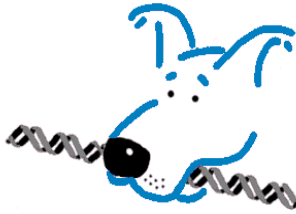


Eukariotide võrdlev genoomika



Koera genoom

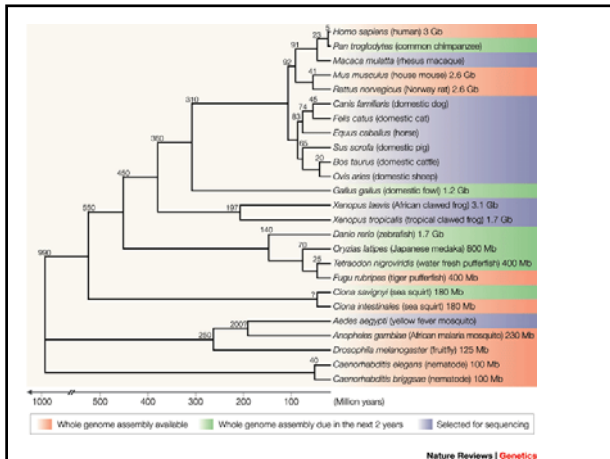
- [1] THE DOG GENOME: SURVEY SEQUENCING AND COMPARATIVE ANALYSIS Kirkness et al. Science 301: 1898
- [2] A DOG'S BREAKFAST? Stephen J.O'Brien and William J. Murphy Science 301: 1854
- [3] GENETIC EVIDENCE FOR AN EAST ASIAN ORIGIN OF DOMESTIC DOGS Savolainen et al. Science 298: 1610

Šimpansi genoom

- [4] INFERRING NONNEUTRAL EVOLUTION FROM HUMAN-CHIMP-MOUSE ORTHOLOGOUS GENE TRIOS Clark et al. Science 302:1960

Metoodika uute genoomide võrdlemiseks inimese genoomiga.

- [5] COMPARATIVE GENOMICS: GENOME-WIDE ANALYSIS IN METAZOAN EUKARYOTES Ureta-Vidal et al. Nature Reviews Genetics 4:251
- [6] PHYLOGENETIC SHADOWING OF PRIMATE SEQUENCES TO FIND FUNCTIONAL REGIONS OF THE HUMAN GENOME Bofelli et al. Science 299:1391
- [7] DISCOVERY OF REGULATORY ELEMENTS BY A COMPUTATIONAL METHOD FOR PHYLOGENETIC FOOTPRINTING Blanchette and Tompa Genome Res. 12: 749



KOER

Canis familiaris

Kodustatud ca 10 000 – 15 000 aastat tagasi
>400 erinevat tõugu

Meditsiiniline järelvalve ja kliiniline kirjeldused paremad kui ühelgi teisel loomal

Teadu 360 geneetilist haigust

Kasutatud ravimite testimisel ja geeniteraapia katsetes

KOERA GENOOM [1,2]

2.4 Gbp

Väiksem peamiselt väiksema korduste arvu tõttu (46% Hs, 38% Mm, 31% Cf)

Kaetud 1,5 kordselt, mis teoreetiliselt peaks katma 78% järjestusest 6.22 miljonit sekventsi (shotgun reads)

assambleeritult

1.9 miljonit kontiigi

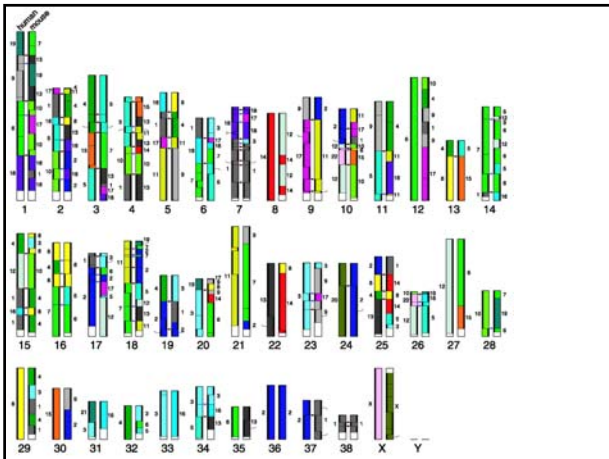
0.85 miljonit üksikjärjestust

0.52 miljonit järjestuse piirkonda (scaffolds)

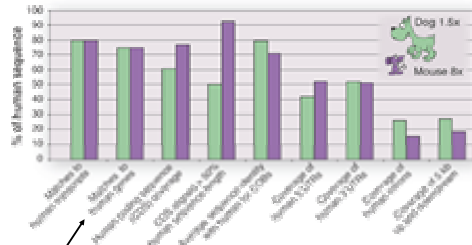
KOERA GENOOM [1,2]

inimese genoomiga võrreldes leiti 159 konserveerunud sünteetilist piirkonda

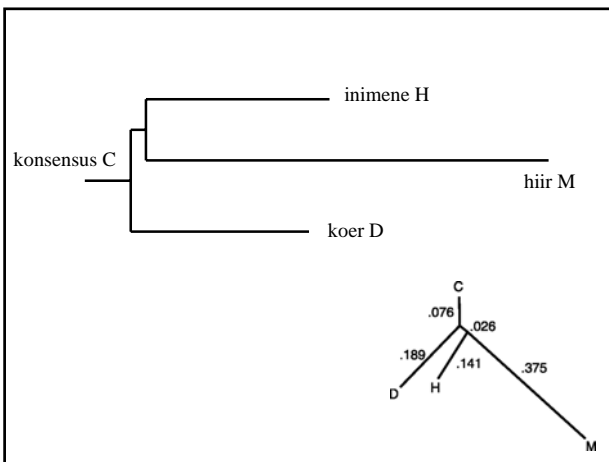
hiire genoomiga võrreldes leiti 202 konserveerunud sünteetilist piirkonda



Enamus olulistest homoloogiatest leiti üles, hoolimata ainult 1.5x katvusest:



18473 inimese geeni geeni osaliselt seletatav koera ja inimese aeglasema evolutsiooniga



Mida me teada saime?

A. 1.5x katvus annab hea esialgse ülevaate olemasolevatest geenidest ja sünteemilistest piirkondadest.

NB!
Kasutada oli ka RadiationHybrid kaart ca 3000 geneetilise markeriga

B. Koeral ja hiirel on tunduvalt rohkem maitse- ja lõhna- retseptoreid. Tsütokroom P-450 geeniperikonna geenide arv on väga erinev (erinev ksenobiootikumide oksüdatiivne metabolism).

C. Esineb ca 1 miljon oletatavat SNPd (bimorfset nukleotiidi). 1 / 1500 bp SNP leidmiseks kasutati Celera Assembler'it

D. Hulgaliselt on H-M-D vahel konserveerunud DNA piirkondi (COBs)

COBs – Clusters of Orthologous Bases
COGs – Clusters of Orthologous Groups

COBs are three-way mutually-best matches of dog, human and mouse sequences.

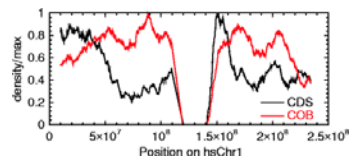
372 000 COBs, keskmine pikkus 456 bp, kokku 170 Mbp
Neist kodeerivad 111 000, keskmine pikkus 150 bp, kokku 17 Mbp

COB-id moodustavad 4-5% intergeensetest aladest.

Hiire-inimese vahel leiti 558 000 COBs, mediaan pikkus 500bp, 188 Mbp

Kasutatud blastn parameetrid:
-e 1e-3 -Y 3000000000000 -q -11 -r 10 -G 20 -E 10 -X 150 -F T

COBide sagedus ei ole seotud geenide sagedusega:



Uute genoomide lisandumisega muutuvad oluliseks järgmised küsimused [5]:

Genoomide võrdlemine (large-scale alignment)

Geenide struktuuri ennustamine

Phylogenetic footprinting

konserveerunud motiivid (eeldab sama järjekorda)
 üle-esindatud motiivid (grupis eukariootsetes liikides)
 erinevus mutatsioonikiiruses (lähedastes eukariootides)[6,7]

Phylogenetic footprinting

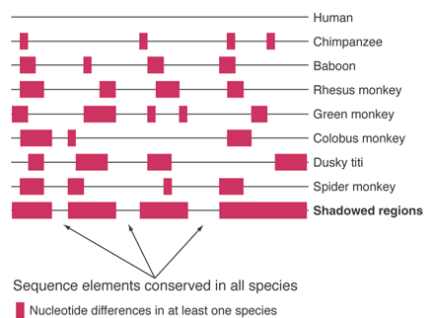
erinevus mutatsioonikiiruses (lähedastes eukariootides)[6,7]

PHYLOGENETIC SHADOWING

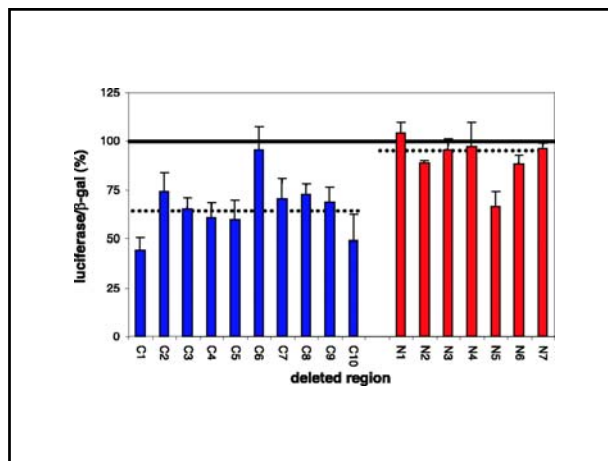
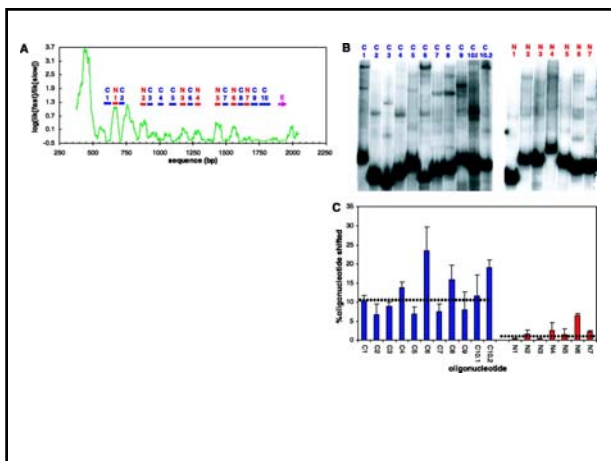
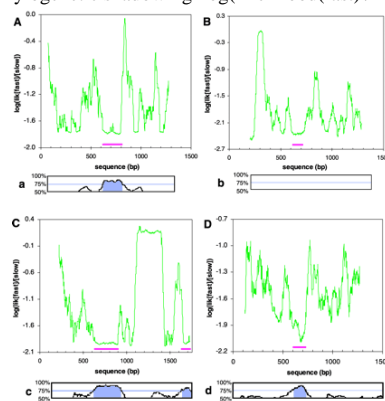
Teadaoleva funktsiooniga geenipiirkondadest moodustatakse kahe erineva kiirusega evolutsiooni mudel
 fast / slow

Uuritakse lähedasi eukariote, antud juhul 17 primaati (incl. human)
 Libiseva aknaga leitakse iga 50bp akna jaoks tõepära (likelihood), et ta vastab 'fast' mudelile ja tõepära, et ta vastab 'slow' mudelile.

Phylogenetic shadowing



Phylogenetic shadowing $\log(\text{likelihood}(\text{fast}) / \text{likelihood}(\text{slow}))$



Väidetavalt saaks 6 primaadi järjestust kasutades kätte 75%-80%
konserveerunud reguloorsetest aladest.
Paljud neist jääksid inimene-hiir võrdluses märkamata. [6]