

Oczekiwane i nieoczekiwane konsekwencje redukcjonizmu

Wielu biologów molekularnych z niekłamany zdziwieniem przyjęło wstępne wyniki sekwencjonowania genomu człowieka, wskazujące że genów kodujących produkty białkowe jest około 2-4 razy mniej (ok. 30-40.000) niż przypuszczano rozpoczynając projekt HUGO (ok. 100.000-150.000) [1]. Liczby te zrobiły duże wrażenie w środowiskach naukowych, a wielu biologów molekularnych uczestniczących w projekcie HUGO wydawało się wręcz zaszokowanych. W artykułach publikowanych w prasie popularnej, popularno-naukowej, ale także w komentarzach w *Science* czy *Nature*, podkreślano np. że w patogenezie chorób istotne jest wzajemne oddziaływanie genów i ich produktów, że białek jest dużo więcej niż genów, czy że większa część transkryptów nie koduje białek. To wszystko nie powinno jednak stanowić sensacji, gdyż przynajmniej od pięciu lat sugerowano, że genów może być 30-40 tysięcy, a od lat wiadome było, że ta sama sekwencja DNA może określać sekwencję aminokwasową kilku form białka, że białka mogą ulegać wielu modyfikacjom i że złożoność proteomu jest daleko większa niż genomu. Wiadomo było, że genomy nawet odległych ewolucyjnie organizmów są stosunkowo podobne, nawet w obszarach nie kodujących produktów białkowych (co zresztą pośrednio wskazuje na ich funkcjonalne znaczenie) [2].

Powodem zaskoczenia biologów jest jak można sądzić redukcjonistyczne oczekiwanie, że znajomość genów w izolacji od ich otoczenia wewnątrz i zewnątrzkomórkowego pozwoli zrozumieć nie tylko skomplikowanie organizmów żywych, ale też zasady ludzkiej psychiki. W lutym 2003 r. James D. Watson zauważył: „Następne stulecie przyniesie połączenie biologii i psychologii. W przeszłości nigdy nie chciałem uczyć się psychologii, ponieważ uważałem że jej twierdzenia pozbawione są solidnych podstaw. Dziś genetyka powoduje, że zaczynamy rozumieć złożone wzorce zachowań” [3]. Inny wybitny biolog molekularny porównuje DNA do duszy, i nie jest w tym osamotniony. Richard C. Lewontin, genetyk, ewolucjonista, socjalista i przenikliwy obserwator kondycji współczesnej nauki, zauważył że: „[b]iologia molekularna stała się religią, a biologowie molekularni są jej prorokami”. I religia ta coraz częściej przenika do świata laików [4].

W społeczności biologów molekularnych nastąpiła powolna przemiana statusu pewnych cząstkowych twierdzeń: z poziomu hipotez, w system metafizycznych przekonań, co w powiązaniu z redukcjonizmem każe myląco interpretować skądinąd znane fakty. Na przykład media podawały jako sensacyjną informację, że różnice w ilości genów i sekwencji pomiędzy genomem człowieka, a szympansa, czy nawet człowieka i myszy, są na tyle niewielkie, że nie mogą stanowić o podłożu różnic pomiędzy tymi organizmami. Wiadomość tę podawano pod koniec i po zakończeniu projektu HUGO pomimo, że fakty, których dotyczy były znane wiele lat wcześniej. Richard Strohman omawiał je w 1997 roku, w znanym artykule wskazując, że metody biologii molekularnej nie mogą wykryć istotnych różnic pomiędzy człowiekiem a szympansem [5]. Podobnie pisał Peter Holland: „Obecnie z przekonaniem możemy powiedzieć, że większość linii ewolucyjnych zwierząt posiada zasadniczo te same geny” [6], [7]. Jeśli zatem geny są „zasadniczo te same”, a organizmy są zasadniczo różne, to gdzie tkwi różnica? Na pewno nie w samych genach, lecz w oddziaływaniach pomiędzy genami, które odbywają się poprzez białkowe bądź rybonukleinowe (RNA) produkty w obrębie środowiska biochemicznego komórki, jej otoczenia, w zależności od przestrzennych relacji składników. Dopiero na tym poziomie pojawiają się cechy odróżniające organizmy. Pominięcie panadgenowych aspektów „życia komórki” dowodzi redukcjonistycznego przekonania, że geny wyjaśniają naturę organizmu, do którego należą [8].

Cytowany już Lenny Moss zwraca uwagę, że gen, w odróżnieniu od innych biochemicznych obiektów w rodzaju białek, węglowodanów, lipidów, nie pojawił się jako jednostka fizyczna, lecz jako koncepcja teoretyczna [9]. Zaważyło to na rozwoju teorii leżącej u podstaw rozumienia dziedziczenia, rozwoju i ewolucji. Gen nie jest jednocześnie sekwencją DNA (kodem genetycznym) i zapisanym fragmentem fenotypu (kodem życia). Porządek biologiczny powstaje w wyniku oddziaływania szeregu równoległych i wzajemnie zależnych

systemów, z których żaden (a już na pewno żadna konkretna cząsteczka czy rodzaj cząsteczek) nie stanowi zestawu instrukcji czy kodu źródłowego. Ponieważ geny nie posiadają indywidualności (można je przenosić nawet pomiędzy organizmami należącymi do różnych Królestw), specyficzność organizmu musi być określana przez wyższe poziomy organizacji.

Dotychczasowe badania w ramach projektów typowo redukcjonistycznych bez wątplenia wyjaśniły wiele szczegółów skomplikowanych sieci i szlaków przekazywania sygnałów w komórce, pokazały sposoby działania i oddziaływania poszczególnych białek w izolowanych układach *in vitro*. Projekty te pokazały jednocześnie, że komórka nie jest prostą sumą składników. „Kompletna lista wszystkich genów i białek byłaby dla biologa tak samo bezużyteczna, jak lista elementów elektronicznych komputera dla zrozumienia oprogramowania służącego złożonym aplikacjom” [10].

Pomiędzy genami (genomem), a obserwowalnym fenotypem organizmu (zwłaszcza wielokomórkowego) istnieje szereg poziomów organizacji. Produkty ekspresji genów (białka i RNA) tworzą szlaki biochemiczne, szlaki przekazywania sygnałów oraz regulacyjne. Poszczególne szlaki zorganizowane są w funkcjonalne moduły, wzajemnie od siebie zależne i powiązane wspólnymi węzłami, tworzą następnie sieci metaboliczne, sieci przekazywania sygnałów komórkowych oraz sieci regulacyjne. Wszystkie one składają się na dynamiczny układ, zdolny do wielostronnej interakcji z otoczeniem [11]. Sieci regulacyjne - odmiennie niż sekwencja DNA — nie są stałe, lecz dynamiczne, a ich struktura zmienia się wraz z cyklem rozwojowym komórki i organizmu. Biologiczna funkcja sieci pojawia się w wyniku oddziaływania pomiędzy wieloma składnikami [12]. Cechą sieci jest ponadto zdolność do samoorganizacji.

Koncepcja sieci dostarcza prostego, ogólnego formalizmu, odpowiedniego do poznawania kolektywnego współdziałania części, prowadzącego do pojawiania się własności emergentnych. Model sieciowy może być stosowany zarówno do systemów strukturalnych (np. cytoszkieletu komórki, czyli rusztowania nadającego mechaniczną stabilność i kształt), jak do systemów przetwarzających informację (np. abstrakcyjnych zależności ukazujących sposób wzajemnego oddziaływania składników sieci i zachowania całości w postaci sieci regulacyjnych, określających w jaki sposób stan genów i białek wpływa na siebie nawzajem w zależności od zmiennych otoczenia). Nie jest jednak tak, by np. cytoszkielet zapewniał kształt, a sieci regulacyjne zachowanie komórki. Oba rodzaje sieci (strukturalna i informacyjna) są ściśle sprzężone — co jak się wydaje jest podstawową cechą systemów żywych na wszystkich poziomach organizacji [13].

W ostatnich latach rozpoczęto badanie złożonych cech fenotypowych i systemów biologicznych (np. chemotaksji u bakterii, kontroli szlaków metabolicznych, dzielenia się komórek, wzorców zachowań zwierząt), poszukując zasad działania sieci jako całości [14]. Jest to perspektywa odmienna od ontologicznie redukcjonistycznej, w której identyfikowane są elementy kontrolne i modulujące w postaci pojedynczych bądź nielicznych kluczowych genów i kodowanych przez nie białek. Nadal jednak niewiele wiadomo o całościowym działaniu sieci białek regulacyjnych, wpływających na ekspresję genów w skali genomu [15]. Dopiero kilka lat temu odkryto istnienie sieci regulacyjnych, w których uczestniczą cząsteczki nie kodującego białek RNA (non coding RNA, ncRNA). Tworzą one, jak się przypuszcza, część systemu nadawania sensu podstawowej informacji zawartej w genomie [16]. Od niedawna wiadomo również, że nie tylko białka, ale i mRNA (a być może i inne funkcjonalne RNA) transportowane są w sposób aktywny, do miejsc ich działania w komórce [17]. Przemieszczane RNA związane są z wieloma białkami, zapewniającymi stabilność, integralność, właściwą strukturę, zdolność do kierowania syntezą polipeptydu. Powstawanie i skład takich kompleksów zmienia się w czasie i w różnych miejscach podróży od jądra komórkowego do docelowych rejonów cytoplazmy. Lokalizowanie mRNA ma istotne znaczenie np. w tworzeniu gradientów morfogenetycznych w oocytach i zarodkach.

Dotychczasowe badania wykazały, że zmiany w ekspresji genów są częścią procesów różnicowania i tworzenia form przestrzennych. Opis zmian ekspresji genów nie wystarcza jednak do pełnego wyjaśnienia procesu morfogenezy, gdyż sposób w jaki ekspresja genów jest aktywowana lub hamowana zależy od stanu całej komórki, a na stan ten służy oddziaływanie z sąsiednimi komórkami [18], [19]. Także wspomniany wyżej aktywny transport mRNA wskazuje na niekompletność paradygmatu molekularnego, uznającego np. powstawanie segmentów zarodka *Drosophila* za proces który wyczerpująco opisać można jako kaskadę czynników transkrypcyjnych, aktywujących kolejne geny [20]. Ponadto proces różnicowania i tworzenia form jest stabilny i przewidywalny, mimo fluktuacji zarówno na poziomie

molekularnym, komórkowym i fizjologicznym, oraz pomimo zmienności warunków otoczenia. Wiadomo również, że komórki „rozpoznają” swe położenie w obrębie rozwijającego się organizmu, co sugeruje istnienie informacji pozycyjnej (A. Turing), zależnej w koncepcji Wolperta z 1969 r. od obecności jednej lub kilku substancji dyfundującej z określonego lub określonych punktów zarodka, i mających zdolność wywoływania zmian stanu komórek [21]. Przyjmuje się często, że do utworzenia informacji pozycyjnej i utworzenia pierwszej formy wystarczy pojedynczy impuls zewnętrzny, a następne formy wyłaniają się w trakcie rozwoju z pierwszej. W zapłodnionych jajach *Drosophila* znaleziono rzeczywiście asymetryczne rozmieszczenie niektórych mRNA. Niemniej, cała informacja pozycyjna nie jest zawarta w asymetrii komórki jajowej, lecz wyłania się w trakcie rozwoju, na co wskazuje m.in. stosunkowa niewrażliwość procesu morfogenezy na zmiany wspomnianej asymetrii czy fluktuacje stężeń czynników biochemicznych składających się na pole morfogenetyczne. Prosty mechanizm molekularny typu „jeśli-to” nie byłby w stanie zapewnić obserwowanej kompensacji błędów procesu różnicowania.

Istnieją także teorie, wyjaśniające powstawanie informacji pozycyjnej bez konieczności nadawania jej z zewnątrz. Jedna z nich wskazuje na wzajemnie zależne oddziaływania między- i wewnątrzkomórkowe oraz dynamiczne niestabilności powodowane oddziaływaniami międzykomórkowymi, jako jej źródło [22].

Również komórkowe sieci regulacyjne charakteryzuje szereg unikalnych cech emergentnych, takich jak reakcje dostosowane do siły i czasu trwania bodźca, integracja sygnałów, samoutrzymujące się sprzężenia zwrotne, bistabilność, czy wspomniana wyżej stabilność (*robustness*) w szerokim zakresie warunków zewnątrz- i wewnątrzkomórkowych oraz nadmiarowość [23]. Stabilność nie jest cechą poszczególnych genów, białek czy RNA, lecz całej sieci [24]. Kontrola funkcjonowania układu nie opiera się na regulacji kilku kluczowych punktów, lecz jest rozproszona w obrębie całej struktury. Reguły rządzące siecią, jej funkcjonalna architektura, umożliwiają zachowanie stałego fenotypu, pomimo znaczących zmian parametrów poszczególnych elementów składowych. Poznawanie takich struktur wymaga wprawdzie poszukiwania związków pomiędzy parametrami sieci, a dopiero później rozważania konkretnych wartości parametrów [25].

Być może uwarunkowanie genetyczne wielu chorób polega właśnie na destabilizacji niektórych *reguł* rządzących zachowaniem sieci regulacyjnych, na co wpływ mają mutacje odcinków DNA kodujących ncRNA [26], [27]. Niegenetyczne defekty wspomnianych reguł mogłyby być przyczyną chorób nie mających składnika genetycznego [28].

Wspomniane sieci zbudowane są, jak się przypuszcza, z modułów, które mogą być składnikami wielu różnych układów, uczestniczących w różnych procesach rozwojowych organizmu. Specyficzność dużych struktur regulacyjnych leży zapewne nie w konkretnym zestawie modułów, lecz w zasadach i strukturze, które są określane przez wyższy poziom organizacji samej sieci. Bardzo trudno zatem przewidzieć jak zachowa się struktura, ponieważ w odpowiedzi na lokalną zmianę, ulegają modyfikacji związki między odległymi węzłami sieci. Próby określenia w jakim kierunku zmieni się system są jednak istotne nie tylko dla interpretacji zjawisk patologicznych, lecz także dla przewidywania ewolucji układu [29].

Dzięki łączeniu metod modelowania komputerowego i technik biologii molekularnej w bardzo ogólnych zarysach poznano strukturę niewielkich sieci regulacyjnych. Opis i modelowanie interakcji o skali ponadgenomowej (fizjologicznej, organizmalnej) wymagał będzie zastosowania komputerów równoległych. Przeszkodę stanowi jednak brak formalizacji zasad projektowania dużych sieci biochemicznych czy genowych oraz nieprecyzyjny język biologii molekularnej. Pośrednio na skalę problemów wskazują trudności ze stosowaniem terapii genowej *in vivo*, czy nieoczekiwane wyniki manipulacji genetycznych u bakterii i organizmów wyższych, świadczące o wielkich zdolnościach adaptacyjnych komórki. Istnieje szereg doniesień wskazujących, że nie można przewidzieć fenotypu zwierząt z wprowadzonymi sztucznie uszkodzeniami konkretnych genów, pomimo że geny i określane przez nie białka są dobrze scharakteryzowane pod względem aktywności biochemicznej, czy związku z chorobami dziedzicznymi u ludzi [30]. Wskazuje to, że zachowań złożonych struktur biochemicznych i fizjologicznych nie można zrozumieć wyłącznie na podstawie znajomości poszczególnych elementów składowych oraz że funkcja genu zależy od szeroko rozumianego kontekstu [31]. Znajomość genotypu dostarcza jedynie bardzo ogólnej wiedzy o szeregu możliwych fenotypowych realizacji [32].

Na przykład jeden z elementów biochemicznego skomplikowania organizmu obejmuje

wzajemne oddziaływania komórek (adhezja) i transport cząsteczek w obrębie komórki, związane z poznawaniem od niedawna systemem informacji komórkowej, który posługuje się związkami cukrowymi [33]. Potencjalna pojemność informacyjna systemu oligocukrowego, wynikająca z wielkiej możliwej liczby form cząsteczek przekracza o kilka rzędów wielkości skomplikowanie peptydów. Oprócz rozgałęzionych w różny sposób łańcuchów, nawet proste cukrowce (glikany) mogą występować w kilkunastu stanach konformacyjnych. Układ przestrzenny łańcuchów oligosacharydowych decyduje o różnej zdolności do oddziaływania z receptorami. Odwracalne wiązanie cukrowców z enzymami, przeciwciałami czy lektynami moduluje szereg istotnych procesów komórkowych (adhezja, procesy wzrostu i różnicowania, oddziaływania z patogenami). Cukrowce mogą zatem stanowić element zmieniający przepływ informacji w obrębie komórki, przystosowując funkcje kodowane przez genom do konkretnych warunków środowiskowych. Przypuszczenie to pośrednio potwierdza fakt istnienia dużej liczby enzymów związanych ze składaniem rozgałęzionych łańcuchów oligocukrowych. Szereg obserwacji wskazuje, że struktura glikanów (a tym samym ich precyzyjna funkcja) nie jest zakodowana w sposób ścisły w genomie, lecz zależna jest od relacji pomiędzy szeregiem enzymów tworzących „linię produkcyjną” na której powstają rozgałęzione łańcuchy glikanów, a dostępnością substratów, która z kolei zależy od fizjologicznego stanu całej komórki [34].

Organizm jest ponadto całością fizyczną, wymiarną geometrycznie i podległą prawom mechaniki [35]. Struktura przestrzenna komórki, ściśle związana ze strukturą biochemiczną i fizjologiczną, współuczestniczy w wybieraniu stabilnych profili ekspresji sekwencji DNA i stabilnych układów białkowych [36]. Ograniczenia topologiczne i mechaniczne podczas procesów rozwoju (m.in. inne komórki) stanowią istotny element kontekstu odczytywania i przekształcania informacji genetycznej oraz same dostarczają informacji nie zawartej w genomie. Istniejące techniki nie pozwalają jednak oszacować ilości informacji niezależnej od sekwencji DNA, która uczestniczy w kontrolowaniu ekspresji genów, rozwoju organizmu i przekazywaniu cech pomiędzy potomnymi komórkami oraz pokoleniami organizmów. Można oczekiwać, że wiele hipotez opisujących mechanizmy rozwoju i różnicowania, zakładających nadrzędną rolę sekwencji DNA, okaże się błędnych. Weryfikacja hipotez będzie jednak utrudniona, ponieważ stanowią one element szerszych konstrukcji teoretycznych, leżących u podstaw stosowanych metodologii badawczych.

Dopiero od niedawna w badaniach genetycznych (zwłaszcza w genetyce medycznej) uwzględnia się mozaikowość organizmu, polegającą m.in. na biochemicznej i genetycznej różnorodności komórek tworzących organy i tkanki. Heterogenność na poziomie subkomórkowym, wyrażająca się np. ustrukturalizowaniem cytoplazmy, nadal jest pomijana w badaniach molekularnych, w których trójwymiarowa struktura cytoplazmy ulega zniszczeniu.

Jak dotąd uniwersyteckie podręczniki biochemii przedstawiają najczęściej metabolizm komórkowy, jako wynik funkcjonowania wielu, niezależnie działających enzymów, zawieszonych w homogenym środowisku wodnym. Wykazano jednak, że obraz ten jest w wysokim stopniu niekompletny. Większość „rozpuszczalnych” enzymów jest w istocie związanych z błonami biologicznymi, z macierzą cytoplazmatyczną i innymi strukturami, tworząc skomplikowane układy makrocząsteczkowe. Szlaki metaboliczne są odgraniczone i znajdują się w osobnych przedziałach komórkowych (kompartamentach). Metabolizm nie odbywa się zatem w roztworze, lecz zachodzi dzięki istnieniu ciągów metabolicznych (*metabolite channeling*), przenoszących substraty i metabolity pomiędzy kolejnymi enzymami szlaków, bez konieczności swobodnej dyfuzji [37]. Wydaje się, że cały metabolizm komórkowy zależy od enzymów zorganizowanych strukturalnie w mikrokompartamenty, a następnie przedziały komórkowe. Istnienie tych struktur pozwala zrozumieć w jaki sposób metabolizm komórki może być kontrolowany jako całość. Wg Judit Ovadi, biochemiczki, która w 1991 r. pierwsza wystąpiła z całościową koncepcją mikrokompartamentów (*metabolite channeling*), właśnie „makro- i mikrokompartamentacja metabolitów i ich uporządkowanie przekazywanie w zorganizowanych systemach komórkowych jest podstawą życia komórki, włączając w to procesy przekształcania energii. Regulacja metabolizmu energetycznego jest ściśle związana z organizacją strukturalną komórek (...)” [38].

Podobnie w mikrobiologii przez długi czas brak technik i zastosowań istniejących technik, które mogłyby ujawnić heterogenność na poziomie struktur i funkcji komórkowych, prowadził do wniosku o braku heterogenności, nieustrukturalizowaniu cytoplazmy i błon biologicznych. Przyjmowano hipotezy redukcjonistyczne (zwłaszcza w bardziej popularnym wydaniu doprawione witalizmem), w których „inteligentne” białka dyfundują w płynnej cytoplazmie bakterii, a czynniki transkrypcyjne „powodują” różnicowanie i podział. W ostatnich latach

zgrupowano jednak szereg danych wskazujących na istnienie architektury cytoplazmy i błon biologicznych oraz dynamicznych struktur leżących u podłoża np. procesów podziału komórek bakteryjnych [39], [40].

W badaniach pomocne stać się mogą m.in. skomplikowane metody przyżyciowego obrazowania molekularnego czy nanotechnologii komórkowej, dostarczające narzędzi do obserwowania oddziaływania białek, aktywności transkrypcyjnej, czy badania struktury i funkcji komórki *in vivo* [41]. Trudno przecenić teoretyczne znaczenie wspomnianych nowych metod obrazowych. W pewnym sensie oznaczają one odejście od metodologii ostatnich 30 lat (*hypothesis driven*), przystosowującej układ badany do wysuniętej hipotezy, i powrót do biologii opisującej, w której hipotezy wynikają z nie uwikłanej nadmiernie we wstępne założenia obserwacji układów naturalnych [42]. W ten sposób staje się możliwa np. ocena teorii dotyczących zjawisk związanych z różnicowaniem i rozwojem organizmów, stawianymi na gruncie biologii i genetyki molekularnej [43].

Skomplikowanie organizmu na wielu poziomach organizacji powoduje, że dla większości problemów badawczych nie istnieją proste wyjaśnienia deterministyczne [44]. Przestrzeń parametryczna modeli rośnie wykładniczo, wraz ze zwiększeniem liczby zmiennych. Liczba możliwych kombinacji samych tylko oddziaływań genów oraz różnych form białek sprawia, że można mówić o swego rodzaju biologicznej zasadzie nieoznaczoności [45]. Złożoność sieci biologicznych umożliwia różnorodność kombinatoryczną - co prowadzi do powstania indywidualności, nawet jeśli poszczególne sieci składają się z podobnych części. Biologia systemowa nie wypracowała jednak jeszcze narzędzi badania hierarchicznej złożoności organizmów.

Wydaje się, że biologowie molekularni powinni odejść od strategii zbierania danych, gromadzenia informacji i klasyfikowania oraz manipulowania wyrwanymi z kontekstu elementami, w ściśle kontrolowanych warunkach, a rozwinąć jakościowo różny sposób rozumienia złożoności organizmu [46]. Rozpoczęcie analizy np. od złożonych i nietypowych fenotypów, od jednostek chorobowych o nakładających się objawach, umożliwiłoby identyfikowanie wpiętej procesy rozwojowej (lub patogenicznej), następnie białek, i na końcu genów uczestniczących w sieciach regulacyjnych organizmu. Tego typu strategia („top-down”) umożliwiłoby identyfikowanie pozagenetycznych procesów regulacyjnych i ograniczających. Procesy i elementy pozagenomowe są natomiast utrudnieniem w stosowaniu strategii „bottom-up”, będącej elementem paradygmatu redukcjonistycznego. Na przykład bioinformatyka rozumiana jako sposób opracowywania informacji kodowanej przez geny (a nie informacji o genach), jest typowym przykładem podejścia bottom-up. W strategii tej usiłuje się wyprowadzić znaczenie sekwencji DNA w procesach rozwoju organizmu z sekwencji, produktu, jego oddziaływań z innymi elementami w trakcie różnicowania. Dodawanie podczas modelowania kolejnych równań różniczkowych wraz z przesuwaniem się do kolejnych poziomów złożoności, powoduje konieczność wprowadzania dodatkowych warunków wstępnych i ograniczających. Wspomniane warunki wstępne i parametry równań różniczkowych same wymagają wyjaśnienia, stając się warunkami współzależnymi, a nie wyjaśniającymi. Dodatkowo zależności przyczynowe są nie jednostronne (od dołu ku górze) lecz wielostronne.

Możliwa jest już „postgenomowa” analiza komputerowa wychodząca poza wspomniane ograniczenia, opisująca złożone, interaktywne systemy. Analiza wielu procesów fizjologicznych, komórkowych czy biochemicznych wykazuje istnienie dynamiki chaotycznej oraz atraktorów. Na wyższych piętrach organizacji, obejmujących dynamiczne oddziaływania między elementami struktury komórki, między różnymi komórkami, tkankami i organami, pojawiają się nowe reguły, które można uznać za przyczynę procesów biologicznych w dużo większym stopniu, niż geny. Bez zrozumienia zasad działania wyższych poziomów organizacji, dane dotyczące poziomów niższych pozostają jedynie zbiorem nieuporządkowanych wyników doświadczeń [47]. Ze względu na olbrzymią liczbę możliwych kombinacji oddziałujących produktów genowych, próba zrozumienia żywego systemu na podstawie samego tylko genomu wydaje się niemożliwa. W rzeczywistości wykorzystywanych jest tylko niewiele wspomnianych kombinacji, i tylko z wyższego poziomu organizacji możliwe jest zidentyfikowanie ograniczeń, powodujących wybieranie np. stabilnych wzorów ekspresji genów.

Przypisy:

[1] Dane ogłoszone w Nature, w październiku 2004 sugerują, że ludzki genom
Racjonalista.pl

zawiera jeszcze mniej genów: ok. 20-25.000. Por.: International HGSC - [Finishing the euchromatic sequence of the human genome](#). Nature 431, 931 - 945 (2004).

Komentując te liczby dr Tim Hubbard z Instytutu Sangera stwierdza, że geny mogą być wykorzystywane na różne sposoby, w zależności od tego jak są regulowane. Elementy regulacyjne zlokalizowane są w obszarach genomu, w których nie występują geny (ponad 95% genomu). W tej chwili znane są jedynie nieliczne sekwencje regulacyjne położone w głębi obszarów niekodujących (cyt. za:

<http://www.genome.gov/12513430>, oraz

<http://news.bbc.co.uk/go/pr/fr/-/2/hi/science/nature/3760766.stm>. Co ciekawe, w komentarzach pojawiają się coraz częściej stwierdzenia, że geny są jedynie "wstępnyymi matrycami" (*starting templates*) do syntezy białek.

[2] Między innymi z tych powodów powoli przyjmuje się złagodzony redukcjonizm, który trafnie wyraził William Gelbart mówiąc, że sekwencji DNA nie można porównać z kamieniem z Rosetty, lecz raczej z Dyskiem z Phaestos - nie rozszyfrowanymi nadal glifami z pałacu królewskiego na Krecie: "Jeśli chodzi o *funkcjonalne znaczenie* sekwencji nukleotydów - stwierdził - pozostajemy nadal analfabetami. M.in. dlatego popularny staje się złagodzony redukcjonizm. Por. W. Gelbart, "Databases in genomic research", *Science* 282, 659-661.

[3] J. D. Watson, "The DNA revolution - future visions", *Time*, 17 lutego 2003, str. 54

[4] Symptomatycznym przykładem może być dodatek "Nauka" do "Newsweek Polska" z 7 kwietnia 2003 roku, poświęcony genetyce i jej implikacjom. Opisano w nim na 80 stronach świetlaną przyszłość czekającą ludzkość we wszystkich dziedzinach, dzięki odkryciom biologii molekularnej. Teksty zostały opracowane przez piątkę dziennikarzy zajmujących się tematyką naukową i będących absolwentami: geologii, historii i socjologii. Jeden z dziennikarzy jest botanikiem, jak napisano specjalistą od "biologii zapylania roślin kwiatowych". Podobnie entuzjastyczne artykuły publikowane są często na łamach *Rzeczpospolitej*. Niekiedy ich konkluzje brzmią cokolwiek śmiesznie. Na przykład artykuł zatytułowany "Gen otyłości. Chude, czyli dobre perspektywy terapeutyczne dla grubych" (7.11.2003) opowiada o mutacji w pewnym genie, która pozwala myszy jeść bez ograniczeń. Myszy te nie są jednak do końca szczęśliwe, gdyż mają "kłopoty ze wzrokiem i skórą". Autorom nie przeszkadza to jednak zakończyć optymistycznie: "Odpowiednik (wspomnianego) genu jest również znany u ludzi. Trwają właśnie badania nad wykorzystaniem go do ograniczenia otyłości".

[5] R. C. Strohman omawiał je w 1997 r., w "The coming of Kuhnian revolution in biology", *Nature Biotechnology* 15, 194-200 (1997), por. też: R. C. Strohman, "Linear genetics, non-linear epigenetics: complementary approaches to understanding complex diseases", *Integrative Physiological and Behavioral Science* 30, 273-82 (1995). Także różnice genetyczne między ludzkimi rasami są mniejsze niż mogą być różnice pomiędzy konkretnymi ludźmi jednej rasy.

[6] P. Holland - The future of evolutionary developmental biology. Nature Supplement 402: C41 (1999)

[7] Przyjmując przykładowo, że z konkretną funkcją związanych jest przeciętnie 100 genów, to dla genomu liczącego 40.000 genów możliwych jest około 1.5×10^{302} kombinacji dla danej funkcji. Biorąc pod uwagę tylko liczbę kombinacji genowych, różnica na poziomie genowym nawet 0.1% (ok. 40 genów) daje dużą liczbę nowych kombinacji. Oczywiście tylko niektóre z nich są z różnych względów dozwolone, a jeszcze mniej jest fizjologicznie znaczących. Zmienność na wyższych poziomach organizacji, w połączeniu z wpływem środowiska, powoduje że różnice międzygatunkowe są tak zasadnicze.

[8] W konsekwencji, jak ostrzega Neumann-Held, Rifkin czy Nelkin, człowiek stać się może *Homo geneticus* nie poprzez manipulacje genetyczne, lecz dlatego że uwierzy że jego życie, i życie przyszłych pokoleń, zależy od wyposażenia genetycznego.

[9] L. Moss - What genes can't do. MIT Press, 2001

[10] J. Doyle - Computational biology: beyond the spherical cow. Nature 411,

151-152. (2001)

[11] B. Palsson - The challenges of in silico biology. *Nature Biotechnology* 18, 1147-50 (2000)

[12] L.H. Hartwell, J.J. Hopfield, S. Leibler, A.W. Murray - From molecular biology to modular cell biology. *Nature Supplement* 402, C47 (1999)

[13] S. Huang, C. Sultan, D.E. Ingber - Tensegrity, dynamic networks and complex systems biology: emergence in structural and information networks within living cell. (w:) *Complex Systems Science in BioMedicine* (red.) S. Deisboeck, S.A. Kauffman. Kluwer Academic - Plenum Publishers (2004)

[14] S. Huang - The practical problems of post-genomic biology. *Nature Biotechnol* 18: 471-472 (2000)

[15] S. Imai i wsp. - Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. *Nature*. 403, 795-800 (2000)

[16] J.S. Mattick - Noncoding RNAs: a regulatory role? (w:) *Encyclopedia of Human Genome*. (red.) Cooper D. Macmillan, 2003

[17] H. Tekotte, I. Davis - Intracellular mRNA localization: motors move messages. *Trends in Genetics* 12, 636-642 (2002)

[18] J.S. Robert - Interpreting the homeobox: metaphors of gene action and activation in development and evolution. *Evolution & Development* 3: 287-295 (2001)

[19] I. Lohmann, W. McGinnis - Hox genes: it's all a matter of context. *Current Biology* 12, R514-516 (2002)

[20] D.M. Holloway, J. Reinitz, A. Spirov, C.E. Vanario-Alonso - Sharp borders from fuzzy gradients. *Trends in Genetics* 18, 385-387 (2002)

[21] W 1950 r. A. Turing wykazał, że dyfundujące w tkance cząsteczki mogą spontanicznie ułożyć się w "figury Chladni" (tak, jak w koncepcji Batesona, który nie potrafił jednak podać molekularnych mechanizmów tworzenia form). Zjawisko to jest powszechne, gdyż analogiczne formy można zaobserwować np. w koloniach mrówek. Por: G. Theraulz, E. Bonabeau, S.C. Nicolis, R.V. Sole, V. Fourcassie, S. Slanco, R. Fournier, J.-L. Joly, P. Fernandez, A. Grimal, P. Dalle, J. -L. Deneubourg - Spatial patterns in ant colonies. *Proceedings of The National Academy of Sciences USA* 99, 9645-49, 2002

[22] C. Furusawa, K. Kaneko - Robust development as a consequence of generated positional information. *Journal of Theoretical Biology* 224, 413-435 (2003)

[23] M. A. Aon, B. O'Rourke, S. Cortassa - The fractal architecture of cytoplasmic organization: scaling, kinetics and emergence in metabolic networks. *Molecular and Cellular Biochemistry* 256/257, 169-184 (2004)

[24] N. Barkai, S. Leibler - Robustness in simple biochemical networks. *Nature* 387, 913-917, 1977

[25] H. Bolouri, E.H. Davidson - Modeling transcriptional regulatory networks. *BioEssays* 24, 1118-29, 2002

[26] J. Couzin - Breakthrough of the year: small RNAs make big splash. *Science* 298, 2296-2297 (2002)

[27] M. Habeck- Jewels among the junk. *Drug Discovery Today* 8, 145-146 (2003)

[28] Analogicznie jak to jest w przypadku rzadko występującej dziedzicznej postaci choroby Alzheimera, spowodowanej mutacjami przynajmniej 3 genów kodujących białka i niegenetycznej, powszechnie występującej postaci tego schorzenia o nieznanym podłożu molekularnym.

[29] R.J. Greenspan - The flexible genome. *Nature Reviews Genetics* 2, 383-387 (2001)

[30] J.N. Ihle - The challenges of translating knockout phenotypes into gene function. *Cell* 102, 131-134 (2000) Co ważniejsze w interpretacji wyników badań wyraźnie widać genocentryzm. Np. jeśli zniszczenie genu u zwierzęcia powoduje fenotyp chorobowy, to uznaje się często, że zmutowany gen jest (w pełni) odpowiedzialny za

prawidłową cechę fenotypową. Geny jednak nie wytwarzają cech bezpośrednio, lecz tworzą część odpowiedniego kontekstu rozwojowego. Por: K.K. Smith, R.A. Schneider - Have gene knockouts caused evolutionary reversals in the mammalian first arch? *BioEssays* 20, 245-255 (1998). Ograniczanie kontekstu doświadczalnego samo w sobie jest naturalne, jednak ignorowanie znaczenia przyczynowych stałych elementów - już nie.

[31] Konkretna cecha tłumaczona jest jako wynik działania konkretnego genu, w określonych warunkach (biochemicznych, komórkowych, środowiskowych). Bez zaistnienia tych warunków cecha się nie przejawia. Jest to jedną z przyczyn trudności określenia jaka zmiana w DNA jest mutacją "powodującą chorobę", a jaka jedynie nic nie znaczącą zmianą ("polimorfizmem").

[32] M. Kirschner, J. Gerhart, T. Mitchion - Molecular "vitalism". *Cell* 100, 79-88, 2000

[33] H.J. Gabius i wsp. - The sugar code: functional lectinomics. *Biochimica et biophysica acta* 1572, 165-77 (2002)

[34] A. Varki - Factors controlling the glycosylation potential of the Golgi apparatus. *Trends in Cell Biology* 8:34-40, (1998); M. Pavelka - Topology of glycosylation - a histochemist's view. In: Gabius H-J, Gabius S (eds) *Glycosciences: Status and Perspectives*, pp 115-120, Chapman & Hall, London - Weinheim, 1997

[35] V. Norris, T. Onoda, H. Pollaert, G. Grehan - The mechanical origins of life. *BioSystems* 49, 71-78 (1999); D.E. Ingber - Tensegrity I. Cell structure and hierarchical systems biology. *Journal of Cell Science* 116 (Pt 7), 1167-1173 (2003) i D.E. Ingber - Tensegrity II. How structural networks influence cellular information processing networks. *Journal of Cell Science* 116 (Pt 8), 1397-1408 (2003). Kluczowe dla zrozumienia współczesnych modeli komórki jest pojęcie "tensegrity", geometrycznej zasady architektonicznej, zapewniającej równowagę konfiguracji w oparciu o wewnętrzne oddziaływania i zrównoważone napięcie między elementami struktury, bez potrzeby stosowania zewnętrznej siły. Zasadę tę wprowadził po raz pierwszy Buckminster Fuller. Por: D. E. Ingber - The architecture of life. *Scientific American* 278, 48-57 (1998)

[36] Ekspresja genów nie jest w sposób konieczny związana z aktywnością odpowiadających im białek. Zmiany stężenia białek nie oznaczają, że białko jest aktywne, a zmiany aktywności białek nie oznaczają, że w sposób konieczny zmieniają się np. parametry reakcji metabolicznej w której białka uczestniczą. Por też: C.S. Chen, J.L. Alonso, E. Ostuni, G.M. Whitesides, D.E. Ingber - Cell shape provides global control of focal adhesion assembly. *Biochemical and biophysical research communications* 307, 355-61 (2003)

[37] J. Ovadi - Physiological significance of metabolic channeling. *Journal of Theoretical Biology*. 152, 1-22; J. Ovadi, P.A. Srere - Macromolecular compartmentation and channeling. *International Review of Cytology* 192, 255-80 (2000)

[38] J. Ovadi, V. Saks - On the origin of intracellular compartmentation and organized metabolic systems. *Molecular and Cellular Biochemistry* 256-257:5-12 (2004) oraz J. Ovadi - Architecture and metabolic channeling. R.G. Landes, Springer-Verlag, 1995

[39] Por: V. Norris, M. Demarty, A. Rine, A. Cabin-Flaman, L. Le Sceller - Hypothesis: hyperstructures regulate initiation in E.coli and other bacteria. *Biochimie* 84, 341-347 (2002)

[40] Wiadomo też, że populacje bakterii zachowują mikroheterogenność nawet w warunkach wymuszonej homogenności środowiskowej. Jednym z możliwych mechanizmów powstawania heterogenności jest stochastyczna zmienność niewielkiej liczby elementów regulacyjnych. Por: J.R. Booth - Stress and the single cell: intrapopulation diversity in a mechanism to ensure survival upon exposure to stress. *International Journal of Food Microbiology* 78, 19-30 (2002)

- [41] Por. np.: O. Berezovska, B.J. Bacskai, B.T. Hyman - [Monitoring proteins in intact cells](#). Sci SAGE KE. 2003 Jun 11;2003(23):PE14; O. Medalia i wsp. - Macromolecular architecture in eucaryotic cells visualized by cryoelectron tomography. Science 298, 1209-1213 (2002); M. Fehr, W.B. Frommer, S. Lalonde - Visualisation of maltose uptake in living yeast cells by fluorescent nanosensors. Proceedings of The National Academy of Sciences USA 99, 9846-9851 (2002)
- [42] R. Brent - Functional genomics: learning to think about gene expression data. Current Biology 9, R338-341 (1999) oraz B. S. J. Winkel - Metabolic channeling in plants. Annual Review of Plant Biology 55, 85-107 (2004)
- [43] T.F. Massoud, S.S. Gambhir - Molecular imaging in living subjects: seeing fundamental biological processes in a new light. Genes and Development 17, 545-580 (2003)
- [44] S. Kitano - Systems biology: a brief overview. Science 295, 1662-64, 2002
- [45] M. Fikus - Granice modyfikacji genetycznych - spojrzenie biologa. str. 22 w: (red.) B. Chyrowicz "Granice ingerencji w naturę" TN KUL 2001 oraz E. Feytmans, D. Noble, M. Peitsch - Genome size and numbers of biological functions, Transactions in Computational Systems Biology 1, 2004 (in press).
- [46] R. Levins, R.C. Lewontin - The dialectical biologist. Harvard Univ Press, Cambridge 1985
- [47] (red.) C.A.R. Boyd, D. Noble - The logic of life. Oxford University Press 1993 str 1-13

Cezary Żekanowski

Doktor habilitowany, biolog molekularny, docent w Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN oraz Międzynarodowym Instytucie Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie. Zajmuje się molekularnym podłożem chorób neurozwyrodnieniowych (m.in. chorobą Alzheimera, otępieniem czołowo-skroniowym) oraz diagnostyką molekularną.

[Pokaż inne teksty autora](#)



Paweł Łuków

Doktor, adiunkt w Instytucie Filozofii Uniwersytetu Warszawskiego, autor publikacji poświęconych filozofii moralnej I. Kanta i bioetyce. Jego główne prace to książki: "Wolność i autorytet rozumu. Racjonalność w filozofii moralnej Kanta" (1997) oraz "Granice zgody: autonomia zasad i dobro pacjenta" (2005).

[Pokaż inne teksty autora](#)

(Publikacja: 15-06-2005)

[Oryginał..](http://www.racjonalista.pl/kk.php/s,4190) (<http://www.racjonalista.pl/kk.php/s,4190>)

Contents Copyright © 2000-2008 Mariusz Agnosiewicz

Programming Copyright © 2001-2008 Michał Przech

Autorem tej witryny jest Michał Przech, zwany niżej Autorem.

Właścicielem witryny są Mariusz Agnosiewicz oraz Autor.

Żadna część niniejszych opracowań nie może być wykorzystywana w celach komercyjnych, bez uprzedniej pisemnej zgody Właściciela, który zastrzega sobie niniejszym wszelkie prawa, przewidziane

w przepisach szczególnych, oraz zgodnie z prawem cywilnym i handlowym, w szczególności z tytułu praw autorskich, wynalazczych, znaków towarowych do tej witryny i jakiegokolwiek ich części.

Wszystkie strony tego serwisu, wliczając w to strukturę katalogów, skrypty oraz inne programy komputerowe, zostały wytworzone i są administrowane przez Autora. Stanowią one wyłączną własność Właściciela. Właściciel zastrzega sobie prawo do okresowych modyfikacji zawartości tej witryny oraz opisu niniejszych Praw Autorskich bez uprzedniego powiadomienia. Jeżeli nie akceptujesz tej polityki możesz nie odwiedzać tej witryny i nie korzystać z jej zasobów.

Informacje zawarte na tej witrynie przeznaczone są do użytku prywatnego osób odwiedzających te strony. Można je pobierać, drukować i przeglądać jedynie w celach informacyjnych, bez czerpania z tego tytułu korzyści finansowych lub pobierania wynagrodzenia w dowolnej formie. Modyfikacja zawartości stron oraz skryptów jest zabroniona. Niniejszym udziela się zgody na swobodne kopiowanie dokumentów serwisu Racjonalista.pl tak w formie elektronicznej, jak i drukowanej, w celach innych niż handlowe, z zachowaniem tej informacji.

Plik PDF, który czytasz, może być rozpowszechniany jedynie w formie oryginalnej, w jakiej występuje na witrynie. **Plik ten nie może być traktowany jako oficjalna lub oryginalna wersja tekstu, jaki zawiera.**

Treść tego zapisu stosuje się do wersji zarówno polsko jak i angielskojęzycznych serwisu pod domenami Racjonalista.pl, TheRationalist.eu.org oraz Neutrum.eu.org.

Wszelkie pytania prosimy kierować do redakcja@racjonalista.pl