

# Kaczanowska, Janina / Kaczanowski, Andrzej

---

## Z życia nauki i życia Towarzystwa : Refleksje dla niebiologów : Jakie są "milowe kroki" w zrozumieniu mechanizmów kontroli rozwoju żywych organizmów?

---

Rocznik Towarzystwa Naukowego Warszawskiego 67, 47-52

---

2004

Artykuł został zdigitalizowany i 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 oraz w kolekcji mazowieckich czasopism regionalnych mazowsze.hist.pl.

Tekst jest udostępniony do wykorzystania w ramach dozwolonego użytku.

*Andrzej Kaczanowski i Janina Kaczanowska*

REFLEKSJE DLA NIEBIOLOGÓW:  
JAKIE SĄ „MIŁOWE KROKI”  
W ZROZUMIENIU MECHANIZMÓW KONTROLI  
ROZWOJU ŻYWYCH ORGANIZMÓW?\*

Z gazet, radia, czy z telewizji wiemy, że biologia, nauki medyczne, biotechnologia obok informatyki są najbardziej rozwijającymi się dyscyplinami nauk ścisłych. Jeśli tak, to czy możemy podjąć próbę zebrania paradygmatów stanowiących symboliczne „milowe kroki” w naszym pojmowaniu mechanizmów dziedziczenia oraz kontroli wzrostu, rozwoju i utrzymania określonej postaci organizmów wielokomórkowych..

Zacznijmy od podstaw. Wiemy, że w przypadku zwierząt (a także nas ludzi) rozwój zarodkowy i późniejsze stadia rozwoju aż do dorosłości zapewniają osiągnięcie określonej postaci i wielkości ciała. Co więcej, ta postać jest utrzymywana w ciągu całego dorosłego życia osobnika (pomiijając zmiany zwyrodnieniowe i starcze). Wiemy też, że życie ludzkie, choć wydaje nam się że trwa za krótko, jest wielokrotnie dłuższe niż życie naszych ulubieńców: psów i kotów. Nie trzeba być biologiem aby zdawać sobie sprawę z tego, że utrzymywanie się przy życiu wymaga stałej, ale ściśle kontrolowanej, odnowy większości naszych tkanek, które się stale zużywają (na przykład krwinek czy też komórek nabłonka jelitowego). Ludzkie ciało składa się z około  $10^{13}$  komórek. Powstają więc pytania dotyczące ogromnej liczby informacji jaka musi być zapisana w zwierzęcym, a także ludzkim organizmie, aby powstanie i kontrolowanie jego niezwyklej złożoności było możliwe.

*Pierwszy krok* Już około sto lat temu zauważono, że informacja genetyczna zapisana jest w jądrze komórkowym w postaci genów ułożonych liniowo w strukturach zwanych chromosomami. Jak określono geny? Są to determinanty odpowiedzialne za poszczególne cechy organizmu takie jak kolor włosów, oczu itp., ale również takie cechy budowy ciała jak wielkość, płodność oraz wiele innych. Upraszczając – stwierdzono, że

---

\* Refleksje na marginesie sesji IV Wydz. Nauk Biologicznych TNW pt. „Nowe oblicza RNA 6-III-2003”.

poszczególne geny zawierają informację o pewnej cenie organizmu, i że ta cecha ma jakiś dziedziczny charakter. Na początku XX wieku wykryto, że istnieje trwały związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy występowaniem, wyglądem i prawidłową morfologią struktur komórkowych nazwanych chromosomami, a dziedziczeniem i prawidłowym rozwojem określonych cech danego organizmu. Każdy gatunek posiada swój określony kariotyp, tzn. określoną liczbę, wielkość i pewną specyfikę morfologiczną wszystkich chromosomów. Następnie wykazano, że tylko pewne miejsca na danym chromosomie determinują określoną cechę organizmu (np. kolor pigmentu komórki). A więc słusznie domniemywano, że na chromosomie istnieje liniowe ułożenie kolejnych jednostek dziedziczności nazwanych genami połączonych fragmentami o charakterze łączników, czy wstawek. Zestaw wszystkich genów i jak się później okazało informacji zawartych w częściach niegenowych DNA poszczególnego organizmu stanowi jego genom. **A więc pierwszym milowym krokiem było sformułowanie chromosomowej teorii dziedziczenia.**

*Drugi krok.* Ale tu, mówiąc językiem kolokwialno-studenckim, „zaczęły się schody” – badania biochemiczne wykazały, że w skład każdego chromosomu wchodzi (oprócz szeregu białek) niezwykle długa cząsteczka podwójnej helisy kwasu deoksyrybonukleinowego – czyli DNA. DNA stanowi rodzaj biopolimeru złożonego z czterech różnych podstawowych podjednostek, zwanych nukleotydami, w których są jednak jednorodne części cukrowe w formie deoksyrybozy. Nukleotydy są ustawione liniowo w specyficznej kolejności czterech typów podjednostek (jakby rząd wojskowych, czterech formacji, które można zapisać na liście i potem powtórnie ustawić ich w poprzedniej wersji ich kolejności np. marynarz, marynarz, lotnik, marynarz, saper, saper, czołgista, saper itp.). A więc istnieje możliwość wydłużania łańcucha DNA przez dołączanie nowych podjednostek związanych liniowo tym samym typem wiązania chemicznego (5'–3' wiązanie estrowe). Druga nić DNA jest komplementarna. To znaczy odwzorowuje w określony ale **dopełniający** sposób liniowy zapis kolejności podjednostek nici pierwszej (zakładamy, posługując się „militarnym” porównaniem, że w komplementarnej nici zawsze naprzeciwko marynarza stoi saper, a naprzeciwko lotnika czołgista i wówczas komplementarną nić tworzą kolejno: saper, saper, czołgista, saper, marynarz, marynarz, czołgista, lotnik). Obie nici z tak określonym zapisem kolejności podjednostek na jednej nici i ich dopełnieniem na nici drugiej stanowią sławną podwójną helisę DNA. Jaka jednak może być rola tego niezwyklego niebiałkowego polimeru, a przecież to głównie z białek zbudowana jest żywa materia. Białka są enzymami katalizującymi różne reakcje w orga-

nizmie, a także tworzą elementy struktury komórek i macierzy poza komórkowej organizmu. Ten kolejny impas został przełamany w ciągu kilkunastu wspaniałych lat 50–60 XX stulecia.

Oto Crick i Watson, a zaraz potem plejada innych wspaniałych uczonych, zaobserwowali, że podwójna helisa DNA stanowi tak zwany kod genetyczny. Kod genetyczny jest złożony z trójkowych podjednostek DNA (czyli zapisu rodzaju trzech kolejnych nukleotydów z pośród czterech typów podjednostek). Kolejne takie trójki kodujące w DNA w określonym genie odpowiadają zapisowi dotyczącemu kolejności z kolei poszczególnych aminokwasów w białku kodowanym przez ten gen. A więc każdemu rodzajowi kolejności w kodującej trójce nukleotydów odpowiada jeden z 21 aminokwasów wchodzących w skład białka **A więc drugim krokiem milowym było wykrycie, że podwójna spirala DNA w chromosomie jest kodem genetycznym, który może być informacją dla biosyntezy białek.**

*Trzeci krok.* Oczywiście trzecim krokiem, było zbadanie mechanizmu dekodowania DNA w jego odcinkach stanowiących geny. Otóż genowy fragment chromosomu jest „przepisywany” na cząsteczkę kwasu rybonukleinowego (RNA) przy udziale odpowiedniego enzymu. Dochodzi do komplementarnego odwzorowania tego genu, przy czym w przepisywanej cząsteczce RNA w komplementarnych podjednostkach dezoksyryboza jest zastąpiona rybozą. W ten sposób powstaje tak zwane RNA posłańcowe (czyli angielskie messenger RNA) zwane w skrócie mRNA. Powtórzmy, takie posłańcowe RNA, syntetyzowane na genie (czyli fragmencie cząsteczki podwójnej helisy DNA) jest jego odwzorowaniem. Nic dziwnego, że ten proces przepisywania informacji zawartej w DNA danego genu na jego odpowiednik w cząsteczce RNA nazwano transkrypcją.

Transkrybowany gen jest cząsteczką RNA, która w odpowiednich warunkach i po przejściu jej na teren cytoplazmy może być dekodowana. Dekodowanie mRNA jest jednocześnie przetłumaczeniem, czyli translacją kodu genetycznego (ang. translation) i wykonaniem (synteza) według instrukcji mRNA peptydów, w których kolejność aminokwasów jest zapisana przez odpowiednie, kolejne trójki nukleotydów mRNA, przepisanych z matrycy DNA. Taka sterowana biosynteza białka na podstawie kodu RNA wymaga odpowiedniej maszyny i odbywa się w niewielkich cytoplazmatycznych ciałkach zwanych rybosomami. W największym uproszczeniu można powiedzieć, że ostatecznym produktem każdego genu jest określone kodowane przez niego białko, a w jeszcze większym skrócie powyższą myśl wyraża formuła  $1 \text{ gen} = 1 \text{ białko}$ . Inaczej mówiąc, **trzecim**

**krokiem milowym było zbadanie mechanizmu przepływu informacji genetycznej z DNA umożliwiającej produkcję określonego białka.**

*Czwarty krok.* Pojawia się nowy problem: na czym polega dziedziczenie kolejnych faz rozwoju organizmu. Przecież od razu było jasne, że nie wszystkie geny są jednocześnie dekodowane w komórce. Nie wszystkie możliwe z punktu widzenia szyfru genetycznego informacje DNA podlegają jednoczesnej transkrypcji i translacji. Niektóre białka pojawiają się tylko we wczesnej fazie rozwoju, a inne znamionują natomiast np. dojrzałość płciową. Inne białka występują w komórkach np. wątroby, a inne w komórkach nerwowych. Tę podstawową zagadkę rozwiązano przez wykrycie istnienia specjalnej grupy białek tzw. czynników transkrypcyjnych, które wnikają do jądra komórki i są odpowiedzialne za włączanie lub wyłączanie transkrypcji określonego zespołu rozrzuconych w genomie. Czynniki transkrypcyjne decydują o czasowej i przestrzennej aktywności poszczególnych genów. Te nowopoznane rodzaje białek wnikają do jądra i tworzą kompleksy z określonymi sekwencjami podjednostek DNA. Te sekwencje nie są genami ale zawierają dodatkową informację we wstawkowych częściach DNA. Czynniki transkrypcyjne tworząc kompleksy z tymi dodatkowymi sekwencjami DNA regulują transkrypcję genów. Te odkrycia wyjaśniają w jaki sposób ta sama informacja genetyczna zawarta początkowo w jądrze zygoty (czyli w jądrze zapłodnionego jaja), a następnie w wszystkich komórkach potomnych może decydować o biosyntezie różnych białek w różnych komórkach i w różnym czasie. Dopiero hierarchiczne sterowanie dekodowaniem informacji genetycznej przez czynniki transkrypcyjne, podczas rozwoju organizmu, pozwala na przetworzenie specyficznej informacji genetycznej danego gatunku w jego stopniową realizację podczas kształtowania się konkretnego osobnika danego gatunku. **Wykrycie w latach 80–90 XX wieku kaskadowej i hierarchicznej regulacji funkcjonowania genów w trakcie rozwoju organizmu było następnym milowym krokiem w zrozumieniu jak funkcjonuje genom.**

*Czy został dokonany następny krok?* Czy w ciągu ostatnich kilku lat na początku nowego stulecia dokonał się następny milowy krok w zrozumieniu regulacji rozwoju i ewolucji poszczególnych genomów? Zastanawiamy się, w jaki sposób powstała taka zasadnicza bioróżnorodność gatunków spotykanych w wodzie i na lądzie, wśród grzybów, roślin i zwierząt, tych które żyją obecnie, ale także pośród wymarłych dinozaurów, czy też papierścienic?

Wszystkie dotąd poznane „milowe kroki” w naszym pojmowaniu przebiegu rozwoju osobniczego danego gatunku dotyczą genomów tak

różnych jak różne są np. nasturcja, jamochłon, nicien i ssak. A przecież intuicyjnie wyczuwamy fundamentalne różnice w budowie i rozwoju tych przypadkowo zacytowanych tutaj żywych organizmów. A więc nawet oko niefachowego czytelnika powyższego tekstu dostrzeża, że istnieją jeszcze następne ważne odkrycia, które powinny przynieść rozwiązanie właśnie tych pytań. Być może następnym „kamieniem milowym” stały się odkrycia ostatnich kilku lat dotyczących roli pewnej grupy małych cząsteczek RNA (transkrybowanych na DNA), które nie pozwalają na transkrypcję i translację określonych innych, a więc podporządkowanych funkcjonalnie, genów.

Autorom prezentacji przedstawianych na sesji TNW. pt. „Nowe oblicza RNA-6-III-2003” wydaje się, że jesteśmy świadkami następnej serii fundamentalnych odkryć. Okazało się, że w różnych genomach obok genów, których produktami są określone białka, występują również takie geny których ostatecznym produktem nie jest białko, lecz jedynie RNA „wyciszające” funkcjonowanie części genomu.

Wyciszające RNA jest zawsze dwuniciowe i podlega pocięciu na krótkie małe cząsteczki. Te z kolei są rozdzielane na pojedyncze nici, które mogą interweniować nie dozwalając na funkcjonowanie a nawet powstawanie określonych mRNA. Może być tak, że te małe cząsteczki RNA podłączają się do komplementarnego normalnego transkryptu mRNA i wówczas tworząc kompleksy z białkami rozkładają atakowany transkrypt (mRNA) na podjednostki nukleotydowe. **Jest to tzw. posttranskrypcyjne wyciszanie genów.**

Doświadczalnie wykazano, że każde dwuniciowe RNA wprowadzone do organizmu zostaje pocięte na krótkie fragmenty, które powodują degradację homologicznych transkryptów. Można więc na tej drodze wyciszyć dowolny gen o znanej sekwencji. Jest to więc znakomite narzędzie (tzw. metoda RNAi) w badaniach funkcji genów.

Omawiana klasa małych cząsteczek RNA może również wyciszać bezpośrednio samą transkrypcję, a więc syntezę mRNA. W tych przypadkach te małe cząsteczki RNA przyłączają się bezpośrednio do komplementarnego odcinka DNA samego genu zmieniając upakowanie nici DNA. Ta zmiana strukturalna powoduje, że te geny już nigdy nie będą transkrybowane. **Jest to więc mechanizm transkrypcyjnego i w zasadzie nieodwracalnego wyciszania genu.**

Omawiane mechanizmy posttranskrypcyjnego i transkrypcyjnego wyciszania genów występują powszechnie u Eukariota, a więc u roślin wyższych, zwierząt, grzybów i glonów. Powstały one prawdopodobnie początkowo jako mechanizmy obrony przed wirusami RNA-owymi, które replikując się muszą przynajmniej chwilowo tworzyć dwuniciowe



cząsteczki. Dzięki tym mechanizmom rośliny wyższe bronią się przed wieloma wirusami, degradując je. Degradacja tych wirusów nie zawsze jest w pełni skuteczną obroną rośliny przed infekcją. Niektóre wirusy atakujące rośliny kodują również białka, które blokują obronne mechanizmy wyciszające wirusy. Ostatnio opisano nowy mechanizm obrony atakowanej rośliny przed interwencją wirusa. Na przykład podczas tzw. mozaikowej infekcji wirusami mogą również rozwijać się nowe, zdrowe liście. To lokalne ograniczenie infekcji jest spowodowane tym, że małe wyciszające prawidłowe roślinne RNA dyfunduje szybciej (a więc prawidłowy proces wyciszania genu zaczyna się wcześniej) do przyległych tkanek niż dyfundują blokujące ten proces wirusa.

We wszystkich tych zdumiewających odkryciach warto zauważyć, że w zarówno w posttranskrypcyjnym jak i transkrypcyjnym wyciszaniu funkcji genu czy też w przypadku infekcji wirusowej zawsze małe cząsteczki RNA są komplementarne do wyciszanego genu, a więc zawierają informację adresową.

Porównanie genomów tak różnych organizmów jak drożdże, nicienie, owady i ssaki wskazuje na istnienie zarówno wyciszających RNA jak i trwale wyciszonych genów. Mutacje genów kodujących wyciszające RNA u nicienia powodują zmiany w różnicowaniu się komórek i nadmierny wzrost robaka. U roślin kwiatowych tego typu mutacje powodują zmianę w morfologii kwiatu i nieregularny wzrost brzegu liścia. Wskazuje to na związek małych cząsteczek RNA z bardzo ważnymi mechanizmami rozwoju, ponieważ regulacja wzrostu jest koniecznym warunkiem dla powstania i utrzymywania podczas okresu „dorosłości” określonej postaci i wielkości organizmu.

Sądzimy, (a czas pokaże czy słusznie), że doniosłość omawianych odkryć zasługuje na wyróżnienie ich twórców nagrodą Nobla.