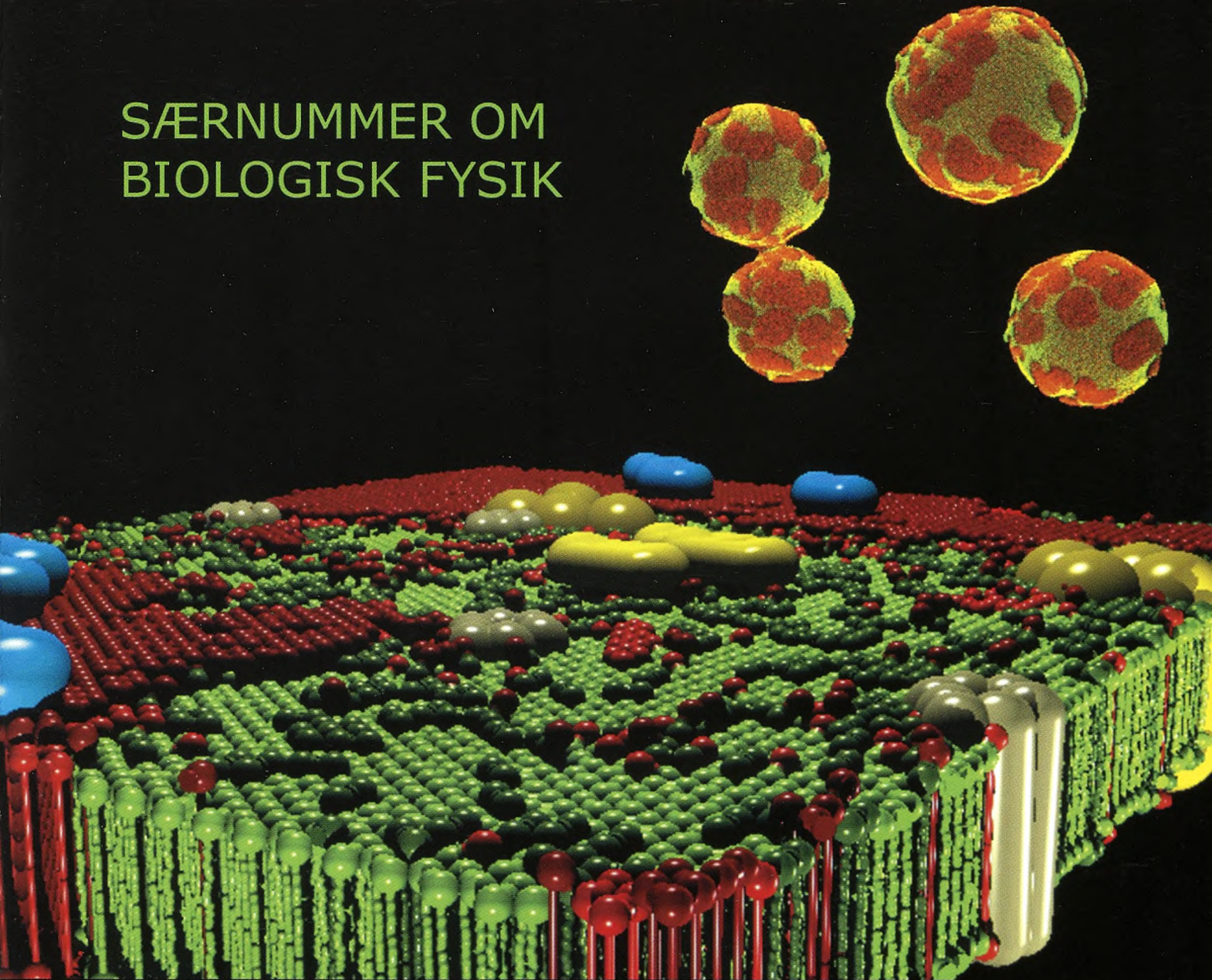


KVANT

September 2005 3

Tidsskrift for Fysik og Astronomi 16. årgang

SÆRNUMMER OM
BIOLOGISK FYSIK



- TANKELÆSNING MED EEG OG SUPER-COMPUTERE • MEMBRANERNES FYSIK
- SELVORGANISERING I BIOMEMBRANER • AMINOSYRERS CHIRALITET
- AUTOMATISKE MÅLINGER AF IONKANALSTRØMME I LEVENDE CELLER
- VIL BIOLOGI OG FYSIK SMELTE SAMMEN? • KOMETKOLLISION I JULI

LØSSALGSPRIS: 40 KR

KVANT

Tidsskrift for Fysik og Astronomi

c/o Niels Bohr Institutet
Universitetsparken 5
DK-2100 København Ø

Hjemmeside : www.kvant.dk
E-mail : kvant@kvant.dk

Udgives af

Astronomisk Selskab,
Dansk Fysisk Selskab,
Dansk Geofysisk Forening,
Selskabet for Naturlærens Udbredelse,

Redaktion

Michael Cramer Andersen (ansv. red.)
Ordrup Gymnasium
Camilla Bacher (AS)
Mærsk Olie & Gas
Jørgen Friis Bak, Aarhus Universitet
Jørn Johs. Christiansen (SNU)
Henrik Flyvbjerg, RISØ
Torsten Freltoft, Sophion Bioscience A/S
Mogens Esrom Larsen,
Matematisk Institut, KU
Sven Munk (nyhedsredaktør)
John Rosendal Nielsen (nyhedsredaktør)
Jens Olaf Pepke Pedersen,
Danmarks Rumcenter
Finn Berg Rasmussen, Ørsted Lab, KU
Svend E. Rugh (gæstereaktør)

Abonnementspris : 160 kr/år.

Kvant udkommer 4 gange årligt og er medlemsblad for de udgivende selskaber. Henvendelser vedr. abonnement til forretningsfører Lene Körner tlf. 35 32 07 62 (koerner@kvant.dk).

Annoncepriser

1/1 side: 3000 kr, 1/2 side: 1600 kr
1/4 side: 1000 kr, farvetillæg: 1800 kr
Priserne er excl. moms og for reproklart materiale. Henvendelser om annoncer til redaktøren, tlf. 22 67 26 42.

Oplag: 2500. Tryk: P.J. Schmidt A/S,
Vojens. ISSN 0905-8893

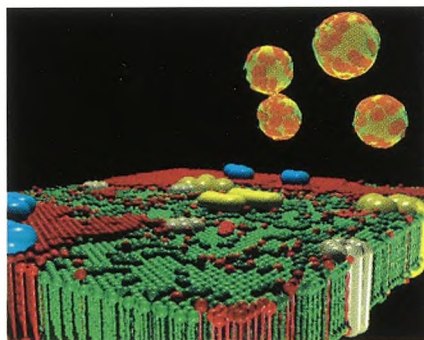


Produktionsplan

Nr. 4-05 udkommer ca. 1. december
Nr. 1-06 udkommer ca. 1. marts
Deadline for mindre bidrag og annoncer er ca. en måned før, længere artikler skal modtages to måneder før.

Indhold:

Tankelæsning med EEG og super-computere <i>Henrik Flyvbjerg</i>	4
Aktuelle bøger	9
Deep Impact – kollision med kometen Tempel 1 <i>Uffe Gråe Jørgensen</i>	11
Membranernes fysik <i>John Ipsen</i>	13
Opgave-hjørnet <i>Jens Højgaard Jensen</i>	16
Foreningsnyt – foredrag i efteråret	17
Er det en naturlov at aminosyrer er venstredrejede? <i>Anja C. Andersen, Axel Brandenburg og Tuomas Multamäki</i>	18
Selvorganisering i biomembraner <i>Thomas Heimborg og Martin Gudmand</i>	22
Automatisk måling af ionkanalstrømme i levende celler <i>Rafael Taboryski og Simon Pedersen</i>	25
Biologi og fysik: Konvergens mod én videnskab? <i>Claus Emmeche</i>	30
KVANT-nyheder <i>John Rosendal Nielsen</i>	34
Deep Impact – kollision med kometen Tempel 1 <i>Uffe Gråe Jørgensen</i>	Bagsiden



Forsiden viser: Øverst til højre ses fire *lipidvesikler* (lukkede fedt-membraner) ved smelteovergangen – optaget med konfokalmikroskopi. Røde regioner angiver ordnede domæner, mens grønne regioner er uordnede domæner. Det store billede nederst viser en skematisk fremstilling af en biologisk membran indeholdende forskellige lipid-domæner (ordnede og uordnede) og tilhørende membranproteiner. Her er blå, hvide og gule proteiner ikke lokaliserede i de samme domæner og sandsynligheden for at de vekselvirker er derfor reduceret. Læs artiklen om “Selvorganisering i biomembraner”, af *Thomas Heimborg* og *Martin Gudmand*, side 22.

Bestilling af ekstra eksemplarer af dette nummer (40 kr. per stk. inklusiv forsendelse) kan ske på kvant@kvant.dk så længe lager haves.

På grænsen mellem fysik og biologi

Dette nummer af KVANT har temaet “biologisk fysik”, dvs. undersøgelser af emner, som både er af interesse for biologi og fysik. Det er velkendt, at fysikken gennem tiden har bidraget til biologi på mange måder, blandt andet:

- Fysikken har opfundet og udviklet de instrumenter, som biologer benytter til udforskningen af levende systemer, såsom feltkikkerten, forskellige former for mikroskoper og det infrarøde kamera. Instrumenter til kortlægning af DNA-arvemateriale, osv., har været med til at give biologien et mere eksakt grundlag i genetikken og biokemien.
- Mange fysikere har tænkt over det fysiske grundlag for fænomenet ‘liv’ – et berømt eksempel er Erwin Schrödingers lille bog “What is life?” (1944). Mere for nyligt har fysikere prøvet at undersøge det svære spørgsmål om livet (som vi kender det) ville kunne eksistere såfremt naturlovene var blot en smule anderledes?
- Fysikere har udviklet en del (matematiske) værktøjer til at beskrive komplekse systemer, herunder ‘kunstigt liv’, som udviser en ‘adfærd’, der kan minde lidt om rigtige levende systemers.

Udforskningen af grænseområdet mellem fysik og biologi er blomstret op rundt omkring i verden i de sidste årtier. I Danmark er der også forskning i dette spændende grænseområde, bl.a. i en række forskningscentre på de danske universiteter. I dette nummer bringer vi nogle eksempler på denne forskning. Planen er, at følge op med flere artikler i kommende numre af KVANT – de første allerede i næste nummer.

Indhold i dette nummer

Billederne på forsiden stammer fra artiklen, skrevet af *Thomas Heimburg* og *Martin Gudmand*. De studerer – i eksperimenter og på computer – hvordan reaktioner mellem vigtige strukturer i cellemembranen påvirkes (eller ødelægges) af temperaturændringer. Celler kan ikke fungere ved temperaturer, der er for høje i forhold til den normale kropstemperatur. Men hvordan foregår overgangen fra en normal cellemembran til én, der er uordnet, som følge af smeltning?

John Ipsen fortæller om fremskridt i teoretiske og eksperimentelle beskrivelser af cellemembraner. Forskning, der foregår ved et fysikcenter, som har specialiseret sig i “membranernes fysik”.

Claus Emmeche giver nogle filosofiske refleksioner over biologi og fysik – især om begrebet “årsag”. Fysikken har, i kraft af det mekaniske verdensbilledes succes, fokuseret på de såkaldte ‘effektive årsager’. Dette virker utilstrækkeligt, når biologer skal beskrive selvstyrende systemer som f.eks. levende organismer. I artiklen forklares de forskellige årsagsbegreber.

KVANT vil gerne begynde en serie af artikler, der fortæller om, hvordan fysikere – og forskning i fysik – anvendes i forskellige danske virksomheder. Den første i denne serie omhandler forskning hos virksomheden *Sophion Bioscience A/S*. I artiklen, der er skrevet af *Rafael Taboryski* og *Simon Pedersen*, beskrives teknikken bag udvikling af apparatur til automatisk måling af ionkanalstrømme i levende celler. Apparatet kan hjælpe den farmaceutiske industri til udvikling og afprøvning af nye lægemidler – noget der ellers er meget tidskrævende.

Henrik Flyvbjerg beskriver en teknik der kan bruges til at ‘læse tanker med’. Kan man måle på en forsøgspersons hoved og bestemme hvornår de tænker på, at foretage en bevægelse? Svaret er ja – og dét oven i købet med stor succesrate!

Anja Andersen, *Axel Brandenburg* og *Tuomas Multamäki* har skrevet en generel introduktion til emnet “chiralitet” og liv. De fleste molekyler har den egenskab (chiralitet), at molekylet ikke er identisk med sit spejlbillede, og de to molekyler har ofte forskellige egenskaber. Et sjovt eksempel er, at duft-molekylerne i mynte og kommen har samme atomare opbygning, men er spejlvendte molekyler! Aminosyrerne, der indgår i livet på Jorden, findes kun i den ene chirale form: De er alle venstredrejede! Hvorfor?

Uffe Gråe Jørgensen har skrevet om sommerens kometkollision, hvor et projektil på rumsonden “Deep Impact” blev sendt mod kometen Tempel 1, med stor fart. Det er første gang man har kunnet måle hvad der gemmer sig under en komets overflade.

Vi har også de sædvanlige rubrikker: KVANT-nyheder, Aktuelle bøger, Opgave-hjørnet og Foreningsnyt – hvor efterårets foredrag er omtalt.

Redaktionen vil være glad for, at læserne indsender kommentarer, opgaver, forslag til artikelemner eller andet til: kvant@kvant.dk.

SER og MCA

Tankelæsning med EEG og super-computere

Henrik Flyvbjerg, Afd. for Biosystemer og Dansk Polymercenter, Forskningscenter Risø

Det mest komplekse system vi kender

Den menneskelige hjerne er det mest komplekse system i Universet, vi kender til. Men selv om vi alle har et eksemplar, er den det system, vi ved mindst om. Vi ved ikke rigtigt hvordan den fungerer. En hjerne giver jo ikke sin ejer adgang til at følge med i hvordan den fungerer "under motorhjelmene." Ikke uden hjælpemidler.

Der findes en række målemetoder som kan "se" ind i en fungerende hjerne. Ingen af dem har tilstrækkelig rumlig opløsning til at vise hjernens "elektroniske komponenter," nervecellerne. CAT, PET, SPECT, MRI, og fMRI¹ har også for dårlig tidsopløsning til at følge med i nervecellernes aktivitet.

Hjerneceller signalerer med impulser som varer ca. 1 ms. Sådan en impuls består fysisk af en ændring i det elektriske potentiale henover cellens membran, forårsaget af ioner som strømmer gennem ionkanaler i membranen. Når det sker samtidigt i mange hjerneceller på samme sted i hjernen, fx fordi de deltager i samme aktivitet, kan ændringen måles udenfor hjernen med perfekt tidsopløsning, med MEG (*magnetoencephalografi*) og med EEG (*elektro-encephalografi*). Begge metoder er begunstiget af hjernens arkitektur: Storhjernens er groft sagt to-dimensional og ligger lige under kraniet, lidt krøllet, men lige til at måle på.

MEG og EEG

Styrken af magnetfelter fra hjernen er kun 0,1–1 picotesla ved skalpen, 10⁸ gange svagere end Jordens magnetfelt. De kan kun måles med ekstremt følsomme sensorer, såkaldte SQUIDS (Superconducting QUantum Interference Device). For at det kan lade sig gøre, skal lokalet det foregår i være omhyggeligt magnetisk afskærmet². Dertil skal måleinstrumentet, en hjelm med over hundrede SQUIDS indbygget, køles med flydende helium for at opnå superledning. Men så har man også et måleinstrument med millisekund tidsopløsning og en rumlig opløsning på under 1 mm.

Elektriske felter fra hjerneaktivitet måles med elektroder klistret på skalpen. EEG er derfor teknisk simple, og EEG-udstyr er langt billigere end MEG-udstyr.

"Projekt Tankelæsning"

Prisen på udstyr betød nu ikke noget for os da vi startede vores "Projekt Tankelæsning," selvom hjerneforskning var helt nyt for os. Vi var en ph.d.-studerende, Björn Peters, undertegnede, og lidt senere også en postdoc, Johannes Müller-Gerking. Vores baggrund var statistisk fysik på computere, og vi var ansat i Tysklands supercomputer-regnecenter i Jülich³. Der var en afdeling af Düsseldorfs Universitetshospital vores nabo. Denne hospitalsafdeling laver udelukkende hjerneforskning og behandling, og ligger i Jülich på grund af kerneforskningen dér: Man har brug for kortlivede isotoper. Men nu havde man udvidet aktiviteterne med MEG og EEG, havde investeret massivt i state-of-the-art hardware, og ansat en kransekage af nyt personale. De ville snart have masser af data og havde allerede problemer. Det måtte teoretiske fysikere med erfaring i statistik og computerberegninger da kunne gøre noget ved, mente forskningscentrets ledelse. Tjah... Men adgang til udstyr manglede vi altså ikke.

Grundlæggende ønsker man at løse "det inverse problem," dvs. regne baglæns fra de felter, man måler på skalpen, til de kilder i hjernen, som er årsag til felterne. Men problemet er matematisk set ufuldstændigt: Der er ingen entydig løsning, og slet ikke for virkelige data. Folk gør derfor forsimplende antagelser om kildernes art og placering – nogle få dipoler, fx, og altid placeret *inde* i hovedet, uanset hvor ens beregninger vil placere dem. Der var derfor nogle metodiske problemer med informationsindholdet i folks resultater: Hvor meget var faktisk *målt* og hvor meget var konsekvenser af indbyggede antagelser?

Man kan i princippet besvare dette spørgsmål objektivt ved at beregne *informations-entropien* i data. I praksis vil man dermed have præciseret datas elendighed med et kvantitativt mål som meget få i feltet forstår.

Så er det sjovere at vende problemet om, og spørge om man i data overhovedet kan skelne noget som helst? Kan man fx se i data hvad en person tænker på, hvis der kun er få mulige svar? Kan man læse tanker med EEG?

¹CAT (*Computed Axial Tomography*) producerer et tre-dimensionalt røntgenbillede på minutter. PET (*Positron Emission Tomography*) viser blodtilstrømning og glukoseomsætning, begge tegn på aktivitet, i tre dimensioner og på 30 sekunder når det går hurtigt, men kræver indsprøjtning med en kortlivet radioaktiv isotop. SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) minder om PET, har dårligere rumlig opløsning, ca. 1 cm, og er langsommere. Men det giver mulighed for at måle over længere tid end levetiden af PETs isotoper. MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) bruger et kraftigt magnetfelt og radiobølger til at danne et to- eller tre-dimensionalt billede. Varianten fMRI (*functional MRI*) bruger at de magnetiske egenskaber ved hæmoglobin, den jern-ilde forbindelse som gør blod rødt, er lidt forskellig i iltet og ikke-iltet blod. Det benyttes til at se hvor i en hjerne der er aktivitet: Kort tid efter aktivitet starter, vil iltet blod strømme til sådan et sted. Den rumlige opløsning er et par millimeter, og tidsopløsningen er begrænset af at det er blodtilstrømningen man ser.

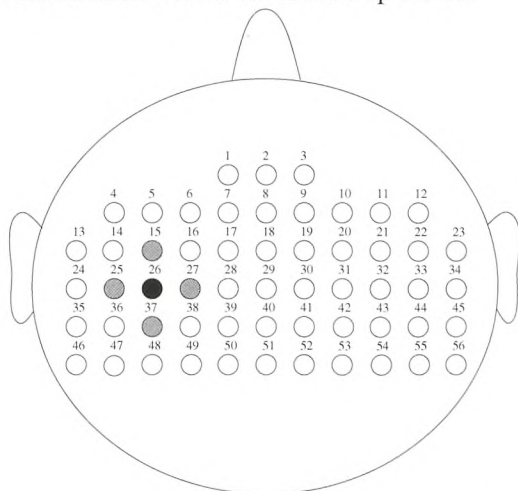
²Jordens magnetfelt er et mindre problem. Magnetfelterne fra elektriske installationer i bygninger dominerer, og selv stålet i en forbikørende bil vil påvirke MEG uden afskærmning.

³Forschungszentrum Jülich er Tysklands største pendant til RISØ, med seks gange flere ansatte.

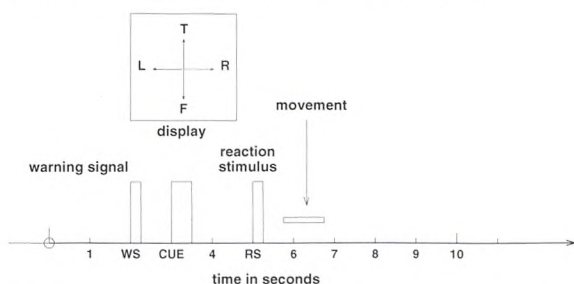
Lucky Luke og en gratis lodseddel

Andre var allerede i gang med tankelæsning: Dels en amerikansk gruppe, støttet af USAs luftvåben, bl.a., fordi man – som Lucky Luke – kan affyre sit våben hurtigere end sin egen skygge, når elektroder på skalpen kan tolke og udføre ens intention hurtigere end kroppen kan omsætte tanke til handling. Dels en europæisk gruppe, Prof. Pfurtschellers i Graz, Østrig, som arbejdede på et Brain-Computer Interface, som fx totalt lammede personer skulle kunne få glæde af.

Lægerne og teknikerne, vi skulle arbejde med, var også ret uerfarne med EEG og MEG. Vi var en dårlig kombination. Så mens de indkørte deres nye instrumenter, benyttede vi ventetiden til at varme op med andre, erfarne samarbejdspartnere. Vi friede til Pfurtscheller og fik hans bedste data. De var allerede gennem-analyserede og resultaterne publicerede, så samarbejdet var en gratis lodseddel for ham, mens vi fik data, der var rensede for fejl af eksperter, og analyseret af samme eksperter med resultater, som vi kunne bruge som benchmarks. Banen var kridtet op for os.



Figur 1. Placeringen af de 56 elektroder på forsøgspersonens skalp. Kanal 26 svarer cirka til position C3 i det internationale 10-20 system [2].



Figur 2. Eksperimentel protokol: Forsøgspersonen sidder afslappet i en stol foran en computerskærm, med en kontakt under venstre og højre pegefing og under højre fod. To sekunder efter måling er påbegyndt, lyder et kort beep. Ét sekund efter dette opmærksomhedssignal (WS, warning stimulus) angiver en pil på skærmen (CUE) hvilken kontakt der skal trykkes på senere. To sekunder senere angiver nok et beep (RS, reaction stimulus) at bevægelsen skal udføres om ét sekund, hvorefter forsøgspersonen hurtigt trykker på den angivne kontakt efter et sekund. Protokollen blev gentaget 100-200 gange for hver forsøgsperson med tilfældigt valgt bevægelse i hver gentagelse.

Registrering af tanker

Data bestod af EEG-signaler fra 56 elektroder på en sund og rask forsøgsperson (figur 1), som følger protokollen i figur 2. I sekunderne fra CUE til bevægelsen faktisk udføres, må forsøgspersonen formodes at tænke på bevægelsen. Især efter RS. Kan man af EEG-signalerne fra denne ventetid korrekt forudsige hvilken knap, der vil blive trykket på? Med hvilken succesrate?

Pfurtscheller og hans medarbejdere havde fundet at de med ét sekunds EEG-signal og en såkaldt *Distinction Sensitive Learning Vector Quantifier* kunne forudsige den forestående bevægelse med 50–70 % succes, afhængigt af forsøgspersonen. Kunne vi, uden erfaring med EEG, gøre det bedre med vores supercomputere end ingeniører med nogle PC'ere og 25 års erfaring? Massiv regnekraft kontra erfaring. *Bessermachen* var the name of the game.

Rådata vist som tegnefilm

Man skal altid se grundigt på sine data i så uforarbejdet form som muligt, inden man ser på dem grundigt igen og igen i stadigt mere forarbejdet form. Man må ikke nøjes med at beregne det resultat, man søger, og kun se på dét. Ikke når man arbejder med data fra virkeligheden. Vi havde tidsserier af ca. 10 s varighed optaget ved 128 Hz, fra hver af 56 elektroder fra hvert af 520 eksperimenter fordelt på tre forsøgspersoner. Det er 37 millioner tal.

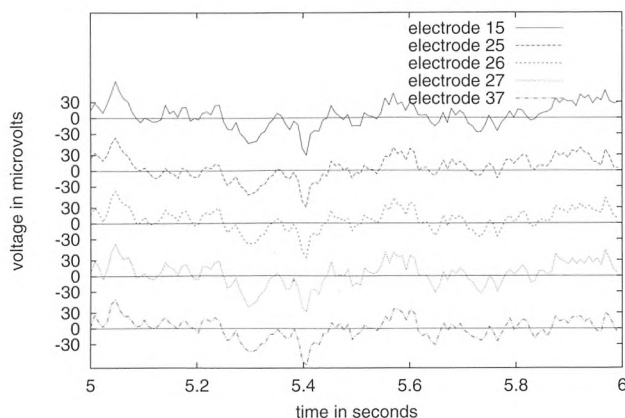
Skalpen er to-dimensional, så vi plottede det elektriske potentiale i hver elektrode i den tredje dimension i et 3d-plot, og viste dette 3d-plot som funktion af tiden i en kort tegnefilm, der altså viste måleresultaterne for ét gennemløb af den eksperimentelle protokol. For en given session med en forsøgsperson viste vi alle tegnefilmene som én længere film. Det menneskelige øje er rigtigt godt til mønstergenkendelse, så selv om disse film bare viste 56 hurtigt flimrende amplituder, var det tydeligt at se at én elektrodes potentiale opførte sig helt anderledes i én session.

Det er lidt tricket at klistre elektroder på en skalp, og vi havde fundet en overset løs forbindelse i de ellers gennemanalyserede data, bekræftede Graz-gruppen. Massiv computerkraft havde scoret det første lille point. Potentialer fra denne løse elektrode udelukkede vi fra den efterfølgende analyse af den pågældende session.

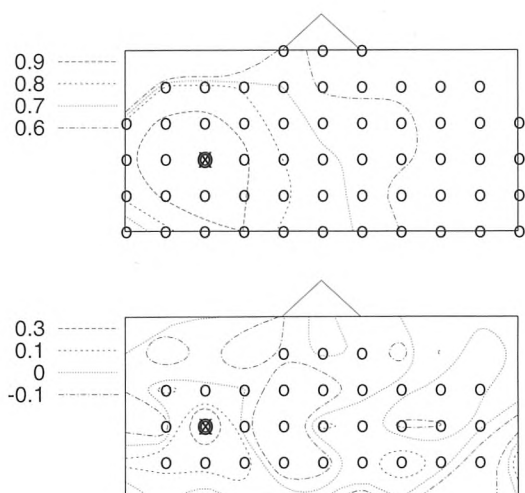
Filtrering

Med hele 56 elektroder på en skalp, sidder elektroderne så tæt at det elektriske potentiale registreret af den enkelte elektrode er næsten det samme som nabo-elektroderne; se figur 3. Det skyldes at der er et stykke ind til kilderne inde i kraniet. Men fra billedanalyse kendes en simpel måde at fremhæve forskelle: Man *Laplace-filtrerer*, dvs erstatter potentialer x med dets diskrete Laplace-affledte x' , fx (se figur 1):

$$x_{26} \rightarrow x'_{26} = x_{26} - \frac{x_{15} + x_{25} + x_{27} + x_{37}}{4} \quad (1)$$



Figur 3. Typisk eksempel på rå data fra kanalerne 15, 25, 26, 27 og 37 ved bevægelse af venstre pegefinger. De fem målte spændinger er tydeligt korrelerede.



Figur 4. Øverst: Rumlig korrelation af EEG-signal, her for kanal 26 i figur 1 med alle andre kanaler, beregnet for én forsøgsperson. Nederst: Den meget svagere korrelation i samme data efter Laplace-filtrering. Prisen for dette store fremskridt er færre kanaler, 30 i alt, da man kun kan Laplace-filtrere kanaler med nabo-kanaler på alle fire sider.

For et elektrisk potentiale, som her, vil den Laplace-afledte af potentialet på skalpen fremhæve kildernes placering under skalpen, kan man vise. Figur 4 illustrerer dette.

Traditionelt filtrerer man EEG-signaler til frekvensbånd som har vist sig særligt interessante i praksis, de såkaldte δ -, θ -, α -, β - og γ -bånd. Det gjorde vi derfor også. Men vi sammenlignede også alle resultater fundet med frekvens-filtre, med hvad vi kunne opnå når vi slog de samme filtre *fra* og regnede direkte på de ufiltrerede data. Det sidste gav altid lidt bedre resultater!

En komité af kunstige intelligenser

Disse resultater fremkom ved at træne 30 kunstige neurale netværk, ét for hver af de Laplace-filtrerede kanaler fra en forsøgsperson. Netværkene blev alle

trænet til at forudsige hvad forsøgspersonen ville gøre ud fra ét sekund af kanalens output, typisk sekundet lige inden forsøgspersonen foretager bevægelsen. Herefter *rangordnede* vi de træned netværk efter hvor gode de var til korrekt at forudsige forsøgspersonens handling. Der var nemlig stor forskel, afhængigt af hvorfra på skalpen et netværk fik sit input.

Endelig dannede vi en komité bestående af netværk med højest succes-rate. Den egentlige forudsigelse blev besluttet ved afstemning i komitéen. Brugen af ekspert-komitéer er kendt fra anden sammenhæng. Det er formentlig også klart at det er vigtigt ikke at få dårligt kvalificerede eksperter med. De øger den tilfældige komponent i komitéens beslutninger.

Det enkelte netværks "mening" i en klassifikations-opgave er tre reelle, positive tal, nemlig output'et fra tre output-neuroner der "udtaler sig" om henholdsvis "venstre pegefinger", "højre pegefinger" og "højre fod". Størrelsen af det enkelte tal indikerer styrken af netværkets overbevisning om at forsøgspersonens kommende bevægelse vil være den som output-neuronen udtaler sig om. Man kunne således lade den neuron der producerer det numerisk største output, vinde i *netværkets* overvejelser med sig selv, og derefter lade komitéen stemme *demokratisk* med én stemme til hvert netværk. Men man får faktisk et bedre resultat ud af komitéen når man *adderer* de enkelte netværks output, og først *derefter* lader det numerisk største resultat vinde i *komitéens* overvejelser med sig selv. Det er til at forstå: Netværk uden overbevisning bidrager så heller ikke ret meget til meningsdannelsen, heller ikke med støj, hvilket de ville ved demokratisk afstemning.

Grunden til at vi overhovedet benyttede kunstige neurale netværk, havde intet at gøre med at vi studerede hjerner. Kunstige neurale netværk er simpelthen gode til at klassificere data i almindelighed uden at man behøver at vide en masse om data. I stedet lærer netværkene at genkende input som producerer et givet output i en træningsproces på data for hvilke sammenhængen er kendt.

Optimering af arkitektur

Et kunstigt neuralt netværks arkitektur er karakteriseret ved et antal parametre. Alle netværk har et lag af input-variable og et lag af output-neuroner. Imellem disse to lag kan man have ét eller flere såkaldt "skjulte lag" af neuroner som bearbejder input til output. Er der skjulte lag, er antallet af neuroner i hvert lag en vigtig parameter. Det er antallet af input-variable også: Vi repræsenterede en elektrodes potentiale målt i et sekund ved de p koefficienter i en såkaldt p 'te ordens autoregressiv model af signalet. Vi valgte netværk med et enkelt skjult lag, men også med direkte forbindelser mellem input og output. Vi optimerede parametervalget ved at sammenligne succesraten for forskellige træned netværk, med 2 til 50 input variable, omkring 5 neuroner i det skjulte lag, og forskellige komité-størrelser.

Det er mange netværk at træne, men det er en ligefrem og indiskutabel måde at optimere netværks-arkitekturen på. Der er således elegante logiske fordele ved massiv anvendelse af brutal regnekraft – i vores tilfælde en Cray supercomputer som undersøgte 31 varianter af vores klassifikator samtidigt på dens 31 nodes. Vi landede på 20 input-variable med 5 neuroner i det skjulte lag og 8 til 12 komité-medlemmer. I første omgang [1].

Dekonstruktion

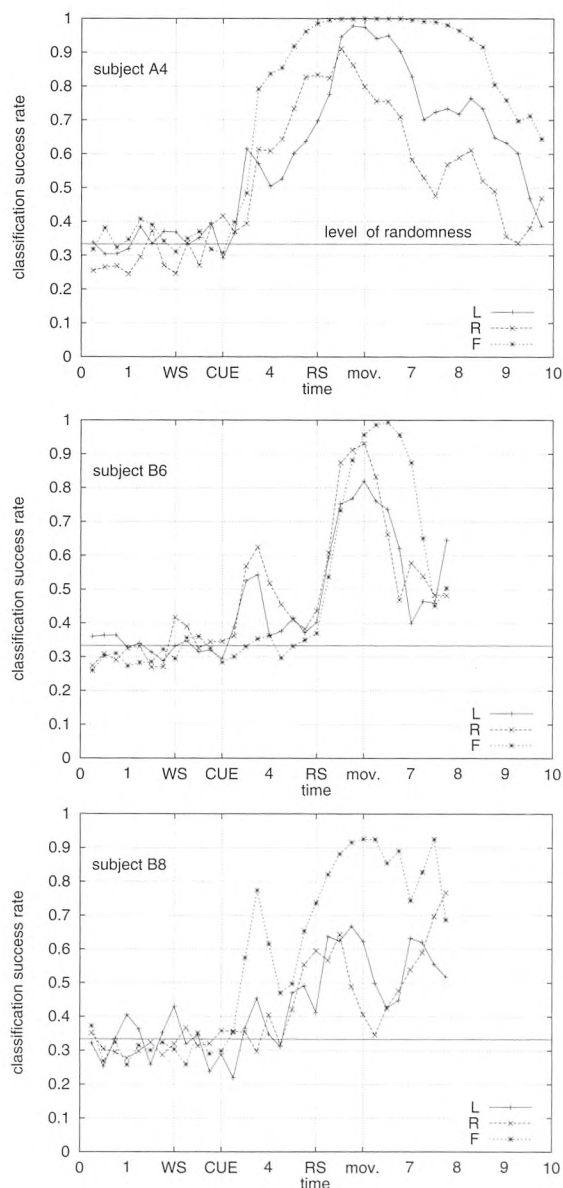
Da vi nu havde en optimal netværksarkitektur, undersøgte vi hvor meget af netværket der faktisk blev brugt. Kunstige neuroner som kun bidrog med lille vægt i alle forbindelser, elimineredes, hvorefter netværket blev optrænet igen. Efter nogen gentagen af elimination og genoptræning, kaldet *pruning* (engelsk for *beskæring*, som på frugttræer), var det skjulte lag af neuroner næsten væk uden at succesraten var faldet. Vi eliminerede det forsøgsvis helt, og havde dermed en såkaldt *perceptron*, et tidligt, primitivt eksempel på et kunstigt neuralt netværk med særligt simple matematiske egenskaber. Efter genoptræning af perceptronen var succesraten stadig uændret.

Da perceptroner er næsten lineære i deres data-behandling, var det nu nærliggende også at afprøve nogle helt lineære klassiske statistiske diskriminatorer. *Common Spatial Pattern*-metoden er en sådan, som kan minde noget om en perceptron. Den fungerede, og med samme succesrate [3], men har den ekstra fordel at den ikke skal trænes som et kunstigt neuralt netværk skal pga dets ikke-linearitet. Da den er lineær, beregner man bare i ét hug de indre parametres værdier ud fra "trænings-data." Det er simpelt og går så hurtigt – ved lineær projektion – at det ikke kan gøres hurtigere.

Verdensmestre i tankelæsning!

Figur 5 viser nogle af vores resultater for tre forsøgspersoner. Man ser individuelle forskelle, men EEG for tanke og handling ligner hinanden: Klassifikatoren er trænet på EEG for tanken om umiddelbart forestående bevægelse, men genkender også selve bevægelsens EEG. I sekundet lige efter CUE genkender klassifikatoren også EEG for forsøgspersonens registrering af hvilken bevægelse han skal foretage senere. De elektroder på skallen der bidrager mest til klassificering, er for de flestes vedkommende placeret over de steder i motor cortex hvor man véd, at bevægelse af venstre og højre hånd er repræsenteret.

Pfurtscheller og medarbejdere havde som nævnt med en anden metode opnået 50–70 % klassifikations-succes afhængigt af forsøgspersonen [5]. Til sammenligning havde vi 75–98 % succes [2]. Det var ikke set før. Når vi trænede vores respektive klassifikatorer til kun at skelne mellem forestående bevægelse af venstre eller højre pegefinger, havde Pfurtscheller og medarbejdere 79, 89 og 85 % succes for A4, B6 og B8 [4], mens vi havde en ny rekord med respektivt 94, 95 og 91 % succes [2].



Figur 5. Klassifikations-succes for den enkelte type bevægelse, venstre finger (L), højre finger (R) og højre fod (F) for tre forsøgspersoner, A4, B6 og B8 og sammenligning af EEG-mønstre for tanke og bevægelse. Klassifikator blev trænet på ét sekund af EEG-signalet optaget i et antal gentagne forsøg. Det ene sekund mellem *reaction stimulus* (RS) og bevægelsens udførelse (mov.) benyttedes til denne træning. Derefter blev klassifikations-succesraten målt for input fra ét sekund af EEG-signalet fra andre gentagne forsøg, med forskellig placering i tid af dette ene sekund. Plottepunkterne i de tre plots viser *midten* af dette sekund-interval. Før CUE er succesraten 1/3, som den skal være ved tilfældigt gæt på ét af tre mulige udfald. Derefter stiger raten efterhånden som mere af input-intervallet ligger efter CUE, men med et resultat som afhænger meget af forsøgspersonen [2].

Med så høj succesrate, behøver vi så et helt sekund til tankelæsning? Vi prøvede med 0,5 s. Succesraten gik kun lidt ned [2]. Vi skiftede komitéen af kunstige neurale netværk ud med den simplere *Common Spatial Pattern*-metode og prøvede 0,5 s, 0,25 s og 0,125 s [3]. Succesraten faldt ikke! (Det gjorde den ved kortere intervaller.) Faktisk gik dens maksimumsvær-

di op når det gjaldt genkendelse af forsøgspersonens registrering af kommende bevægelse lige efter CUE. Forsøgspersonen bruger nemlig ikke et helt sekund på at notere sig bevægelsen, kunne vi se med den bedre tidsopløsning. Alle forsøgspersoner var iøvrigt 0,25 s længere om at opfatte at de skulle bevæge venstre pegefinger sammenlignet med højre pegefinger. De var også alle højrehåndede.

Stort ståhej for ingenting?

Mens vi øvede os på Pfurtschellers data, blev den gruppe, vi ventede på data fra, nedlagt af ledelsen. Vi var en lappeløsning, et hæfteplaster. Nu brugte man kirurgi. Så vores nyerehvervede ekspertise var overflødiggjort lokalt, af de som havde efterspurgt den. Men der er fordele ved alting. Planer som gennemføres, fører jo kun til evolution. Tilfældigheder kan rykke én længere. Vi rundede projektet af, hvorefter postdoc'en, Johannes Müller-Gerking, fik en stilling i udviklingsafdelingen hos Mercedes-Benz. Bilmotorer indeholder efterhånden meget elektronik og kan overvåges automatisk, hvis man kan klassificere motorlyd og andet input. Den problemstilling adskiller sig ikke fra vores tankelæsnings-problem.

Den nybagte ph.d., Björn Peters, søgte management konsulentjobs hos Anderson Consulting og McKinsey & Company, lod dem overbyde hinanden, og startede med en løn på det dobbelte af undertegnede slutløn. En ph.d. regnes ækvivalent med en MBA, og han imponerede med demonstreret ekspertise i både medicinsk signalbehandling, kunstig intelligens og supercomputer-beregninger. En af hans første opgaver blev reorganiseringen af det tidligere DDRs sundhedsvæsen.

Selv forlod jeg Jülich til fordel for mit nuværende job, hvor første opgave gjorde mig til Danmarks eneste kvantefeltteoretiker, formoder jeg, med en ekspertise også i minefelter. Men det er en helt anden historie om felter og signalbehandling.

Litteratur

- [1] B. O. Peters, G. Pfurtscheller, and H. Flyvbjerg, *Theor. Biosci.* **116**, 290–301 (1997); *Neural Networks* **11**, 1429–1433 (1998).
- [2] B. O. Peters, G. Pfurtscheller, and H. Flyvbjerg, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **48**, 111–116 (2001); *Automatic Recognition of Multichannel EEG Signals Using a Committee of Artificial Neural Networks*, side 157–178 i Vol.III, *Signal, Image, and Speech Processing*, i Cornelius T. Leondes (Ed.) *Intelligent Systems: Technology and Applications*, Vols. I–VI, CRC Press LLC (2002).
- [3] J. Müller-Gerking, G. Pfurtscheller, and H. Flyvbjerg, *Clin. Neurophysiol.* **110**, 787–798 (1999); *Clin. Neurophysiol.* **111**, 1353–1365 (2000).
- [4] M. Pregenzer, G. Pfurtscheller, and D. Flotzinger, *Bio-med. Tech.* **39**, 264–269 (1994).
- [5] J. Kalcher et al., *Med. Biol. Eng.* **34**, 382–388 (1996).



Henrik Flyvbjerg er teoretisk fysiker, dr.scient., seniorforsker i Biosystemer og Dansk Polymer Center på RISØ. Efter ti år i kvantefeltteori skiftede han emne til statistisk fysik og senere biofysik; se hans to artikler i det foregående nummer af KVANT.

Einsteins Videnskab

– i 1905 og i dansk forskning i dag

Hold 1109. 5 tirsdage 19.15–21 (8/11–6/12)
Forelæsningsrække på Folkeuniversitetet, København.
www.fukbh.dk, tlf. 33 98 60 60 (tilmelding indtil max-deltagerantal er nået)

Ved lektor, ph.d. Poul Henrik Damgaard, seniorforsker, dr.scient. Henrik Flyvbjerg, lektor, lic.scient. Per Hedegård, lektor, mag.scient. Benny Laurrup og programleder, adjungeret professor, lic.techn. Paul Michael Pedersen. Tilrettelæggelse: Henrik Flyvbjerg.

Hundred-året for Einsteins “mirakuløse år” er udnævnt til “Verdens Fysik År” og markeres af Folkeuniversitetet med forelæsningsserien *Einsteins Videnskab – I 1905 og i dansk forskning i dag*:

1. Tilfældighed, nødvendighed og Einsteins teori for Brownske bevægelser – i 1905 og i dag (HF).
2. Big Bang, sorte huller, Einsteins relativitetsteorier og kvantiseringen af tyngdekraften (PHD).
3. Einstein og stoffers egenskaber: Hvad man forstod, hvad vi forstår (PH).
4. Einsteins teorier bag udviklingen af laseren (PMP).
5. Einstein, kvantemekanikken og virkeligheden (BL).

ANBEFALET LITTERATUR:

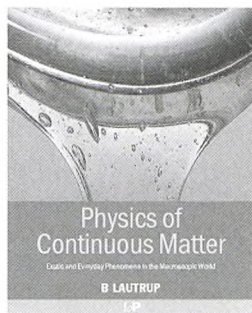
De to særnumre af KVANT (nr.1, marts 2005 og nr. 2, maj 2005) med i alt 11 korte artikler om Einsteins videnskabelige resultater og hvordan de anvendes i Danmark i dag. Bestilles per e-mail til kvant@kvant.dk; pris 65 kr. ved samlet bestilling af begge numre, og ellers 40 kr. pr. styk, inkl. porto, så længe lager haves. Derudover: Abraham Pais, “‘Subtle is the Lord ...’ The Science and the Life of Albert Einstein”. Oxford 1982 og AIP: “A. Einstein - Image and Impact”, www.aip.org/history/einstein, med mange links til andre web-sider om Einstein.

Aktuelle bøger

Lærebog i kontinuumsfysik

Physics of continuous matter

Forfatter: *B. Lautrup*. Institute of Physics Publishing 2005, 608 sider, ill., ca. 335 kr. Kan bestilles på www.crcpress.com for ca. \$53.



Benny Lautrups nyudkomne bog handler, som titlen siger, om kontinuerte mediers fysik, både faste stoffer, væsker og luftarter.

Der er tale om en bemærkelsesværdig bog, et overflødhedshorn af interessant stof, båret af en smittende fortælleglæde og veloplagthed. Forfatteren har tydeligvis gerne villet dække sine emner så grundigt som muligt, og navnlig hvad væskers fysiske egenskaber angår er detailrigdommen overvældende. Stabilitet af skibe, jordskælvsbølger og andre lydbølger, hvirvler i væsker, viskositet og krybende strømning, overfladebølger på vand, smøring, luftstrømning om flyvemaskiner, konvektion, turbulens er en meget ufuldstændig liste over fænomener som beskrives, og hvis teori behandles, i bogen. Der kunne gives mange eksempler på små spændende historier, som bogen fortæller så at sige i forbifarten, fra insekter på væskeoverflader og udstrømning fra vintønder til Newtonsk kosmologi.

Dele af bogen og dens forløbere i form af forelæsningsnoter har været brugt i undervisningen på Syddansk Universitet i flere år, og resultatet har været udpræget vellykket. Dette skyldes naturligvis først og fremmest den måde bogens emner er fremstillet på; men medvirkende hertil er uden tvivl også det meget brugervenlige lay-out, med små figurer, supplerende oplysninger og mini-biografier af pionererne i bogens margin, således at det er en sand fryd at se den enkelte side. Særlig vigtige ligninger er indrammet, og særlig vanskelige underafsnit, som kan overspringes i første omgang, er markerede. Feltbegrebet og tensorbegrebet er brugt konsekvent, hvilket er en klar pædagogisk fordel, selvom navnlig det sidste rammer tæt ved nogle studerendes smertegrænse. Skønt det matematiske og begrebsmæssige niveau således er uangribeligt, kræves der ikke de store matematiske

forudsætninger, for bogen leverer selv de nødvendige værktøjer, når der er brug for dem. To kapitler introducerer læseren til numeriske beregningsmetoder. Bogen indeholder også en righoldig samling af øvelsesopgaver (med løsninger), og bogens inspirerende facon gør det til en fornøjelse for underviseren selv at udarbejde supplerende øvelsesopgaver og andet undervisningsmateriale. Til bogen findes i øvrigt en webside med bl.a. computerprogrammer til opgaverne, figurgalleri, links og ekstra opgaver: www.nbi.dk/~lautrup/continuum/

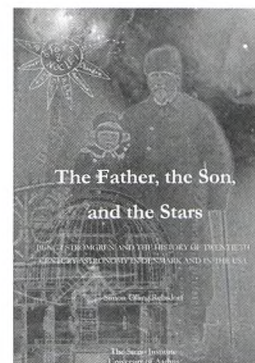
Denne bog fortjener at blive stærkt benyttet, både som lærebog og som generel informationskilde.

Niels Kjær Nielsen
Syddansk Universitet

To gange Strömgren

The father, the Son, and the Stars: Bengt Strömgren and the history of twentieth century astronomy in Denmark and the USA.

Forfatter: *Simon O. Rebsdorf*. Steno Institut, Aarhus Universitet 2005. 567 sider, ill., 200 kr. Kan bestilles på www.si.au.dk/instituttet/publikationer/tryk.



Denne bog omhandler udviklingen af astronomi og astrofysik i Danmark i 1900-tallet med fokus på Bengt Strömgren som den mest betydningsfulde danske astronom i nyere tid og internationalt førende i udviklingen af astrofysikken.

Bogen, der er en revideret udgave af forfatterens ph.d.-afhandling fra 2004, er baseret på originalt materiale fra Bengt Strömgren Arkivet ved Steno Institut. Dette omfatter brevvekslingen mellem Bengt og faderen Elis Strömgren, som i perioden 1907-1940 var en særdeles indflydelsesrig professor i astronomi ved Københavns Universitet samt korrespondancen mellem Bengt Strömgren og en række førende astrofysikere, f.eks. A.S. Eddington og S. Chandrasekhar. Tidligere interviews med Bengt Strömgren samt nye interviews med familie og yngre medarbejdere foretaget af forfatteren er også benyttet i biografien.

I det indledende kapitel gives en detaljeret diskussion af problemer i forbindelse med at skrive en god

forskerbiografi: tematisk kontra kronologisk fremstilling, troværdighed af historiske erindringer herunder autobiografier¹, hagiografisk (helgenagtig) kontra kritisk biografi, vægt på videnskabelig produktion i forhold til en egentlig levnedsskildring m.m. Kapitlet er interessant, men kunne have været kortere og mere præcist. Mange læsere vil nok føle sig fristet til at springe disse ca. 50 sider over.

Kapitel 2 giver en udmærket oversigt over dansk astronomi i begyndelsen af 1900-tallet specielt Elis Strömgrens indsats. Han var modsat Bengt en noget kontroversiel person, der på den ene side blev indstillet til Nobels fredspris adskillige gange i 1920'erne for sit store arbejde med at fremme internationalt astronomisk samarbejde, men som på den anden side ragede uklar med en række betydningsfulde astronomer, herunder E. Hertzsprung, der forlod Danmark for at ende som direktør for Leiden Observatoriet i Holland.

Bengt Strömgren blev født i 1908. I kapitel 3 berettes om hans opvækst og tidlige interesse for astronomien. Allerede som 12-årig deltog han i astronomiske positionsmålinger, hvilket resulterede i hans første egentlige publikation i 1925. Ferierne blev tilbragt med besøg på udenlandske observatorier og deltagelse i astronomikongresser. Gymnasiet kunne synes en biting, men blev afsluttet med udmærkelse i 1925. Allerede to år efter, som 19-årig, tog han mag. scient. graden i matematik, fysik, kemi og astronomi, og som 21-årig doktorgraden med en afhandling om beregning af paraboliske baner. Historien er fortalt før, men bliver i Rebsdorfs fremstilling gjort levende ved hyppige citater fra faderens dagbogsoptegnelser og fra brevvekslingen mellem far og søn.

Bengt Strömgrens videnskabelige arbejder til og med doktorgraden vedrørte faderens felt indenfor klassisk astronomi, blandt andet et pionerarbejde med fotoelektrisk registrering af stjernepassager i en meridi-anakreds. I samme periode fik han en grundig indføring i atomfysik og kvantemekanik af kapaciteter som Bohr, Heisenberg, Klein og Kramers og læste med stor begejstring Eddingtons bog "The Internal Constitution of the Stars" fra 1926. Dette blev afgørende for Bengt Strömgrens valg af astrofysikken fremfor den klassiske astronomi. Hans internationale gennembrud kom med et arbejde publiceret i 1932, hvor han ved hjælp af numeriske stjernemodeller og kvantemekaniske beregninger af opacitetskoefficienten, viste at observerede masser og lysstyrker af stjerner kun kan forklares, hvis stjernerne overvejende består af brint. Indtil da havde man antaget, at stjerner havde ca. samme sammensætning som Jorden, dvs. med en dominans af tungere grundstoffer. Eddington nåede i 1932 til samme resultat, men Strömgren gik videre og tolkede stjerne-

fordelingen i Hertzsprung-Russell diagrammet som et resultat af en stjerneudvikling, hvor brint omdannes til tungere grundstoffer. Rebsdorf giver i kapitel 4 en meget grundig analyse af denne udvikling i studiet af stjernernes sammensætning og Strömgrens bidrag hertil – nok det bedste afsnit i bogen.

Strömgrens epokegørende arbejder førte til en invitation som gæsteprofessor i 1936-38 ved Yerkes Observatoriet i USA. I de 18 måneder, som han tilbragte her, førte han en omfattende korrespondance med faderen. Denne "Strömgren korrespondance" benytter Rebsdorf til at belyse Bengts videnskabelige arbejde i slutningen af 1930'erne. Især gives der en god gennemgang af hans bidrag til, at energiproduktionen i stjernerne blev afklaret i 1939 gennem Bethes detaljerede arbejde over proton-proton og CNO cyklen. Kapitlet er dog unødvendigt langt (105 sider), fordi forfatteren undertager en del periferer sager fra brevvekslingen, f.eks. praktiske forhold vedrørende rejsen og Elis Strömgrens kontroverser med en række astronomer. I stedet kunne man have ønsket sig en mere udførlig diskussion af to meget vigtige arbejder af Bengt Strömgren fra slutningen af 1930'erne: i) Teorien for ionisationszoner omkring varme stjerner – de såkaldte "Strömgren spheres"², og ii) Strukturen og grundstofsammensætningen af Solens atmosfære.

Bogens kapitel 6 omhandler de isolerede år under 2. verdenskrig i København, hvor Bengt i 1940 overtog professoratet i astronomi efter faderens pensionering. I de sidste to kapitler gives en oversigt over Bengt Strömgrens virke fra 1945 til hans død i 1987. Interessant er det at læse om hans vanskelige periode som direktør for Yerkes og McDonald observatorierne, herunder sammenstødet med Chandrasekhar, der ellers havde været hans meget gode ven. Kapitlerne indeholder også en ret udførlig behandling af vanskelighederne med at få etableret Brorfelde observatorium. I perioden efter Strömgrens hjemkomst i 1967 til et ekstraordinært professorat og Carlsbergs æresbolig omtales hans betydning for ESO samt astrofysikken ved NORDITA. Derimod er der, som forfatteren selv understreger, ikke foretaget en dyberegående analyse af Strömgrens meget store og betydningsfulde indsats vedrørende etableringen af et fotometrisk fire-farve system til måling af stjerners temperaturer, lysstyrker, og grundstofsammensætning, samt systemets anvendelse til undersøgelse af Mælkevejssystemets kemiske og kinematiske udvikling.

Bogen er smukt trykt med mange gode fotografier af Bengt Strömgren sammen med familie og kolleger, og for den, der som anmelderen har kendt Bengt Strömgren gennem de sidste 20 år af hans liv, er citaterne fra hans brevveksling interessant læsning. Selv

¹ Bengt Strömgren har i *Ann. Rev. Astron. Astrophys.*, 1983, vol. **21**, s. 1-11, skrevet en selvbiografi "Scientists I have known and some astronomical problems I have met".

² Begrebet "Strömgren spheres" er i de senere år igen blevet aktuelt, idet navnet nu også bruges for ionisationszoner omkring quasarer i forbindelse med diskussionen af re-ionisationen af det tidlige Univers, se f.eks. R. Cen & Z. Haiman 2000, "Quasar Strömgren spheres before cosmological reionization", *Astrophys. J. Letters*, vol. 542, L75 - L78.

om man kunne have ønsket sig en noget kortere og mere præcis fremstilling med mere vægt på de videnskabelige arbejder fremfor det personalhistoriske, giver bogen alt i alt et vægtigt og originalt bidrag til dansk astronomihistorie. Titlen på bogen forekommer dog ret så uheldig, idet den leder tanken hen på et nærmest gudommeligt forhold mellem far og søn og dermed til en dominerende indflydelse af faderen. Det var ingenlunde tilfældet. Nok var der rygter om nepotisme i forbindelse med Bengts tidlige karriere, og nok prøvede faderen at påvirke sønnens valg mellem USA og Danmark, men som det klart fremgår af bogen gik Bengt Strömgren helt suverænt sine egne veje, og var med sit venlige væsen meget forskellig fra faderen. Som det fremgår af bogen arvede han i intellekt og personlighed mere fra moderen, Hedvig Strömgren, der praktiserede som

tandlæge og var engageret i odontologisk forskning.



Figur 1. Far og søn ved Bengt Strömgrens disputats. Tegning fra *Politiken* den 13. december, 1929.

Poul Erik Nissen
Institut for Fysik og Astronomi,
Aarhus Universitet

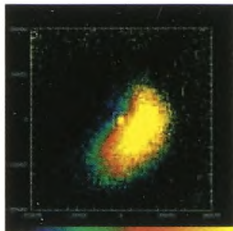
Deep Impact – kollision med kometen Tempel 1

Uffe Gråe Jørgensen, Niels Bohr Institutet, Københavns Universitet.

...fortsat fra bagsiden.

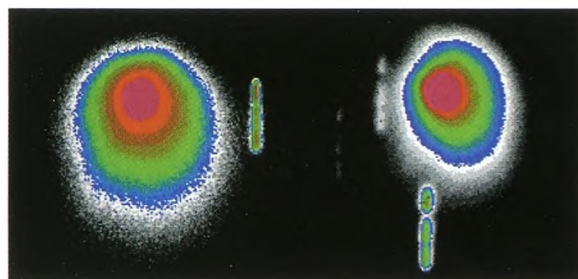
Den gængse opfattelse er, at kometer er frosne klumper af is og støv. Kommer en komet ind i det indre af Solsystemet, vil solvarmen smelte stof af fra kometens øvre lag, som da vil brede sig ud i en stor støv- og gassky omkring kometen, kaldet komaen. Solvinden og sollyset vil presse noget af dette stof ud i en vifte, der ses som kometens hale. Fra Jorden kan vi kun studere sammensætningen af det fordampede gas og støv. Selve overfladen af selv de allernærmest passerende kometer er totalt uden for rækkevidde af selv de bedste af Jordens teleskoper.

Fra Jorden observerede et stort antal kikkerter kometen før, under, og efter nedslaget. ESOs største koordinerede observationsindsats nogen sinde bestod i en næsten uafbrudt serie af observationer over 7 nætter i træk fra samtlige teleskoper på La Silla og Paranal observatorierne i Chile. Herved var Europæiske astronomer i stand til at indsamle simultane data i alle bølgelængder, spektroskopisk og fotometrisk, af én og samme begivenhed – historiens første eksperiment med en komet, se figur 4.



Figur 4. Her ses et billede taget med NTT teleskopet på La Silla af den infrarøde stråling ('varmestrålingen') fra den gas der udbredte sig fra kollisionen.

Den Danske kikkert på La Silla i Chile deltog i projektet med en langtidsmonitorering af kometens naturlige udvikling før og efter kollisionen, og med at levere data der hjalp med til at styre rumsonden på ret kollisionskurs.



Figur 5. Billederne viser kometens koma umiddelbart før (tv) og efter (th) kollisionen. I billedet til højre ses bl.a. en lille asymmetri 'mod ca. kl. 10 i billedet' (nord-nordvest) i den indre del af komaen. Det er en gas- og støvsky af Jordens størrelse der her breder sig ud gennem kometens koma. De 'afslange streger' i billederne er stjerner der trækkes hen over eksponeringen mens teleskopet følger kometens bevægelse under de 30 minutter lange eksponeringer.

Ikke overraskende indeholder den udstrømmende gas store mængder ilt og OH – nedbrydningsprodukterne fra vanddamp udsat for Solens ultraviolette stråling i det interplanetare tomrum. CO₂, CO, HCN, CN, og C₂ er også blandt de gasser man har målt. Man har observationer der fortæller noget om kornstørrelsen af det udstrømmende støv, men næsten ingen information om dets sammensætning. Måske noget overraskende, i forhold til den populærvidenskabelige model af kometkernen som en 'snævset snebold', ved man heller ikke om kometer primært består af stenarter eller af

is. Målinger af den udsivende gas (dvs. fordampet is) og støv fra kometer, viser gas-til-støv-forhold i hele området fra 1:10 til 10:1. Is-til-støv-forholdet var derfor et af de mange spørgsmål man gerne ville have mere klarhed over ved at lave et aktivt eksperiment med kometen som deltager.

To resultater tyder i retning af, at det indre af Tempel 1 primært er is. Den relativt lange tid fra det første impactflash (sammenstødet med overfladen) til fremkomsten af lysende gas (ophedet ekspanderende gas fra sammenstødet trykbølgefront) må betyde, at sonden er gået relativt dybt ind i kometkernen. Skyggen fra den første udstømmende gas og støvmængden viser en ret tynd og koncentreret søjle, som igen peger mod stof kommende op af en 'smal og dyb brønd' mere end af et bredt og fladt krater som vi kender det fra meteorkraterne på Månen og Jorden. Begge disse observationer kunne forstås som, at sonden brød en tynd og hård kometskorpe, for derefter at fare gennem relativt porøs sne/is nedenunder; men naturligvis skal der langt mere solide modeller til end de overfladiske betragtninger her, før vi kan sige noget med anstændig sikkerhed.

Desværre ser det ikke ud til, at nogen af billederne fra moderskibet viser selve krateret. Måske kan det komme efter indgående billedbehandling i ugerne og månederne fremover, men det er også muligt, at sammenstødsstedet og -vinklen var lidt mere ugunstig for fotografering fra moderskibet end oprindelig planlagt.

I løbet af den første time efter kollisionen bredte gas og støv sig ud fra kraterhullet med hastigheder på et sted mellem 700 og 1800 km/t (iflg. forskellige kilder), og kometens samlede lysstyrke voksede et sted mellem 50% og en faktor 5 (iflg. forskellige kilder, baseret på forskellige bølgelængder lys). Men herefter aftog lysstyrken igen, og et af de måske mest overraskende resultater er, at udstømningen relativt hurtigt holdt op. En udbredt opfattelse for dannelsen af kometers koma og hale er, at solvarmen får den isrige overflade til at brække, og opvarme gas fra fordampende is nedenunder, som derefter strømmer ud gennem sprækkerne. Denne opfattelse synes nu at være forkert, eller i det mindste er det ikke nok at slå en sprække i overfladen for at danne en blivende geyseragtig jet. Det hul som sonden lavede forårsagede ikke den samme slags aktivitet som de naturlige jetstrømningsområder. En sådan naturlig udstømning var i øvrigt allerede opstået nogle dage inden sammenstødet, og kunne ses vokse og aftage med den samme 41 timers periode som kometen bruger for at rotere omkring sig selv og bringe aktivitetsområdet ind og ud af solvarmen.

Missionen har i det store hele bekræftet de mest accepterede teorier for en kometes mest sandsynlige interne sammenhængskraft, hvilket på længere sigt vil have betydning for hvordan man vil opbygge en strategi

for at afbøje banen af kometer på kollisionskurs med Jorden – på en mere professionel måde end i filmen Deep Impact der har givet inspiration til rumsondens navn. Man har fået afkræftet de mest ekstreme teorier: Dels dem der bedømte kometen til at være løs som en snebunke, så sonden ville gå lige igennem, og dels dem der, i den anden ende af skalaen, forudsagde, at kometen ville være så hård, at Deep Impact blot ville lave en 'skramme i overfladen'.

Missionen var også en (meget lille) brik på vejen til at forstå så store grundlæggende spørgsmål som Sol-systemets oprindelse og livets begyndelse på vor klode. De videnskabelige bidrag vil dog langt overgå de mere ambitiøse projekter som f.eks. ESAs Rosetta-sonde der ventes at lande på ('dokke til') en komet i 2014. Det vigtigste resultat af Deep Impact er, at det overhovedet lykkedes at ramme kometen, og så endda med en så uhørt præcision. Et andet hovedresultat er, at det i forbindelse med kollisionen lykkedes at samle det hidtil største internationale studium af en komet set fra Jorden. Og et tredje og meget glædeligt resultat er, at det igen lykkedes at skabe en stor offentlig interesse omkring et grundvidenskabeligt projekt – lidt i stil med Apollo, hvor det måske heller ikke var det direkte videnskabelige udbytte der var den mest tungtvejende del af projektet.

Referencer:

- [1] www.nasa.gov/mission_pages/deepimpact/multimedia.
- [2] Løbende opdateret information om resultaterne fra ESOs observationer af kometen kan findes på: deepimpact.eso.org.
- [3] Informationer fra NASAs analyser af data fra rumsonden kan findes på: www.nasa.gov/mission_pages/deepimpact og www.jpl.nasa.gov/news.
- [4] Resultater fra observationer af kollisionen fra satellitter ESA deltager i (XMM, Rosetta, HST, m.fl.) kan findes på: www.esa.int.
- [5] En specialudgave af det amerikanske tidsskrift Science ventes udsendt i løbet af få uger med præsentation af de vigtigste resultater fra mange af de internationale projekter omkring kollisionen.



Uffe Gråe Jørgensen arbejder på Niels Bohr Institutet, Københavns Universitet, indenfor stjernemodeller og Solsystemers dannelse.

Membranernes fysik

John H. Ipsen, Fysisk Institut – MEMPHYS, Syddansk Universitet

MEMPHYS - *Center for Biomembrane Physics* blev etableret i oktober 2001 med støtte fra Dansk Grundforskningsfond. Der er knyttet ca. 30 medarbejdere til centret, heraf 2 professorer, 5 lektorer og 8 postdocs fordelt på Syddansk Universitet (SDU), Roskilde Universitetscenter (RUC) og Danmarks Tekniske Universitet (DTU). Den daglige ledelse varetages af professor Ole G. Mouritsen (SDU) [1]. Grundforskningscentret MEMPHYS har sit udspring i en forskningsgruppe på DTU af samme navn, som siden midten af 1980'erne primært har arbejdet med karakteriseringen af simple modelsystemer (lipiddobbeltlag) for biologiske membraner ved hjælp af teoretiske beskrivelser, computersimulering og i stigende grad eksperimenter. Denne linie er blevet fortsat i Grundforskningscentret, dog med en væsentlig udvidelse af de eksperimentelle og numeriske aktiviteter og med større fokus på komplekse systemer med relevans for molekylær biologi, farmakologi og medicin. Denne artikel vil give et udpluk af aktiviteter i MEMPHYS omkring membranens fysik.

Kombinationen af fysik og biologi har taget mange former i de senere år. Specielt har integrationen af computerteknologi med traditionelle fysiske metoder, som mikroskopi, Röntgenspredning, massespektroskopi og kernemagnetisk resonans, givet en voldsom udvikling i adgangen til eksperimentel information om fænomener i biologiske celler, og mange fysikere er fulgt med disse teknikker over i nye biologiske discipliner, f.eks. proteomics, strukturel biologi og bioinformatik. Et andet yderpunkt udgøres af teoretiske fysikere, som arbejder med idealiserede modeller af biologiske fænomener, f.eks. kunstigt liv, informationsnetværk og bevidsthed, for om muligt at opnå indsigt i de bagvedliggende principper for de levende systemers opførsel. I forhold til disse nye udviklinger i forholdet imellem biologi og fysik kan tilgangen til forskningen i biologiske processer i MEMPHYS synes noget traditionel, idet der lægges stor vægt på fysikkens dyder som reduktionisme, empirisme og fysikkens grunddiscipliner. Et typisk projekt i MEMPHYS består i at reducere en biofysisk problemstilling til et fysisk-kemisk velkarakteriseret modelsystem, som dog netop har tilstrækkelig kompleksitet til at aspekter af det levende system kan genkendes. Oftest involverer projektet både komponenter af eksperimentel, teoretisk og numerisk beskrivelse af systemet. I beskrivelsen af biomembraner har denne fremgangsmåde været meget frugtbar i den forstand at MEMPHYS over de sidste 15-20 år har været med til at sætte dagsordenen på en række områder af beskrivelsen

af biomembraner, f.eks. sterolers og integrale proteiners opløsningssegenskaber og funktionelle domæner i membraner.

En biologisk membran er bygget op omkring et få nanometer tykt dobbeltlag af lipidmolekyler, hvori der er indlejret og/eller påhæftet proteiner, polypeptider og polysaccharider¹. I vandig opløsning arrangerer lipiderne sig spontant således at de elektrostatisk polære hovedgrupper eksponeres til vandet, mens de fleksible, ikke-polære kulbrintekæder afskærmes fra de polære omgivelser. Dette fænomen benævnes *den hydrofobe effekt*. Lipiddobbeltlaget er et af de mest almindelige lipidaggregater, som livet tidligt gjorde til en helt central byggeklod til opbygning af biologisk struktur. Lipiddobbeltlagets egenskaber på korte tids- ($< \mu\text{s}$) og længdeskalaer ($< 100 \text{ nm}$) kan idag beskrives i detaljer ved hjælp af molekylær dynamik, som vist på figur 1, hvor en vandkanal er indlejret i en membran. Som materiale besidder lipiddobbeltlaget fascinerende egenskaber med en rigdom af forskellige strukturer knyttet til længdeskalaer fra nm til mm, og ligesom i andre bløde materialer råder entropien her. Det er velkendt i andre grene af fysikken, at entropidominans på en gang kan gøre beskrivelsen meget simpel og meget kompleks, f.eks. polymerfysik, kvantefeltteori, reale gasser og kritiske fænomener. Således har det været kendt igennem de sidste 30 år på baggrund af teoretiske overvejelser, at den 3-dimensionale form af overfladen af en flydende *vesikel* – en lipidmembran, der er lukket om sig selv – kan beskrives ved hjælp af en simpel geometrisk, elastisk energifunktion for en flade [2]

$$\mathcal{H} = \frac{K_A A_0}{2} \left(\frac{A - A_0}{A_0} \right)^2 + \frac{\kappa}{2} \oint dA \left(\frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2} - C_0 \right)^2 + \bar{\kappa} \oint dA \frac{1}{r_1 r_2} \quad (1)$$

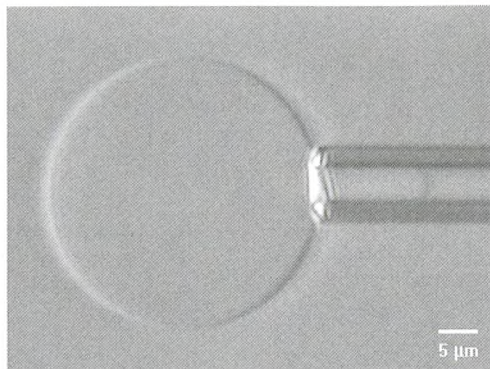
hvor A og A_0 er hhv. arealet og ligevægtsarealet af vesikelen, mens r_1 og r_2 er de lokale principale krumningsradier. C_0 repræsenterer den spontane middelkrumning, som f.eks. kan skyldes, at der er forskel på de to monolag. De elastiske konstanter $K_A \sim 0.1 - 1 \text{ J/m}^2$ og $\kappa \sim 10^{-20} - 10^{-18} \text{ J}$ er hhv. den laterale ekspansionskoefficient og bøjningsstivheden. Det sidste led er proportionalt med Eulerkarakteristikken for fladen. Værdien af κ er så lille ($\sim 1 - 100 \cdot k_B T$) at termiske

¹lipid = fedt, polypeptid = kæde af aminosyrer og saccharid = sukker.

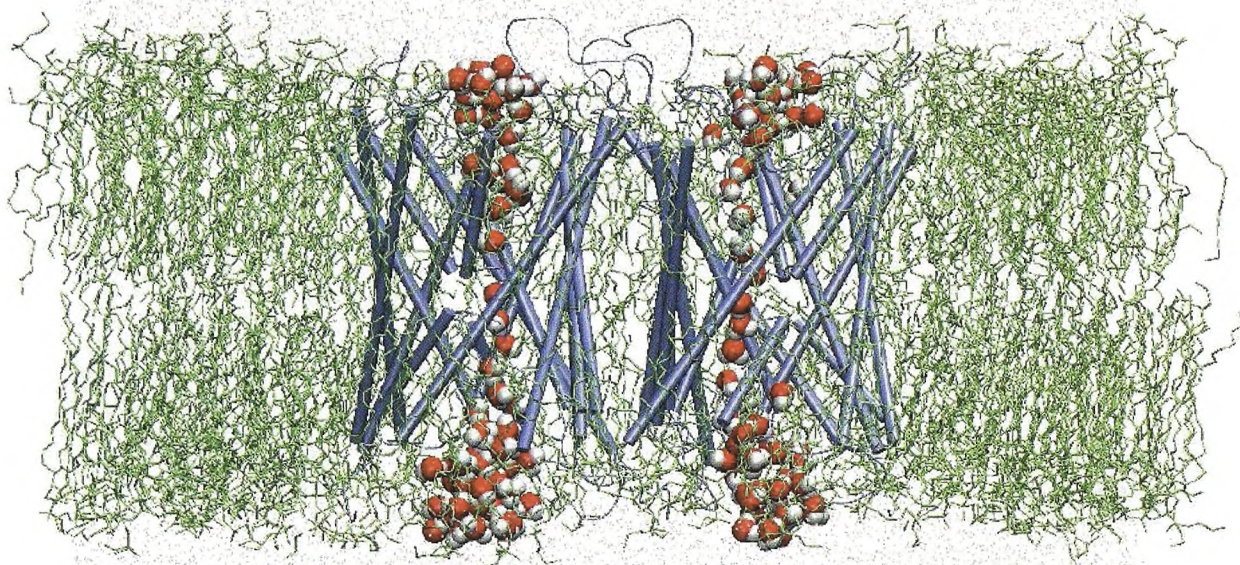
excitationer får formen af en fritstående membran til at fluktuere voldsomt.

Der er en lang række fænomener af biologisk relevans, som er afledt af disse fluktuationer, som f.eks. entropi-induceret frastødning imellem membraner, Casimir-kræfter imellem proteiner og 'crumpling' af membraner – det fænomen, at hyperfleksible membraner danner forgrenede strukturer [4]. Skønt funktionen (1) er meget simpel, er de statistiske mekaniske beregninger af dets konsekvenser meget vanskelige. Størrelsen af de elastiske konstanter er afhængige af lipiddobbeltlagets sammensætning, f.eks. kan små mængder af antibiotiske peptider, ~ 1 mol %, reducere κ dramatisk og lede til mekanisk kollaps af vesiklen. Derfor er der stor interesse i at kunne kvantificere disse størrelser tilfredsstillende. Det har imidlertid vist sig at være en meget vanskelig opgave, idet vidt forskellige estimater for κ er rapporteret for tilsyneladende identiske membraner. I 2004 lykkedes det i MEMPHYS efter væsentlige forbedringer af to mikromekaniske teknikker, VFA (Vesicle Fluctuation Analysis) hvor

det statiske spektrum for de Brownske bevægelser af membranen bestemmes, og mikropipette teknik, hvor den entropiske elasticitet karakteriseres ved at aspirere en vesikel i en pipette ved små tryk ($\sim 1 \cdot 10^{-3}$ Pa), se figur 2, at få samstemmende estimater fra disse helt forskellige teknikker [5].



Figur 2. Lipidvesikel i mikropipetteopsætning observeret i lysmikroskop (med Hoffmann optik).



Figur 1. Snapshot fra MD-simulering af POPE-membran (1-palmitoyl-2-oleoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamine) i vand. I membranen er indlejret vandkanalen Aquaporin Z fra den velkendte bakterie E. Coli (Escheria Coli). Simuleringen demonstrerer bl.a. den detaljerede mekanisme for transporten af vand (to af de fire kanaler per Aquaporin er fremhævet) igennem kanalen [3].

Som eksempel på et resultat af den forbedrede måleteknik for de elastiske parametre kan nævnes at for en serie steroler (kolesterol, ergosterol og lanosterol), som er væsentlige membrankomponenter i specifikke klasser af organismer og med meget forskellig effekt på den molekulære orden i en lipidmembran, har der vist sig en underliggende universel afhængighed imellem den molekulære orden og de elastiske parametre [6]. Således er $K_A(S_{\text{mol}}, x) = K_A(S_{\text{mol}})$ og $\kappa(S_{\text{mol}}, x) = \kappa(S_{\text{mol}})$, hvor S_{mol} er et mål for lipidkædeordenen, mens x er sterolens molbrøk i membranen. De elastiske konstanter er med andre ord godt beskrevet ved ordensparameteren alene.

En sådan universel sammenhæng afspejler entropiens dominans i lipiddobbeltlaget, hvor lipidkæderne danner en orienteret polymersmelte med høj konformationsentropi. Et af de store mysterier i membranbiofysikken er hvorledes levende organismer bærer sig ad med at regulere membranens materialeegenskaber, når der indgår hundreder af forskellige lipider. Denne reguleringsopgave reduceres betydeligt, hvis sådanne universelle lovmæssigheder kan bringes i anvendelse. Disse mikromekaniske teknikker for vesikler er under stadig udvikling og ventes ved hjælp af nye teoretiske landvindinger, at kunne anvendes til at måle friktions-

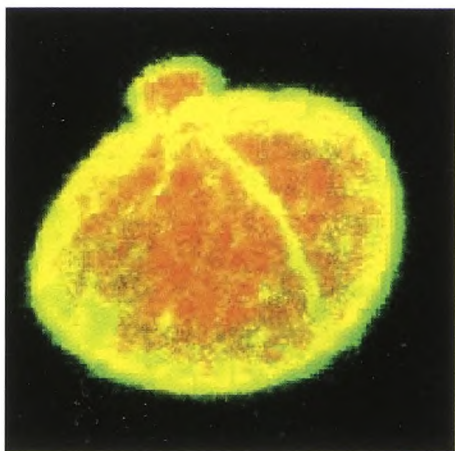
koefficienter i membranen [7] og aspekter af membranproteineres funktion [8].

Membranens egenskaber er ikke alene bestemt af lipiddobbeltlaget men også af de umiddelbare omgivelser, hvilket i stigende grad er blevet et forskningsområde i MEMPHYS med introduktionen af nye overfladesensitive teknikker som Atomic Force Microscopy (AFM), Soft Probe Spectroscopy og Neutronreflektometri. Mange af de biologiske membraner er kompositstrukturer, hvor lipidmembranen er arrangeret i lag med filamenter af sukkerstoffer (glycocalix) og polypeptider som actin og forskellige former for intermediært filament. I MEMPHYS er der bestræbelser på at etablere sådanne kompositstrukturer med membranen syntetisk for at karakterisere deres fysiske egenskaber og studere mere sammensatte membranstrukturer under velkontrollerede forhold (figur 3) [9].



Figur 3. Polymer-membran komposit på fast overflade. Sådanne strukturer danner modelsystemer for komplekse biologiske membraner med glycocalix eller membranskelet. Polymerlaget kan mekanisk stabilisere lipidmembranen og samtidigt give plads til membranproteiner og iondiffusion på begge sider af membranen [9]

Endvidere karakteriseres cellernes egne kompositter, som f.eks. kernehylsteret, som omgiver kernen og bl.a. består af to lipidmembraner og et netværk af intermediært filament (Lamin) på indersiden. For nylig er det blevet påvist, at kernehylsteret udgør en sammenhængende elastisk skal, som minder noget om en tynd gummifilm (figur 4) [10]. Dette understøtter forestillingen om at kernehylsteret tjener til beskyttelse af det genetiske materiale i cellekernen.



Figur 4. Cellekernen fra en HeLa-celle i mikropipette observeret i konfokalmikroskop. Laminstrukturen (grøn/gul) i kernehylsteret og DNA (rød) har her fået forskellige fluorescerende markører. Analyse af fluorescensintensiteten ved deformation af kernen i mikropipetten kan give information om strukturen og de mekaniske parametre.

Membranbiofysik er kommet i fokus blandt molekylær- og cellebiologer i de senere år, idet det er blevet klart, at membranerne spiller en meget aktiv rolle i mange livsprocesser på cellulært niveau, så der er potentielt store muligheder i udvikling af området i samarbejde med biologer. Der venter en stor udfordring for os fysikere i at kunne bidrage til at beskrive livsprocessernes natur, ikke blot med en hjælpedisciplin, men helt centralt med teoridannelser og fysikkens metodik.

Litteratur

- [1] [www@memphys.sdu.dk](http://www.memphys.sdu.dk)
- [2] W. Helfrich (1973), "Elastic properties of lipid bilayers: Theory and possible experiments". *Z. Naturforsch.* **28c** 693-703.
- [3] M.Ø. Jensen & O.G. Mouritsen, "Single-Channel Water Permeabilities of E. Coli Aquaporin Water Channels AqpZ and GlpF" (preprint).
- [4] D. Nelson, T. Piran & S. Weinberg (eds.) (2004), *Statistical Mechanics of Membranes and Surfaces*, Second Edition. World Scientific Publishing.
- [5] J. Henriksen & J.H. Ipsen (2004), "Measurement of membrane elasticity by micro-pipette aspiration". *Eur. Phys. J.* **14** 149-167.
- [6] J. Henriksen, A.C. Rowat, E. Brief, Y.W. Hsueh, J.L. Thewalt, M.J. Zuckermann & J.H. Ipsen, "Universal behaviour of membranes with sterols" (indsendt til *Biophys. J.*).
- [7] L. Miao, M.A. Lomholt & J. Kleis (2002). "Dynamics of shape fluctuations of quasi-spherical vesicles revisited". *Eur. Phys. J. E.* **9** 143-160.
- [8] M.A. Lomholt, P.L. Hansen & L. Miao (2005). "A general theory of non-equilibrium dynamics of lipid-protein fluid membranes". *Eur. Phys. J. E.* **16** 439-461.
- [9] T. Gutberlet, B. Klösgen, R. Krastev, R. Steitz (2004), "Neutron Reflectivity as method to study in-situ adsorption of phospholipid layers to solid-liquid interfaces". *Adv. Eng. Mat.* **6** 832-836.
- [10] A.C. Rowat, L.J. Foster, M.M. Nielsen, M. Weiss & J.H. Ipsen (2005), "Characterization of the elastic properties of the nuclear envelope". *J. R. Soc. Interface* **2** 63-69.



John Ipsen arbejder teoretisk og eksperimentelt med termodynamik, mekanik og dynamik af biologiske og syntetiske lipidmembraner.

Opgave-hjørnet – Dykkerklokke

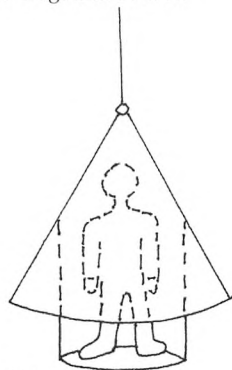
Jens Højgaard Jensen, IMFUFA, Roskilde Universitetscenter

Her bringes løsning og kommentarer til opgaven fra sidste nummer samt en ny opgave. Opgaven i sidste nummer af KVANT var denne breddeopgave fra RUC (fra sommerekamen 1997, nr. 21 i rækken i KVANT):

21. Dykkerklokke

I 1628 kæntrade det svenske flagskib *Wasa* på sin jomfrurejse i Stockholms havn og sank på 30 m's dybde. Inden dets nøjagtige position gik i glemmebogen i ca. 300 år lykkedes det i 1664 at bjerpe 53 af skibets kostbare bronzekanoner. Ved bjergningen benyttedes dykkerklokker, der i princippet så ud som antydnet på figuren, dvs. som et omvendt kræmmerhus i et tov og med et ståbrædt under det.

Hvor højt stod vandet i klokken, når den var sænket ned ved siden af vraket? Begrund svaret.



Figur 1. Dykkerklokke.

Løsning

En vandsøjle på 10 m leverer et tryk på ca. 1 atmosfære. Trykket i 30 m's vanddybde er derfor ca. 4 atmosfærer. Mens trykket ved vandoverfladen jo er ca. 1 atmosfære, altså ca. $1/4$ af trykket ved skibsvraket. Hvis vi antager, at temperaturen af luften i klokken er den samme oppe som nede, betyder det ifølge luftarternes tilstandsligning, at det rumfang luften udfylder i klokken, når den er nede ved vraket, er ca. $1/4$ af klockens rumfang. Rumfanget af den indesluttede luft i klokken er proportional med afstanden fra vandoverfladen inden i klokken til klockens spids opløftet til tredje potens. Derfor er højden i klokken, hvori man kan trække vejret ved neddykningen, reduceret til 63% af højden før neddykning, idet $(1/4)^{1/3} \cong 0,63$.

Kommentarer

1. Mere realistisk end at antage isotherm sammentrykning af luften i klokken under neddykningen er det måske at gå ud fra, at sammentrykningen sker adiabatisk, altså uden varmeudveksling med omgivelserne. Så får dykkeren lidt mere plads at ånde i. Benyttes Poisson's ligning for adiabatisk ændringer af ideale luftarter med $C_p/C_v = 7/5$ (luftmolekylerne er altovervejende diatomige) fås forholdet mellem de to rumfang at være $(1/4)^{5/7}$ og højden, som dykkeren kan holde næsen oven vande i, fås følgende til at være 72% af klokkehøjden, idet $(1/4)^{5/7 \cdot 1/3} \cong 0,72$.

Større betydning, end om sammentrykningen sker isothermt eller adiabatisk, har imidlertid klockens form. Hvis den var cylinderformet ville højden over vandoverfladen under neddykning udgøre den samme brøkdel af klokkehøjden som det indesluttede rumfang luft under neddykning udgør af cylinderens rumfang. Dvs. 25% i det isotherme tilfælde og 37% i det adiabatisk ($(1/4)^{5/7} \cong 0,37$). Dykkerne ville altså have haft afgørende mindre manøvrerum i lodret retning i en cylinderformet dykkerklokke end i en kræmmerhusformet og det er vel én af grundene til, at kræmmerhusformen har været foretrukket.

2. Navnet på mit institut på RUC er Institut for studiet af Matematik og Fysik samt deres funktioner i Undervisning, Forskning og Anvendelser (IMFUFA). Udover at instituttet således både beskæftiger sig med faginterne og faganskuende problemer, er det altså også et institut for både matematik og fysik. En ikke sjælden diskussion imellem matematikere og fysikere på instituttet drejer sig om, hvor grænsen går imellem fysikkompetencer og matematikkompetencer. Dykkerklokkeopgaven her er naturligvis klart en fysikopgave. Men hvor meget skulle der egentlig pilles af den for at den ligeså godt kunne regnes for en matematikopgave?

Overvejelser over adiabatisk kontra isotherm processer hører selvfølgelig ikke matematik til. Ved den oprindelige breddemoduleksamen var der i øvrigt heller ikke nogen af de fysikstuderende, der gjorde sig sådanne overvejelser. De regnede alle isothermt. Hvis vi på linie med de fysikstuderende ubegrundet antager, at temperaturen af luften i dykkerklokken er konstant ved neddykningen, kræver løsning af opgaven kombination af følgende tre indsigter: 1) Trykket under en vandsøjle på 10 m er ca. 1 atmosfære. 2) Tryk og rumfang for en indespærret luftmængde varierer omvendt proportionalt, hvis luftens temperatur holdes konstant (Boyles lov). 3) Forholdet mellem rumfangene af to ligedannede tredimensionale legemer er lig med forholdet mellem to tilsvarende lineære udstrækninger i legemerne i tredje potens. Her vil matematikerne så typisk hævde, at kendskab til 1) og 2) og evne til at fremdrage dem til lejligheden forudsætter erhvervet fysikkompetence på universitetsniveau. Der er derfor ikke grund til at forvente, at f.eks. universitetsmatematikstuderende, der ikke har fysik som deres andet fag, skulle kunne løse opgaven. Mens f.eks. jeg typisk vil hævde, at 1) og 2) kan forudsættes som almen viden hos studenter med en matematisk studentereksamen. Og at den store vanskelighed i opgaven nærmere er af anvendt matematisk art. Idet den består i at bevare overblikket ved fremdragelsen og den formelle kombination af 1), 2) og 3) til et svar på opgaven.

Det er oplagt, at kompetencen til at anvende matematik til formaliserende problemløsning er en del af den kompetence, som fysikundervisning tilstræber at udvikle. De fleste af matematikerne på mit institut mener fornuftigvis, at også matematikundervisningen blandt andet bør udvikle formaliserende problemløsningskompetence. Men er realiteten ikke dén, at de udviklede kompetencer fra matematikundervisningen først og fremmest er af ren og ikke anvendt matematisk art, hvis løsningen af dykkerklokkeopgaven er forbeholdt

fysikstuderende? Spørger jeg mine matematikkolleger om.

Inden næste nummer af KVANT udkommer kan læserne eventuelt overveje løsningen til denne breddeopgave (nr. 22 i rækken her i KVANT):

22. Træk i togvogne

Et godstog har 40 ens vogne og et lokomotiv, der vejer 5 gange så meget som en enkelt af vognene. Hvor stor er kraften, hvormed vognene nr. 30 og nr. 31 trækker i hinanden, i forhold til kraften, hvormed lokomotivet trækker i resten af toget? Begrund svaret.

Løsning og kommentar bringes i næste nummer.

Foreningsnyt – foredrag i efteråret

Astronomisk Selskab

Efterårets foredragsserie har temaet: **Einsteins univers.**

I 1905 havde Albert Einstein sit såkaldte "mirakuløse år", hvor han blandt flere store bedrifter lagde grunden til relativitetsteorien. I den anledning er 2005 udråbt til internationalt fysikår (World Year of Physics), hvor der i mange sammenhænge sættes fokus på Einstein og hans arbejde. I denne foredragsrække vil danske forskere fortælle om Einsteins betydning for udforskningen af universet – fra det allermindeste til det allerstørste.

Foredragene – angivet i foredragskalenderen nedenfor (markeret med 'AS') – afholdes i samarbejde mellem As-

tronomisk Selskab, Tycho Brahe Planetarium og Folkeuniversitetet i Århus. De er tilrettelagt af Michael Lindenvørnle, Kristian Pedersen, Michael Quaae og Bjarne Thomsen.

Selskabet for Naturlærens Udbredelse

Dette efterårs mødeprogram har temaet "Vand – fremtidens ressource". Foredragene (markeret med 'SNU') er beskrevet på www.naturvidenskab.net.

Dansk Geofysisk Forening

Geofysikdagen kommer til at ligge fredag den 11. november. Der vil komme mere information, herunder program og tilmelding, på hjemmesiden: dgf.gf.ku.dk. Her vil efterårets program også blive annonceret. Har du spørgsmål til foreningen eller vil du gerne meldes ind, kan vi kontaktes via e-mail på dgf@gf.ku.dk eller kontaktadresserne på hjemmesiden.

Dansk Geofysisk Forenings Rejselegat

Næste ansøgningsfrist er den 1. oktober 2005.

Målgruppe: 2.-dels geofysikstuderende ved KU og AU, som ønsker dækning af registreringsgebyr og rejseudgifter ved deltagelse i konferencer, møder, feltarbejde, udlandsophold eller lignende.

Støtte: Op til 10.000 kr. årligt, der deles ud i flere portioner.

Ansøgning: Skal indeholde beskrivelse af formål, forventet budget, en kopi af bachelorbevis/karakterudskrift samt udtalelse fra vejleder eller lignende. Der skal efterfølgende afleveres en kort redegørelse.

Sendes til: Dansk Geofysisk Forening, Geofysisk Afdeling, Juliane Maries Vej 30, 2100 København Ø.

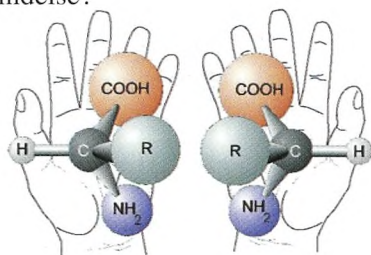
Foredragskalender					
Dato	Tid	Foredragstitel	Foredragsholder	Forening	
Sept.					
5/9	19.15	"Einstein and Black Holes"	Igor Novikov	AS (Kbh)	
12/9	19.15	"Einstein and Black Holes"	Igor Novikov	AS (Årh)	
19/9	19.30	"Udvikling af bølgeenergianlæg"	Peter Frigaard	SNU	
20/9	19.45	"H.C. Andersen og Naturvidenskaben"	Helge Kragh	VHS	
26/9	19.15	"Einstein og Gauss"	Jan Teuber	AS (Kbh)	
Okt.					
3/10	19.15	"Einstein og Gauss"	Jan Teuber	AS (Årh)	
10/10	19.30	"Tsunami-katastrofen i Sydøstasien 2. Juledag 2004"	Erik Schou Jensen	SNU	
24/10	19.15	"Mod det uendelige univers – Einstein og den moderne kosmologi"	Steen Hannestad	AS (Kbh)	
25/10	19.45	"Fra Grenå til Stockholm: August Kroghs liv og virke"	Anita Kildebæk Nielsen	VHS	
31/10	19.15	"Mod det uendelige univers – Einstein og den moderne kosmologi"	Steen Hannestad	AS (Årh)	
31/10	19.30	"Jordens vand og drikkevand"	Walter Brüsch	SNU	
Nov.					
14/11	19.15	"Relativitetsteorien - fra Galilei til GPS"	Ulrik I. Uggerhøj	AS (Kbh)	
21/11	19.15	"Relativitetsteorien - fra Galilei til GPS"	Ulrik I. Uggerhøj	AS (Årh)	
21/11	19.30	"Vand: Livets matrice"	Peter Westh	SNU	
Dec.					
5/12	19.15	"Albert Einstein – Fysiker, Naturfilosof og Menneske"	Helge Kragh	AS (Kbh)	
12/12	19.15	"Albert Einstein – Fysiker, Naturfilosof og Menneske"	Helge Kragh	AS (Årh)	
12/12	19.30	"Danmarks drikkevand"	Walter Brüsch	SNU	

AS (KBH) = Auditoriet, Juliane Maries Vej 30, 2100 Kbh. Ø; **AS (Årh)** = Matematisk Inst., Aarhus Universitet, Ny Munkegade, Bygn. 530, 8000 Århus C; **SNU** = Geologisk Museum, Øster Voldgade 5-7, Kbh. K; **VHS** = Videnskabshistorisk Selskab, HCØ, aud. 10, Universitetsparken 5, 2100 Kbh Ø (www.math.ku.dk/videnskabshistorie/).

Er det en naturlov at aminosyrer er venstredrejede?

Anja C. Andersen, Axel Brandenburg og Tuomas Multamäki, NORDITA

Stort set samtlige aminosyrer¹ findes i to udgaver, som er *enantiomere* – en venstredrejet og en højredrejet, der er hinandens spejlbilleder (se figur 1). De aminosyrer som indgår i opbygningen af levende organismer er alle venstredrejede. Dette fænomen betegnes *homochiralitet*, der betyder 'samme chiralitet'. Umiddelbart er der ikke noget der taler for, at livet ikke lige så godt kunne bestå af højredrejede aminosyrer. Så man kan spørge om det er et tilfælde, at det kun er halvdelen af de tilgængelige aminosyrer, der benyttes af de levende organismer vi kender til, eller om der er noget særligt der gør, at kun venstredrejede bruges i opbygningen af liv? Er dét, at alle levende væsener benytter samme slags, et tegn på, at det er den eneste mulighed eller betyder det, at levende organismer på Jorden alle har samme oprindelse?



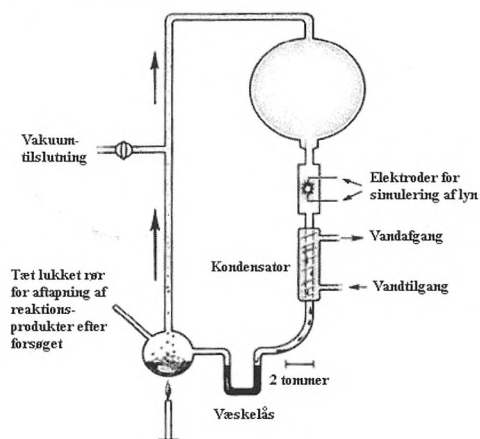
Figur 1. En 2-aminosyre kan have to *stereoisomere* former. Aminosyrer der indgår i levende organismer er alle L-aminosyrer, hvis rumlige struktur ses til venstre. R betegner en sidekæde, der varierer ganske meget fra aminosyre til aminosyre og kan for eksempel være H, CH₃ eller CH₂OH. Aminogruppen er -NH₂ og carboxylsyregruppen er -COOH.

Det var den franske kemiker og mikrobiolog Louis Pasteur, der i midten af 1800-tallet opdagede fænomenet chiralitet. Pasteur lavede krystallografiske undersøgelser af en nyopdaget vinsyre (druesyre), der havde samme kemiske opbygning og struktur som almindelig vinsyre. Imidlertid havde den tyske kemiker Eilhardt Mitscherlich vist, at mens almindelig vinsyre afbøjede planpolariseret lys, havde druesyre ikke en sådan effekt. Pasteur opdagede, at salte, som udkrystalliseredes fra druesyre, bestod af to typer af krystaller, som var spejlbilleder af hinanden. Når disse krystaller blev sorteret, og der blev sendt planpolariseret lys igennem, afbøjede de to krystaltyper lyset i hver sin retning. Druesyre bestod altså af en blanding af to forbindelser, der var spejlbilleder af hinanden. Det viste sig senere, at almindelig vinsyre i virkeligheden var identisk med den ene af de to spejlbilledformer af druesyre. På baggrund af Pasteurs opdagelser klassificeres chirale forbindelser efter, hvilken vej de drejer planpolariseret

lys. Forbindelser, der drejer lyset venstre om betegnes L – afledt af latin; laevus (=venstre), mens forbindelser der drejer lyset til højre får betegnelsen D – fra latin dexter (=højre). Forskellen på L-aminosyrer og D-aminosyrer er, at H-atomet og aminogruppen, NH₂, på kulstofatom nr. 2 har byttet plads (se figur 1 – det kræver drejning om flere akser for at indse!).

Millers forsøg med aminosyrer

I 1953 udførte Stanley L. Miller et forsøg på University of Chicago, hvori han eksperimentelt viste, at spontan dannelse af visse organiske forbindelser kan finde sted, under de forhold og med de reaktanter, som evolutionister mener eksisterede på Jorden for ca. 3,5 mia. år siden. Miller konstruerede et lukket system (se figur 2 og [1]), som tilførtes en blanding af luftarterne metan, brint og ammoniak samt vanddamp. To elektroder tilførte energi i form af gnister imellem dem (simulerede "lyn"). Blandingen i systemet fik lov at cirkulere uberørt en uge, hvorefter den blev undersøgt. Undersøgelserne viste, at der var dannet organiske forbindelser, såsom aldehyder, carboxylsyrer og forskellige aminosyrer. Forsøget viser, at det i Jordens daværende atmosfære formentlig har været forholdsvis enkelt, at danne organiske forbindelser. Man kan forestille sig, at disse forbindelser er blevet opkoncentreret i oceanerne og har udgjort en slags "ursuppe" for livets oprindelse. Det antages, at livet er opstået på havoverfladen i kontakt med atmosfæren. Argumentet er, at den række af aminosyrer, der opstod spontant under Millers forsøg, er grundbyggstenene i *proteiner*, og proteiner betragtes som den vigtigste forudsætning for liv, da disse indgår i celler, enzymer og hormoner.



Figur 2. Millers forsøg bestod af et lukket system, hvori man forsøgte at genskabe de forhold, der mentes at have været gældende ved livets spontane opståen på Jorden.

¹Ord i kursiv er forklaret i boksen på næste side.

Ordforklaringer :

Aminosyre: Organisk forbindelse der er karakteriseret ved, at indeholde både en aminogruppe og en carboxylsyregruppe. Når aminosyrer bindes sammen sker det under dannelse af en såkaldt peptidbinding, hvor syregruppen fra den ene aminosyre reagerer med aminogruppen fra den anden aminosyre under fraspaltning af vand. (www.biosite.dk/staabi/aa.htm)

D-form: D står for dexter – dvs. højre – og angiver, at molekylet vil dreje polariseret lys højre om.

Enantiomer: Spejlbillede af samme molekylære struktur.

Homochiral: 'Homo' betyder 'ens' eller 'samme'. Homochiral bruges ofte om de venstrehændede (L-form) aminosyrer, som livet anvender.

Chiral: Et chiralt molekyle kan ikke bringes til at dække dets spejlbillede således at alle ens grupper dækker hinanden. Ordet chiral kommer af 'cheiros', der på græsk betyder hånd. Et stof er chiralt, når det rumligt er forskelligt fra sit spejlbillede. Chiralitet i kemien opstår typisk, når et kulatom i et molekyle er bundet til fire forskellige grupper. Et sådant kulatom kaldes asymmetrisk.

L-form: L står for laevo – dvs. venstre – og angiver, at molekylerne drejer polariseret lys venstre om.

Nukleotider: Byggesten i makromolekylerne DNA og RNA. En nukleotid består af et sukkermolekyle (deoxyribose), der er bundet til fosforsyre og til en kvælstofholdig base, hvoraf der findes fire typer: guanin, adenin, thymin og cytosin.

Peptid: Kort kæde af aminosyrer.

Polymerisering: Kemisk reaktion mellem umættede mindre molekyler, hvorved der dannes større molekyleforbindelser.

Protein: Længere kæde af aminosyrer der er viklet om sig selv så den har en tredimensional struktur. Kæderne består typisk af fra ca. 50 op til over 1000 aminosyrer. Det er sammensætningen af aminosyrer i kæden, som bestemmer proteinets form og funktion. Et eksempel på et protein er insulin, der kontrollerer blodsukkerets niveau i hvirveldyr.

Racemat: En blanding der består af L- og D-formen. En racematblanding består af en blanding af flere enantiomere former af et chiralt molekyle.

Stereoisomer: Isomere molekyler er kendetegnet ved at bestå af de samme atomer, at have de samme grupper og næsten de samme kemiske egenskaber. Biologisk spiller de en stor rolle idet enzymer, membrantransportsystemer og receptorer har forskellig evne til at binde de forskellige isomere molekyllformer, hvorved de har forskellig biologisk effekt.

Nye vidnesbyrd har skabt tvivl om, hvor realistiske bestanddelene af Millers atmosfære var. Men hans teori om den oprindelige suppe, som forklarer, hvordan livets ingredienser blev dannet i en varm dam eller et varmt hav på planetens overflade, har stadig mange tilhængere. Nogle forskere har for nylig flyttet suppen til havbunden, hvor de forestiller sig, at mudrede mineralskyer, der blev spyet ud af varme kilder, kunne have dannet molekylerne til livets forstadier. Men en voksende gruppe andre forskere ser på en helt anden kilde til livgivende molekyler: *Rummet*.

Aminosyrerne i Millers forsøg forekom med 50 % af D-formen og 50 % af L-formen, en såkaldt *racematblanding*. Men for alle proteiner gælder – med nogle yderst sjældne undtagelser, at de kun kan fungere, når de udelukkende er opbygget af aminosyrer med samme chiralitet. De to typer af aminosyrer reagerer omtrent lige let med hinanden som med sin egen type. For en given sådan reaktion mellem to tilfældige aminosyrer er der altså en sandsynlighed på $1:2 = 0,5$ for, at to aminosyrer af samme form finder sammen. Da et gennemsnitligt protein indeholder omtrent 410 aminosyrer, alle af samme form, giver dette nu en sandsynlighed på $1 : 2^{410} \approx 1 : 10^{123}$, svarende til at slå krone 410 gange i træk med en mønt. Det vil sige, at hvis man 10^{123} gange gentager en proces, hvor 410 vilkårlige aminosyrer – f.eks. fra en stor "ursuppe" – finder sammen, vil der kun i ét af tilfældene dannes en kæde, udelukkende bestående af aminosyrer på L-formen.

Proteinerne består typisk af 100-1000 aminosyrer, mens DNA består af mange millioner *nukleotider*. Både aminosyrer og nukleotider er chirale. I aminosyrer findes årsagen til chiraliteten hos det asymmetriske kulstof. Dette kulstof er bundet til fire forskellige grupper: til venstre en amin, til højre en syre, bagved et brintatom og foran en kort kæde af atomer, der giver aminosyrerne deres forskellighed (se figur 1). I DNAs nukleotider findes chiraliteten i sukkerenheden 2-deoxyribose, som er på D-formen (se evt. artiklen om DNA i Kvant nr. 4, dec. 2004 [2]). Alt dette har skabt en livlig debat om hvorvidt homochiralitet er en forudsætning for livets tilblivelse eller er en konsekvens af livets tilblivelse [3].



Figur 3. Et stykke af den primitive kulchondrit "Allende". Meteoritten indeholder Calcium-Aluminum-rige Inklusioner (CAIs) og 'chondruler' (på dansk: chondrer), der udgør de første kondensater under Solsystemets dannelse. Mellem inklusionerne findes den finkornede matrix.

Homochiralitet – en universel egenskab?

Hvis dét at livet på Jorden består af D-form sukre og L-form aminosyrer er en tilfældighed, er det meget sandsynligt, at der på den tidlige Jord har eksisteret 'liv' af begge former, dvs. D-formen og L-formen. Det rejser spørgsmålet: Hvor længe kunne to sådanne livsformer sameksistere før den ene fik overtaget?

Vi har udviklet en simpel matematisk model (med nogle rate-ligninger), som beskriver dannelsen af *polymerer* ud fra monomerer samt konkurrencen mellem de to mulige typer. Med denne model [4,5] finder vi, at de to former kan have sameksisteret i op til 100.000 år, afhængig af hvilke antagelse der gøres om havstrømmene og dermed opblandingen af havene. Hovedantagelsen i modellen er dog, at homochiralitet er opstået ved en tilfældighed og at den anden livsform havde samme overlevelseshancer. Der er ikke nogen umiddelbar fysisk grund til at antage, at den ene form skulle være mere levedygtig end den anden. Ikke desto mindre indikerer nye fund i meteoritter, at der er en overvægt af L-formen, hvilket antyder at der måske er en grund til, at livet på Jorden netop har slået sig på L-formen.

Omkring 70 aminosyrer – ud af 159 mulige – er blevet fundet i den sjældne type af meteoritter, der kaldes kulchondritter (se evt. artiklen om Astronomi og astrobiologi i Kvant nr. 3, november 2004 [6]), men kun 8 af de 20 aminosyrer, som anvendes i levende organismer, er indtil videre blevet identificeret med sikkerhed i meteoritterne. Det er et stort arbejde at identificere aminosyrerne med sikkerhed, fordi det er svært helt at udelukke, at der kan være tale om jordisk forurening. Det er dog lykkedes Pizzarello sidste år [7] at godtgøre, at kulchondritter indeholder en overvægt på 2-9 % af L-formen i aminosyrerne; 2-amino-2,3-dimethylpentanoic, -methyl norvaline og isovaline. De to første er blandt de aminosyrer der *ikke* anvendes af levende organismer og det tredje findes kun i en sjælden svampetype. Derfor er der ingen grund til at tro at resultatet skyldes jordisk forurening.

Kulchondritterne er det ældste materiale vi kender til. Disse meteoritter var noget af det første som ud-kondenserede da Solsystemet opstod for 4,56 milliarder år siden. De er dannet i udkanten af Asteroidebæltet, eller endnu længere ude, og har derfor ikke været udsat for nogen videre opvarmning ($< 50^{\circ}\text{C}$) siden deres dannelse. Dette ved vi fordi de indeholder en del flygtige gasarter samt organisk materiale der ville være henholdsvis afgasset eller ødelagt hvis temperaturen havde været højere. Bestanddelen af kulchondritter er Calcium-Aluminum-rich Inclusions (CAIs) og chondruler der er 'kittet' sammen med et finkornet materiale, kaldet matrix. De hvidlige CAIs (se figur 3) indeholder som navnet antyder forholdsvis store mængder af kalium og aluminium. Chondrulerne er små glaskugler med en størrelsesfordeling fra millimeter til centimeter. Mellem CAIs og chondrulerne ligger matrix materialet der består af det mikrometer-store støv og de molekyler der fandtes i den interstellare sky der blev til Solsystemet. Det er i matrix-materialet, at organiske forbindelser er fundet.

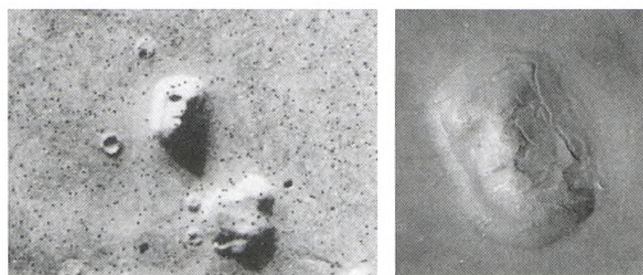
Når kulchondritter indeholder en overvægt af homochirale organiske molekyler, som Pizzarello har vist, peger det på, at det ikke kun er på Jorden at homochiralitet er normen men at der derimod også i det

tidlige Solsystem var en tendens til homochiralitet. Da overvægten kun er lille kan man sagtens forestille sig, at Jorden på et tidligt tidspunkt har huset livsformer af både L- og D-formen, men at L-formen fra starten har haft den fordel at være lidt i overtal.

I vores model [4,5] har vi som startbetingelse antaget, at de to former var ligeligt repræsenteret, hvilket førte til, at den ene af formerne fik overtaget indenfor en periode på mindre end 100.000 år. I modellen var udfaldet for om den ene eller anden form fik overtaget lige hyppige, men hvis den ene form havde blot en lille fordel fra starten ville det selvsagt påvirke resultatet. En lille fordel for L-formen vil resultere i, at det er mest sandsynligt, at det bliver L-formen der ender med at dominere.

Homochiralt liv på Mars?

Det kan meget vel vise sig, at der er liv på Mars i dag. Der er nemlig rejst tvivl om hvorvidt NASAs metoder til sterilisering af rumfartøjer er tilstrækkelig effektiv. Under steriliseringen varmebehandles rumfartøjerne hvorved kondensvand tørrer ind til små perler af brint-syre forbindelser, hvilket efterlader en noget nær ideel 'kuvøse' for mikrobielle livsformer. Når bakterier og vira tørrer ud, krystalliserer de hvorved de kan overleve endog meget barske omgivelser. Selvom sandsynligheden for at jordiske livsformer på denne måde skulle have sneget sig med som blinde passagerer til Mars og at muligheden for at de ville kunne overleve på Mars er nærmest forsvindende, så vil det for altid efterlade tvivl hvis vi finder levende organismer på Mars.



Figur 4. Ansigtet på Mars (t.v.) blev opdaget i forbindelse med Viking-missionerne i 1976. Det er 2 km bredt og 2 km højt. Billedet bidrog til mange spekulationer om mulige livsformer på Mars. Billedet til højre er taget af Mars Global Surveyor i 2001 og har en højere opløsning end billedet til venstre. Det viser, at der er tale om en naturlig formation.

Det eneste der med sikkerhed kan overbevise os om, at en given organisme fundet på Mars virkelig er en Marsorganisme er, hvis den adskiller sig markant fra jordisk liv. En sådan forskel kan f.eks. være hvis organismen er opbygget af aminosyrer med modsat chiralitet af de jordiske livsformer. Hvis chiralitet er en spontan proces, som er opstået ved en tilfældighed, er der en sandsynlighed på 50 % for, at Mars har samme type. MEN hvis chiralitet er et resultat af en form for symmetribrud så levende organismer alle steder i

Universet som oftest vil være af L-formen (homochirale), vil vi for altid stå med dilemmaet om hvorvidt vi 'blot' har opdaget slægtninge til samme oprindelige livsformer.

Hvis mulige Marsorganismer har samme chiralitet som på Jorden, kan det skyldes flere ting:

1. Homochiralitet kan være universel og alt levende vil altid besidde denne egenskab,
2. Livet på Jorden kan stamme fra Mars,
3. Vi finder en jordisk forurening på Mars,
4. Kimen til liv stammer fra et andet sted i Universet og Mars og Jorden er begge blevet 'sået' af mikroorganismer eller biokemisk materiale fra et andet sted.

Den sidste mulighed går under betegnelsen "panspermia" og den er forholdsvis populær MEN den flytter blot problemet med livets oprindelse til et andet sted i Universet uden at bidrage yderligere til en løsning af hvorvidt homochiralitet er en universel egenskab eller en tilfældighed.

Litteratur

- [1] En let forståelig indføring til emnet (chiralitet og liv): Gilmour I., Sephton M.A. (2004), *An Introduction to Astrobiology*, Cambridge University Press.
- [2] Steinsvoll, O. (2004), "DNAs fysisk/kjemiske struktur kjent i 50 år", Kvant nr. 4, december 2004.
- [3] En noget teknisk bog om chiralitet: Palyi, G., Zucchi C., Caglioti L. (2004), *Progress in Biological Chirality*, Elsevier Science.
- [4] Brandenburg A., Multamäki T. (2004), "How long can left and right handed life forms coexist?", *International Journal of Astrobiology* bind 3, 209-219.
- [5] Brandenburg A., Andersen A.C., Höfner S., Nilsson M. (2005), "Homochiral growth through enantiomeric cross-inhibition", *Origins of Life and Evolution of the Biosphere* bind 35, 225-242.
- [6] Field, D. (2004), "Astronomi og astrobiologi", Kvant nr. 3, november 2004.

- [7] Pizzarello, S. (2004), "Chemical evolution and meteorites: An update", *Origins of Life and Evolution of the Biosphere* bind 34, 25-34.
- [8] Brandenburg & Andersen (eds.) (2005), konference-proceedings for astrobiologimøde i januar 2005 – *Astrobiological problems for physicists. International Journal of Astrobiology* bind 4, Sep. 2005.



Anja C. Andersen har været astrofysik fellow ved Nordita siden 2002. Hendes primære forskningsfelt er interstellart støv, med hovedvægten på hvor det støv der findes i Universet bliver dannet. De næste par år vil hun være at finde i det nye Dark Cosmology Center ved Niels Bohr Institutet (www.astro.ku.dk/dark).



Axel Brandenburg har været professor i astrofysik ved Nordita siden år 2000, med speciale i astrofysisk fluid-dynamik. For et par år siden tog han initiativ til at danne et Nordisk Astrobiologi netværk (www.nordita.dk/~brandenb-astrobiology/) med henblik på at identificerer områder inden for astrobiologi hvor de Nordiske lande har særlige kompetencer.



Tuomas Multamäki har været astrofysik fellow ved Nordita siden 2003 og starter til oktober som Academy of Finland Research Fellow ved Turku Universitet. Hans primære forskningsområde er partikelfysik og kosmologi.

KVANT udgives af:

Astronomisk Selskab (AS)
www.as-dk.org

Michael Quaade (formand)
Hviddingvej 48
2610 Rødovre
Tlf. 36723634 (privat)
43386947 (arbejde)
mq@spacecenter.dk

Aksel Gashjerg (kasserer)
Tlf. 48245514, ag@atp.dk

Inge Frederiksen (medlem.)
Tlf. 46756676
inge.frederiksen@mail.dk

Dansk Fysisk Selskab (DFS)
www.nbi.dk/dfs

Jan W. Thomsen (formand)
Niels Bohr Institutet
Universitetsparken 5
2100 København Ø
Tlf. 35320463
jwt@fys.ku.dk

Erik H. Pedersen (kasserer)
horsdal@phys.au.dk

Dansk Geofysisk Forening (DGF)
dgf.gfy.ku.dk

Karen G. Schmidt (formand)
Niels Bohr Institutet/Is og Klima
Juliane Maries Vej 30
2100 København Ø
Tlf. 35320613
kgs@gfy.ku.dk

Bo Vinther (kasserer)
Tlf. 35320518, bo@gfy.ku.dk

Lars Stenseng (sekretær, web)
Tlf. 35325792
stenseng@spacecenter.dk

Selskabet for Naturlærens Udbredelse (SNU)
www.naturvidenskab.net

Dorte Olesen (formand)
UNI-C
Vermundsgade 5
2100 København Ø
Tlf. 35878804 (sekretær)
bente.egaa@uni-c.dk

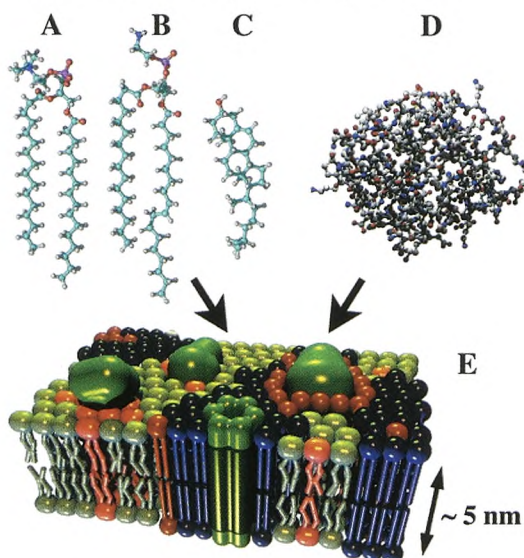
Jørn Johs. Christiansen
(sekretær, medlemmer)
Tlf. 39695818
jjchr@tdcadsl.dk

Selvorganisering i biomembraner

Thomas Heimburg og Martin Gudmand, Niels Bohr Institutet, Membrane Biophysics Group. Med bidrag fra Heiko Seeger og Matthias Fidorra.

Indledning

Celler er de primære byggeblokke i såvel primitive som højere organismer. Hos planter og dyr indeholder cellerne organeller, dvs små kamre med forskellige specielle funktioner. Nogle organeller kan f.eks. være små kraftværker, hvor sukker omdannes, mens andre kan have til opgave at syntetisere proteiner.



Figur 1. Lipider (A, B og C) og proteiner (D) udgør størstedelen af komponenterne i biologiske membraner. C er kolesterol.

Hvert organel er omgivet af en enkelt- eller dobbelt-membran. Membranernes primære formål synes at være at afgrænse reaktionskamre for biokemiske processer, og dermed bestemme den lokale koncentration af molekyler i celler og organeller. Membraner består af lipider og proteiner (figur 1).

Lipiderne som udgør membranmatrixen er, i modsætning til proteiner, relativt simple små sæbelignende molekyler (figur 1). De består oftest af to hydrofobe kulbrintekæder og en hydrofil hovedgruppe. Når lipider kommer i kontakt med vand dannes spontant dobbeltlagsstrukturer, hvor de hydrofobe kulbrintekæder skærmes fra, og de hydrofile grupper vendes mod den vandige grænseflade (figur 1). Lipider har umiddelbart mindre variation i deres struktur end proteiner, f.eks. har nogle lipider umættede kulbrintekæder, dvs. de indeholder dobbeltbindinger mellem to kulstofatomer, nogle har ladede hovedgrupper, mens andre igen er uladede. Et atypisk, men meget vigtigt lipid, er det meget stive molekyle vi kender som kolesterol. Biologiske membraner er ekstremt mangfoldige med hensyn til deres sammensætning, og hvert organel

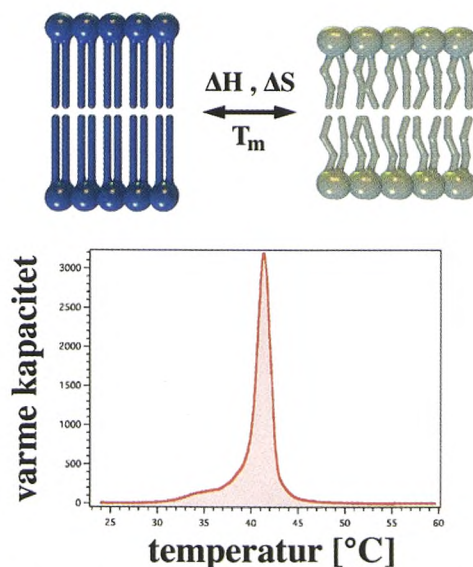
i cellen har forskellig lipidsammensætning. Grunden til denne mangfoldighed er stadig ikke særligt godt forstået.

Proteinerne er vigtige funktionelle molekyler. De er ansvarlige for transport af ioner på tværs af membranen, for at opfange lys, lyd og smag samt mange andre vigtige formål.

Mangfoldigheden af proteins funktion og makromolekylære struktur har medført et stærkt ønske om at undersøge disse molekyler på enkelt-molekylniveau, et ønske som har medført et sandt boom indenfor nanovidenskabelige discipliner.

Lipidsmeltning

Ved siden af de ovenfor nævnte forskelle i den kemiske struktur mellem lipider og proteiner, kan der ske forandringer i lipidernes fysiske tilstand. Ved lave temperaturer er kulbrintekæderne ordnede (*gel fase*), mens de ved højere temperaturer er uordnede (*fluid fase*, figur 2).

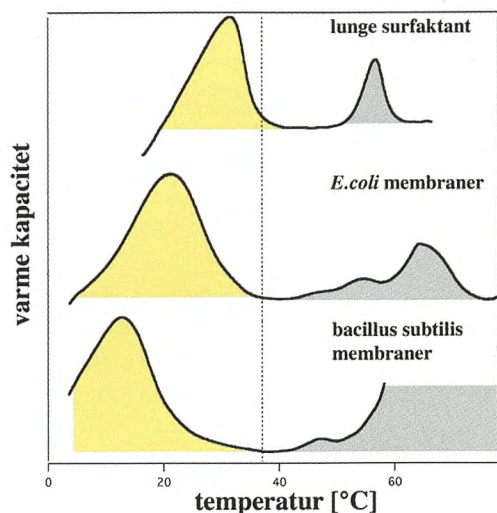


Figur 2. Skematisk fremstilling af smeltningen af lipid-membraner. Øverst: Skematisk tegning af smelteprocessen. Nederst: Smelteprofilen for en ren DPPC-membran.

Indenfor det fysiologiske temperaturområde undergår lipider en smelteovergang, med tilhørende entalpiændringer og entropiændringer. Smelteovergangen giver sig til kende som et smalt maksimum (en skarp spids) i varmfylden, som vist i figur 2. Denne skarpe profil viser, at der ved faseovergangen sker en kraftig tilvækst i systemets entropi og entalpi.

I figur 2 ses smelteprofilen for dipalmitoyl phosphatidylcholin (DPPC) som smelter ved 41° C. DPPC

er et lipid som findes i rige mængder i lungesurfaktant, en overfladefilm i lunger der har til opgave at reducere overfladespændingen på lungealveolernes meget store overflade. Med det store indhold af DPPC er det derfor næppe overraskende, at lungesurfaktant også har smelteovergang meget tæt ved kropstemperaturen (figur 3). I figur 3 ses det, at lungesurfaktants smelteovergang er lige under kropstemperatur.



Figur 3. Biologiske membraners smelteprofiler [1]. Områderne til venstre (gule) angiver lipidsmeltetoppe, mens områderne til højre (grå) angiver proteindenatureringstoppe. Den stiplede linje angiver 37° C. svarende til krops- eller væksttemperatur.

For biomembraner synes smeltetemperaturer lige under den fysiologiske temperatur at være et gennemgående tema i naturen, f.eks. som vist for *E.coli* og *bacillus subtilis* (figur 3). Begge viser smelteovergange lige under deres væksttemperatur. Hvis bakterien dyrkes ved lavere temperatur, skifter smelteovergangen nedad. Det betyder altså, at bakterier tilpasser sig således at smelteovergangen altid befinder sig i nærheden af den fysiologiske temperatur. Det er derfor nærliggende at antage at smelteprocessen i sin helhed må have en fysiologisk betydning.

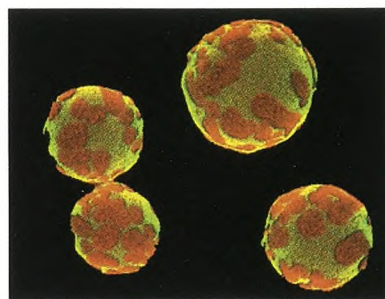
Desuden kan man i biomembraner også se proteindenatureringstoppe i smelteprofilen. Disse findes typisk noget over kropstemperatur.

Domænedannelse

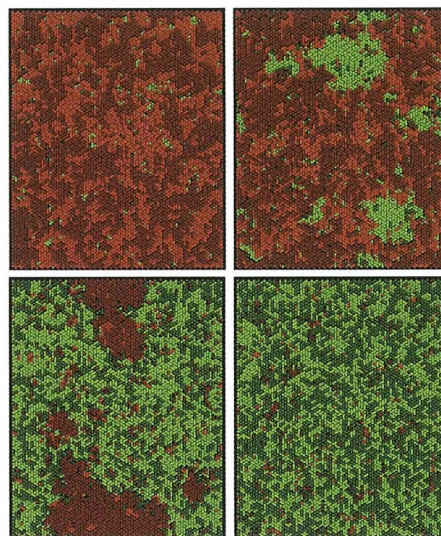
I temperaturområdet hvor membranerne smelter findes både ordnede (*gel*) og uordnede (*fluid*) lipider på samme tid. Som vist skematisk i figur 2 er ordnede lipiders konfiguration reelt længere end uordnede lipiders. Da lipider med forskellige hydrofobe længder har en ufavorabel kontaktvekselvirkning, medfører det en inhomogen fordeling af ordnede og uordnede lipider i membranen, hvorved domæner dannes. Denne selvorganiseringsproces afhænger af flere faktorer, såsom lipidernes kemiske egenskaber, koncentration og individuelle smeltepunkter. Da nogle af lipidene tillige har ladede hovedgrupper, afhænger processen også af

koncentrationen af protoner (pH) og andre ioner i opløsningen.

For en simpel blanding af to lipider (dilauroylphosphatidylcholin, DLPC, og dipalmitoylphosphatidylcholin, DPPC) er domænedannelsen ved smelteovergangen vist i figur 4. Den type domæner i dobbeltlagsmembraner blev først påvist eksperimentelt i 1999 [2]. Det skyldes udviklingen indenfor konfokal mikroskopi, som gjorde det muligt at optage billeder af fluorescensmærkede molekyler med høj tredimensional opløsning. For at optage de billeder der er vist i figur 4 tilsatte vi to forskellige fluorescerende markører til membranerne; en med præference for ordnede domæner, og en anden med præference for uordnede domæner. De to markører har forskellige emissions-bølgelængder, således at ordnede domæner fremstår i rødt, og uordnede i grønt. Vesiklerne (de kugleformede dobbeltlagsstrukturer) som er vist her er sæbeboblelignende med en gennemsnitlig størrelse på 30 μm .



Figur 4. Billeder optaget med konfokalmikroskopi af lipid-vesikler (DLPC-DPPC blanding) ved smelteovergangen. Røde regioner angiver ordnede domæner, mens grønne regioner er uordnede domæner. Se også forsiden.



Figur 5. Computersimulering af DMPC-DSPC membraner ved temperaturer under, ved og over smelteovergangen. Hvert punkt svarer til et enkelt lipidmolekyle. Mørkerød og mørkegrøn angiver hhv. ordnede og uordnede DSPC-molekyler. Lys rød og lys grøn angiver hhv. ordnede og uordnede DMPC-molekyler. Domænedannelse ses tydeligt at være temperaturafhængig.

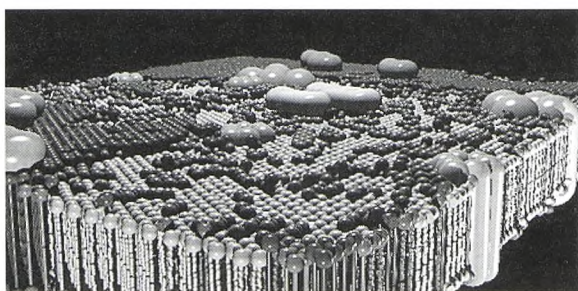
Ved hjælp af computersimuleringer kan data fra kalorimetriske målinger benyttes til at modellere et mere detaljeret billede af lipidsmeltningen.

I figur 5 er der vist fire 'snap shots' fra en computersimulering af en binær lipidblanding (dimyristoyl phosphatidylcholin, DMPC, og distearoyl phosphatidylcholin, DSPC), som er sammenlignelig med mikroskopibillederne i figur 4. Farveangivelsen er ligesom i figur 4; ordnede domæner er røde og uordnede er grønne. En triviell opdagelse er, at de uordnede domæners areal øges med stigende temperatur. En mere interessant ting der ses er, at selv indenfor den ordnede fase (ved lav temperatur) og den uordnede fase (ved høj temperatur) blandes de to lipider ikke homogent. Derfor foregår der også domænedannelse i de rene faser udenfor temperaturområdet hvor membranerne smelter.

Domæners rolle i biologiske membraner

Selvorganiseringen i membraner afhænger kraftigt af lipidernes kemiske egenskaber, pH, ionstyrke, tryk og temperatur. I biologiske celler findes endvidere enzymer (katalytisk aktive proteiner) som er i stand til at ændre strukturen af lipidene. Dermed vil aktiviteten af disse enzymer også kunne ændre strukturen af den selvorganiserede membran. Det bør i øvrigt påpeges, at den selvorganisering som lipider og proteiner gennemgår, er en generel egenskab som mange typer blandinger har og altså ikke en egenskab som er forbeholdt biokemiske systemer.

For nyligt er opdagelsen af en speciel type små domæner blev et varmt emne. Disse små domæner der ofte har en indholdsmæssig overvægt af kolesterol, sphingolipider og specielle proteiner er blevet døbt 'lipid rafts' (lipidtømmerflåder). Navnet indikerer, at mange videnskabsmænd opfatter dem som faste strukturer der bevæger sig rundt i lipidmatrixen. Dette er sandsynligvis ukorrekt, eftersom man kan observere, at disse 'rafts' varierer både i størrelse og sammensætning.



Figur 6. Skematisk fremstilling af en biologisk membran indeholdende forskellige lipiddomæner (ordnede og uordnede) og tilhørende membranproteiner. Her er blå, hvide og gule proteiner ikke lokaliserede i de samme domæner og sandsynligheden for at de vekselvirker er derfor reduceret. Se også billedet på forsiden af bladet.

Man skal yderligere huske på, at mange vigtige processer i biologiske membraner består af reaktionskaskader mellem mange forskellige proteiner. Hvis disse proteiner findes i forskellige faste domæner

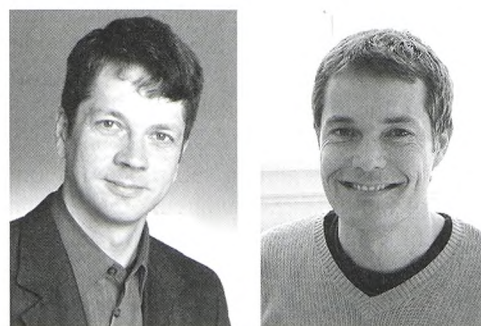
i membranen, så forhindres deres vekselvirkning, og dermed kædereaktionen. Et typisk eksempel på en kædereaktion er respirationskæden i mitokondria. I den reaktion katalyseres nedbrydelsen af sukker og dannelsen af ATP simultant. Kaskaden involverer adskillige vekselvirkende membranproteiner. Derfor vil opløseligheden af membranproteinerne i de forskellige domæner have en afgørende indflydelse på kaskadereaktionen.

Såfremt denne domænestruktur bliver ændret ved påvirkning fra enzymer, ændringer i pH eller temperatur, så ændres kaskadereaktionen altså. Dette sker vel at mærke uden at ændre biokemien i de enkelte membranproteiner (figur 6), sådan som mange enkeltmolekyle videnskabsmænd synes at mene.

Domænedannelsesprocessen kan på den anden side forstås ud fra rene fysiske egenskaber, og siden principperne beskrevet ovenfor er mangemolekyleegenskaber, opstår der en ny mængde fænomener. Fænomener som involverer vekselvirkninger som ikke kan forstås på enkeltmolekyleneiveau. Disse fænomener inkluderer kontrol af membranernes elastiske konstanter, og deri den mulige kontrol over strukturændringer og spontan poredannelse til at kontrollere transport gennem membranen. Vi har for eksempel for nyligt beskrevet hvordan nerveimpulser muligvis er en densitetspuls langs nervecellens axon, en egenskab som er en konsekvens af kooperative fluktuationer i membranen. Fluktuationer som typisk er særligt stærke i temperaturområder hvor der er udpræget domænedannelse.

Litteratur

- [1] Heimburg, T., and Jackson, A. (2005), "On solitons propagation in biomembranes and nerves". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, bind **102**: side 9790-9795.
- [2] Korbach, J., Schiller, P., Webb, W.W., Feigenson, G.W. (1999), "Characterization of lipid bilayer phases by confocal microscopy and fluorescence correlation spectroscopy". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, bind **96**: side 8461-8466.



Thomas Heimburg (t.v.) har været leder af 'Membrane Biophysics Group' ved Niels Bohr Institutet (Københavns Universitet) siden 2003. Martin Gudmand (t.h.) er ph.d.-studerende ved Nano-Science Center (H.C. Ørsted Institutet, Københavns Universitet) og 'Membrane Biophysics Group'.

Automatisk måling af ionkanalstrømme i levende celler

Rafael Taboryski og Simon Pedersen, Sophion Bioscience A/S

Sophion Bioscience A/S

Sophion Bioscience A/S blev grundlagt i juli 2000, og er udsprunget af et udviklingsprojekt hos Neurosearch A/S. Sophions mission er at udvikle og sælge avanceret udstyr til automatiske målinger af ionkanalstrømme, samt at udøve support til vores kunder i brugen af udstyret og udvikling af applikationer (anvendelser). Sophions kunder er primært farmaceutiske virksomheder. Sophion Bioscience har med succes udviklet produktet QPatch™ (se figur 1) med den tilhørende QPlate™.



Figur 1. Billede af QPatch™ screening station til automatisk patch clamping.

Ionkanaler

Ionkanaler er nogle få Ångstrøm store porer dannet af proteiner, der forbinder indersiden og ydersiden af celler. Ionkanalernes evne til selektivt at transmittre ioner kan aktiveres ved ydre påvirkninger, som temperatur, elektrisk spænding, mekanisk stræk, samt ved kemiske påvirkninger. F.eks. aktiverer stoffet capsaicin, som findes i chilifrugter, ionkanaler på tungenes nerveceller [1]. Capsaicin får disse ionkanaler til at åbne, og elektriske strømme løber igennem cellemembranen. Dette medfører, at der transmitteres et aktionspotential til hjernens smertecenter. Det er denne mekanisme, der ligger bag den smertefuldt brændende fornemmelse som vi føler når vi indtager stærk mad. De samme ionkanaler aktiveres også af varme, hvorfor man i angelsaksiske lande siger at chili er 'hot'. Tilsvarende virker smertestillende stoffer ved at blokere de ionkanaler som indgår i transmissionen af nerveimpulser til hjernens smertecenter. Ionkanalerne er med andre ord grundelementerne i kroppens netværk af nervebaner.

Forståelsen af ionkanalernes funktion – også kaldet elektro-fysiologi – spiller en meget vigtig rolle for

de farmaceutiske virksomheders udvikling af ny medicin. Efter kortlæggelsen af det menneskelige genom, har man identificeret funktionen af en lang række ionkanaler, og mange af ionkanalerne kan relateres til bestemte sygdomme eller kropsfunktioner – f.eks. cystisk fibrose og Parkinsons syge. Et stof, der er i stand til at blokere eller åbne en bestemt type af disse ionkanaler er interessant og har potentiale som lægemiddel.

Elektrostatik for celler

Cellens elektrokemiske ligevægtstilstand bestemmes primært af forholdet mellem ionkoncentrationen af Na^+ , K^+ , Ca^{2+} og Cl^- inde i cellen og udenom cellen. For at opretholde en gradient i koncentrationen af bestemte ioner hen over cellemembranen kræves en elektrostatisk potentialforskelle. Denne potentialforskelle for ioner med koncentration c_x^{out} udenfor cellen og koncentrationen c_x^{in} inde i cellen kan beregnes med Nernsts ligning [2].

$$E_x = \frac{k_B T}{ze} \ln \left(\frac{c_x^{\text{out}}}{c_x^{\text{in}}} \right), \quad (1)$$

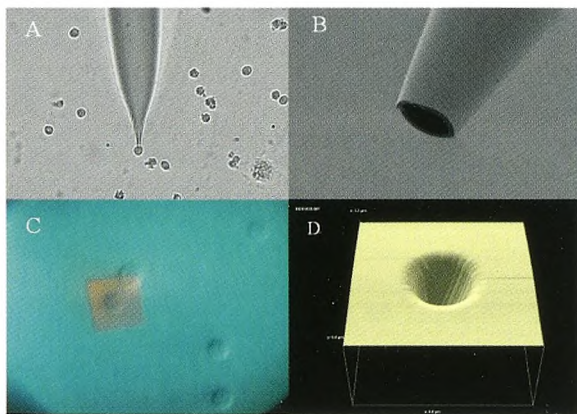
hvor k_B er Boltzmanns konstant, T er den absolutte temperatur, z er den pågældende ions valens og e er elementarladningen. Koncentrationer angives bekvemt i enheden molær ($\text{M} = \text{mol/L}$). Faktoren $k_B T/e$ giver 27 mV ved 37°C og dette er altså den relevante spændingsskala i elektro-fysiologi.

Lad os som eksempel beregne ligevægtpotentialet E_K for Kalium ved typiske koncentrationer. En typisk intracellulær koncentration vil være 155 mM og en typisk extracellulær koncentration er 4 mM. Det indre af cellen indeholder altså en højere koncentration af Kalium. Ved disse koncentrationer fås $E_K = -98 \text{ mV}$. Dvs. at for at trække K^+ -ioner ud af en celle er det nødvendigt at påtrykke en spænding større end -98 mV . Hvis spændingsforskellen mellem inder- og ydersiden er nøjagtig -98 mV balancerer Kaliumkoncentrationsgradienten og spændingsforskellen nøjagtigt hinanden og der løber netto ingen strøm.

Patch clamping – Teknikken

En vigtig metode til at teste potentielle lægemidler er den såkaldte patch-clamp teknik, hvor man er i stand til at måle ionstrømmen gennem cellemembranen direkte på en enkelt celle. Patch clamping blev udviklet af Bert Sakmann og Erwin Neher i 1970'erne, og de fik nobelprisen i medicin og fysiologi i 1991 for denne opdagelse [3]. Metoden går i korthed ud

på, at en glas-mikropipette (se figur 2A og 2B) med en lysning (åbning) på ca. én mikrometer presses mod en celle. Pipetten indeholder ledende intracellulær væske. Ved kontakt med cellemembranen danner pipettens rand spontant en forsegling til cellemembranen. Forseglingen har en elektrisk modstand af størrelsesordenen gigaohm. Denne høje isolationsmodstand kaldes i fagsprog for et 'gigaseal'. Ved at tilslutte en elektrode, som befinder sig inde i pipetten, og en referenceelektrode i saltvandsopløsningen udenom cellen, til en meget følsom strømforstærker, kan man måle ionstrømmen gennem cellen som respons til den påtrykte spændingsforskel mellem de to elektroder.



Figur 2. A: Patch clamping med pipette set i optisk mikroskop. Pipetten har netop fået kontakt med en celle. B: SEM (Scanning Electron Micrograph) af glaspipette til patch clamping. C: HEK-293 celle, der er landet på et patch clamp hul på et SiO substrat. Den kvadratiske struktur er en tynd Silicium membran som hullet går igennem. D: AFM (Atomic Force Micrograph) billede af et patch clamp hul på et plant SiO substrat. Billedet er optaget på DFM (Dansk Institut for Fundamental Metrologi i Lyngby).

For at opnå et bedre signal-støj forhold, er det ønskværdigt at rive hul på den del af cellemembranen der befinder sig inden for pipettens åbning. Herved opnås elektrisk adgang til cellens indre gennem en ren ohmsk forbindelse. Når der er kommet hul på cellemembranen, tales der i elektrofysiologi om, at cellen er i en 'whole cell' konfiguration, fordi man i denne konfiguration måler på alle ionkanaler i cellen (hele cellen). I konventionel elektrofysiologi etableres whole cell konfigurationen ved at elektrofysiologen suger hul på cellen gennem en slange, der er forbundet til pipetten og elektroden. Slangen er for enden forsynet med et mundstykke, og suget foretages med munden. Som det måske fremgår, er hele denne proces meget tidskrævende og kræver øvelse.

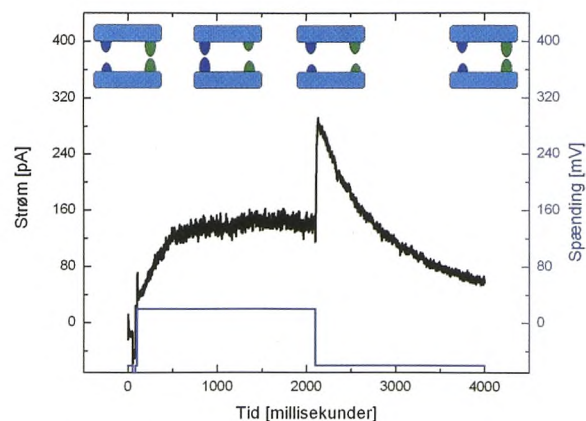
Cellerne

Man kan 'patche' på celler udtaget direkte af væv fra dyr eller mennesker. De fleste forsøg udføres dog på dyrkede celler, der er blevet klonede og genmodificerede til at udtrykke en bestemt ionkanal. Sådanne celler kan tages op af fryseren, dyrkes og høstes og være klar til brug i løbet af få dage. Cellerne er dog

levende organismer, og man skal være meget påpasselig ved omgangen med dem. Virus, svampe og bakterier kan inficere cellekulturen, så man må starte forfra med optøning af nye celler.

Miljøpåvirkninger kan få cellerne til at mutere hvorved de kan miste udtrykket af den ønskede ionkanal. Meget almindelige cellelinier brugt af den farmaceutiske industri er HEK-293 celler (Human Embryonic Kidney, 293 refererer til et eksperimentnummer) [4], og CHO (Chinese Hamster Ovary) celler. HEK-293 er en cellelinie der oprindeligt blev udtaget fra én af nyrerne på et menneskefoster, mens CHO er en cellelinie, der oprindeligt blev udtaget fra æggestokkene på en kinesisk hamster. Cellelinier som disse er særligt velegnede til patch clamping og kan ved en særlig teknik udstyres med en overrepræsentation af en bestemt ionkanal.

Én af de vigtigste ionkanaler for de farmaceutiske virksomheder er den såkaldte hERG kanal [5]. hERG (human Ether- a-gogo Related Gene) er navngivet således, da bananfluer, der manglede ERG-genet rystede (dansede go-go), når de skulle bedøves med æter. hERG kanalen er en Kalium ionkanal der bl.a. indgår i styringen af hjerterytmen. Det er bl.a. signaler fra hERG kanalen der registreres på et elektrokardiogram. Forstyrrelser af hERG kanalen kan medføre hjerterytm, med pludselig død til følge. Enhver påvirkning af hERG kanalen er således en særdeles uønsket bivirkning af et medikament, og hERG kanalen er derfor én af de vigtigste ionkanaler i den såkaldte 'safety pharmacology', hvor man checker potentielle lægemidler for uønskede bivirkninger.



Figur 3. Figuren viser en typisk safety screen protokol og tilhørende strømspor fra hERG ionkanaler. Den blå kurve viser spændingen som påtrykkes imellem den indre og ydre side af cellen. Den sorte kurve viser den resulterende strøm. Øverst på figuren vises skematisk, hvorledes strømportet kan forstås som en følge af to separate lukkemekanismer (porte) som sidder i den samme ionkanal. Den blå (grønne) port reagerer ved at åbne (lukke) ved lave spændinger og lukke (åbne) ved høje spændinger. Den spidse top i strømportet, som ses lige efter at spændingen falder, skyldes, at den blå port reagerer meget hurtigere end den grønne port. Dette giver anledning til en situation hvor begge porte er åbne samtidigt.

På figur 3 er vist et ionkanal-strømspor og tilhørende spænding fra en typisk hERG safety screen protokol. Målingen er udført på en QPatchTM. Det kan være katastrofalt for en farmaceutisk virksomhed at opdage bivirkninger for sent i udviklingen af et medikament, og det kan selvsagt medføre fatale følger for patienterne, hvis medicinen når at komme på markedet. Elektrofysiologi er derfor en uhyre vigtig disciplin for den farmaceutiske industri, men 'time to market' faktoren gør, at den meget omstændelige konventionelle pipetmetode, kun anvendes sent i forløbet, hvor de fleste stoffer allerede er diskvalificerede ved hjælp af andre metoder. Der var således fra den farmaceutiske industri efterspørgsel efter en billigere fuldautomatisk industriel metode, hvor mange forsøg kunne afvikles parallelt.

Udviklingen af chippen til patch clamping

Udviklingen af et fuldautomatisk patch clamp udstyr har krævet en koordineret indsats fra mange faggrupper, elektrofysiologer, cellebiologer, softwareudviklere, elektronikudviklere, mekaniske designere, robotprogrammører, mikroteknologer og fysikere. Udstyret består af en robot, som håndterer chips og stofbakker og pipetterer væsker. Derudover indeholder udstyret en multikanalforstærkerenhed med tilhørende dataopsamling, en trykreguleringsenhed, og endelig en chip, som pt. indeholder 16 parallelle måleenheder til patch clamping. Udstyret styres af en omfattende mængde software. I resten af artiklen beskrives primært udviklingen og funktionaliteten af chippen, da dette har mest relevans for et fysisk tidsskrift.

Som en god og billig erstatning for glaspipetten valgte vi at lave patch clamp hullet på en oxidbelagt Si-chip. Efter mange års udvikling af Silicium mikroelektronik, findes der et enormt antal standardprocesser til formning af Silicium [6]. Der findes en stor industri til fremstilling af mikroelektronik, hvor der også indgår bevægelige dele. Disse devices kaldes MEMS (Micro Electro Mechanical Systems). Et eksempel er accelerometre, der bl.a. bruges som sensorer til udløsning af airbags i biler. Vores chip har ingen bevægelige dele, men procesbiblioteket er det samme som bruges indenfor MEMS sektoren.

Denne fagre nye verden hvor også biologiske og kemiske forsøg foregår på en chip i stedet for i traditionelle glas og kolber kaldes også μ TAS (micro Total Analysis Systems), og hvis biologiske forsøg er involveret kaldes de tilhørende chips ofte for bioCHIPS eller bioMEMS. Under alle omstændigheder er der typisk tale om mikrosystemer hvor væsker indgår. For os gjaldt det om at finde den procesfølge som gjorde det muligt at opnå gigaseals på en chip.

Silicium processering foregår i et rent rum med enorm luftudskiftning, således at antallet af støvpartikler er minimalt. Man taler gerne om et klasse 100 renrum, hvor der højst må være 100 partikler større end 0,5 μ m per kubikfod luft. Operatørerne bærer

specielle renrumsdragter der skal forhindre afgivelsen af støvpartikler. Ved processerne kan man i princippet enten ætse (fjerne) materiale, eller påføre materiale på bestemte områder på en 'wafer'. En wafer er en tynd skive silicium énkystal med diameter på 4" – 8" (altså ca. 10 cm til 20 cm). Skivens tykkelse er typisk 0,5 mm. Ved hjælp af fotolitografi defineres de områder hvor ætsning eller påføring af materiale ønskes. Fotolitografi foregår ved at man lægger en tynd lysfølsom film over waferen og eksponerer filmen med UV-lys gennem en maske, som skygger for områder, der ikke ønskes belyst. Når filmen efterfølgende fremkaldes, blotlægges overfladen i veldefinerede områder som dermed er tilgængelige for ætsning eller pålægning af materiale.

Arbejdet med at udvikle et plant (fladt) substrat til patch clamping blev for alvor startet i foråret 2001, hvor vi begyndte at fremstille Silicium chips på MIC (Institut for Mikro- og Nanoteknologi på Danmarks Tekniske Universitet, DTU). Vi brugte en plastikholder, hvor 10 × 10 mm² chips med et patch clamp hul i midten kunne monteres. Plastikholderen blev placeret under et mikroskop i en opstilling der lignede en konventionel patch clamp opstilling. Cellerne blev suget på hullet med det sædvanlige mundsug, når operatøren i mikroskopet kunne se at en celle sedimenterede i nærheden af hullet (se figur 2C). Plastikholderen var ydermere forsynet med sølvelektroder. Elektroderne var forbundet til en kommerciel patch clamp forstærker, hvor data kunne måles og opsamles på en PC. Problemet var, hvordan hullet præcist skulle udformes for at opnå gigaohm-modstande. Der blev eksperimenteret med utallige geometrier og overfladebelægninger før de første rigtige målinger blev opnået i efteråret 2002.

I den mest hektiske fase, hvor firmaets overlevelse stod på spil, blev der arbejdet i toholdsskift. Wafere med huller blev fremstillet på MIC formiddag og eftermiddag af Sophions mikroteknologi folk. Disse blev sendt ud til Sophion i Ballerup med taxa, hvor de blev testet af biologerne med celler om aftenen. Næste morgen udveksledes erfaringer, og nye geometrier blev planlagt og fremstillet. Til sidst fandt vi frem til den optimale kombination af geometri, overflade og proces som gav en passende høj og reproducerbar succesrate for opnåelse af gigaseals (se figur 2D). En yderst vigtig milepæl for Sophion var nået, vi havde 'proof of concept' på, at gigaseal med celler kunne opnås på et plant substrat fremstillet med en industriel teknologi der muliggjorde massiv parallelisering af patch clamp forsøg. En erstatning for glaspipetten var fundet. Investorerne var tilfredse. Vi havde benyttet avanceret nanoteknologi til at etablere et interface mellem den mindste bestanddel af den menneskelige organisme (en celle) og et elektrisk målesystem.

Automatisk positionering af celler

Næste trin var at gøre patch clamp eksperimentet automatisk. Dette krævede, at cellerne kunne landes på

patch clamp hullet uden at operatøren igangsatte suget ved at følge med i mikroskopet og at mundsug blev erstattet af en pumpe.

En af komplikationerne ved automatiseringen af cellepositioneringen var, at patch clamp hullet skulle være rent, før gigaseal med cellen kunne opnås. Hvis man bare startede suget, og ventede til der kom en celle på hullet, var der en stor risiko for at der forinden kom et stykke snavs (iturevet cellemembran f.eks.) på hullet, hvorved opnåelse af gigaseal blev umuligt. Vi valgte at cellerne skulle føres hen over hullet gennem en væskekanal. Udfordringen var nu at tilpasse strømningshastigheden i kanalen og kanaldimensionerne, så suget kunne times rigtigt. Når cellerne var over hullet, blev væskestrømmen i kanalen stoppet, cellerne fik lov til at sedimentere et stykke ned mod bunden af kanalen hvor hullet var, og så blev suget aktiveret. Denne metode er meget reproducerbar; med den rette timing kommer der næsten altid en celle på hullet. I de indledende forsøg observeredes cellernes bevægelse i mikroskop. Væskebevægelsen i kanalen blev styret med en elektrisk kanylepumpe der oven i købet muliggjorde at cellerne kunne 'køres' frem og tilbage indtil de lå lige over hullet. Senere blev kanylepumpen udskiftet med en gastrykpumpe.

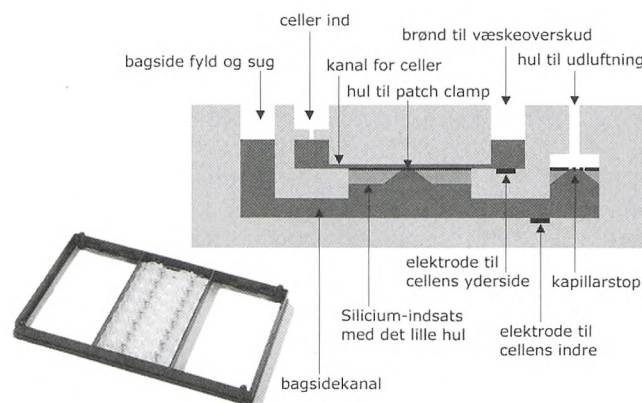
Den næste tekniske milepæl var nu nået. Vi havde fundet en pålidelig metode hvorved celler automatisk kunne landes på patch clamp hullet.

Priming, hvordan fylder man en chip med vand?

En af de store tekniske udfordringer indenfor μ TAS er forbindelsen til omverdenen. F.eks. er det ret nemt at designe et system med mikroskopiske væskekanaler, men det kan være svært at få fyldt disse kanaler med væske. Hvis man pipetterer en dråbe vand på en μ L (1 mikroliter = 1 mm^3) ned i en lille brønd med hul i bunden forbundet til en væskekanal, vil vandet fra dråben ikke nødvendigvis løbe ned igennem hullet, ligesom en liter vand der – påvirket af tyngdekraften – løber ud gennem afløbet i en håndvask.

Små væskemængder som disse vil typisk klæbe til pipetten eller til siden af brønden. Dette skyldes, at når væskemængden bliver tilstrækkelig lille, vil forholdet mellem overfladeareal og rumfang øges og de molekulære bindinger mellem vandmolekylerne (de såkaldte van der Waals kræfter) på dråbens overflade, og mellem vandmolekylerne og brøndens væg, vil begynde at dominere over tyngdekraften. De molekulære kræfter søger at holde sammen på vanddråben. Dette fænomen er kendt som overfladespænding. Når insekter kan gå på vand, skyldes det at de ikke er tunge nok til at deres ben bryder overfladespændingen. Overfladespænding måles i Newton per meter [N/m]. For vand er overfladespændingen γ_L til luft ca. 73 mN/m ved 20° C. Ved stigende temperatur eller tilsætning af sæbe og afspændingsmidler mindskes overfladespændingen for vand, hvorfor det er en fordel at vaske hænder i

varmt vand og sæbe. Ved mindre overfladespænding har vandet lettere ved at trænge ind og vætte (væde) de små afkroge på huden og opløse urenheder. For at få en fornemmelse af, hvornår overfladespændingen dominerer over tyngdekraften, kan man beregne kapillarlængden, $l_c = \sqrt{\gamma_L/g\rho}$, hvor ρ er massefylden af vand og g er tyngdeaccelerationen. For vand bliver kapillarlængden ca. 2 mm. Dvs. for dimensioner mindre end en millimeter holder vand op med at opføre sig som en flydende væske og begynder at opføre sig mere som klistrede dråber.



Figur 4. Nederst: Billede af QPlateTM. QPlateTM er en chip til 16 parallelle patch clamp målinger på levende celler. Bemærk de tomme huller i rammen der skal gøre plads til to ekstra indsatses så i alt 48 forsøg kan afvikles i parallel i den næste version af udstyret. Øverst: Skematisk principdiagram af kanalstrukturen i en QPlateTM.

På figur 4 er vist et principdiagram for den endelige chip. Det var især bagsidekanalen, som har kontakt til det indre af cellen, der var vanskelig at fylde med væske. I princippet er det nemt nok, man skal bare presse væsken ind gennem indløbshullet og vente til al luften er kommet ud gennem det lille patch clamp hul. Problemet er dog, at dette tager meget lang tid. Luftstrømmen gennem en kanal som er 1-10 μ m lang og har en diameter på 1-2 μ m er nogle pL per sekund per hPa trykforskel. Med et tryk på 300 hPa vil det derfor tage ca. 20 minutter at presse en mikroliter luft igennem kanalen. Løsningen måtte blive, at luften der blev fortrængt af vandet skulle ud et andet sted med en mindre strømningsmodstand.

Den elegante løsning på problemet blev indførelsen af et kapillarstop. Kapillarstoppet blev monteret for enden af bagsidekanalen. Kapillarstoppet var indrettet således, at det havde en samlet strømningsmodstand, der var lille nok til at luften kunne komme ud af kanalen hurtigt, men samtidigt havde den egenskab, at væskefronten på grund af kapillarkræfterne blev fanget ved kapillarstoppet. Kapillarstoppet består af en masse små huller. Når en væske skal presses igennem et lille hul kræves et kritisk tryk for at vætte overfladen på den anden side af hullet. Det kritiske tryk er givet ved $p_c = f(\theta)\gamma_L/d$, hvor d er hullets diameter og $f(\theta)$ er en geometrisk dimensionsløs forfaktor af størrelsesorden én, der kun afhænger af hullets specifikke geometri og

af kontaktvinklen mellem væsken og hullets overflademateriale.

For den før nævnte værdi af vands overfladespænding fås at p_c med $d = 1\mu\text{m}$ bliver af størrelsesordenen 700 hPa, altså et ganske betragteligt tryk. Det smarte ved denne løsning er, at hvert af hullerne kan holde et tryk af størrelsesordenen p_c , mens strømningshastigheden er proportional med antallet af huller. Med mange små huller i kapillarstoppet opnås en hurtig udtømmning af luft og et højt holdetryk, p_c , for væsken. Der gælder ydermere samme betragtning for en negativ trykforskel. Når væskefronten således er nået hen til kapillarstoppet, skal man også overskride et kritisk sugetryk for at trække den tilbage igen. Dette er absolut nødvendigt, idet der skal bruges et sug for at suge hul på cellerne ved overgangen til whole cell konfigurationen. Den endelige udgave af QPlate™, som er varebetegnelsen for vores chip, indeholder kapillarstop, både i frontsidekanalen og bagsidekanalen, og kan fyldes med væske med en passende optimeret sekvens af gastryk på for- og bagside.

Produktmodningen

Alle ingredienser var nu på plads. Vi havde 'proof of concept' på alle nødvendige teknologier, for at fremstille en chip til patch clamping. Tilbage stod at finde en industriel plast indpakning, og at overføre Silicium processerne fra MIC til en rigtig Silicium fabrik. Det stod klart, at indpakningen skulle fremstilles af sprøjtestøbte plastkomponenter. De enkelte celleprototyper vi hidtil havde arbejdet med var fremstillet ved sædvanlig maskinbearbejdning, som i det lange løb er meget dyrere end sprøjtestøbning. Vi gik i gang med at identificere passende partnere til disse processer og arbejdede i parallel med flere virksomheder. Vi havde f.eks. kontakt med en svensk, en hollandsk og en tysk virksomhed til fremstilling af chips, og med en dansk og en tysk virksomhed til fremstilling af plastkomponenterne og samlingen af alle stumperne. Vi endte med at gå videre med de to tyske virksomheder.

Den lille tyske virksomhed thinXXS microsystems GmbH, kom med en utrolig elegant løsning til samlingen. Udfordringen var her, at samlingen skulle være vandtæt og have en høj elektrisk isolationsmodstand. Plastdelene skulle indeholde væskekanaler og pipetteringsbrønde, således at væske kunne pipetteres ned på chippen oppefra. Interface til trykkontrol skulle også ske fra oversiden. Væskekanalerne skulle desuden skabe forbindelse til elektroder på et keramisk printkort i bunden af chippen. Med thinXXS' løsning af plastindpakningen kunne alt dette lade sig gøre uden brug af lim. Der skulle dog flere iterationer af sprøjtestøbning til før det hele virkede. Det tog sin tid, da der skulle laves en ny støbeform hver gang noget skulle ændres.

Den endelige QPlate™ indeholder pt. 16 stk. $3 \times 5\text{ mm}^2$ chips. Disse chips består af et stykke Silicium og et stykke glas som er 'bondet' sammen. Silicium er dækket med SiO og indeholder patch clamp hul og

kapillarstop. I glasdelen er forside strømningskanalen defineret. De keramiske printkort med elektroderne bliver leveret af en lille men effektiv dansk virksomhed. Vi har et fantastisk godt samarbejde med disse underleverandører, og selvom vi betaler for deres produkter, har deres indsats bestemt ikke været uden risiko. Underleverandørerne har hele vejen igennem troet på forretningsmodellen i automatisk patch clamping. QPlate™ er nu et kommercielt produkt og udgør sammen med QPatch™ et system til automatisk patch clamp forsøg.

Tak til

alle vores kolleger og samarbejdspartnere, både nuværende og tidligere, der gennem udviklingsforløbet har bidraget til denne artikel. Specielt til Niels J. Willumsen, for diskussionerne vedrørende hERG kanalen.

Litteratur

- [1] G. D. Smith et al., "TRPV3 is a temperature-sensitive vanilloid receptor-like protein", *Nature* bind **418**, 186-190 (11 July 2002)
- [2] Bertil Hille, *Ion Channels of Excitable Membranes*, 3rd ed., ISBN 0-87893-321-2, Sinauer Associates, s.15-17.
- [3] nobelprize.org/medicine/laureates/1991/press.html
- [4] HEK-293 F.L. Graham, J. Smiley, W.C. Russell, R. Nairn, "Characteristics of a human cell line transformed by DNA from human adenovirus type 5", *J. Gen. Virol.*, bind **36**(1), 59-74 (July 1977).
- [5] M.C. Sanguinetti, C. Jiang, M.E. Curran and M.T. Keating, "A Mechanistic Link between an Inherited and an Acquired Cardiac Arrhythmia: hERG Encodes the IKr Potassium Channel", *Cell* bind **81**, 299-307 (1995).
- [6] Marc J. Madou, *Fundamentals of Microfabrication*, 2nd ed., ISBN 0-8493-0826-7.



Rafael Taboryski, 42 år, Director, consumables technology, ph.d. i fysik og erhvervsforsker fra KU og Ferroperm A/S. Ansat i Sophion Bioscience siden maj 2001, projektleder for udviklingen af QPlate™. Tidligere ansættelser ved DFM, Institut for Fysik på DTU og Cavendish Laboratoriet ved Cambridge universitet.



Simon Pedersen, 35 år, Research scientist, ph.d. i fysik fra Niels Bohr Institutet. Ansat i Sophion Bioscience siden august 2002. Han er primært beskæftiget indenfor det tværdisciplinære område imellem fysik og elektrofysiologi i forbindelse med udvikling af QPlate™ og QPatch™. Tidligere ansættelse ved EMP på Chalmers University of Technology.

Biologi og fysik: Konvergens mod én videnskab?

Claus Emmeche, Center for Naturfilosofi og Videnskabsstudier, Niels Bohr Institutet

Skal vi kort karakterisere forholdet mellem biologi og fysik som videnskaber, kan vi starte med det alle ved: Fysikken var i en lang periode – lad os sige fra antikken til år 1950 – den mest avancerede af de to, den videnskab som med størst held og dygtighed havde opnået en serie grundlæggende forståelser af stoffets natur, mens biologien haltede bagefter, var vanskeligere at matematisere, og kæmpede med at undersøge fænomener, som ikke var lige så åbenbart tilgængelige for den reduktionistiske metode – at skille ting ad og analysere et system i sine enketdele, finde de almene bevægelseslove for systemet, for derudfra at beregne eller udlede generelle egenskaber ved systemets samlede dynamik. Det var som om, at når biologer skulle forklare organismers struktur og funktion, henviste de til årsager, der for mange i betænkelig grad mindede om rent menneskelige formål – et organ har den form 'for at' opfylde denne funktion (som om nogen havde haft et mål om at designe en organisme således) – altså henviste til årsager, som ansås for at være fremmede og irrelevante for studiet af fysiske systemer, der jo ifølge det mekaniske verdensbillede styredes af rent 'effektive' årsager, en mekanisk kausalitet.

Denne modsætning mellem videnskaben om de naturkræfter, der lader sig beskrive mekanisk og matematisk, og de dele af naturen, som er komplekse, organiseret, og i al fald ser ud 'som om' den er designet, findes stadig, selvom den tager sig anderledes ud i dag, hvor biologi og fysik mødes i tværfaglige områder, fx biofysik og studiet af ikke-lineære komplekse systemer på mange organisationsniveauer. En forståelse af kausalitet, eller årsagsbegreber, er her et centralt aspekt, når man skal udrede det filosofiske forhold mellem fysik og biologi.

Forskellige forklaringstyper

Det er grundlæggende i både videnskab og i den almindelige forståelse af vores verden, at ting og processer vi erfarer, ikke er helt tilfældige, men ordnede på bestemte måder, som tillader rationel forståelse gennem forskellige typer forklaring. Her er et historisk tilbageblik relevant. I overgangen fra et mytologisk til et rationelt verdensbillede blev begrebet skyld (græsk *aitia*) – som i 'han er skyldig i mordet' – brugt metaforisk til at beskrive ikke-personlige naturprocesser hvor et fænomen nødvendigvis følger et andet. Da den moderne videnskabs formål er at afdække den dybdestruktur i verden, som skjuler sig bag vor umiddelbare erfaring, vil dens forklaringer henvise til forskellige determinanter (eller årsager) til processernes mønster.

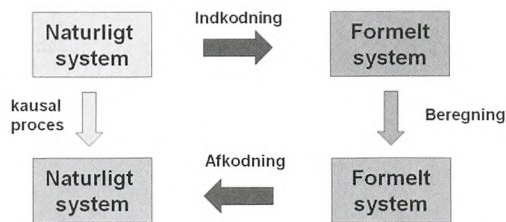
Tre klassiske opfattelser af videnskabelig undersøgelse har dybt påvirket de fremherskende ideer om kausale forklaringsformer. De er knyttet til traditionerne efter hhv. Platon, Aristoteles og Arkimedes. I sin historie har fysikken især været knyttet til den arkimediske tradition, mens biologien har haft tætte forbindelser til den aristoteliske.

Ifølge den platoniske tradition kunne bestemte egenskaber af naturen afledes apriori (forud for erfaringen) af givne matematiske strukturer. Som de pythagoræiske filosoffer opdagede, kunne en bestemt matematisk struktur (fx forhold mellem små heltal) være nøglen til en del af naturen (dens lyde, studeret i akustik), så hvorfor ikke se, om den samme struktur også kunne beskrive andre områder (som himmellegemerne, studeret i astronomi). Selvom dette forsøg fejlede, og Kepler eksempelvis måtte give op mht. sin platoniske opfattelse af 'sfærenes harmoni', er det stadig en helt vital generel idé i mange områder af fysik, inklusiv kosmologi og højenergifysik, at bruge matematikkens formelle eller logiske nødvendighed som et kraftfuldt redskab til at beskrive naturlig kausalitet. Brugen af analoge matematiske strukturer til at beskrive fænomenerne er blevet standard. Metodens succes forudsætter, at den kausale nødvendighed (eller kausale determinations) i det fænomen, man vil studere, udtømmende kan beskrives via deduktiv nødvendighed, som kendetegner den logik eller matematik man benytter – en overensstemmelse, som bl.a. den teoretiske biofysiker Robert Rosen har sat spørgsmålstejn ved (figur 1A og 1B).

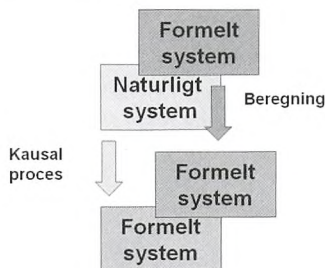
Den aristoteliske tradition afviste ikke de matematiske beskrivelser, men anså dem blot for et redskab til at søge efter tingenes virkelige årsager. For Aristoteles var der fire årsagstyper:

1. Den *materielle årsag* (hyle eller *causa materialis*) som beskriver det stof en ting er lavet af
2. *Form-årsagen* (eidos eller *causa formalis*) som beskriver den måde tingen er organiseret på
3. Den *effektive årsag* (to kineti'kon eller *causa efficiens*), som beskriver de aktive kræfter, som virker på eller frembringer tingen
4. *Mål- eller formålsårsagen* (to 'telos eller *causa finalis*) som beskriver det formål tingen tjener til.

Tager vi et hus, er mursten og mørtlen den materielle årsag, arkitekttegningen af huset er dets formårsag, mureren der bygger huset er dets effektive årsag, og det at yde husly for en familie dets finale eller formålsårsag.



Figur 1A. Modelrelationen. En model for hvordan vi laver modeller i fysik. Processer i det naturlige system repræsenteres (indkodes) i en formalisme, som er tilgængelig for matematisk manipulation (beregning), som dernæst tillader fortolkning (afkodning), hvorved det naturlige systems næste tilstand søges forudsagt. (Efter Robert Rosen og Donald C. Mikulecky).



Figur 1B. Faren ved modeller: Man glemmer at skelne klart mellem model og virkelighed, og overser bestemte begrænsninger i den indkodnings- og tolkningsproces, der kræves, for at komme fra 'virkelighed' til model og tilbage igen. Derved overser man let begrænsningerne i den matematiske formalisme, og kommer til at antage, at naturen opfører sig ligesom den matematik, vi vælger.

Aristoteles anså som sin samtid de fleste fænomener i verden som havende bestemte formål. De fire årsager var for ham ikke så meget adskilte aspekter af naturen, som en art forklaringsprincipper, der af og til flød sammen, fx når form-, den effektive, og formålsårsagen tilsammen virker i det spirende agern, som med tiden vokser sig til et egetræ. I renæssancen fremførtes en populær kritik af formålsårsagen. Man hævdede, at den var lidt mystisk i og med den forudsatte forestillingen om, at noget endnu-ikke eksisterende (et mål, en fremtidig tilstand) kunne påvirke en nuværende tilstand, som om fremtiden kunne trække i nutiden. En sådan måde at forstå formålsårsagen på må selvfølgelig fremkalde skepsis. At det ikke var en retfærdig tolkning af Aristoteles, er så en anden sag. I al fald førte det mekanicistiske verdensbillede efter renæssancen til at man forbød forestillingen om naturlige formål, og anså andre årsager end de effektive for at være for menneskelignende. Livsvidenskaberne kunne dog ikke leve op til denne reduktion, og fortsatte primært som naturhistorie med en aristotelisk indstilling, helt frem til Darwin og den moderne genetik. Her lod det så til at 'formålet' eller måltrettetheden i organismernes komplekse tilpasninger nu kunne forklares som et kompliceret resultat af mekanismerne i den naturlige selektion og arveligheden. Men end ikke det moderne neodarwinistiske paradigme (som etableredes fra 1920'erne og frem) kunne redegøre for de ikke-lineære mekanismer i den selvorganisering, man ser i organismens udvikling fra foster

til voksen. De målrettede (teleologiske) egenskaber i fosterudvikling og formering forblev selv nødvendige men uforklarede forudsætninger for at den naturlige selektion kunne virke.

Det mekaniske verdensbilledes succes – og begrænsninger

Den arkimediske tradition var blevet grundlagt i discipliner, som var mere fysiske end matematiske, men kombinerede dem i fx optik, astronomi og akustik. De matematiske forhold, som Arkimedes (ca. 287-212 f.v.t.) opdagede og beskrev i sine værker om mekanik, var ikke aprioriske, som i den platonske tradition, men afledt af erfaringen. Dog blev den aristoteliske bestræbelse på at afdække fænomenernes årsager, især de finale årsager, opfattet som metafysisk og derfor opgivet. Den arkimediske tradition omfatter navne som Ptolomæus, Johannes Kepler, Galileo Galilei og Isaac Newton. Kepler var i starten en platoniker, som ønskede at beskrive det kopernikanske system (med Solen i centrum, i modsætning til det ptolemæiske) vha. regulære polyedre, men fejlede i dette, og fandt de rigtige love for planeternes bevægelser gennem en matematisk analyse af Tycho Brahes empiriske iagttagelser. Galilei fandt sine love for faldende legemer ved at droppe antagelsen om en hypotetisk gravitationel kraft og i stedet anvende mål, som var proportionale med et bevægende legemes hastighed, for virkningen af denne kraft.

Selvom det mekaniske verdensbillede kun understreger den rolle 'de effektive årsager' har som forklaringsprincipper i fysik, blev selve idéen om årsager nedtonet i en lang periode, enten på grund af skepsis med hensyn til årsagers virkelige eksistens (David Humes positivisme), eller man anså begrebet om årsag snarere som en logisk forudsætning for overhovedet at erfare noget empirisk (Immanuel Kants transcendentale idealisme), dvs. det blev en egenskab ved subjektet. Dog fik naturens love i fysikken, som de kunne udtrykkes matematisk, en afgørende rolle i årsagsforklaringen af et systems bevægelse. Det antoges, at ethvert naturligt system kunne indkodes i en formalisme (fx et sæt differentilligninger som repræsenterer de basale love der styrer systemet) og at den logiske følgestruktur i formalismen perfekt afbilder den (effektive) kausale struktur i naturen. Dette synspunkt var foreneligt med mikro-determinisme, hvor et systems makroskopiske egenskaber og processer ses som fuldstændigt determinerede af de indeholdende partiklers adfærd, som de er styret af deterministiske love. Dette synspunkt er der bl.a. blevet sat spørgsmålstegn ved gennem opkomsten af kvantefysikken, og med Robert Rosens arbejde med fundamentale grænser for dynamiske modeller af kausale systemer.

Årsager i selvstyrende systemer

Årsagsfænomenets kompleksitet, især i målrettede systemer, blev delvis erkendt af den kybernetiske forskning i 1940'erne, hvor man studerede negativ feed-back

kontrol i såvel dyr og som artefakter (som selvstyrende missiler) og den rolle information spiller i regulering af adaptive systemer. Et paradigmatiske eksempel er de næsten lukkede kausale sløjfer, som sammenkæder forskellige hormoners niveauer i kroppen; essentielt for opretholdelsen af den fysiologiske balance (homeostasis) - en moderne udgave af den klassiske uroboros, slangen, der spiser sin egen hale (figur 2).

Da de ikke-lineære studier af fysiske systemer for alvor dukkede op sidst i det 20. århundrede betød det en øget interesse for den gamle ide om, at ikke alle kausale forklaringer kan reduceres til en simpel én-til-én korrespondance mellem årsag og virkning. Den opnåede indsigt, at komplekse systemer kan optage forskellige dele i faserummet af mulige tilstande - som er karakteriseret af kvalitativt forskellige attraktorer, evt. adskilt af grænser med en fraktal struktur - har været med til, at sætte spørgsmålstejn ved mikrodeterminismen. Tvivlen på mikrodeterminismen er også øget pga. af det forhold, at mange af disse ikke-lineære systemer har en høj følsomhed på begyndelsesbetingelserne (sommerfugleeffekten).



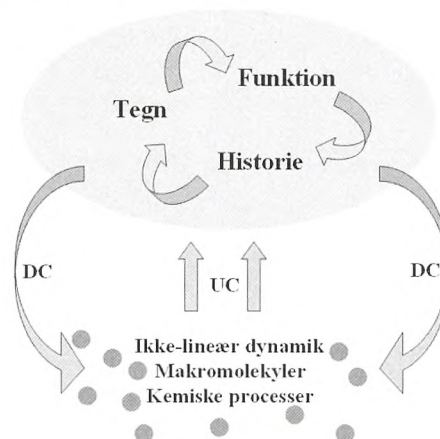
Figur 2. Uroboros: Et urgammelt symbol, her fra en græsk-byzantinsk alkymistisk tekst. Slangen, der spiser sin egen hale, har man tydet som visende en stadig fornyelsesproces. Kybernetikere og biologer i det 20. århundrede (bl.a. C.H. Waddington) benyttede billedet som symbol på kybernetiske, selvorganiserende og selvstyrende processer.

Emergens af kollektivt adfærd og nedadgående kausalitet

En anden vigtig indsigt er at komplekse ting ofte selvorganiserer sig som højniveau-mønstre via dynamiske processer hvor systemets simple dele vekselvirker lokalt. Man kan se denne 'emergens' af helheder (kollektiv adfærd af mange dele) afspejlet i de kausale forklaringer: I stedet for blot top-down reduktive forklaringer giver de ikke-lineære studier anledning til en yderligere type 'bottom-up forklaringer' af de emergente fænomener. Selvom disse forklaringer også er reduktive (i metodisk forstand forstået sådan at man eksakt kan se hvad der foregår trin for trin i en simulering af systemet) gør selve kompleksiteten af systemet forudsigelse (som den beregningsmæssige foregribelse af det faktiske systems udvikling) umulig; dvs. en simpel beregningsmæssig genvej for at forudsige en fremtidig tilstand vil sjældent være opnåelig.

Da en emergent helhed dannes bottom-up, vil dens organisation begrænse helhedens komponenter på en 'top-down' facon, hvilket er blevet kaldt for 'downward

causation' (DC) eller 'downward determination', altså 'nedadgående begrænsning' (figur 3).



Figur 3. Stærkt skematisk billede af to kausale niveauer i en organisme, fx en fritlevende celle. Nederst, det bio-fysiske niveau med den ikke-lineære lokale vekselvirkning mellem de enkelte molekyler, øverst det biologiske niveau, med nogle af de emergente egenskaber (se teksten), som karakteriserer liv. UC: 'upward causation' (opadgående kausalitet, emergens af kollektiv adfærd); DC: 'downward causation' (nedadgående kausalitet).

Der er i al fald tre mulige fortolkninger af fænomenet:

(1) I 'stærk DC' vil den emergente helhed (fx det menneskelige sind) bevirke ændringer i selve de regler eller lovmæssigheder, som styrer neuronernes adfærd i hjernen. Denne fortolkning er dog svær at forene med et naturvidenskabeligt verdensbillede, og de, som støtter den, hælder ofte til en dualistisk opfattelse af forholdet mellem fx fysik og liv, eller hjerne og bevidsthed.

(2) I 'middel-DC' vil lav-niveau regler eller love forblive de samme, men deres grænsbetingelser påvirkes kraftigt af det emergente mønster (fx et mentalt billede, eller et begreb) som her opfattes lige så virkeligt som systemets komponenter (fx signalstofferne dynamik i synapserne). Her virker det højere niveau tilstand som en selektionsfaktor, der bestemmer hvilken af de mange mulige næste tilstande på det højere niveau, som skal fremkomme (eller 'opkomme', emergere) fra det lavere niveau.

(3) I 'svag DC' anses det emergente højere niveau som reguleret af stabile (cykliske eller kaotiske) attraktorer for dynamikken på det lavere niveau. Den kendsgerning at en biologisk art består af dynamisk stabile organismer, er ikke kun et resultat af naturlig selektion (samspillet mellem gener og miljø), men også af sådanne indre, formale egenskaber ved systemets organisation - den naturlige selektions 'job' bliver her blot at udvælge de mulige stabile organismer, som er bedst tilpasset det pågældende miljø (eller som har evnet at lave dette miljø om bedst muligt), men ikke at 'skabe' disse former selv. Bl.a. de teoretiske biologer Stuart Kauffman og Brian Goodwin har været med til at påpege dette. Man ser her den gamle biologiske skelnen mellem to udviklingsformer, evolution (ved naturlig

selektion mv.) og 'development' (dvs. fosterudvikling og fysiologiske dynamikker) genspillet som en skelnen mellem to vidt forskellige ikke-lineære dynamikker.

Det skal tilføjes, at DC ikke er en form for effektiv årsag-virkning (som ofte ses som en temporal sekvens fra årsag til virkning), men er synkron, og kan anskues som en moderne version af de aristotelske form- og mål-årsager.

De ikke-lineære studier af fysiske og biologiske systemer kan ses som forenende dels den platoniske værdsættelse af universalitet i naturforklaringen (universelle matematiske egenskaber findes i mange af de ligninger, der karakteriserer kaotiske systemer, desuagtet deres individuelle materielle natur som økonomiske, økologiske, fysiologiske, eller kemiske), dels den aristotelske accept af forskellige typer principper i forsøget på at give årsagsforklaringer, og endelig den arkimediske pragmatisme med hensyn til den dybere betydning af determinisme og kausalitet. Det sidste reflekteres i det faktum at selvom deterministisk kaos karakteriserer en stor klasse af systemer, betyder dette jo ikke, at naturen 'er' fuldt deterministisk. Determinismen henviser her til den matematiske beskrivelse og dens værktøjer, snarere end til et ontologisk begreb om kausalitet.

Biologiens beskrivelse af en organisme

Skønt ikke-lineær dynamik er et vigtigt tværfagligt forskningsfelt, som har været med til at belyse hidtil ukendte egenskaber ved biologiske systemer, er der ingen tvivl om at kompleksiteten i de systemtyper, vi normalt kalder levende, er meget høj. En vigtig lærdom af biokemi og molekylærbiologi er, at 'biologisk information' (som i dag ofte sidestilles med DNA-sekvens information) oprindeligt betød 'specificitet' og henviste til den egenskab ved stofskiftet, at de mange reaktioner i en celle er medieret af højspecifikke og funktionelt stærkt organiserede reaktioner (bl.a. via enzymer). Det betyder, at en beskrivelse af systemets komponenter på atom- eller lavmolekylært niveau er utilstrækkelig.

Det interessante i en organisme, for så vidt den anskues som et stykke biologi og ikke et stykke fysik, er dens *funktionalitet*, *historicitet* og *semioticitet*, og det forhold, at disse tre egenskaber alle er (bio)logisk forbundet:

– *Funktionaliteten* er den målrettede forbindelse mellem enkeltdele og helheden, hvor hver delproces er både mål og middel for organismens selvopretholdelse.

– *Historicitet* er det forhold, at de enkelte funktioner hver er et historisk produkt af komplekse evolutionære processer, hvori bl.a. indgår en særlig hukommelseskomponent (så fx cellen kan producere netop de få funktionelle ud af de mange mulige tredimensionelle makromolekyler).

– *Semioticiteten* (som kommer af semiotik, læren om tegn) er den måde, som hukommelsen er implementeret på, og det forhold, at tegnene (som fx de enkelte gener, eller de enkelte domæner for fx molekylær genkendelse) er organiseret i semantiske

rum, der udgør de egentlige grænsebetingelser for selve systemets fysiske dynamik. Herved opnår mønstret i dynamikken betydning for organismens overlevelse.

I den forstand kan man også teoretisk anskue liv som en række indbyrdes forbundne egenskaber, der tilsammen definerer en anden og højere (eller mere specifik) bevægelsesform end fx det, som karakteriserer galakser eller oceanplader.

Liv genskaber liv på en bemærkelsesværdig specifik måde, som har fascineret generationer af forskere, helt tilbage fra før der fandtes videnskaber som fysik og biologi. Selvom vi regner med at liv er opstået af rent fysiske systemer, er grænsen mellem biologi og fysik ikke blot kunstig, men repræsenterer altså reelle emergente egenskaber, eller reelle forskelle i naturens organisationsprincipper. Men dermed ikke sagt, at man ikke engang opnår en så integreret forståelse af livets opståen, dynamik, og tegnprocessering, at grænsen mellem fysik og biologi som videnskaber opløses som kunstig.

Litteratur

- [1] Depew, David, J. and Bruce H. Weber (1995), *Darwinism evolving. System dynamics and the genealogy of natural selection*. MIT Press, Cambridge, Massachusetts.
- [2] Emmeche, C. (2005), "Causality", s. 100-102 i: Alwyn Scott, ed.: *Encyclopedia of Nonlinear Science*. New York and London: Routledge.
- [3] Emmeche, C., Stjernfelt, F. og Køppe, S. (2000), "Levels, Emergence, and Three Versions of Downward Causation", ss. 13-34 i: Peter Bøgh Andersen, Claus Emmeche, Niels Ole Finnemann and Peder Voetmann Christiansen, eds. (2000), *Downward Causation. Minds, Bodies and Matter*. Aarhus: Aarhus University Press.
- [4] Gregersen, Niels Henrik og Aksel Wiin Nielsen, red. (1992), *Kaos og Kausalitet*. Århus: Aarhus Universitetsforlag.
- [5] Pedersen, Olaf (1990), "Videnskabens fødsel – et sprogligt problem", s. 13-35 i: Thor A. Bak og Erik Dal (red.): *Videnskabens Enhed – ?*, København: Munksgaard.
- [6] Rosen, R. (1985): "Organisms as causal systems which are not mechanisms: an essay into the nature of complexity", ss.165-203 in R. Rosen (ed.): *Theoretical Biology and Complexity*. Orlando, Oxford: Academic Press.
- [7] Rosen, R. (1991): *Life Itself. A Comprehensive Inquiry Into the Nature, Origin, and Fabrication of Life*. New York: Columbia University Press.
- [8] Rosen, R. (2000), *Essays on life itself*. New York: Columbia Univ. Press.



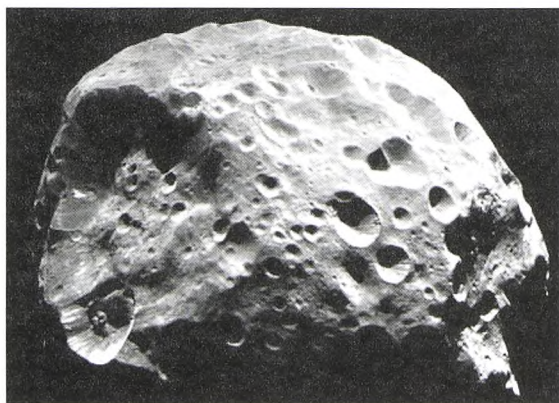
Claus Emmeche (her på spor efter muligt liv ved den islandske sø Jökulsárlón) er biolog og videnskabsteoretiker og leder af Center for Naturfilosofi og Videnskabsstudier, Københavns Universitet (www.nbi.dk/natphil). Han forsker i biologiens filosofi, herunder dens forhold til fysik, og i brugen af tegnteori (semiotik) til at forstå informationsaspektet af levende systemer.

Af John Rosendal Nielsen, KVANT.

Indvandring af Phoebe-månen til Saturn

De første forskningsresultater fra Cassini-Huygens missionen til Saturn og dens måner begynder at se dagens lys. Det drejer sig om målinger, der blev foretaget den 11. juni 2004 – kort før Cassini-Huygens gik i omløb omkring Saturn, hvor den passerede tæt forbi Saturns yderste måne, Phoebe. Denne måne er relativt lille (med en diameter på omkring 220 km), med en irregulær form, og den bevæger sig modsat af Saturns omløbsretning i en eccentric bane. Det er i kontrast til Saturns andre måner, og derfor har forskere længe formodet, at Phoebe ikke var dannet ved Saturn men et andet sted i Solsystemet. Denne teori er blevet bekræftet yderligere af to forsker-hold ved analyse af observationer fra Cassini.

Det ene hold med Johnson og Lunine har beregnet massefylden og rumfanget af Phoebe ud fra målinger fra navigations- og afbildningssystemer på Cassini. Disse beregninger giver anledning til at formode, at Phoebe har mere til fælles med objekter i Kuiper-bæltet, der er en samling af relativt små stykker af is i det ydre solsystem – dvs. hinsides Neptun – end dens søstermåner i omløb omkring Saturn.



Figur 1. Saturns måne Phoebe (foto: Cassini/NASA).

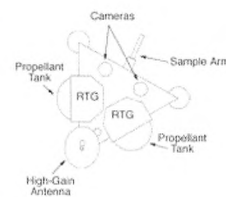
Et andet hold (Clark et. al.) har analyseret de spektralobservationer fra Cassinis visuelle og infrarøde spektrometer, der har afsløret en kompleks liste af overfladematerialer. Stofsammensætningen af Phoebe er ikke observeret tilsvarende på de andre Saturnmåner, og faktisk er variationen af sammensætningen ikke blevet set tidligere på noget andet objekt i Solsystemet. De har identificeret vand i form af is, organiske stoffer, jernholdige mineraler og visse former for silikater. Det er en stofsammensætning, der dog har meget til fælles med objekter i det ydre solsystem såsom Kuiper-bæltet, hvilket underbygger Johnsons og Lunines beregninger. Den mest oplagte teori er at Phoebe på et tids-

punkt har bevæget sig fra Kuiper-bæltet ind imod centrum og er blevet indfanget af Saturns tyngdetiltrækning. Da Kuiper-bæltet formentlig er resterne fra dannelsen af Saturn, Uranus og Neptun, kan man sige, at Phoebe stadig er blevet i familien men bare som det fortabte barn.

Kilde: *Nature*, vol. 435, 2005, s. 34-35 og s. 66-71.

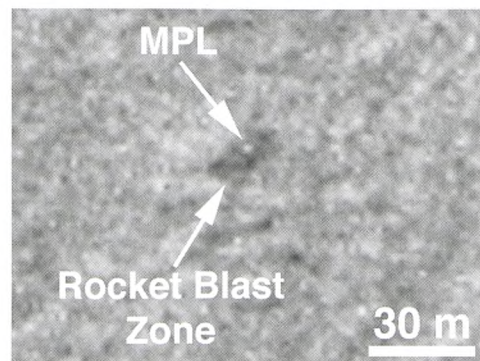
Billeder af tidligere Mars besøgende

Forskere, der betjener kameraet på rumfartøjet Mars Orbiter, mener at have fundet et par tabte rumfartøjer. Det drejer sig om Viking Lander 2 og Mars Polar Lander, der skulle være dukket op på billeder taget af Mars Orbiters kamera under sit omløb omkring Mars siden 1997.



Figur 2. Er dette Viking 2 – døm selv!

Forskerne ved Malin Space Science Systems i San Diego (Californien), der byggede kameraet sammen med California Institute of Technology, er rimelig sikre på identifikationen af Viking 2, der har været på Mars' overflade siden 1976. Mars Polar Lander, der forulykkede da dens bremseraketmotor slukkede for tidligt under nedstigningen i 1999, skulle også være identificeret.



Figur 3. Mars Polar Lander?

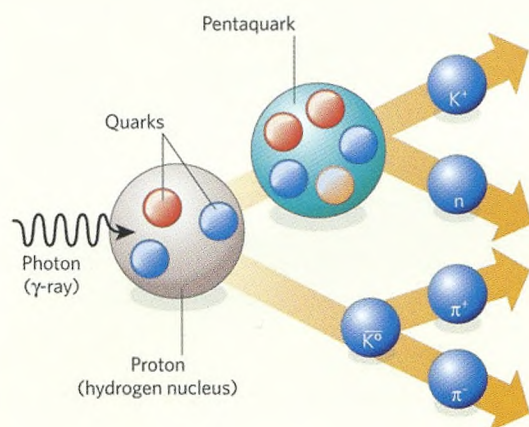
Hvem ved, hvad de ellers vil finde oppe på den røde planet. Forskerne mangler nu kun at identificere Beagle 2, som forliste på Mars i 2003.

Kilde: *Nature*, vol. 435, s. 134; The Planetary Society, www.planetary.org/news/2005/mgs_spots_vl2_mpl_0506.html

Eksistensen af penta-kvarken?

I 1997 blev forudsigelsen om den mulige eksistens af en partikel med fem kvarker fremsat af bl.a. Diakonov, der er tilknyttet Nordita. Denne partikel skulle have en masse på 1.530 MeV – 1,5 gange tungere end protonen – og derudover ville den have positiv elektrisk ladning og strangeness kvantetal. En sådan partikel er ikke naturlig i kvarkmodellen, der beskriver baryoner med 3 kvarker og mesoner med 2 kvarker. Kvantekromodynamikken, QCD, tillader dog muligheden af en kombination af kvarker – fire kvarker og én antikvark, men de formodes dog at være yderst ustabile. Det overraskende ved penta-kvarken var, at den var forudsagt med en levetid i størrelsesordenen 10^{-22} sekunder, hvilket var en faktor hundrede længere, end man kunne forvente.

Artiklen af Diakonov et. al. fik i første omgang ikke en nævneværdig opmærksomhed, men LEPS samarbejdet ved SPring-8 laboratoriet i Japan blev opmuntret til at søge efter partiklen. Tidligt i 2003 kunne de meddele, at de havde fundet penta-kvarken med den forudsagte masse og levetid. I eksperimentet vekselvirkede fotonstråler med protoner eller neutroner i en kulstofatomkerne, og resultatet skulle derved blive en proces som skitseret i figur 3, hvor en proton med to up-kvarker (blå cirkler) og en down-kvark (rød) bliver til en penta-kvark med to up-kvarker, to down-kvarker og en strange-kvark (gul). Det var temmelig overraskende, at man kunne detektere en partikel med kort levetid i et så komplekst miljø, hvor de nukleare bestanddele er bundet og har en kinetisk energi. Dette miljø vil ofte ødelægge eksperimentets præcision.



Figur 3. Proces til produktion af partikler med fem kvarker.

Snart efter begyndte andre forskningshold – bl.a. fra Jefferson Lab i USA, fra Rusland, og fra SAPHIR i Tyskland – at kigge på deres tidligere eksperimenter. De kunne ligeledes fortælle om spor af denne eksotiske partikel og desuden kunne de bekræfte partiklens masse og levetid. Ved slutningen af 2003 var der mere end ti eksperimenter, der kunne bekræfte penta-kvarken. De

enkelte eksperimenter var ikke særligt overbevisende – hverken mht. statistik eller præcision – men de mange eksperimenter gjorde, at fysikerne følte, at sandsynligheden for penta-kvarken var stor, og der blev udsendt over tusind teoretiske artikler om emnet.

I løbet 2004 begyndte teoretikernes kritik af observationerne at se dagens lys. Det var samtidig med, at de negative eksperimentelle resultater kom frem. Man søgte efter penta-kvarken i eksperimenter, hvor man brugte hadroner såsom π mesoner eller protoner i stedet for fotoner til at beskyde protonen (eller neutronen). Resultatet var ingen observationer af penta-kvarken. Man forsøgte at forklare dette med, at produktion af penta-kvarken favoriserede fotonbeskydning af en eller anden grund, og derfor har Jefferson Lab søgt efter penta-kvarker i fotoneksperimenter med en bedre statistik.

Det sidste nye fra forskerne ved Jefferson Labs Large Acceptance Spectrometer (CLAS) kom i midten af april i år, og de havde ikke fundet noget bevis for en penta-kvark med en masse på 1.540 MeV. Målingerne var mindst 50 gange mere præcise end de tidligere målinger. Forskerne er i øjeblikket i gang med at checke de tidligere eksperimenter med π meson beskydning, og resultaterne herfra kommer formentlig i slutningen af året. Men det ser yderst sort ud for penta-kvarken. Partiklen med fem kvarker ender måske som en case-study for videnskabshistorikere og -filosoffer.

Kilde: *Nature*, vol. 435, s. 287-288.

PFEIFFER VACUUM

NYHED

Markedes nyeste
Helium Læksøger
SmartTest

Med frit valg af
backingpumpe. Tør
membranpumpe
Olietætnet lamelpumpe
integreret i SmartTest

Extern backingpumpe
efter ønske.

Tel. 4352 3800 Fax 4352 3850
efa@pfeiffer-vacuum.dk

Deep Impact – kollision med kometen Tempel 1

Uffe Gråe Jørgensen, Niels Bohr Institutet, Københavns Universitet.

Mere end 100 millioner kilometers rejse med en hastighed på 30.000 km/t, og ankomst inden for 1 sekund fra det planlagte tidspunkt – nej, det er ikke DSBs nye intercity-tog, men NASAs rumsonde Deep Impact, som den 4. juli i år kolliderede med kometen 9P/Tempel 1.



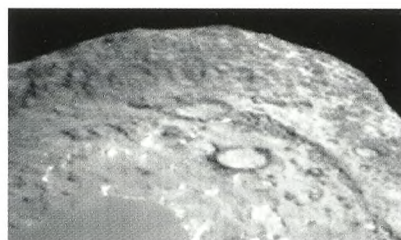
Figur 1. Moderskibet tog dette billede kun 67 sekunder efter kollisionen, fra en afstand af ca 1.000 km. En hastigt ekspanderende gas af fordampede komet- og satellitmateriale er begyndt at strømme ud fra kollisionsskrateret.

Rumsonden bestod af to moduler: et moderskib på størrelse med en personbil, og en 362 kg tung kollisionssonde på størrelse med en vaskemaskine. Først næsten fremme ved kometen, skiltes de to moduler. Den mindste del af sonden blev bragt på kollisionsskurs, mens moderskibet fortsatte forbi kometen. Begge moduler var udstyret med kameraer – modermodulets lidt mere avanceret end kollisionssmodulets. Fra 500 km afstand forevigeede modermodulet den første kontakt mellem sonde og komet – menneskets første aktive eksperiment med et himmellegeme (figur 1).



Figur 2. 50 minutter senere tog moderskibet dette billede, fra en position nu allerede 30.000 km forbi kometen. En kæmpe sky af gas og støv fra nedslaget har bredt sig hundrede af km ud i rummet, i retning bagud ud af billedet.

Fra de to moduler har vi nu modtaget 4.500 imponerende nærbilleder af kometen. Det sidste billede transmitteret tilbage til Jorden fra kollisionssondens kamera, er taget kun 3 sekunder før sammenstødet, i en højde af bare 30 km over kometens overflade. Det viser detaljer af kometens overflade på ned til 4 meter. Aldrig før har vi set en komet i så stor opløsning, men faktisk er det kun fire kometer vi overhovedet har set overfladen af – Halley, Wild 2, Borrelly, og nu altså Tempel 1.



Figur 3. Et af de mange billeder af kometens overflade, taget af kollisionssmodulets kamera på vej mod tilintetgørelsen. Hele sekvensen af billeder kan ses som en film på [1].

Læs videre inde i bladet – side 11.