



## Proiectul Genomului Uman

---

Genotipul uman este alcatuit din 80.000-100.000 de gene ce insumeaza in jur de 3 miliarde de nucleotide. Aceasta complexitate este ilustrata si de capacitatea organismului uman de a sintetiza aproximativ 80.000 de proteine diferite.

Genele umane variaza intre limite largi ca lungime, cuprinzand adesea sute de baze in loc de doar despre aprox. 10% din genom se stie ca include secventele codificatoare ale proteinelor (exoni). Intercalate cu genele se gasesc numeroase secvente noninformationale (introni). Aflarea de noi informatii asupra structurii genelor si a functiilor acestora impunea o cunoastere detaliata a codului genetic. Astfel a demarat Proiectul Genomului Uman -- Human Genome Project (HGP).

Initiat in 1990 in SUA de catre Department of Energy (DOE) si National Institutes of Health (NIH), beneficiind de o finantare considerabila (3 miliarde \$), programul a fost estimat sa se intinda pe 15 ani. Obiectivele principale ale acestui program sunt:

- sa identifice cele aproximativ 100.000 de gene din ADN-ul uman
- sa determine secventa celor 3 miliarde de perechi de baze azotate ce alcatuiesc ADN-ul uman, cu precizia de o eroare estimata/10.000 de baze
- stocarea informatiei obtinute intr-o baza de date
- dezvoltarea metodelor si tehnologiilor pentru studiul acestor date
- sa dea raspunsuri problemelor etice, legale si sociale care pot aparea in urma studiilor.

S-a elaborat astfel un plan pus in aplicare din 1991, esalonat pe 15 ani si care sa coste in jur de un dolar pe nucleotida.

Una dintre ideile de baza era sa se inceapa cu alcatuirea unei harti a cromozomilor, pe care sa fie localizate genele, prin identificarea unui marcator genetic la fiecare 2 milioane de baze (in medie). Marcatorul este orice sectiune scurta a unui ADN care poate fi recunoscuta printr-o sectiune asociata a carei secventa este cunoscuta. Din cauza modului in care sunt legate cele doua spirale ale ADN-ului, fiecare segment are un singur complement. Daca acel complement este dat, segmentul poate fi recunoscut. Exista deja banci de gene care detin complementele unor secvente cunoscute de ADN.

Primii doi ani au fost consacratii gasirii acestor marcatori-index. Cercetarile au avut utilitate imediata, ducand la crearea unei harti mai detaliate si usurand munca de cautare a unei anumite gene.

Acest prim succes a determinat cresterea numarului de participanti la HGP, implicandu-se europenii (centrul Sanger din Marea Britanie, laboratoare din Franta si Germania) si Japonia. O data cu atingerea acestui scop intermediar (o "ciorna" a proiectului)

s-a stabilit o noua directie de cercetare:identificarea variatiilor individuale ale genomului uman.Chiar daca 99,5%din secventele de ADN sunt identice la toata populatia,micile variatii pot avea un impact major asupra raspunsului la diferitele boli,rezistenta la bacterii,virusi,toxine si substante chimice,precum si la tratamentele medicamentoase.

Se dezvolta metode pentru a detecta diferitele tipuri de variatii,in special cele de tip SNP(single nucleotide polymorphism) care apar cu o frecventa de 1/250 de baze.Cercetatorii spera ca aceste studii sa ajute la identificarea corelata a genelor asociate cu boli complexe ca diabetul,cancerul,afectiunile vasculare si unele boli mintale.Aceste corelari sunt greu de stabilit cu metode traditionale de "vanare" a genelor deoarece o singura gena alterata isi poate aduce doar o mica contributie la riscul de boala.

Primul plan cincinal(1990-1995) a fost revizuit in 1993 datorita progreselor neastep-tate.Un al doilea plan a stabilit obiectivele proiectului pana in 1998.Al treilea si cel mai recent a fost stabilit la 23 octombrie 1998 in urma unei conferinte internationale.

Complexitatea extraordinara a proiectului face necesara participarea cercetatorilor din domenii variate:biologie,informatica,chimie,matematica,fizica,inginerie aplicata,etc.

Una din noile metode de cercetare o constituie studiul comparat al genotipurilor. Functiile genelor umane si a altor zone ale ADN-ului sunt deseori puse in evidenta prin studiul comparat al secventelor corespunzatoare la alte specii.Pentru asemenea comparatii,cercetatorii au obtinut secvente complete pentru speciile **Escherichia coli** , **Saccharomyces cerevisiae** si **Caenorhabditis elegans** .Sunt spre finalizare genotipurile Drosophilei si a soarecelui de laborator.

Toate acestea constituie pasi importanti in biologie,savantii comparand genotipuri complete, ceea ce va duce la noi puncte de vedere asupra evolutiei biochimice, a metabolismului si a fiziologiei.

Deasemenea,cercetarile vor duce la noi metode de analiza a proteinelor si explicarea mecanismului mutatiilor.

In prezent 18 tari participa activ la proiect.Recent si China s-a alaturat acestui efort international.Munca a fost impartita astfel incat fiecare grup de cercetare are de studiat cate un cromozom sau set de cromozomi.S-au incheiat acorduri pentru utilizarea unui limbaj si a unor instrumente comune pentru a usura schimbul de informatii atat de necesar.

Finalizarea cercetarilor,estimata acum pentru 2003 va coincide cu a 50-a aniversare a descoperirii structurii ADN-ului de catre Watson si Crick.

Se prevede ca pana in 2009 tranzactiile avand ca obiect produse si tehnologii pe baza de ADN vor ajunge la 45 de miliarde \$ anual.De aici si atentia sporita acordata studiilor in domeniu.

### Aplicatii prezente si potentiale ale cercetarilor HGP

#### •*Medicina moleculara*

- diagnostic imbunatatit
- detectarea din timp a predispozitiei spre o anumita boala
- terapie genica avansata
- control mai eficient al actiunii medicamentelor

Tehnologiile promovate de HGP incep sa aiba un impact profund asupra cercetarii biomedicale si promit sa revolutioneze un spectru larg al cercetarii biologice si medicinei clinice.Hartile cromozomiale de mai mare acuratete au ajutat la localizarea genelor implicate in numeroase boli genetice( distrofia myotonica,Alzheimer,unele cancere genetice,etc.)

Noua medicina moleculara se va caracteriza nu atat prin tratarea simptomelor cat prin cautarea cauzelor fundamentale ale bolii. Noi medicamente si inlocuirea genelor defecte prin terapie genica vor deschide alte perspective in tratamentul unor boli azi incurabile.

- *Microbiologie*

In 1994 a aparut MGP( Microbial Genome Project) care are ca scop identificarea sistemelor microbiologice cu potential util( sisteme fotosintetizatoare, organisme care pot metaboliza deseuri, enzime care pot mari randamentul unor procese industriale, biocombustibili, etc.). Aplicatiile actuale sunt dintre cele mai diverse: agenti coagulanti in industria branzeturilor, inalbirea hartiei, indepartarea rujului de pe pahare, schimbarea aspectului tesaturilor, antiaglutinogeni in industria alimentara...

Deasemenea ,se va ajunge la o intelegere aprofundata a interactiunilor biologice, a evolutionismului si la determinarea punctelor critice din ecosisteme.

- *Bioarheologie, Antropologie, Evolutionism,*

- corelare cu diferitele evenimente istorice
- urmarirea migratiilor umane pe baza studierii cromozomului Y
- noi date despre relatiile intre archaeobacterii-eucariote-procariote

- *Medicina legala*

- identificarea suspectilor pe baza probelor biologice
- identificarea victimelor catastrofelor/crimelor
- stabilirea paternitatii si a altor relatii de rudenie

- *Diferite identificari*

- gasirea speciilor in pericol pe baza analizei genetice
- identificarea bacteriilor/organismelor care pot polua apa, aerul, solul, hrana.
- compatibilitatea donor-primitor de organe
- pedigree pentru diferite animale
- autentificarea vinurilor, a caviarului...

- *Agricultura, cresterea animalelor, bioprocesare*

- obtinerea de culturi mai rezistente la boli, insecte, seceta
- animale mai productive si mai sanatoase
- biopesticide

- obtinerea de produse mai nutritive
- incorporarea unor vaccinuri in mancare
- organisme transgenice si mutatii controlate
- depoluarea zonelor prin cultivarea plantelor modificate genetic si care au capacitatea de a metaboliza toxinele.