

# Porządek z przypadku



**ANNA OCHAB-MARCINEK**

Instytut Chemii Fizycznej, Warszawa

Polska Akademia Nauka

ochab@ichf.edu.pl

Dr Anna Ochab-Marcinek jest fizykiem teoretykiem, pracuje w Zakładzie Fizykochemii Miękkiej Materii ICHF PAN. Zajmuje się też popularyzacją – m.in. jest autorką dwóch blogów popularnonaukowych

**Żywa komórka to worek pełen cząsteczek, które w większości poruszają się luzem, targane przypadkowymi ruchami cieplnymi. Mimo to komórki wykonują precyzyjnie funkcje życiowe. W jaki sposób przypadkowość martwej materii zamienia się w uporządkowanie materii ożywionej?**

Czy jest możliwy komputer, który potrafi się sam zbudować? A gdyby spojrzeć na... żywą komórkę? Biologia systemowa to nowa nauka na pograniczu biologii, fizyki i chemii, korzystająca z narzędzi statystyki matematycznej i informatyki. Patrzy na żywe komórki jak na skomplikowane układy sygnalizacyjne, podobne do elektronicznych w tym, że przesyłają i przetwarzają sygnały; tworzą nawet bramki logiczne jak w komputerach. Jednocześnie są niepodobne do martwych maszyn, bo samoorganizują się i wykorzystują do swoich celów nawet przypadkowe zaburzenia.

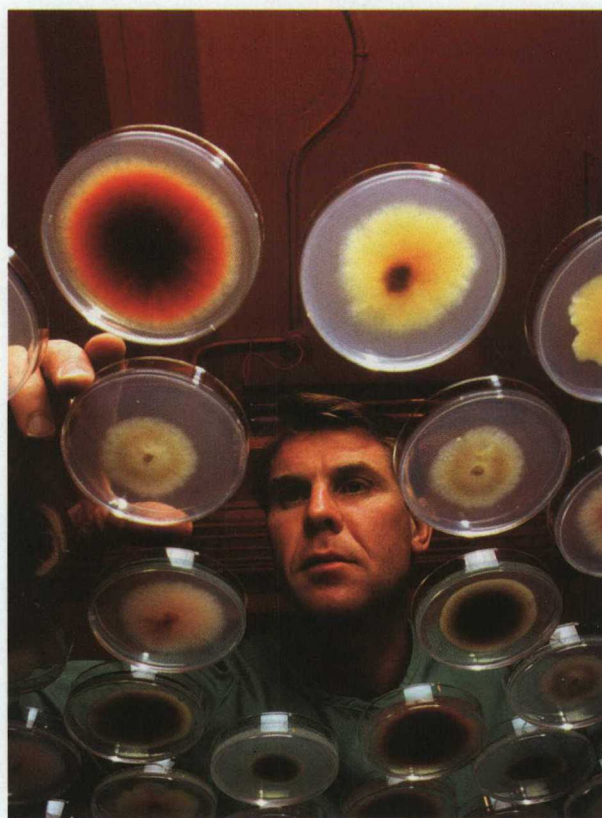
Jestem jedną z wciąż niewielu naukowców, którzy w Polsce rozwijają ten nowoczesny kierunek badań. Pod koniec 2010 roku z moim kolegą, dr. Marcinem Tabaką, również młodym naukowcem, opublikowaliśmy pracę w prestiżowym czasopiśmie naukowym *Proceedings of the National Academy of Sciences USA (PNAS)*. W roku 2010 w *PNAS* ukazało się zaledwie 9 prac, których współautorami byli naukowcy z polskich placówek, a tylko nasza praca została wykonana wyłącznie w polskim instytucie!

Najnowsze techniki eksperymentalne pozwalają – w nanoskali – na śledzenie ruchu pojedynczych cząsteczek w komórce. W skali makro – na prowadzenie wielkich zautomatyzowanych eksperymentów, w których metodami bioinformatyki odnajduje się statystyczne zależności pomiędzy równoczesnym działaniem tysięcy genów. Ponieważ biologia systemowa pozwala opisywać działanie żywej komórki w kategoriach sieci przesyłającej sygnały, ważne stały się badania nad własnościami

podstawowych cegiełek tej sieci – najprostszych układów regulacji genów.

## Rządy przypadku

Nasze odkrycie to teoria, oparta na prawach statystyki, która opisuje najprostszy z możliwych mechanizmów różnicowania się komórek. W nanometrowej skali, w której odbywają się ruchy pojedynczych cząsteczek w komórce, rządzi przypadek. Gdy spojrzymy na komórkę w takim powiększeniu, widzimy losowe ruchy molekuł, które muszą się przypadkiem spotkać, by doszło do reakcji chemicznej. A te reakcje to właśnie życie – czytanie informacji z DNA, budowanie na jej podstawie cząsteczek i całych machin molekularnych. Komórki są tak małe, że mogą zawierać tylko kilka cząsteczek danego białka. Podczas podziału dziedziczą je nie po równo, lecz losowo. Ta przypadkowa zmienność powoduje, że nawet u identycznych genetycznie komórek, rozwijających się w tym samym środowisku, informacja z określonych



Hodowla drożdży na szalkach Petriego

genów może być odczytywana i przetwarzana na białka w różnym tempie i z różną intensywnością.

Jakie prawa statystyki stoją za tym, że choć na poziomie nano wszystkie reakcje chemiczne są przypadkowe, to na poziomie makro organizmy żywe wykonują funkcje o wielkiej złożoności i precyzji? Zaskakującą cechą żywych komórek jest właśnie to, że umieją wykorzystać statystyczną naturę świata mikroskopowego do własnych celów i przekształcać losowe fluktuacje chemiczne w precyzyjne i uporządkowane procesy decyzyjne. Dlatego ważne jest zastosowanie praw statystyki do opisu regulacji genów.

### Geny to nie wszystko

Nasza teoria opisuje, jak populacja komórek spontanicznie dzieli się na dwie grupy cechujące się niskim i wysokim poziomem produkcji pewnego białka (np. dającego oporność na antybiotyki). Do zróżnicowania dochodzi pomimo identycznych genów tylko przez losowe zmiany liczby cząsteczek regulujących odczyt informacji z DNA (tzw. czynników transkrypcyjnych). Do tych losowych zmian dochodzi podczas podziałów komórek oraz na skutek naturalnego rozpadu białek. Zjawisko to może dotyczyć bardzo różnych genów. Choć różne geny kodują różne białka, to mechanizm odczytywania kodu oraz produkcji tych substancji na jego podstawie jest w zasadzie taki sam. Tak zwana bimodalna ekspresja genu to zjawisko różnicowania komórek bez mutacji w DNA: w jednakowych warunkach grupa komórek samorzutnie różnicuje się na dwie podgrupy o wysokiej i niskiej ekspresji genu.



www.ssc.hu

**Wyższe organizmy to systemy złożone z milionów komórek – miniaturowych elementów sterowania. Im bardziej takie układy są złożone, tym lepiej przekuwają przypadkowość w uporządkowane działanie**

Pewne rodzaje tego zjawiska mogą stać np. za różnicowaniem komórek u jednakowych genetycznie zwierząt (bliźniąt jednojajowych, klonów), tak że ich cechy fenotypowe są różne pomimo identycznego genotypu.

Nasze przewidywania teoretyczne są interesujące dlatego, że pokazują nieintuicyjne zjawisko: nawet gdy komórki tworzą jedną grupę, nieco rozmytą pod względem rozkładu ilości czynników transkrypcyjnych, to mimo to pod względem ilości wyprodukowanych białek docelowych populacja podzieli się na dwie grupy.

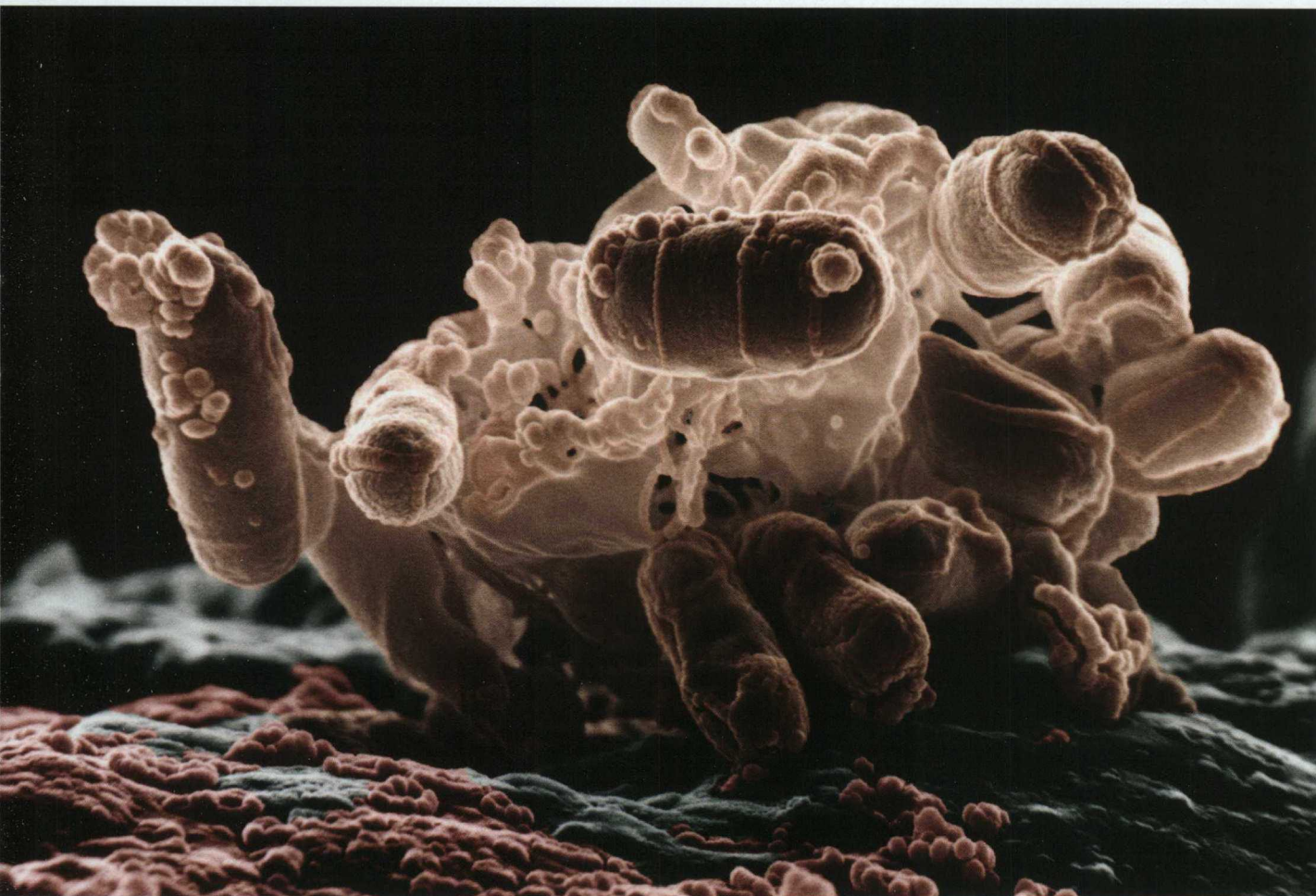
Dotychczas znane mechanizmy bimodalnej ekspresji zakładały skomplikowaną regulację genów: sprzężenia zwrotne, gdy białko-produkt steruje aktywnością własnego genu; powolne rozwijanie lub zwijanie struktury DNA dające dostęp do genu (tzw. remodeling chromatyny); wzajemnie się wzmacniające wiązanie kilku czynników transkrypcyjnych; lub wielostopniowe kaskady kolejno regulujących się genów.

Wbrew wcześniejszym przypuszczeniom badaczy pokazaliśmy, że spontaniczne różnicowanie się komórek jest teoretycznie możliwe również bez złożonych mechanizmów regulacyjnych. Dzieje się tak wtedy, gdy czynniki transkrypcyjne na skutek podziałów komórkowych mają pewien statystyczny rozkład w populacji, a jednocześnie gdy zachodzi typowe w biochemii zjawisko, że aktywność genu nie jest wprost proporcjonalna do ilości czynników transkrypcyjnych (inaczej mówiąc, gdy odpowiedź genu jest nieliniowa). Oznacza to, że wykazaliśmy możliwość różnicowania się komórek nawet na poziomie najprostszej z możliwych cegiełek systemu regulacji genów. W naszej pracy wprowadziliśmy elegancki sposób teoretycznego przewidywania tego rodzaju bimodalnej ekspresji genu – bez żmudnych obliczeń, jedynie za pomocą wykreślenia prostej konstrukcji geometrycznej. Metoda ta może być przydatna dla eksperymentatorów, gdyż do jej zastosowania wystarczy tylko znajomość kilku mierzalnych doświadczalnie parametrów.

### W poszukiwaniu optymalnej strategii

Nasza nowa metoda daje prawdopodobne wyjaśnienie niezrozumiałych dotychczas wyników eksperymentów na bakteriiach *E. coli* i drożdżach, wykazujących jakościową zmianę ekspresji genu oporności na antybiotyki tetracyklinę. Przy małym stężeniu antybiotyku komórki tworzą jedną grupę, gdzie gen oporności jest nieaktywny. Przy dużym stężeniu tworzą również jedną grupę: wszystkie mają aktywny gen oporności. Lecz przy pośrednim stężeniu tetracykliny spontanicznie powstają dwie grupy komórek: jedna z genem oporności włączonym i druga z wyłączonym.

Można to wytłumaczyć strategią podobną do „dywersyfikacji portfela” przy inwestowaniu na giełdzie, aby otrzymać jak największe zyski przy jak najmniejszym ryzyku. Chcąc przetrwać w zmiennym środowisku



AFS Image Gallery

### Bakterie *E. coli* widziane pod mikroskopem elektronowym

sku zewnętrznym, komórki dzielą się na dwie grupy o wysokim i niskim poziomie ekspresji danego genu, czyli dywersyfikują strategię przeżycia: grupa zajęta produkcją ważnego białka ma mniej energii, by się bronić przed niesprzyjającymi zmianami środowiska, lecz odnosi większy sukces w namnażaniu. Grupa bezczynna co prawda słabiej się namnaża, lecz ma więcej energii w zapasie na wypadek zmian w środowisku. I to właśnie ona ma większe szanse, by przeżyć naturalną selekcję. W odkrytym przez nas mechanizmie każda komórka pozostaje na swoim poziomie ekspresji przez cały cykl komórkowy. Natomiast np. przy remodelingu chromatynym każda komórka przełącza się losowo w czasie, uruchamiając lub blokując ekspresję genu. Przypuszczamy, że te dwa różne mechanizmy bimodalnej ekspresji genów są efektem przystosowania do różnych rodzajów zmienności środowiska.

Biologia systemowa ma ogromny potencjał innowacyjny. Dostarcza narzędzi dla biotechnologii, które umożliwiają projektowanie układów genetycznych o pożądanych własnościach. Te zaś znajdują zastosowanie w medycynie, farmacji, rolnictwie i różnych gałęziach przemysłu.

Nasza praca miała jednak przede wszystkim wymiar podstawowy. Opisałiśmy zjawisko, które na mikroskopo-

wym poziomie jest martwą chemią, ruchami cząsteczek podlegających losowym siłom termicznym. A jednak dzięki tej dozie przypadkowości na pewnym wyższym poziomie komórki zdają się podejmować sensowne życiowe decyzje – jak dostosować się do środowiska, tak by maksymalizować szanse przeżycia? Wyższe organizmy to systemy złożone z milionów takich elementów sterowania, które wzajemnie przekazują sobie sygnały, tworzą kaskady i pętle. Prawdopodobnie im bardziej takie układy są złożone, tym lepiej przekuwają przypadkowość w uporządkowane działanie. Dawnym uczonym, w czasach pierwszych triumfów mechaniki, wydawało się, że żywe organizmy są precyzyjnymi maszynami. Dziś widzimy, że mechaniczny determinizm to coś, co wyłania się dopiero na makroskopowym poziomie. Gdy zaś zajrzeć głębiej, to, o dziwo, okazuje się, że u podstaw życia stoi przypadek – nie psuje on jednak porządku, lecz go buduje. ■

#### Chcesz wiedzieć więcej?

Opisane badania zostały zrealizowane w ramach programu TEAM Fundacji na rzecz Nauki Polskiej (TEAM/2008-2/2) współfinansowanego ze środków Unii Europejskiej – Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego – EFRR PO IG 2007-2013.

Ochab-Marcinek A., Tabaka M. (2010). Bimodal gene expression in noncooperative regulatory systems. *PNAS*, 107(51), 22096-22101.