

O śmieciach

„Zapadła grobowa cisza”. Tak Barbara McClintock wspominała reakcję publiczności, gdy w 1951 roku po raz pierwszy publicznie przedstawiła rewolucyjne odkrycie „skaczących genów”. Wówczas mało kto śmiał wierzyć, że kawałki chromosomów mogą sobie ot tak, przemieszczać się z miejsca na miejsce.

Połowa naszego DNA składa się z różnego rodzaju „elementów ruchomych”, a u niektórych roślin stanowią one 90% ich DNA. Są to sekwencje, które potrafią poruszać się w obrębie genomu: wycinać lub kopiować się i wstawiać w inny obszar DNA. Przez wiele lat uważano, że to tylko genomowe śmieci, których jedyną funkcją jest powielanie się. Dziś wiadomo, że pełnią ważną rolę w ewolucji, wpływając na sekwencje kodujące białek i regulujące działanie genów.

Transpozony L1 (od „transpozycji” – zmiany położenia w genomie; termin wymyślony przez McClintock) są najbardziej aktywnymi sekwencjami ruchomymi genomu człowieka. Stanowią około 6% naszego genomu, a spośród pół miliona kopii około 50 wciąż jest aktywnych (tzn. wykrywa się ich „ruchy” w DNA współczesnych ludzi). Są tzw. retrotranspozonami, ponieważ mechanizm ich powielania jest nieco podobny do retrowirusowego i obejmuje etapy: przepisania (transkrypcji) transpozonomowego DNA na RNA, przepisania RNA na DNA (czyli odwrotną transkrypcję) i wstawienie tego DNA w nowe miejsce (powielają się na zasadzie „kopiuj i wklej”). L1 są samowystarczalne, kodują bowiem białka, które umożliwiają transpozycję.

Transpozony Ac/Ds, które odkryła McClintock badając kukurydzę, są transpozonomami DNA, i przemieszczają się według mechanizmu „wytnij i wklej” (specjalne białka, kodowane przez transpozon, wycinają go z pierwotnej lokalizacji i wklejają w inne miejsce). Podobne do nich sekwencje występują także w genomie współczesnych ludzi; nie są aktywne i jest ich dużo mniej niż retrotranspozonów.

McClintock udało się dostrzec taką transpozycję dzięki obserwacji preparatów mikroskopowych chromosomów kukurydzy. Wybarwiała je w sposób umożliwiający dokładne rozróżnienie poszczególnych odcinków chromosomów. Wycięcie transpozonu powodowało, po pierwsze, zaburzenie kształtu chromosomu, a po drugie, zmianę wzoru jego barwienia. Brakujący fragment pojawiał się za to gdzieś indziej na chromosomie, znów powodując jego odkształcenie i zmianę barwienia.

Dziś transpozony wykrywa się techniką PCR i dzięki znajomości sekwencji genomów. Zajście transpozycji w przypadku „wytnij i wklej” potwierdza się porównując sekwencje rodziców i dzieci (jeśli transpozycja zaszła

w komórkach płciowych rodziców) lub różnych tkanek (jeśli zaszła w komórkach somatycznych organizmu); transpozony DNA zwykle przesuwają się o niewielką odległość od poprzedniej pozycji. Transpozycja „kopiuj i wklej” jest trudniejsza do wykrycia, o ile nie dysponujemy całymi genomami do porównania. Chyba, że zaszła w obrębie jakiegoś genu.

Transpozony Ac/Ds obserwowane przez McClintock poruszały się po chromosomie 9, który zawiera wiele genów kodujących białka biorące udział w wytwarzaniu barwników liści i kolb kukurydzy. Wstawienie jakiegokolwiek sekwencji w obrębie genu prawie zawsze powoduje jego uszkodzenie, co w tym przypadku powodowało odmienne ubarwienie roślin. McClintock do swoich badań wybierała te o charakterystycznych plamach na liściach czy różnokolorowych ziarnach w kolbie.

Dziś znanych jest 35 przypadków ludzkich chorób, wywołanych transpozycją różnego rodzaju sekwencji ruchomych. Transpozycje powodują m.in. niektóre przypadki hemofilii, dystrofii mięśniowej czy raka jelita grubego. Ale nie wszystkie skutki aktywności transpozonów są szkodliwe.

Znane są przypadki, gdy wstawienie transpozonu w obrębie genu spowodowało powstanie nowego, funkcjonalnego białka. Czasem fragmenty transpozonów stają się częściami normalnych genów albo sekwencji regulujących ich działanie. Najbardziej niezwykłym przykładem pomocy ze strony transpozonów są geny przeciwciał. Za ogromne zróżnicowanie tych białek produkowanych przez organizm człowieka (potrafimy wytworzyć przeciwciała przeciwko praktycznie dowolnemu antygenowi) odpowiadają enzymy, które kodowane są przez geny funkcjonalnie i strukturalnie przypominające transpozony DNA.

Obecność tak wielu podobnych sekwencji w genomie bardzo sprzyja rekombinacji – wymianie podobnych fragmentów chromosomów podczas podziału komórki. Rekombinacja jest ważnym źródłem zróżnicowania organizmów, które jest niezbędne do działania doboru naturalnego.

Na zakończenie wypada jeszcze wspomnieć o *Alu*, transpozonie, który odniósł największy ewolucyjny sukces spośród wszystkich sekwencji ruchomych. Jest to tym bardziej niezwykle, że ten 300-nukleotydowy fragment DNA niczego nie koduje i pojawił się w ewolucji bardzo późno – mają go tylko ssaki. Mimo tego stanowi w sile 1100000 kopii blisko 10% naszego genomu! *Alu* jest „pasożytem pasożytów” – powiela się wykorzystując retrotranspozony L1. Ogromna większość znanych przypadków pozytywnego i negatywnego wpływu transpozonów na genom dotyczy właśnie *Alu*. To głównie dzięki nim zaczęto myśleć o transpozonach nie jak o „samolubnych śmieciach”, ale jak o „magazynie części zamiennych”, które organizmy mogą wykorzystywać na wiele sposobów w procesie ewolucji.

Anna LORENC, Jarek BRYK