



Nils Ole Kyllstrand

Niels Ole Kjeldgaard

2. juni 1926 – 31. maj 2006

Af Finn Skou Pedersen

Ved Niels Ole Kjeldgaards død mistede vi en central figur i dansk og europæisk molekylærbiologi. Som forsker bidrog han med nøgleopdagelser inden for alle de felter, han kastede sig over, helt tilbage fra den tidlige ungdom. Som etableret videnskabsmand spillede han en vigtig rolle for opbygning af molekylærbiologiske institutioner i Danmark og Europa og for etablering af molekylærbiologien som en anerkendt, selvstændig forskningsdisciplin.

Niels Ole Kjeldgaard blev født i København den 2. juni 1926 og voksede – som søn af en medarbejder ved Statsbanerne – op på forskellige jernbanestationer i Nordsjælland. Han blev student fra Østre Borgerdyd i 1944, fandt tidligt interesse for livets molekyler og blev magister i biokemi fra Københavns Universitet i 1951.

Allerede fra studietiden foreligger der et større antal videnskabelige artikler inden for to forskellige områder, artikler der stadig henvises til den dag i dag. På det tidspunkt var DNA's betydning som bærer af genetisk information ikke anerkendt som et biologisk grundprincip, og funktionen af en anden hovedgruppe af biologiske makromolekyler, RNA, var stor set ukendt. Der var derimod stor biokemisk interesse for den tredje store gruppe af makromolekyler, proteinerne, som varetog mange af livsprocesserne. I første omgang blev Kjeldgaards interesse da også koncentreret om proteiner, nærmere bestemt enzymer, med Herman Kalckar på det daværende Cytofysiologisk Institut ved Københavns Universitet som igangsætter. Der var bl.a. tale om undersøgelse af regulering af enzymer, der spiller en rolle for omsætning af puriner, væsentlige byggestene i RNA og DNA. I en artikel med Kjeldgaard som eneforfatter påvises, at tetraethylthiuramdisulfid, bedre kendt som antabus, hæmmer leverenzymet aldehydoxidase, der er nødvendigt for et trin i kroppens omsætning af alkohol, hvilket forklarer virkningen af antabus i forbindelse med indtagelse af alkohol.

Den største opdagelse fra studietiden kom imidlertid under en periode, der blev tilbragt i André Lwoffs laboratorium ved Pasteurinstituttet i Paris. Her kom forskningen til at dreje sig om lysogeni, det fænomen, at bakterier som en del af deres genetiske materiale kan bære et bakterievirus, kaldet en bakteriofag, i en hvilende form. Efter aktivering af dette bakterievirus vil det kunne formere sig i bakterien og ødelægge den, hvorefter frigjorte nydannede viruspartikler vil kunne inficere andre bakterier, hvori de enten vil kunne formere sig aktivt eller indgå i en hvilefase. Da Kjeldgaard kom til

Paris, var fænomenet nok kendt, men ikke alment accepteret i videnskabelige kredse, bl. a. fordi de betingelser, der fører til aktivering af et bakterievirus i dvale, ikke var kendte, og at der derfor vanskeligt kunne udføres kontrollerede eksperimenter. André Lwoff havde forstået den fundamentale biologiske betydning af et sådant langvarigt samspil mellem virus og værts-celle, og sammen med en anden udenlandsk studerende, Louis Siminovitch, gik Kjeldgaard i gang med en systematisk undersøgelse af aktivering af bakteriofager gennem diverse ydre påvirkninger. Forsøgene, der benyttede den store og dermed let observerbare bakterie *Bacillus megaterium*, førte til opdagelse af, at bestråling med ultraviolet lys kunne aktivere virus fra dvale-tilstanden i alle bakterier dyrket i rigt medium. Bakterierne døde 45 til 50 minutter efter bestråling, og der blev frigivet virus. Denne videnskabelige landvinding spillede en afgørende rolle for den almene accept af fænomenet lysogeni og for udvikling af dette som redskab i bakteriegenetikken.

Ved studieopholdets afslutning gav André Lwoff Kjeldgaard mulighed for at fortsætte arbejdet i Paris og lave disputats, men Kjeldgaard syntes, han måtte tilbage til Danmark for at tage sin eksamen, dvs. afslutte sin magisterkonferens. Kjeldgaard bevarede dog livet igennem en stærk tilknytning til Frankrig og fransk kultur. Det skal her tilføjes, at studierne af lysogeni udgjorde et vigtigt fundament for den videre udvikling ved Pasteurinstituttet af den første model for genregulering, operonmodellen, et arbejde, der blev belønnet med nobelprisen til André Lwoff, Jacques Monod og François Jacob.

Efter magistergraden var Kjeldgaard klar til at tage til USA som postdoc hos Ephraim Racker, men da han havde valgt at være åben om sine venstreorienterede politiske synspunkter, blev han nægtet visum og kom ikke af sted. I stedet blev Kjeldgaard i Danmark og var fra 1953 ansat i industrien, på Løvens Kemiske Fabrik. Her blev det til endnu et banebrydende arbejde, oprensning og karakterisering af et enzym kaldet urokinase, isoleret fra menneskeurin. Urokinase var den første fysiologiske plasminogenaktivator, der blev oprenset til høj renhed og karakteriseret. Motiveringen for dette arbejde var at kunne forstå og kontrollere koagulationsprocessen i blodet. Urokinase, nu betegnet uPA, har faktisk senere vist sig at være et særdeles vigtigt enzym i forbindelse med vævsomdannelse og vævsnedbrydning og har i en årrække været underkastet intense studier, specielt i forbindelse med dets betydning for spredning af cancerceller.

Fra dansk side havde der ikke været nogen opmærksomhed knyttet til Kjeldgaards vigtige arbejde fra Pasteurinstituttet. Kontakten til Jacques Monod fra tiden i Paris førte imidlertid i forbindelse med dennes besøg i København i 1956 til, at Kjeldgaard vendte tilbage til akademisk forskning og påbegyndte et langt og frugtbart samarbejde med Ole Maaløe, først ved Statens Serum Institut og fra 1958 ved det nyoprettede Mikrobiologiske Institut ved Københavns Universitet. Maaløe var i den forudgående periode

blevet en anerkendt person inden for det amerikanske molekylærbiologiske miljø («bakteriefagskolen») med Max Delbrück som primus motor.

Samarbejdet mellem Maaløe og Kjeldgaard førte til opbygning af en internationalt førende – og meget internationalt orienteret – Københavnerskole for kvantitative studier af bakteriers sammensætning som funktion af deres vækstbetingelser. Tilgangen var at forstå reguleringmekanismer i den intakte organisme ved at benytte meget definerede vækstbetingelser eller et kontrolleret skift mellem meget definerede vækstbetingelser. I forbindelse hermed blev der foretaget præcise målinger af mængden og syntesehastigheden af biologiske makromolekyler. En sådan kvantitativ helhedsforståelse modsvarer det, vi i dag betegner systembiologi. Københavnerskolen inddrog i sin systemanalyse parallelle biokemiske opdagelser af de grundlæggende principper for genekspression, mekanismerne for dannelsen af RNA og protein. Fundamentet skabtes gennem to nøgleartikler fra 1958 af Kjeldgaard og Maaløe i samarbejde med italiensk-amerikaneren Moselio Schaechter. Blandt senere publikationer blev Niels Ole Kjeldgaards disputats *Dynamics of Bacterial Growth* fra 1963 og bogen *Control of Macromolecular Synthesis* fra 1966 af Maaløe og Kjeldgaard nøgleværker for en generation af danske og udenlandske forskere, der hentede inspiration i dette tidlige danske molekylærbiologiske miljø. Selv om den makromolekylære sammensætning af bakterierne var afhængig af deres vækstbetingelser, viste det sig, at den hastighed, hvormed byggestenene indsættes i de enkelte kæder af makromolekyler, DNA, RNA, protein, var konstant. Som grundprincip foregår reguleringen således ved påbegyndelsen af dannelsen af et nyt makromolekyle og ikke ved ændring af den hastighed, hvormed det dannes.

I slutningen af 1960'erne foregik der en udbygning af de biologiske fag ved Det Naturvidenskabelige Fakultet ved Aarhus Universitet, og i planerne indgik bl.a. fagområdet mikrobiologi. I 1967 blev Kjeldgaard ansat som professor ved Aarhus Universitet; fagområdet blev dog betegnet molekylær biologi og ikke mikrobiologi, og efter hans anbefaling blev Danmarks første molekylærbiologiske institut oprettet i 1968.

Det var nok af stor betydning, at instituttet dermed også gennem sit navn definerede sig inden for den molekylærbiologiske forskningstradition for kvantitativ biologi. Karakteristisk for den molekylære biologi er ønsket om mekanistisk og i sidste ende molekylær forståelse af grundlæggende livsprocesser ved inddragelse af genetik og fysisk-kemiske målemetoder og valg af passende modelorganismer. Institutet blev opbygget med tilknytning af endnu en professor (fra fagområdet biologisk kemi), Kjeld Marcker, og afdelingsleder Staffan Magnusson, begge med stærk baggrund i det molekylærbiologiske miljø i Cambridge, UK. På Kjeldgaards initiativ blev der således skabt grobund for et stort forskningsmiljø inden for et institut med stærke bånd til de vigtigste internationale traditioner inden for molekylærbiologi. Institutet blomstrede fra starten med mange udenlandske gæster, god forsk-

ning – og næsten ingen undervisning. Hvad angår den videre udvikling med hensyn til fysiske rammer oplevede Kjeldgaard dog også skuffelser i Institut for Molekylær Biologis unge år, idet de vedtagne planer for et byggeri til kemi og molekylærbiologi aldrig blev ført ud i livet.

Kjeldgaards forskningsprogram i det første tiår i Århus vedrørte regulering af RNA-syntesen hos colibakterier, især det RNA, der indgår i ribosomerne, de organeller, som varetager syntesen af proteiner. Der var her tale om en direkte fortsættelse af den fine tradition fra årene i København. Ribosomerne udgør, specielt under gunstige vækstbetingelser, hvor bakterierne er store og hurtigtvoksende, en betydelig del af cellens masse. For at tilpasse bakteriernes sammensætning til ændringer i vækstforholdene er det derfor vigtigt, at syntesen af ribosomerne er nøje justeret efter næringsforholdene, specielt efter tilgængeligheden af aminosyrer, byggestenene til proteinsyntesen. Denne biologiske finjustering af syntesen af ribosomalt RNA viste sig at være knyttet til specifikke signalstoffer, modificerede nukleotider, guanosintetra- og pentaosfat, bedre kendt under det poetiske navn *magic spots*. En del af forskningen vedrørte mekanismerne for dannelsen af disse »magiske pletter«. Arbejdet førte til opdagelsen af, at disse signalstoffer blev dannet af et enzym på ribosomerne, under betingelser, hvor tRNA-adaptormolekylerne, der leverer aminosyrer til proteinsyntesen, manglede påsatte aminosyrer. Dette forklarede sammenhængen mellem mangel på aminosyrer og dannelsen af disse intracellulære signalstoffer, der – på en eller anden måde – er involveret i at bremse produktionen af nye ribosomer. Som en fornem markering af forskningen i denne periode var verdenseliten samlet til Alfred Benzon Symposiumet i 1975 »Control of Ribosome Synthesis« med Maaløe og Kjeldgaard som arrangører. Mod slutningen af 1970'erne fik Kjeldgaard plads til et sabbatår i Paris – det kom der en artikel om et histonlignende protein i colibakterier ud af.

Efter Kjeldgaards ansættelse som professor i Århus fulgte en periode på 25 år, hvori han spillede en vigtig rolle for udvikling og institutionalisering af molekylærbiologien på nationalt og europæisk plan. Denne indflydelse fandt sted under skiftende forskningspolitiske strømninger og skiftende bureaukratiske systemer. Kjeldgaard var medlem af det nyoprettede Statens Naturvidenskabelige Forskningsråd i en otteårig periode fra 1972. I forbindelse hermed var han med til at indføre forskningsevaluering i Danmark. Han tog fx initiativ til en samlet undersøgelse af den basale cancerforskning i Danmark. Denne undersøgelse fik stor indflydelse på dansk cancerforskning, ikke kun i offentligt, men også i privat regi hos Kræftens Bekæmpelse, hvor Kjeldgaards rolle som rådgiver fik stor betydning i en lang årrække. Han var med i diskussionerne om vilkårene for at udføre gensplejsning i Danmark i starten af 1980'erne, og da det offentlige Danmark fra 1987 valgte at satse på det bioteknologiske område, stod Kjeldgaard som leder af det mest ambitiøse program, Det Bioregulatoriske Forskningscenter ved Aarhus Univer-

sitet. Gennem sine bidrag og redaktionelle aktiviteter i forbindelse med udarbejdelsen af Den Store Danske Encyklopædi varetog Kjeldgaard en betydelig formidlingsopgave på fornem vis.

På det internationale plan havde Kjeldgaard været medlem af den europæiske molekylærbiologiske organisation EMBO fra dens grundlæggelse i 1964. Han var generalsekretær for denne overnationale organisation i en kritisk periode fra 1975 til '80, hvor det fælleseuropæiske forskningslaboratorium, EMBL, i Heidelberg blev opbygget, og fortsatte som EMBO Council Member i 1981-86. Inden for EU's forskningsprogrammer var han specielt involveret i strålebeskyttelsesprogrammet i forlængelse af den tidlige EURATOM-aftale. Her sad han i en længere periode som komiteformand og var bl. a. med til at understøtte fremragende europæisk grundforskning inden for reparation af skader i DNA.

Hen mod slutningen af 1970'erne så Kjeldgaard ligesom så mange andre nye muligheder for at udføre god forskning i den stringente molekylærbiologiske tradition inden for mere komplicerede biologiske systemer end colibakterier. Dette skyldtes i høj grad teknologiske landvindinger såsom gensplejsning og DNA-sekvensanalyse. I forlængelse af sit arbejde med basal cancerforskning for Forskningsrådet fattede Kjeldgaard interesse for mæmme celler og var med til at bygge et nyt forskningsmiljø op ved Institut for Molekylær Biologi. Forskningen fokuserede her på samspillet mellem disse celler og vira af retrovirusgruppen, bl. a. med hensyn til disse virus evne til at inducere cancer. Det er her interessant, at retrovirus, ligesom de bakterievira, Kjeldgaard havde arbejdet med i Paris 30 år tidligere, overlever som et integreret stykke DNA, en provirus, i værtscellens genom. Endnu et Benzonsymposium, »Viral Carcinogenesis«, med Kjeldgaard og Jes Forchhammer som arrangører, markerer etableringen inden for dette nye forskningsfelt. Kjeldgaard var her især interesseret i, hvordan provirus udnytter transskriptionsfaktorer i værtscellen ved aflæsning af en RNA-kopi af provirus-DNA, og hvordan indsættelse af provirus i værtsens genom forårsager mutationer, der kan bidrage til udvikling af cancer. En ny generation uddannet i dette miljø har efterfølgende sat sit præg på dansk molekylærbiologi.

Kjeldgaard fratrådte som professor i 1993 og var derefter i en periode knyttet til Kræftens Bekæmpelses forskningslaboratorier i København. Her havde han stor indflydelse på at skabe grunden for det fremragende forskningsmiljø, der karakteriserer disse laboratorier i dag. Som professor emeritus fortsatte Kjeldgaard sin videnskabelige produktion. Her brugte han computeren som forskningsredskab til sammenligning af geners nukleotidsekvenser og gjorde sammen med Just Justesen interessante opdagelser vedrørende den komplekse fylogeni af 2'5'-oligoadenylatsyntetaserne, en gruppe af enzymer, der indgår i cellens respons over for interferon. Hans seneste videnskabelige publikation er fra 2005.

Niels Ole Kjeldgaard blev medlem af Videnskabernes Selskab i 1971. Blandt

bidragene til selskabets virke skal nævnes hans publicerede foredrag i forbindelse med symposiet »Videnskabens Enhed – ?«, der blev afholdt i anledning af Hendes Majestæt Dronning Margrethe II's halvtredsårsdag i 1990. Titlen på foredraget var »Hvad ved vi om livets oprindelse, og hvilke af livsmekanismerne forstår vi? Molekylærbiologiens bidrag til lidt større klarhed«.

Kjeldgaard var et meget lærd menneske, ikke kun inden for naturvidenskab, men også i relation til kulturelle forhold. Han havde en dyb interesse for historie – og en fremragende historisk sans, som også prægede hans forståelse af udviklingen af videnskaben og rammerne omkring den. På den ene side spillede han således en meget vigtig rolle for institutionalisering af molekylærbiologien, og på den anden side vidste han, at mens de grundlæggende krav til videnskabelig kvalitet består, er kravene til rammerne for at opnå denne kvalitet under stadig forandring. Kjeldgaard skal således citeres for følgende udtalelse i forbindelse med 25-års jubilæet for det molekylærbiologiske institut, han havde grundlagt: »Den bedste måde, man kan fejre et instituts 25-års jubilæum på, er at nedlægge det og lade noget nyt vokse frem«. Kjeldgaard var drevet af en fordomsfri, kritisk tankegang. Hans forståelse for langsigtede perspektiver, kombineret med hans uformelle, direkte og engagerede facon gav ham stor indflydelse snarere end synlige magtpositioner.

På trods af, eller måske snarere i kraft af, Kjeldgaards uformelle og fordomsfrie form satte hans stærkt kritiske grundholdning og dybe sans for kvalitet et markant præg på diskussionerne med kolleger og studerende – til stor inspiration for dem, der forstod at tage imod. Kjeldgaards varme menneskelighed og personlige engagement satte også sit præg på det sociale miljø – det være sig i laboratoriehverdagen eller i festligt lag med kolleger, studerende og deres pårørende. Jytte og Niels Ole Kjeldgaards varme gæstfrihed, både hjemme og i feriehuset på Samsø, og deres ægte opmærksomhed over for både børn og voksne – kombineret med sans for kvalitet også på det kulinariske felt – var i en menneskealder en meget vigtig del af rammerne omkring et åbent og inspirerende videnskabeligt miljø.

Med Niels Ole Kjeldgaards død den 31. maj 2006 efter kort tids sygdom sluttede et langt liv i videnskabens tjeneste. Han var en fremragende forsker med udpræget sans for at vælge vigtige emner. Hans organisatoriske indsats har sat sit stærke præg på molekylærbiologiens udvikling.

Æret være Niels Ole Kjeldgaards minde.