

GENOMIKA

előadások a genetikai állomány szerveződéséről



ELTE TTK Genetikai Tanszék

THE TIMES

THE SUNDAY TIMES

Archive Article

Please enjoy this article from The Times & The Sunday Times archives. For

From [The Sunday Times](#)

June 13, 2010

Genetics to solve why Ozzy Osbourne is still alive

Jack Grimston

THE mystery of why Ozzy Osbourne is still alive after decades of drug and alcohol abuse may finally be solved.

The 61-year-old former Black Sabbath lead singer — who this week begins his health advice column in *The Sunday Times Magazine* — is to become one of only a few people in the world to have his full genome sequenced.

In addition to giving Osbourne information that could help prevent diseases, it is hoped the results will provide insights into the way drugs are absorbed into the body.

The first full genome was sequenced in 2003 after 13 years of work. Today, analysing a genome takes three months and costs about £27,000.

[EXPLORE HEALTH NEWS](#)

[▶ SWINE FLU](#)

Tananyag és követelmények:

The Origins of Genome Architecture

szerző: Michael Lynch

kiadó: Sinauer Associates, Inc. Publishers

Discovering Genomics, Proteomics, & Bioinformatics 2/E.

szerzők: A.M. Campbell, L.J. Heyer

kiadó: Pearson Education, Inc., CSHL Press,

Evolutionary Genomics and Proteomics

szerzők: M. Pagel, A. Pomiankowski

kiadó: Sinauer Associates, Inc. Publishers

ELTE Genetikai Tsz.: <http://falco.elte.hu/genomika>

user: GeNom

pw: genomikA

Kollokvium: írásbeli vizsga december 22-én ???

GENOMIKA

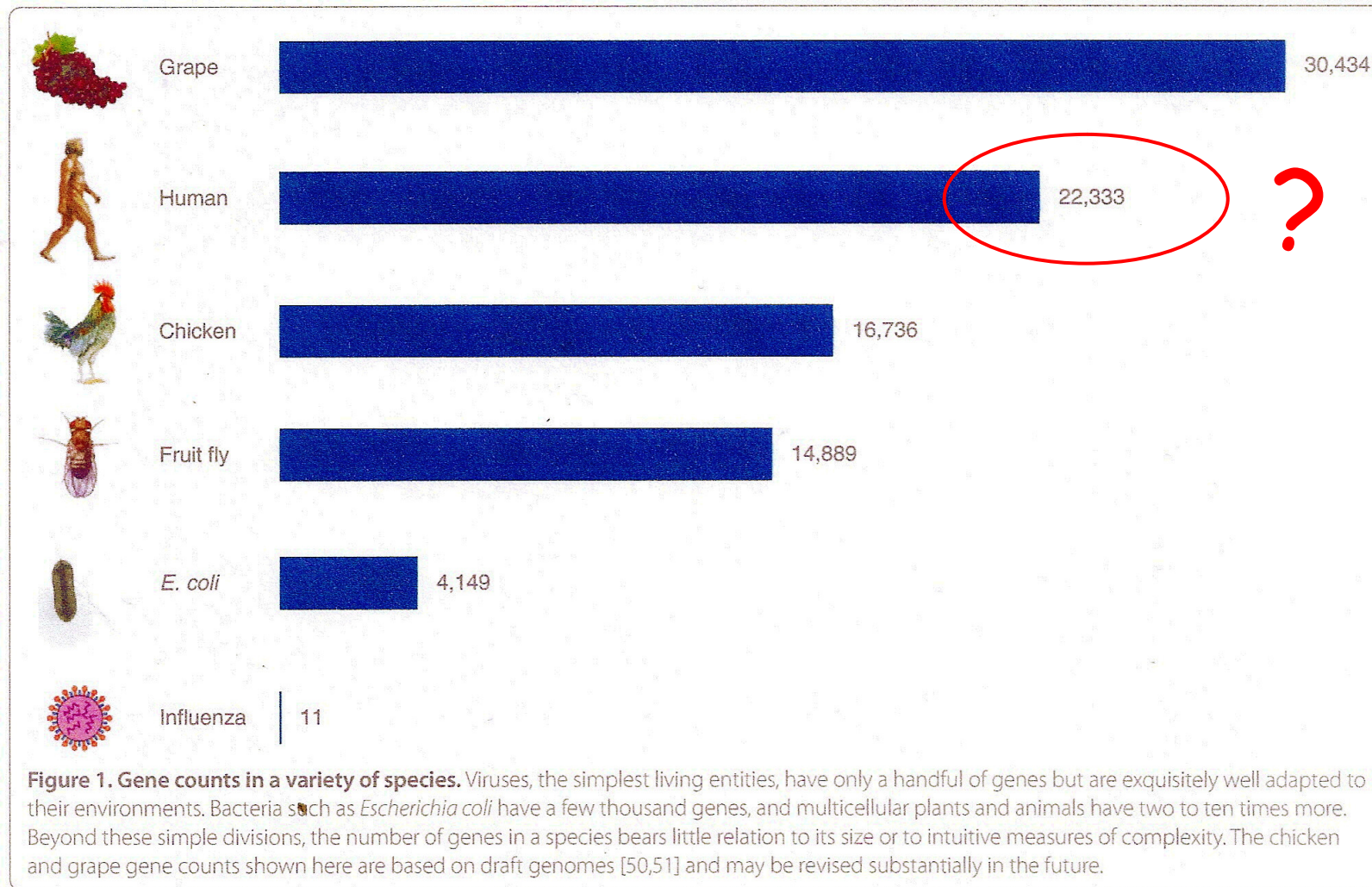
Tantárgyi tematika:

1. A genomika tárgya és jelene; hogyan változtak az elképzelések a genom tartalmáról, szerkezeti komplexitás és géntartalom (Egyed B)
2. Repetitív elemek a genomban; az „önző” és „töltelék” DNS elmélete; genom méret és mutációs hatások. (Vellai T)
3. A transzkripció szabályozása; transzkripciós kötőhelyek és evolúciója; hosszú távú kölcsönhatások. (Varga M)
4. Human Genome Project és genom projectek: genom szekvenálási stratégiák, új generációs szekvenálás. (Egyed B)
5. A humán genom szerkezete és jellemzése. Gének, szabályozó szekvenciák, mobilis genetikai elemek, pszeudogének. (Egyed B)
6. Genetikai variabilitás és fenotípus. Variációk a genomban: DNS ujjlenyomat. Asszociációs vizsgálatok. (Egyed B)

GENOMIKA

7. Ivari kromoszómák: eredet és diverzitás; Y kromoszóma degeneráció; X kromoszóma átrendeződés. (Varga M)
8. Állati genomok: Metazoa evolúció genomikai szemszögből. (Varga M)
9. Prokarióta és vírus genomszerkezet valamint evolúciójuk. (Varga M)
10. Növényi genomok felépítése; GMO. (Kaló P, MBK) **Kezdés: 9.00.?**
11. A földi élet törzsfájának rekonstruálása ritka genomi változások alapján: az evolúció nyomon követése. (Ari E)
12. Génexpressziós vizsgálatok, transzkriptómika; expressziós chip, genom szintű megközelítési módszerek. (Puskás L, SZBK) **10.00.?**
13. Moduláris génszerveződés, gén hálózatok, jelátviteli pathway adatbázisok. (Korcsmáros T)

Hogyan változtak az elképzelések a genom tartalmáról, a szerveződési komplexitás és génszám közti összefüggésről?

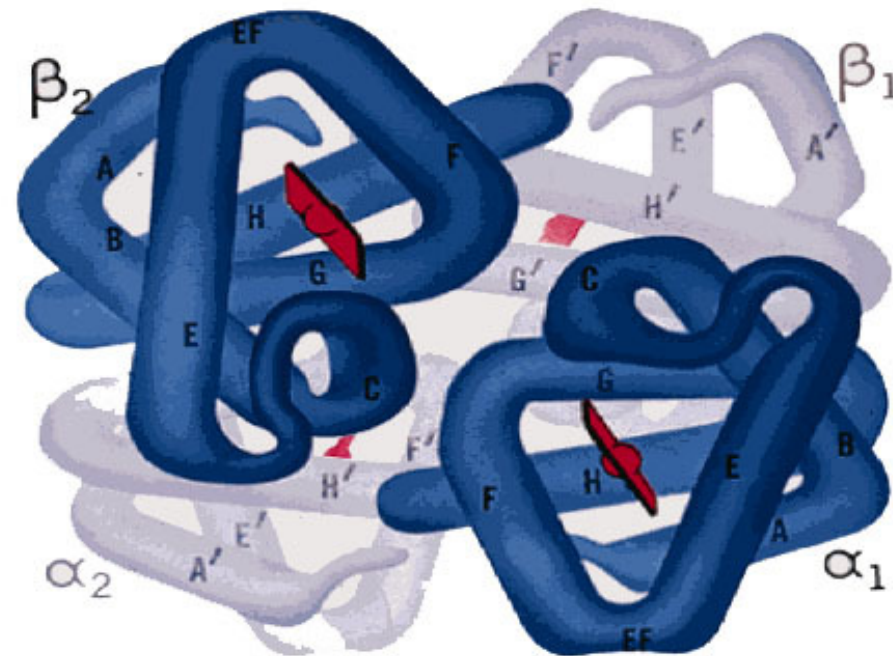


„ ... valahol a csirke és a szőlő között” (Pertea & Salzberg, *Genome Biology* 2010, 11:206)

Első becslések a humán genom méretéről, a gének számáról

1964: F. Vogel (Heidelberg)

- Hemoglobin a és β lánc
- leegyszerűsített feltevések
- Humán genom: 3×10^9 bp
- Gének száma: 6,7 millió !!!



1990: NIH/DOE report on Human Genome Project

- becslés: 100 000 gén, az átlagos gén méret (30 000 bp) alapján

2001, Human Genome Project: csökkenő génszám, növekvő bizonytalanság

Mit nevezünk ma egy génnek?

A Gén fogalmának jelentős átalakulása az elmúlt száz esztendőben:

- protein/RNS kódolás, intron/exon fogalom, szabályozó funkciók, stb.
- disztinkció a funkcióban

Jelenlegi definíciónk:

Egy gén a genetikai állományunk jól körülhatárolt szakasza, mely mRNS-ként átíródik és egy v. több fehérjét kódol. (pl. alternatív splicing)

Nem soroljuk ide:

- pl. fehérjét nem kódoló RNS gének (pl. miRNAs, snRNAs)

Automata DNS szekvenálás és „Computer Biology”

ESTs: Expressed Sequenced Tags, mRNS → RT-PCR → cDNS könyvtár

300 cDNS könyvtár 37 különböző szövetmintából: ~ 80 000 szekvencia

→ kb. 100 000 gén? (NIH tanulmány): **redundancia!**

ESTs alapján a génszám a 90-es évek végére: 35 000 - 57 000

Bioinformatikai módszerek:

- szekvencia homológia
- szignál motívumok felismerése (automatizált, Genscan: 45.000 gén)
- gene finder szoftverek, konzervált mintázatok (pl. Twinscan: 25.600 gén)
- statisztikai modellek (GHMM, CRF)
- hibás *de novo* predikciók lehetősége: pszeudogének
- JIGSAW, Gnomon (NCBI)

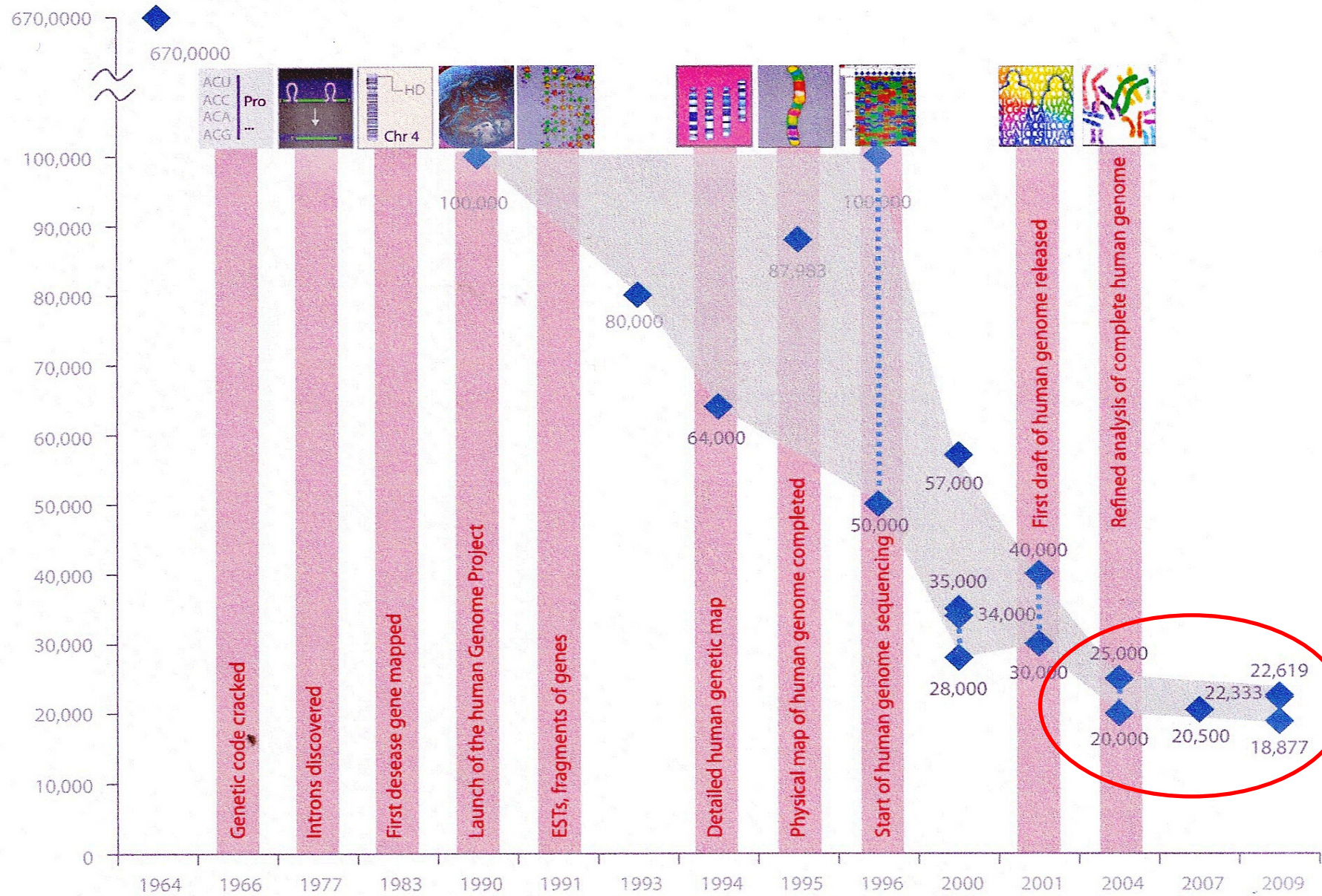


Figure 2. The trend of human gene number counts together with human genome-related milestones. Individual estimates of the human gene count are shown as blue diamonds. The range of estimates at different times is shown by the two vertical blue dotted lines. Note how this range has narrowed in recent years.

Hol tartunk most?

2001, Human Genome Consortium: 30 000 - 40 000 protein kódoló gén

Celera Consortium: 26 500 kódoló + 12 000 homológ az egérben

2004, Human Genome Consortium: 20 000 - 25 000 gén

2010, Ensembl: 22 619 protein kódoló gén (<http://www.ensembl.org>)

NCBI: 22 333 protein kódoló gén (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)

CCDS: 18 173, konzervatív becslés: 22 500 ± 2000

fals pozitívak: retrotranszpozonok, pszeudogének, „orphan” DNS

Új gének és gén átrendeződések

- CGH analízisek: rokon fajok között kb. azonos génszám
- *de novo* gén keletkezés: általában duplikáció és specializáció
- *de novo* 18 új humán gén?
- génszám eltérések egyének között?
- large-scale copy number polymorphisms (CNVs)
- emberi „pán genom”: változatok rasszok, csoportok között.
- kb. 40 Mb új szekvencia, + 1,3 %

Y kromoszóma reszekvenálás

Forensic Science International: Genetics 4 (2010) 59–61



Contents lists available at ScienceDirect

Forensic Science International: Genetics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/fsig



Review

The hare and the tortoise: One small step for four SNPs, one giant leap for SNP-kind

Yali Xue, Chris Tyler-Smith*

The Wellcome Trust Sanger Institute, Wellcome Trust Genome Campus, Hinxton, Cambs CB10 1SA, UK

ARTICLE INFO

Article history:

Received 31 July 2009

Accepted 6 August 2009

Keywords:

Next-gen sequencing

Y-SNP

Y-STR

Haplotype resolution

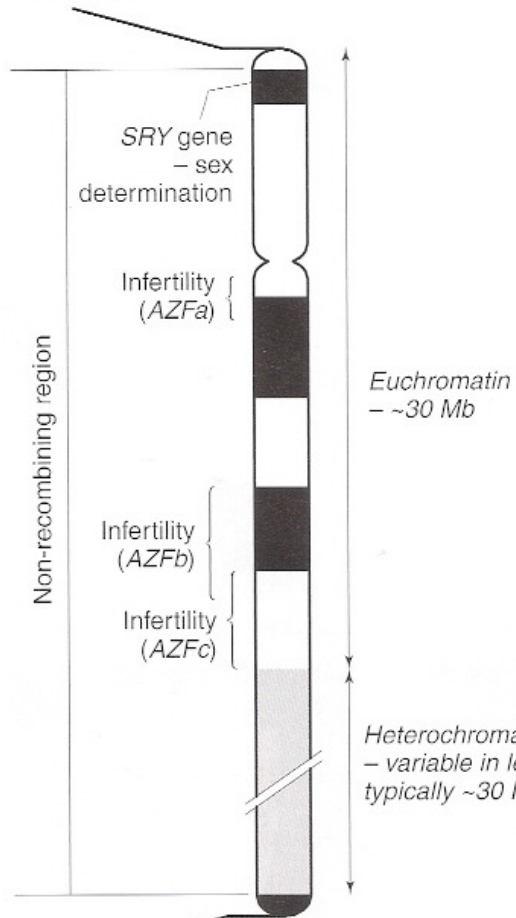
Forensic applications

ABSTRACT

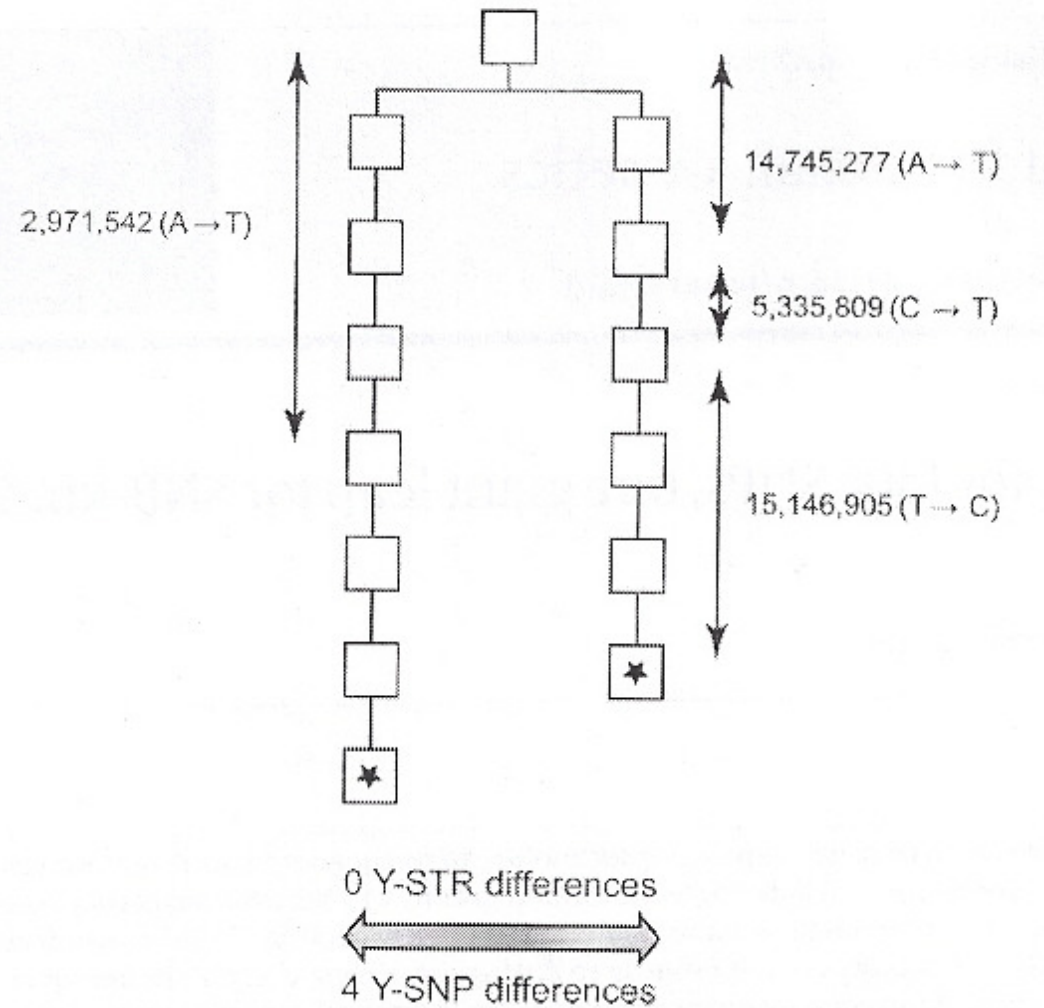
A recently published study has used next-gen sequencing technology to resequence two Y chromosomes separated by 13 generations and discovered four single-base differences in ~10 Mb DNA, suggesting that the Y chromosome euchromatin accumulates around one mutation per generation. Y-SNPs therefore now offer the best resolution of Y haplotypes and promise to distinguish almost every Y chromosome. This work illustrates the promise of current sequencing technology for forensically relevant applications.

© 2009 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Pseudoautosomal region I: 2.6 Mb – obligatory recombination with the X



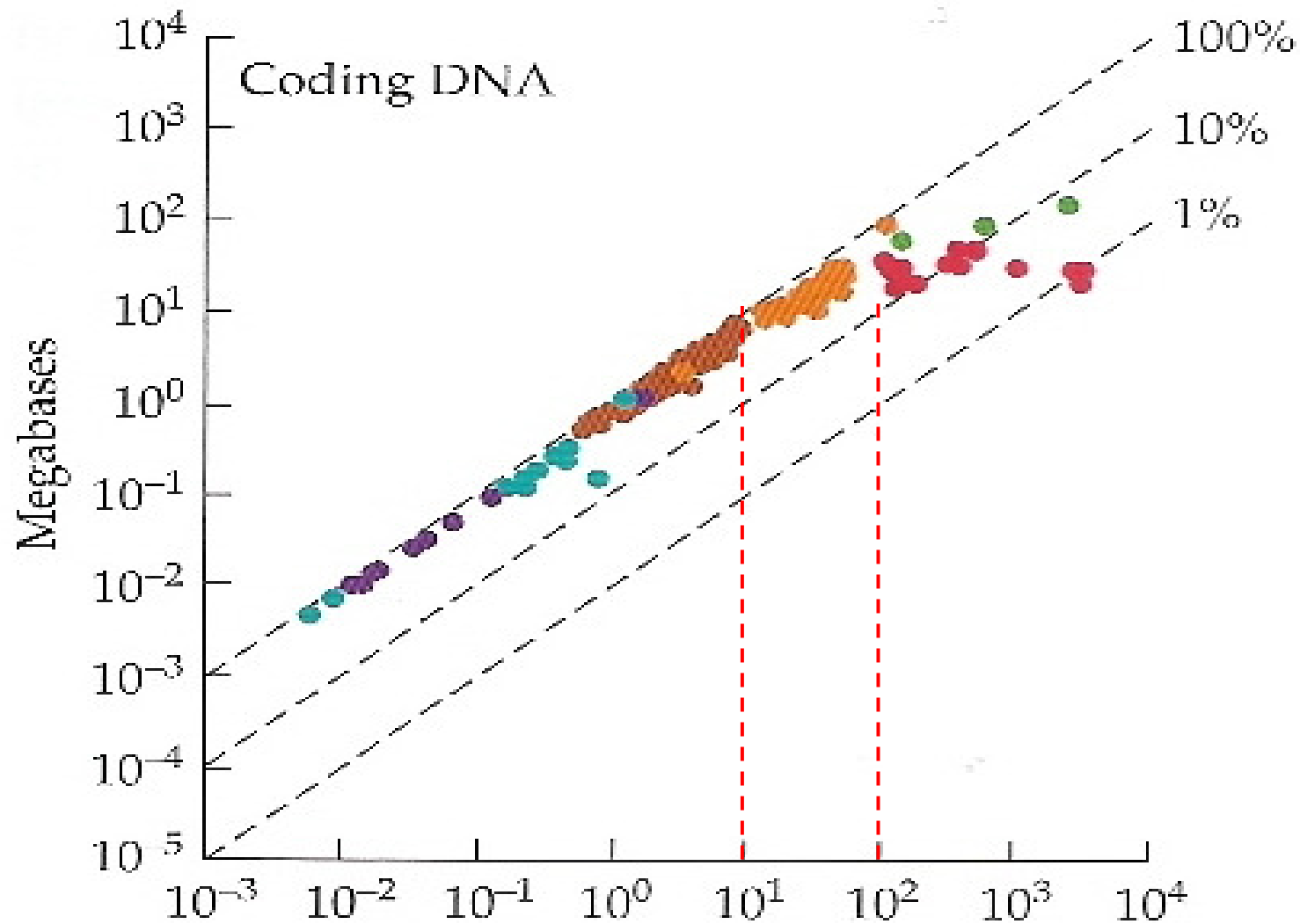
Pseudoautosomal region II: 0.32 Mb – recombination with the X not obligatory



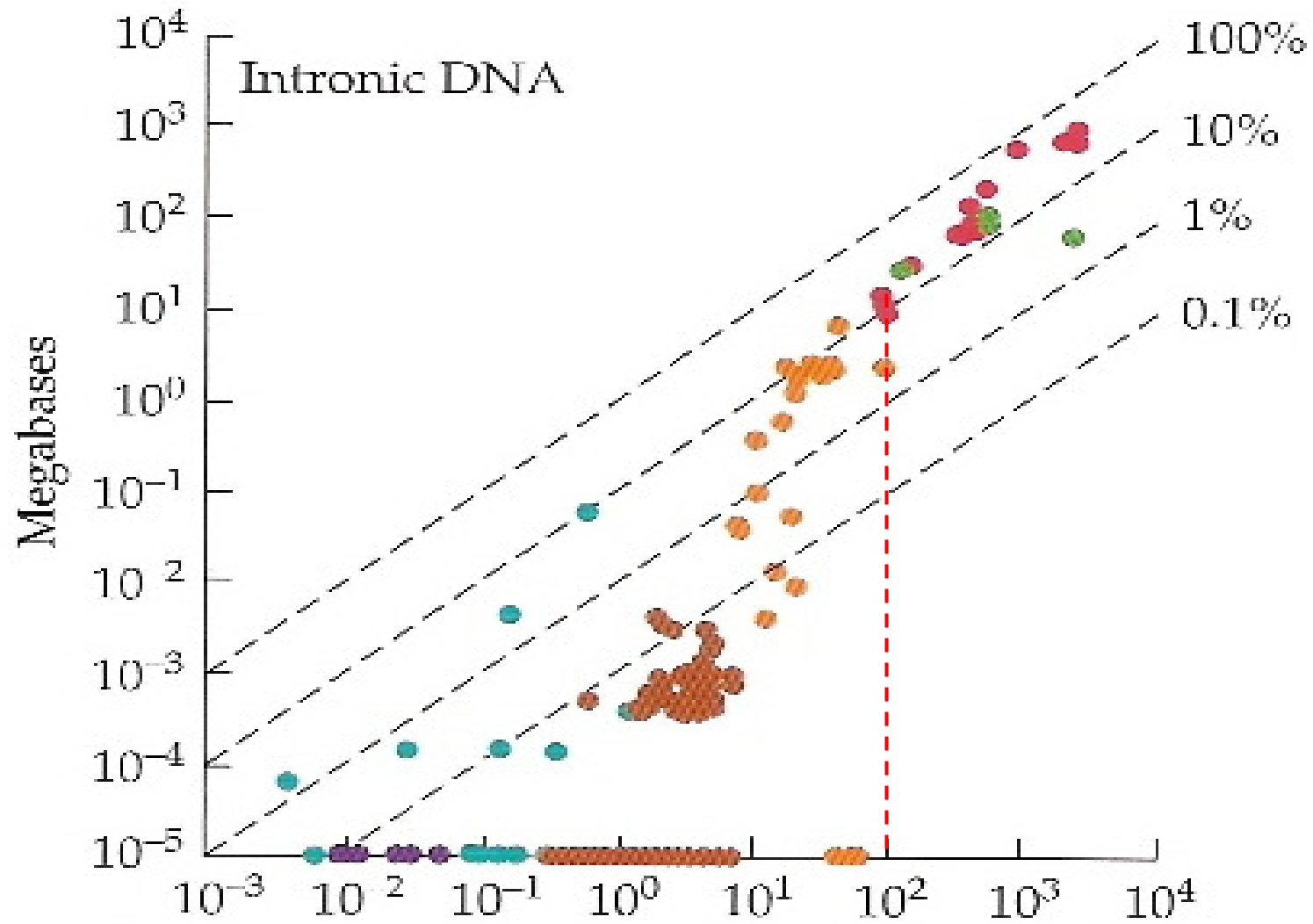
Genom méret és szerkezeti komplexitás

- WGC: rekurrens mutációk teljes egyedi genomok összehasonlítása révén (pl. Y-kromoszóma), divergens kromoszómák
- Prokarióta: 350-8000 gén, 0.5 - 9 Mb
- Multicelluláris Eukarióta: > 13.000 gén, > 100 Mb
- Noncoding DNA expanzió (intronok, mobilis elemek, pseudogének)
- Organizmus mérete vs. sejttípusok száma?
- Génszám vs. szerkezeti komplexitás?

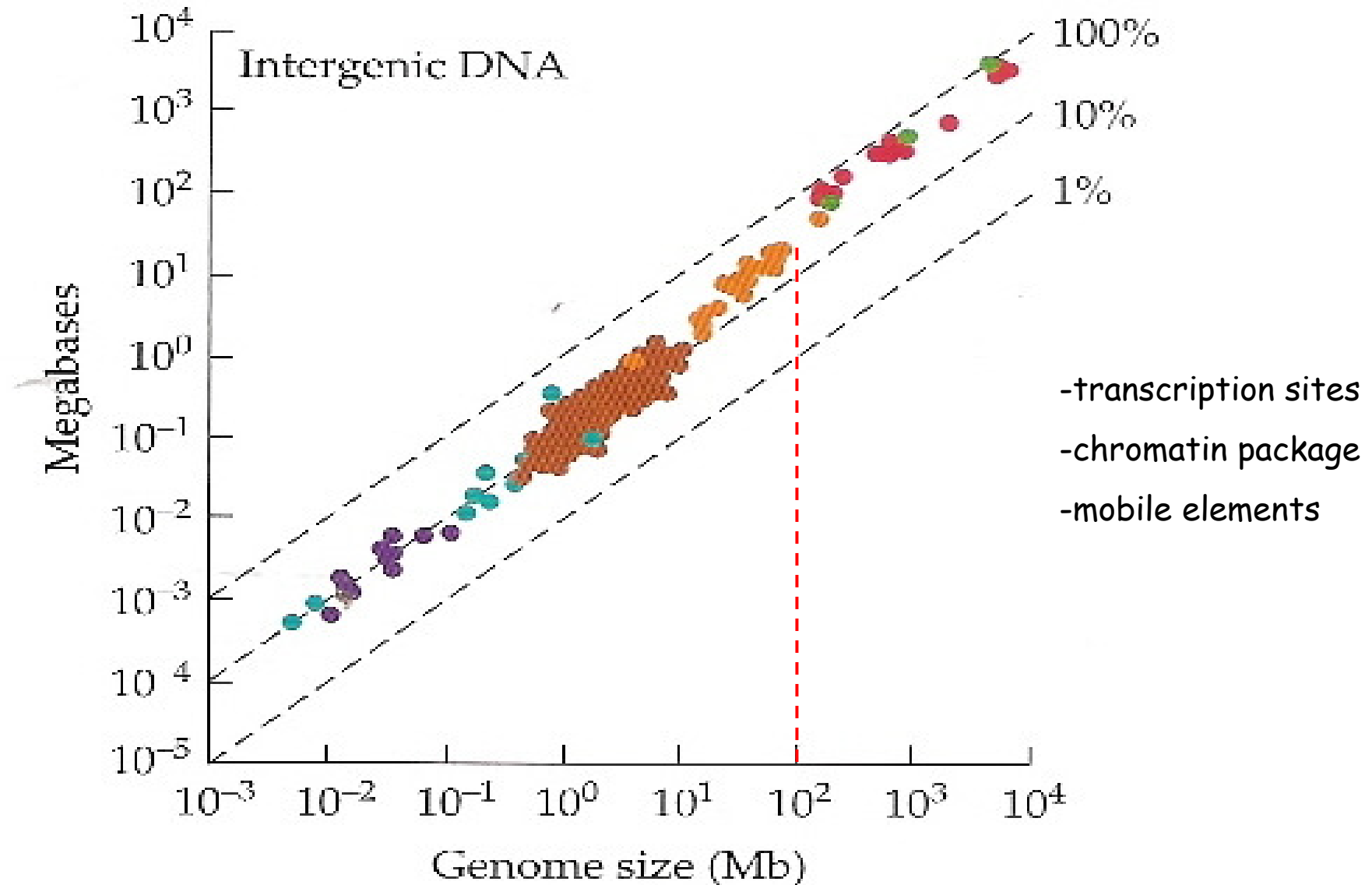
Kódoló szekvenciák vs. genom méret



Intronok vs. genom méret



Intergénikus DNS vs. genom méret



Mi következik ebből?

- világos átmenet az egyszerűbb vírus, prokarióta, egysejtű szervezetektől a többsejtű organizmusok irányában a genomméret, génszám, inergénikus és intron szakaszok, stb. vonatkozásában.
- nincsenek hirtelen diszkontinuus szakaszok a genomméret és genetikai tartalom függvényében az alapvetően különböző szervezetek csoportjai között (C-value paradox: variábilis genom)
- indirekt bizonyíték arra, hogy a genom szerveződés elsősorban nem a sejt szerkezeti és a szervezeti komplexitásának következménye.

„Selfish” és „Bulk” DNA

- a nem-kódoló DNS szekvenciák ún. „önző”, saját magukat felszaporozó elemekből állnak (Orgel és Crick, Doolittle és Sapienza, 1980)
- Minden nem-kódoló genetikai elem tudja magát replikálni?
- az összes nem-kódoló DNS szekvencia egy genomban a természetes szelekció eredménye: „töltelék” DNS.
- Genomméret vs. sejtméret és osztódási ráta? (Ild. alább)
- Pozitív korreláció prokariótákban.
- Populáció-genetikai mechanizmusok (mutációk, genetikai drift, stb.)

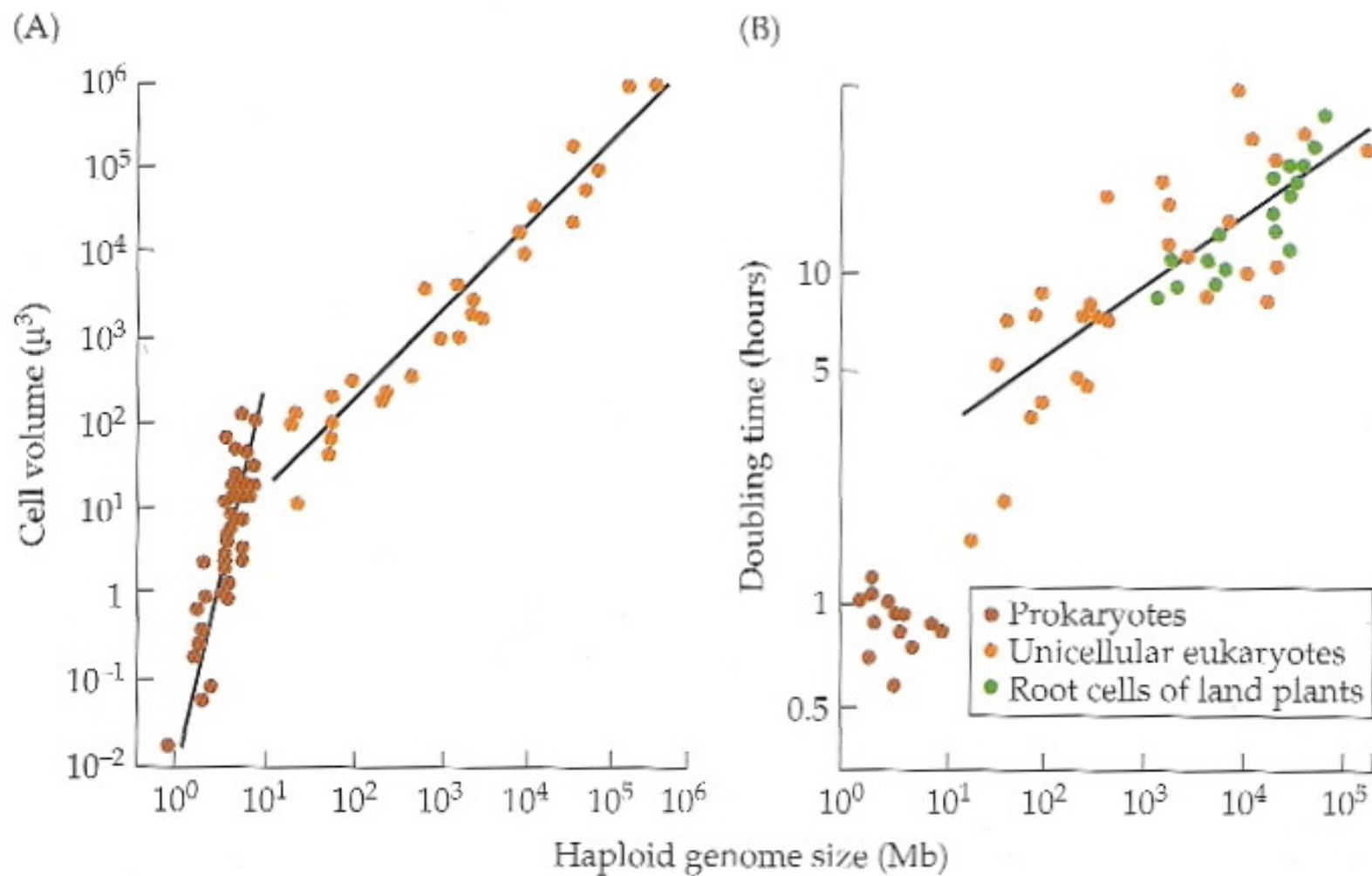
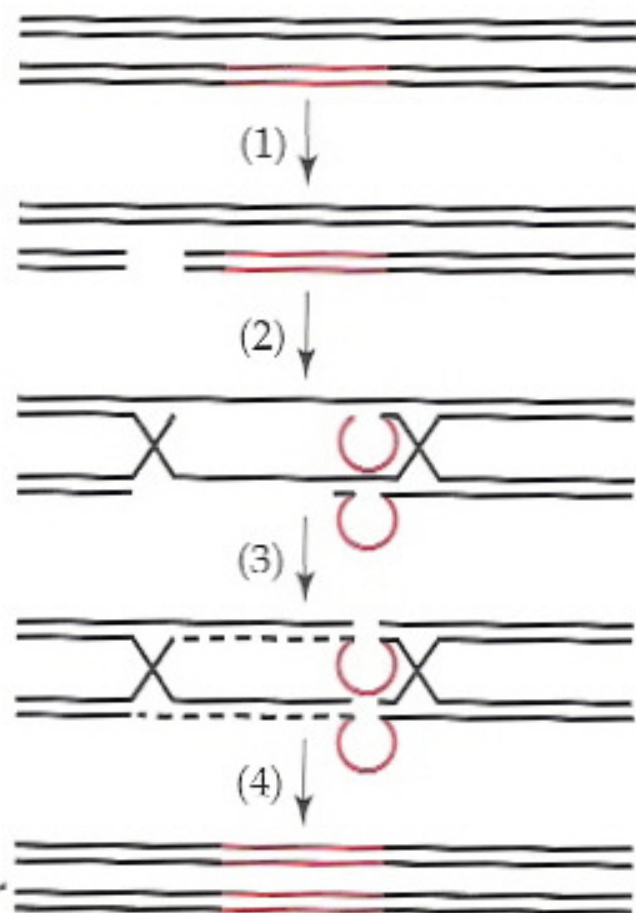
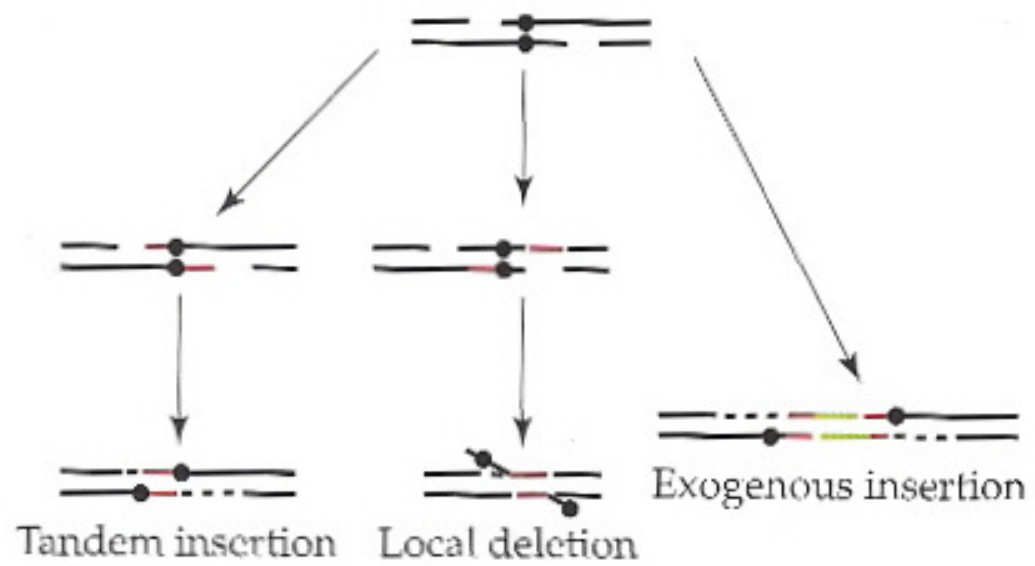


Figure 2.2 Correlations of two cell biological features, (A) cell volume and (B) doubling time, with genome size. Doubling times are measured for cells at 23°C. (Modified from Shuter et al. 1983.)

(A)



(B)



ERROR: stackunderflow
OFFENDING COMMAND: ~
STACK: