

Geny w trzech wymiarach

TERESA SZCZEPIŃSKA

Pracownia Bioinformatyki i Biologii Systemowej
Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego, Warszawa
Polska Akademia Nauk
t.szczepinska@nencki.gov.pl

Narzędzia matematyczne i informatyczne umożliwiają analizę ogromnej ilości danych biologicznych i szukanie zależności pomiędzy nimi

Jądro komórkowe jest systemem niezwykle uporządkowanym. To w nim znajdują się chromosomy – kompleksy DNA i białek precyzyjnie rozdzielane w czasie podziału komórki. W interfazie – fazie pomiędzy podziałami, chromosomy wcześniej skondensowane podczas rozdzielania ulegają rozwinięciu. Wypełniają jądro, umożliwiając odczytywanie zapisanych w nich informacji – genów. W cząsteczkach DNA wraz z białkami oraz innymi molekułami do nich przyłączonymi mieści się cała informacja biologiczna potrzebna do funkcjonowania komórki.

Pocałunki genów

Wszystkie komórki organizmu pomimo wielkiego zróżnicowania budowy i funkcji zawierają identyczne cząsteczki DNA. Jedyne różnice materiału genetycznego komórek

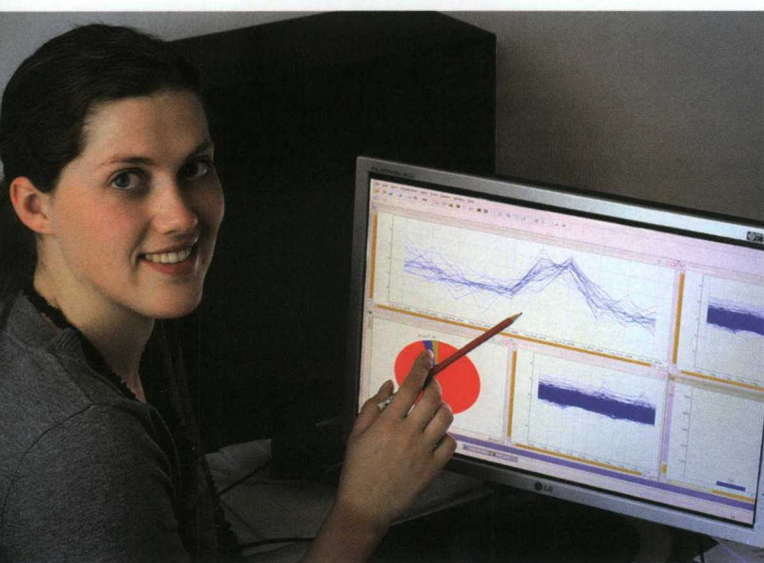
pochodzących z różnych tkanek dotyczą modyfikacji zasad azotowych, z których zbudowane jest DNA, przyłączonych białek i innych cząsteczek oraz szczegółów dotyczących upakowania DNA. Chromosom nigdy nie jest rozwinięty całkowicie i poszczególne jego części mogą być skondensowane w różnym stopniu. Coraz więcej prac pokazuje, że istotnym elementem organizacji materiału genetycznego jest również miejsce, jakie geny zajmują w jądrze.

Chromosom, rozwijając się, nie wypełnia całej przestrzeni jądra. Jego pozycja ograniczona jest do pewnego obszaru. Rejony różnych chromosomów nachodzą na siebie tylko w niewielkim stopniu. Ich pozycje nie są identyczne w każdej komórce danej tkanki. Jednak obserwowane są pewne preferencje. To zjawisko probabilistyczne, a nie bezwzględna zasada. Po prostu niektóre chromosomy częściej zajmują określone pozycje względem środka jądra i względem siebie. Takie rozmieszczenie wydaje się charakterystyczne dla tkanek, a jego nieprzypadkowość skłania do badania roli, jaką odgrywa w funkcjonowaniu komórki.

Zaobserwowano, że mimo ograniczonych rejonów, jakie zajmują chromosomy, ich fragmenty niekiedy w dużym stopniu mogą się wypętlić, zmieniając położenie zawartych w nich genów. Istnieją geny, o których wiemy, że mają wspólne znaczenie funkcjonalne, a znajdują się w różnych chromosomach. Zmiana ich pozycji prowadzi do zmiany ich aktywności. Tak zwany pocałunek genów (ang. *gene kissing*), czyli ich zbliżenie w przestrzeni, może powodować zarówno ich aktywację, jak i wyciszenie. W jądrze komórkowym występują rejony, w których bardziej intensywnie odczytywany jest materiał genetyczny, i takie, które są dla odczytu w znacznym stopniu zamknięte. Zaobserwowano, że zbliżenie się genu do takiego nieaktywnego rejonu wiąże się z wyciszeniem (czasowym wyłączeniem) tego genu.

Rejony chromosomowe

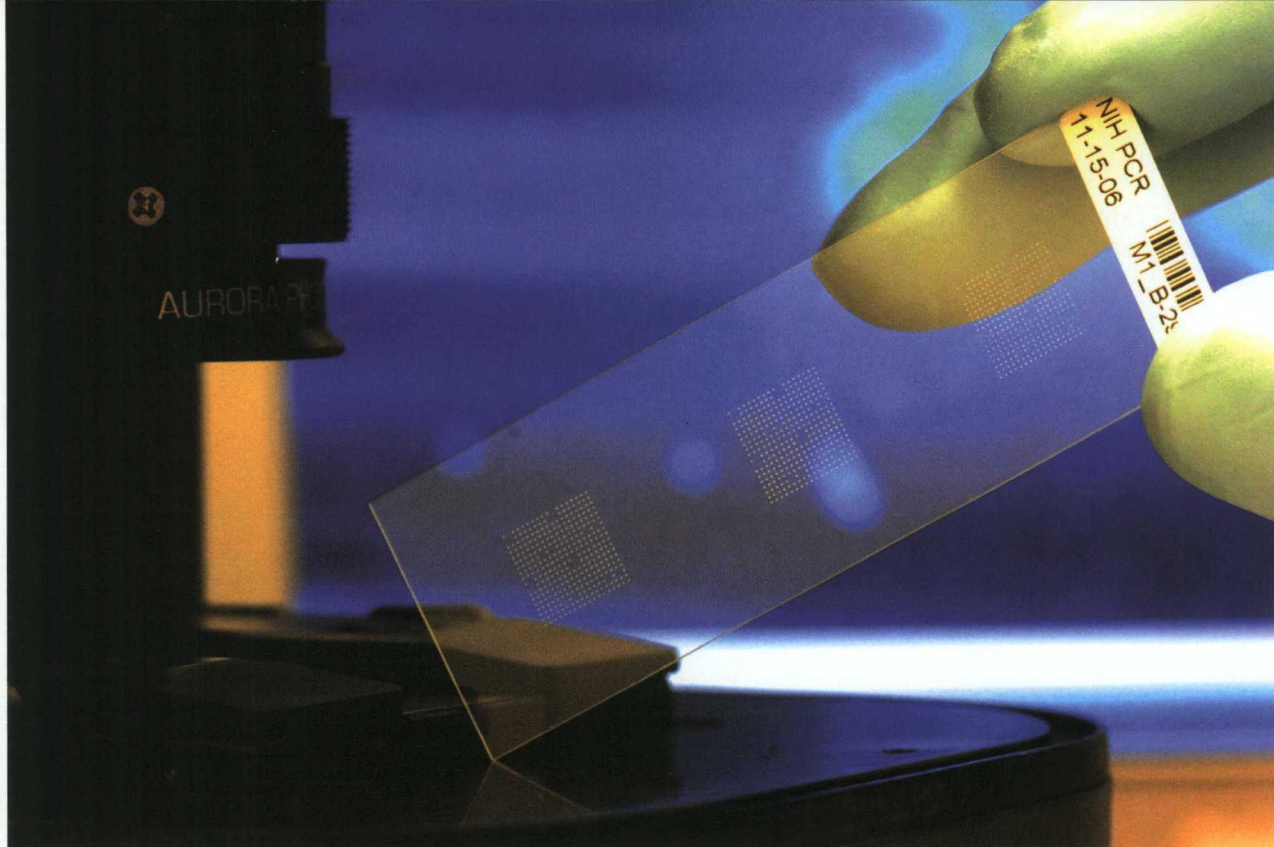
Istnienie rejonów chromosomowych w znacznym stopniu ogranicza możliwe fizyczne oddziaływania pomiędzy genami. Jeżeli chromosomy znajdują się obok siebie, skupienie się jakichś genów, które na nich występują w jednym miejscu, jest dużo łatwiejsze. Natomiast gdy leżą w dwóch przeciwnych częściach jądra, może być ono prawie niemożliwe. W aktywacji i odczytaniu genu uczestniczy skomplikowana maszyna złożona z cząsteczek, które współdziałają, łącząc się w kompleksy. Grupowanie się w przestrzeni genów, które mają być aktywne, ułatwiałoby ich odczytywanie. Byłyby to miejsca, w których



Zofia Piat

Analiza *in silico* (za pomocą komputera) pozwala stawiać hipotezy dotyczące przestrzennej organizacji chromosomów.

Na zdjęciu autorka w swojej pracowni



PhotoResearcher/BE&N

Technika badania aktywności genów za pomocą mikromacierzy pozwala nam na pomiar ekspresji bardzo wielu genów jednocześnie

potrzebne cząsteczki występowałyby w zwiększonym stężeniu, poprawiając wydajność zachodzącego procesu.

Architektura jądra

Przesłanki, że architektura jądra komórkowego wpływa na aktywność genów, skłaniają do tego, aby widzieć materiał genetyczny w trzech wymiarach. Odkrywany przez naukowców system regulacji genów może być wzbogacony o nowe elementy, jeśli jest rozpatrywany przestrzennie. Nieprzypadkowe rozmieszczenie chromosomów w jądrze i wpływ położenia na aktywność genów musi się wiązać w szczególny sposób z rozmieszczeniem genów w obrębie chromosomu i pomiędzy chromosomami. Wiadomo, że zarówno zmiana pozycji genu w genomie, jak i położenie w chromosomie może mieć wpływ na funkcje komórki związane z tym genem. Nie są jednak znane zasady, kiedy ta tzw. mutacja delokalizacji spowoduje istotne zmiany funkcjonalne.

Zbadanie, jaka jest pozycja genu w jądrze, jest niełatwe i kosztowne. Wykonuje się to tylko na niewielką skalę – dla ograniczonej liczby genów i tkanek. Zmianę pewnie przyniesie rozwój technik biologii molekularnej, ale już dziś możemy wykorzystać metody analizy informatycznej dla zrozumienia tego zjawiska.

Dzięki zsekwencjonowaniu genomu ludzkiego znane są pozycje w genomie wszystkich znanych genów – zarówno numer chromosomu, jak i miejsce w chromosomie. Technika badania aktywności genów za pomocą mikromacierzy pozwala nam na pomiar intensywności, z jaką gen jest odczytywany dla wielu genów jednocześnie i praktycznie dla wszystkich znanych genów. Sporo takich danych jest publicznie dostępnych, co pozwala na korzystanie z nich bez przeprowadzania dodatkowych doświadczeń. Są to wyniki dla wielu różnych tkanek zdrowych, a także chorobowych.

Dzięki narzędziom matematycznym i informatycznym możliwa jest analiza bardzo dużej ilości danych i szukanie zależności pomiędzy nimi. Znanych jest ok. 30 tys. genów ludzkich, eksperymenty mikromacierzowe liczone są w setkach, a każdy może zawierać dane nawet z kilkudziesięciu mikromacierzy. Bioinformatyka pozwala korzystać z takich danych: już zebranych, ale nieprzeanalizowanych jeszcze w każdym szczególe. Zadawanie nowych pytań do wykonanych wcześniej przez innych doświadczeń pozwala zdobywać nową wiedzę i stawiać kolejne hipotezy. Analiza korelacji danych o aktywności genów pozwala stawiać *in silico* (za pomocą komputera) hipotezy dotyczące przestrzennej organizacji chromosomów i ich fragmentów.

Biolodzy, do komputerów!

Poznanie systemu zależności pomiędzy pozycją genu na chromosomach a jego aktywnością byłoby niezwykle pomocne w zrozumieniu znaczenia położenia chromosomów w jądrze oraz oddziaływań pomiędzy nimi. Mogłoby w przyszłości prowadzić do przewidywania takich oddziaływań. Przybliżyłoby również znaczenie mutacji zmiany lokalizacji genu, które między innymi odgrywają rolę w rozwoju komórek rakowych. ■

Chcesz wiedzieć więcej?

- Meaburn K.J., Misteli T. (2007). Cell biology: Chromosome territories. *Nature*, 445, 379–381.
- Cremer T., Cremer M., Dietzel S., Müller S., Solovei I., Fakan S. (2006). Chromosome territories – a functional nuclear landscape. *Current Opinion in Cell Biology*, 18, 307–316.
- Carter D.R.F., Eskiw Ch., Cook P.R. (2008). Transcription factories. *Biochemical Society Transactions*, 36, 585–589.
- Cavalli G. (2007). Chromosome kissing. *Current Opinion in Genetics & Development*, 17, 443–450.