

Evolution

Den moderne evolutionsteori hvor naturlig selektion er den centrale mekanisme, blev grundlagt af Charles Darwin (figur 263) i midten af 1800-tallet. Darwins banebrydende ideer var bl.a. inspireret af de observationer og indsamlinger af dyr og planter, han udførte på sin jordomrejse med skibet H.M.S. Beagle. Vigtigheden af evolutionsteorien fremgår klart af titlen på et essay af biologen Theodosius Dobzhansky:

'Nothing in Biology Makes Sense Except in the Light of Evolution'

Evolutionsteorien er baseret på en række observerbare fakta:

- Levende organismer får flere afkom end der overlever til selv at få afkom.
- Der findes fænotypisk variation mellem individer inden for en art, og noget af denne variation er arvelig.
- Den fænotypiske variation gør at der er forskel på individers chance for at overleve og få afkom.

Darwin argumenterede for at individer med en konkurrencemæssig fordel i gennemsnit vil få flest afkom. Konsekvensen vil være små ændringer fra generation til generation så arten gradvist bliver bedre tilpasset de livsvilkår, der findes i et givent miljø. Mekanismen kaldes for *naturlig selektion*.



Figur 263. Charles Darwin.



Figur 264. Biologisk variation kan fx være forskel i størrelse eller farvemønstre.

Biologisk variation

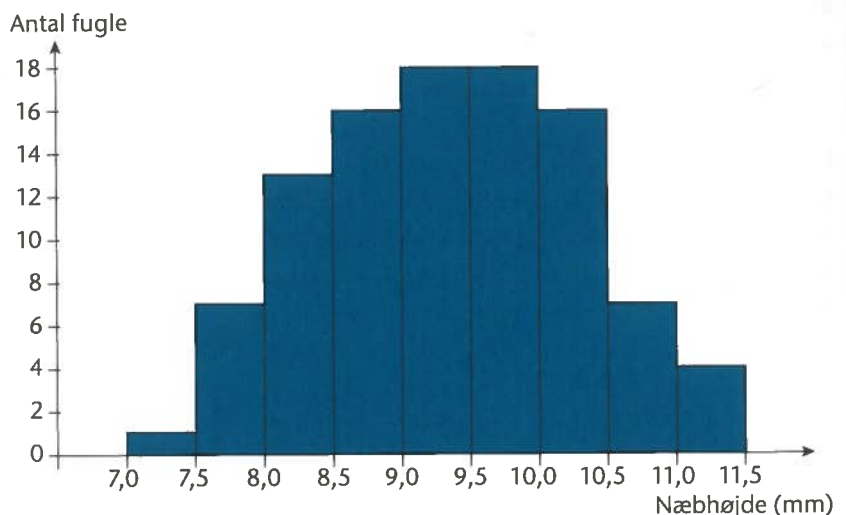
Hvis man ser godt efter, vil man se at der er fænotypisk variation overalt i naturen. Selv blandt individer der overfladisk ligner hinanden til forveksling, er der variation, se figur 264. Denne biologiske variation kan lidt forsimplet inddeles i to hovedtyper. Den ene type variation er fx forskelle i blodtyper, lactoseintolerans eller farvetegninger hos dyr. Fælles for disse er at egenskaben typisk bestemmes af ét eller få gener, og at der kun er få mulige fænotyper. Denne type variation kan ofte bestemmes med optælling og fx præsenteres som frekvensen af de forskellige fænotyper, se figur 265. Her vil evolution ses som ændringer i frekvensen af de forskellige fænotyper i løbet af en periode.

Blodtype	A	B	AB	O
Frekvens (%)	44	10	5	41

Figur 265. Blodtypefordelingen i den danske befolkning.

Den anden type variation er egenskaber som kan måles og vejes, og hvor der findes et meget stort antal mulige fænotyper. Det kan fx være højde, bredde, længde og vægt af en bestemt legemsdel på et individ eller af hele individet. Det kan dog også være mere biokemiske egenskaber som forskelle i fx enzymeres effektivitet. Denne type variation er ofte bestemt af et samspil af flere forskellige gener. Histogrammer er en god måde at illustrere denne type variation på, se figur 266. Mange biologiske egenskaber vil i et histogram fordele sig med flest individer med en fænotype der er tæt på middelværdien, og gradvist færre, jo mere ekstreme fænotyperne bliver. Hvis selektionen er retningsbestemt, dvs. fx at enten de største eller mindste individer har en konkurrencefordel, så vil evolution ses ved at fordelingen gradvist rykker i den retning, der repræsenterer den bedste tilpasning.

Figur 266. Histogram over næbhøjden i en stikprøve på 100 finker fra Galapagosøen Daphne Major.



Naturlig selektion

En afgrænset gruppe af individer der får afkom med hinanden, kaldes for en *population*. I naturlige populationer er der normalt et reproduktionsoverskud, se figur 267. Reproduktionsoverskud i en population medfører en øget konkurrence om plads, resurser og muligheder for at formere sig. De genetiske forskelle mellem individerne vil medføre en fænotypisk variation i populationen. Denne variation vil give nogle individer en konkurrencefordel frem for andre. Hvad enten denne fordel ligger i overlevelse eller evnen til at få afkom, vil konsekvensen være at disse individer har en større sandsynlighed for at give deres gener, og dermed også deres konkurrencefordele, videre til næste generation. Favorable egenskaber vil derfor have en tendens til at blive hyppigere i populationen. Mindre gavnlige egenskaber vil tilsvarende forekomme sjældnere, se figur 268. Dette kaldes for *naturlig selektion*. Konsekvenserne er at populationer løbende bliver bedre tilpasset det omgivende miljø.



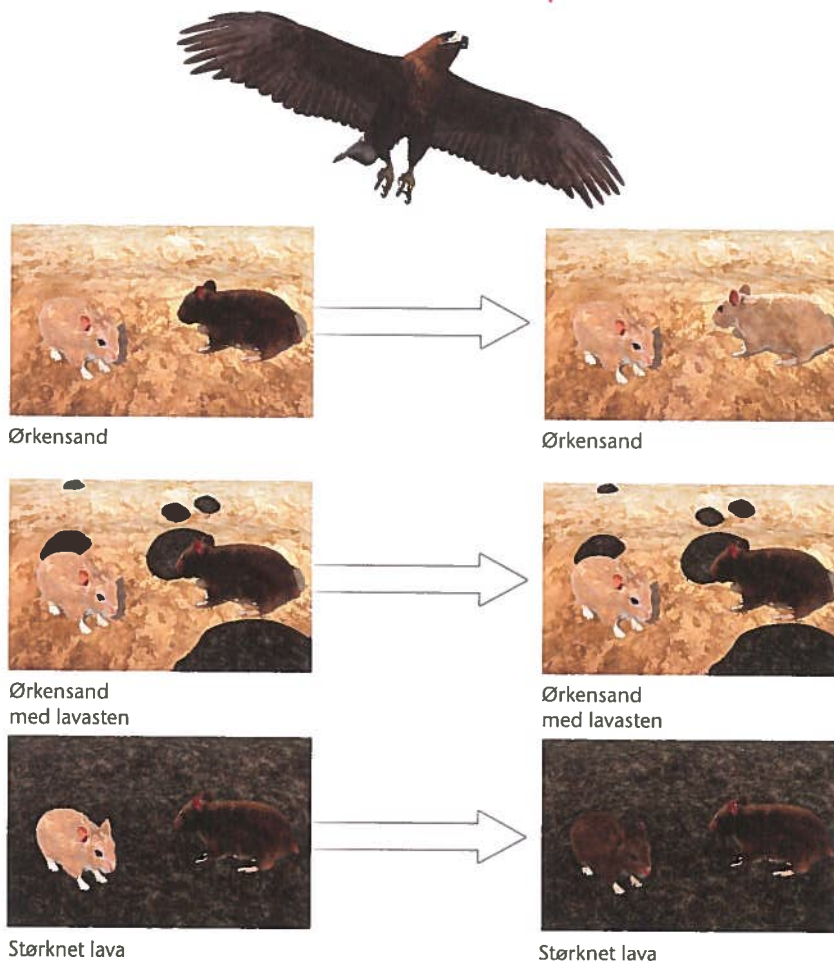
Figur 267. Eksempler på reproduktionsoverskud hos planter og dyr.

a. Agern på et egetræ.

b. Blåmejse i gang med at fodre et kuld unger.

c. Tusindvis af frøæg.

Figur 268. Tilpasning til det lokale miljø giver forskellige overlevelseschancer. Pelsfarven giver forskellige mus forskellige overlevelseschancer i de forskellige miljøer pga. prædation fra rovfugle.



Ørkensand

Ørkensand

Ørkensand med lavasten

Ørkensand med lavasten

Størknet lava

Størknet lava

Det er ikke på forhånd afgjort præcis hvilke individer der er bedst tilpasset til disse forandringer. Evolutionsteorien er en sandsynlighedsbaseret teori. Det betyder at sandsynligheden er størst for, at de bedst tilpassede med tiden udkonkurrerer de andre, men ikke at det nødvendigvis sker. Lige meget hvor mange fordele et individ måtte have, er der mange tilfældigheder der kan afgøre, om de overlever længe nok til selv at få afkom eller ej. Generelt er naturlig selektion meget effektiv i store populationer, mens tilfældigheder spiller en relativ større rolle i mindre populationer.

Naturlig selektion tvinger ikke evolutionen i en bestemt forudsigelig retning mange generationer frem i tiden. Når miljøet ændrer sig, vil helt andre egenskaber måske blive en fordel. Naturlig selektion vil altid favorisere de individer der er bedst tilpasset det eksisterende miljø på et givent tidspunkt.

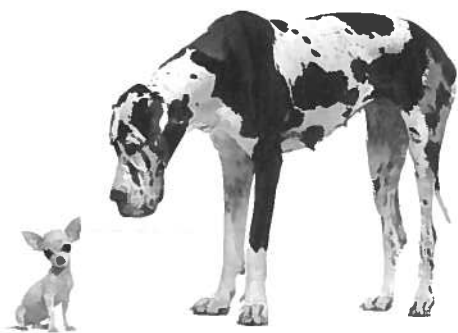
Jordens arter er alle beslægtede

En af grundideerne i evolutionsteorien er at arter er foranderlige, og nye arter kan opstå fra eksisterende arter, mens andre arter uddør. Men hvad er en art egentligt, og hvordan afgør man om to individer tilhører samme eller forskellige arter? Det har vist sig vanskeligt at definere et artsbegreb der dækker alle situationer. For flercellede organismer anvendes ofte det såkaldte biologiske artsbegreb: To individer er én og samme *art* hvis de naturligt kan få fertilt afkom med hinanden.

Hunde er et interessant eksempel på at individer indenfor en art kan have et meget forskelligt udseende. Alle hunde stammer oprindeligt fra ulve, og hunde og ulve kan stadig få fertilt afkom med hinanden. De betragtes derfor stadig som én og samme art. Man inddeler dem dog typisk i to såkaldte underarter. Hundene inddeles desuden i en lang række racer der har forskellige kendetegn, se figur 269.

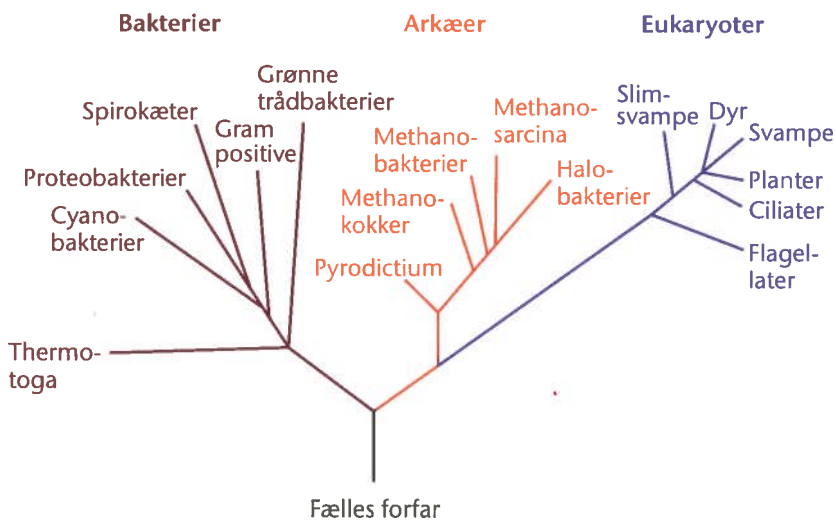
Det biologiske artsbegreb er ret præcist defineret, men i den virkelige verden er arterne ikke altid så klart afgrænsede. Der findes fx mange tætbeslægtede dyrearter der kan få levedygtigt, men som oftest ikke fertilt afkom med hinanden. Sådanne afkom kaldes med et fælles begreb for artshybrider, eller blot *hybrider*. Muldyr er et godt eksempel på en hybrid i dyreverdenen. Hos planterne er hybrider mellem nogle arter meget almindelige, og ofte er hybriderne her også fertile.

Man ved ikke med sikkerhed om liv på jorden er opstået mere end én gang. Fossiler og genetiske analyser tyder dog entydigt på at alle



Figur 269. Chihuahua og grand danois.

kendte livsformer nedstammer fra den samme oprindelige encellede livsform, der levede for mellem 3,5 og 3,8 milliarder år siden. Jordens store variation af levende organismer er derefter opstået og har udviklet sig ud fra denne fælles stamform. Det er sket som en naturlig konsekvens af variation, tilfældigheder, naturlig selektion og artsdannelse. Figur 270 viser en illustration af slægtskabsforholdene for udvalgte organismer udledt ud fra genetiske data.



Figur 270. Alt liv på jorden er beslægtet. Overordnet set inddeles levende organismer i tre forskellige superriger.

Mangfoldigheden af levende organismer på jorden er overvældende stor. Det nøjagtige antal arter på jorden kendes ikke, men et nyere forskningsbaseret bud er ca. 8,7 millioner eukaryote arter på jorden med en usikkerhed på ca. $\pm 1,3$ millioner. Af disse er langt de fleste stadig ukendte og ubeskrivne af videnskaben. Selv i velundersøgte grupper som fugle og pattedyr finder man stadig nye arter, se figur 271.

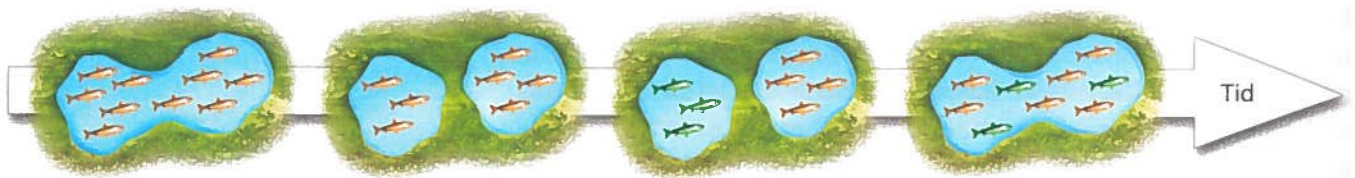
Artsdannelse

Det er vigtigt at huske at det inden for evolutionsteorien er arten og ikke individet, som forandres over tid.

Nye arter opstår hele tiden ved en proces der kaldes for *artsdannelse*. Det er en kompleks proces der i nogle tilfælde sker gradvist, og i andre tilfælde sker relativt hurtigt. Artsdannelsen kan fx starte med at en gruppe individer af samme art bliver adskilt i to mindre grupper, der ikke længere kan mødes og få afkom med hinanden. Mutationer opstår tilfældigt og uafhængigt af hinanden i de to grupper. I løbet af generationer vil de genetiske forskelle på grund af tilfældigheder og naturlig selektion derfor blive gradvist større mellem grupperne. Når



Figur 271. I 2017 var den danske forsker Niels Kaare Krabbe med til at opdage en ny kolibriart i Ecuador. Arten med det videnskabelige navn *Oreotrochilus cyanolaemus* kommer formentlig til at få det danske navn blåstrubet punastjerne.



Figur 272. Artsdannelse. Adskilte populationer udvikler sig forskelligt og bliver med tiden til to forskellige arter.

forskellene bliver så store at individer fra den ene gruppe ikke længere naturligt vil kunne få fertilt afkom med et individ fra den anden gruppe, er der opstået to nye arter. Processen er illustreret i figur 272.

Taksonomi – læren om levende organismers slægtskab



En taksonom er en forsker der arbejder med at klassificere og inddele jordens mange forskellige organismer i forskellige grupper. Den mest berømte taksonom var svenskeren Carl von Linné der i 1735 i sit store værk *Systema Naturae* beskrev og klassificerede et meget stort antal dyr og planter ud fra deres fysiske forskelle og ligheder.

Linné indførte det videnskabelige navngivningssystem hvor alle arter har et navn, der består af to dele. Første del af navnet viser hvilken slægt, den specifikke art tilhører. Anden del kan fx beskrive et særligt kendetegn ved arten eller henvise til et bestemt sted eller en person, som arten er opkaldt efter. Slægtsnavnet skrives altid med stort forbogstav, mens den sidste del af navnet skrives med små bogstaver. Begge navne skrives i kursiv. Man kan sammenligne det lidt med et almindeligt navn med fornavn og efternavn, men skrevet med efternavnet først. Videnskabelige navne er typisk baseret på latin. Fx tilhører hvidkløver og rødkløver begge slægten *Trifolium* som på latin betyder tre blade, se figur 273. Det videnskabelige navn for det moderne menneske er *Homo sapiens*. Navnet betyder at vores art er en del af slægten *Homo*, der fx også indeholder nu uddøde menneskearter som *Homo erectus* og neandertalerne *Homo neanderthalensis*.



Figur 273. Hvidkløver har det videnskabelige navn *Trifolium repens*.

Linné og mange efterfølgende taksonomer grupperede arter efter hvor mange fysiske ligheder de havde. Organismer der lignede hinanden meget, blev placeret i samme slægt. Slægter der indeholdt organismer der lignede hinanden, blev grupperet i familier. Familier med mange ligheder blev herefter inddelt i henholdsvis ordner, klasser, rækker, riger og superriger. På den måde kan alle levende organismer placeres i et hierarkisk system alt efter hvor meget de ligner hinanden. I figur 274 er vist hvordan henholdsvis mennesker og brun rotte i dag er klassificeret.

Taksonomisk beskrivelse		
Superrige	Eukaryota (eukaryoter)	Eukaryota (eukaryoter)
Rige	Animalia (dyr)	Animalia (dyr)
Række	Chordata (rygstrengsdyr)	Chordata (rygstrengsdyr)
Klasse	Mammalia (pattedyr)	Mammalia (pattedyr)
Orden	Primates (primater)	Rodentia (gnavere)
Familie	Hominidae (menneskeaber)	Muridae (ægte mus)
Slægt	Homo (mennesker)	Rattus (rotter)
Art	<i>Homo sapiens</i> (moderne menneske)	<i>Rattus norvegicus</i> (brun rotte)

I dag er man gået bort fra at klassificere ud fra ydre ligheder og i stedet gået over til at klassificere organismer efter, hvor tæt de er beslægtede med hinanden. Meget ofte vil fysiske ligheder og slægtskab være tæt forbundet, men ikke altid. Derfor benytter forskere i dag i højere grad genetiske undersøgelser til at undersøge slægtskabsforhold mellem arter. Det overordnede princip er at fjernt beslægtede arter har haft længere tid til at udvikle forskelle i deres DNA, end tæt beslægtede arter. Derfor forventer man at arter hvis DNA ligner hinanden meget, er tættere beslægtede end arter hvis DNA udviser større forskelle, se figur 275.

Undersøgelser har vist at ændringer i DNA'et mellem arter opstår med en nogenlunde regelmæssig hastighed. Dette fænomen kaldes for det *molekylære ur*. Det molekylære ur kan kalibreres ved fx at sammenligne med fossiler som man kender alderen på. Derved kan man oversætte antal forskelle i DNA til et estimat af hvornår arterne udskilte sig fra en fælles stamform.

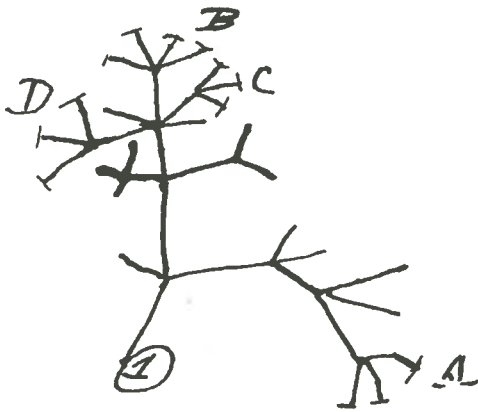
Darwin argumenterede også for det dengang ret kontroversielle synspunkt at mennesket var en art på linje med alle andre. Ydermere argumenterede han for at vi sandsynligvis var tæt beslægtede med menneskeaberne. Vi måtte derfor have haft en fælles forfar for relativt nyligt. Darwin illustrerede oprindeligt slægtskab mellem flere

Figur 274. Klassifikation af mennesket og den brune rotte.



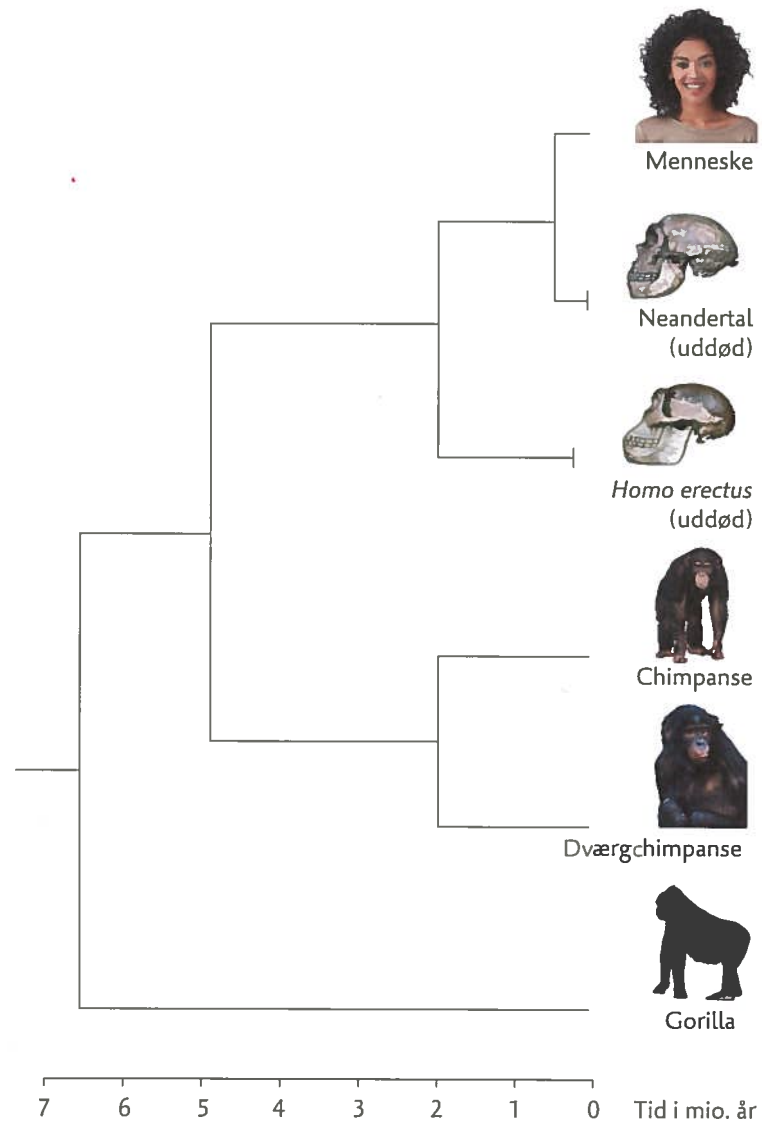
Figur 275. Tæt beslægtede arters DNA ligner hinanden mere end mere fjernt beslægtede arters DNA.

I think



Figur 276. Darwins illustration af arters slægtskabsforhold.

forskellige arter som et træ hvor grenspidserne var arter. Grenene der ledte ud til disse, illustrerede deres fælles udviklingshistorie, se figur 276. Den grundlæggende ide går igen i de stamtræer, man i dag anvender til at repræsentere arters indbyrdes slægtskab. I dag ved vi at Darwin havde ret. Menneskets nærmeste nulevende slægtninge er de to chimpanserarter. I figur 277 ses menneskets slægtskab til andre udvalgte arter. Inkluderer man flere og fjernere beslægtede arter i stamtræet, vil gruppen af mennesker og menneskeaber som det første finde en fælles stamfar med andre aber. Efterfølgende vil aberne på tilsvarende vis finde fælles stamfædre med fx pattedyr, fugle, fisk, insekter, svampe, planter og bakterier. Konklusionen er klar og entydig – alt liv på Jorden er beslægtet.



Figur 277. Stamtræ der viser det moderne menneskes nærmeste slægtninge.

Darwins finker

Et af de bedst kendte eksempler på evolution ved naturlig selektion er en gruppe af tæt beslægtede finker der findes på Galapagosøerne, se figur 278. Darwin indsamlede eksemplarer af forskellige finkearter på Galapagosøerne. Finkerne kaldes ofte for Darwins finker da det siges, at de ledte Darwin frem til teorien om evolution ved naturlig selektion. Finkernes afgørende betydning for Darwins udvikling af evolutionsteorien er, selvom det er en god historie, dog sandsynligvis en myte der er opstået i eftertiden.

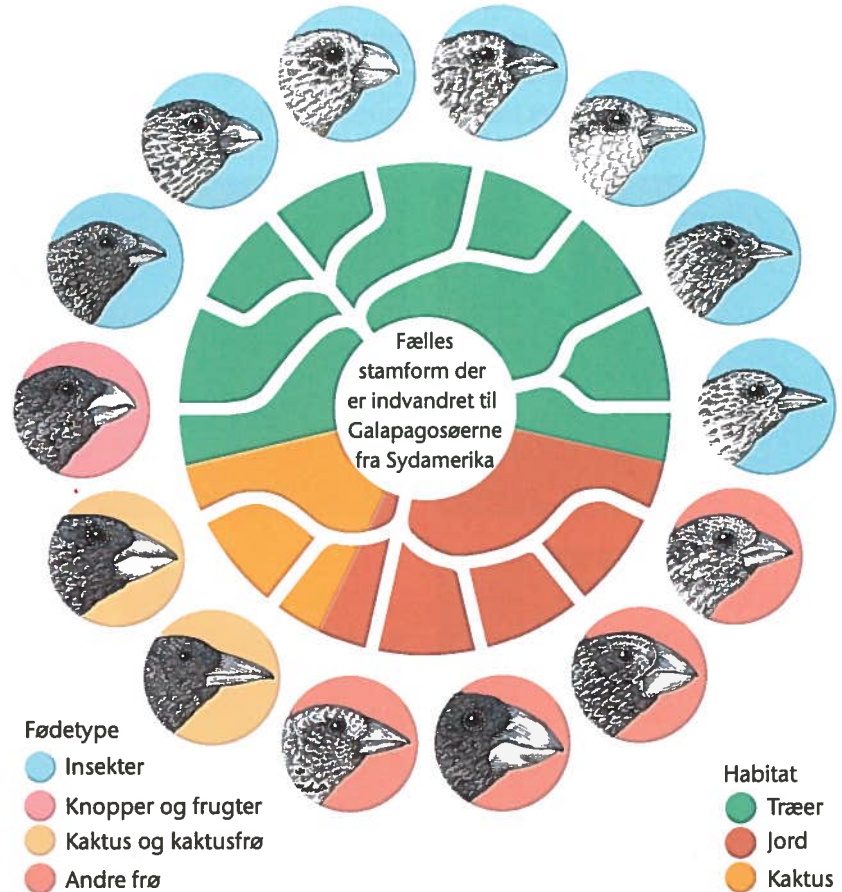


Figur 278. Eksempler på finkearter fra Galapagosøerne.

De forskellige finkearter der lever på Galapagosøerne er et godt eksempel på både artsdannelse og naturlig selektion. Genetiske studier af finkearterne viser at de udgør en fælles gruppe, der alle nedstammer fra én og samme forfar som formentlig har koloniseret øerne for få millioner år siden. Galapagosøerne er vulkanøer der er opstået inden for de sidste 4,2 mio. år, og flere af dem er under en million år gamle. Koloniseringen og den efterfølgende udvikling af de forskellige finkearter fra en fælles forfar må derfor være foregået relativt hurtigt. Årsagen til den hurtige udvikling og tilpasning kan være at øerne har mange forskellige typer føde til rådighed. De finker der tilfældigvis var født med en næbstørrelse og næbform der gjorde dem særligt egnede til at spise en ny type føde, har haft en stor fordel i kampen for tilværelsen. De blev derfor hurtigt talrige på øerne. Med

tiden har forskellig fødesøgningsadfærd og fysiske forskelle gjort at de forskellige typer af finker ikke længere fik afkom med hinanden. Derved er der opstået nye arter der hver især er tilpasset til en særlig niche. Figur 279 viser sammenhængen mellem finkernes slægtskab, deres næbtype og deres primære fødegrundlag.

Figur 279. Slægtskab, fødevalg og habitattype for finkerne på Galapagosøerne.

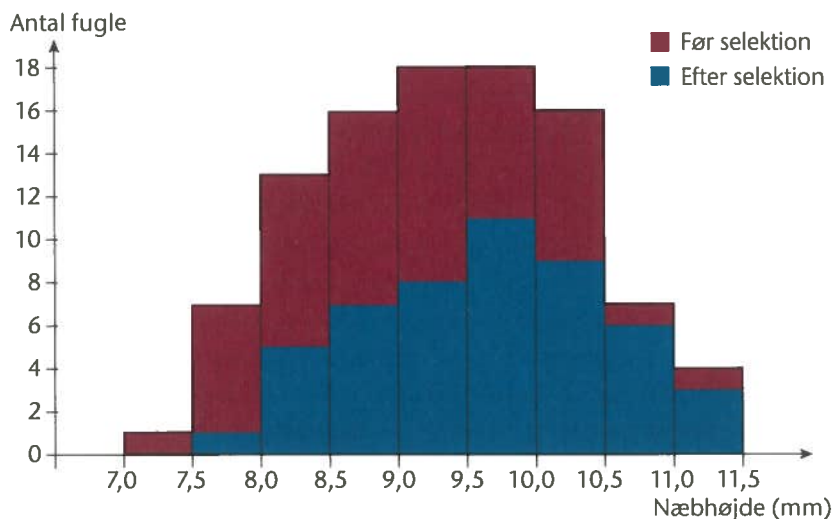


Vulkanøen Daphne Major er med sine kun 4,9 km² en af de mindste af Galapagosøerne, se figur 280. Hver eneste sommer i perioden fra 1973-2012 udførte forskerparret Peter og Rosemary Grant feltstudier af finkerne på øen. Hvert år indfangede, ringmærkede, målte og vejede de bl.a. et stort udsnit af finkerne. På den måde kunne de løbende holde øje med fænotypiske ændringer i populationen. Disse ændringer sammenholdt de bl.a. med vejrforholdene og vegetationen på øen for en given sæson.



Figur 280. Luftfoto af Galapagosøen Daphne Major.

Resultaterne af det monumentale studie viser bl.a. at ændringer kan gå meget hurtigt, når miljøet ændres, og at disse ændringer kan tilskrives naturlig selektion. Figur 281 viser udvalgte resultater fra deres omfattende undersøgelser.



Figur 281. Tørken i 1977 medførte en markant forandring i fødegrundlaget på Daphne Major. Naturlig selektion favoriserede de finker der havde det kraftigste næb. Effekten af selektionen kan ses på den ændrede fordeling af næbstørrelse hos de finker der overlevede, i forhold til populationen som den så ud før tørken. Den gennemsnitlige næbhøjde ændrede sig fra 9,39 mm til 9,67 mm.

Birkemåleren

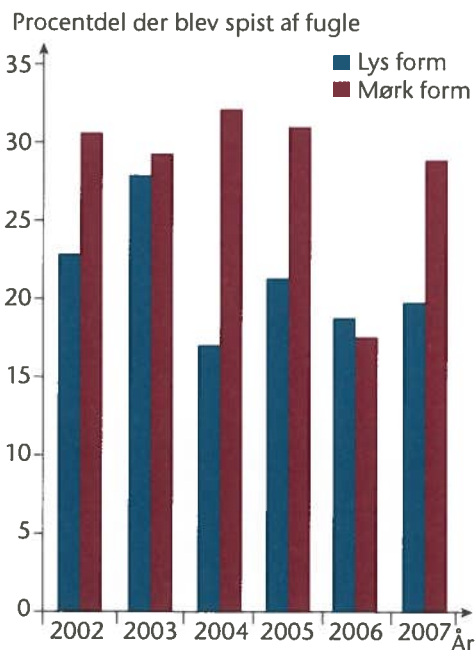
Birkemåleren *Biston betularia* (natsværmer) er vidt udbredt og findes i de fleste tempererede egne på den nordlige halvkugle, inklusiv Danmark. I naturen findes to genetiske varianter af birkemålere, en lys og en mørk, der let kan adskilles, se figur 282. De lyse og mørke birkemålere kan få fertilt afkom med hinanden, så de tilhører samme art. Genetiske analyser har vist at den mørke farve nedarves som en dominant egenskab. I 2011 fandt et forskerhold den del af birkemålerens DNA der bestemmer birkemålerens farve. Studiet indikerer at individer med den sorte variant alle nedstammer fra ét enkelt individ, hvori der opstod en mutation der ændrede birkemålerens grundfarve fra lys til mørk.



Figur 282. Den lyse og mørke variant af birkemåleren er ikke lige godt kamufleret i forskellige situationer.

Mange birkemålere ender deres liv som føde for insektædende fugle, og deres evne til at kamuflere sig i naturen er derfor vigtig for deres overlevelseschancer. Før den industrielle revolution var de lyse individer klart den mest almindelige form. Det skyldtes formentlig at de lyse varianter var godt kamuflerede i og omkring de lyse birketræer eller træer bevokset med lyse laver. Under den industrielle revolution medførte store udledninger af sod fra fabrikkerne at birkemålerens levesteder ændrede sig. De lyse spættede individer var derfor ikke længere så godt kamuflerede som tidligere. Det var de sjældnere mørke varianter til gengæld, og de fik derfor en stor konkurrencefordel. De mørke varianters relative hyppighed steg derfor hurtigt og markant. I 1970'erne indførte man en skrappe miljølovning og formindskede derved udledningen af sod markant, så træerne og laverne igen begyndte at få deres naturlige lyse farver tilbage. Konsekvensen af denne ændring i miljøet er at de lyse individer nu igen har en konkurrencefordel. Deres relative hyppighed i forhold til de mørke varianter har da også været støt stigende siden 1970'erne.

Birkemåleren har været anvendt som et skoleeksempel på evolution gennem naturlig selektion i årtier. Det er derfor vigtigt at de videnskabelige beviser understøtter forklaringen. Den engelske biolog Michael Majerus udførte i perioden fra 2001 til 2007 et delvist kontrolleret feltstudie for at eftervise at de lyse birkemålere virkelig har en konkurrencefordel i forhold til de mørke birkemålere i et ikke forurenat miljø. Han indfangede både lyse og mørke varianter af birkemåleren i et antal der svarede til deres relative antal i lokalområdet. Derefter udsatte han dem om natten ved et birketræ der var omgivet af et tætmasket net, så birkemålerne ikke kunne flyve væk fra træet. Birkemålerne fik lov til at sætte sig hvor de naturligt ville på træet, og ved solopgang blev nettet fjernet. Birkemålere flyver normalt ikke om dagen så hvis de forsvandt fra træet i løbet af dagen, skyldtes det med stor sandsynlighed at de var blevet spist af fugle eller andre rovdyr. Baseret på dette tidskrævende og omhyggelige studie kunne Majerus udregne sandsynligheden for overlevelse hos henholdsvis lyse og mørke varianter. Han fandt at overlevelseschancen er markant bedre for de lyse end de mørke individer i det nuværende miljø. Udvalgte resultater fra eksperimentet er vist i figur 283.

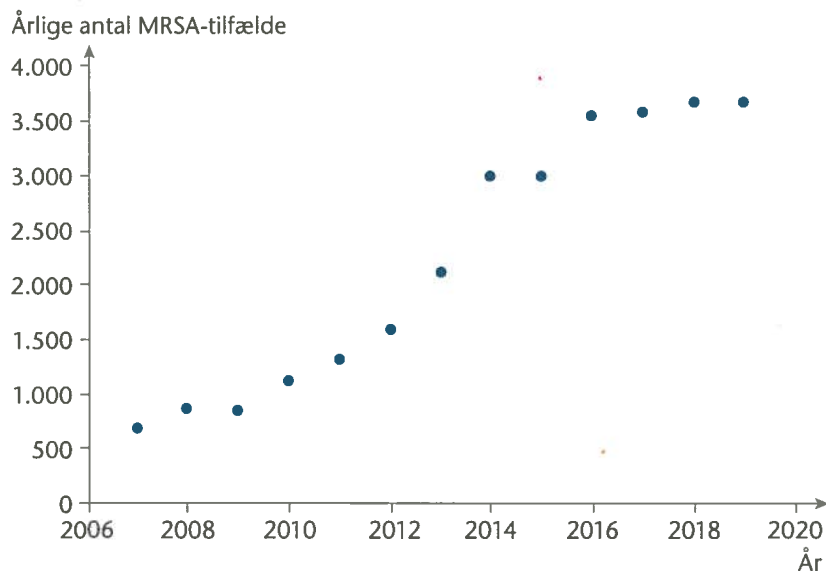


Figur 283. Resultat af Majerus seksårige eksperiment. Den mørke variant bliver oftere spist af fugle end den lyse variant i eksperimentet.

Multiresistente bakterier

Et aktuelt eksempel på vigtigheden af at forstå naturlig selektion finder vi på landets hospitaler. Flere hospitaler beretter at patienter får bakterieinfektioner, det ikke længere er muligt at behandle med penicillin eller mange andre former for antibiotika. Disse bakterier kaldes med en samlet betegnelse for *multiresistente bakterier*.

Et af de største problemer er de methicillinresistente stafylokokbakterier af arten *Staphylococcus aureus* (MRSA). *S. aureus* er en bakterie der findes naturligt på menneskers hud. Hvis bakterien kommer ind i kroppen via sår eller slimhinder, kan den forårsage alvorlige infektioner der ubehandlet i værste tilfælde kan medføre døden. Tidligere har man kunne behandle infektioner med *S. aureus* med mange forskellige typer antibiotika. Sådan er det ikke altid længere på grund af resistensudvikling. Figur 284 viser hvordan flere og flere får konstateret infektioner med MRSA.



Figur 284. Antal sygdomstilfælde med MRSA i perioden 2007-2019.

S. aureus-bakterier har tilpasset sig livet i et hospitalsmiljø hvor antibiotika ofte findes i store mængder. Nogle af disse bakterier har udviklet resistens overfor mange af de almindeligt benyttede antibiotika og har derved gjort behandlingsmulighederne markant dårligere.

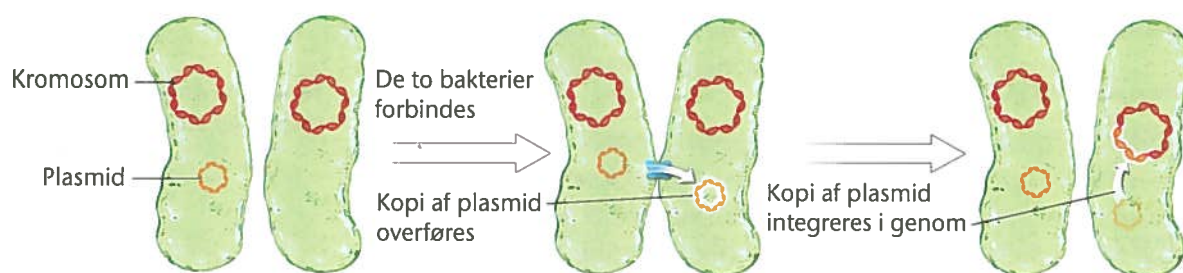
Ved at dyrke bakterier på en agarplade hvor der er tilsat forskellige typer antibiotika, er det muligt at undersøge om en bakteriestamme er resistent over for et eller flere antibiotika. Figur 285 viser resultatet af en sådan test.



Figur 285. Test af bakteries antibiotikaresistens. Jo større inheberingszonen rundt om en antibiotikatablet er, jo mere sensitiv er bakterien for det givne antibiotika.

Udvikling af resistens

Bakterier findes i ekstremt store antal, og nogle arter kan have en generationstid på helt ned til 20 minutter under optimale forhold. Når man behandler en patient med *antibiotika*, dræbes de fleste af patientens bakterier der er modtagelige overfor det valgte antibiotika. Indimellem opstår der tilfældige mutationer i en eller flere bakterier der gør, at de bliver mindre modtagelige overfor et bestemt antibiotikum. Sådanne bakterier vil have en stor konkurrencefordel i forhold til ikke resistente bakterier. De vil derfor hurtigt udkonkurrere de ikke resistente bakterier i et miljø hvor der bruges meget antibiotika. Nogle bakterier er desuden i stand til at optage eller udskille plasmider og derved udveksle arvelige egenskaber med hinanden på tværs af artsbarrierer. På den måde kan resistens mod forskellige typer antibiotika hurtigt spredes mellem bakteriearter, se figur 286.



Figur 286. Antibiotikaresistensgener kan overføres fra én bakterieart til en anden via plasmidoverførsel mellem bakterierne.

Smal- og bredspektret antibiotika

Antibiotika kan inddeles i to hovedtyper, de smalspektrede og bredspektrede. Smalspektrede antibiotika som fx *penicillin* har det til fælles at de kun slår bestemte typer af bakterier ihjel. De mere generelt virkende bredspektrede antibiotika kan derimod dræbe næsten alle typer af bakterier. Hvis man ved hvilken bakterie der er årsag til en infektion, anvendes helst en egnet type smalspektret antibiotika. Fordelen ved disse type antibiotika er at de ikke dræber så mange af patientens egne gavnlige bakterier, og det mindsker risikoen for at der udvikles resistens.

Evolution og naturlig selektion i virus

Virus formerer sig ved at inficere en celle og udnytte denne og dens cellulære maskineri til at danne nye viruspartikler. Virus er normalt tilpasset formering i særlige celletyper i en specifik art. Det er derfor sjældent at virus har held med at inficere en anden art, og dermed krydse artsbarrieren. Det sker dog en gang imellem, og det kan have meget store konsekvenser for den nye vært. *Hiv-virus* er et godt eksempel. Evolutionære analyser har vist at hiv stammer fra et andet

virus som har krydset artsbarrieren fra chimpanser til mennesker i starten af det tyvende århundrede. Hiv-virus har så formentlig cirkuleret i et meget lavt antal i mennesker i et halvt århundrede før det fra slutningen af 1970'erne gav ophav til den verdensomspændende hiv-epidemi, der stadig hvert år dræber op mod en million mennesker på verdensplan.

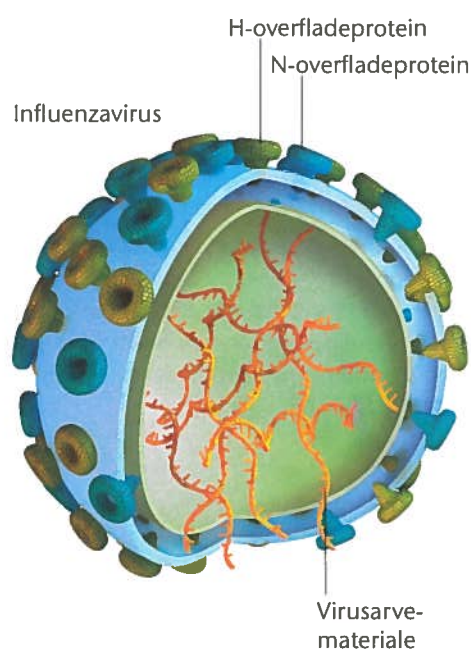
Naturlig selektion i virus

Generelt er evolution gennem naturlig selektion meget hurtigere i virus, end i den vært de inficerer. Det skyldes bl.a. at virus typisk har en meget hurtigere generationstid end værten. Desuden er mutationsraten især i RNA-virus meget høj. Der opstår derfor hele tiden mange nye mutationer og derved også ny fænotypisk variation. Langt de fleste mutationer vil også hos virus være skadelige. På grund af den store populationsstørrelse og hurtige generationstid vil potentialet for at der indimellem opstår mutationer, der er gavnlige for virus, dog være stor. Gavnlige mutationer kan fx være mutationer der ændrer på et overfladeproteins struktur, så værtens immunforsvar ikke længere kan genkende viruspartiklen. Det kan også være en fordel for virus hvis der opstår mutationer, der gør viruspartiklen i stand til at inficere en ny type celle eller en helt ny vært.

Influenzavirus

Næsten alle mennesker bliver smittet med influenzavirus flere gange i løbet af livet. I de fleste tilfælde er sygdommen ubehagelig, men i løbet af en uges tid bliver hovedparten heldigvis helt raske igen. I naturen findes fire forskellige hovedtyper af influenzavirus (A, B, C og D). Sygdom hos mennesker skyldes infektion med enten type A eller B, og det er type A der giver de store influenzapandemier. Influenzavirus A kan inficere flere arter af pattedyr, fx også svin. Den største diversitet af influenzavirus A findes dog i fugle, og derfor mener man også at fugle er de oprindelige værter for influenzavirus A.

Figur 287 viser opbygningen af en influenza A viruspartikel. Arvematerialet består af 8 små stykker enkeltstrenget RNA. Samlet set består RNA-genomet af ca. 14.000 nucleotider. De enkeltstrengede RNA-sekvenser indeholder hver især kun opskriften på ét enkelt eller få gener. I en evolutionær sammenhæng er de to gener der koder for influenzapartiklens to overfladeproteiner, *neuraminidase* (N) og *hemagglutinin* (H), særligt vigtige. Det skyldes at menneskets immunforsvar bl.a. kan genkende og danne et immunrespons imod disse overfladeproteiner, eller antigener som de også kaldes. Immunforsvaret vil i løbet af nogle uger hvis værten ellers overlever, normalt medføre at værten udvikler immunitet mod det specifikke virus. Det gør at



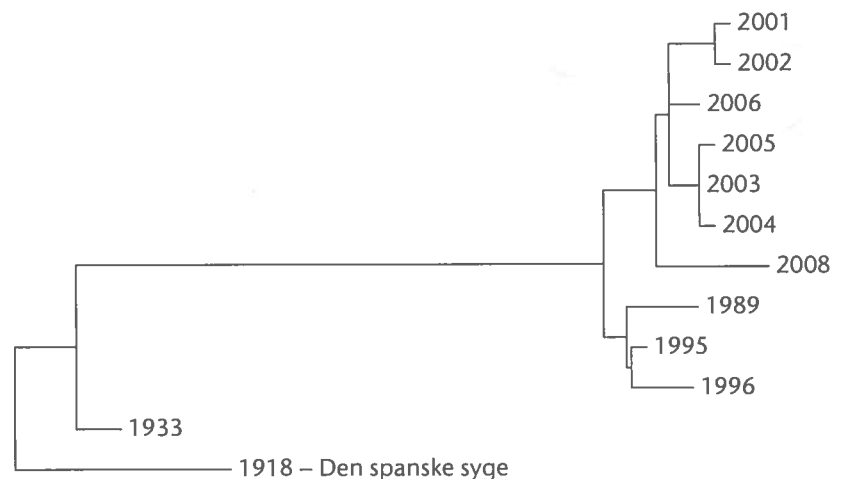
Figur 287. Opbygningen af en influenza A viruspartikel.

virus ikke længere kan formere sig effektivt i denne vært. Immunitet mod en specifik influenzavariant kan også opnås ved vaccination. På grund af vigtigheden af de to overfladeproteiner inddeles og navngives influenzavirus efter hvilke hovedtyper af disse to overfladeproteiner de danner. I mennesker findes pt. primært influenzavirus af typen H3N2 og H1N1. Hos fugle findes der mange flere typer.

Influenzaepidemier

RNA-virus som influenza har generelt en meget højere mutationsrate end DNA-baserede virus og levende organismer. Influenza A virus muterer med en gennemsnitlig rate på ca. 10^6 mutationer pr. nucleotid pr. celleinfektion. Det lyder måske ikke af meget, men til sammenligning er mutationsraten i menneskers DNA ca. en faktor tusind lavere. Derudover er det vigtigt at huske at influenzavirus inficerer et meget stort antal celler, når de inficerer en vært som fx et menneske. Så selvom genomet kun er ca. 14.000 nucleotider, vil der i hvert eneste menneske der bliver smittet, opstå flere nye mutationer. Hvis en viruspartikel har mutationer der ændrer på strukturen af H- eller N-overfladeproteinerne, kan det i nogle tilfælde give denne nye type virus en evolutionær fordel. Det vil potentielt gøre den i stand til at inficere en vært der tidligere har været smittet og dannet immunitet overfor en lignende, men ikke helt identisk influenzavirus. Konsekvensen bliver det vi kalder for *antigendrift*, som blot betyder at influenzavirus løbende og gradvist ændrer strukturen på sine H- og N-overfladeproteiner. Sammenligner man fx hemagglutinin-genet i influenzavirus fra forskellige år med den spanske syge, kan man danne et stamtræ i stil med det vist i figur 288.

Figur 288. Stamtræ der viser den genetiske lighed mellem H-gener fra udvalgte influenza A virus fra forskellige år. Bemærk hvordan virus fra nærliggende år som oftest ligner hinanden mere, end virus hvor der er flere år imellem dem.



De små genetiske ændringer fra år til år er årsagen til at man få år efter at have været smittet med influenza, mister sin immunitet og igen bliver modtagelig overfor smitte. Individer i en population bærer derfor rundt på varierende grad af immunitet til en given type influenzavirus, afhængig af hvornår de hver især sidst har været smittet. Normalt vil der derfor kun være en mindre andel af befolkningen der bliver smittet i de årligt forekommende influenzaepidemier. Antigendrift er årsag til at influenzavacciner kun giver beskyttelse i ét eller få år, og man derfor hvert år er nødt til at udvikle nye specifikke influenzavacciner med udgangspunkt i hvordan influenzavirus har udviklet sig.

Influenzapandemier

Hvis en epidemi spreder sig til en hel verdensdel eller mere over et kort tidsrum, kaldes det for en pandemi. Figur 289 viser influenzapandemier fra det tyvende århundrede. Den mest alvorlige influenzapandemi foregik i perioden 1918-1920 og kaldes også for *den spanske syge*. Man ved ikke præcist hvor mange mennesker der mistede livet på grund af pandemien, men det vurderes at det var mindst 17 millioner, og formentlig mange flere. En af de primære årsager til at netop denne influenzavirus kunne sprede sig så hurtigt og effektivt over hele verden, var at den sandsynligvis havde en kombination af H- og N-overfladeproteiner (H1N1), som ingen mennesker på daværende tidspunkt havde opbygget immunitet mod.

Navn på pandemien	Årstal	Subtype	Estimeret antal døde mennesker (millioner)
Den spanske syge	1918-1920	H1N1	17-100
Asiatisk influenza	1957-1958	H2N2	1-4
Hong Kong influenza	1968-1968	H3N2	1-4

Figur 289. Data fra udvalgte pandemier med influenza A virus.

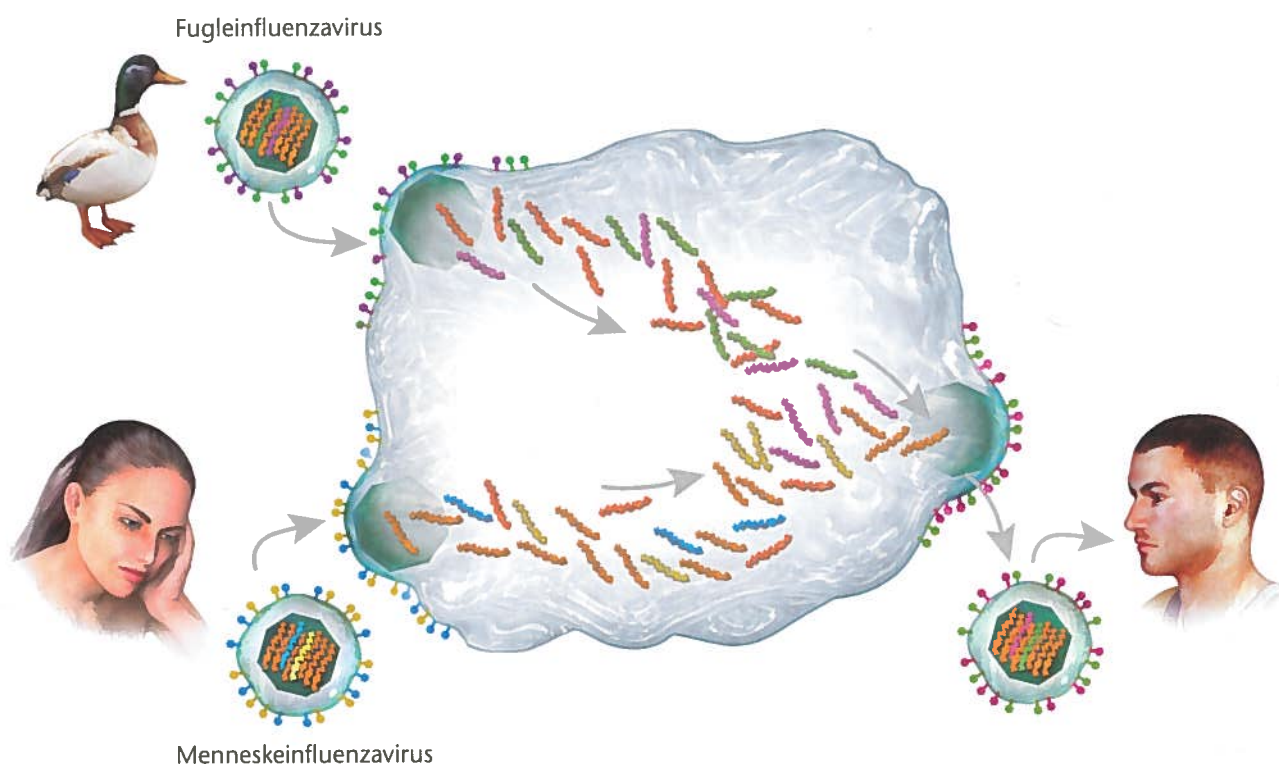
Hvordan og i hvilken art den spanske syge opstod inden det gav ophav til den verdensomspændende pandemi, er stadig ikke helt afklaret. I 2005 lykkedes det forskere at udvinde og bestemme det komplette arvemateriale af influenzavirus fra lig af mennesker der døde under den spanske syge. Genetiske og evolutionære undersøgelser viser at alle 8 RNA-segmenter mest ligner nogle, man finder hos influenzavirus i fugle. Det er derfor nærliggende at konkludere at den spanske syge formentlig skyldtes en fugleinfluenza, der har krydset artsbarrieren og smittet mennesker. Hvordan og hvornår dette præcist er sket, vides endnu ikke med sikkerhed. Analyserne tyder på at

virus formentlig er sprunget fra fugle til pattedyr før 1918. Man arbejder på at forstå hvilke mutationer og tilpasninger der skulle til, før en fugleinfluenzavirus kunne sprede sig så effektivt blandt mennesker som det var tilfældet.

Ved flere andre pandemier ved man at de skyldes en slags *mosaikvirus*. En sådan mosaikvirus opstår ved at to forskellige viruspartikler inficerer én og samme celle. Det kan ske i menneskeceller, men også i andre pattedyr og i fugle. Når der dannes nye viruspartikler i den inficerede celle, kan der opstå en viruspartikel der indeholder en blanding af RNA-segmenter fra de to inficerende viruspartikler, se figur 290. Derved er der blevet skabt en helt ny variant af influenzavirus. Hvis denne nye variant har en ny kombination af H- og N-overfladeproteiner, kaldes det et *antigenskiift*. Antigenskiift er observeret flere andre gange i historien og har medført epidemier og pandemier af varierende størrelse og dødelighed.

Den asiatiske influenza der opstod i 1957, var forårsaget af en H2N2-virus. Denne menes at være fremkommet ved et antigenskiift hvor en stamme af influenzavirus der allerede cirkulerede hos mennesker, bl.a. fik udskiftet sin H- og N-gener med nye varianter fra en fugleinfluenzavirus.

Figur 290. Antigeniskift kan opstå når en celle samtidigt inficeres med to influenzavirus med forskellige H- eller N-gener.



Coronavirus i dyr og mennesker

Evolutionære analyser af genomsekvenser fra SARS-CoV-2 som forårsager sygdommen COVID-19, har vist at det er en type coronavirus hvis naturlige værtsorganisme formentlig er en flagermus, se figur 291.



Figur 291. Flagermus er den naturlige vært for mange slags coronavirus og formentlig også for SARS-CoV-2. Her vises en art af hesteskonæseflagermus (*Rhinolophus affinis*) som er den art, hvor man har fundet det coronavirus der genetisk set mest ligner SARS-CoV-2.

Der findes flere forskellige typer coronavirus der kan inficere mennesker, og det vurderes at mellem 10-15 % af alle forkølelser i verden skyldes en type coronavirus. Udover SARS-CoV-2 er SARS-CoV formentlig det mest kendte.

SARS-CoV giver sygdommen SARS i mennesker og var årsag til en mindre, men meget alvorlig epidemi i perioden fra 2002 til 2004. Under den verdensomspændende epidemi blev i alt 8422 diagnosticeret med sygdommen. Ud af disse døde ca. 10 % af sygdommen, men for smittede personer over 60 år var dødeligheden helt oppe på omkring 50 %. Sygdomsudbruddet blev bremset i løbet af 2004, og der er ikke set nogle sygdomstilfælde med SARS-CoV i mennesker siden da. Evolutionære analyser har vist at SARS-CoV formentlig oprindeligt stammede fra flagermus. Undersøgelser af forskellige pattedyr bl.a. på kinesiske markeder viste at flere andre slags pattedyr også var inficeret med SARS-CoV, se figur 292. Hvordan virus præcist er sprunget fra flagermus til mennesker og de andre pattedyr, og hvorvidt et andet pattedyr har været den direkte kilde til menneskesmitte eller omvendt, er stadig ikke endelig afklaret.

I 2020 blev verden ramt af en verdensomspændende pandemi med et nyt coronavirus der har fået navnet SARS-CoV-2. Virus er et coronavirus der genetisk set minder noget om SARS-CoV, der gav ophav



Figur 292. SARS-CoV blev fundet i flere forskellige pattedyr, herunder bl.a. den maske-rede palmecivet (*Paguma larvata*).

til SARS-epidemien ca. 15 år tidligere. I oktober 2020 var mere end 40 millioner mennesker registreret som smittede, og pandemien var stadig i vækst i mange lande i verden.

Vaccineudvikling tager normalt mange år. Selv når man står med et bud på en vaccine, kan den først godkendes efter grundige feltstudier af vaccinsens effektivitet og mulige bivirkninger. Hastigheden på vaccineudviklingen nåede nye højder under pandemien med SARS-CoV-2. Allerede få måneder efter pandemiens opblussen blev vaccinekandidater testet på frivillige mennesker. En af de potentielle udfordringer med vacciner mod SARS-CoV-2 er at den som alle andre RNA-virus har en høj mutationsrate. Derved er potentialet for antigendrift til stede. SARS-CoV-2 kan også smitte andre pattedyr som fx mink, se figur 293. Hvis virus med mutationer der er opstået i andre dyr, igen smitter mennesker, kan det potentielt også bidrage til antigendrift. Det er derfor muligt at det kan blive nødvendigt løbende at opdatere og teste funktionelle vacciner fra år til år for at sikre deres effektivitet og sikkerhed.

Figur 293. Mink kan smittes med SARS-CoV-2. I sensommeren 2020 blev en ny mutation kaldet Cluster-5 fundet i SARS-CoV-2 i danske mink. Denne variant af virus blev efterfølgende også fundet i mennesker i Danmark.

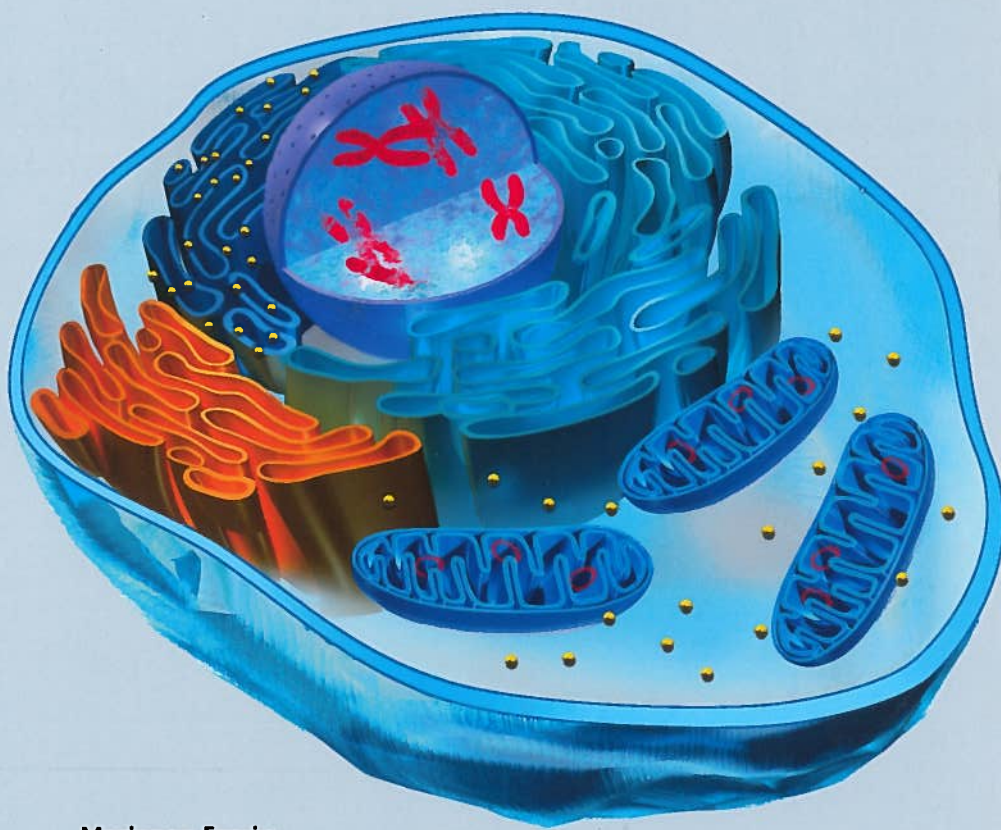


Biologi

i udvikling

C-niveau
2. udgave

Lærer Eks.



Marianne Frøsig
Kirsten Hede
Frank Grønlund Jørgensen
Paul Paludan-Müller

nucleus 