





# Brian Frederic Carl Clark

26. JULI 1936 – 6. OKTOBER 2014

AF POUL NISSEN

“Pigs might fly” – Brian Clark var kendt for at udtrykke sin skepsis, ofte endda højlydt, men det var nu i høj grad troen på stor videnskab – og en lang erfaring med samme – som prægede hans person. I sit virke arbejdede han tæt sammen med hele fem nobelpristagere, og han har arbejdet i forskningsområder, som har givet nobelpriser til mange andre forskere, der trak essentiel viden ud af Brians arbejde.

Brian Clark gik bort den 6. oktober 2014, 78 år, hvor han tabte kampen mod den sygdom, som han ellers ukueligt havde kæmpet imod. Typisk for ham med stor videnskabelig nysgerrighed og interesse og med mange gode råd til, hvordan det kunne gribes langt bedre an – og så alligevel dybt taknemmelig for den hjælp, han fik. Han var en fighter, og lige til det sidste nægtede han at tro på, at det var slut.

Brian er født i Wales i simple kår. Hans udviste et stort talent for videnskab og tog sin universitetsuddannelse i Cambridge, hvor han endte som fellow på sit højt skattede King’s College. Brian var meget stolt og loyal overfor King’s College, hvilket bl.a. betød, at han ofte klædte sig i deres farve – lilla, ligesom han ofte gik med deres slips og reversnål (se billedet), og efter sin død har Brian doneret et stort beløb til en fond ved King’s College.

Tidligt i karrieren tog han som postdoc til MIT og på NIH i Nirenberg laboratoriet, som i de tidlige 60'ere knækkede den genetiske kode. Brian var en central deltager i dette arbejde og syntetiserede de nukleinsyremolekyler, RNA og DNA, med systematiske sekvensmotiver, som gjorde det muligt at knække den genetiske kodes natur – koder af nukleinsyre tripletter, som fører til proteinsyntese i bestemte aminosyre-rækkefølger. Poly-A-kode gav Poly-Lysin-peptider. Perfektioneret kemi og systematisk kombinatorik i forening afdækkede det fundamentale princip i liv, som vi kender det, og var vel, hvad man på nutidigt dansk ville kalde konsekvensudredningen af Watson og Cricks opdagelse af DNA-strukturen 10 år tidligere.

50 år senere markerede de dette med et symposium til ære for Nirenberg, og Brian var dybt involveret i planlægningen af dette. Brian elskede festen, historien og de store personer i videnskab, og dette var så sandelig et af disse øjeblikke. Samme år deltog han også i 60-året for opklaringen af DNA-strukturen i Cambridge, som også var en meget stor milepæl i hans personlige rejse.

Nirenberg fik Nobelprisen allerede 1968 sammen med Khorana og Holley. Khorana var pioner i nukleinsyrekemien, som førte til opdagelsen af tripletkoder. Holleys bidrag var den første sekvens af tRNA og en spæd begyndelse på bioinformatikken, da hans tRNA-sekvens (og siden flere) afdækkede en karakteristisk sekundær struktur, kløverbldsstrukturen.

Netop transfer RNA/tRNA blev den næste vigtige brik i Brians forskning, nu som forsker på MRC i Cambridge. Med den genetisk kode løst var det stadig en stor gåde, hvordan syntesen blev sat i gang og afsluttet, og hvorfor proteiner havde en formylgruppe på deres første aminosyre. Brian gik i partnerskab med Kjeld Marcker, som dengang var en ung, dansk forsker på MRC, der interesserede sig for denne proces. De identificerede initiator tRNA og kunne vise, at dette specifikke RNA-molekyle var essentielt for initieringen af proteinsyntesen på ribosomet på AUG-startcodon med formyl-methionin.

I 1960'erne havde man erkendt, hvad tRNA gjorde – nemlig at aflæse den genetiske kode på et kopiproduct af DNA, kaldet messenger RNA – og at dette foregik på ribosomet, et kæmpe stort maskineri af RNA og proteinmolekyler, som producerer cellens proteiner. Brian og Kjeld Marcker havde som sagt også fundet det særlige tRNA molekyle, som startede processen – men hvordan så tRNA i grunden ud i sin tredimensionelt foldede form, og hvordan kunne hele denne biokemi omkring tRNA fungere og forklares?

I Cambridge foregik en central udvikling af molekylærbiologien, nemlig proteinkrystallografien, som kunne afdække den tredimensionelle struktur af gigantiske molekyler som proteiner og dermed forklare mekanismer i de biokemiske processer – stereokemi på stor skala er afgørende for at forstå de biokemiske processer. Perutz, Kendrew, Crick og et væld af andre forskere udviklede i Cambridge denne krystallografi, som siden har kastet et utal af nobelpriser og revolutionerende erkendelser i biologi, medicin og bioteknologi af sig. Omkring 1970 havde man løst en håndfuld proteinstrukturer, men endnu ikke strukturer af store nukleinsyremolekyler. DNA-strukturen var som sådan kendt, men ret beset kun som hypotetisk model baseret på fiber-diffraktionsdata. Det var tRNA, som skulle blive den første struktur af et nukleinsyremolekyle, man løste og dermed ”beviste” den ikoniske dobbelthelixstruktur. Brians indgående kendskab til nukleinsyre kemi og tRNA-oprensning kom virkelig til gavn i dette forløb, og han samlede et laboratorium på Medical Research Council Laboratory of Molecular Biology (MRC-LMB) i Cambridge, som gjorde tRNA-oprensning og krystallisation til deres metier i et tæt samarbejde med Aron Klug. Samtidig satte han i øvrigt også værkstedsfolk til at samle en hjemmebygget Lotus, hvilket siger meget om hans organisationsevner og energi. De første diffrakterende krystaller af E. coli initiator tRNA kunne rapporteres i 1968 – et afgørende proof of concept, og siden stødte især en gruppe omkring Alex Rich på MIT til et legendarisk kapløb om at bestemme strukturen af tRNA, hvilket lykkedes for begge lejre i et næsten parallelt forløb (og Brian kunne altid overbevisende forklare, hvordan dette næsten var i MRC-LMB favør). Det lykkedes til sidst at bestemme den tre-dimensionelle struktur af det phenylalanin-bærende tRNA fra bagegær, men undervejs gav gensidige bidrag og fejlretninger og fremhastede publikationer i Nature og Science et stormfuldt forløb. Ingen tvivl om, at Brian elskede dette spil og så konkurrence-elementet og kapløbet som en stor del af glæden ved videnskab.

Men tRNA fungerer ikke alene, når det bringer aktiverede aminosyrer til ribosomets proteinsyntese-apparat, men i forening med proteinet elongeringsfaktor Tu (EF-Tu), som også binder det energirige molekyle GTP. Projektet med at forstå, hvordan dette såkaldte ternære kompleks fungerer og binder til ribosomet, indledtes også på MRC-LMB i Cambridge, men Brian og Aron Klug aftalte, at han kunne tage det med til Aarhus i 1974 – og i øvrigt sammen med næsten kilovis af oprenset tRNA, som stadig anvendes i laboratorierne i Aarhus den dag i dag.

I 1974 blev Brian ansat som professor ved Aarhus Universitet, hvor han dannede den nye Afdeling for Biostrukturkemi ved Kemisk Institut. I 1996 fusionerede Clarks 50 mand store afdeling med Molekylærbiologi i dannelsen af det nuværende Institut for Molekylærbiologi og Genetik.

I Aarhus samlede han en stor kreds af forskere og gjorde tidligt den biostrukturkemiske afdeling til et internationalt særkende på Aarhus Universitet med nære forbindelser til ledende forskningsmiljøer over hele verden. Et tidligt gennembrud for afdelingen blev afdækningen af den komplette aminosyresekvens af EF-Tu og siden strukturløsningen af det GTP-bindende domæne af EF-Tu, som blev grundlæggende for hele udforskningen af de såkaldte G-proteiner (for GTP-bindende) – et felt, som siden er blevet anerkendt med flere Nobelpriser. EF-Tu-strukturarbejdet foregik i tæt samarbejde med Jens Nyborg og Troels la Cour på Aarhus Universitet og med talrige gæsteforskere, bl.a. Kosuke Morikawa og Frank McCormick. En stor klasse af G-proteiner aktiveres i øvrigt af G-protein coupled receptors (GPCR), der i dag udgør den største og vigtigste klasse af mål for udviklingen af nye lægemidler. Det vidste man endnu ikke dengang, hvor Brian grundlagde studierne af baktierens EF-Tu-protein i Aarhus for at forstå proteinsyntesen og aflæsningen af den genetiske kode – et godt eksempel på, at de store gennembrud i medicin kommer fra alle hjørner af den biologiske forskning. EF-Tu-studierne førte siden til komplette strukturer af EF-Tu i både GTP- og GDP-former, der viste enorme ændringer i konformation, og endelig til strukturer af dets tRNA-bundne ternære kompleks, som viste en forbløffende indsigt i såkaldt mimicry, hvor tRNA-molekyler også efterlignes af proteinfaktorer på ribosomet. Parallelt med disse studier foregik en række biokemiske studier af især proteinsyntesens funktion. Det var disse resultater over mere end to årtier, som for alvor satte Aarhus on the map, hvilket havde været hans ambition lige fra de første samtaler med Aarhusfolket i de tidlige 1970'ere.

Brian Clarks senere forskning havde især fokus på den menneskelige aldringsproces, men stadig forankret i studier af cellens centrale processer i proteinsyntesen. Kendetegnende var han en af de første i dansk videnskab til at se de store perspektiver i aldringsforskningen.

Brian Clark var kendt for at være iderig, initiativrig, utraditionel og proaktiv, både når det gælder forskning, forskningspolitik, forretning og undervisning. Inden for undervisningsområdet var Brian Clark fx en af foregangsmændene for oprettelsen af den populære kemi-bioteknologilinje, der rekrutterede dygtige unge mennesker inden for krydsfeltet mellem kemi, biologi og bioteknologi – en linje, som blev yderst populær og dertil også med høje adgangskrav, og som har fostret talrige ledende forskere i dag på danske og internationale institutioner og virksomheder.

Brian var en stærk drivkraft og fortaler for omsætningen af grundforskning til bioteknologi, og han var selv grundlægger af to biotek-firmaer. I anerkendelse af

Brians store indsats på dette område opkaldte instituttet i 2011 en seminarserie efter ham: the Brian Clark Biotech Lectures. I de senere år af sit liv opbyggede han også stærke forbindelser til forskningsmiljøer og forskningspolitiske kræfter i specielt Kina. Han så før end de fleste, at Kina vil blive en gigantisk, global spiller i forskningen, og Danmark kan takke hans mange tidlige kontakter for stærke bånd i dag til denne vigtige aktør på den international scene.

Brian Clark var i det hele taget verdensborger med stor tanke på internationale organisationer og kontakter. Han var præsident for the International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB), formand for the Federation of European Biochemical Societies (FEBS), næstformand for the European Molecular Biology Organization (EMBO) og næstformand for the European Federation of Biotechnology (EFB).

Han var æresborger på den græske ø Spetses, hvor han gennem 40 år var med til at arrangere sommerskoler i molekylær cellebiologi med bl.a. talrige senere Nobelpristagere på talerlisterne. I september 2012 opkaldte man en foredragssal efter ham på Spetses, og ved 50-års-jubilæet, der blev afholdt i juni 2016, blev der holdt en æresforelæsning til hans minde.

Brian Clarks anden store passion var fodbold – både som spiller i ungdommen og som tilskuer hele livet, og man skulle ikke kende ham længe for at vide, at hans hjerte bankede for Liverpool. Ovenud glad var han også for den danske EM-sejr i 1992, som han fejrede med sine lige så fodboldgale studenter til den lyse morgen.

Han var gennem hele livet en stærk støtte for yngre forskere, og han betragtede det altid som sin hovedopgave at hjælpe de nye generationer på vej. Mange danske og udenlandske forskere i Danmark og udland har haft uvurderlig glæde af hans utallige kontakter, anbefalinger og opfordringer, og han åbnede Aarhus for et utal af prominente besøg og foredragsholdere, som knyttede kontakter til de bedste laboratorier i verden. Sammen med sine hustru Margaret åbnede han ofte sit hjem for sammenkomster, som bragte folk fra hele verden sammen, unge som gamle.

Brian Clark modtog flere prestigefyldte anerkendelser for sit arbejde, og han var bl.a. medlem af Det Kongelige Danske Videnskabernes Selskab, medlem af Dansk Naturvidenskabelig Akademi og adjungeret professor ved Beijing Genomics Institute.

Han var aktiv til sine sidste dage, og i sit sidste år stod han bl.a. for store jubilæumssymposier i Aarhus, Cambridge og New York. I foråret 2014 fejrede han

således 40-året for den biostrukturkemiske afdeling, og i sommeren 2014 arrangerede han et internationalt mindesymposium i New York Academy of Sciences, som ærede Nirenberg og opklaringen af den genetiske kode.

Han er dybt savnet, men resultaterne af hans virke har sat evige spor, og han lever stærkt i manges hjerter.

**Æret være hans minde.**