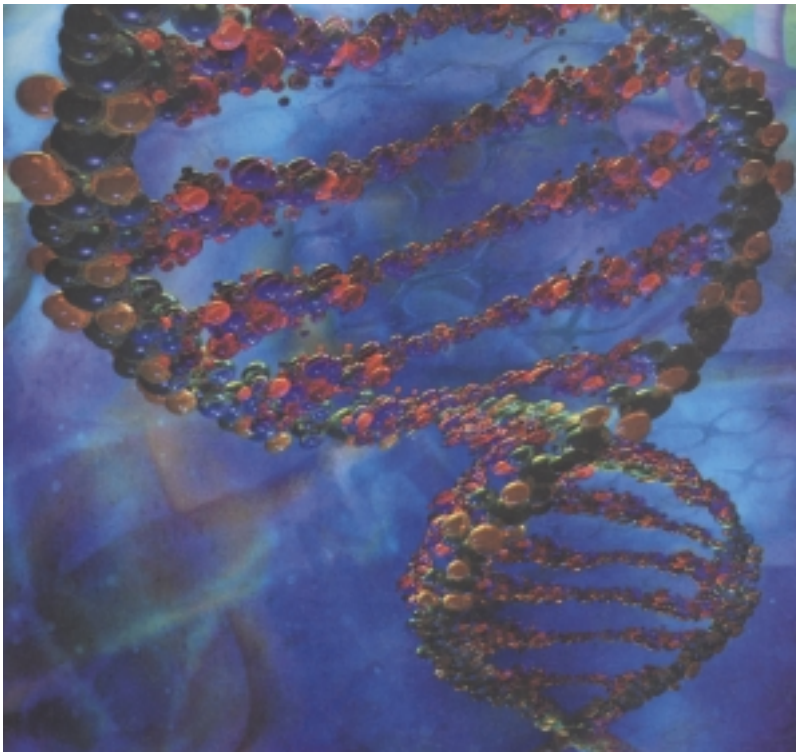
Giza genoma. Non gaude?

Guillermo Roa Zubia
Elhuyar

2000. urteko zientziaren ekarpen nagusitzat giza genomaren sekuentziazioa hartu da. Baina, dagoeneko, lan horren bukaera hiru aldiz iragarri da, hots, 2000ko apirilean, ekainean eta aurtengo otsailean. Letra txikia irakurtzen dakienarentzat argi dago genomaren sekuentziazioa ez dela bukatu. Orduan, zergatik azaltzen da maiz komunikabideetan? Zertarako balio du? Ikerketa horrekiko, non gaude?



NATURE

JOAN DEN OTSAILAREN 13AN, munduko zientzia-aldizkari ospetsuenek, *Nature*-k eta *Science*-k, giza genomaren bi zirriborro aurkezteko zenbaki berezi bana argitaratu zuten. Nazioarteko Giza Genomaren Proiektuaren erakundearena eta Celera Genomics enpresa pribatuarena aurkeztu zituzten, hurrenez hurren. Bezperan, munduko bost hiritan aurkezpen-hitzaldiak antolatu ziren prentsari sekuentziazioaren berri emateko.

Lan erraldoi horren ibilbidea askotan aipatu da. 1990. urtean proiektu publikoa martxan jarri zen orduan zegoen teknologiaren araberako estrategiarekin. Lana hamabost bat urteetan bukatzea espero zuten. Teknologia berriak garatu ziren heinean, metodologia azkarragoetara jotzeko beharra handitu zen. Horrela, sekuentzia osoa irakurtzeko epea, gehienez, 2003. urtera arte laburtu zen.

1998. urtean proiektu publikoan aritutako langile batek, metodologia oraindik azkarragoa asmatuta, helburu berarekin Celera Genomics enpresa pribatua sortu zuen. Beste organismoen genomarekin metodo berria probatu ondoren (*Drosophila melanogaster* euliaren genoma sekuentziatu ondoren), giza genomaren sekuentziazioari ekin zion. 2000. urteko ekainean, bi erakundeek elkarren ondoan lan egingo zutela iragarri zuten.

Mapa orokorra

Erakunde bakoitzak bere zirriborroa aurkeztu du. Genoma beraren bi zirriborro dira, beraz. Hortaz, iragarritako gene-kopuruarentzat eta genomaren tamainarentzat bi zenbaki plazaratu dira. Emaitza hori bi hurbilketa ezberdin erabili izanaren ondorioa da. Oro har, emaitza kualitatibo antzekoak lortu dituzte, baina bi teknikak konparagarriak ez direla kontuan hartu beharra dago.

"emaitza kualitatibo antzekoak lortu dituzte, baina bi teknikak konparagarriak ez direla kontuan hartu beharra dago"

Proiektu publikoak hautatutako estrategia aldez aurretik osatutako mapa batean oinarrituta dago. Lehenengo mapa osatu eta gero sekuentzia bilatu. Teknika horrek, mantsoa izan arren, emaitza onak eskuratu ditu. Klonen bidezko metodologia da.

Genomaren kopia asko errestrikzio-entzimen bitartez zatitu egiten dira. Entzima horiek ADNa toki zehatzetan ebakitzen dituzte. Genoma-puska txikiegiak egin ez ditzaten, erreakzioa eten egiten da. Lehen urrats horren emaitza 150.000 bat base-pare zatitan banatzea izaten da. Zati horiek bakterioen kromosoma artifizialetan (*Bacterial Artificial Chromosomes*, BAC) txertatu egiten dira. Horrela, bakteria ugaltzen denean, ADN zati horren kopia ugari sortzen dira, klonak alegia.

Klon horiek errestrikzio-endonukleasekin tratatzen dira zati txikiak lortzeko. Puska horietan errepikatuta dagoena argituz gero, hasierako genomaren "mapa fisikoa" osatzen da. Handik aurrera, BAC guztiak zatikatu eta zati bakoitza sekuentziatu egiten da. Mapa erabilita genomaren sekuentzia jakin daiteke.

Pedro Otaegi

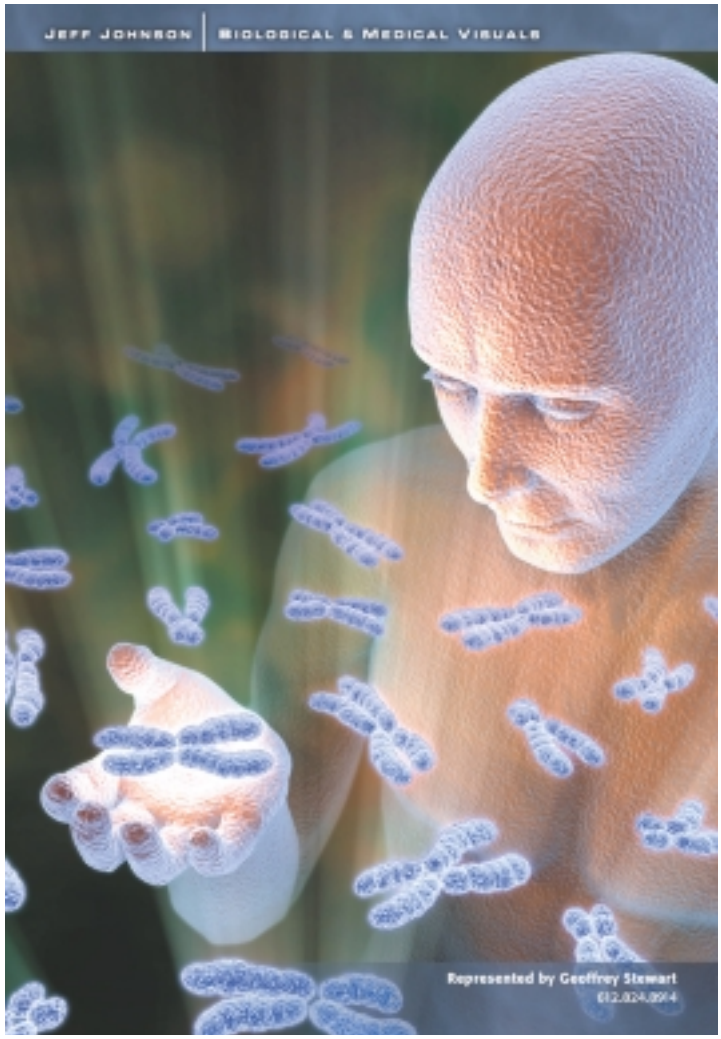
Albaitaria eta Bartzelonako Unibertsitate Autonomoko ikertzailea

"...orain dugun arazoa ikaragarria da. Xiringa falta dugu. Injekzio bat hartzen dugunean, hartzen duguna odol-zainetara edo muskuluetara doa. Horretarako xiringa behar dugu. Xiringa oso gauza sinplea da, baina ez bagenu ezingo genuke antibiotikoa bere tokian jarri. Eta orain horixe gertatzen zaigu terapia genikoan. Nahi dugun genea badugu, badakigu zein den, badakigu zein zelulatan jarri nahi dugun, baina ez daukagu tresna egokia gene hori nahi dugun zelulan sartzeko..."

Ana Zubiaga

Genetista eta EHUko irakaslea

"...genoma-zati handi hori ez dakigu garbitu beharrekoa den. Zaborra deitzen zaio eta seguru asko ez da izen egokia. Baditugu kalterik egiten ez duten zatiak, edo kalte gutxi eragiten dutenak, eta horiek hor jarraitzen dute. Baina, seguru, horietako batzuk egitura-funtzio daukate, kromatinaren ADNaren funtzio eta betebeharrak mantentzeko. Seguru asko hor sekuentzia errepikakorrak ere badaudela, eta horiek zabortzat hartzen ditugu, baina, agian, horiek ere oso onak dira birkonbinatzeko, hots, ADN zatiak batetik bestera pasatzeko. Abantaila handia izan daiteke selekzio naturalaren aurrean..."



SCIENTIFIC AMERICAN

Scientific American aldizkariko 2000ko uztaileko azala.

Koldo Martinez

Medikua eta Nafarroako Bioetika-Batzordeko kidea

"...gehien kezkatzen nauena genomaren ezagutzak ekar dezakeen diskriminazioa da. Orain, pertsona batek eritasun bat izateko duen probabilitatea zein den jakin dezakegu. Eta, noski, publiko egingo balitz, diskriminazioa ekarriko luke eta hori oso arriskutsua da. Beste arrisku bat ere badago: nik neuk nire geneak ezagutu nahi ez baditut, geneak ez ezagutzeko eskubidea daukat. Gaixotasun heredagarri baten gene bat izango banu, eskubide osoa izango nuke, nahiz eta hor dagoela jakin, ezer ez egiteko eta inolako prebentziorik ez hartzeko. Erokeria iruditzen zait, baina nik uste dut eskubide hori badagoela eta zaindu egin behar dela..."

Celera Genomics enpresak erabili duen metodologian ez da aldez aurretik maparik egiten. Hasierako ADN molekulatik klon txikiak prestatzen dira sekuentziaren analisiarekin hasteko. Bide hori askoz azkarragoa da, baina lan gehiena eginda dagoenean falta diren hutsuneak betetzea askoz zailagoa da, ez baitago ziurtatua hasierako zati guzti-guztiak aukeratu direla sekuentzia analizatzeko.

Genomaren egitura

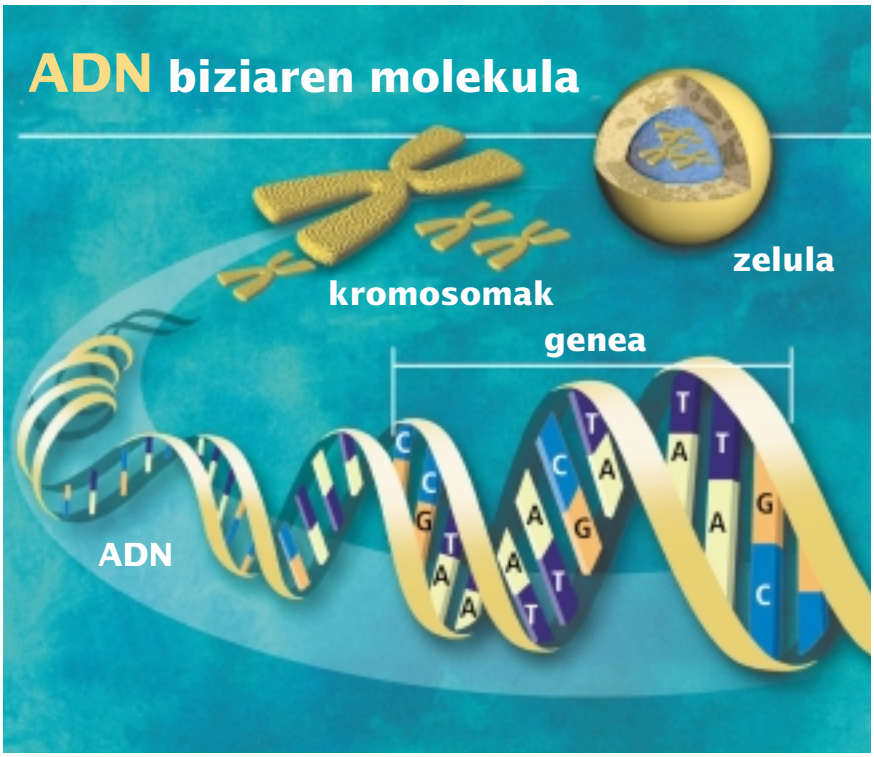
Zirriborroetan proteinak kodetzen ez duen ADN puska handiak ikusten dira. Izan ere, parasitoek utzitako ondare genetikoa erraldoia da. Geneak ez diren horiei guztiei "ADN zaborra" deitu zaio, baina ADN kate luze horiek ezagutzen ez den funtzioren bat izan dezaketela aitortu behar da.

Beste aldetik, prentsan, gene-kopurua uste zena baino txikiagoa izateari garrantzi handia eman zaio. Proiektu publikoaren arabera 31.000 gene inguru daude eta Celera-koen arabera, berriz, 39.000. Baina edozein zenbaki ontzat eman baino lehen kontaketa egiteko moduari begirada bat eman behar zaio.

> *"Celera Genomics enpresak erabili duen metodologia askoz azkarragoa da, baina hutsuneak betetzeko askoz traketsagoa"*

Bi erakundeek geneak bilatzen saiatzen diren programa informatikoak erabili dituzte. Programa horiek jadanik identifikatutako geneek dituzten sekuentziak oinarri bihurtu dituzte. Hala eta guztiz ere, metodologia hori lehendik aplikatu denean, errore esperimentala dutela ikusi da eta, horregatik, kontaketa informatikoaren emaitzari zuzenketa-faktore bat gehitu zaio. Horrela, adibidez, proiektu publikokoek 24.500 gene inguru "detektatu" dituzte eta aurkitu gabeko beste 6.800 daudela onartu dute. Guztira, gutxi gorabehera, 31.000 gene izango lirateke. Antzeko kalkuluak egin ondoren, Celera Genomics enpresakoek 39.000 inguru daudela plazaratu dute.

Zenbaki horiek behin-behinekoak ez direla begibistan dago. *Nature* aldizkarian idatzi duten Peer Bork eta Richard Copley zientzialari alemanen arabera, kopuru horiek asko alda daitezke. Gainera, gene-kopurua ez da espezie batek duen berezko ezaugarri bakarra. Izan ere, ornodunek ez dute gene espezifikorik garatu behar izan ornodun bihurtzeko. Gene bakoitzaren funtzioak eta erreplikazio-konplexutasunek ere badute zerikusirik naturak bioaniztasuna sortzeko duen ahalmenarekin. Saguaren genomak eta gureak kodetzen dituen gene-kopurua ez du zertan adierazgarria izan.



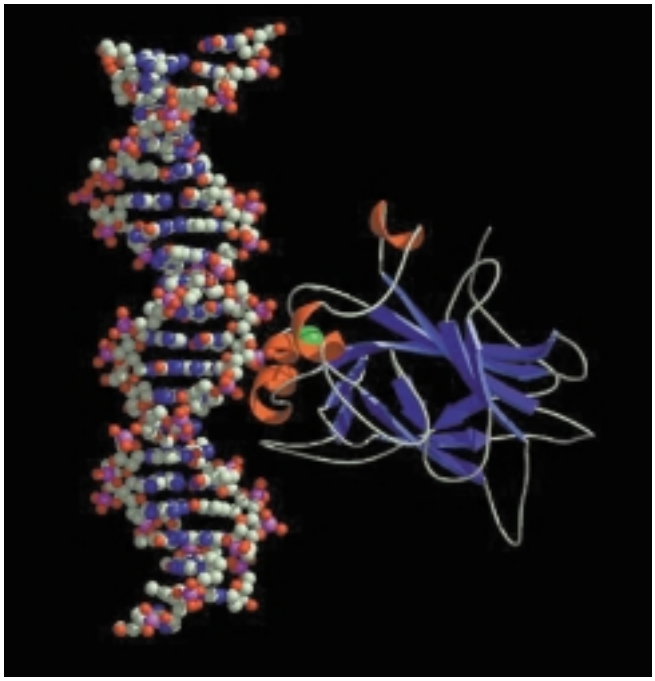
HGP

ADNaren antolaketa zelula barruan.

Ideia zaharrak eta zalantza berriak

Oro har, gene batek proteina bat kodetzen du. Hala onartu da orain arte. Baina pixkanaka beste aukera batzuk ere ikertzen ari dira biokimikariek. Izan ere, giza geneek ez dira jarraituak izaten. ADN molekulan proteinak kodetuko duen zatiak eten egiten dira eta beste toki batean du jarraipena. Tarteen arteko sekuentziei introi deitzen zaie. Introien funtzioa ez dugu oraindik ulertzen. Dena dela, horiek ere transkribatzen dira eta, horregatik, ARN mezularia "gordinak", zitoplasmara atera baino lehen, "heldu" egin behar du.

Gene batek zenbat eta introi-kopuru handiago izan, hainbat eta aukera gehiago dago ARN mezulari ezberdinak sortzeko. Horretaz ezer gutxi dakigu, baina proteinen konplexutasunarekin eta aniztasunarekin zerikusia izan dezakeela plazaratu da. Giza genomak introi-maiztasun handia du, ezagutzen dugun beste edozein genomak baino handiagoa. Horrek esan nahi du ARN mezularien aniztasuna ere oso handia dela.



ARTXIBOKOA

P53, ADNari lotzen zaion proteina bat.

"gene batek zenbat eta introi-kopuru handiago izan, hainbat eta aukera handiagoa dago ARN mezulari ezberdinak sortzeko"

Seguru asko, introiek geneen erregulazioan eta aktibazioan ere parte hartzen dute. Halakorik baieztatzeko, ADN katean urruti dauden geneen arteko elkarrekintza ere ikertu beharko da eta, beraz, nukleoaren barruan azido nukleikoak duten jarrera eta antolamendu tridimentsionala. Horrekin zerikusia duen ikerketa bitxia argitaratu zen duela gutxi, hots, birusek gordekin proteikoaren barruan ADNa sartzeko erabiltzen duten motor molekularraren egiturarena. Molekula horren funtzionamenduaren azterketak ADNaren metaketa-topologia argi lezake. Irekita gelditzen dira, beraz, genomarekin zerikusia duten ikerketa-lerro asko.

Argi dago geroari begira lehenik sekuentzia zehaztu egin beharko dela. Horretan jardun direnek ere esaten dute erabilitako teknologiak muga dituela. Besteak beste, genomaren osagai heterokromikoaren analisiari hasieratik uko egin zaio, erabiltzen diren disoluzioan osagai hori ez delako egonkorra. Genetistek, ordea, gene gutxi dituen zatia dela suposatu dute, baina hori ere ikustear dago. Dena dela, zientzialarientzat zirriborroarekin lanean hasteko aukera dago eta, norberaren ikusmina asetzeko besterik ez bada ere, *http://genome.cse.ucsc.edu* web gunean proiektu publikoak argitaratutako zirriborroari so egiteko ere bai.

Neskuts Izagirre

Antropologoa eta EHUko irakaslea

"...zirriborro honek antropologiaren ikuspegitik ez du halako garrantzirik izan. Proiektu osoak izan du garrantzia denboran zehar. Proiektu horretan zehar erabil ditzakegun hainbat markatzaile antropogenetiko aurkitu izan dira. Bestalde, proiektu honek hainbat teknika hobetu, erraztu eta, garrantzitsuena, merkatzea suposatu du. Teknika horietaz aprobetxatu egin gara. Agian, sekuentziaren zirriborro honek une honetan daukan ekarpen garrantzitsuena SNPen identifikazioa izan daiteke. SNP horiek genoma osoan zehar sakabanatuta dauden nukleotido bakarreko polimorfismoak dira. Populazioen historia ebolutiboaren jarraipena egiteko erabil ditzakegu. Irakurri dudanez, une honetan, gutxi gorabehera, 3 milioi SNP daude identifikatuta. Lan izugarria daukagu gure alorrerako zein diren interesgarrienak identifikatzen...".