

# Když se řekne „gen“

## Od nehmotného pojetí po molekulární program

JANA HÁJKOVÁ

*Slovo gen můžeme vnímat jako symbol úspěchů biologie uplynulého století. Vědy o životě urazily velký kus cesty a ten se musel na tomto zásadním biologickém pojmu projevit. Gen prodělal mnoho významových posunů – některé upoutaly zájem a byly rozpracovány, jiné zapadly. Kde se toto slovo vzalo, jaký byl jeho prvotní význam a pozdější osudy? Sluší se připomenout, že současné pojetí genu není zdaleka jednotné... Nebudu se snažit popsat, co to gen je, ale jen nastíním, jak se měnilo jeho chápání a jaké komplikace jsou s tím spojeny.*

### Johannsenův gen a jeho předchůdci

Ač to zní překvapivě, pojem **gen** je mladší než jméno oboru, který studuje dědičnost. Nazvat obor **genetikou** navrhl William Bateson v dopise Adamu Sedgwickovi ze dne 18. dubna 1905. Teprve za čtyři roky přišel Wilhelm Johannsen s pojmem **gen**. Ve své slavné práci *Elemente der exakten Erblichkeitslehre* (1909) píše: *Gen není vázán na jakoukoli hypotézu, vyjadřuje pouze ten evidentní fakt, že vlastnosti organismu jsou ve všech případech specifikovány v gametách pomocí speciálních podmínek, základů a determinant, jež jsou přítomny jedinečným, odděleným a nezávislým způsobem, zkrátka přesně tím, čemu budeme říkat geny.*<sup>1</sup> O dva roky později promlouvá o povaze genu: *Toto krátké, ale velice vhodné slovo, snadno kombinovatelné s jinými, může být užitečné jako výraz pro jednotkový faktor, element či alelomorf v gametách, demonstrováné moderním mendelistickým výzkumem... Co se týče jeho povahy, nemá cenu v tuto chvíli navrhnout nějakou hypotézu, ale to, že představa genu postihuje realitu, jasně vyplývá z mendelismu.*<sup>2</sup> Přestože Johannsen odmítl o genu hovořit jinak než jako o jednotce genetické analýzy, která je využitelná při studiu dědičnosti všech živých bytostí, v představách většiny genetiků byly geny od počátku spjaty s nějakou materiální entitou, jakousi biologickou obdobou atomů a molekul.

Touha najít dědičné jednotky, jakési partikule, které jsou podstatou dědičnosti, nebyla novinkou mladého století. Už v druhé polovině 19. století vznikly práce o dědičnosti, které se snažily vyrovnat s Darwinovou evoluční teorií. Ta totiž vyzdvihla změnu jako základní vlastnost života nahlíženého v geologickém čase. Do myslí učenců se vkradla otázka, jak vysvětlit tvář v tvář evoluční teorii konstantnosti druhů zakoušenou v historickém čase.<sup>1</sup>

Partikulární teorie vznikaly v době, která nevěděla nic o Gregoru Mendelovi a jeho pokusech. Teorií z tohoto období je mnoho, ale

většinou se liší jen drobně. Jednotícím prvkem je přesvědčení o existenci *hmotných nositelů dědičnosti*, nejspíš shluků molekul, jejichž studiem je třeba začít, abychom dědičnost pochopili. Tyto částice představující určitý znak organismu byly pojmenovány různě: gemule v Darwinově teorii pangeneze, biofory podle Augusta Weismanna či pangeny v pojetí Huga de Vriesa. Dědičných jednotek bylo uvažováno tolik, kolik bylo nezávisle proměnných znaků. Dalším společným přesvědčením byla neměnnost těchto částic, která zajišťovala onu mezigenerační stabilitu.<sup>1</sup> Většina autorů si navíc představovala, že se tyto jednotky množí dělením a vyskytují se v aktivním nebo latentním stavu.

Hugo de Vries zavrhuje Darwinem uvažovanou možnost transportu dědičných jednotek po celém organismu, zohledňuje nejnovější dobové poznatky a situuje dědičné predispozice jednoznačně do buněčného jádra: *Ž jádra jsou tito hmotní nositelé dědičných vlastností přenášeni do organel protoplastu. V jádře jsou povětšinou inaktivní, zatímco v organelách protoplastu se obvykle stávají aktivními. V jádru jsou zastoupeny všechny vlastnosti, ale v protoplastech jen některé. Tuto hypotézu nazývám intracelulární pangenezí. Částičku, která představuje jednu dědičnou charakteristiku, označuji pojmem pangem, pro odlišení od označení gemule, které je neodlučně spjato s myšlenkou transportu po celém organismu.*<sup>3</sup> De Vries tvrdí, že na druh je třeba pohlížet jako na mozaiku složenou z dílčích komponent, z nichž se naprostá většina vyskytuje i v jiných druzích. Živý svět je tak podle něj výsledkem nesčetných kombinací relativně malého počtu faktorů: *Těmito faktory jsou jednotky, které čekají na vědecké prozkoumání. Tak jako se fyzika a chemie zabývají úrovní molekul a atomů, tak biologické vědy musejí sestoupit na úroveň těchto jednotek, aby jejich kombinací vysvětlily podstatu živého světa.*<sup>3</sup>

Ačkoli zmíněné teorie byly nesmírně pracované, šlo o spekulace, které „jen“ různé shrnovaly dosavadní poznatky a ukazovaly, jak bychom je mohli interpretovat. Chyběla jim však významnější opora v podobě experimentálních výsledků a ověření.

### Mendelovy elementy – od abstrakce k partikulí

Práce Johanna Gregora Mendela *Versuche über Pflanzen-Hybriden* (1866) upadla na dlouhá léta v zapomnění a pojem **gen** se v ní samozřejmě nevyskytuje. Mendel mluví o elementech, které jsou podle něj představiteli

Mgr. Jana Hájková (\*1983) vystudovala učitelství biologie–zeměpis na Přírodovědecké fakultě UK v Praze. Je doktorandkou na katedře filosofie a dějin přírodních věd PřF UK, kde se zabývá dějinami genetiky.

konkrétních vlastností. Vzhledem ke znalostem buňky v jeho době se nelze divit, že se nezabývá otázkou, čím by tyto elementy mohly být. Každopádně se dnes zpravidla domníváme, že odpovídají pozdějším genům.<sup>4</sup>

Když Mendel pojednává o segregaci, píše o „párových antagonistických vlastnostech“. Ty představují páry elementů, v nichž každý člen páru pochází od jednoho rodiče. Tato představa však nebyla na začátku 20. století přijata beze změny. Mnozí genetici neviděli jako základ pro vytvoření či nevytvoření určitého znaku vždy přítomnost páru faktorů a Mendelův pohled poněkud pozměnili – v případech, kdy jedinec nevykazoval daný znak, předpokládali absenci příslušného faktoru, nikoliv přítomnost jakéhosi nulového (nepůsobícího) faktoru.<sup>5</sup>

Genetika ve svých nejranějších začátcích uvažuje o genech v čistě abstraktní podobě a vyhýbá se úvahám o jejich materiální podstatě. William Bateson nechce nijak spekulovat o povaze faktorů: *Co se mého pohledu na tuto otázku týče, jsem hotov držet svou fantazii na uzdě. Nemůže trvat dlouho, než budeme znát, co jsou tyto faktory zač, a do té doby ponechme dohadování stranou.*<sup>6</sup>

Téměř bezprostředně po svém vytvoření se začal význam slova gen posouvat od jednotky užitečné pro interpretaci výsledků křížení k představě korpuskulární. Americký genetik Thomas Hunt Morgan se přikláněl k představě genu jako hmotné části chromozomu, nejspíše proteinové povahy. Nicméně i on byl ve věci určení povahy genů opatrnější než jeho následovníci.<sup>7</sup> Poprvé jej definuje, když píše o elementech v chromozomech octomilky: *Tyto elementy nazýváme geny, chci zdůraznit, že jejich přítomnost je přímo odvoditelná z genetických výsledků, je zcela nezávislá na dalších atributech nebo umístění, které jim přisuzujeme. Je to právě toto, co ospravedlňuje partikulární teorii dědičnosti... analýza crossing-overu nás vede k pohledu, že gen je jisté množství materiálu v chromozomu, které může být odděleno od chromozomu, na němž leží, a nahrazeno jinou odpovídající částí na homologním chromozomu.*<sup>8</sup>

Zásadní pro další osudy genů bylo především jejich lineární pořadí. Podle této představy mohli Morganovi žáci úspěšně mapovat chromozomy na základě frekvence rekombinací. Odtud také vzešla představa genů jako korálek navlečených na šňůrce.<sup>9</sup>

### Gen je to, co když se změní, něco způsobí

Genetika první poloviny 20. století slavila úspěchy díky výsledkům křížení a pokusům s mutagenézí. Sledování mutací – tedy změn genů – vyústilo v *diferenciální koncepci genu*. Tento pohled předpokládá, že se změna v genu odráží ve změně příslušného znaku. Již u W. Batesona jsme si mohli povšimnout, že přítomnost daného znaku znamenala přítomnost příslušného faktoru ( genu). Závěry z jiných oblastí genetického výzkumu jasně ukazovaly, že na vytvoření jednoho znaku se může podílet vícero genů, a tak se pod vlivem důkazů původně přímočarý vztah 1 znak = 1 gen přetavil ve složitější podobu, kdy jeden

gen může mít vliv na více znaků a jeden znak může být podložen mnoha geny.<sup>10</sup> Nicméně výzkumné metody se stále přidržovaly zjednodušeného vztahu 1 gen=1 znak. A právě tento rozpor přinutil genetiky pohlížet na gen jako na něco, co když je změněno, vyvolá žádoucí projev. Příčina fenotypové změny byla tedy spatřována ve změně *něčeho* a toto *něco* je gen. Tak se gen stal diferencí, rozdílem, na němž záleží.<sup>11</sup> Morgan v práci *The Mechanism of Mendelian Heredity* (1915) jasně píše, že změna vzhledu je vyvolána tím, když se ve skupině genů podmiňující daný znak jeden gen změní. Určitý znak (například barvu) označoval Morgan písmeny, která zastupovala geny podílející se na jeho tvorbě. Velkým písmenem odlišil ten gen, jehož změna vyvolá příslušnou vlastnost, malé písmeno znamenalo, že daný gen nic nezpůsobuje. Pouze ten jeden gen, který se změní, považuje za příčinu odlišného projevu, byť daný znak ovlivňuje genů více.<sup>10</sup>

Od té doby prolíná chápání genu jako rozdílu představy genetiků. Většina badatelů sice diferenciální koncept nikdy zřetelně neformulovala, ale ve svých úvahách z něj vycházela.<sup>10</sup> Jasně jej však vyslovil Erwin Schrödinger v knize *What is Life?* (1944): *To, co v chromozomu lokalizujeme, je sídlo rozdílnosti. (V odborném jazyce to nazýváme lokus nebo, máme-li na mysli hypotetický hmotný strukturní podklad, gen.) Rozdílnost vlastností, a ne samotná vlastnost je podle mého názoru tím vskutku fundamentálním pojmem, bez ohledu na zjevný jazykový a logický protiklad v takovém vyjádření.*<sup>12</sup> Na současných pokusech s genovým knock-outem (Vesmír 89, 416, 2010/7) je vidět, že pojetí genu jako rozdílu dodnes není opuštěno.<sup>10</sup> Gen jako něco, s čím lze manipulovat a dosáhnout tak kýženého efektu, je blízký výzkumníkům, kteří nehledají kompletní výčet příčin nějakého jevu. Zaměřují se jen na jednu, která se změnila a kvůli níž (ne)byl dosažen žádoucí stav. I když je jasné, že musí být splněny i další podmínky, v praxi bývá ve středu zájmu jen ta jedna bezprostředně se změnivší. Ta se stává příčinou, v tomto kontextu genem.<sup>1</sup>

Podle zjednodušeného předpokladu, že působení jednoho genu vede k utvoření jedné vlastnosti, se začalo přijímat, že vývoj organismu je sumou působení různých genů. Tato představa sice nebyla, pokud vím, nikde výslovně napsána, ale v jejím duchu se nesla většina genetických výzkumů. V rozhořčení nad opomíjením genových interakcí (skutečností, kdy se na fenotypovém projevu znaku podílí více genů) označil význačný evoluční biolog Ernst Mayr tento přístup jako *bean-bag genetics* – hanlivý název odkazuje na cvičebnice genetiky, které pro názornost používaly barevné fazole jako geny.

### Co geny dělají?

Co geny v organismu vlastně *dělají* a *jak* zajistí jejich přítomnost vývoj jedince? Tomuto tématu se genetici dlouho vyhýbali. Práce vysvětlovaly, jaký byl genotyp rodičů určitého jedince, a konstatovaly nepřítomnost příslušných genů. Mlčely však o tom, jak se

1) Keller E. F.: The Century of the Gene, Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts 2000.

2) Johannsen W.: The Genotype Conception of Heredity, American Naturalist 45, 1911/531, The University of Chicago Press.

3) Vries H. de: Intracellular Pangenesis (trans. C. S. Gager) The Open Court Publishing, Chicago 1910.

4) Mayr E.: The Growth of the Biological Thought, Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts 1982.

5) Shull G. H.: The „Presence“ and „Absence“ Hypothesis, The American Naturalist 43, 410–419, 1909/511, The University of Chicago Press.

6) Bateson W.: The Methods and Scope of Genetics. An Inaugural Lecture Delivered 23. October 1908, Cambridge University Press, Cambridge 1908.

7) Allen G. E.: The Place of Thomas Hunt Morgan in American Biology, American Zoologist 23, 829–843, 1983/4, Oxford University Press.

8) Morgan T. H.: The Physical Basis of Heredity, Lippincott Company, Philadelphia and London 1919.

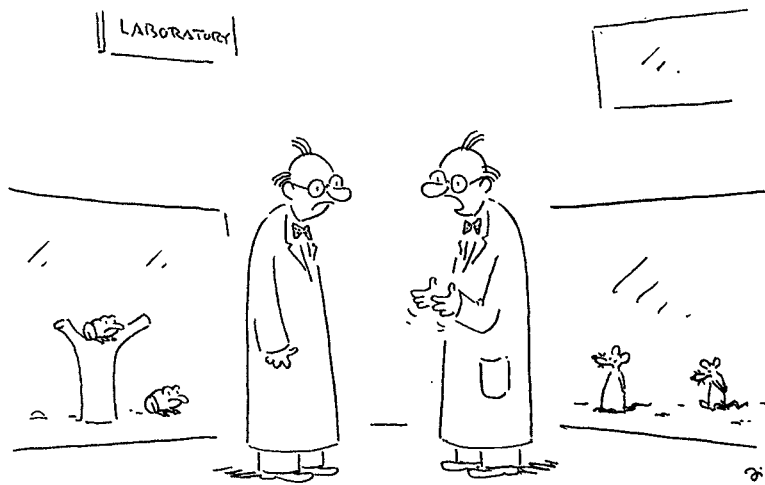
9) Sapp J.: Genesis. The Evolution of Biology. Oxford University Press, New York 2003.

10) Schwartz S.: The Differential Concept of the Gene: Past and Present. In: Beurton P. J., Falk R., Rheinberger H.-J. (ed.): The Concept of the Gene in Development and Evolution, Cambridge University Press, Cambridge 2003.

11) Bateson G.: Mysl a příroda – Nezbytná jednotka, Malvern, Praha 2006.

12) Schrödinger E.: Co je život? Duch a hmota. K mému životu, Vysoké učení technické v Brně, Vutium, Brno 2004.

13) Morgan T. H.: The Theory of the Gene, Yale University Press, New Haven 1926.



MÉ POKUSY S VYTVAŘENÍM IDENTICKÝCH JEDINCŮ JSOU ROZHODNĚ LEPŠÍ, VY JEDEN ZATRACENOU ŽABATU!

**Kresba**  
© Vladimír Jiránek.

14) Morange M.: A History of Molecular Biology, Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts 2000.

15) Watson J. D.: Molecular Biology of the Gene, W. A. Benjamin, Inc. 1st ed. 1965; český překlad 3. vydání Molekulární biologie genu, Academia, Praha 1982.

16) Moss L.: What Genes Can't Do, The MIT Press, Cambridge, Massachusetts 2003.

17) Jacob F.: The Logic of Life: A History of Heredity, Princeton University Press, Princeton, New Jersey 1993 (fr. originál 1973).

## K DALŠÍMU ČTENÍ

Johannsen W.:  
Elemente  
der exakten  
Erblichkeitslehre,  
Gustav Fischer, Jena  
1909.

Mendel J. G.:  
Versuche über  
Pflanzenhybriden,  
Verhandlungen des  
naturforschenden  
Vereines in  
Brünn, Bd. IV  
für das Jahr 1865,  
Abhandlungen,  
3–47, 1866.

Petr J.: Historie dvojité šroubovice DNA. Od nukleinu k deoxyribonukleové kyselině, Dějiny a současnost 33, 32, 2011/7.

Weismann A.:  
The Germ-Plasm. A Theory of Heredity, 1893, trans. W. Newton Parker, H. Rönnfeldt, Charles Scribner's sons, New York.

dobrat od přítomnosti genu k jeho fenotypovému projevu. Studovalo se předávání genů a tiše se věřilo, že geny „nějak“ působí. Otázka „jak“ byla ponechána stranou. Sám Morgan píše: *...teorie genu neříká nic o způsobu, jakým jsou geny propojeny s koncovým produktem či vlastností. Absence informací týkajících se této mezery neznamená, že proces embryonálního vývoje není pro genetiku zajímavý ... ale faktem zůstává, že rozřídění vlastností v generacích jdoucích po sobě může být nyní vysvětleno bez odkazování na způsob, jakým geny řídí vývojové procesy.*<sup>13</sup> Ani on tedy nepovažoval za potřebné rozpracovávat představu genů jakožto kauzálních agentů vývoje, neboť pro pochození dědičnosti toto nebylo nutné.

A tak dlouho přetrvával pohled na geny jako na jakési elementární organismy, které jsou obdařeny potřebnými vlastnostmi (například schopností reprodukovat se) a které nějak patřičného fenotypu docílí. S první všeobecně přijímanou hypotézou vysvětlující působení genů přišli G. Beadle a E. Tatum (1941). Navrhovali, že by gen mohl působit prostřednictvím tvorby enzymů, které pak ovlivňují průběh metabolických reakcí. Pro tuto teorii se vžilo výstižné označení *jeden gen – jeden protein*.

Úvahy o materiální podstatě genů vycházely ze znalosti, že dědičné dispozice jsou umístěny v jádře. Z látek vyskytujících se uvnitř jádra byly nejžhavějšími kandidáty na genetický materiál proteiny, které v chromozomovém vlákne množství převažují nad DNA. Pouhá kvantitativní převaha proteinů však nebyla pro určení chemické podstaty genů rozhodující. Do hledání zasáhla *tetranukleotidová hypotéza* struktury DNA a učinila z nukleových kyselin méněcenného soupeře proteinů. Tuto hypotézu uveřejnil r. 1933 P. Levene, který navrhl možnou stavbu nukleových kyselin. Vycházel z toho, že DNA je tvořena čtyřmi typy nukleotidů, přičemž se předpokládalo, že jistým způsobem seřazená čtveřice nukleotidů se neustále v celé molekule opakuje. O bílkovinách bylo známo, že jsou tvořeny 20 aminokyselinami a o žádné pravidelnosti v jejich stavbě se neuvažovalo. Podle této hypotézy měla DNA příliš monotónní molekulu na to, aby skýta-

la dostatek kombinací, které by odpovídaly rozmanitosti živého světa. Nicméně r. 1944 shledal Oswald Avery se spolupracovníky právě DNA jako látku určující dědičné vlastnosti organismů. Tetranukleotidová hypotéza byla zavržena ve čtyřicátých letech 20. století především zásluhou E. Chargaffa.<sup>14</sup>

Zajímavý vhled do úvah o povaze genu přinesl ještě v době před těmito objevy E. Schrödinger. Ač nebyl biolog ani genetik, problematiku dědičnosti podal čtivým a srozumitelným způsobem. (Jeho kniha podnítila u mnoha fyziků zájem o molekulární biologii.) Ptal se, jak uvést v soulad poznatek, že struktura genu má jen malý počet atomů a že i přesto je jeho aktivita pravidelná a zákonitá. Vyvozuje, že se musí jednat o velkou molekulu a dále vysvětluje, že molekula, pevná látka a krystal se v podstatě neliší. Velké molekuly mohou vznikat buď periodickým opakováním „malých pevných zárodků“, nebo jejich nepravidelným poskládáním. V druhém případě má každý jejich atom svoji individuální úlohu. „Je zcela namístě mluvit o aperiodickém krystalu nebo aperiodické pevné látce a vyjádřit naši hypotézu takto: *Máme za to, že gen – nebo možná celé chromozomové vlákno – je aperiodická pevná látka.*“<sup>12</sup>

## Molekulární biologie a gen

Molekulární biologie nastupující v polovině 20. století přinesla nový přístup k úvahám o dědičnosti. Místo genu se začínají uplatňovat spíše představy genetické informace nebo genetického programu. Tato doba neztrácí příliš času s otázkou „Co je gen?“, byt tento termín nadále hojně užívá. Stačí nahlédnout do Watsonovy *Molecular Biology of the Gene* – pouze ve slovníčku najdeme stručné heslo: *Gen je úsek chromozomu, který kóduje funkční produkt. (Funkčním produktem je míněna buď RNA, nebo její translační produkt, polypeptid.)*<sup>15</sup> Místo genu určeného jeho vztahem k fenotypu se tedy v molekulární biologii uplatňuje definice využívající pořadí stavebních jednotek v molekule lineární DNA. Zatímco dříve byl gen jakousi užitečnou pomůckou v předpovědi fenotypu, molekulární gen je považován za příčinu vývoje, neboť může stanovit pořadí aminokyselin v proteinech. Pro dřívější přístup není povaha genu důležitá, ale právě o něm lze říkat, že určuje fenotyp. Oproti tomu když vymezujeme gen sekvencí, je jeho fenotypový účinek nejasný. Někteří biologové-filosofové upozorňují na směřování těchto dvou pojetí jako na zdroj problémů v chápání genu, neboť neexistuje nic, co by neslo oba tyto významy najednou.<sup>16</sup>

V molekulární biologii si postupem času vubudoval centrální pozici genetický program. F. Jacob, jenž tento model prosadil, o něm říká, že *genetický materiál vajíčka je srovnatelný s magnetickou páskou počítače.*<sup>17</sup> To, co se z generace na generaci předává, jsou instrukce – *architektonické plány* budoucího organismu, prostředky k uskutečnění těchto plánů a zároveň i zajištění koordinace veškerých těchto aktivit: *Organismus se stává realizací programu předepsaného svou dědičností.*<sup>17</sup>