



Bartłomiej PAWLIK

Politechnika Śląska

Jednym z centralnych zagadnień w teorii liczb jest badanie odległości pomiędzy kolejnymi liczbami pierwszymi. Są to tzw. *prime gaps*, w encyklopedii OEIS występujące jako ciąg A001223, którego n -ty wyraz to różnica między $(n+1)$ -szą i n -tą liczbą pierwszą:

1, 2, 2, 4, 2, 4, 2, 4, 6, 2, 6, 4, 2, 4, 6, 6, 2, 6, 4, 2, 6, 4, 6, 8, 4, ...

Rozważany ciąg kryje wiele tajemnic świata liczb pierwszych. Przykładowo słynną hipotezę o liczbach pierwszych bliźniaczych można wyrazić następująco: liczba 2 występuje w ciągu *prime gaps* nieskończenie wiele razy.

W roku 1958 Norman Gilbreath – ówczesny student matematyki na UCLA – zauważył ciekawą zależność dotyczącą kolejnych iteracji ciągów różnic.

Tworzymy ciągi liczb naturalnych w następujący sposób. Pierwszym ciągiem jest ciąg liczb pierwszych. Drugi ciąg to ciąg różnic kolejnych elementów ciągu pierwszego (od liczby większej odejmujemy mniejszą) – czyli wspomniany wyżej ciąg *prime gaps*. Na trzeci ciąg składają się wartości bezwzględne różnic kolejnych elementów ciągu drugiego, na czwarty – wartości bezwzględne różnic kolejnych elementów ciągu trzeciego i tak dalej. Poniżej prezentujemy początkowe elementy kilku początkowych ciągów otrzymanych w ten sposób:

2, 3, 5, 7, 11, 13, 17, 19, 23, 29, 31, 37, 41, 43, 47, 53, 59, 61, 67, 71, ...

1, 2, 2, 4, 2, 4, 2, 4, 6, 2, 6, 4, 2, 4, 6, 6, 2, 6, 4, 2, ...

1, 0, 2, 2, 2, 2, 2, 2, 4, 4, 2, 2, 2, 2, 0, 4, 4, 2, 2, 4, ...

1, 2, 0, 0, 0, 0, 0, 2, 0, 2, 0, 0, 0, 2, 4, 0, 2, 0, 2, 2, ...

1, 2, 0, 0, 0, 0, 2, 2, 2, 2, 0, 0, 2, 2, 4, 2, 2, 2, 0, 2, ...

1, 2, 0, 0, 0, 2, 0, 0, 0, 2, 0, 2, 0, 2, 2, 0, 0, 2, 2, 2, ...

Hipoteza Gilbreatha stanowi, że, począwszy od drugiego, każdy tak otrzymany ciąg zaczyna się od liczby 1.

Już od chwili jej sformułowania hipoteza Gilbreatha wzbudziła żywe zainteresowanie wśród matematyków. Wystarczy wspomnieć, że zaledwie trzy lata później Wacław Sierpiński umieścił ją wśród pierwszych zagadnień (pomiędzy hipotezą Goldbacha a rozkładem liczb naturalnych na iloczyn liczb pierwszych) omawianych w znakomitej książeczce *Co wiemy, a czego nie wiemy o liczbach pierwszych*. Na zakończenie wypada dodać, że obserwacja Gilbreatha pojawiła się (bez dowodu) w pracy francuskiego matematyka François Protha już 80 lat wcześniej. Podsumowując, hipoteza podzieliła los wielu innych zależności matematycznych, które na trwałe związały się z nazwiskiem innej osoby niż ta, która jako pierwsza je zaobserwowała. Przypuszczenie Gilbreatha do dziś czeka na dowód lub kontrprzykład.



Przez ucho igielne

Przyzwyczaiałam się do myśli, że jestem sobą. Ja: moje całe ciało, odtąd – dotąd, i już. Czasem jednak czuję się nieswojo, kiedy myślę o tym, że w moim wnętrzu dzieją się rzeczy, o których nie mam pojęcia. Część mnie czymś się żywi, dzieli się, gdzieś się przemieszcza, rośnie lub zmniejsza się, a część umiera (w sposób zaplanowany lub nie). Co gorsza, ta wewnętrzna komórkowa niezależność ode mnie dotyczy także, a może szczególnie, mózgu, tego organu, który lubię z moim poczuciem „ja” utożsamiać.

Tymczasem jesteście (dorośli) zbiorem kilkudziesięciu bilionów komórek. I czasem łatwiej jest zrozumieć, jak działa nasze ciało, patrząc na losy tych pojedynczych podstawowych bytów. Wszak początek ludzkiego życia to jedna komórka, która zaczyna się dzielić.

Rozwój mózgu to proces wieloetapowy. Polega nie tylko na powstawaniu nowych neuronów, lecz także na ich precyzyjnej migracji w miejsca, gdzie tworzą się tzw. jądra oraz kora mózgowa. Nowopowstające neurony są niewielkie, mają

8–12 mikrometrów średnicy, czyli około jedną dziesiątą grubości ludzkiego włosa. Najpotężniejszym ładunkiem wewnątrz niewielkiego „ciała” jest jądro komórkowe o średnicy niewiele mniejszej niż sama komórka. Początkowo komórka ma niemal kulisty kształt, ale wkrótce wysuwa długą wypustkę, a jej ciało wydłuża się, przyjmując charakterystyczną dwubiegunową postać. Następnie do przodu przesuwane jest jądro komórkowe – proces nazwany nukleokinezą – po czym przemieszcza się tylna część komórki. W efekcie neuron porusza się serią niewielkich „kroków”, nieustannie zmieniając swój kształt. W przypadku neuronów, które mają tworzyć korę mózgową, ruch ten odbywa się po włóknach gleju promienistego (to inny rodzaj komórek nerwowych, wspierających prawidłowy rozwój mózgu), które tworzą rusztowanie rozciągające się od komórek mózgu do jego powierzchni. To jak wspinalaczka po linach. Neurony migrujące do kory mogą pokonywać kilka milimetrów, a niekiedy nawet kilka centymetrów, co oznacza, że komórka o średnicy około 10 mikrometrów może przebyć dystans przekraczający tysiąckrotność własnych wymiarów. Migracja pojedynczego neuronu odbywa się z prędkością kilkunastu do kilkudziesięciu mikrometrów na godzinę, miliony komórek wykonują ten proces równocześnie. Neurony powstające wcześniej zatrzymują się w głębszych warstwach, natomiast neurony urodzone później migrują obok nich i osiedlają się bliżej powierzchni, dzięki czemu mózg ma charakterystyczną architekturę warstwową.

To, czego dokonują komórki, jest tym bardziej imponujące, że wymaga przeciskania się pomiędzy innymi już osiadłymi komórkami oraz włóknami i strukturami zewnątrzkomórkowymi przez szczeliny o średnicy nawet kilku mikrometrów. W tym celu komórki wydłużają się i przelewają przez najwęższe miejsca, kłopot stanowi wspomniane wcześniej duże jądro komórkowe. W zwykłych komórkach jądro jest strukturą dość sztywną, dzięki wewnętrznie, pod otoczką, położonej warstwie białek z grupy lamin. Lamin m.in. chronią materiał genetyczny przed zniekształceniami właśnie. W neuronach jest jednak inaczej, lamin jest znacznie mniej, dzięki czemu jądro komórkowe w trakcie przeciskania się może ulegać odkształceniom. To jednak ma poważne konsekwencje.

W czerwcu br. w tygodniku *Nature* ukazał się artykuł, w którym zespół naukowców z pracowni prof. Mineko Kengaku z Japonii opisuje, co dokładnie dzieje się z DNA w trakcie migracji neuronów. Praca została wykonana na myszach, organizmach modelowych, u których rozwój jest bardzo dobrze zbadany.

Trzy rodzaje komórek nerwowych badano w laboratorium, „zmuszając” je do przejścia przez bardzo wąskie kanaliki (o średnicy 3 mikrometrów) między dwoma komorami. Okazało się, że w jądrze w trakcie przejścia powstawały dwuniciowe pęknięcia helisy DNA. Mechaniczny nacisk powoduje zatem uszkodzenia DNA, które są śmiertelnym zagrożeniem dla życia komórki. Takie pęknięcia powoduje na przykład promieniowanie gamma, jeden z bardziej mutagennych i zabójczych dla komórek czynników. Naprawa takich pęknięć jest najczęściej procesem nieprecyzyjnym, skutkującym w dużych mutacjach lub zaburzeniach struktur chromosomów.

Eksperymenty japońskich badaczy pokazały jednak, że powstanie dwuniciowych pęknięć jest normalnym zjawiskiem towarzyszącym migracji zdrowych neuronów. I że pęknięcia te po 24 godzinach znikają,

nie powodując widocznych mutacji ani śmierci komórek. Uszkodzenia są zatem skutecznie naprawiane.

Dalsze eksperymenty wykazały, że dzieje się tak dzięki aktywności białka Top2. Jest to enzym, który do tej pory znany był z tego, że likwiduje zbyt duże naprężenia nici DNA. Dzieje się to w trakcie odczytywania lub kopiowania materiału genetycznego. Skręcone dwie nici DNA są wtedy rozciągane i rozdzielane, bo białka prowadzące reakcje odczytują informację z pojedynczych nici. Tak powstałe „oczko” przesuwa się wzdłuż helisy, przez co z przodu i z tyłu powstają niekorzystne dla długiej cząsteczki „superskręty”. To tak, jakbyśmy dwużyłowy skręcony helikalnie sznurek rozdzielili, ciągnąc za każdą z nici na boki. Top2, aby zmniejszyć naprężenia, przecina dwie nici i utrzymując je razem przekłada przez pętlę powstałe przez zniekształcenia, po czym ponownie je łączy. Jest to precyzyjna procedura, wpisana w standardowe „życie” wielokrotnie zwiniętych długich łańcuchów DNA.

Top2 odpowiada zatem za szybkie znikanie podwójnych pęknięć w jądrach przeciskających się neuronów. Jak zatem dzieje się, że pęknięcia nie powodują widocznych uszkodzeń (mutacji) w DNA? Istnieje mechanizm, dzięki któremu pęknięcia nie powstają w losowych miejscach, a jedynie tam, gdzie nie ma ważnych dla życia genów. Są to tzw. sekwencje niekodujące, sekwencje powtórzone i rejony, które są pozostałościami ewolucyjnymi po wirusach. Jeśli tam powstanie błąd przy ponownym łączeniu pękniętych nici, nie będzie niósł ze sobą żadnych konsekwencji.

Myślę z podziwem o moich komórkach, które, ryzykując życiem, przeciskały się przez wiele dni, aby dotrzeć do celu, tworząc pofałdowaną korę mózgową. Chciałabym nawet im powiedzieć: dobra robota! Choć trochę mi szkoda, że ta robota, jakby nie moja.

“Confined migration induces non-lethal DNA damage in developing neurons”, Zhejiang Zhang i wsp. *Nature* 654, 2026.

Marta FIKUS-KRYŃSKA