

# // Den mindste levende enhed

## Jagten på et enzym begynder

Som barn drømte jeg om at blive havbiolog, og som teenager rejste jeg til Grønland i fem år med min familie. I Grønland betragtede jeg ofte havets pattedyr; akrobatiske grønlandssæler, tunge atlantiske hvalrosser, som slæbte sig klodset hen over jorden, og narhvalernes og grønlandshvalernes store kroppe, når de kortvarigt dukkede op til havets overflade for at fylde lungerne. Som ung startede jeg på biologistudiet på Aarhus Universitet, men da vi nåede faget molekylærbiologi på tredje semester, ændrede min interesse sig fra de allerstørste dyr til de allermindste levende enheder – vores celler.

Molekylærbiologien beskæftiger sig med livets byggesten og alt det, øjet normalt ikke ser. Vores krop består af 50 billioner celler. De kommer alle sammen fra det befrugtede æg. Fra én enkelt celle. Hvordan deler cellerne sig igen og igen og ender som nerve-, tarm- eller hudceller? Hvordan sikrer cellen sig, at delingen sker korrekt? Jeg ville forstå de usynlige men helt fundamentale processer i cellerne. Det, som adskiller raske celler fra syge celler.

I forbindelse med en skriftlig opgave i mine tidlige forskningsår faldt jeg over nogle videnskabelige artikler, der beskrev et sjældent syndrom – Blooms syndrom. Blooms syndrom skyldes en fejl i genet BLM, som normalt danner det såkaldte Bloom-enzym i kroppen. Patienter, som mangler enzymet, begynder allerede i

Et kig gennem mikroskopets øje visualiserer gærceller, der deler sig. Gærcellerne danner små knopper, der udvikler sig til selvstændige gærceller. På nogle af gærcellerne ser man også "ar" efter tidligere knopskydning.

// Kateryna Kon/Shutterstock

deres teenageår en kamp mod kræft uden udsigt til et langt og godt liv.

I artiklerne fangede det min opmærksomhed, at børnene ikke er prædisponeret for en bestemt type kræft, men faktisk kan udvikle en hvilken som helst form for kræft. Det var både skræmmende og meget usædvanligt. Oftest giver specifikke genfejl ophav til specifikke kræftformer. Bloom-enzymet måtte altså spille en afgørende rolle i at beskytte vores arvemateriale mod fejl. Et enzym, som forhindrede udvikling af kræft.

Allerede i 1950'erne rapporterede dermatologen dr. David Bloom fra New York om tre børn med nedsat vækst og et meget karakteristisk rødt udslæt hen over deres næse og kinder. Udslættet dukkede op, når huden blev udsat for sollys. Bloom foreslog, at børnene repræsenterede et unikt syndrom, som herefter fik navnet Blooms syndrom. Op gennem 1960'erne registrerede lægerne flere individer med syndromet. Dr. James German, en amerikansk læge og forsker, fulgte patienter med syndromet, undersøgte prøver fra patienterne og tilføjede nye observationer til sygdomsbilledet. Det viste sig, at patienterne havde en øget risiko for at udvikle kræft tidligt i livet, sandsynligvis fordi arvematerialet var ustabil.

Da patienter med Blooms syndrom kan udvikle en hvilken som helst type kræft, var forskerne allerede dengang klar over, at enzymet varetager en helt essentiel rolle i vores arvemateriale. At det på en eller anden måde beskytter vores arvemateriale. Spørgsmålet var bare på hvilken måde? Bloom-enzymets funktion var nøglen til at forstå, hvordan cellen passer på vores arvemateriale og forhindrer udviklingen af kræft.

Artiklerne var *mit* første møde med Bloom-enzymet, og da jeg havde afsluttet min ph.d., opsøgte jeg en forskningsgruppe i Schweiz for at undersøge det nærmere. I 2001 stod jeg i forskningsbygningerne, som tilhører den schweiziske pendant til Kræftens Bekæmpelse. Organisationen lå på en bjergskråning lidt uden for byen Lausanne, og fra kantinen og terrassen var der

en storslået udsigt over den dybblå Genfersø omgivet af høje bjerge. Her indtog jeg dagligt min frokost sammen med mine forskerkolleger, og hvis vi havde noget særligt at fejre, og vejret artede sig, så foregik det ofte på terrassen.

Mit forskningsprojekt var ganske enkelt: Jeg skulle undersøge Bloom-enzymets funktion. Og til det skulle jeg bruge bagegær, som det vi kender fra køleskabet. Selv om det er svært at forestille sig, så har mennesker mange gener til fælles med den firkantede, grå klump med det fine latinske navn *Saccharomyces cerevisiae*. Det lyder måske mærkeligt, at vi ved hjælp af gær kan få svar på helt fundamentale processer i humane celler. At gær kan lære os, hvordan vores celler bekæmper fejl i generne. Men gær var det perfekte valg. For ligesom humane celler indeholder gær også Bloom-enzym. Og så er gær en usædvanligt samarbejdsvillig modelorganisme.

I laboratoriet vokser gærsvampen i glaskolber med flydende næringsmedie. Kolberne ryster svagt i en inkubator af metal ved en konstant temperatur på 30 °C. Med den rette varme og omrøring deler gærcellerne sig til nye gærceller i inkubatoren, som fungerer som en kuvøse. Der er noget tilfredsstillende ved at tilsætte en næsten usynlig mængde gær til kolben for at møde ind næste morgen og se væsken være helt uklar. I løbet af natten deler gærcellerne sig og gør væsken helt grumset. Det føles produktivt.

Gær kan også vokse i gennemsigtige og runde petriskåle af plastik, hvor næringen ligger som en fast geléagtig masse i bunden af skålen. Hver enkelt gær-celle danner en lille, hvid koloni med mange millioner gærceller i overfladen af næringen. Vi har stakkevis af petriskåle med gærceller i vores kølerum i laboratoriet. Når gærcellerne står koldt, går de i en slags dvale og stopper med at dele sig, men vi kan hurtigt vække dem til live igen ved at overføre dem til en af glaskolberne med flydende næring.



Det er desuden billigt at få gær til at vokse, og frem for alt er det nemt at ændre i gærcellens arvemateriale. Gærceller indeholder enzymer, som er effektive til at reparere potentielle brud i DNA-strengen. Vi udnytter disse enzymer, når vi fjerner DNA fra gærcellens arvemateriale. Og det var netop første trin i at undersøge Bloom-enzymet. Hvordan ville gærcellen opføre sig uden Bloom-enzym? Ville den vokse dårligere? Ville den få flere fejl i sit arvemateriale? Vi vidste det ikke.

Både forskningsprojektet og selve teknikkerne var nyt territorium for mig. Jeg havde aldrig før fjernet gener fra arvemateriale og undersøgt udfaldet af det. Men jeg var fuldstændig overbevist om, at kendskabet til Bloom-enzymets funktion kunne føre til afgørende viden om cellens evne til at sikre et stabilt arvemateriale. At DNA er stabilt, er en forudsætning for alt liv.

## Molekylærbiologens øje

For at undersøge gærceller er vi nødt til at observere dem, men de er, som langt de fleste celler, usynlige for det blotte øje. At studere dem kræver derfor et mikroskop, som forstørrer cellerne minimum 200-400 gange. Tidligere observerede jeg næsten dagligt gærceller i mikroskopet, mens jeg i dag styrer forskningsprojekterne ved at diskutere resultater og forsøg med studerende. Jeg bevæger mig kun ind i forskningens maskinrum, når der er brug for min vurdering af sagerne: Måske har gærcellerne ændret form, fordi vi har fjernet vigtige gener i cellen. Måske har bakterier kontamineret kulturen og udkonkurreret gærcellerne, fordi de deler sig meget hurtigere end gær. Det sidste er ganske irriterende, men det sker jævnligt.

Når jeg indimellem dukker op i laboratoriet og observerer en rund gærcelle, som er i færd med at knopskyde og dele sig til to celler, kan jeg ikke lade være med at blive en smule glad. At stå der ved mikroskopet og observere med egne øjne, at *celler kommer af celler*, er stadig noget særligt. Hvis en ny celle er et produkt af en allerede eksisterende celle, er det fuldstændig afgørende, at den gamle celle videregiver korrekt arvemateriale til den nye celle.

Mikroskopet spillede da også en helt central rolle for opdagelsen af cellen. Den hollandske forsker og mikrobiologiens fader Anton van Leeuwenhoek byggede i 1600-tallet primitive mikroskoper, som forstørrede objekter op til 275 gange. Han opdagede små encellede organismer i ferskvandsdråber og udregnede, at der i en enkelt dråbe ferskvand befandt sig flere levende organismer end indbyggere i Holland. De små encellede organismer fik navnet *animalcula*.

Bakterier og andre mikrober som svampe, virus og arkæer udgør den mest talrige livsform på jorden, og de fleste af dem består kun af en enkelt celle. Det er måske lidt skræmmende, men vi er slet ikke alene i vores krop. For hver af de cirka 50 billioner celler i vores krop er der en mikrobiel celle. Vi består af lige dele

Bakterier gror som små gule kolonier i en petriskål. Næringsmediet er en geléagtig masse af agar, der stammer fra rødalger. Hver koloni starter med en enkelt bakterie og kan indeholde millioner af bakterier.  
// Natalielme/Shutterstock

celler og mikrober, som lever både uden på og inden i vores krop, hvor de hjælper med alt fra at fordøje vores mad til at bekæmpe sygdom. Kroppen er en stor koloni af menneskeceller og mikrobiotiske celler.

Men før 1600-tallet var der ingen, der havde en idé om, at disse små og for øjet usynlige mikrober eksisterede, og da slet ikke, at de fungerede efter de samme fundamentale principper, som de livsformer, vi kan se med det blotte øje. For eksempel kopierer og retter en bakteriecelle fejl i sit DNA på stort set samme måde som humane celler.

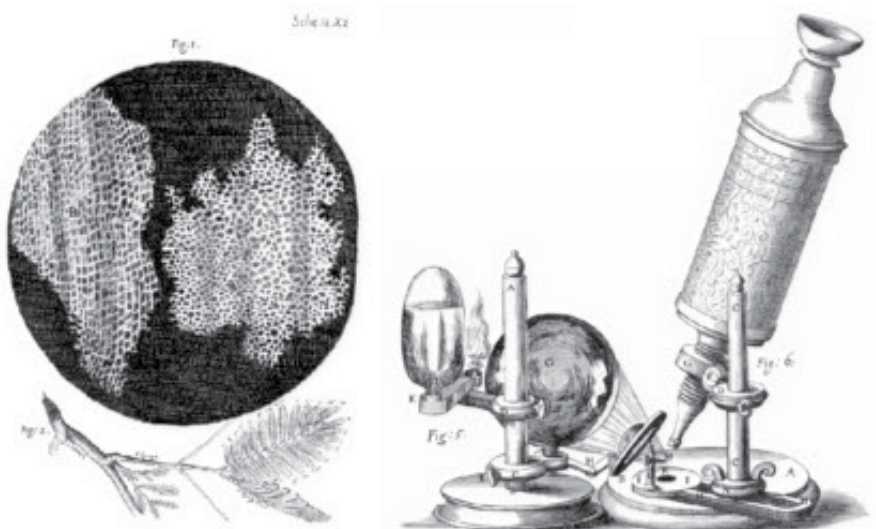
Kort før Leeuwenhoek identificerede encellede organismer, byggede den engelske videnskabsmand Robert Hooke også et mikroskop, og som noget af det første kiggede han på en ultratynd korkskive fra en flaskeprop. I mikroskopet så han den ene række af hulrum efter den anden, som han navngav celler – *cella* betyder på latin "lille rum". Også skimmelsvamp fandt vej ind under Hookes mikroskop, og også der så han celler. Hooke anså dog ikke celler for værende levende, for hans noget primitive mikroskop forstørrede kun skimmelsvampen 50 gange, og det er ikke tilstrækkeligt til at se cellens indhold.

Fra 1700-tallet til begyndelsen af 1800-tallet udvikledes mikroskopernes linser. En større forstørrelse betød, at videnskabsfolkene efterhånden kunne undersøge celler fra mange forskellige dyr og planter. Alle havde deres favoritorganisme. Rundorme, bananfluer og vandpest lå under mikroskopene, og langsomt opstod idéen om, at alle levende organismer var opbygget af de *animalcula* som Leeuwenhoek allerede havde beskrevet. Og i 1839 opstod celleteorien. Botanikeren Matthias Schleiden og lægen Theodore Schwann, begge tyskere, sammenfattede egne og mange andres observationer og skrev i en artikel: "Vi har set, at alle organismer er opbygget af de samme dele, nemlig celler".

I 1858 gik den tyske læge Rudolf Virchow skridtet videre og foreslog, at en hvilken som helst organisme

fra den mindste mus til den største elefant består af celler, som hver især har alle de nødvendige egenskaber for at eksistere som en levende enhed. Cellen er biologiens atom, som en af nutidens store forskere i cellens cyklus, Paul Nurse, har udtrykt det. Det er den mindste levende enhed, og dermed er den fælles for alt liv. Alt levende på denne planet består af celler.

Forskere udnytter konstant, at hver enkelt celle er en levende enhed. Overalt i verden anvender forskningslaboratorier cellelinjer med celler, som er udtaget fra væv i kroppen, og som forskere dyrker og holder i live i petriskåle. Cellelinjerne står i inkubatorer og giver forskerne mulighed for at studere biologiske processer i cellen, uden de skal forholde sig til kompleksiteten i en hel organisme. Gærcellen er netop ideel som modelorganisme, fordi den er encellet og trods sit simple udseende afhænger af de samme biologiske processer som humane celler. Alle menneskets 220 forskellige celler fra hud- til leverceller har processer, som også foregår i gærceller. Indeni ligner vi hinanden.



Robert Hooke kiggede på korkceller i sit primitive mikroskop i 1600-tallet og opdagede celler. Mikroskoper er stadig et uundværligt værktøj for molekylærbiologer, som i dag kan filme proteiner og andre organeller i forskellige farver og følge deres færd rundt i cellen.

// History and Art Collection/Alamy Stock Photo

En forudsætning for at dyrke cellerne i laboratorierne er, at de deler sig. Schleiden og Schwann forklarede ikke, hvordan cellerne opstod, og den generelle men fejlagtige opfattelse var, at livet opstod spontant i en kemisk proces under de rette omstændigheder. I 1855 beskrev den tysk-polske læge Robert Remak som den første, at en ny celle skabes fra en allerede eksisterende celle, og at celler deler sig. Men det var Virchow, som lavede en populær formulering af celleteorien, *at celler kommer af celler*, og som glemte at kreditere Remak for sit store bidrag.

### **Det er en fase**

Alle, der har fanget haletudser, kender allerede til celledelinger. Sammen med mine børn har jeg jagtet haletudser i søer og indfanget dem for at se den vilde udvikling fra ungdomsstadiet som haletudse til voksenlivet som padde i løbet af 30-50 dage. Først vokser bagbenene ud, så forbenene og til sidst skrumper halen. Forvandlingen er et studie i celledelinger.

Celledeling er første kritiske skridt i transformationen af et befrugtet æg til en kugle af celler og derefter til et embryo, som er den tidligste udviklingsfase for et foster. Som celledelingen og dermed udviklingen fortsætter, specialiserer cellerne sig mere og mere, og embryoet udvikler væv og organer med specifikke funktioner. Alle organismer uanset størrelse og kompleksitet er udviklet fra én enkelt celle.

Det er forskelligt, hvor lang tid det tager en celle at dele sig til to nye celler. For gærceller tager det cirka 90 min., mens mange humane celler først deler sig i løbet af 24 timer eller endnu længere tid. Cellerne kan også gå i en slags dvale og stoppe celledelingen for en stund, hvis organismen ikke behøver nye celler.

Men hvor ofte deler cellerne sig? Nogle af menneskets 220 forskellige celletyper deler sig ofte, andre meget sjældent og endnu andre slet ikke. Kroppen udskifter for eksempel hudceller og celler på tarmens overflade ofte. Begge celletyper er udsat for stor meka-



nisk påvirkning. Hudcellerne fornyr sig over 10-30 dage. I løbet af en måned er alle hudceller altså erstattet af nye. Tyndtarmens celler udskiftes næsten hver anden dag.

I de dybere lag af huden ligger stamceller, der endnu ikke er specialiserede. På fagsprog siger man, at cellerne ikke er differentierede. Stamcellerne deler sig og producerer celler, der også deler sig. Efterhånden som cellerne deler sig igen og igen, differentieres de mere og mere op gennem hudlagene, indtil de til sidst ender som deciderede hudceller i overhuden.

Leverceller hører til de stabile celler, der hverken deler eller fornyr sig særlig ofte. Typisk deler leverceller sig en til to gange om året, medmindre leveren beskadiges af for eksempel betændelse eller alkohol og derfor får behov for at danne nye celler. Leveren tåler sagtens et par gode fester i rap, men længerevarende overforbrug af alkohol medfører leverskader. Nerveceller hører derimod til de statiske celler, som stort set aldrig fornyr sig. Det forklarer, hvorfor skader på centralnervesystemet i rygmarven kan give varige lammelser, da de beskadigede celler ikke udskiftes af nye funktionsdygtige nerveceller.

Der er altså celler i vores krop, som meget ofte gennemgår en celledeling, mens andre aldrig gør det. Hvis vi skærer os i fingeren i et uopmærksomt øjeblik, mens vi snitter grønsager, udløser det en massiv celledeling som en del af helingsprocessen. Og et firben, som i forskrækkelse og forsvar smider sin hale for at aflede rovdynet fra jagten, er også afhængigt af celledelinger. Celledeling er en forudsætning for liv.

Alle organismer fra blågrønalg til anemoner og mennesker har en livscyklus. Organismen gennemgår en række udviklingstrin, fra den opstår, til den reproducerer sig og til slut dør. Sommerfuglens livscyklus er spektakulær. Sommerfuglelarven forvandler sig til en puppe, som for eksempel folder sig ud til en skriggul citronsommerfugl. Også celler har deres egen livscyklus – en cellecyklus. Hver gang en celle deler sig, gen-



nemgår den en cyklus med fire faser, som vi kalder for G1, S, G2 og M. Én celledeling i cyklus ender med to identiske celler.

De første tre faser er en slags forberedelse til celledelingen. G1- og G2-faserne kaldes gap-faser. De hedder sådan, fordi biologerne i starten ikke troede, der skete så meget i de faser. Men i dag ved vi, at der også sker en hel del i gap-faserne. I G1 vokser cellen. Den bliver større og producerer proteiner og strukturer, som er vigtige, for at cellen kan dele sig. Forberedelsen er i gang. Næste fase er syntesefasen og yderst kritisk for celledelingen, for det er her, cellen kopierer sit arvemateriale.

Når cellen kopierer sit DNA, sker det så præcist som overhovedet muligt, så den nye celle modtager en fuldstændig tro kopi af den gamle celledes DNA. Vores

DNA sidder på kromosomer, og lige inden celledelingen tager kromosomerne form som et X. Det er cellens måde at fordoble sit DNA på, så der er arvemateriale til begge celler. Et fordoblet kromosom består af to identiske DNA-strengene. Hvis man deler X'et lodret igennem, er hver side identisk. Hver lodrette halvdel kaldes et søsterkromatid. De to halvdele er hæftet sammen og fuldstændig ens – en slags siamesiske tvillinger. Det er i S-fasen, cellen fordobler sit DNA.

I G<sub>2</sub>-fasen udfører cellen kvalitetskontrol. Den sikrer, at alt DNA er kopieret, og at der ikke er sket fejl. Samtidig er det en fase, hvor cellen endnu en gang vokser og forbereder sig yderligere på selve celledelingen. I cellens M-fase sker celledelingen, og de to søsterkromatider fordeler sig i hver deres celle. Nu er ringen sluttet: En celle er blevet til to celler, som begge er klar til at gennemgå endnu en cellecyklus. Herefter bliver to celler til fire celler. Og sådan fortsætter det cellecyklus efter cellecyklus gennem hele livet.

Der skal mange celledelinger til at bygge et menneske. For slet ikke at tale om celledelinger til vedligehold af tarmen, huden og alt det andet, som kroppen beskæftiger sig med, mens vi arbejder, sover og spiser.

### **En kæp i hjulet**

Jeg udnytter hele tiden cellens cyklus i mit studie af cellens biologiske processer. Hvis gærceller har det for koldt, ikke har tilstrækkeligt med næring, eller der er for mange celler på for lidt plads, stopper de med at dele sig. Men vi kan også aktivt stoppe gærcellerne og dermed synkronisere cellernes cyklus. Når alle gærcellernes cyklus i en kultur er synkroniserede, kan vi undersøge et enzyms funktion i en bestemt fase af cellens cyklus.

I mit laboratorium standser vi ofte gærcellerne i G<sub>1</sub>-fasen. Vi stikker en kæp i hjulet ved at behandle cellerne med et kemikalie. Når de mange millioner gærceller i en kultur efter noget tid befinder sig i G<sub>1</sub>-fasen, slipper vi dem løs igen. Alle celler vil derefter passere

Blooms syndrom er en af mange sjældne arvelige tilstande, som disponerer for kræft. Genetiske kræftsyndromer fører ofte til flere kræfttilfælde i familien, som typisk opstår i en ung alder. Væksthæmning og lysfølsomhed er nogle af kendetegnene ved Blooms syndrom.

// 2022-1999 Atlas Dermatológico, [atlasdermatologico.com.br](http://atlasdermatologico.com.br)