
Željko
KUĆAN

OSNOVNI POJMOVI GENSKE TEHNOLOGIJE

Molekularna genetika, koja zajedno s biokemijom i molekularnom biofizikom čini jedinstveno područje današnjih prirodoslovnih istraživanja zvano molekularna biologija, u današnje doba izaziva različite rasprave u javnosti. Svaki naziv koji sadrži riječi *gen* ili *genetika* izaziva barem nelagodu: *genska terapija*, *genetičko inženjerstvo*. Strašno je ako se tome pridruži i riječ *kloniranje*, pa onda i posve nedužno *kloniranje gena* asocira na neku strašnu budućnost čovječanstva u kojoj će živjeti klonirani Hitleri ili Einsteinini. No burne reakcije široke javnosti ponajviše izaziva nepoznavanje osnovnih bioloških zaslada.

Na žalost ta javnost, čija gledišta formira senzacionalistički tisak i jeftini televizijski programi, ne smatra prirodne znanosti dijelom opće kulture, nego nekom drugom, *paralelnom* kulturom. I mnogi se "intelektualci" bez stida diče svojim nepoznavanjem znanosti, pri čemu biologija uvijek prolazi najgore. Ta je situacija pogubna. Ionako nas okružuje svijet nekulture i pseudokulture. Zato cijenim svaki prilog međusobnom razumijevanju društveno-humanističkih i znanstvenih (prirodoslovnih) pregalaca.

Kao uvod u izlaganja svojih kolega, prirodoslovaca, želio bih upozoriti na neke biološke pojmove, a zatim postupno, premda rudimentarno, obuhvatiti dostignuća molekularne biologije, koja će nas pak potaknuti da postavimo sve ozbiljnija etička pitanja. Evo nekoliko osnovnih pojmova.

Geni su materijalne jedinice nasljeđivanja. Otkrio ih je, iako ne i tako nazvao, utemeljitelj genetike Gregor Mendel, augustinac iz Brna (1865). Genetičari su poslije pokazali da su geni fizički povezani kao biseri na ogrlici. Na razini molekula jedan gen upravlja sintezom jednog proteina.

Po svojoj molekularnoj strukturi geni su dijelovi vrlo dugačkih molekula deoksiribonukleinske kiseline (DNA). Te su molekule polimeri sastavljeni od četiri tipa osnovnih jedinica, nukleotida, slova genetičkog teksta. Molekule

DNA sastoji se od dva polimerna "lanca", međusobno usukana poput užeta. "Slova" genetičkog teksta označavamo simbolima **A, T, G** i **C**. Opću strukturu DNA poznamo od 1953. godine. (1)

Proteini (bjelančevine) izvršitelji su genetičkih instrukcija. I najjednostavniji živi organizam, jednostanična bakterija, proizvodi više tisuća različitih proteina. Kod složenijih organizama, npr. ljudskih, taj je broj mnogo veći. U molekularnom smislu proteini su polimeri sastavljeni od 20 različitih građevnih jedinica, aminokiselina. Redoslijed aminokiselina u proteinima zapisan je redoslijedom slova genetičkog teksta u genima. Geni, dakle, predstavljaju program za sintezu pojedinih proteina. Makroskopski vidljiva posljedica prijenosa genetičke informacije jest da jedan gen određuje jedno svojstvo živog organizma.

Genetička šifra (kôd) nije ništa drugo do formalan odnos između slijeda nukleotida u nukleinskoj kiselini i slijeda aminokiselina u proteinu. Svaka od dvadeset aminokiselina kodirana je kombinacijom od tri nukleotida u nukleinskoj kiselini. (2)

Genom nekog organizma jest njegova cjelokupna DNA (deoksiribonukleinska kiselina). Genom predstavlja cjelokupan program nekog organizma. Kod viših je organizama genom organiziran u **kromosome**, vidljive u staničnoj jezgri pomoću mikroskopa. Genom virusa i bakterija obično se sastoji od samo jednog kromosoma, dakle jedne molekule DNA.

Sjemene stanice čovjeka (jajne stanice i spermatozoidi) imaju 23 kromosoma, one su **haploidne**. Oplođeno jajašce, kao i sve tjelesne (somatske) stanice, ima 23 para, tj. 46 kromosoma, po jedan u paru od svakog roditelja. Te su stanice **diploidne**. Svaki pojedinac je stoga genetički jedinstven i neponovljiv - osim jednojajčanih blizanaca.

Sve stanice u tijelu imaju sve gene. Tijekom **razvoja** organizma - od oplođenog jajašca do kompleksnog multicelularnog organizma otključavaju se i zaključavaju pojedini geni, pa će u određenim stanicama i u određeno doba funkcionirati samo određeni geni i sintetizirati se određeni proteini.

DNA jednog jedinog haploidnog seta ljudskih kromosoma dugačka je 1,5 m. To znači da je 100.000 puta duža od tipične stanice u kojoj se nalazi! Ta DNA predstavlja niz od oko tri milijarde slova genetičkog teksta (1.000 knjiga od 1.000 stranica sa 3.000 slova na svakoj stranici)! Danas se radi na velikom međunarodnom projektu **Ljudski genom**: prvih ćemo godina sljedećeg stoljeća znati kompletan genetički tekst čovjeka.

Kako se može **doznati** genetički tekst? Nije moguće šetati po kromosomima i čitati tekst, jer zasad ne postoje metode analize jedne jedine molekule. I za najfinije analize treba mnoštvo međusobno **identičnih** molekula. Prisjetimo li se usporedbe s tekstom biblioteke od tisuću knjiga u svakoj živoj stanici, bit će nam jasno da je praktički nemoguće iz mnoštva stanica, tj. mnoštva identičnih biblioteka, iz mnoštva genetičkih tekstova koji se raspu prilikom preparacije, izolirati kemijskoj analizi dostupnu količinu, npr. sve primjerke stranice 993 knjige br. 207, bez primjesa bilo koje druge stranice. Da bi prevladali tu prepreku, biolozi danas rade nešto drugo: oni jednu jedinu stranicu genetičkog teksta (zapravo fragment molekule DNA) “fotokopiraju” u milijunima primjeraka ili, rečeno stručnim riječnikom, oni je **kloniraju**.

Što je klon? Klon je zbroj organizama, stanica ili molekula identičnih nekom prvobitnom organizmu, stanici ili molekuli. Klon organizama i stanica ne može nastati oplodnjom, nego isključivo diobom, tj. aseksualnim putem. Od davnina su sve plemenite sorte voćaka i vinove loze zapravo klonovi – razmnožene su aseksualno, cijepljenjem (navrtanjem) izdanaka osobito vrijedne biljke na prikladnu podlogu, a ne seksualno, iz sjemenaka. Svaki ljubitelj cvijeća uzgaja prave klonove svojih omiljenih sorti: razmnožava ih reznicama, koje će se pod povoljnim uvjetima zakorijeniti. On u proljeće zasigurno uživa u lijepom cvatu i ne razmišlja o etičkim aspektima svojeg postupka – kloniranja!

No kako **klonirati molekule**, kad one nemaju svojstva rasta i razmnožavanja? To je zaista nemoguće, osim kod jedne skupine molekula, kod nukleinskih kiselina, molekula za čije smo dijelove već rekli da ih nazivamo genima. Građu dvolančanih molekula DNA odlikuje jedinstveno svojstvo **komplementarnosti**. Iz isključivo fizikalnih razloga, međusobno su komplementarni nukleotidi koje označavamo simbolima **A** i **T**, te oni koje označavamo slovima **G** i **C**. To znači: Ako se

u jednom lancu DNA nalazi slijedATTGCCCGTTA....
u drugome se mora nalaziti slijedTAACGGGCAAT....

Drugim riječima, struktura jednoga lanca DNA unaprijed određuje strukturu drugoga lanca. Upravo to svojstvo omogućuje da DNA u živome svijetu može funkcionirati kao nasljedna tvar. Prije diobe stanice svaka se molekula DNA replicira; njezini se lanci razdvajaju i na svakome od njih, kao na nekom kalupu, nižu se i povezuju komplementarni nukleotidi.

Da bi **klonirali gene**, genetički inženjeri kao fotokopirni aparat koriste prirodu. (3) Oni pomoću biokemijskih trikova umetnu željeni fragment DNA u neku drugu malu DNA – npr. virusnu, koja je ukupno dugačka samo nekoliko tisuća ili nekoliko desetaka “slova”. Tako će dobiti rekombinantnu ili **kimernu** DNA, dijelom virusnu, dijelom ljudsku, ili mišju ili tulipanovu – ovisi o tome koji organizam proučavaju. Razmnožavanjem jednog jedinog kimernog virusa već sljedećeg dana mogu dobiti mnogo milijardi posve identičnih potomaka, mogu dobiti **klon**, koji će sadržati i željeni gen. Tako su dostupni mikrogrami, pa čak i miligrami DNA. To su već količine kojima se kemijskim putem može odrediti redosljed nukleotida – dakle, redosljed slova u kloniranom fragmentu DNA, a kad se analizama pokrije cjelokupna DNA nekog organizma, bit će određena i **struktura** njegova genoma.

Znanja o genomu stečena genetičkim inženjerstvom u posljednja dva desetljeća dovela su biologiju – dominantnu znanost druge polovice dvadesetog stoljeća – do neslučenih visina. Produbila su se i često znatno promijenila naša shvaćanja evolucije, ontogeneze, fiziologije, sistematike, urođenih bolesti. Na temeljima toga znanja rodila su se posve nova područja primjene, npr. nova biotehnologija, molekularna dijagnostika, molekularna medicina, današnja forenzika utemeljena na analizi DNA. Svega toga nije bilo prije dvadesetak godina, a danas nam se čini da bez tih djelatnosti ne bismo mogli živjeti. Moram ponoviti: sva ta znanja i sve te primjene rezultat su molekularne genetike i genetičkog inženjerstva.

Genetičko inženjerstvo na ovoj razini očito nije u suprotnosti s etikom. Ono prvenstveno služi proširenju ljudskoga znanja, što je bio i **jedini poticaj** njegovim utemeljiteljima. I sve navedene primjene genetičkog inženjerstva zasigurno su u skladu s etikom. Promatrano na primjeru **biotehnologije** (4) genetičko je inženjerstvo etički više nego prihvatljivo. Mikroorganizmi, koji su nam stoljećima koristili u proizvodnji jogurta, kefira, kruha, vina, sira, piva i octa, a desetljećima u proizvodnji antibiotika, sada proizvode i ljudske hormone pod upravom sintetičkih gena. Dobivamo bolje i jeftinije lijekove – posve u skladu s medicinskom deontologijom

No vratimo se funkciji i malfunkciji genetičkog materijala. **Mutacije** su nasljedne promjene DNA. Promjena samo jednog slova, od njih tri milijarde u ljudskome genomu, može imati katastrofalne posljedice ako je pogođen vitalni gen. Mutacija somatskih stanica može prouzročiti rak, a mutaciju u sjemennoj liniji naslijedit će potomstvo. Tako se, na nesreću, pojavljuju urođene bolesti. Postoji

mного urođenih ili, kako ih još zovemo, molekularnih bolesti. Te bolesti nema smisla nabrajati; važna je njihova učestalost. Danas se procjenjuje da možda i polovica svih bolesti i sklonosti za bolesti ima nasljednu osnovu, što znači da su posljedica (mal)funkcije gena. Premda liječenje bolesti ostaje područje medicine, (5) za njihovo razumijevanje i dijagnostiku postaju sve više zaslužne biološke discipline: biokemija i genetika.

Čovjek se tijekom povijesti morao suočiti s vlastitim genetičkim ustrojstvom, s urođenim nedostacima. Netko je nasljedno visok, a netko patuljak. Netko je plavook, a netko crnook. Dio nas (oko 8% muških bijelaca) slijep je za boje. John Dalton je svoju bolest otkrio prije 200 godina i s tim je nedostatkom mirno živio. Urođena pogreška nije mu smetala da postane jednim od najslavnijih kemičara svih vremena. U nekim tropskim dijelovima Afrike 40% ljudi nosi gen za srpastu anemiju – urođeni defekt u strukturi proteina poznat kao hemoglobin. Oko 1,5% ljudi nosi gen za fenilketonuriju, iako je samo 0,01% populacije toga svjesno – a to su oni koji su imali nesreću da je i njihov partner nositelj defektnoga gena, pa se u toj nesretnoj kombinaciji (za čiju je pojavu opasnost još uvijek bila samo 25%) rađa bolesno dijete. No danas bismo mogli, ako to zaželimo, doznati i mnoge druge svoje genetičke nedostatke.

Mislim da će čovjek vrlo skoro naučiti živjeti s bremenom tog znanja; čak će željeti znati svoje genetičko ustrojstvo i nastojati će ne grijehiti prema svojem potomstvu nerazumno mu prenoseći svoje urođene nedostatke. To će činiti upravo s jednakom dozom razuma kojom na današnjem stupnju prosvijećenosti izbjegava da obitelj i okolinu zarazi gripom. Dakako, to se predviđanje temelji na pretpostavci napretka opće (a naročito biološke) izobrazbenosti i opće kulture, a kao rezultat toga i preobrazbe u mudrom i odgovornom ponašanju čovjeka. *Ne suobličujte se ovomu svijetu, nego se preobrazujte obnavljanjem svoje pameti da možete razabrati što je volja Božja, što li je dobro, Bogu milo, savršeno* (Rimljanima 12:2). Ljudsko znanje, posebice biološko, doživljava na prijelazu tisućljeća golem uspon. Novozavjetno “obnavljanje pameti” moramo danas shvatiti kao prihvaćanje svekolikog znanja, što mora uključiti i novovjeka, tek dosegnuta otkrića. Sučeljen s tim znanjem, pojedinac mora sam razabrati, kao i prije dvije tisuće godina, što je dobro, a što zlo. No budući da je naša reprodukcija biološki proces, a etika samo korektiv naše vlastite biologije, upravo su biološka znanja najvažnija za budućnost ljudskog roda. Pod biologijom pritom smatram genetiku, biokemiju, staničnu i razvojnu biologiju, biologiju pona-

šanja. Poznavati biološku raznolikost (botanika, zoologija) te poznavati geologiju i geofiziku važno je iz drugog razloga: zbog brige o okolišu u kojem budući čovjek mora ostati živjeti.

Dakako, uvijek postoji i ona druga, zastrašujuća mogućnost. To je mogućnost zlorabe informacija o nečijem genetičkom ustrojstvu, koju bi pojedinac ili skupina pojedinaca (poslodavac, policija, vlada, stranka, ili čak rasa) mogla koristiti kao osnovu za diskriminaciju u poslu, životnom osiguranju, ili čak za etničko čišćenje. Kao i svaku zlorabu podataka (npr. bankovnih ili zdravstvenih), i ovu će se morati spriječiti zakonom. Genetičko ustrojstvo pojedinca mora ostati isključivo njegovo vlasništvo – barem u dijelu koji se odnosi na urođene pogreške.

LITERATURA

1. Kućan, Ž. (1993), Četrdeset godina tajne života, *Encyclopaedia Moderna*, 14:115–121.
2. Kućan, Ž. (1975), Genetička šifra, *Medicinska enciklopedija* (JLZ “Miroslav Krleža”, Zagreb), Dopunski svezak, str. 176–180.
3. Kućan, Ž. (1986), Genetičko inženjerstvo, *Medicinska enciklopedija* (JLZ “Miroslav Krleža”, Zagreb), 2. dopunski svezak, 193–196.
4. Delić, V. (1999), Ovaj Zbornik.
5. Pavelić, K. (1999), Ovaj Zbornik.