

Virus er naturens selviske nanorobotter

Af ph.d.-studerende Ebbe Sloth Andersen og professor Jørgen Kjems, Molekylærbiologisk Institut, Aarhus Universitet og iNANO

Der har været megen snak om at skabe "nanorobotter", og det er let at overse, at der allerede findes milliarder af nanorobotter inde i hver af os. "Robotterne" bliver produceret ud fra cellernes DNA og er blandt andet opbygget af proteiner og/eller RNA-molekyler. Det er disse nanorobotter, som holder cellerne i gang, og som udfører alle de livsvigtige funktioner i cellens indre maskineri. Robotterne sørger f.eks. for at aflæse og kopiere DNA-molekylerne, og for at fragte stof-

fer og molekyler rundt i cellevæsken til de steder, hvor de skal bruges.

Viruspartikler er opbygget af de samme byggesten som cellens molekyler, men er skabt med det ene formål at snyde cellen til at skabe kopier af viruspartiklerne i stedet for kopier af cellens egne nanorobotter. Man kan sammenligne det med en computervirus, der udnytter en computers regnekraft til at sende nye vira ud via netværket.

I denne artikel vil vi give en introduktion

til det, man kunne kalde molekylærbiologiske eller nanoteknologiske robotter, og beskrive vores forskning i, hvordan HIV-virus fungerer og formerer sig. Til slut vil vi kort fortælle, hvordan man kan udnytte nanoteknologien til at ødelægge eller udnytte virus.

De gode og de onde robotter

En robot kan defineres som en programmerbar maskine, der både er i stand til at fornemme og påvirke verden omkring den.

Cellens nanomaskiner og deres egenskaber

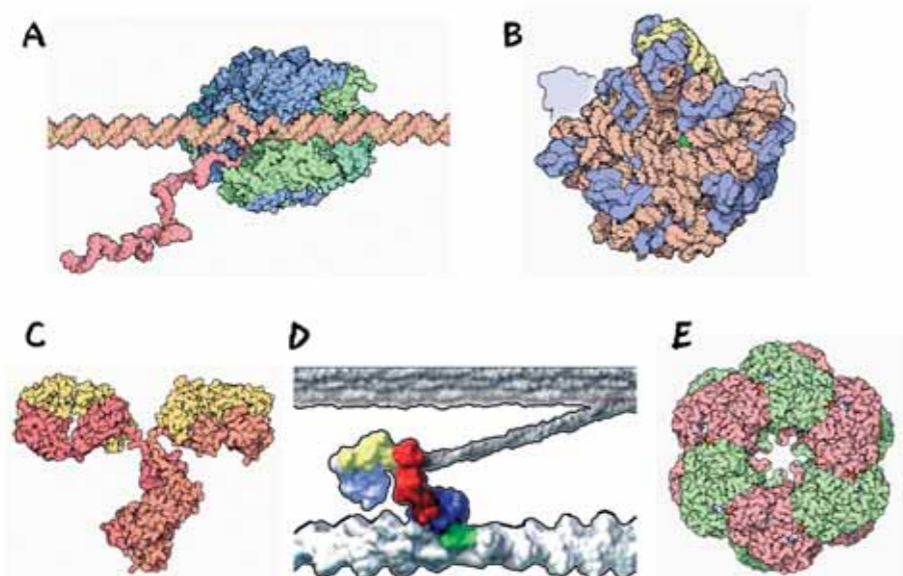
A Kopimaskiner som RNA polymerase kopierer DNA til RNA med en hastighed af 100 enheder pr. sekund.

B Proteinfabrik: RNA-molekyler kan rumme opskrifter på cellens nødvendige proteiner. Oversættelsen af RNA til protein foregår i ribosomet, der er et stort molekyle på ca. 30 nm opbygget af både RNA og protein.

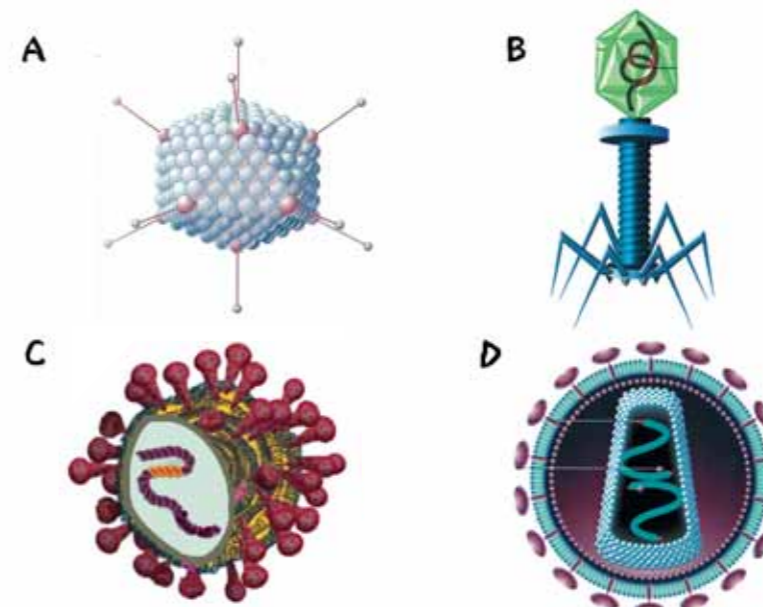
C Antistof: Antistofmolekyler er 10 nm store og indgår i immunforsvaret. Antistoffet binder til antigenet med en bindingsstyrke på 70-170 nano-Newton. Med den meget stærke binding kan antistoffet trække fremmedlegemer ud af blodbanen som f.eks. virus.

D Nanomotorer: Når du bøjer armen, er der ca. 10^{15} myosin molekyler involveret. Myosiner er molekylære motorer, der udøver mekanisk kraft. Hvert myosinmolekyle trækker med en kraft på ca. 6 pico-Newton og 50% af energien udnyttes. Til sammenligning er det kun 10-20% af energien, der udnyttes i en bils benzinmotor.

E Enzymer: Glutaminsyntetase er et enzym på 23 nm, der kontrollerer nitrogen i cellen. Reaktionen med enzymer er op til 10 milliarder gange hurtigere end uden enzymer.



Figurer er fra "Månedens Molekyle" af David S. Goodsell, The Scripps Research Institute



Figur A, B og D er fra lærebøgerne "Principles of Virology" og "Retrovirology". Figur C er fra PLoS Biology's hjemmeside

Eksempler på virustyper

A Adenovirus: Adenovirus kan forårsage forkølelse, mens andre typer kan medføre kræft. Viruspartikler er 70-90 nm i diameter og består af en symmetrisk proteinskal, der indeholder virusets DNA.

B Bakteriofag: Bakteriofag betyder bakterieæder og er blandt de mest komplekse vira. T bakteriofagen ligner nærmest et månelandingsmodul, og består af et hoved, der indeholder DNA, en cylindrisk stilk gennem hvilken DNA bliver indsprøjet i bakteriecellen, og halefibre, som den bruger til at gribe fat i cellen.

C Coronavirus: SARS er et eksempel på et coronavirus. Corona betyder krone, og navnet kommer af de store pæreformede proteiner, der stikker ud fra viruspartiklen. Partiklen afgrænses af en membran og indeholder virusets arvemateriale, der består af et enkelt RNA molekyle.

D HIV: HIV-partiklen er ca. 100 nm stor og afgrænses af en membran med proteiner, der som en slags fangarme genkender en receptor på særligt nyttige værtsceller. HIV indeholder to ens RNA molekyler i en konisk kerne.

Denne beskrivelse passer præcis på mange af de biologiske molekyler, som skabes i kroppen ud fra cellernes DNA, og som kan manipulere og sansede ved hjælp af fysiske og kemiske interaktioner mellem molekylet og det resterende indhold i cellerne.

I en typisk interaktion mellem to molekyler sker der først en genkendelse og dernæst en reaktion. Et eksempel kan være, når et bakterieenzym genkender en speciel DNA-sekvens og klipper den i stykker, eller når en lysreceptor i øjet først opfanger en foton og dernæst sørger for, at hjernen modtager et synsindtryk.

Alle cellens funktioner opretholdes af denne type nanomaskiner med hver deres specialiserede funktion, f.eks. kopiering af DNA til RNA, oversættelse af RNA til protein eller som motorkraft i musklerne, genkendelse eller enzymatisk aktivitet. Disse nanorobotter er særdeles effektive og udfører alle opgaver til fordel for cellens og organismens generelle livsopretholdelse. Det er de gode og livsnødvendige nanorobotter.

Desværre findes der også robotter, som

ikke tjener andre herrer end sig selv: Virus (flertal vira) er sammensatte partikler på omkring 100 nm i diameter. En viruspartikel indeholder sit eget arvemateriale, der beskriver både opbygningen af viruset selv, og hvordan viruset skal snyde cellen til at massefremstille nye viruspartikler.

På overfladen har viruspartiklerne sensorer og manipulatorer, som de bruger til at genkende en given celletype. Når en passende celle er blevet genkendt, bruger viruset mekanisk kraft for at trænge ind i cellen og kopiere sig selv. I nogle tilfælde dræber det cellen, men det er normalt ikke intentionen – virus får mere ud af at holde liv i cellen end af at dræbe den...

Er virus liv eller en maskine?

Vira er nogle af de mest simple biologiske enheder, man kender, og ligger på grænsen mellem liv og dødt stof. Et virus er en ansamling af biologiske molekyler, der ikke af sig selv kan reproducere sig eller udføre de normale funktioner, som normalt betegner liv.

Derfor bliver virus ikke beskrevet som organisme og er ikke i teknisk forstand i live.

Selv om et virus i sig selv ikke kan skabe flere af sin slags (replikere sig), så er det et ubehageligt faktum, at verden omkring os – og nogen gange vores egen krop – er fyldt med vira, der spreder og multiplicerer sig. Forklaringen er, at vira bruger kroppens egne celler til at formere sig. Et virus vil simpelthen kunne påvirke kroppens celler til at skabe nye viruspartikler, hvor de burde have koncentreret sig om andre og bedre ting. Så et virus i sig selv er ikke i live, men et virus med adgang til celler udviser i høj grad tegn på liv.

Virusens vej gennem cellen

Virus er sagt på en anden måde en parasit, der er opbygget med det ene formål at snyde cellens systemer til egen fordel, hvilket også betyder, at den ikke kan eksistere uden sin værts-celle. Virus er blevet beskrevet som "selviske gener", der er undsluppet cellens kontrol. Udenfor cellen eksisterer virus som en partikel (forskellige typer er vist i figuren herover), men

når det trænger ind i værtscellen åbnes partiklen, og ud strømmer forskellige virusproteiner, der sørger for at manipulere cellen til at kopiere virusets arvemateriale.

Den inficerede celle vil fortsætte med at gøre som normalt: Dens robotter bliver ved med at kopiere DNA og lave RNA og protein, men i stedet for at få nyttige informationer ud af kopieringen, skabes nu nye viruspartikler! Cellens mange robotter adlyder nemlig blindt ordrene fra DNA- og RNA-koderne, og når de pludseligt beordrer virusproduktion, er der intet, der kan stoppe det.

Det er f.eks. tilfældet med HIV, der integrerer en DNA-kopi af virus i selve cellens arvemateriale, hvorved den fungerer som et almindeligt gen. Det giver viruset adgang til at udnytte cellens system af nanorobotter til produktion af utallige nye viruspartikler, der afsnøres fra cellens overflade, som vist på figuren herunder.

At forstå HIV og dens replikationsmetode er første skridt mod at kunne forhindre replikeringen, og der er indlysende nok ganske mange forskere verden over, der studerer emnet på alle mulige måder. Vi er nogle af dem, og vores forskning koncentrerer sig om at studere præcis, hvordan HIV snyder menneskecellen.

Til det formål har vi anvendt en metode, der praktisk talt svarer til at sætte en lysende el-pære fast på ryggen af HIV-partiklerne. Dette sker ved at fastgøre et protein, der kan udsende lys, på virus og derefter følge virus med et såkaldt flourescensmikroskop. Med mikroskopet er det nu muligt at følge virusens præcise vej gennem cellen og dermed finde ud af, nøjagtigt hvilken vej, virus bruger for at komme ind i cellen og ind til cellens DNA-materiale.

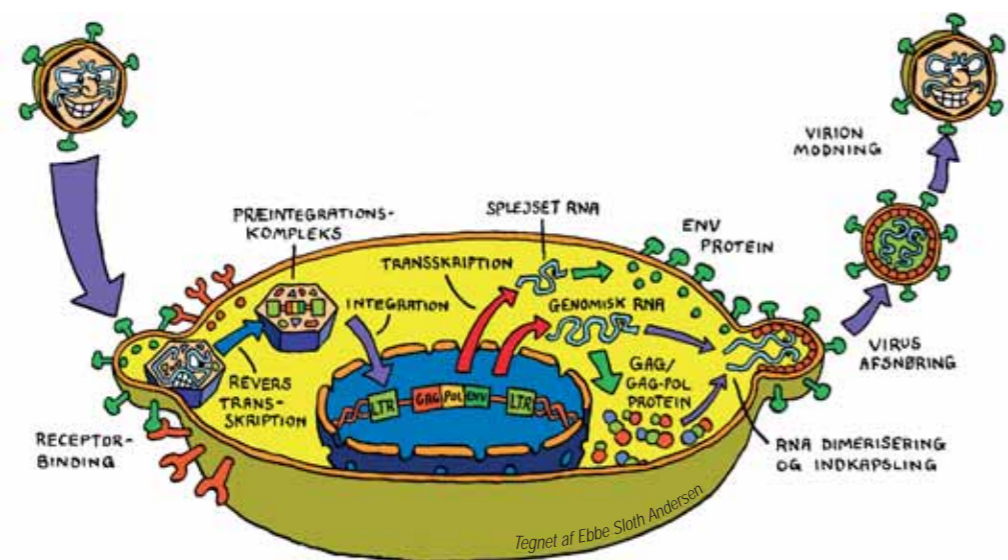
I HIVs indre med AFM

Selvom flourescensmikroskopet gav os mange oplysninger, var det ikke nok. Vi ville vide mere om detaljerne i den nanorobot, der kaldes HIV. Til det brugte vi en af nanoteknologiens nye metoder, atomar kraft mikroskopi (beskrevet i kapitel om probeteknologier), som tillader forskeren at se og vekselvirke direkte med de enkelte molekyler. Resultatet er vist på næste side, og kan forhåbentlig være til nytte i bekæmpelsen af HIV.

Mester i mutation

Meget af det medicin, der er udviklet mod HIV, er kun effektivt i en begrænset periode. Dette skyldes, at HIV udvikler sig meget hurtigt ved at mutere og derved ændre udseende for bedre at kunne snyde cellen og klare sig mod cellens forsvarsmekanismer. HIV har altså en fordel af at mutere meget, for selv om nogle ændringer fører til døde viruspar-

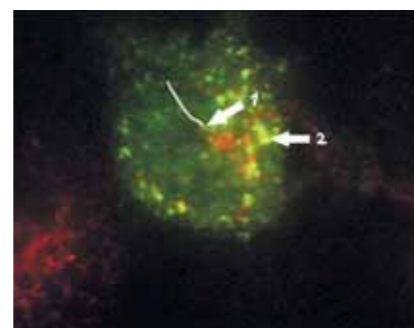
Virus' vej gennem cellen



Herover er en skematisk tegning af HIV-virus' vej ind i cellen. Først kobler det sig til særlige receptorer på cellens overflade. Dernæst integrerer det sig i cellens DNA (det blå område i cellens midte) og bliver afskrevet som et normalt gen.

Virus-DNA bliver transskriberet til RNA, der bliver oversat til protein. Virus-RNA og -protein samles til en ny viruspartikel ved cellens overflade, hvor den afsnøres fra cellens membran. Hver eneste inficeret celle kan producere tusinder af viruspartikler.

Til højre er et billede fra et flourescensmikroskop, der viser virus-RNA (grønt), og en cellestruktur, der lyser rødt. Pii 1 og streg viser bevægelsen af et virus-RNA. Pii 2 viser, hvor virus-RNA og cellestruktur overlapper (gul).



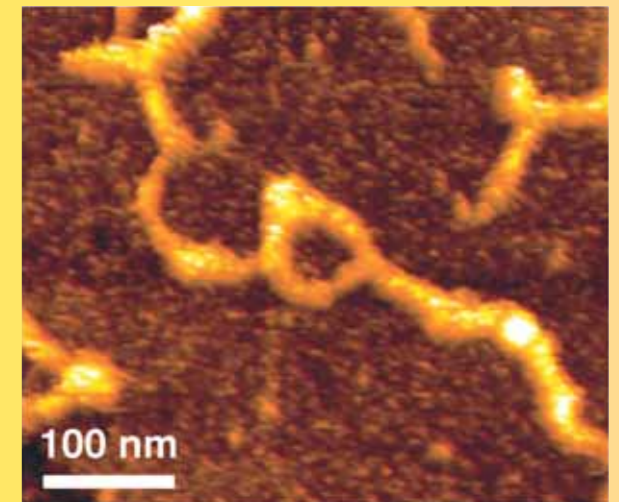
I HIVs indre med AFM

Med AFM-mikroskopet undersøgte vi HIVs to RNA-streng, som befinder sig i virusets indre. Til vores overraskelse fandt vi, at den ene ende af arvematerialet dannede en cirkelstruktur, som det ses her til højre.

Ved yderligere laboratorieforsøg lykkedes det os at karakterisere cirkelstrukturen og finde ud af, at cirklen blev dannet vha. et af HIVs egne proteiner. Det tyder på, at cirkelstrukturen er involveret i selve kopieringen af HIVs arvemateriale. Fundet giver derfor håb om, at man kan hæmme HIV på den mest effektive måde, nemlig ved at ødelægge dens kopiering.

I vores forskningsgruppe har vi arbejdet på at udvikle molekyler, der præcist som et målsøgende missil rammer denne cirkelstruktur. De nyudviklede medicinmolekyler er blevet undersøgt i menneskeceller inficeret med HIV og viste sig meget effektive til at hæmme virusets replikation.

Da HIV er et virus, man ikke har lyst til at tage med sig hjem, foregik dette arbejde naturligvis efter meget strenge sikkerhedsforskrifter i et særligt laboratorium i Holland.



tikler, så vil andre ændringer statistisk set føre til mere effektive vira.

Det usædvanlige – ikke bare ved HIV men ved alle vira – er at disse ændringer sker meget hurtigt sammenlignet med evolutionen i cellens biologiske molekyler. Det skyldes antallet af fejl i kopieringen, hvor flere fejl helt enkelt vil føre til flere levedygtige mutationer.

Et af de vira, der er hurtigst til at ændre sig, er netop HIV, som laver én fejl pr. kopi af dets arvemateriale, der er ca. 10.000 enheder langt. Derfor udvikler vira sig meget hurtigere end celler, og er altid foran, når det kommer til at snyde cellens infektionsforsvar. Det er vigtigt at vide dette, når man skal designe medicin mod HIV. Normalt tackler man problemet ved at rette medicinen mod flere forskellige dele af virus, så viruset skal ændre sig meget for at undslippe.

Design og brug af nanoroboterne

Vira kan være særdeles ubehagelige bekendtskaber, som vi kender det fra influenza, kysseysge og røde hunde. Men virus er samtidig meget lovende som brug til sygdomsbekæmpelse, da de netop fra naturens hånd er optimeret til at trænge ind i cellerne og aflevere deres indhold. Derfor arbejder vi ikke kun på at ødelægge virus, men også på at bruge viruspartiklen til "drug delivery". Her udnyttes virus som naturens egne kanyler, der får medicinen ind i cellen til det helt rigtige sted.

Om forfatterne

I andre laboratorier bruges virus i gentterapi, hvor man skifter virusets arvemateriale ud med "gode gener", som man så lader virusets snydemekanismer indsætte i cellen. I det lys kan man håbe, at de ellers så skadelige vira, kan blive brugt som fremtidens medicinske nanoroboter.

Kom og se virus

Du er velkommen til at henvende dig alene eller sammen med klassen for at se, hvor-

dan vi arbejder med virus. I kan følge dele af processen fra at lave dele af virus i laboratoriet, se den lysende virus' vej gennem cellen, samt til at undersøge dem med forskellige nanoteknikker. Vi kan tilbyde at hjælpe med 3. g opgaver, klassefremvisning og foredrag.

Referencer

"HIVs hemmelige sexliv", *Aktuel Naturvidenskab*, nummer 6, 2004.

Phd-studerende Ebbe Sloth Andersen forsker i opbygningen af HIV. Til det formål bruger han tværgående metoder fra datalogi, molekylær biologi og fysik.

Kontakt:
E-mail: esa@mb.au.dk
Tlf.: 8942 2633
Hjemmeside: www.rna.dk/esa/



Professor Jørgen Kjems er vejleder i molekylærbiologi og nanoteknologi.

Kontakt:
E-mail: jk@mb.au.dk
Tlf.: 8942 2616
Hjemmeside: www.rna.dk/jk/



Adresse: INANO, Aarhus Universitet
Ny Munkegade, Bygning 520
8000 Århus C