



Univerzita Karlova v Praze

1. Lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce

Pojem genu a některé jeho etické konsekvence

Mgr. Věra Franková, PhD

Praha 2009

Doktorské studijní programy v biomedicíně

*Univerzita Karlova v Praze
a Akademie věd České republiky*

Obor: Lékařská etika

Předseda oborové rady: MUDr. Mgr. Jan Payne, PhD

Školící pracoviště: ÚHSL 1.LF UK v Praze

Autor: Mgr. Věra Franková, PhD

Školitel: MUDr. Mgr. Jan Payne, PhD

Školitel konsultant: Prof. MUDr. Pavel Martásek, DrSc

Oponenti:

.....
.....
.....

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba se koná dne: v hod.

kde

.....

S disertací je možno se seznámit na děkanátě

..... fakulty Univerzity Karlovy v Praze

Obsah

Souhrn.....	4
Summary	5
Úvod	6
Cíl práce.....	7
Historie genu	8
Co je gen?	14
Genetik jako tlumočník	20
Závěr	22
Seznam použité literatury	24
Seznam publikací autorky.....	27

Souhrn

Pojem genu poprvé použil v roce 1909 Wilhelm Johannsen, který jím označil teoretickou jednotku genetické analýzy. Stejně jako se vyvíjela genetika a možnosti její experimentální praxe, vyvíjel se i význam a obsah pojmu genu. Molekulární koncept genu používaný v současné biologii je založen na předpokladu, že DNA sekvence a její genový produkt si vzájemně lineárně odpovídají (Waters 2007). Gen je zároveň prezentován jako segment DNA, který tvoří kompaktní a ohraničený genetický lokus. Tento koncept se však stal ve světle poznatků získaných výzkumem genomů různých organismů již nevyhovujícím.

Cílem této práce je vymezit pojem genu a to za použití výkladu mechanického, sémantického a hermeneutického (Payne 2002, 101-124). V práci je proto shrnuta historie pojmu genu. Dále jsou uvedeny některé poznatky, které zásadním způsobem narušují molekulární koncept genu. V rovině sémantické je poukázáno na to, že přestože je gen v biologickém výkladu skoro vždy bezprostředně spojován s molekulou DNA, jeho podstata není materiální, ale má charakter informace. DNA v procesu přenosu informace z generace na generaci funguje pouze jako prostředník či nosič. Gen je tudíž informace obsahující instrukci pro vytvoření fenotypového znaku, který je vymezen dle klinického či jiného teoretického zájmu. V rámci klinické genetiky lze poukázat na hermeneutický výklad pojmu genu. I z hlediska klinické genetiky je gen informací obsahující instrukci pro vytvoření fenotypového znaku. Genetické testování umožňuje v některých případech informaci genu přečíst a následně v procesu genetického poradenství interpretovat do zprávy srozumitelné pro pacienta. Až takto přeložená informace genu do zprávy v pacientově jazyce je relevantní pro jeho rozhodování o dalším postupu. Klinický genetik má proto v procesu genetického testování funkci překladatele.

Summary

The term gene was coined in 1909 by Wilhelm Johannsen to designate theoretical unit of genetic analysis. Concept of the gene has changed over time due to progress in genetics and its experimental practice. Currently used molecular concept is based on linear correspondence between DNA sequence and its product (Waters 2007). It also describes gene as discrete physical structure – DNA segment with clearly defined boundaries. But the investigation of wide range of genomes has put the molecular concept of gene into doubt.

The aim of PhD thesis is to specify the term gene by employing mechanical, semantic and hermeneutic interpretation (Payne 2002, 101-124). It summarizes history of the gene and presents some of the biological findings that undermine the molecular concept. In biological context the gene is always connected to DNA molecule. But it can be shown that DNA functions only as a mediator or carrier, and the substance of gene is not material but it has a character of information. Therefore in the semantic view the gene is information containing instruction for development of phenotypic trait which is specified by medical or other theoretical interest. Hermeneutical interpretation of the gene can be point out in clinical genetics. Here the gene is also information containing instruction for development of the phenotypic trait. In some cases the information can be read during genetic testing. Gene information has to be then translated during the process of genetic counseling into the information understandable for patient. Only translation of the gene information into patient's language is relevant for his health decisions. Clinical geneticist has an interpreter role in process of genetic testing.

Úvod

Genetika je rozsáhlý obor zabývající se variabilitou a dědičností všech živých organismů. Základy genetiky jako oboru jsou spojovány s českým badatelem Johannem Gregorem Mendelem, který jako první v roce 1865 matematicky vyjádřil štěpné poměry znaků v druhé filialní generaci hybridů (Mendel 1865). Taktéž jako první dopěl k představě, že se nedědí znaky jako takové, ale jejich základy (Elemente), které jsou dnes označovány jako geny. Od publikace výsledků Mendelových objevů uplynulo více než 140 let. Během této doby bylo učiněno v tomto vědním oboru mnoho zásadních objevů, na jejichž základě byly objasněny molekulární základy dědičnosti. Metody moderní - molekulární genetiky začaly ve druhé polovině minulého století pronikat do většiny biologických oborů. A poznatky, které na základě těchto metod byly učiněny, zásadním způsobem ovlivnily naše představy o původu života na této planetě a jeho biologických zákonitostech.

Stejně jako se vyvíjela genetika, vyvíjel se i význam a obsah pojmu genu. Poprvé tento pojem použil v roce 1909 Wilhelm Johannsen, který jím označil teoretickou jednotku genetické analýzy (Johannsen 1909). Projevy genů byly v té době studovány, aniž by byla známa povaha genetiky aktivní hmoty a biologické mechanismy podílející se na dědičnosti. Johannsenův gen v podstatě neměl definici, byl pouze teoretickou jednotkou genetické analýzy. Definice genu se proto ve 20. století s novými objevy na poli genetiky měnila. V počátcích genetiky byl gen chápán jako abstraktní jednotka, jejíž existence byla prokázána přenosem znaků mezi generacemi. S objevem DNA a stanovením její struktury byla úloha genu do určité míry redukována,

dědičnost získala v molekule DNA svoji hmotnou podstatu. Molekulární koncept genu používaný v současné biologii je založen na tom, že DNA sekvence a její genový produkt si navzájem lineárně odpovídají (Waters 2007). Tento koncept se však stal ve světle poznatků získaných výzkumem genomů různých organismů, včetně genomu člověka, již nevyhovujícím (např. Gerstein et al. 2007, Gingeras 2007, Griffiths a Stotz 2006). Definice genu neodpovídající stupni poznání a jeho značně vágní koncept v molekulární genetice podnítily některé filosofy zabývající se biologií k jeho kritice a snaze o nahrazení jinými pojmy (např. Burian 2004, Falk 1986, Portin 1993 a 2002). Přesto je v současné době pojem genu v biologické a medicínské terminologii hojně používán a geny zřejmě tento odborný diskurs neopustí.

Cíl práce

Cílem této práce je vymezit pojem genu a to za použití výkladu mechanického, sémantického a hermeneutického (Payne 2002, 101-124; Payne 2008, 50-77, 90-94). V části zabývající se historií genu se seznámíme především s mechanickým výkladem a zároveň se pokusíme prokázat, že současné definice genu jako spojitého segmentu molekuly DNA neodpovídají recentním poznatkům genetiky a genomiky. V rovině sémantické bude poukázáno na to, že přestože je gen v biologickém výkladu skoro vždy bezprostředně spojován s molekulou DNA, jeho podstata není materiální, ale má charakter informace. DNA v procesu přenosu informace z generace na generaci funguje pouze jako prostředník či nosič. *Gen je tudíž informace obsahující instrukci pro vytvoření fenotypového znaku, který je vymezen dle klinického či jiného teoretického zájmu. Z dřívějších i recentních poznatků genetiky a genomiky je zřejmé, že komplexita organismů není založena pouze v jejich genech, ale podílí se na ní zřejmě celá řada faktorů vnitřního a*

vnějšího prostředí a jejich vzájemné interakce. Gen musí být proto vykládán – interpretován v souvislostech se všemi dalšími faktory, které přinášejí další informace nutné k jeho realizaci.

Klinická genetika je obor zaměřený na variabilitu a dědičnost různých poruch významných pro praktickou medicínu. I z hlediska klinické genetiky je gen informací obsahující instrukci pro vytvoření fenotypového znaku. Zde gen rozhoduje o nemoci a zdraví. V rámci klinické genetiky lze poukázat na hermeneutický výklad pojmu genu. Genetické testování umožňuje v některých případech informaci genu přečíst a následně v procesu genetického poradenství interpretovat do zprávy srozumitelné pro pacienta. Až takto přeložená informace genu do zprávy v pacientově jazyce je relevantní pro jeho zdraví. Genetik má proto v procesu genetického testování funkci překladatele.

Historie genu

Jako první navrhl užívání pojmu gen, jako zkratku z Darwinem používaného pojmu pangen, Wilhelm Johannsen v roce 1909 (Johannsen 1909). V této době byly již všeobecně uznávány a ceněny výsledky Mendelovy práce. Johannsen (1909) ve své práci „Elemente der Exakten Erblichkeitslehre“ uvádí: „Slovo ‚gen‘ je zcela prosté jakýchkoliv hypotéz; pouze vyjadřuje zjevnou skutečnost, že v každém případě je mnoho vlastností organismu určeno v gametách prostřednictvím speciálních podmínek, základů a determinant, které jsou přítomny jedinečným, odděleným a proto nezávislým způsobem – zkrátka přesně tak, proč je chceme nazývat geny.“ (citováno

z Carlsona 1966, 20). Johannsenův gen v podstatě neměl definici, byl pouze teoretickou jednotkou genetické analýzy. Jestliže některým genetikům té doby přinesl pojem, který neměl žádný základ v hmotné realitě, pro jiné osvobodil pojem genu od jakýchkoliv teorií a hypotéz. Což umožnilo tomuto pojmu, aby se s pokroky na poli klasické a posléze molekulární genetiky vyvíjel a s přibývajícím množstvím poznatků na sebe vždy vzal novou a odložil starou již nevyhovující definici.

V prvních třech dekádách genetického výzkumu, v období nazývaném ‚klasická genetika‘, byl gen stanoven fyzikální jednotkou dědičnosti, v té době však ještě zcela abstraktní. Geny – Mendelovy elementy – byly proměnnými, na jejichž základě byl definován Mendelovský způsob (vzorec) dědičnosti. Fakt, že některé vlastnosti organismu mohou být u potomků v různých generacích sledovány jako jeden nebo více Mendelových znaků definitivně stanovilo, že pro tyto znaky musí existovat geny. Geny tak napomáhaly při odhadu fenotypu potomků na základě fenotypu jejich rodičů. To byla ta koncepce genu používaná genetiky při jejich vědecké praxi.

V klasické genetice byl tedy gen chápán jako abstraktní jednotka, jejíž existence byla prokázána přenosem určitých znaků mezi generacemi. Metodami používanými v této časně fázi genetiky bylo sledování mutací (změny dědičného materiálu) a rekombinace (výměna částí homologních chromosomů v meiose). Ve dvacátých letech minulého století dospěl Thomas H. Morgan se spolupracovníky (1915) na základě pokusů u octomilek (*Drosophila melanogaster*) ke konstatování, že gen je hmotná částice chromosomu, která je schopná mutovat, ale není dále dělitelná rekombinací (Morgan et al. 1915). Gen měl tedy na chromosomu místo – v genetickém názvosloví lokus (z angl. locus). Existenci genu prokazovala mutace, která

inaktivovala nebo aktivovala sledovaný znak. Postupně byl tedy gen v klasické genetice definován jako jednotka mutace a rekombinace.

Jedním z prvních, kdo nebyl spokojen s abstraktním pojetím genu jako neznámé fyzikální jednotky lokalizované na chromosomu a zaměřil se na materiální podstatu genu, byl Herman J. Muller. V roce 1927 Muller objevil mutační efekt rentgenových paprsků, což využil k prvním odhadům fyzikálních rozměrů jednotlivých genů. Tímto prokázal, že dědičnost má hmotnou molekulární podstatu (Muller 1927). Počátkem čtyřicátých let se Edward L. Tatum a George W. Beadle rozhodli zaútočit na problém funkce genů genetickou analýzou známých biochemických procesů. Vytvořili a izolovali mutantní kmeny plísně *Neurospora*. Studium jejich metabolismu objevili Beadle a Tatum (1941), že mutace v genech mohou působit defekty v různých stupních metabolických drah. Tento objev je původem tvrzení ‚jeden gen - jeden enzym‘, které následně vyústilo v genetice dlouho přetrvávající pravidlo ‚jeden gen - jeden polypeptid‘. Tímto byl následně gen definován jako jednotka determinující jedinou specifickou funkci čili jako nejmenší jednotka podmiňující fenotypové diference.

Jenom o tři roky později prokázal Oswald T. Avery se spolupracovníky (1944) na základě pokusů s enzymem DNázou, že geneticky aktivní hmotou je DNA (Avery et al. 1944). V roce 1953 James Watson a Francis Crick objasnili její strukturu (Watson a Crick 1953). Objev struktury DNA umožnil následně objasnění předávání genetického materiálu (proces kopírování - v genetické terminologii replikace DNA). V šedesátých letech minulého století nabraly objevy na poli molekulární genetiky značný spád. Rozluštěn byl genetický kód (Nirenberg et al. 1965 a Söll et al. 1965), na jehož základě se sekvence nukleotidů DNA převádí do sekvence polypeptidu procesy nazývanými

transkripce a translace. V průběhu transkripce má jeden z DNA řetězců funkci matrice, na jejímž základě je přepisována nově vznikající mRNA (z angl. messenger-RNA). Molekula mRNA následně slouží jako matrice pro syntézu polypeptidu. V průběhu translace triplety – trojice nukleotidů mRNA sekvence (tyto trojice se označují jako kodóny) specifikují, které aminokyseliny budou zařazeny do vznikajícího polypeptidového řetězce. Iničiační a terminační kodóny určují, kde bude translace zahájena a ukončena. Proces transkripce a translace se souhrnně nazývá genová exprese. Způsob genové exprese ve směru DNA→RNA→protein byl již dříve shrnut Crickem (1958), který jej zároveň označil za ‚ústřední dogma‘ molekulární genetiky (Crick 1958).

Na základě molekulárního náhledu na problematiku dědičnosti, který se v průběhu šedesátých let vyvinul, dochází k zásadní změně definice genu. Tento nový koncept byl výsledkem technického vývoje, který umožnil mnohem detailnější mapování chromosomů (tzv. jemné strukturní mapování) a nového náhledu na hmotnou podstatu genu. Gen byl obecně definován jako spojitá DNA sekvence kódující protein nebo funkční RNA. Z definice genu byly vyřazeny mutace a rekombinace, které se staly vlastnostmi DNA spíše než vlastnostmi genu. Funkcí genu je určení struktury genového produktu tak, že sekvence DNA a její genový produkt si navzájem lineárně odpovídají. Gen v molekulární genetice je v podstatě „DNA obrazem svého produktu“ (Griffiths a Stotz 2006, 507).

Molekulární koncept genu je obecným základem pro definice genu používané i v současnosti. A to přesto, že v molekulární genetice byla nashromážděna řada poznatků, které tento koncept značně narušují. Podrobný rozbor všech by přesahoval rámec tohoto sdělení, uvedme proto pouze některé z nich:

- Existence regulačních oblastí značně vzdálených od kódující sekvence: Regulační oblasti jsou sekvence DNA, které ovlivňují expresi genu. Tyto sekvence se mohou vyskytovat i ve značné vzdálenosti od kódující sekvence. Regulační elementy a zejména ty značně vzdálené, přestože jsou pro expresi genů funkčně nezbytné, narušují definici genu jako kompaktního genetického lokusu. Navíc tyto regulační oblasti mohou v procesu rekombinace segregovat nezávisle od sekvence kódující. Vzhledem k tomu, že regulační oblasti ovlivňují transkripci kódujících sekvencí, je zcela jasný i jejich vliv na fenotyp organismu. Tudíž regulační oblasti lze považovat za nezávislé Mendelovy elementy. Přesto ale většina biologů nebude regulační oblasti za geny považovat.
- Vzájemné překrývání se „genů“: Struktury v genomu, které jsou označovány za geny, nemusí být vůbec fyzicky odděleny. Geny se mohou navzájem svými sekvencemi překrývat nebo dokonce jeden gen může být obsažen v sekvenci genu jiného a to buď ve stejném, nebo opačném směru sekvence (tzn. na komplementárním řetězci) DNA molekuly. Z překrývajících se genů mohou vznikat alternativní genové produkty.
- Existence alternativních počátků transkripce v různých tkáních organismu: U mnoha genů byly nalezeny tkáňově specifické alternativní počátky transkripce. Ty mohou být i značně distálně vzdáleny (v průměru ~ 1000 000 bazí, což mohou být i dva až tři genové lokusy) a mohou využívat i regulačních elementů jiných genů. Tyto transkripty představují tkáňově specifické alternativní izoformy pokrývající několik genových lokusů (Gerstein et al. 2007, 673).
- Post-transkripční modifikace: Důsledkem některých modifikací (jako alternativní sestřih, trans-sestřih a RNA editace), které upravují

transkripcí vzniklý primární transkript (tzv. pre-mRNA), je vznik různých alternativních mRNA. Z jedné DNA sekvence tak může vznikat více různých alternativních produktů. Různé post-transkripční modifikace mohou tedy určovat podobu finálního produktu genové exprese do stejné míry jako DNA sekvence, ze které je tento produkt přepisován.

V současné době používaný molekulární koncept a z něj odvozené definice genu jako segmentu DNA, který tvoří kompaktní a ohraničený genetický lokus, neodpovídají aktuálnímu stavu biologického poznání. Zároveň i vztah mezi strukturou genu a funkcí genu není jednoznačný – genový produkt není pouze lineárním obrazem kódující sekvence. Tomu nasvědčují i recentní výsledky biologického výzkumu, které odhalily komplexní transkripční síť pokrývající genom člověka. Zároveň i prokázali, že genom nelze již dále rozdělovat na genové a intergenové oblasti, protože mnoho dříve ohraničených genových lokusů splývá ve větší genomové celky (The ENCODE Project Consortium 2007). V roce 1986 Raphael Falk uvádí, že koncept genu na cestě z „dobře definované hmotné jednotky zpátky k abstrakci, hypotetickému konstrukt, jestli ne k nestálé proměnné, vymyšlené vědci pro jejich potřeby“ (Falk 1986, 160). Jestliže recentní biologické poznatky molekulární koncept genu stále více narušují, nezbyvá než tento pojem vymezit jiným způsobem.

Co je gen?

Molekulární konceptu genu a na něm založené definice, jakoby genu přisuzovali pouze jednu funkci a to kódovat genový produkt. Je tomu však jinak. Geny a to i ve svém abstraktním pojetí stále hrají důležitou roli ve dvou základních teoriích biologie a genetiky. Těmi jsou dědičnost a vývoj jedince. Geny jsou stále ještě klíčovým faktorem používaným při objasnění dědičnosti – přenášení jednotlivých znaků mezi generacemi a ve vývoji těchto znaků – vzniku fenotypu u jedince. V klasické genetice byly geny zpočátku abstraktními proměnnými, které umožňovaly přenos znaků z generace na generaci. Z konceptu klasické genetiky budeme při vymezení pojmu genu vycházet i my. Stejně jako v klasické genetice považujeme za gen něco, co přenáší znaky z rodičů na děti. Stejně jako v klasické genetice, gen umožňuje sledovat znaky v generacích a na základě fenotypu rodičů odhadovat fenotyp jejich potomků. Gen tudíž dědičně podmiňuje vytvoření určitého znaku.

Stanovením funkce DNA a její struktury byla úloha genu do určité míry redukována, dědičnost získala v molekule DNA svoji hmotnou podstatu. Přestože gen je v biologickém výkladu skoro vždy bezprostředně spojen s molekulou DNA, lze celkem snadno odvodit, že jeho podstata není materiální, ale má charakter informace. Molekula DNA je pouze prostředníkem, umožňujícím jak vertikální přenos informace mezi buňkami organismu tak i horizontální přenos z generace na generaci. Toto tvrzení lze celkem jednoduše doložit. Pro zjednodušení budeme dále užívat termíny používané pro pohlavní rozmnožování člověka, ačkoliv vyvozené závěry lze aplikovat na geny jakéhokoliv diploidního organismu vzniklého pohlavním rozmnožováním. Každý nový jedinec vzniká oplodněním vajíčka spermií, kdy je jejich splynutím vytvořena kompletní genetická výbava jedince. Následně po

oplození dochází k dělení buňky. Jednou z vlastností DNA je schopnost její replikace – kopírování. Při každém buněčném dělení se veškerá DNA zkopíruje a přesně rozdělí do dvou nově vznikajících buněk. Jestliže lidské tělo je tvořeno biliony buněk, kde potom najdeme naši původní DNA z vajíčka a spermie, která byla nesčetněkrát zkopírována? Kde je v podstatě ta jediná pravá hmota, kterou jsme zdědili po svých rodičích? Nikde! Je to tedy informace obsažená v DNA nikoliv DNA sama, která jako tok souvisle proudí z buňky do buňky a sestupuje dále mezi jednotlivé generace. Je to informace, která nás spojuje nejenom s našimi rodiči, ale v podstatě se všemi našimi předky. Mluvili jsme nyní o informaci obsažené v celém genomu člověka, je ale jasné, že tyto závěry platí pro každý jednotlivý gen. Proto *gen nemá hmotnou podstatu, ale charakter informace*. A DNA v procesu přenosu informace z generace na generaci funguje pouze jako prostředník či nosič informace ve směru horizontálním – mezi generacemi a ve směru vertikálním - mezi buňkami organismu.

Mezi jednotlivými generacemi se tedy nedědí hmota ale informace. Záměrně zde neužíváme označení genetická informace, na které lze narazit v odborných textech a učebnicích. Za genetickou informaci v jejím originálním významu považujeme to, co vyslovil Crick při své formulaci ‚ústředního dogma‘ molekulární genetiky. A sice to, že genetickou informací je informace o pořadí aminokyselin v polypeptidovém řetězci. Genetickou informaci obsahuje kódující sekvence, která specifikuje lineární sekvenci aminokyselin v polypeptidovém řetězci (Crick 1958). Naproti tomu ovšem existují další elementy v genomu, ale i faktory vnitřního a vnějšího prostředí buňky, které expresi genu a finálně celého genomu ovlivňují do té míry, že nejsou pouhým pozadím podporujícím expresi kódující sekvence. Naopak tyto faktory se

podílejí na vzniku genového produktu zároveň s kódující sekvencí a hrají stejně důležitou roli jako kódující sekvence sama (Griffiths a Stotz 2006, Stotz et al. 2006). Jsou tedy součástí informace genu, jejíž funkcí je vznik určitého znaku.

Druhou funkcí genů je vznik a vývoj znaku organismu – jeho fenotypu, tedy realizace informace genu při vývoji jedince. Informace potřebná pro vytvoření znaku nemusí být zapsána pouze na jednom segmentu DNA, ale může být přítomna v různých oblastech genomu. Tuto informaci netvoří pouze sekvence kódující určité produkty, ale také další elementy přítomné v DNA jako regulační a intronové sekvence, které představují vazebné cíle pro transkripční faktory a faktory podílející se na sestřihu RNA. A hrají tedy významnou roli při expresi genů. Dále tuto informaci vytvářejí i specifické podněty vnějšího prostředí, které faktory genové exprese vyvolávají nebo jiným způsobem ovlivňují (Stotz et al. 2006). Podněty z vnějšího prostředí působí jako proměnné přinášející další informace nutné k realizaci nebo „vyvolání“ vlastní informace genu. V mnohobuněčném organismu tudíž musí existovat značná komplexita umožňující reagovat v každém okamžiku na podněty vnějšího prostředí a zároveň regulovat jednotlivé funkce.

Jestliže jsme došli k závěru, že gen je informace, bude v tuto chvíli nutné pojem informace specifikovat. Koncept informace je však poněkud vágní a možná ještě méně konkrétní než koncept genu: „Informace je tak notoricky polymorfní fenomén a polysémantický koncept, stejně jako definovaný pojem, že může být spojován s několika různými výklady a to v závislosti na úrovni přizpůsobené abstrakce a na skupině potřeb a požadavků směřujících teorií.“ (Floridi 2005, 1). Jedním ze základních a často užívaných konceptů je matematická teorie komunikace, jejímž autorem je

Claude Shannon (1948). Jeho cílem bylo kvantifikovat některé vlastnosti informace a toho následně využít při hledání efektivních způsobů kódování a přenosu dat. Matematická teorie komunikace sleduje komunikační limity z hlediska elektrotechniky a zabývá se řešením dvou základních problémů: krajního stupně komprese dat (mezní velikost zprávy kódující informaci) a krajní stupeň přenosu dat (rychlost přenosu dat kanálem). V matematické teorii komunikace je informace pouze volbou jednoho symbolu ze sady možných symbolů. Kvantifikace informace probíhá se zřetelem na to kolik otázek, na které odpověď zní ano/ne, je nutných ke stanovení toho, co zdroj komunikuje. Jednotkou takto definované informace je bit. V tomto konceptu má informace pouze technický význam (Floridi 2005, 15). Což znamená, že odpověď ano/ne na jakoukoliv otázku má v podstatě stejnou hodnotu (např. srovnáme dvě otázky: „Zavřel si okno?“ a „Chceš mít se mnou dítě?“).

Z hlediska matematické teorie komunikace je zdrojem informace cokoliv, co se může vyskytovat v určitém počtu alternativních stavů, které mohou za určitých podmínek nastat. Každá další proměnná nese informaci o zdroji, jestliže je její stav možno korelovat se stavem zdroje. Tudíž signál přináší více či méně informace o zdroji, jestliže na jeho základě můžeme lépe či hůře stanovit stav zdroje. Přestože původní práce Shannona (1948) byla zaměřená na aplikaci v elektrotechnickém inženýrství, určitý způsob uvažování v ní nastíněný, zejména ten týkající se korelace, se uplatnil v mnoha jiných oblastech a genetika je jednou z nich. „...biologové často používají informace v tomto smyslu při popisu působení genů a dalších procesů, kdy přijímají kvantitativní rámec pro popis vzájemných vztahů a příčinných souvislostí.“ (Godfrey-Smith a Sterelny 2007, 5). V tomto rámci lze informaci genu vyložit v několika málo případech působení genů, kdy určitá

změna – mutace genu přímo působí jako příčina vzniku určitého fenotypu. V klinické praxi se jedná se o monogenně podmíněné poruchy s vysokou penetrancí.

U většiny znaků však jednoduchý kauzální model působení genu nelze uplatnit. Pro znaky, jejichž vývoj je značně komplexní a podílí se na něm více faktorů a to jak genetických tak i faktorů vnějšího prostředí, je možné použít koncept ‚informace se sémantickým obsahem‘ (Bar-Hillel 1964, citováno z Floridi 2005, 16). Informace se sémantickým obsahem se rozděluje na dvě rozdílné kategorie. První je faktická informace. U tohoto typu lze rozlišit, je-li informace pravdivá nebo nepravdivá. Tuto kategorii sémantického konceptu informace tudíž nemůžeme jako model v genetice využít. Druhou kategorií, která je na funkci genů již aplikovatelná, je informace obsahující instrukci. Informace obsahující instrukci nevypovídá o situaci, faktech, stavu věci ani nepředstavuje model, popis nebo zástupce dané věci. Touto kategorií informace „je spíše míněno (napomoci) přivodit určitý stav věci“ (Floridi 2005, 16). Stejně tak i informace genů obsahují instrukce, které ve spojení s informacemi z intracelulární a extracelulárního prostředí buňky, vyvíjející se organismus navádí k vytvoření fenotypových znaků. Za hlavní součást genetického řízení vývoje organismu byly po dlouhou dobu považovány proteiny podílející se na signálních a regulačních mechanismech buňky. Nyní představují novou a doposud z většiny neprobádanou skupinu molekul podílejících se na regulaci genů ncRNA (z angl. non coding RNA) (Mattick 2007).

Systémy regulující expresi genů čelí značným nárokům. Musí koordinovat velké množství úkolů, které buňky plní při svém stále se měnícím stavu – podle stadia buněčného cyklu. Zároveň tyto systémy musí

interpretovat značné množství chemických a fyzikálních signálů. I nejjednodušší jednobuněčný organismus musí upravovat expresi stovek kódujících sekvencí podle nesčetných aktuálních buněčných stavů a podnětů vnějšího prostředí. Systémy regulující expresi genů musí mít proto schopnost precizně odpovídat na specifické signály, rychle dosáhnout zamýšleného genetického efektu a mít dostatečně dynamický charakter na přesné vyladění úrovně exprese stovek různých genů (Mattick 2007). Geny vlastně kódují svoje vlastní čidla pro detekci podnětů z vnějšího prostředí (transkripční faktory a ncRNA) aby mohly přenášet informaci vnějšího prostředí do genomu (Stotz et al. 2006).

Důležitou roli hraje při vývoji organismu epigenetika. Až na několik výjimek vytváří různé buňky obsahující stejný genetický materiál tak rozdílné orgány jako jsou mozek nebo ledviny. Právě epigenetická informace umožňuje těmto buňkám vyjádřit informaci jejich genů při tvorbě různých orgánů odlišně (Fraga a Esteller 2007). Je to tedy epigenetická informace, která obsahuje instrukci k vyjádření informace genu. Epigenetickými procesy genotyp organismu interaguje s vnějším prostředím, aby vytvořil jeho fenotypové znaky. Právě epigenetické procesy a mechanismy poskytují rámec pro vysvětlení rozdílů mezi jedinci a jedinečností buněk, tkání nebo orgánů, přestože obsahují stejný genetický materiál (Tang a Ho 2007). Epigenetický mechanismus dědičnosti přenáší tedy interpretaci informace zapsané v DNA (Stotz et al. 2006). Místo toho, že by byla DNA děděna jako zdroj informací pro vývoj organismu, je namísto spíše říci, že epigeneticky organismus dědí určité instrukce pro nakládání s tímto zdrojem.

Informace obsahující instrukci pro vytvoření znaku může být tedy zapsána v různých oblastech genomu a to i různým způsobem – v sekvenci

nukleotidů nebo epigeneticky. Informace z vnějšího prostředí přenášená do genomu stimuluje další instrukce v genomu obsažené. Lze říci, že místo lineárního toku informace z DNA sekvence k jejímu produktu, je informace jako instrukce tvořena a distribuována v rámci celého vývojového systému organismu. Z tohoto pohledu jsou geny to „co organismus dokáže dělat se svým genomem“: jsou to způsoby jakými buňka používá dostupných zdrojů matric (z angl. template) k syntéze biomolekul, které jsou potřebné na určitém místě a v určitém čase (Griffiths a Stotz 2006, Stotz et al. 2006). Nejbližše se tomuto pojetí genu blíží Jan Klein (1964), který gen definuje jako „množství informace potřebné pro jeden znak“ (Klein 1964, 166), aniž by blíže specifikoval, ze kterých zdrojů tato informace pochází.

Gen je tudíž informace obsahující instrukci pro vytvoření fenotypového znaku. Tato informace je zapsaná různým způsobem v různých oblastech genomu. Vzhledem k tomu, že v další části se budeme věnovat pojmu genu v klinické praxi, je fenotypový znak vymezen podle klinického či jiného teoretického zájmu. V tomto smyslu tedy záleží zcela na nás, co potřebujeme či chceme sledovat. Jinými slovy vybereme sami určitý znak a sledujeme, zda vůbec a případně do jaké míry je genetický podmíněn (např. různá onemocnění a dědičné choroby).

Genetik jako tlumočník

Klinická genetika je obor zaměřený na variabilitu a dědičnost různých poruch významných pro praktickou medicínu. Jak lze pojem genu vymezit v rámci tohoto oboru? Opět je vhodné gen vymezit jako informaci obsahující instrukci pro vytvoření fenotypového znaku. Fenotypový znak zde představuje chorobu nebo nemoc, u níž se bude sledovat, zda a případně do jaké míry je

podmíněna geneticky. K takto vymezenému fenotypovému znaku – určitému onemocnění, lze následně v genomu experimentálně vyhledat sekvence, které se na jeho vzniku podílejí.

Vymezení genu tímto způsobem odpovídá laickému chápání pojmu genu. Gen pro pacienta není tak jako v molekulární genetice informace zapsaná v nukleotidech DNA. Gen naopak rozhoduje o pacientově zdraví či nemoci, stejně jako může u mnoha genetických onemocnění rozhodovat o zdraví či nemoci dalších členů pacientovy rodiny. Pro pacienta není důležitý popis změny na úrovni DNA, který ke vzniku onemocnění vede, ani název změněných kódujících sekvencí (neboli genů podle molekulárního konceptu), jejichž jména jsou velmi často laikovi absolutně nesrozumitelná. Pro pacienta je relevantní až genetikem interpretovaná – přetlumočená zpráva o genetické povaze jeho onemocnění. Děje se tak v procesu genetického testování. V tomto procesu je informace genu klinickým genetikem rozpoznána na základě fenotypu pacienta, genealogie, případně výsledků různých specializovaných vyšetření. Následně může být informace genu v laboratoři přímo testována, jestliže jsou známy mutace DNA zodpovědné za výskyt dané choroby.

Nezbytnou součástí genetického testování je genetické poradenství, jehož cílem je poskytnutí přesných a srozumitelných informací o diagnóze a prognóze onemocnění, jeho léčebných možnostech, o rizicích postižení pro členy rodiny a o preventivních opatřeních, jak je možno rizikům čelit (Goetz a Seemanová 2002). Tradičně je genetické poradenství nedirektivní, na základě předaných informací se pacient sám a svobodně rozhodne pro další postup, který formálně potvrdí podepsáním poučené dohody (= informed consent) (Beauchamp a Childress 2001, 77-104). Zároveň by mělo být i podpůrné,

pacientům a jejich rodinám by mělo nabízet pomoc na profesionální úrovni (Goetz a Seemanová 2002). S tím souvisí i prosazování zájmů a rozhodnutí pacienta, stejně jako i nezbytný empatický přístup k pacientovi a jeho rodinným příslušníkům. Právě při genetickém poradenství klinický genetik přetlumočí genovou informaci do zprávy pro pacienta. Genetik má v procesu poučeného rozhodování a souhlasu roli zprostředkovatele a pacientova tlumočnicka převádějícího odborná fakta spojená s genetickým testováním do jeho jazyka. Ačkoliv je genetické testování nedirektivní (Goetz a Seemanová 2002), již tento překlad určitým způsobem formuje postoj jedince k testování a jeho výsledkům (Hare 1981, 65-86).

Závěr

V práci byla shrnuta historie pojmu genu, ze které vyplývá, že používaný molekulární koncept a z něj odvozené definice genu jako segmentu DNA, který tvoří kompaktní a ohraničený genetický lokus neodpovídají současnému stupni biologického poznání. Z předložených argumentů lze zároveň odvodit, že genový produkt není pouze lineárním obrazem DNA sekvence a tudíž vztah mezi strukturou genu a jeho funkcí není tak jednoznačný, jak jej molekulární koncept prezentuje. Tento mechanický výklad genu, neodpovídá ani recentním poznatkům post-genomové biologie.

Práce měla prokázat, že mnohem vhodnější pro vymezení genu je jeho sémantický výklad vycházející z konceptu klasické genetiky, ve které byl gen považován za něco, co přenáší znaky z rodičů na jejich potomky. Stanovili jsme dvě funkce, které jsou pro gen charakteristické. A to přenášení

znaků z generace na generaci a realizaci informace genu při vývoji jedince – vznik fenotypu. *Gen jako znak, který se dědí mezi jednotlivými generacemi, nemá hmotný základ ale charakter informace. Za znaky se považují geneticky podmíněné vlastnosti organismu. Funkcí genu je znak mezi jednotlivými generacemi přenášet a umožňovat jeho vývoj. Gen je tudíž informace obsahující instrukci pro vytvoření fenotypového znaku.* Tato informace je zapsaná různým způsobem v různých oblastech genomu. Výsledný fenotypový znak je determinován nejen informací obsaženou v DNA ale i její epigenetickou interpretací a zároveň informací pocházející z vnějšího prostředí. Lze říci, že místo lineárního toku informace z DNA sekvence k jejímu produktu, je informace jako instrukce tvořena a distribuována v rámci celého vývojového systému organismu.

Fenotypový znak, který v takto vymezeném pojmu genu sledujeme, je v medicíně definován na základě našeho klinického zájmu. Neboli jako nemoci či afekce, u kterých chceme stanovit, zda a případně do jaké míry jsou geneticky podmíněny. K takto vymezenému fenotypovému znaku je posléze nutné experimentální cestou hledat v genomu sekvence, které se na jeho vzniku podílejí. Informace některých genů může být „přečtena“ v procesu genetického testování. Aby takto získaná informace genu byla srozumitelná pro pacienta, musí být následně při genetickém poradenství interpretovaná klinickým genetikem. Právě správný a výstižný překlad všech faktů spojených s testováním zprostředkovaný klinickým genetikem hraje důležitou roli při poučeném rozhodování pacienta.

Seznam použité literatury

Avery, O.T., MacLeod, C.M., McCarty, M. (1944): Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. *Journal of Experimental Medicine* 79:137-158.

Bar-Hillel, Y. (1964): *Language and Information: Selected Essays on Their Theory and Application*. Reading, Mass, Addison –Wesley. London. (citováno z Floridi, L. (2005): Semantic conceptions of information. *Stanford Encyclopedia of Philosophy*. [online] Dostupné na: <http://plato.stanford.edu/entries/information-semantic/>. 3.3.2008.)

Beadle, G.W., Tatum, E.L. (1941): Genetic control of biochemical reactions in *Neurospora*. *Proceedings of National Academy of Science* 74: 499-506.

Burian, R. M. (2004): Molecular Epigenesis, Molecular Pleiotropy, and Molecular Gene Definitions. *History and Philosophy of the Life Sciences* 26:59-80.

Beauchamp, T.L., Childress, J.F. (2001): Principles of biomedical ethics. Fifth edition. Oxford University Press. Oxford.

Carlson A.E. (1966): *The Gene: A Critical History*. W.B. Saunders Company, Philadelphia and London.

Crick, F.H.C. (1958): On protein synthesis. *Symposium of Society of Experimental Biology XII*:138-163.

The ENCODE Project Consortium (2007): Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. *Nature* 447:799-816.

Falk, R. (1986): What is a gene? *Studies in the History and Philosophy of science* 17:133-173.

Floridi, L. (2005): Semantic conceptions of information. *Stanford Encyclopedia of Philosophy*. [online] Dostupné na: <http://plato.stanford.edu/entries/information-semantic/>. 3.3.2008.

Fraga M.F. a Esteller M. (2007): Epigenetics and aging: the targets and the marks. *Trends in Genetics* 23(8):413-418.

- Gerstein, M.B., Bruce, C., Rozowsky, J.S. et al. (2007): What is a gene, post-ENCODE? History and updated definition. *Genome Research* 17:669-681.
- Gingeras, T.R. (2007): Origin of phenotypes: Genes and transcripts. *Genome Research* 17:682-690.
- Godfrey-Smith, P., Sterelny, K. (2007): Biological information. *Stanford Encyclopedia of Philosophy*. [online] Dostupné na: <http://plato.stanford.edu/entries/information-biological>. 3.3.2008.
- Goetz, P., Seemanová, E. (2002): Etické problémy klinické genetiky. *Postgraduální medicína* 5:569-571.
- Griffiths, P.E., Stotz, K. (2006): Genes in the postgenomic era. *Theoretical Medicine and Bioethics* 27(6):499-521.
- Hare, R.M. (1981): *Moral Thinking*. Clarendon. Oxford.
- Johannsen, W. (1909): *Elemente der Exakten Erblchkeitslehre*. G. Fisher, Jena. (citováno z Carlson A.E. (1966): *The Gene: A Critical History*. W.B. Saunders Company, Philadelphia and London.)
- Klein, J. (1964): *Molekulární základy dědičnosti*. Orbis, Praha.
- Mattick, J.S. (2007): A new paradigm for developmental biology. *Journal of Experimental Biology* 210:1526-1547.
- Mendel, J.G. (1865): Versuche über Pflanzenhybriden. Verhandlungen des naturforschenden Vereins in Brün 4 Abhandlungen: 3-47. Citováno z R.C. Olby (1997) [online]. Dostupné na <http://www.mendelweb.org/MWGerText.html>. 3.3.2008.
- Morgan, T.H., Sturtevan, A.H., Muller, H.J. et al. (1915): *The mechanism of Mendelian heredity*. Holt Rinehart & Winston, New York.
- Muller, H.J. (1927): Artificial transmutation of the gene. *Science* 46:84-87.
- Nirenberg, M., Leder, P., Bernfield, M., et al. (1965): RNA codewords and protein synthesis, VII. On the general nature of the RNA code. *Proceedings of National Academy of Science* 53:1161-1168.

Payne, J. (2002): Zdraví a celek lidské bytosti. In: Payne J (ed) Zdraví - hodnota a cíl moderní medicíny. Triton, Praha.

Payne, J. (2008): Smrt jediná jistota. Triton, Praha.

Portin, P. (1993): The concept of the gene: Short history and present status. *The Quarterly Review of Biology* 68(2):173-223.

Portin, P. (2002): Historical development of the koncept of the gene. *Journal of Medical Philosophy* 27(3):257-286.

Shannon, C. (1948): A mathematical theory of communication. *Bell Systems Technical Journal* 27:279-423, 623-656.

Söll, D., Ohtsuka, E., Hibes, D.S. et al. (1965): Studies on polynucleotides, XLIX. Stimulation of the binding of aminoacyl-sRNA's to ribosomes by ribotrinucleotides and a surfy of codon assignments for 20 amino acids. *Proceedings of National Academy of Science* 54:1378-1385.

Stotz, K., Bostanci, A., Griffiths, P.E. (2006): Tracking the shift to ,postgenomics'. *Community genetics* 9(3):190-196.

Tang, W., Ho, S. (2007): Epigenetic reprogramming and imprinting in the origins of disease. *Reviews in endocrine&metabolic disorders* 8(2):173-182.

Waters, K. (2007): Molecular genetics. *Stanford Encyclopedia of Philosophy*. [online] Dostupné na: <http://plato.stanford.edu/entries/molecular-genetics/>. 3.3.2008.

Watson, J.D., Crick, F.H.C. (1953): A structure of deoxyribonucleic acid. *Nature* 171:946-967.

Seznam publikací autorky

A. Publikace vztahující se k předkládané disertační práci:

Franková, V. (2008): Komerčně nabízené prediktivní genetické testy – kdo poskytne zákazníkům genetické poradenství? *Zdravotnictví v České republice* II(XI):60-62.

Franková V. (2007): Interpret – jedna z rolí klinického genetika. *Časopis Lékařů českých*, 146, 840 – 843.

Franková V., Židovská J., Krutílková V., Havlovicová M., Goetz P. (2003): Psychosociální faktory spojené s genetickým testováním některých dědičně podmíněných nádorových onemocnění. *Časopis Lékařů českých*, 142, No. 10, 599-602.

B. Abstrakta přednášek a posterů vztahujících se k předkládané disertační práci:

Franková V., Havlovicová M., Krutílková V., Puchmajerová A., Kořán M., Goetz P. (2005): Psychosocial impact of genetic counseling and testing for breast and ovarian cancer susceptibility genes. Přednáška, *European Journal of Human Genetics*, Vol. 13, Supplement 1, C51.

Franková V., Krutílková V., Kořán M., Havlovicová M., Goetz P. (2004): A pilot study of psychosocial aspects of genetic testing for hereditary cancer predispositions in Czech republic. Poster, *European Journal of Human Genetics*, Vol. 12, Supplement 1, P1167.

Franková V., Krutílková V., Kořán M., Havlovicová M., Goetz P. (2004): Studie psychosociálních aspektů v rodinách s hereditární nádorovou predispozicí. Přednáška, *Edukační sborník XXVIII. Brněnské onkologické dny a XVIII. Konference pro sestry a laboranty*, Brno, 101 - 103 .

C. Seznam přednášek a posterů vztahujících se k předkládané disertační práci bez publikovaných abstrakt:

Franková V: Informovaný souhlas v molekulární genetice. Přednáška, 11. Celostátní konference DNA diagnostiky, Praha, 6.12.2007.

Franková V., Gregor V., Kožich V.: Etická a praktická východiska informovaného souhlasu pro genetické účely. Přednáška, Celostátní sjezd

Společnosti lékařské genetiky ČSL JEP a 40. výroční konference cytogenetiky. Praha, 20.9.2007

Franková V.: Informovaný souhlas v molekulární genetice. Přednáška, Katedra lékařské genetiky IPVZ: Kurz etika a psychologie genetického poradenství, Praha, 15.2.2007.

Franková, V.: Historie genu a etické aspekty genetického testování. Přednáška. Seminář postgraduálního vzdělávání. ÚHSL 1.LF UK, Praha, 15. 11. 2006.

Franková V.: Etické a psychosociální aspekty genetického testování na nádorovou hereditární predispozici. Přednáška, Katedra lékařské genetiky IPVZ: Kurz etika a psychologie genetického poradenství, Praha, 15.2.2006.

Franková V., Krutílková V., Kořán M., Goetz P., Havlovicová M.: Sledování psychosociálních aspektů u pacientů testovaných na hereditární nádorovou predispozici. Přednáška, Kaprasův den, Pracovní den SLK, Praha, 24.3.2004

Franková V.: Etika v laboratorní medicíně. Přednáška. Seminář ČIA. 10.6.2004.

Goetz P., Krutílková V., Trková M., **Franková V.**, Novotná K., Foretová L., Kodet R., Sedláček Z.: A complex approach to the genetics of the Li-Fraumeni syndrome. Poster. Conference on Familial Cancer, Madrid, 6.5 – 7.5. 2004.

Franková V., Krutílková V.: Genetické testování u hereditární nádorové predispozice a jeho etické a psychosociální aspekty. Přednáška, Seminář ÚBLG 2.LF UK a FNM, Praha. 03/2004.

Franková V., Krutílková, V., Kořán, M., Goetz P., Havlovicová M., : Psychosociální aspekty genetického testování u pacientů s hereditární nádorovou predispozicí. Přednáška, XIV.Izakovičov memoriál, Trenčianské Teplice, Slovensko, 10/2003.

Franková, V., Krutílková, V., Havlovicová, M.: Hodnocení etických a psychosociálních aspektů v rodinách s hereditární nádorovou predispozicí. Přednáška, Seklův večer, Praha, 03/2003.

D. Publikace bez vztahu k tématu disertace:

Michalová V., Murray B.W., Sülthmann H., Klein J. (2000): A contig map of the *Mhc* class I genomic region in the zebrafish reveals ancient synteny. *Journal of Immunology* 164, 5296 – 5305.

Shintanti S., O'hUigin C., Toyosawa S., **Michalová V., Klein J. (1999):** Origin of Gene Overlap: The Case of TCP1 and ACAT2. *Genetics* 152, 743 – 754.

