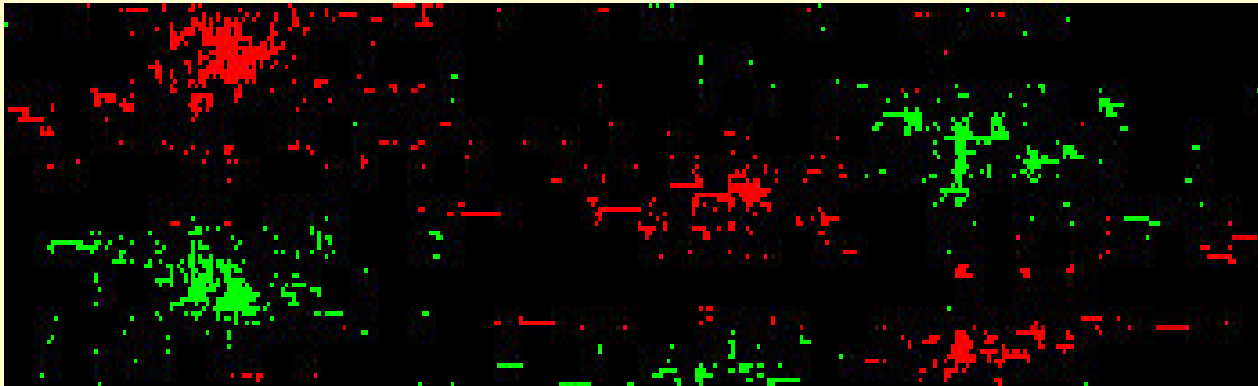


# GENKOMB - en metod att hitta målprotein för läkemedel.



Erik Aurell  
Adam Ameer  
Jakub Orzechowski Westholm

i samarbete med AstraZeneca

# Disposition

- **Biologisk bakgrund:**

  - cellen och arvsmassan

  - proteinsyntes

  - genuttryck och genuttrycksdata

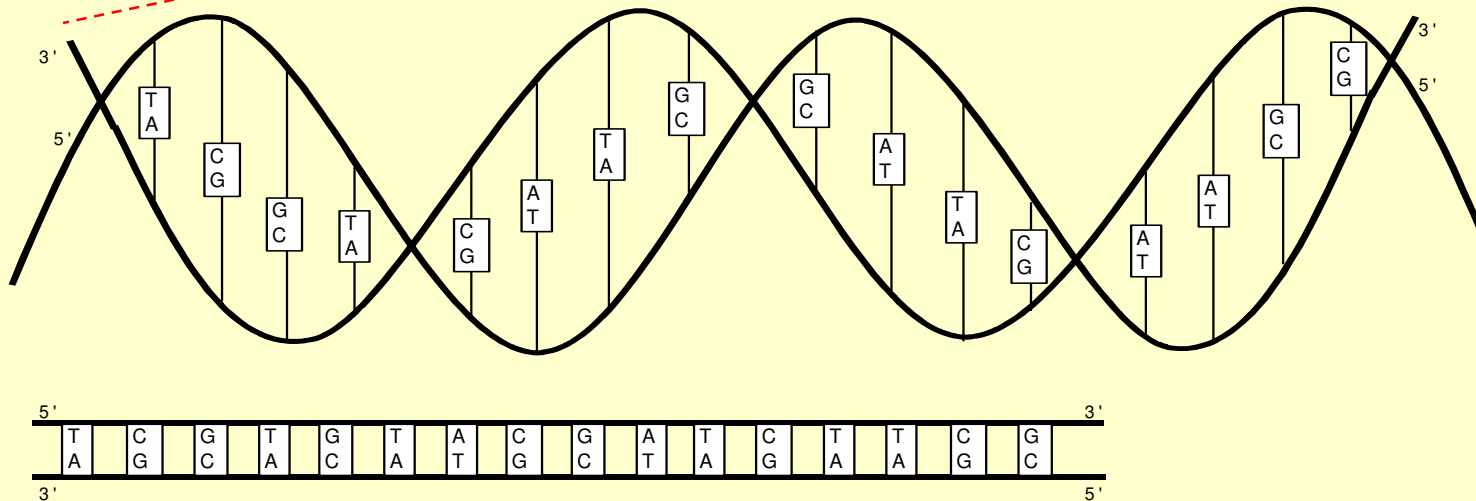
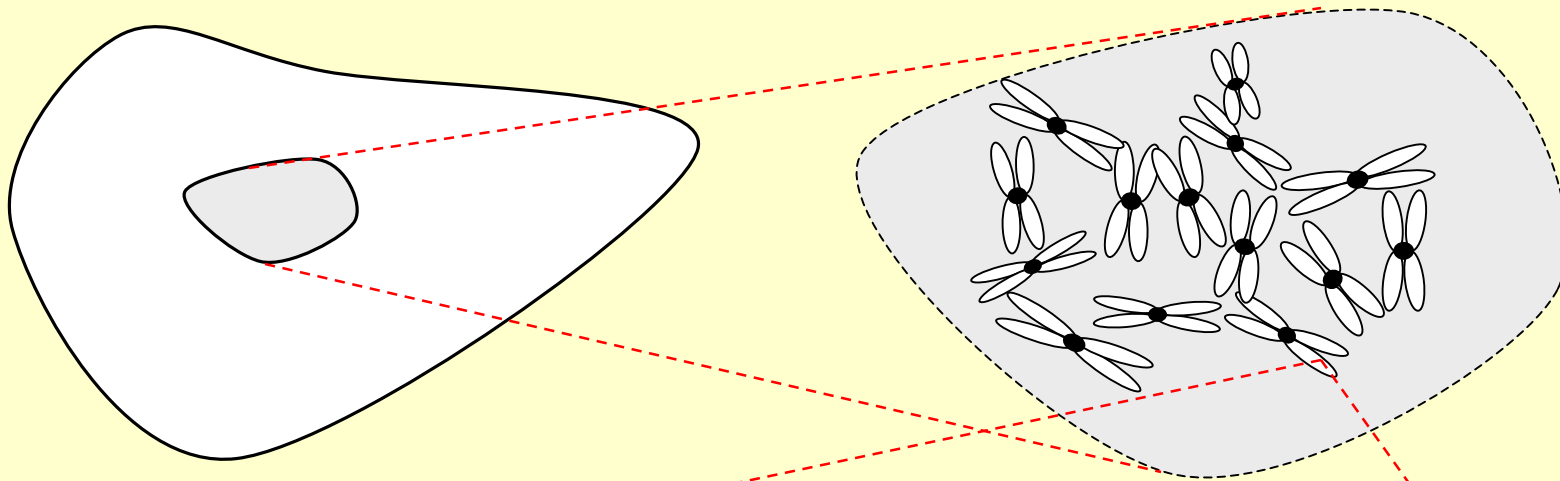
  - genreglering

- **GENKOMB projektet:**

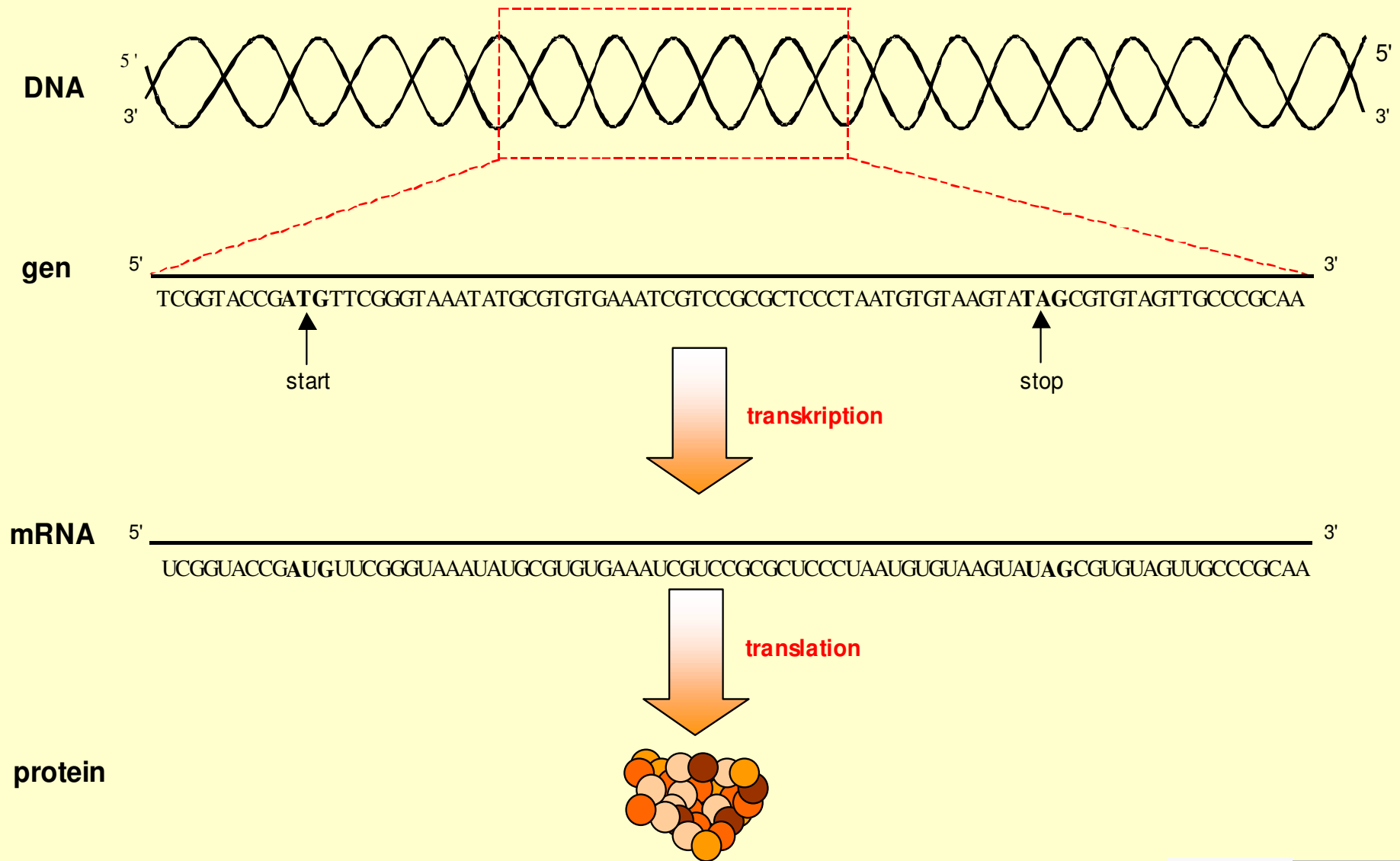
  - kort om data och metoder

  - tillämpning inom läkemedelsutveckling

# Cellen och arvsmassan

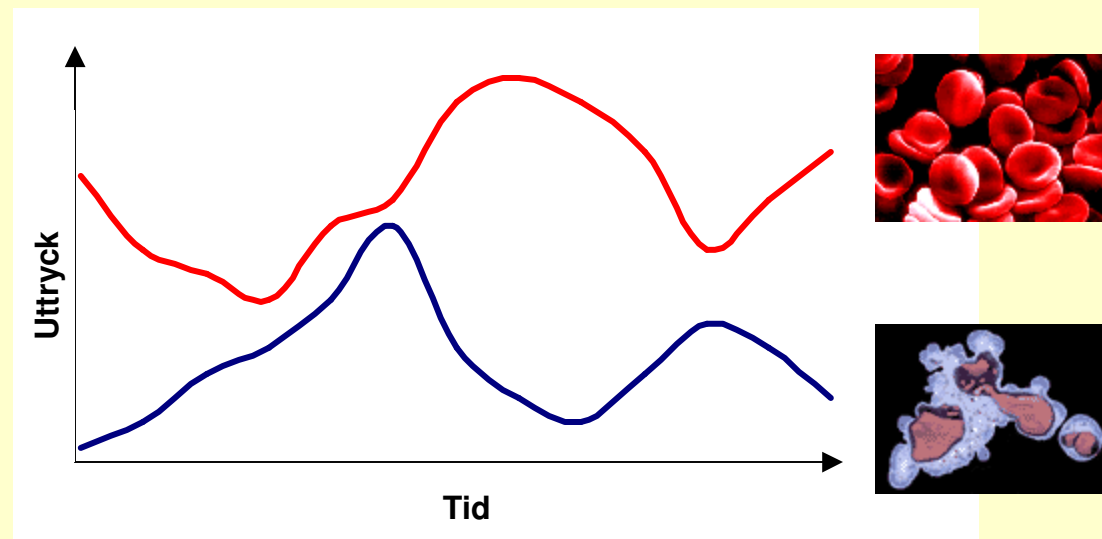


# Proteinsyntes



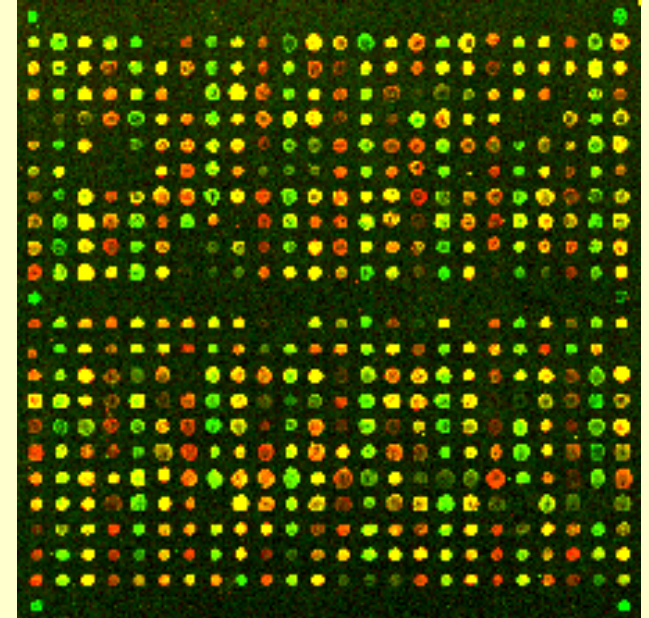
# Genuttryck

- Alla celler i en organism innehåller samma DNA, men de kan se ut på väldigt många olika sätt: blodceller, hudceller, leverceller mm. En cells egenskaper bestäms av vilka protein den innehåller och i vilka koncentrationer.
- Mängden protein som produceras från en viss gen kallas genens **uttrycksnivå**.
- Uttrycksnivån för en gen kan alltså variera mellan olika typer av celler, och över tiden. Vissa sjukdomar gör också att vissa geners uttrycksnivåer ändras.



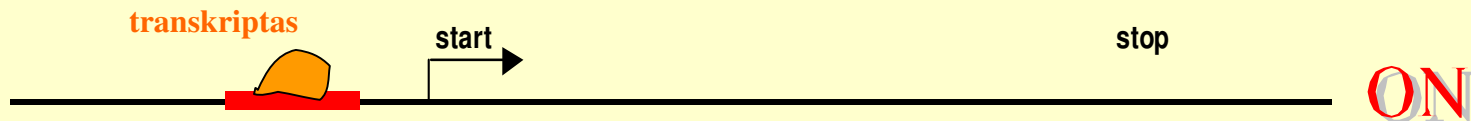
# Genuttrycksdata

- Det går att mäta genuttryck genom att mäta mängden mRNA i en cell. Detta görs oftast med s.k. **genchips**. Sådana genchips kan utifrån cellprover ge uttrycksdata för tusentals gener.
- Genuttrycksdata används i läkemedelsutveckling för att hitta gener vars uttryck ändras vid vissa sjukdomstillstånd, jämfört med friska celler.
- De protein som skapas från sådana gener kan ha med sjukdomsförloppet att göra, och kan utgöra möjliga mål för läkemedel.

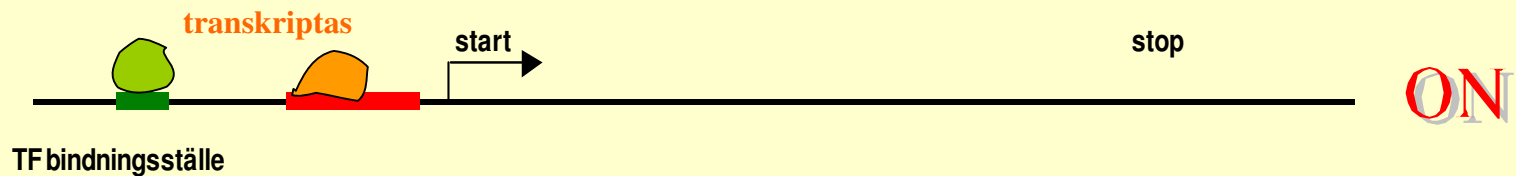


# Genreglering

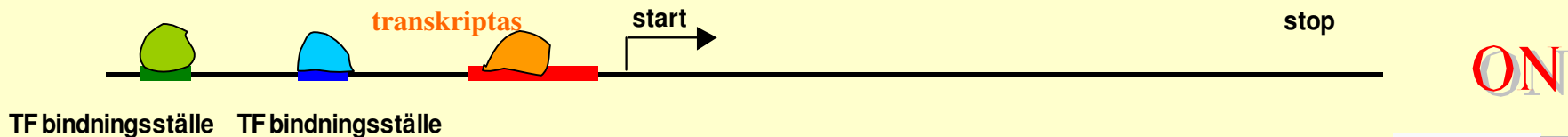
- De mekanismer som styr genernas uttrycksnivå kallas **genreglering**.
- Den viktigaste formen av genreglering är **kontroll av transkription**.
- Vid transkription binder ett **transkriptas** i närheten av genens start.



- Andra protein, **transkriptionsfaktorer**, kan också sätta sig på genomet i närheten av transkriptasets bindningsställe. Dessa transkriptionsfaktorer kan påverka transkriptionen genom att dra till sig eller stöta bort transkriptaset.



- Kombinatorisk kontroll: Flera transkriptionsfaktorer kan tillsammans kontrollera transkriptionen.



# GENKOMB projektet

- Syftet med projektet är att studera transkriptionsfaktorer genom att använda en metod som kallas **REDUCE** och utvecklades vid Rockefeller University.
- Metoden har tidigare använts på data från jäst, men detta är första gången den används på mänskliga data.
- Man utgår från tre sorters data:
  - **Uttrycksdata** från experiment med genchips. Vi använder data för ca 10000 gener i ca 80 experiment där celler har fått olika behandling som ska likna vissa sjukdomstillstånd.
  - **Sekvensdata**, dvs delar av genomet. Vi använder oss av ca 1000 baser precis innan början på varje gen, där de flesta transkriptionsfaktorer brukar binda till DNA.
  - Kända **bindningsställen** för transkriptionsfaktorer. Dessa är ca 300 st, och kommer från en publik databas.



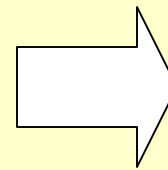
# GENKOMB projektet (forts.)

- Det första man gör är att räkna ut hur **många gånger varje bindningsställe finns i närheten av varje gen**. Detta data kan ställas upp i en tabell:

		bindningsställen			
		B1	B2	...	Bm
gener	G1	0	2	...	0
	G2	0	0	...	10
	.	.	.		.
	.	.	.		.
	Gn	1	4	...	0

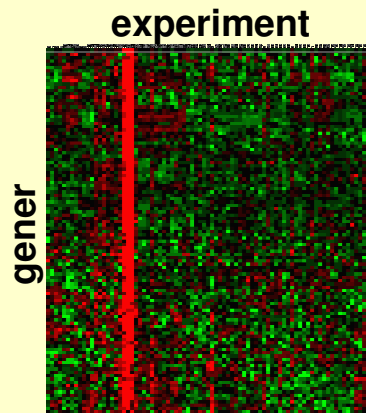
- Metoden går ut på att anpassa en modell där **bindningsställena förklarar genernas uttryck**.
- Resultatet blir en lista med bindningsställen som bäst förklarar uttrycken, och vilken effekt (dämpande eller aktiverande) varje bindningsställe har.

Uttrycksdata + Förekomster av bindningsställen

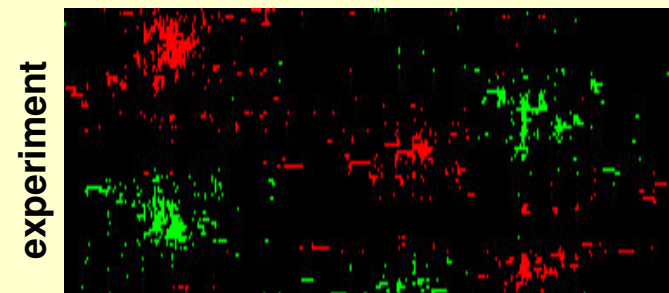


Resultat

transkriptionsfaktorer



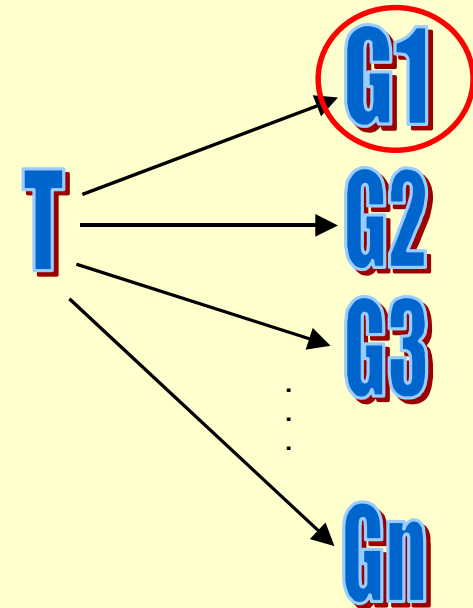
		bindningsställen			
		B1	B2	...	Bm
gener	G1	0	2	...	0
	G2	0	0	...	10
	.	.	.		.
	.	.	.		.
	Gn	1	4	...	0



# Tillämpning inom läkemedelsutveckling

Exempel på en tillämpning inom läkemedelsutveckling:

- Man vet att en viss gen **G1** är viktig för en sjukdom.
- Efter körningar av vår metod vet vi att **G1** styrs av transkriptionsfaktorn **T**.
- Man kan se att andra gener **G2**, **G3**, ..., **Gn** också styrs av **T**.
- Det kan indikera att såväl **G2**, **G3**, ... , **Gn** som **T** också är inblandade i sjukdomen, och kan utgöra möjliga mål för läkemedel.



# Sammanfattning

- Gener är involverade i många sjukdomar, via de protein som produceras från dem.
- Det är möjligt att mäta geners aktivitet, dvs hur mycket protein som produceras från en viss gen, med s.k. genchips.
- Geners aktivitet regleras av ämnen som kallas transkriptionsfaktorer, som kan dämpa eller aktivera generna.
- GENKOMB projektet går ut på att räkna ut vilka transkriptionsfaktorer som styr generna under vissa förhållanden.
- Denna kunskap kan användas för att identifiera grupper av gener som styrs på samma sätt, och som kan vara inblandade i sjukdomar.
- Protein som produceras från sådana gener kan vara möjliga mål för läkemedel.