



Genetik. I lang tid troede man, at 98,5 procent af vores arvemasse bestod af ubrugeligt evolutionært affald. Nu viser det sig, at junk-DNA'et spiller en aktiv og vigtig rolle, blandt andet i forbindelse med alvorlige sygdomme.

Overraskelser i arvemassen

AF ANDERS LUND

Professor ved Københavns Universitet
Biotech Research and Innovation Centre (BRIC)

OG TORBEN HEICK JENSEN

Professor ved Aarhus Universitet
Institut for Molekylærbiologi og Genetik

5 8.648 nye gener! Kan det virkelig passe? Forskere er vant til overraskelser, men nogle er meget store. Som for eksempel, da det pludselig viste sig, at vi måske har tre-fire gange så mange gener, som vi gik og troede.

Da den menneskelige arvemasse blev kortlagt i 2001, beregnede man, at en menneskecelle indeholder 20-25.000 forskellige gener, hvilket ikke adskiller sig væsentligt fra andre flercellede organismer, som bananfluer, rundorme eller zebrafisk. Samtidig viste det sig, at den formodede vigtigste del af vore gener – dem, der står for at producere proteiner – kun optager cirka 1,5 procent af arvemassen, og at vi i disse 1,5 procent til forveksling ligner andre store aber, som for eksempel chimpansen.

Det rejste to store spørgsmål: Hvad er det i vores DNA-kode, der gør os til mennesker? Og hvad er der i de resterende 98,5 procent af arvemassen, der ikke indeholder proteinkodende gener? Mens det første spørgsmål stadig volder hovedbrud, begynder vi nu at få styr på det andet.

Vi har længe vidst, at store dele af vores genom er proppet med stumper af gamle vira og monotont gentagede DNA-sekvenser, der tilsyneladende ikke har nogen betydning. Det har fået flere forskere til at opfatte størstedelen af vores arvemasse som »junk-DNA«: stumper af fremmed arvemasse, som har invaderet vores genom op gennem evolutionen. Evolutionært affald, som ikke kan fjernes, men som vores celler lykkeligt har udviklet mekanismer til at lukke af for.

I årtier har man derfor fokuseret på de områder af genom, man kunne genkende som »rigtige« gener, mens de resterende 98,5 procent af genom er blevet ignoreret. Altså indtil for nylig.

Forskning portrætteres ofte som et maratonløb; en lang slidsom intellektuel proces frem mod målet. Men udvikling inden for et forskningsfelt foregår ofte i kvantespring drevet af ny teknologi. Som nobelprismodtager Sidney Brenner engang udtrykte det:

»Videnskabelige fremskridt er afhængige af nye teknikker, nye opdagelser og nye ideer – formentlig i nævnte rækkefølge.« På lignende vis blev vores nye forståelse af de oversete 98,5 procent DNA skudt i gang med udviklingen af nye metoder til at måle og identificere DNA- og RNA-molekyler i stor skala.

RNA er en arbejdskopi af DNA, som cellen producerer, når et gen er aktivt. Tidligere kunne det tage måneder at kortlægge sekvensen og mængden af RNA produceret af et enkelt gen, men i dag kan vi måle aktiviteten af samtlige cellens gener på en gang og i løbet af ganske få timer.

Det er her, alle de nye mulige gener kommer ind i billedet. For når man måler på genaktivitet med ny sekventerings-teknologi, viser det sig, at der findes mange flere forskellige RNA-molekyler i vores celler, end vi i vores vildeste fantasi havde forestillet os. Udover RNA-produktion fra de kendte gener, finder man højst overraskende også store mængder RNA, der stammer fra de 98,5 procent af genom, som vi ikke troede indeholdt gener. Efter i årtier at have fokuseret på sølle 1,5 procent af arvemassen, viser det sig altså nu, at junk-DNA'et er i live.

HVORDAN kunne vi tage så meget fejl?

Forklaringen ligger i forståelsen af ordet »gen«. Når der ovenfor refereres til 20-25.000 gener, så handler det om gener, der koder for et protein. For det var i høj grad de fleste forskeres verdensforståelse indtil for få år siden: Fra DNA-gener laves kopier, RNA, med det formål at lave protein i cellens proteinfabrikker, de såkaldte ribosomer. RNA-kopierne beteges messenger-RNA (mRNA) for netop at indikere, at molekylerne blot sender en besked fra genom til ribosomet: Lav dette protein!

Den nye erkendelse er, at vores celler producerer store mængder RNA, der ikke indeholder en kode til at lave proteiner, såkaldt »ikke-kodende RNA«. Disse molekyler findes ikke kun hos mennesket, men hos alle levende organismer, hvor hver art har sit eget repertoire. Ikke-kodende RNA synes altså at være en integreret del af arternes biologi.

Eksistensen af store mængder ikke-kodende RNA startede en voldsom debat blandt forskere om, hvorvidt disse hidtil ukendte molekyler mon var vigtige? På den ene fløj blev det fremført, at ikke-kodende RNA i vid udstrækning bare er støj; tilfældig aktivering af junk-DNA uden grundlæggende betydning

for vores celler. På den anden fløj argumenterede forskere for, at vi måske netop gennem studier af ikke-kodende RNA endelig ville kunne få svar på grundlæggende biologiske spørgsmål, som for eksempel hvorfor mennesker adskiller sig markant fra andre organismer med et tilsvarende antal af proteinkodende gener.

Svaret synes at ligge et sted midt imellem. En betydelig del af det ikke-kodende RNA er sandsynligvis støj fra genom: Molekyler, der bliver produceret som et biprodukt af andre

processer, eller som bliver produceret i så små mængder, at det ikke har nogen biologisk relevans. Men vigtigere, så har talrige ikke-kodende RNA-molekyler allerede vist sig at være endog meget betydningsfulde. Dels for organismers almindelige udvikling, dels i forbindelse med alvorlige sygdomme. RNA er på mange måder et unikt molekyle, der kan antage mange former og herved virke på mange forskellige måder. Det svinger i længde fra korte microRNA til lange ikke-kodende RNA, der kan folde op i et utal af former og reagere på cellens signaler. Det kan binde til andet RNA, DNA eller proteiner og ændre disses funktion, eller det kan virke som enzymer, der katalyserer biokemisk proces.

Denne store alsidighed giver ikke-kodende RNA mulighed for at indgå i utallige cellulære processer, og man har allerede kortlagt helt essentielle funktioner. Det kan også virke hæmmende eller aktiverende på cellens proteiner, og det kan antage en mere strukturel funktion, hvor det fungerer som en slags stillads med bindingssteder for flere proteiner og RNA'er, der så kan interagere mere effektivt med hinanden.

Selvom forskningsfeltet er nyt, ved vi allerede, at ikke-kodende RNA kan være involveret i sygdomme. For eksempel kan molekylerne have betydning for kræftcellers vækst og for mulighederne for at behandle kræften effektivt. Det står også klart, at de er involveret i neurologiske og metaboliske lidelser. Studier af ikke-kodende RNA kan således give os vigtig ny biologisk viden, der kan åbne for nye behandlingsmuligheder.

Nu, 15 år efter at det humane genom blev kortlagt, står vi således med en kæmpe udfordring med at undersøge og forstå betydningen af de mange tusinde nye RNA-molekyler, vi tidligere intet kendte til. Omvendt giver dette uopdyrkede forskningsområde også en lang række nye spændende muligheder. Forskning inden for ikke-kodende RNA foregår over hele verden med mange stærke forskningsmiljøer i både USA, Asien og Europa. Også i Danmark er vi godt med, både på universiteterne og på industrisiden, hvor flere danske forskningsgrupper og virksomheder er langt fremme.

Jagten på den fulde forståelse af det menneskelige genom er for alvor skudt i gang.