

NYVIDEN

| SYDDANSK UNIVERSITET | SÆRNUMMER · OKTOBER 2005



Livet
er fedt

Af professor Ole G. Mouritsen 

Særunummer af NY**VIDEN**.

Redaktion: Informationschef Bo Kristiansen (ansvh.), Kent Kristensen (journalist), Martin Vikkelsø (layout og web), Informationskontoret, Syddansk Universitet, Tlf. 6550 1000. E-mail: info@adm.sdu.dk.

Foto: Hung Tien Vu, Scanpix. **Tryk:** one2one A/S. **Oplag:** 5.000. ISSN 1399-0772

FESTFORELÆSNING VED SYDDANSK UNIVERSITET DEN 7. OKTOBER 2005:

Vores hjerne og nervesystem består fortrinsvis af fedt. Vores hud og lunger kunne ikke fungere uden fedt. Fedtstoffer er ikke kun af det onde. Faktisk var livet aldrig opstået, hvis der ikke fandtes fedt. Og jo bedre vi forstår fedtstoffernes egenskaber, jo bedre kan vi udnytte dem – for eksempel i forbindelse med fremstilling af medicin, pointerer professor Ole G. Mouritsen.

Han er leder af Danmarks Grundforskningsfonds Center for Biomembranphysik ved Syddansk Universitet, MEMPHYS, og han regnes for en af landets førende forskere inden for fedtmolekyler.

I gymnasietiden var det nu ikke biofysikken, der interesserede ham mest. Her var han især optaget af filosofi og idéhistorie, og selv om de hårde naturvidenskabelige fag endte med at få overtaget, påpeger Ole G. Mouritsen selv, at det nærmest var en tilfældighed, at han begyndte at læse kemi og fysik på universitetet.

Karrieren tog dog hurtigt form, og kun otte år efter at han blev færdig som kandidat, kunne Ole G. Mouritsen både tilføje en Ph.D.-titel og en doktorgrad på sit visitkort.

Undervejs er det også blevet til adskillige priser og medlemskaber af diverse faglige selskaber. Han er en eftertragtet underviser og har blandt andet været med til at opbygge biofysik, der er et af de nyere fag ved Syddansk Universitet.

I fritiden nyder den 55-årige dr.scient. at afprøve sin gastrofysiske formåen. For eksempel har han mestret de japanske sushi-retter i over tyve år. Selv om familien ofte kan regne med at få fisk, understreger SDU-forskeren, at han hverken er ernæringsekspert eller fedmeforsker. Tværtimod mener han, at hans lidt for store interesse for god mad og udsøgte øl sætter ham i bås med de fleste andre danskere.

Ole G. Mouritsen er dette års festforelæser ved Syddansk Universitet.







Livet er fedt

– En fortælling om fedtstofferne i kroppen

Fedtstoffer i maden er for mange mennesker af det onde; noget som er farligt for helbredet, og noget som man derfor skal undgå.

De fleste af os ved dog, at fedtstoffer er en vigtig del af vores føde og ofte er afgørende for, om et måltid er velsmagende.

Andre er klar over, at bestemte fedtstoffer som kolesterol er nødvendige for, at vores krop kan producere vigtige hormoner, D-vitamin og de galdesalte, som gør det muligt for vores mave at fordøje maden. Mange er nok også klar over, at umættede fedtstoffer, som vi får dem fra for eksempel fisk og soyabønner, er vigtige for et godt helbred og et langt liv. Imidlertid er det nok de færreste, som ved, at fedtstof udgør den største del af vores hjerne og nervesystem, og at fedtstof næst efter proteiner vægtmæssigt udgør den største del af alle vores bløde væv.

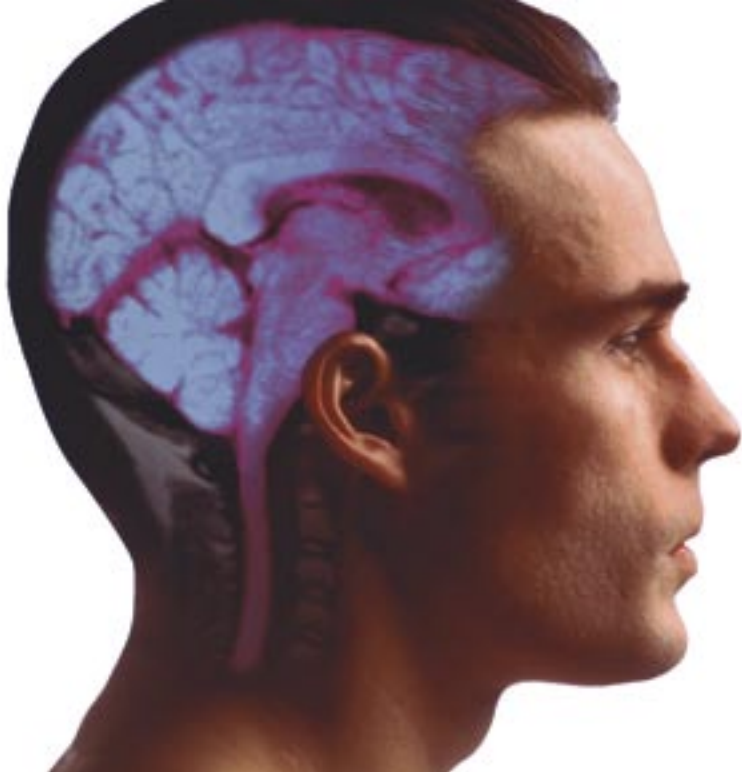
Sagen er, at fedtstoffer er lige så vigtige for liv som proteiner og gener. Fedtstoffer var vigtige for dannelsen af den første

– Sagen er, at fedtstoffer er lige så vigtige for liv som proteiner og gener.

celle, da livet på jorden opstod. Fedtstoffer har spillet en central rolle for arternes oprindelse. Og fedtstofferne kan vise sig at være nøglen til at forstå og bekæmpe de store ikke-smitsomme folkesygdomme, som menneskeheden står over for, for eksempel hjerte-karsygdomme, fedme og mentale lidelser.

Ved Danmarks Grundforskningsfonds Center for Biomembranfysik, som omfatter medarbejdere ved Fysisk Institut, Kemisk Institut og Institut for Biokemi og Molekylær Biologi ved Syddansk Universitet, arbejder en gruppe af forskere og studerende med at forstå fedtstoffernes grundlæggende fysiske og fysisk-kemiske egenskaber. Den nye viden, som hermed skabes, kan blandt andet anvendes ved fremstilling af nye materialer og mere effektive lægemidler.

Fedtstoffer er en vigtig del af vores føde, men det er ikke ligegyldigt, hvilken slags fedtstoffer vi spiser.



De færreste tænker over, at fedtstof udgør den største del af vores hjerne.

Den post-genome æra

Vi har oplevet det 20. århundrede som videnskabens århundrede. Fysikerne klarlagde grundlaget for stoffers opbygning, fra det allermindste til det allerstørste. Og molekylærbiologerne fandt koden til selve livet.

Ved at fokusere på biomolekyleres struktur har molekylærbiologien afluret hemmeligheden bag generne og den information, de bærer og fører videre fra generation til generation. Strukturen af DNA-molekylet blev bestemt - og ikke nok med det: ved overgangen til det nye årtusind var den fuldstændige genetiske information, genomet, fastlagt for flere organismer, fra primitive orme til mus og menneske.

Samtidig er strukturen blevet bestemt for et stort antal proteiner. Proteiner er de molekyler, som udfører al slags arbejde i cellen, og hvis præcise udformning er programmeret i genomet. Genomet er en komplet opskrift på, hvilke proteiner en organisme kan frembringe.

En sådan indsigt kan nyttiggøres ved behandling af sygdomme, til fremstilling af nye lægemidler og til bioteknologisk produktion af nyttige stoffer. Vi befinder os altså nu i den post-genome æra, hvor genomforskningens resultater skal stå deres prøve.

Problemet er blot, at der intetsteds i genomet står skrevet, hvilken funktion et givet protein udfører og hvordan.

Man kan heller ikke læse, hvordan proteiner og cellernes andre

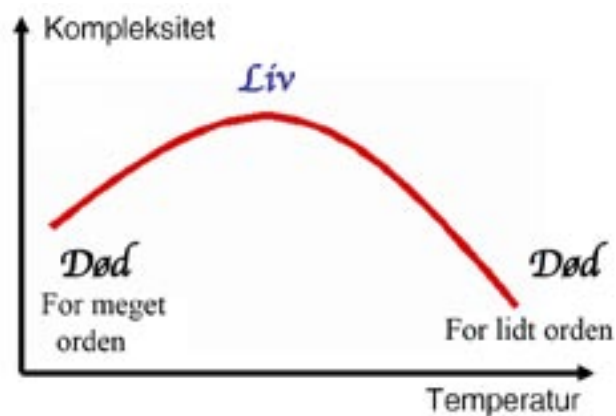
byggesten, sukkerstoffer og fedtstoffer, organiserer sig i den form for komplekse strukturer, som vi forbinder med liv. For eksempel kan man ikke læse i genomet, hvorfor vores fem fingre er næsten lige lange, eller hvorfor zebraens striber har en bestemt bredde. I den forstand er informationen i genomet ikke komplet. Genomet er en begyndelse, men det er ikke nok for os til at beskrive og forstå kompleksiteten i levende organismer.

Eksempelvis har det menneskelige genom omkring 25.000 gener, som koder for adskillige millioner forskellige proteiner. Hvert protein har en række mulige tilstande, og proteinet bliver desuden ofte modificeret, når det udfører sine funktioner.

Disse funktioner er samtidig påvirket af de omgivelser, som proteinet befinder sig i. Mulighederne for, hvordan det levende stof organiserer sig, er astronomisk store. At opregne dem alle kan næppe være vejen til en dybere forståelse. Der skal andet og mere til, og det er her, fysikkens og kemiens spilleregler kommer ind.

Fysikken ind i biologien

Fysikken er en universel videnskab, og dens love gælder overalt: inde i atomkernerne, i de levende celler og for universet som helhed. Fysikkens redskaber og metoder kan i princippet anvendes på enhver problemstilling, som vi møder den i naturen, også i biologien.



Graden af uorden aftager med voksende temperatur. Hvis der er for koldt, går livet i stå, og hvis der er for varmt, går livet også i stå. Et eller andet sted midt imellem er kompleksiteten størst og blandingen af orden og uorden tilpas.

- Indtil for nylig, hvor det er blevet erkendt, at nogle fedtstoffer er vigtige signalstoffer i cellerne, var fedtstofferne nok de mest oversete molekyler inden for biologien.

Det er et særkende ved fysikkens tilgang til naturen, at den insisterer på at se igennem en tilsyneladende kompleks fremtræden af et fænomen. Formålet er at finde den underliggende simple lovmæssighed og dernæst beskrive denne kvantitativt. Dette forhold er særligt vigtigt, når man studerer levende systemer, fordi de kendetegnes ved en særegen kompleks blanding af orden og uorden. Der må ikke være for meget orden, men der må heller ikke være for meget uorden, for at livet kan trives. Fysikere har gode redskaber til at beskrive uorden, og hvorledes orden kan opstå af uorden, når særlige betingelser er opfyldt.

I molekylernes verden er alting i hurtig bevægelse ved de temperaturer, hvor livet trives. Vi kalder disse bevægelser Brownske bevægelser, og de er tæt knyttet til det, vi forstår ved varme og temperatur. Alligevel organiserer molekylerne sig i robuste strukturer som celler og organismer. Fysikken kan hjælpe os med at beskrive, hvorledes molekulære systemer

spontant kan organisere sig i de særlige strukturer, som indgår i levende organismer.

Livets molekulære byggesten

Alle levende organismer er opbygget af celler. Nogle organismer er éncellede som bakterier og gær. Andre er flercellede med fra nogle få hundrede celler til milliarder af celler. Et menneske indeholder omkring hundrede tusind milliarder celler. Trods det, at forskellige levende organismer ser meget forskellige ud og lever under meget forskellige omstændigheder, har de alle til fælles, at de er opbygget af de samme molekulære byggesten. Og de er kontrolleret af den samme slags kemi. Alle celler er basalt set opbygget af små organiske molekyler, som alle indeholder kulstof. Disse små molekyler kan inddeles

i fire klasser: saccharider, aminosyrer, fedtsyrer og nucleotider.

De fire forskellige slags molekulære byggesten kan hver for sig kombineres med molekyler fra den samme klasse eller de andre klasser og dermed frembringe større molekyler, de såkaldte makromolekyler eller makromolekulære ansamlinger. Der er igen fire klasser af sådanne makromolekyler: kulhydrater, proteiner, fedtstoffer og nucleinsyrer.

Nucleinsyrerne (for eksempel DNA og genomer), proteinerne og i en vis udstrækning kulhydraterne har været i fokus inden for den moderne molekulærbiologi. Fedtstofferne er mere marginaliserede, og indtil for nylig, hvor det er blevet erkendt, at nogle fedtstoffer er vigtige signalstoffer i cellerne, var fedtstofferne nok de mest oversete molekyler inden for biologien.

Det 20. århundrede var videnskabens århundrede. Den enorme information i vores arvemasse blev kortlagt.



Det er der flere grunde til. Den ene er tydeligt relateret til molekylærbioologernes fokus på molekylær struktur - fedtstofferne er nemlig kedelige og har tilsyneladende ingen klar struktur. En anden grund er, at de cellulære strukturer, membranerne, som fedtstofferne især spiller en rolle i, har egenskaber, som mere ligner delvis uordnede væsker, end de ligner ordnede faste stoffer. Og hvis uorden er noget rod, så er delvis uorden værre og vanskeligere at håndtere, og derfor har mange biologer fejlet fedtstofferne ind under det videnskabelige gulvtæppe. Fysikerne, som har lang erfaring med at beskrive systemer med uorden, har derimod kastet sig over fedtstofferne og taget det som en udfordring at beskrive deres særlige form for uorden og hermed klarlægge grundlaget for fedtstoffernes betydning for biologisk funktion.

Vi vil derfor nu se nærmere på fedtstofferne og de strukturer, som de danner. Fedtstoffernes betydning som energidepot og som signalstoffer vil vi ikke komme nærmere ind på.

Olie og fedtstoffer

Olie og fedtstoffer er en stor og varieret gruppe stoffer, som har det til fælles, at de ikke kan blandes med vand. Der er ingen særlig forskel på olie og fedtstof. Normalt omtaler man for eksempel voks, spæk og smør som fedtstoffer, fordi de er faste ved almindelig stuetemperatur, hvorimod væsker som olivenolie og fiskeolie kaldes olier.

Men vi ved alle, at smør smelter ved opvarmning, og fiskeolie bliver fast i fryseren. Olier er blot fedtstoffer, som er smeltet. Et fedtstofs smeltepunkt er vigtig både for smag og for ernæringsværdi. Når vi taler om mættede og umættede fedtstoffer, er der ofte tale om forskel i smeltepunkt. Mættede fedtstoffer smelter ved højere temperaturer end umættede fedtstoffer. Vi kender forskellen fra fast smør fremstillet af animalske fedtstoffer (overvejende mættede) og blød margarine fremstillet af vegetabiliske fedtstoffer (delvis umættede).

En vigtig slags naturlige fedtstoffer er lipider, som er sammensat af fedtsyrer og forskellige andre stoffer, for eksempel aminosyrer og saccharider.

Lipider har blandede fornemmelser i forhold til vand. De har to forskellige ender. Den ene ende er som olie (fedtsyrehalerne), den hader vand; den anden ende (hovedet) kan opløses i vand, den elsker vand.

Vi siger, at lipiderne er amfifile. Lipider bliver derfor frustrerede, når de bliver blandet med vand. De må indgå et kompromis med vandet ved at lave et dobbeltlag, en såkaldt lipidmembran. Det sker spontant og helt af sig selv. Vi siger, at dobbeltlaget er selvorganiseret.

Det er denne egenskab, som ligger bag det faktum, at lipiddobbeltlag er robuste og kan anvendes som cellevægge.

I membranen er de fedtopløselige dele af lipiderne på praktisk vis afskærmet fra kontakt med vandet. Lipiderne opbygger de vægge eller membraner, som omkranser alle celler.

Lipidmembranen er delvis uordnet. Molekylerne er pænt orienterede i forhold til hinanden, men samtidig flyder de rundt i membranens plan som i en væske. Membranen er derved en hybrid mellem et fast stof og en væske. Den er en såkaldt flydende krystal. Vi kender flydende krystaller fra displays på ure og computerskærme. Lipidmembraner er gennem evolutionen blevet den levende naturs foretrukne flydende krystal.

Af særlig betydning for fedtstoffers og lipiders egenskaber er det, man kalder mættetheden af de fedtsyrer, som danner stofferne.

En fedtsyre består af en lang kulbrintekæde, det vil sige en streng af kulstofatomer med brintatomer på.

Nabokulstofatomer i kæden er kemisk bundet sammen af enten en enkeltbinding eller en dobbeltbinding. Jo flere dobbeltbindinger der er, jo mere umættet siger man, at fedtsyren er. Hvis der kun er enkeltbindinger, er fedtsyren fuldstændigt mættet.

Ligesom der findes essentielle aminosyrer, er der essentielle fedtsyrer, som vores krop ikke selv kan fremstille, og som vi derfor skal have tilført fra føden.

Det drejer sig om de poly-umættede fedtsyrer linolsyre, som har to dobbeltbindinger, og alfa-linolensyre, som har tre dobbeltbindinger. Disse to slags umættede fedtsyrer er stamfædre til to vigtige klasser af fedtstoffer, henholdsvis omega-3 og omega-6 fedtstofferne.

Kolesterol er et særligt fedtstof

Kolesterol er en særlig lipid. For mange mennesker er kolesterol af det onde, noget man for enhver pris skal undgå.

Det har ført til den helt groteske situation, at nogle føde- og drikkevarer, for eksempel caféernes uraffinerede rørsukker, deklareres som kolesterolfri, skønt det er indlysende, at det aldrig har haft noget som helst med fedtstoffer at gøre.

Kolesterol er imidlertid vigtig for kroppens evne til at danne vigtige hormoner, for eksempel kønshormoner, D-vitaminer og de galdesalte, som er med til at nedbryde maden i vores mave. Kolesterol er helt afgørende for cellernes funktion, og det er faktisk det hyppigst forekommende fedtstof i vores cellemembraner. Hvorfor er det der, og hvilke særlige egenskaber giver det cellerne?

Nyere forskning har vist, at det er kolesterol's evne til at virke som en slags antifrostvæske i membranerne, der kan være nøglen til dets succes i evolutionen.

Cellemembraner består af lipider, som har forskellig grad af mættethed. Jo mere mættet, jo mere tyktflydende membraner. Det er nødvendigt at have rimeligt flydende membraner for at understøtte cellens forskellige funktioner. Imidlertid er flydende membraner mindre stabile.

Det viser sig nu, at kolesterol kan balancere mellem mobilitet og stabilitet. Kolesterol holder nemlig membranerne tilstrækkeligt flydende og giver dem samtidig en passende mekanisk stivhed og stabilitet.

Naturens egen nano-teknologi

Den slags strukturer, lipider danner, er det, man med ét af tidens modeord kunne kalde nano-teknologi.

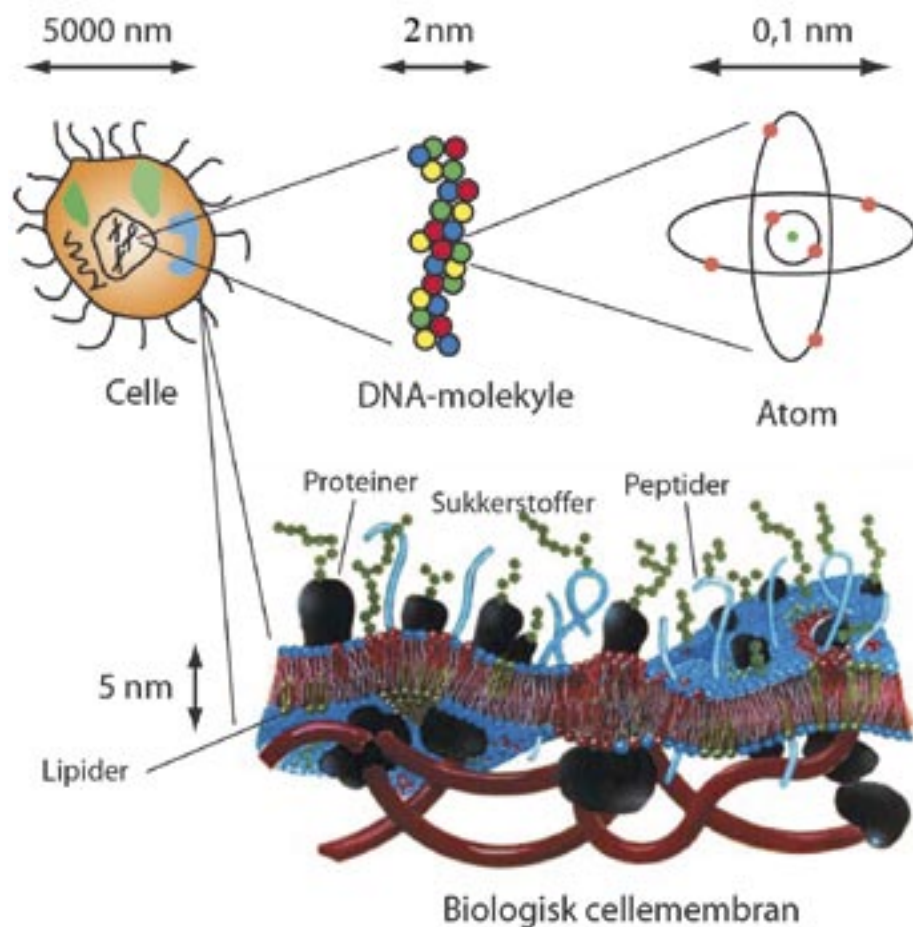
Nano-teknologi refererer til en teknologi, som virker på en skala af nano-meter (nm), det vil sige en milliontedel af en millimeter.

Set fra den levende naturs side er nano-teknologi imidlertid ikke noget nyt. Naturen har brugt nano-teknologi de sidste 3,8 milliarder år.

Alt levende er struktureret og organiseret til at fungere optimalt på nano-meter-



Der findes mange forskellige slags fedtstoffer, og deres smeltepunkt er vigtig både for smagen og for ernæringsværdien.



Naturens egen nano-teknologi.

skalaen, mellem én og omkring tusind nm. For eksempel er DNA-molekylet to nm tykt; cellens membraner er fem nm tykke; cellens indre transportsystemer er ti til hundrede nm store; og alle cellens "maskiner" er proteiner, som fungerer på nm-skalaen. Nogle af disse maskiner er ovenikøbet små molekulære motorer, som eksempelvis får musklerne til at trække sig sammen.

Det særegne ved naturens nano-teknologi er, at den er optimeret og designet gennem evolutionens lange forløb. En ihærdig ingeniør har 20-30 år til at udtænke

og udforme en ny teknologi. Naturen har haft milliarder af år til rådighed. Derfor finder vi ofte, at under de givne omstændigheder er naturens design i en eller anden forstand optimalt. Det betyder ikke, at designet nødvendigvis er "intelligent", eller at det altid er klart, hvad det egentlig er, naturen har optimeret. Men vi kan uden tvivl blive klogere og lade os inspirere ved at forsøge at aflure naturens designløsninger.

Cellemembraner og lipiddobbeltlag er et godt eksempel på naturens eget design. Vi kan forsøge at afklare sammenhængen

mellem deres molekulære sammensætning og deres materialeegenskaber, for eksempel cellevægges mekaniske styrke eller deres evne til at indbygge og transportere interessante molekyler, for eksempel lægemiddelstoffer.

Et andet eksempel kunne være at undersøge, hvorledes vigtige enzymer nedbryder eller opbygger fedtstoffer og cellevægge. Ved at få indsigt i disse forhold kan vi lære at fremstille helt nye materialer, nye teknologier og nyttige stoffer, for eksempel til sygdomsbekæmpelse.

Hårde facts om bløde materialer

Lipiddobbeltlag, cellemembraner og celler er eksempler på det, vi kalder bløde materialer. Selv om de er bløde, betyder det ikke, at materialerne ikke er robuste og holdbare. Vi er ofte tilbøjelige til at antage, at materialer skal være hårde for at kunne være stabile og udføre velkontrollerede funktioner.

Huse, biler og computere er bygget af hårde materialer. Levende stoffer er imidlertid et fint eksempel på, at bløde materialer har deres fordele, og at de til deres specifikke formål er konventionelle og menneskeskabte materialer langt overlegne.

Bløde materialer er selvhelende og kan reparere sig selv, fordi de bygger på fysiske principper om selvorganisering. Tænk, hvis vores computere havde denne egenskab, når de går i stykker.

Bløde materialer kan have en enorm styrke. Vi kender det fra plastic og gummi, som er såkaldt polymere materialer.

Et slående eksempel fra naturen er vores røde blodceller, som transporterer ilt rundt i kroppen. De røde blodceller har en membran lavet af fedtstoffer og proteiner. Membranen er så stærk, at en blodcelle i løbet af sine ca. 120 dages levetid formår at skifte form 100.000 gange, mens den

Kunstig nano-teknologi (t.h.) inspireret af naturens eget design. Et lipiddobbeltlag lagt på en fast overflade. I lipiddobbeltlaget er der indbygget funktionelle proteiner, kanaler og receptorer, som kan udføre for eksempel sensoraktivitet.



- En ihærdig ingeniør har 20-30 år til at udtænke og udforme en ny teknologi. Naturen har haft milliarder af år til rådighed.

rejser ca. 400 km rundt i blodårerne, fra de store årer til de små tynde kapillærer, hvor cellen må deformeres stærkt for at krybe ind; alt sammen uden at blive materialetræt og uden at bryde sammen.

Dette kan kun lade sig gøre, fordi den røde blodcelles membran har en mekanisk blødhed, som er 50.000 gange blødere end en menneskeskabt plastic- eller gummifilm af samme tykkelse. Her er naturens eget design altså menneskeskabte materialer langt overlegen.

Det er muligt i laboratoriet at måle cellers og membraners mekaniske styrke. Hertil kan man anvende kunstige membraner i form af såkaldte liposomer, som er dobbeltlag af lipidmolekyler, der lukker omkring sig selv som en kugleskal med vand indeni. Det er muligt at fremstille stabile liposomer af lipider, som er endnu blødere end den røde blodcelle.

Ja faktisk kan man lave dem så bløde, at de står og flabrer, blot fordi vandmolekylerne støder ind i liposomernes vægge.

Ved hjælp af sådanne bløde liposomer kan man undersøge, hvorledes kolesterol er med til at stabilisere membranerne mekanisk, og hvordan forskellige antibiotika påvirker cellevægge ved at ændre membranens mekaniske egenskaber.

Sådanne studier kan bane vejen for udvikling af nye antimikrobielle stoffer, som der vil blive hårdt brug for fremover, efterhånden som en række bakterier og andre mikroorganismer udvikler resistens over for selv vores mest effektive antibiotika.

Fedtstoffer og proteiner

Næsten al biologisk funktion på molekylært niveau foregår på membraner eller i tilknytning til membraner, og funktionen er styret af proteiner og enzymer, som sidder på eller er indbygget i membranen.

Derfor medvirker fedtstoffer og lipider til at sikre den korrekte

funktion, ligesom en ukorrekt lipidsammensætning kan føre til fejlfunktioner og sygdomme. Lipiderne er også centrale for virkningen af mange lægemiddelstoffer, for eksempel bedøvelsesmidler og psyko-farmaka.

Mange membranbundne proteiner er kanaler og pumper, som formidler transport af materiale og information ind og ud af cellen. En særlig slags kanaler er de såkaldte aquaporiner, som tillader transport af vand gennem membranen. Disse proteiner findes i

FAKTA

MEMBRANEN HUSER VIGTIGE PROTEINER OG ENZYMER

I membranerne sidder forskellige proteiner og enzymer, som styrer de fleste af cellens funktioner, for eksempel kommunikation med omgivelserne og transport af stoffer ind og ud af cellen.

For eksempel er alle nerveceller omgivet af membraner, hvori der er indbygget specielle proteiner, som er små kanaler for vigtige ioner som natrium og kalium. I nervecellernes membraner sidder også forskellige receptorer, for eksempel de receptorer, som formidler indtryk af lugt og smag. Andre receptorer er i spil, når nervecellerne påvirkes af forskellige lægemiddelstoffer.

Danmark har en fornem forskningstradition inden for dette område. Således blev Nobelprisen i kemi for 1997 tildelt Jens Christian Skou for hans opdagelse af den såkaldte natrium-kaliumpumpe, som er et protein, der holder styr på balancen af disse vigtige stoffer over alle cellemembraner.

Der findes enzymer i øjets tårevæske, hvor de udgør et forsvarssystem mod bakterier.



alle slags celler i alle kendte organismer. De er vigtige for udligning af trykforskelle, som kan opstå hen over membranen, når det omgivende miljø pludselig ændres. Hvorledes denne transport fungerer er blevet klarlagt i de senere år. Det har vist sig, at vandtransporten foregår ved, at vandmolekylerne stiller sig op på en pæn række, når de lister ind gennem kanalens ganske tynde nano-pore.

Andre membranbundne proteiner er receptorer, som er følsomme over for bestemte molekyler. Sådanne receptorer er for eksempel grundlaget for nervecellernes funktion. De er specielt vigtige for vores sanser.

Det har i nogen tid været kendt, at der er specifikke receptorer for syns- og lugtesansen og delvis for smagssansen. Det er for nylig blevet påvist, at også følesansen bygger på membranproteiner, de såkaldte mekano-sensitive kanaler.

Ved en mekanisk påvirkning kan disse kanaler åbne og lukke og dermed give besked til hjernen om følelse. Selve mekanismen er kontrolleret af membranens lipider og deres evne til at danne krumning på membranen.

Den sidste af Aristoteles' fem sanser, hørelsen, menes nu også at være betinget af mekanisk påvirkelige membrankanaler.

Enzymer og fedt

En særlig slags proteiner fungerer som enzymer. Enzymer er en slags katalysatorer, der sikrer, at kroppens kemiske reaktioner foregår kontrolleret og i det korrekte tempo. Enzymerne formidler de fleste af de kemiske processer, som er afgørende for livsfunktioner, for eksempel energiomsætning og opbygning og nedbrydning af stoffer i kroppen.

Nogle enzymer er således indrettet, at de kan nedbryde og opbygge fedtstoffer. Enzymer, som nedbryder fedtstoffer, kaldes lipaser. Vi finder dem for eksempel i

mundhule, mave og tarm, hvor de nedbryder fedtstofferne i maden.

Andre enzymer fungerer ved opbygning, ombygning og nedbrydning af membraner, for eksempel i nervecellernes ender. Der findes også lipaser i øjets tårevæske, hvor de udgør et forsvarssystem mod bakterier. Endelig forekommer der store mængder lipaser ved betændelsestilstande og i områder med cancer.

Lipaser virker ved, at de klipper lipidmolekylerne i mindre stykker.

Lipaser, som nedbryder lipiderne i liposomer og membraner, opfører sig noget anderledes end andre biologiske enzymer. De er nemlig kun aktive på grænsefladen mellem fedtstof og vand, og de virker ikke på individuelle lipidmolekyler, men kun

på lipidmolekyler i flok, for eksempel i et selvorganiseret dobbeltlag.

Det viser sig, at enzymernes aktivitet er nøje kontrolleret af dobbeltlagets fysiske egenskaber. Hvis man kender disse egenskaber og ved, hvorledes man kan modificere dem, kan man finde måder at kontrollere enzymaktiviteten på.

Som vi skal se nedenfor, kan man udnytte dette til at udvikle moderne lipid-baserede lægemiddelsystemer til kræftbekæmpelse.

Fedtstoffer i kampen mod kræft

Fedtstoffer kan udnyttes højteknologisk inden for biomedicinen, og man kan i dette tilfælde opnå særlige fordele, hvis man benytter lipider til noget, som de er gode til, nemlig selvorganisering i vand.

Liposomer er noget nær idealet af en nano-skala indkapslingsteknologi for lægemidler. Allerede i begyndelsen af 1980'erne, hvor liposomer blev opdaget, var der forventninger til, at liposomer kunne opfylde visionen om den "magiske kugle", som lægemiddelforskere altid havde drømt om.

Den magiske kugle hentyder til det perfekte lægemiddel, som selv opsøger de syge celler og dræber de syge celler og ikke de raske. Liposomer synes ideelle til dette formål.

De er dannet af kroppens egne fedtstoffer og er derfor biokompatible og bionedbrydelige. Desuden kan de indkapsle giftige lægemiddelstoffer og sikre mod, at stofferne slipper ud, hvor de ikke skal. Dermed kan man undgå de værste bivirkninger.

Desuden kan liposomerne udstyres med specielle antenner, dvs. kemiske grupper, som kan genkende særlige celletyper og dermed gøre liposomerne i stand til selv af finde frem til for eksempel kræftceller.

Det blev imidlertid hurtigt klart, at det var vanskeligt at gøre liposomerne stabile i blodbanen. De blev simpelthen lynhurtigt genkendt af immunforsvaret og nedbrudt, før de kunne nå deres mål. Først efter at man fandt på at udstyre overfladen af liposomerne med nogle langkædede molekyler, polymerer, der som en slags

hår afskærmer liposomerne fra immunforsvaret, blev det muligt at få liposomerne til at cirkulere så længe i blodet, at de havde en chance for at nå frem til det syge væv.

Men så viste der sig et andet problem. Liposomerne var nu blevet så stabile, at de kun vanskeligt ville give lægemiddelstoffet fra sig. Bivirkningerne ved behandlingen, for eksempel i cancerterapi, blev formindsket, men effektiviteten af behandlingen var til gengæld for lav.

Problemet ser nu ud til at have fundet sin løsning. Den er fremkommet i kraft af en grundvidenskabelig indsigt i lipidernes fysiske egenskaber, og hvorledes disse egenskaber kan modificere enzymers aktivitet, som vi var inde på ovenfor.

Det viser sig, at en særlig slags lipaser, det vil sige de enzymer som nedbryder fedtstoffer, er kraftigt opkoncentreret i flere forskellige typer cancervæv.

Ved en passende sammensætning af lipider i liposomerne er det muligt at tune ind på netop denne lipaseaktivitet og få lipasen til at nedbryde liposomerne og frigøre lægemidlet netop der, hvor der er brug for det, og ikke andre steder.

Konceptet er meget robust og har allerede vist sin effektivitet i dyreforsøg. Kliniske undersøgelser i de kommende år vil vise, om disse liposomer, som er blevet kaldt LiPlasomer, lever op til visionen om at blive en magisk kugle i kræftbehandlingen.

Et langt og sundt liv

I løbet af det 20. århundrede har vi oplevet en voldsom vækst i kroniske, ikke-epidemiske sygdomme, sygdomme som ikke smitter, men som er skabt af vores livsstil og ændringer i vores fysiske og sociale omgivelser. Det har især drejet sig om cancer og om kredsløbs- og hjertesygdomme.

Fra at være en sjældenhed ved det 20. århundredes start, blev hjerte-karsygdomme i løbet af århundredet den hyppigste dødsårsag i den vestlige verden. Antallet af dødsfald, som skyldes disse sygdomme, overstiger nu dødstallet for alle infektionssygdomme tilsammen. I de senere år har vi også set en vækst i fedme, type-II

sukkersyge, forhøjet blodtryk og prænatale sygdomme. Desuden ser det ud til, at den voldsomme vækst i psykiske sygdomme, ikke mindst hos unge, følger den tidligere stigning i hjerte-karsygdomme.

Der er almindelig enighed om, at denne ændring i den vestlige verdens sygdomsmønster ikke kan skyldes genetiske ændringer.

Vores genom ændres ganske enkelt ikke så hurtigt. Desuden har det overraskende lille antal gener, omkring 25.000, som det menneskelige genom viste sig at rumme, næppe variationsmuligheder nok til at forklare denne udvikling.

En nærliggende forklaring på ændringer i det 20. århundredes sygdomsmønster i den vestlige verden, og hvilke kroniske sygdomme, vi fortrinsvis dør af, ligger i ændringerne i vores kost, og her kommer fedtstofferne ind i billedet.

- Gennem kosten forandres udtrykket af vores gener.

Gennem kosten forandres udtrykket af vores gener, og over korte åremål kan sygdomsbyrden skifte. Man taler om det metaboliske syndrom, som omfatter alle sygdomme, der skyldes stofomsætningen i vores krop, og her har man traditionelt især tænkt på hjerte-karsygdomme.

Det metaboliske syndrom burde retteligt også omfatte en række psykiske sygdomme. De offentlige sundhedskampagner og programmer til at bekæmpe det metaboliske syndrom har stort set fejlet overalt,

som beskrevet i en leder i det internationale medicinske tidsskrift The Lancet (The Catastrophic Failure in Public Health, Lancet, 6. marts, 2004).

Der kan være en vis hjælp at hente ved at studere kostsammensætningen hos befolkningsgrupper, som endnu ikke lider så stærkt under det metaboliske syndrom.

Den specielle kost med megen fisk i det traditionelle islandske og japanske køkken og den olivenolie-holdige Middelhavskost er kendt for at føre til lav hyppighed af hjerteanfald og en lang midlellevetid. Men vi kender ikke detaljerne i sammenhængen, og det er sandsynligt, at mange faktorer spiller sammen.

Imidlertid ser vi, at de samfund, som begynder at overtage en vestlig livsstil med dens velsignelser af fiber-fattig fast-food, overkogte eller friturestegte fisk og få grøntsager samt mange kulhydrater, i stigende grad også overtager det vestlige sygdomsmønster. For eksempel, spiser islændingene færre fisk, og japanerne går mere på McDonald's.

I forbindelse med kosten spiller fedtstofferne en vigtig rolle, specielt hvilke fedtstoffer, vi spiser, og hvorledes vi behandler dem. En kost med et højt indhold af mættede fedtstoffer eller med umættede trans-fedtsyrer, som dannes ved hærkning af planteolier, er tæt forbundet med væksten i hjerte-karsygdomme.

FAKTA

JAPANERNE LEVER 10 ÅR LÆNGERE

Skønt japanerne kun udgør ca. 2,5% af verdens befolkning, spiser de 20% af al den fisk, der fanges. Desuden spiser de omkring halvdelen af fiskene rå. Japanere har en forventet levetid, som i øjeblikket er ca. 10 år længere end europæere og andre, som lever efter en vestlig livsstil. Det er nærliggende at tænke sig, at en kost, som omfatter mange fiskeprodukter, medvirker til, at japanerne falder så heldigt ud ved denne sammenligning, men det er også indlysende, at der kan være mange andre faktorer, som spiller ind.

Antallet af dødsfald, som skyldes hjerte-karsygdomme, overstiger nu dødstallet for alle infektionssygdomme tilsammen, og i de senere år har vi også set en vækst i blandt andet fedme.

Der er ingen tvivl om, at de poly-umættede fedtstoffer er afgørende for sundhed, både for vores fysiske og mentale velbefindende. Super-umættede fedtsyrer fra fede fisk, de såkaldte omega-3 fedtsyrer, medvirker til at sænke risikoen for hjerte-karsygdomme, sænke kolesterolindholdet i blodet, og de formodes også at have en vis anti-cancer effekt.

Det er velkendt fra klassiske studier af dødeligheden hos eskimoer og japanere, at den lave forekomst af hjerte-karsygdomme er forbundet med en kost, der er rig på fisk.

Poly-umættede fedtsyrer fra for eksempel soyabønner, de såkaldte omega-6 fedtsyrer, danner vigtige hormoner (icosanoider), som regulerer blodstrømning og styrker immunsystemet.

Videnskabelige studier har vist, at væksten i mentale sygdomme kan skyldes en ubalance mellem

kostens indhold af omega-3 og omega-6 fedtstoffer.

Undersøgelser af unge, mentalt retarderede og psykisk syge tyder på, at de i fostertilstanden kan have været udsat for en ernæringsmæssig ubalance med for højt indhold af omega-6 fedtstoffer i forhold til omega-3 fedtstoffer.

Imidlertid er vores viden om disse forhold stadig meget begrænset og for utilstræk-



kelig til at kunne føre til egentlige anbefalinger ud over meget generelle kostråd.

Men der er meget, som tyder på, at hvor hjerte-karsygdomme var vores sundhedsmæssige akilleshæl i det 20. århundrede, er nervesystemet og især hjernen det næste, som står for tur.

En række studier har således påpeget, at der er en sammenhæng mellem en befolknings indtag af fisk og omega-3 fedtstoffer og hyppigheden af depression. Jo mere frisk fisk, man spiser, jo mindre er forekomsten af depression og andre psykiske sygdomme.

Hvordan sikrer vi et langt og sundt liv? Ja vi ved, at fisk og gerne fed fisk sammen med tang kan være medvirkende til at opretholde en balance i kosten, hvor omega-3 fedtstofferne fylder godt.

Det er også klart, at friske råvarer indeholder betragtelige mængder anti-oxidanter, som medvirker til, at der sker færre oxidative belastninger af cellernes maskineri.

Selv om vi kun ved lidt om, hvad der kan sikre et godt og langt liv, så er det så godt som sikkert, at et moderat kalorieindtag og en minimisering af oxidativt stress er nogle af de vigtigste faktorer til at forsinke ældning af organismen.

Fedt for fremtiden

Vi er først ved at begynde at forstå, hvor vigtige fedtstoffer er for liv, livets opståen, for arternes oprindelse, og for hvorledes vores celler og krop fungerer.

Der er mange uafklarede spørgsmål, som kræver en omfattende grundvidenskabelig forskningsindsats, hvor flere forskellige fagområder samarbejder.

Blandt de helt store mysterier er, hvorfor der er så mange forskellige fedtstoffer i enhver celle, hvordan fedtstoffer regulerer cellens liv og død, hvordan lipider virker som budbringere i cellen og mellem cellerne, og hvilken sammenhæng der er mellem fødens indhold af forskellige fedtstoffer og vores fysiske og psykiske velbefindende.

Vi kan sikkert forvente, at flere mysterier dukker op efterhånden, som vi indser, at livet er et spørgsmål om fedt.

Mens en dansker spiser 10 kilo fisk om året, sætter en japaner syv gange så meget til livs. Dermed får japanerne en meget større del af deres proteiner og fedtstoffer fra fisk, og deres forventede levetid er i øjeblikket 10 år længere end europæernes.





KOLESTEROL OG EVOLUTION

Kolesterol er det, man kemisk set kalder en højere sterol. Det er den form for højere sterol, som findes i dyr. Der findes tilsvarende andre højere steroler, som planter og svampe benytter (henholdsvis phytosterol og ergosterol). Raske mennesker kan ikke omsætte én slags sterol til en anden. Derfor påvirker sterolindholdet i fødevarer, som er baseret på planter og svampe, normalt ikke kroppens indhold af kolesterol.

Naturen har gjort sig rigtig umage med at udvikle højere steroler (lad os i det følgende for en nemheds skyld blot sige kolesterol). De fleste mennesker ved, at Darwins evolutionære principper gælder for organismer som planter og dyr, og at disse principper manifesteres molekylært i arternes arvmasse, genomet. Det er mindre velkendt, at også andre molekyler end DNA har været underkastet evolutionens love. Kolesterol er imidlertid et enestående eksempel på, at dette er tilfældet. Livet opstod på jorden for omkring 3,8 milliarder år siden. På det tidspunkt var der de kemiske substanser til stede, som under de givne omstændigheder muliggjorde dannelsen af den første primitive form for celle. Disse tidlige celler, som ikke indeholdt kolesterol, minder om vore dages mest primitive bakterier. De kaldes prokaryoter. Der er en grund til, at disse prokaryote celler ikke indeholdt kolesterol. Det fandtes simpelthen ikke.

Forklaringen herpå blev givet af den amerikanske biokemiker Konrad Block, som påviste, at den biokemiske syntese af kolesterol kun er mulig, hvis der er molekylært ilt til stede. Jordens atmosfære indeholdt oprindeligt stort set intet molekylært ilt, ja mindre end én del i ti milliarder. Livet måtte klare sig med det materiale, som var tilgængeligt. Efterhånden udvikles der organismer, specielt de grå-grønne cyanobakterier, der som affaldsstof producerede ilt. Den gradvise ophobning af ilt i atmosfæren kan betegnes som en global miljøkatastrofe, fordi de livsformer, for hvilke ilt er giftigt, enten måtte uddø eller grave sig ned i den iltfattige havbund. Efterhånden som iltindholdet i atmosfæren steg, opstod nye livsformer, som kunne udnytte ilt i deres stofskifte. Vi kalder denne proces respiration. Op til dette punkt fandtes der kun prokaryotisk liv.

Når der dannes større mængder molekylært ilt, bliver der imidlertid frigjort nye evolutionære drivkræfter. Nye molekylære byggesten til liv kunne nu dannes, og i løbet af evolutionens ufattelige lange tidsspan blev disse molekyler

dannet. Hvis en livsform kan have fordel af at udnytte dem, vil det blive gjort, og livsformen vil blive udvalgt ved darwinistisk selektion. Den nye type molekyle, som blev gjort mulig, er kolesterol, og den nye slags livsform, som viste sig at have fordel af at udnytte dette molekyle, er stamfaderen til de højere livsformer, eukaryoterne, dvs. planter, svampe og dyr. Pengene passer, når vi bemærker, at eukaryoterne myldrer frem for mellem 2,8 og 2,4 milliarder år siden, netop på det tidspunkt, hvor iltindholdet i atmosfæren er i kraftig vækst. Man kan altså sige, at kolesterol fjerner en slags flaskehals i evolutionen. Dette udsagn støttes af det faktum, at alle eukaryoter indeholder store mængder kolesterol i deres cellemembraner, hvorimod kolesterol er fraværende i alle prokaryote organismer. Spørgsmålet er så, hvad det er, kolesterol kan bibringe af fordele, som andre simple steroler ikke kan. Vi kan ikke i praksis afprøve, hvorvidt hypotesen holder om, at tilsykekomsten af kolesterol har fjernet en flaskehals i evolutionen af arterne. Det er imidlertid muligt at få et videnskabeligt svar på, hvilke fysiske egenskaber, som kolesterol kan give membraner - egenskaber, som andre, mere primitive steroler ikke kan frembringe. Det viser sig, at det er kolesterols særlige evne til at holde styr på ordenen i membranen, som er den afgørende faktor.

OMEGA-3 OG OMEGA-6 FEDTSTOFFER

De to essentielle fedtsyrer, linolsyre og alfa-linolensyre, danner udgangspunktet for syntese af to forskellige familier af vigtige fedtstoffer, de såkaldte omega-3 og omega-6 fedtsyrer. Vores krop kan ikke selv danne disse fedtsyrer, og den kan heller ikke nemt omsætte fedtstoffer fra den ene familie til den anden. Det er derfor vigtigt at få begge fra kosten. En vigtig kilde til omega-3 fedtsyrerne er saltvandsfisk og skaldyr, tang, alger, kød og æggeblomme. Omega-6 fedtsyrerne får vi nemmest fra grønne planter og deres frugter, for eksempel solsikkeolie, soyabønner og majs. Hørfrø er også en vigtig kilde til alfa-linolensyre i omega-3 familien. Imidlertid har forskning vist, at kun omkring 5% af alfa-linolensyre bliver omsat til de vigtige super-umættede omega-3 fedtsyrer, DHA (docosahexaensyre med seks dobbeltbindinger) og EPA (eicosapentaensyre med fem dobbeltbindinger), som findes i fisk og skaldyr. Omsætningen kan være yderligere begrænset, hvis der er en overvægt af mættede fedtsyrer og omega-6 fedtsyrer i kosten. Altså skal man hellere få sine omega-3 fedtstoffer fra fisk end fra hørfrø.

FEDTSTOFFERNE I FISK

er overvejende super-umættede fedtstoffer. En grund hertil er, at

fedtet i fiskens muskler skal holdes flydende ved de lave temperaturer i havet.

HJERNE, LUNGE OG HUD – MASSER AF FEDT

Funktionen af flere store og vigtige organer i vores krop er betinget af, at de har en blødhed og mekanisk stabilitet, som er bestemt af de fedtstoffer, der indgår i deres struktur. Hjernen og nervesystemet er det mest prominente eksempel. De færreste er klar over, at menneskets hjerne mest består af fedt. Omkring 60% af tørvægten er lipider. Omkring halvdelen af disse lipider er de poly-umættede fedtstoffer, omega-3 og omega-6 fedtsyrerne. Disse fedtsyrer kaldes essentielle, fordi vores krop kun i meget begrænset omfang selv kan danne dem. Vi må have tilført dem fra føden. Størstedelen af hjernens omega-3 og omega-6 fedtsyrer er de meget lange og super-umættede fedtsyrer, arachidonsyre (AA), eicosapentaensyre (EPA) og decosaheksaensyre (DHA). Tilsvarende store mængder super-umættede fedtsyrer findes i andre dele af nervesystemet, specielt i øjets nethinde, der kan betragtes som en del af hjernen. Omega-6 fedtsyren AA kan vi få fra animalske produkter som kød, lever og æg. Omega-3 fedtsyrerne EPA og specielt DHA kommer især fra fisk og fiskeolie. Adgangen til omega-3 fedtsyrerne formodes at have været afgørende for udviklingen af menneskets hjerne, som er stor i forhold til kroppen i sammenligning med andre store landdyr. Der er da også meget, som tyder på, at mennesket er udviklet i kystnære områder, hvor der er adgang til store mængder af fisk, og dermed byggemateriale til en stor og kompleks hjerne. Lungerne er et andet eksempel på et organ, hvis funktion er bestemt af fedtstoffer. Lungens indre overflade og alle de fine små hulrum, lungealveolerne, er dækket af en tynd film af fedtstoffer og proteiner. Dette lag, som faktisk kun er ét molekyle tykt, sikrer via en fysisk regulering af overfladesspændingen, at lungerne ikke klapper sammen, når vi ånder ud. For tidligt fødte børn har endnu ikke udviklet denne film, og de skal derfor have specielle fedtstoffer indsprøjtet i lungerne for at kunne ånde.

Det sidste eksempel er vores største organ, huden. Huden er elastisk og mekanisk meget stærk. Den beskytter os mod mekanisk slid og bakterieangreb. Huden er en fantastisk barriere, som sikrer os mod de kemisk fjendtlige omgivelser, vi lever i. Barriereegenskaberne er i vid udstrækning bestemt af fedtstoffer, specielt kolesterol, fedtsyrer og de såkaldte ceramider. Fedtstofferne danner sammen med døde celler i hudens øverste lag, stratum corneum, en elastisk og stærk barriere. Vi skylder denne barriere, at vi ikke bliver opløst og skyllet ud sammen med vandet, når vi tager et brusebad.

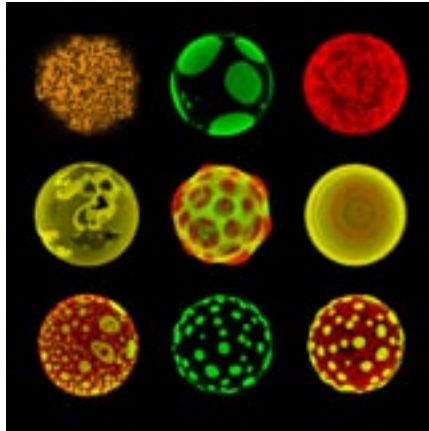


Tak til

Syddansk Universitet og til kolleger og studerende ved universitetets naturvidenskabelige institutter samt medlemmer af Gastrophysical Society. Også tak til Danmarks Grundforskningsfond som støtter MEMPHYS – Center for Biomembran-fysik i perioden 2001-2011. Foredraget bygger bla. på forfatterens nye bog, *Life – As a Matter of Fat* (2005).

Henvisninger

- Mouritsen, O. G. (2005) *Life - As a Matter of Fat. The Emerging Science of Lipidomics*. Springer-Verlag, Berlin.
- Mouritsen, O. G. and M. J. Zuckerman (2004) What's so special about cholesterol? *Lipids* **39**, 1101-1113.
- Science in Your Eyes*. <http://scienceinyoureyes.memphys.sdu.dk>. Et virtuelt billedgalleri af billeder optaget med moderne mikroskopiteknikker, såsom konfokal fluorecensmikroskopi og atomarkraftmikroskopi, med hovedvægt på billedernes æstetiske kvaliteter. Billederne er hentet fra biofysikkens verden med fokus på cellemembraner, fedtstoffer, proteiner og liposomer. Se også artiklen Videnskaben i Øjet (2004) *Aktuel Naturvidenskab* **4**, 18-21.



| - Sagen er, at fedtstoffer er lige så vigtige for liv som proteiner og gener. |