

MK : Genetika Molekuler (sem 5)

THE HUMAN GENOME

Paramita Cahyaningrum Kuswandi*

FMIPA UNY

2014



Email *:
paramita@uny.ac.id

I. The structure of the human genome

- Dalam genom manusia (65.000-80.000 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)

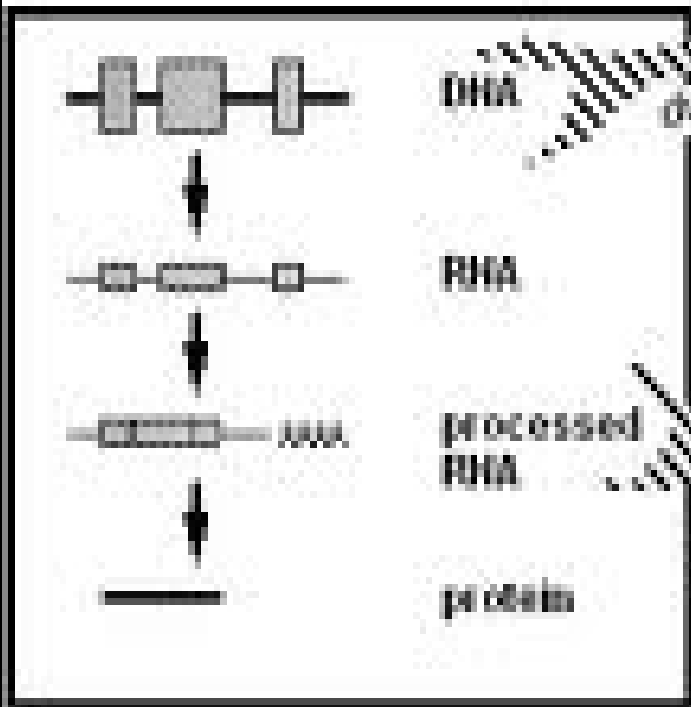
- Relic = something that has survived from the past
- Pada famili multigen, kadang salah satu atau beberapa anggotanya berubah sampai kehilangan fungsinya
- Pada gen tersebut biasanya terdapat mutasi seperti *nonsense mutation* yang menyebabkan terminasi dini

Pseudogene

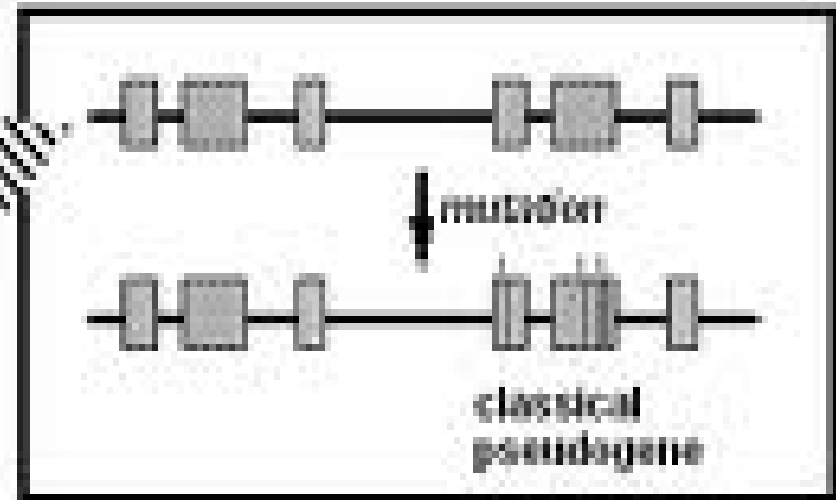
= gen yang sudah kehilangan fungsinya

- *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

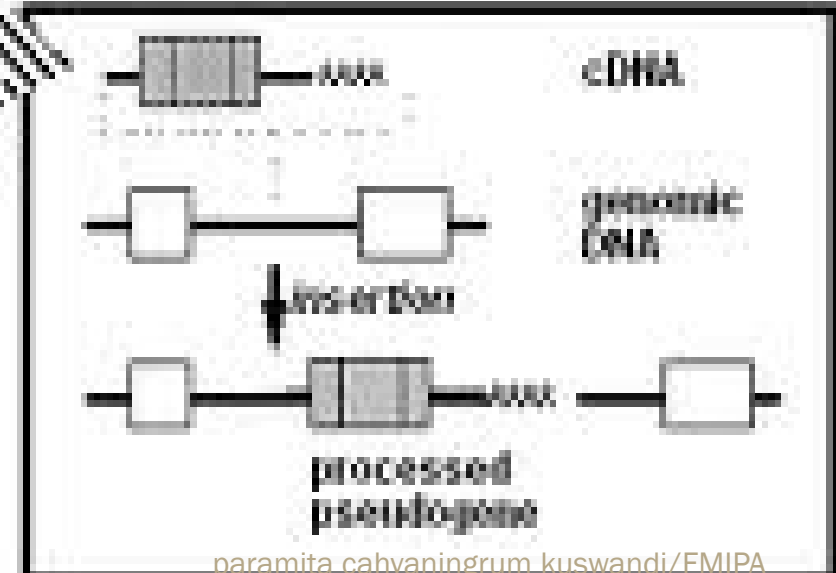
normal gene function



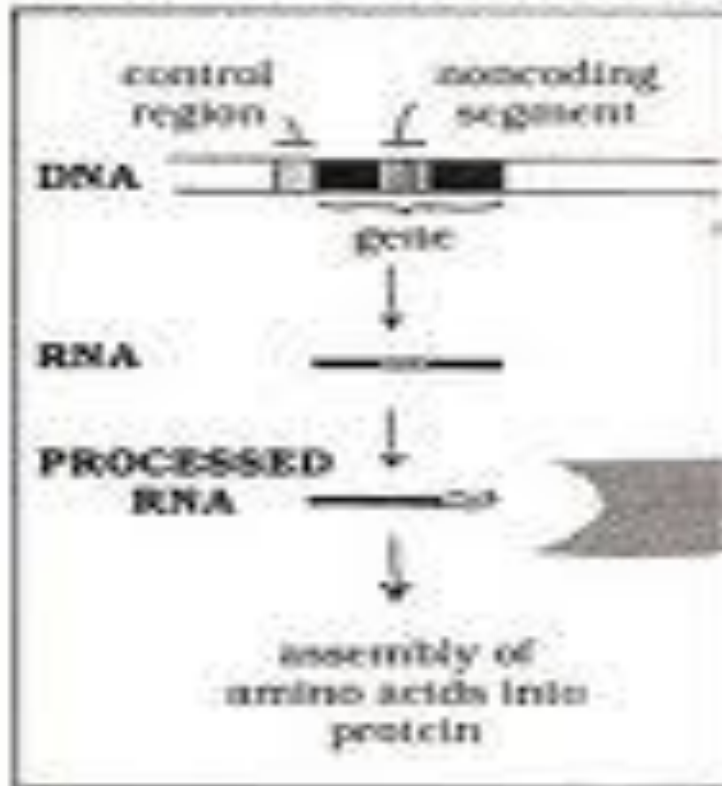
classical pseudogene formation



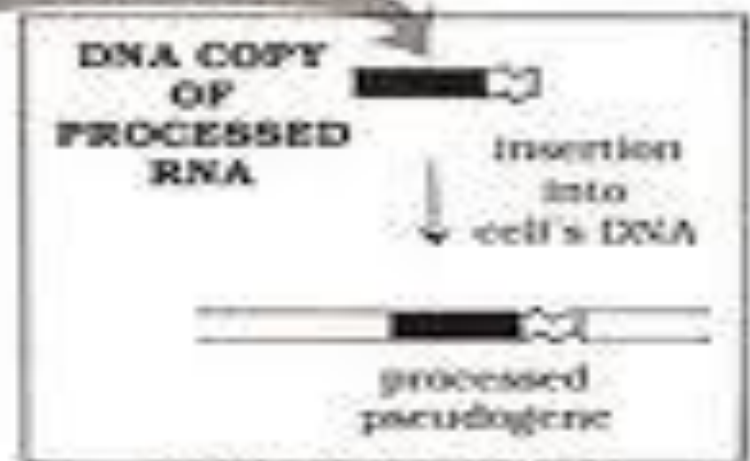
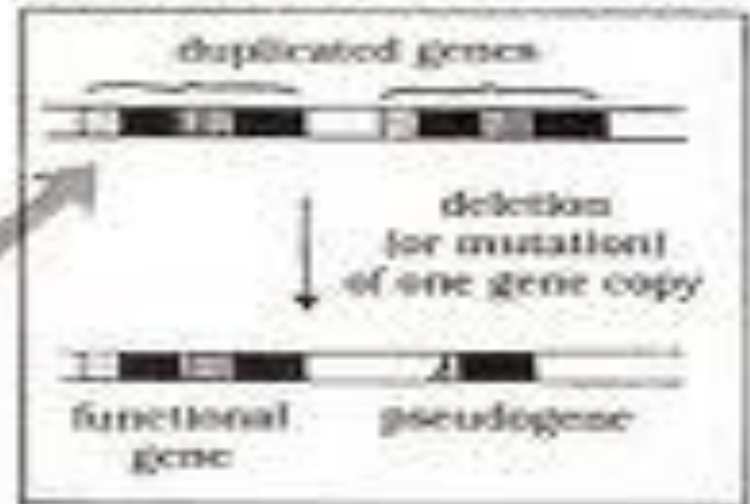
processed pseudogene formation



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)



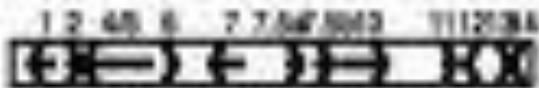
Translocation of genes 3 and 3.5 to their current location



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

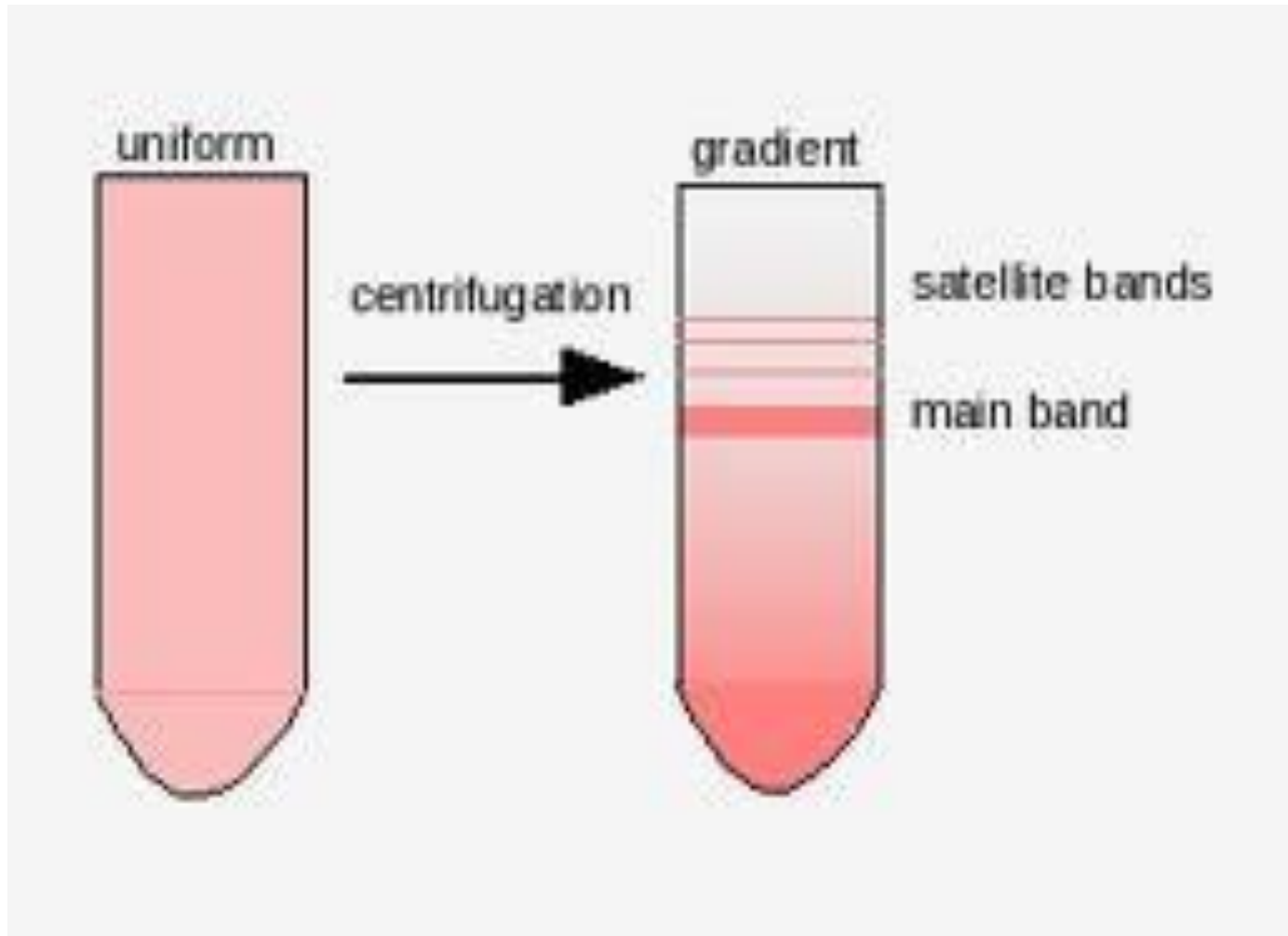
- A retrovirus-like elements
- Benign virus yang masuk ke dalam genom tapi tidak menyebabkan penyakit seperti HIV-1

Clustered repetitive DNA

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

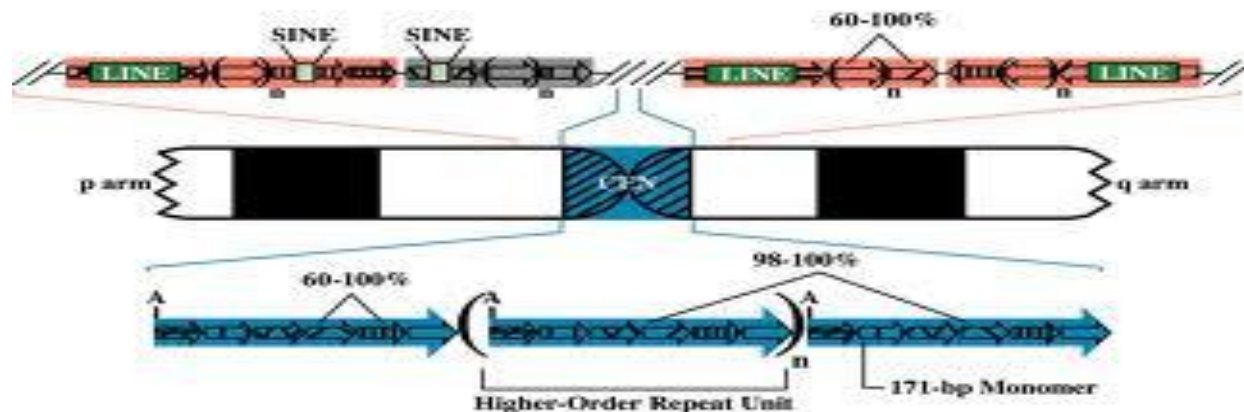
Istilah satellite : saat sentrifugasi, ada band/pita yang beradad di atas band DNA (mengandung 40.3% GC). Satellite DNA mengandung fragmen berulang seperti ATTAC yang mengandung sedikit C / G

The satellite position....



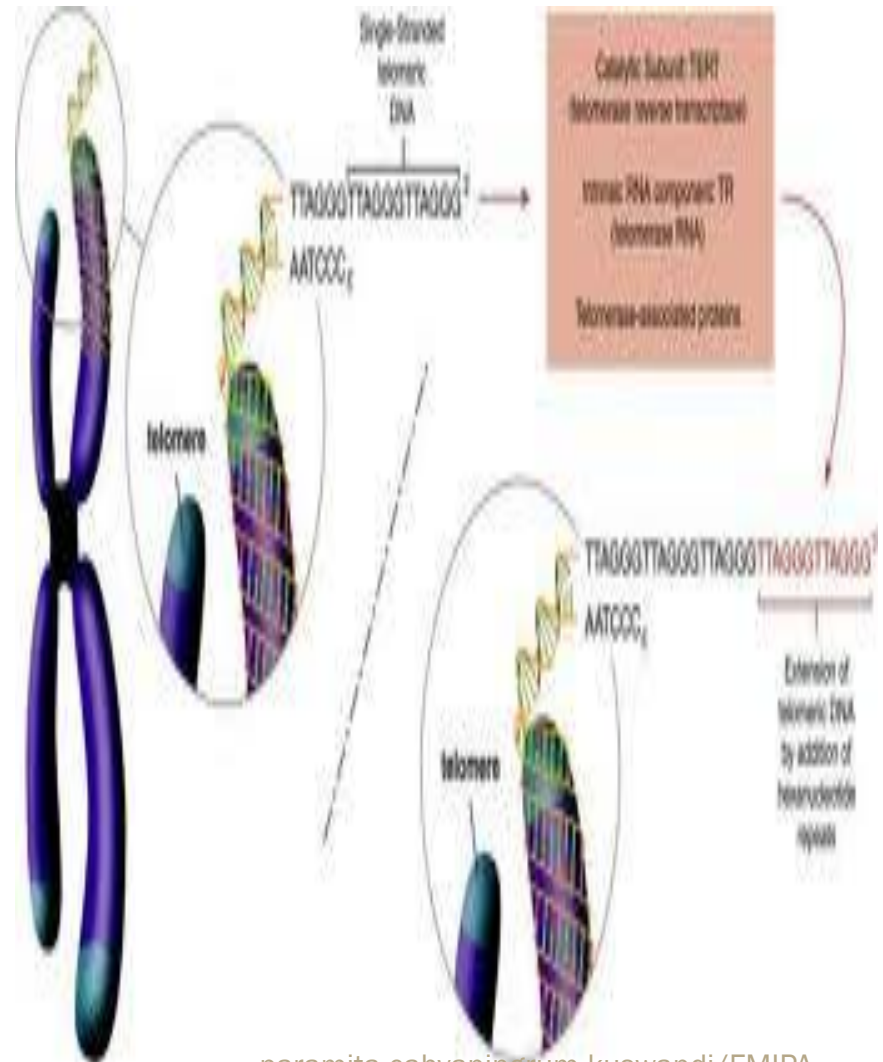
Classical Satellite DNA

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



Minisatellite DNA

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

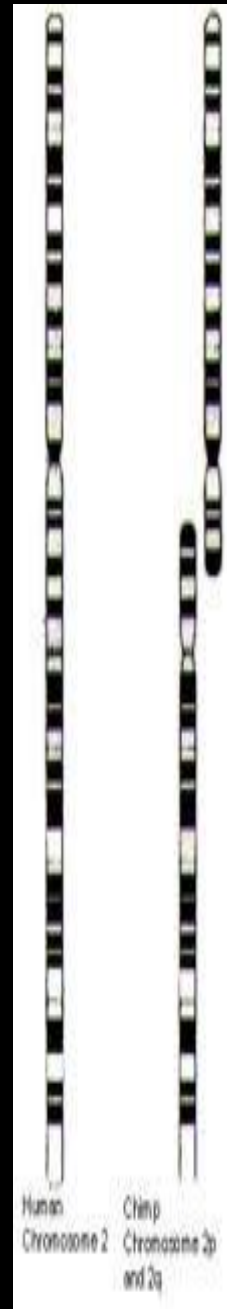


Microsatellite DNA

- 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*

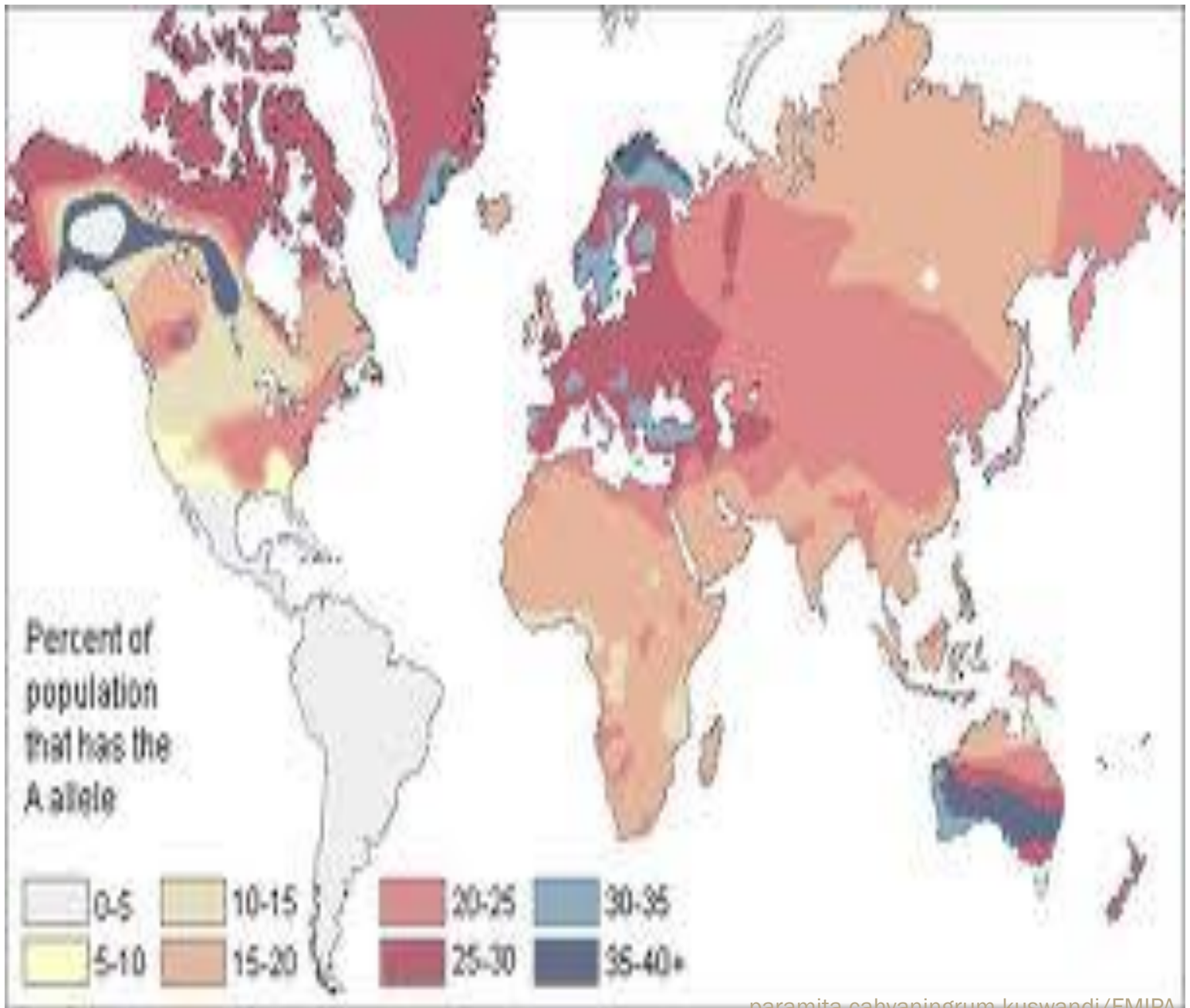


Contoh :

- *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, genetika, 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

