

MACIEJ ŻYLICZ

Sukces i niepowodzenie w biologii

Kiedy biolog osiągnął sukces? Wtedy gdy jego praca, którą usilnie i bezskutecznie starano się sfalsyfikować, ma rzeczywiście znaczenie dla zrozumienia ogólnych praw rządzących przyrodą ożywioną. Przy takiej definicji niewielu z nas odniosło sukces: Karol Darwin, Grzegorz Mendel, James Watson, Francis Crick i jeszcze paru innych wspomnianych w tym wystąpieniu. Może dobrze, że poprzeczka wyznaczona przez tę definicję jest aż tak wysoko postawiona – większość z nas dąży do osiągnięcia sukcesu, ale nigdy w życiu go nie osiąga. Definicja ta nie zawiera także „wątku socjologicznego”, uważam bowiem, że niezależnie od tego, czy nasze osiągnięcie zostało dostrzeżone i odpowiednio nagrodzone przez polityków naukowych (czy przez system awansu w nauce), to próba czasu i społeczność naukowa decyduje o tym, czy odnieśliśmy sukces i czy rzeczywiście nasze osiągnięcie ma znaczenie dla zrozumienia ogólnych praw rządzących przyrodą.

Czy jest recepta na osiągnięcie sukcesu w naukach biologicznych? Myślę, że nie. Śledzenie życiorysów tych, którzy osiągnęli sukces, nie daje gotowej recepty. Specyfika uprawiania nauk biologicznych polega na tym, że bada się układ zależny od dziesiątków, a czasami setek parametrów, z których potrafimy kontrolować tylko nieliczne. Czysty redukcjonizm uprawiany przez niektórych fizyków czy biologów molekularnych wielokrotnie nie wystarcza, aby opisać tak skomplikowane zagadnienia współczesnej biologii, jak na przykład: zjawisko pamięci, wpływ warunków zewnętrznych oraz osobniczych na rozwój naszej inteligencji czy chociażby udział czynników zewnętrznych i genetycznych na rozwój chorób wielogenowych, w tym takich jak nowotwory, choroby neurodegeneracyjne itp.

Co więc miało wpływ na to, że niektórzy z nas osiągnęli sukces? Myślę, że:

- 1) pasja poznawania prawdy połączona z intuicją,
- 2) szczęście połączone z darem kojarzenia faktów logicznie oddalonych od siebie,
- 3) przypadek.

Taką pasję poznawania prawdy i niebywałą intuicję posiadał na pewno Grzegorz Mendel [9, 16]. Urodzony w biednej rodzinie chłopskiej na terenie dzisiejszej Republiki Czeskiej, wstąpił bardzo wcześnie (21 lat) do klasztoru augustianów w Brnie. Ponieważ,

Prof. dr hab. Maciej Żylicz, Międzynarodowy Instytut Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie; referat ukazał się w 10. tomiku materiałów konferencyjnych z cyklu „Fundacja dyskusje o nauce” pt. *Sukces w nauce*. Kraków-Warszawa 2006, wydawnictwo PAU.

jak sam stwierdził, nie nadawał się na parafialnego kapłana, postanowił zostać nauczycielem. W tym przypadku także spotkała go porażka – dwukrotnie oblał egzamin na nauczyciela. Po pierwszym oblanym egzaminie Mendel wyjechał do Wiednia, aby uczyć się między innymi fizyki. Może właśnie dzięki tym niepowodzeniom Mendel z taką pasją i oddaniem rozpoczął pracę naukową. Pod wpływem opata klasztoru, w roku 1856 Mendel zajął się eksperymentami z zakresu dziedziczenia pewnych cech groszku. Po dziesięciu latach ciężkiej pracy, szczegółowo przemyślanych doświadczeń prowadzonych tak, aby można było wyciągnąć wnioski nie tylko jakościowe, ale i ilościowe oraz dzięki niespotykanej intuicji, Grzegorz Mendel opublikował w podręcznym, lokalnym piśmie zaskakujące wyniki: istnieją specyficzne czynniki, później nazwane genami, które są przekazywane z rodziców na dzieci. Mendel wydedukował nawet, że istnieją dwie kopie przekazywanych czynników (genów). Przez następne 40 lat wyniki te były całkowicie niezrozumiałe dla biologów. Dopiero prace na muszkach owocowych Thomasa Morgana z Uniwersytetu Columbia (1907) potwierdziły doświadczenia Mendla i rozszerzyły je o nowe fakty: przekazywanie niektórych cech jest sprzężone z płcią, a także im bliżej siebie są zlokalizowane geny, tym większe jest prawdopodobieństwo ich wspólnego przekazania następnemu pokoleniu.

Co było więc motorem działania Grzegorza Mendla, że przez dziesiątki lat krzyżował groszki o nasionach zielonych i żółtych? Pasja poznawania prawdy czy monotonia klasztorowego życia? Może, gdyby Mendel miał żonę i dzieci, na które musiałby zarabiać, nigdy nie zająłby się krzyżowaniem groszku? Społeczność naukowa biologów miała więc szczęście, że Grzegorz Mendel znalazł się w środowisku, w którym mógł dokonać tak znaczącego odkrycia.

Naukowcom potrzebne jest szczęście nawet szerzej rozumiane. To nie jest przypadek, że dość często w tygodniku np. „Nature” ukazują się dwie, a czasami trzy, równoległe publikowane prace donoszące o tym samym znaczącym odkryciu. Po pierwsze, wszyscy czytamy te same oryginalne publikacje i prace przeglądowe, mamy więc podobne skojarzenia i przemyślenia. Znaczące odkrycie naukowe w biologii dość często poprzedzone jest „przygotowaniem artyleryjskim”, tzn. ukazaniem się znaczących prac, które wprawdzie nie stawiają przysłowiowej kropki nad „i”, ale przygotowują teren dla przyszłego odkrycia, chociażby poprzez zdevaluowanie uznawanych kanonów. Grzegorz Mendel, 150 lat temu, był naturalnie w zupełnie innej sytuacji, nie miał środowiska z którym mógł się podzielić swoimi uwagami czy też przedyskutować wyniki – pozostała mu samotna i mozolna praca dochodzenia do prawdy. Obecnie w dużej mierze zależy to od tego, w jakim jesteśmy środowisku naukowym, czy dostrzeże ono, że dany kanon został obalony, czy potrafi dyskutować, a przede wszystkim zdefiniować problem, czy potrafi postawić właściwe pytanie. Jeśli tak jest, to wtedy właśnie jest czas i miejsce na dokonanie znaczących odkryć.

Tak się stało w przypadku Jamesa D. Watsona [17, 19], który jako 25-letni biolog wraz z fizykiem Francisem Crickiem zaproponował, że DNA jest podwójną helisą. James D. Watson po doktoracie i rocznym nieudanym stażu w Kopenhadze znalazł się, mając 23 lata (w polskich warunkach kończyłby dopiero studia!), w Laboratorium im. Cavendisha na Uniwersytecie w Cambridge, w miejscu gdzie przed laty Ernest Rutherford, jako pierwszy opisał strukturę atomu. Laboratorium prowadzone było przez sir Lawrence Bragga, wynalazcę krystalografii rentgenowskiej i laureata Nagrody Nobla z fizyki w roku 1915. Tutaj Watson poznał fizyka, 35 letniego Francis Cricka. W tym czasie Linus Pauling z Caltechu zaproponował strukturę alfa helisy w białku, występowanie jej doświadczalnie potwierdził, stosując krystalografię rentgenowską, chemik Max Perutz – także pracujący w Laboratorium im. Cavendisha na Uniwersytecie w Cambridge. W tym czasie, w sąsiednim King's College w Londynie, w laboratorium Maurice'a Wilkina, Rosalinda Franklin uzyskiwała pierwsze zdjęcia rentgenowskie DNA i spierała się z Wilkinsem, czy nie posiada ono przypadkiem struktury helikalnej. Taka właśnie atmosfera i stymulujące środowisko doprowadziło J. Watsona i F. Cricka do zaproponowania struktury przestrzennej DNA (Nagroda Nobla, 1963). Ich praca opublikowana w „Nature”, w 1953 roku [18], nie opierała się na żadnym doświadczeniu, była czystą spekulacją, a mimo to zyskała fundamentalne znaczenie w rozwoju współczesnej biologii. Zaproponowana struktura przestrzenna DNA implikowała sposób powielania się tej cząsteczki (syntezy DNA) oraz kodowania informacji genetycznej. Przy okazji, znając rady redakcyjne międzynarodowych czasopism, taka praca w obecnym czasie nigdy nie ukazałaby się ani w „Nature” ani w „Science”.

Myślę, że niebagatelne znaczenie w powstaniu tej pracy miał także artykuł Paulinga, który ukazał się parę miesięcy wcześniej i w którym zaproponowano całkowicie błędną strukturę DNA [12]. Często całkowicie błędne prace bardziej stymulują naukowców od tych poprawnych, ale niewiele wnoszących, prac badawczych. Ponadto w pogoni za sukcesem, poziomem cytowania oraz prestiżem, czasopisma naukowe bardzo rzadko dopuszczają publikowanie negatywnych wyników. Tymczasem właśnie te niepowodzenia są czasami najciekawsze. W wielu przypadkach mogą one świadczyć o rozbieżności obowiązujących dogmatów z rzeczywistością.

Dla dobra naszego rozwoju naukowego jest jednak bardzo ważne, aby za długo nie przebywać w tym samym środowisku naukowym, gdyż, jak mawia mój przyjaciel Prof. Costa Georgopoulos, w ciągu ok. 8-10 lat uczysz się od środowiska wszystkiego, co możesz, dając im równocześnie nowe, świeże spojrzenie. Po 10 latach wspólnych dyskusji i morzu wypitego wspólnie piwa znasz już poglądy wszystkich członków twojego najbliższego naukowego otoczenia, nawet gdy nic nie mówią, znasz ich reakcje i poglądy. Gdy tak się już stanie, wtedy aby nasze życie naukowe nie było wegetacją lub rozwiązywaniem problemów, które sami sobie stworzymy – należy to środowisko opuścić

i przenieść się gdzie indziej – słuchać innych ludzi, czytać inne publikacje i książki, pić inne piwo.

„Szczęście” to nie tylko znalezienie się we właściwym miejscu i momencie, to także dar, który niektórzy z nas po prostu posiadają. Brzmi to trochę mistycznie, ale w naszych społecznościach obserwujemy osoby, którym udaje się wszystko, czego się dotkna, potocznie mówimy o kimś takim „dziecko szczęścia”. W obecnym stanie wiedzy nie potrafimy wyjaśnić takiego zachowania i być może w ogóle nigdy nie będziemy potrafili tego wyjaśnić. Może zależy to jedynie od naszej psychiki, że wierzymy, iż nam się uda, w przeciwieństwie do tych, którzy zawsze znajdują wiele przeciwwskazań aby w ogóle podjąć się rozwiązania danego tematu. Pamiętajmy, że w społeczności naukowej potrzebne są jedne i drugie postawy. Rozmowy z naukowcami „malkontentami”, którzy zawsze uważają, że im się nie udaje, są niezwykle ważne. Miałem kiedyś przyjaciela, który już niestety nie żyje, z którym przed każdym ważnym doświadczeniem spędzałem godziny na dyskusjach. On zawsze wskazywał mi dziesiątki różnych przyczyn, dla których doświadczenie się nie uda albo wyniki nie będą mogły być zinterpretowane. Bogatszy o te dyskusje modyfikowałem procedury doświadczalne tak, aby uchronić się przynajmniej od części zarzutów.

Niezależnie od tego czy należymy do wąskiej grupy „szczęśliwców” czy „malkontentów”, to szczęściu należy pomagać poprzez dogłębne poznawanie tajników przyrody, ciężką pracę oraz gimnastykę umysłową przy kojarzeniu logicznie oddalonych od siebie faktów. Tylko wtedy będziemy w stanie odróżnić znaczące obserwacje od monotonii otaczającego nas świata. Na to, aby odkryć coś przez „przypadek”, trzeba być obserwatorem niezwykle bacznym i krytycznym. Te cechy nie przychodzą same, trzeba nad nimi pracować przez całe życie.

Dogłębnie studiować tajniki przyrody, to znaczy swobodnie przeskakiwać przez bariery utworzone przez rozwój wsobny poszczególnych dziedzin naukowych. Każda dziedzina nauki posiada swój własny język, swoje dogmaty, przyzwyczajenia i mody. Przełamywania tych barier nie ułatwia nam system studiów oferowany przez większość polskich uczelni. Jak mamy być fizykiem, to studiujemy prawie wyłącznie fizykę i trochę matematyki, ale tylko w zakresie narzędzia stosowanego we współczesnej fizyce. Jak mamy być biologami – to fizykę i chemię poznajemy w zakresie tak limitowanym, że nie jesteśmy w stanie w naszej przyszłej pracy naukowej korzystać z dobrodziejstw tych nauk. W zakresie nauk przyrodniczych, najogólniejsze wykształcenie powinniśmy zdobyć, studiując medycynę, jednakże sposób jej studiowania utrudnia późniejsze samodzielne myślenie. Poznając fizykę, biologię czy chemię w czasie studiów medycznych, doznajemy mylnego przeświadczenia, że wszystko jest jasne, zdefiniowane i właściwie już wszystko jest wiadome. Nie potrafimy odpowiadać na podstawowe pytania, bo nie potrafimy i nie widzimy potrzeby zadawania takich pytań.

Aby mieć świeżość w zadawaniu właściwych pytań, należy ten dar w sobie wykształcić. Jedną z legend współczesnej fizyki, autor wspaniałego podręcznika fizyki prof. Richard Feynman, wspomina, że co ranka myjąc zęby, trenował kojarzenie faktów czasami pozornie ze sobą niesprzęgniętych.

Jak uczy nas historia, często największych odkryć z zakresu nauk biologicznych dokonywali nie klasycznie wykształceni biologowie, a właśnie fizycy lub chemicy. Ich świeżość podejścia do skomplikowanych zagadnień z biologii podyktowana była czasami ignorancją lub niedouczeniem. Czasami ignorowali kanony nauk biologicznych, bo ich po prostu nie znali.

Najbardziej inspirującym dla rozwoju biologii molekularnej był na przykład artykuł, fizyka, który był jednym z twórców mechaniki kwantowej, Austriaka Erwina Schrödingera z 1944 r., zatytułowany „What Is Life” [14]. Schrödinger sugerował, że życie można ujmować w kategoriach przechowywania i przekazywania informacji biologicznej, informacja ta zawarta jest w chromosomach, gdzie w nieznanym sposobie „zakodowane jest dziedziczenie” – trzeba więc wg Schrödingera zidentyfikować substancję kodującą (dzisiaj już wiemy, że jest to DNA i RNA) oraz złamać kod, który wg Schrödingera może przypominać alfabet Morse’a. Schrödinger sugerował ponadto, że poznanie tajników życia może nas doprowadzić do przestrzeni, w której nie obowiązują dotychczas opisane prawa fizyki. Było to więc wyzwanie dla młodych fizyków. Szczególnie po moralnych dylematach projektu „Manhattan” wielu fizyków zafascynowało się biologią.

Według J. Watsona, po opublikowaniu z F. Crickiem pracy dotyczącej struktury przestrzennej DNA, zgłosił się do nich fizyk teoretyk, emigrant, który uciekł przed stalinowskim terrorem z ZSRR, Georg Gamow [19]. Zaproponował on, że informację genetyczną o sekwencji aminokwasów w białku można zapisać jako szereg zawierający liczby 1, 2, 3, 4. Dzisiaj wiemy, że takie liczby mogą odpowiadać nukleotydom w DNA: A, T, G i C. W celu złamania kodu genetycznego, to znaczy przypisania sekwencji nukleotydowej w DNA odpowiedniej sekwencji aminokwasowej w białkach, Gamow i Watson założyli ekskluzywny 20-osobowy klub „RNA”, do którego należeli nie tylko biologowie – obecni lub przyszli laureaci Nagrody Nobla, jak J. Watson, Sydney Brenner, Alexander Rich czy Francis Crick, ale także znakomici fizycy: Edward Teller, George Gamow, M. Calvin czy wspomniany już poprzednio Richard Feynman [19]. Dyskusje prowadzone w tym gronie doprowadziły do złamania kodu: Brenner i Crick wykazali, że kod oparty jest na systemie trójkowym (1961). Khoran i Nirenberg (1968) uzyskali Nagrodę Nobla za przyporządkowanie danemu aminokwasowi trójki kodujących go nukleotydów.

Wśród osób, które przyczyniły się do rozszyfrowania kodu genetycznego, znowu należy wspomnieć F. Cricka [5] (zmarł w roku 2004). Był to niewątpliwie geniusz, któremu współczesna biologia molekularna zawdzięcza pewnie najwięcej: zaproponowanie

– wraz z J. Watsonem, że DNA posiada strukturę podwójnej spirali, zaproponowanie kierunku przepływu informacji genetycznej z DNA do RNA, z RNA do białek (tak zwany centralny dogmat biologii molekularnej), współudział w rozszyfrowaniu kodu genetycznego, zaproponowanie, że ewolucyjnie RNA jest starsze od DNA. Każde z tych osiągnięć zasługiwało, moim zdaniem, na Nagrodę Nobla. Niewielu pracowników naukowych minionego stulecia może poszczycić się takimi osiągnięciami. Podwójną Nagrodę Nobla uzyskali jedynie: Maria Skłodowska-Curie z dziedziny chemii (1903) oraz fizyki (1911), John Bardeen za wynalezienie tranzystora (1956) i odkrycie nadprzewodnictwa (1972), wspomniany już uprzednio Linus Pauling z dziedziny chemii (1954) i Pokojową Nagrodę Nobla (1962) oraz Fred Sanger za opracowanie metody sekwencjonowania białek (1958) i DNA (1980). Biolog molekularny, Fred Sanger, niezwykle skromny człowiek, który odmówił przyjęcia tytułu szlacheckiego przyznanego przez Królową Elżbietę II [19], należy także do grupy pasjonatów typu Grzegorza Mendla i Thomasa Morgana, dla których zaszczyty i pieniądze nie stanowiły motoru działania, pracowali naukowo dla czystej chęci poznawania prawdy.

Na zakończenie chciałbym rozwinąć wątek wspomniany już powyżej: łamanie kanonów w nauce, posuwania się pod prąd – elementów pracy naukowej, które są podstawowe dla osiągnięcia sukcesu.

Zastanówmy się wspólnie [2]: Czy jesteśmy w przededniu rewolucji w biologii? Czy dogmaty uznawane obecnie przez biologów są zagrożone?

Naukowe rewolucje w biologii nie następowały tak często, jak na przykład w astronomii czy fizyce. Nauki biologiczne są raczej młodymi naukami. Aż do połowy XVIII wieku biolodzy opisywali otaczającą przyrodę bez zadawania sobie zasadniczych pytań o mechanizmy działania, przyczyny niektórych zjawisk. W XIX wieku biolodzy zaczęli zadawać sobie pytania jak mogą wyjaśnić głębokie zróżnicowanie organizmów i ich adaptowanie się do otaczających warunków. Biolodzy tacy jak, Jean-Baptiste Lamarck, Erazm Darwin czy Georges Louis Leclerc de Bufon podejrzewali, że otoczenie zewnętrzne, w perspektywie dłuższego czasu, indukuje fizjologiczne zmiany w organizmach, co ułatwia dostosowanie się organizmu do warunków zewnętrznych [11]. Lamarck uważał, iż zmienność jest ukierunkowana, przystosowawcza, a korzystne zmiany nabyte w czasie życia osobnika są przekazywane dziedzicznie potomstwu. Pogląd taki uznawał także Darwin, pomimo że zakładał, iż bezkierunkowa nieprzystosowawcza zmienność jest głównym tworzywem ewolucji, a jej kierunek dopiero nadaje dobór naturalny [11].

Teoria ewolucji Karola Darwina [7] postulowała, że wszystkie komórki pochodzą od pierwszej prakomórki, powstałej przeszło 3 mld lat temu. Paradygmat ten nie posiada własności heurystycznych, jak na przykład paradygmaty w fizyce, np. słynne równanie Einsteina $E = mc^2$, jednak waga teorii ewolucji Darwina polega na zaproponowaniu mechanizmu, zgodnie z którym poprzez mutację i reprodukcję tworzą się zróżnicowane

organizmy, które poddawane są selekcji dokonywanej przez otoczenie. Prace naukowe Grzegorza Mendla i Francisa Galtona oraz odkrycie mutacji pod koniec XIX wieku ugruntowały teorię ewolucji Darwina.

W dużym uproszczeniu prawie wszystko to, co się stało po ogłoszeniu teorii ewolucji przez Darwina, było działaniem zgodnym z jej duchem: mendlowski binarny zapis informacji dziedzicznej z pokolenia na pokolenie, wprowadzenie terminu „genu” przez duńskiego botanika Wilhelma Johansena w 1909 r., odkrycie Oswalda Avery w 1944 r., że informacja genetyczna zapisana jest w kwasie nukleinowym, i wreszcie zaproponowanie przez Watsona i Cricka w 1953 r. struktury kwasu nukleinowego w postaci podwójnej spirali DNA. Teoria ewolucji Darwina jako pewnie jedyna przetrwała próbę czasu. Grzegorz Mendel nie przewidział na przykład, że niektóre cechy nie dziedziczą się całkowicie niezależnie (np. cechy sprzężone z płcią).

Jak się okazuje, także centralny dogmat biologii molekularnej, mówiący o tym, że cała informacja genetyczna (dziedziczna) jest zakodowana w kwasach nukleinowych oraz że przepływ informacji zachodzi od DNA do RNA i od RNA do białek, musi ulec pewnym uzupełnieniom. Ten dogmat spowodował rzeczywistą rewolucję w biologii. Pośrednio spowodował też niestety wiele niebezpiecznych uogólnień i postawy redukcjonistyczne. Sam J. Watson stwierdził, że odkrycie DNA wyjaśnia „tajemnicę życia”. Inny laureat Nagrody Nobla, Jacques Monod, stwierdził: „co jest słuszne dla bakterii *Escherichia coli*, jest także prawdziwe dla słonia” [19].

Czy jednak nic nie zaburza tego klarownego, obecnie podręcznikowego obrazu przepływu informacji z DNA poprzez RNA do białek? Nie chodzi mi tutaj o detale, że w przypadku niektórych wirusów informacja genetyczna jest przekazywana w kierunku od RNA do DNA, a nie jak Francis Crick zaproponował od DNA do RNA (Nagroda Nobla – H. Temin i D. Baltimore, 1970 r.). Nie chodzi mi także o odkrycie nieciągłości informacji genetycznej czy faktu, że jeden gen nie musi kodować tylko jednego białka (Nagroda Nobla w 1993 r., Phillip Allan Sharp, Richard J. Roberts), ale o doświadczenia zainicjowane przez D.C. Gajduseka [8], proponujące, że białka mogą być czynnikiem infekcyjnym – choroba kuru rozprzestrzeniająca się wśród plemion pierwotnych Nowej Gwinej (przedstawiciele tych plemion w czasie rytuału pogrzebowego zjadali mózg zmarłego członka rodziny, narażając się w ten sposób na zakażenie chorobą neurodegeneracyjną zwaną kuru). Zagadnienie to było kontynuowane przez Stanleya Prusiner (Nagroda Nobla w 1997 r.), który zaproponował tezę, w której białka prionowe, w nieobecności kwasów nukleinowych, są czynnikiem infekcyjnym warunkującym chorobę szalonych krów, choroby *scrapie* u owiec czy w końcu choroby kuru i Creutzfeldta-Jakoba u ludzi. Oznacza to, że białko może być, podobnie jak RNA czy DNA, nośnikiem informacji. Kluczowymi doświadczeniami z tego zakresu są prace wykonane w zespole Susan Lindquist, wskazujące na to, że pewne białka są w stanie, podobnie jak elementy

genetyczne, przekazywać informacje do innych komórek [10], czyli że należą do elementów dziedziczenia niepodlegającego prawom Mendla [3,15]. Przekazywanie informacji między białkami następuje za pomocą indukowania odpowiedniej zmiany ich struktury przestrzennej. Podobnie jak w przypadku domina, jedno białko prionowe może wpłynąć na inne białko prionowe i wyindukować w nim zmianę konformacji, która może być przekazywana następnie innym białkom. Jak sugerują autorzy tych prac, ten nowy mechanizm może mieć znaczenie przy selektywnym uruchamianiu lub hamowaniu aktywności enzymatycznej niektórych białek oraz w tworzeniu się długożyciowej pamięci [10].

Prace nad prionami naruszają także inny element dogmatu biologii molekularnej, o jednoznaczności przepływu informacji od DNA poprzez RNA do białek. Dogmat ten zakłada, że na podstawie informacji zawartej w kwasie nukleinowym można jednoznacznie przewidzieć strukturę białka. Jak się okazało w przypadku białek prionowych zdanie to nie jest prawdziwe: ta sama informacja w DNA indukuje taką samą kolejność aminokwasów w białkach, ale te same białka mogą przyjąć różną strukturę przestrzenną w zależności od otaczającego ich środowiska.

Czyżbyśmy zataczając koło, zbliżali się do dyskusji, którą prawie 150 lat temu prowadzili Lamarck i Darwin, na ile zmiany otoczenia indukują adaptacyjne zmiany strukturalne i fizjologiczne w organizmach żywych i czy te zmiany mogą być dziedziczone [4]?

Pamiętajmy o tym, że możliwość dziedziczenia cech nabytych została odrzucona przez Augusta Weismanna (1834-1914). Ponadto w 1982 roku Richard Dawkins sformułował „dogmat embriologii”, który zakłada, że fenotyp powstaje w wyniku skomplikowanych współdziałań między czynnikami genetycznymi a środowiskowymi i dlatego uformowanej już postaci i zachowania się osobnika nie można z powrotem przełożyć na kod genetyczny. Tymczasem Susan Lindquist z Salk Institute wykazała niedawno, że w normalnych bezstresowych warunkach niektórych fenotypów mutacji w ogóle nie widzimy [13]. Dzieje się to dzięki istnieniu białek opiekuńczych w komórkach, które tak dobrze „opiekują” się zmienionym „zmutowanym” białkiem, że pomimo zmienionej punktowo sekwencji aminokwasowej zachowuje ono swoją aktywność. W tym przypadku białka opiekuńcze zachowują się jak bufor, niwelując efekty drobnych zmian w sekwencji aminokwasowej wywołanej mutacjami w DNA. Jednakże w wyniku zmian warunków zewnętrznych, takich jak np. podwyższenie temperatury, obecność (np. etanolu, inhibitorów białek opiekuńczych) czy nieobecność (np. brak tlenu) pewnych składników otoczenia, inne białka w komórce wymagają także dla swojej funkcji obecności białek opiekuńczych. W tych warunkach zaczynamy widzieć fenotyp mutacji nagromadzonych przez cały okres życia danej komórki, ponieważ białka opiekuńcze nie są już w stanie buforować punktowo zmienionych białek, gdyż są zaangażowane w innych reakcjach. Jak okazuje się, skrzyżowanie dwóch organizmów zmutowanych (w przypadku doświad-

czeń S. Lindquist chodzi tutaj o muszki owocowe (*Drosophila melanogaster*) może utrwalić w populacji fenotyp tej mutacji mimo powrotu do warunków bezstresowych. Czy to jest powrót do Lamarckowskiej hipotezy wpływu otoczenia na zmiany adaptacyjne w populacji zwierząt i ich zdolność do dziedziczenia? Myślę, że nie. Lamarck zakładał, że zmienność jest kierunkowa i przystosowawcza. W doświadczeniach Susan Lindquist mamy do czynienia ze stochastycznym, nieukierunkowanym nagromadzeniem się mutacji w czasie życia osobnika, tylko w wyniku zmiany warunków zewnętrznych i niedoboru wolnych białek opiekuńczych widzimy fenotyp tych mutacji lub nie.

Według Petera Csermely podobny efekt niedoboru wolnych białek opiekuńczych obserwujemy także w przypadku starzenia się komórek [6]. W tych warunkach białka opiekuńcze zaangażowane są w większym stopniu w zwijanie się wielu białek, w związku z tym nie mogą wydajnie spełniać roli buforu dla białek punktowo zmienionych. Peter Csermely proponuje, że w wyniku ciągłego stresu, na jaki jesteśmy, narażeni oraz starzenia się populacji ludzkiej zwiększa się częstość zachorowań na tak zwane choroby cywilizacyjne, w tym nowotwory czy choroby neurodegeneracyjne.

Biologia uczy nas pokory. Im bardziej poznajemy przyrodę ożywioną, tym bardziej mamy wrażenie, że sytuacja jest dużo bardziej skomplikowana [1]. Jest tu pełna analogia do fizyki: w skali makro obowiązują prawa dynamiki Newtona, gdy chcemy opisać zachowanie się cząstek elementarnych, musimy zastosować już jednak mechanikę kwantową, gdy obiekty poruszają się z prędkością porównywalną z prędkością światła – stosujemy teorię względności. Podobnie jest z biologią. W skali makro teoria ewolucji Darwina nadal obowiązuje, gdy schodzimy na poziom molekularny, okazuje się, że odkryte przez Mendla „załączki” dziedziczenia to nie tylko, jak nam się dotychczas wydawało, kwasy nukleinowe, dziedziczone informacje zawarte są także w białkach. Myślę, że gdy biologia zejdzie na poziom submolekularny, dojdzie do prawdziwej rewolucji. Będziemy musieli posługiwać się innym językiem i zbliżymy się bardziej do odpowiedzi na pytanie zadane przez Erwina Schrödingera w 1944 roku: co to jest życie?

Literatura

- [1] Bier, E. *The Coiled Spring: How Life Begins*, Cold Spring Harbor, N.Y., Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2000.
- [2] Bussard, A. E. (2005) *A scientific revolution?*, EMBO report, 6, 691-694.
- [3] Li, L., Lindquist, S. (2000) *Creating a protein-based element of inheritance*. „Science” 287, 661-664.
- [4] Chernoff, Y.O. (2001) *Mutation processes at the protein level: is Lamarck back?* „Mutation Res.” 488, 39-64.
- [5] Crick, F. H. C. *What Mad Pursuit: A Personal View of Scientific Discovery*, New York, Basic Books, 1988.
- [6] Csermely, P. (2001) *Chaperone overload is a possible contributor to ‘civilization diseases’*. „Trends Genet.” 17, 701-704.

- [7] Darwin, C. (1859) *On the origin of Species*. London, UK, Murray.
- [8] Gajdusek, D.C. (1977) *Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru*. „Science” 197, 943-960.
- [9] Henig, R. M. *The Monk in the Garden: The Lost and Found Genius of Gregor Mendel, the Father of Genetics*, Houghton Mifflin, May, 2000.
- [10] Krishnan, R., Lindquist, S.L. (2005) *Structural insights into a yeast prion illuminate nucleation and strain diversity*. „Nature” 435, 765-772.
- [11] Krzanowska, H., Łomnicki, A., Rafiński, J., Szarski, H., Szymura, J. M. *Zarys mechanizmów ewolucji* (red. Halina Krzanowska, Adam Łomnicki) PWN, 2002.
- [12] Pauling L., Corey, R. B. (1953) *Structure of the nucleic acids*. Nature 171 (4347), 345.
- [13] Rutherford, S. L. and Lindquist, S. (1998) *Hsp90 as a capacitor for the morphological evolution*. „Nature” 396, 336-342.
- [14] Schrödinger E. *What is Life*, Cambridge University Press, 1944.
- [15] Shorter, J., Lindquist, S. L. (2005) *Prions as adaptive conduits of memory and inheritance*. „Nature Rev. Genet.” 6, 435-450.
- [16] Vitezslav, O., *Mendel G. The First Geneticist*, New York, Oxford University Press, 1996.
- [17] Watson J. D. *The Double Helix. A Personal Account of the Discovery of the Structure of DNA*. New York, Atheneum Press, 1968.
- [18] Watson, J. D., Crick, F. H. C. (1953) *Molecular Structure of Nucleic Acids*, „Nature” 171 (4356), 737-738.
- [19] Watson, J. D., Berry, A. *The Secret of Life*, (DNA Book LLC, 2003), wydanie polskie *DNA tajemnica życia*, Wydawnictwo CiS oraz W.A.B., 2005.

Success and failure in the biological sciences

Tracing the biographies of great scientists, it seems that achieving success requires not only a passion for discovering the truth, coupled with intuition and a gift for associating logically distant facts, but also the good fortune to be in the right scientific community at the right time. Sometimes, chance can be the decisive factor behind a great discovery. To benefit from a lucky accident, though, one has to know how to recognize it among the thousand other pieces of information that modern science provides us with, which requires intelligence and an in-depth knowledge of many fields of science. Sometimes completely misguided research stimulates scientists more strongly than correctly conducted studies that contribute little to science. Let us not publish mediocre papers, then, because they only litter science and obstruct genuine scientific discoveries. Success in the biological sciences is achieved by scientists whose research contributes substantially to the understanding of general laws governing animate nature and has never been proved false despite all attempts. It is the test of time and the scientific community that decides who is successful. Unquestionably the group of people who have achieved success in biology includes Charles Darwin, Gregor Mendel, James Watson, and Francis Crick. To put it simply, almost everything that happened after Darwin published his theory of evolution in 1859 was done in conformity with that theory: Mendel's binary system of information inherited generation after generation, the introduction of the terms "gene" and "mutation", the discovery that genetic information is recorded in nucleic acids, and finally Watson and Cricks' proposed structure of nucleic acids and direction of information flow from

DNA through RNA to proteins. Does nothing disturb this clear, textbook image? Are we on the eve of a revolution in biology? Gajdusek and Prusiner's research on prions teaches us that proteins can also transfer information. Susan Lindquist shows that not every mutation phenotype is always visible, as molecular chaperones can buffer mutations, and only a change of the environmental conditions allows the phenotype of mutations stochastically accumulated over an individual's life to manifest itself. Peter Csermely suggests that as a result of ageing in the human population (accumulation of mutations) and constant stress (molecular chaperones involved in many reactions), we are unable to efficiently buffer the mutations accumulated in the course of our long lives, which puts humanity in danger of increased frequency of civilization diseases such as cancer or neurodegenerative diseases. Is this already the start of a revolution in biology? I don't think so. But, biology teaches us humility; the more we learn about animate nature, the more we realize that things are much more complicated. I think the real revolution will come when our understanding of biology moves down to the submolecular level. We will have to use a different language, and we will come closer to answering the question Erwin Schrödinger asked in 1944: "What Is Life?"

Key words: success in biology, brilliant biologists, what is life?, origin of species – evolution, molecular chaperones – capacitors for evolution, chaperone overload – civilization diseases, prions – memory and inheritance, scientific revolution?