

Eva Jablonka, Marion J. Lamb

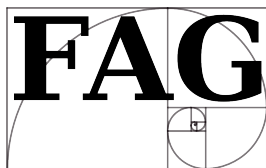
Zmiana genetyczna: ślepa, ukierunkowana, interpretatywna?

Filozoficzne Aspekty Genezy (Philosophical Aspects of Origin) 45, 163-201

2007/2008

Artykuł został opracowany do udostępnienia w internecie przez Muzeum Historii Polski w ramach prac podejmowanych na rzecz zapewnienia otwartego, powszechnego i trwałego dostępu do polskiego dorobku naukowego i kulturalnego. Artykuł jest umieszczony w kolekcji cyfrowej bazhum.muzhp.pl, gromadzącej zawartość polskich czasopism humanistycznych i społecznych.

Tekst jest udostępniony do wykorzystania w ramach dozwolonego użytku.



Eva Jablonka i Marion J. Lamb

Zmiana genetyczna: ślepa, ukierunkowana, interpretatywna? *

W roku 1988 amerykański mikrobiolog John Cairns oraz jego współpracownicy zrzucili na społeczność biologów małą bombę. Od ponad pięćdziesięciu lat, tj. od zarania syntetycznej teorii ewolucji, biologowie prawie bez zastrzeżeń akceptowali dogmat, że każda nowa modyfikacja dziedziczna jest rezultatem przygodnych i losowych zmian genetycznych. Koncepcję, że nowe zmiany genetyczne – mutacje – mogłyby powstawać szczególnie tam i wtedy, gdzie i kiedy były potrzebne, odrzucono jako heretycką ideę lamarkizmu. Jednakże w rzeczywistości dowody przeciwko tej idei były skromne. Częstość powstawania nowych mutacji jest bardzo niska, tak więc samo ich wykrycie wymagało wielu poszukiwań wśród olbrzymiej liczby zwierząt i roślin; rozstrzygnięcie tego, czy mutacje powstają losowo, było w zasadzie niemożliwe. Tylko w przypadku bakterii istniały techniki, umożliwiające względnie prostą analizę dużej liczby organizmów, i to właśnie one dostarczyły głównych przesłanek za losowością mutacji.

* Eva JABLONKA and Marion J. LAMB, „Genetic Variation: Blind, Directed, Interpretative?”, rozdział 3 w: Eva JABLONKA and Marion J. LAMB, with illustrations by Anna ŻELIGOWSKI, **Evolution in Four Dimensions: Genetic, Epigenetic, Behavioral, and Symbolic Variation in the History of Life, Life and Mind: Philosophical Issues in Biology and Psychology**, The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, London 2005, s. 79-107, <http://mitpress.mit.edu/9780262600699/>. Za zgodą Autork z języka angielskiego przełożył Piotr WOŁKOWSKI. Recenzent: Grzegorz NOWAK, Zakład Biochemii UMCS, Lublin.

Eksperymenty przeprowadzone w latach 40-tych i 50-tych XX wieku wykazały, że w przypadku bakterii warunki życiowe nie wywierają wpływu na powstawanie nowych mutacji.

John Cairns i jego współpracownicy podważyli ten wniosek w 1988 roku. Argumentowali, że we wcześniejsze eksperymety zinterpretowano błędnie. Ich własne eksperymety sugerowały, że pewne mutacje u bakterii *powstają* w odpowiedzi na warunki życiowe i potrzeby organizmu. Generowanie mutacji nie jest w związku z tym procesem całkowicie losowym. Nie pierwszy raz przedstawiano dowody eksperymentalne, wskazujące na nielosowy charakter mutacji, ale dopiero autorytet naukowy Johna Cairnsa oraz publikacja odkryć jego zespołu w *Nature*, wiodącym brytyjskim czasopiśmie naukowym, oznaczały, że nie można tego dłużej ignorować. Artykuł w *Nature* sprowokował liczne komentarze zarówno w prasie naukowej, jak i popularnej. Ideę nielosowych mutacji postrzegano jako wyzwanie dla mocno ugruntowanej, neodarwinistycznej teorii ewolucji i mimo że niektórzy uczeni wskazywali mechanizmy, mogące leżeć u podstaw wytwarzania mutacji wymuszonych, inni mieli skrajnie nieprzychylny stosunek do poglądu, że takie mutacje w ogóle mogą zachodzić. Przedstawiali oni alternatywne interpretacje rezultatów eksperymentalnych – interpretacje, które nie wymagały przyjęcia, że mutacje tworzą się w odpowiedzi na warunki środowiskowe. W rezultacie wszystkich tych sporów szybko zrozumiano, że nie istnieją żadne mocne świadectwa, pozwalające uznać mutacje za zdarzenia losowe. Ale równie oczywisty był fakt, że w celu uzyskania pewności, iż mutacje powstają, by sprostać wyzwaniom środowiska, należy przeprowadzić jeszcze wiele eksperymentów.

Nie zamierzamy dokonywać szczegółowej analizy twierdzeń przedstawionych w artykule w *Nature* z 1988 roku, ani kontrargumentów wysuwanych po jego publikacji. Ogólnie rzecz biorąc uważamy, że obecnie dostępne świadectwa eksperymentalne świadczą o tym, że

Cairns i jego współpracownicy prawdopodobnie się mylili; nie zaobserwowali mutacji, które powstały w bezpośredniej odpowiedzi na – narzucone przez badaczy – wyzwania środowiska. Niemniej jednak wyniki stymulowanych ich artykułem prac oraz dalszych badań molekularnych są istotne, ponieważ w rezultacie przestano postrzegać w tak uproszczony sposób naturę mutacji i procesów mutacyjnych. Obecnie istnieją mocne świadectwa eksperymentalne, jak również przesłanki teoretyczne, by uważać, że powstawanie mutacji oraz innego rodzaju zmian genetycznych nie jest procesem całkowicie nieregulowanym.

W tym rozdziale chcemy przyjrzeć się kwestii pochodzenia zmienności, leżącej u podstaw genetycznego wymiaru ewolucji. Zasadniczo ma ona dwa źródła: jedno to mutacje, wytwarzające nowe zmiany w genach; drugie to rozmnażanie płciowe, poprzez które istniejące już zmiany genetyczne są tasowane, co skutkuje powstawaniem nowych kombinacji. Zamierzamy skupić się na mutacjach, szczególnie mutacjach nielosowych, ale w pierwszej kolejności powiemy coś o zmianach generowanych wskutek rozmnażania płciowego oraz o wpływie doboru naturalnego na kształtowanie się tego procesu.

Zmiany genetyczne zachodzące w wyniku rozmnażania płciowego

Rozmnażanie płciowe jest najbardziej oczywistym źródłem zmian genetycznych. U zwierząt, takich jak my sami, daje ono niezmierną różnorodność, tworząc nowe kombinacje genów pochodzących od rodziców. Z własnego doświadczenia wiemy, jak bardzo dzieci w rodzinie mogą się od siebie różnić. Wiemy też, że koty z jednego miotu mogą być całkowicie odmienne, nawet w tych rzadkich przypadkach, kiedy mamy pewność, iż ojciec był jeden. Taka różnorodność, będąca rezultatem reprodukcji płciowej, pod względem adaptacji nie jest połączona z konkretnym środowiskiem, w którym żyją rodzice. Nie wią-

że się również ze środowiskiem, w którym potomstwo najprawdopodobniej będzie zamieszkiwało w przyszłości. Nasze dzieci, nawet jeśli mogą uważać inaczej, nie są automatycznie skuteczniejsze i lepiej od nas przystosowane do tego świata. Zmienność generowana przez procesy rozrodu płciowego jest ślepa na funkcjonalność oraz na obecne i przyszłe potrzeby grupy.

Różnorodność, będąca skutkiem rozmnażania płciowego, ma trzy źródła. Dwa z nich zostały opisane w pierwszym rozdziale. Pierwszym źródłem jest zmieszanie genów od dwojga nieidentycznych rodziców, w rezultacie czego potomek różni się od nich obojga. Drugie, dzięki któremu potomkowie różnią się między sobą, to rezultat specyficznego rozmieszczenia chromosomów w plemnikach i w komórkach jajowych. U większości zwierząt i roślin prawie wszystkie chromosomy występują w parach, po jednym egzemplarzu każdego chromosomu od każdego z rodziców. Podczas mejozy – podziału komórki, prowadzącego do powstania gamety – liczba chromosomów zmniejsza się o połowę, tak że każdy plemnik lub każda komórka jajowa otrzymują tylko pojedynczy egzemplarz każdego chromosomu. To, jaki konkretny zestaw zostaje przekazany, jest kwestią przypadku. Jeśli jakiś organizm ma cztery chromosomy, dwa egzemplarze chromosomu A i dwa chromosomu B, które możemy zapisać jako $A^m A^p B^m B^p$ (gdzie m oznacza, że chromosom dziedziczony jest po matce, p zaś oznacza chromosom ojcowski), to możliwe są cztery kombinacje w gamecie: $A^m B^m$, $A^m B^p$, $A^p B^m$ i $A^p B^p$. Oczywiście, jeśli par chromosomów jest więcej, zwiększa się liczba możliwości. W przypadku człowieka, u którego występują dwadzieścia trzy pary chromosomów, możliwych jest ponad 8 milionów różnych kombinacji, tak więc losowe rozmieszczanie chromosomów podczas wytwarzania plemników i komórek jajowych generuje dużą różnorodność.

Trzecim źródłem zmian, o którym – jak dotąd – nie wspomnieliśmy, jest rekombinacja genów w procesie zwanym *crossing-over*. W trakcie mejozy elementy każdej pary chromosomów łączą się i następuje między nimi wymiana fragmentów. Tym sposobem, jeśli sekwencją genów chromosomu A^m jest $l^m m^m n^m o^m p^m q^m r^m s^m$, a chromoso-

mu $A^p - l^p m^p n^p o^p p^p q^p r^p s^p$, to po zajściu *crossing-over* możliwe są chromosomy $l^m m^m n^m o^p p^p q^p r^p s^p$ i $l^p m^p n^p o^m p^m q^m r^m s^m$. Stare układy alleli, które były związane i odziedziczone, rozpadają się, a formują się nowe układy. Ponieważ *crossing-over* może zachodzić u różnych komórek zarodkowych w różnych miejscach, ten proces rekombinacji tworzy w gametach niemal nieskończoną liczbę wariantów.

Z tego, co dotąd powiedziałyśmy, można wnosić, że tasowanie chromosomów i genów podczas reprodukcji płciowej jest procesem nieskładnym i nieregulowanym. Jednak takie rozumienie jest błędne. Proces rozmnażania płciowego to system złożony, powstały w wyniku ewolucji i kształtowany przez dobór naturalny na wiele sposobów. Jest to proces kosztowny, ponieważ organizmy zmuszone są poświęcić swój czas i energię na skomplikowane procesy mejozy i produkcji gamet, a czasami na produkcję osobników męskich i poszukiwanie partnera. Co więcej, mimo wszystkich tych inwestycji potomstwo może odziedziczyć tak słabe połączenie genów, że młode będą miały mniejsze szanse na przetrwanie i reprodukcję, niż ich rodzice. Dlaczego więc nie pozostawić nietkniętego genomu rodzica i nie rozmnażać się bezpłciowo? Dlaczego nie wszystkie organizmy podlegają klonowaniu, obywatelując się bez kosztownej produkcji osobników męskich? Jakie korzyści płyną z rozmnażania płciowego?

Na te pytania nie ma zwięzłej i prostej odpowiedzi. Kwestia pochodzenia i utrzymywania się rozmnażania płciowego jest jednym z najbardziej zagadkowych zagadnień biologii ewolucyjnej, które było przedmiotem niekończących się sporów. Pochodzenie tej formy reprodukcji może wiązać się z doboorem systemów naprawiających uszkodzone DNA i być może nadal jest to jej główna funkcja, niemniej nie osiągnięto jednolitego stanowiska co do przystosowawczego znaczenia płci dla dzisiejszych organizmów. Na szczęście, nie musimy skrupulatnie analizować sporu, ponieważ chcemy jedynie podkreślić prostą kwestię: tak dla osobnika, jak i dla populacji istnieją zarówno potencjalne wady, jak i zalety reprodukcji płciowej. Większość ewolucjonistów zgodzi się, że reprodukcja bezpłciowa, zachowująca kombinację genów dobrze przystosowanych rodziców, sprawdza się w sta-

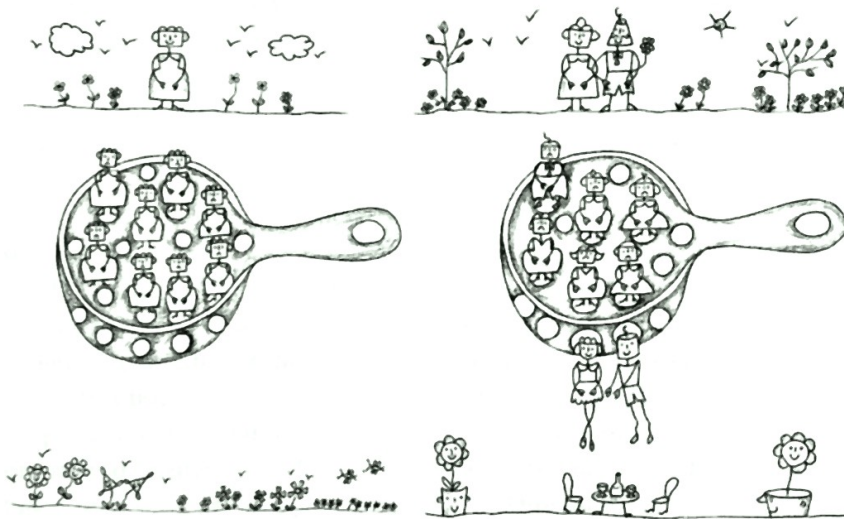
bilnym środowisku i na krótką metę. Szkopuł w tym, że genom rodziców nie może być zachowywany wiecznie. Zmieniają się nawet grupy całkowicie bezpłciowe, ponieważ mutacje są nieuniknione. Niektóre, szkodliwe dla swoich nosicieli, wypleni dobór naturalny, ale wiele może pozostać i nagromadzić się. W rezultacie, na dłuższą metę linie organizmów bezpłciowych mogą się degenerować i ostatecznie – wymrzeć. Jeśli natomiast organizmy rozmnażają się płciowo, tasowanie i rekombinacja genów rodziców oznacza, że część potomstwa może mieć szczęście i otrzymać zestaw genów z mniejszą liczbą szkodliwych mutacji, niż otrzymało każde z rodziców. Reprodukacja płciowa może zatem uchronić grupę, powstrzymując gromadzenie się mutacji szkodliwych. Ponadto w przypadku intensywnego współzawodnictwa o zasoby przynajmniej niektóre osobniki, powstałe w wyniku rozmnażania płciowego, mogą mieć genotyp zwiększający ich konkurencyjność. W przypadku średniego i długiego przedziału czasu w zmiennym środowisku rozmnażanie płciowe prowadzi do szybszej ewolucji, niż byłoby to możliwe w przypadku gatunków bezpłciowych, ponieważ łączy ze sobą pozytywne mutacje powstałe u różnych osobników.

Ponieważ reprodukcja płciowa niesie ze sobą zarówno potencjalne zalety, jak i wady, nie jest zaskoczeniem wykorzystanie jej w różnym stopniu i w niejednolity sposób przez rozmaite gatunki. Dziś obserwujemy całe spektrum rodzajów reprodukcji i modyfikacji procesów seksualnych. Niektóre gatunki radzą sobie bez jakiegokolwiek reprodukcji seksualnej, chociaż większość z nich prawdopodobnie pojawiła się w historii życia stosunkowo niedawno (np. jaszczurka *Cnemidophorus uniparens*) i raczej nic nie wróży im długiej przyszłości ewolucyjnej. Inne gatunki i grupy (na przykład mszyce, drożdże, rozwielitki i wiele roślin) rozmnażają się i płciowo, i bezpłciowo. Nawet jeśli reprodukcja jest zawsze płciowa, gatunki różnią się pod względem tego, jak płeć przejawia się w cyklu życia. U jednych gatunków występują dwie oddzielne płci, podczas gdy u innych (takich jak dżdżownice i ślimaki ogrodowe) pojedynczy osobnik może wytworzyć plemniki i komórki jajowe. W przypadku gatunków drugiego typu, niektóre są zdolne do samozapłodnienia, podczas gdy u innych konieczny jest partner. Jeśli

dokładnie przyjrzymy się powstawaniu gamet, możemy zauważyć, że liczba, struktura i zachowanie chromosomów są różne u różnych gatunków. Pewien gatunek *Ascaris*, pasożyta wspomnianego we wcześniejszym rozdziale, ma tylko jedną parę chromosomów, ale u większości roślin i zwierząt ich liczba jest dwucyfrowa. Szympanś ma na przykład dwadzieścia cztery pary – o jedną więcej niż człowiek, ale dużo mniej niż pies, który ma trzydzieści dziewięć par. Również struktura chromosomów i ich zachowanie nie są jednolite. Występują one w wielu rozmiarach i kształtach, a częstotliwość *crossing-over* pomiędzy chromosomami homologicznymi jest różna w zależności od gatunku, płci (nie zachodzi w ogóle u samic motyla i samców *Drosophila*), chromosomu, a nawet obszaru chromosomu.

Co oznaczają wszystkie te różnice w reprodukcji płciowej? W dużej części przypadków odpowiedź jest nieznana i może się okazać, że nie mają one żadnej funkcji przystosowawczej. Niemniej jednak przynajmniej niektóre z nich uznaje się za adaptacje, determinujące stopień zmienności genetycznej następnego pokolenia. Zastanówmy się nad gatunkami, u których występują pokolenia płciowe i bezpłciowe: generalnie bezpłciowo rozmnażają się wtedy, kiedy warunki są stabilne i sprzyjające, a płciowo, gdy pojawiają się zmiany lub ich życie staje się pełne utrudnień. Mszyce, na przykład, zazwyczaj podczas lata rozmnażają się bezpłciowo, ale zanim zaczną zimowanie, jedno pokolenie reprodukuje się płciowo. Podobnie dafnia – w dobrych warunkach środowiskowych rozmnaża się bezpłciowo, ale kiedy życie staje się trudne, przełącza się na reprodukcję płciową i wytwarza jaja, odporne na niesprzyjające warunki. Takie zjawisko ma sens ewolucyjny. Jeśli osobnik radzi sobie dobrze, a jego środowisko się nie zmienia, potomstwo powstałe w wyniku rozmnażania bezpłciowego, które ma taki sam zestaw genów, prawdopodobnie poradzi sobie równie dobrze. Po co cokolwiek zmieniać? Jeśli coś się nie psuje, to tego nie naprawiaj! Unikanie reprodukcji płciowej nie tylko pozwoli zachować korzystny zestaw genów, ale w dodatku podwoi tempo reprodukcji, ponieważ nie ma potrzeby produkowania osobników męskich. Każdy, kto walczył kiedyś z mszycami na różach, wie, jak skuteczna może być strate-

gia rozmnażania bezpłciowego. Ale jeśli zmieniają się warunki, przez co młode mogą doświadczyć innego środowiska (tak jak mszyce po zakończeniu lata), lepszym wyborem jest inwestycja w reprodukcję płciową. Chociaż trzeba wyprodukować kosztowne samce, przynajmniej nieliczne osobniki ze zróżnicowanego, powstałego na drodze reprodukcji płciowej, potomstwa mogą przetrwać w nowych okolicznościach. Zalety zmienności, będącej wynikiem reprodukcji płciowej, pokazano na rysunku 3.1.



Rysunek 3.1

Zalety reprodukcji płciowej. Po lewej, identyczne młode dobrze przystosowanego osobnika bezpłciowego nie mogą przejść przez sito doboru w zmienionych warunkach, a linia skazana jest na wyginięcie; po prawej, kilkoro ze zróżnicowanego potomstwa, pochodzącego od osobników rozmnażających się płciowo, przechodzi przez sito i kontynuuje linię rodową.

Istnieją pewne świadectwa przemawiające za tym, że inny aspekt reprodukcji płciowej, częstotliwość *crossing-over* między chromosomami, również wyewoluował, by dostosować organizm do warunków

życiowych. Częstotliwość *crossing-over* jest mniejsza u zwierząt, żyjących w jednakowych, stabilnych środowiskach, a większa, kiedy warunki życiowe są mniej przewidywalne. Sugeruje się, że dobór naturalny doprowadził do wolnego tempa rekombinacji w warunkach stabilnych, ponieważ młode radzą sobie najlepiej, kiedy ich genotyp jest mniej więcej taki, jak rodziców. Ale jeśli grupa nieustannie napotyka zmienne warunki, wówczas dobór sprzyja szybkiemu tempu rekombinacji, ponieważ różnorodność potomstwa zwiększa szanse przetrwania dla niektórych z nich. Z doświadczeń laboratoryjnych wiemy, że średnie tempo rekombinacji różni się u populacji tego samego gatunku oraz, że dobór może doprowadzić do zmiany tempa rekombinacji. Znamy nawet niektóre z genów i alleli, oddziałujących na rekombinację. Tak więc chociaż dowody, że średnie tempo rekombinacji jest powiązane z warunkami ekologicznymi i stylem życia gatunku, są niepełne, byłoby zaskoczeniem, gdyby okazało się, iż nie jest ono dostosowywane przez dobór naturalny.

Nawet jeśli nasza wiedza pełna jest luk, biologowie przyjmują za pewnik, że większość różnic w reprodukcji płciowej ma znaczenie adaptacyjne. Bez trudu potrafią wyjaśnić, jaki zysk czerpią te z roślin, które wypracowały mechanizmy chroniące przed samozapłodnieniem, lub jakie zalety wynikają ze zdolności niektórych zwierząt do zmiany płci i dlaczego pewne organizmy wydają na świat liczne potomstwo, a inne jedynie niewielką liczbę. Mogą również objaśnić selekcyjną wagę strukturalnych zmian chromosomu, które reorganizują układ genów i wpływają na prawdopodobieństwo rekombinacji między nimi. Prawdą jest, że nie wszystkie zmiany, wynikające z procesu rozmnażania płciowego, mogą być wyjaśnione w terminach adaptacji i w rzeczy samej biologowie przyznają, że niektóre z nich być może w ogóle nie dadzą się w ten sposób wyjaśnić. Niemniej nikt nie wątpi, że dobór naturalny wpłynął na to, czy, kiedy i jak rozmnażanie płciowe zostaje wykorzystane i jak wiele zmian wytwarza.

Ostatnia uwaga, dotycząca płci: płęć nie zawsze wiąże się z reprodukcją. U bakterii i wirusów nie występują ani pary chromosomów, ani mejoza, ani gamety, ani reprodukcja płciowa. Mimo to pojawiają

się zróżnicowane procesy seksualne, w których poprzez mechanizmy rekombinacji, zbliżone do tych występujących u innych organizmów, następuje wymiana informacji genetycznej między chromosomami, pochodzącymi od różnych osobników. Na szczęście, nie musimy zagłębiać się tutaj w szczegóły. Na poziomie molekularnym rekombinacja jest niezmiernie złożona, odcinki DNA ulegają rozplątaniu, rozdzieleniu i ponownemu złączeniu, zachodzi też dobieranie komplementarnych par między łańcuchami nukleotydów z różnych chromosomów, nie wspominając już o udziale wielu enzymów i innych białek. W dużej części jest to element wspomnianego w poprzednim rozdziale naturalnego systemu inżynierii genetycznej komórki – zespołu enzymów i innych cząsteczek umożliwiających wykonanie specyficznych zmian w DNA podczas rozwoju komórek. Jednakże najistotniejsza rola i ewolucyjne źródła elementów składowych tego zespołu prawie na pewno sięgają czegoś znacznie bardziej fundamentalnego – utrzymania DNA. Wszystko rozjaśni się po tym, jak powiemy więcej o pierwotnym źródle wszystkich genetycznych zmian – o mutacjach.

Zmiana w wyniku mutacji

Zmiany w sekwencjach DNA są nieuniknione. Wynikają z niedoskonałości procesu kopiowania DNA, ze zmian wprowadzonych, kiedy mobilne elementy (geny skaczące, transpozony) przemieszczają się z jednego miejsca w inne, ze spontanicznych zmian chemicznych oraz z uszkodzeń spowodowanych przez związki chemiczne powstałe na skutek normalnych funkcji komórki. W dodatku zewnętrzne czynniki fizyczne, takie jak promienie X czy promieniowanie ultrafioletowe, lub czynniki chemiczne, na przykład gaz musztardowy i LSD (dietyloamid kwasu lizergowego), powodują zniszczenia w DNA. Wiemy, że wiele z tych czynników zwiększa ryzyko zachorowania na raka, co często wiąże się ze zmianami genotypu w komórkach somatycznych. Kiedy zmiany DNA zachodzą w komórkach linii zarodkowej, mogą wpłynąć na przyszłe pokolenie.

Długoterminowa ewolucja darwinowska, mająca źródło w systemie genetycznym, zależy od tych zmian DNA. Jednakże zachodzi tu pewien paradoks, ponieważ jeśli DNA jest podatne na zmiany, zmniejsza się jego efektywność jako nosiciela dziedzicznej informacji. Gdyby przekazywane były tylko wysoce niedoskonałe kopie informacji, umożliwiające jednak przetrwanie i reprodukcję, ewolucja poprzez dobór naturalny byłaby bardzo powolna, o ile w ogóle możliwa. Informacja musi być trwała, a jednocześnie w pewnym stopniu podatna na zmiany. Jak więc DNA, którego stabilność nie jest wrodzona, funkcjonuje tak efektywnie jako nośnik i przekaźnik informacji?

DNA może spełniać swoje zadanie, ponieważ organizmy posiadają całą baterię mechanizmów, które naprawiają i chronią DNA, zapewniając zachowanie i dokładne kopiowanie istniejących sekwencji nukleotydów. Wybrane białka komórek wyszukują i rozkładają cząsteczki, które mogłyby uszkodzić DNA; jeśli doszło do uszkodzenia, inny zestaw białek może je naprawić, czasami w procesie rekombinacji, zastępując uszkodzenie niezniszczoną sekwencją z innego miejsca. W trakcie replikacji DNA niektóre systemy sprawdzają poprawność (komplementarność) każdego nukleotydu dodanego do rosnącej nowej nici i – jeśli nie pasuje – usuwają go. Po zakończeniu syntezy nowej nici jest ona odczytywana i sprawdzana, a jeśli nieprawidłowy nukleotyd zostanie odnaleziony, następuje korekta. Dzięki temu i innym systemom sprawdzania i korygowania, częstotliwość błędów podczas replikacji ludzkiego DNA wynosi około jeden na dziesięć tysięcy milionów nukleotydów. Ocenia się, że bez tych systemów częstotliwość pomyłek wynosiłaby około jednego błędu na sto nukleotydów.

Ten niesamowity system, podtrzymujący integralność DNA, przypuszczalnie wyewoluował, ponieważ dobór naturalny preferował geny opieki nad DNA. Linie charakteryzujące się genami w niewielkim stopniu pomagającymi zachować DNA oraz niedbałością replikacji nie przetrwały, gdyż zmieniały się, produkując wszystkie rodzaje nowych mutacji, w większości szkodliwych. Zmienność takich linii była duża, a dziedziczność niska; dobre zestawy genów nie były przekazywane poprawnie. Linie o sprawniejszych mechanizmach dbania o DNA za-

chowały się, ponieważ przekazywały dokładne kopie genów, które pozwalały im przetrwać i rozmnożyć się. W ten sposób dobór naturalny dostarczył zestawu sprawnych narzędzi inżynierii genetycznej, służących zachowaniu DNA, dzięki którym tempo mutacji jest na ogół niskie. Mutacje oczywiście się zdarzają, ale niezbyt często.

Problem losowości

Musimy teraz powrócić do problemu, o którym wspomnieliśmy na początku tego rozdziału. Należy postawić pytanie, czy ta niewielka ilość ciągle zachodzących mutacji to sporadyczne i przypadkowe pomyłki, konsekwencje niedoskonałości pozostającej w systemach nadzoru, naprawy i utrzymywania genomu, czy może to coś więcej? Czy jest coś charakterystycznego w miejscu i czasie zachodzenia mutacji?

Zaskakujące jest, że chociaż biologowie zawsze akceptowali wpływ czynników środowiska na to, gdzie i kiedy powstaje zmiana podczas procesu prokreacji płciowej, do niedawna bardzo niechętnie przyjęliby taką możliwość w przypadku zmian pochodzenia mutacyjnego. Akceptowali wprawdzie, że średnie tempo mutacji zostało dostosowane przez dobór naturalny, a z powodu różnic w rozmiarze i układzie geny mutują z różną częstotliwością. Ale ideę, że mutacje mogły pojawić się szczególnie w miejscu i czasie, w których były potrzebne, z rzadka w ogóle brano pod uwagę. Zakładano po prostu, że wszystkie mutacje są ślepych pomyłkami, wynikiem błędów systemu. Uznawano jedynie specyficzność sekwencji niektórych czynników mutagenicznych. Promieniowanie ultrafioletowe, na przykład, zwykle powoduje uszkodzenia w obszarach DNA, zawierających co najmniej dwie, następujące po sobie tyminy. Niemniej jednak takie sekwencje T-T są porzucane w całym genomie, będąc obecne we wszystkich typach genów kodujących wszystkie rodzaje białek z każdym możliwym przeznaczeniem, tak więc uszkodzenia spowodowane przez promienie UV nie dotyczą konkretnej funkcji. Wiele innych mutagenów ma również pewne charakterystyczne sekwencje, także nienakierowane na

konkretne geny lub funkcje. Generalnie przyjęto założenie, że mutacje nie mają charakteru adaptacyjnego i nie następują w sposób kontrolowany w procesie rozwoju. Z pewnością nie stanowią odpowiedzi komórki na potrzeby. Są pomyłkami, które – jeśli w ogóle wprowadzają jakąś różnicę na poziomie fenotypowym – prawie zawsze są pomyłkami szkodliwymi. Tylko bardzo rzadko przypadkowa szczęśliwa pomyłka zwiększy prawdopodobieństwo pozostawienia potomków przez komórkę lub organizm.

Dziś wielu genetyków zgodzi się co do nieadekwatności powyżej naszkicowanego obrazu mutacji i – tak jak oni – będziemy utrzymywały, że nie wszystkie mutacje są przypadkowymi pomyłkami; niektóre z nich są „ukierunkowane”. Termin „ukierunkowana mutacja” należy do żargonu genetyki i nie oznacza tego, że my lub inni biologowie wierzymy w istnienie jakiejś nadrzędnej inteligencji lub „ręki Bożej”, kierującej zmianami w DNA zgodnie z potrzebami organizmu. Takie koncepcje nie są elementem naukowego dowodzenia (a ich absurdalność ośmiesza także religię). Twierdzimy jedynie, że ewolucja w wyniku doboru naturalnego doprowadziła do skonstruowania mechanizmów, które zmieniają DNA w odpowiedzi na sygnały płynące do komórek od innych komórek i ze środowiska.

Nie można zakwestionować możliwości istnienia ukierunkowanych zmian DNA, ponieważ zachodzą one w procesie rozwoju. Niektóre z nich opisaliśmy w poprzednim rozdziale. Najlepiej znanymi przykładami są cięcie i zmiana DNA, co ma miejsce w komórkach systemu immunologicznego, ale jest też wiele innych. Regulowane zmiany DNA są częścią normalnego rozwoju, tak jak regulowane zmiany w transkrypcyjnej aktywności genów lub w procesach składania i translacji RNA. Kieruje nimi nie siła wyższa, ale system komórkowy, który jest wynikiem ewolucji genetycznej. Nawet najbardziej konserwatywni ewolucjoniści neodarwinowscy nie obawiają się tego typu ukierunkowanych zmian. Postrzegają je jako element procesu

rozwoju i uznają, że mechanizmy leżące u ich podstaw stosują się tylko do ewolucji tego procesu.

Wielu biologów ewolucyjnych niepokoi idea, że niektóre mutacje, będące surowcem ewolucji, nie są rezultatem ślepego przypadku. Dlatego właśnie twierdzenie Johna Cairnsa i jego kolegów o odkryciu ukierunkowanych mutacji u bakterii wywołało zamieszanie w 1988 roku, chociaż w rzeczywistości idea, że zmiany genomu nie są obojętne na funkcjonalność, nie była nowa. Dla nielicznych genetyków już od jakiegoś czasu miała ona centralne znaczenie. W 1983 roku Barbara McClintock w trakcie wykładu, który wygłosiła odbierając Nagrodę Nobla, powiedziała:

W przyszłości uwaga bez wątpienia będzie skoncentrowana na genomie i docenione zostanie jego znaczenie jako bardzo czułego organu komórki, który monitoruje funkcje genomowe i poprawia częste błędy, wyczuwa nietypowe i nieoczekiwane zdarzenia i odpowiada na nie, często zmieniając strukturę genomu.¹

W tym czasie traktowano poglądy McClintock jako dość nieortodoksyjne i prawdopodobnie większość biologów ich nie znała. Z przeprowadzonych eksperymentów wyniosowała ona, że kiedy komórki nie potrafią skutecznie odpowiedzieć na naciski otoczenia, włączając i wyłączając geny lub modyfikując istniejące białka, mobilizują systemy, które zmieniają ich DNA. Nowa wariacja genetyczna, wywołana warunkami stresowymi (np. nagłymi zmianami temperatur lub przedłużającym się głodem), jest *częściowo* ukierunkowana w tym sensie, że stanowi odpowiedź na sygnał ze środowiska, ale nie prowadzi do unikatowej i koniecznie adaptacyjnej reakcji. Można ją umieścić mniej więcej pomiędzy zmianami całkowicie ślepyimi, których ani istota, ani czas i miejsce wystąpienia w genomie nie są określone, a zmianami w pełni ukierunkowanymi, które są powtarzalnymi zmianami

¹ Barbara McClintock, „The Significance of Responses of the Genome to Challenge”, *Science* 1984, vol. 226, s. 800 [792-801].

mi adaptacyjnymi, zachodzącymi w konkretnych miejscach i w odpowiedzi na określony bodziec.

Chociaż kwestia mutacji wymuszanych warunkami stresowymi nadal jest bardzo kontrowersyjna, poglądy McClintock zostały później, przynajmniej częściowo, obronione. Z pewnością pochodzenie nowych zmian genetycznych jest znacznie bardziej złożone, niż początkowo zakładano. Nie możemy już myśleć o mutacjach tylko w terminach losowych błędów przy naprawie i utrzymaniu DNA. Obecnie wiemy, że warunki stresowe mogą wpływać na działanie systemów enzymatycznych, odpowiedzialnych za utrzymywanie i naprawę DNA, wydaje się też, iż części tych systemów niekiedy połączone są z elementami regulującymi, które kontrolują, jak, w jakim stopniu i gdzie DNA ulega zmianie. W jakich więc kategoriach należy opisywać rodzaje mutacji, które są właśnie poznawane?

By pomóc w wyjaśnieniu tej sytuacji, którą zewsząd otaczają kontrowersje i nęka niefortunna terminologia, posłużymy się eksperymentem myślowym. Wyobraźmy sobie trzy plemiona, które prowadzą trzy różne style życia i na trzy różne sposoby radzą sobie z problemami. Nazwijmy członków pierwszego plemienia „Konserwatystami”. Ich długa historia została spisana, a młodzi członkowie plemienia zobowiązani są pamiętać o niej i czerpać naukę z przeszłości. Przeszłość jest święta, a dawne czyny dostarczają wzorców postępowania dla członków plemienia Konserwatystów. Wiele kobiet i mężczyzn z plemienia zajmuje się opieką nad obszernymi archiwami, zapamiętywaniem i przekazywaniem mądrości zawartych w księgach. W księgach znajduje się odpowiedź na zmienne wzorce życia. Kiedy coś się zmienia, Konserwatyści wykorzystują wiedzę o sposobach postępowania ich przodków i robią tak samo. Często rozwiązują w ten sposób problemy, ale w obliczu całkowicie nieznanego i nieprzewidywalnego zagrożenia Konserwatyści są raczej bezradni. Tylko bardzo rzadko i przypadkowo niektórzy członkowie plemienia wpadną na rozwiązanie i udaje im się przetrwać taką awaryjną sytuację. Ci, którzy przetrwają, zostaną wpisani między „przodków”, a ich czyny – do świętych ksiąg.

Spółeczność drugiego plemienia – „Odkrywców” – ma dokładnie odwrotną filozofię. Widzą oni, że świat jest w nieustannym ruchu i często się zmienia, uważają również, iż w wielu wypadkach przeszłe doświadczenia są ograniczające i wprowadzają w błąd, powinny więc być zapomniane. Teraźniejszość i przyszłość wymagają nieustannej rewaluacji. Odkrywcy podkreślają centralną rolę indywidualnego odkrycia i braku jakichkolwiek wstępnych koncepcji. Kiedy stają w obliczu sytuacji krytycznej – podobnej do tych z przeszłości, czy też zupełnie nowej – ich reakcją jest zachęcanie wszystkich do poszukiwań nowych i twórczych rozwiązań problemu. Zwykle ktoś znajduje rozwiązanie, które następnie stosują wszyscy członkowie plemienia, wielu jednak ginie, zanim wyjście z sytuacji się pojawi.

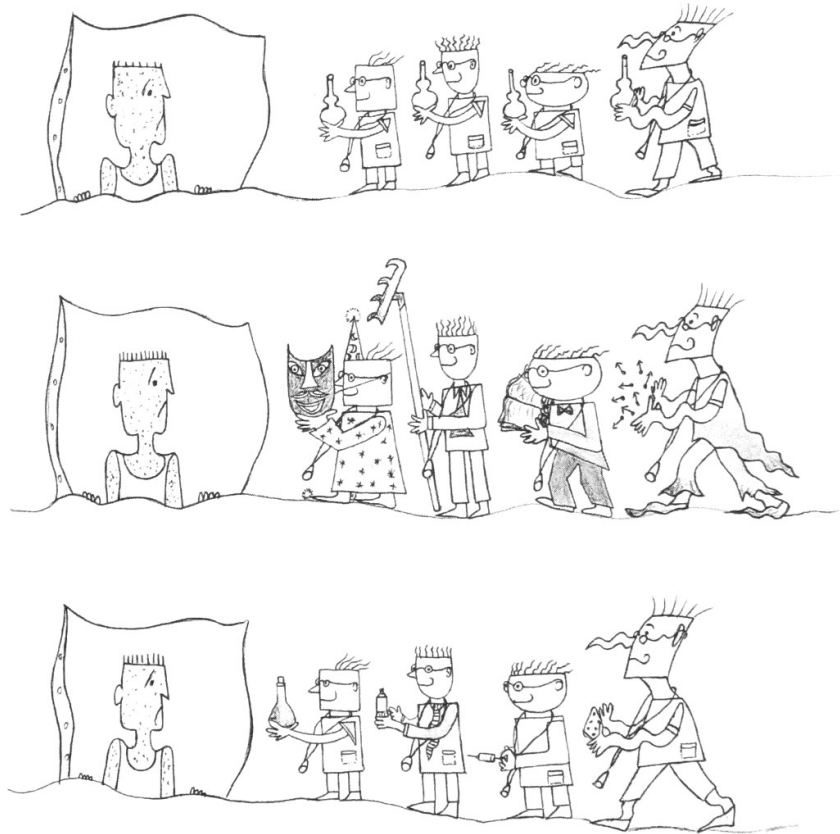
Członkowie trzeciego plemienia – „Interpretatorów” – tak jak Konserwatyści szanują przeszłość, ale nie są do niej przywiązani, dopuszczając innowacje i kontrolowane odchylenia od tradycji. Zgodnie z ich filozofią przodkowie posiadali boską mądrość, a ich święte słowa powinny być inspiracją po wsze czasy, ale mądrość praszczurów zapisana jest językiem metaforycznym. Oznacza to, że każde pokolenie musi ją nieustannie interpretować, zgodnie ze zmieniającymi się potrzebami społeczeństwa, przy jednoczesnym zachowaniu pewnych zasad. Kiedy znajdują się w trudnej sytuacji, podobnej do jednej z opisanych w księgach, interpretacja jest prosta, a plemię postępuje mniej więcej tak, jak postąpili przodkowie, nieznacznie tylko dostosowując zachowanie do potrzeb teraźniejszości. Pozwalają dojść do głosu swej wyobraźni twórczej, poszukując nowego rozwiązania, które nie przeczy dawnej mądrości.

Rysunek 3.2 pokazuje, jak każde z plemion zareagowałoby na wybuch nieznannej choroby w społeczności. Lekarze z plemienia Konserwatystów w swoich świętych księgach nie znajdą niczego, co by odpowiadało akurat tej chorobie, zaczną więc podawać napar wzmacniający i nie zmienią swojego postępowania. Pacjenci będą umierali, chyba że lekarz pomyli się, zapomni, co powinien zrobić i przypadkowo trafi na właściwy lek. Członkowie plemienia Odkrywców będą walczyli z chorobą na bardzo różne sposoby. Ignorują doświadczenia z

przeszłości i dokładne symptomy choroby, najzwyczajniej wypróbując każdy możliwy medykament, stosując taki sam zakres środków, jaki sprawdzaliby w przypadku innych chorób u ludzi, krów czy rabarbaru. Pacjenci umierają szybko, chociaż czasami, szczęśliwym trafem, skuteczny lek zostaje odnaleziony, zanim wszyscy zdążą wymrzeć. Członkowie trzeciego plemienia – Interpretatorzy – poszukują informacji o chorobie w swoich księgach i chociaż niekoniecznie muszą znaleźć coś, co dokładnie pasuje do tej konkretnej epidemii, zauważają, że w przeszłości występowały choroby o podobnych objawach. Mobilizują więc swój twórczy talent i improwizują, bazując na leku stosowanym przez przodków. Mimo nieskuteczności kilku prób i śmierci pacjentów, ostatecznie odnajdują skuteczny lek.

Uważamy, że zachowanie trzech plemion jest zbliżone do trzech możliwych biologicznych strategii radzenia sobie w niesprzyjających warunkach. Postępowanie pierwszego plemienia – Konserwatystów – jest podobne do strategii reagowania na każdą sytuację dobrze ugruntowanymi zachowaniami fizjologicznymi lub precyzyjnymi, ukierunkowanymi mutacjami. Te, wykształcone w toku ewolucji reakcje, „rozwiązują” problemy, podobne do napotkanych przez grupę w przeszłości, są więc adekwatne dla normalnego rozwoju i codziennego życia. Jeśli warunki pozostają podobne do tych z przeszłości, strategia jest skuteczna, ale w okolicznościach nowych i nieprzewidywalnych – zawodzi. Tylko sporadyczna i szczęśliwa pomyłka – pożyteczna przypadkowa mutacja – pozwala przetrwać grupie.

Zachowanie plemienia Odkrywców w obliczu nieznanych lub zmiennych okoliczności jest równoważne biologicznej strategii zwiększania tempa losowych mutacji. Taka strategia zawsze jest kosztowna, ponieważ pomiędzy napotkaniem problemu a wytworzeniem skutecznej mutacji, która go rozwiąże, występuje znaczące opóźnienie i w tym czasie wiele jednostek może umrzeć na skutek niesprzyjających mutacji. Jednakże w przypadku dużej populacji szanse na rozwinięcie się korzystnej mutacji i przetrwanie grupy są wysokie. Jeśli grupa jest niewielka, istnieje duże ryzyko, że nie uda się jej przetrwać.

**Rysunek 3.2**

Odpowiedzi plemion Konserwatystów (górze), Odkrywców (środek) i Interpretatorów (dół) na nową sytuację – nieznaną chorobę. Lekarze Konserwatystów mają do zaoferowania tylko napar wzmacniający; Odkrywcy próbują wszystkich dostępnych konwencjonalnych i niekonwencjonalnych medykamentów; Interpretatorzy wypróbują kuracje zbliżone do tych, które w przeszłości były skuteczne przy tego typu chorobach.

Trzeci rodzaj zachowania, prezentowany przez Interpretatorów, jest analogiczny do sytuacji w biologii, kiedy odpowiedzią na niesprzyjające warunki jest produkcja nie do końca losowych, ale też nie

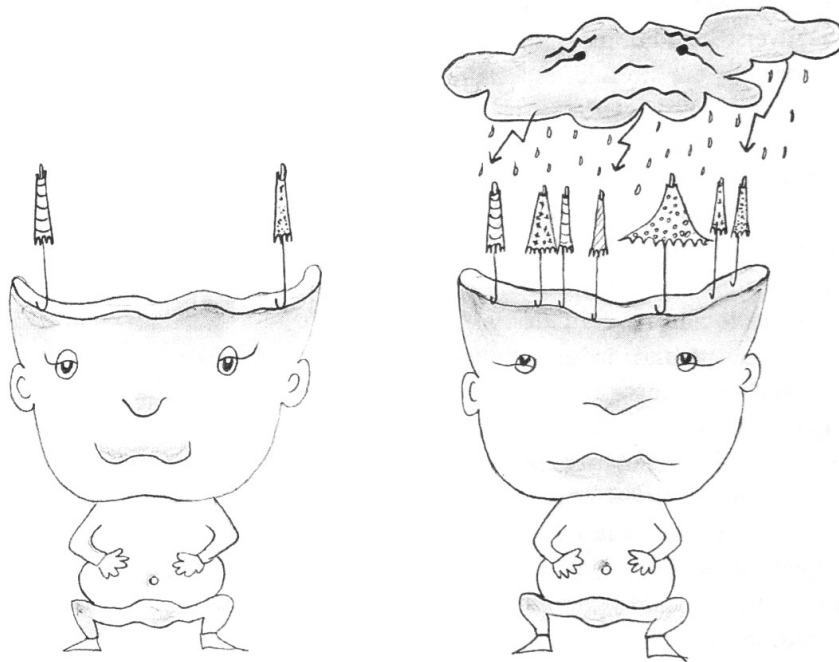
w pełni ukierunkowanych mutacji. Są one „interpretatywne” w tym sensie, że czas i miejsce ich wystąpienia wynika z ewolucyjnej przeszłości, ale sposób reakcji jest w pełni przypadkowy. Dalsza część rozdziału będzie dotyczyła głównie tego rodzaju procesów mutacyjnych, ponieważ jesteśmy przekonane, że odegrały one znaczną rolę w procesie przystosowania ewolucyjnego.

Mutacje – nabyte, wymagane czy interpretatywne?

W celu wyjaśnienia, co rozumiemy przez mutacje interpretatywne, zamierzamy opisać cztery różne sytuacje, w których zachodzące mutacje mają charakter pośredni między losowym a ukierunkowanym. Większość przykładów będzie opierała się na naszej wiedzy o mikroorganizmach, ale część przedstawionych zjawisk została odnaleziona także u innych grup, szczególnie u roślin. Chociaż wszystkie określamy mianem mutacji „interpretatywnych”, procesy, jakie zachodzą w czterech sytuacjach, należą do różnych obszarów spektrum między mutacjami całkowicie losowymi a w pełni ukierunkowanymi.

Pierwsza sytuacja dotyczy czegoś, co określimy jako *wymuszone* mutacje *globalne*. Wyobraźmy sobie, że pewne organizmy znajdują się w środowisku, w którym nie mogą przetrwać ani reprodukować się. Jediną nadzieją na ratunek jest pojawienie się przypadkowej mutacji, umożliwiającej poradzenie sobie w niesprzyjających warunkach. Przy powolnym tempie mutacji, a taki zwykle występuje, szanse przetrwania któregośkolwiek osobnika są niewielkie. Jeśli jednak osobniki wyposażone są w mechanizmy, które zaczynają działać w warunkach stresowych, zwiększając tempo mutacji w całym genomie, sytuacja może przybrać lepszy obrót. Wiele jednostek szybko zginie (w ich przypadku mutacje pogorszą stan rzeczy), ale szanse, że u jednej lub dwóch wystąpi sprzyjająca mutacja, są zwiększone. Przypomina to zachowanie biednych ludzi grających na loterii. Kupując kupon mają szansę się wzbogacić, chociaż większość z nich jeszcze szybciej zostanie bez grosza. Zauważmy, że przy opisanym typie strategii względna

częstotliwość wyraźnie *pożytecznych* mutacji nie wzrasta. Taktyka ta przypomina sposób rozwiązywania problemów w plemieniu Odkrywców: wypróbuj wszystko w nadziei, że coś zadziała. Przedstawia to rysunek 3.3.



Rysunek 3.3

Wymuszone mutacje globalne: po lewej, w normalnych warunkach tempo mutacji jest powolne (kilka parasolek); po prawej, w surowych warunkach (chmura i burza) tempo mutacji w całym genomie jest szybkie (wiele parasolek), a niektóre z mutacji okazują się adaptacyjne (otwarta parasolka).

Dzięki badaniom przeprowadzonym w ostatnich dwudziestu latach wiemy obecnie, że tempo mutacji u bakterii rzeczywiście zwiększa się w obliczu środowiska, które jest na tyle niegościnne, że przestają one wzrastać i reprodukować się. W takich warunkach napływ nowych mutacji generowany jest w całym genomie. Każda mutacja jest los-

wa, w tym sensie, że nie powstaje ze względu na jakąś konkretną funkcję, ale ogólna odpowiedź genomu – zwiększone tempo mutacji – może mieć charakter adaptacyjny. Zjawisko najdokładniej zbadano u bakterii, ale coś podobnego zachodzi u roślin. Barbara McClintock odkryła wiele lat temu, że warunki stresowe prowadzą do dużego przemieszczania się mobilnych elementów w genomie roślin. Uznała to za reakcję adaptacyjną, która dostarcza ważnego źródła nowej zmienności.

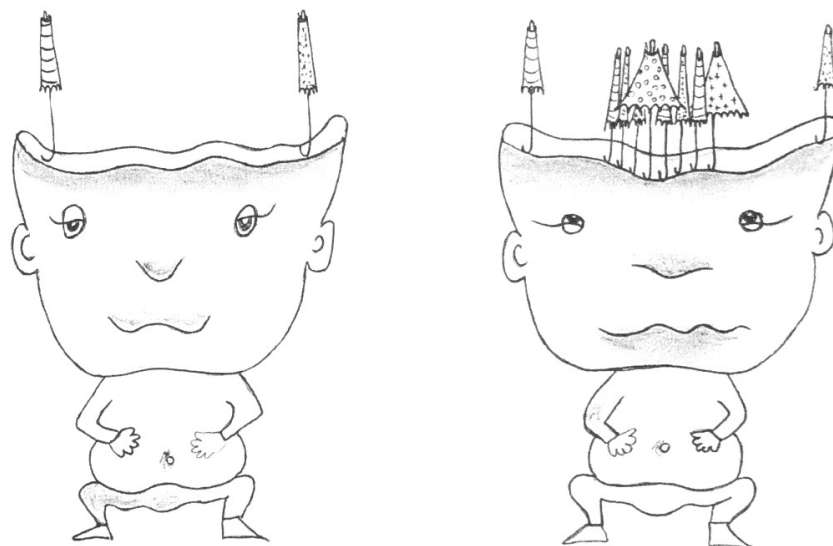
Taktyka zwiększenia tempa mutacji w drastycznie niebezpiecznych warunkach czasami oczywiście może być skuteczna. Zwiększa ona szanse wywołania mutacji korzystnej. Z tego powodu dobór naturalny mógł faworyzować zmiany genetyczne, które są rezultatem takiej odpowiedzi na warunki stresowe. Populacje posiadające mechanizmy, umożliwiające osobnikom zwiększenie tempa mutacji (kupowanie wielu losów na loterii), kiedy przeżycie staje się naprawdę trudne, są w mniejszym stopniu zagrożone wymarciem. Chociaż większość osobników ginie, to na poziomie populacji wymuszone warunkami stresowymi mutacje globalne są odpowiedzią adaptacyjną.

Tym niemniej nie każdy akceptuje, że wymuszone warunkami stresowymi mutacje są adaptacją rozwiniętą na drodze ewolucji. Niektórzy twierdzą, że nadwyżka mutacji, zachodzących w surowych warunkach, to najzwyczajniej produkt uboczny pomyłek wywołanych warunkami stresowymi. Kiedy komórka znajduje się pod presją, szczególnie z powodu wygłodzenia, może się zdarzyć, że nie będzie w stanie wytwarzać białek niezbędnych do utrzymania i naprawy DNA. Zagłodzone komórki mogą nawet wyłączyć geny, odpowiedzialne za opiekę nad DNA, by zachować energię. Jeśli tak się stanie, wystąpią błędy, które nie zostaną naprawione. Innymi słowy, nastąpi wiele mutacji. W takim wypadku generowanie mutacji byłoby patologicznym symptomem doświadczanych przez komórkę problemów, a nie ewolucyjną odpowiedzią adaptacyjną na niekorzystne warunki.

Można się spierać (i w istocie takie spory mają miejsce) o to, czy *wymuszone* mutacje *globalne* są ewolucyjną odpowiedzią adaptacyjną,

czy patologią, która przypadkowo może mieć korzystne skutki, ale nie ma wątpliwości, że drugi typ nielosowych procesów mutacyjnych – *lokalne hipermutacje* – jest przystosowawczy. Wymuszone mutacje globalne są nielosowe, ponieważ powstają w *czasie*, kiedy mogą prawdopodobnie być użyteczne; hipermutacja lokalna powoduje zmiany w *miejscach* genomu, w których są pożądane. Tempo mutacji w pewnych obszarach genomu jest setki a nawet tysiące razy szybsze niż w innych (rysunek 3.4). W żargonie genetyków są to „mutacyjne gorące punkty”. Geny w takich gorących punktach kodują produkty biorące udział w czynnościach komórkowych, wymagających dużej różnorodności. Z tego powodu szybkie tempo lokalnych mutacji traktuje się jako adaptację.

Angielski genetyk Richard Moxon i jego współpracownicy badali lokalne hipermutacje u *Haemophilus influenzae*, bakterii, która powoduje zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Podobnie jak u innych patogenów, życie tej bakterii pełne jest wyzwań. Atakując i kolonizując różne części ciała, napotyka na kilka odmiennych środowisk, musi też nieustannie prowadzić walkę z systemem immunologicznym gospodarza. Pisałyśmy w ostatnim rozdziale, że ssaki mają imponujący system immunologiczny, w którym regulowane rekombinacje DNA oraz mutacje umożliwiają komórkom ciągle wytwarzanie nowego typu przeciwciał, które są niezbędne, by wygrać walkę z patogenami. Niemniej *H. influenzae* regularnie unika nieustannie zmieniającego się systemu obrony, jest też w stanie sprostać różnym środowiskom, na jakie natrafia w różnych częściach ciała gospodarza. Dzieje się tak, ponieważ bakteria posiada coś, co Moxon nazwał „genami kontyngencji.” Są to geny o szybkim tempie mutowania, kodujące produkty, które określają powierzchniową strukturę bakterii. Ze względu na tempo mutacji subpopulacje bakterii mogą przetrwać w różnych środowiskach w obrębie gospodarza, zmieniając strukturę swojej powierzchni. Co więcej, nieustannie przedstawiając systemowi immunologicznemu gospodarza nowe cząsteczki powierzchniowe, których system wcześniej nie napotkał i nie rozpoznaje, bakteria może unikać systemu obronnego gospodarza.

**Rysunek 3.4**

Lokalne hipermutacje: po lewej, powolne tempo mutacji (kilka parasolek), typowe dla większości obszarów DNA; po prawej, mutacyjny gorący punkt, gdzie niektóre z wielu mutacji okazują się adaptacyjne (otwarte parasolki).

Co jest zatem podstawą olbrzymiego tempa mutacji w tych genach kontyngencji? Elementem charakterystycznym DNA tych genów są krótkie sekwencje nukleotydów, powtarzane wielokrotnie. Prowadzi to do wielu pomyłek podczas utrzymywania i kopiowania DNA. Dokładne wyjaśnienie procesu wymagałoby zagłębienia się w szczegóły związane z replikacją i naprawą DNA, czego chcemy tutaj uniknąć, ale ogólna natura problemu jest łatwo dostrzegalna. Przypuśćmy, że w jednej nici znajduje się sekwencja ATATATAT, dla której parą jest komplementarny układ TATATATA w drugiej nici. Nietrudno wyobrazić sobie, że podczas replikacji dwie nici mogą przesunąć się w układzie tak, że na jednym końcu powstanie pozbawione pary AT oraz TA – na drugim. Takie nieuporządkowanie mogłoby doprowadzić do

usunięcia pozbawionych pary nukleotydów przez systemy opiekujące się DNA; alternatywą może być ewentualne dopasowanie pary. Rezultatem byłyby mutacje – sekwencje krótsze lub dłuższe o dwa nukleotydy. Powtórzenia również zwiększają szansę powstania par między różnymi obszarami chromosomu, a także podziałów i rekombinacji, co zwiększa potencjalną liczbę zmian. Ponieważ ilość powtórzeń może wzrastać lub maleć, ten typ mutacji jest łatwo odwracalny, tak więc linie rodowe regularnie przełączają się z jednego fenotypu na inny.

Trudno znaleźć właściwy termin na określenie typu procesów mutacyjnych, które zachodzą w genach kontyngencji. Moxon określał je jako mutacje „dyskryminujące”, a odpowiedni wydaje się też termin mutacje „docelowe”. Niezależnie jak je nazwiemy, nie ma wątpliwości, że są wytworem doboru naturalnego: grupy z sekwencjami DNA, prowadzącymi do szybkiego tempa mutacji w odpowiednich genach, przeżywają dłużej niż te wolniej mutujące. Chociaż zmiany zachodzące w docelowych obszarach DNA są losowe, charakter adaptacyjny ma uprzedni wybór tych obszarów.

Geny kontyngencji u *H. influenzae* nie są odosobnionym przykładem. Podobne, często mutujące geny, o charakterystycznych i prawdopodobnie selekjonowanych ze względu na zdolność do mutowania sekwencjach DNA, zostały odkryte w innych patogenach, nieustannie prowadzących wojnę z systemem immunologicznym gospodarza. Odnaleziono je również u gatunków węży i ślimaków, które wykorzystują jad, by schwytać ofiarę i obronić się przed drapieżnikami. Dużą zdolność mutacyjną genów jadowych uznaje się za adaptację, umożliwiającą zwierzętom dotrzymanie tempa zmieniającym się drapieżnikom i ofiarom oraz pozwalającą przewyciężyć rozwiniętą w procesie ewolucji odporność na jad.

Powinno być jasne, że szybkie tempo opisanych mutacji nie jest kontrolowaną odpowiedzią na zmiany warunków fizjologicznych. Mutacje zachodzą nieustannie. Te w genach kontyngencji są „nabyte” tylko w sensie ewolucyjnym, a nie fizjologicznym. Procesy mutacyjne trzeciego typu, *wymuszone* mutacje *lokalne* (rysunek 3.5), są inne, po-

nieważ zachodzą w odpowiedzi na zmienne warunki. Wykorzystują niższy wzrost tempa mutacji (ciągle jednak od pięciu do dziesięciu razy wyższy niż przeciętnie), ale zachodzą szczególnie w tych genach, które pomagają organizmowi radzić sobie w nowych sytuacjach. Mutacje są zatem jednocześnie wymuszone przez środowisko i ograniczają się do genu mogącego uratować sytuację. Ten typ mutacji w żadnym razie nie jest losowy – mutacje są tak wymagane, jak i nabyte.



Rysunek 3.5

Wymuszone mutacje lokalne: po lewej, tempo mutacji w warunkach normalnych (kilka parasolek); po prawej, lokalny wzrost tempa mutacji, będący odpowiedzią na presję (lokalna burza), skutkuje mutacjami adaptacyjnymi (otwarta parasolka).

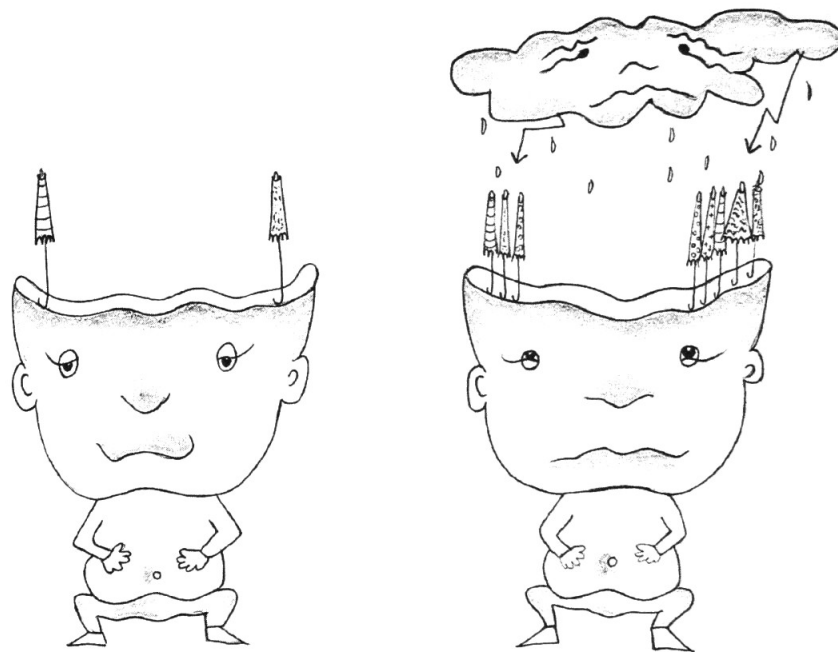
Barbara Wright odkryła nielosowe mutacje tego typu, badając bakterie jelitowe *Escherichia coli* (znane raczej jako *E. coli*, ponieważ na słowie *Escherichia* można połamać język). By zrozumieć jej ekspery-

menty, należy pamiętać, że jeśli bakterie są na wpół wygłodzone, uruchamia się całe spektrum mechanizmów, chroniących komórkę i pozwalających jej przetrwać odrobinę dłużej. Geny, które w sprzyjających warunkach są aktywne, gdyż ich produkt jest niezbędny w rozmnażaniu, zostają wyłączone; inne, które zwykle są stłumione, ponieważ ich działalność nie jest konieczna i byłaby marnotrawstwem, są wybiórczo uruchamiane. Wśród genów, wyłączonych w czasach dostatku, znajdują się geny niezbędne do syntetyzowania aminokwasów, ponieważ aminokwasy zwykle są w pożywieniu bezpośrednio dostępne. Jednakże, kiedy konkretny aminokwas jest dostarczany w stopniu niewystarczającym, odpowiedni gen aktywuje się, a komórka wytwarza aminokwas na swój własny użytek.

Barbara Wright poszukiwała mutacji w defektach kopiowania jednego z genów aminokwasowych. Ponieważ gen był uszkodzony i wytwarzał produkt niefunkcjonalny, samo jego włączenie nie wystarczyło, by uratować komórkę, kiedy brakowało aminokwasu. Niezbędna była również korzystna mutacja, która zmieniłaby uszkodzony gen. Wykorzystując różne triki genetyczne, Wright porównała tempo mutacji w czasie, gdy wymagany aminokwas był obecny i bakteria mogła w pełni się rozwinąć, z tempem mutacji, kiedy ilość dostępnego aminokwasu była niewystarczająca. W warunkach drugiego typu bakteria ledwie mogła przetrwać. Wright odkryła, że w tych trudnych warunkach tempo mutacji w uszkodzonym genie było znacznie szybsze niż normalnie i, co ważniejsze, przyspieszone tempo mutacji było charakterystyczne dla tego konkretnego genu. Wzrost mutacji w tym wypadku zależał od połączenia dwóch czynników: po pierwsze – niedostatku aminokwasu, co aktywowało gen; i po drugie – obecności komórkowego sygnału ostrzegawczego, który powstaje w czasie kryzysu. W rezultacie działania tych dwóch czynników gen, nieodzowny w przypadku danego kryzysu, zwiększył tempo mutacji, dzięki czemu szanse powstania pożytecznej mutacji, umożliwiającej przetrwanie, wzrosły.

Czwarty i ostatni typ interpretatywnych procesów mutacyjnych można nazwać wzmocnionymi *wymuszonymi* mutacjami *regionalnymi* (rysunek 3.6). Niewiele wiadomo na ich temat i być może pokrywają

się częściowo z którąś z wcześniejszych kategorii, ale są one szczególnie interesujące, ponieważ zostały odkryte u organizmów wielokomórkowych. Czasami zmiana warunków, na przykład krótkotrwały znaczny wzrost temperatury, zwiększa tempo mutacji w konkretnym zbiorze genów o kilka rzędów wielkości. Nic nie wiadomo o adaptacyjnym charakterze tych mutacji, ale z racji tego, że proces jest unikatową i bardzo szczególną odpowiedzią na konkretne warunki środowiskowe, nie uważa się go za przypadek. Nasuwa się oczywiste pytanie: czy obserwowane zjawisko jest przystosowaniem do warunków stresowych, a jeśli obecnie nie ma charakteru adaptacyjnego, czy mogło pełnić taką funkcję w przeszłości? Tego jednak nie wiemy.



Rysunek 3.6

Wymuszone mutacje regionalne: po lewej, tempo mutacji w normalnych warunkach (kilka parasolek); po prawej, tempo mutacji w kilku określonych obszarach jest przyspieszone z powodu nieco większego natężenia warunków stresowych (łagodna burza).

Ten rodzaj krótkotrwałych mutacji regionalnych odkryto w gorczycy, *Brassica nigra*. Szok cieplny prowadzi do utraty niektórych z wielu kopii sekwencji DNA, które kodują rRNA (RNA będące częścią rybosomu). Adaptacyjne znaczenie tych odpowiedzi genomowych nie jest jasne – nic nie wskazuje na to, by utrata tych genów zwiększała sukces reprodukcyjny osobnika, u którego proces zaszedł. Jednakże spadek liczby kopii jest przekazywany następnym pokoleniom, ponieważ – mimo że zachodzi on w komórkach somatycznych – niektóre z nich dają początek tkankom reprodukcyjnym. Podobne dziedziczne zmiany w ilości kopii rRNA i innych, powtarzających się sekwencji, odkryto również w roślinach *Inu*, przenoszonych w miejsca charakteryzujące się odmiennymi warunkami żywieniowymi. Jak na razie mechanizm mutacji nie jest znany, ale obecność powtarzających się sekwencji może sugerować wykorzystanie procesu rekombinacji.

W tabeli 3.1 podsumowałyśmy opisane mutacje różnych kategorii. Patrząc na tabelę można zauważyć, że wiele zmian DNA nie pasuje dokładnie do opisu w kategoriach „losowości” lub „ukierunkowania”. Trudności nie nastęca umiejscowienie specyficznych, adaptacyjnych reakcji, które zachodzą w procesie rozwoju i są wyraźnie ukierunkowane, lub przypadkowych pomyłek różnego rodzaju, wyraźnie losowych i ślepych, ale wiele interesujących zmian zalicza się do niejasnej strefy między tymi dwiema skrajnościami. Myśląc kategoriami osi zmian ze „skrajnie ślepych” i „skrajnie ukierunkowanymi” zmianami genetycznymi na jej końcach, mutacje, które określiliśmy mianem „interpretatywnych”, znajdują się gdzieś pomiędzy. Niektóre, takie jak globalny wzrost mutacji w odpowiedzi na presję, są bardzo bliskie krańcowi osi odpowiadającemu ślepych zmianom, podczas gdy mutacje lokalne i regionalne, będące rezultatem określonych zmian fizjologicznych, są częściowo ukierunkowane, bliżej im więc do końca osi powiązanego z procesem rozwoju.

Tabela 3.1

Rodzaj zmiany genetycznej	Ukierunkowane na określony gen lub obszar?	Wymuszone lub regulowane?	Adaptacyjność danego typu zmian	Rodzaj zmiany DNA
Klasyczne ślepe mutacje	Nie	Nie	Brak	Zmiany w zasadach, pomyłki przy naprawie i replikacji, ruchy elementów mobilnych, rozrywanie i ponowne łączenie itp.
Wzmoczone wymuszone mutacje globalne	Nie	Tak, przez ekstremalną presję	Brak, ale przyspieszenie ogólnego tempa mutacji może być przystosowawcze	Przyspieszenie ogólnego tempa ślepych mutacji
Lokalne hipermutacje	Tak	Nie	Tak	Układ sekwencji DNA prowadzi do przyspieszonego tempa mutacji w określonych obszarach
Wzmoczone wymuszone lokalne mutacje	Tak	Tak, przez umiarkowany nacisk	Tak	Mutacje nakierowane na konkretne aktywne geny

Wzmoczone wymuszone regionalne mutacje	Tak	Tak, przez zmiany środowiska	Brak (na ile wiadomo)	Mutacje nakierowane na poszczególne, powtarzające się sekwencje DNA
Rozwojowe	Tak	Tak, regulowane przez sygnały w trakcie rozwoju	Tak	Precyzyjne zmiany genu oraz mutacje w dobrze określonych obszarach

W przypadku mutacji lokalnych występuje pewien stopień losowości tego, co powstanie, ale losowość ta jest ukierunkowana bądź utorzona, ponieważ zmiany zachodzą w określonych miejscach genomu, a czasami w specyficznych warunkach. Mutacje tego rodzaju są szczególnie interesujące, ponieważ z dużym prawdopodobieństwem mają charakter adaptacyjny. Zamiast ewolucyjnego ratunku, nadchodzącego z poszukiwań igły (skrajnie rzadkie pożyteczne mutacje) w olbrzymim stogu siana (duży genom), poszukuje się igły w małym zakątku stogu, i to w dobrze oznaczonym. Nadal należy prowadzić poszukiwania, ale teraz są one bardziej ukierunkowane. Szanse komórki na odnalezienie rozwiązania mutacyjnego zwiększają się, ponieważ jej ewolucyjna przeszłość skonstruowała system wspierający wybór czasu i miejsca powstania mutacji.

Ewolucyjne zgadywanie genetyczne

Nawet jeśli nie mieliśmy nowych dowodów eksperymentalnych, wykazujących, że mutacja zachodzi w nieprzypadkowej lokalizacji oraz pod kontrolą środowiska i procesu rozwoju, argumenty ewolucjonistyczne za tym, że czegoś takiego należałoby się spodziewać, są

bardzo silne. W rzeczy samej dziwne byłoby przekonanie, że w żyjącym świecie wszystko, oprócz procesu generowania nowych mutacji, jest wytworem ewolucji! Nikt nie wątpi, że to, jak, gdzie i kiedy organizmy wykorzystują rozmnażanie płciowe, które przetasowuje istniejące różnice genetyczne, zostało uformowane przez dobór naturalny, tak więc podobny nacisk doboru powinien również wpłynąć na sposób, czas i miejsce generowania zmian na drodze mutacji. W istocie łatwo można sobie wyobrazić, jak system generujący mutacje, który na podstawie posiadanych informacji zgaduje, co będzie użyteczne, byłby faworyzowany przez dobór naturalny. W naszym osądzie koncepcja doboru, preferującego zdolność zgadywania na podstawie zdobytych danych, jest prawdopodobna, przewidywalna i możliwa do udowodnienia eksperymentalnego. Jak stwierdziła amerykańska genetyk Lynn Caporale, „przypadek faworyzuje genom przygotowany”. Przygotowanie jest oczywiście ewolucyjne!

Kiedy raz zrozumie się, że nie wszystkie mutacje są losowymi pomyłkami, sposób postrzegania relacji między fizjologicznymi lub rozwojowymi adaptacjami a przystosowaniem ewolucyjnym zaczyna się zmieniać. Jesteśmy przyzwyczajeni uważać je za bardzo odmienne: fizjologiczne i rozwojowe zmiany wymagają *instrukcji* – zdarzenia w komórkach i organizmach są kontrolowane przy pomocy wewnętrznych lub zewnętrznych sygnałów regulacyjnych; zmiany ewolucyjne wymagają *doboru* – pewne dziedziczne zmiany są bardziej preferowane niż inne. W żargonie filozofów biologii fizjologiczne i rozwojowe procesy leżące u podstaw fenotypu są „przyczynami bezpośrednimi,” podczas gdy procesy ewolucyjne – dobór naturalny i wszystko, co miało wpływ na konstrukcję fenotypu podczas ewolucyjnej historii – to „przyczyny ostateczne”.

Jednakże, jeśli powstawanie zmienności dziedzicznej jest pod kontrolą procesów fizjologicznych lub rozwojowych, to na ile te dwa typy przyczyn są od siebie odrębne? Postrzeganie ewolucji tylko w kategoriach doboru, działającego na losowo generowaną zmienność, jest błędne, ponieważ zaangażowane są tu również procesy instruowane. Z naszego punktu widzenia dychotomia między fizjologią/rozwojem a

ewolucją oraz między bezpośrednią a ostateczną przyczyną nie jest tak absolutna, jak próbuje się przekonywać. Te przyczyny stopniowo przechodzą jedne w drugie. Jedno ekstremum to czyste procesy doboru, działającego na losowe zmiany, drugie – to procesy wyraźnie instruowane, które są całkowicie fizjologiczne lub rozwojowe i nie wymagają żadnego doboru. Pomiędzy dwiema skrajnościami znajduje się większość procesów ze świata rzeczywistego, które w różnym stopniu są i instruowane, i kierowane dobozem. Niektóre zmiany rozwojowe, jak te zachodzące w trakcie rozwoju systemu immunologicznego, również wykorzystują dobór, podczas gdy niektóre zmiany ewolucyjne, szczególnie u bakterii i roślin, mogą mieć komponenty kierowane instrukcją. Innymi słowy, ewolucjonizm darwinowski może obejmować procesy charakterystyczne dla lamarkizmu, ponieważ dziedziczna zmienność, na którą działa dobór, nie do końca jest ślepa na funkcję; niektóre zmiany są wymuszone lub „nabyte” w odpowiedzi na warunki życiowe.

Ten pogląd, dotyczący pochodzenia dziedzicznych zmian, wpływa na kwestię omówioną w rozdziale pierwszym – wprowadzone przez Dawkinsa rozróżnienie na replikatory (geny) i nośniki (ciała). Zdaniem Dawkinsa gen jest jednostką dziedziczenia, zmiany i ewolucji, podczas gdy ciało to jednostka, która się rozwija. Gen, replikator, kontroluje ciało-nośnik, które go przenosi, ale zmiany rozwojowe w ciele nie wpływają na gen. Jednakże, jeśli – jak sugerują świadectwa – zjawiska zachodzące w ciele mogą wpływać na procesy wywołujące zmiany w genach, podział na replikatory i nośniki rozmywa się. Rozwój, dziedziczenie i ewolucja są zanadto od siebie zależne, by można je było rozdzielać.

Dialog

I.M **: Pozwólcie, że podsumuję wasze stanowisko. Przede wszystkim nie każda mutacja jest losową, przygodną zmianą w genach, jak się kiedyś uważało. Czasami to, czy, kiedy, gdzie i w jakich ilościach mutacje zachodzą, zależy od doświadczanych przez organizm warunków. Powodem tego są systemy powstałe na drodze ewolucji, które zmieniają genom w odpowiedzi na wyzwania środowiska. Czy tak?

M.E.: Tak. O tym, jak te systemy mogły wyewoluować, powiemy więcej w rozdziale 9.

I.M.: Dobrze. Zaczę więc od pierwszego argumentu, który przedstawiłyście na poparcie waszego poglądu. Powiedziałyście, że nie jest problemem przedstawienie ewolucyjnych przyczyn tego, iż niektóre zwierzęta i rośliny zawsze rozmnażają się płciowo, podczas gdy inne robią to raczej rzadko; albo dlaczego u niektórych roślin następuje samozapłodnienie, a u innych nigdy; lub dlaczego w pewnych obszarach chromosomu prawie nie występują rekombinacje, natomiast w innych jest ich znacznie więcej. Sugerujecie zatem, że ponieważ biologom ewolucyjnym odpowiada idea, zgodnie z którą dobór naturalny w przeszłości wpłynął na to, kiedy i jak wiele zmian powstaje w trakcie procesu rozmnażania płciowego, nie może być teoretycznych przeciwwskazań co do prawdziwości podobnej koncepcji w przypadku zmian generowanych przez mutacje. Jeśli wytwarzanie jednego typu zmian zostało uformowane przez dobór naturalny, czemu nie przyjąć tego w drugim przypadku? Zgadza się, że ma to sens, ale argumenty z możliwości nie są ani dowodami, ani przesłankami. Wydaje mi się, że wasz argument zdobyłby pewne pośrednie wsparcie, gdyby dwa systemy generujące zmienność były w jakiś sposób połączone. Czy takie

** (Przyp. tłum.) – Każdy z rozdziałów zakończony jest podsumowującym dialogiem (w przypadku rozdziału ostatniego w całości przybiera on tę formę). Oponentem Autorek jest Ifcha Mistabra (I.M.) – określenie to w języku aramejskim oznacza „przeciwstawne przypuszczenie” [the opposite conjecture]. (Por. JABLONKA and LAMB, **Evolution in Four Dimensions...**, s. 3.)

powiązanie istnieje? Czy rozmnażanie płciowe i mutacje są mechanicznie powiązane?

M.E.: Na poziomie komórkowym istotnie taki związek do pewnego stopnia zachodzi. Mechanizmy prowadzące do *crossing-over* – rekombinacji genów poprzez wymianę fragmentów chromosomu podczas mejozy – są powiązane z mutacjami. Jest to niezmiernie skomplikowane zagadnienie, które wiąże się ze sposobem naprawy DNA w komórkach. O tym związku powiemy więcej w rozdziale 9. Można ostrożnie przyznać, że systemy enzymatyczne, które kontrolują rekombinację oraz systemy produkujące mutacje interpretatywne, zachodzą na siebie. Stopień, w jakim oba systemy się pokrywają, nie jest jeszcze znany.

I.M.: Czy to oznacza, że warunki środowiskowe mogą wpływać tak na rekombinację, jak i na mutacje? Nie powiedziałyście za wiele na ten temat poza może tym, że te interesujące stworzenia, wyposażone w możliwość płciowego i bezpłciowego rozmnażania, przełączają się na rozmnażanie płciowe, kiedy przeżycie staje się trudne. Myślę, że jest to równoważne wymuszonym mutacjom globalnym, ponieważ wytwarza dużą zmienność w czasie, kiedy może okazać się użyteczna. Możecie przedstawić coś bardziej charakterystycznego? Czy otrzymałyście kiedykolwiek wymuszony warunkami stresowymi wzrost tempa rekombinacji w określonych obszarach chromosomów – równoważnik wymuszonych mutacji lokalnych lub regionalnych?

M.E.: Szok cieplny zwiększa tempo rekombinacji u muszki owocówki *Drosophila*. Na zainteresowanie zasługuje fakt, że niektóre obszary są bardziej podatne na rekombinację niż inne. Obszary, które *nigdy* normalnie nie ulegają rekombinacji, jak niewielki chromosom 4, nagle zaczynają się zmieniać. A niektóre obszary, zwykle bardzo odporne na rekombinację, wykazują trzydziestokrotny wzrost jej tempa. Nie jest to więc proces bezładny. Jednakże, co – o ile cokolwiek – te wymuszone lokalne wzrosty tempa rekombinacji oznaczają w kategoriach zysków adaptacyjnych, nie jest jasne.

I.M.: Jak wszystkie te wymuszone zmiany genomu mają się do centralnego dogmatu biologii molekularnej? Argumentowałyście, że to, co dzieje się w czasie życia organizmu, może wpłynąć na ilość i rodzaj zmian genetycznych w następnym pokoleniu. Mimo to, jeśli główny dogmat jest zasadny, nie ma żadnego przekazu informacji z białek z powrotem do RNA i DNA. Jak więc zdarzenia na poziomie organizmu – a te obejmują również białka – wpływają na genom następnego pokolenia? Czy nie powinniśmy przyjąć założenia o translacji wstecznej – o przekazie informacji z białka do DNA? Coś takiego z pewnością nie może zachodzić!

M.E.: Argument, że główny dogmat oznacza, iż dostosowanie do warunków życiowych w trakcie rozwoju nie wpływa na materiał przekazywany następnemu pokoleniu, wysuwany jest od dawna. Podnoszono go szczególnie w latach 60-tych XX wieku, kiedy zauważono jednokierunkowy charakter transmisji informacji (od DNA do białka, ale nie na odwrót). Na przykład w roku 1966 John Maynard Smith napisał: „Największą zaletą głównego dogmatu jest wyznaczenie jasnego zadania lamarkistom – muszą udowodnić błędność dogmatu”. Niedawno Ernst Mayr, jeden z twórców syntetycznej teorii ewolucji, powtórzył ten pogląd, opisując główny dogmat jako „ostatni gwóźdź do trumny idei dziedziczności cech nabytych”. Jednakże w świetle dzisiejszej wiedzy obaj się mylili. By dziedziczyć cechy nabyte, tłumaczenie wsteczne nie jest niezbędne z tego prostego powodu, że większość „cech nabytych” w ogóle nie wymaga zmian w sekwencji aminokwasów białka. Zauważ, co się dzieje, kiedy komórka reaguje na zmianę warunków. Co zmienia się w komórce? Czy jest to łańcuch aminokwasów białka? Zazwyczaj nie. Zmiana polega na włączeniu i wyłączeniu odpowiednich genów. To *ilość* różnych białek, a nie ich sekwencja, ulega zmianie. Tłumaczenie wsteczne nie wiąże się z przekazem takich zmian. Modyfikacja genetyczna, symulująca zmianę nabytą, powinna mieć miejsce w regulacyjnych obszarach DNA, a nie w sekwencjach kodujących białko. Nawet jeśli odpowiedź komórki powoduje reorganizację sekwencji aminokwasów, są pewne szanse, że jest to skutek przekształceń w procesach składania lub translacji, a nie

zmiana w kodującym obszarze DNA. Ponownie więc modyfikacja genetyczna symulująca zmianę nabytą prawdopodobnie dotyczy sekwencji regulacyjnych, a nie kodujących. Rodzaje zmian genetycznych, modyfikujące regulację aktywności genu, to te, które zmieniają albo liczbę kopii genów, albo sekwencję nukleotydów w obszarach kontrolnych, albo położenie genu w chromosomie. Obserwujemy je często w przypadku mutacji interpretatywnych.

I.M.: W związku z tym nasuwają mi się dwa, w pewnym sensie – przeciwstawne, pytania. Po pierwsze: jeśli te mutacje są tak pożyteczne, to dlaczego jest ich tak mało? Zastanawia mnie, dlaczego tak trudno znaleźć przykłady tych ukierunkowanych i na wpół ukierunkowanych mutacji, mimo że mogłyby przynieść organizmowi tak wiele potencjalnych korzyści?

M.E.: Częściowej odpowiedzi udzielił eksperyment myślowy. Strategia plemienia Konserwatystów, by zawsze postępować tak samo, okazuje się skuteczna tylko, jeśli powtarza się dokładnie taka sama sytuacja. Zawodzi, jeśli zdarzy się najmniejsze odstępstwo. Podobnie *precyzyjna*, ukierunkowana mutacja w odpowiedzi na zmianę nie wydaje się dobrym rozwiązaniem problemów komórki, ponieważ zwykle identyczne warunki środowiskowe nie powtarzają się zbyt często. Nie oczekujemy zatem, że system precyzyjnego dostrajania mutacji ukierunkowanych będzie częstym efektem ewolucji. Najefektywniejszą odpowiedzią genomową na większość zmiennych warunków jest zgadywanie bazujące na posiadanych informacjach, a następnie, po uwzględnieniu podanej odpowiedzi, improwizacja – coś, co nazwałyśmy systemem mutacji interpretatywnych. Odkrywamy ich coraz więcej, szczególnie u bakterii, chociaż ciągle niewiele o nich wiemy.

I.M.: To prowadzi do mojego drugiego, przeciwstawnego pytania. W rozdziale drugim podkreślałyście złożoność relacji między genami a cechami. Stwierdziłyście, że zwykle zmiana w genie, jeśli w ogóle ma efekt, to nie jeden, co jest dostrzegalne szczególnie u organizmów wielokomórkowych. Jeśli tak, to nowa mutacja może być pożyteczna dla jednego typu komórek, powiedzmy dla komórek wątroby, ale

szkodliwa dla innego typu, na przykład dla komórek nerwowych. Na pewno zachodzi możliwość, że ogólny efekt mutacji, po uwzględnieniu jej wielu kontekstów, będzie negatywny. Nawet większość tego, co nazwałyście mutacjami interpretatywnymi, wydaje się problematyczna. Szansa, że dowolny rodzaj ukierunkowanej mutacji służyłby organizmowi dobrze we wszystkich zróżnicowanych środowiskach i wszystkim typom komórek, wydaje się raczej niewielka, być może tak mała, jak w przypadku mutacji losowych. Dlaczego w ogóle oczekiwać pojawienia się ukierunkowanych lub częściowo ukierunkowanych mutacji?

M.E.: Poruszasz w tym miejscu bardzo podstawowy problem. By jakiegokolwiek rodzaj wymuszonych mutacji modyfikował cechy pod względem adaptacyjnym, zmiana na poziomie organizmu musi wspierać produkcję odpowiednich zmian na poziomie genu. Niełatwo jest to przewidzieć u złożonych organizmów wielokomórkowych. W przypadku bakterii lub innych organizmów jednokomórkowych, nie tak trudno wyobrazić sobie, jak zmiana stanu komórki mogłaby wpłynąć na genom w sposób, który byłby adaptacją. Dałyśmy przykład tego typu reakcji genomu („lokalny” rodzaj mutacji wymuszonych), kiedy opisałyśmy, jak tempo mutacji uszkodzonego genu, syntetyzującego pewien aminokwas u *E. coli*, zwiększa się, gdy występuje niedobór aminokwasu. Jednakże nawet tutaj, przy dużym nakierowaniu mutacji, w zmianach produkowanych w obrębie wybranego obszaru losowość występuje. Ale masz rację: kiedy system jest złożony, a wiele oddziaływań między genami a środowiskiem wywołuje pośrednie efekty fenotypowe, przekaz informacji od organizmu do DNA staje się mniej prawdopodobny. Również z tego powodu nie oczekujemy translacji wstecznej. Nawet jeśli informacja mogłaby zostać przekazana ze zmienionego białka do sekwencji DNA, która to białko koduje, prowadziłoby to do adaptacji tylko w bardzo niewielu przypadkach, kiedy relacja gen-białko-cecha byłaby bardzo prosta. A zwykle taka nie jest.

I.M.: Tak więc im bardziej złożony organizm, tym mniejsze prawdopodobieństwo posiadania systemów, umożliwiających zachodzenie ukierunkowanych zmian genetycznych?

M.E.: I tak, i nie. Nie zapominaj, że ukierunkowane zmiany genetyczne odkryto w *obrębie* organizmów złożonych – polegamy na nich w przypadku naszych reakcji immunologicznych. Mają charakter adaptacyjny, ponieważ ograniczają się do jednego typu komórki. Tak więc podstawowy mechanizm kontrolowanych zmian genetycznych jest z pewnością obecny także u takich organizmów, jak nasze. Niemniej, na ile wiemy, nie jest on wykorzystany do wytwarzania ukierunkowanych zmian w genach przekazywanych z jednego pokolenia na drugie. Jedną z przyczyn takiego stanu rzeczy może być fakt, że jakkolwiek mutacje zlokalizowane są w genomie, u złożonych organizmów mutacje „ukierunkowane” miałyby „losowy” wpływ na organizm jako całość, właśnie ze względu na złożone oddziaływania komórkowe.

I.M.: Wnioskujecie, że chociaż pewne mikroorganizmy wykształciły systemy, umożliwiające im po części lamarkowską ewolucję poprzez przekaz informacji genetycznej, która została zmodyfikowana w odpowiedzi na ich warunki życiowe, bardziej złożone organizmy tego nie potrafią. Czy mam rację?

M.E.: Uważamy za mało prawdopodobne, by złożone organizmy posiadały systemy, umożliwiające wymuszanie zmian adaptacyjnych na genach przekazywanych potomstwu, chociaż nie wykluczamy takiej możliwości. Jeśli spojrzeć na to z ewolucyjnego punktu widzenia, organizmy wielokomórkowe znajdują się w osobliwej sytuacji. Z jednej strony, pod wieloma względami przekazywanie wymuszonych, „nabytych” cech byłoby korzystne. Z drugiej jednak strony, możliwość przekazu informacji adaptacyjnej poprzez wymuszanie zmian w DNA zmniejszałaby się wraz ze wzrostem złożoności biologicznej.

I.M.: Zgadza się zatem, że u organizmów złożonych nie zachodzi ewolucja lamarkowska?

M.E.: W żadnym razie się nie zgadzamy. Jak wcześniej powiedziałyśmy, geny to nie wszystko, co zostaje odziedziczone. Pewne systemy przekazują informację pomiędzy pokoleniami na poziomie *ponadgenetycznym*. W tym przypadku adaptacje zachodzące w trakcie życia są sprzężone znacznie bardziej bezpośrednio z informacją, którą orga-

nizm transmituje do następnego pokolenia. W rezultacie, poprzez ponadgenetyczne systemy dziedziczenia, organizmy złożone mogą przekazywać pewne cechy nabyte. Tak więc i w ich przypadku ewolucja lamarkowska jest z pewnością możliwa. W następnych trzech rozdziałach opiszemy te dodatkowe systemy dziedziczenia – epigenetyczny, behawioralny i symboliczny – oraz pokażemy, w jaki sposób mogą wywierać zarówno bezpośredni jak i pośredni wpływ na zmiany ewolucyjne.



Eva Jablonka i Marion J. Lamb