

Mand eller mus

- hvad er forskellen?

Menneske, zebra, mus, Salmonella, gær, influenzavirus... Hvorfor er der udviklet så mange arter her på vores klode, og hvorfor er de så forskellige? Et nyt forskningsområde, systembiologi, kan kaste lys over dette evolutionens store spørgsmål.

Af Pia Jørnø



Den nyeste forskning viser, at gensatt hos mennesket og laverestående pattedyr som musen er forbløffende ens. Forskellene på de to arter skal snarere forklares ved de utallige processer, der finder sted i cellerne.

■ Darwins evolutionsteori har givet rammen for vores forståelse af livets udvikling, men der er stadig meget vi ikke ved om evolutionen. Vi mangler svar på centrale spørgsmål som:

Hvad skete der, da livet for millioner af år siden begyndte at blive til andet og mere end encellede organismer? Hvorfor er der opstået så mange og så forskellige arter? Og hvordan er de placeret på livets store og vidt forgrenede stamtræ?

Siden Watson og Crick i 1953 opdagede DNA's molekylære struktur – dobbeltspiralen – har forskerne ledt efter svarene i *generne*. Og så sent som i 2001, hvor menneskets DNA var blevet kortlagt, gik viden-skaben stadig ud fra at generne ville være vidt forskellige fra art til art. I hvert fald når man sammenlignede så forskellige arter som f.eks. mennesket og musen.

Forskerne antog med andre ord at generne ville afspejle forskellene mellem mænd og mus – jo mere højstående organisme, desto flere og mere komplekse gener ville den have. Generne var dermed nøglen til at kunne placere alle arterne på de rigtige grene på livets stamtræ.

Men nej. De allersneste års kortlægning af generne i mennesket og adskillige andre levende organismer har vist noget andet. Vi ved nu at mennesket og musen har det samme antal gener, cirka 30.000, og at kun cirka 300 af dem er markant forskellige. Vi ved også, at generne udgør mindre end 2 procent af hele DNA-strengen – hos mennesket såvel som musen.

På grund af disse opdagelser mener forskerne nu, at svarene på evolutionens store spørgsmål skal findes i *hvornår* og *hvor* *dan* generne bruges – altså i de tusindvis af molekylære processer, der finder sted i levende celler. En del af processerne er allerede blevet afdækket, men der er utallige funktioner og komplekse samspil, som man først lige er begyndt at få øje på.

Hvis vi derfor skal forstå evolutionen, er det nødvendigt at udforske alle disse processer og samspil. Og sætte denne viden sammen til helhedsbilleder af,

hvordan organismer udvikler sig.

Det er et kæmpe arbejde, men det er i gang – inden for et nyt forskningsområde, der hedder systembiologi.

Systembiologien laver helhedsbilleder

Kort fortalt går systembiologi ud på at lave komplette beskrivelser af biologiske systemer såsom en celle, en gruppe af celler, en bakterie, et pattedyr eller et økosystem.

Denne helhedsorienterede tilgang handler ikke kun om at kortlægge samtlige bestanddele, f.eks. i en celle. Den handler lige så meget om at afdække bestanddelens funktioner, f.eks. de molekylære processer i en celle. Og ikke mindst om at finde de utallige sammenhænge, der er på kryds og tværs mellem de tusindvis af bestanddele og processer.

»Systembiologi er et overordentligt interessant forskningsområde, fordi det kan give svar på nogle af naturvidenskabens helt centrale spørgsmål. Og Danmark er godt med – der er adskillige grupper, som er med i den internationale top inden for systembiologi. Dette potentiale vil vi gerne stimulere«, siger professor Jes Madsen, formand for Forskningsrådet for Natur og Univers.

Forskningsrådet har udpeget systembiologi som et særligt, visionært indsatsområde og har allerede uddelt mere end 23 millioner kroner til forskningsprojekter inden for området.

»Systembiologien har tilmed nogle overordentlig lovende og vigtige anvendelsesperspektiver – blandt andet inden for lægevidenskab og fødevarerproduktion«, tilføjer Jes Madsen.

Resultaterne fra den systembiologiske forskning kan blandt andet danne basis for at udvikle skræddersyede, effektive behandlinger af sygdomme, også alvorlige sygdomme som for eksempel kræft. Man vil nemlig kunne kortlægge præcist, hvordan syge eller inficerede celler afviger fra "normalen" – og derved få et godt grundlag for at udvikle medicin, der målrettet neutraliserer afvigelserne. Eller for at udvikle effektiv kontrol

Systembiologi

– et visionært område

I 2006 gjorde Forskningsrådet for Natur og Univers (FNU) en særlig indsats for at fremme systembiologi, blandt andet med den hensigt at stimulere Danmarks fremtrædende internationale position inden for dette nye forskningsområde. På forslag fra FNU blev systembiologi udpeget som et såkaldt Visionært Område. Rådet bevilgede i alt 22,4 millioner kroner til 11 forskningsprojekter inden for systembiologi, her i blandt til de fire forskningsprojekter, der er omtalt i artiklen. 10 af millionerne kom fra en særlig pulje, som var øremærket til Visionære Områder.

Visionære områder udpeges af bestyrelsen for Det Frie Forskningsråd – et råd som foruden dets bestyrelse udgøres af FNU og de fire andre faglige forskningsråd i Danmark. I 2006 udpegede bestyrelsen i alt seks Visionære Områder på baggrund af forslag fra de fem faglige forskningsråd. Samtidig afsatte bestyrelsen i alt 80 millioner kroner til den særlige pulje til de Visionære Områder i 2006.

Formålet med Visionære Områder er at støtte vigtige nye tendenser i den grundlagsskabende forskning i Danmark – med henblik på at sikre Danmarks forskningsmæssige position blandt de videnskabelige områder, der kommer til at sætte fremtidens dagsorden. Et Visionært Område kan være et nyt, perspektivrigt forskningsområde, der har behov for et økonomisk løft. Det kan også være et område, hvor man i Danmark har grundlaget for at kunne udføre forskning på internationalt topniveau. Det Frie Forskningsråds bestyrelse søsatte Visionære Områder i 2005.

mod inficerede fødevarer.

Den systembiologiske forskning kræver en indsats fra mange forskellige videnskabelige discipliner, bl.a. genteknologi, molekylærbiologi, evolutionsbiologi, biokemi og ikke mindst bioinformatik, hvor man bruger statistik, matematik og informationsteknologi til at gennemskue de biologiske data.

Det er de senere års udvikling af avancerede metoder og teknikker inden for disse forskningsområder, der har gjort den systembiologiske forskning mulig.

Nye matematiske og statistiske metoder

I en celle er der tusindvis af molekyler, og de spiller sammen i et sammensurium af biokemiske processer. Det bliver selvsagt til en ordentlig portion data, når man måler på de tusindvis af processer og molekyler ved hjælp af de moderne teknikker.

»Hvis man overhovedet skal få styr på de hundredtusindvis af data – og finde ud af hvordan tingene hænger sammen – er det nødvendigt at udvikle matematiske modeller og stati-

stiske metoder, der kan matche de store og komplekse datasæt«, siger professor Carsten Wiuf fra Center for Bioinformatik (BiRC) på Aarhus Universitet.

Og det er netop dét, Carsten Wiuf arbejder på. I samarbejde med engelske forskere er han i gang med at udvikle nye matematiske modeller og statistiske metoder til analyse af samspil mellem cellens proteiner.

»Vi udvikler modellerne for såkaldte protein-interaktionsnetværk – PIN'er. Et PIN er en beskrivelse af cellens proteiner med tilhørende information om alle proteinernes indbyrdes samspil«, fortæller Carsten Wiuf. Wiuf-teamets PIN-data omfatter omkring 10.000 proteiner og op mod 100.000 forbindelser mellem proteinerne.

»Det er proteiner og forbindelser i bakterie- og gærceller, vi arbejder med. Men modellerne og metoderne vil kunne bruges til at regne på mange forskellige systembiologiske datasæt. De vil for eksempel kunne overføres til at analysere data fra menneskeceller«, fortsætter Carsten Wiuf.

Aarhus-professoren forventer, at hans forskning vil levere nye

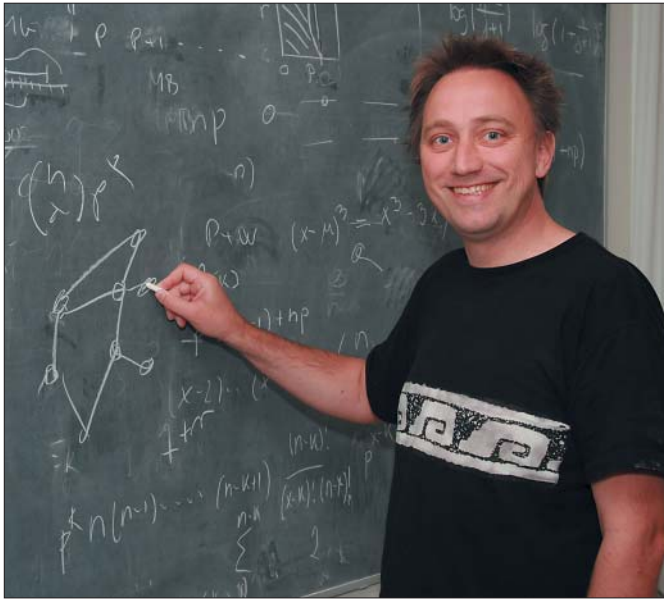
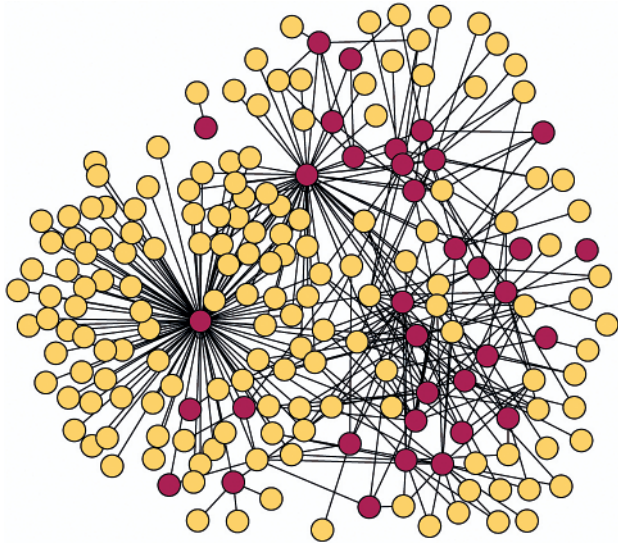


Foto: Jørgen Dahlgaard

Carsten Wiuf fra Center for Bioinformatik (BiRC)



Denne skematiske tegning af et Protein-interaktionsnetværk, et PIN, giver et fingerpeg om de mange indviklede sammenhænge, Carsten Wiuf arbejder på at udrede.

brikker til evolutionens store puslespil. Ud fra proteinernes samspil vil forskerne nemlig kunne sandsynliggøre, hvordan organismer har udviklet sig gennem evolutionen. Han venter også at finde nogle af de biologiske processer, der har været vigtige for den evolutionære udvikling, og om de samme processer har været vigtige for forskellige arters udvikling.

Ud over disse naturvidenskabelige opdagelser kan Carsten Wiufs forskning bane vej for at udvikle bedre kræftbehandling.

Hans modeller og metoder vil nemlig kunne bruges til at analysere proteiner, der specielt har at gøre med kræftceller.

Fra junk til func

En anden, helt central udfordring i systembiologien er at udrede alle RNA's funktioner. I de allerseneste år har videnskaben nemlig opdaget, at RNA spiller mange flere roller end tidligere antaget.

»Indtil for få år siden mente forskerne, at der kun var én slags RNA, som virkelig betød noget,

nemlig det RNA, der dannes på baggrund af generne«, fortæller Søren Molin, der er professor ved BioCentrum på Danmarks Tekniske Universitet og medlem af Forskningsrådet for Natur og Univers.

Det RNA, der fremstilles på grundlag af generne, kaldes messenger-RNA, eller på dansk budbringer-RNA. Det dannes som kopier af generne, hvorefter det giver "besked" videre i cellen om, at der skal dannes proteiner. Der er tusindvis af forskellige proteiner i en celle, og de udfører en stor del af de molekylære processer i cellen.

»De seneste års forskning har imidlertid afsløret, at en stor del af det DNA, som ikke er gener, også danner RNA. Og at disse RNA-molekyler har adskillige, uundværlige funktioner i cellerne«, fortsætter Søren Molin.

Det er hele 98,3 % af DNA'et, som ikke er gener, og dette DNA er tidligere blevet kaldt *junk-DNA*, fordi man ikke mente, at det var til nogen nytte. Men nu har det altså vist sig, at en stor del af junk-DNA'et producerer RNA, der løser vigtige opgaver i cellen.

Dette junk-RNA – som måske snarere bør kaldes (functional) RNA – fungerer blandt andet som styre- og kontrolenheder i cellen. Det er for eksem-

pel med til at styre, hvornår de forskellige gener må komme til udtryk – altså hvornår de må danne proteiner.

RNA bekæmper virus

Det nyopdagede func-RNA har for eksempel vist sig at spille en rolle, når dyr og planter forsvares sig mod virus: Når en virus trænger ind i en celle, dannes den RNA, som ligner værtscellens budbringer-RNA. Virus-RNA'et er med andre ord "falsk" budbringer-RNA, der kan få værtscellen til at producere særlige proteiner – proteiner, som er baseret på virus' eget arvemateriale, og som hjælper virus med at formere sig i den angrebne organisme.

Men værtscellen kan forsvare sig ved at benytte *RNA-interferens*. Denne forsvarsmekanisme består i, at værtscellen producerer små RNA-stykker, mikro-RNA'er, som ødelægger virus-RNA'et. Mikro-RNA'erne forhindrer altså de virusvenlige proteiner i at blive dannet – og afskærer dermed virus fra at brede sig i værtsorganismen.

»Virus og værtsorganismen gennemfører nærmest et evolutionært våbenkapløb, hvor de på skift udvikler nye tricks til henholdsvis angreb og forsvar«, fortæller post doc. Jonathan P. Bollback, som forsker i RNA-inter-

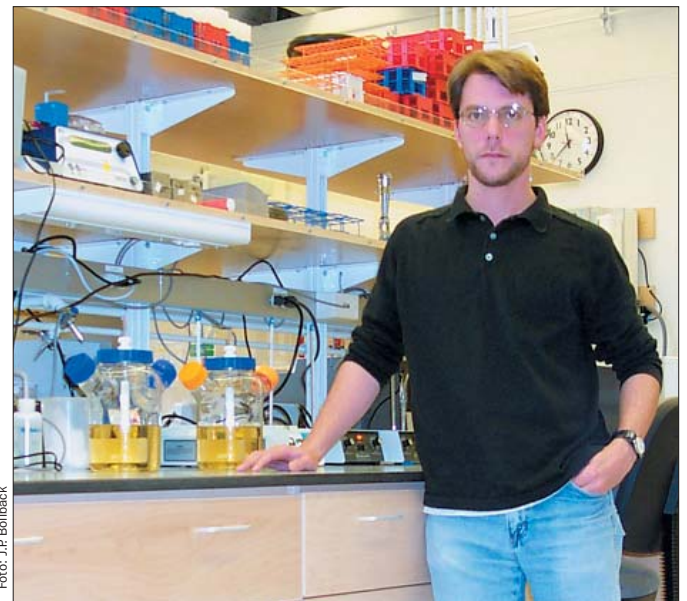


Foto: J.P. Bollback

Jonathan P. Bollback i laboratoriet, hvor han laver sin eksperimentelle forskning. På bordet ses glas, som han bruger til at dyrke bakterier i.

ferens på Københavns Universitet.

Jonathan P. Bollback laver eksperimentelle modeller, hvor han lader virus angribe bakterier. Han tilsætter små RNA-stykker, som han har udvundet fra bakteriernes RNA. Disse stykker er mægtige til organismens egne mikro-RNA'er, men de kaldes siRNA'er (small interfering RNA'er), når de er tilsat udefra.

Han udsætter virus for en cocktail af mange forskellige siRNA'er i et forsøg på at trænge virus op i en krog, så den ikke har overskud til at mutere. Han vil derefter undersøge de virus, som kan modstå siRNA-cocktailen. På den måde kan han afsløre nogle af de mekanismer, der gør virus i stand til at undgå at blive angrebet af siRNA'erne. Han regner også med at identificere, hvilke siRNA'er der kan bekæmpe virus, og hvordan de præcist virker.

Jonathan P. Bollbacks forskning vil ikke blot føre til større forståelse af evolutionen. Hans resultater kan også danne grundlag for at udvikle nye behandlingsmetoder mod virus-sygdomme som influenza, SARS og AIDS.

Kvalitetskontrol og eksportassistance

I de senere år har forskerne også opdaget, at cellens budbringer-RNA bliver kvalitetskontrolleret, når det er blevet dannet inde i cellekernen.

Hvis budbringer-RNA'et ikke er i orden, bliver det sendt til destruktion. Hvis RNA'et derimod er af korrekt kvalitet, får det hjælp til at blive eksporteret fra cellekernen og ud i cellens cytoplasma – hvor det giver beskeden videre om, hvilket protein der skal dannes.

Kvalitetskontrollen og eksportassistancen udføres blandt andet af et særligt proteinkompleks, der består af 6-7 "samarbejdende" proteiner. Ditlev Egeskov Brodersen, som er lektor ved Molekylærbiologisk Institut på Aarhus Universitet, er i gang med at kortlægge den tredimensionelle opbygning af dette kompleks. Dét kan blandt andet give bedre forståelse af arvelige sygdomme:



Ditlev Egeskov Brodersen undersøger proteinernes molekulære struktur ved at bombardere proteinkrystaller med røntgenstråler.

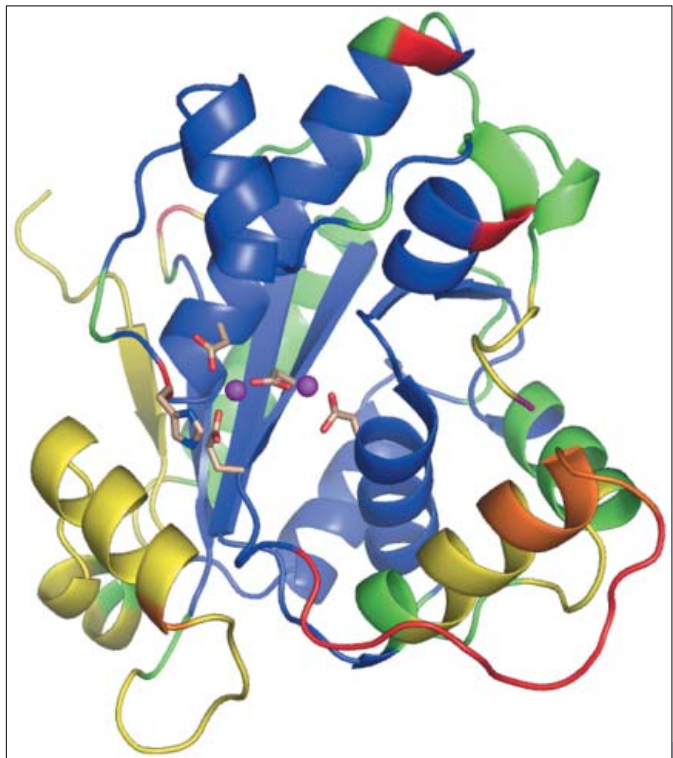
»Man mener, at cirka en tredjedel af menneskets arvelige sygdomme skyldes fejl i budbringer-RNA'et. RNA-fejlene er enten kopieret direkte fra et fejlbehæftet gen eller opstået under selve kopieringsprocessen«, siger Ditlev Egeskov Brodersen.

»I nogle tilfælde lykkes det fejlbehæftet budbringer-RNA at komme ud i cytoplasmaet. Derved bliver de proteiner, RNA'et "producerer", ufuldkomne – der går noget galt i cellen. Kvaliteten af RNA'et, og den effektivitet hvormed det bliver produceret og senere fjernet fra cellen, har således stor betydning for vores sundhed«, fortsætter han.

En grundlæggende viden om, hvor og hvorfor det går galt, er første skridt på vejen til at finde effektive kure mod sådanne arvelige sygdomme.

Grundlag for ny kur mod Candida-svamp

Lektor Birgitte Regenbergs systembiologiske forskning på Institut for Molekylær Biologi ved Københavns Universitet har et meget konkret anvendelsesperspektiv. Resultaterne af hen-



Skematisk tegning af strukturen af proteinet Pop2p, som for nylig er blevet kortlagt i Ditlev Egeskov Brodersens laboratorium på Aarhus Universitet. Pop2p fjerner RNA fra cellen, når RNA'et har udført dets funktion og ikke længere skal bruges. Ditlev Egeskov Brodersen er nu i færd med at kortlægge et proteinkompleks ved navn THO/TREX, som deltager i kontrol, nedbrydning og eksportassistance til budbringer-RNA – før dette påbegynder dets vigtige funktioner i cellen.

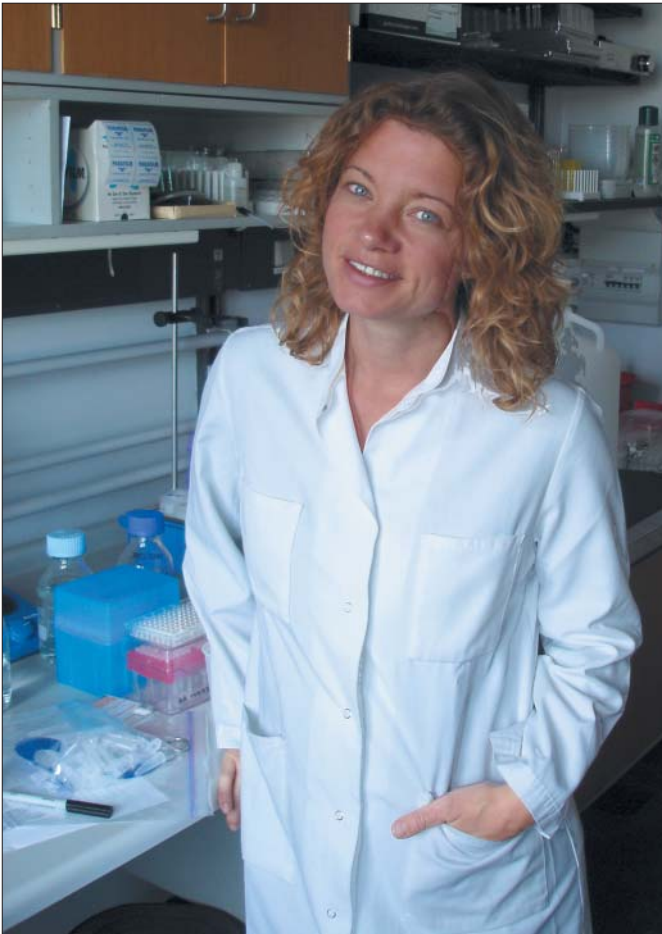


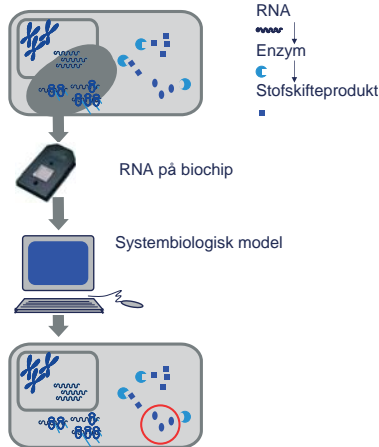
Foto: Anders Asperberg

Birgitte Regenbergs systembiologiske forskning kan bane vej for bedre behandlingsmetoder mod infektioner med svampen Candida.

Cellers stofskifte kan forudsiges ved brug af model

Birgitte Regenberg har mistanke om, at et eller flere stofskifteprodukter ændrer koncentration i gær, når det invaderer. Det er dog meget svært at måle alle ca. 1200 stofskifteprodukter i gærcellen. Birgitte Regenberg bruger derfor en alternativ metode, en systembiologisk model, der bygger på den viden at stofskifteprodukter dannes af enzymer, som laves af RNA. Ved hjælp af modellen kan man bruge RNA-målinger til at forudsige mængden af de forskellige stofskifteprodukter i gærcellen. Man kan derved spare både tid og penge i søgningen efter de faktorer, der bestemmer om en gær invaderer og dermed bliver sygdomsfremkaldende.

Spørgsmål:
Hvilket stofskifteprodukt ændrer koncentration?



des arbejde kan nemlig være et skridt på vejen hen mod at udvikle bedre behandlingsmetoder mod infektioner med svampen Candida.

Man ser f.eks. alvorlige infektioner med Candida i kunstige hofter eller andre implantater. Mange kræftpatienter får desuden nedsat deres livskvalitet på grund af Candida-svamp i munden. Infektionen hæmmer nemlig smagsansen og bidrager til appetitløshed, og hos kræftpatienter er den svær at kurere med de eksisterende behandlinger.

»Candida hører til den naturlige mikroflora i vores slimhinder. Normalt findes den som en enkeltcellet organisme, og i den form er den uskadelig. Men i nogle tilfælde slår Candida-cellerne sig sammen til en flercellet form og vokser ind i slimhinden – og inficerer dermed slimhinden«, fortæller Birgitte Regenberg, som har fået et såkaldt Skou-stipendium til at undersøge nogle af de molekylære mekanismer bag svampes skift til den flercellede, invaderende form.

Hun bruger gær som eksperimentel model. »Gær har nemlig mange fællestræk med Candida, blandt andet når den skifter fra encellet til flercellet form og invaderer sin værtsorganisme, der for eksempel kan være en vindru«, forklarer Birgitte Regenberg, som gennemfører projektet i samarbejde med Biocentrum-DTU.

Stor indsats, epokegørende resultater

Der er nok at tage fat på inden for systembiologi: Cellens tusindvis af processer, bestanddele og samspil udgør et afsindigt kompleks puslespil, og det vil kræve enorme ressourcer at kortlægge det hele og afsløre alle sammenhænge for blot en enkelt art. For ikke at tale om alle afvigelseerne ved sygdomme – som bekendt kan vi blive syge på et utal af måder. Forskerne forventer, at systembiologien vil kaste epokegørende gennembrud af sig i de kommende år: Opdagelser, som med syvtonnersøm vil banke grene fast på livets stamtræ. Og opdagelser, som vil bane vej for nye, effektive kure mod alvorlige sygdomme. ■

Om forfatteren



Pia Jørno er civilingeniør og har arbejdet som freelance videnskabsjournalist siden 1995.

E-mail: piajorno@tdcadsl.dk

Om forskerne

Carsten Wiuf er professor ved Aarhus Universitet, hvor han leder den biomedicinske gruppe på Center for Bioinformatik (BiRC).

E-mail: wiuf@birc.au.dk
www.birc.au.dk/~wiuf/

2. Jonathan P. Bollback er post doc. ved Biologisk Institut på Københavns Universitet
E-mail: bollback@binf.ku.dk
<http://www.binf.ku.dk/~bollback/>

3. Ditlev Egeskov Brodersen er lektor ved Molekylærbiologisk Institut ved Aarhus Universitet.
E-mail: deb@mb.au.dk
www.bioxray.dk/~deb og www.bioxray.dk

4. Birgitte Regenberg er lektor ved Institut for Molekylær Biologi på Københavns Universitet.
E-mail: bregenberg@aki.ku.dk
<http://www.imbf.ku.dk/>

Læs videre

Forsknings og Innovationsstyrelsen
<http://fist.dk>