

## INFORMACJA GENETYCZNA. OD GENOTYPU DO FENOTYPU

**Prof dr hab. Janusz Stanisław Keller**  
*Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego*  
*Wydział Nauk o Żywieniu Człowieka i Konsumpcji*  
janusz\_keller@sggw.pl

### Wstęp

Informacja jest pojęciem abstrakcyjnym i w powszechnie stosowanym znaczeniu stanowi zasób treści merytorycznych ulokowanych w nośnikach materialnych symbolizujących te treści i przekazywanych sobie nawzajem przez organizmy żywe w procesie komunikacji. Informacja genetyczna jest pojęciem nieco innym i oznacza zespół cech anatomicznych oraz funkcji biochemicznych i fizjologicznych specyficzny dla każdego żywego osobnika, tkwiący w jego substancji dziedzicznej i przekazywany potomstwu w procesie rozrodu.

Przekazywanie informacji w procesach komunikacji najczęściej zachodzi za pomocą sygnałów dźwiękowych lub znaków graficznych. Informacja tworzona przez człowieka może być również magazynowana na nośnikach elektronicznych i przetwarzana przy pomocy technik komputerowych według programów ułożonych przez ich autora. Żaden jednak komputer, nawet najbardziej skomplikowany, nie jest zdolny do tworzenia informacji własnych ani do samodzielnego układania programów przetwarzających informacje wprowadzone do niego przez człowieka.

W przypadku substancji dziedzicznej informacja genetyczna jest zawarta w nośnikach w pełni oryginalnych, a mianowicie w układach cząsteczek związków chemicznych zwanych kwasami dezoksyrybonukleinowymi, tworzących konfiguracje specyficzne dla każdego żywego osobnika.

Według większości autorów informacja nie może powstawać spontanicznie w żadnych procesach chemicznych, fizycznych, biochemicznych lub fizjologicznych ani też nie może wyłaniać się samorzutnie w toku jakichkolwiek procesów losowych. Autor tego opracowania nie zna żadnych dowodów przeciwnych.

Treści przekazywane w procesie komunikacji mogą charakteryzować się wieloma poziomami złożoności. Informacje, za pomocą których porozumiewają się zwierzęta, są z reguły prostymi sygnałami dźwiękowymi oznaczającymi na przykład: „- Gdzie jesteś?”, „- Jestem tu!”, „- Uwaga, wróg!”, „- Jestem głodny!”, „- Znalazłem źródło pokarmu!”, „- Szukam partnerki do rozrodu!”, „- Jestem gotowa do rozmnażania się!” itp. Treści przekazywane sobie przez ludzi dotyczą albo opisu prostych stosunkowo faktów lub zjawisk, albo są bardziej złożone i charakteryzu-

ją m. in. procesy, poglądy, odkryte prawidłowości, obowiązujące prawa, panujące zwyczaje, wyznawane wierzenia czy formułowane teorie.

Cechą charakterystyczną informacji genetycznej jest obejmowanie przez nią różnych poziomów organizacji i funkcjonowania organizmów żywych, a więc: biosyntezy łańcuchów peptydowych, ekspresji genów, współdziałania genów ze sobą, różnicowania się komórek, organogenezy i programu rozwoju osobniczego (ontogenezy).

Tworzenie i przekazywanie informacji odbywa się zawsze przy pomocy jakiegoś kodu. Kod musi charakteryzować się określonym zakresem i mieć zawsze charakter w pełni spójnego, celowego projektu. Każdy kod musi być zaprogramowany przez inteligentnego nadawcę i może być rozszyfrowany jedynie przez inteligentnego odbiorcę, który potrafi kojarzyć znaki z treściami.

Przekazywanie informacji genetycznej na poziomie biosyntezy peptydów.

### **Gen jako jednostka dziedziczności**

***Rola białka w organizmie człowieka.*** Pojedynczy gen jest najmniejszą jednostką dziedziczności przekazywaną z pokolenia na pokolenie i odpowiada za zdolność organizmu żywego do biosyntezy jakiegoś konkretnego peptydu, czyli łańcucha cząsteczek chemicznych zbudowanego z określonych aminokwasów uszeregowanych w odpowiednim porządku. Z jednego lub kilku peptydów utworzone są cząsteczki białek, czyli – według współczesnej definicji – bardzo precyzyjnych maszyn molekularnych przetwarzających materię, energię i informację.

Białka są jakby tworzywem życia, materialnym nośnikiem wszystkich procesów zachodzących w organizmie. Jako enzymy trawią one pożywienie oraz regulują w każdej komórce ciała przemianę materii i energii. Jako główne elementy krwi transportują do tkanek tlen, dwutlenek węgla i wchłonięte składniki pokarmowe oraz umożliwiają wydalanie produktów przemiany materii. Wchodząc w skład błon komórkowych, decydują o kierunku i tempie przenikania przez nie różnych związków chemicznych. Z uwagi na posiadanie zdolności rozpoznawania ciał obcych tworzą złożone systemy obronne, bez których organizm nie mógłby funkcjonować w nieprzyjnym dla niego środowisku. Jako hormony koordynują w organizmie wielonarządowym wszystkie procesy fizjologiczne.

W organizmie człowieka funkcjonuje około 30 tysięcy białek. Do ich budowy służy 20 aminokwasów, które łączą się ze sobą wiązaniami peptydowymi i tworzą łańcuchy zbudowane z kilkudziesięciu do kilkuset ogniw. W skład pojedynczego łańcucha może wchodzić od kilku do kilkunastu rodzajów aminokwasów. Na skutek oddziaływań fizyko-chemicznych występujących między poszczególnymi aminokwasami łańcuchy peptydowe mogą łączyć się w większe jednostki, a ponadto ulegają zawsze różnego rodzaju zmianom konfiguracyjnym, tworząc cząsteczki białek o kształtach kulistych, włókienkowych, harmonijkowych itp. Dla własności funkcjonalnej określonego białka fundamentalne znaczenie ma rodzaj i kolejność ułożenia poszczególnych aminokwasów w łańcuchu peptydowym. Ten właśnie rodzaj aminokwasów oraz kolejność ich ułożenia w peptydzie są zakodowane gene-

tycznie i w odniesieniu do każdego białka zostają w procesie rozrodu przekazywane ściśle z pokolenia na pokolenie.

**Mechanizm biosyntezy peptydów.** Informacja genetyczna kodująca strukturę wszystkich peptydów syntetyzowanych w danym organizmie znajduje się (w 99,999 %) w chromosomach jądrowych oraz (w około 0,0005-0,001 %) w mitochondriach (poza-jądrowych strukturach komórkowych) każdej komórki tego organizmu. Tak więc wszystkie geny pojedynczego organizmu tworzą jego tak zwany genom jądrowy oraz genom mitochondrialny. W procesie dziedziczenia informacji genetycznej u organizmów roddzielno płciowych biorą udział – rzecz jasna – jedynie komórki płciowe (gamety), czyli plemniki i jaja. W czasie mejozy (powstawania gamet w organizmach ojca i matki) substancja dziedziczna zawarta w genomach jądrowych każdego z rodziców ulega redukcji do połowy, natomiast genom mitochondrialny jest dziedziczony w całości. W wyniku tego każdemu zarodkowi zostaje przekazana w procesie zapłodnienia (łączenia się plemnika z komórką jajową) połowa genomu jądrowego ojca, natomiast ze strony matki – połowa jej genomu jądrowego oraz cały genom mitochondrialny.

W komórkach somatycznych (wszystkich komórkach ciała z wyjątkiem komórek rozrodczych) geny jądrowe ułożone są w zespołach podwójnych struktur zwanych chromosomami; jeden chromosom w każdej parze pochodzi od ojca (z plemnika), a drugi – od matki (z komórki jajowej). Chromosomy mają strukturę łańcuchową, a geny są w nich ułożone liniowo. Każdy gen zajmuje w chromosomie określone miejsce, zwane z łaciny locus. Cały łańcuch chromosomalny nazywa się kwasem dezoksyrybonukleinowym (DNA), a jego pojedyncze ogniwo nazywa się nukleotydem i zbudowane jest z kwasu fosforowego, deoksyrybozy (węglowodanu) oraz z jednej z czterech zasad organicznych (alternatywnie): adeniny, cytozyny, guaniny lub tyminy. Każdy łańcuch chromosomalny składa się z dwóch równoległych nici połączonych ze sobą wiązaniami chemicznymi utworzonymi przez pary zasad organicznych (sąsiadujących przestrzennie ze sobą, ale należących do różnych nici). W łańcuchu tym nie występują żadne rozgałęzienia, wobec czego swoją strukturą przypomina on drabinę, z tym że jest ona skręcona śrubowato, dzięki czemu zajmuje stosunkowo mało miejsca w przestrzeni wewnątrzjądrowej. Kształt taki nazywany jest podwójną helisą.

Z uwagi na budowę chemiczną adenina może łączyć się wiązaniem wodorowym jedynie z tyminą, a cytozyna z guaniną. Trzy kolejno ułożone ogniwa (tryplety) pojedynczej nici łańcucha chromosomalnego tworzą tak zwany kodon, który w dalszych etapach procesu biosyntezy peptydu będzie „odpowiadał” za kodowanie jakiegoś określonego aminokwasu. Różnych kodonów jest w sumie w genomie  $4^3=64$ , ale 3 z nich są odpowiedzialne jedynie za kodowanie procesu kończenia (terminacji) syntezy łańcuchów peptydowych (kodony te nie są przypisane w procesie biosyntezy białka do żadnego aminokwasu) i nazywają się kodonami bezsensownymi. Skoro aminokwasów wbudowywanych w peptydy jest 20, a aktywnych kodonów jest 61, jest oczywiste, że do jednego aminokwasu jest przypisanych kilka kodonów. Z drugiej strony każdy określony kodon jest przypisany tylko do jednego aminokwasu. Z tych względów kod genetyczny jest jednoznaczny, to znaczy – nienakładający się na siebie, ani niecharakteryzujący się żadnymi znakami przestankowymi.

W świetle powyższego kod genetyczny jest odczytywany z ciągłej sekwencji tripletów nukleotydowych, która determinuje ściśle sekwencję konkretnych aminokwasów w każdym określonym łańcuchu peptydowym.

Mechanizm przekazywania informacji genetycznej jest dość skomplikowany. Chromosomy są ulokowane na stałe w jądrze komórkowym, a synteza łańcuchów peptydowych odbywa się w cytoplazmie komórki, na strukturach subkomórkowych zwanych rybosomami. Z tych względów w procesie przekazywania informacji genetycznej muszą brać udział jeszcze inne związki chemiczne, które są syntetyzowane w jądrze i tam odwzorowują strukturę DNA, a następnie wędrują do cytoplazmy, wiążą się z rybosomami i oczekują na „przybycie” tam określonych aminokwasów. Omawiane związki nazywają się *informacyjnymi (messenger)* lub *matrycowymi kwasami rybonukleinowymi (mRNA)*, a proces ich syntezy w jądrze nazywa się *transkrypcją*. Ściśle odwzorowanie budowy DNA jest możliwe dlatego, że związki te są zbudowane z prawie tych samych jednostek podstawowych, co DNA, z tym tylko, że zamiast deoksyrybozy występuje w nich ryboza, a zamiast tyminy – inna bardzo podobna zasada organiczna – *uracyl*. W cytoplazmie musi też znajdować się jeszcze inny rodzaj związków chemicznych, które „wyłapują” wybiórczo poszczególne wolne aminokwasy, transportują je do rybosomów i tam – łącząc się z mRNA – zbliżają je do siebie, przez co umożliwiają łączenie się aminokwasów ze sobą (wiązaniami peptydowymi) i tworzenie łańcuchów peptydowych. Ten rodzaj związków nazywa się transportującymi kwasami rybonukleinowymi (tRNA). Synteza łańcuchów peptydowych na rybosomach nazywa się translacją, ponieważ polega na przekładzie języka DNA na język aminokwasów. W procesie translacji bierze udział również szereg enzymów cytozomalnych, które ułatwiają łączenie się aminokwasów z tRNA, a także kilkadziesiąt białek rybosomalnych, dzięki czemu proces ten zachodzi szybko i bezbłędnie.

***Powielanie substancji dziedzicznej.*** W czasie podziału mitotycznego komórki somatycznej dwie nici w każdej helisie ulegają miejscowemu rozejściu się (wiązania wodorowe między zasadami organicznymi ulegają rozerwaniu) i na wolnych fragmentach obu nici zostają stopniowo syntetyzowane fragmenty dwóch nowych, komplementarnych nici DNA, stanowiących dokładne kopie odpowiednich bliźniaczych nici pierwotnych. Proces ten przesuwa się wzdłuż chromosomu do momentu, aż całe nici pierwotne DNA zostaną odwzorowane. W procesie replikacji DNA biorą udział enzymy zwane polimerazami DNA. U bakterii *E. coli* zespół tych polimeraz składa się z 5 enzymów, u człowieka – z 16. Po replikacji chromosom składa się z dwóch tak zwanych chromatyd, z których każda jest zbudowana z podwójnej helisy DNA. W procesie podziału komórki chromatydy te są rozdzielane i przechodzą do dwóch komórek potomnych.

Oba chromosomy z każdej pary (ojcowski i matczyne) oraz wszystkie pary chromosomów zawarte w danym jądrze komórkowym ulegają replikacji w tym samym czasie, wobec czego w wyniku podziałów mitotycznych każda komórka potomna zostaje wyposażona w identyczny zasób informacji genetycznej.

Proces replikacji nie zachodzi samorzutnie ani chaotycznie, ale przebiega pod wpływem szeregu enzymów i specyficznych białek wewnątrzjądrowych, które

przyczyniają się do dokładnego przekazywania informacji zawartej w substancji dziedzicznej, jaką jest DNA.

**Mutacje.** W zapisie informacji genetycznej pojawiają się od czasu do czasu błędy, zwane mutacjami. Mają one charakter spontaniczny, losowy i zachodzą najczęściej na skutek błędów w parowaniu zasad. Są też mutacje indukowane, występujące pod wpływem czynników mutagennych. Mutacje mogą mieć charakter punktowy i dotyczyć pojedynczych genów, co polega na delecji, czyli wypadnięciu nukleotydu, albo też na addycji, czyli wstawieniu dodatkowego nukleotydu, jak też na inercji, czyli zamianie jednej zasady na inną. Skutkiem mutacji punktowej może być utrata funkcji syntetyzowanego peptydu, różnego rodzaju zmiana tej funkcji (od niezauważalnej do letalnej) lub też – może być brak jakiegokolwiek zmiany, gdy nie występuje zmiana aminokwasu. Mutacje mogą dotyczyć również struktury chromosomów albo ich odcinków i nazywane są aberracjami chromosomowymi. Mają one różny charakter; mogą polegać na ubytku fragmentu chromosomu, podwojeniu jakiegoś fragmentu, obróceniu go o 180 stopni lub też przemieszczeniu fragmentu między chromosomami homologicznymi. Trzeci rodzaj mutacji dotyczy zespołu chromosomów (genomów) i polega na braku pojedynczych chromosomów lub ich nadmiar (triploidalność –  $3n$  lub tetraploidalność –  $4n$ ). Mutacje genomowe powodują co najmniej ciężkie upośledzenia, a najczęściej są wręcz letalne.

**Konserwatyzm informacji genetycznej.** Większość spontanicznych nieprawidłowości w replikacji DNA ulega naprawie, w wyniku której nie dochodzi w ogóle do mutacji. Najlepiej poznany jest mechanizm naprawczy polegający na wycinaniu źle zsyntetyzowanego odcinka DNA i na wypełnianiu tej luki przez wstawianie brakującego odcinka zsyntetyzowanego na matrycy drugiej nici DNA.

W przybliżeniu przyjmuje się, że polimerazy DNA „mylą się” 1 raz na 100 000 nukleotydów. Nie można uważać, aby była to dokładność zadowalająca. Dzięki tak zwanej zdolności edytorskiej polimeraz wierność replikacji zwiększa się jednak około 100-krotnie. Ponadto w komórkach znajduje się jeszcze inny mechanizm naprawczy, tak zwany postreplikacyjny system naprawy błędnie sparowanych zasad (ang. MMR), dzięki któremu precyzja kopiowania wzrasta 1000-krotnie. Tak więc w praktyce pomyłki w powielaniu materiału genetycznego zdarzają się 1 raz na 10 miliardów. Stwierdzono ponadto, że białka minimalnie źle zsyntetyzowane w procesie translacji, podobnie jak białka obce, które wniknęły do komórki, są w niej natychmiast rozpoznawane i degradowane przez kilka wewnątrzkomórkowych systemów enzymatycznych, jak lizosomalne katepsyny czy cytosomalne ubikwityny. Wszystkie te systemy naprawcze składają się na duży konserwatyzm występujący w procesie przekazywania informacji genetycznej z komórki do komórki w czasie podziału mitotycznego. Niemniej jednak mutacje powinny być brane pod uwagę przez genetyków, ponieważ dynamika biosyntezy białek w organizmie jest ogromna, o czym świadczy fakt, że polimerazy DNA kopiuje około 1000 nukleotydów w ciągu 1 sekundy.

## **Ekspresja genów jako drugi poziom informacji genetycznej**

**Wielkość genomu.** Wśród genów przekazujących informację genetyczną w organizmie tak skomplikowanym, jak organizm człowieka (złożony z kilkuset bilionów bardzo zróżnicowanych komórek), w pojedynczych komórkach zaledwie 20-30% genów znajduje się w stanie aktywnym. Część tych genów koduje białka związane z podstawowymi własnościami każdej komórki, jak białka rybosomów, enzymy odpowiedzialne za metabolizm podstawowy czy białka budulcowe; w literaturze angielskiej ta część genów jest nazywana *housekeeping genes*. Druga część aktywnej puli genów koduje białka specyficzne jedynie dla określonego typu komórek, jak insulinę w komórkach  $\beta$  wysepek Langerhansa w trzustce czy globinę w erytroblastach. Pozostała część (70-80%) genów potencjalnie aktywnych zawartych w genomie pojedynczej komórki diploidalnej może nigdy nie podlegać pełnej ekspresji, czyli może nie brać udziału w biosyntezie łańcuchów peptydowych.

**Ekspresja genów.** Czynniki wpływające na uaktywnianie się genów są bardzo różne i oddziałują bądź na strukturę chromatyny w jądrze komórkowym, bądź na proces transkrypcji RNA i jego zmiany *potranskrypcyjne*, bądź też na proces translacji i zmiany *potranslacyjne* peptydów zsyntetyzowanych na rybosomach.

Ekspresja genu może być pozytywna, gdy dany gen ulega aktywacji i zaczyna być transkrybowany lub gdy tempo zachodzącej transkrypcji zostaje zwiększone. Ekspresja ta może też być negatywna, gdy transkrypcja genu zostaje spowolniona lub kompletnie zablokowana. Gdy jakiś czynnik (efektor) hamuje funkcję regulatora negatywnego, działa jako regulator pozytywny.

Podwójna helisa DNA nigdy nie występuje w formie autonomicznej, lecz jest silnie powiązana z białkami zasadowymi. Są one nazywane histonami i charakteryzują się dużą ilością dodatnio naładowanych łańcuchów bocznych, w których zasadniczą rolę odgrywa aminokwas lizyna i – mniejszą – arginina. Dzięki swoim własnościom histony mogą być łatwo modyfikowane potranslacyjnie, tzn. *acylowane*, *metylowane*, *fosforylowane* lub *ADP-rybozylowane*; dzięki temu posiadają one możliwość tworzenia wiązań wodorowych i w dużym stopniu decydują o dostępności DNA dla replikacji i transkrypcji. W plemnikach histony są zastępowane przez inne białka, a mianowicie – protaminy. DNA jest owinięty na rdzeniu utworzonym z histonów, tworząc *chromatynę*, z której zbudowane są chromosomy. Chromatyna występuje w powtarzających się jednostkach strukturalnych zwanych *nukleosomami*, które są połączone ze sobą elastycznymi „łącznikami”, także zbudowanymi z DNA. Dzięki takiej budowie i bardzo ścisłemu „upakowaniu” chromosomy człowieka zamiast rozciągać się w metafazie na długości ok. 260 cm, mają w rzeczywistości wymiar tylko 200  $\mu\text{m}$ , czyli rzędu miliona razy mniejszy.

Gen nie jest strukturą ciągłą, bowiem jego części kodujące, zwane *eksonami*, są przedzielane częściami zwanymi intronami. Te ostatnie po transkrypcji są usuwane z nowo zsyntetyzowanego łańcucha RNA w procesie tzw. *splicingu* i nie biorą udziału w syntezie peptydu.

Podczas transkrypcji jeszcze niewykończony mRNA jest modyfikowany poprzez metylację końca 5'-trifosforanowego (powstaje struktura kap), rozcinanie

przez *endonukleazę* i dołączanie ogona 3'-poliadenylowego. Te procesy „wykańczania” mRNA nie zmieniają jego własności informacyjnych. Informacja zawarta w niektórych mRNA może jednak ulec pewnym zmianom, na przykład wówczas, gdy określona cytydyna zostanie zdeaminowana do urydyny. Deaminaza odpowiedzialna za ten proces występuje w enterocytach jelita cienkiego w okresie wczesnej ontogenezy. Tak więc w procesie transkrypcji mogą czasem wystąpić pewne zmiany w informacji genetycznej i kodowane peptydy mogą niecałkowicie odpowiadać strukturze DNA.

W genomie człowieka istnieje wiele *sekwencji powtarzających się*. Ponad 30% całego DNA to sekwencje powtarzające się ponad dwadzieścia razy, ale są również sekwencje, które powtarzają się około miliona razy. Geny te kodują na przykład *białka histonowe* lub *rybosomowe RNA*. Wiele ważnych białek jest z kolei kodowanych przez geny występujące w pojedynczych tylko wersjach.

Regulacja ekspresji genów zaczęła być stopniowo poznawana dopiero od mniej więcej trzydziestu lat, gdy opanowano techniki biologii molekularnej umożliwiające badanie genomu. Posługując się nimi, rozwinięto badania nad procesem transkrypcji mRNA w jądrze komórkowym, dojrzewania mRNA w cytozolu, a także – stabilizacji, czyli wydłużania okresu półtrwania mRNA poprzez hamowanie tempa jego degradacji. Przy użyciu innych technik bada się z kolei proces translacji, oznaczając sekwencję aminokwasów w syntetyzowanych białkach, a także – oznacza się zespoły metabolitów powstających w wyniku aktywności enzymatycznej badanych białek.

Najczęściej regulowanym etapem transkrypcji jest jej inicjacja. Funkcję regulatorową spełniają w tym przypadku specjalne białka, które mogą zarówno umożliwiać transkrypcję jakiegoś genu (aktywatory), jak i blokować ją (represory).

*Przykład ekspresji genu.* Ekspresja genów jest procesem niezwykle złożonym i w tym opracowaniu może być przedstawiony w zarysie jedynie jej najprostszy schemat, na przykład ekspresja genu kodującego galaktozydazę, enzymu rozkładającego laktozę na glukozę i galaktozę. Bakteria *Escherichia coli* metabolizuje glukozę i w obecności tego cukru w pokarmie nie syntetyzuje galaktozydazy, natomiast jeśli jedynym dostępnym dla niej cukrem jest laktoza – wytwarza ten enzym. Gen galaktozydazy jest położony w łańcuchu DNA obok genu represorowego, który uniemożliwia jego ekspresję. Oba te geny są rozdzielone trzema fragmentami operatorowymi DNA:

- miejscem wiązania aktywatora genu galaktozydazy,
- promotorem oraz
- miejscem wiązania represora genu galaktozydazy.

Polimeraza RNA – aby wpłynąć na transkrypcję tego genu – musi rozpocząć swoje działanie od fragmentu DNA zwanego promotorem. Jeżeli fragment ten związał się uprzednio z białkiem represorowym, transkrypcja genu galaktozydazy staje się niemożliwa. Gdy do pożywki, na której rozwija się *E. coli*, doda się laktozę, cukier ten wiąże się z białkiem represorowym i umożliwia polimerazie RNA transkrypcję omawianego genu.

Tak więc inicjacja całego procesu ekspresji genu zaczyna się od skierowania polimerazy RNA do miejsca transkrypcji przez tzw. czynniki transkrypcyjne, a następnie – rozpoznanie go przez białko wiążące się z tym miejscem. Białko to powoduje zmiany konformacyjne (dotyczące struktury przestrzennej) w DNA, polegające na miejscowym rozpleceniu się dwóch jego nici i umożliwieniu działania polimerazie RNA.

Różnorodne czynniki transkrypcyjne oddziałują z promotorami, przyłączając się do TBP lub bezpośrednio rozpoznając określone sekwencje DNA. Istnieją sekwencje, które mogą wzmacniać transkrypcję w miejscach oddalonych o nawet kilka tysięcy zasad, ale mogą one występować również tuż przed genem, w środku genu lub bezpośrednio za nim.

Klasycznymi czynnikami transkrypcyjnymi są hormony, niektóre leki oraz białko szoku termicznego Hsp90.

Hormony steroidowe mają receptory w jądrze komórkowym i mogą działać w charakterze promotorów nieswoiście, określając miejsce wiązania się polimerazy RNA z DNA i wpływając na dokładność transkrypcji. Mogą też one wiązać się ze swoistymi dla każdego rodzaju hormonów steroidowych lub peptydowych sekwencjami odpowiedzi hormonalnej. Odbywa się to bądź bezpośrednio, bądź za pośrednictwem innych białek wiążących (CBP), bądź też jeszcze przy udziale drugiego przekąźnika, jakim jest cykliczny AMP (cAMP).

Hormony białkowe lub peptydowe wiążą się ze specyficznymi dla nich receptorami umieszczonymi na zewnętrznej powierzchni błon komórkowych i nie wnikając do wnętrza komórek, przekazują informację odbieraną przez specyficzne czynniki regulatorowe, które wnikają do jąder komórkowych i tam wiążą się z odpowiednimi genami, aktywując je lub hamując ich ekspresję.

Wpływ składników diety na ekspresję genów był przedmiotem zainteresowań pracowników naukowych zajmujących się żywieniem człowieka od bardzo dawna, jednak mechanizm tego wpływu zaczął być stopniowo poznawany dopiero od mniej więcej trzydziestu lat, gdy opanowano techniki biologii molekularnej umożliwiające badanie genomu. Ta dziedzina wiedzy jest dotychczas słabo jeszcze rozwinięta w naszym kraju; nie utworzono dla niej nawet oryginalnego słownictwa polskiego i używane są z konieczności nazwy pochodzące bezpośrednio z języka angielskiego, takie jak nutrigenomika (nauka o wpływie składników pokarmowych na ekspresję genów), transkryptomika (badania nad tworzeniem mRNA), proteomika (badanie białkowych produktów translacji) i metabolomika (analiza kompletu metabolitów powstających w procesach przemiany materii w ostatecznym wyniku ekspresji określonych genów).

W wyniku rozwoju omawianej gałęzi nauki w krajach przodujących w naukach żywieniowych już w końcu XX wieku stwierdzono, że istotny wpływ na ekspresję genów mają takie składniki pokarmowe, jak wielonienasycone kwasy tłuszczowe (z rodziny n-6 i n-3), cholesterol, glukoza/fruktoza, niektóre składniki mineralne, jak żelazo, a także witaminy rozpuszczalne w tłuszczach, na przykład kwas retinowy i retinol. Stosując różnorodne metody, stwierdzono, że wpływ składników pokarmowych może dotyczyć bądź transkrypcji, bądź stabilizacji zsyntetyzowanych mRNA i że oba te rodzaje oddziaływań są niezależne od siebie.



## Współdziałanie genów jako trzeci poziom informacji genetycznej

W diploidalnym ( $2n$ ) jądrze przeciętnej komórki somatycznej ssaka znajduje się przeciętnie około 16 miliardów deoksyrybonukleotydów. Każdy chromosom z kolei składa się zawsze z dwóch łańcuchów DNA, dlatego wielkość genomu określa się w praktyce ilością par zasad (pz) organicznych tworzących związane ze sobą „bliźniacze” deoksyrybonukleotydy. Tak więc wielkość genomu ssaka ( $2n$ ) wynosi w przybliżeniu 7,8 miliarda pz.

Genomy różnych gatunków ssaków mają wielkości bardzo zbliżone. Wynika to ze zbliżonej ilości chromosomów, która na przykład u świni wynosi 38, u myszy – 40, u człowieka – 46, u owcy – 54, u bydła – 60, a u konia – 64.

Skoro w procesie translacji 1 aminokwas kodowany jest przez 3 nukleotydy mRNA, to około 30 tys. peptydów funkcjonujących w organizmie człowieka, a zbudowanych średnio z 330 aminokwasów każdy, wymaga 30 milionów par zasad tworzących DNA. Z tego wynika, że jedynie niewielka część genomu (kilka procent) koduje białka. Odrębna część genów wykazujących aktywność zakodowaną genetycznie związana jest z syntezą rozmaitych kwasów rybonukleinowych (mRNA i tRNA) oraz innych czynników regulujących syntezę białek funkcjonujących w organizmie człowieka. Pozostała część genów, prawdopodobnie największa, pełni jakieś funkcje regulacyjne dotychczas w pełni nierozpoznane.

Żadna określona, widoczna i mierzalna (fenotypowa) cecha w organizmie, ani biochemiczna, ani fizjologiczna, ani anatomiczna, nie jest wynikiem działania pojedynczego genu. Nawet tak prosta – wydawałoby się – cecha, jak powstawanie brązowoczarneho barwnika melaniny z aminokwasu tyrozyny, wymaga całego ciągu reakcji, z których każda jest katalizowana przez inny enzym, co musi być kodowane w sumie przez szereg genów. Uszkodzenie tylko jednego z grupy genów kodujących te enzymy, na przykład zmutowanie genu C kodującego tyrozinazę, przerywa cały omawiany ciąg reakcji i taki zmutowany osobnik jest albinosem.

Przykład ten ilustruje podstawowe prawo obowiązujące w przekazywaniu informacji genetycznej, mianowicie prawo nieredukowalnej złożoności.

Innym, najprostszym przykładem działania tego prawa, jest hemoglobina, która składa się z dwóch globin  $\alpha$  oraz dwóch globin  $\beta$ ; jej tworzenie wymaga bezwzględnie udziału dwóch genów struktury, a więc uszkodzenie jednego z tych genów uniemożliwia syntezę hemoglobiny.

Z kolei bardziej złożonym przykładem może tu być układ odpornościowy, który u człowieka musi być zdolny do wytwarzania przeciwciał skierowanych przeciwko milionowi różnych ciał obcych (antygenów). Podstawowe elementy tego bardzo złożonego układu składają się co najmniej z trzech zestawów cząsteczek: receptorów immunoglobulinowych (na tak zwanych komórkach  $\beta$ ), receptorów antygenowych na limfocytach T oraz antygenów kompleksu zgodności tkankowej (major histocompatibility complex – MHC). Brak jednego tylko elementu w omawianym powyżej układzie uniemożliwia funkcjonowanie tej skomplikowanej, a tak ważnej funkcjonalnie dla organizmu całości.

Odrębnym systemem współdziałania ze sobą genów są serie tak zwanych alleli. Są to geny zajmujące analogiczne miejsca (loci) w parach chromosomów homolo-

gicznych. Geny zajmujące analogiczne locus w dwóch sprzężonych ze sobą chromosomach mogą występować w formie kilku form, zwanych allelami. W układzie homozygotycznym, gdy oba analogiczne loci w dwóch bliźniaczych chromosomach są „zajęte” przez identyczne geny, powodują one kodowanie na rybosomach takich samych peptydów i wynik ich funkcjonowania w komórce jest po prostu zdwojony ilościowo, nie powodując na ogół zmiany fenotypowej. Gdy w analogicznych loci znajdują się dwa allele różniące się między sobą (układ heterozygotyczny), to:

- jeden z kodowanych przez nie peptydów (recesywny) może nie pełnić w komórce żadnej funkcji i wtedy występuje tak zwana pełna dominacja genu kodującego peptyd funkcjonujący (ilość produktu wytwarzanego pod kontrolą tego allelu jest wystarczająca do przeprowadzenia reakcji warunkującej daną cechę fenotypową) albo też

- oba zsyntetyzowane peptydy mogą powodować w efekcie swego działania wystąpienie jakiejś formy pośredniej w zakresie cechy fenotypowej, za którą są odpowiedzialne, i wtedy występuje tak zwana dominacja niepełna.

Cechy fenotypowe mogą być umownie podzielone na jakościowe i ilościowe. Cechy jakościowe charakteryzują się zmiennością skokową, gdy poszczególne fenotypy mogą być łatwo zaliczone do odrębnych klas (na przykład kolor oczu lub włosów). Nie oznacza to, że dana cecha jest determinowana pojedynczym genem, gdyż każda cecha fenotypowa jest wynikiem przebiegu wielu procesów kodowanych przez różne geny, ale zespół tych procesów musi mieć charakter złożoności nieredukowalnej (patrz wyżej), czyli współdziałać ze sobą na zasadzie wszystko albo nic. Cechy ilościowe z kolei wykazują zmienność ciągłą, gdy różnice między poszczególnymi osobnikami w wymiarze danej cechy charakteryzują się wartościami niewielkimi (na przykład masa ciała, jego wysokość, tempo metabolizmu podstawowego, obwód klatki piersiowej czy długość stopy). Cechy te kształtują się w wyniku addytywnego (sumującego się) działania poszczególnych genów, a nie – ich funkcjonowania na zasadzie nieredukowalnej złożoności.

### **Organogeneza jako czwarty poziom informacji genetycznej**

Jednostką funkcjonującą autonomicznie, wyodrębnioną ze środowiska, aczkolwiek podlegającą jego wpływowi, jest zawsze cały organizm, natomiast pomiędzy jego poszczególnymi komórkami istnieje szereg ścisłych powiązań i wzajemnych oddziaływań, dlatego nie można uważać, że działają one samodzielnie.

Regulacja ekspresji genów w określonych komórkach zachodzi pod wpływem ich bezpośrednich kontaktów z komórkami sąsiednimi bądź też podlega oddziaływaniu czynników sygnalizacyjnych produkowanych przez komórki oddalone, a więc substancji czynnych dopływających z zewnątrz.

Komórki stykające się swoimi błonami zewnętrznymi przekazują sobie sygnały za pomocą wydzielanych integryn, receptorów błonowych i różnych innych białek wchodzących w skład błon komórkowych. Integryny są glikoproteinami (białkami złożonymi) wbudowanymi w błony komórkowe i wiążącymi się z jednej strony z analogicznymi ciałami na powierzchni innych komórek, a z drugiej – z białkami

wewnątrzkomórkowymi komórek macierzystych lub też – z substancjami międzykomórkowymi (na przykład mezenchymy). Jedną z głównych integryn jest fibronektyna ułatwiająca ruch komórek.

Czynniki sygnalizacyjne mogą być produkowane przez gruczoły wewnętrznego wydzielania (endokryne) i wtedy są rozprowadzane przez krew (hormony). Inne ciała o charakterze hormonów mogą być wytwarzane przez komórki położone w niewielkiej odległości od komórek docelowych i działają na zasadzie dyfuzji (parakrynowo). Są też czynniki sygnalizacyjne wydzielane przez komórki, wewnątrz których działają (autokryny).

### **Programy rozwojowe jako piąty poziom informacji genetycznej**

Wszystkie somatyczne komórki organizmu wielokomórkowego są diploidalne, czyli wyposażone w jeden określony garnitur chromosomów przekazany przez ojca oraz drugi, analogiczny zespół chromosomów pochodzący od matki. Mimo jednakowego zestawu genów zawartych w jądrze komórkowym każdej komórki, w procesie rozwoju wykształca się wiele typów komórek tak bardzo różniących się między sobą budową i funkcją, jak komórki nerwowe, mięśniowe, kostne, nabłonkowe, wątrobowe i szereg innych. Te różne typy komórek syntetyzują w organizmie szereg białek specyficznych jedynie dla siebie; wszystko to oznacza, że ekspresji ulegają w nich niejednakowe geny.

Różnicowanie się komórek zaczyna się w okresie zarodkowym. Z zapłodnionej komórki jajowej w wyniku pierwszych podziałów mitotycznych powstają komórki prawie nie różniące się od siebie, tak zwane blastomery, a z nich w następnych okresach rozwoju rozwijają się wszystkie typy komórek wyspecjalizowanych, charakterystycznych dla organizmu dorosłego. Komórka jajowa ma budowę polarną, to znaczy że rozmieszczenie w cytoplazmie różnych składników, z których korzysta rozwijający się zarodek (zanim nie uruchomi on syntezy tych składników przez własny genom), nie jest równomierne. Składniki te mają charakter zarówno substancji odżywczych, jak i białek oraz *transkryptów* RNA. Ponadto w okresie tak zwanego bruzdkowania poszczególne komórki omnipotencjalnych blastomerów zajmują pozycje różniące się tempem dopływu tlenu i dostawy składników odżywczych oraz odpływu produktów przemiany materii – i zaczynają stopniowo tracić wszechstronne (omnipotencjalne) możliwości rozwojowe, ograniczając je do tak zwanych możliwości tylko multipotencjalnych. Te pozorne wydawałoby się różnice w składzie cytoplazmy (przechodzące do komórek potomnych) oraz w pozycji zajmowanej przez poszczególne komórki w blastocystie (wpływające na tempo dopływu substancji odżywczych z organizmu matki do zarodka) mają – jak się okazuje – istotne znaczenie dla ekspresji poszczególnych genów nawet w niezbyt oddalonych od siebie komórkach tego nieustannie dzielącego się tworów wielokomórkowego. Oprócz wymienionych powyżej czynników w procesie różnicowania się komórek odgrywają istotną rolę receptory błonowe i związane z nimi systemy wtórnych przekaźników cytoplazmatycznych oraz zasadowe czynniki transkrypcyjne pozostające pod kontrolą inhibitorów różnicowania. Dzięki takim

samym sekwencjom regulatorowym istniejącym w szeregu genów uruchamianych w określonej tkance syntezie ulegają jednocześnie całe grupy białek, co umożliwia przebieg procesów kaskadowych.

Oprócz zmian związanych z aktywnością genów proces różnicowania się może polegać również na zmianach ilościowych zachodzących w samej substancji dziedzicznej poszczególnych komórek. W niektórych tkankach, na przykład w wątrobie, część komórek może otrzymywać w procesach podziałów mitotycznych nie tylko podwójne (diploidalne), ale również potrójne, a nawet poczwórne (oktoploidalne) zestawy chromosomów. W innych grupach komórek (na przykład w erytrocytach) może dojść z kolei do całkowitego zaniku jąder komórkowych. Jeszcze inne zmiany ilościowe w genomie mogą wynikać z przegrupowań lub eliminacji w czasie mitozy poszczególnych odcinków DNA. Zmiany te wydają się zachodzić głównie w komórkach układu odpornościowego, który (prawdopodobnie w ich wyniku) może wytwarzać nawet 10 milionów różnych typów przeciwciał, zdolnych nawet do rozpoznawania przeciwciał, z którymi ani dany osobnik, ani jego przodkowie nigdy się nie zetknęli.

Z punktu widzenia informacji genetycznej zakodowanej indywidualnie dla każdego osobnika szereg komórek zostaje skierowanych już we wczesnych okresach rozwoju zarodkowego na różnego typu tak zwane szlaki rozwojowe, stając się komórkami ukierunkowanymi. Początkowo szlaki te mogą jeszcze ulegać zmianom, ale już po krótkim stosunkowo czasie komórki ukierunkowane stają się komórkami zdeterminowanymi i nie mogą w zasadzie zmieniać swojego szlaku rozwojowego.

Tylko niektóre komórki po etapie ukierunkowania nie przekształcają się w komórki zdeterminowane i tworzą grupę tak zwanych komórek macierzystych lub komórek pnia, stanowiąc jakby pewien „zapas” mogący zastępować jakieś komórki zużyte lub przekształcać się w nowe dowolne komórki wyspecjalizowane. Większość komórek macierzystych dzieli się niesymetrycznie, dzięki czemu tylko jedna z nich staje się komórką zróżnicowaną, a druga pozostaje nadal macierzystą.

W wyniku różnicowania się komórek powstają różnorodne tkanki i wysoko wyspecjalizowane narządy wewnętrzne pełniące bardzo różniące się od siebie funkcje.

W ostatnim dwudziestolecu XX wieku odkryto całe rodziny genów regulatorowych wpływających specyficznie na morfogenezę i proces wykształcania się osobników dorosłych. Badania te wskazały również na istotne różnice istniejące między genomem ojcowskim i matczynym. W wyniku tych różnic niektóre geny nie ulegają ekspresji, jeżeli pochodzą od ojca, a niektóre inne – jeżeli pochodzą od matki. Jest to tak zwany imprinting genomów rodzicielskich.

### **Czego nie obejmuje informacja genetyczna?**

Informacja genetyczna nie obejmuje cech nabytych w okresie rozwoju osobniczego, bowiem zmiany cech fenotypowych powstające pod wpływem oddziaływania czynników środowiskowych wpływają jedynie na ekspresję genów już zawartych w genomie jakiegoś osobnika i nie są dziedziczone. Jeżeli na przykład młody

organizm pod wpływem intensywnej aktywności ruchowej rozwinię w większym od przeciętnego stopniu swój układ mięśniowy lub klatkę piersiową, to zmiany te nie będą przekazywane potomstwu. Informacja genetyczna nie obejmuje również czynności wyuczonych, na przykład jazdy na rowerze lub łyżwach.

W świetle naszej współczesnej wiedzy informacja genetyczna nie obejmuje w żadnym stopniu naszej wolnej woli, etyki, poglądów lub wiary, czyli cech wchodzących w zakres życia duchowego.

### **Podsumowanie**

Informacja genetyczna nie jest hipotezą naukową. Powyższy tekst jest zbiorem faktów stwierdzonych wyłącznie metodami naukowymi, zbadanych przy pomocy nowoczesnej aparatury pomiarowo-kontrolnej, niekwestionowanymi przez nikogo. Niemniej jednak wnioski czysto logiczne wynikające bezpośrednio z tego zbioru faktów prowadzą do niezmiernie ważnych, daleko idących uogólnień teoretycznych.

Z faktów tych wynika przede wszystkim, że świat istot żywych nie rozwija się chaotycznie, na zasadzie samorzutnego powstawania wielokierunkowych mutacji substancji dziedzicznej i zwiększania się tą drogą zdolności do przeżywania osobników, u których powstały mutacje ułatwiające im przystosowywanie się do otaczającego środowiska.

Analiza ta jest oparta na aksjomatach, że z bezsensowności nie może powstać sens, że przypadkowość nie może tworzyć układów harmonijnych, procesów celowych i bardzo skomplikowanych, działających na zasadzie nieredukowalnej złożoności, funkcjonujących według niezmiennych reguł i zaprogramowanych przy pomocy inteligentnie zaszyfrowanych kodów. Żadna dziedzina współczesnej nauki nie daje podstaw do formułowania hipotez przeciwnych, a wręcz przeciwnie – nauka współczesna zawiera już wystarczająco solidne podstawy do twierdzenia, że świat został stworzony według inteligentnego projektu i wykazuje na każdym poziomie swojej organizacji celowość i spójność wszystkich zachodzących w nim procesów.

W świetle powyższego nie można również zgodzić się z teoriami, według których życie powstaje z materii nieożywionej, z nieświadomości wyłania się samorzutnie świadomość, a materia tworzy duszę.