

2.1.1 Højdepunkter:

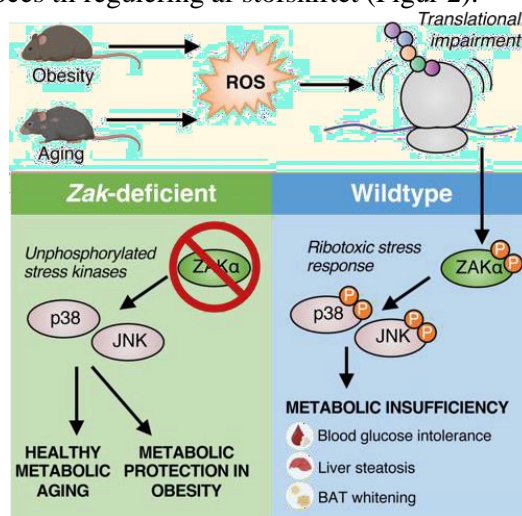
Vi kender alle udtrykket: "Det er i vores DNA", men hvordan afkodes den arvelige information i generne i vores DNA, så den er brugbar? DNA-afkodning, eller gen-ekspression, sker via to hovedtrin, transskription og translation (Figur 1).



Figur 1. De basale hovedprocesser, der definerer gen-ekspression.

Disse meget indviklede og højt regulerede processer er indtil nu for det meste blevet undersøgt individuelt, så på trods af årtiers forskning forbliver deres grænseflader og de korrektur-processer og feedback-loops, der sikrer, at afkodning af vores DNA er korrekt koordineret og præcis, dårligt forstået. Center for Gene Expression (CGEN) studerer de mange aspekter af gen-ekspression på en mere integreret måde med det formål at opnå en bedre forståelse af processen som helhed. Centrets start fra april 2023 har naturligt nok været præget af praktiske, administrative og proceduremæssige tiltag for at integrere de deltagende forskergrupper i centret. Udover at rekruttere en ny centergruppeleder, Dr. Peter Haahr, og tilknytte en yderligere samarbejdspartner, Dr. Niels Erik Møllegaard, indtager centret nu en hel etage i Mærsk-tårnet på Blegdamsvej i København, så alle grupper er tæt på hinanden.

I den periode i 2023, hvor centret var aktivt, blev der udgivet en række originale forsknings- og baggrundsartikler. En forskningsartikel af særlig interesse blev publiceret i det store internationale tidsskrift *Science* (Snieckute et al, 2023; DOI:10.1126/science.adf3208) og er værd at fremhæve. Under oversættelsen af mRNA koden til proteiner, kan de ribosomer, der afkoder RNA, gå i stå eller kolliderer, og sådanne situationer detekteres og kommunikerer af det såkaldte ribo-toksiske stress respons (RSR). Ud over at være en potentiel udløser af programmeret celledød, viste Snieckute *et al*, at dette respons også er en uventet vigtig proces til regulering af stofskiftet (Figur 2).



Figur 2. Ved fedme og aldring i mus forringer reaktivt oxygen ribosomernes funktion, hvilket forårsager såkaldt ribo-toksisk stress. Signalering fra ZAK α kinasen og de nedstrøms kinaser p38 og JNK fører til en stigning i blodsukkeret, en stigning i leverens fedtindhold, og tab af brunt fedtvævs (BAT) integritet, som alle er kendetegnende for metabolisk dysfunktion.

Svær overvægt og aldring er to tilstande forbundet med metabolisk deregulering, og dette er til dels forårsaget af RSR-signalering. Som følge heraf blev det fundet, at fjernelse af genet, der koder for RSR-sensor-kinasen ZAK α , faktisk beskytter mus mod udvikling af præ-diabetes og fedtlever ved svær overvægt og aldring. Disse nye indsigter fremhæver ZAK α som et potentielt fremtidigt lægemiddel target i komplekse metaboliske tilstande, herunder leversygdomme, og sætter scenen for yderligere undersøgelser af ribo-toksiske stressresponsen i Center for Gene Expression.