

WŁODZIMIERZ ZAGÓRSKI

## Wspomnienie o Piotrze Słonimskim – jednym z twórców genetyki molekularnej

W dniu 25 kwietnia 2009 roku w Paryżu zmarł profesor Piotr P. Słonimski, członek zagraniczny Polskiej Akademii Nauk.

Jego śmierć nie tylko nappełnia smutkiem przyjaciół i bliskich Profesora, ale też zuboża krajobraz naukowy Europy. Trudno jest w sposób skrótowy ująć całą działalność Profesora, zarówno naukową, jak i społeczną, będącą przez ponad 60 lat ważnym składnikiem tego krajobrazu.

Trudno, był to bowiem zarówno żołnierz podziemia, jak i naukowiec wizjoner oraz człowiek „Solidarności”, obywatel Polski i Francji, i ważny Europejczyk. Które z tych określeń najlepiej go charakteryzuje, niełatwo powiedzieć, przyjąć po prostu należy że w jego osobowości stapały się te wszystkie elementy. W tym szkicu, zważając na miejsce publikacji, poświęcę uwagę sprawom działalności naukowej Profesora, nie odmówię sobie jednak na początku przypomnienia jego roli w działaniu na rzecz Europy.

Kolejne cykle rozszerzeń Unii Europejskiej dążą do stworzenia na naszym kontynencie nowego ładu cywilizacyjnego. Ów ład, by być trwałym i znaleźć swoje miejsce w duszach i umysłach Europejczyków, winien mieć swój fundament we wspólnocie ideowej opartej o elementy oczywiste dla społeczeństw wszystkich państw Europy.

Jednym z takich łączników – zgodnie z duchem czasu – są dziś nauki przyrodnicze, posługujące się w całej Europie wspólnymi językami formalnymi i zasadą weryfikacji hipotez przez eksperyment. To w tej dziedzinie znikają bariery narodowe, nie one bowiem decydują o powtarzalności wyniku, czyli o kryterium prawdy naukowej. Zgodnie z tym, Unia rozpoczęła procesy wcielania nowych członków od otwierania im swoich programów badawczych nawet na kilka lat przed ostateczną decyzją o ich formalnym przyłączeniu. Takie działanie prowadzi do znacznego wzmocnienia istotnego zjawiska społecznego, którym jest powstawanie europejskiej wspólnoty badaczy. Z kolei działanie tej wspólnoty wpływa na powstanie jednolitej wizji otaczającego nas świata i dynamizuje europejską filozofię człowieka. Udział w tej wspólnocie jest więc udziałem w budowaniu nowej kultury kontynentalnej.

Piotr Słonimski był jednym ze współtwórców owej europejskiej wspólnoty badaczy i orędownikiem udziału Polaków w tworzeniu jej fundamentów. W jego laboratorium staże różnego typu i w różnych okresach (również tych trudnych) odbyło około 50 polskich naukowców, co zaowocowało równą ilością wspólnych z Polakami publikacji. Wraz z grupą francuskich biologów molekularnych skłaniał zrzeszenia międzynarodowe (FEBS, EMBO) do udzielania nam licznych stypendiów, a w chwili rozpoczęcia ostatecznego zmagania z systemem pojałtańskim był twórcą „Solidarite France-Pologne”, organizacji zwracającej uwagę świata naukowego na nasze sprawy oraz udzielającej stypendiów naukowych Polakom w kraju i za granicą. O szczegółach tej działalności Profesora wiele wiedziała prof. Barbara Skarga, będąca, wraz z prof. W. Gajewskim i profesorem W. Kunickim-Goldfingerem, uczestniczką zespołu przyznającego te stypendia. Mieszkanie Piotra Słonimskiego było też punktem zbierania i wysyłania darów do Polski, co angażowało siły całej jego rodziny.

Fundamenty nowej Europy stworzyła też wspólna pamięć historyczna pokolenia czynnego w oporze przeciw hitleryzmowi. Piotr Słonimski, żołnierz Kedywu, powstaniec warszawski, więzień NKWD, gestapo i UB, po wyjeździe z Polski, we Francji znalazł się w środowisku mającym doświadczenie tego oporu. Tu współpracował z Jacquesem Mondem, partyzantem gaullistowskim, przyszłym noblistą, z Luigim Gorinim, członkiem włoskiego ruchu oporu, którego po wojnie – jako żywego wyrzutu sumienia – nie chcieli widzieć wśród siebie skażeni współpracą z faszyzmem naukowcy mediolańscy. Tu spotkał się z Pierre Ebelem, współtwórcą, w czasie wojny, podziemnego Uniwersytetu Strasburskiego, za co został uwięziony w Buchenwaldzie, i Borysem Ephrussim, uciekinierem z Europy hitlerowskiej, reemigrantem z USA. Ta grupa przyrodników – wówczas młodych, a głodnych życia, bo doświadczonych przez wojnę, zajęła się całkiem nową tematyką badawczą – analizą mechanizmów genetycznych. Podejmowanie nowych tematów wymaga odwagi, tej im nie brakowało, o czym świadczyły ich dotychczasowe losy. Tu trzeba było ryzykantów, bo badanie wówczas iluzorycznych zasad kontroli genetycznej mogło się skończyć niepowodzeniem i oczywistą marginalizacją i tematyki, i ludzi się nią zajmujących. Tak się nie stało, Europa tej grupie swoich młodych żołnierzy podziemia, skupionych we Francji, zawdzięcza nie tylko to, że byli wzorcami postaw wobec przemocy, ale i to, że zaszczypli na naszym kontynencie główny nurt badań nad fenomenem biologicznym – genetykę molekularną.

Tym samym, podobnie jak fizycy atomowi, przyczynili się do wzrostu znaczenia dzisiejszej Unii. Udział prof. Piotra Słonimskiego w rozwoju genetyki molekularnej – głównego nurtu badań nad fenomenem biologicznym – odzwierciedla krótko tu przedstawiony jego życiorys.

Piotr Słonimski urodził się w Warszawie 9 listopada 1922 roku. W latach 1940-44 studiował medycynę na podziemnym Uniwersytecie Warszawskim, w 1946 roku uzyskuje

doktorat z medycyny na Uniwersytecie Jagiellońskim, w 1947 roku wyjeżdża do Paryża, podejmując pracę w CNRS, w 1952 roku uzyskuje na Sorbonie doctorat es sciences. W CNRS w 1962 roku zostaje dyrektorem Laboratorium, a w 1971 dyrektorem Centre de Genetique Moleculaire. W 1966 zostaje profesorem genetyki Uniwersytetu Pierre et Marie Curie, w 1983 członkiem korespondentem, a 1985 członkiem zwyczajnym Francuskiej Akademii Nauk. Był doctorem honoris causa Uniwersytetów: Wrocławskiego, Louvain, Warszawskiego, Bratysławskiego. Członkiem zagranicznym PAU, PAN, TNW, Bayerische Akademie der Wissenschaften, członkiem zwyczajnym Academie Europea, International Academy of Sciences, Bawarskiej Akademii Nauk, Królewskiej Akademii Nauk i Sztuki Belgii. Laureatem nagród: Fundacji Leona Rapkina, Guido Tirossiego oraz Charlesa Leopolda Mayera, Akademii Francuskiej, Fundacji A. Jurzykowskiego, Premiera R.P. Odznaczony złotym medalem C.E. Hansena (Dania), złotym medalem CNRS, medalem Mendla Brytyjskiego Towarzystwa Genetycznego, Krzyżem Walecznych, Komandorią Orderu Zasługi R.F., Legią Honorową, Komandorią Orderu Odrodzenia Polski (pośmiertnie). Był członkiem wielu komitetów i organizacji naukowych oraz prezydentem (dożywotnio) Międzynarodowej Konferencji Genetyki i Biologii Molekularnej Drożdży. Był członkiem rady Doradczej Instytutu Biochemii i Biofizyki PAN, profesorem stowarzyszonym Instytutu i Uniwersytetu Warszawskiego.

To wyliczenie honorów i tytułów Profesora ukazuje uznanie, jakie okazywała jego działalności społeczność naukowców, widząca w nim odkrywcę nowych zjawisk i kreatora nowych idei. Jego działalność naukową można w skrócie określić jako historię tryumfu podejść genetycznych do analizy fenomenu biologicznego. Piotr Słonimski rozpoczyna pracę naukową w pracowni prof. Skowrona na UJ, gdzie zajmuje się embriologią płazów. To w oczywisty sposób skierowuje jego zainteresowania ku badaniom regulacji rozwoju i tym samym do rozważań nad relacjami gen – fenotyp.

W embriologii silnie podkreślana jest rola cytoplazmy jaja (a więc nie tylko jądra komórkowego) w określaniu mechanizmów rozwojowych. W owym czasie wiedziano, że istnieją cytoplazmatyczne determinanty rozwoju, lecz nie znano ich podłoża materialnego. Problem „dziedziczenia cytoplazmatycznego” znalazł swój wyraz w dalszych badaniach Słonimskiego, podjętych po wyjeździe do Francji, w pracowni Borysa Ephrussiego w Institut de Biologie Physicochimique w Paryżu. Badania te dotyczyły mechanizmu pojawiania się komórek „petite” w populacji drożdży. Komórki te były pozbawione zdolności do oddychania tlenowego, zjawisko więc poddawało się łatwo analizie genetycznej, bowiem selekcję mutantów można było prowadzić, stosując podłoże z substratami fermentowanymi lub zużywanymi tylko w oddychaniu tlenowym.

Słonimski szybko wykazał, że pojawianie się „petite” to zjawisko mutacyjne, lecz mutacje te, w odróżnieniu od mutacji jądrowych, dziedziczą się w niezgodzie z regułami Mendla. Wkrótce Słonimski znalazł całą serię mutantów o podobnym, nietypowym dzie-

dziczeniu. Zrodziła się genetyka niemendłowska, której odkrywcą w organizmach eukariotycznych był właśnie Profesor. Dziedziczenie tych uszkodzeń oddechowych przypominać zaczęło reguły stopniowo wówczas poznawanego dziedziczenia bakteryjnego. Sugerowało to, że w cytoplazmie drożdży występują determinanty genetyczne o cechach bakteryjnych i jednocześnie kontrolujące oddychanie komórkowe. Strukturami uwikłanymi w to oddychanie są mitochondria, toteż Słonimski wysnuł hipotezę, że to mitochondria są nosicielami cytoplazmatycznej informacji genetycznej.

Już wkrótce okazało się, że mitochondria zawierają DNA, a że w tym okresie już wiedziano, iż DNA jest nosicielem genów, hipoteza się uprawdopodobniła. Zdumienie wywołał fakt, potwierdzony w laboratorium Profesora, że mitochondrialny DNA jest kołowy, czyli ma budowę przypominającą genomy bakteryjne. Te swoistości genetyczne mitochondriów leżą u podłoża wizji ewolucyjnej, mówiącej, że dzisiejsze komórki eukariotyczne są produktem inwazji komórek pierwotnych przez bakterie tlenowe, będące źródłem struktur mitochondrialnych. Ta „bakteryjna” hipoteza oddychania tlenowego w organizmach wyższych jest jedną z teorii biologicznych, do której powstania przyczynił się Piotr Słonimski.

Kolejne osiągnięcia Profesora znów związane były z zastosowaniem podejścia genetycznego do badań funkcji komórkowych. W jego zakładzie w CGM CNRS podjęta została subtelna analiza mitochondrialnego genu Cob-box. Okazało się, iż dziedziczenie mutantów zlokalizowanych w różnych pozycjach tego genu (a mutantów takich otrzymano powyżej stu) wygląda przedziwnie. Pewne z tych mutacji działały w *cis* (czyli w obrębie zmutowanego genu), pewne jednak również w *trans*, czyli kontrolując funkcje wyrażone przez inne geny mitochondrialne.

To było zjawisko zdumiewające, dotąd w genetyce niespotykane. Wyniki krzyżówek między mutantami Cob-box uporządkował Słonimski w swoistą szachownicę, gdzie białe pola mówiły o efekcie *cis*, a czarne *trans* danej mutacji. Ta niezwykła szachownica ujawniła, że mutanty *cis* i *trans* występują w genie w naprzemiennych zgrupowaniach. Oznaczało to, bez żadnej wątpliwości, że jeden gen może być zbudowany z dwóch typów odcinków o różnych funkcjach. Zastosowane tu podejście genetyczne ujawniło istnienie genów podzielonych, ich odcinki wyrażające funkcję *cis* (czyli egzony) są scalane w postaci nowej, ciągłej informacji zapisanej w transkrypcie, zaś odcinki działające w *trans* (introny) są składnikami aparatu regulatorowego komórki. Co więcej, owa analiza genetyczna wskazała, że w trakcie powstawania ostatecznego transkryptu formy pośrednie – fuzje egzonów i intronów – ulegają translacji do białek nazwanych przez Słonimskiego maturazami, uwikłanych w procesie cięcia i składania genów.

Odkrycia te stały się podstawą do wystąpienia wielu badaczy o przyznanie Profesorowi Nagrody Nobla, wkrótce za odkrycie genów podzielonych została ona przyznana, lecz pominięto tu wkład Profesora. Osobiście jestem przekonany, że tak stało się, bo

język formalny stosowany w podejściu genetycznym Słonimskiego był i jest dla wielu biologów po prostu zbyt trudny. Tym bardziej należy wciąż podkreślać priorytetowe znaczenie tych prac Profesora i jego zespołu. Prace te wskazały też jednoznacznie, że introny nie są „śmieciem” molekularnym, lecz mogą nieść istotną informację kontrolującą funkcje innych genów. Prawdę mówiąc, problem tu postawiony przez Profesora – informacji niesionej przez introny – do dziś nie jest rozwiązany.

Ważnym polem badawczym Słonimskiego była też analiza genetyczna oddziaływań jądro – mitochondria. We współpracy zespołu Profesora z polskimi genetykami (Kruszevska, Putrament, Rytka, Biliński, Kotylak) stworzono kolekcję drożdżowych mutantów mitochondrialnych, w której dało się wyróżnić tzw. klasy NAM, czyli *nuclear acting on mitochondria* (jądrowe działające na mitochondria) i MIM, czyli *mitochondrial interfering with mitochondria* (mitochondrialne wpływające na mitochondria). Wśród tych ostatnich ważne były mutanty supresorowe, tłumiące szkodliwe działanie innych mutacji mitochondrialnych. Ich sposób działania wskazuje, że mitochondria mają własne czynne rybosomy i własny system translacji, którego zmiany czynności, zgodnie z obserwacjami Goriniego, dotyczącymi dwuznaczności kodu genetycznego, mogą podtrzymywać aktywność mitochondriów niosących w swoim DNA niekorzystne mutacje. I ten problem, wskazany w laboratorium Słonimskiego, pozostaje dalej jednym z interesujących zagadnień biologii molekularnej.

Analiza NAM wskazała że, aż około 800 (na 6240) drożdżowych genów jądrowych kontroluje syntezę białek mitochondrialnych. W zespole Słonimskiego wskazano, że owe geny w procesie ewolucji zostały najprawdopodobniej przeniesione z pierwotnego genomu mitochondrialnego do jądrowego. I znów zarówno mechanizmy, jak i sens funkcjonalny takiego masywnego transferu informacji między genomami wewnątrzkomórkowymi pozostają zagadką.

Wiedza genetyczna Słonimskiego inspirowała przełomowy europejski program stawiający sobie za cel poznanie pełnej struktury i funkcji genomu organizmu eukariotycznego. Organizmem wybranym do tych badań stały się drożdże *S. cerevisiae*, a sam program był europejską odpowiedzią na wyzwanie Amerykanów przystępujących do sekwencjonowania genomu ludzkiego (program HUGO). Była to odpowiedź racjonalna, bowiem wielkość genomu drożdży (12,1m par zasad) gwarantowała możliwość jego pełnego i dokładnego zsekwencjonowania. Genetyka drożdży jest nieporównanie lepiej poznana niż genetyka człowieka, mapę genetyczną drożdży uważano za nasyconą, to znaczy, że sądzono, iż każdemu genowi drożdży odpowiada jakaś seria mutacji zgromadzonych w już istniejących bankach szczepów. Mutacji ludzkich znano wówczas tylko kilkadziesiąt, czyli ułamek znanych i dobrze scharakteryzowanych mutacji drożdżowych. Było też jasnym, że pełna znajomość genomu poddających się łatwo manipulacjom genetycznym drożdży dostarczy wiedzę ogólną o wiele bardziej istotną, niż wiedza zasto-

sowawcza wynikająca z programu HUGO. Wreszcie, co jest nie bez znaczenia, program ten nie wywoływał kontrowersji etycznych związanych w oczywisty sposób z projektem HUGO.

Koordynatorem programu drożdżowego został A. Goffeau, ale Piotr Słonimski był niewątpliwie jego liderem intelektualnym. To on zaproponował, by program był prowadzony w systemie „sieciowym” łączącym potencjał sekwencyjny około 30 laboratoriów europejskich, analizujących dostarczone przez koordynatora fragmenty chromosomalnego DNA. Było to przy ówczesnym stanie aparaturowym rozwiązaniem nowatorskie, tworzące też trwające do dziś rzeczywiste więzi między owymi laboratoriami i wyrażające się wspólnymi badaniami i publikacjami. Z inicjatywy Profesora w sieci analizującej genom drożdży uczestniczyły też laboratoria polskie, zgrupowane w IBB PAN, co zaowocowało około 20 pracami konsygnowanymi przez te zespoły i różnych członków konsorcjum oraz kilkoma współkierowanymi doktoratami. Prace sieci zostały zwieńczone przełomową publikacją w specjalnym numerze „Nature”, w całości poświęconym sekwencji genomu drożdży i konsygnowanym przez polskich autorów. Do dziś ten genom jest przedmiotem badań funkcjonalnych, a zrodzone tu techniki i spostrzeżenia użyteczne są przy analizie funkcji innych genomów.

Jednym z elementów pracy Piotra Słonimskiego w nowej dziedzinie – genomice, stał się udział w rozwoju metod bioinformatycznych, służących poszukiwaniu nowych genów czy zasad organizacji genomów i ich ewolucji. Metody te Profesor rozwijał jako kierownik GREG (*Groupement des Reserches et Etudes sur la Genomique*) francuskiego Ministerstwa Badań i Edukacji. Tu scalano dane genomiczne z laboratoriów europejskich, przekazując je do banków informatycznych.

Profesor uważał, że genomika otwiera nową erę w biologii, bowiem dane sekwencyjne, mając charakter ścisły, poddają się matematyzacji. Tym samym zapis genetyczny można analizować formalnymi metodami matematycznymi. Uważał, że wraz z rozwojem genomiki i bioinformatyki, rozwój biologii wstępuje w ślady rozwoju fizyki, bowiem wyłania się biologia teoretyczna, stawiająca formalne hipotezy, łączące się z biologią eksperymentalną, testującą te hipotezy. W zgodzie z tą wizją Profesor ostatni okres swojej działalności poświęcił właśnie biologii teoretycznej, współpracując w tej dziedzinie z matematykami i informatykami Uniwersytetu Warszawskiego. Stosując metody kryptologiczne, w ostatnich pracach wskazał na istnienie nieoczekiwanych rytmów sąsiedztwa zasad DNA, sugerując, że mikroorganizmy dzielą się na wielkie klasy o różnych rytmach, którym przypisał rolę „stylów genetycznych”. Te ostatnie prace, opublikowane tuż przed śmiercią Profesora, wymagają od czytelnika orientacji zarówno w biologii molekularnej, jak i w zaawansowanych metodach statystycznych, są więc lekturą niełatwą. Jednak warto się z nimi zapoznać, bo tak jak wszystkie ważne prace Profesora są zasobem nowych idei naukowych.

Żegnamy z żalem Piotra Słonimskiego, wiedząc, że pozostawił nam wskazania dotyczące postawy naukowca i poszerzył naszą wiedzę o biologii komórki.

### **Piotr Słonimski co-founder of molecular genetics – in memoriam**

Piotr Słonimski, full professor of genetics at University Paris 6 and associate professor on Institute of Biochemistry and Biophysics P.A.S. Born in Warsaw 9.11.1922 died in Paris 25.04.2009. He was full member of French Academy of Science and foreign member of Polish Academy of Sciences, Polish Academy of Arts and Sciences as well as of several others European Academies and dr. hc of many European Universities. He was honored by number of scientific prizes, and was holder of several high decorations, French and Polish. Piotr Słonimski studied medicine during the II World War in Warsaw Underground University, and started after the war his scientific career getting in 1946 his M.D. title at Jagiellonian University in Cracow. Being under occupation the active member of Polish underground and soldier of Warsaw 44 insurrection against Nazis, in Poland incorporated into soviet block he did not escaped the repressions falling on the anti-nazi independence fighters and was arrested by communist secret services. After a few months in prison he was liberated and left Poland for France, were in laboratory of Boris Ephrussi he started his career in CNRS, where from 1971 to 1992 was Director of Centre de Genetique Moleculaire. In line with solid french tradition yeast *S. cerevisiae* was preferred model of his studies. Here he demonstrated non-standard heritage of mitochondrial traits and become one of co-founders of non-mendelian genetics in Eucatyota. By subtle genetic analysis of selected mitochondrial genes he was first to demonstrate the existence of mosaic genes and pointed towards the regulatory function of information carried on by introns. In nineties Piotr Słonimski was a *spiritus movens* of European yeast genomics program, acknowledged by special issue of Nature, giving full gene repertoire of the first eucaryotic organism. His scientific interest stayed then in genomes. Here with advanced cryptology methods he was looking for the existence of non-trivial rhythms in coding DNA sequences. His death left in sorrow not only his family but also all the scientist of “yeast community” as well as his comrades in arms from underground and Solidarity movement.

**Key words:** Piotr Słonimski, yeast molecular biology, non-mendelian genetics, mosaic genes, genomic

