

Rendszerbiológiai alapok

Elméleti megalapozás. A modern genomikai technológiák kialakulásának előzményei.

A genomika, proteomika, metabolomika és interaktomika stb. összefüggései. Modern kutatási stratégiák.

In silico műveletek. Az új generációs szekvenálási eljárások alkalmazása. Egysejt - eljárások.

Személyre szabott orvoslás.

8/2013. (I. 30.) EMMI rendelet a tanári felkészítés közös követelményeiről és az egyes tanárszakok képzési és kimeneti követelményeiről.

Miért jött létre?

Metodikai oldal:

A mindennapi élet és tudomány egyre nagyobb mennyiségű adatot termel.

Ezt az adathalmazt kezelni, tárolni, szűrni, mozgatni, feldolgozni, megjeleníteni kell.

Ebben az adathalmazban a kereséshez egyre nagyobb kapacitásra van szükség mind az eszközöket mind a munkaerőt tekintve.

A manapság termelte adattömegre jellemző, hogy a „nagy adat” mérete petabájtos (2^{50} bájt) is lehet, ennek kezelése a hagyományos módszerekkel már nem megvalósítható.

A biológia számos területe termel nagy adatot amelyek más-más megközelítést igényelnek: az ökológiai megfigyelésekre nagy számú változó és nagy felbontás jellemző, az idegrendszer kapcsolatait vizsgáló konnektomika pedig a közösségi hálózatok tanulmányozásához hasonlít.

Az EU 2020-as programja tartalmaz számos rendszerbiológiát igénylő tervet.

Tervek: Az egészség és betegség molekuláris szintű értelmezése, ennek segítségével a betegség felé vezető átmenetek korai felismerése. Betegségek karakterizálása genetikai, molekuláris és celluláris funkció szintjén.

Limitációk: Betegségek mögött álló celluláris folyamatok, molekuláris mechanizmusok nagyrészt ismeretlenek, ezeket a kutatásokat kell támogatni, hogy a megfelelő markereket esély legyen kiválasztani. Nukleinsavak analízise készen áll klinikai alkalmazásra, többi még nem.

Multi-diszciplináris oktatás:

Fizika, matematika, „machine learning” (gépi adatelemzésnek az a fajtája amely nemcsak programozási, hanem szakértői ismereteket is feltételez a keret megalkotásához), informatika, mérnöki ismeretek és omnikák integrálása természettudományos és egészségügyi képzésekbe.

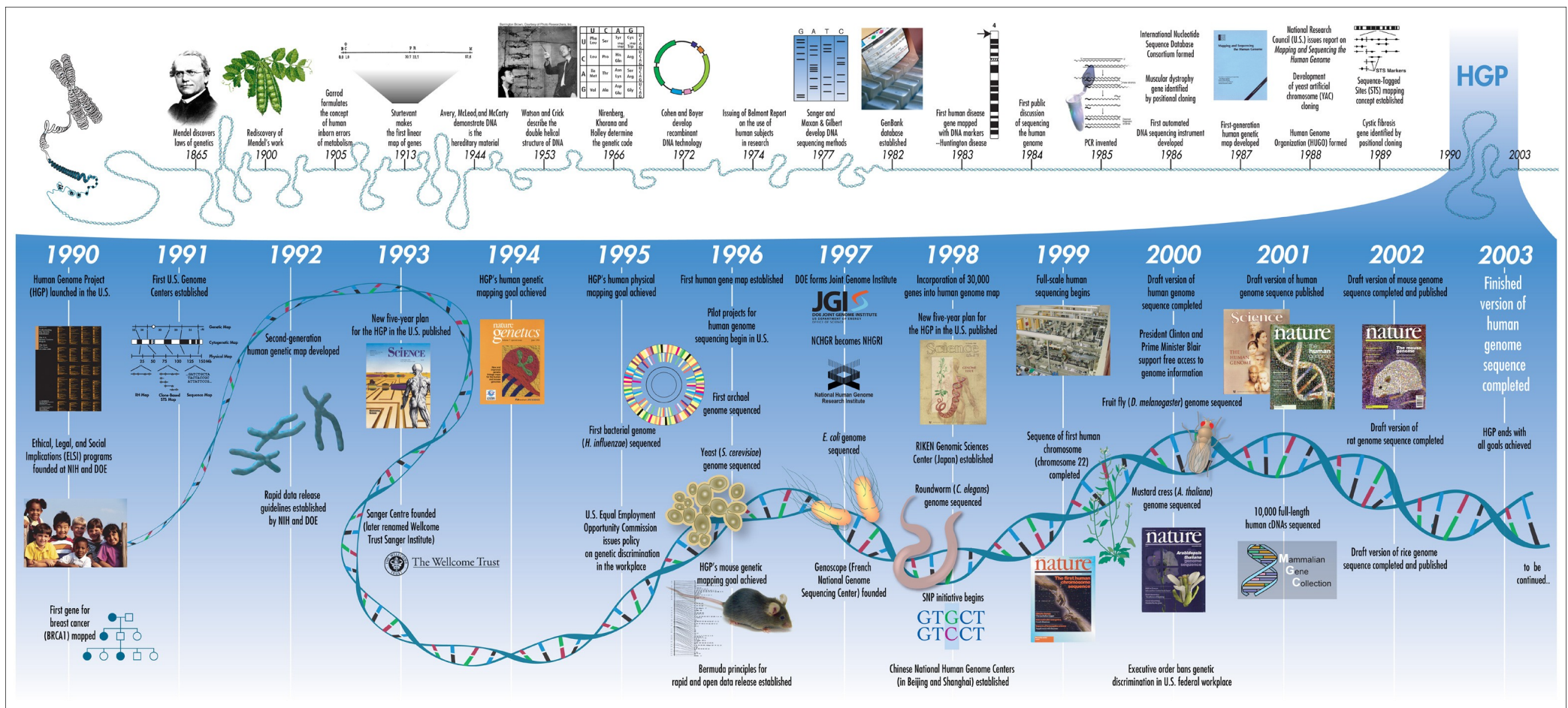
Fenotípus „feltárása”

Genetikai állomány ismerete csak az egyik szintje a genomnak.

További szintek amelyek az aktuális fenotípust meghatározzák: szabályozó gének (más gének átírását módosítják), epigenetika (metilálás) micro RNS (mRNS szabályozása) postranzlációs módosítások (mRNS szerkesztése), környezet hatása. Fenotípus dinamikusan változik, de bizonyos homeosztatis keretek között marad. Funkció megőrzése és a „statikus” gének állandóság megőrzését biztosítják.

A „nagy adat”-ra jellemző, hogy mindig több szinten értelmezhető, és a méretétől függően újabb összefüggéseket, törvényszerűségeket tár elénk, így alkalmas lehet bizonyos dolgok előrejelzésére is.

Első nagy mennyiségű adat előállítását célzó projekt a Humán Genom Project:



Az ember teljes genetikai információjának, a humán genomnak a meghatározásához először egy évtized sem volt elegendő (1990-2003) (Human Genome Project), jelenleg hetek alatt összerakható bárki teljes genetikai kódja.

Adattermelés sebessége folyamatosan nő.

Az új generációs szekvenálás (DNS bázissorrend meghatározás) során több száz-millió rövid (50-100 bázisos) DNS szekvencia leolvasását teszi lehetővé párhuzamosan egyszerre, a korábbi kisszámú hosszú (körülbelül 1000 bázisos) szekvencia leolvasásával szemben.

Rendszerbiológia nagy felbontású protein és genom térképezési technikákat igényel.

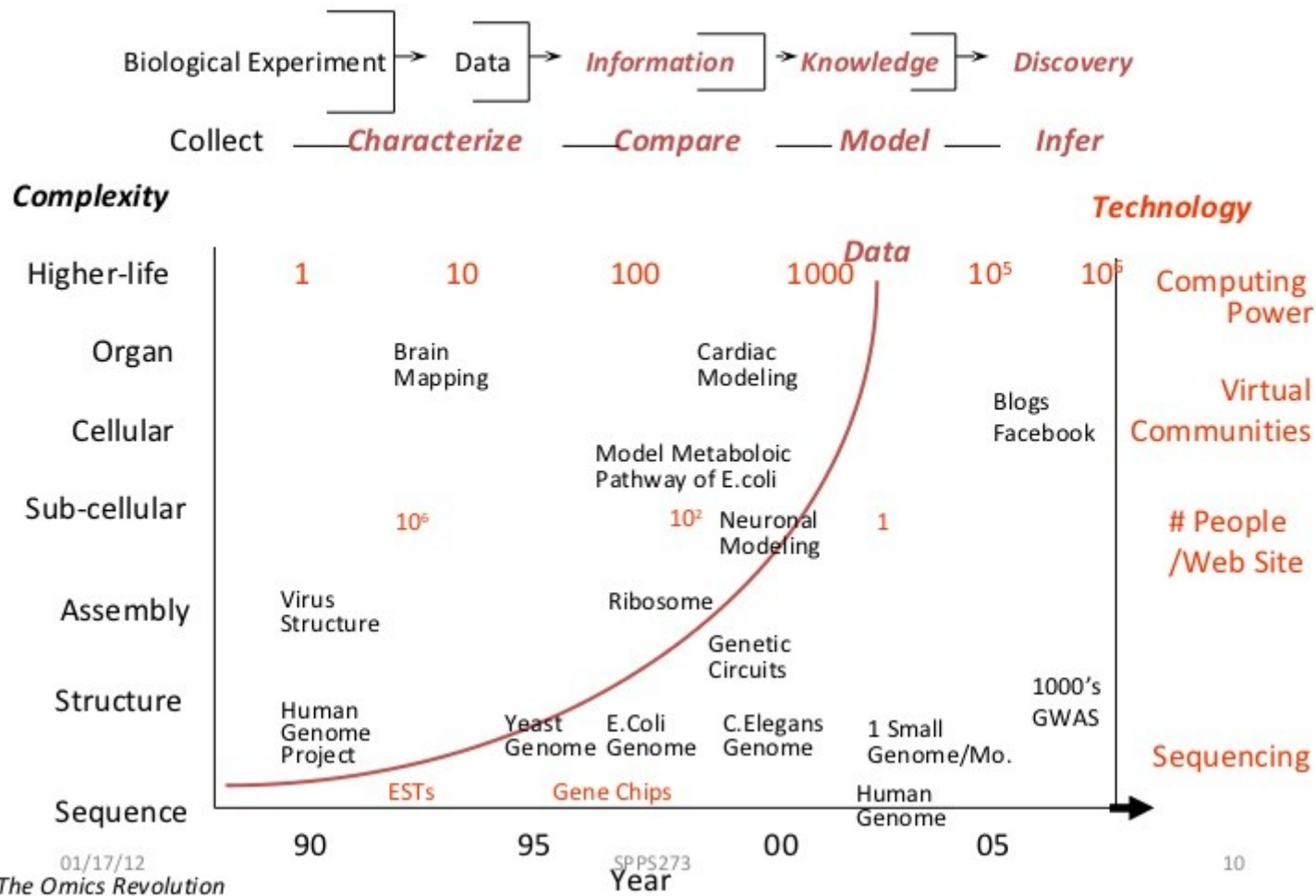
A rendszerbiológia általában (genomika, proteomika, metabolomika és a többi omikák) próbálja megkeresni az összefüggést egy komplex molekuláris változás és egy adott biológiai probléma vagy funkció között.

A fő cél a gyakori betegségek gyógyszeres kezelésének megoldása.

Molekuláris patomechanizmusok megértését célozza ezekenél a betegségeknél.

Az eddigi redukcionista megközelítés helyett megpróbálja megőrizni a biológiai rendszerek komplexitását, és ezt kapcsolja a biológiai funkcióhoz.

The Omics Revolution in One Slide



Alapfogalmak áttekintése: információ tárolás, átírás

A genetikai információ tárolása DNS-ben, RNS vírusok esetében, RNS-ben történik.

Az információ áramlásának a tipikus iránya a centrális dogma alapján:

DNS → RNS → Fehérje → Tulajdonság

A fehérjék kölcsönhatásba lépnek más biológiai molekulákkal, miközben lényegében minden sejtfolyamatban (pl. sejtosztódás, metabolizmus, transzportfolyamatok, a sejt citoskeletonjának a kialakulása, a sejtmozgások, érzékelés) szerepet játszanak.

Enzimek révén összes többi makromolekula kialakításába beleszólnak.

Gén: olyan DNS-szakasz, aminek expressziója nyomán funkcióval rendelkező termék, pl. tRNS, rRNS, fehérje, jön létre.

Maradék: eukarióta DNS igen nagy része kis ismétlődő szekvenciákból és más, nem-kódoló régiókból áll. Ennek a résznek a funkciójáról egyre többet tudunk.

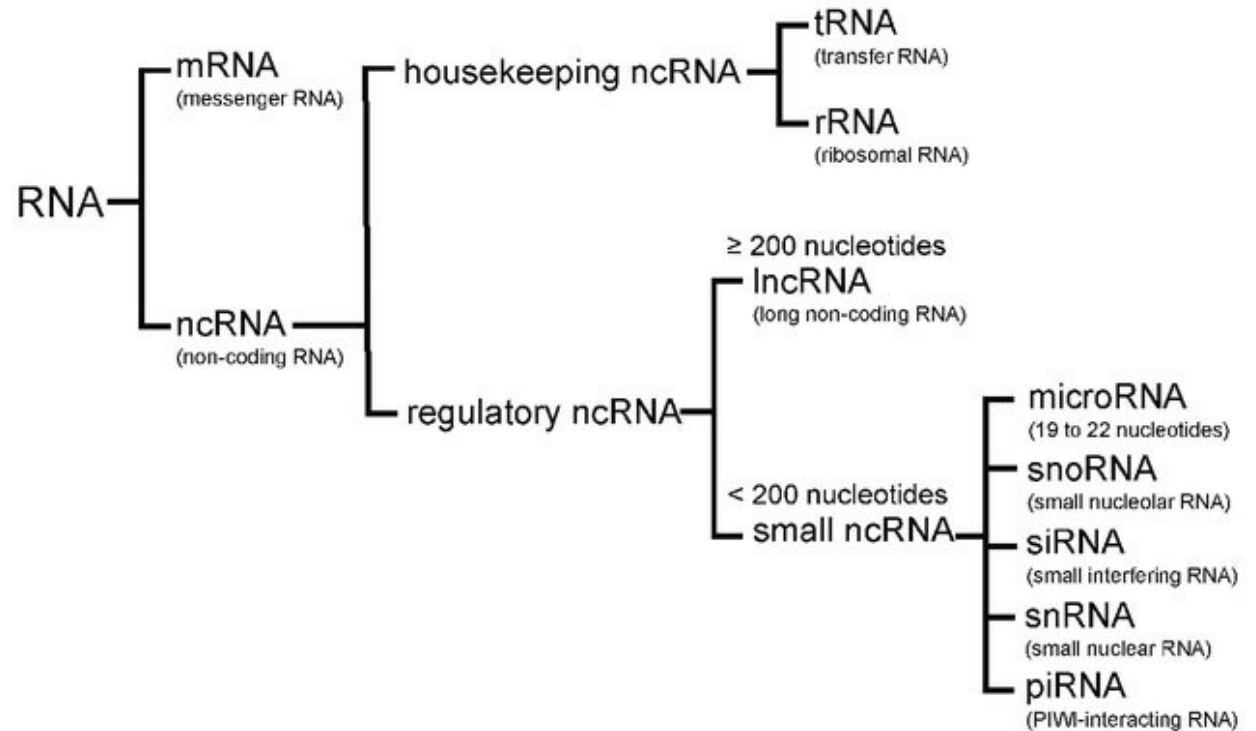
RNS molekulák típusai:

mRNS, tRNS, rRNS

Szabályozó RNS molekulák:

Nem kódoló szakaszok egy része átíródik és szabályzó RNS molekulák keletkeznek, melyek a gének kifejeződését az alábbi pontokon befolyásolhatják:

- transzláció gátlása
- mRNS-ek degradációja
- transzkripció befolyásolása



Az emberi genom kb 3%-a kódol fehérjét, de a genom közel 80%-a átíródik különböző típusú RNS-sé

Nem kódoló RNS-ek két típusba oszthatók: karbantartó RNS-ek: rRNS és tRNS

Reguláló RNS-ek

Reguláló RNS-ek átírása időben és lokáció szerint is szabályozott.

Méret alapján: hosszú lncRNS (200 < nukleotid) és rövid nem kódoló RNS.

LncRNS: transzkripció szabályozásában, DNS epigenetikus módosításában, imprinting-ben (melyik szülőtől származó allél fejeződik ki), RNS splicing-ban és szubcelluláris transzportban vesznek részt. Legfontosabb hozzájuk kötődő mechanizmus a szomszédos gének expressziójának regulálása de fehérje-fehérje kölcsönhatások vagy kináz funkciók szabályozását is végzik.

mikro-RNS-ek (miRNS): transzláció gátlása, a humán gének 60%-a áll miRNS-ek szabályozása alatt

kis magi RNS (snRNS) mRNS-ek érési folyamatában, „splicing”-ban vesz részt.

kis sejtmagvacskai RNS (snoRNS): más RNS-ek kémiai módosításának az irányítása

siRNS (small interfering): egyetlen mRNS-re specifikusak, komplementerek a célszekvenciával, a target mRNS enzimatisz degradációját (slicer aktivitás) idézik elő.

PIWI-interacting RNS (piRNS): legnagyobb sncRNA osztály, RNS-PIWI protein komplexeket alkotnak. Transzpozonok epigenetikus módosításában, elnémításában játszanak főleg szerepet. Transzpozon invázió elleni védelmet biztosítja.

Fehérjék, metabolitok:

A fehérjék aminosavakból felépülő lineáris polimerek, melyek másodlagos (a peptidlánc helyi rendezettsége), harmadlagos (a peptidlánc térbeli konformációja) és, esetlegesen, negyedleges (alegységekből álló fehérjék) szerkezettel is jellemezhetők.

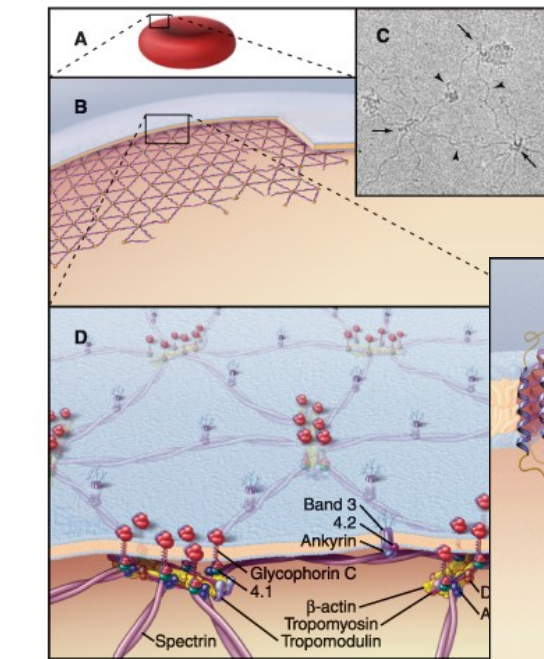
A fehérjék gyakran módosulnak a szintézisüket követően, pl. proteolitikus hasítások és kovalens módosítások révén.

A fehérjék az aminosavakon kívül más összetevőket, így pl. cukrokat, lipideket, továbbá kofaktorokat (prosztetikus csoportok, koenzimek, fémionok) is tartalmazhatnak.

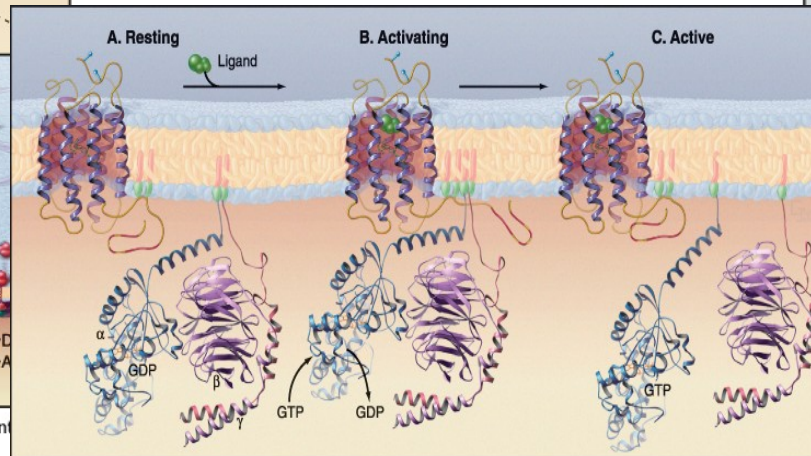
A funkciójuk szerint sokfélék lehetnek, pl. szerkezeti fehérjék, transzportfehérjék, védőfehérjék, összehúzó (kontraktilis, motor) fehérjék, toxinok, hormonok, tartalékfehérjék és enzimek.

Metabolitok az anyagcsere-folyamatok kis molekulatömegű közti- és végtermékei.

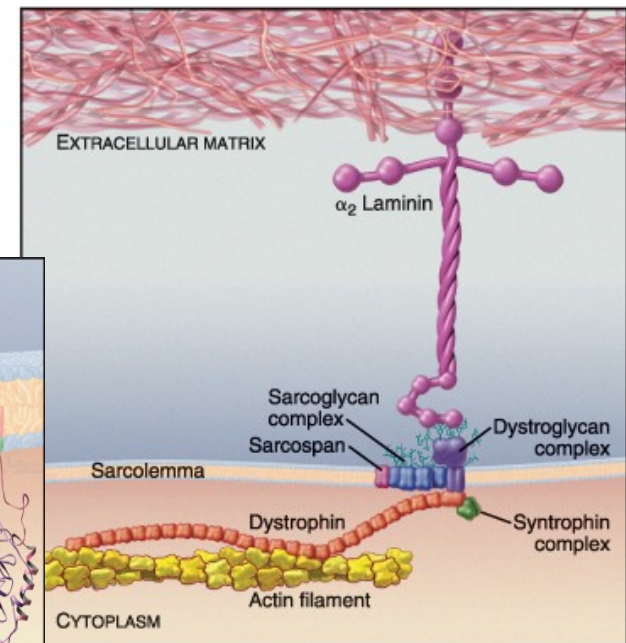
Hogyan működik a sejt?



© Elsevier Ltd. Pollard & Earnshaw: Cell Biology www.studentconsult.com



© Elsevier Ltd. Pollard & Earnshaw: Cell Biology www.studentconsult.com



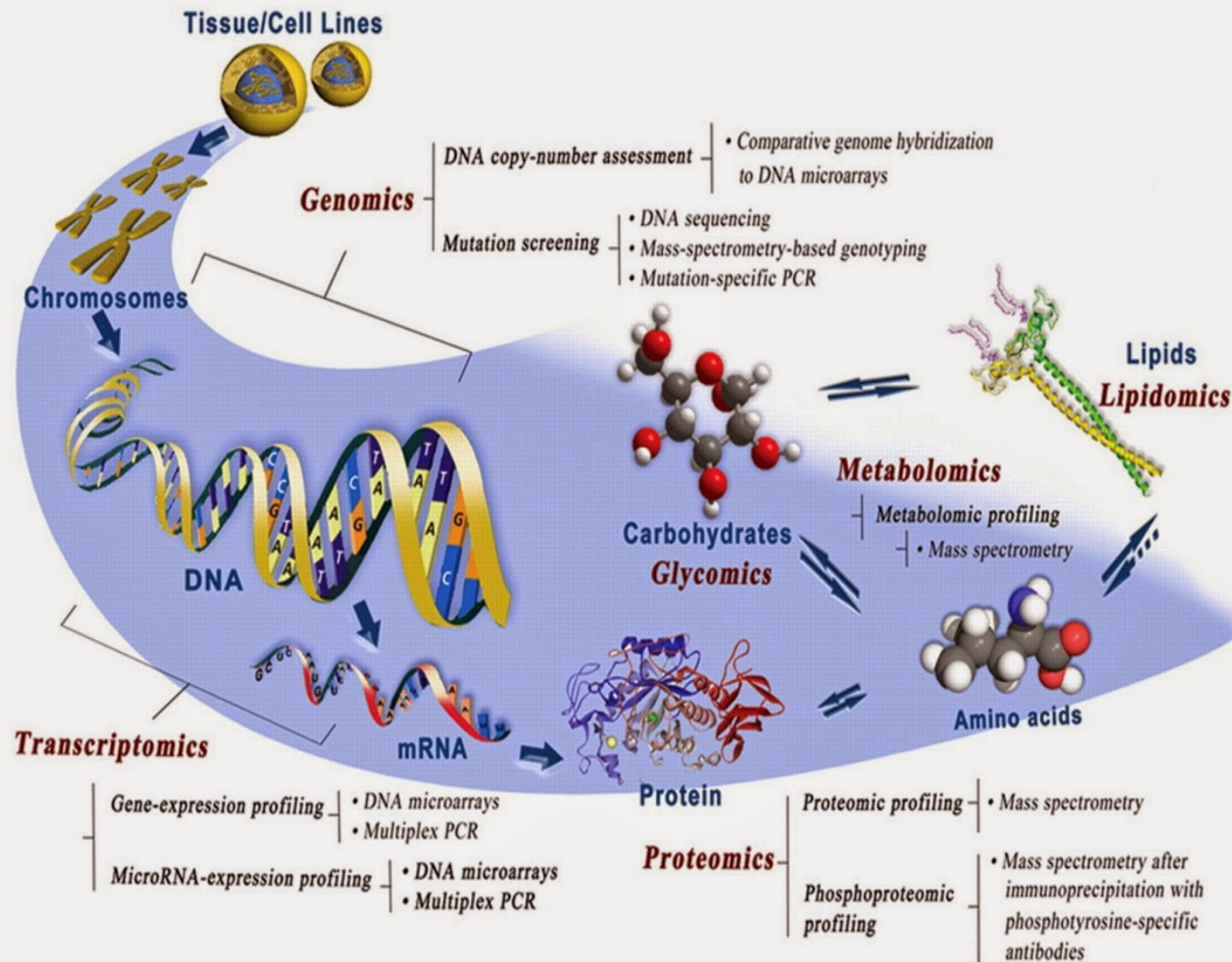
© Elsevier Ltd. Pollard & Earnshaw: Cell Biology www.studentconsult.com

A biokémiai reakciók térbeli és időbeli szervezettséget mutatnak.

Az egyes reakcióutak független tanulmányozásából számított reakció kinetikák félrevezetőek lehetnek.

A teljes 3D rendszer időbeli változásait kell követni ahhoz, hogy a reakcióutak kinetikájáról reális képet kapjunk.

Omika-k:



Genomika: Genom:

Teljes genom: egy egyed teljes örökítő információja.

Celluláris genom: egy egyed egyetlen sejtjének haploid DNS tartalma.

Metilomika: Metilom:

A DNS-en található metil gyökök (CH₃) összessége. A metiláció a DNS átíródását gátolja.

Funkcionális genomika:

A genom szabályozási egységeinek együttműködését vizsgálja, magában foglalja a szabályozó régiókat kötő fehérjék vizsgálatát (cisztromika, epigenomika),

Perszonális genomika:

Egyéni genetikai különbségek vizsgálata. A táplálék összetevőkre, gyógyszerekre és mérgekre adott reakciók a genom ismeretében megjósolhatóak (lesznek). Az ezzel foglalkozó tudományágak rendre a táplálkozási, farmako- és toxikogenomika.

Összehasonlító genomika:

A családok génállományának vizsgálata.

Transzkriptomika: transzkriptom

az újonnan képződött és érett RNS-ek vizsgálata

Teljes transzkriptom: egy egyed össz-RNS tartalma.

Celluláris transzkriptom: egy egyed egy sejtjének RNS tartalma.

Fehérjék kölcsönhatásainak kutatását (interaktomika).

Metabolomika: Metabolom:

az anyagcsere termékek (kis molekulasúlyú anyagok) leltára, az adott sejt- vagy szövettípusra jellemző kis szerves molekulák feltérképezése

Proteomika proteom:

Teljes proteom: egy egyed össz-fehérje tartalma.

Celluláris proteom: egy egyed egy sejtjének fehérje tartalma.

Egy-egy sejt 10 000 különböző fehérjét tartalmaz, ezekből kb 3-5000-et tudunk mérni.

Méréskor koncentrációváltozást tudunk detektálni: egyes fehérjék pozíciója, mozgása, aktivitása, konformáció változása ismeretlen marad.

A lehetséges fehérje-fehérje kölcsönhatásokat nagyrészt ismertjük, ezekből kell megalkotni a lehetséges kölcsönhatások hálózatát. 1000 feletti protein esetén ezt az adatmennyiséget a humán agy nem tudja kezelni.

Irodalom feldolgozása és kezelése spekulatív lesz, irodalom keresését végző programokat (search engine) kell bevetni.

Lipidomika:

a zsíroldékony szerves molekulák feltérképezése

Lipom:

a szervezet lipid molekuláinak leltára.

Foszforilom:

A foszforilált fehérjék összessége egy sejtben vagy az egész szervezetben.

A különböző jelutakban a kinázok egymás szubsztrátjai: kináz foszforilál kinázt.

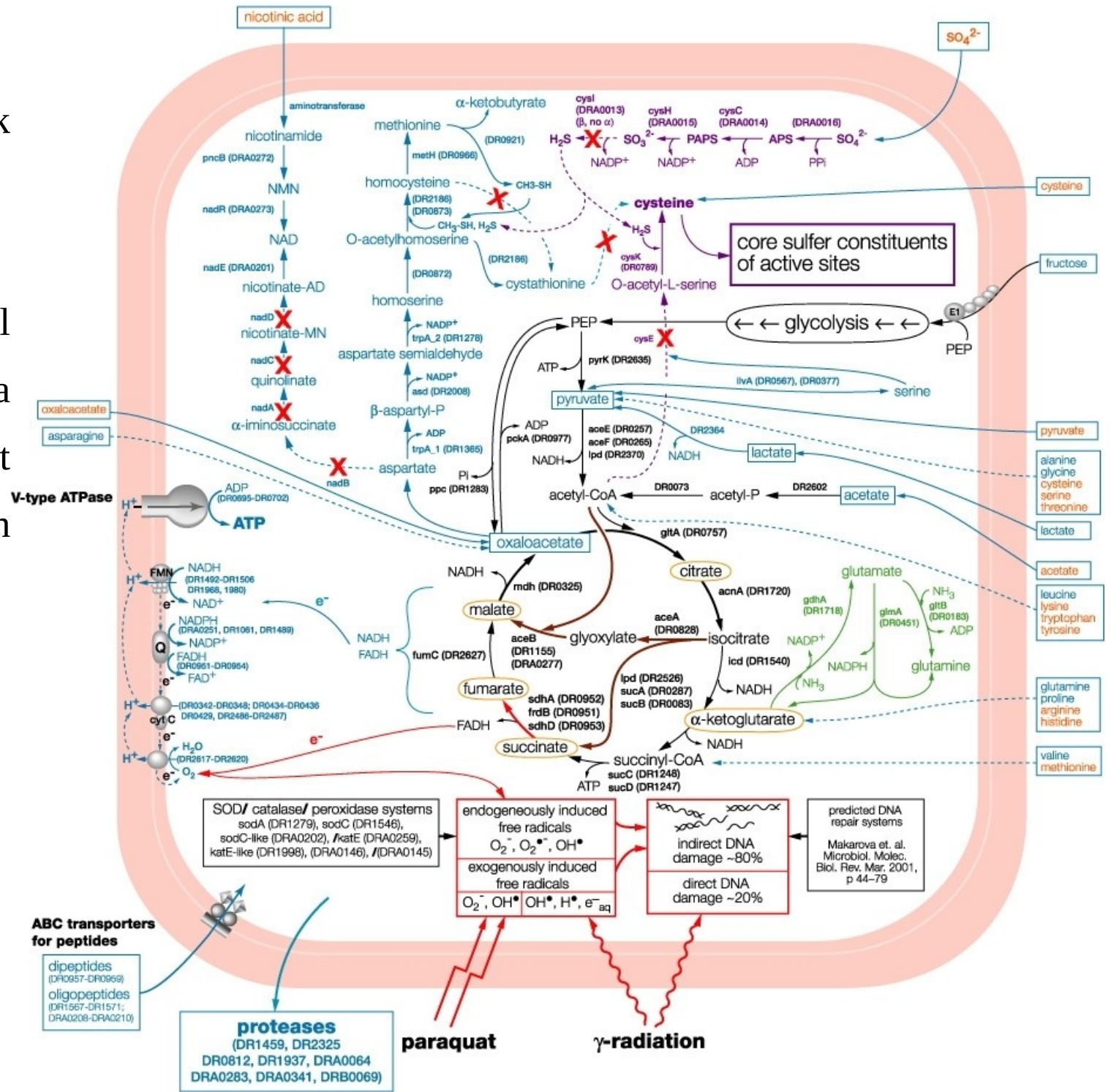
Sziszteomika:

A sejtek anyagcsere és jelátviteli útvonalainak és azok elváltozásainak tanulmányozásához

Az útvonalak hálózata bizonyos szereplők vagy kapcsolatok ismeretének hiányában és a

kölcsönhatások sokfélesége miatt még nagyrészt feltáratlan.

A fő útvonalak bizonyos sejttípusokból ismertek, de mivel nincs két egyforma sejtünk, a hálózat nagyon eltérően működhet.



Fiziomika: fiziom:

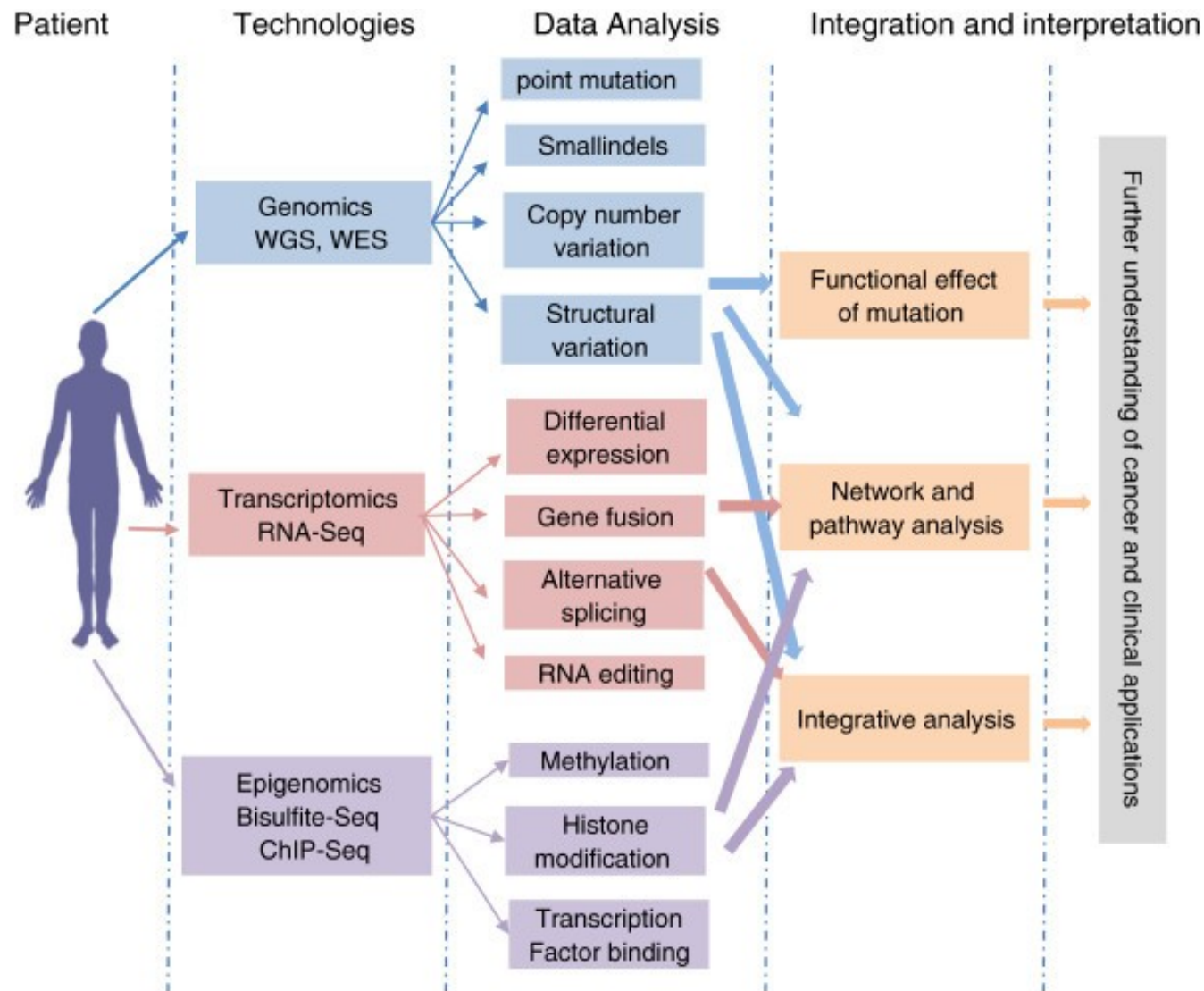
A fiziom az egyed vagy faj fiziológiai állapota, funkcionális működésének teljeskörű leírása. A fiziom jellemzi a normális, ép szervezet fiziológiai dinamikáját; struktúrából és információból áll össze.

A legtágabb értelemben vett fiziom meghatározza a kapcsolatokat a genomtól a szervezet egészéig, a funkcionális viselkedéstől a génszabályozásig bezárólag.

Szerkezeti bioinformatika

fehérjék felépítésének és dinamikájának részletekbe menő ismerete szükséges például a kölcsönhatások feltárásához. Emiatt nemcsak lineáris nukleinsav és aminosav szekvenciákkal, hanem a molekulák és komplexeik háromdimenziós szerkezetével is foglalkozni kell.

Gyógyszertervezésnél is szükséges kis-RNS molekulák, enzimek vagy gyógyszermolekulák célpontjait kutatva.



WGS: whole genome sequencing

WES: whole exome sequencing

Small indels: small insertions and deletions

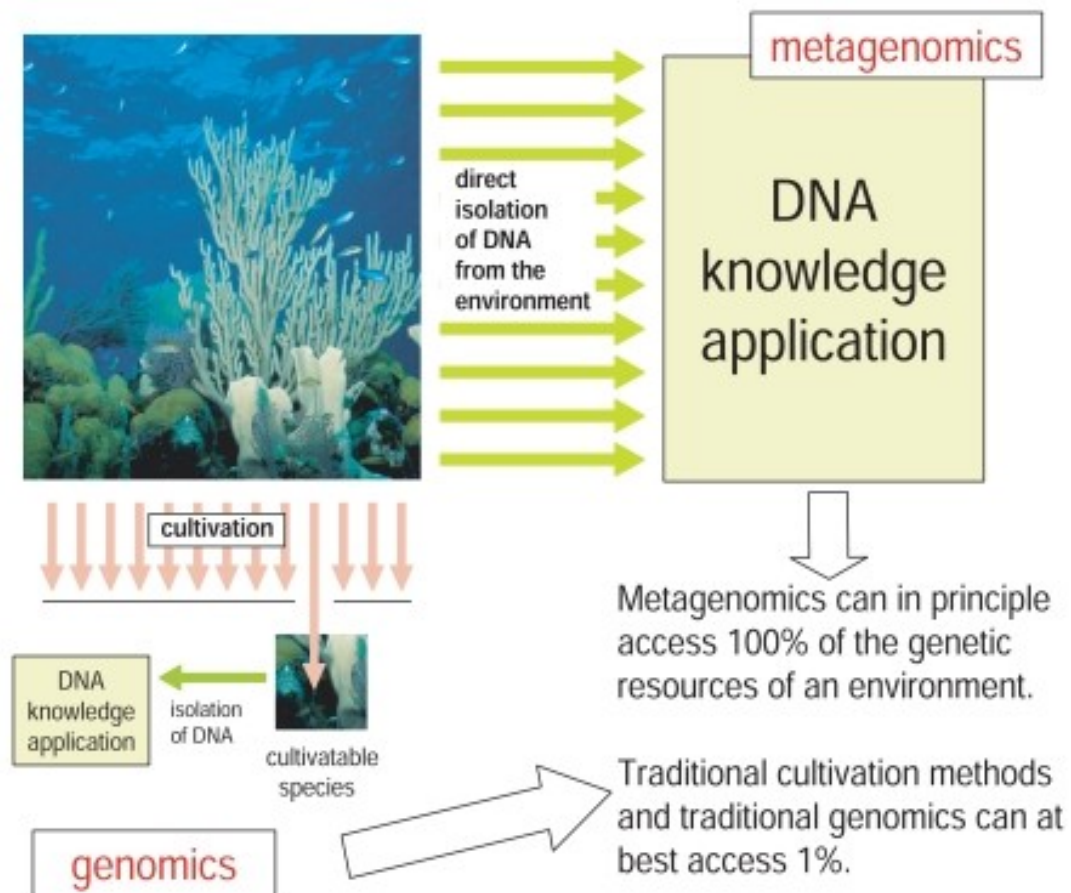
ChIP Seq: method for identification of regulatory elements in the genome. It combines chromatin immunoprecipitation (ChIP) with parallel DNA sequencing to identify the binding sites of DNA-associated proteins.

Bisulfite-Seq: determination of DNA methylation

Metagenomika:

Különböző környezeti minták kevert génállományainak darabkáit vizsgálja (talaj, a vizek vagy a bőr- és bélflóra). A biológiai molekulákat már nem sejtszinten, hanem a közösség szintjén jellemzi.

Craig Venter kutatócsoportja földkörüli „óceánminta” szekvenálásából csak a Sargasso-tengerből 1.2 millió, korábban ismeretlen gént írt le, melyek legalább 1800 baktériumfajból származnak.



Az újonnan felfedezett gének a biológiai jelentőségük mellett ipari jelentőséggel is bírhatnak:

új enzimek különleges vegyületek létrejöttét segíthetik elő, amelyek hasznosak lehetnek például a gyógyszeripar számára.

hatékonyan bonthatják a szintetikus, ökológiai veszélyt jelentő, nehezen bomló vegyületeket;

a hőtűrő bontóenzimek pedig például mosóporok összetevőivé válhatnak.

Emberi testtájak mikroba közösségeinek a metagenom szintű jellemzése segít megérteni az itt történő változásokat.

Az emberi flóraelemek arányának megváltozása sok (például autoimmun) betegség kialakulásában szerepet játszik, ezek vizsgálata és akár transzplantációja egyre elfogadottabb, egyre több helyen általános orvosi gyakorlat

Metagenome Universe Overview



Habitats:

- Aquatic
- ★ Extreme
- + Food
- Fossil
- ★ Host-associated
- ★ Miscellaneous
- ★ Terrestrial
- Airways
- Feces/GI tract
- Oral
- ★ Skin
- UG tract
- ★ Virus-enriched

Neuroproteomika:

Az idegrendszerőről alkotott elképzelésünk nagyon megváltozott az elmúlt tíz évben.

Az egy betegség – egy molekuláris target – egy gyógyszer-elv megdőlt, az kizárólag akkor működik, amikor egy baktériumot kell megölni.

Áthangolni egy beteg agyat normálissá nem lehet egyetlen molekulával.

Rájöttünk, hogy a szinapszis nem egy konstans szerkezet, hanem inkább molekuláris gépezet – egy fehérje nanoszekundum alatt tudja az alakját változtatni, a belőlük felépülő komplexum tulajdonsága más, mint a részeké –, a 3 dimenziós struktúra folyamatosan módosul.

A szabályozás nem úgy működik, hogy blokkolódik egy szinapszis, kikapcsol egy receptor, bezárul vagy kinyit egy ioncsatorna, hanem folyamatos finomhangolás történik.

Ioncsatornákra vagy a neurotranszmitter-receptorokra nem igazán érdemes gyógyszert fejleszteni. Ami van, azt használjuk, mert nincs jobb.

Valójában betegségekben a fehérjék összekapcsolt hálózata változik egyszerre, a sejt áthangolódik, és másképp kezd működni – ezeket a funkcionális interakciós hálózatokat vizsgálja a proteomika.

A rendszerbiológia kialakulásával párhuzamosan a biokémia, ami száz évig azzal foglalkozott, hogy szétszedte a sejtet molekulákra, eljutott a serdülőkorba, azaz már bele tud kezdeni a mérhetetlen mennyiségű információ szintetizálásába. Így ez a kettő találkozott: az igény, hogy megértsük a bonyolultabb molekuláris szerkezeteket, és a lehetőség, hogy az egyes molekulákról már van annyi adat, hogy összerakhatjuk a nagyobb képet.

Hamar kiderült, nem az az igazán érdekes, hogy milyen fehérjék vannak egy sejtben, hanem az, hogy ezek mennyisége, aránya hogyan változik egy adott behatásra, egy adott állapotváltozás, öregedés, betegség, gyógyszeres kezelés kapcsán.

Ma egy 2 köbmm-es szövetmintából 4–5 ezer fehérjét tudunk kimutatni, és a '90-es évek második felében kifejlesztett differenciál-gélelektroforézis révén a változásokat is nyomon tudjuk követni.

A neurodegeneratív és a pszichiátriai betegségek területén a rendszerbiológiai, (neuro- és pszicho) proteomikai megközelítéstől várnak áttörést.

A mai pszichiátria nagy problémája, hogy a beteget nem molekuláris szinten, hanem a viselkedéses jelek alapján diagnosztizálja, majd választ egy gyógyszert, amely a molekulák szintjén hat. Így rendkívül jól lehet például a skizofrénből parkinsonost csinálni, ami persze kellemesebb a környezetnek, de nem jelent gyógyulást.

A másik megoldandó kérdés a neurodegeneratív elváltozások korai diagnosztikája és a betegség kifejlődésének megakadályozása. A kórképek mögött komplex anyagcsere-proteomikai változást sejtene, vizsgálják például a mitokondriumok mozgását, szinapszis körüli elhelyezkedését – biomarkereket keresnek.

Gyakorlati sikerhez nem invazív molekuláris képalkotó diagnosztikai vizsgálatok kellene: PET-CT-vel feltárni, hogy az agyi hálózatokban változik-e valami úgy, hogy abból neurodegeneratív probléma lehet. Majd ezt az áthangolódást kellene visszafordítani.

A kissejtes tüdőrák és az emlőrák diagnosztikájában épp proteomikai módszerekkel értek el áttörést). Ez lesz a neuro- és a pszichoproteomika területén is.

A gyógyszergyárak már megfogalmazták, hogy a több hatóanyagú gyógyszereké a jövő, nem egyet vagy kettőt, hanem 30–40 hatóanyagot fogunk egyszerre alkalmazni.

Gyógynövények: egyszerre sokféle hatóanyag van bennük, amelyek kombinációjának hatása teljesen más, mint az egyes hatóanyagoké külön-külön.

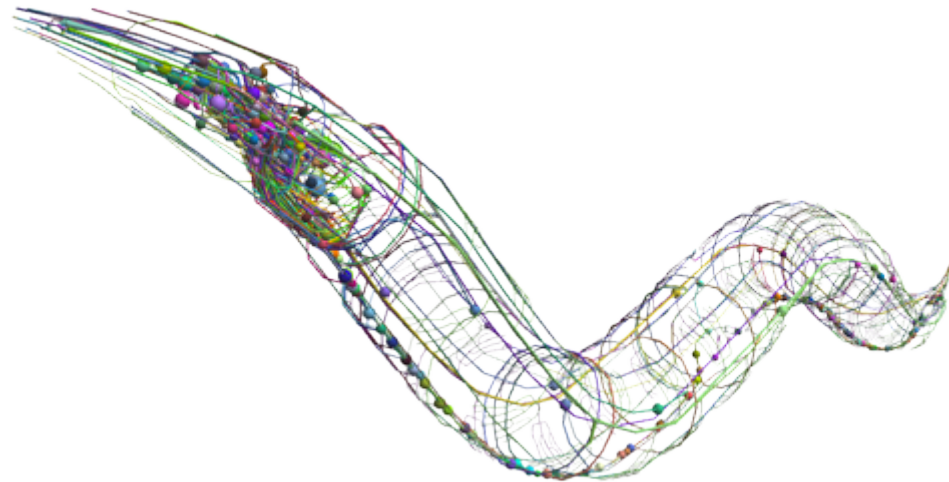
A pszichiátriában visszajön majd a gyógyszeres és a pszichoterápia kombinációja: gyógyszerkombinációkkal fellazítják az agyi fehérjehálózatokat, majd verbális terápiával visszaterelik a normális kerékvágásba. A rendszerszemléletű orvoslás fog elterjedni: sok ponton, egyszerre, koordináltan fogunk beavatkozni.

Konnektomika: konnektóm:

Egy élőlény agyának kapcsolati hálózata.

Ha a legalacsonyabb szinten tekintjük a kapcsolatrendszeret, akkor a gráf: csúcsai az egyes idegsejteknek felelnek meg, élet pedig akkor húzunk be két csúcs közé, ha a megfelelő két idegsejt között van szinapszis.

Jelenleg egyetlen élőlénynek, a *Caenorhabditis elegans* féregnek létezik ilyen mélységben feltárt konnektómja, neki 302 idegsejtje, és kb 7000 szinapszisa van.



C. elegans konnektóm tanulságai:

A 302 neuron mindegyike kategorizálható vagy szenzoros vagy motoros vagy interneuron kategóriába.

Szenzoros neuronok szinapszisok preszinaptikus elemeiként szerepelnek gyakrabban, míg motoros neuronok inkább posztzinaptikus alkotórészei a szinapszisoknak.

C elegansban kb egyforma mennyiség mindegyik típusból.

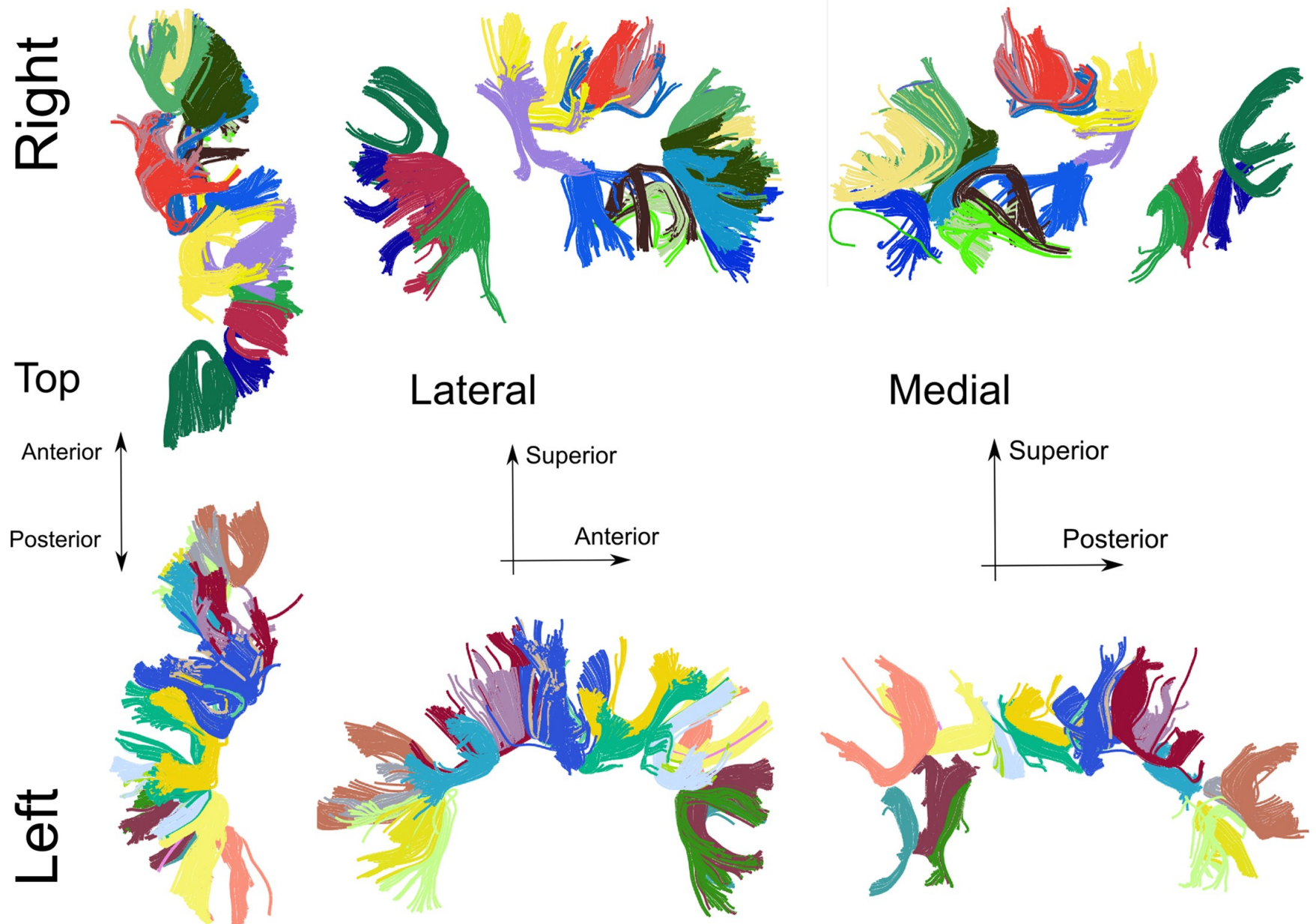
Meglepően nagy kombinációja létezik a gyors reflexeken alapuló viselkedésmintáknak is.

Az embernek ezzel szemben becslések szerint százmilliárd idegsejtje, és százbillió szinapszisa van. Ennek feltérképezése a jelenlegi eszközökkel lehetetlen, továbbá már a Caenorhabditis elegans esetében is a konnektóm megléte pusztán egy kezdő lépés az agyműködés megértése felé, nem önmagában álló magyarázat.

Az ember esetében a konnektómot nem sejtszinten, hanem makro-szinten vizsgáljuk. Csúcsnak valamilyen agyterület felel meg. Az élek alapján két fő típust különíthetünk el: strukturális konnektómnak nevezzük azokat a konnektómokat, melyekben az élek a két agyterület közötti fizikailag meglévő kapcsolatot jelentik.

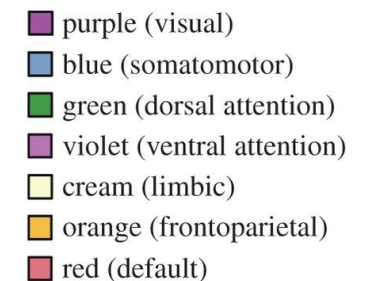
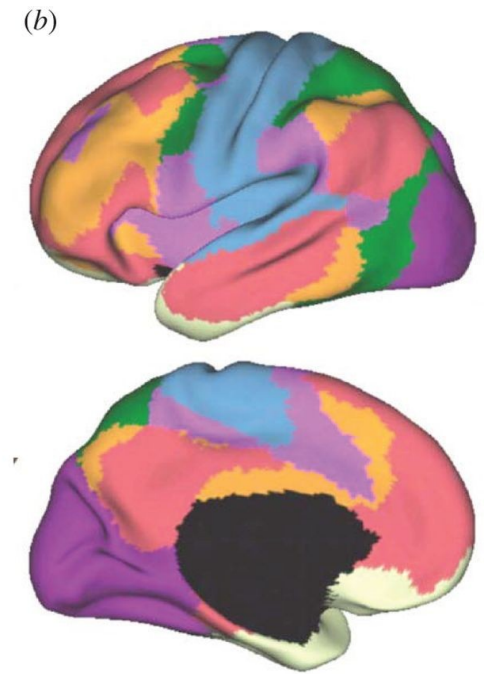
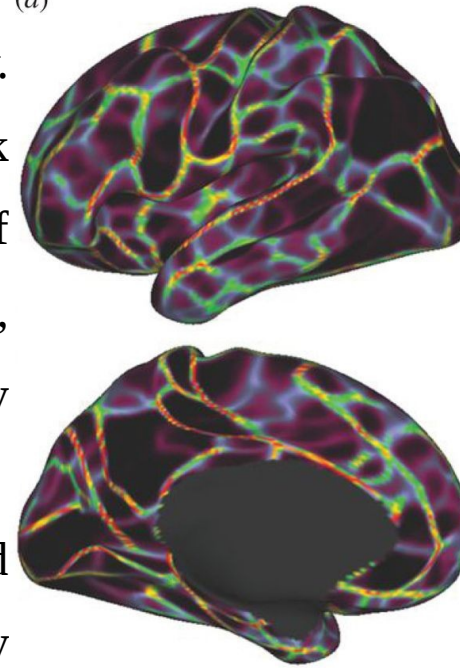
A funkcionális konnektóm élei ezzel szemben azt jelentik, hogy két összekötött agyterület együtt aktivizálódik valamilyen tevékenység közben.

Cortico-cortico U-shaped fibers



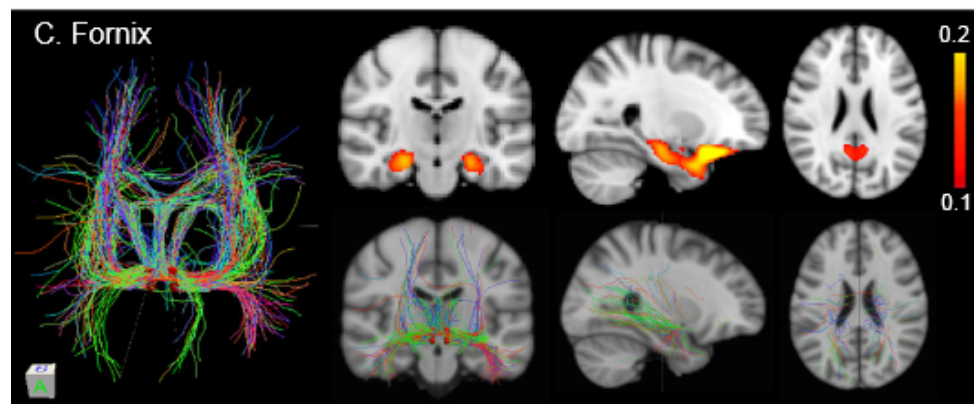
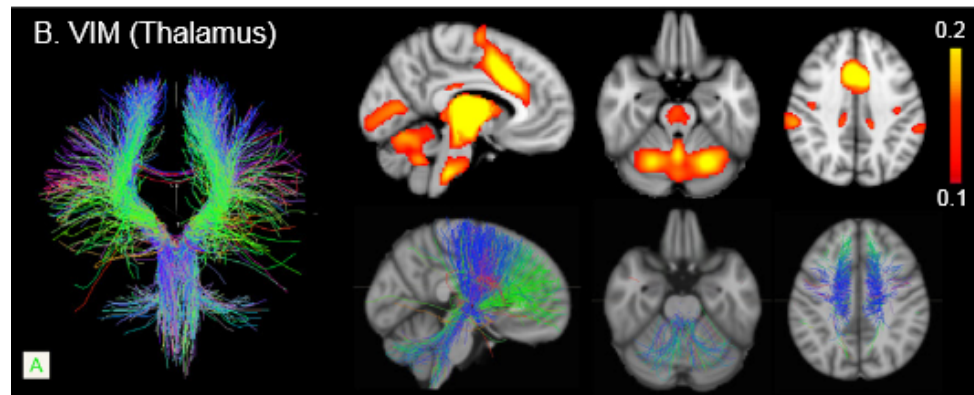
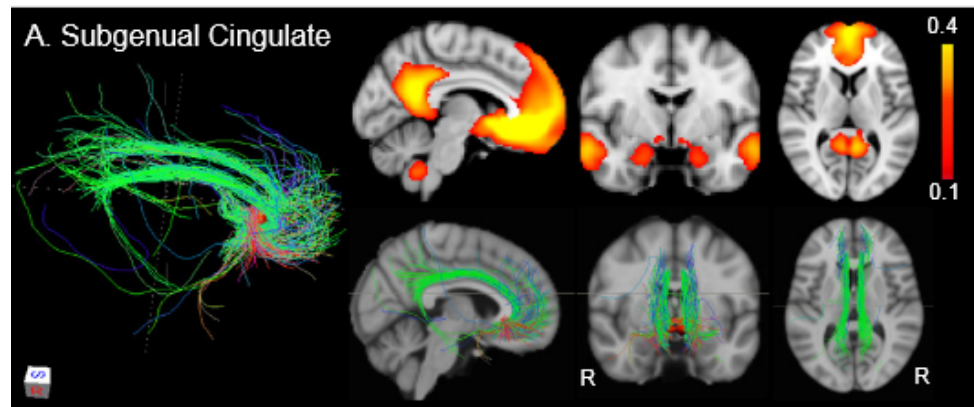
(a) A boundary map derived from group-averaged ($n = 160$) resting-state functional connectivity. 'Hot colours' (red/yellow) in edge density mark locations on the cortical surface where patterns of functional connections exhibit abrupt changes, corresponding to boundaries between relatively homogeneous (black/blue/purple) regions.

(b) A network map of the cerebral cortex derived by clustering resting-state functional connectivity measured in a large number of participants ($n = 1000$) into seven network communities. These communities correspond to several well-studied resting-state or intrinsic connectivity networks.



Mélyagyi stimuláció (Parkinson kór kezelése) vagy koponyán keresztüli stimuláció (depresszió kezelése)

Megfelelő lokalizációnak feltárását segíti az egyes területek közti kapcsolatok feltérképezése.

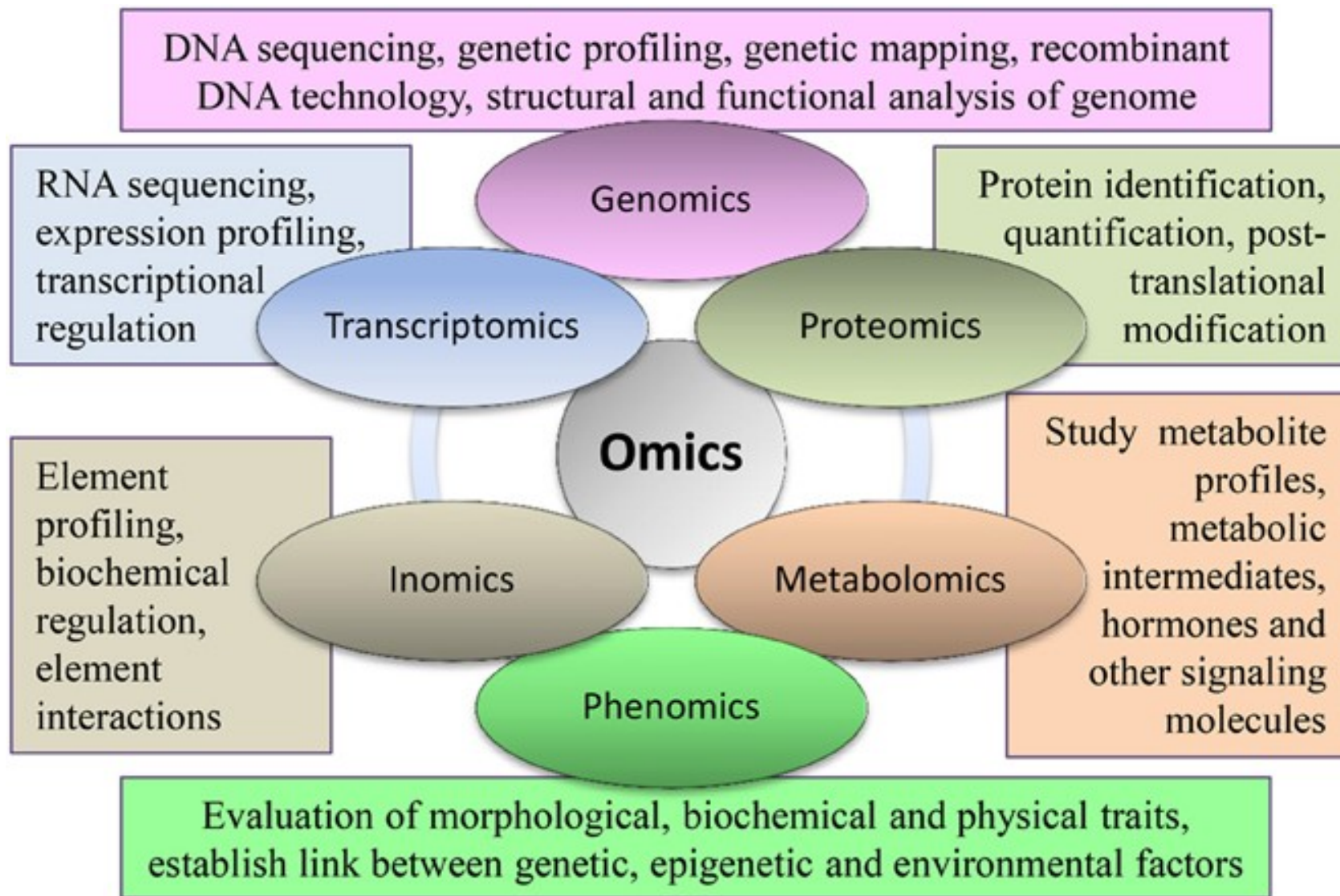


„Omok”, számának a gyarapodása:

Növekszik azon biológiai molekula csoportok száma, melyek együttes, sejt- vagy organizmus szintű jellemzésére lehetőségünk nyílik (lipidek, szénhidrátok).

Másrészt mára a kutatások kiterjednek a biológiai molekulák közötti sejtszintű, pl. gén-gén, gén-fehérje, fehérje-fehérje, fehérje-ligandum, kölcsönhatások tanulmányozására is („interaktom”, „interaktomika”).

Az egyes szakterületek létrehozzák a saját „omjaikat” és „omikáikat”, amelyekben az kutatási objektumok kijelölése és jellemzése speciális szempontok alapján történik meg, pl. „immunoproteomika”, „farmakogenomika”.



Az „omikák” fejlődését lehetővé tevő műszaki és informatikai fejlesztések:

- „Nagy áteresztőképességű”, vagy „új-generációs” nukleinsav (DNS, RNS) szekvenálási módszerek és eszközök („genomika” és „transzkriptomika”).

Teljesítmény: akár 17,5 Gb per nap!

Ezek a berendezések párhuzamosan igen sok DNS szakaszt képesek szekvenálni, ez adja a nagy áteresztőképesség magyarázatát.

- DNS chipek létrehozása és alkalmazása (pl. „transzkriptomika”).

Az egyes chipeken 11000-féle génspecifikus (egyenként 60-60 nukleotidból álló) próba van, melyeket 4 blokkban összesen vagy 16-szor (blokkonként 4-szer), vagy 32-szer (blokkonként 8-szor) szintetizáltak meg.

- A fehérje elválasztási (2D protein elektroforézis) és analitikai eszközök (fehérje-tömegspektrometria) fejlesztése (proteomika).

A peptidek pontos molekulatömegének a meghatározása (peptidtömeg-ujjlenyomat) után kerülhet sor a fehérjék azonosítására.

- Kémiai analitikai (pl. GC-MS, LC-MS) és szerkezetvizsgálati (pl. NMR) eszközök fejlesztése („metabolomika”).
- Bioinformatikai módszerek és eszközök fejlesztése in silico analízisekhez és adatbázisok kialakításához (minden „omika”). A könnyen kezelhető adatbázisok alapvetően fontosak a nagyszámú „omikai” adat értelmezése és hatékony felhasználása szempontjából.

Kifejlődött a génchip-technológia, megállapították élőlények teljes génszekvenciáját, létrejött a fehérjék mérésére, szekvenálására is alkalmas tömegspektrometria, és előálltak olyan könyvtárak, amelyekből a lefordítási szabályok ismeretében meg lehet mondani, hogy a génekből elméletileg milyen fehérjék jöhetnek létre, illetve egy konkrét fehérjéről megmondható, hogy melyik gén terméke.

Első eredmények:

több 10000 ember DNS-ének szekvenálása után kiderült, hogy az összetett betegségek okainak felismerésében és e betegségek orvoslásában sok nagyobb része vesz részt a génállománynak mint amiről gondolták.

A fehérjekódoló gének mellett jelentős szerepe van az újabban felfedezett nagyszámú, nagyrészt ismeretlen működésű „RNS gén”-eknek és a génekhez tartozó szabályozó régióknak. A szabályzó régiók bármilyen távol elképzelhetők az általuk szabályozott génektől a genomban.

A genomok nagysága, illetve a gének száma nem tükrözi az élőlények komplexitását!

Az ember proteint kódoló génjeinek a száma csupán ötszöröse az E. coli-énak, a két élőlény eltérő mértékű komplexitása ellenére.

Az Amoeba fajok genomjának a mérete akár 200-szorosan is meghaladhatja az emberi genom nagyságát, miközben a gének száma körülbelül egy baktériumével vethető össze.

A növényi genomok is tekintélyes méretűek lehetnek, és az emberi génállománnyal összevethető, vagy azt meghaladó számú génjük lehet. A genom tekintélyes hányadát „parazita” szekvenciák töltik ki, melyek képesek sokszorozódni és elárasztani a genomot.

Az intronok egy része is szerepet játszik a képződő fehérjék formálásában az „alternatív splicing” jelenség révén. Meglepő módon egy-egy gén esetén az elsődlegesen szintetizálódott hírvivő pre-mRNS utófeldolgozása („splicing”) több, akár eltérő funkciójú fehérjét is eredményezhet!

Az ember és a csimpánz DNS szekvenciák közötti hasonlóság ~ 99 %, ha az inzerciókat és a deléciókat is figyelembe vesszük, akkor genomok hasonlósága ~ 96 %.

A proteom fehérjéi szerkezetének, funkcióinak és kölcsönhatásainak a megismerése segíthet minket korszerű és hatékony diagnosztikai és terápiás eszközök kifejlesztésében.

Különösen jelentős az egyes súlyos betegségek korai kimutatására alkalmas „biomarker” fehérjék azonosítása és megbízható mennyiségi meghatározása.

A metabolom kutatása segíthet minket egyes anyagok, pl. gyógyszerjelölt molekulák toxicitásának a felismerésében (pl. metabolikus zavarok kiváltása, a máj és vese károsodása), továbbá génfunkciók feltárásában is mutáns és vad típusú sejtek metabolomjának az összehasonlításra révén.

A bélrendszer mikróbái és azok metabolizmusa miképpen segítik elő, vagy éppen gátolják egyes igen elterjedt betegségek, pl. az érelmeszesedés kialakulását.

Jövő: a biológia átformálódása:

Az új adatok jelentős részét az emberi genom által kódolt információ adhatja, ugyanis az előrejelzések azt mutatják, hogy tíz éven belül az emberek nagyobb fele (több mint 4 milliárd ember!) rendelkezhet a saját genetikai kódjával.

Emellett persze ott lesznek a kísérleti, diagnosztikai és más fajokból származó szekvencia- és egyéb információk is.

Rengeteg új állás lesz a „nagy adat”-nak köszönhetően. Jelenlegi kérdés, hogy ezekből mennyit tudnak végül betölteni. A bioinformatikusok többsége biológusból képezte át magát, így nem váltak programozóvá, de együtt tudnak dolgozni az informatikusokkal és akár önálló informatikai fejlesztésre is képesek lehetnek.

Olyan „komplementer” szakemberekre lesz szükség akik különböző területeken jártasak, de a másik terület kérdéseit is értik, a másik terület számára érthető megoldásokhoz tud jutni.

Orvoslás forradalma:

Adattermelés felgyorsult. 2003-ig a világ 1 billio gigabyte adatot termelt összesen.

Ma 1 trillio gigabyte adatot termelünk évente.

Egyes emberek genomjának, fiziológiájának digitalizálása (DNS szekvenáló gépeknek és bioszenzoroknak és képalkotó technikáknak köszönhetően) új lehetőségeket teremt az orvoslásban.

Mobiltelefonokra töltött egészségügyi adatok lehetőséget biztosítanak a gyors diagnózisra, állapot folyamatos követésére stb.

A beteg nem egy vérnyomás, vércukor stb labor eredménnyel fordul orvoshoz, hanem a genomjával és 3 havi vérnyomás, vércukor pulzus stb értékekkel.

A genom ismeretében hatástalan vagy súlyos mellékhatással járó kezelések elkerülhetőek.

Rák genetikai kompozíciója és az eredeti genom eltéréséből rákot okozó elváltozás felderíthető, jobban kezelhető.

Idiopátiás betegségek eliminációja: Genetikai hibák feltérképezésével jobban láthatóvá válhat az eredeti probléma ami a tüneteket okozza.

Filmek:

https://search.alexanderstreet.com/view/work/bibliographic_entity%7Cvideo_work%7C3190331

https://search.alexanderstreet.com/view/work/bibliographic_entity%7Cvideo_work%7C2362617

https://search.alexanderstreet.com/view/work/bibliographic_entity%7Cvideo_work%7C3233476

<http://mindentudas.hu/el%C5%91ad%C3%A1sok/tudom%C3%A1nyter%C3%BCletek/term>

[%C3%A9szettudom%C3%A1ny/108-multidiszciplin%C3%A1ris-term%C3%A9szettudom](http://mindentudas.hu/el%C5%91ad%C3%A1sok/tudom%C3%A1nyter%C3%BCletek/term)

[%C3%A1nyok/6120-az-adathalmoktól-a-rendezett-információs-hálózatokig-bioinformatika-es-](http://mindentudas.hu/el%C5%91ad%C3%A1sok/tudom%C3%A1nyter%C3%BCletek/term)

[rendszerbiológia.html](http://mindentudas.hu/el%C5%91ad%C3%A1sok/tudom%C3%A1nyter%C3%BCletek/term)

Témák:

Humán genom projekt

A genomika hagyományos és új generációs módszerei

Proteomika

Daganatok genomikai elemzése

Omikai vizsgálatok idegrendszer betegségeinek elemzésében: Alzheimer kór, autizmus

Az emberi mikrobiom

Irodalom:

http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop412A/2011o025_bio_4/pt10.html

<https://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/0054.../feherjekutatas.pdf>

<http://pea.lib.pte.hu/bitstream/handle/pea/16713/gombos-katalin-phd-2016.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

http://real-d.mtak.hu/66/1/Kalman_Janos.pdf

<https://www.nature.com/articles/sdata201710>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4389910/>

http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop412A/2011-0094_neurologia_hu/ch05s03.html

https://index.hu/tudomany/2010/12/02/mri-vizsgalattal_koran_kiszurheto_az_autizmus/

<http://www.matud.iif.hu/06nov/10.html>

http://teo.elte.hu/minosites/ertekezes2015/volgyi_k.pdf

http://www.uni-miskolc.hu/~microcad/publikaciok/2015/H6_Nistiar%20Frantisek.pdf

http://medicalonline.hu/tudomany/cikk/a_mikrobiom_vizsgalatanak_sajatossagai

<https://gyogyhirek.hu/virtualis-szervunk-mikrobiom/>

<http://www.termesztvilaga.hu/tv2000/tv0009/genom.html>