

Dansk Kemi

Nummer 2 - Marts 2018 / 99. årgang

Kemisk Forening - Kemiingeniørgruppen



Cannabis
- ej blot
til lyst?

På vej mod
personlig
medicin

Fremtidens
modermælkserstatninger

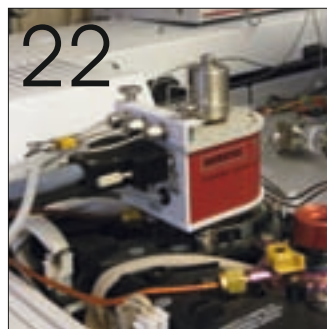
INDHOLD



6



14



22



28

1 Forside:
Hvad ved vi om cannabis og dets virkning mod f.eks. smerter i cancerbehandling? Læs om det i artiklen på side 6.

6 Cannabis - ej blot til lyst?
Brugen af medicinsk cannabis har været på dagsordenen en del år nu. Der er en lang række eksempler på personer, der er stået frem og fortalt om deres positive oplevelser med cannabisolie. Men hvad er fakta om cannabis' effekter?

10 DNA-protein-konjugater til udvikling af multifunktionelle lægemidler
Konstruktioner bestående af proteiner og terapeutiske molekyler kan samles med DNA, hvilket potentielt kan bruges til at samle flere funktioner i et medikament-kompleks og til udvikling af personlig medicin.

14 På vej mod bedre modernælkserstatning
Modernælk indeholder humane mælkeoligosakkarider (HMO), som har afgørende betydning for spædbarnets sundhed. Modernælkserstatning baseret på komælk mangler disse unikke molekyler, hvorfor der er stor interesse for at fremstille HMO til industriel brug.

18 Fremstilling af CO₂-neutral benzin og diesel
Det gøres ved katalytisk hydropyrolyse af biomasse - en spændende teknologi med mulighed for energilagring.

21 Boganmeldelse: Molekylspektroskopi - et stykke dansk kemihistorie
Bogen belyser væsentlige danske bidrag til molekylspektroskopisk grundforskning og til udvikling og anvendelse af molekylspektroskopiske teknikker.

22 GC-analyse af komplekse, vandholdige prøver
Vandige prøver er problematiske for GC, fordi de ofte kræver manuel prøveforberedelse med behov for ekstrahering eller brug af reagenser. Det findes der en løsning på.

26 Den forbudte bog
Historien om en farlig kemibog - og en lidt for (radio)aktiv drengespejder.

28 "Det er madlavning, der gjorde os til mennesker"

TechMedia

Naverland 35
2600 Glostrup
Telefon 43 24 26 28
info@techmedia.dk
www.techmedia.dk

Redaktion:
Katrine Meyn (ansvarshavende)
km@techmedia.dk
Lektor Søren Kiil
sk@kt.dtu.dk
Ph.d. Kristian B. Krogh
kbb@novozymes.com
Professor Henrik Skov
hsk@envs.au.dk
Maria Bech Poulsen
mabp@envs.au.dk

ISSN 0011-6335 (tryk)
ISSN 1902-360x (online)

Ledelse:

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

Redaktionskomité:

Professor Anne S. Meyer (formand)
Professor, dr. scient. Mikael Bols
Professor Morten J. Bjerrum
(Kemisk Forening)
Lektor, dr. phil. Carl Th. Pedersen
Lektor, ph.d. Peter Szabo
(Kemiingeniørgruppen)
Professor, forskningschef Lars Wiebe
Lektor, civilingeniør, ph.d.
Merete Norsker Bergsøe
Vibeke Richter Foersom
(Næstformand, Kemilærerforeningen)
Konsulent Nikolai Stubkjær Nilsen
Procesindustrien
Seniorforsker, ph.d.
Peter Have Rasmussen
Gruppenleder, EHS, FMC site Rønland
Inge Margrethe Jensen
Fagkonsulent Mette Malmqvist

Bladsekretær/

Leverandørregister:
Heidi Thode
Tlf. 43 24 26 62
ht@techmedia.dk

Annoncer:

Johnny Elmeskov
Tlf. 43 24 26 65
je@techmedia.dk

Annonceproduktion:

Marianne Dieckmann
Tlf. 43 24 26 82
md@techmedia.dk

Hjemmeside:

www.kemifokus.dk

Layout:

Trine Plass

Trykt på miljøvenligt
papir med vegetabiliske
miljøfarver.

Tryk:

PE Offset A/S

Abonnement:

Ændring/opsigelse sendes til:
abonnement@techmedia.dk
Bestil abonnement direkte på:
www.techmedia.dk

Oplag: 4.196
Online læsere: 1.075

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.

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 2018 her!
Hent QR Scanner,
hvor du normalt henter apps.

Nyt om ...

... Giftig pilefrø

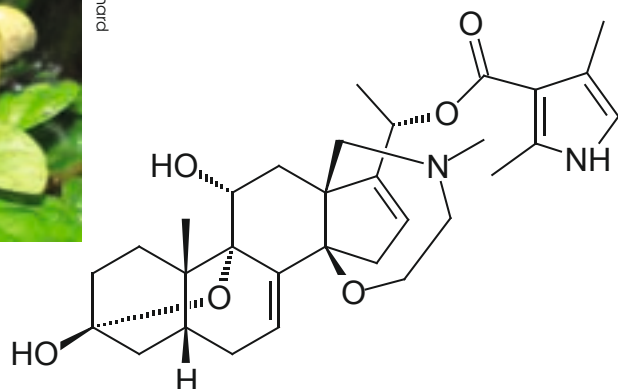
I Syd- og Mellemamerikas tropiske egne lever nogle meget farvestrålende frøer, der kaldes "gyldne pilefrøer" af arten *Phyllobates terribilis*, der i deres skind har nogle kirtler, der indeholder et meget giftigt sekret, der er blevet brugt af indianerne til at smøre på pilespidser. Sekretets giftighed skyldes alkaloidet batrachotoxin. Giften er et forsvar over for frøens fjender. En voksen frø indeholder op til 1,9 mg batrachotoxin, der er tilstrækkeligt til at dræbe 20.000 mus. Frøen producerer ikke giften selv, men får den ved at spise forskellige myrer og mider. Det har været en gåde, hvordan frøen har kunnet opbevare denne gift uden selv at blive forgiftet. Giften virker ved at blokere natriumionkanalerne hos offeret, så de står åbne hele tiden, og derved lammes ofret. En amerikansk gruppe har nu ved at sammenligne natriumionkanalerne hos frøerne og rotter fundet ud af, at der er udskiftet et asparaginmolekyle med threonin i ionkanalens væg, hvilket øjensynligt gør frøen immun over for batrachotoxin.

Carl Th.

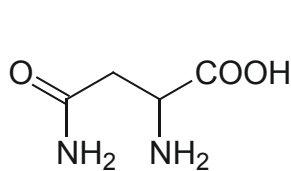
Single rat muscle Na⁺ channel mutation confers batrachotoxin autoresistance found in poison-dart frog *Phyllobates terribilis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114 (39), 2017, side 10491.
DOI: 10.1073/pnas.1707873114.



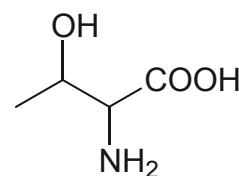
Foto: Marcel Burkhard



BATRACHOTOXIN



ASPARAGIN



THREONIN

Vælg ExGuard, når du skal opbevare sundhedsskadelige og eksplosive atmosfærer

Gram BioLine ExGuard er et køleskab der øger arbejdsmiljø-sikkerheden og muliggør placering i arbejdsmiljøer ved at, evakuere de sundhedsskadelige atmosfærer i køleskabets interior via det eksisterende ventilationssystem, inden køleskabet kan åbnes.

Som alle andre Gram BioLine køleskabe er ExGuard i henhold til ATEX Cat.3 Zone 2 intern og eksternt.

ExGuard fordele:

- Sikker og ubesværet daglig drift
- ATEX Cat.3 Zone 2 - Intern og Ekstern
- Indbyggede sikkerhedsmekanismer, der forhindrer at køleskabet kan åbnes, før sundhedsskadelige atmosfære er blevet afledt gennem ventilationssystemet
- Nem tilslutning til eksisterende ventilationssystem*
- Minimal opsætning inden ibrugtagning
- Høj-kapacitetskølesystem for temperaturstabilitet

* Krav til ventilation afhængig af lagrede emner



NYHED



Kontakt vores konsulenter på tlf. 7320 1300 eller info@gram-bioline.com for at drøfte hvilke muligheder der er for at øge sikkerheden i arbejdsmiljøet.



Gram Commercial A/S | Aage Grams Vej 1 | DK-6500 Vejens | Tlf. 7320 1300 | info@gram-bioline.com | www.gram-bioline.com



Biostorage you can depend on



Uddannelse af fremtidens laboranter

” Den nye uddannelse skal sikre, at fremtidens laboranter kan deres håndværk, kan håndtere nutidens og fremtidens laboratorieudstyr, kan arbejde kvalitetssikkert såvel som sikkerhedsmæssigt forsvarligt og kan vurdere de opnåede resultater

Der er en ny studieordning på vej for laborantstudiet. Det er jo i sig selv ikke særlig epokegørende. Det sker med nogle års mellemrum. Men det betyder alligevel en hel del. Den overordnede opbygning af studiet er det seneste år blevet drøftet på landsplan mellem de otte udbudssteder. Sideløbende er de lokale studieordninger under udarbejdelse. Disse kan i højere grad end tidligere få et lokalt præg.

Hvorfor betyder det egentlig en hel del, at der skal udarbejdes en ny studieordning? Det gør det, fordi det giver mulighed for at nytænke både uddannelsens fokus og struktur. Aftagere (offentlige og private virksomheder samt universiteter), studerende og undervisere har givet deres input til, hvad fremtidens laboranter skal kunne.

Spørger man aftagerne, er det gode håndværk stadig det helt centrale. En laborant skal kunne fremstille opløsninger med stor præcision og nøjagtighed. Troværdige resultater er fundamentet i både forsknings- og QC-arbejde. Disse resultater står laboranterne i langt de fleste tilfælde for.

Fremtidens laboranter skal desuden kunne håndtere moderne analyseinstrumenter og robotter. I løbet af uddannelsen skal de prøve noget af det nyeste udstyr og metoder. En af måderne, som Laborantuddannelsen Metropol (fremover Københavns Professionshøjskole) benytter, for at de studerende får mulighed for at udføre hands-on-forsøg på state-of-the-art-udstyr, er ved at indgå samarbejdsaftaler med udstyrsforhandlere og producenter. Aftalerne går ud på, at Laborantuddannelsen får udstyret til låns i en afgrænset periode, så de studerende får mulighed for at stifte bekendtskab med den nyeste teknologi. Sammen med de studerende samler vi erfaring ved brugen af udstyret, som leverandørerne får glæde af. Desuden får de mulighed for at anvende Laborantuddannelsens faciliteter til demonstration af udstyr i et laboratorie-setup.

En anden måde at få den nyeste viden inkluderet i undervisningen er den tætte integration af Laborantuddannelsens forsknings- og udviklingsaktiviteter. De lokale ph.d.-studerende underviser f.eks. i visse fag, ligesom både undervisere og laborantstuderende deltager i forsknings- og udviklingsaktiviteterne. En sidegevinst er endvidere, at de laborantstuderende får øvet deres engelskkundskaber ved at tale med de udenlandske ph.d.-studerende.

I den nye studieordning vil der desuden være øget fokus på resultatvurdering. Dette er både den basale talforståelse, hvor man kan afgøre, om et måleresultat er realistisk og en indledende statistisk databehandling. I forbindelse med udførelsen af forsøgene og vurdering af de opnåede måleresultater følger der naturligt en del laboratiemæssig trouble-shooting med.

Vi glæder os til fra sommer 2018 at starte på den nye uddannelse, som skal sikre, at fremtidens laboranter kan deres håndværk, kan håndtere nutidens og fremtidens laboratorieudstyr, kan arbejde kvalitetssikkert såvel som sikkerhedsmæssigt forsvarligt og kan vurdere de opnåede resultater.

Merete Norsker Bergsøe, lektor, ph.d.,
Laborantuddannelsen Københavns Professionshøjskole

(1. marts 2018 blev professionshøjskolerne UCC og Metropol til Københavns Professionshøjskole)

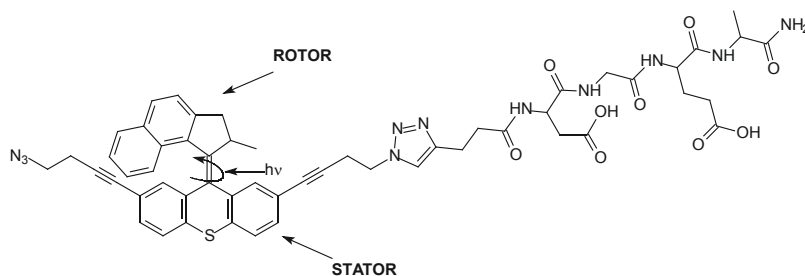
Nyt om ...

... Molekylær motor borer huller i celler

Man har konstrueret et molekylært bor, der, aktiveret af UV-lys, kan bore huller i celler. Boret kan på denne måde lave huller, der tillader lægemidler at trænge ind i cellerne og virke mod en eller anden sygdom, eventuelt slå cellen ihjel. Hvis boret udstyres med f.eks. et peptid som sidekæde, kan det have evnen til at binde sig til f.eks. cancerceller og ikke til raske celler, og så ved bestråling med UV-lys bore hul i cancercellen og ødelægge den. Man har på denne måde kunne ødelægge humane prostatacancerceller på tre minutter. Ved UV-bestrålingen *cis-trans* isomeriserer rotor- og stator-delen i forhold til hinanden omkring den dobbeltbinding, der forbinder dem. Man arbejder nu på at konstruere bor, der kan virke i synligt lys.

Carl Th.

Molecular machines open cell membranes, *Nature* 2017, Vol. 548, side 567. DOI: 10.1038/nature23657.



GERSTEL



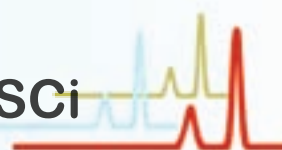
Smell testing made easy

with Heracles fast GC system from AlphaMOS

- Objective and reliable measurements
- High performance and repeatability
- Ultra fast gas chromatography
- 2-column system
- High sensitivity
- Using multivariate statistics analysis
- Large library

Contact: matyas@msconsult.dk

MSCi



MSCi Bøgesvinget 8 DK-2740 Skovlunde +45 44 53 93 66 info@msconsult.dk www.msconsult.dk



Cannabis - ej blot til lyst?

Brugen af medicinsk cannabis har været på dagsordenen en del år nu. Der er en lang række eksempler på personer, der er stået frem og fortalt om deres positive oplevelser med cannabisolie, ikke mindst i relation til cancerbehandling. Men hvad er fakta om cannabis' effekter? Det forsøges her belyst.

Af Lars Carlsen,
Awareness Center

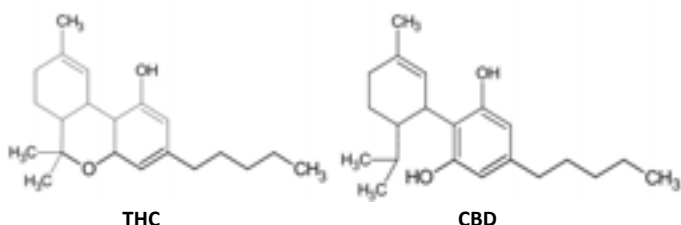
Især retssagen mod Claus "Moffe" Nielsen [1,2] for at producere og distribuere cannabisolie og en række TV-udsendelser med Søs Egelind [3] har bidraget til diskussionerne. Hvor disse personer får deres cannabisolie fra, er ikke altid helt klart, men fælles er deres anprisning af produktet.

Fra 2018 vil Danmark have en forsøgsordning, hvor læger kan udskrive medicinsk cannabis til deres patienter [4], men en lang række læger er skeptiske over forsøgsordningen [5,6], da de ikke mener, der ikke er den fornødne dokumentation. Og det er da også symp-

tomatisk, at mens der er/har været meget fokus på de positive sider [3,7], har der kun været lidt fokus på evt. bivirkninger [7,8]. Med andre ord, er det lidt svært at finde ud af, hvad der er op og ned. At cannabisolie ikke er et veldefineret begreb, gør ikke dette lettere.

I denne artikel gives en række resultater af QSAR-beregninger, der angiver sandsynligheden for, at de to hovedkomponenter i cannabis, CBD og THC, udviser nogle af de biologiske effekter, der beskrives ikke mindst i medierne. Det er vigtigt at understrege, at QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) beregninger ikke i sig selv er et bevis for tilstedeværelsen/fraværet af en given effekt, men udelukkende er en sandsynliggørelse og som dermed kan pege på, at eksperimentelle undersøgelser vil være på sin plads.

Cannabisolie, medicinsk cannabis, består af to hovedkomponenter, Tetrahydrocannabinol (THC) og Cannabidiol (CBD), figur 1, hvoraf kun THC har euforiserende effekt.



Figur 1. Tetrahydrocannabinol (THC) Cannabidiol (CBD).

Beregningerne, der danner grundlag for denne artikel, er udført ved anvendelse af online-versionen af PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances*), der "er designet som et værktøj til evaluering af det generelle biologiske potentiale af organiske molekyler" [9]. PASS giver mere end 4.000 typer af biologiske effekter baseret på strukturen af molekylet og er dermed et muligt beslutningsværktøj inden eksperimentelt arbejde eventuelt påbegyndes.

Hvad kan man håbe på?

Resultatet af PASS-beregningerne er udelukkende sandsynligheder for, at en given biologisk effekt er aktiv (Pa) for forbindelsen og sandsynligheden for, at den er inaktiv (Pi). En lav Pa-værdi dømmer imidlertid ikke nødvendigvis "en forbindelse ude". Her er paracetamol og ibuprofen et par gode eksempler. De to forbindelser er et par af de mest anvendte smertestillende midler, men sandsynligheden for at forbindelserne er aktive som analgetika, er blot henholdsvis 0,218 og 0,477.

Det vil føre for vidt at forsøge at dække alle mulige og umulige effekter, så artiklen begrænser sig til en række af de mest omtalte effekter, der typisk relaterer sig til cancer og andre sygdomme, der ofte resulterer i f.eks. nerverelaterede effekter. Det kan allerede her nævnes, at der ikke er indikationer på, at de to cannabiskomponenter som sådan hverken er generelt smertestillende eller febernedsættende, som f.eks. de gængse håndkøbsmidler paracetamol og ibuprofen. Endvidere skal det understreges, at denne artikel udelukkende beskæftiger sig med de mulige biologiske effekter af CBD og THC og ikke forsøger at sammenligne med lignende effekter fra andre forbindelser.

En meget stor del af de tilkendegivelser, der er fremkommet vedrørende brugen af cannabisolie kommer fra personer, der har anvendt cannabisolie i forbindelse med deres cancersyg-

Antineoplastisk	CBD		THC	
	Pa	Pi	Pa	Pi
Nyrer	0.154	0.103	nd	nd
Skjoldbruskkirtlen	0.480	0.002	nd	nd
Endokrin-system	0.473	0.004	nd	nd
Lunger	0.455	0.018	0.158	0.094
Livmoderhals	0.398	0.010	0.108	0.090
Bryst	0.416	0.029	0.165	0.122
Æggestok	0.355	0.014	0.125	0.081
Bugspytkirtlen	0.347	0.033	nd	nd
Tyktarm/endetarm	0.341	0.029	nd	nd
Tyktarmen	0.326	0.029	nd	nd

Tabel 1. Sandsynligheder for, at CBD og THC er antineoplastisk aktive (Pa) henholdsvis inaktive (Pi). 'nd' indikerer, at effekten ikke er fundet.

dom. I denne sammenhæng er der her set dels på den mulige direkte antineoplastiske effekt, dvs. den hæmmende virkning på udviklingen af tumorer, tabel 1, og dels på en række associerede problemer, som f.eks. neurogene smerter, tabel 2, side 8.

Fra tabel 1 ses, at specielt CBD udviser relativt høje sandsynligheder for at være antineoplastisk aktiv over for en række cancerformer samtidig med, at sandsynlighederne for, at CBD er antineoplastisk inaktiv er ganske lave. Til sammenligning synes den mulige antineoplastiske effekt af THC begrænset.

Vender vi os mod rækken af associerede sygdomme/symptomer, tabel 2, ses et noget andet billede, hvor der både for CBD og THC ses relativt høje sandsynligheder for mulig aktivitet. Her skal specielt behandlingen af akutte neurologiske sygdomme nævnes, hvor der kun ses en mulig effekt fra THC. Her ses mulige positive effekter i forbindelse med f.eks. Alzheimer, slagtilfælde, migræne og multiple sklerose, hvor CBD tilsyneladende ikke er aktiv. Resultaterne af beregningerne, der vises i tabel 2, er i god overensstemmelse med, hvad brugere af cannabisolie fortæller, som f.eks. smertelindring, reduktion af kvalme og afslapning, ligesom positive effekter er rapporteret af f.eks. sklerose-patienter.

Mulige bivirkninger

Ikke overraskende viser beregningerne også en række mulige

Retzsch
Solutions in Milling & Sieving

The revolution in ultra-fine grinding:
The new E_{max} achieves finer and faster grinding results than any other ball mill!

SKANLAB
NEW!



Kvinderupvej 30 · 3550 Slangerup · Tlf: 4738 1014 · www.retsch.dk

		CBD		THC	
Effekt	Forklaring	Pa	Pi	Pa	Pi
Analgesisk	Smertestillende	nd	nd	nd	nd
Antipyretisk	Febernedsættende	nd	nd	nd	nd
Antiemetisk	Modvirker brækning	nd	nd	0.181	0.032
Antineurogene smerter	Neuropatiske smerter er smerter, der er forårsaget af skader eller sygdomme, der påvirker det somato-sensoriske nervesystem, dvs. den del af nervesystemet, der er ansvarlig for behandling af sensorisk information. Neuropatiske smerter kan være forbundet med unormale sanseindtryk eller smerter fra normalt ikke-smertefulde påvirkninger. Smerterne kan være konstante eller komme episodevis	0.466	0.012	0.462	0.013
Behandling af akutte neurologiske sygdomme	Neurologiske sygdomme er sygdomme i det centrale og perifere nervesystem, som f.eks. Alzheimer sygdom, slagtilfælde, migræne og andre hovedpinesygdomme, multiple sklerose	nd	nd	0.605	0.037
Behandling af cancerassocierede sygdomme	Nedsat koagulationsevne, infektioner, smerte, slagtilfælde, etc.	0.348	0.042	0.64	0.002
Muskelfaslappende		0.384	0.033	0.742	0.004
Analepisk	Styrkende, restituerende; stimulerende; stimulerende virkning på centralnervesystemet uden væsentlige bivirkninger på andre organer	0.413	0.053	0.356	0.08

Tabel 2. Sandsynligheder for, at CBD og THC er aktive (Pa) henholdsvis inaktive (Pi) for en række biologiske effekter. 'nd' indikerer, at effekten ikke er fundet.

bivirkninger af CBD og THC. Disse omfatter bl.a. følelsen af velvære og umotiveret optimisme på trods af alvorlig sygdom, dødsghed og kvalme, irritation ved berøring etc. af hud, slimhinder, muskler og nerver. Endvidere kan både CBD og THC muligvis virke undertrykkende på immunsystemet, mens der er en vis sandsynlighed for, at CBD faktisk kan stimulere immunsystemet. For begge forbindelser forudsiges også med ca. 30-50% sandsynlighed, at de kan forårsage blødninger i mave-tarmsystemet, opkastning af blod og mavesår. Disse mulige bivirkninger lyder umiddelbart mindre behagelige, men det skal her bemærkes, at både paracetamol og ibuprofen har væsentligt højere sandsynligheder for at være aktivt i relation til disse bivirkninger.

Afsluttende bemærkninger

Det skal afslutningsvist endnu engang understreges, at de her angivne sandsynligheder hverken kan eller skal opfattes som et bevis eller det modsatte for effekterne af medicinsk cannabis, men blot en indikation på, hvad der ud fra et videnskabeligt synspunkt er i spil. Det skal også understreges, at der her ikke er diskuteret endsige taget stilling til f.eks. dosering.

Hvorvidt resultaterne i denne artikel giver medicinal- og sundhedsmyndighederne "blod på tanden" til at iværksætte de nødvendige eksperimentelle undersøgelser, er ikke op til forfatteren at konkludere, men måske det ikke ville være en dum idé?

E-mail:

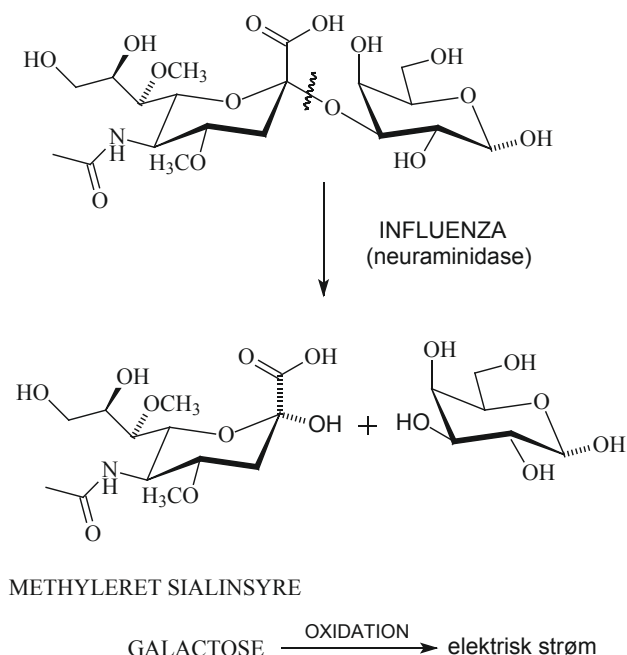
Lars Carlsen: LC@AwarenessCenter.dk

Referencer

1. Anklager: Møffe skal i fængsel for storsalg af cannabisolie, <https://www.aob.dk/ritsau/anklager--moffe-skali-faengsel-for-storsalg-af-cannabisolie>.
2. Claus "Møffe" Nielsen skal i fængsel for ulovligt salg af cannabisolie, <http://www.dr.dk/nyheder/indland/claus-moffe-nielsen-skali-faengsel-ulovligt-salg-af-cannabisolie>.
3. Søs og kampen om cannabis, <https://www.dr.dk/om-dr/nyheder/soes-og-kampen-om-cannabis>.
4. Aftale om forsøgsordning med medicinsk cannabis, <http://sundhedsministeriet.dk/Aktuelt/Nyheder/Medicin/2016/November/~media/Filer%20-%20dokumenter/Aftale-om-medicinsk-cannabis/Politisk-aftale-om-forsogsordning-med-medicinsk-cannabis.ashx>.
5. Læger siger nej til forsøg med medicinsk cannabis, <https://www.information.dk/telegram/2017/10/laeger-siger-nej-forsoeg-medicinsk-cannabis>.
6. Læger siger nej til forsøgsordning med medicinsk cannabis, <https://scleroseforeningen.dk/nyhed/1%C3%A6ger-siger-nej-til-fors%C3%B8gsordning-med-medicinsk-cannabis>.
7. Cannabis Olier.dk, <https://cannabis-olier.dk/fordele-og-ulempen-ved-cannabis-olie/>.
8. Kendte og potentielle bivirkninger af cannabidiol (CBD), <https://elixinol.com/da/blog/known-and-potential-side-effects-of-cannabidiol-cbd/>.
9. PASS online, <http://www.way2drug.com/PASSOnline/>.

Nyt om ...

... Hurtig identifikation af influenza



Lægen har ofte behov for hurtigt at kunne diagnosticere, om en patient har en bakteriel halsbetændelse eller en virusinfektion, f.eks. influenza. De eksisterende metoder er enten langsomme eller giver ofte falske negative resultater. Der er nu publiceret en hurtig, sikker metode, som baserer sig på et glucosemeter, som man anvender i praksis til bestemmelse af blodsukkerkoncentrationen. Skrab fra næsen behandles med et syntetisk sialinsyrepræparat og sættes på en glucose-test strip. Neuraminidaser (enzymet fra influenzavirus) spalter sialinsyrepræparatet i sialinsyre og galactose, der oxideres af et enzym på teststripen og giver anledning til en elektrisk strøm, som så kan måles på glucosemetret.

Carl Th.

Highly specific and rapid glycan based amperometric detection of influenza viruses. *Chemical Science* 2017, 8, side 3628. DOI: 10.1039/c6sc03720h.



NYHED
Laborateglas og -udstyr fra GLASSCO

**INTROPRIS
SPAR 15%**



Tilbuddet er gældende frem til 31.05.2018

DRIFTON
THE SCIENCE OF DISPENSING

HAR DU BRUG FOR PRÆCIS DOSERING?

DRIFTON TILBYDER ET STORT UDVALG AF PUMPER OG LABORATORIEUDSTYR TIL ATTRAKTIVE PRISER

KONTAKT OS, HVIS DU HAR SPØRGSMÅL ELLER BRUG FOR VEJLEDNING TIL DEN RETTE LØSNING

info@drifton.dk
Telefon 3679 0000

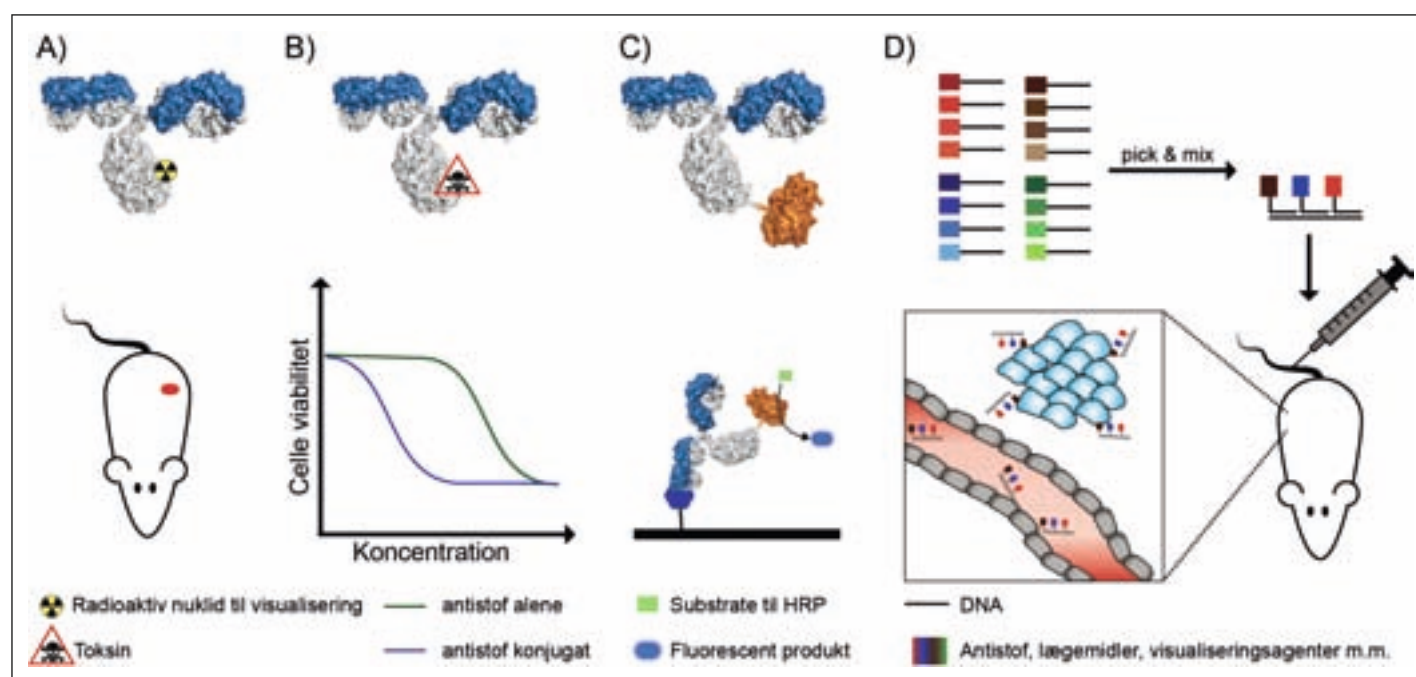
Se udvalget på webshoppen www.drifton.dk






DNA-protein-konjugater til udvikling af multifunktionelle lægemidler

DNA's forudsigelige baseparring gør det muligt at samle designede strukturer på nanoskala, hvor den kendte dobbelthelix fungerer som molekyllær lim. Konstruktioner bestående af proteiner og terapeutiske molekyler kan samles med DNA, hvilket potentielt kan bruges til at samle flere funktioner i et medikament-kompleks og til udvikling af personlig medicin.



Figur 1. Anvendelser af protein-konjugater. **A.** Radioaktivt mærkede antistoffer til brug i PET-skanninger til at visualisere områder med cancerceller. **B.** Protein-toksin-konjugater kan bruges til at øge effekten af behandlingen, men samtidigt beholde selektiviteten overfor sygdomsramte celler. **C.** Antistof-enzym-konjugat kan bruges til detektion af et antigen i f.eks. ELISA. Her binder antistof-enzym-konjugatet til antigenet, hvilket fanger enzymet ved overfladen, og tilstedeværelsen kan detekteres ved omdannelse af et substrat til et farvestof. **D.** Ideen om et personligt multifunktionelt lægemiddel holdt sammen af DNA. Der vælges et antal elementer fra et bibliotek af medicinsk relevante organiske og bioorganiske molekyler, som forbindes ved hjælp af DNA og gives til patienten. Formålet er at tilbyde en effektiv målrettet behandling med færre bivirkninger.

Af Mikkel B. Skovsgaard¹, Michael R. Mortensen¹,
Thorbjørn B. Nielsen^{1,2} og Kurt V. Gothelf¹

¹ Center for Multifunctional Biomolecular Drug Design,
iNANO, Kemisk Institut, Aarhus Universitet

² Novo Nordisk, Måløv

Proteiner er naturens arbejdsheste og har et hav af forskellige virkemåder. I levende organismer syntetiserer proteiner således små organiske metabolitter eller større biomolekyler, de modtager og viderebringer signaler, de faciliterer den livsnødvendige transport af saltioner over cellemembraner og medierer immunforsvarets genkendelse af skadelige stoffer og organismer.

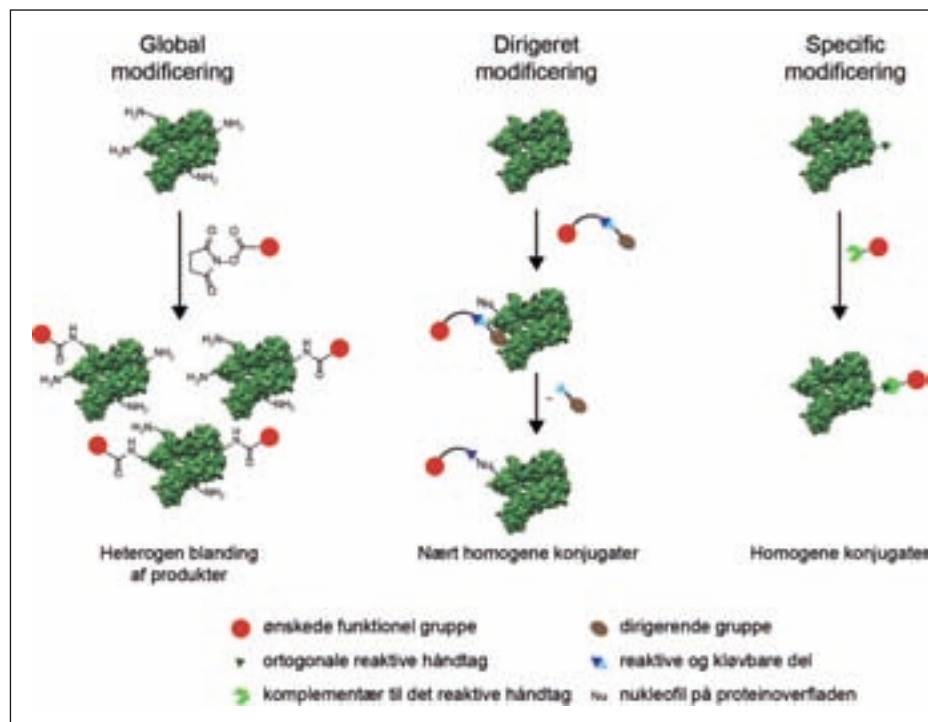
For at tilføje yderligere diagnostiske og terapeutiske egenskaber til proteiner har man koblet dem kovalent (konjugeret)

med molekyler med interessante egenskaber såsom et radioaktivt nuklid eller et toksin, figur 1A og 1B [1,2]. Alternativt har man fusioneret flere forskellige proteiner og derved dannet komplekser, som kombinerer egenskaberne fra proteinerne. Disse protein-protein-konjugater kan blandt andet bruges inden for diagnostik.

Eksempelvis kan et antistof, der binder det stof (antistoffets antigen), man ønsker at detektere, fusioneres med et enzym, der giver et visuelt resultat, hvis stoffet er til stede, figur 1C. Inden for medicin benyttes antistoffer som behandlingsform mod blandt andet forskellige typer af cancer. Antistofferne i sig selv kan finde cancercellerne ved binding til antigener på cancercellens overflade. Herefter genkender resten af immunforsvaret, at antistofferne er bundet og immuncellerne aktiveres overfor cancercellen. Desværre er og bliver nogle typer cancer resistente overfor antistoffernes virkning, og her kan et antistof-toksin-konjugat i nogle tilfælde være løsningen. Ved at kombinere toksin og antistof fås både, at antistoffet kan genkende cancercellerne, og derved en specificitet som toksinet alene ikke har, samt en øget toksisk effekt. Cancercellerne bliver med andre ord både påvirket af immunforsvaret og lægemidlet [3]. Da cancercellerne bliver dræbt *via* to helt separate veje mindskes risikoen for, at resistens udvikles betydeligt.

Nyt forskningscenter for multifunktionelle lægemidler

Indtil videre har medicinsk brug af protein-konjugater hovedsageligt været en kobling mellem to komponenter. Dog er der et stort potentiale for at udvikle medicin, der samler tre eller flere proteiner og lægemidler til et multifunktionelt kompleks. På den måde kan man udnytte mange af deres egenskaber på samme tid, f.eks. kan et trekomponentsystem bestå af et antistof til genkendelse af specifikke celler koblet med et protein, der kan få komplekset ind over cellemembranen samt et lægemiddel til at bekæmpe cellen. Dette vil give mulighed for også at udnytte lægemidlet, der kun virker inde i cellen og har svært ved at krydse membranen af sig selv. Ved det nyetablerede *Center for Multifunctional Biomolecular Drug Design* (CEMBID), som er finansieret med en bevilling på 60 mio. kr. af Novo Nordisk Fondens Challenge Programme, vil et hold forskere undersøge multifunktionelle kompleksers potentiale som lægemidler. Det nye center er etableret på iNANO ved



Figur 2. Hovedkategorierne inden for protein-konjugationsmetoder.

I den globale modificeringsmetode udnyttes et aktiveret reagens, der kan reagere med en nukleofil aminosyre på proteinoverfladen. Her er det illustreret med en NHS-ester, der reagerer med lysin. Reaktionen giver en heterogen blanding af produkter. Den specifikke modificeringsmetode bygger på genetisk modificering af proteinet ved at indsætte et håndtag (mørkegrøn), der efterfølgende kan reagere med den komplementære reaktive gruppe (lysegrøn). Derved fås et homogent produkt. Dirigeret modificering udnytter, at visse proteiner kan binde til en bestemt gruppe såsom metal-ioner eller en ligand. Herved bringer den dirigerende gruppe den reaktive del tæt på proteinoverfladen i et afgrænset område. Her er det illustreret ved et organisk molekyle bestående af en dirigerende del (brun), en reaktiv del (blå), der bliver kløvet under reaktionen og den ønskede funktionelle gruppe (rød). Metoden giver et mere homogent produkt end den globale og er ikke afhængig af genetiske modifikationer af proteinet, hvilket betyder, at den kan udføres på mange naturlige proteiner.

Aarhus Universitet og ledes af professor Kurt Vesterager Gothelf og involverer også kollegaerne professor Jørgen Kjems og lektor Ken Howard samt professor Tony LaHoutte fra Vrije Universiteit i Bruxelles.

Visionen for centeret er at udvikle et modulært set-up, hvor et stort bibliotek af proteiner, lægemidler, cirkuleringsforbedrende agenter, visualiseringsagenter m.m. nemt kan samles i komplekse konjugater ved hjælp af et modulært håndtag. Gennem de mange kombinationer, som et sådant bibliotek tillader, kan et medikament skræddersys til den enkelte sygdom og i sidste ende til den enkelte patient. Ideelt vil den personlige medicin resultere i effektiv behandling med færre bivirkninger.

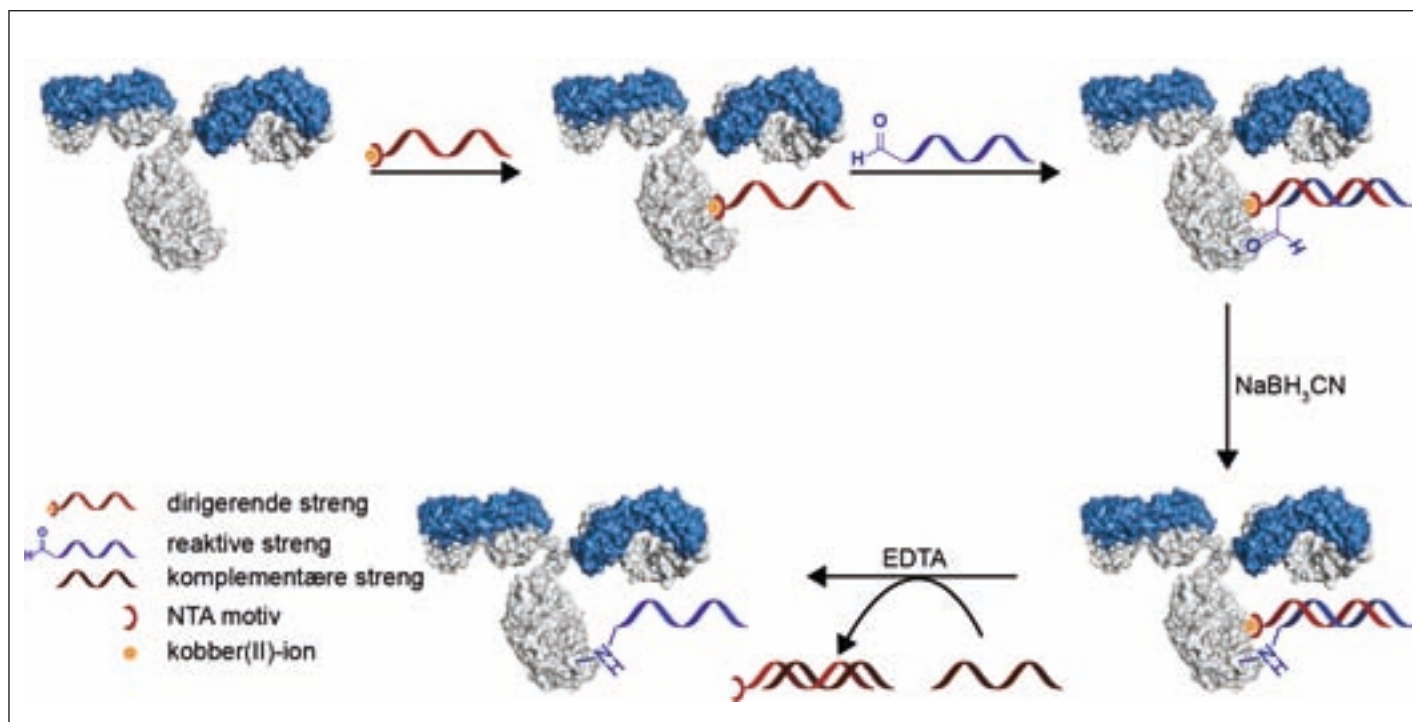
Som tidligere nævnt bygger metoden på, at der opbygges et bibliotek bestående af en bred skare af konjugater med et modulært håndtag. Dette håndtag skal bruges til at sammenkoble de forskellige elementer. I CEMBID vil dette blive gjort ved at koble DNA sammen med

de andre elementer illustreret i figur 1D. Når forskellige elementer; lægemidler, proteiner m.m. har forskellige DNA-strenger koblet på, kan man udnytte DNA som en molekylær lim, der bruges til at fastgøre de andre elementer. Man kan forestille sig, at man har elementerne liggende hver for sig og derefter kan blande dem med den sammensætning, der er passende for den enkelte patient.

Modifikation af proteiner

Det nævnte eksempel kræver, at DNA konjugeres til de proteiner, der skal samles. I de seneste år er anvendelsen af protein-konjugater inden for forskellige områder øget og dette har dannet grundlag for udviklingen af en bred vifte af konjugationsreaktioner. De metoder, der i dag er udviklet til at koble et molekyle til et protein, kan deles i to yderpunkter: en global konjugationsmetode og en specifik konjugationsmetode illustreret i figur 2.

Den globale metode er den nemmeste at foretage. Ved denne metode



Figur 3. Skematisk repræsentation af DTPC-metoden. Den dirigerende streng (rød) modificeret med tre NTA-motiver danner et kompleks med kobber(II)-ioner (gul cirkel). Derefter kan komplekset koordinere til en gruppe af histidiner, der sidder tæt på hinanden på det konstante domæne af antistoffet. Den reaktive streng (blå), modificeret med et aldehyd, hybridiserer med den dirigerende streng. Det bringer aldehydet tæt på en lysin på proteinoverfladen. Ved tilsætning af NaBH_3CN dannes en sekundær amin gennem reductiv aminering. EDTA tilsættes for at bryde metalkomplekset samtidig med, at en komplementær streng (rødbrun) til den dirigerende streng tilsættes. Herefter kan antistof-DNA-konjugatet oprenses.

konjugeres der til mange forskellige positioner på proteinet, og der opnås derfor en blanding af produkter, både hvad angår antallet af modifikationer og placeringen af disse. De globale metoder bygger på at bruge et reagens, der er selektivt overfor en eller et par af aminosyretyperne i proteinet. Når reagentet tilsættes til proteinet, vil det reagere med de aminosyrer, der er tilgængelige på proteinoverfladen. F.eks. vil en NHS-ester reagere med et udvalg af alle de lysiner, der er tilgængelige på proteinoverfladen [4]. Det kan give en meget stor spredning, da f.eks. IgG1-antistoffer har omkring 90 lysiner på overfladen. Metoden kan benyttes til de fleste proteiner, men i nogle tilfælde vil lysiner, der er væsentlige for aktiviteten eller selektiviteten af proteinet, blive ramt [5].

Den *specifikke* konjugationsmetode kræver oftest genetisk manipulation af proteinet for at indsætte en reaktiv gruppe, der kan modificeres kemisk eller enzymatisk. Da den reaktive gruppe indsættes på det genetiske niveau, er der fuld kontrol over antallet af modifikationer og placeringen af disse, til gengæld er det en længerevarende proces for hvert nyt protein, da alle nye proteiner skal igennem genetisk modificering efterfulgt af optimering af selve udtrykket af proteinet. En af disse specifikke metoder udnytter, at man ved hjælp af en modificeret cellelinje kan indsætte naturlige aminosyrer i et protein [6]. Herved kan man indsætte en aminosyre med en reaktiv gruppe, som kemoselektivt kan funktionaliseres i en hurtig reaktion, når det ønskede element senere kobles på. Det giver mulighed for at koble proteinet med mange andre elementer, både biomolekyler som DNA og små organiske molekyler såsom lægemidler.

DNA-dirigeret modifikation af metalbindende proteiner

Imellem de to ovenfor beskrevne metoder ligger der en anden type konjugationsmetode, kaldet dirigeret modifikation. Ken-

detegnet ved disse metoder er, at der dannes en ikke-kovalent koordination til proteinet, før den reelle kovalente binding bliver dannet. Den reaktive probe, f.eks. en NHS-ester, bruges i lav koncentration, hvilket mindsker uspecifik kobling. Koordineringen gør, at proben bringes tæt på proteinoverfladen. Der ved øges den lokale koncentration og dermed øges hastigheden for reaktionen med lysiner tæt på koordineringsstedet. Det gør det oftest også nemmere at styre antallet af modifikationer, da koordinationsstedet bliver mættet, og nye reagenser har derved svært ved at finde ind til proteinet.

I Kurt Gothelfs forskningsgruppe er en metode, der udnytter koordinering til at modificere protein, kaldet "DNA-Templated Protein Conjugation" (DTPC) blevet udviklet [7,8]. Metoden bruger to modificerede komplementære DNA-streng. Den ene streng er modificeret med tre nitrilotrieddikesyre (NTA) grupper, der kan koordinere en kobber(II)-ion hver, og strengen fungerer således som dirigerende gruppe. Den reaktive DNA-streng er modificeret med enten en NHS-ester eller et aldehyd.

Når de to DNA-strenges blandes, hybridiserer de til hinanden, mens NTA-kobber-komplekset koordinerer til det metalbindende område på proteinet. Dette bringer den reaktive gruppe tæt på proteinoverfladen og reaktionen kan forløbe. Dette foregår enten ved, at en lysin-sidekæde reagerer med NHS-esteren og danner en amidbinding, eller at der tilsættes natrium cyanoborhydrid, og aldehydet reagerer med en lysin-sidekæde gennem reductiv aminering. Efter endt reaktion tilsættes et metalbindende reagens, såsom etylen-diamin-tetraeddikesyre (EDTA) til at bryde metalkomplekset op, samt en komplementær DNA-streng til den dirigerende DNA-streng. Resultatet er et protein-DNA-konjugat, der kan oprenses ved hjælp af den fastgjorte DNA-streng, noget der oftest er meget vanskeligt, hvis der kun sættes små modifikationer på. Disse konjugater er nu klar til at indgå i biblioteket til dannels af

multifunktionelle medikamenter. En videreudvikling af metoden bliver allerede brugt af en erhvervs-ph.d. i samarbejde med Novo Nordisk til udviklingen af større protein-komplekser bundet sammen af DNA.

Metalbindende proteiner

Rekombinante proteiner indeholder ofte en polyhistidinsekvens, et såkaldt his-tag, for at lette oprensningen efter endt udtryk. Da dette tag er i stand til at binde og chelatere NTA-kobber-komplekser kan en lang række af kommercielt tilgængelige rekombinante proteiner modificeres ved brug af DTPC-metoden. Udover proteiner med et his-tag er det anslået, at 25-50% af alle proteiner kan binde til metal-ioner, hvilket gør DTPC særdeles anvendeligt til modifikation af naturlige proteiner [9]. Antistoffer af typen IgG1 fra mus, kanin og menneske, besidder en histidin-klynge på det konstante domæne af antistoffet. Denne klynge kan ligeledes udnyttes som grundlag til at danne metalkomplekser. Derved kan antistof-DNA-konjugater laves med en hurtig og simpel metode uden forudgående genetisk modifikation af antistofferne. Holdet af forskere bag metoden har vist, at det er muligt at modificere klinisk relevante antistoffer mod flere typer cancer, og derved er en af grundstenene for CEMBED allerede lagt [8]. Grundet det store potentiale i metoden har forskerne ved Aarhus Universitet udtaget patent på metoden og startet virksomheden Affycon. Virksomheden arbejder på at kommercialisere teknologien og udvikle kits for at gøre koblingsreaktionen ligetil og uproblematisk for andre forskere og virksomheder at benytte.

E-mail:

Kurt Vesterager Gothelf: kvg@chem.au.dk

Referencer

- Schjoeth-Eskesen, C., Nielsen, C.H., Heissel, S., Højrup, P., Hansen, P.R., Gillings, N. & Kjaer, A. [64 Cu]-labelled trastuzumab: optimisation of labelling by DOTA and NODAGA conjugation and initial evaluation in mice. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **58**, 227-233 (2015).
- Beck, A., Goetsch, L., Dumontet, C. & Corvaia, N. Strategies and challenges for the next generation of antibody-drug conjugates. *Nat. Rev. Drug Discov.* **16**, 315-337 (2017).
- Baselga, J., Ph, D., Pegram, M., Oh, D. & Ph, D. Trastuzumab Emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Eng J Med* **367**, 1783-1791 (2016).
- Leonidova, A., Foerster, C., Zarschler, K., Schubert, M., Pietzsch, H.-J., Steinbach, J., Bergmann, R., Metzler-Nolte, N., Stephan, H. & Gasser, G. In vivo demonstration of an active tumor pretargeting approach with peptide nucleic acid bioconjugates as complementary system. *Chem. Sci.* **6**, 5601-5616 (2015).
- Kazane, S.A., Sok, D., Cho, E.H., Uson, M.L., Kuhn, P., Schultz, P.G. & Smider, V.V. Site-specific DNA-antibody conjugates for specific and sensitive immuno-PCR. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **109**, 3731-3736 (2012).
- Wang, L., Xie, J. & Schultz, P.G. Expanding the Genetic Code. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **35**, 225-249 (2006).
- Rosen, C.B., Kodal, A.L.B., Nielsen, J.S., Schaffert, D.H., Scavenius, C., Okholm, A.H., Voigt, N.V., Enghild, J.J., Kjems, J., Tørring, T. & Gothelf, K.V. Template-directed covalent conjugation of DNA to native antibodies, transferrin and other metal-binding proteins. *Nat. Chem.* **6**, 804-809 (2014).
- Kodal, A.L.B., Rosen, C.B., Mortensen, M.R., Tørring, T. & Gothelf, K.V. DNA-templated introduction of an aldehyde handle in proteins. *ChemBioChem* **17**, 1338-1342 (2016).
- Bowman, S.E.J., Bridwell-Rabb, J. & Drennan, C.L. Metalloprotein crystallography: More than a structure. *Acc. Chem. Res.* **49**, 695-702 (2016).

Stillesiddende arbejde?

SID DIG I FORM

PRØV
GRATIS
RING PÅ TELEFON
4494 5244



På en aktiv trænende kontorstol

Takket være deres unikke boldlignende bevægelser følger vores aktive stole dig og din krop mens du arbejder. Kroppens intuitive bevægelses behov får dig til at skifte arbejdsstilling uden du tænker over det. Det eliminerer stillesiddende arbejde, holder blodomløbet i gang og træner ryg, lænd & mavemusklener. God medicin mod ryg & lændesmerter.

Få en af vores aktive stole gratis på prøve i 14 dage. Så kan du selv mærke effekten på din egen krop. Se mere på swopper.dk

swopper®
SID DIG I FORM



muvman

Aktiv sidde & stå stol til fx produktion & laboratorie



swopper

Aktiv ergonomisk kontor & arbejdsstol



3Dee

Aktiv ergonomisk kontorstol m. ryglæn



På vej mod bedre modermælkserstatning

Modermælk indeholder særlige kulhydrater, humane mælkeoligosakkarider (HMO), som har afgørende betydning for spædbarnets sundhed. Modermælkserstatning baseret på komælk mangler disse unikke molekyler, hvorfor der er stor interesse for at fremstille HMO til industriel brug.

Af Birgitte Zeuner og Anne S. Meyer, Center for BioProcess Engineering, DTU Kemiteknik

Modermælk består primært af laktose (ca. 70 g/L), fedt (ca. 40 g/L), protein (ca. 8 g/L) og humane mælkeoligosakkarider (HMO; 5-20 g/L). I komælk, som bruges til fremstilling af modermælks-erstatning, er laktoseniveauet lavere (ca. 50 g/L), proteinniveauet højere (ca. 30 g/L) og mængden af oligosakkarider forsvindende lille (<0.05 g/L) [1].

Det er for længst bevist, at HMO har stor betydning for spædbarnets helbred - heriblandt beviselig præbiotiske effekter, dvs. gavnlig udvikling af barnets tarmbakterieflora, samt en række immuno-

modulerende effekter. Derfor er der naturligt nok stor interesse blandt producenter af modermælkserstatning for at udnytte årtiers forskningsresultater i fremstilling af HMO og deres individuelle biologiske effekter til at opnå et bedre produkt: modermælkserstatning med HMO.

Der er identificeret omkring 200 forskellige HMO-strukturer i modermælk. Interessen har naturligt nok koncentreret sig om at forsøge at producere de mest dominerende HMO. Sammensætningen af HMO i modermælk er afhængig af moderens såkaldte udskillerstatus og blodtype [2], se faktaboks 1.

Hos "udskillerne" (ca. 80% af mødrene) er 2'-fukosyllactose (2'FL) den mest udbredte HMO efterfulgt af lakto-*N*-fukopentaose I (LNFP I) og lakto-*N*-tetraose (LNT). Hos de resterende 20% ("ikke-udskillerne") er LNT mest udbredt efterfulgt af lakto-*N*-fukopentaose (LNFP II) [2], se faktaboks 1.

Produktion af HMO

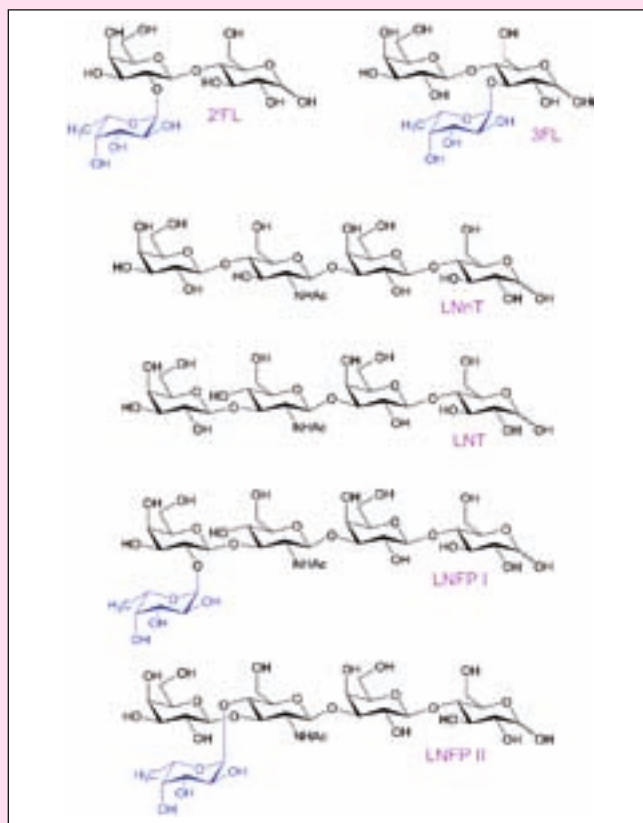
I 2016 sendte amerikanske Abbott modermælkserstatning med 2'FL på markedet under navnet Similac Pro-Advance. I 2017

sendte schweiziske Nestlé i samarbejde med danske Glycom modermælkserstatning med både 2'FL og lakto-*N*-neotetraose (LNnT) på det spanske marked. I forhold til LNT er den terminale galaktose i LNnT bundet via en β 1,4-binding fremfor via en β 1,3-binding til *N*-acetylglukosamin, se faktaboks 1. LNnT er den tiende mest udbredte HMO-struktur. Både 2'FL og LNnT anvendt i modermælkserstatningen fra Nestlé er produceret vha. genetisk modificering af *Escherichia coli*; produkterne er godkendt af både EFSA og FDA. Desuden indgik amerikanske DuPont sidst i 2016 et samarbejde med belgiske Inbiose om produktion af 2'FL via fermentering. Flere andre producenter af 2'FL opererer også på markedet med enten fermentering eller kemisk syntese [3], og som det vil fremgå nedenfor er det også muligt at producere HMO direkte via enzymatisk syntese.

Genetisk modificering af f.eks. *E. coli* til produktion af HMO kræver en række knock-in og knock-out af gener. Hvor selve fermenteringen let kan opskaleres, har oprensning af produktet længe været en udfordring - særligt hvis koncentrationen er lav og skalaen er stor. Når der arbejdes med genmodificerede organismer, er det et ufravigeligt krav, at slutproduktet er helt fri for disse [4]. Fermentering giver godt udbytte af simple HMO-strukturer som 2'FL, men generelt går udbyttet ned, når kompleksiteten i den ønskede HMO-struktur går op [5].

Et alternativ til fermentering med genetisk modificeret *E. coli* er brug af glykosylhydrolaser (GH) til enzymatisk fremstilling af HMO. I forhold til clean label bruges enzymer kun som proceshjælpemidler. I mennesket - og i modificeret

Faktaboks 1: Omtalte HMO-strukturer



Udskillerstatus og HMO

Forekomsten af bestemte HMO-strukturer i modermælken er afhængigt af moderens genetiske profil, nærmere bestemt hendes såkaldte udskillerstatus.

Omtrent 80% af befolkningen er "udskillerne" og producerer bl.a. 2'-FL vha. fukosyltransferase 2 (FUT2), hvorimod de resterende 20% ikke har aktivt FUT2 og derfor ikke producerer α -1,2-fukosyleret HMO (de kaldes "ikke-udskillerne") [2].

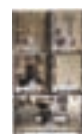
Det er vist, at denne forskel har effekt på spædbarnets tarmflora og dermed muligvis også på udvikling af immunforsvaret.

Svanholm.com

Test de sidste nye Svanholm.com produkter:



Buglab BE3000 OD probe måler online OD i bakterie- og gær-fermenteringer lineært med DCW. Mange bobler + kraftig omrøring generer ikke!



Svanholm.com sælger Lucullus PIMS software inklusiv Applikon fermentere. Lucullus styrer også Sartorius, Dasgip, Infors, Ambr, og øger funktionaliteten meget.



Numera sampling system tager, håndterer og filtrerer prøver fra fermenteringer 24/7 fra lab til GMP.



nanoAnalytics

Ny cellZscope2 og cZs+ måler TEER og cellelags-kapacitans under hypoxia og som drug response monitor.



Svanholm.com - Jeres fermenterings og biomedical ekspert
www.svanholm.com - Tlf. 7026 5811 - mail@svanholm.com

E. coli - er HMO-syntesen katalyseret af specifikke glykosyltransferaser (GT), men bortset fra enkelte mikrobielle GT kræver denne type enzymer nukleotid-bundne donorsubstrater, som på nuværende tidspunkt er for kostbare at bruge til industriel produktion. Fokus er i stedet på GH, som er nemme at udtrykke, robuste og kan anvende forholdsvis billige substrater, men som skal virke via en revers katalyse for, at syntesen af HMO opnås.

Vi har tidligere beskrevet både genetisk modificerede og nyopdagede sialidaser til enzymatisk produktion af sialylerede HMO ud fra substrater fra mejeriindustrien (se bl.a. Dansk Kemi 2015, 96, nr. 3, s. 8-10). Sialylerede HMO udgør 15-35% af mængden af HMO i modermælk [2]. Til sammenligning udgør fukosylerede HMO 30-70% af mængden - i begge tilfælde afhængigt af moderens udskillerstatus [2].

Xyloglukan: en naturligt forekommende fukosyldonor

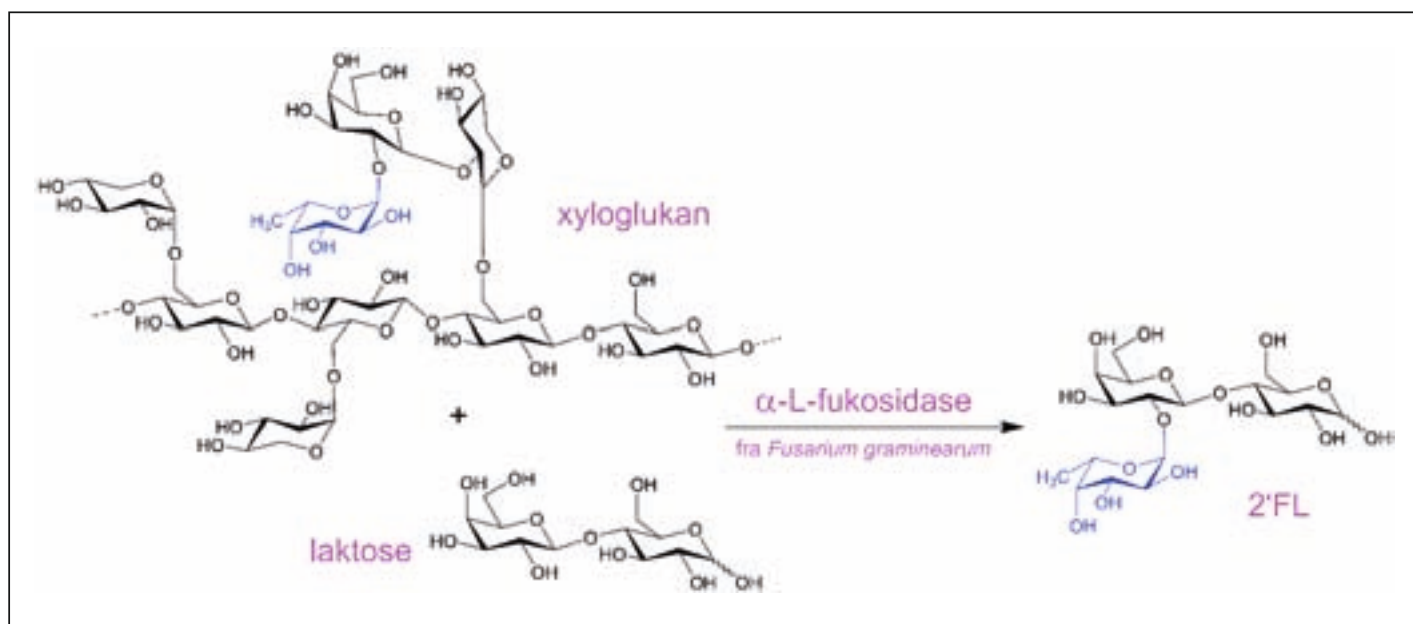
Indtil videre har brugen af fukosidaser (GH familie 29) til produktion af fukosylerede HMO været begrænset både af manglen på en forholdsvis billig, naturligt forekommende fukosyldonor og af manglen på tilstrækkeligt effektive transfukosylaser med den rette katalytiske regioselektivitet, dvs. sikring af korrekt placering af fukose-enheden på acceptorsubstratet. Produktionsprocessen for 2'FL og andre fukosylerede HMO patenteret af danske Glycom vedrører således brug af enten kemisk syntetiserede aromatiske fukosylderivat eller



andre fukosylerede HMO som fukosyldonorer. Særligt populær i laboratoriet er f.eks. *p*-nitrophenyl α -L-fukopyranosid, som frigiver giftig *p*-nitrophenol under reaktionen(!). I naturen findes fukose - udover i HMO og i en række glykaner på celleoverfladerne - i bl.a. xyloglukan fra visse planter. I vores nye studie [6] har vi udvundet fukosyleret xyloglukan fra citrusskræl og anvendt dette som fukosyldonor.

I xyloglukan er fukose bundet til

galaktose med en α -1,2-binding, figur 1. Brug af dette substrat som fukose-donor kræver derfor en fukosidase, som er aktiv på α -1,2-fukosyleringer. Netop de α -1,2-fukosylerede er de mest udbredte HMO-strukturer [2]. Blandt fem udvalgte α -L-fukosidaser fra GH29 subfamilie A, som alle havde transfukosyleringsaktivitet med 2'FL som donor og LNT som acceptor, gjorde en enkelt sig særlig bemærket, nemlig FgFCO1 fra plantepatogen *Fusarium*



Figur 1. Produktion af den mest udbredte HMO-struktur 2'-fukosyllaktose (2'FL) kan katalyseres af α -L-fukosidasen FgFCO1 fra *Fusarium graminearum* ud fra biomasse: vi anvendte laktose og fukosyleret xyloglukan udvundet af citrusskræl. Udover 2'FL (14% udbytte) dannes også fri fukose [6].

■ Enzymatiske katalysatorer i HMO-produktion

Glykosylhydrolaser (GH):

Fra et aktiveret donorsubstrat (f.eks. naturligt forekommende di-/oligo-/polysakkarid eller *p*-nitrophenyl glykosid) kan GH katalysere transglykosylering i konkurrence med hydrolyse af donorsubstratet. Ofte er transglykosyleringsproduktet også substrat for en efterfølgende hydrolyse. Produktudbyttet afhænger således af balancen mellem enzymets transglykosyleringsaktivitet og dets hydrolyseaktivitet, og kan bl.a. forøges ved at anvende en høj acceptorkoncentration.

Transglykosidaser (TG):

Egentlig GH, hvor hydrolyseaktiviteten er (stort set) fraværende. Forholdsvist sjældne i naturen, især inden for HMO-strukturer. Dog findes et enkelt velstuderet eksempel, nemlig transsialidaser fra *Trypanosoma*-parasitter - mest kendt er transsialidasen fra *Trypanosoma cruzi*.

Glykosyltransferaser (GT):

Katalyserer HMO-syntesen *in vivo*. Kræver nukleotid-aktiverede donormolekyler og er ofte membranbundne - og derfor vanskelige at arbejde med *in vitro*.

Glykosyntaser (GS):

Ved substitution af den katalytiske nukleofil med en ikke-nukleofil aminosyre fjernes hydrolyseaktiviteten fra GH. GS anvender gerne glykosylfluorider som substrater. α -L-Fukosyntaser benytter syntetisk β -fukosylfluorid, som er ustabil. Syntetisk β -fukosylazid er et alternativ.

Genetisk modificeret *E. coli*:

Gennem en række knock-in af gener for f.eks. glykosyltransferaser og transportere til at få substrat ind og produkt ud af cellen samt knock-out af bl.a. *lacZ* β -galactosidase, kan simple HMO-strukturer som 2'FL produceres ved fermentering.

Selvom det er to kostbare HMO-strukturer (3FL og LNT), der er i brug som substrater, kan der med denne metode opnås en blanding med tre forskellige HMO-strukturer, nemlig LNT, 3FL og LNFP II. LNT er som nævnt blandt de tre mest udbredte HMO-strukturer generelt, mens den mere komplekse LNFP II er den næstmest udbredte i modermælk fra de ca. 20% "ikke-udskillere". Mens fermentering af modificeret *E. coli* med rimeligt udbytte af LNT og 3FL er beskrevet, er det hidtil ikke lykkedes at producere den mere komplekse LNFP II ved fermentering [3,5]. En kombination af fermentering og fukosidase-katalyseret transfukosylering er således en oplagt mulighed.

Vores forskning i enzymatisk transfukosylering er støttet af Det Frie Forskningsråd - Teknologi og Produktion (bevilling til BZ).

E-mail:

Birgitte Zeuner: biz@kt.dtu.dk

Anne S. Meyer: am@kt.dtu.dk

Referencer

1. Bode L. Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama. *Glycobiology* 2012; 22: 1147-1162.
2. Kunz C, Meyer C, Collado YC, Geiger L, Garcia-Manzana Y, Bertua-Rios Z, Martinez-Costa Z, Borsch C, Rudloff S. Influence of gestational age, secretor, and Lewis blood group status on the oligosaccharide content of human milk. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2017; 64: 789-798.
3. Sprenger GA, Baumgärtner F, Albermann C. Production of human milk oligosaccharides by enzymatic and whole-cell microbial biotransformations. *Journal of Biotechnology* 2017; 258: 79-91.
4. Bode L, Contractor N, Barile D, Pohl N, Prudden AR, Boons GJ, Jin YS, Jennewein S. Overcoming the limited availability of human milk oligosaccharides: challenges and opportunities for research and application. *Nutrition Reviews* 2016; 74: 635-644.
5. Petschacher B, Nidetzky B. Biotechnological production of fucosylated human milk oligosaccharides: Prokaryotic fucosyltransferases and their use in biocatalytic cascades or whole cell conversion systems. *Journal of Biotechnology* 2016; 235: 61-83.
6. Zeuner B, Muschiol J, Holck J, Lezyk M, Gedde MR, Jers C, Mikkelsen JD, Meyer AS. Substrate specificity and transfucosylation activity of GH29 α -L-fucosidases for enzymatic production of human milk oligosaccharides. *New Biotechnology* 2018; 41: 34-45.
7. Fan S, Zhang H, Chen X, Lu L, Xu L, Xiao M. Cloning, characterization, and production of three α -L-fucosidases from *Clostridium perfringens* ATCC 13124. *Journal of Basic Microbiology* 2016; 56: 347-357.
8. Saumonneau A, Champion E, Peltier-Pain P, Molnar-Gabor D, Hendrickx J, Tran V, Hederes M, Dekany G, Tellier C. Design of an α -L-transfucosidase for the synthesis of fucosylated HMOs. *Glycobiology* 2016; 26: 261-269.

graminearum: FgFCO1 katalyserede dannelsen af 2'FL - den mest udbredte HMO - med fukosyleret xyloglukan som fukosyldonor og laktose som acceptor, figur 1. Udbyttet var 8% efter fire timer og 14% efter 24 timer [6]. FgFCO1 havde lav hydrolyseaktivitet på 2'FL, og derfor faldt produktbyttet ikke i løbet af de 24 timers reaktion, som det ellers ofte er tilfældet med glykosidase-katalyseret transglykosylering.

Ny fukosidase med høj transfukosyleringsaktivitet

For nyligt blev tre nye fukosidaser fra patogene *Clostridium perfringens* ATCC 13124 beskrevet [7]. En af dem - CpAfc2 - havde hydrolytisk aktivitet på HMO-lignende strukturer og blev klassificeret som medlem af GH29 underfamilie B, der indeholder α -1,3/4-fukosidaser, som specifikt er aktive på forgrenede α -1,3- og α -1,4-fukosyleringer. I vores nye studie [6] viste vi, at rekombinant CpAfc2 katalyserede dannelsen af LNFP II fra 3FL og LNT med et udbytte på 34-39%. Dette er et langt højere udbytte, end hvad der er rapporteret for to native α -L-1,3-fukosidaser fra *Bifidobacterium* sp. og på niveau med hvad der er opnået med en genetisk modificeret variant af α -L-1,3/4-fukosidase fra *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* [6,8]. Det er således sandsynligt, at flere effektive transfukosidaser kan identificeres, selvom ingen i dag er kendte.



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

Fremstilling af CO₂-neutral benzin og diesel

- ved katalytisk hydropyrolyse af biomasse - en spændende teknologi med mulighed for energilagring.

Af Magnus Zingler Stummann^a,
Martin Høj^a,
Peter Arendt Jensen^a,
Jostein Gabrielsen^b,
Lasse Røngaard Clausen^c
og Anker Degn Jensen^a

^a Institut for Kemiteknik, DTU

^b Haldor Topsøe A/S

^c Institut for Mekanisk Teknologi, DTU

Siden 1965 er verdens energiforbrug mere end femdoblet og forbruget forventes at fortsætte med at stige i fremtiden. Imens mindskes reserverne af fossilt brændstof hastigt og CO₂-udledningen fra forbrændingen af fossile brændstoffer medfører global opvarmning. Vi har derfor brug for hurtigt at finde bæredygtige måder at producere flydende brændstoffer til transportformål, i særdeleshed til fly og lastbiler.

En af de mest udbredte vedvarende energiteknologier er vindmøller. Vind-

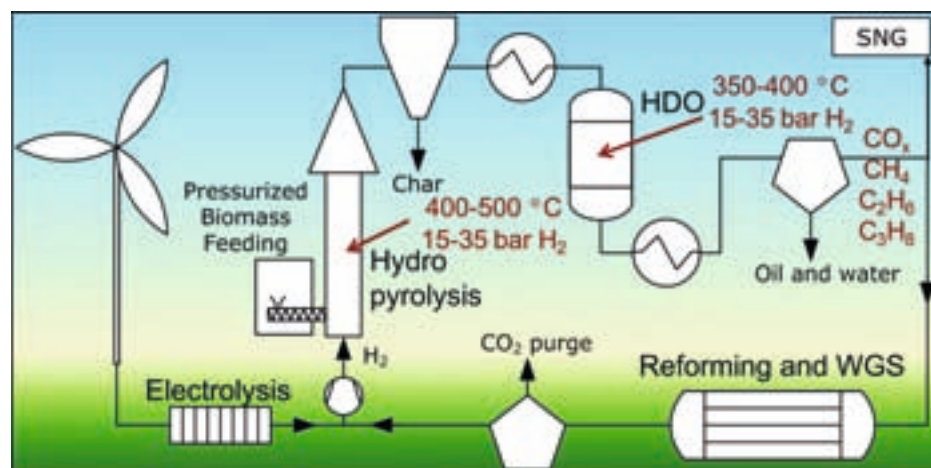
energi udgjorde 42% af Danmarks forsyning af elektricitet i 2015, men ulempen ved vindmøller er, at elproduktionen fluktuerer, hvilket allerede nu resulterer i, at der i perioder produceres mere strøm, end vi bruger, og i andre perioder ikke produceres nogen væsentlig mængde vindmøllestrøm. Andre vedvarende energikilder såsom sol- og bølgeenergi har samme ulempe. Der er derfor behov for nye effektive metoder til at lagre overskydende energi.

En måde at lagre denne overskydende energi på er at bruge den i omdannelse af biomasse, såsom træ, halm og alger, til flydende kulbrinter der kan lagres og bruges i den eksisterende transportinfrastruktur. Dette kan gøres ved hjælp af katalytisk hydropyrolyse. Olie produceret fra biomasse er i modsætning til fossil olie i udgangspunktet CO₂-neutralt, hvis den fremstilles fra bæredygtigt producerede skov- og landbrugsprodukter.

Kendte teknologier sættes sammen til en ny proces

Pyrolyse er en kendt og velundersøgt proces, hvor biomasse hurtigt opvarmes til 500-550°C i en oxygenfri atmosfære. Derved nedbrydes biomassen til koks, bio-olie og gas. Den dannede bio-olie har imidlertid et højt indhold af vand og oxygenater som f.eks. sukkerfragmenter, carboxylsyrer, aldehyder og phenoler, hvilket gør, at den ikke er lagerstabil, at den danner fast koks ved opvarmning, har en lav pH-værdi og lav brændværdi i forhold til benzin og diesel. Ved hydrogenering kan bio-olien omdannes til en blanding af benzin og diesel ved at fraskille oxygen som vand. Dette gøres under højt tryk (op til 100 bar), moderat temperatur (250 til 350°C) og ved brug af en katalysator. Desværre har katalysatoren i denne proces en kort levetid. Dette skyldes, at den meget reaktive olie, som nævnt ovenfor, polymeriserer og danner koks, når den opvarmes, hvilket deaktiverer katalysatoren og tilstopper reaktoren.

I katalytisk hydropyrolyse kombineres pyrolyse og hydrogenering i ét trin. Dette gør, at de reaktive oxygenater reagerer med hydrogen på overfladen af katalysatoren, så snart de bliver dannet og derved passiveres de, før de polymeriserer og deaktiverer katalysatoren. Herved fjernes omkring 95% af oxygen i bio-olien og de resterende, mindre reaktive 5% kan fjernes ved at sende olien gennem en traditionel hydrogeneringsreaktor, som normalt bruges til at fjerne svovl fra fossil olie. Ud over olie dannes vand, der faseseparatorer fra olien ved den efterfølgende kondensation, og der dannes lette gasser og en koksrest. Ved at brænde eller forgasse koksen kan man udnytte den til produktion af elektricitet eller fjernvarme. De lette gasser består blandt



Figur 1. Procesdiagram for fremstilling af olie ved hjælp af katalytisk hydropyrolyse og koblingen med fremstilling af hydrogen ved elektrolyse af vand ved brug af strøm fra vind- eller solenergi. WGS: Water-Gas-Shift.

	Energi-input	Energi-output
Biomasse	100 MWth	-
Elektricitet	68 MWth	-
Olie	-	61 MWth
Naturgas	-	85 MWth

Tabel 1. Energi-input og -output ved katalytisk hydropyrolyse af træ. Tallene er baseret på resultater fra IH² [1,2], der ligger tæt op af de resultater, der findes i undersøgelser.

andet af metan, ethan og propan og kan derfor bruges som naturgas (SNG). Da dekarboxylerings- og dekarboxyleringsreaktioner også finder sted i katalytisk hydropyrolyse, dannes betydelige mængder CO og CO₂, der kan udnyttes ved at hydrogenere dem til metan, evt. sammen med CO og CO₂ fra forgasning af koksresten.

Katalytisk hydropyrolyse kan kobles med andre vedvarende energiteknologier, såsom vindenergi eller solenergi ved at fremstille den hydrogen, der bruges i processen via elektrolyse af vand. I katalytisk hydropyrolyse bliver hydrogen inkorporeret i olien og de lette gasser, og derved øges brændværdien af produkterne. Den hydrogen, der skal bruges i processen, kan alternativt fremstilles ved dampreformering af de lette gasser. Dette gør katalytisk hydropyrolyse til en fleksibel teknologi, som kan bruges til at lagre energi i flydende og gasformige

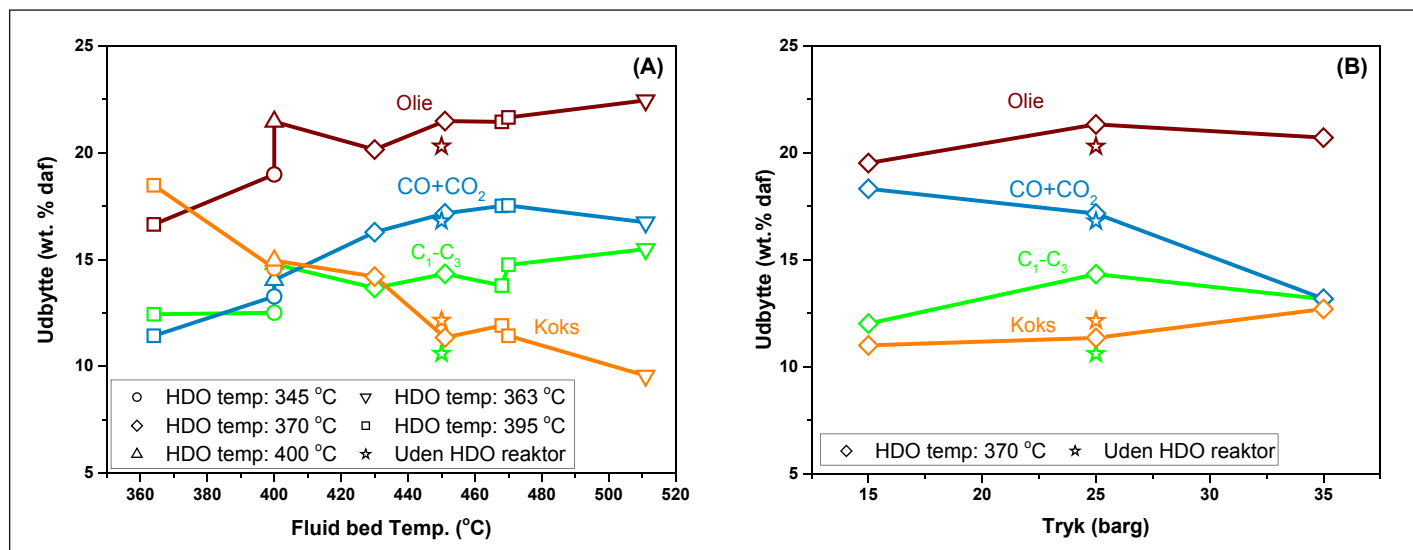
brændstoffer, når der er overskud af vedvarende elektricitet eller hvile i sig selv ved recirkulering af de lette gasser. Processen er vist skematisk i figur 1. Som nævnt kan den dannede koks forgasses og efterfølgende omdannes til (syntetisk) naturgas, og hvis dette kombineres med at producere den nødvendige hydrogen via elektrolyse vil man få de energiinput og output som vist i tabel 1. Derved opnås en samlet virkningsgrad for processen på 87%. Denne proces er derfor en effektiv måde at lagre overskydende energi på.

Hvor langt er vi med forskningen?

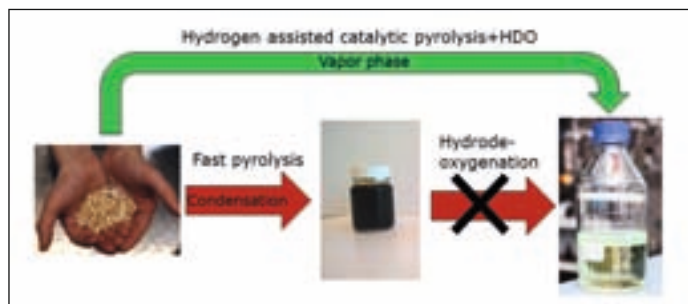
Forskningen gennemføres i projektet med titlen "Hydrogen assisted catalytic pyrolysis - H2CAP", som støttes af Innovationsfonden (Projekt nr.: 1377-00025A). Her har DTU Kemiteknik i samarbejde med Stanford University,

Karlsruhe Institute of Technology og Haldor Topsøe A/S brugt de sidste fire år på at udvikle katalysatorer til processen og forstå, hvordan de opfører sig ved forskellige procesbetingelser [1]. På DTU Kemiteknik er der bygget et tryksat pilotanlæg til at undersøge katalytisk hydropyrolyse. Dette anlæg er det eneste af sin slags i Europa og blev taget i brug september 2016. Opstillingen har to reaktorer, et filter, et 3-trins kondensationssystem og en online gaskromatograf. Den første reaktor er en fluid bed-reaktor, og det er i denne reaktor, at den katalytiske hydropyrolyse finder sted. Reaktoren tilføres savsmuld og brint i bunden af reaktoren, hvor det bliver omdannet til olie, koks og gas, der straks kommer i kontakt med katalysatoren. Da kokspartiklerne er relativt lette, bliver de nemt revet med af gassen ud ad reaktoren og opsamlet i det efterfølgende filter. Katalysatoren er betydeligt tungere end koksen og forbliver derfor i fluid bed-reaktoren. Olien, der stadig er på gasform, og de lette gasser bliver sendt til den næste reaktor, hvor det sidste oxygen bundet i olien bliver fjernet.

Effekten af temperaturen i fluid bed-reaktoren og brinttrykket i begge reaktorer på olie-, gas- og koksudbyttet i forhold til den anvendte mængde træ er vist på figur 2. Når fluid bed-temperaturen øges, mindskes koksudbyttet, mens



Figur 2. Effekten af temperatur (A) og tryk (B) på udbyttet af olie, gas og koks på tør, askefri basis.



Figur 3.

gasudbyttet stiger. Olieudbyttet er relativt uafhængigt af temperaturen og trykket, så længe temperaturen i fluid bed-reaktoren er over 400°C.

Olien, der produceres i fluid bed-reaktoren, har et oxygenindhold på ca. 1.8 wt %, hvilket reduceres til under 30 ppm efter HDO-reaktoren. Dette gør, at olien får en betydelig højere brændværdi end bio-olie produceret via almindelig pyrolyse, således at op til 58% af energien i biomassen ender i olien, mens resten ender i koksen og i gassen. Den kondenserede olie består af 20-40 volumen % benzin og 60-80 volumen % diesel.

Der mangler stadig meget forskning inden for katalytisk hydropyrolyse.

Indtil nu har vi benyttet molybdænsulfid-baserede katalysatorer, som man også bruger på raffinaderier til afsvovling af råolieprodukter. Det vil imidlertid være hensigtsmæssigt at benytte billigere katalysatorer. Af hensyn til udnyttelse af koksresten, vil katalysatorer, der ikke indeholder giftige stoffer, være at foretrække. Vi er derfor begyndt at udvikle sådanne billigere og ufarlige katalysatorer.

Kommercialisering

Kombinationen af katalytisk hydropyrolyse direkte efterfulgt af hydrogenering er opfundet af Gas Technology Institute (GTI) i samarbejde med CRI [2] og processen kommercialiseres under navnet IH². GTI har lavet flere langtidsforsøg, hvor de har vist, at processen og katalysatoren er stabil [3], og man forventer at nå en produktionspris på ca. 4 kr. pr. liter olie [4]. Et demonstrationsanlæg med en kapacitet på 5 ton biomasse pr. dag er i øjeblikket ved at blive opført i Bangalore, Indien og det første kommercielle anlæg planlægges opført i det sydlige Norge [4].

Processen er også yderst relevant for danske forhold, hvor den vil kunne bidrage til lagring af energi fra fluktuerende fornybare energikilder som sol- og vindenergi under samtidig produktion af bæredygtige væske- og gasformige brændsler.

E-mail:

Anker Degn Jensen: aj@kt.dtu.dk

Referencer

1. M.Z. Stummann, M. Høj, C.B. Schandel, A.B. Hansen, P. Wiwel, J. Gabrielsen, P.A. Jensen, A.D. Jensen, Hydrogen assisted catalytic biomass pyrolysis. Effect of temperature and pressure, In preparation.
2. T.L. Marker, L.G. Felix, M.B. Linck, M.J. Roberts, Integrated hydropyrolysis and hydroconversion (IH²) for the direct production of gasoline and diesel fuels or blending components from biomass, part 1: Proof of principle testing, Environ. Prog. Sustain. Energy. 31 (2012) 191–199. doi:10.1002/ep.10629.
3. T.L. Marker, L.G. Felix, M.B. Linck, M.J. Roberts, P. Ortiz-Toral, J. Wangerow, Integrated Hydropyrolysis and Hydroconversion (IH²) for the Direct Production of Gasoline and Diesel Fuels or Blending Components from Biomass, Part 2: Continuous Testing, Environ. Prog. Sustain. Energy. 33 (2013) 762–768. doi:10.1002/ep.11906.
4. <http://www.biofuelsdigest.com/bdigest/2017/11/15/2-25-per-gallon-biohydrocarbon-fuels-unsubsidized-biozin-licenses-ih2-technology-heads-for-commercial-scale-in-norway/> (accessed December 7, 2017).

Milliardgave til Lunds Universitet

Svenskerne har i den grad været til lommerne, da Lunds Universitet skulle have en fødselsdagsgave i anledningen af, at universitetet fylder 350 år. 3,6 mia. SEK - eller cirka 2,8 mia. kr. lød gaven på. Beløbets enorme størrelse er naturligvis opsigtsvækkende i sig selv, men også at det er kommet frem via en indsamling, hvor også helt almindelige svenskere har kunnet spytte i bøssen.

Og det har 1.700 privatpersoner gjort. Det gavner selvfølgelig resultatet, men hovedparten af pengene er dog kommet fra cirka 500 stiftelser, fonde og virksomheder.



Indsamlingen begyndte helt tilbage i januar 2014, og stoppede ved udgangen af januar i år, og i løbet af de fire år har stort set alle på universitetet været i gang - bl.a. har mange forskere meget aktivt markedsført indsamlingen.

Konference om mikrobielle ingredienser

Den nyeste viden om mikrobielle ingredienser bliver præsenteret på den første internationale konference om emnet, som løber af stablen i København fra den 2.-4. maj 2018. DTU Fødevarerinstitutionen er medarrangør af konferencen.

Konferencen i København skal sætte fokus på den seneste forskning inden for udviklingen og brugen af mikrobielle fødevarer- og foderingredienser. Samtidig vil verdens førende ingrediensproducenters tiltag og erfaringer på området blive vist.

Gunnar von Heijne modtager Novozymes Prisen 2018

Novozymes Prisen 2018 tildeles professor i biokemi ved Stockholms Universitet Gunnar von Heijne for hans videnskabelige gennembrud inden for studier af membranproteiner.

Membranproteiner udfører en række funktioner, som er afgørende for overlevelsen af organismer - bl.a. er de afgørende for transport af stoffer ind og ud af celler. Fejl i membranproteiner kan derfor også have store konsekvenser for menneskers sundhed.

Gunnar von Heijne og hans kollegaer har gennem deres forskning bl.a. afdækket, hvordan membranproteiner dannes og fungerer og har udviklet algoritmer til succesfuldt at forudsige proteiners strukturer. Disse værktøjer benyttes i dag flittigt af forskere i hele verden.

Novozymes Prisen er på tre mio. kr. og uddeles af Novo Nordisk Fonden som en anerkendelse af en banebrydende forskningsindsats eller et teknologibidrag, der fremmer udviklingen af bioteknologisk videnskab til innovative løsninger.

Molekylspektroskopi - et stykke dansk kemihistorie

*"Molekylspektroskopi - et stykke dansk kemihistorie",
Historisk-kemiske skrifter nr. 23,
DSHK og DFfM, 2017.
Kan købes for kr. 100 via DSHKs hjemmeside
(www.historisk-kemi.dk)*

Den 1. marts 2017 deltog jeg som forventningsfuld tilhører i heldagssymposiet "Molekylspektroskopi - et stykke dansk kemihistorie" (for program, se www.historisk-kemi.dk). Symposiet blev afholdt af Dansk Selskab for Historisk Kemi (DSHK) og Dansk Forening for Molekylspektroskopi (DFfM) - begge sektioner i Kemisk Forening - og formelt arrangeret som et hovedmøde i Kemisk Forening. Ideen med symposiet var at få belyst væsentlige danske bidrag til molekylspektroskopisk grundforskning og til udvikling og anvendelse af molekylspektroskopiske teknikker og beregningsmetoder. Og jeg blev ingenlunde skuffet over indholdet.

Tværtimod, thi organisationskomiteen havde formået at samle en lang række af de personer, som her i Danmark havde været foregangsmænd inden for området. Det drejede sig alt-overvejende om sibilinger af fyrtårnet i dansk molekylærforskning, nemlig professor Børge Bak fra Københavns Universitet (1912-1990). Disse personer er i dag for de flestes vedkomme kommet i en moden alder eller er allerede gået på pension, så man må sige, at det var på høje tid, at man fik en samlet præsentation af deres viden og frugterne heraf. Det indebar også, at de ikke blot fokuserede på selve den kemiske materie, men også havde overskud til at sætte den i sammenhæng - og det på en afslappet og underholdende måde. Men også med et skær af vemod - det vender jeg tilbage til senere.

Heldigvis havde organisationskomiteen på forhånd sikret sig, at foredragsholderne ville udarbejde deres præsentationer som manuskripter til efterfølgende publikation for en større kreds. Det er nu sket i form af en bog, redigeret og udsendt af to foreninger. I bogen, der er udgivet som nr. 23 i serien *Historisk-kemiske skrifter* (DSHK), er næsten alle de mundtlige bidrag publiceret og suppleret med nogle enkelte bidrag fra inviterede personer, som ikke havde mulighed for at deltage i selve symposiet. Bogen udgør således en værdifuld og fascinerende historisk demonstration af et dansk bidrag til den internationale molekylspektroskopiske forskning i det 20. århundrede - fortalt af dem, som skabte den. Heldigvis har forfatterne på forbillig vis evnet at bibeholde engagementet og ildhuen fra deres mundtlige præsentationer til den prentede version, hvorfor bogen ikke blot er interessant, men også underholdende.

Bogen, der er tilrettelagt og redigeret af Ture Damhus, Christian B. Knudsen og Asbjørn Petersen (alle fra DSHK) og Poul Erik Hansen (fra DFfM) fremstår meget smuk og harmonisk. Den er rigt illustreret, ikke blot med diagrammer og figurer,



men også med fotos af udstyr og af personer. Det er evident, at redaktørerne har lagt et overordentligt stort arbejde i præsentationen. Det vil ikke yde retfærdighed at fremhæve nogle kapitler frem for andre, men der er en ting, som adskillige af bidragene har tilfælles (og her kommer jeg til det vemodige), nemlig afsluttende kommentarer om, at det pågældende forskningsfelt nedlægges og udstyr mere eller mindre spredes for alle vinde. Det afspejler dog samtidig, at flere af de molekylspektroskopiske teknikker er overgået fra at være forbeholdt højt specialiserede forskere til nu om dage at udgøre rutinehjælpemidler inden for mange forskellige praktiske områder. Det fremgår også med al tydelighed i bogens afsluttende kapitel 11 (Spektroskopiske beregninger), hvor spændvidden i den danske forskningsindsats er fint suppleret med de tiltag, der nu om dage foregår inden for kemometri, et område, hvor Danmark hævder sig stærkt internationalt.

Som analytisk kemiker kan jeg ikke prale af at have været bidragsyder inden for forskningsområdet, men jeg har, i lighed med så mange andre, gennem min egen forskningsaktivitet været en taknemmelig og flittig bruger af de resultater, som molekylspektroskopikerne har frembragt. Derfor er vi stor tak skyldig til dem, som valgte at vie deres liv og virke til dette område.

Jeg kan på det varmeste anbefale denne læseværdige bog om et værdifuldt stykke dansk nutidshistorie.

Elo Harald Hansen

GC-analyse af komplekse, vandholdige prøver

Automatiseret prøveforberedelse til ekstensiv karakterisering

Vandige prøver er problematiske for gaskromatografi, fordi de ofte kræver manuel prøveforberedelse med behov for ekstrahering eller brug af reagenser. Fully evaporative dynamic headspace kombineret med pH-ændringer, esterificering og silylering muliggør en ekstensiv automatiseret karakterisering af vandige prøver.

Af René Bjerregaard Madsen og Marianne Glasius, Institut for Kemi, Aarhus Universitet og Rikke Bendixen og Jens Glastrup, MSCi

De senere års udvikling af automatiserede injektionssystemer og prøveforberedelsesstationer til gaskromatografi (GC) har betydet, at et stort antal prøver kan analyseres på kort tid. Samtidig stiger kravene og ønsket om overvågning af processer via kromatografiske analyser. Skift af kolonner for at separere komponenter med forskellige funktionelle grupper er således nødvendigt, hvilket nedsætter produktiviteten. Analyser af vandige prøver er særligt problematiske, da gentagen injektion af vandige prøver nedsætter kolonnelevetiden og øger vedligeholdelsesfrekvensen af massepektrometeret. Væske- eller fastfase-ekstraktion er ofte nødvendig til denne type analyser, men er meget afhængig af solventet eller egenskaber af den faste fase og af faktorer som pH og ionstyrke af prøven.

Derivatiseringsreagenser har i årtier været anvendt for at kunne foretage alle analyser på standard apolære kolonner samt for at kunne analysere komponenter, der ellers ikke er GC-egnede (pga. deres polaritet og/eller flygtighed).

Disse reagenser kan være mere eller mindre selektive med silyleringsreagenser som de mindst selektive. Silyleringsreagenser reagerer dog med vand, og komplet inddampning af prøven er nødvendig inden tilsætning af reagens. Således vil flygtige stoffer fordampe, og

der er risiko for kondenseringsreaktioner i prøven. Samtidig øger silyleringsreagenser behovet for vedligeholdelse af GC-MS systemet.

Methylering har ligeledes været en meget anvendt derivatiseringsmetode til analyse af carboxylsyrer med enten BF_3 , svovlsyre, eller kaliumhydroxid som katalysator. Dette involverer imidlertid lange reaktionstider og omstændelig ekstrahering i større mængder organisk solvent.

En kombination af selektivitet fra væskeekstraktion, renhed fra fast-fase-ekstraktion, samt øget flygtighed, termisk stabilitet og sensitivitet af analytter fra derivatisering vil således mindske behovet for kolonneskift og vedligeholdelse. I det følgende viser vi, hvordan dette kan opnås ved hjælp af standard GC-MS koblet med "fully evaporative dynamic headspace" (FEDHS). For at demonstrere metodens anvendelighed har vi her analyseret komplekse vandprøver fra hydrotermisk omdannelse (HTL) af biomasse.

Hydrotermisk omdannelse af biomasse

HTL foretages på en vandig opløsning af biomasse, som udsættes for høj temperatur (250-370°C) og tryk (100-250 bar), altså i subkritisk tilstand. Formålet er at

skabe en oliefase, der enten kan bruges som brændstof eller til værdifulde kemikalier, og processen er yderst lovende. Imidlertid dannes der store mængder



Figur 1. Billeder af det anvendte udstyr.
A) GC-MS med tilhørende multipurpose sampler.
B) Dynamic headspace.
C) Termisk desorptionsenhed.

spildevand, som skal udnyttes for at gøre processen rentabel. Spildevandet kan eventuelt recirkuleres som procesvand, omdannes til værdifulde kemikalier eller til kultivering af mikroalger, men der er behov for detaljeret karakterisering af spildevandet for at klarlægge anvendelsesmulighederne.

FEDHS

FEDHS er en dynamisk headspace-metode, som udnytter, at mange organiske forbindelser, også de mere polære, har et damptryk inden for et område, hvor de fordamper, når der blæses nitrogen over dem tilstrækkeligt længe. Overgangen til gasform vil selvfølgelig være hurtigere ved højere temperatur. Nitrogen og organiske gasser kan dernæst ledes gennem en adsorbent, der fanger analytterne ved lavere temperatur. Dette opnås ved et to-nåls-system, som først leder gasflowet over prøven, og herefter gennem et rør pakket med Tenax adsorbent.

Tenax kan adsorbere en lang række organiske forbindelser (f.eks. alle alkaner $> C_6$), hvorimod vand og methanol ikke opsamles. Røret kan herefter overføres til en termisk desorptionsenhed (TDU), hvor analytterne desorberes ved opvarmning og højt flow af bæregas. Analytterne fokuseres igen i et afkølet injektionssystem (CIS) ved 10°C , som efterfølgende "injicerer" analytterne på kolonnen. Det samlede automatiserede system tillader desorption fra flere vials, samt opsamling og desorption på flere adsorbenter, og sluttelig en samlet injektion på GC-systemet.

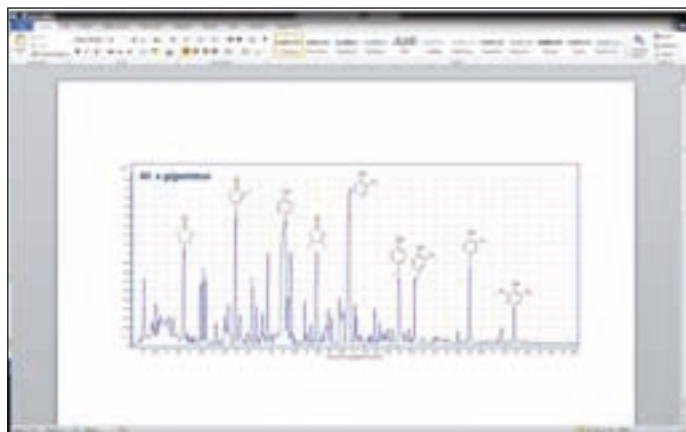
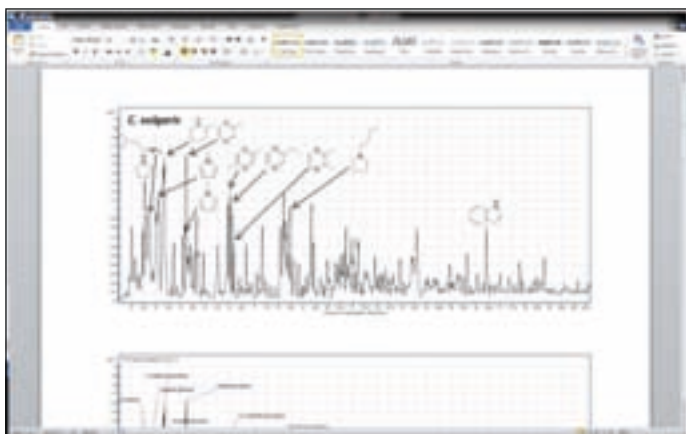
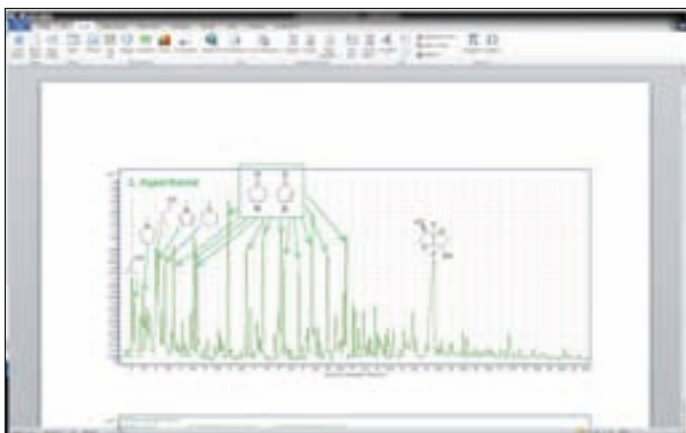
Fremgangsmåde

FEDHS blev her foretaget på HTL-vandprøver fra *Chlorella vulgaris* (mikroalge), *Laminaria hyperborea* (makroalge) og *Miscanthus x giganteus* (eksempel på lignocellulose). Biomasser har ofte et højt mineralindhold og i HTL bruges desuden alkalisalte til at øge omdannel-

sen, hvilket giver pH-værdier i vandprøven fra 5-9 afhængig af biomassen. Vandprøverne blev fortyndet 1:9 med methanol inden $3\ \mu\text{l}$ blev overført til en 20 ml headspace vial. Der blev anvendt et GERSTEL-DHS system til ekstraktion og injektion, figur 1. Vialen blev inkuberet ved 80°C i den dynamiske headspace enhed (DHS) i 1 min., inden vialen blev flushet med 2 L nitrogen, og analytterne blev fanget på Tenax-adsorbenten i TDU-røret ved 30°C .

Røret blev overført til TDU-enheden, hvor temperaturen blev øget til 280°C samtidig med et desorptionsflow på 20 ml/min. Analytterne blev fokuseret på en Tenax-liner i CIS-enheden, som blev afkølet med carbondioxid til 10°C . Efter endt desorption blev analytterne frigivet fra CIS-enheden og injiceret på kolonnen (HP-5 ms, 30 m x 0,25 mm x 0,25 μm). Indstillingerne for DHS, TDU, CIS og GC-MS var de samme i alle forsøg og kun tilsætningen af reagenser blev ændret.





Figur 2. Total ionkromatogrammer fra FEDHS af vandprøve fra HTL af *M. x giganteus* (blå), *C. vulgaris* (sort) og *L. hyperborea* (grøn).

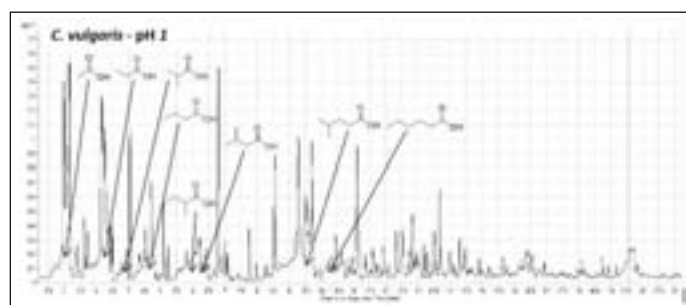
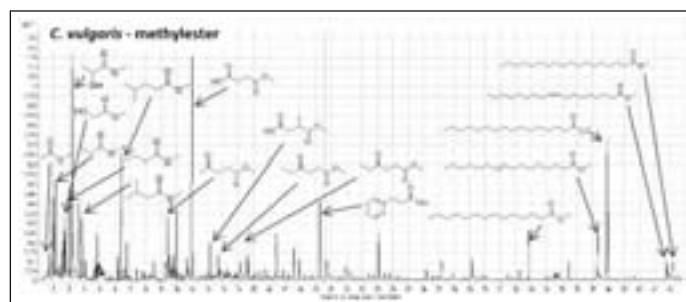
Resultater

Kromatogrammerne viser, at ved svagt sur, neutral eller svagt basisk pH kan en lang række analytter i form af aminer, pyraziner, pyrrolidiner, phenoler og cykliske ketoner detekteres, figur 2. Det er imidlertid velkendt, at vandfasen indeholder en stor mængde af forskellige små carboxylsyrer, enkelte glykoler, glycerol og en række forskellige fedtsyrer og hydroxypyridiner [1]. Ved neutral pH vil disse analytter udfælde med kationerne under inddampning.

Ved at sænke pH til < 4 kan vi holde carboxylsyrerne protonerede, så de ikke fælder ud. Adskillige små carboxylsyrer kan således observeres fra vandfasen af *C. vulgaris* efter inddampning ved pH 1, figur 3. Der er dog flere begrænsninger ved den sure inddampning:

- 1) de nitrogenholdige forbindelser såsom pyrroler og pyraziner protoneres og udfældes i opløsningen, så to forskellige analyser er derfor nødvendige,
- 2) organiske syrer viser kraftig "fronting" og en anden kolonne med mere polar stationær fase bør anvendes,
- 3) glykoler detekteres ikke, fordi de co-eluerer med carboxylsyrerne og ligeledes har tendens til "tailing". Enkelte er så polære (f.eks. glycerol, hydroxy- og oxo-syrer), at de ikke kromatograferer.

For at undgå kolonneskift og gøre fedtsyrerne mere flygtige valgte vi at udføre en methylesterificering. Vandprøven fra *C. vulgaris* blev valgt, fordi den indeholder den største variation af carboxylsyrer. Vi sænkede pH til 1 og tilsatte 50 µl methanol. Prøven blev rystet i 30 min. i en agitator ved 30°C, imens den foregående prøve blev analyseret. Prøven blev overført til DHS og inddampet uden videre prøveforberedelse. En stor mængde methylestere små organiske syrer i form af eddikesyre, propionsyre, glykolsyre, mælkesyre (2-hydroxypropansyre) og smørsyre (butansyre) blev detekteret sammen med methylestere dicarboxylsyrer i form af ravsyre (butandisyre), methylravsyre og glutarsyre (pentandisyre). Adipinsyre (hexandisyre) og azelainsyre (nonandisyre) var til stede i små mængder. Til trods for kogepunkter over 300°C blev der detekteret adskillige methylestre af hovedsageligt myristinsyre (C_{14}), palmitinsyre (C_{16}) og stearinsyre (C_{18}). Dette viser således, at analysen af fedtsyremethylestre (FAMES) kan ske helt uden brug af ekstraheringsolventer.



Figur 3. Total ionkromatogram fra FEDHS af vandprøve fra HTL af *C. vulgaris*. Top - udført ved pH 1. Bund - analyse efter methylesterificering.

Metodeoptimering til analyse af alkoholer

Imidlertid detekterede vi ingen glykoler eller glycerol, selvom det er velkendt, at HTL-processen frigiver glycerol fra triglycerider, som i øvrigt heller ikke blev detekteret [2]. Vandprøven fra *L. hyperborea* indeholder den største mængde alkoholer og er derfor illustreret her. For at detektere alkoholer totalinddampede vi først prøven på TDU-røret, hvilket betyder, at alle forbindelser, der fordamper, overføres til TDU-røret. Herefter tilsatte vi 1 µl *N*-methyl-*N*-(trimethylsilyl) trifluoroacetamid (MSTFA) til den samme vial og inddampede på det samme TDU-rør. Herved vil silyleringsreagensen



Årets fem EliteForsk-prismodtagere

EliteForsk-prisen uddeles hvert år til forskere under 45 år, hvis forskning er i international topklasse. Årets fem prismodtagere bedriver grundforskning, der kan styrke udviklingen af nye teknologiske muligheder, bidrage med nye sundhedsvidenskabelige gennembrud, og som kan løse fremtidens globale udfordringer.



De fem EliteForsk-prismodtagere er:

Professor Robert A. Fenton fra Aarhus Universitet, Institut for Biomedicin

Hans forskning i membranproteineres rolle i celler på de indre overflader i nyre har givet ny viden om, hvordan vand- og saltkanaler i nyren er vigtig for at regulere kroppens vandbalance og dermed blodtrykket, men proteinet har også betydning for diabetes og knogleskørhed.

Professor Søren Fournais fra Aarhus Universitet, Matematisk Institut
Grundforskning i matematikken bag kvantefysikken, især den grundlæggende Schrödingers ligning. Har fundet egenskaber ved løsningen, selvom den ikke kan løses eksakt. F.eks. i hvor vid udstrækning energien øges i et kvantefysisk system med magnetisk påvirkning.

Professor Anja Groth fra Københavns Universitet, Biotech Research and Innovation Centre (BRIC)

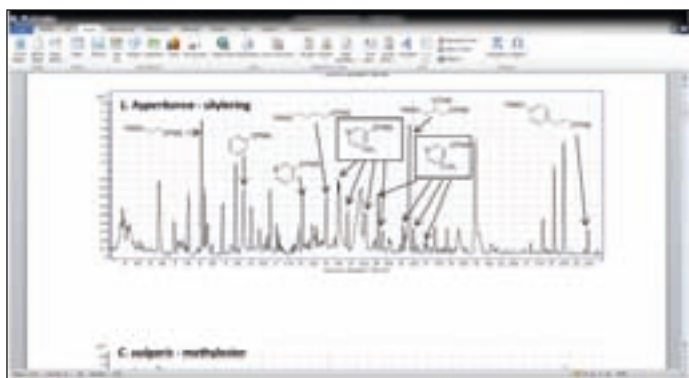
Forsker i cellehukommelse, dvs. hvordan DNA'et og information om cellens funktion overføres, når celler deler sig i to nye celler. Fejl i cellehukommelsen og i kopieringen af DNA'et kan skade organismen og lede til kræft.

Fellow Stig Helveg fra Haldor Topsøe A/S

Verdensførende i at udvikle og bruge elektronmikroskopi til at studere katalysatorers overflader helt ned i atomstørrelse. Den viden bruges til at forbedre mange forskellige katalysatorer, der er afgørende for at mindske energiforbruget.

Professor og VILLUM Investigator N. Asger Mortensen fra Syddansk Universitet, Technical Science Center for Nano Optics

Arbejder med lysstof-vekselvirkninger på grænsefladen mellem kvantefysik og elektrodynamik. Det kan bidrage til f.eks. at udvikle kommunikationssystemer, der ikke kan aflures, hurtigere informationsbehandling og udvikling af sensorer til nytte for eksempelvis medicinframstilling.



Figur 4. Total ionkromatogram fra FEDHS af vandprøve fra HTL af *L. hyperborea* med online/in-situ silylering.

adsorberes til Tenax. Silylering vil således ske enten på TDU-røret (online) eller det vil ske i gasfase, når røret opvarmes i TDU-enheden (in-situ).

Kromatogrammet i figur 4 viser, at vi var i stand til at detektere ethylenglykol, tetramethylenglykol, glycerol og en række forskellige alkylerede 3-hydroxypyridiner. Det er imidlertid kun få 3-hydroxypyridiner, der findes i NIST-biblioteket over massespektre. Derfor er identifikation foretaget ved manuel fortolkning af massespektrene. Behovet for et længere solvent delay ved denne analyse betyder, at de mere flygtige stoffer ikke detekteres og yderligere optimering er nødvendig.

Konklusion

Ved hjælp af simple pH-ændringer og effektive derivatiseringer kan vi målrette vores analyse til specifikke forbindelser i en yderst kompleks matrice.

Den fuldt automatiserede metode gør brug af et minimum af organiske solventer og overflødig manuelt ekstraheringsarbejde og tidskrævende kolonneskift. Den store styrke ved FEDHS er muligheden for at lave sporanalyser især i vandige prøver, hvor der kan anvendes et større volumen eller laves sekventiel prøveopsamling.

Endvidere viser FEDHS, at der kan analyseres overraskende store molekyler ved denne metode (ved 80°C har vi set op til C₂₄), og der er mulighed for at øge inkuberingstemperaturen yderligere til 200°C.

Metoderne anvendt i denne artikel kan overføres til analyse af aromastoffer (pyrroler, pyraziner, indoler), metabolitter (edikesyre, glykolsyre, mælkesyre), forbindelser i atmosfæriske partikler (ravsyre, glutarsyre, adipinsyre, azelainsyre), urenheder (glykoler), solventrester og FAMES i en række forskellige matricer.

E-mail:

Marianne Glasius: glasius@chem.au.dk

Referencer

1. R.B. Madsen, P. Biller, M.M. Jensen, J. Becker, B.B. Iversen, M. Glasius (2016) Predicting the chemical composition of aqueous phase from hydrothermal liquefaction of model compounds and biomasses. *Energy & Fuels*, 30, 10470-10483.
2. R.B. Madsen, R. Bernberg, P. Biller, J. Becker, B.B. Iversen, M. Glasius (2017) Hydrothermal Co-liquefaction of Biomasses - Quantitative Analysis of Bio-crude and Aqueous Phase Composition. *Sustainable Energy & Fuels*, 1, 789-805.

Den forbudte bog

Historien om en farlig kemibog
- og en lidt for (radio)aktiv drengespejder.

Af Peter Holm

Jeg husker ikke helt, hvordan jeg kom på sporet af bogen "The Radioactive Boy Scout" af Ken Silverstein. Men det var et led i min udforskning af amatørkemiens historie.

Bogen er en dokumentarisk beretning om David Hahn - en ung amerikansk videnskabsnørd fra en forstad til byen Detroit. David Hahn udviklede i begyndelsen af 1990'erne en stærk interesse for kemi.

Han voksede op under lidt kummerlige familieforhold med en fraværende arbejdsnarkoman af en far og en psykisk syg mor. Han var således overladt til sig selv i det meste af sin fritid. Lærerne og hans skolekammerater betragtede ham som lidt af en særling, men dog med en vis respekt for hans voksende kemiske indsigt. Han var dog på ingen måde en mønsterelev.

På sin 10 års fødselsdag får han bogen "The Golden Book Of Chemistry Experiments" af Robert Brent. Efter hans eget udsagn den bedste gave han nogensinde har fået. Bogen, der er fra 1960, beskriver, hvordan man indretter et kemilaboratorium med enkle og billige midler, og derudover beskriver den ca. 200 forholdsvis enkle kemiforsøg. Bogen emmer af en smittende begejstring for kemiens muligheder i det moderne samfund. Ikke et ord om den kemiske industris skyggesider såsom miljøskandaler eller lægemiddel-ditto.

David udfører med stor entusiasme alle bogens eksperimenter - og finder også på mange andre eksperimenter selv. Han møder op i skolen med mærkelige hårfarver og en ansigtsfarve, der er et resultat af et mislykket eksperiment med hjemmelavet solcreme.

Den gamle kemibog har ikke megen fokus på de sikkerhedsmæssige aspekter ved kemiforsøg og de få, der omtales, synes David at lade mere eller mindre hånt om. Han synes i det hele taget at have en noget umoden og dumdristig tilgang til kemiske eksperimenter.

Forældrene har et lidt ambivalent forhold til hans altopslugende kemiinteresse. På den ene side bifalder de hans ihærdighed og hvad de opfatter som seriøsitet. På den anden side er de ved at være lidt trætte af de underlige lugte, der kommer fra hans værelse - og ikke mindst de hyppige eksplosioner. På et tidspunkt har David fået fremstillet noget nitroglycerin. Det giver anledning til en kraftig eksplosion i hjemmet. David må behandles på sygehuset for skaderne. Hans mor forviser herefter David og alle kemikalier og grej til først et kælderrum, og senere til et skur i baghaven.

For at få lidt styr på knægten melder faderen ham ind i spejderbevægelsen, hvilket David accepterer. Han trives vældig godt med de mange aktiviteter, som korpset byder på. Dog slipper kemien på intet tidspunkt sit tag i ham. Han snakker om kemi evig og altid. Kærestens mor forbyder ham at tale om skadelige kemiske substanser i maden ved middagsbordet.

David har et ønske om at lave en samling af grundstofferne - så mange som det nu er muligt. Han udvikler en særlig interesse for radioaktive grundstoffer og for radioaktivitet i særdeleshed.

Som bekendt er spejderbevægelsen meget fokuseret på erhvervelsen af duelighedstegn. Det er i USA muligt at erhverve dem inden for snart sagt et hvilket som helst emne. David vil gøre sig bemærket inden for atomfysik. En mindre redegørelse for atomernes opbygning havde sikkert været tilstrækkelig for at få et "badge", men David havde større ambitioner. Han ville fremstille en formeringsreaktor - intet mindre. Denne meget naive idé havde muligvis baggrund i den på den tid eksisterende energikrise, som mange var berørt af i byen Detroit. Emnet gav ofte anledning til diskussioner ved middagsbordet. Havde David en udtalt ambition om at være med til at løse energikrisen? Om ikke andet så i hans fantasi? Om han ligefrem mente at have en form for slægtskab med den berømte kemiker og fysiker Otto Hahn, forlyder der ikke noget om.

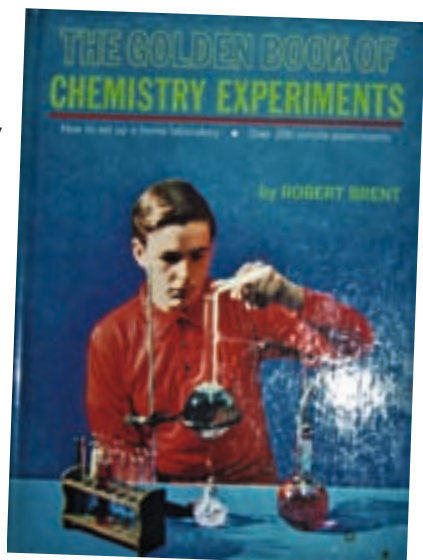
Han skriver til flere videnskabelige institutter under dække af at være fysiklærer for at få detaljerede oplysninger omkring en sådan reaktors fremstilling. På trods af hans lidt ubehjælpssomme sprog, aner ingen af de adspurgte videnskabsfolk uråd, og de forsyner ham beredvilligt med de nødvendige oplysninger.

Han får sporet sig ind på, hvor man i almindelige husholdningsartikler og nyttegenstande kan finde radioaktivt materiale. Således anskaffede han sig større partier af defekte røgalarme, hvorfra han isolerede de bittesmå mængder americium. Han turede også rundt til antikvitethandlere for at finde gamle ure, hvor tal og visere er selvlysende pga. indholdet af radiumbromid.

Ved at sammenligne et originalt eksemplar af bogen The Golden Book of Chemistry Experiments med "Kemiens vidunderlige Verden", ses det, at indholdet er nogenlunde overensstemmende.



"The Golden Book of Chemistry Experiments", skrevet af Robert Brent



Her ses den franske udgave "Les Merveilles de la Chimie" og den danske udgave af Kemiens vidunderlige Verden.

Davids ihærdighed fører til, at han til sidst får frembragt noget, der minder om en formeringsreaktor - fremstillet under primitive forhold i et skur i baghaven. Skeptikere mener dog, at han for det meste blot har fået samlet noget radioaktivt affald. Ikke desto mindre kommer politiet ved en tilfældighed på sporet af hans radioaktive forehavende - og det ender med, at FBI-folk iklædt "rumdragter" fjerner skuret i den intetanende moders baghave under store sikkerhedsforanstaltninger. Fra stedet kan man måle radioaktiv stråling på et niveau, der er sundhedsfarligt for naboerne.

Der knytter sig nogle mærkværdigheder til "The Golden Book of Chemistry Experiments". Selvom David Hahn fremhæver den igen og igen, rummer den ikke skyggen af anvisninger på praktisk brug af radioaktivt materiale. Den omtaler i generelle vendinger det nyttige potentiale i atomenergi og taler for, at denne vil være løsningen på fremtidens energiproblemer. Bogens beretning om ægteparret Pierre og Marie Curie fascinerer David - især deres ihærdighed med at isolere det stof, der blev kendt som Radium.

Flere steder på internettet hævdes det, at de amerikanske myndigheder på et tidspunkt forbød "The Golden Book of Chemistry Experiments", idet de forsøg den beskrev, var for farlige. Præcis hvornår dette forbud fandt sted, og om det var sagen om David Hahn, der udløste det, står hen i det uvisse. Bogen er fra 1960, og David Hahns meritter fandt først sted i 90'erne.

Bogen blev fjernet fra alle boghandlere og de fleste biblioteker verden over. Den er dog stadig at finde på bl.a. biblioteker i Sydafrika.

Originale eksemplarer af bogen er således sjældne, men kommer dog på markedet fra tid til anden.

På grund af noget rod med amerikanske copyright-forhold, kan den forbudte bog ironisk nok frit downloades som en pdf-fil.

Min interesse for amatørkemi samt et anstrøg af bibliofili, fik mig til at anskaffe et originalt eksemplar af den famøse kemibog.

Da jeg fik bogen i hænde og begyndte at bladere i den, fik jeg nærmest en oplevelse af déjà-vu. Jeg havde helt sikkert set indholdet før. Bogen er rigt illustreret med farvelagte tegninger af, hvordan kemiforsøgene skal udføres. Tegningerne udstråler den begejstring, der var for naturvidenskab i forrige århundrede - ja, man kan vel næsten tale om en slags videnskabsromantik.

Det gik hurtigt op for mig, hvor jeg havde set bogens indhold. Som teenager gennemlevede jeg mit lokale biblioteks samling af kemibøger, og i børneafdelingen(!) fandt jeg en stor flot bog med den besnærende titel "Kemiens vidunderlige

Verden". Alene titlen er vel en fornærmelse mod nutidens forbruger- og miljøorganisationer. For mig var det en titel, der blot retfærdiggjorde yderligere udforskning af kemiens hemmeligheder.

"Kemiens vidunderlige Verden" har, udover Robert Brent, M.G. Aliverti anført som forfatter, men sidstnævnte fungerer vist mere som redaktør. Der er ydermere en dansk redaktør nævnt: Herluf Pedersen, der er kendt for andre bøger inden for naturfagene. Den danske udgave er fra 1965 fra forlaget Fremad. Bogen er oversat fra fransk. Den danske udgave synes umulig at opdrive antikvarisk, og er tilsyneladende heller ikke længere at finde på danske biblioteker. Dvs. det kongelige bibliotek har dog et eksemplar på læsesalen og et til udlån. I min søgen finder jeg den franske udgave "Les Merveilles de la Chimie". Bogens amerikanske forlægger nævnes dog ikke. Den danske og franske udgave er omarbejdede udgaver af "The Golden Book of Chemistry Experiments". Der er skabt lidt mere luft i materialet, hvilket har resulteret i et noget større sideantal. Teksten er flere steder ændret, og de oversatte udgaver rummer i modsætning til originaludgaven en del fotos af kemilaboratorier og andet.

Personligt synes jeg, at forbuddet mod bogen er lidt af en overreaktion. Den giver ganske vist anvisning på fremstilling af både krigsgas (klor) og bedøvelsesmiddel (chloroform). Sidstnævnte overraskede mig en del. Man sad lidt som Benny i "The Julekalender" og tænkte: "Sikke muligheder". Ser man på bogens liste over anbefalede kemikalier til hobbylaboratoriet, er det kun carbontetrachlorid, der synes problematisk. De øvrige er rimeligt harmløse standardkemikalier.

Hele historien om David Hahn er efter sigende på vej til at blive en spillefilm, instrueret af Eric Cohen og skulle få premiere i 2018. Det bliver spændende, om vi endnu engang kan opleve kemien seriøst behandlet på film - vi er jo blevet nogenlunde forvænt med TV-serien "Breaking Bad".

E-mail:

Peter Holm: idapeter@post.tele.dk

Kilder

Robert Brent: The Golden Book of Chemistry Experiments, Golden Press, New York 1960.

M.G. Aliverti, R. Brent: Les Merveilles de la Chimie, Um Grand Livre de'Or, Paris, 1965.

M.G. Aliverti, R. Brent, Herluf Pedersen: Kemiens vidunderlige verden, Fremad 1965 Kbh.

Ken Silverstein: The Radioactive Boy Scout, Fourth Estate, London and New York, 2004.

“Det er madlavning, der gjorde os til mennesker”



Foto: Topntp26 - Freepik.com

Af Jens Folke, lean6sigma.eu

Citatet stammer fra antropologen Richard Wrangham [1,2], som har observeret, at chimpanser og andre menneskeaber spiser utrolig meget grønt og har nogle enorme kæber og tyggemusklér, der ville gøre det umuligt for mennesker at have plads til vores taleorganer, hvis vi var udstyret med et tilsvarende hals- og kæbeparti. Han argumenterer overbevisende for, at vore forfædre ikke har kunnet overleve som veganere på "raw food", altså mad, der ikke har været opvarmet til over 42°C. Man har eksempelvis undersøgt 500 kvinder i Tyskland, der levede sådan, og konstateret, at de tabte sig og mere end halvdelen holdt op med at menstruere - kunne altså ikke deltage i reproduktionen. Vi kan kompensere med muslinger og østers og

andre marine, animalske fødekilder, der er letfordøjelige i rå tilstand, sådan som Attenborough, Morris og andre fortalere for "den akvatiske abe" argumenterer for. Trikiner, orme og andre parasitter gør i hvert fald råt kød fra savannen til en tvivlsom proteinkilde for tidlige humanoider i større mængder, undtaget dog marven i lårbensknogler fra bøfler og lignende [3,4].

Derfor har tidlig beherskelse af ild og vand været en afgørende forudsætning for vores videre udvikling til moderne Homo sapiens. Der er lidt uenighed om tidspunktet for ild til madlavning, men det går sandsynligvis længere tilbage end 400.000-500.000 år [3], måske helt op til 800.000 år? Der er flere fordøjelige kalorier i kogte grønsager end i rå, så varedeklarationens energiindhold fortæller ikke hele sandheden.

Madlavning med kontrol over temperaturen er derfor nok den væsentligste enkeltfaktor for den menneskelige sociale og sproglige udvikling fra hominoider til Homo sapiens. Det gjorde os i stand til at ofre det stærke kæbeparti til gengæld for taleorganerne.

Temperatur er en termodynamisk størrelse, der beskriver en gennemsnitshastighed for molekyler. Der er selvfølgelig en spredning på vandmolekylernes hastighed, når de rammer stegetermometeret, som er stukket ind i stegen, men den mekaniske påvirkning får temperaturføleren til at vise et gennemsnitligt mål i f.eks. °Celsius. Hvis man måler i °Kelvin, får man, at en fordobling af temperaturen, f.eks. fra 200°K til 400°K, svarer til en fordobling af molekylernes gennemsnitshastighed og en firdobling af deres energimængde ($\frac{1}{2}mv^2$). Reaktionshastigheden

Temp./°C	Tilberedning
-180°C	Flydende nitrogen til effekter og hurtig indfrysning
-30-0°C	Iscreme, sorbet
3-8°C	Servering af pålæg, charcuteri, øl, hvidvin, kødmodning
10-21°C	Ost, rødvin, koldrøgning, mayonnaise, fermentering
25-40°C	Fermentering, dej, varm mad
48-85°C	Sous vide, varmrøgning, bearnaise, varm mad
100°C	Kogning, braisering
90-110°C	Pulled pork, spidsbryst m.m., f.eks. i en smoker
120°C	Trykkogning
135-175°C	Ovn, langtidsstegning, kulgrillning
200-275°C	Efterbruning i ovn, korttidsstegning af bøf m.m. (i starten)
> 300°C	Korttids-sizzling, rensning af ovn m.m.

Temperaturens betydning i madlavningen.

for en madtilberedningsproces er afhængig af temperaturen; i mange tilfælde velbeskrevet ved Arrhenius ligning:

$$k' = A \cdot e^{-\frac{E_a}{RT}}$$

Hvis aktiveringsenergien (E_a) er uafhængig af temperaturen, viser empirien for mange biologiske og kemiske systemer, at en forøgelse af temperaturen på 10°C svarer til en faktor 2-3 på reaktionshastigheden. Man beregner ligefrem i biologien Q_{10} som

$$Q_{10} = \left(\frac{R_2}{R_1}\right)^{10/(T_2-T_1)}$$

Forstået på den måde, at hvis Q_{10} er 2 for f.eks. en metabolisk hastighed for et vekselvarmt dyr målt ved respirationsraten, så kan man med formlen beregne, hvad det betyder for dyret, hvis det køles ned fra 20°C til 5°C, eller man kan beregne Q_{10} , hvis man kender de andre faktorer i forsøget. Med denne viden, altså $Q_{10} = 2$, kan vi indse, at en trykkoger med 120°C skulle nedsætte kogetiden med en faktor 4. På grund af den ekstra tid det tager at nå de 120°C, er faktoren i praksis tættere på 3, altså 50 minutter for en kogetid på 2,5 time ved 100°C, svarende til $Q_{10} = 1,7$.

Nu er en stor reaktionshastighed ikke altid det foretrukne. Vi køler og fryser mad for at mindske hastigheden for uønskede mikrobiologiske processer, og vi spiller på mundens følesanser, når vi kommer iscreme i munden. Jeg har lavet en lille oversigtstabel øverst på siden.

Nogle gange balancerer vi mellem to modsatrettede processer, f.eks. collagen

og actin-myosin komplekset i muskelfibre. Actin-myosin komplekset i muskelfibre trækker sig sammen ved opvarmning og gør kødet hårdt, indtil det efter lang tids kogning endelig mørner. Ved kort tilberedning (55-56°C i kernen) er muskelfibrene møre og saftige, mens collagenet er sejt. Collagen tager lang tid at mørne ved braisering, f.eks. osso buco, og her kan også muskelfibrene blive møre igen. Et stykke okseyderlår bør derfor være langtidsmodnet, som beskrevet i DK 2015(8) og DK 2016(11), så collagenet er enzymatisk nedbrudt, for at stegen kan blive mør og saftig ved kort tids tilberedning til en kerntemperatur på ≈55°C [5]. Alternativt kan man mekanisk hakke kødet, sådan som det typisk sker med mange udskæringer fra gris, kalv og okse.

Det samme gælder f.eks. tilberedning af et svinehjerter. Enten skal hjertet koges i rigtig lang tid, eller det skal skæres i skiver og grilles i meget kort tid.

Intervalstegning af bøffer

Det er ikke altid, man hensigtsmæs-



Sizzling enhed på en moderne Napoleon gasgrill.

Kilde: <https://www.napoleongrills.com/blog/articles/id/2025/modern-cooking-on-a-grill-infrared-technology>.

sigt tilbereder mad ved en veldefineret temperatur. Nogle gange er tilberedningen en dynamisk overførsel af varme, eksempelvis stegning af bøffer, som alle grill-entusiaster vist har prøvet. Jeg har set og oplevet mange typer lige fra den tynde stegeskorpe med en rå, kold bøf i midten til den omtrent kremerede bøf, der er både tør og kedelig. Skal jeg lave en tyk tournedos, foretrækker jeg nu en statisk "sous vide"-tilberedning ved 56°C (DK 2014(5)) og efterfølgende "sizzling", altså en lækker stegeskorpe ved direkte varme på en meget varm grill (>300°C).

Men man kan også med øvelse intervalstege bøffen ved en dynamisk proces, der kræver "Fingerspitzengefühl". Giv den tykke bøf to min. på hver side ved kraftig varme på grillen. Tag den af varmen i fem minutter. Gentag grill-processen en eller to gange mere til den ønskede kerntemperatur og lad den hvile i tre-fire min. før udskæring. Mærk efter med fingeren på bøffen, hvordan den er stegt eller stik en kødnål ind i midten af bøffen og føl varmen på dine læber (≈53-54°C for medium rare) - det er her, håndværket kommer ind. I køkkenet kan bøffen intervalsteiges i smør på en støbejernspanne ved en så lav temperatur, at smørret ikke brander. Overhæld bøffen med det varme smør under stegning og tag den af panden undervejs. En tyk bøf er i reglen nok til to personer og betydelig mere velsmagende end to tynde. En tilsvarende proces gælder for "koteletter på skaft", altså tykke "to-mands" koteletter og metoden er også anvendelig til stege, f.eks. roastbeef, dyreryg m.m.

Bøffen kan serveres med passende tilbehør af "dagens kartoffel" og grøntsager med en sauce bordelaise (DK 2017(3 & 4)) eller en sauce bearnaise (DK 2017(5)). Så er der dømt weekend-mad.

Mød mig på Facebook: Køkkenkemisten (<https://facebook.com/groups/1562613903956734/>)

E-mail:

Jens Folke: jens.folke@lean6sigma.eu

Referencer

- <http://politiken.dk/mad/madnyt/art5552584/Glem-raw-food-Det-var-madlavning-der-gjorde-os-til-mennesker>.
- R. Wrangham: "Control of Fires in the Paleolithic – Evaluation of the Cooking Hypothesis. Current Anthropology, 58 (16), August 2017.
- <https://www.nature.com/articles/nature16990>.
- <http://mennesketsoprindelse.dk/temaer/mennesket-og-ilden/>.
- <http://meatscience.org/TheMeatWeEat/topics/fresh-meat/meat-tenderness>.

Leverandørregister

Analyse

A

Automatisk steril prøveudtagning



Svanholm.com
Nordisk Pharma
og Analyzer Center
Tlf. 70 26 58 11 - Fax 69 80 31 33
mail@svanholm.com
www.svanholm.com
Automatisk steril udtag og håndtering
af prøver fra Upstream og Downstream

E

Elektrospinning og elektrospinning



Svanholm.com
Nordisk Pharma
og Analyzer Center
Tlf. 70 26 58 11 - Fax 69 80 31 33
mail@svanholm.com
www.svanholm.com
Coating af partikler/dråber som fibre
og Nano/mikro-partikler. Fra Lab til GMP

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 10 -
Fax +46 8 655 25 99
www.bruker.com

L

Laboratoriearmaturer

Broen LAB A/S
Drejervænget 2
5610 Assens
Tlf. 63 76 63 76
lab@broen-lab.com
www.broen-lab.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



Svanholm.com
Nordisk Pharma
og Analyzer Center
Tlf. 70 26 58 11 - Fax 69 80 31 33
mail@svanholm.com
www.svanholm.com
MS til fermenterings-offgas samt
styring af farmaceutisk vakuumtørring

N

NIR-analyse/-udstyr



Bruker Optics Scandinavia AB
Vallgatan 5
SE-17067 Solna
Tlf. +46 8 655 25 10 -
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
Online proces NIR til R&D og GMP
i pulvertørring og pulver-opblanding

O

Opvaskemaskiner



KEN HYGIENE SYSTEMS A/S
Bøgebjergvej 60, Brobyværk
5672 Broby
Tlf. 62 63 10 91
www.ken.dk

R

RAMAN-udstyr



Svanholm.com
Nordisk Pharma
og Analyzer Center
Tlf. 70 26 58 11 - Fax 69 80 31 33
mail@svanholm.com
www.svanholm.com
Håndholdte (ID) + transportable
Raman spektrometre med høj
nøjagtighed

S

Sterile CO₂-inkubator arbejdsbænke



Svanholm.com
Nordisk Pharma
og Analyzer Center
Tlf. 70 26 58 11 - Fax 69 80 31 33
mail@svanholm.com
www.svanholm.com
Baker Ruskinn hypoxia Workbench
kombinerer LAF og CO₂-inkubator

Produktion

Ø

Øjenskyll

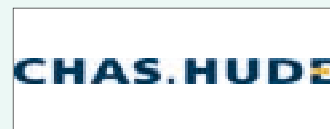


Help Care Company ApS
Industrivej 19
8881 Thorsø
Tlf. 22 20 30 64
info@helpcarecompany.dk
www.helpcarecompany.com

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.dk
www.chashude.dk

Software

A

Arbejdspladsbrugs- anvisninger og etiketter



CHYMEIA ApS

Universitetsparken 2
4000 Roskilde
Tlf. 72 40 16 22
info@chymeia.dk
www.chymeia.dk
APB/SDS software med beregning af
CLP klassificeringer

**Har du spørgsmål ang.
leverandørregistret,
så kontakt venligst
Heidi Thode på enten
tlf. 43 24 26 62 eller på
ht@techmedia.dk**

**Du kan også finde mere
information på vores
hjemmeside:
www.techmedia.dk**

**Du kan også finde
dansk kemi her:**

www.kemifokus.dk

**www.facebook.com/
UNG.KEMI**



KEMISK FORENING

Universitetsparken 5
DK-2100 København Ø

www.chemsoc.dk

The Danish Chemical Society
Founded 1879

Molekylspektroskopiprisen 2018

Prisen for bedste specialeafhandling inden for molekylspektroskopi

Prisen gives til den bedste speciale- eller ph.d.-afhandling inden for udvikling eller anvendelse af molekylspektroskopi. I ulige år tildeles prisen for bedste ph.d.-afhandling bedømt inden for de sidste to år, og i lige år tildeles prisen for bedste specialeafhandling bedømt inden for de sidste to år.

I 2018 tildeles prisen for den bedste specialeafhandling bedømt i perioden fra den 1. januar 2016 til den 1. marts 2018.

Kandidaten skal være dansk statsborger eller have udført sit speciale-/ph.d.-studium ved et dansk universitet eller forskningsinstitution. Kandidaten skal indstilles af sin hovedvejleder, som senest den 1. maj 2018 skal indsende en motiveret indstilling (ca. 1 side) af kandidaten, kandidatens CV og publikationsliste samt en elektronisk kopi af selve afhandlingen til for-

manden for Dansk Forening for Molekylspektroskopi, Jørgen Skibsted, Institut for Kemi, Aarhus Universitet, e-mail: jskib@chem.au.dk.

De modtagne indstillinger bedømmes af Dansk Forening for Molekylspektroskopis bestyrelsesmedlemmer samt af formanden for Molekylspektroskopisk Fond. Hvis kandidaten har haft en af disse personer som hoved- eller medvejleder, vil dette medlem af udvalget blive betragtet som inhabil.

Prisen består af et diplom samt 5.000 kr. Prisen uddeles ved Kemisk Forenings årsmøde den 23. august 2018, og det forventes, at modtageren i den forbindelse afholder et foredrag ved mødet i Sessionen for Molekyl-spektroskopi.

Yderligere information kan fås ved henvendelse til foreningens formand.

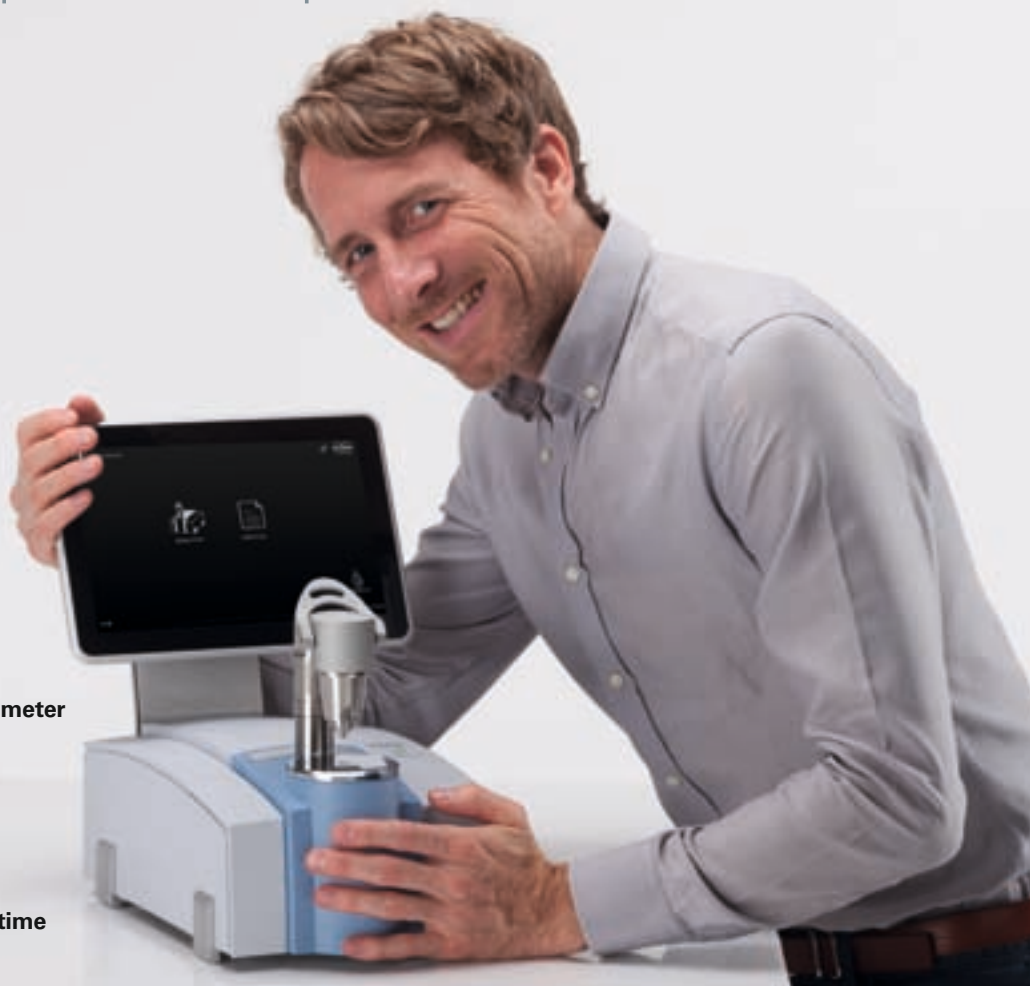
Mødekalender (2) 2018

- | | |
|-----------------------|--|
| 16.4. 2018 | Ingeniørforeningen IDA Kemi, Forsøgsdesign, Hotel Trinity, Fredericia.
Se dk 2018, 1. |
| 31.5-1.6. 2018 | Ingeniørforeningen IDA Kemi, Konference om "Big Data" i bioteknologi og biomedicin, Hotel Munkebjerg, Vejle.
Se dk 2018, 1. |
| 26.-28.8. 2018 | Ingeniørforeningen IDA Kemi, 18th Nordic Symposium on Catalysis – NSC2018, IDA Mødeceter, Kalvebod Brygge 31-33, København V. Se dk 2017, 10/11. |



The **new** benchmark for
compact FTIR spectrometers

ALPHA II



- Compact and reliable FTIR spectrometer
- Convenient touch panel operation
- Intuitive workflow
- Universal applicable and sensitive
- Robust and portable
- Quality components with long lifetime
- Low running costs

The ALPHA II is the further development of the very successful ALPHA spectrometer. It combines the highest quality with little space requirement and maximum operating comfort. With the integrated touchpanel PC and the intuitive OPUS-TOUCH software, IR analysis is easier than ever before.

Thanks to technical innovations, the ALPHA II is now even more powerful and more robust than before. The ALPHA II is particularly suitable for quality control of industrial products.

Bruker Optics Scandinavia AB

Vallgatan 5
17067 Solna
Tel: +46 8 655-2530
Fax: +46 8 655-2599
Email: info.bopt.nordic@bruker.com

Contact us for more details: www.bruker.com/optics

FT-IR

Innovation with Integrity