

GENOM I JEGO STRUKTURA

GENOM

- Ogół materiału genetycznego (kwasu nukleinowego niosącego informację genetyczną) zawartego w pojedynczej części składowej (komórce, cząstce wirusa) organizmu

Genom eukariotyczny

- Ogół DNA zawartego w komórce
 - Genom jądrowy
 - Genom mitochondrialny

Genom jądrowy

Ssaki – $2,5-3,5 \cdot 10^9$ nukleotydów

Człowiek – $3 \cdot 10^9$ nukleotydów

- Ptaki – $9 \cdot 10^8 - 1,1 \cdot 10^9$ nukleotydów
- Płazy – $7 \cdot 10^8 - 1 \cdot 10^{11}$ nukleotydów
- Ryby – $4 \cdot 10^8 - 5 \cdot 10^9$ nukleotydów
- D. melanogaster – $1 \cdot 10^8$ nukleotydów
- Rośliny – $1 \cdot 10^8 - 1 \cdot 10^{11}$ nukleotydów

Genom jądrowy

- DNA genowy (25%)
 - Geny białek
 - Geny kwasów rybonukleinowych
 - Transpozony i retrotranspozony
- DNA pozagenowy (75%)
 - DNA międzygenowy
 - DNA minisatelitarny
 - DNA centromerowy
 - DNA telomerowy

Genom jądrowy

- Sekwencje unikatowe (45% genomu)
 - Geny struktury (białek i RNA)
 - Pseudogeny
- Sekwencje powtarzalne (55% genomu)
 - Rozproszone
 - Transpozony i retrotranspozony
 - Tandemowe
 - Mikrosatelitarne
 - Minisatelitarne
 - Centromerowe
 - Telomerowe

Gen

- Zespół sekwencji DNA niezbędny do uzyskania funkcjonalnej cząsteczki białka lub RNA w procesie ekspresji genu. Składa się z:
 - Sekwencji regulacyjnych
 - Sekwencji kodujących

Gen eukariotyczny

- Sekwencje regulacyjne
 - Promotor
 - Sekwencje wzmacniające
 - Sekwencje wyciszające
 - Terminator transkrypcji
- Sekwencje kodujące
 - Egzony
 - Introny

Gen eukariotyczny

- Występujące w pojedynczej kopii (25-50% genów)
 - Lizozym
- Rodziny genów (50-75% genów)
 - Aktyny (5-30)
 - Keratyny (20)
 - Beta-globiny (5)
 - Pigmenty wzrokowe (4)

Gen eukariotyczny

Gen kodujący sekwencje aminokwasów



Enh – sekwencja wzmacniająca (ewentualnie wyciszająca)

TS – sekwencje ulegające transkrypcji

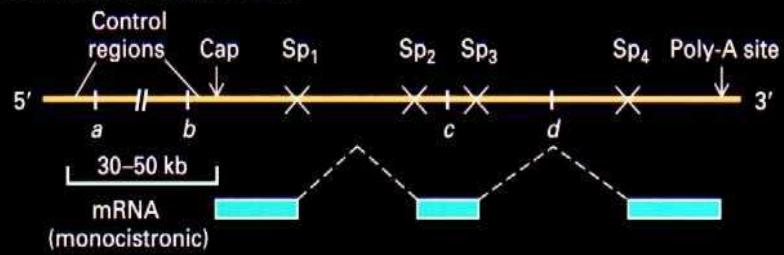
Promotor – sekwencja regulująca ekspresję genu

Geny najczęściej występują w jednej kopii, ale mogą występować w kilku kopiach. Istnieją również rodziny genów, tworzone przez duplikację genu i następnie akumulacji mutacji w jego kopiach. Może to doprowadzić do powstania genów kodujących nowe białka o strukturze zbliżonej do białka genu wyjściowego, ale o nowych funkcjach.

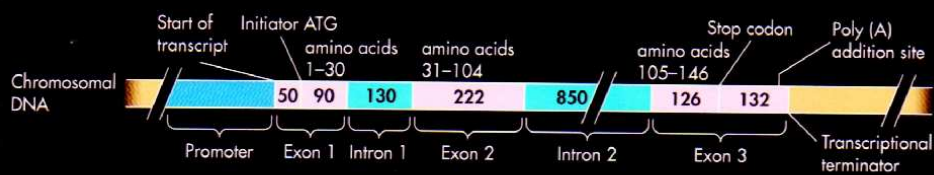
Jeśli mutacje w kopii genu doprowadzą do jego unieczynnienia, to powstaje pseudogen.

Gen eukariotyczny

(b) Simple eukaryotic transcription unit



Gen eukariotyczny



Gen eukariotyczny

Gen rybosomalnego RNA



ETS – początkowa sekwencja transkrybowana

18S – sekwencja 18S RNA

5,8S – sekwencja 5.8S RNA

28S – sekwencja 26S RNA

ITS – wewnętrzne sekwencje transkrybowane

NTS – końcowa sekwencja nie transkrybowana

Gen występuje w wielu kopiach ułożonych tandemowo (jedna za drugą). Pierwotny transkrypt zawiera wszystkie sekwencje z wyjątkiem NTS. W jąderku z pierwotnego transkryptu wycinane są sekwencje ETS i ITS i tworzone są dojrzałe cząsteczki 18S, 5.8S i 26S RNA rybosomalnych.

Gen eukariotyczny

Gen małych rybosomalnych RNA



TS – sekwencje ulegające transkrypcji

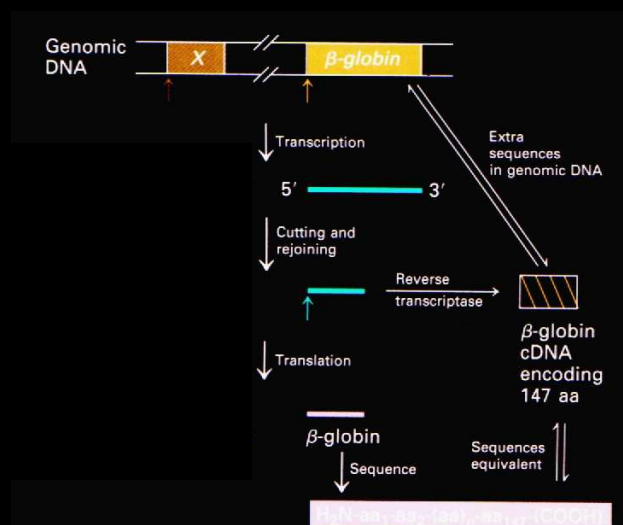
Promotor – sekwencja regulująca ekspresję genu

Gen występuje w wielu kopiach ułożonych tandemowo (jedna za drugą).

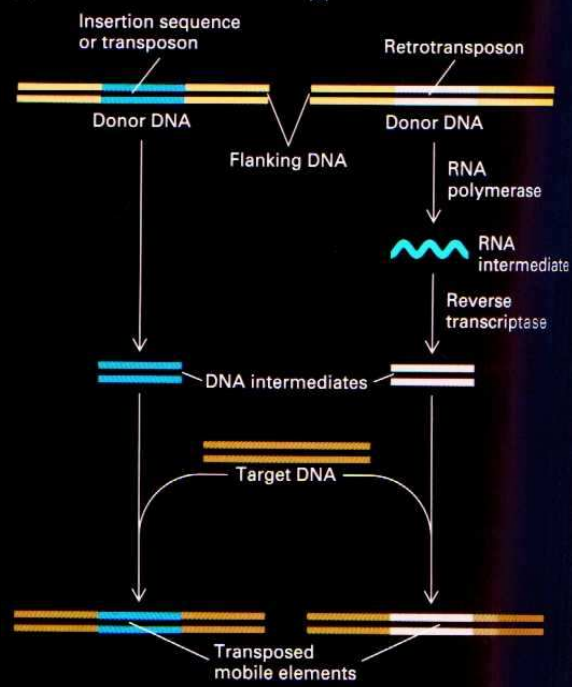
Genom jądrowy - pseudogeny

- Pseudogeny nieprzetworzone – utworzone kopie genów, które w następstwie akumulacji mutacji uległy inaktywacji
- Pseudogeny przetworzone – sekwencje odpowiadające sekwencjom transkryptów, włączone do genomu na skutek odwrotnej transkrypcji i integracji utworzonego DNA. Są nieaktywne na skutek braku sekwencji regulacyjnych (promotora)

Genom jądrowy - pseudogen



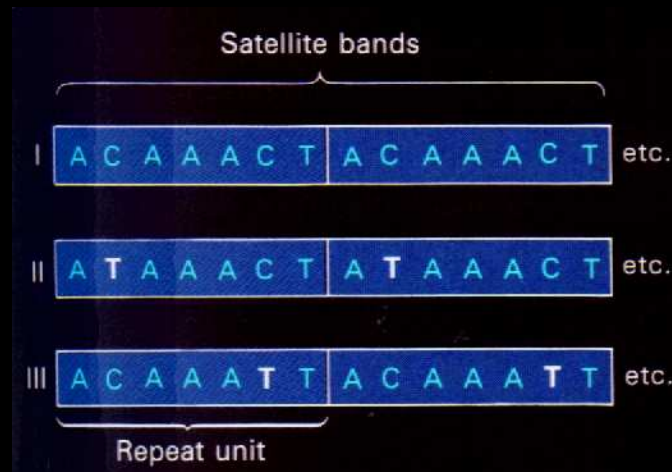
Genom jądrowy – transpozony i retrotranspozony



Transpozony i retrotranspozony

- THE (transposon-like human element)
- SINE
 - MIR (mammalian interspersed element)
 - Alu (5×10^5 kopii na genom)
- LINE
 - L1 (KpnI, LINE-1, L1Hs)
 - L2Hs

Genom jądrowy – sekwencja powtarzalna



Sekwencje minisatelitarne

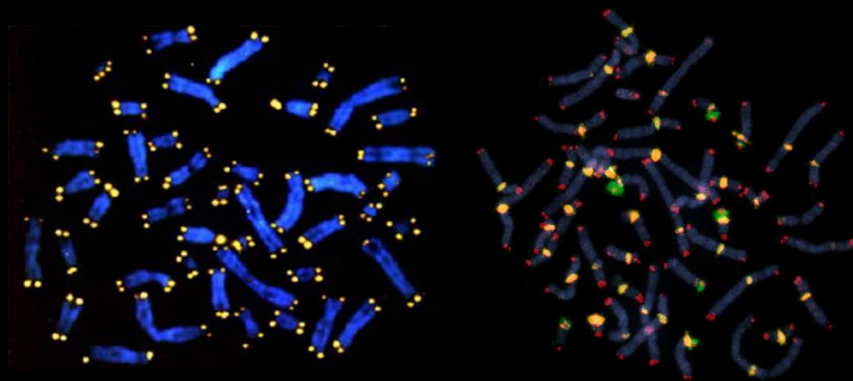
```

5'---- CGCCTCGGCCTCCCAGAGTGCTGAGATTACAGGCGTGAACCACCATGCCTAGCCGTTAGCTCCCA
CTTATGAGTGAGAACAGGTGATGTTTGGTTTTCCATTCTGAGTTACTTTACCCAGAATTGTTGT
CTCCAATCTCATCGAGGTCTCTGCGAATGCCAGTAATTCATTCTTTTATGGCTAAGTAGTATT
CCATCGTATATATACATATACATATATATGTATACACACATATACATATATATGTATACACACAT
ATACATATATATGTATACACACATATACATATATATGTATACACACATATACATATATATGTATA
CACACATATACATATATATGTATACACACATATACATATATATGTATACACACATATACATATAT
ATGTATACACACATATACATATATATGTATACACACATATACATATATATGTATACACACATATA
CATATATATGTATACACACATATACATATATATGTATACACACATATACATATATATGTATACAC
ACATATACATATATATGTATACACACATATACATATATATGTATACACACATATACATATATATG
TATACACACATATACATATATATGTATACACACATATACATATATATGTATACACACATATACATA
TATATGTATACACACATATACATATATATGTATACACACATATACATATATATGTATACACACAT
ATACATATATATGTATACACACATATACATATATATGTATACACACATATACATATATATACATATA
TACACAAACACACATGCACCGCACTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGGAGATGGGAGTCTCACTCTAT
CACCAGGCTGGAGTGCAGTGGTGTGATCTTGCGTCACTGCAACCTCTGTCTCCTGGGTTCAGCT
ATTCTCCTGCTTCAGCCTCCTGAGTAGCTGGGATTACAGGTGCTCACCACCATGCCAGCTAATT
TTTGTATTTTTACCATGTTGGCCAGGATGATCTCCATCTCCTGACCTCCTGATCCTCCTGCCTTG
GGGTCCCAAAGTGCAGGGATTGCAGGCATGAGCCACTGCATGTGGCCACACCACACTTCCTTTAT
CCACTTGTTGATGGATGGGCATTTGTGTTGAAAAGAAGTCATCTCTGTTTTCTTTCCCTGAACG----3'
    
```

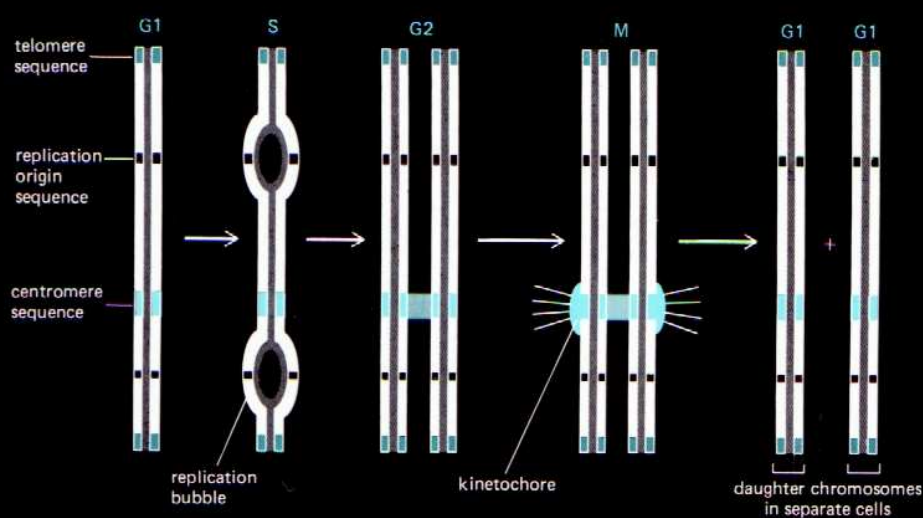
← CTTTTTATGGCTAAGTAGTATTCCATCGT →
 ← TTCAGTAGAGACAAAAAGAAAGGGACTTGC →

Amorces

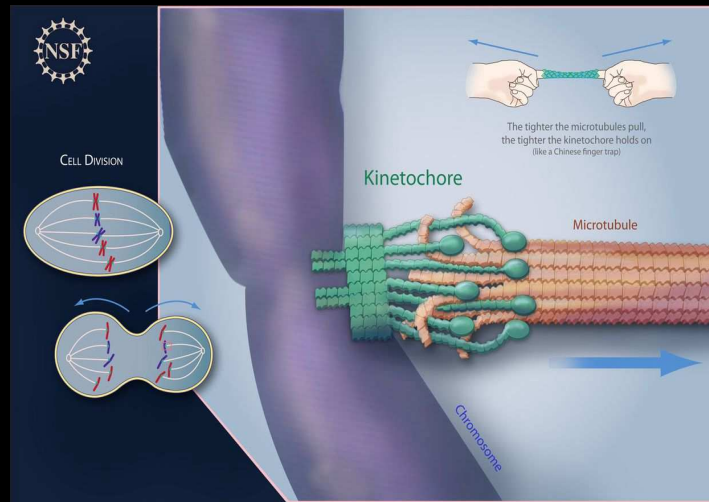
Genom jądrowy – sekwencje powtarzalne



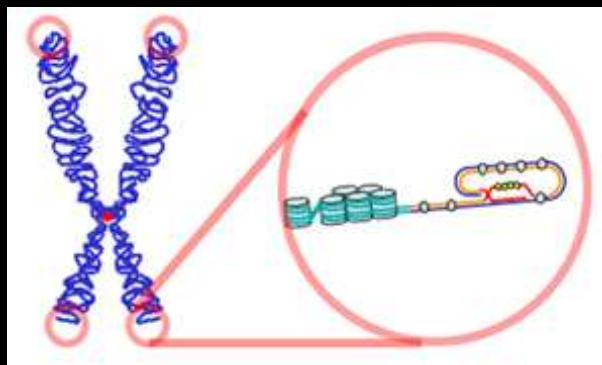
Chromosom jako cząsteczka DNA



Chromosom jako cząsteczka DNA

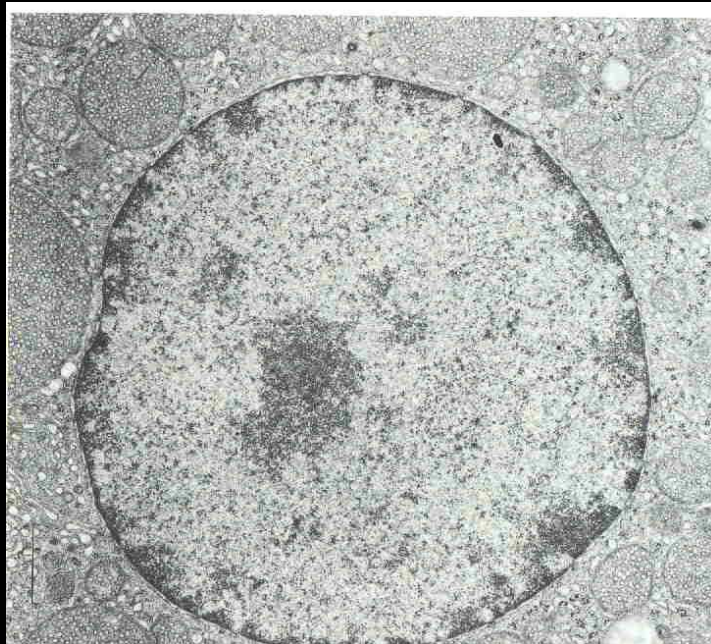
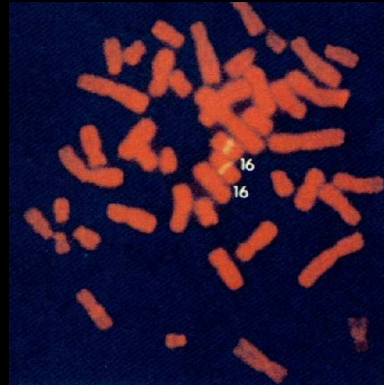


Chromosom jako cząsteczka DNA

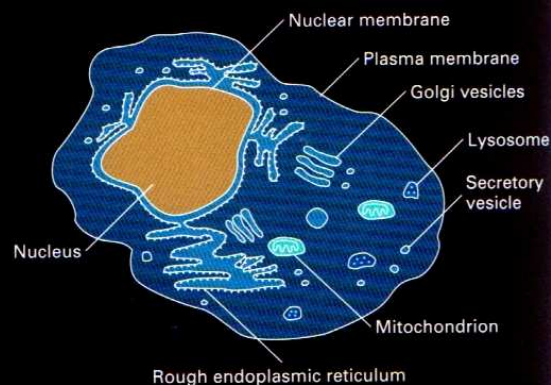


Genom eukariotyczny

- Pojedynczy zestaw chromosomów zawierających geny:
 - Genom haploidalny
 - Genom diploidalny
 - Genom triploidalny
 - itd.



Chromatyna

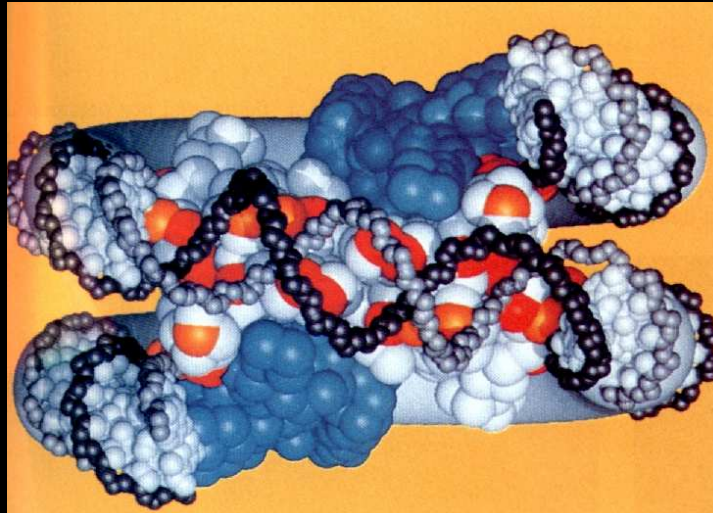


- Komplex składający się z DNA, białek histonowych i niehistonowych znajdujący się w jądrze komórkowym.

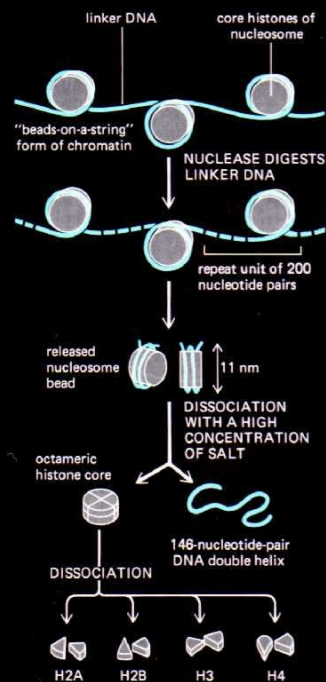
Czynniki umożliwiające upakowanie DNA w komórce eukariotycznej

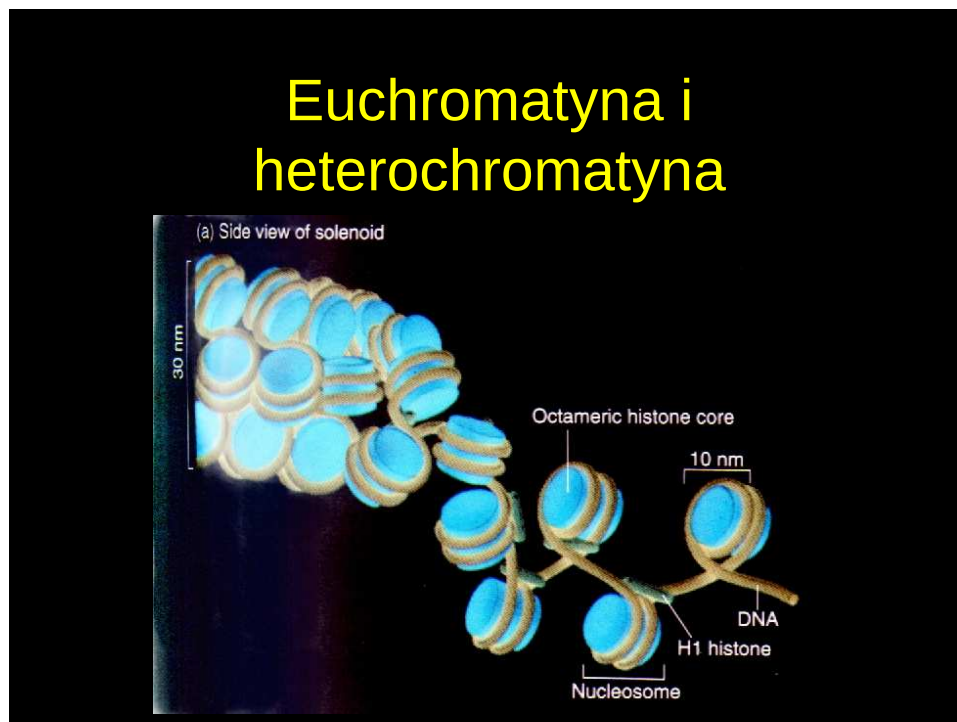
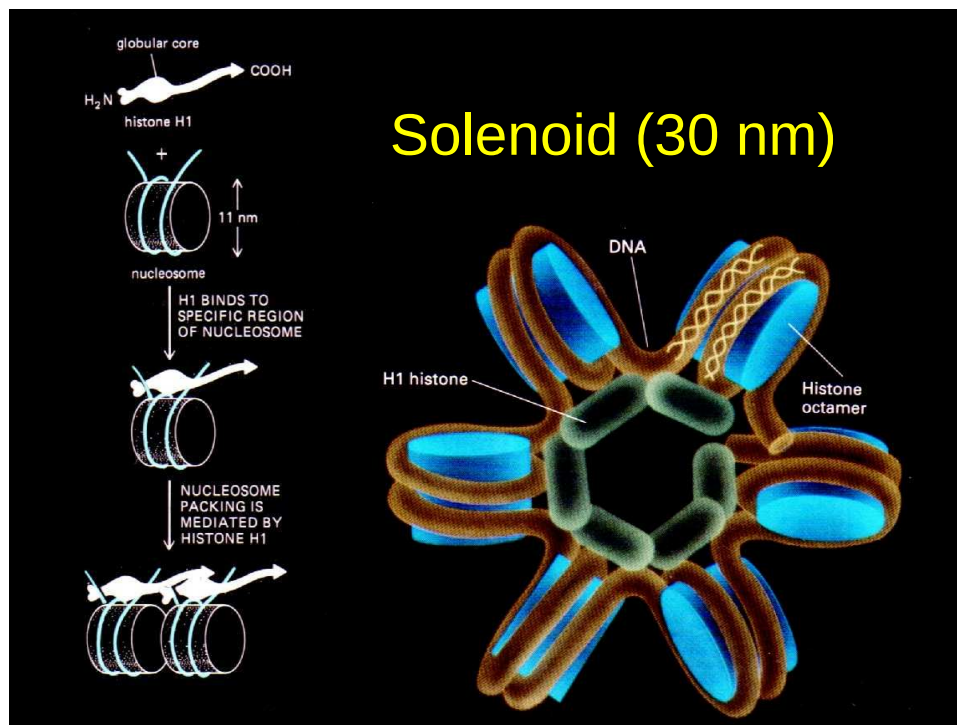
- Białka histonowe
 - Umożliwiają wygięcie cząsteczki DNA
 - Neutralizują ujemny ładunek DNA
 - H1, H2A, H2B, H3, H4
- Białka niehistonowe
 - Topoizomerazy - umożliwiają zachowanie porządku w jądrze komórkowym
 - Topoizomeraza I
 - Topoizomeraza II
 - Inne (topoizomeraza III, p53)
 - Białka macierzy jądrowej

Nukleosom

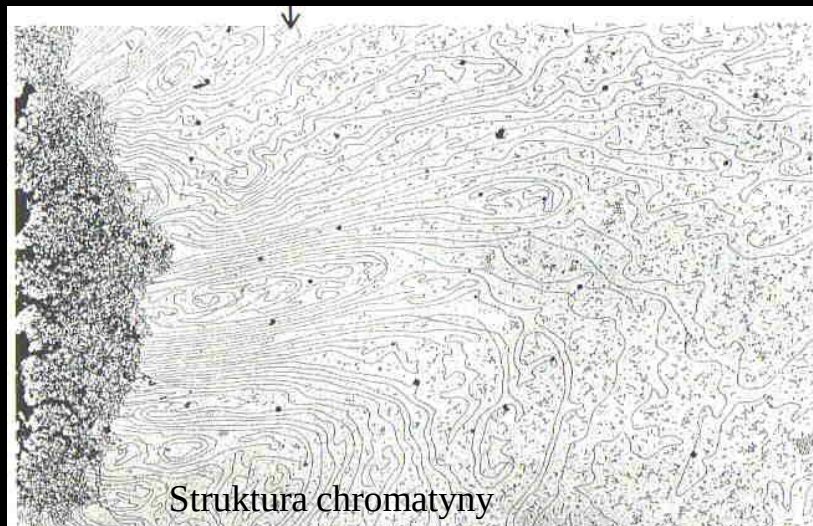
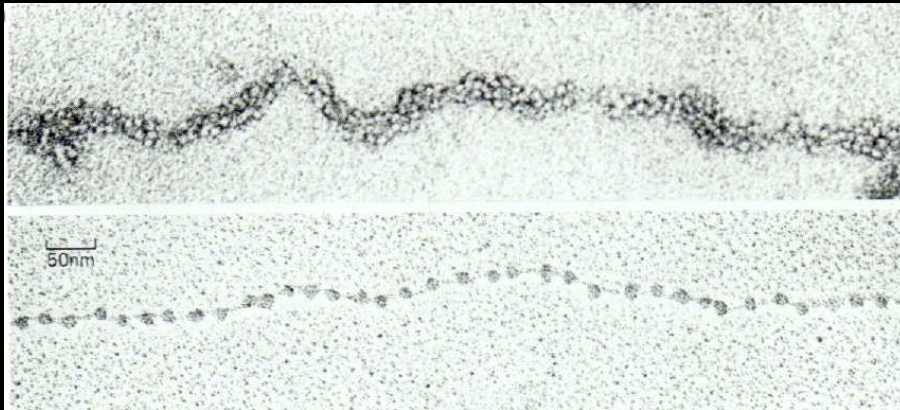


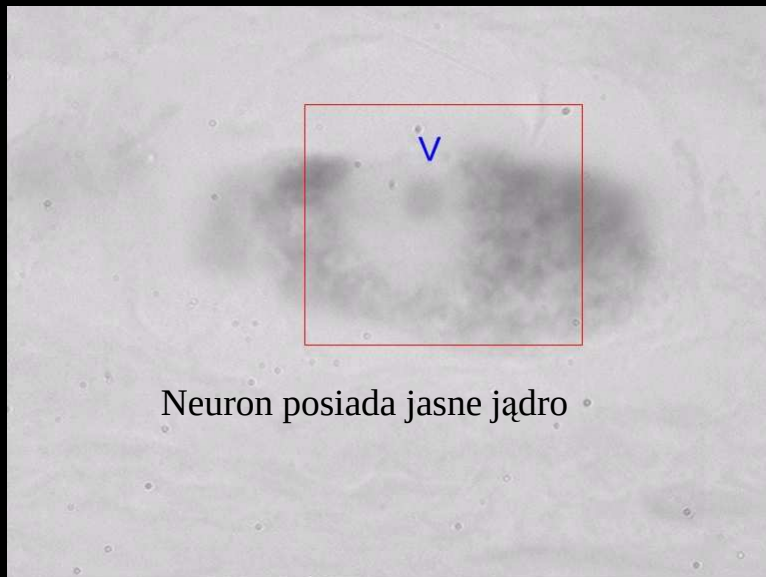
Nukleosom (10 nm)



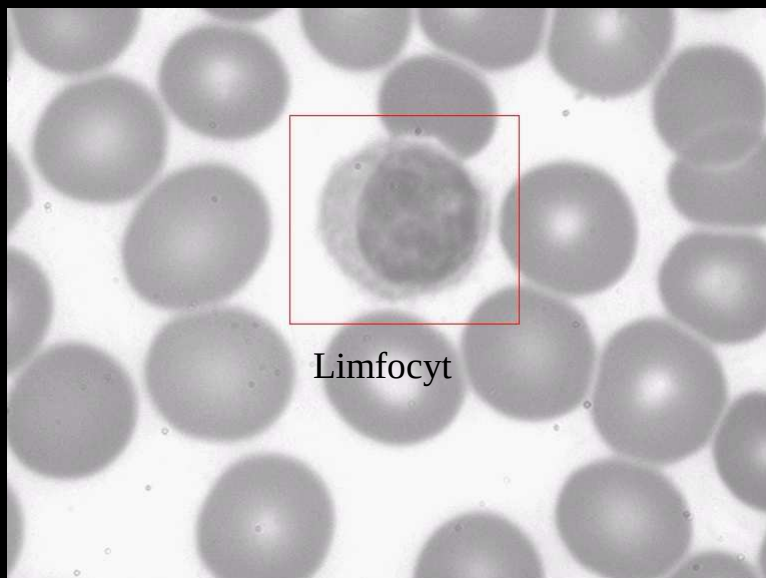


Heterochromatyna i euchromatyna



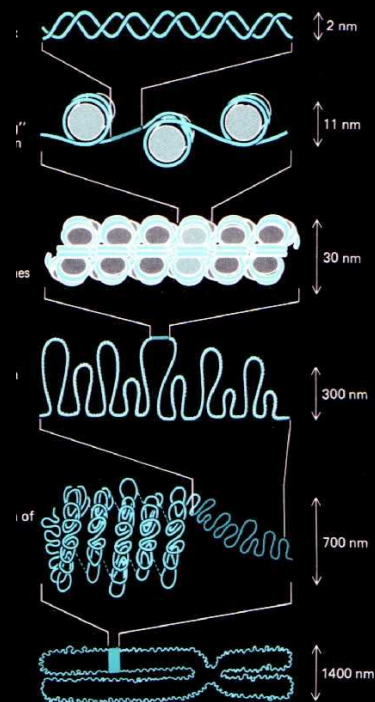


Neuron posiada jasne jądro

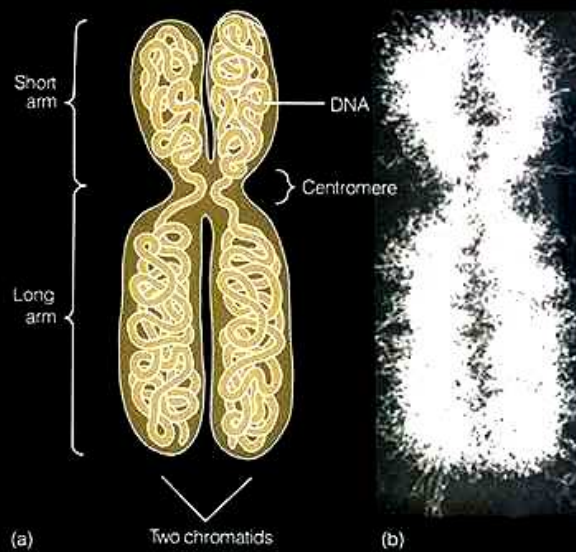


Limfocyt

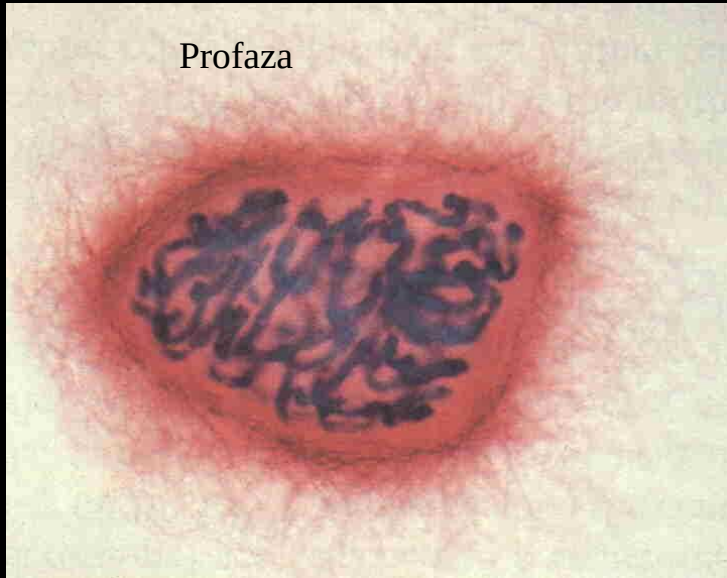
Dalsze stopnie organizacji



Chromosom metafazalny



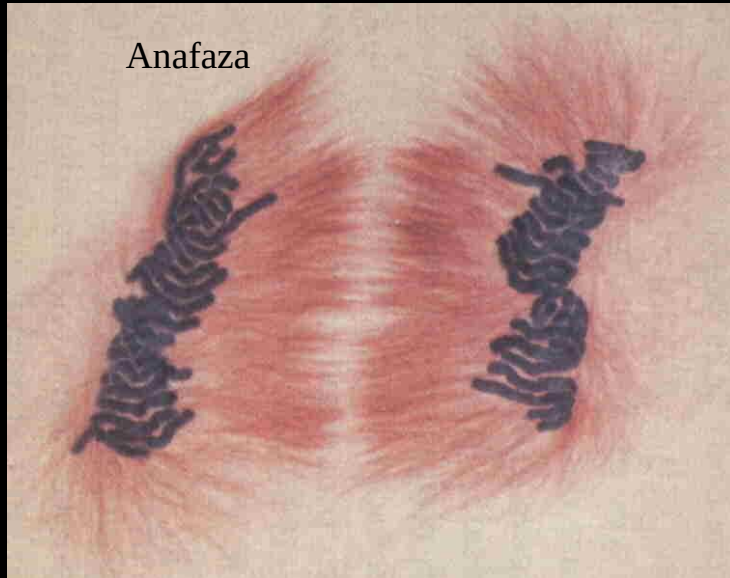
Profaza



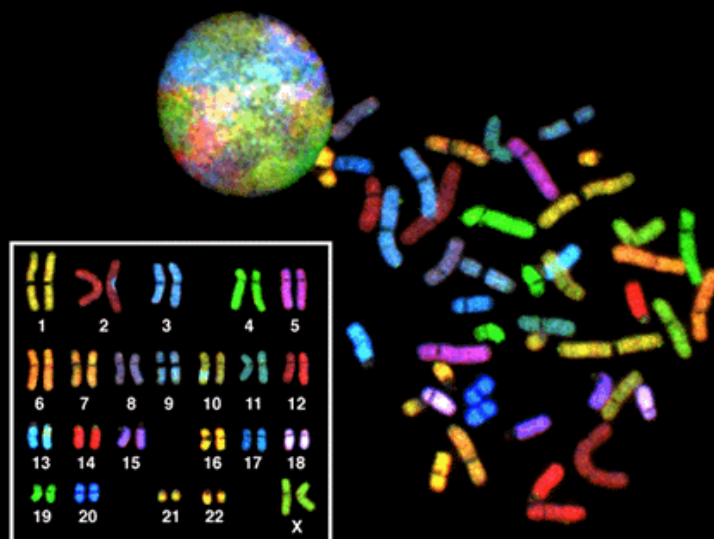
Metafaza

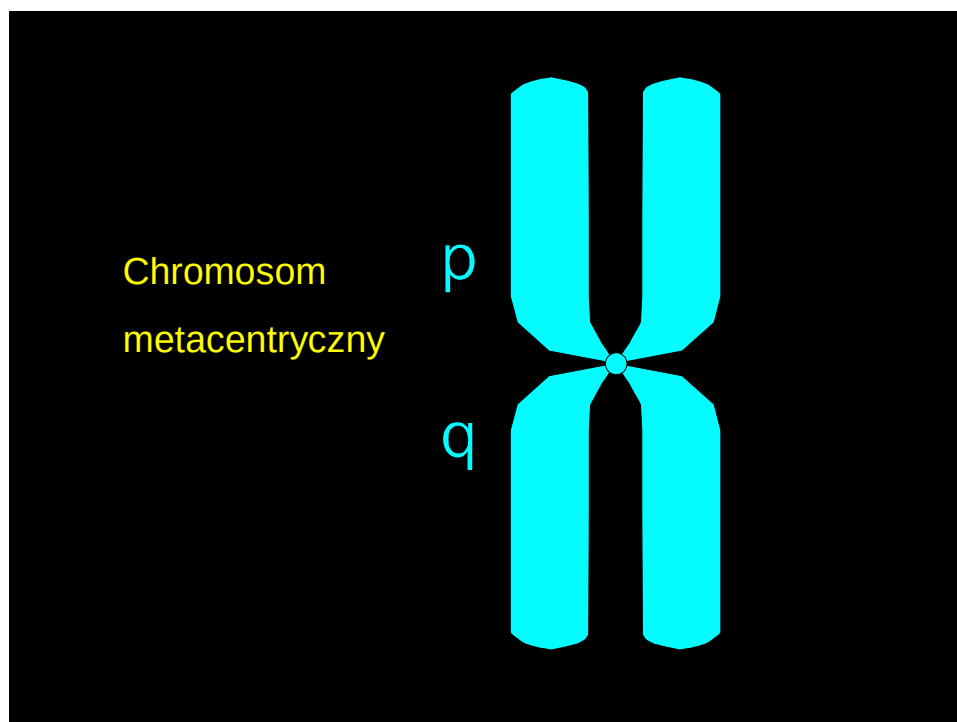
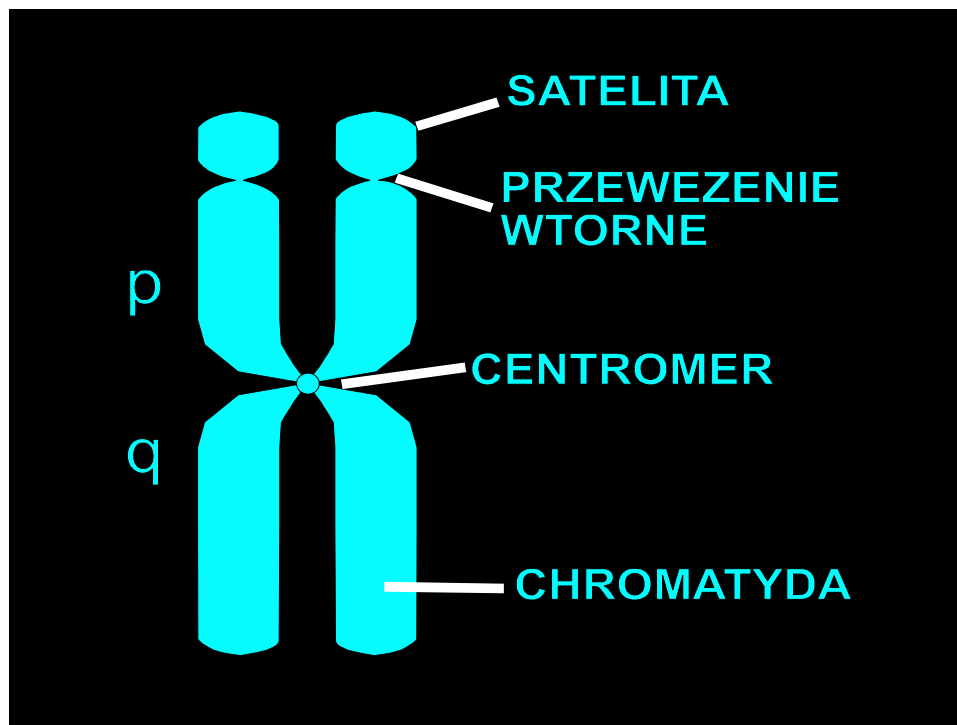


Anafaza



Chromosomy w jądrze interfazowym



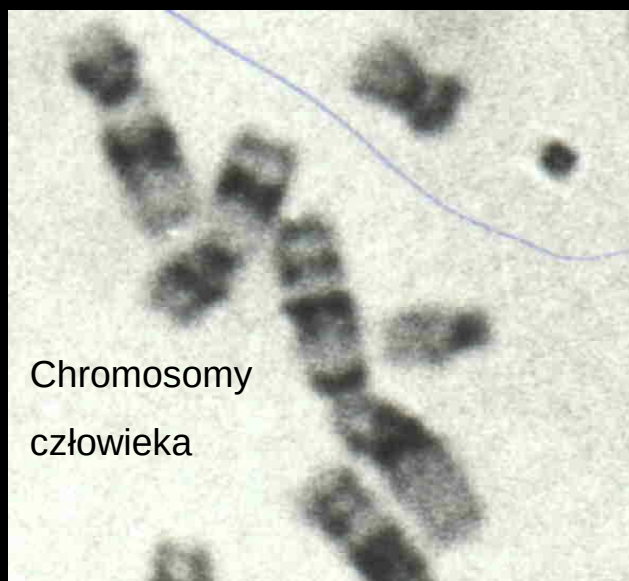


Chromosom
submetacentryczny



Chromosom
akrocentryczny



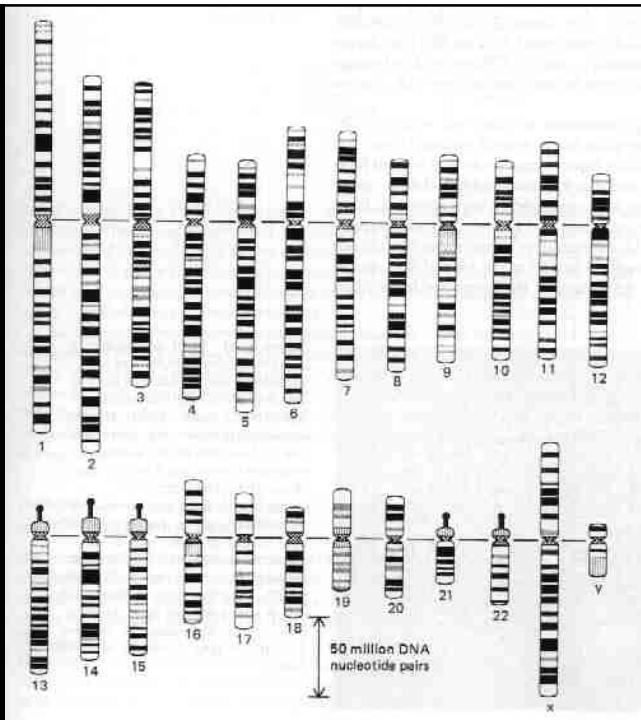


Chromosomy
człowieka

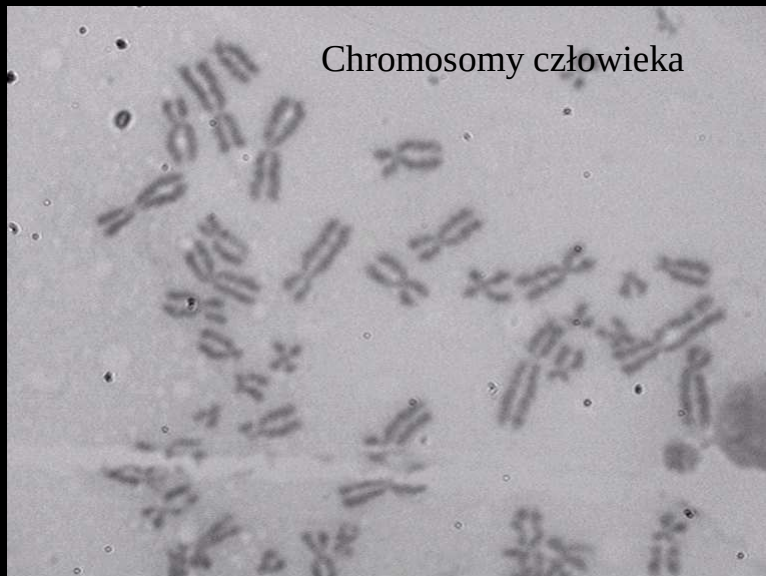
Liczba chromosomów u różnych gatunków ssaków

Szczur wędrowny	42
Mysz domowa	40
Królik domowy	44
Kot domowy	38
Pies domowy	78
Świnia domowa	38
Koń	64
Owca	54
Bydło	60
Koza	60

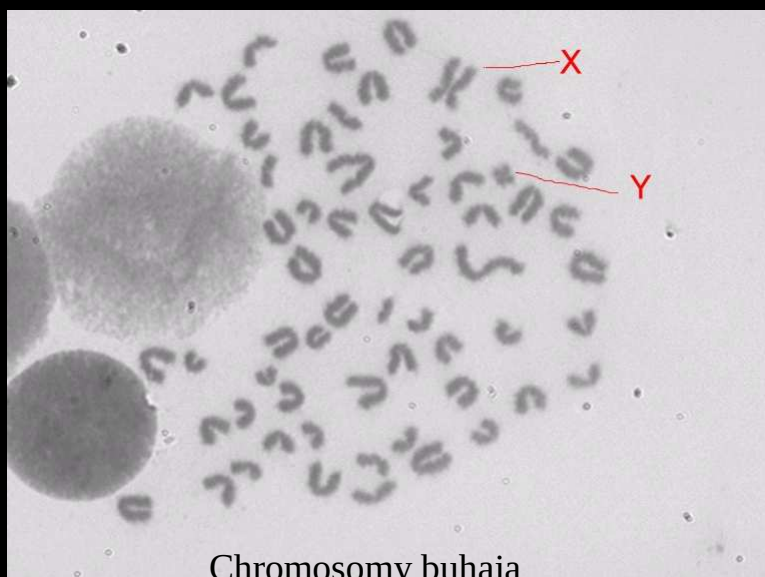
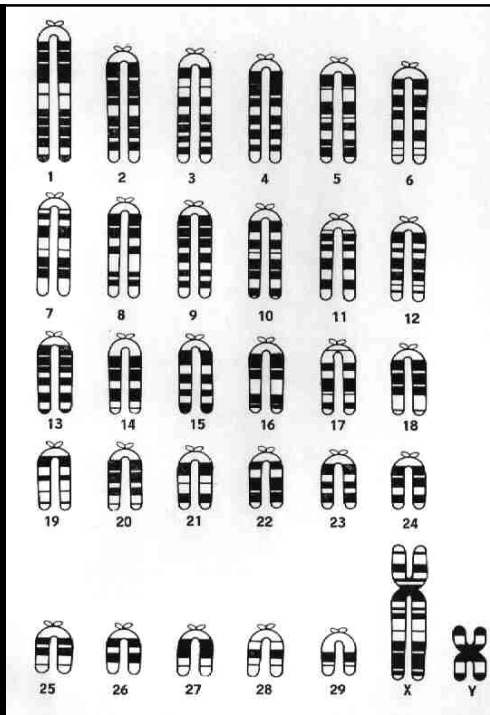
Kariotyp
człowieka
46, XY



Chromosomy człowieka



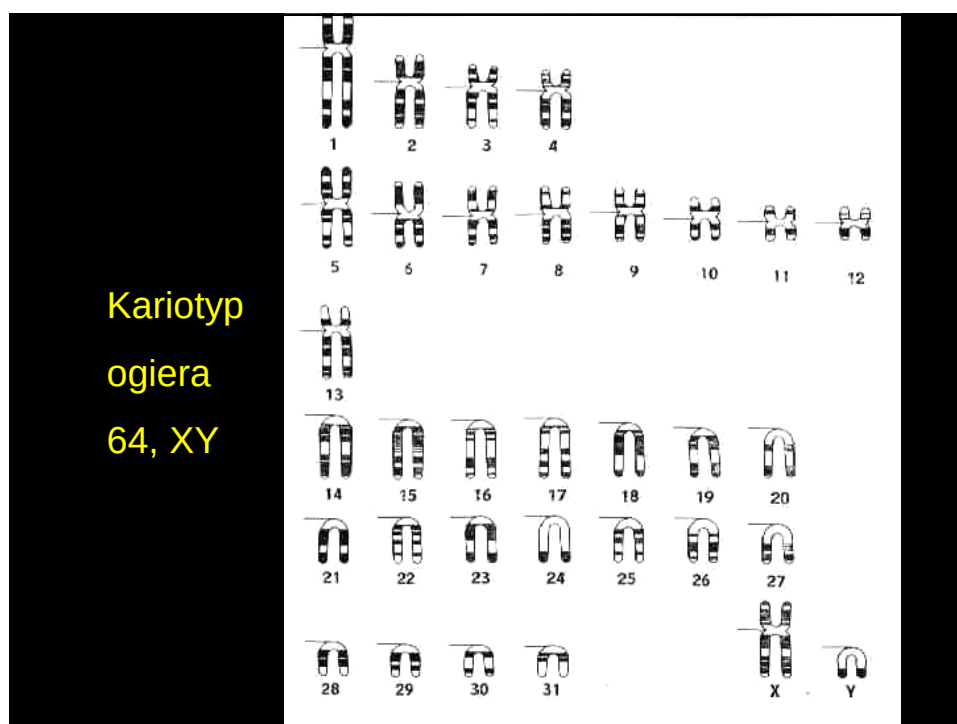
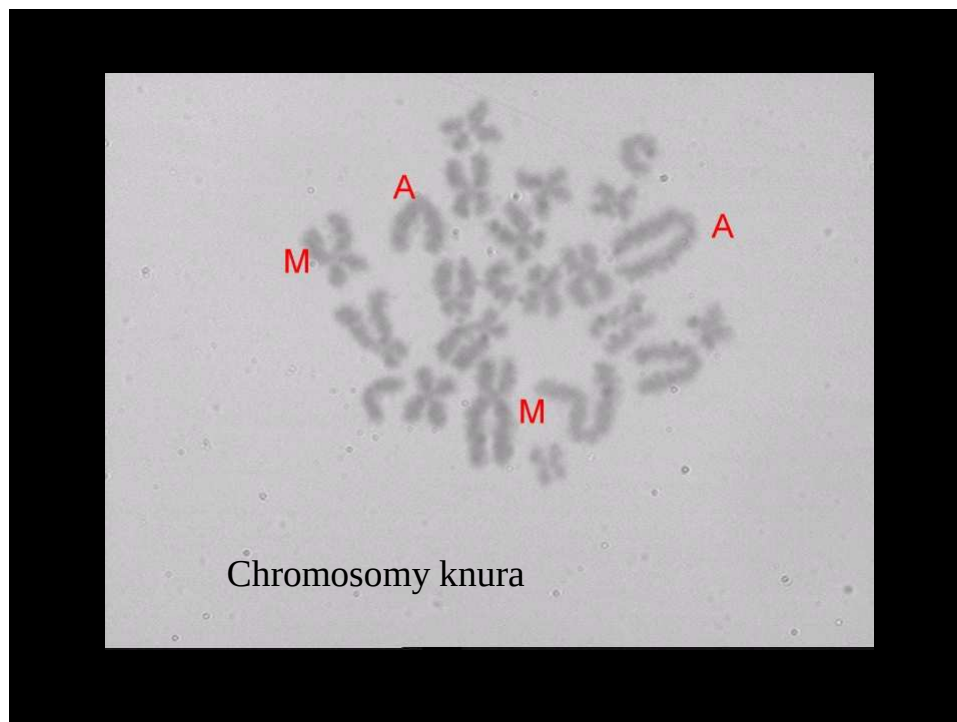
Kariotyp
buhaja
60, XY



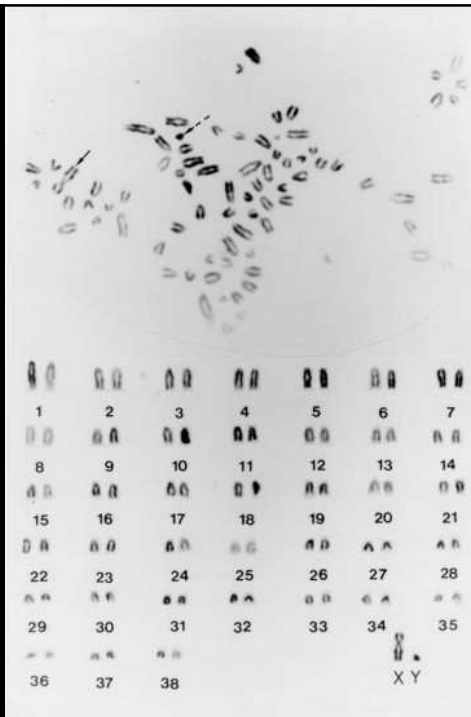
Chromosomy buhaja

Figure 1 is a schematic representation of the human genome, showing the distribution of 100 genes. The genome is divided into 22 chromosomes (1-22) and the X and Y chromosomes. Genes are represented by vertical bars of varying heights, indicating their relative size. The genes are numbered 1 to 100. The distribution is as follows:

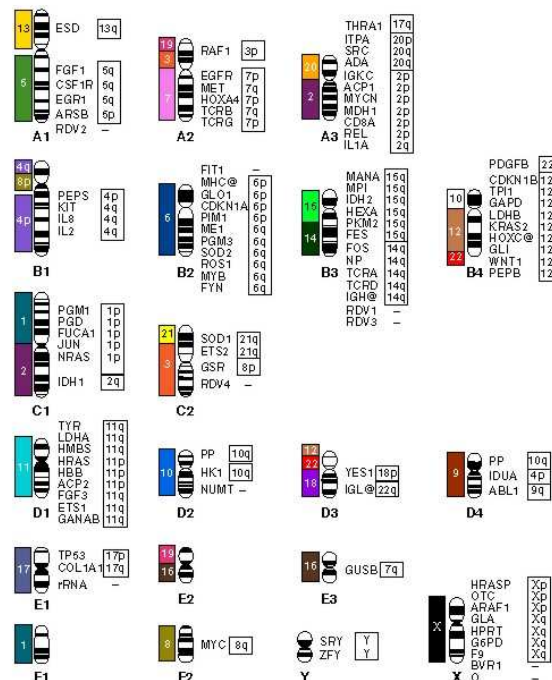
- Chromosome 1: 1-10
- Chromosome 2: 11-20
- Chromosome 3: 21-30
- Chromosome 4: 31-40
- Chromosome 5: 41-50
- Chromosome 6: 51-60
- Chromosome 7: 61-70
- Chromosome 8: 71-80
- Chromosome 9: 81-90
- Chromosome 10: 91-100
- Chromosome 11: 101-110
- Chromosome 12: 111-120
- Chromosome 13: 121-130
- Chromosome 14: 131-140
- Chromosome 15: 141-150
- Chromosome 16: 151-160
- Chromosome 17: 161-170
- Chromosome 18: 171-180
- Chromosome 19: 181-190
- Chromosome 20: 191-200
- Chromosome 21: 201-210
- Chromosome 22: 211-220
- X chromosome: 221-230
- Y chromosome: 231-240



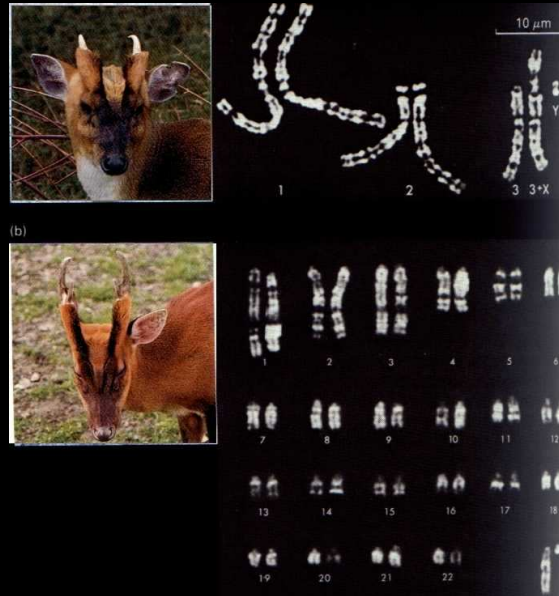
Kariotyp
psa
78, XY



Kariotyp
kota
38, XY



Kariotyp (kariogram)



Mapowanie genomów

- Mapy genetyczne – pokazują względną lokalizację specyficznych markerów DNA wzdłuż chromosomów. Markery muszą być polimorficzne, a więc występować w populacji w wielu wersjach.
- Mapy genetyczne są przydatne m. in. do lokalizowania genów, w tym genów letalnych, na podstawie badania ich sprzężenia z markerami o znanej lokalizacji na chromosomie.

Mapowanie genomów

- Mapy cytogenetyczne - mapy fizyczne o małej rozdzielczości – lokalizacja markerów genetycznych w stosunku do prążków widocznych na chromosomach metafazalnych. Ze względu na to, że jeden prążek cytogenetyczny obejmuje średnio 20 Mbp, mapy te są mało dokładne i najczęściej tworzone były na początkowych etapach mapowania genomów.

Mapowanie genomów

- Mapy kontigów - mapy fizyczne o dużej rozdzielczości – powstają w wyniku analizy wielu, częściowo pokrywających się, klonów (np. YAC) zawierających fragmenty genomowego DNA. Wykrycie w tych klonach sekwencji unikalnych (STS) umożliwia odpowiednie uszeregowanie tych klonów i odtworzenie ciągłości cząsteczki DNA. W tego typu mapach lokalizacja markerów pokazana jest na tle fizycznie istniejącej cząsteczki DNA.

Mapowanie genomów

- Sekwencjonowanie genomu – określenie sekwencji nukleotydów cząsteczek DNA wchodzących w skład chromosomów. Sekwencjonuje się genom konkretnego osobnika (osobników). Dokładność sekwencji określona jest przez tzw. „pokrycie”. Parametr ten mówi o tym ile razy każdy nukleotyd sekwencji DNA został znaleziony w niezależnie sekwencjonowanych klonach DNA. Zgrubne sekwencjonowanie genomu charakteryzuje się pokryciem ok. 3,0, natomiast dokładne sekwencjonowanie musi charakteryzować się pokryciem 9,0-10,0.

Znaczenie mapowania i sekwencjonowanie genomów

- W hodowli zwierząt – umożliwia zidentyfikowanie genów ważnych z punktu widzenia hodowlanego – QTL, genów o dużym efekcie, itd. Wspomaga pracę nad doskonaleniem genetycznym ras. Umożliwia identyfikację genów o charakterze niekorzystnym.

Znaczenie mapowania i sekwencjonowanie genomów

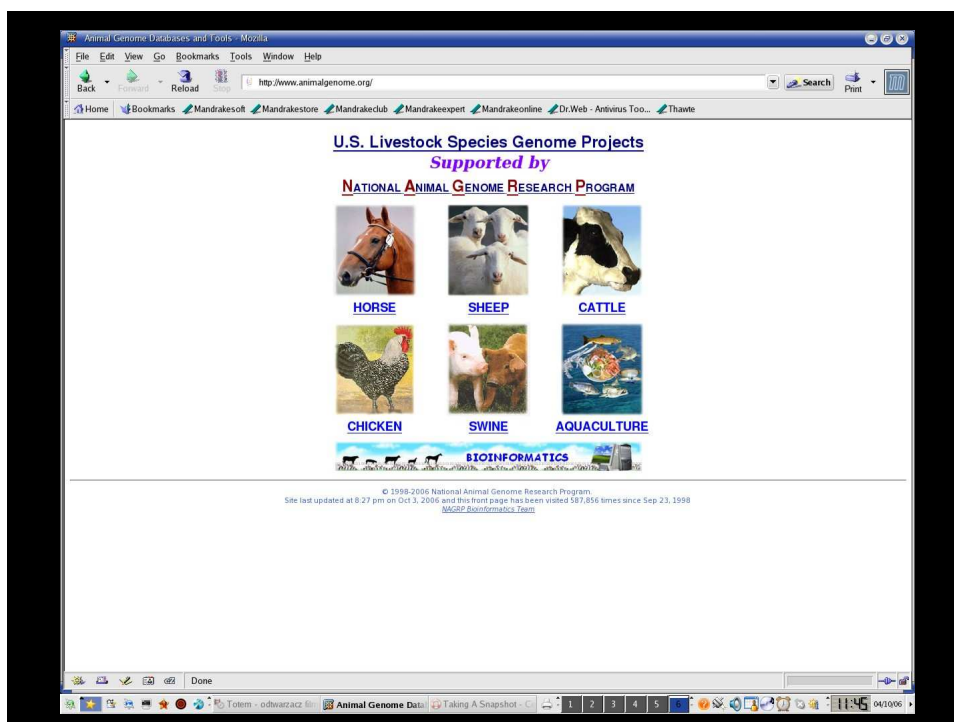
- W hodowli zwierząt – umożliwia zidentyfikowanie genów ważnych z punktu widzenia hodowlanego – QTL, genów o dużym efekcie, itd. Wspomaga pracę nad doskonaleniem genetycznym ras. Umożliwia identyfikację genów o charakterze niekorzystnym.

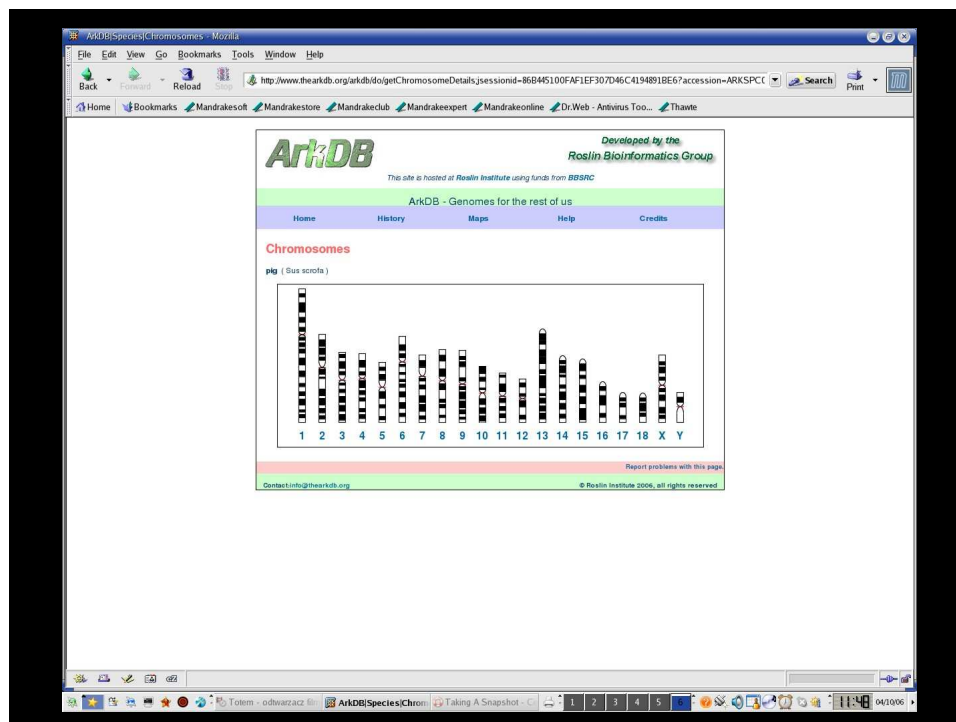
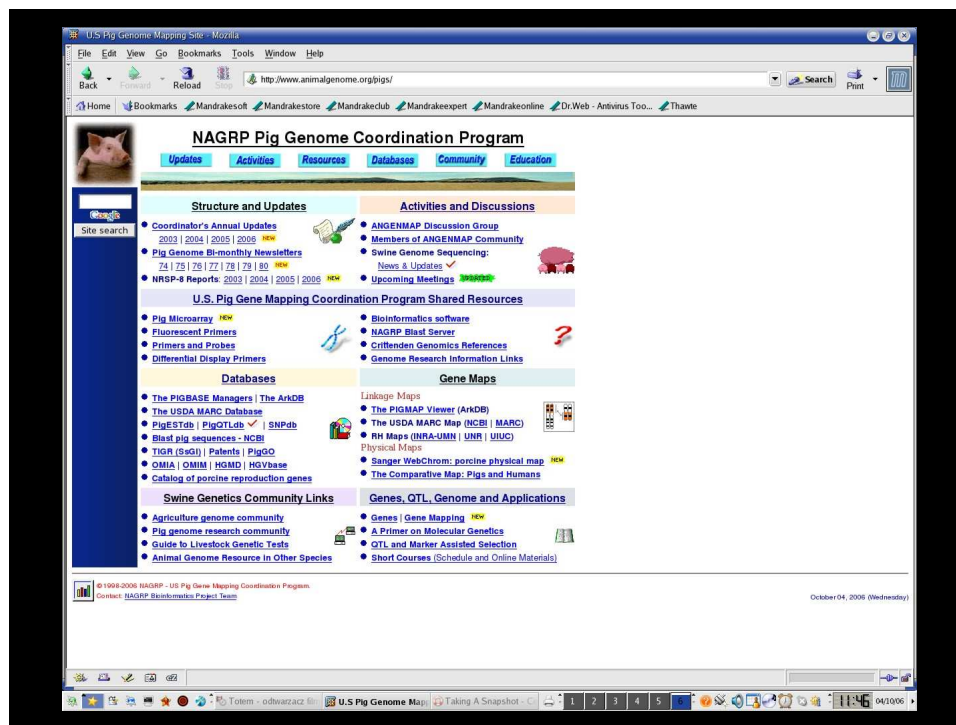
Projekty mapowania i sekwencjonowania genomów

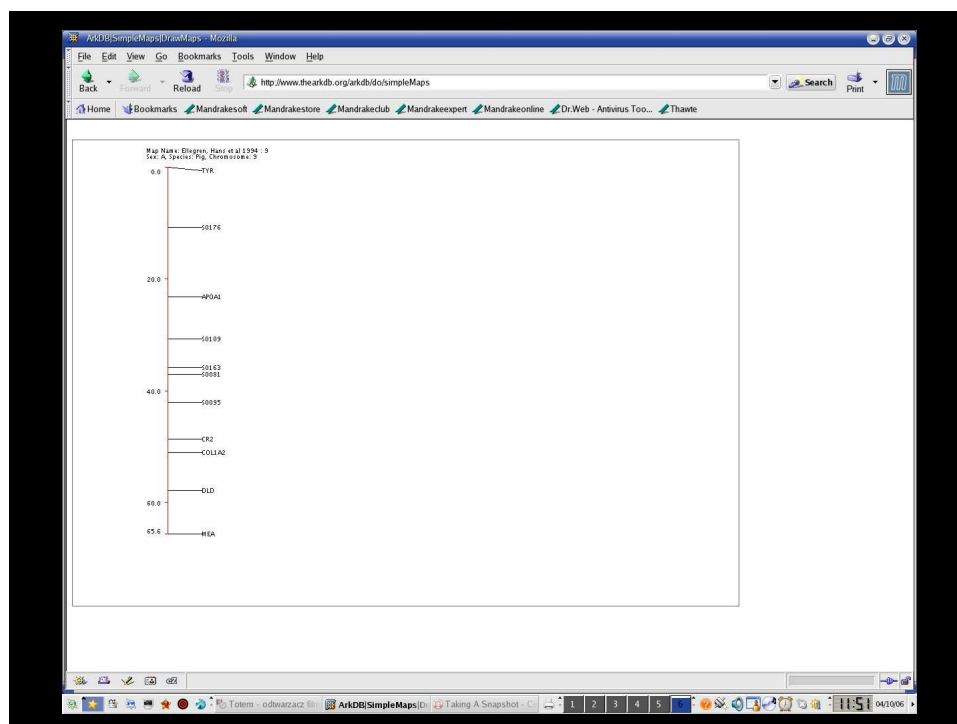
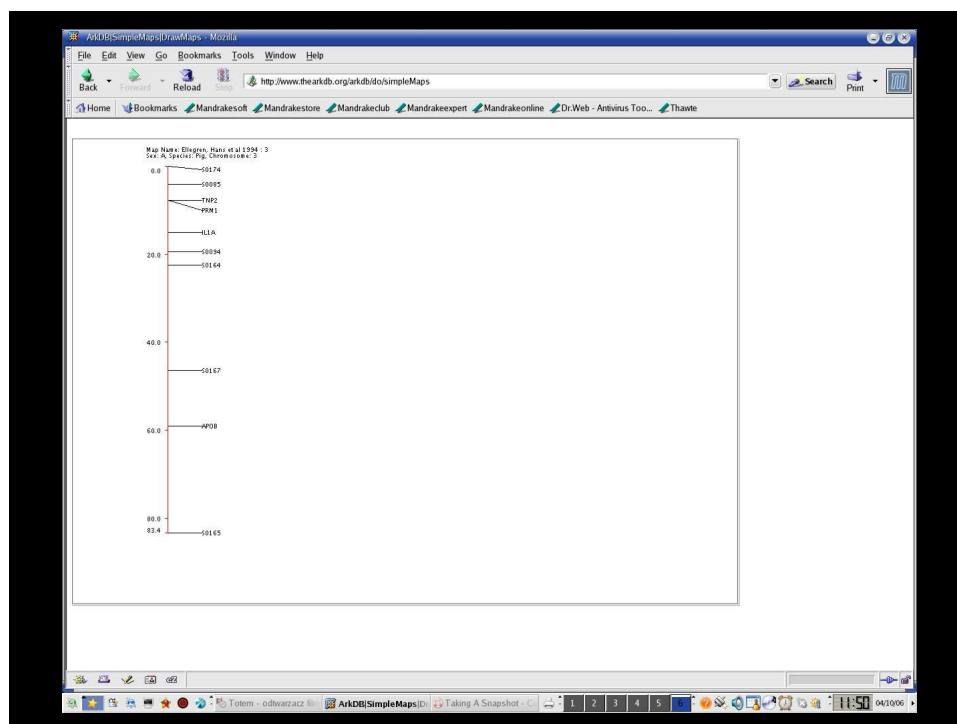
- Human Genome Project (1988) – James Watson
 - Mapowanie chromosomów
 - Mapy genetyczne
 - Mapy fizyczne
 - Sekwencjonowanie DNA

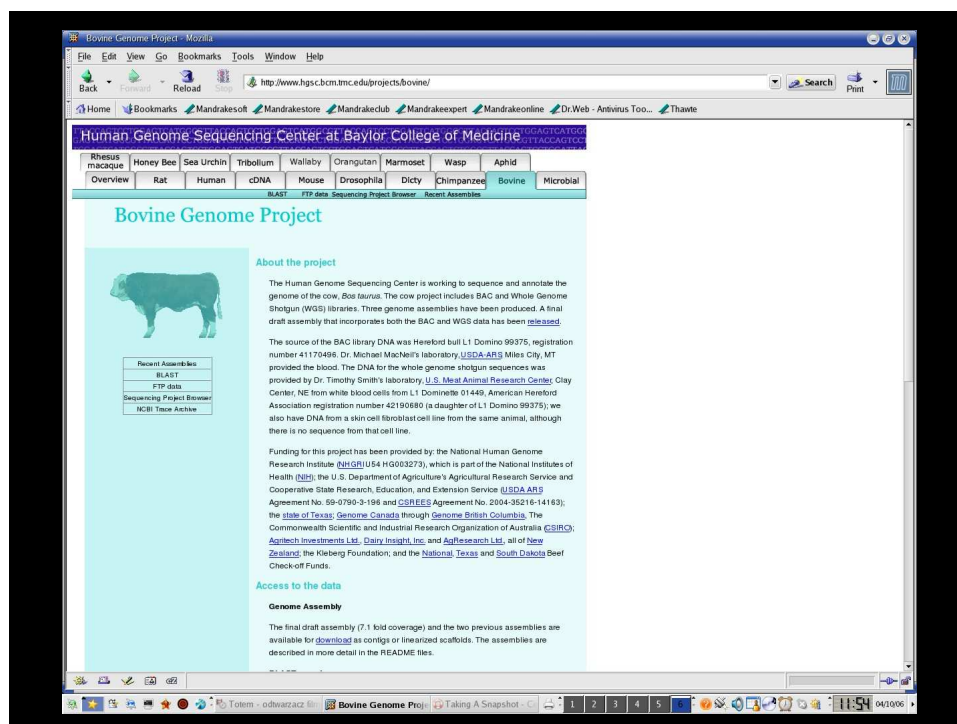
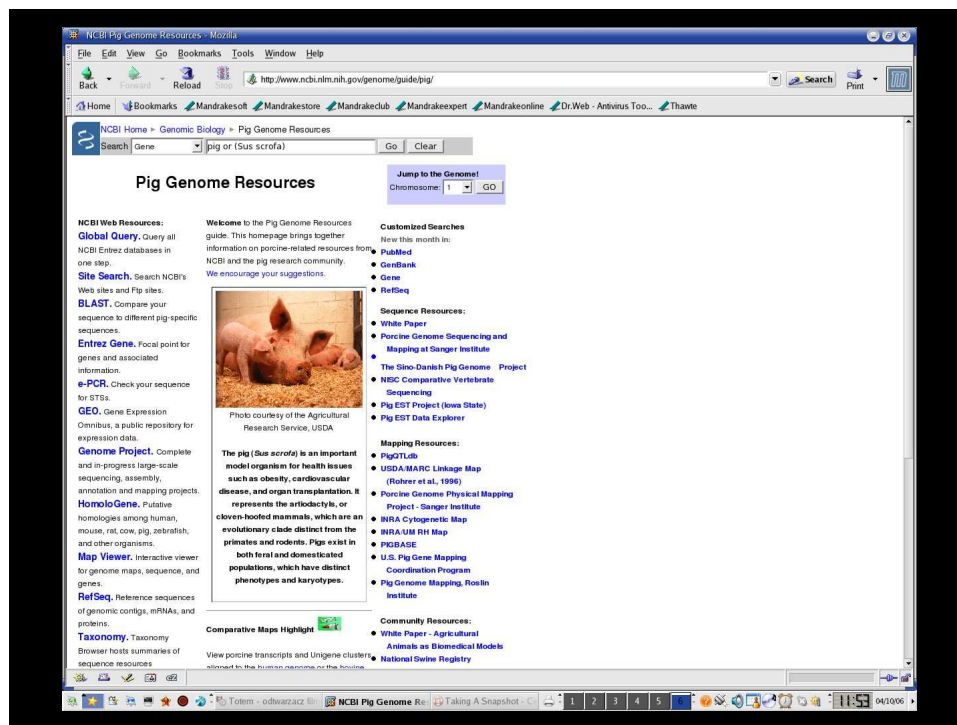
Projekty mapowania i sekwencjonowania genomów

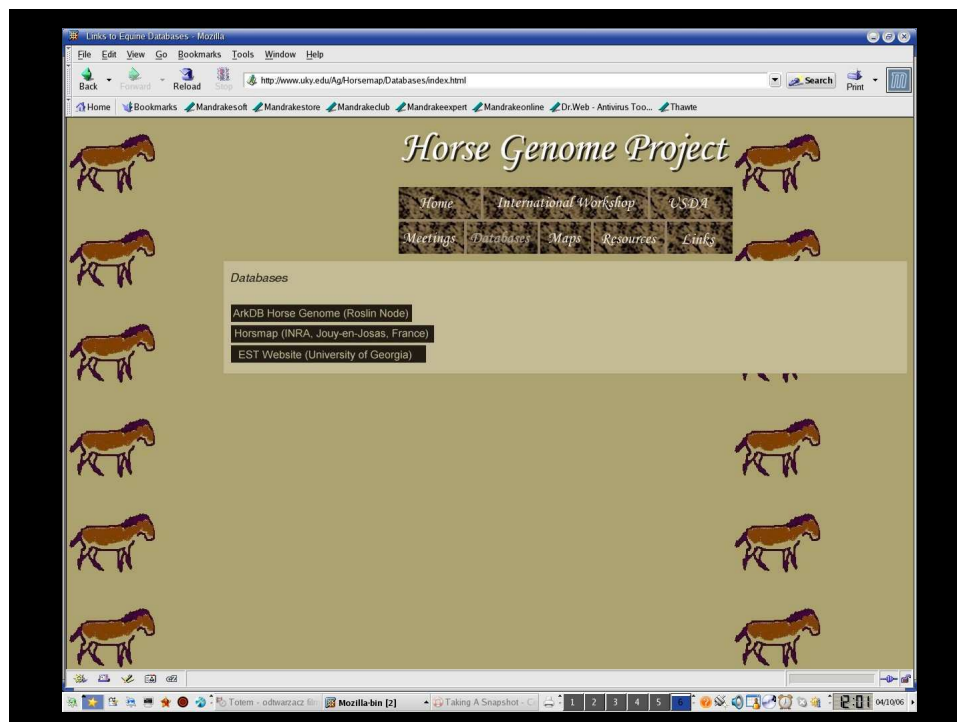
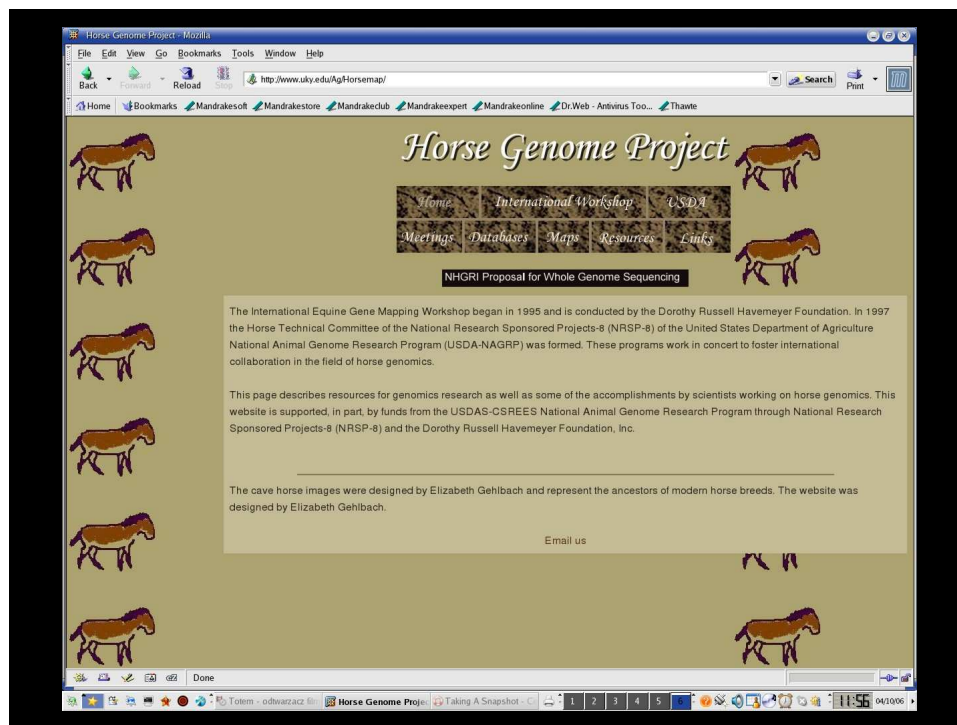
- PigMap (1991) – mapowanie i sekwencjonowanie genomu świni domowej
- BovMap (1992) mapowanie i sekwencjonowanie genomu bydła
- Horse Genome Project (1995)
- Cat Genome Project
- Dog Genome Project

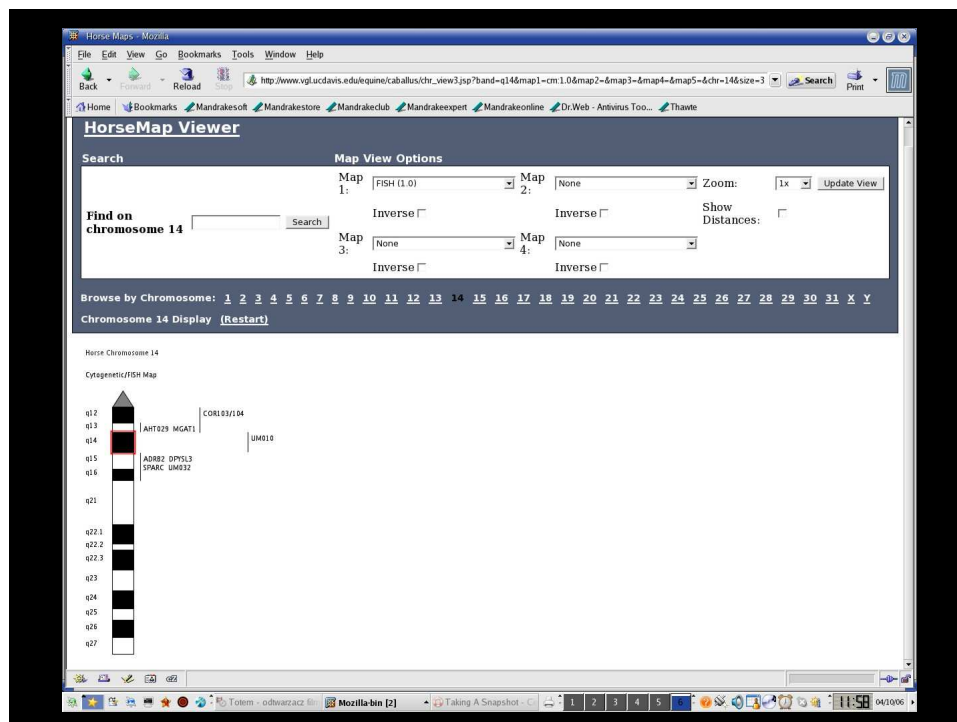
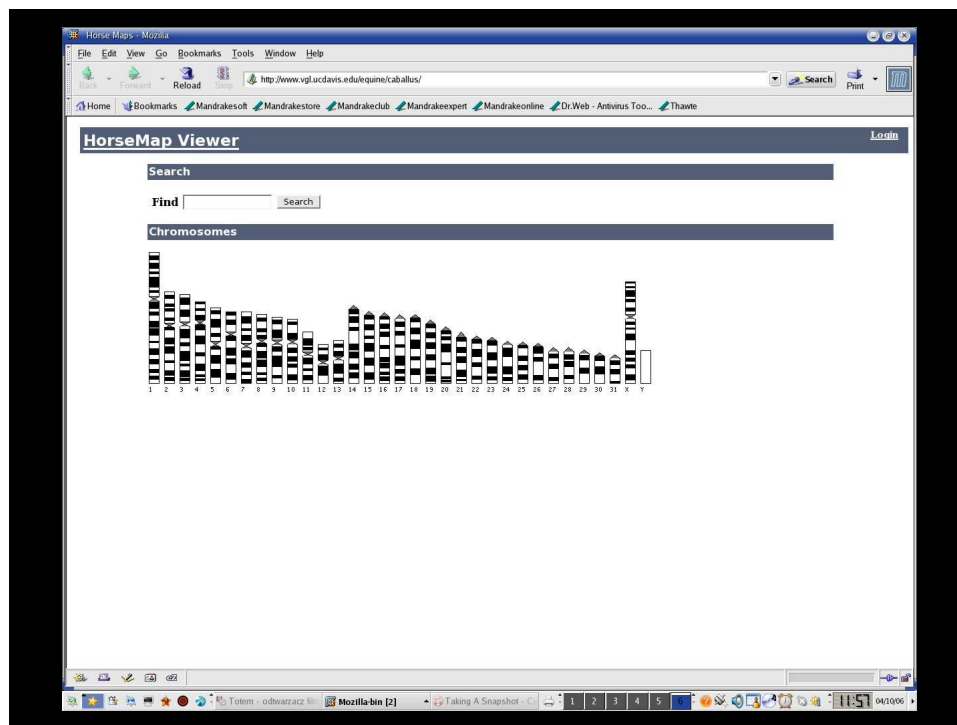


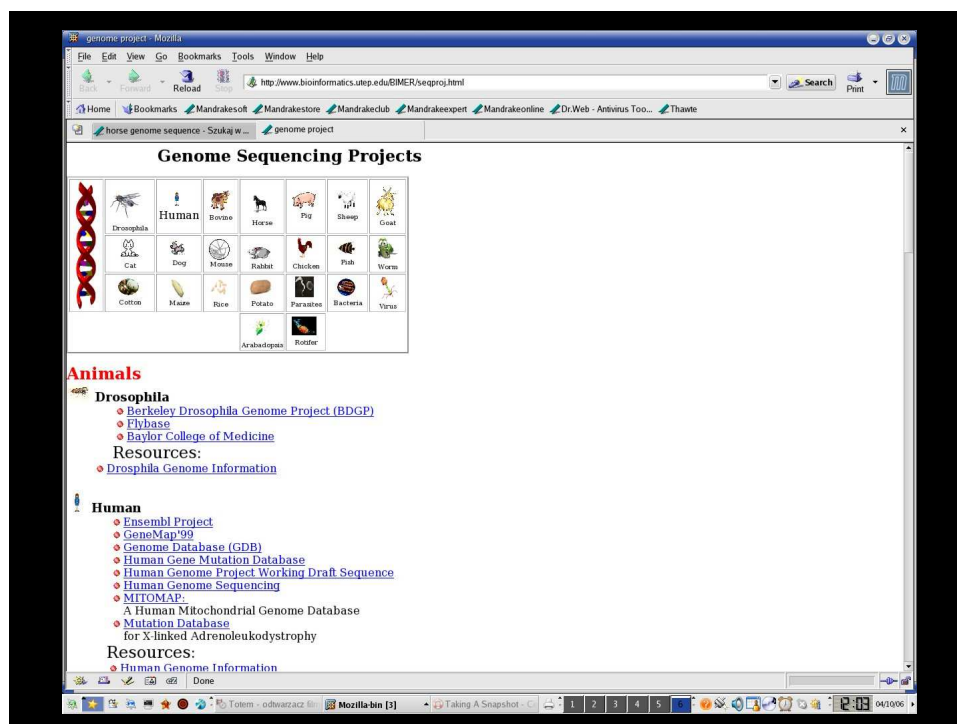
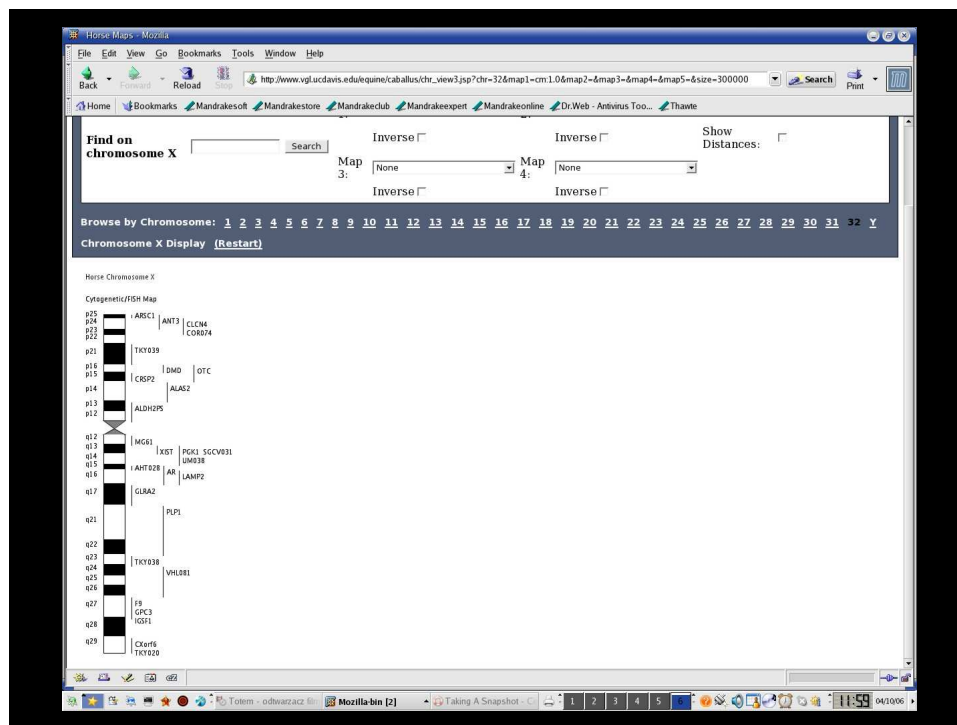






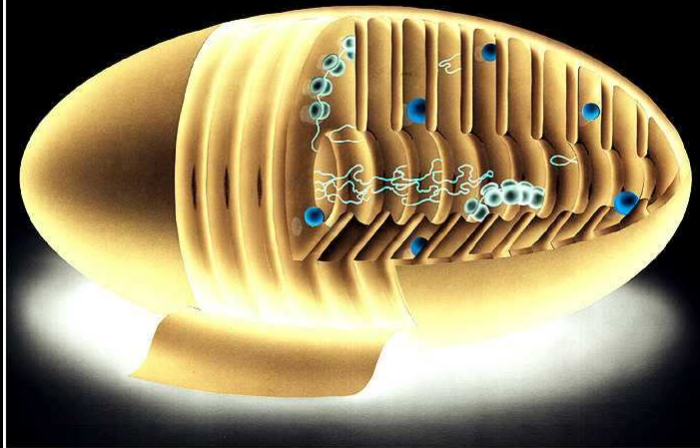




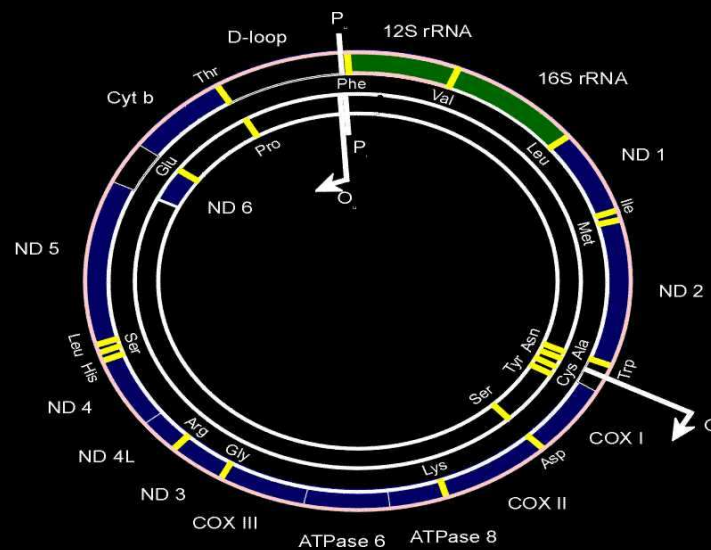


Genom mitochondrialny

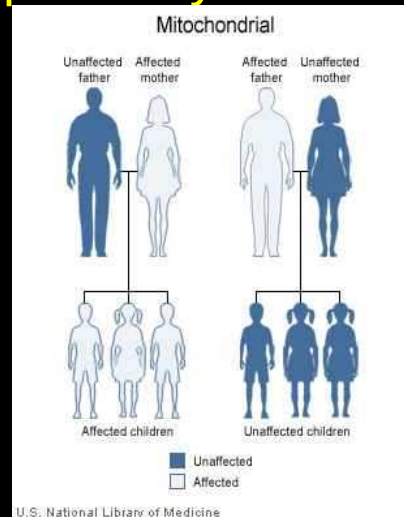
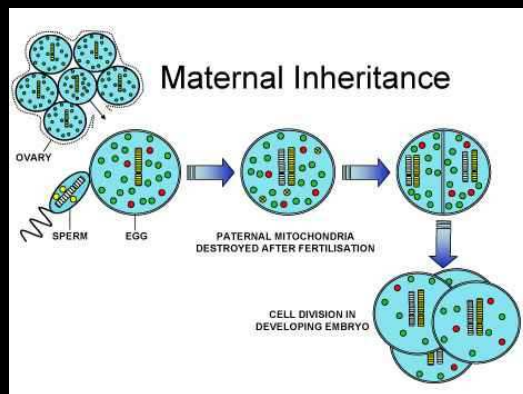
16-19*10³ nukleotydów



Genom mitochondrialny



Dziedziczenie cytoplazmatyczne



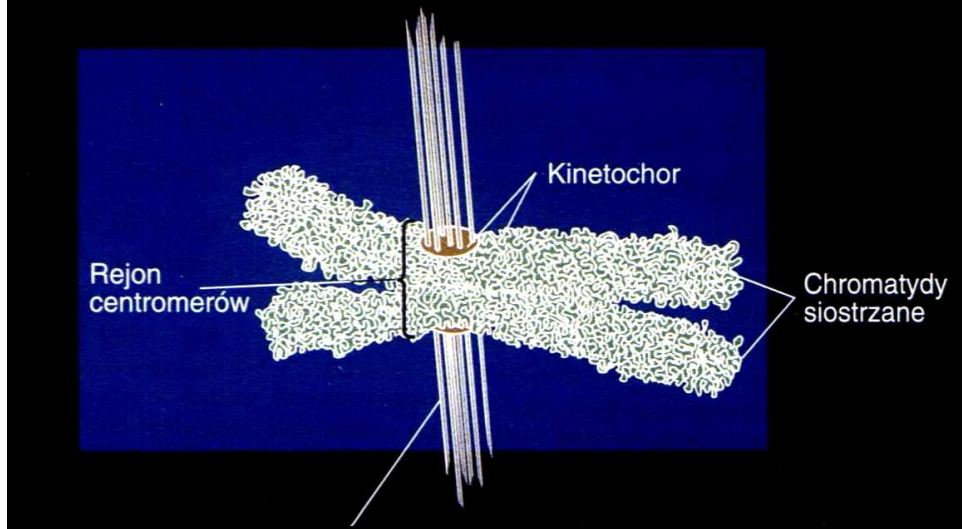
Choroby mitochondrialne

- Powstają przy występowaniu mutacji w genach mitochondrialnych kodujących białka łańcucha oddechowego
- Objawy chorobowe występują gdy mutacja występuje w wystarczająco dużej liczbie mitochondriów (efekt progowy)
- Najcięższe objawy powstają w obrębie układu nerwowego, gdyż komórki tego układu są bardzo uzależnione od dostaw energii

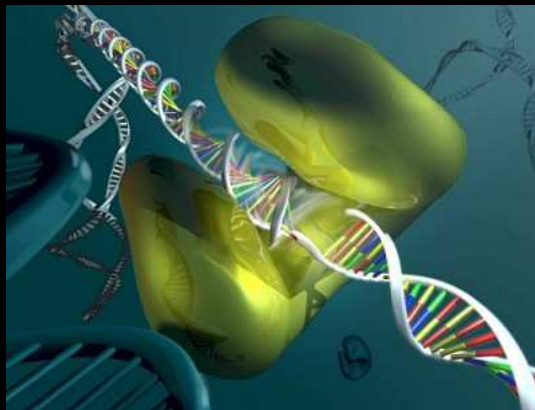
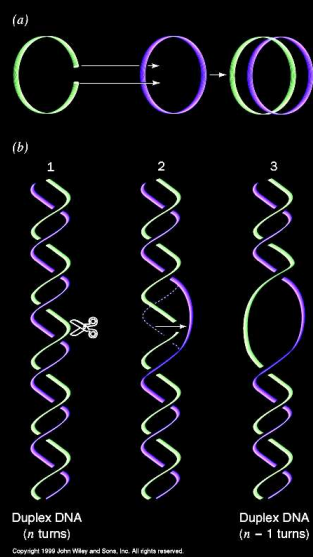
Choroby mitochondrialne

- Choroba Lebera (wrodzona neuropatia wzrokowa)
 - Wczesna utrata wzroku
 - Objawy podobne do stwardnienia rozsianego
- Zespół Leigha
 - Napady padaczkowe
 - Zaburzenia świadomości
 - Demencja
 - Zaburzenia oddychania
- NARP
 - Neuropatia
 - Ataksja
 - Barwnikowe zwyrodnienie siatkówki
 - Opadanie powiek

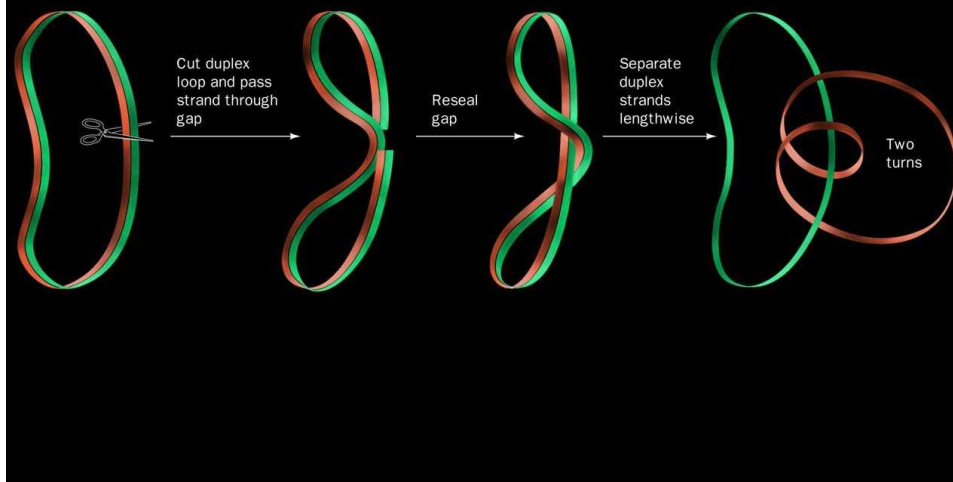
Centromer



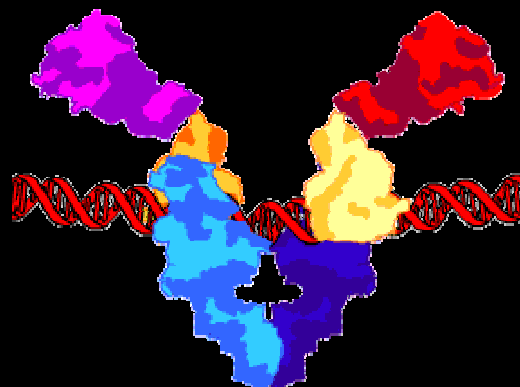
Topoizomeraza I



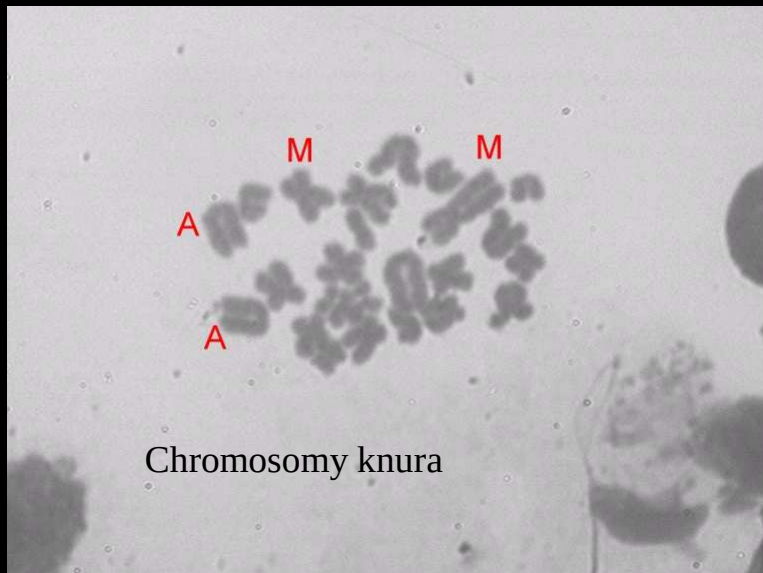
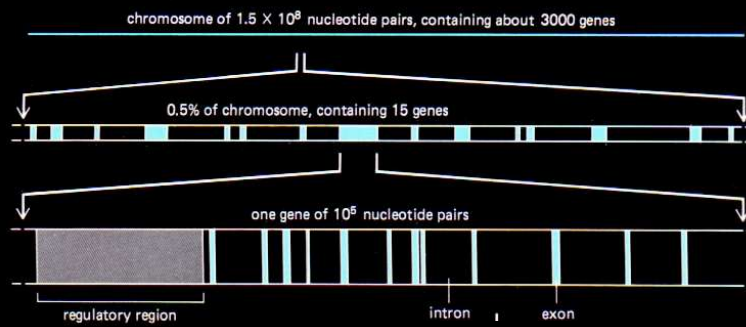
Topoizomeraza II



Topoizomeraza II

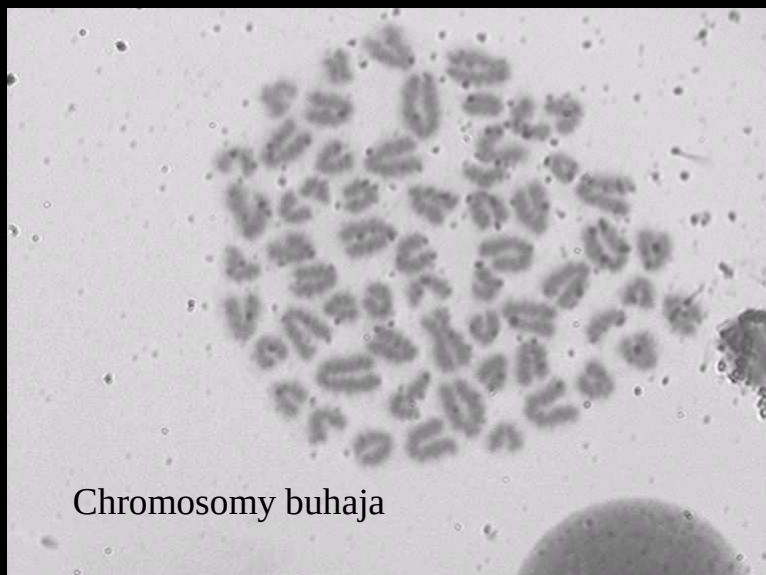


Genom jądrowy





Chromosomy człowieka



Chromosomy buhaja

Kariotyp (kariogram) człowieka

