

DET KONGELIGE DANSKE VIDENSKABERNES SELSKABS PJECE SERIE
GRUNDVIDENSKABEN I DAG

10



OLE MAALØE
BIOLOGIENS
MOLEKYLÆRE GRUNDLAG

UDGIVET I SAMARBEJDE MED FOLKEUNIVERSITETETS BIBLIOTEK
AF FOLKEUNIVERSITETET I KØBENHAVN

1978

Redaktion:

professor, dr. phil. MOGENS BLEGVAD
administrator, dr. phil. ERIK DAL
professor, dr. phil. C. OVERGAARD NIELSEN

Redaktionssekretær:

cand. theol. N. J. CAPPELØRN

OLE MAALØE er professor i mikrobiologi ved det naturvidenskabelige hovedområde på Københavns universitet. Han er født i 1914 og studerede først medicin. Et par år efter sin embedseksamen (1939) blev han ansat på Statens Seruminstitut, og i 1946 blev han dr. med. på en afhandling om blodets antibakterielle virkning. Overgangen til den molekylære biologi begyndte med et bakterieviruskursus hos Max Delbrück i Californien, og i 1950'erne udviklede han og en række danske og udenlandske medarbejdere et nyt forskningsområde, der særlig tager sigte på at fastslå, hvordan syntesen af bakteriecellens kæmpemolekyler (dens proteiner og nukleinsyrer) kontrolleres under væksten.

Maaløe har i mange år været engageret i internationalt videnskabeligt arbejde. Han var således med til at grundlægge den Europæiske Molekylærbiologiske Organisation (EMBO), og han har været meget aktiv under planlægningen og opbygningen af det fælleseuropæiske molekylærbiologiske laboratorium i Heidelberg. Desuden har han siden 1962 regelmæssigt deltaget i de bestræbelser, som forskere i mange lande fortsat gør for at modarbejde rustningskapløbet (den såkaldte Pugwashbevægelse).

Forlag:

Folkeuniversitetet i København
Købmagergade 52
1150 København K

Ole Maaløe

BIOLOGIENS MOLEKYLÆRE GRUNDLAG

I

Indledning

Når man diskuterer forskning, er der et spørgsmål, der bliver ved at dukke op: er det *finere* at beskæftige sig med grundforskning end med anvendt forskning? Helt bortset fra, at der er tilfælde, hvor det er svært at trække en klar skillelinie mellem de to begreber, er der noget ubehageligt ved ordet „fint“ i denne forbindelse, og det har ført til megen og meningsløs diskussion.

Der er imidlertid ingen tvivl om, at de to slags forskning er forskellige. Spørger man en grundforsker, om det er væsentligt, at der forskes på vedkommendes måske meget specielle felt, får man omgående svaret JA. Ganske som hvis man havde spurgt en digter, om det er vigtigt, at der skrives digte. Jeg mener, at begge har ret, men det eneste bevis, jeg kender, er af historisk karakter: både blandt forskere og blandt digtere bliver de store enere før eller siden ophøjet til en slags nationalhelte. Den anvendte forskning kan begrundes mere håndfast. Forskerne kan ganske enkelt henvise til, at det drejer sig om at løse praktiske problemer, hvis betydning i dagliglivet kan være indlysende.

Jeg tror, mit emne illustrerer begge sider af sagen: selve udforskningen af, hvad der foregår i de levende celler, rummer et oplagt spændingsmoment, og det er let at se, at forskerne kan blive opslugt af deres arbejde på samme måde, som de store opdagelsesrejsende var besat af tanken om at berejse og beskrive de „blinde“ områder på verdenskortet. På den anden side er det også klart, at ny viden inden for biologien – ligesom i sin tid inden for geografien – hurtigt kan blive nyttig.

Viden er som bekendt noget, man kan tilegne sig f. eks. på et fagbibliotek. Men det meste af den viden, vi nu bygger på, eksisterede ikke for 100 år siden, og det er gennem grundforskning, at det ene emneområde efter det andet er bragt inden for rækkevidde.

De små og de store molekyler i biologien

Ligesom på andre områder af videnskaben kan man i biologien se tilbage på nogle få, store gennembrud. Det er to af disse sjældne hændelser, der i løbet af

det sidste århundrede har ført os frem til det, der nu ofte betegnes som molekylær biologi.

I alle levende celler finder man en blanding af relativt små og umådelig store molekyler. Når et af disse kæmpemolekyler skal opbygges, sker det ved, at flere hundrede eller tusinde af de små molekyler føjes sammen til en lang kæde – omtrent som perler der trækkes på snor. En sådan *kæde uden forgreninger* er i virkeligheden en meget simpel struktur, selv om den naturligvis kan foldes sammen på mange måder og danne indviklede mønstre (se fig. 1). Der er to hovedtyper af kæmpemolekyler:

1. *Proteinerne* (eller æggeghvidestofferne) har været kendt og nøje undersøgt siden århundredskiftet. Et protein er en kæde små molekyler, der kaldes *amino-syrer*. I naturen finder man overalt de samme 20 forskellige aminosyrer, og hvis vi bruger tallene fra 1 til 20 til at betegne dem, kan et proteinmolekyle beskrives på følgende simple måde: (7) – (16) – (3) – (12) (1) – (10). Der findes mange tusinde forskellige proteiner med højst varierende kædelængde; det vigtigste er imidlertid, at der på hver plads i en kæde skal anbringes en bestemt aminosyre. Man ser umiddelbart, hvor vanskeligt et problem det er at opbygge en kæde med f. eks. 300 aminosyrer, når man, hver gang der skal føjes et nyt led til, skal vælge rigtigt blandt 20 forskellige muligheder.

2. *Nukleinsyrerne* har længe været kendt som en bestanddel af cellekernen (nucleus), men først i løbet af de sidste 20 år er deres fulde betydning blevet klarlagt. Nukleinsyrerne er lange, uforgrenede kæder lige som proteinerne, men de er sat sammen af andre enheder – de såkaldte nukleotider – og af dem finder man overalt i naturen de samme *fire*. Betegner vi nukleotiderne med bogstaverne A, G, C og T, kan et nukleinsyremolekyle altså skrives som: (A) – (G) – (T) – (A) (C) – (T) – (T) – (G). Her gælder det samme som for proteinerne: der findes kæder af højst forskellig længde, men for en *given* nukleinsyre er det afgørende, at der på *hver* plads føjes *et* bestemt nukleotid ind. I én henseende er det altså lettere at opbygge en nukleotidkæde, idet der for hvert led kun er fire muligheder at vælge imellem; på den anden side er der i reglen så mange flere led i kæden, at den statistiske risiko for fejl faktisk bliver større.

Med denne indledning kan vi gå over til at omtale de to store opdagelser, der ligger til grund for den moderne, molekylære biologi.

Den første store opdagelse

Den blev gjort midt i det 19. århundrede af Pasteur, og den angår de *små* molekyler i cellen. Han fandt, at et stof som glykose (druesukker) blev nedbrudt på samme måde i en mælkesyrebakterie som i en arbejdende muskelcelle, og ud fra

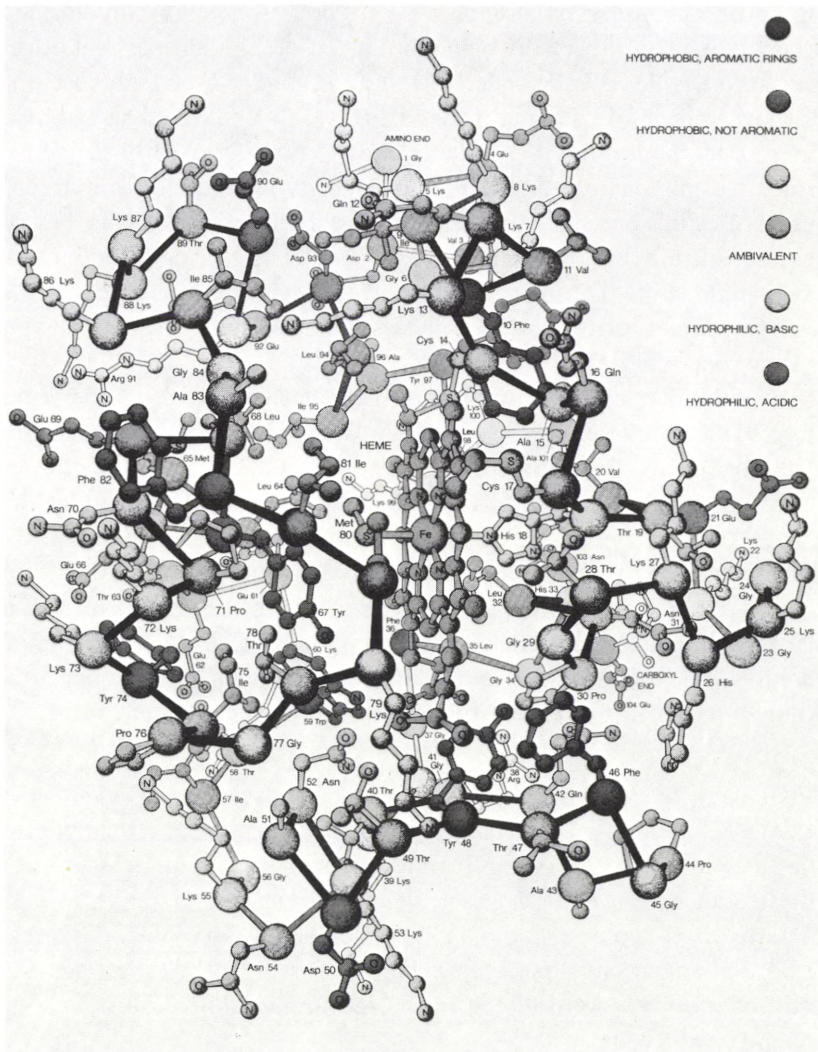


Fig. 1.

Dette uoverskuelige billede viser et af de mindste og bedst undersøgte proteinmolekyler. Det er taget med for at vise, at en struktur, der er så enkel i sin opbygning som en række forskellige perler trukket på snor, kan foldes sammen, så den ser meget indviklet ud og derfor også er vanskelig at få rede på. De små tal og bogstaver angiver dels rækkefølgen dels navnene på de 104 aminosyrer, der findes i dette proteinmolekyle (et af cytochromerne). Det er formålet med mit foredrag at vise, hvorledes en celled proteinmolekyle, hvoraf de fleste er større og mere komplicerede end cytochromerne, bygges op fra den ene ende gennem en række ensartede reaktioner, der ganske svarer til, at en ny perle udvælges og føjes til dem, der allerede er trukket på snoren.

dette og andre eksempler på stofomsætning i højst forskellige organismer, kom han til en for datiden meget dristig slutning: „at de biokemiske reaktioner stort set er de samme i alle levende celler“. Med andre ord at f. eks. glykose opbygges og nedbrydes gennem de samme mellemtrin overalt i naturen, og at biokemiske reaktioner, der sandsynligvis blev etableret i primitive, forhistoriske mikroorganismer for millioner af år siden, er gået i arv temmelig uforandrede til os. Hvad dette egentlig betyder, skal jeg forklare i næste afsnit, men lad os først notere, at det sidste århundredes biokemiske forskning helt og fuldt har bekræftet Pasteurs geniale tanke. Det er trin for trin de samme reaktioner, der gennem en særdeles kompliceret proces fører fra glykose til mælkesyre, hvad enten vi betragter mælkesyrebakterier eller muskelceller.

Og dog er det ikke sådan, at man i muskelceller genfinder *alle* de reaktioner, der kan forløbe i bakterier og omvendt. Ligeledes gælder det om mange reaktioner, at de kendes hos forskellige mikroorganismer, men f. eks. ikke hos mennesket. Sådanne reaktioner, som altså er etableret tidligt i udviklingshistorien, er senere gået tabt. Et typisk eksempel er kendt fra den almindelige ernæringsfysiologi: mange mikroorganismer og alle grønne planter er i stand til at opbygge alle de 20 normalt forekommende aminosyrer ud fra simple kulstofforbindelser (hos planterne kuldioxid), medens de fleste pattedyr skal have visse aminosyrer (de såkaldte „essentielle“ aminosyrer) tilført med føden. På et eller andet trin i udviklingen er evnen til at fremstille disse aminosyrer altså gået tabt.

Den anden store opdagelse

Den opdagelse, vi nu skal beskæftige os med, blev gjort for ret nylig, og den angår de *store* molekyler, først og fremmest proteinerne og nukleinsyrerne. På en måde drejer det sig om to opdagelser, der dog hænger nøje sammen. I afsnittet ovenfor talte vi på den ene side om celler, der besad visse biokemiske egenskaber, og på den anden om disse egenskabers nedarving. Vi skal nu adskille disse to forestillinger og vise, hvordan de er knyttet direkte til henholdsvis proteinerne og nukleinsyrerne i cellen.

Det er kendt fra biokemien, at hvert enkelt af de overordentlig mange reaktionstrin, som indgår i en celles stofskifte, kræver en *katalysator*, hvis tilstedeværelse gør, at den pågældende reaktion kan foregå med den nødvendige hastighed ved de temperaturer, der tillader liv. Disse katalysatorer er altid proteinstoffer, og kaldes *enzym*er. Med andre ord, hver eneste af de kemiske omdannelser – opbyggende såvel som nedbrydende – der kan foregå i en celle, er betinget af, at cellen selv kan fremstille det nødvendige enzym.

Det er overordentlig vigtigt at erindre, at enzymet – i modsætning til de små

molekyler som, hvis det er nødvendigt, kan tilføres udefra – altid dannes i cellen selv. Dette hænger sammen med, at enzymer er kæmpemolekyler, der som regel ikke kan optages i cellen fra omgivelserne.

Alt dette er udtrykt meget simpelt i begreberne „fænotype“ og „genotype“, der stammer fra arvelighedslæren. Ordet *fænotype* indbefatter alt, hvad der udadtil karakteriserer en celle eller et individ; form, farve, bevægelighed o.s.v. Disse egenskaber forudsætter, at bestemte kemiske reaktioner kan forløbe i cellen; f. eks. for at danne de farvestoffer, der findes i hud eller øje, eller for at sætte muskelceller i stand til at trække sig sammen. Hvert enkelt af de træk, der tilsammen udgør fænotypen, er altså betinget af, at de nødvendige enzymer kan opbygges i cellerne.

Evnen til at danne f. eks. et karakteristisk hudpigment (farvestof) kan, som bekendt, nedarves igennem talløse generationer, og det ligger derfor nær at antage, at hver celle indeholder en „beskrivelse“ af, hvordan de mange enzymer, der tilsammen giver cellen dens fænotype, skal fremstilles. Det samlede sæt af beskrivelser, ved vi nu, findes i cellekernen, og det er dette sæt, der udgør cellens *genotype*. Sammenligner man den levende celle med en fabrik, svarer de enkelte „beskrivelser“ til de arbejdstegninger, der bruges, f. eks. når en kompliceret maskine skal samles. Når en celle deler sig, svarer det til, at der anlægges en ny fabrik mage til den første, og det er indlysende, at denne nye virksomhed først og fremmest må forsynes med et komplet sæt arbejdstegninger.

Det meget store fremskridt, der er sket i de senere års biologiske forskning, er nu kort og godt, at man har fundet ud af, for det første hvordan de enkelte enzymer fremstilles, d.v.s. hvordan en kæde med flere hundrede aminosyrer, der skal samles i en bestemt rækkefølge, bygges op; og for det andet hvordan og i hvilken form, beskrivelsen af denne proces overføres fra en celle til en anden. Det er disse enkelte „beskrivelser“, der i den klassiske arvelighedslære kaldes „gener“, og indtil vi lærte, hvad et gen er i kemisk henseende, var denne betegnelse noget lige så abstrakt som bogstaverne a, b og c i almindelig algebra. Det er værd at bemærke, at arvelighedslæren i denne abstrakte form nåede til stor fuldkommenhed, før biokemikerne kom til og gjorde rede for, hvad et gen i virkeligheden er.

I de næste afsnit skal vi se på de to problemer hver for sig, og af grunde som snart vil være indlysende, må vi begynde med „beskrivelsen“, d.v.s. med nukleinsyren i cellekernen.

Kernenukleinsyrens opbygning og formering

Indtil omkring 1940 herskede der stor usikkerhed med hensyn til hvilke stoffer i cellen, der bærer de arvelige anlæg. Mange var tilbøjelige til at mene, at alene proteinstofferne, af hvilke man vidste der fandtes uhyre mange, kunne tænkes at opfylde den opgave at overføre et meget stort antal forskellige egenskaber fra en celle til en anden. Der blev spekuleret længe og meget over dette problem, men svaret kom først, da man fandt ud af, hvordan spørgsmålet kunne gribes an eksperimentelt.

De forsøg, der er tale om, er nu klassiske. I nogle år havde man vidst, at bakterier ved mutation kan miste enkelte egenskaber, og det blev nu vist, at et stof, der kunne ekstraheres fra den normale bakterie, var i stand til at overføre den tabte egenskab til en mutantcelle. Yderligere havde man set, at de bakterier, der generhvervede egenskaben, kunne give den videre til deres afkom i så mange generationer, som man havde tålmodighed til at undersøge. Den *generhvervede* egenskab var altså arvelig, hvad der igen betyder, at det „noget“, der blev optaget af cellerne, blev formeret og givet videre til utallige nye celler.

Som rimeligt var, antog man, at det ekstrakt, der på denne måde kunne „transformere“ celler (give dem et nyt arveligt anlæg), måtte indeholde selve det arvebærende stof, og det var derfor en oplagt opgave for biokemikere at isolere og identificere dette stof. Avery og hans medarbejdere på Rockefeller instituttet i New York gennemførte denne analyse og kom til et resultat, der overraskede dem selv og de fleste andre: de fandt, at det transformerede stof var kernenukleinsyren (DNA).

Små 10 år efter Avery's opdagelse blev DNA molekylets opbygning klarlagt af Watson og Crick (1953), og det er deres resultater, der ligger til grund for det, vi nu kalder molekylær biologi.

Da Watson og Crick begyndte at konstruere en model af DNA molekylet, vidste man, at det indeholdt fire forskellige „små“ molekyler: baserne A (adenin), G (guanin), C (cytosin) og T (thymin). For hver base fandtes desuden et simpelt sukkermolekyle (desoxyribose), og en fosfatgruppe. Det var også kendt, at der altid var lige så mange A som T, og lige så mange G som C. *Forholdene A:T og G:C er således altid lig 1*, ligegyldigt hvad forholdet A:G (= T:C) måtte være i det undersøgte DNA. Endelig vidste man, at DNA bestod af meget lange trådformede molekyler, og at det enkelte molekyle indeholdt *to* tråde, snoet sammen i en dobbeltspiral.

På basis af disse fakta og ved at antage, at en A enhed i den ene tråd altid er koblet til en T enhed i den anden ved hjælp af „brintbindinger“, og G og C en-

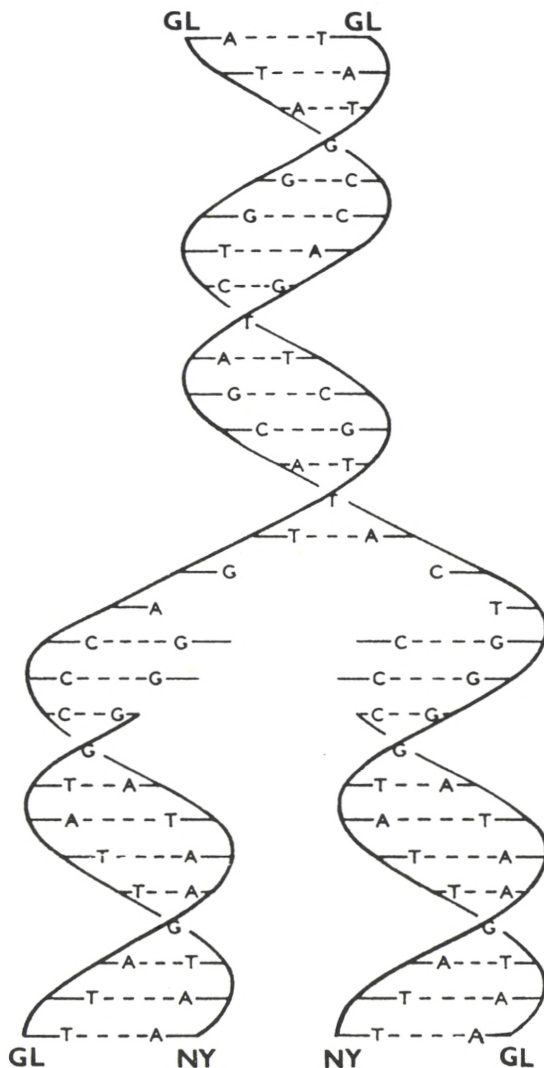


Fig. 2. Et DNA molekyle under replikation.

Øverste halvdel af tegningen illustrerer dobbeltspiralen, der består af to sammenkoblede og snoede enkeltråde. Til et A-nukleotid i den ene tråd svarer altid et T-nukleotid i den anden, og til et G svarer et C; brintbindingerne, der kobler A til T, og G til C, er antydet med brudte linier. Det er i denne lukkede form, DNA normalt findes i cellen.

Nederste halvdel viser replikationen. Først er brintbindingerne brudt, og de to oprindelige tråde (GL = gamle) er skilt fra hinanden, længere nede er der føjet nye nukleotidenheder til (ved hjælp af brintbindinger), og til sidst er disse nye enheder koblet sammen, så de danner de to nye tråde (NY). Resultatet er to nye dobbeltspiraler; hver af dem består af én GL og én NY tråd, og de har derfor begge nøjagtig samme rækkefølge af nukleotider som den oprindelige dobbeltspiral.

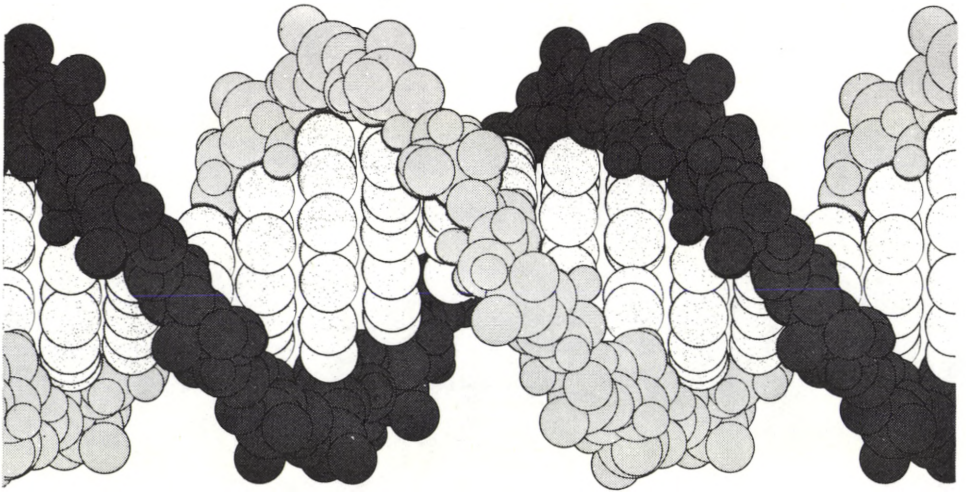


Fig. 3.

Fig. 2 er naturligvis stærkt skematiseret for på den ene side at vise, hvordan de enkelte basepar er bundet sammen, og på den anden side at illustrere replikationsprocessen. Man kan skabe sig et mere realistisk billede af dobbeltspiralen ved hj. af særlige samlesæt, hvor kugler med de rette indbyrdes størrelsesforhold repræsenterer de forskellige atomer, der indgår i DNA molekylet. Billedet viser en sådan model, og det mest slående er, at strukturen er meget kompakt, og at de to fortløbende kæder, der forbinder baseparrene indbyrdes (de sammenhængende linier i Fig. 2) ligger udvendigt. Man kan også umiddelbart se, at det kræver betydelige omlejninger at åbne dobbeltspiralen, som vist skematisk i Fig. 2.

heder ligeledes danner par med hinanden, kom Watson og Crick til den model, der er vist i fig. 3. Alle senere undersøgelser har bekræftet dens rigtighed. Watson's bog „Dobbeltspiralen“ er en let læst og alligevel ret indgående beskrivelse af, hvordan dette enestående forskningsprojekt forløb.

Nu er det altid lidt af en bedrift at analysere et kæmpemolekyles opbygning; men når det drejer sig om den type molekyler, der bærer arveanlæggene i alle levende celler, undrer det ikke, at DNA modellen har betydet mere for biologiens udvikling end nogen anden enkelt opdagelse i vort århundrede.

At dette ikke er en overdrivelse fremgår af følgende korte resumé af de to vigtigste funktioner, DNA har i en celle: 1. Som bærer af et antal arvelige anlæg må hvert DNA molekyle kunne „deles“ og blive til to helt identiske molekyler, og dette må ske én gang pr. celledeling for at sikre, at hver af de to datterceller kan modtage et komplet DNA udstyr. 2. Det enkelte DNA afsnit, det, vi allerede har defineret som et gen, må på en eller anden måde rumme en beskrivelse af det specielle protein, hvis fremstilling „styres“ af genet; DNA molekylet må derfor indeholde en kode, som i cellen kan oversættes til en aminosyrerækkefølge. Vi

vil betragte disse funktioner hver for sig for at se, om de kan forklares ud fra DNA molekylets opbygning.

Først spørgsmålet om molekylets „deling“: I mange primitive celler, f. eks. bakterier, indeholder kernen kun ét sæt gener (hos højere celleformer indeholder kernen som bekendt et sæt gener fra hver af forældrene). Hos bakterier må det ene sæt gener, der findes, naturligvis fordobles, før cellen kan dele sig, og det sker gennem en proces, der betegnes „DNA replikation“ (replica = kopi, aftryk). Fig. 2 viser replikationens tre stadier: *først* brydes de brintbindinger, der holder de to DNA tråde i stilling i den lukkede dobbeltspiral; *der næst* skilles trådene fra hinanden, og *endelig* tillejres nye enheder, der hver består af en base (A, G, C eller T) + sukker + fosfat. Fig. 2 viser, at denne ret simple proces fører til dannelse af to identiske dobbeltspiraler. Hvis f. eks. et A-T par opløses i procesens første trin, så vil den tråd, der bærer A, tiltrække en ny T enhed, mens den anden tråd, der bærer T, tiltrækker en A enhed. På denne måde får man derfor

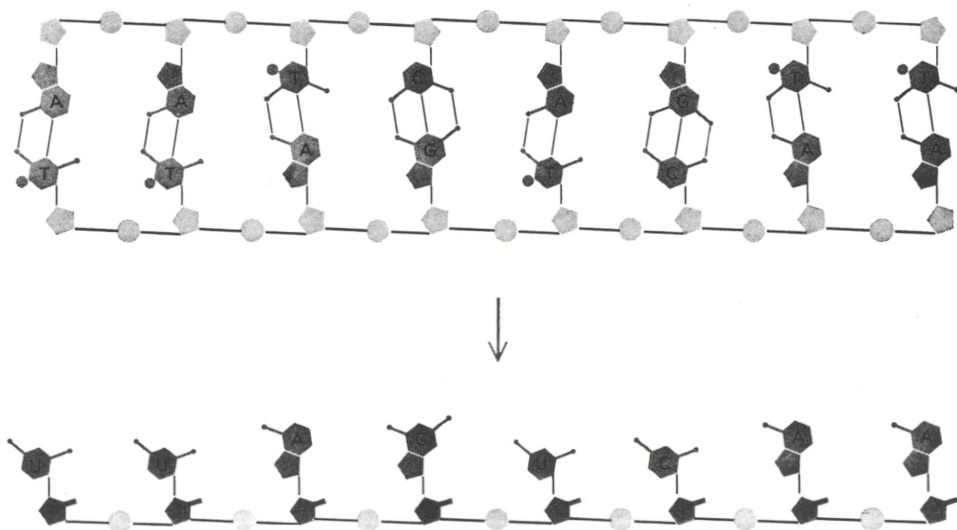


Fig. 4.

Denne figur er igen skematisk, men noget mere detaljeret end Fig. 2. Øverst ses de to forbundne tråde i DNA molekylet, og det er antydnet, at de består af to enheder, der hele vejen gentages i samme orden: en sukkerenhed (de 5-kantede figurer, til hvilke baserne er hæftede) og en fosfatgruppe (de runde enheder), der holder sukkerenhederne sammen i molekylets længderetning.

Nedenfor er vist et RNA molekyle, der base for base svarer til den nederste streng i DNA molekylet (med den ene forskel, at U optræder i stedet for T). Det er denne kopi af den ene DNA tråd, der optræder på Fig. 5 som et sammenhængende bånd med kodeord i tre bogstaver.

to dobbeltspiraler, der hver for sig består af en ubrudt tråd fra det oprindelige DNA molekyle, og én tråd sat sammen af nye enheder, produceret på forhånd af cellens enzymer. Ved hjælp af „tunge“ isotoper har man kunnet vise, at de nydannede DNA molekyler faktisk består af en gammel og en ny tråd.

Det, vi særligt bemærker, er, at replikationsprocessen er styret af det *samme* baseparringsprincip, som tjener til stabilisering af det normale to-trådede DNA molekyle; med andre ord molekylets opbygning anskueliggør på en simpel måde en af dets vigtigste funktioner.

Kernenukleinsyrens funktion

Det næste spørgsmål gælder de enkelte geners funktion. Som nævnt har replikationsprocessen til opgave at sikre, at hver af de to celler, der opstår ved en deling, forsynes med et komplet sæt gener. Betingelsen for, at en celle kan dele sig, er imidlertid, at den er vokset i passende grad siden sidste deling. Under denne vækst er der normalt produceret nye proteinmolekyler af mange slags, og denne produktion styres af DNA'et gennem processer, der er helt forskellige fra, men lige så vigtige som replikationen.

Som vi ved, opbygges et proteinmolekyle ved, at et stort antal aminosyrer kædes sammen i en bestemt rækkefølge. Denne komplicerede proces styres i hvert enkelt tilfælde af et gen, og man må derfor vente i DNA strukturen at finde elementer, der kan opfattes som kodeord for de 20 aminosyrer, der findes i proteinet. Vi kan betragte *baserne* i DNA molekylet som tegn (i lighed med morsealfabetets prikker og streger), der kan sættes sammen og danne de kodeord, vi har brug for. Det „sprog“, der opstår på denne måde, betegnes ofte som *den genetiske kode*.

Hvordan skal man nu forestille sig, at en meddelelse affattet i en kode, der betjener sig af 4 tegn (baserne A, G, C og T), kan oversættes til et nyt system, i hvilket de 20 naturlige aminosyrer indgår som tegn? I næste afsnit skal vi se, at baseparringsprincippet, som danner grundlaget for DNA strukturen, og som gør replikationsprocessen umiddelbart anskuelig, dukker op igen, når en meddelelse affattet i den genetiske kode skal oversættes til en aminosyrerækkefølge; d.v.s. når et proteinmolekyle bygges op ved at føje den ene aminosyre til efter den anden i den rækkefølge, som er foreskrevet i kodesproget.

Inden jeg begynder at beskrive de kemiske processer, der formidler oversættelsen, er der en tredje egenskab ved DNA molekylet og ved den genetiske kode, som må nævnes. Som bekendt kan der opstå pludselige ændringer i et eller andet arveanlæg (en mutation). Nogle bakterier producerer f. eks. et dybrødt farvestof,

men af og til finder man en celle, der har mistet evnen til at danne dette farvestof (en mutant). Efter det, der allerede er sagt, kan man se, der ikke behøver at være sket andet, end at et kodeord er blevet ændret i mutanten; der vil f. eks. en sjælden gang indtræffe en fejl under DNA replikationen. Det kan medføre, at der på en bestemt plads i *et* af cellens enzymer anbringes en forkert aminosyre med det resultat, at cellen fremtidig producerer uvirksomme enzymmolekyler af denne art. Hvis noget sådant sker for et af de enzymer, der er nødvendige for at producere det røde farvestof, får vi en mutant (en „albino-bakterie“), og da „fejlen“ er begået i det arvebærende DNA, d.v.s. i genomet, vil den fænotypiske forandring føres videre til afkommet ved hver celledeling.

Vi kan nu gå nærmere ind på det problem, som må løses i cellen, hver gang en meddelelse affattet i den genetiske kode skal „oversættes“ til en rækkefølge af aminosyrer. Med andre ord hver gang skridtet skal tages fra det *genotypiske* til det *fænotypiske* plan.

Det kan være nyttigt først at gøre sig klart, hvad det i grunden betyder at oversætte, ligegyldigt om processen foregår i den menneskelige hjerne, i en elektronregnemaskine, eller ad kemisk vej i en celle. Et ord, der skal oversættes, må først og fremmest kunne genkendes; d.v.s. ordet må være indeholdt i personens, maskinens eller cellens „ordforråd“. Når det genkendte ord så skal oversættes til et andet sprog, støtter man sig almindeligvis til et leksikon, men man kunne også bruge et sæt kartotekskort, der hver for sig forbinder et ord i det ene sprog til et (eller flere) ord med samme betydning i det andet sprog. Læg mærke til, at kartotekskortene ikke *behøver* at være ordnet alfabetisk eller på anden måde; det ville være besværligt, men ikke umuligt at oversætte ved hjælp af et sæt kort, der blev blandet mellem hvert opslag i kartoteket.

Det, der sker i en celle, når et proteinmolekyle opbygges, svarer til at oversætte ved hjælp af et kartotek med et beskedent antal forskellige kort (tallet er ikke nøjagtigt kendt, men, som vi skal se, er der god grund til at tro, at det ikke overstiger 64). Det har bestemt ikke været let at finde ud af de kemiske processer, der forløber i cellen, men selve det at oversætte ved hjælp af et „leksikon“ med så få opslagsmuligheder er i grunden en meget simpel opgave. I de næste afsnit gennemgås de vigtigste enkeltheder i denne proces.

Her optræder en ny type nukleinsyre, som normalt *ikke* er arvebærende og *ikke* indgår som fast bestanddel af cellekernen. Dette nye stof kaldes RNA (ribonukleinsyre), og det adskiller sig kun i visse enkeltheder fra DNA (desoxyribonukleinsyre). De vigtigste forskelle er, at RNA kæder *ikke* danner dobbeltspiraler på samme måde som DNA (se fig. 4), og at T nukleotiderne i DNA er erstattet med U nukleotider i RNA (U = uracil). Med hensyn til baseparring

spiller dette sidste imidlertid ingen rolle, da U kombinerer med A (og ikke med G) efter ganske samme princip som T.

Vi ved nu, at de „ord“, der benyttes i den genetiske kode, altid er på 3 bogstaver; f. eks. ACT, GAC eller andre kombinationer af de fire DNA nukleotider. I dette system kan der skrives 64 (4^3) ord på 3 bogstaver, og ordforrådet er altså rigeligt stort nok til at omfatte de 20 forskellige aminosyrer (i virkeligheden er det da også sådan, at mere end ét ord bruges til at betegne den samme aminosyre; svarende til synonyme ord i vort sprog).

Proteinsyntese

Vi kan nu beskrive proteinsyntesen, som den må antages at foregå overalt i naturen. Det første led i processen kaldes som regel „transkription“ (omskrivning), og betegnelsen er god, fordi det drejer sig om at overføre den genetiske kode, tegn for tegn, til et RNA molekyle. Denne proces udføres af et specielt enzym, som bevæger sig fra den ene ende til den anden af det gen, hvis kode skal overføres, og for hvert DNA basepar, der passerer, føjes der et led til det nye RNA molekyle. Ved hjælp af baseparringsprincippet udvælges på hvert enkelt trin den rigtige RNA base; d.v.s. den der modsvarer DNA basen i den af de to DNA tråde (altid den samme), der benyttes som model ved transkriptionen. Denne proces ligner ganske DNA replikationen; se fig. 6.

Tager man hensyn til, at et T i den genetiske DNA kode bliver til et U, når koden overføres til RNA, vil følgende 5 „ord“ i en DNA tråd

(ATT)/(CGT)/(AGC)/(GGT)/(ATA)

blive til ordene:

(TAA)/(GCA)/(TCG)/(CCA)/(TAT),

hvis det er en ny DNA-kæde, der dannes (replikation), mens vi får ordene:

(UAA)/(GCA)/(UCG)/(CCA)/(UAU)

i den RNA kopi, der dannes under transkriptionen.

Lad os antage, at den RNA kopi, der er dannet, skal benyttes til at styre opbygningen af et protein med 300 aminosyrer; den må i så fald bestå af 300 „ord“ (900 nukleotider), og bogstav for bogstav må den være en nøjagtig kopi af den „beskrivelse af proteiner“, som findes i det pågældende gen.

Den færdige RNA kopi transporteres nu fra cellekernen til cytoplasmaet, hvor næste led i processen foregår. Her engagerer den ene frie ende af RNA kopien sig med en partikel (et ribosom), hvis opgave det er at fungere som fast basis for opbygningen af aminosyrekæden. RNA tråden bevæger sig ad en bestemt bane på overfladen af ribosomet, og når de første 3 baser, der skal aflæses (det første kodeord), er kommet i den rette position, kombinerer de – igen ved hjælp af

baseparring – med et såkaldt „transport“ RNA molekyle (tRNA), der bærer den aminosyre, der svarer til kodeordet. Det er kombinationen mellem de 3 baser, der udgør et kodeord, og det tilsvarende tRNA molekyle, der udgør den egentlige oversættelsesproces. Hele denne proces er illustreret og beskrevet i fig. 5 med tilhørende tekst.

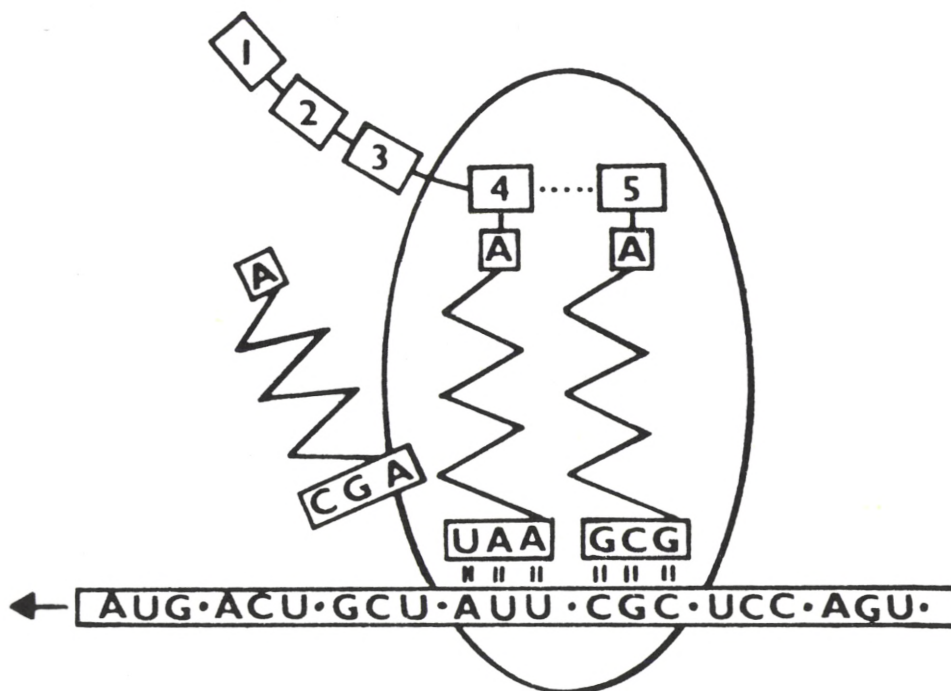


Fig. 5. En aminosyrekædes opbygning.

RNA kopien er tegnet som et bånd med en række kodeord; den bevæger sig hen over ribosomet (den store oval) i pilens retning. tRNA molekylerne, der hver består af en kæde på ca. 80 nukleotider, er forenklede, så man kun ser det endestillede A-nukleotid (som er fælles for alle tRNA, og som bærer aminosyren) samt de 3 nukleotider, der kombinerer med et kodeord på RNA kopien. Brintbindingerne mellem samhörrende nukleotider er antydnet med korte dobbeltstreger.

De første fire aminosyrer (1, 2, 3 og 4 foroven) er føjet sammen, og kæden er bundet til det tRNA, der har bragt nummer 4 på plads. Det næste tRNA er i stilling, men dets aminosyre (5) er endnu ikke føjet til den voksende kæde. Til venstre ses det tRNA, der bragte aminosyre 3 ind; det er nu frit og parat til igen at optage en aminosyre af den type, der sidder på tredje plads (aminosyrerne har fortløbende numre, og med de kodeord, der er valgt, vil de 5 første aminosyrer være: methionin, threonin, alanin, isoleucin og arginin).

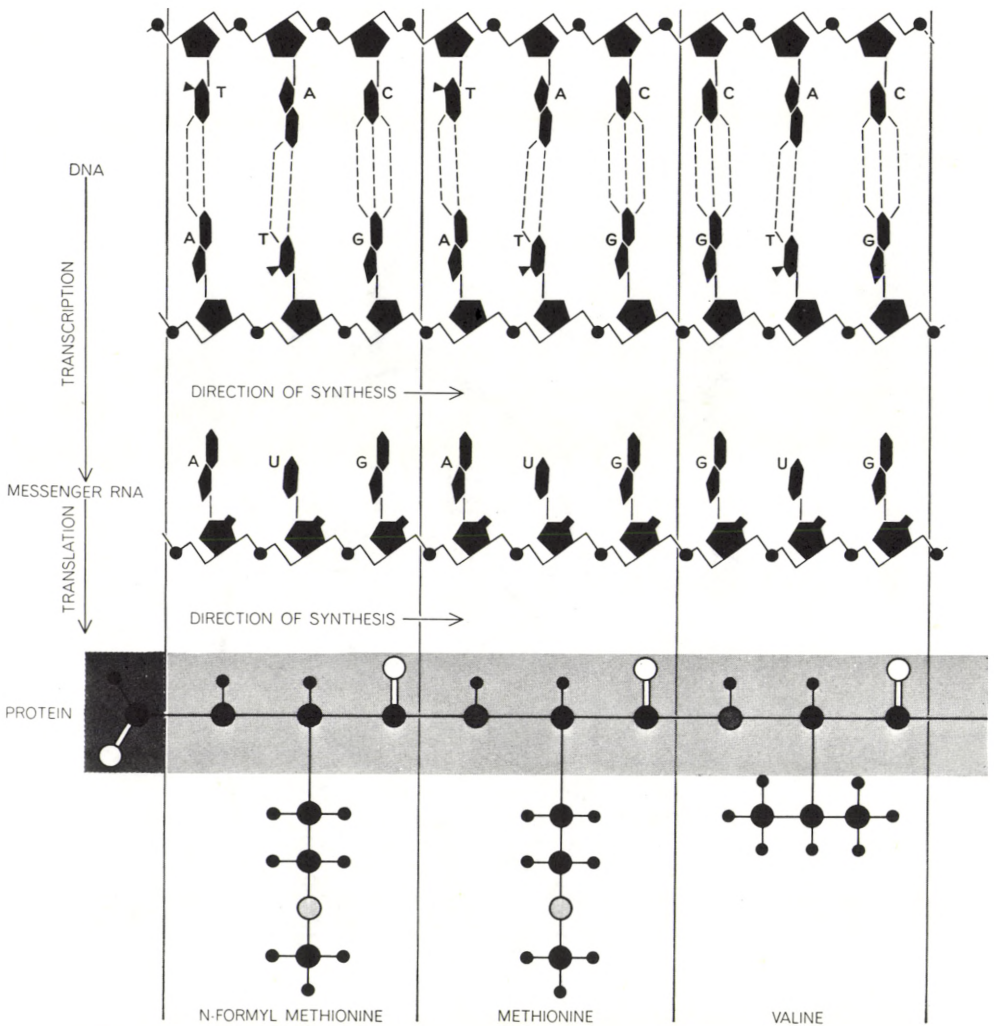


Fig. 6.

Denne skematiske figur sammenholder resultaterne af transkriptions- og translationsprocesserne. Øverst har vi igen de sammenkoblede DNA tråde og under dem RNA kopien, der er resultatet af transkriptionen. Hertil er figuren en gentagelse af Fig. 4. Fra venstre mod højre er baserne opdelt i kodeord på tre bogstaver, og nederst er så føjet ind de aminosyrer, der svarer til de 3 kodeord, der er med på figuren. Det specielle ved denne tegning er, at den viser, hvordan translationsprocessen begynder; N-formylmethionine er altid nummer eet, og formyl-gruppen (længst ude til venstre) forhindrer, at aminosyrekæden forlænges i den gale retning. Bemærk også, at denne kæde, der er resultatet af translationsprocessen, holdes sammen af en række atomer, der er fælles for alle aminosyrerne. Forskellen mellem de enkelte aminosyrer kommer alene frem, når man betragter de atomgrupper, der ses nederst på tegningen, d.v.s. under det grå bånd, der fremhæver den sammenhængende kæde.

Som man ser, svarer „transport RNA molekylet“ godt til sit navn, idet dets funktion består i at bringe en bestemt aminosyre til et ribosom, hvor der netop er brug for at indbygge denne aminosyre i en voksende kæde. Et tRNA molekyle må derfor have *to* egenskaber: det skal dels kunne kombinere med et bestemt kodeord på RNA kopien (ved hjælp af baseparring), og samtidig skal molekylet i en anden region være bygget således, at det kan binde til sig netop den aminosyre, der svarer til kodeordet. Cellen må altså råde over lige så mange indbyrdes forskellige tRNA molekyler, som der er kodeord, der skal kunne læses og oversættes. Som man ser, svarer dette sæt af forskellige tRNA molekyler ganske til et sæt kartotekskort: når et molekyle kombinerer med sit specielle kodeord, svarer det til et opslag i kartoteket, og oversættelsen af kodeordet følger med i form af en bestemt aminosyre; ganske som et rigtigt kort bærer den skrevne oversættelse af det ord, man slog op i kartoteket.

Til og med dannelsen af den aminosyrekæde, der udgør rygraden i ethvert proteinmolekyle, kan vi således følge de enkelte trin i opbygningen. Vi ved endda, at der findes specielle kodeord, der læses som en slags punktum, og som benyttes til at angive, at aminosyrekæden har nået sin fulde længde.

Slutbemærkninger

Til slut et par ord om den molekylære biologi i almindelighed. Formålet med denne form for biologisk forskning er at nå til en forståelse af et molekyles funktion ud fra kendskab til dets opbygning – det er det, navnet antyder. I det foregående har jeg så enkelt, som jeg kunne, gennemgået nogle af de betydelige resultater, der er opnået i den sidste snes år. Den eksplosionsagtige udvikling, biologien nu er inde i, begyndte med opdagelsen af, at de arvelige egenskaber bæres af DNA, og som kronen på værket, Watson og Cricks udredning af DNA'ets opbygning. Det er ikke for meget sagt, at denne sidste begivenhed har haft samme enorme betydning for biologien, som Rutherford's og Bohrs atommodel havde for fysikken.

II

Vender vi nu tilbage til, hvad der i indledningen blev antydnet om den praktiske anvendelighed af den biologiske viden, støder vi for mikrobiologiens vedkommende på problemer, der optager sindene meget for tiden. Dette fremgik tydeligt af diskussionen efter mit foredrag i Videnskabernes Selskab d. 25. oktober 1976. Der tales i øjeblikket meget om „genetic engineering“ som et eksempel på, at videnskabelige fremskridt kan rejse etiske problemer. Betegnelsen „genetic engineering“ er, som så mange andre engelske ord og vendinger ved at vinde indpas i dansk, og hvad den dækker er nærmere beskrevet i næste afsnit.

Videnskab og etik¹

Mit eget arbejde med bakterier og virus er „ren“ grundforskning, og indenfor denne gren af forskningen er der i de seneste år dukket nogle uventede og spændende fænomener op. For at vi kan vide, hvad vi taler om, vil jeg begynde med en enkel beskrivelse:

Alle levende celler og viruspartikler indeholder et eller flere meget lange, trådformede molekyler, og alle de arvelige egenskaber er optegnet langs disse molekyler (kendt af mange som DNA), omtrent som en kodemeddelelse i mange sætninger kan være optaget på et magnetbånd.

I naturen blandes de arvelige egenskaber ikke mellem arter. Det er faktisk sådan, at man definerer en art som en gruppe mere eller mindre nært beslægtede individer, mellem hvilke der finder kønnet formering sted. Det er denne formering, der betinger, at arveegenskaber kan udveksles, og definitionen siger altså, at egenskaber normalt kun udveksles – eller blandes – indenfor en og samme art.

Derfor er det meget bemærkelsesværdigt, at man nu har fundet ud af, hvordan man i et reagensglas kan frembringe kunstige kombinationer af arveegenskaber fra vidt forskellige arter. Processen ligner ganske den, man kender fra filmstudier, hvor man skærer et stykke ud af eet lydbånd og splejser det ind i et andet. Når dette „trick“ udføres med de DNA tråde (eller bånd), der bærer arveegenskaberne, taler man om „genetic engineering“ – en betegnelse, der endnu ikke har en nem, mundret dansk oversættelse. Det bedste, jeg kan byde på, er noget så tungt som „kunstig sammenkobling af arveegenskaber“. Den anden gængse betegnelse „genetic manipulation“, som er nemmere at oversætte, kan jeg ikke lide, fordi ordet manipulation på dansk har en negativ karakter, og det er meningsløst at fordømme på *forhånd*.

1. Dette afsnit er uddrag af en kronik, jeg skrev om emnet i Politiken 14. november 1975.

Som alle vigtige opdagelser kan de nye muligheder for at sammenkoble arveegenskaber tænkes brugt på mange måder. Nogle ville vi på forhånd betegne som nyttige og gode, mens vi ville anse andre for farlige, måske endda onde. Her står vi altså umiddelbart overfor et etisk problem: hvordan fremmer man de ønskelige anvendelser af den nye teknik samtidig med, at man undgår de risikable, eller ligefrem farlige anvendelser?

Her er det nok bedst at give praktiske eksempler på, hvad man med vor nuværende viden kunne bruge de nye metoder til. Jeg vil først omtale to iøjnefaldende nyttige – eller gode – anvendelsesmuligheder, den ene indenfor grundforskningen og den anden indenfor medicinalindustrien:

Uden at gå i detaljer kan jeg fortælle, at den nye teknik åbner vejen for et nøjere studium af de virusformer, som kan fremkalde kræft (i 1975 blev Nobelprisen i medicin og fysiologi netop givet for arbejde med sådanne virus). Fra et lægeligt synspunkt er det meget ønskeligt så snart som muligt at finde ud af, hvordan et virus kan omdanne en normal celle til en kræftcelle. Når vi en dag ved, hvordan denne omdannelse finder sted, vil vi være meget nærmere ved kræftforskningens endelige mål: at forhindre sådanne farlige omdannelser.

Mit andet positive eksempel fører os til lægemiddelindustrien, hvor man til stadighed er på udkig efter nye og bedre præparater. Insulin, der som bekendt har været brugt i mange år, er et meget specielt lægemiddel: det er et æggehvide-stof (protein), som normalt produceres i levende celler og cirkulerer i vor organisme. Der er mange sådanne proteiner – hvoraf en del er hormoner ligesom insulin – som kunne blive af stor værdi i medicinen, hvis det ikke var, fordi der forekommer så lidt af dem hos dyr og mennesker, at det er umuligt at renfremstille dem i de mængder, der kræves selv for behandling af små patientgrupper.

Vi ved nu, at man kan skære DNA fra dyre- eller menneskeceller i småbidder og få disse stykker bygget ind i bakterieceller. Selv om det, såvidt jeg ved, endnu ikke er gjort, er det sandsynligt, at man vil kunne udvælge bakterieceller, der indeholder netop det DNA stykke, der styrer dannelsen af det protein – f. eks. et hormon – som man gerne ville fremstille i større mængde. Med lidt held kan man formodentlig også få en sådan bakterie – og billioner af dens afkom – til at producere det ønskede protein, ligesom man bruger mikroorganismer til at producere penicillin og andre antibiotica.

Nu er det nærliggende at spørge hvorfor videnskabsmænd og kemiingeniører ikke straks kaster sig over de lovende kræftstudier og produktion af nye værdifulde lægemidler. Svaret er naturligvis, at der er visse, måske alvorlige faremomenter ved forsøg af denne art.

Ønsker man sig en bakteriekultur, hvor alle cellerne producerer et protein,

der kunne bruges som lægemiddel (eller til andet nyttigt formål), må man, som jeg har omtalt, først skære DNA fra et dyr eller mennesker i små stykker som under særlige betingelser kan optages og formeres i bakterier. Med vor nuværende viden ser det ret håbløst ud straks at udvælge de småstykker af DNA, vi er interesseret i. Man må derfor blande alle de forskellige stykker med et stort antal bakterieceller, og senere udvælge de få celler der viser sig at producere det protein, vi ønsker.

Så længe man er tvunget til at gå frem på den måde, må man alvorligt overveje, hvad de uhyre mange bakterier kan afstedkomme, der har erhvervet andre end de ønskede egenskaber. Nogle af dem kan tænkes at have optaget – og formeret – DNA afsnit, som det kunne være farligt at bringe ind i den menneskelige organisme.

Så kan man spørge sig selv, om det virkelig kan ske, hvis forsøgene altid bliver udført af fagfolk i et laboratorium. Det er imidlertid nødvendigt at arbejde med billioner af bakterier, hver enkelt af dem er ganske lille (*meget* mindre end de støvfnug, man kan se danse i en solstråle), og alle de forsøg, jeg har omtalt, udføres med coli-bakterier, hvis naturlige hjemsted bl. a. er menneskets tarmkanal. Derfor er det naturligt at forestille sig, at enkelte forsøgsbakterier blev optaget i tarmen hos laboratoriepersonalet eller personer uden for laboratoriet. I tarmkanalen må man vente, at de formerer sig, og de kan derfor føres videre til andre mennesker. Endelig kan det ikke udelukkes, at der blandt disse bakterier er enkelte, der bærer et af de virus, som kan fremkalde kræft hos mennesker.

Der er dyb uenighed om, hvor stor eller lille denne risiko er, men den blotte mulighed for så alvorlige konsekvenser fik en gruppe amerikanske biologer til at reagere på en dramatisk og usædvanlig måde: de indrykkede et „åbent brev“ i to meget udbredte videnskabelige tidsskrifter. I brevet opfordrede de kolleger til at stoppe forsøg af den type, jeg lige har beskrevet, indtil det var afgjort under hvilke forsøgsbetingelser, det ville være forsvarligt at fortsætte.

Dette brev vakte betydelig opsigt, og problemet blev diskuteret indgående både blandt videnskabsmænd og i pressen. Som ventet var meningene delte – ikke mindst i videnskabelige kredse. De mere konservative videnskabsmænd så i brevet en trussel mod deres frihed til selv at vælge, hvad de ville undersøge. Modsat var der nogle, som mente, at de omtalte forsøg var så farlige, at de aldrig burde genoptages. Det var denne tanke om en slags censur, der virkede så ophidsende på deres konservative kolleger.

I befolkningen kunne man spore en vis uro, og der dukkede stærkt overdrevne forestillinger frem m. h. t. hvad de nye forsøg kunne tænkes at føre med sig i en nær fremtid. Jeg har dog det indtryk, at der var almindelig tilfredshed med, at

videnskabsmændene „for en gangs skyld“ havde bragt et samvittighedsspørgsmål frem til åben debat.

Nu må vi vende tilbage til, hvad jeg sagde før om forskellen mellem grundforskning og udviklingsforskning. Da det drejede sig om atomenergi, blev de grundlæggende kernefysiske opdagelser hurtigt givet videre til praktisk orienterede fysikere og ingeniører, og i den uhyre spændte situation lige før og under anden verdenskrig var der ikke mange chancer for at forhindre, at atombomben blev brugt. De forsøg, som en lille gruppe fremtrædende fysikere gjorde, lykkedes som bekendt heller ikke.

Anvendelsen af atomenergien – først i våbenindustrien og derefter i atomreaktorer – betød en kolossal og koncentreret indsats af arbejdskraft og kapital. Når dette skridt først er taget, er vejen tilbage uhyre vanskelig, og vi må regne med på ubestemt tid at skulle leve med sikkerheds- og forureningsproblemer af en art og af et omfang, verden ikke før har kendt.

På langt sigt rummer „genetic engineering“ muligheder, der er både skræmmende og uoverskuelige, det kommer jeg tilbage til. I øjeblikket kan man imidlertid se relativt optimistisk på situationen, simpelt hen fordi den er kommet til offentlig „høring“, inden der er investeret nævneværdigt i den praktiske udnyttelse af de grundvidenskabelige opdagelser.

Det åbne brev, jeg har omtalt, indeholdt også en opfordring til at afholde et internationalt møde, hvor biologer kunne begynde at udarbejde de nødvendige sikkerhedsforanstaltninger. Dette møde, som jeg deltog i, fandt sted i Californien i februar 1975, og de planer, der er lagt, vil betyde, at risikoen ved at arbejde med „genetic engineering“ bliver nedsat meget stærkt. Efter min opfattelse vil den type forsøg snart kunne udføres med samme minimale risiko, som almindeligt laboratoriearbejde med smitsomme bakterier og virus. Det åbne brev fra de amerikanske biologer ser derfor ud til at have hindret en udvikling, som kunne have udsat mennesker rundt omkring i verden for unødigt risiko. Det kan man kun glæde sig over, men mindst lige så vigtigt er det at tænke på, hvad hele denne sag kan lære os om videnskabens forhold til samfundet nu og i fremtiden.

Det afgørende spørgsmål er naturligvis, om vi kan regne med, at videnskabsmænd i al almindelighed vil være på vagt overfor mulige faremomenter, og om de vil handle ansvarligt. For at besvare dette spørgsmål så godt, det nu lader sig gøre, må vi gå tilbage til de grundlæggende videnskabelige iagttagelser, som „genetic engineering“ bygger på. Disse iagttagelser blev gjort for ca. 20 år siden under forsøg med nogle harmløse virusarter, som udelukkende angriber bakterier. Resultaterne var helt uventede og så spændende ud, men selv de mest fantasirige og fremsynede forskere kunne ikke på det tidspunkt – altså for 20 år siden

– ane, at deres forsøg ville bane vej for det, vi nu kalder „genetic engineering“.

Jeg anser dette forhold for meget vigtigt: det betyder, at det *ikke* er nok omhyggeligt at overveje, hvilke følger en ny iagttagelse kan tænkes at få i fremtiden. Ofte vil følgerne på længere sigt først kunne ses, når det oprindelige fænomen senere følges op på grundlag af ideer og metoder, som slet ikke fandtes, da fænomenet først blev iagttaget.

De fleste videnskabsmænd følger naturligvis med på deres felt og er til stadighed vågne overfor den mulighed, at det, de arbejder med, kan danne grundlag for praktisk udviklingsarbejde. I den sammenhæng er det ikke nok at tænke ensidigt på hvilken nytte, man selv og andre kan få af en opdagelse, man må være lige så opmærksom på hvilke misbrug, den kan tænkes at give anledning til. Kun på den måde kan en videnskabsmand være både en god forsker og en god medborger.

Til slut vil jeg sige lidt om udsigterne på længere sigt. Man møder ofte den forestilling, at biologer måske snart vil kunne masseproducere individer med ens og forudvalgte arveegenskaber (noget i retning af ubegrænset store grupper af enæggede tvillinger). Læsere af Huxleys *Fagre Nye Verden* ved, hvor uhyggelig denne mulighed virker på os.

I den sammenhæng er det vigtigt at fremhæve, at der ligger mange års forskning mellem den primitive form for „genetic engineering“, vi har i dag, og det stadium, hvor man kunne tænke alvorligt på at manipulere med levende menneskers arveegenskaber. Det er derfor klart, at der vil være mange muligheder for at bringe både medicinsk, juridisk og politisk fagkundskab ind i den offentlige debat om disse spørgsmål, *før* man eventuelt beslutter at gennemføre forsøg, som ud fra etiske synspunkter er uacceptable.

Jeg har med vilje fremhævet den offentlige debat, fordi det forekommer mig afgørende, at beslutninger som kan få meget vidtrækkende følger, tages i fuld åbenhed. Hvis en debat om disse ting en skønne dag kom i gang for alvor, er der ingen tvivl om, at den ville blive vanskelig og måske bitter. Men modstykket til en åben debat forekommer mig langt mere afskrækkende: man behøver kun at forestille sig, hvordan det ville påvirke det politiske klima i verden, hvis et land pludselig besluttede at hemmeligholde bestemte afsnit af arvelighedsforskningen og henlægge dem til lukkede områder under militær kontrol.

DNA debatten

Det åbne brev, der er omtalt ovenfor, blev offentliggjort i 1974, og i februar 1975 blev den internationale konference om genetic engineering afholdt i Asi-

lomar i Californien. På denne konference blev der fremsat en række praktiske forslag til imødegåelse af de mulige risici, og nu, da der er gået over 3 år, er det naturligt at spørge, hvad der er kommet ud af det dramatiske debatoplæg.

Spørgsmålet har to sider: een, der vender indad mod forskningen, og een, der vender udad mod samfundet. Forskernes indsats er det lettest at illustrere ved at citere et par afsnit af et langt brev, som en amerikansk bakteriolog, Roy Curtiss, i 1977 sendte til direktøren for sundhedsstyrelsen i Washington, D.C. Oversat til dansk talesprog siger Curtiss først:

„Da jeg havde læst Paul Bergs åbne brev, skrev jeg til ham, og jeg sendte kopier af mit brev til godt et tusinde biologer i og uden for USA. Jeg pegede på en række forhold, som endnu ikke var taget i betragtning, og foreslog, at man *frivilligt* skulle stoppe *alt* arbejde med genetic engineering, indtil man kunne overse, hvor store risici den slags forsøg indebar. Dette meget konservative synspunkt anså jeg for det mest forsvarlige, og jeg besluttede derfor i stedet for at fortsætte de genetic engineering forsøg, jeg lige var gået i gang med, at udføre nogle af de undersøgelser, jeg anså for nødvendige for at bedømme risikoen ved de planlagte forsøg. Som anbefalet på Asilomar mødet påtog vi os først at udvikle en coli-stamme, der kunne bruges i laboratoriet, men som *ikke* ville være i stand til at overleve i tarmkanalen hos dyr og mennesker. Desuden gav jeg mig til gennem læsning og diskussion med kolleger at samle viden på områder som f. eks. almindelig hygiejne og epidemiologi, der er af betydning for at vurdere risikomomenterne. Vi satte også helt nye undersøgelser igang, efterhånden som vi blev klar over, at de var nødvendige.“

Derefter følger en rent teknisk gennemgang af arbejdet og til slut skriver Curtiss så:

„På baggrund af den viden, vi indhøstede, kom jeg gradvis til den slutning, at fremmed DNA, der bringes ind i *en af de svækkede coli-stammer*, ikke er farligt for mennesker i og uden for laboratoriet, så længe man udviser den forsigtighed, som altid kræves, når der arbejdes med smitsomt materiale. Det var lidt pinagtigt for mig, at vi kom til det resultat, fordi jeg oprindeligt havde forestillet mig, at genetic engineering var forbundet med meget betydelig risiko.

Alligevel tror jeg, at DNA debatten har været både nødvendig og nyttig. Desværre har den ofte vist tegn på degeneration; man har således ofte set „meninger“ fremført som om de var videnskabeligt underbyggede fakta, og der er vist mangel på vilje til objektiv diskussion.“

Med den sidste sætning sigter Curtiss ikke blot til visse radikale kolleger (blandt dem er den mest kendte Nobelpristageren George Wald), men også til nogle amerikanske politikere, som ikke just hører til på venstrefløjten, men som (forgæves) har søgt at slå politisk mønt af debatten ved at foreslå meget restriktiv lovgivning for genetic engineering. Blandt disse er den mest kendte Ted Kennedy.

Jeg har beskæftiget mig så meget med Curtiss, fordi hans holdning er det bedste eksempel, vi har, på en meget kraftig, men samtidig meget nøgtern reaktion på de muligheder og risici, der ligger i genetic engineering. Eksemplet bliver ikke mindre velegnet, fordi Curtiss som nævnt begyndte som modstander af genetic engineering og endte med at acceptere denne type forsøg under bestemte og præcist definerede betingelser. Dette synspunkt deler han med et stort flertal blandt sine kolleger – uden at de yderliggående synspunkter dog helt er forsvundet.

Som modstykke til Curtiss' brev vil jeg fremhæve en artikel af den berømte immunolog Peter Medawar, der alene henvender sig til ikke-fagfolk. Den er fra oktober 1977. Medawar tager straks fat på det, som nok mere end noget andet har sat sindene i bevægelse: forestillingen om at genetic engineering måske åbner en lige vej til at bestemme menneskers tanker og adfærd. Han prøver med det samme at mane den tanke i jorden ved at fremhæve, at den mulighed har bestået i århundreder, uden at man har forsøgt. På det ene punkt tager Medawar efter min mening for let på sagen. Han gør gældende, at ligesom man har avlet særlig egnede husdyr – eller genetisk næsten ens mus til forsøg – *kunne* man have avlet mennesker med henblik på bestemte egenskaber. Det har han ret i, men man kan ikke se helt bort fra, at der er gjort mere eller mindre bevidste forsøg i den retning. Jeg tænker ikke så meget på Hitlers forsøg på at udvikle et arisk herrefolk; *det* forsøg fik ikke lov at løbe ret længe; men kastevæsenet i Indien har formodentlig haft en lignende effekt, og i slaveriets blomstringstid (hvis man vil bruge det udtryk) er der eksempler på meget bevidst menneskeavl. Medawar kunne godt have nævnt, at viljen til at forsøge sig i den retning *har* været til stede, og at betingelserne, for at den skal træde frem, synes at være, at der et eller andet sted opstår en tilstrækkelig dyb kløft mellem befolkningsgrupper.

Formålet med Medawars artikel er at uddrive den mystik, der omgiver begrebet genetic engineering. Det vigtigste er, at han viser læserne, at nok kan man forestille sig, at en kvinde kunne komme til at føde et barn med præcis de samme arveanlæg som hos den person, der var valgt som forbillede, men at de manipulationer, der ville være nødvendige, *intet har med genetic engineering at gøre*. Den proces, der her er tale om, begynder med, at kernen i et befrugtet æg udskiftes med en kerne taget fra en celle hos den person, man ville „kopiere“, og

processen fortsætter efter, at ægget er anbragt i livmoderen hos den kvinde, der skal føde barnet. Det er ikke utænkeligt, at denne proces lod sig gennemføre, men de religiøse, læge-etiske og lovgivningsmæssige problemer, der ville melde sig, er så alvorlige, at man kan forudse en voldsom debat om forsøgets berettigelse. Heri ligger nok den bedste garanti, vi kan få, mod ansvarsløse forsøg i den retning.

Til slut kommer Medawar ind på en tankegang, som jeg synes er vigtig at få med. Han tager udgangspunkt i *science fiction*, hvor alt kan lade sig gøre, og peger på, at en forfatter, der får en god idé, kan gå lige til sagen og skrive. Vi ville tilmed betragte det som en krænkelse af ytringsfriheden, hvis man på en eller anden måde lagde ham hindringer i vejen. Hvis man ikke ved, hvordan eksperimentel videnskab arbejder, kan man derfor let få det indtryk, at hvis en science fiction skribent kan udnytte en god idé på stedet, så kan en biolog vel også, og hvordan skal man så føle sig bare nogenlunde tryk for, hvad der pludselig kan dukke op af nye og uprøvede muligheder?

Her rammer Medawar plet, for denne vage følelse af, at videnskaben uden varsel kan bringe hvad som helst ned over os, har sikkert gjort meget til at skabe *utryghed* over for forskning og forskere i almindelighed. Her kommer vi tilbage til noget, der også er fremhævet i min kronik: der er næsten altid meget langt fra den gode idé til resultater, der kan udmøntes i praksis. Denne afstand kan måles både i tid og i penge. Moderne videnskab er som bekendt kostbar, og forskeren med den gode idé må med jævne mellemrum søge støtte til sit projekt f. eks. hos forskningsrådet. Om han får støtte afhænger derfor af, om de kolleger, der sidder i rådet, finder at projektet bør føres videre. Under hele dette forløb er der altså mulighed for at forskere, der kender projektet, kan reagere overfor mulige risici, således som Paul Berg og hans kolleger gjorde overfor genetic engineering.

Skeptikere kan med rette spørge om dette ene eksempel på at forskere selv har taget initiativer giver nogen sikkerhed. Det gør det naturligvis ikke, og der er nok af eksempler på, at et forsknings- og udviklingsprogram *ikke* har været under forsvarlig kontrol – Talidomid-affæren og Seveso-katastrofen er grelle eksempler. Det positive i DNA debatten er først og fremmest, at den viser, at forskere selv kan reagere ansvarligt, og at man derfor i fremtiden kan kræve, at de gør det i større omfang, end man har været vant til.

Litteraturhenvisninger

1. O. Maaløe: Videnskab og etik. Kronik i Politiken 14/11 1975.
2. O. Maaløe: Louis Pasteur. I „Store Naturforskere“, p. 82 ff, Reitzel, København 1958.
3. J. D. Watson: Dobbeltspiralen. Schönberg, København 1969.
4. Readings from SCIENTIFIC AMERICAN: The Molecular Basis of Life. Freeman & Co., San Francisco 1968:
 - D. C. Phillips: The Three-Dimensional Structure of an Enzyme Molecule, p. 52 ff.
 - F. H. C. Crick: The Structure of the Hereditary Material, p. 65 ff.
 - F. H. C. Crick: The Genetic Code, p. 198 ff.
5. P. B. Medawar: The DNA Scare. The New York Review of Books, 24, No. 17, October 27, 15–20 (1977).

Grundvidenskaben i dag er navnet på en foredragsrække, Det Kongelige Danske Videnskabernes Selskab begyndte i efteråret 1976. Formålet er at bidrage til en større forståelse af den forskning, der ikke direkte stiler mod praktisk anvendelse, men mod forøget indsigt i sammenhængen i verden.

Pjeceserien bygger på disse foredrag. Forfatterne er fremtrædende forskere hentet såvel i som uden for Selskabets medlemskreds. Fremstillingen er gjort så almen, at det enkelte hæfte kan tjene som udgangspunkt for en videre beskæftigelse med de behandlede fag og emner. Hertil hjælper også omfattende litteraturhenvisninger.

Behandlingen af de enkelte naturvidenskabelige og humanistiske videnskabsgrene sigter mod at give et indtryk af forskningens udvikling i den sidste menneskealder. Det drejer sig ikke alene om metoder og resultater; også spørgsmålet om grundforskningens praktiske betydning og de farer, den kan rumme, berøres. I det første hæfte drøftes den grundvidenskabelige forskning som helhed samt dens samfundsmæssige rolle.

De nedennævnte 10 pjecer udgør tilsammen bind I, og titelark hertil findes i nærværende hæfte. Forventeligt vil der senere kunne udsendes to bind (2 × 10 hæfter) med de foredrag, der er holdt 1977/78, og dem der er planlagt for vinteren 1978/79.

1. Mogens Pihl: Hvad er grundvidenskab?
2. Erling Bjøl: Politik som videnskab.
3. Søren Egerod: Det fjerne Østens sprog – sammenhænge og påvirkninger.
4. C. Møller: Omvæltninger i fysikernes tankesæt i vort århundrede.
5. Arne Noe-Nygaard: Jordens nye ansigt.
6. Olaf Pedersen: De eksakte videnskabers historie.
7. P. Nørregaard Rasmussen: Økonomisk vækst.
8. Erik A. Nielsen: Hvad kan litteraturvidenskaben?
9. Ingmar Bengtsson: Musikvidenskab nu og i fremtiden.
10. Ole Maaløe: Biologiens molekylære grundlag.

Pris kr. 12,85 incl. 18 % moms.

ISBN 87-87696-11-8