

Jens Nyborg

## Jens Nyborg

6. september 1942 – 19. juli 2005

*Af Brian F. C. Clark*

Universitetslektor, fil.dr. Jens Nyborg døde den 19. juli 2005, kun 62 år gammel. Han stod da i spidsen for Center for Strukturel Biologi og var den ansvarlige for at udvikle de proteinkrystallografiske metoder i Danmark.

Jens blev født i Sønderby Sogn i Ebberup, der ligger 7 km syd for Assens på Fyn, den 6. september 1942. Han var søn af Mimi og Karl Andreas Nyborg. Jens gik i Sønderby Østre Skole, hvor hans far var førstelærer. Det var en landsbyskole med tre klasser, hvor Jens gik de første fem skoleår.

Jens Nyborg var det tredje af fem børn og, ikke mindst, den første dreng. Det var og er en familie med et tæt sammenhold. Der blev sunget efter Højskolesangbogen og spillet meget på forskellige instrumenter samt lavet mange forsøg med høretelefoner og ringeapparater. Ud over at spille og synge var Jens en både ivrig og dygtig tegner.

En lille anekdote fra Jens' barndom viser, hvor hans tanker var, når han funderede. Jens var en »læsehest«. En dag bad hans mor ham om at tage en mælkekande og gå hen i det nærliggende mælkeudsalg og hente en liter mælk. Hjælpsom som altid indvilligede Jens og begav sig af sted, men glemte fuldstændig at tage mælkekande og penge med. Han vandrede af sted med sin bog under armen.

I sine skoleår var Jens ivrig FDF'er og som voksen medhjælper på sommerlejre. Efter de fem år i landsbyskolen kom Jens i Mellemskolen på Assens Kommunale Borgerskole og tog Mellemskoleeksamen i 1958.

På den tid fandtes på Fyn kun gymnasier i Odense og Svendborg. På grund af den lange transporttid kom Jens Nyborg derfor på Viborg Statsgymnasium, hvor han som 16-årig blev kostelev. Det blev et farvel til det dejlige Fyn, hvor han ikke siden kom til at bo. Efter tre år i Viborg og med en matematisk studentereksamen drog Jens i 1961 til Aarhus Universitet, hvor han blev cand. scient. i 1968. Herefter aftjente han sin værnepligt i Århus, bl.a. med at passe telefonen i den »hemmelige« bunker ved Århusbugten.

Jens var i 20 år medlem af Viby Blandede Kor, hvor han mødte sin kone Bodil. I ægteskabet med Bodil blev han en hengiven, kærlig og omsorgsfuld far til deres to børn, Johannes fra 1984 og Daniel fra 1986.

Efter at Jens Nyborg tog sin kandidateksamen på Kemisk Institut, Aarhus Universitet, med speciale i uorganisk kemi og krystallografi, erhvervede han i 1971 en svensk fil. dr.-grad i samme fagområde på Göteborgs Universitet. Her gjorde han tillige sine første bekendtskaber med den nyudviklede proteinkrystallografi, som i 1950'erne var udviklet i Cambridge af bl.a. Nobel-

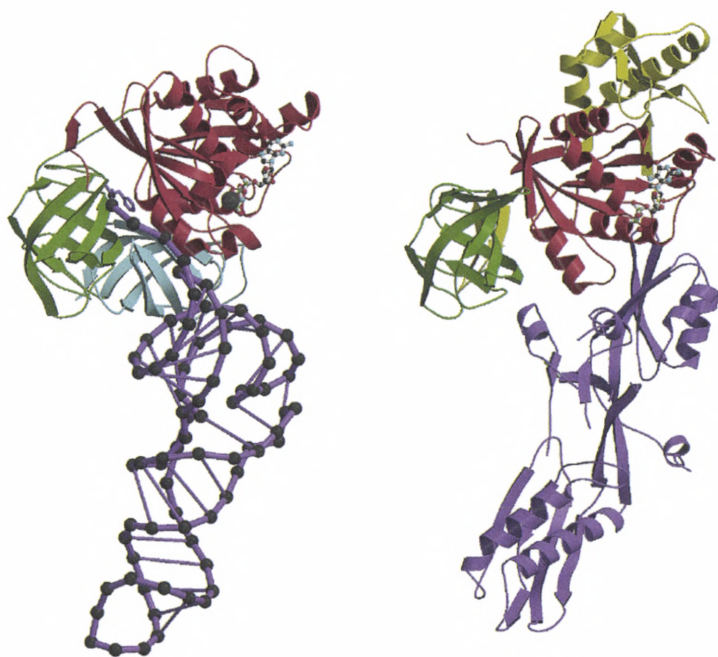
pristagerne John Kendrew og Max Perutz. Denne metode skulle revolutionere molekylærbiologien ved at føre til løsning af proteiners tredimensionelle struktur repræsenteret ved en atomar model. Dette førte – efter en periode som seniorstipendiat på Kemisk Institut på Aarhus Universitet – til et ophold for Jens Nyborg på det hæderkronede British Medical Research Council's Laboratory for Molecular Biology i Cambridge (LMB), hvor han studerede krystaller af proteinet *Tyrosyl-tRNA-synthetase* i David Blow's gruppe i perioden 1973-74. Dette samarbejde og venskab kom til at være hele Jens' liv. Opholdet var foranlediget af mig, der netop var ankommet fra LMB til en professorstilling i Århus for i 1974 at etablere og lede Afdelingen for Biostrukturkemi på Kemisk Institut efter et succesrigt samarbejde om transfer-Ribonukleinsyre (tRNA).

For at fastholde Cambridges filosofi om at sigte mod at forstå biologiske funktioner udtrykt i tredimensionel struktur ved hjælp af protein- og nukleinsyrekystallografi og for at få etableret en velfungerende strukturgruppe overtalte jeg Jens Nyborg til at komme tilbage til Århus. Jens kunne nu selv sammen med min førststudnævnte lektor, Troels la Cour, og mig indlede de første studier i Danmark af protein- og RNA-molekylers struktur og funktion ved krystallografiske metoder på Kemisk Institut. Jens blev vores tredje lektor i 1976. Vi gjorde langsomt fremskridt inden for det emne, jeg fortsatte med fra Cambridge, nemlig løsningen af den første partielle struktur af kompleksets elongeringsfaktor og GDP, som fandt sted i 1985. Dette emne voksede i betydning, fordi det GDP-bindende domæne, vi løste, blev et paradigme for de andre dengang uløste GDP-bindende proteiner. Vi modtog god støtte fra det daværende forskningsråd SNF specielt via forskningsbasismidlerne til stimulering af grundforskning i bioteknologi. Jens deltog med mig i driften af laboratoriet for makromolekylær kemi, hvilket var del af et nationalt center for Protein Engineering (PERC), der var ledet fra Odense af professor Peter Roepstorff. Fra 1989 blev ledelsen af vores strukturelle gruppe i stigende grad overtaget af Jens, og i 1995 overtog han officielt ledelsen af gruppen på det nydannede Institut for Molekylær og Strukturel Biologi (nu Molekylærbiologisk Institut), som fusionerede med Biostrukturkemi fra Kemisk Institut.

Jens Nyborg og hans kolleger fokuserede primært på proteinets elongeringsfaktor Tu (EF-Tu), som er en essentiel faktor i proteinsyntesen. EF-Tu danner et ternært kompleks med GTP og aminoacyl-tRNA, som fungerer som substrat for ribosomet under proteinsyntesen. Jens Nyborg og hans kollegers arbejde førte til en række banebrydende strukturbestemmelser i 1990'erne af EF-Tu proteinet i forskellige former, som afspejler dets funktion. Man kunne eksempelvis fremvise et forbløffende eksempel på relationen mellem struktur og funktion repræsenteret ved såkaldt »macromolecular mimicry«, hvor proteinet EF-G, som stimulerer ribosomets translokation, kunne påvises at efterligne tRNA-delen. Disse resultater udgør et markant bidrag til mo-

lekylærbiologien og er udførligt beskrevet i de almene lærebøger. Siden er en række andre projektområder stødt til i Århus.

De proteinkrystallografiske metoder udviklede sig voldsomt i Jens Nyborgs tid og udgør i dag en integreret del af nanoteknologisk, medicinsk og farmakologisk forskning. Jens Nyborg så altid omvæltningerne tegne sig i horisonten, og han tilpassede laboratoriets aktiviteter hertil. Eksempelvis indførtes meget tidligt automatiserede metoder til opsætning af krystallisationsforsøg. Og der opstod et frugtbart samarbejde med andre molekylærbiologer om kloning og ekspression af proteiner til krystallisationsforsøg. Herved ændredes fokus fra proteiner, som let kunne krystalliseres, til proteiner, der havde en særligt spændende funktion. Jens Nyborg var til det sidste engageret i en række videnskabelige projekter. Han studerede proteinsyntesen i mammale mitokondrier samt indvirkningen af antibiotika på EF-Tu-proteinet i bakterier på basis af NIH- og EU-bevillinger.



*Sammenligning af elongeringsfaktor EF-Tu i ternært kompleks med GTP og aminoracyl-tRNA (venstre) og den ribosomale translocase, elongeringsfaktor EF-G (højre). Faktorerne er vist i samme orientering af G-domænet (rød) og domæne 2 (grøn) og viser således »molecular mimicry« mellem protein og tRNA (lilla). Figur fra Nissen et al. & Nyborg 1995, Science 270, 1464-1472. Det er siden påvist, at den strukturelle lighed har stor funktionel betydning for ribosomets virkningsmekanisme i vekselvirkning med disse faktorer.*

Jens Nyborg blev i 1997 optaget som medlem af European Molecular Biology Organization (EMBO) og i 1998 af Det Kongelige Danske Videnskabernes Selskab. Han var også redaktør af den ansete EMBO Journal. Så sent som i juni 2005 blev han optaget i Det Kungliga Fysiografiska Sällskapet i Lund. Han var en hyppigt indbudt foredragsholder og formand ved konferencer over hele verden og kendt og respekteret i brede kredse. Han repræsenterede til fulde de særegne træk, der kendetegner god dansk forskning.

Til trods for sin store personlige succes inden for forskningen forblev Jens Nyborg altid en samarbejds og fællesskabets mand. Han bidrog forbilledligt til undervisningen af de studerende og til udviklingen af nye forskerspirer ved sin stille og underfundigt motiverende facon. Hans ambitionsniveau var ikke desto mindre højt, og han rekrutterede en bred stab af medarbejdere, hvilket i 2003 førte til etableringen af Center for Strukturel Biologi under hans ledelse på Molekylærbiologisk Institut, Aarhus Universitet, finansieret af Forskningsrådet for Natur og Univers (daværende SNF). Dette centers status som et af verdens ledende kraftcentre i strukturbiologisk frontforskning fremstår som kronen på værket i Jens Nyborgs livslange karriere. De nye generationer af forskere og forskningsresultater, som udsprang af dette center, var for ham en større glæde end priser og titler.

Med Jens Nyborgs død er dansk forskning berøvet en stor og usædvanlig personlighed. Hans minde vil leve stærkt i en bred skare over hele verden og vil manifestere sig igen og igen med nye gennembrud i den strukturbiologiske forskning fra danske laboratorier. Hans elskede familie, hans kolleger og studerende er stolte af hans minde og savner ham meget.

Jeg skylder en stor tak til Bodil Nyborg, Ditlev Brodersen og Poul Nissen for bidrag til disse mindeord.

## Publikationsliste:

Jeppesen MG, Navratil T, Spremulli LL, Nyborg J (2004) "Crystal structure of the bovine mitochondrial elongation factor Tu/Ts complex.", *J Biol Chem*, **6(280)**: 5071-81.

Chimnaronk S, Jeppesen MG, Shimada N, Suzuki T, Nyborg J, Watanabe K (2004) "Crystallization and preliminary X-ray diffraction study of mammalian mitochondrial seryl-tRNA synthetase.", *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*, **60(Pt 7)**: 1319-22.

Andersen GR, Nissen P, Nyborg J (2003) "Elongation factors in protein biosynthesis.", *Trends Biochem Sci*, **28(8)**: 434-41.

Stepanov VG, Nyborg J (2003) "tmRNA from *Thermus thermophilus*. Interaction with alanyl-tRNA synthetase and elongation factor Tu.", *Eur J Biochem*, **270(3)**: 463-75.

Stepanov VG, Nyborg J (2003) "Preparative purification of plasmid DNA templates for *in vitro* transcription assays by consecutive differential precipitations.", *J Biotechnol*, **102(3)**: 223-231.

Stepanov VG, Nyborg J (2002) "Thermal stability of aminoacyl-tRNAs in aqueous solutions.", *Extremophiles*, **6(6)**: 485-90.

Stepanov VG, Nyborg J (2001) "Efficient separation of *Thermus aquaticus* EF-Tu functional complexes.", *Biochem Biophys Res Commun*, **282(1)**: 108-15.

Andersen GR, Nyborg J (2001) "Structural studies of eukaryotic elongation factors.", *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, **66(3)**: 425-37.

Merrick WC, Nyborg J (2000) "The protein biosynthesis elongation cycle.", In: "Translational Control of Gene Expression", (Eds. N. Sonenberg, J. W. B. Hershey, and M. B. Mathews), CSHL Press, Cold Spring Harbor, New York: 89-125.

Andersen GR, Stepanov VG, Kjeldgaard M, Thirup SS, Nyborg J (2000) "Ternary complex of EF-Tu and its action on the ribosome.", In: "The ribosome: Structure, Function, Antibiotics, and Cellular Interactions", (Eds. R. A. Garrett, S. R. Douthwaite, A. Liljas, A. T. Matheson, P. B. Moore, and H. F. Noller), ASM Press, Washington DC: 337-45.

Andersen GR, Thirup S, Spemulli LL, Nyborg J (2000) "High resolution crystal structure of bovine mitochondrial EF-Tu in complex with GDP.", *J Mol Biol*, **297(2)**: 421-36.

Nissen P, Kjeldgaard M, Nyborg J (2000) "Macromolecular mimicry.", *EMBO J*, **19(4)**: 489-95.

Brodersen DE, Jenner LB, Andersen GR, Nyborg J (1999) "XAct: A program for construction, automated setup, and bookkeeping of crystallisation experiments.", *J Appl Cryst*, **32(Pt 5)**: 1012-6.

Nissen P, Thirup S, Kjeldgaard M, Nyborg J (1999) "The crystal structure of Cys-tRNA<sup>Cys</sup>-EF-Tu-GDPNP reveals general and specific features in the ternary complex and in tRNA.", *Structure Fold Des*, **7(2)**: 143-56.

Clark BF, Thirup S, Kjeldgaard M, Nyborg J (1999) "Structural information for explaining the molecular mechanism of protein biosynthesis.", *FEBS Lett*, **452(1-2)**: 41-6.

Pedersen GN, Nyborg J, Clark BF (1999) "Macromolecular mimicry of nucleic acid and protein.", *IUBMB Life*, **48(1)**: 13-8.

Jenner L, Husted L, Thirup S, Sottrup-Jensen L, Nyborg J (1998) "Crystal structure of the receptor-binding domain of alpha 2-macroglobulin.", *Structure*, **6(5)**: 595-604.

Discipio RG, Jenner L, Thirup S, Sottrup-Jensen L, Nyborg J, Stura E (1998) "Crystallization of human complement component C5.", *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*, **54(Pt 4)**: 643-6.

Bilgin N, Ehrenberg M, Ebel C, Zaccai G, Sayers Z, Koch MH, Svergun DI, Barberato C, Volkov V, Nissen P, Nyborg J (1998) "Solution structure of the ternary complex between aminoacyl-tRNA, elongation factor Tu, and guanosine triphosphate.", *Biochemistry*, **37(22)**: 8163-72.

Nyborg J, Liljas A (1998) "Protein biosynthesis: structural studies of the elongation cycle.", *FEBS Lett*, **430(1-2)**: 95-9.

Nyborg J (1998) "Possible evolution of factors involved in protein biosynthesis.", *Acta Biochim Pol*, **45(4)**: 883-94.

Nyborg J, Nissen P, Kjeldgaard M, Thirup S, Polekhina G, Clark BF, Reshetnikova L (1997) "Macromolecular mimicry in protein biosynthesis.", *Fold Des*, **2(3)**: S7-11.

Clark BF, Nyborg J (1997) "The ternary complex of EF-Tu and its role in protein biosynthesis.", *Curr Opin Struct Biol*, **7(1)**: 110-6.

Andersen GR, Nyborg J (1996) "A Spreadsheet Approach to Automated Protein Crystallization", *J Appl Cryst*, **29(1)**: 236-40.

Nissen P, Kjeldgaard M, Thirup S, Clark BF, Nyborg J (1996) "The ternary complex of aminoacylated tRNA and EF-Tu-GTP. Recognition of a bond and a fold.", *Biochimie*, **78(11-12)**: 921-33.

Kristensen O, Reshetnikova L, Nissen P, Siboska G, Thirup S, Nyborg J (1996) "Isolation, crystallization and X-ray analysis of the quaternary complex of Phe-tRNA(Phe), EF-Tu, a GTP analog and kirromycin.", *FEBS Lett*, **399(1-2)**: 59-62.

Polekhina G, Thirup S, Kjeldgaard M, Nissen P, Lippmann C, Nyborg J (1996) "Helix unwinding in the effector region of elongation factor EF-Tu-GDP.", *Structure*, **4(10)**: 1141-51.

Nyborg J, Nissen P, Kjeldgaard M, Thirup S, Polekhina G, Clark BF (1996) "Structure of the ternary complex of EF-Tu: macromolecular mimicry in translation.", *Trends Biochem Sci*, **21(3)**: 81-2.

Nyborg J, Kjeldgaard M (1996) "Elongation in bacterial protein biosynthesis.", *Curr Opin Biotechnol*, **7(4)**: 369-75.

Kjeldgaard M, Nyborg J, Clark BF (1996) "The GTP binding motif: variations on a theme.", *FASEB J*, **10(12)**: 1347-68.

Wiborg O, Andersen C, Knudsen CR, Clark BF, Nyborg J (1996) "Mapping *Escherichia coli* elongation factor Tu residues involved in binding of aminoacyl-tRNA.", *J Biol Chem*, **271(34)**: 20406-11.

Nissen P, Kjeldgaard M, Thirup S, Reshetnikova L, Polekhina G, Clark BFC, Nyborg J (1995) "Elongation factor Tu: A G-protein in protein biosynthesis.", In: "Protein Folds: A Distance Based Approach" (Eds. H. Bohr and S. Brunak), CRC Press Inc., Boca Raton, Florida USA: 43-55.



Nissen P, Kjeldgaard M, Thirup S, Polekhina G, Reshetnikova L, Clark BF, Nyborg J (1995) "Crystal structure of the ternary complex of Phe-tRNA<sup>Phe</sup>, EF-Tu, and a GTP analog.", *Science*, **270(5241)**: 1464-72.

Andersen GR, Koch TJ, Dolmer K, Sottrup-Jensen L, Nyborg J (1995) "Low resolution X-ray structure of human methylamine-treated alpha 2-macroglobulin.", *J Biol Chem*, **270(42)**: 25133-41.

Bogstrand S, Wiborg O, Thirup S, Nyborg J (1995) "Analysis and crystallization of a 25 kDa C-terminal fragment of cloned elongation factor Ts from *Escherichia coli*.", *FEBS Lett*, **368(1)**: 49-54.

Dolmer K, Jenner LB, Jacobsen L, Andersen GR, Koch TJ, Thirup S, Sottrup-Jensen L, Nyborg J (1995) "Crystallisation and preliminary X-ray analysis of the receptor-binding domain of human and bovine alpha 2-macroglobulin.", *FEBS Lett*, **372(1)**: 93-5.

Sorensen AH, Dolmer K, Thirup S, Andersen GR, Sottrup-Jensen L, Nyborg J (1994) "Crystallization of human methylamine treated complement C3 and C3b", *Acta Cryst*, **D50(Pt 5)**: 786-9.

Andersen GR, Thirup S, Nyborg J, Dolmer K, Jacobsen L, Sottrup-Jensen L (1994) "Low-resolution x-ray diffraction data obtained from hexagonal crystals of methylamine-treated alpha2-macroglobulin.", *Acta Cryst*, **D50(Pt 3)**: 298-301.

Rasmussen H, La Cour T, Nyborg J, Schulein M (1994) "Crystallization and preliminary investigation of xylose isomerase from *Bacillus coagulans*", *Acta Cryst*, **D50(Pt 2)**: 231-3.

Rasmussen H, La Cour T, Nyborg J, Schulein M (1994) "Structure determination of glucose isomerase from *Streptomyces murinus* at 2.6Å resolution.", *Acta Cryst*, **D50(Pt 2)**: 124-31.

Nissen P, Reshetnikova L, Siboska G, Polekhina G, Thirup S, Kjeldgaard M, Clark BF, Nyborg J (1994) "Purification and crystallization of the ternary complex of elongation factor Tu:GTP and Phe-tRNA(Phe).", *FEBS Lett*, **356(2-3)**: 165-8.

Andersen GR, Koch T, Sorensen AH, Thirup S, Nyborg J, Dolmer K, Jacobsen L, Sottrup-Jensen L (1994) "Crystallization of proteins of the alpha 2-macroglobulin superfamily.", *Ann N Y Acad Sci*, **737(2-3)**: 444-6.

Kjeldgaard M, Nissen P, Thirup S, Nyborg J (1993) "The crystal structure of elongation factor EF-Tu from *Thermus aquaticus* in the GTP conformation.", *Structure*, **1(1)**: 35-50.

Kjeldgaard M, Nyborg J (1992) "Refined structure of elongation factor EF-Tu from *Escherichia coli*.", *J Mol Biol*, **223(3)**: 721-42.

Andersen GR, Jacobsen L, Thirup S, Nyborg J, Sottrup-Jensen L (1991) "Crystallization and preliminary X-ray analysis of methylamine-treated alpha 2-macroglobulin and 3 alpha 2-macroglobulin-proteinase complexes.", *FEBS Lett*, **292(1-2)**: 267-70.

Clark BFC, La Cour TFM, Jensen M, Kjeldgaard M, Mortensen KK, Nyborg J, Petersen HU, Tasiouka K, Thirup S (1990) "Protein engineering of guanine nucleotide binding proteins.", In: "Protein Engineering. Protein Design in Basic Research, Medicine and Industry" (Ed. M: Ikehara). Japan Sci. Society Press, Springer-Verlag: 207-12.

Clark BF, Kjeldgaard M, la Cour TF, Thirup S, Nyborg J (1990) "Structural determination of the functional sites of *E. coli* elongation factor Tu.", *Biochim Biophys Acta*, **1050(1-3)**: 203-8.

Jensen M, Mortensen KK, Petersen HU, La Cour TFM, Nyborg J, Kjeldgaard M, Thirup S, Clark BFC (1989) "Protein engineering of elongation factor Tu.", In: "Evolutionary Tinkering of Gene Expression" (Eds. M. Grunberg-Manago, B. F. C. Clark and H. G. Zachau), Plenum Publ. Corp.: 41-8.

Nyborg J, La Cour TFM (1989) "New structural data on elongation factor-Tu:GDP based on X-ray crystallography.", In: "The Guanine-Nucleotide Binding Proteins. Common Structural and Functional Properties", EMBO/INATO/CEC Adv. Res. Workshop, Renesse, The Netherlands (Eds: L. Bosch, B. Kraal and A. Parmeggiani), Plenum Press.

Clark BFC, Grunberg-Manago M, Kjeldgaard M, La Cour TFM, Mortensen KK, Nyborg J, Petersen HU (1988) "Protein engineering and modification of translation factors.", In: "Integration and Control of Metabolic Processes" (Eds. O. L. Kon et al.) Cambridge University Press, Cambridge: 536-42.

Cenatiempo Y, Deville F, Dondon J, Grunberg-Manago M, Sacerdot C, Hershey JW, Hansen HF, Petersen HU, Clark BF, Kjeldgaard M, et al. (1987) "The protein synthesis initiation factor 2 G-domain. Study of a functionally active C-terminal 65-kilodalton fragment of IF2 from *Escherichia coli*.", *Biochemistry*, **26(16)**: 5070-6.

McCormick F, Clark BF, la Cour TF, Kjeldgaard M, Nørskov-Lauritsen L, Nyborg J (1985) "A model for the tertiary structure of p21, the product of the ras oncogene.", *Science*, **230(4721)**: 78-82.

la Cour TF, Nyborg J, Thirup S, Clark BF (1985) "Structural details of the binding of guanosine diphosphate to elongation factor Tu from *E. coli* as studied by X-ray crystallography.", *EMBO J*, **4(9)**: 2385-8.

Clark BFC, La Cour TFM, Nielsen KM, Nyborg J, Petersen HU, Siboska GE, Wikman FP (1984) "Structure of bacterial elongation factor EF-Tu and its interaction with aminoacyl-tRNA.", In: "Gene Expression. The Translational Step and its Control", *Alfred Benzon Symposium*: 127-48.

Duisterwinkel FJ, Kraal B, De Graaf JM, Talens A, Bosch L, Swart GW, Parmeggiani A, La Cour TF, Nyborg J, Clark BF (1984) "Specific alterations of the EF-Tu polypeptide chain considered in the light of its three-dimensional structure.", *EMBO J*, **3(1)**: 113-20.

Van Noort JM, Kraal B, Bosch L, La Cour TF, Nyborg J, Clark BF (1984) "Cross-linking of tRNA at two different sites of the elongation factor Tu.", *Proc Natl Acad Sci U S A*, **81(13)**: 3969-72.

Brehm L, La Cour T, Jensen B, Larsen IK, Nyborg J (1982) "Krystallografi og biologi.", *Naturens Verden*, **4**: 145-54.

Morikawa K, la Cour TF, Nyborg J, Rasmussen KM, Miller DL, Clark BF (1978) "High resolution x-ray crystallographic analysis of a modified form of the elongation factor Tu: guanosine diphosphate complex.", *J Mol Biol*, **125(3)**: 325-38.

Nyborg J, La Cour T (1975) "X-ray diffraction study of molecular structure and conformation of mezerein", *Nature*, **257(5529)**: 824-5.