

Dit branchemagasin fra TechMedia

Kemisk Forening - Kemiingeniørgruppen

dansk kemi

Nummer 6/7 - Juni 2014 / 95. årgang

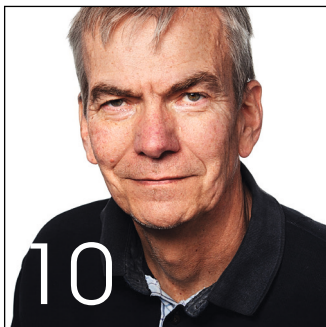
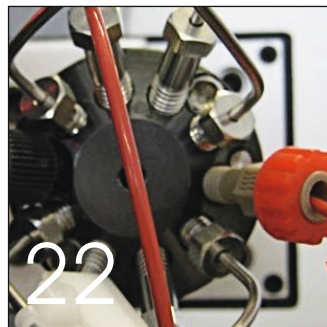


Absint – den grønne fe

Fra plante til patient: thapsigargin

Udfordringer med 2D LC-teknikken

INDHOLD



- 1** Forside: Absint-flamme. Læs mere om drikken i artiklen side 26.
- 8** Kampen mod Alzheimers demens. Alzheimers sygdom er en dødelig lidelse i eksplosiv vækst. Alligevel kender man kun til symptombehandling, og man har ingen behandling, der standser udviklingen eller helbreder sygdommen.
- 10** Stædig nørd på den gode måde. Søren Brøgger er kendt for sit arbejde med naturstoffer herunder især thapsigargin. Han finder det fascinerende, at naturstoffer både kan give resultater i den organiske kemi og samtidig åbne helt nye farmakologiske veje.
- 12** Fra plante til patient: Fyrre års arbejde med thapsigargin. Fyrre års arbejde med thapsigargin har ført til en lægemiddelkandidat, der i øjeblikket afprøves i klinikken som potentielt lægemiddel. Her beskrives arbejdet.
- 18** *In vivo* regulon kinetik. Relationerne mellem signalmolekyler og genudtryk i levende celler.

- 21** Kort & Godt – Nyt & Navne
- 22** Todimensionel væskechromatografi: what's in it for you? Netop i disse år er der en markant stigende interesse for 2D LC-teknikken. Den lover mange teoretiske fordele, men er stadig udfordrende at implementere i praksis.
- 26** Absint – den grønne fe. Her beskrives fremstilling, anvendelse og indholdsstoffer i absint. Hvad er absinthisme, og hvordan relaterer det til indholdet af de giftige thujoner?
- 28** Køkkenkemisten. Naturens spisekammer.
- 29** Produktnyt

TechMedia

Naverland 35
2600 Glostrup
Telefon 43 24 26 28
Fax 43 24 26 26

Ledelse:

Adm. dir. Peter Christensen
Direktør Rikke Marott Schelde
Direktør Susanne Eine

Redaktion:

Katrine Meyn (ansvarshavende)
km@techmedia.dk
Professor Carsten Christophersen (redaktør)
carsten@techmedia.dk
Lektor Søren Kiil
sk@kt.dtu.dk
Ph.d. Kristian B. Krogh
kbk@novozymes.com
Professor Henrik Skov
hsk@dmu.dk

Redaktionskomité:

Professor Anne S. Meyer (formand)
Professor, dr. scient. Mikael Bols
Professor Morten J. Bjerrum (Kemisk Forening)
Professor Elo Harald Hansen
Fagkonsulent i kemi Keld Nielsen
Lektor, dr. phil. Carl Th. Pedersen
Professor Kjeld Schaumburg
Underdirektør
Lars-Erik Kruse Pedersen
Lektor, ph.d. Peter Szabo (Kemiingeniørgruppen)
Professor, forskningschef Lars Wiebe
Adjunkt, civilingeniør, ph.d. Merete Norsker Bergsøe
Vibeke Richter Foersom (Næstformand, Kemilærerforeningen)
Konsulent Nikolai Stubkjær Nilsen
Procesindustrien
Seniorforsker, PhD.
Peter Have Rasmussen

Redaktionssekretær:

Else Frederiksen
else.f@techmedia.dk

Annoncer:

Annie Overgaard, Tlf. 43 24 26 93
ao@techmedia.dk

Annonceproduktion:

Anni Jensen, Tlf. 43 24 26 96
aj@techmedia.dk

Hjemmeside:

www.dansk kemi.dk

Abonnement:

Kasper Mundt-Nielsen, Tlf. 43 24 26 91
e-mail: kn@techmedia.dk
Ring vedr. abonnement eller bestil direkte på shop.techmedia.dk under Fagblade

Layout:

Morten Malmgren

Tryk:

PE offset A/S

Trykt på miljøvenligt papir med vegetabiliske miljøfarver.

Oplag: 5.245
Ekspl. heraf 4.803
i betalt abonnement.
Online Læsere: 2.447

Citater fra artikler i Dansk Kemi skal ske med tydelig kildeangivelse. Enhver form for gengivelse af artikler, herunder illustrationer, forudsætter udgiverens skriftlige tilladelse. Redaktionen kan ikke påtage sig ansvaret for materiale, der indsendes uopfordret.

ISSN 0011-6335

UK: Huson European Media -
Tel.: (+44) 1932-564999
USA, New York: Huson International Media
Tel.: +1 212 268 3344
USA, California: Huson International Media
Tel.: +1 408 879 6666
Germany: Huson International Media
Tel.: (+49) 89-9500-2778



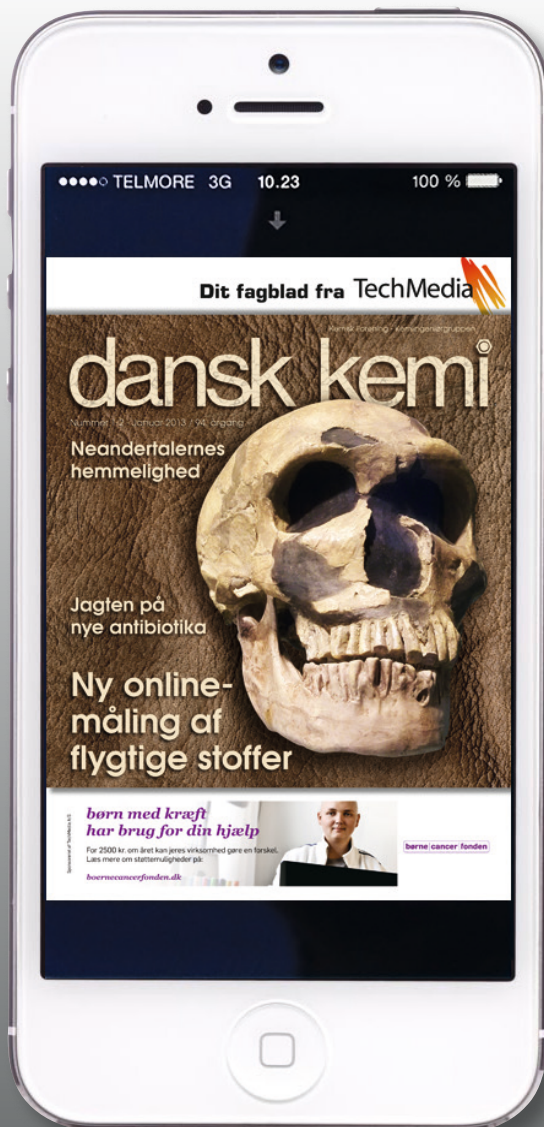
Scan og hent Dansk Kemi's medieinformation 2014 hér!

Brug for scanner? Send en sms til 1919 med ordet "scan" og få scanlife som app.



GRATIS MAGASIN-APP! til tablet og smartphone

Nu ligger hvert af TechMedia's 15 magasiner klar som en særskilt app til smartphone og tablet – tilgængelig både fra App Store og Google Play. Hent en, to eller dem alle 15, og bliv opdateret på netop dit fagområde



Scan QR koden

[Apple App Store]

[Google Play]

direkte link til dansk kemi



Naturvidenskab under pres i det almene gymnasium

” Vi har frygtet for markant fald i elever med naturvidenskabelige fag på B-niveau i STX

I Kemilærerforeningen er vi meget optaget af, hvordan eleverne, som har kemi på de gymnasiale uddannelser, får de bedst mulige faglige kvalifikationer og studiemæssige kompetencer til at kunne fortsætte på en videregående uddannelse. Vi finder det vigtigt, at eleverne får en studentereksamen, som sikrer dem optagelse på en videregående uddannelse, uden at de skal tage suppleringskurser inden studiestart. Med den nuværende gymnasireform har alle STX-elever skulle vælge et naturvidenskabeligt fag på mindst B-niveau, hvilket har betydet, at en del elever, som ikke gik på studieretninger med kemi B eller A, har valgt kemi som det naturvidenskabelige fag på B-niveau.

I foråret 2013 blev fremsat et lovforslag om, at hvis eleverne tog matematik B, kunne det erstatte det naturvidenskabelige fag på B-niveau. Formålet med dette var et ønske om at reducere antallet af studenter, der skal tage suppleringskurser inden studiestart. Dette blev modtaget med stor bekymring i de faglige foreninger, da vi kunne forudse en nedgang i antallet af elever, der ville vælge et naturvidenskabeligt fag på B-niveau. Mange elever har matematik på B-niveau i forvejen, så dette vil give dem mulighed for at vælge et andet fag end et naturvidenskabeligt fag. De vil derfor kunne blive studenter uden kemi B eller fysik B, som ellers er adgangsgivende til mange videregående uddannelser. Lovforslaget blev vedtaget trods vores henvendelse til politikerne om det problematiske i dette.

I foråret 2014 har vi undersøgt, hvilken effekt det har fået for elevernes valg af et naturvidenskabeligt fag på B-niveau. Vi spurgte på 17 gymnasier, hvor mange elever der bliver studenter i 2014 med matematik B og de øvrige naturvidenskabelige fag på B-niveau og tilsvarende i 2015, hvor deres valg så er omfattet af den nye lov. Det viser sig, at der er 4,4% færre elever der bliver studenter i 2015 med kemi B end i 2014 og noget tilsvarende gør sig gældende for fysik B. For biologi B og naturgeografi B er der en nedgang på ca. 10%. Matematik B viser en stigning på 2,3%, så flere elever vælger matematik B, men det modsvarer ikke det markante fald for de naturvidenskabelige fag.

Effekten af den nye lov kan vise sig at gå mod regeringens ønsker om at styrke interessen for naturvidenskab hos unge. Det kan vise sig, at færre studenter vælger en uddannelse indenfor natur- og sundhedsvidenskab, og flere skal supplere deres eksamen med kemi B eller fysik B. Desuden vil mange elever ikke få den naturvidenskabelige almindelse, som følger med et naturvidenskabeligt fag på B-niveau.

Undervisningsministeriet har også sat en undersøgelse i gang, og det bliver spændende at se, hvad den viser. Vi håber, at regeringen gennemfører nogle ændringer, så naturvidenskab igen bliver styrket i det almene gymnasium, som oprindeligt var en af ambitionerne med gymnasireformen.

Johanne Jensen, formand for Kemilærerforeningen,
Johanne.Jensen1@skolekom.dk

ATV | Elastyrenprisen 2014 til fremtrædende polymerforsker

Den danske polymerpris – ATV | Elastyrenprisen 2014 går til lektor ved DTU Søren Kiil. Prisen er på 100.000 kroner og blev uddelt ved Akademiet for de Tekniske Videnskabers årsmøde den 6. maj.

Han modtager prisen for at have bidraget med væsentlig, ny forskningsbaseret viden inden for polymerer og for sin evne til at sammenkoble forskningsresultaterne med anvendelse i erhvervslivet.

Søren Kiil har de seneste 15 år forsket i anvendelsen af polymerer i produkter som coatings (maling) og lægemidler. Hans grundlæggende forskning er løbende blevet anvendt til industrielle produkter i nært samarbejde med erhvervslivet, og mange af hans videnskabelige artikler er sampubliceret med virksomheder.

Maling, der modvirker rust

Priskomiteen fremhæver især Søren Kiils arbejde inden for polymerteknologi, der kan anvendes i antikorrosive malingstyper, det vil sige maling, der modvirker rust. Forskningen inkluderer også polymerbaseret bundmaling til oceangående skibe og maling til brandbeskyttelse af ståloverflader.

Som underviser på DTU Kemiteknik videreformidler han sin viden om forskningsmetoder, ingeniørmodeller og forskningsresultater til DTU's studerende, og sideløbende hermed underviser han ingeniører og kemikere i malingsindustrien.

Søren Kiil har publiceret et stort antal videnskabelige artikler og har udtaget to patenter i samarbejde med Hempel A/S.



Niels Chr. Nielsen overrækker Den danske polymerpris – ATV | Elastyrenprisen 2014 til Søren Kiil. Foto: Tom Jersø/ATV.

Parallelt med sit hovedforskningsområde forsker Søren Kiil i samarbejde med H. Lundbeck A/S i lægemiddelproduktion.

Søren Kiil har gennem årene skrevet en lang række artikler til Dansk Kemi om sin forskning. Læs artiklerne på www.danskkemi-online.dk.

Ny præsident for ATV

Ved Akademiet for de Tekniske Videnskabers (ATV) årsmøde den 6. maj 2014 er Carsten Orth Gaarn-Larsen tiltrådt som præsident.

Han afløser dekan ved DTU Martin P. Bendsøe, der efter tre år på

posten ikke kan genvælges. Præsidentskiftet fandt sted ved Akademiets årsmøde den 6. maj 2014, og Carsten Orth Gaarn-Larsen bliver dermed den 20. præsident siden ATV's stiftelse i 1937.

Nyt om ...

... Røgelse mod kræft

Røgelse, betegnet frankincense på engelsk, var en af de gaver, som de hellige tre konger bragte Jesusbarnet. Det er harpiks fra træer af slægten *Boswellia*, især *B. sacra*. Blandt mange

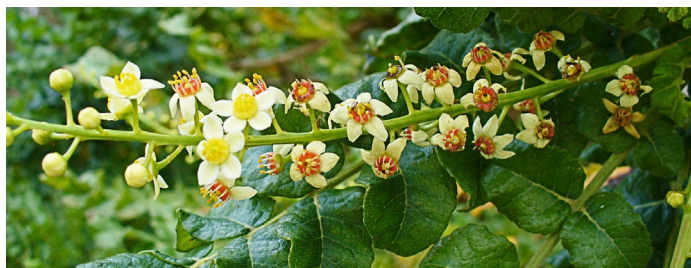
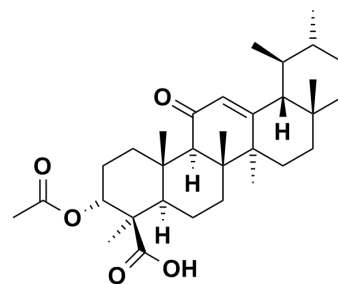


Foto: Scott Zona. The photo is licensed under the Creative Commons Attribution 2.0 Generic license.

biologisk aktive forbindelser indeholder røgelse acetyl-11-keto- β -boswellinsyre (AKBA). Nye undersøgelser har vist, at AKBA er aktiv mod mange kræftformer i celleassay. Især har effekten på ovariekræftceller vakt forhåbninger, fordi effekten også viser sig på celler, der er blevet resistente mod gængse kemoterapeutika. Der arbejdes nu intenst med videre undersøgelser med henblik på fremtidige kliniske studier.



acetyl-11-keto- β -boswellinsyre

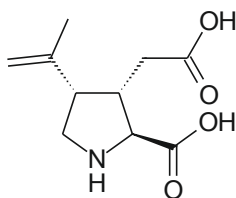
Carsten Christophersen

Podcast af Dr. Mark Evans <http://soundcloud.com/university-of-leicester/mark-evans>

Nyt om ...

... Tang er godt

Tang har været spist ved Europas Atlanterhavskyster i århundreder. Det har især været tangarten dulce eller søl (*Palmaria palmata*), som har særlig fine gastronomiske egenskaber. Der har dog på det seneste været nogle advarsler mod den pga. dens



KAINSYRE

indhold af kainsyre, der er neurotoksisk. Forskere ved SDU har nu imidlertid vist, at indholdet af kainsyre er så lavt, at man skal spise 150 kg søl på en gang for at få en mængde, der er konstateret at kunne give hjerneskader hos mus. Ligeledes er indholdet af toksiske tungmetaller lavt.

Carl Th.

Om the human consumption of the red seaweed dulce *Palmaria palmata*, *Journal of Applied Phycology* 2013, DOI: 10.1007/s10811-013-0014-7.



Kemisk Forening - Sektionen for Teoretisk Kemi

Bachelorpris i Teoretisk Kemi

Sektionen for Teoretisk Kemi af Kemisk Forening uddeler i oktober 2014 for anden gang en pris for årets bedste bachelor-rapport inden for teoretisk kemi.

Prisen er på 2.000 kr.

For at komme i betragtning skal bachelorprojektet være afsluttet og bedømt i undervisningsår 2013/2014. Studerende kan indstilles af et medlem af Kemisk Forening.

Prisen bliver overrakt ved det årlige efterårsmøde af Sektionen for Teoretisk Kemi i oktober 2014, hvor prismodtageren forventes at holde et 20 min foredrag om bachelorprojektets indhold.

Indstillingen (maks. 1 side) sammen med en kopi af bachelor-rapporten sendes elektronisk senest den 1. september 2014 til formanden for sektionen Stephan P. A. Sauer ved sauer@kiku.dk

AU-forsker får fornemt forskningslegat

Professor Mogens Johannsen fra Institut for Retsmedicin ved Aarhus Universitet forsker i den biologiske aldringsproces, og han har netop modtaget Ingeborg og Leo Dannins Legat på 350.000 kr. Et legat han får for sin store indsats inden for udviklingen af kemiske stoffer, som kan være med til at øge forståelsen af den biologiske aldringsproces.

- Vi undersøger, hvordan fedt og sukkerstofskiftet påvirker den biologiske aldring. For at belyse det udvikler vi små kemiske sonder, der kan kortlægge de steder, hvor kroppens celler er specielt udsatte for skader som følge af aldring, forklarer Mogens Johannsen.

Formålet er at finde sammenhængen mellem de enkelte skader og sygdomme, der er relateret til alder.

- Man har i mange år vidst at specielt sukker kan lede til en række forandringer af kroppens biopolymerer, der igen hænger sammen med sygdomme som eksempelvis diabetes og Alzheimers, siger professoren.

Problemet har været at udpege de forandringer, der leder til

sygdommen. Mogens Johannsen håber derfor, at de med forskningen er i stand til at udpege de centrale steder, så man i fremtiden kan arbejde mere fokuseret på at bremse udviklingen af sygdommen og sikre en sundere alderdom.

Projektet sker i et samarbejde mellem Institut for Retsmedicin, Institut for Kemi og Institut for Klinisk Medicin.



Det oprindelige medie-forberedelses udstyr



DissoPrep X8/X15 fra Riggtek

- Præcis blanding og dosering efter det gravimetriske princip.
- Mediet behandles, afgasses og dispenseres i overensstemmelse med retningslinjerne fra USP, EP, FDA og GLP/GMP.

RIGGTEK

Direkte eluering af tørre blodprøver fra kort



Ny Dried Blood Spot (DBS) autosampler fra SPARK Holland

- Patenteret teknologi Flow-Through Desorption (FTD™) giver direkte eluering af DBS fra kort.
- Innovativ teknologi for bioanalyse i kliniske og farmaceutiske laboratorier, der tilbyder en nem prøvetagning, transport og opbevaring.

Spark
H O L L A N D

Kampen mod Alzheimers demens

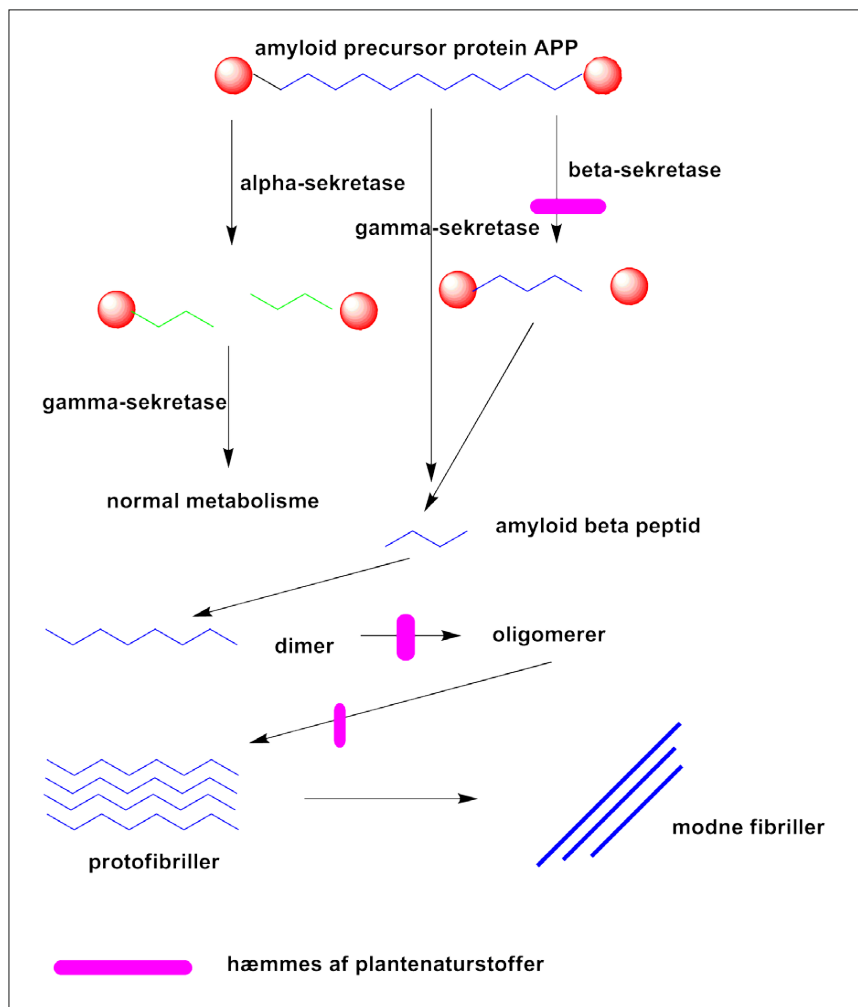
Alzheimers sygdom er en dødelig lidelse i eksplosiv vækst. Alligevel kender man kun til symptombehandling, og man har ingen behandling, der standser udviklingen eller helbreder sygdommen.

Af Carsten Christophersen, carsten@techmedia.dk

Alzheimers demens (AD) er en uhyggelig sygdom, som ødelægger kommunikationen mellem nervecellerne i hjernen. Der kendes ingen helbredende behandling, og sygdommen skrider frem med varierende hastighed hos den enkelte patient, men ender uvægerligt med døden. I Danmark, der har over 50.000 AD-patienter, er lidelsen den femte almindeligste dødsårsag.

Sygdommens komplicerede billede

Sygdommen involverer en række funktioner, der alle indgår i



De tre enzymer α -, β - og γ -sekretase spalter APP, men kun β - og γ -sekretaserne danner det giftige A β -peptid. Visse plantenaturstoffer hæmmer β -sekretasen, mens andre hæmmer dannelsen af oligomerer og igen andre dannelsen af protofibriller.

AD-forløb [1]. Der ophobes og udfældes amyloide beta-peptider (A β), der dannes fibrillære rodebunker i nervecellerne, unormalitet i det cholinerge system, oxidativt stress, inflammation i nervecellerne og programmeret celledød (apoptose) for at nævne de vigtigste. Ud af fem medikamenter mod AD-symptomer er de fire hæmmere af cholinesterase. Men det er i bedste fald kun symptombehandling og stopper ikke udviklingen af sygdommen. Især dannelsen af belægninger med A β er genstand for intense studier. Det er ikke med sikkerhed fastslået, om disse belægninger er en årsag til lidelsen eller et resultat af AD. Under alle omstændigheder er forklaringen mere kompliceret, da nogle ofre forbliver klinisk normale mens andre ikke gør det – uafhængig af graden af AD [2].

Amyloide beta-peptider (A β)

Det amyloide precursor protein (APP) er koncentreret i nervecellernes synapser. APP spaltes af tre enzymer, α -, β og γ -sekretaser. α -Sekretasen leder til det normale ikke-amyloide stofskifte via reaktion med γ -sekretasen. Men β -sekretasen spalter APP til A β -peptidet, som også frigøres direkte af γ -sekretasen. A β -peptidet kan nu dimerisere og videre oligomerisere i en reaktionsrække under dannelsen af protofibriller, der modnes til de plakdannende fibriller. Naturstoffer, der hæmmer β -sekretasen, kendes, mens andre naturstoffer hæmmer dannelsen af oligomerer fra dimererne. Også dannelsen af protofibriller hæmmes af visse naturstoffer.

Tau-proteiner

Tau (τ)-proteinerne stabiliserer mikrotubuli altså cellens interne "skelet". De findes i størst mængde i nerveceller. Proteinerne indeholder flere serin-grupper, som kan phosphoryleres. Hyperphosphorylering resulterer i forbindelser, som danner associeret med en rodet struktur. Stabiliseringen af mikrotubuli nedsættes, og cellen går til grunde. Forbindelser, der hæmmer disse processer, vil derfor være et godt bud på medicin mod AD.

Naturstoffer og Alzheimers

En meget lang række naturstoffer og planteudtræk indvirker på de forskellige stofskiftreaktioner, der er ude af kontrol ved AD. De mest anvendte lægemidler er acetylcholinesterase-hæmmere. De resulterer i længere levetid for acetylcholin og afhjælper derved i nogen grad mangel på denne neurotransmitter. Antioxidanter hæmmer graden af oxidativt stress og menes på

■ Alzheimers forløb

De første symptomer er nedsat korttidshukommelse og indlæring. Efterhånden forværres symptomerne og også langtidshukommelsen svækkes for endeligt at forsvinde helt. De fleste mentale funktioner svækkes, og personen taber grebet om tid og sted. Samtidig mistes kontrollen over legemets fysiske funktioner, og døden indtræffer i de fleste tilfælde 7-10 år efter, at sygdommen opdages.

denne måde at have en positiv effekt. Et eksempel er polyphenoler fra rødvin, der mindsker A β -dannelsen. Det indvirker også positivt på de skadelige virkninger af tau-proteinerne i cellekulturer [3]. Også koffein påvirker tau-processerne, og nye forbindelser med koffeinvirkning undersøges [4].

Der mangler nye tiltag

Siden alle de kendte forbindelser kun virker på sygdommens symptomer, er der en katastrofal mangel på nye tiltag rettet mod forbedrede teknikker for at gøre eftersøgningen af nye behandlingsmetoder mere målrettet.

De gængse musemodeller, der anvendes i forskningen, har stofskiftedetaljer, som gør, at resultaterne der opnås, ikke umiddelbart kan overføres til det humane system. Et stort skridt fremad er netop opnået ved udvikling af to nye musemodeller, der i langt højere grad efterligner den humane udvikling af AD. Det tillader en langt sikrere udvælgelse af nye stoffer til videre undersøgelse [5].

Netop udvælgelsen af nye lead-forbindelser er under stadig udvikling. Baseret på biologiske test kan matematisk analyse af de identificerede kemiske strukturer anviser nye veje til at designe aktive forbindelser, der ikke nødvendigvis har nogen strukturel lighed med kendte modeller. Strategien kaldes molekylær topologi og har for nylig resulteret i forbindelser, der både nedsætter A β -dannelsen og har effekt mod sammenhobningen af de amyloide komponenter. Strukturtyperne var ikke tidligere kendte i AD-sammenhæng [6].

Referencer

1. Botanicals: a potential source of new therapies for Alzheimer's disease. A. N. Say dog K. P. Devi *Botanicals: Target and Therapy* 2014;4, 11-16.
2. TDP-43 is a key player in the clinical features associated with Alzheimer's disease. K. A. Josephs *et al. Acta Neuropathologica* 2014, DOI 10.1007/s00401-014-1269-z
3. Novel Role of Red Wine-Derived Polyphenols in the Prevention of Alzheimer's Disease Dementia and Brain Pathology: Experimental Approaches and Clinical Implications. G. M. Pasinetti *Planta Medica* 2012, Bind 78, Side 1614-1619.
4. Beneficial effects of caffeine in a transgenic model of Alzheimer's disease-like Tau pathology. C. Laurent *et al. Neurobiology of Aging* 2014, doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.027
5. Single APP knockin mouse models of Alzheimer's disease. T. Saito *et al. Nature Neuroscience* 2014. Doi:10.1038/nn.3697.
6. Molecular Topology as Novel Strategy for Discovery of Drugs with A β -Lowering and Anti-Aggregation Dual Activities for Alzheimer's Disease. J. Wang *et al. PLoS ONE* 2014, 9(3):e92750. Doi:10.1371/journal.pone.0092750.

CPH LabMed

Danmarks nye fagmesse for laboratorieteknik

- Diagnostik
- Forskning
- Bioteknologi
- Kvalitetskontrol
- Laborarieudstyr
- Fagkonferencer

+
DEKS-Brugermøde
og LSB's Årskongres
8. – 9. oktober



Lokomotivværkstedet

7.-9. oktober 2014

Stædig nørd på den gode måde

Søren Brøgger er kendt for sit arbejde med naturstoffer herunder især thapsigargin. Han finder det fascinerende, at naturstoffer både kan give resultater i den organiske kemi og samtidig åbne helt nye farmakologiske veje.

Af Katrine Meyn, km@tchmedia.dk

Da Søren Brøgger Christensen i 1966 begyndte som discipel på Tønder Apotek, havde han ikke gjort sig klart hvorfor? Han fandt dog hurtigt ud af, at han ville læse til farmaceut på Farmaceutisk Højskole. Det gjorde han og med flot resultat. Som en ud af tre fik han tildelt Ørsted-medaljen i bronze. Et resultat der hjalp ham ind på en licentiatuddannelse (svarer til ph.d.).

En ny verden med muscimol

Som licentiatstuderende hos Krogsgaard-Larsen begyndte han i starten af 1970'erne at arbejde med stoffet muscimol, der findes i den røde fluesvamp. Man mente dengang, at muscimol var en acetylcholin-agonist (faktaboks).

- I mit projekt skulle jeg fremstille analoger til muscimol efter en ide udviklet af Krogsgaard-Larsen. Det gik ad helvede til. Han havde forestillet sig, at man, ved at lave en keton-beskyttelsesgruppe, selektivt kunne reagere med en ester. Men det viste sig, at "beskyttelsesgruppen" aktiverede i stedet for at beskytte, hvilket betød, at reaktionen løb 100% den forkerte vej i stedet for kun 50%. Samtidig blev det vist, at muscimol slet ikke er en analog til

acetylcholin men til GABA (gamma-aminosmørsyre, der fungerer som neurotransmitter i centralnervesystemet). Det var et banebrydende resultat. I dag ved vi, at GABA er en af de vigtigste transmittorer i centralnervesystemet. Så det blev en spændende publikation, der viste, at der var noget grundlæggende forkert i den kemi, man troede på på det tidspunkt, fortæller Søren Brøgger.

Projektet betød, at Søren Brøgger blev meget fascineret af naturstoffer og naturstoffers evne til at skabe nye veje inden for kemi og farmakologi. Og det skulle forblive drivkraften igennem hele hans karriere frem til i dag.

Job som lektor

Da Søren Brøgger i 1975 fik et lektorat på Naturproduktkemisk Laboratorium, begyndte han inspireret af Finn Sandberg fra Uppsala Universitet at arbejde med at undersøge thapsigargin-planten. Planten har i årtusinder været brugt til at lindre smerter. Men hvordan og hvorfor var et stort spørgsmål.

- Vi udviklede en hel masse ny og spændende kemi til at omdanne thapsigargin, så vi kunne fremstille forskellige modelstoffer. Det var vigtigt at forstå, hvordan det biologiske mål-molekyle er opbygget, og hvordan det interagerer med

thapsigargin, fortæller Søren Brøgger og fortsætter: Da vi første gang opdagede de enorme farmakologiske effekter, var det os der tog kontakt til Ole Thastrup, Københavns Universitet og fik ham til at lave en række Ca^{2+} -målinger. De medførte, at han opdagede, at thapsigargin er en selektiv hæmmer af den sarco/endoplasmatiske Ca^{2+} -ATPase (SERCA). SERCA-pumpen transporterer Ca^{2+} -ioner fra cytoplasma ind i det sarcoendoplasmatiske retikulum, og den spiller en vigtig rolle i muskelsammentrækning m.m. (thapsigargin er siden blevet standardstoffet til at blokere SERCA-pumpen).

Røntgenstruktur bekræfter hypoteser

- Sidst i 1990'erne gav udledningen af thapsigargin's røntgenstruktur os mulighed for at lave en masse teoretiske beregninger over, hvordan thapsigargin binder, hvilket igen gav os en masse nye ideer til, hvordan vi videre kunne modificere molekylet. Vi fandt ud af, at der var fire grupper, der var vigtige for, hvordan thapsigargin interagerer med SERCA-pumpen, siger Søren Brøgger.

I Århus havde Jens Schou opbygget en tradition for at arbejde med pumper. En tradition professor Poul Nissen har fortsat.

Han og især Jesper Vuust Møller begyndte arbejdet med at verificere modellen. Sidstnævnte lavede alle de fysisk-kemiske målinger af, hvordan de forskellige stoffer binder sig til SERCA-pumpen.

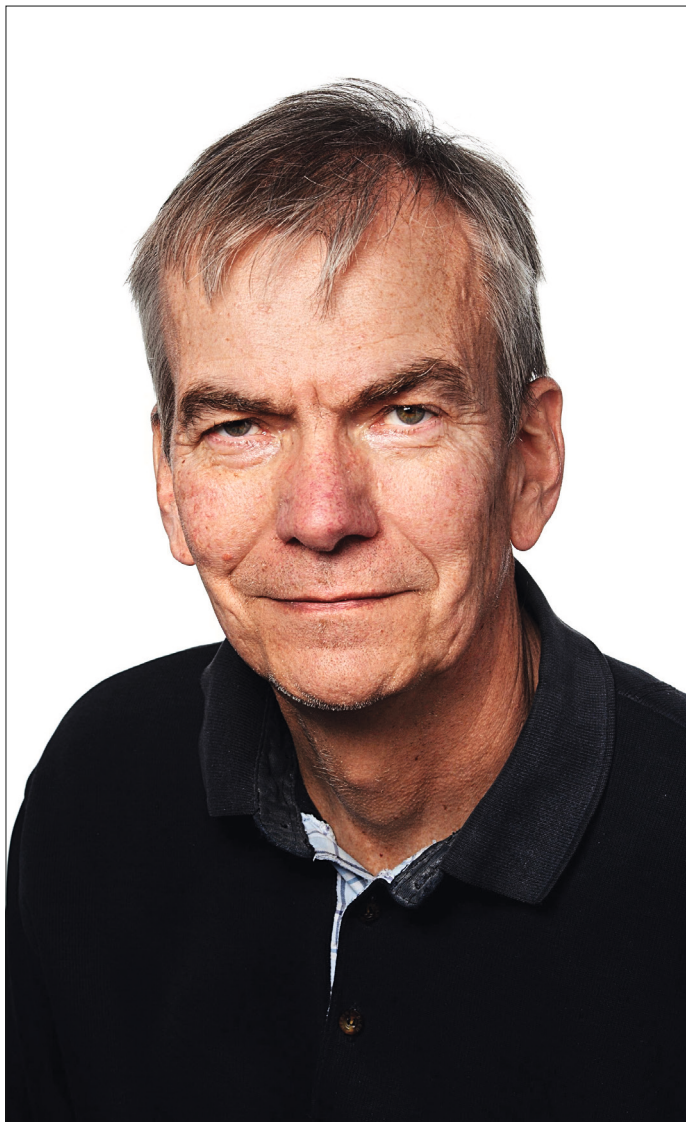
- Poul Nissen arbejder med at løse røntgenstrukturen, så vi kan se, om det er rigtigt, det vi forudser. I nogle tilfælde lykkedes det ikke, og nogle af de mest spændende stoffer, vi har, kan ikke krystallisere. Det er nogle specielle derivater af thapsigarginer, der opfører sig som en mellemting mellem inhibitorer og et inaktivt stof. Det er en af de fascinerende udfordringer, vi stadig arbejder med, fortæller Søren Brøgger.

Vi opdagede, at vi var heldige og forfulgte det

På samme tid kontaktede John Isaacs, John Hopkins Medical School, Baltimore, Søren Brøggers gruppe. Han havde observeret, hvor cellegiftigt thapsigargin er i en række cancerceller. Det ønskede han at undersøge nærmere.

- Vi havde nu den kemiske ekspertise inden for thapsigargin. Vi havde udviklet den til et højt niveau med et team af røntgenkrystallografer og biofysikere, computational chemists, der laver fysisk-kemiske modeller, der forklarer resultaterne og interaktionerne med receptoren. Og nu fulgte også onkologerne

Nørderi er blevet et fyord. Men nørder er nødvendige. Ingen kan lave tværvideenskabelig forskning uden at have et ekspertiseområde at arbejde ud fra. Til gengæld har nørder også en forpligtigelse til at se ud over deres nørderi og finde anvendelse for deres ideer.



Søren Brøgger Christensen.
Foto: Peter Dahlerup Firmafotografen.

i Baltimore, John T. Isaacs og Samuel R. Denmeade. Isaacs og Denmeade formulerede også ideen om at omdanne thapsigargin til et prodrug, så det kunne målrettes mod tumorer. De begyndte at afprøve stoffet på en bred række af cancerceller, og så vidste de, hvad der skulle til for at sætte dyremodeller op. Bl.a. inokulere prostata-cancerceller i mus. Under anvendelse af denne model kunne de give et "proof of concept", der viste, at ideen med at lave prodrug af thapsigargin virker i dyremodeller (se efterfølgende artikel).

■ Nervesystemets receptorer

Der findes mange forskellige receptortyper i det autonome nervesystem. Farmakologene udnytter disse receptorforskelle ved at fremstille medicin, der er selektiv over for ganske bestemte receptortyper. Herved kan de selektivt påvirke et organ, mens alle andre forbliver upåvirkede. Farmakologerne benytter medicin, der stimulerer (agonister) eller hæmmer (antagonister) receptorerne, for at fremkalde den ønskede virkning.

Det parasympatiske (cholinerge) system har nicotinerge og muscarinerge receptorer. Cholinerge receptorer stimuleres normalt af acetylcholin.

Hvorfor har thapsigargin anticancereffekt?

Craig Dionne var blevet interesseret i projektet. Han stiftede firmaet GenSpera og skaffede kapital, så der kunne tages patenter og planlægges kliniske forsøg.

- Det er vigtigt at turde satse på det, man brænder for. Det har jeg meget stor respekt for, siger Søren Brøgger og fortsætter:

- Craig Dionne viste sig at være en afsindig dygtig direktør. Han kunne skaffe de nødvendige penge, gennemskue det videnskabelige og han kan kommunikere.

Prodruget af thapsigargin er designet således, at det kun aktiveres i blodkar i tumorer. Det udnyttes, at i en række kræftformer dannes der på overfladen af blodkarrene enzymet PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen). Prodruget kan ikke trænge ind i cellerne, fordi det har en meget vandopløselig hale, men den klipper PSMA af. Når det sker, bliver det tilbageblevne lægemiddel meget fedtopløseligt og vandrer ind i cellen og slår den ihjel.

I øjeblikket kører der to klinisk fase II-forsøg, hvor thapsigargin afprøves mod to kræftformer (finansieret af Craig Dionne, GenSpera):

- Glioblastoma multiforme: en hjernesvulst hvor prognosen er meget dårlig, idet den er meget svær at bortoperere. 32 patienter er involveret i forsøget.

- HCC: leverkræft. Under klinisk fase I-forsøg opdagede man, at thapsigargin havde en effekt på tre ud af fem patienter. Patientens gode perioder blev forlænget signifikant. GenSpera valgte derfor at starte et klinisk fase II mod denne sygdom.

Både HCC og glioblastomerne producerer PSMA i blodkarrene i deres tumorer. Når blodkarrene ødelægges, stoppes blodtilførslen og tumoren dør. Det er en særlig fordel i forbindelse med glioblastom. Stoffet skal ikke ind i centralnervesystemet, for blodkarrene sidder uden for.

Igangværende aktiviteter

Gruppen arbejder bl.a. videre med at undersøge de analoger, der opfører sig meget mærkeligt.

Samtidig arbejdes der på at udvikle en bæredygtig produktion. I øjeblikket høstes thapsigargin fra vilde planter. Bliver projektet en succes, anslår Søren Brøgger, at der skal bruges 1 ton om året, og så meget vil der næppe kunne høstes.

Craig Dionne betaler derfor firmaet Thapsibiza for at udvikle dyrkningsmetoder. Det er muligt, at dette kan løse problemet.

Søren Brøggers gruppe arbejder sideløbende med en anden plante, der kan producere tilsvarende stoffer, og de har ad kemisk vej omdannet stofferne. De mangler at indlevere patent, men har allerede vist, at princippet virker.

Spændende opdagelser kræver vedholdenhed

- Jeg er 99% sikker på, at der rundt omkring i mange naturstofsamlinger står nogle enormt spændende stoffer. De er blevet isoleret, strukturoklaret og der er lavet *in vitro*-assay, der viser, at det påvirker et eller andet. Herefter er stoffet sat på en hylde, hvor det står og venter på at blive opdaget. Men det sker ikke af sig selv. Naturstofkemikere har en særlig forpligtelse, fordi de kommer i kontakt med nye stoffer med nye virkningsmekanismer, som man ikke havde forudset, siger Søren Brøgger og slutter:

- En af årsagerne til at den farmaceutiske industri har nedprioriteret naturstoffer er nok, at det er svært at få en bæredygtig produktion. Men det problem mener jeg, vi er ved at have løst for thapsigargin vedkommende.

Læs hele historien om thapsigargin – med al kemien beskrevet – i den følgende artikel skrevet af Søren Brøgger.

Fra plante til patient: Fyrre års arbejde med thapsigargin

Fyrre års arbejde med thapsigargin har ført til en lægemiddeld kandidat, der i øjeblikket afprøves i klinikken som potentielt lægemiddel. Her beskrives arbejdet.

Af Søren Brøgger Christensen, Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi, KU

Planten *Thapsia garganica*, L. (figur 1), hvis danske navn er uægte turbit, gror vildt på mange øer i Middelhavet og i flere lande, der grænser op til dette hav. Uægte turbit er et dårligt



Figur 1A. Blomstrende eksemplar af *Thapsia garganica*. Planten gror vildt i lande ved Middelhavet. Planten får gule blomster. I slutningen af juni sætter den store frugter, hvorefter den visner væk. Planten skyder igen i foråret.



Figur 1B. *Thapsia garganica* fotograferet omkring 1. juli, hvor kun de tørre stængler og de store frugtstande er tilbage over joden.

navn, da de fleste forbinder det med en forædlet dueart. Et mere passende dansk navn ville være giftgulerod.

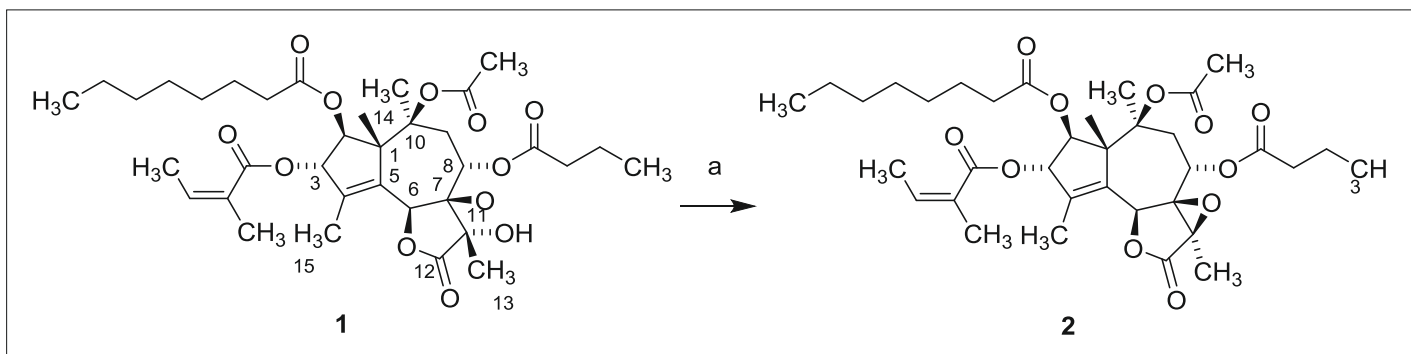
I de arabiske lande er planten velkendt. Beduiner er meget omhyggelige med at forhindre deres kameler i at æde af planten, idet den kan fremkalde forgiftninger. Harpiks fra planten har i årtusinder været anvendt til at lindre smerter. Harpiks fra planten var optaget i den franske farmakopé frem til 1937. Harpiksen blev anvendt i medicinske plastre, der skulle lægges på huden (figur 2).

Inspireret af professor Finn Sandberg fra Uppsala Universitet begyndte vi i 1970'erne et projekt, der havde til formål at isolere, identificere og undersøge de farmakologiske effekter af plantens indholdsstoffer. Han foreslog dette som et projekt til Ulla Wagner Smitt, der gerne ville gennemføre et ph.d.-studium, så hun kunne blive lektor ved det daværende Farmakognostiske Laboratorium ved Danmarks Farmaceutiske Højskole. Tidligere forsøg var strandet på, at planten indeholder en række nært beslægtede stoffer, der ikke kunne adskilles. Da vi startede, var

omvendt fase HPLC netop blevet implementeret på instituttet. Ved at anvende denne teknik lykkedes det os i løbet af få måneder at isolere en række højpotente hudirriterende stoffer fra planten. Faktisk blev den biologiske aktivitet fulgt ved applikation af fraktionerne på huden af Ulla Smitt, en fremgangsmåde, der næppe var blevet godkendt i dag. Ved et samarbejde med Carsten Christophersen lykkedes det at fastlægge konstitutionen af molekylet, der blev navngivet thapsigargin (skema 1: 1).



Figur 2. *Emplastrum thapsiae* skal lægges på huden, hvor indholdet af harpiks fra *Thapsia garganica* vil fremkalde irritation, der øger blodtilførslen og derved lindrer smerter.



Skema 1. Omdannelse af thapsigargin (**1**) til epoxidet **2** ved behandling med a: SOCl_2 .

Efter mange måneders arbejde lykkedes det at fremstille et krystallinsk epoxid (**2**), der gjorde det muligt at fastlægge den relative konfiguration, undtagen ved C7 og C11, under anvendelse af røntgenkrystallografi. Omdannelsen af en vic-diol til et epoxid er en bemærkelsesværdig reaktion, som der kun findes få analoge eksempler på i litteraturen. Ved et Alfred Benzon symposium i København foreslog Koji Nakanishi, at den absolutte konfiguration skulle løses ved at anvende exciton koblingsteknikken. Efter at strukturen i alle detaljer var blevet fastlagt, blev flere nærtbeslægtede *Thapsia*-arter undersøgt for at afklare udbredelsen af denne type forbindelser. Det førte til isolering af en række analoger, der kun adskilte sig fra **1** ved acylgrupperne ved O2 og O8. Desuden ledte undersøgelserne til mange spændende nye naturstoffer, hvoraf nogle endda besad et helt nyt carbonskelet (thapsanerne). Resultaterne satte spørgsmålstejn ved taksonomien af *Thapsia*-slægten og nært beslægtede planteslægter. Først for meget nylig begyndte under-

søgelser med anvendelse af moderne DNA-baserede metoder at give tilfredsstillende svar på disse spørgsmål.

Thapsigargin som hæmmer af den sarco-endoplasmatiske calcium ATPase

Samtidig med disse undersøgelser gennemførtes farmakologiske undersøgelser mhp. at finde en forklaring på den voldsomme hudirritation. Det blev fastslået, at thapsigargin fremprovokerer histaminfrigørelse fra mastceller, hvilket givet er en del af forklaringen på effekten. Senere blev det vist, at alle celler, der indgår i immunsystemet, og også muskelceller blev aktiveret af stoffet.

Den brede aktivitet af forbindelsen rejste spørgsmålet om det biologiske målmolekyle. Efter kraftige opfordringer tog Ole Thastrup denne udfordring op, og det lykkedes ham at fastslå, at molekylet er en selektiv hæmmer af den sarco/endoplasmatiske Ca^{2+} -ATPase (SERCA) i subnanomolære koncentrationer ►

FOOD TECH

Processing & Packaging
28.-30. oktober 2014



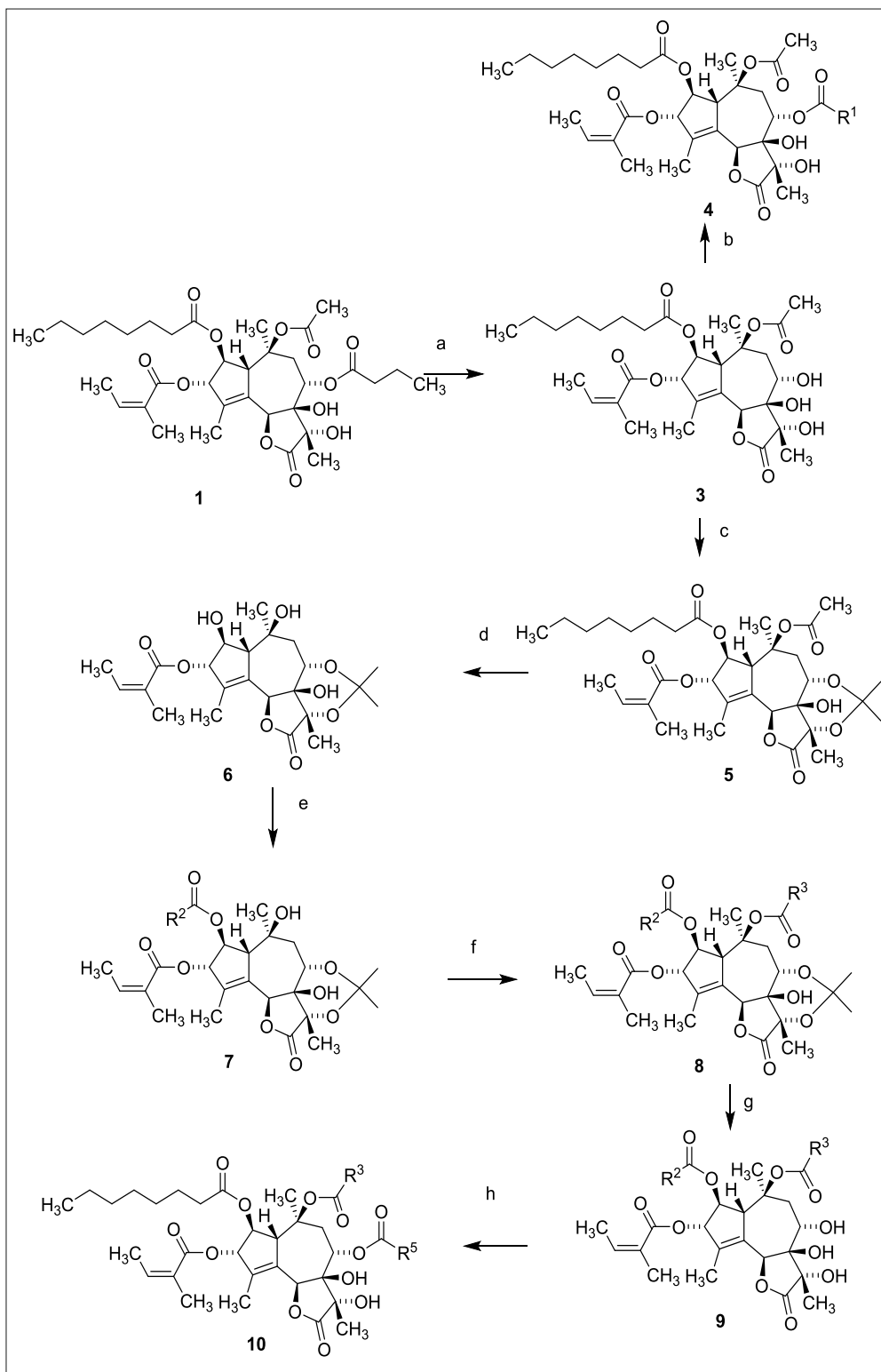
Nordeuropas
største fagmesse
for fødevareteknologi



- Ny viden
- Ny teknologi
- Inspiration
- Networking

Læs mere på
foodtech.dk





Skema 2. a: $(C_2H_5)_3N$, MeOH; b: $(R^1CO)_2O$, DMAP; c: 2,2-dimethoxypropan, pTsOH; d: KOH, MeOH; e: $(R^2CO)_2O$, DMAP; f: $(R^3CO)_2O$, DMAP; g: H^+ , CH_3OH , H_2O ; h: $(R^4CO)_2O$, DMAP.

(figur 3). Dette arbejde blev senere fulgt op af mange biokemikere og farmakologer, og det har medført, at thapsigargin i dag er standardforbindelsen til undersøgelser over SERCA-pumpen (en søgning i SciFinder under ordet thapsigargin giver mere end 15.000 svar). En af de forskere, der blev inspireret af disse resultater, var John T. Isaacs. Han forudså, at en så potent hæmmer af SERCA også måtte være en stærk cellegift. Hans teorier blev bekræftet, idet forbindelsen dræbte en lang række både maligne og godartede cellyper. Celledøden skyldes blokering af SERCA-pumpen.

Selektiv omdannelse af thapsigargin

Samtidig med at alle disse farmakologiske undersøgelser blev gennemført arbejdede vi videre med at forstå kemien af thapsigargin. Molekylet indeholder kun to forskellige funktionelle grupper, tertiære alkoholer og estergrupper. Det forekom derfor usandsynligt, at det skulle være muligt at lave selektive transformationer. Overraskende nok viste det sig, at f.eks. estergruppen ved C8 var meget mere labil end de øvrige estergrupper, således at denne selektivt kunne fjernes. I skema 2 er vist, hvorledes det har været muligt selektivt at ændre de forskellige funktionaliteter i molekylet. Endvidere blev der udviklet metoder til invertering af C3 og C8. De mange derivater af thapsigargin gjorde det muligt at opstille nogle struktur-aktivitets-korrelationer. Det blev herved fastslået, at indførelse af en lang fleksibel acylgruppe ved O8 og O2 ikke ændrede den biologiske aktivitet nævneværdigt. Derimod medførte invertering af enten C3 eller C8 et voldsomt fald i aktiviteten. Ved publiceringen af den første røntgenstruktur af SERCA-pumpen bundet til thapsigargin kunne alle disse observationer forklares. På baggrund af disse data og en GRID-analyse af bindingslommen kunne vi fremsætte et forslag til en farmakofor for thapsigargin. En farmakofor er et tredimensionalt arrangement af grupper, der medfører en farmakologisk effekt, i dette tilfælde en blokering af SERCA-pumpen. I tilfældet thapsigargin bestod farmakoforen af acetyl-, angeloyl-, butanoyl- og C15 methylgruppen (figur 3). Mhp. at verificere denne model indledte vi et samarbejde med Poul Nissen og Jesper Vuust Møller, Aarhus Universitet. Vi fremstillede en del analoger, hvis affinitet og effekt på SERCA-pumpen blev afprøvet på Jesper Vuust Møller, og røntgenstrukturen af analogen bundet til SERCA blev undersøgt af Poul

Nissen. Vores undersøgelser indikerede, at den første farmakofor-model var for simpel. Tilsyneladende er hydrogenbindinger til SERCA via vandmolekyler også væsentlige for den rigtige placering af thapsigargin i bindingslommen.

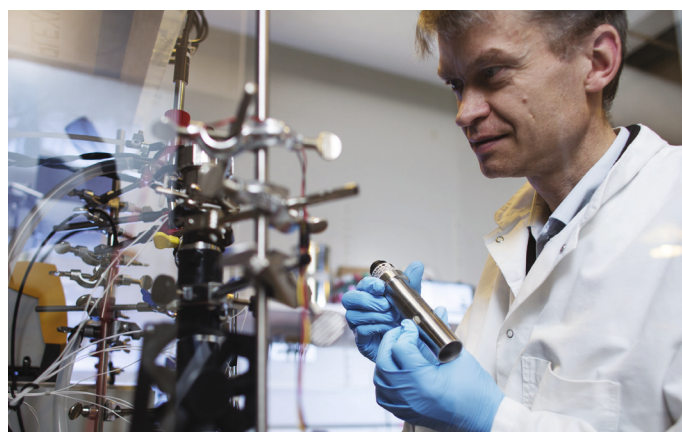
Thapsigargin som prodrug

På dette tidspunkt var vi overbeviste om, at denne forskning var rent grundvidenskabelig. Vi havde et molekyle, der effektivt og nonselektivt slog alle celler ihjel. Det var svært at forestille sig, at dette skulle kunne anvendes som et lægemiddel. Denne

Er dit fokus akkrediterede kalibreringer?



Akkrediteret kalibrering af partikeltællere

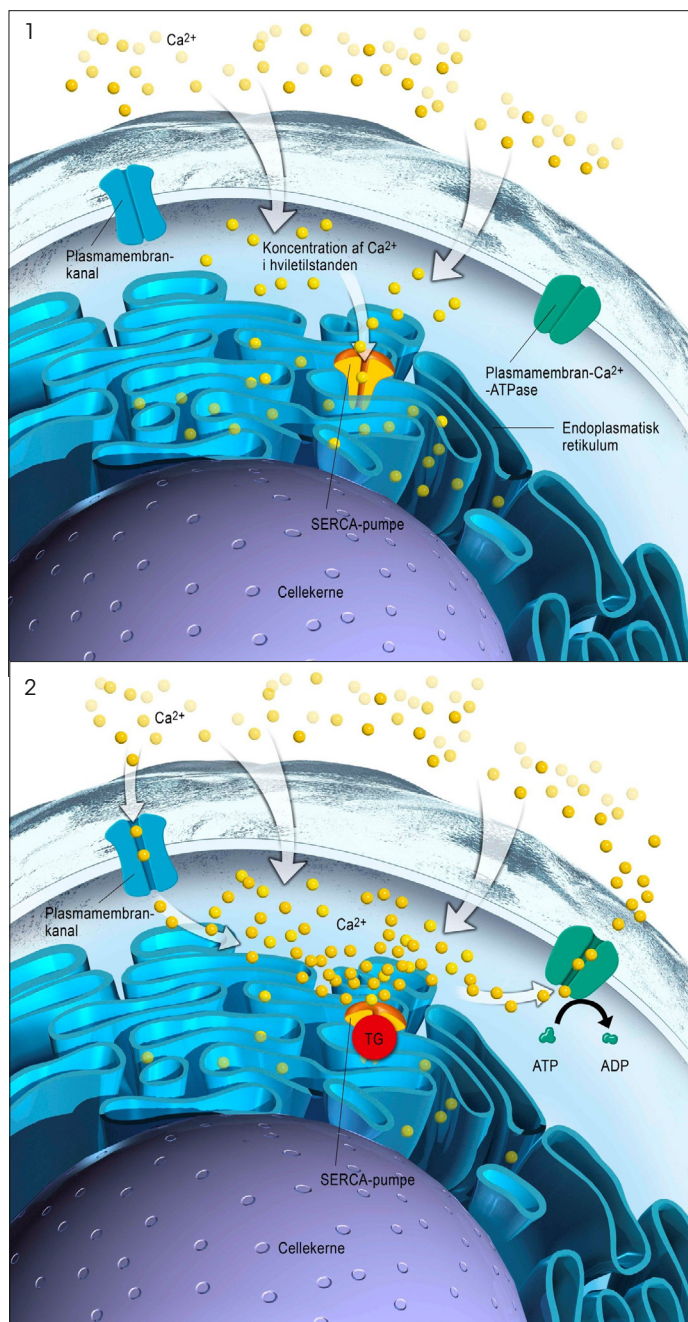


Akkrediteret kalibrering af ledningsevnesensorer til ultra-rent vand



Gratitis informationsmøder
 Få viden om målemetoder, nye
 måleopstillinger, akkrediterede ydelser,
 nye forskningsresultater eller et indblik i
 metrologien som en konkurrenceparameter.

Besøg www.dfm.dk for mere
 info om informationsmøderne.



Figur 3. Den sarco-endoplasmatiske Ca^{2+} ATPase (SERCA) er en P-pumpe, der ved hydrolyse af ATP til ADP opretholder en koncentrationsgradient over membranen mellem cytosol og det endo- eller sarcoplasmatiske retikulum. Hvis pumpen blokeres, f.eks. ved tilsætning af thapsigargin, er cellen ikke i stand til at opretholde en lav koncentration af Ca^{2+} i cytosol. Under normale omstændigheder vil en forøget Ca^{2+} -koncentration medføre, at cellen åbner en Ca^{2+} -kanal i cellemembranen, således at Ca^{2+} -ioner kan trænge ind i cellen ad andre veje. I første omgang forsøger cellen at modvirke effekten af en vedvarende høj Ca^{2+} -koncentration i cytosol ved at aktivere plasmamembran ATPasen, men denne pumpe kan ikke over flere timer opretholde den fornødne gradient. Derfor vil en vedvarende blokering af SERCA medføre, at cellen efter nogen tid begår selvmord (apoptosis).

vildfarelse blev dog korrigeret af en telefonopringning fra John Isaacs (Johns Hopkins University, Baltimore). Han havde sammen med Samuel R. Denmeade og Hans Lilja observeret, at flere cancerceller eller nydannede blodkar i cancertumorer danner enzymer med en usædvanlig substratspecificitet. Han foreslog et forskningssamarbejde, hvor vi skulle designe og ►

fremstille analoger af thapsigargin, som kunne konjugeres med peptider. De herved fremstillede prodrugs skulle spaltes af proteolytiske enzymer, der var karakteristiske for kræftceller eller tumorer. Et prodrug er en forbindelse, der i sig selv ingen biologisk aktivitet har, men som spaltes i patienten ved f.eks. kræftceller, hvorved der frigøres et aktivt lægemiddel, i dette tilfælde en cellegift. En i denne sammenhæng god egenskab ved thapsigargin er, at dette stof er så lipofilt, at det omgående vil blive optaget i det væv, hvor det er frigivet fra prodrugget. Thapsigargin er yderligere interessant i denne sammenhæng, fordi det er så cytotoxisk, at det kan dræbe de nærliggende celler, selvom det er en begrænset mængde cellegift, der frigøres fra prodrugget. To af enzymerne, prostate specific antigen (PSA) og prostate specific membrane antigen (PSMA), havde de ønskede egenskaber. PSA udskilles fra prostataceller og prostatakæftceller og kan derfor anvendes til at målrette lægemidler mod prostatakæft. Denne kræftform udvikler sig meget langsomt. Derfor kan de fleste kemoterapeutika ikke anvendes, idet deres selektivitet beror på, at kræftceller deler sig hurtigt og derfor er mere følsomme over for stoffer, der hæmmer celledeling. PSA er kun aktivt i umiddelbar nærhed af de celler, der udskiller det, da det proteinbindes i blodet og derfor inaktiveres. Da PSA også vil spalte G115 (figur 4) i prostata vil dette medføre, at også celler i prostata dræbes. Da mænd, der får prostatakæft, typisk er ældre mænd med forstørret prostata vurderes dette ikke at være et problem.

PSMA er til trods for navnet ikke specifikt for prostata, men sidder på endotelceller i de nydannede blodkar (de neovaskulære celler) i mange tumorer. Ødelæggelse af disse blodkar vil kvæle tumoren. Denmeade og Lilja udviklede peptider, der selektivt spaltes af PSA eller PSMA.

Vores del af projektet bestod i at designe og fremstille et derivat af thapsigargin, der kunne konjugeres med de udviklede peptider. Vi vidste, at en fleksibel gruppe ved O8 ikke ville nedsætte aktiviteten væsentligt. Samtidig havde vi udviklet kemien, så vi selektivt kunne indføre en lang aminoacyl gruppe ved O8 (skema 2). Studier af PSA og PSMA viste, at det aktive sted i enzymerne lå inde i enzymet. Molekylerne blev tilføjet en lang linker, for at den peptidbinding, der skulle spaltes, kunne

nå ind til det aktive sted. Det tricykliske skelet i thapsigargin forventedes ikke at kunne trænge ind i enzymet. På basis af disse overvejelser blev de to prodrug G115 og G202 fremstillet. *In vitro*-forsøg viste, at G115 var et substrat for PSA, og at G202 hurtigt blev spaltet af PSMA (figur 4). Ved inkubering af celler med de to forbindelser kunne det vises, at G115 kun kunne dræbe celler, der dannede PSA. G202 kunne ligeledes kun dræbe celler, der lavede PSMA.

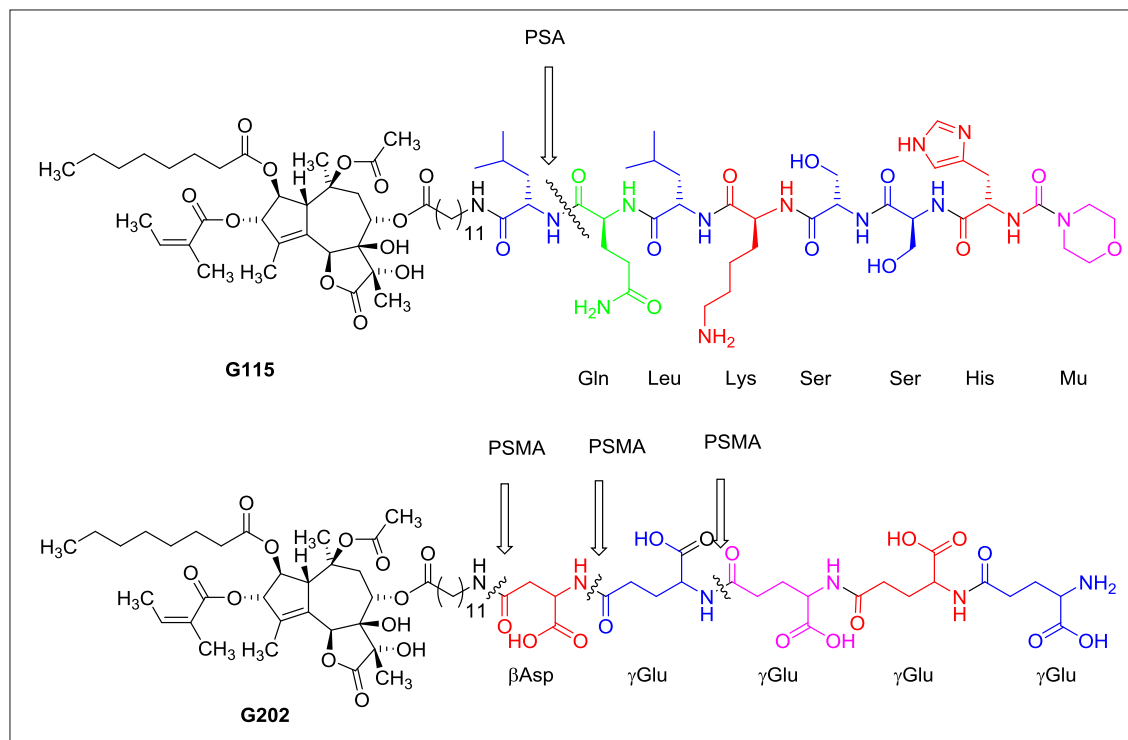
Studier i dyremodeller

Denmeade og Isaacs har en række dyremodeller, hvori de to stoffer kunne afprøves. F.eks. kan tumorer inokuleres på nøgne mus. Ved behandling af disse tumorer med G115 og G202 observeredes, at i behandlede mus svandt tumorerne ind, hvormod de groede uhindret på ubehandlede mus. Et andet lovende resultat fra museforsøgene var, at prodrugene kun spaltedes i tumorerne. Dette resultat kunne bekræftes i abeforsøg, hvor de to prodrug ikke blev nedbrudt. Dette resultat var vigtigt, idet det viste, at prodrugene ikke ville frigøre cellegiftene ukontrolleret i organismen. Det konkluderedes derfor, at de kun ville påvirke kræftceller.

Kliniske forsøg

På et tidligt tidspunkt i udviklingen af disse prodrug var Craig Dionne blevet interesseret i projektet. Han stiftede firmaet GenSpera og skaffede venture-kapital, så der dels kunne tages patenter på ideerne i projektet og dels kunne planlægges kliniske forsøg. Da alle prækliniske forsøg forløb med tilfredsstillende resultater, blev der indleveret en ansøgning til FDA om at gennemføre forsøg på mennesker. Denne ansøgning blev imødekommet i 2009. Pga. begrænsede ressourcer blev det i første omgang besluttet at fokusere på G202.

I klinisk fase 1 fik en række patienter med uheldbredelige kræftsygdomme injiceret G202. I begyndelsen fik patienterne kun meget små doser, men over ca. 1 år blev doserne forøget, indtil de havde en størrelse, hvor man ville forvente at se en effekt. Til trods for at disse forsøg var designet mhp. at se, om der kom uacceptable bivirkninger af stoffet, blev der faktisk observeret en effekt i nogle patienter med leverkræft. Da leverkræft



Figur 4. Strukturene af de udviklede prodrugs: **G115** spaltes selektivt af prostate specific antigen og er derfor designet til at anvendes mod prostatakæft. **G202** spaltes af prostate specific membrane antigen og er designet til at spaltes i neovaskulært væv i tumorer. Det er i figuren angivet, hvor de to enzymer fortrinsvis vil spalte de to prodrug. Det fraspaltede thapsigarginderivat er så lipofilt, at det penetrerer cellemembranen i de celler, der er i nærheden, blokerer SERCA og derved dræber cellen. Bemærk at i peptidet i G202 er peptidbindingerne dannet mellem β- eller γ-carboxylsyre i hhv. asparaginsyre og glutaminsyre.

er en af de kræfttyper, hvor der dannes PSMA i tumorerne, bekræftede dette resultat den opstillede hypotese for virkningsmekanismen af G202. Det antal patienter, der udviste en positiv effekt, er imidlertid så lille, at der ikke kan drages holdbare konklusioner. Det positive resultat ved forsøget var, at ingen patienter fik uacceptable bivirkninger ved terapeutisk interessante doser. Forsøgene bliver i øjeblikket gentaget i et klinisk fase 2 forsøg, hvor forsøget gennemføres på et så stort antal patienter, at der vil kunne drages holdbare konklusioner vedrørende den helbredende effekt.

En anden ondartet kræftform er glioblastoma multiforme (en form for hjernekræft, hvor kun 30% af patienterne lever 1 år efter at diagnosen er stillet og efter 5 år kun 3%). Der er også påvist PSMA i neovaskulært væv i tumorer fra sådanne patienter. Mange kemoterapeutika kan ikke anvendes i centralnervesystemet, da de ikke kan passere blod-hjerne-barrieren. Virkningsmekanismen for G202 er derfor interessant, idet det ikke vil være nødvendigt for dette molekyle, at passere blod-hjerne-barrieren, da stoffet forventes at kvæle tumoren ved at ødelægge blodkarrene. De kliniske forsøg mod hjernekræft blev startet her i foråret 2014.

Konklusion

Fyrre års arbejde med thapsigargin har ført til en lægemiddeld kandidat, der i øjeblikket afprøves i klinikken som potentielt lægemiddel. Det helt åbenbare spørgsmål er: har vi været heldige? Vi var heldige! Men det at være heldig er ikke nok for at lave god forskning. Man skal også opdage, at man har været heldig og være indstillet på at forfølge sit held. En grundvidenskabelig undersøgelse af en effekt af en plante førte til et molekyle med egenskaber, der kunne anvendes til udvikling af et lægemiddel. Det der primært adskiller dette projekt fra andre, jeg kender til, var, at vi, da vi opdagede, at vi havde en potent stof, fortsatte vore undersøgelser mhp. dels at forstå struktur-aktivitetssammenhænge og dels at forstå stoffets kemi. Samtidig lykkedes det os at engagere andre i projektet, således at virkningsmekanismen for stoffet blev afklaret. Vi fik etableret et samarbejde med røntgenkrystallografer og computational chemists, så vi kunne bekræfte vores opstillede modeller for farmakoforer. Endelig kom vi i kontakt med onkologer, der kunne opstille arbejdshypoteser, så vi kunne fremstille stoffer med et lægemiddelpotentiale. Kronen på værket blev samarbejdet med en person fra medicinalindustrien, der vidste 1) hvorledes opdagelserne skulle patenteres, så opfindelsen kunne danne basis for et lægemiddel, 2) hvorledes man skulle etablere en biotek-virksomhed, således at stoffet kunne formuleres i en lægemiddelform, som 3) kunne indsamle de prækliniske data, der skal overbevise myndighederne om, at stoffet kan og bør afprøves klinisk, og som 4) kunne skaffe kapital til de kliniske studier. Fra at have været et grundvidenskabeligt projekt udviklede det sig til at blive et interdisciplinært projekt, der involverede kemikere, farmakologer, onkologer, strukturkemikere og ikke mindst personer med indblik i, hvorledes data indsamles og ressourcer skaffes, så kliniske forsøg kan gennemføres. Umiddelbart kunne dette projekt så bekræfte de vinde, der blæser i øjeblikket, at al forskning skal gøres tværvideenskabelig og strategisk. Min konklusion er den modsatte. Dette projekt lykkedes, fordi der var involveret en række personer, der hver for sig var dybt specialiserede, og som var indstillet på at samarbejde interdisciplinært. Min konklusion er ikke, at alle skal uddannes, så de kan lidt af hvert, men at vi tværtimod skal uddanne højt specialiserede personer. Jeg er dybt bekymret over den tendens, der er fremherskende i gymnasier og på universiteter, at alle skal være tværvideenskabelige. Det er vigtigt, at forskellige discipliner kan samarbejde, men et samarbejde

kan kun føre til gode resultater, hvis de personer, der samarbejder, hver har en dybdegående ekspertise inden for hver deres relevante felt.

Yderligere information:

Resultaterne fra dette projekt er publiceret i et stort antal artikler. Nogle oversigtsartikler er:

1. Christensen, S. B.; Andersen, A.; Smitt, U. W. Sesquiterpenoids from Thapsia Species and Medicinal Chemistry of the Thapsigargin. *Progr. Chem. Natl. Prod.* **1997**, *71*, 131-167.
2. Christensen, S. B.; Skytte, D. M.; Denmeade, S. R.; Dionne, C.; Møller, J. V.; Nissen, P.; Isaacs, J. T. A Trojan Horse in Drug Development: Targeting of Thapsigargin Towards Prostate Cancer Cells. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2009**, *9*, 276-294.
3. Denmeade, S. R.; Mhaka, A. M.; Rosen, D. M.; Brennen, W. N.; Dalrymple, S.; Dach, I.; Olesen, C.; Gurel, B.; Demarzo, A. M.; Wilding, G.; Carducci, M. A.; Dionne, C. A.; Møller, J. V.; Nissen, P.; Christensen, S. B.; Isaacs, J. T. Engineering a prostate-specific membrane antigen-activated tumor endothelial cell prodrug for cancer therapy. *Sci. Transl. Med.* **2012**, *4*, 140ra86.

En let tilgængelig video, der viser virkningsmekanismen for G202, kan findes på GenSpera.com, Investors, Presentations, The GenSpera story.

E-mail

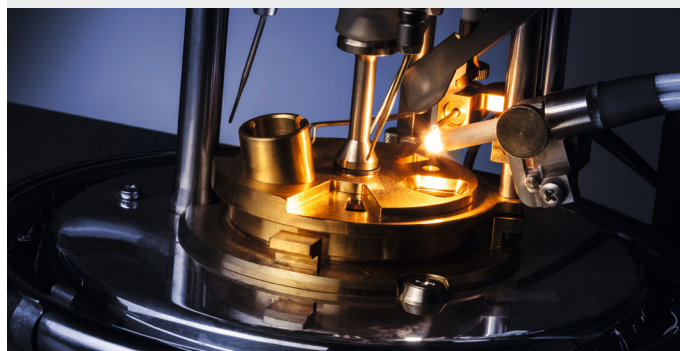
Søren Brøgger Christensen: soren.christensen@sund.ku.dk



Anton Paar

PMA 5 - Safe & Convenient Flash Point Detection

The automatic closed cup Pensky-Martens flash point tester improves user and lab safety by an integrated fire extinguishing system.



info.dk@anton-paar.com | www.anton-paar.com

In vivo regulon kinetik

Relationerne mellem signalmolekyler og genudtryk i levende celler.

Af Christian Bille Jendresen, Novo Nordisk Foundation Center for Biosustainability, DTU, Jan Martinussen, Systembiologi, DTU og Mogens Kilstrup, Systembiologi, DTU

I forbindelse med udnyttelsen af celler som produktionsorganismer er det helt afgørende at kunne lave valide modeller over cellernes ydeevne under specifikke forhold. Det kræver integration af en række forskellige faglige discipliner f.eks. biokemi, molekylærbiologi og cellefysiologi. Det er meget vigtigt at kunne forudsige, hvordan cellens gener bliver udtrykt under specifikke forhold, da dette translateres til cellens metaboliske tilstand. Her beskriver vi kvantitativt, hvordan mælkesyrebakterien *Lactococcus lactis* registrerer tilstedeværelsen af en specifik komponent i omgivelserne og justerer metabolismen herefter.

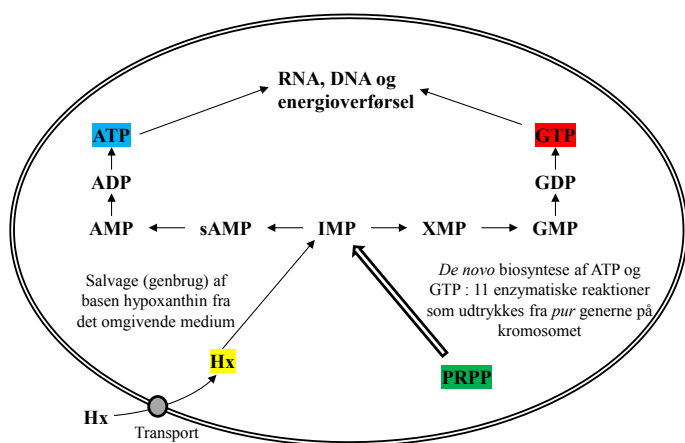
Introduktion

Den levende celledes stofskifte – eller metabolisme – er summen af flere tusinde kemiske reaktioner, der bl.a. omdanner energi og er byggesten til makromolekyler. Samlet kaldes de stofferne cellens *metabolom*. De enzymatiske reaktioner er afhængige af koncentrationerne af de enkelte stoffer.

samtidigt. Sammensætningen af cellens enzymer og andre proteiner er givet ved *proteomet*, der varierer kraftigt efter ændringer i miljøet. I bakterier er der som regel proportionalitet mellem mængderne af aflæste gener – antal mRNA-molekyler pr. gen – og mængderne af protein der bliver dannet. Mængden af mRNA-molekyler kalder vi for *transskriptomet*, og ved moderne teknikker kan det kvantificeres i en celle.

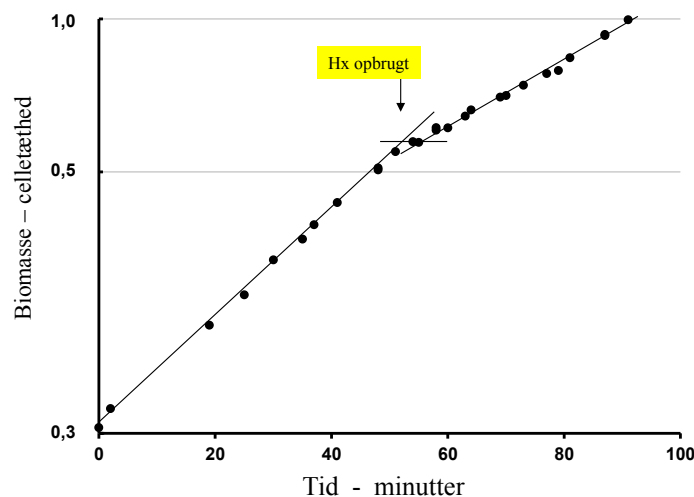
Hvis cellen hurtigt skal kunne tilpasse sig til et ændret miljø, er den afhængig af at kunne prioritere sit genetiske potentiale. Det kræver regulatoriske systemer, der kan aflæse cellens metabolitkoncentrationer og reagere ved at optimere metabolismen. Det sker ved at øge aflæsningen af nogle gener og reducere aflæsningen af andre: kort sagt et nyt transskriptom. Traditionelt har undersøgelserne af sådanne regulatoriske systemer været kvalitative, hvorfor forudsigelseskraften af matematiske modeller ikke er så stor. Vi har forsøgt at udvikle metoder til kvalitative målinger af systemerne *in vivo*, altså i den levende celle.

Vi har i en årrække studeret en modelorganisme, den industrielt relevante mælkesyrebakterie *Lactococcus lactis* med fokus på nukleotidmetabolismen, der leverer byggestenene til DNA og RNA [1]. Specielt har vi set på, hvordan to af purinnukleotiderne ATP og GTP (der også er vigtige energibærere)



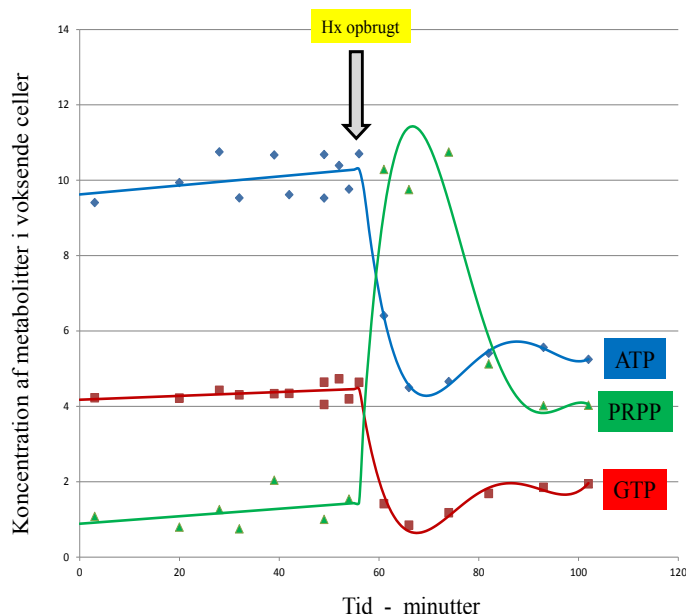
Figur 1. Purinnukleotider er basale dele af alt liv, bl.a. til dannelse af DNA, RNA og som energibærere. Hvis byggestenene, her eksemplificeret ved basen hypoxanthin (Hx), er tilgængelige fra miljøet, kan de genbruges og inkorporeres. Alternativt kan nukleotiderne bygges gennem en række reaktioner, der starter med det phosphorylerede sukkermolekyle PRPP.

Der er lavet matematiske modeller, der inkluderer de fleste kemiske reaktioner i forskellige celler, så vi kan forudsige, hvad det kemiske potentiale for en given celle er. De fleste reaktioner kan kædes sammen med specifikke enzymer, som enten er kendte fra forsøg - eller som oftest er forudsagt på baggrund af cellens DNA-sekvenser gennem lighed med andre kendte sekvenser. For at en celle kan leve under forskellige forhold og vækstfaser er det dog klart, at ikke alle reaktioner er aktive



Figur 2. Sammenhængen mellem biomassen målt spektrofotometrisk som funktion af tiden af en voksende kultur af mælkesyrebakterien *Lactococcus lactis* i et logaritmisk plot. Tidspunktet, hvor Hypoxanthin (Hx) er opbrugt, er vist.

bliver dannet med udgangspunkt i stoffet 5-phosphoribosyl-α-1-pyrophosphat (PRPP). Vi har tidligere vist, at generne er nødvendige for purinbiosyntesen, der er reguleret af et DNA-bindende protein, som vi kalder PurR for Purin Regulator. Dette protein aktiverer udtrykket af generne. Alle gener, der er underlagt den samme regulator, kaldes for en *regulon*. Vi vil her beskrive, hvordan der er en dynamisk sammenhæng mellem PRPP og cellens mRNA-molekyler.



Figur 3. Koncentrationen af ATP, GTP og PRPP (nmol pr. mg tørvægt) som funktion af tiden. Prøverne blev udtaget fra en eksponentielt voksende kultur, hvis vækstkurve er vist i figur 1. Tidspunktet, hvor Hypoxanthin (Hx) er opbrugt, er vist.

Hvad sker der med metabolomet, når miljøet ændres, og cellen skal respondere på en øjeblikkelig opstået sult?

Som de fleste andre organismer kan mælkesyrebakterien enten syntetisere purinbyggestenene fra bunden (*de novo*) eller udnytte allerede syntetiserede molekyler i miljøet (*salvage*). Der er energimæssig besparelse i at optage færdige metabolitter snarere end at syntetisere dem. I denne sammenhæng er det også værd at bemærke, at over 15% af bakteriens tørstof er frie nukleotider, RNA og DNA (dog også afhængig af vækstbetingelserne). Figur 1 viser, hvorledes ATP og GTP kan syntetiseres eller optages, f.eks. i form af byggestenen hypoxanthin (Hx). Når der er Hx til stede vokser cellerne hurtigere og generne for biosyntesen er inaktive [1]. For at følge et dynamisk skift, lod vi cellerne gro med en så begrænset mængde Hx, at de opbrugte den midt i en ellers eksponentiel vækst. Som man kan se på figur 2, går væksten kortvarigt i stå, hvorefter den starter igen med en lavere væksthastighed. Vi udtog prøver til måling af bl.a. ATP, GTP og PRPP [2] (figur 3) samt mRNA gennem forløbet. Koncentrationen af metabolitterne var konstant, indtil Hx'en var opbrugt, hvorefter der skete et kraftigt fald i mængden af ATP og GTP, mens niveauet af PRPP steg over ti gange. I løbet af en halv time, faldt PRPP tilbage til et nyt *steady state*, ca. tre gange over udgangspunktet, mens ATP og GTP faldt til ca. det halve.

SIKRE PRODUKTER FOR PHARMA OG MEDICO

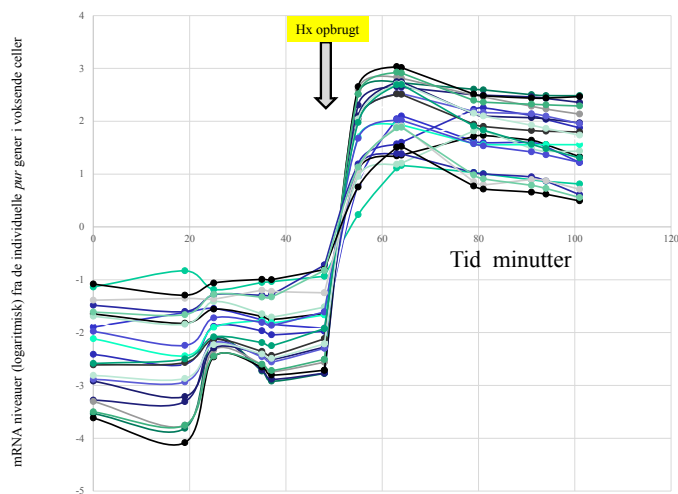
- Risikovurdering af restkoncentrationer og urenheder
- Non-clinical dokumentation
- Dokumentation af biosafety jf. ISO 10993
- Økotoksikologiske test i henhold til GLP og ISO 17025
- Miljørisikovurdering af lægemidler

www.tox.dhi.dk

DHI
 Agern Allé 5, DK-2970 Hørsholm
 Tel: 4516 9200 – Fax: 4516 9292
dhi@dhigroup.com

The expert in **WATER ENVIRONMENTS**

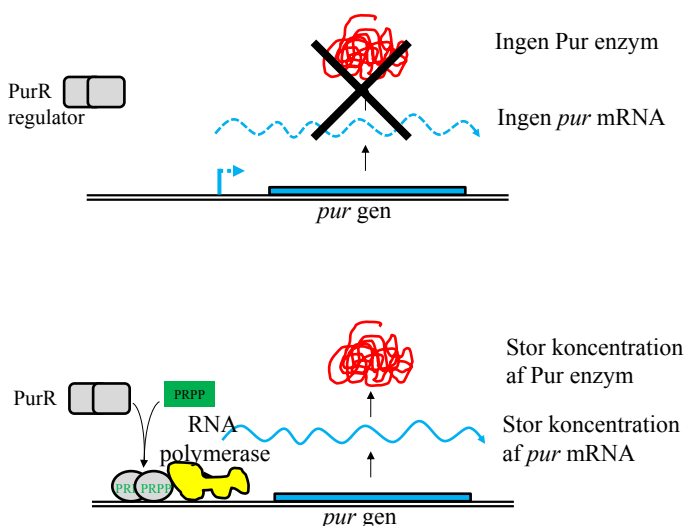




Figur 4. Mængden af mRNA ($\log_2$ transformeret - arbitrær skala) fra 22 gener reguleret af PurR som funktion af tiden. Prøverne blev udtaget fra en eksponentielt voksende kultur, hvis vækstkurve er vist i figur 1. Tidspunktet, hvor Hypoxanthin (Hx) er opbrugt, er vist.

Hvordan udnytter cellen sit kemiske potentiale, når den skal tilpasse sig en ny situation?

Ved undersøgelse af transskriptomet undervejs i skiftet kunne vi se, at 105 af cellens næsten 2.500 gener responderede signifikant henover forløbet. Det er interessant, at der var forskellige mønstre for forskellige grupper af gener: nogle viste et fald, andre en stigning, mens nogle viste et transient respons. Det meste dramatiske respons var for 22 gener, som steg umiddelbart efter skiftet. Denne gruppe inkluderede alle generne i purinbiosyntesen (figur 4), som vi har vist er reguleret af PurR. Vi kunne nu se en klar sammenhæng mellem mængden af genudtryk og mængden af PRPP inde i cellen.

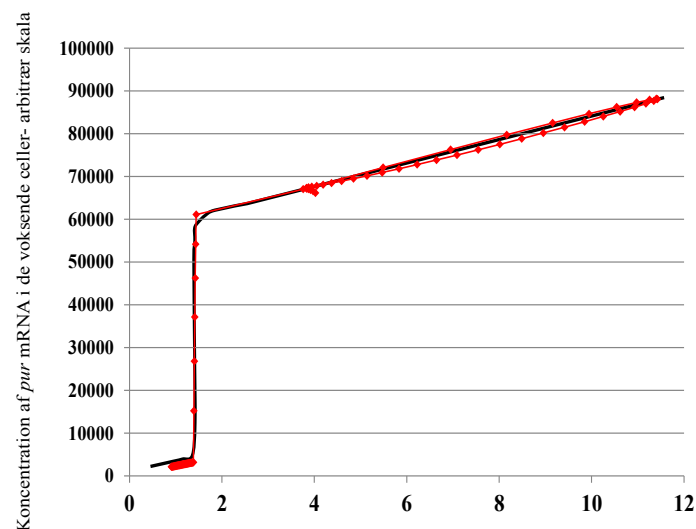


Figur 5. Model for hvordan generne i purinbiosyntesen er reguleret af PurR. Når to PRPP-molekyler er bundet til de to PurR-subunits, aktiveres RNA-polymerasen, der katalyserer produktionen af mRNA.

In vivo PRPP kinetik af PurR-regulerede gener

Ud fra en hypotese om at PRPP er den inducer, der skal til for at få PurR til at aktivere generne (figur 5), undersøgte vi sammenhængen mellem genudtrykket og metabolitniveauet

som vist i figur 6. Det ses, at genudtrykket er en entydig og homogen funktion af metabolitniveauet. Dette kunne genfindes for hvert af de resterende gener. Kurveforløbet er en klassisk biokemisk S-formet mætningskurve, der fremkommer, når en metabolit binder kooperativt til et protein, ganske som man kender det fra hæmoglobins binding af ilt [3]. Vi har fundet, at PurR-proteinet består af to identiske proteinhalvdele - subunits, der hver især er i stand til at binde et PRPP-molekyle, men gør



Figur 6. Mængden af *purK* mRNA som funktion af PRPP-koncentrationen i nmol pr. mg tørvægt.

det kooperativt - dvs. at når der er bundet et PRPP-molekyle til den ene subunit, kan der meget lettere bindes et molekyle til det andet. Den biologiske effekt af denne mekanisme er, at generne er *meget* lavt udtrykt, når der er purinbyggesten i omgivelserne, fordi PRPP-koncentrationen er lav, mens generne er *meget* højt udtrykt i deres fravær.

Perspektiver

Vi har med dette studium for første gang beskrevet et arbejdende reguleringssystem i voksende celler under en gradvis sult for en metabolit. Herved opnåede vi entydige sammenhænge mellem koncentrationerne af et signalmolekyle og responset fra det tilhørende reguleringssystem, afkodet som mRNA-niveauerne fra flere gener. Arbejdet er publiceret i Microbiology [4]. Den strategi, vi anvendte til at beskrive den matematiske sammenhæng mellem mRNA-niveauer og metabolitniveauer, kan tilpasses til stort set alle organismer og metabolitter til at belyse regulatoriske netværk *in vivo*.

E-mail

Jan Martinussen: jma@bio.dtu.dk

Referencer

1. Kilstrup, M., K. Hammer, J. P. Ruhdal, and J. Martinussen. 2005. Nucleotide metabolism and its control in lactic acid bacteria. FEMS Microbiol. Rev. 29:555-590.
2. Jendresen, C. B., M. Kilstrup, and J. Martinussen. 2011. A simplified method for rapid quantification of intracellular nucleoside triphosphates by one-dimensional thin-layer chromatography. Anal. Biochem. 409:249-259.
3. Berg, J. M., J. L. Tymoczko, and L. Stryer. 2011. Biochemistry. W.H. Freeman & Co, New York.
4. Jendresen, C. B., P. Dimitrov, L. Gautier, L. Meng, J. Martinussen, and M. Kilstrup. 2014. Towards in vivo regulon kinetics: PurR activation by PRPP during purine depletion in *Lactococcus lactis*. Microbiology (in press) <http://dx.doi.org/10.1099/mic.0.077933-0>.

Mads Nipper ny koncernchef i Grundfos

Koncernbestyrelsesformand Jens Moberg følger dermed planen om at en ny koncernchef er på plads i sommeren 2014. Mads Nipper tiltræder 1. august 2014.

- Med Mads Nipper får vi en særdeles kompetent leder, som har solid ballast inden for strategi, forretningsudvikling, salg og markedsføring fra den globale markedsplads, siger Jens Moberg.

Adjungeret professor skal styrke samarbejdet mellem miljø- og sundhedsforskning

Gruppeleder og ph.d. Ole Raaschou-Nielsen er udnævnt til adjungeret professor ved Institut for Miljøvidenskab, Aarhus Universitet i Roskilde. Udnævnelsen sker for at styrke samarbejdet mellem universitetets ekspertise i at bestemme miljøeksponeringer som f.eks. luftforurening og Ole Raaschou-Nielsens epidemiologiske kvalifikationer.

Ole Raaschou-Nielsen er leder af forskningsgruppen for Arbejde, Miljø og Kræft ved Kræftens Bekæmpelses Forskningscenter.

Revurdering af aspartam afsluttet

Det nuværende Acceptable Daglige Indtag (ADI) for det kunstige sødemiddel aspartam forbliver uændret. Det er konklusionen på den revurdering af aspartam (E 951), som et ekspertpanel under EU's fødevarer sikkerhedsautoritet EFSA har udført. Revurderingen omfattede virkningsmekanisme, vægtning af beviser samt nye studier. ADI er dermed uændret på 40 mg/kg kropsvægt/dag.

For en mere detaljeret gennemgang henviser vi til EFSA's Scientific Opinion on the re-evaluation of aspartame (E 951) as a food additive (pdf, 263 sider).

Alliker døde af koffein

Pludselige og hidtil uforklarlige dødsfald blandt flokke af alliker menes nu at være opklaret. Årsagen er koffeinforgiftning. Prøver, der er blevet analyseret i USA, viste, at alle de døde fugle havde et indhold af koffein i deres indre organer. En almindelig kop kaffe indeholder tilstrækkeligt med koffein til at dræbe fire alliker.

Smid derfor ikke kafferester eller kaffegrums udendørs, hvor dyr eller fugle kan få adgang til det.

Forhandling

Bräuner & Nybro ApS har efter aftale med Labo Test AB overtaget forhandlingen af Vötsch Industrietechnik's produkter i Danmark fra 1. maj 2014. Vötsch leverer klimatisk prøvningsudstyr.

Ny medarbejder

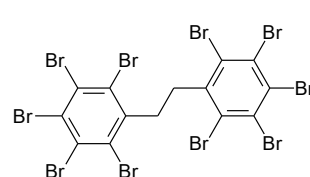
Jan Jørgensen er tiltrådt som salgssingeniør hos HenTechSolution A/S. Jan Jørgensen har tidligere været ansat hos bl.a. John Crane Danmark og A/S Gunnar Haagen (Flowserve). Jan Jørgensen vil hos HenTechSolution A/S primært være beskæftiget med mekaniske akseltætninger.

Ny kalibreringstekniker

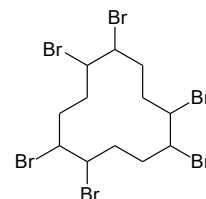
Buhl & Bønsøe A/S har ansat Anders R. Jakobsen som kalibreringstekniker til virksomhedens Danak-akkrediterede kalibreringslaboratorium. Anders har de seneste fem år været ansat hos Lygas som servicetekniker og har før det været en del år hos Bang & Olufsen Service Center, ligeledes som servicetekniker.

Nyt om ...**... Bark som passiv sampler af brandhæmmere i naturen**

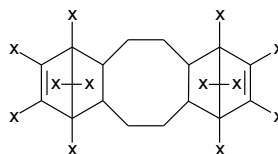
En lang række højthalogenerede organiske brom- og chlorforbindelser som eksemplificeret nedenfor anvendes for at beskytte plastic, tekstiler, træ m.m. mod brand. Disse brandhæmmere spredes i naturen ved, at de behandlede objekter henkastes, eller de kommer ud ved forbrænding. Da de er meget bestandige, akkumuleres de i naturen. Man kan få et billede af deres forekomst ved at analysere træers bark, som er en fortrinlig



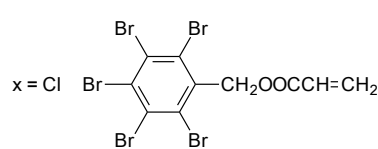
DBDPE



HBCD



DECHLORAN PLUS



PBBA

passiv sampler. Amerikanske forskere har på denne billige måde undersøgt forekomsten af disse stoffer i en række lande over hele jorden, f.eks. i Norge, Island, Indonesien, Tasmanien, Nepal, Canada og Irland.

Carl Th.

Brominated and Chlorinated Flame Retardants in Trees Bark from around the Globe *Environmental Science and Technology*, 2013, 47, side 349

www.retsch.dk
birte@skanlab.com

Todimensionel væskekromatografi: what's in it for you?

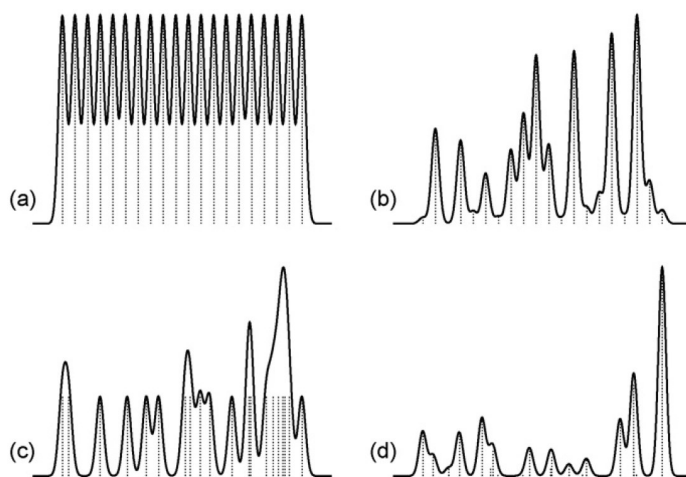
Netop i disse år er der en markant stigende interesse for 2D LC-teknikken. Den lover mange teoretiske fordele, men er stadig udfordrende at implementere i praksis.

Af Nikoline J. Nielsen, Rune Græsbøll, Jan H. Christensen, Analytisk Kemi Gruppen, Sektion for Miljøkemi og -Fysik, Institut for Plante- og Miljøvidenskab, Det Naturvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Todimensionel væskekromatografi (2D LC) er en teknik til separation af komponenter fra komplekse blandinger. Denne teknik er yngre og mindre udviklet i sammenligning med søster-teknikken todimensionel gaskromatografi (2D GC), hvor kommercielle instrumenter udbydes af flere forhandlere, og hvor teknikken anvendes på rutinebasis i mange laboratorier. Det første kommercielle 2D LC-system kom på markedet i 2013, men der er en markant stigende interesse for feltet: på HPLC-konferencen i 2011 var der ganske få bidrag på 2D LC, men i 2013 handlede mere end 20% af mere end 1000 bidrag om multidimensionel LC. Teknikken lover mange teoretiske fordele, men er stadig udfordrende at implementere i praksis, på en måde hvor ydeevnen matcher den, man opnår rutinemæssigt med 1D LC.

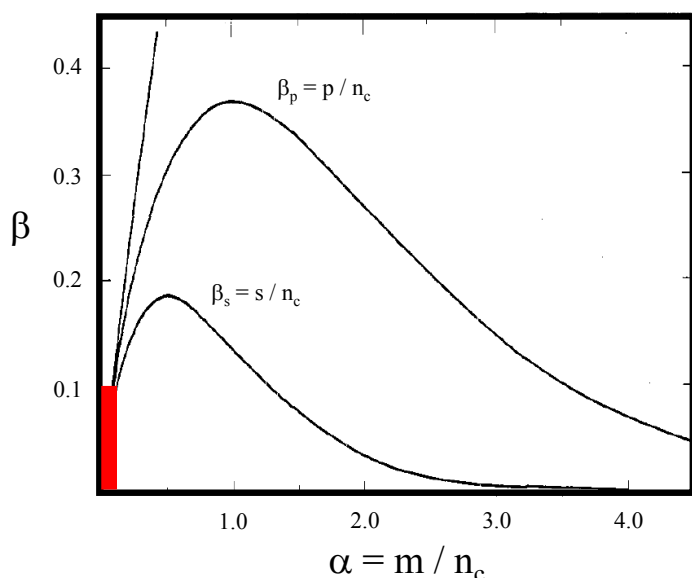
Analyse af komplekse prøver kræver høj peak-kapacitet

Som eksempel kan man forestille sig en prøve med 20 komponenter analyseret på et 1D kromatografisk system med en peak-kapacitet på 20. Der forudsættes, at komponenterne giver anledning til samme respons, og at de eluerer som perler på en snor. I dette tilfælde opnås en optimal separation (figur 1a). I en anden situation, hvor komponenterne stadig eluerer som perler på en snor, men hvor deres responsfordeling er mere tilfældig, er separationen mindre tilfredsstillende, fordi mange små toppe ligger skjult under større nært placerede toppe (figur 1b). Eller situationen hvor komponenterne igen har samme respons, men nu eluerer i et mere tilfældigt mønster; heller ikke her er kromatografien tilfredsstillende (figur 1c). Det sidste kromatogram (figur 1d) illustrerer den situation, vi oftest møder ved analyse af komplekse blandinger: komponenterne eluerer mere eller mindre tilfældigt, og de udspænder samtidig et stort responsområde – 20 komponenter kan altså ikke separeres tilfredsstillende med en peak-kapacitet på 20 [1].



Figur 1. Teoretisk gengivelse af kromatografi når 20 komponenter separeres på et system med en peak-kapacitet på 20. a) Komponenterne har samme respons og eluerer som perler på en snor, b) komponenterne har forskellige respons, men eluerer stadig som perler på en snor, c) komponenterne har samme respons men eluerer i et mere tilfældigt mønster, og d) komponenterne har forskellige respons og eluerer i et tilfældigt mønster. Fra [1].

Den statistiske teori for komponent-overlap finder en tydelig sammenhæng mellem systemets mætningsfaktor (α), altså antal komponenter (m) i prøven divideret med systemets peak-kapacitet (n_c), og med forholdet mellem singletter (s), dvs. enkelte toppe uden overlap med nabo-toppe, og peak-kapacitet ($\beta_s = s/n_c$) og endelig med forholdet mellem observerede toppe (p) og peak-kapacitet ($\beta_p = p/n_c$) (figur 2). Fra figur 2 kan konkluderes, at for at opnå en situation, hvor hovedparten af de observerede toppe er singletter ($\beta_p = \beta_s$ eller $p = s$), samtidig med at antallet af singletter repræsenterer en stor del af komponenterne i prøven ($\beta_s = \alpha$ eller $s = m$), så skal man befinde sig i det røde område. Dvs. det kromatografiske system skal have en peak-kapacitet, der er 10 gange højere end antallet af komponenter i prøven [2].



Figur 2. Sammenhængen mellem et systems mætning (α) defineret ved ratioen mellem prøvekomponenter (m) og peak-kapacitet (n_c) og ratioen mellem toppe og peak-kapacitet (β). En top kan være en singlet (s), en doublet, en triplet etc. eller summen af alle observerede toppe (p). Her er kun givet ratioen for singletter over peak-kapacitet (β_s) og for total antal toppe over peak-kapacitet (β_p). Fra [2]. Den gode analyse af komplekse blandinger opnås i det røde felt, altså når peak-kapaciteten er 10 gange højere end antallet af prøvekomponenter, eluerer hovedparten af komponenterne som singletter.

Overordnet set kan der opnås peak-kapaciteter på 500 for 1D LC med en analysetid på 30 min. Det svarer til, at den gode analyse kan udføres på prøver indeholdende op til 50 komponenter. Der kan opnås andre typer separation ved at bruge multikanals-detektorer. Her anvendes typisk massespektrometri, hvor separationen baseres på masse-ladningsforhold, men der vil ofte være en signifikant matrixeffekt med upålidelig kvantificering til følge, så længe komponenterne overlapper efter den kromatografiske separation og dermed under ioniseringen. F.eks. når der måles kemiske metabolit-fingeraftryk, indeholder prøverne typisk langt flere komponenter, end der kan kvantificeres og identificeres pålideligt.

Hvad er 2D LC?

I 2D LC fraktioneres eluenten fra første dimensions (^1d) kolonnen i på hinanden følgende fraktioner, hvorefter disse fraktioner påsættes anden dimensions (^2d) kolonnen og separeres en efter en. Det kan gøres på forskellige måder: Offline, stop-flow, heart-cut og comprehensive 2D LC. I offline-opsætningen afkobles de to separationer i tid; således parkeres ^1d fraktionerne i rør eller på faste faser. ^2d analysen har ingen tidsbegrænsning,

og typisk opnås høje peak-kapaciteter i både ^1d og ^2d . Den fulde 2D-analyse tager fra timer til dage, og peak-kapaciteten pr. tidsenhed er relativt lav. I stop-flow opsætningen standses flowet på ^1d kolonnen gentagne gange, mens hver eluerende fraktion analyseres på ^2d kolonnen. Her er ^2d analysetiden kortere, fordi separationen i ^1d ikke må ødelægges af komponenternes diffusion under stilstand. Da store molekyler diffunderer kortere pr. tidsenhed ift. små molekyler, fungerer denne tilgang godt med f.eks. peptider og proteiner. Tidsforbruget er højt, men ikke ligeså højt som for offline 2D LC. Comprehensive 2D LC (LC $\times$ LC), på dansk "fyldestgørende" eller "udtømmende" 2D LC, opererer i samme tidsregime som traditionel 1D LC. Her opsamles fraktioner fra ^1d skiftevis i to loop; når der opsamles i loop 2, analyseres hvad der tidligere opsamledes i loop 1 og vice versa. Typisk er ^2d analysetiden 20 sekunder, og ^1d separationen køres kontinuerligt. Den fulde analysetid er 30-120 min, den absolutte peak-kapacitet moderat, men peak-kapaciteten pr. tidsenhed høj - op til 40 pr. minut. I heart-cut 2D LC, eller selektiv LC $\times$ LC, analyseres kun udvalgte ^1d fraktioner på ^2d kolonnen; på den måde er den fulde analysetid typisk som i LC $\times$ LC, men der er længere tid til de udvalgte ^2d separationer, og peak-kapaciteten bliver brugt der, hvor den vurderes mest værdifuld.

Den multiplikative fordel

Vi kender alle et 1D LC-kromatogram med retentionstid ud af x-aksen og respons op af y-aksen. For 2D LC udspændes kromatogrammet af et plan med ^1d retentionstiden ud af x-aksen, ^2d retentionstiden ud af y-aksen og responset op af z-aksen. Betragtes kromatogrammet ovenfra kommer responset så at sige ud af planet. Når vi deler x-y-planet op i mindre firkanter, hvor firkanternes areal udspændes af en peak-kapacitets enhed for hhv. ^1d og ^2d , er det tydeligt, at den totale 2D peak-kapacitet ($^{tot}n_c$) er lig produktet af ^1d peak-kapaciteten (^1n_c) og ^2d peak-kapaciteten (^2n_c) (figur 3, side 24).

Det betyder, at vi kan øge peak-kapaciteten med en faktor 10, hvis vi kan opnå en beskeden ^2d peak-kapacitet på 10, mens vi kører en normal ^1d separation. Eller kan vi nu også det? Det er ikke så nemt at implementere LC $\times$ LC i praksis, her kommer et eksempel med to koblede omvendt fase (RP)-systemer.

Udfordringer i implementeringen af RP $\times$ RP

Helt grundlæggende er der fire aspekter i implementeringen, som kræver omhu og snilde: at undgå unødigt undersampling af ^1d ; at etablere hurtig ^2d kromatografi med acceptabel peak-kapacitet; at fokusere ^1d fraktionen på ^2d kolonnen, og at ^2d separationen er komplementær til ^1d separationen.



Pipetteservice

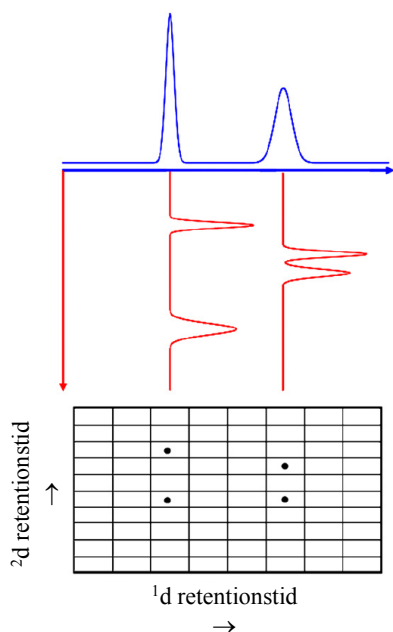
Akkrediteret kalibrering
Reparation • Vedligeholdelse

Gilson Center of Excellence • Certificerede teknikere • 20 års erfaring
• Alle førende fabrikater • Elektroniske certifikater • Serviceaftaler



Biolab A/S,
Sindalsvej 29, DK-8240 Risskov,
Tlf: 8621 2866 Fax: 8621 2301
E-mail: pipetteservice@biolab.dk
www.biolab.dk

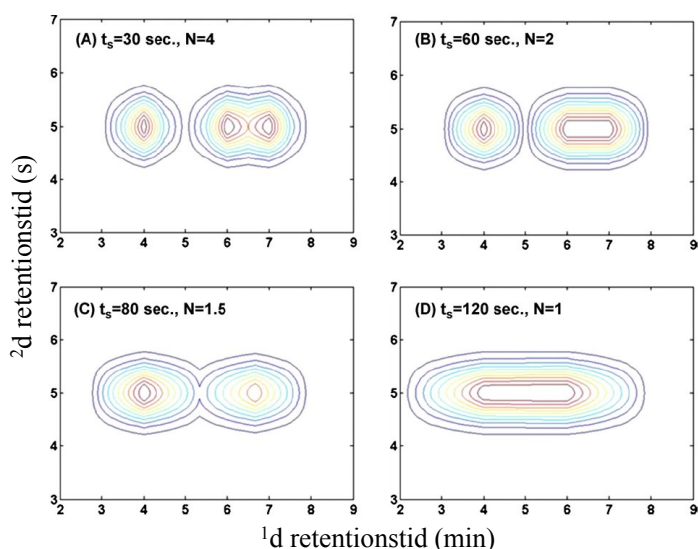
 **DANAK**
Cal. Reg. Nr. 482



Figur 3. Illustration af det multiplikative forhold mellem total peak-kapacitet og peak-kapaciteten opnået i uafhængige 1^d og 2^d separationer. Separationsplanet opdeles i mindre firkanter, hvor vandrette og lodrette sider hver repræsenterer en peak-kapacitets enhed i hhv. 1^d og 2^d . Fra [3].

Undersampling

For ikke at blande de komponenter, der allerede er helt eller delvist adskilt efter 1^d separationen, er det vigtigt at opsamle fraktioner ca. 3 gange henover en 1^d kromatografisk top. Hver fraktionsopsamling foregår i samme tidsrum som en 2^d separation, dvs. jo hurtigere 2^d kromatografi, jo oftere kan der opsamles fraktioner fra 1^d -kolonnen. Skal regnestykket gå op med en modulerings-tid på 20 sekunder, kræves en 1^d topbredder på 1 minut [4,5]. I figur 4 eksemplificeres hvorledes 3 komponenter



Figur 4. Eksempler på hvor dårlig 2^d -adskillelse der opnås, når 1^d kromatografien fraktioneres for sjældent: a) er situationen hvor fraktioneringstiden (t_s) er 30 sekunder svarende til 4 fraktioner henover en 1^d topbredder ($N=4$), b) t_s på 60 sekunder svarende til $N=2$ giver dårlig adskillelse af top 2 og 3, c) t_s på 80 sekunder svarende til $N=1.5$ giver ingen adskillelse af top 2 og 3, og d) t_s på 120 sekunder svarende til $N=1$ giver ingen adskillelse mellem top 1, 2 og 3 – og dette på trods af fin adskillelse mellem selv det kritiske par efter 1^d kromatografien. Fra [3].

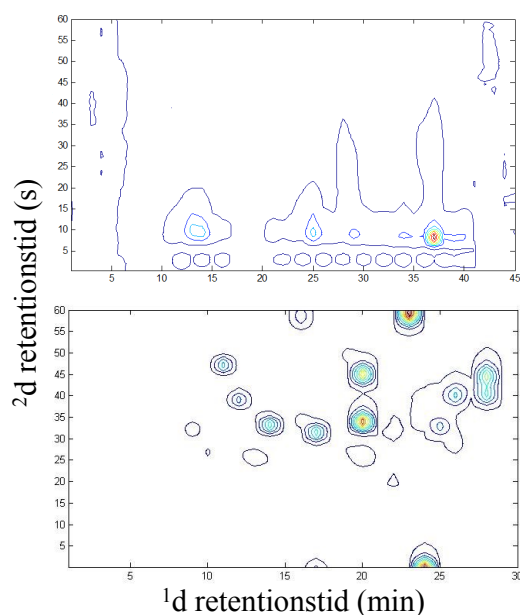
overlapper i 2^d LC kromatogrammet, på trods af fin adskillelse efter 1^d kromatografien, når der fraktioneres mindre end 3 gange henover 1^d topbredden.

Hurtig 2^d kromatografi

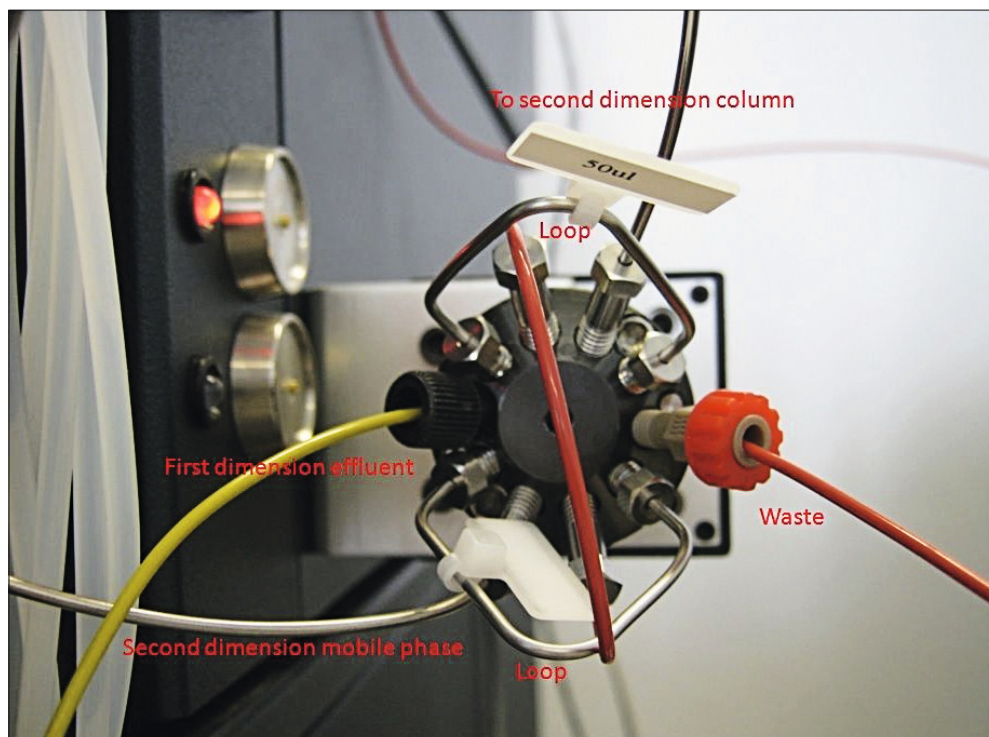
At kunne fraktionere 1^d kromatografien ofte forudsætter ekstrem hurtig 2^d kromatografi. Det kan vi primært gøre ved at bruge teknikker, der giver høj peak-kapacitet pr. tidsenhed, her mest oplagt små partikler og/eller partikler med fast kerne af porøs overflade på ultrahøjtryksystemer. At køre med højt flow er også en anvendelig strategi. På den måde kan der køres flere kolonne-volumener igennem 2^d systemet pr. tidsenhed, hvormed den kromatografiske hastighed øges. Med højt flow øges modtrykket på kolonnen desværre. Det afhjælpes ved at anvende ekstremt høje temperaturer ($>90^\circ\text{C}$), som sænker mobil-fase-viskositeten og heldigvis også ofte komponenternes retentionsfaktor. Uheldigvis er der endnu ikke udviklet sub- $1.7\ \mu\text{m}$ diameter partikelfaser med eller uden fast kerne, som tåler så høje temperaturer. For smalle toppe, og dermed høj peak-kapacitet, kan det være en fordel at køre en stejl gradient i 2^d separationen. Det kræver imidlertid, at der bruges tid på vask og re-ekvilibrering i 2^d analysetiden. Desuden kan tiden fra mixer til kolonne (dwell-tiden) udgøre signifikant ventetid i systemer med alt andet end minimal dwell-volumen.

Refokusering

Nogle 1^d fraktioner vil indeholde solvent af relativ høj eluotrop styrke, f.eks. hvis de er opsamlet sidst i en gradient-kørsel. Det relativt store fraktionsvolumen, f.eks. $50\ \mu\text{L}$, sammenlignet med en normal LC-injektion på $1\text{--}10\ \mu\text{L}$, og den høje eluotrope styrke gør det svært at lave en injektion på 2^d kolonnen, således at injektionsbåndet fokuseres og komponenterne opkoncentreres i et mindre volumen. Figur 5 viser to af vores allerførste kørsler på et hjemmebygget system. Øverst uden refokusering, hvor alle komponenter elueres i 2^d injektionsvolumen med høj eluotrop, nederst med passende refokusering. Ringe fokusering kan forbedres ved at indsætte en mere retentiv 2^d kolonne, ved at påsætte en mindre del af den opsamlede 1^d fraktion, ved at fortynde 1^d fraktionen med lav eluotrop styrke solvent, eller ved at øge 2^d flowhastighed og kolonnedimensioner.



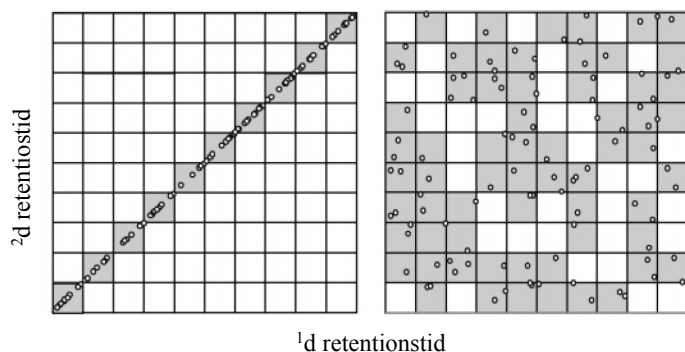
Figur 5. Eksempel på dårlig refokusering (øverst) og hvorledes refokuseringen etableres ved at udskifte en mindre retentiv 2^d kolonne med en mere retentiv 2^d kolonne (nederst). Egne data.



Systemets hjerte - switching-valven.

Orthogonalitet

Sidst, men ikke mindst, er det vigtigt, at separationsmekanismerne i hhv. 1^d og 2^d er nogenlunde forskellige – også kaldet orthogonale. Hvis ikke vil komponenterne eluere langs diagonalen på x-y-retentionsplanet eller i et beslægtet mønster. Det betyder at på trods af to anvendte kromatografiske systemer, så er den samlede separation stadig endimensionel, og et lignende resultat ville kunne være opnået med 1D LC og langt færre komplikationer. For at opnå en analyse, hvor den totale 2D teoretiske peak-kapacitet faktisk også udspændes af prøvens komponenter, kræves, at man har en prøve af en vis dimensionalitet. Dvs. en prøve som indeholder komponenter med flere typer forskelligheder, f.eks. kædelængde, størrelse eller ladning, der kan udnyttes i en separations-kontekst. Figur 6 illustrerer en situation, hvor systemets orthogonalitet er lav. Komponenternes retentionsmønstre er diagonalt (venstre), og nederst ses en situation, hvor hele separationsplanet udspændes af prøvens komponenter; altså et system med maksimal orthogonalitet (højre).



Figur 6. Til venstre et eksempel på lav orthogonalitet, hvor den teoretiske peak-kapacitet udspændt af de to kromatografiske systemer ikke er tilgængelig for prøvens komponenter. Det kan skyldes, at de to kromatografiske systemer er for ens, eller at prøvens dimensionalitet er lav. Til højre den ideelle situation, hvor de to systemer er fuldt orthogonale, og hvor komponenternes retentionsmønstre udspænder hele det kromatografiske plan. Fra [6].

Perspektiv

I Analytisk Kemi Gruppen har vi bygget vores eget budgetvenlige 2D LC-system af to gamle "skralde HPLC'er". Det fungerede fint i mange konstellationer [7], men at køre gradient i 2^d kræver en højtryks-skifteventil og et langt mindre dwell-volumen på 2^d systemet. Derfor er den ene "skralde HPLC" nu udskiftet med en UHPLC, og der er indkøbt en højtryks-skifteventil. Vi har også manglet software til at styre instrumentet med gennem processen, men efter et opstartet forskningssamarbejde med Waters, Milford, US er softwaredelen ikke længere en begrænsende faktor. I den nærmeste fremtid skal vi lege med deres prototype på et 2-4 dimensionelt system, hvor dimensionerne er en kombination af lav- og høj-effektivitets kromatografi, dvs. fast-fase-kolonner og HPLC/UHPLC-kolonner. Og der er nok at gå i gang med....

E-mail

Nikoline Juul Nielsen: njn@plen.ku.dk

Referencer

- Guiochon, G.; Marchetti, N.; Mrziq, K.; Shalliker, R.A. (2008): Implementations of two-dimensional liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, vol. 1189, s. 109-168.
- Davis, J.M.; Giddings, J.C. (1983): Statistical theory of component overlap in multicomponent chromatograms. *Analytical Chemistry*, vol. 55, s. 418-424.
- Stoll, D.R.; Li, X.; Wang, X.; Carr, P.W.; Porter, S.E.G.; Rutan, S.C. (2007): Fast, comprehensive two-dimensional liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, vol. 1168, s. 3-43.
- Murphy, R.E.; Schure, M.R.; Foley, J.P. (1998): Effect of sampling rate on resolution in comprehensive two-dimensional liquid chromatography. *Analytical Chemistry*, vol. 70, s. 1585-1594.
- Davis, J.M.; Stoll, D.R.; Carr, P.W. (2008): Effect of first-dimension undersampling on effective peak capacity in comprehensive two-dimensional separations. *Analytical Chemistry*, vol. 80, s. 461-473.
- Gilar, M.; Olivova, P.; Daly, A.E.; Gebler, J.C. (2005): Orthogonality of separation in two-dimensional liquid chromatography. *Analytical Chemistry*, vol. 77, s. 6426-6434.
- Græsbøll, R.; Nielsen, N.J.; Christensen, J.H. (2014): Using the hydrophobic subtraction model to choose orthogonal columns for on-line comprehensive two-dimensional liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, vol. 1326, s. 39-46.

Pipettecenteret

Kalibrering og service af alle fabrikater pipetter.

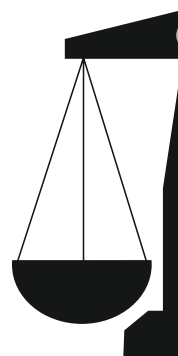
Vi kalibrerer både ved indsendelse eller på kundens adresse.

Salg af pipetter og laboratorie varer.



Pipettecenteret

Skovkanten 41 · 4700 Næstved
Tlf. 55 73 62 05 · Mobil 30 33 32 49
Email: nielslindgaard@stofanet.dk
www.pipettecenteret.dk



Absint – den grønne fe

Her beskrives fremstilling, anvendelse og indholdsstoffer i absint. Hvad er absinthisme, og hvordan relaterer det til indholdet af de giftige thujoner?

Af Carl Th. Pedersen, Institut for Fysik, Kemi og Farmaci, SDU

Absint var i Paris en populære drik blandt 1800-tallets malere som Degas, Toulouse Lautrec, Manet, Gauguin, Picasso, Van Gogh, ja også blandt forfattere som Baudelaire, Verlaine, Guy de Maupassant, Oscar Wilde og Edgar Allan Poe, de nød alle den grønne fe. L'heure verte, tiden sidst på eftermiddagen blev populær overalt i Frankrig og medførte en voldsom stigning i absintsalget. Adskillige franskmænd udviklede i denne periode forskellige neurologiske lidelser, som man henførte til absinten og kaldte absinthisme. Van Goghs selvmord er også blevet tilskrevet overdreven absintdrikning. Dette medførte, at absint i begyndelsen af 1900-tallet blev forbudt i Frankrig og flere andre lande i Europa samt i USA. I Danmark blev den aldrig forbudt [1].



Figur 1. Den grønne fe, reklameplakat for absint.

Fremstilling

Absint fremstilles ved, at man lader almindelig malurt *Artemisia absinthium* heraf navnet og andre urter som fennikel og anis udtrække med stærk ethanol, i specielle tilfælde også en række andre urter. Ekstrakten destilleres og giver et farveløst destillat "absinthe blanche" hvid absint, Den lader man så trække med romersk malurt *Artemisia pontica* og isop *Hyssoopus officinalis*, hvorved den får sin velkendte grønne farve fra chlorophyll. Siden tilsættes vand, så man får et alkoholindhold på 50-75% [2].



Figur 2. Vicent van Gogh, stilleben, Livet med absint og en karaffel, 1887.

Anvendelse

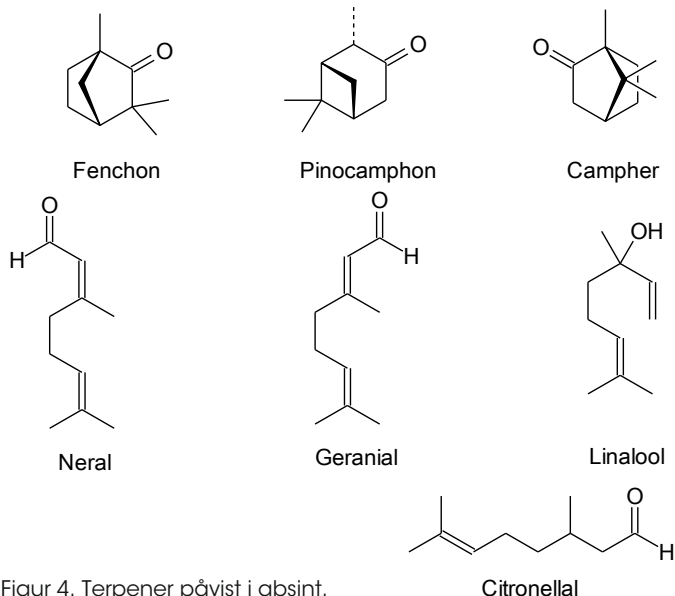
Absint dukkede op i Schweiz i slutningen af 1700-tallet og blev i begyndelsen markedsført for sine medicinske egenskaber. Herfra bredte den sig til Frankrig, hvor franske tropper i Algerkrigen i 1840 fik den som feltration mod febersygdomme som malaria. I den klassiske servering serveres absinten i et glas, hvor der ovenpå er lagt en speciel hullet absint-ske med nogle sukkerkvalde. Man drypper så koldt vand på sukkeret, som opløses og løber med vandet ned i absinten, der bliver mælket. Sukkeret skal maskere malurtens bitre smag, der skyldes stoffet absinthin.



Figur 3. Remedier til servering af absint, læg mærke til alkoholprocenten på flasken, 68.

Indholdsstoffer

Smagen af absint skyldes en række terpenere fra de anvendte urter, bl.a. de viste. Fenchon fra fennikel, pinocamphon og campher fra isop, anethol fra anis, citronellal, neral og geranial fra citronmelisse, linalool fra lavendel og laurbær. Disse terpenere er opløselige i koncentreret ethanol, men fælder ud, når alkoholprocenten mindskes, ved at der tilsættes vand og giver dermed den uklare emulsion, som man også kender fra Pernod, hvor det er anethol, der fælder ud, når der tilsættes vand.

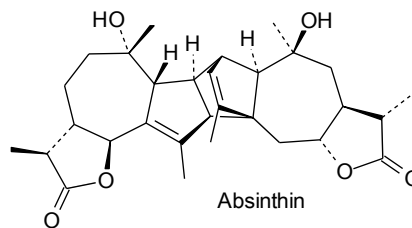


Figur 4. Terpener påvist i absint.

Den bitre smag skyldes, som nævnt, det viste absinthin, der er ekstremt bittert og kan smages i vand i en fortynding af 1:70.000. Dets komplicerede struktur blev opklaret i 1960 af Šorm og medarbejdere [3]. Det er ikke flygtigt og går altså ikke med over sammen med thujonen ved destillationen, absinthinen i absinten stammer fra den efterfølgende ekstraktion af den romerske malurt [2,4].

Thujon

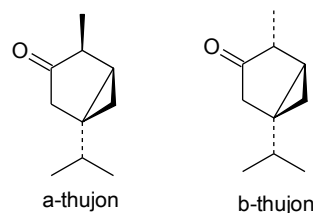
Som nævnt henførte man en række neurologiske sygdomme ved indtagelse af absint til absinthisme, som, man påstod,



Figur 5. Absinthin, bitterstof fra malurt.

var forskelligt fra alkoholisme. Denne absinthisme, mente man, skyldtes thujon, hvis struktur blev opklaret i 1900 [5], den stammer fra malurten. Thujon er en farveløs væske med en mentholagtig lugt.

Den er kendt som et neurotoksisk stof, det er en såkaldt GABA receptor antagonist. De to viste diastereomere thujoner, der begge forekommer i malurt, har stor forskellig giftighed. LD₅₀ for α-thujon er 87 mg/kg, medens den for β-thujon er 442 mg/kg for mus.



Figur 6. Diastereomere thujoner.

13 flasker absint fra før forbuddet i 1915 er i 2008 blevet analyseret vha. GCMS for α- og β-thujon og fenchon og pinocamphon. Man fandt et total thujonindhold på mellem 0.5 og 48 mg/L med et gennemsnit på 25 mg/L, hvor den højeste værdi stammer fra en fransk absint fra 1910 og den laveste fra en schweizisk også fra 1910. Det blev, da forbuddet blev indført, påstået, at absint på markedet før forbuddet indeholdt 200-300 mg/L thujon. Det viser denne undersøgelse, at der ikke er belæg for. Indholdet har ligget omkring de 35 mg/L, som EU vedtog som maksimum i 1988, da absint igen blev givet fri. De forskellige neurologiske sygdomme som epileptiske anfald med kramper, der var blevet iagttaget, har givetvis skyldtes en overdreven alkoholindtagelse. Den anvendte alkohol var ofte ikke den bedste, den havde mange gange et ret højt indhold af methanol og højere alkoholer. Det skete også, at man tilsatte kobber(II)sulfat til absinten for at få den grønne farve mere intens, og antimon(III)chlorid for at fremme uklarheden, når man satte vand til. Det har givet vis ikke haft nogen gunstig indflydelse på den skadelige virkning

Baseret på de foreliggende undersøgelser må man konkludere, at der ikke er andre medicinske skader ved indtagelse af absint end de, der kan henføres til overdreven indtagelse af alkohol. Der findes i handlen såkaldte absintessenser, der er malurtolie, som man kan bruge til at lave sin egen absint ved at sætte essensen til alkohol. I sådanne hjemmelavede absinter kan man naturligvis komme op på høje thujonprocenter, der er skadelige [6].

E-mail

Carl Th. Pedersen: cthp@sdu.dk

Referencer

1. Jad Adams, Hideous Absinthe, A History of the Devil in a Bottle, The University of Wisconsin Press 2004.
2. S. Cotton, Education in Chemistry, May 2011, side 75.
3. L. Novotný, V. Herout, og F. Šorm, Collection of Czechoslovak Chemical Communications **25**, 1960 side 1492.
4. K. Roth, Chemie in Unserer Zeit, **39**, 2005, side 130.
5. F.W. Semler, Berichte der Deutschen Chemische Gesellschaft, **33**, 1900, side 275.
6. D. W. Lachenmeier, D. N.-Maister, T.A. Breau, E.-M. Sohnies, K. Schoebel og T. Kuballa, Journal of Agricultural and Food Chemistry **56**, 2008, side 3073.

Naturens spisekammer

Af Jens Folke

Foråret er en fantastisk tid, hvor alting pibler frem efter vinteren. Heldigvis er det blevet moderne at indsamle urter og svampe og bruge dem i sin madlavning.

Det sikre er indsamling af små, friske mælkebøtter, de nye skud af skvalderkål, brændenælderne, løgkarse, og med lidt forsigtighed tillige ramsløg (som ikke må forveksles med liljekonvaller eller høsttidløs).



Hættemorkel i indkørslen (spiselig).

Jeg har boet i mit hus i 3 år, men indtil forleden dag har jeg aldrig set skyggen af morkler. Den dag pibled hættemorklerne op blandt stenene i min indkørsel. Det er en af de meget få spisesvampe, som man høster om foråret. Den har en giftig fætter, som hedder spiselig stenmorkel, da den indeholder cyanid. Efter sigende koger finnerne den i eddikesurt vand og får derved cyaniden ud som blåsyre, men i betragtning af cyanids giftighed er det aldrig noget, jeg vil give mig i kast med. Spiselig stenmorkel har en hjernelignende hætte, helt forskellig fra hættemorklen, som nok mest kan forveksles med keglemorkel eller evt. spiselig morkel, der har samme type hætte som hættemorklen, og de er alle spiselige.



Dagens høst af ramsløg og skvalderkål.

I gamle dage blev svampe sat ind under planteriget, men da blandt andet svampenes opbygning og seksualliv er helt forskelligt fra planterigets, har de i dag fået deres helt eget fungarige.

Jeg har spurgt lektor Henning Knudsen, Statens Naturhistoriske Museum, KU til råds om bevaring af hættemorkelmyceliet i min indkørsel, men det var lidt nedslående: "Det er kendt, at morkler (her hættemorkel) kan lide varme (fra stenene) og næring (fra asken). Efter 2. verdenskrig myldrede morklerne frem i de

brændte ruiner! Mange har forsøgt at dyrke dem, og så længe det drejer sig om mycelium i laboratoriet går det fint, og man har også podet morklerne på små hasselbuske i pletter, og der laver de sklerotier som forberedelse til frugtlegemerne, men de kommer bare ikke eller kun så sjældent og uregelmæssigt, så det er svært at aflure, hvad der foregår", siger han.

Jeg har nu tænkt mig at strø lidt aske fra min trækulsgrill ud over stenene, når jeg har høstet morklerne, så får vi se.



Den færdige morkelsuppe med et drys af ramsløg.

Her kommer et par opskrifter:

Morkelsuppe

50-100 g morkler pr. person. Morklerne renses og flækkes, så det ikke bliver til et insekt eller spindler-måltid, og kommes derefter i kogende vand i et par minutter, så de bliver bløde. Derefter sautes de ved svag varme på en pande med et hakket skalotteløg i 5-10 min, før der tilsættes kyllingebouillon (150 ml/person) og fløde (50 ml pr. person). Der smages til med salt og peber og en håndfuld finthakket ramsløg går i suppen 1 min før servering. Vil man have en lidt tykkere suppe, kan man tilsætte lidt hvedemel under den sidste stegning af morklerne med løg.



Ramsløgspesto

Ca. 15 blade ramsløg og ligeså mange friske skud af skvalderkål hakkes i en blender med en håndfuld valnødder eller hasselnødder og 1 dl økologisk rapsolie. Smages til med salt, peber, æbleeddike og lidt honning. Konsistensen regulerer man selv ved at tilsætte mere eller mindre olie og ved at hakke mere eller mindre.

Pestoen kan smøres på godt brød som tilbehør til suppen.

E-mail: jens.folke@lean6sigma.eu

Rustfri koblinger UPA og UPB med "full flow"

Stäubli Connectors introducerer den nye serie UPA og UPB rustfri koblinger til applikationer, som stiller høje krav til renlighed og rengøringsmuligheder. Lynkoblingerne er fremstillet af rustfrit stål, og de mange nominelle størrelser og pakningstyper betyder, at koblingen kan konfigureres til næsten enhver applikation.

Flowkoblingerne er velegnede til næsten alle typer af medier i mange forskellige industrisegmenter: væske eller gasser, kemiske, farmaceutiske og levnedsmiddeldområdet. Ved tilvalg kan vælges FDA-Certifikat (Food and Drug Administration) eller USP (US Pharmacopeia) klasse VI.

Lynkoblingerne er pålidelige, korrosionsbestandige og brugervenlige. Af

særlige fordele kan fremhæves låsemechanismens mange kugler, der fungerer optimalt selv ved stærke vibrationer og yder en sikker betjening. Den førsteklasses overflade i volumen-strømmen (Ra 0,8) sikrer optimal gennemstrømning såvel som en enkel og effektiv rengøring.

Programmet udbydes i UPA-serien med størrelserne 8-12-20 mm indvendig diameter, og UPB-serien fuldender det komplette program med størrelserne 25-33-50 mm indvendig diameter. Alle dimensioner fås med forskellige tilslutninger og pakningsmaterialer. Kunden kan som standard vælge imellem Nitril-Viton- EPDM- og Kalrez-pakninger.

Yderligere information:

STÄUBLI TEC-SYSTEMS GMBH
CONNECTORS

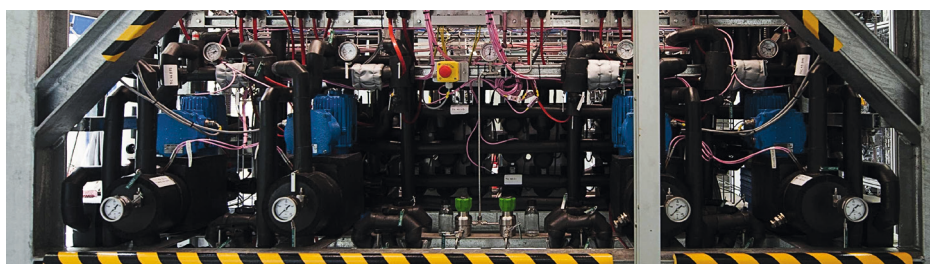
Tlf.: +45 98 56 18 00 + 45 51 97 95 20

E-mail: n.kristensen@staubli.com

www.staubli.com



Nyt anlæg til katalysatortestning



Stigende global efterspørgsel efter afsvovling af olie har fået Topsøe til at investere 10 mio. kr. i et nyt anlæg til katalysatorafprøvning i forsøg med forskellige olietyper. Nu er anlægget i fuld drift.

På verdensplan har stadig strengere lovkraft om reduceret svovlindhold i olie, herunder i diesel og andet brændstof, øget efterspørgslen efter den type katalysatorer, der benyttes til afsvovling af olie på verdens raffinaderier. Samtidig stilles der større og større krav til katalysatorernes ydeevne. Topsøe, der er global markedsleder på området, er derfor i færd med at udvide sin testkapacitet. Aktuelt har virksomheden netop ibrugtaget et pilotanlæg leveret i totalentreprise af Process Engineering A/S. Anlægget kan simultant afprøve op til fire forskellige katalysatorløsninger på et tilsvarende antal olietyper.

– Anlægget skal primært benyttes til at dokumentere en given katalysators evne til at bringe svovlindholdet i olieprøver fra potentielle kunder ned under de maksimalt tilladte værdier – det være sig i benzin, fyringsolie, diesel eller vakuum-

gasolie. Samtidig kan anlægget benyttes til at afprøve nye produkter og afdække, hvilken katalysator der passer bedst til en bestemt olietype, fortæller Jens A. Hansen, der er blandt de ansvarlige projektledere hos Topsøe.

600 meter rør

Anlægget er designet og projekteret af Process Engineerings afdeling i Brøndby

– Vi har opdelt projektet i tre spor, som afspejler delleverancer fra hver af de primære underleverandører. Det drejer sig om montage, hvor vi samarbejder med AGJ i Stenlille, automatik, som leveres i samarbejde med SAAP Engineering i Fredericia, og ovnen, hvor vores partner er Fornax i Silkeborg. Den sidste fase er mest kritisk, fordi en ensartet opvarmning af reaktoren er altafgørende for, at det færdige anlæg genererer retvisende testresultater, siger afdelingschef og procesingeniør Nikolaj Jørgensen fra Process Engineering A/S.

Med henblik på at kunne simulere industrielle processer bedst muligt kan pilotanlægget behandle olie ved et tryk, der spænder fra 30 til 200 bar.

– Anlægget er designet så fleksibelt, at det kan bruges til afprøvning af størstedelen af vores katalysatorer og også til at teste omdannelse af tung olie til transportbrændstof. Når olien har opnået det rette tryk og den rigtige temperatur, ledes den ned igennem katalysatorlaget sammen med brint og herefter gennem en højtryksseparator, som deler den i en gasfase og en væskefase. Prøverne udtages efterfølgende både af gassen og af olien, forklarer Jens A. Hansen.

Arbejdet med anlægget blev påbegyndt i oktober 2011. – Første trin var at definere anlæggets funktioner og efterfølgende at fremstille detaljerede procesdiagrammer og konstruktionstegninger. Siden er der gennemført mange mindre proces tekniske og konstruktionsmæssige ændringer. Den største udfordring har været plads, idet enheden med dimensioner på 6 x 2,5 meter i to niveauer er særdeles kompakt. Bl.a. indeholder den 600 meter rør, over 100 tryk- og temperaturmålepunkter samt hundredvis af ventiler, slutter maskiningeniør Gustav Olsen, der er projektleder på opgaven hos Process Engineering A/S.

Yderligere information:

Process Engineering A/S

Direktør Poul Bernstorff Jakobsen

Mobil: +45 24 24 11 83

Tlf.: +45 76 24 04 70

E-mail: pbj@proeng.dk

www.proeng.dk

Analyse

A

Analyse- og laboratorieudstyr



AquaSense

Stensgårdvej 2
5500 Middelfart
Tlf. 42 42 50 80
info@aquasense.dk
www.aquasense.dk

E

Elektronmikroskoper

DFA A/S/NIKON

Produktionsvej 26
2600 Glostrup
Tlf. 72 48 84 31 - Fax 72 48 84 33
ak@dfa.dk
www.dfa.dk

F

Fermentering og cellekultur-udstyr



Svanholm.com Nordisk Pharma og Analyzer Center

Tlf. 70 26 58 11 - Fax 69 80 31 33
mail@svanholm.com
www.svanholm.com
Nordens største sensor og analyzer
udvalg til lab, pilot og proces

FTIR-udstyr



Bruker Optics Scandinavia AB

Vallgatan 5
SE-17067 Solna
Tlf. +46 8 655 25 30 -
Fax +46 8 655 25 99
www.bruker.com

G

Gasdetektorer



Dräger Safety Danmark A/S

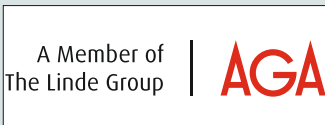
Generatorvej 6 B
2730 Herlev
Tlf. 44 50 00 00 - Fax 44 50 00 01
draeger-safety.dk@draeger.com
www.draeger.dk



GasDetect

Stensgårdvej 2
5500 Middelfart
Tlf. 42 42 50 70
info@gas.dk
www.gas.dk

Gasser



AGA A/S

Vermlandsgade 55
2300 København S
Tlf. 32 83 66 00 - Fax 32 83 66 01
www.aga.dk
Specialgasser

L

Laboratoriearmaturer

BROEN LAB DIVISION

Skovvej 30
5610 Assens
Tlf. 64 71 20 95 - Fax 64 71 24 76
lab@broen.com
www.broen.com

M

Massespektrometre, proces



Svanholm.com Nordisk Pharma og Analyzer Center

Tlf. 70 26 58 11 - Fax 69 80 31 33
mail@svanholm.com
www.svanholm.com
Svanholm.com er distributør af
Thermo Scientific proces MS

Massespektrometre



Bruker Daltonics Scandinavia AB

Vallgatan 5
SE-17067 Solna
Tlf. +45 20 21 54 44 -
Fax +45 47 31 74 44
www.bruker.com



Svanholm.com Nordisk Pharma og Analyzer Center

Tlf. 70 26 58 11 - Fax 69 80 31 33
mail@svanholm.com
www.svanholm.com
Til styring af fermentering og
farmaceutisk pulvertørring

Mikroskoper

DFA A/S/NIKON

Produktionsvej 26
2600 Glostrup
Tlf. 72 48 84 31 - Fax 72 48 84 33
ak@dfa.dk
www.dfa.dk

N

NIR-analyse/-udstyr



Bruker Optics Scandinavia AB

Vallgatan 5
SE-17067 Solna
Tlf. +46 8 655 25 30 -
Fax +46 8 655 25 99
www.bruker.com



Svanholm.com Nordisk Pharma og Analyzer Center

Tlf. 70 26 58 11 - Fax 69 80 31 33
mail@svanholm.com
www.svanholm.com
Til QbD og PAT ved pulvertørring,
tablet-produktion og fermentering

NMR-analyseudstyr



Bruker BioSpin Scandinavia AB

Vallgatan 5
SE-17067 Solna
Tlf. +46 8 655 25 10 -
Fax +46 8 655 25 99
www.bruker.com

O

Opvaskemaskiner



KEN A/S

Bøgebjergvej 60, Brobyværk
5672 Broby
Tlf. 62 63 10 91
www.ken.dk



Miele A/S PROFESSIONAL
Erhvervsvej 2
2600 Glostrup
Tlf. 43 27 11 00 - Fax 43 27 15 09
professional@miele.dk
www.miele.dk

Produktion

E

Etikettering

LSS Etikettering A/S
Normansvej 8
8920 Randers NV
Tlf. 70 20 25 00 - Fax 70 20 10 44
info@lss-dk.com
www.lss-dk.com

F

Faremærkning

pekema BarCom as
Hørkær 24
2730 Herlev
Tlf. 44 92 62 00 - Fax 44 92 53 00
barcom@pekema.dk
www.barcom.dk
Lovpligtig CLP faremærkning af
produkter og prøver - med BarSafe™
etiketsystemet

K

Kemikalier



WALBOM A/S
Amager Landevej 246
2770 Kastrup
Tlf. 32 46 11 60 - Fax 32 46 18 40
walbom@walbom.dk
www.walbom.dk
Leverandør af 3M Novec Kemi og
Specialprodukter

V

Vægte

CBH Vægte aps
Vonsildvej 207
6000 Kolding
Tlf. 75 56 73 10 - Fax 75 56 73 20
info@cbh-vaegte.dk
www.cbh-vaegte.dk

Å

Åndedrætsværn



Dräger Safety Danmark A/S
Generatorvej 6 B
2730 Herlev
Tlf. 44 50 00 00 - Fax 44 50 00 01
draeger-safety.dk@draeger.com
www.draeger.dk

Service & miljø

P

Patenter



Chas. Hude A/S
H.C. Andersens Boulevard 33
1780 København V
Tlf. 33 19 34 00 - Fax 33 19 35 00
chashude@chashude.com
www.chashude.dk

Software

A

Arbejdspladsbrugs- anvisninger og etiketter



CHYMEIA ApS
Universitetsparken 7
4000 Roskilde
Tlf. 72 40 16 22
info@chymeia.dk
www.chymeia.dk
APB/SDS software med beregning af
CLP klassificeringer

*Er dit firma ikke allerede
med i Dansk Kemi's
leverandørregister, så vær
med fra næste nummer!*

Priser på optagelse:

Pr. produkt: Kr. 234,-
Farvelogo: Kr. 222,-
Ekstra linjer: Kr. 60,-

**Alle priser er pr. stk. pr.
udgave ekskl. moms.**

*Vælg selv det eller de
produkter, du ønsker at stå
under.*

*Vi opretter gerne et nyt
produkt, hvis ikke der er et
egnet i forvejen.*

*Optagelsen løber for et
kalenderår ad gangen,
men faktureres halvårligt.*

Kontakt:
Heidi Thode,
Tlf. 43 24 26 62, direkte
E-mail: ht@techmedia.dk



-150°C

-140°C

ESCO

REVCO
the future, inside

GRAM

DIN FORTRUKNE LEVERANDØR AF KØL OG FRYS

Største udvalg
Kompetent rådgivning
Anerkendte mærker
Intelligent servicekoncept

-86°C

+20°C

+5°C

-40°C

-20°C

Holm & Halby er den foretrukne leverandør, fordi vi dækker hele køleprogrammet og derfor altid har en fryser, der passer dine behov fra +20C til -150C.

Vores specialister har stor erfaring fra mange projekter og kan derfor rådgive dig til den optimale løsning.

At vi kun forhandler anerkendte mærker, er din garanti for kvalitet.

Hele vores fryserprogram dækkes ind af vores intelligente servicekoncepter, der omfatter alt fra eftersyn til erstatningsfrysere.

Se alle fryserne på www.laboratorie-fryser.dk



For mere information
kontakt produktspecialist
Rasmus Johansen
på 4326 9435
rj@holm-halby.dk

Vallensbækvej 35
Telefon: (+45) 4326 9400
Telefax: (+45) 4326 9410

DK-2605 Brøndby
www.holm-halby.dk
info@holm-halby.dk

Holm & Halby
TIL LABORATORIER I UDVIKLING

Afsender: TechMedia A/S, Naverland 35, DK-2600 Glostrup