

Big Bang til naturfag

DNA

DNA er i dag det vigtigste paradigme inden for forståelsen af livs udtryk. Det bruges til at bestemme slægtsskab, forstå hvordan mutationer kan føre til evolution, og grundet sin store rolle i livs tilværelse et meget vigtigt forskningsemne til også at forstå hvordan vi kan bekæmpe sygdomme.

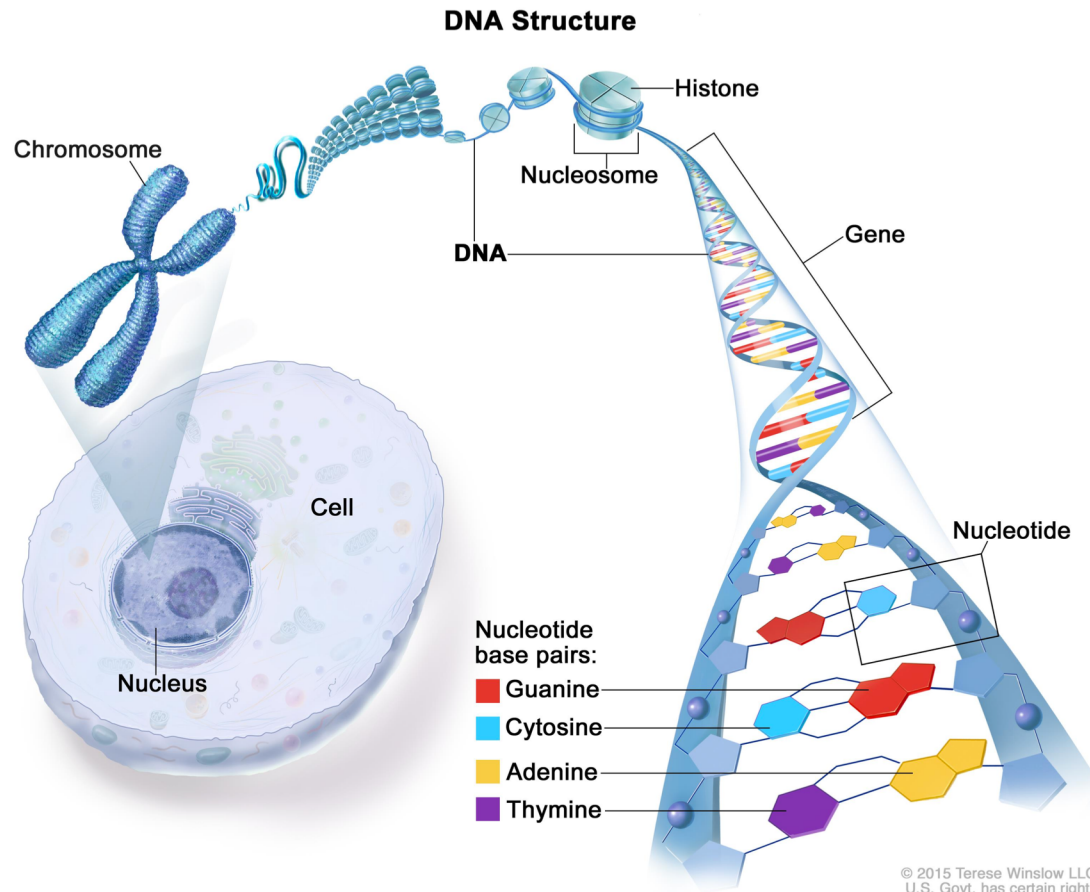
DNA spiller en vigtig rolle



DNA er det molekyle som bærer livets genetiske information, som styrer cellers vækst og funktion ved hjælp af kemiske stoffer. DNA bruges af celler, som en instruktionsmanual, for hvilke proteiner der skal dannes for at opretholde cellen.

I det følgende skal vi komme ind på DNA's opbygning, historien bag, og det centrale dogme om hvordan generne ved DNA instruerer præcis hvilke proteiner, der skal dannes.

DNA og struktur

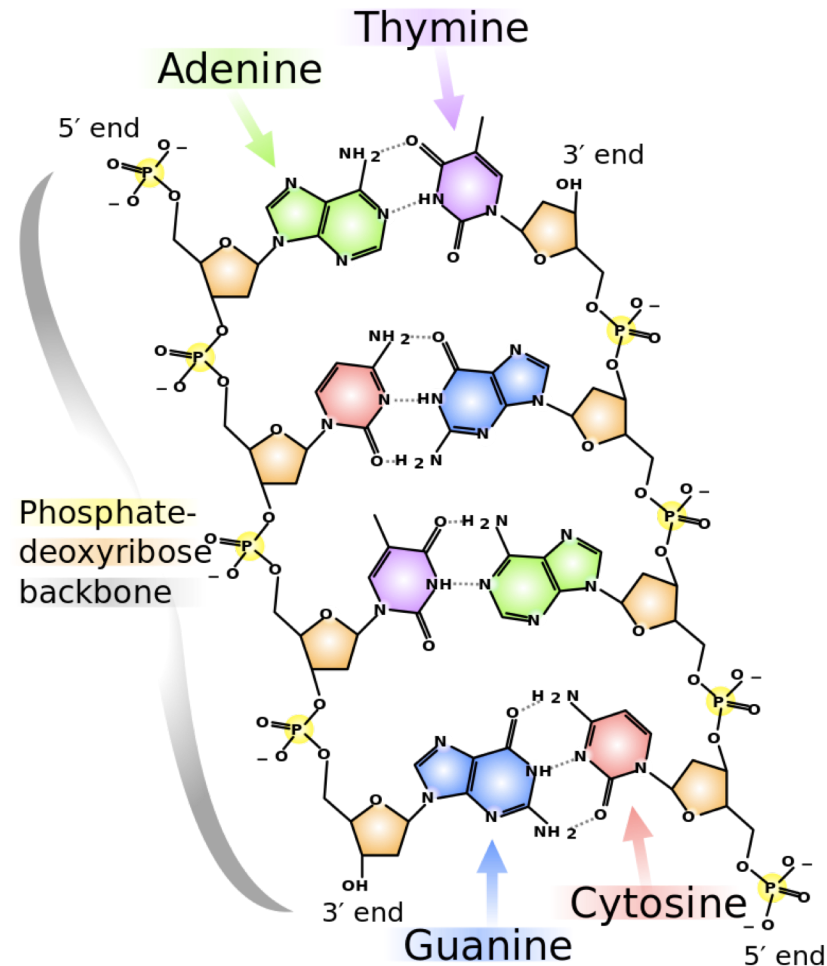


DNA er rullet op i kromosomer i alt cellebaseret liv. I eukaryotiske celler er DNA i cellekernen og i prokaryotiske celler fundet i cytoplasmaet, sammen med alt andet der udgør cellen. Som et pattedyr er vores celler eukaryoter, og vores DNA er derfor inde i kernen beskyttet fra resten af cellen (se mere i materialet om 'Celler').

Vi refererer til en sekvens af DNA som et gen, og er det vi ser udtrykt i cellen. DNA'et er kemisk sammensat af nukleotider (Guanin, Cytosin, Adenin & Thymin) i en sukkerhelix.

DNA's bestanddele

- DNA er opbygget af
 1. Ryg af sukker: Deoxyribose
 2. Nukleotiderne: Adenin (A), thymin (T), guanin (G) og cytosin (C)
- Heraf navnet DNA = DeoxyriboNucleinSyre (oversat fra engelsk Syre = Acid)
- Tilsammen danner enkeltdelene af DNA en helix
- De to sider af helix er bundet sammen med svage hydrogenbindinger der gør at DNA kan 'lynes op', så det læses, og derefter lukkes igen



Vi angiver de enkelte nukleotider med et bogstav for hver type for at gøre beskrivelsen af kodesekvensen simple.

Det er rækkefølgen af nukleotider der er afgørende for hvad et gen (altså sekvens af nukleotider) koder for. Til sammen udgør de vores genom og det er genomet der definerer os som organismer. Hvis nogle af bogstaverne havde været blandet lidt anderledes, kunne man have været 10 cm lavere eller højere, haft en anden øjenfarve - eller haft en genetisk sygdom!

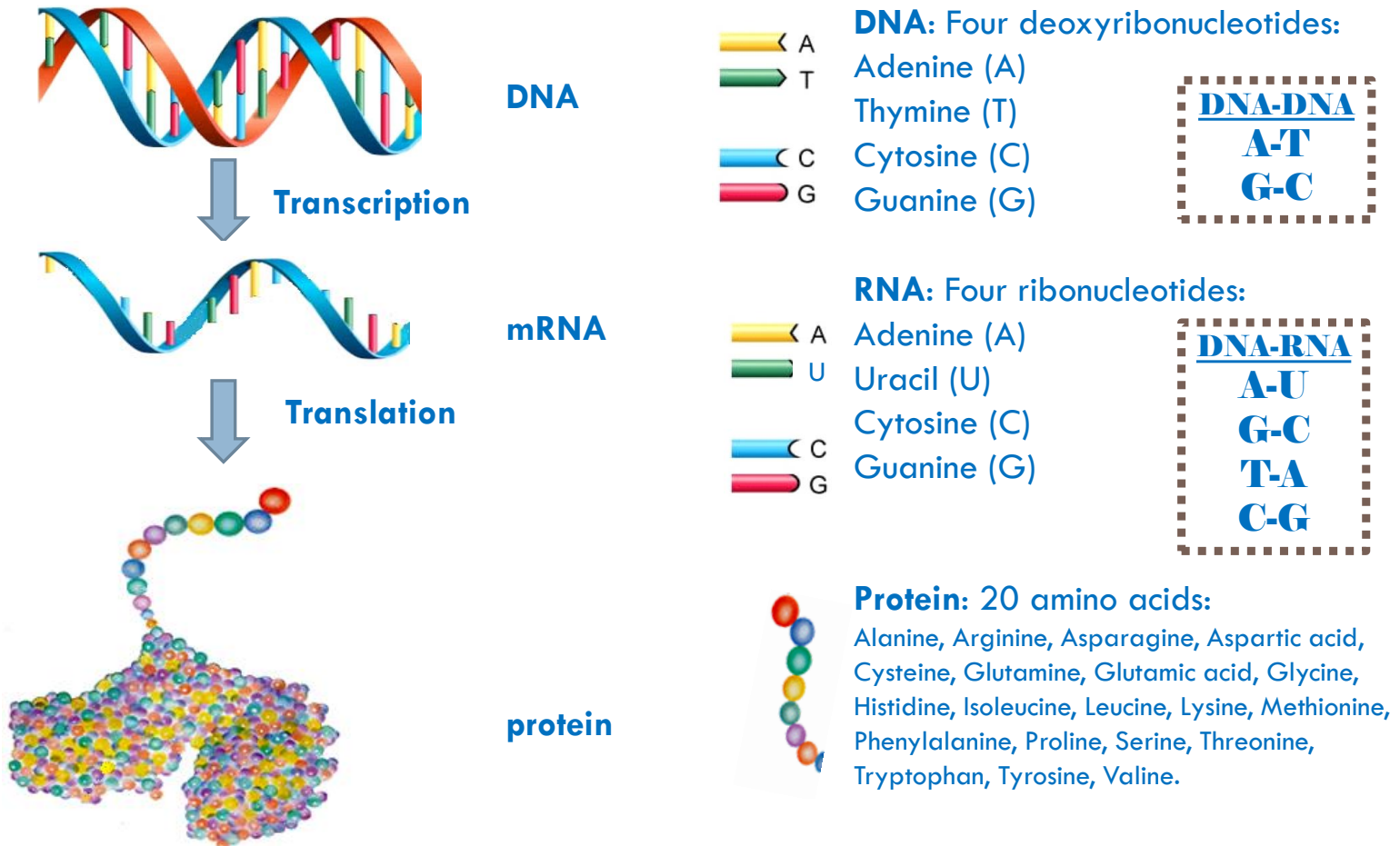
DNA – livets kokebog



Ligesom man ville følge en speciel opskrift når man skal bage en kage, så følger cellerne DNA'ets opskrift når et protein skal bygges. Dette gælder ikke kun mennesker, alt liv benytter sig af DNA for at skabe liv.

Opskriften er skrevet i kode, som kan forstås af cellerne. På samme måde som at computere kan udføre komplekse beregninger, hvis man beskriver det til dem med den rette kombination af 0 og 1 taler, kan cellerne udføre komplekse synteseprocesser af protein ved at læse DNA'ets kombination af T, A, G og C'er.

Centralt dogme: Genekspression

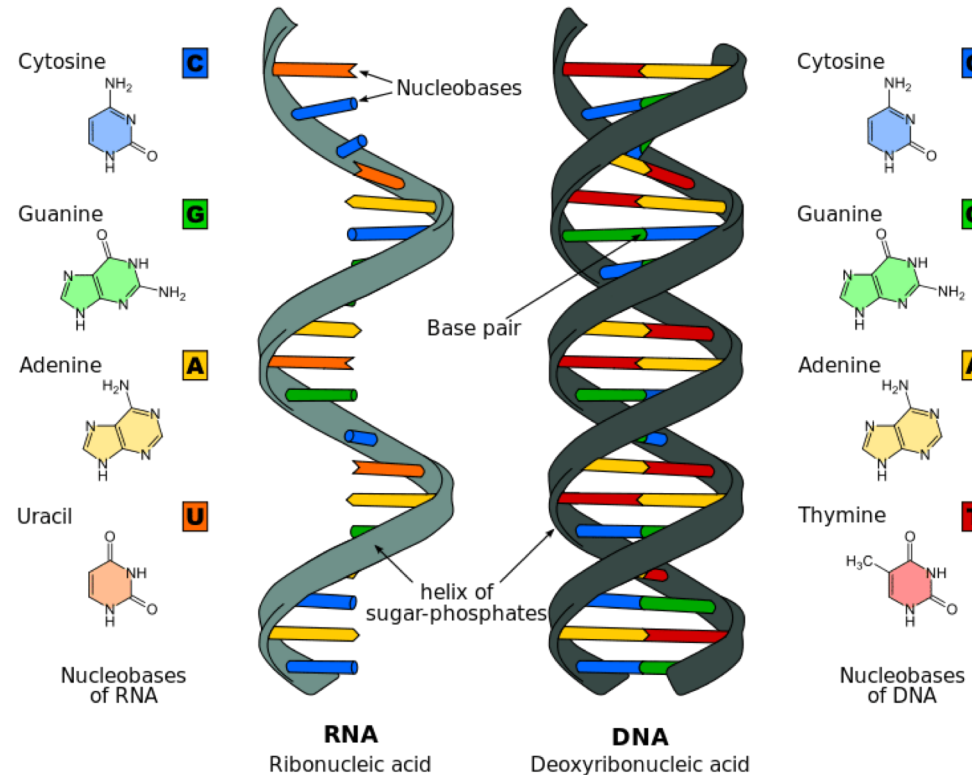


Generne kommer til udtryk ved produktionen af proteiner. Dette forklares med det centrale dogme i molekylærbiologi: Ved transkription dannes RNA ud fra DNA. Herefter translateres (oversættes) informationen i RNA til produktionen af et bestemt protein.

Det producerede protein har en indflydelse på kroppen, og det er herved at genet kommer til udtryk. Et bestemt gen kan eksempelvis kode for produktionen af en større mængde melanin, hvormed man får brune øjne.

RNA bringer information

- RNA er opbygget af:
 - Ribose
 - Nukleotider (C, G, A, U)
 - Cytosin, Guanin, Adenin & Uracil
- Altså ligesom DNA, men med en ryg af en anden sukker og Uracil i stedet for Thymin.
- RNA udgør kun en transskription af en lille del af DNA
- Udover at blive brugt ved translation til proteiner har RNA også andre opgaver i cellen
- RNA opdeles nogle gange efter deres rolle, hvor særligt budbringeren mRNA ("messenger") er vigtigt for det centrale dogme



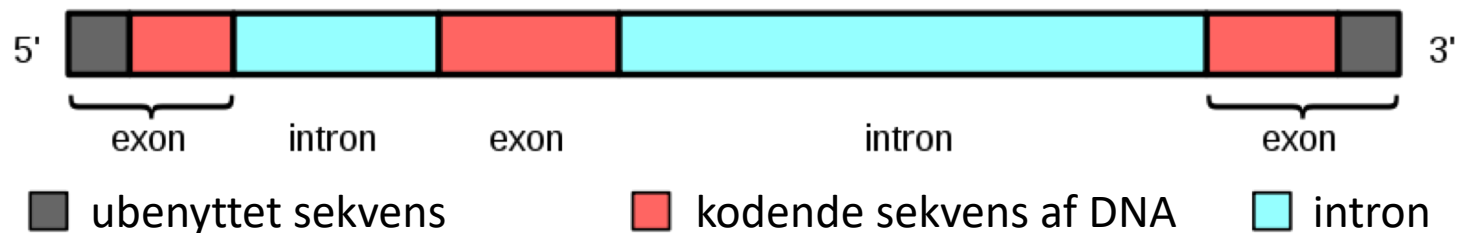
RNA er fysisk set en smule anderledes end DNA, der gør at det ikke kan gå i dobbelt helix struktur.

RNA bliver også brugt som enzym, altså katalysator for andre kemiske processer (er blandt andet derfor man mener at liv startede som RNA, se mere i materialet om 'Tidligste Liv').

Illustrativ beskrivelse af forskellen mellem DNA og RNA (engelsk): <http://learn.genetics.utah.edu/content/basics/rna/>

Informationen i DNA

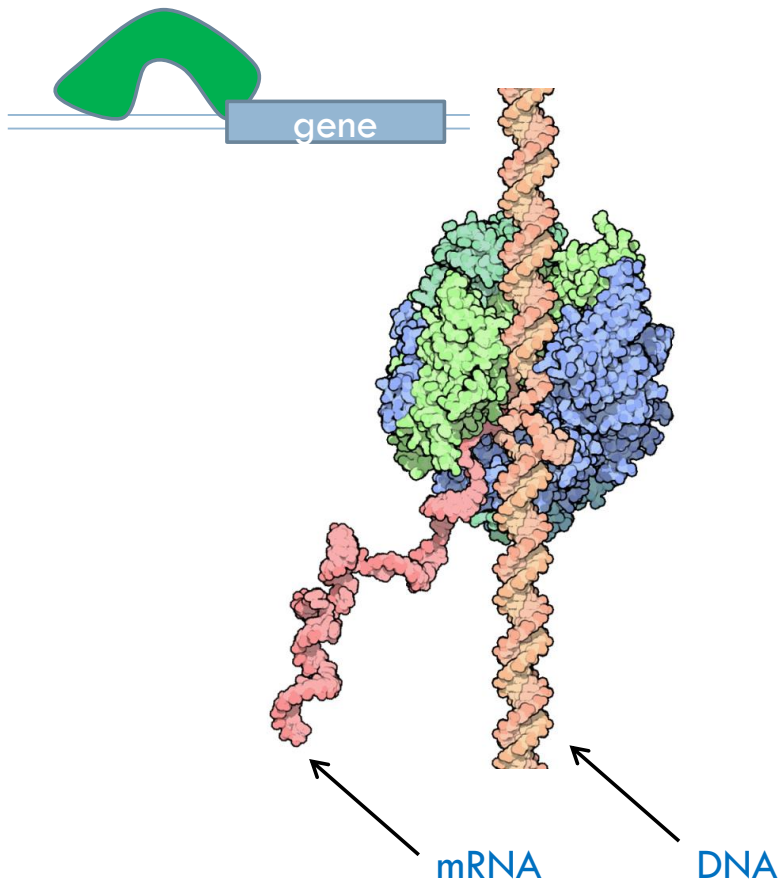
- Informationen i DNA er dog ikke pakket helt kompakt, der er sekvenser af DNA som ikke koder for noget ('introner')
- De sekvenser af DNA som koder for proteindannelse, kaldes 'exoner' og udgør kun en lille del af det fulde genom
- Hos mennesker er kun omkring en procent af det samlede genom udgjort af exoner
- Nedenfor er en illustration af segmenterne i en RNA-streng:



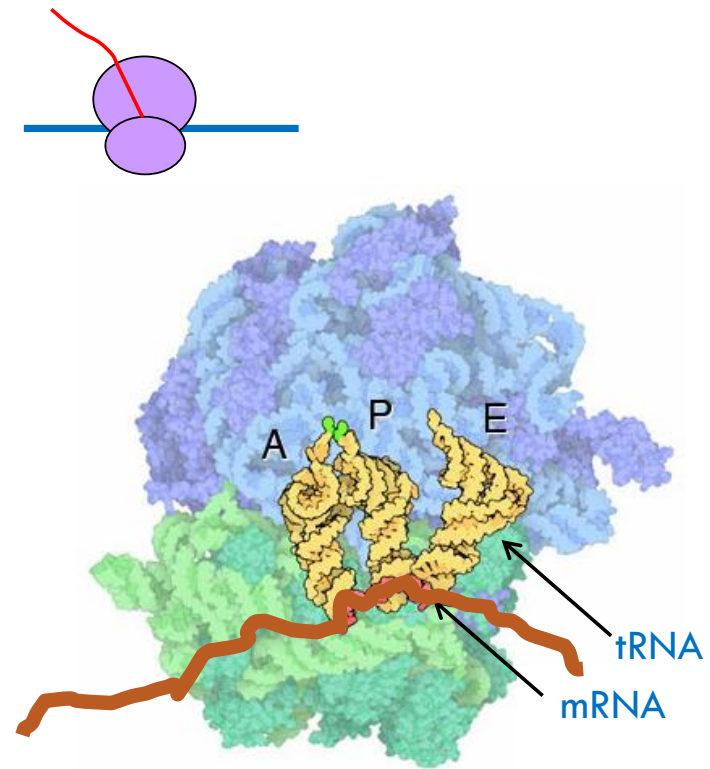
I transskriberingen af DNA til mRNA, bliver introner klippet væk fra RNA. Dette er nødvendigt før RNA kan bruges i produktionen af proteiner.

De ubenyttede sekvenser er typisk slet ikke del af kodende exoner, men derimod den del af koden der initierer kopieringen eller angiver at proteinproduktionen er færdig.

Enzymer læser koden



RNA polymerase transskriberer DNA til mRNA



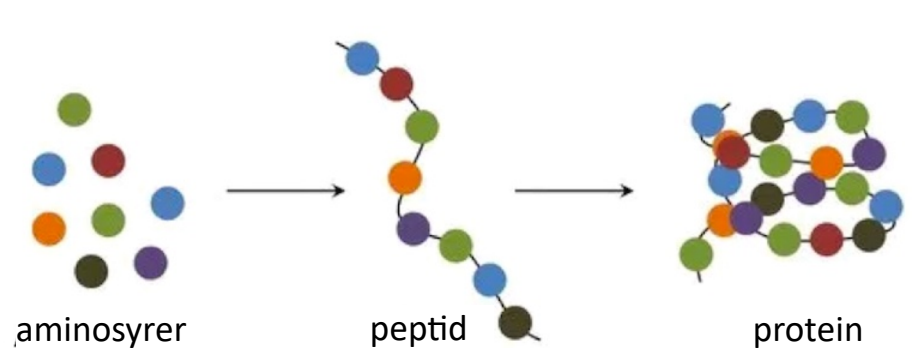
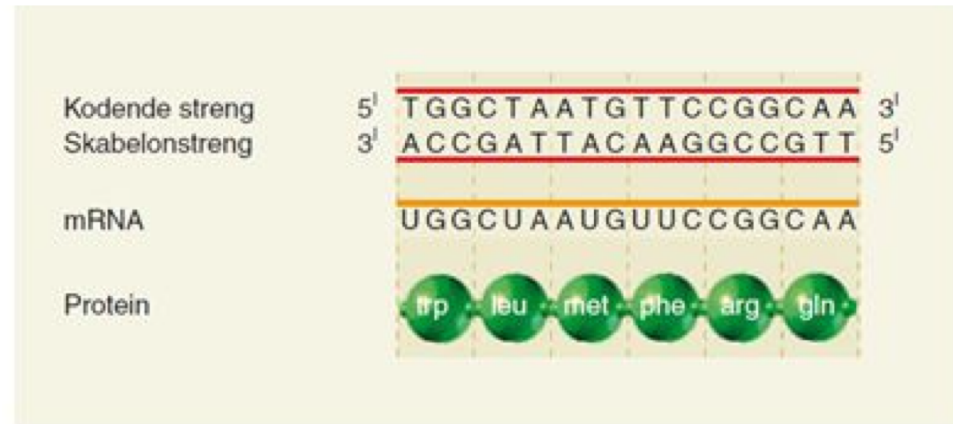
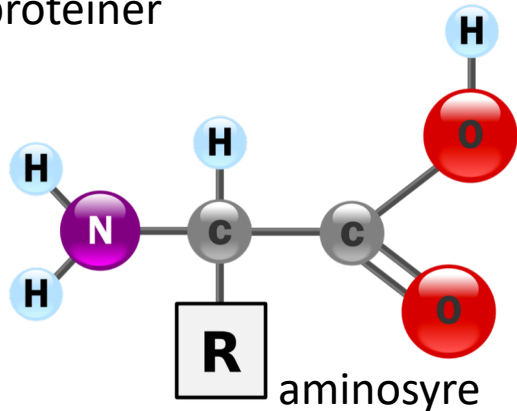
Ribosomer oversætter mRNA til proteiner

Specialiserede proteiner læser vores kode. RNA polymerase læser DNA'et ved at åbne dobbelthelixen op, producerer matchende mRNA og lukker helixen igen. Ribosomer læser mRNA'et og danner det protein, som der kodes for.

Fejl i aflæsning af DNA er ekstremt lille, men fejllæsning af RNA er højere. Generelt siger man at desto længere tid informationen skal bruges i, desto færre fejl kan accepteres.

Protein: Samling af aminosyrer

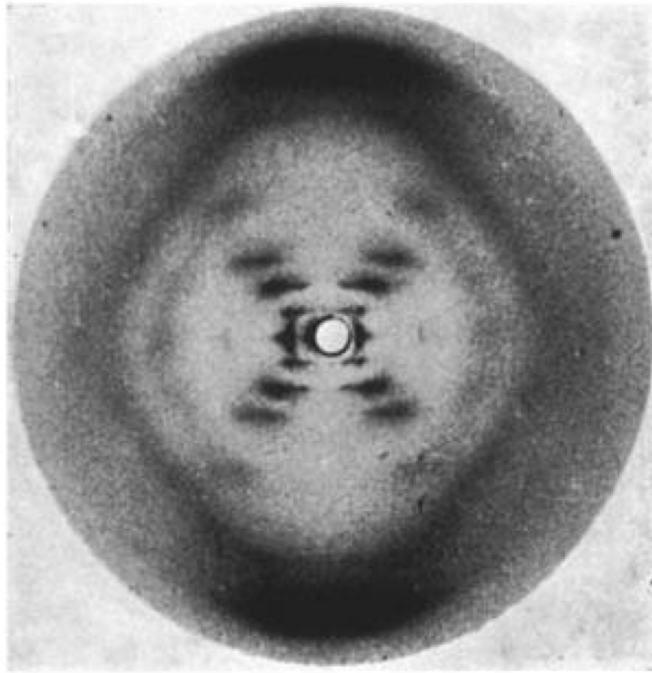
- Proteiner er opbygget af en lang række aminosyrer
- Oversættelsen af mRNA til protein er altså en opskrift til hvilke aminosyrer der skal samles
- Aminosyrerne samles først til peptider, som derefter samles i mere komplekse strukturer til proteiner



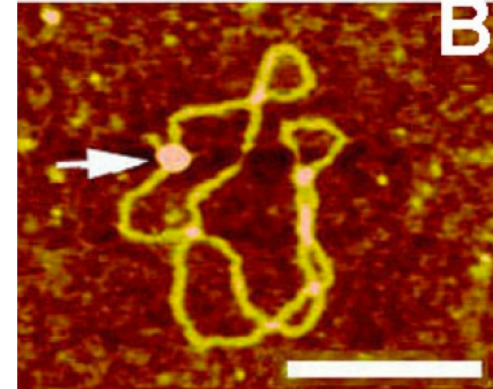
Flere end 500 aminosyrer er blevet identificeret, det er dog kun 21 af dem som bruges i de proteiner der kodes for med DNA. De fleste har en molekylær struktur, som den angivet på figuren til venstre, hvor R referer til den kemiske gruppe som er forskellige for alle aminosyrer.

En samling af omkring 50 eller færre aminosyrer kaldes almindeligvis et peptid, hvorimod mere komplicerede samlinger kaldes proteiner.

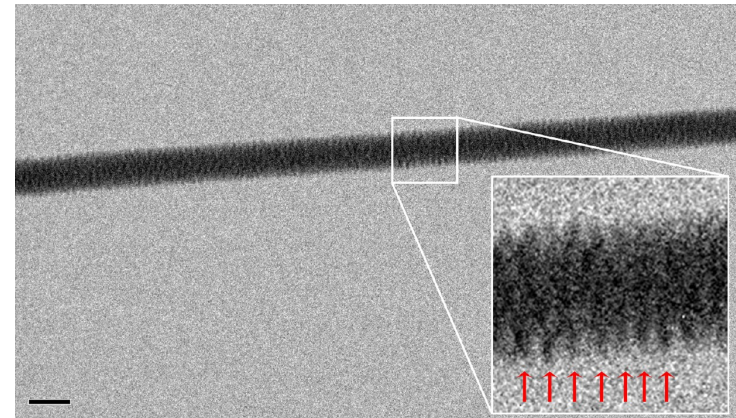
DNA - livets byggesten



Fotografi 51 (1952)



DNA og protein (2016)



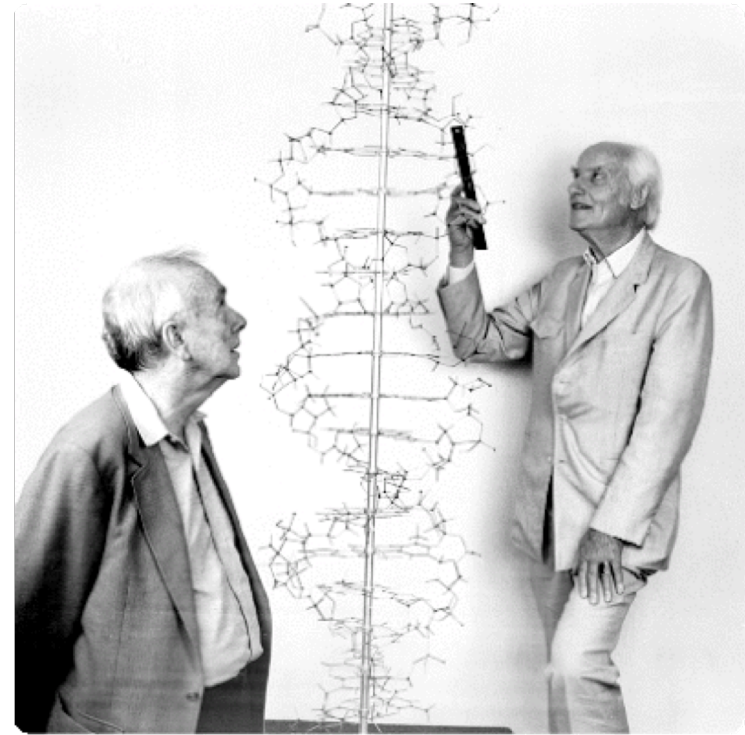
DNA streng (2012)

Fotografi til venstre, ved navn fotografi 51, bærer en speciel betydning, da det er det billede, der gjorde at Watson og Crick fik grundlagt DNA dobbelt helix modellen. Billedet er et af de første af sin type, der viser DNA strukturen og er et X-ray diffraktions billede, og altså ikke et direkte fotografi af DNA. I stedet giver mønstret information om hvordan strukturen af DNA er.

Til højre er to nyere fotografier af DNA, og er rent faktisk billeder af DNA. Øverst er et billede taget med et atomart trykmikroskop af en streng af DNA og et protein, muligvis i gang med en transskription (den hvide bar svarer til 100 nm) (fra [10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.v26.i1.70](https://doi.org/10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.v26.i1.70)). Nederst er et billede taget ved hjælp af elektronmikroskop af en udstrakt DNA streng, og man kan lige netop se ydersiden af helixstrukturen som gentages hvert 2,7 nm (angivet med røde pile) (fra [http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/nl3039162](https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/nl3039162)).

Opdagelsen af DNA

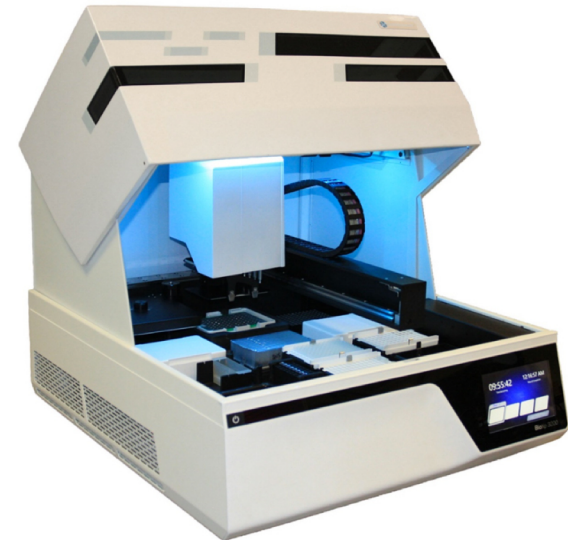
- Opdagelsen af DNA går i virkeligheden helt tilbage til i midten af 1800-tallet.
- Den schweiziske læge Johann Friedrich Miescher finder et stof i kernen af menneskets celler, uden han kender forklaringen på, hvilken rolle det spiller. Men det er det stof, der senere fik navnet Deoxyrbo Nucleid Acid, eller DNA.
- I 1950'erne finder man ud af hvordan DNA ser ud. Kemiker Rosalind Franklin beskriver, at DNA må være langt og tyndt. Fotografi 51 stammer fra Rosalind Franklins ph.d. studerende, Raymond Gosling.
- Franklins forskningsleder videregiver hendes forskningsresultater til hendes konkurrenter ved Cambridge University, James Watson and Francis Crick, som i 1953 beskriver dobbelt-helixstrukturen på DNA.
- De to herrer finder ud af hvordan DNA er opbygget og hvorledes det kan dele sig. Dette bliver startskuddet, til at forstå hvordan menneskekroppen er bygget op, helt ned på et molekylært plan.



Fra kat til mus – designer DNA



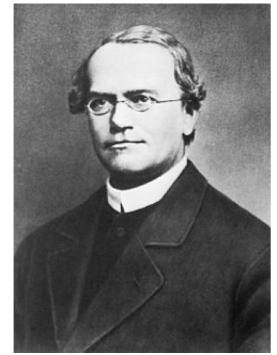
- Der findes kun de samme fire nukleotider og de er indeholdt i alle celler
- I princippet kan man altså tage en kattecelle og bytte rundt på nukleotiderne i dets DNA indtil det har det samme DNA som en mus
- Herefter vil cellen begynde at producere de proteiner en mus behøver
- Da vi alle er lavet af det samme materiale (celler og DNA) kan vi kode en hvilken som helst celle til at producere hvilket som helst protein
- Hermed har vi altså mulighed for at dyrke proteiner!
- Vi er nået så langt i vores forståelse af DNA, at det nu er muligt at skrive og printe DNA-strenger
- Dette medfører mange etiske spørgsmål omkring hvem og hvad vi kan (og bør) modificere generne af



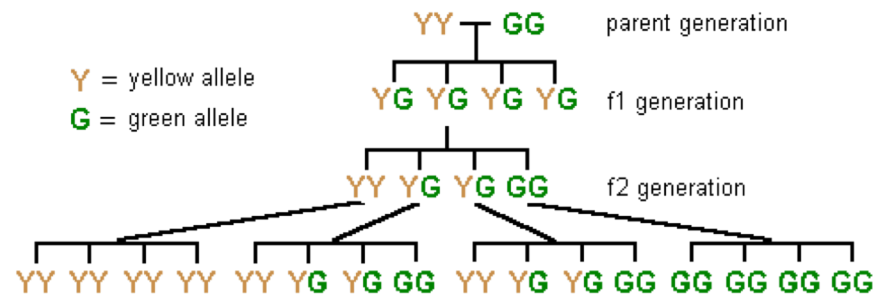
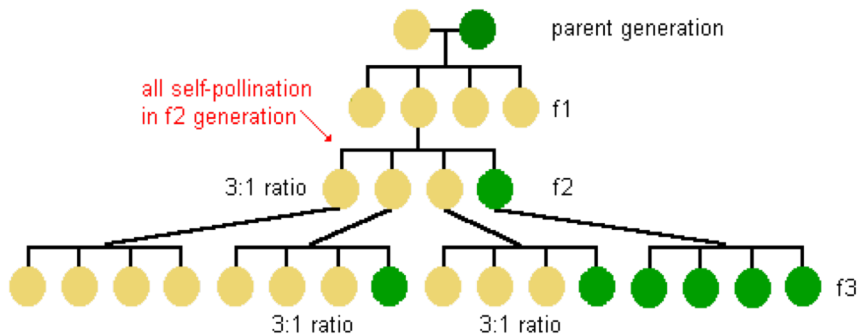
Denne modificering af gener har fået en stor rolle i vores samfund, eksempelvis bruger vi genmodificerede organismer (GMO), her bakterier, til at producere menneskeinsulin.

Med vores viden kan vi nu producere en blanding af aminosyrer og ribosomer. Vi kan syntetisere DNA, som hvis vi skrev hulkort til en computer, og den syntetiske DNA kan puttes i blandingen og danne netop det protein vi har skrevet koden til.

DNA kommer til udtryk



- DNA kommer til udtryk ved produktion af bestemte proteiner, hvilket resulterer i effekter på større skala. Det kan give give ben, bestemme en organismes modstandsdygtighed, eller give farve til ærter
- Når vi snakker genetik på et højere end det molekylærer plan bygger vi på en model af Gregor Mendel (1822-1884)
- 1. lov: Ethvert individ har to allele gener dannet ved kønnet forplantning
- 2. lov: Gener for forskellige egenskaber fordeles uafhængigt af hinanden ved kønnet forplantning

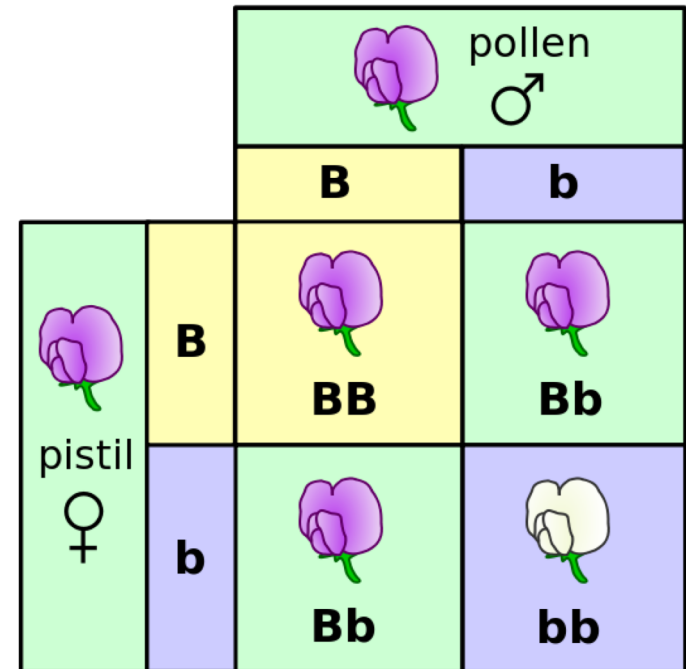


Mendel er kendt for forsøg med krydsning af bælgplanter. Til venstre er resultatet af flere generationer af selvbestøvede ærteplanter. Hvor f3 viser alle de mulige udfald af afkom fra f2. Det kan måske undre at der kommer grønne bønner ud af de gule ærter, det er som om de 'husker' deres grønne forfader.

Med Mendels model kan vi forklare hvordan udviklingen af ærternes form og farve ændres, hvis vi tænker på dem som bestående af to alleler, som fordeles tilfældigt til næste generation. Vi lærer derudover at den gule allel (Y) er dominant og at den grønne allel (G) må være resitiv, og kun kommer til udtryk hvis begge alleler er G.

Alleler, genotyper og fænotyper

- Vi benytter os af tre niveauer af beskrivelser af genetikken på det makroskopiske plan
- **Allel:** En variation af et givent gen. I dette eksempel er B og b alleler, hvor B er dominant og b er resistent.
- **Genotype:** Kombinationen af alleler som et individ har. I dette eksempel har begge individer genotypen Bb.
- **Fænotype:** Den resulterende effekt af en given genotype. I dette eksempel resulterer både BB og Bb i en fænotype hvor ærteblomsten bliver lilla



I forbindelse med klassificering af arter og til at forstå ændringer hos et individ på højere plan er det nødvendigt med en mere overordnet koncept, som stadig bygger på forståelsen af gener.

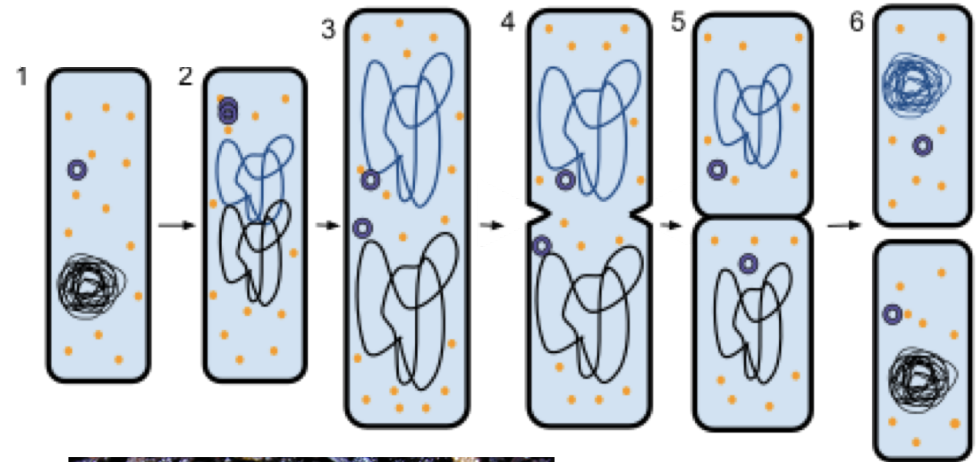
Dette eksempel er med ærteblomster og hvilken farve de får, og illustrerer hvordan man beskriver resultatet af de gener der er i en organismes DNA.

Reproduktion

- Reproduktion er en biologisk proces hvor afkom dannes ud fra "forældre"
- Reproduktion kan groft deles op i to, kønnet og ukønnet, hvor det relevante for DNA er hvordan det påvirker hvilke gener der bliver givet videre
- **Ukønnet formering:** En organisme kan reproducere alene og alle gener gives videre
- **Kønnet formering:** To individer skal til for at reproducere og 50% af generne fra hver forældre videreføres

Reproduktion – ukønnet

- Bakteriers reproduktion er ukønnet og datterceller dannes igennem følgende skridt:
 - 1) Bakterie før celledeling
 - 2) Bakteriets DNA rulles ud, og en kopi dannes.
 - 3) DNA'et sammen med plasmider trækkes ud i polerne af cellen
 - 4) En cellevæg dannes ned igennem
 - 5) Cellevæggen dannes færdig
 - 6) To identiske celler er dannet!
- Derudover kan planter og dyr også reproducere ukønnet, fx:
 - Vegetativ vækst: Jordbær sender aflæggere ud
 - Partenogenese (jomfrufødsel): Observeret hos bl.a. Komodovaraner og hammerhajer



mirakelblad



hammerhaj

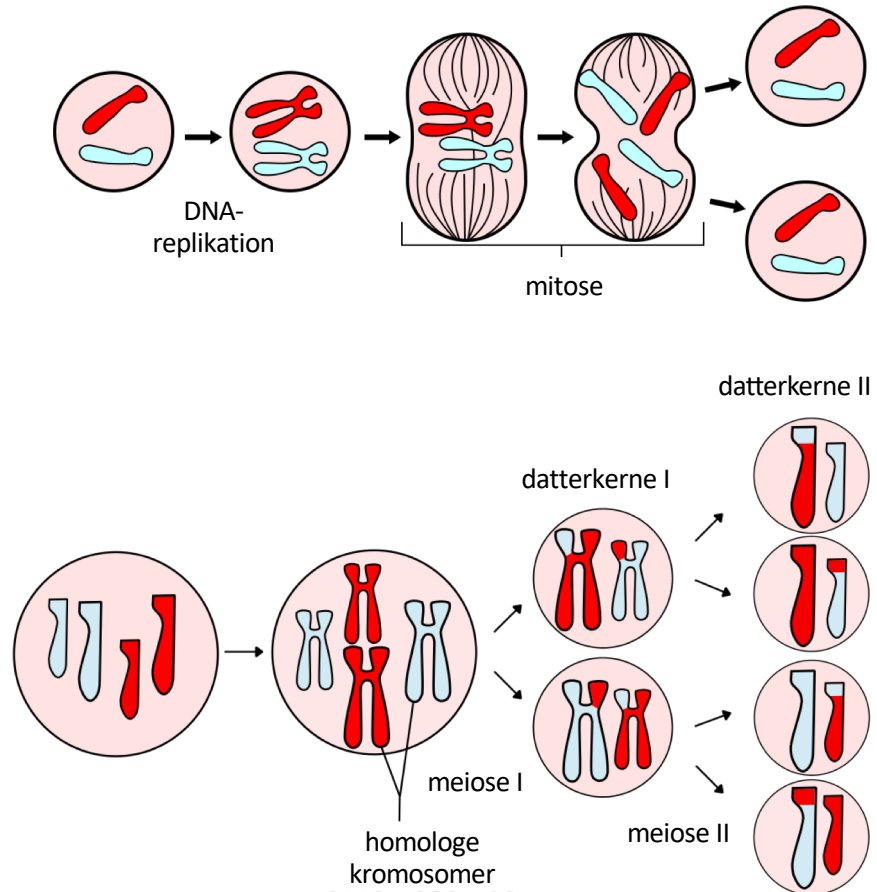
Ukønnet reproduktion af organismer i domænerne archaea og bakterier kaldes også fission og er delingen af en enkelt organisme i to fuldstændigt identiske organismer.

Dyr benytter sig hovedsageligt af kønnet reproduktion, men man har observeret at nogle individer i den fødedygtige alder få afkom, selvom de har været i isolation. Man kan yderligere se at afkommet gener er identiske med moderen.

Den eneste ændring der kan optræde er fejl ved kopieringen af DNA'et (mutation).

Reproduktion – kønnet

- Ved kønnet formering fusioneres to kønsceller, en fra hver forældre
- Hver kønscelle (ægcelle og sædcelle) indeholder kun halvdelen af organismens gener, altså kun den ene halvdel af alle organismens kromosomer
- Dermed giver hver forældre kun en allel videre til sit afkom, og dermed bliver generne fra forrige generation blandet
- Det giver mulighed for oprettelsen af nye fænotyper
- Kønsceller dannes gennem meiose, en celledeling hvor kun halvdelen af hvert kromosom kommer med, og har mulighed for at blive blandet undervejs

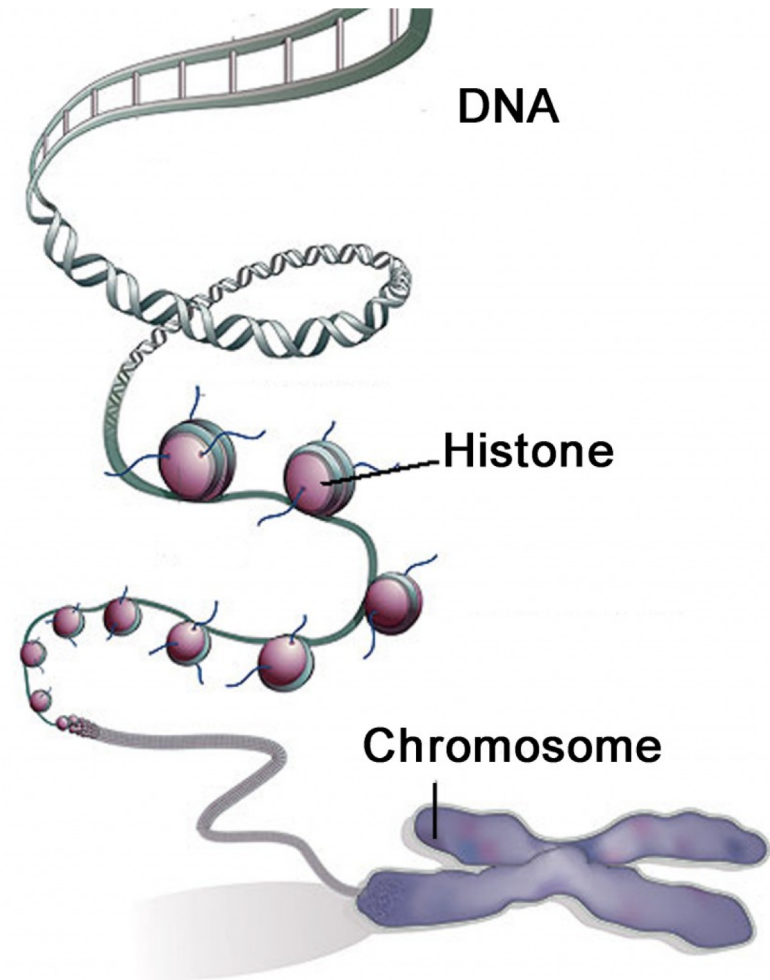


Meiose starter som mitose (den øverste del af tegningen), for at få en ekstra celle med en kopi af kromosomerne, som kan blive omdannet til en (ellers ville man jo miste celler hver gang man dannede kønsceller).

Den nydannede celle gennemgår DNA-replikation, og de homologe kromosomer (sæt af kromosomer med alleler der koder for det samme, på figuren to med forskellig farve men samme størrelse) kan udveksle genetisk information (illustreret ved at dele af farverne skifter plads). Herefter deles cellen i den første meiose, og derefter endnu en gang, så den oprindelige celle nu er blevet til fire kønsceller.

Epigenetik

- I flercellede organismer er de enkelte celler specialiserede (til at producere hår, hus, blod etc.) og har derfor ikke alle behov for at læse hele DNA'et.
- DNA er langt og det er derfor kun muligt at læse dele af DNA ad gangen.
- Epigenetik beskriver hvordan cellen udtrykker DNA, altså hvilke dele af DNA som bliver læst.
- De epigenetiske markører der bestemmer hvilke dele af DNA som skal kunne læses kan dog påvirkes af eksterne kilder, fx stress, hormonforstyrrende stoffer, forurening og den mad man spiser.
- Man kan altså påvirke den aktive del af DNA'et i celler igennem livet.



En DNA streng er ca. 2 meter lang men pakkes ned til næsten ingen størrelse. Det rulles først omkring histoner, der yderligere er pakket i kromosomer. Der er omkring 30 mio. histoner i en enkelt celle! Pakket DNA kaldes kromatin og kun noget af det kan gå til RNA polymerase. Lidt som en garnnøgle hvor kun det yderste af garnet kan røres ved.

Det bliver indkodet i stamceller hvilke dele af DNA de skal læse, og altså hvilken rolle de skal spille i organismen. Men det faktum at man kan påvirke de epigenetiske markører med eksterne virkemidler, betyder at man kan påvirke celler til producerer andre proteiner uden at ændre i selve genomet. Det er et felt som er i rivende udvikling med mange spændende anvendelser.

Yderligere ressourcer

- Video om DNA (engelsk):
<https://www.youtube.com/watch?v=zwibgNGe4aY>
- Video om epigenetik:
<https://www.youtube.com/watch?v=JTBg6hqeUTg>
- Video om fremtidens mulige genom ændringer vha CRISPR:
<https://www.youtube.com/watch?v=jAhjPd4uNFY&t=80s>
- Hvordan CRISPR virker:
<https://www.youtube.com/watch?v=1BXYSGepx7Q>
- Co-opfnderen af CRISPR forklarer CRISPR:
https://www.ted.com/talks/jennifer_doudna_we_can_now_edit_our_dna_but_let_s_do_it_wisely

Her er en liste over ressourcer og koncepter som kunne være relevante.

Om materialet

Big Bang til naturfag

- Materialet er udarbejdet af projektet 'Big Bang til Naturfag' (et samarbejde mellem Københavns Universitet og Aarhus Universitet)
- Big Bang til Naturfag er støttet af A.P. Møller Fonden

KØBENHAVNS
UNIVERSITET



AARHUS UNIVERSITET

A.P. MØLLER FONDEN