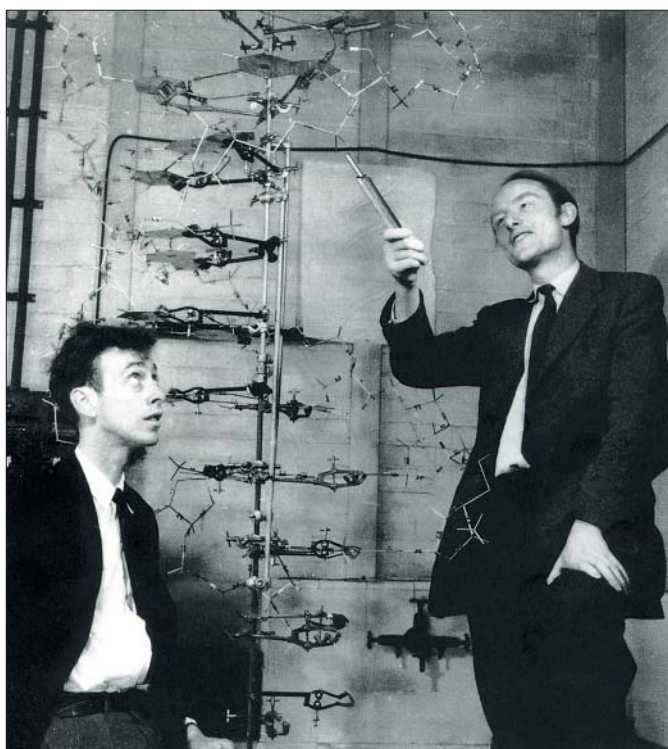


DNA-dobbeltspiralen

Klarlæggelsen af DNA-molekylets struktur i 1953 var et højdepunkt i genetikkens udvikling, og åbnede op for et helt nyt fagområde: molekylærbiologien.

Ingen kunne have forudset den kolossale indflydelse denne erkendelse ville få på videnskaben og samfundet.



Cavendish-laboratoriet lørdag den 22. februar 1953. Watson (til venstre) og Crick med deres model af DNA-strukturen.

Af Peter K.A. Jensen

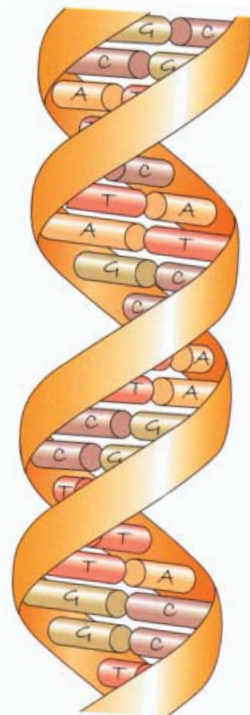
■ Livets hemmelighed blev afsløret lørdag formiddag den 28. februar 1953 i Cavendish laboratoriet i Cambridge, England. Den formiddag faldt de sidste brikker på plads for amerikaneren James D. Watson (1928-) og englænderen Francis Crick (1916-2004), og de kunne offentliggøre deres model af DNA-molekylets struktur, en

dobbeltspiral – den senere så berømte Watson-Crick model, der betegnede et klimaks i genetikkens udvikling.

Svar på biologiens ældste mysterier

En vigtig egenskab ved Watson-Crick modellen er, at den umiddelbart giver svar på to af biologiens ældste mysterier: Hvordan

DNA-dobbeltspiralen. I 1962 modtog Francis Crick, James Watson samt Maurice Wilkins Nobelprisen i medicin for opdagelsen af DNA-molekylet.



arvelig information er lagret, og hvordan den bliver kopieret. DNA-molekylet er nøglen til naturen af alle levende ting. Det lagrer den arvelige information, der videregives fra én generation til den næste, og det dirigerer cellens ufatteligt komplicerede verden. DNA-molekylet rummer med Cricks ord selve hemmeligheden om livet.

Watson-Crick modellen gør en ende på en debat, der er lige så gammel som menneskeheden: Har livet en eller anden magisk eller mystisk essens, eller er det et produkt af normale fysiske og kemiske processer? Er der ved cellen noget iboende guddommeligt, der gør den levende? Watson-Crick modellen besvarede dette spørgsmål med et definitivt nej.

Charles Darwins (1809-1882) evolutionsteori om naturlig udvælgelse, der blev offentliggjort i 1859, viste hvordan alle livsformer er beslægtede, og det

var et stort skridt fremad i vores forståelse af verden i materialistiske (fysisk-kemiske) termer. Ligeså var de gennembrud, som biologerne Theodor Schwann (1810-1882) og Louis Pasteur (1822-1895) skabte i anden halvdel af det 19. århundrede: Deres forsøg viste, at råddent kød ikke spontant kunne give ophav til liv (i dette tilfælde maddikere). Almindelige biologiske fænomener, i dette tilfælde æglæggende fluer, var ansvarlige for maddikerne. Den ældgamle idé om spontan skabelse var død.

Liv – et spørgsmål om kemiske processer

På trods af det ovenstående trivedes forskellige former af vitalisme – troen på at fysisk-kemiske processer ikke alene kan forklare livsprocesserne – i bedste velgående i 2. halvdel af 1800-tallet. Selv mange biologer, der ikke uden videre kunne acceptere naturlig udvælgelse

som alene bestemmende for opståelsen af evolutionære linier, opererede med en dårlig defineret overordnet spirituel kraft, der var ansvarlig for de forskellige livsformer.

Derfor var Watson-Crick modellen så vigtig. Den bragte klarhed over, hvordan en celle fungerer. Den intellektuelle rejse, der var begyndt med Kopernicus (1473-1543), der fjernede mennesket fra Universets centrum, og som fortsatte med Darwins påstand om, at mennesker blot er modificerede aber, havde endelig fokuseret ind på selve livets essens. Og der var intet specielt ved det. Dobbeltspiralen er en elegant struktur, men dens budskab er fuldstændig prosaisk: Livet er ganske enkelt et spørgsmål om kemiske processer.

Ingen kunne have forudset den kolossale indvirkning af Watson-Crick modellen på videnskaben og samfundet. Indlejret i molekylets yndefulde kurver ligger nøglen til livets hemmelig og til en helt ny videnskab, molekylærbiologien, der over de efterfølgende 50 år har givet os en forbløffende række af indsigter i fundamentale biologiske processer. Ligeså betydningsfuld har indvirkningen været på læge-videnskaben, fødevarerproduktionen og på retssystemet. DNA er ikke længere noget, der kun interesserer hvidklædte forskere i obskure universitetslaboratorier; det vedkommer os alle.

At læse "livets bog"

Menneskets arvemasse (det humane genom) rummer nøglen til at forstå, hvorfor vi er mennesker. Det er så at sige "Livets Bog". Det befrugtede æg fra et menneske og en chimpanse er, i det mindste fra en overfladisk betragtning, fuldstændig ens. Men det ene æg indeholder menneskets arvemasse og det andet chimpansens arvemasse. I hvert af de to befrugtede æg er det DNA-molekylerne, der er ansvarlige for den helt ekstraordinære transformation fra en enkelt, relativ simpel celle til det ekstremt komplekse

voksne individ, der for menneskets vedkommende består af 100.000.000.000.000 celler. Men kun chimpansegenomet kan lave en chimpanse, og kun menneskegenomet kan lave et menneske.

Vores forståelse af DNA er kommet et langt stykke fra den lørdag formiddag i Cambridge. Men der er lang vej igen: Det genetiske grundlag for mange af de "store folkesygdomme"

(sukkersyge, åreforkalkning, forhøjet blodtryk, skizofreni m.fl.) er endnu i det store og hele ukendt; kræft er stadig i vidt omfang en uhelbredelig sygdom; effektiv genterapi er endnu ikke udviklet; rekombinant DNA-teknologi mangler endnu at vise sit fulde potentiale til at forbedre vore fødevarer. Men alle disse ting vil med sikkerhed komme i tiden fremover. ■

Om forfatteren

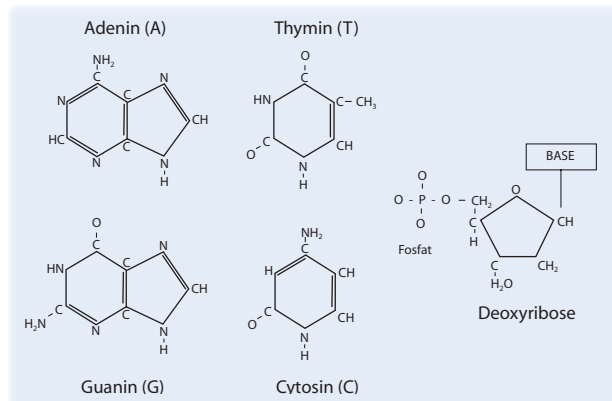


Peter K.A. Jensen er adm. overlæge og speciallæge i klinisk genetik
 E-mail: pkaj@dadlnet.dk

Opbygningen af DNA

DNA er en nukleinsyre, dvs. et lineært molekyle opbygget af nukleotider. Nukleotidet er et lille molekyle sammensat af tre komponenter: En pentose (kulhydrat med fem kulstofatomer, deoxyribose i DNA); en fosfatgruppe; og en kvælstofholdig base. DNA indeholder baserne adenin (A), guanin (G), cytosin (C) og thymin (T). Det er baserne, der adskiller nukleotiderne fra hinanden, og det er derfor sædvanen at referere til de forskellige nukleotider ved bogstavforkortelserne for baserne (A, T, G, C).

Det lineære DNA-molekyle dannes ved sammenkædning af nukleotider, hvor hvert nukleotid forbindes til den næste via en fosfatgruppe. Herved dannes der en lang kæde af nukleotider (en polynukleotidkæde), der for DNA's vedkommende kan være hundreder af millioner af nukleotider lang. Den genetiske information er lagret på digital måde i DNA-molekylerne i form af disse lange sekvenser af nukleotider, hvor det er rækkefølgen af baserne, der definerer den genetiske information.



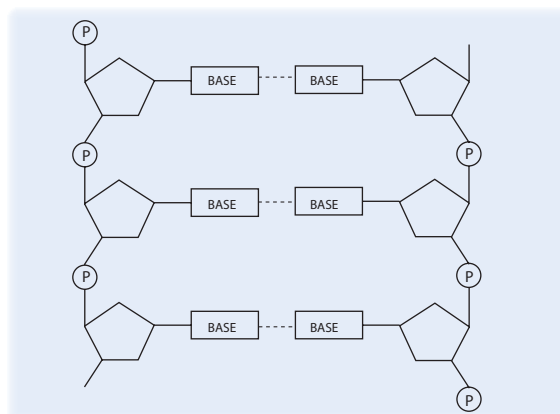
Den kemiske struktur af de fire baser, der indgår i DNA. Adenin og Guanin har en dobbeltlingsstruktur, mens Cytosin og Thymin har en enkeltlingsstruktur. Til højre ses den kemiske struktur af et nukleotid.

Rækkefølgen af nukleotider i DNA-molekyler kender ingen begrænsninger. På et hvilket som helst sted i kæden kan basen være A, G, C eller T. Antallet af forskellige kombinationer (sekvenser) af en kæde med kun 10 nukleotider bliver eksempelvis $4^{10} = 1.048.576$, og hvis man i stedet forestiller sig

en polynukleotidkæde sammensat af 1.000 eller 1.000.000 nukleotider, bliver kombinationsmulighederne astronomiske. Det er denne variation i DNA-molekylet, der bevirker, at det genetiske materiale kan eksistere i et næsten ubegrænset antal varianter.

Den naturlige tilstandsform for DNA er en dobbeltspiral, dannet af to polynukleotidkæder, der er snoet omkring hinanden. Dannelsen af dobbeltspiralen sker spontant, når polynukleotidkæderne er dannet.

Der er et komplementært forhold mellem baserne således, at A altid sidder overfor T og G altid sidder overfor C. Denne baseparingsregel er en fundamental egenskab ved nukleinsyrer og er grundlaget for, at et dobbeltkædet DNA-molekyle kan danne en præcis kopi af sig selv: Først adskilles de to kæder og derefter dannes to nye komplementære kæder med de gamle kæder som skabeloner. Denne kopieringsproces, der kaldes for DNA-replikation, går forud for hver celledeling og sikrer, at en nøjagtig kopi af modercellens DNA overføres til hver af de to nye celler.



DNA's kemiske opbygning. DNA-spiralens to kæder holdes sammen af svage kemiske bindinger mellem baserne. Kædens rygrad er opbygget af alternerende fosfat- og kulhydratmolekyler, mens "trinene" dannes af baserne fra de to kæder.