



Šta je tačno...

Ljudska genetika

VOLFRAM HEN
EKART MESE

S nemačkog prevela
Anita Batričević

■ Laguna ■

Naslov originala:

Wolfram Henn / Eckart Messe

HUMANGENETIK

Copyright © 2007 Verlag Herder

GmbH, Freiburg im Breisgau

Translation copyright © 2011 za izdanje

na srpskom, LAGUNA

SADRŽAJ

1. Uvod	7
2. Osnovi ljudske genetike	11
„Tek nekoliko godina poznajemo sve naše gene“	11
Projekat genoma	
„Naši geni samo u malom delu nose smislaone informacije“	23
Građa genoma	
„Geni su alfabet života“	31
Geni i njihova funkcija	
„Naše čukundede potiču iz Afrike“	42
Evoluciona i populaciona genetika	
3. Genetika u medicini	53
„Bolesti su ili nasledne ili stečene“	53
Uticaj nasledstva i životne sredine na nastanak bolesti	
„Kod nekih je rak u porodici“	65
Genetika tumora	
„Neki genetski testovi mogu samo da predskažu sudbinu“	73
Šta mogu da predskažu genetski testovi	

„Ako je nalaz o plodovoj vodi u redu, dete će biti zdravo“	79
Prenatalna dijagnostika	
„Isprobavati začće, a ne iskušavati trudnoću?“	89
Preimplantaciona dijagnostika	
„Da li se smem usuditi da donesem dete na svet?“ ...	95
Genetsko savetovanje	
„Kod naslednih bolesti nema pomoći“	100
Lečenje genetskih oboljenja	
„Uskoro će nasledna oboljenja biti izlečiva pomoću genetske terapije“	106
Genetska terapija	
4. Genetika i društvo	113
„Uskoro se bez genetskog pregleda ni posao neće moći dobiti“	113
Genetska diskriminacija	
„Uz pomoć genetske baze podataka hvatamo svakog silovatelja“	120
Genetika u pravnoj medicini i dijagnostici očinstva	
„Stižu li nam savršeno dizajnirane bebe?“	126
Eugenika i genetsko poboljšanje	
Dodatak	133
Rečnik	133
Odabrana literatura	137
<i>O autorima</i>	139

1. Uvod

Već dobrih sto godina, sve brži prevrati u prirodnim naukama menjaju ne samo svakodnevni život ljudi nego i njihovu svest. Ranije epohe su bile definisane po preovlađavajućim osnovnim tehnologijama, kao što su to, na primer, bronzano ili gvozdeno doba. One su obuhvatale vremenske raspone od hiljade godina. U poređenju sa njima je 20. vek, kao vek atomske industrije, svemirskih putovanja i kompjuterizacije, za nekoliko decenija definisao tri epohe koje, od Hirošime preko spejs šatla do interneta, oblikuju naš život i mišljenje.

Krajem proteklog veka molekularna saznanja i tehnologije počeli su da, takoreći neposredno, stižu iz naučničkih laboratorija u naš svakodnevni život i utiču na njega. Na mnogim mestima to se odvija na sasvim neuočljiv način i uopšte kao dobrodošao napredak, na primer, pri razvijanju novog leka. Nas emocionalno mnogo jače pogađa „zelena genetska tehnologija“ čiji proizvodi u formi genetsko izmenjenih namirnica nalaze put do naših prodavnica.

Kao i kod atomske energije, i oko ove teme besni borba mišljenja koja pritom prevazilazi

**BORBA
IZMEĐU
PRIHVATANJA I
ODBACIVANJA** upotrebu racionalnih argumenata i kreće se između prihvatanja i odbacivanja, a kulminira u pokušaju koji pomalo izaziva podsmeh, da se nove tehnologije drže podalje od sopstvenog života, tako što će se uspostaviti zone slobodne od atomske energije i genetske tehnologije.

**PROJEKAT
GENOMA** Posle projekta „Menhetn“ koji je doveo do atomske bombe i projekta „Apolo“ koji je doveo do putovanja na Mesec, projekat ljudskog genoma bio je treća usaglašena internacionalna akcija naučnika koje je sjedinio zajednički ambiciozni cilj. Ovaj projekat, čiji je pokrovitelj i koordinator mreže istraživanja genoma bila organizacija HUGO (Human Genom Organization), po broju naučnika koji su učestvovali u njemu i po veličini investicije, bio je zapravo najveći istraživački projekat svih vremena.

**NAJVEĆI
ISTRAŽIVAČKI
PROJEKAT
ČOVEČANSTVA** Projektu genoma nedostajali su veliki uspešni javni nastupi koji bi doprineli tome da stvar odjekne, poput atomskih eksplozija ili leta na Mesec. Kada su Bil Klinton i Toni Bler 2001. godine saopštili konačnu kartu gena, ništa ni blizu slično prethodnom nije se desilo.

Saznanja do kojih „u tišini“ dolazi istraživanje ljudskog nasledstva, zbog čega mnogi nauku doživljavaju kao neprozirnu delatnost,

bliža su našem ličnom biću od bilo koje druge nauke. Ni u jednoj drugoj nauci čovek nije tako neposredno u isti mah i subjekat i objekat istraživanja.

Najstarija i nipošto okončana kontroverza u vezi s praktičnim primenama genetike na čoveka odnosi se na prenatalna genetička istraživanja, koja po najrazličitijim kriterijumima postavlja pitanja o „nesavršenom“ čoveku i uopšte o našem poimanju čoveka kao takvog.

Najkasnije sa raspravama oko anonimnih testova očitstva ili diskriminacije osoba u poslovnom životu koje su nosioci gena odgovornih za nasledne bolesti, sve nas je sustiglo pitanje šta hoćemo da saznamo o našoj genetskoj konstituciji, šta drugi o tome smeju da saznaju i na kraju, šta se sme u bližoj ili daljoj budućnosti aktivno menjati na ljudskim genima.

**KONTROVERZE
OSNOVNIH
PITANJA**

2. Osnovi ljudske genetike

„Tek nekoliko godina poznajemo sve naše gene“

Projekat genoma

Godine 1990. započet je Projekat ljudskog genoma i njegov cilj je bio sekvenciranje ljudskog genoma, to jest dešifrovanje svih genetskih informacija unutar velikog molekula ljudskog DNK. Poznavanje niza DNK stvara osnovu za razumevanje značenja pojedinih gena i njihove naizmeničnosti kako za zdrav organizam tako i za nastajanje bolesti. Položaj projekta ljudskog genoma u okviru temeljnih medicinskih istraživanja može se uporediti sa mestom koje u medicini zauzima anatomija u poslednjih nekoliko vekova. Kako je znanje o skeletu i anatomiji organa jedan neophodan ali ne i dovoljan uslov za razumevanje funkcija ljudskog tela, tako je i znanje o DNK-nizu ključni deo moderne ćelijske i molekularne biologije.

Ipak, na osnovu samog poznavanja sleda/niza genoma ne mogu se davati neposredni

**RASPORED I
FUNKCIJE GENA**

iskazi o tačnoj funkciji pojedinih gena kao i o njihovim komplikovanim uzajamnim dejstvima. Istraživanje funkcija gena danas je predmet takozvane postgenomske ere.

Veličina poduhvata koji je predstavljalo prvo sekvenciranje ljudskog genoma, ogleda se i u činjenici da je dužina projekta prvobitno bila isplanirana na 15 godina.

**GODINE 2003.
ZAVRŠENO JE
KOMPLETNO
SEKVEN-
CIRANJE
GENOMA**

Čak dve godine ranije nego što je prvobitno bilo planirano, 2003. godine je završeno kompletno sekvenciranje genoma. Razlog za pre vremena završetak ležao je, s jedne strane, u strogo organizovanoj međunarodnoj saradnji istraživačkih centara. S druge strane, važnu ulogu odigralo je i nadmetanje između državnih istraživačkih centara i privatno organizovanih projekata. Različitim nacionalnim programima koordinirao je „International Human Genome Sequencing Consortium“. U privatnoj konkurenciji spram centara za sekvenciranje koji su bili finansirani javnim sredstvima, Kreg Venter (*Craig Venter*) sa svojom firmom *Celera* samostalno je sekvencirao ljudski genom i 2001. godine objavio prvu verziju ljudske DNK, istovremeno sa međunarodnim konzorcijumom.

Kako su podaci sekvenciranja do kojih su dolazile državne ustanove bili u svako doba

slobodno dostupni, firma Celera se mogla njima služiti. S druge strane, ona svoje sopstvene podatke nije objavljivala. Razlog za to je bila njena namera da patentira određene gene koji su važni za komercijalne svrhe, kao što su medicinski genski testovi. Patentiranje gena, pri čemu je poznata sekvenca njihovog DNK ali ne i njihova tačna funkcija, različito je vrednovana u smislu patentnog prava u SAD i Evropi. Pogotovo je sa tačke gledanja mnogih evropskih naučnika nedopustivo da geni postanu predmet jednog patenta, barem toliko dugo dok se u velikom delu ne sazna funkcija gena koji treba da se patentira. Za mnogobrojne sekvence gena čija je funkcija poznata, patenti su već odobreni.

PATENTIRANJE GENA

U svakom slučaju, i na ovom mestu je osnovno pitanje kome pripada ljudski genom: samom donatoru DNK, naučniku ili ustanovi koja je dešifrovala funkciju gena, ili čovečanstvu kao opšte zajedničko nasleđstvo?

Jedan od rezultata sekvenciranja ljudskog genoma je relativno tačna procena ukupnog broja ljudskih gena koja se u pregenomskom vremenu kre-
tala nešto iznad 100.000 gena.

**Iznenadjuće malo
gena: manje od 30.000**

Sekvenciranje genoma je pokazalo da čovek poseduje iznenadjuće malo gena, manje od

30.000. Kod viših organizama se raznolikost proteina, produkata gena – a procenjuje se da čovek ima više od 100.000 različitih proteina – ne može objasniti samo brojem gena, nego se ta raznolikost obezbeđuje i kompleksnim mehanizmima pomoću kojih jedan jedini gen može da proizvede različite proteine sa različitim funkcijama

**KARTE
GENOMA**

Pored određivanja broja gena, projekat ljudskog genoma je doveo do takozvanih genskih ili, još tačnije, genomskih karti. Nalik geografskim kartama i genomske karte imaju različite stepene rezolucije.

U zavisnosti od toga da li hoćemo da znamo na kom hromozomu se nalazi određen gen ili koji bazni parovi su promenjeni unutar jednog gena, možemo da se poslužimo kartama sa visokom ili niskom rezolucijom. Najgrublje karte daju pregled hromozoma na kojima su regioni hromozoma prikazani sa mustrom veza. Povezani hromozomi se mogu posmatrati pod svetlosnim mikroskopom. Veću rezoluciju nude karte koje se sastoje od preklapajućih DNK fragmenata i koje mogu biti prikazane samo pomoću molekularno-bioloških metoda. Jedna veza jednog hromozoma čija je prosečna dužina oko 10 miliona baznih parova – molekularna građa DNK – može

da se predstavi, na primer, u 100.000 preklapajućih sekvenci.

Tako je svako mesto u genomu moguće definisati ne samo kroz hromozomske veze nego i pomoću jedne od preklapajućih sekvenci. Pošto svaka preklapajuća sekvenca mora biti molekularno-genetski karakterizovana, za izradu odgovarajućih karata je neophodan enormni tehnički trud.

Da bi čovek sebi predstavio jednu takvu kartu, potrebno je da zamisli da se u ravnomernim razmacima postavljaju markiranja, to jest kratke DNK-sekvence, duž DNK-lanca. Ta markiranja se nazivaju „sequence tagged site“ (STS). Broj od 15.000 takvih STS-markera znači da na svakih 200.000 baznih parova sledi jedno markiranje.

MARKIRANJE DNK-SEKVENCI

Time je za svaki gen poznata njegova pozicija na hromozomu, fragmenti DNK, koji u sebi nose sekvencu gena kao i STS-markera u samom genu i u njegovoj neposrednoj blizini.

Pored ovih karata, koje se nazivaju i fizičkim kartama zato što predstavljaju stvarne proporcije unutar genoma, postoje i povezane karte. One se razlikuju od genomskih karti po tome što prikazuju povezane markere, to

jest kratke DNK-sekvence, koje se nalaze na istom hromozomu i koje se zajedno nasleđuju. Pri tome nije od značaja da li ovi markeri nose informacije koje su odlučujuće za osobine organizama, oni samo moraju ponovo biti prepoznatljivi po njihovoj DNK-sekvenci. Ovi markeri ne leže jedan pored drugog na istom hromozomu, nego na odstojanju koje može da bude i nekoliko miliona baznih parova. Zbog toga tokom njihove upotrebe samo manje marker-sekvence mogu da premoste velike udaljenosti u genomu.

Povezani markeri: DNK-sekvence koje leže na istom hromozomu i koje se zajedno nasleđuju.

**IDENTIFIKACIJA
GENA
ODGOVORNIH
ZA NASLEDNE
BOLESTI**

Povezani markeri uspešno se koriste pri identifikaciji gena koji se odgovorni za specifični nastanak naslednih bolesti. Pri tome se u porodici u kojoj postoji određena nasledna bolest traže polimorfni markeri, to jest različite varijacije DNK-sekvenci koje se mogu ustanoviti kod stanovništva, čija jedna varijanta se može utvrditi kod obolelih članova porodice a kod zdravih ne.

**IDENTIFIKACIJA
GENA KOJI
UZROKUJU
BOLESTI**

Vrednost ovog postupka, koji je već omogućio identifikaciju mnogobrojnih gena važnih za nastanak naslednih bolesti sastoji se upravo u tome što se, i bez poznavanja tačnih bio-

Ako su, na primer, u jednoj porodici deda, njegov sin i njegov unuk oboleli i sva trojica istovremeno nose određeni marker, onda se može poći od toga da ovaj marker leži blizu gena koji je odgovoran za pokazivanje bolesti. Iako trenutno ne znamo o kom se genu radi, pomoću analize povezanosti markera moguće je položaj gena u genomu svesti u sasvim uske granice.

loških uzroka neke nasledne bolesti, geni odgovorni za to mogu utvrditi samo na osnovu njihovog mesta u genomu.

Kako su molekularne osnove naslednih bolesti često nerazjašnjene, u ovakvim slučajevima jedini put koji nam preostaje jeste pronaći za to odgovorne gene. Dok je u prošlosti ovaj postupak prevashodno korišćen za utvrđivanje monogenih bolesti, to jest bolesti za čiji nastanak je odgovoran samo jedan gen, noviji pristupi su usmereni na to da se putem ove strategije genetski objasne bolesti koje su nastale zajedničkim uticajem nekoliko gena. U ovakvim slučajevima eksperimentalni i računarski trud je svakako mnogo veći.

Još zahtevniji izazov predstavljaju mnoga multifaktorijalna oboljenja koja nastaju kroz zajedničko delovanje genetskih i činilaca

**OBJAŠNENJE
BOLESTI
UZROKOVANIH
RAZLIČITIM
GENIMA**

životne sredine (vidi stranu 53). U ovoj oblasti smo još na početku procesa utvrđivanja za to odgovornih gena. Pomoću različitih kompjuterskih programa dostupnih preko interneta može se pristupiti informacijama sabranim u različim kartama. Korišćenjem navigacionih programa moguće je dobiti detaljan prikaz određenih delova hromozoma. To uključuje i gene i sekvence markera u određenoj oblasti hromozoma, kao što su, na primer, mikrosatelitske sekvence. Pored same lokalizacije DNK-sekvenci u genomu, ovakvi navigacioni programi nude i dodatne informacije o genima, na primer, o njihovoj normalnoj funkciji i eventualno o njihovoj ulozi pri nastanku bolesti. (Videti *Genome Database: www.gdb.org*; *National Center for Biotechnology Information: www.ncbi.nlm.nih.gov*.)

Paralelno sa projektom ljudskog genoma rađeno je na uvođenju efikasnih postupaka sekvenciranja. Dok se u rano doba DNK-sekvenciranja sredinom osamdesetih godina sekvenciralo manuelno i sporo i uz korišćenje radioaktivnosti, kasnije su razvijene automatske mašine za sekvenciranje koje omogućavaju DNK-analizu u brzom postupku i pomoću fluorescentnih boja.

U okviru projekta ljudskog genoma, bez obzira na to da li su ga sprovodile državne ili

komercijalne ustanove, sekvenciranje se zasnivalo se na DNK-sekvencama odabranih donatora. Još davno pre početka projekta ljudskog genoma 1990. godine, bilo je poznato da se genomi različitih zdravih ljudi u DNK-sekvencama znatno međusobno razlikuju (vidi stranu 48).

Polazi se od toga da se dva nasumično odabrana čoveka razlikuju u više nego jednom od hiljadu nukleotida, najmanjem gradivnom delu DNK. Ako se uzme u obzir da je ukupan broj nukleotida u jednom genomu tri milijarde, to znači da se dve zdrave osobe razlikuju na osnovu tri miliona nukleotida. Mnoge od ovih standardnih genetičkih varijanti – koje se nazivaju DNK-polimorfizmi – nalaze se unutar gena koji su odgovorni za ispoljavanje različitih osobina. Zbog toga je utvrđivanje istih od ključne važnosti za razumevanje genetske raznolikosti među ljudima.

Ove razlike ne predstavljaju samo osnovu kojom se objašnjavaju različiti izgledi ljudi, one su (sa)odgovorne i za ostale raznolikosti kod ljudi kao što su, na primer, različiti individualni rizici za određena oboljenja.

Senzibilnost na određenu vrstu oboljenja je svakako određena i negenetskim činiocima,

**DNK-SEKVENCE
ZDRAVIH
LJUDI JASNO SE
RAZLIKUJU**

**RAZLIČITI
RIZICI
OBOLEVANJA**

kao što je na primer način života. Ovde je važno istaći da su mnoga oboljenja, kao na primer bolesti kardiovaskularnog sistema, određena uzajamnim dejstvom činilaca nasledstva i životne sredine.

**PRAVI LEK
ZA SVAKOG
PACIJENTA**

U vezi sa DNK-polimorfizmima se u najnovije vreme proučava različito reagovanje pacijenata na lekove. Oblast zvana farmakogenetika bavi se analizom povezanosti DNK-polimorfizma i osetljivosti prema lekovima, koja je prouzrokovana određenim genetskim varijantama metabolizma. Daleki cilj je da se pre davanja određenog leka napravi DNK-profil pacijenta pomoću kojeg će biti moguće predvideti njegovu individualnu reakciju na isti lek. Ovakav vid medicine usmerene ka pojedincu bi doneo mnoge prednosti u lečenju pacijenata, a isto tako bi doprineo uštedi u okviru zdravstvene zaštite putem ciljanog izbora terapije.

Pored ljudskog genoma su celokupno sekvencirani i genomi mnogih viših i nižih organizama. Tu se ubrajaju genomi raznih bakterija i kvasaca, vinske mušice *Drosophila*, miševa i pacova. Za izbor tih genoma su postojali različiti razlozi. Ukoliko se, na primer, sekvenciraju genomi mikroorganizama koji izazivaju oboljenja, bolje se razumeju mehanizmi koji stvaraju bolest i otvaraju se mogućnosti za

razvoj novih terapija. Sekvenciranje genoma prostih organizama daje uvid u biološke procese koji bi se kod čoveka daleko teže dali ustanoviti. Razlog za sekvenciranje genoma vinske mušice leži u tome što je ona već desetina godina jedan od centralnih model-organizama za molekularnu genetiku. Projekat mišjeg genoma je sproveden iz razloga što mišji genom ima približno isti broj gena kao ljudski i zato što se kod miša daju naći odgovarajući geni za skoro sve ljudske gene.

Miševi kod kojih su isključeni određeni geni, takozvani *Knockout*-miševi, koriste se kao modeli za razumevanje ljudskih bolesti. Isključivanjem jednog ili nekoliko gena može se izazvati slika bolesti koja se podudara sa ljudskom slikom bolesti. Pomoću ovakvih životinjskih modela mogu se ciljano isprobati terapije koje suzbijaju bolesti na njihovom izvoru.

MIŠEVI KAO MODELI

Sveobuhvatno se može ustanoviti da projekat ljudskog genoma kao i projekti genoma drugih vrsta pripadaju poduhvatu temeljnih istraživanja koja su ispunila u njih položena očekivanja.

Dobijena korist je raznovrsna, od boljeg teoretskog razumevanja normalnih funkcija tela, preko razvoja metodoloških pristupa za

efikasniju identifikaciju gena odgovornih za nastanak bolesti, pa sve do praktičnog razvoja poboljšanih terapijskih metoda.