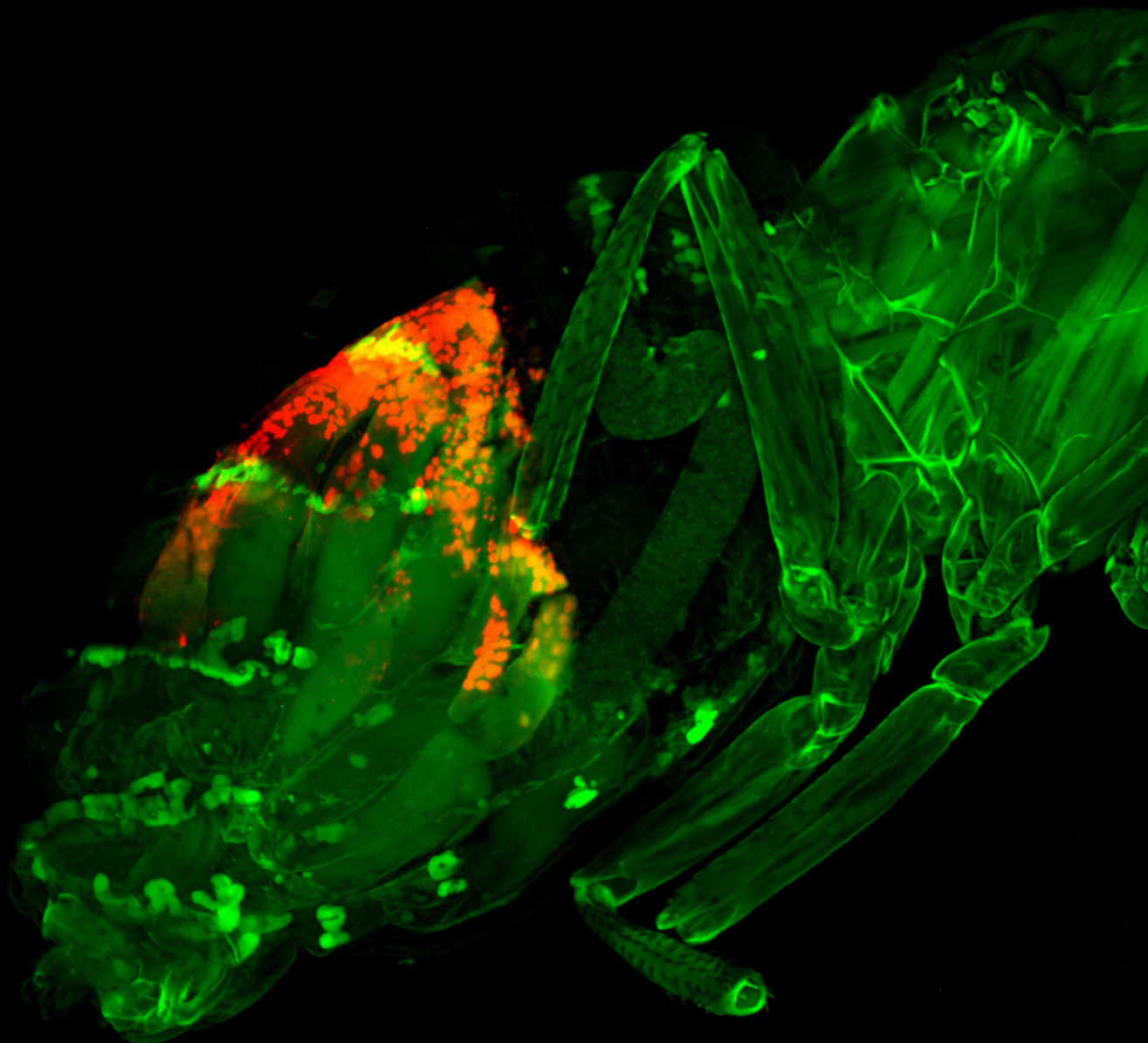


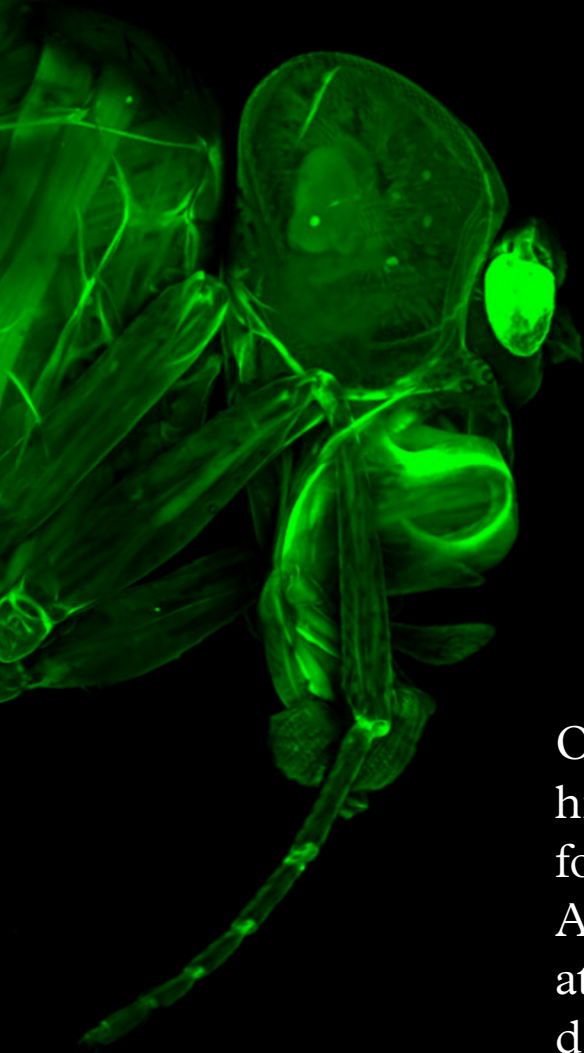
GENO



Mikroskopibillede af en bananflue (*Drosophila melanogaster*) med en proteinkomponent fra fluens genomforsvar farvet rød i ovarie-kimcellerne.

M E T S

INTERNE KONFLIKTER



Organismer dræber og fortærer hinanden i et væk i kampen om plads, forplantning og føde. Det har David Attenborough vist os nok af, til at vi ved, at naturens harmoniske forklædning dækker over bunker af brutale konflikter. Naturen er dog også fuld af skjulte konflikter – genomets interne.

”Det er en del af vores DNA”, hører man alt fra bankfolk til miljøforkæmpere sige, når de beskriver kerneværdierne i deres identitet. Noget centralt der fortæller om, hvem de er, og som ikke kan ændres. Men hvis vi tager dem på ordet og kigger på, hvad der rent faktisk er en del af vores DNA, så er billedet, der kigger tilbage på os i det genomiske spejl, noget anderledes, end vi normalt forestiller os. Den del af vores DNA, der indtil videre har fået langt mest opmærksomhed, er de områder, vi kalder gener. Generne indeholder proteinopskrifter, den genetiske information, der viser cellen, hvordan den samler hvert af de tusinder af proteiner, der hjælper til at opretholde livet i vores celler. Generne udgør dog kun ca. 1,5 pct. af vores genetiske landskab. På en globus ville dette svare nogenlunde til det areal byerne fylder i verden. Selv om disse områder selvfølgelig er meget vigtige, ved vi forbavsende lidt om de 98,5 pct., der omgiver dem. To tredjedele af det menneskelige genom, et område svarende cirka til størrelsen af verdenshavene på den genetiske globus, stammer fra DNA-parasitter. DNA-parasitter er genetiske elementer, som ikke bidrager til at opretholde livet i cellen, men i stedet overlever gennem evolutionen ved hele tiden at lave nye kopier af sig selv. Hver især er DNA-parasitterne på størrelse med værtsgenomets egne gener, men de fylder så meget i landskabet, fordi nogle af dem har lavet enormt mange kopier af sig selv. For eksempel findes den lille DNA-parasit, Alu-elementet, i mere end en million kopier i vores DNA. Det er ikke kun det menneskelige genom, der er et kludetæppe af værtscellens nyttige gener og en masse områder fra DNA-parasitter. Stort set alle organismer, fra bakterier til planter og dyr, bærer store mængder DNA-parasitter med sig i deres genomer.

I min forskningsgruppe arbejder vi på at finde ud af, hvilken rolle dette hav af DNA-parasitter og deres fragmenterede rester spiller for funktionen af dyrs genomer som helhed. Samtidig forsøger vi at forstå den indre spænding, som DNA-parasitter skaber i genomerne. Det brogede genomiske landskab afspejler nemlig en evig intern evolutionær konflikt i genomet mellem på den ene side alle de gener, der hele tiden udvælges i evolutionen til at maksimere individets chancer for at formere sig, og på den anden side DNA-parasitterne, der udvælges til at kopiere sig selv – også selv om det nogle gange skader værts-

organismens chancer for at formere sig. Den store udfordring ved at studere denne type biologi er, at de underliggende molekylære mekanismer kun er aktive i ganske få celler i hvert individ, nemlig kimmcellerne.

Kimcellerne er de stamceller, der kan lave ægceller og sædceller, og er dermed de eneste celler, der kan give deres DNA videre til næste generation. Hvis kroppen var en myretue, ville kimmcellerne være dronningen og alle andre celler i kroppen sterile arbejdermyrer. Hjerne, arme, lunger, hjerte og alt det andet vi betragter som ’kroppen’, er altså (lidt groft sagt) et kødeligt maskineri, som kimmcellerne opbygger igen og igøre for at overleve. Hver af os bestod på den måde engang af én kimmcelle, fusioneret af én fra hver af vores forældre, som hver især engang bestod af én kimmcelle, osv. Den åbenlyse, omend noget underfundige, konklusion er, at der er en ubrudt linje af ’udødelige’ kimmceller fra hver af os og tilbage til dyrenes oprindelse. For at studere den molekylære biologi i kimmceller skal man både kunne isolere dem og manipulere dem genetisk. Det er både teknisk og etisk højst problematisk at gøre med mennesker. Bananfluen er til gengæld et næsten perfekt system til at studere den interne konflikt i kimmcellers genomer. Bananfluer er både nemme at manipulere genetisk og hurtige at undersøge over generationer, idet hver generation kun varer omkring ti dage. Ved at bruge bananflu-

Den del af vores DNA, der indtil videre har fået mest opmærksomhed, er de områder, vi kalder gener. Generne udgør dog kun 1,5 pct. af vores genetiske landskab. Den resterende 98,5 % af landskabet ved vi forbavsende lidt om.

ers ovarier som modelsystem kan vi dermed afdække generel viden om samspillet mellem DNA-parasitter og værtsgener i dyrs genomer.

Lidt paradoksalt vil netop meget generel viden om det globale samspil i dyrs genomer blive vigtig for at forstå den specifikke regulering og funktion af DNA-parasitter i menneskets genom. Modsat den klassiske tilgang, hvor man studerer en molekylær mekanisme i en organisme, der ligner den menneskelige – det kunne for eksempel være i mus – så er man nødt til at zoome bredere ud, når man vil forstå genetiske konflikter. Dette skyldes, at evolutionen ofte går så hurtigt i interne genetiske konflikter, at de molekylære mekanismer ser anderledes ud i mus end i mennesker.

Den hurtige evolution drives af det evolutionære våbenkapløb, som opstår i en genetisk konflikt. Værtsgenomet udvikler forsvarsmekanismer, der lukker ned for DNA-parasiternes kopiering, men som det ses af deres høje antal, udvikler DNA-parasitterne ofte måder at undgå denne nedlukning – indtil forsvaret udvikler svar på modsvar, og sådan kører våbenkapløbet. Et våbenkapløb er en tilstand af accelereret innovation af teknologi, og biologiens teknologi er molekyler som DNA, RNA og protein. Ved at studere det evolutionære våbenkapløb mellem DNA-parasitter og værtsgener i bananfluers genomer vil vi

medvirke til at skabe en forståelsesramme for, hvordan de underliggende molekylære mekanismer virker i både dyr og mennesker. Denne strategi understøttes af en opdagelse vi gjorde for nylig, hvor vi afdækkede nye komponenter af bananfluers forsvarsmekanismer mod DNA-parasitter. Disse komponenter er gener, der udvikler sig meget hurtigt, og de findes derfor heller ikke i mennesker. Der findes til gengæld andre gener fra den samme større genfamilie, og disse gener udvikler sig også meget hurtigt i menneskets genom. Det tyder altså på, at vores fund i bananfluer også har ledt os på sporet af komponenter af menneskets genomforsvar. Vi kan selvfølgelig ikke direkte teste denne hypotese med et eksperiment, men det bliver nok heller ikke nødvendigt, for her kommer udviklingen i sundhedsvæsenet os i møde over de næste år. Ligesom bananfluer bliver pattedyr (givetvis inklusiv mennesker) nemlig infertile, når komponenter i genomforsvaret fejler – DNA-parasiternes uhæmmede aktivitet ødelægger simpelthen arvemasse, som derfor ikke kan nedarves. I takt med at vores sundhedsvæsen aflæser flere og flere hele genomer fra raske og infertile mennesker, vil vi derfor kunne overføre den generelle indsigt fra modelorganismer, som bananfluen, til at forstå genetikken bag menneskets genomforsvar, dalende frugtbarhed – og de store oceaner af DNA-parasitter. Det er en del af vores DNA.