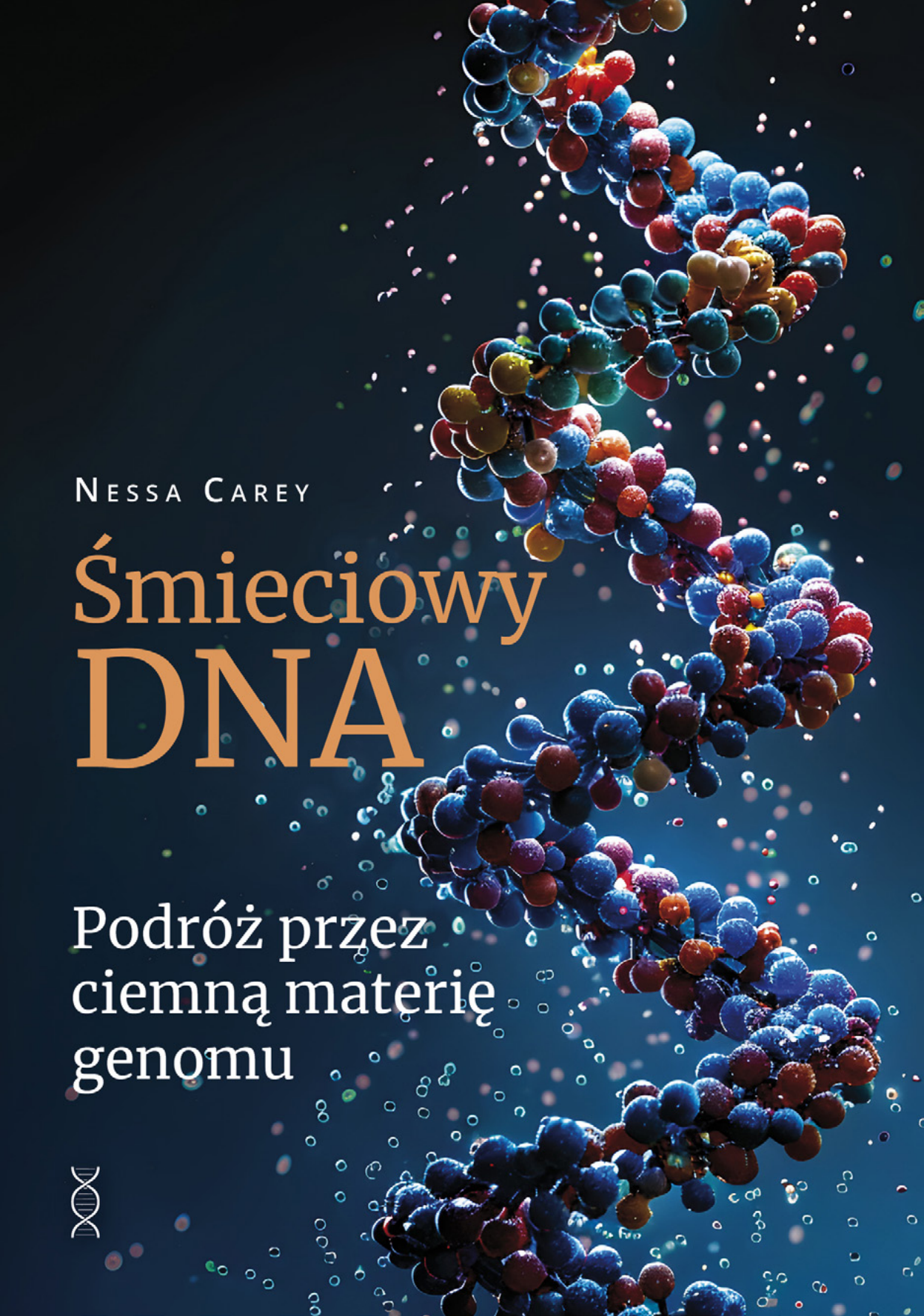




NESSA CAREY

Śmieciowy DNA

Podróż przez
ciemną materię
genomu



Śmieciowy DNA

NESSA CAREY

Śmieciowy DNA

Podróż przez
ciemną materię
genomu



Warszawa 2025

Tytuł oryginału
Junk DNA: A Journey Through the Dark Matter of the Genome

Original edition published in the UK in 2015 by Icon Books Ltd,
Omnibus Business Centre, 39–41 North Road, London N7 9DP

Copyright ©2015 Nessa Carey

Copyright © for the Polish edition by Fundacja En Arche, Warszawa 2025

Przekład
Dariusz Sagan

Redaktor prowadzący
Jacek Fronczak

Redakcja merytoryczna
dr Grzegorz Malec

Redakcja językowa
Jacek Fronczak

Korekta
Joanna Morawska

Projekt okładki
Jadwiga Topolowska

Projekt graficzny
Maria Rośliniec

Skład
Maria Anna Szyprzak

Ilustracja na okładce
Pixabay

Wydanie I

ISBN 978-83-68119-10-7

Fundacja En Arche
al. Niepodległości 124, lok. 26
02-577 Warszawa
biuro@enarche.pl
Księgarnia internetowa
enarche.pl/ksiegarnia/

*Abi Reynolds,
która zawsze stoi u mojego boku,
i Sheldonowi
– dobrze Cię znowu widzieć.*

Spis treści

<u>Podziękowania</u>	<u>9</u>
<u>Uwagi terminologiczne</u>	<u>11</u>
<u>Wprowadzenie do zagadnienia ciemnej materii genomu</u>	<u>13</u>
<u>Rozdział 1.</u> <u>Dlaczego ciemna materia ma znaczenie</u>	<u>19</u>
<u>Rozdział 2.</u> <u>Kiedy ciemna materia staje się naprawdę bardzo ciemna</u>	<u>25</u>
<u>Rozdział 3.</u> <u>Gdzie podziały się te wszystkie geny?</u>	<u>37</u>
<u>Rozdział 4.</u> <u>Przedłużony pobyt</u>	<u>49</u>
<u>Rozdział 5.</u> <u>Wszystko się kurczy, gdy się starzejemy</u>	<u>59</u>
<u>Rozdział 6.</u> <u>Dwa to liczba doskonała</u>	<u>75</u>
<u>Rozdział 7.</u> <u>Malowanie za pomocą śmieci</u>	<u>91</u>
<u>Rozdział 8.</u> <u>Długa gra</u>	<u>107</u>
<u>Rozdział 9.</u> <u>Dodawanie koloru do ciemnej materii</u>	<u>123</u>
<u>Rozdział 10.</u> <u>Dlaczego rodzice uwielbiają śmieci</u>	<u>133</u>

<u>Rozdział 11.</u>	
<u>Śmieci z misją</u>	<u>151</u>
<u>Rozdział 12.</u>	
<u>Włączanie i wzmacnianie</u>	<u>163</u>
<u>Rozdział 13.</u>	
<u>Ziemia niczyja</u>	<u>179</u>
<u>Rozdział 14.</u>	
<u>Projekt ENCODE – Wielka Nauka bada śmieciowy DNA</u>	<u>189</u>
<u>Rozdział 15.</u>	
<u>Bezglłowe królowe, dziwne koty i tęgie myszy</u>	<u>203</u>
<u>Rozdział 16.</u>	
<u>Zagubione w nietranslacji</u>	<u>219</u>
<u>Rozdział 17.</u>	
<u>Dlaczego Lego jest lepsze od Airfix</u>	<u>237</u>
<u>Rozdział 18.</u>	
<u>Małe może być potężne</u>	<u>255</u>
<u>Rozdział 19.</u>	
<u>Leki są skuteczne (czasami)</u>	<u>271</u>
<u>Rozdział 20.</u>	
<u>Świeciółko w ciemności</u>	<u>283</u>
<u>Dodatek.</u>	
<u>Omawiane w tekście głównym ludzkie choroby, w których podejrzewa się udział śmieciowego DNA</u>	<u>289</u>
<u>Bibliografia</u>	<u>295</u>
<u>Indeks osobowy</u>	<u>325</u>
<u>Indeks rzeczowy</u>	<u>327</u>

Podziękowania

Jestem szczęśliwa, że przy pisaniu drugiej książki wciąż miałam wsparcie znakomitego agenta Andrew Lownie’ego oraz wspaniałych wydawców. Spośród pracowników Icon Books chciałabym podziękować zwłaszcza Duncanowi Heathowi, Andrew Furlowowi i Robertowi Sharmanowi, nie zapominając jednak o ich dawnych kolegach – Simonie Flynnie i Henrym Lordzie. Pracownicy Columbia University Press, którym jestem bardzo wdzięczna, to Patrick Fitzgerald, Bridget Flannery-McCoy i Derek Warker.

Jak zawsze, rozrywkę i inspirację zapewniali mi niezwykle ludzie. Udział w tym przedsięwzięciu mieli Conor Carey, Finn Carey i Gabriel Carey, a spoza mojego genetycznego klanu chciałabym podziękować również Ionie Thomas-Wright. Bezustanne wsparcie i stopy herbatników zapewniała mi moja zawsze cierpliwa, wspaniała teściowa Lisa Doran.

Od momentu ukazania się mojej pierwszej książki ogromną przyjemność sprawiały mi liczne wystąpienia przed słuchaczami, którzy nie mieli wiedzy specjalistycznej. Różnych organizacji, od których otrzymałam zaproszenie, jest zbyt wiele, bym mogła wymienić je z nazwy, ale ich przedstawiciele wiedzą, kogo mam na myśli. Był to dla mnie ogromny przywilej, a same wystąpienia były bardzo inspirujące. Dziękuję wszystkim.

Na koniec dziękuję Abi, która łaskawie wybaczyła mi, że – pomimo moich obietnic – wciąż nie odbyłam tej lekcji tańca towarzyskiego.

Uwagi terminologiczne

Pisanie książki o śmieciowym DNA sprawia trudności związane ze stosowaną terminologią, ponieważ termin „śmieciowy DNA” stale zmienia odniesienie. Po części jest tak dlatego, że nowe dane ciągle zmieniają naszą perspektywę. Gdy tylko wykaże się, że jakiś fragment śmieciowego DNA pełni funkcję, niektórzy naukowcy mówią (całkiem logicznie), że nie jest on śmieciowy. Takie podejście niesie jednak ryzyko, że zapomnimy, jak radykalnie przez ostatnie lata zmieniała się nasza wiedza o genomie.

Zamiast tracić czas na mozolne przedzieranie przez tę terminologiczną mgłę, przyjąłam najbardziej skrajne podejście. Wszystko, co nie koduje białek, uznaję za śmieciowe – tak jak było dawniej (w drugiej połowie XX wieku). Puryści będą mieli używanie, ale nie szkodzi. Jeśli zapytamy trzech różnych naukowców, co według nich znaczy termin „śmieciowy”, to prawdopodobnie uzyskamy cztery różne odpowiedzi. Lepiej więc przyjąć prosty punkt wyjścia.

W punkcie wyjścia przyjmuję też, że termin „gen” odnosi się do fragmentu DNA, który koduje białko. Ta definicja będzie ulegała zmianie w dalszych partiach książki.

Po opublikowaniu mojej pierwszej książki *The Epigenetics Revolution* [Rewolucja epigenetyczna] zdałam sobie sprawę, że czytelnicy mają dwa różne podejścia do nazw genów. Niektórzy ludzie lubią wiedzieć, o którym genie jest mowa, ale inni uważają, że ta informacja bardzo niekorzystnie wpływa na płynność czytania. Tym razem w tekście głównym używam więc nazw konkretnych genów tylko wtedy, gdy jest to absolutnie konieczne. Z myślą o tych, którzy chcieliby te nazwy znać, umieszczam je w przypisach dolnych (w przypisach podaję też odpowiednie dane bibliograficzne).

Wprowadzenie do zagadnienia ciemnej materii genomu

Wyobraźmy sobie scenariusz sztuki, filmu lub programu telewizyjnego. Ktoś oczywiście może przeczytać go, jakby czytał książkę. Scenariusz stanie się jednak znacznie bardziej przemawiający, kiedy posłuży do wytworzenia czegoś. Stanie się czymś więcej niż ciągiem słów na papierze, gdy przeczyta się go na głos albo – jeszcze lepiej – gdy odegrają go aktorzy.

Z DNA jest podobnie. To najbardziej niezwykle scenariusz. Wykorzystując małeńki alfabet złożony z zaledwie czterech liter, zawiera on kod organizmów – od bakterii po słonie, od drożdży piwnych po płetwale błękitne. DNA umieszczony w probówce jest jednak dość nudny. Niczego nie robi. Staje się znacznie bardziej ekscytujący, kiedy komórka lub organizm wykorzystuje go do tworzenia czegoś. DNA służy jako kod do tworzenia białek, a białka są niezbędne do oddychania, pożywiania się, pozbywania się odpadów, rozmnażania się oraz do wszystkich innych czynności, bez których organizmy nie mogłyby żyć.

Białka są tak ważne, że w XX wieku naukowcy za ich pomocą definiowali, co rozumiemy pod pojęciem genu. Gen opisywano jako sekwencję DNA, która koduje białko.

Pomyślmy o najsłynniejszym scenarzyście w historii – Williamie Szekspirze. Wczucie się w jego sztuki może zająć chwilę, ponieważ język angielski mocno zmienił się przez setki lat po jego śmierci. Mimo to zawsze mamy pewność, że poeta pisał tylko te słowa, które mieli wypowiadać aktorzy.

Szekspir nie napisał na przykład następującego tekstu:

vjeqriugfrhbvruewhqoerahcxnqowhvgbutyunyhewq
icxhjafvurytnpemxoqp[etjhnuvrwwwebcxewmoipzo
wqmroseuiednrcvtycuxmqpzjmoimxdcnibyrvyiteb
anyhcuxqimokzqoxkmdcifwrvjhentbubygdecftywer
ftxunihzxqwemiuqwjipodqeootherpowhdyrmrxname
hnfeicvbrgytrchguthhhhhhhgcwouldupaizmjdpq
smellmjzufernngbyunasechuxhrtgcnionytiuongdjsi
oniodfnionihiyhoniosdreniokikiniourvjcxoiqweopap
qsweetwxmocviknoitrbiobeierrrrrruorytnihgfiwosw
akxdcjdrrfuhrqplwjkdhvmogmrfbvhncdjiwemxsklowe

Napisał tylko podkreślone słowa:

vjeqriugfrhbvruewhqoerahcxnqowhvgbutyunyhewq
icxhja~~f~~vurytnp~~m~~xoqp[etj~~h~~nuvrwwwebcxewmoipzo
wqm~~r~~oseuiednrcvtycuxmqpzjmoimx~~c~~dnibyrwv~~y~~teb
anyhcuxqimokzqoxkmdcifwrvjhentbubygdecftywer
ftxunihzxqwemiuqwjiqpodqe~~o~~therpowhdymrx~~n~~ame
hnfeicvbrgytrchguthhhhhhhgcwoulddupaizmjd~~p~~q
smellmjzufern~~n~~vgyunasechuxhrtgcnionytuiongdjsi
oniod~~e~~fnionihy~~h~~oniosdreniokikiniourvjcxoiqweopap
q~~s~~weetwxmocviknoitrbiobeierrrrrrruorytnihgfiwosw
akxdcjdrfuh~~r~~qplwjkdhvmogmr~~f~~bvhncdjiwemxsklowe

Czyli: *A rose by any other name would smell as sweet* [To, co zwiemy różą, słodko pachniałoby pod każdym innym imieniem¹].

Jeśli jednak przyjrzymy się scenariuszowi pisanemu przez DNA, to przekonamy się, że nie jest on tak sensowny i zwarty, jak ten wers Szekspira. Każdy region kodujący białko przypomina pojedyncze słowo dryfujące po oceanie nonsensu.

Przez lata naukowcy nie znali wyjaśnienia, dlaczego tak duża ilość naszego DNA nie koduje białek. Te niekodujące części określano z lekceważeniem jako „śmieciowy DNA”. Z wielu powodów przekonanie to stopniowo stawało się coraz trudniejsze do utrzymania.

Być może głównym powodem zmiany takiego podejścia była sama ilość śmieciowego DNA zawartego w naszych komórkach. Jednym z najbardziej szokujących odkryć, gdy w 2001 roku zsekwencjonowano cały genom człowieka, było to, że ponad 98 procent DNA w ludzkiej komórce to śmieci, które nie kodują żadnych białek. Powyższa analogia do Szekspira to w istocie uproszczenie. Z perspektywy genomu stosunek nonsensu do tekstu jest prawie cztery razy większy niż w powyższym przykładzie. Na każdą jedną niosącą sens literę przypada ponad 50 liter śmieciowych.

Można to zobrazować również w inny sposób. Wyobraźmy sobie, że odwiedzamy fabrykę samochodów, na przykład tych z górnej półki, jak Ferrari. Bylibyśmy bardzo zaskoczeni, gdyby na każde dwie osoby składające ten błyszczący, czerwony samochód sportowy przypadało 98 innych, które tylko siedzą i nic nie robią. Byłoby to niedorzeczne, a więc dlaczego coś takiego miałoby być sensowne w naszych genomach? Mimo że niedoskonałości w organizmach słusznie często traktujemy jako

¹ W. Shakespeare, *Romeo i Julia*, tłum. M. Słomczyński, Wydawnictwo Zielona Sowa, Kraków 2000, s. 43 (przyp. tłum.).

najmocniejsze świadectwo pochodzenia od wspólnych przodków (ludzie tak naprawdę nie potrzebują wyrostka robaczkowego), w przypadku śmieciowego DNA tych niedoskonałości byłoby po prostu zbyt dużo.

Znacznie bardziej prawdopodobnym scenariuszem w fabryce samochodów byłoby to, że na każde dwie osoby składające pojazd przypada 98 innych, które wykonują prace niezbędne do działania fabryki – pozyskiwanie środków, prowadzenie księgowości, reklamowanie produktu, wypłacanie pensji, czyszczenie toalet, sprzedaż aut i tak dalej. To prawdopodobnie znacznie lepszy model roli śmieci w naszym genomie. Białka możemy postrzegać jako finalne produkty potrzebne do życia, ale nigdy nie byłyby należycie tworzone i koordynowane bez udziału śmieciowego DNA. Dwie osoby mogą złożyć samochód, ale nie mogą utrzymać całej sprzedającej go firmy, a już na pewno nie zrobią z niej potężnej i odnoszącej sukcesy finansowe marki. Nie ma również sensu zatrudniać 98 osób, które myją podłogi, ani personelu odpowiadającego za salony wystawowe, jeśli nie ma czego sprzedawać. Cała organizacja funkcjonuje dopiero, gdy obecne są wszystkie jej elementy. Tak samo jest w przypadku naszych genomów.

Kolejnym zaskakującym odkryciem po zsekwencjonowaniu genomu człowieka było uświadomienie sobie, że niezwyklej złożoności ludzkiej anatomii, fizjologii, inteligencji i zachowania nie da się wyjaśnić za pomocą klasycznych modeli genów. Jeśli chodzi o liczbę genów kodujących białka, to ludzie mają ich mniej więcej tyle, ile proste mikroskopijne nicienie (około 20 000). Jeszcze bardziej zdumiewa to, że większość genów nicieni ma bezpośrednie odpowiedniki u ludzi.

Kiedy badacze głębiej przeanalizowali, co na poziomie DNA odróżnia ludzi od innych organizmów, stało się jasne, że geny nie mogą stanowić wyjaśnienia. W istocie tylko jeden czynnik genetyczny na ogół szedł w parze ze złożonością. Jedynymi cechami genomu, których liczba rosła wraz ze wzrostem złożoności zwierząt, były regiony śmieciowego DNA. Im bardziej złożony organizm, tym większy procent zawartego w nim śmieciowego DNA. Dopiero teraz naukowcy naprawdę rozważają kontrowersyjną ideę, że śmieciowy DNA może stanowić klucz do ewolucyjnej złożoności.

Pod pewnymi względami problem stwarzany przez te dane jest dość oczywisty. Jeśli śmieciowy DNA jest tak ważny, to co właściwie robi? Jaką odgrywa rolę w komórce, jeśli nie koduje białek? Staje się jasne, że w istocie śmieciowy DNA pełni wiele różnych funkcji, co w sumie nie powinno zaskakiwać, skoro jest go tak dużo.

Część śmieciowego DNA tworzy specyficzne struktury w chromosomach – ogromnych cząsteczkach, w których upakowany jest nasz DNA. Śmieciowy DNA zapobiega rozwinięciu się i uszkodzeniu naszego DNA. Gdy starzejemy się, te regiony

stają się coraz mniejsze, aż w końcu przekraczają krytyczne minimum. Wówczas nasz materiał genetyczny staje się podatny na potencjalnie katastrofalne w skutkach przestawienia, które mogą prowadzić do śmierci komórek lub nowotworów. Inne strukturalne regiony śmieciowego DNA pełnią funkcję punktów przyczepu, kiedy chromosomy są równo dzielone między różnymi komórkami potomnymi w trakcie podziału komórkowego. (Termin „komórka potomna” odnosi się do każdej komórki tworzonej w wyniku podziału komórki rodzicielskiej). Jeszcze inne regiony pełnią funkcję izolacyjną, ograniczając ekspresję genów do specyficznych regionów chromosomów.

Duża część naszego śmieciowego DNA nie pełni jednak wyłącznie funkcji strukturalnej. Nie koduje białek, ale koduje inny rodzaj cząsteczki, określanej mianem RNA. Ten śmieciowy DNA tworzy w komórce fabryki, pomagając w ten sposób produkować białka. Inne rodzaje cząsteczek RNA transportują do fabryk surowce potrzebne do ich produkcji.

Niektóre regiony śmieciowego DNA są genetycznymi intruzami, wywodzącymi się z genomów wirusów i innych mikroorganizmów, które wśliznęły się do ludzkich chromosomów niczym genetyczni uśpieni szpiedzy. Pozostałości tych od dawna już martwych organizmów potencjalnie zagrażają komórce, osobnikowi, a czasem nawet całym populacjom. Komórki ssaków wytworzyły wiele mechanizmów umożliwiających wyciszenie wirusowych elementów, ale mechanizmy te mogą ulec uszkodzeniu. Kiedy tak się stanie, to skutki mogą być względnie łagodne – na przykład zmiana ubarwienia futra u danego szczepu myszy, ale też znacznie bardziej dramatyczne – na przykład zwiększenie ryzyka nowotworu.

Główną rolą śmieciowego DNA, dostrzeżoną dopiero w ostatnich kilku latach, jest regulacja ekspresji genów, która czasem może wywierać ogromny i zauważalny wpływ na osobnika. Pewien konkretny fragment śmieciowego DNA jest absolutnie niezbędny do zagwarantowania zdrowego wzorca ekspresji genów u zwierząt płci żeńskiej. Skutki jego działania dostrzegane są w wielu różnych sytuacjach. Prozaicznym przykładem jest kontrola wzorców ubarwienia futra u kotów o umaszczeniu szylkretowym. W najskrajniejszym przypadku ten sam mechanizm wyjaśnia również, dlaczego identyczne bliźnięta płci żeńskiej mogą mieć odmienne objawy jakiejś dziedzicznej choroby genetycznej. Czasem może to przyjmować tak skrajną formę, że jedno z bliźniąt ma poważne, zagrażające życiu zaburzenie, a drugie jest zupełnie zdrowe.

Podejrzewa się, że tysiące regionów śmieciowego DNA reguluje sieci ekspresji genów. Działają one niczym wskazówki sceniczne w genetycznym scenariuszu, ale o złożoności, której nigdy nie widzielibyśmy w teatrze. Zapomnijmy o wskazówce:

„Wychodzi, ścigany przez niedźwiedzia”². Należałoby mówić raczej o czymś w tym rodzaju: „Jeśli grasz *Hamleta* w Vancouver i *Burzę* w Perth, to zaakcentuj czwartą sylabę tego wersu *Makbeta*, chyba że w Mombasie jakaś amatorska grupa gra *Ryszarda III*, a w Quito pada deszcz”.

Badacze dopiero zaczynają odkrywać niuanse i korelacje w ogromnych sieciach śmieciowego DNA. Ten obszar badań budzi kontrowersje. Na jednym krańcu mamy naukowców utrzymujących, że dane eksperymentalne nie potwierdzają niekiedy bardzo daleko idących wniosków. Na drugim krańcu znajdują się ci, którzy czują, że całe pokolenie (albo i więcej) naukowców kurczowo trzyma się przestarzałego modelu i nie jest w stanie dostrzec lub zrozumieć nowego ładu świata.

Problem polega na tym, że narzędzia, które możemy wykorzystać do zbadania funkcji śmieciowego DNA, wciąż są dość słabo rozwinięte. Czasem może to utrudniać badaczom posłużenie się metodami eksperymentalnymi w celu sprawdzenia ich hipotez. Pracujemy nad tym względnie od niedawna. Niekiedy musimy jednak pamiętać, aby odejść od stołu laboratoryjnego i maszyn, którymi się wspomagamy. Wyniki eksperymentów otaczają nas każdego dnia, ponieważ przyroda i ewolucja miały miliardy lat na wypróbowanie wszelkich rodzajów zmian. Nawet krótka geologiczna chwila, która reprezentuje pojawienie się i rozprzestrzenienie naszego gatunku, wystarczyła do przeprowadzenia większej liczby eksperymentów, niż mogą pomarzyć ludzie w fartuchach laboratoryjnych. W związku z tym w niniejszej książce przedrzesz się przez ciemność, trzymając w dłoni pochodnię ludzkiej genetyki.

Istnieje wiele sposobów na rzucenie światła na ciemną materię naszego genomu. My zaczniemy od pewnego osobliwego, ale bezspornego faktu, który będzie stanowił dla nas punkt zaczepienia. Niektóre choroby genetyczne są powodowane przez mutacje w śmieciowym DNA i prawdopodobnie nie ma lepszego punktu wyjścia do naszej podróży po ukrytym uniwersum genomu.

² Jest to słynna wskazówka sceniczna w sztuce *Opowieść zimowa* pióra Williama Szekspira. Por. W. Shakespeare, *Opowieść zimowa*, tłum. S. Rossowski, w: *Dzieła Williama Szekspira, t. 5: Dramaty fantastyczne*, wyd. 2, Księgarnia Polska, Lwów 1895, s. 69–165 (przyp. tłum.).

Rozdział 1

Dlaczego ciemna materia ma znaczenie

Czasem życie okazuje się okrutne i sprawia problemy. Rozważmy przykład jednej rodziny. Urodził się chłopczyk, któremu nadano imię Daniel. Już przy narodzinach jego mięśnie były zwiotczale i nie mógł samodzielnie oddychać. Za sprawą intensywnej opieki medycznej Daniel przeżył, a mięśnie się ujędriły, dzięki czemu mógł oddychać i poruszać się. Kiedy dorastał, stało się jasne, że ma problemy z przyswajaniem wiedzy i to utrudni mu życie.

Sarah, matka Daniela, kochała go i codziennie się nim opiekowała. Kiedy przekroczyła trzydziesty rok życia, stało się to trudniejsze, ponieważ zaczęła mieć dziwne objawy. Jej mięśnie mocno sztywniały – miała problem z wypuszczeniem rzeczy, które chwyciła w dłoń. Musiała zrezygnować z wymagającej dużej zręczności pracy – naprawiania wyrobów ceramicznych. Jej mięśnie zaczęły słabnąć. Potrafiła sobie jednak jakoś radzić. Mając zaledwie 42 lata, Sarah nagle zmarła wskutek zaburzenia rytmu serca, czyli katastrofalnego w skutkach przerwania sygnałów elektrycznych, które odpowiadają za skoordynowane bicie serca.

Danielem musiała zaopiekować się matka Sarah – Janet. Było to dla niej trudne nie tylko z powodu upośledzenia wnuka, ale też ze względu na żalobę po przedwczesnej śmierci córki. W wieku 50 lat u Janet rozwinęła się zaćma, a w związku z tym jej wzrok był słabszy.

Wyglądało na to, że rodzina borykała się z bardzo niefortunną kombinacją niepowiązanych ze sobą problemów medycznych. Specjaliści dostrzegli jednak coś bardzo niezwykłego. Wzorzec – zaćma u matki, sztywność mięśni i wady serca u córki oraz zwiotczenie mięśni i problemy z przyswajaniem wiedzy u wnuka – zaobserwowano w przypadku wielu rodzin. Poszczególne rodziny mieszkaly w różnych zakątkach świata i żadna z nich nie była spokrewniona z inną.

Naukowcy zdali sobie sprawę, że mają do czynienia z chorobą genetyczną. Nadali jej nazwę „dystrofia miotoniczna” („miotoniczna” odnosi się do jędrności mięśni, a „dystrofia” oznacza zanik). Choroba występowała w każdym pokoleniu dotkniętej

nią rodziny. Średnio rzecz biorąc, jest 50 procent szans, że jeśli rodzic był chory, to zachoruje także dziecko. U mężczyzn i u kobiet występuje takie samo ryzyko zachorowania i przekazania choroby swoim dzieciom³.

Te cechy dziedziczne są typowe dla chorób powodowanych przez mutacje w jednym genie. Mutacja to po prostu zmiana normalnej sekwencji DNA. Zwykle dziedziczymy dwie kopie każdego genu w naszych komórkach – jedną po matce i jedną po ojcu. Wzorzec dziedziczności w przypadku dystrofii miotonicznej, kiedy choroba występuje w każdym pokoleniu, nazywany jest dominującym. W chorobach dominujących tylko jedna z dwóch kopii genu przenosi mutację. Jest to kopia odziedziczona po dotkniętym chorobą rodzicu. Ten zmutowany gen może powodować chorobę, mimo że komórki zawierają również normalną kopię. Zmutowany gen przejmuje w jakiś sposób „dominację” nad działaniem normalnego genu.

Dystrofia miotoniczna ma jednak także cechy bardzo różniące się od typowej choroby dominującej. Przede wszystkim choroby dominujące normalnie nie przybierają na sile, gdy są przekazywane dziecku przez rodzica. Nie ma powodu, dla którego miałyby tak być, ponieważ dotknięte chorobą dziecko dziedziczy taką samą mutację, co chory rodzic. Pacjenci cierpiący na dystrofię miotoniczną mieli objawy w coraz młodszym wieku, gdy choroba była przekazywana z pokolenia na pokolenie, co również jest nietypowe.

Dystrofia miotoniczna odbiegała od normalnego wzorca genetycznego także pod innym względem. Ciężką, dającą objawy już przy urodzeniu formę tej choroby – tę, na którą cierpiał Daniel – obserwowano wyłącznie u dzieci chorych matek. Ojcowie nigdy nie przekazywali tej ciężkiej formy choroby.

Na początku lat dziewięćdziesiątych XX wieku różne grupy badawcze wykryły zmianę genetyczną, która powoduje dystrofię miotoniczną. Jak przystało na niezwykle chorobę, ta mutacja też jest niezwykle. Gen powiązany z dystrofią miotoniczną zawiera krótką sekwencję DNA, która wielokrotnie się powtarza⁴. Ta sekwencja jest utworzona z trzech spośród czterech „liter”, które składają się na alfabet genetyczny wykorzystywany przez DNA. W genie odpowiadającym za dystrofię miotoniczną tę powtarzalną sekwencję tworzą litery C, T i G (czwartą literą alfabetu genetycznego jest A).

³ Informacje na temat tej choroby i jej podłoża genetycznego można znaleźć na stronie internetowej: www.omim.org – wpis #160900.

⁴ Więcej informacji na temat tej choroby por. w: *Myotonic Dystrophy*, „Medline Plus: Trusted Health Information for You”, <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/myotonic-dystrophy> [dostęp: 25 VIII 2024].

U osób niemających mutacji powodującej dystrofię miotoniczną może występować od pięciu do około 30 kopii tego motywu CTG, jedna po drugiej. Dzieci dziedziczą taką samą liczbę powtórzeń, jaką mają rodzice. Kiedy jednak liczba powtórzeń rośnie i jest większa niż 35, sekwencja staje się nieco niestabilna i może zmieniać liczbę powtórzeń, gdy rodzic przekazuje ją dziecku. Sekwencja staje się bardzo niestabilna, gdy ma ponad 50 kopii motywu. W takiej sytuacji rodzice mogą przekazywać dzieciom znacznie większą liczbę powtórzeń, niż mają sami. Wraz ze wzrostem długości powtórzeń objawy stają się cięższe i są łatwo zauważalne w młodszym wieku. To dlatego choroba nasila się z pokolenia na pokolenie, jak było w przypadku rodziny opisanej na początku rozdziału. Wykryto także, że tylko matki przekazują naprawdę dużą liczbę powtórzeń, co odpowiada za ciężki, dający objawy przy urodzeniu fenotyp.

Ciągły wzrost długości powtarzalnej sekwencji DNA to bardzo nietypowy mechanizm mutacji. Identyfikacja wydłużonego regionu powtórzeń powodującego dystrofię miotoniczną rzuciła jednak światło na coś jeszcze bardziej niezwykłego.

Szydełkowanie za pomocą DNA

Jeszcze niedawno mutacje w sekwencjach genów uważano za ważne nie ze względu na zmiany w samym DNA, lecz z powodu ich następstw. To jak błąd we wzorze szydełkowym. Błąd nie ma znaczenia, kiedy chodzi jedynie o zapiski na kartce papieru. Błąd staje się problemem dopiero wtedy, gdy szydełkujemy i przez błąd we wzorze szydełkowym robiony przez nas sweter ma dziurę albo wychodzą nam trzy rękawy w swetrze rozpinanym.

Gen (wzór szydełkowy) ostatecznie koduje białko (sweter). Częsteczki, które robią coś w naszych komórkach, to właśnie białka. Pełnią ogromną liczbę funkcji. Na przykład hemoglobina w krwinkach czerwonych rozprowadza tlen po naszych ciałach. Inne białko, insulina, wydzielane jest przez trzustkę, aby skłaniać komórki mięśniowe do przyjęcia glukozy. Tysiące innych białek pełnią oszałamiający wachlarz funkcji, dzięki którym możliwe jest życie.

Białka są utworzone z cegiełek budulcowych nazywanych aminokwasami. Mutacje na ogół zmieniają sekwencję tych aminokwasów. Może mieć to wiele następstw w zależności od mutacji i tego, gdzie znajduje się ona w genie. Nieprawidłowe białko może pełnić niewłaściwą funkcję w komórce albo być w ogóle нефункционалне.

Mutacja powodująca dystrofię miotoniczną nie zmienia jednak sekwencji aminokwasów. Zmutowany gen nadal koduje takie samo białko. Niezmiernie trudno było zrozumieć, jak mutacja powoduje chorobę, skoro z białkiem nie stało się nic złego.

Kuszące może być uznanie mutacji powodującej dystrofię miotoniczną za pewną osobliwość, która nie ma znaczenia w większości sytuacji biologicznych. Tym sposobem moglibyśmy ją zignorować i o niej zapomnieć. Okazało się jednak, że istnieją też inne tego typu mutacje.

Zespół łamliwego chromosomu X to najpowszechniejsza choroba dziedziczna prowadząca do obniżenia poziomu rozwoju intelektualnego. Matki zwykle nie mają żadnych objawów, ale przekazują chorobę swoim synom. Same nie chorują. Podobnie jak w przypadku dystrofii miotonicznej, tę chorobę również powoduje wzrost długości trzyliterowej sekwencji. W przypadku zespołu łamliwego chromosomu X tą sekwencją jest CCG. I tak jak w dystrofii miotonicznej, wzrost długości nie zmienia sekwencji białka kodowanego przez gen powiązany z zespołem łamliwego chromosomu X.

Ataksja Friedreicha to forma postępującego zaniku mięśni, w której objawy normalnie pojawiają się w późnym dzieciństwie lub wczesnym okresie dojrzewania. W odróżnieniu od dystrofii miotonicznej, rodzice zwykle nie są chorzy. Zarówno matka, jak i ojciec są tylko nosicielami. Każdy rodzic posiada jedną normalną i jedną nieprawidłową kopię odpowiedniego genu. Jeśli jednak dziecko dziedziczy zmutowaną kopię po każdym rodzicu, to rozwija się u niego choroba. Ataksję Friedreicha również powoduje wzrost długości trzyliterowej sekwencji – w tym przypadku GAA. I także w tym przypadku nie powoduje to zmiany sekwencji białka kodowanego przez zmutowany gen⁵.

Te trzy choroby genetyczne, tak różne, jeśli chodzi o historię rodzin, objawy i wzorce dziedziczenia, wskazują jednak naukowcom na coś całkowicie spójnego: istnieją mutacje, które mogą powodować choroby, nie zmieniając sekwencji aminokwasów w białku.

Niemożliwa choroba

Jeszcze bardziej zdumiewającego odkrycia dokonano kilka lat później. Istnieje jeszcze inna dziedziczna choroba zanikowa, w której mięśnie twarzy, łopatek i ramion stopniowo słabną i zanikają. Tę chorobę nazwano zgodnie z tym wzorcem – dystrofia twarzowo-łopatkowo-ramieniowa. Nie powinno być zaskakujące, że ze względu na tak skomplikowaną nazwę zwykle stosuje się skrót FSHD (od *facioscapulohumeral muscular dystrophy*). Objawy są zazwyczaj wykrywalne, gdy pacjent ma dwadzieścia kilka

⁵ Więcej informacji na temat tej choroby por. w: *Friedreich Ataxia*, „National Institute of Neurological Disorders and Stroke”, http://www.ninds.nih.gov/disorders/friedreichs_ataxia/detail_friedreichs_ataxia.htm [dostęp: 25 VIII 2024].

lat. Podobnie jak w przypadku dystrofii miotonicznej, jest to choroba dominująca przekazywana dziecku przez chorego rodzica⁶.

Naukowcy szukali mutacji powodującej FSHD przez wiele lat. W końcu ją namierzyli i okazało się, że jest to powtarzalna sekwencja DNA. W tym jednak przypadku mutacja bardzo różni się od trzyliterowych powtórzeń występujących w dystrofii miotonicznej, zespole łamliwego chromosomu X i ataksji Friedreicha. Jest to fragment liczący ponad 3000 liter. Możemy nazwać go blokiem. U osób, które nie cierpią na FSHD, występuje od 11 do około 100 bloków, jeden po drugim. Pacjenci z FSHD mają małą liczbę bloków – najwyżej 10 – co wydaje się dość nieoczekiwane. Prawdziwym zaskoczeniem dla badaczy było jednak to, że naprawdę mocno musieli się natrudzić, aby znaleźć gen w pobliżu mutacji.

W okresie ostatnich 100 lat choroby genetyczne dostarczyły nam wspaniałej nowej wiedzy o biologii. Łatwo jest nie docenić tego, z jak ogromnym wysiłkiem uzyskano część tej wiedzy. Na zidentyfikowanie opisanych tutaj mutacji zwykle potrzeba było ponad 10 lat badań prowadzonych przez dużą liczbę ludzi. Badania całkowicie zależały od dostępu do rodzin, które pozwoliły pobrać próbki krwi i prześledzić swoje historie rodzinne, aby naukowcy mogli wskazać osoby kluczowe dla ich analiz.

Ten rodzaj analizy był tak trudny, ponieważ badacze zazwyczaj szukali bardzo małej zmiany w dużym obszarze poszukiwań w nadziei na znalezienie czegoś w rodzaju jednego konkretnego żołędzia w lesie. Badania stały się łatwiejsze po 2001 roku, czyli po zsekwencjonowaniu genomu człowieka. Genom to cała sekwencja DNA w naszych komórkach.

Dzięki Projektowi Poznania Ludzkiego Genomu wiemy, jak wszystkie geny są rozmieszczone względem siebie, a także znamy ich sekwencje. Dzięki temu oraz dzięki ogromnym usprawnieniom technik sekwencjonowania DNA proces identyfikowania mutacji powodujących nawet bardzo rzadkie choroby genetyczne stał się szybszy i tańszy.

Zsekwencjonowanie całego genomu człowieka ma jednak znaczenie o wiele większe niż zapewnienie możliwości odkrycia powodujących choroby mutacji. Zmienia ono wiele naszych przekonań dotyczących pewnych najbardziej fundamentalnych idei, które dominowały w biologii, od kiedy tylko zrozumieliśmy, że DNA stanowi nasz materiał genetyczny.

⁶ Więcej informacji na temat tej choroby por. w: *Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy*, „Medline Plus: Trusted Health Information for You”, <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/facioscapulohumeral-muscular-dystrophy> [dostęp: 25 VIII 2024].

Analizując, jak funkcjonują nasze komórki, niemal każdy naukowiec w okresie minionych 60 lat koncentrował się na wpływie białek. Kiedy jednak zsekwencjonowano genom człowieka, naukowcy musieli zmierzyć się z bardzo zagadkowym dylematem. Jeśli białka mają tak wielkie znaczenie, to dlaczego tylko dwa procent naszego DNA koduje aminokwasy, czyli cegielki budulcowe białek? Co, do licha, robi pozostałe 98 procent?

Rozdział 2

Kiedy ciemna materia staje się naprawdę bardzo ciemna

Odkrycie, że zdumiewająco duży procent genomu nie koduje białek, było zaskoczeniem. Zaskakiwała skala zjawiska, nie zaś samo zjawisko. Naukowcy od dawna wiedzieli, że niektóre fragmenty DNA nie kodują białek. W gruncie rzeczy była to jedna z pierwszych wielkich niespodzianek po odkryciu struktury DNA. Nikt się jednak nie spodziewał, jak ważne okażą się te regiony DNA ani tego, że dostarczą wyjaśnienia powstawania pewnych chorób genetycznych.

W tym momencie warto bardziej szczegółowo przyjrzeć się cegielkom budulcowym naszego genomu. DNA to alfabet – i to bardzo prosty. Tworzą go tylko cztery litery: A, C, G i T. Nazywa się je również zasadami azotowymi nukleotydów. Ponieważ jednak nasze komórki zawierają tak dużo DNA, więc ten prosty alfabet przenosi niewiarygodną ilość informacji. Po matce ludzie dziedziczą trzy miliardy zasad azotowych, które tworzą nasz kod genetyczny, i drugie tyle po ojcu. Można sobie wyobrazić, że DNA to drabina, a każda zasada azotowa stanowi szczebel, przy czym odstęp między każdą parą szczebli wynosi 25 centymetrów. Drabina rozciągałaby się na 75 milionów kilometrów, czyli mniej więcej tyle, ile wynosi odległość od Ziemi do Marsa (w zależności od względnych pozycji ich orbit w dniu rozłożenia drabiny).

Można też ująć to inaczej – wyliczono, że we wszystkich sztukach Williama Szekspira występuje 3 695 990 liter⁷. Oznacza to, że po matce dziedziczymy ekwiwalent nieco ponad 811 książek o objętości wszystkich sztuk Szekspira i drugie tyle po ojcu. To dużo informacji.

⁷ Por. M. Kayatta, *Virtual Typewriter Monkeys Pen Complete Works of Shakespeare (Almost)*, „The Escapist” 2011, September 26, <https://www.escapistmagazine.com/virtual-typewriter-monkeys-pen-complete-works-of-shakespeare-almost/> [dostęp: 26 VIII 2024].