

NIELS OLE KJELDGAARD

Hvad ved vi om livets oprindelse, og hvilke af livsmekanismernerne forstår vi?

Molekylærbiologiens bidrag til en lidt større klarhed

For omkring 420 år siden var Tycho Brahe travlt optaget af alky-miens mysterier. Da han om aftenen den 11. november 1572 for-lod laboratoriet ved herregården Heridsvad i Skåne, betragtede han som så ofte før stjernehimmelen. Her så han til sin store overraskelse en ny og meget stærkt lysende stjerne midt i stjerne-billedet Cassiopeia. Det han så var imidlertid ikke noget, der skete hin novembernat, men det var signalet fra en begivenhed, der var sket 10.000 år forinden.

Det samme gentog sig for medarbejderne ved Las Campanas Observatoriet i Chile den 24. februar 1987, da de observerede en supernova i den store Magellanske stjernetåge. Mange astron-omer verden over fik straks travlt med at følge signaler fra denne stjerneeksplosion, som i virkeligheden var sket for omkring 150.000 år siden.

Ved at betragte stjernehimmelen kan vi således i et og samme øjeblik få informationer om begivenheder i verdensrummet, hvoraf nogle kan være forholdsvis nutidige, mens andre har væ-ret flere milliarder år om at nå os. Vi modtager derfor til stadig-hed signaler om begivenheder fra den tid, da livet begyndte på planeten Jorden. Måske indeholder nogle af disse fysiske signaler også en besked fra andre fjerne planeter om levende organismer, der allerede var under udvikling, da signalet blev sendt.

Ligesom astronomernes signaler fra verdensrummet gør fortid til nutid, kan vi håbe på, at biologerne kan fravryste nutidens signaler om nogle af urtidens store begivenheder, som var basis for, at Jorden i dag er befolket med en vrimmel af højst forskelligartede levende organismer.

Astronomerne fortæller os, at Jorden opstod for omkring 4,5 milliarder år siden som et varmt og ugæstfrit sted. I løbet af årmillioner blev Jordens overflade afkølet så meget, at vanddamp kunne fortættes til væske og dække store områder af planeten. Hermed blev der skabt den første absolutte betingelse for, at liv kunne opstå, da vand er nødvendigt for alle de kemiske processer, der foregår i de levende celler.

Man formoder, at atmosfæren endvidere bestod af brint, metan og ammoniak. Dette miljø gav mulighed for, at lyn og solens ultraviolette stråling kunne fremkalde et virvar af kemiske reaktioner, som også kunne føre til dannelsen af en lang række af de kulstofforbindelser, som vi finder i nutidens levende organismer. Det er rimeligt at antage, at disse organisk-kemiske stoffer i løbet af den første milliard år blev ophobet i koncentrationer, der var tilstrækkeligt høje til, at ur-havet eller ur-tidens søer kunne blive arnested for de første spæde trin af livets opståen. Måske skete dette blot et enkelt sted på kloden, måske er udviklingen sket flere steder samtidig.

Der findes i dag klipper, som kan give os vidnesbyrd om tiden, da Jorden var ung. I nogle af disse 3,5 milliarder år gamle klippeformationer er der fundet spor af simple encellede organismer, som minder om vore dages bakterier.

Mere udviklede og komplekse celler af den type, vi i dag kender som gær eller skimmelsvampe, viste sig først for omkring 1,4 milliarder år siden. Også disse var encellede organismer. De tidligste mangelcellede organismer synes først at være udviklet for omkring 500 millioner år siden.

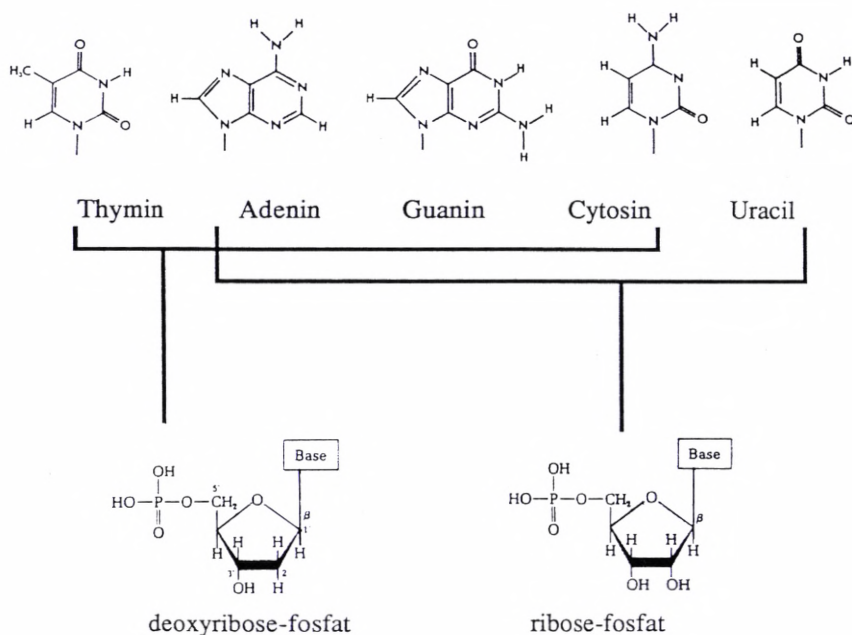
Palæontologien fortæller os uhyre meget om organismernes udvikling, men den viser os kun de ydre spor af liv bevaret i sten. De substanser, der var bærere af livet, er forlængst forsvundet, og dog er det disse substanser, som må interessere os mest, når vi skal søge efter livets opståen.

Ligesom stjernernes stråling har været myriader af år om at nå os for at give oplysninger om fortidens hændelser i kosmos, kan vi håbe på, at spor fra livets uendelig fjerne fortid også er afspejlet i nutidens levende organismer. Men hvor skal vi lede? Umiddelbart kunne man forestille sig, at bakterier og blå-grønaler, der er nutidens mest primitive celler, må have den største lighed med de allerførste encellede organismer. På den anden side har de fleste simple celler en formidabel væksthastighed, hvorfor de måske også har haft mulighed for at ændre sig langt mere end de 1,4 milliarder år yngre, mere udviklede og langsomt voksende celler. Feltet er helt åbent, og vi må søge efter urtidens spor overalt i den levende verden.

Hvad forstår vi ved LIV?

For at vide, hvad vi skal søge efter, må vi nødvendigvis have en idé om, hvad vi skal forstå ved LIV.

Selv om vi nok allesammen har en fornemmelse af, hvad der er levende, og hvad der er dødt, er det ikke så ligetil at opstille en klar definition på LIV. Hos dyr synes begrebet at være relativt enkelt. Når et dyr løber omkring, er det levende, ligger det stille, er det enten dødt, eller også sover det. Men hvad med planter? Hos disse levende organismer er vores fornemmelse af liv mere på afstand. Vi bryder os måske ikke så meget om at skære hovedet af en kylling, men en gulerod trækker vi uden skrupler op af jorden og gnasker i os med stor fornøjelse. Om vinteren, når et træ står uden blade, er det heller ikke så nemt for os at konstatere, om dette træ er levende eller dødt. Vi må vente på forårets komme. Skelnen mellem liv og død bliver endnu sværere, når vi kommer til de encellede organismer, og når vi kommer til virus, bliver det helt umuligt. Jeg skal derfor ikke her gøre forsøg på at opstille en tilbundsgående definition af begrebet LIV, så meget mere som det måske er usikkert, om de første spor af »LIV« her på Jorden fulgte nøjagtig de samme biologiske principper, som benyttes af nutidens levende celler. Dog, evnen til at blive ophav



Figur 1. Den kemiske struktur af de to sæt på hver fire nukleotider, der indgår i opbygningen af DNA og RNA. DNA er opbygget af deoxyribonukleotider og RNA af ribonukleotider. De ringformede purin- og pyrimidin-grubbers binding til sukker-fosfat-molekylet er angivet med Base.

til kopier af sig selv er en foreteelse, der er fælles for alt levende, og som nødvendigvis altid må have været baggrunden for LIV. Det er nok ved disse processer for selvkopiering, at vi må starte vores søgen efter livsfænomenernes allerførste start.

Cellen er basis for alt liv. Alle organismer er opbygget af celler; nutidens dyr og planter er fler- eller mange-cellede, mens mange mikroorganismer er encellede. I den første halvdel af dette århundrede afslørede biokemiens analyser, at alle levende celler er omgivet af en *lipid-membran*, der fungerer som cellernes grænse mod omverdenen. Cellemembranen skaber herved et indre miljø, der er specielt gunstigt for cellens kemiske processer, og som omslutter cellernes dominerende komponenter: DNA, RNA og *proteiner*. Det er disse tre komponenter, der indeholder nøglen

til livet, og som udgør tre forskellige verdener, som dog er totalt integrerede og koordinerede i nutidens levende celler.

DNA udgør arvelighedens stabile verden, der videregiver de arvelige egenskaber til nye generationer med en uhyre lille fejlmargin. Fire forskellige, men dog analoge kemiske forbindelser, kaldet deoxyribonukleotider, udgør grundelementerne i dette fantastiske molekyle.

Med fire ribonukleotider som byggesten fungerer RNA som informationsstrømmens univers, hvor en række RNA-molekyler viderebringer arvelighedens mønster og bringer dette til at fungere i cellerne gennem dannelsen af proteiner.

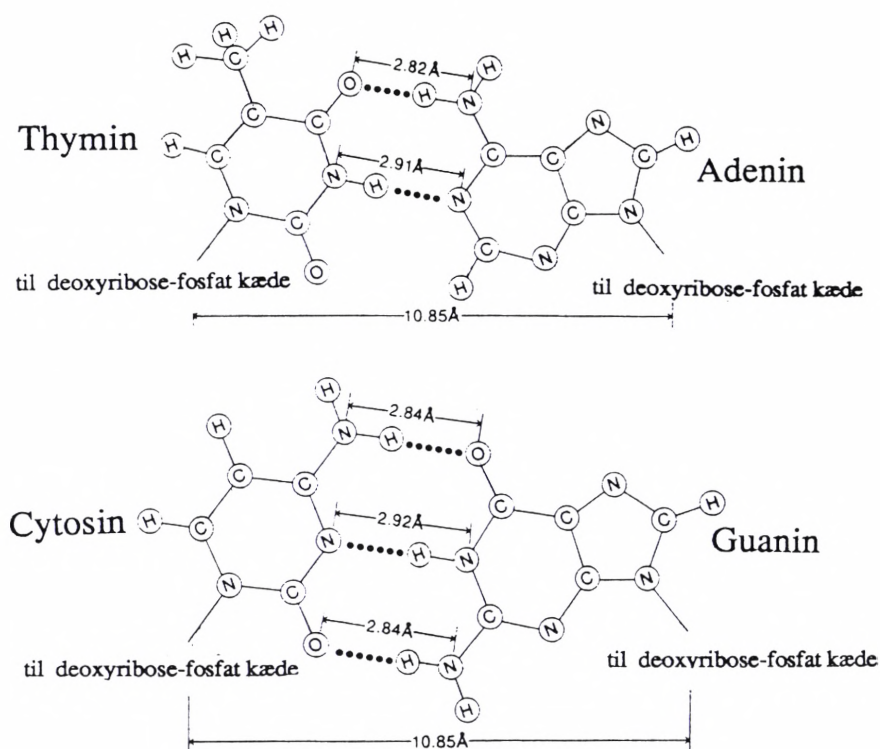
Med deres 20 forskellige aminosyrer udgør proteinerne cellernes udøvende magtsfære, idet de får alle cellens kemiske processer til at forløbe i et passende dynamisk tempo.

Grundlaget for livet består således af blot 28 forskellige kemiske komponenter.

DNA-molekylernes verden

I alle nulevende celler er de arvelige egenskaber knyttet til DNA, opbygget som uhyre lange kæder af sammenkoblede deoxynukleotider. Kemisk set består deoxynukleotiderne af et sukker-molekyle, deoxyribosefosfat, der er koblet enten til purinerne: adenin (A) og guanin (G), eller til pyrimidinerne: cytosin (C) og thymin (T) (figur 1). Det er rækkefølgen af disse fire deoxynukleotider i DNA-kæden, der er bestemmende for den arvelige information. I 1953 foreslog Watson og Crick, at DNA i cellerne findes som et dobbeltstregnet molekyle, hvor DNA-kæderne er snoet sammen to og to omkring hinanden i form af en dobbelt helix, og hvor sammensætningen af den ene kæde giver en slags spejlbillede af den anden kæde. Denne dobbeltkarakter af DNA gav en simpel forklaring på, hvordan DNA-molekylerne bliver mangfoldiggjort, og hvordan de arvelige egenskaber bliver videreført uændret til ny generationer af celler.

Ved at se lidt nærmere på opbygningen af DNA-molekylet og



Figur 2. Brintbindinger mellem et thymidin-adenin-par og et guanidin-cytosin-par. I DNA-molekylet kan der dannes to brintbindinger mellem adenin og thymidin og tre brintbindinger mellem guanidin og cytosin. Å = Ångström = ti milliontedel millimeter.

de mekanismer, der fører til replikationen af DNA, kan vi måske lære noget om principperne for livets begyndelse.

I DNA er purin- og pyrimidin-grupperne A, G, C og T alle rettet mod midten af det dobbelt-strengede molekyle. Strukturen af de ringformede purin- og pyrimidin-grupper giver mulighed for, at der parvis, og på en helt specifik måde, kan dannes svage kemiske bindinger, kaldet brint-bindinger, mellem ringene (figur 2). Således betinger molekylestrukturen, at adenin vil danne par med thymidin (A=T par), og guanin vil danne par med cytosin (G≡C par). Dannelsen af brintbindinger vil således garantere, at en adenin-gruppe på den ene streng altid modsvarer af en thymidin-gruppe på den anden, medens en guanin-gruppe på den ene

altid vil modsvares af en cytosin-gruppe på den anden streng (figur 3). Det er dannelsen af brintbindinger, det, der kaldes base-parringen, der garanterer, at rækkefølgen af de ringformede grupper i den ene streng af et DNA-molekyle altid vil modsvares af en komplementær rækkefølge i molekylets anden streng. Den arvelige information, der ligger gemt i rækkefølgen af deoxyribonukleotider, er således til stede i to eksemplarer, om end det er



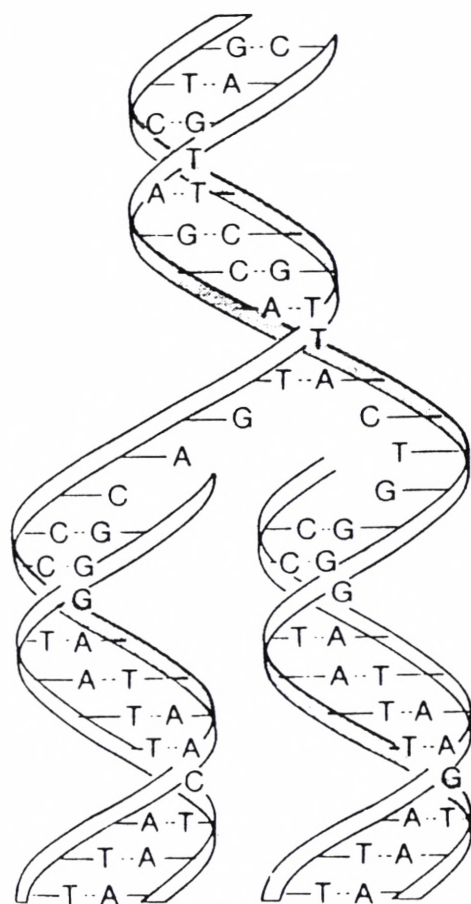
Figur 3. Helix-struktur af DNA. De ydre bånd af det spiralformede dobbeltstrengede molekyle repræsenterer kæder af sammenkoblede deoxyribose-fosfat-molekyler. De ringformede, flade purin- og pyrimidin-grupper er lokaliseret mod midten af spiral-strukturen, i afstande, der let tillader, at dannelsen af brintbindinger finder sted. Brintbindingerne, der stabiliserer spiralstrukturen, er vist skematisk på den højre figur.

to komplementære kopier. Denne opbygning af DNA-molekylet giver derfor en meget høj sikkerhed for, at den arvelige information vil blive bevaret.

I tiden mellem to celledelinger bliver cellens arvemasse fordoblet for senere at blive ligeligt fordelt mellem de to datterceller. I alle celler er der en række proteiner, der som enzymer medvirker ved denne fordobling. DNA-polymerase er det enzym, der er ansvarligt for sammenkoblingen af deoxynukleotiderne til de uendelig lange DNA-kæder. Fra hver kæde af det dobbeltstrengede molekyle vil der dannes en ny DNA-streng, idet baseparringen tager vare på, at det er de korrekte purin- og pyrimidin-baser, der bliver indbygget på de rigtige steder. Det må naturligvis være et problem at få et meget stort dobbeltstrengt, spiralsnoet molekyle til at blive til to ligeså store spiralsnoede molekyler (figur 4). Cellerne har derfor også brug for enzymer, som sørger for, at spiralstrukturen bliver åbnet i det område, hvor DNA-polymerase-molekylerne skal replicere DNA-strengene. De enzymer, der deltager i DNA-replikationen, er genfundet i alle levende celler, såvel i de simple som i de højt udviklede celler. DNA-verdenen må således have fundet sin endelige funktionelle form tidligt under cellernes udvikling. Men naturligvis er der forskelle. I bakterier findes arvemassen som et eneste stort DNA-molekyle, der endda er endeløst, idet molekylets to ender er forbundne. Hos bakterien *Escherichia coli* indeholder dette gigantiske, »cirkulære« molekyle 4,7 millioner nukleotid-par. Hos de mere udviklede celler findes flere forskellige »lineære« DNA-molekyler indesluttet i en cellekerne. I forbindelse med DNA-replikationen bliver hvert af disse DNA-molekyler opviklet til et kromosom, som derefter fordeles ligeligt mellem dattercellerne under celledelingen. I menneskets celler findes der således 24 forskellige DNA-molekyler med i alt 3 milliarder basepar, som ved cellernes deling fordeles over 22 kromosomer og 2 køns-kromosomer.

RNA-molekylernes verden

Cellernes DNA indeholder den arvelige information for dannelsen af flere tusind forskellige proteiner. I løbet af 1960'erne gav den molekylærbiologiske forskning løsningen på, hvordan informationen i DNA kan oversættes til en proteinstruktur og herved få et funktionelt indhold. Man fik belyst, hvorledes en rækkefølge af nukleotider kan blive »oversat« til en rækkefølge af aminosyrer i proteinerne gennem brugen af den genetiske kode. Tre forskellige typer af RNA-molekyler er medvirkende ved denne oversættelse.



Figur 4. Replikation af et DNA-molekyle. DNA-syntesen finder sted i området omkring forgreningen. Det samme gælder de processer, der afhjælper de struktur-mæssige problemer, som opstår, når et uhyre langt dobbeltstrengt molekyle skal snoes op og blive til to lige så lange dobbeltstrengede DNA-molekyler.

I lighed med DNA er RNA opbygget af fire forskellige nukleotider; her er det imidlertid ribonukleotider, der indeholder sukker-gruppen ribose-fosfat. To af ribonukleotiderne indeholder purin-grupperne: adenin (A) og guanin (G), mens de andre to indeholder pyrimidin-grupperne: cytosin (C) og uracil (U) (figur 1). I alle nutidens organismer findes der et enzym, RNA-polymerase, som er ansvarligt for, at den genetiske information i DNA bliver overført på RNA-form. De fire ribonukleotider bliver sammenkoblet til et enkeltstrenget RNA-molekyle, idet nukleotid-rækkefølgen af den ene DNA-streng bliver kopieret, også her ved hjælp af baseparings-mekanismen. Guanin danner basepar med cytosin ($G \equiv C$), og adenin pardanner med uracil ($A = U$).

De områder af cellernes DNA, der koder for strukturen af et protein, kopieres til RNA-molekyler, der kaldes messenger-RNA (mRNA). I cellens cytoplasma vil disse forbinde sig med et makkerpar af ribosomale partikler, der koordinerer de talrige trin i proteinsyntesen. De to ribosomer, et lille og et stort, indeholder hver sit store RNA-molekyle (rRNA), som er kompleksbundet med i alt 50 forskellige ribosomale proteiner. Oversættelsesprocessen fra en nukleotid-kode i mRNA til en rækkefølge af aminosyrer i et protein involverer endnu en gruppe RNA-molekyler, kaldet transfer-RNA (tRNA). Ved en enzymatisk reaktion kan disse relativt små RNA-molekyler blive sammenkoblet med en given aminosyre. Hvert medlem af tRNA-gruppen kan kun kobles til én aminosyre. I en anden del af molekylet findes en rækkefølge på tre ribonukleotider, der på en entydig måde kan danne nukleotid-par med tre nabostillede nukleotider i et mRNA-molekyle. Denne baseparring foregår, når de tre nukleotider i mRNA er lokaliseret på et ganske bestemt sted i ribosom-parret. Oversættelsen af den genetiske information til en aminosyre-rækkefølge i proteinet foregår således i grupper på tre nukleotider. Mønstret for oversættelsen er givet i skemaet for den genetiske kode, som viser relationerne mellem de 64 mulige kombinationer af de fire ribonukleotider og de tyve aminosyrer. For hver kombination indeholder cellerne et bestemt transfer-RNA-molekyle (figur 5). Den genetiske kode er universel, idet det er den samme tre-nukleotid-kode, der benyttes af alle kendte organismer. I få

UUU Phe UUC UUA Leu UUG	UCU Ser UCC UCA UCG	UAU Tyr UAC UAA Ter UAG	UGU Cys UGC UGA Ter UGG Trp
CUU Leu CUC CUA CUG	CCU Pro CCC CCA CCG	CAU His CAC CAA Gln CAG	CGU Arg CGC CGA CGG
AUU Ile AUC AUA Met AUG	ACU Thr ACC ACA ACG	AAU Asn AAC AAA Lys AAG	AGU Ser AGC AGA Arg AGG
GUU Val GUC GUA GUG	GCU Ala GCC GCA GCG	GAU Asp GAC GAA Glu GAG	GGU Gly GGC GGA GGG

Figur 5. Den genetiske kode. Tabellen viser de 64 mulige kombinationer af en rækkefølge af tre nukleotider sammensat af fire ribonukleotider. De tri-nukleotid-sekvenser, der findes på messenger-RNA-molekylerne, er angivet sammen med de aminosyrer, der svarer til de pågældende sekvenser. Til 20 aminosyrer svarer der 61 tri-nukleotider, og der er derfor nogle aminosyrer, som har flere tri-nukleotid-koder. Tre trinukleotider (Ter) giver ribosomerne signal om at afslutte proteinsyntesen.

Phe: phenylalanin, Leu: leucin, Ile: isoleucin, Met: methionin, Val: valin, Ser: serin, Pro: prolin, Thr: threonin, Ala: alanin, Tyr: tyrosin, His: histidin, Gln: glutamin, Asn: asparigin, Lys: lysin, Asp: asparingsyre, Glu: glutaminsyre, Cys: cystein, Trp: tryptophan, Arg: arginin, Gly: glycin.

tilfælde er der observeret enkelte afvigelse, som giver interessante informationer om visse udviklingsmæssige relationer.

I alle nutidens organismer, såvel i bakterier som i de mere udviklede organismer, er proteinsyntesen baseret på messenger-

RNA-molekyler, to typer ribosomale partikler og 61 tRNA-molekyler. I de mere udviklede celler, hvor DNA er lokaliseret i en cellekerne, dannes mRNA-molekylerne i cellekernen for derefter at blive transporteret til cellens cytoplasma, hvor de forbinder sig med de to ribosomer.

Informationsstrømmen med tre typer af RNA-molekyler har samme virkemåde i alle organismer. Det er derfor sandsynligt, at disse funktioner ligeledes må være blevet fastlagt på et meget tidligt trin i cellernes udviklingshistorie. Undersøgelser af nukleotid-rækkefølgen af rRNA fra forskellige organismer har derfor haft stor betydning for at fastlægge den vej, som udviklingen har fulgt.

Proteinernes verden

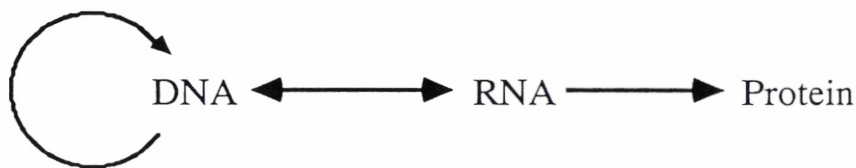
Proteinerne udgør cellernes funktionelle verden, idet de er nødvendige for forløbet af de mangfoldige kemiske processer, som er en betingelse for cellernes og organismernes eksistens og funktion. Desuden udgør nogle proteiner vigtige form-elementer i cellerne. Proteinernes brede funktionsspektrum beror på, at de er opbygget af aminosyrer med en vidt forskellig struktur, og at varierende kombinationer af de tyve aminosyrer resulterer i vidt forskellige rumlige opbygninger af proteinmolekylerne. For omkring tredive år siden blev der udviklet metoder, der gjorde det muligt både at bestemme rækkefølgen af aminosyrer i proteiner og at analysere proteinernes rumlige struktur.

Biokemiske undersøgelser har vist, at en lang række af de *enzymer*, der er af central betydning for stofskiftet, kan genfindes i alle levende celler. Det er dog ikke alene de enzymatiske reaktioner, der er fælles; undersøgelser af proteinernes opbygning har vist, at der, på meget forskellige trin af organismernes udvikling, er væsentlige fællestræk i proteinernes struktur og i rækkefølgen af aminosyrer i proteinerne. Undersøgelserne af proteiners opbygning har derfor kunne bruges til at forbinde palæontologiens tidsskema for arternes udvikling med ændringer i rækkefølgen af aminosyrer i proteinerne.

Det centrale dogme

I 1958 formulerede Francis Crick det, han kaldte »biologiens centrale dogme«. Hermed postulerede han, at den genetiske informationsstrøm går fra DNA over RNA til protein og aldrig i modsat retning (figur 6). Dette postulat er i høj grad blevet bekræftet af senere undersøgelser, men det fik en drejning, idet det viste sig, at RNA også kan fungere som arvemateriale, da der hos bakterier, planter og dyr findes virus, der har et RNA-genom. Blandt disse RNA-virus findes der hos pattedyr en gruppe af virus, der kaldes retrovirus, og som bl.a. omfatter AIDS-virus. De to amerikanske forskere David Baltimore og Howard Temin viste i 1970, at retrovirus-genomet indeholder et gen, som koder for revers-transkriptase, som er et enzym, der kan overføre en rækkefølge af ribonukleotider i RNA til en rækkefølge af deoxyribonukleotider i et DNA-molekyle. Crick's »dogme« måtte altså modificeres, og DNA og RNA blev på en vis måde ligeværdige som bærere af den arvelige information.

For omkring femten år siden var der således opstillet et temmelig præcist billede af de biologiske funktioner i nutidens celler. Dette gav visse muligheder for at ekstrapolere disse funktioner til fortiden og at opstille hypoteser for organismernes opståen og udvikling. Ved at forsøge at opstille hypoteser for livets begyndelse stødte man dog endnu engang på det gamle dilemma om hønen eller ægget. Hvem var det, der kom først? DNA-molekylerne er nødvendige for, at den arvelige information kan blive overbragt til kommende generationer, og som kilde for den information, der medfører dannelsen af de nødvendige enzymer. Samtidig er en række af disse enzymer nødvendige for syntesen af nye DNA-molekyler og for dannelsen af proteiner.



Figur 6. Crick's centrale dogme.

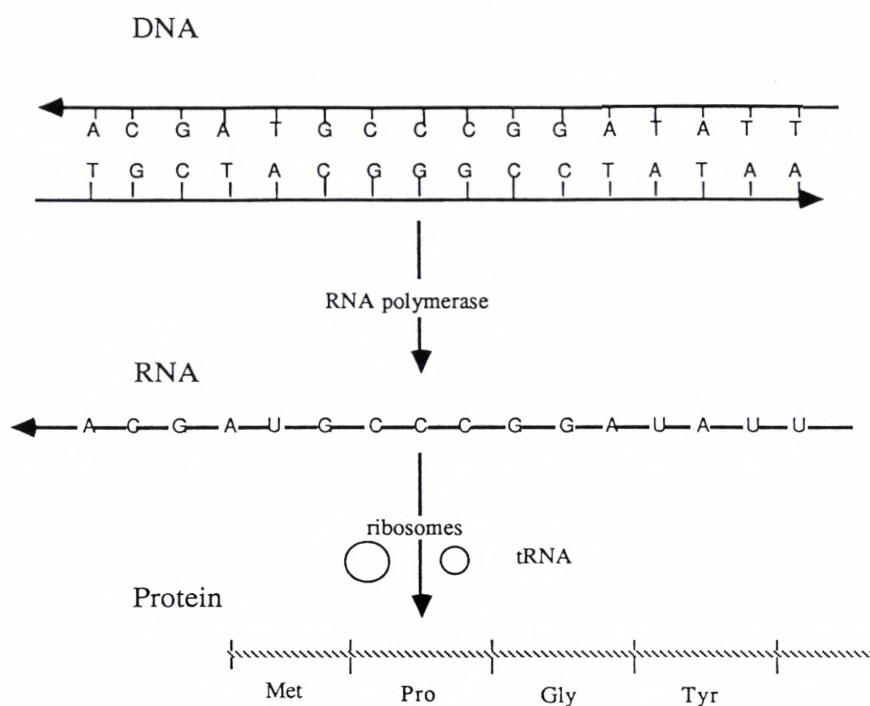
Gensplejsning og DNA-sekventering

En ny revolution inden for molekylærbiologien gav fra midten af 1970erne mulighed for at trænge nærmere ind i arvemassens mysterier. Gensplejsningens metoder gjorde det muligt at mangfoldiggøre udvalgte fragmenter af DNA-molekyler, idet man benyttede bakterier til at producere det ønskede DNA i ret store mængder. Det er denne forholdsvis komplicerede proces, der er blevet kaldt kloning af DNA-fragmenter. Fred Sanger i England og Walter Gilbert i USA udviklede metoder, der gjorde det muligt, på en nem og hurtig måde, at bestemme rækkefølgen af de fire deoxynukleotider i DNA. Der var således både tilstrækkeligt materiale og en metode, der tillod en detaljeret analyse af den arvelige information i alle arter af celler.

Tidligere eksperimentelle forudsigelser for opbygningen af bakteriernes genstruktur viste sig at passe. Hos bakterier og andre simple celler er generne placeret tæt ved siden af hinanden, kun afbrudt af korte DNA-områder, som medvirker til at regulere produktionen af det kodede protein. Ved hjælp af nukleotid-rækkefølgen i DNA, det man kalder DNA-sekvensen, var det muligt at forudsige aminosyre-rækkefølgen i proteiner, idet man benyttede kendskabet til den genetiske kode. Hos de simple celler eksisterer der således en helt entydig, tæt relation mellem generne på DNA, messenger-RNA-molekylernes opbygning og proteinerne struktur (figur 7).

De opdeltede gener

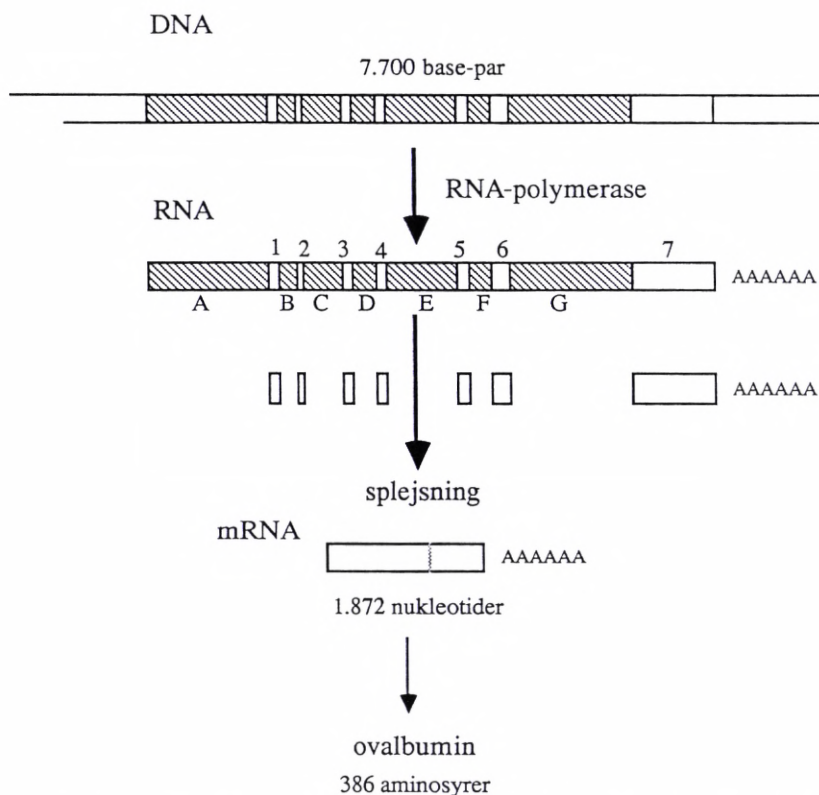
Hos de mere avancerede celler viste forholdene sig dog at være noget mere udviklede. Fra cellerne kan man isolere de messenger-RNA-molekyler, der er bestemmende for proteinernes biosyntese. Ved hjælp af retrovirus-enzymet, revers-transkriptase, kan dette mRNA omdannes til DNA-molekyler, som igen ved gensplejsning kan klones i bakterier. Der er nu mulighed for at udvælge netop det DNA, der svarer til det ønskede protein. En



Figur 7. Oversættelsesmekanismen fra DNA til protein. Deoxyribonukleotid-sekvensen af et dobbeltstrengt DNA bliver med RNA-polymerase kopieret til en ribonukleotid-sekvens i et mRNA-molekyle, som derefter kan oversættes til en rækkefølge af aminosyrer, idet tri-nukleotid-koden benyttes. Kendes deoxyribonukleotid-sekvensen af et DNA-molekyle, kan man således forudsige rækkefølgen af aminosyrer i et protein, der kodes af DNA-området.

bestemmelse af nukleotid-sekvensen af det klonede DNA giver igen mulighed for at forudsige aminosyre-opbygningen af proteinet. Dette kloningsarbejde gav ingen principielle overraskelser; proteinernes struktur afspejlede som forventet mRNA-molekylernes opbygning. Ved kloning og sekvens-bestemmelsen af selve generne, som er indeholdt i cellekernernes DNA, viste der sig derimod hurtigt overraskelser. I de højtudviklede celler ligger den genetiske information for dannelsen af et proteinmolekyle ikke samlet som hos bakterierne, men den er opsplittet i småstykker, som kan være spredt over et meget stort stykke DNA (figur 8). Disse gener er opbygget af områder, der blev kendt *exons*,

Ovalbumin-gen



Figur 8. Introns og exons i genet for ovalbumin. Ovalbumin produceres af cellerne i æggestokken hos fugle som et protein med 386 aminosyrer, der udgør en stor procentdel af æggehviten. Genet for dette protein dækker et område på 7.700 basepar og er opbygget af 7 introns (A-G) og 7 exons (1-7). Gen-området bliver kopieret i sin helhed til et RNA-molekyle, som derefter tilføjes en række adenin-ribonukleotider i den ene ende, RNA-molekylet undergår en række splejsnings-reaktioner, hvorved de 7 exons bliver sammenkoblede til et mRNA-molekyle på 1.872 nukleotider. Ved syntesen af ovalbumin er det dog kun 1158 nukleotider, der bliver oversat til en aminosyre-sekvens. De første 64 og de sidste 650 nukleotider af mRNA-molekylet oversættes ikke.

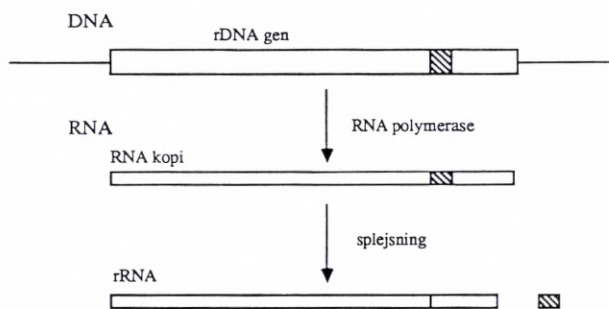
som indeholder informationen for dannelsen af en del af et protein, og af områder kaldet *introns*, der er informations-tomme områder. En intron kan have en meget variabel størrelse, der strækker sig fra omkring 50 til omkring 50.000 nukleotidpar. Da

generne samtidig er opbygget af et stort antal introns og exons, kan strukturen af et protein være bestemt af et gen-område med en størrelse på op til flere hundrede tusind nukleotidpar. I cellekernen bliver hele gen-området kopieret til et stort RNA-molekyle, der således er en kopi af både exons og introns. Dette RNA undergår derefter en række enzymatiske reaktioner, hvorved alle introns bliver fraspaltet og de talrige exons sammenkoblet til det messenger-RNA-molekyle, som eksporteres fra cellekernen og oversættes til et protein. De enzymatiske spaltningssreaktioner, som er blevet kaldt *splejsning*, involverer fem forskellige små RNA-proteinpartikler, der findes i cellekernen. Her tager de vare på, at exon-sammenkoblingen finder sted mellem de korrekte nukleotider.

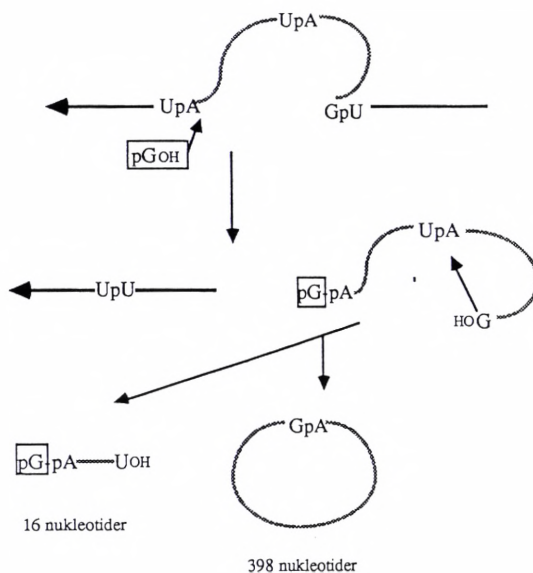
Så godt som alle RNA-molekyler i de mere avancerede celler bliver syntetiseret som primær-produkter, der er større end de endelige funktionelle RNA-molekyler. Det gælder også de to andre typer af RNA-molekyler, ribosomal-RNA og transfer-RNA.

Ribozymer

Den encellede *ciliat* *Tetrahymena thermophila* er en af de mere avancerede organismer, der har været objekt for mange undersøgelser. Bestemmelsen af nukleotid-sekvensen af klonede DNA-fragmenter fra disse celler har vist, at genet for ribosomal-RNA indeholdt en intron på 413 nukleotider, som også blev genfundet i det omkring 7000 nukleotider store RNA-molekyle, der blev kopieret fra dette gen. Det var helt uventet, da det i 1981 blev observeret, at denne intron blev fjernet fra RNA-molekylet, uden at det var nødvendigt at tilsætte enzym. RNA-molekylet fungerede selv som et enzym og kunne selv-splejse, idet der samtidig indgik et guanin-ribonukleotid i reaktionen (figur 9). Det blev senere vist, at denne såkaldte ribozym-aktivitet var knyttet til nukleotiderne i intron-RNA, og at dette RNA kan udføre en række forskellige enzymatiske reaktioner, der medfører omdannelse af andre RNA-molekyler. En af de mest interessante af disse reaktio-



Selv-splejsnings reaktion



Figur 9. Selvsplejsning af RNA-kopiet af rRNA-genet i *Tetrahymena thermophila*. En RNA-polymerase kopierer genet og danner et stort RNA-molekyle, der indeholder en intron på 413 nukleotider tæt ved den ene ende. Denne intron kan selv-splejse, og der opstår et pre-rRNA-molekyle, som derefter opdeles i de tre rRNA-molekyler, der indgår i ribosomerne. Det drejer sig om de to store (17S og 26S) og et lille rRNA-molekyle (5,8S).

Den nederste del af figuren viser selv-splejsnings-reaktionen, hvorved intron bliver opdelt i et lineært polynukleotid med 16 nukleotider og et cirkulært med 398 nukleotider. Et guaninribonukleotid (pGoh) indgår ligeledes i splejsningsreaktionen.

ner er ribozymets evne til at katalysere en forlængelse af et allerede eksisterende polynukleotid. Ribozymet kan således fungere som en RNA-polymerase, idet det dog kun drejer sig om dannelsen af små RNA-molekyler med en længde på omkring 15 nukleotider.

Ved gensplejsning har man kunnet ændre intron-RNA i rRNA-genet fra *Tetrahymena*, og det er lykkedes at få fremstillet et lille ribozym på 19 nukleotider, der kan kopiere et allerede eksisterende RNA-molekyle ved sammenkobling af korte polynukleotider.

Der skal ikke megen fantasi til at forestille sig, at der også kan have eksisteret, og måske stadig eksisterer, et ribozym, der kan ny-syntetisere et RNA-molekyle. En sådan RNA-replikase vil både fungere som arvemateriale og som det enzym, der kan opformere arvematerialet, og det vil således forene »hønen og ægget« i et og samme molekyle.

De seneste års undersøgelser har vist, at RNA-molekyler ikke er de relativt passive molekyler, som man tidligere har antaget. I alle celler findes der et enzym, RNaseP, hvis funktion det er at omdanne forstadier af transfer-RNA til funktionelle molekyler. Dette enzym indeholder et RNA-molekyle, som er helt nødvendigt for enzymets funktion.

I december 1989 blev Nobelprisen i kemi givet til Thomas Cech, University of Colorado, og Sidney Altman, Yale University, for opdagelsen af ribozymer.

Det har ligeledes vist sig, at RNA-molekylet spiller en nødvendig rolle for funktionen af de små RNA-protein-partikler, som er involveret i fjernelsen af intron fra forstadierne til messenger-RNA.

Tidligere formodede man, at de to store RNA-molekyler, der findes i ribosomerne, var passive deltagere i proteinsyntesen, mens det var de ribosomale proteiner, der var aktivt involverede. De seneste års forskning har sået tvivl om dette og har vist, at rRNA spiller en meget aktiv rolle i proteinsyntesen.

I RNA-kæderne kan vi således genfinde mange af de egenskaber, selvkopiering og enzymatisk aktivitet, der må have været knyttet til de molekyler, der medvirkede ved livets opståen.

Et billede af livets begyndelse

Vi kan nu lade fantasien løbe og forestille os den nøgne verden for fire milliarder år siden. Russeren Oparin foreslog for omkring 70 år siden, at urtidens atmosfære af brint, ammoniak og metan blev påvirket af den kraftige ultraviolette stråling fra solen, af voldsomme lyn og af varme til at danne mange af de kulstofforbindelser, vi finder i de levende organismer. Nyere undersøgelser har vist, at disse organiske stoffer syntetiseres, hvis man lader elektriske udladninger foregå i den formodede urtidsblanding af luftarter. I løbet af millioner af år kan havene og søerne være blevet omdannet til en kraftig suppe af organisk-kemiske molekyler. Andre forskere regner dog med, at koncentrationerne næppe har været så høje, og at de organiske stoffer i stor udstrækning ville ende med at blive omdannet til tjære. Der kan næppe være tvivl om, at Jorden i urtiden var opfyldt af mineraler, sandsynligvis med en stor variation i den kemiske sammensætning. Vi ved fra nutiden, at mange mineraler har en evne til at binde forskellige organiske stoffer. Det er derfor ikke usandsynligt, at der fandtes et mineral, som i særlig grad kunne binde de ribonukleotider, der måtte findes i urtids-havet. I løbet af æoner af tid kunne en op-hobning af ribonukleotider føre til en spontan dannelse af korte RNA-kæder.

Hvis blot et eneste af disse molekyler havde ribozym-aktivitet, kunne baseparrings-mekanismen befordre dannelsen af såvel selvkopier som kopier af andre RNA-molekyler. Dette kunne føre til dannelsen af en selvformerende *RNA-verden*.

Der er dog stadig et stort uløst problem. Endnu har ingen eksperimenter fortalt os, hvordan ribonukleotiderne blev dannet i urtids-søen. En nyt »høne eller æg«-problem har afløst det gamle. Men det forhindrer os ikke i at spekulere over de senere trin i dannelsen af de første celler.

I alle nutidens levende celler findes transfer-RNA-molekyler, som er i stand til at forbinde sig med aminosyrer. Måske fandtes der i RNA-verdenen tilsvarende molekyler, som kunne forbinde sig med en aminosyre og samtidig aflæse koden i et oprindeligt messenger-RNA ved en baseparring. Ved bindingen af flere af

disse oprindelige tRNA-molekyler til et og samme mRNA-molekyle ville de påkoblede aminosyrer have store muligheder for at blive rumligt placeret så tæt på hinanden, at der var en øget sandsynlighed for, at der kunne skabes en kemisk forbindelse mellem aminosyrerne. Herved kunne de første små proteiner være blevet dannet. På et eller andet trin i udviklingen må de første RNA-protein-komplekser være opstået. Kemisk set er RNA-molekyler ikke særlig stabile, og det er sandsynligt, at protein-komplekser ville have en øget stabilitet og derfor være mere funktionelle. Urtidens spor i nutidens celler taler for, at RNA-verdenen blev omdannet til en verden af ribonukleo-proteiner, en *RNP-verden*.

Det er tankevækkende, at alle de fire deoxyribonukleotider, der i nutidens celler er byggestenen for syntesen af DNA, bliver produceret ved en enzymatisk omdannelse af de tilsvarende ribonukleotider. Det er i alle tilfælde sukker-molekylet, der bliver modificeret fra ribose til deoxyribose, foruden at uracil bliver omdannet til thymin (figur 1). Vi må således regne med, at udvælgelsen af de nødvendige enzymer var en forudsætning for, at omdannelsen af RNP-verdenen til en *DNA-verden* kunne påbegyndes som det næste trin i livets udvikling.

I første omgang var der vel mulighed for, at ribozymerne kunne klare både denne proces og polymeriseringen af deoxyribonukleotider til DNA. Nogle forskere har endda fornylig foreslået, at en RNA-DNA-verden helt uden proteiner var et led i livets udvikling.

På et eller andet tidspunkt under den milliard år lange udviklingsproces må de selvformerende enheder være blevet indekapslet i en sæk af lipider. Vi kan med tilnærmelse genskabe dette i laboratoriet og skabe relativt stabile vandige suspensioner af bitesmå kugler, hvor et uhyre tyndt lag af specielle fedtstoffer, de såkaldte fosfo-lipider, omslutter en mikroskopisk vanddråbe. Da den levende verden blev omsluttet af en lipid-membran, bevarede det indre miljø, og de biologiske processer blev fremmet.

Når vi i dag analyserer de levende celler, finder vi, at det indre miljø er uhyre rigt på kalium- og magnesium-ioner og fattigt på natrium-ioner. Det er nøjagtig den modsatte situation, vi i dag finder for cellernes ydre miljø, hvor der er talrige natrium-io-

ner, men kun få kalium- og magnesium-ioner. Dette gælder både for cellernes nære ydre miljø, som vi finder det i blodet hos dyr, og i det fjernere ydre miljø i nutidens have og søer. Det kan være fristende at postulere, at det indre cellemiljø reflekterer de omgivelser, der eksisterede, da det første liv blev omsluttet af en lipidmembran. Måske kunne en sådan hypotese give os et spor at følge for at finde de omgivelser, der var vidne til livets opståen.

Vi kan således udtænke det hændelsesforløb, der gav os den første meget primitive celle, som havde den arvelige information opbevaret i et dobbeltstrenget DNA-molekyle, og som havde simple ribosomer, der kunne oversætte messenger-RNA til proteiner ved hjælp af transfer-RNA-molekyler. I løbet af de næste par milliarder år gjorde udviklingen de enkelte reaktioner stadig mere perfekte, hvad der kan have ført til, at der opstod de simple celler, der nu viser sig for os i 3,5 milliarder år gamle forsteninger.

Alt dette er hypoteser, men det er hypoteser med et vist skær af sandsynlighed. Det er givet, at de næste årtiers undersøgelser af de cellulære processer i et stadig større spektrum af organismer og celler vil give os mulighed for at opstille et billede, som er endnu mere sandsynligt. Måske vil vi endda kunne rekonstruere enkelte af disse processer i laboratoriet. Det er dog utopisk at tro, at milliarder af års udvikling vil kunne sammentrænges til blot en menneskealders laboratorieforsøg. Om endnu et halvt århundrede vil der stadig være rum for gætteværk.

Cellernes udvikling

De celler, der nu eksisterer på Jorden, inddeler videnskaben i to store grupper: prokaryote og eukaryote.

De prokaryote celler finder vi i form af bakterier og blå-grønalger, hvis indre udgør et kontinuum med DNA, mRNA, ribosomer, tRNA og proteiner i tæt indbyrdes kontakt. De allerførste

celler må nok have haft en vis lighed med disse simple prokaryote celler.

De eukaryote celler, som vi finder hos gær, svampe, planter og dyr, er mere kompliceret opbyggede, med en klar rumlig opdeling. Cellekernen, der er omgivet af en lipidmembran, indeholder cellens store, lineære DNA-molekyler, mens f.eks. maskineriet for proteinsyntesen ligger uden for kernen. Denne ruminddeling har haft som konsekvens, at der opstod mekanismer, som kan sikre fordelingen af proteiner således, at nogle kan virke ved syntesen og bearbejdelsen af DNA og RNA i kernen, mens andre sikrer proteinsyntesen og den omfattende syntese af aminosyrer og nukleotider i cellens cytoplasma. I alle eukaryote celler findes mitokondrier, der er organeller ansvarlige for cellernes iltoptagelse og energiforsyning. I planternes blade findes derudover grønkorn (kloroplaster), som varetager omdannelsen af kuldioxyd til sukker gennem fotosyntesen. Begge disse organeller er efterkommere af prokaryote celler, der i udviklingens løb er blevet optaget som ydende og nydende bestanddele af de eukaryote cellers cytoplasma. I nutidens eukaryote celler har disse intracellulære efterkommere af prokaryote celler bevaret det cirkulære DNA, der bl.a. koder for de rRNA-molekyler, der indgår i organellernes ribosomer. Organellernes DNA koder ligeledes for enkelte mRNA-molekyler, der instruerer disse ribosomer til at syntetisere nogle af de proteiner, der indgår i mitokondriernes eller kloroplasternes opbygning. De proteiner og RNA-molekyler, som derudover er nødvendige for organellernes funktion, kodes af cellens gener og syntetiseres af cellens normale maskineri.

I menneskets celler findes der flere tusind mitokondrier, som hver indeholder et cirkulært DNA-molekyle med 16.596 basepar. Dette DNA koder for 2 rRNA-molekyler, 22 tRNA-molekyler foruden 13 proteiner, der indgår i mitokondriernes energisætning. Disse 37 molekyler udgør dog kun et lille udsnit af de flere hundrede molekyler, der er nødvendige for mitokondriernes funktion. Helt analoge forhold gælder for kloroplasterne, hvor sameksistensen med plantecellerne blev etableret med en af de fotosyntetiserende prokaryote celler, der i urtiden frigjorde den ilt, som nu udgør en så vigtig del af Jordens atmosfære.

Mange af de gener, som vi finder i de eukaryote celler, indeholder exons og introns. At nogle introns har ribozym-aktivitet taler for, at den splittede opbygning af generne er et relict, måske endda fra den tid, da det var en RNA-verden, der beherskede Jorden. Samtidig kan genernes intron-opbygning give os en sandsynlig forklaring på fremkomsten af de talrige forskellige proteiner, der sikrer cellernes funktion. Det er lidet sandsynligt, at det enorme antal proteiner, der eksisterer i Jordens organismer, er opstået hver for sig og helt uafhængigt af hinanden. Da vores klode trods alt kun har eksisteret i omkring 5×10^{17} sekunder, er det en tidsmæssig umulighed, at mangfoldigheden af proteiner kan nedstamme fra et eller få ur-proteiner, og at de er opstået ved gentagne mutationer af ur-generne, hvor der kun blev ændret ved et enkelt nukleotid ad gangen. Naturligvis forekommer der punktmutationer, men sammenligner vi strukturen af det samme protein fra forskellige organismer, ser vi, at punktmutationer kun meget sjældent bliver etableret i arvemassen. Vi ved i dag, at proteinernes rumlige struktur indeholder karakteristiske områder, kaldet domæner, og at proteinernes funktion, eller en del af en funktion, kan henføres til disse domæner. Yderligere er det blevet observeret, at det samme domæne kan findes i proteiner, der udfører forskellige, men parallelle funktioner. Det blev ligeledes konstateret, at opbygningen af et domænes aminosyre-rækkefølge bestemmes af nukleotiderne i en exon. Derfor fremsatte Walter Gilbert for en halv snes år siden en model for udviklingen af arvemassen, der blev kaldt kassette-teorien. Denne model foreslår, at der oprindeligt fandtes et begrænset antal arvelige enheder, der hver kodede for et domæne af et protein, og at generne for en lang række proteiner med forskellig funktion blev skabt ved, at disse små oprindelige gener blev kombineret på forskellig måde. Disse exons blev afbrudt af ikke-kodende nukleotid-områder, der, i genernes oprindelige udgaver, nok kan tænkes at have haft splejsnings-aktivitet.

Evolutionen

Forsteningernes vidnesbyrd fortæller os, at celler, der i opbygning lignede de nuværende eukaryote celler, eksisterede for omkring 1,4 milliarder år siden. Det tog så atter omkring en milliard år, før de eukaryote celler fik lært at samarbejde og at opnå den differentiering af cellernes funktion, der er karakteristisk for de mangecellede organismer. For omkring 500 millioner år siden var scenen skabt for udviklingen af planter og dyr. Vi ved kun meget lidt om, hvad der betingede denne udvikling. Når man sammenligner opbygningen af et bestemt protein og dets genstruktur i en række højt udviklede organismer, støder vi atter på træk af livets udvikling. Det ser ud til, at nogle proteiner, der produceres i visse højt specialiserede celler, kan være opstået inden for de seneste 100-200 millioner år gennem en skiften rundt mellem exons. Dette kan fortolkes som en meget effektiv måde at skabe nye muligheder for proteinernes rumlige opbygning, som til syvende og sidst bestemmer proteinets funktion.

Celler fra dyr og planter er karakteriseret ved, at cellekernerne indeholder meget DNA, langt mere end der efter vores nuværende viden synes at være arvemæssigt behov for.

Menneskets arvemasse er gemt i 3 milliarder basepar. Vi har set, at gen-området for ovalbumin dækker 7.700 base-par, hvoraf kun ca. 15% bestemmer opbygningen af proteiner (figur 8). Hvis vi er lidt generøse og antager, at 10.000 base-par er en gennemsnitsstørrelse for et gen-område, kan vi beregne, at menneskets kromosomer har mulighed for at bestemme strukturen af omkring 300.000 forskellige proteiner. Dette er et alt for stort tal. Med den viden, vi besidder om menneskets proteiner, må det være måske 10 gange for stort. Alt i alt kan vi således forudsige, at det kun er omkring 1-2% af menneskets arvemasse, der bliver udnyttet ved dannelsen af proteiner. Vi ved ikke ret meget om de 98%, men det er nok ikke særlig sandsynligt, at disse nukleotider er helt uden betydning. I løbet af de sidste par år har der rundt omkring i verden været taget initiativ til at få bestemt den totale nukleotid-sekvens af det menneskelige genom, foruden af arve-massen fra enkelte andre organismer. Det er ved at sammenligne

nukleotid-rækkefølgen i analoge områder af gener fra forskellige organismer, at vi engang i fremtiden om ti, tyve, måske om halvtreds år kan få tilstrækkelig information til, at de højere organismers udviklingshistorie får videnskabelig realisme.

Diskussion

OVE NATHAN: Du udviklede en spændende model for livets opståen, men du underspillede dit tema lige så meget, som en af de tidligere talere overspillede sit. Jeg lagde mærke til, at du ofte brugte udtrykket »tilfældigvis at«, og til andre tider »det var nødvendigt at«. Opfatter du hele denne lange føljeton som en udvikling, der kom til, ved *en tilfældighed*, at skabe liv og derefter fodsporene i Afrikas sand? Eller var der, efter din mening, *en nødvendighed*? Hvis du så at sige havde haft mulighed for at spille filmen igen, ville den så have udviklet sig til det samme liv?

NIELS OLE KJELDGAARD: Både og. Jeg tror ikke, at Jorden er det eneste sted, denne film udspiller sig. Hvis filmen udspiller sig andre steder, så tror jeg, at den udspiller sig næsten på sammen måde, men måske ikke nøjagtig ligedan. Blandt andet ved vi, at de 28 molekyler, der opbygger DNA, RNA og protein, har rumlige opbygninger, der giver sig udslag i visse optiske drejninger af lys. De er udvalgt på en ganske bestemt måde, som et sæt af molekyler, lad os kalde dem venstre-håndede. Jeg tror, de præcis lige så godt kunne være udvalgt som højre-håndede, som et sæt med modsatte optiske drejninger, men de kunne sikkert ikke have været en blanding af højre- og venstre-håndede. At de har et sæt ganske bestemte rumlige konfigurationer, det er en nødvendighed, men at det er denne konfiguration, der blev udvalgt, det er en tilfældighed. Det kunne sikkert lige så vel have været den modsatte konfiguration.

Når jeg bruger ordene tilfældighed og nødvendighed, så mener jeg, at de allerførste trin af livets opståen er en tilfældighed. At

der blev dannet nogle RNA-molekyler, var en tilfældighed, men fra det øjeblik, de første funktionelle RNA-molekyler var dannet, var tilfældigheden ophørt, og den videre udvikling blev i store træk en nødvendighed. Selvfølgelig kan man forestille sig, at der var opstået systemer, der fungerede dårligt; men fra det øjeblik, vi har det første godt fungerende system, er resten en nødvendighed.

Nu hævder jeg jo, at vi først får dannet RNA-molekyler; men her har vi atter et stort problem for vores billede af livets opståen. I de forsøg, der er lavet for at imitere hændelserne i den tidlige atmosfære, – elektriske udladninger i en blanding af metan, ammoniak og vanddamp, – har man aldrig set dannelse af ribonukleotider. Vi har konstateret dannelsen af alle purin- og pyrimidinbaser, adenin, guanin, cytosin og uracil, som indgår i nukleotiderne, og vi har set mange aminosyrer. Der dannes mange forskellige suktermolekyler, men det er aldrig blevet eftervist, at der dannes ribose, som indgår i ribonukleotiderne. Det er derfor muligt, at der, før vi kom til en RNA-verden, har eksisteret en præ-RNA-verden opbygget af andre nukleotider end ribonukleotider. Disse forløbere til RNA har måske indeholdt et andet suktermolekyle, og måske kunne de også katalysere de kemiske processer, som førte til dannelsen af ribose. Hvis disse præ-RNA-molekyler ikke har været tilstrækkelig stabile, så er udviklingen gået i stå, indtil en RNA-verden tog over, og udviklingen gik denne vej. Det er, hvad man kan kalde molekylær arkæologi.

ELSE HOFFMANN: Jeg er en lille smule ked af, at du stoppede ved de selvkopierende molekyler, der blev omgivet af en lipidmembran, fordi jeg er lidt bange for, at vore meget billeddannende humanistiske venner herefter vil forstå livet som selvkopierende molekyler, isoleret totalt fra omverdenen i deres eget lille urhav. Da du jo faktisk på dit sidste billede havde alle de »gulerodslignende« molekyler siddende i lipidlaget, så vil jeg gerne bemærke, at cellen meget tidligt må have udviklet sådanne proteiner, der gik igennem lipidlaget, så cellen blev i stand til at kommunikere med sine omgivelser.

»It takes a membrane to make sense out of disorder in bio-

logy«, som Lewis Thomas siger det i sin bog »Lives of a Cell«. Det må, så snart kalium ikke længere var den dominerende ion i cellens omgivelser, have været nødvendigt at udvikle iontransportmekanismer, som netop har bestået af proteiner, der har været i stand til at gå igennem lipidlaget og kommunikere med omgivelserne. Hvis ikke ionindholdet kunne reguleres, så ville den lille lipidsæk rundt om cellen simpelthen sprænges på grund af stadig indtrængning af salt og vand. Og derefter har transportproteinerne så yderligere udviklet sig, idet de har dannet grundlag for, at vi har udviklet både specifikke ionpumper og særdeles specialiserede ionkanaler, som for nerveledningens og muskelkontraktionens vedkommende er baggrund for sansefønelserne og for levende organismers bevægelighed.

Andre proteiner udvikledes i membranerne i planternes grønkorn. Disse kunne modtage lyset fra solen og omsætte det til kemisk energi, baggrunden for, at vi overhovedet har liv på jorden i den form, vi kender det. Membranproteiner er gennem udviklingen blevet mere og mere raffinerede: Nogle blev udviklet som membranreceptorer, der modtager besked fra omverdenen og sørger for, at cellen gør bestemte ting, når receptorproteinet blev ramt af det bestemte molekyle. Vi har fået antigener, hvoraf nogle er i stand til at kende andre celler og sørger for, at cellerne holder hinanden i ave og kan danne flercellede organismer. Derfor kunne jeg tænke mig at få dig til at kommentere det, der hedder regulering, herunder regulering af proteinsyntesen. Det er jo ikke blot DNA, RNA og proteiner, som går deres gang. Der er i selve livsmekanismen, som vi kender den i dag, en utrolig udvælgelse af, hvilke gener der udtrykkes, hvilke proteiner der syntetiseres, og hvornår de syntetiseres. Tror du ikke, at sådanne reguleringsmekanismer for proteinsyntesen har måttet udvikles, så snart DNA-molekylerne, RNA-molekylerne og proteinerne blev indesluttet i lipidsækken adskilt fra deres omgivelser?

KJELDGAARD: Når man spærrer noget ude, må man naturligvis også have en mulighed for at kommunikere gennem den mur, man bygger op.

Med vilje stoppede jeg op efter at have opstillet et groft billede af livet. Skulle jeg have omtalt den videre evolution, ville det have taget i det mindste endnu en time. Men det er naturligvis fuldstændig nødvendigt at have mekanismer, der kan transportere molekyler af forskellig art gennem lipid-membranen. De proteiner, der varetager disse funktioner, må sikkert være opstået på et tidligt trin i udviklingen; måske kan de endda have eksisteret, før membranerne omsluttede de første celler.

Jeg berørte ikke reguleringsmekanismerne, da jeg ikke tror, de er blandt de første trin i en primitiv udvikling. Reguleringsmekanismerne er et raffinement, der udvikledes, idet de gjorde de levende systemer mere perfekte. Reguleringen af brugen af den arvelige information involverer proteinmolekyler. Jeg formoder ikke, at udviklingen af disse proteiner har været et tidligt trin på livets stige, de er snarere et led af en uendelig lang række af biologiske begivenheder. Vi kan endnu ikke opstille komplette modeller for livets udvikling, men vi har nogle nye ord, der gør det muligt for os at begynde at tale om en udvikling.

FINN SURLYK: Som geolog bliver jeg selvfølgelig stærkt fascineret af disse uendelige tidsrum, og jeg må sige, at Ove Nathan tog lidt af duften ud af mit spørgsmål, for jeg ville selvfølgelig også straks have spurgt, om det var et resultat af en uendelig lang kæde af næsten tilfældige hændelser, eller om der skete en ændring i jordens overflades fysiske og kemiske forhold. Vi ved jo, at i de ældste lag er der faktisk tegn på ret dramatiske ændringer i atmosfærekemi, havkemi osv. Er det muligt at søge oplyst, om det var en egentlig jordisk trigger-mekanisme, som satte de afgørende hændelser i gang, eller om det er denne meget lange kæde af stokastiske processer?

KJELDGAARD: Det har jeg ikke noget ræsonnabelt bud på, men jeg kan kun gætte, at det er en lang kæde af stokastiske processer.

EBBA LUND: Jeg har et spørgsmål, som du, vistnok med vilje, ikke gik ind på. Du omtalte virus som noget underligt, og så gik du videre med gennemgang af en række meget tidlige cellefunk-

tioner, som du kom ind på i dit smukke og interessante indlæg. De mange virus, som kun indeholder RNA og ikke DNA, endda kun en enkelt kæde af RNA, – det er f.eks. influenza-, mæslinge-, polio-, forkølelsesvirus og mange andre, – de har den egenskab, at de kan tvinge cellen til noget særligt. Ud fra den genetikinformation, evt. det enzym, de har med sig i viruspartiklerne, kan virus tvinge cellen til at gøre noget, den normalt ikke kan, nemlig at lave RNA ud fra RNA. Vi tror på dit centrale dogme, men disse virus tror ikke på, at vi altid går fra DNA til RNA til protein. Vi har retrovirus, som går fra RNA til DNA til RNA til protein, og så har vi altså de andre RNA-virus, som går fra RNA til protein og samtidig kan replicere RNA. Disse funktioner, som er cellen fremmed, ligner i høj grad, hvad du fremførte som mulighed for liv på et eller andet meget tidligt stadium. I den forbindelse får jeg jo som virolog straks den idé, at det, det drejer sig om, er, at RNA-virus kom først i verden – inden cellerne. Hvad siger du til det?

KJELDGAARD: Den idé vil jeg meget gerne købe. Men disse RNA-virus skulle kunne replicere sig selv, før der var celler til stede, som de kunne vokse i. Jeg er helt overbevist om, at RNA-virus er relikter fra urgammel tid, men modificeret i tidens løb.

JES FORCHHAMMER: Som svar til Ove Nathan sagde du, at der var både højre- og venstredrejende muligheder i biologiske materialer, men det var stort set kun de venstredrejende, der havde været succesfulde. Trods alt findes jo højredrejende aminosyrer i visse bakterier. Anser du disse bakterier for at være relikter i udviklingen andre steder, og hvor meget er der forsket i dette?

KJELDGAARD: Jeg tror ikke, d-aminosyrer er relikter. De indgår ikke i den normale proteinsyntese, som udelukkende bruger l-aminosyrer. De ganske få d-aminosyrer, der findes, indgår i polypeptider med helt specielle funktioner. Jeg tror derfor snarere, at d-aminosyrerne er opstået ved modifikationer af den normale syntesevej for aminosyrer, og har vist sig nyttige for visse bakterier.