

Liv som fysik

Af Kim Sneppen, Center for Models of Life

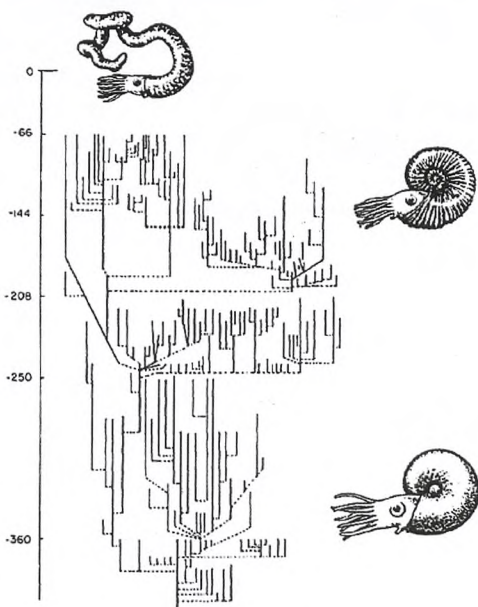
I denne artikel vil vi skitsere modellering og fysik knyttet til især biomolekyler, og hvordan disse sammen kan fungere som en levende celle. Vi skal kort gennemgå nogle grundlæggende begreber i levende systemer, med fokus på hvad der gør biologiske systemer så forskellige fra de systemer man normalt undersøger i fysik.

Hvad er liv?

“Livet” (f.eks. en levende celle) er karakteriseret ved at være: *selvreproducerende*, *vedvarende* (livet har eksisteret ca. 3.700.000.000 år), *komplekst* (af størrelsesordenen 1000 forskellige molekyler for at få selv den simpleste celle til at fungere), *emergent*, dvs. “mere” end summen af dets dele (en vilkårlig opdeling af en celle vil føre til dens død), det *høster energi* (fra omgivelserne), og det *udvikler sig*. Der findes væsentlige processer i livets funktioner fra skalaen af et enkelt vandmolekyle til balancen i Jordens atmosfære.

Livets mekanismer

Begrebsmæssigt har biologi givet os et par grundlæggende og universelle mekanismer, der ikke findes tilsvarende i fysik, fx evolution. Andre biologiske fænomener, fx stokastiske processer, er derimod velkendte i fysikken. Men den rolle disse spiller i biologien, er ofte kraftigt forstærket af livets evne til at koble det enkelte molekyles egenskaber til overlevelse af hele organismen.

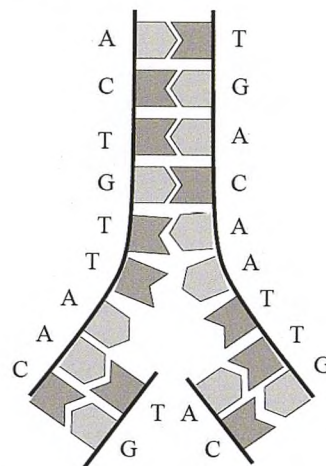


Figur 1. Ammonitstamtræ fra Eldredge (1987). Ammonitterne boede i vand på kontinentalsoklen. Deres forsteninger er tydelige, og der er omkring 7000 forskellige ammonitarter i de fossile samlinger. Igennem deres evolutionære historie (fra 400 til 66 millioner år siden) observerer man tidspunkter med hurtig opsplitning i mange arter og også eksempler på samtidig udslettelse af mange forskellige arter. Der er i dag ingen levende ammonitter.

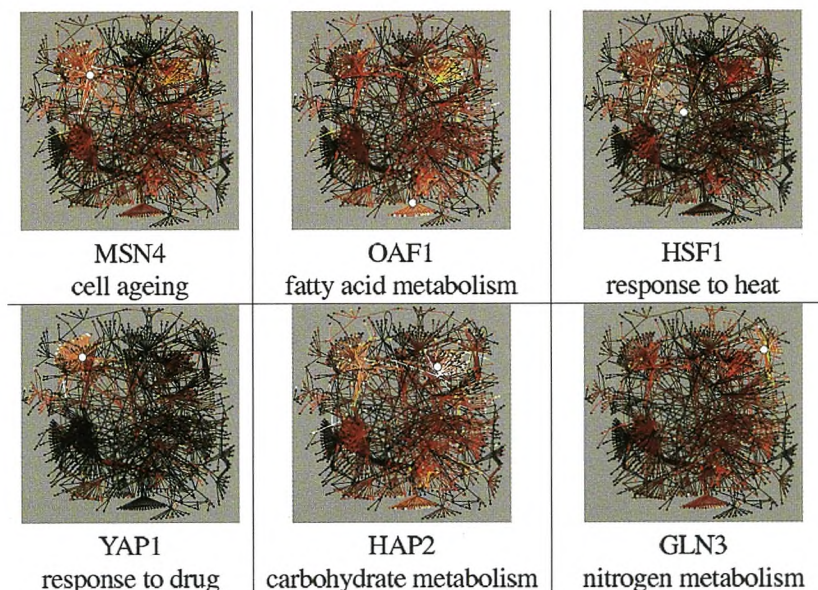
1) Livet kopierer fra sig selv og fra andet levende.

Livet kopierer og gentager egenskaber på alle skalaer – fra DNA, celler, enkeltpersoner, til os mennesker, der kopierer hinandens adfærd og opfindelser. Kopiering er godt, det giver nye livsformer mulighed for at erobre verden ved eksponentiel vækst. Kopiering af det der allerede har vist sig at virke vil sandsynligvis også virke. Kopiering inkluderer også læring som det vi gør i skoler, eller det børn og dyreunger gør når de efterligner deres forældre. Den enorme kopiering er så suppleret med opfindelse af nye ting, af mutationer og evolution, der ofte fejler, men alligevel er nødvendige for skabelse af den utroligt righoldige verden der omgiver os.

2) Biologi er resultatet af en historisk proces. Det betyder, at det ikke er muligt at “forklare” et biologisk system ved at anvende nogle få grundlæggende love på samme måde som det gøres i fysik. Et brintatom kunne ikke være anderledes end det er, ud fra hvad vi ved om naturlovene, men en E.coli-celle kunne. I evolutionen er det meget lettere at udnytte de nuværende mekanismer end at opfinde nye. På evolutionære tidsskalaer (dvs. mio. år) opstår næsten alt nyt ved at klippe og klistre i eksisterende moduler der virker. I figur 1 ses et eksempel på den tilfældighed historien fører til. Figuren viser dannelse og udryddelse af forskellige ammonitarter over en periode på 1/4 milliard år.



Figur 2. Information i livet lagres éndimensionelt i en dobbeltstrengt polymer kaldet DNA. Hver polymerstreng i DNA indeholder præcist de samme oplysninger, kodet i form af en sekvens af fire forskellige basepar. Kopiering sker ved at trådene adskilles og kopieres hver især. Dette samspil mellem hukommelse og replikering (dublering) åbnede op for livets knap 4 milliarder år komplekse historie.



Figur 4. Alle figurer viser det samme genetiske netværk for gær (*S. Cerevisiae*). Netværket består af proteiner (runde farvede objekter), og disses regulative forbindelser (pile). De forskellige figurer illustrerer hvorledes proteinmængden ændres som følge af eksterne stressfaktorer (lys farve betyder stor ændring i genudtrykket). Man kan se at responset for det meste er *lokaliseret*, dvs. forstyrrelsen transporteres ikke til alle områder af systemet. Netværket er baseret på gamle eksperimentelle data, mens farvelægningerne er baseret på mikroarray-eksperimenter med forskellige ydre stresspåvirkninger. For detaljer se [4].

3) Livets molekyler er “polymerer”, dvs. sammenføjning af mange ensartede molekyler (monomerer). På den molekylære skala er liv fremstillet af polymerer: DNA, RNA, og proteiner. Selv membraner er bygget af molekyler med store forskelle på længde og bredde. Måske kan mekanik på nanoskala kun virke når det er sammenstrikket af polymerer, dvs. molekyler der holdes sammen af stærke kræfter langs deres ryggrad, mens de danner specifikke strukturer ved hjælp af langt svagere kræfter vinkelret på ryggraden. I molekylærbiologi ser vi nanomekanik i funktion med polymerer der virker som 5-10 nm store maskiner.

4) Genetisk kode: Information lagres på et endimensionelt, dobbeltstrengt DNA-molekyle. Den endimensionale karakter af informationen afspejles i den endimensionale karakter af de polymerer, der får livet til at virke. DNA-strengene åbner for kopiering og transkription ved at adskille det dobbeltstrengede DNA i to enkelte DNA-strenger, der hver bærer den fulde information. Kopieringen foretages af DNA-polymerase¹ ved brug af komplementære basepar. Den genetiske kode læses på lignende måde af RNA-polymerase og ribosomer, der igen bruger matchning af komplementære basepar for at oversætte codons² til aminosyrer. Dette sammenfattes normalt i det meget forenklede skema i figur 3, der kaldes “det centrale dogme”:

DNA → RNA → protein

Figur 3. Ifølge “det centrale dogme”, kontrollerer DNA dannelsen af proteiner via RNA. Denne reduktionistiske opfattelse tager ikke højde for feedback mekanismer fra proteiner til DNA.

Dette er meget forenklet: Proteiner ændrer andre proteiner og vigtigst er, at proteiner giver både positiv

og negativ feedback på alle pile. Hvis man kun har DNA i et reagensglas, sker der ingenting. Man behøver proteiner for at få DNA til at danne RNA osv. Så diagrammet i figur 3 bør suppleres med mindst en pil fra protein til DNA. Det er således ikke altid klart, hvor begyndelsen på denne løkke er, og skemaet skal udvides til molekylære netværk med masser af feedbackmekanismer der sikrer at det rigtige protein dannes når der er behov for det. Disse feedbackmekanismer er et centralt emne for forskningen ved Center for Models of Life på Niels Bohr Institutet.

5) Beregning: En levende celle har en utrolig “regnekraft”: en *E.coli* oversætter ca. 6.000.000 proteiner i løbet af en time, svarende til en regnehastighed på ca. 10 Gb/time; alt dette indenfor en celle på 1 mikrometer, hvis indhold er bestemt af ca. 5.000.000 basepar. Informations- og regnetætheden udkonkurrerer langt enhver computerchip, og selv en million *E.coli* optager meget mindre plads end en moderne CPU (Central Processing Unit) og slår dermed også pc’er på beregningshastighed.³

De simpleste organismer kan klare sig stort set uden transskriptionskontrol. En *prokaryot* celle (dvs. en celle uden cellekerne) som f.eks. “*M. Pneumoniae*” har blot 677 gener. Prokaryoter celler med større genomstørrelse har typisk brug for en række kontrolenheder, der vokser med kvadratet på antallet af gener. Mængden af beregninger i et levende system vokser naturligt med størrelsen, for eksempel når man går til *eukaryote* celler (dvs. celler med cellekerne) og især til multicellulære organismer, hvor hver celle også skal have kodet information der tillader den at udtrykke og fastholde hver af de mange hundrede celletyper vi har i vores krop.

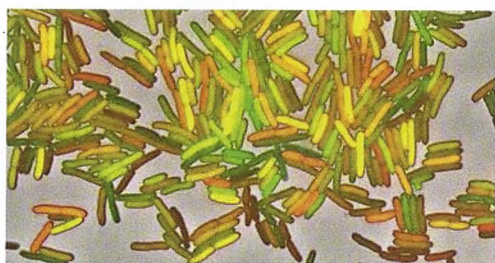
¹En *polymerase*, (af polymer og -ase) er en gruppe af enzymer, hhv. RNA-polymeraser og DNA-polymeraser, der katalyserer dannelsen af hhv. RNA og DNA.

²Et *codon*, eller en triplet, er betegnelsen for tre på hinanden følgende nukleotider i cellens DNA og mRNA, der tilsammen koder for en enkelt aminosyre under proteinsyntesen.

³En moderne computer har en regnehastighed på $3 \cdot 10^9$ operationer per sekund, i en regneenhed der fylder ca. 1 cm^3 , eller $10^{12} \text{ } \mu\text{m}^3$.

6) Livet er modulært: Livet er bygget af dele, der er bygget af dele, på en bred vifte af skalaer. Det sikrer robusthed: Hvis en proces ikke fungerer, er der ofte alternative processer der kan erstatte den. På molekylær skala ses eksempler herpå i proteiners sekundære, tertiære og kvaternære struktur (komplekser af proteiner); de kan omfatte netværksmoduler, der i praksis udtrykkes som en form for netværks-lokalitet i respons på eksterne stimuli. Dette er illustreret for gær i figur 4 [4]. Modularitet ses også i fysisk separation som i subcellulære domæner. Vigtigst er, at det mindst rimeligt uafhængige levende modul er cellen (rimeligt i den betydning, at intet liv er helt uafhængigt af alt andet liv).

7) Livet er ikke (kun) modulopbygget: Et udsagn der følger af, at livet er mere end summen af dets dele. For eksempel vil fjernelse af et enkelt gen ofte føre til døden for en organisme. En anden observation er, at antallet af regulerende proteiner til bakteriearter vokser med kvadratet på antallet af proteiner, der skal reguleres. Regulerende gen- og proteinnetværk er så sammenkoblet af feedbackprocesser, at de ikke virker synderligt modulære.



Figur 5. Genetisk identiske E.coli celler viser forskellige mængder af visse grønne og røde fluorescerende proteiner. Cellerne viser meget heterogen opførsel, der afspejler tilfældige hændelser på enkeltmolekyl-niveau. Regulative proteiner binder til de særlige steder på cellens DNA hvor de røde og grønne proteiner kodes fra. Figur fra M. Elowitz et al. (2002) [8].

8) Stokastiske processer spiller ind på alle skalaer af liv, fra molekyler over celler til liv og død af organismer såvel som hele økosystemer. På den mindste skala omfatter det især Brownske støjmekanismer, "trial-and-error" strategier, og individualitet af genetisk identiske celler på grund af deres begrænsede antal molekyler. Eksempler på trial-and-error mekanismer er vækst til vedhæftning eller kollaps af mikrotubuli⁴, den vej det enkelte virus følger til sin værtscelle, eller den enkelte molekylære mutation. I det sidste årti er individualitet af celler blevet udforsket ved direkte visualisering af enkeltgeners aktivitet i den individuelle

celle (se figur 5).

9) Biologisk fysik er " $k_B T$ -fysik" (k_B er Boltzmanns konstant og T er temperatur). Med dette menes at den relevante energiskala for de molekylære interaktioner, der styrer alle biologiske mekanismer i cellen er af samme størrelse som energien i et enkelt molekyle i den luft der omgiver os. Ved $T=300$ kelvin bliver $E = k_B T \approx 1/40$ eV. I fysik behandles typisk systemer med energier af helt andre størrelsesordener:

- Brintatomet: energierne er omkring 10 eV, ca. 400 gange $k_B T$.
- Bindingsenergi for atomer i metaller; kovalente bindinger: energi ca. 1 eV, eller 40 gange $k_B T$.
- Makroskopiske genstande hvor selv et objekt (fx et insekt) med en masse på 1 mg, der bevæger sig med en hastighed på 1 cm/sek, har en kinetisk energi på ca. 10^{-10} J eller ca. 10^9 eV.

Biologiske materialer bliver derfor anderledes. I traditionelle faststofs-systemer begynder man med en given struktur og beregner energiniveauer. Varmeenergi kan være relevant for at sparke ladningsbærere op i ledningsbåndet. Enkeltmolekylfluktuationer kan derimod ikke ødelægge den ordnede struktur.

Våde (biologiske) systemer vil ofte samle sig selv i en række forskellige strukturer. F.eks. danner amfifile⁵ molekyler i vand miceller⁶, dobbeltlag, vesikler⁷ osv. og polypeptidkæder folder og danner kugleformede proteiner. Disse ordnede strukturer eksisterer i en kamp mod den termiske bevægelses ødelæggende virkning.

Livet som komplekst informationsnetværk

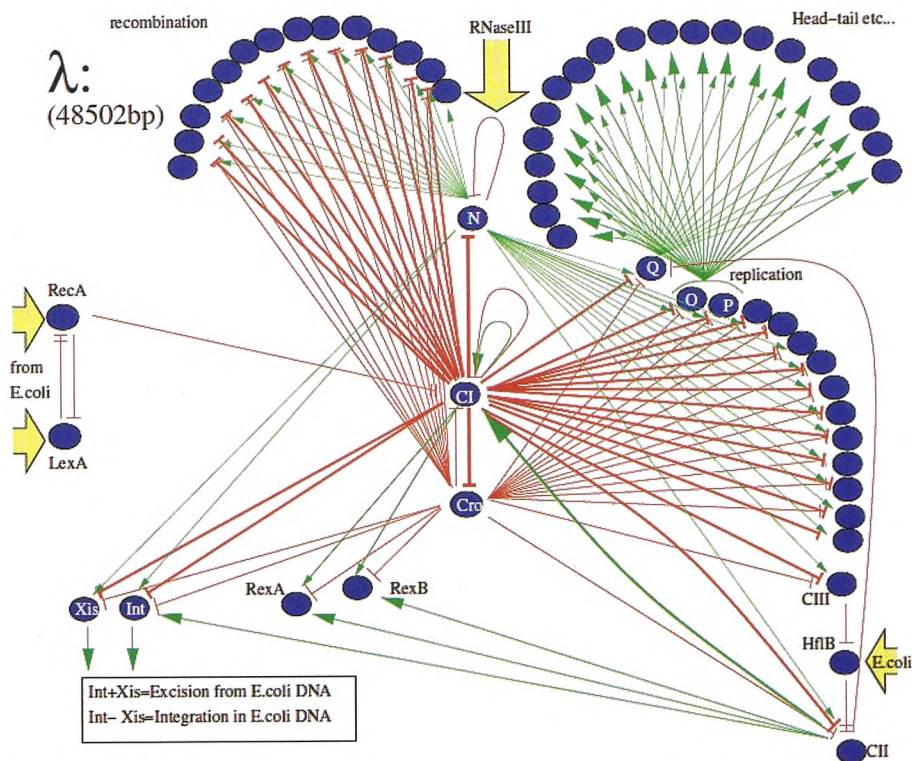
Overordnet set er en levende celle et meget kompakt komplekst system, med mange forskellige dele der er klemte inde på et minimum af plads. Mange af disse dele er proteiner, der hver for sig kun vekselvirker med ganske få andre proteintyper. Disse mange komponenter kan derfor beskrives som et slags informationsnetværk (se figur 6), der definerer specifikke signalveje på tværs af systemet. Signalveje der dirigerer cellens respons på ændringer i omgivelserne. Det er som med computere, jo mindre de er jo hurtigere respons, og jo mere konkurrencedygtig er cellen. Derfor vil vi se, at enkelte proteiner ind imellem kun kommer i meget lavt kopital, helt ned til måske 10 kopier af nogle af de bestemte regulerende proteiner i en bakteriecelle. Et antal, der stadigvæk tillader cellen at reagere fornuftigt på ændringer i eksterne forhold.

⁴Mikrotubuli er rørformede proteinstrukturer, blot 25 nm i diameter, som i plante- og dyreceller bl.a. styrer den rumlige placering af proteinkomplekser og organeller (særskilte strukturer i en celle, der er omgivet af membraner). De styrer også bevægelser af cilier (bevægelige udløbere på celleoverfladen, f.eks. fimrehår) og kromosomer under celledelingen.

⁵En amfifil er et molekyle, hvor én del er opløselig i vand (dvs. hydrofil, polær), mens den øvrige del er opløselig i fedt (dvs. lipofil, apolær). Fosfolipider, der udgør grundstammen i alle cellemembraner, har disse egenskaber.

⁶Miceller er ca. 1-100 nm små elektrisk ladede partikler bestående af fedtsyreioner i en sfærisk struktur. Kendes bl.a. fra sæbeopløsninger og når tarmceller absorberer fødens fedtstoffer.

⁷En vesikel er en lille transportpartikel med en væg af protein og fedtstoffer, ofte fosfolipider. Vesikler dannes i alle celler og transporterer f.eks. fedt, proteiner, hormoner eller andre stoffer rundt i cellen eller ud af cellen til blodet.



Figur 6. Eksempel på et gen-reguleringsnetværk, som det kendes fra "phage lambda". Denne phage er en virus der inficerer E.coli-bakterien, bruger dens produktionsapparat til at få lavet proteiner fra phagens DNA og så derefter beslutter om den vil slå værtscellen ihjel eller leve integreret i E.coli genomet hundreder af år. De blå ovaler er proteiner, mens de grønne og røde pile er regulative vekselvirkninger. En rød pil markerer at et protein forhindrer et andet protein i at blive produceret, mens en grøn pil markerer positiv regulering. Overordnet fortæller netværket om en meget logisk struktur, der er i stand til at træffe strategiske beslutninger om liv og død (se [9]).

Modeller af liv

Center for Models of Life bygger matematiske og fysiske modeller af signalveje og reguleringsmekanismer i celler, med fokus på selvorganisering af livsprocesser. Som udgangspunkt bruger vi ofte model-organismer, specielt E.coli og visse delsystemer af mere komplicerede eukaryotiske systemer. Overordnet er filosofien, at livsmekanismer er universelle. Hvad der virker i en bakterie som E.coli virker også ofte inden i os mennesker. Derfor er simple velkontrollerede modelsystemer ofte den bedste måde at opnå en mere kvantificerbar forståelse af hvordan liv virker.

Vores mål er at udvikle en bedre forståelse af basale biologiske fænomener, såsom dynamiske mønstre i tid og rum, stress respons og epigenetik⁸. Ved at udvikle en bedre forståelse håber vi at åbne for ny indsigt i den utrolige diversitet der er af løsninger i den levende verden. En indsigt, der også involverer udvikling af simple modeller for biologisk arbejdsdeling, konkurrence og co-evolution.

Litteratur

- [1] Center for Models of Life, <http://cmol.nbi.dk>
- [2] Kim Sneppen og Giovanni Zocchi (2005), *Physics in Molecular Biology*, Cambridge University Press.
- [3] N. Eldredge (1987), *Life Pulse, Episodes in the History of Life*. New York. Pelican edition (Great Britain)

⁸Epigenetikken handler om arvelighedsmekanismer der ligger udenfor den levende organismes genetiske DNA-sekvens og som derfor forsøges forklaret med miljømæssige faktorer. En epigenetisk mekanisme kunne være, når visse enzymer regulerer de såkaldte *histoners* (molekyler der pakker DNA-molekylet ekstremt tæt) evne til at åbne og lukke for aflæsningen af de enkelte gener. Dette kan føre til celledifferentiering uden at der ændres ved den grundlæggende basesekvens i DNA.

- [4] J.B. Axelsen, S. Bernhardsson og K. Sneppen (2008), One Hub-One Process: A Tool Based View on Regulatory Network Topology. *BMC Systems Biology* bind 2:25.
- [5] D.M. Raup (1991), *Extinction, Bad genes or Bad luck?* Oxford University Press.
- [6] K. Sneppen, P. Bak, H. Flyvbjerg og M.H. Jensen (1995), Evolution as a Self-Organized Critical Phenomenon, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92, 5209-5213.
- [7] K. Sneppen, S. Krishna og S. Semsey (2010), Simplified Models of Biological Networks, *Annual Review of Biophysics* bind 39:43.
- [8] M. Elowitz et al. (2002), *Science* bind 297, 1183
- [9] M. Avlund, I.B. Dodd, S. Semsey, K. Sneppen, and S. Krishna (2009), Why Do Phage Play Dice, *Journal of Virology* 83:11416.



Kim Sneppen er leder af grundforskningscentret Center for Models of Life (CMOL) ved Niels Bohr Institutet.