

# DNA's fysiske/kjemiske struktur kjent i 50 år

Olav Steinsvoll, Steinsvolls Materialforskning og IFE, Kjeller

## Innledning

Verden ble tidlig oppfattet og beskrevet som bestående av levende og død materie. Tilsvarende vitenskaper utviklet seg, slik som de biologiske fagene botanikk og zoologi på den ene siden og astronomi, fysikk og kjemi på den andre. Arvelæren eller genetikken var et fag som forente de biologiske fagene. Det fikk en særstilling også mot de matematiske naturfagene ettersom en etter hvert innså at det måtte finnes en lineær genetisk kode som igjen måtte ha en fysiske/kjemisk materiell manifestasjon i form av et eller annet molekylært kompleks. Innenfor den døde materiens område fant man, særlig innenfor geologien, at de fleste faste stoffer hadde krystallinske strukturer. Den indre oppbygning av dem kunne derfor undersøkes med røntgenspredningsmetoder: atomene sto regelmessig "på geledd", og en fikk store forsterkningseffekter fordi de alle samvirket etter evne for å spre røntgenlyset. Krystaller av proteinet hæmoglobin var sett allerede i 1840-årene, men det var John Bernal som først satte røntgenlys på proteinkrystaller i 1935 ved det biokjemiske laboratorium ved Birkbeck College i London. I 1936 ble virusformer krystallisert og i 1940 undersøkt ved hjelp av røntgenspredning.

Denne heftige utviklingen ble brått stanset ved utbruddet av den annen verdenskrig da alle forskere ble trukket inn i militært utviklingsarbeid. Etter krigen tok det heldigvis ikke lang tid før dette forskningsarbeidet ble tatt opp igjen. Etter at det ble fastslått at DNA og ikke proteiner, var arvestoffet, skjønnte man at DNA trådene, bøyelige som de er, likevel kunne betraktes som krystaller med endimensjonal karakter. De burde derfor kunne undersøkes med røntgenspredning. Den levende, bløte natur og harde, døde natur møtes derfor på dette mikroskopiske, krystallinske nivå. Her ligger koden som får liv til å oppstå, ta opp orden (selvorganisering), vokse til alle slags former, bevege seg og formere seg. Livet benytter seg av en utløst kaskade av proteinmolekyler som ikke har bevissthet, men som likevel nøyaktig utfører sine programmerte kjemiske oppgaver.

## Et uerklært kappløp om å finne DNA's struktur

I anledning av femtiårsjubileet for oppdagelsen av DNA-molekylets struktur og virkemåte i 2003 er det kommet en inngående biografi om Rosalind E. Franklin, "the dark lady of DNA" (1), og som også tar for seg det historiske hendelsesforløpet. Det går frem at det utover i 1950-åra var et hektisk, "ikke erklært", kappløp mellom flere forskningsgrupper i England om

å være først til å finne den fysiske strukturen av DNA.

Nordmannen Sven Verner Furberg var en av flere som studerte ulike bestanddeler av DNA like etter annen verdenskrig. Hans doktorarbeid var en røntgendiffraksjonsstudie av et krystallinsk nukleosid, cytidine, hos Bernal ved Birkbeck College, University of London i 1949, publisert i 1950 (2). Hans viktige arbeid ble ikke fulgt opp ved Birkbeck. Deretter kom M. H. F. Wilkins, A. R. Stokes og H. R. Wilson ved Kings College i London, samt R. E. Franklin og R. G. Gosling, også ved Kings College. Kings College hadde et slags "gentlemans agreement" med de andre laboratoriene i England innen biokjemi om at det var det som skulle ta seg av DNA strukturen. Ressursene til grunnforskning var begrenset etter verdenskrigen, og en ville unngå unødig kostbar dublering. Men ved Cavendishlaboratoriet i Cambridge var det en biolog og en fysiker som "ikke kunne holde fingrene av fatet". Det var J.D. Watson og F.H.C. Crick. De skulle egentlig undersøke proteiner. I tillegg hadde Linus Pauling i California vært på banen en stund. Han var særlig kjent for å argumentere ut fra modellbygging av molekyler, men hadde mest arbeidet med proteinstrukturer. Det resulterte i hans berømte oppdeling av proteinforme i  $\alpha$ -helikser og  $\beta$ -blad, eller krøller og båndformer (3). Dessuten hadde han tanker om at proteiner måtte ha noe å gjøre med arv, kanskje ved at proteiner dannet et slags "støpeformer" for DNA.

Cavendishgruppen fulgte Paulings vei som "venstrehåndsarbeid", og prøvde seg på modellbygging av DNA basert på størrelse, stereokjemi og bindingsforhold av molekylgrupper som man visste inngikk i DNA. De to andre gruppene i London studerte DNA ved hjelp av røntgenspredning på to utgaver av DNA, A- og B-form i en løsning. Formene atskilte seg hovedsakelig i graden av "fuktighet" ved at A-formen var krystallinsk med lite vanninnhold mens B-formen var fiberaktig, "parakrystallinsk", og lik DNA i levende vesener. Crick hadde allerede i 1951 samarbeidet med teoretikerne W. Cochran og V. Vand for å finne matematiske uttrykk for det forventede spredningsmønster av ensfarget, altså monokromatisk røntgenlys fra en lang perlerad av atomer plassert med jevne mellomrom på en enkel helikstråd, en "vindetrapp" eller skrue (4). Ved de fleste undersøkelser av krystallinske mønstre ved hjelp av bølgefenomener som røntgenlys og nøytroner, sammenlikner man det eksperimentelle spredningsdiagrammet med teoretisk bølgespredning fra begrunnede matematiske strukturmodeller av stoffet. En tilpasser så den matematiske modellen inntil det spredningsdiagrammet den gir, med god tilnærming gjengir det

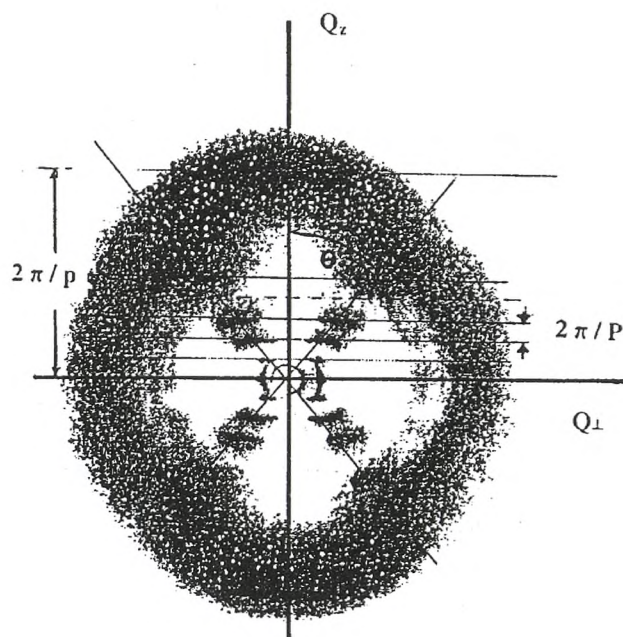
observerte diffraksjonsdiagrammet både når det gjelder intensitet og spredningsvinkler. Da sier en at en har løst strukturen for stoffet. Et røntgendiagram opptatt på Paulings protein, viste det karakteristiske X-mønsteret for helikser, i full overensstemmelse med formlene for spredning fra helikser.

En matematisk teori for spredning fra helikser var blitt særlig aktuell også fordi Furberg i sitt arbeid med cytidine, (pyrimidinbasen cytosine forbundet med et suktermolekyl) fant at pyrimidinringene sto normalt på sukkerringene i motsetning til hva andre hadde funnet før krigen. Dette mente han var av stor viktighet for forståelsen av DNA-strukturen. Disse tankene utviklet han videre og foreslo en strukturmodell for DNA der en enkeltrådet heliks av nukleotider hadde aminbaseringsene vendt innover, liggende flatt oppå hverandre med avstander  $3,4 \text{ \AA}$ , mens sukker- og fosfatdelene kjedet seg sammen og slynget seg på utsiden (5). Det var et langt og dristig skritt å slutte fra en krystallinsk utgave av en bestanddel av biomolekylet DNA til løsningsformen i dets naturlige omgivelser inne i celler, "in vivo".

Våren 1952 var Franklin allerede sikker på at B-formen av DNA var en dobbelheliks på grunnlag av det spredningsmønsteret hun hadde observert, men hun ville være helt sikker før hun publiserte dette. Hun kunne da sammenlikne sine røntgenbilder med forutsigelsene fra teorien året før, nemlig det karakteristiske X-mønsteret. Franklin visste ikke at en annen part, nemlig Watson og Crick, i hemmelighet, hadde "kikket henne i kortene" og sett X-en i hennes beste røntgendiagram. Det siste året fikk disse et forsprang og et solid grunnlag, et skjelett, for sin modellbygging. Da "boblen sprakk" i februar 1953, og Crick og Watson skulle publisere sin artikkel, ble rivaliseringen dekket til ved at alle tre gruppene fikk trykke sine bidrag i samme nummeret av Nature (6, 7, 8). En nærmere utdyping av mulighetene som dobbelheliksen innebar for å forklare genetiske forhold, kom en måned senere (9). Her foreslås "glidelåsmodellen" for kopiering av DNA under celledelingen. Artikkel (10) fra Franklins hånd et par måneder etter, viser igjen at det var tett mellom lagene på "oppløpssiden". Her viser Franklin sin grundighet ved å bevise at også A-formen av DNA er en dobbelheliks. Det beste spredningsbildet til Franklin for B-formen, # 51, er gjengitt her, se figur 1. Dette bildet er svært godt og viser hvor flink Franklin må ha vært i å gjøre slike kompliserte opptak. Bare opplinjeringen av DNA-trådene må ha vært en vanskelig oppgave, og måtte holdes ved like dag og natt i flere døgn under opptak. Vi har lagt inn en del hjelpelinjer i diagrammet.

Etter sin ureglementære, "tyvkkicking" i Franklins beste spredningsdiagram kunne Crick med en gang si med sikkerhet at DNA virkelig opptrådte som en dobbelheliks i B-formen. Dette flotte bildet viser på en gang både formen og i en viss grad, den indre strukturen av DNA. Dette brukte Watson og Crick så halvt i hemmelighet til å bygge videre på sin dobbelheliks

modell. Deres viktige bidrag var å knytte sammen nukleotidbasene av typene purin og pyrimidin (adenin med thymin, A-T, og guanin med cytosin, G-C) på tvers av heliksaksen ved hjelp av hydrogenbindinger etter å ha fått tips av Jerry Donohue om tautomere former av aminbasene. Ved å bruke keto formene passet basene sammen som "hånd i handske". Inntil da hadde de brukt enol formene under modelleringen uten å få tilpasning. Dette går igjen i alle lærebøker, men for en fysiker vil det kanskje være av interesse å se hvordan man av Franklins røntgenbilde kan ta ut alle fysiske parametre for DNA. DNA-opdagelsen ligger i skjæringspunktet mellom fysikk, biokjemi og krystallografi. I artikkel (11) fins en omfattende utredning om dette. Vi vil her bare forsøke en populær forklaring.



**Figur 1.** Det fine diffraksjonsbildet til Rosalind Franklin av DNA, # 51, sett i monokromatisk røntgenlys, fra (8). Vi har tegnet inn noen ekstra hjelpelinjer, en  $Q_z$ -akse i  $z$ -retningen og en akse  $Q_{\perp}$  normalt på denne, og to andre linjer som danner en X og går gjennom svertningsområdene på filmen. Vinkelen mellom X-benene er  $2\theta$ .  $\theta$  blir faktisk stigningsvinkelen  $\alpha$  for DNA heliksen, se figur 4. Legg merke til at det også fins større svertningsområder aller øverst og nederst på filmen.

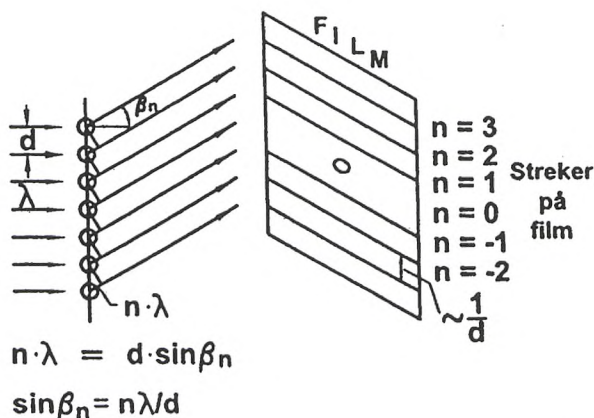
### Analyse av røntgenspredningsdiagrammet til Rosalind

Franklin Franklin hadde fått et natriumsalt av DNA fra en sveitsisk biokjemiker, R. Signer. Prøven var en samling av parallelle DNA-fibre som inneholdt en viss mengde vann som isolerte hver fiber fra de andre. En kunne derfor gå ut fra at hver enhet opptrådte enkeltvis under røntgenspredningen. Prøvefibrene ble holdt vinkelrett på det ensrettede røntgenlyset, i  $z$ -retningen, og utbredelsen av den spredte lyset fra prøven ble målt med et røntgenkamera der prøven lå

i sentrum og røntgenfilmen langs veggen, normalt på primærlyset. Der det spredte lyset treffer, blir det svertning, se røntgenspredningsdiagrammet i figur 1.

For å tyde diagrammet til Franklin, har en tegnet en del hjelpelinjer i figuren for å framheve bestemte symmetriegenskaper ved spredningen. Vi har lagt inn en serie parallelle, ekvidistante "horisontale" linjer gjennom de diffuse svertingsflekke. Dessuten har vi lagt inn to kryssende linjer gjennom flekkene og sentrum av diagrammet. Man får en X i diagrammet med åpningsvinkel  $2\Theta$  mellom benene.

### Endimensjonalt atomgitter:



**Figur 2.** En rad med spredningselementer med jevn avstand  $d$  langs en rett linje mottar ensrettet røntgenlyset med bølgelengde  $\lambda$  normalt på raden. Strengen virker som et optisk gitter og sprer lyset etter formelen:  $n\lambda = d \sin \beta_n$ , der  $n\lambda$  er veilengdeforskjellen i de ulike lysbuntene av orden  $n$ . Bølgevektorene  $\mathbf{k}'$  til det spredte lyset ligger langs veggen av konuser med orden  $n$  med felles akser langs strengens retning og med spissen i strengens sentrum, der  $\beta_n$  er vinkelen mellom en vilkårlig  $\mathbf{k}'$  og "horisontalplanet" i figuren.

### Spredning fra en lineær samling av elementer

Når en har en uendelig serie like, små spredningselementer plassert med jevne mellomrom  $d$  langs en rett linje (for eksempel en streng av atomer) og sender røntgenlyset med bølgelengde  $\lambda$  normalt på linjen, vil arrangementet oppføre seg som et endimensjonalt optisk gitter overfor lyset og spre det. Hvert element blir opphav til elementærbølger som sendes ut i kuleform. De vekselvirker konstruktivt i bestemte retninger. På en vegg, bak strengen av elementer, vil vi derfor få en serie av linjeformede lysrefleksjoner med utstrekning normalt på både raden av elementer og innfallende stråling. Disse gir svertninger på en røntgenfilm langs linjer med jevne mellomrom. En kan gi dem ordenstall  $n$ , og de grupperer seg etter formelen

$$n\lambda = d \sin \beta_n \quad \text{eller} \quad \sin \beta_n = \lambda n(1/d) \quad (1)$$

der  $n$  er et heltall (0, 1, 2, ..). Ved heltallig bølgelengdeforskjell,  $n\lambda$ , er elementærbølgene fra de enkelte elementene i fase.  $\beta_n$  er spredningsvinkelen for

orden  $n$ , se figur 2. Avstanden mellom linjene på filmen blir proporsjonal med  $(1/d)$ . Raden av elementer kan tydes som en endimensjonal samling enhetsceller med lengde  $d$  der "innmaten" i cellene bare er ett element. Innkommende retning og egenskapene til det monokromatiske lyset kan beskrives ved hjelp av dets bølgevektor,  $\mathbf{k} = [2\pi/\lambda]$ . Bølgevektorene  $\mathbf{k}'$  til de spredte bølgeene vil egentlig ligge som stråleknipper på konsentriske konuser av orden  $n$  med trinnvise minkende åpningsvinkler,  $2(90 - \beta_n)$ , sentrert på prøven. En har  $k' = k$  fordi spredningen er elastisk eller uten energioverføring.

### Innføring av et resiprokt rom og mønster

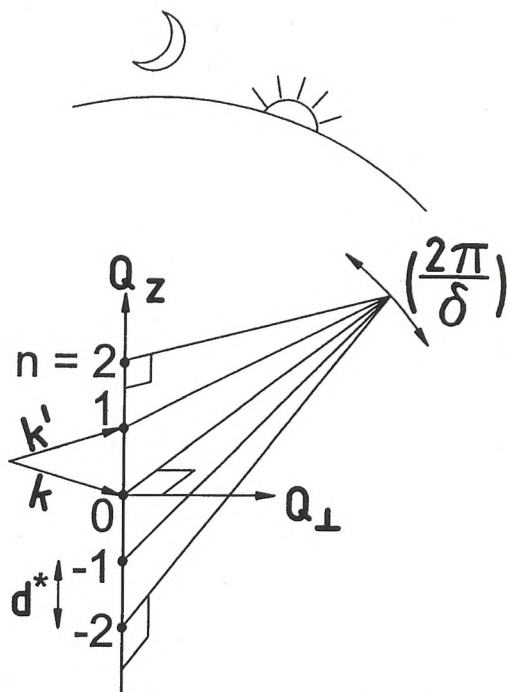
Betingelsen for spredning, formelen i [1] kan vi omskrive til:

$$\begin{aligned} \sin \beta_n &= n(2\pi/d)(\lambda/2\pi), \text{ eller} \\ k' \sin \beta_n &= n d^* \end{aligned} \quad (2)$$

Man kan si at en tilordner det reelle endimensjonale systemet en såkalt resiprokt gittervektor  $\mathbf{d}^*$  som har samme dimensjon som bølgevektoren  $\mathbf{k}$ , nemlig  $(1/\text{lengde})$ .  $\mathbf{d}^*$  er en vektor rettet langs strengens akse, nå kalt  $Q_z$ -aksen. Strengen befinner seg nå også i et endimensjonalt resiprokt rom. Oppover  $Q_z$ -aksen forestiller vi oss et regelmessig mønster av resiproke punkter med avstander  $d^*$ . Ligning [2] gir betingelsen for elastisk lysspredning i dette endimensjonale rommet: en sluttet, likebent trekant der  $\mathbf{k}'$  er hypotenus,  $n\mathbf{d}^*$  katet og  $\beta_n$  motstående vinkel. For de små vinklene som det dreier seg om her, kan vi sette  $\sin \beta_n = \beta_n$ , og den andre "kateten" er  $\mathbf{k}$ . Retningen for  $\mathbf{k}'$  vil søke ut og "lande" på det resiproke mønstret for spredning. Impulsen for røntgenlyset kan skrives  $\mathbf{s} = \mathbf{k} h/2\pi = \mathbf{k}\hbar$ , der  $h$  er Plancks konstant. I det resiproke rommet ser det derfor ut som røntgenlyset er partikler som treffer harde vegger og får impulsdringer  $\mathbf{k}\hbar\beta_n = \hbar q$  ved elastiske støt.

Med utgangspunkt i det endimensjonale resiproke rommet ovenfor vil vi nå utvide våre begreper ved å forestille oss et tilordnet tredimensjonalt resiprokt rom med sentrum i skjæringspunktet mellom strengens akse og retningen av innkommende røntgenlyset. En enhetsvektor som står normalt på både  $\mathbf{k}$  og  $Q_z$ , kalles  $Q_\perp$ . Lengden og retningen av en resiprokt gittervektor på tvers av  $Q_z$ -aksen er ukjent, men denne må ha noe å gjøre med strengens utstrekning på tvers av  $z$ -aksen, la oss si en tykkelse  $\delta$ . Ettersom denne er svært liten, kan vi foreløpig anta at den resiproke vektoren,  $2\pi/\delta$ , er uendelig stor og har ukjent retning, se figur 3. Dette betyr at vi ikke lenger bare har å gjøre med resiproke mønsterpunkter langs  $z$ -aksen som oppfyller ligning [2], men har alle punktene i en serie parallelle plan med avstander  $d^*$  normalt på  $z$ -aksen som mulige endepunkter for bølgevektoren  $\mathbf{k}'$  for det spredte røntgenlyset, slik at det likebente triangelet blir realis-

ert. Vi har fått en ny forklaringsmodell på at vi får svertning langs regelmessige striper på røntgenfilmen.

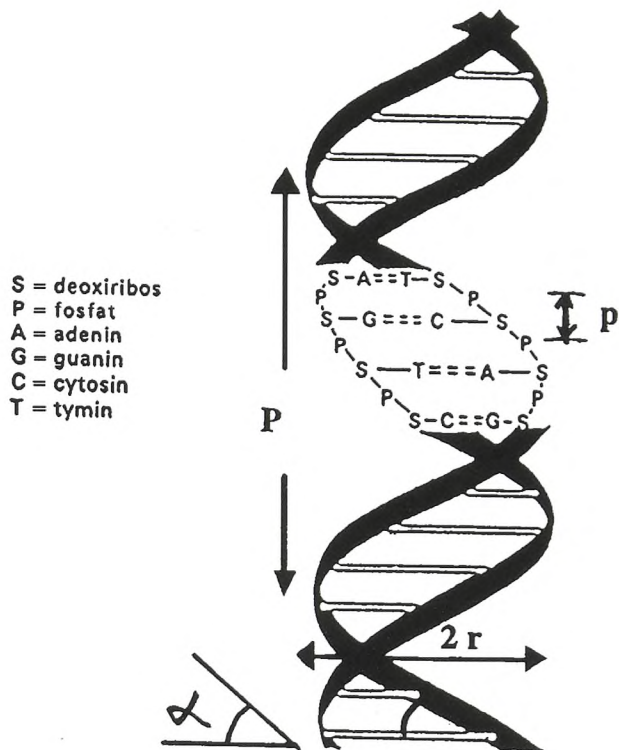


**Figur 3.** I et tredimensjonalt resiprokt rom ligger en rekke resiproke punkter langs  $Q_z$  som tilhører en streng av atomer med retning langs  $z$ -aksen. Strengen har en endelig, men svært liten tykkelse  $\delta$ . En resiprok vektor  $(2\pi/\delta)$  som er knyttet til tykkelsen, blir svært stor og rettet normalt på  $z$ -aksen. Retningen er ikke bestemt, og den kan ligge hvor som helst langs horisonten. Linjer trukket mellom de resiproke punktene på  $z$ -aksen og en tilfeldig posisjon av  $(2\pi/\delta)$ , inneholder mulige "landingspunkter" for  $k'$ . I det generelle tilfellet blir et mønster av parallelle plan, normalt på  $Q_z$ -aksen, derfor mulige "landingssteder" for  $k'$ .

Mønstersettet av parallelle resiproke plan blir den fullstendige resiproke gjengivelse av det lineære, oppstykkede reelle mønster, nemlig en streng av atomer. Bildet passer svært bra når vi har å gjøre med en prøve som består av en hel bunt av parallelle polymerfibre, rettet langs  $z$ -aksen. Fibrene oppfører seg som krystallitter i en pulverprøve, - eller som iskrystallene som glimter i solen i snøen på det norske påskefjellet !

Betraktningene ovenfor gjelder for det ekstreme tilfellet der  $\delta \rightarrow 0$ . I stedet for bare ett spredningselement innenfor enhetscellen, la oss si ett atom, har vi i det virkelige tilfellet DNA å gjøre med en komplisert samling av mange atomer med et eget ordningsmønster (monomerenheten) som gjentar seg fra celle til celle, og polymeren tillegges en endelig tykkelse. Spredningen fra alle atomene i en celle setter seg sammen til en resultant som kan vekselvirke konstruktivt med tilsvarende resultanter for alle de andre cellene langs fibren. Et slikt konstruktivt samvirke vil bare skje i bestemte retninger langs spredningskonusene og kan beregnes. Resultatet av en slik beregning kalles strukturfaktoren, og den blir forskjellig for hver refleksjon av orden  $n$ . Uttrykket inneholder også en fasefaktor. Dette betyr at  $k'$

bare kan ha bestemte retninger i det resiproke rom og må lande på de resiproke planene. I slike fellespunkter oppfylles alle tre betingelsene som stilles: gjenspeilg av en lineær polymer streng med en endelig tykkelse og elastisk spredning av røntgenlyset. Røntgenfilmen i kameraet får flekkvis svertning.

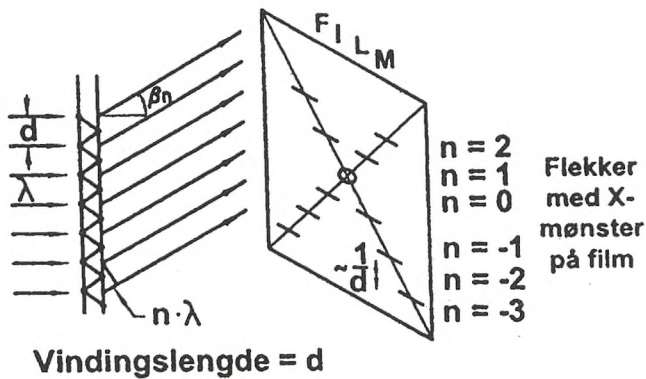


**Figur 4.** DNAs dobbelheliks der fosfat-sukker kjedene -S-P-S- danner vangene i vindeltrappen og baseforbindelsene T-A og G-C danner trappetrinnene. Vindingslengden for heliksen er  $P$ . Høyden på trinnene er  $p$ , og det fins litt over 10 trinn per lengdeenhet  $P$ . De to vangene er litt,  $(P/8)$ , forskjøvet i forhold til hverandre. Dette gir opphav til spredningseffekter som bare kan forklares ved å anta at DNA er en dobbelheliks. Stigningsvinkelen for trappen er  $\alpha$  som finnes igjen som  $\beta$  i røntgendiagrammet, figur 1.

### Sammenligning med Franklins røntgendiagrammer

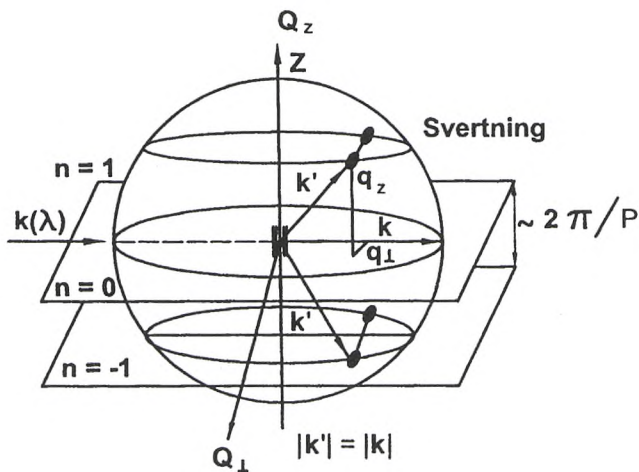
Den jevne plasseringen av spredningsflekker i  $z$ -retningen i Franklins diagram kan derfor skyldes et endimensjonalt lineært ordensfenomen med enhetscelle  $d1$  langs DNA fibrene. Vi antar derfor at strukturen av DNA er en polymer der  $P$  er lengden av enhetscellen (monomeren). Det viser seg at en heliks, en jevn skrue med vindingslengde ("pitch")  $d1 = P$ , kan tilfredsstille denne betingelsen. Skruvegjengen gjentar seg jo selv stadig om igjen langs aksen, se figur 4 og 5. Ved studium av polymerer med lang repetisjonssavstand finnes refleksjonene ved små spredningsvinkler ifølge formel (2). Det er grunnen til at Franklin i forberedelsene til sitt arbeid med DNA, brukte lang tid på å skaffe seg en kraftig røntgenkilde der lyset kunne avgrensnes med små åpninger, kollimatorer, slik at det gjennomgående røntgenlyset ikke overdekket refleksjonene ved den minste vinkelen  $\beta_1$ .

## DNA-polymer (en heliks):



Vindingslengde =  $d$

**Figur 5.** En DNA-fiber består av en "uendelig" lang heliks med vindingslengde  $P$ . Ved å anta at vindingslengden er størrelsen  $d$  av en enhetscelle, kan man forklare refleksjoner av røntgenlys fra en fiber med samme formelapparat som i figur 2.



**Figur 6.** Diffraksjonsgeometrien i det reelle og det resiproke rom. Prøven ligger med fibre på tvers av røntgenlyset langs  $z$ -aksen i midten av kameraet. Ensrettet røntgenlys med bølgevektor  $\mathbf{k}$  kommer inn mot prøven. Prøven har periodiske vindinger med "bølgelengde"  $P$  langs  $z$ -aksen eller enhetsceller med lengde  $P$ . Det resiproke bildet av prøven blir et sett av parallelle plan med mellomrom  $2\pi/P$  langs  $x$ -aksen, som kan benevnes av orden  $n = 0, \pm 1, \pm 2$ , osv. For elastisk spredning av lyset må dets bølgevektor  $\mathbf{k}'$  ende på skjæringskurven mellom den såkalte Ewald-kulen med radius  $k$  rundt origo og de resiproke planene som representerer prøvens egenskaper. "Innmaten" av en enhetscelle bestemmer så hvor på skjæringskurven  $\mathbf{k}'$  må ende for å få røntgenspredning. I figuren har vi tegnet inn fire mulige svertningsområder på filmen. Der kan vi lese av komponentene  $q_{\perp}$  og  $q_z$  for spredt bølgevektorvektor og utlede størrelsen av  $P$  og  $p$  i Ångstrøm. Tilsvarende konstruksjoner kan vi lage for alle resiproke plan, "oppover og nedover". Vi ser at den geometriske modellen gir innblikk i hvordan Rosalind Franklins røntgenbilde skal tydes.

For en heliks kan en regne ut hvor mye det spredte

lysets bølgevektor  $\mathbf{k}'$  avviker i en retning  $\mathbf{Q}_{\perp}$  normalt på planet gjennom  $\mathbf{k}$  og  $z$ -aksen, se figur 1 og 6. Det viser seg at flekkenes posisjon på linjer med ordenstall  $n$  blir bestemt av maksima av Besselfunksjoner  $J_n(q_{\perp}r)$ , der  $r$  er radius av heliksen og  $q_{\perp}$  er  $\mathbf{k}'$ 's komponent langs  $\mathbf{Q}_{\perp}$ . Disse funksjonene har maksima for stadig stigende verdier av argumentet for økende verdier av  $n$ . Ved å anta en heliksform for DNA molekylet, kan vi derfor forklare svertningsflekkenes og deres regelmessige forskyvning utover langs linjene. I Franklins diagram er svertningen diffus og uttrukket fordi alle fibrenes akser ikke var helt parallelle med  $z$ -aksen. En god innføring i spredning av røntgenlys fra helikser finnes i (12).

En kan også forklare hvorfor forskyvningen blir så regelmessig at vi kan tegne en X gjennom den. Folder vi ut heliksen i et plan, blir den en rett stigende linje med stigningsvinkel  $\alpha$ , der  $\tan \alpha = P/2\pi r$ . Det blir et omvendt proporsjonalt forhold mellom  $r$  og  $\alpha$ . Det samme forholdet eksisterer mellom  $r$  og  $q_{\perp}$  i Besselfunksjonenes argument. Av figur 2b ser vi dessuten at  $q_{\perp}$  er et mål for vinkelen  $\Theta$ . Det viser seg at åpningsvinkelen mellom benene på X-en,  $2\Theta = 2\alpha$ . Måler vi  $\Theta$ , får  $\alpha$ , og vi kan regne ut  $r$ . Franklin fant  $r = 12 \text{ \AA}$  og  $P = 34 \text{ \AA}$ .

### Et ekstra mønster og uregelmessigheter i diagrammet til Franklin. Chiralitet.

Ser en nøyere på spredningsdiagrammet, figur 1, finner man øverst og nederst en enkel stor flekk, og bruker vi samme tenkemåten som ovenfor, kan dette skyldes et annet ordensfenomen langs heliksen med  $n = 1$  og lengde  $d/2 = p$ , altså en førsteordens refleksjon der  $p < P$  slik at  $1/p > 1/P$ . Innenfor en vinding av DNA gjentas nukleotidene med jevne mellomrom langs molekylet som trinnene i en vindeltrapp, og det må være dette mønsteret som gjenspeiles i spredningsdiagrammet, se figur 4. Det tunge atomet fosfor inngår i nukleotidene og gir det største bidraget til spredningen. En får plass til 10 linjer som skyldes mønsteret med enhet  $P$  mellom hullet i midten ( $n = 0$ ) og de to store flekkene som skyldes mønsteret med enhet  $p$ . Vi utleder derfor at langs en vinding av DNA vrir det seg 10 (nøyaktigere 10.8) nukleotider med sine baser.

Dessuten mangler det svertningsområder langs X-en for  $n = \pm 4$ . Dette avslører at DNA er en dobbelheliks der to komplementære, lange polymerkjeder slynger seg rundt hverandre. Hver heliks vil spre lyset etter formelen beskrevet ovenfor, men ettersom de står så nær hverandre, vil spredningseffektene interferere, og en får forsterknings og utslukkingseffekter. Settes det inn en faseforskyvning  $\Delta = 3P/8$  mellom to spredte bølger i Cochrans formel fra (4), blir  $n = 4$  refleksjonene utslukket. Dette viser at de to heliksene er forskjøvet  $3P/8$  i forhold til hverandre langs den felles  $z$ -aksen. Dette kan en også se av usymmetrien i "slyngningene" i figur 4.

Både A- og B-utgaven av DNA heliksen er en

høyregjenget heliks. Dessuten fins det en hel rekke modifikasjoner som B', C, C', D og E som alle er høyregjenget. Dette er karakteristisk for alt levende på jorden. En høyregjenget skrue kan ikke dekke en venstregjenget selv om en snur og vender på den! Dette observerte allerede Louis Pasteur da han studerte vinsyrekrystaller og fant at de kom i to enantiomere former som forholdt seg til hverandre som høyre og venstre handske. Egenskapen kalles chiralitet og forekommer hos kjemiske forbindelser som ikke er identiske med sitt speilbilde. Paulings  $\alpha$ -heliks for proteiner er også høyregjenget. De fleste av naturens helikser er altså høyregjenget. Men det fins i tillegg en venstregjenget DNA utgave, såkalt Z-DNA.

## Oppsummering

Rosalind Franklins oppsiktsvekkende gode diffraksjonsdiagram gir alle data vedrørende DNA i B-form: Det er en dobbelheliks med enhetscelle 34 Å lang (en vinding, "pitch"), diameter 24 Å, og det fins 10 spredende enheter langs en vinding av heliksstrengen, se figur 3. Dette stemmer presis med Sven Furbergs forutsigelse av avstanden mellom baselagene (5) da han foreslo en enkel heliksmodell for DNA. Mellom 1900 og 1930 hadde en allerede funnet at DNA var en polymer der enheten, monomeren, var et nukleotid bestående av et deoxyribosesuktermolekyl bundet til et fosfatmolekyl med enten en purin- eller pyrimidin aminbase festet til sukkeret. Det er altså disse som danner "granuleringen" langs strengen. Polymeriseringen skjer ved kovalent binding mellom sukkeret og fosfatgruppen. Både DNA og proteiner (polypeptider) er lineære, ikkeforgrenete polymerer. DNA kan ha meget høy molekylær vekt, noen millioner atomenheter (a.u.), mens proteiner sjelden når opp til 2000 atomenheter.

Med utgangspunkt i Franklins struktur som Crick og Watson hadde "tyvlånt", fortsatte de videre med sin modellbygging og fant at det passet stereokjemisk at det mellom aminbasene ble dannet hydrogenbindinger. Franklin hadde ett år før med sine målinger lagt grunnlaget for skjelettet i deres modell. Hadde hun og Wilkins samarbeidet bedre, og hadde de prøvd seg på modellbygging, ville de sikkert ha funnet hele løsningen.

Etter at James Watson hadde publisert sin skandaløse, men berømte bok "The Double Helix" i 1968 (13) der Rosalind Franklin ble beskrevet som mannevond, stivsinnet og lite samarbeidsvillig, gikk Franklins student, nå professor Sir Aaron Klug, ut med en varm omtale av Rosalind Franklin i Nature (14) og mente at Watson bare fortalte den ene delen av historien og at en kommentar i Nature (15) ikke ytte Rosalind Franklin rettferdighet. Flere år seinere, i en artikkel i Nature (16), viste Klug hvor nær Franklin var til å finne den fullstendige strukturen av DNA. Han refererte da til artikkelene (8) og (10) og det han hadde funnet ved å gå gjennom Franklins etterlatte loggbøker og no-

tater. Anne Sayre fra USA som hadde vært en nær venninne av Franklin i mange år, tok også til gjennæle mot Watsons beskrivelsen av henne i sin bok (17). Brenda Maddox (1) mener at den nedverdiggende omtalen av Rosalind Franklin var utslag av dårlig samvittighet for Watsons del og var skrevet for å rettferdiggjøre deres ureglementerte bruk av hennes diagrammer. Rosalind E. Franklin døde alt for ung av kreft, 38 år gammel, den 16. april 1958 og fikk derfor ikke anledning til å få den Nobelprisen hun så absolutt hadde fortjent sammen med Watson, Crick og Wilkins i 1962.

## Etterord

Det var en viss matthet blant fysikere etter at atombomben var kommet inn på verdensarenaen under den andre verdenskrigen og dominerte verdenspolitikken. I stedet for å tenke ut masseødeleggelsevåpen for megadød ble det viktigere å anvende fysikk på livsprosessene. Interessen blant fysikere for biologi etter andre verdenskrig ble også tent av Erwin Schrødingers bok "What is life?" fra 1944 (18). På den annen side fins det passasjer i denne boken som antyder at han tror at livsprosesser kanskje ikke kan beskrives med vanlige fysiske lover. Det var drøy kost i det tyvende århundret. Allerede fra begynnelsen av nittentyveårene hadde fysikere gått inn på medisinsens område ved å undre seg over hvordan ioniserende strålings virkning på celler og biologisk vev og fremkalling av mutasjoner kunne forklares. Dette resulterte tidlig i teorier som ble kalt "Quantenbiologie", "Targettheory" eller "Trefferteorie" i europeiske, særlig tyske kretser. En av opphavsmennene var biofysikeren Friedrich Dessauer (19) og teorien ble utviklet videre av flere forskere (20, 21). Den kan lettest forstås som et slags "biologisk" Rutherfordeksperiment der det gjaldt å bestemme størrelsen og følsomheten av styringssentret i celler, selve kjernen, ved å se på stråledose/ virkningskurver

Oppdagelsen av strukturen og virkemåten av DNA la et helt nytt grunnlag for radiobiologien. Jeg selv ble "tent" på biofysikk høsten 1953 under en forelesningsserie på Universitetet i Oslo av den danske gjesteprofessoren Niels Arley (22). I forelesningskompendiet blir det henvist til DNA artikkelene (6, 7, 8) i en liten fotnote, men ellers var det trefferteori som ble behandlet. Under et år som stipendiat ved Max Plancks Institut fuer Biophysik i Frankfurt, i året 1956/57 kom jeg senere midt opp i omveltningene innen radiobiologien. Selveste gamle, stråleskadde, professor Dessauer foreleste om "Quantenbiologie" i et kjellerlokale, mens de yngre kreftene oppdaterte oss studenter om de siste landevinningene innen molekylærbiologi noen etasjer over. Vitalisme, tåkeprat og flere spekulative teorier og vanskelige fremgangsmåter for å finne frem til de arvbærende biologiske enhetene ble ryddet av veien. Det viktigste var at man nå fant en lett forståelig, "mekanisk" forklaring på hvordan DNA kunne lage identiske kopier av seg selv. Dette ledet forskningen inn i et nytt

og fruktbart spor som dannet den virkelige begynnelsen til faget molekylærbiologi.

I jubileumsåret er det kommet ut en bok av James Watson (23) som går gjennom hva som er skjedd innen molekylærbiologi og genforskning i løpet av de siste 50 årene. Bioteknologi er blitt storindustri. Dessuten har tidsskriftet Nature i anledning jubileet gitt ut en særtrykksamling og oversikt over 50 år med DNA (24). M.H.F. Wilkins er nylig også kommet med sin selvbiografi (25). BBC har feiret 50 års jubileet for oppdagelsen av strukturen av DNA med programmer og nettsider (26).

## Litteratur

- [1] Maddox, B. (2002), Rosalind Franklin, The dark lady of DNA, Harper Collins Publishers
- [2] Furberg, S. V. (1950), The Crystal Structure of Cytidine, Acta Cryst. bind 3, 325
- [3] Pauling, L., and Corey, R. B. (1951), Proc. U.S. Nat. Acad. Sci., bind 37, 241
- [4] Cochran, W. and Crick, F. H. C. (1952), Evidence for the Pauling-Corey  $\alpha$ -helix in Synthetic Polypeptides, Nature bind 169, 234
- [5] Furberg, S. (1952), On the Structure of Nucleic acids, Acta Chem. Scand. bind 6, 634
- [6] Watson, J. D. and Crick, F. H. C. (1953), A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid, Nature bind 171, 737
- [7] Wilkins, M. H. F., Stokes, A. R. and Wilson, H. R. (1953), Molecular Structure of Deoxypentose Nucleic Acid, Nature bind 171, 738
- [8] Franklin, R. E. and Gosling, R. G. (1953), Molecular Configuration in Sodium Thymonucleate, Nature bind 171, 740
- [9] Watson, J. D. (1953), Genetic implications of the Structure of deoxyribonucleic acid, Nature bind 171, 964
- [10] Franklin, R. E. and Gosling, R. G. (1953), Evidence for 2-chain helix in crystalline structure of Sodium Deoxyribonucleate, Nature bind 172, 156
- [11] Squires, G. L. (2003), The discovery of the structure of DNA, Contemporary Physics, bind 44, 289
- [12] Als -Nielsen, J. and McMorrow, D. (2001), Elements of Modern X - Ray Physics, Wiley
- [13] Watson, James D. (1968), The Double Helix, Atheneum Publishers, N.Y.
- [14] Klug, A. (1968), Rosalind Franklin and the Discovery of the Structure of DNA, Nature bind 219, 808 og bind 219, 880
- [15] Hamilton, L. D. (1968), DNA: Models and Reality, Nature bind 218, 633
- [16] Klug, A. (1974), Rosalind Franklin and the double Helix, Nature bind 248, 787
- [17] Sayre, Anne (1975), Rosalind Franklin and DNA, W. Norton & co
- [18] Schrödinger, E. (1944), What is life?, Cambridge University Press, Ny utgave 1992.
- [19] Dessauer, F. (1954), Quantenbiologie, Springer-Verlag
- [20] Timofeeff-Ressovsky, N. W., und Zimmer, K. G. (1947), Das Trefferprinzip in der Biologie, S. Hirzel Verlag, Leipzig
- [21] Lea, D. E. (1947), Actions of Radiations on living Cells, Cambridge University Press
- [22] Arley, Niels (1953), Forelæsninger over Radiobiologi, Kompendium utgitt av Landsforeningen mot kreft i Norge
- [23] Watson, J. D. and Berry, A. (2003), DNA - The secret of life. NY Alfred Knopf
- [24] Clayton, J. and Dennis, C. (2003), 50 years of DNA, Nature Publishing Group
- [25] Wilkins, M.H.F. (2003), The third man of the double helix, Oxford University Press
- [26] 50 års jubileet for DNAs strukturbestemmelse ble feiret på BBCs nettsider med adresse: <http://news.bbc.co.uk/1/hi/sci/tech/3937941.stm>



Olav Steinsvoll (født 1931), opprinnelig biofysiker, seniorforsker, dr. philos., popularisator av forskningsmetoder og -resultater, fhv. redaktør av tidsskriftet "Fra Fysikkens Verden", mangeårig bruker av nøytronspredning innen materialforskning, fhv. leder av Nøytronlaboratoriet, IFE, Kjeller, har ansvar for trekantsamarbeidet mellom Norge, Polen og Russland ved forskningsreaktorene i Dubna og på Kjeller.