

THOMPSON & THOMPSON GENETICĂ MEDICALĂ

EDIȚIA
A OPTA

Robert L. Nussbaum, MD, FACP, FACMG

Holly Smith Chair of Medicine and Science
Professor of Medicine, Neurology, Pediatrics and Pathology
Department of Medicine and Institute for Human Genetics
University of California San Francisco
San Francisco, California

Roderick R. McInnes, CM, MD, PhD, FRS(C), FCAHS, FCCMG

Alva Chair in Human Genetics
Canada Research Chair in Neurogenetics
Professor of Human Genetics and Biochemistry
Director, Lady Davis Institute
Jewish General Hospital
McGill University
Montreal, Quebec, Canada

Huntington F. Willard, PhD

President and Director
The Marine Biological Laboratory
Woods Hole, Massachusetts
and
Professor of Human Genetics
University of Chicago
Chicago, Illinois

Coordonatorii ediției în limba română

Laurențiu Camil R. Bohîlțea

Profesor Universitar Doctor Genetică Medicală
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București
Medic Primar Genetică Medicală
Medic Primar Obstetrică-Ginecologie
Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Pantelimon” București

Roxana Elena Al. Bohîlțea

Șef de Lucrări Doctor Obstetrică-Ginecologie
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București
Medic Primar Obstetrică-Ginecologie
Medicină Materno-Fetală; Genetică Medicală
Spitalul Universitar de Urgență București

CAPITOLUL 1

Introducere 1

*Apariția și dezvoltarea geneticii
și genomicii, 1*

Genetica și genomica în medicină, 1
În loc de concluzii, 2

CAPITOLUL 2

Genomul uman – noțiuni introductive 3

*Genomul uman și bazele cromozomiale
ale eredității, 3*

Variabilitatea genomului uman, 11

Transmiterea genomului, 11

Gametogeneza și fecundarea la om, 18

Semnificația medicală a mitozei și meiozei, 20

CAPITOLUL 3

Genomul uman:

structura și funcția genei 21

Conținutul informațional al genomului uman, 21

Dogma centrală: ADN → ARN → Proteine, 22

Organizarea și structura genei, 24

Fundamentele expresiei genelor, 27

Expresia genelor active, 29

*Aspecte epigenetice și epigenomice ale
expresiei genelor, 33*

*Expresia genelor prin integrarea semnalelor genomice și
epigenomice, 35*

Dezechilibrul alelic în expresia genelor, 36

*Variația exprimării genelor și relevanța
lor în medicină, 41*

CAPITOLUL 4

Diversitatea genetică umană:

mutația și polimorfismul 43

Natura variației genetice, 43

Variația moștenită și polimorfismul ADN, 45

Originea și frecvența diferitelor tipuri de mutații, 48

Tipuri de mutații și consecințele lor, 52

Variația personalizată de secvență, 54

Impactul mutației și al polimorfismului, 55

CAPITOLUL 5

Principiile citogeneticii clinice

și ale analizei genomice 57

*Introducere în citogenetică
și analiza genomică, 57*

Anomaliile cromozomiale, 64

*Analiza cromozomială și genomică
în cancer, 73*

CAPITOLUL 6

Bazele cromozomiale și genomice ale bolilor:

afecțiuni autozomale

și gonozomale 75

Mecanismele anomaliilor, 75

Aneuploidia, 75

Disomia uniparentală, 79

*Bolile genomice: sindroamele cu microdeleții
și duplicații, 80*

Anomaliile cromozomiale idiopatice, 82

Segregarea anomaliilor familiale, 83

Anomaliile asociate cu amprentare genomică, 85

Cromozomii sexuali și anomaliile lor, 87

Anomaliile de dezvoltare sexuală, 97

*Anomaliile ale neurodezvoltării și
dizabilitatea intelectuală, 102*

CAPITOLUL 7

Transmiterea ereditară a caracterelor monogenice 107

Prezentare generală și concepte, 107

Arborele genealogic (pedigree-ul), 108

Ereditatea mendeliană, 110

Modele autozomale de

transmitere mendeliană, 111

Transmiterea legată de X, 118

Transmiterea pseudo-autozomală, 122

Mozaicismul, 123

*Efectele originii mutației paternă asupra modelelor de
transmitere, 124*

*Mutații dinamice: expansiuni instabile ale repetărilor de
nucleotide, 124*

*Afecțiuni cu transmitere maternă cauzate de mutații în
genomul mitocondrial, 128*

Corelații genotip – fenotip, 130

*Importanța istoricului familial în
practica medicală, 130*

CAPITOLUL 8

Ereditatea complexă a

bolilor multifactoriale comune 133

Caractere calitative și cantitative, 133

Agregarea familială și corelația, 135

*Determinarea contribuțiilor relative ale genelor și
mediului la bolile complexe, 137*

*Exemple de boli multifactoriale comune cu contribuție
genetică, 141*

*Exemple de caractere multifactoriale pentru care sunt
cunoscuți factorii genetici specifici și de mediu, 145*

Respect p *Provocarea bolilor multifactoriale*

cu ereditate complexă, 152

CAPITOLUL 9

Variabilitatea genetică a populațiilor 155

Genotipuri și fenotipuri în populații, 155

Factori care perturbă echilibrul

Hardy-Weinberg, 158

Diferențele etnice și frecvența bolilor

genetice variate, 163

Genetica și originea, 166

CAPITOLUL 10

Identificarea bazelor genetice

ale patologiei umane 171

Bazele genetice ale analizei de linkage

și de asociere, 171

Cartografierea genelor asociate patologiilor umane, 178

De la cartografierea genomică la

identificarea genică, 186

Identificarea genelor responsabile de boală prin

secvențierea genomică, 189

CAPITOLUL 11

Bazele moleculare ale bolilor genetice 195

Efectul mutației asupra funcției proteice, 195

Modul în care mutațiile abolesc formarea proteinelor

normale din punct de vedere biologic, 197

Relația dintre genotip și fenotip

în boala genetică, 197

Hemoglobinele, 198

Hemoglobinopatiile, 201

CAPITOLUL 12

Baza moleculară, biochimică și celulară
a afecțiunilor genetice 215

Boli datorate mutațiilor în diferite

clase de proteine, 215

Boli care implică enzime, 216

Defecte în proteinele receptorilor, 226

Defecte de transport, 230

Maladii ale proteinelor structurale, 233

Tulburările neurodegenerative, 242

Comentarii finale, 254

CAPITOLUL 13

Tratamentul bolilor genetice 257

Starea actuală a tratamentului

bolilor genetice, 257

Considerații speciale în tratamentul

bolilor genetice, 259

Tratamentul prin manipularea

metabolismului, 260

Tratamentul prin creșterea funcției genei sau proteinei

afectate, 263

Terapia genică, 275

Medicina de precizie: prezentul și viitorul tratamentului

bolilor monogenice, 280

CAPITOLUL 14

Genetica dezvoltării și malformațiile congenitale 283

(Cu contribuția dr. Anthony Wynshaw-Boris,

MD, PhD)

Dezvoltarea biologică în medicină, 283

Introducere în biologia dezvoltării, 287

Genele și factorii de mediu

în dezvoltare, 289

Concepte de bază ale

biologiei dezvoltării, 290

Mecanisme celulare și moleculare

în dezvoltare, 300

Interacțiunea mecanismelor de dezvoltare în

embriogeneză, 306

Concluzii, 307

CAPITOLUL 15

Genetica și genomica cancerului 309

Neoplazia, 309

Baza genetică a cancerului, 309

Cancerle familiale, 314

Incidența cancerului familial, 323

Cancerul sporadic, 325

Modificări citogenetice în cancer, 327

Aplicarea genomicii în terapia individualizată a

cancerului, 327

Cancerul și factorii de mediu, 330

CAPITOLUL 16

Evaluarea riscului și consultul genetic 333

Istoricul familial în estimarea riscului, 333

Sfatul genetic în activitatea clinică, 334

Determinarea riscului

de recurență, 336

Riscuri de recurență empirice, 342

Diagnosticul molecular

și genomic, 344

CAPITOLUL 17

Diagnosticul și screening-ul prenatal 349

Metode de diagnostic prenatal, 350

Indicații pentru diagnosticul prenatal prin testarea

invazivă, 355

Screening-ul prenatal, 356

Studii de laborator, 361

Consilierea genetică privind diagnosticul și

screening-ul prenatal, 365

CAPITOLUL 18

Aplicațiile genomicii în medicină și

în personalizarea îngrijirii stării de sănătate 369

Screeningul genetic populațional, 369

Farmacogenomică, 372

Farmacogenomica – un domeniu complex, 375

Screeningul pentru susceptibilitatea

genetică la boală, 375

Medicina genomică personalizată, 380

CAPITOLUL 19 Oameni și cărți

Probleme etice și sociale în
genetică și genomică 383

Principiile eticii biomedicale, 383

Dilemele etice în genetica medicală, 383

*Confidențialitatea informațiilor
genetice, 386*

*Efectele eugenice și disgenice
ale geneticii medicale, 388*

Genetica în medicină, 390

CAZURI

Studii de cazuri clinice ilustrând
principiile genetice 391

Glosar 489

Surse și mulțumiri 509

Răspunsuri la probleme 515

Index 533

Introducere

tratament și supraveghere, și participă la eforturile de a con-
tacta alți membri ai familiei pacientului care ar putea fi
expuși bolii.

Totuși, principiile și abordările genetice nu se rezumă la
o singură specialitate sau sub-specialitate medicală. Ele
pătrund în multe, dacă nu chiar în toate arile medicinei. Mai
jos, găsiți doar câteva exemple ale felului în care genetica și
genomica sunt aplicate în medicină în ziua de astăzi:

- Un medic pediatru evaluează un copil cu multiple malfor-
mații congenitale și recomanda un test genetic de rutină
pentru a verifica dacă există o afecțiune genetică de rutină. Ace-
sta este un test de rutină pentru a verifica dacă există o afecțiune
genetică de rutină care ar putea fi tratată sau prevenită. (Cazul 1)
- Un obstetrician trimite o mostră de sânge dintr-o femeie
gravida de la o femeie însărcinată în vârstă de 35 de ani la
un laborator citogenetic pentru confirmarea anormalităților
de număr sau de structură ale cromozomilor fătului. În
urma unui rezultat pozitiv obținut la un test prenatal non-
invasiv efectuat din sângele matern (vezi Capitolul 17).
- Un hematolog combină istoricul medical și cel familial cu
testarea genetică a unui tânăr adult ce suferă de tromboză
venoasă profundă, pentru a evalua beneficiile și riscurile
inițierii și menținerii terapiei anti-coagulante. (Cazul 2)
- Un chirurg folosește analiza testelor de expresie a genelor
pe o mostră de tumoră pulmonară pentru a determina
prognosticul și pentru a-l ajuta să se ghideze în procesul
de luare a deciziilor terapeutice (vezi Capitolul 15).
- Un oncolog pediatru îi testează pacienții pentru a deso-
peri variații genetice care pot anticipa un răspuns pozitiv sau
o reacție adversă la un agent chimioterapic. (Cazul 3)
- Un neurolog și un consilier genetic oferă teste genetice
APOE pentru a determina susceptibilitatea la boala
Alzheimer a unei femei cu antecedente serioase de ma-
lădie în familie, pentru ca pacienta să-și poată face planuri
financiare pe termen lung. (Cazul 4)
- Un medic legist folosește baze de date de polimorfism
genetic în analiza pe care o face asupra mostrelor de ADN
obținute de pe obiectele personale ale victimelor și de la
rudele supraviețuitoare pentru a identifica rămășițele
omenesti recuperate în urma unui accident aviatic.
- Un gastroenterolog comandă realizarea unei analize a
secvenței genomului în cazul unui copil cu antecedente

APARIȚIA ȘI DEZVOLTAREA GENETICII ȘI GENOMICII

Într-o puțină ară din cadrul științei și al medicinei avansează
la ritmul pe care îl experimentăm în domeniile ce au legătură
cu genetica și genomica. Prin urmare, ar putea fi surprinzător
pentru mulți studenți de astăzi să aștepte să găsească o apreciere
a rolului geneticii în medicină datează de mai bine de un
secol, de la recunoașterea de către medicul britanic Archibald
Garrod și a altora a faptului că legile lui Mendel privind
transmiterea genetică ar putea explica natura ereditară a unor
afecțiuni clinice în cadrul unor familii în care apar unele
ereditari, odată cu dezvoltarea biologiei moleculare și a
fiziologiei moleculare, demersul genetic a evoluat dincolo de
la studiul de sub-specialitate clinică pe care îl făcea până să
se concentreze pe câteva boli ereditare care au devenit de
oamenii medicală recunoscută, ale căror mecanisme și fiziologie
reprezintă componente de bază de diagnosticare și ale
gestionării multor maladii, atât comune cât și rare.

La începutul secolului 21, Proiectul Genomului Uman a
furnizat, practic, o secvențiere completă a ADN-ului uman
– genomul nostru (sufixul *-om* provenind din cuvântul grec
pentru „întreg” sau „complet”) – care servește acum drept
pătră de temelie pentru eforturile de a cataloga toate genele
umane, de a înțelege structura și regularitatea, de a deter-
mina gradul de variație al acestor gene în diverse populații
și de a descoperi cum contribuie variația genetică la apariția
bolilor. Genomul uman al mîicrui individ poate fi acum
studiat în întregime, mai degrabă decât analizat separat, gen
cu gen. Această evoluție a făcut posibilă apariția domeniului
medicinei genomice, care încearcă să aplice o analiză pe
scară largă a genomului uman și a produselor sale, inclusiv
controlul expresiei genelor, variația genelor umane și interac-
țiunile dintre gene și mediul înconjurător, în cadrul îngrijirilor
medicale.

GENETICA ȘI GENOMICA ÎN MEDICINĂ

Practicarea geneticii

Medicul genetician este, în general, un medic care face parte
dintr-o echipă de furnizare a îngrijirilor medicale, ce include
mulți alți medici, asistente și consilieri pe probleme medi-
cale, care evaluează pacienții pentru a depista posibile boli
ereditare. Ei caracterizează boala pacientului prin obținerea
unei istorii amănunțite și cu ajutorul examinărilor medicale,
evaluează posibilele tipare de transmitere a maladiilor,
programează teste pentru diagnostic, dezvoltă planuri de

Introducere

APARIȚIA ȘI DEZVOLTAREA GENETICII ȘI GENOMICII

Foarte puține arii din cadrul științei și al medicinei avansează în ritmul pe care îl experimentăm în domeniile ce au legătură cu genetica și genomica. Prin urmare, ar putea fi surprinzător pentru mulți studenți de astăzi să afle că o anumită apreciere a rolului geneticii în medicină datează de mai bine de un secol, de la recunoașterea de către medicul britanic Archibald Garrod și a altora a faptului că legile lui Mendel privind transmiterea genetică ar putea explica recurența anumitor afecțiuni clinice în cadrul unor familii. Pe parcursul anilor următori, odată cu dezvoltările înregistrate în biologia celulară și moleculară, domeniul **geneticii medicale** a crescut de la stadiul de sub-specialitate clinică de mici dimensiuni, ce se concentra pe câteva boli ereditare rare, la cel de specialitate medicală recunoscută, ale cărei concepte și abordări reprezintă componente de bază ale diagnosticării și ale gestionării multor maladii, atât comune cât și rare.

La începutul secolului 21, **Proiectul Genomului Uman** a furnizat, practic, o secvențiere completă a ADN-ului uman – **genomul** nostru (sufixul *-ome* provenind din cuvântul grec pentru „întreg” sau „complet”) – care servește acum drept piatră de temelie pentru eforturile de a cataloga toate genele umane, de a le înțelege structura și regularitatea, de a determina gradul de variație al acestor gene în diverse populații și de a descoperi cum contribuie variația genetică la apariția bolilor. Genomul uman al oricărui individ poate fi acum studiat în întregime, mai degrabă decât analizat separat, genă cu genă. Această evoluție a făcut posibilă apariția domeniului **medicinei genomice**, care încearcă să aplice o analiză pe scară largă a genomului uman și a produselor sale, inclusiv controlul expresiei genelor, variația genelor umane și interacțiunile dintre gene și mediul înconjurător, în cadrul îngrijirilor medicale.

GENETICA ȘI GENOMICA ÎN MEDICINĂ

Practicarea geneticii

Medicul genetician este, în general, un medic care face parte dintr-o echipă de furnizare a îngrijirilor medicale, ce include mulți alți medici, asistente și consilieri pe probleme medicale, care evaluează pacienții pentru a depista posibile boli ereditare. Ei caracterizează boala pacientului prin obținerea unui istoric amănunțit și cu ajutorul examinărilor medicale, evaluează posibilele tipare de transmitere a maladiilor, programează testări pentru diagnostic, dezvoltă planuri de

tratament și supraveghere, și participă la eforturile de a contacta alți membri ai familiei pacientului care ar putea fi expuși bolii.

Totuși, principiile și abordările genetice nu se rezumă la o singură specialitate sau sub-specialitate medicală. Ele pătrund în multe, dacă nu chiar în toate ariile medicinei. Mai jos, găsiți doar câteva exemple ale felului în care genetica și genomica sunt aplicate în medicină în ziua de astăzi:

- Un medic pediatru evaluează un copil cu multiple malformații congenitale și recomandă un test genomic de înaltă rezoluție pentru depistarea delețiilor sau a duplicațiilor cromozomiale microscopice care se situează sub nivelul rezoluției analizei de rutină a cromozomilor (Cazul 32).
- Un consilier genetic, specializat în cancerul mamar ereditar, oferă educație, testare, interpretare de rezultate și sprijin unei tinere cu antecedente de cancer la sân și cancer ovarian în familie (Cazul 7).
- Un obstetrician trimite o mostră de vilozități coriale prelevată de la o femeie însărcinată în vârstă de 38 de ani la un laborator citogenetic pentru confirmarea anomaliilor de număr sau de structură ale cromozomilor fătului, în urma unui rezultat pozitiv obținut la un test prenatal non-invaziv efectuat din sângele matern (vezi Capitolul 17).
- Un hematolog combină istoricul medical și cel familial cu testarea genetică a unui tânăr adult ce suferă de tromboză venoasă profundă, pentru a evalua beneficiile și riscurile inițierii și menținerii terapiei anti-coagulante (Cazul 46).
- Un chirurg folosește analiza testelor de expresie a genelor pe o mostră de tumoră pulmonară pentru a determina prognosticul și pentru a-l ajuta să se ghideze în procesul de luare a deciziilor terapeutice (vezi Capitolul 15).
- Un oncolog pediatru își testează pacienții pentru a descoperi variații genetice care pot anticipa un răspuns pozitiv sau o reacție adversă la un agent chimioterapic (Cazul 45).
- Un neurolog și un consilier genetic oferă teste genetice APOE pentru a determina susceptibilitatea la boala Alzheimer a unei femei cu antecedente serioase de boală în familie, pentru ca pacienta să-și poată face planuri financiare pe termen lung (Cazul 4).
- Un medic legist folosește baze de date de polimorfism genetic în analiza pe care o face asupra mostrelor de ADN obținute de pe obiectele personale ale victimelor și de la rudele supraviețuitoare pentru a identifica rămășițele omenești recuperate în urma unui accident aviatic.
- Un gastroenterolog comandă realizarea unei analize a secvenței genomului în cazul unui copil cu antecedente

de boli inflamatorii intestinale netratabile, care se întind pe mai mulți ani și îi pun viața în pericol. Secvențierea relevă o mutație într-o genă care nu fusese anterior suspectată, clarificând diagnosticul clinic și modificând tratamentul pacientului (vezi Capitolul 16).

- Oamenii de știință din industria farmaceutică secvențiază ADN-ul celulelor canceroase pentru a identifica schimbările specifice produse în cadrul căilor de semnalizare oncogene, activate în mod inadecvat de o mutație somatică, ducând astfel la dezvoltarea unor inhibitori specifici care induc în mod sustenabil remisia cancerului la pacienți (Cazul 10).

Categorii de boli genetice

Aproape orice boală este rezultatul acțiunii combinate a genelor și a mediului înconjurător, însă rolul relativ al componentei genetice poate fi mai mare sau mai mic. Printre bolile cauzate în totalitate sau parțial de factori genetici sunt recunoscute trei mari categorii: disfuncții cromozomiale, disfuncții ale unei singure gene și boli multi-factoriale.

În cazul **disfuncțiilor cromozomiale**, defectul nu este cauzat de o singură greșeală apărută în design-ul genetic, ci de un exces sau o deficiență de gene situate pe cromozomi întregi sau pe segmente întregi de cromozomi. De exemplu, prezența unei copii în plus dintr-un cromozom, cromozomul 21, indică o disfuncție specifică, sindromul Down, deși nicio genă individuală din acel cromozom nu este anormală. Duplicarea sau deleția unor segmente mai mici de cromozomi, cu dimensiuni cuprinse între o singură genă și câteva procente din lungimea unui cromozom, pot cauza defecte complexe la naștere precum sindromul DiGeorge sau chiar autismul izolat, fără să existe nicio anomalie fizică vizibilă. Global, disfuncțiile cromozomiale sunt comune, afectând aproximativ 7 din 1.000 de copii născuți vii și provocând aproximativ jumătate din avorturile spontane produse în primul trimestru de sarcină. Aceste tipuri de disfuncții sunt prezentate în Capitolul 6.

Defectele unei singure gene sunt cauzate de mutații patologice produse în gene individuale. Mutația poate fi prezentă în ambii cromozomi ai unei perechi (unul de origine paternă și altul de origine maternă) sau într-un singur cromozom al unei perechi (combinat cu o copie normală a genei respective, al celui alt exemplar al cromozomului în cauză). Defectele unei singure gene cauzează adesea boli care urmează unul dintre modelele clasice de moștenire în cadrul familiilor (autosomal recesiv, autosomal dominant sau X-linkat. (*X-linked*)). În anumite cazuri, mutația se regăsește în genomul mitocondrial, și nu în cel nuclear. În orice caz, cauza este reprezentată de o eroare critică apărută în informația genetică purtată de o singură genă. Disfuncțiile unei singure gene, precum fibroza chistică (Cazul 12), anemia cu celule în seceră (Cazul 42), sau sindromul Marfan (Cazul 30) prezintă, de obicei, modele genealogice evidente și

caracteristice. Cele mai multe defecte de acest fel sunt rare, cu o frecvență ce ar putea atinge o valoare de 1 la 500-1.000 de indivizi, însă, de obicei, incidența este mult mai mică. Deși sunt destul de rare luate individual, ca și grup disfuncțiile provocate de o singură genă sunt responsabile pentru un procentaj semnificativ de îmbolnăviri și decese. În total, incidența bolilor monogenice grave în populația pediatrică a fost estimată la aproximativ 1 din 300 copii născuți vii. Pe parcursul unei vieți întregi, relevanța disfuncțiilor provocate de o singură genă este de 1 la 50. Aceste disfuncții sunt prezentate în Capitolul 7.

Bolile multi-factoriale cu moștenire complexă se referă la majoritatea bolilor în care există și o contribuție genetică, așa cum ne arată riscul crescut de apariție a unei boli la gemenii identici sau la rudele apropiate ale indivizilor deja afectați de maladia respectivă (comparativ cu populația generală), deși antecedentele familiale nu coincid cu modelele de transmitere genetică întâlnite în mod normal în cazul defectelor monogenice. Bolile multi-factoriale includ anomalii congenitale, precum boala Hirschprung (Cazul 22), cheiloschizisul, defecte cardiace congenitale și multe boli comune apărute la maturitate, precum boala Alzheimer (Cazul 4), diabetul și boala arterială coronariană. În cazul multora dintre aceste boli nu pare să existe o eroare unică a informației genetice. Mai degrabă, aceste maladii sunt rezultatul impactului combinat al unor forme de variație a mai multor gene diferite. Fiecare variație poate cauza, proteja sau predispune la un defect grav, adesea în combinație sau declanșat de factorii de mediu. Estimările privind impactul bolilor multi-factoriale variază între 5%, în populația pediatrică și până la 60%, la nivelul întregii populații. Aceste boli sunt subiectul Capitolului 8.

ÎN LOC DE CONCLUZII

Pe parcursul vieții profesionale de 50 de ani a profesioniștilor și a studenților de astăzi, este foarte probabil să se producă schimbări semnificative în ceea ce privește descoperirea, dezvoltarea și utilizarea cunoștințelor și a instrumentelor genetice și genomice în medicină. Judecând după ritmul tot mai accelerat al descoperirilor făcute doar în ultima decadă, este aproape sigur că ne aflăm abia la începutul unei revoluții de integrare a cunoștințelor de genetică și genomică în sistemele de sănătate publică și în practica medicală. Introducerea în limbajul și în conceptele legate de genetica umană și medicală și aprecierea perspectivelor geneticii și genomicii asupra sănătății și a bolilor vor constitui un suport pentru acumularea continuă de cunoștințe care face parte din cariera fiecărui profesionist din domeniul sănătății.

BIBLIOGRAFIE GENERALĂ

- Feero WG, Guttmacher AE, Collins FS: Genomic medicine—an updated primer, *N Engl J Med* 362:2001–2011, 2010.
Ginsburg G, Willard HF, editors: *Genomic and personalized medicine* (vols 1 & 2), ed 2, New York, 2012, Elsevier.

Genomul uman – noțiuni introductive

Cunoașterea organizării, variației și transmiterii **genomului uman** este esențială pentru aprecierea rolului geneticii în medicină, precum și a principiilor emergente medicinei genomice și personalizate. În prezent, accesul la secvența genomului uman și recunoașterea rolului variației genomice în cazul unei boli permit utilizarea pe scară largă a influenței acestei variații asupra sănătății umane. Analiza comparativă a genomurilor individuale evidențiază primul mesaj major al acestui volum – *fiecare individ are propria sa constituție genetică, o combinație unică și caracteristică de produși genici realizată în urma interacțiunii reciproce între secvența genomică și setul particular de factori de mediu în care se dezvoltă acel individ*. După cum s-a precizat în capitolul precedent, această constituție genetică unică reflectă ceea ce Garrod denumea cu mai mult de un secol în urmă *individualitate chimică* oferind o fundamentare conceptuală pentru practica medicinei genomice și personalizate.

Prin urmare, progresele tehnologiei genomice și explozia de cunoștințe și informații derivate din **Proiectul Genomul Uman** joacă astfel un rol transformator în integrarea și aplicarea conceptelor și descoperirilor din domeniul geneticii în practica medicală.

GENOMUL UMAN ȘI BAZELE CROMOZOMIALE ALE EREDITĂȚII

Aprecierea importanței geneticii în medicină presupune cunoașterea naturii materialului ereditar, a modului cum este organizat acesta în genomul uman, cum se transmite celulelor fiice în timpul diviziunii celulare și în succesiunea generațiilor prin reproducere. Genomul uman este format dintr-o mare cantitate de acid dezoxiribonucleic (ADN) care conține în cadrul structurii sale informația genetică necesară pentru direcționarea tuturor stadiilor embriogenezei, dezvoltării, metabolismului și reproducerii – în esență, toate aspectele care contribuie ca un individ uman să fie un organism funcțional. Fiecare celulă nucleată din corp conține propria sa copie a genomului uman, care, depinzând de cum se definește termenul, poate avea între 20.000 și 50.000 de gene (a se vedea Cadrul următor). Genele, pe care în acest moment le considerăm simplu și în sens general drept unități funcționale ale informației genetice, sunt înscrise în ADN-ul genomic și organizate sub forma unor organite asemănătoare

ANALIZA CROMOZOMIALĂ ȘI GENOMICĂ ÎN MEDICINA CLINICĂ

Analiza cromozomială și genomică au devenit o procedură importantă de diagnostic în medicina clinică. Aceste aplicații, descrise detaliat în capitolele următoare, includ următoarele aspecte:

- **Diagnosticul clinic.** Numeroase afecțiuni medicale, incluzând și unele boli comune, sunt asociate cu modificări cromozomiale de număr sau de structură și, în vederea diagnosticării și consultului genetic, necesită o analiza cromozomială sau genomică (a se vedea Capitolele 5 și 6).
- **Identificarea genei.** Un obiectiv major al geneticii și genomicii medicale actuale este acela de a identifica gene specifice și de a elucida contribuțiile lor asupra stării de sănătate sau boală. Asupra acestui subiect se face referire adesea, dar va fi prezentat în detaliu în Capitolul 10.
- **Genomica bolii canceroase.** Modificările genomice și cromozomiale care se produc în celulele somatice sunt implicate în inițierea și dezvoltarea multor forme de cancer (a se vedea Capitolul 15).
- **Tratamentul bolilor genetice.** Evaluarea integrității, constituției și stadiului de diferențiere a genomului este importantă pentru dezvoltarea celulelor stem pluripotente specifice pacientului, utilizate în scop terapeutic (a se vedea Capitolul 13).
- **Diagnosticul prenatal.** Analiza cromozomială și genomică este o etapă esențială în diagnosticul prenatal (a se vedea Capitolul 17).

unor bastonașe numite **cromozomi**, localizate în nucleul fiecărei celule. Influența genelor și a geneticii asupra stării de sănătate și boală este profundă, iar originea ei se găsește în informația codificată în ADN-ul care formează genomul uman.

Fiecare specie are un complement cromozomial caracteristic (**cariotip**) prin număr, morfologie și informația genetică cromozomială care formează genomul. Genele sunt localizate într-o succesiune liniară în cromozomi, fiecare genă având o poziție precisă denumită **locus**. O **hartă genică** reprezintă harta localizării genomice a genelor și este caracteristică fiecărei specii și indivizilor din cadrul unei specii.

Studiul cromozomilor, al structurii lor și al rolului lor în ereditate se numește **citogenetică**. Citogenetica umană s-a născut ca știință abia în 1956, când s-a demonstrat pentru prima oară că numărul normal de cromozomi umani este

46. De atunci, s-au acumulat multe cunoștințe despre cromozomii umani, structura și compoziția lor normală, identitatea genelor pe care le conțin, precum și despre numeroasele și variatele anomalii cromozomiale.

Cu excepția celulelor care se transformă în gameți (**celulele liniei germinale**), toate celulele care contribuie la formarea structurilor corpului sunt denumite **celule somatice** (*soma*, corp). Genomul prezent în nucleul celulelor somatice umane conține 46 de cromozomi, are 24 de tipuri de cromozomi diferite morfologic și este organizat în 23 de perechi (Fig.2-1). Dintre cele 23 de perechi de cromozomi, 22 sunt deopotrivă la bărbați și la femei fiind numiți **autozomi** și numerotați în ordinea descrescătoare a măririi lor, de la cei mai mari către cei mai mici. Perechea 23 include doi cromozomi de **sex diferiți**: cromozomul X și cromozomul Y la bărbați și doi cromozomi X la femei. Un aspect fundamental al genomului uman este acela că fiecare cromozom poartă un set diferit de gene dispuse într-o succesiune liniară de-a lungul moleculei sale de ADN. Cromozomii unei perechi (denumiți **cromozomi omologi** sau **omologi**) conțin informație genetică echivalentă între ei; astfel că, ei au caracteristic aceleași gene în aceeași ordine. Totuși, la nivelul unui

locus specific, omologii pot avea secvențe identice sau diferite; aceste forme diferite ale unei gene poartă numele de alele. Unul dintre cei doi cromozomi omologi ai unei perechi se moștenește de la tată iar celălalt de la mamă. În general, cei doi cromozomi ai unei perechi de autozomi nu se deosebesc între ei microscopic. La femei, cromozomii de sex, cei doi **cromozomi X**, nu se deosebesc între ei. La bărbați, însă, cromozomii de sex diferă între ei. Un cromozom al perechii este X, identic morfologic celor doi cromozomi de la femeie, pe care bărbatul îl moștenește de la mama sa și îl transmite fiicelor sale; celălalt cromozom al perechii, cromozomul Y, este moștenit de la tată și este transmis numai fiilor săi. În Capitolul 6, în care vom explora bazele cromozomiale și genomice ale bolilor umane, vom expune câteva excepții de la regula simplă și aproape universală că femeile au cromozomii de sex XX și bărbații XY.

Pe lângă genomul nuclear, o mică dar importantă parte a genomului uman se găsește în mitocondria din citoplasma celulei (vezi Fig.2-1). Cromozomul mitocondrial, ce va fi descris mai jos în acest capitol, prezintă un număr de particularități care-l deosebesc de restul genomului uman.

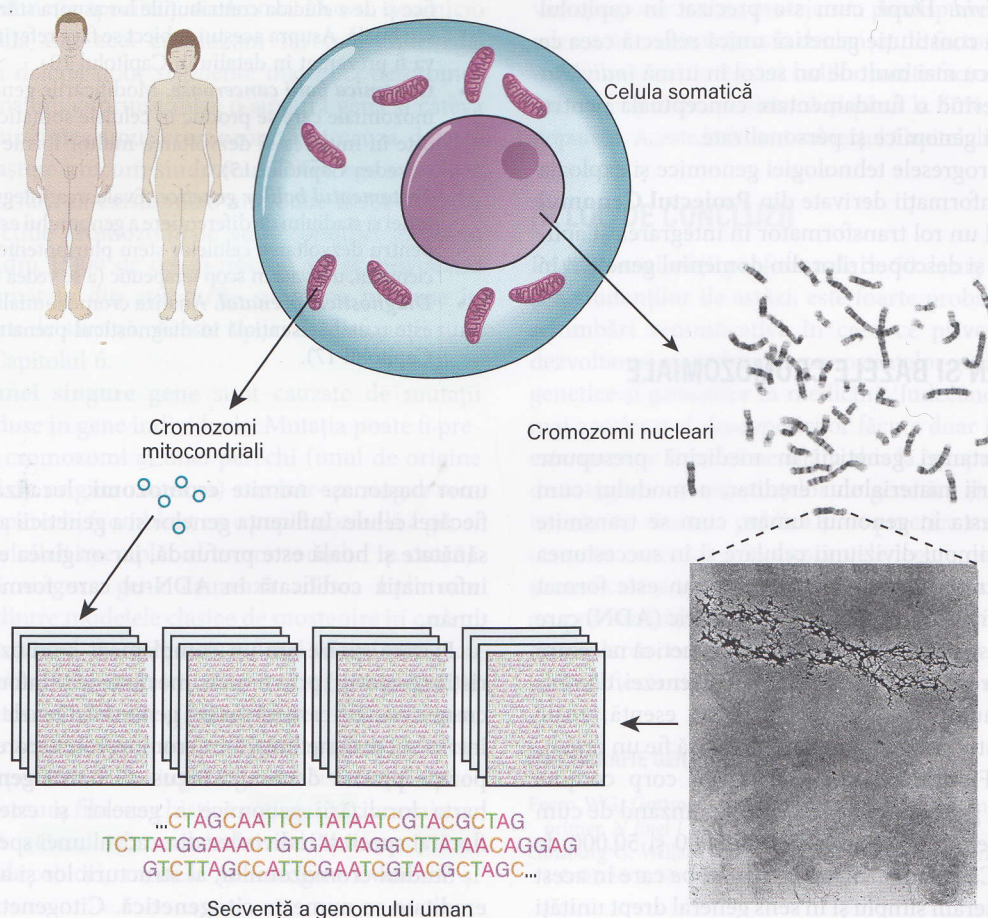


Figura 2-1 Genomul uman, înscris atât în cromozomii nucleari cât și cei mitocondriali. Vezi Surse și mulțumiri.

Respect pentru oameni și cărți

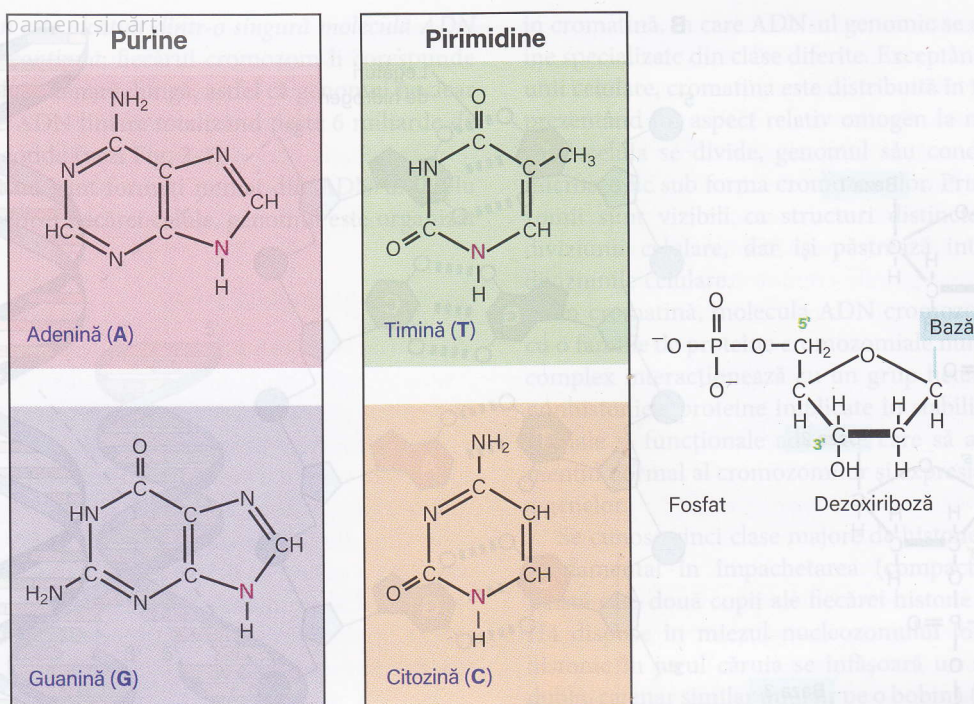


Figura 2-2 Cele 4 baze azotate ale ADN și structura generală a unui nucleotid ADN. Fiecare dintre cele 4 baze se leagă cu dezoxiriboza (prin legături de hidrogen indicate prin culoarea magenta) și cu un grup fosfat pentru a forma nucleotidul corespunzător.

GENELE DIN GENOMUL UMAN

Ce este gena? Câte gene avem? Aceste întrebări au răspunsuri mult mai dificil de găsit decât pare.

Termenul *genă*, introdus pentru prima dată în 1908, a fost utilizat în multe contexte diferite de la prima descriere a caracteristicilor esențiale ale „unităților ereditare” făcută de Mendel cu peste 150 de ani în urmă. Pentru medici (și, de asemenea, pentru Mendel și alți geneticieni din vremea sa), o genă poate fi definită prin efectul vizibil asupra unui organism și funcția de transmitere în succesiunea generațiilor determinată statistic. Pentru medicii geneticieni, o genă este recunoscută clinic în contextul unei variante observabile care determină o tulburare clinică distinctă. În prezent sunt recunoscute aproximativ 5.000 de tulburări de acest tip (vezi Capitolul 7).

Proiectul Genomul Uman oferă o bază mult mai sistematică pentru descrierea genelor umane, susținută mai degrabă pe analiza secvenței ADN decât pe criteriul clinic și studii familiale; de fapt, acesta a fost unul dintre motivele pentru care a fost inițiat proiectul la sfârșitul anilor '80. Cu toate acestea, deși secvențierea era completă în 2003, era evident că abilitatea noastră de a recunoaște caracteristicile unei secvențe care sugerează existența sau identitatea unei gene era limitată. Interpretarea secvenței genomice umane și corelația variației ei cu biologia umană, atât în starea de sănătate cât și cea de boală, este o provocare constantă a cercetării biomedicale.

Deși catalogul definitiv al genelor umane rămâne un obiectiv dificil de realizat, se recunosc două tipuri generale de gene, acelea al căror produs de sinteză este o proteină și acelea al căror produs este un ARN funcțional.

- Numărul de gene codificatoare de proteine – recunoscut ca o caracteristică a genomului va fi prezentat în Capitolul 3 – este estimat între 20.000 și 25.000. În această carte, se folosește un număr aproximativ de 20.000 de gene, dar cititorul ar trebui să știe că această cifră este imprecisă și posibil subestimată.
- În plus, de câteva decenii se știe clar că produsul final al unor gene nu este o proteină ci un ARN transcris folosind ca matrită secvența ADN. Există numeroase tipuri diferite de astfel de gene ARN (denumite, de obicei, **gene necodificatoare** pentru a le deosebi de genele codificatoare de proteine) și, în prezent, se estimează că mai există încă cel puțin alte 20.000-25.000 de gene ARN necodificatoare în genomul uman.

Prin urmare – în funcție de ceea ce înțelege fiecare prin această noțiune – numărul de gene din genomul uman este estimat între 20.000 și 50.000 de gene. Totuși, cititorul va aprecia că această cifră se poate schimba, în funcție de evoluția definițiilor, posibilitățile tehnologice și precizia analitică, progresul informatic și medicina digitală, precum și adnotarea mai completă a genomului.

Structura ADN: scurtă recenzie

Înainte unui studiu detaliat al organizării genomului uman și a cromozomilor săi, este necesară o analiză a naturii ADN care formează genomul. ADN este o macromoleculă de acid nucleic cu structură polimerică formată din trei elemente

distincte: un glucid cu 5 atomi de carbon, dezoxiriboza; o bază azotată; și un grup fosfat (Fig.2-2). Bazele azotate pot fi de două tipuri: **purinice** și **pirimidinice**. În ADN cele două tipuri de baze purinice sunt **adenina** (A) și **guanina** (G), iar cele două tipuri de baze pirimidinice sunt **timina** (T) și

Respect pentru oameni și cărți

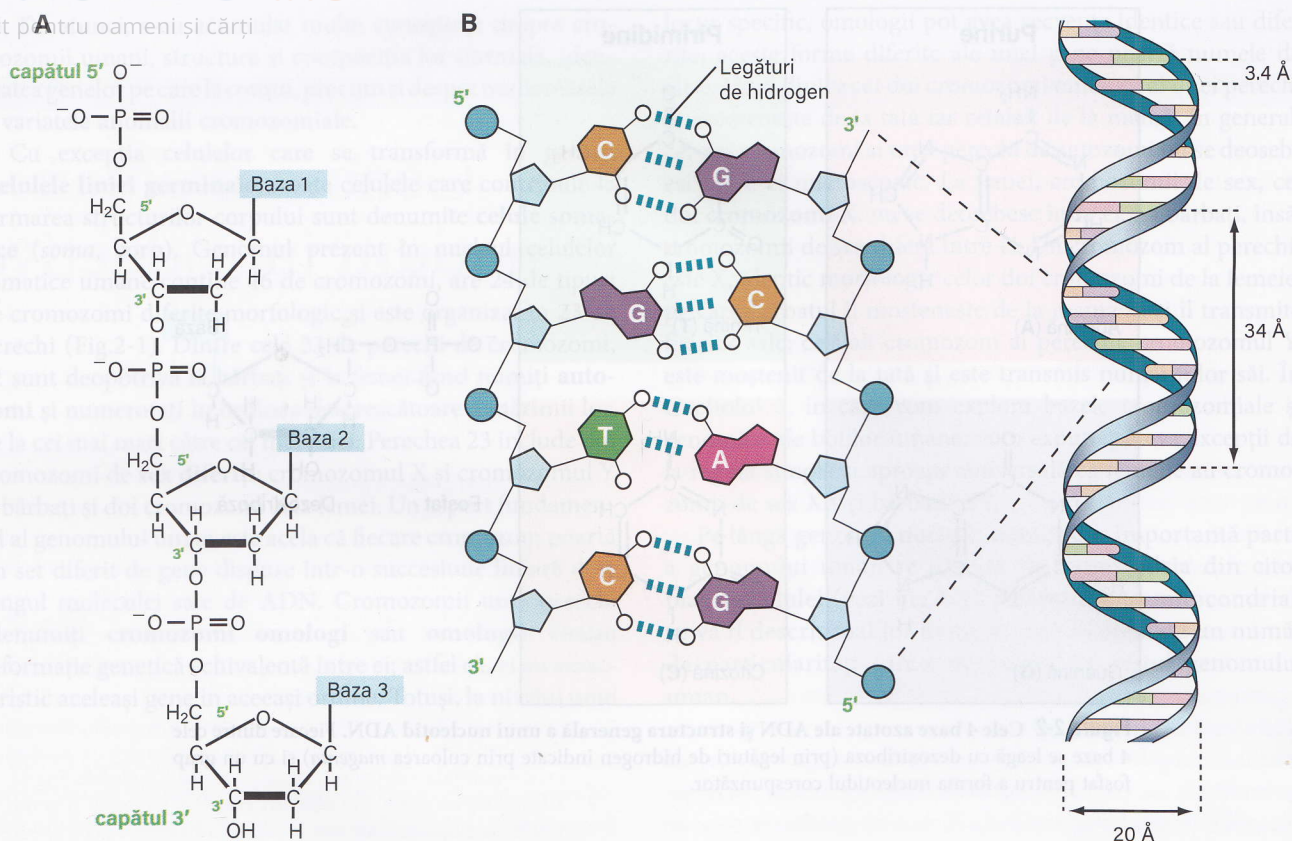


Figura 2-3 Structura moleculei ADN. A, O regiune a secvenței nucleotidice a unei catene ADN în care se observă legăturile fosfodiester 3'-5' asigurând continuitatea nucleotidelor învecinate. B, Modelul dublei elice ADN conform propunerii lui Watson și Crick. „Treptele” orizontale reprezintă legăturile dintre bazele azotate pereche. Se crede că elicea este răsucită spre dreapta deoarece catena care merge de jos-stânga în sus-dreapta înfășoară catena opusă. Secțiunea detaliată a figurii ilustrează cele două catene complementare ADN, arătând perechile de baze AT și GC. Rețineți că orientarea celor două catene este antiparalelă. Vezi Surse și mulțumiri.

citozina (C). Nucleotidele, fiecare dintre ele fiind compusă din bază azotată, grup fosfat și pentoză, polimerizează în catene lungi polinucleotidice prin legături 5'-3' fosfodiester formate între dezoxiribozele adiacente (Fig. 2-3A). În genomul uman, aceste lanțuri polinucleotidice există sub forma dublului helix (Fig.2-3B) având lungimi mari de sute de milioane de nucleotide ca în cazul celui mai mare cromozom uman.

Structura anatomică a ADN poartă informația genetică înscrisă chimic, ceea ce permite transmiterea fidelă a informației genetice de la celula mamă la celulele fiice și de la o generație la alta. În același timp, structura primară a ADN specifică secvența de aminoacizi din lanțurile polipeptidice ale proteinelor, așa cum se va descrie în capitolul următor. ADN prezintă caracteristici adecvate funcțiilor sale. Modelul structurii originale a ADN, elucidat de James Watson și Francis Crick în 1953, arată similar unei duble elice (vezi Fig.2-3B). Structura elicoidală este asemănătoare unei scări în spirală răsucite spre dreapta în care cele două catene polinucleotidice orientate în direcții opuse sunt legate între ele prin punți de hidrogen între perechile de baze azotate complementare: T unei catene se împerechează cu A

catenei complementare, iar G cu C. Natura specifică a informației genetice codificată în genomul uman corespunde secvenței de baze azotate C, A, G și T prezente în cele două catene ale dublului helix dispuse în fiecare dintre cromozomi, atât în nucleu cât și în mitocondrie (vezi Fig. 2-1). Având în vedere complementaritatea celor două catene ADN, cunoașterea secvenței de baze nucleotidice a unei catene permite automatic determinarea secvenței de baze nucleotidice a catenei pereche. Structura dublu-catenară a moleculei ADN îi permite să se replice fidel prin separarea celor două catene, urmată de sinteza noilor catene complementare în concordanță cu secvența originală a catenelor matriță (Fig. 2-4). De asemenea, ori de câte ori este necesar, complementaritatea bazelor permite o reparare eficientă și corectă a moleculei ADN cu erori de replicare.

Structura cromozomilor umani

Structura genelor din genomul uman, precum și factorii determinanți ai expresiei genice sunt specificați în ADN-ul celor 46 de cromozomi umani din nucleul celulei somatice plus ADN-ul cromozomului mitocondrial. Fiecare

cromozom uman este alcătuit dintr-o singură moleculă ADN dublu catenară, continuă; fiecărui cromozom îi corespunde o moleculă dublu-catenară, lungă, astfel că genomul nuclear are 46 molecule ADN liniare totalizând peste 6 miliarde de perechi de nucleotide (vezi Fig. 2-1).

Cromozomii nu sunt formați numai din ADN-ul dublu catenar. În interiorul fiecărei celule, genomul este organizat

în cromatină, în care ADN-ul genomic se asociază cu proteine specializate din clase diferite. Excepțând perioada diviziunii celulare, cromatina este distribuită în tot spațiul nuclear prezentând un aspect relativ omogen la microscop. Atunci când celula se divide, genomul său condensat este vizibil microscopic sub forma cromozomilor. Prin urmare, cromozomii sunt vizibili ca structuri distincte doar în timpul diviziunii celulare, dar își păstrează integritatea și între diviziunile celulare.

În cromatină, molecula ADN cromozomială se asociază cu o familie de proteine cromozomiale numite *histone*. Acest complex interacționează cu un grup heterogen de proteine nonhistonice, proteine implicate în stabilirea unei structuri spațiale și funcționale adecvate care să asigure comportamentul normal al cromozomilor și expresia corespunzătoare a genelor.

Se cunosc cinci clase majore de histone care joacă un rol fundamental în împachetarea (compactarea) cromatinei. Există câte două copii ale fiecărei histone H2A, H2B, H3 și H4 dispuse în miezul nucleozomului formând octamerul histonic în jurul căruia se înfășoară un segment de ADN dublu-catenar similar unui fir pe o bobină (Fig. 2-5). ADN-ul asociat octamerului histonic are circa 140 de perechi de baze (pb) și formează două ture în jurul acestuia. După un scurt (între 20 și 60 pb) segment ADN „spacer” se formează următorul complex ADN-octamer histonic și, în continuare, se adaugă succesiv noi complexe ADN-octamer histonic conferind cromatinei un aspect asemănător unui șirag de mărgele pe o ață. Fiecare complex ADN-octamer histonic este numit nucleozom (vezi Fig. 2-5) și reprezintă unitatea structurală de bază a cromatinei. Fiecare dintre cei 46 de cromozomi umani conține între câteva sute de mii și mai mult

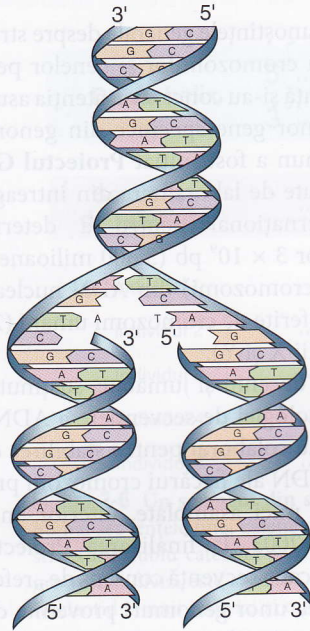


Figura 2-4 Replicarea dublului helix ADN are ca rezultat formarea celor două molecule fiice, fiecare fiind formată dintr-o catenă veche și una nou sintetizată.

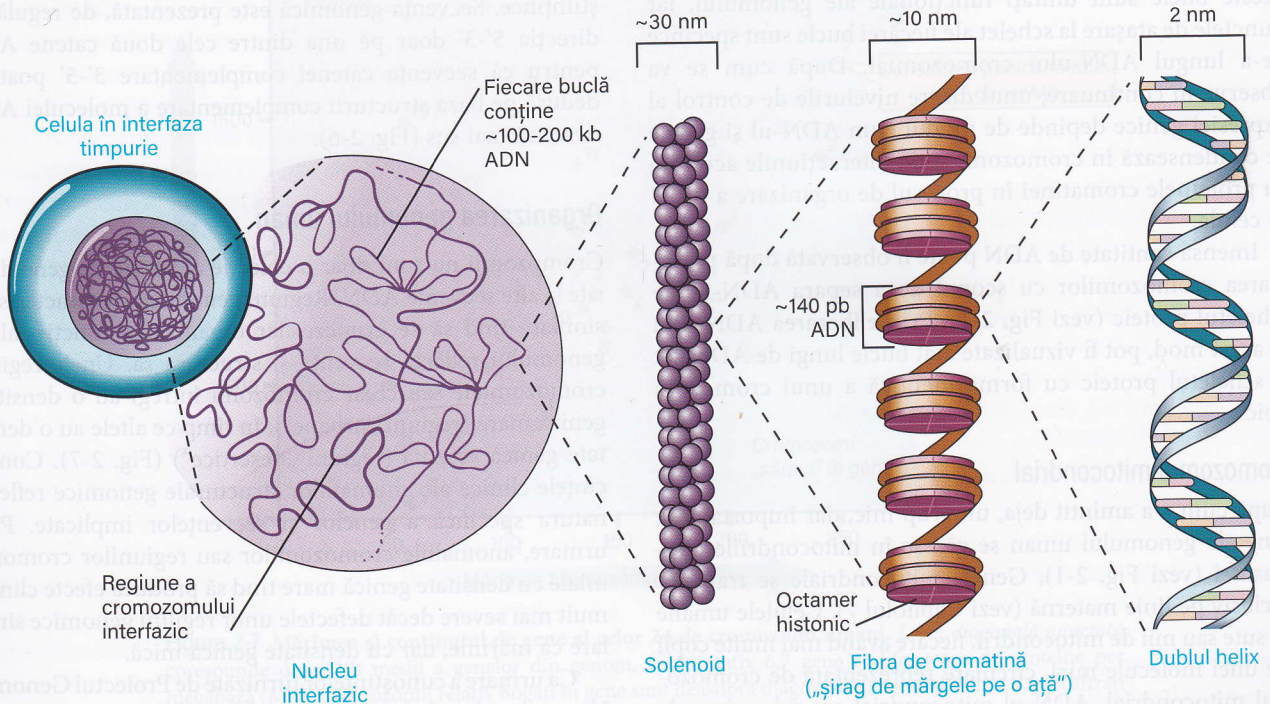


Figura 2-5 Nivelurile de organizare a cromatinei în cromozomul uman.

de un milion de nucleozomi. Cea de a cincea histonă, H1, se fixează la ADN-ul „spacer“ și ADN-ul nucleozomului formând legătura internucleozomală care conectează doi nucleozomi succesivi. Cantitatea de ADN asociat miezului nucleozomic împreună cu ADN-ul „spacer“ conține aproximativ 200 pb. Pe lângă principalele tipuri de histone mai există și un număr de histone specializate care pot înlocui histonele H3 sau H2A conferind ADN-ului genomic caracteristici specifice în regiunile cromozomiale respective. De asemenea, histonele pot suferi modificări chimice producând schimbarea proprietăților nucleozomilor care le conțin. Așa cum se va prezenta mai detaliat în Capitolul 3, modelul tipurilor principale de histone specializate și modificările lor poate varia de la o celulă la alta considerându-se a fi răspunzător de împachetarea ADN și conformația accesibilă moleculelor regatoare care determină expresia genică sau alte funcții genomice.

Pe parcursul ciclului celular, după cum se va detalia mai jos în acest capitol, cromozomii trec prin faze succesive de condensare și decondensare. Totuși, chiar și atunci când cromozomii sunt mai lacși, decondensați, în interfaza ciclului celular, ADN-ul împachetat în cromatină este mai compactat decât ar fi în forma sa nativă de dublă elice, neasociat cu proteine. Mai mult, filamentele lungi cu nucleozomi sunt ele însele condensate într-o structură elică secundară, fibra de cromatină, rezultată prin înfășurarea filamentelor în jurul unui „solenoid“ (din grecescul *solenoeides*, tub în formă de cilindru) și considerată unitatea fundamentală de organizare a cromatinei (vezi Fig. 2-5). La rândul lor, solenoidii se pliază în **bucle** și domenii atașate la intervale de aproximativ 100.000 pb (echivalentul a 100 kilobaze [kb], deoarece 1 kb = 1.000 pb) unui **schelet** proteic (matrice), nonhistonic, din interiorul nucleului. S-a presupus că aceste bucle sunt unități funcționale ale genomului, iar punctele de atașare la schelet ale fiecărei bucle sunt specifice de-a lungul ADN-ului cromozomial. După cum se va observa în continuare, unul dintre nivelurile de control al expresiei genice depinde de modul cum ADN-ul și genele se condensează în cromozomi și de interacțiunile acestora cu proteinele cromatinei în procesul de organizare a ADN în celulă.

Imensa cantitate de ADN poate fi observată după preluarea cromozomilor cu scopul de a separa ADN-ul de scheletul proteic (vezi Fig. 2-1). Prin eliberarea ADN-ului în acest mod, pot fi vizualizate atât bucle lungi de ADN cât și scheletul proteic cu forma identică a unui cromozom tipic.

Cromozomul mitocondrial

După cum s-a amintit deja, un grup mic, dar important de gene ale genomului uman se găsesc în mitocondriile citoplasmei (vezi Fig. 2-1). Genele mitocondriale se transmit exclusiv pe linie maternă (vezi Capitolul 7). Celulele umane au sute sau mii de mitocondrii, fiecare având mai multe copii ale unei molecule mici, circulare reprezentată de cromozomul mitocondrial. ADN-ul mitocondrial are o lungime de numai 16 kb (reprezentând un segment minuscul

comparativ cu lungimea celui mai mic cromozom nuclear) și conține doar 37 de gene. Deși producția acestor gene sunt activi în mitocondrie, majoritatea proteinelor din mitocondrie sunt, în realitate, produși ai genelor nucleare. S-au descris mutații mitocondriale în afecțiuni transmise exclusiv pe linie maternă dar și în cazul unor tulburări sporadice (**Cazul 33**) (vezi Capitolele 7 și 12).

Secvența genomului uman

Plecând de la cunoștințele generale despre structura și semnificația clinică a cromozomilor și genelor pe care le poartă, oamenii de știință și-au concentrat atenția asupra identificării și localizării unor gene specifice din genomul uman. Din acest efort comun a fost inițiat **Proiectul Genomul Uman** care a reunit sute de laboratoare din întreaga lume într-un consorțiu internațional pentru a determina secvența completă a celor 3×10^9 pb (3.300 milioane de pb ale unui set haploid de cromozomi) din ADN nuclear distribuită în cele 24 tipuri diferite de cromozomi umani (22 de autozomi, plus cromozomii X și Y).

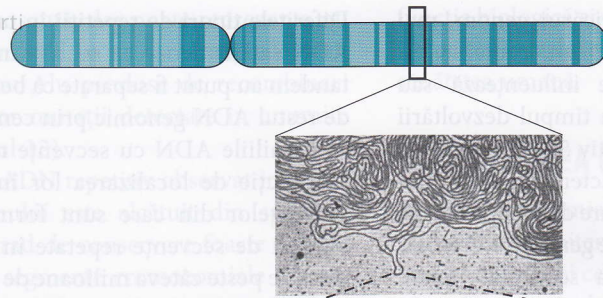
Timp de un deceniu și jumătate, susținute de progresele majore ale tehnologiei de secvențiere a ADN, marile centre de secvențiere au colaborat pentru stabilirea ordinii liniare a nucleotidelor ADN ale fiecărui cromozom prin secvențierea unor segmente mici asamblate, ulterior, în secvențe continue. În anul 2003, la finalizarea Proiectului Genomul Uman, s-a publicat o secvență consens de „referință“ obținută prin secvențierea unor genomuri provenite de la mai multe persoane diferite și utilizată ca bază în analize comparative cu secvențele genomurilor individuale. Această secvență de referință se găsește în bazele de date accesibile public pentru a facilita aplicarea în practica medicală a descoperirilor științifice. Secvența genomică este prezentată, de regulă, în direcția 5'-3' doar pe una dintre cele două catene ADN pentru că secvența catenei complementare 3'-5' poate fi dedusă pe baza structurii complementare a moleculei ADN descrisă mai sus (Fig. 2-6).

Organizarea genomului uman

Cromozomii nu sunt doar o colecție aleatorie de gene diferite și alte secvențe ADN. Regiuni genomice cu caracteristici similare tind să se grupeze, iar organizarea funcțională a genomului reflectă secvența și structura sa. Unele regiuni cromozomiale sau chiar cromozomi întregi au o densitate genică mare (regiuni „urbane“), în timp ce altele au o densitate genică scăzută (regiuni „deșertice“) (Fig. 2-7). Consecințele clinice ale anomaliilor structurale genomice reflectă natura specifică a genelor și secvențelor implicate. Prin urmare, anomaliile cromozomilor sau regiunilor cromozomiale cu densitate genică mare tind să producă efecte clinice mult mai severe decât defectele unor regiuni genomice similare ca mărime, dar cu densitate genică mică.

Ca urmare a cunoștințelor furnizate de Proiectul Genomul Uman, rezultă clar că organizarea ADN în genomul uman este mult mai variată și complexă decât se credea anterior.

Respect pentru oameni și cărți



Dublu helix

5'... GGATTTCTAGGTAAGTCAAGTCGA... 3'
3'... CCTAAAGATCCATTGAGTCAGCT... 5'

Secvența de referință

... GGATTTCTAGGTAAGTCAAGTCGA...

Individul 1

... GGATTTCTAGGTAAGTCAAGTCGA...

Individul 2

... GGATTTCTAGGTAAGTCAAGTCGA...

Individul 3

... GGATTTCTAGGTAAGTCAAGTCGA...

Individul 4

... GGATTTCTAGGTAAGTCAAGTCGA...

Individul 5

... GGATTTCTAGGTAAGTCAAGTCGA...

Figura 2-6 Un segment din secvența de referință a genomului uman. Prin convenție, sunt prezentate numai secvențele unei catene de ADN, deoarece secvența catenei complementare poate fi dedusă pe baza structurii dublu catenare a ADN-ului (prezentată mai sus secvența de referință). Secvența ADN a unui grup de indivizi este similară, dar nu identică cu cea de referință și se observă schimbarea a unui singur nucleotid la unii indivizi și o mică deleție a două baze la alții.

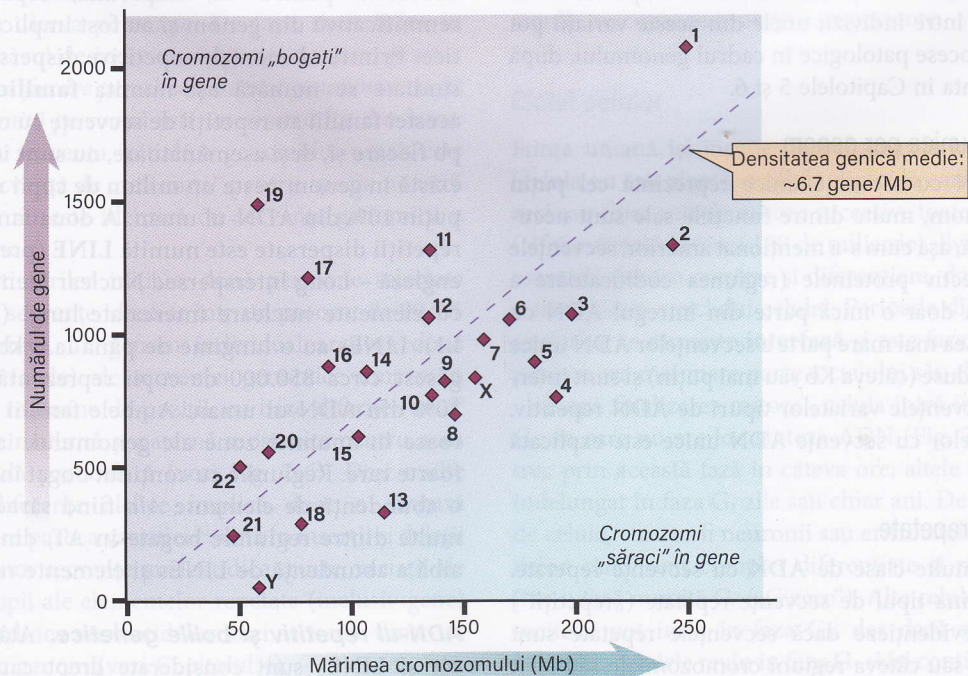


Figura 2-7 Măreimea și conținutul de gene al celor 24 de cromozomi umani. Linia diagonală punctată corespunde densității medii a genelor din genom, aproximativ 6,7 gene codificatoare de proteine per megabază (Mb). Cromozomii relativ bogați în gene sunt deasupra diagonalei și au tendința de a fi localizați în partea stângă, superior. Cromozomii relativ săraci în gene sunt sub diagonală și au tendința de a fi localizați în partea dreaptă, inferior. Vezi Surse și mulțumiri.

Din miile de milioane pb ADN ale oricărui genom, mai puțin de 1,5% din genom codifică, de fapt, proteine. Se credea că elementele de reglare care influențează sau determină modele de expresie genică în timpul dezvoltării sau țesuturi ar reprezenta încă aproximativ 5% din secvența genomică dar, recent, studiile asupra caracteristicilor cromatinei sugerează că o cantitate mult mai mare din genom poate furniza semnale relevante pentru funcțiile genomice. Aproximativ jumătate din lungimea totală a secvenței liniare genomice constă din așa-numita **copie-simplă** sau **ADN cu secvențe unice per genom**, adică ADN a cărui ordine liniară de nucleotide specifice este reprezentată doar o singură dată (sau cel mult un număr mic de copii) în genom. Această observație poate părea surprinzătoare având în vedere că există doar patru tipuri diferite de nucleotide în ADN. Dar dacă luăm în considerare chiar și un segment genomic mic cu o lungime de numai 10 baze combinând cele patru tipuri de nucleotide se obțin peste un milion de secvențe de nucleotide posibile. Și, deși ordinea bazelor în genom nu este complet aleatorie, orice secvență particulară de 16 nucleotide se estimează că există doar o singură dată în oricare genom analizat.

Restul genomului este format din mai multe clase de **ADN repetitiv** și include ADN ale cărui secvențe sunt repetate de sute sau milioane de ori în genom, repetițiile fiind identice sau cu mici variații. Deși majoritatea (dar nu toate) celor 20.000 de gene din genom codifică proteine (vezi Cadranul prezentat anterior în acest capitol), ele fiind reprezentate de ADN nerepetitiv, cu secvențe unice, secvențele din clasele de ADN repetitiv contribuie la menținerea structurii cromozomului și sunt o sursă importantă de variație genetică între indivizi; unele din aceste variații pot predispuce la procese patologice în cadrul genomului, după cum se va prezenta în Capitolele 5 și 6.

Secvențele ADN unice per genom

Chiar dacă ADN cu secvențe unice reprezintă cel puțin jumătate din genom, multe dintre funcțiile sale sunt necunoscute pentru că, așa cum s-a menționat anterior, secvențele care codifică efectiv proteinele (regiunea codificatoare a genei) reprezintă doar o mică parte din întregul ADN cu secvențe unice. Cea mai mare parte a secvențelor ADN unice au dimensiuni reduse (câteva Kb sau mai puțin) și sunt intercalate printre secvențele variatelor tipuri de ADN repetitiv. Organizarea genelor cu secvențe ADN unice este explicată în Capitolul 3.

Secvențele ADN repetate

Se cunosc mai multe clase de ADN cu secvențe repetate. Pentru a determina tipul de secvențe repetate („repetiții”) este util să se evidențieze dacă secvențele repetate sunt grupate într-una sau câteva regiuni cromozomiale sau sunt dispersate, intercalate printre secvențele unice de-a lungul cromozomului. Se estimează că secvențele repetate grupat, în bloc, reprezintă 10-15% din întregul genom și se organizează în tandem prin aranjare una după alta, capcoadă, a secvențelor scurte cu număr variabil de nucleotide.

Diferitele tipuri de repetiții în tandem sunt numite generic **ADN satelit** deoarece multe dintre familiile de repetiții în tandem au putut fi separate ca benzi („sateliți”) distincte față de restul ADN genomic prin centrifugare.

Familiiile ADN cu secvențe repetate în tandem variază în funcție de localizarea lor în genom și caracteristicile secvențelor din care sunt formate. În general, astfel de blocuri de secvențe repetate în tandem ating dimensiuni mari de peste câteva milioane de pb și reprezintă un procent semnificativ din cantitatea ADN a unui cromozom uman. Unele secvențe repetate în tandem sunt utilizate pentru analiza citogenetică în clinică (vezi Capitolul 5). Blocurile lungi de secvențe repetate formate din repetiții (cu unele variații) ale unei secvențe scurte, cum ar fi un pentanucleotid, se găsesc în regiunile genetic inerte ale cromozomilor 1, 9 și 16 și reprezintă mai mult de jumătate din cromozomul Y (vezi Capitolul 6). Alte familii de secvențe repetate în tandem au repetiții ale unei secvențe ceva mai lungi. De exemplu, ADN-ul alfa-satelit conține secvențe (unități) de 171 pb repetate în tandem și se află localizat în regiunea centromerică a fiecărui cromozom fiind esențial pentru atașarea cromozomilor de microtubulii fusului de diviziune în timpul diviziunii celulare.

Pe lângă ADN cu secvențe repetate în tandem, în genom mai există o altă clasă importantă de ADN repetitiv formată din secvențe asemănătoare, dar dispersate în întregul genom și nicidecum grupate într-una sau mai multe regiuni cromozomiale. Deși această descriere generală se potrivește mai multor familii de ADN, există, în special, două dintre acestea care merită o atenție deosebită pentru că, împreună, reprezintă o parte semnificativă din genom și au fost implicate în boli genetice. Printre elementele repetitive dispersate cel mai bine studiate se numără așa-numita **familie Alu**. Membrii acestei familii au repetiții de secvențe cu o lungime de 300 pb fiecare și, deși asemănătoare, nu sunt identice. În total, există în genom peste un milion de copii reprezentând cel puțin 10% din ADN-ul uman. A doua familie de ADN cu repetiții dispersate este numită **LINE** (prescurtarea din lb. engleză – Long Interspersed Nuclear Element) sau familia cu elemente nucleare intercalate lungi (numită, uneori, L1). LINEs au o lungime de până la 6 kb și în genom se găsesc circa 850.000 de copii reprezentând aproximativ 20% din ADN-ul uman. Ambele familii au copii numeroase în anumite zone ale genomului, iar în altele sunt foarte rare. Regiunile cu conținut bogat în GC tind să aibă o abundență de elemente *Alu* fiind sărace în LINEs, iar multe dintre regiunile bogate în AT, din contră, tind să aibă o abundență de LINEs și elemente rare *Alu*.

ADN-ul repetitiv și bolile genetice. Atât secvențele *Alu* cât și LINEs sunt considerate drept cauză a mutațiilor implicate în boli ereditare. Cel puțin câteva copii ale familiilor LINE și *Alu* produc copii ale propriilor secvențe care, ulterior, se pot integra oriunde în genom și inactiva prin inserție, ocazional, o genă cu semnificație medicală. Frecvența unor astfel de evenimente care determină boli