

Paweł Łuków, Cezary Żekanowski

Pojęcie genu i genocentryczny paradygmat biologii

Dla laików i znacznej części specjalistów różnych dziedzin gen zajął dziś miejsce dawniej zarezerwowane dla Boga. Kiedy filozof nie umiał czegoś wyjaśnić, powoływał się na wolę Boga. Tam zaś, gdzie podejmuje się wysiłek wyjaśniania, gen odgrywa dziś rolę duszy wegetatywnej dawnych filozofów¹. Genami wyjaśnia się cechy osób, choroby i zjawiska społeczne.

Pożywki dla wyjaśnień „genetycznych” dostarcza klimat obecnej kultury i genetycy, którzy w większości wyznają „genocentryzm”, tj. przekonanie o nadrzędnej roli genu (czy DNA) w regulacji procesów zachodzących w komórkach, układach i organizmach i w dziedziczeniu. Upraszczając swoje wyobrażenie o tych procesach i pojęciowo izolując zwrotne zależności między genami a warunkami wewnątrz- i zewnątrzkomórkowymi, badacze szukają liniowych, przyczynowych zależności między genami a zjawiskami na poziomie komórek i organizmów.

Genocentryzm prowadzi do nierealistycznych oczekiwań wobec biologii i medycyny oraz ignorowania ryzyka związanego z lukami w wiedzy biologicznej. Producenti żywności inwestują ogromne nadzieje (i pieniądze) w biotechnologię, co zachęca do wdrażania do produkcji genetycznie zmodyfikowanych organizmów bez dostatecznego sprawdzenia ich wpływu na ekosystem. Jeszcze większe nadzieje wiąże się z genetyką w medycynie. Media pełne są uproszczonych „genetycznych” wyjaśnień cech i zachowań ludzi i obietnic stworzenia w nieodległej przyszłości terapii genowych.

Aby ujawnić korzenie genocentryzmu, przedstawiamy krótką historię pojęcia genu i dwa aspekty tego stanowiska: redukcjonistyczny determinizm w kwestii roli genów w procesach wewnątrzkomórkowych i dziedziczenia oraz pojęcie informacji genetycznej. Najnowsze dane wskazujące na niepełność redukcjonistycznego determinizmu – w połączeniu z niespójnościami pojęcia informacji gene-

¹ Por. M. Delbrück, *Aristotle-totle-totle*, w: *On Microbes and Life*, J. Monod, A. Borek (red.), New York 1971.

tycznej – każą spojrzeć na DNA jako na jeden z wielu elementów złożonych procesów biologicznych, którego nie wyróżniają żadne cechy naturalne. Zmiana wyobrażeń o roli genu w procesach wewnątrzkomórkowych i w dziedziczeniu wymaga modyfikacji definicji tego pojęcia. Nie będzie to tylko zmiana w słowniku. Pociągnie ona za sobą zasadnicze zmiany w metodologii, a więc i w całej genetyce.

1. Historia genu

Co najmniej od czasów Arystotelesa istniały dwa stanowiska w kwestii rozwoju osobniczego organizmów. Pierwsze – później nazwane preformacjonizmem – głosiło, że w pełni ukształtowany organizm podlega jedynie zmianom ilościowym. Stanowisko drugie – uznane przez Arystotelesa za bardziej wiarygodne, a w XVII w. nazwane przez Williama Harveya teorią epigenezy – głosi, że organizmy powstają przez różnicowanie się z niezróżnicowanego tworu początkowego, a rozwój osobniczy polega zarówno na wzroście, jak i na powstawaniu nowych części². Pomimo autorytetu Arystotelesa, w preformacjonizm wierzyła większość badaczy aż do odkrycia w 1817 r. przez Christiana Pandera listków zarodkowych kury i opracowania jego badań przez Karla Ernsta Baera w 1827 r.

Ani preformacjonizm, ani epigenetyzm nie wyjaśniały, jak u organizmów potomnych pojawiają się cechy nieobecne u organizmów rodzicielskich. Aby rozwiązać ten problem, Jean-Baptiste Lamarck zaproponował w 1809 r. teorię dziedziczenia cech nabytych, wedle której cechy organizmu potomnego to mieszanka cech organizmów rodzicielskich (mieszanie krwi). Uzupełnieniem tej koncepcji była sformułowana w 1868 r. przez Karola Darwina hipoteza pangenezy, która głosiła, że z organów przenikają do krwi nośniki cech tych organów (gemmule) i dostają się do gonad i gamet. Dzięki temu powstałe w wyniku oddziaływania środowiska cechy organizmu rodzicielskiego pojawiają się w organizmach potomnych.

Żadna z tych hipotez nie wyjaśniała, dlaczego cechy, które zanikły kilka pokoleń wcześniej, ujawniają się ponownie u organizmów potomnych. Ani krew, ani gemmule nie mogły być nośnikiem cech, które zanikły lub których udział w gemmulach bądź krwi jest zbyt mały, aby ujawnić się w danym organizmie. Ponadto, jak wskazywali Fleeming Jenkin (1867) i George Mivart (1871), mieszanie się cech szybko doprowadziłoby do wygaszenia zmienności organizmów. Wyjaśniać ją mógłby tylko bardzo wysoki poziom dziedzicznych nowości. Na to jednak – jak wskazywali m.in. Kelvin i Jenkin – Ziemia powstała za późno, jeżeli ewolucja przebiegała zgodnie z teorią Darwina. Aby rozwiązać ten problem, Darwin przyjął po 1867 r. pogląd, że dziedziczenie cechy użytecznej dla organi-

² Arystoteles, *O rodzeniu się zwierząt*, w: *Dzieła wszystkie*, t. 4, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1990–2001, s. 140–141.

zmu jest wzmacniane, a nieużytecznej wygaszane oraz omówioną koncepcję gemmul³.

Przełom w rozumieniu dziedziczenia i ewolucji rozpoczął się wraz z publikacją w 1866 r. prac Grzegorza Mendla. Badał on wybrane, pojedyncze cechy roślin, a nie zespół cech (fenotyp), gdyż przyjmował (jak się wydaje), że fenotyp zależy od współdziałania cech jednostkowych, dziedziczonych przez pokolenia. Wydaje się, że Mendel przyjął hipotezę o dyskretnej naturze dziedziczenia. Cechy przekazywane organizmom potomnym to nie mieszaniny cech organizmów rodzicielskich, lecz odrębne jednostki, wchodzące w rozmaite konfiguracje z innymi cechami.

Mendel nie szukał materialnej bazy dziedziczenia tych dyskretnych cech (choć jego ustalenia wymagały przyjęcia, że taka baza istnieje). Uważał, że oprócz elementów dyskretnych do powstawania cech organizmu przyczyniają się inne (w tym ciągłe) czynniki. Cechy złożone to wynik dynamicznego, wzajemnego oddziaływania dyskretnych jednostek dziedziczności w kontekście wszystkich elementów obecnych w wyjściowym stanie organizmu⁴. Rozwój i cechy organizmu określa według Mendla – by użyć dzisiejszych pojęć – program genowy i reguły funkcjonowania komórki, a nie same geny⁵.

Poszukiwania nośnika dziedziczonych cech odżyły wraz z ponownym odkryciem w 1900 r. Mendlowskich reguł dziedziczenia przez Hugo De Vriesa, Carla Corrensa oraz Ericha von Tschermaka i powstaniem sześć lat później genetyki⁶ jako „nowej dziedziny fizjologii”. W 1909 r. Wilhelm Johannsen utworzył słowo „gen” na oznaczenie czynnika, który umożliwia dziedziczenie konkretnej cechy. Słowo to miało odnosić się do określania wielu cech organizmu przez czynniki obecne jednostkowo i wzajemnie niezależnie w gametach. W 1912 r. Johannsen głosił, że gen to pojęcie użyteczne dla określenia czynników jednostkowych czy allelomorfów, których obecność wykazały badania Mendla i następców.

Johannsen przyjął, że pojedynczy gen określa pojedynczą cechę, nie twierdził jednak, że geny są materialne i morfologicznie wyodrębnione. Przeciwnie, ostrzegwał przed takim myśleniem⁷. Gen to u Johannsena, który odróżniał dziedi-

³ Por.: J.D. Burchfield, *Lord Kelvin and the age of the Earth*, Chicago University Press 1990, oraz S. Sarkar, *Symbiosis in evolution*, „Studies in the History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences” 29 (1998), s. 211–218.

⁴ C. Stern, E.R. Sherwood (red.), *The Origins of Genetics: A Mendel Sourcebook* Freeman, San Francisco 1968 s. 42.

⁵ Por.: E. Mayr, *The growth of biological thought*, Cambridge University Press 1982, s. 721.

⁶ Termin ten zaproponował W. Bateson na III Międzynarodowej Konferencji Hybrydyzacji i Hodowli Roślin; por.: R.M. Burian, „On the internal dynamics of mendelian genetics”, *Comptes rendus de l'Academie des sciences. Serie III, Sciences de la vie* 323 (2000), s. 1134–1135 oraz V. Orel, *Gregor Mendel. The First Geneticist*, Oxford University Press 1996.

⁷ Por.: E. Mayr, *The growth of biological thought*, Harvard University Press 1982. Podobnego zdania był W. Bateson, który, opisując gen, mówił o „stabilnym rezonansie harmonicznym”

czoną cechę od materialnego elementu umożliwiającego jej międzypokoleniowe przekazywanie, konstrukt teoretyczny sygnalizujący dyskretny charakter dziedziczenia.

Dla genetyków klasycznych pierwszych trzech dekad XX w. problem materialnej natury genów nie był kluczowy m.in. z powodu koloidalnej teorii składu chemicznego komórki⁸. Geny traktowano jako „czarne skrzynki” z czynnikami rodzicielskimi na wejściu i fenotypem osobnika potomnego na wyjściu. Jeszcze w 1933 r. Thomas H. Morgan pisał, że nie ma zgodności między genetykami, czy geny to realne obiekty, czy konstrukty teoretyczne służące opisywaniu zależności między danymi liczbowymi pochodzącymi z doświadczeń. Morgan, odmiennie jednak niż Johannsen, wskazywał, że jeden gen może określać kilka cech, a jedna cecha może być rezultatem działania kilku genów.

Dzięki krzyżowaniu określono liniowe położenie wielu genów w chromosomach, co skłaniało do materialnego rozumienia genu. Geny poznawano przez ich efekt w fenotypie, a związek z materialnymi chromosomami sprawiał, że przestawano je uważać za obiekty teoretyczne. Zaczęto przypuszczać, że geny są cząsteczkami chemicznymi w chromosomach, zdolnymi do samopowieliania, a więc przekazywania cech. Zarysowywało się pojęcie genu jako względnie samodzielnego wobec organizmu elementu zdolnego determinować cechy tego organizmu. Odróżniano stały materiał genetyczny (podlegający głównie „spontanicznemu” mutacjom) od zmieniającego się pod jego wpływem (i w mniejszym stopniu środowiska) organizmu. Materialną naturę genów zaczęto łączyć z ich nadrzędnością sprawczą w procesach biochemicznych i fizjologicznych⁹.

(*Problems of genetics*, Yale University Press 1913) a w 1894 r. zaproponował fizykalną metaforę dla mechanizmu tworzenia powtarzalnych i nieciągłych wzorów struktury organizmu (segmentów ciała, kręgów, elementów kostnych ręki) w postaci „figur Chładiniego”. Koncepcja Batesona zgadzała się z saltacjonistycznymi poglądami większości genetyków tego czasu. Np. ok. 1915 r. T.H. Morgan uważał, że geny tożsame z chromosomami lub ich fragmentami, odpowiadają za dziedziczenie cech wspólnych wszystkim komórkom. W trakcie rozwoju komórek, tkanek i organizmu miało dochodzić do ograniczenia wpływu tych czynników dziedzicznych i powstawania różnic między komórkami; T.H. Morgan, „Chromosomes and heredity *American Naturalist*” 1910, nr 44, s. 449–496. Później Morgan uznał, że prawa Mendla nie wyjaśniają przyczynowo różnicowania, lecz dziedziczność; T.H. Morgan, A.H. Sturtevant, H.J. Muller, C.B. Bridges, *The Mechanisms of Mendelian Heredity*, Holt and Co. 1922. Fenotyp organizmu jest tu statycznym produktem procesów rozwojowych, przyczynowo warunkowanych przez geny; Por: R.M. Burian dz. cyt., s. 1133. W ten sposób z głównego nurtu biologii znikła Batesona metafora „rezonansu harmonicznego”, która mogła stać się podstawą biologii systemowej. Por: G.B. Mueller, S.A. Newman (red.), *Origination of Organismal Form*, MIT Press 2003.

⁸ R.C. Olby, *Structural and dynamical explanations in the world of neglected dimensions*, w: T.J. Horder, J.A. Witkowski, C.C. Wylie (red.), *A history of embryology*, Cambridge University Press 1986, s. 275–308.

⁹ M. Demerec, *What is gene?* „*Journal of Heredity*” 1933, nr 24, s. 368–378 i na <http://www.esp.org/foundations/genetics/classical/browse/author-s-1st.html>.

Proces „chemicznej konkretyzacji” i teoretycznego wyizolowania genów z organizmu zaczął się w latach 20. XX w., kiedy Frederick Griffith wykazał, że determinanty pewnych prostych, dziedzicznych cech bakterii można przekazywać między różnymi szczepami, stosując wyizolowany z komórek materiał biochemiczny. Choć wniosek ten nie pojawił się w artykule Griffitha, i on, i jego współpracownicy sądzili, że materiałem genetycznym bakterii może być nukleoproteina¹⁰. Hipoteza ta była zgodna z wynikami badań Tobjörna Casperssona i Jeana Bracheta nad chemicznym składem chromosomów.

Równoległe powstawały hipotezy dotyczące działania genów i zależności między genem a cechą. Najważniejsza była przedstawiona przez Georga Beadle’a i Edwarda Tatum w latach 40. hipoteza „jeden gen – jeden enzym”, wskazująca na przyczynową zależność między genem a cząsteczką efektorową (białkiem)¹¹. Gen pojmuje się tu jako samodzielną jednostkę sprawczą, której sprawczość nie zależy od środowiska. W ten sposób materialną naturę genów zaczęto łączyć z ich sprawczą nadrzędnością w procesach biochemicznych i fizjologicznych. Mendlowską zależność między genem a cechą skrócono do korespondencji między informacją zawartą w genie a białkiem realizującym program genowy.

W 1944 r. Oswald Avery, Colin MacLeod i Maclyn McCarty wykazali, że substancja opisana przez Griffitha jest czystym DNA¹², w 1950 r. Alfred Hershey i Martha Chase dowiedli, że DNA jest materiałem genetycznym wirusów, a w 1953 r. James D. Watson i Francis Crick, wykorzystując wyniki uzyskane przez Rosalind Franklin, Maurice Wilkinsa, Erwina Chargaffa i innych, zaproponowali model budowy DNA¹³, którego własności (w tym komplementarność, implikująca sposób kopiowania) przekonały większość biologów, że DNA jest materialnym podłożem genów. Wielu biologów postawiło znak równości między strukturą (sekwencją nukleotydów) i funkcją genu (określanie cech)¹⁴. Stało się możliwe połączenie wiary w samodzielną sprawczość genu z jego materialną bazą: skoro gen to odcinek DNA, DNA musi odgrywać dominującą rolę w dziedziczeniu i życiu komórki.

Powody popularności tezy o dominującej roli DNA wykraczają poza kwestie naukowe i metodologiczne; tkwią w psychologii, kulturze i polityce. Zapewniając przewidywalność struktur białkowych (na którą nie pozwalały koncepcje klasycz-

¹⁰ Por: F.H. Portugal, J.S. Cohen, *A Century of DNA. A History of the Discovery of the Structure and Function of the Genetic Substance*, MIT Press (wyd. 4, 1979).

¹¹ Jedną z hipotez dotyczących sposobu działania genów podał w 1903 r. L. Cuenot, a w 1908 A. Garrod. Por. R. Olby, *The Path to Double Helix*. Macmillan 1974.

¹² O.T. Avery, C.M. MacLeod, M. McCarty, *Studies on the chemical transformation of pneumococcal types*, „Journal of Experimental Medicine” 1944, nr 79, s. 137–158.

¹³ J.D. Watson, F.H.C. Crick, *Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid*, „Nature” 1953, nr 171, s. 737–738.

¹⁴ R.C. Olby, *Francis Crick, DNA and the central dogma*, „Daedalus” 1972, s. 227–280; F.H. Portugal, J.S. Cohen, *A Century of DNA*, dz. cyt.

ne), molekularny opis genów umożliwił stosowanie redukcjonizmu, który upraszcza pojęcie życia i daje poczucie panowania nad nim¹⁵. Język molekularny przyczynił się też do przejmowania przez biologów wzorca nauki z fizyki¹⁶, co wraz z redukcjonizmem dodawało popularności koncepcji dominującej roli DNA. Po znacznej demilitaryzacji badań naukowych część fizyków i chemików (np. Crick) zajęła się po 1945 r. biologią¹⁷. Nie bez wpływu było też piękno podwójnej helisy¹⁸.

Uznanie genu za główny element wyjaśniający biologii, samodzielny determinant fenotypu i rozwoju organizmu oraz czynnik dziedziczności stanowiło dalsze odejście od idei Mendla o wpływie wszystkich elementów materialnych obecnych w komórce na powstawanie cech organizmu¹⁹. Następny krok ku rezygnacji z teoretycznego uwzględnienia morfologii komórki i organizmu na rzecz „programu genetycznego” zrobiono w latach 50. pod wpływem cybernetyki²⁰. Koncepcja kodu i programu genetycznego znalazła pełny wyraz u François Jacoba i Jacques’a Monoda w 1961 r. opisujących mechanizm regulacji ekspresji genów u bakterii²¹.

Po poznaniu kodu genetycznego łączącego konkretne trójki nukleotydowe z konkretnymi aminokwasami za kluczowy element molekularnie rozumianego genu uznano w latach 60. kolinearność sekwencji DNA i odpowiadającą jej sekwencję aminokwasową. Skończona, liniowa sekwencja nukleotydów miała zawierać pełną instrukcję powstawania komplementarnej, skończonej i liniowej sekwencji reszt aminokwasowych polipeptydu. Koncepcję tę wyraża tzw. centralny dogmat biologii molekularnej, mówiący, że DNA zawiera informację niezbędną do powstania mRNA, który przy współudziale również kodowanych przez DNA funkcjonalnych RNA (rRNA, tRNA) przekładany jest na sekwencje aminokwasów białek. Białka te oddziałują ze sobą w komórce, tworząc funkcje fizjologiczne, procesy rozwojowe i struktury morfologiczne. Przekształcanie informacji zawartej w DNA pojęto jako proces jednokierunkowy i deterministyczny, co zachęcało do redukcji wyjaśnień zjawisk biologicznych do poziomu genowego²². Dogmat centralny wyraża ewolucyjny postulat Weismanna²³ (niekoniecznie sprzecz-

¹⁵ R.C. Olby, *The Path to Double Helix*, Macmillan 1974.

¹⁶ L.E. Kay, *The Molecular Vision of Life: Caltech, the Rockefeller Foundation, and the Rise of the New Biology*, Oxford University Press, wyd. 2, 1996.

¹⁷ S. Shostak, *Death of life*, Macmillan 2000.

¹⁸ H. Judson, *The Eight Day of Creation: Makers of the Revolution in Biology*, Simon & Shuster 1979.

¹⁹ S.A. Newman, *Developmental mechanisms: putting genes in their place*, „Journal of Biosciences” 2002, nr 27, s. 97–104.

²⁰ L.C. Dunn, *A Short History of Genetics*, McGraw-Hill, New York 1965.

²¹ F. Jacob, J. Monod, *Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins*, „Journal of Molecular Biology” 1961, nr 3, s. 318–356.

²² S. Rose, *Making sense of nature*, *The Lancet* 361, 537 (2003).

²³ J. Griesemer, *What is 'epi' about epigenetics?*, „Annals of the New York Academy of Sciences” 2002, nr 981, s. 1–14.

ny z niegenocentryczną wizją dziedziczenia²⁴), czyli ostre odgraniczenie linii płciowej, przekazywanej w stałej formie przez pokolenia, od linii somatycznej, podlegającej rozwojowi i śmierci.

2. Redukcjonizm w genetyce

Jak wskazywaliśmy, molekularne rozumienie genu zakłada, że gen jest nie tylko warunkiem koniecznym zachodzenia określonych procesów w komórce i przekazywania cech fenotypowych, ale też warunkiem (niemal) wystarczającym tych zjawisk. Jest to determinizm redukjonistyczny, w którym cechy i funkcje organizmu sprowadza się przyczynowo do informacji zawartej w genach. Choć nie neguje się tu wpływu czynników środowiskowych na cechy organizmu, to kluczowe miejsce przypisuje się genom²⁵.

Stanowisko to ma dwie konsekwencje, które w sposób nieco przerysowany można przedstawić następująco. Po pierwsze, cechy organizmu zależą od jego genów w sposób, który je uprzywilejowuje w porządku przyczynowym. Rola środowiska jest marginalna; może ono co najwyżej modyfikować (niekiedy kluczowe) cechy organizmu, lecz nie decyduje o ich wystąpieniu ani o tym, jakie są granice odstępstwa od normy. Po drugie, gen uznaje się za samoistną jednostkę, której istnienie i funkcje w niewielkim stopniu zależą od warunków wewnątrzkomórkowych, takich jak np. struktura przestrzenna komórki czy kolejność zachodzących w niej procesów. Warunki te uznaje się za otoczenie genów, które determinuje fenotyp, a nie za elementy, które oddziałują na geny i bez których geny byłyby „martwymi” związkami chemicznymi. Przeciwnie, geny są jedynymi „żywymi” elementami komórki determinującymi środowisko wewnątrzkomórkowe i fenotyp organizmu.

Na tym deterministyczno-redukjonistycznym ujęciu genu opiera się projekt poznania genomu ludzkiego (HUGO). Jeszcze dziesięć lat temu wielu biologów uważało, iż określenie liniowej sekwencji DNA pozwoli zrozumieć funkcje biologiczne genów. Na przykład Walter Gilbert prowokacyjnie i przesadnie mówił: „Trzy miliardy zasad sekwencji genomu ludzkiego można zapisać na dysku kompaktowym, włożyć do kieszeni i powiedzieć – tu jest istota ludzka – to jestem

²⁴ E. Jablonka, M.J. Lamb, *Epigenetic Inheritance and Evolution*, Oxford University Press 1999 (wyd. 2). Por. też. M. Mamei, *Nongenetic selection and nongenetic inheritance*, „British Journal of the Philosophy of Sciences” 2004, nr 55, s. 35–71.

²⁵ Np. w podręczniku uniwersyteckim czytamy: “we know that the instruction for how the egg develops are written in the linear sequence of the bases along the DNA of the germ cells”; J.D. Watson, N.H. Hopkins, J.W. Roberts, J.A. Seitz, A.M. Weiner, *Molecular Biology of the Gene*, Cummings, Menolo Park 1987 (podkreślenie nasze). Por. np. D.M. Kurnitt, W.M. Layton, S. Matt-hysse, *Genetics, chance, and morphogenesis*, „American Journal of Human Genetics” 1987, nr 41, s. 979–995.

ja”²⁶. Wielu biologów, lekarzy, polityków i dziennikarzy potraktowało te uwagi serio, a metaforyka zawartego w DNA projektu na człowieka nadal obecna jest w materiałach edukacyjnych National Human Genome Program, współorganizatora HUGO²⁷.

3. Oczekiwane i nieoczekiwane konsekwencje redukcjonizmu

Redukcjonistyczne uproszczenia zauważano dość wcześnie. Gdy w połowie lat 80. opracowano projekt HUGO, został on skrytykowany za to, że koncentruje uwagę na uzyskaniu wyłącznie informacji liniowej zawartej w DNA²⁸. Jak na ironię – dziesięć lat później HUGO wykazał, że determinizm i redukcjonizm nie znajdują poparcia w materiale doświadczalnym. Badanie sekwencji liniowej nawet prostych genomów nie wystarcza do przypisania funkcji dużej części regionów kodujących polipeptydy czy RNA.

Wielu biologów molekularnych dziwiły wstępne wyniki sekwencjonowania genomu człowieka, wskazujące, że genów kodujących produkty białkowe jest 2–3 razy mniej, niż przyjmowano, rozpoczynając HUGO. W prasie popularnej i literaturze naukowej 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 białek²⁹. To zdziwienie samo jest zaskakujące, skoro przynajmniej od pięciu lat podejrzewano, że ludzki genom liczy 30–40 tysięcy genów³⁰, jasne było, że jedna sekwencja DNA może kodować kilka form białka, wiedziano, że białka mogą ulegać modyfikacjom, a złożoność proteomu (ogółu białek komórkowych) jest daleko większa niż genomu. Wiadomo też było, że genomy odległych ewolucyjnie organizmów bywają podobne nawet w obszarach nie kodujących produktów białkowych³¹.

Za zaskoczenie biologów wynikami HUGO odpowiada m.in. redukcjonistyczne oczekiwanie, że znajomość genów w izolacji od ich otoczenia wewnątrz- i zewnątrzkomórkowego pozwoli poznać nie tylko tajemnice organizmów żywych, ale i tajemnicę życia psychicznego. W lutym 2003 r. James D. Watson prorokował:

²⁶ W. Gilbert, *Vision of the grail*, w: *The Code of Codes*, D.J. Kevles, L. Hood (red.), Harvard Univ Press 1992, s. 83–97.

²⁷ Jedną z publikacji dla uczniów nosi tytuł *From the Blueprint to You*, a jeden z jej rozdziałów – „DNA as the Instruction Book”; zob <http://www.genome.gov/12511466>.

²⁸ A.I. Tauber, S. Sarkar, *The human genome project: has blind reductionism gone too far?*, „Perspectives in Biology and Medicine” 1992, nr 35, s. 220–235.

²⁹ Por. np. „Nature” *The human genome* ze stycznia 2001 r. oraz numer poświęcony 50 rocznicy odkrycia DNA („Nature”, 23 stycznia 2003).

³⁰ Dane z końca 2004 r. sugerują, że jest ich 20–25 tys.

³¹ M.in. dlatego popularny staje się złagodzony redukcjonizm. Por. W. Gelbart, *Databases in genomic research*, „Science” 1998, nr 282, s. 659–661.

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 zachowań³².

Jak mówi Richard C. Lewontin, „Biologia molekularna stała się religią, a biologowie molekularni są jej prorokami”. Pewne hipotezy cząstkowe podniesiono do rangi dogmatów metafizycznych, co wraz z redukcjonizmem każe błędnie interpretować znane fakty. Religia ta coraz głębiej zakorzenia się w świadomości laików. Np. media podawały jako sensacyjną informację (choć fakty, które relacjonowano, były znane wiele lat przed zakończeniem HUGO³³), że liczba i sekwencja genów jest u człowieka i u szympansa, czy u człowieka i myszy, tak podobna, że nie może decydować o różnicach pomiędzy tymi organizmami. Dane te brzmią sensacyjnie dla redukcjonistycznego deterministy – jeśli za cechę fenotypową odpowiada gen i poza nim nic więcej, to organizmy podobne genotypowo powinny być podobne fenotypowo.

4. Informacja genetyczna

Jedną z charakterystycznych cech redukcjonistycznego determinizmu w genetyce jest zestaw pojęć i metaforyka związana z informacją. O DNA mówi się, że jest *nośnikiem* informacji, która za pośrednictwem *transkrypcji*, *translacji*, *redagowania* itp. prowadzi do powstawania określonych produktów białkowych, tkanek i organów. Zestaw ten sprawia, że i w słabszych wersjach redukcjonistycznego determinizmu (np. gdy czynniki środowiskowe i genetyczne uznaje się za przyczynę wystąpienia konkretnej cechy organizmu) przyjmuje się, że tylko geny „kodują” tę cechę. Posługiwanie się pojęciem informacji zawartej w genach nie jest jednak niekontrowersyjne.

Zgodnie z cybernetycznym pojęciem informacji – jest nią cokolwiek, co zmienia stan układu. Tak pojęta informacja jest przyczynową kowariancją lub też systemową zależnością przyczynową. Jest ona miarą uporządkowania całego systemu. Przyjmując to pojęcie informacji, należałoby uznać, że sekwencje DNA to, obok pozostałych elementów komórki i środowiska, jedno ze źródeł informacji. Korzystanie w odniesieniu do genów z tego deterministycznego i systemowego (a więc antyredukcjonistycznego) pojęcia informacji nie uprzywilejowuje genów w procesach przyczynowych na poziomie komórki czy organizmu.

³² J.D. Watson, *The DNA revolution – future visions*, „Time”, 17 lutego 2003, s. 54.

³³ R.C. Strohmman omawiał je w 1997 r., w: *The coming of Kuhnian revolution in biology*, „Nature Biotechnology” 1997, nr 15, s. 194–200; por. też: R.C. Strohmman, *Linear genetics, non-linear epigenetics: complementary approaches to understanding complex diseases*, „Integrative Physiological and Behavioral Science” 1995, nr 30, s. 273–282. Podobnie pisał P. Holland, *The future of evolutionary developmental biology*, „Nature” 1999, Supplement 402: C41.

Pojmowanie genu jako centralnego nośnika informacji wydaje się pochodną m.in. specyfiki badań laboratoryjnych, gdzie niezmiennosc warunków, utrzymywanie większości parametrów na stałym poziomie i modyfikowanie jednego lub kilku z nich jest jednym z kluczowych wymagań metodologicznych. W układzie *in vitro* pomija się lub znacząco ogranicza np. procesy biochemicznej czy fizjologicznej regulacji transkrypcji i translacji, działające w sposób nieciągły i zależny od otoczenia, a w warunkach naturalnych wpływające przyczynowo na powstawanie produktu lub produktów genu. W badaniach zaprojektowanych tak, by poznać DNA, DNA staje się nadrzędną przyczyną powstania polipeptydu czy efektorowego RNA. Ponieważ w laboratorium układem informacyjnym są zadane warunki eksperymentu, naturalnemu układowi biologicznemu, z którego DNA pochodzi, przypisuje się cechy układu laboratoryjnego. Zniekształca to wiedzę o DNA i sugeruje, że DNA jest uprzywilejowaną i uprzywilejowującą przyczyną w układzie biologicznym (w komórce, organizmie itd.)³⁴, w którym faktycznie – tak jak w układzie laboratoryjnym – przyczynowość jest rozproszona³⁵.

Nadrzędność przyczynową genu umożliwia intencjonalne pojęcie informacji. Przypisuje ono genowi znaczenie określone przez funkcję nadawaną mu w procesie selekcji naturalnej. Geny widzi się jako zawierające informację będącą nie tylko rezultatem powiązania z fenotypem, lecz wynikiem faktu, że celem genu jest wytworzenie konkretnego fenotypu³⁶. Tak pojęte geny są intencjonalnie nakierowane na efekt („koduja” konkretną cechę), a ich funkcją (czyli: zadaniem) jest spowodowanie pojawienia się cechy. Tym samym z przyczyny sprawczej DNA zamienia się w przyczynę celową. To pojęcie informacji jest zgodne z redukcjonizmem, ponieważ przypisuje DNA dominującą rolę w procesach biologicznych, lecz nie zgadza się z determinizmem, ponieważ ma charakter intencjonalny.

Pojęcie informacji genetycznej obecne w redukcjonistyczno-deterministycznej biologii molekularnej jest bardziej metaforą niż pojęciem teoretycznym³⁷. Obecna wiedza pozwala twierdzić jedynie, że sekwencja DNA odpowiada pierwszo-

³⁴ J.S. Robert, “Constant factors and hedgeless hedges: our heuristics and biases in biological research”, <http://philsci-archive.pitt.edu/archive/00000897/00/Robert.pdf>.

³⁵ R.D. Gray, *Selfish genes or developmental systems?*, w: *Thinking about Evolution: Historical, Philosophical and Political Perspectives*, R.S. Singh, C.B. Krimbas i in. (red.), Cambridge University Press 2001; zob. też Principle E. Griffith, R.D. Gray, *Developmental systems and evolutionary explanation*, w: *The Philosophy of Biology*, D.L. Hull, M. Ruse, Oxford Univ. Press 1994, s. 117–145.

³⁶ Język informacyjny umożliwia przeciwstawienie przyczyn genowych środowiskowym. Por. M. Smith, *The concept of information in biology*, „Philosophy of Science” 2000, nr 67, s. 177–194.

³⁷ M. Bunge, *The Mind-Body Problem*, Pergamon Press, Oxford, s. 14. Por. też S. Sarkar, *Biological information: a sceptical look at some central dogmas of molecular biology*, w: S. Sarkar, *The Philosophy and History of Molecular Biology: New Perspectives*, Kluwer 1983, s. 187–232.

rzędowej strukturze polipeptydu³⁸. Poza tym obszarem pojęcie informacji to skrót myślowy, odnoszący się do wybranych związków przyczynowych i korelacji statystycznych³⁹. Za tę niespójność po części odpowiadają osobiste fascynacje osób kształtujących genetykę. Watson i Crick pozostawali pod wpływem teorii informacji (z 1948 r.) Claude Shannona, który inspirował Erwina Schrödingera piszącego m.in. o „kodzie życia”⁴⁰. Fascynacje te nie znikają:

Pogląd, że genom jest księgą, nie jest, ściśle mówiąc, nawet metaforą. Jest literalną prawdą. [...] Łańcuch DNA jest informacją, wiadomością zapisaną w chemicznym kodzie [...] w sposób, który może być przez nas zrozumiany⁴¹.

5. Wykraczając poza redukcjonizm

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 tworzą funkcjonalne moduły, wzajemnie od siebie zależne i powiązane wspólnymi węzłami; moduły te tworzą sieci metaboliczne, sieci przekazywania sygnałów komórkowych oraz sieci regulacyjne. Wszystkie te elementy składają się na dynamiczny układ zdolny do wielostronnego współdziałania z otoczeniem⁴². 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 składnikami⁴³.

Dotychczasowe badania wykazały, że zmiany w ekspresji genów są częścią procesów różnicowania i tworzenia form przestrzennych. Opis zmian ekspresji

³⁸ K. Sterelny, *Niche construction, developmental systems, and the extended replicator*, w: S. Oyama, P.E. Griffiths, R.D. Gray (red.), *Cycles of Contingency*, MIT Press (2001); K. Sterelny, *The genetic program' Program: a commentary on Maynard-Smith on information in biology*, „Philosophy of Science” 2004, nr 67, s. 195–201. P.E. Griffiths, R.D. Gray, *Replicator II: judgement day*, „Biol. Philosophy” 1997, nr 12, s. 471–492. E. Jablonka, E. Szathmari, *The evolution of information storage and heredity*, „Trends in Ecology and Evolution” 1995, nr 10, s. 206–211. P. Godfrey-Smith, *Genes do not encode information for phenotypic Traits*, w: C. Hitchcock (red.), *Contemporary Debates in the Philosophy of Science*. Oxford: Blackwell, 2004, s. 275–289. Por. też teksty na: <http://philsci-archiv.pitt.edu>.

³⁹ P.E. Griffiths, *Genetic information: A metaphor in search of a theory*, „Philosophy of Science” 2001, nr 68, s. 394–412 oraz <http://www.usyd.edu.au/hps/preprints/preprint8/GriffithsI.pdf>.

⁴⁰ E. Schrödinger, *Czym jest życie*, Prószyński i S-ka, Warszawa 1998.

⁴¹ M. Ridley, *Genome: The Autobiography of a Species in 23 Chapters*, Harper and Collins 1999, s. 7 i 13.

⁴² B. Palsson, *The challenges of in silico-biology*, „Nature Biotechnology” 2000, nr 18, s. 1147–1150.

⁴³ L.H. Hartwell, J.J. Hopfield, S. Leibler, A.W. Murray, *From molecular biology to modular cell biology*, „Nature” 1999, Supplement 402, C47.

genów nie wystarcza do pełnego wyjaśnienia procesu morfogenezy, gdyż sposób aktywacji lub hamowania ekspresji genów zależy od stanu całej komórki, na którą wpływa m.in. oddziaływanie z sąsiednimi komórkami⁴⁴. Proces różnicowania i tworzenia form jest jednak stabilny pomimo fluktuacji zarówno na poziomie molekularnym, komórkowym, jak i fizjologicznym, oraz mimo zmian w otoczeniu.

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 stabilność w szerokim zakresie warunków zewnątrz- i wewnątrzkomórkowych⁴⁵. Stabilność nie jest cechą genów, białek czy RNA, lecz układu⁴⁶. Sterowanie układem nie opiera się na regulacji kilku kluczowych punktów, lecz jest w nim rozproszone. Reguły rządzące siecią umożliwiają zachowanie stałego fenotypu mimo znaczących zmian w elementach składowych. Poznanie takich struktur wymaga najpierw poszukiwania związków między parametrami sieci, a dopiero później ustalania wartości tych parametrów⁴⁷. Zachowań złożonych struktur biochemicznych i fizjologicznych nie można zrozumieć wyłącznie na podstawie znajomości elementów składowych, ponieważ funkcja określonej sekwencji DNA zależy od szeroko rozumianego kontekstu. Znajomość genotypu dostarcza jedynie bardzo ogólnej wiedzy o szeregu możliwych fenotypowych realizacji⁴⁸.

Organizm jest całością fizyczną podległą prawom mechaniki⁴⁹. Struktura przestrzenna komórki, ściśle związana ze strukturą biochemiczną i fizjologiczną, uczestniczy w powstawaniu stabilnych profili ekspresji sekwencji DNA i stabilnych układów białkowych⁵⁰. Ograniczenia topologiczne i mechaniczne, w których

⁴⁴ J.S. Robert, *Interpreting the homeobox: metaphors of gene action and activation in development and evolution*, „Evolution and Development” 2001, nr 3, s. 287–295; I. Lohmann, W. McGinnis, *Hox genes: it's all a matter of context*, „Current Biology” 2002, nr 12, s. 514–516; B.C. Goodwin, *The life of form. Emergent patterns of morphological transformation*, „Comptes rendus de l'Academie des sciences. Serie III, Sciences de la vie” 2000, nr 323, s. 15–21.

⁴⁵ U.S. Bhalla, R. Iyengar, *Emergent properties of networks of biological signaling pathways*, „Science” 1999, nr 283, s. 381–388; J.C. Dunlap, *Molecular bases for circadian clocks*, „Cell” 1999, nr 96, s. 271–290.

⁴⁶ N. Barkai, S. Leibler, *Robustness in simple biochemical networks*, „Nature” 1997, nr 387, s. 913–917.

⁴⁷ H. Bolouri, E.H. Davidson, *Modeling transcriptional regulatory networks*, „BioEssays” 2002, nr 24, s. 1118–1129.

⁴⁸ M. Kirschner, J. Gerhart, T. Mitchion, *Molecular 'vitalism'*, „Cell” 2000, nr 100, s. 79–88.

⁴⁹ Por: D.E. Ingber, *Tensegrity I. Cell structure and hierarchical systems biology*, „Journal of Cell Science” 2003, nr 116, s. 1167–1173, D.E. Ingber, *Tensegrity II. How structural networks influence cellular information processing networks*, „Journal of Cell Science” 2003, nr 116, s. 1397–1408.

⁵⁰ Por: 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” 2003, nr 307, s. 355–61.

zachodzą procesy rozwoju, stanowią istotny element kontekstu odczytywania i przekształcania informacji genetycznej. Istniejące techniki nie pozwalają jednak oszacować, w jakim stopniu ekspresja genów zależy od sekwencji DNA, a w jakim od innych czynników.

Dopiero od niedawna w badaniach genetycznych (zwłaszcza w genetyce medycznej) uwzględnia się biochemiczną i genetyczną heterogeniczność komórek tworzących organy i tkanki. Heterogenność na poziomie subkomórkowym, w postaci np. ustrukturalizowania cytoplazmy, nadal pomija się w badaniach molekularnych, w których trójwymiarowa struktura cytoplazmy ulega zniszczeniu⁵¹. Ponadto wielopoziomowość organizmów sprawia, że większość zjawisk nie ma prostych wyjaśnień deterministycznych⁵². Liczba możliwych kombinacji samych oddziaływań genów oraz różnych form białek sprawia, że można mówić o biologicznej zasadzie nieoznaczoności⁵³. Na wyższych piętach organizacji (oddziaływanie między elementami struktury komórki, między różnymi komórkami, procesy różnicowania tkanek i organów) pojawiają się nowe reguły, które można uznać za przyczynę procesów biologicznych w większym stopniu niż geny⁵⁴.

6. Tożsamość genu

Niepełność deterministycznego redukcjonizmu ujawnia się też w tym, że pojęcie informacji i przypisywanie genom centralnej roli w procesach wewnątrzkomórkowych i na poziomie organizmu wymagałoby wyraźnego wskazania, która sekwencja DNA należy do genu, a która nie. Bez wskazania granic genu sprowadzanie rozmaitych procesów biologicznych – nawet gdyby unikało wskazanych wyżej trudności – do genów traci wartość wyjaśniającą. Istnieje wiele definicji genu. Definicja tradycyjna mówi o dziedzicznym elemencie fenotypu, niezależnie od tego, w jaki sposób kodowana jest informacja niezbędna do jego powstania. Gen może być np. odcinkiem chromosomu powiązanim z cechą fenotypową. Klasyczna definicja molekularna określa gen jako odcinek DNA kodujący polipeptyd⁵⁵. W zmodyfikowanej definicji gen obejmuje także bliskie sekwencje regulatorowe, co pozwala określić go jako „jednostkę transkrypcji”.

⁵¹ T.F. Massoud, S.S. Gambhir, *Molecular imaging in living subjects: seeing fundamental biological processes in a new light*, „Genes & Development” 2003, nr 17, s. 545–580; R. Brent, *Functional genomics: learning to think about gene expression data*, „Current Biology” 1999, nr 9, s. 338–341.

⁵² S. Kitano, *Systems biology: a brief overview*, „Science” 2002, nr 295, s. 1662–1664.

⁵³ M. Fikus, *Granice modyfikacji genetycznych – spojrzenie biologa*, w: B. Chyrowicz, (red.), *Granice ingerencji w naturę*, TN KUL 2001, s. 22.

⁵⁴ Przykładem cech emergentnych są np. rytmy dobowe. Por: J.C. Dunlap, *Molecular bases for circadian clocks*, „Cell” 1999, nr 96, s. 271–290.

⁵⁵ K. Waters, *Genes made molecular*, „Philosophy of Science” 1994, nr 61, s. 163–185.

⁵⁶ Por. C.D. Epp, *Definition of a gene*, „Nature” 1997, nr 389, s. 537.

W świetle nowych odkryć biologii molekularnej, wskazujących na istnienie złożonych i wzajemnie warunkujących się procesów związanych z powstawaniem polipeptydu, nawet zmodyfikowana definicja staje się niewystarczająca. Uproszczeniem jest statyczna i prosta zależność między sekwencją DNA a sekwencją polipeptydu. Wskazuje na to nakładanie się genów, istnienie alternatywnych promotorów, odległych sekwencji wzmacniających i wyciszających, alternatywne składanie transkryptów i poliadenylacji, redagowanie mRNA, nieprawidłowe korygowanie transkryptów, funkcjonalne znaczenie niekodujących produktów białkowych RNA (ncRNA) czy złożone procesy regulacji epigenetycznej. Nie jest także prawdą, że większość informacji genetycznej ulega ekspresji w postaci białek (przynajmniej w organizmach wyższych).

Wydaje się, że pełniejsza definicja molekularna genu winna obejmować cały zespół transkrypcyjny, definiowany jako miejsce genomu, wytwarzające z tej samej nici DNA jeden lub więcej zbliżonych transkryptów (wraz z elementami cis-aktywnymi). Dany region DNA może kodować jedno lub więcej białek i/lub jeden bądź więcej funkcjonalnych RNA. Ta rozszerzona definicja molekularna nie obejmuje jednak np. zjawiska nakładających się transkryptów, które kodować mogą różne produkty, czy powstawania różnych mRNA w wyniku trans-splicingu (wspólnego składania różnych mRNA). Nie jest jasne, czy definicja ta obejmuje np. nakładające się transkrypty antysensowne, które mogą uczestniczyć we wzajemnej regulacji w układzie cis i które według węższej definicji molekularnej należałoby uznać za części tego samego genu⁵⁶. Nie wiadomo też, czy ncRNA wchodzi w zakres definicji genu, którego aktywność regulują⁵⁷.

Dotychczasowe próby zdefiniowania genu koncentrowały się na sekwencji kwasu nukleinowego, przyczynowo zaangażowanej w syntezę polipeptydu bądź funkcjonalnego RNA. Próby te można określić wspólnym mianem „pojęcia genu jako DNA” (*DNA centered gene concept*). Obecne w tej definicji odniesienia do różnych funkcjonalnie istotnych czynników dotyczą zawsze fragmentów DNA niezbędnych do syntezy polipeptydu lub funkcjonalnego RNA⁵⁸.

Przekonanie o dominującej roli DNA opiera się na dwóch tezach. Pierwsza głosi, że DNA jest zdolne do *samopowielania*, druga – że DNA *kieruje* syntezą białek. Obie te tezy są jednak fałszywe. DNA nie jest zdolny do samopowielania poza skomplikowaną maszyną białkową, która prowadzi proces replikacji. Obie oryginalne nici podwójnej helisy zostają w tym skomplikowanym procesie skopiowane, a powstające błędy poprawia wspomniana maszyna białkowa. DNA jest cząsteczką bierną biochemicznie, nie może więc dokonywać korekty powsta-

⁵⁷ J. Couzin, *Breakthrough of the year: small RNAs make big splash*, „Science” 2002, nr 298, s. 2296–2297.

⁵⁸ P. Portin, *The concept of the gene: a short history and present status*, „The Quarterly Review of Biology” 1993, nr 68, s. 173–223.

wania białka. DNA określa jedynie liniową sekwencję aminokwasów nowo powstającego białka, a synteza polipeptydu następuje w wyniku działania obecnego w komórce systemu białkowego. Z kolei liniowy polipeptyd nie jest identyczny z funkcjonalnym białkiem, gdyż musi zostać przekształcony w procesach, które w części zależą od otoczenia komórkowego.

DNA nie kieruje też syntezą białek, ponieważ jest on zintegrowany z komórką magazynem informacji o liniowej sekwencji aminokwasów, które tworzą białka. Informacja ta uruchamiana jest i realizowana w procesach kierowanych przez białka, w zorganizowanej przestrzeni cytoplazmy⁵⁹. Informacja obecna w DNA to tylko część informacji niezbędnej do powstania białka, której część ma naturę architektoniczną, przenoszona przez kształty i struktury cząsteczek i organelli komórkowych⁶⁰.

Pojęcie genu *jako* DNA wyrasta z redukcjonistycznego determinizmu przyjmującego, że dla syntezy polipeptydu sekwencje DNA są bardziej realne i przyczynowo ważniejsze niż inne czynniki. Tu też ujawniają się kolejne trudności redukcjonistycznego determinizmu. Np. jednym z celów HUGO było wyizolowanie onkogenów. Spodziewano się, że geny te da się opisać, sklasyfikować i powiązać z charakterystycznymi typami nowotworów. Od tego czasu dość dobrze poznano wczesne etapy powstawania nowotworów i szereg onkogenów, lecz żaden z nich nie jest naturalnie czy fizjologicznie wyodrębnioną całością. Całością taką nie jest też nowotwór, który nie jest procesem fizjologicznym, lecz jego zakłóceniem. Normalny proces można opisać za pomocą parametrów mieszczących się w granicach zmienności, natomiast procesy zakłócone mogą mieć o wiele więcej odmian⁶¹.

7. Alternatywne koncepcje genu

Wady redukcjonistycznego determinizmu i właściwego mu pojęcia informacji kazały nie tylko na nowo spojrzeć na rolę genu w procesach regulacji i dziedziczenia, ale też zrewidować samo pojęcie genu, którego nie można sprowadzać do samej sekwencji DNA czy nawet do wybranego obiektu fizycznego. Pojęcie genu i rozumienie roli sekwencji DNA w procesach wewnątrz- i zewnątrzkomórkowych

⁵⁹ Por: R.C. Lewontin, *The DNA era*, „GeneWatch” 2003, nr 16 (4), <http://www.genewatch.org/genewatch/articles/16-4lewontin.html> oraz R. C. Lewontin, *The Triple Helix. Gene, Organism and Environment*, Harvard University Press (2000).

⁶⁰ G. Albrecht-Buehler, *In defense of 'nonmolecular' cell biology*, „International Review of Cytology” 1990, nr 120, s. 191–241; M. Mameli, *Nongenetic selection and nongenetic inheritance*, „British Journal of the Philosophy of Sciences” 2004, nr 55, s. 35–71; J. Sapp, *Beyond the Gene. Cytoplasmic Inheritance and the Struggle for Authority in Genetics*, Oxford University Press 1987; P. Wojtaszek, *Genes and plant cell wall: a difficult relationship*, „Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society” 2000, nr 75, s. 437–475.

⁶¹ L. Moss, *What Genes Can't Do*, The MIT Press 2004.

musi uwzględniać zwrotne zależności między DNA, pozostałymi elementami i własnościami komórki a całym organizmem. Nie można więc przypisywać mu centralnej roli w procesach życiowych i w dziedziczeniu. Odejście od „genocentryzmu” pociągałoby za sobą zasadnicze zmiany metodologiczne. Poniżej przedstawiamy propozycje, które wydają się szczególnie interesujące i unikają metod *ad hoc* we włączaniu najnowszych odkryć biologii molekularnej.

Gen jako proces

Ewa Neumann-Held definiuje gen jako proces⁶², który w określonych, szeroko rozumianych warunkach środowiskowych aktywuje sekwencje DNA (czy mRNA) będące jego częścią i prowadzi do powstania polipeptydu lub funkcjonalnego RNA. Do takiego genu nie należą takie elementy stałe jak mechanizmy naprawy DNA, które tworzą rozwojową stabilność wewnętrznego środowiska komórki i umożliwiają ekspresję sekwencji DNA, ani (z powodu złożoności oddziaływań ponadgenomowych) dalsze etapy przekształcania polipeptydu lub funkcjonalnego RNA (fałdowanie, obróbka proteolityczna i nukleolityczna, oddziaływanie z kofaktorami, białkami, RNA i innymi składnikami komórki itd.), które uczestniczą w tworzeniu cech fenotypowych. Proces zwany genem integruje sekwencję DNA (lub RNA) i inne elementy nie będące DNA. Definicja procesualna jest relacyjna i wskazuje na oddziaływanie pomiędzy DNA (mRNA) a jego otoczeniem. DNA nie jest w tej koncepcji bardziej sprawczy niż inne elementy wewnątrz- i zewnątrzkomórkowe. Sekwencja DNA staje się genem tylko w otoczeniu wzajemnych oddziaływań rozmaitych elementów komórki i organizmu, a informacja genetyczna powstaje w wyniku oddziaływania między DNA a szeroko pojętym otoczeniem. Również informacja rozwojowa wyłania się w trakcie ontogenezy w wyniku wzajemnych oddziaływań DNA i kontekstu rozwojowego⁶³.

Gen rozpatrywany jako jednostka funkcjonalna nie jest statyczny i nie znajduje się ponad i poza procesami określającymi organizację komórkową i fizjologiczną⁶⁴. Jest „częścią procesów komórkowych i międzykomórkowych, funkcjonujących w wyniku działania skomplikowanego, samoregulującego się, dynamicznego i rozproszonego systemu organizacji”⁶⁵. Definicja procesualna genu przy-

⁶² E.M. Neumann-Held, *Can we find human nature in the human genome?*, w: *On Human Nature. Anthropological, Biological, and Philosophical Foundations*, A. Grunewald, M. Gutmann, E. M. Neumann-Held (red.), Springer 2002.

⁶³ G. Dover, *How genomic and developmental dynamics affect evolutionary processes*, „BioEssays” 2000, nr 22, s. 1153–1159; H.F. Nijhout, *Metaphors and the role of genes in development*, „BioEssays” 1990, nr 12, s. 441–446; J. Frankel, *Genes and structural patterns in ciliates: Vance Tartar and the „cellular architects”*, „Developmental Genetics” 1992, nr 13, s. 181–186.

⁶⁴ E.F. Keller, *Making Sense of Life: Explaining Biological Development with Models, Metaphors and Machines*, Harvard Univ Press, Cambridge 2002.

⁶⁵ Por. P. Lenartowicz SJ, *Elementy filozofii zjawiska biologicznego*, WAM, Kraków 1984.

pomina przez to koncepcję genu z wczesnych stadiów rozwoju genetyki, kiedy to gen rozumiano jako narzędzie poznania, a nie materialny obiekt.

Podobnie Keller odróżnia komórkowy „program rozwojowy” (*developmental program*) od „genetycznego programu służącego rozwojowi” (*genetic program for development*). Program genetyczny zlokalizowany jest w DNA (w genomie, w chromosomie) i stanowi matrycę syntezy sekwencji aminokwasów tworzących polipeptyd⁶⁶.

Rolę genów-procesów można rozpatrywać w ramach koncepcji pola morfogenetycznego⁶⁷, które jest ograniczoną, modułarną siecią interakcji. W jej obrębie określone są funkcje komórek w zależności od ich położenia względem siebie i oddziaływań z innymi komórkami.

Przykładem morfogenetycznie warunkowanego wpływu sekwencji DNA na rozwój organizmu jest udział sekwencji *Pax-6* w rozwoju oka owada. *Pax-6* jest jedną z pierwszych sekwencji, których kolejna aktywacja powoduje rozwój oka u muszki owocowej (*Drosophila*). Brak aktywności *Pax-6* całkowicie blokuje wykształcanie się oka, natomiast sztuczna ekspresja *Pax-6* prowadzi do powstania struktury oka w nietypowych miejscach organizmu. *Pax-6* uznano za nadrzędny gen kontrolny, włączający szlak rozwojowy oka. Efektem nie jest tu jednak sekwencja *Pax-6*, lecz produkt białkowy Pax-6, będący czynnikiem transkrypcyjnym, oddziałującym z sekwencjami regulatorowymi innych genów. Sekwencja *Pax-6* ulega ekspresji w innych strukturach zarodka, zwłaszcza w tych związanych z odbieraniem bodźców nerwowych. Funkcja sekwencji DNA w komórce zależy zatem w dużej mierze od czynników znajdujących się poza nią, a tkankowo-specyficzne, skoordynowane w czasie procesy różnicowania, w których ta sekwencja uczestniczy, wymagają regulacji jej ekspresji. Organizm jest zarówno przyczyną, jak i skutkiem siebie samego – a nie genów czy białek⁶⁸.

Gen rozproszony w procesach rozwoju

Bardziej radykalną zmianę rozumienia genu i jego roli w dziedziczeniu i funkcjonowaniu komórki zaproponowała już w 1985 r. Susan Oyama. Jej teoria systemów rozwojowych (*Developmental Systems Theory*, DST) stanowi propozycję nie

⁶⁶ Por. H. Atlan, M. Koppel, *The cellular computer. DNA: program or data?*, „Bulletin of Mathematical Biology” 1990, nr 52, s. 335–348. Jeśli program rozwojowy przypomina program komputerowy, to nie można go utożsamić z genomem. DNA jest źródłem danych dla programu opartego na mechanizmach komórkowych.

⁶⁷ L. Wolpert, *Positional information and the spatial pattern of cellular differentiation*, „Journal of Theoretical Biology” 1969, nr 25, s. 1–47 oraz C. Tickle, *Positional Information in Vertebrate Limb Development. An interview with Lewis Wolpert*, „The International Journal of Developmental Biology” 2002, nr 46, s. 863–867.

⁶⁸ E. Coen, *The Art of Genes: How Organisms Make Themselves*, Oxford Univ Press 1999.

tylko nowego rozumienia pojęcia genu, ale też programu badawczego, uwzględniającego w systematyczny sposób zależności między genami a innymi przyczynami w procesie rozwoju⁶⁹. DST jest rozwinięciem idei głoszonych od początku lat 70. przez Richarda Lewontina, podkreślającego złożoną i wzajemną zależność genów, organizmu i środowiska. Lewontin wskazywał, że zrozumienie procesów rozwoju osobniczego oraz ewolucji wymaga poznania przyczynowego przenikania się różnych, zwykle ujmowanych osobno, poziomów organizacji biologicznej⁷⁰.

System rozwojowy to układ elementów i wpływów fizycznych tworzących razem cykl życiowy konkretnej ewoluującej linii. Składniki systemu rozwojowego należą do wszystkich poziomów organizacji układów biologicznych: molekularnych, komórkowych, organizmalnych, ekologicznych, społecznych i biogeograficznych. Razem tworzą one sieć wzajemnie zależnych oddziaływań, które mogą być rozdzielone czasoprzestrzennie, lecz nie są deterministycznie ustalone. Czynniki te odtwarzają organizm międzypokoleniowo w powiązaniu z jego niszą środowiskową. Ewolucji podlegają połączone przyczynowo sekwencje podobnych, indywidualnych cykli życiowych (linie ewolucyjne), a dziedziczenie polega na powielaniu środków rozwojowych w kolejnych liniach potomnych. Dziedziczenie nie ogranicza się do przekazywania cech zakodowanych w DNA, ale ma wymiar epigenetyczny i ekologiczny. Obejmuje wszystkie cechy mogące trwać w kolejnych liniach ewolucyjnych.

W DST rozwój epigenetyczny dokonuje się od stanu nieodróżnicowanego, który w wyniku wielostronnych oddziaływań przekształca się w stan złożony. Formy biologiczne nie są przekazywane w postaci nienaruszonej ani w pełni odtwarzane w kolejnych pokoleniach, lecz w każdym pokoleniu podlegają rekonstrukcji w wyniku oddziaływania wielu fizycznych przyczyn, z których żadna nie jest nadrzędna. Informacja rozwojowa wyłania się w trakcie oddziaływań zasadniczo różnych i rozproszonych czynników rozwojowych. Także ewolucja polega według DST na ontogenetycznej rekonstrukcji informacji pochodzącej z rozmaitych źródeł w każdym pokoleniu. Procesy ontogenetyczne odpowiadają za powielanie linii ewolucyjnych i istotną ewolucyjnie zmienność.

Jeśli kwestie związane z rozwojem organizmów mają ponownie stać się składnikiem teorii ewolucji, powinien to być rozwój rozumiany jako integrujący geny w obręb organizmów, a organizmy w obręb wielu poziomów środowiskowych, które tworzą budowlę ontogenetyczną⁷¹.

⁶⁹ S. Oyama, P.E. Griffith, R.D. Gray, *Cycles of Contingency*, dz. cyt.

⁷⁰ R.C. Lewontin, *Gene, organism and environment*, w: *Evolution from Molecules to Men*, D.S. Bendall (red.), Cambridge University Press, N.Y. 1983, s. 273–285.

⁷¹ S. Oyama, *Evolution's Eye: A Systems View of the Biology-Culture Divide*, Duke University Press 2000 (cyt za: J.S. Robert, B.K. Hall, W.M. Olson, *Bridging the gap between developmental systems theory and evolutionary developmental biology*, „BioEssays” 2001, nr 23, s. 954–962).

DST uwzględnia dziedziczenie epigenetyczne i paragenetyczne, epigenetyczne wyłanianie się cech w trakcie rozwoju, jak również stochastyczność i nielinowości procesów biologicznych. Teoria ta podkreśla kontekstowość i współzależność jednych elementów wobec bieżącego stanu innych czynników. Rozróżnienie między „danymi” i „programem” – tak częste w opisach rozwijającego się organizmu – staje się tu nieużyteczne i mylące. Rola „danych” i „programu” jest wymienna: w jednych procesach sekwencja DNA może być programem przetwarzającym dane w postaci np. gradientów cytoplazmatycznych czynników transkrypcyjnych, a w innych sekwencja ta może dostarczać danych niezbędnych do aktywacji transkrypcyjnej (obecnej np. w cytoplazmie oocytu).

Mechanizmy przekazywania cech nie muszą być zlokalizowane wyłącznie w komórce czy w organizmie. Przykładami mogą być zjawiska wdrukowania w gospodarza, ustalania struktury kolonii niektórych owadów, dziedziczenie symbiontów u pewnych gatunków mszyc, wpływ zachowania rodziców czy bardziej ogólne zjawiska stabilności rozmieszczenia populacji i tworzenia nisz⁷². Według DST element układu jest dziedziczony, jeśli jest przekazywany między pokoleniami.

Na DST składają się nie tylko tezy teoretyczne, ale przede wszystkim perspektywy badawcze i propozycje metodologiczne dotyczące badania rozwoju ontogenetycznego i ewolucji organizmów. Ten rozmach metodologiczny DST bywa powodem krytyk. Wskazuje się na trudność zbudowania strategii doświadczalnej pozwalającej badać tak złożone, wzajemnie zależne procesy oraz nieprzewidywalne, dynamiczne i równoważne czynniki. Niejasne jest rozumienie przyczynowości zjawisk złożonych i istnienia (bądź nie) samoistnie wyróżnionego poziomu organizacji biologicznej, na którym byłyby zakotwiczone regulacyjne sieci uczestniczące w procesach rozwojowych. Czynniki suborganismalne, organizmalne i ponadorganismalne są w DST równie ważne. Wydaje się jednak, że poziomy wyższe i niższe są ograniczane przez reguły poziomu komórkowego⁷³.

8. Rzut oka w przyszłość

Przedstawione alternatywne koncepcje genu wymagają badań interdyscyplinarnych, zakrojonych na znacznie szerszą skalę niż obecnie. Wyniki tych badań

⁷² Tworząc nisze organizmy określają i tworzą własne środowisko. Ewolucja obejmuje tu wymianę pomiędzy organizmem a środowiskiem, odmiennie niż w ujęciu klasycznym, gdzie środowisko wymusza przystosowanie się organizmu. Por. <http://www.st-andrews.ac.uk/~seal/niche/index.html>. Nie jest to perspektywa „rozszerzonego fenotypu”, ponieważ obejmuje niegenetycznie dziedziczone efekty modyfikacji ekologicznych. Por. np.: R.L. Day, K.N. Laland, J. Odling-Smith, *Rethinking adaptation. The niche-construction perspective*, „Perspectives in Biology and Medicine” 2003, nr 46, s. 80–95.

⁷³ E.A. Di Paolo, *Cycles of contingency. Book review*, „Artificial Life” 2002, nr 8, s. 219–222, a także M.J. West-Eberhard, *Developmental Plasticity and Evolution*, Oxford University Press. 2003.

nie mogą oferować prostych i medialnie atrakcyjnych wyjaśnień, ponieważ muszą obejmować czynniki tak różne i tak złożone jak rozwój płodowy i wpływ otoczenia społecznego. W tym kierunku idzie np. zainaugurowany w 2001 r. projekt HUPO (*Human Proteome Organization*), mający na celu opisanie ludzkiego proteomu⁷⁴, oraz jeszcze bardziej skomplikowany projekt poznania fizjomu (*The Physiome Project*, TPP). Jego celem jest integracja genomiki i proteomiki w ramach fizjologii organizmu i zrozumienie w terminach ilościowych, jak struktura i funkcja komórek, tkanek i organów wyjaśnia złożone zachowania systemów żywych⁷⁵.

Zmiany paradygmatu genetyki powinny jednak następować ewolucyjnie. Koncepcja procesualna stanowi atrakcyjną alternatywę dla dzisiejszego paradygmatu genetyki i nie zamyka drogi do wciąż niewykonalnych w praktyce naukowej badań systemowych, postulowanych przez DST. Koncepcja procesualna stanowi nierewolucyjne odejście od redukcjonistycznego determinizmu. Pozwala stosować redukcjonizm tam, gdzie jest skuteczny, tj. w poznawaniu elementów składowych złożoności życia, pozostając w zgodzie z integrującą szczegółowe odpowiedzi perspektywą badania systemów naturalnych. Procesualna koncepcja genu może też stać się pierwszym krokiem na drodze pogodzenia genetyki (badającej struktury genetyczne) z embriologią (badającą procesy rozwojowe), których drogi rozeszły się jeszcze w czasach T.H. Morgana.

The Concept of Gene and the Genocentric Paradigm in Biology

A significant part of modern biology is based on the belief that the genes (or DNA) play a predominant role in the intracellular and hereditary processes. Biologists who rely on this simplified view of the role of the genes isolate, both conceptually and in their research programs, the two-way relationships between genes and the conditions in, and outside the cell, including – in the case of humans – social and cultural factors. Genocentrism is characterised by reductionist determinism and an inconsistent concept of genetic information. A rejection of genocentrism, on the other hand, offers a more adequate conception of the gene

⁷⁴ Samir Hanash discusses how HUPO aims to globalize proteomics research (review by Joanna Owens), „Drug Discovery Today” 2002, nr 7, s. 797–801; B.A. Merrick, *The human proteome organization (HUPO) and environmental health*, „EHP Toxicogenomics” 2003, nr 111, s. 1–5. Zob. też: <http://www.hupo.org>.

⁷⁵ <http://www.physiome.org/Home/> i E.J. Crampin, M. Halstead, P. Hunter, P. Nielsen, D. Noble, N. Smith, M. Tawhai, *Computational physiology and the physiome project*, „Experimental Physiology” 2004, nr 89, s. 1–26, P.J. Hunter, T.K. Borg, *Integration from proteins to organs: The Physiome Project*, „Nature Reviews Molecular and Cell Biology” 2003, nr 4, s. 237–243 oraz D. Noble, *Modelling the heart: insights, failures and progress*, „BioEssays” 2002, nr 24, s. 1155–1163.

as one of many elements of biological processes responsible for transmission of natural traits. But even though it is desirable to propose a transformation of the dominant ideas about the role of the gene in the intracellular and hereditary processes, such a change will require a major alteration of the definition of the gene, and a modification of research programs and methodology; in a word, it requires a change of the entire genetic theory. The scope and significance of such changes can be appreciated by considering two alternative conceptions of the gene – the processual conception of the gene and the developmental systems theory.