

Skattejagten efter Urskovens Grønne Maskineri

Mange ved ikke, at planter og de kemiske stoffer planter indeholder har stor betydning for vores hverdagsliv. Det gjorde jeg heller ikke, før jeg startede mit ph.d.-projekt i plantebiokemi. Vi bruger planternes naturstoffer til behandling af alvorlige sygdomme som malaria og cancer, men i stigende grad også som farvestoffer, smagsforstærkere og i kosmetik. I disse år tager forskningen vigtige skridt imod at forstå, hvorfor og hvordan planterne producerer disse avancerede kemiske stoffer. Vi prøver at gøre planterne kunsten efter, selvom vi i sammenligningen ofte er amatører. I mit ph.d.-projekt prøver jeg at afkode og isolere det maskineri i plantecellen, der laver stofferne. Dette forskningsområde kaldes syntesebiologi – et felt, der udvikler sig i rivende hast. Min forskning har taget mig på en spændende rejse – fra mandeltræer til ørnebregner – for at blive klogere på, hvordan planterne er blevet så dygtige kemikere. Jeg har fået lov til at studere naturens mindste tandhjul og deres oprindelse.

I skovens dybe stille ro findes med stor sandsynlighed opskriften på stoffer, der kan behandle sygdomme, som vi ikke har nogen kur for i dag. Stoffer, som lægemiddelindustrien kun tør drømme om. Mennesker har i tusinder af år vidst, at bestemte planter indeholdt stoffer, som vi kunne bruge som rusmidler, sårhelende eller til at kurere sygdomme. Med moderne teknologier er disse effekter brugt på mere raffineret vis, og vi kender dem godt. Stoffer såsom koffein, kokain og nikotin, der virker som rusmidler - og taxol og artemisinin, der bruges til behandling af brystcancer og malaria, er alle fundet i planter. Lægemiddelindustrien er i høj grad stadig på jagt efter naturstoffer med medicinsk virkning. Fødevarer- og kosmetikindustrien får også større og større interesse for naturstoffer, og mærkater som *"kun naturlige tilsætningsstoffer"* tiltrækker i højere grad forbrugeren.

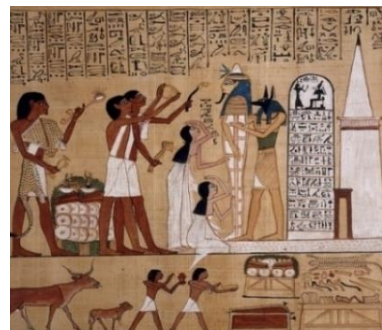
Naturstoffer er kemiske mere eller mindre komplekse stoffer, som er udviklet i planterne igennem millioner år i en slags evig kamp imod planteæderne. Vi må huske os selv på, at planter ikke kan flygte, så deres eneste forsvar er at bære rustninger, som bark og torne/pigge eller føre kemisk krig mod fjenderne. Netop fordi planter har været nødt til at udvikle unikke forsvarsløsninger, og har gjort det siden de indtog jorden for cirka 600 millioner år siden, er de i dag de ubestridt bedste kemikere på vores jord. Ikke bare har vi nu identificeret mere end 300.000 forskellige aktive plantestoffer, planterne laver dem også med ekstrem nøjagtighed. Faktisk forstår forskere sjældent, hvordan de har tilegnet dem en så omfattende præcision.

For at lave disse stoffer har planterne udviklet specielle katalysatorer. Det er dem, som vi kalder enzymer. Vi kan forestille os dem som tandhjul, der kan sammensættes på forskellig vis, så de danner lige præcis de ønskede produkter. Det er kombinationen af bestemte tandhjul, der er afgørende for, hvilke stoffer der dannes. Tandhjulenes opskrift står kodet i plantecellerne DNA, der er en slags overordnet drejebog for maskineriet. Og det er netop forståelsen af tandhjul og jagten på nye hidtil ukendte tandhjul, der er omdrejningspunktet for mit ph.d.-studie og for forskningen på Plantebiokemisk Laboratorium på København Universitet.

Fokus på Cyanid: Fra fortidens hieroglyffer til nutidens mandelavlere

Et af de forsvarssystemer, som vi forskere er interesserede i at forstå opbygningen af, er baseret på planterens evne til at affyre en cyanid-bombe, når de angribes. Det sker for eksempel, når en larve gnasker i en plantes blade. I dag ved vi meget om, hvordan planter har konstrueret dette forsvarssystem, og arbejdet med netop de cyanid-dannende stoffer har sat Danmark på forskningens verdenskort.

Interessen for cyanid er ikke kun forbeholdt nutidens planteforskere. Gamle papyrusruller afslører, at egypterne i Memphis allerede 2000 år før Kristus praktiserede ritualer med cyanid. Præster mistænkt for forræderi skulle indånde dampene fra knuste fersken-kerner. Hvis præsterne overlevede, var de uskyldige. Hvis de derimod blev kvalt af dampene og døde, betød det at guderne havde dømt dem til at være forrædere. Udfaldet afhang af, hvor meget cyanid de pågældende ferskenkerner frigav. Fænomenet omtales i hieroglyffer som "Fersken-død" og fortæller os, at egypterne vidste, at ferskenkerner var giftige.



Egypterne har flere hieroglyffer, der indeholder planters aktive stoffer ifm. med ceremonier.

Langt senere bliver cyanid igen omtalt i mere kunstneriske sammenhænge med fokus på brug af cyanid som gift i mordsager. I Agatha Christies berømte detektivnovelle "Sparkling Cyanide" fra 1983 bliver en underskøn rigmandsarving dødelig forgiftet af et drikke et glas champagne tilsat cyanid-dråber. Og endnu senere i James Bond-filmen "Skyfall" fra 2012 spiller cyanid også en hovedrolle, da skurken bærer en cyanid glas-kapsel i en tand i tilfælde af, at han skulle blive fanget og så hellere ville begå selvmord.

I nutidens virkelige verden er cyanid også interessant. Ligesom med ferskenkernerne, er nogle mandler fyldt med cyanid-holdige stoffer, der gør dem bitre i smagen og uspiselige. Bitterheden kommer fra de stoffer kaldet "Cyanogene Glucosider", der frigiver cyanid. Mandelavlere i Spanien, Californien og Australien er meget interesseret i at dyrke den søde eftertragtede mandel og undgå at dyrke bitre, værdiløse mandler.



Mandelmark med voksne træer! I de fleste stenfrugter som fx. ferskener, abrikoser, æbler og pærer er stenene bitre, og derfor lader vi dem ligge på tallerkenen. Til gengæld spiser vi med glæde en anden kendt og elsket stenfrugt – nemlig mandlen.

Som en del af mit ph.d.-studie undersøgte jeg hvilke tandhjul, der skaber bitterheden i mandler. Ved at sammenligne søde og bitre mandlers DNA, fandt jeg frem til præcis de fire tandhjul, som mandler bruger til at danne cyanogene glucosider. Specielt ét af disse tandhjul var totalt ukendt før og det kunne blandt andet sætte to sukermolekyler sammen på en bestemt måde. Hver gang vi finder disse nye tandhjul, åbnes der nye døre. Som biokemiker var jeg mest begejstret for potentialet ved de enkelte tandhjul, men mandelhistorien mindede mig også om, at vores små fremskridt i laboratoriet godt kan have direkte gavnlige samfundsmæssige konsekvenser. I dette tilfælde havde vi med ny viden om tandhjulene skabt et grundlag for, at mandelavlere - gennem en DNA-analyse - vil kunne forudsige, om et mandeltræ vil bære bitre eller søde mandler. På den måde kan man undgå, at en mandelavlner planter mandeltræer i sin plantage, som så senere skal fjernes, fordi træerne bærer bitre mandler. En lille

mandelspire på få uger har jo den samme DNA som et flere år gammelt træ. Mit projekt har dermed banet vejen for, at mandelavlens fremover er mindre ressourcekrævende både økonomisk og i forhold til miljøet.

På Skattejagt i Urskoven

De samme stoffer, som er giftige i mandler, findes i mange slags plantefamilier. I takt med de teknologiske fremskridt begynder der at tegne sig et yderst detaljeret billede af, hvordan de molekylære tandhjulssystemer er opstået uafhængigt af hinanden. Derfor tog vi udfordringen op og fandt de ældste planter, der kunne lave cyanogene glucosider: nemlig bregnerne!

Bregner er en kæmpe gruppe planter. Som de første planter på jorden gør de fortsat tingene på deres helt egen måde. Da dinosaurerne drønedede brølede rundt, havde de stor succes og dækkede jordkloden. Der er masser af bregner i dag, men nu er de forvist til et skyggefuldt liv eller til afkrogen af din farmors stue.

På grund af deres forhistoriske arv giver de os en mulighed for at få et indblik i, hvad der er sket i planter og i udviklingen af deres evne til at producere komplekse naturstoffer. Hvis vi vil lære noget om, hvordan tandhjulene har udviklet sig og finde tandhjul med nye funktioner, så er bregner et rigtig godt udgangspunkt.

Der er dog lige den hage, at bregner er lidt ligesom kvinder: de er smukke, men til tider helt utilregnelige! De er komplekse i deres livsform og deres indre kemi. Og fordi bregner ikke har nogen (umiddelbar) stor industriel betydning, har forskningen i bregner været meget smal.

Det skræmte dog ikke mig. Jeg begyndte at samle information om bregnerne helt fra bunden. Helt basalt fik jeg fat i så mange bregnearter, som jeg kunne, og herefter begyndte jeg at se nærmere på, hvilke naturstoffer, som de kunne producere. Ved at finde arter, der for eksempel indeholdt cyanogene glucosider, kunne vi bogstavelig talt begynde at afkode nogle af deres hemmeligheder. Når man arbejder med særligt besværlige planter, må man snedigt udvinde den kode, der er i planterne, for at finde ud af, hvilken opskrift de bruger til deres tandhjul.

Mit ph.d.-studie har vist, at bregner betjener sig af tandhjul, som har helt unikke karakteristika. I mange tilfælde måtte vi give helt nye navne til de fundne tandhjul. Alligevel lykkedes det mig at afkode, hvordan bregner med helt unikke tandhjul producerer cyanogene glucosider som vigtige forsvarsstoffer. Ikke bare var disse tandhjul helt forskellige og uafhængige af, hvad jeg for eksempel fandt i mandler, flere af dem tilhørte også helt andre familier.

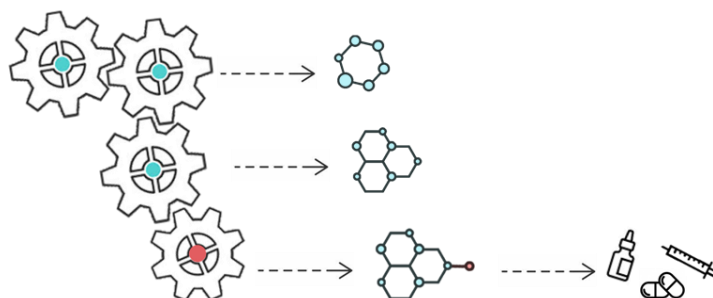
At undersøge nye plantefamilier og nye ukendte plantegrupper er som at åbne nye skattekister. Vi er som forskere interesserede i at finde nye tandhjul ude i naturen. Omkring 70% af de opskrifter på tandhjul, som jeg har fundet i bregner, er helt unikke for denne plantefamilie. Dette sætter bregner i et helt nyt lys rent biokemisk! Og mine fund opgraderer dem fra at være lurvede relikvier fra en svunden tid til at være avancerede biologiske fabrikker.



Bregner skiller sig ud fra andre planter ved at have unikke kendetegn f.eks. har de i stedet for blomster, frugter eller grankogler, udviklet nogle små kapsler med mikrofrøagtig støv, spore. Bregner vokser i klynger med fjeragtige blade, der udruller sig om foråret i en munkestavs-lignende struktur, som ligner lidt spidsen af en violin!

Håndplukket Drømmehold: Fra Urskov til Fremtid

Med de nyopdagede tandhjul får vi suppleret vores nuværende værktøjskasse med helt nye komponenter, der er virkelig sjove at lege med! Komponenterne kan integreres i de nuværende industrielle bioteknologiske produktionssystemer. Det vil sige, at forskeren i et splitsekund kan være "på lige fod" med planterne, da de pludselig kan sammensætte et håndplukket drømmehold af tandhjul. Udvalgt af os, kun eksisterende i laboratoriet og i stand til at producere stoffer, vi kan bruge. Det er essensen af syntesebiologi. Med de nye tandhjuls kombinationer kan vi flytte kendte eller "new-to-nature" biosynteseveje fra planter ind i mikroorganismer, som så producerer stofferne i industriel skala. Teknikken kan bruges til at udvikle helt nye medicinske præparater eller til at videreudvikle eksisterende stoffer, så der opnås den ønskede medicinske effekt med en lavere dosis og mindre bivirkninger.



Tandhjul i nye kombinationer: Hvis vi kombinerer flere tandhjul, kan vi lave maskineri, som producerer nye bioaktive naturstoffer med nye egenskaber. Her ses for eksempel grønne tandhjul, der kommer fra samme plante og producerer et naturstof. Hvis vi tilføjer det røde tandhjul fundet i en anden plante, laver vi et "new-to-nature" system. Dette system er opfundet af os, men håndplukket fra naturens eget skattekammer. På den måde opnår vi en større værktøjskasse. Det er syntesebiologi i en nøddeskal.

Syntesebiologi og "new-to-nature" betegnelserne og de fremtidsscenarier, som de er udtryk for, kan virke skræmmende. For ligesom enhver anden teknologi kan syntesebiologi bruges rigtigt og forkert. Her kommer forskerens ubestridte vigtigste opgave ind; nemlig rettidig effektiv kommunikation. I det vidensdeling- og scrolling-samfund, som vi lever i idag, har det aldrig været vigtigere at kunne kontrollere sit budskab i det offentlige rum. Vi befinder os i en teknologisk tsunami, hvor lovgivning og etik aldrig kan nå at finde fodfæste, før den næste bølge rammer. Vi har set det gå galt på talrige områder, hvor skræmmende synspunkter dominerer debatten. Det må ikke ske med syntesebiologien. Det kræver, at forskerne indenfor syntesebiologi gør sig personlige overvejelser om deres forsknings relevans og miljø- og samfundsmæssige betydning, og efterfølgende kommunikerer deres overvejelser ærligt - især til det yngre segment i befolkningen. Det skal være således, at naturstoffer fremstillet af mikroorganismer - med indsatte tandhjul lånt af naturen - bliver opfattet positivt af samfundet. På bagsiden af din yoghurtkarton står der "kun naturlige tilsætningsstoffer", men sådan bør det også være med medicin og kosmetik, der er fremstillet i en bæredygtig produktion baseret på ressourcer fra planter.