

DNA50

Pięćdziesiąt lat od odkrycia tajemnicy życia



Foreign &
Commonwealth
Office

© British Council 2003

The United Kingdom's international organisation
for educational opportunities and cultural relations.
We are registered in England as a charity.

DNA50

Pięćdziesiąt lat od odkrycia tajemnicy życia



www.britishembassy.pl

Wielkie odkrycia naukowe mają zdolność przemiany naszego życia. Stawiają także przed nami nowe i czasem trudne wyzwania. Odkrycie struktury DNA przez Cricka i Watsona w Cambridge w 1953 roku pozwoliło ludzkości na poznanie mapy ludzkiego ciała i całej natury ożywionej w stopniu, jakiego sobie wcześniej nie wyobrażaliśmy.

Odkrycie podwójnej helisy doprowadziło do niezwykle gwałtownego rozwoju nauk biologicznych w ciągu ostatnich pięciu dekad. Od medycyny do kryminologii, od rolnictwa do farmakologii, przełom naukowy dokonany przez Francisa Cricka i Jamesa Watsona, we współpracy z Rosalind Franklin i Maurice'm Wilkinsem, otworzył nasze oczy na nowy świat. Otworzył

także możliwości, które powinny być analizowane nie tylko z naukowego punktu widzenia, ale także pod względem ich implikacji prawnych, etycznych i społecznych.

Mam nadzieję, że prezentacja tej wystawy w Polsce pozwoli Państwu lepiej zrozumieć znaczenie wyjątkowego osiągnięcia naukowego, jakim było odkrycie budowy DNA. Jestem pewien, że jest wiele sfer badań naukowych, włączając w to całe spektrum nauk biologicznych, w których badacze polscy i brytyjscy mogą rozwijać i pogłębiać wzajemną współpracę.

Michael Pakenham

*Michael Pakenham
Her Majesty's Ambassador*



W 1953 roku Francis Crick i James Watson, we współpracy z Rosalind Franklin i Maurice'm Wilkinsem, dokonali odkrycia uważanego za przełomowe dla XX wieku. Ten międzynarodowy zespół, pracujący w Laboratorium Cavendish na Uniwersytecie w Cambridge, odkrył strukturę DNA, najważniejszego składnika każdej żyjącej istoty na ziemi, przenoszącego informacje genetyczne.

Od 1953 roku jesteśmy świadkami gwałtownego rozwoju nauk biologicznych, będącego bezpośrednim rezultatem odkrycia podwójnej helisy DNA. Wielka Brytania zawsze była liderem nauk biologicznych, czego dowodem jest ostatnio wkład brytyjskich naukowców w badania ludzkiego genomu.

Ale odkrycie to nie jest tylko brytyjskim sukcesem – jest dowodem, że współpraca międzynarodowa w dziedzinie badań naukowych ma ogromne znaczenie. British Council w Polsce

już przez 65 lat wspiera współpracę między polskimi i brytyjskimi naukowcami, która w wielu przypadkach zaowocowała znaczącymi osiągnięciami naukowymi.

Mamy zaszczyt zaprezentować Państwu najnowszy projekt programu naukowego British Council – wystawę *DNA50 Watson & Crick and beyond...* Została ona tak zaprojektowana, aby umożliwić Państwu poznanie 50 lat brytyjskiej biotechnologii, nie wyłączając najnowszych, spektakularnych osiągnięć, takich jak sklonowanie pierwszego ssaka z dorosłej komórki, czy pierwsze zdekodowanie genomu rośliny.

Mamy nadzieję, że wystawa ta będzie dla Państwa początkiem fascynującej podróży w świat nowoczesnej nauki.

A handwritten signature in black ink that reads "Susan Maingay".

Dyrektor British Council Poland

Język życia

Pięćdziesiąt lat temu, w kwietniu 1953 r., dwóch naukowców pracujących w Cambridge w Anglii, zaproponowało strukturę substancji chemicznej budującej geny – kwasu deoksyrybonukleinowego, czyli DNA. Rozwój nauki i technologii DNA oraz naszej znajomości genów jako cząsteczek, który nastąpił od tamtego czasu, to wynik ciężkiej pracy tysięcy naukowców na całym świecie. Bez wątpienia będzie uważany za największe osiągnięcie intelektualne drugiej połowy XX w. – a zastosowania, których obietnicę ze sobą niesie, przekształcą życie w XXI w.

Niniejsza wystawa pokazuje, w jaki sposób naukowcy pracujący w Wielkiej Brytanii przyczynili się do tego dzieła – począwszy od tego dnia w 1953 r., kiedy to Crick i Watson opublikowali wyniki swojej pracy.



Francis Crick, angielski eks-fizyk, i James Watson, młody biolog amerykański, spotkali się w Cavendish Laboratory na uniwersytecie w Cambridge. Obaj byli przekonani, że poznanie struktury genów pomogłoby wyjaśnić zagadkę dziedziczenia – sposób, w jaki cechy są przekazywane z pokolenia na pokolenie we wszystkich organizmach żywych.

Wiedzieli, że geny są zbudowane z DNA, który zawiera między innymi cztery rodzaje składników chemicznych, zwanych zasadami: adeninę, tyminę, guaninę i cytozynę, zazwyczaj oznaczanych jako A, T, G i C. Nie wiedzieli jednak, jak te zasady łączą się ze sobą i z resztą cząsteczki.

Rozwiązanie nasunęło się dzięki badaniu obrazów rozpraszania promieni rentgenowskich przez atomy w czystym DNA. Niektóre z tych zdjęć rentgenowskich zostały wykonane przez Rosalind Franklin i Maurice'a Wilkinsa w King's College w Londynie. Watson zauważył, że obrazy rentgenowskie sugerują strukturę helikalną. Ale jak samopowtarzająca się struktura może przenieść informację genetyczną?

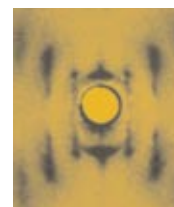
Odpowiedź okazała się bardzo prosta i bardzo zgrabna. Używając modeli, Watson i Crick zauważyli, że dwie nici DNA są ze sobą splecione, a szkielet każdej nici stanowi prosta, powtarzająca się jednostka na zewnątrz helisy. Wewnątrz szkieletu zasady łączą się w pary, a pasują do siebie tylko wówczas, gdy A łączy się z T, a G z C. Ale w pojedynczej nici te cztery litery alfabetu DNA mogą występować w dowolnej kolejności. W ułożonych w ten sposób wielu zasadach DNA może być przechowywana informacja. A jeśli rozpląće się dwie nici, każda z nich pokazuje kolejność zasad w komplementarnej nici i pozwala odtworzyć podwójną helisę.

Wiele szczegółów jeszcze wymagało potwierdzenia, ale dla osób zaangażowanych w odkrycie była to jedna z koncepcji naukowych, które są zbyt piękne, żeby nie mogły być prawdziwe. Crick, Watson i Wilkins otrzymali wspólnie Nagrodę Nobla w 1962 r., kilka lat po tragicznej, przedwcześniejszej śmierci Rosalind Franklin.

„Struktura ta ma nowatorskie cechy, niezwykle interesujące z biologicznego punktu widzenia”

„Chcielibyśmy zaproponować strukturę soli kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA). Struktura ta ma nowatorskie cechy, niezwykle interesujące z biologicznego punktu widzenia. Nie umknęło naszej uwadze, że specyficzne łączenie w pary, które od początku postulowaliśmy, sugeruje możliwy mechanizm kopiowania materiału genetycznego.”

„Nature”, t. 171, 25 kwietnia 1953, str. 737–738



Krystalograficzne zdjęcie rentgenowskie DNA



Rosalind Franklin

Specjalistka w dziedzinie chemii i krystalografii. Jej zdjęcia rentgenowskie DNA dostarczyły Watsonowi ważnych wskazówek co do struktury DNA, którą Franklin miała nadzieję sama rozszyfrować. Po rozwiązaniu problemu DNA, Franklin przeniósła się do Birkbeck College na Uniwersytecie Londyńskim, gdzie pracowała nad innymi strukturami biologicznymi. Jej pracę przerwała śmierć. Zmarła na raka w 1958 r., w wieku zaledwie 38 lat.

Maurice Wilkins

Urodzony w Nowej Zelandii fizyk, który przekwalifikował się na biologa. Niewykluczone, że jego pełne napięcie stosunki z Rosalind Franklin uniemożliwiły im współpracę nad rozwiązaniem kwestii struktury DNA przed Watsonem i Crickiem. Pozostał w King's College do końca swojej kariery zawodowej i w latach 50. udoskonalił wiele aspektów modelu DNA. W 1962 r. uhonorowany Nagrodą Nobla.

T	T	T	C	T	T	A	T	T	G	T	
T	T	C	T	C	C	T	A	C	T	G	C
T	T	A	T	C	A	T	A	A	T	G	A
T	T	G	T	C	G	T	A	G	T	G	G
C	T	T	C	C	T	C	A	T	C	G	T
C	T	C	C	C	C	C	A	C	C	G	C
C	T	A	C	C	A	C	A	A	C	G	A
C	T	G	C	C	G	C	A	G	C	G	G
A	T	T	A	C	T	A	A	T	A	G	T
A	T	C	A	C	C	A	A	C	A	G	C
A	T	A	A	C	A	A	A	A	A	G	A
A	T	G	A	C	G	A	A	G	A	G	G
G	T	T	G	C	T	G	A	T	G	G	T
G	T	C	G	C	C	G	A	C	G	G	C
G	T	A	G	C	A	G	A	A	G	G	A
G	T	G	G	C	G	G	A	G	G	G	G

Łamanie kodu

Struktura DNA określiła czteroliterowy alfabet genów. Nikt jednak nie wiedział, jak go odczytać. Długie ciągi zasad mówią komórce, jak budować białka przez odpowiednie składowanie związków zwanych aminokwasami. Ale zasady są tylko cztery, a aminokwasowych cegiełek jest dwadzieścia. Jak jedno może kodować drugie?

Odpowiedź przyniosło doświadczenie przeprowadzone przez Francisca Cricka i jednego z jego wielkich współpracowników w Cambridge, Sydneya Brennera z RPA. W 1961 r. zadziałali na DNA wirusa substancją chemiczną, która usuwając pary zasad, powodowała mutacje.

Kiedy usunięto tylko jedną lub dwie pary zasad, wyprodukowane białko było zupełnie źle ukształtowane. Ale kiedy usunięto trzy, białko było niemal normalne. Crick i Brenner przekonywali, że dzieje się tak dlatego, że grupa trzech zasad to w języku DNA pełne „słowo”. Tak więc utrata jednej lub dwóch zasad sprawia, że reszta ciągu traci sens, natomiast utrata trzech pozostawia prawidłową wiadomość, tyle że jednego aminokwasu brak w białku.

W ciągu pięciu lat przypisano znaczenie wszystkim 64 możliwym kombinacjom trzech zasad. Niektóre z 64 trypletów zasad kodują ten sam aminokwas, są także tryplety „start” i „stop” pełniące rolę interpunkcji. Późniejsze odkrycia ujawniły, że poszczególne geny mogą się składać z kawałków, oddzielonych od siebie niekodującymi sekwencjami. Ale podstawowy kod pozostaje ten sam. Obecnie wiadomo, że jest on taki sam u wszystkich organizmów – co wyraźnie dowodzi jedności świata żywego.

„Nie ma specjalnych przecinków...”

„Odczytywanie sekwencji zasad należy rozpoczynać od określonego stałego punktu. Określa to sposób, w jaki długie sekwencje zasad mają być poprawnie odczytywane jako tryplety. Nie ma specjalnych „przecinków”, które pokazywałyby, jak wybierać właściwe tryplety. Jeżeli punkt początkowy zostanie przesunięty o jedną zasadę, wówczas odczytywane tryplety także są przesunięte, a zatem nieprawidłowe.”

„Nature”, t. 192, 30 grudnia 1961, str. 1227–1232



Sydney Brenner

Urodzony w RPA biolog osiedlił się w Cambridge w końcu lat 50. Intensywnie współpracował z Francisem Crickiem nad kodem genetycznym, następnie zapoczątkował przełomowe badania nicienia *C. elegans*. W latach 1979–1987 kierował Laboratorium Biologii Molekularnej MRC. Obecnie jest profesorem w Salk Institute for Biological Studies. Uhonorowany Nagrodą Nobla w 2002 r.

„Czyste DNA”

Niść DNA wyciągnięta z oczyszczonego preparatu ukazuje to co było w centrum uwagi. Ale jak pokazać prawdziwą strukturę tego kluczowego dla życia związku?

„Odkryliśmy
tajemnicę
życia!”

Francis Crick do obecnych
przy barze w porze lunchu
w pubie The Eagle w Cambridge,
28 lutego 1953 r.





Model DNA Watsona i Cricka

Pierwszy raz świat ujrzał podwójną helisę, tak popularny obecnie symbol, na diagramie nakreślonym przez żonę Francisca Cricka, Odile, do artykułu, który ukazał się w Nature w 1953 roku. Crick i Watson zbudowali także duży model helisy, z zasadami przyciętymi do odpowiednich kształtów w Laboratorium Cavendish. Rysunek przedstawia dzisiejszą replikę tamtego modelu.

Francis Crick

Brytyjski członek spółki DNA Crick, z wykształcenia fizyk, zajął się biologią po II wojnie światowej. Dzięki swoim osiągnięciom w badaniu DNA został najbardziej wpływowym teoretykiem w nowej dziedzinie biologii molekularnej. W latach 70. przeniósł się do Kalifornii, gdzie zajął się pracą w dziedzinie neurobiologii. Obecnie związany z Salk Institute for Biological Studies. Uhonorowany Nagrodą Nobla w 1962 r.

James Watson

Współpracownik Francisca Cricka przy pracy nad odkryciem struktury DNA. Wychowany w Chicago, Watson powrócił do USA po latach spędzonych w Cambridge i wykładał na Uniwersytecie Harvarda oraz kierował słynnym laboratorium w Cold Spring Harbor w stanie Nowy Jork. Był pierwszym dyrektorem amerykańskiego Projektu Poznania Genomu Człowieka, nadal też pisze i wykłada na temat DNA. Uhonorowany Nagrodą Nobla w 1962 r.

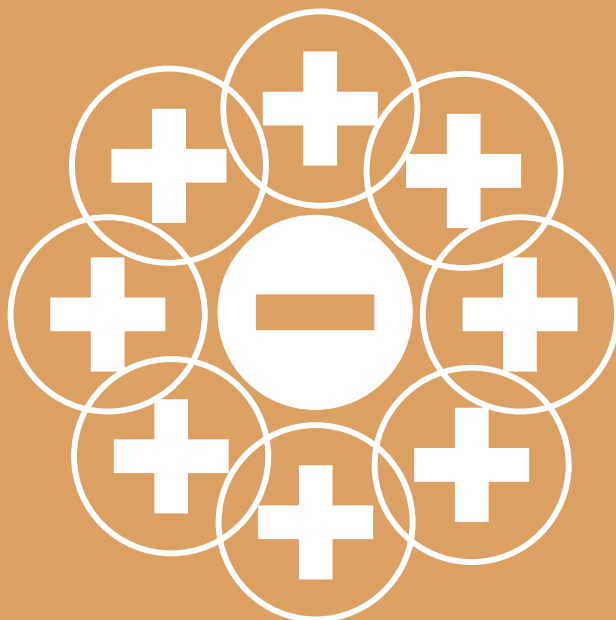
Magiczne pociski

Komórki to skomplikowane struktury, składające się z wielu innych rzeczy oprócz DNA, a postęp w biologii w ostatnim półwieczu polegał nie tylko na coraz doskonalszym odczytywaniu informacji genetycznej. Jedną z technik o bardzo dużych możliwościach jest rozpoznawanie poszczególnych elementów komórki przez przyłączenie do konkretnych cząsteczek przeciwciał. Robi się to obecnie za pomocą przeciwciał monoklonalnych, stosowanych jako wyszukujące swój cel „magiczne pociski”.

Był to kolejny kamień milowy dla Medical Research Council Laboratory of Molecular Biology (Laboratorium Biologii Molekularnej Rady Badań Medycznych) w Cambridge. Wiadomo było, że pewne komórki układu odpornościowego organizmu, nazywane limfocytami B, wytwarzają przeciwciała. Są to białka, które przyczepiają się do atakujących antygenów i pomagają chronić organizm przed infekcją. Każdy limfocyt B wytwarza tylko jeden rodzaj przeciwciała, ale każde zwierzę z aktywnym układem odpornościowym wytwarza tysiące różnych przeciwciał.

W 1975 r. Césarowi Milsteinowi i Georges'owi Köhlerowi udało się stworzyć wytwarzające przeciwciała hybrydowe komórki, które można hodować. Każda z nich masowo produkuje specyficzne przeciwciało, wytwarzane przez komórkę B, która była jej prekursorem. Zaledwie około jednego procenta komórek odpornościowych, od których zaczęli pracę badacze, wydzielało specyficzne przeciwciało (przeciw czerwonym krwinkom owcy); zostały one użyte jako marker. Ale komórki dzieliły się bardzo szybko i okazały się szczególnie zdolne do wyprowadzania hodowli komórek hybrydowych. Doprowadziło to do powstania skutecznej metody wytwarzania przeciwciał na zamówienie.

Obecnie przeciwciała monoklonalne znajdują szerokie zastosowanie w badaniach naukowych, używane są w badaniach diagnostycznych ludzi i zwierząt (na przykład w testach ciążowych wykonywanych w domu), a wiele z nich stosuje się jako leki dla ponad miliona osób cierpiących na raka, artretyzm i choroby serca.



„Ponieważ nie mogliśmy zdobyć gotowej linii komórek, które robiłyby to, co chcielibyśmy, byliśmy zmuszeni je skonstruować”

„Ponieważ nie mogliśmy zdobyć gotowej linii komórek, które robiłyby to, co chcielibyśmy, byliśmy zmuszeni je skonstruować. I drobny eksperyment, który przeprowadziliśmy w ramach badań dotyczących hybrydyzacji komórek szpiczaka, rozwinął się w metodę produkcji hybryd.”

César Milstein, wykład noblowski, 1984



César Milstein

Urodzony w Argentynie badacz po raz pierwszy przyjechał do Wielkiej Brytanii w 1958 r. jako stypendysta British Council. Powrócił do Cambridge po przewrocie wojskowym w Argentynie w 1963 r. Wspólnie z Georges'em Köhlerem, obok Duńczyka Nielsa Jerne, uzyskał Nagrodę Nobla w 1984 r. Milstein zmarł w 2002 r., w wieku 74 lat. Jego ostatni artykuł na temat immunologii został złożony do druku na tydzień przed jego śmiercią.



Przeciwciała monoklonalne

Obraz z mikroskopu elektronowego komórek hybrydom. Każda taka komórka powstała na skutek fuzji mysich, aktywnych limfocytów z komórkami nowotworowymi i produkuje tylko jeden, spośród milionów możliwych, rodzaj przeciwciała. Te produkują przeciwciała rozpoznające konkretne białko komórkowe, dzięki czemu mogą być użyte jako znaczniki w badaniach nad strukturami wewnątrzkomórkowymi.

1986

Genetyczny odcisk palca

Jedną z dotychczas niewyjaśnionych cech chromosomów organizmów wyższych jest to, że zawierają pewne ilości „śmieciowego DNA” który, jak się wydaje, niczego nie koduje.

Brytyjski naukowiec Sir Alec Jeffreys z uniwersytetu w Leicester odkrył, że w długich ciągach ludzkiego śmieciowego DNA są krótkie odcinki, które znacznie bardziej różnią się u poszczególnych osób niż reszta DNA.

W 1984 r. Jeffreys opracował sposób uwidaczniania tych różnic poprzez rozdzielanie fragmentów DNA powstałych dzięki białkom zwanym enzymami restrykcyjnymi. Enzymy te tną DNA, a linie podziału biegą zawsze obok określonych sekwencji zasad. Rozmiar powstających fragmentów zależy od odległości pomiędzy tymi szczególnymi sekwencjami, która z kolei jest różna dla różnych wariantów DNA. Oznacza to, że odpowiednio oznakowane fragmenty tworzą charakterystyczny wzór.

Wynik końcowy, zazwyczaj rejestrowany na kliszy fotograficznej, to wzór linii, charakterystyczny dla określonej próbki i przypominający nieco kod kreskowy w supermarkecie. Nazwano go „genetycznym odciskiem palca”, ponieważ może pomóc rozpoznać właściciela oryginalnego DNA.

Techniką tą posłużono się w śledztwie po raz pierwszy w 1986 r., kiedy dowody przedstawione przez Jeffreysa doprowadziły do uniewinnienia głównego podejrzanego o gwałt i morderstwo w Leicestershire, a dwa lata później, po przebadaniu ponad 4000 mężczyzn z okolicy, doprowadziły do ujęcia faktycznego sprawcy. Od tego czasu stosuje się ją również w sprawach o uznanie ojcostwa, sporach imigracyjnych i badaniach archeologicznych.

„Było to zjawisko bardzo rzadkie w nauce. Oślepiający błysk. W ciągu tych pięciu złotych minut moja kariera naukowa poszybowała w kompletnie nowym kierunku”

„Było to zjawisko bardzo rzadkie w nauce. Oślepiający błysk. W ciągu tych pięciu złotych minut moja kariera naukowa poszybowała w kompletnie nowym kierunku. Moja uwaga odwróciła się od badania genów powodujących choroby i skoncentrowała na czymś nowym – genetycznym odcisku palca.”

Sir Alec Jeffreys



Sir Alec Jeffreys

Studiował biochemię i genetykę na Uniwersytecie Oksfordzkim. W 1977 r. podjął pracę w departamencie genetyki na uniwersytecie w Leicester. Po dokonaniu odkrycia przydatności DNA do rozpoznawania tożsamości („odciski palców” DNA), zajmował się intensywnie niestabilnościami genomu ludzkiego i wpływami środowiska na genom. Nadal pracuje naukowo w Leicester jako profesor genetyki.



DNA fingerprinting

Gdy dwa radioaktywnie znakowane fragmenty DNA dają po strawieniu identyczny wzór prążków, jak powyżej.

Włączane komórki

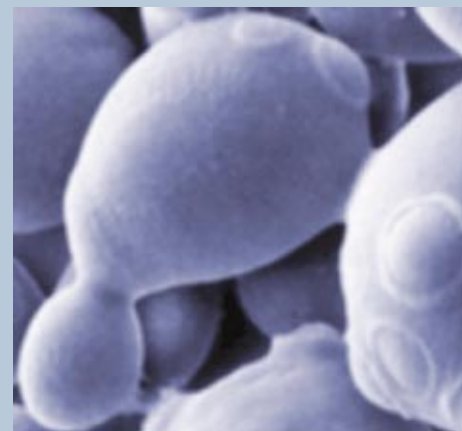
Wiedza o strukturze genów to jedno. Ale rozpracowanie sposobu, w jaki one współdziałają, jest zadaniem bardziej skomplikowanym. Na przykład gdybyśmy wiedzieli, jak geny kontrolują wzrost i podział komórek, wykonalibyśmy olbrzymi krok na drodze do zrozumienia niekontrolowanego wzrostu prowadzącego do raka.

Nie jest to prosty proces. Zanim komórka podzieli się na dwie, musi urosnąć, stworzyć pełną kopię wszystkich swoich genów i rozdzielić obie kopie tak, aby każda komórka potomna otrzymała jeden kompletny zestaw.

To zaledwie jedna część tak zwanego cyklu komórkowego. Przejścia z jednego etapu cyklu komórkowego do następnego są sygnalizowane przez stężenia niewielkiej grupy cząsteczek, a zatem produkty niewielu genów. Cały proces koordynują białka, które włączają lub wyłączają inne białka, przyłączając lub usuwając niewielką cząstkę chemiczną – grupę fosfora-

nową. Te reakcje z kolei są kontrolowane stężeniem innej substancji, zwanej cykliną. Gdy poziom cykliny rośnie i spada w różnych fazach cyklu komórkowego, zmienia się aktywność enzymów przyłączających grupy fosforanowe. W ten sposób podczas ewolucji powstały skomplikowane sieci wyłączników i czujników, które pilnują, aby komórka dzieliła się wyłącznie we właściwych momentach.

Szczegółowe badania dotyczące cyklin i przełączników uruchamianych za pomocą fosforanów były prowadzone (dla drożdży) przez wielu naukowców i w wielu laboratoriach. Ale szczególnie ważne były wyniki otrzymane przez Sir Paula Nurse'a i dra Tima Hunta, wspólnie pracujących wówczas w Imperial Cancer Research Fund (obecnie Cancer Research UK), kontynuujących wcześniejszą pracę Amerykanki Lee Hartwell. Ta trójka naukowców otrzymała wspólnie Nagrodę Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny w 2001 r.



Pączkowanie komórek drożdży

„Uznałem, że cykl komórkowy to problem, który skupił w sobie bardzo interesujące właściwości organizmów żywych”

„Problemem biologii jest to, jak jest zbudowany organizm; jak organizm zmienia się w czasie i przestrzeni. Rozwój komórki to najprostsza możliwa wersja takich zmian. Komórka bowiem po prostu rośnie, podwaja swoje rozmiary, powiela w sobie wszystko i dzieli się. Uznałem, że cykl komórkowy to problem, który skupił w sobie bardzo interesujące właściwości organizmów żywych.”

Sir Paul Nurse



Sir Paul Nurse

Zajmował wiele stanowisk naukowych na uniwersytetach, w tym kierownika katedry na uniwersytecie w Oksfordzie. W 1996 r. został dyrektorem generalnym ówczesnego Imperial Cancer Research Fund (Funduszu Badania Raka). Po połączeniu charytatywnych instytucji naukowych zajmujących się badaniem nowotworów w 2002 r., został dyrektorem generalnym ds. nauki w nowym ośrodku badania nowotworów, Cancer Research UK. Kontynuuje tam między innymi pracę nad czynnikami kontrolującymi wzrost komórek. Uchonorowany Nagrodą Nobla w 2001 r.

Podział komórki

Dwie komórki nowotworowe w ostatnim etapie podziału. Komórki nowotworowe dzielą się szybko, w sposób chaotyczny i niekontrolowany.

Hello, Dolly

W lutym 1997 r. na pierwszych stronach gazet na całym świecie pojawiła się niezwykła owca. „Dolly” była pierwszym ssakiem, który urodził się jako klon z dorosłej komórki – w tym wypadku komórki z sutka jej owczej „mamy”. Oznacza to, że pod niemal wszystkimi względami obie owce były genetycznie identyczne, jak bliźniaki jednojajowe.

Dwaj naukowcy, w głównej mierze odpowiedzialni za Dolly, profesor Ian Wilmut i profesor Keith Campbell ze szkockiego Roslin Institute, wyjaśnili, że celem ich pracy nie było torowanie drogi dla rzęsy identycznych ludzi. Klonowanie było elementem programu ukierunkowanego na genetyczną zmianę owiec, tak aby produkowały w swoim mleku użyteczne medycznie substancje, jak na przykład ludzki czynnik krzepnięcia krwi. Jeśli się to powiedzie, będzie to bardzo dobra metoda otrzymywania trudnych do zdobycia związków biochemicznych – owca wytwarza je z trawy.

Ale wprowadzenie właściwego DNA we właściwe miejsce jest bardzo trudne, kiedy zatem uda się to osiągnąć, dobrze byłoby umieć stworzyć większą liczbę genetycznie identycznych owiec. Taki był pierwotny cel programu klonowania.

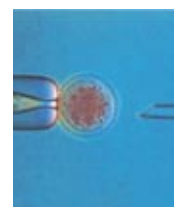
Od tego czasu technikę klonowania stosowano także w odniesieniu do innych ssaków, takich jak myszy, krowy i świnie, ale – o ile wiadomo – nie wobec ludzi. Ważną innowacją wprowadzoną w Roslin Institute była regulacja cyklu komórkowego komórek, które były źródłem DNA. Ale wciąż potrzebowano aż 277 jajeczek (wszystkie hodowane były w ustroju owcy), aby otrzymać jedno w pełni rozwinięte sklonowane jagnię. Wydaje się nieprawdopodobne, żeby próba stworzenia klonu człowieka wymagała mniejszej ilości jajeczek, a zatem potrzebne byłoby do tego dosłownie setki ludzi. Badania takie są też oczywiście nielegalne w większości krajów.



„...zmieni to bardzo sposób myślenia o wielu rzeczach w biologii”

„Problem sprowadza się do tego, że uważaliśmy, iż proces, jaki zachodzi we wszystkich żywych organizmach, polega na tym, że ma się jedno zapłodnione jajeczko i w miarę jak się ono dzieli, stopniowo różnicuje się, uzyskujemy komórki mózgowie, mięśniowe i wszelkie inne rodzaje komórek, z jakich się składamy; i aż do niedawna ludzie zakładali, że jest to proces nieodwracalny. A my pokazaliśmy, że tak nie jest. Teraz ludzie będą musieli zacząć myśleć w nieco inny sposób o mechanizmach, które kontrolują te zmiany – na przykład o tym, co się dzieje, kiedy sprawy układają się niepomyślnie i, zamiast normalnego rozwoju, zaczyna się u nich rozwijać rak. Tak więc zmieni to bardzo sposób myślenia o wielu rzeczach w biologii.”

Profesor Ian Wilmut



Klonowanie:

Weź jedną komórkę jajową owcy, usuń jądro i włóż do niej jądro komórkowe, pochodzące od innej dorosłej owcy. Wynik (czasami): klon dorosłej owcy.

Dolly

Dolly, nazwana na cześć piosenkarki Dolly Parton, dostała swoje geny z komórki sutka sześciolatniej owcy. Urodziła się 5 czerwca 1996 roku, przedstawiono ją światu w lutym 1997 roku. Urodziła kilka naturalnie poczętych jagniąt. Zmarła w lutym 2003 roku na skutek popularnej wśród owiec infekcji płuc.

Profesor Ian Wilmut

Studiował na uniwersytetach w Nottingham i Cambridge, następnie w 1973 r. podjął pracę w Roslin Institute w Szkocji. Kierował tam badaniami nad rozwojem embrionu po przeniesieniu jaja, co doprowadziło do stworzenia w 1996 r. owcy Dolly. Obecnie jest profesorem i dyrektorem departamentu w Roslin Institute, choć dużo czasu poświęca na publiczne dyskusje na temat przyszłości biotechnologii.

Sztuka sekwencjonowania

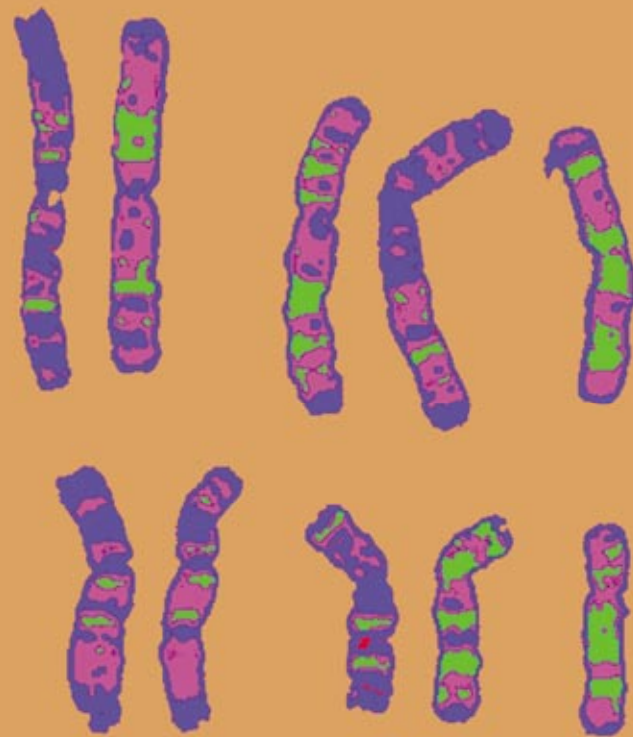
Odkrycie struktury DNA wyjaśniło, że dwa najważniejsze rodzaje cząsteczek budujących organizmy – kwasy nukleinowe i białka – są długimi łańcuchami złożonymi z prostszych podjednostek. I choć oba rodzaje cząsteczek mają bardzo skomplikowaną strukturę trójwymiarową, kolejność podjednostek w obu przypadkach jest krytyczna.

W 1962 r. Frederick Sanger, już wcześniej uhonorowany Nagrodą Nobla w dziedzinie chemii za opracowanie technologii sekwencjonowania aminokwasów w białkach, podjął pracę w nowym Laboratorium Biologii Molekularnej Medical Research Council w Cambridge. Tu zwrócił swój talent chemiczny ku znacznie dłuższym sekwencjom kwasów nukleinowych. Zasadniczo kod genetyczny był znany, ale jak odczytać całą informację genetyczną organizmu?

Grupa Sangera wynalazła i zastosowała całą gamę technik sekwencjonowania DNA – od rozpracowania w 1977 r. miniaturowego wirusa o zaledwie 5 tysiącach par zasad, przez DNA komórkowych siłowni

zwanych mitochondriami, zawierający u człowieka około 16 000 par zasad, po większego wirusa bakteryjnego zwanego *Lambda*, którego DNA liczy 48 000 par zasad. Do 1982 r., kiedy poznano pełną sekwencję *Lambdy*, Sanger i inni opracowali zasadniczo wszystkie metody, których użyto do odczytywania innych genomów, włączając w to w latach 90. pełny genom człowieka.

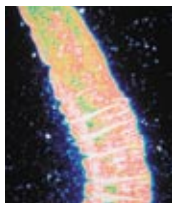
Znaczną część prac nad genomem człowieka prowadzono również w Cambridge, gdzie znajduje się kierowany przez Sir Johna Sulstona i należący do Wellcome Trust i Medical Research Council Instytut Sangera – jedno z laboratoriów uczestniczących w realizowanym wspólnie przez sześć państw „publicznym” programie mapowania i sekwencjonowania wszystkich genów człowieka.



„Zamierzam ostatecznie ukończyć pracę nad genomem nicienia...”

„Obecnie zamierzam ostatecznie ukończyć pracę nad genomem nicienia, który ucierpiał wskutek tego, czym zajmowaliśmy się ostatnio.”

Sir John Sulston, wkrótce po ogłoszeniu wstępnej wersji sekwencji genomu ludzkiego w 2000 r.



Ceanorhabditis elegans

Ten niewielkich rozmiarów nicienie, wybrany do badań nad rozwojem w 1970 roku, ze względu na małą ilość komórek go budujących oraz mało skomplikowany układ nerwowy, sprawdził się znakomicie przy testowaniu nowych technik sekwencjonowania.

Instytut Sangera

Instytut Sangera w Cambridge, którego głównym sponsorem jest Wellcome Trust, został otwarty jako Sanger Centre w 1993 roku. Jest przeznaczony do analizy oraz sekwencjonowania na dużą skalę i był jednym z liderów międzynarodowego Human Genome Project.



Sir John Sulston

Studiował chemię organiczną na uniwersytecie w Cambridge, z którym związał niemal całą swoją karierę zawodową. Większość jego pracy była poświęcona rozwojowi komórki i mapowaniu genów nicienia *C. elegans*. To z kolei doprowadziło go do pracy nad sekwencjonowaniem ludzkiego genomu. Został pierwszym dyrektorem Instytutu Sangera, należącego do Wellcome Trust i MRC, i pełnił tę funkcję od otwarcia Instytutu w 1992 r. do roku 2000. W 2002 r. uhonorowany Nagrodą Nobla.

Fred Sanger

Urodzony w Gloucestershire w 1918 r., Sanger spędził całe swoje życie naukowe w Cambridge. Określił sekwencję aminokwasów w insulynie, za co w 1958 r. otrzymał Nagrodę Nobla w dziedzinie chemii. W latach 60. zajął się DNA, co doprowadziło do otrzymania przez niego w 1980 r. drugiej, dzielonej z innymi, Nagrody Nobla. Obecnie na emeryturze. Jego imieniem nazwano utworzony przez Wellcome Trust i MRC Instytut Sangera w Cambridge, główny instytut genomiki w Wielkiej Brytanii.

Nowa sieć życia

Wobec ogromu informacji płynących z projektów sekwencjonowania, powstaje problem, jak je wszystkie usystematyzować i udostępnić?

Odpowiedź na to pytanie jest poważnym wyzwaniem dla biologii XXI w.; będzie ona zależała od nowych sposobów organizowania baz danych, rozwoju specjalistycznego oprogramowania komputerowego i międzynarodowej współpracy naukowej.

Znakomitym przykładem może być brytyjska sieć bioinformatyczna poświęcona roślinom uprawnym, Crop Bioinformatics Network, w skrócie Cropnet.

Cropnet powstał w 1996 r. i korzysta z sześciu programów realizowanych w czterech różnych brytyjskich instytucjach: Institute of Grassland and Environmental Research (Instytucie Użytków Zielonych i Badań nad Środowiskiem) w Aberystwyth, John Innes Centre (Ośrodku Johna Innesa) w Norwich, Scottish Crop Research Institute (Szkockim Instytucie Badań nad Uprawami) w Dundee oraz na uniwersytecie w Nottingham.

Jej celem jest zarówno bezpłatne udostępnianie w internecie sekwencji DNA

roślin uprawnych, jak i rozwój oprogramowania komputerowego, które ułatwi porównywanie genomów różnych roślin. Obecnie zawiera informacje na temat jęczmienia, prosa, roślin kapustnych, traw paszowych i najlepiej przebadanej rośliny *Arabidopsis thaliana* (rzodkiewnik). Plany na przyszłość obejmują rozwój baz danych dla innych zbóż i ziemniaków, jak również ułatwienie dostępu do tej sieci dla naukowców, którzy nie mają lokalnych systemów pozwalających na ściąganie pełnego oprogramowania bazy danych. Choć manipulacje genetyczne nadal budzą kontrowersje w wielu częściach świata, nowe dane przyspieszą także poprawę jakości upraw za pomocą bardziej konwencjonalnych metod hodowli.

Zasady udostępniania danych i analiz przyjęte w podobnych projektach umożliwią upowszechnienie ważnych informacji wśród naukowców na całym świecie i będą stosowane wobec genomów innych organizmów, co niezwykle korzystnie wpłynie na rozwój rolnictwa i medycyny, jak również badań o charakterze czysto naukowym, takich jak analiza ewolucyjna.

Arabidopsis thaliana

Arabidopsis thaliana jest niewielką kwiatową rośliną z rodziny goździkowatych. Jest łatwa w hodowli, rośnie w szybkim tempie i posiada mały genom całkowicie zsekwencjonowany. Jest rośliną modelową używaną na całym świecie.



Grzegorz Mendel

Uzyskawszy wykształcenie w Wiedniu, pracował w klasztorze Augustianów w Brnie na Morawach (Czechy). Tam przebadał tysiące roślin groszku, co doprowadziło go do wniosków, które opublikował w 1866 r., pokazując prawa, zgodnie z którymi cechy są dziedziczone w kolejnym pokoleniu. Prawa Mendla nie zyskały dużego rozgłosu w jego czasach, lecz ponownie odkryte w 1900 r. zapoczątkowały nowoczesną genetykę.



<i>mycoplasma genitalium</i>	580,000
<i>arabidopsis thaliana, c. elegans</i>	100,000,000
<i>Homo sapiens, musa</i>	3,400,000,000



Uniwersalny kod

Wszystkie organizmy naszej planety posiadają identyczny kod genetyczny. Dla kontrastu, ilość informacji genetycznej może się znacznie różnić między poszczególnymi organizmami, co do pewnego stopnia ma swoje przełożenie w ich złożoności: robak posiada mniej DNA niż niedźwiedź. Należy jednak pamiętać, że w obrębie DNA występują również fragmenty niekodujące. Przykładowo *Ceanorhabditis elegans* oraz *Arabidopsis thaliana*, ulubieńcy genetyków, posiadają ok. 100,000,000 par

zasad w każdej komórce, *Homo sapiens* – 3,400,000,000. Jednak zanim przyjmiemy to za prostą przyczynę złożoności naszych organizmów, zauważmy, że banan *Musa acuminata* ma bardzo podobną ilość DNA, natomiast ropucha *Bufo bufo* – 6,900,000,000 par zasad.

Jeśliby przedłużyć sekwencję w tle ilustracji tak, by objęła całe to pomieszczenie, powstałoby 580,000 par zasad – wystarczająco do zdefiniowania *Mycoplasma genitalium*, najprostszego żywego organizmu, jaki znamy.

Lekarstwa na miarę

Szczegółowa wiedza na temat dziesiątek tysięcy genów człowieka, jaką mamy nadzieję uzyskać dzięki mapowaniu i sekwencjonowaniu genomu człowieka, wywrze wpływ na praktykę medycyny jeszcze na długo przed szeroko dyskutowanymi możliwościami, takimi jak terapia genowa.

Jedną z możliwości, która wzbudziła zainteresowanie licznych firm farmaceutycznych, jest porównanie znaczników DNA u pacjentów, którzy szczególnie dobrze reagują na określone leki, i u tych, którzy na nie nie reagują. Może to doprowadzić do profilowania DNA – na przykład przewidywania, u kogo może się pojawić poważne działanie uboczne wskutek zażywania określonych leków lub komu może pomóc jeden określony preparat, a inny nie. W rezultacie taka „farmakogenetyka” może prowadzić do tworzenia receptur dostosowanych do indywidualnych potrzeb i możliwości konkretnych pacjentów.

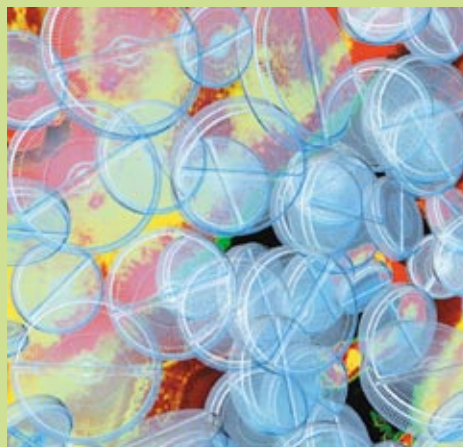
Jak stwierdził Peter Goodfellow, wiceprezes Discovery Research w firmie

GlaxoSmithKline: „Badania w dziedzinie farmakogenetyki dają możliwość udostępnienia leków tym pacjentom, którym mają one szansę najbardziej pomóc”.

Goodfellow kieruje badaniami genów, które zmieniają ryzyko zapadnięcia na powszechnie występujące choroby, takie jak astma, niewydolność serca, nowotwory i zapalenie stawów.

Jeden z obecnie realizowanych programów dotyczy leku o nazwie Abacavir, który może pomóc zwalczać HIV/AIDS zakłócając mnożenie się wirusów. Jednakże u około pięciu procent pacjentów lek może mieć także silne działanie niepożądane, czasem nawet prowadzić do śmierci.

GlaxoSmithKline bada, u kogo występuje największe ryzyko takiej niepożądanego reakcji. Opublikowane w 2002 r. wstępne wyniki badań wskazują, że istnieje pewien specyficzny wzór genów, który może identyfikować takich ludzi. Wśród osób dobrze znoszących lek znacznie niższa liczba ludzi ma ten właśnie wzór genów.



„Rozsądne firmy farmaceutyczne już teraz wprowadzają genotypowanie do badań leków”

„Rozsądne firmy farmaceutyczne już teraz wprowadzają genotypowanie do badań leków, aby przewidywać odpowiedź na lek, a w ostateczności informacja ta będzie potrzebna, aby chronić poszczególne osoby przed braniem leku, który prawdopodobnie im nie pomoże.”

John Bell, profesor medycyny klinicznej w Nuffield, Uniwersytet Oksfordzki

Peter Goodfellow

Studiował mikrobiologię na uniwersytecie w Bristolu, pracował naukowo w Oksfordzie i w Stanford. W 1978 r. podjął pracę w laboratoriach ówczesnego Imperial Cancer Research Fund (Funduszu Badania Raka) w Londynie, gdzie jego zespół dokonał ważnych odkryć dotyczących genetyki rozwoju osobników męskich i żeńskich. W 1992 r. został profesorem genetyki na uniwersytecie w Cambridge, następnie w 1996 r. ponownie zmienił miejsce pracy i zajął się projektowaniem leków w SmithKline Beecham (obecnie GlaxoSmithKline).

Aspekt ludzki

Odgrywając pod wieloma względami wiodącą rolę w rozwoju technologii genetycznych, Wielka Brytania jest także pionierem wielu technik badania opinii publicznej na temat tych wydarzeń. Nowe metody, które umożliwiają szerszą debatę niż w przypadku badania opinii publicznej metodą wywiadu, dają obywatelom szansę rzeczywistego udziału w debacie na tematy naukowe.

Dobrym przykładem może być projekt realizowany przez cały rok 2002 jako eksperyment konsultacji publicznej w sprawie pochodzenia narządów do przeszczepów. Badanie sponorsował brytyjski Wellcome Trust, największa na świecie organizacja charytatywna zajmująca się badaniami biomedycznymi, a realizowały je zespoły z University College w Londynie oraz Science and Technology Policy Research z uniwersytetu w Sussex. W programie wykorzystano wspierane komputerowo techniki do ilościowej analizy indywidualnych opinii oraz dyskusje w grupach.

Eksperyment połączył poszczególnych specjalistów w kwestii „luki nerkowej” – faktu, że zapotrzebowanie na nerki do przeszczepu przewyższa obecnie podaż – i uczestników czterech publicznych paneli. Wspólnie przeanalizowano wszystkie opcje likwidacji luki nerkowej, oraz takie sposoby jak zachęcanie ludzi do noszenia przy sobie kart darczyńców.

Projekt, który ma się zakończyć w marcu 2003 r., prócz tego, że pełni funkcję doradcą dla organów władzy określających politykę w tej kwestii, dostarczy sprawdzonej metody systematycznej analizy decyzji dotyczących skomplikowanych kwestii technicznych.



Po 50 latach naukowe znaczenie odkrycia DNA nabiera coraz większej wagi. Ale skutki odczytania całych genomów dotkną nie tylko dziedzin naukowych, medycyny i rolnictwa. Dla *Homo sapiens* wiedza o genomie człowieka jest wiedzą o samym sobie. Jak to ujął Sir John Sulston, kiedy ogłoszono wstępną sekwencję: „Doszliśmy obecnie do takiego punktu w historii człowieka, w którym po raz pierwszy będziemy mieli w swoich rękach zestaw instrukcji do stworzenia istoty ludzkiej. Jest to nieprawdopodobny filozoficzny krok naprzód, który zmieni, jak sądzę, sposób, w jaki myślimy o nas samych”

„Musimy także zdawać sobie sprawę z tego, że motorem technologii medycznej mogą być w większym stopniu interesy naukowe i komercyjne niż potrzeby pacjentów”

„Musimy pamiętać, że specjalizacja i wiedza odnoszą się zazwyczaj tylko do jednej, często wąskiej, dziedziny. Musimy także zdawać sobie sprawę z tego, że motorem technologii medycznej mogą być w większym stopniu interesy naukowe i komercyjne niż potrzeby pacjentów. Badanie to uważam za czynnik umożliwiający przeciwdziałanie takiemu obrotowi sprawy.”

Alan Holland, profesor filozofii stosowanej, uniwersytet w Lancaster

DNA50

Pięćdziesiąt lat od odkrycia tajemnicy życia



Foreign &
Commonwealth
Office