

TACGCGACAGCCAGCGCTCGCGCGCTCAGACAGAGCTCGCGAGCCGCGCGGATAGCTAGCCGCGCGGATA
M M M M

BLIŹNIĘTA JEDNOJAJOWE mają identyczną sekwencję DNA. Jednak gdy u jednego z nich ujawnia się złożona choroba po części uwarunkowana genetycznie, na przykład schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa lub cukrzyca typu I, drugie zazwyczaj pozostaje zdrowe. Mogą tu odgrywać rolę czynniki środowiskowe, ale biolodzy coraz bardziej skłaniają się ku tezie, że ważne cechy organizmu są przekazywane epigenetycznie – przez chromosomy, a nie samą sekwencję DNA.

Genom ukryty poza DNA

W. Wayt Gibbs

*DNA był dotąd postrzegany
jako jedyne źródło informacji
genetycznej. Ostatnio jednak
biolodzy odkryli inny,
bardziej plastyczny zapis
zakodowany w chromosomach.
Genetyka ustępuje
miejsca epigenetyce*

TACGCGCGCAGCCAGCGCTCGCGCGCTCAGACAGAGCTCGCGCGCCGCGCGGATAGCTAGCCGCGCGTAA
M M M M



„Ludzki genom zapisano na chipie” – krzyczały w październiku nagłówki gazet,

po tym jak amerykański *New York Times* podał, że trzy firmy biotechnologiczne opracowały urządzenie wielkości paznokcia zapisujące aktywność wszystkich genów znajdujących się w próbce ludzkiej tkanki. Udało się zatem zrealizować jedno z założeń Projektu Poznania Ludzkiego Genomu: skanując sekwencję DNA, naukowcy potrafią odgadnąć, które fragmenty są czynne – tzn. są transkrybowane na RNA, a następnie ulegają translacji na funkcjonalne białka.

Kiedy w kwietniu ub.r. opublikowano „ostateczny szkic” sekwencji ludzkiego DNA, wielu badaczy mówiło, że zawarte w ludzkim DNA ciągi trzech miliardów zasad (A, T, G i C) stanowią (do wyboru): „księgę dziedziczności”, „kod źródłowy komórek” lub „plan tworzenia życia”. Jednak prawdę mówiąc, wszystkie te określenia nie są do końca trafne.

Informacja genetyczna, przechowywana w chromosomach i kierująca rozwojem organizmu, nie jest przekazywana z pokolenia na pokolenie w niezmiennym formie. Dziedziczymy raczej biochemiczną maszynę o budzącym podziw stopniu złożoności. Tak jak wszystkie maszyny działa ona w przestrzeni trójwymiarowej i składa się z różnych aktywnie współdziałających elementów.

Geny kodujące białka są tylko jedną z tych części, stosunkowo małą – stanowią mniej niż 2% DNA obecnego w każdej z ludzkich komórek. Jednak przez ostatnie pół wieku to właśnie te geny były traktowane jako magazyn cech dziedzicznych. Wszystko za sprawą pojmowania genomu jako planu.

Już w latach sześćdziesiątych naukowcy odkryli ważne informacje ukryte w innych niż geny miejscach chromosomów. Niektóre wciśnięte pomiędzy niekodujący DNA, inne leżące poza samą sekwencją DNA. Narzędzia inżynierii genetycznej sprawdzają się najlepiej w odniesieniu do konwencjonalnych genów i białek, dlatego naukowcy najpilniej szukali tam, gdzie było to najłatwiejsze.

W ostatnich latach dokładniej zbadano ukryte części genomu, starając się wyjaśnić sprzeczne z obecną wiedzą o dziedziczeniu cech anomalie: choroby, które dotyczą całe rodziny w sposób całkowicie nieprzewidywalny, na przykład występują u jednego z bliźniąt jednojajowych; geny, które są

włączone w pewnych komórkach nowotworowych, a w innych nie – mimo że nie różnią się żadną mutacją; obumieranie klonów jeszcze w okresie płodowym. Okazało się, że te rodzaje informacji, chociaż nie pochodzą z genów kodujących białka, są na wiele sposobów związane z dziedziczeniem, rozwojem i chorobami.

W artykule „Genomowe klejnoty i śmieci” [*Świat Nauki*, grudzień 2003] napisałem, że informacja genetyczna może być także zawarta w genach kodujących tylko RNA, znajdujących się w obrębie obszarów śmieciowego DNA. Nauka lekceważyła te fragmenty genomu i traktowała je jako bezużyteczną pozostałość ewolucji, ponieważ nie kodowały żadnych białek. Okazuje się jednak, że te niekonwencjonalne geny dają początek aktywnym cząsteczkom RNA, które wpływają na funkcjonowanie zwykłych genów. Zaburzenia działania genów kodujących tylko RNA mogą wyrządzić poważne szkody.

Kolejna część maszyny genomowej jest równie fascynująca jak istnienie genów kodujących tylko RNA, a być może także bardziej istotna. Jest to informacja epigenetyczna („zewnątrżgenetyczna”) ukryta w związkach chemicznych, które oblepiają i podtrzymują DNA. Piętna epigenetyczne mogą wywierać ogromny wpływ na zdrowie i inne cechy organizmu. Niektóre, choć nie zmieniają sekwencji DNA, są przekazywane potomstwu.

Genetycy muszą jeszcze rozszyfrować skomplikowany schemat, na podstawie którego oznaczenia epigenetyczne oddziałują z innymi elementami genomu. Obecnie wiadomo już, że odgrywają one kluczową rolę w rośnięciu i starzeniu się organizmu oraz w procesie nowotworzenia. Epimutacje mogą się także przyczyniać do powstania cukrzycy, schizofrenii, choroby afektywnej dwubiegunowej i wielu innych złożonych schorzeń.

Naukowcy mają nadzieję, że dzięki epigenetyce uda się znaleźć nowe sposoby leczenia tych chorób. O ile komórki zawzięcie bronią DNA przed mutacjami, o tyle rutynowo dodają lub usuwają oznaczenia epigenetyczne. A zatem za pomocą leków można by majstrować w kodzie epigenetycznym, włączając i wyłączając całe zespoły genów. Nowe środki odwracałyby niektóre uszkodzenia genetyczne towarzyszące procesowi starzenia się lub powstawaniu raka.

Przegląd / Epigenetyka

- Większość informacji o cechach organizmu jest przekazywana przez geny kodujące białka. Ogromny wpływ na zdrowie i wygląd ma też kod epigenetyczny – zawarty w chemicznych oznaczeniach niezapisanych w układzie nukleotydów (cegiełek) DNA.
- Kod epigenetyczny może tłumaczyć, dlaczego pewne choroby „przeskakują” pokolenie lub dotyczą tylko jednego z bliźniąt jednojajowych. Błędy epigenetyczne mają również prawdopodobnie pewne znaczenie w procesie nowotworzenia.
- Genom działa jak maszyna składająca się z kilku oddziałujących ze sobą skomplikowanych elementów. Na część epigenetyczną łatwiej będzie wpływać lekami niż na sekwencję DNA.

Piękne pośladki

HISTORIA SOLID GOLD (Szczerego Złota) dobrze ilustruje, jak wyróżnione części genomu współpracują ze sobą, zaprzeczając przyjętym poglądom na temat dziedziczenia. Baran urodzony w 1983 roku na ranchu w Oklahomie został nazwany Solid Gold, po tym jak tylna część jego ciała bardzo się rozrosła. Hodowca natychmiast postanowił zrobić z niego reproduktora, czując, że ta cecha, będąca wynikiem mutacji, przyniesie duże zyski. Rzeczywiście, duży zad był konsekwencją pojedynczej mutacji w chromosomie 18.

Synowie Solid Gold o dorodnych pośladkach byli krzyżowani ze zwykłymi owcami. Połowa potomstwa, zarówno sam-



OGROMNY ZAD odróżnia owcę (pierwsza z prawej) i barana (drugi z prawej) callipyge od ich zwyczajnego rodzeństwa. Dziwny sposób dziedziczenia tej cechy można wytłumaczyć tylko za pomocą interakcji trzech różnych genomowych zasobów informacji.

ce, jak i samice, dziedziczyła pożądaną cechę po ojcu. Badacze nazwali je *callipyge* (od greckiego „piękne pośladki”). Taki podział cechy (pół na pół) wśród potomstwa jest typowy dla mutacji w genie dominującym. „Potem sprawy przyjęły bardziej interesujący obrót” – wspomina Michel Georges, badacz z Université de Liège w Belgii, którego poproszono o konsultację. Kiedy kojarzono samicę *callipyge* ze zwykłymi samcami ani jedno jagnię nie miało charakterystycznych dla ich matki pośladków, choć niektóre odziedziczyły mutację.

Następnie genetycy próbowali skrzyżować normalnie wyglądające barany, ale będące nosicielami mutacji, ze zwykłymi owcami. I voilà – połowa jagniąt miała przerośnięte pośladki. Tak więc cecha ujawniała się tylko wtedy, gdy zwierzęta dziedziczyły ją po ojcu.

„Sprawa stała się naprawdę dziwna” – kontynuuje Georges – kiedy w hodowli uzyskano owce niosące dwa allele *callipyge* (mające tę samą mutację w obu kopiach chromosomu). Gdyby *callipyge* był standardowym genem, zwierzęta dziedziczące mutację po obojgu rodzicach miałyby zapewnione gigantyczne uda. Jednak wyglądały całkowicie normalnie [ramka na następnej stronie]. O co w tym wszystkim chodzi? – zastanawiali się naukowcy.

Po dziesięciu latach eksperymentów znaleziono odpowiedź. W maju ub.r. Georges wraz ze współpracownikami opublikował przepis na cechę *callipyge*. W skład receptury wchodzi jeden zwykły gen kodujący białko, co najmniej jeden gen kodujący tylko RNA i dwa zjawiska epigenetyczne. Ostatnim składnikiem jest mała mutacja. Zasada G (guanina) występuje zamiast zasady A (adeniny) „pośrodku pustyni genowej, o 30 tys. par zasad od najbliższego znanego genu” – mówi Georges. W jakiś sposób znajdujący się w tym miejscu DNA kontroluje aktywność składających się na przepis genów kodujących białka i kodujących tylko RNA, mieszczących się na tym samym chromosomie.

Zamiana A na G może wywołać ich podwyższoną aktywność, powodując tym samym nadmierne wytwarzanie białka lub aktywnych RNA w komórkach mięśniowych. Obfitość białka tłumaczy powstanie wielkiego zadu, ale nie dziwnego wzoru dziedziczenia. Georges wraz z innymi dostrzegł w drzewie rodowym działanie zjawiska epigenetycznego – imprintingu.

W większości wypadków geny matczyne i ojcowskie włączają się i wyłączają jednocześnie. Imprinting burzy tę równowagę. Niektóre geny ulegają ekspresji tylko wtedy, gdy pochodzą od ojca. Ten sam gen (allel), ale pochodzący od matki, ulega wyciszeniu. Gen kodujący białko, które powoduje wzrost zadu, działa w taki właśnie sposób. Dlatego owce dziedziczące mutację z A na G po matce wyglądają zwyczajnie.

Wprost przeciwnie działa imprinting genu (lub genów) kodującego aktywny RNA – tylko allele znajdujące się na chromosomie pochodzącym od matki są aktywne. Ten kolejny element czarnoksiężstwa epigenetycznego pomaga wytłumaczyć, dlaczego zwierzęta mające dwa allele *callipyge* wyglądają normalnie.

U tych podwójnych mutantów zmiana w chromosomie ojca zwiększa aktywność genu kodującego białko. W tym samym czasie kopia zmutowanego genu z chromosomu matczynego podnosi poziom produkcji aktywnych cząsteczek RNA. W jakiś sposób nadmiar RNA blokuje wzmocnienie sygnału wzrostu i jagnię wygląda zwyczajnie.

Takie zjawisko naddominacji zdaje się rzadkie, choć sam imprinting jest dość częsty, szczególnie u roślin kwiatowych. Randy L. Jirtle z Duke University prowadzi coraz obszerniejszy wykaz ludzkich genów podlegających imprintingowi – aktualnie ich liczba dochodzi do 75. Wiele czeka jeszcze na odkrycie. Maxwell P. Lee z National Cancer Institute donosił w sierpniu ub.r., że na 602 geny zbadane u siedmiu osób połowa wykazywała wyższą aktywność jednego z alleli. W

ZAKRĘTY I ZWROTY W DRZEWIE RODOWYM

DWADZIEŚCIA LAT TEMU urodził się baran nazwany Solid Gold. W chromosomie 18 miał on mutację powodującą niezwykle rozrost zadu. Baran przekazał tę cechę mniej więcej połowie swojego potomstwa (*zielony*) według wzoru typowego dla cechy dominującej. W dalszych pokoleniach okazało się, że owce dziedziczące mutację po matce wyglądają zwyczajnie (*niebieski*), nawet jeśli mają drugą kopię tego genu po ojcu (*fioletowy*). W wyniku zjawisk epigenetycznych jedynie u owiec dziedziczących jedną kopię mutacji po ojcu rozwija się duży zad (*pomarańczowy*).

Pierwotna mutacja warunkująca duży zad pojawiła się u barana nazwanego Solid Gold, którego następnie krzyżowano ze zwykłymi owcami.

Pierwsze pokolenie zdawało się dziedziczyć zgodnie ze schematem dla cechy dominującej (osobniki dziedziczące mutację miały duże zady)...

... ale tylko barany przekazywały cechę drugiemu pokoleniu...

... a w trzecim pokoleniu schemat dziedziczenia stawał się naprawdę zadziwiający.

Cecha przeskakuje pokolenie (*niebieski*), gdy jest przekazywana przez owcę.

Jednak pojawia się u każdego potomka (*pomarańczowy*) barana mającego mutację w obu kopiach chromosomu 18.

LEGENDA



Baran (z lewej) i owca (z prawej)



Zwyczajne osobniki niespokrewnione z Solid Gold



Zwyczajni potomkowie



Krzyżowanie



Chromosom 18 od ojca (z lewej) i matki (z prawej)



Zmutowany chromosom

przypadku 170 spośród tych genów różnica aktywności między allelami była ponad czterokrotna.

W czasie pierwszych kilku dni od poczęcia niemal wszystkie oznaczenia epigenetyczne są usuwane z chromosomów. Jak to się dzieje – pozostaje tajemnicą. Gdzieś pomiędzy tym momentem a połową ciąży piętna te są odtwarzane – twierdzi Emma Whitelaw z University of Sydney. Niestety, podczas odtwarzania zdarzają się błędy.

Imprintingowi zwykle ulega na przykład ludzki gen insulinopodobnego czynnika wzrostu 2 (*IGF-2*) – kopia matczyna jest nieaktywna. Jednak u jednej osoby na 10 nie ma oznaczenia epigenetycznego w tym genie. „Znajdujemy tę wadę u 40% ludzi z rakiem okrężnicy – zauważa Carmen Sapienza z Temple University. – Jest to tylko pewna zbieżność, ale bardzo interesująca”. Obecnie badana jest przydatność testu krwi umożliwiającego wykrywanie zaniku imprintingu *IGF-2* w ocenie zagrożenia rakiem okrężnicy. Wadliwe działanie imprintingu może być związane z kilkoma innymi chorobami genetycznymi, na przykład z zespołem Pradera i Willego, Angelmana oraz Beckwitha i Wiedemanna. Ten ostatni charakteryzuje się przed- i pourodzeniowym gigantyzmem, deformacją twarzy i zwiększonym ryzykiem nowotworów w dzieciństwie.

Zmienność epigenetyczna „mogłaby tłumaczyć brak współwystępowania chorób u bliźniąt jednojajowych” – sugeruje

Whitelaw. Bliźnięta te mają identyczną sekwencję DNA. Jednak czasami, gdy jedno zapada na chorobę o podłożu genetycznym, taką jak schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunkowa lub cukrzyca typu I, drugie nie choruje. W zeszłym roku zespół Rosanny Weksberg z Hospital for Sick Children w Toronto badał bliźnięta, z których tylko jedno cierpiało na zespół Beckwitha i Wiedemanna – we wszystkich wypadkach okazało się, że chore dziecko nie ma oznaczeń epigenetycznych w kluczowym rejonie chromosomu 11.

„Najwyraźniej zjawisko to ma bardzo istotny wpływ na rozwój organizmu – wystąpienie raka czy wad wrodzonych – mówi Francis Collins, dyrektor National Human Genome Research Institute. – Naukowcy nie do końca wiedzą, jak działa imprinting, ale metylacja DNA wydaje się odgrywać w tym procesie znaczącą rolę”.

Zmetylować i wyciszyć

PROSTE, ALE SKUTECZNE: grupa metylowa gotowa do działania składa się z węgla, trzech atomów wodoru i jednego elektronu. Ma ona szczególne powinowactwo do zasad C (cytozyny) w DNA. Specyficzne enzymy odłączają grupy metylowe ze składników pokarmowych, takich jak kwas foliowy czy witamina B₁₂, i przyłączają je do określonych zasad C w całym genomie.

Generalnie, im bardziej metylowany jest obszar DNA, tym mniej prawdopodobna jest jego transkrypcja na RNA, czyli aktywność genów w tym rejonie. Nieaktywny gen ulegający imprintingowi jest zazwyczaj mocno metylowany. Imprinting może być dodatkowym zadaniem procesu metylacji, głównym wydaje się obrona genomu przed transpozonami – pasożytniczymi elementami genetycznymi.

„Lubimy myśleć o naszym genomie jako o czymś nieskazitelnym – zauważa Timothy H. Bestor z Columbia University. – Jednak choć może się to wydać nieprzyjemne, nasz DNA jest pełen genetycznych pasożytów”. Około 45% ludzkiego DNA składa się z genów wirusowych (lub ich fragmentów), które skopiowały się do ludzkiego genomu w trakcie ewolu-

Nasz genom nie jest czymś nieskazitelnym, pełno w nim genetycznych pasożytów.

cji. Na szczęście dla nas prawie cały ten samolubny DNA jest mocno metylowany, przez co nieaktywny.

Badacze z laboratorium Jirtle'a w Duke University w przeprowadzonym w lecie zeszłego roku eksperymencie wykazali ścisły związek między grupami metylowymi i transpozonami. Badacze przeprowadzili doświadczenia na myszach agouti (o szarobrązowym umaszczeniu), których kolor sierści za sprawą czynników pasożytniczych może się jednak wahać od żółtego po czarny. Jedna grupa ciężarnych myszy jadła normalny pokarm – około 60% ich potomstwa miało żółtą sierść. Inna grupa dostawała paszę wzbogaconą w witaminę B₁₂, kwas foliowy i inne źródła grup metylowych. Taka dieta wpłynęła na kolor sierści w miocie – 60% miało brązową. Jediną przyczyną zmian było zwiększenie procesu metylacji (i zmniejszona ekspresja) DNA transpozonowego.

Gdy obrona słabnie

CO SIĘ DZIEJE, gdy obrona metylacyjna słabnie? Pięć lat temu w słynnym eksperymencie genetycy wyłączyli w embrionalnych komórkach macierzystych jeden z enzymów dodających grupy metylowe. Wynik był taki, że uaktywniło się wiele transpozonów. Częstość mutacji w tych komórkach wzrosła dziesięciokrotnie. Takie eksperymenty skłoniły do zadania kolejnego pytania – czy anomalie epigenetyczne przyspieszają albo nawet inicjują chaos genetyczny prowadzący do raka?

Poziom metylacji genomu w komórkach rakowych jest obniżony, chociaż – paradoksalnie – pewne geny, które mogłyby powstrzymać zmutowane komórki przed złośliwieniem, mają zbyt dużo grup metylowych. „Już w polipach jelita (naroślach, z których mogą powstać nowotwory złośliwe) możemy zaobserwować redukcję metylacji całego genomu” – mówi Stephen B. Baylin z John Hopkins University. Te anomalie pojawiają się stosunkowo wcześniej na drodze komórki do raka, jeszcze przed wyeliminowaniem kluczowych genów powstrzymujących jej wzrost.

Przede wszystkim nikt nie wie, dlaczego tak wiele grup metylowych znika z genomu – dotychczas nie zidentyfikowano żadnego enzymu, który by je usuwał. Badacze podejrzewają jednak, że nieprawidłowości podczas podziałów komórkowych, co jest krokiem w kierunku złośliwienia, są bardziej prawdopodobne w przypadku ubogich w metylację chromosomów.

Ubiegłoroczna praca Rudolpha Jaenisch z Whitehead Institute w MIT umocniła te podejrzenia. Jego grupa wyhodowała myszy z wrodzonym niedoborem enzymu metylującego. U większości tych zwierząt przynajmniej jeden z niedostatecznie metylowanych chromosomów stał się niestabilny. Mutacje tworzyły się szybko – w ciągu dziewięciu miesięcy 80% myszy pokonał rak.

Pogląd, iż brak metylacji DNA może prowadzić do nowotworów u ludzi, pozostaje hipotezą, a onkolodzy i tak nie mają leków, które mogłyby skorygować niedostateczną metylację genomu. Jednak testują leki przeciwnowotworowe ukierunkowane na inny problem związany z metylacją: jej nadmiar w obrębie pewnych genów związanych z nowotwo-

rami. Do niedawna wielu naukowców uważało, że proces nowotworzenia może zacząć się dopiero wtedy, gdy w komórce dojdzie do mutacji zakłócającej działanie genów będących supresorami nowotworu. Okazuje się jednak, że wiele komórek rakowych ma prawidłową sekwencję tych genów. Wypadają one z gry z powodu błędów w metylacji, a nie z powodu mutacji. Takie leki, jak używana przez anestezjologów prokaina, poprawiający nastrój kwas walpronowy i decitabine – substancja używana w chemioterapii (niestosowana w Polsce) – odrywają prawdopodobnie grupy metylowe od DNA lub zapobiegają ich dołączeniu w nowo powstałych komórkach. Jean-Pierre Issa w swojej klinice M. D. Anderson Cancer Center w University of Texas testuje decitabine u pacjentów z zaawansowaną białaczką. Jak większość chemioterapeutyków substancja ta jest dosyć toksyczna. Jednak „jeśli lek zadziała – mówi Issa – białaczka cofa się: 99.9% komórek rakowych ginie”. W próbach prowadzonych przez Issę, których wyniki opublikował w sierpniu zeszłego roku, ośmiu ze 130 pacjentów miało to szczęście, a u 22 innych nastąpiła częściowa remisja.

„Te leki są obiecujące – zapewnia Sabine Maier z Epigenomics, berlińskiej firmy biotechnologicznej współpracującej z firmą Roche z Bazylei w celu opracowania testów diagnostycznych raka, opartych na badaniu metylacji DNA. – Jest jednak pewien problem – dodaje. – Leki powodują demetylację całego genomu. To zapewne daje jakieś działania niepożądane”.

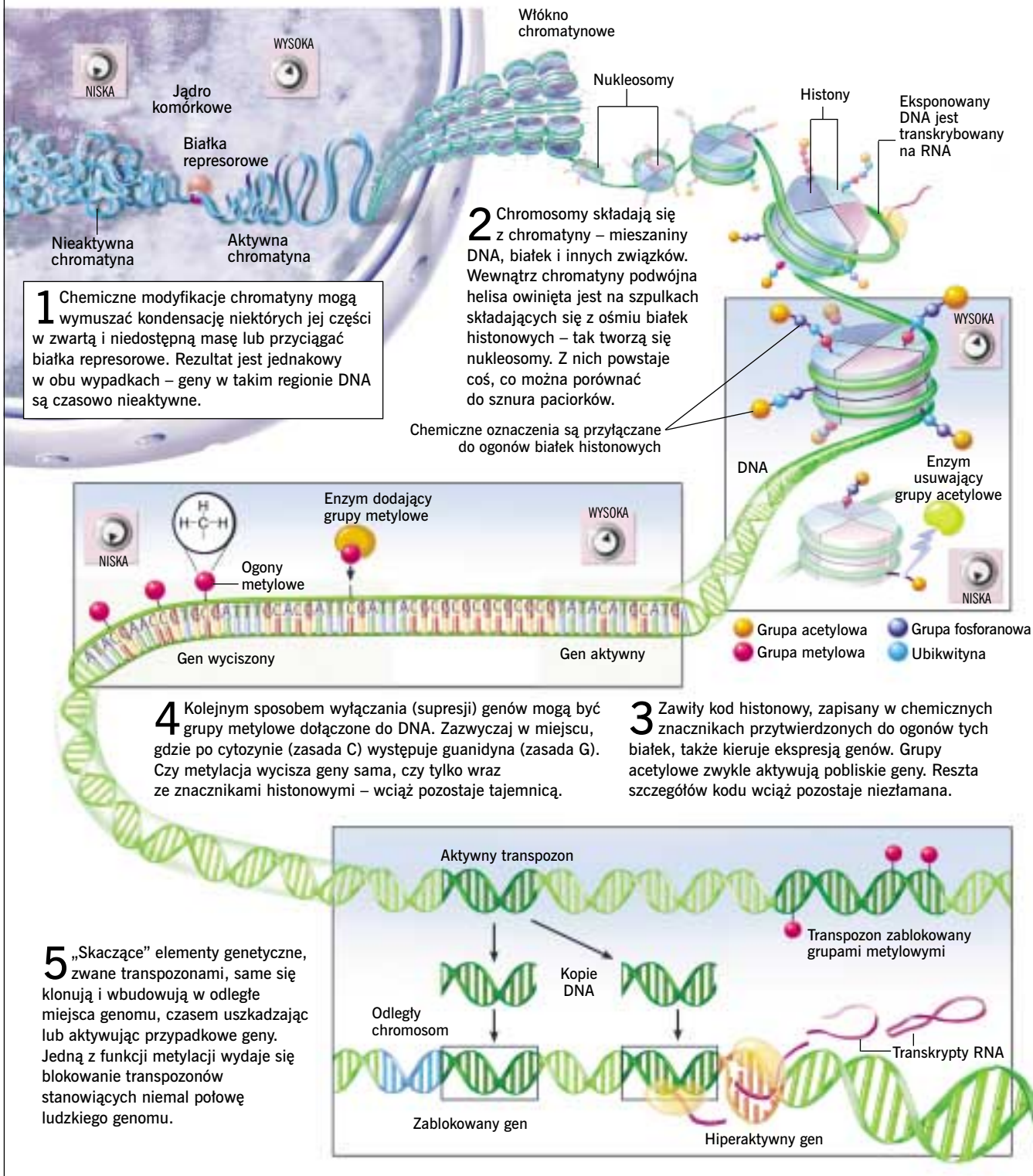
Inna obawa dotyczy trwałości efektu: piętna metylowe zaczęły pojawiać się ponownie i geny supresorowe nowotworów znów przestaną działać. „Zmiana ekspresji genów wywołana lekami może nie być trwała – przyznaje Issa – lecz jeśli dzięki niej układ odpornościowy będzie umiał zidentyfikować komórkę nowotworową lub skieruje ją na drogę apoptozy (zaprogramowanej śmierci) i tak ona zginie”.

Odtwarzanie charakterystycznych wzorów metylacji, po uprzednim wymazaniu ich lekami, przypomina przeprogramowanie embrionalnego imprintingu wkrótce po poczęciu. Co kieruje enzymy metylujące ku genom supresorowym nowotworów i nielicznym allelom, które powinny być metylowane?

Jeśli klonowanie ma się kiedyś stać rutyną, odpowiedź na to pytanie jest konieczna. Obecnie u klonów uzyskanych w wyniku zamiany DNA zapłodnionego jaja na DNA dorosłej

EPIGENETYCZNY REGULATOR GENÓW

SEKWENCJA DNA to nie jedyny kod przechowywany w chromosomach. Kilka rodzajów tzw. zjawisk epigenetycznych działa jak pokrętko regulujące funkcjonowanie genów. Informacja epigenetyczna jest zakodowana w formie chemicznych dodatków do DNA, histonów lub białek macierzy komórkowej. Wśród wielu funkcji mechanizmów epigenetycznych znajduje się tłumienie ogromnych ilości transpozonów – genomowego samolubnego DNA.



TERESE WINSŁOW

komórki panuje straszny zamęt w przeprogramowaniu epigenetycznym. „Większość z nich ma nienormalne wzory metylacji i ekspresji genów” – mówi David Wells, ekspert ds. klonowania w AgResearch z Hamilton w Nowej Zelandii. Nawet jeśli sekwencja ich DNA jest w porządku, to 90% zwierząt ginie przed urodzeniem, a połowa narodzonych nie dożywa wieku dorosłego. Te nieliczne klony, którym to się udaje, mają tendencję do otyłości i chorób układu odpornościowego.

Aby trwale odwrócić lub zapobiec tak częstym wśród klonów błędom metylacji, chorobom nowotworowym i zaburzeniom imprintingu, naukowcy muszą rozszyfrować związany z nimi kod epigenetyczny. Jest on inny od zawartego w DNA. „Sama metylacja nie wycisza genów – mówi Baylin z

Zwarta, nieaktywna chromatyna na ogół nie ma grup acetylowych w określonych pozycjach. W zamian często podczepiane są do niej grupy metylowe w różnych miejscach ogonów histonowych. Na tych białkach występują również grupy fosforanowe i peptyd – ubikwityna. Wszystkie te dodatki występują w niezwykle różnorodnych pozycjach i kombinacjach. Kod histonowy nie będzie więc łatwy do złamania.

W przeciwieństwie do stabilnego kodu genetycznego wiele znaczników epigenetycznych podlega ciągłym przemianom. Kiedy jakiś region chromatyny się zagęszcza, wyciszenie obejmuje obszar chromosomu do pewnej granicy. Xin Bi z University of Rochester zidentyfikował elementy graniczne przyciągające do histonów enzymy dodające grupy acetylowe.

Ten nowy obraz maszyny genowej, którego istnienia nie byliśmy świadomi, jest bardzo ekscytujący.

Johns Hopkins University – ona utrwała stan wyciszenia”. Wydaje się zatem, że metylazy są zarządzane z innego miejsca niż sekwencja DNA, którą modyfikują.

Przyjrzyj się bliżej chromosomowi, a zobaczysz, że nie jest on (jak często się przedstawia) bezładną płataniną DNA ani nawet pojedynczą cząsteczką. To jest bardzo dynamiczna składanka DNA, białek i innych związków. Zadanie nitkowatego twor, chromatyny, nie ogranicza się do podpierania DNA, kontroluje ona również dostęp do niego.

Chromatyna zawiera tylko w połowie tyle białek co DNA; większość z nich to histony. W ten sposób przyroda poradziła sobie z problemem, jak komórka ma pomieścić w jądrze 1.8 m materiału genetycznego. Dzięki sprytnemu upakowaniu DNA owinięte jest wokół „szpulek” histonów i tworzy łańcuch podobny do różańca, który spleta się dalej we włókna [ramka na poprzedniej stronie]. Różne odcinki chromatyny mogą się niezależnie rozwijać lub ulegać zagęszczeniu. W ten sposób jedne obszary DNA są ukrywane, a inne odsłaniane, by mogły ulec transkrypcji.

Na przykład kobiety rozpoczynają życie z dwoma aktywnymi chromosomami X, natomiast mężczyźni tylko z jednym. Żeński embrion musi jakoś wyeliminować dodatkowy X, chroniąc komórki przed otrzymaniem podwójnej dawki genów z tego chromosomu. By tego dokonać, dwie części maszyneryi genomowej sprzymierzają się i wyłączają trzecią. Niekodujący gen *Xist* produkuje aktywne RNA, które „pokrywa” zbędny chromosom X. Tymczasem drugi chromosom X produkuje antysensowny RNA działający jak antidotum i chroniący go przed działaniem *Xist*. Reakcja łańcuchowa postępuje wzdłuż całego zbędnego chromosomu, mocno metylując DNA. Histony gubią grupy acetylowe, chromatyna staje się zwartą i niedostępną masą pokrytą RNA. W trakcie dalszego rozwoju kobiety milczący chromosom jest przekazywany wszystkim komórkom potomnym.

Rola histonów w tym dramacie jest niejasna, ale ostatnie badania wykazują, że ogony białkowe zwisające ze szpulek histonów mogą mieć wiele chemicznych dodatków. Na przykład tam, gdzie histony są ozdobione grupami acetylowymi, chromatyna jest zwykle otwarta na współpracę, umożliwiając komórkowej maszynie transkrypcyjnej odczytanie DNA w tym miejscu.

To zapewnia utrzymanie ich w stanie aktywnym. Czasami barierę kondensacji może stanowić przestrzeń DNA wolna od histonów – mówi Bi. W innych miejscach nie ma granicy i trwają nieustanne „przepychaniki” między aktywnymi i wyciszonymi regionami chromosomu.

Issa twierdzi, że te zmagania mogą wyjaśniać, dlaczego ryzyko wystąpienia raka zwiększa się z wiekiem. Być może z upływem lat, wraz z kolejnymi podziałami i starzeniem się komórek, granice oddzielające w chromosomach regiony silnie skondensowane (wysoce metylowane) od dostępnych i aktywnych (niemetylowanych) ulegają zatarciu. Według Sapienzy jest raczej jasne, że „Projekt Poznania Ludzkiego Genomu to dopiero początek. Teraz musimy stworzyć podobny opis krajobrazu epigenetycznego”. Epigenomics i Wellcome Trust Sanger Institute z Wielkiej Brytanii podjęły się tego zadania w październiku ub.r., uruchamiając pięcioletni Projekt Poznania Ludzkiego Epigenomu. Ma on na celu zmapowanie wszystkich miejsc metylacji DNA. Konsorcjum ogłosiło również ukończenie mapy ponad 100 tys. znaczników metylowych przyłączonych do głównego układu zgodności tkankowej, regionu chromosomu 6 związanego z wieloma chorobami.

Nowy obraz maszyny genowej nabiera życia. Te 30 tys. dziwnych genów kodujących białka, tak ważnych i jednocześnie tak niezmiennych, to nie jedyna instrukcja, z jakiej korzysta komórka. Niekodujący DNA ma znaczenie. Chemiczne modyfikacje histonów i DNA mają znaczenie. Stan chromatyny ma znaczenie. Tymi cechami można manipulować. „Oto cały nowy wszechświat, którego istnienia nie byliśmy świadomi – mówi Bestor. – To bardzo ekscytujące”.

W. Wayt Gibbs jest dziennikarzem Scientific American.

JEŚLI CHCESZ WIEDZIEĆ WIĘCEJ

The Epigenome: Molecular Hide and Seek. Red. Stephan Beck i Alexander Olek; Wiley, 2003.

Controlling the Double Helix. Gary Felsenfeld i Mark Groudine; *Nature*, tom 421, s. 448-453; 23 I 2003.

The Callipyge Locus: Evidence for the *Trans* Interaction of Reciprocally Imprinted Genes. Michel Georges, Carole Charlier i Noelle Cockett; *Trends in Genetics*, tom 19, nr 5, s. 248-252; V/2003.

Streszczenia ostatnich badań, lista genów ulegających imprintingowi i inne informacje dotyczące epigenetyki są dostępne w sieci pod adresem: <http://geneimprint.com>