

Obrona śmieciowego DNA

24 maja 2014

Genomy są jak książki życia. Do niedawna jednak ich okładki były zamknięte. Teraz wreszcie możemy otworzyć książkę i obejrzeć strona za stroną. Nasz rozumienie tego, co widzimy, jest jednak skromne. Nadal nie jesteśmy pewni, jak duża część naszego genomu koduje informacje, które są ważne dla naszego przeżycia, a jak dużo jest po prostu posiekany wypełniaczem.

Dzisiaj jest dobry dzień, by zanurzyć się w debatę o tym, z czego składa się genom, dzięki publikacji ciekawego komentarza Alexa Palazzo i Ryana Gregory'ego w „PLOS Genetics”. Nosi tytuł: “The Case for Junk DNA”.

Debata nad genomem może przyprawić o zawrót głowy. Odkryłem, że najlepszym na to lekarstwem jest trochę historii. Ta historia zaczyna się na początku lat 1900.

Genetycy wiedzieli wówczas, że posiadamy geny – czynniki przekazywane przez rodziców potomstwu, które mają wpływ na nasze organizmy – ale nie wiedzieli, z czego zrobione są geny.

Zaczął się to zmieniać w latach 1950. Naukowcy zrozumieli, że geny zbudowane są z DNA, a potem doszli do tego, jak geny kształtują naszą stronę biologiczną.

Nasz DNA jest łańcuchem jednostek zwanych nukleotydami. Odczytuję je na odcinku DNA – będącym genem – i budują cząsteczkę o nazwie RNA z komplementarną sekwencją zasad. Komórka używa następnie RNA jako przewodnika do budowania białka. Nasze organizmy zawierają wiele różnych białek, które nadają im strukturę i wykonują zadania, takie jak trawienie żywności.

Ale w latach 1950 naukowcy zaczęli odkrywać odcinki DNA poza regionami kodującymi białka, które także są ważne. Te tak zwane elementy regulatorowe działają jak przełączniki dla

kodujących białka genów. Białko, przyczepiające się do jednego z tych przełączników, może skłonić komórkę do wyprodukowania dużej ilości białek z danego genu. Albo też może całkowicie zamknąć ten gen.

Równocześnie naukowcy znajdowali także w genomie odcinki DNA, które wydawały się nie być ani kodującymi białka genami, ani elementami regulatorowymi. Na przykład w latach 1960. Roy Britten i David Kohne znaleźli setki tysięcy powtarzających się sekwencji DNA, z których każdy okazał się mieć tylko kilkaset zasad. Wiele z tych powtarzających się sekwencji było produktami wirusopodobnych odcinków DNA. Te kawałki „samolubnego DNA” tworzyły kopie samych siebie, które wstawiały z powrotem do genomu. Następnie mutacje redukowały to do beczynnych fragmentów.

Inni naukowcy znaleźli dodatkowe kopie genów, które doznały mutacji niepozwalającej im na tworzenie białek – stały się znane pod nazwą pseudogenów.

Wiemy teraz, że ludzki genom zawiera około 20 tysięcy kodujących białka genów. Może to brzmieć jak bardzo dużo materiału genetycznego. Ale stanowi to zaledwie 2 procent genomu. Niektóre rośliny dochodzą do większych skrajności. Podczas gdy my mamy około 3,2 miliarda par zasad w naszym genomie, cebule mają 16 miliardów, z których większość to powtarzające się sekwencje i wirusopodobny DNA.

Reszta genomu stała się dla naukowców tajemniczą puszcza. Wybierali się na wyprawy, żeby mapować te niekodujące regiony i próbowali zrozumieć, z czego one się składają.

Okazało się, że niektóre segmenty DNA miały funkcje, chociaż nie kodowały białek ani nie służyły jako przełączniki. Na przykład, czasami nasze komórki wytwarzają cząsteczki RNA, które nie służą po prostu jako matryca dla białek. Zamiast tego mają własne zadania, takie jak wyczuwanie substancji chemicznych w komórce. A więc te odcinki DNA także uważane są

za geny – tylko geny niekodujące białek.

Wraz z badaniem genomu pojawiło się wiele nazw, a niektóre z nich są używane w dezorientujący, a czasami beztroski sposób. „Niekodujący DNA” stał się skrótem dla DNA, które nie koduje białek. Ale niekodujący DNA może nadal pełnić funkcję, taką jak wyłączanie genów lub produkowanie użytecznych cząsteczek RNA.

Naukowcy zaczęli także mówić o “śmieciowym DNA”. Różni naukowcy używali tego terminu do określania różnych rzeczy. Genetyk japoński Susumu Ohno użył tego terminu, kiedy rozwijał teorię tego, jak DNA ulega mutacjom. Ohno wyobrażał sobie przypadkowo duplikowane geny kodujące białka. Następnie pojawiały się mutacje w nowych kopiach tych genów. W kilku wypadkach mutacja dawała nowym kopiom genów nową funkcję. W większości wypadków jednak, po prostu zabijała te geny. O tych bezużytecznych, dodatkowych kopiach genów mówił jako o śmieciowym DNA. Inni ludzie używali tego terminu szerzej, do każdego kawałka DNA, który nie miał funkcji.

A potem – jak przy przecinaniu się strumieni protonów w Pogromcach duchów – śmieciowy DNA i niekodujący DNA mieszały się. Czasami naukowcy odkrywali odcinek niekodującego DNA, który miał funkcję. Mogli wyciąć z jajeczka ten segment DNA i stwierdzali, że nie mogło się rozwijać. BUM! – natychmiast pojawiał się komunikat prasowy oświadczający, że niekodujący DNA został zlekceważony jako śmieć, ale proszę!, niekodujący DNA potrafi jednak coś zrobić.

Biorąc pod uwagę, że element regulatorowe zostały odkryte w latach 1950. (odkrycie nagrodzono Nagrodą Nobla) jest to zwyczajnie nielogiczne.

Niemniej pozostaje warte zadania pytanie: Jak duża część genomu ma funkcję? Ile z genomu jest śmieciem?

Dla Brittena i Kohne’a myśl, że powtarzający się DNA jest bezużyteczny, była “odrażająca”. Na pozór z powodów

estetycznych woleli myśl, że ma funkcje, które jeszcze nie zostały odkryte.

Inni jednak twierdzili, że powtarzający się DNA (i pseudogeny, i tak dalej) są tylko śmieciami – resztkami niepełnosprawnego materiału genetycznego, który przenosimy przez pokolenia. Gdyby większość genomu była funkcjonalna, to trudno zrozumieć, dlaczego potrzeba pięciokrotnie więcej funkcjonalnego DNA dla zrobienia cebuli niż człowieka – lub wyjaśnić olbrzymi rozrzut wielkości genomów:

Z Palazzo i Gregory, PLOS Genetics 2014. Rozmiar genomu podany w tysiącach zasad. Gwiazdka oznacza ludzi.

W ostatnich latach konsorcjum naukowców przeprowadziło projekt o nazwie Encyklopedia Elementów DNA (w skrócie ENCODE), żeby sklasyfikować wszystkie części genomu. Żeby zobaczyć, czy niekodujący DNA jest funkcjonalny, sprawdzali białka, które były do niego przyłączone – być może włączające elementy regulatorowe. Znaleźli ich dużo.

“Te dane umożliwiły nam przypisanie funkcji biochemicznych 80% genomu, szczególnie poza dobrze zbadanymi regionami kodującymi białka” – poinformowali.

Pismo “Science” przełożyło ten wniosek na tytuł: [“ENCODE Project writes eulogy for junk DNA”](#) („Projekt ENCODE pisze epitafium dla śmieciowego DNA”).

Wielu obrońców śmieci zaatakowało ten wniosek – lub, dokładniej mówiąc, to jak badania przełożyły się na komunikat prasowy, a potem na artykuły w gazetach. W nowej recenzji Palazzo i Gregory przedstawili kilka głównych zastrzeżeń.

Na przykład, tylko to, że białka chwytają się kawałka DNA, nie znaczy, że w pobliżu jest gen, który robi coś pożytecznego. Ten odcinek może po prostu mieć przypadkiem właściwą sekwencję, by skłonić białko do przyłączenia się do niego.

A nawet jeśli z fragmentu DNA powstaje RNA, to RNA może nie mieć żadnej funkcji. Komórka może przypadkowo wytworzyć cząsteczki RNA, które następnie tnie na kawałki.

Gdybym miał zgadywać, dlaczego Britten i Kohne uważają śmieciowy DNA za odrażający, to prawdopodobnie ma to coś wspólnego z ewolucją. Darwin pokazał, jak dobór naturalny może przekształcić populację i jak, po milionach lat, może dawać adaptacje. W latach 1900. genetycy zamienili jego koncepcję w nowoczesną teorię. Geny, które podnosiły możliwość rozmnażania się, mogły stać się częstsze, podczas gdy te, które tego nie robiły, mogły być wyeliminowane z populacji. Można by spodziewać się, że dobór naturalny pozostawi genom w większości wypełniony w pełni funkcjonalnym materiałem.

Palazzo i Gregory natomiast argumentują, że ewolucja powinna produkować śmieci. Powód związany jest z faktem, że w pewnych sytuacjach dobór naturalny może być dość słaby. Im mniejsza populacja, tym mniej skuteczny jest dobór naturalny w faworyzowaniu dobroczynnych mutacji. W małej populacji mutacja rozprzestrzenia się, nawet jeśli nie jest dobroczynna. A w porównaniu do bakterii populacja ludzka jest bardzo mała. (technicznie mówiąc jej „efektywna wielkość populacji” jest mała – przeczytaj link, gdzie jest wyjaśnienie różnicy). Kiedy w naszym genomie nabudowuje się niefunkcjonalny DNA, doborowi naturalnemu jest trudniej się go pozbyć, niż gdybyśmy byli bakterią.

Podczas gdy śmieci są spodziewane, genom wolny od śmieci nie jest. Palazzo i Gregory opierają to twierdzenie na koncepcie o wzbudzającej respekt nazwie krach mutacyjny.

A tak to działa. Powiedzmy, że rozmnaża się populacja żab. Za każdym razem, kiedy powstaje nowa kijanka, nabywa ona pewną liczbę mutacji. Kilka z tych mutacji może być dobroczynnych. Reszta będzie neutralna lub szkodliwa. Jeśli mutacje szkodliwe powstają w tempie zbyt szybkim, by wyplenił je dobór naturalny, zaczynają one gromadzić się w genomie. Populacja

staje się ogólnie bardziej chora i ma mniej potomstwa. W końcu mutacje doprowadzą do wymarcia całej populacji.

Krach mutacyjny ustanawia górną granicę tego, ile genów może mieć organizm. Jeśli żaba ma 10 tysięcy genów, to jest to 10 tysięcy potencjalnych miejsc, gdzie mogą pojawić się szkodliwe mutacje. Jeśli żaba ma 100 tysięcy genów, to ma dziesięć razy więcej takich miejsc.

Oszacowania ludzkich mutacji sugerują, że gdzieś między 70 a 150 mutacji genom pojawia się w genomie każdego noworodka. Opierając się na ryzyku krachu mutacyjnego Palazzo i Gregory oceniają, że tylko dziesięć procent genomu może być funkcjonalne*. Pozostałe dziewięćdziesiąt procent musi być śmieciowym DNA. Jeśli mutacja zmienia śmieciowy DNA, nie wyrządza żadnej szkody, ponieważ śmieci i tak niczego dobrego dla nas nie robią. Gdyby nasz genom był w 80 procentach funkcjonalny – liczba podawana, kiedy pojawiły się wyniki projektu ENCODE – to wymarlibyśmy.

Może to zabrzmieć banalnie, ale uważam, że debata o śmieciowym DNA prawdopodobnie zakończy się gdzieś pomiędzy tymi dwiema skrajnościami. Czy cały genom jest funkcjonalny? Nie. Czy wszystko poza kodującymi białka genami to śmieci? Nie – już od ponad 50 lat wiemy, że niekodujący DNA może być funkcjonalny. Nawet jeśli „tylko” dziesięć procent genomu okaże się funkcjonalne, to jest to olbrzymi zbiór DNA. Jest sześć razy większy niż DNA znaleziony we wszystkich naszych kodujących białka genach. Mogą być tysiące cząsteczek RNA, które naukowcy dopiero muszą zrozumieć.

Nawet jeśli dziewięćdziesiąt procent genomu okaże się śmieciem, nie znaczy to, że te śmieci są nieważne dla naszej ewolucji. Jak pisałem w zeszłym tygodniu w „New York Times”, wiele nowych, kodujących białka genów wyewoluowało z tych niekodujących regionów. Ponadto znaczna część naszego genomu składa się z wirusów i od czasu do czasu ujarzmiamy te wirusowe geny, żeby wykonywały pracę dla naszych organizmów.

Śmieci są częścią nas i także pomagają w uczynieniu nas tym, kim jesteśmy.

*Mam na myśli funkcjonalny w kategoriach swojej sekwencji. DNA może nadal robić coś ważnego strukturalnie – na przykład, pomagać cząsteczkom zaginać się w jakiś konkretny sposób.”

Autor: Carl Zimmer

Tłumaczenie: Małgorzata Koraszewska

Konsultacja merytoryczna tłumaczenia: dr Karol Zub

Źródło oryginalne: [The Loom](#)

Źródło polskie: [Listy z naszego sadu](#)

O AUTORZE

Carl Zimmer – wielokrotnie nagradzany amerykański dziennikarz naukowy publikujący często na łamach „New York Times” „National Geographic” i innych pism. Autor 13 książek, w tym „Parasite Rex” oraz „The Tangled Bank: An introduction to Evolution”. Prowadzi blog „The Loom” publikowany przy „National Geographic”.