

# GENETIKA ÉS GENOMIKA

Szerkesztette: Szalai Csaba

## Szerzők:

1. fejezet: László Valéria

2., 3., 4., 6., 7. fejezetek: Tóth Sára

5. fejezet: Pap Erna

8., 9., 10., 11., 12., 13., 14. fejezetek: Szalai Csaba

15. fejezet: Falus András és Oberfrank Ferenc

A könyv a Semmelweis Egyetem orvostan-, gyógyszerész- és fogorvostan-hallgatók számára tartott 'Genetika és genomika' tárgy előadásainak és részben gyakorlatainak anyagát tartalmazza. A középiskolai genetikai és a biokémiából tanult molekuláris biológiai ismeretekre épülve a könyv a humángenetikának leginkább az orvostudományokhoz kapcsolódó részeit tárgyalja bővebben. A 15 fejezet egy része orvosi genetikával foglalkozik, de fejezetei ismertetik a genetikai információátadás folyamatát, citogenetikát, epigenetikát, fejlődés-genetikát, onkogenetikát, immunogenetikát, populációgenetikát, evolúciógenetikát, illetve a humángenetikából kinőtt új tudományágnak, a humángenomikának az alapismereteit, és alkalmazásait, például komplex betegségek vizsgálatában, farmakogenomikában, nutrigenomikában vagy a genom-környezet kölcsönhatásának tanulmányozásában. Mivel a genomika a rendszerbiológiai tudományokhoz tartozik, egy fejezet a rendszerbiológiai alapfogalmakat ismerteti, szintén orvosbiológiai, betegség-központú megközelítéssel. A modern humángenetika és genomika eredményei számos társadalmi, jogi és etikai problémát vetnek fel. Egy fejezet ez utóbbiakkal foglalkozik. Minden fejezet végén kérdések találhatók, amelyekkel az olvasók ellenőrizhetik, hogy megértették, feldolgozták-e a fejezet által közvetített ismereteket. Mivel e-könyvről van szó, bizonyos fogalmak nem kerülnek részletes ismertetésre, hanem néhol wikipédia-szerűen kapcsolva vannak a világhálón található részletesebb anyaghoz. A könyvet az egyetemi hallgatókon kívül mindazok figyelmébe is ajánljuk, akik igénylik, hogy orvosgenetikai és genomikai ismereteik naprakészek legyenek.

**Kulcsszavak:** Mitózis, meiózis, mutációk, polimorfizmusok, citogenetika, epigenetika, mendeli öröklődés, fejlődés-genetika, a nem genetikája, őssejtbiológia, onkogenetika, immunogenetika, humángenomika, komplex betegségek genomikája, genomikai módszerek, populációgenetika, evolúciógenetika, farmakogenomika, nutrigenetika, gén-környezet kölcsönhatás, rendszerbiológia, bioetika.



Typotex Kiadó

2013

COPYRIGHT: © Falus András, László Valéria, Oberfrank Ferenc, Pap Erna, Dr. Szalai Csaba, Tóth Sára, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Creative Commons NonCommercial-NoDerivs 3.0 (CC BY-NC-ND 3.0)

A szerző nevének feltüntetése mellett nem kereskedelmi céllal szabadon másolható, terjeszthető, megjelentethető és előadható, de nem módosítható.

**Szakmai lektor:** Molnár Viktor; Csertex Kutatólaboratórium vezetője

ISBN 978 963 279 185 2

Készült a [Typotex Kiadó](#) gondozásában

Felelős vezető: Votisky Zsuzsa

Készült a TÁMOP-4.1.2/A/1-11/1-2011-0079 számú, „Konzorcium a biotechnológia és bioinformatika aktív tanulásáért” című projekt keretében.

Nemzeti Fejlesztési Ügynökség  
www.ujszachenyiterv.gov.hu  
06 40 638 638



A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

# Tartalomjegyzék

1. A genetikai információ átadása .....	9
1.1. A sejtciklus és szabályozása .....	9
1.1.1. G <sub>0</sub> -G <sub>1</sub> átmenet.....	10
1.1.2. G <sub>1</sub> -S átmenet, S-fázis.....	12
1.1.3. G <sub>2</sub> -M átmenet.....	12
1.1.4. M-fázis.....	13
1.1.4.1. A kromoszóma szerkezete .....	14
1.1.4.2. A sejtmaghártya eltűnése és újraképződése .....	16
1.1.4.3. A mitotikus orsó felépítése és szerepe a mitózisban .....	16
1.1.4.4. A metafázis-anafázis átmenet .....	19
1.1.5. A citokinézis legfontosabb folyamatai .....	20
1.1.6. Ellenőrzési pontok .....	21
1.2. A meiózis .....	22
1.2.1. A meiózis szakaszai .....	22
1.2.2. Oogenezis.....	26
1.2.3. Spermatogenezis .....	26
1.2.4. Meiózis szabályozása .....	28
1.3. A fejezethez tartozó kérdések.....	29
2. Mutációk és polimorfizmusok.....	30
2.1. A mutációk csoportosítása .....	30
2.2. Génmutációk.....	32
2.3. DNS-hibajavítás (repair) .....	37
2.4. Mutagenitási vizsgálatok.....	39
2.5. A fejezethez tartozó kérdések.....	40
3. Citogenetika. Kromoszómamutációk .....	41
3.1. Szerkezeti kromoszómamutációk = strukturális kromoszómaaberrációk .....	42
3.1.1. Deléciók.....	42
3.1.2. Duplikációk .....	43
3.1.3. Transzlokációk .....	43
3.1.3.1. Reciprok transzlokációk .....	43
3.1.4. Inverziók.....	45
3.1.5. Gyűrű (ring) kromoszóma .....	45
3.1.6. Izokromoszóma.....	46
3.1.7. Dicentrikus kromoszóma .....	48
3.1.8. Acentrikus fragment.....	49
3.2. Számbeli kromoszómamutációk = numerikus aberrációk .....	49
3.2.1. Euploid kromoszómamutációk .....	49
3.2.2. Aneuploid kromoszómaaberrációk.....	50
3.2.3. A leggyakoribb számbeli kromoszóma-rendellenességek .....	51

3.2.3.1. 21-es triszómia .....	52
3.2.3.2. 13-as triszómia .....	52
3.2.3.3. 18-as triszómia .....	52
3.2.4. Nemi kromoszómák számbeli kromoszóma-rendellenességei .....	53
3.2.4.1. Turner-szindróma .....	53
3.2.4.2. Klinefelter-szindróma .....	53
3.2.4.3. Triplo X-szindróma .....	53
3.2.4.4. Dupla Y-szindróma, „szuper férfi”, Jacobs-szindróma .....	53
3.3. Uniparentális diszómia (UPD) .....	54
3.4. Mixoploid mutációk.....	54
3.4.1. Mozaicizmus .....	54
3.4.2. Kimérizmus.....	55
3.5. A fejezethez tartozó kérdések.....	56
4. Epigenetika.....	57
4.1. Epigenetikus változások – molekuláris módosulások.....	57
4.1.1. DNS-metiláció .....	57
4.1.2. CpG mint mutációs forrópont .....	58
4.1.3. Hisztonmódosulások.....	58
4.2. Nem-kódoló RNS-ek.....	59
4.3. Epigenetikus jelenségek .....	59
4.3.1. X-kromoszóma-inaktiváció.....	59
4.3.2. Genomikus imprinting.....	60
4.3.2.1. Imprintinggel összefüggő betegségek .....	61
4.3.2.2. Az imprinting célja .....	62
4.4. Az epigenetikai hatások jelentősége.....	62
4.5 A fejezethez tartozó kérdések.....	64
5. Mendeli öröklődés: autoszomális öröklődés .....	65
5.1. Bevezetés.....	65
5.2. Genetikai alapfogalmak, értelmezésük.....	67
5.3. Fogalmak/jelenségek, amelyek befolyásolják/árnyalják a klasszikus monogénnek vélt öröklődést.....	68
5.4. Autoszomális domináns öröklődés .....	71
5.4.1. Az autoszomális domináns (AD) öröklődés általános jellemzése .....	71
5.4.2. Struktúrgén mutációja által okozott betegségek .....	72
5.4.2.1. Marfan-szindróma.....	72
5.4.2.2. Osteogenesis imperfecta.....	72
5.4.3. Receptorgén mutációja által okozott betegségek .....	73
5.4.3.1. Achondroplasia.....	73
5.4.3.2. Familiáris hiperkoleszterinémia.....	73
5.4.3.3. Policisztás vese .....	73
5.4.4. Jelenleg ismeretlen funkciójú fehérjét kódoló gén mutációja.....	73
5.4.4.1. Huntington Chorea.....	73
5.4.5. Protoonkogének mutációja .....	74
5.4.6. Farmakogenetikai betegségek.....	74
5.4.6.1. Porfiria .....	74
5.4.6.2. Malignus hypertermia.....	74
5.5. Autoszomális recesszív öröklődés .....	74
5.5.1. Az autoszomális recesszív (AR) öröklődés általános jellemzése.....	74
5.5.2. Enzimopátiák.....	75

5.5.2.1. Fenilketonúria.....	75
5.5.2.2. Klasszikus albinizmus.....	75
5.5.2.3. Congenitális adrenalis hyperplasia.....	76
5.5.2.4. Xeroderma pigmentosum.....	76
5.5.3. Cisztás fibrózis.....	76
5.5.4. Hemoglobinopátiák.....	77
5.5.4.1. Sarlósejtes anémia.....	77
5.5.4.2. Thalassemiák.....	77
5.6. Gének és tumorok.....	77
5.7. Gének és gyógyszerek.....	78
5.8. Konklúzió.....	79
5.9. Kérdések.....	79
6. A nem szerepe az öröklődésben.....	81
6.1. X-kromoszómahoz kötött öröklődés.....	81
6.1.1. X-hez kötött domináns (XD) öröklődés.....	81
6.1.2. X-hez kötött recesszív (XR) öröklődés.....	82
6.2. Y-kromoszómahoz kötött (holandrikus) öröklődés.....	84
6.3. Nem által befolyásolt öröklődés.....	84
6.4. Nemre korlátozó öröklődés.....	84
6.5. Genomiális imprinting.....	85
6.6. Citoplazmatikus öröklődés.....	85
6.6.1. Anyai hatás.....	85
6.6.2. Mitokondriális öröklődés.....	85
6.7. Az X-kromoszóma inaktivációja.....	86
6.8. A fejezethez tartozó kérdések.....	87
7. Biológiai folyamatok genetikája.....	88
7.1. Fejlődésgenetika.....	88
7.1.1. Morfogének.....	89
7.1.2. Homeobox gének.....	89
7.2. A nem genetikája.....	89
7.2.1. A hímnem kialakulása emlősökben.....	90
7.2.2. A női nem kialakulása emlősökben.....	92
7.3. Össejtbiológia.....	93
7.4. Onkogenetika.....	94
7.4.1. Onkogének.....	94
7.4.2. Tumorszuppresszor gének.....	95
7.4.3. Anti-apoptotikus gének.....	95
7.4.4. Telomeráz.....	96
7.5. Immungenetika.....	96
7.6. A fejezethez tartozó kérdések.....	100
8. Bevezetés a genomikába.....	101
8.1. Genomika.....	101
8.2. Humán Genom Projekt.....	102
8.3. DNS-szekvenálás.....	103
8.4. Résztevők a humán genom projektben.....	105
8.5. A HGP néhány eredménye.....	105
8.6. A humán genom variációi.....	107
8.7. „Junk DNS” a humán genomban.....	110
8.8. Komparatív genomika.....	112

8.9. Irodalom .....	113
8.10. Fejezethez tartozó kérdések .....	114
9. A komplex betegségek genomikai megközelítése .....	116
9.1. Komplex betegségek általános jellemzői .....	116
9.2. Környezeti tényezők .....	117
9.3. Miért fontos kutatni a multifaktoriális betegségek genomikai hátterét? .....	117
9.4. Öröklődés bizonyítása.....	118
9.5. Az öröklődő hányad számítása .....	119
9.6. Multifaktoriális betegségek genomikai hátterének tisztázását nehezítő jellemzők .....	119
9.7. Genomikai módszerek fejlődése, nehézségek.....	121
9.8. Ritka variációk problémája .....	122
9.9. Epigenetikai problémák .....	123
9.10. A genom véletlenszerű viselkedése.....	123
9.11. Statisztikai problémák.....	123
9.12. Megoldáshoz közelítő utak.....	124
9.13. Miért gyakoribbak manapság a multifaktoriális betegségek? .....	125
9.13.1. Takarékosgén-hipotézis .....	126
9.13.2. Tisztasághipotézis .....	127
9.13.3. További elméletek .....	128
9.14. Irodalom.....	129
9.15. Fejezethez tartozó kérdések .....	129
10. Betegségek genomikai vizsgálati módszerei .....	131
10.1. Genetikai markerek .....	131
10.2. Betegségek genomikai hátterének vizsgálati módszerei .....	132
10.2.1. Genetikai variációk szerepének vizsgálata betegségekben.....	132
10.2.2. GWAS .....	134
10.2.3. GWAS-eredmények értékelése .....	135
10.2.4. Parciális genomszűrések .....	136
10.2.5. Pozicionális klónozás .....	136
10.2.6. Személyre szabott genomika.....	136
10.2.7. Újgenerációs szekvenálás (NGS).....	138
10.2.8. Génexpresszió-mérés.....	138
10.2.9. Egyéb mikroarray-alapú módszerek.....	139
10.3. Állatmodellek.....	140
10.3.1. Állatmodellek előnyei .....	140
10.3.2. Állatmodellek hátrányai.....	141
10.3.3. Kísérleti betegségmodellek.....	142
10.4. Irodalom.....	142
10.5. Fejezethez tartozó kérdések .....	143
11. Populáció- és evolúciógenetika .....	145
11.1. Populációgenetika.....	145
11.1.1. Mintagyűjtések típusai.....	145
11.1.2. Biológiai minta gyűjtése populációgenetikai vizsgálatokhoz.....	146
11.1.3. Hardy–Weinberg-eloszlás .....	147
11.1.4. Kapcsoltság és haplotípus .....	148
11.1.5. Founder populációk.....	151
11.1.6. Asszociációs vizsgálatok .....	152
11.1.7. Kockázatszámítás .....	153

11.2. Evolúciógenetika .....	154
11.2.1. A humán genomot formáló gén-környezet kölcsönhatások .....	154
11.2.2. Genetikai sodródás.....	155
11.2.3. Miért gyakori néhány súlyos betegséget okozó mutáció? .....	155
11.2.4. Példák a genomot formáló szelekciós hatásokra .....	157
11.3. Fejezethez tartozó kérdések .....	158
12. A genom és a környezet kölcsönhatása .....	160
12.1. Mutációk penetranciája.....	160
12.2. Nagy penetranciájú mutációk és a környezet kölcsönhatása.....	161
12.3. Példák kis penetranciájú mutációk és a környezet egymásra hatására.....	162
12.4. Dohányzás és a genom kölcsönhatása.....	162
12.4.1. Dohányzásra való hajlam genomikai háttere.....	163
12.4.2. Dohányzás és gének kölcsönhatása betegség-hajlamokban.....	165
12.4.3. Dohányzás-gén kölcsönhatás multifaktoriális betegségekben.....	166
12.5. Gén-környezet kölcsönhatás vizsgálata a genomikai érásban.....	172
12.6. Nutrigenetika és nutrigenomika.....	176
12.7. A gén-környezet kölcsönhatás vizsgálat jövője .....	177
12.8. Irodalom.....	177
12.9. A fejezethez kapcsolódó kérdések.....	179
13. Farmakogenomika .....	181
13.1. A farmakogenomika céljai.....	181
13.1.1. Gyógyszerfejlesztés.....	181
13.1.2. Gyógyszermellékhatások.....	182
13.2. Gyógyszermellékhatások genomikai háttere .....	184
13.3. Farmakogenomikai kutatások nehézségei .....	184
13.4. Farmakokinetikát befolyásoló gének, génvariációk .....	186
13.5. Farmakodinamikát befolyásoló gének, génvariációk.....	187
13.6. Példák farmakogenetikai vizsgálatokra, eredményekre.....	188
13.6.1. Statinok farmakogenetikája.....	188
13.6.1.1. Clopidogrel .....	190
13.6.2. Az asztma farmakoterápiája.....	190
13.6.3. $\beta$ -agonisták farmakogenetikája.....	191
13.7. A farmakogenomika jövője.....	193
13.8. Irodalom.....	194
13.9. A fejezethez kapcsolódó kérdések.....	196
14. Betegségek rendszerbiológiai megközelítése .....	198
14.1. Bevezetés .....	198
14.2. Kölcsönhatások ábrázolása .....	198
14.3. A humán interaktom .....	199
14.4. Betegségének a hálózatokban .....	200
14.5. Betegség-hálózatok .....	202
14.6. Csomópontok és élek .....	203
14.7. Közös gén hipotézis .....	204
14.8. Közös metabolikus útvonal hipotézis.....	205
14.9. Közös miRNS-hipotézis .....	206
14.10. Fenotípus betegség-hálózat.....	206
14.11. A rendszerbiológiai módszerek alkalmazása.....	206
14.12. Irodalom .....	209
14.13. A fejezethez tartozó kérdések.....	210

15. A genetikai kutatás bioetikai, kutatásetikai kérdései .....	212
15.1. Előzmények .....	212
15.2. A genetikai kutatás etikai kihívást hordozó területei, a „határok” kérdése .....	213
15.3. A biobankok.....	216
15.4. Néhány általános etikai vonatkozású kérdés .....	217
15.5. A genetikai kutatásokra specifikus bioetikai és kutatásetikai kérdések .....	218
15.6. A genetikai eredetű információk kereskedelmi hasznosításának etikai kérdései .....	218
15.7. A genetikai kutatás, a biobankok, adatok kezelésének etikai és jogi szabályozása .....	219
15.8. Konklúzió.....	220
15.9. Irodalom.....	220
15.10. Fejezethez tartozó kérdések.....	220