

Superjordnøddernes hemmelighed

Hvad er hemmeligheden bag Fedtmules superjordnødder, der forvandler ham til den flyvende superhelt Supermule?

Med moderne molekylære metoder kan svaret indkredses!

Af Jakob Fredslund

■ Normalt er Fedtmule bare Fedtmule. Men når han spiser sine superjordnødder fra baghaven, får han superhelteegenskaber og bliver til Supermule. Det er kun tilfældet for lige nøjagtig disse jordnødder; samme effekt er aldrig blevet påvist hos nødder fra andre jordnøddeplanter. Det vides i øvrigt – bl.a. fra uheldige episoder med skurke, der har luret Supermules hemmelighed og stjålet en smagsprøve – at superhelteeffekten ikke er begrænset til Fedtmule, men opstår hos alle, der spiser superjordnødderne.

Hvis vi antager, at det ikke er jordens næringsindhold og de øvrige miljømæssige forhold i Fedtmules baghave, der er helt, *helt* specielle, så må denne unikke jordnøddeplantes superhelteegenskabsfremkaldende effekt søges i dens arvemateriale – dens DNA. Der må således være et gen (eller eventuelt flere), der *koder for* superhelteegenskaben.

Supermule-allelen

Hos jordnøddeplanterne kan indbyrdes forskelle meget ofte henføres til forskelle i generne.

Vi kan derfor kun formode, at jordnøddeplantens genom må indeholde et superhelteegenskabs-gen, og at dette gen findes i mindst to varianter (alleller). Næsten alle verdens jordnøddeplanter har den ene variant (som vi kan kalde *fedtmule-allelen*), der ikke har nogen effekt sådan rent superheltemæssigt. Men lige præcis den jordnøddeplante, der gror i Fedtmules baghave, har den anden allel, *supermule-allelen*, der gør spiseren til superhelt.

Hvad nu hvis Supermule

gerne vil lokalisere superhelteegenskabs-genet? Jordnøddeplantens genom er stort og består af omkring 2 milliarder DNA-byggeklodser (nukleotider). Det er ikke så ligetil at gætte, hvor i denne gigantiske kæde genet sidder. Supermule har brug for hjælp. Han hyrer derfor et team af molekylærbioologer og bioinformatikere – *Team Supermule!*

Tegning: Ebbe Sloth Andersen

Genetiske markører

Team Supermule foreslår ham at bruge såkaldte *genetiske markører*. En genetisk markør er et stykke DNA, der vides at sidde



PCR – polymerase kædereaktion

Aflæsning af DNA i laboratoriet, involverer typisk en proces, der kaldes PCR, der står for *polymerase chain reaction*. Denne proces er nødvendig, fordi der normalt ikke er DNA nok i en prøve til, at man kan aflæse den direkte. Groft sagt virker PCR ved, at man hælder et par såkaldte *primere* sammen med en prøve af den DNA, man gerne vil have aflæst. Primerne er kunstigt fremstillede kopier af små udsnit af DNA'en med særlige kemiske egenskaber. Endelig tilsætter man enzymet *polymerase* (som man oprindeligt har hugget hos en bakterie, der lever i en geyser i Yellowstone National Park i USA). Når PCR-teknikken så køres, vil den mellem-liggende, manglende DNA blive rekonstrueret af polymerasen. Reaktionen skal køres et vist antal gange og vil masseproducere DNA-prøven, så der til sidst vil være så stor en mængde, at det er muligt med andre teknikker at aflæse sekvensen af byggesten på DNA'et.

Jeg har lavet et program, der kan designe primere til PCR-eksperimenter – noget der normalt kræver lang tids laboratorieerfaring for en molekylærbiolog, fordi primerne som antydnet skal have en mængde egenskaber, før de fungerer optimalt. Normalt ville molekylærbiologen designe primerne enkeltvis ved at anslå, hvilke udsnit af et stykke DNA, der kan bruges som primere. Det er noget, der udover brugen af bestemte regler kræver en masse erfaring og intuition. En stor og kompliceret del af mit arbejde har derfor været at formalisere denne intuition i et computerprogram.

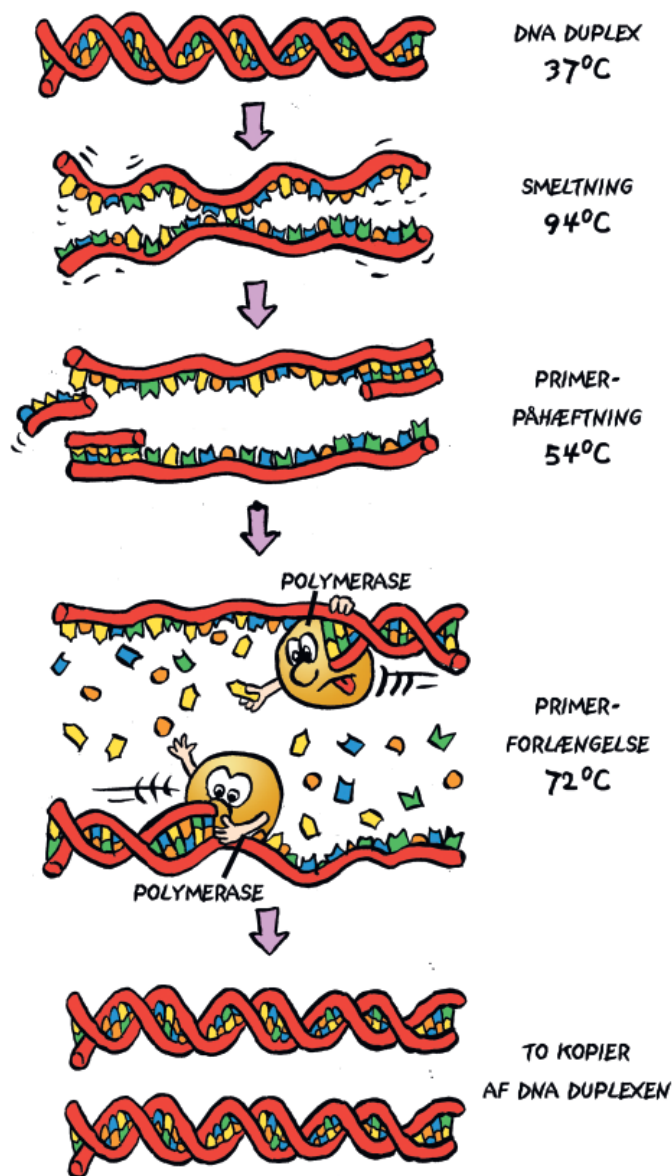


Illustration: Ebbe Sloth Andersen

kårligt aflæste *stumper* af gener fra alle mulige forskellige organismer – også fra jordnød, selvom det ikke er så mange.

Et gen er inddelt i *exons* og *introns*, lidt som en perlekæde med blå og røde perler blandet mellem hinanden. Når cellens aflæsningsmaskineri oversætter genet til protein, er første trin at ignorere alle de røde perler (introns) og lave en ny, kortere kæde af de blå perler (exons). Sådan en ny kæde kaldes *messenger-RNA* eller *mRNA*, og den er grundlaget for den faktiske oversættelse til protein

(se figur 1). Man kan aflæse mRNA'er i laboratoriet, og det er sådanne aflæste stumper, som mange databaser rummer store mængder af. Det er kun gener, der "er i brug" og faktisk bliver oversat til protein, der kan registreres på denne måde – man siger, at generne *udtrykkes*. Derfor kan man kalde de aflæste stykker mRNA for *udtrykte sekvensstumper*

Hvis en mutation opstår i en exon i et vigtigt gen, så genet ikke længere fungerer, så vil organismen formentlig dø, før den kan nå at forplante sig.

Dermed kommer mutationen ikke videre til næste generation.

Sker der derimod en mutation i en intron i et vigtigt gen, betyder det ikke så meget, fordi introns i det store hele smides ud, når genet oversættes. En sådan mutation kan derfor lettere overleve til kommende generationer. Det vil sige, at der mellem to individer fra samme art vil være flere forskelle i introns end i exons, fordi *selektionspresset* er større på exons. Den indsigt kan man bruge i sin søgning efter mar-

kører, som jo netop handler om forskelle: man kan koncentrere sin søgen om introns.

En fætter viser vejen

Uheldigvis er jordnøddens genom ikke kortlagt i sin helhed, så man kender ikke generne og deres inddeling i introns og exons. Og de relativt få udtrykte sekvensstumper, man kender fra jordnød, kommer jo netop kun fra exons. Her kan Team Supermule imidlertid gøre noget vakst, nemlig skæve til andre, beslægtede planter. Jordnøddeplanten har en fætter ved navn *Lotus japonicus*, hvis genom næsten er færdigkortlagt, og her kender man strukturen af generne mht. deres opdeling i exons og introns.

Normalt er både positionen og længden af introns i genomet bevaret mellem beslægtede organismer. Derfor kan man overføre informationen om fordelingen af introns og exons fra Lotus til jordnød ved at sammenligne de udtrykte sekvensstumper, man kender fra jordnød, med Lotus-genomet. Det gælder om at finde stumper fra jordnød, lad os sige E79, E8, og E213, der også findes i Lotus-genomet og her sidder som en serie af tre exons fra samme gen. For så kan man nemlig antage, at der må sidde introns mellem de tre exons fra jordnød af nogenlunde samme længde som de introns, der sidder mellem Lotus-kopierne (se figur 2). Man kan således gætte sig til en stump genomisk DNA fra jordnød, som ser således ud: E79 – intron – E8 – intron – E213. Man kan ikke slutte sig til den nøjagtige opbygning af de enkelte introns (sekvensen af C'er, A'er, G'er og T'er), da de pga. det lave selektionspres formentlig vil være noget forskellige fra de samme introns i Lotus. Man kan kun slutte sig til deres sandsynlige længde.

For at afgøre, om den rekonstruerede stump DNA kan danne basis for en markør, må Team Supermule nu aflæse den nøjagtige opbygning af denne stump DNA i både superjordnøddeplanten og en almindelig

jordnøddeplante. Hvis opbygningen af DNA-stumpen hos de to planter er forskellig, kan stumpen bruges som markør.

På denne vis kan Team Supermule gå frem og finde genetiske markører for jordnøddeplanten. Jo flere markører, jo større chance for, at en eller to af dem vil følges med supermule-allelen, som dermed kan indkredsnes.

I virkelighedens verden

Jeg er datalog og en del af præcis sådan et projekt, hvor vi ud over jordnød og Lotus kigger på bl.a. bønner og sojabønner. Projektet er et tværfagligt samarbejde, hvor jeg sammen

Yderligere information

Denne hjemmeside opsummerer vores resultater i en stor tabel:
<http://cgi-www.daimi.au.dk/cgi-chili/GeneticMarkers/table>
 Her kan man klikke rundt og bl.a. få vist, hvor på Lotus-plantens genom visse af markørerne sidder.

Man kan også prøve en webversion af hele analyseværktøjet på
<http://cgi-www.daimi.au.dk/cgi-chili/GeMprospector/main>

med molekylærbiologer har udviklet computerprogrammer, der effektivt har automatiseret processen med at analysere de enorme mængder data.

Vi har vist, at vores fætter-sammenlignende metode er brugbar ved at finde 459 mar-

kørkandidater, som forhåbentlig kan bruges i planteavlsprogrammer, der har forædling af visse egenskaber som mål.

Vi har endnu ikke fundet superhelteegenskabs-genet i jordnøddeplanten – men man skal aldrig sige aldrig. ■

Om forfatteren



*Jakob Fredslund er ph.d. samt adjunkt ved Center for Bioinformatik, Aarhus Universitet
 Tlf.: 8942 3125
 E-mail: jakobf@birc.au.dk*

www.birc.dk