

Jerzy Jaśkiewicz¹, Anna Goździalska^{1,3}, Dorota Lizak²

Genom człowieka a środowisko

Abstract

Human genom is still under mutations. The most important mutation is related with metylation of nucleotides. Effect of mutation depends on environmental factors. The effects of mutations are able to change metabolism and are basis of cancers.

Key words: genom, environment, mutations

Wszystkie organizmy, które żyły, żyją i będą żyły na Ziemi mają jedną wspólną cechę. Jest to posiadanie genomu ukształtowanego jako DNA lub/i RNA. Każdy organizm przekazuje struktury kwasów nukleinowych możliwie najdokładniej swoim osobnikom potomnym. Identyczność kopiowania zależy jednak w znaczącym zakresie od warunków środowiskowych. Zatem można stwierdzić, że genom to stabilność, ale też i możliwa zmienność.

Posiadanie genomu przez organizmy żywe budzi zawsze pytanie o powstanie materiału genetycznego. Początki życia na ziemi miałyby rozwijać się około 4 miliardy lat temu. W tym procesie wyróżnia się etap geofizyczny, dotyczący natury pierwotnej atmosfery, a następnie etap chemiczny, w którym zachodziła wstępna synteza związków organicznych. W procesie doskonalenia zrodzonych form życia nastąpił ostatecznie etap biologiczny, w którym nastąpiło oddzielenie się organizmu ożywionego od środowiska. W powstałych pierwotnych komórkach znajdował się już wykształcony materiał genetyczny.

Przyjmuje się, że pierwotnym kwasem nukleinowym był tzw. peptydowy kwas nukleinowy (PNA). Związek ten składał się z białkopodobnego łańcucha głównego, do którego dołączone były zasady azotowe: adenina, guanina, cytozyna i tymina. W strukturze PNA nie było reszt fosforanowych. W poszukiwaniu

¹ Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego, Wydział Zdrowia i Nauk Medycznych.

² Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii.

³ Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Analityki Biochemicznej.

rzeczywistych prekursorów RNA wyróżnia się też związek TNA, w którym cząsteczka cukru zamiast pięciu atomów węgla zawierała tylko cztery. Kolejnym etapem w rozwoju genomu była synteza RNA i rozwój funkcji rybozymów. Rybozymy to enzymy zbudowane z struktur RNA, które katalizowały reakcje syntezy i replikacji RNA, a także syntezy białek. W dalszym etapie ewolucji informacji zawarte w RNA zostały przepisane działaniem odwrotnej transkryptazy do DNA.

Dowodem, że wszystkie organizmy wywodzą się od wspólnego przodka jest fakt występowania uniwersalnego (takiego samego dla wszystkich organizmów) kodu genetycznego. W zapisie genetycznym każdemu aminokwasowi przypisane są sekwencje trzech nukleotydów. Przyjmuje się, że pierwsze kwasy nukleinowe zbudowane były tylko z dwóch nukleotydów, a mianowicie z cytozyny i guaniny. Na pierwotnej Ziemi, gdzie kwasy nukleinowe stanowiły same w sobie organizmy, dochodziło w strukturze nukleotydów do zmian sekwencji, w wyniku, na przykład mutacji punktowej (tranzycji). Ten sposób modyfikacji może tłumaczyć ewolucję dwójkowego kodu do współczesnego, czwórkowego, tworzonego przez adeninę, guaninę, cytozynę i tyminę.

W ewolucji życia istotnym etapem było wykształcenie struktur błony komórkowej oddzielającej środowisko od istoty żywej. Wytworzenie dwóch środowisk, wewnątrz i na zewnątrz błony wymuszało aktywację procesów transportu, a w następstwie pobierania, wydzielania i wydalania różnych związków organicznych i nieorganicznych. Do dziś nie wiadomo, w jaki sposób nastąpiło powstanie pierwszych komórek oraz z jakich pierwotnie związków były zbudowane prabłony komórkowe. Można tylko przypuszczać, że pierwotne komórki zawierały określony materiał genetyczny, układ rybozymów i białek katalizujących przemiany energetyczne. Przyjmuje się, że najstarszym szlakiem energodajnym była glikoliza. Z czasem doszło do wykształcenia organelli komórkowych i stałego doskonalenia funkcji błon komórkowych. W wyniku endosymbiozy pomiędzy prokariotami, a praeukariotami powstały ostatecznie organizmy eukariotyczne, które w kolejnych etapach ewolucji tworzyły struktury wielokomórkowe. Dla rozwoju organizmów eukariotycznych przełomowym etapem w rozwoju było przejście od prokariotów systemu przemian energetycznych z wykorzystaniem tlenu. Przemiany te zachodziły w wykształconych strukturach – mitochondriach. I tak, w czasie milionów lat ewolucji powstały organizmy eukariotyczne aktualnie występujące na Ziemi. Prokarioty pozostały niemal niezmienione od momentu swojego powstania.

Formowanie się ludzkiego genomu nierozzerwalnie związane jest z kontynentem dzisiejszej Afryki. To właśnie tam, około dwóch milionów lat temu ostatecznie zostały rozdzielone linie życia stworzeń, które pozostały szympanсами od istot, które stały się ludźmi. Linia „szympansov” w niewielkim tylko stopniu modyfikowała swój genom. Zupełnie inaczej było z linią „ludzką”. Przyczyny tego faktu były wieloczynnikowe. Zakłada się, że kamieniami milowymi w formowaniu zmian w genomie były:

- 1) ostateczne przyjęcie postawy wyprostnej i użycie dłoni jako narządu chwytowego, wraz ze szczególnym rozwojem funkcji kciuka;
- 2) utrata owłosienia i konieczność rozwinięcia przemian metabolicznych, które zapewniałyby stałocieplność; w tym zakresie wykorzystywano zapewne określone formy okrycia ciała;
- 3) zmiana diety – początkowo o przewadze roślinnej, a potem na dietę mieszaną, roślinno-zwierzęcą;
- 4) rozwój mowy i sposobów komunikowania się to prawdopodobnie najsilniejszy przyspieszacz ucłowieczenia; możliwość przekazywania doświadczeń i wiedzy umożliwiła budowę struktur społecznych – w ten sposób łatwiej było zdobywać pożywienie i chronić się przed zagrożeniem;
- 5) wytwarzanie i stałe udoskonalanie narzędzi: społeczeństwo praludzi było stale narażone na niebezpieczeństwa ze strony zwierząt i pewnie także innych grup społecznych; z czasem wyróżniła się grupa osób wyspecjalizowanych w produkcji i narzędzi domowych, a także służących do polowania oraz walki.

W afrykańskim rozwoju *Homo sapiens* szczególne znaczenie ma okres pomiędzy 195 tysięcy a 123 tysiące lat temu. W tym czasie nastąpiły na kontynencie gwałtowne zmiany klimatyczne określane jako szóste piętro glacialne. Zmiana klimatu i związana z tym także zmiana flory i fauny zmuszała ludzi do poszukiwania bezpieczniejszego miejsca. Ostatecznie populacja *Homo sapiens* przeżyła na południowym wybrzeżu Afryki. Przepuszczalnie, podczas tego ataku zimna, liczba ludności spadła z około 10 tysięcy do zaledwie kilkuset osobników. Wszyscy żyjący na świecie ludzie wywodzą się więc z tej niewielkiej grupy ocalałych osobników. Korzystne dla nowych pokoleń warunki klimatyczne miały znaczący wpływ na wzrost populacji ludzi i wędrówkę społeczności poprzez dzisiejszą Etiopię na tereny określane jako bliski Wschód. Wyjście z Afryki datowane jest na około 50 tysięcy lat temu. Interesującą jest dalsza wędrówka *Homo sapiens*, szczególnie w aspekcie spotkania z neandertalczykami, którzy zamieszkiwali tereny południa współczesnej Europy. Trwają dyskusje, czy te dwie społeczności, mające zbliżony stopień rozwoju, żyły obok siebie czy też następowała między nimi wymiana genów przekazywanych ich wspólnemu potomstwu. Ostatecznie, około 30 tysięcy lat temu neandertalczyki wyginęli, a jedynymi osobnikami zamieszkującymi tereny Europy, a potem całego świata, byli przedstawiciele gatunku *Homo sapiens*.

Ludzki jądrowy genom składa się z $3,5 \times 10^9$ par zasad. Wyliczono, że w tych strukturach występuje około 35 tysięcy genów. Szczególnie interesujący jest fakt, że rzeczywiste sekwencje kodujące w genomie stanowią tylko 1,2% całej puli nukleotydów. Pozostała część genomu to sekwencje regulatorowe i ochronne, a także takie, których funkcja jest nieznana. Jądrowy DNA zamknięty jest w 23 chromatydach zbudowanych z DNA i histonowych białek strukturalnych. Obok jądrowego, w mitochondriach występuje tzw. mitochondrialny DNA (mtDNA).

Budowa tego DNA różni się zasadniczo od struktur DNA jądrowych. Mitochondrialne DNA przekazywane jest potomstwu tylko z komórek rozrodczych żeńskich. Wykazano, że w odczycie może występować nawet sto tysięcy kopii matczynego mtDNA. Mitochondrialne DNA tworzy strukturę kolistą, zawierającą 16 569 par zasad, tworzących 37 genów. Wszystkie zasady tworzące mtDNA są włączone w struktury eksonów, czyli są włączone w przekazywanie informacji genetycznej. Porównywanie sekwencji mtDNA i możliwych mutacji dostarcza informacji o migracjach ludzi na przestrzeni tysięcy lat.

Wiadomo, że organizmy eukariotyczne zbudowane są z komórek, z których każda zawiera pełen zestaw struktur i jądrowego i mitochondrialnego DNA. Wśród komórek eukariotów wyróżnia się takie, których czas życia jest ograniczony. Ten fakt powoduje, że występuje stała odnowa zestawu komórek z odtworzeniem w nich pełnego układu genetycznego. Proces ten nazywa się replikacją półkonserwatywną DNA. Podstawowym zadaniem replikacji jest wierne odtworzenie struktur DNA w nowopowstałych komórkach. Dla spełnienia tego wymogu w komórkach eukariotów są aktywne określone zestawy enzymów replikacyjnych. Innym procesem, który zachodzi we wszystkich jądrzystych komórkach eukariotów jest ekspresja określonych genów. Ta aktywność jest precyzyjnie regulowana zestawami enzymów transkrypcyjnych. Powstałe w wyniku transkrypcji struktury matrycowego RNA (mRNA) są transportowane do rybosomów, gdzie w procesie translacji następuje synteza określonych białek. Wymienione powyżej procesy replikacji DNA i transkrypcji określonych genów zachodzą w komórkach somatycznych. Szczególnego rodzaju zmiany w strukturach DNA następują w komórkach germinalnych, męskich i żeńskich. W komórkach rozrodczych następuje tzw. podział redukcyjny DNA, aby po koncepcji tych komórek w procesie zapłodnienia, był odtworzony pełen układ genetyczny materiału pochodzącego od ojca i matki. Należy przypomnieć, że struktury mtDNA zarodka pochodzą wyłącznie z komórki jajowej.

Funkcje DNA w organizmach żywych odgrywają swą rolę, gdy spełnione są warunki do replikacji, w której postają identyczne z wyjściowymi kopie DNA oraz gdy proces transkrypcji zachodzi bez zaburzeń w sekwencji komplementarnej mRNA. Te uwarunkowania, gdy są spełnione, zapewniają prawidłowe funkcjonowanie organizmu. Jednak każdy żywy organizm podlega określonym wpływom różnych czynników środowiskowych. W następstwie tego mogą zachodzić zmiany w genomie komórek somatycznych i też komórek terminalnych. Ten proces nazywany jest mutacjami.

Środowisko to ogół elementów nieożywionych i ożywionych, zarówno naturalnych, jak i powstałych w wyniku działalności człowieka, występujących na określonym obszarze oraz ich wzajemne powiązania, oddziaływania i zależności. Na organizm człowieka, w tym na stan genomu, mają wpływ fizyczne czynniki środowiskowe, takie jak: temperatura, wilgotność powietrza i wiatry, ciśnienie atmosferyczne, promienie jonizujące i elektromagnetyczne, ultradźwięki i infracząki. Inną grupę czynników wpływających na stan genomu mają różnego

rodzaju związki chemiczne, takie jak ozon, tlen, dwutlenek siarki, tlenek azotu, tlenek węgla oraz wiele innych ksenobiotyków. Szczególnego rodzaju reakcje w organizmach żywych wywołują tzw. czynniki biologiczne, a wśród nich bakterie, wirusy, alergeny, pierwotniaki i inni ludzie. Wszystkie wymienione powyżej czynniki wywołują na wstępie reakcje adaptacyjne. W organizmie następują wtedy zmiany aktywności enzymów katalizujących określone torę przemian jednak bez zmian utrwalonych. Gdy następuje wyczerpanie zdolności obronnych i adaptacyjnych można obserwować nieodwracalne modyfikacje w metabolizmie, obserwowane w przebiegu, na przykład, chorób zawodowych. Innym rodzajem następstw wpływów środowiskowych są zmiany mutacyjne zachodzące w genomie komórek germinalnych. Takie zmiany mogą być letalne dla komórek rozrodczych, a także dla zarodków lub płodów, bądź też prowadzić do różnorodnych zaburzeń rozwojowych. W obrębie komórek somatycznych czynniki środowiskowe wywołują najczęściej rejestrowane mutacje w genomie. Szczególnego rodzaju zmiany określa się jako mutacje epigenetyczne.

Modyfikacje epigenetyczne w strukturze DNA następują przez kowalentne przyłączanie grup metylowych do nukleotydów. Ten fakt zakłóca wiązanie enzymów transkrypcyjnych i skutkuje zaburzoną funkcją genu lub genów. Zakres zmian zachodzących w następstwie mutacji epigenetycznych jest nieznany. Dzieje się tak dlatego, że w strukturze genów metylacje nukleotydów występują zarówno w sekwencjach intronowych, jak i eksonowych. Poza tym metylacje określonych nukleotydów mogą mieć wpływ na proces transkrypcji, ale fakt ten nie następuje zawsze. Stąd też wiedza o następstwach mutacji epigenetycznych jest dopiero wdrażana. Przyjmuje się jednak, że mutacje epigenetyczne mogą zaburzać funkcje wielu genów równocześnie. Takie zmiany wpływają na procesy naprawcze w procesie replikacji czy transkrypcji. Wiadomo też, że modyfikacje epigenetyczne zaburzają procesy adaptacyjne względem stresu, przyspieszają także procesy starzenia.

Istotnym czynnikiem środowiskowym mającym wpływ na epigenezę jest rodzaj spożywanej żywności. Nauka badająca zależność, jaka występuje pomiędzy składnikami diety a zmianami w genomie to nutrigenomika. Badane są zależności pomiędzy rodzajem schorzeń, u podłoża których zachodzą mutacje, na przykład w chorobie nowotworowej, a rodzajem składników diety. Można perspektywistycznie przyjąć, że zostanie rozpoznany system zależności indywidualnego genomu od właściwych składników diety.

Genetyczny alfabet wszystkich organizmów żywych składa się tylko z czterech liter: A (jak adenina), T (jak tymina), C (jak cytozyna) i G (jak guanina). Każdy gen zawiera wiele takich nukleotydów ułożonych w określonej kolejności. Już przestawienie jednej tylko zasady zmienia zapis DNA. Taką minimalną zmianę określa się jako polimorfizm pojedynczego nukleotydu (*Single-nucleotide polymorphism*, SNP). Zamiana jednej tylko zasady w sekwencji DNA skutkować może odmiennym odczytem w procesie transkrypcji i dalej w wbudowywaniu innego niż spodziewany aminokwas w cząsteczce białka. Zmiany, jakie zacho-

dzą w procesie SNP mogą być niewidoczne, jeżeli zachodzą w sekwencjach np. intronowych. Inna sekwencja aminokwasów też może być obojętna dla funkcji białka gdy zachodzi poza centrum aktywnym cząsteczki. Z powyższego wynika, że działanie czynników mutagennych może radykalnie zmienić funkcje komórki, ale też może pozostawać bez widocznych zmian dla stanu zdrowia komórki. Należy jednak podkreślić, że współczesna wiedza o następstwach takich mutacji, jak epigenetyczne czy SNP wywołanymi czynnikami środowiskowymi, jest niewystarczająca.

Mutacje genomu zachodzące pod wpływem zmian środowiskowych to rozpoznawalne już czynniki modyfikujące genom. Wiadomo też, że stan ten jest przyczyną licznych schorzeń, w tym także choroby nowotworowej. Badania prowadzone dotychczas były ukierunkowane głównie na poznaniu sekwencji genomu i badaniu zmian występujących w określonych schorzeniach. Od kilkudziesięciu lat prowadzone są badania następstw celowego modyfikowania genomu, czy to w organizmach prokariotycznych, czy też eukariotycznych. Metodami biologii molekularnej wprowadzane są do genomu jednego organizmu geny innego osobnika. W ten sposób budowane są podstawy genomu organizmów transgenicznych. Coraz powszechniej modyfikowane są genomy roślin. Takie rośliny zmodyfikowane genetycznie są już obecnie uprawiane na areale wynoszącym nawet 10% całkowitych pól. Fakt wprowadzania do środowiska roślin zmodyfikowanych genetycznie stanowi dyskusyjny problem. Nie wiadomo, jak te obce dla środowiska rośliny będą wpływać na ekosystem gleby i powietrza oraz na symbiozę roślin i zwierząt. Innym jeszcze działaniem związanym z modyfikacją genomu było poznanie struktury DNA otrzymanego w procesie odwrotnej transkrypcji z matrycą, którą stanowiła cząsteczka mRNA. Uzyskane sekwencje komplementarnego DNA (cDNA) były włączane do genomu innych organizmów. Uzyskiwano w ten sposób określone białka, które są lekami. Takim działaniem otrzymano klony insuliny ludzkiej czy hormonu wzrostu. W przygotowaniu są działania prowadzące do uzyskania innych białek, które można stosować jako leki. Ostatecznym sukcesem w relacji środowisko–genom człowieka będzie poznanie zmutowanych sekwencji DNA, które można uważać za „przygotowane do patogennej ekspresji”. Modyfikując takie sekwencje będzie można zapobiegać rozwojowi wielu schorzeń.

Poznanie genomu i mechanizmów replikacji, ekspresji genów oraz syntezy białek i dalej budowanie genomu organizmów transgenicznych może prowadzić do widocznego postępu w jakości życia ludzi. Jednak ten postęp wiedzy budzi też liczne zastrzeżenia. Istnieją uzasadnione obawy przed wprowadzeniem dopingiu genetycznego czy też takich modyfikacji w ludzkim genomie, które będą prowadziły do tworzenia np. superludzi. Należy mieć nadzieję, że rozsądek i wiedza społeczeństw będzie podstawą do właściwego wykorzystania możliwości modyfikacji genetycznych.

Bibliografia

- [1] Allen H. Orr, *The Genetic Theory of Adaptation: A Brief History*, „Nature Reviews Genetics” 2005, Vol. 6, s. 119–127.
- [2] Bemiaminov A., Westhof E., Krol A., *Distinctive Structures Between Chimpanzee and Human in Brain Noncoding RNA*, „RNA” 2008, Vol. 14, s. 1270–1275.
- [3] Brown T.A., *Genomy*, PWN, Warszawa 2009.
- [4] Clark D., *Molecular Biology*, Elsevier, San Diego 2005.
- [5] Devlin Th.M., *Textbook of Biochemistry*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken 2011.
- [6] Dzik J., *Dzieje życia na Ziemi*, PWN, Warszawa 2003.
- [7] Epstein R.J., *Biologia molekularna człowieka*, Wydawnictwo Czelej, Lublin 2005.
- [8] Finlayson C., Carrión J.S., *Rapid Ecological Turnover and its Impact on Neanderthal and Other Human Populations*, „Trends in Ecology and Evolution” 2007, Vol. 22, s. 213–222.
- [9] Kumar L.A., *Origin of life*, „Astrophys Space Science” 2008, Vol. 317, s. 267–278.
- [10] Schopf J.W., *Kolebka życia. O narodzinach i najstarszych śladach życia na Ziemi*, PWN, Warszawa 2003.