

zatem przypuszczać, że podobnie dzieje się i w innych systemach planetarnych, z których podobnie wyrzucana jest ogromna ilość materii. W przestrzeni międzygwiazdowej błądzi zatem wiele kometo-podobnych

ciał. Nie byłbym zdziwiony usłyszeć, że takie „błędne komety” jako czwarta grupa genetyczna wchodzić mogą w skład obłoku Oorta.

■ Dr Marek S. Żbik jest pracownikiem The University of Queensland, Brisbane w Australii. E-mail: m.zbik@qut.edu.au.

NA POCZĄTKU BYŁO „WHITE”

Alicja Görlich, Jolanta Górską-Andrzejak (Kraków)

Wiek XX był świadkiem wielkiego pogłębienia wiedzy w naukach biologicznych, w tym także genetyki, która poznając naturę i działanie genów próbowała zrozumieć, czym właściwie jest życie i co gwarantuje jego ciągłość. Rozpoczęte w poprzednim stuleciu przez Grzegorza Mendla poszukiwania „cząstek dziedziczności”, nazwanych później „genami”, ostatecznie doczekały się wyjaśnienia ich lokalizacji i struktury, a także działania i sposobu dziedziczenia.

Bez wątpienia krokiem milowym w tych badaniach były dokonania Thomasa Hunta Morgana (1866–1945) (Ryc. 1), który dzięki eksperymentom na muszce owocowej, *Drosophila melanogaster*, udowodnił, że geny mieszczą się w chromosomach i sformułował chromosomową teorię dziedziczności. Otrzymał za nią Nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny i filozofii w 1934 roku. Jednak sam gen był w czasach Morgana wciąż jeszcze pojęciem abstrakcyjnym – jedynie liczbą wskazującą na mapach genowych chromosomów jego względne położenie, czyli *locus*.

Kiedy w roku 1953 James Watson i Francis Crick opracowali model podwójnej helisy dla struktury kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA), za co zostali uhonorowani w 1962 roku Nagrodą Nobla w dziedzinie medycyny i fizjologii, pytanie, czym jest i jak funkcjonuje gen, powróciło. Zaczęto szukać powiązań między klasycznymi mapami genowymi chromosomów jakie opracowywał Morgan i jego współpracownicy, a budową DNA. Tak z końcem lat pięćdziesiątych XX wieku narodziła się genetyka molekularna. Jednym z jej pionierów był Seymour Benzer (1921–2007), amerykański fizyk, którego przyrodnicza pasja poprowadziła w stronę genetyki.

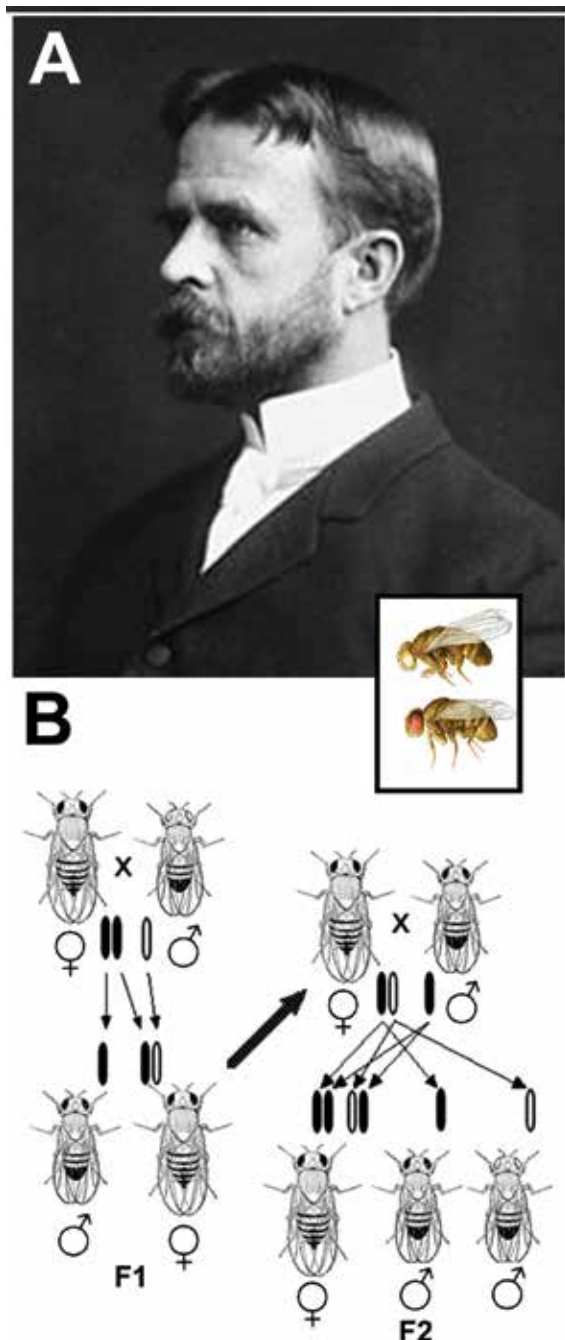
W tamtym czasie w genetyce klasycznej królowało założenie, że gen jest niepodzielnym punktem na mapie genowej chromosomów, a chromosomy w trakcie *crossing-over*, czyli wymiany materiału genetycznego pomiędzy chromosomami homologicznymi podczas mejozy, pękają wyłącznie pomiędzy genami. Benzer podważył to założenie. Twierdził, że jeśli

model Watsona i Cricka jest prawdziwy, to gen nie może być punktem, lecz sznurem nukleotydów, a skoro tak, to zachodzące w procesie rekombinacji pęknięcia łańcucha DNA mogą występować w dowolnym miejscu genu. Występowanie w tekstach gazetowych błędów drukarskich nasunęło mu z kolei myśl, że podobne błędy mogą pojawiać się również w kodzie genetycznym organizmu. Benzer spojrział więc na nukleotydy budujące nić DNA jak na szczególny alfabet, którego litery w słowach (genach) mogą permutować, ulegać delecji lub insercji. Wyjaśniało to powstawanie mutacji, czyli nie wynikających z procesu rekombinacji trwałych zmian w materiale genetycznym.

Benzera interesowało także to, czy podłoże genetyczne wpływa na zachowanie organizmu; jego badania z tego zakresu stały się kamieniem węgielnym u podstaw genetyki behawioralnej. W latach sześćdziesiątych Seymour Benzer pracował w Caltech (California Institute of Technology), w tym samym laboratorium, w którym kiedyś prowadził swoje badania T.H. Morgan. Miejsce, w którym kilkadziesiąt lat wcześniej eksperymentował na muszce owocowej Morgan, czyli słynny „Pokój Much”, niezwykle inspirowało Benzera i sprawiło, że on także zauważył zalety tego maleńkiego owada jako organizmu eksperymentalnego (Ryc. 2).

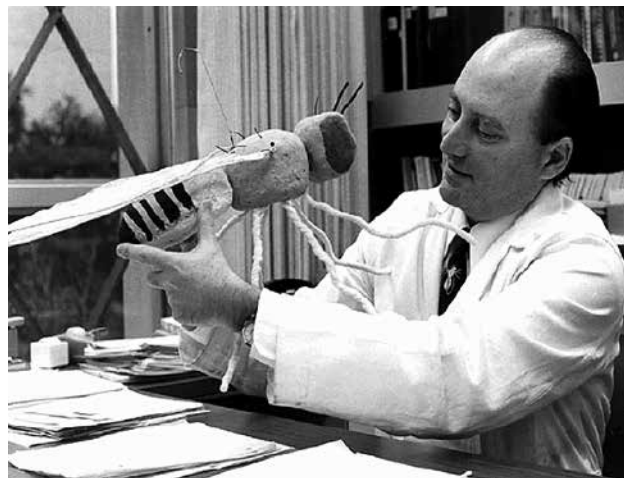
W tamtym czasie znano już wiele mutantów *D. melanogaster*. Były to mutacje spontaniczne lub indukowane przy użyciu czynników chemicznych lub fizycznych. Trzeba jednak wiedzieć, że tę pierwszą w historii, spontaniczną mutację u muszki, zauważył w swojej hodowli Morgan. Nazwał ją *white* ze względu na to, że obarczona nią muszka miała białe (ang. white) oczy, w przeciwieństwie do muszek typu dzikiego, których oczy są czerwone (Ryc. 1). Morgan wyjaśnił związany z płcią sposób dziedziczenia genu *white* (Ryc. 1), a ponieważ było to wydarzenie przełomowe, wyznaczające początek badań, które miały zaowocować sformułowaniem chromosomowej teorii

dziedziczności, jeden z naukowców współczesnych Morganowi podsumował to słowami: „na początku było *white*”. (Sam Morgan muszkę o białych oczach



Ryc. 1. A: Thomas Hunt Morgan. Fotografia z 1891 roku (http://en.wikipedia.org/wiki/Thomas_Hunt_Morgan). B: Schemat krzyżówek genetycznych, które pozwoliły Morganowi wyjaśnić sposób dziedziczenia genu *white*. Gdy skrzyżował samca (♂) mutantu o białych oczach z samicą (♀) o oczach czerwonych (typ dziki), wówczas całe ich potomstwo (F1) miało oczy czerwone. Gdy następnie skrzyżował ze sobą samca i samicę z pokolenia F1, w ich potomstwie (pokolenie F2) oprócz osobników o czerwonych oczach pojawiły się także samce o oczach białych. Z pierwszej krzyżówki wynikało, że biały kolor oka jest cechą recesywną w stosunku do oka czerwonego, natomiast z drugiej, że cecha ta jest sprzężona z płcią, a gen kodujący kolor oczu leży na chromosomie X (zmienione za THE PHYSICAL BASIS OF HEREDITY. Thomas Hunt Morgan. Philadelphia: J.B. Lippincott Company 1919; http://en.wikipedia.org/wiki/Thomas_Hunt_Morgan).

nosił w słoiku do domu, niczym skarb, którym z naukowego punktu widzenia rzeczywiście wtedy była). Serie genetycznych krzyżówek testowych pomiędzy kolejnymi mutantami *D. melanogaster* umożliwiły Morganowi i jego współpracownikom konstruowanie map genetycznych chromosomów.

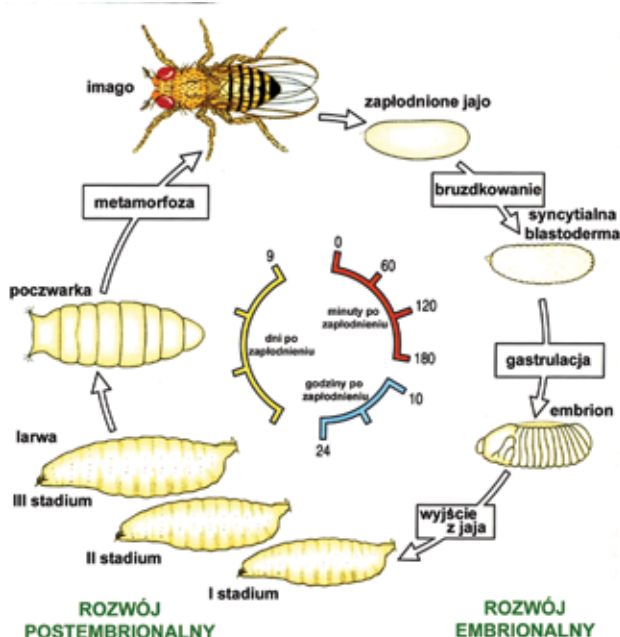


Ryc. 2. Seymour Benzer w swoim pokoju w Caltech, w 1974 roku (http://en.wikipedia.org/wiki/File:Seymour_Benzer.gif).

Morgan rozpoczął swoje badania od białookiego mutantu. Benzer, aby wykazać, że geny sprawują kontrolę także nad zachowaniem, musiał znaleźć mutantu, u którego fenotypowym objawem mutacji byłaby zmiana w zachowaniu. Nic więc dziwnego, że obserwowanie muszek i eksperymenty behawioralne pochłonęły go bez reszty. Przydatna okazała się dobra znajomość cyklu rozwojowego *D. melanogaster* (Ryc. 3), a szczególnie obserwacje dotyczące pory wychodzenia z poczwarki form imago, czyli dorosłych muszek oraz ich dobowego wzorca aktywności lokomotorycznej. Muszki owocowe, które kończą metamorfozę opuszczają poczwarkę przeważnie o świcie. W populacji widoczny jest zatem dobowy (o okresie równym 24 h) rytm wychodzenia z poczwarki z maksimum we wczesnych godzinach porannych. Widoczny jest także dobowy rytm aktywności lokomotorycznej. Jej wzorec posiada dwa wyraźne maksima aktywności, poranne i wieczorne, oddzielone spadkiem aktywności w środku dnia. Ron Konopka, uczeń Seymura Benzera, po wielu miesiącach indukowania mutacji przy pomocy siarczanu etylometanu jako mutagenu, a następnie przeglądania prowadzonej przez siebie hodowli w poszukiwaniu mutantów (badania przesiewowe, ang. screening), zauważył osobniki o zmienionym zachowaniu. Zmiana dotyczyła właśnie dobowego wzorca wychodzenia z poczwarek oraz aktywności lokomotorycznej. Część muszek wykazywała wprowadzić rytmikę, ale o okresie krótszym lub dłuższym od 24 godzin

(tj. 19- lub 28-godzinny), natomiast część w ogóle jej nie przejawiała (osobniki arytmiczne). Jak się okazało, u tych trzech grup mutantów mutacji uległ dokładnie ten sam gen na chromosomie X. Gen ten został nazwany przez Konopkę i Benzera *period*, w skrócie *per*. W roku 1971 autorzy ci opublikowali badania (Konopka R. J., Benzer S., 1971. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. Proc Natl Acad Sci U S A, 68:2112-6), które pokazywały, że *per* kontroluje dobową rytmikę muszki owocowej. Jednocześnie stanowiły one dowód na to, że podłoże genetyczne wpływa na zachowanie organizmu.

Atmosferę naukową czasów Morgana, Benzera i innych pionierów genetyki oraz genetyki molekularnej opisał Jonathan Weiner w książce pt. „Czas, miłość, pamięć”. Pokazuje ona także, jak wiele ważnych odkryć dokonano dzięki badaniom na *D. melanogaster*.



Ryc. 2. Cykl rozwojowy *Drosophila melanogaster*, tempo rozwoju właściwe dla temperatury 25°C. Po zapłodnieniu komórki jajowej rozpoczyna się rozwój embrionalny, który trwa około 24 godziny. Pierwszym jego etapem jest bruzdkowanie, w wyniku którego powstaje syncytialna blastoderm. Na schemacie zaznaczono także moment, w którym dochodzi do gastrulacji, czyli powstania trzech listków zarodkowych, ekto-, endo- i mezodermi. Po zakończeniu rozwoju embrionalnego z jaja wychodzi larwa pierwszego stadium larwalnego i rozpoczyna się rozwój postembrionalny. W jego skład wchodzi trzy stadia larwalne, a także stadium poczwarki, gdyż *Drosophila melanogaster* jest owadem o przeobrażeniu zupełnym. Po metamorfozie, poczwarkę opuszcza owad dorosły, czyli imago (zmienione za Principles of Development, Lewis Wolpert; Oxford University Press, 2002).

Drosophila melanogaster jako model badawczy

Muszka owocowa nie tylko była, ale nadal jest dobrym modelem badawczym i to nie tylko w genetyce, ale także w badaniach prowadzonych w innych

dziedzinach biologii. Jest ona intensywnie wykorzystywana jako organizm modelowy przez tysiące „drosofilów”, jak nazywa się jej badacze. Jeden z nich, Jeffrey C. Hall (Brandeis University, Boston, USA) stwierdził, że „każde zjawisko biologiczne na Ziemi lub we Wszechświecie jest teraz badane u *Drosophila*” (wg Jonathana Weinerja). Choć wyczuwamy w tym stwierdzeniu pewną przesadę, to jest ona celowa i bierze się stąd, że muszka owocowa jest rzeczywiście wykorzystywana w badaniu bardzo różnorodnych procesów.

Atrakcyjność tego modelu wynika z prostej biologii tego owada i łatwości, z jaką można utrzymać go w hodowli laboratoryjnej. Muszka owocowa charakteryzuje się krótkim rozwojem (Ryc. 3), trwającym przeciętnie 10–14 dni oraz dużą płodnością (w ciągu swego życia samica może złożyć do 3000 jaj). Utrzymanie nawet dużych hodowli laboratoryjnych jest łatwe i tanie oraz nie zajmuje dużo miejsca.

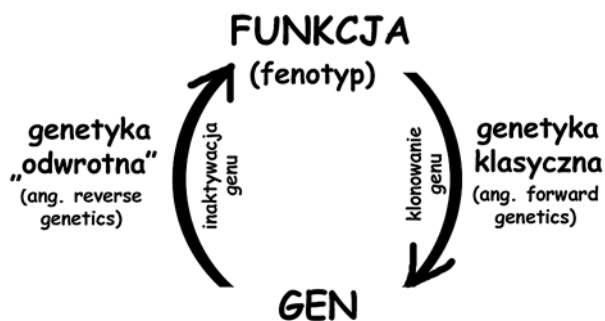
Genom muszki owocowej jest znany. Jest zbudowany z około 165 milionów par zasad tworzących około 14 tys. genów zlokalizowanych na czterech parach chromosomów (wraz z jedną parą tzw. chromosomów płci: XX u samic, XY u samców). Cztery chromosomy są bardzo małe, a więc głównym „terenem” występowania genów są trzy pozostałe. Dla porównania, genom człowieka to około 30 tys. genów zbudowanych z 3300 milionów par zasad, natomiast w genomie drożdży znajduje się około 580 genów złożonych z 13,5 miliona par zasad.

Bardzo przydatną w badaniach genetycznych cechą muszki owocowej jest występowanie naturalnej zmienności genetycznej (było to szczególnie ważne, gdy nie potrafiono jeszcze indukować mutacji), a także występowanie w komórkach gruczołów śliniankowych larw tzw. chromosomów politenicznych, czyli chromosomów olbrzymich. Dzięki pokąźnym rozmiarom zmiany w ich strukturze, na przykład delecje czy translokacje fragmentów chromosomów, można obserwować w mikroskopie świetlnym.

„Popularność” muszki owocowej, jako obiektu badań, jest w dużej mierze spowodowana także tym, że po ponad stu latach ciągłych badań, wiedza na temat *D. melanogaster* jest nie tylko ogromna, lecz także obfituje w unikalne procedury manipulacji genetycznych (ang. genetic tools), opracowane w celu uzyskiwania do badań muszek o charakterystycznym genotypie. Co więcej, muszki o odpowiednio zmienionym genomie można kupić w tzw. bankach szczepów, przechowujących i udostępniających badaczom z całego świata różnego typu mutanty i/lub muszki transgeniczne. Bankiem przechowującym setki szczepów jest np. Bloomington

Drosophila Stock Center (Indiana University, USA; <http://flystocks.bio.indiana.edu/>), czy Vienna *Drosophila* RNAi Center (VDRC Stock Center, Austria). Dzięki prostemu krzyżowaniu osobników z odpowiednich szczepów można uzyskać potomstwo charakteryzujące się np. podwyższonym poziomem ekspresji badanego genu *x* w określonym typie komórek (mogą to być także komórki, w których normalnie gen ten nie ulega ekspresji). Poprzez krzyżowanie można także wyciszyć ekspresję genu *x* w określonych komórkach. Możliwe jest więc ingerowanie we wzór ekspresji genów *in vivo*, co jest najlepszą metodą w badaniach nad funkcją genu oraz białka, które on koduje.

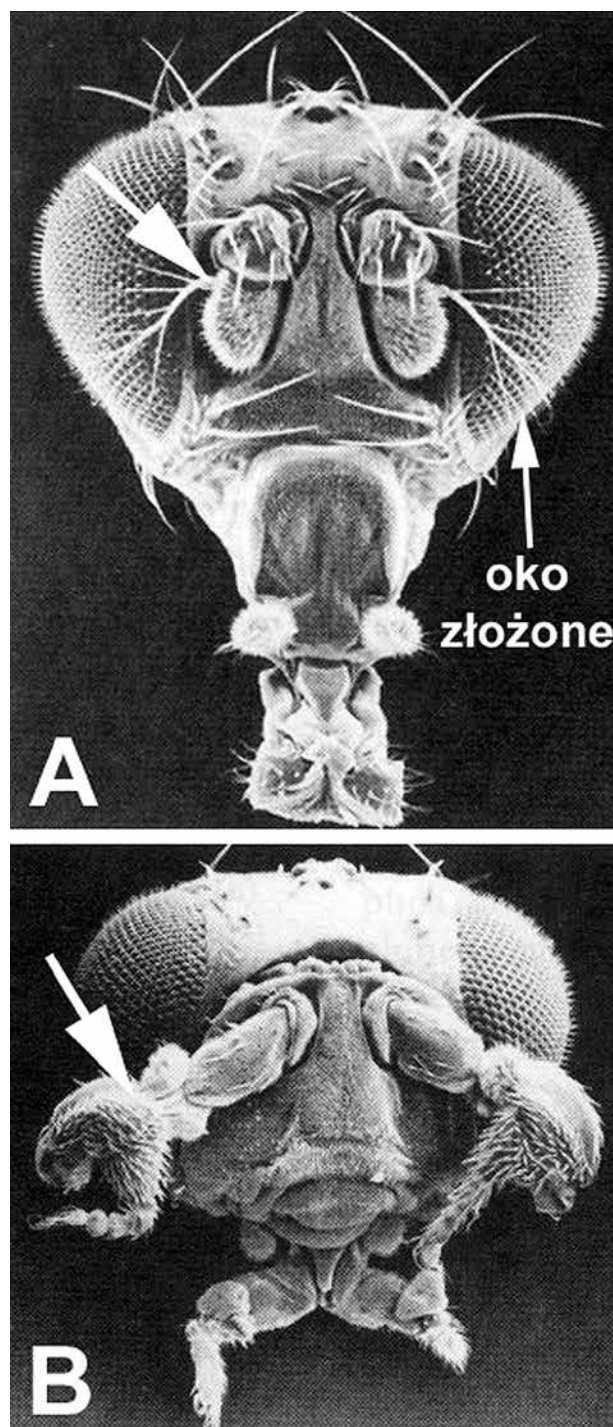
W analizie genetycznej stosuje się dwa przeciwstawne podejścia. Jedno to genetyka klasyczna (ang. *forward genetics*), natomiast drugie to tzw. genetyka „odwrotna” (ang. *reverse genetics*) (Ryc. 4). Celem klasycznej genetyki jest identyfikacja genotypu odpowiedzialnego za obserwowany fenotyp. W analizie tej najpierw więc poszukuje się mutantów (przeważnie indukowanych) o określonym fenotypie, np. podobnym wyglądzie, zachowaniu, żywotności, czy obrazie histologicznym tkanek. Wyselekcjonowane osobniki są następnie poddawane szczegółowej analizie genetycznej. Zmutowany gen jest mapowany (lokalizowany na chromosomie) i klonowany (powielany). Wychodząc od funkcji, którą poznajemy na podstawie fenotypu, znajduje się gen, który ją determinuje. Strategię taką przyjmujemy w badaniu procesów o nieznanym podłożu genetycznym. Niestety jest ona dość czasochłonna, gdyż mutanty o charakterystycznym fenotypie są wyszukiwane spośród bardzo dużej liczby osobników w hodowli (wspomniane wcześniej badania przesiewowe, ang. *screening*).



Ryc. 4. Schemat przedstawiający kierunek działania genetyki klasycznej i genetyki „odwrotnej”.

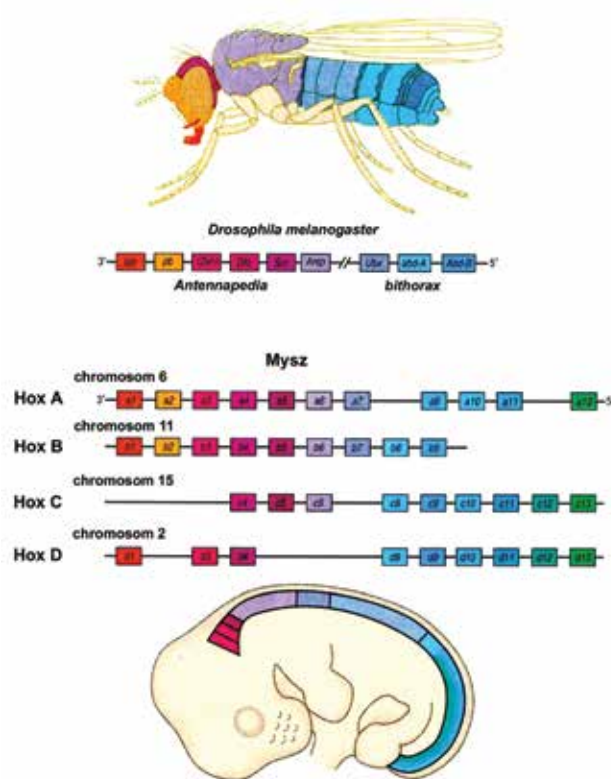
W genetyce „odwrotnej” badania prowadzi się w przeciwnym kierunku (ryc. 4). Wychodząc od genu docieramy do jego funkcji. Sekwencje badanego genu są modyfikowane metodami inżynierii genetycznej, na przykład poprzez tzw. knockout, delecje czy

mutacje punktowe. Następnie analizuje się wpływ tych zmian na procesy życiowe organizmu. Informacji o funkcji badanego genu dostarczają także manipulacje genetyczne podwyższające (nadekspresja) lub obniżające (wyciszenie) poziom ekspresji badanego genu w całym organizmie lub tylko jego określonych tkankach czy komórkach.



Ryc. 5. Mikrofotografia głowy *D. melanogaster* wykonana w mikroskopie skaningowym. A: Głowa muszki typu dzikiego. Strzałką zaznaczono czułki. B: głowa mutantu genu *Antennapedia* (widok z góry). Muchy obciążone tą mutacją posiadają odnóże (strzałka) w miejscu czułków (zmienione za Developmental Biology, Scott F. Gilbert; Sinauer Associates, Inc., Publishers, 2000).

Tego typu analizy genetyczne zostały opracowane również dla *D. melanogaster* jako modelu używanego w badaniach i znalazły zastosowanie w rozwiązywaniu problemów badawczych z rozmaitych dziedzin biologii. Poniżej przedstawiono niektóre spośród nich.



Ryc. 6. Układ genów kierujących rozwojem u *D. melanogaster* (*Antennapedia* i *bithorax*) i u myszy (cztery kompleksy HOX: HOX A, HOX B, HOX C i HOX D). Układ genów, który u *D. melanogaster* występuje pojedynczo, najprawdopodobniej w toku ewolucji uległ kilkukrotnej duplikacji i u myszy występuje już na czterech chromosomach. Pozycja genu w kompleksie decyduje o miejscu jego ekspresji wzdłuż osi przód-tył ciała. Gen oraz miejsce jego ekspresji w organizmie (u *D. melanogaster* na ciele, u myszy w cewie nerwowej i zawiązkach kręgów) zaznaczono tym samym kolorem. Jednakowym kolorem zaznaczono także geny, które mają wspólne pochodzenie (ortologi) (zmienione za Principles of Development, Lewis Wolpert; Oxford University Press, 2002).

Biologia rozwoju

Muszką owocową okazała się być niezwykle przydatna w pracach z zakresu biologii rozwoju, a przede wszystkim w fundamentalnych badaniach nad genetyczną kontrolą wczesnych etapów rozwoju embrionalnego. Wyjaśniły one, w jaki sposób z zapłodnionej komórki jajowej powstaje złożony organizm, charakteryzujący się określoną budową ciała. Za badania te przyznano w 1995 roku nagrodę Nobla z dziedziny medycyny i fizjologii Edwardowi Lewisowi, Christine Nusslein-Volhard i Erykowi Wieschausowi.

Geny regulujące rozwój zidentyfikowano badając mutacje zaburzające plan budowy ciała

D. melanogaster, np. zaburzające symetrię ciała, redukujące liczbę segmentów lub zmieniające budowę określonych segmentów. Szczególnie ważne były tzw. mutacje homeotyczne (ang. homeotic mutations), które modyfikują morfologię danej części ciała (ang. homeotic transformation). Na przykład na głowie muszki, w miejscu czułka powstaje odnóże (Ryc. 5). Badania nad mutacjami homeotycznymi doprowadziły do odkrycia tzw. genów homeotycznych, które kontrolują proces segmentacji ciała u *D. melanogaster*. Jak się okazało, występują one na trzecim chromosomie w postaci kompleksów nazwanych *Antennapedia* oraz *bithorax* (Lewis, E. B., 1978. A gene complex controlling segmentation in *Drosophila*. Nature, 276: 565–570) i decydują o prawidłowym zróżnicowaniu każdego segmentu ciała zgodnie z jego pozycją wzdłuż osi przód – tył ciała. Co ciekawe, poszczególne geny tych kompleksów ułożone są na chromosomie w takiej samej kolejności jak segmenty, których specjalizację wyznaczają (Ryc. 6), a wszystkie zawierają konserwatywną sekwencję, nazywaną homeoboksem. Sekwencja ta występuje także w określonych genach kręgowców, co wskazuje na podobieństwo programu rozwoju embrionalnego nawet tak odległych od siebie organizmów, jak muszka owocowa i człowiek. W odróżnieniu od muszki, u myszy i człowieka geny zawierające sekwencję homeoboksu występują na czterech chromosomach, jako kompleksy genów *HOX* (Ryc. 6).

Choroby neurodegeneracyjne

D. melanogaster jest uznanym organizmem modelowym także w badaniach nad chorobami neurodegeneracyjnymi (Celotto i Palladino, 2005. *Drosophila*: a "model" model system to study neurodegeneration. Mol Interv., 5:292–303), takimi jak choroba Parkinsona, Alzheimer, czy tzw. poliglutaminopatie. Są to choroby układu nerwowego, w których dochodzi do stopniowej utraty komórek nerwowych. Dotykają one najczęściej osób po pięćdziesiątym roku życia, przy czym zapadalność na nie znacznie się zwiększa po 65 roku życia.

Powszechnie znaną chorobą neurodegeneracyjną, choć występującą tylko u 1% populacji ludzkiej (a 2% u osób powyżej 50 roku życia) jest choroba Parkinsona, która objawia się zaburzeniami funkcji motorycznych. Początkowo jest to tylko spowolnienie, sztywność mięśniowa i drżenia, natomiast później dochodzi również do zaburzenia równowagi, trudności w wykonywaniu nawet prostych czynności motorycznych, a niekiedy także do spowolnienia procesów psychicznych. Przyczyną tego typu

dysfunkcji jest postępująca na skutek degeneracji utrata neuronów dopaminergicznych w substancji czarnej (łac. *substantia nigra*) oraz innych okolicach mózgu. W ciałach neuronów powstają agregaty nieprawidłowo sfałdowanego białka o nazwie α -synukleina, przyczyniające się do ich degeneracji.

Choroba Parkinsona jest badana na modelu *Drosophila melanogaster* poprzez wprowadzenie ludzkiego genu α -synukleiny. Muszki owocowe, u których występuje zmutowany gen α -synukleiny, także wykazują postępującą utratę neuronów dopaminergicznych w mózgu oraz upośledzenie aktywności motorycznej charakterystyczne dla choroby Parkinsona. Z kolei muszki z mutacją w genie kodującym parkinę (inne białko odpowiedzialne za patogenezę parkinsonizmu – jego najostrejszej, wcześniej pojawiającej się i dziedzicznej formy choroby) cechują się skróconym okresem życia i zaburzeniami motoryki, natomiast na poziomie komórkowym utratą neuronów dopaminergicznych, uszkodzeniem mitochondriów oraz degeneracją komórek mięśniowych.

Istnieje również farmakologiczny model choroby Parkinsona u *D. melanogaster*. W tym przypadku objawy parkinsonizmu, tj. utratę neuronów dopaminergicznych oraz zaburzenia motoryki, wywołuje się podając muszkom rotenon, czyli inhibitor łańcucha oddechowego w mitochondriach. Obiecujące jest to, że rezultaty eksperymentów przeprowadzonych na modelach choroby Parkinsona u *D. melanogaster* pokrywają się z wynikami otrzymanymi w doświadczeniach na modelach ssaczy.

W chorobie Alzheimera, objawiającej się zaburzeniami pamięci, orientacji i problemami w wykonywaniu wyuczonych czynności, na poziomie komórkowym obserwuje się występowanie w przestrzeni międzykomórkowej blaszek amyloidowych (blaszki/płytki starcze) zbudowanych z beta-amyloidu, a w neuronach – agregatów białka tau w postaci tzw. splątków neurofibrilarnych. W przypadku tej choroby *D. melanogaster* nie jest już tak dobrym modelem badawczym, jak w chorobie Parkinsona, gdyż nie ujawnia wszystkich cech choroby Alzheimera. Niemniej jednak pewne aspekty choroby Alzheimera można badać na modelu *D. melanogaster* i takie modele są znane (McKoy AF, Chen J, Schupbach T, Hecht MH (2012). *A novel inhibitor of Amyloid β (A β) Peptide Aggregation: From high throughput screening to efficacy in an animal model Alzheimer disease*. J Biol Chem. 287, 38992–9000. doi: 10.1074/jbc.M112.348037).

Inną grupą schorzeń neurodegeneracyjnych są tzw. poliglutaminopatie (np. choroba Huntingtona, ataksja, choroba Kennedyego) warunkowane występowaniem

w niektórych genach niestabilnych powtórzeń kodujących glutaminę, czyli trójnukleotydów CAG. Powtórzenia poliQ (kodon CAG ma symbol Q, w przypadku powtórzeń – poliQ) prowadzą do nagromadzenia w neuronach białek ze zwielokrotnioną glutaminą, a to – do śmierci komórek. Wygodnym modelem w tym przypadku okazało się być oko złożone *D. melanogaster*. Model ten ma kilka zalet. Po pierwsze – degeneracja fotoreceptorów oka złożonego nie wpływa na przeżycie organizmu, po drugie – jest ona łatwa do zaobserwowania i po trzecie – jej natężenie można łatwo oszacować. W zbudowanym z pojedynczych oczek (ommatidiów) oku złożonym (widocznym na Ryc. 5A) można określić wielkość utraconej w wyniku choroby części oka podając liczbę degenerujących ommatidiów. Wywołanie ukierunkowanej ekspresji sekwencji poliQ w fotoreceptorach oka muszek transgeniczných powoduje powstawanie neurotoksycznych złogów, w skład których wchodzi białka z nadmiarem glutaminy (poliQ) oraz tzw. białka opiekuńcze (np. ubikwityna). Co ważne, zmiany degeneracyjne w tych fotoreceptorach są podobne do zmian w komórkach nerwowych osób chorych na poliglutaminopatie, a natężenie tych zmian wzrasta wraz ze zwiększaniem się liczby powtórzeń kodonu CAG.

Choroby Alzheimera, Parkinsona, czy poliglutaminopatie to tylko kilka spośród wielu chorób neurodegeneracyjnych, których mechanizm jest badany na modelu *D. melanogaster*. Ze względu na różnorodność białek zaangażowanych w patomechanizm każdej z nich, dla danej jednostki chorobowej istnieje wiele modeli (mutantów lub szczepów muszek transgeniczných), na których mechanizm ten może być badany.

Podsumowanie

Oprócz niezliczonych problemów badawczych z zakresu biologii rozwoju lub neurodegeneracji rozwiązywanych dzięki użyciu *D. melanogaster* jako modelu, badano także zagadnienia tak różnorodne, jak chociażby klonowanie organizmów, czy neurobiologiczne podłoże agresji, a nawet choroby prionowe. Tak wszechstronna „eksploracja” tego modelu wynika z tego, że część genomu, która jest odpowiedzialna za podstawowe funkcje komórkowe, jest konserwatywna u wszystkich organizmów eukariotycznych. W tym kontekście wiedza o genach i funkcji kodowanych przez nie białek u muszki owocowej wskazuje na ich rolę u innych organizmów, nawet odległych filogenetycznie. To nie przypadek, że *white, per* i wiele innych genów opisanych i badanych na początku

u *D. melanogaster*, znajdowano potem u ssaków, jako geny homologiczne. Uniwersalny wszechświat genów i białek jest wynikiem wspólnej ewolucji i wobec tego nadaje podstawowy sens badaniom na organizmach modelowych. Ponadto, stosunkowo proste

systemy modelowe, a wśród nich *D. melanogaster*, pozwalają rozwiązywać problemy naukowe nie tylko szybciej, ale także bez dylematów etycznych, które niestety towarzyszą wszystkim badaniom na kręgowcach.

Mgr Görlich Alicja, pracownik naukowo-techniczny w Zakładzie Biologii i Obrazowania Komórki Instytutu Zoologii Uniwersytetu Jagiellońskiego. E-mail: ala.gorlich@uj.edu.pl.

Dr Jolanta Górską-Andrzejak, pracownik naukowo-dydaktyczny (adiunkt) w Zakładzie Biologii i Obrazowania Komórki Instytutu Zoologii Uniwersytetu Jagiellońskiego. E-mail: j.gorska-andrzejak@uj.edu.pl.

W JAKI SPOSÓB I DLACZEGO SZCZURY ZACZEŁY POROZUMIEWAĆ SIĘ W ZAKRESIE ULTRADŹWIEKÓW?

Stefan M. Brudzyński (St. Catharines, Ontario, Kanada)

Szczur wędrowny (*Rattus norvegicus*) uważany jest za jeden z najbardziej znanych reprezentantów gryzoni, nie tylko dlatego, że należy do gatunków synantropijnych, tzn. przystosowanych do życia w środowiskach zamieszkałych przez ludzi i stale towarzyszących ludzkim osiedlom, ale także dlatego, że stał się modelowym zwierzęciem laboratoryjnym w ostatnim wieku. Do chwili obecnej opublikowano około 1,5 miliona naukowych publikacji o szczurach, więcej niż o jakimkolwiek innym gatunku zwierzęcia, nawet więcej niż o myszach (1,2 miliona publikacji). Nic też dziwnego, że niemal każdy aspekt życia szczurów i ich biologii jest względnie dobrze przebadany, chociaż bardzo wiele pozostaje jeszcze do zbadania.

Szczury są także jednym z najbardziej biologicznie prężnych i szybko adaptujących się gatunków ssaków i jak niektórzy twierdzą, mogą stanowić konkurencję dla naszego gatunku *Homo sapiens*. Szczury przystosowały się niemal do wszystkich środowisk, gdziekolwiek mieszkają ludzie (z wyjątkiem Arktyki, Antarktydy i Islandii). Szczury są wszystkożerne, umieją doskonale pływać, kopać podziemne schronienia, rozbudowały dobrze zorganizowane grupy społeczne i rozwinęły skomplikowany system wokalne komunikacji. Porozumiewanie się szczurów zasługuje na szczególną uwagę i jest celem tego artykułu, gdyż pozwala nam prześledzić etapy ewolucji porozumiewania się głosem i mechanizmy rządzące tą ewolucją. Stanowi to ważną podstawę do rozważania ewolucji ludzkiej mowy, która wyrosła z prostszego systemu zwierzęcej wokalizacji.

Interesującą cechą szczurzej wokalizacji jest fakt, że większość produkowanych dźwięków jest wydawana

w zakresie ultradźwięków, tzn. dźwięków niesłyszalnych dla ludzi (teoretycznie powyżej 20 kHz) i dla wielu innych gatunków zwierząt. Takie przesunięcie w zakresie częstotliwości ze słyszalnych pisków do niesłyszalnych dla nas ultradźwięków jest powszechnie uważane za adaptację, która zabezpiecza szczury przed drapieżnikami, gdyż naogół uniemożliwia im usłyszenie i zlokalizowanie osobnika wydającego te dźwięki. Szczury posiadają krtań (*larynx*) homologiczną do innych ssaków. Może ona produkować dźwięki w słyszalnym zakresie na takich samych zasadach jak ludzka krtań, tzn. przez wprawianie w wibrację fałdów głosowych przez przelatujący strumień powietrza tłoczony z płuc. Jednak szczury potrafią także emitować ultradźwięki.

Na wstępie należy jednak zastanowić się dlaczego szczury wybrały w ogóle dźwięki jako sposób porozumiewania się, a nie np. zmianę koloru ciała, emisję światła, czy feromony?

1. Dlaczego szczury komunikują się głosem?

Nie jest możliwe dokładne ustalenie kiedy ultradźwiękowa komunikacja pojawiła się w filogenezie szczurów, ale można rozważyć ten proces w przybliżeniu. Ssaki powstały i ewoluowały przez bardzo długi przeciąg czasu i jest bardzo trudno powiedzieć kiedy pierwszy ssak pojawił się na Ziemi. Jeśli uznamy, że ssaki łożyskowe powstały około 100 milionów lat temu, to gryzonie pojawiły się około 80–65 milionów lat temu. Ponieważ myszy i szczury pochodzą od wspólnego przodka sprzed 16–23 milionów lat i obydwie te grupy komunikują się ultradźwiękami, można sądzić, że zdolność produkcji