

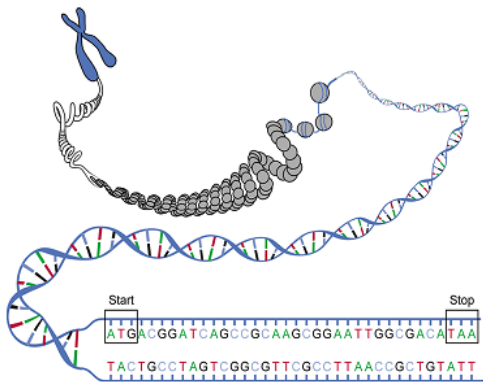
Per què som com som? Descobrint les funcions del genoma



Parc
Recerca
Biomèdica
Barcelona

Projectes ENCODE i EURASNET

Què és el genoma?



El DNA conté tota la informació necessària per construir un organisme. Amb un codi senzill de quatre nucleòtids –quatre bases nitrogenades que formen ponts entre elles: adenina (A) amb timina (T) i guanina (G) amb citosina (C)–, aquesta molècula comunica instruccions biològiques complexes per generar cèl·lules i organismes.

Els gens, formats per una determinada seqüència de DNA, determinen com som, per exemple el nostre color dels ulls o el grup sanguini. S'estima que el genoma humà (el conjunt de tots els gens) consta d'uns 3.000 milions de nucleòtids i que conté uns 30.000-50.000 gens, tot i que no en coneixem el nombre exacte.

Què és ENCODE?

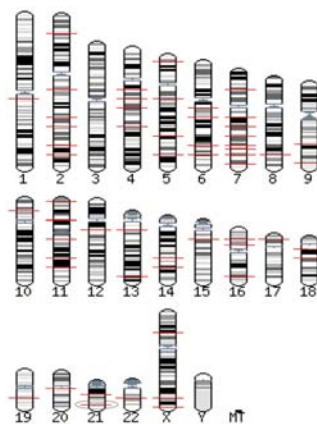
ENCODE (Enciclopèdia d'Elements de DNA) és un projecte internacional que pretén catalogar tots els elements del genoma humà amb funció biològica. Això ens permetrà entendre com som, quines malalties patim i per què.



Xavier Estivill, Lluís Armengol, Roderic Guigó, Sylvain Foissac i Tyler Alioto, del CRG; France Denoeud i Julien Lagarde, de l'IMIM; Robert Castelo, Núria López-Bigas i Eduardo Eyra, de la UPF.

Ara ha finalitzat la primera fase del projecte, que ha durat quatre anys i en la qual s'han analitzat 44 regions que representen tan sols l'1 % del genoma. Això ha costat uns 40 milions de dòlars i ha calgut la col·laboració de 35 grups d'onze països diferents. Deu dels tretze participants de l'Estat espanyol han estat científics dels centres del PRBB.

El projecte ENCODE ha estat molt exhaustiu i en total s'han analitzat cinc aspectes primordials del genoma. Els investigadors del PRBB –concretament de l'IMIM, el CRG i el CEXS-UPF–, van participar en dos d'aquests aspectes.



Localització en els cromosomes de les 44 regions seleccionades per a la primera fase de ENCODE. Aquestes representen un 1% del genoma humà.



Departament de Ciències
Experimentals i de la Salut



6^a FIRA

RECERCA08

EN DIRECTE
PARC CIENTÍFIC DE BARCELONA

Un genoma actiu i complex...

Un dels grups va col·laborar en l'estudi dels gens i transcrits (molècules d'RNA que provenen de l'activació d'un gen): quants gens hi ha realment, quants s'activen, és a dir quants passen de DNA a RNA, etc.

Per estudiar-ho s'han utilitzat **xips de DNA o microarrays**, uns portaobjectes de vidre en els quals es poden dipositar milers de fragments de DNA. S'incuben amb RNA aïllat de les cèl·lules, que està marcat de manera fluorescent, i així la unió específica de les molècules d'RNA al seu DNA complementari es pot observar i quantificar.

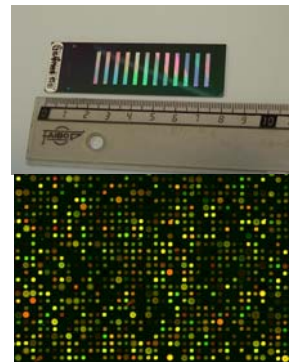
Els xips permeten d'estudiar l'expressió de milers de gens alhora, mentre que fins fa poc només es podien estudiar un a un. Juntament amb altres tècniques, els xips han generat una quantitat vasta de dades sobre el genoma, que s'han analitzat fent servir diverses eines bioinformàtiques.

Un descobriment inesperat ha estat que pràcticament tot el genoma és actiu, mentre que durant anys s'havia pensat que només ho era una fracció molt petita. Encara no es coneix la funció de tots aquests nous transcrits.

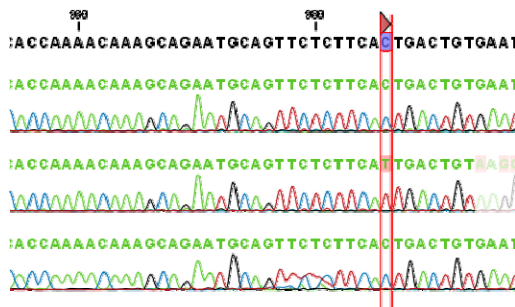
Variació humana: tan semblants i tan diferents!

Un altre equip ha analitzat la variació entre els genomes de diferents individus. Així han descobert que hi ha una gran variació de *nombre de còpies*: mentre que alguns tenim una còpia d'una secció de DNA determinada, altres persones en poden tenir sis o quinze! Encara no està clar quins efectes té aquesta gran variabilitat, però a vegades pot estar relacionada amb certes malalties.

Per trobar aquesta diversitat s'ha hagut de fer servir la **tècnica d'hibridació genòmica comparativa**, una tècnica en la qual un mateix xip es fa servir amb els genomes de dues persones diferents, cadascun marcat amb un color (verd o vermell). Les diferències estructurals s'observen quantitativament pels diferents colors.



En un portaobjectes de 8 cm caben més de 24.000 fragments de DNA, que són visualitzats després pel color.



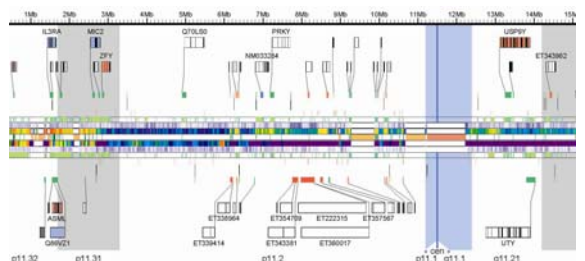
Comparació de 4 seqüències de 4 persones diferents. Una té el nucleòtid diferent dels altres.

I ara què?

Aquesta primera fase del projecte ENCODE ha obert molts interrogants. Per exemple: què fan aquells gens que fins ara no se sabia que es transcrivien? I, aquesta transcripció podria explicar mutacions fins ara no enteses?

D'altra banda, s'està estudiant la possible associació entre algunes de les noves variants trobades i malalties humanes.

En aquests quatre anys les tècniques han progressat molt, els científics han après a integrar dades de diferents grups i tècniques, i a coordinar-se, que no ha estat una tasca fàcil! Ara estan preparats per a la fase següent, on intentaran analitzar el 99 % restant del genoma.

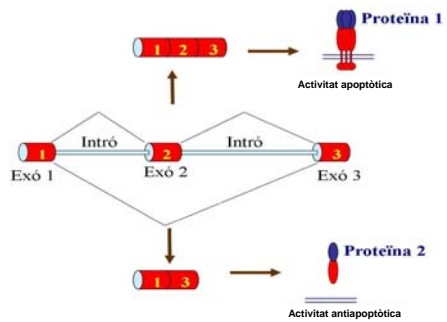


La gran complexitat humana: com generem 150.000 proteïnes amb només 30.000 gens?

Però conèixer la seqüència dels gens és només un primer pas. Tot i que el genoma humà conté només uns 30.000 gens, aquests poden donar lloc a més de 150.000 proteïnes diferents, que fan possible la immensa complexitat humana. Un dels fenòmens que ho fan possible és l'**empalmament (splicing) alternatiu**.

L'empalmament és un sistema que facilita la lectura dels gens, eliminant les parts sense sentit (introns) i unint les parts amb sentit (exons). L'empalmament alternatiu permet variar quins exons seran inclosos (en diferents cèl·lules o diferents condicions), la qual cosa modifica les proteïnes resultants fent que tinguin accions diferents.

Cada gen pot generar entre dues i cinc proteïnes diferents. El cas més extrem és el gen *Dscam* de la mosca *Drosophila*, on un sol gen dóna lloc a 32.000 proteïnes!

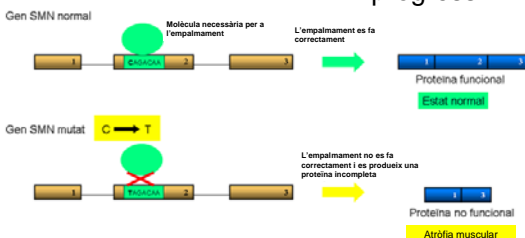


Què és EURASNET?

Prop d'un 30 % de malalties genètiques són degudes a problemes d'empalmament.

Per exemple, es creu que l'empalmament alternatiu incrementa el repertori de proteïnes de les cèl·lules tumorals i facilita que el tumor progressi.

Descobriments en aquest camp podrien dur a noves teràpies que forcessin les cèl·lules canceroses a produir variants d'empalmament amb propietats antitumorals.

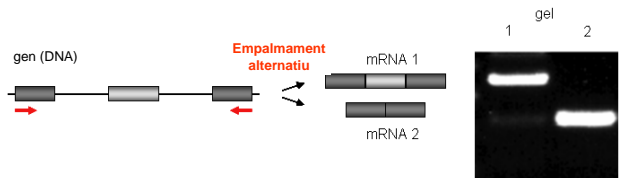


Una mutació en el gen *SMN1* que impedeix l'empalmament correcte té com a resultat l'atròfia muscular.

EURASNET (Xarxa Europea d'Empalmament Alternatiu) és un projecte finançat per la CE i format per trenta grups de tretze països. L'objectiu és corregir els defectes d'empalmament en gens relacionats amb malalties.

De tot Espanya només hi participen dos grups: el de Juan Valcárcel, del CRG, i el de Eduardo Eyras, de la UPF, tots dos situats al PRBB.

Per trobar les variants d'empalmament de tot el genoma, es fan servir xips. Però els científics també estudien detalladament alguns gens específics, amb la **tècnica d'RT-PCR**.



Aquesta tècnica popular fa una transcripció inversa de molècules d'RNA a molècules de DNA, que són després amplificades per PCR (reacció en cadena de la polimerasa) i que es poden mirar en un gel. Per estudiar l'empalmament alternatiu, s'utilitzen dues seqüències (en vermell a la figura) que determinen des d'on i fins a on es farà la transcripció inversa. En aquest exemple, en el gel veurem una banda més llarga (la més alta) o més curta (la més baixa), segons si la cèl·lula estudiada està expressant l'RNA1 (la versió llarga) o l'RNA2 (el transcrit curt).