

En molekylær vandring i Darwins fotspor

Tale av professor Kjetill S. Jakobsen, Biologisk institutt, UiO, på Forskningsrådsdagen, Oslo konserthus, 22. september 1999.

- 1 Genhopping mellom artene!
- 2 Mitokondrie-gener og andre bakterie-gener
- 3 Oppsiktsvekkende om dinoflagellatene
- 4 Det uklare artsbegrepet
- 5 DNA chips
- 6 Den som leter finner?

Kaster vi et blikk på et utviklingstre basert på gensekvenser ser vi at dyr, planter og sopp bare utgjør tre små greiner av de livsformer vi kjenner. Det store mangfoldet av genetisk diverse organismer utgjøres av livsformer som bakterier og andre organismer uten kjerne, encellede dyr, slimsopp og andre rariteter.

1 Genhopping mellom artene!

Vi skal dvele litt ved bakteriene og fotosyntetisk liv. Dette bildet viser en cyanobakterie - eller som man sa før - en blågrønnalge. Cyanobakteriene er altså bakterier som er i stand til å utføre fotosyntese. Utrolig nok har vi gode fossile funn av cyanobakterier. Derfor vet vi de ikke har forandret seg utseendemessig på flere milliarder år. Hvordan klarer en organisme som utelukkende formerer seg ved celledeling å holde seg konstant i milliarder av år? Vi har derfor undersøkt den genetiske oppbygningen av et utvalg arter cyanobakterier. Nokså overraskende fant vi at visse gener hopper, eller rettere sagt, blir overført, mellom forskjellige arter. Jo nærmere genetisk slektskap det er mellom artene, jo mer frekvent bytter de gener. Umiddelbart synes dette usannsynlig, for hva blir da en art når artene hele tiden bytter gener? Vel, svaret er at denne mekanismen er med på å konservere cyanobakteriene. Genutvekslingen er en beskyttelsesmekanisme som gjør at ødelagte gener blir reparert. Det har en tid vært kjent at cyanobakteriene kan ta opp fritt arvestoff fra sitt nærmiljø. Cyanobakteriene lever derfor formelig i en verden hvor det svever godsaker i form av DNA rundt dem hele tiden. Hvis det kommer noe forbi som de mener de har bruk for, og som likner tilstrekkelig deres egne gener, tar de dette og inkorporerer det i genene sine

Det viser seg at det ikke bare er cyanobakteriene som bytter gener i den mikrobielle verden. Uavhengig av våre arbeider har andre forskergrupper kommet fram til at det samme skjer mellom langt mindre beslektede bakteriegrupper - og til og med mellom bakterier og de sidestilte mikroorganismene vi kaller archaea. I disse tilfellene er selvsagt utbyttingsfrekvensene lavere enn det vi ser mellom cyanobakterier. I den mikrobielle verden synes altså genene å fly på kryss og tvers. Men selv om

artsbegrepet derfor blir mildt sagt noe utydelig, så observerer vi jo rent faktisk at arter eller stammer holder seg noenlunde konstante. Her spiller genetisk seleksjon en vesentlig rolle og bidrar til at bakteriene ikke kan utvikle seg fritt.

2 Mitokondrie-gener og andre bakterie-gener

Når genene hopper, kan vi hoppe litt vi også - fra bakterienes verden til celler med kjerne - såkalte eukaryote celler. Her ser dere en slik celle - ikke ulik de celler som bygger opp kroppen vår. Den har en kjerne hvor arvematerialet sitter, og den har andre strukturer, blant annet mitokondrier. I mitokondriet produseres energien cellen trenger. Mitokondriet har sine egne gener - de er ikke i kjernen - men inne i mitokondriet. Mitokondrie-genene, eller genomet, som betegner den samlede arvemassen, er svært forskjellig fra kjerne-genomet. Hos planter utføres fotosyntesen i en egen organelle; kloroplasten, som også har sine egne gener - også påfallende forskjellig fra genene i plantenes kjerne. Hvor kommer kloroplasten og mitokondriet fra, har mange forskere spurt seg - nettopp fordi de synes å være en slags "aliens" i cellene våre. Genene i mitokondriet og kloroplasten likner nemlig mer bakterielle gener enn genene i kjernen. Har vi da bakterier som svømmer rundt inne i cellene våre? Svaret er i grunnen ja. Svenske forskere har nylig funnet ved å sammenlikne genene til mitokondriet med bakterienes gener at den nærmeste slektningen til mitokondriet er en mikrobe som gir tyfus! For flere milliarder år siden må det ha oppstått et samarbeid mellom det som skulle bli den første eukaryote celle og en bakterie som liknet på tyfus-mikroben. Bakterien blei innlemmet i cellen gjennom en prosess vi kaller endosymbiose, og etterhvert blei båndene enda tettere ved at mange av genfunksjonene i bakterien blei overført til vertscellen. Leieboeren (mikroben) kan derfor ikke frigjøre seg fra verten i og med at verten har stjålet livsviktige gener fra den, og verten er helt avhengig av de energiskapende prosesser som skjer i mikroben, altså mitokondriet.

Kloroplastene har oppstått på liknende måte, men her var leieboeren en cyanobakterie. Samme prosess som før, gener stjeles av vertscellen og avhengighetsforholdet er etablert. Verten er her avhengig av leieboeren fordi han utfører fotosyntesen som verten ikke kan klare seg uten. Men vi og andre forskergrupper har funnet ut at flere alger har fått kloroplasten sin på en annen måte, nemlig ved å sluke en annen alge som opprinnelig har fått kloroplasten fra en cyanobakterie. På nytt stjeler vertscellen gener, men nå må den også kvitte seg med kjernen til den nye leieboeren.

3 Oppsiktsvekkende om dinoflagellatene

Men det slutter ikke her! Vi har nettopp oppdaget en gruppe dinoflagellater hvor kloroplasten stammer fra en annen alge som selv fikk sin kloroplast fra en tredje alge som opprinnelig hadde kapret en cyanobakterie. Som dere forstår, det går ganske vilt for seg i mikrokosmos. Menneskets spede forsøk på genmanipulering kan framstå som nokså blekt i forhold til dette. Og, salige

Darwin ville nok i det minste reagere med vantrø på slike forskningsresultater. Men to bærende prinsipper ser vi konturene av; symbioseforholdet som nesten alltid omfatter en sterkere og en svakere part, og at gener overføres mellom genomene hele tiden.

Dinoflagellater har, fordi de har kloroplaster, blitt regnet til algene. I den tradisjonelle inndeling av livet på jorda hører alger og planter til planteriket og sopp og dyr til dyreriket. Relativt nylig kom sjokket; genene i kjernen hos dinoflagellatene liknet ikke på grønnalgenes, plantenes eller rødalgenes gener. Derimot likner de på en gruppe encellede dyr som vi kaller ciliater, og utrolig nok også på noen encellede parasitter, sporedyrene. Til denne gruppen av parasitter, som aldri før var satt i forbindelse med hverken ciliater eller dinoflagellater, hører malariaparasitten Plasmodium. En amerikansk forskergruppe, som vi samarbeider med, kom derfor på å søke etter organeller hos Plasmodium og dens slektninger. Og bingo! De fant en relikv kloroplast - riktignok ute av stand til å gjøre fotosyntese - men med et lite, men funksjonelt genom. Ved å sammenlikne genene til Plasmodium- kloroplasten med dinoflagellat-kloroplasten har vi data som tyder på at det er et nært slektskap mellom disse også på kloroplast-nivå. Malariaparasitten har altså vært en plante og så funnet ut at det er mer opportunt å være parasitt! Vi ser med andre ord at planter i betydningen organismer som er i stand til å utføre fotosyntese, har oppstått og forsvunnet flere ganger. Inndelingen i en unik plante-utviklingslinje, og en annen for dyr, blir derfor i biologisk forstand, absurd. Imidlertid er den medisinske implikasjonen den at det kanskje er mulig å behandle malaria med plantevernsmidler som selektivt tar knekken på parasitten. De foreløpige resultatene på dette er lovende.

4 Det uklare artsbegrepet

Vi har nå sett at gener flytter seg, eller hopper mellom organismer, at organismer inngår i ulike former for symbiose, og at gener utveksles mellom kjernen og organellene i cellen. Menneskets celler, og dermed menneskets genom, er egentlig kimære; dvs en blanding av flere organismer. At artsbegrepet er uklart for mikroorganismer er ganske åpenbart, men det er ikke så helt uproblematisk hos høyere organismer heller. F.eks mange fiskearter, fugl og en del pattedyr danner formeringsdyktige hybrider mellom arter. Som genetiker synes jeg i mange tilfeller det er lettere å definere en populasjon enn en art. En populasjon kan defineres som en gruppe individer som utveksler gener med en høy frekvens. Men hva med mitokondriet i denne sammenheng? Er det bare noe som er kjekt å ha, eller kan kunnskapen vi har her, brukes praktisk? Ved hjelp av den variasjon vi finner i mitokondrie DNA har vi kunnet fastslå at makrellen i det nordlige Atlanterhav består av tre populasjoner og ikke av én slik som den i dag forvaltes. Dette har ikke vært mulig med tradisjonelle metoder. Mitokondrie DNA kan, som vi har sett, brukes i forvaltning av fiskestammer, eller av rovdyr, truede arter og i overvåking av uønskede arter slik som ørekyta på Hardangervidda.

Hva med mikroorganismene? Har vår kunnskap om genene deres noen praktisk

betydning? Her er svaret enda mer opplagt. Genkunnskapen gjør at det nå er mulig å lage svært raske, sikre og sensitive metoder for påvisning av det vi kan kalle verstingene i mat og vann slik som Salmonella, E coli, Shigella, giftige cyanobakterier, dinoflagellater og parasitter. Det er nettopp de genene vi har studert evolusjonært som gjør det mulig å lage genetiske påvisningstester. Rent teknisk er det i dag mulig å påvise et gen som skiller en bakterie fra en annen ved hjelp av en fargereaksjon - omtrent som et slags lakmuspapir. Jeg ser for meg at det vil bli utviklet personlige Salmonella- og E.coli- tester på lik linje med f. eks. graviditetstester.

5 DNA-chips

Men det er også en annen utvikling, og det er såkalte DNA chips eller DNA brikker som vil kunne påvise alle typer patogene bakterier i mat, drikkevann, eller i luften på sykehus o.l. En DNA chip kan være en samling med kunstig syntetiserte korte genbiter på en bitteliten silisium brikke. Ved hjelp av avansert kjemi og elektronikk kan genbitene fåes til å lyse opp og danne et bestemt mønster alt ettersom hva slags gener som tilsettes brikken. I min gruppe har vi utviklet metoder og funnet fram til gener som egner seg til slike brikker. I enda større grad enn ved "lakmus-papir testen" er det en forutsetning her at man har gjort det nødvendige evolusjonsmessige og biologiske grunnarbeid slik at man vet at den bestemte gensekvensen på brikken faktisk er unik for den bakterien man ønsker å påvise. Derfor med basis i vår kunnskap om mikrobe-gener og metoder har jeg gått til den noe ekstreme handling for en grunnforsker - godt hjulpet av Forskningsrådet og investorer - å opprette et kommersielt selskap som skal utvikle og produsere genetiske tester for mikroorganismer i mat og vann.

6 Den som leter finner?

Den som leter finner heter det, men jeg vet ikke om dette er sant i vitenskapssammenheng - hvis man bare leter på de opplagte stedene. Nye og viktige oppdagelser, for ikke å snakke om dem som fører til paradigmeskifter, finner vi først og fremst der det minst ventes. Grunnleggende kunnskap er ikke bare en forutsetning for anvendt forskning, det er faktisk slik at god grunnforskning i molekylærbiologi nesten direkte kan anvendes. Uten god grunnforskning får vi knapt noen anvendelse i det hele tatt. Jeg sier til studentene mine, velg akkurat den problemstillingen som du synes er mest spennende, ikke følg strømmen og ikke tenk på anvendelse - gjør du god forskning kommer praktiske implikasjoner av seg selv. Jeg kan i praksis si det samme til Forskningsrådet: sørg for at god grunnforskning får tilstrekkelig støtte - for med god forskning, kommer de praktiske anvendelser som en naturlig "spin-off".