

Bioinformatikeren og jagten på det gyldne protein

interview

Ved hjælp af bioinformatik fandt Nikolaj Blom i 1998 et gen, som var første skridt på vejen mod et nyt smertestilende præparat. Han fortæller her, hvordan det skete

Af Jan Dahlmann
jd@ing.dk

Den sommeraften i 1998 var den mest ophidsende dag i den unge bioinformatiker Nikolaj Bloms professionelle liv. Efter næsten et års ørkenvandring på jagt efter et bestemt gen eller bare en sekvens, der er en helt afgørende forudsætning for at kunne masseproducere et bestemt, meget eftertragtet protein med en ny smertelindrende effekt, skete der endelig noget.

»Jeg husker det så tydeligt. Jeg sad og tjekkkede de sædvanlige computersøgninger, og jeg var egentlig ved at være blevet en anelse træt af at lede, og så – gosh – pludselig begyndte det at dæmre for mig, at her var der noget usædvanligt, og at det måske var det vi ledte efter.«

Der er både smil på stemmen og glæde i øjnene, når Nikolaj Blom, der i dag er lektor på DTU's Center for Biologisk Sekvensanalyse (CBS), fortæller om begyndelsen til fundet af det protein, der siden er blevet døbt neublastin.

Neublastin-proteinet forventes at have smertelindrende effekt i forbindelse med sygdomme i det perifere nervesystem såsom hvedesild, smerter i forbindelse med diabetes, smerter i forbindelse med amputationer, i forbindelse med kemoterapi m.m.. Sygdomme, som man hidtil ikke har haft nogen effektiv smertebehandling imod.

Fundet førte til oprettelsen af et selvstændigt dansk biotekstelskab, NsGene, som har solgt dele af rettighederne til et amerikanske selskab, Biogen Idec. Og nu går de mange års bioteknologiske arbejde, der udsprang af Nikolaj Bloms fund, ind i næste fase. Til efteråret forventer amerikanerne som omtalt i Ingeniøren i sidste uge at gå i gang med de første kliniske forsøg.

Direktøren for NsGene, *Tæt E. Johansen*, siger, at neublastin har potentiale til at kunne sælge for over én mia. dollar årligt, og af det salg vil NsGene få royalties. Desuden har neublastin vist sig også at have effekt på en sygdom i det centrale nervesystem, men hvilken sygdom er indtil videre hemmelig.

Biogen Idec fremstiller proteinet i en avanceret bioteknologisk proces, hvor genet – der koder for neublastin-proteinet – er klonet ind i en mikroorganisme (for eksempel gær, bakterier eller en svamp). Produktionen foregår i store lukkede tanke, hvor mikroorganismene i en nærende suppe producerer proteinet, som siden renses op.

Sommeraften med gevinst

Så der var virkelig gevinst den sommeraften, Nikolaj Blom gjorde sit fuld. Han var dengang ph.d.-studerende molekylærbiolog ved CBS og samtidig tilknyttet en forskningsgruppe i



▲ **BIOINFORMATIKER.** Nikolaj Blom, lektor på Center for Biologisk Sekvensanalyse, DTU: "Bioinformatik er i sit udgangspunkt en kombination af molekylærbiologi og datalogi." [foto: Kim Agersten/Polfoto]

Asger Aamunds biotekstelskab NeuroSearch. Det var her, man ledte efter proteinet, en såkaldt nervevækstfaktor, der populært sagt får nerveceller til at trives og have det godt. NsGene er et spin-off selskab af NeuroSearch.

NeuroSearch havde lavet en aftale med Nikolaj Blom om at lave omkring fem timers ugentligt computerarbejde med at lede efter det attraktive gen. Neublastin-navnet er afledt heraf. "NEUrotrophic BLAST-identified ProteIN" er det fulde navn, hvor BLAST er det søgeprogram, der blev anvendt – og NEU hentyder til neurotrof – styrkelse af nerveceller.

»I 1997 var det humane genomprojekt endnu ikke tilendebragt, og der kom uge for uge nye gen-data, som jeg undersøgte. Vi vidste, at det vi ledte efter, ikke skulle findes i det allerede kortlagte genom, men vi vidste ikke, om det vi ledte efter, var noget, der faktisk fandtes,« fortæller han.

»Efter fundet af den første del af gensekvensen ville vi gerne have den komplette sekvens, så vi kunne klonen den og patentere det hele. Og

vi nåede at indsende vores patent i juli 1998, kun otte dage før en konkurrerende gruppe. Og uden hjælp fra bioinformatikken havde vi ikke fundet det i rette tid,« siger Nikolaj Blom.

Jagten på vidunderproteiner går videre

Og i dag går jagten på nye proteiner med terapeutisk effekt videre.

Nikolaj Blom er blevet lektor på CBS, men bruger stadig cirka halvdelen af sin arbejdstid på centret for NsGene. Og NsGene har siden ansat endnu en fuldtidsansat på CBS. Det er ph.d. i proteinkemi/3D-struktur og program-mør, *Thomas Nordahl Petersen*.

Samarbejdsaftalen mellem de to parter sikrer NsGene de kommercielle rettigheder af det, der måtte blive fundet af proteiner, mens CBS får rettighederne til det bioinformatiske udbytte, der kommer ud af samarbejdet, men afstår en vis procentdel af fremtidige indtægter til DTU.

Opgaven for Nikolaj Blom og Thomas Nordahl er for så vidt forsåt ret enkel. De leder efter

gener, der koder for nervevækstfaktorer (proteiner), som måske kan bruges terapeutisk, meget gerne i centralnervesystemet, men også gerne i det perifere nervesystem.

»Og det skal vel at mærke være gener, der kan patenteres, og som har en effekt imod en sygdom, så proteinet har kommerciel værdi,« siger Nikolaj Blom. □



Se artiklen på nettet:
ing.dk/0618ad

Med link til blandt andet:

■ Artikler om Nsgene og bioinformatik

DATASØGNING I EN GENØRKEN

Da det humane genom var færdig-sekventeret i 2000, forelå alle bogstaverne i den bog, der hedder *Det Humane Genom*. Men bogen var nærmest umulig at læse.

»Man kan godt sammenligne en gensekvens af genomet med en sætning. Men hvis generne er sætninger, så ved vi fortsat ikke helt, hvordan vi skal læse ordene, og hvor sætningerne begynder og slutter,« siger lektor *Nikolaj Blom*, DTU.

Man skal forestille sig side op og side ned, plastret til med endeløse rækker af de fire bogstaver A,C,G,T i uendelige kombinationer.

Men ikke nok med det. Store dele af teksten er som en ørken, og molekylærbiologer og bioinformatikere bruger direkte udtrykket "gen-ørken". Så opgaven er også at finde de rigtige sider.

Nikolaj Blom siger, at han og Thomas Nordahl sagtens kan konstruere deres egne sætninger med A,C,G,T, som kunne kaldes "virtuelle gener, der kan udtrykke virtuelle proteiner", men det er slet ikke sikkert, at et sådant "virtuelt gen" kan anvendes til noget som helst eller findes i virkeligheden.

»Vi plejer at sige, at hvis vores gensekvens ikke kan genfindes i musegenomet, som sammen med menneskets er det bedst kortlagte, så er der sjældent grund til at undersøge det nærmere med hensyn til vores formål. Man mener i dag, at det kun er ca. tre procent af dna'et i det humane genom, der koder for proteiner, så det drejer sig om at lede på den mest begavede måde. Og der er computere helt eminent. Nogle af søgningerne anvender over 100 gigabyte ram, og alene den computerkraft, der er nødvendig, begrænser faktisk antallet af direkte bioinformatiske konkurrenter,« fortæller Nikolaj Blom.

Ifølge ham er det kun tre procent af det humane dna, der koder for proteiner, så opgaven er at afkode den næsten uendelige række af genomets nukleotider, der udtrykkes ved de fire bogstaver A,C,G,T. Man regner med, at der i mennesket er ca. 25.000 proteinkodende gener, hvoraf ca. 40 procent har en ukendt funktion.

Jagten på proteinkodende gener, afkodningen, kræver en blanding af datalogi og molekylærbiologi kombineret med computerprogrammer (bl.a. neurale netværk) for at være effektiv.

Foreløbig har Nikolaj Blom fundet mere end ti nye proteiner, der potentielt har terapeutisk effekt.

Sensorer - Monteringskasser - Mekaniske endestop

WWW.BERNSTEIN.DK

Bernstein A-S, Sindalsvej 30, DK-8240 Risskov, Tlf: +45 7020 0522

 **BERNSTEIN**
safe solutions