



Næsens form

Mennesket består af omkring en trillion celler, der alle er forskellige i tid og rum. Når vores næse gennem hele livet ligner vores forældres, viser det at den befrugtede ægcelle må indeholde information, der gør det muligt specifikt at placere hver eneste celle i tid og rum.

Biologien står over for store forandringer. Den moderne molekylærbiologi har gjort det muligt at begynde at forstå, hvordan evolutionen af komplekse organismer er foregået. Den nyeste forskning har givet os det første kik ind i denne verden af information.

Af Peter Arctander

■ I omkring tre mia. år var livet på Jorden én-cellet. For ca. 900 mio. år siden skete der pludselig noget drastisk, og inden for få millioner år blev grunden lagt til den mangfoldighed af flercellede planter og dyr, vi har i dag. Organismerne på Jorden har siden udviklet sig mod en større kompleksitet. Hvad skete der?

Svaret er: "Det ved vi ikke." Traditionelt bygger forståelsen af denne type evolutionære spørgsmål på sammenligninger af organismernes udseende, funktion og udvikling gennem livet. På denne måde er slægtskabsforhold og udviklingslinier blevet beskrevet. Charles Darwins måske mest betydningsfulde indsats var at "tage det guddommelige ud af ligningen" og i sit værk *Om arternes oprindelse* fra 1859 at fastslå, at den naturlige udvælgelse, *selektionen*, er forandringens

motor. Den østrigske munk Gregor Mendels arbejde (fra 1866) danner, sammen med Darwin, hjørnestenene i vores forståelse af evolution. Mendel klarlagde, at arv og kombinationen af forskellige arvelige egenskaber skaber kontinuitet og variation. Krydses en rød ærteplante med en hvid, får vi stadig en ærteplante, men den kan være lyserød.

Der er naturligvis sket meget siden de to levede – bl.a. er gener blevet defineret, og DNA opdaget og beskrevet som vores arvelige materiale. I vores kultur er evolution formentlig det mest udbredte biologiske begreb, og den måde vi ser på naturen, er præget af vor opfattelse af evolution. Inden for biologien gælder den berømte biolog Theodosius Dobzhanskys udsagn stadig: »Intet i biologien giver mening hvis ikke i lyset af evolution.«

Genomer, DNA og RNA

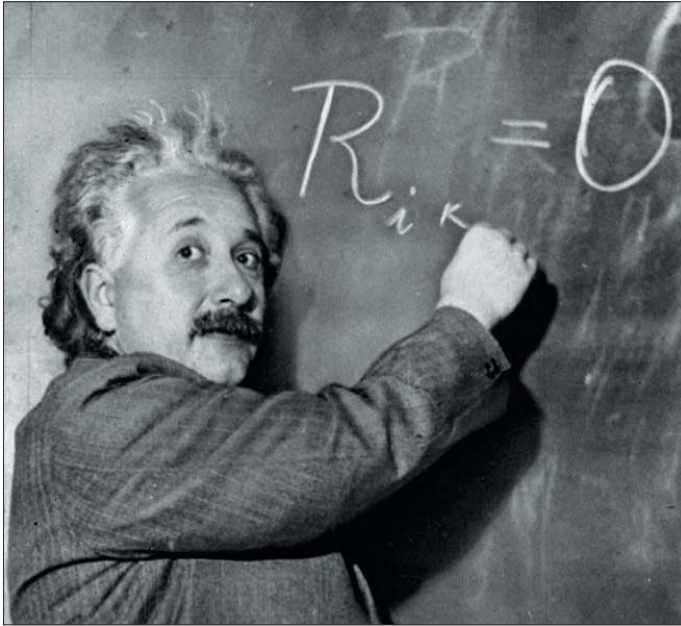
Menneskets arvemasse, DNA'et, er skrevet i et alfabet på fire bogstaver (kaldet nukleotider), og det samlede DNA (genomet) udgør en lang historie på over tre mia. bogstaver. Rækkefølgen – eller sekvensen – af samtlige disse mere end tre milliarder bogstaver er blevet fastlagt i forbindelse med Det humane genomprojekt. Tilsvarende er sket for en række dyr, planter, bakterier og vira. Disse genomsekvenser udgør en fantastisk vidensbase, men svarer dog ikke i sig selv, på ret mange spørgsmål, hvilket jeg vil komme tilbage til.

På det allersæneste er man endvidere blevet i stand til at registrere, hvad denne ufattelige mængde information i første omgang bliver brugt til – altså hvilket RNA, der bliver aflæst fra DNA'et. Det viser sig, at det DNA, der via RNA ender med

at blive til proteiner, blot udgør en meget lille del af det samlede produkt. Disse to fremskridt, sekventering af genomerne og registrering af deres udtryk, giver nye muligheder for at begynde at forstå nogle af biologiens grundspørgsmål.

Umådelige mængder information

Tilbage til udgangspunktet: hvad kan man forvente, at der kræves af en kompleks organisme med mange celler? På den ene side skal den være fleksibel og robust for at kunne klare sig i omgivelserne og modstå de uundgåelige fejl, der vil opstå i individets udvikling og funktion. I en evigt forandrende verden skal organismen endvidere kunne tilpasse sig gennem naturlig udvælgelse. For at det skal kunne ske skal der være en stor variation at selektere ud fra. På den samme tid skal organismen være konservativ,



De store genomprojekter har fastlagt rækkefølgen af DNA-byggesten i den samlede arvemasse for en lang række organismer. Dette har afsløret, at der faktisk ikke er ret stor forskel på repertoireet af proteinkodende gener af organismer, der udadtil synes meget forskellige. F.eks. har kortlægningen af DNA-sekvensen for hhv. mennesket og musen vist, at der kun er ca. 300 gener, de to arter ikke har tilfælles.



Ser man på mere overordnet på vertebraterne (dvs. dyr med rygøjle) og invertebraterne (dvs. dyr uden rygøjle), så har vertebraterne ca. dobbelt så mange proteinkodende gener som invertebrater. Men det større antal hos vertebraterne skyldes hovedsageligt duplikationer (dvs. kopier af de samme gener). Den større kompleksitet hos vertebraterne skyldes altså ikke primært, at de har et større repertoire af gener at gøre godt med.

så menneskebørn kommer til at ligne mennesker og en hvilken som helst tulipan en tulipan.

For at få noget kompleks til at virke må der udveksles information. Ser vi på den enkelte celle, så skal rigtig, rigtig mange signaler sendes og modtages for at koordinationen kan virke og impulserne udefra registreres.

Analyser og matematisk teori peger på, at når kompleksiteten øges, så øges behovet for signalering endnu mere. Der er altså ikke blot en simpel lineær sammenhæng mellem antallet af celler eller biokemiske processer, der skal "tale sammen", og behovet for signalering, men nærmere en kvadratisk. Man kan derfor

antage, at informationsudvekslingen er organiseret i netværk, da dette er en måde at effektivisere informationsstrømmen.

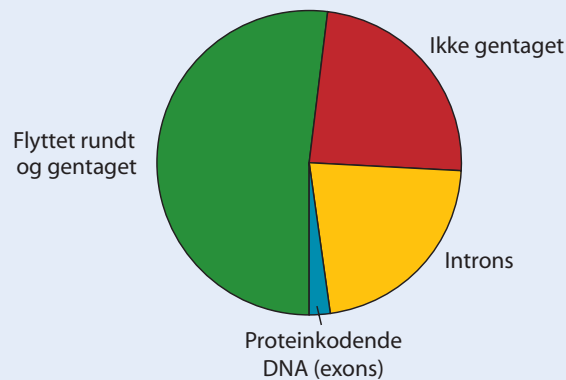
Mennesket har omkring 150 forskellige slags celler, og hver af dem er ufattelig komplicerede i deres funktion og udvikling. Vi har omkring 10 mia. hjerneceller, der skal fungere sammen, og i alt

har vi gennem vores liv mindst omkring en trillion celler, og det fantastiske er, at de alle er individuelt forskellige i tid og rum. Læserens næse ligner, i alt fald lidt, den ene eller begge forældres. Hvordan går det til, at et æg og en sædcelle tilsammen "ved" hvor 1 trillion celler, heriblandt næsens, skal være måske 30 år

Genomets sammensætning

Skematisk opdeling af vores DNA i forskellige kategorier. Det fremgår, at det proteinkodende DNA (exons) kun udgør en meget lille del af det samlede DNA. Introns er DNA, der afskrives som RNA sammen med exons, men ikke i sig selv koder for protein. En stor del af genomet består af ikke-proteinkodende DNA, som aflæses til RNA.

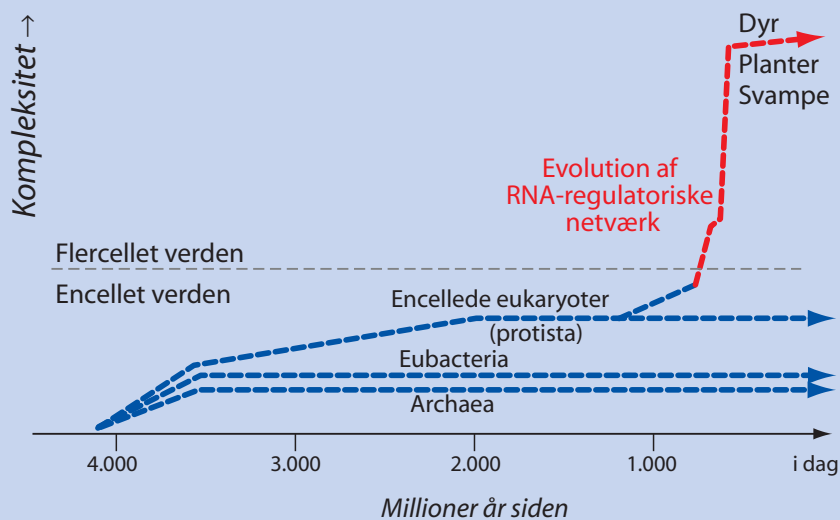
Det er de ca. 1,8 % af vores DNA, som koder for proteiner, der har tiltrukket næsten al opmærksomhed. Imidlertid aflæses mere end 50 % af vores DNA til RNA. Jo mere molekylærgenetikken interesserer sig for dette RNA, jo flere spændende opdagelser bliver



der gjort om dets regulerende funktioner.

DNA er dobbeltstrengt og begge strenge kan aflæses og producere funktionelt RNA. Det er

endnu uvist i hvilken udstrækning dette sker. For øjeblikket er budet, at 20-40 % af exons og introns har aflæsning på begge strenge.



En simplificeret beskrivelse af livets udvikling på Jorden. I ca. 3 mia. år var alt liv encellet og omfattede de tre hovedgrupper eubakterier, archaee og encellede eukaryoter. For omkring 900 mio. år siden skete der en eksplosion i udviklingen af flercellet liv og alle kendte livsformer opstod. En mulighed er, at eksplosionen skyldtes, at der blev skabt nye muligheder for informationsudveksling og regulering med RNA-baserede netværk.

senere? Hvor opbevares og hvordan udfoldes al den information? Da informationen er arvelig, ved vi, at den vil være at finde i DNA'et. Styring, kontrol og netværkning ved vi derimod meget lidt om.

Fra detalje til helhed

Komplekse og dynamiske organismer kan ikke beskrives alene ved at opremse bestanddelene. Når det drejer sig om celler, så

har det været tendensen inden for molekylærbioingen at fokusere på beskrivelsen af proteinerne, altså cellens komponenter. Skal man beskrive organismer og deres celler, må man række ud over komponenterne og beskrive deres integrerede funktion, reguleringen af hvordan bestanddelene opbygges og koordinationen af deres virksomhed. Bringes molekylærbioingens kendskab til basale livsprocesser sammen

med evolutionsbiologien, kan der opstå en synergi, der kan forandre dem begge.

Molekylærbioingens succes skyldes i høj grad dens intense fokusering på detaljen, den såkaldte reduktionistiske metode. Evolutionsbiologien har det lange tidsperspektiv og stræber efter helhedsforståelse. Let er det ikke at bringe to så forskellige videnskabelige discipliner sammen. Lettere bliver det ikke

af, at en række øvrige discipliner som bioinformatik/statistik, biokemi, cellebiologi og medicin må bringes ind i samarbejdet og trække på samme hammel for at kunne angribe de komplicerede problemstillinger. Det er vanskeligt, men sandelig også spændende. I evolutionsbiologien registrerer vi forandringer over tid af organismers udseende og funktion. Udfordringen er at knytte forbindelsen mellem denne traditionelle beskrivelse og den hastigt udviklende forståelse af de molekylære processer bag forandringer.

Digital kommunikation via RNA?

Hvordan kan man forestille sig, at den omfattende kommunikation foregår? At "snakke" sammen på molekylært niveau betyder i praksis at signalere ved fysisk at skabe en forbindelse, der så resulterer i en biokemisk forandring. RNA og proteiner kan binde til DNA, til hinanden og til andet RNA og protein. Antallet af signaler stiger som nævnt voldsomt med øget kompleksitet, og man kan forestille sig, at cellernes og organismernes opbygning og deres funktionelle samspil styres af kommunikationsnetværk bygget op omkring RNA. Netværksarkitektur er arvelig, og evolutionær forandring af den har afgørende betydning for, hvordan planters og dyrs udseende og funktion ændrer sig med evolutionen. Den måde, som små RNA virker i reguleringen, minder meget om digital signalering, idet de små regulerende RNA ikke i sig selv er involverede i de biokemiske processer, de signalerer om, men alligevel kan have fundamental betydning for styringen af processerne. Digitalt baseret kommunikation kan være uhyre effektiv – tænk blot på dvd'er, computere og mobiltelefoner.

Den gængse opfattelse er, at et gen er et stykke DNA, der kan afskrives og oversættes til et protein. Det er der dog kun 1,8 % af vores DNA, der kan. Men hvad laver resten? Tidligere var svaret: ingenting. Nu ved vi, at langt mere – tilsyneladende

mere end 50 % af DNA'et – bliver bragt i spil som RNA. Her ligger efter alt at dømme en af biologiens helt store opdagelser. Hvad laver alle disse mange RNA'er så? Vi er begyndt at få små kikk ind i denne verden.

På vej mod en ny forståelse af DNA

For få år siden viste det sig, at nogle små, omkring 20 bogstaver lange, stykker RNA havde afgørende indflydelse på cellens produktion af bestemte proteiner og på denne måde var styrende i organismens udvikling. Et sådan lille RNA-stykke kan regulere flere gener på én gang og samarbejde med andre små RNA-stykker. Der er nu fundet mere end tusind af disse små, digitale signaler, og stor var overraskelsen, da man opdagede, at dette system findes overalt – i planter såvel som dyr. Nye overraskelser på denne front kommer som stod de i kø. Vi ved endnu meget, meget lidt om alt dette ikke-protein-kodende RNA, skønt det udgør langt den største del af, hvad der udtrykkes fra vores arvelige materiale.

Hvis det viser sig rigtigt at tildele RNA en så betydningsfuld rolle som foreslået her, vil det ændre meget. Umiddelbart må vi forlade opfattelsen af vores arvemateriale som et stykke DNA, der koder for protein og ikke andet af betydning. Det er en ny måde at se på vores arvemateriale – også for eksempelvis lægevidenskaben og medicinalindustrien, der nok forventede, at sekventeringen af menneskets arvemasse umiddelbart ville afklare mange arvelige sygdomme. Denne forventning gik ikke i opfyldelse, for svarene ligger kun sjældent i fejl i enkelte proteiner. Lægevidenskab og medicinalindustrien står derfor over for den langt mere komplicerede opgave at forstå de regulatoriske netværk og de såkaldt ikke-kodende RNAs betydning for sygdom og velfærd.

Proteinkodende DNA gør det ikke alene

Sammenligner vi mus og menneske, er der kun 300 gener, som skiller de to arter. Sam-



Foto: Karl Amaan, Kenya.

Her ses forfatteren sammen med en chimpanse. Omkring 1 % af de genetiske "bogstav"-forskelle mellem menneske og chimpanse er i proteinkodende DNA – 99 % af forskellene findes i det ikke-proteinkodende DNA. Den nyeste forskning antyder, at forskellen mellem de to arter i hovedsagen skyldes evolutionære forandringer i regulerende netværk af ikke-proteinkodende RNA.

menligner vi vertebrater (dvs. organismer med ryggrad som f.eks. menneske og mus) med invertebrater (dvs. organismer uden ryggrad som orme og bananfluer), viser det sig, at også disse overordnede grupper stort set har de samme gener. Der er naturligvis masser af "bogstav"-forskelle" mv., men sættet af gener og deres funktioner er forbløffende ens. Det er altså ikke proteinkodende gener alene, der giver ophav til den store forskel på organismene, sådan som man ellers havde forestillet sig.

Lige så vigtigt – om ikke mere vigtigt – er det kommunikationsnetværk, der håndterer den enorme mængde information, der udveksles mellem cellens og organismens mangfoldige funktioner. Og her peger den nyeste forskning på, at det ikke-protein-kodende DNA,

der tidligere ikke har påkaldt sig opmærksomhed, og som i lærebøgerne er beskrevet som "junk", i virkeligheden er af afgørende betydning.

Og her ligger måske svaret på det indledende spørgsmål: Hvad skete der for ca. 900 mio. år siden? Måske opstod RNA-baseret "digital" kommunikation i cellen på dette tidspunkt. Det gav noget at arbejde med for evolutionen. Flercellede organismer kunne nu "styres" og en vidunderlig diversitet af organismer blev mulig.

På 900 mio. år kunne evolutionen frembringe den menneskelige hjerne. Og den moderne molekylærbiolog kunne afsløre, at den information, der skal til for at placere vores næseceller i tid og rum, opbevares i vores DNA og udfoldes bl.a. gennem RNA-netværk. ■

Om forfatteren

Peter Arctander er professor ved Institut for Molekylærbiologi og Fysiologi Københavns Universitet
E-mail: parctander@bi.ku.dk
Tlf.: 3532 1310

Videre læsning:

John S. Mattick (2004):
RNA regulation: a new genetics? Nature Reviews Genetics, vol. 5 side 316-323.