

ATGC-kombinationen minimerar risken för felaktig basparning i DNA

■ Det snillrika sätt på vilket vår nedärvda arvs massa förser oss med våra genetiska förutsättningar och på så vis lägger grunden för vårt kommande liv är utan tvivel fascinerande. Frågan är hur det DNA som utgör arvs massan hos levande organismer en gång i tiden skapades, en händelse som enligt många forskare är synonymt med skapandet av det första livet på jorden. Ett annat intressant problem är varför det är just A, T, G och C som är DNA-molekylens byggstenar. Förutom de nukleotider som innehåller baserna adenin, tymin, guanin och cytosin finns nämligen tolv andra typer av nukleotider som också skulle ha kunnat bilda ett funktionsdugligt DNA.

Nu menar D Mac Dónaill, en forskare i Dublin vars teorier sammanfattades i en nyhetsartikel i Science nyligen, att den binära matematik som ligger till grund för modern informatik även låg bakom det val som naturen en gång gjorde när den bildade DNA. Enligt Dónaill var valet av A, T, G och C på intet sätt en slump, i stället inkorporerades dessa fyra baser avsiktligt. På samma sätt som felkodningssystem läggs in i exempelvis kreditkorts- och bankkontonummer inkorporerar kombinationen av A, T, G och C ett slags funktion som minimerar risken för felaktig basparning i DNA.

Den första moderna felkodningsteorin utvecklades i mitten av 1900-talet vid amerikanska Bell Telephone Laboratories. Denna bygger på att man till det av ettor och nollor bestående binära tal som motsvarar ett visst decimalt num-

mer alltid lägger till en så kallad paritetsbit, en extra etta eller nolla så att summan av ettorna och nollorna alltid blir ett jämnt tal. Till det binära talet 101001 skulle man följaktligen behöva lägga till ytterligare en etta, medan man till talet 100010 måste lägga till en nolla för att bibehålla den redan jämna summan av det binära talets siffror.

Rent praktiskt fungerar det så att om till exempel ett felaktigt kontonummer slås in i ett transaktionssystem är sannolikheten störst att det motsvarande binära talet får en etta mer eller mindre än det korrekta numrets binära tal. Detta skulle medföra att summan av siffrorna blir ojämn, varvid kontonumret förklaras inkorrekt av felkodningssystemet som därmed transaktionen.

Nu hävdar Dónaill alltså att en liknande process var inblandad vid uppkomsten av DNA. För att bevisa sin teori lät han var och en av de 16 möjliga nukleotiderna motsvaras av ett fyrsiffrigt binärt tal. I detta representeras de första tre siffrorna av de tre bindningsställen som varje nukleotid kan binda med till sin basparspartner. Vart och ett av dessa tre bindningsställen kan fungera som antingen en vätedonator eller en väteacceptor, och i detta system beskriver Dónaill donatorerna som binära ettor och acceptorerna som binära nollor.

Den fjärde siffran i varje binärt tal anger om nukleotiden är av enkelringad s k pyrimidintyp (etta, som i T och C) eller dubbelringad purintyp (nolla, som i A och G). I DNA-molekylen bildas var-

je baspar normalt av en purin- och en pyrimidinnukleotid.

Utgår man från detta system och låter den fjärde siffran agera paritetsbit kommer man snart fram till att endast kombinationen ATGC klarar av det test där en summering av de tre binärtalssiffrorna och paritetsbiten ger ett jämnt tal. Det finns visserligen andra kombinationer där de båda baserna i basparet också har jämna binärtalssummor, men i de fallen kommer det att innebära att två donatorgrupper, alternativt acceptorgrupper, skulle tvingas binda till varandra, vilket är högst ofördelaktigt ur energisynpunkt. ATGC är enligt Dónaills teori den mest optimala kombinationen av nukleotider för DNA-molekylen eftersom den både ger molekylen dess rätta struktur och förhindrar felavläsning.

Den teori om uppkomsten av DNA som Dónaill presenterar är givetvis endast en hypotes utan stöd av konkreta experimentella bevis. Icke desto mindre är den en oerhört intressant teori om vad som hände när liv skapades på jorden för miljarder år sedan. Skulle teorin stämma är det dessutom ytterligare ett fascinerande – men kanske samtidigt skrämmande – exempel på hur lika människor och datorer fungerar i många avseenden.

Ulrika Kahl

ulrika.kahl@neuro.ki.se

Bradley D. Informatics. *The genome chose its alphabet with care.* Science 2002;297(5588):1789-91

Kirurgisk intervention vid bröstcancer och överlevnad

■ Under 1970- och 1980-talen lanserade Bernard Fisher tesen att bröstcancer i de flesta fall är ockult spridd vid diagnostillfället på grund av tidig spridning via blodet. Tidigare antogs att bröstcancer sprids mekaniskt till i första hand lymfkörtlarna. Man hade nu konstaterat att 20–30 procent av patienterna med friska lymfkörtlar utvecklade spridd sjukdom. Denna nyvunna pessimism ledde till mindre radikal operation, t ex modifierad radikal mastektomi och bröstbevarande operation, men även till medicinsk tilläggsbehandling.

Fisher rapporterar nu 25-årsuppföljningen av en randomiserad studie från 1971. I denna studies ena del ingick 1 079 kvinnor med kliniskt negativ axill, som randomiserades till antingen radikal mastektomi eller mastektomi utan axill-

kirurgi med eller utan strålbehandling mot axillen. Axillmetastaser påvisades hos ca 40 procent efter Halstedts operation, vilket torde gälla även för de icke axillopererade. Hos endast 20 procent av de icke bestrålade upptäcktes efter hand sjuka axillkörtlar, vilka togs bort. Ingen medicinsk tilläggsbehandling gavs. Cirka 70 procent av kvinnorna var ≥ 50 år. Tumörstorleken var $3,3 \pm 2,0$ cm.

Efter 25 år ses ingen skillnad i metastasfri eller total överlevnad, 80 procent är nu döda, 24–29 procent utan påvisad cancer. Detta ser Fisher som en bekräftelse av sin teori att graden av kirurgisk intervention inte spelar någon roll.

Studien speglar nog mer den dåliga prognosen vid operation av sent upptäckt brösttumör utan tillägg av medicinsk behandling. Mammografiscree-

ning hittar ju fler »tidiga« tumörer där lokal behandling kan vara avgörande. För kvinnor med tumörer < 14 mm i de svenska screeningstudierna från samma tidsepok är 20-årsöverlevnaden > 90 procent utan adjuvant behandling. Om det kirurgiska ingreppet skall ha avgörande betydelse för överlevnaden bör vi nog hitta bröstcancer tidigare.

Roland Fernstad

roland.fernstad@stgoran.se

Fisher B, et al. *Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation.* N Engl J Med 2002;347(8):567-75