

Siihen aikaan kun DNA lukion biologian kirjoihin tuli ...

Veikko Sorsa

Tieteessä tapahtuu -lehden numerossa 2/2004 professori emeritus Olli Halkka muisteli DNA:n ottamista perinnöllisyystieteen opetusohjelmiin Helsingin yliopistossa ja sen vaikutusta opiskelijoiden genetiikan opintojen suuntautumiseen. DNA:n kaksoiskierremallin löytämistä seurannut nopea kehitys herätti kiinnostusta myös muilla aloilla: esimerkiksi professori R. Olavi Viitamäen järjestämiin psykologian opinto-ohjelmiin liitettiin 1950-luvun lopulta alkaen lukion biologian kurssista laajennettu solubiologian ja erityisesti perinnöllisyystieteen perusteiden luentosarja mm. Lahden, Lappeenrannan, Seinäjoen ja Oulun kesäyliopistoissa. Vielä laajempi vaikutus opiskelijoiden suuntautumiseen genetiikan ja yleensä

biotieteiden opiskeluun lienee ollut sillä, kun DNA ja sen ohjaama proteiinisynteesi saatiin lukion biologian oppikirjoihin 1960-luvun puolivälissä.

Koska keskustelu lähti lähinnä liikkeelle kysymyksestä, miksi DNA-tutkimuksen vaiheista ei kirjoitettu suomalaisissa alan lehdissä heti uuden mallin keksimisen aikoihin, ja miksi oppikirjoja uudistettiin niin hitaasti, kannattaa ehkä vielä lyhyesti kerrata ko. tutkimusalan historiaa kaksoiskierremallin keksimisen aikoina.

Genetiikan historiaa on laajemmin saatavissa esim. osoitteessa www.lce.hut.fi/teaching/S-114.500/K2002.

Nukleiinista kaksoiskierre-malliin

Jo 1890-luvulla esimerkiksi E.B.Wilson kirjoitti, että F. Miescherin jo vuonna 1869 löytämä nukleiini ja solututkijain kuvaama kromatiini ovat ehkä samaa ainetta, ja toimivat mahdollisesti perinnöllisyyden välittäjänä sukupolvesta toiseen (ks. esim. Mirsky, *Sci. Amer.* June 1968). Miescherin työn jatkajista Alfred Kossel sai jo vuonna 1910 Nobel-palkinnon nukleinihappotutkimuksista.

Nukleinihappojen rakenneosat selvitettiin varhain, ja 1930-luvulle tultaessa nukleinihapoille oli vakiintunut neljän erilaisen nukleotidin muodostama rengasmalli, joka hyvin selitti, miksi neljää emästä näytti aina olevan läsnä ja suunnilleen yhtäsuurin määrin. Feulgenin 30-vuotiaana keksimä ”tymonukleinihapon” värjäys kehitettiin myöhemmin kromosomi-värjäykseksi (Feulgen & Rossenbeck, *Z.Physiol.Chem.* 135, 1924). Feulgen-värjäys tarjosi mm. tilaisuuden kehittää DNA-määränmittausmenetelmiä (ks. Halkka, *Tieteessä tapahtuu* 2/2004).

Feulgen-värjäyksen heikkouksia oli, että sitä ei voitu varmuudella mitata eikä nähdä esimerkiksi ns. lamppuharjakromosomien geenitoiminnoiltaan hyvin aktiivisissa silmukoissa eli loopeissa eikä polyteenikromosomien poikkijuovien välillä, joten DNA:n jatkuvuus kromosomeissa jäi todistamatta.

Vasta myöhemmät menetelmät, kuten fluoresenssivärit (ks. esim. Wolstenholme, *Genetics* 66, 1966), autoradiografia (Cairns, *Sci. Amer. Jan.* 1966), DNA:n entsyymattainen pilkkominen sekä koko kromosomien mittaisten DNA-molekyylien eristäminen (Kavenoff, Klotz & Zimm, *Cold Spring Harbor Symp. on Quantit. Biol.* 38, 1974) toivat tähän vastauksen.

Kuitenkin jo vuonna 1924 ruotsalainen tutkija Hammarsten (*Biochem. Z.* 144) oletti DNA:n olevan polymeeri (siis pitkä lineaarinen molekyyli), ja myöhemmin Signér, Caspersson ja Hammarsten (*Nature* 141, 1938) vahvistivat tuloksen. Samassa *Naturen* numerossa Astbury ja Bell Leedsin yliopistosta julkaisivat puolestaan kristallografia-tutkimuksen, jonka mukaan DNA:n emäkset ovat perättäin ja lähikäin kuin kolikot pinossa.

Kun sitten Averyn ryhmä (Avery, MacLeod ja McCarty *J. Exp. Med.* 79, 1944) osoitti, että vain DNA:ta tarvittiin bakteerien transformaatioon, ja että DNA:n molekyylipaino on hyvin suuri, oli näitä tuloksia mahdotonta sovittaa vanhaan rengasmaiseen tetranukleotidi-malliin. Neljän

nukleotidin DNA-rengas saattoi kyllä selittää kromatiinin värjäytymisen, mutta keskenään samanlaisten pikku renkaiden toimiminen geenin osana ja solujen rakennetta ja toimintaa ohjaavana keskuksena oli vaikea ymmärtää.

Averyn ryhmän tulosten johdosta kuitenkin 1940-luvun lopulla eräät kemistit, kuten Erwin Chargaff New Yorkin Columbia-yliopistossa, innostuivat tarkemmin analysoimaan DNA-näytteitä. Tulokset osoittivat, että puriineja ja pyrimidiinejä oli aina yhtä paljon, mutta A-T ja G-C parien määrä saattoi eri näytteissä ja lajeissa vaihdella, joten rengasmallin emästen luku-suhde 1:1:1:1 ei voinut olla oikea. Tulosta alettiin kutsua Chargaffin lukusuhteeksi tai parisäännöksi. Chargaff ei itse ilmeisesti ymmärtänyt tai ei tullut ajatelleeksi parisääntönsä mahdollista rakenteellista merkitystä.

Tietämys DNA:sta viime vuosisadan puolivälissä

Suunnilleen edellä kuvatun verran tiedettiin DNA:sta, kun geneetikot järjestivät Mendelin lakien uudelleen löytymisen 50-vuotissymposiumin 11–14.9.1950 Ohion yliopistossa. Kutsuesitelmistä koostetussa juhla-kirjassa *Genetics in the 20th century* 25:stä eturivin tutkijasta vain kaksi käsittelee DNA:ta esitelmässään; Mirsky kyllä toteaa DNA:n olevan ainoa yhdiste, jonka määrä säilyy vakiona kunkin lajin eri soluissa, mutta epäili silti DNA:n puhtautta Averyn ryhmän tuloksissa. Caspersson (ja Schultz) keskittyy mm. DNA:n mittausten menetelmiin ja esittää mittaustuloksia mm. geneiksi oletetuista polyteenikromosomin ”poikkijuovista”, jotka kuitenkin kuvien perusteella käsittävät Bridgesin kartassa kokonaisjuovaryhmiä!

Paljon yleisemmän senaikaisen käsityksen mukaan geenit olivat proteiinia ja DNA:ta sisältäviä kromatiinin kasaumia. Rinnakkaisten rihmojen kromatiinisykeröt muodostavat poikkijuovia esimerkiksi banaani-karpäsen toukan sylkirauhassolujen monirihmaisissa polyteenikromosomeissa (ks. Petter Portin, *Tieteessä tapahtuu* 2/2004).

Geenien ja poikkijuovien yhteys tuli esille mm. T. H. Morganin kesällä 1934 Tukholmassa pitämässä Nobel-luennossa, jossa hänellä oli jo mukana ensimmäisiä C.B. Bridgesin piirtämiä *Drosophila melanogasterin* sylkirauhaskromosomi-karttoja. Vielä yleisemmin poikkijuovien ja geenien samaistaminen tuli tunnetuksi Erwin Schrödingerin kirjasta *Was ist Leben?* (1943) ja

sen laajalti luetusta käännöksestä *What is Life* (1944) (ks. Grossbach *Genetics* 155, 2000). Vasta 1970-luvun alussa *Drosophilasta* jo vuonna 1910 ensimmäisenä löydetyn *white*-geenin paikka pystyttiin rajaamaan vain pieneen osaan poikkijuovasta (Sorsa, Green ja Beermann, *Nature New Biol.* 245, 1973).

Kertomansa mukaan monet tutkijat jo 1950-luvun alkaessa kyllä pohtivat uutta rakennetta DNA:lle mm. Cold Spring Harborin Laborator Cold Spring Harborin Laboratoriossa (Jack v. Borstel, henk.koht. keskustelut 1987). Varsinainen rakennetutkimus, kuten kiteytetyn DNA:n röntgenkristallografia, oli keskittynyt Leedsin yliopiston (W. Astbury) ohella Lontoon Kings Collegeen (J. Randall, M. Wilkins, R. Franklin ym).

Kaikki aiemmat havainnot yhdistävän, uuden molekyylimallin löytämisen kannalta DNA:n rakenteesta olivat erityisesti kiinnostuneet James D. Watson ja Francis H.C. Crick Cambridgen Cavendish Laboratoriossa sekä Linus Pauling kumppaneineen California Institute of Technologyssa. Molempien ryhmien lineaarisen DNA:n mallit valmistuivat keväällä 1953. Näistä Watsonin ja Crickin oletama kaksoiskierre-malli sai heti tukea Lontoon Kings Collegen ryhmältä ja on osoittautunut edelleen hyvin paikkansapitäväksi.

Kaksoiskierremallin löytymisestä koodin selvoittamiseen

1950- ja 1960-luvun vaihteessa lukion biologiaa opettaneet muistanevat, että paras ja lähes ainoa DNA:ta koskeva opetusaineisto saatiin aluksi tiedelehdistä kuten *Scientific American*'in artikkeleista. Niitä oli mahdollista tilata myös eripainoksina, jotka olivat hyvin suosittuja amerikkalaisissa oppilaitoksissa. Muutamista aiheista koottiin sittemmin myös kirjoja: esimerkiksi *The chemical basis of life* ja *Facets of Genetics*. 1960-luvulla käytettiin myös eräitä edistyksellisiä amerikkalaisia oppikirjoja, kuten esimerkiksi *BSCS (Biological Sciences Curriculum Study)* -sarjan kirjoja. Yliopistoluennossa voitiin paremmin käyttää originaalijulkaisuja.

Kaksoiskierre-rakenteesta käytettiin aluksi yleensä Watsonin ja Crickin ensimmäisessä *Nature*-artikkelissa ollutta Odile Crickin piirtämää kaaviokuva. Emäkset kuvattiin yksinkertaistettuina, koska vielä neljä vuotta kierremallin julkaisemisen jälkeen vuonna 1957 ei oltu varmoja edes vetysiltojen määrästä C-G emäs-

pareissa (ks. esim. Crick, *Sci. Amer. Sept.* 1957). Kaksoiskierremallissa oletettu ns. semikonservatiivinen replikaatiotapakin (tytärmolekyyliissä aina vanha+uusi juoste) onnistuttiin osoittamaan oikeaksi vasta vuonna 1958 (Meselson ja Stahl *PNAS* 44).

Geneettinen koodi ja RNA-kravatti kerho

Koodin selvittäminen sai vauhtia kesällä 1954, kun Englannista Yhdysvaltoihin siirtyneet Francis Crick ja James Watson viettivät kesää Meribiologisella asemalla Woods Holessa, jossa myös tunnettu kosmologi ja geofyysikko George Gamow asui unkarilaisen tuttavansa nobelisti Albert Szent-Györgyyn huvilassa. Heti DNA-mallin julkaisemisen jälkeen Gamow oli ryhtynyt pohtimaan geneettistä koodia. "Elämän koodin" etsiminen osoittautui heti alusta pitäen niin jännittäväksi ja kiinnostavaksi, että jopa Gamowin ydinfyysikkoystävät Richard Feynman ja Edward Teller yrittivät ratkaisua. Koodin etsinnässä käytiin läpi kaikki teoreettiset mahdollisuudet alkaen Gamowin "timantti"-koodista ja proteiinien aminohappojärjestyksen määräytymisestä suoraan DNA:sta (ks. esim. Hayes, *American Scientist* 86:1, 1998).

Gamowin perustaman "RNA-kravattikerhon" yhteisten pohdintojen ja ideoiden kierrätyksen kautta päädyttiin kuitenkin Alexander Douncen jo vuonna 1952 (*Enzymologia* 15) esittämään RNA välitteiseen kolmikkokoodi-ajatukseseen, ja Francis Crickin aprikoimaan "adapteri"-molekyyliin proteiinien aminohappojärjestyksen määräytymisessä. Zamecnik, Hoagland ym. olivat jo silloin saaneet pienistä siirtäjä-RNA molekyyleistä kokeellista näyttöä (ks. esim. Hoagland, *Sci. Amer. Dec.* 1959).

"The RNA Tie Club"-kerhossa oli 20 aminohappojäsentä, esimerkiksi Gamow oli "alaniini", Crick oli "tyrosiini", Watson oli "proliini" ja Brenner oli "valiini jne. (muuta jäseniä olivat mm. Alec Rich ja Leslie Orgel). Gamow oli suunnitellut ja Los Angelesissa teettänyt jäsenille vihreä-keltakuvioiset kravattit, johon kuuluvassa neulassa oli ko. aminohapon lyhenne. Neljä nukleotidia oli varattu kunniajäsenille.

Solmion kuviossa oli yksi polveileva rihma ja sen ympärillä emäksien kaavoja muistuttavia kuvioita. Monet jäsenistä käyttivätkin sitä mm. Moskovan biokemistikonferenssissa vuonna 1961, jossa Marshall Nirenberg esitti H. Matthaenin kanssa saamansa kuuluisat tulokset tietyn emäskolmion (UUU) ja tietyn

aminohapon (fenyyilalaniinin) yhteydestä (ks. Nirenberg, *Sci. Amer. March* 1963). Vähitellen koko koodisanasto selvitettiin käyttämällä synteettisiä lähetti-RNA molekyylejä (ks. esim. Crick, *Sci. Amer. Oct.* 1966).

Ribosomi-RNA:ta luultiin aluksi lähetti-RNA:ksi, kunnes erillinen, lyhytikäinen lähetti-RNA löydettiin (ks. esim. Hurwitz & Furth, *Sci. Amer. Febr.* 1962), minkä jälkeen proteiinisynteesiä ohjaavat vaiheet voitiin kaikki hahmottaa peräkkäin oikeaan järjestykseen. Kolmikkokoodin löytymisen ja vahvistamisen moninaisia vaihteita on kuvannut mm. Bryan Hayes (*American Scientist* 86:1, 1998).

Kuten Olli Halkka kirjoituksessaan viittaa, lineaarisen DNA mallin omaksuminen vaati tiedemaailmaltakin pitkän ajan. DNA:n nelikirjaimisen koodin välittymis- ja toimintatavan selvittämisessäkin vierähti toistakymmentä vuotta. Toinen vaikea selvitettävä oli toisiaan kiertävien, vastasuuntaisten juosteiden ”plektoneemisen kierteen” nopea avaaminen ja samaan suuntaan edistynyt replikaatioprosessi. Tämä osoittautuikin erittäin monimutkaiseksi tapahtumaksi, koska vastasuuntainen juoste replikoituu palasina. Arthur Kornbergin ryhmässä Stanfordin yliopistossa työskennellyt japanilainen tutkija Reiji Okazaki huomasi palaset ensimmäisenä, jonka vuoksi niitä kutsutaan Okazakin fragmenteiksi.

DNA tuli lukion oppikirjaan

Suomessa biologian oppikirjojen uudistamista lykättiin DNA:han perustuvan tutkimuksen ja

tulosten valtavasta määrästä ja tietämyksen jatkuvasta kasvusta johtuen aina vuosiin 1964–65, jolloin WSOY:ssä ryhdyttiin kokoamaan kirjoittajakuntaa mm. uusinta solubiologiaa ja perinnöllisyystutkimusta käsittelevää oppikirjaa varten.

DNA-tutkimuksen tuloksia ensimmäisen keran esitelleen lukion oppikirjan ensimmäinen painos valmistui kesällä 1966 *Lukion Biologia* -nimisenä. Ensimmäisen painoksen tekijöinä olivat Anto Leikola, Rauno Mattila, Marja Sorsa ja tämän kirjoittaja. Kolmas uudistettu painos otettiin 1968, jonka jälkeen kirjaa uudistettiin sekä laajennettiin ja Heikki Sisula liittyi uuden painoksen tekijäkuntaan.

Siis samana vuonna 1966 kun DNA:n emäsjärjestyksen kopiointiin perustuva transskriptio ja lähetti-RNA:ta kolmikkokoodina lukeva translaatio sekä geneettinen koodi lopullisesti selvitettiin, ne saatiin myös suomenkieliseen biologian kirjaan. Tosin, ainakin erään suomalaisen tutkijan mukaan, vielä 1970-luvulla oppikirjoihin hyväksyty, pelkästään nukleiinihappojen välittämään koodiin nojaava perinnöllisyyden selitys on nykyään ”yksikäsitteisesti roskaa” (ks. Haila, *Tiede & Edistys* 2/2001), mutta se onkin varmaan uuden keskustelun ja väittelyn aihe.

Kirjoittaja on Helsingin yliopiston perinnöllisyystieteen henkilökohtainen kohtainen professori emeritus sekä genetiikan historian luennoitsija 1965-1991.