

# ROLNICTWO ZAGRANICĄ

PROF. FRANCIS O. SCHMITT

Wydział Biologii, Massachusetts Instytut Technologii, Cambridge, Mass.

## CHROMOSOMY, GENY I MAKROMOLEKULARNE UKŁADY\*

### *Struktura żywych układów*

Od dawna już przypuszczano, że organizacja jest jedną z najbardziej charakterystycznych właściwości żywych układów. Odnosi się to do wszelkich poziomów złożoności począwszy od małych cząsteczek metabolitów, poprzez większe cząsteczki białkowe, makromolekuły i submikroskopowe organelle do komórek, organizmów i grup organizmów. Czasowe i przestrzennie uporządkowane wiązanie energii na siatkach makromolekularnych protoplazmy stanowi istotę większości biologicznych procesów w komórce. Przeprowadzenie badań nad strukturą i właściwościami tego molekularnego mechanizmu jest więc bardzo istotne. Na szczęście tego rodzaju badania są prowadzone bardzo aktywnie w wielu pracowniach zarówno w kierunku od bardziej skomplikowanych struktur do bardziej prostych (tzn. badania ultra struktury komórek przy pomocy mikroskopu elektronowego), jak i w kierunku przeciwnym (tzn. badania krystalograficzne szczegółowej budowy białek i makromolekularnych kwasów nukleinowych przy pomocy dyfrakcji promieniami X, oparte na dokładnych badaniach prostych pojedynczych aminokwasów i niższych peptydów).

W pracach tych i w fizyko-chemicznych badaniach nad wyizolowanymi i oczyszczonymi substancjami stwierdzono w całym szeregu wypadków (miozyna, tropomiozyna, paramiozyna, kollagen, fibrinogen, keratyna), że typowa cząsteczka przedstawia cienką, długą makromolekułę o 15-20 Å w średnicy i o długości wynoszącej kilkaset czy kilka tysięcy angstromów. Te makromolekuły mogą być wytworzone przez łączenie się końcami mniejszych jednostek, czyli prekursorów; jednak pełne właściwości biologiczne i chemiczne wykazują tylko większe jednostki makromolekularne. Z tymi to cząstkami związane są właściwości współdziałania i specyficzności w odniesieniu do procesów budowania i chemicznego współdziałania.

Dotychczas tylko w nielicznych wypadkach możliwa była bezpośrednia obserwacja pojedynczych makromolekuł przy pomocy mikroskopu elektronowego. Jednak w odpowiednich warunkach makromolekuły współdziałają ze sobą i tworzą włókienkowate skupienia, które pod mikroskopem elektronowym wykazują bardzo regularne, periodyczne poprzeczne prążkowanie. Odstęp wzdłuż osi i subtelna struktura między prążkami są charakterystyczne dla każdego białka. W nielicznych

\*) Oparte na pracy czytanej w Amerykańskim Towarzystwie Filozoficznym 10 listopada 1955 r. Szczegółowa praca będzie opublikowana w Proceedings of the American Philosophical Society.

wypadkach struktura i sposoby łączenia się makromolekuł zostały wydedukowane ze struktury obserwowanej pod mikroskopem elektronowym. Kollagen jest jednym z tych zbadanych układów (1,2) i posłuży nam do zilustrowania struktury, która mogłaby być typowa dla innych białek włóknistych.

Makromolekularną jednostką kollagenu jest cząstka o wymiarach około  $14 \times 2900$  A (3). Uważa się iż jest ona złożona z trzech łańcuchów polipeptydowych ułożonych spiralnie (4-7). Kolejność reszt aminokwasowych w łańcuchach makromolekularnych jest prawdopodobnie stała i specyficzna. A więc także i rodzaj łańcuchów bocznych, jak i ich rozmieszczenie wzdłuż łańcuchów, jest również specyficzne. Pojedyncze makromolekuły tropokollagenu same nie są prążkowane, dopiero kiedy łączą się one z sobą bocznie tworząc włókienko to współdziałanie łańcuchów bocznych wywołuje powstawanie obszarów ze względnym nieuporządkowaniem i uporządkowaniem (w sensie krystalograficznym), co prowadzi do wytworzenia we włókienku prążków i obszarów międzyprążkowych zgodnie z przypuszczeniami Beara (8). Zależnie od rodzaju współdziałania łańcuchów bocznych i stałości powstającego skupienia możliwy jest cały szereg form geometrycznych. W wypadku kollagenu zostało zaobserwowanych co najmniej pięć wzorów układu prążków i szereg form pośrednich. Uważa się, iż powstają one dzięki różnym sposobom łączenia się makromolekuł tropokollagenu. Gdy np. łańcuchy są spolaryzowane wszystkie w jednym kierunku, to mogą być wytworzone „odcinkowe, długo-odstępowe“ struktury, jeśli zaś końce łańcuchów są kierunkowo rozchwiane na określonym odcinku długości makrocząsteczki — 640 A, to powstaje struktura typowa dla właściwego kollagenu. Jeśli makromolekularne łańcuchy biegną w przeciwnych kierunkach (układ antyrównoległy) i końce łańcuchów są w przybliżeniu wzdłuż osi, to powstają struktury osiowo symetryczne, „włóknisto, długo-odstępowe“ (1,2).

Bardzo istotnym faktem wynikającym z doświadczeń nad kollagenem jest, że chociaż możliwe typy łączenia zależą od specyficznego składu i molekularnej architektury cząsteczek tropokollagenu, to to, co powstanie w danych warunkach, zależy w sposób bardzo czuły od środowiska chemicznego (pH, siła jonowa, obecność określonego typu substancji itp.). Przejścia z jednej struktury w drugą są łatwo odwracalne i stosunkowo drobne zmiany w środowisku chemicznym mogą zmienić strukturalny typ układu powstający w wyniku rekonstrukcji.

Nieco podobne makromolekularne współdziałanie występuje prawdopodobnie w wypadku paramiozyny odtwarzanej z kwasu (9) lub prawie naturalnych roztworów soli (10).

### *Skład i właściwości chromosomów*

Na podstawie doświadczeń dotyczących właściwości współdziałania makromolekuł białek narzucają się pewne sugestie co do składu i właściwości chromosomów i genów, które, jak mi wiadomo, nie zostały dotychczas podkreślone, a które mogą mieć bardzo daleko idące znaczenie dla genetyki, jak i dla badań nad różnicowaniem się i morfogenezą.

Chociaż znajomość białek i kwasów nukleinowych chromosomów jest jeszcze ciągle bardzo ograniczona (11, 12), niemniej jednak wydaje się pewne, że kwas deoksyrybonukleinowy (DNA), a być może i niektóre białka, występują w normalnym chromosomie jako długie, wąskie makromolekuły. Kiedy chromosomy (jak z główek plemników) zostaną wyizolowane w najłagodniejszych warunkach, to wydzielone makromolekuły mogą być bardzo długie (30-40.000 A) i cienkie (około 20-25 A)

(13,14). Nie wiadomo ile rodzajów kwasów desoksyribonukleinowych i makromolekuł białek istnieje w chromosomach, a frakcjonowane preparaty niewątpliwie zawierają liczne składniki.

Olbrzymie chromosomy śliniankowe niektórych owadów wykazują typową budowę prążkowaną, gdy oglądamy je w świetle ultrafioletowym lub po odpowiednim zabarwieniu. W przeciwieństwie do układu prążkowego białek włóknistych, prążki chromosomów olbrzymich są raczej aperiodyczne niż periodyczne i nie ma tu rzeczywistych powtórzeń na całej długości chromosomu (około 100  $\mu$ ). Położenie różnych genów było zlokalizowane w pracach genetycznych (opartych na sprzężeniu) w stosunku do tych mikroskopowo widzialnych prążków. Prążki i obszary między prążkami mają charakterystyczne położenie, wymiary, gęstość i właściwości barwienia i przedstawiają odpowiednio obszary ze stosunkowo wysokim lub niskim stosunkiem kwasu DNA do białek. Dają się one wytłumaczyć specyficznym zagęszczeniem wydłużonych makromolekuł tworzących chromosomy.

### *Skupienie makromolekuł*

Podobnie jak w wypadku submikroskopowych układów prążkowych białek włóknistych, również i mikroskopowo widzialne prążki chromosomów olbrzymich mogą być obecnie traktowane jako wynik różnych typów skupień składowych makromolekuł, głównie kwasu desoksyribonukleinowego i białek. W układach zawierających tylko jeden rodzaj makromolekuł białka w kollagenie obserwowano co najmniej pięć różnych typów skupień składowych makromolekuł (jak i liczne formy pośrednie) odpowiadających tej samej ilości różnych typów skupienia makromolekuł tropokollagenu. Załóżmy, że w chromosomach znajduje się ograniczona liczba różnych rodzajów kwasu DNA i makromolekuł białka wraz z histonami i protaminami. Mogą tu wystąpić różne typy skupień kilku rodzajów kwasów DNA i makromolekuł białek. Może to dotyczyć zarówno skupień pojedynczych rodzajów kwasów DNA i makromolekuł białek między sobą, jak i z innymi rodzajami kwasu DNA czy białek (jak i z histonami i protaminami).

Każda grupa współdziałających makromolekuł może skupić się w układach równoległych i antyrównoległych z końcami w określonej kolejności lub w niekolejności, lub też z końcami rozchwianymi w pewien określony wzór grup reagujących. W ten sposób byłoby możliwe nawet przy ograniczonej ilości rodzajów kwasów DNA i makromolekuł białek wytworzenie specyficznych aperiodycznych układów o znacznej długości i posiadających liczne prążki, podobnie jak chromosomy olbrzymie.

Kontynuując tę analogię można by przypuścić że, zakładając określoną koncentrację różnych typów naturalnych kwasów DNA i makromolekuł białka, prążkowane chromosomy mogłyby powstać (zostać zrekonstruowane) samorzutnie zakładając, że wszystkie czynniki środowiska chemicznego były odpowiednio dobrane. Nie byłoby więc konieczne, aby chromosom odtwarzał się jako całość. Zato składowe właściwe makromolekuły kwasu DNA i białek byłyby syntetyzowane (prawdopodobnie w jądrze) i zakładając, że ich koncentracja osiągnęła pewien minimalny poziom, mogłyby one samorzutnie łączyć się w sposób właściwy dla chromosomów. Hipoteza ta wymaga, aby komórka była zdolna do utrzymania wycie stałego środowiska chemicznego, gdyż tylko w takich warunkach mogłyby różne makromolekuły wytwarzać samorzutnie te same, charakterystyczne stałe układy, na jakie wskazują dane otrzymane z badań cytologicznych i genetycznych.

### Teoria genu

Jeszcze inna bardzo istotna możliwość wynika z powyższego poglądu. Wiąże się ona z samym pojęciem genu. Obecnie, przeważnie zarzucona, teoria genu jako „punktowego wyznacznika“ uważała, że geny występują jako cząsteczki lub ciała ułożone seryjnie wzdłuż chromosomu jak paciorki na nitce. Bardzo prawdopodobnie skłonność niektórych z badaczy, obserwujących strukturę chromosomów w mikroskopie elektronowym, do przypisania specjalnej wagi wszelkim jednostkowym, paciorkowatym strukturom, które mogą być zaobserwowane, jest przejawem teorii punktowych wyznaczników w bardzo współczesnej szacie. Nowe eksperymenty nad czynnikiem transformującym czy nad bakteriofagami skupiają obecnie uwagę na makromolekuły kwasu DNA jako takie i dają się pogodzić z danymi genetycznymi rozpatrywania wysoce zlokalizowanych obszarów makromolekuł kwasu DNA, a być może nawet pojedynczych skrętów podwójnej spirali jako pojedynczych genów.

Jest jednak również możliwe, że chemiczne zgrupowania, które przedstawiają geny, nie są makromolekułami lub nawet drobnymi obszarami pojedynczych makromolekuł. Raczej chemiczne zgrupowania odpowiadające genom mogą następować przy nakładaniu się dwóch lub więcej sąsiednich makromolekuł, które mogą być takie same lub przedstawiać różnego rodzaju kwasy DNA czy białka (nukleoproteiny mogą w rzeczywistości być uważane za takie właśnie boczne połączenia między kwasem DNA i makromolekułami białka połączone wiązaniami elektrostatycznymi lub wodorowymi).

Jeśli tak jest w rzeczywistości, to przy tym samym zbiorze makromolekuł kwasu DNA i białek jest możliwe osiągnięcie czyli aktywacja całego szeregu różnych biokatalizatorów, zależnie od tego, które z różnych makromolekuł są z sobą w kontakcie, jak i sposobu, w jakim składowe makromolekuły są bocznie ułożone w stosunku do siebie, tzn. czy w układzie równoległym lub antyrównoległym z końcami ułożonymi w szeregu, bądź w jakikolwiek sposób rozrzuconymi. Które z ułożeń będzie w danych, określonych warunkach stałe, zależeć będzie w istotny sposób od czynników środowiska chemicznego. „Aktywacja“ czy „inaktywacja“ genów może być więc jedynie wynikiem zmiany w połączeniach bocznych między poszczególnymi makromolekułami bez zasadniczej zmiany samych składowych makromolekuł. Tego rodzaju zmiany mogą powstawać równie dobrze na skutek zmian w chemicznym środowisku, jakie prawdopodobnie zachodzą w trakcie różnicowania się i morfogenezy. Powstająca w wyniku tego zmiana w układzie makromolekularnym może spowodować zastawienie nowych ugrupowań chemicznych, które stanowiąc będą odrębne grupy katalityczne (geny). Z kolei będą one wpływać na reakcje, które wywołują dalsze etapy różnicowania i rozwoju, stanowiąc w ten sposób rodzaj generatora mechanizmu, który musi być niewątpliwie związany z wysoce uregulowanymi procesami rozwoju.

Zjawiska tego rodzaju, jak efekt pozycji i pseudoallele powodują, iż dziś klasyczny, korpuskularny obraz genu jest już przestarzały we współczesnej genetyce. Jak niedawno proponował Goldschmidt (15), chemia makromolekularna musi dać podstawy i przyczynić się do naszych zrewidowanych pojęć o genie. Mam nadzieję, że przypuszczenia wysunięte w tym artykule będą stanowić krok w kierunku połączenia obserwacji biologicznych i współczesnych postępów w chemii makromolekularnej.

Obecnie te sugestie muszą być uważane za czysto spekulatywne, oparte na właściwościach obserwowanych eksperymentalnie w pewnych makromolekularnych układach. Jednak wspólnie z dr Hermanem W. Lewisem rozpocząłem próby otrzy-

---

miania danych eksperymentalnych dotyczących przynajmniej jednego aspektu, a mianowicie możliwości rozłożenia olbrzymich prążkowanych chromosomów na ich składowe makromolekuły w odpowiednich roztworach, a następnie przez zmianę środowiska chemicznego zrekonstruować prążkowe struktury (być może, choć nie koniecznie, z układem prążków jak w normalnych chromosomach). O postępach w tych doświadczeniach zostanie doniesione w odpowiednim czasie.

*Nature, vol. 177, nr 4507*

*Przełożył prof. dr W. Gajewski*