



ΕΙΔΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ

Ενότητα 3^η: Γονιδιώματα οργανισμών

Τριανταφυλλίδης Α
Τμήμα Βιολογίας

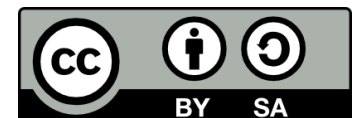


Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



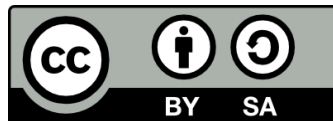
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ & ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ, ΠΟΛΙΤΙΣΜΟΥ & ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



Άδειες Χρήσης

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό υπόκειται σε άδειες χρήσης Creative Commons.
- Για εκπαιδευτικό υλικό, όπως εικόνες, που υπόκειται σε άλλου τύπου άδειας χρήσης, η άδεια χρήσης αναφέρεται ρητώς.



Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στα πλαίσια του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης» έχει χρηματοδοτήσει μόνο τη αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



Άδεια χρήσης εικόνων

Ευχαριστούμε θερμά τις Ακαδημαϊκές Εκδόσεις για την παραχώρηση του δικαιώματος χρήσης των εξής εικόνων της παρούσης παρουσίασης:

Εικόνες: 10, 17, 18

Οι εικόνες αυτές προέρχονται από το βιβλίο Peter Russell, iGenetics: Μια μεντελική προσέγγιση, 1η έκδοση, Ακαδημαϊκές Εκδόσεις Ι. Μπάσδρα και ΣΙΑ Ο.Ε.



Περιεχόμενα ενότητας

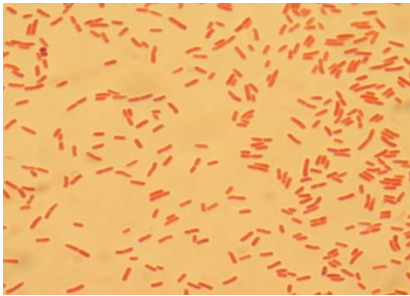
- Γονιδιώματα προκαρυωτικών οργανισμών
- Μεταγονιδιωματικά προγράμματα
- Γονιδιώματα ευκαρυωτικών οργανισμών
- Συνολική Γονιδιωματική Ανάλυση της Βιοποικιλότητας



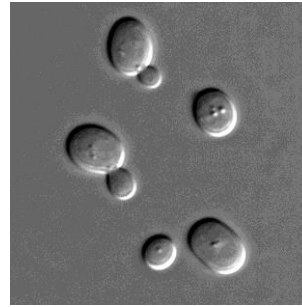
Οργανισμοί Μοντέλα

Οι 6 πρώτοι οργανισμοί μοντέλα, στους οποίους έγιναν γονιδιωματικές αναλύσεις:

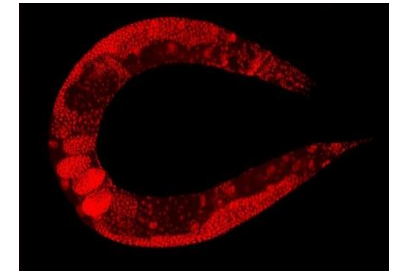
Εικόνα 1: *E. coli*



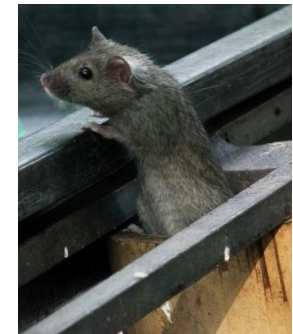
Εικόνα 2: *S. cerevisiae*



Εικόνα 3: *C. elegans*



Εικόνα 4: *D. melanogaster* **Εικόνα 5:** *A. thaliana* **Εικόνα 6:** *M. musculus*



Γονιδιώματα Προκαρυωτικών Οργανισμών (1/5)

- **1995**: Εύρεση αλληλουχίας του *Haemophilus influenzae*
- **2014**: ~3200 ολοκληρωμένα γονιδιώματα για βακτήρια (3.000 Ευβακτήρια + 175 Αρχαία) Έχουν ξεκινήσει άλλα 25.000 προγράμματα (συναρμολόγηση ή υπό εξέλιξη)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/browse/>

Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί σημαντική αύξηση των γονιδιωμάτων που έχουν αλληλουχηθεί.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/MICROBES/microbial_growth.html



Γονιδιώματα Προκαρυωτικών Οργανισμών (2/5)

Τα περισσότερα βακτήρια που μελετώνται σχετίζονται με ανθρώπινες ασθένειες: μηνιγγίτιδα, χολέρα, φυματίωση, λέπρα, πνευμονία, έλκος και τύφος

Τομέας	Ποσοστό (2008)
Βιοϊατρική	60%
Βιοτεχνολογία	14%
Περιβάλλον	6%
Γεωργία	5%
Φυλογένεση	3%
Εξέλιξη	2%
Άλλο	10%

Τομέας γονιδιωματικών προγραμμάτων βακτηρίων	Ποσοστό (2013)
Ιατρική	46,9%
Ανθρώπινα παθογόνα	6,4%
Πρόγραμμα ανθρώπινου μικροβιώματος	6,4%
Περιβάλλον	5,7%
Γεωργία	4,3%
Βιοτεχνολογία	3,4%
Δέντρο της ζωής	3,3%
Άλλο	23,7



Γονιδιώματα Προκαρυωτικών Οργανισμών (3/5)

	Μέγεθος Γονιδιώματος (Mb)	Αριθμός Γονιδίων
Archaea		
<i>Methanosarcina acetivorans</i> C2A	5,75 (Max)	4540
<i>Archaeoglobus fulgidis</i>	2,17	2493
<i>Methanococcus jannaschii</i>	1,66	1738
<i>Thermoplasma acidophilum</i>	1,56	1509
Eubacteria		
<i>Escherichia coli</i>	4,64	4397
<i>Bacillus subtilis</i>	4,21	4212
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,83	1791
<i>Aquifex aeolicus</i>	1,55	1552
<i>Rickettsia prowazekii</i>	1,11	834
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,82	710
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0,58	503



Γονιδιώματα Προκαρυωτικών Οργανισμών (4/5)

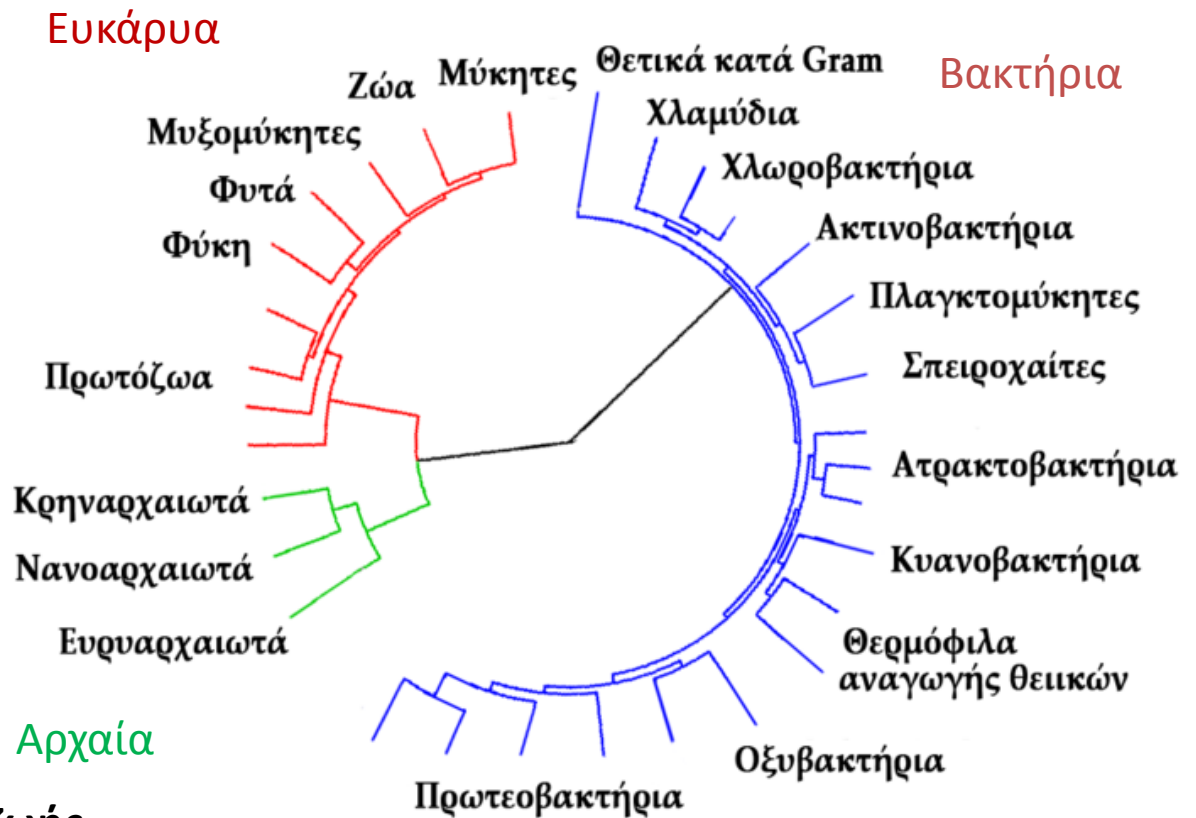
- Το μέγεθος αυτών των βακτηριακών γονιδιωμάτων ποικίλλει συνήθως από 580.000 bp *Mycoplasma genitalium*, έως ~ 4,5 Mb για τα *Mycobacterium tuberculosis*, *Escherichia coli*
- **Εξαιρέσεις:** *Sorangium cellulosum* So0157-2 με μέγεθος 14,78 Mb
- *Candidatus Carsonella ruddii ruddii* 160.000 bp,
http://www.cbs.dtu.dk/services/GenomeAtlas-2.0/show-atlas.php?type=genomeatlas&KLSO=ASC&KLSK=ORGANISMSORT&kingdom=Bacteria&tableType=Protein%20Length&segmentid=Cruddii_PV_Main
- *Nasuia deltocephalinicola* 112.000 bp
- *Buchnera aphidicola* 450.000 bp
http://wishart.biology.ualberta.ca/BacMap/graphs_cgview.html



Γονιδιώματα Προκαρυωτικών Οργανισμών (5/5)

Το δένδρο της Ζωής ...μετά το 1990

Μετά το 1990 οι Woese et al. έδειξαν με βάση φυλογενετικές αναλύσεις ριβοσωμικού RNA ότι οι ζωντανοί οργανισμοί ομαδοποιούνται σε τρεις και όχι δύο επικράτειες. Η καινούρια ξεχωριστή ήταν τα Αρχαία.



Εικόνα 7: Το δέντρο της ζωής

by Tim Vickers, http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Collapsed_tree_labels_simplified_el.png

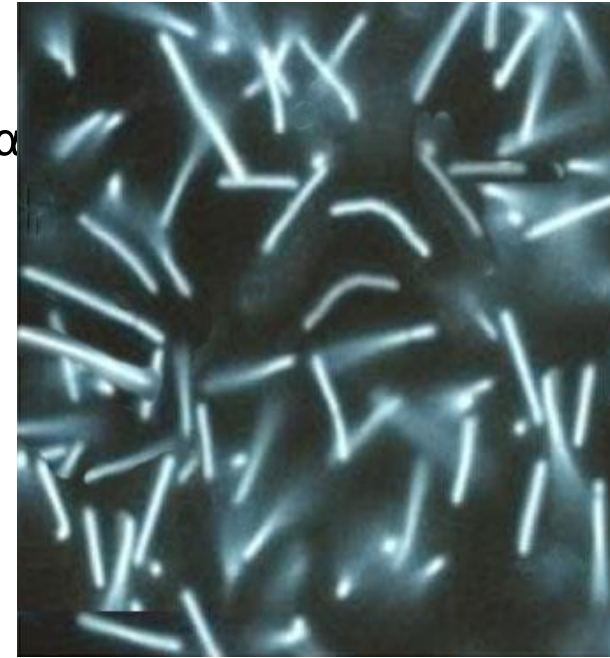
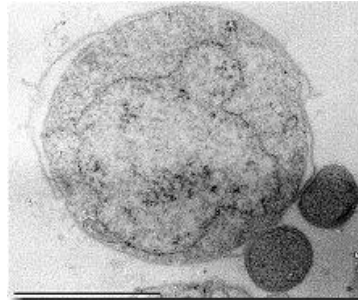


Archaea

- Τα Αρχαία είναι προκαρυώτες, όπως τα Ευβακτήρια
- Απαντούν σε ακραία περιβάλλοντα (υψηλή θερμοκρασία, αλατότητα, πίεση, pH, βάθη των ωκεανών). ... αν και πια είναι γνωστό ότι είναι άφθονα και στους ωκεανούς.
- ... αν και πια είναι γνωστό ότι είναι άφθονα και στους ωκεανούς και στον άνθρωπο!
- Δομικά μοιάζουν στα βακτήρια
- Αντιγραφή, μεταγραφή, μετάφραση μοιάζει στους ευκαρυώτες
- Γονιδιώματα σε περιορισμένο ακόμα αριθμό (~175)

Εικόνα 8: *Nanoarchaeum equitans*

490.885 bp

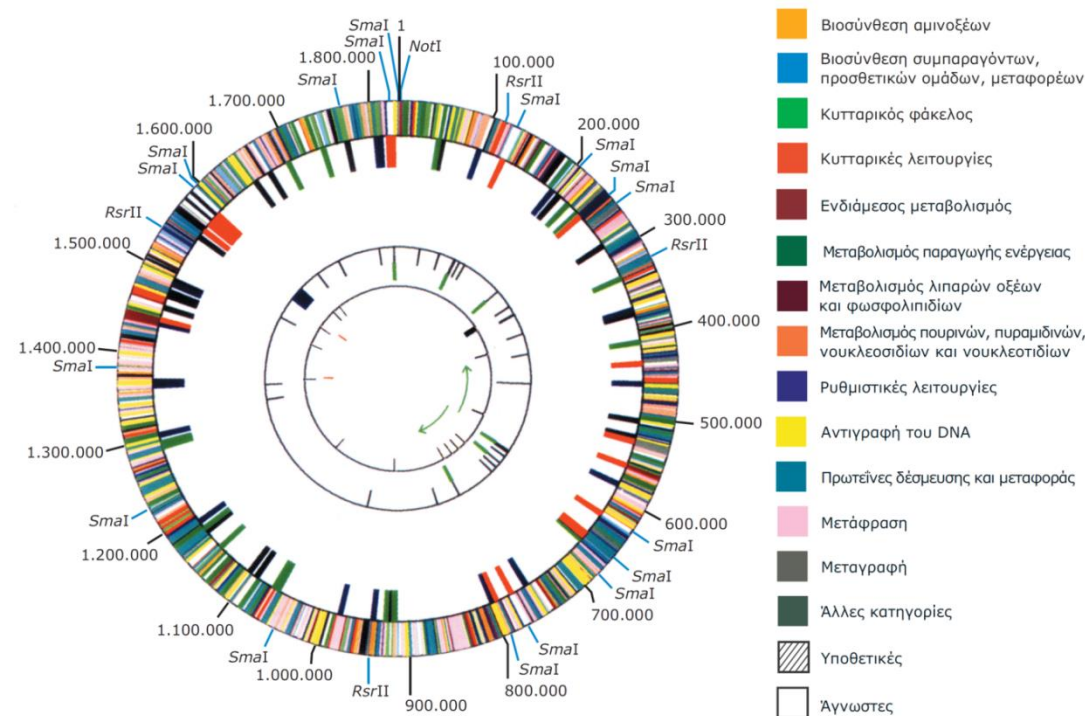


Εικόνα 9: *Methanopyrus kandleri*



Haemophilus influenzae

- 1995: Ο πρώτος ελεύθερος οργανισμός που αλληλουχήθηκε (WGS)
- 1743 γονίδια, τα οποία είναι πολύ κοντινά τοποθετημένα ή/και αλληλοεπικαλυπτόμενα
- Το 1/3 γονιδίων έχει άγνωστη λειτουργία



Εικόνα 10: Το γονιδίωμα του *H. influenzae*



M. genitalium

- Το γονιδίωμα του δείχνει τον ελάχιστο αριθμό γονιδίων που χρειάζεται ένας οργανισμός για αυτόνομη αναπαραγωγή
- Περιλαμβάνει 503 γονίδια, πολύ κοντινά τοποθετημένα ή/και αλληλοεπικαλυπτόμενα
- Τα περισσότερα από αυτά σχετίζονται με βασικές λειτουργίες ενός κυττάρου (αντιγραφή, μεταγραφή, μετάφραση)
- 15% του γονιδιώματος δεν φαίνεται να κωδικοποιεί

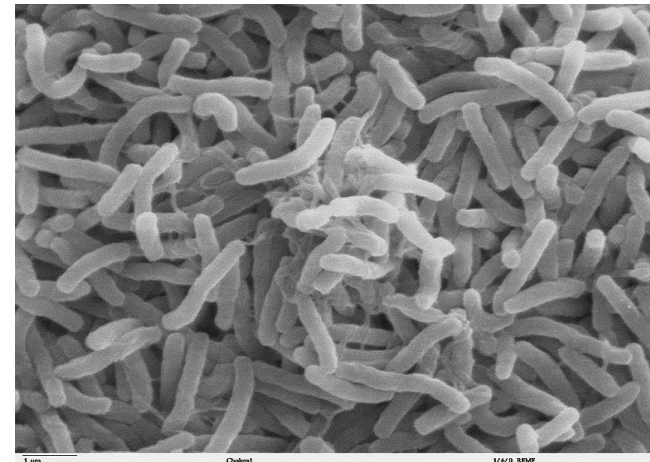
http://en.wikipedia.org/wiki/File:Mycoplasma_genitalium.gif



Vibrio cholerae

- Πρώτος προκαρυωτικός οργανισμός στον οποίο ανακαλύφθηκαν δύο χρωμοσώματα (3 & 1 Mb).
- Το δεύτερο χρωμόσωμα φαίνεται να δημιουργήθηκε από κάποιο πλασμίδιο, που εγκλωβίστηκε σε ένα αρχέγονο είδος.
- Έχουν βρεθεί άφθονα πλασμιδιακά γονίδια ενσωματωμένα σε διάφορα βακτηριακά γονιδιώματα.

<http://www.pnas.org/content/106/36/15442/F3.large.jpg>



Εικόνα 11: *Vibrio cholerae*



Escherichia coli (1/2)

- Το γονιδίωμα του στελέχους MG1655 ολοκληρώθηκε το 1997 (WGS)
- Μέγεθος ~ 4,5Mb.
- Το ~ 90% κωδικοποιεί για γονίδια.
- Το ~ 20% αυτών προέρχεται από οριζόντια μεταφορά γονιδίων
- Μόνο 10% αντιστοιχεί σε ρυθμιστικές, μεσογονιδιακές, επαναλαμβανόμενες περιοχές, υπολείμματα γονιδίων (οριζόντια μεταφορά) ή άγνωστες περιοχές.
- Έχουν εντοπιστεί 4397 πιθανά γονίδια, το 1/3 των οποίων παράγουν γνωστές πρωτεΐνες

<http://www.pnas.org/content/103/34/12879/F1.large.jpg>



Escherichia coli (2/2)

- Το 1/3 των γονιδίων *E. coli* κωδικοποιεί για ένζυμα → επιτρέπει την προσαρμογή σε ευρεία κλίμακα μεταβολικών συνθηκών:
- Συνθέτει όλες τις αναγκαίες πρωτεΐνες και νουκλεϊκά οξέα
- Παρουσιάζει μεταβολική προσαρμοστικότητα: Η αύξηση είναι δυνατή σε αερόβιες και αναερόβιες συνθήκες, χρησιμοποιώντας διαφορετικά μονοπάτια παραγωγής ενέργειας
- Μεταβολικά μονοπάτια ενεργοποιούνται ανάλογα με ανάγκες οργανισμού - δεν είναι συνεχώς ενεργά
- Υπάρχει πλήθος ενζύμων ακόμα και για συγκεκριμένη αντίδραση.
- Αύξηση με διαφορετικές πηγές αζώτου και άνθρακα
- Χρησιμοποιεί μεγάλο εύρος μεταφορέων για σύλληψη και μεταφορά υποστρωμάτων



Το δένδρο της Ζωής ...*postgenome*

From Tree of Life to Web of Life

- Η οριζόντια μεταφορά γονιδίων περιπλέκει τις σχέσεις μεταξύ των ειδών, όπως επίσης και την κατασκευή ενός φυλογενετικού δέντρου όπου όλα τα είδη προέρχονται από ένα κοινό πρόγονο.
- Τα γονίδια σε ένα γονιδίωμα μπορεί να έχουν διαφορετικές εξελικτικές ιστορίες, καθώς ακόμη και μια σπάνια γονιδιακή μεταφορά μπορεί να προκαλέσει διαφορετικές μοριακές γενεαλογικές σχέσεις.
- Έτσι προκύπτει η μετάβαση από το δέντρο της ζωής στο πολύ πιο πολύπλοκο δίκτυο της ζωής.

<http://www.texscience.org/reports/sboe-tree-life-2009feb7.htm>

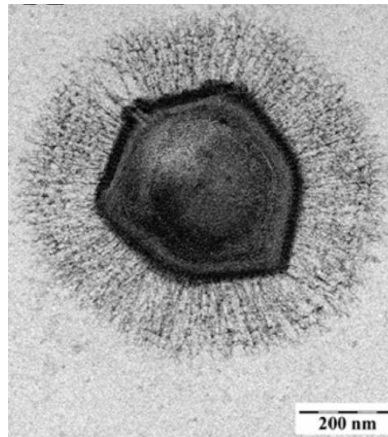


Το Δένδρο της Ζωής – 4th domain? (1/2)

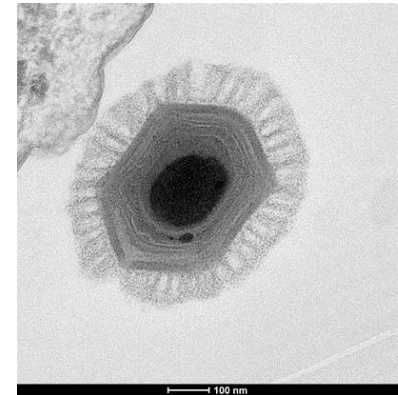
Η ανακάλυψη των μεγάλων ιών (με το επίσης μεγάλο γονιδίωμα) ώθησε τους ερευνητές να υποθέσουν την ύπαρξη μιας τέταρτης μέχρι τώρα άγνωστης επικράτειας

Mimivirus... Raoult, D. *et al. Science* 306, 1344–1350 (2004).

Εικόνα 12: Mimivirus



Εικόνα 13: *Megavirus chilensis*



Στην παρακάτω ιστοσελίδα αναφέρονται τα μεγαλύτερα γνωστά ιικά γονιδιώματα, με το γονιδίωμα του ***Pandoravirus salinus*** (2.473.870bp) να είναι το μεγαλύτερο: <http://www.giantvirus.org/top.html>



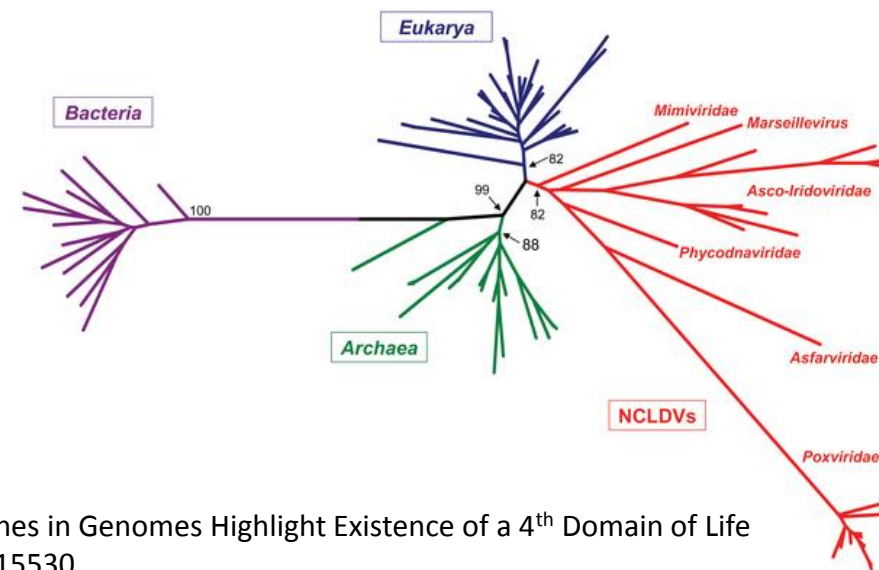
Το Δένδρο της Ζωής – 4th domain? (2/2)

Μεταγονιδιωματικές μελέτες διεξάγονται, έτσι ώστε να μελετηθούν οι μεγάλοι ιοί και να διευκρινιστεί κατά πόσο αυτοί ανήκουν σε μια τέταρτη Επικράτεια

Wu, D. *et al.* PLoS ONE 6, e18011 (2011).

<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0018011>

- Στην **Εικόνα 14** φαίνεται το φυλογενετικό δέντρο που κατασκευάστηκε χρησιμοποιώντας το γονίδιο της β υπομονάδας της RNA πολυμεράσης II
- Οι πυρηνοκυτταροπλασματικοί μεγάλοι DNA ιοί (nucleocytoplasmic large DNA viruses, NCLDVs) τοποθετούνται μαζί σε μια πιθανώς τέταρτη Επικράτεια



Εικόνα 14: Phylogenetic and Phyletic Studies of Informational Genes in Genomes Highlight Existence of a 4th Domain of Life Including Giant Viruses. 2010. Boyer M., *et al.* PLoS ONE, 5(12): e15530

<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0015530>

CC-BY-2.5, <http://creativecommons.org/licenses/by/2.5>



Μεταγονιδιώματα (1/9)

Metagenomics (Environmental Genomics, Ecogenomics, Community Genomics)

- Η μελέτη γενετικού υλικού που προκύπτει απευθείας από περιβαλλοντικά δείγματα
- Αποφεύγει τα προβλήματα καλλιέργειας μικροοργανισμών

Τομέας	Ποσοστό
Περιβάλλον	58%
Σχετιζόμενα με τον ξενιστή	33%
Μηχανική	9%

Κατανομή των μεταγονιδιωματικών προγραμμάτων στην GOLD (Σεπτέμβριος 2011)

Οδηγίες για να υποβάλλει κάποιος τα αποτελέσματα από ένα μεταγονιδιωματικό πρόγραμμα:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/metagenome>



Μεταγονιδιώματα (2/9)

2002, Breitbart *et al.* Έδειξαν ότι σε 200 λίτρα θαλασσινού νερού υπάρχουν > 5.000 διαφορετικοί ιοί.

2004 ανάλυση δείγματος της θάλασσας των Σαργασσών ταυτοποίησε DNA από >2.000 διαφορετικά είδη με 148 νέα βακτήρια.

<http://www.jcvi.org/cms/research/projects/gos/overview/>

Οι νέες τεχνολογίες sequencing και ανάλυσης δεδομένων θα επιτρέψουν ακόμα πιο εντυπωσιακές ανακαλύψεις.

<http://www.iscb.org/>



Μεταγονιδιώματα (3/9)

The Sargasso Sea Experiment

Η δύναμη της περιβαλλοντικής μεταγονιδιωματικής

J. Craig Venter, *et al.* Science 2 April 2004:Vol. 304. pp. 66 - 74

- Οι ερευνητές αλληλούχησαν μικροβιακούς πληθυσμούς από θαλάσσια δείγματα από τη Θάλασσα Σαργασών κοντά στην περιοχή των Βερμούδων
- Παραγωγή >1 δις βάσεων
- Αποκαλύφθηκε η ποικιλότητα και η αφθονία των οργανισμών
- Αλληλουχήθηκαν >1800 Γονιδιώματα ειδών, 148 από τα οποία ήταν μέχρι τότε άγνωστα
- Ταυτοποιήθηκαν > 1,2 εκατ. νέα γονίδια

<http://www.sciencemag.org/content/304/5667/66>

<http://www.jcvi.org/cms/research/projects/gos/overview/>

<http://blogs.jcvi.org/2010/10/second-leg-of-greek-sampling/>



Μεταγονιδιώματα (4/9)

- **Εκστρατεία Tara Oceans**: Αποτελεί την πρώτη προσπάθεια μιας παγκόσμιας μελέτης του θαλάσσιου πλαγκτόν
- Σκοπός: Η κατανόηση των πλαγκτονικών οικοσυστημάτων, εξερευνώντας τα αναρίθμητα είδη και μαθαίνοντας τόσο για τις μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις όσο και με το περιβάλλον τους
- Πάνω από 12 ειδικότητες εμπλέκονται στο πρόγραμμα (ωκεανογράφοι, οικολόγοι, βιολόγοι, γενετιστές, φυσικοί)
- Διάρκεια: 2009-2012
- Η διαδρομή που ακολούθησε: <http://www.nature.com/news/systems-ecology-biology-on-the-high-seas-1.13665>
- **Tara Oceans Polar Circle expedition**: Ξεκίνησε το Μάιο 2013
- Το πρόγραμμα αυτό εστιάζει στο πλαγκτόν του Αρκτικού Ωκεανού

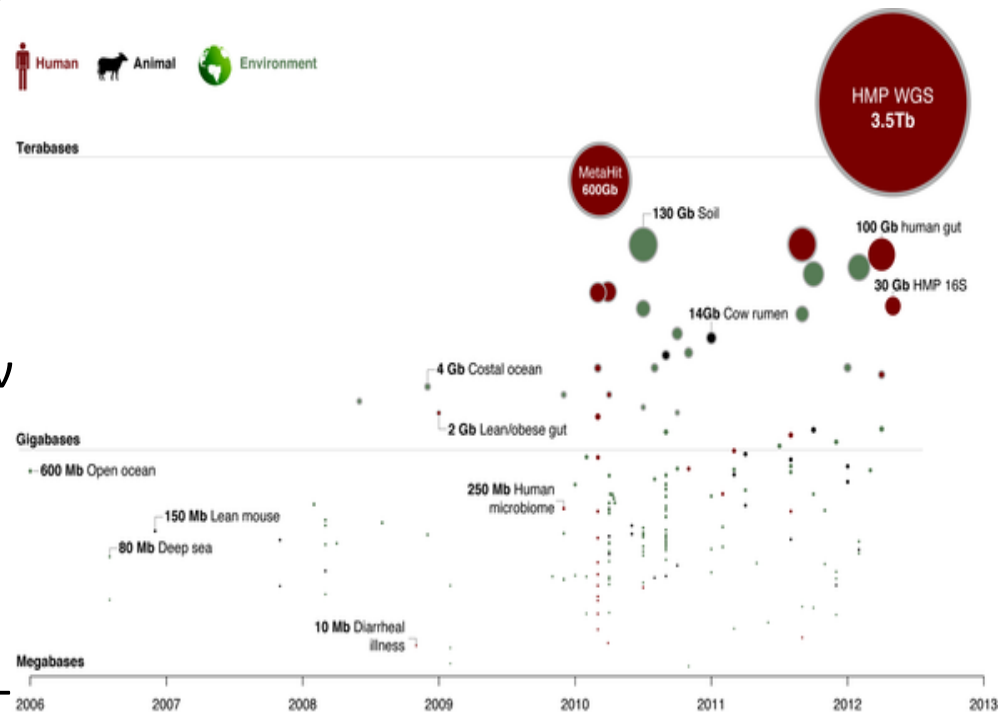
<http://oceans.taraexpeditions.org/>

<http://www.youtube.com/watch?v=eOMs8squk64>



Μεταγονιδιώματα (5/9)

- Χρονοδιάγραμμα μελετών μικροβιακών κοινοτήτων χρησιμοποιώντας αλληλούχιση υψηλής απόδοσης
 - Αύξηση δεδομένων για μικροβιακές κοινότητες με NGS αλληλούχιση.
- Κάθε κύκλος αντιστοιχεί σε πρόγραμμα βιοπαρακολούθησης κατατεθειμένο στην NCBI (μέχρι Μάιο 2012), και δείχνει την ποσότητα των δεδομένων (με βάση τη διάμετρο του κύκλου) τη στιγμή της δημοσίευσης (x-άξονας). Κόκκινο – άνθρωπος, μαύρο – άλλα ζώα, πράσινα – περιβαλλοντικά δείγματα



Εικόνα 15: The Human Microbiome Project: A Community Resource for the Healthy Human Microbiome. 2012. Gevers D, *et al.* PLoS Biol 10(8): e1001377. doi:10.1371/journal.pbio.1001377
<http://www.plosbiology.org/article/info:doi/10.1371/journal.pbio.1001377>
CC-BY-2.5, <http://creativecommons.org/licenses/by/2.5/>



Μεταγονιδιώματα (6/9)

Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome

Η κατανάλωση αποκλειστικά ζωικών ή φυτικών τροφών αλλάζει πολύ γρήγορα τη σύσταση της μικροβιακής κοινότητας στο έντερο των ατόμων. Τα μικρόβια μέσω της τροφής εποικίζουν πολύ γρήγορα το έντερο. Το μικροβίωμα μπορεί πολύ γρήγορα να ανταπεξέλθει στην ποικιλότητα και στις αλλαγές της διαίτας

Nature 505, 559–563 (23 January 2014)

<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/full/nature12820.html>



Μεταγονιδιώματα (7/9)

**mtDNA haplogroup and single nucleotide polymorphisms structure
human microbiome communities**

<http://www.biomedcentral.com/1471-2164/15/257/abstract>

Κατανομή των βασικών οικογενειών μικροβίων στο έντερο και του τύπου της μικροβιακής κοινότητας στη μήτρα σε διαφορετικές Ευρωπαϊκές (H, J, K, T, U, V, W, X, I), Ασιατικές (B, F), ΑφροΑμερικάνικες (L2, L3) και Λατινοαμερικάνικες (A,C) Απλοομάδες



Μεταγονιδιώματα (8/9)

Chimpanzees and humans harbour compositionally similar gut enterotypes

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3520023/pdf/nihms425633.pdf>

Genomic variation landscape of the human gut microbiome

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3536929/pdf/nihms-417625.pdf>

Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25079328>

Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome

<http://www.nature.com/nature/journal/v514/n7520/full/nature13786.html>



Μεταγονιδιώματα (9/9)

Fifty thousand years of Arctic vegetation and megafaunal diet

Αριθμός ειδών πριν, κατά και μετά τη μεγάλη Παγετωνική περίοδο

Ανάλυση της δίαιτας 8 μεγάλων ζώων

<http://www.nature.com/nature/journal/v506/n7486/full/nature12921.html>



Νέα Μεγάλα Βακτηριακά Προγράμματα

<http://jgi.doe.gov/our-science/science-programs/microbial-genomics/phylogenetic-diversity/>

December 3, 2013

Pacific Biosciences, the Wellcome Trust Sanger Institute and Public Health England Collaborate to Finish Genomes of 3,000 Bacterial Strains. Rapid Finishing of Reference Genomes Possible Through Long-Read, High-Quality SMRT(R) Sequencing



Γονιδιώματα Προκαρυωτικών Οργανισμών

Γενικεύσεις για Βακτηριακά Γονιδιώματα

1. Υπάρχουν πολύ λίγες μη κωδικοποιούσες περιοχές
2. Κωδικοποιούσες περιοχές:
 - Το 25% γονιδίων είναι μοναδικά
 - Το 50% γονιδίων έχει μη ταυτοποιημένη λειτουργία
 - Παρατηρείται συχνή οριζόντια μεταφορά γονιδίων
3. Τεράστια ενδοειδική ποικιλότητα (→ 22% διαφορές)
4. Τα γονίδια των βακτηρίων είναι κυρίως οργανωμένα σε οπερόνια
5. Αφθονία: 1 γονίδιο/1 Kb



Μέγεθος γονιδιώματος / Αριθμός γονιδίων

- Το διάγραμμα δείχνει τη συσχέτιση μεταξύ μεγέθους γονιδιώματος και αριθμού γονιδίων
- Το μεγάλο μέγεθος γονιδιώματος δεν αντιστοιχεί πάντα και με αυξημένο αριθμό γονιδίων – ειδικά για τους ανώτερους οργανισμούς



Εικόνα 16: Μέγεθος γονιδιώματος / Αριθμός γονιδίων



Ευκαρυωτικά γονιδιώματα (1/3)

- Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια ραγδαία αύξηση του αριθμού τόσο των ολοκληρωμένων όσο και των προσχέδιων γονιδιωμάτων που δημοσιεύονται
- Η λίστα με τα γονιδιώματα που δημοσιεύονται ανανεώνεται συνεχώς:
 - Ολοκληρωμένα γονιδιώματα: 220
 - Συναρμολογούμενα / Contigs: 1015
 - Σε εξέλιξη: 1374

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/browse/>



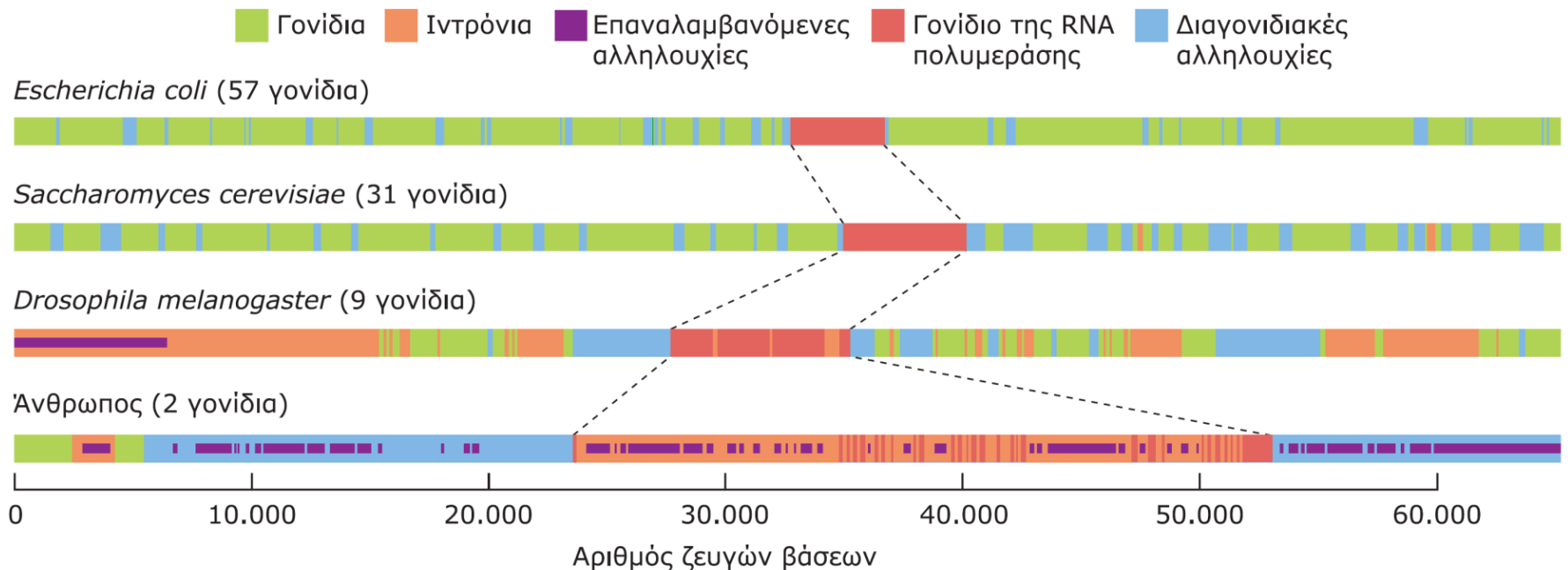
Ευκαρυωτικά γονιδιώματα (2/3)

	Μέγεθος Γονιδιώματος (Mb)	Αριθμός Γονιδίων
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	12,1	~6.000
<i>Plasmodium falciparum</i>	30	~6.500
<i>Caenorhabditis elegans</i>	97	~20.000
<i>Arabidopsis thaliana</i>	120	~25.000
<i>D. Melanogaster</i>	170	~16.000
<i>Oryza sativa</i>	415	~20.000
<i>Zea mays</i>	2500	~20.000
<i>Homo sapiens</i>	3200	~30.000
<i>Hordeum vulgare</i>	5300	~20.000
<i>Picea abies</i>	20.000	28.354



Ευκαρυωτικά γονιδιώματα (3/3)

Εικόνα 17: Χρωμοσωμικές περιοχές της *E. coli*, του ζυμομύκητα, της δροσόφιλας και του ανθρώπου, από τη σύγκριση των οποίων φαίνεται η διακύμανση της γονιδιακής πυκνότητας στα διάφορα γονιδιώματα.



Όσο ανεβαίνουμε σε πολυπλοκότητα, τόσο πιο αραιά είναι κατανεμημένα τα γονίδια, υπάρχουν περισσότερα ιντρόνια και περισσότερες επαναλαμβανόμενες περιοχές



Το γονιδίωμα της ζύμης (1/7)

- Ο πρώτος ευκαρυωτικός οργανισμός που αλληλουχήθηκε (1996)
- Μέγεθος γονιδιώματος ~12 Mb σε 16 χρωμοσώματα με χαρακτηριστική δομή

http://medakagb.lab.nig.ac.jp/Saccharomyces_cerevisiae/index.html



Το γονιδίωμα της ζύμης (2/7)

- Περιλαμβάνει 5885 πιθανά πρωτεϊνικά γονίδια και 455 γονίδια που κωδικοποιούν για διάφορα είδη RNA. Πολλά από αυτά τα γονίδια έχουν ομόλογα σε προκαρυωτικά γονίδια. Επίσης, το 46% των γονιδίων της ζύμης σχετίζεται με αντίστοιχα του ανθρώπου. Το γονιδίωμα της ζύμης είναι πιο συμπαγές από τα γονιδιώματα του νηματοσκώληκα, της *Drosophila* και του ανθρώπου. Έχει λίγα γονίδια (5%) με ιντρόνια τα οποία μάλιστα είναι μικρά σε μέγεθος. Επίσης έχει λίγες επαναλαμβανόμενες ακολουθίες.
- Αφθονία 1 γονίδιο/ 1,5-2 Kb
- Μια βασική διαφορά από τα βακτηριακά γονιδιώματα είναι ότι στη ζύμη (όπως και γενικότερα στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς) πολλά γονίδια (15%) βρίσκονται με τη μορφή πολλαπλών αντιγράφων. Το γεγονός αυτό αποτελεί ένδειξη για την προέλευση του γονιδιώματος της ζύμης από φαινόμενο διπλασιασμού ολόκληρου του γονιδιώματος ενός προγονικού οργανισμού (Whole Genome Duplication –WGD).!



Το γονιδίωμα της ζύμης (3/7)

- whole genome duplication (WGD): Υπάρχουν ενδείξεις ότι το γονιδίωμα της ζύμης προέρχεται από διπλασιασμό ολόκληρου του γονιδιώματος ενός προγονικού οργανισμού
- Πρώτη Ύλη για Εξέλιξη!
- www.yeastgenome.org

Απεικόνιση των διπλασιασμένων τμημάτων στα χρωμοσώματα της ζύμης εξαιτίας WGD
http://www.nature.com/nature/journal/v428/n6983/fig_tab/nature02424_F3.html



Το γονιδίωμα της ζύμης (4/7)

Ο Υπολογισμός του αριθμού των γονιδίων εξαρτάται από το επιτρεπόμενο μέγεθος της πρωτεΐνης:

- 260.000 ORFs συνολικά με μέγεθος 2-99 κωδικόνια
- 114.000 ORFs υπολογίζοντας πρωτεΐνη >15 αμινοξέα
- 7.505 ORFs υπολογίζοντας πρωτεΐνη >100 αμινοξέα

- Απεικόνιση του συνολικού αριθμού ORFs στη ζύμη με βάση το αριθμό των κωδικονίων (Basrai et al 1997, Genome Res 7, 768-771:

<http://genome.cshlp.org/content/7/8/768.long>



Το γονιδίωμα της ζύμης (5/7)



Εικόνα 18: Κατανομή των πιθανών ORF στο γονιδίωμα του ζυμομύκητα. (Από B. Dujon. 1996. *Trends Genet* 12: 263-270.)



Το γονιδίωμα της ζύμης (6/7)

Για την ευκολότερη μελέτη των γονιδίων οι ερευνητές τα ομαδοποιούν σε κάποιες ευρύτερες κατηγορίες ανάλογα με τη λειτουργία τους.

Τέτοιες ομάδες είναι οι εξής:

- Μεταβολισμός/ Ενέργεια
- Κυτταρική αύξηση, διαίρεση και σύνθεση DNA
- Μεταγραφή
- Πρωτεϊνική σύνθεση
- Πρωτεϊνικός προορισμός
- Κυτταρική μεταφορά και μηχανισμοί μεταφοράς
- Κυτταρική επικοινωνία
- Κυτταρική άμυνα, κυτταρικός θάνατος και γήρανση
- Κυτταρική οργάνωση
- Μεταθετά στοιχεία, ικές και πλασμιδιακές πρωτεΐνες
- Άγνωστος ρόλος



Το γονιδίωμα της ζύμης (7/7)

Saccharomyces Genome Resequencing Project

Χρησιμοποιήθηκε η ABI αλληλούχιση
Αλληλουχήθηκαν 37 στελέχη του είδους *S. cerevisiae* και 27 στελέχη του είδους *S. paradoxus*, Κάλυψη μικρή (1x και 3x), Πραγματοποιήθηκαν συνολικά 1,42 εκ. διαβάσματα και παράχθηκε πάνω από 1Gb αλληλουχίας)

ΓΙΑΤΙ διεξήχθη το συγκεκριμένο πρόγραμμα? Για να:

- Γίνουν συγκρίσεις των αλληλουχιών
- Βρεθούν SNPs & INDELS
- Μελετηθεί η ποικιλότητα στον αριθμό αντιγράφων (CNVs)
- Μελετηθεί η λειτουργική Ποικιλότητα – Ψευδογονίδια
- Μελετηθεί η πληθυσμιακή δομή των *S. paradoxus* & *S. cerevisiae*
- Βρεθούν δεδομένα που υποστηρίζουν φαινόμενα επιλογής
- Γίνει σύγκριση των εργαστηριακών στελεχών



Το γονιδίωμα του νηματοσκώληκα (1/3)

- Ο νηματώδης παρουσιάζει πολλά πλεονεκτήματα για τη μελέτη των φαινομένων ανάπτυξης των οργανισμών:
- Πολλή εύκολη και γρήγορη καλλιέργεια
- Δυνατότητα δημιουργίας ομόζυγων σειρών με αυτογονιμοποίηση
- Εύκολη παρατήρηση λόγω διαφανούς σώματος
- Ύπαρξη 6 συγκεκριμένων κυτταρικών σειρών που αναπτύσσονται στους διάφορους ιστούς

- Από το 1960, αποτελεί είδος μοντέλο για βιολογία & γενετική

<http://www.nature.com/news/neuroscience-as-the-worm-turns-1.12461>



Το γονιδίωμα του νηματοσκώληκα (2/3)

- Ο πρώτος πολυκύτταρος οργανισμός που αλληλουχήθηκε (1998: ανακοινώθηκε η ολοκλήρωση της αλληλούχισης του, με κάποιες ελλείψεις, 2002: ολοκλήρωση αποκρυπτογράφησης του)
- Το μέγεθός του είναι σχετικά μικρό ~97 Mb, οργανωμένο σε 6 **ολοκεντρικά** χρωμοσώματα
- Περιλαμβάνει 20.470 πρωτεϊνικά γονίδια, πιο αραιά τοποθετημένα από αυτά της ζύμης
- ...αλλά περιλαμβάνει και 16.000 RNA γονίδια!
- Παρουσιάζει αφθονία: 1 γονίδιο/ 5 Kb
- Το 43% των γονιδίων έχει ομόλογο στον άνθρωπο
- Το ~ 30% του γονιδιώματος είναι μη κωδικοποιούσες περιοχές
- Πρόσφατα, ολοκληρώθηκε η ανάλυση του *C. briggsae*
- Γίνεται η αλληλούχιση και σε άλλα 3 είδη

<http://www.wormbase.org/>

http://www.sanger.ac.uk/Projects/C_elegans/



Το γονιδίωμα του νηματοσκώληκα (3/3)

- Ο αριθμός των γονιδίων που επιτελούν βασικές λειτουργίες είναι περίπου ίδιος με τη ζύμη
- **Μη αναμενόμενο** αφού ο νηματοσκώληκας έχει ~οχταπλάσιο μέγεθος γονιδιώματος
- Πολλά τα γονίδια που συμμετέχουν στην διακυτταρική επικοινωνία

http://www.affymetrix.com/catalog/131405/AFFY/C.-elegans-Genome-Array#1_1



Το γονιδίωμα της *D. melanogaster* (1/5)

- Είναι από τα πιο σημαντικά μοντέλα οργανισμούς για τη Βιολογία
- Ήταν ο δεύτερος πολυκύτταρος οργανισμός στον οποίο ολοκληρώθηκε η αποκρυπτογράφηση του γονιδιώματός του
- Αλληλουχήθηκε μερικώς το 2000 (εταιρεία Celera και κρατικά πανεπιστήμια)
- Πρώτο ευκαρυωτικό γονιδίωμα με whole genome shotgun τεχνολογία

<http://flybase.bio.indiana.edu/>



Το γονιδίωμα της *D. melanogaster* (2/5)

- Μέγεθος γονιδιώματος: ~170 Mb, οργανωμένο σε 5 διαφορετικά χρωμοσώματα
- Το ~1/3 αποτελεί κεντρομερική ετεροχρωματίνη, με πολλαπλές επαναλήψεις (AATAACATAG) & λίγα γονίδια
- Τα τελομερή περιλαμβάνουν κυρίως μεταθετά στοιχεία
- Στην ευχρωματινική περιοχή (~120 Mb) βρέθηκαν μόνο 15.000 γονίδια
- Μέση αφθονία μόλις 1 γονίδιο/9 Kb
- Κυρίως μοναδικά γονίδια
- Μόνο 4.000 είναι απαραίτητα για την επιβίωση της δροσόφιλας!

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10731132>



Το γονιδίωμα της *D. melanogaster* (3/5)

- Το ~60% των γονιδίων είναι ομόλογα με γονίδια θηλαστικών
- 177 γονίδια σχετικά με ανθρώπινες ασθένειες (καρκίνος και καρδιομυικές, νευρολογικές, ενδοκρινολογικές, μεταβολικές και αιματολογικές ασθένειες).
- είναι δυνατό να δημιουργηθούν και διαγενετικά, knock-out, και μεταλλαγμένα έντομα στα οποία έχουν προστεθεί ανθρώπινα γονίδια, όπως αυτά που έχουν συσχετισθεί με την ασθένεια Parkinson
- Επίσης υπάρχουν πια Affymetrix Chip για τον έλεγχο της έκφρασης των γονιδίων! Αλλά ακόμα για το > 20% γονιδίων δε γνωρίζουμε τι κάνουν
- Το Νοέμβριο 2007 ολοκληρώθηκε η ανάλυση άλλων 12 ειδών του γένους!

http://www.nature.com/nature/journal/v450/n7167/fig_tab/nature06340_F1.html

- Σεπτέμβριος 2009: αλληλούχιση 50 ατόμων *D melanogaster*
<http://www.bbc.co.uk/news/science-environment-12686745>



Το γονιδίωμα της *D. melanogaster* (4/5)

Το μεταγράψωμα της *Drosophila*

- Οι ερευνητές στα πλαίσια του προγράμματος modENCODE χρησιμοποίησαν τεχνικές RNA-seq, μικροσυστοιχίες και αλληλούχηση cDNA για να αναλύσουν την έκφραση των γονιδίων σε 30 διαφορετικά αναπτυξιακά στάδια!!!
- Ταυτοποιήθηκαν >110.000 νέα στοιχεία στο γονιδίωμα, δηλ. γονίδια, κωδικά και μη κωδικά μετάγραφα, εξώνια, ιντρόνια και πρωτεϊνικές ισομορφές που μέχρι τώρα ήταν άγνωστα
- Παραμένουν 1500 γονίδια με άγνωστη λειτουργία

<http://www.youtube.com/watch?v=jmR0uK8KbO8&list=PL029759EA7A7D4607&index=5>

Nature 471, 473–479 (24 March 2011)



Το γονιδίωμα της *D. melanogaster* (5/5)

Drosophila Genetic Reference Panel

- Δημιουργήθηκαν 192 ομόζυγες σειρές με πλήρως καταγεγραμμένο το γονιδίωμά τους
- Περισσότερα από 4,5 M SNPs καταγεγραμμένα
- Η DGRP είναι μια ζωντανή βιβλιοθήκη των κοινών πολυμορφισμών που επηρεάζουν τα σύνθετα χαρακτηριστικά και μια πηγή πληροφοριών της χαρτογράφησης σύνδεσης γονιδίων ποσοτικών χαρακτηριστικών
- Έδωσε τη δυνατότητα για αναλύσεις συσχέτισης γενότυπου με φαινότυπο

Nature 482, 173–178 (9 Feb 2012)

<http://www.nature.com/nature/journal/v482/n7384/full/nature10811.html>

<http://dgrp.gnets.ncsu.edu/>



Το γονιδίωμα του *A. thaliana* (1/3)

- Διαθέτει μικρό γονιδίωμα ~120 Mb σε 5 χρωμοσώματα
 - Εμφανίζει γρήγορη αναπαραγωγή
 - Δίνει μεγάλο αριθμό σπόρων
 - Είναι αυτό/ετερό γονιμοποιούμενο
 - Έχει μικρό μέγεθος
 - Είναι εύκολη η καλλιέργεια του
-
- Πολλή μικρή παρουσία επαναλαμβανόμενων ακολουθιών



Το γονιδίωμα του *A. thaliana* (2/3)

- Ολοκληρώθηκε το 2000 από πολυεθνική ομάδα σε ποσοστό 92% (όλη η ευχρωματίνη)
- Στον παρακάτω σύνδεσμο φαίνονται οι ομάδες που συνέβαλαν στην αλληλούχιση των 5 χρωμοσωμάτων :

http://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=138921_gb-2001-2-4-comment2004-1&req=4

- Περιλαμβάνει 25.498 γονίδια που κωδικοποιούν για πρωτεΐνες
- Περιλαμβάνει μικρό αριθμό ιντρονίων και μικρά εξόνια
- Αφθονία: 1 γονίδιο/4,6 Kb
- Μεταθετά στοιχεία υπάρχουν μόνο σε ποσοστό 10%, πολύ λιγότερο από το καλαμπόκι με τιμή 50-80%
- <http://www.nature.com/nature/journal/v408/n6814/full/408796a0.html>



Το γονιδίωμα του *A. thaliana* (3/3)

- Το 70% των γονιδίων είναι διπλασιασμένα ή μέλος οικογένειας γονιδίων
- Το γονιδίωμα του είδους προήλθε από την ένωση-διπλασιασμό δύο γονιδιωμάτων 110 εκατομμύρια χρόνια πριν

http://www.nature.com/nrg/journal/v2/n7/fig_tab/nrg0701_493a_F3.html

- Υπάρχουν μόνο ~15.000 εντελώς διαφορετικά γονίδια
- Πιθανώς, στο προγονικό είδος του *Arabidopsis* διπλασιάστηκε το γονιδίωμα του για να δημιουργηθεί ένα τετραπλοειδές είδος

2008- 1001 genome project! - www.1001genomes.org

Σεπ 2014- 1100 άτομα έχουν αναλυθεί, συμπεράσματα συντόμως



Το γονιδίωμα του ποντικού (1/6)

- 2001: Η Celera ολοκλήρωσε 5X κάλυψη του γονιδιώματος & την πούλησε σε φαρμακευτικές ιδιωτικές εταιρείες
- 2002: Δημοσιεύτηκε το 96% του γονιδιώματος από διεθνή ομάδα 27 εργαστηρίων, κρατικά υποστηριζόμενη
- Δεύτερο γονιδίωμα θηλαστικού μετά από άνθρωπο
- Ανακοινώθηκε πολύ νωρίτερα από ό,τι αναμενόταν, και με μικρό προϋπολογισμό (**130 εκατομμύρια δολάρια**)
- Χρησιμοποιήθηκε συνδυασμός ιεραρχημένης και ολογονιδιωματικής στρατηγικής
- 2005: Έχει πια ολοκληρωθεί το 99,9% του γονιδιώματος

<http://www.nature.com/nature/journal/v420/n6915/full/nature01262.html>



Το γονιδίωμα του ποντικού (2/6)

- Μέγεθος: ~ 2,6 Gb περίπου, 14% μικρότερο από το ανθρώπινο γονιδίωμα → μικρότερη ποσότητα επαναλαμβανόμενου DNA & μεγαλύτερος ρυθμός απώλειας μη λειτουργικών DNA τμήματων.
 - Διπλάσιος (και παραπάνω) ρυθμός μεταλλάξεων στο ποντίκι σε σχέση με άνθρωπο. Οι λόγοι γι' αυτή τη διαφορά δεν είναι γνωστοί. Οφείλεται είτε στον μικρότερο χρόνο αναπαραγωγικής γενιάς ή στο μικρότερο μέγεθος σώματος σε συνδυασμό με τον υψηλότερο μεταβολικό ρυθμό
- Συνέπεια: κληρονομούνται περισσότερες μεταλλάξεις μέσω των γεννητικών κυττάρων μέσα στο ίδιο χρονικό διάστημα στο ποντίκι συγκριτικά με τον άνθρωπο



Το γονιδίωμα του ποντικού (3/6)

- Το ~ 90% του γονιδιώματος του ποντικού έχει αντίστοιχη χρωμοσωματική περιοχή στον άνθρωπο (συνταινία) - βοήθησε την συναρμολόγηση του γονιδιώματος του ποντικού.
- Σε επίπεδο νουκλεοτιδίων, το 40% του γονιδιώματος του ποντικού έχει συντηρηθεί σε σύγκριση με του ανθρώπου.
- Η συντενία έχει εφαρμογές στην εύρεση γονιδίων (π.χ. αλκοολισμού).

<http://www.mun.ca/biology/scarr/MGA2-11-33smc.html>

Περιοχές λειτουργικά σημαντικές - Έχουν διατηρηθεί 75 εκατομμύρια χρόνια.

Περιλαμβάνουν πρωτεϊνικά γονίδια, ρυθμιστικές περιοχές και χρωμοσωματικές δομικές περιοχές.



Το γονιδίωμα του ποντικού (4/6)

Το γονιδίωμα 17 σειρών ποντικού

Mouse genomic variation and its effect on phenotypes and gene regulation

Keane T.M. *et al.* 2011 *Nature*, 477, 289–294

- Ολοκληρώθηκε η γονιδιωματική ανάλυση 17 διαφορετικών σειρών εργαστηριακού ποντικού.
- Αναλύθηκαν και τα τέσσερα βασικά γονιδιώματα άγριων ποντικών από τα οποία δημιουργήθηκαν αυτά τα στελέχη.
- Ταυτοποιήθηκαν πάνω από 8 εκατ νέα SNPs και 718 γενετικοί τόποι που συσχετίζονται με διάφορα χαρακτηριστικά με ποσοτικό ενδιαφέρον.
- Η δουλειά αυτή συμβάλλει στην καλύτερη κατανόηση της λειτουργίας του γονιδιώματος του ποντικού και της συσχέτισης του φαινοτύπου με τη μοριακή γενετική.

http://www.nature.com/nature/journal/v477/n7364/fig_tab/nature10413_F1.html



Το γονιδίωμα του ποντικού (5/6)

- Περιλαμβάνει ~ 30.000 γονίδια, ένας σχετικά μικρός αριθμός.
- Το μεγαλύτερο ποσοστό, αν αφαιρεθούν τα βασικά, σχετίζονται με την αναπαραγωγή, την όσφρηση και την ανθεκτικότητα σε ασθένειες.
- Το ~80% των γονιδίων υπάρχουν στον άνθρωπο.
- Μόλις το 1% των γονιδίων (118 γονίδια) δεν έχει καμιά ομοιότητα με αυτά άλλων οργανισμών.

Μέχρι το 2014 αναμένεται η ολοκλήρωση της δημιουργίας γενετικά τροποποιημένων εργαστηριακών ποντικών, όπου θα έχουν προκαλέσει knock-out σε καθένα από τα ~20.000 πρωτεϊνικά γονίδια τους.



Το γονιδίωμα του ποντικού (6/6)

- **Genome-wide Generation and Systematic Phenotyping of Knockout Mice Reveals New Roles for Many Genes, Cell 154 2013 452-464**
- Sanger Institute Mouse Genetics Project
 - Ανάλυση 489 γονιδίων με νοκ άουτ μεταλλάγματα
 - Περισσότερα από το 40% αυτών ήταν απαραίτητα για ζωή
 - Πολλά μη μελετημένα γονίδια είχαν μη αναμενόμενους φαινοτύπους

[http://www.cell.com/abstract/S0092-8674\(13\)00761-7](http://www.cell.com/abstract/S0092-8674(13)00761-7)



Το γονιδίωμα του αρουραίου (1/3)

- Απρίλιος 2004: προσχέδιο του 90% του γονιδιώματος του αρουραίου από διεθνή ομάδα 20 εργαστηρίων
- Χρησιμοποιήθηκε συνδυασμός ιεραρχημένης και ολογονιδιωματικής στρατηγικής → (7X κάλυψη)
- Αρουραίος: μοντέλο για μελέτη επίδρασης και τοξικότητας φαρμάκων
- Η συγκριτική γονιδιωματική μεταξύ 3 θηλαστικών βασίζεται σε:
- Εξελικτικά σημεία απόκλισης μεταξύ τρωκτικών και ανθρώπου (πριν 75 εκατομμύρια χρόνια) αλλά και αρουραίου-ποντικού (πριν 12-24 εκατομμύρια χρόνια)

<http://www.nature.com/nature/focus/ratgenome/>



Το γονιδίωμα του αρουραίου (2/3)

- Μέγεθος ~2,75 Gb, μικρότερο του ανθρώπου, αλλά μεγαλύτερο του ποντικού.
- Λείπουν κυρίως τελομερικές, κεντρομερικές περιοχές.
- Το ~40% γονιδιώματος του αρουραίου έχει συντηρηθεί πλήρως σε σύγκριση με ανθρώπου και ποντικού.
- Οι περιοχές αυτές κυρίως κωδικοποιούν για πρωτεΐνες, αλλά όχι μόνο.
- Περιλαμβάνονται και ρυθμιστικές περιοχές, χρωσωματικές δομικές περιοχές, καθώς και κωδικοποιούσες περιοχές για μόρια RNA.

Εικόνα 19: *Rattus rattus*



Το γονιδίωμα του αρουραίου (3/3)

- Περιλαμβάνει ~ 30.000 γονίδια.
- Το ποσοστό γονιδίων που είναι κοινό μεταξύ αρουραίου και ποντικού είναι 90%. Το 10% που δεν είναι κοινό, αφορά πρωτεϊνικές οικογένειες που αυξήθηκαν ιδιαίτερα σε ένα από τα δύο είδη, και στον αρουραίο αφορούν κυρίως γονίδια που παράγουν φερομόνες και συμβάλλουν στην αποτοξίνωση και στην ανοσία.
- Ιδιαίτερο ενδιαφέρον, στα τρωκτικά, παρουσιάζουν τα γονίδια P450 που βοηθούν στην αποικοδόμηση των φαρμάκων και την προστασία από τοξικές παρενέργειες. Αυτή η οικογένεια γονιδίων είναι πιο ανεπτυγμένη στα τρωκτικά από ό,τι στον άνθρωπο. Συνεπώς, θα είναι δύσκολο σε κάποιες περιπτώσεις να χρησιμοποιηθούν τα τρωκτικά σε μελέτες τοξικότητας φαρμάκων στον άνθρωπο, αφού μπορεί να εμπλέκονται γονίδια που απουσιάζουν από το ανθρώπινο γονιδίωμα. Αλλά, με την αλληλούχηση του γονιδιώματος μπορεί τώρα να αναλυθούν πλήρως αυτά τα γονίδια και να βρεθεί αν σε κάποια φάρμακα ενεργοποιούνται γονίδια που υπάρχουν ομόλογά τους και στον άνθρωπο. Επίσης, ο αριθμός αυτών των γονιδίων στον αρουραίο προσομοιάζει περισσότερο του ανθρώπου (σε σύγκριση με το ποντίκι) και έτσι, ίσως, εξηγείται γιατί οι αρουραίοι ήταν πάντα καλύτερα μοντέλα σε μελέτες τοξικότητας από τα ποντίκια. Επίσης, πρέπει να τονιστεί ότι όλα τα γονίδια «ασθενειών» στον άνθρωπο έχουν ορθόλογα γονίδια στον αρουραίο.
- Ο ρυθμός μεταλλάξεων είναι 3 φορές υψηλότερος σε σχέση με τον άνθρωπο.



Το γονιδίωμα του *Tetraodon nigroviridis*

- Οκτώβριος 2004. Χρήση κυρίως WGS (όπως κ στο *Takifugu rubripes*)
- Λείπει περισσότερο από το 10% της ευχρωματίνης
- Μέγεθος: 340 Mb (ένα από τα μικρότερα γονιδιώματα σπονδυλωτών)
- Περιλαμβάνει 20.000-25.000 γονίδια (36 Mb, 11% του γονιδιώματος)
- Περιλαμβάνει 21 χρωμοσώματα στα οποία φαίνεται έντονα το φαινόμενο whole genome duplication (WGD)
- Απόκλιση από θηλαστικά πριν 450 εκατ. χρόνια
- Με βάση τα παραπάνω εικάζεται ότι ο πρόγονος των σπονδυλωτών είχε 12 χρωμοσώματα
- Στον άνθρωπο μόνο 1 χρωμόσωμα δεν έχει υποστεί σημαντικές ανακατατάξεις

<http://www.nature.com/nature/journal/v431/n7011/full/nature03025.html>



Εικόνα 20: *Tetraodon nigroviridis*



Το γονιδίωμα της κότας (1/2)

- Δεκέμβριος 2004, αλληλούχιση *Gallus gallus*
- Συνδυασμός HGS & WGS (7X κάλυψη, σε 1 χρόνο), συνεχίζει να λείπει το 2% του γονιδιώματος
- 2 φυλετικά χρωμοσώματα: ZW θηλυκά ZZ αρσενικά, αυτοσωμικά = 10 μακροχρωμοσώματα & 28 μικροχρωμοσώματα (χωρίς επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες)
- Μέγεθος: 1 Gb (πολύ λιγότερες επαναλαμβανόμενες περιοχές)
- Περιλαμβάνει 20.000-23.000 γονίδια (πολλά ποσοτικά)

Σημασία

- Εύρεση ρυθμιστικών στοιχείων
- Απόκλιση κότας: 300 εκατ. χρόνια πριν
- Ταυτόχρονος έλεγχος 3 εκτρεφόμενων τύπων
- Εύρεση 2,8 εκατομ. SNPs
- Πολυμορφισμός 5 SNPs/Kb, 7πλάσιος του ανθρώπου



Εικόνα 21: *Gallus gallus*



Το γονιδίωμα της κότας (2/2)

- Υπάρχει μια εκτεταμένη γονιδιακή οικογένεια για κερατίνη ειδική για τις φολίδες, τα πόδια και τα φτερά αλλά όχι για τον τύπο κερατίνης των τριχών των θηλαστικών
- Απουσιάζουν γονίδια υπεύθυνα για παραγωγή γάλακτος, δημιουργία δοντιών και φερομονών
- Υπάρχει εκτεταμένη οικογένεια γονιδίων για όσφρηση (!)
- Υπάρχουν μειωμένα γονίδια για γεύση

<http://www.nature.com/nature/focus/chickengenome/>



Το γονιδίωμα της μέλισσας (1/2)

- Νοέμβριος 2006, αλληλούχηση *Apis mellifera*, Είναι το τρίτο έντομο που αλληλουχείται
- WGS (7,5X κάλυψη), συνεχίζει να λείπει περισσότερο από το 4%
- Περιλαμβάνει 16 χρωμοσώματα (όχι φυλετικά)
- Μέγεθος: 236 Mb
- Ίσως περιλαμβάνει μόνο ~ 10.000 γονίδια



Εικόνα 22: *Apis mellifera*

Σημασία

- Κοινωνική συμπεριφορά μέλισσας. Πώς είναι δυνατό από το ίδιο γονιδίωμα να προκύπτουν βασίλισσες και εργάτριες?
- Ύπαρξη 65 microRNAs με διαφορετική λειτουργικότητα ανάλογα με το ρόλο της κάθε μέλισσας. Παρακολούθηση με microarrays ενεργοποίησης γονιδίων

<http://www.nature.com/nature/focus/honeybee/>



Το γονιδίωμα της μέλισσας (2/2)

- Υπάρχει μια εκτεταμένη γονιδιακή οικογένεια για φερομόνες
- Περιλαμβάνει μειωμένα γονίδια για γεύση (λιγότεροι κίνδυνοι λόγω τρόπου τροφοληψίας)
- Υπάρχουν μειωμένα γονίδια ανοσοποιητικού!
- Το 2011 ακολούθησε μεταγονιδιωματική ανάλυση της κυψέλης και των μικροβίων της

http://www.nature.com/nature/journal/v443/n7114/fig_tab/nature05260_F5.html



Το γονιδίωμα του μπακαλιάρου

The genome sequence of Atlantic cod reveals a unique immune system

Star *et al.* 2011, Nature, 477(7363): 207–210

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3537168/pdf/emss-50854.pdf>

- Αλληλούχηση του γονιδιώματος του μπακαλιάρου
- Μέσω της 454 αλληλούχησης ταυτοποιήθηκαν 22.154 γονίδια
- Έχει αναπτύξει ένα πολύλοκο σύστημα για θερμική προσαρμογή
- Έχει χάσει τα γονίδια για MHCII και CD4
- Αν και λείπει το MHCII, έχει αναπτύξει προσαρμογές στο ανοσοποιητικό του σύστημα



Το γονιδίωμα των κιχλίδων της Αφρικής

The genomic substrate for adaptive radiation in African cichlid fish

Βρέθηκε ένα πλήθος προσαρμογών στο γονιδίωμα αυτών των ειδών που σχετίζονταν με ταχείς ρυθμούε εξέλιξης και απόκλισης τόσο σε κωδικοποιούσες όσο και σε ρυθμιστικές περιοχές

Nature (2014) 513, 375-381



Συνολική Γονιδιωματική Ανάλυση της Βιοποικιλότητας (1/2)

BGI – Beijing Genome Institute (<http://www.genomics.cn/en/index>)
Πρωτοπόρο στην ανάλυση της βιοποικιλότητας. Το 2012 είχε δημοσιεύσει 80 γονιδιώματα ζώων και συνολικά είχε ολοκληρώσει 540 γονιδιώματα ζώων και φυτών.

Μελέτη ειδών όπως του γυμνού αρουραίου αποδεικνύει ότι υπάρχουν θαυμαστές προσαρμογές στους οργανισμούς με ενδιαφέρον και για τον άνθρωπο

Έχει ήδη δρομολογήσει φιλόδοξα προγράμματα όπως
Million Plant & Animal Genomes Project

http://www.genomics.cn/en/navigation/show_navigation?nid=5657

One million micro-ecosystem Genomes Project

http://www.genomics.cn/en/navigation/show_navigation?nid=5659



Συνολική Γονιδιωματική Ανάλυση της Βιοποικιλότητας (2/2)

GENOME 10K Project

- Ανάλυση σε 10.000 γονιδιώματα σπονδυλωτών
- Σκοπός η μελέτη της βιοποικιλότητας
- Προυπολογισμός 100 Μ \$
- Συμμετοχή 68 επιστήμονες από 5 ηπείρους
- <http://genome10k.soe.ucsc.edu>

Ο αριθμός των ειδών σπονδυλωτών που θα αναλυθούν στα πλαίσια του προγράμματος ανά ταξινομικό επίπεδο

Groups	Orders			Families			Genera			Species		
	With GI0K samples	Total	% of total	With GI0K samples	Total	% of total	With GI0K samples	Total	% of total	With GI0K samples	Total	% of total
Mammals	27	27	100	145	150	97	763	1230	62	1826	5416	34
Birds	32	34	94	182	199	91	1587	2172	73	5074	9723	52
Amphibians	3	3	100	50	56	89	301	510	59	1760	6570	27
Reptiles	4	4	100	63	65	97	751	1087	69	3297	9002	37
Fishes	62	62	100	424	532	80	1777	4956	36	4246	31 564	13
Totals	128	130	98	864	1002	86	5179	9955	52	16 203	62 275	26

Journal of Heredity 2009:100(6):659–674



Σημείωμα χρήσης έργων τρίτων (1/2)

Escherichia coli, http://commons.wikimedia.org/wiki/File:E_choli_Gram.JPG, by Bobjgalindo, CC-BY-SA-3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.en>).

S. cerevisiae under DIC microscopy, http://commons.wikimedia.org/wiki/File:S_cerevisiae_under_DIC_microscopy.jpg, by Masur.

C. elegans, http://commons.wikimedia.org/wiki/File:C_elegans_stained.jpg, by Public Library of Science journal, CC-BY-2.5 (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.5/deed.en>).

D. melanogaster, [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Drosophila_melanogaster-side_\(aka\).jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Drosophila_melanogaster-side_(aka).jpg), by André Karwath, CC-BY-SA-2.5 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/2.5/deed.en>).

A. thaliana, http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Arabidopsis_thaliana_inflorescencias.jpg, CC-BY-SA-3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.en>).

M. musculus, http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Kletterk%C3%BCnstler_Hausmaus.JPG, by 4028mdk09, CC-BY-SA-3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.en>).

Nanoarchaeum equitans, <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Urzweg.jpg>, by Karl Stetter.

Methanopyrus kandleri, <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Arkea.jpg>, by ms: User:PM Poon, CC-BY-SA-3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.en>).

Vibrio cholerae, http://en.wikipedia.org/wiki/File:Cholera_bacteria_SEM.jpg, by Zeimusu.

Mimivirus, http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Electron_microscopic_image_of_a_mimivirus_journal.ppat.1000087.g007_crop.png, by Ghigo E, Kartenbeck J, Lien P, Pelkmans L, Capo C, Mege JL, Raoult D, CC-BY-SA-2.5 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/2.5/deed.en>).



Σημείωμα χρήσης έργων τρίτων (2/2)

Megavirus chilensis, <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Megavirus.jpg>, by Chantal Abergel, CC-BY-SA-3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.en>).

Μέγεθος γονιδιώματος / Αριθμός γονιδίων,

http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/0d/Genome_size_vs_number_of_genes.svg, by Estevezj, CC-BY-SA-3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.en>).

Rattus rattus, http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Rattus_norvegicus_-_Fairlands_Valley_Park,_Stevenage,_England-8.jpg, by Anemone Projectors, CC-BY-SA-2.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/2.0/deed.en>).

Tetraodon nigroviridis, http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gr%C3%BCner_Kugelfisch.png, by Viktoria Schmuck, CC-BY-SA-3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.en>).

Gallus gallus, http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gallus_gallus_male_big.jpg, by Guam, CC-BY-SA-3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.en>).

Apis mellifera, http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Apis_mellifera_carnica_worker_hive_entrance_2.jpg, by Bartz R., CC-BY-SA-2.5 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/2.5/deed.en>).



Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Τριανταφυλλίδης
Αλέξανδρος. «Ειδικά Θέματα Γενετικής. Γονιδιώματα οργανισμών». Έκδοση:
1.0. Θεσσαλονίκη 2015. Διαθέσιμο από τη δικτυακή διεύθυνση:
http://opencourses.auth.gr/eclass_courses.



Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά - Παρόμοια Διανομή [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.

[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>





Τέλος ενότητας

Επεξεργασία: Μηνούδη Στυλιανή
Θεσσαλονίκη, Χειμερινό εξάμηνο 2014-2015



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ & ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ, ΠΟΛΙΤΙΣΜΟΥ & ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ΕΣΠΑ
2007-2013
πρόγραμμα για την ανάπτυξη
ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ



Διατήρηση Σημειωμάτων

Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- το Σημείωμα Αναφοράς
- το Σημείωμα Αδειοδότησης
- τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
- το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.

