

Fysik i den post-genome æra

Ole G. Mouritsen, Institut for Kemi, Danmarks Tekniske Universitet.

*Biomedicinsk og biologisk forskning i det 21. århundrede vil kræve en styrkelse af de grundlæggende naturvidenskabelige fag som fysik og kemi for at kunne udnytte resultaterne af genomforskningen. Er vi forberedte herpå?*¹

Genomforskningen og den post-genome æra

Det humane genom forventes endelig kortlagt år 2003. Genomet er en lang streng af DNA, ialt ca. 100.000 gener, som bl.a. indeholder den fuldstændige information om, hvilke proteiner mennesket består af. Proteinerne er blandt de vigtigste byggesten i cellerne. De udfører en lang række funktioner og virker desuden som enzymer ved fremstilling og bearbejdelse af andre af cellernes byggesten, f.eks. fedtstoffer og sukkerstoffer. Allerede nu kendes genomet for nogle simple organismer som svampe, bakterier og orme.

Det er fristende at antage, at den meget hurtige udvikling i fastlæggelsen af genomer har bragt os nærmere til at 'forstå' biologiske systemer og livsprocesser. Der er ingen tvivl om, at genomet er en vigtig forudsætning for en sådan forståelse. Men skal der mere til? Vi er nu med stormskridt på vej ind i, hvad man kalder den *post-genome æra*, og en række spørgsmål melder sig med hensyn til, hvad vi rent faktisk har forstået, og hvordan vi kommer videre. Og så er der spørgsmålet om, hvilken rolle fysikken kommer til at spille i denne udvikling.

Hvad fortæller genomet os?

At kende en organismes genom betyder, at man ved hvilke proteiner, organismens celler kan fremstille. Vi ved, hvordan information overføres fra genomet til proteinerne og derfor hvilken sammenhæng, der er mellem et eventuelt defekt protein og fejl eller ændringer i genomet. Sådanne fejl kan ofte lede til alvorlige sygdomme, f.eks. cystisk fibrose. Denne viden kan derfor udnyttes i genterapeutisk sygdomsbehandling og ved fremstilling af planter og dyr med særlige egenskaber, f.eks. planter med særlig modstandsdygtighed overfor vejr eller sygdomme. Denne viden kan også udnyttes teknologisk til at ændre arveanlæggene i mikroorganismer som bakterier, så de kan fremstille nyttige kemiske stoffer, f.eks. nye lægemiddelstoffer eller effektive enzymer til moderne energibesparende vaskepulver.

At kende en organismes genom betyder *ikke*, at man nødvendigvis ved, hvilken funktion et givet protein udfører. Man kan ikke læse i genomet, *hvorfor* og *hvordan* proteinerne udfører deres funktioner, heller

ikke i det tilfælde, hvor funktionen er kendt. Man kan heller ikke i genomet læse, hvorledes en celle og dens forskellige dele opbygges af de molekylære byggesten, hvorledes den biologiske aktivitet reguleres, eller hvordan celler organiseres indbyrdes for at danne flercellede organismer med specifik form og funktion. For eksempel kan man ikke i genomet læse, hvorfor vores fem fingre er næsten lige lange, eller hvordan leoparden får sine pletter og zebraen sine striber!

Den information, som genomet indeholder, er i den forstand ikke komplet, og der skal mere til for at beskrive og forstå den komplekse organisation af livets molekyler. Man kan sige, at genomet giver rammerne for det rum, hvori biologien kan udspille sig. Biologisk struktur, funktion og formdannelse er såkaldte *emergente* egenskaber, der opstår i dette rum. Det er her fysikken kommer ind som den disciplin, der søger at beskrive, hvorledes emergente egenskaber opstår som konsekvenser af samspillet mellem mange molekyler.

Alligevel hører man ofte påstanden, at den moderne genomforskning og den tilhørende bioinformatik har reduceret biologien til en informationsvidenskab. Måske skal man vurdere denne påstand på linie med uforsigtige udsagn fra tidligere i dette århundrede om, at al fysik er givet, blot man kender quarks og deres vekselvirkninger, eller at al kemi er givet, blot man kender grundstoffernes periodiske system. Hvis biologien lader sig reducere til en datadrevet informationsvidenskab, ophører den med at være en naturvidenskab. Naturvidenskabelige fag som fysik og kemi har deres universelle styrke ved at de er drevet af hypoteser og begreber. Her er det ikke et spørgsmål om bits og fænomenologiske relationer mellem bits men rigtige kræfter og fundamentale naturlove.

For at analysere overgangen til den post-genome æra og dens betydning for fremtidens biologiske og biomedicinske forskning, herunder specielt fysikkens rolle, er der en række udviklingstendenser i naturvidenskaben og forskningspolitikken her mod slutningen af det 20. århundrede, man skal være opmærksom på.

Væksten i de biologiske fag

Opklaringen af den genetiske kode er utvivlsomt det 20. århundredes mest betydningsfulde videnskabelige opdagelse. Den erkendelse, der ligger i, at molekylær *struktur* i gener og proteiner betinger biologisk *funktion*, er dyb. Landvindingerne inden for strukturel og molekylær biologi har haft stor betydning både videnskabeligt og teknologisk. Vores viden om biomolekylær

¹En kortere version af denne artikel blev bragt i *Weekendavisen* den 2. juli, 1999.

struktur er vokset eksponentielt, og vores evne til at udnytte denne viden har været fabelagtig, både på godt og ondt. Vi har beruset følt os ført frem mod fagre ny verden. Denne beruselse har ført til en meget voldsom vækst i den vestlige verdens forbrug af økonomiske ressourcer på biomedicinsk, molekylærbiologisk og bioteknologisk forskning og en stærk vækst i tilgangen til uddannelser inden for disse fagområder.

I den forbindelse har bekymrede røster af betydelig styrke rejst sig her på det seneste. Blandt disse er den britiske Nobelpristager Max Perutz, som i ugebladet *Nature* fremlægger en analyse af den voldsomme vækst i antallet af biomedicinske forskere [1]. Perutz påpeger, at forskningens vækst snart vil sprænge de økonomiske rammer, og at det er nødvendigt at omlægge strukturen af de kortsigtede bevillinger til mere langsigtede og desuden i højere grad satse på færre forskere af højere kvalitet.

En anden advarsel lyder fra det amerikanske biofysiske selskab, hvis afgående præsident, Ken Dill fra University of California i San Francisco, i en nylig artikel i *Nature* [2] gør opmærksom på den fare, der ligger i, at man for ensidigt har satset på den biomedicinske og molekylærbiologiske forskning uden samtidig at give tilstrækkelig støtte til de grundlæggende naturvidenskabelige discipliner som fysik, kemi, matematik og computervidenskab. Disse fag har skabt grundlaget for molekylærbiologiens fremskridt i det 20. århundrede, og deres udvikling er en forudsætning for både en dybere forståelse af biologiske systemers funktion samt for at udvikle de teknologier, som moderne biomedicin kommer til at benytte sig af. At overse dette forhold kan blive katastrofalt, når vi bevæger os ind i den post-genome æra. Derfor behøves en styrkelse af grænsefladerne mellem på den ene side de biologiske og biomedicinske fag og på den anden side de basale grundvidenskaber. Ken Dill fremhæver, at vores nuværende uvidenhed om, hvorledes vi skal behandle sygdomme, og vores begrænsede indsigt i biologiske fænomener, skyldes vores manglende forståelse af, hvorledes biologiske molekyler interagerer og organiserer sig. En sådan forståelse kræver grundvidenskabelig forskning inden for fysik og kemi. Samtidig vil en effektiv udnyttelse af de enorme informationsmængder, der ligger i genomet, bygge på moderne bioinformatisk teknologi, der igen vil kræve forskning i grundlæggende computervidenskab og matematik.

Den grundvidenskabelige basis

Her nærmer vi os så problemets kerne. Mange forskere og forskningspolitikere vælger at overse, at de grundvidenskabelige opdagelser, som ligger til grund for succesen inden for genomforskningen, ofte har været længe undervejs. Et eksempel er røntgenstråling, som er ét af de vigtigste værktøjer i udforskningen af biomolekylers struktur. Røntgenstråling blev opdaget for over hundrede år siden og blev først brugt til struk-

turundersøgelser af uorganisk stof i 1912 og senere til undersøgelser af hæmoglobin i 1937. Først i 1959 ledte det til bestemmelse af strukturen af et protein. Andre lignende eksempler omfatter kernemagnetisk resonansspektroskopi (NMR og MRI), kombinatorisk kemi, medicinske radioisotoper, synkrotronstråling og en række teoretiske beregningsteknikker – alle forskningsområder, hvis hovedresultater, da de kom frem, ikke havde nogen indlysende anvendelse inden for biologi og biomedicin. Det er tankevækkende, at den molekylære biologi, som vi kender den i dag, har sin rod i en forskning, der udførtes for et halvt århundrede siden af en håndfuld videnskabsfolk, som overvejende var fysikere. Her på kanten af det 21. århundrede arbejder fysikere og kemikere med teorier og eksperimenter på problemstillinger, hvor man kun kan fantasere om fremtidens anvendelser inden for biologi.

For at biomedicinen og bioteknologien skal blive succesfuld i den post-genome æra, er det nødvendigt stedse at sikre den grundvidenskabelige basis. Og det er nødvendigt at skabe betingelser for, at denne basis får mulighed for at udvikle sig i det tempo og over den tidshorisont, som svarer til de grundvidenskabelige fags natur. Det drejer sig her om det lange seje træk, hvor der sjældent er smutveje. Det er vigtigt for biomedicinens egen overlevelse, at den ikke lader sin egen succes fortrænge de grundvidenskaber, hvoraf den næres. Især er det vigtigt at gøre sig klart, at biomolekylær *struktur* kun er en lille del af det store billede af molekylers betydning for biologi; af betydning er også dynamik, termodynamik, kinetik, selv-organisering, mønsterdannelse samt subtile fysiske og kemiske egenskaber af de komplekse cellulære strukturer, hvori proteinerne udøver deres funktion, f.eks. i tilknytning til cellemembraner. Andre store og ubesvarede spørgsmål retter sig mod at forstå biologiske systemers helt unikke materialegenskaber, som er designet efter principper, der er optimeret af evolutionen over milliarder af år.

Det er paradoksalt, at det 20. århundredes struktur- og molekylærbiologi måske er blevet offer for sin egen succes. Forblandet af de store fremskridt har mange glemt, hvad denne succes bygger på. Den naturlige begrænsning i de samlede økonomiske ressourcer til forskning har både i Nordamerika og i Europa – og ikke mindst i Danmark – gjort, at den relative andel af forskningsmidlerne til de grundvidenskabelige discipliner er faldet. Samtidig har den hurtige vej fra videnskabeligt resultat til kommerciel udnyttelse, der kendetegner bioteknologi og visse dele af biomedicinen, været med til at sætte en tidsnorm for statslige forskningsprogrammer, som er meget kort og ofte dræbende for banebrydende grundvidenskabelig forskning inden for fysik og kemi.

Det er i denne sammenhæng værd at bemærke sig Max Perutz' udtalelse, at intet af den forskning, der benytter sig af røntgenstråling til studier af biomolekylær struktur, og som indtil nu har ført til

et dusin Nobelpriser, ville have kunne udføres under de betingelser, der i øjeblikket gives forskningen gennem kortsigtede forskningsprogrammer. Den danske Nobelpristager, Jens Chr. Skou, har sagt, at hans banebrydende arbejde med cellernes ionpumper ikke ville kunne have været udført under de betingelser, der gælder for forskningen i dag. Tendensen er nu at gå efter det hurtige og sikre; der er ikke tid til at overbevise sig om, at den grundlæggende fysik og kemi er i orden og fortsat udvikles, endsige tid til at undre sig over, hvorfor tingene virker som de gør.

Forskerrekruttering

Hertil kommer et andet forhold, som måske er endnu mere foruroligende. Unge i mange vestlige lande, inklusive USA og Danmark, fravælger i stigende grad en uddannelse inden for såkaldt 'hårde' naturvidenskabelige og tekniske discipliner som fysik og kemi, hvorimod tilgangen til de biologiske fag er stærkt stigende. Rekrutteringen af fremtidens grundforskere inden for fysik og kemi, der er grundlaget for fremtidig udvikling inden for biomedicin og bioteknologi, er derfor truet, udtalte fornylig præsidenten for National Academy of Sciences, Bruce Alberts. I USA er denne udvikling forstærket af, at de statslige forskningsbevillinger er stærkest stigende inden for de biologiske fag gennem National Institutes of Health.

Fornyelse af fysikken

I erkendelse af dette forhold og i erkendelse af, at fysikken må forny sig for at kunne overleve som naturvidenskabens centrale fagdisciplin, har mange af de største og mest prestigefyldte amerikanske universiteter på det seneste taget initiativer til at skabe tværvideenskabelige institutter og forskningscentre, der kan medvirke til at bygge bro mellem fysikken og biologien [3-5]. Dette gælder f.eks. Stanford, Princeton, Berkeley, University of Chicago og Caltech. Dette har allerede ført til en blodig kamp universiteterne imellem om at købe de bedste seniorforskere fra de mindre kendte institutioner, hvor fremsynede forskere, ofte mod vanskelige odds, har opbygget ekspertise inden for f.eks. biologisk fysik, uden hidtil at have haft den store forskningspolitiske bevågenhed.

Andre steder har de mest indsigtsfulde dekaner udtalt, at fysikerne må bevæge sig væk fra de klassiske og mere eller mindre udbrændte fagområder og ind i biologien for fortsat at kunne opnå støtte. Dette er ikke nogen nem balance. Et meget overbevisende argument har imidlertid været, at når fysikken ikke længere er i stand til at tiltrække de bedste af en generations studenter, er det et alvorligt faresignal. Fornyligt udtalte præsidenten for sammenslutningen af europæiske fysiske selskaber, Sir Arnold Wolfendale, at Europas fysikere må orientere sig mod biologiske problemstillinger for at sikre støtte til fremtidens fysikforskning [6]. Om dette er et godt råd, er for tidligt at afgøre. Det er imidlertid givet,

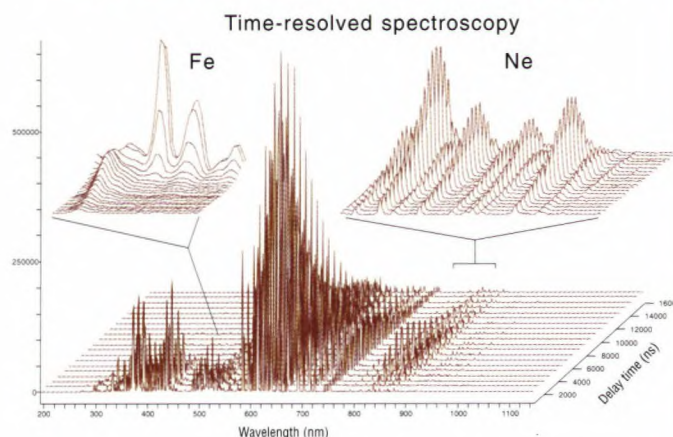
THE MECHELLE SPECTRAL SYSTEMS



Our spectrograph system, with optional fibre optic input, combined with the latest CCD/ICCD technology, offers a number of unmatched features.

- *Simultaneous spectral recording from 200 to 1100 nm. No scanning or moving parts.*
- *Multichannel time-resolved recordings from 3 ns.*
- *No overlapping wavelengths and true spectral continuity.*
- *High constant spectral resolution (CSR™) 0.04 nm at 300 nm.*
- *Compact, rugged and portable.*
- *Compatible with GRAMS/32™ and other laboratory software.*

For more information about the Mechelle™, please contact us or visit our Homepage



Tel: +46 8 605 70 90

Fax: +46 8 605 71 01

Homepage: www.multichannel.se

E-mail: mechelle@multichannel.se

at hvis den statslige støtte til et grundvidenskabeligt fag som fysik ikke gives på en måde, så den passer til fagets natur, bl.a. med hensyn til en rimelig tidshorisont, skal man ikke forvente de store gennembrud.

Dansk fysik og kemi

Hvordan står *dansk* grundforskning rustet til denne udvikling, og hvordan kan vi møde de meget store udfordringer, der ligger foran os i den post-genome æra? Har vi den fornødne bredde og styrke i den grundvidenskabelige basis for at sikre fremtidens biomedicinske og bioteknologiske forskning?

Dansk grundforskning har stået stærkt inden for mange områder af fysik og delvis også kemi. Selvom de samlede bevillinger til dansk forskning aldrig har været større, må man dog konstatere, at de senere års politiske styring af forskningen – især med hensyn til udmøntningen af alskens kortvarige forskningsprogrammer af svingende indhold og kvalitet og med korte åremål – utvivlsomt vil komme til at svække grundvidenskaben. Statens Naturvidenskabelige Forskningsråd har i de senere år haft stærkt svindende midler til støtte af egentlig grundforskning. Samtidig har Danmarks Grundforskningsfond været fristet til strategisk at bruge store dele af bevillingerne til den sikre, etablerede og i nogen tilfælde forudsigelige forskning. Statens bioteknologiske forskningsprogrammer, som ligger tættest på den biomedicinske forskning, har hidtil ikke haft nogen stærk grundvidenskabelig komponent af fysik og kemi.

Det ser ud til, at man også i Danmark er faldet i den fælde, som Ken Dill omtaler [2]: i stedet for at sørge for, at grundforskningen koncentrerer sig om fremtidens videnskabelige begreber og værktøjer, har man styrket de konventionelle fagområder og satset på de eksperimentelle teknikker, som nu kører rutinemæssigt. Den succesfulde udnyttelse af fortidens videnskabelige landvindinger breder sig som ukrudt og tager livskraften fra de grundlæggende aktiviteter, hvoraf de selv er udsprunget og næret, siger Ken Dill.

Den vanskelige bevillingssituation, som har fulgt med det lavere studenteroptag, har på nogle danske universiteter fået ledelsen til at styrte rundt efter de 'hurtige penge' for at holde institutionerne i gang. Grundvidenskabens vilkår er ikke blevet forbedret ved, at en voksende del af universiternes økonomi sikres ved at oprette specielle forskningscentre, hvis temaer, der oftest er strategiske og anvendte, har politikernes bevågenhed i øjeblikket. Endnu værre er, at universiteterne hermed bliver mindre attraktive arbejdspladser for den bedste del af den fremtidige generation af unge forskere.

I en vis forstand står dansk kemi godt rustet til at møde den post-genome æras udfordringer. I kemien er der tradition for at udvise stor imødekommenhed over for nye discipliner, og kemien har aldrig følt sig for fin til at gå ind i mere komplekse problemstillinger, som man f.eks. møder dem inden for biologi. Dansk fysik

har stærke og stolte traditioner, som imidlertid kan være en tung byrde og lede til betydelig inert. Det er da nok også karakteristisk, at udfaldet af en såkaldt evaluering af dansk fysik for nogle år siden ledte til anbefalinger om stort set at bevare status quo rent fagligt set. Dette har selvsagt vist sig ikke at være de mest fremsynede anbefalinger og da slet ikke den bedste forberedelse til bl.a. at møde den post-genome æras udfordringer. Der er imidlertid gode tegn på, at de nye studerende og de yngste forskere har evner til og visioner om at forny deres fag, bl.a. ved at tage biologiens udfordringer til fysik og kemi alvorligt.

Dele og helhed

Hvor godt eller skidt vi end er forberedt til at møde den post-genome æras videnskabelige udfordringer, så er vi på vej. Hvor naturvidenskabsfolk tidligere i høj grad har studeret systemer og fænomener i naturen ved at rive dem fra hinanden og studere de enkelte dele, er der i dag ingen vej uden om at se på helheden og undersøge, hvorledes de forskellige biologiske molekyler vekselvirker indbyrdes gennem fysikkens love, og hvorledes kompleks, biologisk opførsel hermed opstår.

Referencer:

- [1] Will biomedicine outgrow support? (M.F. Perutz) *Nature* 399, 299 (1999).
- [2] Strengthening biomedicine's roots (K. Dill) *Nature* 400, 309-310 (1999).
- [3] US universities create bridges between physics and biology (L. Garwin) *Nature* 39, 3 (1999).
- [4] Can physics deliver another biological evolution? (Editorial) *Nature* 397, 89 (1999).
- [5] Exploring the systems of life (L. Shapiro) *Science* 284, 80 (1999).
- [6] Forskningsfinansiering – en bemærkelsesværdig erfaring fra UK (A. Wolfendale) *KVANT* Årg. 10, No. 2, 28 (1999).



Ole G. Mouritsen er professor, dr.scient, leder af MEMPHYS (Membran og Statistisk Fysik) gruppen på DTU og medlem af bestyrelsen for Dansk Fysisk Selskab.