

MK : Genetika Molekuler (sem 5)

# THE HUMAN GENOME

Paramita Cahyaningrum Kuswandi\*

FMIPA UNY

2013



Email \*:  
[paramita@uny.ac.id](mailto:paramita@uny.ac.id)

# I. The structure of the human genome

- Dalam genom manusia ( 65000-80000 gen )
- 3 000 000 kb
- Dalam 23 kromosom



# Gen manusia...

- Ukuran gen bervariasi
- Example :
  1. Gen tRNA : 65-75 bp
  2. Gen histone H4 : 406 bp
  3. Gen dystrophin : 2400 kb (coding sekuen hanya 0,6%)

# A. Multigene families

- Dalam genom manusia, gen-gen dapat terletak berdekatan atau tersebar dalam kromosom yang berbeda
1. Gen-gen berada pada satu posisi dalam genom
- Contoh : famili gen hormon pertumbuhan terletak pada kromosom 17

2. Pada famili lain, gen tersebar di dalam genom.

Contoh : 5 anggota famili gen aldolase berada pada kromosom 3, 9, 10, 16, dan 17

3. Pada famili gen yang banyak/besar, dapat berada pada satu lokasi atau menyebar dalam genom

Contoh : 280 kopi unit transkripsi rRNA berkelompok 50-70 unit. Tiap kelompok berada pada lengan pendek kromosom 13, 14, 15, 21, dan 22

# Mengapa famili gen berkelompok / menyebar ?

- Dengan banyak kopi gen maka sel dapat sintesis produk lebih cepat
- Gen yang menyebar tidak sama sehingga menghasilkan produk yang agak berbeda atau diekspresikan dalam waktu yang berbeda

## B. Gene Relics

(Gen yang sudah mengalami perubahan)

- Relic = something that has survived from the past
- Pada famili multigen, kadang salah satu atau beberapa anggotanya berubah sampai kehilangan fungsinya
- Pada gen tersebut biasanya terdapat mutasi seperti *nonsense mutation* yang menyebabkan terminasi dini

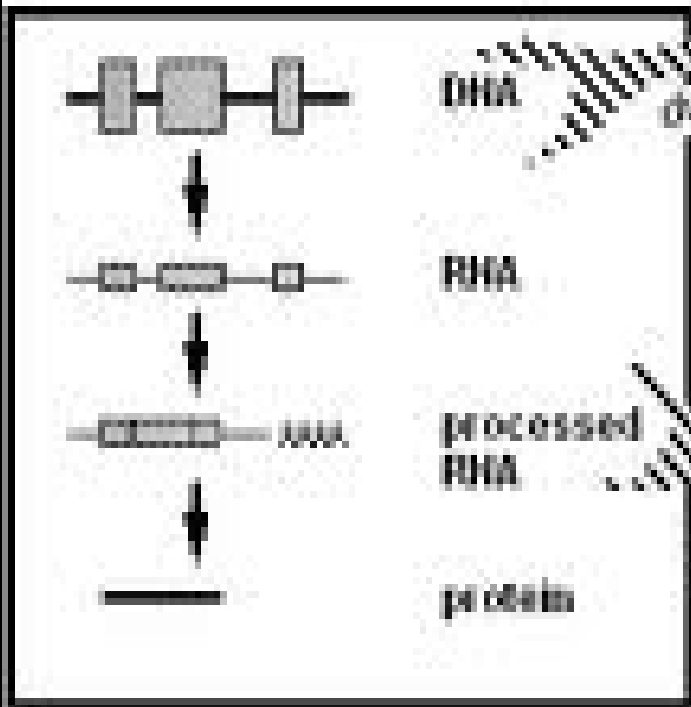
# Pseudogene

= gen yang sudah kehilangan fungsinya

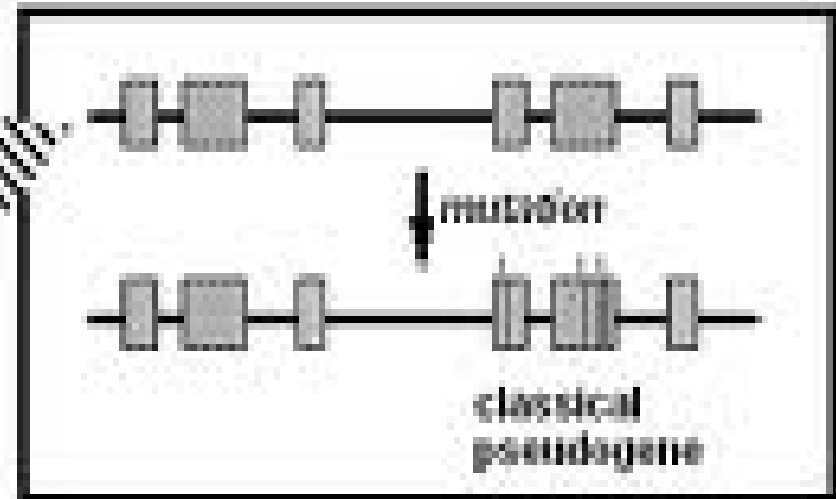
- *Conventional pseudogene* : Gen yang kehilangan fungsinya dengan akibat mutasi seperti nonsense mutation
- *Processed pseudogenes* : adalah salinan DNA dari mRNA, sehingga tidak mempunyai intron dan promoter, akibatnya gen ini tidak dapat ditranskripsi



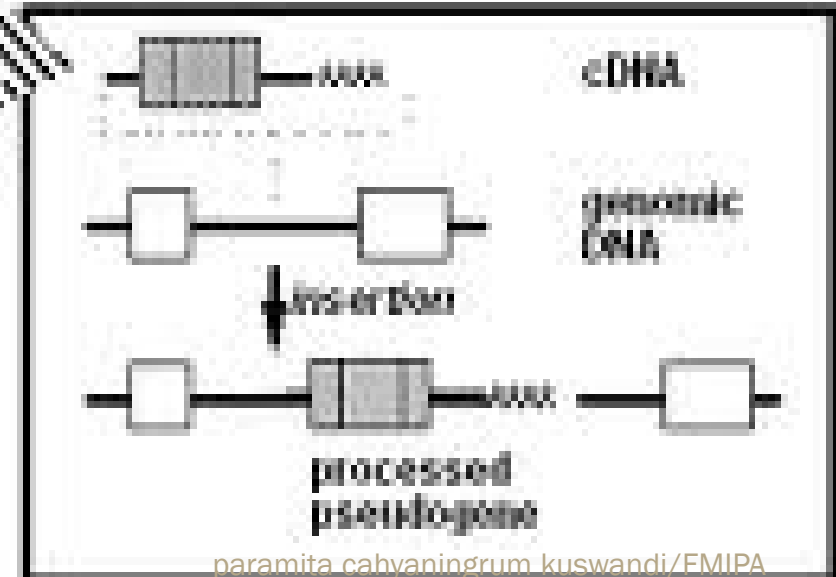
### normal gene function



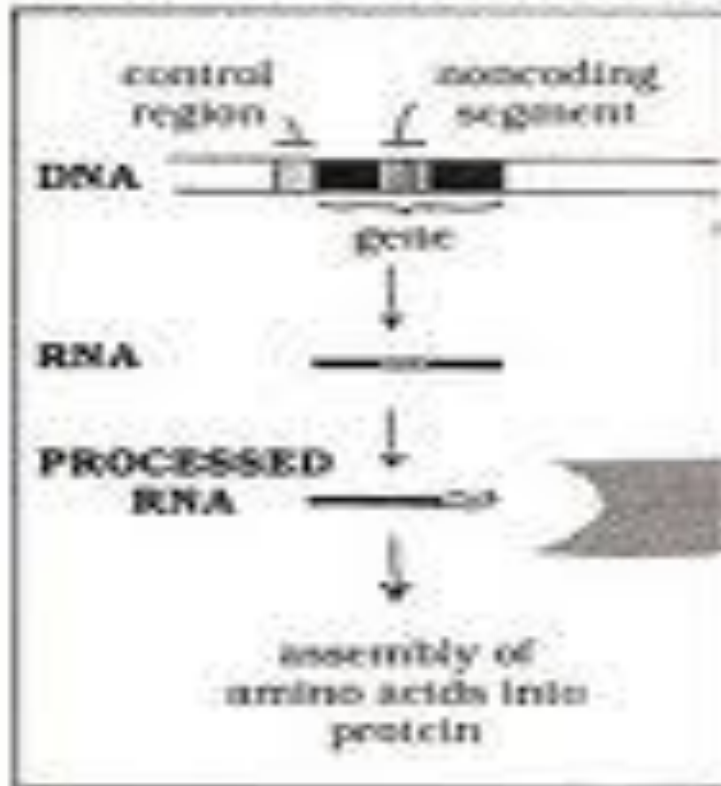
### classical pseudogene formation



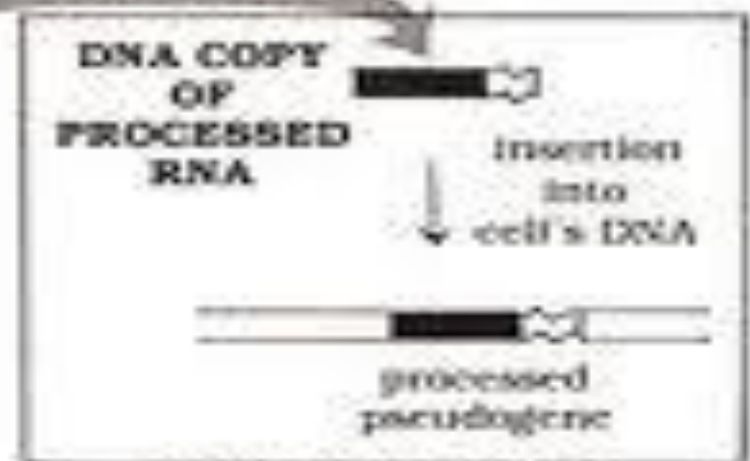
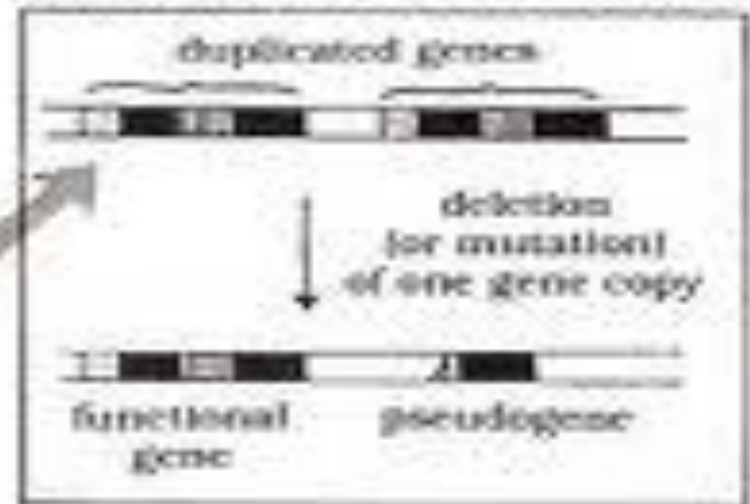
### processed pseudogene formation



## NORMAL GENE FUNCTION



## FORMATION OF A CLASSICAL PSEUDOGENE



## FORMATION OF A PROCESSED PSEUDOGENE

# Gen yang terpotong

= truncated gene fragments

- Fragmen ini tidak mempunyai ujung 5' atau 3' dari gen yang lengkap
- Kemungkinan karena mutasi yang menghilangkan ujung DNA
- Atau rekombinasi yang menyebabkan gen asalnya membelah menjadi 2

Common ancestor (50-70 Mya)



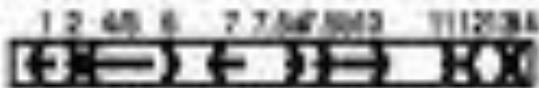
Translocation of genes 3 and 3.5 to their current location



Divergence of sorghum and maize progenitors

Rice

Tandem gene duplication (7.5a/7.5b)



Sorghum

Insertion of two genes (8, 9)



Allotetraploidy in maize

Maize 276N13/123C01

Gene deletions (2, 3, 6, 7)




Maize *adh1* region

Gene deletions (3.5, 4/5, 7.5)



## C. Extragenic DNA

- Genom manusia terdiri dari 30% gen dan sekuen yang berhubungan dengan gen
- Termasuk :
  1. exon & intron & segmen leader dan trailer
  2. Promoter & sekuen lain upstream dari gen
  3. Pseudogenes & gene relics

- 
- 70% sisanya adalah extragenic DNA
  - Sebagian besar belum diketahui fungsinya
  - Sebagian lagi merupakan sekuen berulang (*repetitive DNA*)

# Dispersed repetitive DNA

- Terdapat 2 kategori dispersed repetitive DNA :
  1. SINE (short interspersed nuclear elements)
  2. LINE (long intersperses nuclear elements)
  3. HERV (Human Endogenous Retroviruses)

# SINE

- Contoh : **Alu family**
- Panjang sekitar 280 bp
- Terdapat berulang 700 000 – 1000 000 kali di dalam genom
- Kemungkinan berasal dari processed pseudogenes
- Berasal dari 7SL RNA (berfungsi dalam sekresi protein)
- Pseudogenes tsbt kemungkinan mempunyai aktivitas seperti *transposon*



# LINE

- Contoh : **LINE 1**
- Panjang sekitar 6.1 kb (6100 bp)
- Biasanya terpotong-potong menjadi 1.4kb
- Terdapat berulang 60 000-100 000 kali di dalam genom
- Suatu **non-viral retroelement** (transposon yang dapat replikasi dan berpindah dalam genom dengan cara reverse transcriptase)

# HERV

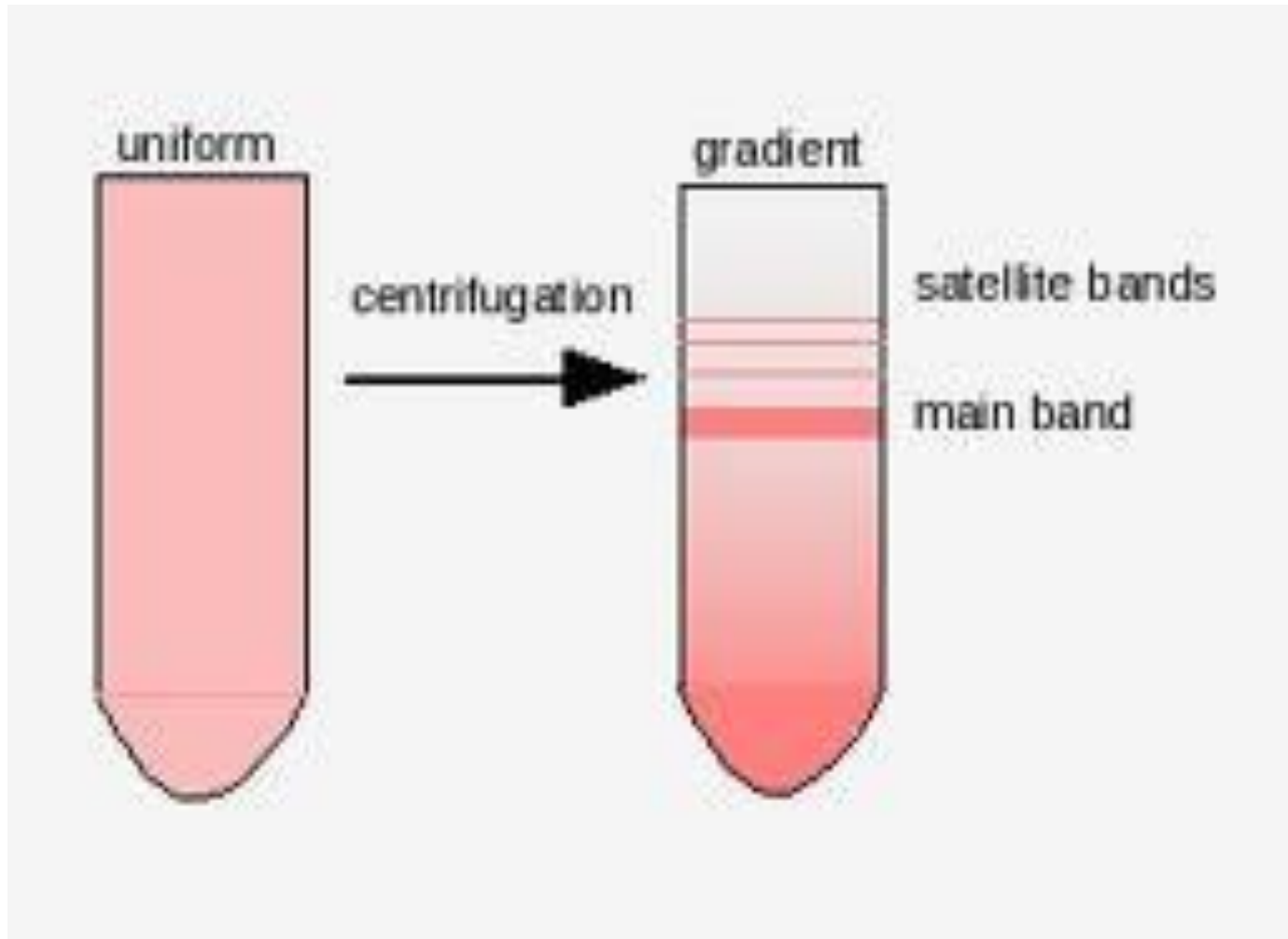
- A retrovirus-like elements
- Benign virus yang masuk ke dalam genom tapi tidak menyebabkan penyakit seperti HIV-1

# Clustered repetitive DNA

1. Classical satellite DNA
2. Minisatellite DNA
3. Microsatellite DNA

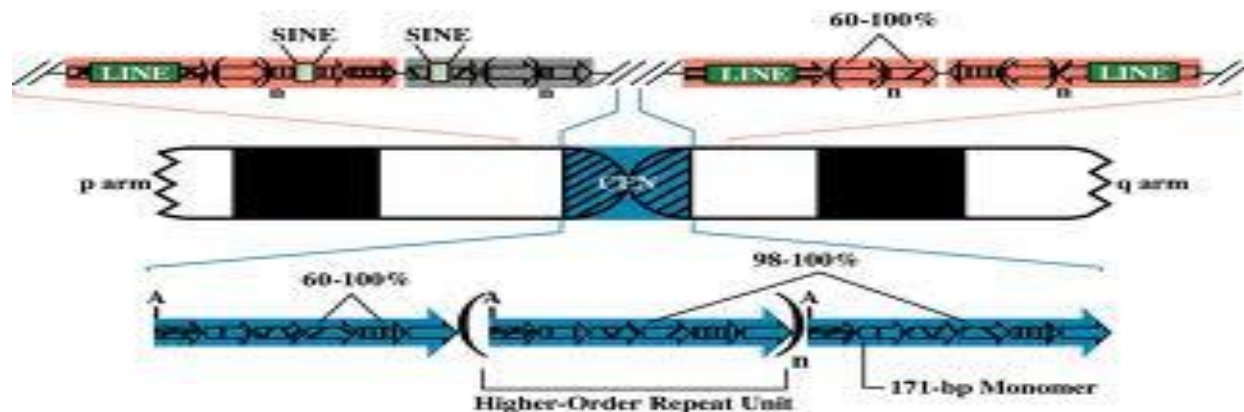
Istilah satellite : saat sentrifugasi, ada band/pita yang beradad di atas band DNA (mengandung 40.3% GC). Satellite DNA mengandung fragmen berulang seperti ATTAC yang mengandung sedikit C / G

# The satellite position....



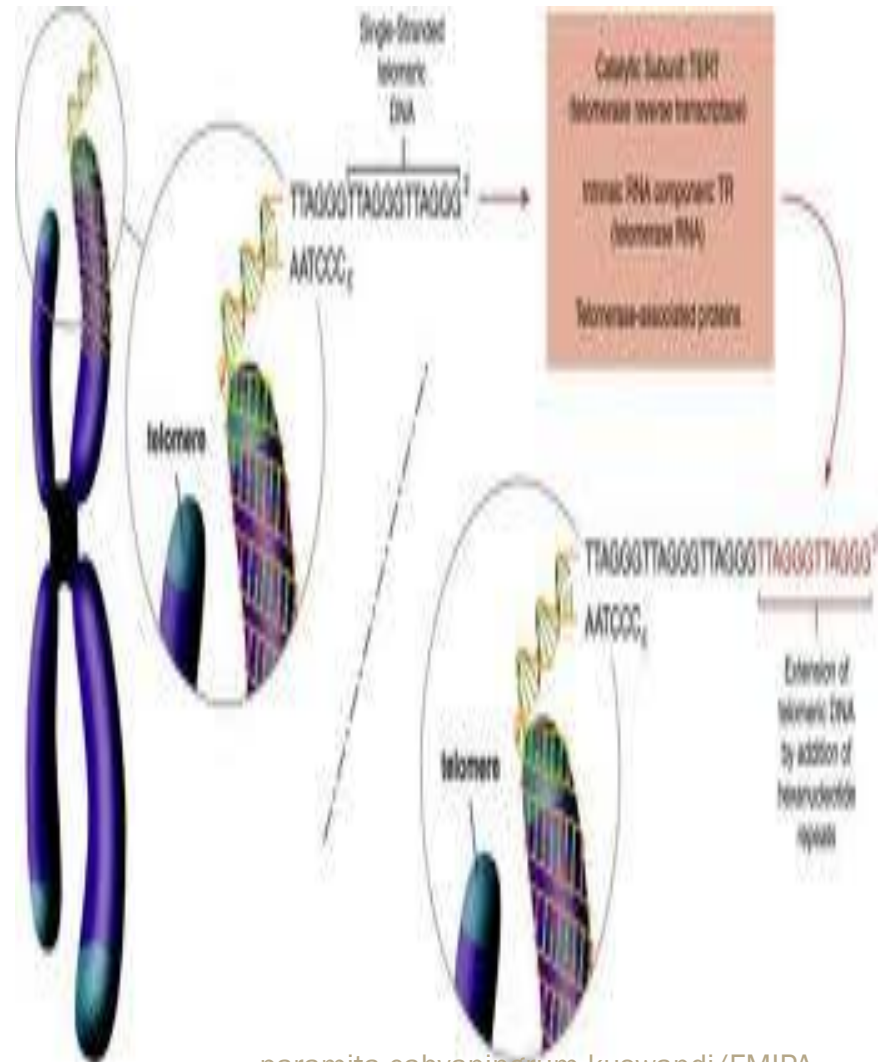
# Classical Satellite DNA

- Panjang 100 – 5000 kb
- Contoh : sekuen alpha berulang pada sentromer



# Minisatellite DNA

- Panjang 100 bp – 20 kb
- Contoh : sekuen berulang pada telomer



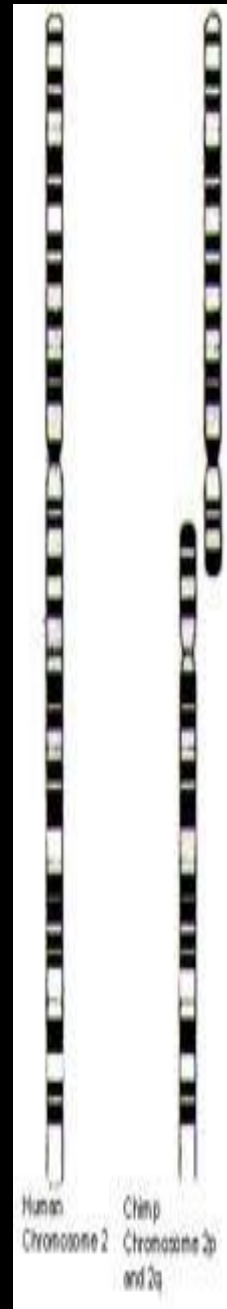
# Microsatellite DNA

- Biasanya lebih pendek daripada minisatellite
- < 150 bp
- Contoh :
- **Dinucleotide repeats** (0,5% dari genom):  
5'-CACACACACACACACACACA-3'  
3'-GTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTG-5'
- **Mononucleotide repeats** (0,3% dari genom) :  
5'-AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA-3'  
3'-TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTT-5'

# Human vs Ape genome

- Membandingkan genom : manusia, chimpanzee, gorilla
- Ketiganya mempunyai :
  1. Ukuran genom 3000 000 kb
  2. Banding pattern hampir sama (kecuali kromosom 2 pada ape berupa 2 kromosom berbeda)
  3. Gen dan urutan gen dalam kromosom hampir sama
  4. Sekuen nukleotida 98% sama





# Perbedaannya....??

- Perbedaan antara genome manusia dan ape terlihat mencolok pada sekuen berulang (*repetitive sequences*)
- Kemungkinan perbedaan pada **gen HOX** yang mengendalikan perkembangan tubuh, khususnya pada perkembangan otak



## **II. Asal-usul Genetis Populasi Manusia Modern**

- Pengetahuan mengenai genom manusia dapat memberi gambaran ttg asal-usul manusia
- Perlu dipahami beberapa konsep terlebih dahulu

# A. Polimorfisme

- Tidak ada 2 org yang mempunyai genom sama
- Beberapa bagian genom bersifat polimorfik (mempunyai lebih dari satu bentuk)
- Extragenic region – biasanya polimorfik
- Gen juga polimorfik - allele

# Polymorphism

"Poly" *many* "morpho" *form*



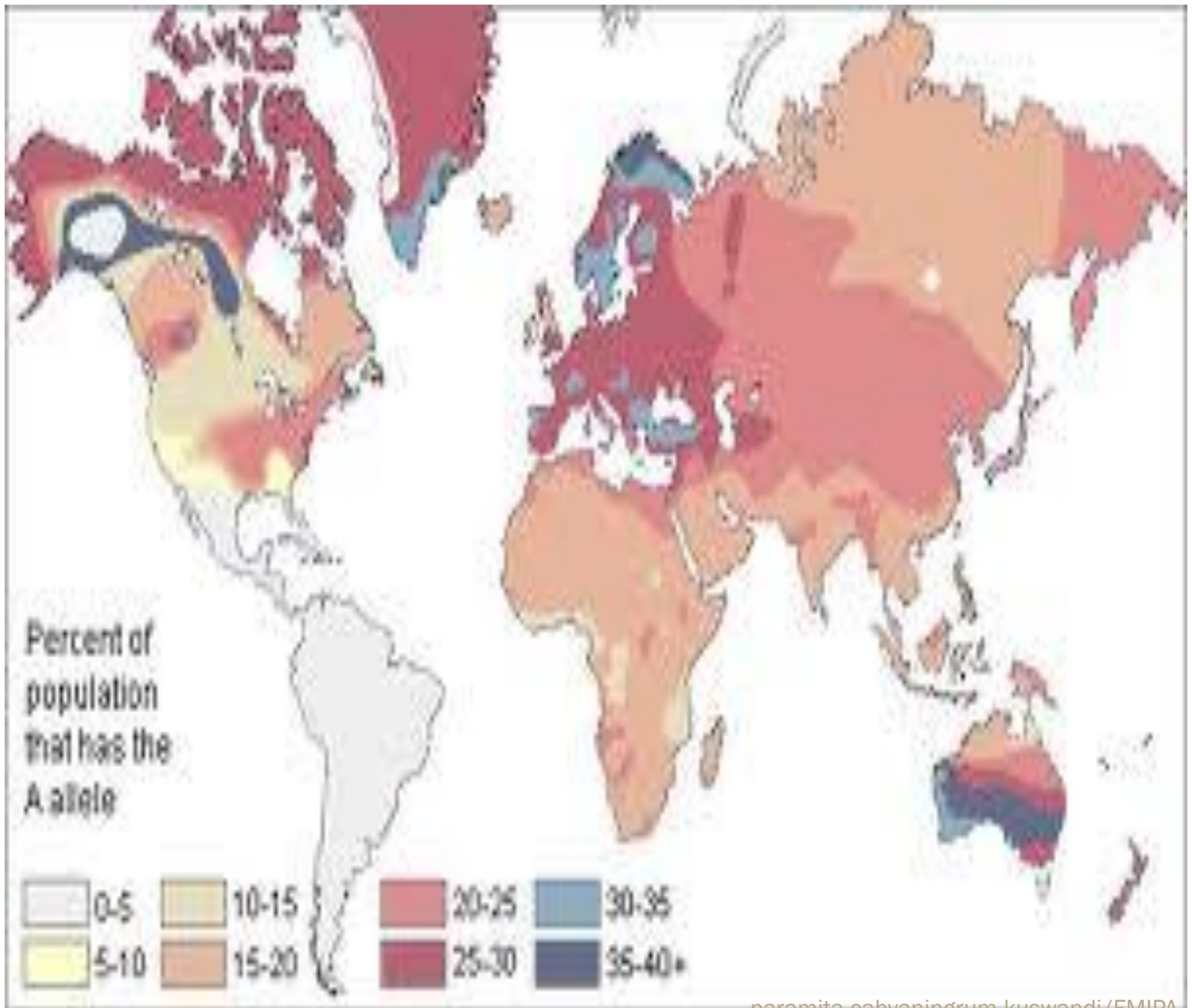
# Contoh :

- *Major histocompatibility complex*
- Terletak pada kromosom 6
- Terdiri dari gen-gen penyandi protein dalam sistem imun
- Beberapa gen tsbt sgt polimorfik misalnya HLA-DRB1 mempunyai 59 allele dan HLA-B mempunyai 60 allele
- Seorang individu hanya mempunyai 2 allele tsbt

## B. Distribusi allele menentukan kelompok populasi

- Dalam suatu populasi dapat dikelompokkan berdasar allele yang dimiliki
- Dapat dilihat *common ancestor* suatu populasi
- Tapi analisis data yang tepat belum ditemukan







# III. THE HUMAN GENOME PROJECT

- Human genome : study dari bidang biokemis, genetik, dan biologi molekuler
- Menyusun DNA gen dan extragenic
- Untuk mengetahui lokasi gen-gen tertentu seperti penyebab penyakit
- Gabungan beberapa negara : USA, Eropa, Jepang...dll
- Penggunaan mesin sequencer untuk bisa memetakan sampai 100kb / hari



# Next Week.....

- Replikasi DNA

