■ ***NYT i forskningen 1**: Bioinformatikkken forsyner os med fantastisk ny viden. Om livets grundbestanddele. Om motorer i tusindvis. I cellerne! Vi kan med stor ret tale om **molekylære motorer**. Dette er artikel nr. 1 i en miniserie på 2*

Cellen og dens 1000 motorer

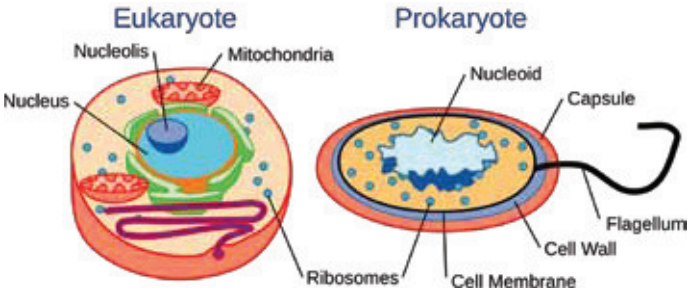
Av førsteamanuensis Steinar Thorvaldsen, dr.scient. , Universitetet i Tromsø

saken kort

Cellen rommer molekylmotorer i tusenvis
Når vi forstørrer cellen noen millioner ganger, oppdager vi en overraskende mikroverden som består av atomer, molekyler og det som nå kalles *molekylære motorer*. Disse har sitt språk, sin koding, sine minnebrikker for lagring og gjenfinning av informasjon, elegante styringssystemer for montering av deler og komponenter, roterende hjul og korrekturlesende enheter som benyttes for kvalitetskontroll.

Ingen andre områder av moderne biologi viser oss en så tydelig komposisjon og tilpasning som det fascinerende bildet vi nå har fått av den *levende celle*. Sett i et vanlig lysmikroskop med en forstørrelse på noen hundre ganger – slik det ville ha vært mulig på Darwins tid – er en celle et relativt skuffende syn som bare vises som en stadig skiftende og tilsynelatende kaotisk mønster av bobler og partikler som strømmer på måfå (da.: *på må og få*) frem og tilbake i alle retninger. For virkelig å forstå det storslåtte livet slik som molekylærbiologien viser det, må vi forstørre cellen noen millioner ganger. Da er vi nede på nanonivå. Moderne molekylærbiologi og biokjemi har nå gjort så store fremskritt at den kan vise oss hva som egentlig foregår der nede i nanoverdenen, dvs. på 10^{-9}-metersnivå.

> *Cellens funktioner er en storslået komposition af kompleksitet og fint tilpasset design*



***Figur 1**. Celle med navn på noen av celledelene, engelsk Wikipedia*

Det vi da kan se, er en storslått komposisjon av kompleksitet og fintilpasset design. Overalt rundt oss ville vi se mange typer robot-liknende maskiner. Vi ville legge merke til at enkelte av de funksjonelle komponenter i cellen, proteinmolekylene, var komplekse utgaver av *molekylære motorer*, hver bestående av om lag tre tusen atomer arrangert i svært velorganiserte romlig 3-D-strukturer i form av et funksjonelt protein. Vi ville vel lure enda mer ettersom vi så på den merkelig målrettede aktiviteten til disse rare (da.: mærkelige) molekylære maskinene. Spesielt når vi innså at oppgaven med å utforme en slik molekylær maskin, til tross for all vår kunnskap om fysikk og kjemi, ville være langt utenfor vår egen kapasitet, ja, vi vil sannsynligvis ikke nå et slikt nivå før om mange tiår. Likevel, livet i cellene spiller på alle disse samstemte funksjonene i tusenvis, ja, sannsynligvis titusener av ulike molekylære motorer.

Vi vil også se at nesten alle trekk ved våre egen avanserte maskiner allerede hadde sine tilsvarende motstykker i cellen:

- Kunstige språk og deres dekodingsystemer
- minnebrikkene (da.: hukommelsesmedie) for lagring og gjenfinning av informasjon
- elegante styringssystemer som regulerer den automatiserte montering av deler og komponenter
- korrekturlesende enheter som benyttes for kvalitetskontroll
- roterende hjul og monterings prosesser som involverer prinsippet om prefabrikasjon og modulbasert konstruksjon

Faktisk, så dyp ville analogien og følelsen av déjà-vu være, at mye av terminologien vi har måttet bruke for å kunne beskrive denne fascinerende molekylære virkelighet, er lånt fra vår egen høyteknologiske verden. Det er først de siste 20 årene, da de teknologiske landvindinger gjorde det mulig å studere de små systemer i cellen eksperimentelt, at denne forskningen for alvor har tatt av (da.: taget fart).

Som kjent er det DNA-molekylet som inneholder genene, og det som genene koder for. Vi sier gjerne at vi har fire hovedtyper av proteiner inne i cellene.

1. Første gruppe er *strukturelle* proteiner – som bygger opp vevet som kroppen vår består av.
2. Den andre gruppen utgjøres av de meget viktige *enzymene*. Disse speeder opp reaksjoner uten å inngå i dem og kan få reaksjoner til å skje momentant som ellers ville ta lang tid.
3. Den tredje gruppen består av *transportproteiner*. Det er mange stoffer som føres rundt i kroppen vår bundet til spesielle transportører, et eksempel er hemoglobin som transporterer oksygen fra lungene til hver enkelt celle.
4. Et fjerde eksempel på proteiner er *hormonene*. Hormonene er signalstoffer som styrer bestemte funksjoner i cellen, for eksempel når en celle skal produsere et gitt enzym. Enkelt sagt kan hormonene tenne eller slukke for det bestemte enzymet.

Skulpturen Heart of Steel (Hemoglobin) af Julian Voss-Andreae i Lake Oswego i Oregon, USA. Skulpturen viser hvordan hæmoglobinmolekylet tager det for cellerne livsfarlige O_2-molekyle til fange. Her symboliseret ved det røde kugle. Rødt betyder normalt fare. Således også her: Fri ilt i cellerne ville nedbryde vigtige kemiske forbindelser i dem som lyn & torden i en utæmmet iltningsproces. Ubegribeligt meget hurtigere end en ikke-rustbeskyttet bil ville korrodere i vores makroverden. – Billedet t.v. er taget umiddelbart efter afsløringen af skulpturen. Billedet i midten er taget efter 10 dages forløb. Og billedet t.h. efter at plastikskulpturen har været udsat for vejr & vind i nogle måneder. Fra tysk Wikipedia.

Enzymer er katalyserende proteiner som ivaretar bestemte kjemiske reaksjoner. De fungerer som organismens nano-roboter og er gode eksempler på *molekylære motorer*. Det er omtrent 2000 kjente enzymer som er sentrale i alt biologisk liv. De kan bygge opp eller bryte ned andre stoffer; og de finnes i celler, kjertelsekreter eller i vevsvæsker. De er «maskiner» som fungerer med forbløffende effektivitet ved vanlige temperaturer. Proteiner kan som enzymer forsterke reaksjoner 10^{16} til 10^{18} ganger, og dette med en nøyaktighet og spesifisitet som er uovertruffen. En av årsakene til at proteinene har en så forbløffende effektivitet, er at de har stor indre mobilitet og fleksibilitet, noe som ses på det tilsynelatende utall av vekselvirkninger mellom atomene som befinner seg i proteinets sidekjeder.

> *“ Molekylære maskiner udfører et utal af forskellige opgaver i cellen*

Molekylære motorer er en fellesbetegnelse for små biologiske systemer som opererer ved å omdanne kjemisk energi til brukbart mekanisk arbeide, eller omvendt. Disse molekylære maskiner utfører et utall av forskjellige oppgaver i cellen – slik som transport av store molekyler, kopiering av DNA og RNA eller reparasjon av DNA. Små systemer er i denne sammenheng systemer med en størrelse på rundt 2-100 nanometer (nm). Det er ikke lenger kontroversielt å beskrive disse systemene ved hjelp av maskinspråk, og det blir nå allment brukt i molekylærbiologien. Så lenge vi beskriver deres kapasitet til å foreta informasjonsbehandling, er de virkelige maskiner, utstyrt med den rette «software».

Vi skal nå se på fire kjente eksempler: *Fotosyntesen, Kinesin-motoren, Flagell-motoren og et DNA-reparerende enzym*.

Plantenes fotosyntese

Det er rundt en halv million plantearter på jorden. Plantene er forutsetningen for alt annet liv på samme måte som grunnstoffene i kjemien og naturlovene i fysikken. Når vi tenker på planter, tenker vi vel først og fremst på det livgivende sukkeret som er dannet av karbon, oksygen og hydrogen. Dette skjer i *fotosyntesen* som er den kjemiske prosess som utføres i plantenes grønne laboratorier. Den foregår i kloroplasteret som er spesielle deler i cellene hos blad og andre grønne plantedeler.

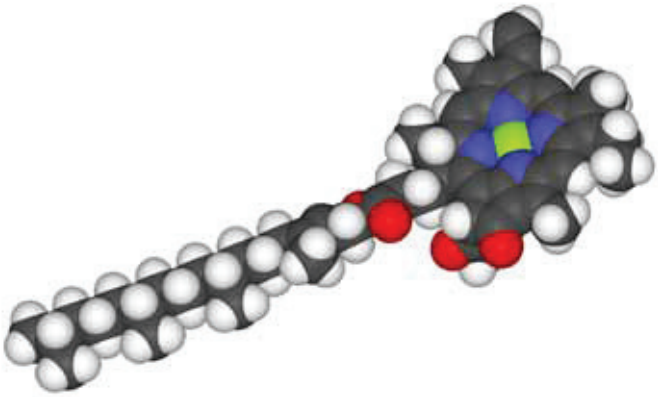
Fotosyntesen er en «miljøvennlig» genistrek som både er enkel og uhyre innviklet. Den er fortsatt så ugjennomskuelig og vanskelig at menneskene ennå ikke har lyktes i å etterlikne den! Vi nøyer oss med å høste og raffinere de ferdige sukkerrørene og sukkerroene. Ingen andre kjemiske prosesser greier å omdanne luft og vann til lett tilgjengelig energi, i form av sukker, og attpåtil (da.: i tillæg) med sollys som den fornybare energikilde. Sukkerroene gjemmer på den egentlige oppskriften som handler om å sammenbinde karbon, oksygen og hydrogen til sukker. Roene kan faktisk talt sin kjemi bedre enn menneskene, og sammen med alle andre grønne planter gjemmer de på denne oppskriften.

> *“ Mange forskere arbejder intenst inden for fagområdet **artificial photosynthesis**, altså kunstig fotosyntese*

En dag vil nok forskerne klare å avlure plantene deres hemmelighet, og trolig ligger det en Nobelpris og venter på den forskergruppen som når dette målet. Mange jobber intenst

innen dette fagfeltet som går under navnet *artificial photosynthesis*. Men ennå har ingen klart å lage et eneste gram kunstig sukker på en slik måte at det kunne danne grunnlag for fabrikkframstilling.

Det skjer kun i de klorofyllbærende planter, i alger og i visse bakterier. Klorofyllet fungerer omtrent som et enzym for deler av denne prosessen. Det har evnen til å absorbere energi fra lyset og bringe den videre i prosessen i form av elektroner med økt energi. Kjemisk sett er klorofyll ikke et enzym, da dette navnet bare brukes om stoffer hvor hovedparten av molekylet er oppbygget av proteiner, og klorofyll har en ganske «enkel» struktur i forhold til disse (se figuren).



***Figur 2**. Klorofyll er den viktigste kjemiske del av fotosyntesen. Det finnes i flere varianter (a, b, d) som er følsomt for lys med ulike bølgelengder. Fotosyntesen foregår i kloroplasteret, som er spesielle legemer (organeller) i cellene hos blad og grønne plantedeler. Grønnfargen skyldes klorofyll a og b.*

Man må jo undre seg på hvordan det kan eksistere en så komplisert verden i hvert av de grønne bladene hos de planter og trær vi har rundt oss. Men dette gjør jo bare at jakten på svarene blir ennå mer intens. Det er et fascinerende og meget innviklet konstruksjons- og bygningsarbeid som finner sted i de klorofyllbærende organismer, hvor det uorganiske blir organisk og deretter blir til næring for mennesker og dyr. Plantene frambringer faktisk så mye biomasse på jorden på en så genial måte at neppe noen menneskelige oppdagelser eller oppfinnelser noensinne vil kunne konkurrere med deres metode. Det kjemiske reaksjonsforløpet for fotosyntesen er slik:

$$\text{Klorofyll} + 6CO_2 + 6H_2O + \text{lysenergi} \rightarrow \text{Klorofyll} + C_6H_{12}O_6 + 6O_2$$

En plante kan altså bokstavelig talt leve på en stein. Dens behov er begrenset til mineraler, vann og CO_2, og som drivkraft bruker den helst lys fra solen siden dette inneholder alle de bølgelengder den trenger.

Mens plantene får sin energi fra solen, får mennesker og dyr energi fra sukker- og fettstoffer som forbrennes med oksygen. Prosessen kalles *ånding* eller respirasjon. Hver gang vi trekker pusten, trekker vi inn luft med ca. 20 % oksygen (O_2) og 0,04 % karbondioksid (CO_2). Ved utåndingen sendes det ut omkring 16 % oksygen og 4,5 % karbondioksid til atmosfæren.

FAKTA

- Molekylære motorer omdanner kemisk energi til mekanisk arbejde – eller omvendt.
- Omtrent 2000 kendte katalyserende proteiner, enzymer, er centrale i alt biologisk liv.
- Hormoner er signalstoffer der tænder eller slukker for bestemte enzymer.
- Fotosyntesen er fortsat ugennemskuelig og kan endnu ikke efterlignes kunstigt.
- Kinesin-motoren flytter livsvigtige komponenter til bestemte positioner i cellen.

> *Både mennesker og dyr lever mere eller mindre direkte af produkterne fra fotosyntesen*

Mens fotosyntesen bare kan skje når det er lys til stede, foregår åndingen hele tiden, både i planter, dyr og mennesker. I tillegg til dette kommer, som før nevnt, at den føde som dyr og mennesker lever av, stammer direkte eller indirekte fra de organiske forbindelser som plantene har frambrakt ved fotosyntesen. Det kjemiske reaksjonsforløp for åndingen er slik:

$$C_6H_{12}O_6 + 6O_2 \rightarrow 6CO_2 + 6H_2O + \text{energi}$$

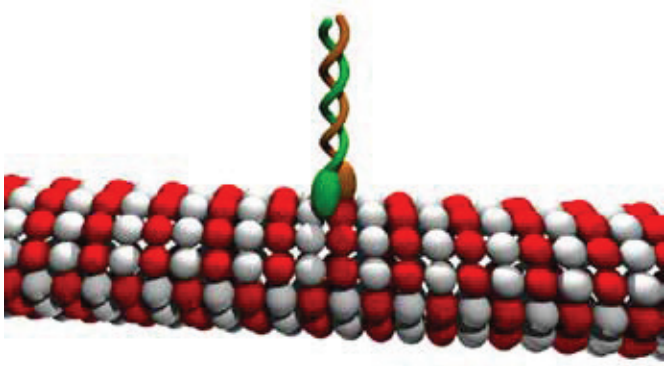
Denne prosessen bygger på bruk av sukker som drivkraft eller brennstoff, mens fotosyntesen bygger på lys som drivkraft. De to prosessene er altså motsatt rettet og utgjør et av de store kretsløp i naturen for gjenbruk og resirkulering. Naturens kretsløp har derfor bærekraft.

Man kan uttrykke det på denne måten: Naturen er et omfattende kretsløp i samspill, et fantastisk urverk. Men det skaper igjen et nytt spørsmål: Hvordan eller av hvem ble det i sin tid trukket opp? Det kan ikke naturvitenskapene gi sikre svar på. Men det er lov å tenke på og undre seg over …

> *Naturen består af et omfattende sammenspillende kredsløb, et fantastisk urværk*

Kunstig fotosyntese?

Som nevnt forskes det intenst på prosessen som skjer i plantene der CO_2 fanges fra atmosfæren og konverteres til O_2 og sukker, i tillegg til vannet som inngår. Det plantene klarer, må vel vi mennesker også kunne få til? Men hittil har man kun sparsomme resultater å vise til, ja, det virker vanskeligere enn å lande på månen. Den største utfordringen synes å bestå i få splittet atomene i CO_2 til C og O_2. Uten dette kommer man



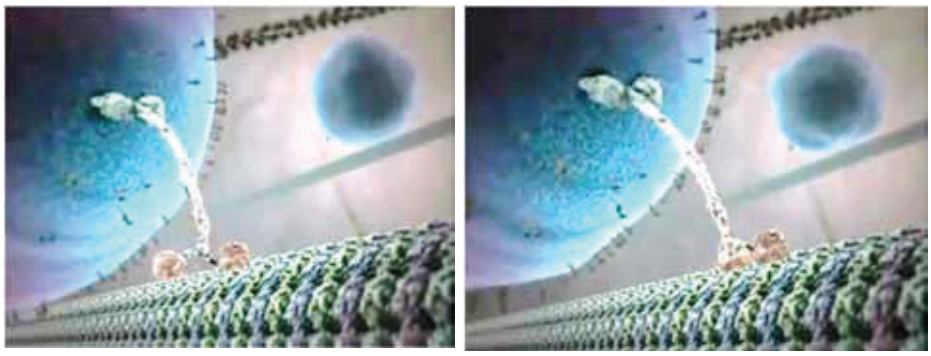
***Figur 3**. Illustrasjon av hvordan kinesin-motoren opererer. Motoren kommer frem ved vekselsvis å flytte en av de to «føttene» skritt for skritt. Den er cellens «transportarbeidere» på noen få nanometer som vandrer på to bein og utfører viktige oppdrag for stoffskiftet. De bærer blant annet avfallsstoffer vekk fra cellen. Kinesin-motoren kan også kalles cellens «pikkolo» (da.: piccolo) siden den minner om en hotellarbeider som bærer bagasjen til gjestene som kommer på hotellet. Kilde: Stanford Report, December 10, 2003; Stanford University.*

ikke videre. Dette er ikke vanskelig å gjøre ved høye temperaturer, men målet er å gjøre det ved vanlige temperaturer slik som plantene gjør det. Man leter etter de rette «enzymene» eller «katalysatorene» som kan få prosessen til å gå, og man gjør bruk av nanopartikler og moderne nanoteknologi. Aktuelle kandidater har vært koboltoksid og grafitt-karbonnitrid. Jakten på det store gjennombruddet fortsetter.

Kinesin-motoren

Et av de mest kjente eksempler på en molekylær motor er kinesin-motoren som er avbildet på figur 3. Denne transporterer større, livsnødvendige molekyler rundt i cellen siden disse er for store til selv å diffundere til sine destinasjoner, dvs. å nå fram på egen hånd ved hjelp av sin tilfeldige vandring rundt i cellen. Kinesin-motoren spiller også en aktiv rolle under celledelingene *mitose* og *meiose*. Den brukes dessuten til å transportere større organeller, dvs. strukturer i cellen som er omgitt av en membran. (Et eksempel på en organell er det såkalte *mitokondrium*, cellens kraftverk.)

Kinesin-motoren beveger seg langs det som kalles mikrotubule; det har form av små rør med en diameter på ca. 24 nanometer og med lengder som kan variere fra et par mikrometer helt opp til en millimeter. Selve motoren består av to føtter som via en stilk er forbundet med halen der molekylet som skal transporteres, er festet. Motoren transporterer sin last i en spesifikk retning langs sin mikrotubule, siden denne er polar (har elektrisk retning) og føttene bare binder seg til den i én orientering. Kinesin-motoren drives av ATP (adenosintrifosfat) som fungerer som cellens primære batteri.



***Figur 4**. Fra **Inner life of a cell**, animasjon fra Harvard University som viser kinesin-motorens vandring langs mikrotubulen i cellen. (Se også videoen på http://www.youtube.com/watch?v=wJyUtbn0O5Y hvor denne transportfætter optræder 1'14" inde i filmen. Eller http://www.studiodaily.com/2006/07/cellular-visions-the-inner-life-of-a-cell/ Red.)*

Flagell-motoren

Den aller mest omtalte molekylære motoren er kanskje bakterie-flagellens motor som sørger for framdriften omtrent som påhengsmotoren i en båt. Den består av rundt 40 proteiner, som igjen består av flere hundre aminosyrer og et utall atomer, og kan rotere fra 20 000 opptil 100 000 omdreininger i minuttet. Flagellmotoren har altså et høyere turtall enn en moderne bensinmotor!

***Figur 5**. Flagellen er bakteriens propell for framdrift. Denne molekylære motoren har et turtall på over 20.000 omdreininger i minuttet.*

> *Flagellen, bakteriens "skibsskrue", har et omdrejningstal på over 20.000 i minuttet*

Noen spør om ikke deler av denne motoren kan være utviklet til bruk for andre funksjoner i cellen? Det nærmeste man har kommet ved å undersøke dette, er å vise til en struktur som finnes hos enkelte bakterier, og som har som oppgave å være en injeksjonspumpe. Denne pumpen sprøyter giftstoffer inn i kroppen til organismen som bakterien har infisert. Pumpen har ca. 10 proteiner som er ganske like med dem en finner i

flagellmotoren, selv om de ikke kan erstatte disse delene og samtidig bevare flagellens funksjon. Og selv om pumpen eventuelt kunne blitt brukt til konstruksjonen av flagell-motoren, står vi fortsatt med et uløst spørsmål: Hvor kom pumpen fra? Det er nå også fagbiologer som mener at pumpen heller stammer fra flagellen enn at den har vært med på å bygge opp flagellen, siden det erfaringsmessig er lettere for evolusjonen å bryte ting ned enn å bygge dem opp. I tillegg til selve motorene, har også cellene automatiserte reguleringssystemer som sørger for at motoren blir korrekt satt sammen der den skal, i celleveggen.

I artikkelen Molekylære motorer 2 skal vi se på cellens høyt organiserte informasjon.

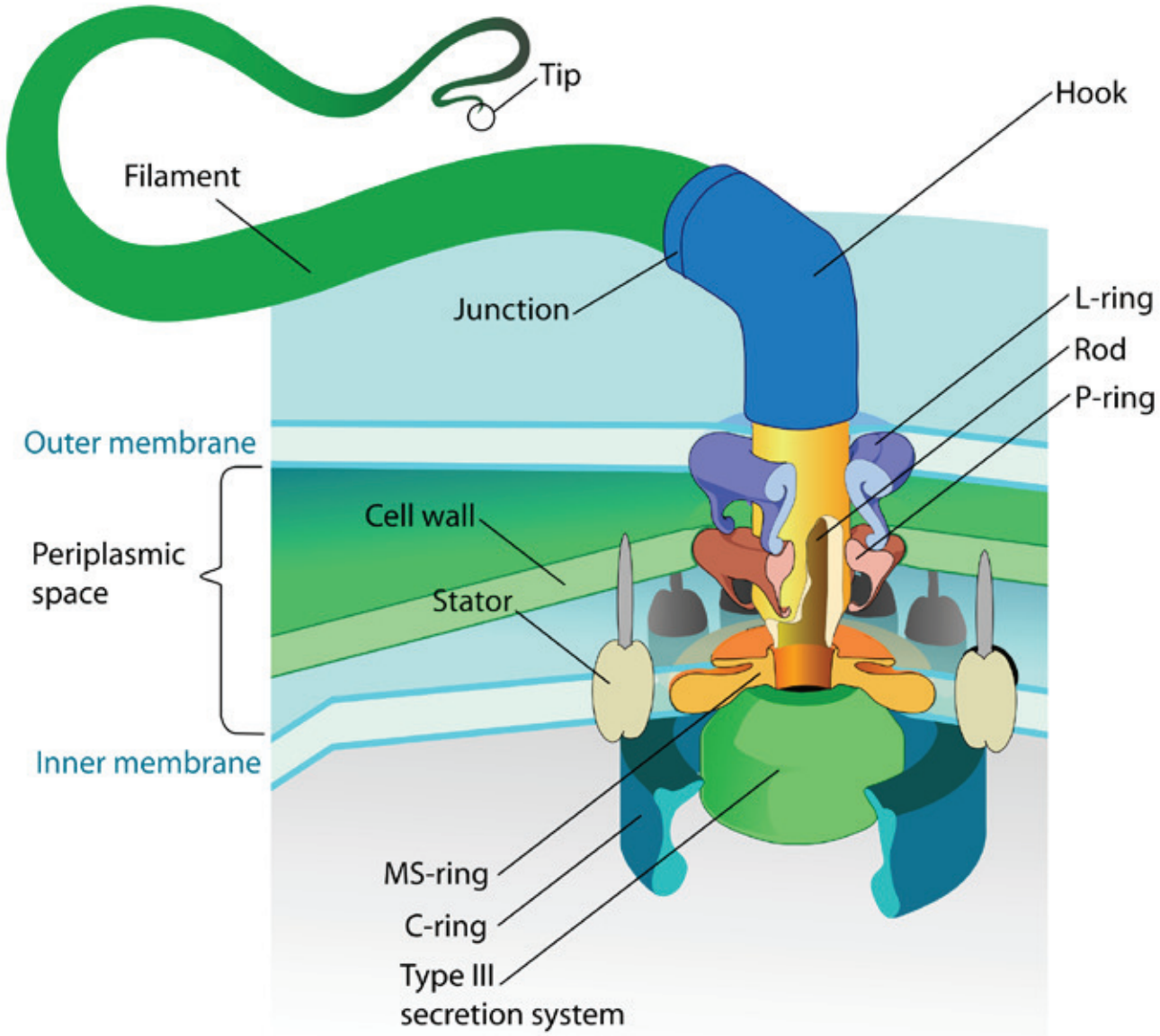
> *Erfaringsmæssigt er det lettere for evolutionen at bryde ting ned end at bygge dem op.*

■ *Darwin i vores videnshuller 4*

Planternes grønkorn

I biologibøgernes fremstilling af livets spæde begyndelse henvises typisk til en Darwin-i-hullerne-forklaring: »Efter de første encellede organismers opståen trådte nogle med grønkorn frem på scenen. Dermed kunne fotosyntesen begynde, og den første frie ilt kunne dannes. Dette forvandlede den tidlige Jords atmosfære så andre livsformer kunne opstå …« Vort spørgsmål: Hvordan opstod de celler der kunne klare fotosyntesen? – "De opstod i evolutionens løb."

Læs om fotosyntesen på side 24



***Figur 6**. Modell for flagellmotorens mekaniske komponenter*