

## Miben különbözünk az egértől?

*Szabályozás a molekuláris biológiában*



*Homo sapiens (Miroslav Klose)*



*Mus musculus*



 DEUTSCHER  
FUSSBALL-BUND  
[www.dfb.de](http://www.dfb.de)







evo-devo



? Tudod-e használni:

angol nyelv, fizikai és biokémiai kísérletek/mérések gondolatmenetei, programozás (C, Perl)



evo-devo



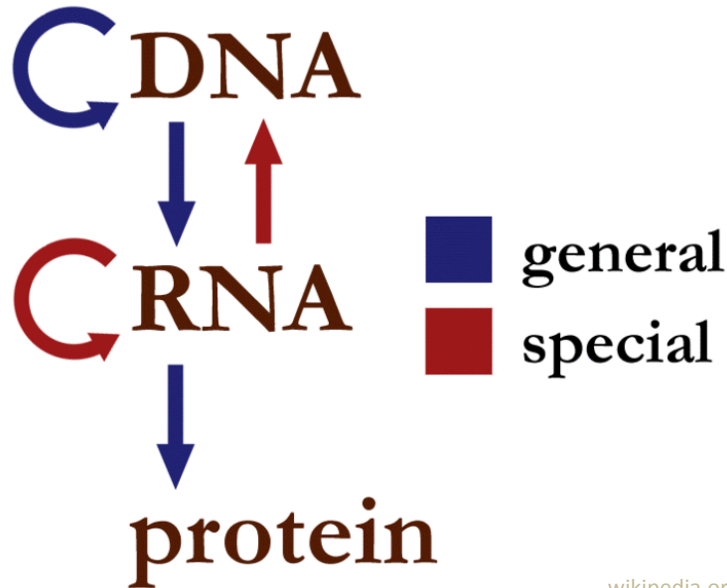
# Central Dogma of Molecular Biology

by

FRANCIS CRICK

MRC Laboratory of Molecular Biology,  
Hills Road,  
Cambridge CB2 2QH

The central dogma of molecular biology deals with the detailed residue-by-residue transfer of sequential information. It states that such information cannot be transferred from protein to either protein or nucleic acid.



wikipedia.org

## Genotípus:

Az öröklött genetikai anyagban (DNS) tárolt információ.

## Fenotípus:

Az élőlény megfigyelhető tulajdonságai, például: formák, fejlődés, élettani jellemzők, viselkedés.



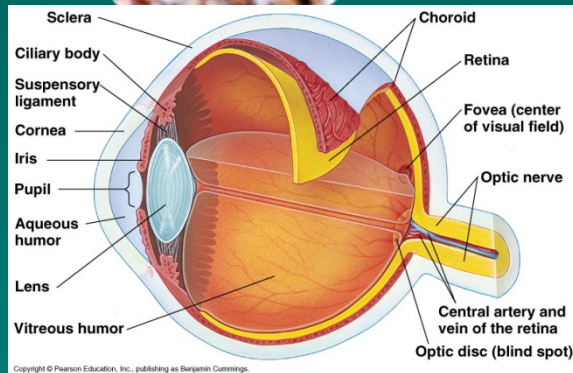


*Drosophila melanogaster*





# *Drosophila melanogaster*



[upt.pitt.edu](http://upt.pitt.edu)

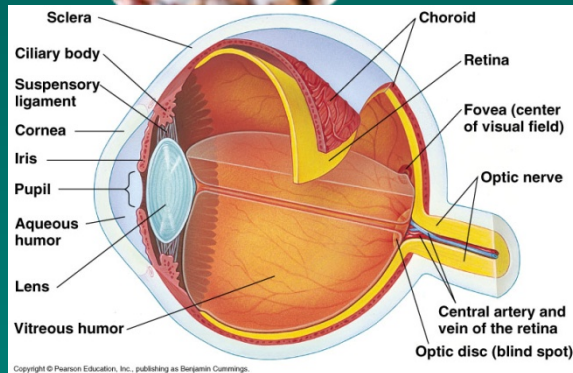


[lib.ncsu.edu](http://lib.ncsu.edu)





# *Drosophila melanogaster*



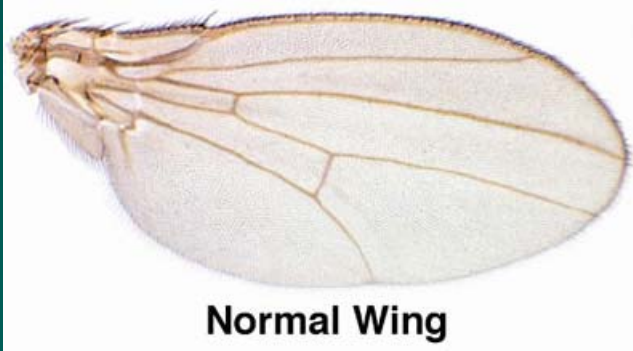
upt.pitt.edu



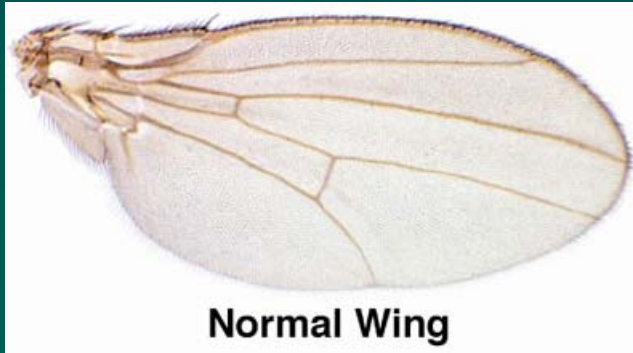
lib.ncsu.edu

## Pax-6 fehérje





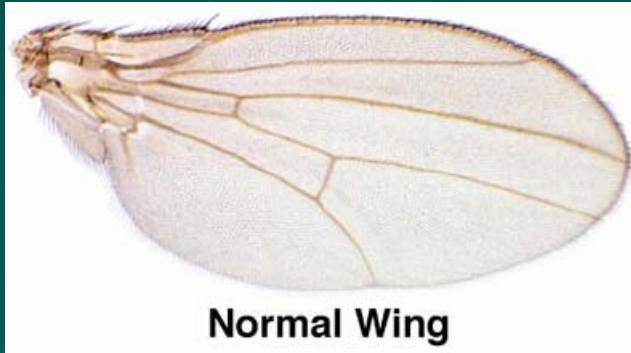
**Normal Wing**



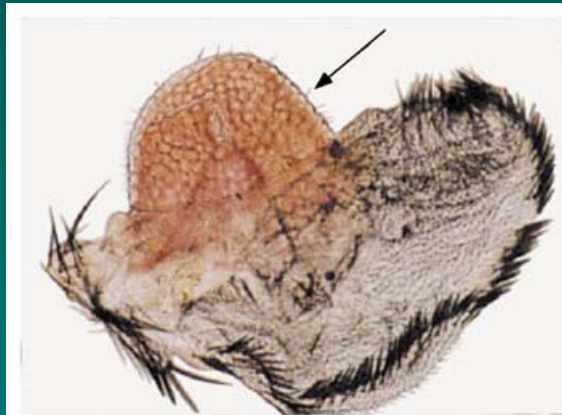
*Genetikai kísérletek gyakori kérdése:*

Egy gén kikapcsolása a fenotípusra hogyan hat ?





**Normal Wing**



**Wing Mis-expressing  
Human *pax6* Gene**

Drosophila → Drosophila  
Halder et.al. Science 1995

A szerkezetek számát, időbeli megjelenését, helyét szabályozó gének



Szerkezeteket felépítő gének / fehérjék



Pax-6 gén és hasonló gének ...



A szerkezetek számát, időbeli megjelenését, helyét szabályozó gének



Szerkezeteket felépítő gének / fehérjék



Pax-6 gén és hasonló gének ...



molekuláris funkciójuk?

A szerkezetek számát, időbeli megjelenését, helyét szabályozó gének



Szerkezeteket felépítő gének / fehérjék



Pax-6 gén és hasonló gének ...

molekuláris funkciójuk?

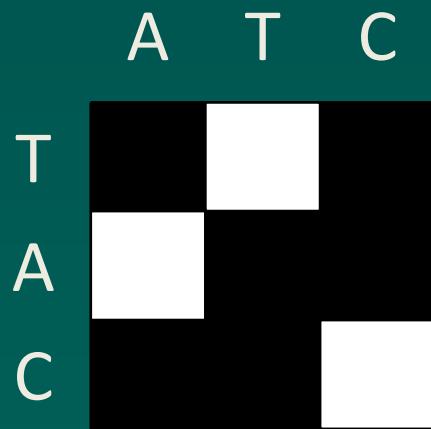
Hálózatok: kölcsönhatási térképek, pontok vonalakkal összekötve



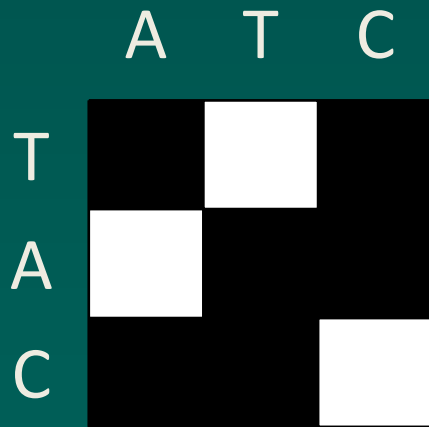
Dot plot

	A	T	C
T			
A			
C			

Dot plot



Dot plot

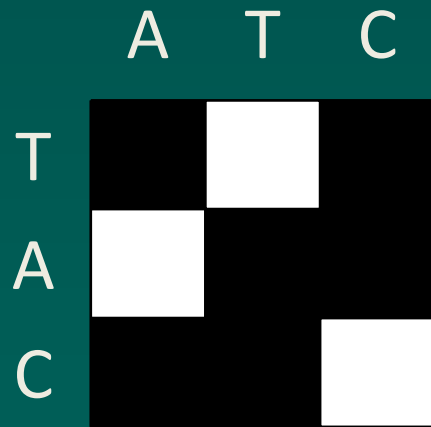


Mit látunk, ha illesztünk

- Egy véletlen sorozatot (szekvenciát) önmagával?



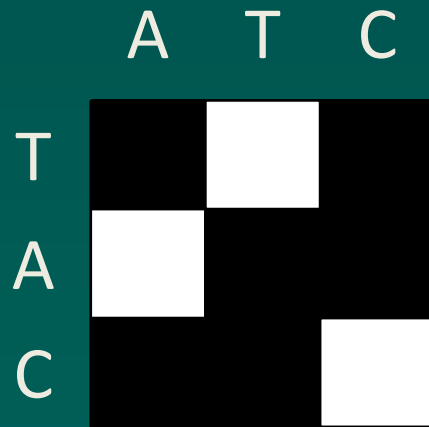
Dot plot



Mit látunk, ha illesztünk

- Egy véletlen sorozatot (szekvenciát) önmagával?
- Két véletlen szekvenciát ?

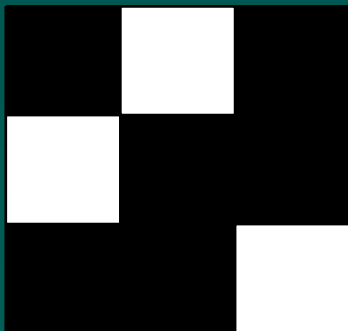
Dot plot



Mit látunk, ha illesztünk

- Egy véletlen sorozatot (szekvenciát) önmagával?
- Két véletlen szekvenciát ?
- DNS (4 „betű”) helyett fehérjét (20 „betű”) ?

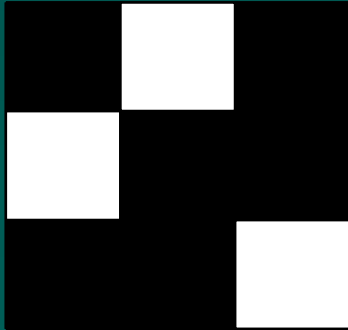
Dot plot



Két fehérje:

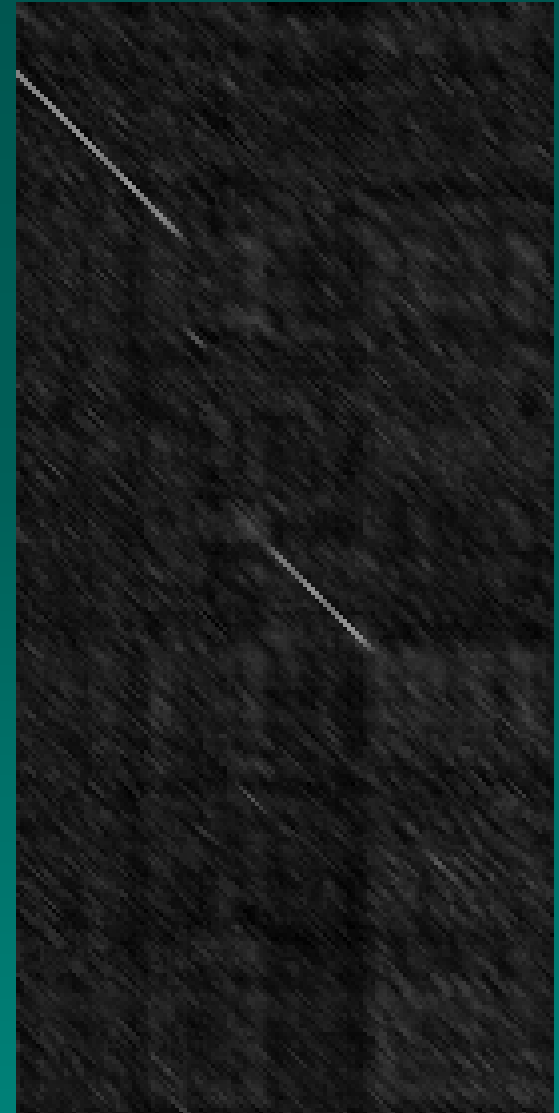
# Dot plot

*Homo sapiens* P26367 fehérje (422 aa)



Két fehérje:

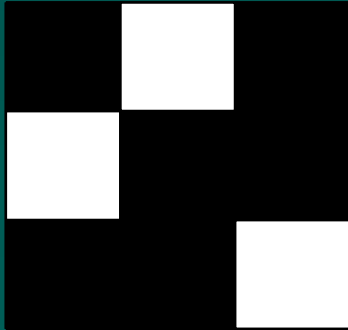
*Drosophila melanogaster*  
O18381 fehérje (857 aa)





## Dot plot

*Homo sapiens* P26367 fehérje (422 aa)



Két fehérje:

*Drosophila melanogaster*  
O18381 fehérje (857 aa)

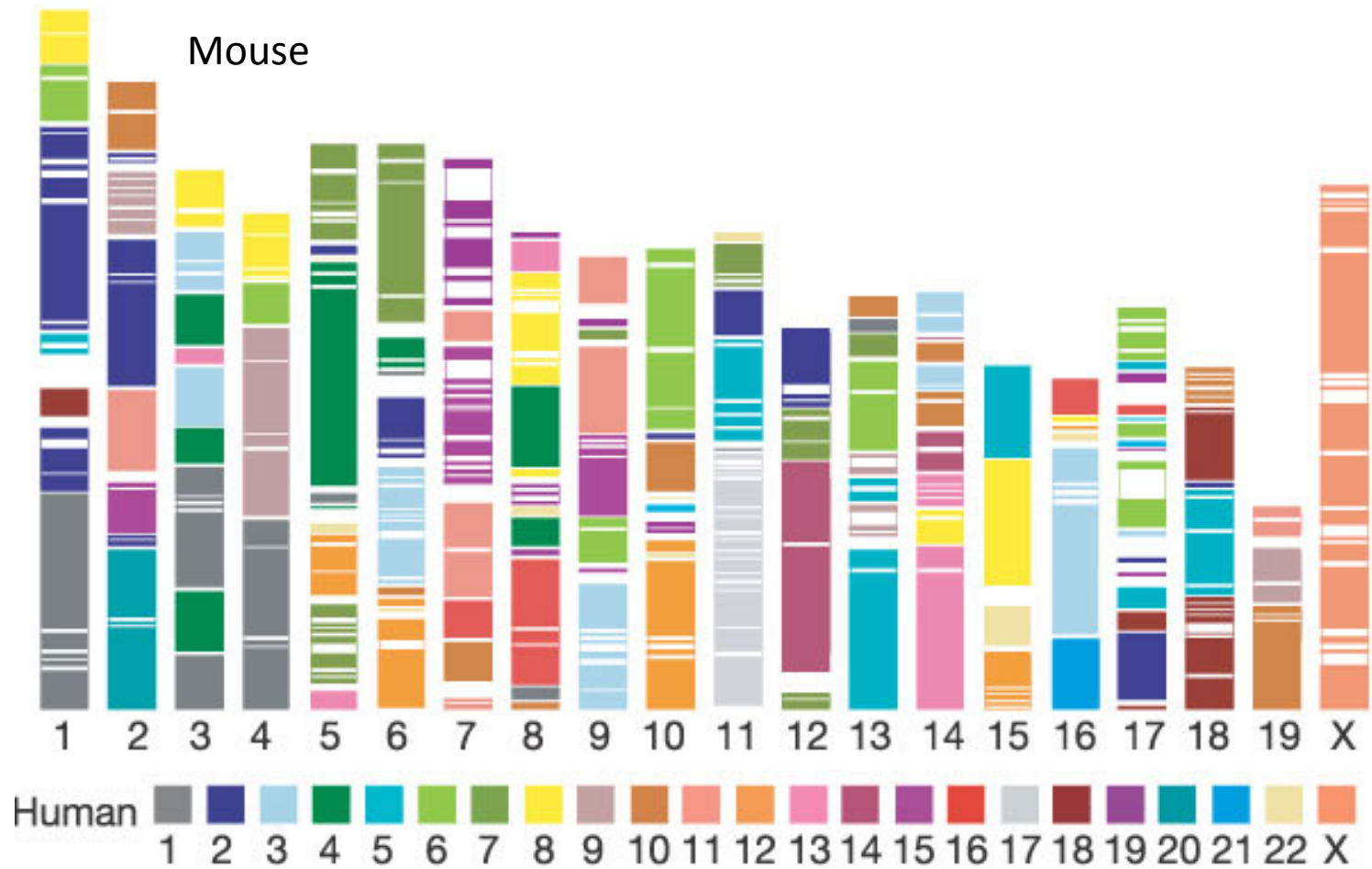


Gének esetén:

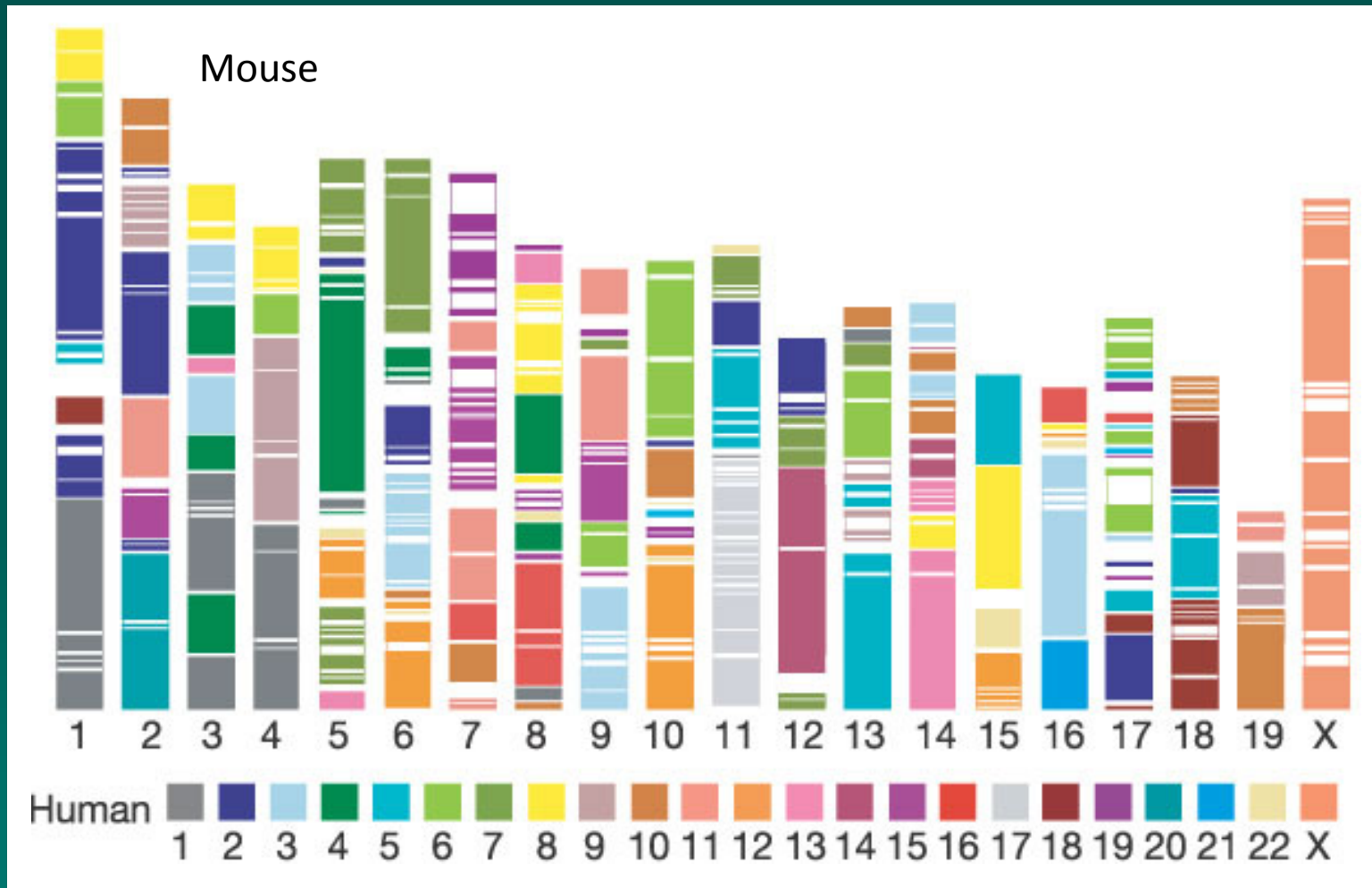
Hasonló szekvenciájú gének (ortológok)

→ közös ős

→ hasonló funkció



*Nature* 420:520-562 (2002)

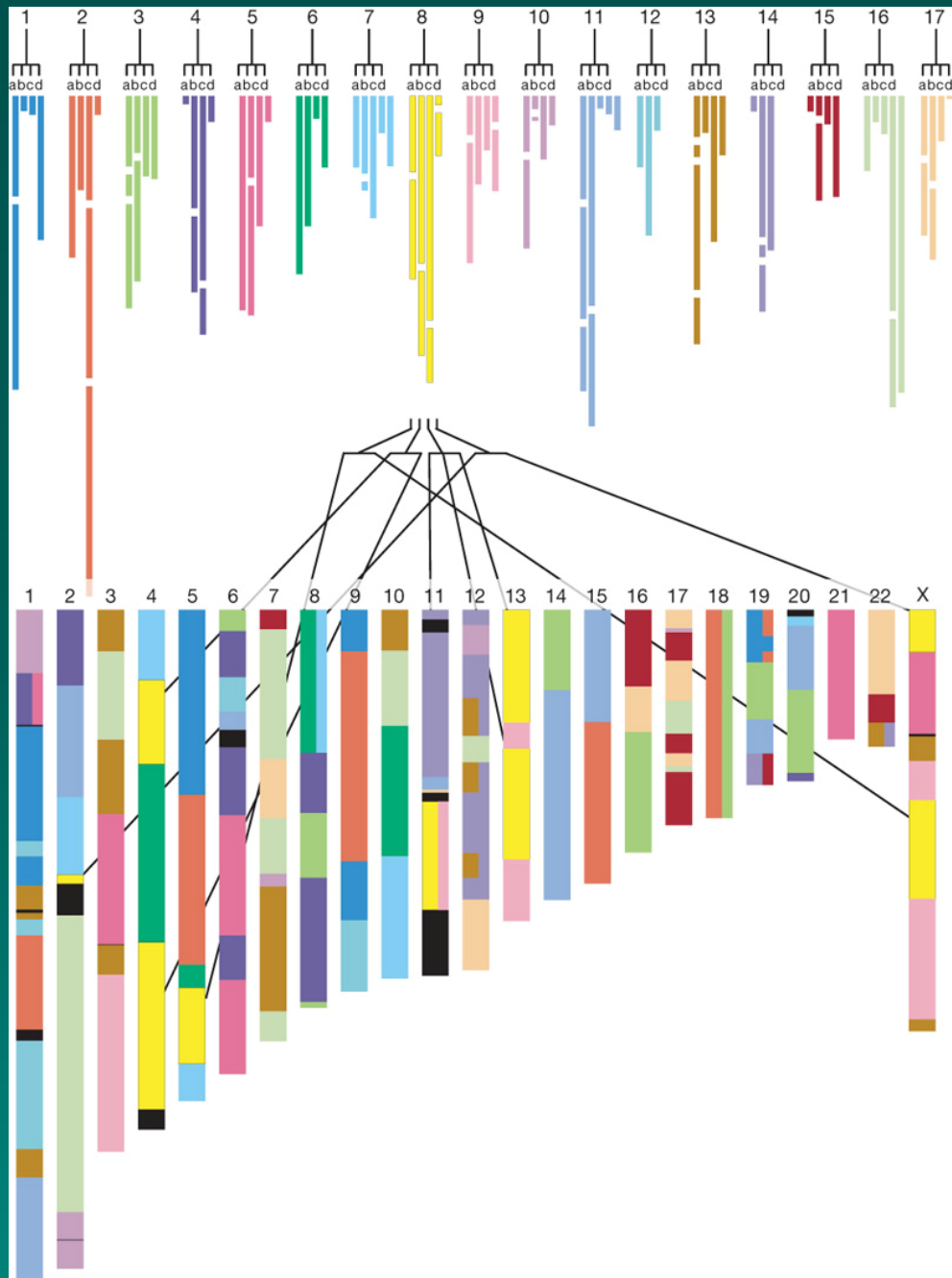


*Nature* 420:520-562 (2002)

A két csoportból (felépítő, szabályozó) melyik csoport látszik ezen az ábrán?



*Branchiostoma floridae*







## *Kutatómunka*

Huygens-Fresnel elv –

A hullámfront elemi hullámforrásokból kiinduló hullámok eredője



## *Kutatómunka*

Huygens-Fresnel elv –

A hullámfront elemi hullámforrásokból kiinduló hullámok eredője





## *Kutatómunka*

Huygens-Fresnel elv –

A hullámfront elemi hullámforrásokból kiinduló hullámok eredője





Vicsek Tamás kutatócsoportja, 2009. aug.



## Modellezés

Természeti jelenség  
megfigyelése

## Modellezés

Természeti jelenség  
megfigyelése



Mérés:

Elemek (részek) kijelölése  
Számszerű, reprodukálható



## Modellezés

Természeti jelenség  
megfigyelése



Mérés:

Elemek (részek) kijelölése  
Számszerű, reprodukálható



Mérési eredmények:  
A kijelölt alkotóelemekről  
és kölcsönhatásairól

## Modellezés

Természeti jelenség  
megfigyelése

Modellezés



Vajon hogyan működik?



Mérés:

Elemek (részek) kijelölése  
Számszerű, reprodukálható



Mérési eredmények:  
A kijelölt alkotóelemekről  
és kölcsönhatásaikról

## Modellezés

Természeti jelenség  
megfigyelése

Modellezés



Vajon hogyan működik?

Modell:  
A feltételezett  
mikroszkopikus szabályok  
matematikai alakban



Mérés:

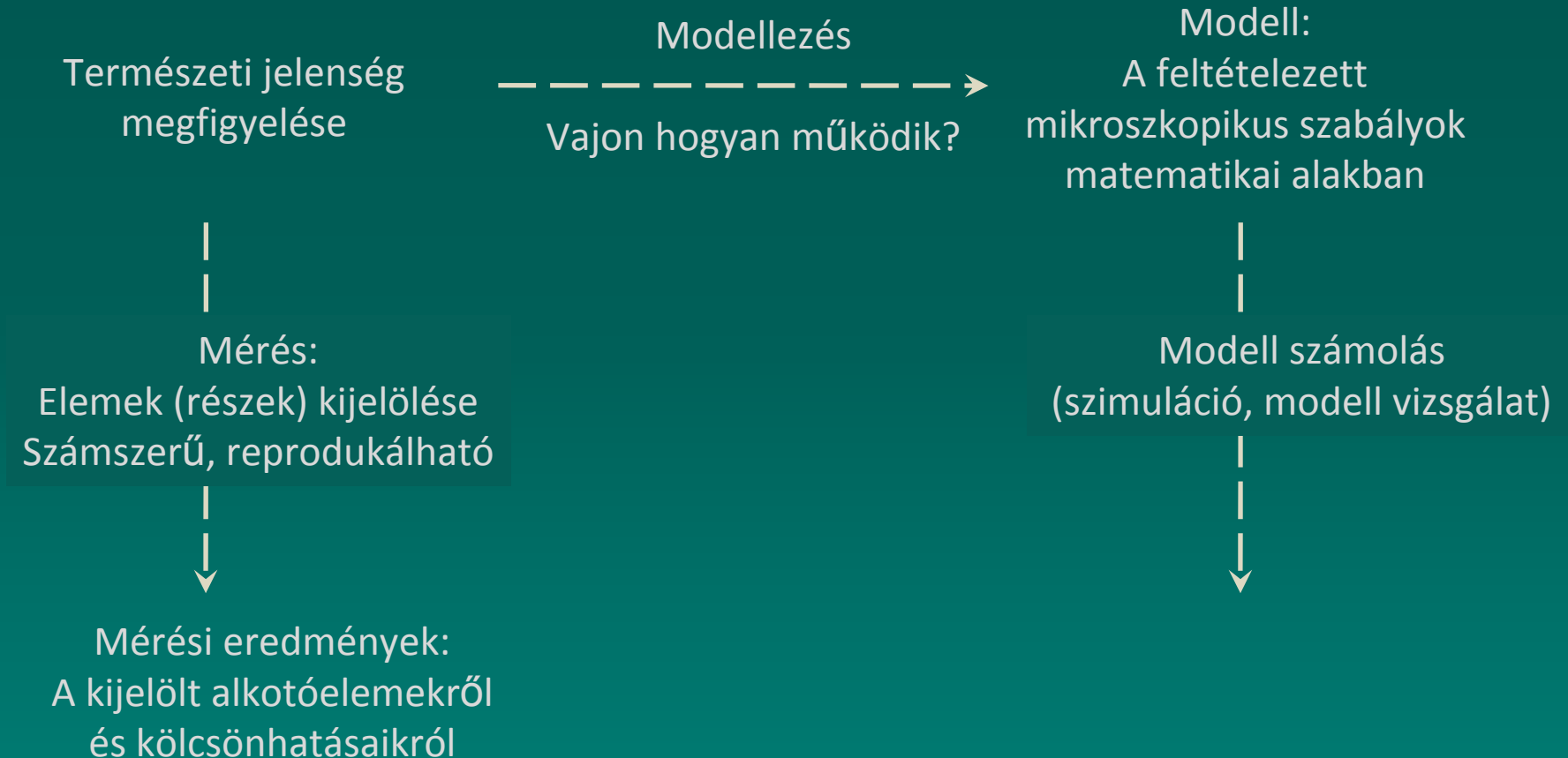
Elemek (részek) kijelölése  
Számszerű, reprodukálható



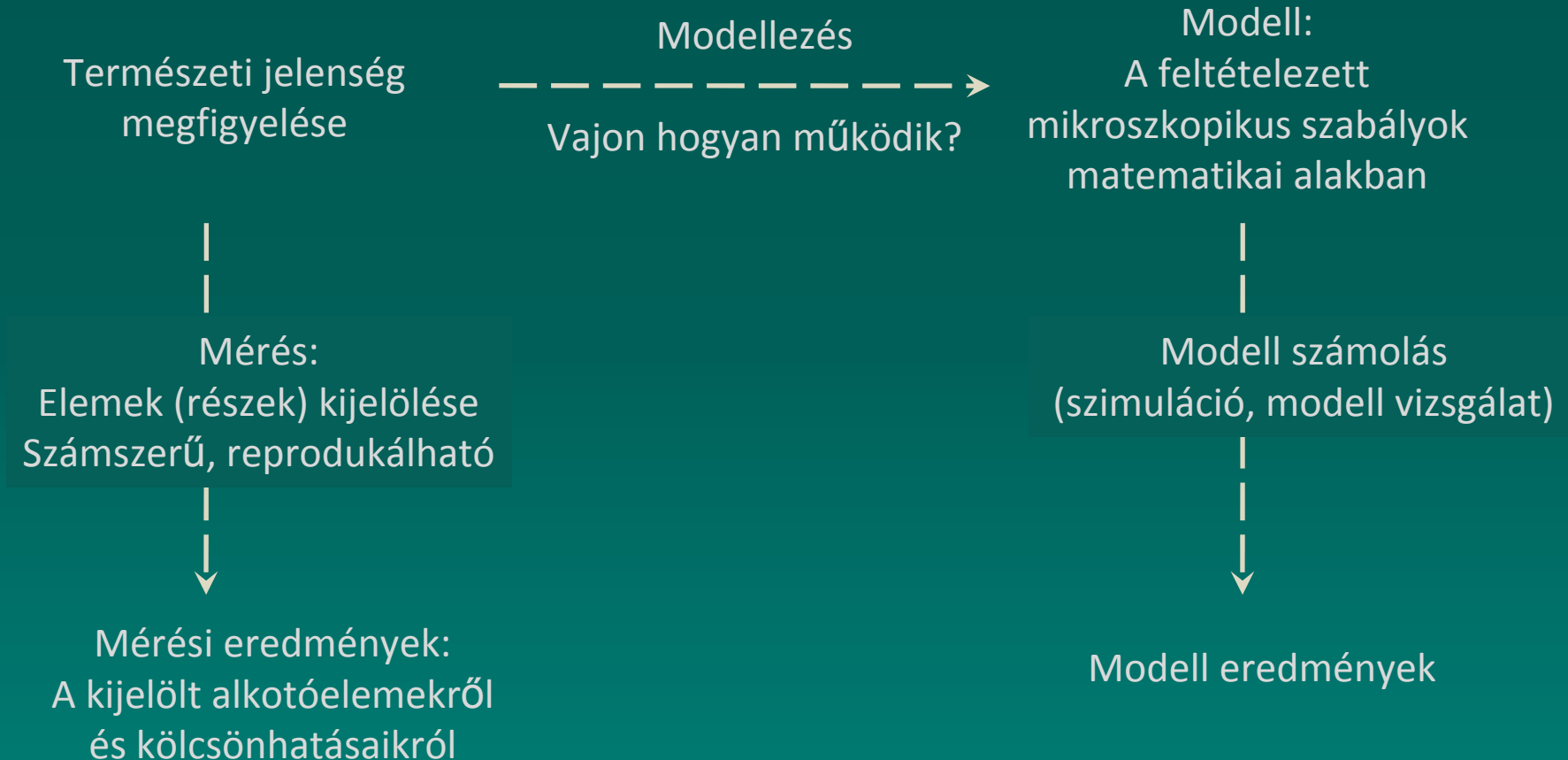
Mérési eredmények:  
A kijelölt alkotóelemekről  
és kölcsönhatásaikról



## Modellezés



## Modellezés



## Modellezés

Modellezés

Természeti jelenség  
megfigyelése



Vajon hogyan működik?

Modell:  
A feltételezett  
mikroszkopikus szabályok  
matematikai alakban



Mérés:

Elemek (részek) kijelölése  
Számszerű, reprodukálható



Mérési eredmények:  
A kijelölt alkotóelemekről  
és kölcsönhatásaikról



Modell számolás

(szimuláció, modell vizsgálat)

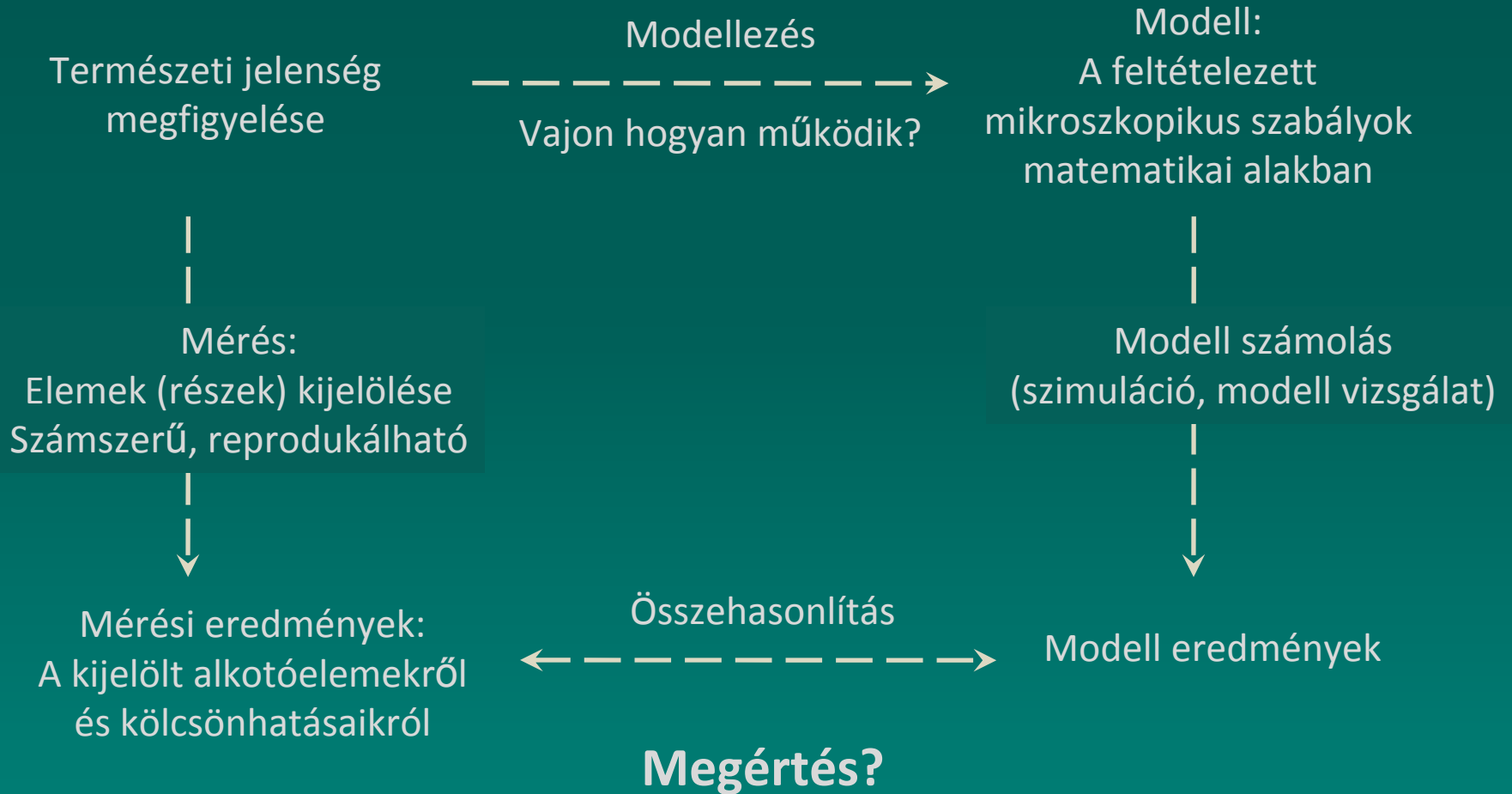


Összehasonlítás



Modell eredmények

## Modellezés



Computational Biology – számítógépes biológia, a biológia egy területe

MikroRNS-ek “eldobhatóságának” jóslása

Jelátviteli útvonal tag fehérjék jóslása

Egysejtű-többsejtű átalakuláshoz közeli szervezetekben a sejtciklus szabályozása

MikroRNS-ek “eldobhatóságának” számítógépes jóslása

## Human microRNAs co-silence in well-separated groups and have different predicted essentialities

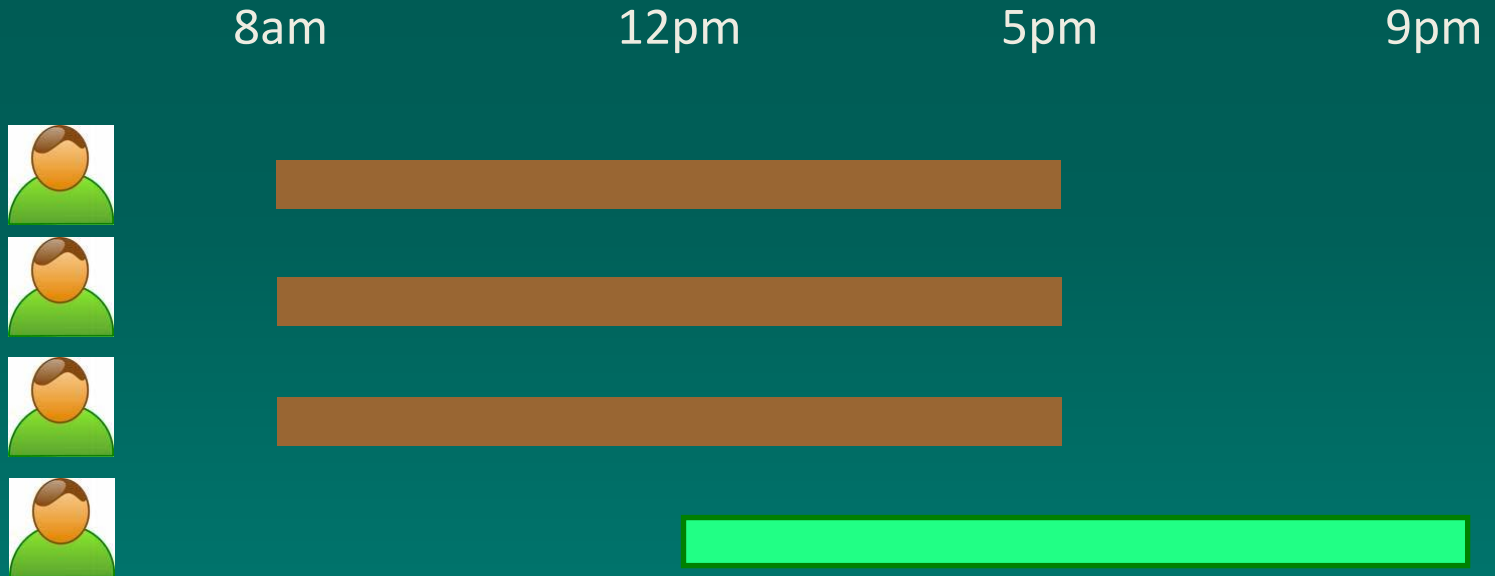
*Bioinformatics* (2009) **25**:1063-1069

Gábor Boross, Katalin Orosz, Illés J Farkas

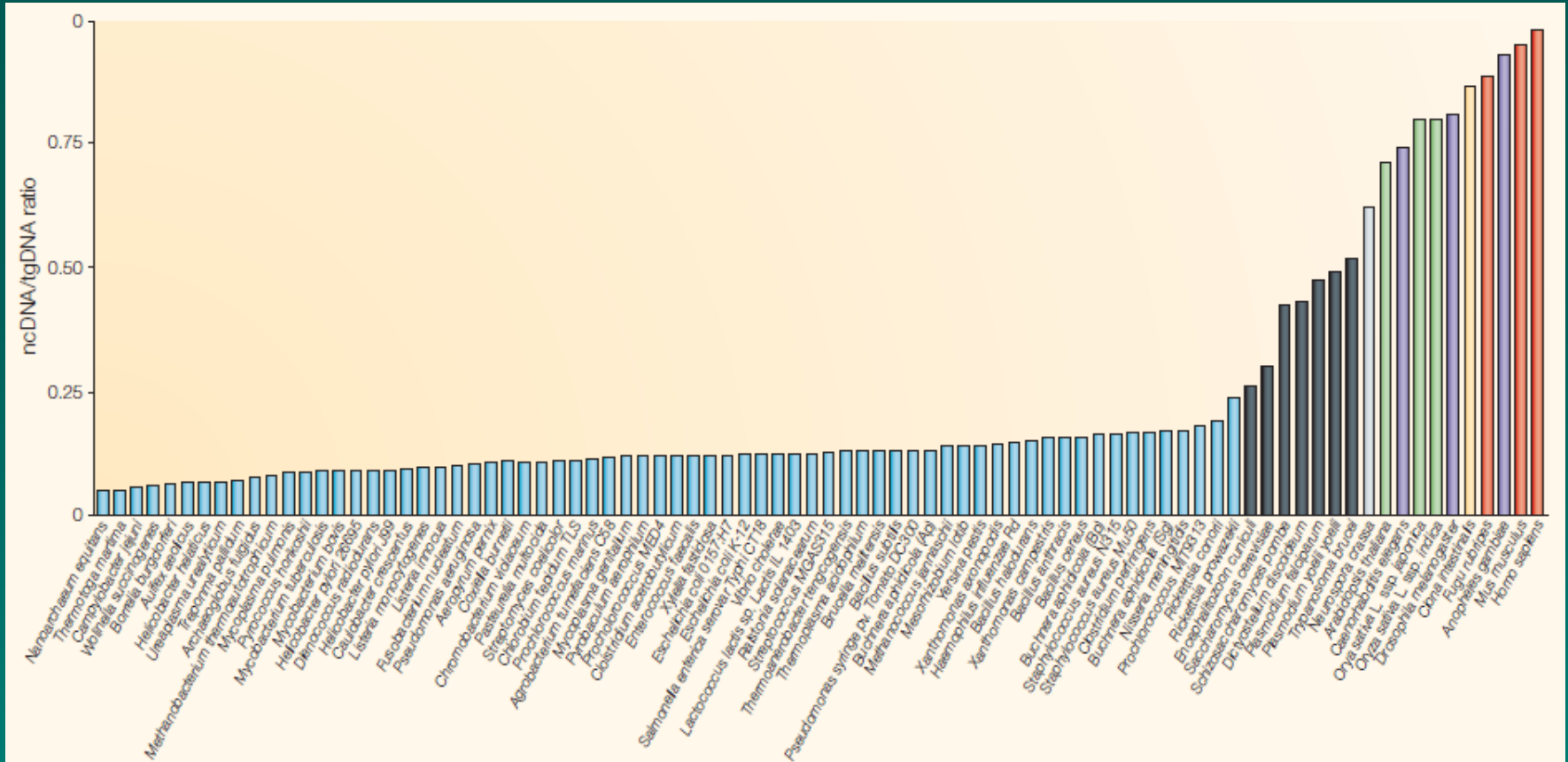




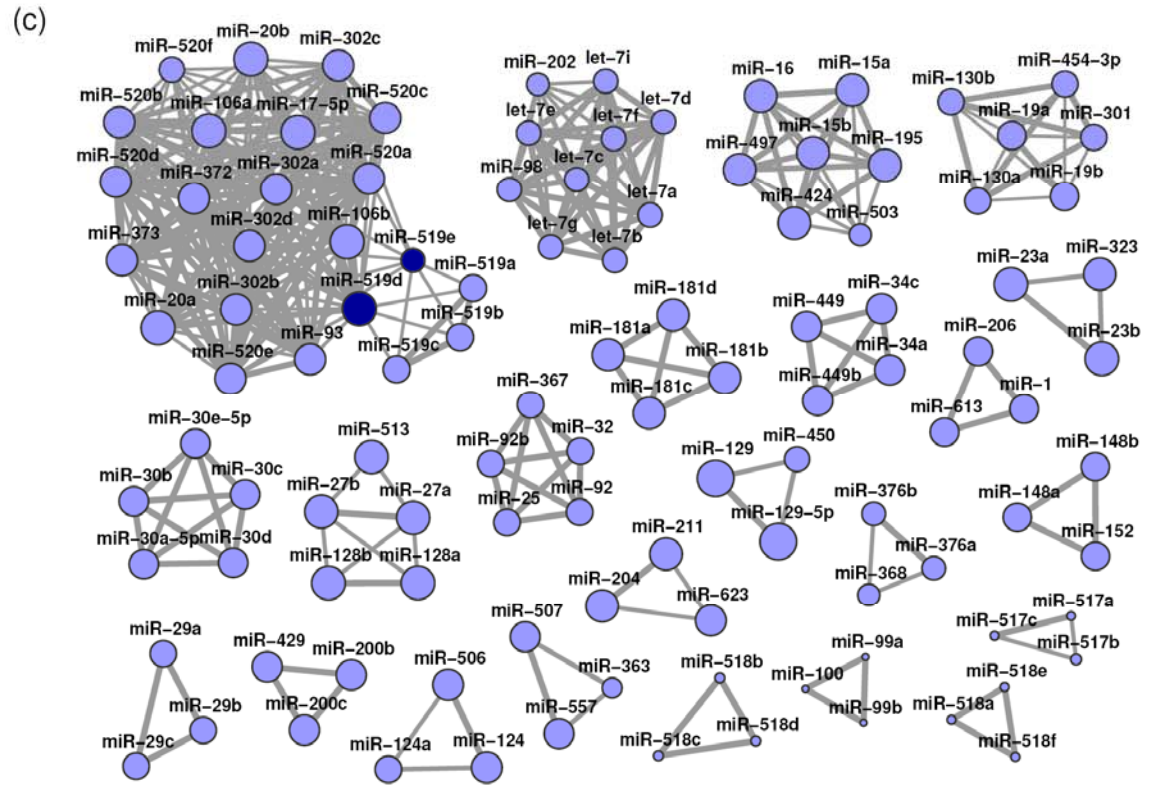
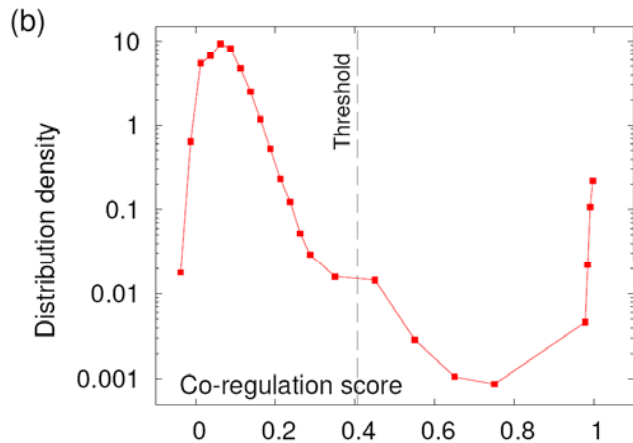
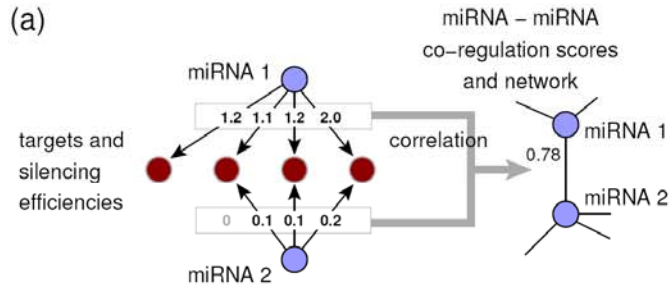
# Same task, different availability



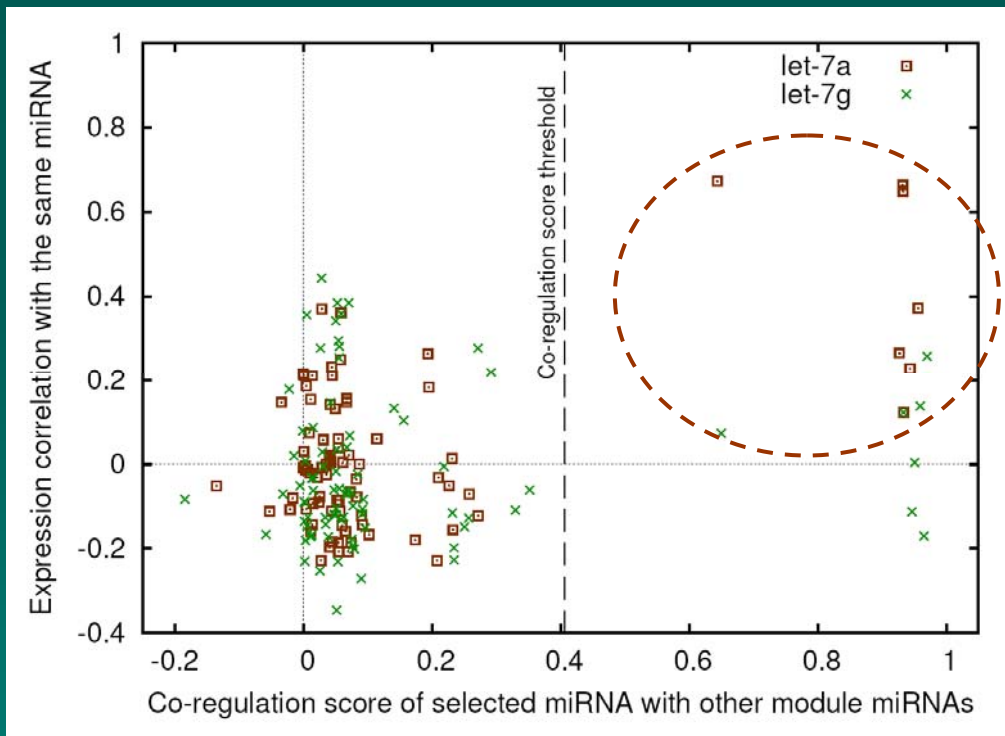
# Ratio of non-coding (nc) to protein-coding DNA



# Compare the list of mRNAs silenced by microRNA 1 with the same list of microRNA 2



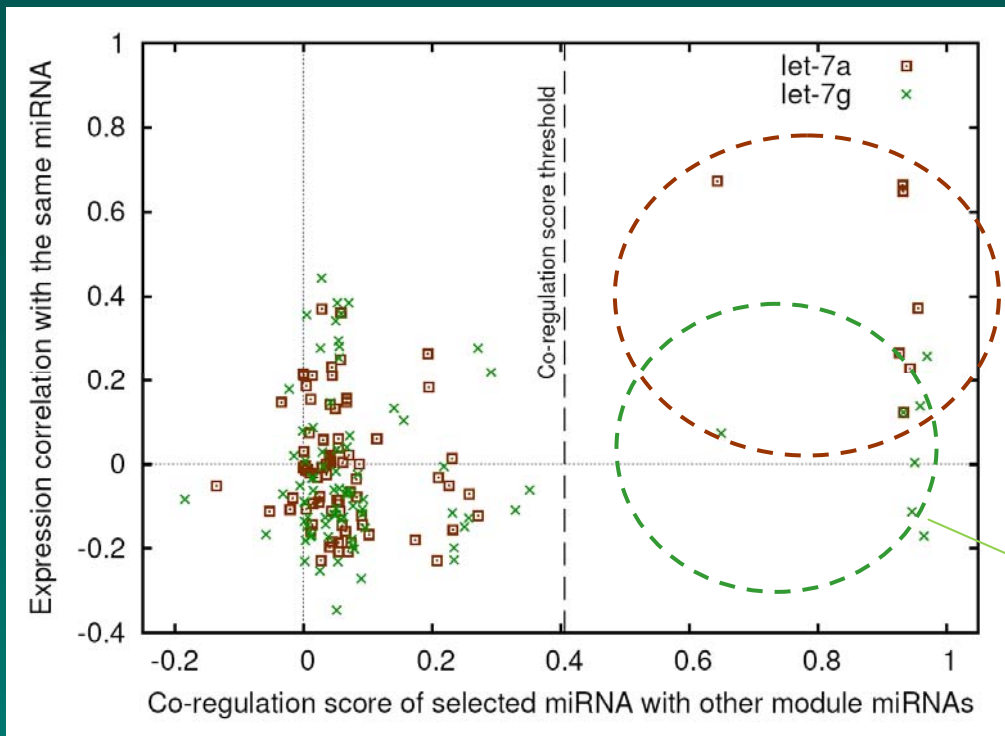
How “easy” is it to replace a human microRNA (with others) ?



*let-7a: present together with the microRNAs performing the same regulatory tasks*

Boross et. al. (2010) *Bioinformatics*

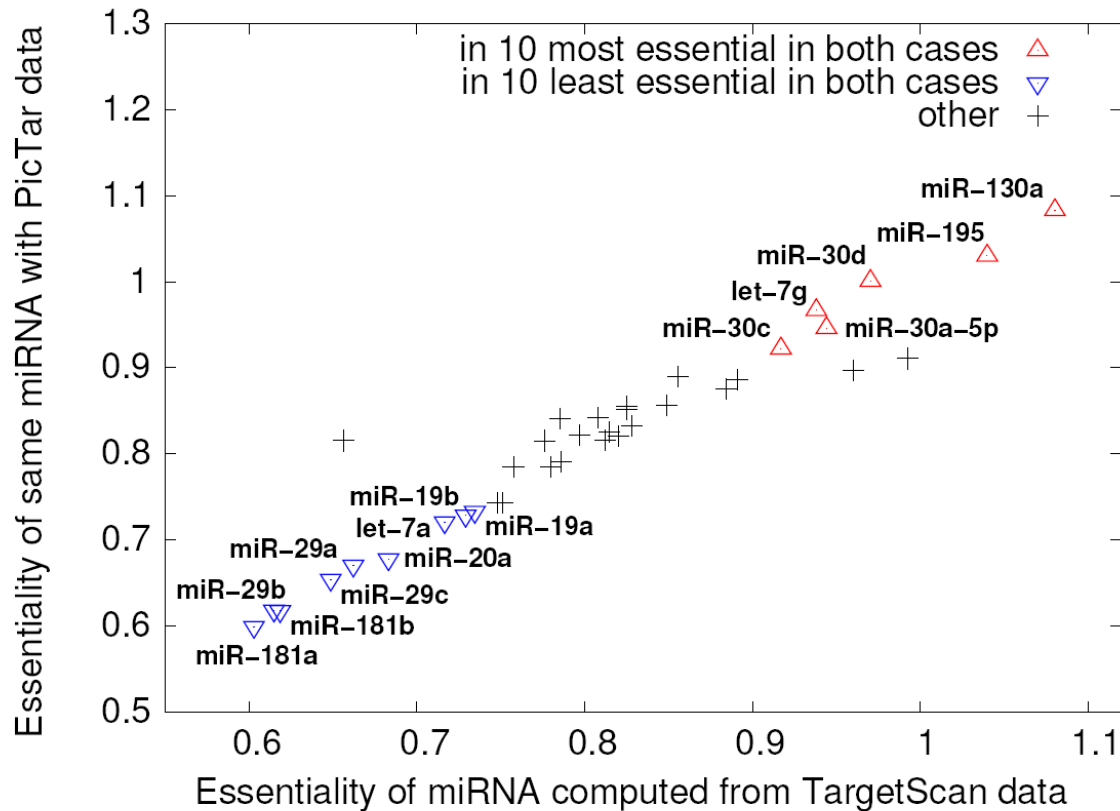
How “easy” is it to replace a human microRNA (with others) ?



*let-7a: present together with the microRNAs performing the same regulatory tasks*

*let-7g: present at different times & locations than the microRNAs performing the same regulatory tasks*

# Predicted essentiality of human microRNAs



miRNA	Predicted essentiality	
	with TargetScan (rank) score	or PicTar data (rank) score
<b>hsa-miR-130a</b>	(1) 1.080	(1) 1.083
<b>hsa-miR-195</b>	(2) 1.040	(2) 1.030
hsa-miR-196b	-	(3) 1.029
hsa-miR-144	-	(4) 1.013
hsa-miR-15b	(3) 0.993	(12) 0.911
<b>hsa-miR-30d</b>	(4) 0.970	(5) 1.001
hsa-miR-136	-	(6) 0.976
<b>hsa-miR-30a-5p</b>	(6) 0.944	(8) 0.946
<b>hsa-let-7g</b>	(7) 0.938	(7) 0.967
hsa-miR-9	-	(9) 0.931
hsa-miR-103	-	(11) 0.921
hsa-miR-30e-5p	(5) 0.960	(13) 0.897
<b>hsa-miR-30c</b>	(8) 0.917	(10) 0.922
hsa-miR-25	(9) 0.891	(15) 0.886
hsa-miR-32	(10) 0.884	(16) 0.876
hsa-let-7c	(11) 0.856	(14) 0.889
hsa-miR-99b	(12) 0.849	(17) 0.856
hsa-miR-27b	(13) 0.828	(22) 0.833
hsa-let-7i	(14) 0.825	(18) 0.855
hsa-let-7f	(15) 0.825	(19) 0.852
hsa-miR-101	-	(24) 0.823
hsa-miR-99a	(16) 0.820	(26) 0.820
hsa-miR-100	(17) 0.814	(23) 0.825
hsa-miR-27a	(18) 0.812	(27) 0.816
hsa-let-7e	(19) 0.808	(20) 0.842
hsa-miR-15a	(20) 0.797	(25) 0.821
hsa-miR-23a	(21) 0.786	(30) 0.791
hsa-let-7d	(22) 0.785	(21) 0.841
hsa-miR-23b	(23) 0.780	(32) 0.784
hsa-let-7b	(24) 0.776	(29) 0.815
hsa-miR-16	(25) 0.757	(31) 0.785
hsa-miR-93	(26) 0.751	(33) 0.744
hsa-miR-106b	(27) 0.748	(34) 0.743
<i>hsa-miR-19a</i>	(28) 0.734	(35) 0.733
<i>hsa-miR-19b</i>	(29) 0.729	(36) 0.728
<i>hsa-let-7a</i>	(30) 0.716	(37) 0.721
<i>hsa-miR-30a</i>	(31) 0.683	(38) 0.678
<i>hsa-miR-29a</i>	(32) 0.662	(39) 0.670
<i>hsa-miR-17-5p</i>	(33) 0.656	(28) 0.815
<i>hsa-miR-29c</i>	(34) 0.649	(40) 0.654
<i>hsa-miR-181b</i>	(35) 0.618	(42) 0.617
<i>hsa-miR-29b</i>	(36) 0.615	(41) 0.618
<i>hsa-miR-181a</i>	(37) 0.603	(43) 0.599

# Uniformly curated signaling pathways reveal tissue-specific cross-talks and support drug target discovery

*Bioinformatics* (2010) **26**:2042-2050

<http://Signalink.org>



Tamás Korcsmáros\*, Illés J Farkas\*, Máté Szalay, Petra Rovó, Dávid Fazekas,  
Zoltán Spiró, Csaba Böde, Katalin Lenti, Tibor Vellai, Péter Csermely



\*equal contributions



## Sejten belüli jelátviteli útvonalak

- jelek eljuttatása a sejten kívülről a sejtmaghoz
- több fajban igen hasonlóak
- gyógyszer célpontok között gyakoriak a jelátviteli fehérjék

## Sejten belüli jelátviteli útvonalak

Jelátviteli útvonalak fehérjéinek és kölcsönhatásainak  
összegyűjtése irodalmi adatok alapján

Azonos részletességgel minden útvonalra

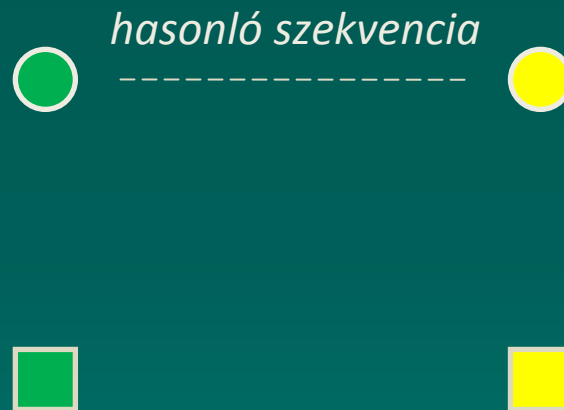
Sejten belüli jelátviteli útvonalakban  
résztevő fehérjék jóslása fajok közötti összehasonlítással



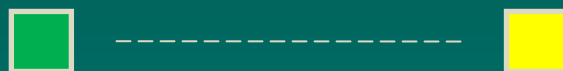
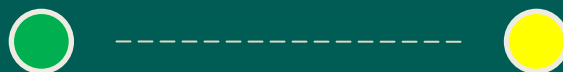
*Drosophila  
melanogaster*

*Homo  
sapiens*

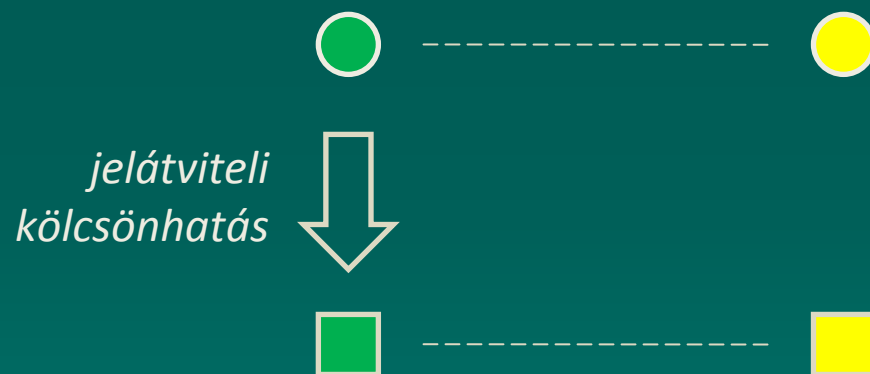
Sejten belüli jelátviteli útvonalakban  
résztevő fehérjék jóslása fajok közötti összehasonlítással



Sejten belüli jelátviteli útvonalakban  
résztevő fehérjék jóslása fajok közötti összehasonlítással

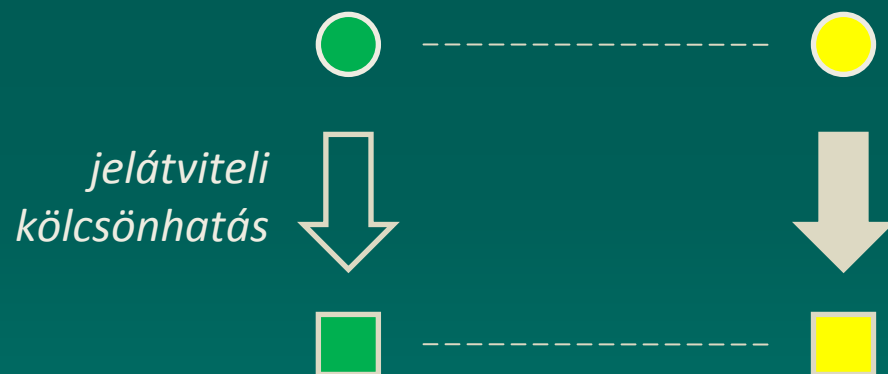


# Sejten belüli jelátviteli útvonalakban résztevő fehérjék jóslása fajok közötti összehasonlítással



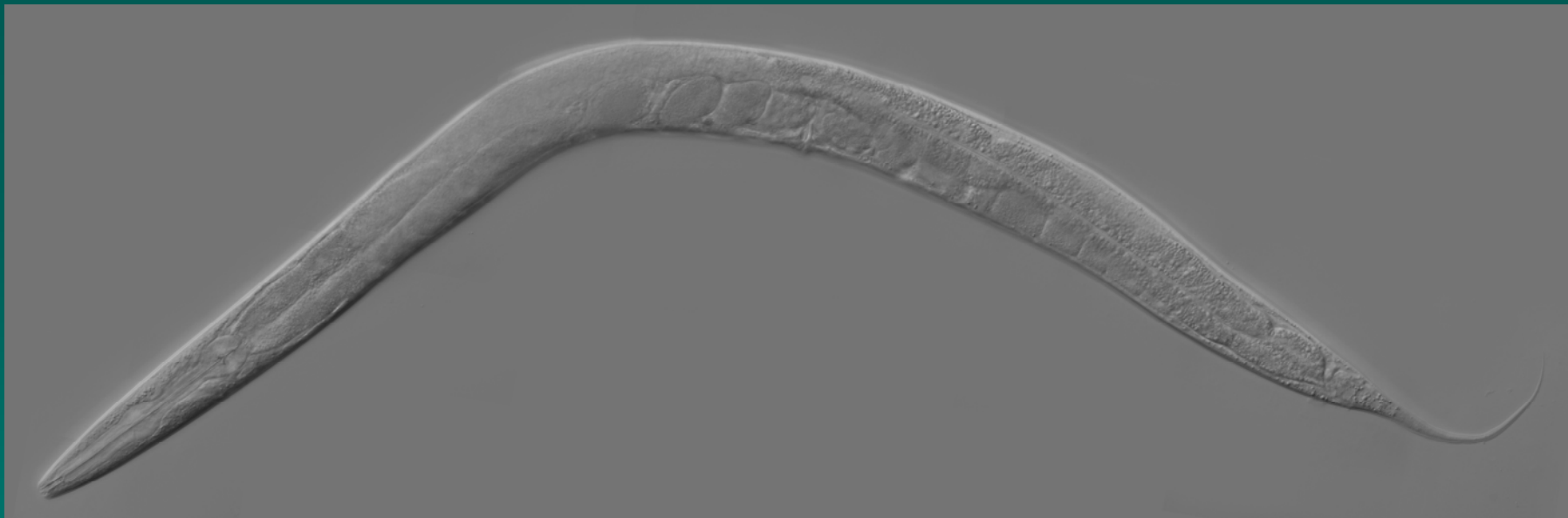


# Sejten belüli jelátviteli útvonalakban résztevő fehérjék jóslása fajok közötti összehasonlítással



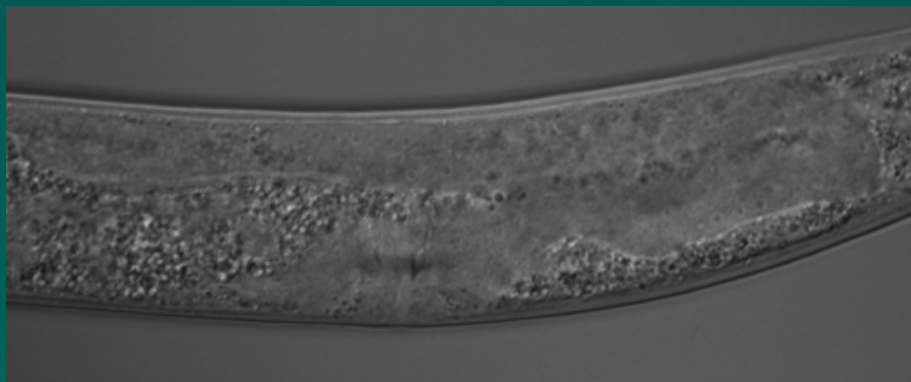
Sejten belüli jelátviteli útvonalakban  
résztevő fehérjék ellenőrzése kísérletekkel

normal (wt)



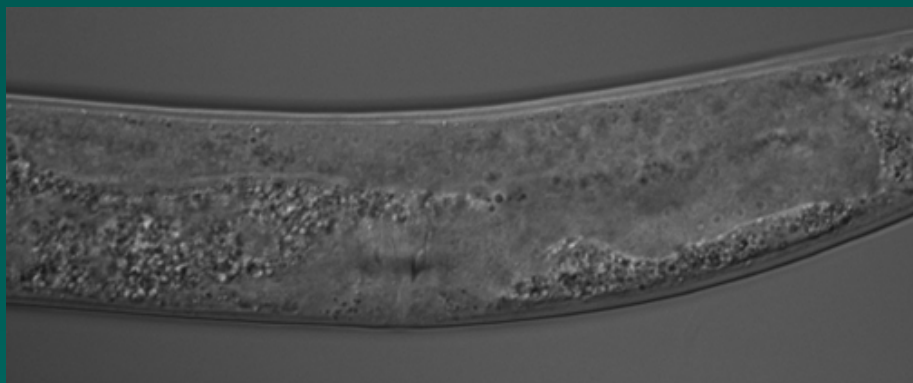
# Sejten belüli jelátviteli útvonalakban résztevő fehérjék ellenőrzése kísérletekkel

normal (wt)

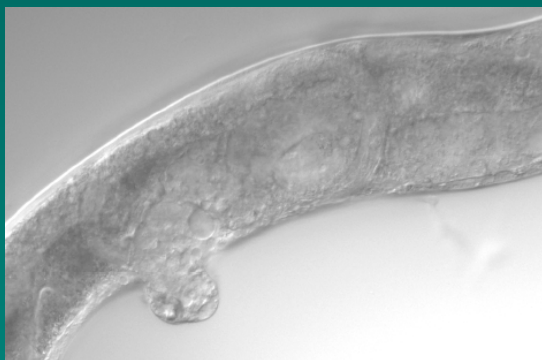


# Sejten belüli jelátviteli útvonalakban résztvevő fehérjék ellenőrzése kísérletekkel

normal (wt)



Pvl



Muv



# A sejtciklus transzkripciós szabályozása az első többsejtű őseinkben

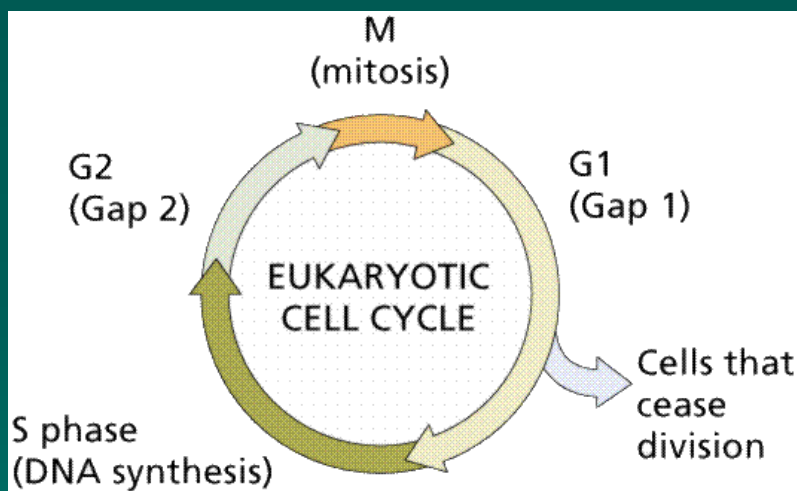


Koltai Mihály  
(ELTE biológus M.Sc. hallgató)



Szántó Ádám  
(BME matematikus 2010, Támop)

# A sejtciklus transzkripciós szabályozása az első többsejtű őseinkben



M.J. Farabee

A lépések (szabályozás) nagy része fehérjék módosításával történik

Kis részben transzkripciós szinten

A vizsgált fajokban csak a DNS szekvencia ismert, a fehérje módosítások térképe (még) nem

# A sejtciklus transzkripciós szabályozása az első többsejtű őseinkben

*Egysejtű → soksejtű átalakulás:*

Többször megtörtént (gombák, növények, állatok, stb.)

Szabályozás összetettsége nő

Utóbbi 3 évben több, az átalakuláshoz közeli szervezet szekvenciája

A sejtciklus transzkripciós szabályozását befolyásoló szekvencia elemek összehasonlítása



