

## Hjernen er nøglen

Hjernen er det mest komplekse organ i mennesket og forståelsen af hvordan den udvikler sig og fungerer er et af biologiens mest komplicerede spørgsmål. At opnå en dybere faglig indsigt i hvordan hjernen bliver til er essentiel for at kunne behandle nogle af de mest invaliderende hjernelidelser, som æder individet op, splitter familier ad og er omkostnings tungt for samfundet. Selve forståelsen af hvordan en tanke opstår, hvordan hukommelsen fungerer, hvorfor Einsteins hjerne kunne udtænke relativitetsteorien og hvordan Michelangelo hjerne skabte verdens kunst er til stadighed en gåde biologisk set. Netop det faktum at vi skal bruge hjernen for at kunne forstå og erkende selvsamme organ er lidt af et paradoks. Hjernen er svær at studere af mange forskellige årsager. Indenfor de seneste årtier har den molekylær biologiske videnskab dog været i stand til at skabe gode nok redskaber der har gjort det muligt se ind i en levende hjerne. Man kan nu kigge på enkelte hjerneceller og besvare simple spørgsmål om hjernens udvikling og aktivitet. Men dette er kun en flig af det store billede for en af de egenskaber der gør hjernen svær at studere er antallet af celler i en enkelt hjerne. En menneskehjerne består af cirka 100.000.000.000 hjerneceller, som hver i gennemsnittet laver 1000 forbindelser med andre hjerneceller. Dette får antallet af forbindelser i en voksen gennemsnits hjerne op på 100.000.000.000.000. Dette astronomiske tal gør det til en umulig opgave at studere hver enkelt celle og alle dens forbindelser på en og samme tid.

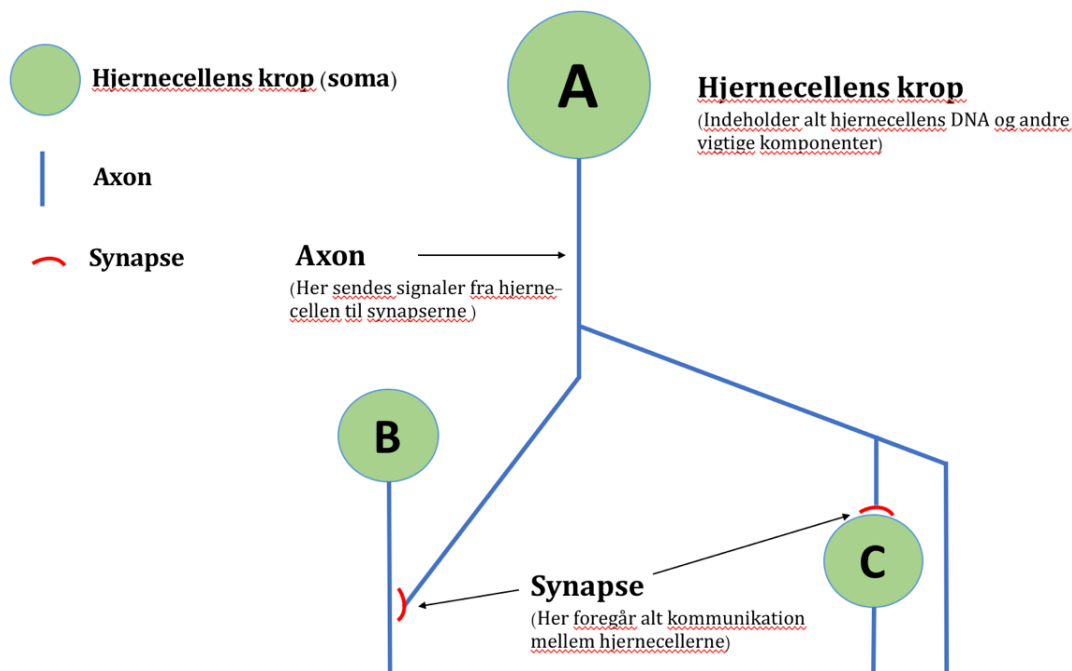
Vi ved dog i dag at det er ekstremt vigtigt at disse forbindelser mellem hjerneceller er korrekte og en nødvendighed for at have en velfungerende rask hjerne. Hvis ikke disse forbindelser udvikler sig korrekt kan det resultere i alvorlige hjernelidelser med forfærdelige konsekvenser for både det ramte individ og dennes familie. Desuden har man i de senere år fundet af hvordan små ændringer i disse forbindelser kan resultere i psykiatriske lidelser som skizofreni og autisme. Det er derfor af afgørende betydning at forstå hvordan en rask hjerne udvikler sig i modsætning til en syg hjerne for i sidste ende at kunne levere en målrettet behandling for disse forskellige hjernelidelser. Derudover er det vigtigt at afkode de helt fundamentale processer, der ligger til grund for hjernens udvikling for bedre at kunne forstå hvordan det store puslespil af et organ bliver til, fungerer og tænker den tanke, du tænker, i akkurat dette øjeblik. Det er netop disse helt fundamentale processer i hjerneudvikling min forskning har til mål at besvare.

## Hjernecellen en brik i et stort puslespil

For at forstå hjerneudvikling må man først forstå hvordan en enkelt hjernecelle ser ud og udvikler sig. En typisk hjernecelle har en hjernecellekrop hvori dens cellekerne og dermed dens DNA er lokaliseret. Ud fra kroppen har den en eller flere processer, kaldet axoner, og disse axoner kan strække sig langt fra hjernecellens krop. Axonerne kan lave forbindelser til andre hjerneceller og dermed kommunikere med dem gennem kemiske eller elektriske signaler – og netop de signaler er grundlaget for al hjerneaktivitet. Under udvikling af hjernen skal alle hjernecellers axoner finde den korrekte vej i hjernen og derved lave korrekte forbindelser mellem alle hjernens celler. Hvis ikke dette er tilfældet sker der miskommunikation mellem hjernecellerne og denne miskommunikation er grundlaget for sygdom i hjernen. For at forstå hvor utrolig en opgave det er og hvor langt nogle axoner skal finde vej for at nå deres mål kan man sammenligne hjernecellens krop med en håndbold hvorfra der stikker et hovedhår ud. Dette elastiske hovedhår skal forlænge sig og finde den korrekte vej fra håndbolden til en anden håndbold der

ligger helt op til 25 km væk, hvis man sammenligner med de længste axoner i menneskekroppen.

Under hjernens udvikling finder hjernecellens axon vej gennem hjernens omgivelser ved at udtrykke en speciel form for receptorer på dens overflade, disse receptorer hjælper hjernecellens axon med at navigere korrekt gennem dens omgivelser ved at reagere på signaler fra det omkringliggende væv som fortæller axonet hvor det må bevæge sig hen. Disse signaler fortolkes inde i cellen, efter de er blevet videresendt fra receptorene på axonets overflade. Efter fortolkningen er sket ved axonet i hvilken retning det skal bevæge sig. Det svarer til at millioner af biler skal finde vej fra A til B gennem en ekstrem trafikeret storby og på samme tid overholde alle færdselsreglerne, holde afstand til alle andre trafikanter og ramme de forskellige lyssignaler og kryds på specifikke tidspunkter og til sidst ramme destination med perfekt timing. For hvis interaktionen mellem receptoren og signalerne ikke sker på det rigtige sted på det korrekte tidspunkt, kan axonet bevæge sig i den forkerte retning og lave forkerte forbindelser mellem hjerneceller og derved skabe miskommunikation i hjernen. Der er endnu mange ubesvarede spørgsmål om præcis hvordan denne proces præcis fungerer. Hvordan bliver signalerne fortolket? Bliver de fortolket på forskellige måder af forskellige hjerneceller? Hvor mange forskellige signaler findes der i hjernen?



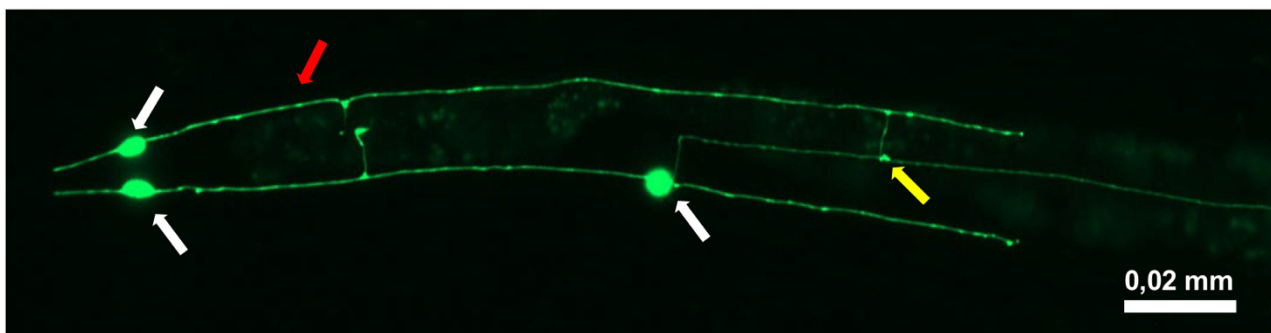
**Figur 1: Hjerneceller, axoner og synapser.** Hjernecelle A består af en hjernecellens krop, fra hjernecelle A's krop stikker en proces ud, et såkaldt axon. Dette axon deler sig i to - til venstre laver den en forbindelse, kaldet en synapse, med hjernecelle B's axon, som kan lave forbindelse til andre hjerneceller via dens axon. Til højre laver den en forbindelse med hjernecelle C's krop, som kan lave forbindelse til andre hjerneceller via dens axon. Udover det fortsætter A's axon og kan lave forbindelse til mange andre hjerneceller.

Under min PhD har jeg identificeret et gen, kaldet Rac1, som producerer et protein-molekyle indeni cellen, som arbejder sammen med receptorene på axonets overflade og som fortolker signaler fra det omkringliggende væv og dermed er fundamental for at axonet overhovedet

kan bevæge sig og finde vej under hjerneudvikling; sagt med storby-analogiske termer fundamental for at bilens motor overhovedet virker. Rac1 genet er så grundlæggende for flere biologiske processer at man finder det i næsten alle levende organismer.

### Fra mennesker til orm – vi består af det samme

På grund af menneskehjernens størrelse og kompleksitet må man nogle gange ty til mindre kompliceret organismer, hvis man vil forstå hvad der foregår helt nede på molekylært niveau når en hjernecelle udvikler sig. Under min PhD. har jeg anvendt en modelorganisme i form af en lille rundorm der er 1 mm lang og består af kun 959 celler, hvoraf 302 er hjerneceller. Disse hjerneceller kan visualiseres enkeltvis ved at udtrykke et grønt fluorescerende protein (GFP) indeni dem og man derved se hvordan et enkelt axon vokser ud fra hjernecellens krop og laver forbindelser til andre hjerneceller (se figur 2). Derfor bliver netop denne orm brugt i stort omfang i udviklingsbiologiske studier og især hjerneudviklingsbiologi. Derudover er ormen genetisk medgørlig og man kan relativt nemt fjerne gener eller dele af dem og spørge hvilken biologisk proces et specifikt gen er involveret i.



**Figur 2: Tre hjerneceller i rundormen visualiseret ved at udtrykke en grønt fluorescerende protein i ormens sensoriske hjerneceller.** De hvide pil indikerer tre individuelle hjernecellernes krop (soma). Den røde pil indikerer et axon fra en af hjernecellerne. Den gule pil indikerer en forbindelse (synapse) mellem to hjerneceller. Hvis disse axoner ikke migrerer den rigtige vej og laver korrekte synapser med ormens andre hjerneceller, bevæger ormen sig anderledes og reagerer anderledes på stimuli og dette kan være skadeligt for dens overlevelse.

Studier i denne orm har blandt andet givet ophav til flere nobelpriser og det var i denne orm man første gang identificerede og forstod en mindre del af den bagvedliggende mekanisme for hvordan hjernecellens axoner finder vej under hjerneudvikling. Man kan spørge sig selv, hvorfor er det overhovedet relevant at studere hjerneceller i orm? Jo, selvom man skal 200 millioner år tilbage i tiden for at finde vores fælles forfader viser det sig, at 50% af alle de gener der er i denne orm er konserveret i mennesket. Det vil sige at de har samme funktion i mennesket som de har i ormen – dette gælder også Rac1 - det gen jeg har beskæftiget mig med. Endnu en fordel ved denne orm er dens livscyklus. Den udvikler sig fra encellede æg til fuldvoksen på kun tre dage og dette medfører at studierne kan udføres meget hurtigt.

### Et essentielt gen for hjerneudvikling

Under mit PhD studium brugte jeg rundormen til at identificere det førnævnte gen, Rac1, det protein-molekyle som produceres af dette gen er som sagt vigtigt for at et axon kan vokse og finde vej og dermed lave de rigtige forbindelser. Mere specifikt identificerede vi en lille del

(domæne) af dette protein-molekyle som var særdeles vigtigt for denne proces. En lille ændring (mutation) i dette domæne resulterede i at en stor del af axonerne ikke kunne finde vej til deres mål og stoppede med at vokse alt for tidligt. Svarende til hvis bilens motor mangler en vigtig skrue, som bevirker at motoren ikke kan sende sine omdrejninger ud i hjulet. Det var til stor overraskelse at proteinet, selvom det manglede dette domæne eller nærmere sagt den vigtige skrue, stadig var aktivt og kunne udføre andre nødvendige funktioner i cellen, men når det kom til finde vej for axonerne virkede det ikke korrekt. Motoren virkede altså fint, men hjulene kørte ikke rundt. Det viste sig at dette domæne havde en effekt på hvordan Rac1 interagerer med andre protein-molekyler involveret i fortolkningen af signalerne udefra og dermed vigtig for hvordan signalet fra receptorene bliver videresendt ind i cellen og signalere til axonet at det skal bevæge sig.

Rac1 genet er så essentiel for mange biologiske processer at hvis det ikke er tilstede kan en organisme ikke udvikle sig og dør i det meget tidlige fosterstadium, derfor er det svært at studere dets vigtighed i hjerneudvikling. Andre forskere har før prøvet at ændre små domæner i Rac1 for at forstå hvordan den her molekylære motor fungerer, men disse ændringer resulterer ofte i at en organismes udvikling stopper. Men med denne lille ændring i genet, som jeg har identificeret, virke motoren stadig delvis og ormen overlever det tidlige fosterstadium og man kan studere hjernedefekterne i et fuldvoksnet individ og på den måde forstå genets betydning for hjerneudvikling.

### **Med hjernen skal vi hjernen forstå – og vi er godt på vej**

For at løse gåden om menneskehjernen skal du have de rigtige redskaber. Med denne forskning har vi netop skabt et redskab hvormed vi nu har bedre forudsætninger for at forstå hvordan hjernen udvikler sig og hvordan et axon finder vej gennem hjernens omgivelser. En bedre forståelse af denne molekylære mekanisme og hvordan den fungerer i en rask hjerne i forhold til en syg hjerne er væsentlig for at forstå de mekanismer der er skyld i forskellige hjernelidelser. Dermed er vejen banet for det næste skridt som netop er at modulere denne motor der driver hjerneudvikling og derved være i stand til at afhjælpe og forhåbentlig kurere mennesker som lider af disse altødelæggende hjernesygdomme. Derudover vil en bedre forståelse af hvordan denne motor fungerer, netop bane vejen for udvikling af medicin som potentielt set er i stand til regenerere døde hjerneområder, som er kendetegnet ved mange alvorlige hjernesygdomme som Alzheimers og Parkinsons. Hjernesygdomme der i den grad har store samfundsmæssige og menneskelige omkostninger.

Vi er kun i den spæde begyndelse af hjernebiologiens æra, men med vores nye opdagelse og med nogle af de spændende teknologiske landvindinger som integreres i det hurtigudviklende biologifelt i dag kan man forestille sig en interessant fremtid for både individer, samfund og forskere, hvor man kan kurere mange frygtelige hjernelidelser. En fremtid hvor vi forstår tankevirksomhed og kognitiv formåen helt ned på den mindste skala – fra protein-molekyle til tanke. Hvad der netop gør vores art unik og i stand til at begribe vores egen væren og dermed rejse spørgsmål om den.