

PIOTR SŁONIMSKI

*Centre de Genetic Moleculaire CNRS  
Gif-Sur-Yvette, France*

## PO CO NAM TA BIOLOGIA?

MF. Po co nam ta biologia?

PS. Po co nam biologia? 100 lat temu Rutherford powiedział, że kolejność nauk ścisłych

widzi tak: najpierw jest matematyka, trochę gorsza od niej fizyka, potem chemia, a potem już właściwie nic, filatelistyka i zbieranie znaczków.

Dziś na wiodącą pozycję — używając nomenklatury sportowej, której bardzo nie lubię — wysunęła się biologia. Biologia pojawiła się też w mediach, ale często bardzo niedobrze: jako kreatorka monsturalnych stworzeń, lub też jakoby obiecywała szybkie wyleczenie ludzi z wszystkich śmiertelnych chorób.



Piotr Słonimski urodził się w Warszawie w 1922 r. Tutaj ukończył Gimnazjum i Liceum im. Stefana Batorego (1939 r.), a następnie studiował medycynę na Wydziale Lekarskim podziemnego Uniwersytetu Warszawskiego. Dyplom doktora medycyny otrzymał

w 1946 r. na Uniwersytecie Jagiellońskim, a w 1952 r. doktora nauk przyrodniczych na Uniwersytecie Sorbony w Paryżu. Od 1947 r. mieszka i pracuje we Francji. W 1962 r. został mianowany profesorem genetyki na VI Uniwersytecie im. Piotra i Marii Curie w Paryżu i w Centre de Genetic Moleculaire w Centre National de la Recherche Scientifique w Gif-sur-Yvette pod Paryżem, którego był dyrektorem w latach 1971–1992. Obecnie jest Dyrektorem Honorowym tego Centrum, czynnym profesorem Europejskiego Centrum Doskonałości w Instytucie Biochemii i Biofizyki PAN i wykładowcą genetyki na Uniwersytecie Warszawskim. Zajmował się głównie genetyką drożdży, tworząc z tego ważnego gospodarza organizmu jeden z zasadniczych modeli genetyki eukariontów. Jego badania doprowadziły m. in. do zrozumienia nie-mendelowskich mechanizmów cytoplazmatycznego dziedziczenia, rewolucjonizując genetykę organizmów wyższych, wykazania, że geny tych organizmów mają strukturę mozaikową, określenia relacji między funkcjami genów jądrowych i mitochondrialnych, oraz do poznania roli mutacji mitochondrialnych w wielu chorobach uwarunkowanych genetycznie. Prof. Słonimski zainicjował, a jego zespół był jednym z głównych wykonawców ukończonego w 1996 r. Europejskiego Programu Sekwencjonowania Genomu Drożdży. Jest jednym z twórców współczesnej genomiki.

Wywiad przeprowadzony z prof. Piotrem Słonimskim (PS) przez prof. Magdalенę Fikus (MF), Instytut Biochemii i Biofizyki PAN, e-mail: magdaf@ibb.waw.pl.

Tymczasem mnie się jawi biologia jako nauczycielka przede wszystkim pokory, skromności. Ukazuje, że „panowie stworzenia” pojawili się kilka milionów lat temu jako wynik zbiegu przypadków, że całe życie na Ziemi też powstało ze splotu bardzo różnych, szalenie mało prawdopodobnych przypadków. Bogactwo różnorodności życia wynika z tego, że liczba możliwych kombinacji sekwencji nukleotydów, które mogłyby kodować białka, znacznie przewyższa liczbę elektronów we Wszechświecie. Z tego punktu widzenia ewolucja ma wymiary nieskończone.

Ale też po raz pierwszy w liczącej sobie ponad 3 miliardy lat ewolucji pojawiła się możliwość zamierzonego na nią wpływu przez ludzi. Mamy taką technologię, która temu może służyć. Myślę, że z rozwojem biologii wiążą się różne sposoby jego komentowania — często jest to już domena filozofii, czasem różnych ideologii. W tym upatrywałbym zagrożenia, wyzwania ale jednocześnie i możliwości postępu.

MF. W ten sposób dotarliśmy do najważniejszej dziś gałęzi molekularnej biologii doświadczalnej — genetyki. Ale przecież genetyka nie powstała wczoraj. I nie od wczoraj jest ważna i ciekawa.

PS. Historia rozwoju genetyki jest tak ciekawa, nie ze względu na to co ona odkryła, tylko jak podeszła do materii ożywionej i co z tego wyszło. Widzę to jak typową czarną skrzynkę, do której znamy tylko wejście i wyjście, a nie wiemy, co znajduje się wewnątrz. Bo to jedyna dziedzina biologii, która stworzyła własny formalizm, niezależny od fizyki, chemii, w pewnym sensie abstrahując od tego co wiadomo o żywych istotach. I dzięki temu formalizmowi genetyka potrafi przewidywać zjawiska dziedziczenia i objawianie się cech. Do naszej czarnej skrzynki wchodzi obserwacja świata, fakty dość przez genetyków wyselekcjonowane, a wychodzi pewna forma algebry.

Genetyka wybiera tylko pewne obserwacje, np. wynikające z krzyżówek genetycznych, pomijając wiele faktów z zakresu embriologii, anatomii. Mimo to udało się jej stworzyć kwintesencję: pojęcie genu, w swoim czasie równie abstrakcyjne jak pojęcie atomu, w znacznie trudniejszym kontekście — żywym. Geny to abstrakcyjne czynniki, najgłębiej uwikłane w istotę życia, ze straszliwymi konotacjami genetycznego determinizmu. To gorsze od Pana Boga, do Niego można się modlić, prosić o łaskę, gen naszych modłów nie słyszy, nie odpuści, nie podlega sprzężeniu zwrotnemu...

Drugi etap tej formalizacji to stwierdzenie Morgana (tak ilustrowano ten problem w podręcznikach z lat 30-tych), że czynniki dziedzicz-

ności występują w zapisie liniowym, tak jakby jakieś punkty leżały na prostej — to też jest tylko formalizm, który nie ma bezpośredniego przełożenia na prawdziwą sytuację: wielokrotnie helikalnie zwiniętego DNA, oddziałującego z białkami, RNA, w strukturze kolistych genomów bakterii, czy też np. ludzkich chromosomów.

Jest jeszcze kilka „formalistycznych” chwytów genetyki: wyliczenie przez Francisca Cricka, na podstawie czysto genetycznych krzyżówek, że kod musi być trójkowy lub być wielokrotnością trójek. Przeprowadzenie dowodu, znów z badań czysto genetycznych, że mutacje rozkładają się losowo. Model regulacji genetycznej Jacoba i Monoda powstał bez znajomości mechanizmu cząsteczkowego tych procesów. Bliższe naszego czasu jest przewidywanie istnienia systemów restrykcji — modyfikacji, też tylko z genetycznych przesłanek. W pewnym sensie formalizm genetyczny, do pewnego momentu, granicy, nie jest zainteresowany tym co się w tej naszej czarnej skrzynce odbywa. Na takie pytania odpowiada biologia molekularna.

Genetyk może także, w zaciszu swojego pokoju, nie laboratorium, w oparciu o istniejące dane, wymyślać mechanizmy, które nie są nierozsądne, choć oczywiście wymagają weryfikacji — tak właśnie stało się w czasach kiedy badaliśmy strukturę genów mitochondrialnych drożdży. Prawda o niej okazała się dużo bardziej złożona, niż myśleliśmy początkowo, szukając roli dla nieznanymi uprzednio cząsteczek RNA i także nieznanymi cząsteczek białek. I te i tamte spełniały wymagania hipotetycznych mechanizmów regulacji ekspresji genów mitochondrialnych. Rozstrzygającą rolę odegrały na koniec, wymyślone dla weryfikacji modeli, doświadczenia.

Według współczesnych poglądów panujących w biologii molekularnej jeden kierunek rozwoju zjawisk jest niemożliwy: zmieniając jakikolwiek przebieg procesu metabolicznego, tworząc jakąkolwiek cząsteczkę (poza polinukleotydami), nie można zmienić instrukcji zawartych w materiale genetycznym. Można je zmienić losowo, ale nie kierunkowo. Przywodzony przykład prionów, jakoby świadczący o zmianie kierunku przepływu informacji, nie jest właściwy. Priony tylko wymuszają nową konformację na siostrzanych cząsteczkach białek kodowanych przez geny.

To co nowe w dzisiejszej genetyce wynika z niesłychanego tempa rozwoju technologii badań z zakresu biologii molekularnej, na co nakłada się kolejny typ formalizmu genetycznego, to co nazywamy bio-informatyką. Pojawiła się tzw. „sucha” genetyka, genetyka uprawiana „in



*silico*” w komputerze, a nie na stole laboratoryjnym. Genetyka z komputera potrafi przewidywać, nie tylko tłumaczyć.

MF. Gdzie Pan się znajdował w tej przeszłej genetyce?

PS. Jestem z wykształcenia lekarzem, mój Ojciec też był, obaj byliśmy lekarzami nie praktykującymi. Medycyna, to były jedyne studia, w zakresie moich zainteresowań, na które mogłem w tajny sposób uczęszczać w czasie niemieckiej okupacji w Warszawie, oficjalnie nazywało się to szkołą dla felczerów i pielęgniarek. Kończyłem je, już po wyzwoleniu, na Uniwersytecie Jagiellońskim. *Nota bene*, prace Ojca z zakresu embriologii jeszcze dziś są cytowane, co stwierdziłem po poszukiwaniu w Internecie cytatów z prac Piotra Słonimskiego — nosiliśmy obaj to samo imię.

Interesowały mnie geny.

MF. A co wtedy o nich Pan wiedział?

PS. Oczywiście bardzo mało. Nie zrozumiałem głębi praw Mendla. A także pamiętam dziwne teorie niemieckiego genetyka Franza Mewusa, który opisywał geny jako zmieniające przestrzenną konfigurację cząsteczki terpenów; dziś już nikt tych pomysłów nie pamięta, zresztą cytowane przez niego dane były oszustwem naukowym, za które zapłacił samobójstwem.

Kiedy wyjechałem do Paryża, wyładowałem w pracowni Ephrussiego, który polecił mi zajęcie się dziwnymi mutantami, małymi koloniami drożdży, stąd ich nazwa „petit”. Kiedy odkryłem, że one nie oddychają, wszyscy powiedzieli, że to niemożliwe. I tak zaczęła się długa historia moich kontaktów z *Saccharomyces cerevisiae* i z ich mitochondriami.

MF. Ja mam takie uczucie, że drożdże ludzi zawiodły, np. w naszych oczekiwaniach na zastosowania biotechnologiczne...

PS. Myślę, że to my zawiedliśmy raczej drożdże, bo współczesna biologia molekularna w niczym drożdżom nie pomogła, nic w ich pracy nad tworzeniem wina i piwa nie zmieniła. Wino i piwo powstają w wyniku niezwykle skomplikowanych procesów — jeśli zanalizować te napoje najbardziej wyszukaną obecnie techniką spektroskopii masowej, to liczba różnorodnych cząsteczek w nich obecnych, powstałych w wyniku różnorodnych typów fermentacji, jest imponująca.

MF. A wobec tego co drożdże przyniosły genetyce?

PS. W pierwszym okresie badań molekularnych dały genetykę mitochondrialną, z jej formalizmem różnym od formalizmu genetyki mendelowskiej, choć początki biologii molekularnej, dotyczące podstawowych procesów replikacji DNA, ekspresji genów zawdzięczamy

badaniom bakterii, *Escherichia coli* i jej wirusów. Ale w trochę późniejszym okresie, w połowie lat 70., kiedy zechcieliśmy się czegoś dowiedzieć o tym jak żyje komórka eukariotyczna...ooo... tu drożdże okazały się niezastąpione. Bo to w nich można było stosunkowo łatwo badać jądro, chromosomy i ich budowę, mitochondria, ich wzajemne kontakty i problemy transportowe, budowę błon wewnętrznych, cykl komórkowy. To wszystko najlepiej badać najpierw w drożdżach do dziś. Drożdże stały się i modelem komórki i narzędziem badawczym.

MF. Czymś się jednak różnią...

PS. No, wystarczy rzucić na nie i na nas okiem, żeby te różnice zauważyć...

MF. Pani Profesor Aleksandra Putrament, która pracowała w Zakładzie Genetyki Instytutu Biochemii i Biofizyki PAN, podobnie jak Pan w zakresie genetyki mitochondrialnej, zwykła mawiać, że drożdżom do ideału brakuje tylko wątroby....

PS. I nie składają jajek...

Znamy już od dość dawna ich genom, umiemy wykorzystywać zjawisko homologicznej rekombinacji, dzięki czemu łatwiej dowiedzieć się na ile istotna jest funkcja wybranego genu. Jeszcze długo będziemy mogli badać funkcje genów z organizmów wyższych pracując z komórkami drożdżowymi, przenosząc do nich obce geny, zmieniając sekwencje nukleotydów o charakterze regulacyjnym.

MF. Porozmawiajmy zatem o genomice.

PS. Genomika to jest genetyka plus technologia — co jeżeli chodzi o zasadnicze koncepcje biologiczne nie jest niczym nowym. Te technologie, to nie tylko postawienie w naszym laboratorium komputerów. To jest również sekwencjonowanie DNA — właściwie już w pełni zautomatyzowane, klonowanie genów, technika, którą uważam za najważniejszą, czyli PCR, chipy-DNA, mutageniza sterowana, synteza białek *in vitro*.

MF. Dla mnie to są pewne narzędzia, które dostarczają ogromnej liczby danych, które należy uporządkować, i tym porządkowaniem zajmuje się genomika.

PS. Ach nie, genomika to jest uzyskiwanie informacji, użytkowanie jej i porządkowanie, znalezienie reguł gry genetycznej na kolejnym poziomie wiedzy. Na razie genomika nie wprowadziła do genetyki żadnych przełomowych koncepcji. Ale dowiedzieliśmy się np. o istnieniu dużej bardzo liczby genów, których dotychczas nie znaliśmy. Właściwie powinienem mówić o otwartych ramkach odczytu (ORF), które teraz badamy i zazwyczaj okazuje się, że są to rzeczywiście geny, czyli sekwencje kodujące białka — ta nazwa ORF zarezerwowana jest dla pojedyn-

czej sekwencji nukleotydów, która potencjalnie może kodować białko. Czy koduje — należy jeszcze udowodnić i robi się to różnymi metodami — niszcząc ją, albo zmuszając do ekspresji i izolując odpowiedni RNA i białko.

MF. Jak myślę o poziomie komplikacji, na który natrafiliśmy badając drożdże, to zupełnie sobie nie wyobrażam jak sobie damy radę z rozwikłaniem funkcji genomu ludzkiego. Jak to się będzie robić?

PS. Nie Pani jedna ma takie wątpliwości. Ja tu jestem bardziej optymistycznie nastawiony. Po pierwsze, nastąpiło ogromne przyspieszenie badań. Genom drożdży cała wspólnota Europejska robiła przez 6 lat, dziś Craig Venter, świetny naukowiec i menadżer nauki, którego dobrze znam, oświadcza, że mógłby sekwencjonować ten genom w ciągu 24 godzin. Trochę przesadza, ale na pewno zrobiłby to znacznie prędzej niż my, mając do dyspozycji dzisiejszą technikę. Właściwie za wynikami sekwencjonowania już dziś nie sposób nadażyć, opracowując istniejące dane: wciąż czekamy na opracowanie genomu *Drosophila melanogaster*, za chwilę trudno się będzie pozbierać z interpretacją genomu myszy.

Dostęp do informacji staje się już w dużej mierze zależny nie od bibliotek, ale od dostępu do sieci — ja tu, w moim pokoju hotelowym, włączam laptop i mam taki sam kontakt z ostatnimi wynikami i analizami, jak w Paryżu — świat stał się ogólnie dostępny.

Z komputera możemy wyjąć same sekwencje nukleotydów, ale z tego można by chyba tylko zrobić tapety na ścianę. Wszystkich ludzi na świecie nie zatrudnimy jako genetyków molekularnych, więc poznawanie genomów będzie szło osiągalnym tempem, wzrastającym w miarę poznawania kolejnych genomów i ulepszania technik.

No, ale prawdziwe przebadanie funkcji pojedynczego ORF nadal zajmuje czas adekwatny przynajmniej jednej pracy doktorskiej. Tego się nie da łatwo przyspieszyć, na pewno nie tak, jak przyspieszono technikę sekwencjonowania. Pociągające jest to, że tempo zdobywania wiedzy o funkcji genów rośnie w miarę narastania liczby poznanych genów i genomów.

W uzyskiwanej wiedzy odbija się niegdysiejszy proces ewolucji. Z opracowania danych w komputerach wynikają także wskazówki co do np. pochodzenia pierwotnych organizmów (tu nie ma i nie będzie danych paleontologicznych). Znajdujemy, analizując różne genomy bakteryjne, geny nieznanne, na przykład w archebakteriach dużą liczbę genów związanych z syntezą pochodnych witaminy B12. Dlaczego one tam są?

Trzeba będzie wrócić do „mokrej” biologii, do prawdziwych doświadczeń w laboratorium, które będziemy jeszcze długo wykonywać.

MF. Mam do Pana pytanie natury osobistej — skąd się wzięła Pana odwaga do wejścia w trudną dziedzinę współpracy z matematykami, do rozwijania genetyki teoretycznej, co jest nieuchronne, skoro się Pan zainteresował porównawczą genomiką?

PS. Ja jeszcze nie zrezygnowałem z pracy doświadczalnej, bo w takiej pracy kiedyś się naprawdę wyżywałem. Robiłem doświadczenia biochemiczne nie mając do nich formalnego wykształcenia — często biochemicy chwytały się za głowę wysłuchując moich pomysłów. Były nierutynowe, ale potem też często okazywało się, że przynosiły intrygujące wyniki. Teraz nawet tu, w Instytucie Biochemii i Biofizyki, uczestniczę w doświadczeniach genetycznych z nowymi mutantami drożdży.

Informatyka zainteresowała mnie z kilku powodów. Od najmłodszych lat lubiłem matematykę, nawet studiowałem na Uniwersytecie Jagiellońskim logikę.

Lubiłem rozmawiać z matematykami i fizykami. Pierwszą pracą, którą dziś nazwalibyśmy informatyczną, napisałem z Andrzejem Krzywickim w czasach, kiedy komputery zajmowały cały pokój, były olbrzymimi maszynami, a wprowadzało się do nich perforowane karty, które przygotowywały nasze żony. Wróciłem do współpracy z informatykami na początku lat 90. W mojej dziedzinie znałem wówczas z góry większość pytań, które można by postawić, większość doświadczeń, które można by wykonać i wiedziałem — tak wówczas w każdym razie sądziłem — jak postępować dalej w miarę uzyskiwania przewidywanych wyników. Jak gdyby praca i jej wyniki przestały być stałą zagadką. Znałem zasady gry i granice technologii.

Miałem potrzebę takich badań, w których nie będę znał z góry odpowiedzi na postawione pytania.

Musiałem się nauczyć podstawowej pracy z komputerem — programowania w Fortranie nauczyłem się na wakacjach nad Morzem Śródziemnym. Nauczyłem się rozmawiać z matematykami, rozumiem jakie są zasady budowania programów, a oni rozumieją pytania, które stawiam.

MF. Prowadzi Pan teraz w Warszawie wykłady dla matematyków o biologii i genetyce. Podobno wyprosił Pan z sali biologów, to nie z nimi chce Pan rozmawiać.

PS. To prawda. Kontakt z tymi młodymi matematykami jest dla mnie bardzo ciekawy. Ostatnio poprosiłem ich, żeby napisali do mnie, jakie mają pytania. Dostałem ich dużo, niektóre



są bardzo ciekawe, pytają inaczej niż biolodzy. Na przykład pytanie: skąd się wzięły rybosomy, skoro to one biorą udział w syntezie białek, użytych potem do ich zbudowania? Jajko i kura...

MF. Czy Pan ślepo wierzy matematykom?

PS. No, na przykład tu w Polsce współpracuję z profesorem Tiurynem i jego młodszymi kolegami — są bardzo zdolni i rozmawia się nam bardzo dobrze. Jeżeli przedstawiają mi dowód matematyczny, nawet jeżeli go nie w pełni rozumiem (co zdarza mi się bardzo często), to można powiedzieć, że wierzę. To złe słowo, po prostu mam pewność, że tak jest.

Moją rolą w tej współpracy jest tak postawić problem, żeby oni mogli szukać dowodu matematycznego.

MF. Chciałabym jeszcze porozmawiać więcej o współpracy międzynarodowej, bo przecież sekwencjonowanie genomu drożdży to był taki niespotykany wcześniej przykład na organizację pracy między różnymi narodowo laboratoriami.

PS. W tej dziedzinie przypisuję olbrzymią zasługę naukowcowi belgijskiemu, André Goffeau. To się zaczęło od naszej sobotniej rozmowy telefonicznej, kiedyś w 1987 r., w której on powiedział, że rozpoczyna pracę na rzecz organizacji naukowych programów Zjednoczonej Europy i że przydałby się jakiś wspólny Program, jednoczący i stanowiący duże wyzwanie. Zaproponowałem sekwencjonowanie genomu drożdży, rozmawialiśmy chyba dwie godziny przez ten telefon. A potem współdziałaliśmy bardzo zgodnie, poszukując zwolenników i pieniędzy; podzieliliśmy się obszarami działalności, które każdy z nas umiał najlepiej zagospodarować.

Istniała wówczas na świecie, jak zresztą istnieje do dziś, pewna wspólnota ludzi zajmujących się drożdżami. Pamiętam jak w 1988 r., na Międzynarodowym Kongresie w Finlandii, ogłosiłem ten Projekt i bardzo wielu uczestników tego zgromadzenia powiedziało, że to jest bezsensowny pomysł, techniczne oznaczanie sekwencji, na które szkoda czasu i z którego nic nie wyniknie.

MF. To znaczy, że oni nie widzieli perspektywy badań porównawczych...

PS. Właśnie. Powiedziałem wtedy, że w pewnym momencie historii każdej nauki trzeba właśnie zrobić pełny, zamknięty zbiór, katalog, który się nauce opłaca po pewnym czasie, choćby półwieczu. Taki katalog planet zrobił Tycho Brahe, a trochę później Izaak Newton opracował teorię grawitacji. Podobnie bezcenne katalogi powstały dzięki pracy Karola Linneusza (z niego skorzystał Karol Darwin) i Dymitra Mendeleje-

wa, bez którego nie rozwinęła by się wiedza o budowie atomu i materii w ogóle.

To czym skutkuje wiedza o sekwencjach DNA okazało się dużo szybciej, właściwie natychmiast.

MF. Wróćmy do Pana ulubionych drożdży, bo one znowu mogą stanowić modelowe rozwiązanie dla tej tezy.

PS. Właśnie, gdy już znaleźliśmy pełną sekwencję genomu zaczęło się robić coraz ciekawiej, choć dalsze badania były żmudne i pozornie nudne. Mieliśmy ponad 6000 ORF-ów, czyli sekwencji DNA potencjalnie kodujących białka. Tak bowiem można zdefiniować geny, ale trzeba jeszcze dowieść, dla każdego ORF-u, że jest (lub nie) genem.

Zaczęliśmy od tzw. projektu pilotowego, czyli badania ORF-ów pierwszego w pełni sekwencjonowanego chromosomu III — tzw. techniką genetycznego nokautu, czyli unieczynniania poszczególnych ORF-ów. 10–15%, takich zabiegów skutkuje śmiercią komórki, w większości wypadków pozornie nic się z komórką nie dzieje.

MF. Sytuacja właściwie bez wyjścia?

PS. Nie, wymyśliliśmy dwa kolejne programy, trochę żartobliwie nazwane EURO-FAN 1 i EURO-FAN 2 (Fan, po angielsku oznacza fanatyk, wielbiciel). W obu wzięło udział tysiące badaczy z całego świata, głównie jednak z Europy. Ten drugi zakończył się we wrześniu 2000, wyniki jeszcze nie są opublikowane, ale uczestniczące w programie zespoły mają dostęp do nich na bieżąco, w Internecie. W obu projektach kontynuowaliśmy sposób myślenia z projektu pilotowego: umieszczając komórki po nokaucie określonego genu w bardzo różnorodnych środowiskach, często z dodatkiem różnych substancji, lub obserwując wybrane procesy: syntezy białek, transportu wewnątrz komórkowego, powstawania i utrzymywania się struktury komórki, regulacji cyklu komórkowego itd. Badaliśmy też, czy komórki powracają do poprzedniego zachowania i wyglądu, jeżeli odzyskają uszkodzony gen.

Zatem te same geny po genetycznym nokaucie były badane pod różnymi kątami widzenia, co pozwoliło na stworzenie ogólnego obrazu i umożliwiło poszukiwania wzajemnych korelacji różnych zjawisk i sytuacji metabolicznych.

Wyniki tych badań potwierdziły przypuszczenie, że oznaczone w trakcie analizy sekwencji ORF-y są rzeczywiście w olbrzymiej większości przypadków, prawdziwymi genami.

W ostatniej fazie programu EURO-FAN 2 w grupie laboratoriów z kilku krajów (Belgia, Francja, Polska, Wielka Brytania, Włochy) przebadano 650 szczepów drożdży, z których każdy

miał wyłączony inny gen. Znalezione fenotyp dla takiej samej liczby genów uprzednio znanych i nieznanymi (por. Appendix 1). Komórka oczywiście „ma w nosie” to, kiedy my poznaliśmy jakiś gen, ona ma własne kryteria ważności genów.

MF. Chciałabym jeszcze zapytać Pana o stosunek do komercjalizacji wiedzy biologicznej.

PS. Ohyda!

Ale tak na spokojnie, to oczywiście nie można komercjalizacji uniknąć, ja bym tylko chciał, żeby nie oszukiwano społeczeństwa obietnicami, że inżynieria genetyczna, medyczna biotechnologia, już za przysłowiową chwilę wyleczą ludzkość ze wszystkich śmiertelnych chorób. Takie komercyjne kłamstwa szerzą media: gazety, TV. Uważam te działania za bardzo szkodliwe. Trzeba ludziom mówić prawdę, to znaczy, że w perspektywie może 20 lat, może dwu następnych pokoleń, znajdzie się sposób leczenia pewnych chorób na tle genetycznym, również tych nabytych, jak AIDS czy większość nowotworów.

Wielkie odkrycia naukowe i rozwój określonej dziedziny powoduje komercjalizację wyników, tak stało się z postępowaniem syntezy chemicznej i wynikającymi z niego propozycjami nowych leków w przemyśle farmaceutycznym początków XX wieku.

W krajach rozwiniętych należy popierać myślenie ludzi, społeczeństw, ale także polityków na średnią lub dłuższą metę, w kategorii dziesięcioleci; w tej skali biologia na pewno będzie użyteczna.

MF. Mówiliśmy już tu o amerykańskim genetyku Craigu Venterze, którego działania tak bardzo przyspieszyły rozwój genetyki i genomiki. Ale nie byłoby tego przyspieszenia, gdyby za nim nie stał potężny prywatny przemysł i kapitał amerykański. To jest druga twarz komercjalizacji; przyspieszenie ukierunkowanych badań podstawowych.

A jak Pan widzi patentowanie danych w dziedzinie, o której mówimy? Można by uznać, że patenty ułatwiają życie naukowcom, bo jasno widać, co już zostało zrobione i opracowane do celów komercyjnych.

PS. Jeżeli chodzi o patenty, to mój stosunek do nich zależy o czym mówimy. Patentowalny jest ludzki wynalazek, nie odkrycie prawa natury. Nie widzę powodu, aby patentować sekwencje nukleotydów, to nie jest wynalazek, tym bardziej, jeżeli nie wiemy co z danej sekwencji wynika dla praktyki. Jestem też przeciwny patentowaniu gatunków, co innego jeśli chodzi o wybrane szczepy produkcyjne.

Oczywiście, przemysłowa metoda wytwarzania insuliny ludzkiej wychodząca z sekwencji nukleotydów ją kodujących, to już może być patentowane — to jest czyjś wynalazek.

MF. Rozmawialiśmy dużo o genomice, ale już w największych zespołach badawczych zaczyna się prace w zakresie transkryptomiki, proteomiki. To teraz wydaje się programem już na następne stulecie...

PS. Koniecznie trzeba te kierunki rozwijać. Gen jest zapisem informacji, jej realizacja polega na syntezie białka. Tymczasem już wiemy, że nie ma zależności wprost między liczbą powstających cząsteczek RNA i liczbą cząsteczek odpowiedniego białka. Badania RNA, choć żmudne, nie nastęrczają większych trudności koncepcyjnych, wiadomo jak to robić. Natomiast trudniej z badaniami wachlarza syntetyzowanych przez organizm białek, z proteomiką, która niewątpliwie zaowocuje znowu wieloma nieoczekiwanymi odkryciami. Przede wszystkim oczekiwać należy rozwoju aparatury i technik analitycznych, które nie spełniają wymagań szybkich i masowych, odtwarzalnych i powtarzalnych metod i technik. Metody separacji białek skutkują dla ok. 10% wybranych białek komórkowych: dobrze rozpuszczalnych w wodzie, o średnim ciężarze cząsteczkowym, o punkcie izoelektrycznym bliskim pH obojętnego.

MF. Proteomika to kolejne katalogizowanie.

PS. Oczywiście, ale powiedzieliśmy już sobie, że to konieczny etap rozwoju danej gałęzi wiedzy. To bardzo krzepiąca świadomość, że otwierają się przed nami wciąż nowe horyzonty poznania. Cieszę się że je widzimy...

MF. Dziękuję za rozmowę.

Warszawa, listopad-marzec 2000/2001

## APPENDIX 1: DROŹDŹE

Drożdże towarzyszą ludziom od co najmniej 8 tys. lat, ze względu na umiejętność fermentowania glukozy do dwutlenku węgla lub etanolu. Są także dobrym organizmem modelowym do badań genetycznych i biochemicznych, ponieważ ich hodowanie jest proste i tanie, czas

generacji krótki, procedury genetyczne łatwe do stosowania.

W latach 1989–1996 w 100 laboratoriach Wspólnoty Europejskiej, USA, Kanady i Japonii sekwencjonowano genom szczepu S288C. Był to pierwszy eukariotyczny i trzeci w ogóle w



pełni poznany genom. Wczesne wyniki częściowo powtarzano: np. sekwencja III chromosomu (jako pierwszy oznaczony w 1991 r.) została zweryfikowana w 1996 r.

Genom drożdży stanowi 16 chromosomów i mtDNA, całkowita długość genomowego DNA wynosi 13 124 077 pz, w tym 85 779 pz mtDNA.

W genomie zidentyfikowano 6340 chromosomalnych i 28 mitochondrialnych otwartych ramek odczytu (ORF) mogących kodować polipeptydy dłuższe niż 100 aminokwasów oraz 177 krótszych ORF.

W końcu 1999 r. ORF-y *S. cerevisiae* zostały sklasyfikowane jako geny:

— uprzednio znane	3303
— b. podobne do uprzednio znanych	237
— wykazujące pewne podobieństwo do uprzednio znanych	823
— podobne do innych uprzednio oznaczonych, bez poznania funkcji	766
— nieznanne	785

Z badań doświadczalnych wynika, że 891 ORF jest bezwzględnie konieczne do życia, a 2790 — nie.

## APPENDIX 2: DEFINICJE

Genomika — nauka badająca genomy, oparta o techniki doświadczalne: np. PCR, sekwencjonowanie, mutageneza sterowana, stosująca analizę porównawczą całych genomów i ich struktur, a także genów, ich wzajemnych podobieństw strukturalnych i funkcjonalnych. Ściśle sprzężona z bioinformatyką.

Transkryptomika — nauka badająca aktywność transkrypcyjną genów i genomów, w różnych momentach i stanach życia komórki, organizmu, stosuje również analizę porównawczą w skali poznanych genów i genomów.

Proteomika — nauka, która zajmuje się badaniem aktywności translacyjnej komórki, organizmu, w różnych momentach życia i w różnych stanach fizjologicznych. Badany jest profil białkowy organizmu, struktury przestrzenne białek, wzajemne relacje między nimi, stosuje się analizę porównawczą już poznawanych proteomów, czyli zespołów białek danego gatunku. I tu także konieczne jest wprężenie do badań i stały rozwój bioinformatyki.

## APPENDIX 3: MITOCHONDRIALNY GENOM *SACCHAROMYCES CEREVISIAE*

Komórki *S. cerevisiae* zawierają zmienną liczbę kopii mitochondrialnego DNA (mtDNA). Przyjmuje się, że przeciętnie w komórce haploidalnej znajduje się 50 identycznych cząsteczek mtDNA. Cząsteczka mtDNA jest kolistą, o różnej wielkości w różnych szczepach, co wynika z faktu, że tylko około 40% mtDNA to sekwencje kodujące. Około 50% cząsteczek stanowią odcinki zbudowane z powtarzających się sekwencji dAdT a 10% odcinki o zwiększonej zawartości par dG+dC (ok. 60%). Uważa się, że to właśnie fragmenty bogate w pary G+C są źródłem zmienności mtDNA. W pracowni Françoise Foury (Unite de Biochimie Physiologique, Louvain-la-Neuve, Belgia) zsekwencjonowano i zanalizowano sekwencje mtDNA w standardowym szczepie S288C (85 779 par zasad, w tym 17.1% par G+C). Drożdżowy mtDNA koduje trzy podjednostki oksydazy cytochromu c (*cox1*, *cox2*, *cox3*), szóstą, ósmą i dziewiątą podjednostkę syntazy ATP (*atp6*, *atp8*, *atp9*), apocytochrom b

(*cytb*), białko rybosomalne (*var1*). Geny *cox1* i *cytb* są podzielone i zawierają, odpowiednio, 7 i 5 intronów. Część intronów zawiera otwarte ramki odczytu (ORF) kodujące maturazy, odwrotne transkryptazy lub specyficzne endonukleazy. Ponadto, mtDNA koduje podjednostki 21S i 15S rybosomalnego rRNA, 24 różne tRNA i 9S RNA, składniki RNazy P. Gen *21S RNA* zawiera 1 intron. Wszystkie geny, za wyjątkiem tRNA<sup>thr1</sup>, są transkrybowane z tej samej nici. Genom mitochondrialny zawiera 8 sekwencji rozpoznawanych jako miejsca inicjacji replikacji (*ori1...ori8*). Odkryto też 9 ORF (50-100 kodonów), kodujących hipotetyczne, niewielkie białka o nieznannej funkcji. Białka kodowane przez mtDNA stanowią niewielki procent białek zlokalizowanych w mitochondriach. Ponad 90% białek tych organelli kodują geny jądrowe; powstają one na cytoplazmatycznych rybosomach.