

# Joanna JAKÓBKIEWICZ- -BANECKA

Uniwersytet Gdański, Wydział Biologii, Katedra Biologii i Genetyki Medycznej

## MUTACJA – BŁĄD CZY PREMEDITACJA?

Mutację w biologii uważa się za stałą zmianę sekwencji nukleotydów w genomie organizmu.<sup>1</sup> Mutacja (łac. *mutatio* – zmiana) może obejmować zmiany tak małe, jak zastąpienie pojedynczego fragmentu DNA lub zasady nukleotydowej innym fragmentem lub inną zasadą nukleotydową. Pojedyncze zmiany polegające na zastąpieniu jednego nukleotydu innym to substytucje. Możemy również mieć do czynienia z insercjami czy delecjami sekwencji DNA, czyli subtelnymi zmianami ograniczającymi się do pojedynczych nukleotydów. Tego typu mutacje nie stanowią unikatów ani wyjątków w genomie ludzkim.<sup>2</sup> Biorąc pod uwagę wielkość naszego genomu, który składa się z 3 miliardów par zasad DNA, podzielonych na 24 różne liniowe fragmenty (chromosomy), można się spodziewać, że całkowita liczba jednonukleotydowych zmian mieści się w granicach 5–10 milionów. Zmienność, która dotyczy około 0,1% naszego genomu, decyduje o unikalnym charakterze każdego osobnika, jego niepowtarzalności i wyjątkowości.<sup>3,4</sup> To właśnie genetyczne warianty odpowiadają za różnice pomiędzy osobnikami. Niestety nie wszystkie zmiany niosą ze sobą jedynie różnorodność, która decyduje o tym, że obserwujemy rozmaite osobowości, wygląd czy różnice zachowania pomiędzy osobnikami. Czasem dochodzi do zmian, które etiologicznie odpowiadają za pojawienie się zaburzeń w funkcjonowaniu orga-

nizmu, co skutkuje rozwojem różnego typu chorób: nieprawidłowości funkcjonalnych, wad wrodzonych czy chorób lub zespołów genetycznych. Mutacje takie mogą być także w skutkach letalne, wówczas gdy zmiana prowadzi do deficytu jakiegoś produktu, bez którego organizm nie jest w stanie samodzielnie funkcjonować. Obecnie wiedza o genomie ludzkim jest olbrzymia. Za rok, w 2020, minie 30 lat, od kiedy zrodził się projekt rozszyfrowania kodu genetycznego człowieka. Wówczas poznana została sekwencja genomu ludzkiego.<sup>5</sup> Od tamtej chwili udało się dokonać szeregu odkryć, które możliwe były tylko i wyłącznie dzięki temu, że znano już skład chromosomów i zawartą w nich informację genetyczną. W 2008 roku wystartował projekt prowadzony przez międzynarodowe konsorcjum naukowców z USA, Chin i Wielkiej Brytanii pn. *1000 genomów*, którego celem było pogłębienie wiedzy na temat różnic genetycznych u ludzi na podstawie analizy sekwencji genomów osób z całego świata.<sup>6</sup> Richard Durbin z brytyjskiego Wellcome Trust Sanger Institute, wspierającego tę inicjatywę, stwierdził, że „projekt *1000 genomów* to próba przeanalizowania ludzkiego genomu z niespotykaną dotąd precyzją.”<sup>7</sup> Dzięki tej inicjatywie powstała nowa mapa ludzkiego genomu, która dostarczyła informacji dotyczących biomedycznie znamiennych zróżnicowań genomu z niezwykle wysoką

dokładnością. W rezultacie badań przeprowadzonych przez konsorcjum udało się ostatecznie poznać i porównać sekwencje 2500 osób z populacji pochodzących z Europy, Azji Wschodniej, Afryki Południowej i obu Ameryk. Wyniki zaskoczyły badaczy, gdyż ujawniły kilka niespodzianek. Okazało się na przykład, że żadna z 2500 osób, które oddały swój materiał genetyczny do badań, nie posiadała idealnego zbioru genów, gwarantującego długie, pozbawione chorób czy predyspozycji do nich życie. Większość miała od 250 do 300 zmian genetycznych, które mogły uniemożliwić prawidłowe funkcjonowanie genu, oraz do 100 zmian genetycznych, które zostały powiązane z jedną z chorób wrodzonych. Ponieważ każdy człowiek posiada dwie kopie danego genu, zatem dopóki druga kopia działa prawidłowo, zwykle pozostajemy zdrowi. Z tego powodu zmiany te dla ich nosiciela pozostają nieszkodliwe. Co więcej, badania grup rodzinnych (matka, ojciec i dziecko) umożliwiły porównanie genomów rodzicielskich z genomami potomstwa i tym samym oszacowanie, jak wiele mutacji powstaje w każdym nowym pokoleniu. Analizy ujawniły, co było zaskoczeniem, że każda osoba udostępniająca materiał genetyczny posiadała około 60 mutacji niewystępujących u żadnego z rodziców, a więc powstałych *de novo* u potomstwa. Poza programem 1000 genomów wykorzystaniem technik sekwencjonowania nowej generacji zajęły się instytucje naukowe oraz firmy prywatne, realizując takie projekty, jak: *The Cancer Genome Atlas*,<sup>8</sup> *Grand Opportunity Exome sequencing Project*,<sup>9</sup> *Personal Genome Project*<sup>10</sup> oraz wiele innych. W Polsce w roku 2013 rozpoczął się projekt *Polski genom referencyjny dla diagnostyki genomowej i medycyny spersonalizowanej*, współfinansowany przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju w ramach programu INNOTECH. Jego realizacją podjęło się konsorcjum POLGENOM, którego liderem został Genomed S.A. W ramach projektu dokonano analizy pełnych genomów 126 zdrowych, długowiecznych (średnia wieku 96 lat) Polaków, po czym skorelowano tę wiedzę z danymi klinicznymi i biochemicznymi. Celem było uzyskanie genetycznego wzorca osoby długowiecznej (powyżej 90 roku życia), czyli referencyjnego genomu „zdrówego Polaka” jako punktu odniesienia zarówno w precyzyjnej diagnostyce genomowej, jak również w ocenie ryzyka m.in. wystąpienia chorób genetycznych czy cywilizacyjnych.<sup>11</sup> Kolejny krok w poznaniu rodzimego genomu

to zainicjowanie w listopadzie 2018 roku największego programu genetycznego w historii nauki w Polsce – przebadania DNA 5000 reprezentatywnych Polaków. Projekt ów pn. *Polski genom* jest realizowany przez konsorcjum złożone z Instytutu Chemii Bioorganicznej PAN, Politechniki Poznańskiej i spółki Centrum Badań DNA. Wyniki prac badaczy ostatecznie mają posłużyć stworzeniu genomowej mapy Polski, co przyczyni się do określenia zmienności genetycznej narodu, a także zbudowania genomu referencyjnego, czyli najbardziej pożądanego, pozbawionego najgroźniejszych dla zdrowia mutacji, będącego wzorcem, do którego będzie porównywany genom indywidualnego pacjenta, celem chociażby ułatwienia diagnozy czy określenia prawidłowej dawki terapeutycznego.<sup>12</sup>

Prace nad poznaniem genomu ludzkiego trwały 13 lat. Sekwencję ludzką opublikowano w 2003 roku, badania kosztowały udziałowców 3 miliardy dolarów. Cztery lata później, w 2007 roku, po raz pierwszy przeprowadzono sekwencjonowanie genomu pojedynczej osoby przy znacząco już niższych kosztach – 70 milionów dolarów. Kolejny krok to sekwencjonowanie genomu metodą następnej generacji i miliony odczytów uzyskanych z pojedynczej próby, 4 miesiące prac eksperymentalnych i koszt 1 milion dolarów. Metody sekwencjonowania nowej generacji (w tej chwili III generacji) znacząco obniżyły koszty sekwencjonowania genomu pojedynczego człowieka (poniżej 1000 dolarów). Co więcej, aparatura wykorzystywana do analiz DNA również przeszła wielką ewolucję i w tej chwili dostępne są już przenośne urządzenia, dzięki którym badania można przeprowadzić na stacjach kosmicznych czy podczas epidemii lub pandemii w miejscach występowania chorób.<sup>13</sup>

Wiedza pozyskana w wyniku wieloletnich prac nad poznaniem dokładnego składu i kolejności par zasad w ludzkim DNA pozwoliła na określenie, co jest normą, a co – odchyleniem od normy. Wreszcie wiadomo, że każdy człowiek różni się pod względem genomowym od innego przedstawiciela tego samego gatunku. Ponadto pomimo widocznych różnic fenotypowych, za które odpowiadają zmiany w sekwencji DNA, większość ludzi na świecie jest zdrowa, co świadczy o tym, że zmiany mutacyjne nie muszą od razu nieść niekorzystnych skutków tychże zaburzeń. Niestety niektóre wariacje genowe są swoistymi usterkami, które doprowadzają do nieprawidłowego

funkcjonowania organizmu, co może powodować pojawienie się choroby genetycznej. Szacuje się, że obecnie na świecie jest około 6000 chorób genetycznych, za których powstanie odpowiada mutacja w pojedynczym genie.<sup>14</sup> Najczęstsza choroba jednogenowa recesywna w populacji kaukaskiej to mukowiscydoza, jednak większość tych chorób to choroby rzadkie lub ultraradkie.<sup>15</sup> Wiele z nich zaskakuje swoim spektrum objawowym i zaskakującym przebiegiem. Jako przykłady można przytoczyć przypadki choroby Munchmeyera, czyli postępującego kostniejącego zapalenia mięśni, które są wynikiem mutacji w genie receptora aktywiny typu 1A – *ACVR1*. Jej istotą jest postępujące kostnienie tkanek miękkich poprzez wytwarzanie mas kostnych w mięśniach, więzadłach, ścięgnach, stawach i torebkach stawowych.<sup>16</sup> Za kolejny zaskakujący objawami przykład może służyć methemoglobinemia, czyli choroba błękitnej skóry. Przyczyną pojawienia się skóry niebieskiej, sliwkowej czy w kolorze indygo jest mutacja w genie diaforazy 1 (*CYB5R3*), która skutkuje zaburzeniami w redukcji żelaza methemoglobiny, a w końcu prowadzi do nieprawidłowości w przyłączaniu i transferze tlenu przez hem, który zawiera żelazo na nieprawidłowym poziomie +3 utlenienia, a nie +2 utlenienia.<sup>17</sup> Niewątpliwie mutacje, które odpowiadają za choroby, to błędy, chociaż niektóre z nich utrwaliły się w populacjach ludzkich z czystą premedytacją. Chory na mukowiscydozę z nieprawidłowym białkiem *CFTR* nie zachoruje na cholera, dur brzuszny czy inne schorzenie spowodowane przez enterotoksyny bakteryjne; podobnie heterozygotyczni nosiciele mutacji w genie *CFTR* nie będą musieli znosić objawów żadnej z powyższych chorób. Analogicznie sytuacja wygląda w przypadku chorych na anemię sierpowatokrwinkową i nosicieli mutacji genowej, którzy to nie chorują na malarię. Alfa-talasemia, hemoglobinopatia HbC czy fawizm to inne choroby jednogenowe, w przypadku których obserwowane są zmiany w budowie czerwonych krwinek powodujące, iż chorzy i nosiciele mają obniżoną podatność na zakażenia zarodźcem malarii. Idąc tym tropem, można uznać, iż nie zawsze mutacja to jedynie usterka czy błąd. Polimorfizm zrównoważony, z którym mamy do czynienia, w tej postaci znany też jako przewaga heterozygot lub naddominacja, jest precyzyjną ilustracją przebiegu ewolucji poprzez wspieranie organizmu człowieka w walce z patogenami, takimi jak wirusy, bakterie, pierwotniaki czy grzy-

by.<sup>18</sup> Co więcej, pojawiają się też mutacje korzystne, które na stałe włączone do genomu, dają posiadaczowi takiej mutacji przewagę nad innymi osobnikami, odpowiadając za pojawienie się cech, które zwiększają szansę na przetrwanie gatunku.

Szacuje się, iż średnia częstość mutacji punktowych u ludzi mieści się w zakresie  $1,1\text{--}1,7 \times 10^{-8}$  w przeliczeniu na nukleotyd na jedno pokolenie. Natomiast współczynnik mutacji dla małych insercji / delecji wynosi około 8% poziomu jednonukleotydowych substytucji, zaś w przypadku dużych zmian strukturalnych (w tym takie wariantów takich jak insercje elementów ruchomych oraz translokacje chromosomowe) częstość ocenia się na 0,08 na genom haploidalny na pojedyncze pokolenie. Pewne różnice w szacunkach częstości mutacji są niewątpliwie prostą konsekwencją błędu próbkowania, a także faktu, że współczynnik mutacji w przeliczeniu na pokolenie nie jest stały. Jako przykład można podać dwukrotny wzrost współczynnika mutacji u mężczyzn 20- i 40-letnich, co jest w dużej mierze spowodowane wzrostem liczby podziałów komórkowych w męskiej linii germlinalnej. Przekonującym przykładem zmienności częstości mutacji u ludzi w dużej skali geograficznej jest 1,6-krotny wzrost częstości występowania jednego konkretnego badanego typu mutacji punktowej u Europejczyków w stosunku do populacji afrykańskich i azjatyckich. Tempo mutacji ludzkiej linii zarodkowej przekracza poziom wszystkich innych dotychczas analizowanych gatunków. Z drugiej strony nie jest to wynik w żadnej mierze zaskakujący. Po uwzględnieniu składu nukleotydowego wyselekcjonowanych miejsc i oceny efektywnej wielkości populacji, tempo mutacji ludzkich w przeliczeniu na pokolenie jest zgodne z obserwacjami uzyskanymi dla innych gatunków. Szacowany wskaźnik substytucji jednonukleotydowej u szympanów,  $1,2 \times 10^{-8}$  / nukleotyd/pokolenie, nie różni się znacząco od tego zaobserwowanego u ludzi. W ten sam sposób oszacowany wskaźnik mutacji myszy wynosi około 50% częstości obserwowanej u ludzi. Można to wyjaśnić faktem, że selekcja wpływa na częstość mutacji, przy czym dobór naturalny jest skuteczniejszy u myszy ze względu na większą efektywną wielkość populacji. Podobnie jak w przypadku innych organizmów żywych, ostateczna częstość mutacji u ludzi jest konsekwencją uszkodzenia DNA związanego z działaniem naturalnych mutagenów wewnątrzkomórkowych

oraz błędnego parowania zasad podczas replikacji i nieskuteczną ich naprawą. Takie błędy wynikają z niedoskonałości mechanizmów odpowiedzialnych za wierność replikacji, z których niektóre są uwarunkowane genetycznie, a inne wynikają z błędów transkrypcji lub translacji, co może być wynikiem naturalnych ograniczeń biofizycznych w wykrywaniu błędów. Pomimo 3 miliardów lat naturalnej selekcji, w żadnym znanym organizmie wskaźnik mutacji nie osiągnął poziomu poniżej wartości  $10^{-11}$  w przeliczeniu na 1 nukleotyd podczas pojedynczego podziału komórki. Ta dolna granica nie jest daleka od tego, co obserwujemy w ludzkiej linii zarodkowej szacując częstość mutacji jednonukleotydowych na około  $5 \times 10^{-11}$  /nukleotyd/pojedynczy podział komórkowy. Moglibyśmy się spodziewać, iż wpływ coraz bardziej zanieczyszczonego środowiska oraz duża różnorodność mutagenów spowoduje wzrost częstości mutacji u ludzi, jednak jak wskazują długoletnie badania, obserwujemy wręcz przeciwny trend, a mianowicie „spowolnienie hominoidów (człekokształtnych):” domniemany spadek tempa mutacji w linii rodowej człowieka, który może być związany z wydłużaniem czasu kolejnych generacji. Z drugiej strony populacja ludzka przechodzi poważną przemianę od historycznej struktury metapopulacji izolowanych małych społeczności do struktury populacji mocno ekspansywnej o niekrewniami charakterze. Proces ten niewątpliwie wpływa na średnią indywidualną heterozygotyczność całego genomu i może mieć wpływ na status zdrowotny całej populacji. Struktura demograficzna populacji ludzkich uległa dramatycznej zmianie w ciągu ostatnich dwóch stuleci. W tym okresie całkowita populacja ludzka gwałtownie wzrosła z 1,5 do ponad 6,2 miliarda, a odsetek ludzi zamieszkujących miasta wzrósł z 2% do ponad 50%. Z tym bezpośrednio wiąże się migracja z mniejszych i bardziej jednolitych genetycznie osad do o wiele większych miast. Znacznie zwiększona mobilność populacji odpowiada za odejście od tworzenia krewniami par na rzecz zawierania małżeństw pomiędzy osobami spoza tradycyjnych grup z domieszką wielu zróżnicowanych genetycznie populacji. Natychmiastowym przewidywanym efektem urbanizacji jest wzrost poziomu przeciętnej indywidualnej heterozygotyczności całego genomu wśród osób urodzonych na obszarach miejskich. Większa indywidualna zmienność genetyczna osobnika chroni przed chorobą recesyw-

na. Wysokie poziomy heterozygotyczności powinny odpowiadać obniżonemu ryzyku współwystępowania w genomie rzadkich patologicznych wariantów, prowadząc do ochrony przed chorobą. Dla przykładu, zaobserwowano, iż wyższa heterozygotyczność jest związana z niższym ciśnieniem krwi oraz niższym poziomem cholesterolu i kortyzolu w osoczu.

Podsumowując, wiedza na temat zmian sekwencji nukleotydowych ludzkiego genomu pozwala nam na stwierdzenie, iż mutacja jest siłą napędową zmian ewolucyjnych, ale również siłą przystosowawczą organizmów do środowiska. Odpowiada za różnorodność populacji ludzkich oraz ich zmienność. Niestety w natłoku tych wariantów, które gwarantują niepowtarzalność każdemu pojedynczemu osobnikowi, co jakiś czas mamy do czynienia ze swoistym wariantem, który w rzeczywistości jest usterką zaburzającą prawidłowe funkcjonowanie komórek, tkanek, układów czy też całego organizmu. Należy więc postawić pytanie, czy ta niewielka ilość ciągle zachodzących mutacji to sporadyczne i przypadkowe pomyłki, konsekwencje niedoskonałości pozostałej w maszyniach nadzoru, naprawy i utrzymywania genomu, czy może to coś więcej? Przez długi czas zakładano, że wszystkie mutacje są ślepych pomyłkami, wynikiem błędów systemu. Generalnie w nauce przyjęto założenie, że mutacje nie mają charakteru adaptacyjnego i nie następują w sposób kontrolowany w procesie rozwoju. Są pomyłkami, które – jeśli w ogóle wprowadzają jakąś różnicę na poziomie fenotypowym – prawie zawsze są pomyłkami szkodliwymi. Tylko bardzo rzadko przypadkowa szczęśliwa pomyłka zwiększy prawdopodobieństwo pozostawienia potomków przez komórkę lub organizm. Takie przekonanie potęgował fakt, iż dużo miejsca genetyka poświęca właśnie tym błędom uwidoczniomym w populacji w postaci chorób lub zespołów genetycznych. Dlaczego tak się dzieje? O wiele łatwiej zaobserwować i zwrócić uwagę na fakt, że dzieje się coś niepokojącego, odbiegającego od normy, na zaburzenie, które skłania do konieczności postawienia diagnozy, aniżeli wynotować lepszą kondycję potomka, bardziej rozwinięty i dostosowany fenotyp. Oczywiście dobrze, gdy nie ma problemów rozwojowych, co więcej, gdy obserwujemy lepsze przystosowane nowego osobnika do warunków, w których przyszło mu się rozwijać, ale niekoniecznie szukamy wariantów genetycznych, które za to odpowiadają. Dlatego też więcej miejsca,





1. Eduardo Kac, Encryption Stones, granitowy, laserowo grawerowany dyptych, każda część o wymiarach 50 na 75 cm, 2001. W kolekcji Richarda Langdale'a (Columbus, Ohio)

czasu i finansów przeznaczamy na badania zaburzeń i chorób genetycznych oraz ich podłoża w stosunku do badań prawidłowych cech, które też są wynikiem pojawiających się mutacji, ale o charakterze adaptacyjnym.

Mutacja w naukach biologicznych, a także medycznych stanowi stałe i nieodzowne kryterium zmienności, co więcej – decydujące o rozwoju wszystkich istot żywych. Zróżnicowanie genetyczne jest powszechnie występującą właściwością organizmów rozmnażających się płciowo oraz niezbędnym warunkiem zmian ewolucyjnych. To zjawisko stało się również elementem wykorzystywanym w najmłodszej gałęzi sztuki nowoczesnej, jaką jest bio art. W 1997 roku naukowcy z Instytutu Roślin w Edynburgu sklonowali owcę Dolly, co stanowiło nie tylko przełom biotechnologiczny, lecz także stało się inspiracją dla wielu bio artystów.<sup>19</sup> W tym samym czasie Eduardo Kac z uniwersytetu w Chicago ukuł terminy: bio art dla „dzieł posługujących się mediami biologicznymi” oraz sztuka transgeniczna dla sztuki, która „korzysta z inżynierii genetycznej w kreowaniu unikalnych istot żywych”<sup>20</sup> i tym samym stał się czołowym twórcą bio artu (sam nazwał się transgenicznym artystą). Kac jest autorem tzw. trylogii GFP (ang. *green fluorescent*

*protein*), czyli trzech projektów, które ugruntowały jego przekonanie, że rozróżnienie pomiędzy życiem a technologią (które to nazwy traktuje umownie) nie ma sensu.<sup>21</sup> Pierwsza jego praca związana z bio artem to *Genesis*, zaprezentowana w 1999 roku na festiwalu Ars Electronica. Artysta wykorzystał w niej cytat z Księgi Rodzaju Starego Testamentu (Rdz 1,26), stanowiący dowód usankcjonowanego przez Boga prawa człowieka do sprawowania nieograniczonej władzy nad naturą: „Let man have dominion over the fish of the sea, and over the fowl of the air, and over every living thing that moves on the earth” (wersja polska wg Biblii Tysiąclecia: „Niech panuje nad rybami morskimi, nad ptactwem podniebnym, nad bydłem, nad ziemią i nad wszystkimi zwierzętami pelzającymi po ziemi!”). Werset ten został przetłumaczony na alfabet Morse’a, a w następnej kolejności – na zapis DNA.<sup>22</sup> Kwas deoksyrybonukleotydowy to łańcuch nukleotydów, oznaczonych początkowymi literami nazw zasad azotowych wchodzących w skład łańcucha: T – tymina, C – cytozyna, A – adenina, G – guanina. By przełożyć cytat na sekwencję nukleotydową, Kac „przetłumaczył” układ kresek i kropek, arbitralnie przypisując kresce literę „T,” kropce – „C,” przerwie między znakami – „G,” a przerwie między wyrazami

– „A.” W ten sposób utworzył zapis fragmentu DNA, stanowiący wzorzec do stworzenia syntetycznego genu, który został potem wklonowany do genomu bakterii *Escherichia coli*. Ów fragment DNA, będący efektem konwersji zgodnie z regułami wymyślonymi specjalnie na potrzeby tej pracy, stanowił kluczowy element dzieła; przez autora został nazwany genem artysty. Nieco wyolbrzymiając, Kac uznał, iż w ten sposób powstał nowy, nieistniejący w naturze gatunek i nazwał go „Genesis.”<sup>23</sup>

Artysta zaprezentował na wystawie hodowlę bakteryjną na szalce, jednocześnie udostępnił jej obraz w internecie, by umożliwić szerokiej publiczności uczestniczenie w procesie mutagenezy prezentowanego szczepu bakteryjnego poprzez włączanie w laboratorium lamp emitujących światło ultrafioletowe, które jest jednym z najaktywniejszych czynników fizycznych wywołujących mutacje indukowane. Po skończonym pokazie wklonowany na wstępie gen został zsekwencjonowany i zwrótnie przełożony na kod Morse’a, a w kolejnym etapie – przetłumaczony na język angielski. W efekcie werset znacząco odbiegał od oryginału i na skutek mutacji nie przypominał pierwotnego zdania pochodzącego z Księgi Rodzaju. Przekształcenie cytatu stało się gestem symbolicznym: oznaczało, że nie akceptujemy go w formie, w jakiej go odziedziczyliśmy, i że nowe znaczenia pojawiają się, jeżeli odczuwamy pragnienie zmiany.<sup>24</sup>

Założenie Kaca można uznać za słuszne pod warunkiem, że po przetłumaczeniu wybranego wersetu Biblii na język DNA artyście rzeczywiście udało się uzyskać funkcjonalny gen, który byłby aktywny po wprowadzeniu do szczepu bakteryjnego. Niestety analiza sekwencji fragmentu DNA uzyskanego przez artystę jasno wykazała brak jakichkolwiek otwartych ram odczytu czy też obecności sekwencji inicjującej genu, z czego wynika, że do bakterii ostatecznie został wprowadzony element niekodujący, prawdopodobnie bez większego znaczenia dla metabolizmu komórkowego. Biorąc po uwagę aspekty naukowe odbiorca takiej pracy może czuć się oszukany. A już z pewnością bardziej trafne byłoby nazwanie tej sekwencji DNA artysty, nie zaś genem artysty.

Na podstawie założeń poczynionych przez Kaca można pokusić się o wyodrębnienie czy też stworzenie syntetycznego genu ze wszystkimi cechami niezbędnymi dla funkcjonalności tej kodującej sekwencji, jednak z pewnością punktem wyjścia nie

może być werset pochodzący z Księgi Rodzaju w języku angielskim, chyba że wyjściowo wykorzystano się jakieś inne tłumaczenia Biblii. Dla przykładu: jeśli zechcemy wykorzystać polskie tłumaczenie, mamy do dyspozycji co najmniej kilkanaście różnych wersji owego wersu (np. z Biblii Jakuba Wujka, Biblii gdańskiej, Biblii Tysiąclecia), które po przełożeniu na język DNA dałyby odmienne sekwencje łańcucha kwasu deoksynukleinowego. Najbardziej chyba trafne byłoby wykorzystanie tekstu oryginalnego Biblii w języku hebrajskim. Jeśli jednak założyć narodowy charakter owego genu artysty, jako elementu kodującego etniczny wariant genu o naturze przypisanej danej populacji, wówczas uzasadnione byłoby poszukiwanie takiego genu jako cechy charakterystycznej danego narodu. Co więcej, taka etniczna wersja dla jednych populacji mogłaby istnieć, a w innych przypadkach po transformacji na język DNA sekwencja mogłaby się okazać sekwencją niekodującą, podobnie jak miało to miejsce w przypadku DNA uzyskanego po tłumaczeniu z języka angielskiego. Niemniej idąc torem wyznaczonym przez Kaca, polska wersja wersu 26 z pierwszego rozdziału Księgi Rodzaju mogłaby stanowić materiał wyjściowy w poszukiwaniach „polskiego genu artysty.” Po poddaniu analizie polskojęzycznej wersji zdania mówiącego o ludzkiej władzy nad naturą i przełożeniu sekwencji literowej na kod kreskowo-kropkowy z zastosowaniem alfabetu Morse’a, a następnie na kod DNA (przy tych samych założeniach, które zastosował Kac) okazało się, że w zapisie nukleotydowym ukryty jest fragment kodujący rozpoczynający się od kodonu startowego ATG, zaś łańcuch polipeptydowy przez ten fragment zakodowany cechuje się wysokim stopniem homologii z enzymem – hydroksymetyltransferazą seryny. Czyżby faktycznie polski artysta cechował się posiadaniem nowej formy znanego nauce enzymu? W tym miejscu konieczne jest wyjaśnienie pewnej kwestii – by być wiernym założeniom, poczynionym przez artystę do transformacji na kod DNA, wykorzystane zostało dokładne tłumaczenie na język polski fragmentu wersu 26 Księgi Rodzaju w wersji angielskiej wykorzystanej przez Eduardo Kaca w pracy *Genesis*: „Niech człowiek panuje nad rybami morskimi, nad ptactwem powietrznym i nad wszystkimi zwierzętami pełzającymi po ziemi.” Na taki zapis powołuje się Magdalena Jurgielewicz w artykule „Sztuka transgeniczna w twórczości Eduardo Kaca.”<sup>25</sup>

A)

-... ---. ---. ---. ---. / -... .. / -... ---. ---. ---. ---. / -... ---. ---. ---. ---. / . / .-... .. ---. ---. ---. ---. / .-... .. ---. ---. ---. ---. /  
 ---. ---. ---. ---. / ..-... .. ---. ---. ---. ---. / -... ---. ---. ---. ---. ---. ---. ---. / -... / -... ---. ---. ---. ---. / ---... ---. ---. ---. ---. /  
 ---. ---. ---. ---. ---. ---. ---. / -... ---. ---. ---. ---. / -... ---. ---. ---. ---. / ---. ---. ---. ---. / -... / -... ---. ---. ---. ---. / ---... ---.  
 ---. ---. ---. ---. ---. ---. ---. / -... / -... ---. ---. ---. ---. / .....

B)

ACCCGCCGCCTCCAT**GT**GCTGTCTGCTCTCTATCCCGTTTCGTTACCTGTCTCGTTCCGTCTTGTTCGC-  
 CGCTCCTACTCGTTTCGTTTCCTCGTCGCACTCGTTTGTCCGTTCCGCTGCTTTGCATCCGTTCCGC-  
 CGTCTGCCGTCTCGCCCCATTCCGCTTGCCGCGCTCGTTCCGCTCTGTGTTCTTATCCCGTCTTGTTC-  
 CGCTCCTGCTACCACTTGCCCGTTCCGCGCTCCGTCTGCCGTCTCGCCCCATTCCGCTTGCCGCGC-  
 TCGTTCCGCTCTGTACTTCGCGCTCCTGTTCCGCTGCTTTGCTCTGTCTCGTCTTGTCTCGCCCCACT-  
 TCGTTTATTCCGC.....

C)

**AUG**CUGUCUGCUCUCUAUCCCGUUUCGUUCACCGUCUCGUUCCGUCUUGUCGCCGCUCCU-  
 ACUCGUUUCGUUCCUCGUCGCACUCGUUUGUCCGUUCCGUCGUUUGCAUCCGUUCCGCCGU-  
 CUGCCGUCUCGCCCAUUCGCUUGCCGCGCUCGUUCCGUCUGUGUCCUUAUCCCGUCU-  
 UGUCCGCUCCUGCUACCACUUGCCCGUUCGCGCUCUCCGUCUGCCGUCUCGCCCAUUCGCU-  
 UGCCGCGCUCGUUCCGUCUGUACUUCGCGC.....

D)

**Met**LSALYPVSFTCLVPSCRRSYSFRSSSHSFVRSAAALHPFRRLPSRPIPLAAL  
 VPLCVPPYVLSAPATTCFPRAPSAVSPHSACRARSALYFALLFRCFALSRL  
 VSPHFVYSAALPLSTTCRPFRRCSYPVSVFPYSSHPVLL .....

2. Cytat z Biblii: „Niech człowiek panuje nad rybami morskimi, nad ptactwem powietrznym i nad wszystkimi zwierzętami pełzającymi po ziemi” (Rdz 1,26) w języku polskim „przetłumaczony” na kod Morse’a (A), następnie na zapis DNA z zaznaczonym kodonem startowym ATG (B) i na sekwencję mRNA z zaznaczonym kodonem kodującym metioninę (C), by ostatecznie w wyniku translacji otrzymać formę sekwencji białkowej (D)

Kod Morse’a został wybrany przez artystę, ponieważ, stanowił pierwszy przykład użycia radiotelegrafii, stanowiącej początek ery informacyjnej i komunikacji globalnej. Jeśli jednak zechcemy pokusić się o stworzenie bardziej uniwersalnego języka tłumaczenia, to nie możemy oprzeć się na alfabecie Morse’a, opracowanym dopiero w 1838 roku, gdyż mimo że obecnie nazywa się go międzynarodowym kodem radiowym, jest on stosunkowo rzadko stosowany (jedynie przez radioamatorów, pilotów i kontro-

lerów ruchu lotniczego). Najbardziej uniwersalnymi nośnikami informacji są systemy liczbowe. Z tego właśnie powodu zastosowanie prostej transformacji tekstu w kod liczbowy, oparty na systemie dziesiętnym, pozwoliło na uzyskanie długiego ciągu liczbowego, który następnie zapisany w systemie czwórkowym umożliwił łatwą transkrypcję czterech liczb na system czteroliterowy kwasu deoksyrybonukleinowego. Dzięki takim zabiegom, opartym na uniwersalnym języku matematycznym, udało się uzyskać sekwencję

nukleotydową, w obrębie której znaleźć można otwartą ramę odczytu kodującą sekwencję polipeptydową zbudowaną z 59 reszt aminokwasowych, zakończoną kodonem stop UAG. Podczas analizy sekwencji tego produktu białkowego okazało się, że nie jest on homologiczny z żadnym znanym białkiem, ale na podstawie jego struktury III-rzędowej możemy przypuszczać, iż mamy do czynienia z nieznanym dotychczas białkiem o charakterze czynnika transkrypcyjnego. Czynnikiem transkrypcyjnym to białko wiążące DNA w obszarze promotora bądź sekwencji regulatorowej w regionie, który może wpływać na proces przepisania informacji genetycznej z DNA na mRNA, może bezpośrednio odpowiadać za aktywację lub brak transkrypcji z promotora/ów genu/genów. Czyżby więc ów gen artysty mógłby być potencjalnym czynnikiem transkrypcyjnym? Może reguluje aktywność pewnych genów, które decydują o szczególnym rozwoju talentu czy specyficznych zdolności?

Konkludując, czy to rozpatrujemy mutację jako zmianę spontaniczną, która stanowi element stały i niezbywalny każdej istoty żywej, czy też jest formą indukowaną, taką jak sztuczne wprowadzenie obcego DNA do istniejącej komór-

ki, czy też narażenie komórki na działanie mutagenów, zawsze mamy do czynienia z ingerencją w materiał genetyczny, który może być początkiem pewnych zmian ewolucyjnych, zmian adaptacyjnych, ale też może stanowić błąd, usterkę, która zaburza funkcjonowanie lub rozmnażanie zmutowanego osobnika. Mutacja jest konieczna jako źródło zmienności leżącej u podstaw genetycznego wymiaru ewolucji, chociaż czasem potrafi nas zaskoczyć i zniszczyć to co ewolucja wypracowała, czyli osobnika zdrowego dostosowanego do otaczającego świata. Eduardo Kac pokazał jak łatwo jest wprowadzić zmiany w czystą sekwencję i uzyskać w efekcie nową jakość. W kontekście jego pracy, jak sam mówi: „sama możliwość zmienienia sentencji biblijnej jest symboliczna: oznacza to, iż nie akceptujemy już jej znaczenia w formie, jaką odziedziczyliśmy, i że mogą się pojawić nowe znaczenia, jeśli tylko zechcemy zmienić stare.” To samo można odnieść do sytuacji z jaką mamy do czynienia w materiale genetycznym każdego człowieka – mutacje mogą wprowadzić nowe znaczenia dla kodujących sekwencji i od komórki/organizmu zależy, czy je zaakceptuje, czy też odrzuci (naprawi) lub nie będzie w stanie z nimi dalej funkcjonować.

A)

328147679324803599775296095468408894959105768171541633390779911680460454836283014  
96861061091051035291713404881601293598021189871790657642797133078251406255499473511  
971304574885956241632441240556006467394028561393622136875843799508443459263730643  
88450837064045892938847122584800830165009.....

B)

11001233131012111231020010023003230312130200130213221211122330112002032202001032122  
11211120312201201122202001322122112111231122112010200131313211210120102001221130313101  
233131013210200301123301321131312110200130230032303301123301232121112131233020013021  
2331210132212011222131103220200120213211210301120021233.....

C)

.....AGAAACTGACGGCTATGAGAACATAGTATGTTACTTGAAGTAAAGTTGACGGAGTAAGGGC-  
TATGTAAAGTCAGAATGTTAGGATGTTAGATACGGAGGAAGGCAGGAAGAATGTTACGGACACAG-  
GAAGAACTGACGGCTATGAGAACATAGTATGTTACACAGAAAGATCTAAGTTGACAAAGACTGT-  
TAGGAAGTCAGGTTGTTACTGAGCC.....



D)



3. Cytat z Biblii: „Niech człowiek panuje nad rybami morskimi, nad ptactwem powietrznym i nad wszystkimi zwierzętami pełzającymi po ziemi” (Rdz 1,26) w języku polskim poddany transformacji: za pomocą systemu dziesiętnego do zapisu liczbowego (A), który następnie został zapisany w kodzie czwórkowym (B), by ostatecznie cztery cyfry w kodzie zostały przypisane kolejnym nukleotydom – elementom budulcowym DNA (C). Uzyskana sekwencja nukleotydowa zawiera kilka otwartych ram odczytu, przy czym tylko jedna z nich koduje polipeptyd zbudowany z 59 aminokwasów (kodon startowy zaznaczony jako ATG, zaś kodon stop w zapisie DNA to trójnukleotyd TAG). Hipotetyczny produkt białkowy w swojej strukturze III-rzędowej przypomina mały czynnik transkrypcyjny wykazujący powinowactwo z łańcuchem DNA (D)

## Przypisy

- <sup>1</sup> *Nature*, dostępny 10.05.2019, <https://www.nature.com/scitable/definition/mutation-8>.
- <sup>2</sup> Miguel A. Varela i William Amos, "Heterogeneous distribution of SNPs in the human genome: microsatellites as predictors of nucleotide diversity and divergence," *Genomics* 95(3) (2010): 151.
- <sup>3</sup> Lynn B. Jorde i Stephen P Wooding, "Genetic variation, classification and »race«," *Nature Genetics* 36(11 Suppl) (2004): S28.
- <sup>4</sup> Xiayi Ke, Martin S Taylor i Lon R Cardon, "Singleton, SNPs in the human genome and implications for genome-wide association studies," *European Journal of Human Genetics* 16(4) (2008): 506.
- <sup>5</sup> Liza Gross, "A new human genome sequence paves the way for individualized genomics," *PLoS Biology* 5 (2007): e266.
- <sup>6</sup> 1000 Genomes Project Consortium, "A global reference for human genetic variation," *Nature* 526 (2015): 68.
- <sup>7</sup> NIH/National Human Genome Research Institute, "1000 Genomes: Most Detailed Map Of Human Genetic Variation To Support Disease Studies," *ScienceDaily*, dostępny 10.05.2019, <https://www.sciencedaily.com/releases/2008/01/080122101914.htm>.
- <sup>8</sup> Katarzyna Tomczak, Patrycja Czerwińska i Maciej Wiznerowicz, "The Cancer Genome Atlas (TCGA): an immeasurable source of knowledge," *Contemporary Oncology* 19 (2015): A68.
- <sup>9</sup> Paul L. Auer, Alex P. Reiner i Gao Wang et al, "Guidelines for Large-Scale Sequence-Based Complex Trait Association Studies: Lessons Learned from the NHLBI Exome Sequencing Project," *American Journal of Human Genetics* 99 (2016): 791.
- <sup>10</sup> PGP-UK Consortium, "Personal Genome Project UK (PGP-UK): a research and citizen science hybrid project in support of personalized medicine," *BMC Medical Genomics* 11 (2018): 108.
- <sup>11</sup> „Polgenom – polska baza genomowa,” dostępny 10.05.2019, <http://www.genomed.pl/index.php/pl/diagnostyka-polgenom>.
- <sup>12</sup> „»Polski genom« – projekt przebadania DNA 5 tysięcy reprezentatywnych Polaków,” dostępny 10.05.2019, <https://przodek.pl/wiadomosci/polski-genom-projekt-przebadania-dna-5-tysiecy-reprezentatywnych-polakow>.
- <sup>13</sup> "The Cost of Sequencing a Human Genome," dostępny 10.05.2019, <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Sequencing-Human-Genome-cost>.
- <sup>14</sup> OMIM® - *Online Mendelian Inheritance in Man*®, dostępny 10.05.2019, <https://www.omim.org/about>.
- <sup>15</sup> Jarosław Walkowiak, Andrzej Pogorzelski i Dorota Sands et al, „Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy 2009 Poznań – Warszawa – Rzeszów,” *Standardy Medyczne* 6 (2009): 352.
- <sup>16</sup> Sachin B. Sheth, S.N.Santhoshkumar i Samrat Sabhlok et al, "Munchmeyer's disease-a rare case report and review of literature," *Dentomaxillofac Radiol* 43 (2014): 20140022, 1.
- <sup>17</sup> John T. Ludlow, Richard G. Wilkerson i Thomas M. Nappe, "Methemoglobinemia," *StatPearls Publishing*, dostępny styczeń 2019, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537317/>.
- <sup>18</sup> Carlos Eduardo G. Amorim, Ziyue Gao i Zachary Baker et al, "The population genetics of human disease: The case of recessive, lethal mutations," *PLoS Genetics* 13 (2017): e1006915.
- <sup>19</sup> Ewen Callaway, "Dolly at 20: The inside story on the world's most famous sheep," *Nature* 534 (2016): 604.
- <sup>20</sup> Eduardo Kac, "Bio Art : od »Genesis« do »Natural History of Enigma«," *Folia Philosophica* 28 (2010): 13.
- <sup>21</sup> *Ibidem*, 14-16.
- <sup>22</sup> *Pismo Święte Starego i Nowego Testamentu, Biblia Tysiąclecia* (Poznań, Warszawa: Wydawnictwo Pallotinum, 2003), 25.
- <sup>23</sup> Eduardo Kac, Aleksandra Kostić i Peter Tomaž Dobrila, *Eduardo Kac: Telepresence, Biotelematics, Transgenic Art* (Mari-bor: Association for Culture and Education, KIBLA Multimedia Center, 2000), 249.
- <sup>24</sup> Eduardo Kac, "Genesis," in *Genesis* (Linz: OK. Center for Contemporary Art, 1999), 50-55. Kat. wyst.
- <sup>25</sup> Jurgielewicz, Magdalena, „Sztuka transgeniczna w twórczości Eduardo Kaca,” 2006, <http://www.obieg.pl/teksty/5750>.
- <sup>26</sup> Eduardo Kac, "Bio Art: od »Genesis« do »Natural History of Enigma«," *Folia Philosophica* 28 (2010): 17.

## Bibliografia

- Besenbacher, Søren, Siyang Liu i José M. G. Izarzugaza et al. "Novel variation and de novo mutation rates in population-wide de novo assembled Danish trios." *Nat. Commun.* 6 (2015): 5969.
- Callaway, Ewen. "Dolly at 20: The inside story on the world's most famous sheep." *Nature* 534 (2016): 604-608.
- Harris, Kelley. "Evidence for recent, population-specific evolution of the human mutation rate." *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 112 (2015): 3439-3444.
- Jorde, Lynn B. i Stephen P. Wooding. "Genetic variation, classification and »race«." *Nature Genetics* 36 (11 Suppl) (2004): S28-33.
- Kac, Eduardo. "Bio Art: od »Genesis« do »Natural History of Enigma«." *Folia Philosophica* 28 (2010): 13-37.
- Ke, Xiayi, Martin S. Taylor i Lon R. Cardon. "Singleton SNPs in the human genome and implications for genome-wide association studies." *European Journal of Human Genetics* 16(4) (2008): 506-515.
- Sheth, Sachin B., S.N. Santhosh-Kumar, Sabhlok Samrat, et al. "Munchmeyer's disease-a rare case report and review of literature." *Dentomaxillofac Radiol* 43 (2014): 20140022.
- Varela, Miguel A. i William Amos. "Heterogeneous distribution of SNPs in the human genome: microsatellites as predictors of nucleotide diversity and divergence." *Genomics* 95 (2010): 151-159.
- Walkowiak, Jarosław, Andrzej Pogorzelski i Dorota Sands et al. „Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy 2009 Poznań – Warszawa – Rzeszów." *Standardy Medyczne* 6 (2009): 352–378.

