

FRA  
ALLÉGATEN VIA  
ÅRSTADVOLLEN TIL  
ULRIKENS FOT  
1963-2013





FRA  
ALLÉGATEN VIA  
ÅRSTADVOLLEN TIL  
ULRIKENS FOT  
1963–2013

---

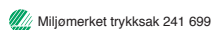
**50 år med prekliniske fag og biomedisin  
ved Universitetet i Bergen**

## **Fra Allégaten via Årstadvollen til Ulrikens fot 1963–2013**

*50 år med prekliniske fag og  
biomedisin ved Universitetet i Bergen*

Redaksjonskomiteen:  
Karen B. Helle, Aurora Martinez  
og Rolf K. Reed

Grafisk design og trykk: Bodoni



ISBN: 978-82-90952-62-9

© Institutt for biomedisin, juni 2013

## **Takk til**

*Tidligere og nåværende forskere for innspill til tekstene  
som omhandler den vitenskapelige virksomheten ved  
instituttet*

*Foto- og tegneseksjonen ved Det medisinsk-odontologiske  
fakultet for digitalisering og bearbeiding av fotografier,  
tegninger og andre illustrasjoner i boken.*

*Torbjørn Dall-Larsen, Torstein Ravnskog, Hege A. Dale og  
Endy Spriet for hjelp med bildematerialet i boken.*

*Oddveig Åsheim for mye og god støtte til  
redaksjonskomiteen.*

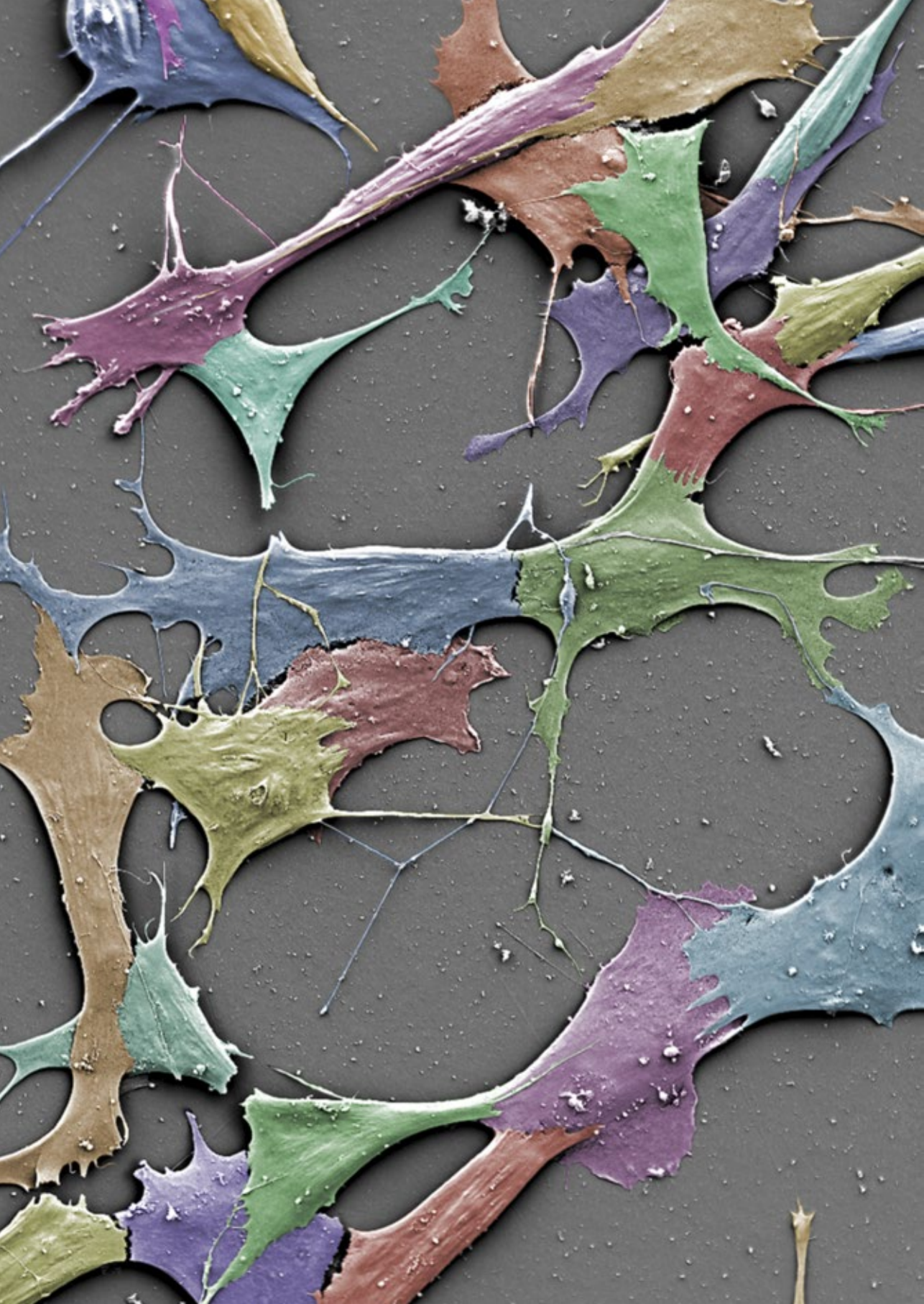
*Helge Wiig for hjelp med korrekturlesning.*

*BerGenBio AS og Universitetet i Bergen for støtte til  
trykking av jubileumsboken.*



# Innhold

|    |                                                                    |     |                                                                                    |
|----|--------------------------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------------------------------------|
| 7  | Forord                                                             | 90  | Fysiologisk institutt                                                              |
| 9  | Innledning                                                         | 90  | Sirkulasjonsfysiologi                                                              |
| 12 | Knoppskytinger                                                     | 94  | Neurofysiologi                                                                     |
| 13 | Rammene sprenges                                                   | 99  | Søvnfysiologi                                                                      |
| 17 | <b>1. Forhistorien</b>                                             | 101 | Neuroendokrinologi/cellefysiologi                                                  |
| 17 | Røttenes røtter, 1850–1946                                         | 105 | <b>4. Endrede rammer</b>                                                           |
| 22 | Røttene 1946–1962                                                  | 105 | Studenttallet i stor vekst                                                         |
| 24 | Opprettelsen av prekliniske institutter ved Universitetet i Bergen | 106 | Plassmangel og behov for nybygg                                                    |
| 24 | Plankomiteene 1959–63                                              | 111 | <b>5. Institutt for biomedisin 2004–2013</b>                                       |
| 26 | Kontaktutvalget for PKI-bygget 1963–66                             | 112 | Biogjenkjenning (Biorecognition)                                                   |
| 29 | <b>2. Trinn i instituttenes første utvikling 1963–1993</b>         | 115 | Cellulær dynamikk og kommunikasjon                                                 |
| 32 | De første lederne                                                  | 119 | Cellulære nettverk (Cellular Networks, CellNet)                                    |
| 32 | Einar Eliassen (1920–1979)                                         | 120 | Hjerte og sirkulasjonsforskning (Cardiovascular research)                          |
| 34 | Wilhelm Harkmark (1915–1988)                                       | 122 | Kraniofacial utviklingsbiologi                                                     |
| 36 | Leiv Klungsoyr                                                     | 124 | Matrix biologi                                                                     |
| 37 | Agnar P. Nygaard (1919–1979)                                       | 126 | Neurovitenskap (Neuroscience)                                                      |
| 39 | Thorvald A. S. Sætersdal                                           | 132 | Nervesystemets målorganer (Neurotargeting)                                         |
| 41 | Hovedlinjene i den første 30-årsperioden 1963–1993                 | 135 | Translasjonell kreftforskning (Translational cancer research)                      |
| 45 | Anatomisk institutt                                                | 137 | Translasjonell signaliseringsforskning (Translational signaling research)          |
| 50 | Biokjemisk institutt                                               | 138 | MIC (Molecular Imaging Center)                                                     |
| 57 | Laboratorienes forskningsfelt tematiseres                          | 141 | PROBE                                                                              |
| 61 | Fysiologisk institutt                                              | 142 | Professores emeriti                                                                |
| 68 | PKI-Felles                                                         | 145 | <b>6. Instituttledelse og støttefunksjoner</b>                                     |
| 71 | <b>3. Siste 10 år på Årstadvollen 1993–2003</b>                    | 145 | Endring i rammebetingelser                                                         |
| 72 | Institutt for anatomi og cellebiologi                              | 146 | Administrasjonen ved Institutt for biomedisin de siste 10 år                       |
| 72 | Laboratorium for oral biologi og kraniofacial utviklingsbiologi    | 146 | Teknisk fellesavdeling                                                             |
| 74 | Embryologisk laboratorium                                          | 147 | Undervisningsavdelingen                                                            |
| 74 | Neurobiologisk laboratorium                                        | 149 | <b>7. Perspektiver for fremtiden</b>                                               |
| 75 | Synssansens neurobiologi                                           | 155 | <b>8. Fast vitenskapelig tilsatte ved instituttet i jubileumsåret</b>              |
| 75 | Cellebiologisk forskningsgruppe                                    | 158 | Vitenskaplige II-er stillinger                                                     |
| 77 | Cytologilaboratoriet                                               | 161 | <b>9. Pensjonister ved instituttet i jubileumsåret</b>                             |
| 78 | Ultrastrukturlaboratoriet                                          | 165 | <b>10. Fast teknisk- og administrativt ansatte ved instituttet i jubileumsåret</b> |
| 79 | Institutt for biokjemi og molekylærbiologi (BMB)                   |     |                                                                                    |
| 79 | Cellulær signalomforming/ lipidmetabolisme                         |     |                                                                                    |
| 82 | Proteinsyntese/cellulære strukturer                                |     |                                                                                    |
| 86 | Neurobiokjemi og cellebiologi                                      |     |                                                                                    |
| 89 | Genekspresjon, genteknologi og bakteriecelleveggens biokjemi       |     |                                                                                    |



# Forord

Høsten 2013 runder de prekliniske institutter ved Universitetet i Bergen 50 år. Etter et halvt hundre år, først i Allégaten 49, så under *Kunnskapens tre på Årstadvollen* og deretter 10 år ved Ulrikens fot, kan Institutt for biomedisin markere jubileet i tidsmessige lokaler i nær tilknytning til de kliniske og parakliniske instituttene ved det medisinske miljøet. En 120 år gammel tanke fra Bergens Museum om en samlet, fullverdig medisinsk utdanning er dermed realisert.

Ved dette jubileet er det all grunn til å se tilbake. Har etableringen svart til forventningene?

En samlet presentasjon av utviklingen fra 1963 til i dag må til for å svare på dette spørsmålet. Instituttets redaksjonskomité er ikke i tvil. Instituttet kan se tilbake på en imponerende vekst både med hensyn til undervisning og forskning. Målet med jubileumshistorien har vært å kaste lys over noe av dette, først ved å gjengi essensen av forhistorien fra 1892 og historien om de første 30 årene fra 1963–1993. De siste 20 årene frem til 2013 har naturlig nok fått størst plass. De har vært preget av store endringer i instituttenes faglige organisering, både før og etter flyttingen i 2003 til den store nye bygningen for biologiske basalfag øverst i Jonas Lies vei.

En omstilling i 2004 resulterte i en ny ramme og et nytt navn, nemlig Institutt for biomedisin (IBM). De formelle skillene mellom de prekliniske instituttene for anatomi, biokjemi og fysiologi (PK1) er visket ut og forskningsvirksomheten er omorganisert etter tema, uavhengig av angrepsvinkler og metoder. Også de fakultetsmessige tilknytningene er endret. Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet trakk seg helt ut av det opprinnelige fellesskapet fra og med 1997, og i 2010 ble Det odontologiske og Det medisinske fakultet slått sammen til ett, nemlig Det medisinsk-odontologiske fakultet. En serie knoppskytinger fra Biokjemisk Institutt fant sted i perioden 1985–1997. Først ut var opprettelsen av Felleslaboratorium for bioteknologi, deretter NAVFS satsing på virusforskning og til sist Molekylærbiologisk institutt ved Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet. Prosessen har langt fra vært smertefri, men sett under ett ser vi at disse oppsplittingene har ført til ny vekst

og betydelig faglig utvikling for de molekylærbiologiske miljøene, både ved Det matematisk-naturvitenskapelige og Det medisinsk-odontologiske fakultet.

Jubileet i 2013 er en gyllen anledning til å samle faghistorien mens den ennå huskes av pionerene fra de første 30 årene og av den neste generasjonen som tok på seg ansvaret med omorganiseringen fra de prekliniske instituttene (PKI) til Institutt for biomedisin (IBM). Flyttingen til Haukelandsområdet har utvilsomt gitt helt nye og gode samarbeidsmuligheter med de kliniske miljøene, ikke minst ved tilgang på tidsmessig infrastruktur og mer avansert utstyr. IBM har siden 2004 vist seg meget konkurransedyktig i kampen om eksterne forskningsmidler både fra nasjonale og internasjonale kilder.

Kunnskapsutvikling tar tid. Grunnleggende nye tanker krever langsiktighet. Vi håper at denne boken kan inspirere yngre generasjoner ved IBM til å se tilbake og erkjenne at det som gjøres i dag og planlegges for morgendagen står på skuldrene av det som har vært lagt til rette av generasjonene som har gått foran. Tatt i betraktning av lærdommen i ordtakene «Æres dem som æres bør, selv om det var før» er målet med jubileumshistorien nettopp å kaste lys over de lange linjene i den faglige utviklingen. De strekker seg fra de første tankene i 1892 om preklinisk undervisning ved et fremtidig universitet via PKIs spede begynnelse i 1963 til IBMs første aktive periode til 2013 og videre fremover herfra.

Redaksjonskomiteen representerer tre generasjoner av instituttets forskere og vi har delt ansvaret for jubileumshistorien mellom oss. Den eldste av oss, Karen B. Helle, har skrevet de historiske kapitlene frem til 1993 og har også samlet inn og skrevet om stoffet til de øvrige kapitlene som dekker årene 1993–2013. Som instituttets leder og nestleder har vi, Rolf K. Reed og Aurora Martinez, bidratt med innspill, diskusjoner og korrektur til den samlede teksten. Det er redaksjonskomitéens håp at det endelige resultatet vil bli oppfattet som representativt for de lange linjene i den faglige utviklingen og slik bli et verdifullt bidrag til markeringen av jubileet i september 2013.

Bergen, juni 2013

*Karen B. Helle, Aurora Martinez & Rolf K. Reed*

Redaksjonskomiteen for jubileumshistorien



# Innledning

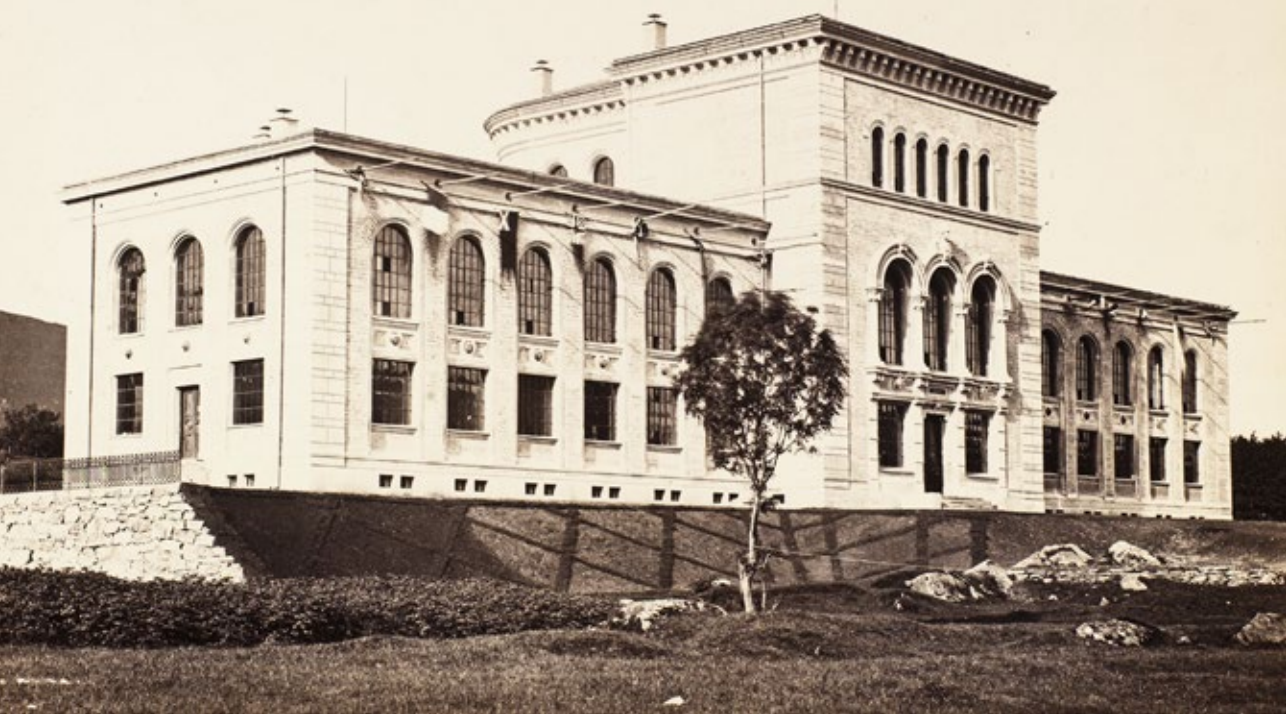
Ideen om undervisning i prekliniske fag i Bergen har lange røtter og kan føres tilbake til miljøet ved Bergens Museum i 1892. Kjøpmann C. Sundt, medlem av museets direksjon og en av institusjonens store donatorer er gitt æren av å ha fremmet tanken om en vitenskapelig høyskole for Vestlandet. Mer omfattende planer ble skissert av professor W. C. Brøgger i et foredrag i 1895. Den første satsingene skulle være et matematisk-naturvitenskapelig fakultet som

Foruten at have sin fulde selvstendige betydning, atter vil være grunnlaget uten hvilket et medisinsk fakultet er utenkelig. De fag som læses i 1. avdeling av medicinsk embetseksamen er udelukkende de, der er repræsenterede ved Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet samt anatomi og fysiologi. Veien vilde derfor ikke være lang når det her omhandlede fakultet var kaldt til live, før man kunde meddele full undervisning til 1. avdeling av medicinsk embedseksamen. Og ved en forholdsvis ringe udvidelse i en anden retning ville fakultetet suppleres saaledes at examen filosoficum kunde afholdes ved høiskolen og de vestlandske studerende saaledes i det første studieår oppholde sig nær hjemmet.

*Sitat fra Bergens Museums Årsberetning, s. 24, 1895*

Museumskomiteens utredning fra 1901 inneholdt et omfattende kostnadsoverslag for en medisinsk høyskole, inkludert et anatomisk og et fysiologisk institutt og et biokjemisk laboratorium. Forslagene til 1. avdeling var utredet av professor Guldberg (anatomi) og professor Torup (fysiologi med ernæring og et biokjemisk laboratorium). Forslaget til 1. avdeling ble imidlertid like dyrt som for 2. og 3. avdeling til sammen og det ble konkludert med at en fullstendig medisinsk høyskole ville være uoverkommelig på grunn av de store omkostningene for 1. avdeling.

Det skulle gå over 70 år før tanken om en fullstendig medisinsk undervisning lot seg realisere i Bergen. Først etter at Universitetet i Bergen var blitt en realitet i 1946 kunne de første medisinerstudentene ta fatt på den kliniske delen av studiet her etter å ha avlagt 1. avdeling ved Universitetet i Oslo. Ressursmangelen etter krigsårene gjorde sitt til at det dro i langdrag med å få etablert den langt mer kostbare



### Bergens Museum

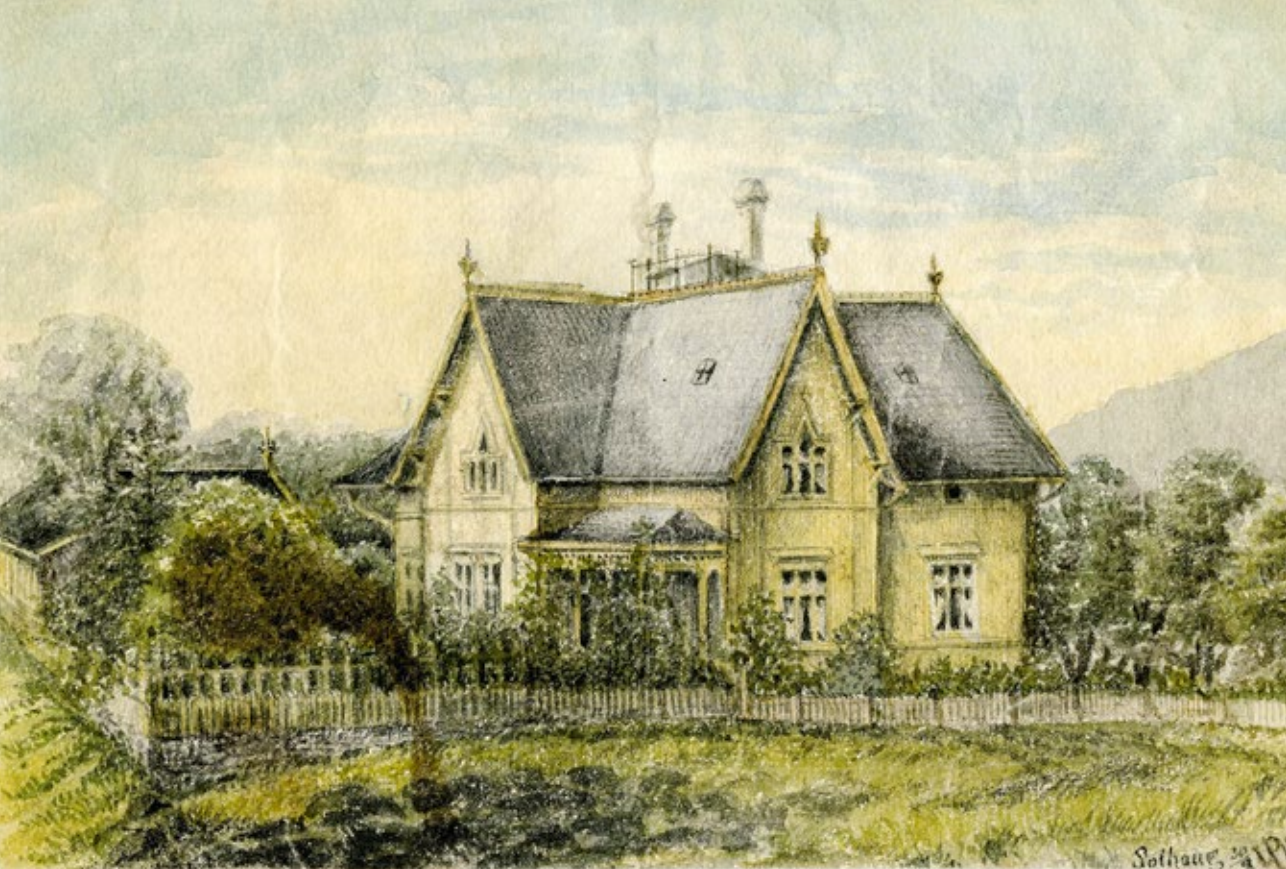
Bygningen ble oppført i 1865 og sto slik til 1898 før de to sidefløyene ble oppført.

Foto: UiBs billedsamling

1. avdeling. Planleggingsarbeidet ble ledet av professor, dr.med. Erik Waaler ved Gades institutt (rektor 1954–1960) og planene fikk omsider grønt lys fra departementet sist på 1950-tallet.

I tråd med de opprinnelige planene fra 1901 ble de tre instituttene for anatomi, biokjemi og fysiologi formelt opprettet i 1962 som et samarbeid mellom Det matematisk-naturvitenskapelige, Det odontologiske og Det medisinske fakultet. Disse tre PKI-instituttene skulle tjene tre fakulteters behov for forskningsbasert undervisning innen basalfagene anatomi, biokjemi og fysiologi. Rent administrativt ble imidlertid PKI lagt under Det medisinske fakultet som dermed fikk ansvar for å gi all basalfagsundervisning til studenter fra de tre samarbeidende fakultetene.

Undervisningen for de første 40 studentene skulle starte høsten 1963 med kjemi og anatomi, deretter biokjemi i 1964 og til sist fysiologi i 1965. Lærerkreftene ble hentet dels fra Anatomisk institutt ved Universitetet i Oslo (professor dr.med. Wilhelm Harkmark), dels fra Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet i Bergen og dels fra utlandet. Fra Universitetet i Bergen ble dr.philos. Einar Eliassen hentet fra Zoologisk Laboratorium og mag. scient. Leiv Klungsoyr fra Farmakologisk institutt. I 1963 ble disse to tilsatt som ledere av henholdsvis Fysiologisk og Biokjemisk institutt. I 1964 ble Eliassen og dr.philos. Thorvald A.S. Sætersdal fra Zoologisk



Laboratorium tilsatt som professorer i henholdsvis fysiologi og anatomi. Samme år ble dr.philos. Agnar P. Nygaard og dr.philos. Jens Gabriel Hauge hentet hjem fra USA som henholdsvis professor og dosent i biokjemi.

1963 ble et merkeår for eksperimentell biologi ved Universitetet i Bergen. De medisinske instituttene for mikrobiologi, immunologi, farmakologi og hygiene flyttet inn i den nye MFH-bygningen sør for Haukeland universitetssykehus (MFH), senere Armauer Hansens hus. Deretter ble de ledige lokalene i Allégaten 49 omgående overtatt som midlertidige kontor- og laboratoriefasiliteter for Biokjemisk og Fysiologisk institutt mens lokaler for undervisning ble leid i den tekniske skolens relativt nye bygning i Lars Hilles gate.

Høsten 1966 sto endelig bygningen på Årstadvollen ferdig til innflytting. Det ble satset betydelige resurser på etableringen av de tre PKI-instituttene. Biokjemisk institutt skulle ta hånd om både kjemi og biokjemi og var fra starten av det største. Det vokste også raskest og fikk for det meste et vitenskapelig personale med naturvitenskapelig bakgrunn og forskningsorientering. Anatomisk institutt hadde ansvar for så vel komparativ og human anatomi og de første stillingene ble i hovedsak tilsatt med medisinerere, mens Fysiologisk Instituts vitenskapelige personale var blandet med hensyn til profesjonsutdanning.

#### **Allégaten 49**

Akvarell av Ulrikke Pihl fra 1888. Huset kom i universitetets eie midt i 1950-årene. Zoologisk laboratorium lå i første etasje mens Farmakologisk Institutt flyttet inn i annen etasje sammen med Fransk institutt. Biokjemisk institutt disponerte hele huset fra 1963 og til det flyttet til nybygget på Årstadvollen i 1966. Huset ble deretter revet for å gi plass til Realfagsbygget

(siteret UiB-historien 1996, bind II, s. 319)



Alle de tre instituttene vokste sterkt det første tiåret. I kjølvannet oppsto det etter hvert også gnisninger mellom profesjonene, særlig med hensyn til stillings- og rekrutteringspolitikk. Øremerking av visse stillinger for medisinerne og tannleger ble vedtatt i 1979 og skapte mye irritasjon, både blant de ansatte ved PKI og ved det samarbeidende matematisk-naturvitenskapelige fakultetet. Den raske faglige utviklingen innen molekylærbiologi og teknologi og behovet for fiskeri-relaterte problemstillinger fra 1980 til 1996 gjorde sitt til at konfliktnivået økte, mest ved Biokjemisk institutt men også merkbart ved Anatomisk og Fysiologisk institutt. For både Anatomisk og Biokjemisk institutt medførte dette til slutt endringer i instituttenes navn.

Fra 1.1.1993 ble Anatomisk institutt endret til Institutt for anatomi og cellebiologi og Biokjemisk institutt til Institutt for biokjemi og molekylærbiologi, mens for Fysiologisk institutt forble navnet uendret.

## Knoppskytinger

Debatten utover 1970-tallet gikk ikke bare på forskningsressursenes fordeling og rekruttering, men som nevnt, også på den fakultetsmessige tilhørigheten. Etter hvert kom det til flere knoppskytinger fra PKI. Først ute var Fysiologisk institutt som i 1979 ga fra seg undervisningen i miljøfysiologi og tilhørende førsteamanuensisstilling (zoofysiologen, dr.philos. Hans Jørgen Fyhn) og en teknisk stilling til Zoologisk laboratorium. Med dette fulgte et merkbart fall i Fysiologisk institutts rekruttering til hovedfag, fra en topp i 1980 til en bunn 10 år senere. Den neste knoppskytingen kom fra Biokjemisk institutt i 1985 da lederen av Lab D, professor dr.philos. Kjell Kleppe, ble invitert til å lede en nasjonal nyskapning innen bioteknologi, Felleslaboratoriet for bioteknologi (FLB). Dette laboratoriet var et samarbeid mellom Det medisinske og Det matematisk-naturvitenskapelige fakultetet med Kleppe som styrer og Curt Endresen fra Gades institutt som visestyrer. Fra 1988 ble FLB et eget institutt under Det medisinske fakultet. Etter Kleppes død i 1988 ble professor dr.philos. Dag Helland leder av FLB. I 1990 flyttet laboratoriet til det nye høyteknologisenteret (HIB) på Marineholmen der FLB ble nærmeste nabo til Det medisinske fakultets nye Virussenter, ledet av professorene Lars Haarr, Gunnar Haukenes og Birgitta Åsjø.

Behovene for biokjemisk og molekylærbiologisk kompetanse ved Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet var etter hvert blitt påtrengende og vanskelig å løse tilfredsstillende innenfor rammene av PKIs organisering og administrative tilknytning til Det medisinske fakultet. Løsningen ble opprettelsen av et laboratorium for marin molekylærbiologi (LMM) ved Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet med lokaler i HIB. Størstedelen av Biokjemisk institutts Lab F flyttet dit i 1992. Den siste og største knoppskytingen fant sted i 1996. Da ble Lab Ds to grupper, genekspresjon/genteknologi ledet av professor dr.philos. Johan Lillehaug og bakterieveggens biokjemi ledet av professor Harald B. Jensen, integrerte deler av nyskapningen Molekylærbiologisk institutt (MBI) ved Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet på HIB. Samtidig ble LMM og FLB slått sammen med MBI fra 1. januar 1997 med



professor dr.philos. Dag Helland som første styrer. I 2004 ble MBI økonomisk fristilt, nå med professor Johan Lillehaug som instituttstyrer og i 2012 etterfulgt av professor Rein Aasland. MBI har nå 50 vitenskapelig ansatte hvorav 9 professorer, de fleste rekruttert fra Kjell Kleppes gruppe ved Biokjemisk institutt.

## Rammene sprenses

PKI-bygningen på Årstadvollen ble innviet i 1966 og var opprinnelig planlagt for 40 medisinstudenter og 48 odontologistudenter. Allerede ved innflyttingen ble opp-taket til 1. avdeling medisin økt til 80 og i 1972 til 120 studenter mens odontologi-studerende ble holdt fast på de opprinnelige 48. I tillegg kom et økende antall lavere og høyere grads studenter fra Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet.

Parallelt med det stigende antallet studenter kom også en økning i det viten-skapelige og tekniske personalet og følgelig også i forskningsaktiviteten. Til tross for stor fleksibilitet med flyttbare vegger, viste PKI-bygningen seg å ha tekniske begrensninger med hensyn på ventilasjon og asbest i vegger og tak. Likeledes holdt ikke lenger dyrestallen de nye kravene til forsvarlig hold av store mengder for-søksdyr. Plassforholdene ble problematiske både i forhold til undervisningen og til forskningsaktivitetene. På slutten av 1980-tallet ble bygningsstrukturen vurdert å være for mangelfull til å kunne bygges om. Den første utvidelsen kom ved et felles bygg for flere av universitetets avdelinger på nabotomten Årstadveien 21. Her fikk blant andre også Biokjemisk institutt sårt tiltrengt laboratorieplass. Siden kom det også et tilbygg på vestsiden av undervisningsbygningen for å gi plass til studentenes økte behov for kollokvierom og oppholdsareal.

Tanken om et nybygg, alternativt til en rehabilitering og påbygg på Årstadvollen, vokste fram samtidig som PKI feiret 30 årsjubileet i 1993 og behovet ble ytterligere for-sterket ved økning av medisinerstudenter til 150 fra høsten 1996. Byggebevilgningen kom imidlertid ikke før i 1998 etter et intenst arbeid fra universitetsdirektør Kåre Rommetveit og rektor Jan F. Bernt. Den største utfordringen var å skyte tomten ut av fjellet nedenfor Ulriksbanen. Bare dette tok vel ett år. De enorme steinmassene gikk til Dokkeskjærskaien og Nygårdstangen. Etter 10 år med omstendelig planlegging, inkludert en byggeperiode på 5 år, kunne endelig PKI i 2003 flytte inn i en stor og tidsmessig, 9 etasjes bygning for biologiske basalfag (BBB) med offisiell adresse Jonas Lies vei 91. En gangbro over til sykehusblokken sørger for den lenge etterlengtede nære forbindelsen mellom fakultetets forskjellige avdelinger for undervisning og forskning. En romslig utstyrsbevilgning ga også et betydelig løft for opprustingen av de nye laboratoriene. Da laboratoriebygningen for de parakliniske og kliniske fagene sto ferdig i 2010 var visjonen om et samlet medisinsk fakultet på Haukeland endelig kommet på plass.

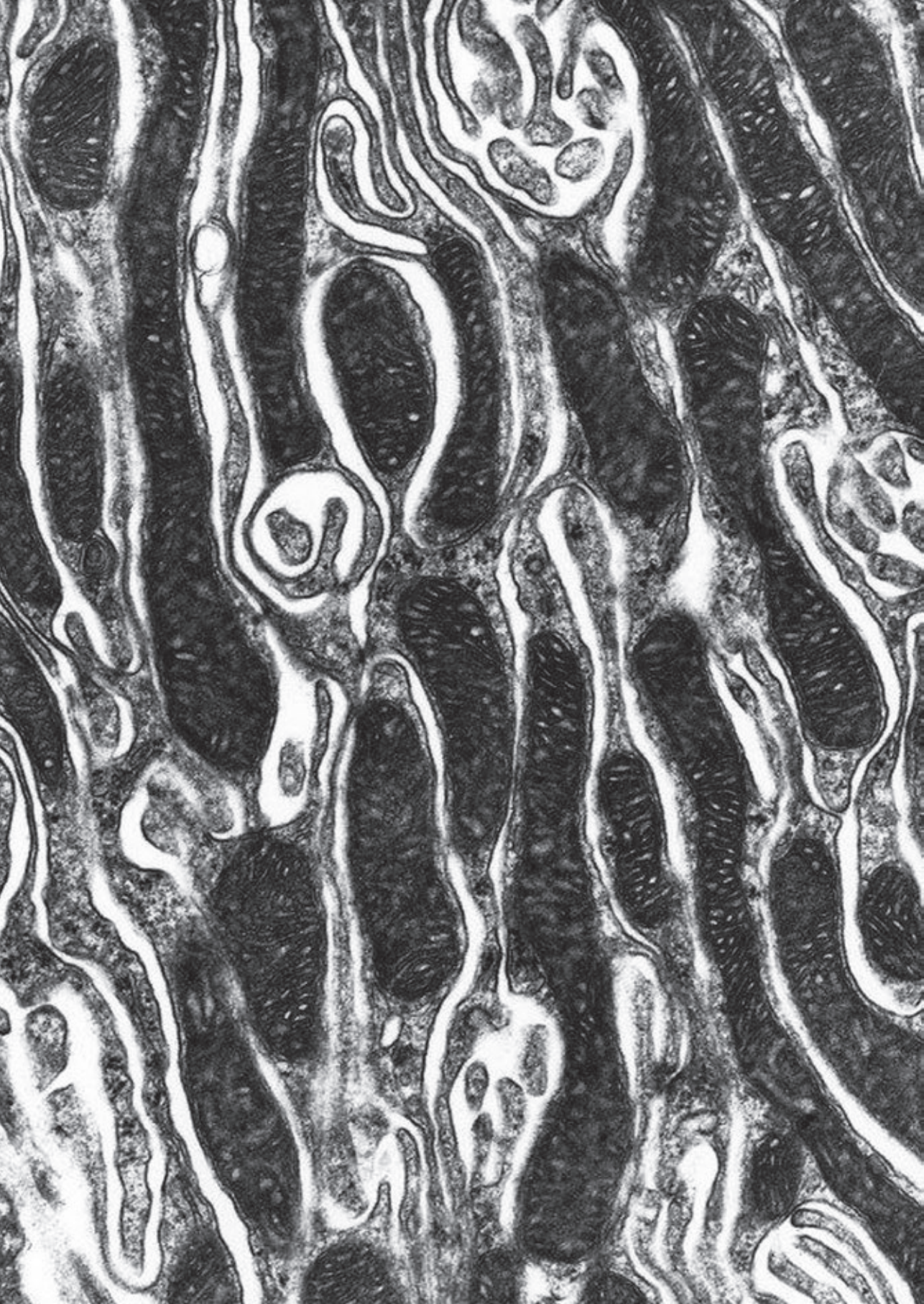
De nye og tidsmessige lokalene inviterte umiddelbart til en tettere integrering av forskning og undervisning. Fra og med 2004 ble PKI-strukturen omorganisert og samlet i ett institutt som fikk navnet *Institutt for biomedisin* (IBM). Den vitenskapelige virksomheten ble gruppert i henhold til tema og samlokalisert med to nasjonale

kjernefasiliteter finansiert av Norges Forskningsråds (NFRs) program for funksjonell genomikk (FUGE), henholdsvis for molekylær billeddannelse (MIC) og proteomikk (PROBE). Etter den første 10 årsperioden har disse grupperingene etablert en rekke lokale, nasjonale og internasjonale samarbeid innen sine respektive felt på en måte som til fulle må sies å ha innfridd forventningene til den 120 år gamle tanken fra Bergens Museum om et fremtidig sterkt og betydningsfullt basalbiologisk miljø som en del av en høyskole på Vestlandet.

Ved 50-årsjubileet har det vært naturlig å samle historien om den vitenskapelige virksomheten i større avsnitt; Forhistorien, De første 30 år, fra Allégaten til Årstadvollen 1963–1993, De siste 10 år på Årstadvollen, 1993–2003 og De første 10 år for Institutt for biomedisin ved Ulrikens fot, 2003–2013. Forhistorien bygger på relevante avsnitt i årsberetningene fra Bergens Museum i årene 1893–1946 og i årsmeldingene for Universitetet i Bergen i perioden 1946–1987. De to første avsnittene har tatt utgangspunkt i historien om PKIs første 30 år, *Kunnskapens tre på Årstadvollen, De prekliniske institutter 1963–1992*, redigert av K. B. Helle, P. G. Krüger og I. F. Pryme. Kapitlene om de siste 20 årene vekst og utvikling bygger på opplysninger fra de aktuelle forskergruppens ledere og instituttets aktive professores emeriti.







# FORHISTORIEN

## Røttenes røtter, 1850–1946

Midten av 1800-tallet var sterkt preget av framveksten i den uorganiske og organiske kjemi, tett fulgt av histokjemi og makro- og mikroskopisk anatomi. Lavoisiers geniale undersøkelser over forbrenning og oksidasjon og hans studier av åndedrettet og forbrenning i det «dyriske legemet» dannet grunnlaget for blant andre Claude Bernard (1813–78) som studerte fordøyelse og assimilasjonens fysiologi. Han og hans samtidige sto for gjennombruddet av faget fysiologi som eksakt naturvitenskap.

**Fysiologisk-kjemisk virksomhet i Norge på 1850-tallet.** Veien fra kunnskap til anvendt virksomhet var ikke lang midt på 1800-tallet. De marine ressursene var rikelig for hånden. Det er i denne sammenheng verdt å fremheve den norske legen Karl Hansen (1817–1874) og hans bidrag til norsk fiskemelindustri. Hansen var et par år universitetsstipendiat i Utrecht (1851) og i Berlin og Göttingen (1852) der han utdannet seg i fysiologisk kjemi og i patologisk anatomi for å så returnere til Oslo der han fra 1854–58 underviste i fysiologisk kjemi. Dr. Hansen tok patent på en metode til å lage fiskeguano, og en fiskeguanofabrikk i Leirosen i Svolvær kom i gang i 1856. Gjennom Hansens kontakt med en av jordbrukskjemiens grunnleggere, professor Stöckhardt i Tharandt, fikk den norske fiskeguanoen et godt innpass i utlandet. Dr. Hansens doktorgrad om emnet ble imidlertid ikke godkjent ved Universitetet, og Hansen avsluttet sin karriere som stadsfysikus i Kristiansand.

Norges første professor i fysiologi var Christian Biancho Boeck. Han ble utnevnt i 1840 og ble i 1877 etterfulgt av professor Jacob Worm-Müller som allerede i 1875 ble



satt til å bestyre det første laboratorium i fysiologi ved Universitetet i Oslo. I 1889 ble Worm-Müller etterfulgt av den unge danske Sophus Torup fra Panums institutt for fysiologisk kjemi ved Universitetet i København. Professor Torup var særlig opptatt av ernæringsfysiologi og ga sin fortrolige venn Fridtjof Nansen en uvurderlig støtte i ernæringsspørsmål i forbindelse med polferdene.

**Marin biologi, mikroskopisk anatomi og fysiologisk kjemi ved Bergens Museum 1850–1892.** Marin biologi fikk sitt første feste ved museet i 1846 med kompani-kirurgen og zoologen Johan Koren. Faget ble betydelig styrket da marinbiologen og presten Michael Sars (1805–1869) ble valgt inn i museets styrelse i 1850 og marin-zoologen, overlege Daniel Cornelius Danielssen (1815–1894) i 1852. Samarbeidet mellom Koren, Danielssen og Sars fortsatte også etter at Sars fikk et ekstraordinært professorat i zoologi ved Universitetet i Kristiania i 1854.

Til tross for at Koren og Danielsen var formelt utdannet som leger og Sars som teolog, spilte det liten rolle for deres marinbiologiske forskning. De var alle tre habile zoologer. Darwins teorier var ledende for datidens europeiske utviklingsbiologer, marinbiologer og eksperimentalløysere, enten de var zoologer, medisinere eller teologer av grunnskoler. Slik var det også ved Bergens Museum. Overlege Danielsen var selv meget aktiv både som zoolog og administrator i de mange årene han var preses ved museet, fra 1864 til 1892. Interessen for marin biologisk forskning var følgelig meget godt befestet da den nye bygningen ble tatt i bruk for den første skandinaviske fiskeriutstillingen i 1865 og innviet i 1867.

Først på 1880-tallet kom et fåtall av de ansatte i gang med eksperimentelle studier. Den første var Olav Scheweland Jensen og den andre var Fridtjof Nansen. Hovedinnsatsen for de øvrige zoologene ved museet var innen deskriptiv, taksonomisk virksomhet. Kontakten med de europeiske lærestedene var imidlertid meget god og de publiserte sine vitenskapelige resultater i internasjonale så vel som i norske tidsskrifter. Francis Bull ordla seg slik et hundre år senere:

Kanskje linjen i norsk naturvitenskaps historie er den som fører fra Gunnerus til Michael Sars, hans sønn Georg Ossian Sars og svigersønnen Fridtjof Nansen, og videre til menn som Johan Hjort, H. H. Gran og Bjørn Helland Hansen.

*Norske portretter – Vitenskapsmenn, 1956, s. 30*

**Mikroskopisk anatomi ved Bergens Museum** hadde en fremtredende talsmann i leprabacillens oppdager, dr. Gerhard Henrik Armauer Hansen (1841–1911). Vinteren 1880/81 tilbrakte Armauer Hansen i Paris der han etablerte en rekke kontakter bl.a. med neuroanatomen Ranvier. Han hadde også fått skaffet seg et av Leitz' nye mikroskop med linse for oljeimmersjon. Armauer Hansen var også den som rådet Fridtjof Nansen til å kjøpe et tilsvarende mikroskop i 1882/83. Selv publiserte Armauer Hansen i 1882 et nydelig lite histologisk arbeid over innervasjonen av blodigleens muskulatur, der illustrasjonen av den neuromuskulære kontaktflaten

er gjort i tresnitt. I 1887 publiserte Fridtjof Nansen (1861–1930) sin omfattende og banebrytende doktoravhandling over struktur og kombinasjon av histologiske elementer i sentralnervesystemet etter å ha vært konservator i 5 år ved Bergens Museum. Denne avhandlingen har i ettertid plassert Nansen blant grunnleggerne av vår tids neurondoktrine, det vil si at nervesystemet består av et nettverk av isolerte nevroner i synaptisk kontakt.

### **C. Sundt, Henrik Sundt legat og de første planer om preklinisk undervisning 1892–1901.**

Kjøpmann C. Sundt førte sine visjoner om en vitenskapelig høyskole i Bergen frem på flere fronter. Motivet var å fremme åndslivet på Vestlandet. Sundt hadde ventelig fått god kjennskap til kjemi og kjemisk fysiologi (biokjemi) gjennom sønnen Henrik (1858–1890) som hadde utdannet seg i kjemi ved universitetet i Wiesbaden og Berlin, vært dosent ved Universitetet i Liverpool og ledet en næringsmiddel-fabrikk i Limerick i Irland før han døde av tuberkulose 32 år gammel.

**Henrik Sundts prisbelønning i kjemisk fysiologi.** Sundts første bidrag til Bergens Museum var opprettelsen av et legat til minne om sønnen. Dette legatet kan regnes som kimen til utvikling av fagene biokjemi og fysiologi i Bergen. Legatet fra 1892 var på kr 50 000. Sett i forhold til at byggekostnadene for hele museet i 1865 var kr 68 000, var dette en meget betydelig donasjon. Den ene halvparten av rentene skulle støtte naturvitenskaplig virksomhet og hvert tredje år skulle det utlyses en konkurranse om en Henrik Sundts prisbelønning på kr 500 for et arbeid over kjemisk fysiologi. Prisen ble første gang utdelt i 1895. Prisvinneren var amanuensis dr.philos. Eyvind Bødtker ved Universitetets kjemisk-fysiologisk laboratorium (senere Fysiologisk institutt) i Kristiania. Den prisbelønte oppgaven gjaldt forholdet mellom de forskjellige eggeghvitestoffenes nedbrytningsprodukter i urin. Bedømmelsen ble foretatt av professorene Th. Hjortland, E. Poulsson og Sophus Torup, alle fra universitetet i Kristiania. Neste prisutdeling kom først i 1917. Prisvinneren var da dr.philos. Torbjørn Gaarder (1885–1970) ved Bergens Museums biologiske stasjon. Han fikk prisen for et kjemisk-oseanografisk arbeid om betydningen av oksygen-trykket i havet for stoffskiftet (Biochemische Zeitschrift vol. 89, 1918).

**C. Sundts hjertebarn var «Høiskolesagen».** Som nevnt innledningsvis ble den første visjonen om en vitenskapelig høyskole med fire fakulteter inkludert medisin i Bergen formelt lansert første gang i 1895 av professor W. C. Brøgger i et foredrag i Handelssamfunnets lokaler. Motivet var å styrke «åndslivet» på Vestlandet.

C. Sundt døde imidlertid i begynnelsen av 1901 og fikk ikke oppleve å lese museumskomiteens utredning med et omfattende kostnadsoverslag for en medisinsk høyskole, inkludert et anatomisk og et fysiologisk institutt og et biokjemisk laboratorium. Komiteen besto av Gerhard Armauer Hansen, Sigvard Madsen, Helge Myhre, J. D. Irgens, Klaus Hanssen, H. Kjelsberg og H. P. Lie. Forslagene til 1. avdeling var utferdiget av professor Guldberg for et anatomisk institutt og av

professor Torup for et fysiologisk institutt og et kjemisk laboratorium. Til sammen var arealbehovet beregnet til 1500 m<sup>2</sup> gulvflate og omkostninger til utstyr og innredning var anslått til kr 33 000. Med kr 16 500–18 500 til lærerlønninger og kr 5 200 til drift pr. år i tillegg til lønninger til «laborantkarle og tjenere» ble dette overslaget for 1. avdeling vurdert som like dyrt som for 2. og 3. avdeling til sammen. På dette grunnlaget konkluderte komiteen med at en fullstendig medisinsk høyskole ville være umulig å realisere på grunn av de store omkostningene for 1. avdeling. Foreløpig kunne det bare bli tale om 2. og 3. avdeling. Den kliniske delen måtte ha eksamensrett og en undervisning som måtte være jevnbyrdig med Universitetets. I følge planen skulle Bergen By bygge og innrede et patologisk-anatomisk og et bakteriologisk-hygienisk institutt samt opprette og drive poliklinikkene for spesialfagene med lønninger og driftsutgifter på kr 36 000–38 000 pr. år. Gades institutt for patologi og bakteriologi ble realisert i 1912 takket være en stor donasjon fra patologen Fredrik Gade på samme tid som byens nye Haukeland sykehus ble innviet.

C. Sundt hadde klare forestillinger om kapitalbehovet for et medisinsk fakultet. Dette kom klart til uttrykk i statuttene for et senere legat til støtte for en legevitenskapelig høyskole på Vestlandet. Et grunnfond skulle bygges opp ved hjelp av en halvpart av det første legatets renter. Når dette nye fondet fikk en størrelse på kr 25 000 skulle det gis navnet Henrik Sundts legat til fremme av legevitenskapen. I sin tid skulle legatet tilfalle et legevitenskapelig fakultet i Bergen. Et nytt legat i C. Sundts navn ble opprettet i 1904 og beløpet, kr 175 000, skulle bidra til et grunnfond i størrelsesorden ca. kr 250 000 for opprettelse av en vitenskapelig høyskole i Bergen. Inntil dette kunne realiseres skulle det opprettes flere vitenskapelig lærestoler lønnet av legatet.

**Fysiologi ved C. Sundt lærestol i zoologi 1911–1946.** De prekliniske basalfagene fikk sitt første formelle feste ved Bergens Museum 1. april 1911 da den danskfødte vertebrat-anatomen Aug. Brinckmann sr. ble tilsatt som professor ved «den Sundtske lærestol i generell zoologi». Han ble straks godkjent som eksaminator i zoologi med fysiologi, med eksamensrett for hovedfagstudiet fra 1911 og for bifaget zoologi med fysiologi fra 1920. Undervisningen begynte høsten 1911 for 2 studenter. Ved siden av holdt Brinckmann årlige havforskningskurs. Den første hovedfagseksamen i zoologi ble avlagt i 1917 av bergenserinnen Marga Schram Andersen. Avhandlingen tok for seg mammaorganenes utvikling hos bardehval (*Phocena communis*) og disse studiene ble fortsatt frem til 1920 mens lektor, den senere barnelegen Johanna Schram Andersen sto for undervisningen av de to første bifagskandidatene i zoologi med fysiologi i Bergen.

Ved overgangen til universitetet i 1946 fikk dette instituttet navnet Zoologisk Laboratorium. Museets biologiske stasjon ble åpnet i 1892 ved Marineholmen. Initiativet hadde vært Fridtjof Nansens i 1887 og den første bevilgningen kom fra Det Nyttige Selskap, der overlege Danielssen også var preses.

**Biokjemi ved Biologisk Stasjon 1918–1921.** Dr.philos. Torbjørn Gaarder (1885–1970), hadde utført sin avhandling ved laboratoriet på Biologisk Stasjon i årene 1912–14 som vitenskapelig assistent for styreren, professor Bjørn Helland Hansen og for professor Fridtjof Nansen fra Universitetet i Oslo. Fra 1917 ble Biologisk Stasjon benyttet hovedsakelig til biokjemiske undersøkelser som

Det er viktig å få gjort og som lenge har stått på stasjonenes program. De kan nu utføres etter at dr. Gaarder har utdannet seg til det og kan overta denne siden av virksomheten

*Årsberetningen fra Bergens Museum, 1918*

Gaarder studerte zoofysiologi som stipendiat hos professor August Krogh ved det dyrefysiologiske laboratoriet ved Universitetet i København høsten 1916 og våren 1917, mens våren 1918 ble tilbrakt som stipendiat i biokjemi og fysikalsk kjemi ved Carlsberg-laboratoriet i København hos professor Sørensen, pH-begrepets far. Her utførte Gaarder en undersøkelse over torskpepsinet som senere ble publisert. Ved hjemkomsten føltes forholdene i den gamle stasjonen på Marineholmen bedrøvelige for biokjemisk forskning.

**Biokjemisk Laboratorium ved Bergens Museum 1921–1946.** I 1921 ble Biokjemisk Laboratorium skilt ut fra den biologiske stasjonen som en selvstendig enhet med Gaarder som styrer. Resten av den biologiske virksomheten ble flyttet fra Marineholmen til den nye stasjonen på Herdla. Som en kuriositet kan nevnes at Herdla-stasjonens trykkluftapparat velvilligst var konstruert av professor Krogh og produsert ved hans institutt i København. August Krogh fikk Nobelprisen i fysiologi i 1920.

Etter oppfordring fra professor Krogh begynte Gaarder i 1927 et samarbeid med Krogh og dr. Spärck over de faktorer som har innflytelse på østersyngelens utvikling og oppvekst i sjøvann, og da spesielt i de norske østerspollene. Dette ble opptakten til et langvarig forskningssamarbeid med dr. Späck og resulterte bl.a. i en rekke publikasjoner i 1931–34 og til slutt også i en populærvitenskapelig bok om østers og østerskultur i Norge (T. Gaarder og P. Bjerkan; J. Griegs forlag, Bergen 1934). Gaarder ble utnevnt til professor ved Biokjemisk Laboratorium i 1931 og sto deretter alene for all undervisning til kjemi bifag i de første årene, i til dels kummerlige lokaler i Frieles gate.

I 1937 gikk Gaarder videre med vekststudier i felten og satte ut i alt 3400 østers i to yngelpoller i Os og analyserte yngelens vekst og utvikling i forhold til vannkvaliteten over en to års periode, assistert av magister Egil Alvsaker (senere dosent i organisk kjemi) og cand.mag. Francis Wolff (senere sensor ved Biokjemisk institutt). Resultatene var av stor betydning for forståelsen av produksjonsforholdene i sjøvann og ble publisert i en stor avhandling på 236 sider, forfattet av Gaarder og Alvsaker og trykket i Årboken for Bergens Museum i 1941. Gaarder fikk Fridtjof Nansens pris 1942 for arbeidet med østerspollene.

Professor Gaarders interesse omfattet ikke bare kjemisk oseanografi og østersens biologi og kjemi, men også jordbunnskjemi (proteiner, aminosyrer, sukkerarter og spormetaller) og sammensetningen av drikkevannet i Bergen. Da Universitetet ble opprettet i 1946 hadde Gaarder og Bergens Museum allerede ferdige planer om et nybygg for Biokjemisk Laboratorium, beregnet for hovedfagstudier. Regjeringen omgjorde imidlertid disse planene til et kjemisk institutt med ansvar begrenset til bifagsundervisning i kjemi. Undervisning i biokjemi ble stilt i bero ved opprettelsen av Kjemisk institutt i 1946 uten at professor Gaarder ga opp sin interesse for faget biokjemi. I 1951 ble han belønnet med St. Olavs orden som ridder av 1. klasse for sin betydelige og langsiktige innsats for biokjemi og kjemi i Bergen.

## Røttene 1946–1962

En betydelig fornyelse og et generasjonsskifte innledet det første tiåret etter opprettelsen av Universitetet i Bergen i 1946.

**Kjemisk institutt.** Den nye bygningen på Florida ble innviet samtidig som instituttet fikk et nytt dosentur i fysikalsk kjemi. Da Sven Furberg i 1952 ble innstilt og tilsatt, la Gaarder stor vekt på Furbergs biokjemisk rettede strukturforskning. Furberg hadde tatt en engelsk doktorgrad over nukleinsyrenes struktur hos professor J. D. Bernal i London. Furbergs arbeid var en vesentlig forutsetning for J. D. Watson og F. Cricks arbeid forut for Nobelprisen (1962) for DNA's dobbeltrådet struktur.

**Zoologisk laboratorium.** I 1951 ble Einar Eliassen (1920–79) tilsatt som amanuensis i zoofysiologi, umiddelbart etter avsluttet magistergrad ved August Kroghs institutt for dyrefysiologi i København og Gaarder ga Eliassen laboratorieplass ved Kjemisk institutt. I Eliassen fant Gaarder en interessert og entusiastisk foreleser i biokjemi. Serien ble et meget godt besøkt ekstratilbud for de biokjemiinteresserte studentene i kjemi, botanikk og zoologi. Undervisningen besto av 2 uketimer biokjemi i hele høst- og våsemesteret fra 1951/52, i tillegg til 1 uketime vår og høst i menneskets fysiologi, et vårkurs i fysiologi og forelesninger i zoofysiologi om høsten. Gaarder fikk også Eliassen interessert i energistoffskiftet hos visse vekselvarme marine organismer og deres zooplanktoniske larvestadier og i stoffskiftets vekslings med oksygentensjonene i sjøvann. Samarbeidet resulterte i ett felles arbeid (Gaarder & Eliassen) fra 1954 om energi-metabolismen hos østers. I 1955 gikk Gaarder av som styrer ved Kjemisk institutt etter oppnådd aldersgrense, men arbeidet kontinuerlig videre for fremme av biokjemisk rettet kjemi i mange år.



Kjemisk institutt ga også husrom for biokjemikeren og medisineren Karl Closs da han i 1955 kom fra Oslo til et professorat i farmakologi ved Universitetet i Bergen. Laboratoriet for klinisk biokjemi var så vidt kommet i gang ved Haukeland Sykehus under ledelse av farmasøyten Karl F. Støa. Ernæringsfysiologen og biokjemikeren Leiv Klungsoyr begynte her i 1953 og hadde deretter et lengre studieopphold (1954–56) i Corvallis, Oregon. I 1958 gikk Klungsoyr over til Farmakologisk institutt da dette instituttet endelig fikk egne lokaler i den gamle villaen i Allégaten 49. Zoologisk Laboratorium holdt til i et tilbygg og var ledet av August Brinckmann jr. og med Einar Eliassen og Thorvald A. S. Sætersdal som amanuenser. Eksperimentell biologisk forskning var dermed så smått kommet i gang igjen ved Universitetet i Bergen. Fra 1958 ble Allégaten 49 et felles utgangspunkt for de yngre forskerne, Eliassen, Klungsoyr og Sætersdal, som sammen med neuroanatomen Wilhelm Harkmark fra Anatomisk institutt i Oslo tok på seg det omfattende arbeidet med å planlegge undervisningen ved de prekliniske instituttene.

I påvente av formalisering av biokjemiutdanning til hovedfag i Oslo, oppfordret professor Gaarder de biokjemiinteresserte studentene ved Kjemisk institutt til å dra til utlandet. Også de yngre nytilsatte ved instituttet var sterkt orientert mot internasjonale miljøer, særlig USA og UK. Etter at ny studieordning ble innført ved Det matematisk-naturvitenskaplige fakultet i 1960, ble grunnundervisning i biokjemi for realister gitt ved Botanisk Laboratorium i et samarbeid mellom plantefysiologen, dosent Jostein Goksøyr ved Botanisk Laboratorium og amanuensis Leiv Klungsoyr ved Farmakologisk institutt. Tverrfaglig vitenskapelig kontakt var i det hele omfattende og entusiastisk ved universitetets biologiske og kjemiske miljøer, både på 1950-tallet og langt inn på 1960-tallet. Det ga positive utslag både for forskning og undervisning. Studenttallet var så vidt begrenset (ca. 300 studenter ved Universitetet i Bergen i 1955) at forholdet lærer/student ble meget gunstig og kontakten ble personlig god og støttende for de forskningsinteresserte studentene. Denne tverrfaglige kontakten var av størst betydning for den første rekruttering til lærerstillingene og assistentstillingen ved PKI.

Som eksempel på rekruttering i biokjemi i Bergen kan nevnes at den første hovedfagseksamen i organisk kjemi med biokjemisk oppgave og pensum ved UiB ble avlagt i 1961 av Karen B. Helle. Som del av kravene inngikk 1 års biokjemistudier på doktorgradsnivå hos professorene E. H. Fischer og E. G. Krebs ved University of Washington, Seattle i 1956/57, mens hovedoppgaven var utført ved Farmakologisk institutt med professor Karl Closs som instituttansvarlig og førsteamanuensis Leiv Klungsoyr som veileder. Eksaminator i henholdsvis biokjemi, fysikalsk og organisk kjemi var dosentene Jostein Goksøyr, Thorvald Smith Brun og Egil Alsaker mens Sven Furberg kom fra UiO som sensor.

# Opprettelsen av prekliniske institutter ved Universitetet i Bergen

I tråd med konklusjonen fra den første utredningen i 1901 forutsatte komiteen som i 1938–39 utredet en eventuell opprettelse av et universitet i Bergen, at den prekliniske undervisning av medisinske studenter i Norge i sin helhet skulle foregå ved Universitetet i Oslo av rent ressursmessige og økonomiske grunner. Denne uttalelsen fra komiteen lå til grunn for opprettelsen av et klinisk medisinsk fakultet ved Universitetet i Bergen i 1946. Mangelen på basalfag både i forskning og undervisning føltes imidlertid ganske snart som en stor svakhet, og Det medisinske fakultet gikk allerede i 1949–50 inn for en trinnsvis oppbygning av basalfagene, først i kjemi og biokjemi.

## Plankomiteene 1959–63

En formell komite for å utrede preklinisk undervisning ble først oppnevnt i februar 1959 etter at planen om et odontologisk studium ved Universitetet i Bergen var godt i gang. Den prekliniske undervisningen skulle utredes både for medisinerne og odontologer. Komiteen med rektor, professor Erik Waaler fra Det medisinske fakultet i Bergen som formann besto for øvrig av professorene i odontologisk og medisinsk biokjemi, fysiologi og anatomi ved Universitetet i Oslo. Saken hastet og det var på tale med enkle paviljongbygg plassert på Årstadvollen i umiddelbar tilknytning til Odontologisk institutts nye bygning. Det medisinske fakultet på sin side ønsket de prekliniske instituttene plassert på Haukelandsområdet, i nær tilknytning til kliniske avdelinger og de parakliniske instituttene. De første planene baserte seg på undervisning av 48 odontologer og 40 medisinerne, med et minimumsbehov av ressurser vurdert på basis av materiale for anatomi og biokjemi i Oslo, mens planene for fysiologi bygget på de nyeste erfaringene fra oppbyggingen i Gøteborg. En samordning av biokjemi og kjemiundervisning, samlet i et biokjemisk institutt, ble ansett som den billigste og faglig sett beste ordningen. Kjemisk institutt ved Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet så seg imidlertid ikke i stand til å ta denne undervisningen uten store utvidelser av bygningen fra 1951. Som en kuriositet kan nevnes at disse første arealplanene var på 4339 m<sup>2</sup> for et samlet personale på 21 personer, med engangsutgifter til utstyr og årlige driftsutgifter på henholdsvis 2.17 og 1.1 millioner kroner.

Etter at innstillingen var levert etter mindre enn 4 måneders arbeid, trakk det i langdrag med en offisiell utnevnelse av en plankomite. Etter press fra Bergen kom utnevnelsen først i mai 1960. Nå var prosektor Wilhelm Harkmark fra Anatomisk institutt i Oslo kommet inn i komiteen og amanuensis Einar Eliassen fra Zoologisk laboratorium i Bergen ble konsulent i fysiologiske spørsmål. Foruten professor Eeg Larsen fra Universitetet i Oslo var også arkitekten for Odontologisk institutt,

G. Fougner og universitetsdirektør Arne Halvorsen med. I følge referatet fra møtet 4.–5. mai 1960 var det kommet en del tilleggskrav i løpet av året. Det planlagte studenttallet var blitt økt til 75 medisinere. Fra Universitetets side var det også fremmet ønske om at den generelle fysiologi ved Zoologisk Laboratorium som holdt til i Allégaten 49, skulle kobles sammen med human fysiologi fordi dette driftsmessig ville bety betydelige besparelser, samtidig som begge miljøer ville bli styrket. Rent universitetsmessig var det derfor ønskelig at en fikk i stand et slikt samarbeid på tvers av fakultetsgrensene. Økningen i areal som dette innebar var ikke vesentlig. Komiteen godtok derfor dette ønsket fra Universitetet. Tillegget for generell fysiologi ble av plankomiteen anslått til 171 m<sup>2</sup> for 1 dosent, 1 amanuensis og 2 vitenskapelige assistenter. Verkstedene på de enkelte instituttene ble foreslått samlet i en felles verkstedsenhet og det ble også besluttet å gå inn for en egen vaktmester og en vaktmesterleilighet for PKI-bygget i tillegg til Odontologisk institutt egen vaktmester. Studentene hadde fremmet krav om velferdsrom og lunsjrom. Disse ble også støttet av plankomiteen.

Den formelle oppnevningen av plankomiteen for de prekliniske instituttene kom 14. mai 1960, med Erik Waaler som formann. Wilhelm Harkmark, Einar Eliassen og Leiv Klungsøyr ble faste medlemmer i tillegg til overarkitekt Erling Norling fra Statens Bygge- og Eiendomsdirektorat. Arkitektene G. Fougner og E. Myklebust ble engasjert til prosjekteringen. Planen om paviljongbygg måtte nå forlates på grunn av manglende tomteareal. Arealet for bygget steg gradvis og det ferdige forprosjekt i november 1963 lød på 7365 m<sup>2</sup>, inkludert velferdsrom med en samlet byggesum på kr 22 mill. Deretter begynte nedkjæringsprosessen, mot kr 12 mill. som anslått av Finansdepartementet. Rommene for studentenes velferd ble strøket og reduksjon av undervisningslokalene kunne bare oppnås ved oppdeling av kullene i mindre grupper. Etter at de reduserte planene var godkjent, ble studenttallet ytterligere økt til 80 medisinerstudenter.

Planleggingen av tannlegeutdanningen ved Universitetet i Bergen var i god gjenge da det i 1962 kom pålegg fra regjeringen om raskest mulig å begynne preklinisk medisin i tilknytning til preklinisk undervisning for odontologene. Mens den odontologiske studieplanen var usikker, skulle den første undervisningen av et begynnerkull på 40 medisinerstudenter starte opp allerede høsten 1963, i provisoriske lokaler i MFH-bygget, på Bergens tekniske skole og ved Odontologisk institutt. De prekliniske instituttene (PKI) kunne dermed rent innledningsvis gradvis bygge ut undervisningen og bemanningen.

I perioden 1960–62 drøftet plankomiteen også problemet med å skaffe nok yngre lærerkrefter og stipendiater til de prekliniske instituttene. Interimsstyret for Odontologisk institutt hadde sørget for at det var særskilte midler til utdanningsstipendiater for lærerstillingene, både ved Odontologisk institutt og ved de kommende prekliniske instituttene.

I følge Leiv Klungsøyr's beretning (1985) startet året 1963 hektisk opp med planlegging av undervisningsstart for 40 medisinere fra høsten av. Personalsituasjonen



### **Innvielse av PKI høsten 1966**

Foran f.v.: Kirkeminister Bondevik, plankomiteens formann professor Erik Waaler, rektor professor Håkon Mosby og dekanus for Hist.Fil. fakultetet, professor Alf Kaartvedt.

Foto: UiBs historie, bind 2

var vanskelig fordi kvalifiserte medisinske kandidater viste liten interesse. Søkerne kom derfor stort sett fra Universitetets naturvitenskaplige og parakliniske miljøer, i særlig grad fra Zoologisk laboratorium, Botanisk Laboratorium og Farmakologisk institutt.

### **Kontaktutvalget for PKI-bygget 1963-66**

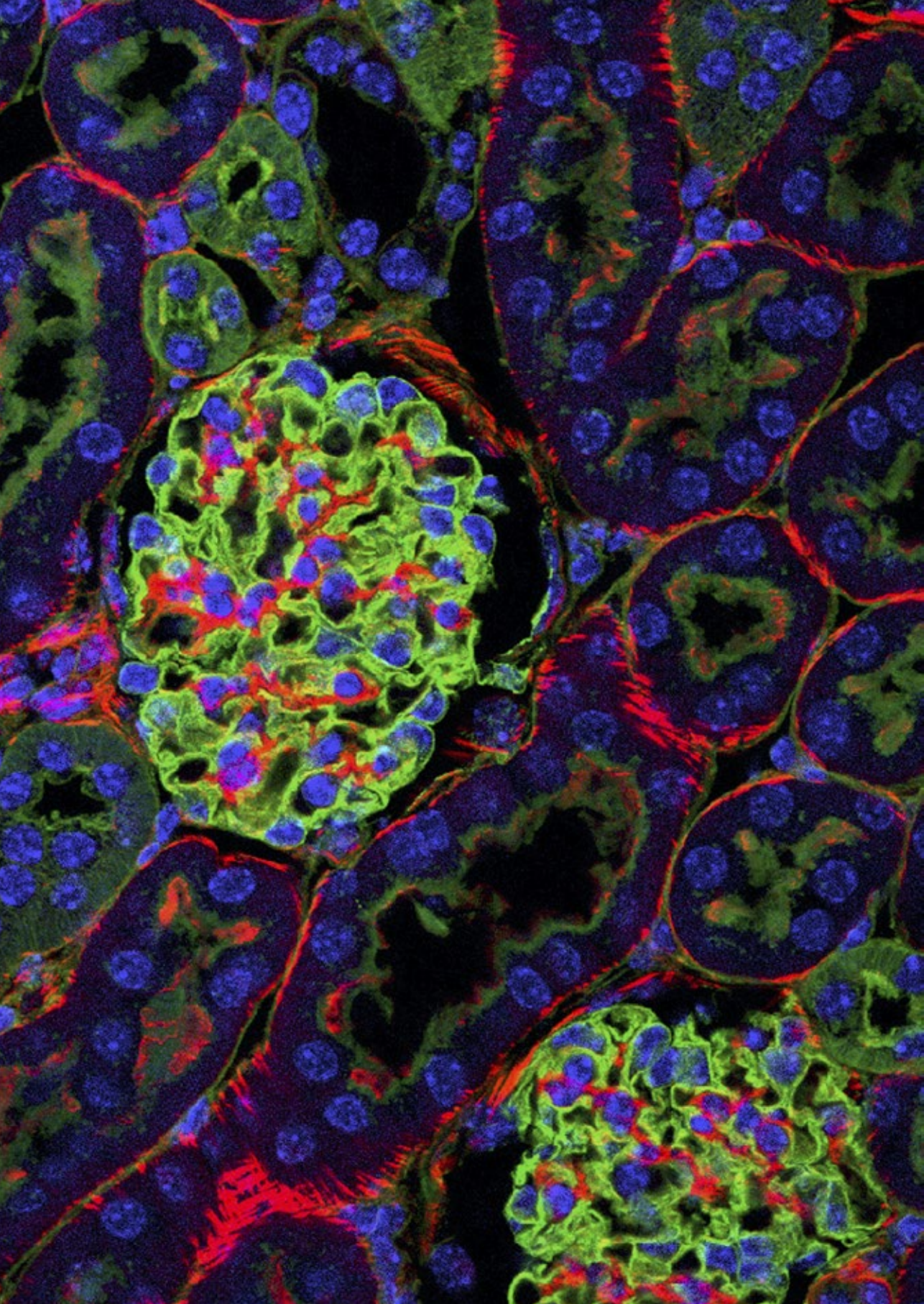
Dette utvalget ble utnevnt av Det akademiske kollegium i november 1963 straks det ferdige forprosjektet var innlevert, og besto av rektor, Erik Waaler, Wilhelm Harkmark, Einar Eliassen og Leiv Klungsøyr. Høsten 1964 måtte kontaktutvalget også utrede bemanningsbehovet som var blitt drastisk økt i forhold til planene i 1959. Planene fra 1964 ble deretter i stor grad fulgt:

|               | Anatomisk | Biokjemisk | Fysiologisk |
|---------------|-----------|------------|-------------|
| Professorer   | 3         | 2          | 2           |
| Dosenter      | 3         | 3          | 3           |
| Prosek./Lekt. | 5         | 2          | 0           |
| Aman.         | 0         | 11         | 8           |
| Vit.ass.      | 6         | 11         | 4           |
| Stud.ass.     | 6         | 0          | 0           |

De tre professoratene i anatomi ble merket for henholdsvis human anatomi, histologi og komparativ anatomi og dosenturene for henholdsvis oral anatomi, embryologi og elektronmikroskopi. De to professoratene i fysiologi var merket for henholdsvis generell og human fysiologi mens dosenturene var merket for cellefysiologi, neuro/sansefysiologi og ernæringsfysiologi. Derimot ble hovedstillingene i biokjemi ikke merket for de forskjellige grenene av faget. I henhold til referat fra møtet i kontaktutvalget for PKI til Det medisinske fakultet 2.II.1964 fra utvalgets formann, professor Waaler, skulle undervisningen ved PKI omfatte medisinere og odontologer til første avdeling og veiledning av hovedfagsundervisning i fysiologi og biokjemiundervisning for realister. Detaljene i planleggingen av bygget ble grundig gjort rede for i en orientering forfattet av professor Waaler til åpningen av bygningen i september 1966 og mer omfattende gjengitt i festskriftet til Wilhelm Harkmarks 70-årsdag i 1985. Professor Waaler uttalte sin store glede over at de prekliniske avdelingene, som ikke hadde vært med i planene av 1938 og 1946, var blitt en realitet. Harkmarks tale ved innvielsen i 1966 og en sammenfatning, *De første samarbeidsår*, av Leiv Klungsøyr finnes også i festskriftet i anledning Wilhelm Harkmarks 70-årsdag i 1985.

**Kilder:** Årsberetninger fra Bergens Museum 1893–1946. 1893. Innberetning fra bestyrelsen s. I–III og s. 28–29. 1895. Innberetning, kap. 4, s. 15–16; kap. 5, s. 18–27. 1901. Plan og overslag for medicinsk høiskole, s. 72–76. 1904. Beretning. C. Sundts fond, s. 10–12. 1911. Beretning. C. Sundts lærestol i zoologi, s. 93–94. 1916–17. Beretning om første hovedfag i zoologi med fysiologi, s. 60–61. 1918. Biokjemi ved Biologisk Stasjon ved dr. Gaarder, s. 71–72. 1920–21. Det biokjemiske laboratorium opprettes, s. 66–67. 1922–46. En rekke avsnitt om Biokjemisk laboratorium. Årsmeldinger for Universitetet i Bergen 1946–87. 1946–60. Avsnitt om Kjemisk institutt, Zoologisk Laboratorium og Farmakologisk institutt. 1962–87. Det medisinske fakultet, Anatomisk institutt, Biokjemisk institutt og Fysiologisk institutt. Det Norske Videnskapsakademi. 1970. Minnetale over professor dr.philos. Torbjørn Gaarder, ved professor Olav Foss. 1979. Minnetale over professor dr.philos. Einar Eliassen, ved professor John Krog. Komiteinnstillinger. 1959. KUD-oppnevnt plankomite for preklinisk undervisning ved Universitetet i Bergen for medisinere og odontologer (formann professor E. Waaler). Innstilling juni, s. 1–13. 1961. Plankomiteen for de prekliniske institutter i Bergen. Oppnevningbrev fra Statens bygge- og eiendomsdirektorat til Einar Eliassen, Zoologisk Laboratorium, 7. august., med romprogram og utkast fra arkitektene, 22. november, om nedskjæring av planene 29. november 1962. Lokaler for velferdsformål i nybygget, brev av 28. februar og 9. mars. 1963. Det akademiske kollegium oppnevnte kontaktutvalg for den videre planleggingen 11. desember. 1964. Bemanning av de prekliniske institutter. Brev 5. oktober, 2. november og 23. desember. De Prekliniske Institutter. 1966. Åpningstaler av professor Erik Waaler og av professor Wilhelm Harkmark. Festskrift: 1985. Wilhelm Harkmark i anledning 70-årsdagen. Professor Leiv Klungsøys bidrag «De første samarbeidsår».





# TRINN I INSTITUTTENE FØRSTE UTVIKLING 1963–1993

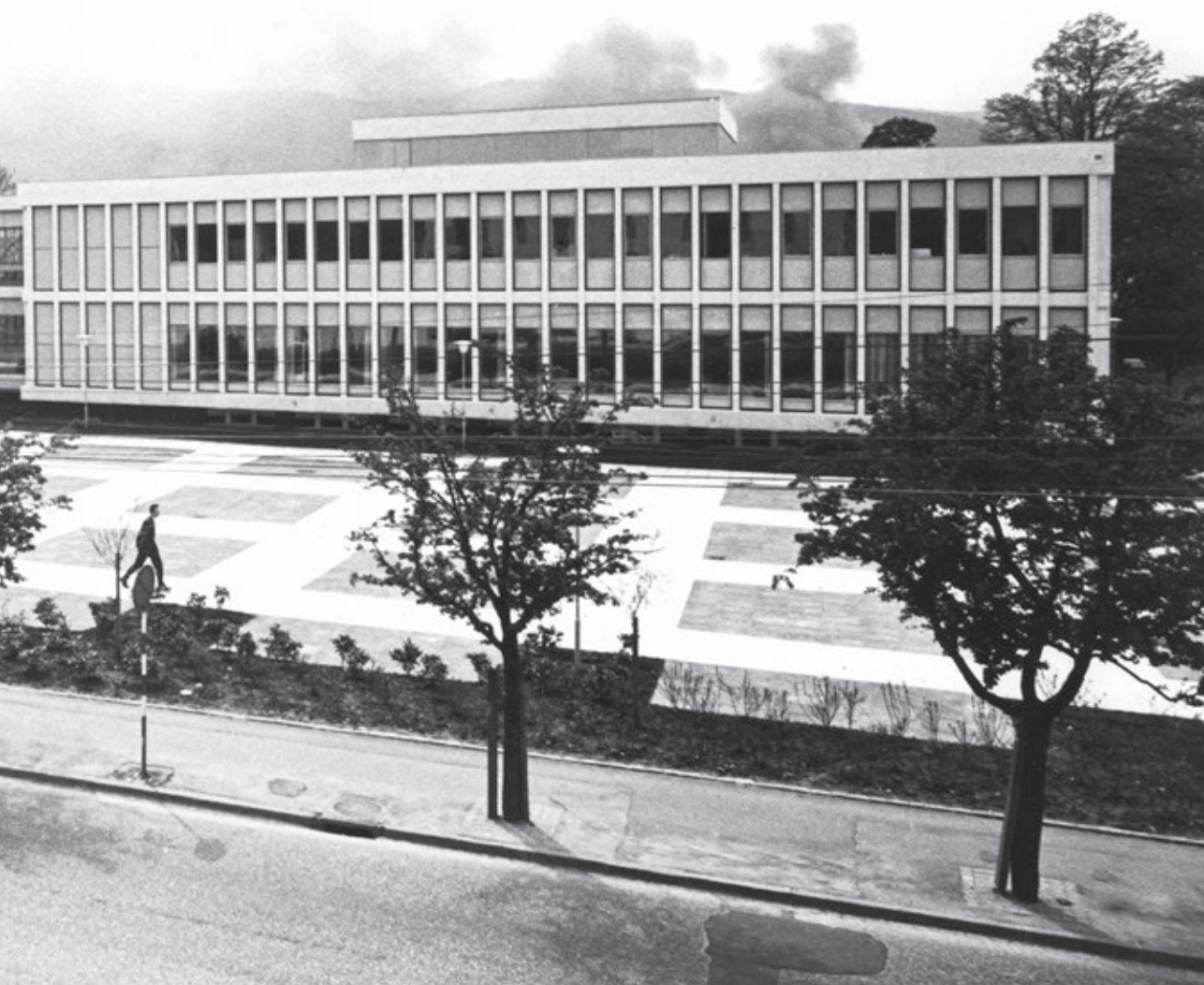
Anatomisk institutt ble som nevnt opprettet i 1961 med professor Wilhelm Harkmark som styrer, mens Biokjemisk institutt og Fysiologisk institutt begge først ble opprettet våren 1963, med henholdsvis Leiv Klungsoyr og Einar Eliassen som midlertidige styreere fram til 1964. Da ble Agnar P. Nygaard og Einar Eliassen utnevnt som professorer og tilsatt som styreere av henholdsvis Biokjemisk institutt og Fysiologisk institutt. På samme tid ble arbeidsfysiologen Kristian Lange-Andersen og zoologen Thorvald A. S. Sætersdal tilsatt som professorer i henholdsvis human fysiologi og histologi og komparativ anatomi.

De tre instituttene ved PKI fikk fra starten av et felles ansvar for lavere grads undervisning for medisinerere og odontologer, men med forskjellig grad av ansvar for undervisning av studenter fra andre fakulteter. I henhold til Årsplan 2000 fra 1986 omfattet Anatomisk institutts ansvar for realistene bare hovedfagsundervisning og forskerutdanning av realister i et samarbeid med Zoologisk laboratorium. Fysiologisk institutt hadde fortsatt et ansvar for undervisning i generell fysiologi til lavere grad og for hovedfagsundervisning og veiledning av hovedfags- og doktorgradsstudenter i pattedyrfysiologi. Biokjemisk institutt sto for det mest omfattende ansvaret vis-à-vis Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet. Helt fra starten i 1963 hadde





det vært bred enighet om at Biokjemisk institutt skulle ivareta all undervisning og grunnforskning i biokjemi både for Det matematisk-naturvitenskapelige, Det medisinske og Det odontologiske fakultetet i tillegg til ansvaret for undervisningen i kjemi og biokjemi for medisinere og odontologer.



**Det nye PKI på Årstadvollen ca. 1970**

Foto: UiB

## De første lederne

Den faglige utviklingen ved PKI-instituttene ble preget av forskningsinteressene til dem som ble engasjert til å lede instituttene i oppstartfasen. Disse var i alfabetisk rekkefølge zoofysiologen Einar Eliassen, neuroanatomen Wilhelm Harkmark, ernæringsfysiologen Leiv Klungsøyr, biokjemikeren Agnar P. Nygaard og zoologen Thorvald A. S. Sætersdal.

### Einar Eliassen (1920–1979)

Eliassen ble født på Laksevåg 14. februar 1920 og tok artium i 1942. I krigsårene arbeidet han som laborant, dels ved en sildoljefabrikk på Stord og dels ved Fiskeridirektoratet i Bergen. Mot slutten av krigen fikk han kontakt med amanuensis Knaben ved Zoologisk Laboratorium og fikk delta i noen av de elementære kursene der. Eliassen begynte sin forskerutdannelse ved København Universitet hvor han studerte under professor Brandt Rehberg og medarbeidere ved Universitetets zoofysiologiske laboratorium, grunnlagt i 1910 av Nobelpristakeren August Krogh. Her tok Eliassen magistergraden i 1951. I løpet av denne rene forskerutdanningen fulgte han også medisiner-undervisningen i fysiologi, biokjemi og anatomi. Eliassen samarbeidet med en rekke forskere ved August Kroghs zoofysiologiske laboratorium og hans første vitenskapelige publikasjon var et samarbeid herfra, med C. Backer Jørgensen om den antidiuretiske respons hos amfibier (*Acta Physiol. Scand.* 23, 143–151, 1951). Som landets eneste spesialutdannete zoofysiolog på denne tiden ble Eliassen i 1951 tilsatt som amanuensis ved Zoologisk laboratorium der marinbiologen Hans Bratstrøm hadde etterfulgt August Brinkmann sn. i professoratet. Eliassen fikk laboratorieplass på Kjemisk institutt og samarbeidet de første årene med professor Gaarder, som selv hadde hatt årtiers forskningskontrakt med August Krogh og hans medarbeidere, blant andre dr. Spärck om østersens biologi og biokjemi. Sammen med Gaarder publiserte Eliassen i 1954 et arbeid over energimetabolismen hos østers.

Fra 1951 til 1963 publiserte Eliassen i alt 30 originale arbeider, hvorav tre i *Nature* (Lond.) ett i *Acta Physiol.Scand.* og de øvrige i Årboken for Universitetet i Bergen, matematisk-naturvitenskapelig rekke. Forskningsinteressen konsentrerte seg om temperaturregulering, blod-sirkulasjon, væske- og elektrolyttbalanse, for en stor del med dykkende fugl og hibernerende pattedyr som forsøksdyr. Forskningen var omfattende og preget av Eliassens evne til å finne eksperimentelle løsninger på teknisk vanskelige problemer og hans store arbeidskapasitet. Eliassens forsøk med telemetri av fysiologiske parametre fra fugler under flukt var



**Einar Eliassen** var amanuensis ved Zoologisk laboratorium fra 1951 og ble mer og mer trukket inn i oppbygningen av preklinisk undervisning fra 1961. Han ble utnevnt til professor ved Fysiologisk institutt i 1964.

Foto: UiB



noen av de første som ble foretatt i verden. Denne forskningen vant internasjonal interesse og ble blant annet publisert i *Nature* (Lond.) i 1957 og i en inviteret oversikt for The IBIS British Ornithologist's Union, ved British Museum, Natural History Department of Biotelemetry (Pergoman Press, Oxford 1963).

Doktoravhandlingen fra 1960 omhandlet sirkulasjonsforandringene hos dykkende fugl og Eliassen viste bl.a. at oksygenreserven var større hos dykkende enn hos ikke-dykkende fugl, og at energiomsetningen og dermed også at blodtilførselen til muskulaturen ble opprettholdt, i motsetning til den postulerte vasokonstriksjon også til muskulaturen som var hevdet av P. Scholander og hans gruppe. En tildels heftig debatt kom til å prege det zoofysiologiske miljøet i Norge på dette feltet og professor John Krog skrev i sin minnetale i 1979 at

Eliassens syn på kausalsammenhengen vedrørende forandringer i hjerterefrekvens under dykk, er ikke blitt svekket med årene.

Einar Eliassens største forskningsarbeid omfattet hibernerende pattedyr og ble innledet av to publikasjoner i *Nature* (Lond.) fra 1961 og resulterte i 9 arbeider i perioden 1961–63. To av hans hovedfagstudenter fra 1960–63 var Gunnar Clausen og Arne Kirkebø, begge rekruttert som vitenskapelige assistenter ved Fysiologisk institutt i 1963 og senere professorer ved samme institutt.

Etter at Eliassen i 1961 ble mer og mer trukket inn i oppbyggingen av preklinisk undervisning, kom hans egen forskning i bakgrunnen. Etter utnevnelsen i professoratet i generell fysiologi (tre søkere) i 1964, konsentrerte han seg helt om oppgaven med etablering av PKI og oppbyggingen av Fysiologisk institutt som han bestyrte fram til 1971. I 1972–73 fant han, tross tiltakende sykdom, tilbake til forskningen gjennom et friår ved Fysiologiska Institutionen ved Universitetet i Gøteborg, der han samarbeidet med Bjørn Folkow, S. Hilton, B. Øberg og B. Rippe og studerte blodstrøm og kapillær filtrasjonskapasitet i kjertelvev og skjelettmuskulatur. Dette resulterte i tre artikler med Eliassen som førsteforfatter. I de siste fem årene (1974–79) arbeidet han med hypotermi og perifer sirkulasjon og publiserte tre arbeider sammen med yngre medarbeidere ved instituttet.

Gjennom sin tilknytning til miljøet i København hadde Einar Eliassen fått et romslig syn på fysiologien og sto sentralt i etableringen av et miljø innen zoofysiologi og biokjemi i Bergen i perioden 1951–60. Dette synet ga seg også uttrykk i planleggingen av bemanningen av Fysiologisk institutt, med to professorater, ett i human fysiologi for en medisiner, og ett i generell fysiologi for en realist, og med tre dosenturer som skulle ta seg av henholdsvis neuro/sansefysiologi, ernæringsfysiologi og cellefysiologi.

Eliassen så legeutdanningen som den primære oppgaven for det nystartete fysiologiske instituttet og gjorde selv en stor innsats både i planleggingen og i undervisningen for medisinerstudentene, både som en høyt skattet foreleser og som leder av utallige kollokvier. Først da denne undervisningen var i godt gjenge mot slutten

av 60-årene, kunne instituttet konsentrere seg om hovedfagsundervisningen i zoo-fysiologi. Den første hovedfagskandidaten, Asbjørn Storesund, ble uteksaminert i 1971 og et 10-talls hovedfagsstudenter avla embetseksamen fram til 1980 innen den grenen av fysiologien som tross alt lå hans hjerte nærmest.

Innen Universitetet ble Eliassen flittig benyttet som medlem av komiteer og utvalg og var prodekanus ved Det medisinske fakultet i 1970–71. Einar Eliassen hadde også vide kulturelle interesser, særlig konsentrert om teater og musikk og var medlem av Det Dramatiske Selskap i Bergen allerede fra gymnastiden. I 1956 var han sågar sjef for Studentsamfunnets revy «Vi e' tiDi». Fra 1968–78 var han Statens representant i styret for Festspillene i Bergen, fra 1971–78 også medlem i Festspillrådet.

Eliassen ble medlem av Det Norske Videnskaps-Akademi i 1963.

Eliassen og medarbeidere publiserte i alt 11 arbeider registrert i PubMed for årene 1961–1981.

**Kilder:** Kompetansevurderinger fra bedømmelseskomiteen for professoratet i generell fysiologi, Årsmelding for Universitetet i Bergen 1963–64, s. 272–331; Minnetale i Det Norske Videnskaps-Akademi av professor John Krog, Avdeling for generell fysiologi, Biologisk institutt, Universitetet i Oslo; Minneord i Bergens Tidende fra kolleger og medarbeidere ved PKI; World's Who is Who in Science, 1967.

## Wilhelm Harkmark (1915–1988)

Harkmark ble født i Harkmark, Mandal den 5. januar 1915, tok artium i 1936 og begynte sitt medisinske studium året etter. I løpet av 2. og 3. avdeling var han pro-sektor i 3 år, fra 1941, bare avbrutt av Universitetets lukking 1943–1945. Hans første arbeid var et samarbeid med professorene Alf Brodal og Kristine Bonnevie om anomalier i cerebellum ved arvelig hydrocephalus hos mus (1944). I 1943 dro Harkmark til Sverige hvor han gjorde tjeneste ved de norske politistyrkene til mai 1945 da han var med i den første avdelingen av allierte soldater som inntok Trondheim. Den medisinske embetseksamen ble fullført i 1946. Etter et vikariat for professor Bergesen ved Anatomisk avdeling ved Norges Tannlegehøyskole i 1947 ble Harkmark tilsatt som vitenskapelig assistent samme sted frem til 1949. Da gikk han over til en vitenskapelig assistentstilling ved Anatomisk institutt ved Universitetet i Oslo. Forskningen ved Anatomisk institutt var allerede i 1940-årene sentrert om neuroanatomi og var ledet av professorene Kristian E. Schreiner og Otto Lous Mohr. I perioden 1950–1961 var Harkmark prosekter samme sted. Fra høsten 1954 var han to år i USA, for det meste hos A. B. Baker og M. Cohen ved University of Minneapolis, men også noen måneder ved Washington University i St. Louis, Missouri. I USA spesialiserte han seg i diagnostisk neuropatologi, og etter hjemkomsten bygde han opp et spesiallaboratorium for neuropatologisk diagnostikk ved Patologisk-anatomisk laboratorium ved Ullevål sykehus. Flere arbeider over medfødte thalidomidmisdannelser, om substantia nigras rolle ved Parkinsons sykdom, om patologisk lagring av sure glykolipider ved Niemann-Picks sykdom, viste hans interesse for basale prosesser ved neuropatologiske tilstander.



**Tegning:** Dusteforbundet

Dagbladet, Hammerlund

Harkmark ble oppfordret av professorene Jansen og Brodal til å ta opp problemet om den centripetale cellevandring fra neuropitelet i ruteleppens medullare del. Problemstillingen var ikke ny, men Harkmark lyktes i å vise at cellevandringen var reell. Harkmarks viktigste bidrag til neurobiologisk forskning er disse arbeidene der han som den første viste vandringen av grupper av neuroblaster under utvikling fra den rhombiske leppen i kyllingembryo (Harkmark W, J. Comp. Neurol., 100, 115–209, 1954). Han postulerte en aktiv amøboid motilitet av de enkelte neuroblastene for å forklare cellevandringen. Det viste seg at denne vandringen fulgte et visst mønster i tid og rom. Med disse resultatene hadde Harkmark gitt eksperimentell bekreftelse på His' (1880) og Eddicks (1912) antakelser om at to kjerner (n. olivaris inferior og n. pontis) var dannet fra ruteleppene. Harkmark disputerte over dette arbeidet i 1954. Overlege Paul Forstrønen (1936–2012) ble den eneste av Harkmarks yngre medarbeidere som førte arbeidet med cellevandringen fra ruteleppen videre (Forstrønen P., Acta Neurol.Scand. 1963, 26, 7–8).

I 1961 ble Harkmark utnevnt som den første professor i anatomi ved Universitetet i Bergen. Stillingen var ikke utlyst med krav om medisinsk



**Wilhelm Harkmark** var prosekter ved Anatomisk institutt, Universitetet i Oslo og ble utnevnt som professor i anatomi ved Universitetet i Bergen i 1961.

Foto: UIB

grunnutdannelse. Harkmark var eneste søker og søkte bedømmelse av 13 publikasjoner hvorav ett i manuskript. Gjennom denne tidlige ansettelsen fikk han en nøkkelrolle i arbeidet med å planlegge og drive frem planene om Anatomisk institutt ved PKI og brukte det meste av sine krefter i undervisningen og administrasjonen av instituttet.

I 1972 ble Harkmark og hans familie rammet av en ufattelig tragedie da to sønner omkom og den tredje sønnen ble hardt skadd i en trafikkulykke. Harkmark fikk likevel etter hvert overskudd til egen forskning, oftest i samarbeid med yngre medarbeidere ved Anatomisk institutt og Fysiologisk institutt og publiserte tre arbeider med S. I. Mellgren, B. Srebro og C. Köhler i 1975–1978.

Harkmark publiserte i alt 12 vitenskapelige arbeider registrert i PubMed for årene 1951–1978.

**Kilder:** Kompetansevurderinger ved tilsetting av professoratet (Universitets Årsmelding 1961/62, s. 205–216). Festskrift til Wilhelm Harkmarks 70-årsdag, Bergen 1985, s. 7–29.

## Leiv Klungsøyr



**Leiv Klungsøyr** var amanuensis ved Farmakologisk institutt fra 1957 og ble allerede fra 1960 trukket inn i planarbeidet for PKI. I mai 1963 ble han midlertidig styrer av Biokjemisk Institutt frem til høsten 1964.

Foto: UiB

Klungsøyr er født 8. oktober 1926 på Vigra, tok artium i 1945 og magistergrad i fysiologi ved Ernæringsfysiologisk institutt, Universitetet i Oslo i 1952. Fra 1952–57 var han vitenskapelig assistent ved Sentrallaboratoriet ved Haukeland Sykehus, inkludert et studieopphold ved Oregon State College 1952–56. I 1957 ble Klungsøyr tilsatt som amanuensis ved Farmakologisk institutt ved UiB og fikk opprykk til førsteamanuensis i 1959. Klungsøyr engasjerte seg deretter sterkt i biokjemiundervisningen med forelesninger til lavere grad ved Botanisk laboratorium og med veiledning til hovedfag i kjemi/biokjemi. Han var den første ved Universitetet i Bergen som innførte den amerikanske formen for hovedfagsveiledning, med daglig kontakt med studentene i laboratoriet. Dette var en enorm forbedring fra den isolerte tilværelsen hovedfagstudentene oftest opplevde. Forskningsfeltet var fosfatometning med vekt på fosforylerte mellomprodukter i glukosenedbrytningen, bl.a. mannitol-1-fosfat.

Allerede fra 1960 ble Klungsøyr trukket inn i planarbeidet for PKI og var midlertidig styrer av Biokjemisk institutt fra 1963 frem til Agnar P. Nygaard tiltrådte høsten 1964. Klungsøyr hadde til da hatt det fulle ansvar for opplegget og gjennomføringen av undervisningen i kjemi og biokjemi for det første medisinerkullet ved PKI. Klungsøyr var også den første som disputerte fra Biokjemisk institutt. Avhandlingens tittel var «*Enzymology and regulation of some carbohydrate transformations in Escherichia coli*». Etter disputasen i 1967 dro Klungsøyr på friår til



University of California i Los Angeles, der han arbeidet hos professor D. E. Atkinson med spørsmål knyttet til energistoffskiftet. I mars 1969 tiltrådte Klungsøyr dosen-turet i ernæringsfysiologi ved Fysiologisk institutt og publiserte fem arbeider over reguleringsmekanismer i biosyntetiske prosesser, med spesiell vekt på fosfo-ribosyl-adenosin-trifosfat syntetasens egenskaper og regulering av histidinsyntesen. Fra 1973 tok Klungsøyr opp studiet av regulering av plasmanivået av insulin hos regnbueørret i oppdrett og kunne vise at insulinet hos fisk fortrinnsvis regulerte opptak av aminosyrer, men i liten grad glukose fra blodet hos denne laksefisken. I 1977 gikk Klungsøyr til et dosentur ved Biokjemisk institutt og ble professor fra 1985. Klungsøyr bygde opp et laboratorium for fiskebiokjemi og arbeidet fortrinnsvis med metabolismeregulering og proton-pumpens egenskaper i gjellene hos regnbueørret. Fra 1990 til 1996 virket Klungsøyr som professor og leder av hovedfaglaboratoriet ved Stabekk Høyskole i Bærum og konsentrerte der forskningsinnsatsen omkring karsinogener fra matvarer og deres skadelige virkninger.

Klungsøyr har publisert i alt 31 vitenskapelige arbeider registrert i PubMed fra årene 1953–1996.

**Kilder:** Årsmeldinger fra Universitetet i Bergen, 1961–1987; Festskriftet til professor Wilhelm Harkmark, 1985; Under Kunnskapens Tre på Årstadvollen 1963–1993.

## Agnar P. Nygaard (1919–1979)

Nygaard var født 22. november 1919 i Trondheim. Etter eksamen artium i 1939, studerte Nygaard kjemi ved Norges Tekniske Høyskole i Trondheim og tok diplom-eksamen fra den organisk-kjemiske avdeling som 23-åring i 1942. Etter noen år i forskjellige stillinger reiste han i 1948 til Oregon State University for å studere biokjemi, engasjert som forskningsassistent hos professor V. H. Cheldelin. Her tok han ph.d. graden på en avhandling i enzymologi. For å perfektionere seg innen feltet tok Nygaard et engasjement som forsker hos Nobelprisvinneren i kjemi 1946, professor J. B. Sumner ved Institute for Enzyme Chemistry ved Cornell University. Deretter var Nygaard amanuensis hos professor Hugo Theorell ved Medisinska Nobel Institutet i Stockholm fra 1953–1955. Fra denne perioden stammer 14 av Nygaards i alt 32 vitenskapelige publikasjoner. Da Theorell mottok Nobelprisen i kjemi i 1955, takket han Nygaard helt spesielt for hans bidrag til arbeidet. Fra 1955 til 1963 var Nygaard ansatt ved Universitetet i Oslo, først som universitetsstipendiat ved det nyopprettede Biokjemisk institutt og siden som forsker ved Johan Throne Holsts institutt for ernæringsforskning. Da Nygaard søkte professoratet i biokjemi ved Universitetet i Bergen var han gjesteforsker ved Department of Microbiology, University of Illinois, hvor han hadde særlig plikt til å veilede ph.d. studenter.

Nygaards første interesse var den pyridin-nukleotid-bindende melkesyredehydrogenasen, og fra 1957 konsentrerte han seg om flavohemproteinet L-melkesyredehydrogenase fra gjær. I doktorarbeidet viste Nygaard at det i en anaerobt voksende gjær praktisk talt bare fantes D-melkesyredehydrogenase, et løselig enzym som

ikke reduserte cytochrom C. Når gjæren hadde fått lov til å vende seg til aerobe betingelser, ble det dannet to melkesyre-cytochrom C reduktaser, den ene spesifikk for D-melkesyre og den andre for L-melkesyre. Dette førte ham inn på studier av enzyminduksjon og rollen til en spesiell DNA for proteinsyntesen. Han ble innbudt til å presentere deler av arbeidene på en rekke internasjonale symposier, over hematin enzymer (Canberra, Australia 1959), multiple enzymformer (New York 1960) og kontroll av respirasjon og fermentering (Woods Hole 1961).

Der var seks søkere til professoratet i biokjemi i 1963, og Nygaard ble berømmet for sin utvilsomme kompetanse. Han ble innstilt på førsteplass basert på vurdering av 24 originale vitenskapelige artikler og oversiktsartikler. Etter tiltredelsen i professoratet høsten 1964 tok Nygaard opp sitt tidligere interessefelt, regulering av proteinsyntese ved virusinfeksjon av bakterien *E. coli*, i et organisert samarbeid med flere av instituttets nytilsatte vitenskapelige personale. En banebrytende hybridiseringsteknikk for RNA/DNA var utviklet av Nygaard og B. D. Hall og publisert i tre arbeider fra 1963 til 1964. Metoden fikk en verdensomspennende anvendelse og sto helt sentralt i den forskningen Nygaard initierte ved Biokjemisk institutt. En rekke studier av RNA polymerase induksjon, DNA-avhengig RNA polymerisering i membraner av virus-infiserte bakterier og av tidlig enzymsyntese ble satt i gang og resulterte i fem publikasjoner fra 1969–1980.

Allerede i 1967 tok Nygaard opp temaet «Molekylarbiologi – nu og i fremtiden» i et foredrag i Norsk Kjemisk selskap, Oslo november 1967. Nygaard var også med på å starte Norsk Biokjemisk Selskap i 1967 og han ble med i ledelsen for the European Molecular Biology Organization (EMBO).

Nygaard engasjerte seg for øvrig også sterkt i undervisningspolitiske spørsmål i forbindelse med utvidelse av opptak fra 80 til 120 studenter til medisinske ved Universitetet i Bergen.

Nygaard var sterkt opptatt av teologi og filosofi og dette preget også hans mange debattinnlegg og foredrag i forbindelse med hans engasjement for vern om livets ukrenkelighet. Nygaard var aktivt med i instituttets virksomhet til sin bortgang i juni 1979.

Det er registrert 32 publikasjoner for Nygaard fra 1951.

**Kilder:** Universitets årsmeldinger, 1963–64 s. 261–271, og 1967–68, s. 349–354; Minneord fra kolleger ved Biokjemisk institutt ved Lars Haarr, Bergens Tidende, juni 1979; World's Who is Who in Science, s. 1271, 1967.



**Agnar P. Nygaard** kom fra forskningsopphold innen molekylærbiologi i USA til det nyopprettede professoratet i biokjemi i 1964.

Foto: UiB

## Thorvald A.S. Sætersdal

Sætersdal er født i Bergen 15. mars 1926, tok artium i 1945 og avla embets-eksamen ved Universitetet i Bergen i 1952, med kjemi, paleontologi og zoologi i fagkretsen. Hovedfaget var i zoologi med et speciale innenfor fagene embryologi og histologi. I 1953 ble han tilsatt som amanuensis ved Zoologisk laboratorium. I en periode var han forskningsstipendiat lønnet av NAVF. I 1959 disputerte han ved Universitetet i Oslo på en avhandling med hovedtittel «On the ontogenesis of the avian cerebellum (I–IV)» og ble førsteamanuensis ved Zoologisk laboratorium ved UiB fra 1960. Sætersdal hadde en rekke studieopphold ved utenlandske institutter for å lære nye metoder. Ved Lunds Universitets embryologiske og histologiske institusjoner satte han seg inn i histologi, neuroembryologi, embryologisk og anatomisk rekonstruksjonsteknikk og mikrofotografering, vevskulturteknikk og embryologisk transplantasjonsteknikk. Han studerte radioaktive tracer-metoder for auto-radiografi ved Zoofysiologisk institutt i København og vevstransplantasjonsteknikk ved Department of Anatomy ved University College, London. I 1964 ble han tilsatt i det andre professoratet i anatomi ved PKI på basis av sin omfattende kompetanse i cytologi, histologi, komparativ anatomi og embryologi.

Sætersdals store styrke var hans metodologiske bredde innen morfologi, vevs- og cellekultur. Gjennom hele 30-årsperioden ved PKI hadde han et åpent øye for nye metoder og fikk dem etablert så snart de var blitt tilgjengelige.

Ved siden av et omfattende undervisningsarbeid engasjerte Sætersdal seg fra første stund sterkt i forskning innenfor komparativ anatomi, fra midten av 1970-tallet konsentrert om hjertets funksjonelle ultrastruktur. I løpet av 1970 og 1980-årene introduserte Sætersdal en rekke nye teknikker, eksempelvis cryo-ultramikrotomi og mikroanalyser ved hjelp av røntgenstråler, morfometri på ultrastrukturnivå, vevskultur og perfusjonsteknikker. Forskningen var organisert som en egen enhet innen Anatomisk institutt og navnet «Cellulærkardiologisk forskningsgruppe» ga rammen om forskningsfeltet der også komparativ kardiologi var inkludert i mange år i et samarbeid med zoologen Audfinn Tjønneland (1924–1989) ved Zoologisk laboratorium. I samarbeid med Kirurgisk Forskningslaboratorium og Hjertekirurgisk avdeling ved Universitetsklinikken Haukeland Sykehus, ledet Sætersdal en rekke studier av strukturelle forandringer forårsaket av myokardialt infarkt og andre tilstander av oksygenmangel i hjertemuskulatur. Langvarig og omfattende samarbeid ble etablert med professor Ole Danbolt Mjøs i Tromsø og professor Per Jynge i Trondheim og med internasjonale hjerteforskere, særlig med professorene J. R. Sommer og M. Liebermann ved Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA, fra 1971, og med professor P. P. Rumyantsev fra Academy of Sciences of the USSR, Leningrad.



**Thorvald A. S. Sætersdal**

(f. 1926) ble amanuensis ved Zoologisk laboratorium i 1953 og utnevnt til professor i nyopprettet stilling ved Anatomisk Institutt i 1964.

Foto: UiB

På slutten av 1980-årene ble det meget problematisk med tilgang på ressurser for basal hjerteforskning. Sætersdal tok initiativ til et lokalt fond for hjerteforskning ved Universitetet i Bergen. Han ledet Rådet for Hjertefondet fra starten i 1989 til 1998 og bidro gjennom dette til at en rekke doktorgradsstipendiater fikk kortvarige stipend mens andre fikk betydelige midler til innkjøp av utstyr for ny metodikk og til molekylær kardiologisk forskning ved Kirurgisk avdeling og Hjer-teavdelingen ved Haukeland universitetssykehus. Sætersdal engasjerte seg også i rent vitenskapsteoretiske aspekter ved hjerteforskningen gjennom et samarbeid med sin tidligere stipendiat, nå professor Reidar K. Lie, instituttleder for Institutt for filosofi og førstesemesterstudier ved Det historisk-filosofiske fakultet.

Syv av de yngre medarbeiderne avla doktorgraden i årene 1974–1992; dr.philos. R. Myklebust og I. L. Leknes, og dr.med. H. Jodalen, S. Rotevatn, R. K. Lie, G. Greve, T. H. Larsen og H. Dalen. I 1991 ble Sætersdal hedret ved 65-årsdagen i 1991 med et festskrift og et symposium som samlet en rekke av hans internasjonale, nasjonale og lokale medarbeidere. Etter at Sætersdal gikk over til et seniorstipend i 1992, fortsatte han sin hjerteforskning med arbeidsplass på Vivariet i samarbeid med tidligere studenter, nå hjertespesialister ved Haukeland universitetssykehus, for eksempel J. E. Nordrehaug, G. Greve, S. Rotevatn og T. H. Larsen. Sætersdal ble medlem av Det Norske Videnskaps-Akademi i 1982.

Sætersdal og medarbeidere publiserte 52 arbeider registrert i PubMed i årene 1974–2004.

**Kilder:** Universitets Årbok 1963–64, s. 242–261; Festskriftet «The heart under normal and pathological conditions: comparative and experimental studies.» i *Acta Physiologica Scandinavica*, 142, Suppl. 599, 1991.

## Hovedlinjene i den første 30-årsperioden 1963–1993

De første tilsatte ved PKI brakte med seg sine egne forskningsprosjekter og årsmeldingene fra 1963/64 rapporterer om de første publikasjonene. Disse kan nå også finnes i PubMed. Allerede midtveis i det første tiåret hadde det etablert seg en målbar forskningsaktivitet ved de tre instituttene. Naturlig nok kom veksten for fullt i det andre tiåret og etter de første 25 år hadde instituttene virksomhet konsolidert seg med en jevn og betydelig produksjon, både målt i vitenskapelige originalarbeider, i uteksaminerte hovedfagskandidater og i avlagte doktorgrader. Fra 1968 til 1992 ble det også blitt avholdt 13 større symposier og konferanser med internasjonal deltakelse, hyppigst med forskere fra Biokjemisk institutt som arrangører.



**Forskningsfelt.** Felles for de tre instituttene var en omfattende interesse for neurobiologiske problemstillinger, for nervesystemets funksjonelle strukturer, neurotransmittersyntese, lagring og frisetting og for farmakas virkningsmekanismer i nervesystemet. En annen, langsiktig forskningsinteresse innen regulert sekresjon var representert ved de tre instituttene, med henholdsvis binyremargens kromaffine celler, mastceller og blodplater som modellsystem.

Felles for forskere ved Anatomisk og Biokjemisk institutt var interessen for molekylærbiologi, spesielt regulering av genetisk translasjon og regulering av proteinsyntesen. Signalomforming var også et betydelig forskningsfelt felles for forskere ved Anatomisk og Biokjemisk institutt. På andre områder spesialiserte de respektive instituttene seg, ofte i samarbeid med kliniske avdelinger ved Universitetsklinikken, eksempelvis innen arvelige sykdommer, sirkulasjon og kardiologi. Forskningsprogrammet *Hyperbar medisin*, ledet av Rådet for medisinsk forskning (RMF) innen det allmennvitenskapelige forskningsrådet (NAVF) resulterte i en betydelig satsing på dette fagfeltet i siste halvdel av 1980-årene, hovedsakelig ved Biokjemisk og Fysiologisk institutt.

**Kunnskapens tre på Årstadvollen.** Forsiden på de første 30 års historie, utgitt i 1993.



**Internasjonalt samarbeid.** Betydelige internasjonale samarbeid går som en rød tråd gjennom instituttens forskningshistorie. Særlig sist i perioden tiltok omfanget av internasjonale samarbeid, ikke bare med forskergrupper i USA og Canada, men også med en rekke europeiske land. Samarbeid med østeuropeiske land ble også etablert innen hjerteforskning og innen biokjemiske og miljøtoksikologiske problemstillinger.

**Ressursene.** Andre felles trekk for de tre instituttene er også iøynefallende. Det første tiåret var preget av lærernes egen kompetanseoppbygging i selvstendig drevne prosjekter. Det andre tiåret var preget av økt vekt på samarbeid og på veiledet forskerrekuttering via hovedfag og doktorgrader. I det siste tiåret ble universitetsstillingene på amanuensis- og vitenskapelig assistentnivå flittig benyttet og vikarmidlene ble brukt i utstrakt grad til å sikre de yngre rekruttene. Til slutt ble denne ressursen trukket tilbake av universitetets sentrale organer på grunn av innsparinger, mens eksterne bevilgninger til prosjektene og eksternt støttede forskerrekutterer fra NAVF og ideelle sykdomsrelaterte organisasjoner, tok over som viktige finansieringskilder ved samtlige institutter.

De enkelte fast vitenskapelig ansatte forskerne ble etter hvert engasjert i samarbeid både innad på det enkelte institutt og med andre grupper ved PKI, likeledes også med sterke innslag av internasjonale forskningsgrupper. Dette førte med seg en stigende reisehyppighet for instituttet egne forskere og større frekvens av internasjonale gjesteforskere ved PKI.

**Likestilling.** Nasjonalt og internasjonalt var og ble de prekliniske fag mindre mannsdominert enn de kliniske fag. Kvinneandelen blant forskerrekuttene økte som følge av en målrettet satsing fra forskningsrådene. Ved PKIs begynnelse var kvinneandelen i lærerpersonalet rimelig bra, både ved Biokjemisk og Fysiologisk institutt. Ved utgangen av 30-årsperioden var likestillingen i lærerpersonalet påtakelig forskjellig ved de tre instituttene. Anatomisk og Biokjemisk institutt var fortsatt uten kvinner i toppstillingene. Disse to instituttene hadde også bare et fåtall kvinner i mellomstilling. Disse var førsteamanuensis Gro Wesenberg ved Anatomisk institutt og Miriam Fukami ved Biokjemisk institutt. Fysiologisk institutt, derimot, hadde fire kvinner i professorstilling, Karen B. Helle, Karin J. Heyeraas, Guldborg Søvik og Reidun Ursin. Kvinnene dominerte også i rekrutteringspersonalet ved Fysiologisk institutt, mens de var i mindretall blant doktorgradsstipendiatene ved de to andre instituttene. En forklaring på disse faglige forskjellene savnes fordi mønsteret i Bergen også var forskjellig fra sammenlignbare institutter i Oslo, Trondheim og Tromsø.



**Nordisk kongress for fysiologi og farmakologi. Bergen 1973.** Emblem for programmet tegnet av Audun Hetland.

(Gjengitt med tillatelse fra Kirsten Hetland)

**Forskningsseminarer.** Biokjemisk institutt sto i en årrekke som vertskap for ukentlige foredrag av gjesteforskere og av miljøenes lokale krefter, oftest arrangert innenfor rammen av Biokjemisk Kollokvium, en virksomhet fra 1950-årene med røtter i miljøet rundt Kjemisk institutt, Botanisk laboratorium, Farmakologisk institutt og Fiskeridirektoratets kjemiske laboratorium. Ved Fysiologisk institutt ble det hovedsakelig arrangert interne forskningsseminarer for de enkelte forskningsgruppens egne medlemmer.

**Populærvitenskapelig virksomhet.** Den første publisering fra PKI var nettopp en populærvitenskapelig artikkel, nemlig professor Harkmarks artikkel fra 1962 om thalidomid og misdannelser. Mens biokjemikerne bare sto for en eneste populærvitenskapelig publisering om endotelcellenes produksjon av det blodkar-utvidende nitrogenmonooksid, forfattet av Jensen og Holmsen i 1992, var enkelte av forskerne ved Anatomisk institutt og Fysiologisk institutt meget aktive som populærvitenskapelige forfattere gjennom hele trettiårsperioden. Ved Anatomisk institutt sto Åbro, Flood, Krüger og Fosse for de fleste av i alt 79 artikler registrert som populærvitenskapelige publikasjoner. Ved Fysiologisk institutt var Reidun Ursin den flittigste med en lang rekke artikler om søvn og søvnrelaterte problemstillinger. I løpet av 30 år kunne Fysiologisk institutt vise til i alt 93 populærvitenskapelige artikler frem til 1992.

## Internasjonale konferanser

1. **Nato Advanced Studies.** Arrangert av Biokjemisk institutt og ledet av Kjell Kleppe og Torgeir Flatmark, på Godøysund, mai 1968.
2. **Nordisk kongress for fysiologi og farmakologi,** arrangert av Fysiologisk institutt og ledet av Knut Aukland, Einar Eliassen og Holger Ursin, Bergen, august 1973.
3. **SCANDEM 1975.** The annual meeting of the Scandinavian Society for Electron Microscopy. Arrangert av Anatomisk institutt, Bergen 1.–3. juni.
4. **The structure and function of hormone storage.** Internasjonalt symposium arranger av Karen B. Helle, Guldborg Serck-Hanssen Søvik og Peter Banks på Solstrand Fjordhotel 20.–24. august 1975 til ære for dr. Hermann A. Blaschko i anledning hans 75 års fødselsdag.
5. **The Bergen Symposium on Comparative Cardiology.** Arrangører Thorvald A. S. Sætersdal, Arnfinn Tjønneland og Karen B. Helle, Utne 29. mai–1. juni 1983.
6. **13th Linderstrøm-Lang Conference on Translational and post-translational events.** Arrangert av Biokjemisk institutt, Godøysund juni 1983.
7. **33rd European Tissue Culture Society meeting,** Arrangert av Biokjemisk institutt, Ullensvang 1985.
8. **The Nansen Symposium on New Concepts in Neuroscience: A Centenary Commemoration of Fridtjof Nansen's Contribution to Neurobiology.** Arrangører: Karen B. Helle, Ole Didrik Lærum, Holger Ursin, Boleslaw Srebro, Kjell Hole og Guldborg S-H. Søvik, Bergen, august 1987
9. **SCANDEM 1987.** The 40th annual meeting of the Scandinavian Society for Electron Microscopy, Arrangert av Anatomisk institutt og ledet av P. Flood, Bergen 1.–3. juni.
10. **3rd Nordic Symposium on gene technology in basic and applied research,** Arrangør Kjell Kleppe og medarbeidere ved Felleslaboratoriet for Bioteknologi og Biokjemisk institutt, Ullensvang juni 1988.
11. **Markering av Nobelprisens 90-årsjubileum.** Det medisinske fakultet, Universitetet i Bergen arrangerte et symposium i etikk og medisinsk grunnforskning, 4.–6. desember 1990. Arrangert av Karen B. Helle og Jarle Ofstad. Panel deltakerne var professorene James D. Watson (Nobelprisen 1962) og Sir John Vane (Nobelprisvinner 1988), Nils Roll-Hansen og Knut Erik Tranøy, begge Universitetet i Oslo og helsedirektør Torbjørn Mork, Oslo.
12. **Fellesmøte mellom de nordiske og de biokjemiske selskapene i Storbritannia.** Arrangert av Biokjemisk institutt, Ullensvang, mai 1991.
13. **26nde Nordiske Koagulasjonsmøte,** arrangert og ledet av Holm Holmsen, Biokjemisk institutt, Bergen, mai 1993.



**Markering av Nobelprisens 90-årsjubileum i Bergen 1990.** Paneldeltakerne var (fra venstre) professorene Nils Roll-Hansen, James Watson, Knut Tranøy, Jarle Ofstad, Sir John Vane og helsedirektør Torbjørn Mork.  
Foto: Bildeavd. HUS

## Anatomisk institutt

Som tidligere nevnt ble prosektor, dr.med. Wilhelm Harkmark ved Anatomisk institutt, Universitetet i Oslo tilsatt som professor i anatomi ved Universitetet i Bergen i 1961 og bestyrer av det kommende instituttet. Våren 1963 var forberedelsene kommet så langt at de første tekniske og vitenskapelige medarbeiderne kunne tilsettes. Midlertidige lokaler var skaffet til veie, dels i den nye MFH-bygningen for mikrobiologi, farmakologi og hygiene, og dels i den nye bygningen for Odontologisk institutt på Årstadvollen. De to første prosektorene, cand.real. Arnold Åbro og cand.med. Ottar Heggø ble ansatt våren 1963 og skulle legge til rette undervisningen i henholdsvis mikro- og makroanatomi.

Harkmark holdt fra første stund fast på at preklinisk undervisning for leger og tannleger burde foregå ved samme institutt, dels for å styrke det faglige miljøet og dels for å spare ressurser. Prosektor Åbro og stud. med. Paul Forstrønen gjorde en stor innsats for å bygge opp en anatomisk studiesamling for medisinerstudentene mens stipendiat Gisle Fosse, dosent i oral anatomi fra 1969, bygde opp preparatsamlingen for tannlegestudentene.

Professor Harkmark var fra første stund opptatt av at instituttet måtte få et elektronmikroskop og fikk organisert et eget laboratorium i MFH-bygningen. Laboratoriet ble fra først av ledet av den italienske legen Enrico Mugnaini, med Jacob Røli som driftsingeniør. Både Åbro og stud. med. Per R. Flood var aktive medarbeidere i Mugnainis gruppe.

Også førsteamanuensis Sunniva Lønning ved Fysiologisk institutt var aktiv bruker av elektronmikroskopet i hennes studier av befruktingsprosessens strukturelle endringer og av skjelettdannelse med sjøpinnsvinegg som modellsystem. Allerede i 1963 fikk instituttet en fast tilsatt teknisk stab, med overingeniør Jakob Røli, fotograf Ragnar Jensen, og tegner Liv Skarstein, mens Kirsten Mehl ble tilsatt som administrativ konsulent i 1969.

Høsten 1966 flyttet Anatomisk institutt inn i velegnete lokaler på Årstadvollen. Det vitenskapelige personalet talte 11 personer, med professorene Harkmark og Sætersdal i spissen, Fosse som dosentstipendiat i oral anatomi, Åbro, Flood og tannlegen Steinar Kvinnsland som prosektorer, realistene Per Gøran Krüger og Aase Kronstad som vitenskapelige assistenter og medisinerne Paul Forstrønen og Vidar Lehmann og realisten Bernt Walther som stipendiater. Både lærerstab og forskningsressursene ble betydelig økt i 1970-årene. Professor Harkmark var styrer de første årene frem til 1977. Da tok dosent Per R. Flood tok over som styrer og dosent Steinar Kvinnsland ble visestyrer. Senere tok Krüger over instituttledelsen med Sætersdal som visestyrer.

De første 30 årene av instituttets vitenskapelige virksomhet var preget av den enkelte forskers faglige interesser. Bredden var stor og forskningsfeltene omfattende, så som komparative studier av spermiogenese, ansiktsskjelettets utvikling, autotransplantasjon, tannprismeforskning på nyere og fossilt materiale, akkumulering av tungmetaller og celle-differensiering, inkludert kreftforskning, interaksjon mellom nerver og muskulatur, neuroanatomi, komparativ myologi og forskning på sekresjonsmekanismer.

Forskningsvirksomheten ble etter hvert ganske omfattende og den faglige utviklingen tok nye retninger. Professor John-Gunnar Forsberg kom i 1969 fra Histologiska Institutionen ved Universitetet i Lund. Rekken av prosektorer ble nå vesentlig utvidet, med realistene Nils-Petter Berg-Justesen og Per Gøran Krüger og medisineren Stener Kvinnsland og odontologen Per Rasmussen, mens realisten Harald Kryvi og medisineren Stein-Ove Døskeland ble nye amanuenser. En lang rekke stipendiater ble knyttet til instituttet som vitenskapelige assistenter i forskjellige stillingsbrøker. Disse var Terje Kalland, Tor Magne Forsberg, Helge Jensen, Kjell Størksen, Geir K. Totland, Gro R. Wesenberg og Sverre Aukland.

Det ble etter hvert naturlig å gruppere instituttets forskning i henhold til tema, dvs. hjerteforskning med Thorvald Sætersdal, senere Kirsti Ytrehus, cellebiologi med John-Gunnar Forsberg, senere Døskeland, embryologi med Steinar Kvinnsland, cytologi med Krüger, oral anatomi med Gisle Fosse, senere Inger H. Kvinnsland og ultrastruktur med Per R. Flood, senere Roger Bjugn. Gruppene for hjerteforskning og cellebiologi ble de største.

I 1985 ble Harkmark PKIs første professor emeritus og fortsatte sitt samarbeid innen komparativ hjerneforskning med førsteamanuensis Bolek Srebro ved Fysiologisk institutt, assistentlege Svein Mellgren ved Neurologisk avdeling og universitetsstipendiat Christer Køhler ved Avdeling for fysiologisk psykologi.





#### Anatomisk institutt og Biokjemisk institutt.

Foran f.v.: Stipendiat Ingolf Nes, professor John-Gunnar Forsberg, amanuensis Liv Stray Breistein, amanuensis Thor S. Eikhom. Bak f.v.: Dosent Kjell Kleppe, stipendiat Jon Nissen-Meyer, amanuensis Abraham Abraham.

Faksimile: BT

**Hjertegruppen** (Cellular Cardiology Research Group) ble ledet av Sætersdal frem til 1992 da han gikk over i et seniorstipend for å konsentrere seg om forskningsarbeidet. Sætersdal ble etterfulgt av dr.med. Kirsti Ytrehus. Hun dro imidlertid tilbake til universitetet i Tromsø etter ett år i stillingen og hjertegruppen ble deretter oppløst. De første medarbeiderne i hjertegruppen var medisinerne Hogne Engedal og E. Skagseth, og zoologene Helge Jensen og Reidar Myklebust. Etter hvert fikk gruppen en lang rekke stipendiater med medisinsk grunnutdanning, Harald Jodalen, Gottfried Greve, Reidar K. Lie, Terje H. Larsen, Svein Rotevatn og Svein Ødegården. Samtlige avsluttet med doktorgrad før de gikk over i klinisk relatert hjerteforskning, de fleste ved Haukeland universitetssykehus. Gruppen utviklet et omfattende nasjonalt samarbeid med hjerteforskere ved universitetet i Tromsø (professor O. D. Mjøs), NMR-senteret i Trondheim (professor P. Jynge) og Kirurgisk avdeling ved Haukeland Sykehus (professor Jon Lekven). Et omfattende internasjonalt samarbeid med hjerteforskere i USA (professorene J. R. Sommer, M. Liebermann og A. LeFurgey, Duke University) ga stipendiatene muligheter til verdifulle utenlandsopphold. Forskningen var konsentrert om strukturelle effekter av oksygenradikaler, av sekvestring av kalsium og lagring av atrionatriuretisk faktor i hjertemuskelen med vekt på studier av forandringer under oksygenmangel i sentrale strukturer. Hjertegruppen i Bergen var den første som tok opp praktisk samarbeid med russerne i forkant av oppløsning av Sovjetunionen, spesielt med dr. Pavel P. Rumyantsev, Institute of Cytology, Academy of Science, Leningrad, USSR.

**Cellebiologisk forskningsgruppe.** Forsberg var fra først av opptatt av vekstkontroll i normalt og malignt vev og veiledet en rekke yngre medisinerere, Stein Ove Døskeland, Dagfinn Øgreid, Per Åge Høyseter, Per Magne Ueland, Stener Kvinnsland og Terje Kalland. Gruppen utviklet en metode for måling av cyclisk AMP (cAMP) i ekstrakter av vev. Metoden ble sentral i gruppens videre studier av cAMP-regulerte signalsystemer i normale og maligne vevsprøver.

Etter at Forsberg dro tilbake til et professorat i anatomi ved Universitetet i Lund i 1979, ble gruppen ledet videre av Døskeland som siden etterfulgte Forsberg i professoratet. Gruppen tok etter hvert i bruk metoder for molekylærbiologi og konsentrerte seg om hormoners og andre ytre faktorerers påvirkning av cellers differensiering eller programmert celledød, dvs. apoptose, alternativt ved endring av form og kommunikasjon med andre celler, *in vivo* og *in vitro*. Programmert celledød induisert av algegift ble et meget sentralt tema fra og med 1990. Hemmere av enzymet protein fosfatase med marint opphav viste seg å indusere apoptose ekstremt hurtig. Aktivering av calmodulin-avhengig protein kinase II var nødvendig for apoptosen og kunne motvirkes av et centrosomalt coiled-coil protein (IROD/GiMAP5). Gruppen fant også at en enkelt celletype kunne utvikle flere forskjellige former for apoptose basert på struktur og biokjemi. Et annet funn var at ribosomalt RNA gav opphav til små, veldefinerte RNA-fragmenter, en slags microRNA, men dette ble ikke fulgt opp etter at Gunnar Houge gikk over i klinikken som genetiker. Gruppen rekrutterte en rekke forskere til klinisk kreftforskning, så som Roald Ekanger, Olav K. Vintermyr, Gunnar Mellgren, Bjørn Tore Gjertsen og Dagfinn Øgreid.

Rekruttering av interesserte medisinerstudenter kom i mange tilfelle gjennom engasjementer som *prosektor minor* for disseksjonsundervisning på kveldstid. Det var ikke alltid lett å få aksept for bruk av annuumsmidler til cellebiologi til fortrengsel for konvensjonell mikroskopisk anatomi. Ekstern støtte fra Novo Nordisk fondet, NAVF og Foreningen til kreftens bekjempelse hjalp imidlertid betydelig. På initiativ fra Stein-Ove Døskeland, Torgeir Flatmark og Dagfinn Aarskog ble det etablert et nytt samarbeid mellom preklinikk og klinikk i form av en gruppe for molekylær medisin. Dagfinn Øgreid ble leder og enheten viste seg levedyktig, men fikk nok mindre nytteverdi for preklinikken enn forutsatt.

**Laboratorium for Oral anatomi.** I 1977 var virksomheten ledet av professor Gisle Fosse, med Per Rasmussen og Nils-Petter Berg-Justesen som prosektorer og Gro Wesenberg som vitenskapelig assistent. Forskningen var konsentrert om spormetaller i beinvev, tenner, hår og negler fra dyr belastet med bestemte doser av sporelementer, særlig bly og kvikksølv. Senere samarbeidet gruppen med Onkologisk avdeling, Haukeland universitetssykehuset og med universitetet i Gøteborg om forbedringer av metoden for hardhetsmålinger av tannsubstansen *in vitro*. Forskningen var ellers konsentrert om prosjektet «Melketenner som miljøindikator». Ved kvantitering av sporelementer i felte melketenner kunne forurensingen på barnas respektive hjemsteder dokumenteres. Resultatene viste at tannbly samsvarte med industrireisingen i Norge i 1970

og var vesentlig høyere enn i melketenner fra middelalderen. Kvikksølvinnholdet i melketennene var også betydelig høyere i moderne tid. Mens gjennomsnittallene for bly, kadmium og sink i tenner fra 1990-tallet var de samme som i 1970 i Norge, var blyverdiene fra industristeder i Øst-Europa, Portugal, Hellas og Thailand vesentlig høyere enn fra norske industristeder.

**Embryologisk Laboratorium.** Virksomheten var ledet av dosent, senere professor Steinar Kvinnsland og konsentrerte seg om strukturelle og biologiske problemstillinger med relevans for odontologisk klinikk, så som vekst av brusksoner i ansiktet og kraniet, leppe-kjeve- og ganespalter og traumatiske skader i tenner, støttevev og kjeveledd og kjeve-ortopedisk behandling. Arbeidene dreide seg bl.a. om vekstrelasjoner i neseseptum (Kvinnsland, Steinsvåg), i brusk og pericordium (Vintermyr, Øgreid) og i magecancer hos rotter (professor Knut Svanes, Kirurgisk institutt), men også om microtubuli i bovine tenner (Dyngeland). Et omfattende samarbeid ble etablert mellom M. Bryers, Seattle, usa, avdelingstannlege Inger H. Kvinnsland, professor Roland Jonsson ved Broegelmanns forskningslaboratorium og professor Karin J. Heyeraas, Fysiologisk institutt. Prosjektet omhandlet forandringer ved eksperimentelle traumer og odontologisk flytting av tenner, det være seg i blodtilførselen i pulpa, peridontium, ben og kjeveledd og inflammatoriske forandringer i lymfoid system.

**Cytologilaboratoriet** var fra midt på 1970-tallet ledet av dosent Per Flood og konsentrerte seg om komparativ utvikling av skjelettmuskelfibertyper i et samarbeid med førsteamanuensis dr.philos. Harald Kryvi og vitenskapelig assistent Geir Totland. I 1982 ble Kryvi professor ved Zoologisk laboratorium, senere Zoologisk institutt ved Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet. Ti år senere ble også Flood professor ved Zoologisk institutt. Etter 1992 ble gruppen ved PKI drevet videre av førsteamanuensis Roger Bjugn som konsentrerte seg om sentralnervesystemets oppbygning hos pattedyr.

*Cytologilaboratoriet* ble drevet av professor Per Gøran Krüger og prosektor Arnold Åbro, den første med mastcellenes sekresjonsmekanismer og den siste med parasittære protozoer som forskningsfelt. Krügers forskning var konsentrert om strukturelle og funksjonelle studier av mastceller hos mennesket og forskjellige pattedyr. Mastcellenes proteaser ble karakterisert med immuncytokjemiske analyser i samarbeid med skotske forskere og mastcellers relasjon til multipel sklerose ble studert i samarbeid med professorene Harald Nyland ved Neurologisk avdeling, Sverre Mørk ved Gades institutt og Bodvar Vanvik ved Ullevål Sykehus, Oslo.

# Biokjemisk institutt

Samarbeidet mellom Kjemisk institutt, Botanisk laboratorium og Farmakologisk institutt fra 1957 hadde resultert i at flere realfagskandidater hadde fullført eller fortsatt arbeidet med biokjemiske problemstillinger. Blant disse rekrutterte Biokjemisk institutt sine første lærere. I sitt bidrag til professor Harkmarks festskrift i 1985 berømmet Klungsøyr dem for deres entusiasme og arbeidsvilje og fremhevet at de gjorde mye mer enn sin plikt. Uten disse lærerne og deres innsats ville undervisning ikke vært mulig på det planlagte oppstartingstidspunktet høsten 1963. Den første amanuensis i biokjemi, plantefysiologen cand.real. Gjert Knudsen, ble tilsatt våren 1963. For å skaffe lærere til mellomsjiktet ble det allerede i 1962 utlyst stipendier til forskerqualifisering i utlandet mot plikt til å søke stillingene når de ble utlyst. En av disse stipendiatene var cand.real. Kjell Kleppe som etter ett års opphold ved University of Cambridge dro til Norsk Hydros institutt for kreftforskning før han ble dosentstipendiat ved Biokjemisk institutt fra 1966. En annen stipendiat var cand.real. Karen B. Helle. Hun ble tilsatt som amanuensis ved Biokjemisk institutt høsten 1963 etter ett års opphold ved Department of Pharmacology, Universitetet i Oxford. De neste biokjemikerne kom enten fra USA, så som Doris Dahl og Thor S. Eikhom, eller fra England, eksempelvis Abraham Abraham, Guldborg Serck-Hanssen og Ian F. Pryme. Fra Trondheim kom Ian Dundas og fra Oslo Per Erik Jøner. I 1967 kom Torgeir Flatmark fra USA og Berit Berg fra Oslo. Disse første forskerne kom med kompetanse fra høyst forskjellige grener av biokjemien og bidro til at instituttet fikk en betydelig faglig bredde allerede fra starten samtidig som de bidro til solid nasjonal og internasjonal forankring via de fagmiljøene de kom fra.

Som midlertidig styrer kom Leiv Klungsøyr raskt i gang med hovedfagsveiledning ved siden av sin egen forskning allerede fra høsten 1963. To av de første studentene, Oddvar Garatun-Tjeldstø og Rolf Nygaard avla cand.real.-eksamen før innflyttingen på Årstadvollen i 1966 mens Else Garatun-Tjeldstø ble cand.real. i 1967, samme år som Klungsøyr selv tok dr.philos.-graden. Samtlige arbeidet med forskjellige aspekter av glykolsens regulering i *E. coli*. Etter avsluttet doktorgrad dro Klungsøyr på friår til professor Atkinson ved University of California Los Angeles (UCLA), USA.

Da Agnar P. Nygaard og Jens Gabriel Hauge ble tilsatt som henholdsvis professor og dosent i 1964, ble de yngre forskerne og de første hovedfagstudentene sterkt oppfordret til å konsentrere seg om molekylærbiologiske problemstillinger basert på DNA/RNA hybridisering og *E. coli* bakteriofagteknikk. Nygaards første doktorgradsstipendiat var cand.med. Lars Haarr.

Etter tre år i de midlertidige lokalene i Allégaten 49 flyttet instituttet til den nye bygningen på Årstadvollen. Etableringsfasen ble på alle måter krevende, både med hensyn til organisering av undervisningen og av forskningsvirksomheten. Instituttet ble organisert i fire store, åpne og sammenhengende laboratorielandskap, omtalt som Lab A-D, med tilstøtende spesialrom. Retrospektivt har denne organiseringen, som var Klungsøyrs gode idé, vist seg å være både fremtidsrettet og rasjonell og har fremmet de senere etableringene av større forskningsgrupper.

**De enkelte forskningsgruppene.** Forskningen kom etter hvert til å omfatte både medisinsk og naturvitenskaplig orientert biokjemi. Professor Nygaard etablerte seg i Lab A og konsentrerte sin forskning om regulering av proteinsyntese initiert ved virusinfeksjon i bakterien *Escherichia coli*. Dr. Crouch gjestet fra professor Hall's institutt i USA og studerte RNA-polymerasen etter infeksjon med T4 virus i *E.coli*. En rekke hovedfagsstudenter var engasjert i denne forskningen og avla etter hvert sine cand.real.-eksamener. Disse var Ruth Kleppe i 1968, Harald Jensen i 1969, Harry Eliassen og Nils O. Sjøberg i 1971, Knut E. Jørstad i 1972, Arnt J. Raae og Steinar Øvrebø i 1973 og Gunnar Kleppe i 1976. Lars Haarr tok dr.med. graden i 1977. Dette året kom Bernt Walther hjem fra USA med ph.d.-grad i biokjemi og cand.real. Dag E. Helland og Unni Skreslett ble også med i gruppen.

Etter at professor Nygaard døde i juni 1979 ble dr.philos. Holm Holmsen tilsatt som ny professor og tok over ledelsen av Lab A sammen med Haarr i 1982. Holmsen kom direkte fra et spesialisert forskningssenter for tromboseforskning ved Temple University i Philadelphia. Her hadde hans forskning vært sentrert om energi- og fosfolipidmetabolismen i blodplater og effekten av psykofarmaka på disse. Lab A fikk nødvendig nytt utstyr for å kunne fortsette sin forskning, så som aggregometer for blodplater, høyvoltselektroforeseutstyr og rom for kromatografi, fremkalling i mørke og bruk av radioisotoper. Det meldte seg etter hvert mange studenter til Lab A. Hovedtemaet var studier over mekanismene for aktivering av blodplater, det vil si trombocytter eller «plater», særlig gjennom polyfosfoinositid (PPI)-metabolismen. Interessen gled også over til liknende studier i andre celletyper. De første hovedfagstudentene studerte effekten av noen trisykliske antidepressiver på PPI-metabolismen i plater og virkningen av ritalin og mepacrine på den samme metabolismen. Anna Opstvedt og Randi Steiestøl ble cand.scient. i henholdsvis 1985 og 1986. Blodplateforskningen kom raskt i gang og resulterte i 47 artikler i internasjonale tidsskrift pluss en rekke oversiktsartikler/bokkapitler i løpet av 10 års perioden frem til 1992.

Jens Gabriel Hauge etablerte seg i Lab B der han konsentrerte seg om aminosyrekontroll av RNA-syntesen i infeksjon med T2 og T4 virus i *E.coli* og om enzymatisk oksydering av glukose. I 1970 flyttet han til et professorat ved Veterinærinstituttet i Oslo. Deretter ble R. M. Dowben tilsatt som ny professor og etablerte cellekulturer av eukaryote celler for studier av mRNAs forskjellige roller i proteinsyntesen. Dowben flyttet imidlertid tilbake til USA i 1972. De øvrige medarbeidere i gruppen var foruten førsteamanuensene Abraham og Eikhom også Pryme, Joner og Olsnes. Følgende tok cand.real.-eksamen på prosjekter fra gruppen: Knut Jan Andersen i 1971, Agnete Rognes i 1973, Rolf K. Berge og Jon Nissen-Meyer i 1975. Både Pryme og Nissen-Meyer avla dr.philos.-graden i 1981. Etter at Hauge og Dowben var sluttet, ble Lab B et «kollektiv» med Abraham, Eikhom, O. Garathun Tjeldstø og Pryme, Nissen-Meyer, Ask, Svardal, Vangdal og Vedeler som deltakere. Følgende avla cand.real.-eksamener: Jon Skorve i 1978, Terje Ask i 1979, Anders Fjose og Anni Vedeler i 1981. Sistnevnte avla dr.scient.-graden i 1990.



Forskningsfeltet neuroendokrinologi ble etablert av Karen B. Helle allerede høsten 1963. Etter fire år som amanuensis gikk Helle over til et universitetsstipend fra 1967 for å kunne konsentrere seg om doktorgradsarbeidet. Forskningsprosjektet omfattet basale mekanismer for hormonsekresjonen fra det autonome nervesystem ved forskjellige former for stress, med binyremargens kromaffine celler som modellsystem. Fra og med flyttingen til Årstadvollen fikk prosjektet laboratoriearealer i lab C. Cand.real. Guldberg Serck-Hanssen var først amanuensisvikar i 1964–65, men etter et par år som NAVF-stipendiat innen molekylærbiologi og bakterievirus valgte hun i 1966 å skifte prosjekt. Hun ble universitetsstipendiat i 1967 og gikk over til proteinsyntese som funksjon av forskjellige stimuli i binyremargen. I 1969 ble Helle tilsatt som første-amanuensis ved Fysiologisk institutt og Søvik flyttet til Farmakologisk Institutt i Oslo.

Dr.med. Torgeir Flatmark kom i 1967 fra University of California San Diego, USA, med sitt eget forskningsfelt, nemlig fysikalsk-kjemiske studier av forskjellige c-type cytochromer og ikke-heme jernproteiner knyttet til elektrontransport og oksydativ forsyrlig. Dette siste feltet hadde tilknytning til Nygaards tidligere forskningsinteresse. Flatmark etablerte sin forskningsaktivitet i ledige arealer i Lab C og hans forskningsgruppe økte gradvis i størrelse frem til 1992. Gruppen hadde en relativt bred forskningsprofil med prosjekter innenfor basal biokjemi/cellebiologi, molekylærbiologi og biofysikk, dels i et lokalt PKI samarbeid og dels i et internasjonalt nettverk. Etter noen års samarbeid med Helle og Søvik i Lab C fra 1967 til 1974, var også Flatmark blitt fanget inn av binyremargens mange muligheter som modellsystem for katekolamin-syntetiserende enzymer struktur og funksjon.

I perioden 1967–1986 ble ulike cytokromer av *b*-typen i mitokondriets indre membran og i de katekolaminlagrende vesiklene karakterisert i samarbeid med Ole Terland, Terje Silsand og også Jan I. Pedersen fra Universitetet i Oslo. Mitokondrieprojektet var i stor grad relatert til studier av kuldestressindusert biogenese av mitokondrier i brunt fettvev hos marsvin. Resultatene ga en mekanistisk forståelse av termogenese som følge av en avkoplet energikonservering. Dette ble videreført i samarbeid med Per T. Normann. Studier av aktivering og transport av langkjedete fettsyrer som acyl-CoA og acylcarnitin over mitokondriets ytre/indre membran ble videreført og resultatene viste at ikke-esterifiserte fettsyrer har en viktig regulerende funksjon med hensyn på graden av avkopling. I samarbeid med Inge Romslo og Arild Tangerås ble også den cellulære jernmetabolismen studert, spesielt det energiavhengige opptaket av toverdige jern ( $\text{Fe(II)}$ ) i mitokondrier og resultatene viste hvordan dette jernlageret utnyttet i biosyntesen av hem, katalysert av enzymet ferrokalatase i mitokondriet. Temaet dannet grunnlaget for doktorarbeidene til Romslo og Tangerås. Rent generelt stod subcellulær fraksjonering sentralt i gruppens metodiske forskningsprofil, i stor grad basert på Erik Slindes originale og grunnleggende teoretiske arbeider vedrørende analytisk differensialsentrifugering. Disse arbeidene var, sammen med relaterte eksperimentelle arbeider vedrørende subcellulær fraksjonering og isolering av mitokondrier, peroksisomer og katekolaminlagrende granula, temaet for Slindes doktorarbeid. Studier av den

ultrastrukturelle organiseringen av disse celleorganellene, blant annet ved fryse-frakturering og visualisering av intramembranpartikler, var basert på et langvarig samarbeid med Harald Kryvi ved Anatomisk institutt. I perioden 1974–1983 ledet førsteamanuensis Torbjørn Ljones, sammen med vitenskapelig assistent Tore Skotland, et prosjekt vedrørende struktur og funksjon av enzymet dopamin  $\beta$ -hydroksylase. Prosjektene var i stor grad avhengig av og relatert til en stadig økende ekstern finansiering fra NAVF, NTNf, LMK, NFTKB, Nasjonalforeningen, Novo Nordisk Fonden og andre fond. Ni kandidater avla doktorgraden frem til 1992. Disse var Inge Romslo, dr.med. i 1975, Erik Slinde dr.philos. i 1978, Tore Skotland dr.philos. i 1979, Ole Terland dr.med. i 1980, Per Trygve Norman dr.philos. i 1983, Arild Tangerås dr.philos. i 1987, Jan Haavik dr.med. i 1988, Eystein S. Husebye dr.med. i 1990 og Anne Døskeland dr.philos. i 1991. Øvrige medarbeidere i gruppen var Roger Strand, O. C. Ingebretsen og Rolf Eriksen Isrenn.

Flatmark hadde fem lengre forskningsopphold i utlandet frem til 1993, ved Enzyme Institute, University of Wisconsin (USA), Rockefeller University (New York, USA), University of California at San Diego (USA), European Molecular Biology Organization (Tyskland) og The Scripps Research Institute (La Jolla, USA). Flatmark var president i Norsk Biokjemisk Selskap i 1980–1982 og internasjonal delegat i selskapet i 1982–1990.

Som et slående eksempel på Biokjemisk institutts internasjonale kontaktflate allerede på slutten av 1960-tallet må nevnes den ti dager lange NATO Advance Study konferansen på Godøysund 1968, med Kjell Kleppe og Torgeir Flatmark som ledere av programkomiteen og med meget aktiv deltakelse av hele det vitenskapelige personalet.

Da Kjell Kleppe startet opp sin forskning i Lab D høsten 1966, ble virksomheten i begynnelsen konsentrert om problemer vedrørende substratspesifisitet og inhibitorer for enzymet aspartat-transcarbamoylase. Høsten 1968 dro ekteparet Ruth og Kjell Kleppe til Nobelprisvinneren H. G. Khorana ved Enzyme Institute, Madison, Wisconsin, USA. Her ble de i flere år. I 1971 beskrev Kleppe for første gang enzymet revers-DNA-syntetase (kfr. K. Kleppe, E. Ohtsuka, R. Kleppe, I. Molineux, H. G. Khorana. «*Repair replication of short synthetic DNAs as catalyzed by DNA polymerase*», J. Mol. Biol. 1971, 56: 341–361). Denne oppdagelsen ble et historisk gjennombrudd for prinsippet om en kjedereaksjon initiert av DNA-polymerase og arbeidet ble ført videre ved Lab D der Kjell Kleppe straks ble den drivende kraften i rekruttering til instituttets genforskning. Flere hovedfagsstudenter, der i blant Johan R. Lillehaug, cand.real. i 1971 og Arnt J. Raae, cand.real. i 1973, deltok i studiene av T4 polynukleotid kinase og DNA polymerasenes egenskaper, mens førsteamanuensis Ruth Kleppe fortsatte sin forskning på transskripsjon med T4 RNA polymerase. I 1976 publiserte Khoranas gruppe en serie på 11 arbeider med tittel *Total synthesis of the structural gene for the precursor of a tyrosine suppressor transfer RNA for Escherichia coli* der Ruth og Kjell Kleppe var medforfattere til arbeidene nr. 1, 9, 10 og 11; det siste arbeidet med undertittel: *Enzymatic joining to form the total DNA duplex*, med Ruth Kleppe som førsteforfatter.



Foran f.v.: Rune Male, Kjell Kleppe, Inger Sandlie, Roald Sebjørnsen, Karin Wiig Johannesen, Rune Djurhus og Bente Høegh.

Bak f.v.: Endre Vasstrand, Knut Sjøstad, Dag Helland, Ivar Lossius, Liv Løvby, Arnt Raae og Harald Jensen

Foto: UiB, PKI-foto

Khoranagruppen patenterte aldri disse oppdagelsene. Dette fikk dramatiske konsekvenser. Fire år etter Kjell Kleppes død mottok nemlig amerikaneren K. B. Mullis Nobelprisen for sin oppdagelse av en DNA-polymerase som virket med høy hastighet ved 75–80°C uten å referere til Kleppes første oppdagelse av enzymet. Mullis og medarbeidere tok patent på anvendelsen av denne DNA-polymerasen som gjorde det mulig å kopiere opp store mengder av et gitt, liten mengde DNA i en kjedereaksjon som nå er verdensberømt under navnet PCR. Denne metoden er blitt et mektig, verdensomspennende verktøy både i forskningslaboratorier og rutinelaboratorier innen helsevesenet når det gjelder identifisering av virus og bakterier og diagnostisering av human genbaserte sykdommer. PCR-metoden har også revolusjonert personidentifikasjon via DNA-prøver i et meget vidt spekter av sammenheng, fra årtusener gamle knokler og tenner til nåtidige blodspor og hårstrå i kriminalteknisk etterforskning.

Mange av Nygaards yngre medarbeidere gikk over til Kleppes gruppe tidlig på 1970-tallet. Lab D fikk dermed en rekke yngre medarbeidere foruten Ruth Kleppe. De mange studentene og medarbeiderne ble oppmuntret til å dra utenlands, noe flere av dem gjorde for kortere eller lengre tid. En rekke av gruppens hovedfagstudenter avla cand.real.-eksamen frem til 1992: Arve Osland og Knut Solberg i 1976, Jan Pettersen og Inger Sandlie i 1979, Ivar Lossius og Unni Skredslett

i 1980 og cand.scient.-eksamen: Rune Male i 1981 og Rein Aasland i 1984. En rekke av disse fortsatte med sine respektive doktorgradsprosjekter og avla også dr.philos.-graden fra dette laboratoriet; Johan Lillehaug i 1977, Dag Helland og Arnt Raae i 1981, Ingolf F. Nes i 1982, K. Sjøstad i 1984, Rune Male i 1986, mens Endre Vasstrand tok dr.odont.-graden i 1986. I 1979 etablerte Lillehaug sin egen forskningsaktivitet innenfor rammen av Lab D, ble førsteamanuensis i 1982 og professor i bioteknologi i 1987. Hovedtemaet var *in vitro* karsinogenese og tumordannelse.

Ruth Kleppe fikk også oppgaven med å planlegge biblokken ved Høyteknologisenteret på Marineholmen og var Universitetets representant i NAVFS program for virusforskning. Denne innsatsen resulterte i etableringen av Rådet for medisinsk forsknings senter for virusforskning ved Universitetet i Bergen med professorene Haarr, Haukenes og Birgitta Åsjø som ledere. Ruth Kleppe Aakvaag avsluttet forskningskarrieren i 1991 som førsteamanuensis ved Biokjemisk institutt. Deretter ble hun den første sekretariatslederen for den nasjonale komiteen for bioteknologi. I 1994 mottok hun Henrik Sundts pris i biokjemi fra Universitetet i Bergen for sine fortjenester innen forskningen som ledet til prinsippet bak PCR-metoden (kfr R. K. Aakvaag: *Studies of the synthetic DNAs repair replication, transcription and gene synthesis*, Naturen 1995, s. 3–24).

**Utskiftninger i det vitenskapelige personalet.** Forventningene hadde vært store til Nygaards og Hauges forskning, men publiserbare resultater lot vente på seg. Entusiasmen dalte etter hvert hos flere av de yngre som ikke følte seg hjemme i det molekylærbiologiske feltet konsentrert om proteinsyntesens regulering i den virusinfiserte bakterien *E. coli*. Flere søkte seg bort etter 3–5 år. I 1972 var Hauge selv for lengst flyttet til Veterinærinstituttet i Oslo, Doris Dahl var reist tilbake til USA, Gjert Knudsen og Ian Dundas hadde flyttet til henholdsvis Plantefysiologisk og Mikrobiologisk avdeling ved Botanisk institutt ved Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet, mens Helle og Klungsøyr gikk til Fysiologisk institutt og Joner og Serck-Hanssen reiste til Oslo. I 1977 var Instituttet følgelig radikalt forandret. Det vitenskapelig personalet talte nå i alt 25 stillinger. Både Flatmark og Kleppe ble dosenter henholdsvis i 1969 og 1974 og professorer henholdsvis i 1977 og 1979. Etter opprykk bestod førsteamanuensisgruppen av A. K. Abraham, T. S. Eikhom, L. Haarr, P. E. Joner, O. C. Ingebrigtsen, Berit H. Berg, Ruth K. Kleppe, T. Ljones og I. F. Pryme mens Oddvar Garatun Tjeldstø og R. Eriksen Isrenn var blitt universitetslektorer. Harald B. Jensen og seks vikarer delte fire amanuensisstillinger mens åtte stillingshjemler for vitenskapelige assistenter ble delt på i alt tretten rekrutter, deriblant D. Helland, K. Jørstad, I. Lossius, A. Raae, Inger Sandlie, T. Skotland, R. Svardal og S. Westin.



**H. G. Khorana og Kjell Kleppe i Ullensvang 1988**

Kjell Kleppe (1934–1988) ble dosentstipendiat ved Biokjemisk Institutt i 1966 og beskrev prinsippet for polymerase kjedereaksjonen (polymerase chain reaction, [PCR]) allerede i 1971 sammen med Nobelprisvinneren fra 1968 Har Gobind Khorana (1922–2011). I 1977 ble Kleppe professor og 1985 ble han invitert til å lede landets første laboratorium for bio- og genteknologi, nemlig Felleslaboratoriet for bioteknologi (FLB) ved Universitetet i Bergen. Professor Khorana, Massachusetts Institute of Technology, USA, ble æresdoktor ved Universitetet i Bergen i 1996.

Foto: Naturen, årgang 119, nr. 1 1995





### Ruth Kleppe Aakvaag

(f. 1938) tok biokjemi hovedfag i 1968, ble amanuensis ved Biokjemisk institutt fra 1970, første-amanuensis fra 1975 til 1991 og prosjektkoordinator for Bergens Forskningsstiftelse/Høyteknologisenteret i Bergen 1987–1989. Hun hadde en lang rekke offentlige utvalgsoppdrag i årene 1986–1993, deriblant som medlem av styret for Rådet for nasjonale senter for virusforskning fra 1988–1992. Hun var også vararepresentant for Høyre på Stortinget 1989–1993 og møtte som fast representant fra 1989 til 1990. Deretter ledet hun sekretariatet for Biotechnologinemnda fra 1991–1998 og var redaktør for tidsskriftet *GeniAlt* fra 1992–1998. Hun mottok Henrik Sundts pris fra Universitetet i Bergen i 1994.

Foto: Naturen, årgang 119, nr. 1 1995

Berit H. Berg (Lab E) arbeidet hovedsaklig alene og med problemstillinger knyttet til aminoacyl-tRNA syntetasens aktivitet i muselever, etter hvert også i samarbeid med medlemmer av Lab B. Hun sluttet ved Biokjemisk institutt i 1992.

I 1977 ble Lab F startet opp med dosent Leiv Klungsøyr som leder. Gruppen fikk gode lokaler i Fellesbyggets 5. etasje med Torbjørn Dall-Larsen og Kjell Moen som de første medarbeiderne. Her bygde Klungsøyr opp et laboratorium for fiskebiokjemi og konsentrerte forskningen om energistoffskiftet og endokrin regulering av fett og karbohydratomsetningen, hovedsakelig i oppdrettet laksefisk. Dessuten ble reguleringen av protontransporten over gjellemembranen hos laks studert i samarbeid med prosector Nils Petter Berg-Justesen ved Anatomisk institutt. Universitetslektor Oddvar Garatun Tjeldstø arbeidet med sammensetningen av startfor for opprettfisk. Dette arbeidet fortsatte han med etter at han flyttet til laboratoriet for molekylær marinbiologi (LMM) Klungsøyr ble professor i 1985, men flyttet i 1990 til et nytt professorat som leder av hovedfagslaboratoriet ved Stabekk Høyskole i Bærum.

**Interessekonflikter.** Ikke lenge etter innflyttingen på Årstadvollen oppstod det også interessemotsetninger mellom forskningsgruppene, ikke bare faglig men også med hensyn på fordeling av ressursene. De yngre sto delvis mot de eldre. Resultatet ble at Biokjemisk institutt, som et av de første instituttene ved UiB, fra 1. juni 1968 fikk prøve ut en demokratisert styreform. Et instituttråd ble etablert med vitenskapelige tjenestemenn som valgte medlemmer. Disse var Hauge, Flatmark, Eikhom, Joner og Jensen pluss en studentrepresentant og med instituttsekretæren, Karin Jørn som rådets sekretær. Møter ble holdt minst en gang i måneden, normalt hver 14. dag. Frem til 1976 var Nygaard rådets styrer, men etter valget i 1977 ble førsteamanuensis Pryme ny styrer og dosent Klungsøyr ny visestyrer. Professor Flatmark, amanuensis Jensen, vitenskapelig assistent Skotland og kontorfullmektig E. Knudsen var de øvrige medlemmene.

**Den første knoppskytingen.** I 1985 ble professor Kleppe invitert til å lede en nasjonal nyskaping innen bioteknologi, nemlig Felleslaboratoriet for bioteknologi (FLB). Dette var landets første laboratorium for bio- og genteknologi og var et samarbeid mellom Det medisinske og Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet, ledet av Kleppe og Curt Endresen fra Gades institutt for mikrobiologi. Laboratoriet fikk først plass i Biokjemisk Laboratoriums fraflyttede lokaler i den gamle delen av Haukeland sykehus. Dietmar Kamp ble tilsatt som den tredje professoren. I 1988 ble FLB et eget institutt under Det medisinske fakultet og med Kjell Kleppe som instituttets første styrer. Herfra organiserte



han en rekke internasjonale møter og var president for det 3. nordiske symposiet i genteknologi innen basal og anvendt forskning i Ullensvang, Hardanger, i juni 1988. Der døde han 18. juni, på dagen 19 år etter hans første foredrag om syntetiske nukleinsyrer på Gordonkonferansen i 1969. Etter Kleppes død sommeren 1988 ble Dag Helland tilsatt som ny styrer for FLB og i 1990 flyttet instituttet til det nye Høytteknologibygget (H1B) og ble nabo til Det medisinske fakultets Virussenter, ledet av professorene Lars Haarr, Gunnar Haukenes og Birgitta Åsjø.

Ti år etter omorganiseringen av instituttledelsen i 1977 var Pryme fortsatt instituttstyrer, nå med Holmsen som visestyrer og Eikholm, Isrenn, Bakken og Turid Hellan som øvrige medlemmer av instituttrådet. Personalet for øvrig var også vesentlig endret. Instituttet hadde nå ni førsteamanuenser, deriblant Berit Berg og Ruth Kleppe. De øvrige syv var Eikhom, Haarr, Haavik, Jensen, Pryme, Vasstrand og Walther, mens Oddvar Garatun Tjeldstø og Isrenn fortsatt var universitetslektorer og Torbjørn Dall-Larsen var amanuensis. De seks vitenskapelige assistentstillingene var besatt av fire kvinner, Bodil Langbakk, Lisbeth Olsen, Nordvi og Anni Vedeler, foruten Vidar Bakken og Ole-Bjørn Tysnes. Vikariatene i ledige amanuensisstillinger var ikke lenger åpne som rekrutteringsvei for doktorgradsstuderende og disse måtte finansieres fra eksterne midler: Tre postdoktorstillinger ble finansiert fra kreftforskningsskilder for henholdsvis Miriam Fukami fra Norsk forening til kreftens bekjempelse (NFTKB) og Arnt J. Raae og Mariann R. Weaver fra Norsk Hydro. I tillegg kom 14 rekrutteringsstipendiater, hvorav tre var kvinner, nemlig Beate Bendixen, Landsforeningen mot kreft (LMK), Nina Langeland, NFTKB og Hanne Klausen, Norsk teknisk-naturvitenskapelig forskningsråd (NTNF). De øvrige var: Eystein S. Husebye (Nasjonalforeningen for Hjerte-Karsykdommer), Rune Gjellesvik (Norsk Hydro), Rune Male (LMK), Dag O. Oppen-Bentsen, Anders Goksøyr og K. O. Strætkvern (Norges Fiskeriforskningsråd), Jon Kvannes (NTNF) Martin Grønberg, Tore Rygh og Vidar Steen (NAVF), Kristoffer Andersson var gjesteforsker fra Sverige med støtte fra NAVF.

## Laboratorienes forskningsfelt tematiseres

Etter påtrykk fra forskningsrådenes evalueringer på slutten av 1980-tallet ble de forskjellige laboratorienes prosjekter fremhevet gjennom nye navn på gruppene.

**Cellulær signalomforming/lipidmetabolisme holdt til på Lab A.** Denne gruppen ble ledet av Holmsen og Fukami og var meget produktiv. I 1980-årene kunne medisinerstudenter skrive en litteraturoppgave og få karakter på denne i stedet for å avlegge eksamen i Biokjemi II. Blant andre sammenfattet Vidar Steen det som da var kjent om stimulus-respons kopling via plasmamembranreseptorer frem til 1983, mens Flemming Vassbotn skrev om vekstfaktorer og kreft i 1986. En rekke hovedfagsstudenter avla cand.scient.-eksamen på prosjekter innen gruppen, Ole Horvli i 1990 og Kjersti Moe, Jan-Ove Hindenes og Hege Kathrine Vefring alle i 1991. Hindenes



**Instrumentverkstedet i 5. etasje.** Forskningstekniker Gunnar Ulvøen ved arbeidsbordet.

Foto: UiB

fikk deretter et doktorgradstipend og dro til prof. Donald Small ved Boston University for å lære metoden for NMR analyser av diacylglyserol. Kathrine Gjerdevik og Kjerstin Høvik avla cand.scient.-eksamen i 1992.

Adrie Verhoeven (Utrecht, Nederland) var gjesteforsker ved Lab A i en treårsperiode (1987–1990) og hjalp til med veiledning av mange studenter. Dette gjaldt doktorgradsarbeidene til Ole-Bjørn Tysnes, dr. med. 1988, Nina Langeland, dr.med. 1989, Terje Thorsen, dr.med. 1989 og Vidar Steen, dr.med. 1990. Tysnes videreførte undersøkelsene over PPI-metabolismens betydning under aktivering av blodplater. Steen viste at adrenalin ikke var en plate-agonist, men bare forsterket andre agonisters responser. Cand.med. Karin Frølich fortsatte Steens studier av PPI-metabolismen. Langeland ble veiledet av Haarr og Holmsen i felle-skap og viste at Herpes simplex II virus bruker reseptorer på vertscellens overflate ved infeksjon. Cand.med. Knut Kyvik hadde funnet at arbeidere ved malingfabrikker hadde et nedsatt antall sirkulerende plater som normaliserte seg etter sommerferien. Kyvik fikk bygget instrumenter som gjorde det mulig å vise at plater aggregerte både i blod og plasma når de var blitt eksponert for *p*-xylen-gass. Guro Eidskrem Gjenstad, cand.scient. i 1996, gjorde tilsvarende forsøk med fibroblaster i monolag og gassen hadde stor virkning på PPI metabolismen. Thorsen hadde en lignende oppdagelse, nemlig at dykkere med dykkersyken hadde nedsatt platetall

og lurte på om dette kunne skyldes eksponering av platene til mikrobobler som dannes i blodet ved for rask oppdykking; det ble igjen bygd apparatur for å eksponere plater til N<sub>2</sub>-mikrobobler og påvist at platene aggregerte. Cand.med. Hanne Klausen videreførte dette arbeidet ved å analysere blodprøver fra dykkere som var i trykk-kammer ned til 260 msw. I perioden 1986–1992 publiserte gruppen 26 vitenskapelige originalarbeider

Ole-Bjørn Tysnes, Tore Rygh, Pasupathy Tharmapathy, Flemming Vassbotn og Vidar A. T. Thorsen var engasjert i flere prosjekter, dels i blodplatestudier og dels i molekylære aspekter av latente infeksjoner, eksempelvis av Herpes-virus i nervesystemet, i samarbeid med Haarr, Lillehaug og Langeland.

**Proteinsyntese/cellulære strukturer holdt til på Lab B.** Denne gruppen ble ledet av Pryme, Abraham og Eikhom med Anni Vedeler og Jon Nissen-Meyer som stipendiater og Bjørg Almås som hovedfagstudent. Også denne gruppen var meget produktiv. I perioden 1986–1992 publiserte de 26 vitenskapelige originalarbeider, Vedeler avla doktorgraden i 1990 og Almås, Moss og Kirkeeide, fullførte cand.scient.-eksamen mens stipendiat Arild Johannesen var under veiledning.

**Neurobiokjemi og cellebiologi var lokalisert i Lab C.** Gruppen ble ledet av Flatmark og Haavik med Fukami, Grønberg, Husebye, Langbakk og Terland som øvrige medarbeidere i årene 1986–1992. Hovedaktiviteten var dominert av studier av struktur og funksjon av tetrahydropterin-avhengige aromatisk aminosyre hydroksylaser, med Anne P. Døskeland, Jan Haavik, Kristoffer Andersson, Aurora Martinez og Bjørg Almås som sentrale aktører. En rekke grunnleggende arbeider vedrørende fenylalaninhydroxylase og tyrosinhydroksylase var basert på enzymer isolert fra henholdsvis lever og binyremarg. Gruppen publiserte også en serie arbeider vedrørende posttranslasjonelle modifikasjoner og relaterte funksjonelle endringer i enzymenes stabilitet og katalytisk aktivitet. Dette temaet var basis for doktorarbeidene til Jan Haavik, Anne Døskeland og Bjørg Almås. En relativt omfattende og vellykket felles forskningsaktivitet førte etter hvert til etableringen av tre autonome forskningsgrupper ved Lab C ledet av henholdsvis Flatmark, Haavik og Martinez. Den MgATPdrevne transporten av katekolaminer i isolerte kromaffine lagringsvesikler og den avkopplende effekt av endogene frie fettsyrer ble studert i samarbeid med Eystein S. Husebye. Den vitenskapelige produksjonen var høy, med 30 vitenskapelige originalarbeider i perioden. Tre avla doktorgraden, Jan Haavik, dr.med. i 1988, Eystein S. Husebye, dr.med. i 1990, og Anne P. Døskeland, dr.philos. i 1991, mens fire, Cressey, Kahn, Gadagbui og Strand tok cand.scient.-eksamen. Bjørg Almås, Knappskog og Kvannes var doktorgradsstipendiater.

**Genekspresjon/Genteknologi og Bakterieceleveggens biokjemi var samlokalisert i Lab D.** Etter utflyttingen av Kleppes virksomhet til Felleslaboratoriet i 1985 ble den vitenskapelige bemanningen på Lab D kraftig redusert. Lillehaug tok over

som leder og fortsatte samarbeidet med Kjell Kleppe og stipendiatene Rune Male, dr.scient. i 1986, og Rein Aasland om DNA-reparasjon og *in vitro* karsinogenese og genetiske endringer i transkripsjonen av onkogener i skjoldbruskkjertelkreft. Den vitenskapelige produksjonen tok seg etter hvert opp, to avla dr.scient.-graden, A. L. Holck i 1988 og Lisbet Olsen i 1991, og seks tok cand.scient.-eksamen, Huq, Ness, Garras, Skaar, Ulvik og Bruland. Gruppen hadde to doktorstipendiater, Gro O. Ness og Dagny F. Haugen. I perioden 1986–1992 publiserte Lillehaugs gruppe 27 vitenskapelige arbeider.

Jensen og Vasstrands gruppe rettet forskningen mot bakterier av oral interesse. To avla dr.odont.-graden, Endre Vasstrand i 1986 og Vidar Bakken i 1990, og fem tok cand.scient.-eksamen, Fredriksen, Vik, Brokstad, Osman og Fjellbirkeland. Fire doktorgradsstipendiater var under veiledning. Disse var Anne Bolstad, Anne Fjellbirkeland, Hans Kleivdal og Hildur Søhoel. Gruppen publiserte 6 vitenskapelige originalarbeider i perioden 1986–92.

**Molekylær embryologi og fiskebiokjemi var samlokalisert i Lab F i 5. etg.** i Overlege Danielssens hus. Klungsøyr ledet gruppen for metabolismeregulering hos marine fiskearter sammen med Anders Goksøyr, dr.scient. i 1987, Torbjørn Dall-Larsen og Oddvar Garathun-Tjeldstø og Arnt Raae. Bernt Walther drev utviklingsbiologiske prosjekter. Fiskebiokjemigruppen tok etter hvert for seg et bredt spekter av prosjekter, eksempelvis startfôr ledet av Garathun-Tjeldstø, ernæring og fordøyelse ledet av Walther, molekylær endokrinologi, ledet av Raae, miljørelatert biokjemi ledet av Goksøyr og metabolisme ledet av Dall-Larsen. Fra 1987 fikk Garathun-Tjeldstø og Walther arbeidsplass ved Laboratorium for marin molekylær biokjemi (LMM) i Høyteknologibygningsens bioblokk (H1B). Etter at Klungsøyr flyttet til Stabekk Høyskole i Bærum i 1990 ble Anders Fjose tilsatt som ny professor ved Lab F i 1992 og etablerte akvariefasiliteter for sebrafisk i ett av laboratoriene. Her studerte han og hans gruppe homeoboksgener og deres rolle i molekylære og genetiske reguleringer i fosterutviklingen hos sebrafisk. Også Fjoses gruppe flyttet senere til LMM. Etter alle disse endringene ble den gjenværende fiskebiokjemigruppen ledet av Raae og Dall-Larsen.

En rekke stipendiater avla doktorgraden basert på arbeid ved Lab. F. Disse var: H. K. Bakke, dr.med. i 1989, D. O. Oppen-Berntsen, dr.scient. i 1990, K. O. Strætkevorn og D. R. Gjellesvik, begge dr.scient. i 1991, og J. V. Helvik, dr.scient. i 1992. Tre tok cand.scient.-eksamen under veiledning av Klungsøyr. Disse var Vidar A. T. Thorsen i 1991, Kjersti Kolås i 1995, Marianne Teigland og Jahn Thomassen i 1982 og Dag Christiansen i 1984.

# Fysiologisk institutt

Etter at zoofysiologen, dr.philos. Einar Eliassen var tilsatt som professor i generell fysiologi i 1964 ble arbeidsfysiologen dr.med. Kristen Lange Andersen den først tilsatte i professoratet i human fysiologi. Bemanningsplanen fra 1964 omfattet også 3 dosenturer. Dr.med. Holger Ursin ble tilsatt som dosent i neuro/sansefysiologi i 1967, mens lederen av Fiskeridirektoratets ernæringsinstitutt, dr.philos. Olav Brækkan fungerte som dosent II inntil førsteamanuensis Leiv Klungsøyr ble tilsatt i dosenturet i ernæringsfysiologi i 1969.

Fysiologisk institutt ble de første årene et fristed for doktorander som trengte laboratorieplass for forskningsarbeidet. Følgelig kunne Fysiologisk institutt skilte med de fleste doktorgradene det første tiåret av PKI's virksomhet. Mye av den øvrige forskningen var i denne perioden konsentrert omkring Eliassens forskningsinteresser, komparative aspekter av sirkulasjonsfysiologi, med hibernerende og dykkende dyr som modeller for spesielle tilpasninger.

I 1966 flyttet også Fysiologisk institutt inn i de nye lokalene på Årstadvollen. De første årene besto det vitenskapelige personalet av professor Einar Eliassen som styrer, to dosenter, Holger Ursin og Olav Brækkan, én førsteamanuensis, dr.philos. Sunniva Lønning Vader og fire amanuenser, cand.med. Amund Ersland, cand.real. Gunnar Clausen, cand.real.Arne Kirkebø og cand.med. Reidun Ursin. Holger og Reidun Ursin kom fra Nevrofysiologisk institutt i Oslo etter flere års opphold i USA mens magister i psykologi, Boleslaw Srebro, kom fra Nensky-instituttet i Warszawa. Etter to år som lektor ved Psykologisk institutt ble Srebro vitenskapelig assistent ved Fysiologisk institutt. De øvrige vitenskapelige assistentene var cand.med. Ole Jacob Broch jr. og cand.psychol. Tordis Dalland mens cand.med. Kjell Hole var universitetsstipendiat og cand.med. Ingebrigt Talstad var rekrutteringsstipendiat, støttet av NAVF.

I 1969 etablerte Holger Ursin en gruppe innen adferdsaspekter av neurofysiologi. Prosjektene omfattet tilvenning til betingete emosjonelle reaksjoner hos rotter med skader i hippokampus (R. Svensrød og H. Ursin), vekstforhold og læringsevne hos rotter med diettindusert fenylketonuri (Hole), varighet av stimulus-respons etter skader i septum og hippokampus hos rotter (T. Dalland og Srebro), tilvenning til elektrisk stimulering av nervus caudatus hos katt (R. Ursin, H. Sundberg fra Uppsala og S. Menaker fra Chicago), samt EDB-analyse av relasjonene mellom de forskjellige søvnstadiene i de enkelte søvnfasene hos katt og effekten av søvn-deprivasjon (R. Ursin).

Sunniva Lønning Vader avsluttet sitt doktorgradsarbeid i 1965 basert på utviklingsstudier av kalkskjelettet med sjøpinnsvinegg, et system som raskt ble tatt i bruk som en toksikologisk test på thalidomidliknende stoffers tidlige skader på kalkskjelettet. Mye av dette arbeidet ble utført sammen med Berndt E. Hagstrøm, dels ved Stazione Zoologica, Napoli, Italia og dels i Stockholm. I 1974 flyttet hun til Universitetet i Tromsø der hun ble professor i marin utviklingsbiologi.



Clausen og Ersland avsluttet sine komparative studier av blodets respiratoriske egenskaper hos jordrotte, bever og klappmyss, i tillegg til studier av regionale syrebase likevekter og av lungenes funksjon hos dykkende bever. Kirkebø tok i bruk mikrotransdusere for måling av blodtrykk *in vivo* som ledd i studier av kardiovaskulære reguleringsmekanismer hos hibernerende og dykkende dyr. Ole Jacob Broch jr. studerte blodbildet ved ekstramedullær hematopoiese mens Talstad fortsatte sine vitalitetsstudier på leukocytter.

Forskningsfeltet nevroendokrinologi/cellefysiologi ble videreført ved Fysiologisk institutt fra og med 1969 da Karen B. Helle ble tilsatt som førsteamanuensis. Etter avlagt doktorgrad i 1971 ble hun dosent i cellefysiologi i 1974 og dr.philos. Guldborg Serck-Hanssen Søvik ble samtidig tilsatt som førsteamanuensis. Gruppen hadde fra første stund av et utstrakt samarbeid med Department of Pharmacology, Universitetet i Oxford, Departments of Anatomy and Biochemistry, Universitetet i Sheffield og Fysiologiska Institutionen, Karolinska Institutet i Stockholm. Både H. Blaschko (Oxford), P. Banks (Sheffield) og H. Lagercrantz (Stockholm) gjestet Bergen med støtte fra forskningsrådet (NAVF). Som gjesteforsker introduserte Blaschko slimålen *Myxine* som modell for primitive hjerters chromaffine celler og denne primitive vertebraten ble en populær dyremodell i en rekke år.

Nyrefysiologen, dr.med. Knut Aukland etterfulgte Lange Andersen som professor i human fysiologi fra 1970. Aukland kom fra Institutt for eksperimentell forskning ved Ullevål Sykehus i Oslo. Der hadde han videreutviklet en ny metode til å måle gjennomblødningen innenfor valgte områder i nyren. I Bergen samlet Aukland en betydelig del av det fast vitenskapelige personalet til forskning konsentrert om sirkulasjonsfysiologiske problemstillinger. Foruten amanuensene Ersland, Clausen og Kirkebø ble også cand.med. Ingvald Tyssebotn og cand.odont. Karin J. Heyeraas med i gruppen.

I tiårsperioden 1971–82 kom hovedfagsstudiet i gang for alvor og antallet studenter steg jevnt. Det totale antall uteksaminerte kandidater fra Fysiologisk institutt var i denne perioden fullt på høyde med Zoologisk Laboratoriums egen produksjon. I 1979 ga Fysiologisk institutt fra seg miljøfysiologiundervisningen og tilhørende stillinger, en førsteamanuensis, zoofysiologen Hans-Jørgen Fyhn, og en teknisk stilling til Zoologisk Laboratorium. Deretter falt rekrutteringen til hovedfaget gradvis, fra en topp i 1980 til en bunn i 1990, mye fordi Det matematisk-naturvitenskapelige fakultetet konsentrerte seg stadig sterkere på fiskeri- og havbruksrelatert zoologi og miljøfysiologi.

I løpet av 1970-årene ble det mange forandringer i det vitenskapelige personalet. Veksten hadde vært påtagelig og instituttet hadde fått en valgt ledelse med Hole som styrer, Søvik som visestyrer og Dall-Larsen og Kirkebø som styremedlemmer fra det vitenskapelige personalet. Leiv Klungsøyr hadde flyttet tilbake til Biokjemisk institutt som dosent, Holger Ursin var blitt professor ved Psykologisk institutt og dr.philos. Leif Rein Njaa hadde avløst Brækkan som dosent II i ernæringsfysiologi. Karen B. Helle og Kjell Hole var blitt dosenter, Reidun Ursin, Guldborg

Serck-Hanssen Søvik og Boleslaw Srebro var blitt førsteamanuenser, mens Torbjørn Dall-Larsen, Karin J. Heyeraas og Ingvald Tyssebotn var nye amanuenser/amanuensvikarer. Hugh Allen, cand.odont. Odd Geir Berge og cand.real. Greta Bolstad, Arvid Hope og Alex Wisnes var vitenskapelige assistenter. NAVF lønnet både stipendiatene cand.med. H. O. Fadnes og cand.real. K. Moen og studentstipendiatene S. Grahnstedt, H. Noddeland, R. K. Reed, G. Stene-Larsen og R. Tyssen samt stud. odont. Grethe M. Næss. I 1977 var følgende sammensetningen i det vitenskapelige personalet betydelig endret og kompetansen tilsvarende hevet.

Instituttets forskningsvirksomhet ble etter hvert dominert av den store sirkulasjonsgruppen ledet av Aukland. Angrepsvinklene var mange. Kapillærtrykk i nyre-glomeruli ble studert av Heyeraas og Aukland, oppsamling av interstitiell væske av Fadnes og utvikling av et kolloidosmometer for små væskevolum av Johnsen og ing. Erik Halleland. Frem til 1993 hadde instituttet laget og eksportert 30 slike osmometere til forskjellige laboratorier i Europa og USA. Reed konstruerte et osmometer for implantering i hud. Sammen med Fadnes og Aukland utviklet Reed metodikk for måling av interstitielt hydrostatisk og kolloidosmotisk trykk for studier av ødemdannelse og ødempreventive mekanismer i hud og muskulatur basert på ulike veketeknikker. Clausen, Kirkebø, Tyssebotn og Aukland studerte opptak av diffusible indikatorer og radioaktivt merkete mikrokuler som mål for blodstrøm gjennom nyrens forskjellige lag under eksperimentelle betingelser.

Den øvrige forskningen var spredt på flere felt. Professor Eliassen og Wisnes studerte komparative aspekter av lokal regulering av blodstrøm i skjelettmuskel, mens Helle, Søvik og Bolstad konsentrerte seg om reguleringsmekanismer for sekresjon av katekolaminer i binyremarg og sympatiske nerver, cellulær regulering av metabolsk stress, reseptorstyrte vevsreaksjoner og sekresjon, prosessering av prohormonet chromogranin A til vasostatiner, og mekanismer for vasostatinenes virkning. Helle, Stene-Larsen og Ask arbeidet også med komparative aspekter av adrenerge reseptorer i atriemuskulatur. Frem til 1974 tok Klungsøyr, Håkon Kryvi og Dall-Larsen for seg mitokondrial metabolismeregulering i oksehjertet, delvis sammen med David Harris, Universitetet i Oxford. De studerte også regulering av histidinbiosyntesen, delvis i et samarbeid med professor Fashold, Universitetet i Frankfurt am Main.

Hole tok over ledelsen av neurofysiologigruppen etter at Holger Ursin flyttet til et professorat ved Institutt for fysiologisk psykologi. Berge og Sødersten studerte sentrale monoaminerge, serotoninerge nevroners funksjon, Tyssen studerte peptidens adferdseffekter, dels i samarbeid med professor Karl Reichelt ved Universitetet i Oslo. Hole selv studerte også hyperkinetisk syndrom sammen med professor H. Kløve ved Psykologisk institutt mens Srebro konsentrerte seg om neurokjemiske studier av kolinerg innervering av hippocampus, dels i samarbeid med professor emeritus Harkmark ved Anatomisk institutt.

Reidun Ursin ledet søvnlaboratoriet og studerte sammen med Grahnstedt vekketerskler i ulike søvnstadier, effekten av serotonin precursors på søvn og EEG,



### Julefesten ca. 1982

F.v.: Gro Storevik Ørfjord, Arne Haugan, Reidun Ursin, Gunnar Clausen, Karin J. Heyeraas og Helge Wiig. Foran i profil: Else Marie Strauss.

Foto: Fotoseksj. PKI

samt sammenhengen mellom søvn og PGO-aktivitet etter blokade av serotoninisyntesen hos katter.

Instituttet led følbare tap da professor Eliassen og førsteamanuensis Ersland døde i henholdsvis 1979 og 1982. Sammensetningen av det vitenskapelige personalet ble vesentlig endret ved at Karen B. Helle ble tilsatt i professoratet i generell fysiologi etter Elisassen, Karin J. Heyeraas ble tilsatt i førsteamanuensis-stillingen etter Ersland og Reidun Ursin ble tilsatt i det ledige dosenturet etter Klungsøyr mens Reed ble tilsatt i den ledige amanuensisstillingen etter Ursin. I 1985 ble så dosenturene til Hole og Ursin omgjort til professorater og i 1989 fikk også førsteamanuensene Heyeraas og Søvik opprykk til professorer. Fysiologisk institutt kunne dermed skilte med fem kvinner av i alt 7 professorer på ett og samme institutt; en rekordhøy kvinneandel i både i nasjonal og i internasjonal sammenheng.

Nye navn blant de vitenskapelige assistentene og stipendiatene var: Magne Bråtveit, Arne Haugan, Liv Sommerfelt, Arne Tjølsen, Vigdis Aarli, Jan Onarheim og Helge Wiig. I tillegg kom NAVFs program for hyperbar medisinsk forskning som engasjerte mange unge forskere med arbeidsplass ved instituttet. Disse var Jon Arne Ask, Odd Geir Berge, Immaculada G. Cabrera, Furset og Guri Bergø. Eksternt støttede stipendiatater var Clive Bramham og Tjøstolv Lund (NAVF), Rannfrid Fløysand (NFR) og Jan H. Rosland (Landsforeningen mot kreft). Fire medisinerere

var studentstipendiater i 1987 (Bjorvatn, Eide, Fjærtøft, Heir). Instituttet hadde i det hele tatt stort utbytte av forskningsrådenes eksterne bevilgninger utover i 1980-årene, til postdoktorale forskere, forskerrekutteringsstipend og studentstipend.

På slutten av 1980-tallet var forskningen enda klarere gruppert, i henholdsvis sirkulasjon med Aukland, Clausen, Heyeraas, Kirkebø, Reed og Tyssebotn, neuroendokrinologi/cellefysiologi med Helle og Søvik, neurofysiologi med Hole og Srebro og søvn/EEG med Ursin. Innen sirkulasjonsgruppen var hovedtemaet fortsatt regulering av volum og trykk i interstitiell væske, ledet av Aukland med Reed, Lund, Noddeland, Onarheim og Wiig som medarbeidere. Andre temaer var blodstrøm i forskjellige organer under normale og hyperbare trykk. Clausen og Kirkebø konsentrerte seg om nyrens autoregulering av blodgjennomstrømmingen og innflytelsen på denne av forskjellige vasoaktive stoffer, likeledes måling av lokal filtrasjon i nyren. Nyutviklet teknikk for mikropunksjon av interlobularartrier og glomeruluskapillærer ble tatt i bruk av Aukland og Heyeraas.

Regulering av sirkulasjon i vev med lav ettergivenhet, eks. i hjerne og rottehale, ble også studert. Den nye teknikken for implantering av veker i muskel og utvikling av et kolloidosmometer for submikroliter prøver ble drevet av Aukland, Reed og Wiig. Osmometeret ble brukt til studier av transport av proteiner og væske gjennom kapillærvegg, interstitiet og lymfe. Lund, Wiig og Reeds påvisning av et sterkt negativt interstitielt trykk i brannskadet hud ble videreført innen et nytt felt, nemlig mekanismer for ødemutvikling ved akutte betennelser. Aktiviteten omfattet også omsetning av bindevevskomponenten hyaluronan. Likeledes ble det utført matematisk modellering av transkapillær transport og regulering av interstitielt væskevolum.

NAVFS program for hyperbar medisin var fra 1985 konsentrert om hvilke virkninger omgivelsestrykk og pustegassens sammensetning ville ha på human adferd, organenes gjennomblødning og hjertefunksjon. Professor Ingvald Tyssebotn var leder for instituttets del av prosjektet og studerte sammen med Jon Arne Ask, Guri Bergø og Linda Stuhr endringer i organgjennomblødning under hyperbare trykk og innflytelsen på denne av forskjellige vasoaktive stoffer. Forsøkene viste at selv moderate trykk stimulerte hjertet til kraftigere og raskere kontraksjoner, noe som resulterte i et økt oksygenbehov. Daglig gjentatte dykk ga også forstørret hjerte hos rotte.

Celleproliferasjon og nerveregulering etter flytting av tenner og regulering av blodstrøm i tannpulpa, var temaer for gruppen innen oral fysiologi ledet av Karin J. Heyeraas i et samarbeid med Anne Christine Johannessen, M. Fjærtøft, Ellen Berggreen og Inger Hals Kvinnsland. Ødempreventive mekanismer og effekten av lokale og generelle tannskader på hardvevsdanning, celleproliferasjon og innnervering ble siden spesielle temaer for gruppen. Ved samtidige målinger av blodgjennomstrømming og interstitielt væsketrykk ble virkningen av nervestimulering studert i tannpulpa i et bredt samarbeid med laboratorier i Tyskland, Japan, USA og England.

Innen neuroendokrinologi/cellefysiologi var temaene fortsatt lagring og frisetting av katekolaminer og chromograniner, likeledes reseptorstyrte vevsreaksjoner ved normale og hyperbare trykk. Gruppen ble ledet av Helle og Søvik og hadde





### NAVFs Hyperbarprogram

Anestesiøverlege Leif Aanderud (t.v.) og professor Ingvald Tyssebotn (t.h.) var sentrale aktører.

Foto: UiB

en rekke doktorgradskandidater. Disse var Geir Stene-Larsen, dr.med. 1982, John Arne Ask, dr.scient. 1983 og Magne Bråtveit dr.scient. 1991, mens Sidsel Aardal, Rannfrid Fløysand, Anne Sverdrup, Robert Skar og Cathrine Fladeby var stipendiater. Cellulær regulering av metabolsk stress ble ledet av Søvik, med Skar, Fladeby og Bjønnes som medarbeidere. Denne gruppen konsentrerte seg om det sympatiske nervesystemets funksjonelle tilpassinger ved svikt i metabolsk energi som følge av hypoksi og hypoglykemi. Synteseregulering av regulatorproteiner, viktige glukosetransportører og reseptorer for insulin og insulinliknende

### Fra Geir Stene-Larsens disputas i 1981

Foran: 1. opponent, professor Otakar Poupa, Göteborg, doktoranden, og 2. opponent, professor Jan Bjørn Osnes, Oslo. Bak: 3. opponent, Oddmund Søvik, dekanus, Claus Ola Solberg, veileder, Karen B. Helle og doktorandens nærmeste medarbeider John Arne Ask.

Foto: Billedsamlingen, UiB





vekstfaktorer var sentrale temaer i samarbeid med forskningsgrupper i USA og Frankrike. Forskningen omkring neuroeffektorregulerende mekanismer konsentrerte seg dels om hjertet hos frosk og fisk (Helle, Stene-Lasen, Ask, Fløysand og Sverdrup) og dels om lagringsproteinene og prohormonet chromogranin A, dets prosessering og karakterisering av det blodtrykkshemmende fragmentet vasostatin-I (Helle, Bråtveit og Aardal) i samarbeid med grupper i Australia, Frankrike og USA.

Innen gruppen for neuro/sansefysiologi ledet av Hole ble forskningen konsentrert om studier av smerteregulerende baner i ryggmargen og av smertestillende midlers effekter ved normale og hyperbare trykk. En lang rekke yngre medarbeidere var engasjert i disse prosjektene, Berge, Tjølset, Eide, Hunskaar, Jørgensen, Rosland, Cabrera og Furset. Gruppen engasjerte seg etter hvert sterkt i utvikling av metoder for smertetester på dyr. Forøvrig var hovedinteressen nocisepsjon og smertesansing, henholdsvis i ryggmarg og hjernestamme, på cellenivå med elektrofysiologiske teknikker og på synapsnivå med opptak og reseptorbinding av neurotransmittere. De nedstigende reguleringsystemene for smertesansing ble studert med adferdsmetoder. Enkelte problemstillinger relatert til psykiatri, likeledes virkningsmekanismer for antidepressive farmaka, tardive dyskinesier og bivirkninger ved neuroleptikaterapi ble også studert.

Mekanismer for hukommelse og læring i hippocampus ble studert ved lang tids potensiering av nervecellenes aktivitet med Srebro som leder sammen med stipendiaten Bramham og hovedfagsstudentene Follesø og Helliesen. Elektrofysiologiske feltpotensial ble registrert i hippocampus som var perfundert med farmaka for særlig opiat, glutamat og GABA-reseptorenes funksjoner. Prosjektet var en del av et omfattende samarbeid med laboratorier i Canada og England og med ESF-stipendiat Valérie Doyère fra CNRS i Paris.

Søvngruppens temaer var relasjoner mellom serotoninerg neurotransmisjon, antidepressive hemmere av reopptaket av serotonin og søvn, samt eksperimentell epilepsi og søvndeprivasjon hos rotter. Prosjektene var ledet av Ursin med Grahnstedt, Sommerfelt og Bjorvatn som medarbeidere. Forskningen konsentrerte seg etter hvert om kartlegging av hvilken rolle serotonerge nervebaner og reseptorer spiller i den komplekse kontrollen av søvn og våkenhet, med katt som forsøksdyr. Adferdsfarmakologiske metoder ble kombinert med kvantitative metoder for karakterisering av EEG-aktivitet og mikrodialyseteknikk ble benyttet for å lokalisere og bestemme døgnrytmer i nivået av neurotransmitter. Sammen med Leif Aanderud ved Anestesiavdelingen, Haukeland universitetssykehus, ble EEG-enderinger i anestesi under hyperbare forhold undersøkt hos rotter. Stor innsats ble investert i utvikling av automatisert søvnskåring og analyse av EEG-aktivitet, i samarbeid med R. Hilbert (USA).

I 1986 ble Knut Aukland innvalgt i Det Norske og i 1992 ble han tildelt Søren Falch og Øyelege Sigurd Falchs pris for fremragende lederskap innen medisinsk forskning.



## PKI-Felles

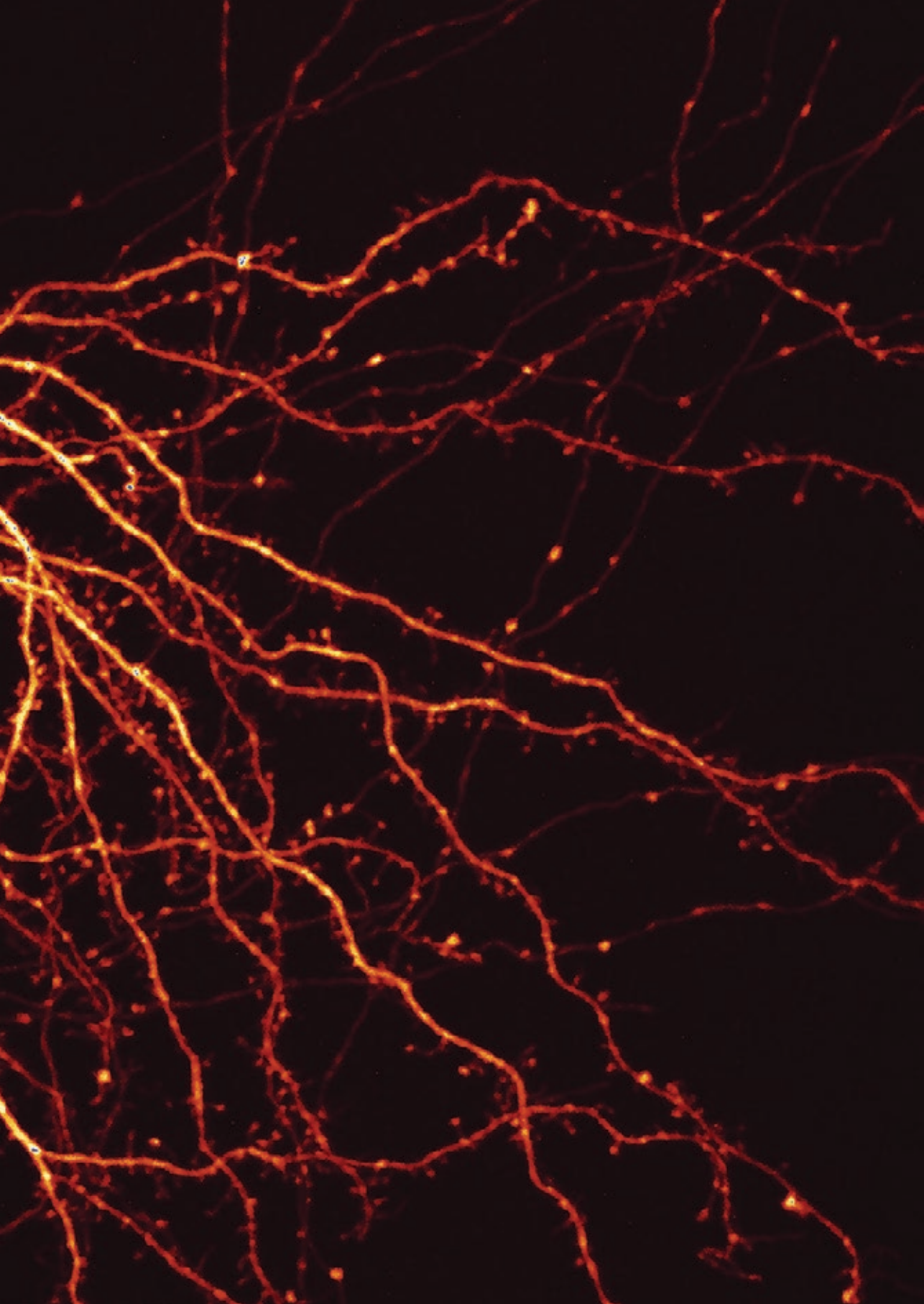
### Støttespillerne PKI-felles

Sittende foran, f.v.: John S. Johanson, Grete Hodneland, Harry Andersen, Gunnar Skodven, Ragnar Jensen og Kjell Eliassen. Stående, fra venstre: ukjent, Åsmund Dahle, Ådne Søreide, Torolf Førde, Arvid Alfredsén, Jacob Indahl, Bjarne Hovdenes, Finn Strand og Anton Liseth. I midten ansvarlige for kantinen og sentralbordet.

Foto: Fotoseksj. PKI

Virksomheten ved de tre instituttene var helt og holdent avhengig av en stor gruppe personer som tok hånd om fellesskapsfunksjonene. Instituttsekretær Gunnar Skodven ledet sekretariatet fra lokaler i 1. etasje i forskningsblokken. Koordinering av kurs og forelesninger og fordeling av auditorier var sentrale oppgaver, likeledes registrering av studenter og informasjon om undervisningen, med Grete Hodneland i en meget sentral posisjon. Maskinsjef Kjell Eliassen sto i spissen for vaktmestrene Åsmund Dahle, Anton Liseth, Ådne Søreide og Arvid Alfredsén, mens dyrestallen ble drevet av Jacob Indahl, Harry Andersen og John S. Johanson, verkstedene av Ingeniør Bjarne Hovdenes, Torolf Førde og Finn Strand og fotoavdelingen av Ragnar Jensen.





# SISTE 10 ÅR PÅ ÅRSTADVOLLEN 1993–2003

---

Behov for bedre dekkende navn for virksomheten meldte seg etter hvert både ved Anatomisk institutt og Biokjemisk institutt. Den nye tiårsperioden ble innledet med navneskifte for begge disse to instituttene. Fra og med 1993 ble Anatomisk institutt endret til Institutt for anatomi og cellebiologi, mens Biokjemisk institutt ble endret til Institutt for biokjemi og molekylærbiologi. Fysiologisk institutt valgte å holde fast på sitt opprinnelige navn, men valgte å begrense definisjonen av fagfeltet fysiologi til å gjelde vitale prosesser i intakte dyr, organer og vev tilsvarende integrert fysiologi. Både professor H.G. Khorana, Massachusetts Institute of Technology, Boston, USA og professor John Gunnar Forsberg, Histologiska Institutionen, Universitetet i Lund, ble kreert til æresdoktores ved Universitetet i Bergen i 1996. Professor Torvard C. Laurent, Uppsala Univsersitet, ble kreert til æresdoktor i 2002.



# Institutt for anatomi og cellebiologi

## Laboratorium for oral biologi og kraniofacial utviklingsbiologi

Frem til 1998 var laboratoriet preget av betydelige omstillinger som følge av endringer i personalet. I 1994 ble dr.odont. Inger Hals Kvinnsland tilsatt som ny professor etter Gisle Fosse som fortsatte som professor emeritus frem til 1997. Deretter ble professoratet i oral biologi overført fra Det odontologiske fakultet til Det medisinske fakultet. Øvrige medarbeidere ved laboratoriet var førsteamanuensis Rune Eide frem til 1997, deretter førsteamanuensis Keijo Luukko fra 1998, postdoktor Paivi Kettunen fra 1999, avdelingsingeniør Kjellfrid Haukanes og ingeniørene Anne Nyhaug fra 1993 og Marit Kjøsnes fra 1997.

Nye forskningsfelt ble etablert. Prosjektet «Melketenner som miljøindikator» ble frem til 1997 videreført av Gisle Fosse, Rune Eide og stipendiat H. Tvinnerheim. Disse opprettet en biobank av innsamlede humane melketenner fra ulike geografiske områder i inn- og utland og fra ulike tidsperioder. Denne ble registrert som «Gisle Fosses samling» og administreres av Zoologisk Museum, Universitetsmuseet i Bergen. Tannmaterialet ble analysert med hensyn på forskjellige spormetaller og resultatene publisert i en rekke arbeider. I 1997 flyttet forskningsprosjektet og førsteamanuensis Rune Eide over til Seksjon for biomaterialer, Det odontologiske fakultet.

Etter at professor I. Hals Kvinnsland tok over ledelsen fra 1995 ble laboratoriet rustet opp for neurobiologisk forskning med spesiell fokus på trigeminussystemets plastisitet og regulering av vevsreaksjoner ved sykdom, skader og inngrep i tenner og andre orale vev med tenner og festeapparatet som gode eksperimentelle modeller. Vevsskader som følge av inngrep i tenner og festeapparatet kombinert med kirurgisk denervering av sensorisk nerveforsyning til vevene ble kvantitert ved hjelp av endringer i neuropeptidene SP, CGRP, VIP og NPY i trigeminus nevroner ved perifere nerveskader. Slike analyser viste samtidig betydningen av neuropeptidene for sirkulasjon, regulering og modulering av vevsreaksjoner ved skade i perifere vev. Også forekomst av neuropeptid- reseptorer i orale vev ble analysert. Flere av forsøkene ble utført i samarbeid med professor Karin J. Heyeraas ved Fysiologisk institutt og førsteamanuensis Inge Fristad ved Institutt for kariologi og pendodonti. Effekten av neuropeptiders mobilisering av immunceller i målorganene ble studert i samarbeid med professor Roland Jonsson ved Broegelmanns Forskningslaboratorium. Resultatene viste at et velutviklet og intakt sensorisk nervesystem er avgjørende for normal cellefunksjon, forsvar og tilheling etter sykdom og skade i perifere målorgan. Forekomst av neuroendokrine celler i Malassez epitel, et nett av epitelceller i tannens festeapparat, ble også studert og resultatene viste at neuroendokrine celler i periodontalmembranen produserte en rekke neuropeptider, noe som tyder på at Malassez epitelet har en vedlikeholdsfunksjon i selv etter at tannens rotsystem og festeapparat er ferdig utviklet.

Dr.odont. Keijo Luukko fra professor I. Thesleffs gruppe ved Institute of Biotechnology i Helsinki ble tilsatt som førsteamanuensis i 1998 og året etter ble

dr.odont. Paivi Kettunen tilsatt som postdoktor. Disse to bygde opp en egen gruppe for moderne molekylærbiologisk forskning innen kraniofacial utviklingsbiologi, med assistanse fra ingeniørene Anne Nyhaug og Kjellfrid Haukanes. Forskningen ble konsentrert om identifisering og kartlegging av molekylære signalnettverk av sensoriske nerver som regulerer kraniofacial utvikling og funksjon. Reseptorer, transkripsjonsfaktorer og konserverende signalmolekyler ble analysert i normale og transgene dyr og kombinert med klassiske studier innen utviklingsbiologi. Semaforiner og deres reseptorer ble vist å være viktige veivisere i utviklingen av sensorisk nerveforsyning og etablering av et organs innervasjonsmønstre.

Tannpulpa er velutstyrt med reseptorer for neurotrope faktorer som muliggjør opptak og aksontransport av nerve growth factor (NGF) og glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF) fra tannen til nevronenes cellelegemer. Neuronal regulering av vevs- og cellefunksjoner som påvirkes av neurotrofe faktorer ble også studert og resultatene viste at utvalgte grupper av trigeminus nevroner som forsørger tennene er avhengig av GDNF for regulering og vedlikehold av nervecellene.

Et translasjonelt forskningsprosjekt ble påbegynt i 2000. Forekomst og omfang av manglende tenner i norske familier ble kartlegging i et samarbeid med forskere ved Odontologisk institutt, i første omgang med professor P. Rasmussen ved Avd. for pedodonti. Senere kom førsteamanuensis Marit Midtbø ved Avd. for kjeveortopedi med i prosjektet. Gruppen samarbeidet med forskere ved Institutt for biologi i Oslo. Likeledes var professor M. R. Byers, Department of Anaesthesiology, University of Washington, Seattle, USA, en viktig samarbeidspartner og flere av forskere i gruppen hadde også forskningsopphold i Seattle. Andre samarbeidspartnere i USA var forskere ved University of Nevada School of Medicine, Reno og Department of Internal Medicine and Vascular Research, The University of Texas, Texas. Et samarbeid med forskere ved Matsumoto Dental University, Nagano i Japan kom også i gang.

Seks odontologer avla doktorgraden i løpet av tiåret. Disse var: førsteamanuensis Rune Eide i 1994, Inge Fristad i 1997, Shelly Khullar i samarbeid med Universitetet i Oslo i 1997, Vaska Vandevska Radunovic i samarbeid med Embryologisk laboratorium i 1998, Osamu Tadokoro i 1997 via stipend fra Matsumoto Dental University, Nagano Japan, og Helene Tvinnereim i 2000 mens Sigbjørn Løes avla dr.philos.-graden i 2003. Cand.scient. Karianne Fjeld og BDS Nie Xuguang begynte som stipendiater i 2001.

Gruppen publiserte i alt 14 vitenskapelige arbeider i perioden 1993–2003.

## Embryologisk laboratorium

Professor Steinar Kvinnsland ledet laboratoriet videre frem til 1999 sammen med ingeniør Ingrid Gavlen. Forskningen var konsentrert om sirkulasjon og nerveforandringer i tenner og festeapparat ved eksperimentell tannflytting hos rotter og var et samarbeid med professor Inger Hals Kvinnsland, professor Karin J. Heyeraas, Fysiologisk institutt, og professor Roland Jonsson, Broegelmanns Forskningslaboratorium. For at tenner skal kunne flyttes ved kjeveortopedisk behandling må en kontrollert inflammasjon induseres i tannens festeapparat. For å kunne analysere betydningen av sensorisk nerveforsyning i relasjon til en slik ønsket inflammasjon, benyttes en eksperimentell modell hvor tannvevene denerveres kirurgisk før tannflytting. Analysene viste at eksperimentell tannflytting modulerte og regulerte trigeminussystemet og inflammasjonsprosessen i tannens festeapparat i forhold til både sirkulasjon og immunceller. Rekruttering av immunkompetente celler i tannens festeapparat ble betydelig forsinket når sensorisk nerveforsyning var fjernet.

Flere stipendiater ble veiledet ved laboratoriet. I tillegg til hovedveiledning av cand.odont. Vaska Vandevska-Radunovic, var Kvinnsland medveileder for cand.med. Halvdan Sørbye og cand.med. Kjell K. Øvrebø i undersøkelser av magesekkens slimhinner i et samarbeid med professor Knut Svanes, Kirurgisk avdeling, Haukeland universitetssykehus. Professor Steinar Kvinnsland gikk av ved aldersgrensen i 1998 men underviste fortsatt i den påfølgende toårsperioden.

Gruppen publiserte i alt 13 vitenskapelige arbeider i 1993–2003.

## Neurobiologisk laboratorium

Laboratoriet startet opp under ledelse av førsteamanuensis dr.philos. Rolf Bjerkvig i 1992. Bjerkvig kom fra professor Ole Didrik Lærums gruppe ved Gades institutt for Patologi hvor han i tidsrommet 1981–1991 hadde arbeidet med eksperimentell kreftforskning på hjenesvulster. De nye prosjektene konsentrerte seg fra først av om cellegiftsbehandling av hjernesvulster i vevskultur.

I 1993 ble Bjerkvig utnevnt til professor og fikk i 1994 bevilget en teknisk stilling for Berit Bølge Tysnes fra Den Norske Kreftforening. Med støtte fra bevilgninger fra Den Norske Kreftforening og Norges Forskningsråd gjennom hele tiåret bygde gruppen opp et laboratorium for eksperimentelt kreftforskning med fasiliteter for celledyrking, scanning confocal-mikroskop og flow cytometer. I løpet av tiåret vokste gruppen til 12 personer innbefattet stipendiater og postdoktorale medarbeidere. Gruppen etablerte en nær tilknytning til Nevrokirurgisk avdeling, Onkologisk avdeling samt Gades institutts dyreavdeling. Den første stipendiaten i gruppen, Ruby Mahesparan, leder i dag Nevrokirurgisk avdeling ved Haukeland universitetssykehus.

Gruppen fikk plassproblemer og disse ble delvis løst ved at professor Per Gøran Krüger stilte sitt laboratorium til rådighet. Flere kontorer ble også ominnredet til

laboratorier for dyrking av celler og scanning confocal mikroskopi slik at virksomheten ble konkurransedyktig i en nasjonal og internasjonal sammenheng i påvente av nybygget.

Rolf Bjerkvig og medarbeidere publiserte i alt 67 vitenskapelige arbeider i 1993–2003.

## Synssansens neurobiologi

I 1997 ble dr.med. Espen Hartveit ansatt som førsteamanuensis etter et lengre forskningsopphold som «Alexander von Humboldt» postdoktorstipendiat hos Heinz Wässle ved Max Planck-Institut für Hirnforschung i Frankfurt. I Bergen fortsatte Hartveit sin allerede etablerte forskning innen synssansens neurobiologi med fokus på mekanismer for synaptisk transmisjon og signalbehandling og bruk av retina som modellsystem. Margaret L. Veruki var postdoktorstipendiat i gruppen fra 1997 frem til hun ble førsteamanuensis i 2011. Stud. med. Svein Harald Mørkve ble rekrutert til laboratoriet i 1999 og ble senere en av de første studentene i det nyopprettede Forskerlinjeprogrammet ved Det medisinske fakultet. Gruppens målsetting var å undersøke hvordan interaksjonen mellom nervecellenes morfologi og deres uttrykk av ligand- og spenningsstyrte ionekanaler med varierende funksjonelle egenskaper ga ulike typer av nerveceller spesifikke roller i nervesystemets signalbehandling. Den viktigste eksperimentelle metoden var elektrofysiologisk registrering ved hjelp av patch-clamp teknikk anvendt på *in vitro* retinapreparater med intakte nettverk av nerveceller. De ulike prosjektene dreide seg frem til 2003 primært om synaptiske koblinger og mikrokretser i det såkalte stavs-systemet i retina, spesielt synaptisk transmisjon som involverer stavbipolarceller og stav-amakrinceller. I 1999 viste resultatene ved hjelp av elektrofysiologisk registrering for første gang en såkalt resiprok synaptisk kobling i retina. Tilsvarende koblinger i andre sensoriske systemer er kjent fra ultrastrukturelle undersøkelser med elektronmikroskop siden midten av 1960-tallet. Litt seinere ble patch-clamp registrering benyttet til å påvise elektriske synapser mellom stav-amakrinceller og bipolarceller og hvordan slike koblinger mellom nerveceller kunne bidra til signalbehandling i retina. Disse resultatene ble publisert i 2002. Mens Mørkve fortsatt var student arbeidet han med funksjonelle egenskaper til glutamatreseptorene som uttrykkes av stav-amakrinceller og kunne vise at disse var av en spesiell type med unormalt høy permeabilitet for kalsium.

Gruppen publiserte i alt 17 vitenskapelige arbeider i 1997–2003.

## Cellebiologisk forskningsgruppe

Etter at Forsberg dro tilbake til Lund, ble gruppen ledet videre av den nye professoren, Stein Ove Døskeland. En rekke medisinerstudenter sluttet seg til gruppen. Disse var Bjørn-Tore Gjertsen, Gunnar Mellgren, Odd Terje Brustugun og Anne Christensen. Også realfagstudenter tok fatt på sine hovedfagsoppgaver. Disse var Roald Bøe, Kari

Fladmark og Camilla Krakstad. Flere av de ferdige cand.scient.-kandidatene fikk doktorgradsstipend, eksempelvis Reidun Kopperud, Endre Kjærland og Tone Sandal.

Etter at dr.med. Gunnar Houge gikk over i klinisk virksomhet som genetiker ble hans prosjekt ikke ført videre. Brustugun fortsatte apoptosestudiene og viste at Bcl-2 proteinet kunne blokkere den apoptose-induserende effekten av mikroinjisert cytochrome C. Dette impliserte at Bcl-2 hadde effekter i tillegg til å kontrollere lekkasje av cytochrom c fra mitokondriene, noe som var uventet da, men er nå akseptert.

Gruppen fant også bevis for synergistiske interaksjoner mellom bindingssetene for cAMP i cAMP-avhengig protein kinase (PKA). cAMP analoger for aktivering av PKA isoform I og II ble også utviklet. Sammen med firmaet Biolog i Bremen og H. Bos i Utrecht tok Anne Christensen og Døskeland initiativ til å utvikle en Epac-spesifikk aktivator (8-CPT-2'-Me-cAMP; «007»). Dette fikk stor betydning for de videre studiene av den nyoppdagete cAMP receptoren Epac. Det viste seg at aktivering av Epac ledet til hurtig dannelse av celleutløpere i isolerte neurale cellelinjer.

Et translasjonelt samarbeid ble startet mellom Ø. Bruserud ved Hematologisk avdeling på Haukeland universitetssykehus og Bjørn Tore Gjertsen og Brustugun. Målet var å påvise apoptose i blastceller fra pasienter med leukemi. Samarbeidet pågår fremdeles med Gjertsen som professor ved Hematologisk avdeling.

Gruppens kompetanse i molekylærbiologi ledet av Gunnar Houge var et viktig trekkplaster i rekrutteringen av Johan Lund som kom til instituttet i 1996 fra Center for BioTechnology, NOVUM, Huddinge i Sverige. Lund tok opp et samarbeid med Mellgren og Døskeland omkring transkripsjon av gener for steroid hydroxylase og hvordan dette ble kontrollert av ACTH og cAMP i binyrebarken. Marit Bakke, som hadde samarbeidet med Johan Lund i Sverige, kom til Bergen i 2000 fra Department of Medical Nutrition, Karolinska Institutet, Huddinge University Hospital. Lund og Bakke bygde opp en respektabel molekylærbiologisk enhet til erstatning for det som hadde gått tapt for PKI i 1997 da molekylærbiologene ved Institutt for biokjemi og molekylærbiologi flyttet til Det matematisk-naturvitenskapelige fakultetet.

I forkant av flyttingen til BBB mistet cellebiologigruppen mange av sine erfarne forskere, deriblant Johan Lund som gikk til en meget attraktiv stilling i «Big Pharma» i 2002 mens Marit Bakke ble værende i cellebiologigruppen i Bergen.

Som gruppeleder ble Døskeland sterkt involvert i planleggingen av 6. etasje i nybygget og av de nye felles enhetene for avansert utstyr i form av to nasjonale «plattformer» finansiert i starten av Forskningsrådets program for Funksjonell genomforskning (FUGE), nemlig for proteomikk (PROBE) og billeddannelse (MIC).

Døskeland og medarbeidere publiserte i alt 54 vitenskapelige arbeider i 1993–2003.



## Cytologilaboratoriet

Laboratoriet ble drevet videre av professor, dr.philos. Per Gøran Krüger sammen med avdelingsingeniør Berit Karin Hausvik. Forskningen var i hovedsak konsentrert om mastcellers struktur og funksjon og fordelt på tre felt:

1. Fenotyping av mastceller i normale og Nippostrongylus infiserte rotter. Dette arbeidet ble utført i samarbeid med J. F. Huntley, A. MacKellar og G. F. Newlands ved Moredun Research institute, Edinburgh, Skottland, og med overingeniør Jacob Røli. Resultatene viste stor variasjon i mastcellenes fenotyper og hvor de ulike fenotypene stort sett var lokalisert. I tillegg viste resultatene også at både bindevevsfenotypen og mucosafenotypen svært ofte var blandet med hensyn på innhold av mastcelleprotease av den «motstående» fenotypen. En tilsynelatende «ren» mastcelle kunne for eksempel inneholde ett eller noen få sekretgranulae av den andre fenotypen.
2. *In vitro* forsøk på rottemastceller var et samarbeid med professor Karen B. Helle ved Fysiologisk institutt og professor S. K. Mahata fra University of California i San Diego. Resultatene viste at to former av peptidet catestatin (CGA<sub>344-358</sub> og CGA<sub>344-364</sub>) stimulerte frisetting av histamin fra rottens mastceller og at dette spaltningsproduktet av chromogranin A kunne fungere som regulerende, neuroendokrint og vasodilaterende peptid via histaminfrisetting fra mastceller.
3. Kvalitative og kvantitative studier av mastceller i hjerner *post mortem* fra pasienter med multipel sklerose (MS) var delvis et samarbeid med professor Harald I. Nyland, Nevrologisk avdeling, Haukeland Sykehus, og dels med professor Sverre Mørk, Institutt for patologi, Gades institutt. Arbeidene viste at i motsetning til forholdene i normale humane hjerner som ikke inneholder mastceller, fantes der mastceller i hjernene fra MS-pasienter. Resultatene viste også en opphopning av mastceller i randsonen av de demyeliniserte og skadete områdene i hjernen. Mastcellene lå i grupper omkring venuler, noe som kunne forklare tilsynekomsten av sentrale ødemer ved MS. En teori om oppkomsten og evt. behandling av multipel sklerose ble utarbeidet på bakgrunn av disse resultatene.

Ved siden av disse tre hovedprosjektene omfattet virksomheten også konvensjonell elektronmikroskopi og immunmerking for elektronmikroskopi av proteiner i bakterier i samarbeid med forskerne Skår og Bakken ved Det odontologiske fakultet, med Sverdrup og Helle ved Fysiologisk institutt og med Fjellbirkeland og Jensen ved Institutt for biokjemi og molekylærbiologi.

Gruppen publiserte i alt 7 vitenskapelige arbeider i 1993–2003.

## Ultrastrukturlaboratoriet

Laboratoriet ble drevet videre av førsteamanuensis Roger Bjugn frem til 1997. I denne perioden var virksomheten for største del konsentrert om spinale neuroner i et samarbeid med neurofysiologen Jan J. Rosland ved Fysiologisk institutt. Roger Bjugn var medlem av romkomiteen for nybygget frem til 1997.

I 1998 ble dr.phil. Jaakko Saraste tilsatt som professor ved laboratoriet etter å ha vært engasjert som forsker ved Institutt for biokjemi og molekylærbiologi siden 1992. Da kom han fra Ludwig Institute for Cancer Research i Stockholm til Universitetet i Bergen. Med støtte fra Det medisinske fakultet (1992) og fra Den Norske Kreftforening (1993–1998) var Saraste frem til 1998 knyttet til professor Torgeir Flatmarks gruppe ved Institutt for biokjemi og molekylærbiologi. Avdelingsingeniørene Bodil Berger Hansen og Anita Koldingsnes ble medarbeidere i Sarastes nyetablerte gruppe for proteintransport ved Institutt for anatomi og cellebiologi, henholdsvis i 1999 og 2000. Saraste var instituttstyrer i 2002–2003.

Gruppen fortsatte arbeidet med å studere og kartlegge transportprosessene i den tidlige biosyntetiske-sekretoriske transportveien mellom endoplasmatisk retikulum (ER) og Golgi apparatet, med spesiell fokus på det pre-Golgi «intermediate compartment» (IC), som Saraste og Kuismanen hadde identifisert tidligere. Cand.phil. Harri Palokangas fra Universitetet i Oulu, Finland, i samarbeid med Saraste under sitt besøk i Bergen i 1996–1998, fikk de første bevis på at IC-elementene har en lav pH og at surgjøring regulerer deres funksjon i transporten mellom ER og Golgi.

I 2000 leverte Ming Ying sin dr.med. avhandling med strukturell og funksjonell organisering av IC som tema og med Flatmark og Saraste som veiledere. Hennes arbeid kombinerte analytisk cellefraksjonering med lys- og elektronmikroskopi. Et viktig resultat av dette arbeidet var påvisingen av den strukturelle heterogeniteten i elementer av IC. Samme år begynte cand.scient. Ragna Sannerud i gruppen støttet av den Norske Kreftforening. Med nye visualiseringsmetoder, kunne hun fastslå en ny modell der IC består av to subdomener med forskjellig funksjon og dynamikk. Det ene domenet fungerer i transporten fra ER til Golgi, mens det andre fungerer i motsatt retning og danner også en tidligere ukjent transportvei mellom IC og cellens periferi. Dette førte til et nytt grunnlag for videre studier av intracellulær transport og prosessering av ulike molekyler, inkludert sykdomsrelaterte proteiner. Egil Andre Drønnesund og Michaël Marie fullførte sine hovedfag i gruppen med tema relatert til dette.

Gruppen (RB og JS) publiserte 15 vitenskapelige artikler i perioden 1993–2003.

# Institutt for biokjemi og molekylærbiologi (IBMB)

Instituttet var fortsatt inndelt i 5 store laboratorier, omtalt henholdsvis som Lab A-D i forskningsblokken og Lab F i Overlege Danielssens hus. Forskningsfeltene fordelte seg slik på disse laboratoriene: *cellulær signalomforming/lipidmetabolisme* i Lab A, *proteinsyntese og cellulære strukturer* i Lab B, *neurobiokjemi og cellebiologi* i Lab C, *genekspresjon, genteknologi og bakteriecelleveggens biokjemi* i Lab D frem til 1997, deretter *proteinstrukturkjemi*. *Fiskebiokjemi* var fortsatt lokalisert i Lab F. Etter omorganiseringen av Lab B flyttet professor Abraham med sin gruppe over til ledige lokaler i Lab F. Førsteamanuensis Rolf Isrenn flyttet også fra Lab C til Lab F og fortsatte der sine studier av kvikksølv, bly, sink, kobber og selen i samarbeid med odontologimiljøet.

## Cellulær signalomforming/lipidmetabolisme

Laboratoriet ble ledet av professor Holm Holmsen og virksomheten endret seg vesentlig i løpet av perioden. Omkring 1994 flyttet Haarr med sin gruppe fra Lab A over til Virussenteret i Høyteknologibygget. På samme tid flyttet Miriam Fukami som professor fra Lab C til Lab A. I perioden 1993–2003 hadde gruppen en lang rekke hovedfagsstudenter hvorav flere fortsatte til dr.scient.-graden. I tillegg kom flere medisinerere til å ta dr.med. graden dette siste tiåret på Årstadvollen.

Hovedmålet for gruppens forskning var fortsatte studier av mekanismene for aktivering av blodplater, særlig gjennom polyfosfoinositid (PPI)-metabolismen. Flere av medisinstudentene tok imidlertid fatt på prosjekter som var relativt perifert for laboratoriets hovedsatsing. Verdt å nevne er de fem studentene som tok blodprøver av hverandre under opp- og nedstigning til 4900 moh. i Nepal og prøvene ble analysert med hensyn på plateaktivering. Et annet studentprosjekt gikk ut på at to studenter tok blodprøver fra 50 rekrutter under opphold i et trykkekammer ved Haakonssvern der halvparten hadde spist tran regelmessig. Det viste seg at inntak av tran nedsatte den kompresjonsinduserte plateaktiveringen. Medisinerstudinen Silje Skrede videreførte siden gruppens studier over psykofarmakas effekt på platemembranen.

Gruppen hadde meget god teknisk assistanse fra Sidsel Rongved, Grethe Aarbakke, Carol Cook, Lindsey Moore og Ingrid Strand. Tidlig i perioden da digital automatisering begynte for alvor, var informatikkeksperter, sivilingeniør Torstein Ravnskog knyttet til gruppen i 50% stilling over 2 år for å bistå med innføring av den nye IT-baserte teknologien. Dette var lenge før vitenskapelig litteratur var tilgjengelig via internett.

**Forskningsaktiviteten.** Gruppens forskning ble utført på humane blodplater *in vitro*. Miriam Fukami ledet studiene av subcellulær PPI-syklus enzymer i plater og Beryl Leirvåg avla dr.scient.-graden på prosjektet i 1995. Fukami ledet også utviklingen

av ELISA-teknikk for bestemmelse av plateutskilt fibrinogen der Mohammad Reza Mirlashari tok cand.scient.-eksamen i 1996. Identifiseringen av noen ukjente fraksjoner i tynnskikt-kromatogrammene ble ledet av Hege Iversen, cand.scient. i 2007. Gruppen hadde også et utstrakt samarbeid med forskere i og utenfor universitetets-systemet. Sammen med dr.scient. Anne Margrete Bakken ved Biokjemisk laboratorium, Haukeland universitetssykehus, professor Tor Hervig, Gades institutt, og dr.med. Terje Thorsen undersøkte gruppen effekten av selolje på mikroboble-indusert plateaggregasjon. I et samarbeid med professor Helge Stormorken og andre fra koagulasjonsmiljøet ved Universitetet i Oslo studerte cand.scient. Randi Sund hyperaktive plater fra en pasient, mens Lindsey Moore, cand.scient. i 1999, studerte fosfatidylinositolfosfatkinase i virusinfiserte nyreceller fra hamster i et samarbeid med dr.med. Nina Langeland ved RMFS Virussenter.

Forskjellige aspekter av hyperbar eksponering var gjenstand for en rekke prosjekter. Effekter av nitrogenmonooksyd (NO) på blodplatenes cGMP-metabolisme ble gjenstand for allsidige og inngående studier der Baard Olav Jensen avla sin dr. med.-grad i 2006. I et samarbeid med T. Framstad, dr.med. vet. 2002, utviklet cand.med. Eirik Søfteland en dyremodell i smågris for studier av effekten av hyperbar kompresjon på blodplater *in vivo*. Ingeborg Berge viste i sin cand.scient. oppgave fra 2005 at mikropartikler fra aktiverte plater fra hund hadde mindre metabolsk turnover av fosfatidylcholin enn i platenene under normale forhold. Effekten av den platederiverte vekstfaktoren PDGF på signaloverføring og autokrin stimulering i fibroblaster var gjenstand for inngående studier av Flemming Vassbotn som ble dr.med. 1994. Inkorporeringen av en 2-thio-fettsyre i fibroblaster og de effektene denne hadde på cellenes proliferasjon ble analysert ved hjelp av HPLC og resulterte i cand.scient. eksamen for Anette Eiane i 1995. Betydningen av protein- og fosfolipidfosforylering, PPI sykklus, autokrin stimulering og cAMP-metabolisme i plater under påvirkning av forskjellige agonister ble studert av Anita Ryningen, dr.scient. i 1999. Samtidig påviste Vidar Thorsen, dr.scient. i 1998, fosfolipase D i PDGF-stimulerte C3H10T 1/2 fibroblaster. Dette prosjektet var et samarbeid med professor Johan Lillehaug ved Lab D og var basert på det tidligere funnet om at PDGF stimulerte fibroblaster til celledeling, men hemmet blodplateaktivering. Inhiberingsmekanismen i blodplatene ble grundig studert av Frode Selheim, dr.scient. i 1999, og viste seg å være avhengig av autokrine aktiveringsveier. Selheim studerte også fosfatidylinositol 3-kinasens rolle i platenes signalsystemer og oppdaget en ny reseptor, vaskulær endotelial vekstfaktor, VEGFR, på plateoverflaten. Selheim veiledet Randi Idsøe til cand.scient.-eksamen i 2001. De karakteriserte betydningen av PI 3-kinase og tyrosin-fosforylering under autokrin stimulering, mens Marta Vorland i sin dr.scient.-grad i 2008 klarla involveringen av fosfolipase D under plateaktivering. Studier av elektromagnetiske felts innvirkning på plateaktivering ble påbegynt av sivilingeniør Daniel Ceika. Han konstruerte nødvendig utstyr til et termostatert rom for 37°C, men forsøkene viste at lav-frekvente felt var uten virkning på en rekke prosesser i platenes signalomforming.

Kristin Arnkvern tok cand.scient.-eksamen på dette prosjektet i 2000. Ceika kunne siden vise at fosfatopptak i fibroblaster i monolag ble sterkt påvirket av magnetfeltet.

Forskning på interaksjon mellom psykofarmaka og fosfolipid-membraner kom etter hvert til å stå sentralt, takket være etablering av Langmuirs monolagsteknikk ledet av Karl M. Kristensen som tok cand.scient.-eksamen i 1996. Samtidig tok gruppen i bruk en metode basert på nukleær magnetisk resonans (NMR), såkalt «magic angle spinning» fast-fase NMR for studier av molekylære strukturer i fosfolipidholdige membraner. Cand.scient. Jan Ove Hindenes hadde lært seg metoden gjennom studier av diglycerolets molekylære struktur under et 4-årig NFR stipendieopphold i USA. Dette arbeidet ble slutført i samarbeid med førsteamanuensis Willy Nerdal ved Kjemisk institutt og publisert i 2000. Før samarbeidet med Nerdal begynte, hadde cand.scient. Knut Olav Daasvatn vist at klorpromazin, et kationisk psykotropisk medikament, influerte sterkt på inkorporeringen av radioaktivt fosfat og glyserol i blodplater, noe som kom til å prege forskningen i mange år fremover. Daasvatn veiledet Yoseph Tsegaye til cand.scient. i 2002. Han studerte acylspesifisiteten til fosfolipasene A<sub>2</sub> og C i intakte plater aktivert med thrombin. Vidar Thorsen var den første som sammen med Nerdal og andre på Kjemisk institutt tok i bruk fast-fase-NMR for å klarlegge hvordan klorpromazin endrer lipidstrukturen i liposomer.

En rekke prosjekter tok for seg interaksjonen mellom membraner og kationiske psykofarmaka. Cand.med. Pasupathy Tharmapathy viste at kationiske psykofarmaka generelt hadde stimulatorisk, inhibitorisk og lytisk effekt på plater, alt avhengig av medikamentkonsentrasjonen. Dette ble tolket som interaksjon mellom medikamentene og cellenes plasmamembran. Armelle Varnier Agasøster tok dr.scient.-graden i 2001 som den første som brukte Langmuir-teknikken til studier av slike interaksjoner og gikk videre med studier av proteinmembraninteraksjoner. Hun samarbeidet også med professor Aurora Martinez, mens Anja Underhaug Gjerde tok dr.scient.-graden i 2006 på et prosjekt der hun benyttet både Langmuirteknikk og fast-fase NMR, fluorescens og surface plasmon resonans til kartlegging av interaksjoner mellom lipidlag og klorpromazin. Sett i sammenheng viste disse fysisk-kjemiske prosjektene at kationiske psykofarmaka fletter seg inn i membraner og forandrer strukturen rundt fosfatidylserinmolekylene, noe som kan være en del av deres virkningsmekanisme. To cand.scient. kandidater, Camilla Gjerstad i 1999 og Kristin Jonsdottir i 2003 førte prosjektet videre og viste at disse medikamentene påvirket både plateresponser og struktur av fosfolipider i Langmuir monolag. Anne Berit Ølmheim tok cand.scient.-eksamen i 2003 på et prosjekt der hun sammenliknet effekten av trifluoperazine på PPI-metabolisme i neuroblastoma celler og monolag av fosfolipider mens Kristin Jonsdottir viste at 4 forskjellige psykofarmaka ga store forandringer i PPI-metabolitter i plater og sammenliknet dette med adekvate Langmuir-eksperimenter.

Noen av studentenes prosjekter tok andre retninger. Anneli Bohne, cand.scient. i 2001, viste at ekstracellulær EDTA inhiberte intracellulær tyrosinfosorylering i thrombin-aktiverte plater. I samarbeid med Sonnich Meier ved Havforskningsinstituttet



studerte Kristin Lind-Larsen, cand.scient. i 2003, hvordan fosfolipid mønsteret og fetttsyresammensetningen ble påvirket i hjerne og lever fra torsk. Hvordan økt nivå av cAMP i plater påvirket proteinfosforylering og polyfosfoinositid-metabolisme ble vist av Nina Marie Pedersen, cand.scient. i 2002, mens Hilde Dahl, cand.scient. i 2004, videreførte Vidar Steens tidligere undersøkelser over adrenalinets forsterkende effekt på en rekke plateresponser.

Gruppen hadde flere gjesteforskere i perioden. Disse var foruten Adrie Verhoeven fra Utrecht, også Kerstin Lundell fra Uppsala, Beata Olas fra Warszawa og Rigmor Malmgren fra Stockholm. Prosjektene ble finansiert med eksterne bevilgninger fra NFR, EU (11,3 mill. NOK) og forskjellige private kilder.

Gruppen arrangerte to store møter i perioden. Det første, i juni 1999 var i regi av European Thrombosis Research Organization (ETRO), inkludert mange andre sponsorer. Møtet samlet 102 deltakere fra mange land og ble holdt i Ullensvang. Det andre ble holdt for 32 deltakere i Bergen i juni 2000 og var et ledd i et 4-årig EU-finansiert prosjektsamarbeid med deltakere fra Brussel, Utrecht, Toulouse og Bergen.

På initiativ av cand.scient. Anna Opstvedt opprettet gruppen et firma «Sangvinor» for produksjon av PDGF fra griseblod hentet fra slakterier i Bergensområdet. Foruten Holmsen og Fukami var Opstvedt, Langeland og Inger Hagen (Oslo) aksjonærer. Firmaet gikk bra noen år, med etterspørsel blant andre fra Boehringer. Opstvedt trakk seg imidlertid plutselig og ble erstattet av cand.scient. O.L. Horvli. Firmaet produserte PDGF for i alt NOK 200 000.

Holmsen var president i Norsk Biokjemisk Selskap i 1995–1997 og mottok Kongens fortjenstmedalje i gull i 2003 for sin fortjenstfulle forskning.

Gruppen publiserte i alt 53 vitenskapelige arbeider i 1993–2003.

## Proteinsyntese/cellulære strukturer

Laboratoriet ble ledet av professor Ian F. Pryme. I 1993 besto gruppen for øvrig av professorene Abraham K. Abraham, førsteamanuensene Thor S. Eikhom og Anni Vedeler, doktorgradsstipendiatene Beate Bendixen, Den norske Kreftforening, Arild Johannessen, postdoktorstipendiat fra 1995, og førsteavdelingsingeniør Eli Johannesen.

Gruppens sammensetning ble vesentlig endret i løpet av perioden. Abraham oppholdt seg i Kuwait fra 1988 til 1991. Da han kom tilbake til instituttet etablerte han sin egen gruppe i Lab F. Bendixen flyttet til ny stilling i Oslo i 1994 og Johannessen tok ny stilling i Stavanger i 1997. Ingeniør Eli Johannesen pensjonerte seg ved oppnådd aldersgrense i 1997 mens Abraham og Eikhom begge pensjonerte seg ved oppnådd aldersgrense i 2001. Hanne Hollås ble tilsatt som ny avdelingsingeniør i 1998 og dr.scient. Beate Stern ble tilsatt som postdoktorstipendiat fra NFR i 2001. Samme året etablerte gruppen et kommersielt selskap, *UNI Targeting Research AS*. Selskapet fikk arbeidsplass ved Lab B. I 2002 ble Christine Gjerdrum og Hanne Ravneberg og i 2003 Anja Tveit tilsatt som forskere i selskapet.

**Forskningsaktiviteten.** Både Abraham og Eikhom hadde bidratt sterkt til etablering av instituttets cellebiologiske forskning i årene 1964 til 1993. Eikhom førte videre sine prosjekter i samarbeid med professor Døskeland ved Institutt for anatomi og cellebiologi frem til 2001. I 1991 hadde Pryme og Vedeler utviklet en metode for å separere polysomer som frie- (FP), cytoskjelett-bundne (CBP) og membran-bundne former (MBP) fra mammalske celler i et samarbeid med dr. J. E. Hesketh ved Rowett Research Institute i Aberdeen. Fra 1993 fortsatte Pryme, Vedeler og medarbeidere med polysomstudier der det ble undersøkt hvordan insulin påvirket mønstrene av proteiner som var assosiert med de tre forskjellige polysomfraksjonene. Etter isolering av polysomer ble fraksjonene behandlet med høy konsentrasjon av salt og proteininnholdet ble undersøkt ved hjelp av polyakrylamid gel elektroforese. Resultatene viste at hver polysomfraksjon hadde sitt spesielle mønster av assosierte proteiner og at dette mønsteret ble endret etter korttids inkubering med insulin. Stimulering av proteinsyntesen med insulin medvirket følgelig til endringer i de proteinene som er assosiert med de respektive polysomene, noe som ble tolket som at translasjon av ulike typer mRNA krever en forandring i profilen av de polysom-assosierte proteinene. For å undersøke dette nærmere ble proteiner ekstrahert fra de tre polysomfraksjonene ved hjelp av høy saltkonsentrasjon og analysert ved poly(A) Sepharose kromatografi. Poly(A) bindende proteiner og proteiner som ikke bandt seg, ble sammenlignet i hurtig voksende kulturer av to forskjellige cellelinjer. Generelt sett var det store forskjeller mellom antall poly(A) bindende og ikke bindende proteiner i de tre polysomfraksjonene, også mellom de to cellelinjene, sannsynligvis som et resultat av aktivitetsnivået med hensyn på proteinsyntese.

Studier av kompartmentalisering av mRNA ble utført i et samarbeid med postdoktorstipendiat Arild Johannessen. Det ble undersøkt hvordan aktin mRNA fordelte seg blant de forskjellige polysomfraksjonene FP, CBP og MBP i sultede MPC-11 celler og etter stimulering av proteinsyntese ved tilførsel av ferskt medium med serum. I sultede celler ble aktin mRNA kun funnet i frie polysomer (FP) mens etter stimulering ble det også lokalisert i cytoskjelett-bundne polysomer (CBP). Dersom RNA-syntesen var blitt hemmet ved tilsetning av actinomycin-D, ble aktin mRNA kun funnet i frie polysomer. Distribusjon av GAPDH mRNA som kontroll ble ikke påvirket på samme måte. Videre arbeid viste at mRNA som koder for cyclin A, c-myc og ribosomale proteiner L4 og S6 ble anriket i CBP. Dette antas å ha noe å gjøre med at disse ulike proteiner er alle fraktet inn i cellekjernen, dvs. at det er fordelaktig at syntesen foregår i nærheten av der de skal ha sitt virke.

Et ca 36 kDa-protein som var spesielt anriket i cytoskjelettfraksjonen ble identifisert som Annexin A2 av Vedeler og Hollås. Dette proteinet var bare assosiert med polysomer isolert fra denne fraksjonen og ikke med frie eller membranbundne polysomer. Dette gjenspeiler mest sannsynlig de aktin-bindende egenskapene til proteinet. Vedeler og Hollås viste også at interaksjonen av Annexin A2 med cytoskjelett-bundne polysomer er avhengig av kalsium og skyldes en direkte interaksjon med spesifikke mRNA translatert på disse polysomene. Videre ble det vist at Annexin A2

renset fra normale tarmtotter er et bedre substrat for mRNA enn Annexin A2 renset fra transformerte celler, noe som kunne indikere forskjellig post-translasjonell modifisering av proteinet i disse to celletypene.

Sammen med professor John E. Hesketh fra Storbritannia, og professor Albert Tauler fra Spania deltok Pryme i et EU-prosjekt med tittel «Translational modification of gene expression to promote the secretion of intracellular proteins» innenfor EU-programmet «Animal Cell Biotechnology». Prosjektets målsetning var å utvikle teknologi for å gjøre en celle om til en «produksjonsfabrikk» slik at cellen selv ble tvunget til å skille ut (sekresere) et intracellulært protein som derved ble tildels renset i løpet av prosessen. I de tidligste studiene der Hesketh, Pryme og Vedeler hadde utviklet metoden for å separere FP, CBP og MBP, hadde det vist seg at kun proteiner syntetisert på membranbundne polysomer (MBP) som normalt ble skilt ut fra cellene. I løpet av prosjektet ble det undersøkt hvilken del av en gitt mRNA-sekvens som er med på dirigere denne til FP, CBP og MBP. Sammen med postdoctorstipendiatene Kristine Partridge og Arild Johannesen viste gruppen at 3'UTR sekvensen og signal-sekvensen hadde avgjørende betydning i denne sammenhengen. Normalt er det mRNA som koder for betaglobin anriket i den cytoskjelett-bundne polysomfraksjonen. Ved å koble på signalsekvensen fra albumin ble globin mRNA hovedsaklig funnet på membran-bundne polysomer. Dersom den naturlige 3'UTR-sekvensen i globin mRNA ble fjernet og erstattet med tilsvarende sekvensen fra c-myc mRNA, som normalt var anriket i CBP-fraksjonen, ble effekten av ss fra albumin ikke lenger påviselig. Prosjektet ga viktig informasjon om at det finnes ulike styrkeforhold mellom forskjellige dirigerende sekvenser i mRNA molekyler, og at det er nødvendig å ta hensyn til dette når en skal konstruere vektorer for å drive sekresjon av bestemte proteintyper.

Det kommersielle selskapet *UNI Targeting Research AS* ble etablert i 2001 som et spin-off selskap fra UiB med Pryme og Beate Stern som gründere sammen med de utenlandske kollegene Hesketh og Tauler. Selskapet var basert på mange års forskning på celledmekanismer som påvirker proteinproduksjon i mammalske celler. Resultater bl.a. fra EU-prosjektet (se over) var medvirkende til en søknad om patent. Med patentet som fundament ble *UNI Targeting Research AS* opprettet med finansiering fra Forinova og NFR (Medkap-programmet). Målsetningen var å etablere en betydelig spisskompetanse innenfor genteknologi/celle- og molekylærbiologi som skulle rettes mot utvikling av innovative teknologier innen produksjon av biologiske legemidler, f.eks. monoklonale antistoffer.

I perioden deltok Pryme i følgende tre programmer innen European Cooperation on Science and Technical Research (COST): 1) COST 98 (Effects of antinutrients on the nutritional value of legume diets), 2) COST 917 (Biogenically active amines in food) og 3) COST 922 (Health implications of dietary amines). Utgangspunktet for gruppens studier innenfor disse tre programmene var at forskere ved The Rowett Research Institute i Aberdeen, hadde observert at lektinet phytohaemagglutinin (PHA) tilsatt fôret til rotter, medvirket til en dose-avhengig, fullt reversibel hyperplasi av både tynn- og tykktarm. Målsetningen var å studere hvordan vekst av en

hurtig voksende non-Hodgkin's lymfoma (NHL) tumor ble påvirket av PHA og om dette endret omsetning av polyaminer. Deltagelse i COST-programmene viste seg å være en meget effektiv måte på å bruke teknisk kunnskap og ekspertise på tvers av landegrensene i EU. Disse var med: Universitetet i Bergen, Universitetet og Rowett Research Institute i Aberdeen, Scotland og Universitetet i Witten i Tyskland. Samarbeidet ga betydelig ny kunnskap om hvordan plantelektiner i føret kan ha en innvirkning på tumorvekst hos mus. De første forsøkene fra COST 98 viste at PHA kunne hindre den eksplosive vekst av en hurtig voksende NHL tumor som normalt skjer dersom lektinet ikke ble tilsatt føret. Undersøkelser viste at dette var gjennom stimulering av immunforsvaret. Tumorvekst ble ikke fullstendig hemmet men kun begrenset i omfang. Forsøksdyrene døde etter 3–4 uker istedenfor 5–7 dager. Dersom PHA ble tilsatt føret hos dyr der tumorvekst allerede var etablert, bremsset videre vekst opp.

Putresin, spermidin og spermin, kollektivt kjent som polyaminer, er funnet i alle pattedyrceller og er svært viktige molekyler i en rekke cellulære prosesser blant annet i kontroll av cellevekst. Observasjoner fra en rekke studier har gitt klare bevis på at polyaminer er viktige i mekanismer involvert i utvikling og vekst av tumorer. Gruppens resultater fra COST 917 og 922 ga støtte til et nytt konsept om betydningen av en kontinuerlig tilførsel av polyaminer i dietten for å opprettholde tumorvekst. Dersom tilførselen svekkes, for eksempel ved å indusere tarmhyperplasi, så kan tumorvekst midlertidig reduseres. Resultatene viste at det oppstår en konkurranse for polyaminer mellom tarmen og NHL-tumoren. Tilførsel av ekstra polyaminer til føret medvirket til økt vekst av tumoren.

Forsøk utført i COST 98 med rensket misteltein lectin (ML-I) tilsatt føret (10 mg/kg) medvirket til at kun resterende bindevev ble observert ved histologisk undersøkelser i 3 av 5 dyr som hadde blitt injisert subkutant 11 dager tidligere med NHL-celler. Immunocytokjemi viste (i) at tumorene ble infiltrert med T-lymfocytter, dvs CD3 positive celler, (ii) at det var et økt antall apoptotiske celler, og (iii) at tumorene hadde en redusert grad av vaskularisering. I mikroskopiske snitt av NHL-tumorer (kontroll) observerte man store blast-lignende celler med mange mitotiske figurer. Hos mus tilført før anriket i ML-I ble cellene typisk atskillig mindre i størrelse og var arrangert i et mønster som kunne tyde på en økt grad av differensiering. Resultatene fra studiene viste at lektiner (PHA og ML-I) tilført føret kunne initiere hyperplasi hos tarmen i mus og dette skjedde på bekostning av vekst av en hurtigvoksende NHL-tumor. I motsetning til PHA ble det observert at ML-I medvirket til en biologisk respons som resulterte i stans av tumorvekst og tumorene ble erstattet med bindevev. Et nytt spin-off selskap, *Palm Research*, ble opprettet i 2001 der målsetning var å markedsføre plantelektiner som helsekost. Selskapet etablerte seg i leide lokaler i Strandgaten i Bergen og ble derved uavhengig av UiB.

Gruppen (IFP, AV og TSE) publiserte i alt 28 vitenskapelige arbeider i 1993–2003.

## Neurobiokjemi og cellebiologi

Forskningsvirksomheten var som før lokalisert i Lab C og ble drevet videre under ledelse av professorene Torgeir Flatmark og Jan Haavik med førsteamanuensis Aurora Martinez som medarbeider inntil hun som professor startet sin egen gruppe i Lab D fra 1997.

**Professor Flatmarks forskningsgruppe.** Hovedaktiviteten var i perioden relatert til struktur og funksjon av fenylalanin hydroxylase (PAH) og enzymets mutante former ved fenylketonuri (PKU, Føllings sykdom). Den tredimensjonale krystallstrukturen av forkortete former av humant PAH ble løst i samarbeid med professor Raymond Stevens ved University of California, Berkeley, og Scripps Research Institute, USA og professor Edward Hough ved Universitetet i Tromsø. Disse i alt åtte strukturene representerte et internasjonalt gjennombrudd innenfor PAH/PKU forskningen og dannet basis for mye av den videre forskningsaktiviteten ved Lab C og D som blant annet omfattet en funksjonell karakterisering av villtypen av enzymet og PKU-assosierte mutante former. Gruppen publiserte en serie arbeider vedrørende posttranslasjonelle modifikasjoner, det vil si fosforylering, ubiquitinerings og deamidering av PAH og relaterte funksjonelle endringer, og identifiserte hvilke aminosyrer som ble fosforylert, Ser16, og deamidert, henholdsvis Asn 32, 133 og 376. Tidsforløpet av fenylalanin-induserte konformasjonsendringer (hysteresis) ble studert i en serie arbeider ved «surface plasmon resonance» spektroskopi (SPR).

Tilsvarende posttranslasjonelle og funksjonelle studier av rekombinant tyrosin hydroksylase (TH) ble også gjennomført. To mutante former relatert til recessivt arvelige former av henholdsvis L-DOPA-responsiv dystoni (pQ381K) og L-DOPA responsiv parkinsonisme (pL205P) ble

Institutt for molekylær-  
biologi og biokjemi, Lab C,  
Flatmarks gruppe ca. 1995

Avdelingsingeniør  
Anne P. Døskeland og  
forskningstekniker Ali  
Sepulveda

Foto: UiB





karakterisert som de første sykdomsrelaterte mutasjoner i humant TH i et samarbeid med professor Klaus Bartholome i Tyskland.

Gruppen arbeidet også med cellebiologiske studier relatert til sekresjon av proteiner, inkludert strukturelle og funksjonelle studier av endoplasmatisk retikulum, Golgi, *trans*-Golgi nettverk i et samarbeid med professor Jaakko Saraste, Institutt for anatomi og cellebiologi, og biogenese av katekolamin lagrende sekretoriske vesikler i et samarbeid med professor Wieland B. Huttner ved EMBLlaboratoriet i Heidelberg. Tidligere studier av biogenese og replikasjon av peroksisomer og mitokondrier ble videreført, bla. med isolering og karakterisering av rekombinant humant mitokondrialt thymidin kinase 2, et nøkkelenzym i biosyntesen av mitokondrialt DNA (*mitDNA*).

I alt 10 doktorander avsluttet sine grader i perioden 1993–2003, av dem to dr.med. Jon Kvannes i 1995 og Ming Ying i 2000 veiledet sammen med Jaakko Saraste. Fem avla dr.philos.-graden, Per M. Knappskog i 1997 og Bjørg Almås i 1998 veiledet sammen med Jan Haavik, Roger Strand i 1998, Elisa Bjørgo i 2000 og Morten Elholm i 2003. Tre avla ph.d.-graden, Therese Solstad i 2003, Heidi Erlandsen i 1998 og Ole Andreas Andersen i 2003, Universitetet i Tromsø, veiledet sammen med Edward Hough. Tre avdelingsingeniører var knyttet til gruppen i perioden: Anne P. Døskeland, Sissel Vik Berge og Randi M. Svebak. Sivilingeniør og informatikkesperten Torstein Ravnskog var engasjert i 50% stilling i 2 år.

Flatmark var i hele perioden medlem av romprogramkomiteen for nybygget.

I 1993 mottok Flatmark Søren Falch og øienlæge Sigurd Falchs prisbelønning for fremragende lederskap innen medisinsk forskning. I 1997 ble Flatmark ble æresmedlem i Norsk Biokjemisk Selskap og i 1999 ble han innvalgt medlem av Det Norske Videnskaps-Akademi.

Gruppen publiserte i alt 63 vitenskapelige arbeider i årene 1993–2003.

**Professor Haaviks forskningsgruppe.** Fra 1993 var forskningsprofilen i hovedsak relatert til struktur og funksjon av tyrosin hydroxylase (TH) og tryptofan hydroksylase (TrpH), begge nøkkelenzymer i biosyntesen av henholdsvis dopamin og serotonin, to viktige signalsubstanser i nervesystemet. I samarbeid med internasjonalt ledende grupper i Europa og USA ble flere strukturelle aspekter ved rekombinant TH studert ved hjelp av et bredt spekter av biofysiske metoder, henholdsvis Mössbauer-, EPR-, XAFS-, <sup>1</sup>H-NMR-, infrarød- og resonance Raman-spektroskopi samt molekylær modellering. Spesielt kan nevnes karakteriseringen av det katalytiske jernatomets mikromiljø i aktivt sete, dets interaksjon med substrat og pterin kofaktor og komplekser med katekolat/fenolat. I tillegg til de rent strukturelle studiene publiserte gruppen en rekke arbeider vedrørende posttranslasjonelle modifikasjoner av TH, spesielt fosforylering med mitogenaktivert protein, MAP-kinase og MAP-kinase-aktivert kinase 1 og 2. Det ble vist at fosforylering av aminosyren Ser19 aktiverte humant TH, økte dets stabilitet og var ansvarlig for interaksjonen med regulerende 14-3-3 proteiner.

Det ble videre vist at TH er et viktig autoantigen ved den arvelige sykdommen autoimmun polyendokrint syndrom type I.

I samarbeid med professor Raymond Stevens ved The Scripps Research Institute, USA ble den tredimensjonale krystallstrukturen av en forkortet form av tryptofan hydroksylase (TrpH) løst. Denne strukturen representerte et internasjonalt gjennombrudd i TrpH forskningen og et høydepunkt i gruppens aktivitet på området.

Haavik hadde et års opphold i 1995 ved Mayo Clinic/Foundation i Minnesota der han studerte mutasjoner hos p53 knockout mus, sammen med professor S.S. Sommer. I årene 1996–98 var Haavik instituttstyrer. Deretter tok han permisjon for å spesialisere seg i psykiatri ved Haukeland universitetssykehus og ble spesialist i 2002.

To dr.philos.-grader ble avsluttet med Haavik som veileder sammen med Torgeir Flatmark; Per Knappskog i 1997 og Bjørg Almås i 1998, likeledes to dr.scient.-grader, Rune Kleppe og Karen Toska, begge i 2003 med Haavik som hovedveileder. Det tekniske personalet besto av avdelingsingeniør Sidsel Riise.

I 1997 mottok Haavik Søren Falch og øienlæge Sigurd Falchs pris for yngre forskere ved Det medisinske fakultet.

Gruppen publiserte i alt 40 vitenskapelige arbeider i 1993–2003.

**Professor Martinez' forskningsgruppe.** Frem til 1997 var Martinez' forskningsaktivitet integrert i Lab C, men ble deretter flyttet til Lab D. Forskningen var hele tiden holdt innenfor fagområdene biokjemi, molekylærbiologi og biofysikk, med hovedvekt på studier av struktur og funksjon av biologisk viktige proteiner og enzymer. I samarbeid med Kjemisk institutt etablerte hun prosjekter innen biologisk flerdimensjonal kjernemagnetisk resonans spektroskopi (NMR), og gruppen utviklet computerbaserte strukturblogiske metoder som kom til å stå sentralt i oppbyggingen av gruppens forskningsprofil. NMR ble brukt i en serie studier til å karakterisere interaksjonen mellom substrat og kofaktor i tetrahydropterin-avhengige aromatisk aminosyre hydroksylaser, henholdsvis humant PAH, TH og TrpH. Et metodologisk arbeid vedrørende ekspresjon og isolering av rekombinant PAH som MBP-PAH fusjonsprotein ble et viktig grunnlag for en felles og omfattende forskningsaktivitet ved Lab C og D på villtype og PKU-relaterte mutante former av PAH. Videre var karakteriseringen av terminalt forkortete former av PAH et særdeles viktig grunnlag for krystallisering av PAH og derved karakteriseringen av dets tredimensjonale struktur innenfor samarbeidet mellom Lab C og D. I en serie arbeider anvendte gruppen NMR og molekylær modellering for å belyse den strukturelle basis for bindingen av fenylalanin og pterin kofaktor til aktivt sete i PAH, komplementært til krystallografiske studier og med implikasjoner for den katalytiske mekanismen.

Videre studerte gruppen fenylalanin binding og organisering av domenene i wt PAH ved hjelp av «differential scanning calorimetry» samt strukturelle og funksjonelle effekter av fosforylering og fosfomimetisk mutagenese av Ser16 (S→D/E) i en autoinhibitorisk C-terminal sekvens i det regulatoriske domenet. Gruppen arbeidet også

med biofysiske og strukturelle studier relatert til membranbundet  $\alpha$ -lactalbumin, cAMP-avhengige protein kinase (PKA) og cAMP-avhengige «exchange» faktorer (EPAC), de siste i samarbeid med professor Stein Ove Døskeland ved Institutt for anatomi og cellebiologi.

En doktorgrad ble avlagt i perioden, Mathias Thórólfsson, dr.scient. i 2003. Gruppen hadde teknisk assistanse fra avdelingsingeniør Randi M. Svebak.

Aurora Martínez fikk Meltzer-prisen for yngre forskere i 2000.

Gruppen publiserte i alt 27 vitenskapelige arbeider i 1993–2003.

## Genekspresjon, genteknologi og bakteriecelleveggens biokjemi

Frem til 1997 ble gruppene ledet av professorene Johan Lillehaug, Harald B. Jensen og Endre Vasstrand. Fra 1997 ble gruppene integrert i Institutt for molekylærbiologi (MBI) ved Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet og flyttet til lokaler i høyteknologibyggget (H1B) på Marineholmen.

**Genekspresjon/genteknologi** ble ledet av professor Johan Lillehaug. Forskningen var konsentrert om onkogeners uttrykk i en rekke forskjellige systemer, i et bredt samarbeid med professorene R. Bjerkvig og H. Holmsen ved PK1 og med flere av de kliniske avdelingene ved Universitetssykehuset, henholdsvis professorene J. E. Varhaug, D. Aarskog, og O. D. Lærum. Doktorgradsstudentene Gro O. Ness og Dagny F. Haugen og hovedfagsstudenten Helleland avla sine respektive grader i perioden.

Gruppen publiserte i alt 15 vitenskapelige arbeider i løpet av årene 1993–1996.

**Bakteriecelleveggens biokjemi** ble ledet av professorene Harald B. Jensen og Endre Vasstrand frem til 1997. Forskningen var konsentrert om membranproteiner i utvalgte orale bakterier, i hovedsak *Fusobacterium nucleatum*, samt den metanotrofe bakterien *Methylococcus capsulatus* (Bath). Anne Bolstad avla dr.scient.-graden i 1994 og en rekke doktorgradsstipendiater arbeidet i gruppen: H. Kleivdal, dr.scient. i 1999 og Anne Fjellbirkeland, dr.scient. i 2000, Hildur Søhol og Ivana Nunes.

Gruppen publiserte i alt 10 vitenskapelige arbeider i løpet av årene 1993–1996.

**Professor Berit H. Berg** hadde arbeidsplass ved Lab E og samarbeidet med Pryme ved Lab B over aktivitetene til aminoacyl-tRNA syntetase fosfatase og aminoacyl-tRNA syntetaser i MPC-II og Krebs II ascites celler i 1991 frem til hun flyttet fra IBM B og UiB.

Berit Berg publiserte 4 vitenskapelige arbeider i 1993.

**Fiskebiokjemi** var fortsatt lokalisert i Lab F. Amanuensis Torbjørn Dall-Larsen fortsatte sine studier av syre-base-reguleringen over gjellene hos laksefisk. I samarbeid med hovedfagstudenten Vidar A. T. Thorsen, cand.scient. i 1991, ble proton-

pumpende ATP-ase fra saltvannsadaptert laks renses og karakterisert. Sammen med Kjersti Kolås, cand.scient. 1995, ble innvirkningen av lakselusmiddelet pyretrum på gjellefunksjonene studert. Ingeniør Inger Ottesen og laborant Kjersti Helgesen deltok i dette arbeidet.

## Fysiologisk institutt

### Sirkulasjonsfysiologi

Professor Knut Aukland arbeidet på 1990-tallet med studier omkring oppsamling av interstitiell væske. Han konsentrerte seg særlig om mulighetene for å benytte kontrollert sentrifugering av vekeprøver i et kort tidsrom og optimaliserte denne metoden som i dag fortsatt er jevnlig i bruk. Aukland fikk seniorstipend fra NFR i 1996 og viet seg deretter fullt ut til forskning frem til 2003.

I 1993 mottok Aukland The Cecil K. Drinkers Award av The International Society of Lymphology for hans betydelige bidrag til forståelsen av lymfekarenes rolle for helse og sykdom. I 2001 fikk Aukland to priser, nemlig Orr E. Reynold's Award fra The American Physiological Society for bidrag til fysiologiens historie og Fridtjof Nansens belønning fra Det Norske Videnskaps-Akademi. I 2001 mottok han også Knut Thunberg-medaljen fra Universitetet i Lund.

Helge Wiig ble tilsatt i professoratet etter Aukland i 1998 og Aukland ble professor emeritus i 1999. Etter Auklands overgang til seniorstipend i 1997 ble forskningen omkring interstitiet og transkapillær væskebalanse ledet av professor Rolf K. Reed, og nyregruppen ble integrert i sirkulasjonsgruppen, først under ledelse av Reed og senere av Wiig. Sammen med førsteamanuensis Olav Tenstad fortsatte Wiig studiene med oppsamling av interstitiell væske fra vev der slik væske er vanskelig tilgjengelig, bl.a. fra solide svulster, og studerte dessuten i denne perioden distribusjon av makromolekyler i ulike interstitia. Wiig tok over som hovedveileder i gruppen etter hvert som Reed fikk økende administrative oppgaver som dekanus og leder av Områdestyret for medisin og helse i NFR i tillegg til å lede romprogramkomiteen for nybygget.

**Regulering av volum og trykk i interstitielle væsker.** Tjøstolv Lund, dr.med. i 1988, hadde vist at vevstrykket falt samtidig med ødemutviklingen ved brannskader, noe som tydet på at bindevevet var «aktivt» som ødemgenererende faktor i motsetning til det aksepterte syn som var å hemme ødemutvikling. De følgende studiene startet med ødemutvikling i hud og ble etter hvert også utvidet til luftveiene og ble fulgt opp i tett samarbeid med professor Rubin i Uppsala. Etter hvert ble en rekke stipendiater involvert. Svein Åge Rodt, dr.med. i 1995, konsentrerte seg om integriner og deres

rolle i reduksjon av det interstitielle trykket ved akutte inflammatoriske reaksjoner. Ansgar Berg, dr.med. i 1999, fortsatte studiene i hud og Kathrine Woie, dr.med. i 1996, studerte akutte inflammatoriske reaksjoner i luftveiene. Eli-Anne Gjerde, dr.scient. i 2001, fulgte opp studiene både som hovedfagsstudent, stipendiat og senere postdoktor. På slutten av denne perioden arbeidet også Aurora Brønstad, ph.d. i 2004, og Torbjørn Nedrebø, ph.d. i 2004, med studier omkring akutt inflammasjon og mekanismene som lå bak trykkfallet. Ytterligere to stipendiater arbeidet med andre aspekter av bindevevets fysiologi. Henning Onarheim, dr.med. i 1991, fortsatte studiene omkring eksperimentelle brannskader som var initiert av Tjøstolv Lund og studerte hvorledes den akutte ødemdannelsen påvirket væskebalanse og transkapillær utveksling og hvorledes forskjellige regimer for væskebehandling påvirket ødemdannelse og kardiovaskulær status. Gro Østgaard, dr.med. i 1995, studerte bindevevets omsetning av bindevevets strukturelle komponenter og i særdeleshet hyaluronan, og kunne vise at lymfedrenasje og deretter nedbrytning i lever betyr mye for omsetning av dette strukturelle molekylet. Samlet viste doktorgradene og studiene omkring interstitiet i denne perioden at dette vevet er langt mer dynamisk enn det man tidligere hadde antatt, og at de biofysiske egenskapene kunne endres i løpet av minutter og dermed dramatisk øke væskestrøm over mikrosirkulasjonen. Det ble også gjort flere studier der man farmakologisk kunne hemme det initiale trykkfallet og dermed hemme ødemutviklingen.

Mot slutten av tiden på PK1 ble studiene av interstitielt trykk utvidet til også å omfatte svulster. Disse har et kraftig forhøyet interstitielt trykk, og dette oppfattes som en funksjonell barriere for å få transportert cytostatika over mikrosirkulasjonen og inn til tumorcellene. Sammen med førsteamanuensis Linda Stuhr, dr.philos. i 1993, og professor Kristofer Rubins forskningsgruppe i Uppsala ble det vist at det var mulig å senke dette trykket farmakologisk og bedre transporten av cytostatika inn i tumor med påfølgende redusert tumorvekst. Stuhr fortsatte disse studiene ved å kombinere effekten av hyperbart oksygen på svulstenes vekst. Hun kunne vise en dramatisk effekt. Ikke bare stoppet svulstene å vokse, men veksten kunne reduseres med hyperbar oksygen etter gitte behandlingprotokoller.

En viktig dreining mot slutten av perioden innebar at gruppen tok i bruk genetisk modifiserte mus for studier av spesifikke virkningsmekanismer. Det første av disse studiene var et samarbeid med professor Rubins gruppe i Uppsala og omhandlet signalering i PDGF-systemet. Senere ble det benyttet flere andre stammer med endringer i mastcellenes degranulering, lymfesystemet og spesifikke integrin effekter. Forsøk på rotter ble redusert og i stadig større grad kombinert med parallelle studier i cellekulturer og sferoidmodeller.

Professor Rolf K. Reed ledet i denne perioden to EU-prosjekt som begge var koordinert fra Bergen. Det første av disse var et Research Training Network (RTN) i EUS 4. rammeprogram som varte fra 1998 til 2003 og hadde deltagere fra Lund, Imperial College, St. John's Medical School, London, Belfast og Milano. Tittelen på



prosjektet var «*Interstitial mechanics and transport: Fluid and solute exchange into, through and out of the interstitial matrix. From single capillary to whole organ.*»

Samarbeidet med professor Joel L. Bert og hans medarbeidere ved Department of Chemical Engineering, University of Vancouver, Canada, fortsatte i denne perioden og professor Bert hadde i mer enn fem år en 20 % stilling som forsker finansiert av NFR. Temaet for samarbeidet var primært matematisk modellering med særlig fokus på patofysiologiske endringer som skjer i forbindelse med brannskader. Etter hvert omfattet samarbeidet også studier av basale biofysiske egenskaper i løse bindevev.

I 1993 mottok Reed Anders Jahres pris for yngre forskere «for hans forskning vedrørende ødemets fysiologi og bindevets strukturproteiner».

Gruppen publiserte i alt 74 vitenskapelige arbeider i 1993–2003.

**Nyrefysiologi.** Ved inngangen til 1990-tallet var nyreforskningsgruppen blitt kraftig redusert etter at professorene Ingvald Tyssebotn og Karin Heyeraas hadde etablert sine egne grupper for henholdsvis hyperbarfysiologi og oral biologi, professor Gunnar Clausen hadde gått over til fagforeningsvirksomhet og professor Arne Kirkebø viet seg til administrativt arbeid for å ivareta gruppens og instituttets interesser i planleggingen av nybygget og de nødvendige omstillinger i den forbindelse.

Nyreforskningen fikk et nytt fotfeste ved at cand.med. Olav Tenstad ble tilsatt som førsteamanuensis på deltid fra 1995 og i full stilling fra 1997, og cand.med. Anca Beatrice Roald og Dadash Baran ble universitetsstipendiater fra henholdsvis 1995 og 1999. Gruppen samarbeidet tett med professor Bjarne Iversen som hadde overtatt ledelsen av nyreforskningen ved Institutt for indremedisin etter professor Ofstad.

Under veiledning av Knut Aukland og i startfasen også av Gunnar Clausen utviklet Olav Tenstad en metode som for første gang tillot nøyaktig måling av lokal filtrasjonshastighet før og etter en akutt intervensjon i et og samme intakte dyr. Denne metoden var basert på opptak av filtrert aprotinin og andre polypeptider i nyrebarken og ble sentral for gruppens videre forskning og for samarbeidet mellom Fysiologisk institutt og Institutt for indremedisin. Hensikten var å sammenlikne funksjonen til overfladiske nefroner lokalisert ytterst i nyrebarken med funksjonen til et mindretall, morfologisk svært forskjellige juxtamedullære nefroner lokalisert innerst mot grensen til nyremargen. Hypotesen var at forstyrrelser i samspillet mellom disse ulike nefronpopulasjonene kunne være av betydning for vann og saltutskillelse og for utvikling av arteriell hypertensjon. Studiene av nyrens behandling av polypeptider og proteiner med ulik ladning og størrelse førte til samarbeid med professor Bengt Rippe i Lund og professor Börje Haraldsson i Göteborg og ga grunnlaget for utvikling av kommersialiserbare metoder for måling av nyrefunksjon i pasienter basert på deteksjon av proteinopptak ved hjelp av magnetresonanstomografi (MR) og Positron emisjonstomografi (PET). Gruppen interesserte seg også for proteinomsetning og regulering av væsketransport i nyremargens interstitium og viste at nyremargen mangler funksjonell lymfedrenasje. Dette var overaskende

og tilsynelatende i konflikt med netto vann- og saltopptak fra samlerør til blodkar i nyremargen. Nye mekanismer for transkapillært reopptak av vann og fjerning av plasmaproteiner fra nyremargens interstitium uavhengig av lymfedrenasje ble postulert. Denne forskningen ble et bindeledd til mer generell sirkulasjonsforskning. Tenstad ble dr.med. i 1995 og gruppen hadde en rekke stipendiater: X. Wang, R. Christiansen, A. B. Roald og D. Baran.

Gruppen (KA, HW og OT) publiserte i alt 46 vitenskapelige arbeider i 1993–2003.

**Oral biologi.** Gruppens forskning dekket et relativt vidt område, fra basal sirkulasjon i tenner, periodontiet og spyttkjertel, til ulike betennelsestilstander ved tannskader og Sjøgrens syndrom. Professor Karin J. Heyeraas ledet gruppen i hele perioden, fra 1993 sammen med tre doktorgradsstipendiater, Inger H. Kvinnsland, Ellen Berggreen Jacobsen og Inge Fristad.

Vigdis Aarli var studentstipendiat og Sigrid Lepsøe var ingeniør.

I de første årene var fokus rettet mot regulering av blodgjennomstrømning og transkapillær væskebalanse i orale vev. Målet var å kartlegge transkapillær væsketransport og ødempreventive mekanismer i orale vev ved hjelp av samtidige målinger av interstitielt væsketrykk og blodgjennomstrømning. Inger Hals Kvinnsland avla dr.odont.-graden i 1993, Inge Fristad i 1997 og Ellen Berggreen i 1998.

I 1997/98 fikk gruppen to nye doktorgradsstipendiater, Sivakami Rethnam Haug og Athanasia Bletsas, en postdoktorstipendiat, Ellen Berggreen og en ny ingeniør, Åse R. Eriksen. Metodene ble i betydelig grad videreutviklet og utvidet og prosjektene konsentrerte seg nå mer om hvordan nerver påvirker normal funksjon og inflammasjonssvar med sikte på å kartlegge effekter av neuropeptider/neurotransmittere frisatt fra sensoriske og sympatiske nerveender på blodgjennomstrømning, vevstrykk, cytokiner, immunceller og tilheling av vevsskader. Det langsiktige målet var å vinne klinisk relevant kunnskap. Både betennelsesreaksjoner og tilheling etter skade i dyremodeller *in vivo* viste seg i stor grad å moduleres av nerver. Ved større nerveskader ble både immunforsvar og blodgjennomstrømning kompromittert. Immunhistokjemi, ELISA og RT-PCR ble tatt i bruk for å identifisere immunkompetente celler, cytokiner og neuropeptider. Resultatene ga viktig ny kunnskap om reguleringsmekanismer, vevsreaksjoner og remodulering i orale vev og viste at den sensoriske, så vel som den sympatiske nerveforsyning av vevene har vesentlig innflytelse på tilheling etter en skade.

Med orale vev som modellorgan har gruppen også kunnet vise hvordan nervesystemet bidrar i styringen av blodgjennomstrømning under normale og inflammatoriske tilstander. Gruppen har fortsatt arbeidet med å kartlegge transkapillær væsketransport og ødempreventive mekanismer i orale vev. Sivakami R. Haug avla dr.odont.-graden i 2003. Heyeraas var også medveileder for en dr.odont.-grad, Vaska Vandevska-Radunovic i 1998 og en dr.med.-grad, Ansgar Berg i 1999.

Gruppen har hatt et bredt internasjonalt forskningssamarbeid, hovedsaklig med forskere i USA, ved Columbia University, New York, University of Washington, Seattle og North Carolina Central University, Durham. Samarbeidet har også omfattet en gruppe ved University of Erlangen and Ulm, Tyskland.

Professor Karin J. Heyeraas var første kvinne som avla dr.odont.-graden ved Universitetet i Bergen. I 1996 ble hun som første og til da eneste norske tannlege tildelt en pris fra International Association for Dental Research, San Francisco (*The International Association for Dental Research Distinguished Scientist Award in Pulp Biology Research*)

I 2002 ble hun tildelt Einar Bergesens pris for vitenskapelig forskning.

Gruppen publiserte i alt 29 vitenskapelige arbeider i 1993–2003.

## Neurofysiologi

Gruppen besto av tre tematisk adskilte prosjektgrupper.

**Smertesansningsgruppen var ledet av professor Kjell Hole.** Dr.med. Arne Tjølsen ble ansatt som førsteamanuensis i 1994 og ble professor i 1999. Smerteforskningsgruppen hadde et nært samarbeid med gruppen for hukommelse og læring drevet av Boleslaw Srebro og Clive Bramham, med ingeniørene Arve Madsen og Torhild Fjordheim Sunde som fast teknisk personale.

Kjell Hole stod i spissen for planlegging, søknad og drift av EU-prosjektet «Mechanisms of plasticity in dorsal horn nociceptive neurons» innenfor EU's 4. rammeprogram i perioden 1998–2000. Prosjektet var et samarbeid mellom smertegruppen i Bergen, og forskningsgruppene til professor Alain Woda i Clermont-Ferrand i Frankrike, professor Deolinda Lima i Porto, Portugal, professor Ernst Brodin ved Karolinska institutet og professor Odd-Geir Berge ved Astra begge i Sverige. Som ledd i EU-samarbeidet var forsker Armando Almeida fra professor Limas forskningsgruppe i Porto gjest i Bergen. Almeida gjorde viktig arbeid med funksjonen til nucleus reticularis dorsalis i hjernestammen for smerteatferd. Dette samarbeidet bidro til en meget verdifull kontakt med det veletablerte nevroanatomiske miljøet i Porto.

Gruppens store interesse fra 1980–1990-tallet var atferdstesting av smerte hos rotter og mus med hovedvekt på farmakologiske studier av reseptorsystemer i ryggmargen. I løpet av det følgende tiåret ble interessen dreid fra modulering av smerteinformasjon i ryggmargen via monoaminerge systemer og mekanismer for farmakologisk behandling, til plastiske endringer i effektiviteten i formidling av smerteinformasjon.

Gruppen samarbeidet også med professor Titus I. Kanui ved University of Nairobi. Han hadde flere forskningsopphold i Bergen og samarbeidet resulterte i flere artikler basert på arbeidet i Bergen. Samarbeidet fortsatte med studier av smerteregulering i forskjellige dyrearter ved hjelp av artsspesifikke atferdstester. Nakenrotter og krokodiller var blant artene som ble undersøkt i Kenya.

Arne Tjølsen samarbeidet med professor Joan Kendig, Stanford University, California, i perioden 1998–99. Arbeidet dreide seg om smertefølsomhet etter avslutning av morfinbehandling. Elektrofysiologiske registreringer ble målt *in vitro* av følsomheten for stimulering i biter av ryggmargen fra nyfødte rotter. Arbeidet bekreftet tidligere funn av en overfølsomhet for smerte etter avslutning av morfinbehandling, og viste spesielt at PKC (kalsiumavhengig proteinkinase) av gamma- og epsilon-type har vesentlige roller i forskjellige faser av denne utviklingen. Norma Mjellem, dr.med. i 1993, arbeidet med forskjellige serotonin-reseptorers rolle i ryggmargen i regulering av smertefølsomhet. Sammen med psykiater, dr.med. Anders Lund undersøkte hun hvordan antidepressive medikamenter virket på smerteregulering via slike serotoninavhengige mekanismer.

Denne problemstillingen ble videreført av Anne Kjørsvik Bertelsen, dr.med. i 2003. Hun studerte en undergruppe av serotonin-reseptorer i ryggmargen (5HT-2A/2C). Disse viste seg å øke smertefølsomheten, i motsetning til en rekke andre typer smertehemmende serotoninreseptorer. Arbeidet viste hvordan 5HT-2A/2C-systemet virker sammen med neuropeptidet substans P og ga en smertefremmende effekt. Sammen med forskere fra Karolinska instituttet i Stockholm viste Bertelsen at stimulering av 5HT-2-reseptorer forårsaket øket frisetting av substans P i ryggmargen.

Anestesilege Rolf Størkson var stipendiat og utviklet en metode for spinal injeksjon av farmaka til rotter og laget og videreutviklet også et databasert videosystem for å vurdere smerteatferd hos forsøksdyr, særlig for rotter. Han samarbeidet med Anne Kjørsvik Bertelsen på hennes prosjekter

**Etablering av elektrofysiologisk registrering fra enkeltnevroner i ryggmargen.** Etter forskningsoppholdet hos Anthony H. Dickenson ved University College London i 1991, var Arne Tjølsen i kontinuerlig kontakt med denne gruppen. Samarbeidet resulterte i etablering av elektrofysiologiske metoder basert på rotter i narkose, med registrering av aktivitet i enkeltnevroner i ryggmargen. Metoden ble videreutviklet utover 1990-tallet og frem til 2003. Særlig Lars Jørgen Rygh hadde flere forskningsopphold i London.

Neurokirurgen Frode Svendsen gjorde flere viktige oppdagelser. Han viste at kraftig stimulering av perifere nervefibre gav en langvarig økning i følsomheten i en gruppe nerveceller i ryggmargens bakre horn. Denne responsen så ut til å være beslektet med fenomenet langtidspotensering som er funnet flere steder i hjernen tidligere. Dette hadde imidlertid bare noen få ganger tidligere vært påvist i ryggmargen, og aldri så tydelig og aldri i enkeltnevroner. Siden disse nervecellene er involvert i registrering av smerte, kan det bidra til forklaringen på at smerter i noen tilfeller vedvarer i lang tid etter at den opprinnelige årsaken til smerten er borte.

Svendsen fant også at forskjellige typer reseptorer for glutamat spilte forskjellige roller i utviklingen av en slik overfølsomhet for smertestimulering. Særlig beskrev han hvordan forskjellige undergrupper av glutamatreseptorer var viktige i forskjellige faser av langtidspotenseringen. Han påviste også at en forsterkning av smerteoverføringen

var lettere å utløse og ble svært mye kraftigere hos forsøksdyr med akutt skade på ryggmargen når forbindelsen til hjernen og hjernestammen var brutt.

Parallelt med arbeidet til Svendsen, dr.med. i 1999, arbeidet Lars Jørgen Rygh og Johannes Gjerstad, dr.scient. i 1999, med beslektede problemstillinger knyttet til langtidsendringer i følsomhet for smertefremkallende stimuli. Lars Jørgen Rygh, dr.med. i 2001, viste at den smerteutløste økningen i følsomhet ikke var avhengig av kunstig, elektrisk stimulering av perifere nerver, men oppstod også etter naturlige, fysiske skader på vev. Han viste også at sterke smertestillende medikamenter e.g. morfin, har nedsatt virkning når smertefølsomheten er øket på denne måten. I samarbeid med Dickensons gruppe fant Rygh blant annet at langtidspotenseringen i ryggmargen er avhengig av nerveceller som har neurokinin 1-reseptorer, og at utviklingen av overfølsomhet moduleres av serotonin gjennom reseptortypen 5HT-3. Han viste også at langtidspotensering i ryggmargen, på samme måte som potenceringen i hippokampus, er korrelert med uttrykk av det tidlige genet zif268.

Gjerstad undersøkte blant annet hvilken rolle signaler fra hjernestammen til ryggmargen spiller for økning av følsomhet, og bekreftet at evnen til en potencisering i smertefølsomhet, økte kraftig når de nedadgående signalene ble hindret. Han studerte også rollen til monoaminene serotonin og noradrenalin i denne funksjonen. Rygh etablerte på begynnelsen av 2000-tallet et prosjekt med langtidsoppfølging av personer med isjias, som fortsatt er aktivt. Dette er et samarbeid blant annet med Gjerstad ved Statens arbeidsmiljøinstitutt. I dette prosjektet undersøkes muligheten for at genetisk variasjon bidrar til langvarige smerteproblemer etter episoder med skiveprolaps i ryggen.

Professor Kjell Hole bygde opp en betydelig forskningsgruppe i neurofysiologi ved Fysiologisk institutt over en tredveårsperiode, fra rundt 1970 til 2003, og veiledet en lang rekke doktorgradskandidater, særlig leger og tannleger. Et stort antall av doktorandene arbeider nå i kliniske stillinger og mange er fortsatt aktive i forskning.

Seks avla cand.scient.-eksamen i årene 1993–2003, Linda M. Pedersen, Barbra Terjesen, Johannes Gjerstad, Brynjar Foss, Frøydis Rykkja og Atle Fiskå.

I 1998 ble Kjell Hole tildelt Søren Falch og Øienlæge Sigurd Falchs pris for fremragende lederskap innen medisinsk forskning. Professor Hole var også en av de første forskerne ved Universitetet i Bergen som oppnådde EU-finansiering av sin forskning. I 2002, da Hole ble 70 år, ble det arrangert et forskningssymposium i Bergen som gav en oversikt over utviklingen i hans forskningsfelt over 30 år, og med aktuelle innlegg både fra Holes samarbeidspartnere og medarbeidere.

Gruppen publiserte i alt 33 vitenskapelige arbeider i 1993–2003.



**Laboratoriet for hukommelse og læring var ledet av førsteamanuensis Boleslaw Srebro** og var tilknyttet nevrofysiologigruppen. Dr Valérie Doyère fra CRNS i Paris arbeidet i laboratoriet som stipendiat med støtte fra European Science Foundation i to lengre perioder i løpet av 1994 og 1995. Hovedtemaet for forskningen var analyse av neuronal plastisitet i rottens hippocampus. Neuronal plastisitet er ensbetydende med enkelte nervecellers og neuronale kretsers evne til å forandre sine egenskaper som resultat av aktivitet. Cellulære mekanismer for neuronal plastisitet er en av de mest sentrale problemer i aktuell neurobiologi. Laboratoriets egne studier var rettet mot utforsking av både korttids- og langtids-plastisitet i *gyrus dentatus* (GD). Dette området utgjør en av de viktige deler av hippocampus. Det antas at den første formen, korttidsplastisitet, deltar i bearbeidelsen av ny informasjon over relativ kort tid mens langtidsformen, det neuronale minnet ligger til grunn for permanent lagring av informasjon i nervesystemet. Tidligere studier var konsentrert på analyse av langtids potensering (LTP), en spesifikk form av langtidsplastisitet. De fleste studiene til gruppen ble gjennomført i våkne, ikke-anesteserte dyr. En av de viktigste resultater av disse eksperimenter var at induksjon av LTP er kritisk avhengig av dyrets atferd.

GD mottar informasjon fra flere kortikale områder gjennom to nervebaner, den mediale og den laterale perforante banen (MPP og LPP). Denne informasjon bearbeides i GD og sendes videre til andre deler av hippocampus. Stipendiat Clive Bramham påviste i sine studier at de to fibersystemer benytter forskjellige mekanismer ved induksjon av LTP. Den mediale bane er kritisk avhengig av aktivisering av reseptorer for N-metyl-D-aspartate (NMDA), mens den laterale banen trenger ko-aktivisering av opiatreseptorer. Bramhams studier av LTP-mekanismer i de to perforante banene dannet hoveddelen av hans doktoravhandling i 1992. Videre utvikling i studiene av kort- og langtidsplastisitet i GD var basert på en ny metode som tillot stimulering av begge de perforante banene i det samme preparatet. Denne metoden var først utviklet for eksperimenter i anesteserte dyr og senere adaptert til langvarige (kroniske) studier i våkne, fritt bevegende dyr. Korttidsplastisitet studeres vanligst med såkalt dobbel-puls teknikken (eng.: «pair-pulse»). Gruppens modifiserte metode for stimulering av begge banene i det samme dyr åpnet for muligheten til å studere *heterosynaptisk* interaksjonen mellom de to perforante banene. Selektiv stimulering av hver perforante bane hos det samme dyr ble senere adaptert til studier av LTP i våkne dyr. Denne nye metoden åpnet nye muligheter for å studere langtids plastisitet i begge perforante baner samt med interaksjon mellom LTP i disse to banene ved heterosynaptiske tilstander. Laboratoriet var også et av de første i Norge som benyttet datamaskiner for innsamling og analyse av elektrofysiologiske registreringer. I samarbeid med professor Bill Milgram fra Toronto University utviklet laboratoriet en rekke programmer for innsamling og analyse av data basert på det spesialiserte dataspråk Asyst. Programmene ble senere benyttet i flere andre laboratorier i Norge, Frankrike og Canada.

Et av de viktigste funn fra eksperimentene med korttids homosynaptisk plastisitet var at den laterale perforante banen i motsetning til den mediale ikke viste en inhibisjonsfase ved korte inter-puls intervaller. I tillegg viste denne banen en betydelig fasilitering over store pulshintervaller. De mest interessante og nyeste resultater ble oppnådd med bruk av heterosynaptisk dobbel-puls stimulering. Den mediale perforante banen hemmet korttids responser i den laterale banen og hadde ingen fasiliterende effekt, mens den laterale banen hadde kun fasiliterende heterosynaptisk påvirkning på den mediale banen, både ved korte og lange intervaller. Studier av homo- og heterosynaptiske forhold av LTP i den mediale og laterale banen ble gjennomført både i Bergen og i dr. Doyères laboratorium i Frankrike. Resultater viste nye homo- og heterosynaptiske forhold mellom LTP i den mediale og laterale banen. LTP etablert med høy frekvent stimulering i den mediale banen ble redusert, dvs. de-potensiert, av LTP induksjon i den laterale banen og omvent, likeså LTP i den laterale banen ble redusert etter induksjon av LTP i den mediale banen. Resultatene ble publisert i *Journal of Neurophysiology* i 1997 og vakte stor interesse. Resultater antydte at induksjon av LTP i de to baner kan være antagonistisk og konkurrere om en felles intracellulær mediator.

I 1995 kom Bramham tilbake etter et lengre opphold i USA. Han fokuserte sin forskning på analyse av vekstfaktoren BDNFs betydning for LTP. Resultatene viste at BDNF kan ha en viktig rolle i etableringen av sen fase og i opprettholdelsen av LTP. Bramham ble tilsatt som førsteamanuensis ved Fysiologisk institutt i 1998 og etablerte deretter sitt eget laboratorium med fokus på molekylære mekanismer i langtids synaptisk plastisitet.

Resultatene fra eksperimentene med korttids plastisitet kunne ikke uten videre tolkes om utvetydige og kunnskapen om lokale forhold i GD var langt fra fullstendig. Laboratoriet satset derfor på utvikling av en ny metode for registrering fra enkle celler (units) hos fritt bevegende dyr, en metode som bare noen få laboratorier overhode behersket. Srebro benyttet sitt friår 1998 og siden flere korte opphold i Downstate Medical Center i Brooklyn for å lære seg metoden for registrering fra enkle celler hos våkne dyr. Målet var å kunne studere såkalte stedceller i hippokampus og deres plastiske egenskaper under forskjellige adferdsbetingelser. Stedcellene er spesialiserte nevroner i hippokampus som er aktive utelukkende når dyret befinner seg på helt bestemt definerte steder innenfor dyrets omgivelse. Et nettverk av disse celler kan representere dyrets omgivelser (som et internt kart) og kan bidra til organisering av en målrettet bevegelse (navigasjon). Etablering av den nye metoden krevde en god del registreringsutstyr, adferdsapparat og analyseprogrammer som på denne tiden ikke var kommersielt tilgjengelig. Laboratoriet fikk betydelig hjelp i etableringsfasen fra professor Robert Muller og fra det elektroniske verkstedet ved Downstate Medical Center. Dr. Matt Stead bidro med en rekke analyseprogrammer basert på Linux operativsystem. Laboratoriets datakyndige hovedfagsstudent Erik Thorsnes var meget aktiv ved implementering av disse programmene. Ingen i Norge og bare et fåtall i verden behersket denne teknikken. Den er siden ført videre i Mosers gruppe

i Trondheim. Gruppens første resultater ble presentert på internasjonale kongresser, i år 2000 av Erik Thorsnes på Society for Neuroscience (sfn) møte i USA og i 2002 av Pernille Carlsen på FENS-kongressen i Paris. Tre cand.scient. studenter avla eksamen på prosjekter fra laboratoriet Marianne Nesse i 1996, Erik Thorsnes i 2001 og Pernille Carlsen i 2004.

Clive Bramham mottok både L. Meltzers pris og Søren Falchs pris for yngre forskere i 1996.

Gruppen publiserte 2 vitenskapelige arbeider i 1993–2003.

## Søvnfysiologi

Gruppen var ledet av professor Reidun Ursin. Dr.med. Chiara Maria Portas kom som gjesteforsker i 1997, ble ansatt som førsteamanuensis i 2000 og ble professor i 2003. Nevrobiokjemiske søvnmekanismer, spesielt serotoninets rolle i søvn- og våkenmekanismene sto i fokus for gruppens forskning i perioden 1993–2003. Økning av synaptisk serotonin ved hjelp av reopptakshemmere ble kombinert med serotonin reseptor agonister og antagonister i et samarbeid med Bjørn Bjorvatn, Dag Neckelmann og Eli Sørensen, og med forstadiet til serotonin, tryptofan, i samarbeid med Olsen. Dette ga informasjon om den komplekse rollen serotoninet har i søvnreguleringen. Alvild Bjørkum viste at intrathecal, intraspinal administrasjon av serotoninmodulerende farmaka kunne resultere i serotonerg modulering av ascenderende sensorisk informasjon og dermed av innsovning. Hovedkonklusjonen var at serotonerg neurotransmisjon er involvert i mange ulike funksjoner relatert både til søvn og våkenhet. Dette ble også etter hvert internasjonalt akseptert.

Gruppen hadde teknisk assistanse fra IT-eksperten Snorre Fagerland i fast UiB-stilling fra 1989 til 1998. Frøydis Bakken Hamre fungerte



### Søvngruppen 1994

F.v.: Professor Reidun Ursin, stipendiat Dag Neckelmann, ingeniør Snorre Fagerland, studentstipendiat Øystein Olsen, stipendiat Bjørn Bjorvatn, stipendiat Alvild Bjørkum, studentstipendiat Tore Olai Høghjelle.

Foto: Fotoseksj. PKI

i stillingen frem inntil 2003. Cand scient. Janne Grønli var NAVF-lønnet ingeniør i en periode inntil hun fikk et doktorgradsstipend.

Videreutvikling av mikrodialyseteknikken med bruk av mikrobore HPLC-metoder var hovedinnsatsen i laboratoriet i denne perioden. Portas var sentral i arbeidet med denne metodeutviklingen sammen med ingeniørene Fagerland, Grønli og Hamre og postdoktorene Bjorvatn og Bjørkum. Teknikken gjorde det mulig å analysere ekstracellulært nivå av neurotransmittere i fritt bevegelige forsøksdyr og dermed å vurdere hjernestrukturers aktivitet under naturlig søvn og våkenhet samt i ulike adferdssituasjoner. I det første arbeidet med analyse av hjernens ekstracellulær væske ble det vist at ekstracellulært serotonininnivå i den dorsale raphekjernen og frontal cortex var høyest under våkenhet, for så å avta under «slow wave sleep (SWS)» og nådde de laveste verdier under REM-søvn. Bjorvatn fant det samme mønsteret i hippocampus etter søvndeprivasjon. Mikrodialyseteknikken ble også brukt til å administrere neurofarmaka lokalt i hjernen for å studere effekten på søvn og våkenhet i et større samarbeid mellom Bjorvatn, Bjørkum, Neckelmann og Sørensen. Arbeidet ble støttet av NFR med driftsmidler over flere år og en stor bevilgning til avansert utstyr. Et stort arbeid ble også nedlagt i automatisering av søvnscoring, med spektralanalyse av EEG og terskelverdier for inndeling i søvnstadier basert på visuell tolkning av EEG. Fem doktorgrader ble avlagt i perioden: Bjørn Bjorvatn, dr.med. i 1995, Dag Neckelmann, dr.med. i 1995, Alvhild Alette Bjørkum, dr.scient. i 1996, Chiara Maria Portas, dr.med. i 1997 og Eli Sørensen, dr.med. i 2000. Vibeke Mundal og Eldbjørg Fiske tok cand.scient.-eksamen mens Øystein Olsen og Tore Olai Høghjelle var studentstipendiater tidlig i perioden.

Fra midten av perioden begynte gruppen også å arbeide med en depresjonsmodell for «Chronic mild stress». Grønli hadde ansvaret for dette arbeidet. Forsøksdyrene var rotter som blir utsatt for daglige små belastninger over en to ukers periode. Dette medførte ulike hormonendringer og adferdsendringer hos dyrene, så som søvnforstyrrelser, endringer i seksuell aktivitet og motorisk aktivitet, tilsvarende det som også kan finnes hos mennesker med depresjon. Etter hvert ble modellen kombinert med mikrodialyseteknikk og i samarbeid med Bramhams gruppe med studier av aktivisering av hjerne-derivert nervevekstfaktor (BDNF) og transkripsjonsfaktor (cAMP response element-binding protein, CREB) i hippocampus hos rotter utsatt for «Chronic mild stress».

I begynnelsen av 2000-tallet ble det også gjort søvnregistrering av mennesker. I to hovedfag/mastergrad prosjekter ble effekt på hukommelse av selektiv REM-søvn eller slow wave søvn-deprivasjon undersøkt i et samarbeid mellom Portas, Saxvig og Kartveit. Et oppsett for human søvnregistrering ble satt opp i et kjernerom med analyseapparat, det fungerte bra fordi søvnregistreringen jo foregikk om natten når det ikke var annen aktivitet i rommet.

Fra årtusenskiftet ble det også gjort epidemiologisk forskning i gruppen. Som en del av helsedata innsamlet i Hordalandssundersøkelsen HUSK i 1999 var også data om søvn og søvnadferd med som emne for flere publikasjoner fra søvngruppens medlemmer,

spesielt Ursin og Bjorvatn. Gruppens forskningsfelt har også vært populært som emne for populærvitenskapelige foredrag, artikler og bokkapitler. En lærebok om søvnfysiologi og søvn sykdommer forfattet av Reidun Ursin kom i første utgave i 1996.

Locus for nevrovitenskap var en fakultetssatsing med forskere fra forskjellige institutter og ble dannet i 1996. Bjorvatn, Portas og Ursin var medlemmer fra søvngruppen: På bakgrunn bl.a. av søvnforskningen ved Fysiologisk institutt gjennom mange år, ble Nasjonalt kompetansesenter for søvn sykdommer i 2003 lagt til Helse Bergen, med Bjorvatn som leder og Ursin og Portas som medlemmer av arbeidsgruppen.

Gruppen (RU og CMP) publiserte i alt 25 vitenskapelige arbeider i 1993–2003.

## Neuroendokrinologi/cellefysiologi

Gruppen besto av tre adskilte prosjektgrupper.

**Cellulær regulering av metabolsk stress.** Disse prosjektene var ledet av Guldberg Serck-Hanssen Søvik og var konsentrert om betydningen av intracellulære mekanismer for forståelse av fysiologiske prosesser og funksjonell adaptering via nervøs og endokrin kontroll. Modellsystemet var binyremargen, først med intakt perfusert kjertel og fra 1988 med isolerte kromaffine celler i kultur. Binyremargen har som sekretorisk vev stort behov for forsyning av energisubstrat og for prekursorsubstrat. Reseptoren for insulinlignende vekstfaktor, IGF-I, er av større betydning enn insulin for regulering av membrantransport av glukose og aminosyrer i dette modellsystemet. Den acetylcholin-induserte transporten av glukose er av samme størrelsesorden som hormonindusert transport og er avhengig av atypisk protein-C kinase aktivitet. Prosjektene har vært konsentrert om mekanismer for binyremargcellenes funksjonelle tilpasninger ved svikt i metabolsk energi, dvs. metabolsk stress, som følge av hypoksi og hypoglykemi. Regulering av økt syntese av regulatorproteiner og viktige stressproteiner (glukosetransportører) og av reseptorer for insulin og insulinlignende vekstfaktorer ble også studert i samarbeid med internasjonale forskningsgrupper i USA, ledet av D. T. O'Connor og i Frankrike ledet av J. J. Mallet. Hovedprosjektene ble konsentrert om a) endokrin regulering av glukosetransport (IGF-I) ved glukosedepriivering; differentiell regulering via forandring i intrinsisk aktivitet og nysyntese av transportmolekyler, og b) om karakterisering av det hormonfølsomme transportsystemet A for nøytrale aminosyrer. Differensiell kort- og langtidsregulering med IGF-I ble studert ved mangel på og ved normal tilgang på energisubstrat (glukose), likeledes av IGF-IS effekt i fravær av glukose og uavhengig av proteinsyntese.

I perioden 1993–2003 avla to dr.scient.-graden. Disse var Rannfrid Fløysand i 1993 og Cathrine Fladeby i 2001. Åtte avla sine hovedfagseksamener, cand.real. Eli Soleim og cand.scient.-ene Birgitte Bjønness, Ellinor Grinde, Vibeke Næss, Ann Kristin Brunstad og Tine Karlsen. Gruppen fikk assistanse fra tre ingeniør i løpet av perioden. Disse var Mona Grønning, Bente Sommersten og Ole Johan Halsvik.



**Gruppen for neuroeffektorstyrte reguleringsmekanismer.** Disse prosjektene var ledet av Karen B. Helle og var konsentrert om lavere vertebraters adrenerge hjerteseptorer. Prosjektet omfattet hjerter fra frosk, torsk, ørret, hai og slimål, med fokus på spesifikke myokardiale strukturer for hormonlagring, kalsiumparadoks og modulering via adrenerge reseptorer. Reseptorstyrte vevsreaksjoner i hjerte fra laks og i glatt muskulatur fra høyere vertebrater resulterte i fire dr.-grader, Sidsel Aardal, dr.med. i 1994, Anne Sverdrup, dr.scient. i 1994, Kjersti Lønning, dr.scient. i 1996 og Johan Fredrik Brekke, dr.scient. i 2003. Følgende tok cand.scient.-eksamen i perioden: Kjersti Lønning, Irene K. Lillestøl, Hege Bjerkås, Jorunn Kirkeleit og Johan Fredrik Brekke. Gruppen fikk teknisk assistanse fra ingeniør Karen Elisabeth Pihl og cand.real.Wenche Andreassen.

**Sekresjon av prohormonet chromogranin A (CgA) fra binyremarg, prosessering av prohormonet til blodkarshemmende fragmenter (vasostatiner) og mekanismer for vasostatinenes virkning via endotelceller og vaskulær glatt muskulatur.** Disse prosjektene var ledet av Helle og Søvik i et omfattende internasjonalt samarbeid med forskere fra Australia, Frankrike, Italia og USA, Bruce Livett i Melbourne, Dominique Aunis og Marie-Helene Metz-Boutigue i Strasbourg, Angelo Corti i Milano, Magda Passatore i Torino, Bruno Tota i Cosenza, Sushil K. Mahata i San Diego og Ruth Hogue-Angeletti i Bronx, New York. Oppdagelsen av at det N-terminale cga-peptidet vasostatin-1 virket vasodilaterende på isolerte humane arteriesegmenter i 1992 åpnet for studier av mekanismene for vasostatins vevsaktiverende mekanismer. Siden 1990 har forskningsaktiviteten vært konsentrert om hvordan cga og dets proteolytiske spaltningsprodukter, først og fremst cga-peptidet vasostatin-1, påvirker blodstrøm. Gjennom de europeiske og amerikanske samarbeidene har gruppen vist at vasostatin-peptider kan beskytte mot for sterk sammentrekking av hjertemusklens fine blodårer, dels via beskyttelse av de vaskulære endotelceller i kultur og dels direkte hemmende på kontraksjonen i det glatte muskellaget. Resultatene peker mot generelle, reseptor-uavhengige virkningsmekanismer via amfipatiske, kationiske sekvenser av vasostatin-1 som danner alfa-helikser med celle-penetrerende egenskaper. De samme peptidene har også antimikrobiell aktivitet.

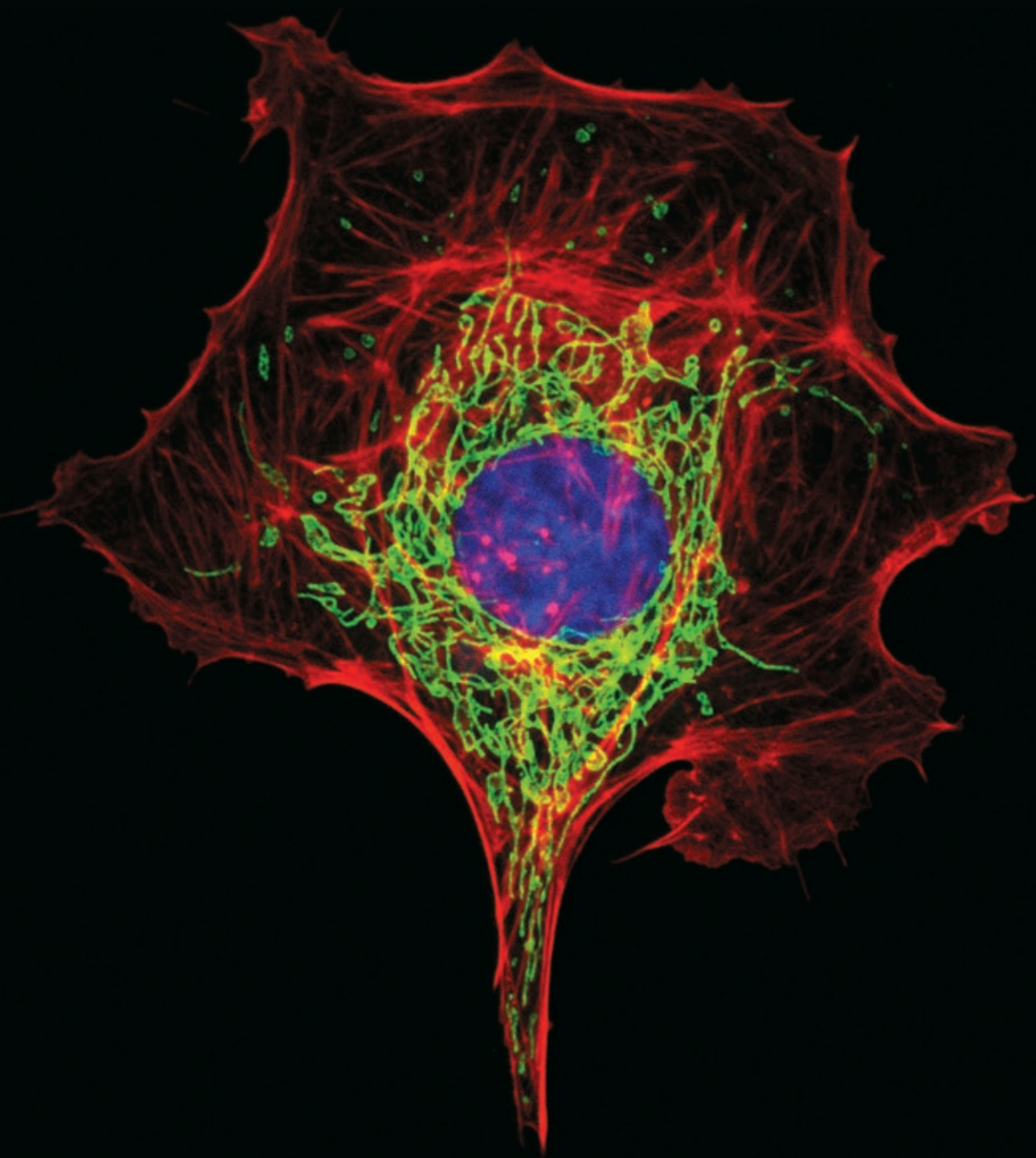
En italiensk stipendiat, Maurizio Mandala, avla sin italienske doktorgrad ved University of Calabria i 2003 innenfor rammen av dette prosjektet. Gruppen hadde teknisk assistanse fra ingeniør Karen Elisabeth Pihl og cand.real. Wenche Andreassen.

I 1994 ble Helle innvalgt i Det Norske Videnskaps-Akademi.

I 1999 organiserte Helle og Søvik sammen med Flatmark ved Institutt for biokjemi og molekylærbiologi det 10. Internasjonale Symposium i Chromaffin Celiology i Bergen 21.–27. august.

Gruppene (GSHS og KBH) publiserte i alt 40 vitenskapelige arbeider i 1993–2003.





# ENDREDE RAMMER

## Studenttallet i stor vekst

Instituttens ressurser er i stor grad blitt styrt av studenttallet. I 1963 var det første studentkullet bare på 40 medisinerstudenter. Opptaket økte til 80 etter at innflyttingen på Årstadvollen var et faktum i 1967. Neste økning kom i 1972 med 40 studenter som skulle ta den kliniske delen av studiet ved Regionsykehuset i Trondheim inntil det nye Haukeland Sykehus sto ferdig i 1982. Gjennomføringen av 80-planen og 120-planen ble fulgt opp med en rekke nye stillingshjemler på alle nivåer med økte driftsmidler og andre mindre nybygg for fakultetet i påvente av det nye sykehusbygget. Det første opptaket av 48 odontologistudenter i 1962 var til tre års klinisk utdanning. Først høsten 1966 ble det første odontologikullet tatt opp til et 5 års studium, inkludert 1,5 års preklinisk undervisning. På slutten av 1980-tallet ble opptakene både til medisin og odontologi midlertidig redusert, fra 120 til 110 studenter i medisin og fra 48 til 40 i odontologi. Disse endringene ble reversert allerede i 1992 og den neste økningen lot heller ikke vente lenge på seg. I 1996 ble det vedtatt å øke det årlige opptaket til medisin til 150 ved samtidig å ta alle sykehusene på Vestlandet i bruk for den kliniske delen av studiet. Også ved denne økningen ble de prekliniske fagene tilført noen vitenskapelige og tekniske stillingsressurser.

Også kvalitetsreformen i 2002 fikk følger for studentopptaket, denne gangen i form av to masterprogrammer for biologistudenter fra Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet, det ene i human fysiologi og det andre i medisinsk cellebiologi, hver med en ramme på 25 studenter. Et masterprogram i medisinsk billedbehandling kom i gang et par år senere. De to sistnevnte programmene undervises på engelsk.

Enda en ny studentgruppe kom til i 2003. Da ble farmasi opprettet som et nytt studium for 24 studenter i et samarbeid mellom Det medisinske og Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet.

## Plassmangel og behov for nybygg

Bygningen på Årstadvollen var planlagt for 40 medisinerstudenter og 48 tannlegestudenter og hadde meget begrensede arealer for studentenes aktiviteter. Da det samlede tallet på hvert årskull i preklinikken var steget til 200 studenter, var plassmangelen for undervisningen åpenbar. Laboratoriearealer, lesesalplasser, rom for seminarer og forelesningssaler var blitt helt utilstrekkelig, selv med tilleggsarealer i Fellesbygget, dvs. Overlege Danielssens hus, og i andre mindre og provisoriske tilbygg til hovedbygget. Forskningsarealene var også blitt alt for trange og infrastrukturemessig utdaterte. Nytt moderne plasskrevende utstyr kunne vanskelig passes inn og dyrestallsarealene fikk ikke lenger offentlig godkjenning. Tanker om rehabilitering av hovedbygget ble fremmet allerede på 1980-tallet, men ble forlatt tidlig på 1990-tallet da det ble reist tvil om kvaliteten i de bærende konstruksjonene kunne forsvare en omfattende rehabilitering av den 30 år gamle bygningen.

Alternativet var et nybygg. Avstanden mellom miljøene på Årstadvollen og Haukeland Sykehus føltes lang og et nybygg nærmere sykehuset sto høyt på ønskelisten både for fakultetets forskere, lærere og studenter. Det hadde fra først på 1960-tallet vært et ønske fra Det medisinske fakultetet om en samlokalisering av all medisinsk undervisning og forskning i umiddelbar nærhet til de kliniske og parakliniske avdelingene. Da muligheten for – bokstavelig talt – å kunne meisle ut en tomt i fjellet bak sykehusblokken meldte seg, var saken klar. Valget falt på tomten ved siden av det nylig oppførte Vivariet i direkte tilknytning til det planlagte laboratoriebygget bak selve sykehusblokken. Arkitektkonkurransen ble vunnet av Narud-Stokke-Wiig som fikk i oppdrag å tegne det nye bygget for de prekliniske fagene og også foreslå hvordan dette best kunne passes inn med planene for laboratoriebygget. Allerede på planleggingsstadiet fikk nybygget navnet Bygg for Biologiske Basalfag (BBB) fordi det også skulle gi rom for flere miljøer i tillegg til de rent prekliniske, eksempelvis flere avdelinger for psykologi.

Som i all planlegging ble prosessen langvarig. Det tok 5 år fra godkjent romprogram via arkitektkonkurranse til løfte om byggebevilling i 1998. Grunnsteinen ble lagt ned av statsråd Trond Giske mai 2000. Etter en midlertidig stopp i finansieringen i 2000, kom prosessen i gang igjen. Den ferdige bygningen kunne tas i bruk våren 2003, ti år etter de første planene om et nybygg hadde tatt form. Planleggingen trakk særlig store vekslers på et utvalg av det vitenskapelige personalet. Romprogramkomiteen var ledet av professor Rolf K. Reed og besto for øvrig i hele funksjonstiden av professorene Torgeir Flatmark og



**Første salve for det nye BBB-bygget 26. juni 1998**

Universitetsdirektør Kåre Rommetveit trykker på knappen. Skytebas Ingvald Tyssebotn står hos.

Foto: Knut Strand, BT





Arne Kirkebø, amanuensis Torbjørn Dall-Larsen, overingeniør Dag Hammerborg og sjefsbibliotekar Brita Hekland. Amanuensis Torbjørn Dall-Larsen ble også engasjert av Statsbygg som brukerkoordinator under oppføringen av nybygget. Institutt for anatomi og cellebiologi. Var først representert ved førsteamanuensis Roger Bjugn, deretter professor Johan Lund, så professor Kirsti Ytrehus og til sist professor Stein-Ove Døskeland. Institutt for biologisk og medisinsk psykologi var først representert av professor Robert Murison og deretter av førsteamanuensis Finn Konow Jellestad.

Den offisielle åpningen fant sted i september 2003 med Hans Majestet Kong Harald og statssekretær Bjørn Haugstad fra Utdannings- og forskningsdepartementet til stede.

#### **Planen for BB-bygget utstilt i inngangshallen på PKI**

Fra venstre: Professorene Rolf K. Reed og Jan Haavik.

Foto: Hans Jørgen Brun

### Nedlegging av grunnstein for BBB

F.v.: Rektor Kirsti Koch Christensen, universitetsdirektør Kåre Rommetveit, dekanus Rolf K. Reed, statsråd Trond Giske og adm.dir. i Statsbygg Halvor Stormoen.

Foto: UiB



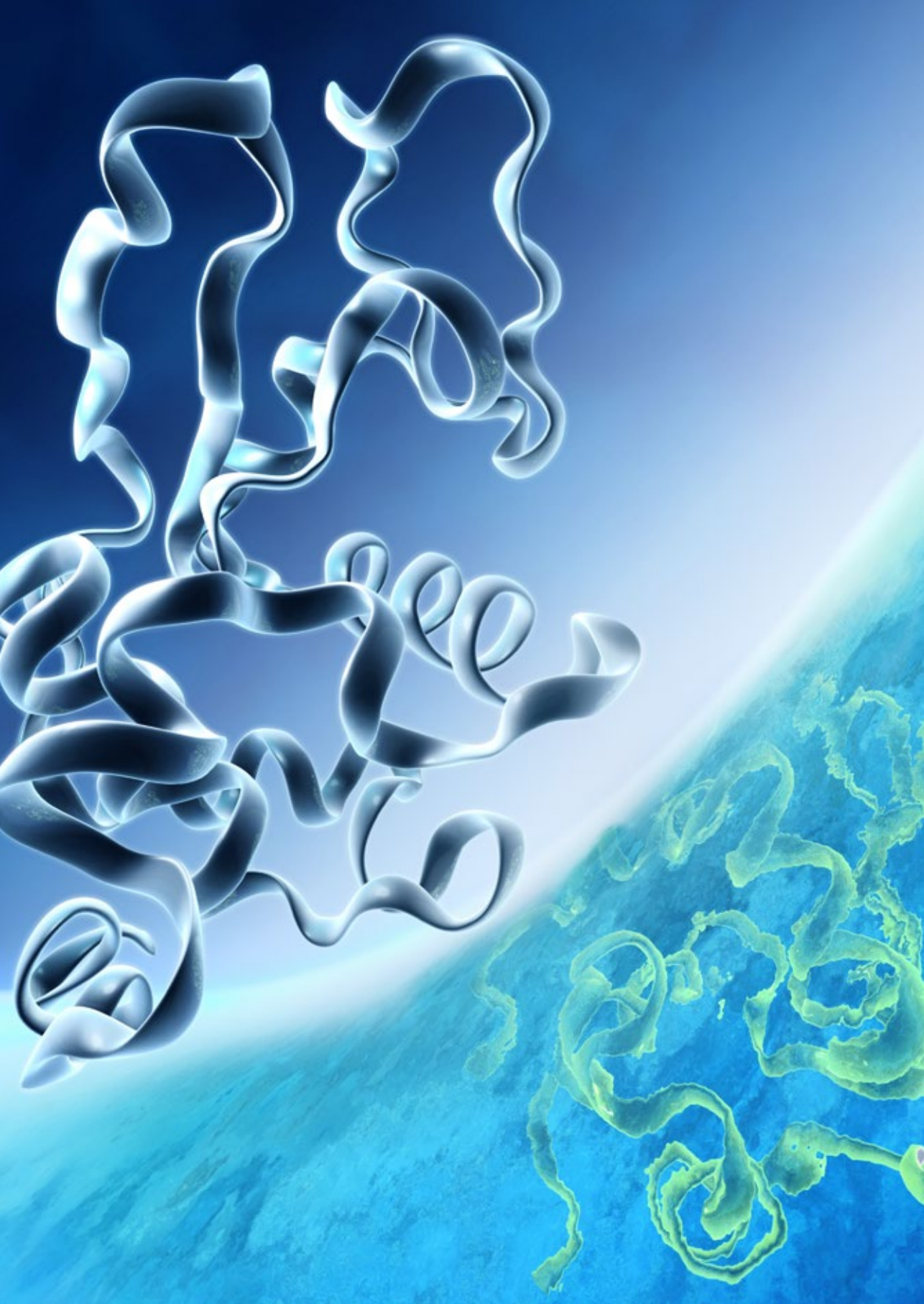
### Åpningen av BBB

H. M. K. Harald V og Kari Fladmark. Professorene Stein Ove Døskeland og Rolf K. Reed sammen med prosjektleder Terje Olsen fra Statsbygg og Margareth Barndon, UiB, i bakgrunnen.

Foto: UiB









# INSTITUTT FOR BIOMEDISIN 2004–2013

---

Etter innflytting i de nye bygningen for prekliniske fag, det såkalte BB-bygget (Bygg for biologiske basalfag), ble de tre prekliniske instituttene fra 1.1.2004 omorganisert til ett felles institutt, Institutt for biomedisin (IBM). Med vel 200 ansatte, derav over 40 fast vitenskapelig ansatte, flere enn 60 doktorgradstuderende og 25 postdoktorale stipendiater, var IBM blitt det største instituttene ved fakultetet som etter fusjonen med Det odontologiske fakultet i 2008 fikk navnet Det medisinsk-odontologiske fakultet.

Instituttet bidrar i dag med undervisning av leger, tannleger, farmasøyter, tannpleiere og studenter innen ernæring, masterstudenter i human fysiologi, medisinsk cellebiologi, biomedisinsk billedannelse og nanovitenskap.

Instituttets forskning ligger innenfor rammen av basal og translasjonell biomedisin, med relevans for en rekke sykdomstilstander og også for biomedisinsk innovasjon. Instituttet har to forskningsbaserte teknologiplattformer, henholdsvis for molekyllær billedannelse (MIC) og for storskala proteomikk (PROBE).

Forskning er organisert etter tema i tolv grupper av forskjellig størrelse. I tillegg har en del av instituttets pensjonerte professorer fortsatt sin forskningsvirksomhet som *professores emeriti*.

## Biogjenkjenning (Biorecognition)

Fra 2003 fikk professorene Holmsens og Martinez' grupper lokaler i Lab E i 5. etg i BBB. I samarbeid med andre grupper i samme seksjon valgte gruppen å investere i biofysisk utstyr som ikke tidligere hadde vært tilgjengelig i Bergen, dvs. mikrokalorimetri, fluorimetri med temperaturkontroll, atomic force mikroskopi (AFM) og en cryoprobe til 600 MHz NMR instrumentet som var plassert ved Institutt for kjemi, UiB. Bruk av denne infrastrukturen kom til å prege gruppenes videre forskning.

Da PKI ble omorganisert til ett institutt (IBM) i 2004 ble gruppen for biogjenkjenning (Biorecognition) etablert som et samarbeid mellom Holmsens og Martinez' grupper og med Martinez som leder. I 2008 gikk Holmsen av for aldersgrensen. Som professor emeritus har han fortsatt sitt store engasjementet og motivasjon for forskningsprosjektene konsentrert om lipiders funksjon i biologiske membraners struktur. Dr.scient. Knut Teigen ble tilsatt som førsteamanuensis hovedsakelig knyttet til undervisning og forskning i farmasi. Med metodologisk ekspertise og kompetanse i beregningsorientert strukturell biologi har han bidratt til gruppens forskningsfokus på biomolekylær gjenkjenning, funksjon og stabilitet basert på eksperimentell og beregningsorientert biofysisk metodikk. Gruppens mål er å styrke biofysisk kompetanse og samarbeid med kliniske grupper for å avdekke mekanismer for hvordan feilfoldete proteiner og membranbrudd kan korrigeres som ledd i fremtidig behandling av sjeldne genetiske sykdommer. Foruten undervisning i medisin, odontologi og farmasi deltar gruppen i et fellesprogram for nanovitenskap.

Ansvar for laboratoriets daglige drift, for HMS, opplæring av studenter og samarbeidspartnere har vært delt mellom ingeniørene Sissel Rognved, til 2009, og Randi M. Svebak, til 2011. Etter at disse pensjonerte seg, ble Ming Ying med spesiell ekspertise i cellebiologi og bildeanalyse, fast ansatt som senioringeniør fra 2011 etter å ha vært ansatt som forsker i gruppen siden 2008. Ingeniør Ali Javier Sepulveda, Fellesavdelingen, IBM, er også assosiert med Biorecognition sammen med Oscar Aubi, ekstern finansiert, midlertidig ansatt som ingeniør fra 2011.

I denne perioden har forskningen vært inndelt i tre hovedprosjekter: Strukturelle og fysikokjemiske determinanter for interaksjon av proteiner, psykotropiske medikamenter, lokalanestesi og toksiske forbindelser med biologiske membraner i et samarbeid mellom Holmsen, Martinez og Teigen. Spesielt har man undersøkt hvordan membranbindingen av perifere proteiner kan reguleres ved ladning og flytbarhet, post-translasjonelle endringer i proteinet og binding av ligand. Gruppen har også utviklet spesifikke metoder for å undersøke protein-membran interaksjoner i fysiologiske relevante miljøer, inkludert membran perturbering i celler og liposomer, med Langmuir monolagsteknikk, AFM, og molekylær dynamikksimulering. Spesielt fokus har vært rettet mot  $\alpha$ -laktalbumin og varianter som induserer celledød selektivt i kreftceller og i nevrologiske relevante proteiner og medikamenter. Disse studiene har stort potensial for forståelsen av cellemembranen som et sted både for riktig folding av proteiner og som en katalytisk induktor av misfolding, aggregering og neurodegenerering. Aromatiske



aminosyrehydroksylaser, særlig fenylalaninhydroksylase (PAH) og tyrosin hydroksylase (TH) studeres i et samarbeid mellom Martinez og Teigen. Mutasjoner i disse enzymene er assosiert med Føllings sykdom (fenylketonuria, PKU) og sjeldne nevrodegenerative/ nevropsykiatriske sykdommer. Denne forskingen var initiert og utviklet av professor emeritus Torgeir Flatmark og forskningssamarbeidet med ham og med Jan Haaviks gruppe fortsetter med fokus på humane former for disse enzymene. Resultatene har bidratt til både å avdekke og til å kunne forutsi genotype-fenotype relasjoner. Evolusjonen av struktur, spesifisitet og regulering studeres også med enzymer fra mange lavere organismer, inkludert bakterier og *C. elegans*. Behandlingsopplegg for genetiske sykdommer som gir opphav til misfolding av enzymet PKU er nå etablert som et paradigme for sykdommer som skyldes funksjonstap på grunn av feil folding av proteinet. Prosjektene ledes av Martinez. Siden 2003 har gruppen deltatt i internasjonale, translasjonelle samarbeid og arbeidet har gitt grunnleggende bidrag til initiering av kliniske studier for å undersøke det terapeutiske potensiale for kofaktoren tetrahydrobiopterin (BH4) og andre stabiliserende forbindelser, eksempelvis farmakologiske chaperoner. Et viktig resultat er etablering av BH4 i behandling av mild PKU i klinisk praksis og det er oppdaget ytterligere fire farmakologiske chaperoner med terapeutisk potensial for PKU. Konseptet med farmakologiske chaperoner er også anvendt for å øke aktiviteten i TH og påfølgende syntese av adrenerge neurotransmittere.

Andre viktige prosjekter omfatter Holmsens studier av blodplater, Teigens studier av molekylær dynamikk i membraner og Martinez' studier av den allosteriske reguleringen av molekylære chaperoner, likeledes NMR studier av den regulatoriske subenheten til protein kinase A i et samarbeid med Stein Ove Døskeland.

Følgende stipendiater avsluttet sine ph.d. grader med Martinez som hovedveileder: Matthías Thórólfsson i 2003, Knut Teigen i 2004, Øyvind Halskau i 2005, Frederico F. Miranda i 2005 ved Universitetet i Coimbra, Portugal, Jessica Siltberg Liberles i 2008, Khanh K. Dao i 2010, Ana C. Calvo i 2010, Lars Skjærven i 2011 og Marte I. Flydal i 2012. Mari Bratberg var veiledet av Teigen og avla sin ph.d.-grad i 2012.

Følgende stipendiater veiledet av Holmsen har avlagt sine ph.d. grader: Anja U. Gjerde i 2006, Marta Vorland i 2008, Baard Olav Jensen i 2008 og Ramadanh Oruch i 2009. Fem doktorstipendiater er i gang, Helene Bustad Johannessen, veiledet av Martinez og professor Sverre Sandberg ved Nasjonalt senter for porfyrstudier (NAPoS), Maite Bezem, Åge Aleksander Skjevik, Anne Baumann og Magnus Hole, veiledet av Martinez og Teigen.

Følgende stipendiater fortsatte i postdoktorstillinger: Matthias Thorolfsson, 2003–05, Knut Teigen, 2005–09 (førsteamanuensis fra 2009–10), Øyvind Halskau, 2006–10 og Anja U. Gjerde, 2007–12. Andre postdoktorer har vært Angel L. Pey, 2004–09, Jarl Underhaug, 2009–12 og Ana Jorge-Finnigan, 2011–. Jarl Underhaug ble ansatt som forsker fra 2012 og Øyvind Halskau ble førsteamanuensis ved Institutt for molekylærbiologi, Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet i 2010.

I tillegg har 12 avlagt mastergrad, 8 Erasmus-studenter har hatt prosjektoppgaver og 2 laboratorielæringer har vært tilknyttet gruppen.

**Forskningssamarbeid.** Gruppen har tett samarbeid med Jan Haavik og Clive Bramham som sammen med gruppen for Biogjenkjenning er partnere i K.G. Jebsens Senter for forskning på nevropsykiatriske lidelser under ledelse av Haavik. Innen IBM samarbeider gruppen også med Stein O. Døskeland og med Kjemisk institutt, Institutt for molekylærbiologi og Computational Biology Unit ved UNi-Research og ved Haukeland universitetssykehus med NAPOS, Senter for farmasi, Institutt for indremedisin og Institutt for klinisk medisin. Gruppen har også et samarbeid med Havforskningsinstituttet.

Både Teigen og Martinez er integrert i den nasjonale forskerskolen BioStruct ledet av Arne O. Smalås ved Universitetet i Tromsø og samarbeider her også innen røntgenkrystallografi, likeledes innen kjemisk biologi ved Universitetet i Oslo. Internasjonalt har gruppen et stort nettverk av samarbeidspartnere knyttet til spesifikk infrastruktur og kompetanse for strukturell biologi samt for organisering av aktivitet i translasjonsforskningsprosjekter knyttet til felles interesse i protein folding/ misfolding og stabilitet, og genetiske sykdommer, særlig PKU. Noen utvalgte samarbeidspartnere er innen NMR med Angela M. Gronenborn, University of Pittsburgh School of Medicine, USA og innen strukturbologi med Raymond C. Stevens, The Scripps Research Institute, La Jolla, USA, Gruppen samarbeider også med Beat Thöny, Universitäts-Kinderklinik, Zürich, Sveits, innen musemodeller og tilgang til kliniske databaser av pasienter med feil på PAH, TH og BH<sub>4</sub> syntese, med Ross Walker, San Diego Supercomputer Center, La Jolla, USA, innen utvikling av kraftfeltparametre for computersimuleringer av lipidsystemer og med David A. Case, Rutgers University, New Jersey, USA, innen utvikling av metoder for computer simuleringer av protein ligand interaksjoner.

I 2004 ble Holm Holsen tildelt Kongens Fortjenstmedalje i gull og i 2005 fikk han Søren Falchs seniorpris fra Det medisinske fakultet.

I 2007 ble Aurora Martinez innvalgt som medlem av Det Norske Videnskaps-Akademi.

I 2008 mottok gruppen fakultetets pris for «Årets publikasjon».

Gruppen (HH, AM og KT) har publisert i alt 104 vitenskapelige arbeider 2004–2012.

# Cellulær dynamikk og kommunikasjon

Gruppen ledes av professor Hans-Hermann Gerdes som et interdisiplinært forskningsområde hvor cellebiologi og biomedisinsk vitenskap kombineres med mikro- og nanoteknologiske metoder. Enheten omfatter to laboratorier, det ene med fokus på kommunikasjon fra celle til celle, ledet av Gerdes og det andre, UnB – Enhet for nano- og mikrosystemer i biomedisin, ble ledet av dr. Alexandre Micoulet frem til høsten 2012.

Et sentralt spørsmål for gruppens forskning de siste årene har vært å forstå hvordan celler kommuniserer med hverandre og med omgivelsene, med spesielt fokus på hvordan neuroendokrine celler orkestrerer sekresjon av spesielle proteiner. Et nytt felt ble lansert i 2004, basert på gruppens oppdagelse av såkalte «nanotunneler» (TNT) som en til da helt ukjent vei for kommunikasjon mellom to celler. Siden 2007 er det anvendt mikro- og nanoteknologi for å studere cellenes interaksjon med det ekstracellulære miljøet. Prosjektene problemstillinger og strategier er nærmere beskrevet i det følgende:

**Regulert sekresjon av proteiner, hormoner og peptider fra nervesystemet.** Hovedfokus har vært rettet mot betydningen av isoformer av myosin Va og Rab3 i biogenesen, intracellulær trafikk og eksocytose av sekretoriske lagringsgranula for hormoner og peptider (sgs). Slike granula dannes i *trans*-Golgi-nettverket (TGN) i umodne former (ISG) som deretter modnes gjennom en komplisert prosess. Denne omfatter proteolytisk prosessering av bærepoteinene i surt miljø, kondensering av matriks og fjerning av overflødig membran og proteiner. Et «pulse-chase» liknende system ble etablert for å kunne merke de kortlevde ISG med grønn fluorescens og følge dem gjennom modningsprosessen. Med denne metoden ble helt uventede sider ved biogenesen og transporten av ISGs avdekket i en PC12 cellelinje fra rotte pheochromocytom. Med uttrykk av dominantnegative mutanter og RNA-dempende teknikk viste studien at myosin Va alternativt Rab3D er involvert i de viktige modningstrinnene fra ISGs til sg. Det ble også vist at myosin Va er involvert i retrograd transport og eksocytose av store sekretoriske vesikler i sympatiske neuroner.

**Nanotunneler (TNT); en ny vei i kommunikasjon mellom celler.** Oppdagelsen av nanotunneler (TNTs) som bane for en tidligere ukjent form for cellekommunikasjon har fått mye oppmerksomhet. Et stigende antall celletyper er nå vist å bruke TNTs for å utveksle de forskjelligste produkter, alt fra kalsiumioner til små vesikler og organeller. Også sykdomsfremmende agens som human immunodeficiency virus (HIV) og prioner er vist å benytte TNT for spredning fra celle til celle. TNTs fungerer som membrankanaler mellom celler over lange avstander. Disse kanalene kan ha diameter fra 50 til 200 nm og dannes *de novo* mellom fjerntliggende celler, av samme eller annen type. TNTs inneholder F-actin og i noen tilfeller også mikrotubuli og har ingen kontakt med substratet. De nyeste studiene har vist lange TNT-liknende

kanaler *in vivo*, eksempelvis mellom vandrende neurale crestceller. Dette tyder på at TNTs kan være involvert i en lang rekke fysiologiske prosesser i multicellulære organismer. Gruppens strategi er først å foreta en detaljert molekylær og funksjonell beskrivelse av TNTs i enkle *in vitro* cellekulturmodeller. Dette vil sette gruppen i stand til å utvikle molekylære strategier og markører for å spore TNTs *in vivo* og deretter interferere med potensielle TNT-avhengige sykdomsmekanismer, som spredning av sykdomsfremmende agens mellom celler.

**Dannelse av TNTs.** Et kraftfullt dataprogram for automatisert, høyoppløselig analyse av TNT strukturer i transport av organeller er blitt utviklet ved hjelp av 3D billedanalyse teknikk i samarbeid med matematikere. Dette har gjort det mulig å kvantitere TNT-avhengig cellekommunikasjon og har gitt sterke holdepunkter for at den intercellular overføringen av organeller mellom PC12 celler for størstedelen foregår ved en TNT-avhengig mekanisme. Det viste seg også at TNTs er kortlevde strukturer med en celletype-spesifikk halveringstid og kan dannes via to klart forskjellige mekanismer: 1) Via filopodieliknende utvekster som etablerer kontakt med en nabocelle, e.g. PC12 celler, eller 2) Når to naboceller dissosierer men opprettholder en rest av filamentliknende forbindelse, for eksempel mellom celler fra normale rottenyrer. Resultatene viste også en nøkkelrolle for myosinX i et kompleks i filopodiens tupp for å fremme og vedlikeholde TNTs ved å konsentrere N-cadherin til tuppen. Ved hjelp av proteomikk ble det vist at myosinX interagerer med proteiner i adherens junction (ZO-1) og var samlokalisert med ZO-1 i den distale enden av TNTs, med andre ord at myosinX fremmer dannelse av TNT ved å etablere et nanoskalert kontaktpunkt med målcellen.

**Elektrisk kobling av celler via TNTs.** I samarbeid med Margaret Veruki and Espen Hartveit har gruppen vist at TNTs kan koble pattedyrceller elektrisk over lange distanser og at depolarisering av én celle kan overføres til en annen via TNT. Denne elektriske koblingen viste terskelavhengige, kortvarige  $\text{Ca}^{2+}$  signaler i mottakercellen via aktivering av lavspenningskanaler for  $\text{Ca}^{2+}$ . Denne oppdagelsen ble fremhevet i tidsskriftet *Nature News* som et vesentlig gjennombrudd i TNT-forskningen, med implikasjoner for tallrike felt innen biologi og medisin. Den igangværende forskning med explantet neuralrørsvev fra vaktel viser at en subpopulasjon av neuralrørsceller er elektrisk koplet via TNTs. Dette tyder på at TNT-avhengige koplinger kan spille en viktig rolle også innen utviklingsbiologi. Det er fristende å postulere at hurtige elektriske signaler mellom neuralrørsceller *in vivo* kan være avgjørende for å sikre synkronisering av cellenes programmerte vandringer. Resultatene viser også at innenfor en begrenset modningsperiode initieres elektriske koblinger mellom nevroner i hippokampus og astrocytter via TNTs og at denne prosessen er kontrollert via nivået av connexin 43. Denne kortvarige interaksjonen leder til ny forståelse av nervecellers vandring og differensiering.

**Mekanismer for TNT-avhengig intercellulær overføring av organeller.** Et samkultur-system av donor av organeller til mottakerceller er blitt etablert for å følge overføring av vesikler av endosomal/lysosomal opprinnelse. Ved å analysere virkningen av forskjellige inhibitorer og dominant negative mutanter har gruppen oppnådd sterke bevis for en actomyosin-avhengig mekanisme. I samarbeid med forskere i EMBL-laboratoriet i Heidelberg er det ved hjelp av en mikroskopbasert kartlegging av siRNA identifisert nøkkelproteiner som er involvert i mekanismen for/eller regulering av intercellulær overføring av organeller, blant annet myosin X og flere Rab-proteiner. På bakgrunn av disse resultatene kan det konstrueres molekulære redskaper for videre studier av nedregulering eller hemming av TNT-avhengig kontakt på celle- og organismenivå og eventuelt bryte inn i TNT-avhengige sykkelige tilstander, e.g. spredning av HIV-virus og prioner. Studier av klassiske proteiner for celleadhesjon og deres rolle i TNT-avhengig overføring av organeller har vist at uttrykk av N-cadherin økte antallet av TNTs og hastigheten av overføringen sammenliknet med celler som uttrykte E-cadherin. Ved å sammenlikne kreftceller med lav og høy sprednings-evne fant gruppen en signifikant oppregulering av overføring bare i celler under spredning. Ettersom overgang fra epitel til mesenchym (EMT) er en viktig bryter i kreftutvikling og er ledsaget av nedregulering av E- og oppregulering av N-cadherin, studerer gruppen nå om den observerte oppregulering av overføring av organeller kan være en viktig markør for kreftceller i spredning.

**TNTs rolle i kommunikasjon mellom kreftceller.** I samarbeid med professor Bjørn Tore Gjertsen og hans gruppe ved Haukeland universitetssykehus studeres TNTs rolle i kommunikasjon mellom kreftceller med primære beinmargsceller og leukemiceller som modelsystem. Mesenchymale stamceller (MSCs) er vist også å være elektrisk koplet over lange avstander via TNTs. Følgelig kan elektriske signaler bidra til kommunikasjon mellom disse cellene i beinmargen. Rollen til tumor suppressor protein p53 som påstått hovedbryter for induksjon av TNTs studeres ved å bruke MSCs høstet fra p53-positive og -negative mus. Resultatene tyder ikke på noen hovedrolle for p53 som er en nøkkelbryter i TNT-dannelsen. I en studie av TNTs potensielle rolle i signalisering mellom apoptotiske og ikke-apoptotiske celler viste resultatene uventet en TNT-avhengig redning av apoptotiske celler. Særlig UV-bestrålte, apoptose-induserte PC12-celler dannet en spesiell type TNTs som var selektivt rettet mot ubestrålte PC12-celler i samkulturen. Denne typen av TNT var spesiell med hensyn på biokjemiske egenskaper, inneholdt mikrotubuli og gjorde det mulig å overføre intakte mitokondrier fra ikke-apoptotiske celler til apoptotiske celler, noe som resulterte i overlevelse av de sistnevnte. Disse funnene samsvarer med nylig publiserte in vivo data over mitokondrial innfanging av en overførbare kreftform og tyder på at en liknende TNT-avhengig overføringsmekanisme kan eksistere i intakt vev.



**Nano- og microskalert tilnærming.** UnB-laboratoriets målsetting er å tjene som en lokal og nasjonal plattform for bio-nanoteknologi gjennom å tilby fotolitografering, produksjon av nano- og mikrostrukturerte overflater og flytende faser. Laminære strømmingsmønstre har vært studert i et oppsett for eksponering av selektive farmaka til en subpopulasjon av brystkreftceller (MCF-7) og har vist at tamoxifen-behandlede celler reagerte med såkalte tilskuerceller. Effekter i tilskuercellene kunne påvises så tidlig som en time etter behandlingen med farmaka og spredde seg over en effektiv avstand på 28 mm. Videre, under betingelser som foregrev den fysiske kontakten mellom målcellene og tilskuercellene, var effekten av tilskuercellene snarere avhengig av diffunderende faktorer enn av cellekontakt-avhengig signalering. Denne angrepsvinkelen har gitt et lovende verktøy for kartlegging og optimalisering av mulige kjemoterapeutika for å maksimere tilskuercellenes svar på kreftbehandling.

I et samarbeid med professor Mihaela Roxana Cimpan ved Institutt for klinisk odontologi over toksiske effekter av nanopartikler (NPs) dannet av  $\text{TiO}_2$ , har gruppen vist at  $\text{TiO}_2$ -NPs kunne overføres mellom celler på en kontakt- og størrelsesavhengig måte. Flere funn viste også at overføringsbanen for NPs overlappet delvis med banen for TNT-avhengig, intercellulær overføring av organeller. Denne tidligere ukjente oppførsel av distinkte NPs i biologiske systemer har viktige implikasjoner for nanotoksitet og åpner for en ny strategi i planlegging av biofunksjonelle NPs i kreftterapi og diagnose. I samarbeid med professor James Lorens' gruppe har UnB-laboratoriet vist at en samkultur av glatte muskelceller (SMCs) og endotelceller fra human navlestreng (HUVECs) danner en blodåreliknende struktur *in vitro*, med SMCs som det underliggende cellelag og HUVECs som et nettverk av rør på toppen. Mikrospatial modulering av signalisering mellom cellene er utviklet for å forbedre vaskulariseringen i oppbygging av vev.

Følgende medarbeidere har avlagt ph.d.-graden: Tilo Eichler, Margarethe Bittins og Erlend Hodneland i 2008, Nickolay Bukoreshtliev og Tanja Køgel i 2010, Ivan Rios-Mondragon og Julia Schölermann i 2012. Steffen Gurke forsvarte sin ph.d.-grad ved Universitetet i Heidelberg etter å ha utført hele forskningsarbeidet i Bergen. Disse tok Master-graden i medisinsk biologi innen studieretning medisinsk cellebiologi: Mari Elen Strand i 2009 og Sakhila Ghimire i 2012. Stud. med. Magnus Wiger Austefjord er for tiden forskerlinjestudent. Disse har vært postdoktorer i gruppen, Nickolay Bukoreshtliev, Raquel Carvalho, Joao Barosso mens Xiang Wang og Anne Burtey er for tiden ansatt som forskere i gruppen.

Gruppen har teknisk assistanse fra Eva Erlandson.

Gruppen har publisert i alt 30 vitenskapelige arbeider i perioden 2003–2012.

# Cellulære nettverk

## (Cellular Networks, CellNet)

Gruppen ledes av professor James Lorens. Visjonen for CellNet er å anvende nye biomedisinske metoder for å studere angiogenese og kreft. Lorens var kommet tilbake i 2004 etter flere års opphold i USA hvor han hadde forsket innenfor dette feltet og var blitt involvert i bioteknologiselskaper innen medisinsk utnyttelse av forskningsresultatene. Førsteamanuensis Niels Aarsæther med forskningsinteresser innenfor feltet ble med i gruppen. I 2005 ble Karl Johan Tronstad tilsatt som førsteamanuensis med interesse for interaksjoner mellom cellulære signalveier og stoffskiftet. Førsteamanuensis Daniela Costea starter i gruppen i 2013. Siden har over 30 personer arbeidet i gruppen som nå omfatter 15 personer. Siden 2005 har 6 doktorander avlagt sine ph.d.-grader: Lasse Evensen, 2009, Christine Gjerdrum Rines, 2010, Magnus Blø, 2011, Hanne Røland Hagland, 2012, Iren Abrahamsen, 2012 og Julie Nikolaisen, 2012. Monica Hellesøy. Linn Hodneland Nilsson disputerte i februar 2013. I tillegg har 14 mastergradsprosjekter blitt sluttført i gruppen i denne perioden.

Gruppen er nå inne i et «generasjonsskifte». Flere av medarbeiderne som har vært med siden starten, har fullført sine prosjekter og nye prosjekter med nye kandidater er i begynnerfasen.

Gruppen har vært meget aktiv innen utvikling av nye teknologier innen funksjonell genetisk analyse (RNAi), screeningmetoder for å identifisere cellulære effekter av kjemiske forbindelser, karakterisering av cellers egenskaper ved hjelp flerfarget flowcytometri og avansert mikroskopi og eksperimentelle dyremodeller for studier av kreft. Gruppen har også utviklet nye metoder for å studere sentrale intracellulære reguleringsmekanismer og cellers interaksjon med lokale omgivelser, dvs. mikromiljøet, og studert signalveier og metabolske interaksjoner i celle- og dyremodeller. Dette arbeidet har til dels vært tilknyttet og finansiert gjennom større nasjonale satsninger via Norges forskningsråd gjennom FUGE og Molecular Imaging Center plattformen NANOMAT.

En vesentlig del av forskningen har vært konsentrert mot endotelcellers rolle i nydannelse av blodkapillærer, dvs. angiogenese, og mot kreftspesifikke mekanismer. Det er nå kjent at cellenes signalveier og metabolisme samspiller i reguleringen av cellenes funksjoner og aktiviteter, og at ulike cellers interaksjoner driver angiogenese og tumorcelleresponser under ondartet progresjon. Forstyrrelser i disse mekanismene er knyttet til en rekke sykdommer, deriblant kreft. Dette interessefeltet er forholdsvis nytt for CellNet. Målet er å utnytte gruppens samarbeidspartners ekspertise til studier av cellulære interaksjonsnettverk. Av spesiell interesse er studier av cellers ulike stressresponser og hvordan dette kan utnyttes i behandling. Mye tyder på at mitokondriene er spesielt viktige organeller i så henseende. Gruppen

har funn som tyder på at kreftceller har spesifikke svakheter i reguleringen av sin metabolisme, og at behandling kan rettes spesifikt mot disse.

Gruppen samarbeider med en rekke forskere og klinikere innen vaskulær biologi og kreft. Et viktig forskningsfelt har omhandlet tyrosin kinasereseptoren Axl, og resultatene tyder på at dette er en regulator av kreftstamceller. Axl ble opprinnelig identifisert som en regulator av angiogenese, og også dette har blitt knyttet til tumorvekst. Målet er derfor å arbeide videre med å utvikle strategier for å manipulere Axl for behandlingsformål i forbindelse med kreft.

CellNet har stor internasjonal kontaktflate og har rekruttert forskere fra Europa og USA. Gruppen deltar også i EU-finansierte nettverk med ledende forskere innenfor fagfeltet. Flere doktorgradstipendiater og postdoktorstipendiater har hatt opphold i utenlandske laboratorier, og internasjonale gjesteforskere har besøkt gruppen for å lære nye metoder. Gruppen har sterk tilknytning til kliniske forskningsmiljøer og har vært med på å identifisere viktige gener i brystkreft. Forskningen har også gitt opphav til et bioteknologifirma, BerGenBio AS. Gruppen har teknisk assistanse fra Sissel Vik Berge og Ingrid Strand.

Gruppen har publisert i alt 30 vitenskapelige arbeider og fremmet 3 internasjonale patentsøknader i perioden 2004–2012.

## Hjerte og sirkulasjonsforskning (Cardiovascular research)

Gruppens røtter går tilbake til 1971 da nyrefysiologen, dr.med. Knut Aukland ble tilsatt som ny professor etter arbeidsfysiologen dr.med. Lange Andersen. Etter 1999 har Aukland vært knyttet til gruppen som professor emeritus. Gruppens professorer er for øvrig oralbiologene Karin Johanne Heyeraas, professor emeritus fra 2009, og Ellen Berggreen, hjerteanatomen Terje H. Larsen, nyrefysiologen Olav Tenstad og sirkulasjonsfysiologene Rolf K. Reed, Linda Stuhr og Helge Wiig, hjerterfysiologen Anne Jonassen er førsteamanuensis i gruppen. Gruppens tekniske personale har bestått av ingeniørene Gerd Salvesen, Åse Rye Eriksen og Odd Kolmannskog (til 2008), alle i 100% stilling, mens Inger Ottesen i 50% stilling ble pensjonert fra 2009 og er blitt avløst av Ingrid Strand i 50% stilling.

**Forskning.** Som navnet tilsier er gruppens prosjekter i hovedsak konsentrert om sirkulasjonsfysiologi med spesiell vekt på væskeutveksling i vev. Det overordnede målet er å vinne ny kunnskap om interstitiell væske og vevenes mikromiljø under normale og patologiske forhold, særlig ved inflammasjon og svulstdannelse i intakte dyr og i isolerte celler som modeller for sykdom. Et sentralt element er studiene av

væskeutveksling mellom kapillærer og interstitium. Gruppen er internasjonalt kjent for sitt arbeid som har vist at løst bindevev er sentralt for ødemdannelse i forskjellige organer i et samarbeid mellom Aukland, Reed, Wiig og Tenstad.

**Innen normal fysiologi** er interstitiell væske og vevets mikromiljø fortsatt et sentralt tema. Interstitiell væske er ikke direkte tilgjengelig under normale forhold og gruppen ledet av Wiig og Tenstad har gjort en stor innsats i etablering av nye metoder for isolering av slik væske. Et annet sentralt tema har vært å studere væskeutveksling i løst bindevev, ledet av Reed. Resultatene har vist at dette vevet har en «aktiv» rolle i regulering av det interstitielle væsketrykket, og at denne rollen medieres av integriner. Denne mekanismen for trykkregulering er også av vesentlig betydning for ødem som dannes raskt ved en inflammatorisk reaksjon og for regulering av væsketrykk i svulster. Andre tema innen normalfysiologi er studier av filtrasjon over glomeruluskapillærene og tilhørende regulering, en forskning som har dannet utgangspunkt for utvikling av metoder for billedannelse via MR og PET av nyrefunksjon i et samarbeid mellom Tenstad og Aukland. MR brukes også i studier av væskeutveksling i hud og muskel i et samarbeid mellom Reed og Tenstad. Videre har gruppen studert lymfefunksjon i ulike organer, inkludert orale vev studert av Berggreen. Ulike genetisk modifiserte musemodeller har vært viktige hjelpemidler i mange av gruppens studier de seneste årene.

**Sirkulasjon og væskeutveksling under inflammasjon** har vært et sentralt tema i forbindelse med brannskade. Studiene har vist at det løse bindevevet har en aktiv rolle både ved brannskade og ved eksponering for inflammatoriske mediatorer. Vevstrykket blir da negativt, mot normalt positivt. Den samme mekanismen er også vist å være sentral for ødemutvikling i orale vev som vist av Heyeraas og Berggreen. Sistnevnte gruppe har også studert betydningen av lymfekar for utviklingen av den inflammatoriske reaksjonen i orale vev og vist at lymfedrenasje og immuncelletrafikk er viktig for utvikling av peridontitt.

Væskeutveksling i svulster har vært gjenstand for særskilte studier. Resultatene viser at det høye vevstrykket som normalt finnes i svulster, kan reduseres i eksperimentelle karsinomer med de samme agens som reduserer vevstrykket ved inflammasjon og at denne angrepsvinkelen kan bedre opptaket av terapeutiske agens, som vist av Reed og Stuhr i samarbeid med professor Rubin i Uppsala. Forsøk med variert oksygentrykk i svulstvev har vist at hyperbar oksygenbehandling har dramatiske vekstreduserende effekter på eksperimentelle svulster. Også nydannelsen av blodkapillærer ble redusert, opptaket av terapeutiske agens ble økt og gjenuttrykket ble endret.

**Hjertets patofysiologi** studeres i Langendorff preparater av rottehjertet eksponert for periodevis oksygenmangel før reperfusjon ledet av Jonassen. Målet for disse studiene er å finne en behandling som kan øke myocardets toleranse for akutt svikt i oksygentilførsel som modell for klinisk hjerteinfarkt. Denne gruppen sam-

arbeider med Institutt for klinisk medisin, Hjerateavdelingen ved Haukeland universitetssykehus, med prosjekter som har som mål å identifisere de cytoprotektive komponentene som kan være bakenforliggende årsak til positiv effekt av iskemisk prekondisjonering og «fjern»-postkondisjonering.

**Følgende stipendiater har avlagt doktorgraden i gruppen:** Sivakami K Haug, dr. odont. i 2003, Aurora Brønstad og Torbjørn Nedrebø, begge ph.d. i 2004, Anca B Roald, ph.d. i 2005, Vegard Iversen og Dadash Baran, begge ph.d. i 2005, Tine Karlsen, ph.d. i 2006, Nancy Bletsa, ph.d. i 2006, Bengt Åge Sørby Borge, Elvira Semaeva og Bina Raju, alle ph.d. i 2009, Øyvind Sverre Svendsen, ph.d. i 2010, Ingrid Moen ph.d. i 2011, Lars Breivik og Lilian Mkonyi begge ph.d. i 2012 og Carl Erik Markhus, ph.d. i 2013.

Følgende har vært postdoktores: Christina Gyenge, 2005–08 (UiB), Åsa Liden, 2006–09 (NFR), Bert-Inge Rosengren, 2006–09 (NFR), Cecilie Brekke Rygh, 2007–12 (Helse-Vest), Nancy Bletsa, 2007–11 (UiB), Eystein Oveland, 2007–11 (NFR) og Cecilie Østerholm-Corbascio 2007–10 (NFR). Følgende doktorgradsstipendiater er knyttet til gruppen: Solfrid Olsen, 2007–12, og Hanne Hox, 2007–13. Begge planlegger levering i 2013. Cand.med. Eli Sihh Steinskog og Inga Reigstad fra 2012, og cand.odont. Panagiota Papadakou i perioden 2012–16, cand.odont. Anca Virtej fra 2010–15. Forskerlinjestudent Erik Helgeland ble tilknyttet som stipendiat fra 2011.

I 2005 ble Rolf Kåre Reed æresdoktor ved Uppsala Universitetet og i 2006 ble han innvalgt som medlem i Det Norske Videnskaps-Akademi.

Gruppen (RKR, HW, OT, EB, KJH, LS, THL, og AKJ) har publisert i alt 136 vitenskapelige arbeider i 2004–2012.

## Kraniofacial utviklingsbiologi

Da PKI- instituttene flyttet til et nytt bygg i 2003 fikk de i tillegg til svært fine, nye forskningslokaler også en moderne utstyrsark. Det ble enklere å bruke mus i forskningen, fordi Vivariet var fysisk nært BBB. Gruppen var med på å etablere NFRs plattform for molekylær visualisering med konfokal- og elektronmikrop (MIC) og PALM laser mikrodiseksjon på omtrent samme tid. I 2004 ble Paivi Kettunen ansatt som førsteamanuensis da professor Inger Hals Kvinnsland ble pensjonert. Etter reorganisering av forskningsgruppen i 2006 ble professor dr.odont. Paivi Kettunen ny gruppeleder og gruppens navn ble endret til Kraniofacial utviklingsbiologi. De øvrige medarbeiderne er professor dr.odont. Keijo Luukko og professor emerit Inger Hals Kvinnsland. Professor Luukko ble ansatt som professor i kjeveortopedi ved Institutt for klinisk odontologi i 2012, men fortsetter som veileder. Gruppen har hatt teknisk assistanse fra Anne Nyhaug fram til 2005, Helen Olssen i årene 2002–06 og

Edith Fick 2004–06, mens avdelingsingeniør Kjellfrid Haukanes har vært knyttet til gruppen siden 2000.

Gruppen disponerer et velutstyrt og bra fungerende laboratorium i 6. etasje i BBB. Forskningen er konsentrert om utvikling av kraniofaciale vev og er spesielt rettet mot molekylære mekanismer som regulerer tannens morfogenese og utvikling av tannens støttevev, i særdeleshet innervasjonen. I tillegg har gruppen arbeidet med histologiske, cellulære og molekylære metoder for å studere utviklingen av skallebasis som en viktig struktur i utvikling av ansiktet. Det arbeides også videre også med et translasjonelt forskningsprosjekt i samarbeid med forskere ved Institutt for klinisk odontologi der genetiske årsaker til manglende tenner i norske familier blir undersøkt. Både normale og genmodifiserte mus brukes for å analysere *in vivo* funksjoner av gener og proteiner.

Gruppens forskning har vist at semaphorin 3A, et sekretert, repulsivt akson veiledningsmolekyl, koordinerer navigering og distribusjon av sensoriske nerveaksoner i molar tannanlegg hos mus. Ved hjelp av knock-out mus viser analysene at semaphorin 3A er nødvendig for normal innervasjon av tenner. I tillegg har gruppen vist at tidlig oralt og dentalt epitel uttrykker *wnt4* som induserer semaphorin 3A mRNA før nervefibrene når tannanlegget. Senere når tannspesifikke nervefibre navigerer til tannanlegget, er det *wnt4* sammen med *TGFβ1* som regulerer uttrykk av semaphorin 3A. Senere, ved hjelp av analyser i en transgen musart som mangler fibroblast vekstfaktorreseptor 2b, påviste gruppen at dennes reseptorer er nødvendig for normal utvikling av tannanleggets form og er i tillegg nødvendig for innervasjon av tannorganet. Disse funnene bekrefter videre at tannanlegget er i stand til å regulere sin egen innervasjon. Disse studiene videreføres med fokus på signalveiene i semaphorin 3A, fibroblast vekst faktor, transforming vekst faktor β og Wnt genfamiliene i regulering av molekylære mekanismer som styrer utvikling av kraniofaciale vev og organer.

To doktorander har avsluttet sine dr.odont.-grader: Karianne Fjeld i 2006 og Xuguang Nie i 2007 og masterstudenten Kyaw Moe avsluttet sin grad i 2006. Salma Ali avsluttet sin mastereksamen i 2012 mens Jala Rohini er under veiledning. Øvrige medarbeidere har vært: Angelina Sijaona, Tomasz Furmanek, Anjana Shrestha, Rajib Chaulagain og Omnia Shadad.

I 2006 mottok gruppen fakultetets pris for «Årets artikkel i 2005».

Gruppen har publisert i alt 20 vitenskapelige arbeider 2003–2012.



# Matrix biologi

Denne gruppen ble dannet da Donald Gullberg og Marion Kusche-Gullberg, begge fra Universitetet i Uppsala, Sverige, ble tilsatt som professorer ved Institutt for biomedisin, Seksjon for fysiologi i 2004. De fikk etablere sin forskningsaktivitet i de nye laboratoriene planlagt og innredet for cellefysiologisk forskning i hvit sone i 7. etasje i BBB. Tre postdoktorer er for tiden knyttet til gruppen: Ning Lu, 2008–13, Cedric Zeltz 2010–13 og Malgorzata Barczyk 2010–13. Ida Wiig-Sørensen er forskerlinjestipendiat 2012–2015 og Pugazendhi Murugan Erusappan har vært masterstudent fra 2010–12 og begynte som stipendiat i 2013. Gruppen har fra første stund hatt teknisk assistanse fra ingeniør Mona Grønning.

**Forskningsaktiviteten.** Donald Gullbergs gruppe arbeider med hvordan celler interagerer med bindevevsproteinet kollagen. Forskningsaktiviteten har sin bakgrunn fra Uppsala der Gullberg i 1999 lyktes i å sekvensere cDNA for et nytt integrin,  $\alpha 11$ -integrinet. Gruppens videre forskning har for en stor del konsentrert seg om dette spesielle integrinet.

Svetlana Popova flyttet med til Bergen og fikk postdoktorstilling fra NFR (2004–09) og hadde i tillegg et Leiv Erikson stipend for et opphold ved Universitetet i Toronto. Hun fikk ansvaret for avl og genotyping av mus. Hovedprosjektet omfattet karakterisering av  $\alpha 11$ -/- celler og mus. Resultatene ble første gang publisert i 2004, deretter presentert i et plenumsforedrag på Gordon konferansen om kollagen i 2006 og så publisert i sin helhet i 2007. Svetlana Popova startet også opp andre prosjekter som hun videreførte etter at hun sluttet i 2009, inklusive generering av en ny transgen musestamme som overuttrykte  $\alpha 11$ -integrinet. Belen Sanchez arbeidet som postdoktor 2004–05 med å karakterisere migrasjon av celler som manglet  $\alpha 11$ -integrinet. Ning Lu flyttet også med fra Uppsala og ble doktorgradsstipendiat med støtte fra Det medisinsk-odontologiske fakultet i årene 2004–2008. Fra 2009 fikk hun postdoktorstilling fra NFR. Lus arbeid har bestått i å karakterisere promotoren for det humane  $\alpha 11$ -integrinet. Hun har også deltatt i den molekylærbiologiske delen av andre prosjekter. Malgorzata Barczyk var doktorstipendiat fra fakultetet i perioden 2005–09 og har vært postdoktor fra 2010 med støtte fra Helse-Vest. Også hun flyttet med fra Uppsala der hun hadde begynt som Erasmus student. Sammen med professor Anne Isine Bolstad, Institutt for klinisk odontologi som veileder, dreide arbeidet seg om å karakterisere  $\alpha 11$ -/- mus og nærmere karakterisere molekylære mekanismer for  $\alpha 11$ -integrinets funksjon i periodontalt ligament. Sergio Carracedo var Marie Curie-stipendiat 2005–09 med professor Roland Jonsson, Broegelmanns forskningslaboratorium, som koordinator. Carracedo arbeidet frem en protokoll for å studere celler i 3D geler av kollagen og viste ikke bare at integrin  $\alpha 11$  oppreguleres i faste geler og nedreguleres i flytende geleer av kollagen, men også at oppreguleringen var indirekte og avhengig av activin A og Smad3-mediert signalering. Videre var  $\alpha 11$ -integrinet viktig for differensiering av myofibroblaster.

Cedric Zeltz begynte som NFR-støttet postdoktor i 2010 og har hatt et Leiv Eriksson mobilitetsstipend fra Canada i 2012. Han arbeider med et prosjekt relatert til  $\alpha 11$  integrinets funksjon i fibroblaster og mekanoregulering av promotoren for integrin  $\alpha 11$ . I løpet av våren 2012 har han deltatt i et bilateralt samarbeid med Universitetet i Toronto vedrørende promotoren. Ida Wiig-Sørensen har vært forskerlinjestudent 2009–12 og er universitetsstipendiat fra 2012. Hun har drevet to prosjekter, 1) Karakterisering av en transgen musestamme som uttrykker  $\alpha 11$  integrinet og 2) Karakterisering av  $\alpha 11$  integrinet i sebrafisk. Masterstudent Pughaz Erudasippan (2010–12) har i sitt prosjekt karakterisert integrin  $\alpha 11$  fra zebrafisk og har også generert celler som uttrykker mcherrymerket integrin  $\alpha 2$ .

Donald Gullberg hadde forskningsfriår fra august 2011 til juli 2012 i dr. Dean Sheppards forskergruppe ved University of California San Francisco som er et verdensledende laboratorium innenfor utforskning av integriners rolle i fibrose.

Donald Gullberg deltar i to forskningsnettverk: NorIMM (Nordic infrastructure for mouse models) som er et Nordforsk finansierte nordisk nettverk og CAFFEIN (Cancer Associated Fibroblast Function in tumor cell Expansion and INvasion) som er et Marie Curie Initial Training nettverk under EUS FP7-program. NorIMM har pågått i flere år mens CAFFEIN er nylig startet opp. Donald Gullberg er assosiert redaktør i Matrix Biology, akademisk redaktør i PLoS ONE.

Marion Kusche-Gullbergs gruppe studerer heparansulfat, et komplekst sukker-molekyl som dannes i alle celler og som forekommer på celleoverflaten og i vevet rundt cellen. Heparansulfat kan binde seg til mange ulike proteiner og har dermed stor innflytelse på ulike fysiologiske forløp. Heparin, et nær beslektet molekul, forekommer naturlig i visse av immunforsvarets celler og har lenge hatt stor klinisk anvendelse på grunn av sin evne å forhindre blodpropp. For å forstå hvordan heparansulfat påvirker vekst og spredning av kreftceller, studeres samspillet mellom cellene og den ekstracellulære matriks og mellom stromacellenes heparansulfat og kreftceller. Marion Kusche-Gullberg pendlet mellom Bergen og Uppsala fra 2004 til 2006 og i denne perioden disputerte fire av hennes doktorander ved Uppsala Universitet.

Almir Feta var doktorgradsstipendiat fra UiB og disputerte i 2009. For å forstå hvordan ulike heparansulfat strukturelt dannes, studerte han samspillet mellom enzymer involvert i dannelsen av heparansulfat og analyserte effektene av hyperglykemi og inflammasjon på heparansulfat fra endotelceller. Almirs arbeid omhandlet også analyse av heparansulfat fra en primitiv marin organisme, noe som ikke har vært beskrevet tidligere. Slike studier er viktige i et evolusjonsperspektiv.

Cecilia Österholm-Corbascio har vært postdoktor med støtte fra Meltzerfondet og senere fra NFR. Kjeditilvekst av heparansulfat katalyseres av EXT1 og EXT2, to proteiner som har fått navn som reflekterer at arvelige mutasjoner i deres gener gir beintumorer, exostoser. Cecilia Österholm-Corbascio har vist at en mutasjon i EXT1 gir korte heparansulfat-kjeder og dette leder til endret interaksjon med vekstfaktor og til at celle-matriks interaksjonen blir svekket. Hun har etablert en sferoide-modell som egner seg for å studere interaksjoner mellom tumor og stroma og

har vist hvordan denne EXT1-mutasjon i stromaceller (en fellesbetegnelse på ulike celletyper og inkluderer bl.a. endotelceller, osteoblaster, fibroblaster og fettceller) påvirker samspillet mellom fibroblaster og kreftcellene.

Tabasum Imran var doktorgradsstipendiat (UiB) og disputerte i 2011. Han studerte tre proteiners rolle i dannelsen av heparansulfat. Ved å manipulere celler til å øke eller minske produksjonen av disse proteinene ble veksten til heparansulfatkjedene endret. Det ble vist at disse tre proteinene spiller en rolle for reguleringen av sukkerkjedens tilvekst og i tillegg at et av disse proteinene har en hemmende funksjon og stopper heparansulfatkjedenens tilvekst.

Renate Hov var mastergradsstudent frem til hun tok eksamen i medisinsk cellebiologi i 2011. Hun studerte effekten av underskudd av sulfatert heparansulfat på fibroblastfunksjon, og viste hvordan dette påvirket fibroblastproliferasjon, interaksjoner med ekstracellulær matriks og migrasjon av lungekreftceller.

Marion Kusche-Gullberg tilbrakte sin forskningstermin fra august 2011 til juli 2012 i professor Zena Werb's lab ved Institutt for anatomi, University of San Francisco, USA. Denne forskergruppen har lang kompetanse på det molekylære og cellulære grunnlaget for ekstracellulær matriks' proteolyse og rolle i normal funksjon og patogenese av vev. Forskningen fokuserer på de molekylære mekanismene som er involvert i melkekjertlenes normale utvikling og hva som går galt ved kreft.

Fra 2013 er professor Rolf K. Reed og Linda Stühr sammen med avdelingsingeniør Gerd Signe Salvesen og deres øvrige medarbeidere tilknyttet Matrix Biology som ledd omstrukturering som følge av at Gullberg og Reed er med i Center for Cancer Biomarkers.

Gruppen (DG og MK-G) har publisert i alt 50 vitenskapelige arbeider i 2004–2012.

## Neurovitenskap (Neuroscience)

Gruppen ledes av professor Clive R. Bramham og driver grunnleggende og translasjonsrettet forskning på nervesystemet. Ved opprettelsen besto gruppen av seks vitenskapelige og to teknisk fast ansatte som tidligere har arbeidet innen forskjellige problemområder, alle med synapser og plastisitet som fellesnevner. Bramham har arbeidet innen synaptisk plastisitet, førsteamanuensis Boleslaw Srebro innen hukommelse og læring, professor Espen Hartveit med synaptisk transmisjon i retina, professor Arvid Lundervold med neuroinformatikk og bildeanalyse og professor Arne Tjølsen med smerte og plastisitet. Søvnforskeren, professor emerit. Reidun Ursin har siden hun gikk av med pensjon i 2003 vært knyttet til gruppen. Den italienske søvneksperter Chiara Portas har vært knyttet til gruppen som professor i 20 % stilling frem til hun sluttet i 2008. I 2011 gikk også Srebro av med

pensjon og Margaret Veruki ble tilsatt som ny førsteamanuensis innen synaptisk transmisjon i retina. Gruppen har teknisk assistanse fra senioringeniør Torhild Fjordheim Sunde og overingeniør dr.scient. Tambudzai Kanhema.

Metoderepertoaret spenner fra elektrofysiologi med helcelle patch clamp, single-unit-registrering, feltpotensialer og EEG til metoder for billeddannelse på subcellulært og heldyrs nivå. I denne sammenheng råder gruppen over metoder for konfokal og multifoton mikroskopi og strukturell og funksjonell MRI samt biokjemiske og molekylærbiologiske metoder.

*Synaptisk plastisitet.* Bramham har konsentrert sin forskning omkring mekanismer og regulering av synaptisk plastisitet, særlig langtidpotensiering (LTP) i hippocampusregionen. Gruppen har som overordnet mål å belyse grunnleggende mekanismer for informasjonslagring og hvordan disse påvirkes ved nevrologisk og psykiatrisk sykdom. Gruppen kombinerer molekylære og cellebiologiske metoder, inkludert time-lapse billeddannelse med elektrofysiologi i levende rotter og ulike *in vitro* preparater. Forskningen har bidradd til å belyse følgende: 1) Funksjon og mekanismer for Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) som en nøkkeltransmitter ved dannelse av varig LTP (Ying, Bramham og Messaoudi), 2) Funksjon og mekanismer for Arc-genet som styrer ulike typer plastisitet (Messaoudi, Bramham), og 3) Regulering av proteintranslasjon og mikroRNA ved LTP (Panja, Wibrand).

Bramham ledet Det medisinske fakultets Locus for nevrovitenskap i 2000–09 og var partner i Bergen Mental Health Research Center i 2004–10. Fra 2011 deltar Bramham som partner i Kristian J. Jebsen Centre for Research on Psychiatric Disorders. Gruppen har utbredt samarbeid med professor Vidar M. Steen, Institutt for klinisk medisin, professor Chiara Portas, gjest ved Institutt for samfunnsmedisin, og førsteamanuensis Janne Grønli, Institutt for biologisk og medisinsk psykologi. Gruppen samarbeider også med professorene Haavik, Martinez og Vedeler. Gruppen har ledet og deltatt i en rekke internasjonale forskningsnettverk. Bramham har redaksjonsverv i seks internasjonale tidsskrifter.

To av gruppens publikasjoner, Bramham i 2008 og Bramham og medarbeidere i 2010, er blitt fremhevet internasjonalt som «Top cited article» i henholdsvis Current Opinion in Neurobiology og Experimental Brain Research.

Siden 2003 har 5 postdoktorer arbeidet i gruppen og 7 doktorander har gjennomført sine ph.d. grader. Disse er: Tambudzai Kanhema i 2007, Adrian Tiron i 2008, Jonathan Soule i 2008, Debabrata Panja i 2009, Grethe Dagestad i 2010, Maria Alme i 2011 og Balagopal Pai i 2012. Ni studenter fullførte sine forskerlinjeprosjekter før cand.med.-eksamen. Disse var: Åse-Marit Kristiansen i 2004, May Lillian Ofte i 2008, Birgitte Berentsen i 2009, Henriette Aksnes i 2009, Craig Myrum, Martin Pilskog i 2010 og Yurika Rajbhandari i 2011.

**Hukommelse og læring.** En langvarig interesse i Srebrs laboratorium har vært hvordan dyrets atferd modulerer aktivitet og plastisitet av nerveceller. Forskningen har vært konsentrert om studier av de nevronene i hippocampus som registrerer

individets romlige koordinater, såkalte stedceller. De eksperimentelle studiene har hatt som mål å avdekke hvordan dyrets atferd og motivasjon modulerer stedcellenes fyringsmønster både i nye og kjente omgivelser. Slike studier utføres med våkne, fritt bevegelige rotter som har fått implantert en mikroplugg med elektroder for ekstracellulær registrering av nevronal aktivitet. Dyrets adferd og nevronale aktivitet blir registrert samtidig gjennom spesielt utviklet apparatur. Resultatene stadfester at stedcellene viser stabil aktivitet over lengre perioder i kjente omgivelser når dyret er belønnet for konstant bevegelse med mat. Stedcellene viser også stabil aktivitet når dyret er utsatt til nye omgivelser som stimulerer til aktivitet (eksplorering) uten belønning. Ved å introdusere nye objekter i omgivelsene vil dyrets aktivitet opptretholde høyt nivå over mange dager uten belønning med mat. Slike eksperimenter er meget tidskrevende og innsamling av data har foregått over flere år. Resultater av disse eksperimenter er blitt presentert på flere internasjonale kongresser men avsluttende publikasjon gjenstår. Srebro har samarbeidet med professor Vidar M. Steen, Institutt for klinisk medisin, om uttrykk av gener i forskjellige områder av hjernen. I perioden 2004 til 2007 arbeidet Srebro med etablering og utvikling av tverrfaglig undervisning i nevrobiologi (nevrovitenskap) ved NTNU i samarbeid med professorene Edvard og May-Britt Moser.

Fem mastergradstudenter har tatt eksamen på prosjektet: Pernille Carlsen i 2004, Jelena Mrdalj i 2006, Tone Sandvik i 2008, Britta Fiskå og Susanne Sognen i 2009.

**Synaptisk transmisjon i retina.** Forskningen i Hartveits laboratorium har vært konsentrert omkring mekanismer for synaptisk transmisjon og signalbehandling i sentralnervesystemet med bruk av retina som modellsystem. Hovedmålet har vært å undersøke hvordan interaksjonen mellom nervecellenes morfologi og deres uttrykk av ligand- og spenningsstyrte ionekanaler med varierende funksjonelle egenskaper gir de ulike typene av nerveceller spesifikke funksjonelle roller i nervesystemets signalbehandling. Den viktigste eksperimentelle metoden er elektrofysiologisk registrering ved hjelp av patch-clamp teknikken anvendt på *in vitro* retinapreparater med intakte nettverk av nerveceller, men forskningen tar også i bruk et vidt spekter av teknikker innen fysiologi, biofysikk, farmakologi, morfologi, beregningsvitenskap og billedannelse ved lysmikroskopi.

Mens det eksperimentelle arbeidet utforsker enkeltceller og ionekanaler, er de vitenskapelige problemstillingene for en stor del motivert av et systemperspektiv der fokus er på signalbehandling i intakte nevrone nettverk. De ulike prosjektene som har vært utført i laboratoriet har primært involvert synaptiske koblinger og mikrokretser som hører til det såkalte stavsystemet i retina, spesielt synaptisk transmisjon som involverer stavbipolarceller og stavamakrinceller. Av de viktigste bidragene kan nevnes et arbeid fra 2003 der Svein Harald Mørkve, Margaret Veruki og Espen Hartveit analyserte de biofysiske egenskapene til ionotrope glutamatreseptorer på stavamakrinceller og viste at reseptorenes ekstremt raske kinetikk direkte styrer egenskapene til de synaptiske strømmene som formidler visuelle signaler. I 2006

publiserte Veruki, Mørkve og Hartveit et arbeid i Nature Neuroscience der de påviste at en glutamatttransportør lokalisert på aksonterminalene til stavbipolarceller fører til hyperpolarisering av cellen når den frigjør glutamat. En slik negativ tilbakekobling kan være en mekanisme for adaptasjon som gjør det mulig for synssansen å kode visuelle stimuli over et enormt intensitetsområde. I 2010 publiserte Leif Oltedal og Hartveit et arbeid i Journal of Physiology der de hadde undersøkt transmitterfrigjøring fra stavbipolarceller ved å måle membrankapasitans i forbindelse med patch-clamp registrering direkte fra aksonterminalene på cellene. Med denne teknikken kunne de anslå hvor mange synaptiske vesikler som er klar til å frigjøres fra en slik celle, hva den maksimale frigjøringshastigheten er og hvor mange vesikler som kan frigjøres fra hver av de aktive sonene i aksonterminalen. I 2011 ble Margaret Veruki ansatt som førsteamanuensis ved Institutt for biomedisin og ble professor fra 2012. I det pågående arbeidet er forskningen til Hartveit og Veruki i økende grad blitt fokusert på prosjekter som involverer kombinert elektrofysiologisk registrering og to-fotonmikroskopi. Det er sannsynlig at forskningen de neste 10 årene vil legge stadig større vekt på detaljert korrelasjon mellom struktur og funksjon av kretser av nerveceller.

Tre doktorander har disputert på avhandlinger fra gruppen. Disse var Svein Harald Mørkve i 2009, Leif Oltedal i 2009 og Aurea Castilho i 2012, ved U. Coimbra, Portugal. Harald Øyra tok mastergradseksamen i 2008 og to fullførte forskerlinjeprosjekter som ledd i embetseksamen; Svein Harald Mørkve i 2004 og Silje Gill i 2009.

Gruppen har tre ganger mottatt fakultetets pris for «Årets publikasjon»; i 2006 og 2007 fra Det medisinske fakultet og i 2010 fra Det medisinsk-odontologiske fakultet.

**Smerte og plastisitet.** Frem til 2003 hadde smertelaboratoriet en meget aktiv periode med påvisning av mulige mekanismer for økt smertefølsomhet i ryggmargen. Etter at professor Kjell Hole gikk av for aldersgrensen i 2003 ble gruppen ledet videre av professor dr.med. Arne Tjølsen sammen med doktorgradsstipendiatene cand.scient. Atle Fiskå og anestesilege cand.med. Frøydis Haugan, som begge bidro til ytterligere økt forståelse av langtidspotensiering i smertesystemet. Haugan undersøkte hvordan smertefølsomheten ble påvirket av kronisk behandling med morfin, og fant at nervesystemet ble vesentlig mer utsatt for økt smertefølsomhet under morfinbehandling. I eksperimenter med forsøksdyr i narkose fant hun at dyr som hadde fått daglig morfinbehandling i en uke tålte svært lite smertestimulering før følsomheten ble økt for lang tid.

Smertelaboratoriet har først og fremst samarbeidet med professor Clive Bramham og andre medarbeidere i forskningsgruppen. Internasjonalt er det et samarbeid med professor Hao-Jun You ved Xi'an Jiaotong University i Xi'an, Kina.

Forskningen ved smertelaboratoriet vil fortsatt være konsentrert om cellulære mekanismer for smerteregulering i ryggmargen. Samarbeidet med andre forskningslaboratorier lokalt vil økes, og metoder for visualisering og kvantitering av cellulære mekanismer vil tas i bruk i økende grad.

Tre har avlagt mastergradseksamen: Lars Rune Sæterdal i 2006, Mona Breivik i 2007 og Ali Reyhanoğlu i 2008. To har avlagt ph.d.-graden, Atle Fiskå i 2005



og Frøydis Haugan i 2008. Fiskå er nå direktør for Naturhistorisk avdeling ved Stavanger Museum mens Haugan har spesialisert seg i psykiatri. Ognjen Bojović er for tiden gruppens doktorgradstudent.

**Søvn.** Professorene Chiara Portas og Reidun Ursin har sammen med to stipendiater, Janne Grønli og Eldbjørg Fiske, og to avdelingsingeniører, Frøydis Hamre og Jan Idar Hjelle, arbeidet med basal, anvendt og epidemiologisk forskning innen søvn.

Med mikrodialyse- og mikrobior teknikk for høytrykksvæskekromatografi (HPLC) har gruppen vist at perfusjon med gamma-aminosmørsyre (GABA) av dorsale raphe-kjerne kan modulere serotonerge raphe-nevroner, og at denne moduleringen er viktig for søvnreguleringen. I den eksperimentelle depresjonsmodellen «Chronic mild stress» ble det funnet endringer i det ekstracellulære GABA-nivået og i søvnrelatert serotoninnivå. Dette tyder på at begge nevrotransmittere er involvert i mekanismer for depresjon og at det er sammenheng mellom adferd og søvnendringer hos depressive pasienter. Ingeniør Jan Idar Hjelle var sentral i arbeidet med HPLC-analysene av nevrotransmittere. I samarbeid med professor Clive Bramham ble det vist at uttrykk av hjernederivert vekstfaktor (BDNF) og aktivering av transkripsjonsfaktoren CREB (cAMP response element-binding protein) ble hemmet i gyrus dentatus men ikke i hippokampus i denne depresjonsmodellen. Dette antyder at BDNF-CREB systemet er viktig for respons på utfordringer fra omgivelsene.

Humanlaboratoriet i 7. etasje i BBB var velegnet til eksperimentelle søvnstudier på mennesker. I et avansert eksperiment ble alfa-bølge asymmetri over frontalcortex undersøkt hos sovende forsøkspersoner som ble utsatt for kortvarige, fysiologiske og emosjonelle, frastøtende stimuli. I dette eksperimentet var søvn modell for ikke-kommunikative tilstander. Sammenlignet med nøytrale stimuli fremkalte tre ulike frastøtende stimuli en asymmetri i frontal alfa-aktivitet. En viktig klinisk implikasjon av studien er at den beskriver en metode til å identifisere frastøtende hendelser hos pasienter som ikke er i stand til å kommunisere plager. Epidemiologiske studier av søvn i ulike yrkesgrupper som ledd i Hordalandsundersøkelsen (HUSK) har vist at skiftarbeidere sover mindre enn dagarbeidere, men at dette også er avhengig av yrke. På bakgrunn bl.a. av søvnforskningen ved Fysiologisk institutt gjennom mange år, ble Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer lagt til Helse Bergen og startet opp i 2004, med Ursin og Portas som medlemmer av arbeidsgruppen. Ursin og Portas var medlemmer av Locus for nevrovitenskap i årene 2000–2005.

To disputerte for ph.d. graden: Janne Grønli i 2006 og Eldbjørg Fiske i 2008, mens tre avla mastergraden: Ingvild Saxvig i 2004, Anne Marie Kinn i 2005 og Eyvind Kårtveit i 2005

**Neuroinformatikk og bildeanalyse.** Denne forskningen befinner seg i skjæringsfeltet mellom nevrovitenskap, informatikk og digital bildebehandling. Før sammenlåingen i 2004 til Institutt for biomedisin var laboratoriet forankret i Seksjon for medisinsk bildeanalyse ved Fysiologisk institutt og da ledet av professor dr.med. Torfinn Taxt. Fra 2004 har virksomheten vært ledet av professor dr.med. Arvid

Lundervold. Laboratoriet konsentrerer seg om generiske metoder og teknologier for kvantitativ analyse og modellering av biomedisinske signaler i rom og tid – med spesiell vekt på klinisk og eksperimentell avbildning av hjernen ved bruk av strukturell og funksjonell magnettomografi (MRI). Målet er å bedre kunne kartlegge og forstå struktur og funksjon i den intakte, friske hjerne og hvordan ulike sykdomsprosesser kan oppdages, beskrives og følges opp ved bruk av multimodal avbildning og kvantitativ bildediagnostikk.

Forskningen er i sin natur sterkt tverrfaglig og spenner fra fMRI, nevrodynamikk og bevissthet, til perfusjonsanalyse og celle-segmentering. Studentene i laboratoriet og samarbeidende forskere fra inn- og utland har forskjellig faglig bakgrunn og kompetanse innen bl.a. medisin (radiologi og nevrologi), psykologi, nevrovitenskap, informatikk for visualisering, samt anvendt og beregningsorientert matematikk. Laboratoriet har vært partner i flere europeiske forskningsnettverk, e.g. COST-B11, B21, NeuroMath, og har eller har hatt student- og forskerutvekslingsprogrammer med bl.a. Frankrike, Polen, Tyskland, Spania, Tjekkia og Storbritania. Laboratoriet har ellers hatt mangeårige samarbeid med avdelinger ved Haukeland universitetssykehus (MedViz), Matematisk institutt (Bergen Bildebehandlingsgruppe), Institutt for informatikk (optimering og visualisering), og Institutt for biologisk og medisinsk psykologi (fMRI-gruppen i Bergen). I samarbeid med disse miljøer har laboratoriet også initiert en ny engelskspråklig studieretning, «Biomedical image sciences» samt emnet BMED360 – «*In vivo* imaging and physiological modeling» innen Masterprogrammet i medisinsk biologi.

Siden 2003 har laboratoriet utdannet tre mastergradskandidater: Eli Stålsett i 2004, Ketil Oppedal i 2005, Einar Leidland i 2011 og vært biveileder for Lars Kristian Nielsen i 2003, Merethe Nygård i 2007 og Erik Hanson i 2010. Martin Ystad, avla Ph.d graden i 2010. Lundervold har vært biveileder for fem ph.d.-grader: Kerstin von Plessen i 2006, Cecilie Brekke Rygh i 2007, Johan Lie i 2007, Ørjan Bergmann i 2008, Erlend Hodneland i 2008 (nå postdoctor ved laboratoriet), Anca-Larisa Sandu i 2009 og Liv Bolstad Hysing i 2011. Følgende doktorander er under veiledning: Are Losnegård, Erling Tjelta Westlye, Rune Eikeland.

Fra januar 2013 er Nevrovitenskapelig forskningsgruppe delt. Clive Bramham fortsetter som leder av denne forskningsgruppen som i tillegg består av professor Arne Tjølsen. Den nye forskningsgruppen som oppstod etter delingen er gitt navnet Nevrale nettverk og ledes av professor Espen Hartveit. Den består i tillegg av Margareth Veruki og professor Arvid Lundervold.

Gruppen (CB, BS, EH, AT, CP, RU og AL) har publisert i alt 86 vitenskapelige arbeider i 2003–2012.

# Nervesystemets målorganer (Neurotargeting)

I 2004 ble professorene Jan Haavik, Ian F. Pryme og Anni Vedeler, dr.scient. Beate Stern (UNI Targeting Research AS) og avelingsingeniørene Hanne Hollås og Sidsel Riise samlokalisert i Lab A, dvs. i ett av de store laboratoriene i 5. etasje i BBB. I 2006 ble forskningsgruppen *Neurotargeting* opprettet ved fusjon av de tidligere gruppene ledet av Haavik, Pryme og Vedeler. I perioden 2005–2012 har den nye grupperingen dessuten bestått av tre adjungerte førsteamanuenser i 20 % stilling: Beate Stern, fra 2005, Anne Halmøy fra 2011 og Stefan Johansson fra 2011. Følgende stipendiater, postdoktorer og forskere har vært knyttet til gruppen i hele eller deler av perioden: Jeffrey A. McKinney, ph.d. i 2005, Ingeborg Winge, ph.d. i 2008 og Anne Halmøy, ph.d. i 2011 dessuten Aase M. Raddum fra 2009, Thegna Mavroconstanti fra 2010, Elisabeth Landaas fra 2011, Kaya Kvarme Jacobsen fra 2011, Ann Kari Grindheim fra 2011 i samarbeid med professor Jaakko Saraste ved MIC og forsker Rune Kleppe fra 2012. I tillegg kommer forskere ansatt i UNI Targeting Research AS. På grunn av forpliktelser i form av allerede inngåtte forskningskontrakter var mye av forskningen tematisk en fortsettelse av allerede igangsatte prosjekter, bl.a. finansiert av NFR og Kreftforeningen.

Haavik ledet gruppen i det meste av perioden 2006–12. Hans bistilling som psykiater ved Helse Bergen gjorde det mulig å rekruttere pasienter og knytte kontakter innen klinisk forskning. Allerede i 2003 hadde Haavik initiert et translasjonelt forskningsprosjekt for å studere kliniske ytringer, risikofaktorer og basale mekanismer ved psykiatriske lidelser, med hovedvekt på ADHD (hyperkinetisk forstyrrelse). Fra 2005 ble det aktivt rekruttert pasienter og opprettet en biobank som kom i full drift fra 2007. I perioden 2008–2012 har dette prosjektet resultert i tre doktorgrader og ca. 30 artikler vedrørende ADHD, mens ytterligere 5 doktorgradsstudenter er i gang med sin forskning.

**Kristian Gerhard Jebsen senter for studier av neuropsykiatriske lidelser.** Den tverrfaglige tilnærming i den første prosjektperioden har dannet utgangspunktet for etablering av dette forskningssenteret ved Universitetet i Bergen fra juli 2011 ([www.uib.no/kgj-npd](http://www.uib.no/kgj-npd)). Senteret omfatter også forskningsgruppene ledet av professorene Bramham (Neurovitenskap) og Martinez (Biogjenkjenning) i tillegg forskere ved Seksjon for psykiatri ved Institutt for klinisk medisin, Institutt for samfunnsmedisinske fag, fMRI-gruppen ved Det psykologiske fakultet og Senter for molekylærmedisin og medisinsk genetikk ved Helse Bergen. Kopling av data fra befolkningsregistre med et nasjonalt register over voksne ADHD-pasienter har gjort det mulig å gjennomføre store epidemiologiske studier. Det er utført mange kliniske undersøkelser og genetiske assosiasjonsstudier. Nye sykdomsrelaterte gener og genvarianter er blitt oppdaget ved DNA-sekvensensing, og funksjonelle studier av

mange nye genvarianter er gjennomført. Haavik har også fortsatt sine basale studier av enzymer involvert i syntesen av biogene aminer, inkludert tyrosinhydroksylase (TH), tryptofanhydroksylase 1 og 2 (TPH1 OG TPH2), samt pyridoksalfosfatavhengige dekarboksylaser. Mye av arbeidet har foregått i tett samarbeid med forskjellige forskningsgrupper i Europa og USA.

**Europeiske cost-programmer for lektinforskning.** I perioden 2004–2012 har Pryme og medarbeidere i UK og Tyskland avsluttet forskningssamarbeidet utført med støtte fra de europeiske cost 98, 917 og 922 programmene. Resultatene har vist at når mistelteinlektinet ML-1 ble tilsatt føret til mus, ble veksten av et non-Hodgkin lymfom kraftig hemmet og i mange mus ble tumorvev erstattet med bindevev. Det ble påvist blant annet (a) invasjon av tumorene med T-lymfocytter, (b) forandringer i morfologien av cellekjerne, (c) en anti-angiogenetisk effekt, og (d) igangsetting av apoptose. Disse forsøkene bekreftet at plantelektiner tilsatt føret er i stand til å sette i gang biologiske responser som motvirker tumorvekst i et modellsystem.

Pryme, Stern og medarbeidere i *UNI Targeting Research AS* har studert hvorvidt forskjellige signal peptider (SP) kan påvirke syntese og sekresjon av *Gaussia princeps* luciferase i mammalske celler. En rekke plasmider ble transfektert i CHO celler der den kodende regionen for luciferasen ble koblet til SP kodende region tatt fra forskjellige kilder. Luciferaseaktivitet ble målt i celleekstrakter og i medium. Når SP for den native *Gaussia* luciferase ble byttet med human interleukin-2 eller albumin, ble mengden produsert enzym redusert til henholdsvis 37 og 2 % av det som ble målt når *Gaussia* luciferase SP ble brukt. Årsaken til den kraftige nedgangen i luciferaseaktivitet var ikke en reduksjon i mengden tilgjengelig luciferase mRNA. Dette indikerer en regulering på post-transkripsjonsnivå. I transfeksjonsforsøk med både HepG2 og CHO celler, der den kodende regionen av humant endostatin ble koblet til *Gaussia* luciferase SP, ble mye høyere verdier av endostatin målt i medium enn når albumin ble benyttet som SP. I disse forsøkene var dermed ikke valget av cellelinje avgjørende. I en rekke påfølgende arbeider ble svært mange SPs fra svært ulike kilder kontrollert for evne til å stimulere produksjon av *Gaussia* luciferase. Forsøkene viste at graden av stimulering mellom de forskjellige SPs var meget stor. Senere forsøk der mutasjon av bestemte aminosyrer på bestemte plasser i Oikosin 1 SP ble utført, viste at produksjon av *Gaussia* luciferase enten ble stimulert flere ganger eller ble redusert til null. Det viste seg at resultatene var avhengig av hvilket protein som skulle uttrykkes. De samlede resultater viser at valget av SP kan være avgjørende for optimal syntese og sekresjon av et rekombinant protein i et mammalske cellekultursystem. Flere store farmasøytiske firmaer, bl.a. Novartis, har vist stor interesse for dette og har satt i gang utprøving av teknologien.

Vedeler og medarbeidere hadde tidligere funnet at Annexin A2 proteinet binder til en spesifikk subpopulasjon av mRNA som blir translatert på cytoskjelett-bundne polysomer. Siden Annexin A2 var kjent som et lipid-bindende protein og disse studiene i begynnelsen var kontroversielle, er disse studiene ført videre med mål

om å avklare hvorvidt dette proteinet kan være involvert i både vesikkel- og mRNA transport og hvordan dette blir regulert. Det er blitt vist at Annexin A2 binder til regulatoriske områder i 3'UTR av c-myc mRNA og dets eget mRNA, som begge er mRNA translatert på cytoskjelett-bundne polysomer. I samarbeid med professor Hesketh i Newcastle er det vist at det området som Annexin A2 binder til i c-myc 3'UTR er det området som er involvert i lokaliseringen av denne mRNA til cytoskjelett-bundne polysomer rundt cellekjernen. Et samarbeid med professor Gilles Travé ved École Supérieure de Biotechnologie de Strasbourg, Illkirch i Frankrike, ble startet for å identifisere hvilke aminosyrer av Annexin A2 som er involvert i binding til mRNA. Aminosyrer som er involvert i binding til mRNA i domene IV av Annexin A2 ble så identifisert. Domene IV ble for første gang uttrykt i en løselig form etter at spesifikke aminosyrer involvert i hydrofobe interaksjoner med de andre domener ble mutert til hydrofile aminosyrer. Ved slutten av denne perioden ble de mRNA-bindende egenskapene til Annexin A2 verifisert av flere andre uavhengige grupper. I tillegg viste gruppen i Bergen at polyubiquitinylering av Annexin A2 medfører økt binding til cytoskjelettfraksjonen, mest sannsynlig grunnet Annexin A2's aktin-bindende egenskaper. Siden det mRNA-bindende domenet overlapper med det plasminogen/plasmin-bindende domenet, startet gruppen et samarbeid med professor Lorens (Cellulære Nettverk) og professor Akslen ved Gades institutt for å vurdere Annexin A2's rolle i angiogenesen. Disse studiene har vist at domene I og IV samt peptider av Annexin A2 har anti-angiogenetisk effekt i et *in vitro* co-kultur system utarbeidet i Lorens' gruppe. Studier rundt denne mekanismen er satt i gang. Gruppen har hatt teknisk assistanse fra avdelingsingeniørene Hanne Hollås og Sidsel Riise.

Gruppen (JH, IFP og AV) har publisert i alt 75 vitenskapelige arbeider i 2004–2012.

# Translasjonell kreftforskning (Translational cancer research)

Translasjonell kreftforskningsgruppe ble etablert i 2005 med professor Rolf Bjerkvig som leder som en følge av hans mangeårige forskning innenfor fagfeltet nevroonkologi. Fra begynnelsen av 1990 tallet og frem til i dag har mer enn 20 personer avlagt sin doktorgrad i gruppen hvorav flere sitter i sentrale posisjoner ved kliniske avdelinger, eksempelvis for onkologi, patologi og nevrokirurgi ved Haukeland universitetssykehus. Gruppen har således nære bånd til klinisk forskning, noe som representerer en styrke ved oppretting av biobanker og for translasjonell forskning rettet mot klinikk.

I tidsrommet 2004–2009 ble gruppen koordinator av et stort EU-prosjekt med tittelen «*Targeting Tumor-Vascular/Matrix Interactions-Angiotargeting*» med en total kostnadsramme på 6 millioner €. Prosjektet involverte 14 Europeiske forskningsinstitusjoner.

**Gruppens sammensetning.** De siste 25 år er det ved Universitetet i Bergen og Haukeland universitetssykehus bygget opp et sterkt forskningsmiljø der i alt mer enn 40 forskere og klinikere organisert i 4 forskningsgrupper deltar i studier av hjernesvulst. Laboratedelen av dette miljøet i Bergen inngår i et internasjonalt forskningsnettverk med CRP-Sante Luxembourg ([www.norlux.lu](http://www.norlux.lu)). I 2003 ble det utformet en strategisk samarbeidsavtale mellom de to institusjonene. I denne avtalen inngår forsknings-samarbeid, vitenskapelig kompetansebygging og utveksling av personell. NorLux-samarbeidet har resultert i dannelsen av et nettverk av forskere med kritisk masse stor nok til å gjennomføre komplette forskningsprogrammer som bringer resultater fra basalt til preklinisk og translasjonelt nivå. Gjennom identifisering av nye terapeutiske substanser er gruppen langt fremme i bioteknologisk forskning. Gruppens hovedoppgave er å overføre vitenskapelige resultater fra prekliniske studier til klinisk utprøving.

Fire uavhengige spesialgrupperinger forsker på basale biologiske aspekter ved kreft i hjernen. En rekke klinikere er knyttet til dette forskningsmiljøet og flere av legene er involvert i klinikk og forskning ved avdelingene for onkologi, neuropatologi, neuroradiologi og neurokirurgi. Disse samarbeider med de basale forskningsmiljøene både i forsøksplanlegging og klinisk utprøvende studier. Flere seniorforskere er også knyttet til gruppen, med støtte fra Bergen Medisinske Forskningsstiftelse til Jian Wang, Martha Chekenya Enger og Hrvoje Miletic, og fra Den Norske Kreftforening til Janice Nigro.

Foruten Bjerkvig består gruppen av professorene Frits Thorsen og Per Øyvind Enger og professor II Hrvoje Miletic samt klinikerne professor Morten Lund-Johansen og Paal-Henning Pedersen samt nevroonkologen Dorota Goplen.



**Forskningsaktiviteten foregår i 4 større enheter.** NorLux laboratoriet ved IBM ledes av Professor Rolf Bjerkvig i samarbeid med NorLux laboratoriet i Luxembourg som ledes av dr. Simone Niclou. Hovedtemaene er 1) Studier over tumor-celle heterogenitet, angiogenese, kreftcelle-metabolisme og terapi-resistens og 2) Utvikling av dyremodeller for å studere hjernesvulsters vekst og spredning. Neuro-Onkologigruppen har teknisk assistanse fra ingeniørene Bodil Hansen, Tove Johansen, Ingrid Gavlen og dr.scient. Berit Bølge Tysnes. Fire doktorgradsstudenter og en postdoktor, dr.scient. Per Øystein Sakariassen er i gang med sine prosjekter.

Oncomatrixlaboratoriet ledes av professor Per Øyvind Enger. Forskningen konsentreres om studier av hjernekreftcellers kommunikasjon med normalt vev og utvikling av nye terapeutiske prinsipper og av dyremodeller som gjør det mulig å separere kreftceller fra kroppens normale celler. Fem doktorander arbeider i gruppen: Linda Sleire, Inger Anne Netland, Bente Skeie, Lina Leiss og Ercan Mutlu, mens Ivana Manini er gjesteforsker og Hege Jacobsen har hatt en stilling som postdoktor.

I Miletics laboratorium konsentreres forskningen om studier av celle-signaleringsprosesser og deres betydning for hjernesvulsters invasjon og angiogenese. En masterstudent Roza Jahedi og fire doktorgradsstudenter arbeider i gruppen. Disse er: Krishna Talasila, Gro Røsland, Eskil Eskilsson og Liliane Hansen.

Professor Frits Thorsen leder laboratoriet for studier av metastaser i hjernen. Denne gruppen arbeider med utvikling av modeller for metastaserende kreftcellers spredning til hjernen samt av mekanistiske studier relatert til metastasering. Kai Ove Skaftnesmo arbeider som postdoktor i gruppen, Inderjit Kaur Daphu og Olivier Keunen er doktorgradsstudenter og Sindre Horn er forskerlinjestudent. I tillegg kommer Lars Prestegarden, som kliniker fra Hudavdelingen. Gruppen har hatt teknisk assistanse fra ingeniør Ingvild Wendelbo.

Martha Engers gruppe består foruten av henne som leder også av doktorgradstudentene Justyna Kmiecik og Aurelia Poli og masterstudenten Andrea Navarro. Doktorgradstudentene Xiao Liang og Ning Yang og medisinerstudenten Werner Pedersen arbeider sammen med Jian Wang.

Gruppen (RB, ML-J, PØE ME, DG og HM) har publisert i alt 135 vitenskapelige arbeider 2004–2012.

# Translasjonell signaliseringsforskning (Translational signaling research)

Gruppen ble dannet i 2006 med professor Stein Ove Døskeland som leder for å opprettholde en kritisk masse innen signalomforming etter instituttsammenslutningen. Gruppen besto i tillegg til lederen professor Stein Ove Døskeland av Marit Bakke, forsker støttet av Kreftforeningen og fast ansatt som professor fra 2008, og av professor Anna Aragay i 20 % stilling i tilknytning til hovedstilling ved Institutt for molekylærbiologi i Barcelona. Gruppen ble siden styrket med førsteamanuensis Frode Selheim ved PROBE. De første årene var preget av oppbygging av de to plattformene MIC og PROBE. Aragay og Døskeland var formelt ledere og dr.scient. Kari Fladmark brukte mesteparten av sin tid ved PROBE. Plattformene er nå godt innarbeidet med en rekke eksterne brukere med høy kompetanse og velplaniserte prosjekt. Mange prosjekter er av translasjonell natur. Gruppen har ikke lenger formelle bindinger verken til MIC eller PROBE, med unntak av førsteamanuensis Frode Selheim som har sin faste arbeidsplass der. Gruppen har likevel et tett samarbeid med PROBE i et nytt prosjekt med prøver fra biobanken ved Haukeland universitetssykehus for å sammenlikne proteomet i undertyper av akutt myeloid leukemiceller fra pasienter. Dette prosjektet er dels en oppfølging av tidlige translasjonelle proteomikkstudier ledet av G. Gausdal som påviste cellegift-induserte endringer av bl.a. proteinsyntese i leukemiceller.

Gruppens hovedmål er utvikling av metoder og modellsystemer for translasjonell signalisering. Det forventes å kunne høste betydelige frukter av virksomheten i årene framover gjennom utvidet samarbeid med grupper innen storinstituttet og også internasjonalt.

Marit Bakke leder studier av miljøpåvirkninger av gener (epigenetikk) og har vist flere tilfeller av metyleringsbetinget «silencing» av viktige gener. Hun studerer nå metyleringsmønstre i T-lymfocytter i Addison's sykdom.

Bioprospektering av marine mikroorganismer for nye substanser med virkning på mammalske celler ble igangsatt i forlengelse av studiene på den marine fosfatasehemmeren okadainsyre. Det er nå anerkjent at marine mikroorganismer har størst potensiale for å danne nye substanser. Gruppen samarbeider med marine mikrobiologer lokalt og internasjonalt. K. Sivonen i Helsinki kultiverer marine organismer i stor skala. I tillegg til celledødsinduserende aktiviteter har L. Herfindal isolert nye transportproteinhemmere og biodegtergenter.

Professor Anna Aragay har vist ny regulering av G-proteiner, deriblant helt nye funksjoner for ett av disse G-proteinene. Studiene av den sentrale cAMP mediatoren PKA har vist at følsomheten for cAMP reguleres både av substrat og av type og konsentrasjon av dens regulatoriske del. Disse nye funnene er omsatt til nye systembiologimodeller for PKA aktivering og er nylig bekreftet i intakte celler (Viste, Kopperud og Kleppe).

Gruppen har etablert en endogen mamma-cancermodell i mus uten Epac-genet, som modell for fenotyper relatert til kapillær permeabilitet. Gruppen samarbeider

med andre ved IBM for å finne ut om Epac kan være et mål for farmaka for å oppnå bedre passasje av cellegift og terapeutiske nanopartikler fra blodbanen til tumorvevet. Nanopartiklene produseres av L. Herfindal. Gruppen har hatt teknisk assistanse fra Kirsten Brønstad, Nina Lied Larsen og Torild Ellingsen.

I 2004 ble Stein Ove Døskeland innvalgt som medlem i Det Norske vitenskaps-akademi.

Gruppen (SOD, AA og MB) publiserte i alt 46 vitenskapelige artikler i 2004–2012.

## MIC (Molecular Imaging Center)

MIC er en translasjonell kjernefasilitet med lik tilgang for alle akademiske brukere og er en del av Norges Forskningsråds satsning innen funksjonell genomikk (FUGE). MIC ble etablert i 2003 under ledelse av professor Anna Aragay. Fra 2008 har MIC vært ledet av professor dr.scient. Frits Alan Thorsen.

MIC tilbyr forskerne en rekke moderne utstyrsenheter for avbildning av subcellulære strukturer, celler og vev, og ikke-invasiv avbildning av smådyr (rotter og mus). Utstyret er tilgjengelig med eller uten teknisk assistanse, avhengig av brukernes egen kompetanse. Forskningsmiljøene får på denne måten tilgang til utstyr de ellers hverken ville hatt råd å kjøpe og drifte selv eller hatt kunnskap til å håndtere på en metodisk tilfredsstillende måte. Slik sikrer MIC at både utstyr og personalressurser utnyttes best mulig.

De innledende investeringene i elektron- og konfokalmikroskoper i 2003 har over tid blitt supplert med utstyr som tar ikke-invasive bilder av små dyr, og MIC dekker nå hele det translasjonelle spektret fra nanometer (elektronmikroskopi), via mikrometer (konfokal og fluoresens mikroskopiering) til submillimeter skala i hele organismer (MR, PET/CT, optisk imaging og ultralyd). Veksten i utstyr har skjedd dels ved at forskerne har donert og flyttet utstyr til MIC, og dels ved at MIC og MICs partnere har fått større utstyrsbevilgninger fra forskningsmiljøene og deres avdelinger og institusjoner (IBM, IFI og MOF, Matnat, UiB, Helse Vest/Bergen og Bergen medisinske forskningsstiftelse). Det arbeides kontinuerlig med å holde MIC med oppdatert og velfungerende utstyr, og det er blitt vanlig at flere brukergrupper og avdelinger går sammen om finansiering av oppgraderinger og nytt utstyr.

MIC er i hovedsak lokalisert ved Institutt for biomedisin, men har også underavdelinger og partnere i UiBs lokaler ved Haukeland universitetssykehus. Utstyr for magnetisk resonansavbildning (MRI) i små dyr er plassert i dyreavdelingens lokaler, utstyr for ultralyd og optisk avbildning er plassert hos Institutt for indremedisin, og utstyr for smådyrs PET/CT er plassert i PET-senteret ved sykehusets radiologiske avdeling. MIC kan dermed tilby et komplett sett av basalmedisinske- og prekliniske avbildningsteknologier med tilhørende støttefunksjoner. Dette inkluderer preparering av prøver, bruk av ulike avbildningsmodaliteter med eller uten assistanse, hjelp

til lagring og gjenfinning av bilder, og billedprosessering. MIC er også integrert i det landsdekkende NorMIC (Norwegian Molecular Imaging Consortium) som etter 2012 vil fortsette sin aktivitet innenfor den norske avgreiningen av ESFRI-satsningen Euro-BioImaging. I tråd med MICs mål, gitt av NFR, er MIC et senter for avbildning som gir regionale brukere tilgang til avansert avbildningsutstyr og teknikker. Det er etablert et nasjonalt nettverk innen avansert avbildning, utviklet og spredd nye teknologier og avholdt nasjonale og internasjonale kurs. MIC har mottatt gode evalueringer i Biofag-evalueringen fra 2011 og fra to uavhengige Scientific Advisory Boards. Måten MIC er organisert på og erfaringene som er gjort siden 2003, har vært modell for etablering av andre kjernefasiliteter ved Det medisinske-odontologiske fakultet ved UiB og ved Det medisinske fakultet ved NTNU.

MICs leder, professor Frits Thorsen, forsker på metastasering av kreft ved hjelp av en rekke ulike avbildningsteknikker, så som smådyrsavbildning, og cellulær og subcellulær avbildning. Professor Reidar Myklebust er assosiert med MIC i 10 % av sin stilling og har sin bakgrunn og ekspertise fra elektronmikroskopi. Professor Arvid Lundervold er knyttet til MIC i 10 % av sin stilling som ekspert på billedbehandling.

Professor Jaakko Saraste har vært 100 % engasjert ved MIC siden 2004 da hans prosjekter ble tett knyttet opp til det nyetablerte senteret. Som ekspert på elektronmikroskopi og avbildning av levende celler har Saraste og hans gruppe fortsatt arbeidet med å studere pre-Golgi «intermediate compartment» (IC) som har sin funksjon i den sekretoriske transportveien mellom endoplasmatisk retikulum (ER) og Golgi apparatet. Ved bruk av nye markører og avanserte mikroskopiske teknikker kunne gruppen vise at IC membraner ikke bare er lokalisert til grenseområdet mellom ER og Golgi, men utgjør et dynamisk nettverk som er bundet til mikrotubuli, strekker seg utover cellens cytoplasma og danner en direkte transportvei til cellens periferi. I tillegg viste arbeidet direkte kommunikasjon mellom IC og endosomer, basert på funn som viste forankring av begge membransystemer til sentrosomet i cellens sentrum. Disse uventede transportforbindelsene mellom organeller muliggjør at visse nysyntetiserte lipider og proteiner – f.eks. kolesterol og kloridkanalen (CFTR) assosiert med cystisk fibrose – kan bruke Golgi-uavhengige veier («Golgi bypass») for deres transport fra ER til cellens overflate. Senere studier bekreftet at IC er en autonom organelle som under celledeling opprettholder sine strukturelle og funksjonelle egenskaper, inkludert vesikkel dannelse og assosiering med mikrotubuli (mitotisk spindle) og mest sannsynlig også med det endosomale nettverk. I tillegg viste disse arbeidene at IC spiller en rolle i den reversible demontering av Golgi apparatet under mitose. Kort oppsummert har disse studier bidratt med viktig ny kunnskap om endomembran-systemets funksjonell organisering i de ulike faser av cellesyklus. Følgende medarbeidere i gruppen har avlagt sine ph.d. grader, Ragna Sannerud i 2005 og Michaël Marie i 2008. To har avlagt mastergraden, Sarah Bazzocco i 2009 og Nina Kouprina i 2011. Michael Marie arbeider nå som forsker i gruppen.

Saraste og medarbeidere har publisert 12 vitenskapelige arbeider registrert i PubMed i 2003–12.

Senioringeniør Cecilie Brekke Rygh, ph.d. er i tillegg utdannet radiograf og har det daglige lederansvar for PET/CT-fasilitetene i tett samarbeid med PET-senteret. Tina Pavlin, ph.d. har delt stilling som postdoktor og overingeniør. Med sin sterke bakgrunn innen MRI har hun det daglige lederansvar for denne modaliteten. Overingeniørene Endy Spriet og Hege Dale har sammen ansvar for drift og vedlikehold av konfokal- og elektronmikroskopene, og er ansvarlig for opplæring og oppfølging av brukerne på disse instrumentene. Avdelingsingeniør Anne Karin Nyhaug har ansvaret for preparering av prøver for elektron- og lysmikroskopi. Forskningskoordinator Geir Olav Løken og økonomikonsulentene Elisabeth Hove og Grethe Mjelstad er ansvarlig for administrativ oppfølging og utvikling. I tillegg til de av MICS personale som er ansatt ved Institutt for biomedisin er en rekke forskere og teknisk personale knyttet til MIC. De har ansvar for eksternt utstyr som er administrert av MIC og/eller de er viktige for metodeutvikling ved MIC. Førsteamanuensis Emmet McCormack (IFI, nå Klinisk institutt 2) utvikler metoder for *in vivo* avbildning av hele dyr og er ansvarlig for MICS fire utstyrsenheter for optisk avbildning av smådyr. Professor Odd Helge Gilja og avdelingsingeniør Jose Gomez, begge fra IFI, har knyttet sin enhet for ultralydregistrering i små dyr til MIC. MIC har også hatt et nært samarbeid med kjernefasiliteten for flowcytometri ved Gades institutt, ledet av professor Bjørn Tore Gjertsen og overingeniør Marianne Enger. De tre doktorgradkandidatene Olivier Keunen, Terje Sundstrøm og Inderjit Daphu arbeider med utvikling av modeller for avbildning av primære og sekundære kreftsvulster i små dyr. Disse modellene er viktige for en rekke forskere som bruker MIC.

**Forskning og vitenskapelig produksjon.** MICS instrumentering og stab gir et svært godt grunnlag for multimodal avbildningsbasert forskning fra subcellulært nivå til hele dyr. Innen medisin drives det basal-, translasjonell og klinisk forskning, likeledes grunnforskning innen biologi, særlig på marine organismer.

I 2012 hadde MIC 278 individuelle brukere. Av disse var 40 % fra IBM, 38 % kom fra kliniske institutter ved MoF og Helse Vest, 12 % ellers fra UiB, 6 % fra utenbys institusjoner og 4 % fra industrien. Verdt å merke seg er Sarastes og Maries studier over «the intermediate compartment» i grensen mellom det endoplasmatiske retikulum (ER) og Golgi-nettverket. Disse er i sin helhet utført ved MIC og har gitt viktig ny innsikt i organiseringen av sekresjonsveien i eukaryote celler og vist en uventet direkte forbindelse mellom IC og det endosomale membransystemet.

Så langt MICs ledelse kjenner til ble det på grunnlag av MICs utstyr, stab og etablerte teknikker, publisert i alt 110 artikler i løpet av perioden fra 2008–2012.

# PROBE

I 2003 satset Norges Forskningsråd på en nasjonal plattform for kjernefasiliteter innen funksjonell genomikk (FUGE). Som ledd i denne nasjonale satsingen ble det opprettet en kjernefasilitet for storskala proteinstudier (PROBE) i det nyåpnede BBB. PROBE var i hovedsak finansiert gjennom en FUGE-bevilgning fra Norges Forskningsråd og en bevilgning fra UiB. I tillegg kommer egenbetaling fra brukerne som får utførte sine analyser ved plattformen. PROBE har også hatt et fruktbart samarbeidet med HelseBergen ved innkjøp og drifting av avanserte massespektrometere. Det foregår utstrakt forskning ved PROBE i tillegg til at det hvert år utføres servicebasert arbeid for et stort antall prosjekter fra lokale og nasjonale forskningsgrupper. Plattformens metoder, instrumenter og service er beskrevet på hjemmesiden ([www.probe.uib.no](http://www.probe.uib.no)) sammen med annen nyttig informasjon om forskning og kurs. En oversikt over flere av prosjektene er også å finne på denne hjemmesiden.

PROBE har hatt tre ulike ledere siden oppstarten i 2003. Dr.scient. Kari Fladmark var den første lederen i 2003–2006, og ble avløst av Clive D'Santos i 2006–2009. I 2009 overtok dr.scient. Frode S. Berven som leder. I tillegg har førsteamanuensis Frode Selheim vært knyttet til plattformen siden 2003. Øvrige medarbeidere er senioringeniør Olav Mjaavatten, senioringeniør dr.scient. Anne Døskeland og overingeniørene Hilde Garberg og Elise Aasebø, postdoktorene Harald Barsnes (bioinformatikk), Thin Thin Aye og Jill Opsah, forskerne Eystein Oveland og Ann Cathrine Kroksveen. Gyrid Nygård er doktorgradstipendiat.

Virksomheten har de siste årene dreid seg om tre større prosjekter. Det største i omfang er identifiseringen av nye sykdomsmarkører i cerebrospinal væske fra pasienter med multippel sklerose for å finne nye markører som kan bidra til tidligere og sikrere diagnosesetting, samt å lære mer om patogenesen forbundet med denne sykdommen. Dette prosjektet involverer PROBE og K.G. Jebsens senter for MS-forskning ved Institutt for klinisk medisin 1, ledet av professor Kjell-Morten Myhr, og i tillegg flere nasjonale og internasjonale samarbeidspartnere.

Et annet større prosjekt dreier seg om det humane proteom. Her er PROBE involvert i proteomikkanalyser, blant annet på kromosom 19. Dette prosjektet er et samarbeid med Institutt for indremedisin, representert ved professorene Bjørn Tore Gjertsen og Øystein Bruserud. Målet er å identifisere tidligere ikke-påviste proteiner kodet på kromosom 19, utvikle kvantitative assays for alle proteiner på kromosomet, samt å identifisere nye posttranslasjonelle modifikasjoner av disse proteinene.

Ett tredje, stort prosjekt for PROBE er proteomikkanalyser i forbindelse med akutt myeloid leukemi (AML), den mest utbredte formen for akutt leukemi som rammer voksne. Målet er å benytte de nyeste og beste metodene innen kvantifisering av protein til å følge ulike grupper av proteiner som er involvert i sykdomsutviklingen hos den enkelte pasient og deretter kvantifisere disse proteinene i en større pasientgruppe for å vurdere hvorvidt noen av disse proteinene kan ha en prediktiv effekt med hensyn på valg av behandlingsregime.



Utover disse større prosjektene har PROBE også som mål å utvikle bioinformatiske løsninger for analyse av store mengder proteomikkdata og å implementere nye metoder, spesielt for kvantitativ proteomikk. I tillegg har plattformen tatt del i et stort antall samarbeidsprosjekter og serviceprosjekter innen mange biologiske områder i løpet av de årene den har eksistert. Et utvalg av disse finnes på hjemmesiden.

Gruppen (FSB og FS) har publisert i alt 38 vitenskapelige arbeider i 2004–2012.

## Professores emeriti

**Knut Aukland**, *professor emeritus fra 1999*, publiserte 6 vitenskapelige arbeider i perioden 2004–06.

**Torgeir Flatmark**, *professor emeritus fra 2001*, har publisert 17 vitenskapelige arbeider i 2004–12. Etter innflyttingen i den nye bygningen i 2003 fortsatte Flatmark i ca. ett år i romprogramkomiteen som koordinator for utstyrsbevilgningen. Forskningsaktiviteten har vært orientert langs tre hovedlinjer: (1) Fortsatte studier relatert til struktur og funksjon av fenylalanin hydroxylase (PAH), i et samarbeid med stipendiatene Stokka, Barroso de Carvalho og Leandro og med professor Paula Leandro (UiB og Universitetet i Lisboa, Portugal), 2) Studier av det multifunksjonelle, kalsium-regulerte og fosfolipid-bindende proteinet Annexin A2, i et samarbeid med Anni Vedeler, og 3) Translasjonelle studier relatert til struktur og funksjon av human pankreas glukokininase (GCK) i samarbeid med professor Pål Njølstad og professor emeritus Oddmund Søvik, Pediatrisk institutt og med «Glukokininase gruppen» ledet av forsker Lise Bjørkhaug. Prosjektene har vært finansiert fra NFR, Det naturvitenskapelige forskningsråd i Portugal, Helse Vest, Novo Nordisk Fonden og UiB.

I 2009 mottok Flatmark Kongens fortjensmedalje i sølv.

**Reidun Ursin**, *professor emerit fra 2003*. Hun har fortsatt å være knyttet til gruppen for neurovitenskap. I perioden 2004–12 har hun og søvngruppen publisert 14 vitenskapelige arbeider.

**Guldborg Serck-Hanssen Søvik**, *professor emerit fra 2002* fortsatte etter flyttingen til BBB, forskningssamarbeidet innen neuroendokrinologi/cellefysiologi og publiserte i alt 6 vitenskapelige arbeider i perioden 2002–2006.

Sammen med professor Pål Aas og førsteamanuensis Boleslaw Srebro arrangerte Søvik et internasjonalt symposium *In search of a functional role for Chromogranin A* på Solstrand Fjord Hotel 23.–24. januar 2004 i anledning Karen B. Helles 70-årsdag.

**Karen B. Helle**, *professor emerit fra 2004*. I 2003 og 2004 disponerte Søvik og Helle spesialutstyrte laboratoriefasiliteter og kontor i 7. etasje i BBB. Frem til 2006 veiledet Søvik og Helle i samarbeid med Holm Holmsen en italiensk doktorgradsstipendiat, Anna Blois, dr.biol. i 2005 fra Universitetet i Calabria, Italia. Helle har fortsatt samarbeidet med franske og italienske forskergrupper, konsentrert om funksjonelle aspekter av chromogranin A-peptidet vasostatin-1 og har publisert i alt 20 vitenskapelige artikler i perioden 2004–12.

I 2012 holdt Helle Minneforelesningen for Fridtjof Nansen i Det Norske Videnskaps-Akademi.

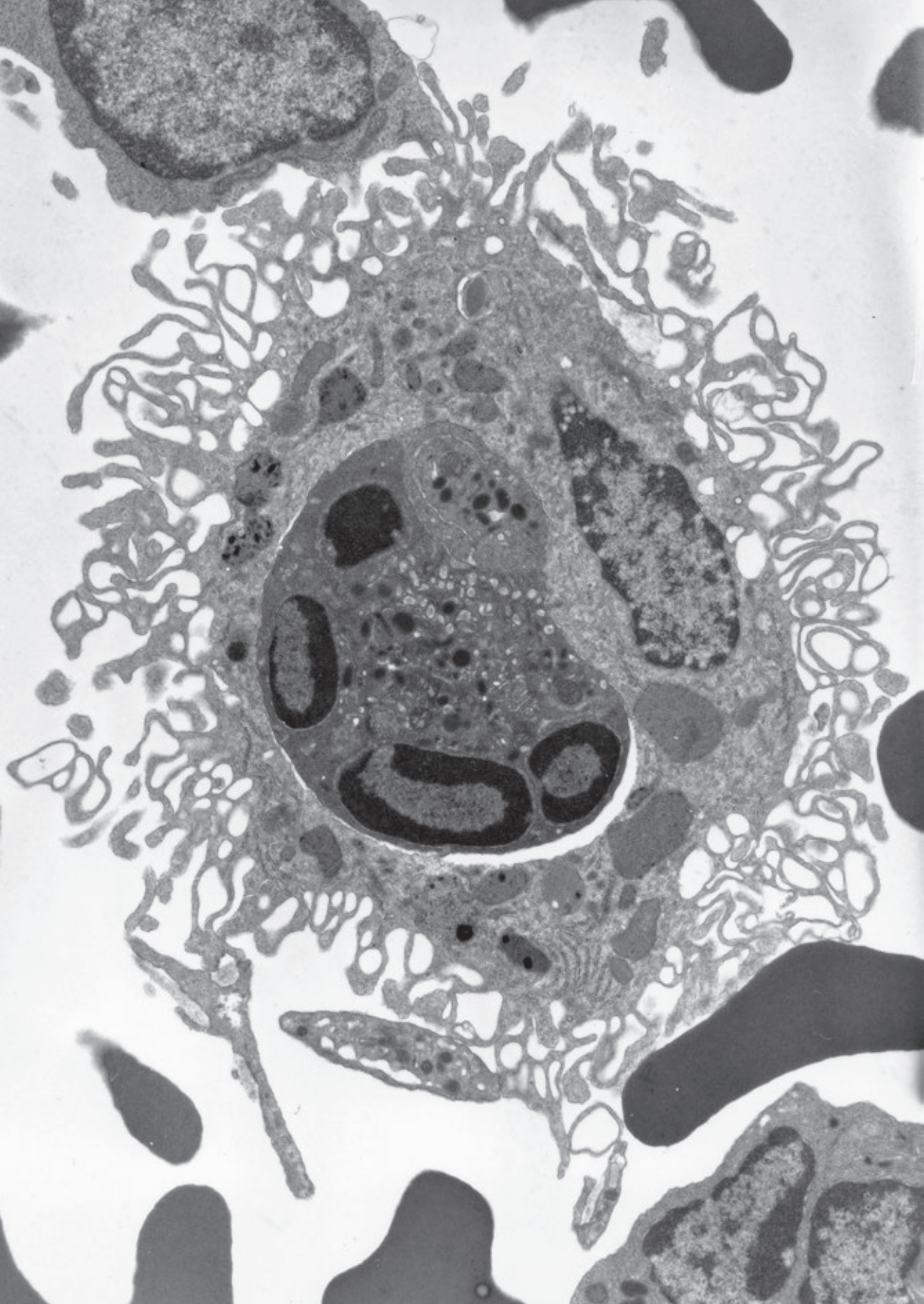
**Inger Hals Kvinnsland** *har som professor emerit fra 2005 vært knyttet til gruppen for Kraniofacial utviklingsbiologi*. Kvinnsland og medarbeidere har publisert 10 vitenskapelige arbeider i perioden 2005–12.

**Holm Holmsen** *har som professor emeritus fra 2008 vært assosiert med Aurora Martinez' gruppe for biogjenkjenning, med kontor og laboratoriefasiliteter og veiledningsansvar for doktorander og postdoktorer frem til februar 2011*. Holmsen har publisert 16 vitenskapelige artikler i perioden 2008–12.

**Karin J. Heyeraas** *har som professor emerit fra 2009 vært knyttet til gruppen for Hjerter- og sirkulasjonsforskning, med forskning innen ødemutvikling i orale vev*. I perioden 2009–2012 har hun publisert ytterligere 2 vitenskapelige arbeider.

**Per Gøran Krüger** *har som professor emeritus fra 2011 vært assosiert med Bjerkvigs gruppe og fortsetter der sitt prosjekt vedrørende cerebrale mastcellers rolle ved multiple sklerose i samarbeid med professor emeritus Sverre Mørk*. De hadde en publikasjon i 2012.

**Øvrige pensjonister**. Professor Gisle Fosse fra 1996, professor Steinar Kvinnsland fra 1999, professor Abraham. K. Abraham fra 2002, professor Kjell Hole fra 2002, professor Arne Kirkebø fra 2002, professor Miriam Fukami fra 2005, førsteamanuensis Thor S. Eikhom fra 2002, førsteamanuensis Arnold Åbro († 2010) fra 2003, førsteamanuensis Rolf Isrenn fra 2005, førsteamanuensis Boleslaw Srebro fra 2011, amanuensis Liv Stray Breistein († 2011) fra 1987.



# INSTITUTTLEDELSE OG STØTTEFUNKSJONER

## Endring i rammebetingelser

Endringene i styringsstrukturen i universitetene de siste tiår har skapt helt andre behov hva gjelder administrativ kompetanse og kapasitet ved instituttene. For vel ti år siden besluttet Det medisinske fakultet som ett av to ved Universitetet i Bergen at lønnsbudsjettet skulle ligge ved instituttene. Tidligere disponerte instituttene kun annuumsmidler tildelt fra fakultetet. Ved eksterne prosjekttildelinger foretok de som gav tildeling selv tilsetting av det personale de lønnet. Nå er hovedregelen at bevilgningen overføres til universitetet og tilsetting, og oppfølging av arbeidstaker skjer der vedkommende er ansatt. Samlet er budsjettet for Instituttet nå ca. 150 mill kroner, og av dette kommer mer enn halvparten som bevilgninger i omtrent hundre større og mindre prosjekttildelinger. Noen av prosjektene er interne UiB prosjekt, mens de aller fleste kommer fra kilder utenfor universitetet. Dette gir helt andre behov for kompetanse innen økonomi og økonomioppfølging enn for vel 10 år siden, og også på personalfeltet er behovet stort når det skal jevnlig tilsettes i stillinger som stipendiat og postdoktor og nær halvparten av disse i dag kommer fra land utenfor Norge. Det er således til enhver tid ansatte fra ca. 30 forskjellige nasjoner ved instituttet.

Spekteret av studier og studentgrupper er utvidet. Fra å undervise studenter i medisin og odontologi, undervises nå et langt større spekter av framtidige helsearbeidere der også farmasøyter, ernæringsstudenter og tannpleiere inngår i tillegg til at det er et full utbygget masterprogram med studieretninger i medisinsk biologi, fysiologi og medisinsk billedbehandling. Dette gir hvert semester ca. 40 emner som alle skal finne sin plass i de forskjellige studieplaner, og der lærerstaben skal på plass samtidig som ekstern møteaktivitet og oppdrag og også forskningsfri skal tilpasses.

Kjernefasilitetene MIC og PROBE har gitt og gir viktige samarbeidsarenaer for instituttet. Fakultetet har tatt et ansvar for disse enhetene, men det daglige operative og også økonomiske ansvaret ligger ved instituttet.

Alt i alt har denne utviklingen gitt instituttet større frihetsgrad og også mulighetsrom, men samtidig er rapporteringen blitt mer krevende. I forhold til økonomi går det daglig ut i underkant av en halv million kroner til lønn, drift og noe investering. Da skal det ikke store avvik til, og ikke over lang tid, før man har opparbeidet seg et underskudd eller et overskudd som burde vært planlagt til andre formål.

## **Administrasjonen ved Institutt for biomedisin de siste 10 år**

Etter at Institutt for biomedisin ble slått sammen til ett institutt, var Ove Botnevik fra tidligere Institutt for anatomi og cellebiologi den som ledet instituttets administrasjon. Etter vel et år ble hele det administrative personalet samlokalisert i 6. etasje etter å ha sittet i alle tre etasjene og med studieadministrasjonen lokalisert nær undervisningsavdelingen i 2. etasje. Kristine Breivik overtok som kontorsjef (senere administrasjonssjef) fra 2005 og la ned et betydelig arbeid i å legge på plass nye oversiktlige og forenklede, men samtidig tydelige administrative rutiner. Etter at hun sluttet i 2009, har Oddveig Åsheim overtatt som administrasjonssjef.

I jubileumsåret består forøvrig administrasjonen ved instituttet av Janne Gotaas, Bente-Elin Haugsvær, Torhild Johansen, Elisabeth Hove og Grethe Mjeldstad med oppgaver som i det vesentlige er rettet mot økonomi, innkjøp og prosjektoppfølgning. Maren Stallemo, Birgitte Hageseter og Stian Krog er ansvarlige for studiesiden og oppfølging av studenter og studieprogram. Geir Olav Løken arbeider mot forskningsprosjekter og kjernefasiliteter, mens Linda Vagtskjold holder i personalfeltet i vid forstand. Anne Berit Apold følger opp ph.d.-kandidatene og søknadsaktiviteten, mens Birgitte De Martens er instituttets ansikt utad i ekspedisjonen.

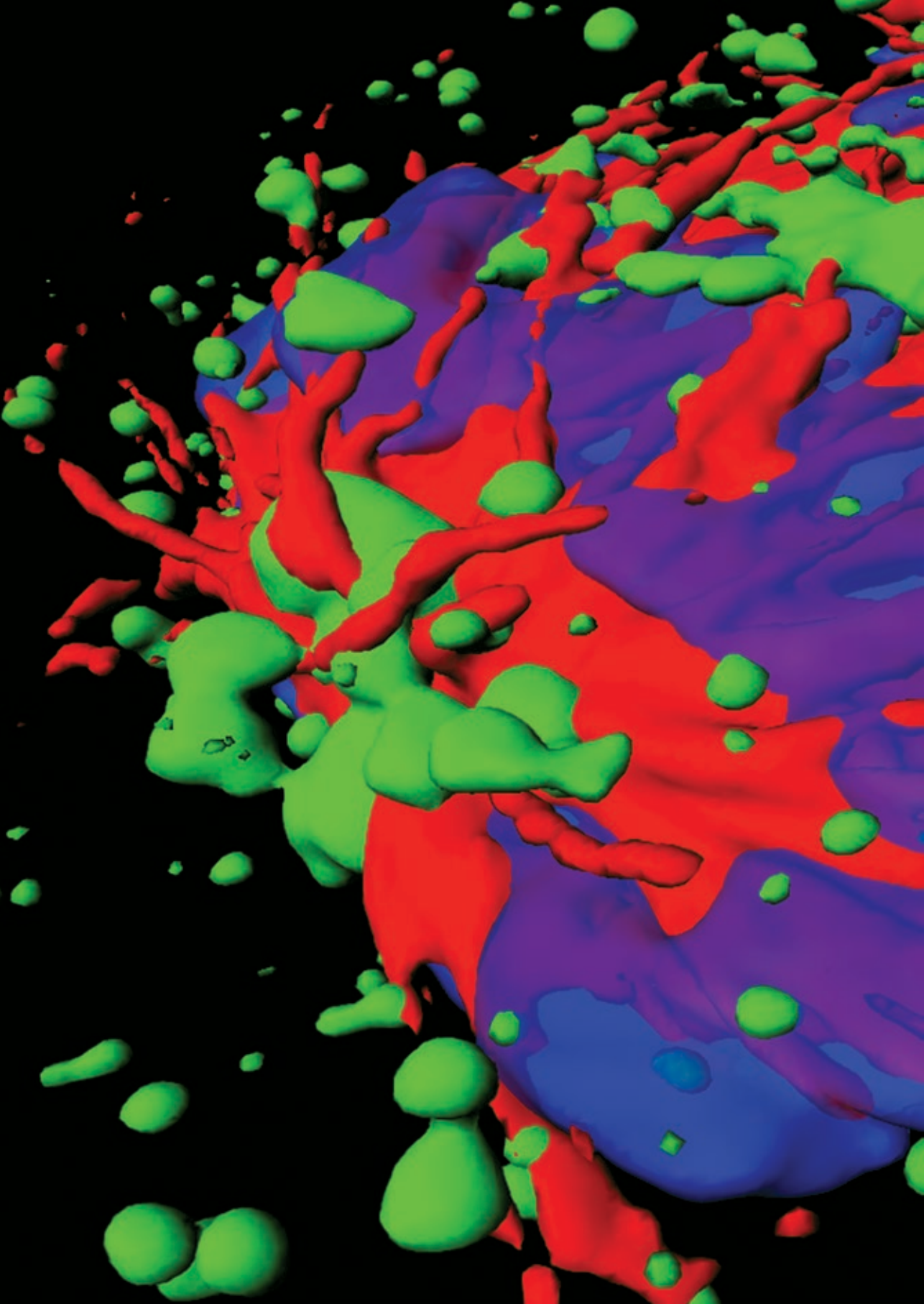
## **Teknisk fellesavdeling**

Fellesavdelingen sørger for løpende drift av instituttets mangslungne, kostbare og kompliserte utstyrspark og fungerer som førstelinjekontakt mellom utstyr og leverandør ved service. Denne avdelingen ledes av Bård Sværi. Med seg i avdelingen har han Torstein Ravnskog (IT), Arve Madsen (HMS og felles kjemikalielager), Finn Strand (elektronikk), Stein-Rune Lindhom (elektronikk), Eli Gunn Kjørlaus (logistikk) samt Karen Elisabeth Pihl (kursvirksomhet). Ali J. Sepulveda deler sin arbeidstid mellom Teknisk fellesavdeling og forskningsgruppen Biogjenkjenning.

## Undervisningsavdelingen

Undervisningsstøtte var tidligere i hovedsak lagt til forskningsgruppene. Fra 2005 ble dette organisert i en egen avdeling som ledes av Bianca Nygård. Undervisningsavdelingen har ansvar for tilrettelegging og gjennomførelse av instituttets praktiske kurs og øvelser innen tema som kjemi/biokjemi, fysiologi, histologi og makroanatomisk. Makroanatomisk avdeling ved Undervisningsavdelingen står for fremstilling av preparater, balsamering og oppbevaring av de legemer som er testamentert til Universitetet i Bergen, og som brukes i undervisningen. Nygård har med seg Astrid Pettersen, Anita Koldingsnes, Maria Diaz, Marit Kjøsnes og Ludmilla Burdek.





# PERSPEKTIVER FOR FREMTIDEN

---

De foregående kapitlene er en historisk reise gjennom vel 120 år, fra de første tankene om prekliniske fag i Bergen, de politiske beslutningene som til slutt bar tankene frem til dagens realitet, Institutt for biomedisin. Visjonen om preklinisk undervisning i Bergen kan føres tilbake til 1892 som del av en vitenskapelig høyskole. Tanken hadde sitt utspring i forskningsmiljøet ved Bergens Museum som til tross for sin meget beskjedne størrelse kunne vise til betydelige oppdagelser av fundamental betydning innen medisin og naturvitenskap.

De første planene for preklinisk undervisning kom i 1901 og gjorde det klart at kostnadene langt oversteg det som var realistisk. Først da Universitetet i Bergen var blitt en realitet i 1946, kom den kliniske delen av et medisinsk studium i gang ved Haukeland Sykehus. Etter å ha fullført den prekliniske delen av studiet ved Universitetet i Oslo kunne 20 studenter ta fatt på det kliniske studiet i Bergen i 1948. Det skulle gå ytterlige 15 år før de første studentene kunne tas opp til et fullstendig medisinsk studium ved Universitetet i Bergen i 1963. Den utløsende faktor var den store legemangelen i landets nordlige fylker. Universitetet i Bergen og Det medisinske fakultet var godt forberedt gjennom år med planleggingsarbeid. Derfor kunne den prekliniske delen av studiet realiseres på kort tid takket være de fremsynte universitetspolitikkerne som handlet raskt da sjansen endelig bød seg.

Oppstarten av de prekliniske miljøene var preget av nybrottsarbeid. Den faglige virksomheten skulle forankres i moderne medisinsk og biologisk vitenskap, i best mulig kontakt med internasjonale fagmiljøer. De prekliniske fagene, særlig biokjemi var ennå ganske beskjedent utbygd ved Universitetet i Oslo. De første søkerne til lærerstillinger i anatomi og fysiologi kom for størstedelen fra nasjonale og lokale institutter, mens søkerne i biokjemi var for det meste norske forskere som vendte hjem etter videregående forskerutdanning i USA, England og Frankrike. Dette ga den faglige virksomheten en forbausende bred og god internasjonal start.

---

Parallelt med oppstarten av preklinisk undervisning og forskning i 1963 gikk Universitetet i Bergen inn i en langvarig og sterk vekstfase. I jubileumsåret 2013 har universitetet 15 000 studenter og over 3 000 ansatte. Av disse representerer studentene ved Det medisinsk-odontologiske fakultet omtrent 12 % og de ansatte ved Institutt for biomedisin i underkant av 8 % av totalen ved universitetet. Grunnbevilgningen fra Det medisinsk-odontologiske fakultet går for det aller meste, ca. 95 %, til lønn til fast ansatte, mens finansiering av instituttets forskning må søkes dekket av konkurranseutsatte midler, i hovedsak fra eksterne, offentlige og i de senere år også kjærkomne tilskudd fra private kilder.

I løpet av siste 50 år har forskningsfinansieringen endret seg markert, med en stadig økende andel bevilget gjennom Norges forskningsråd, EU og andre eksterne kilder. Målet for denne politisk styrte utviklingen har vært å oppnå større og sterkere enheter ledet av de beste blant forskerne. Svakheten er kanskje at det er blitt vanskeligere å fange opp unge og lovende forskere med nye ideer som kan lede morgendagens forskning.

Institutt for biomedisin har fra 2013 to av forskningsgruppene med i Centre for Cancer Biomarkers som er et av 13 sentre som Norges forskningsråd i 2012 tildelte i den tredje utlysningssrunden av sentre for fremragende forskning. De to forskningsgruppene Cellular Network og Matrix Biology deltar i dette senteret som ledes av professor Lars Akslen fra det tidligere Gades institutt, nå Institutt for klinisk medisin 1. Fra Institutt for biomedisin deltar i første rekke professorene James C. Lorens, Donald Gullberg og Rolf K. Reed, men også deres samarbeidspartnere. Ved fakultetet for øvrig deltar forskningsmiljø både fra patologi, mikrobiologi, indremedisin og onkologi samt gynekologi og obstetikk. Det er videre deltagelse fra miljøet i bioinformatikk, Senter for vitenskapsteori samt helseøkonomi ved Universitetet i Bergen. Senteret er organisert i tre program der det ene skal arbeide med prekliniske studier av potensielle nye cancermarkører, ett av programmene skal arbeide med kliniske studier og det tredje med den parakliniske delen av disse studiene. Tilknytningene til miljøene utenfor Det medisinsk-odontologiske fakultet vil samarbeide med alle disse programmene og også gå inn mot de samfunnsmessige og etiske sidene ved å bruke biomarkører for kreft som ledd i å bestemme hvilken behandling den enkelte pasient tilbys.

Instituttet er også vert for en langsiktig og stor forskningsbevilgning fra Bergens medisinske forskningssenter, nemlig Kristian G. Jebsen Senter for forskning på neuropsykiatriske lidelser. Slike store forskningsbevilgninger, fra det offentlige og i de senere år også fra private kilder, er betydelige bidrag. I omfang representerer de eksterne forskningsmidlene til instituttet i dag et større beløp enn grunnbevilgningen fra Universitetet. Nærheten til Haukeland universitetssykehus har gitt en betydelig fornying og ny giv til mange av forskningsmiljøene ved instituttet og også i mange tilfelle skaffet til veie betydelig finansiering både til utstyr og drift av forskning.

**Hvor går veien videre? Hvor går den faglige utviklingen? Hvilke finansieringsmuligheter vil biomedisinsk forskning møte i overskuelig fremtid?** Først litt om den faglige utviklingen. De prekliniske instituttene åpnet ti år etter at den molekylære DNA-strukturen var klarlagt. Allerede i 1969 ble den reverse DNA polymerasen oppdaget av en av instituttets yngre forskere, biokjemikeren Kjell Kleppe, under et opphold i Nobelprisvinneren Khoranas gruppe i USA. En stor del av Biokjemisk institutts forskning konsentrerte seg om forskjellige aspekter av genforskning i de følgende tre tiårene. En annen viktig nyvinning var muligheten til å følge intracellulære strukturer i ultramikroskopiske detaljer, først med elektronmikroskopet og senere med konfokale mikroskoper, noe som fortsatt engasjerer mange av forskerne ved instituttet. Stadig nye avanserte teknikker for strukturelle studier har gjort det mulig å følge intracellulære og intercellulære molekylære fenomener i tid og rom. Sykdomsrelaterte problemstillinger har åpnet for forskningssamarbeid med kliniske avdelinger og flere av instituttets grupper er engasjert i translasjonell forskning med siktemål blant annet å finne fram til diagnostiske markører for forskjellige kreftformer. De tidligste visjonene om et enkelt gen og en enkelt mutasjon som utslagsgivende for en spesifikk sykdom har vist seg å være alt for enkle. Komplekse mutasjoner i et spekter av gener viser seg å medvirke i forskjellige sykdommer. Miljøets påvirkning av genenes uttrykk representerer et annet og nytt konsept som instituttets forskning med sikkerhet vil dreie seg mot i kommende tiår, gitt at forskningens finansiering vil tillate slik utvikling og at vi klarer å rekruttere gode forskere innen dette feltet.

Rekrutteringspotensialet har vært meget godt utnyttet og mange forskere med doktorgrader fra de prekliniske instituttene finnes i dag igjen i ledende stillinger ved de tre samarbeidende fakultetene i Bergen og også i Oslo-regionen.

De faglige problemstillingene imidlertid blir mer og mer komplekse og metodologisk mer krevende, både med hensyn på kompetanse og utstyr. Dette illustreres i de strenge kvalitetskravene som særlig de beste internasjonale tidsskiftene setter til publisering. Denne trenden har endret seg dramatisk i løpet av siste femti år. Professor Einar Eliassen arbeidet med nobelprisvinneren August Krogh i København og fikk sin basale opplæring tidlig på 1950-tallet. Senere publiserte han tre artikler i *Nature* og de øvrige i *Acta Physiologica Scandinavica* og *Årbok for Bergens Museum*. Denne årboken var en typisk representant for en serie tidsskift som de fleste universiteter holdt seg med og byttet med andre institusjoner. Fra slutten av 1960-tallet mistet Årboken helt sin betydning som publiseringsarena for medisin og biologi. *Acta Physiologica Scandinavica* var på samme måte et utstillingsvindu for den skandinaviske forskningen fra 1889 til 2005 inntil tidsskriftet ble reorganisert, internasjonalisert og skiftet navn til *Acta Physiologica*. Det er i dag ytterst sjelden at forskere lykkes i å få publisert sine nyheter i *Nature*.

Preklinisk og medisinsk forskning har vært og vil alltid være internasjonal og den enkelte forsker konkurrerer mer enn noen sinne om forskningsmidler både lokalt, nasjonalt og internasjonalt og oftere enn før i samarbeid med stadig større nettverk

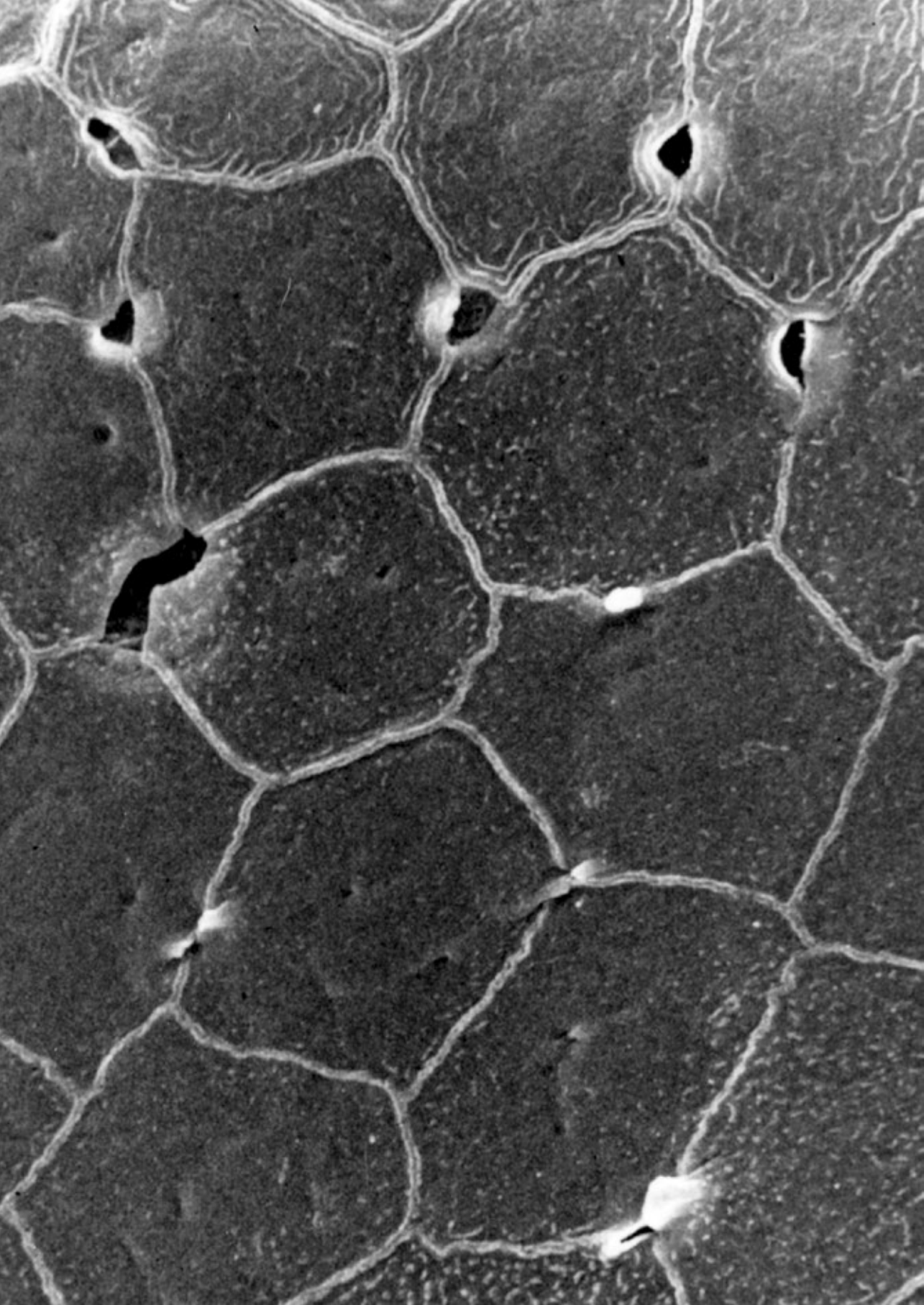
av forskere. Hvor mye og hva som publiseres, hvor og hvor mye de enkelte publikasjonene siteres og hvilken H-index den enkelte forsker oppnår, er nå tilgjengelig på internettets publiseringsbaser ved hjelp av ganske få tastetrykk. Konkurransen om de eksterne forskningsmidlene må følgelig forventes å bli stadig hardere samtidig som fokus flyttes til nye, faglig og/eller politisk valgte problemstillinger. En kort og sannsynlig framskriving av morgendagens forsknings- og utdanningsverden, er stadig mer konkurranse hva gjelder mulighetene for å delta i nettverk med de beste forskerne, lokalt, nasjonalt og internasjonalt.

**Hvilke finansieringsformer vil instituttets forskning møte i overskuelig fremtid?** Det er langt større forskningsressurser tilgjengelig i dag enn for både 20 og 50 år siden, men kravene som stilles er helt andre og strengere enn tidligere, både til forskerne og til instituttene. Kvalitetskravene reflekteres klart i utlysningene fra Forskningsrådet og EU. For eksempel kan kvalitet være det eneste kriterium for tildeling til en enkelt forsker eller til et definert nettverk av forskere. Alternativt inviteres søkere til løsning av brede problemstillinger som krever omfattende samarbeid mellom forskere med komplementær og tverrfaglig kompetanse. Slik forskningspolitisk styring av den faglige utviklingen er utvilsomt kommet for å bli og instituttets forskningsgrupper må hele tiden utvikle egne fortrinn og kompetanse for å være konkurransedyktig i nasjonal og internasjonal sammenheng.

I dagens samfunn må forskningen også finne seg i å kjempe om midler i konkurranse med andre gode formål. Dette er ikke noe nytt. Forskning, og for den del også høyere utdanning, har alltid måttet prioriteres blant andre gode formål samfunnet skal bruke midler på. Sjansen for å lykkes er sannsynligvis større ved å fremheve hva man kan oppnå med ytterligere tildeling av midler enn å beklage seg over at man ikke får gjort noe fordi ressursene er for små. I dag og i årene framover vil dialogen og synligheten i samfunnet bli minst like viktig som før.







# FAST VITENSKAPELIG TILSATTE\* VED INSTITUTTET I JUBILEUMSÅRET

---



Niels Aarsæther



Marit Bakke



Ellen Berggreen



Frode Berven



Rolf Bjerkvig



Clive Bramham



Torbjørn Dall-Larsen



Stein Ove Døskeland



Per Øyvind Enger



Hans-Hermann  
Gerdes



Donald Gullberg



Jan Haavik



Espen Hartveit



Anne Jonassen



Päivi Kettunen



Marion  
Kusche-Gullberg



Terje Larsen



Jim Lorens



Arvid Lundervoll



Aurora Martinez



Reidar Myklebust



Ian Pryme



Rolf Reed



Jaakko Saraste



Frode Selheim



Linda Stuhr



Torfinn Taxt



Knut Teigen



Olav Tenstad



Frits Thorsen



Arne Tjølsen



Karl Johan Tronstad



Anni Vedeler



Margareth Veruki



Helge Wiig

## Vitenskaplige II-er stillinger



Anna Aragay



Livar Frøyland



Anne Halmøy



Hrvoje Miletic



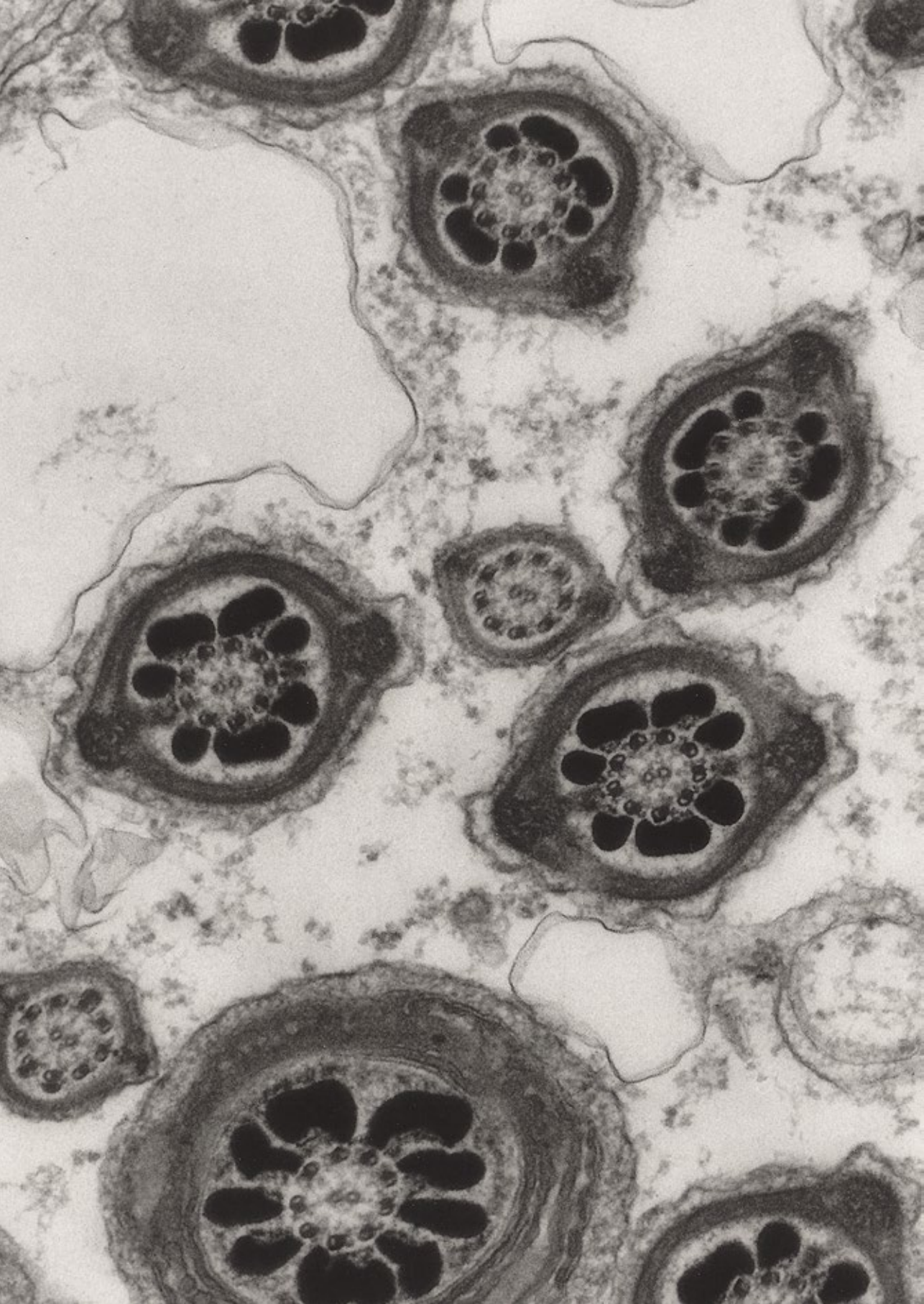
Torbjørn Nedrebø



Beate Stern







# PENSJONISTER VED INSTITUTTET I JUBILEUMSÅRET

---



**Knut Aukland**



**Thor S. Eikhom**



**Torgeir Flatmark**



**Gisle Fosse**



**Miriam Fukami**



**Karen Blaauw Helle**



**Karin Heyeraas**



**Holm Holmsen**



Rolf Isrenn



Arne Kirkebø



Per Gøran Krüger



Inger Hals  
Kvinnslund



Steinar Kvinnslund



Guldborg Serck-  
Hanssen Søvik



Boleslaw Srebro



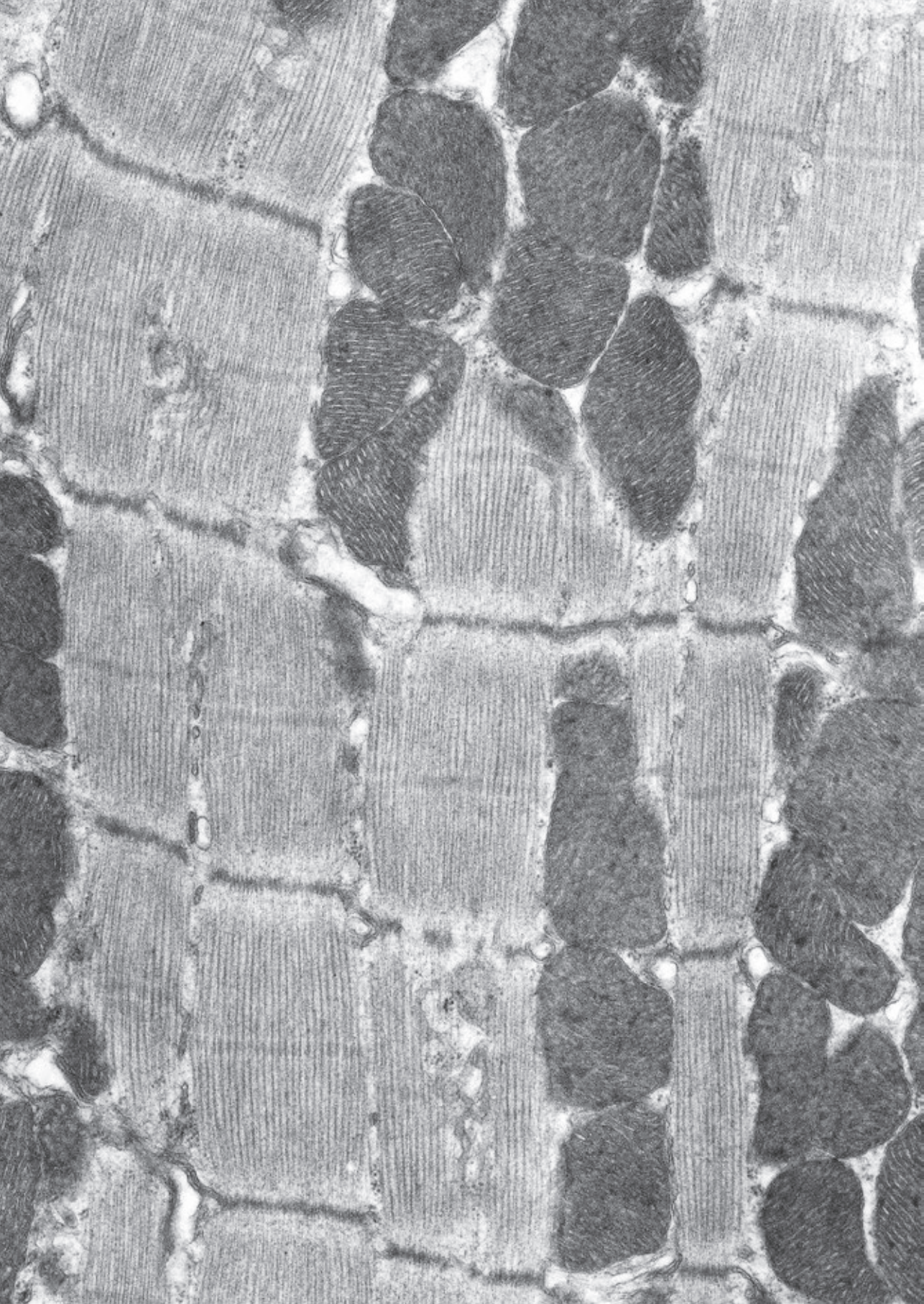
Thorvald S.  
Sætersdal



Reidun Ursin







# FAST TEKNISK- OG ADMINISTRATIVT ANSATTE VED INSTITUTTET I JUBILEUMSÅRET

---



Sissel Vik Berge



Kirsten Marie  
Brønstad



Ludmila Burdek



Hege Avsnes Dale



Khanh Kim Dao



Birgitte de Martens





Maria Diaz



Anne Paulus  
Døskeland



Torild Ellingsen



Åse Rye Eriksen



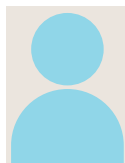
Eva Britt Erlandsson



Hilde Kristin  
Garberg



Ingrid E.  
Sandvik Gavlen



Janne Gotaas



Mona Grønning



Birgitte S. Hageseter



Bodil Berger Hansen



Bente Elin Haugsvær



Kjellfrid Fosso  
Haukanes



Hanne Hollås



Elisabeth Hove



Tambudzai  
Kanhema Jakobsen



Thorhild Johansen



Tove D. Johansen



Eli Gunn Kjørlaus



Marit Kjørnes



Anita Koldingsnes



Stian Krog



Nina Lied Larsen



Stein-Rune Lindhom



Geir Olav Løken



Arve Madsen



Olav Mjaavatten



Grethe Solberg  
Mjelstad



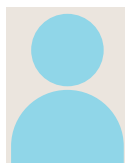
Bianca Nygård



Anne Karin Nyhaug



Tina Pavlin



Karen Elisabeth Pihl



Torstein Ravnskog



Sidsel E. Riise



Cecilie Brekke Rygh



Gerd Signe Salvesen



Ali Sepulveda



Endy Spriet



Maren Stallemo



Finn Strand



Ingrid Strand



Torhild F. Sunde



Bård Kjetil  
Bratli Sværi



Berit Bølge Tysnes



Linda Vagtskjold



Ying Ming



Oddveig Åsheim







