

# Genoma Humà

Julia Reiriz

*Els darrers temps s'està parlant molt del mapa genètic dels éssers humans. En el següent article s'intenten explicar conceptes bàsics com ara què és una base o un gen o un cromosoma o una mutació, entre d'altres, en un intent per acostar el significat d'aquests termes a les persones que llegeixen aquesta revista. Tanmateix s'hi parla del gran esforç d'investigació realitzat per diversos països per aconseguir un mapa de tots els gens del genoma humà. L'objectiu dels investigadors és obtenir una llista completa de tots els gens humans i de les proteïnes codificades per ells per què serveixi com una espècie de taula periòdica per a la investigació biomèdica i poder aplicar aquests coneixements en la prevenció i el tractament de diverses malalties.*

*Paraules clau: gen, genoma, codi genètic, cromosoma, mutació, evolució.*



Julia Reiriz

Cada cèl·lula conté el seu propi pla estructural, codificat pels gens. La suma dels gens presents en el nucli d'una cèl·lula constitueix el seu genoma. Els gens estan formats per DNA (àcid desoxiribonucleic), compost per dues macromolècules lineals extraordinàriament llargues i enrotllades entre elles en forma d'hèlice, formant dues cadenes complementàries. L'esquelet del DNA està format per grups fosfat units a desoxiriboses (una desoxiribosa és un sucre amb 5 carbonis i amb un oxigen menys que la ribosa original), a les quals s'uneixen les bases: adenina (A), timina (T), guanina (G) i citosina (C). Les bases s'uneixen en parelles o parells de bases. Aquests parells de bases sempre són A-T i C-G, de manera que ambdues cadenes de DNA estan unides a nivell de cada parell de bases mitjançant enllaços d'hidrogen. Aquests enllaços són els que es trenquen durant la replicació del DNA, quan les dues cadenes se separen. La informació genètica resideix en l'ordre dels parells de bases en el DNA. Com diu el Dr. Dausset, Premi Nobel de Fisiologia i Medicina el 1980, "És només l'ordre en què es col·loquen aquestes quatre lletres: A, G, C i T, allò que diferencia el roser o el blat de moro, d'un bacteri, d'un elefant o

d'un home". Es considera que al genoma humà hi ha, aproximadament, uns 3 bilions de parells de bases.

En el transcurs de l'evolució, la cèl·lula s'ha fet cada cop més gran i complexa, exigint un genoma major. Aquest DNA ha d'estar empaquetat dins de la cèl·lula, fet que s'ha aconseguit mitjançant: (1) la compactació del DNA (mitjançant la seva unió amb unes proteïnes anomenades histones), donant lloc a la cromatina; (2) la distribució del DNA compactat en varis segments anomenats cromosomes i (3) la separació del genoma, és a dir, dels cromosomes, en un compartiment propi que és el nucli cel·lular, separat del citoplasma de la cèl·lula per una doble membrana.

En aquest article no parlarem del DNA mitocondrial que constitueix l'1% del DNA total d'una cèl·lula, és extranuclear, no està unit a histones i, com el seu nom indica, es troba a les mitocondries.

Els éssers humans posseeixen en el nucli de cadascuna de les seves cèl·lules somàtiques una dotació idèntica de 46 cromosomes (en 22 parells de cromosomes homòlegs o autosomes, més 2 cromosomes sexuals). És possible aïllar els cromosomes de les cèl·lules individuals si s'espera el moment adequat. Quan les cèl·lules es divideixen, els cromosomes es condensen i presenten una estructura típica



amb dos cromàtides (dues meitats longitudinals) unides per un centròmer. La distinta longitud de les cromàtides, la localització del centròmer i la diferenciació longitudinal en forma de bandes dona a cada cromosoma la seva forma característica. Degut a la seva morfologia típica, és possible diferenciar-los i numerar-los de l'1 al 22. Només dos cromosomes poden distingir-se segons el sexe, són els cromosomes sexuals: X i Y. En el nucli de les cèl·lules del sexe masculí hi ha un cromosoma Y i un cromosoma X. En el cas de les cèl·lules del sexe femení hi ha dos cromosomes X.

Mitjançant el codi genètic, poden sintetitzar-se en cada cèl·lula proteïnes amb una seqüència d'aminoàcids determinada. Aquesta seqüència específica confereix funcions especials a les diferents proteïnes, com per exemple, capacitat d'actuar com enzims o com proteïnes estructurals o com proteïnes de senyalament etc, etc... El DNA conté, doncs, la informació que determina l'estructura i les funcions d'una cèl·lula. El contingut de la informació equival a  $10^{10}$  bytes (deu mil milions de bytes) i, a més, en un mínim espai, fet que constitueix un somni encara no

assolir per la tecnologia informàtica.

Tor i que cada cèl·lula de l'organisme conté el mateix genoma, no en totes elles se sintetitzen les mateixes proteïnes, sinó que en cadascuna d'elles se sintetitzen només aquelles proteïnes requerides per a les necessitats funcionals de la pròpia cèl·lula. Com que les cèl·lules sempre s'originen a partir de la divisió de les altres cèl·lules, això pressuposa que el DNA també ha de replicar-se. Durant la replicació del DNA, se separen les dues cadenes que formen l'hèlice doble i cada cadena serveix de motlle per a la síntesi d'una cadena complementària. Després de la replicació del DNA, les cèl·lules es divideixen i cada cèl·lula filla conté un genoma idèntic. Aquest mecanisme posseeix una taxa d'error coneguda. Com a mitjana, s'introdueix una base errònia per cada  $10^9$  parells de bases. Això constitueix la base química de les mutacions. Les mutacions poden determinar la substitució d'un aminoàcid en la proteïna codificada. En la majoria dels casos, les mutacions són letals per a la supervivència d'una cèl·lula o d'un organisme. Però, d'altra banda, la mutació en combinació amb la selecció, constitueixen la base de l'evolució. En els organismes pluri-

cel·lulars, aquest principi evolutiu només té èxit si la mutació afecta a una cèl·lula germinal, a partir de la qual s'origina un organisme. Les mutacions en les cèl·lules somàtiques poden exercir un paper important en l'origen d'alguns tipus de càncer.

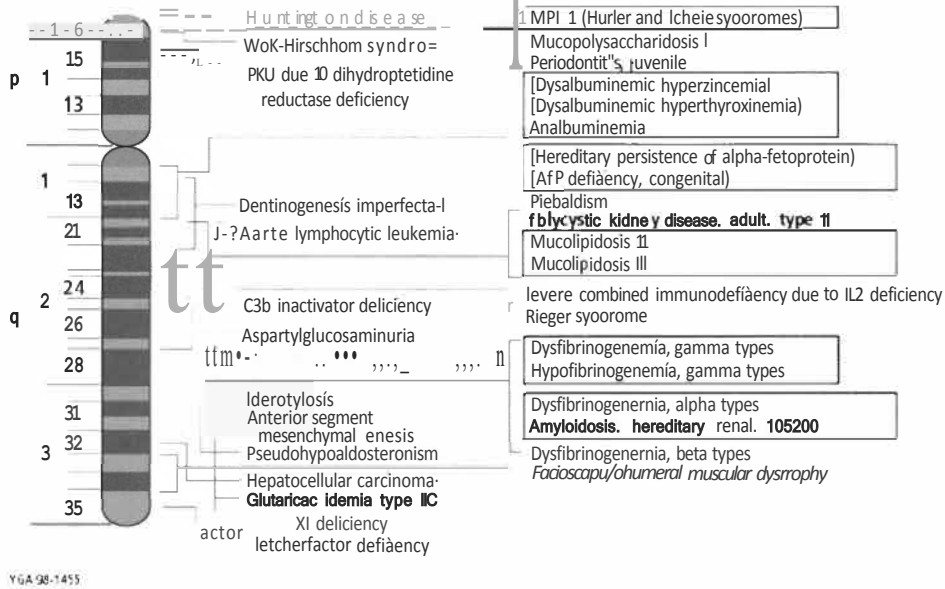
En els últims anys, s'ha coordinat un gran esforç d'investigació per aconseguir un mapa de tots els gens del genoma humà i poder identificar, així, el codi genètic. La idea de seqüenciar el genoma humà va ser proposada inicialment als Estats Units (EEUU) entre 1984 i 1986. Un comitè científic designat pel Consell d'Investigació Nacional d'EEUU va donar suport a la idea el 1988 i va recomanar: la creació de mapes genèrics, físics i de seqüències del genoma humà; realitzar esforços paral·lels en organismes clau com bacteris, cucs, mosques i ratolins; desenvolupar la tecnologia necessària per donar suport a aquests objectius i, a més, investigar les qüestions ètiques, legals i socials plantejades per la investigació del genoma humà. El programa es va posar en marxa als EEUU. El seu primer director va ser en James Watson, un dels científics que va descobrir l'estructura original del DNA a principis dels anys 50. De seguida el van seguir altres països com Gran Bretanya, França i Japó, on a finals dels 90 el Projecte Genoma Humà havia pres el vol amb la creació de centres de genoma. S'hi afegiren altres participants, especialment Alemanya i la Gna, creant-se un Consorci Internacional de Seqüenciació del Genoma Humà. A més es va fundar l'Organització del Genoma Humà per proporcionar un forum per a la coordinació internacional de la investigació genòmica. Al llarg de 1995 el treball va progressar ràpidament en dos fronts. El primer va ser la construcció dels mapes genètics dels genomes de l'home i del ratolí. El segon va ser la seqüenciació dels genomes del llevat i del cuc, la qual cosa va proporcionar informació sobre gens, regions reguladores i estructura dels cromosomes.

La meta inicial era aconseguir un esbós de

la seqüència del genoma humà, abraçant la majoria del genoma. Aquest objectiu va ser aconseguit per dos grups diferents d'investigació: el Consorci Internacional i la companyia privada de biotecnologia Celera Genomics, i publicat a principis de l'any 2001. En l'actualitat es treballa per completar una seqüència definitiva i tenir-la per a l'any 2003. L'objectiu del Projecte Genoma Humà és produir una única seqüència contínua de cadascun dels 24 cromosomes humans i delinear les posicions de tots els gens. Ja s'ha traçat el mapa total dels cromosomes. El genoma humà és unes 30 vegades més gran que els genomes del cuc i de la mosca i 250 vegades més gran que el del llevat. Però, malgrat la seva mida, conté entre 30000 i 40000 gens codificadors de proteïnes, només el doble dels que posseeixen la mosca o el cuc. Al llarg del genoma, les parts codificadores de proteïnes dels gens, anomenades **exons**, estan repartides en peces separades per seqüències no codificadores anomenades **introns**. Gairebé tot l'augment de grandària del genoma humà comparat amb el de la mosca o el cuc, és degut a què els introns són molt més llargs. Els exons són, més o menys, de la mateixa mida. Les seqüències de repetició formen una gran proporció del DNA restant, al voltant del 50%. Actualment s'està investigant quina informació pot ser extreta d'aquest component majoritari del genoma humà. La resta de la seqüència conté promotors, seqüències reguladores de la transcripció i altres característiques encara desconegudes.

Els gens, o almenys les seves regions codificadores de proteïnes, comprenen només una mínima part del DNA humà, però representen la principal funció biològica del genoma i el principal focus d'interès per als investigadors. L'objectiu final és aconseguir una llista completa de tots els gens humans i de les proteïnes codificades per ells per a servir com una Taula Periòdica per a la investigació biomèdica. És una tasca difícil. Tot i que els investigadors solen parlar de l'acoblament

# Chromosome 4



entre els gens i les proteïnes codificades per ells, és important recordar que milers de gens humans produeixen RNA no codificadors de proteïnes, com els seus productes finals.

Però el principal objectiu de les variacions entre genomes està en dissecionar les contribucions de gens individuals a malalties que tenen una base multigènica complexa. El coneixement de la variació genètica ja afecta a la cura dels pacients. Per exemple, les variants genètiques condueixen a la incompatibilitat d'òrgans i teixits trasplantats, afectant a l'èxit dels trasplantaments. Per altra banda, es coneixen uns 2000 gens causants de malalties. Així, un dels gens responsables de certes formes d'hipotiroïdisme es localitza en una regió específica del cromosoma 8. Quan l'anàlisi genètica ha implicat una regió particular d'un cromosoma en l'etiologia d'una malaltia, és interessant conèixer quins gens es troben en aquesta regió. Variacions en les seqüències del genoma condueixen a diferències en la nostra susceptibilitat o protecció davant diverses malalties; en l'edat de començament i la severitat de la malaltia i en la forma en què el nostre cos respon al tractament. Per exemple, ja coneixem quines diferències en una base única en el gen APOE

s'associen amb la malaltia d'Alzheimer. Però cal recordar que els gens no actuen en el buit i que el medi ambient és igualment important en la biologia humana.

Per a finalitzar recordem les paraules del Dr. Salvador Mancada, candidat al Premi Nobel de Medicina: "La clarificació del genoma humà ha mostrat el mapa bàsic de l'estructura. Allò que queda per investigar és saber exactament què fan els gens, quantes proteïnes codifiquen, com interactuen les proteïnes, com s'influeixen els diferents sistemes de proteïnes, com actuen els factors ambientals sobre aquests processos i de quina manera mal funcionen per a poder explicar la malaltia. I, després de tot això, com es poden fabricar medicines que actuïn a nivell molecular prevenint o tractant aquests factors."

## BIBLIOGRAFIA

- Thibodeau, G. A., Patton, K T Anatomia y Fisiologia. 4' Ed. Madrid: Harcourt Brace, 2000.
- Elliot, W. H., Elliot, D. C. Biochemistry and Molecular Biology. 1' Ed. Oxford: Oxford University Press, 1997.
- Plattner, H., Hentschel, J. Manual de Biologia Celular. Barcelona: Ediciones Omega, 2001
- Nature (2001) vol 409 n° 6822
- Science (2001) vol 191 n° 5507