

BIOLOGIA

Po nitce do kłębka

Rozmieszczenie łańcucha DNA w jądrze komórkowym
ma wielki wpływ na funkcjonowanie genów
w zdrowiu i chorobie

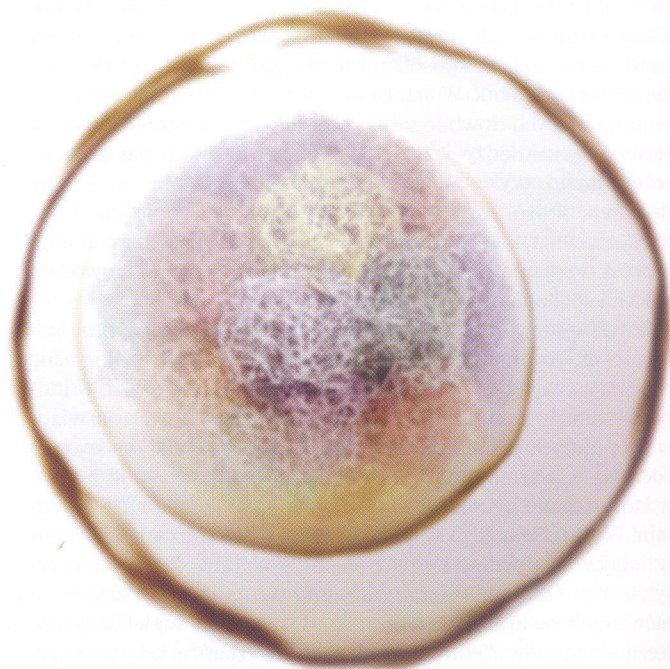
Tom Misteli

W SKRÓCIE

Chromosomy nie są losowo porzucane w jądrze komórkowym – zajmują w nim określone, preferowane obszary.

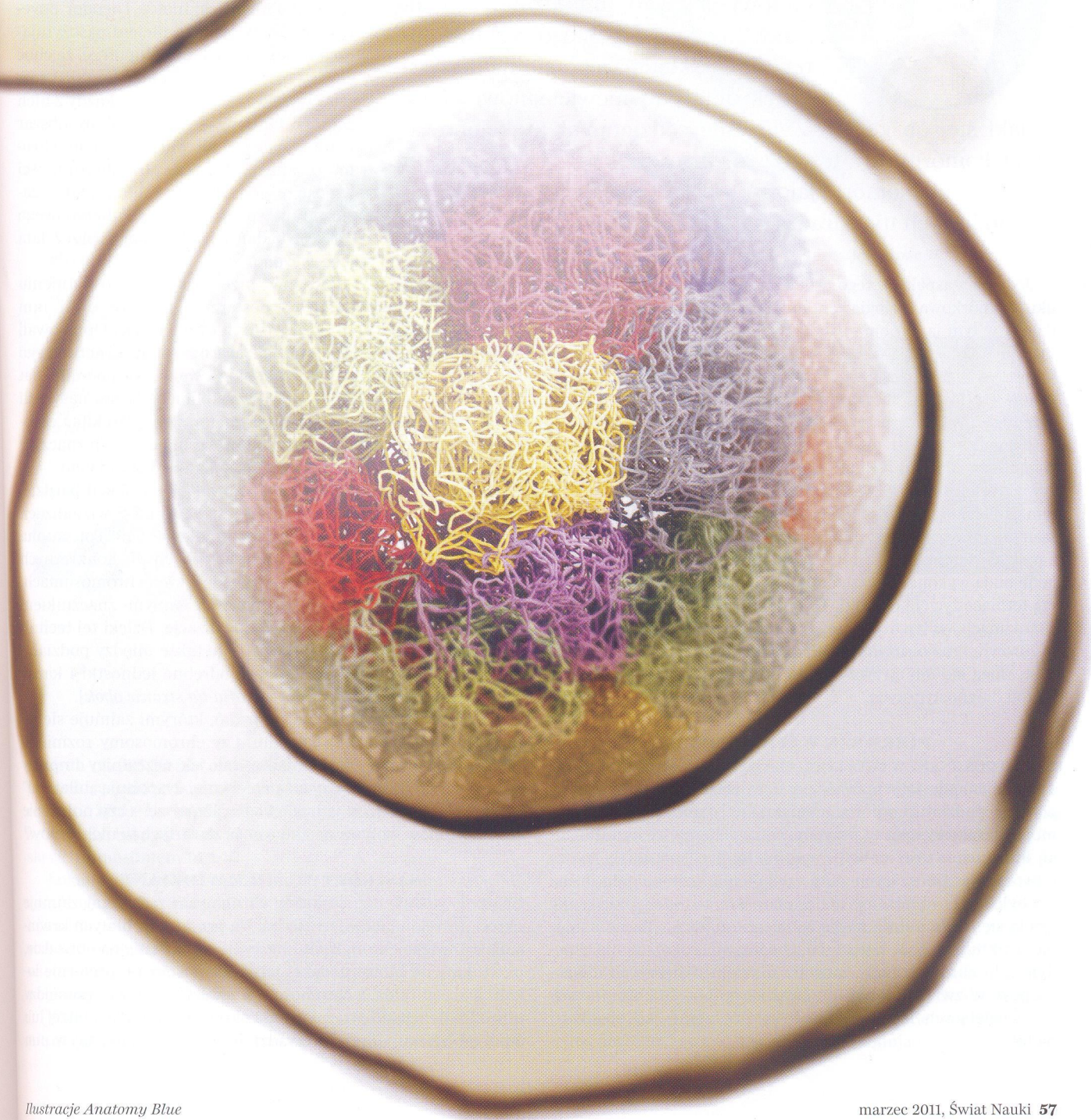
Organizacja jądra odzwierciedla stan funkcjonalny poszczególnych chromosomów i znajdujących się na nich genów. Ułożenie chromosomów może być modyfikowane wraz ze zmianami zachowania komórek i w stanach chorobowych.

Ustalenie lokalizacji genów w obrębie jądra i obserwowanie ich przemieszczeń w różnych warunkach pozwala wyciągać wnioski na temat funkcjonowania prawidłowych komórek i rozwoju chorób, w tym nowotworów.





Podczas podziału komórki chromosomy są zduplikowane i ściśle upakowane (*z lewej*). W pozostałym czasie występują pojedynczo, a ich struktura jest znacznie luźniejsza (*poniżej*). Jeszcze do niedawna – zanim opracowano techniki ich „malowania” – rozróżnienie poszczególnych chromosomów w rozluźnionym stanie sprawiało niemałe kłopoty.



Tom Misteli jest badaczem w National Cancer Institute w Bethesda w stanie Maryland. Sam opracował narzędzia obrazowania, które wspomagają trwające w jego laboratorium prace nad odkryciem podstawowych zasad rządzących trójwymiarowym ułożeniem genomu w jądrze żywych komórek oraz zastosowaniem tej wiedzy w poszukiwaniach nowych strategii walki z rakiem i procesem starzenia.



ODCZYTANIE SEKWENCJI GENOMU ludzkiego w 2000 roku dało nam wgląd w plany budowy naszego organizmu. Jednak sama znajomość pełnego zestawu „liter” DNA składającego się na wszystkie chromosomy niewiele mówi o tym, w jaki sposób genom zawiaduje codziennym funkcjonowaniem komórek czy też rozwojem osobniczym od momentu zapłodnienia komórki jajowej – podobnie jak wykaz części samochodowych nie zdradza mechanizmu działania silnika.

Jednym z aspektów tego problemu zajęła się nowa gałąź nauki – komórkowa biologia genomu. Specjalizujący się w tej dziedzinie, w tym ja, próbuję ustalić, w jaki sposób całość genomu dyryguje biologiczną symfonią zwaną życiem. W tym celu trzeba poznać rozmieszczenie chromosomów i położonych na nich genów w trójwymiarowej przestrzeni jądra komórkowego oraz przeanalizować wpływ tego rozkładu na ich funkcjonowanie.

Pomaga nam w tym nowa technika obrazowania w trzech wymiarach. Pozwoliła ona jeszcze dokładniej wejrzeć w głąb żywych komórek i odkryć tam zadziwiająco dynamiczny ekosystem. W jądrze komórki zachodzą fizyczne oddziaływania między sąsiadującymi chromosomami, geny znajdujące się na każdym z nich migrują w różne miejsca jądra w zależności od zadania, jakie mają wykonać, a cząsteczki regulujące ich aktywność tworzą tętniące życiem ośrodki. To zupełnie nowe informacje o mechanizmach wpływu genomu na utrzymywanie naszego ciała w zdrowiu oraz o rozwoju niektórych chorób, w tym nowotworów. Mogą się one przyczynić do opracowania innowacyjnych metod diagnostycznych.

PIERWSZE WĄTPLIWOŚCI

POSTĘP DOKONANY W OSTATNICH CZASACH jest pochodną odkryć z lat osiemdziesiątych. Wiedzano wówczas, że chromosomy podczas podziału komórki ulegają silnej kondensacji i przyjmują charakterystyczny, przypominający klepsydrę kształt – taki, który większość z nas przywołuje w myślach, kiedy mowa o tworcach przenoszących geny z pokolenia na pokolenie. Jasne też było, że chromosomy mają luźniejszą strukturę, kiedy nie dzielą się, tylko pełnią swoje codzienne funkcje. Ta rozluźniona struktura zawsze utrudniała badaczom rozróżnienie pojedynczych chromosomów, nawet z użyciem najlepszych mikroskopów. W związku z tym przeważała opinia, że chromosomy w niedzielających się komórkach są poplątane jak spaghetti na talerzu.

Pogląd ten dominował mimo istnienia poszlak wskazujących na odmienny sposób organizacji chromosomów. W początkach XX wieku niemiecki biolog Theodor Boveri na podstawie badań nicieni pasożytujących na koniach wysunął hipotezę, że choć chromosomy mogą zmieniać kształt i rozmiar w trakcie życia komórki, każdy z nich zajmuje odrębny, ściśle określony obszar jądra. Miejsca te nazywał terytoriami chromosomalnymi. Jednak z powodu trudności w dostrzeżeniu chromosomów, a także zastosowania przez Boveriego nietypowego obiektu badań jego koncepcję przez lata lekceważono.

Doświadczalnych dowodów przesadzających o istnieniu terytoriów chromosomalnych dostarczyli dopiero dwaj inni Niemcy – bracia Thomas i Christoph Cremerowie. Opracowali oni metodę znakowania i wizualizacji materiału genetycznego na niewielkim obszarze jądra komórkowego. Na początku lat osiemdziesiątych pokazali, że kiedy za pomocą lasera naświetli się DNA w określonej części jądra, znakuje się tylko kilka chromosomów. A przecież wiązka fotonów napotkałaby ich znacznie więcej, gdyby DNA jądrowe było tak splecione, jak sądzono.

Kilka lat później naukowcy opanowali do perfekcji bardziej precyzyjną i wielobarwną metodę znakowania i wizualizacji całych chromosomów, nazywaną ich malowaniem. Polega ona na dołączaniu znaczników fluorescencyjnych do konkretnych sekwencji DNA występujących w pojedynczych chromosomach. Każdy chromosom można wyznakować innym znacznikiem fluorescencyjnym, co wskaże jego lokalizację. Dzięki tej technice udało się bezapelacyjnie dowieść, że także między podziałami chromosomy w jądrze stanowią odrębne jednostki i każdy zajmuje oddzielny obszar [*mikrografia na stronie obok*].

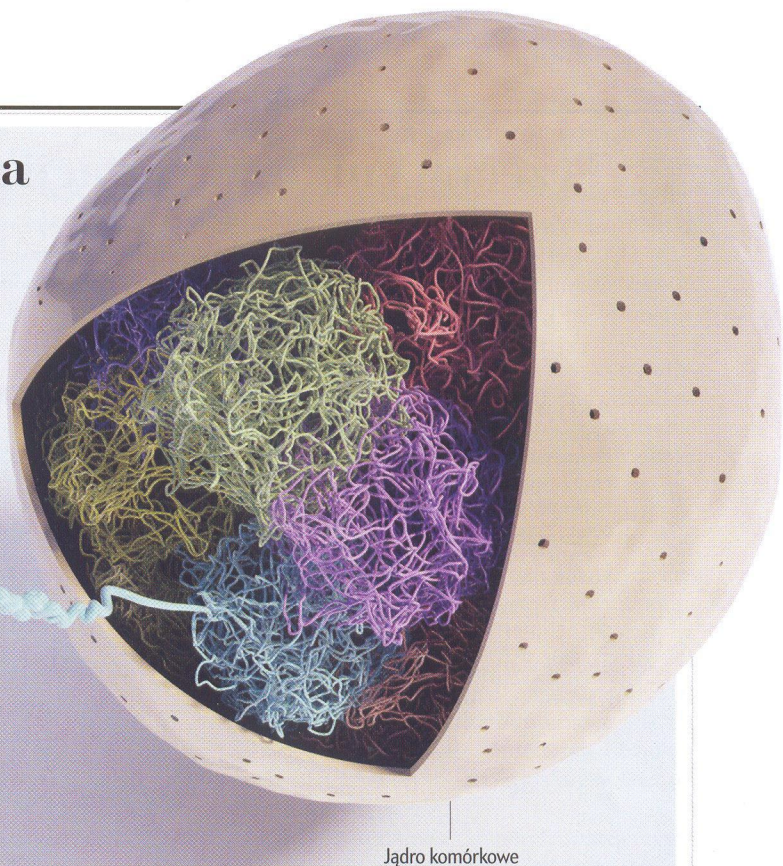
To odkrycie wywołało lawinę pytań, którymi zajmuje się teraz komórkowa biologia genomu. Czy chromosomy rozmieszczone są losowo w obrębie jądra, tak jak uczestnicy imprezy bez rezerwacji miejsc? Czy też przeciwnie, dysponują „biletami” na stałe lokalizacje w jądrze? A co ważniejsze – czy położenie chromosomów wpływa na aktywność zawartych w nich genów?

SĄSIEDZTWO MILE WIDZIANE

OBECNIE WIEMY JUŻ, że każdy chromosom zazwyczaj zajmuje określony region wewnątrz jądra. Na przykład w białych krwinkach człowieka chromosom 18. zwykle znajdziemy na obwodzie, przytulony do błony, podczas gdy chromosom 19. preferuje lokalizację centralną, a chromosom 7. z kolei leży gdzieś pomiędzy nimi. Tendencja do przyjmowania określonej pozycji – bliżej lub dalej od brzegu jądra – prowadzi do wyodrębnienia się w nim

Wielopiętrowa organizacja

Biolodzy wiedzą nie od dziś, że DNA tworzące chromosomy jest zwinięte w złożony sposób (rysunek). Niedawno udało im się też pokazać, że poszczególne chromosomy zajmują odrębne obszary jądra komórkowego (mikrografia): niektóre z nich preferują obrzeża jądra, podczas gdy inne gromadzą się bliżej jego środka. Ponadto usytuowanie chromosomu i sąsiedztwo innych chromosomów może mieć silny wpływ na funkcjonowanie komórek.



Chromatyna

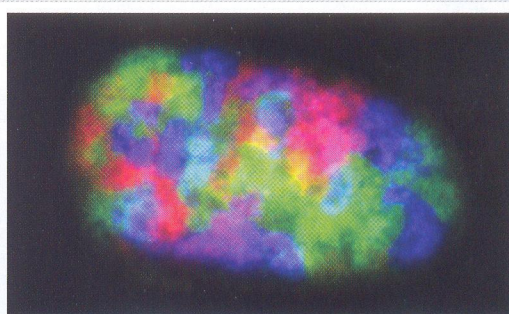
Jądro komórkowe

Architektura chromosomu

DNA w każdym z naszych 46 chromosomów owinięte jest wokół oktamerów histonowych – szpulek z ośmiu białek zwanych histonami. Tak spakowane DNA zwijają się jeszcze bardziej. DNA tworzący kompleksy z białkami nazywany jest ogólnie chromatyną. Gdyby połączyć nić z jądrowego DNA ze wszystkich komórek ludzkiego ciała, można by ją 100 razy rozciągnąć tam i z powrotem między Ziemią a Słońcem.

Oktamer histonowy

DNA



Architektura jądra komórkowego

W ciągu ostatnich 15 lat dzięki zaawansowanym technikom mikroskopowym obalono dawny pogląd, że chromosomy w jądrze tworzą beładną mieszankę, przypominającą ugotowane spaghetti. Na tym zdjęciu poszczególne chromosomy w jądrze ludzkiego fibroblastu zabarwione są na różne kolory.

różnych okolic. Każdy chromosom ma więc pewien zestaw typowych sąsiadów, z reguły ten sam w komórkach określonego rodzaju. Wraz ze współpracownikami odkryłem na przykład, że w białych krwinkach myszy chromosom 12. często grupuje się z chromosomem 14. i 15.

Lokalizacja chromosomów nie jest jednak niezmienna. Mój zespół ustalił, że układają się one odmiennie w różnych typach komórek, a inni badacze wykazali, że zmienia się to podczas rozwoju osobniczego i w chorobie. Wydaje się też, że umiejscowienie chromosomu wpływa na „włączanie” bądź „wylączenie” położonych na nim genów.

Wskazówką, że lokalizacja genu w jądrze może mieć znaczenie dla jego aktywności, było zaobserwowanie zmiany położenia

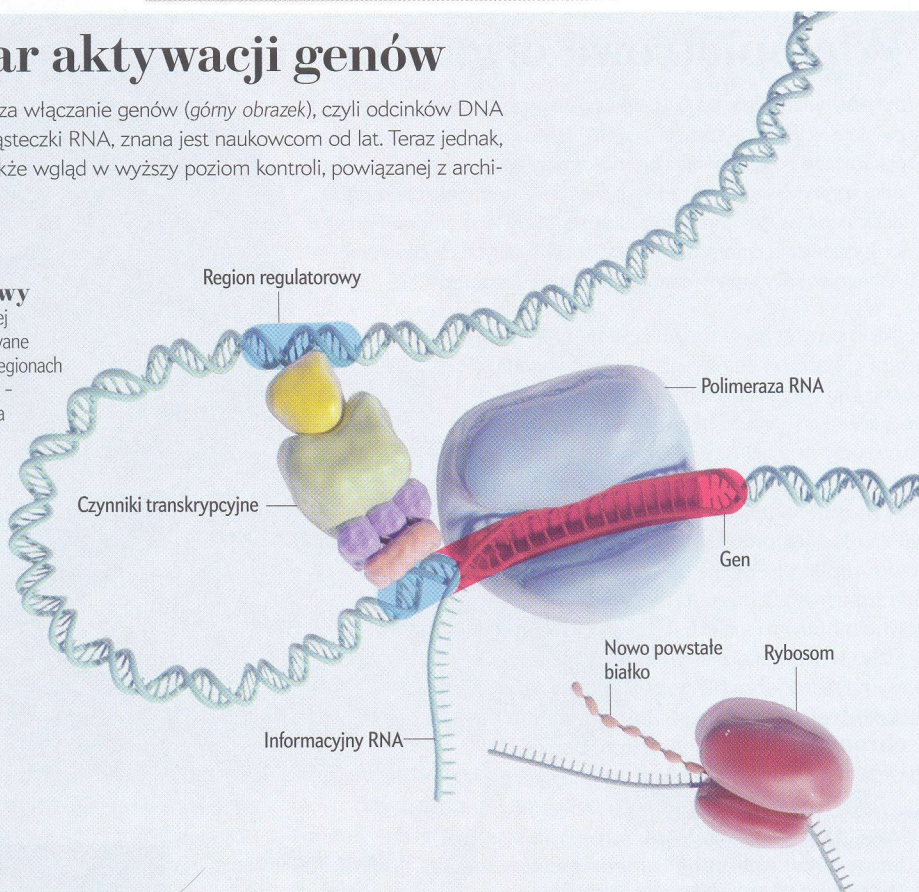
niektórych genów w związku z ich aktywnością. Jednym z nich jest gen *GFAP*. W astrocytach – komórkach mózgu o charakterystycznym gwiaździstym kształcie – zazwyczaj tylko jedna kopia tego genu jest aktywna, czyli wykorzystywana jako źródło informacji o sekwencji produkowanego białka, druga natomiast pozostaje wyciszona. Pracujący w moim zespole Takumi Takizawa spostrzegł, że aktywna kopia genu z reguły leży w okolicy środka jądra, a ta druga – na jego peryferiach. Inni badacze zauważyli podobne zasady pozycjonowania genów kodujących przeciwciała (immunoglobuliny) – obronne białka wytwarzane przez białe krwinki w odpowiedzi na obecność obcych komórek lub substancji. Podczas takiej reakcji w jądrach leukocytów region chromosomu zawierający gen *IGH* (kodujący jeden ze skład-

Trzeci wymiar aktywacji genów

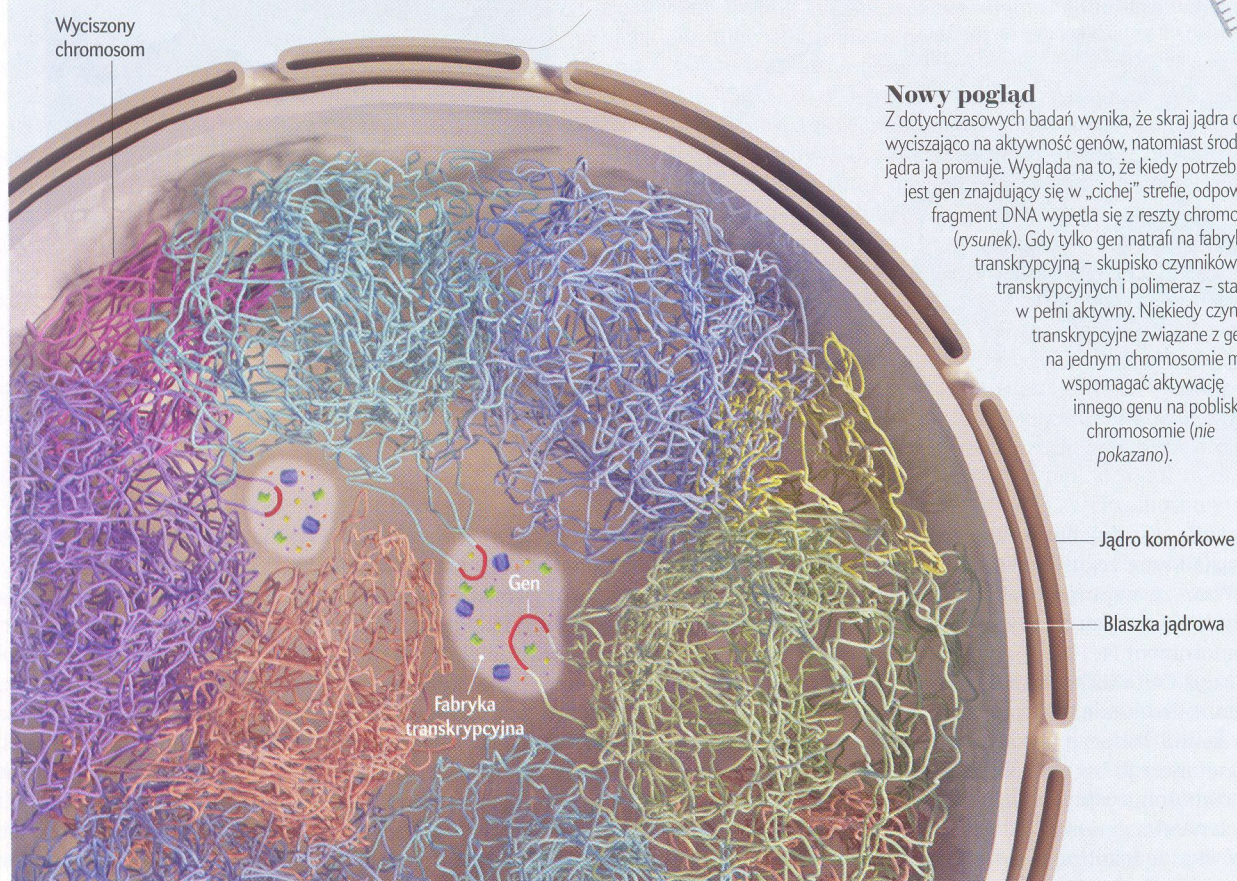
Molekularna maszyna odpowiedzialna za włączanie genów (*górną obrazek*), czyli odcinków DNA chromosomalnego kodujących białka i cząsteczki RNA, znana jest naukowcom od lat. Teraz jednak, dzięki nowym narzędziom, uzyskali oni także wgląd w wyższy poziom kontroli, powiązanej z architekturą jądra komórkowego (*na dole*).

Aktywacja genów – podstawy

Gen zostaje włączony (czyli odczyt zapisanej w nim informacji rozpoczęty), gdy białka zwane czynnikami transkrypcyjnymi zbiorą się w regionach regulatorowych genu, wskazując enzymom – polimerazom RNA – miejsce do rozpoczęcia transkrypcji DNA, czyli przepisanie jego sekwencji na kopie zbudowanej z RNA. W przypadku genów kodujących białka RNA te po obróbce stają się informacyjnymi RNA (mRNA) i migrują do cytoplazmy, gdzie struktury zwane rybosomami dokonują ich translacji na odpowiednie białko.



Wyciszony chromosom



Nowy pogląd

Z dotychczasowych badań wynika, że skraj jądra działa wyciszająco na aktywność genów, natomiast środek jądra ją promuje. Wygląda na to, że kiedy potrzebny jest gen znajdujący się w „cichej” strefie, odpowiedni fragment DNA wypętla się z reszty chromosomu (*rysunek*). Gdy tylko gen natrafi na fabrykę transkrypcyjną – skupisko czynników transkrypcyjnych i polimeraz – staje się w pełni aktywny. Niekiedy czynniki transkrypcyjne związane z genem na jednym chromosomie mogą wspomagać aktywację innego genu na pobliskim chromosomie (*nie pokazano*).

Jądro komórkowe

Błaszka jądrowa

ników immunoglobulin) przemieszcza się zwykle w kierunku centrum. Te odkrycia wskazywały na istnienie prostego związku między aktywnością genu a jego lokalizacją: geny znajdujące się na peryferiach jądra komórkowego często trafiają tam, ponieważ są wyciszone.

A może coś, co znajduje się przy brzegu jądra, promuje inaktywację genów? Jeszcze w latach trzydziestych zaobserwowano, że skraj jądra wyścielany jest heterochromatyną – silnie skondensowanymi regionami chromosomów. Gdybyśmy mogli zajrzeć do wnętrza chromosomu, zobaczylibyśmy, że składa się on z podwójnej helisy DNA, nawiniętej na szpulki z białek nazywanych histonami, a tak nawinięte DNA skręca się jeszcze w grube włókno tzw. chromatyny [ilustracja na stronie 59]. Nie dość na tym – włókna chromatyny zwijają się dalej, osiągając jeszcze silniejszą kondensację. W heterochromatynie są zwinęte tak ciasno, że białka uczestniczące w odczycie informacji genetycznej nie są w stanie dotrzeć do DNA.

Oczywiście te pierwsze obserwacje nie wyjaśniały, czy to warunki panujące na obrzeżach jądra komórkowego promują wyciszenie genów, czy też skondensowana chromatyna przemieszcza się w te rejony z innych względów. W 2008 roku w kilku laboratoriach przeprowadzono eleganckie doświadczenia, których wyniki wskazały na ten pierwszy mechanizm. Kiedy bowiem naukowcy usuwali aktywne geny z ich zwykłych pozycji w środku jądra i przytwierdzali je do błony otaczającej jądro, ich aktywność przeważnie się zmniejszała. Można więc wnioskować, że obrzeża jądra komórkowego stanowią środowisko sprzyjające wyciszeniu przynajmniej niektórych genów.

Z kolei warunki panujące we wnętrzu jądra komórkowego mogą być odpowiednie dla chromosomów i genów, których aktywacja wymagana jest często lub musi zachodzić szybko. Znajdują się tam zgrupowania kompleksów białkowych, zwane potocznie fabrykami transkrypcyjnymi. W nich zebrane są komórkowe elementy niezbędne do odczytu genów. To przede wszystkim enzymy z grupy polimeraz, dokonujące transkrypcji, czyli przepisania sekwencji DNA na RNA (aby mogła następnie zajść jego translacja, czyli przetłumaczenie na sekwencję białka), a także czynniki transkrypcyjne – białka wiążące się do regulatorowych obszarów genów i przydzielające zadania polimerazom.

Istnienie takich fabryk pierwszy przewidywał Peter Cook z University of Oxford w 1993 roku – zauważył bowiem, że w dowolnym momencie liczba aktywnych genów w jądrze komórkowym znacznie przewyższa liczbę miejsc, w których polimerazy zajęte są odczytywaniem genów. Wytlumaczenie takiego stanu rzeczy narzuca się automatycznie: wiele genów współtworzy ośrodek aktywności transkrypcyjnej, dzieląc się tą samą pulą polimeraz i czynników transkrypcyjnych [ramka na następnej stronie]. Nie byłby to zresztą precedens: setki genów kodujących rybosomalne RNA (nieodzowne elementy komórkowej maszynery do produkcji białek) transkrybowane są jednocześnie w jąderku – strukturze jądra komórkowego na tyle dużej, że widać ją pod mikroskopem.

Biolodzy badający funkcjonowanie genomów w komórkach nie odkryli jeszcze wszystkich zasad rządzących aktywnością genów w różnych częściach jądra komórkowego. Udało nam się jednak pokazać, że lokalizacja genów w przestrzeni jądrowej ma znaczenie dla prawidłowego rozwoju osobniczego i stanu zdrowia.

NIEZDROWE POŁOŻENIE

ZMIANY UŁOŻENIA GENÓW podczas rozwoju zarodkowego zaobserwowano szczególnie wyraźnie podczas badań nad zarodkowymi komórkami macierzystymi. Komórki te są pluripotentne – wykazują rzadką zdolność różnicowania się w dowolny z około 220 rodzajów wyspecjalizowanych komórek ciała, takich jak komórki krwi, nerwowe czy mięśniowe. Jednak w odróżnieniu od nich elastyczne pod względem funkcjonalnym komórki zarodkowe nie mają w jądrach komórkowych dużych obszarów heterochromatyny z wyciszonymi genami. Nie zawierają też lamin – białek, które pomagają przytwierdzić nieaktywne fragmenty DNA do brzegu jądra. Skutek jest taki, że w komórkach zarodkowych niemal wszystkie geny stale wykazują niewielką aktywność.

Kiedy zarodkowa komórka macierzysta otrzymuje sygnał do różnicowania się, na przykład w komórkę kości czy neuron, znacznie zmienia się architektura jej jądra komórkowego. Pojawiają się białka z grupy lamin i pod błoną jądrową splatają się w ścisłą matę (blaszkę jądrową). Uważa się, że odgrywa ona rolę podporową – utrzymuje kształt jądra i zabezpiecza chromosomy przed naciskami mechanicznymi z zewnątrz. Prawdopodobnie uczestniczy też w prawidłowej regulacji genów: fragmenty chromosomów o mniejszej liczbie aktywnych genów zawierają specjalne białko strukturalne, które kompresuje je do heterochromatyny i łączy z laminami na peryferiach jądra. Dzięki odizolowaniu mniej aktywnych regionów chromosomów pozostałe, bogate w geny obszary znajdują się bliżej środka jądra – i fabryk je wykorzystujących. Pojawienie się lamin podczas rozwoju zarodkowego pozwala więc komórkom wyłączyć z funkcjonowania geny, które w danym momencie przestają być potrzebne, dosłownie spychając je na margines.

Też, że marginalizacja wybranych regionów chromosomów ma kluczowe znaczenie dla właściwego funkcjonowania genów w zróżnicowanych komórkach, potwierdzają obserwacje następstw nieprawidłowości lamin. Mutacje genów kodujących te białka powodują liczne schorzenia u ludzi – od dystrofii mięśniowych i problemów neurologicznych po przedwczesne starzenie. To nietypowy efekt. Zwykle mutacja w określonym genie, o ile jest szkodliwa, wywołuje zawsze tę samą chorobę. Biolodzy nie są pewni, w jaki sposób wadliwe laminy przyczyniają się do rozwoju chorób. Możliwe, że wynika to z osłabienia blaszki jądrowej, uniemożliwiającego ochronę jądra komórkowego przed uciskiem mechanicznym – fizyczne uszkodzenie dużej części genomu mogłoby prowadzić do śmierci narażonych komórek. Bardziej intrygująca jest idea, że wadliwe laminy mogą nie radzić sobie z odpowiednią organizacją genomu i lokować geny w niewłaściwych miejscach, zakłócając w ten sposób ich normalne funkcjonowanie.

Ułożenie chromosomów jest różne w poszczególnych typach komórek, a ponadto zmienia się podczas rozwoju osobniczego. Lokalizacja chromosomu ma wpływ na aktywność leżących na nim genów.

Mapowanie pozycji chromosomów w komórkach pacjentów cierpiących na laminopatię zwykle potwierdza tę ostatnią teorię: w jednym z takich badań w komórkach z mutacją lamininy wykazano nietypowe przesunięcie chromosomów 13. i 18. z obrzeży na środek jądra. Na razie nie jest jednak jasne, czy zmiana położenia chromosomów to konsekwencja choroby, czy jeden z czynników chorobotwórczych.

Znaczenie umiejscowienia chromosomów widać wyraźniej w przypadku niektórych nowotworów. Złośliwiejące komórki często zawierają tzw. translokacje chromosomalne – nieprawidłowe chromosomy powstałe w wyniku odłamania fragmentu z jednego chromosomu i przyłączenia go do innego [*ramka na sąsiedniej stronie*]. W niektórych przypadkach doklejony fragment podczepia się do istniejącego genu w taki sposób, że powstaje nowy gen (tzw. gen fuzyjny) o właściwościach sprzyjających nadmiernemu rozmnażaniu się komórki, co prowadzi do nowotworzenia.

Jak się okazuje, lokalizacja chromosomów w jądrze komórkowym często wpływa na to, które chromosomy połączą się, tworząc rakotwórcze translokacje: bardziej skłonne są do tego chromosomy znajdujące się obok siebie. Rozważmy przypadek chorych na chłoniaka Burkitta. U wielu z nich stwierdza się translokację między genem *MYC*, umiejscowionym na chromosomie 8., a genem *IGH* na chromosomie 14.; w rzadkich przypadkach zachodzi translokacja między *MYC* a innym genem kodującym immunoglobulinę na chromosomie 2. – zwanym *IGK* – lub jeszcze rzadziej genem *IGL* na chromosomie 22. W 2003 roku Jeffrey Roix z naszego laboratorium odkrył, że średnia odległość między genem *MYC* a jego trzema partnerami translokacyjnymi ściśle koreluje z częstotliwością translokacji – wskazuje to na istnienie związku między odległością genów w jądrze a prawdopodobieństwem wystąpienia translokacji. Taką samą zależność stwierdzono w przypadku wielu innych rodzajów raka.

W naszym laboratorium wykazano również, że urwane końce chromosomów nie oddalają się za bardzo od miejsca, w którym doszło do uszkodzenia. Obserwacja ta wyjaśnia, dlaczego istnieje większe prawdopodobieństwo nastąpienia fuzji chromosomów zgrupowanych w jednej okolicy. Tłumaczy też, na skutek czego pewne translokacje są specyficzne dla nowotworów pojawiających się tylko w określonych tkankach: ułożenie chromosomów w rozmaitych tkankach jest różne. Bardziej prawdopodobne więc, że chromosomy zgrupowane obok siebie, dajmy na to w komórkach nerek, będą partnerami translokacyjnymi w nowotworach nerek niż w nowotworach innych tkanek, na przykład białych krwinek, gdzie zazwyczaj są od siebie znacznie oddalone.

Szczególnie ekscytujące dla naukowców było odkrycie, że znajomość typowej lokalizacji chromosomów w jądrze komórkowym może pomóc w wykryciu nowotworu. Karen Meaburn z mojego zespołu we wstępnych analizach raków piersi zidentyfikowała kilka genów, których lokalizacja w jądrze komórek nowotworowych była inna niż w jądrach prawidłowych komórek tkanki piersiowej. Geny te, jak się okazało, są dobrymi

markerami raka piersi: badając je, byliśmy w stanie bardzo trafnie wskazywać próbki zawierające tkankę nowotworową. A niektóre geny zmieniają położenie, jeszcze zanim złośliwe komórki zaczną się niewłaściwie zachowywać. Liczymy więc na to, że analizy pozycji genów staną się kiedyś potężnym narzędziem wspomagającym lekarzy w rozpoznawaniu nowotworów na bardzo wczesnych etapach.

SAMOORGANIZUJĄCE SIĘ JĄDRO

NAJISTOTNIEJSZE PYTANIE z dziedziny komórkowej biologii genomu to: co determinuje lokalizację genu i chromosomu w jądrze komórkowym? Skąd geny i chromosomy wiedzą, gdzie jest ich miejsce – i w jaki sposób tam docierają, w miarę jak komórki różnicują się i specjalizują?

Teoretycznie możliwe jest, że sekwencje chromosomowe są eskortowane do właściwych miejsc przeznaczenia przez specjalną maszynierię komórkową. Na przykład białko wiążące DNA, które rozpoznaje określoną jego sekwencję, wiązałoby się do niej i potem za pomocą białka motorycznego przeciągałoby część chromosomu w określony obszar jądra. Do tej pory nikomu nie udało się jednak zidentyfikować podobnego mechanizmu. Trudno też wyobrazić sobie system sygnalizacyjny zdolny do przekazania fragmentowi DNA „współrzędnych geograficznych” i kierujący gen w centralne okolice jądra bądź też do jego ulubionej fabryki transkrypcyjnej.

Zaproponowałem więc alternatywną teorię, sugerując, że pozycjonowanie w jądrze to efekt samoorganizacji. Geny zachowują się jak młodzień, która łączy się w grupki ze względu na wspólne zainteresowania, a nie na polecenia rodziców czy nauczycieli. Zgodnie z tym modelem lokalizacja genów i chromosomów w jądrze komórkowym wynika z ich aktywności, a nie jest determinowana przez zewnętrzną maszynierię organizującą. Z kolei położenie genów ma wpływ na ich aktywność.

W jaki sposób taka samoorganizacja miałaby następować? Popatrzmy, co dzieje się w zróżnicowanej komórce po włączeniu pojedynczego genu w odpowiedzi na sygnał, na przykład hormon. Początkowo gen jest nieaktywny – najprawdopodobniej skłębiony gdzieś w skondensowanej chromatynie, być może nawet w przytulonym do brzegu jądra fragmencie heterochromatyny. Kiedy sygnał dotrze do komórki i zostanie przekazany do jądra, cząsteczki znane jako kompleksy remodelujące chromatynę rozwijają skondensowany DNA na odcinku samego genu i wokół niego – tak, by cały obszar stał się bardziej dostępny dla maszynierii transkrypcyjnej. W samoorganizującym się jądrze takie rozluźnienie pozwalałoby danemu odcinkowi chromatyny wysunąć się z peryferyjnej heterochromatyny i sondować nowe obszary jądra. Nie trzeba wiele szczęścia, by falująca pętla przedej czy później zetknęła się z fabryką transkrypcyjną.

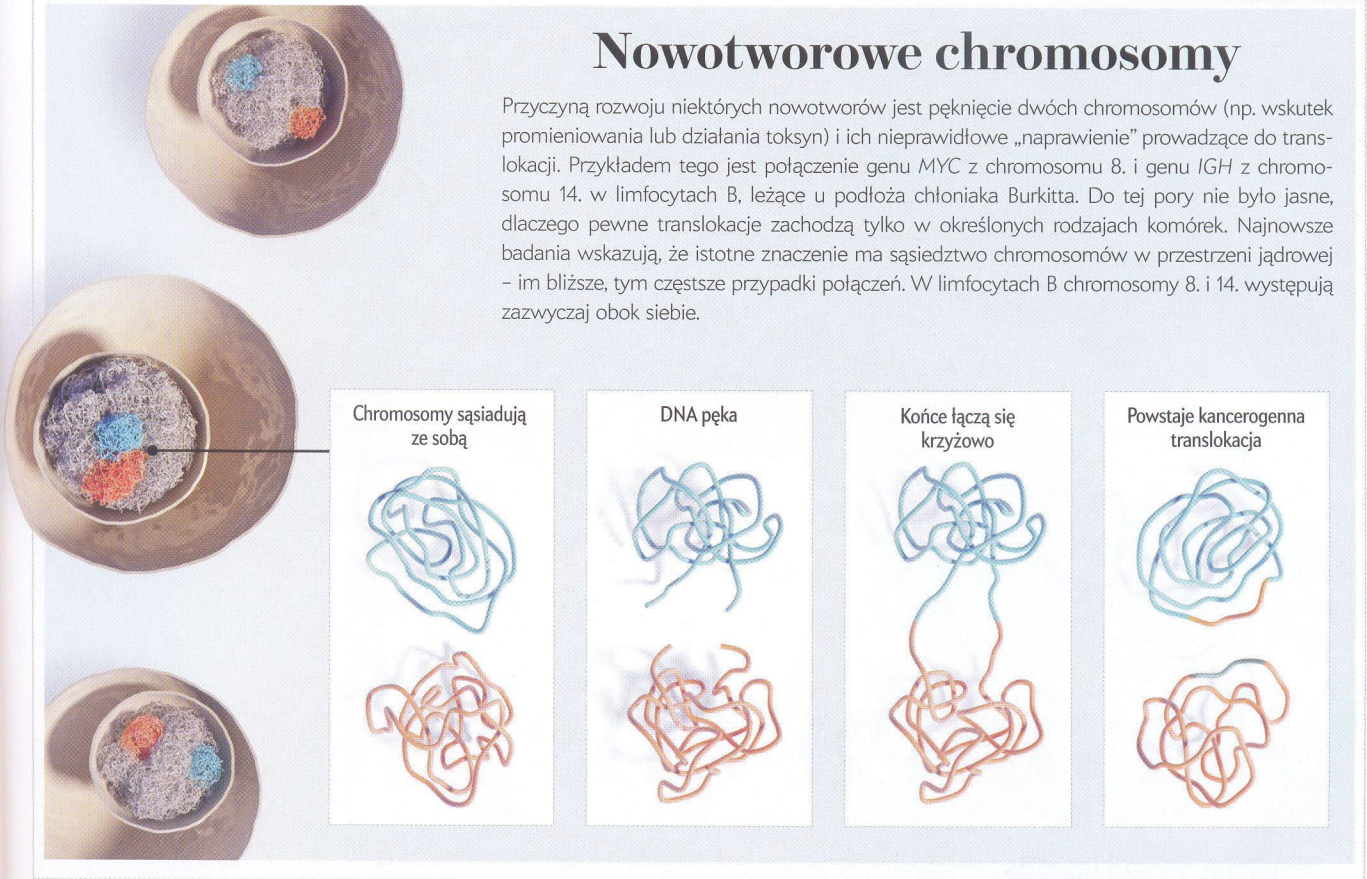
Warto zauważyć, że ruch genu z obrzeży jądra do centrum akcji zachodzi bez udziału specjalnej maszynierii transportującej i wynika wyłącznie z jego aktywności transkrypcyjnej. To geny determinują więc własną lokalizację. Znaczyliby to także, że choć umiejscowienie genu w jądrze komórkowym nie jest losowe, to sposób, w jaki się tam dostanie, może być przypadkowy.

Koncepcja samoorganizacji pozostaje w zgodzie z wynikami wielu obserwacji migracji genów. Mogą się one wypętląć

Szczególnie ekscytujące dla naukowców było odkrycie, że znajomość typowej lokalizacji chromosomów w jądrze komórkowym może pomóc w diagnostyce nowotworów.

Nowotworowe chromosomy

Przyczyną rozwoju niektórych nowotworów jest pęknięcie dwóch chromosomów (np. wskutek promieniowania lub działania toksyn) i ich nieprawidłowe „naprawienie” prowadzące do translokacji. Przykładem tego jest połączenie genu *MYC* z chromosomu 8. i genu *IGH* z chromosomu 14. w limfocytach B, leżące u podłoża chłoniaka Burkitta. Do tej pory nie było jasne, dlaczego pewne translokacje zachodzą tylko w określonych rodzajach komórek. Najnowsze badania wskazują, że istotne znaczenie ma sąsiedztwo chromosomów w przestrzeni jądrowej – im bliższe, tym częstsze przypadki połączeń. W limfocytach B chromosomy 8. i 14. występują zazwyczaj obok siebie.



z chromosomów i przemierzać jądro. Niektóre do maksimum wykorzystują ten transkrypcyjny paszport. Na przykład w białych krwinkach, stymulowanych tzw. cytokinami, geny kodujące cząsteczki MHC klasy II (odgrywające rolę w układzie odpornościowym) znacznie oddalają się od reszty chromosomu, na którym są zlokalizowane, rozciągając nić DNA nawet przez pół szerokości jądra.

Niewykluczone, że ta sama zasada rządzi pozycjonowaniem całych chromosomów. Choć większość genów porusza się raczej w sposób delikatny, przesunięcia każdego z nich składają się na ostateczne umiejscowienie chromosomu w komórce. Jeśli faktycznie zachodzi samoorganizacja, należałoby się spodziewać, że chromosomy zawierające w większości geny nieaktywne zostaną zepchnięte na peryferie jądra, natomiast zbudowane głównie z aktywnych będą przyciągane w kierunku środka jądra.

Aby zweryfikować te przypuszczenia, Mark Groudine wraz ze współpracownikami z Fred Hutchinson Cancer Center w Seattle przeprowadził badania na komórkach prekursorowych krwi, pobudzając je do dojrzewania. Na różnych etapach hodowli komórki zbierano i mierzono w nich aktywność tysięcy genów, a także monitorowano lokalizację chromosomów. Okazało się, że najbardziej ruchliwe były chromosomy zawierające największą liczbę genów, których aktywność zmieniała się w miarę dojrzewania komórek.

Opisane doświadczenia to dobry początek, ale ich przeprowadzenie nie należy do łatwych: jednoczesne śledzenie położenia wielu regionów genomu za pomocą mikroskopu jest nużącym zadaniem. Problem ten może niedługo zostać rozwiązany dzięki metodzie Hi-C opracowanej przez Joba Dekkera z University

of Massachusetts Medical School. Pozwala ona błyskawicznie uzyskać trójwymiarowy obraz genomu w wyniku chemicznego związania wszystkich regionów chromosomów, które stykają się ze sobą w jądrze. Wykorzystanie Hi-C powinno w niedalekiej przyszłości umożliwić biologom określanie lokalizacji chromosomów w jądrach różnych tkanek, w różnych momentach i warunkach. Zestawienie tych danych z listami aktywnych i nieaktywnych genów pozwoli w bezprecedensowy sposób ocenić, jak organizacja jądra komórkowego wpływa na jego funkcjonowanie, a jej zaburzenia – na rozwój chorób.

Opracowanie pierwszego szkicu sekwencji genomu ludzkiego wymagało 10 lat wyjątkowej pracy. Jej znajomość nie zadowala biologów zajmujących się funkcjonowaniem genomu w komórkach – chcą wiedzieć więcej i dopiero zaczynają odkrywać, jak zachowują się genomy w swoim naturalnym otoczeniu. To niezwykle ciekawe i złożone przedsięwzięcie zajmie im zapewne znacznie więcej czasu niż sekwencjonowanie, od którego wszystko się zaczęło. ■

JEŚLI CHCESZ WIEDZIEĆ WIĘCEJ

- The Nucleus.** Red. Tom Misteli i David L. Spector; Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2010.
Comprehensive Mapping of Long-Range Interactions Reveals Folding Principles of the Human Genome. Erez Lieberman-Aiden i in.; *Science*, tom 326, s. 289-293; 9 X 2009.
Dynamic Genome Architecture in the Nuclear Space: Regulation of Gene Expression in Three Dimensions. Christian Lanctôt i in.; *Nature Reviews Genetics*, tom 8, nr 2, s. 104-115; 11/2007.
Beyond the Sequence: Cellular Organization of Genome Function. Tom Misteli; *Cell*, tom 128, nr 4, s. 787-800; 11/2007.
Cell Biology: Chromosome Territories. Karen J. Meaburn i Tom Misteli; *Nature*, tom 445, s. 379-381; 25 I 2007.
The Cell Nucleus and Aging: Tantalizing Clues and Hopeful Promises. Paola Scaffidi, Leslie Gordon i Tom Misteli; *PLoS Biology*, tom 3, nr 11, e395; XI/2005.