



B. Chitturi et al., An $(18/11)n$ upper bound for sorting by prefix reversals (2009).

permutacji nie rośnie, więc $\Phi_m \leq \Phi_0$ i stąd $f(n) \leq \alpha n - \beta + 4$. Pozostaje znaleźć rozwiązanie układu nierówności (6) minimalizujące wartość α . Jest to przykład zagadnienia programowania liniowego. Dla dwóch niewiadomych możemy je rozwiązać, stosując interpretację geometryczną, patrz rysunek na marginesie. Otrzymujemy $\alpha = \frac{5}{3}$ i $\beta = \frac{7}{3}$. Zatem $f(n) \leq 5(n+1)/3$.

Nieco lepsze górne oszacowanie $f(n) \leq (18/11)n + O(1)$ udowodnił Bhadrachalam Chitturi ze współpracownikami. Ich dowód wymaga jednak rozpatrzenia 2220 przypadków. Znamy dokładnie wartości $f(n)$ dla $n \leq 19$, patrz tabela niżej (jest to ciąg o numerze A058986 w *The On-Line Encyclopedia of Integer Sequences*).

n	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
$f(n)$	1	3	4	5	7	8	9	10	11	13	14	15	16	17	18	19	20	22

W mojej pracy *Note on pancake sorting*, opublikowanej w czasopiśmie *Information Processing Letters*, zajmowałem się oszacowaniami dolnymi. Skonstruowałem dla większych n permutacje świadczące, że $f(n) \geq \lfloor (15n+9)/14 \rfloor$.

Na koniec zauważmy, że w całym artykule milcząco zakładaliśmy, że strony naleśnika są nierozróżnialne. Każdy, kto smażył naleśniki, wie jednak, że zwykle jedna strona wychodzi bardziej przysmażona. Rozważa się więc wersję problemu sortowania naleśników tak, aby wszystkie były zwrócone przysmażoną stroną w dół, ale o tym innym razem.



Genetyka w czwartym wymiarze

Dziś będzie o nukleomie. Wiem, sprawa jest niewesoła. Kiedy zacznie się mówić o genetyce, zasób potrzebnych słów może zniechęcić nawet najbardziej wytrwałych słuchaczy. Nazwy cząsteczek (np. DNA, RNA) i konkretnych struktur komórkowych (np. nukleosom, chromosom, jądro komórkowe) płączą się ze słowami określającymi pojęcia abstrakcyjne mówiące o funkcji (gen, kod genetyczny, transkrypcja, translacja). Czas pędzi, a lista pojęć się wydłuża. Jak za tym nadążyć?

Kiedy zaczęłam uczyć się o DNA, na czarnej tablicy rysowano nam geny. Długa cienka kreska, na niej zaznaczone pudełeczko podpisane jakimś skrótem (np. *DIN7*) oraz (czasami) dodane jeszcze dwa dużo mniejsze, z przodu i z tyłu. Gdzieś na długiej nici DNA organizmu X znajduje się kawałek, nazwany genem *DIN7*, który ma element rozpoznawany przez białka odczytujące informację genetyczną (promotor) i miejsce, gdzie odczyt się kończy (terminator). Schludne to i proste. Ale...

Przychodzi mi na myśl inny obraz: jądro komórkowe jako wielka płatanina cienkich nitki, chaos, bałagan, DNA jak rozwinięte motki włóczek upchane kolanem w szafce z materiałami do szydełkowania. I informacja, że gdyby te wszystkie nitki DNA wyciągnąć z ludzkiej komórki, rozplątać i położyć jedna za drugą, to mierzyłoby to wszystko 2 metry! DWA METRY!?

Pierwszy odczyt sekwencji ludzkiego genomu sprawę dodatkowo zagmatwał. Wbrew oczekiwaniom – genów ludzkich jest jedynie około 30 tysięcy. Zaledwie 2% ludzkiego DNA koduje białka, a olbrzymia jego część to (wtedy tak nazywany) „śmieciowy DNA”.

Aż nadszedł czas, kiedy ludzie zaczęli grzebać w tych „śmieciach”. I trzeba było stworzyć dużo nowych pojęć. A gdzie nukleom?

W 2017 roku konsorcjum kilkunastu instytutów badawczych z USA oraz kilku organizacji z reszty świata rozpoczęło projekt o nazwie „Nucleome 4D”. Przedsięwzięcie potężne, bo wymagało nie tylko zebrania i analizy olbrzymiej

ilości danych, ale także wykorzystania najnowszych różnorodnych technik, fizycznych, genetycznych i biochemicznych oraz takich opartych na modelowaniu matematycznym i AI. W grudniu 2025 roku w *Nature* ukazała się praca opisująca pierwsze wyniki tego przedsięwzięcia.

Relatywnie mała liczba genów ludzkich oznaczała, że rozwój i działanie organizmu ludzkiego nie jest wynikiem aktywności wielkiej liczby genów, a raczej regulacji ich odczytu oraz proporcji ilościowych wielu białek. Te proporcje rozłożone w czasie wpływają na kierunek rozwoju i działanie komórki, tkanki i całego organizmu. Za tym musi stać precyzyjny system kontroli, hierarchiczna struktura. Tego właśnie konsorcjum poszukiwało: jak w trzech wymiarach wygląda DNA w jądrze komórkowym, jakie czynniki o tym decydują i jak zmienia się to w czasie.

Praca z *Nature* odkrywa część tajemnicy tego systemu. DNA w jądrze komórkowym to nie chaotyczna płatanina nici, ale precyzyjnie ułożona przestrzennie dynamiczna struktura. Architekturę tej struktury utrzymują białka. Samo jądro jest podzielone na strefy: w środku znajduje się centrum aktywnego odczytu informacji genetycznej, a na obrzeżach znajdują się geny mało aktywne, w większości zupełnie wyciszone. Nici DNA podzielone są na domeny TAD (ang. *Topologically Associating Domain*), w jądrze komórkowym jest ich około 2–3 tysiące. Każda domena funkcjonuje odrębnie, a ich granice wyznacza przyłączone do DNA białko CTCF. W granicach danej domeny DNA przyjmuje postać pętli. W całym jądrze odkryto ich około 140 tysięcy.

Powstają dzięki białku, które kształtem przypomina obręczkę. W jego otwór wsuwa się DNA, pętla która się w ten sposób stwarza, może się wydłużać jak pętka sznurówki. „Obręczka” zbliża do siebie fizycznie dwa, czasami bardzo odległe, fragmenty DNA. Jeśli jeden z nich jest włącznikiem genów, a drugi zawiera gen – struktura spowoduje aktywację jego odczytu. Wyjaśnia to znane przypadki chorób, kiedy mutacja je wywołująca nie znajduje się ani w genie odpowiadającym za dany proces, ani w jego pobliżu.

U większości zdrowych ludzi plan budowy struktury 3D jest taki sam. Domeny TAD są niemal identyczne u wszystkich. Z pętlami bywa różnie. Pewne kluczowe pętle DNA również będą takie same, ponieważ zawierają tzw. „house keeping genes”, geny odpowiedzialne za kluczowe procesy dla życia komórki i organizmu. Jednak około 30% genomu tworzy różne osobniczo struktury 3D. Odkryto, że także u tej samej osoby występują różnice, szczególnie wyraźne między komórkami różnych tkanek. Zmieniająca się w czasie struktura 3D sprawia, że komórki uzyskują swój charakterystyczny kształt i podejmują specyficzne funkcje.

Architektura 3D jest zatem hierarchiczna. Najniższy poziom organizacji to pętle DNA, łączące „włącznik” z genem, wpływając na aktywację genów. TAD-y to oddzielone od siebie białkiem CTCF „dzielnice” wewnątrz jądra rzadko kontaktujące się z sąsiednimi. Jądro ma swoje przedziały: wewnętrzny, gdzie znajdują się aktywne geny, oraz obrzeża, gdzie ciasno upakowany DNA jest uśpiony. W końcu każdy z 46 chromosomów zajmuje swoją własną, określoną „strefę” w jądrze.

Dzięki użyciu AI i modelowaniu matematycznemu naukowcy mogą przewidzieć, jak zmienia się forma przestrzenna DNA, na podstawie samej jego sekwencji. Pozwala to zrozumieć, dlaczego mutacje w „niekodujących” częściach DNA mogą prowadzić do poważnych chorób, takich jak nowotwory czy zaburzenia rozwojowe, poprzez „rozrywanie” lub błędne tworzenie się tych pętli. Choroby te to np. białaczki, chłoniaki, glejaki, w których aktywacji mogą ulec geny związane z podziałami komórkowymi. Inne przypadki to choroby genetyczne, jak zespół Corneli de Lange,

w którym nieprawidłowo działa kohezyna, białko będące „zszywaczem” trzymającym pętle DNA razem. Wiele mutacji związanych z chorobami takimi jak cukrzyca typu 2, choroba Crohna czy łuszczyca znajduje się w miejscach niekodujących. W końcu okazuje się, że niektóre wirusy po wejściu do jądra komórki całkowicie reorganizują jego architekturę. Wiedza o tym, jak działa nukleom w czterech wymiarach, pomoże w tworzeniu nowych strategii terapeutycznych.

Gen jako kreska i pudełko. Wiedziałam, że to nie może być takie proste. Ani tak chaotyczne jak spaghetti w garnku. Ale teraz krajobraz jawi się rozległy i trudny do pojęcia. A coś mi mówi, że to czubek góry lodowej. No cóż, zobaczmy, co będzie dalej. . .

Artykuły:

1. „An integrated view of the structure and function of the human 4D nucleome”, Dekker J. i wsp., *Nature* (2025), DOI: 10.1038/s41586-025-09890-3.
2. „The 4D nucleome project”, Dekker J. i wsp., *Nature* 549 (2017) DOI: 10.1038/nature23884.

Marta FIKUS-KRYŃSKA