



# Nukleinsyraforskning – familjehistoria med två Nobelpris

**D**en ledande amerikanske biokemisten Arthur Kornberg gick bort vid 89 års ålder den 26 oktober 2007. För generationer av biokemister framstår han som den främste företrädaren för denna ständigt växande vetenskap. Det gäller inte minst vårt eget land, där många forskare fått livsavgörande impulser från Arthur Kornbergs skola.

De ofantliga mängder information som även en så skenbart enkel organism som bakterien *E coli* behöver för sina livsfunktioner måste på något sätt kunna överföras från modercell till dottercell i samband med celledelningen. Fördubblingen av DNA-innehållet i modercellen, den så kallade DNA-replikationen, får inte medföra någon förändring av den genetiska informationen i cellen. Det måste uppenbarligen finnas en enzymatisk apparat i cellen som utför denna komplicerade operation. Men hur är den uppbyggd och på vad sätt fungerar den?

Vid mitten av förra århundradet var detta fullständigt okänt, men i dag har vi en i många hänseenden detaljerad bild av processen (replikationen). För detta kan vi tacka en man, Arthur Kornberg, och hans insatser, men detta är också en familjehistoria. Det handlar om hans vetenskapliga familj, det unika laboratorium som han byggt upp och som på ett avgörande sätt präglats av hans egen personlighet, men det är en familjehistoria också i den bokstavliga bemärkelsen att två av hans egna söner gjort mycket betydelsefulla insatser inom nukleinsyraforskningen.

Arthur Kornbergs föräldrar emigrerade vid sekelskiftet 1900 till USA från Galicien, som vid denna tidpunkt var ett av den europeiska antisemitismens

kärnområden. Det är ett slags nemesis divina att denna antisemitism har resulterat i det största »brain drain« som Europa någonsin utsatts för sedan Ferdinand och Isabella fördrev morerna från Spanien i slutet av 1400-talet.

Denna ödesdigra förlust för Europa har inneburit en oerhörd förstärkning av amerikansk vetenskap, inte minst på det biokemiska och molekylärbiologiska området. Ett exempel är den världsberömda institutionen för biokemi vid Stanforduniversitetet, där Kornberg samlat en unik grupp av forskare omkring sig. Framstående vetenskapsmän kan man finna inom många forskningsgrupper vid amerikanska toppuniversitet, men det unika med Stanford Department of Biochemistry är att forskarna har ett så intensivt intellektuellt utbyte med varandra och förefaller att trivas så bra tillsammans, något som inte är självklart.

Men till Stanford var det en lång väg för den fattiga judepojken från Brooklyn, vars föräldrar fick anstränga sin ekonomi till det yttersta för att ge honom den möjlighet att studera som de själva aldrig fått. Efter skolgång i New York utbildade sig Arthur Kornberg till läkare vid det välkända Rochesteruniversitetet, där det ledande ljuset vid den medicinska fakulteten, George H Whipple, ofta gav uttryck åt en antisemitism som Kornberg många år senare fortfarande erinrade sig med tydlig bitterhet i sina memoarer. Under andra världskriget kom han till National Institutes of Health, en vid den här tidpunkten ytterst blygsam inrättning i Bethesda norr om Washington, som i dag har vuxit till en veritabel myrstack av vetenskapsmän och ett av världens ledande centra för biomedicinsk forskning. Här började han en rad under-

## TVÅ NOBEL-PRISTAGARE

Arthur Kornberg (1918–2007) fick Nobelpriset i medicin eller fysiologi 1959, och hans son Roger Kornberg (född 1947) blev Nobelpristagare i kemi 2006.

Foto: Scanpix

sökningar av nukleotidernas biosyntes som skulle göra honom internationellt känd och leda till en professur i mikrobiologi vid Washingtonuniversitetet i Saint Louis vars klarast lysande stjärnor var biokemisterna Carl och Gerty Cori. Ungefär samtidigt som Kornberg flyttade till Saint Louis hade Watson och Crick lagt fram sina epokgörande teorier om DNAs dubbelhelixstruktur, och han började intressera sig för frågan om hur cellen syntetiserar DNA – ett problem som han förblivit trogen alltsedan dess.

När Arthur Kornberg tog upp problemet med DNA-replikationen utgick han från att i ett extrakt från en bakterie, t ex E coli, borde alla de enzymer finnas som behövs för att kopiera informationen i den ursprungliga DNA-molekylen. Med DNAs byggstenar, nukleotiderna, skapar cellen två dottermolekyler bestående av en gammal sträng och en nysyntetiserad sträng, enligt de principer för semikonservativ replikation som föreslagits redan av Watson och Crick när de lanserade sin berömda, dubbelsträngade DNA-modell, sammanhållen av de specifika basparen A-T och G-C.

Till en början gick arbetet med att renframställa det verksamma enzymet trögt, men så småningom erhölet man ett enzym, DNA-polymeras, som föreföll att ha flera av de egenskaper som man förväntade sig av ett DNA-replikerande enzym. För detta fick Kornberg 1959 Nobelpriset i medicin eller fysiologi, och labbet flyttade från Saint Louis till Stanforduniversitetet.

Dessvärre hade DNA-polymeraset en del mindre sympatiska egenskaper. Det mest bekymmersamma var att enzymet saknade förmågan att göra DNA som var biologiskt aktivt, dvs kunde transformera (överföra gener) eller, när det gällde virus-DNA, infektera en värdorganism. Faktum är att enzymet hade egenskaper som antydde att dess normala uppgift i cellen var att reparera »trasigt« DNA, en föga uppmantrande tanke. Men kanske skulle det gå bättre om man lät enzymet replikera enkelsträngigt DNA utan ändpunkter, med andra ord ett cirkulärt, enkelsträngat DNA? Som tur var hade den framstående biofysikern Robert Sinsheimer just hittat en extremt liten bakteriofag (ett virus som kan infektera bakterieceller). Virus-kromosomen bestod av en cirkulär, enkelsträngad DNA-molekyl, som i den infekterade bakteriecellen övergick i en dubbelsträngad form. Problemet var att DNA-polymeraset saknade förmågan att förena ändpunkterna i den syntetiserade DNA-kedjan till en cirkulär molekyl. Det kunde däremot DNA-ligas, ett nyligen påvisat enzym.

Med en kombination av DNA-polymeras och DNA-ligas lyckades Kornberg och hans medarbetare syntetisera en cirkulär, enkelsträngad DNA-molekyl som kunde infektera E coli och således hade biologisk aktivitet. Det var ett stort ögonblick, och den PR-organisation som finns vid Stanford, liksom vid alla större amerikanska universitet, slog på stora reklamtrumman och kallade till presskonferens. Till och med i Vita huset gav upptäckten genljud, och president Johnson själv framträdde och sa på sitt blygsamma sätt att nu hade minsann amerikanska vetenskapsmän lyckats framställa liv i provröret, uppenbarligen som ett resultat av det kreativa samarbetet mellan vetenskapen och den Johnsonska administrationen. Det var väl inte precis vad Arthur Kornberg hade hoppats att få höra från den store vite hövdingen i Washington, snarare besannades hans värsta farhågor, men sådan är nu en gång den politiska retoriken i USA.

Tyvärr åtföljdes dessa exempellosa framgångar av



#### FAMILJEN KORNBERG

Arthur Kornberg och hans hustru Sylvie omgivna av sina barn. Roger, längst till vänster i bilden, och Tom, bredvid honom. Sonen till höger heter Ken och är den ende som inte gick i faders fotspår. Han blev en framstående arkitekt.

Foto: Arthur Kornberg

en fruktansvärd antiklimax. Den engelska bakteriogenetikern John Cairns rapporterade 1969 att han lyckats isolera en mutant av E coli som saknade Kornbergs DNA-polymeras. Den hade vissa svårigheter att reparera skadat DNA, men i övrigt var den i ganska gott skick. Därmed föreföll saken vara klar. Kornbergs DNA-polymeras kunde inte vara det replikerande enzymet, en förlust av det enzymet måste vara en dödlig mutation! Detta var verkligen en besvikelse, men nu i motgångens ögonblick visade Kornberg vilket virke han var gjord av. Han gav sig omedelbart i kast med dessa nya problem, och här gjorde en av hans söner, Tom, en avgörande insats. Han lyckades visa att E coli innehåller tre olika slags DNA-polymeras som ingår i cellens komplicerade replikationsapparat.

Arthur Kornberg har hela tiden varit den ledande när det gäller att utforska denna apparat, som man ofta kallar replisomen. Han har t ex kunnat klarlägga att inget av cellens DNA-polymeras kan påbörja syntesen av en DNA-kedja. Därför börjar syntesen alltid med bildandet av en RNA-kedja, vilken katalyseras av en helt annan typ av enzymer, s k RNA-polymeraser. När det gäller RNA-polymeras, som har en mycket viktig roll i cellens liv, har Arthurs äldste son, Roger, gjort så betydelsefulla insatser för att klarlägga dess struktur och funktion att han fick Nobelpriset i kemi år 2006. Arthur Kornberg har alltid framstått som inkarnationen av en amerikansk »family man«, och detta måste ha varit hans livs stoltaste ögonblick.

Arthur Kornberg hade stora fonder av mänsklig värme och omtanke under sin magnifika framtoning som »King Arthur«, tidens ledande biokemist. Han kände ett personligt ansvar för alla som arbetade på labbet, och det gällde också deras familjer. Det finns åtskilliga exempel på hur han ingripit för att hjälpa på ett sätt som säger mycket om hans rent mänskliga kvaliteter.

I sina 1989 utgivna memoarer gör Kornberg ett slags bokslut över sitt liv som vetenskapsman och frågar sig vilken hans mest betydelsefulla insats har varit. Karakteristiskt nog pekar han på skapandet av den biokemiska institutionen vid Stanford och vidmakthållandet av dess unika traditioner. Kanske har han rätt. Det viktigaste vi kan göra är måhända att föra vidare ett stort och betydelsefullt arv från en generation av forskare till den efterkommande, och det har han förvisso gjort.

**Ulf Lagerkvist**

professor emeritus, Göteborgs universitet

**Peter Reichard**

professor emeritus, Karolinska institutet

**Lars Thelander**

professor, Umeå universitet

**Per Elias**

professor, Göteborgs universitet