
Zoran
ZGAGA

GENOMIKA – NOVO
PODRUČJE GENETIKE

Mendelova istraživanja nasljeđivanja na grašku danas nam se čine toliko jasna i jednostavna da se često pitamo zašto je trebalo više od trideset godina da posluže kao čvrsta točka oko koje će se oblikovati nova znanstvena disciplina – genetika. Pri tome se zaboravlja da je ideja o stabilnim, diskretnim entitetima koji se nepromijenjeni prenose na potomstvo zapravo suprotna svakodnevnim opažanjima kojima više odgovara teorija “pretapanja” nasljednih svojstava. Naime, križanjem različitih životinjskih pasmina ili ljudskih rasa naizgled se gube “čiste” roditeljske karakteristike, a morfologija potomstva je “negdje između” morfologije njihovih roditelja. Zbog toga je potvrda Mendelovih rezultata čekala razvoj drugih, jednostavnijih, eksperimentalnih sustava u kojima neka osobina ovisi samo o jednom genu. Poseban zamah genetičkim istraživanjima dalo je uvođenje mikroorganizama (plijesni, kvasaca, bakterija i bakterijskih virusa) kao modela kod kojih je vrlo lako izolirati mutante s nekom karakteristikom (fenotipom), koja se jednostavno može uočiti. Otkrića iz pedesetih i šezdesetih godina omogućila su da se gen odredi kao slijed nukleotida u dezoksiribonukleotidnoj kiselini (DNK) koji nosi informaciju za funkcionalni protein ili ribonukleinsku kiselinu (RNK). Geni su po tome smisleni, odnosno informativni dijelovi nasljednog materijala, a okruženi su slijedovima nukleotida koji nemaju neposrednu kodirajuću ulogu. Kod virusa i kod jednostavnih prokariotskih organizama kao što su bakterije, geni su gusto raspoređeni jedan do drugoga tako da se mogu i preklapati, dok se kod viših organizama nalaze na većem razmaku i uz to ispresijecani nekodirajućom DNK. Kod takvih, eukariotskih organizama, geni se nalaze na linearnim kromosomima smještenim unutar stanične jezgre. Porast složenosti organizacije genoma kao i cijelih stanica, od prokariota i jednostaničnih eukariota do višestaničnih organizama praćen je porastom broja, ali očito i “kvalitete” gena (1). Broj od 70.000 gena, koji se u Tablici 1 navodi za humani genom

(samo dva puta više od lignje *Loligo paelii*!) dobiven je na osnovi različitih metoda, a u literaturi se još uvijek sreću vrijednosti od 50–100.000 gena. Većina od tih gena nalazi se u multigenim porodicama (npr. protein kinaza ima oko 2.000, a fosfataza oko 1.000) i teško su dostupni klasičnoj genetičkoj analizi jer se za ekspresiju pojedinoga gena teško može vezati jasan fenotip.

Tablica 1.
Procjena veličine genoma i broja gena za organizme na različitim stupnju razvoja

		Broj gena	Veličina genoma*
Prokarioti		500–8.000	0.58–9.45
Fungi	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	5.800	13.5
Protoctista	<i>Cyanidoschyzon merolae</i> (Alga)	5.000	11.7
	<i>Oxytricha similis</i> (Protozoa)	12.000	600
Artrophoda	<i>Drosophila melanogaster</i>	12.000	165
Nematoda	<i>Caenorhabditis elegans</i>	14.000	100
Mollusca	<i>Loligo paelii</i>	>35.000	2.700
Chordata	<i>Ciona intestinalis</i>	?	165
	<i>Fugu rubripes</i>	70.000	400
	<i>Danio rerio</i>	?	1.900
	<i>Mus musculus</i>	70.000	3.300
	<i>Homo sapiens</i>	70.000	3.300
Plantae	<i>Nicotiana tabacum</i>	43.000	4.500
	<i>Arabidopsis thaliana</i>	16–33.000	70–145

* veličina genoma izražena je u megabazama, odnosno u milijunima parova baza

Genom nije zbroj gena

Razvoj molekularne genetike sedamdesetih i osamdesetih godina pokazao je da je za normalno funkcioniranje gena u metabolizmu stanice iznimno važna i nekodirajuća DNK, koja se nalazi u neposrednoj blizini ili unutar gena jer o njoj ovisi hoće li i kada doći do prepisivanja (transkripcije) informacije, koliko primarnog transkripta će nastati i hoće li iz njega moći nastati konačna poruka za sintezu proteina. Ustanovljeno je da je važan i širi kontekst u kojem se gen nalazi, jer njegovim premještanjem (zajedno sa susjednim nekodirajućim regijama) unutar genoma mogu nastati značajne promjene u ekspresiji. Takva su istraživanja otkrivala potrebu za cjelovitijim pristupom genetičkom materijalu, pristupom koji neće biti ograničen na informacijski sadržaj gena koje smo izolirali na osnovi nekog više

ili manje očitog fenotipa. Naravno, potpunu informaciju o ukupnom sadržaju genoma nekog organizma mogla je dati jedino potpuna sekvencija DNK tog organizma, ali tehnološka i financijska ograničenja još prije petnaesetak godina činila su takvu zamisao vrlo kontroverznom. Pro tivnici su navodili da će odvajanje sredstava za projekte sekvencioniranja genoma usporiti istraživanja na drugim područjima, što se već događalo s istraživanjima AIDS-a, a da je krajnji znanstveni domet ipak vrlo ograničen. Zašto bismo sekvencionirali DNK koja ne kodira (a takve je kod viših organizama više od 95%) pa čak i DNK koja kodira za proteine za koje dosad nije bilo interesa, kad postoji toliko jasno definiranih i važnih znanstvenih problema? Uz to, prelazak sa sekvencioniranja kontinuiranih fragmenata DNK od desetak tisuća nukleotida na fragmente od oko 10^8 nukleotida činio se s jedne strane tehnički neizvjesnim, a s druge strane besmislenim ako se ne razvije odgovarajuća informatička potpora. Pristaše sekvencioniranja cjelokupnih genoma tvrdili su da će neselektivno sekvencioniranje dati niz novih informacija o genima i proteinima ali i o građi kromosoma, pogotovo kod složenih, eukariotskih organizama. Osim strukturnih elemenata s jasno određenom ulogom (centromera, telomera, ishodišta replikacije), moći će se prodrijeti i u tajnu nekodirajućih sekvencija razbacanih po cijelom genomu ili kratkih motiva ponovljenih na jednom mjestu nekoliko stotina tisuća puta. Konačno, isticalo se, to je put u nepoznato i najvažnije spoznaje ne mogu se predvidjeti – do njih će se doći tek pažljivom analizom cjelokupne sekvencije.

Sekvencioniranje genoma kvasca

Iako posljednji argument najviše odgovara istraživačkom duhu znanosti (ili možda upravo zbog toga), nije bio presudan da se osiguraju sredstva za prvi genomski projekt. Uspješna inicijativa trebala je obuhvatiti znanstveni, komercijalni i politički interes, a to se dogodilo u projektu sekvencioniranja genoma kvasca *Saccharomyces cerevisiae*. Kvasac je od pedesetih godina postao nezaobilazan organizam u nizu temeljnih genetičkih istraživanja, a sedamdesetih je postao i prvi eukariot na kojem je uspješno primijenjena tehnologija rekombinantne DNK. Osnovni stanični procesi jednaki su za svaku eukariotsku stanicu pa ih je bolje istraživati na što jednostavnijem modelu, u ovom slučaju na mikroorganizmu koji se jeftino i brzo može uzgajati u laboratorijskim uvjetima. Uz to, kvasac je industrijski najznačajniji mikroorganizam (pivo, vino, alkohol, pekarska industrija) iza kojeg stoji ogromno tržište, tako

da i najmanje poboljšanje proizvodnih karakteristika vrlo brzo vraća uložena sredstva. Konačno, u želji da pokaže kako se udružena Europa može nositi s vrhunskom tehnologijom i financirati projekte koji bi bili preskupi za pojedine zemlje članice, Europska unija je tražila velike znanstvene projekte koji bi pojačali suradnju pojedinih laboratorija, a istodobno pomirili komercijalni interes s interesom za temeljna biološka istraživanja. Iako je organizacija i koordinacija projekta vođena pod okriljem EU, tek nešto više od polovice ukupne sekvencije izrađeno je sredstvima Komisije za biotehnologiju Europske unije, a ostatak su financirali National Institute of Health (SAD), McGill University (Kanada) te dvije privatne kompanije, Wellcome Trust (UK) i RIKEN (Japan). Projekt sekvencioniranja trajao je od listopada 1989. do travnja 1996., a konzorcij unutar EU obuhvaćao je ukupno 621 znanstvenika iz 92 laboratorija s ukupno utrošenih oko 25 milijuna \$. Ti se podaci odnose na sekvencioniranje 55% kvašćeva genoma, koji je oko 200 puta manji i znatno jednostavniji od humanog genoma! Ukupno je očitano oko 300.000 gelova, a procjenjuje se da je učestalost grešaka u publiciranoj sekvenciji oko 0,03% (2,3). Sekvencija prvog cjelovitog kromosoma objavljena je 1991. godine, a rad je potpisalo 147 autora iz 37 institucija (4). Svaka istraživačka skupina bila je zadužena za određeni dio kromosoma III koristeći jednu od dvije uobičajene tehnike sekvencioniranja. Ubrzo se ustanovilo da takav pristup nije učinkovit, pa u kasnijim fazama projekta sekvencioniranje se sve više provodi u specijaliziranim centrima. Danas se za slične projekte potpuno koristi robotika u pripremi uzorka, enzimskim reakcijama, elektroforezi, očitavanju i pohrani podataka, premda je metoda ista kao pri sekvencioniranju prvoga genoma, genoma virusa ϕ X174 (5). Zbog toga je cijena sekvencioniranja po bazi pala s oko 6\$ 1991. godine na oko 10 centi, koliko košta danas u specijaliziranim centrima.

Analiza jednostavnoga eukariotskoga genoma

Koliko haploidni genom kvasca ima parova baza? Bez obzira na to što je sekvencija potpuna, jasno je da točnog odgovora na to pitanje nema zbog polimorfizma sekvencije koji postoji između različitih sojeva kvasaca, kao i zbog nestabilnosti ponovljenih sekvencija koja odražava "plastičnost" genoma. Za sekvenciju iz koje su izuzeta takva ponavljanja obično se navodi podatak od 12.069 kilobaza ili jednostavno 12 megabaza (2,3,6). Neočekivani problemi iskrsnut će kad pokušamo odgovoriti na osnovno pitanje, koliko genom kvasca sadrži gena? Ako bismo željeli sa si-

gurnošću utvrditi da neki dio DNK kodira za funkcionalni polipeptid ili RNK molekulu, morali bismo pokusom ili prema analogiji pokazati da genski produkt ima neku ulogu u metabolizmu stanice. Kako se to za veliki broj potencijalnih gena još nije utvrdilo, termin “gen” zamjenjuje se terminom ORF (prema engl. open reading frame ili otvoreni okvir čitanja), koji se odnosi na slijed od najmanje stotinu neprekinutih kodona (tripleta), odnosno polipeptid od stotinu aminokiselina. Prema takvu načelu određeno je ukupno 6183 ORF-a, a svaki od njih ima šifru koja odražava njegov točan položaj unutar genoma (3). Na primjer, ORF s oznakom YAL016w šesnaesti je ORF na lijevoj (L) ruci kromosoma I (A) s kodirajućim gornjim (w, radi Watson) lancem i u ovom slučaju odgovara jednom od gena uključenih u metabolizam purina (*ADE1*). Međutim, sigurno je da je stvarni broj gena manji od ovako određenog broja ORF-ova jer bi bilo koja nasumično odabrana sekvencija veličine kvašćeva genoma (12 megabaza) dala nekoliko stotina lažnih gena. Neki od takvih lažnih gena mogu se eliminirati na temelju čestog korištenja kodona neuobičajenih u kvasca (imaju nizak C.A.I. ili codon adaptation index), ali su s druge strane poznati i geni koji kodiraju za proteine od samo nekoliko desetaka aminokiselina. Na temelju takvih korekcija ukupan se broj kvašćevih gena koji kodiraju za proteine i čine “proteom” kvasca procjenjuje na oko 5.800, premda se u literaturi mogu sresti i druge vrijednosti. Postupak analize tako velike količine informacija o genima i proteinima tek je započeo i daje snažan zamah novoj biološkoj disciplini – bioinformatici. (U specijaliziranim centrima za sekvencioniranje polovica zaposlenih stručnjaka su biolozi, a polovica informatičari.) U vrijeme kad je projekt sekvencioniranja kvašćeva genoma bio pri kraju, metodama klasične i molekularne genetike već je bila ustanovljena uloga za oko 2.000 gena dok je za još oko 2.000 gena, pronađena veća ili manja homologija s proteinima koji imaju poznatu ulogu. Potpuno je nepoznata bila uloga za oko 30% gena (odnosno proteina), što znači da je gotovo 1/3 gena najbolje genetički karakteriziranog organizma izbjegla svim zamkama klasične genetike utemeljene, još od Mendela, na uočljivu fenotipu. Reakcija na to otkriće ubrzo je uslijedila tako da je već 1996. godine ponovno unutar Europske unije, organiziran projekt EUROFAN (*European Functional Analysis Network*). Organizacija tog projekta temelji se na pozitivnim iskustvima projekta sekvencioniranja i u prvoj fazi želi se otkriti uloga za 1.000 dosad nepoznatih gena (7). U radu sudjeluje 114 laboratorija a svi rezultati, kao i cjelokupni biološki materijal, dostupni su javnosti nakon

što se iskoristi pravo patentiranja komercijalno zanimljivih otkrića. Sam postupak analize funkcije nepoznatih gena ostvaruje se u tri faze: (a) Najprije se konstruiraju “knock out” mutanti. Zahvaljujući vrlo efikasnoj homolojnoj rekombinaciji, kod kvasca je jednostavno zamijeniti dio DNK iz genoma stranom DNK (ta je tehnika ujedno osnova genske terapije). U ovom slučaju, iz genoma kvasca izbacuju se ORF-ovi nepoznate uloge. (b) Mutanti s izbačenim (deletiranim) genom nepoznate uloge podvrgavaju se nizu testova, posebno prilagođenim ovom projektu kako bi se pronašao bilo kakav fenotip. (c) Mutanti kod kojih je uočen neki fenotip dalje se genetički i biokemijski karakteriziraju u vrlo usko specijaliziranim laboratorijima. Ovaj projekt je ujedno i početak masovnog i sistematskog korištenja “reverzne genetike”, gdje se na osnovi poznatoga gena traži nepoznati fenotip. Informacije koje zasad stižu iz laboratorija uključenih u EUROFAN upozoravaju na začuđujuće veliki broj gena za koje, usprkos svim naporima, nije ustanovljen nikakav fenotip. Da li bi se takav fenotip pronašao u prirodnim životnim uvjetima (npr. na zrnu grožđa ili nožici kukca) ili se jednostavno radi o genima koji su “nusproizvodi” evolucije? Jesu li to “skladišta” proteinskih domena za evoluciju nekih budućih proteina i možemo li uopće govoriti o genima ako njihov produkt nije “funkcionalni protein ili RNK”? Jedna skupina istraživača pokušava konstruirati soj kvasca s najmanjim mogućim brojem gena izbacujući jedan po jedan “nebitni” gen kako bi se ustanovilo koji je najmanji broj bioloških funkcija potreban za život eukariotskog organizma.

Te spoznaje, bez obzira na njihovo značenje, samo su manji dio rezultata dobivenih sekvencioniranjem genoma. Onaj drugi dio, koji bi zapravo definirao uže područje genomike, jest analiza genoma u cjelini. Tako je ustanovljeno da se gotovo polovica genoma kvasca sastoji od sekvencija koje se nalaze ponovljene još na jednom mjestu unutar genoma, ali u nešto izmijenjenom obliku (3). Produkti takvih paralognih gena zadržali su neke karakteristične domene, ali su dobili specijalizirane funkcije u metabolizmu. Moguće je da je tijekom evolucije došlo do fuzije dvaju haploidnih genoma nakon čega su uslijedili genetički prerasporedi, uz gubljenje dijelova genoma i diversifikaciju sekvencija koje su ostale u dvije kopije. Sličnim mehanizmom objašnjavaju se i drugi veliki skokovi u evoluciji koji su doveli i do nastanka sisavaca (1). Svih šesnaest kromosoma kvasca posebno su analizirani kako bi se utvrdio broj i raspored ishodišta replikacije, kao i zajedničke, odnosno specifične karakteristike svih 16 centromera i 32 telomere. Potvrđeno je da je genom kvasca iznimno kondenziran i

da geni sačinjavaju više od 75% genoma kao i da postoje regije s većom i manjom gustoćom gena. Oba lanca dvostruke uzvojnice (popularno “Watson” i “Crick”) podjednako često su kodirajući, ali su uočena znatna lokalna odstupanja. Začuđuje i otkriće da se udio GC-parova značajno mijenja (u valovima) uzduž kromosoma, i to zahvaljujući promjenljivoj trećoj bazi u kodonu. Takve zakonitosti mogle su se otkriti samo analizom sekvencije velikih, kontinuiranih fragmenata DNK i ni jedno od ponuđenih objašnjenja za ta opažanja zasad nema eksperimentalne potvrde. Poznavanje sekvencije svih mogućih gena omogućilo je i istraživanja kontrole ekspresije gena na razini cjelokupnoga genoma primjenom tehnike DNK-čipova (8).

Usporedna genomika i sekvencioniranje genoma čovjeka

Sekvencija genoma kvasca *Saccharomyces cerevisiae* prva je potpuna sekvencija eukariotskog genoma i objavljena je ubrzo nakon što su završene sekvencije prvih bakterija, *Haemophilus influenzae* i *Mycoplasma genitalium* (Tablica 2). Do danas je poznata sekvencija još 15 bakterijskih genoma (od toga su četiri arheobakterije), a nedavno je publicirana sekvencija drugog eukariota, nematode *Caenorhabditis elegans* (9). Poznato je da se sekvencioniraju genomi još sedamdesetak bakterija, kvasca *Schyzosaccharomyces pombe*, plijesni *Aspergillus nidulans*, biljke *Arabidopsis thaliana*, vinske mušice *Drosophyla melanogaster*. Međusobno uspoređivanje cjelokupnih genoma (comparative genomics) otvorilo je nove mogućnosti istraživanja i znatno je obogatilo našu predodžbu o osnovnim biološkim procesima (10,11,12). Tako je npr. ustanovljeno da geni eukariota imaju više sličnosti s genima pravih bakterija (eubacteria), ali su procesi replikacije, transkripcije i translacije sličniji kod arheobakterija (11,12), što je dovelo do nove teorije o postanku eukariota (13). Izbor organizama za sekvencioniranje pokazuje da su i dalje prisutni, s jedne strane, čisto temeljni biološki interesi za usporednu analizu genoma na različitim stupnju razvoja, a s druge strane jasni komercijalni interesi. U tom pogledu najzanimljiviji su genomi patogenih mikroorganizama kao i mikroorganizama proizvođača antibiotika. Naime, zbog stalne evolucije rezistencije na različite antimikrobne agense, predviđa se da će zarazne bolesti i u budućnosti biti prvorazredni zdravstveni problem, koji nikada neće biti do kraja riješen. Eksplozija projekata sekvencioniranja ujedno pokazuje da su rezultati prvih takvih projekata premašili očekivanja i pripremaju nas na svakako najzanimljiviji pothvat – sekvencioniranja humanoga genoma. Taj projekt od početka prati javna po-

Tablica 2.
 Potpuno sekvencionirani
 genomi (siječanj 1999.)

Organizam	veličina*	broj ORF-ova	godina
Eubakterije			
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,830	1850	1995.
<i>Mycoplasma genitalium</i>	580	468	1995.
<i>Synechocystis sp.</i>	3,573	3168	1996.
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	816	677	1996.
<i>Escherichia coli</i>	4,639	4289	1997.
<i>Helicobacter pylori</i>	1,667	1590	1997.
<i>Bacillus subtilis</i>	4,216	4099	1997.
<i>Borrelia burgdorferi</i>	1,230	1256	1997.
<i>Aquifex aeolicus</i>	1,551	1544	1998.
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	4,447	4402	1998.
<i>Treponema pallidum</i>	1,138	1041	1998.
<i>Chlamidia trachomatis</i>	1,042	896	1998.
<i>Rickettsia prowazekii</i>	1,111	834	1998.
Arheobakterije			
<i>Methanococcus jannachii</i>	1,664	1750	1996.
<i>Methanobacterium thermoautotrophicus</i>	1,751	1918	1997.
<i>Archeoglobus fulgidus</i>	2,178	2493	1997.
<i>Pyrococcus horikoshii (shinkaj)</i>	1,738	-	1998.
Eukarioti			
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	12,069	6183	1996.
<i>Caenorhabditis elegans</i>	97,000	19099	1998.

* veličina je izražena u kilobazama, odnosno u tisućama parova baza

lemika koja uz znanstvena, tehnološka, organizacijska i financijska pitanja otvara i cijeli spektar etičkih, filozofskih, socioloških i pravnih pitanja. Zbog velike količine ponovljene DNK, još prije nekoliko godina bilo je tehnički nemoguće osigurati preklapanje sekvencioniranih fragmenata kako bi se sa sigurnošću dobila kontinuirana sekvencija humanih kromosoma. Zbog toga, a i zbog veće ekonomičnosti, naponi su bili većim dijelom usmjereni na sekvencioniranje samo dijelova pojedinih gena (ESTs, expressed sequence tags) i njihovo mapiranje. Veći dio istraživanja na području humanoga genoma koordinira Human Genome Organization (HUGO), ali se dio istraživanja provodi i unutar farmaceutskih i biotehnoških tvrtki, a pristup dijelu informacija temelji se na komercijalnoj osnovi. Nedavno je u Sjedinjenim Američkim Državama osnovana nova tvrtka u suradnji između The Institute for Genomics Research i tvrtke Perkin-Elmer, čiji je cilj potpuno sekvencionirati humani genom za manje od tri godine

(14). Perkin-Elmer je jedna od vodećih kompanija za proizvodnju laboratorijskih instrumenata, a za ovu svrhu razvili su potpuno automatizirani uređaj za kontinuiranu elektroforezu u 96 kapilara. Ukupni kapacitet tvrtke trebao bi biti 100 milijuna parova baza na dan, što je više od ukupnih današnjih kapaciteta. Dobivene informacije bit će dostupne bez naplate, a komercijalni interes je u prodaji uređaja za sekvencioniranje za druge genomske projekte i za rutinsku uporebu.

Kraj genetike?

Količina informacija dobivena sistematskom analizom genoma vjerojatno će još neko vrijeme rasti geometrijskom progresijom, a nakon potpune sekvencije humanoga genoma sekvencionirat će se još samo genomi organizama zanimljivih za biotehnologiju. Može se reći da će razvoj genetike, pa i biologije, u prvom redu ovisiti o našim mogućnostima i sposobnostima da se koristimo tim informacijama. To će posve sigurno poticati razvoj bioinformatike, a sve više genetičara će pokuse s biološkim materijalom zamjenjivati pokusima *in silico*. Međutim, nove hipoteze nastale na temelju analize podataka tražit će provjeru za laboratorijskim stolom na modelnim pokusnim organizmima, a dobiveni rezultati uobličiti će nova pitanja. To je jedna od poruka projekta sekvencioniranja kvašćeva genoma koja postaje još uvjerljivija kad se prenese na složenije organizme. Ako je “sve zapisano u genima”, mi smo možda naučili čitati, ali smo daleko od toga da uistinu razumijemo ono što smo pročitali. Frustrirajuće skup, nemaštovit, dosadan i dugotrajan posao sekvencioniranja otvorio je vrata istraživanjima u kojima je jedino ozbiljno ograničenje naša mašta i kreativnost. Paradoksalno, zbog opće dostupnosti većine informacija vezanih za genomske projekte (Tablica 3), rezultati najskupljih bioloških istraživanja mogu se koristiti i u sredinama koje u njima nisu sudjelovale zbog očitih financijskih i tehnoloških ograničenja. To je velika šansa za zemlje koje su usprkos tehnološkom zaostajanju uspjele zadržati razmjerno visoku razinu istraživanja na području bioloških znanosti i koje bi trebale mobilizirati sve snage za školovanje novog naraštaja istraživača za postgenomsko razdoblje. U našem slučaju, korak prema tom cilju bilo bi ponovno uvesti Sveučilišni studij molekularne biologije/genetike, u kojem bi sudjelovali i naši ugledni stručnjaci iz inozemstva. Mladim istraživačima trebalo bi omogućiti rad na modelnim (“školskim”) eksperimentalnim sustavima. Istodobno treba ciljano poticati razvoj bioinformatike. Propustiti tu priliku znači svjesno

Tablica 3.
Internet-adrese nekih
genomskih projekata

odustati od sudjelovanja u najvećim znanstvenim i tehnološkim pustolovinama budućnosti.

Organizam	Adresa
Bakterije – genomski projekti	http://www.tigr.org/tdb/mdb/mdb.html http://www.sanger.ac.uk/Projects/Microbes
<i>Schizosaccharomyces pombe</i>	http://www.sanger.ac.uk/Projects/S_pombe
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	http://genome-www.stanford.edu/Saccharomyces http://speedy.mips.biochem.mpg.de/mips/yeast/index/html
Plijesni	http://fungus.genetics.uga.edu:5080/
Biljke	http://jiiio6.jic.bbsrc.ac.uk/ http://genome-www.stanford.edu/Mendel/ http://www.nsf.org http://genome-www.stanford.edu/Arabidopsis
<i>Caenorhabditis elegans</i>	http://genome.wustl.edu/gsc/gschmpg.html
<i>Drosophila melanogaster</i>	http://edgp.fruitfly.org http://edgp.ebi.ac.uk/
Miš	http://www.genome.wi.mit.edu/cgi-bin/mouse/index
Čovjek	http://www.ornl.gov/TechResources/Human_Genome/home.html

LITERATURA

1. Miklos, G. L. G., Rubin, G. M. (1996), The role of the genome project in determining gene function: insights from model organisms, *Cell*, 86:521-529.
2. Dujon, B. (1996), The yeast genome project: what did we learn?, *Trends Genet.*, 12:263-270.
3. Goffeau, A. et al. (1997), The yeast genome directory, *Nature*, 387 (suppl.):1-105.
4. Oliver, S. et al. (1992), The complete DNA sequence of yeast chromosome III, *Nature*, 357:38-46.
5. Sanger, F., Air, G. M., Barrel, B. G., Brown, N. L., Coulson, A. R., Fiddes, J. C., Hutchison, C. A., Slocombe P. M., Smith, M. (1977), Nucleotide sequence of bacteriophage *φX174*, *Nature*, 265:678-695.
6. Goffeau, A., Barrell, B. G., Bussey, H., Davis, R. W., Dujon, B., Feldmann, H., Galibert, F., Hocheisel, J. D., Jacq, C., Johnston, M., Louis, E. J., Mewes, H. W., Murakami, Y., Philippsen, P., Tettelin, H., Oliver, S. G. (1996), Life with 6000 genes, *Science*, 274:546-567.
7. Oliver, S. (1996), A network approach to the systematic analysis of yeast gene function, *Trends Genet.*, 12:241-242.
8. Holstege, F. C. P., Jennings, E. G., Wyrick, J. J., Lee, T. I., Hengartner, C. J., Green, M. R., Golub, T. R., Lande, E. S., Young, R. A. (1998), Dissecting the regulatory circuitry of a eukaryotic genome, *Cell*, 95:717-728.
9. The *C. elegans* Sequencing consortium, (1998), Genome sequence of the nematode *C. elegans*: a platform for investigating biology, *Science*, 282:2012-2018.
10. Chervitz, S. A., Aravind, L., Scherlock, G., Ball, C. A., Koonin, E. V., Dwight, S. S., Harris, M. A., Dolinski, K., Mohr, S., Smith, T.,

- Weng, S., Cherry, J. M., Botstein, D. (1998), Comparison of the complete protein sets of worm and yeast: orthology and divergence, *Science*, 282:2022-2028.
11. Tang, C. M, Hood, D. W., Moxon, E. R. (1997), *Haemophilus influenzae*: the impact of whole genome sequencing on microbiology, *Trends Genet.*, 13:399-404.
 12. Olsen, G. J., Woese, C. R. (1997), Archeal genomics: an overview, *Cell*, 89:991-994.
 13. Martin, W., Muller, M. (1998), The hydrogen hypothesis for the first eukaryote, *Nature*, 392:37-41.
 14. -----, (1998), New human gene effort, *Genetic Engineering News*, 18(11):1-50.