

Homo sapiens – en vetenskaplig kulturkrock

ERIK LUNDGREN är professor
i cell- och molekylärbiologi vid
Umeå universitet.

HUGO-PROJEKTET – EN SCENFÖRÄNDRING FÖR BIOLOGISK FORSKNING

inom kort, förmodligen redan år 2001 kommer det gigantiska HUGO-projektet att vara genomfört. Hela den mänskliga arvsmassan med sina 70.000 eller betydligt fler gener – ingen vet ännu det exakta antalet – kommer att vara sekvensbestämda.¹

För biologisk forskning, för medicinsk tillämpning och för kommersiella intressen kommer betydelsen av detta att vara ofantlig. HUGO-projektet innebär att hela den monotona raden av de fyra DNA-bokstäverna A, T, G och C, sammantaget 3.000.000.000 stycken kommer att vara kända, burklagda i datorer och tillgängliga för alla forskare. Redan har en ny vetenskap utvecklats, som kallas bioinformatik, som arbetar med datorprogram för att fastställa vilka bitar av DNA-koden som är gener, som är start och slut av gener, som är bindestreck inne i generna, och som är mellanrum mellan generna ("skräp-DNA"). Särskilt viktiga är sådana områden av DNA-sekvensen, som sitter nära intill ("uppströms om" som jargongen lyder) gener och som bestämmer om en gen skall tändas på eller ej, det vill säga om DNA:s informationsinnehåll skall översättas till ett protein. Man kallar detta att en gen uttrycks. Det sker därför att cellens interna signalsystem eller därför att signaler utifrån bestämmer att en gen skall knäppas på och med vilken styrka detta skall ske.

Biologisk grundvetenskaplig forskning på människa och många andra organismer har länge befunnit sig i en karteringsfas. Man har frågat sig hur arvsmassan ser ut, vilka gener som är viktiga för en viss biologisk funktion och hur gener samspelar. Många forskare och doktorander har använt en stor del av sin tid för att försöka isolera gener

eller klonar gener som jargongen lyder. Det behöver man inte längre göra, det räcker att man hittar en liten snutt av DNA-sekvensen och sedan går till sin dator och frågar vilken gen det är. Är den känd eller är den ny? Känner man dess funktion redan? Eller innebär det experiment som ledde till dess identifiering att man kan ana en ny funktion. Finns det liknande gener – kanske en hel genfamilj med många medlemmar? Bestäms deras uttryck av samma faktorer t.ex. samma hormoner eller finns det olika skäl för en gen att slås på?

Samtidigt med HUGO-projektet har skett en teknikutveckling, som kan sammanfattas i ordet microarrayteknik. En vanligt experimentell situation för biologer är att man studerar en viss celltyp i ett visst biologisk förlopp. Vad händer när en bakterie angriper en cell i tarmens slemhinna och dödar den? Vilka molekyler fastnar bakterien på, hur ser de signaler ut som bakterien använder sig av och hur reagerar cellen på dessa? Svaret på sådan frågor kan ge ledtrådar till nya behandlingsmetoder. Fram till nu har man tvingats mäta ett begränsat antal parametrar, som går att mäta, och som verkar rimliga att mäta. Vi känner igen situationen när vi går till doktorn, som kanske mäter sänka, tar febern och mäter ytterligare några saker i ett blodprov. Men man måste ju fråga sig om man mätt rätt saker, och forskarna har länge undrat hur man ska ta rätt på det. Historien om mannen som letar sin plånbok under en gatlykta, därför att där finns ljuset och inte på platsen för förlusten har upprepats till leda. Det man mäter skall ha någon relevans för de orsaker som ligger bakom det fenomen som man intresserar sig för, och inte vara ett bifynd.

Microarray är en slags data-chips, som tillåter att man i ett enda experiment kan

se uttrycket av *alla* gener som bakterien använder sig av, och *vilka* av de 70.000 generna som den humana cellen aktiverar vid bakterieangreppet. Metoden betyder att det inte är forskarnas förutfattade förväntningar som bestämmer det man väljer att studera. I stället för att lyssna på Beethovens femte symfoni genom att analysera en enda av fiolerna, så lyssnar man på hela orkestern!

BEVISA OCH INTE KORRELERERA

Till det kommer att biologiska grundforskare har utvecklat en tradition för att studera gener som bryter med gängse tillämpning av empiriska metoder. Hur fastställer man att ett fenomen har en orsak? Den gamla filosofiska frågan har i klassisk biologisk forskning omsatts till att upprepa sitt experiment till dess att man har uppnått en statistisk signifikans för en korrelation man ser mellan orsak och den effekt man uppmäter.

Bakteriologen Koch uppställde redan på 1800-talet postulat som skulle göra det möjligt att logiskt bevisa att en bakterie orsakade en viss sjukdom. Tanken har slagit an och i sin moderna form används den för att konstruera experiment som på ett plan är hypoteslös. Man låter de celler man studerar tala om vad som är orsaken till en biologisk egenskap eller beteende. Ett enkelt exempel är bakteriers utveckling av resistens mot ett antibiotikum, se figur och figurtext. Frågeställningen gäller vilken gen som bestämmer resistensen. Enbart de bakterier, som har tagit upp den gen, som åstadkommer antibiotikaresistens kan växa i närvaro av detta antibiotikum. Om man sekvensbestämmer den genens DNA, så kan man fastställa vilken gen det gäller och studera dess bio-

kemiska funktion. Är det ett enzym som bryter ned antibiotika, är det ett protein, som hindrar att det tas upp i bakteriecellerna eller något annat? Poängen är här att det är cellens förmåga att leva som avgör att man hittat rätt. Temat har ett oändligt antal varianter, och tillåter att man kan hitta även mycket sällsynta nålar i den genetiska höstacken.

Denna typ av experiment, eller dess omvändning, att man slår ut gener på ett systematiskt sätt (knock-out-experiment) kan på ett formellt logiskt sätt bevisa, vilken gen som orsaker ett visst beteende. Molekylärgenetiker vill helst göra sådana experiment eftersom de inte bygger på korrelationer, utan har samma generella karaktär som Pythagoras sats. I sin mest utvecklade form, som jag här bara skissat är det en framgångsrik forskningsstrategi, därför att övertygandevärdet är så stort. Tittar man på de mest prestigefyllda biologiska tidskrifterna, så dominerar rapporter som bygger på sådana experiment. Flera genombrott inom tumörbiologin, utvecklingsbiologin och immunologin bygger på denna strategi, liksom den förståelse vi har för många sjukdomsmekanismer.

HUGO-projektet erbjuder nu möjligheten till sådana experiment för stora delar av den mänskliga arvsmassan. Man kommer att kunna uttala sig med en tidigare oanad säkerhet, som inte bygger på korrelation utan på logisk bevisföring. Omvänt kan man även fastställa på ett exakt sätt, där kunskaper om gener inte är tillämpbara. En viktig begränsande faktor när det gäller att förstå mänskliga egenskaper och dess genetiska bakgrund är att det måste gå utföra djurförsök på arter som har samma gener som vi eller mycket likartade gener, detta av mycket uppenbara etiska skäl. Men begränsningen ligger i

svårigheten att studera de kanske mest intressanta generna hos oss själva, de som bestämmer våra mentala förmågor. Man kan ju inte undersöka gener som tillåter oss att utöva musik genom att slå ut sådana gener hos möss.

DET SPECIFIKT MÄNSKLIGA

Hur kommer den nya kunskapen att bidra till en djupare förståelse av specifikt mänskliga egenskaper? HUGO-projektet kommer att välla in som en lavin och ställa många biologiska dogmer över ända. Kommer de biologiska forskarnas nyvunna självsäkerhet att leda till övertolkningar, till och med farliga sådana? Den viktiga frågan om när kunskaper om gener är viktiga och när de är irrelevanta för att förstå oss själva och våra kulturella yttringar kommer enligt min uppfattning att kräva en uppmärksamhet av helt annan omfattning än den som finns i dag.

Vår art har utvecklat beteenden som defintivt skiljer oss från alla andra djurarter. I genomsnitt är skillnaden mellan två människor en DNA-bokstav av trehundra, vilket är omkring tre bokstäver per genomsnittsgen. Med andra ord det finns tio miljoner skillnader mellan två individer, inget föraktligt tal. Skillnaden är något större men inte särskilt mycket mellan oss och chimpanser, den art som evolutionsmässigt står oss närmast. Men – och det är det viktiga – för en biolog är skillnader mellan arter genetiskt bestämda. Språk, utveckling av moral och religion, utvecklandet av civilisationer, teknologier och andra kulturyttringar skiljer oss definitivt från högre apor och har därför genetiska förutsättningar. Skillnaderna är hanterliga med hjälp av bioinformatik och kommer att kunna klarläg-

Vilken gen ger bakterier resistens mot antibiotika? Det kan undersökas förutsättningslöst genom att använda sig av två bakteriestammar, den ena känslig och den andra resistent. DNA från den resistenten hackas upp i lämpliga bitar och injiceras i den känsliga bakteriestammen. I figuren har resistensgenen markerats. Om man odlar cellerna i närvaro av antibiotika, så överlever en enda bakterie, nämligen den som har tagit upp resistensgenen och denna stam växer till. Metoden att föra in DNA-fragment kan utformas så att det är mycket enkelt att bestämma vilken gen det rör sig om. Genom att jämföra den i datorn med andra geners sekvens kan man ofta även få insikt om genens biokemiska funktion.

gas när pågående chimpanz-HUGO blir klart.

Det betyder inte att innehållet i våra kulturyttringar bestäms av DNA-koden. Den musik vi spelar och lyssnar till, de dikter vi läser, de datorprogram vi skapar

och de ekologiska system vi bygger upp, bestäms inte av informationsinnehållet i generna. Men gener krävs för att dessa kulturyttringar skall ske, gener som vi har och som chimpanzerna saknar.

Att det är så är både självklart och para-

doxalt. Självklart, eftersom det biologiska evolutionsdogmat innebär att artskilnader är genetiska. De grundar sig på DNA-molekylens kemiska instabilitet och att de individer som är bärare av lyckade mutationer får större mängd avkomma. Avkommans genetiska egenskaper har blint selekterats av den omgivning där individen lever. Människans ekologiska nisch har selekterat de genetiska förutsättningar som tillåtit oss att skapa flodkulturerna, skriftspråk, datorer, industrialism och religioner.

Men också paradoxalt, eftersom evolution tar mycket lång tid. Det tidsmässiga avståndet mellan den punkt där människor och chimpanser hade en gemensam anmoder är i storleksordningen fem-tio miljoner år.² De mänskliga egenskapernas historia är i det perspektivet utomordentligt kort. Man har tagit förekomst av grottmålningar som intäkt för den första belagda existensen av ett komplext mänskligt språk, med både ordlista och syntax, dvs. det fanns mänskliga språk för sextiotusen år sedan. Äldre spår känner man inte till. Samhällen, civilisationer och skriftspråk har funnits i mindre än tiotusen år. Och än mer utvecklade förmågor, som att göra uppfinningar som lagring av stora mängder data som tryckt text, att utveckla industriell produktion av nyttigheter, och att utveckla tänkande maskiner, som kan bearbeta information är mycket unga.

BIOLOGISK OCH KULTURELL EVOLUTION

Gener evolverar kontinuerligt. Man kan jämföra gener hos olika arter med metoder, som bortser från att selektionskrafterna kan dramatiskt ändra DNA-koder. För många viktiga funktioner t.ex.

under fosterutvecklingen har generna inte ändrats särskilt mycket, sedan den tid då däggdjur som vi och maskar hade en gemensam anfader. Jag tänker på fenomen som att anlägga extremiteter, bygga upp ett blodkärssystem eller hjärnan. Det är ett av skälen till att man kan bedriva forskning om människans fosterutveckling genom studier på bananflugor eller maskar. Man ser inte kvantitativa hopp mellan människors och chimpansers arvs massa, utan de representerar ett kontinuum, med rötter långt tillbaka i ett evolutionärt förflutet.

Det är därför inte uppenbart hur man skall förstå de specifikt mänskliga egenskapernas genetiska förutsättningar. Dessa gener har fått sin form medan vi vandrade på Afrikas savanner, långt innan vi hade utvecklat de enklaste verktygen och vapnen.

Evolutionen är blind och saknar förutseende. Det som selekteras är en individ, som i ett givet nu har de genetiska egenskaper, som tillåter större chans att få avkomma än individer som saknar dem. De individer som selekterades för att de hade de gener som krävdes för att göra beräkningar för att bygga pyramider eller för att skriva sonetter, levde årmiljoner innan mänskligt liv och civilisation fanns så som vi känner dem och som åstadkom dessa ting.

Finns det då inget som kan dramatiskt ändra evolutionens förlopp? Det är väl känt att evolutionära flaskhalsar kan uppstå. Stora epidemier är exempel. De individer som överlevde digerdöden hade gener, som tillät dem att klara de pestframkallande bakterierna. *Yersinia pestis*-bakterierna har satt bestående avtryck i vår arvs massa och HIV-epidemin i Afrika gör just nu samma sak. Så kallade founder-effekter är en likartad tänkbar mekanism.

Om en individ eller liten grupp människor drar iväg till en isolerad plats, så kommer deras avkomma på denna plats ha en genuppsättning som stämmer med den ursprungliga gruppens genuppsättning och som kan avvika från majoriteten av arten. Sådana förklaringar är möjliga, men inte lätta att acceptera för att förstå komplexa mänskliga egenskaper. Man måste nämligen räkna med att dessa inte beror på ett fåtal gener, utan troligare på samspel mellan ett stort antal gener. Chansen att en founderpopulation eller en grupp som klarat en epidemi skall ha just rätt uppsättning av gener för civilisatorisk utveckling kan inte vara stor, eftersom även inom denna grupp finns genetisk variation mellan individerna.

Även om man säger att evolutionen saknar inriktning, eftersom den inte är

förutseende, så måste ändå dess resultat tolkas som en kontinuerlig ökning av komplexiteten. De skillnader som finns mellan bakterier, encelliga kärnförande celler, flercelliga organismer som maskar, fåglar, däggdjur är avsevärd. Komplexiteten har ökat under den biologiska evolutionens gång. Det är storheten i Darwins evolutionsteori, att vi har fått en rationell förklaring till att blinda selektionskrafter kan leda till allt högre komplexitetsnivå.

Men det är uppenbart att kulturell evolution har en helt annan karaktär. Den går oändligt mycket snabbare. Det är också uppenbart att mänsklig kultur i hög grad påverkar våra biologiska förutsättningar. Överlevnadsförmågan för individer som tillägnat sig insikten om betydelsen av samarbete för jordbruksproduktion är betydligt större än för de glesa flockar som

"Homo sapiens?" Two Gentlemen Bowing to One Another, Each Supposing the Other to Be in a Higher Position. Etsning på papper av Paul Klee, 1903. Illustration ur Paul Klee at the Guggenheim Museum, New York: The Solomon R. Guggenheim Foundation, 1993.

krävde mycket stora landområden för födoinsamling. Jag vill hävda att utvecklandet av mänsklig kultur förmodligen är en av de starkaste selektionskrafter som vår art har utsatts för och lika betydelsefull som digerdöden och andra epidemier för design av vårt infektionsförsvar.

ÖVERBRYGGNING

AV DE TVÅ KULTURERNA

HUGO-projektet innebär ett genombrott med stora konsekvenser för biologisk forskning, sjukvård och industri. De etiska konsekvenserna tilldrar sig ett tilltagande forskningsintresse. Men HUGO pekar på helt nya insikter om oss själva som biologisk art, men även för vår förståelse av oss som samhällsvarelser och kulturskapare. Jag ser framför mig möjligheter för en ny slags tvärvetenskaplig forskning, där molekylärgenetiker och humanister på en tidigare okänd rationell och kunskapsmässig grund bearbetar gamla problem om oss själva och vår kultur. Låt mig peka på några exempel utöver de som jag tagit upp.

Gener bestämmer ordningen för aminosyror i proteiner. Proteinens biokemiska funktioner är en följd av vilka av de tjugo aminosyror som ett protein har och vilken ordning de kommer i. Den biokemiska funktionen kan vara enzymaktivitet eller förmåga att koppla ihop andra proteiner eller att utgöra byggstenar i olika organeller i cellen eller signalmolekyler i och mellan celler. Om man säger att gener är förutsättningar för vår syntaktiska språkförmåga, så betyder det att man måste förstå hur en defekt enzymfunktion, till exempel oförmåga att ta bort en fosfatgrupp från ett protein, gör att man inte kan böja verb korrekt i imperfektum. Det

gamla body-mind problemet kan belysas på ett helt nytt och fascinerande sätt.

Det är lätt att förstå att gener som tillåter ett intelligent utnyttjande av mark för jordbruk ger ett överlevnadsvärde. De individer som samarbetade i jakt eller försvarade sin egen klan mot rovdjur eller andra fiender, hade större chans att överleva och skaffa barn. I sådana enkla situationer är det lätt att förstå att ett smart beteende på gruppnivå premierade de gener, som tillät detta beteende. Men gener som gör användning av datorer lustbetonat och inkomstbringande, hur har de selekterats? Vilka selektionskrafter ligger bakom evolution av gener som är bärare av vår kulturella förmåga i mer utvecklade och komplexa samhällen? Vilka selektionskrafter påverkar vår arvs massa i välfärdsstater med utvecklad sjukvård? Vad betyder det långsiktigt att barnafödandet går ned kraftigt i sådana länder?

Vilka lagar styr evolution av kultur, både i det långsiktiga perspektivet från flodkulturerna till våra dagar, och mer kortsiktigt för utveckling av kommersiella musikformer, för moden och trender? Och i vilket grad styr vårt biologiska arv denna evolution, eller sker det oberoende av de begränsningar som den långsamma biologiska evolutionen innebär?

Jag ser det som en utmaning för vetenskapssamhället att forskare från olika utgångspunkter och med olika kunskaper att hitta former för att bearbeta dessa svåra frågor, och flera andra, som kan formuleras från humanistiska utgångspunkter. Det kommer att ta tid och det kräver att insikter i vad forskarna på den andra sidan gränsen mellan de två kulturerna kan. Men visst vore det intressant om HUGO-projektet kunde avsätta andra spår i forskning och samhällsdebatt än belysning av risker, utveckling av nya läkemedel och

ekonomisk utveckling. Vilka är vi, varför gör vi det vi gör, och vad är den långsiktiga riktningen? Finns det någon mening med alltihopa, eller skall vi skapa den?

NOTER

- ¹ Några aktuella lättlästa översiktsartiklar; Mullikin, J. C. and McMurray, A. A. Sequencing the genome, fast, *Science* 1999 March 19; 283:1867–1868. Marshall, E. A. high-stakes gamble on genome sequencing, *Science* (1999) 284:1906–1909. Pettersson, U., Genomforskningen går på högvarv, i *Läkartidningen* (1999) 42:4528–4532. Pettersson, U., Genomforskningen genererar många etiska problem, i *Läkartidningen* (1999) 43:4660–4664.
- ² Cao, Y.; Janke, A.; Waddell, P. J.; Westerman, M.; Takenaka, O.; Murata, S.; Okada N.; Paabo, S. and Hasegawa, M. (1998) Conflict among individual mitochondrial proteins in resolving the phylogeny of eutherian orders. *J Mol Evol* 47, 307–322. Krings, M.; Geisert, H.; Schmitz, R. W.; Krainitzki, H. and Paabo, S. (1999) DNA sequence of the mitochondrial hypervariable re-

gion II from the neandertal type specimen. *Proc Natl Acad Sci USA* 96, 5581–5585.

SUMMARY

Homo Sapiens – a Meeting Place for Genes and Culture

The completion of the HUGO-project will in a dramatic way alter basic research in all areas of biology. The use of the new information will be facilitated by emergence of bioinformatic and technical development for studies of all genes, which are relevant for a biological phenomenon, including the genes which are necessary for expression of complex biological traits such as religion, moral, technology and civilizations. This genetic background has evolved over millions of years, while their expression as complex phenotypes is very recent in an evolutionary perspective. Studies of cultural evolution and its biological background offers a challenge for scholars both in the biological and humanistic fields. The role of the cultural environment as a strong selection force in biological evolution is emphasized.