som beskrevet i artiklen af Christian Tornøe på side 6, så var målet med de eksperimenter, der endte med at danne basis for Nobelprisen, slet ikke at opnå den reaktion mellem acyl og alkyn, som reelt opstod. Derimod var målet med eksperimenterne at få en reaktion mellem et syrechlorid og alkyn, men det skete ikke.

Når Morten og Christian endte med at begynde at granske i, hvad det så var for en reaktion, der så blev katalyseret af kobber, så hænger det sammen med, at syrechlorid normalt er ekstremt reaktivt, så nysgerrigheden blev vækket i forhold til at forstå, hvilken reaktion der i stedet forløb. Ved efterfølgende reaktion med en nukleofil lykkedes det at få det dannede stof isoleret rent, og opdagelsen af en unik reaktion, der opfylder klikkemi-kriterierne var gjort. Dette skete på et tidspunkt, hvor der inden for kemien var stor bevågenhed og et slags udviklingsræs inden for "smarte reaktioner" til at kombinere molekyler mere elegant og det ledte også til, at Barry Sharpless beskrev og definerede et nyt begreb inden for kemien kaldet klikkemi. Morten Meldal og Christian Tornøe endte altså med at komme Sharpless' forskergruppe, som netop ledte efter denne type klikkemi-reaktioner, lidt i forkøbet. I dag, 22 år

efter at klikkemi blev defineret, findes der tre veldefinerede reaktioner, der helt sikkert opfylder kriterierne for klikkemi, og i alt fem reaktioner, hvis man er lidt mindre kritisk i forhold til de meget eksakte krav til klikkemi.

Meget mere end klikkemi

Professor Morten Meldal's forskningsarbejde omfatter meget mere end hans opdagelse af en central reaktion i klikkemien, der førte til Nobelprisen i 2022. Først og fremmest er han anerkendt for sit store bidrag inden for syntese af glykopeptider. Ydermere har hans bidrag til udvikling af resiner, der fungerer som fastfase-supporter, opnået stor videnskabelig bevågenhed. Hver resin kan fungere som en kemisk mikroreaktor med et begrænset volumen, hvor enten organiske reagenser eller enzymer kan virke. Dette princip kan blandt andet benyttes til fremstilling af kombinatoriske biblioteker på fastfase. De udviklede resiner har optimerede egenskaber for organisk syntese og enzymatiske studier. Nogle af de egenskaber, der er vigtige for disse resiner, er, at de er kompatible med alle solventer, således at både organiske reagenser og enzymer har mulighed for at gennemtrænge det polymere netværk.

Et andet forskningsområde, hvor professor Morten Meldal er særdeles anerkendt for hans skelsættende og originale opdagelser, er inden for et område, der betegnes med termen "Intramolecular N-Acyliminium Cascade reactions" (INAC). INAC er faktisk en entropidrevet reaktion, der opfylder klikkemi-kriterierne, og den indebærer en kaskadereaktion, hvor et aldehyd, placeret i et peptid, indledningsvist reagerer med et nærliggende og svagt nukleofilt amidnitrogen for via hydroxylactam og en reaktiv N-acyl iminium ion, så reagerer med interne C-N- eller O-nukleofiler. Via INAC-reaktioner kan der dannes adskillige forskellige heterocykliske scaffolds ("stilladser").

Undervisning som inspiration

Som Nobelprisvinder kunne professor Morten Meldal sikkert godt slippe for sine undervisningspligter på Københavns Universitet, men når jeg spørger ind til undervisning, får jeg helt klart det indtryk, at Morten Meldal ikke kunne drømme om at overveje at opgive sine undervisningspligter. For Morten Meldal er det at undervise både en vigtig pligt for at sikre generationsskifte inden for kemien, men også noget som han vurderer, at han får stort udbytte af.

- Undervisning giver mig inspiration. At skulle forklare andre detaljeret om, hvordan tingene hænger sammen, tvinger en til at sætte sig ind i alle de grundlæggende og fundamentale aspekter, og dette er utrolig vigtigt for at have det store overblik, når man skal lave forskning, siger Morten Meldal og fortsætter:

- Undervisning og forskning går hånd i hånd. Jeg er i øjeblikket i gang med at skrive en artikel, hvor jeg i høj grad har fået inspiration fra undervisningen.

Morten Meldal har tidligere været ansvarlig for det indledende kursus i organisk kemi på bachelordelen, og i dag er han ansvarlig for introduktionskurset i organisk kemi på masterniveau.

Tidligere og forbedret undervisning i kemi

Da vi kommer ind på årsager til, at interessen for kemi er faldende hos unge, vender Morten Meldal tilbage til undervisningen.

- Det bliver værre og værre - det er catch 22 situation mellem lærere og elever, forklarer Morten Meldal og fortsætter:

- Lærerne er for dårligt udrustede til at undervise i kemi; så bliver eleverne også dårligere til kemi, så kommer der mindre dygtige lærere i kemi, og det bider sig i halen og vi er inde i



Nobelprismodtager Morten Meldal har en passion for at spille musik. På hans kontor hænger to elguitarer, som han selv har konstrueret. Der ligger også en historie bag. I forbindelse med at Morten Meldal hjalp en skovbesidder med at få hans skov registreret elektronisk, modtog Morten Meldal noget egetræ. I det lokale byggemarked havde Morten Meldal set en fræser, som han ikke havde særligt kendskab til, men hans nysgerrighed og problemløserinstinkt fik ham til at kaste sig over at finde ud af, om en sådan fræser kunne bruges til at skabe elegante musikredskaber. Som fotoet bevidner, var projektet succesfyldt.

en ond spiral. Morten Meldal mener, det er svært at løse, men ikke umuligt. Det, der skal til, er at sørge for, at kemien får en positiv indgang hos eleverne.

- Der, hvor vi skal hen, det er den visuelle verden. I øjeblikket er kemien sådan noget med streger og en masse ligninger, og det er en helt forkert indgangsvinkel til at få eleverne interesserede i kemien. Eleverne skal trænes i mentalt at lave den tredimensionale (3D) verden, som kemien er. Og det kan du kun gøre ved at animere, forklarer Morten Meldal, der håber, at man i fremtiden vil kunne lave et animeringsinstitut, der udvikler redskaber til kemiundervisningen.

Morten Meldal kommer nu ind på sit andet mantra, som går på, at børn skal introduceres for kemi tidligt - allerede fra 1. klasse:

- Vi skal lave kemiundervisningen, så den gør de unge interesserede. Vi skal udvikle undervisning, hvor eleverne introduceres for kemi i 3D. Allerede fra 1. klasse skal eleverne have fem minutters undervisning i kemi om ugen, hvor de introduceres for kemien i superflot animation, og for hver årgang, skal undervisningen udvides med fem minutter. Det skal være udgangspunktet for undervisningen. Morten Meldal forklarer endvidere, at det er vigtigt, at det er nysgerrighed, der skal drive indlæringen.

- Glem alt om at eksaminere eleverne - det skal være "pleasure driven learning", understreger Morten Meldal, der også tilføjer, at det som regel netop er en manglende tredimensionel forståelse, han oplever som værende det største problem for de studerende, som han møder.

Man fornemmer, at netop dette med undervisning og intro-

duktion af kemi i starten af grundskolen er et emne, som Morten Meldal ønsker at bruge sin stemme som Nobelprismodtager på at skabe fokus omkring. Morten Meldal har således også haft dialog med uddannelses- og forskningsminister Christina Egelund omkring disse emner, ligesom han forsøger at skabe vej for, at Novo Nordisk Fonden og Lego skal bakke op om udvikling af 3D-animeret undervisningsmateriale, der tager udgangspunkt i strukturen af atomerne for at give eleverne en solid forståelse for den basale og grundlæggende del af kemien.

Grundforskning uden begrænsninger

Professor Morten Meldals tredje mantra lyder, at man skal have forskning uden begrænsninger. Morten Meldal mener, at man har lavet en uheldig sammenblanding af grundforskningen og den anvendte forskning.

- Forskningsmidler bør deles op i to helt separate poser med penge - en, der udelukkende går til grundforskning, og en anden der går til anvendt forskning, forklarer Morten Meldal, som mener, at midlerne til grundforskning skal uddeles uden nogen krav til, hvad forskningen skal indeholde, og at det har været en katastrofal brøler fra politikernes side, at de er begyndt at blande grundforskningen og den anvendte forskning sammen. Da jeg spørger ind til, hvilke kriterier der skal bruges til at uddele forskningsmidlerne, er Morten Meldal ikke et øjeblik i tvivl:

- Forskningsmidler til grundforskning bør uddeles ud fra forskernes performance, der beror på, hvor meget man har publiceret de sidste tre år og hvor meget ens videnskabelige artikler citeres. Morten Meldal synes, det er ærgerligt, at den bibliometriske forskningsindikator (forkortet BFI) blev nedlagt.

- Jeg er sikker på, at der findes en bedre algoritme end at sende et blue-sky forskningsprojektforslag ud til nogle bedømmelsespaneler, forklarer Morten Meldal og fortsætter:

- Ikke et ondt ord om disse forskellige bedømmelsespaneler, der gør et stort arbejde i at evaluere forskningsansøgninger så godt som muligt, men det er sjældent, at medlemmerne, der sidder i disse evalueringspaneler, ved tilstrækkeligt om de specifikke fagområder til at kunne lave en fair evaluering på tværs af forskningsprojektforslagene. Morten Meldal mener, det vil være langt bedre at lade forskerne selv bestemme, hvad de vil

forske i, end at man begynder at diktere dem. Han fremhæver også, at der vil være en stor besparelse ved at reformere uddelingen af forskningsmidlerne med en model uden forskningsprojektansøgninger, da det vil fjerne et stort administrativt kontrolapparat. Samtidig vil man undgå at spilde en masse af forskernes tid, når forskerne ikke længere skal bruge oceaner af tid på at skrive bunkevis af forskningsansøgninger.

Nobelprismodtager i kemi - hvad skal der til

Afslutningsvis har jeg planlagt, at jeg i vores samtale skal spørge Nobelprisvinder Morten Meldal om, hvordan han mener, vi bedst sikrer os, at Danmark får flere Nobelprisvindere i kemi fremover. Men jeg må erkende, at spørgsmålet er blevet overflødigt. Morten Meldal har allerede på en understøttende måde forklaret mig, at vi skal have reformeret kemiundervisningen i grundskolen, så den introduceres før. Og ydermere skal vi have reformeret strategien inden for tildeling af forskningsmidler til grundforskningen, så de tildeles uden krav eller begrænsninger i forhold til forskningens præcise indhold. Man kan sige, at det er påfaldende, at Morten Meldal faktisk har samme budskab til forskningspolitikken, som professor Jens Christian Skou, der modtog Nobelprisen i kemi i 1997 (for hans bidrag til opdagelsen af natrium-kalium pumpen), da Jens Christian Skou også forsøgte at bruge sin stemme til at give udtryk for, at man skal være påpasselig med at tvinge for meget anvendelsesorienteret fokus ned over forskningen. Med andre ord, lytter man til Nobelprismodtagerne, så er røsten den samme: mere fri grundforskning vil skabe de bedste rammer. Men hvad skal der mere til? Betragter man Nobelprisvinder Morten Meldal er der ingen tvivl: faglighed, kreativitet og ihærdighed er kendetegnende.

■ Nobelprisvinder Morten Meldals tre mantraer:

1. Alting er kemi
2. Kemi fra du er helt ung - det er lige så vigtigt som at lære at læse og regne
3. Forskning uden begrænsninger - forskeren skal beslutte, hvad han/hun skal forske i.

HUSK

Dansk Kemi kan også læses online

Få besked hver gang en ny udgave er tilgængelig.

Tilmeld dig eller læs på TechMedia.dk

Nyttig viden fra TechMedia

