



HAROKOPIO

UNIVERSITY

Introduction to Human Genetics

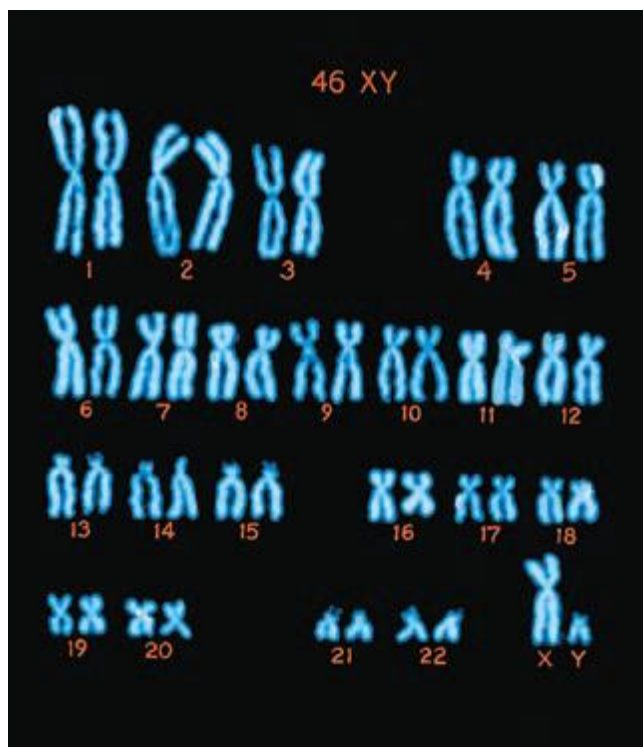
George Dedoussis
Professor of Human Biology



What is a genome?



- The entire set of DNA that makes up a particular organism
 - Chromosomes
 - Organelles: mitochondria, chloroplast, ...
 - Plasmids
 - Viruses (some are RNA not DNA)
 - Bacteriophage
- Essentially just a set of strings
 - uses four letter DNA alphabet { A,G,C,T }



Επιχρωματισμένη φωτογραφία των χρωμοσωμάτων ενός άνδρα. Η παρουσίαση των χρωμοσωμάτων διατεταγμένων στη σειρά με βάση το μέγεθος τους, συνιστά τον καρυότυπο

Νεότεροι οργανισμοί-μοντέλα στη γενετική. Στους νεότερους οργανισμούς-μοντέλα της γενετικής περιλαμβάνονται ο νηματώδης σκώληκας *Caenorhabditis elegans*, το ψάρι ζέβρα *Danio rerio* και το φυτό *Arabidopsis thaliana*.



I

- μεταβλητός αριθμός και σχήμα σμηρίγγων ράχης (scute bristles, *sc*)
- λευκά μάτια (white eyes, *w*)
- ρουμπινί μάτια (ruby eyes, *rb*)
- φτερά χωρίς εγκάρσιες διακλαδώσεις φλεβών (crossveinless wings, *cv*)
- «καψαλισμένες» σμηρίγγες (singd bristles, *sn*)
- μάτια ελλειψοειδούς σχήματος (lozenge eyes, *lz*)
- βερμιγιόν μάτια (vermillion eyes, *v*)
- ανοιχτό καστανό χρώμα σώματος (sable body, *s*)
- φτερά με ανώμαλο περίγραμμα (scalloped wings, *sd*)
- μάτια ραβδοειδούς σχήματος (Bar eyes, *B*)
- γαριφαλί μάτια (carnation eye, *car*)
- μικρό μέγεθος σώματος (little fly, *lf*)

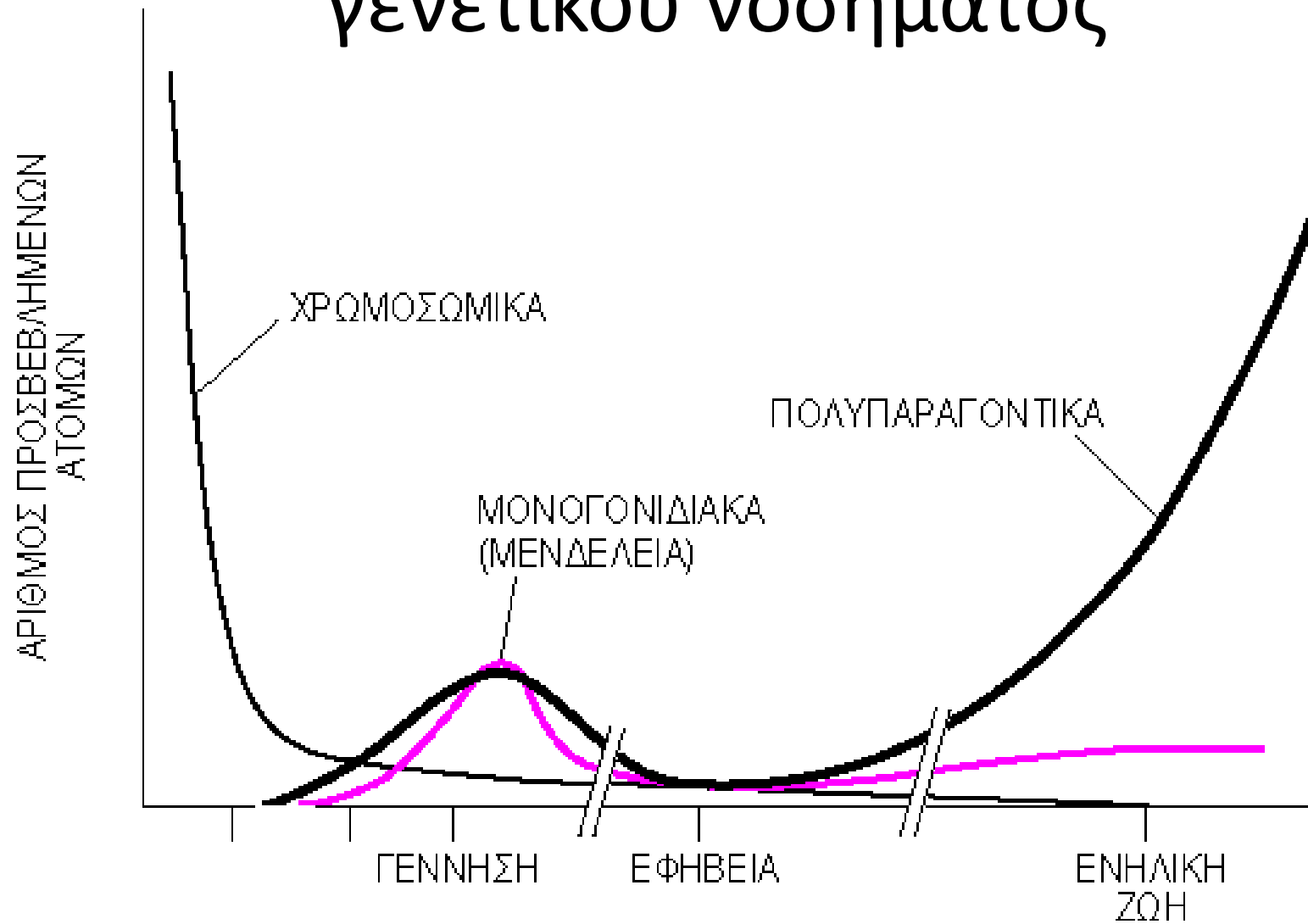
ΕΙΚΟΝΑ 1-5 Σχηματική αναπαράσταση του χρωμοσώματος I της *D. melanogaster*. Πρόκειται για το χρωμόσωμα X, ένα από τα χρωμοσώματα που καθορίζουν το φύλο. Επισημαίνεται η θέση διαφόρων γονιδίων. Κάθε χρωμόσωμα μπορεί να περιέχει εκατοντάδες ή ακόμα και χιλιάδες γονίδια.

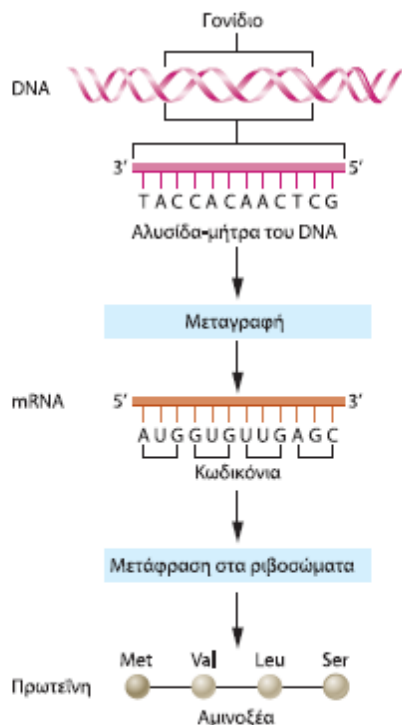


Άτομο *D. melanogaster* που λόγω μιας μεταλλαγής έχει λευκά μάτια (επάνω εικόνα) και φυσιολογικό άτομο με κόκκινα μάτια (κάτω εικόνα).



Ηλικία έκφρασης των κυρίων τύπων γενετικού νοσήματος





ΕΙΚΟΝΑ 1-8 Η γονιδιακή έκφραση περιλαμβάνει τη μεταγραφή του DNA σε mRNA (επάνω τμήμα της εικόνας) και τη μετάφραση του mRNA (μεσαίο τμήμα της εικόνας) η οποία πραγματοποιείται στα ριβοσώματα και οδηγεί στη σύνθεση της πρωτεΐνης (κάτω τμήμα της εικόνας).

Φυσιολογική αλυσίδα β-σφαιρίνης				
DNA_____	TGA	GGA	CTC	CTC_____
mRNA_____	ACU	CCU	GAG	GAG_____
Αμινοξύ_____	Thr	Pro	Glu	Glu_____
	4	5	6	7
Μεταλλαγμένη αλυσίδα β-σφαιρίνης				
DNA_____	TGA	GGA	CAC	CTC_____
mRNA_____	ACU	CCU	GUG	GAG_____
Αμινοξύ_____	Thr	Pro	Val	Glu_____
	4	5	6	7

ΕΙΚΟΝΑ 1-9 Η δρεπανοκυτταρική αναιμία οφείλεται στην αλλαγή ενός νουκλεοτιδίου στο τμήμα του DNA που κωδικοποιεί τη β-σφαιρίνη (TA) η οποία προκαλεί την μετατροπή ενός κωδικονίου του mRNA από GAG σε GUG, με αποτέλεσμα την εισαγωγή μιας βαλίνης στη θέση ενός γλουταμινικού οξέος στην αλυσίδα της β-σφαιρίνης (GluVal).

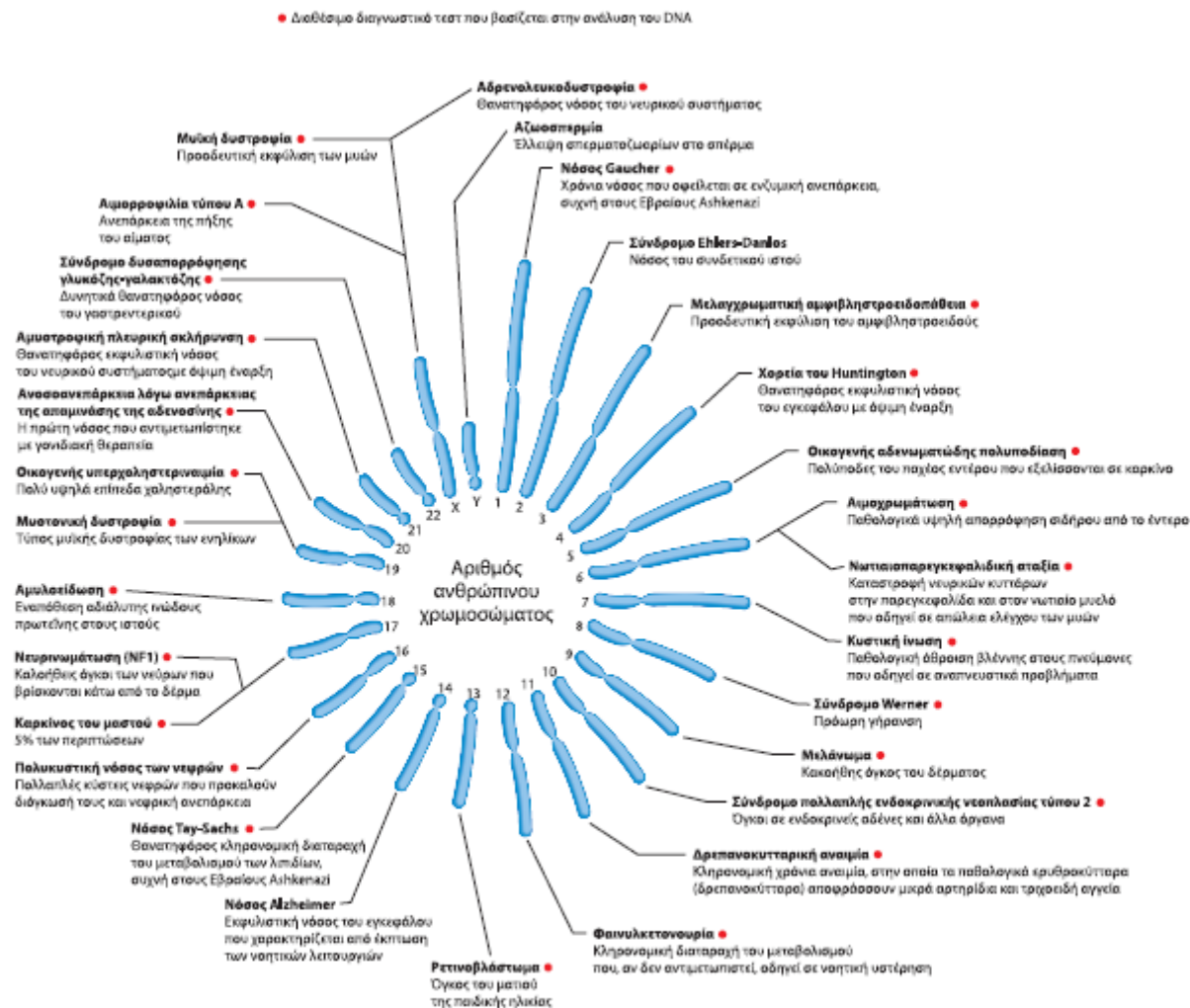


ΕΙΚΟΝΑ 1-10 Φυσιολογικά στρογγυλά ερυθρά αιμοσφαίρια και παθολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια που έχουν σχήμα δρεπανοειδούς και ονομάζονται δρεπανοκύτταρα (sickle cells). Τα δρεπανοκύτταρα προκαλούν απόφραξη των τριχοειδών και των μικρών αιμοφόρων αγγείων.

Η βιοτεχνολογία στη γενετική και στην ιατρική



ΕΙΚΟΝΑ 1-11 Η Dolly, ένα πρόβατο της ποικιλίας Finn Dorset που προέκυψε μέσω της κλωνοποίησης ενός ενήλικου από-μου με μεταφορά του πυρήνα ενός κυττάρου μαστού σε ένα ωάριο από το οποίο είχε αφαιρεθεί ο δικός του πυρήνας. Το νεαρό άτομο δίπλα της είναι η Bonnie, το πρώτο πρόβατο που γέννησε.

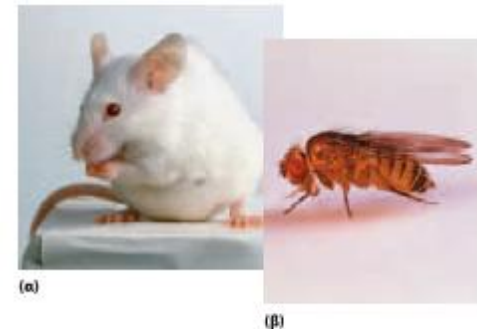


ΕΙΚΟΝΑ 1-12 Σχεδιάγραμμα των ανθρώπινων χρωμοσωμάτων. Υποδεικνύονται ορισμένα γονίδια των οποίων μεταλλάξεις προκαλούν κληρονομικές νόσους. Οι περιπτώσεις στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα γενετικά τεστ για τη διάγνωση της νόσου επισημαίνονται με μία κόκκινη κουκκίδα.

Σύγχρονες προσεγγίσεις στην κατανόηση της γονιδιακής λειτουργίας

Ιστορικά, η κατανόηση της λειτουργίας των γονιδίων στηρίχθηκε στη μελέτη μεταλλαγών που είτε παρατηρούνται στη φύση είτε επάγονταν σκόπιμα (για παράδειγμα, με τη χρήση χημικών ουσιών, ακτίνων Χ ή υπεριώδους ακτινοβολίας), ώστε να προκύψουν τροποποιημένοι φαινότυποι σε οργανισμούς-μοντέλα. Η προσέγγιση αυτή αποτελεί την **κλασική** (classical) ή **ορθόδοξη γενετική**.

Οι μέθοδοι της κλασικής γενετικής χρησιμοποιούνται ακόμα. Ωστόσο, με τη δυνατότητα αλληλούχισης ολόκληρου του γονιδιώματος, η οποία αποτελεί σήμερα ρουτίνα, οι μοριακές τεχνικές που χρησιμοποιούνται στη γενετική έρευνα για την κατανόηση της λειτουργίας των γονιδίων, έχουν αλλάξει σημαντικά.

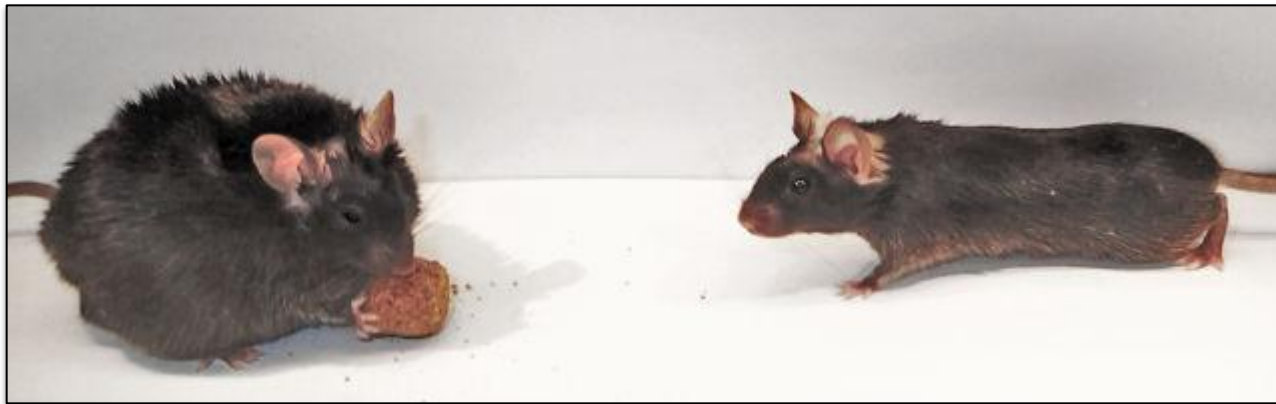


ΕΙΚΟΝΑ 1-13 Μεταξύ των πρώτων οργανισμών που χρησιμοποιήθηκαν ως μοντέλα σε πειράματα γενετικής περιλαμβάνονται το ποντίκι *Mus musculus* (α) και η μύγα των φρούτων *Drosophila melanogaster* (β).

Σύγχρονες προσεγγίσεις στην κατανόηση της γονιδιακής λειτουργίας

Τις τελευταίες δεκαετίες οι γενετιστές ακολουθούν συχνά την προσέγγιση της **αντίστροφης γενετικής** (reverse genetics) η οποία καθιστά δυνατό τον προσδιορισμό του ρόλου και της λειτουργίας ενός γονιδίου, υπό την προϋπόθεση ότι είναι γνωστή η νουκλεοτιδική του αλληλουχία.

Στις περιπτώσεις αυτές χρησιμοποιείται μια τεχνική της μοριακής βιολογίας που ονομάζεται **νοκ άουτ γονιδίου** (gene knockout), μέσω της οποίας το υπό μελέτη γονίδιο καθίσταται μη λειτουργικό σε καλλιεργούμενα κύτταρα ή σε έναν οργανισμό. Έτσι οι επιστήμονες μπορούν να διερευνήσουν τη θεμελιώδη ερώτηση «Τι συμβαίνει όταν αυτό το γονίδιο αδρανοποιείται;».



Littermates were injected with either a control virus (right) or a virus that knocked out O-GlcNAcTransferase (OGT) (left) in a subpopulation of cells in the hypothalamus in the brain. The OGT knockout made the mouse eat twice as much as its sibling. This photo was taken about five weeks after virus injection.

Οι γενετικές μελέτες βασίζονται στη χρήση οργανισμών-μοντέλων

Ο νηματώδης σκώληκας **Caenorhabditis elegans** επιλέχθηκε για τη μελέτη της ανάπτυξης και της λειτουργίας του νευρικού συστήματος επειδή το νευρικό του σύστημα αποτελείται από λίγες μόνο εκατοντάδες κύτταρα και το αναπτυξιακό πεπρωμένο (developmental fate) αυτών των νευρικών κυττάρων (όπως και όλων των κυττάρων στο σώμα του σκώληκα) έχει χαρτογραφηθεί.

Το ψάρι ζέβρα, **Danio rerio**, χρησιμοποιείται για τη μελέτη της ανάπτυξης των σπονδυλωτών επειδή έχει μικρό μέγεθος, αναπαράγεται ταχύτατα και τα ωάρια, το έμβρυο και οι προνύμφες του είναι διαφανείς, γεγονός που επιτρέπει την άμεση παρατήρησή τους.

Η **Arabidopsis thaliana**, ένα μικρό φυτό με σύντομο κύκλο ζωής, επιλέχθηκε ως οργανισμός-μοντέλο για τη μελέτη πολλών θεμάτων της βιολογίας των φυτών.

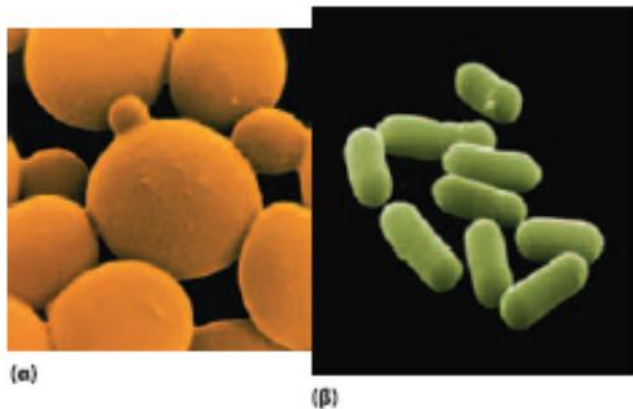


Οργανισμοί-μοντέλα και ανθρώπινες ασθένειες

Η ιδέα να μελετήσουμε μια ανθρώπινη ασθένεια, για παράδειγμα τον καρκίνο του παχέος εντέρου, χρησιμοποιώντας την *E. coli* μπορεί να φαίνεται παράδοξη.

Ωστόσο, τα βασικά στάδια στο μηχανισμό επιδιόρθωσης του DNA (ο οποίος παρουσιάζει βλάβες σε κάποιους τύπους καρκίνου του παχέος εντέρου) είναι τα ίδια και στους δύο οργανισμούς. Επίσης, συναντάται και στους δύο οργανισμούς ένα γονίδιο που εμπλέκεται σε αυτό το μηχανισμό, το οποίο ονομάζεται *mutL* στην *E. coli* και *MLH1* στους ανθρώπους.

Τα δεδομένα που προέκυψαν από την αλληλούχιση του ανθρώπινου γονιδιώματος έχουν δείξει ότι για παράδειγμα, τα γονίδια που εμπλέκονται σε μια πολύπλοκη ανθρώπινη ασθένεια του αμφιβληστροειδούς χιτώνα του ματιού, τη μελαγχρωματική αμφιβληστροειδοπάθεια, εμφανίζουν μεγάλη ομοιότητα με γονίδια της *Drosophila*, μεταλλαγές στα οποία προκαλούν την εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς.



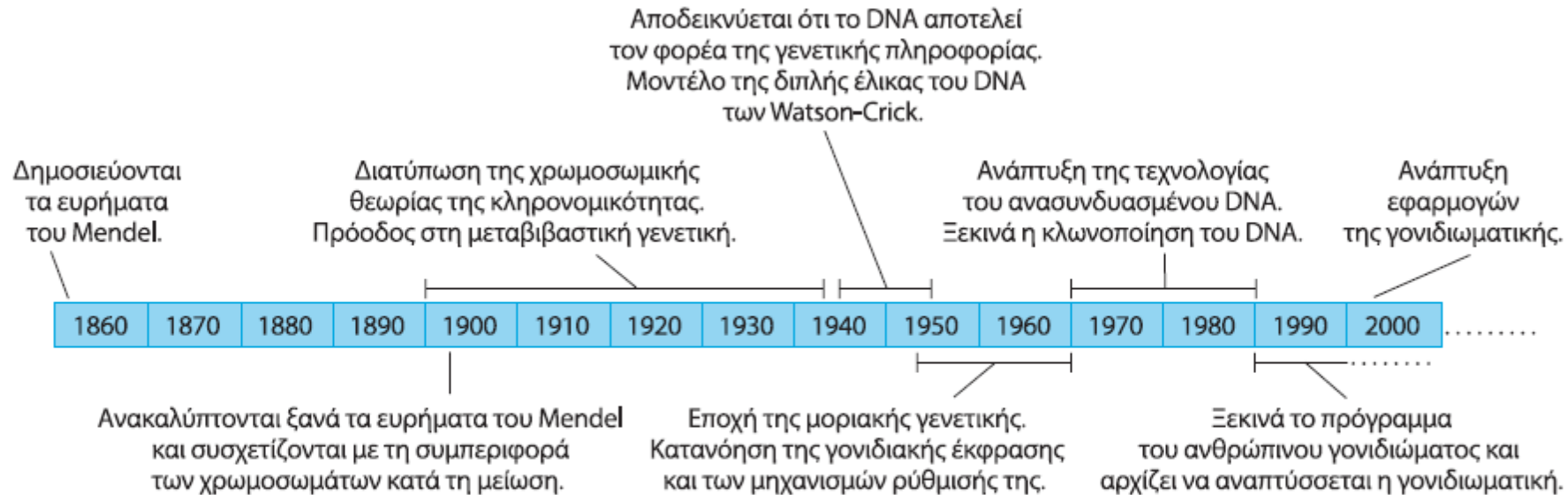
ΕΙΚΟΝΑ 1-14 Δύο από τους μικροοργανισμούς που έχουν χρησιμοποιηθεί ως μοντέλα στη γενετική είναι ο ζυμομύκητας *Saccharomyces cerevisiae* (α) και το βακτήριο *Escherichia coli* (β).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1-1 Οργανισμοί-μοντέλα που χρησιμοποιούνται για τη μελέτη ανθρώπινων ασθενειών

Οργανισμός	Ανθρώπινες ασθένειες
<i>E. coli</i>	Καρκίνος παχέος εντέρου και άλλοι καρκίνοι
<i>S. cerevisiae</i>	Καρκίνος, σύνδρομο Werner
<i>D. melanogaster</i>	Ασθένειες του νευρικού συστήματος, καρκίνος
<i>C. elegans</i>	Σακχαρώδης διαβήτης
<i>D. rerio</i>	Καρδιαγγειακές νόσοι
<i>M. musculus</i>	Σύνδρομο Lesch-Nyhan, κυστική ίνωση, σύνδρομο εύθραυστου Χ και πολλές άλλες ασθένειες

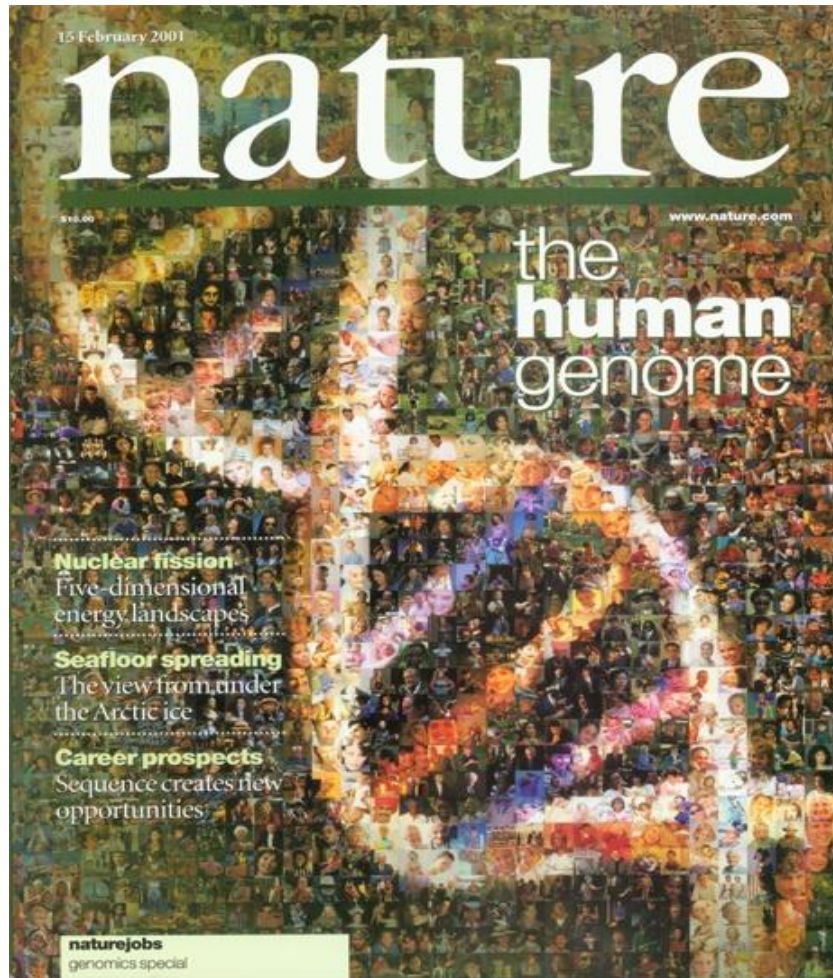
Human genome

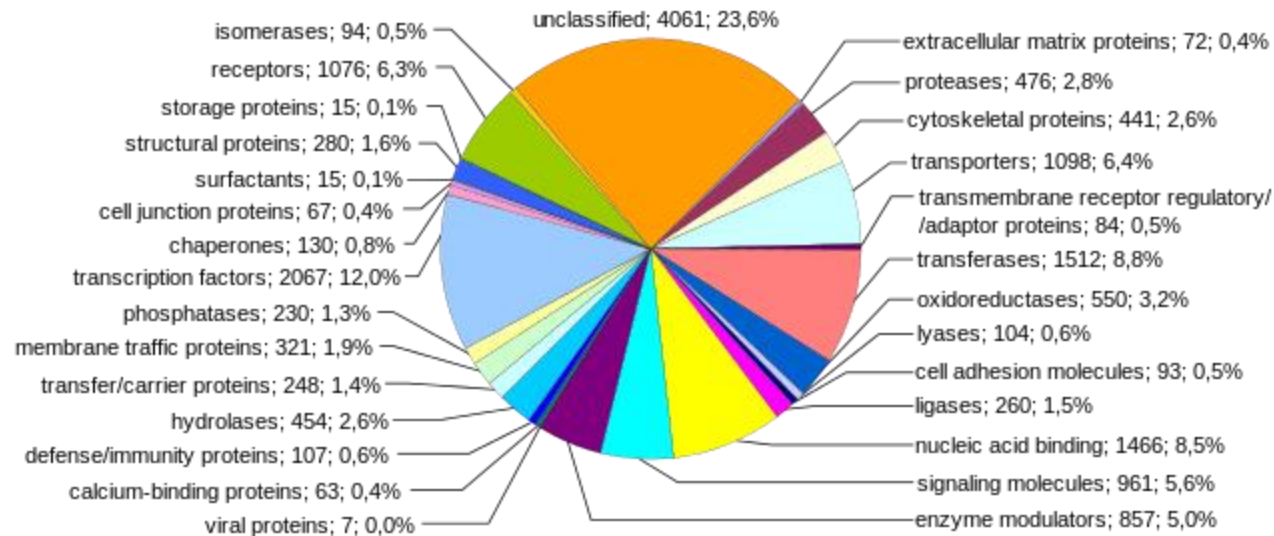
- ❑ The human genome is the complete set of nucleic acid sequence for humans (*Homo sapiens*), encoded as DNA within the **23 chromosome pairs** in cell nuclei and in a small DNA molecule found within **individual mitochondria**.
- ❑ Human genomes include both protein-coding DNA genes and noncoding DNA. Haploid human genomes, which are contained in germ cells (the egg and sperm gamete cells created in the meiosis phase of sexual reproduction before fertilization creates a zygote) consist of three billion DNA base pairs, while diploid genomes (found in somatic cells) have twice the DNA content.
- ❑ While there are significant differences among the genomes of human individuals (on the order of 0.5%), these are considerably smaller than the differences between humans and their closest living relatives, the chimpanzees (approximately 4%) and bonobos. Humans share 50% of their DNA with bananas



ΕΙΚΟΝΑ 1-15 Χρονοδιάγραμμα των σημαντικότερων εξελίξεων στη γενετική από τα πειράματα του Mendel μέχρι τη σημερινή εποχή στην οποία ανθούν νέα πεδία, όπως η γονιδιωματική, και η γενετική διαδραματίζει ιδιαίτερα σημαντικούς ρόλους στην έρευνα, στην ιατρική και στην κοινωνία γενικότερα. Η γνώση των βασικών ορόσημων της γενετικής θα σας φανεί χρήσιμη στη μελέτη αυτού του βιβλίου.

Η αποκωδικοποίηση του ανθρώπινου γονιδιώματος ήταν απλά η αρχή



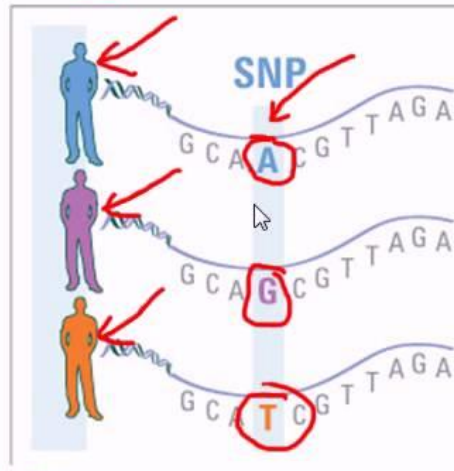


- ❑ Recent results suggest that most of the vast quantities of noncoding DNA within the genome have associated biochemical activities, including regulation of **gene expression, organization of chromosome architecture, and signals controlling epigenetic inheritance**.
- ❑ There are an estimated **20,000-25,000** human protein-coding genes. The estimate of the number of human genes has been repeatedly revised down from initial predictions of 100,000 or more as genome sequence quality and gene finding methods have improved, and could continue to drop further.
- ❑ Protein-coding sequences account for only a very small fraction of the genome (**approximately 1.5%**), and the rest is associated with non-coding RNA molecules, regulatory DNA sequences, LINEs, SINEs, introns, and sequences for which as yet no function has been elucidated.
- ❑ Numerous classes of noncoding DNA have been identified, including genes for noncoding RNA (e.g. tRNA and rRNA), pseudogenes, introns, untranslated regions of mRNA, regulatory DNA sequences, repetitive DNA sequences, and sequences related to mobile genetic elements.

Single nucleotide polymorphism (SNP)

These are positions in a genome where some individuals have one nucleotide (e.g. a G) and others have a different nucleotide (e.g. a C).

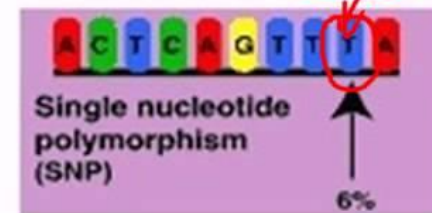
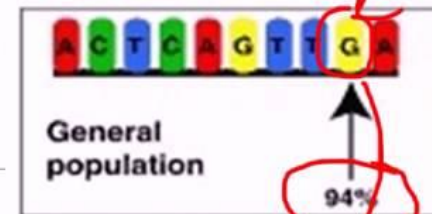
Although each SNP could, potentially, have four alleles (because there are four nucleotides),



Normal	TCTAAGTCCGTATAA AGATTCAAGCATATT AGATTCAAGCATATT TCTAAGTCCGTATAA	Green
Carrier	TCTAAGTCCGTATAA AGATTCAAGCATATT AGATTCAAGCATATT TCTAAGTCCGTATAA	Yellow
Disease	TCTAAGTCCGTATAA AGATTCAAGCATATT AGATTCAAGCATATT TCTAAGTCCGTATAA	Red

Polymorphism

"Poly" many "morph" form



D4.1 Explain how the Hardy-Weinberg equation is derived

The **Hardy-Weinberg principle** states that both allele and genotype frequencies in a population remain constant

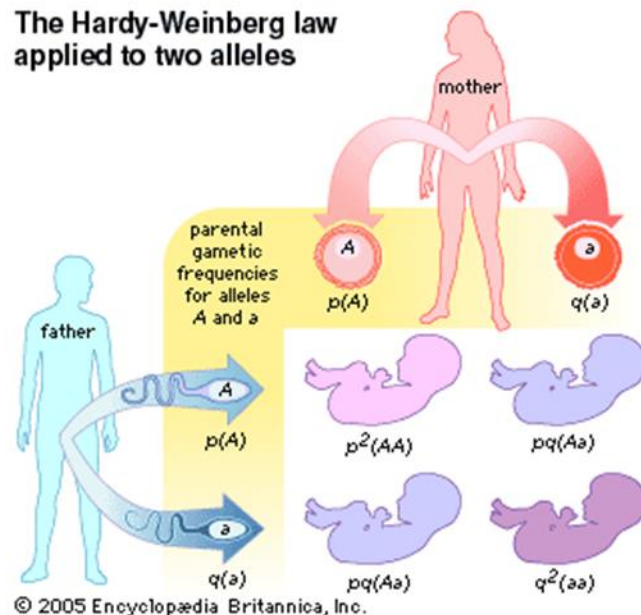
—that is, they are in equilibrium—from generation to generation unless specific disturbing influences are introduced.

Wikipedia



<http://www.flickr.com/photos/west-gal/7610430289/>

The Hardy-Weinberg law applied to two alleles



Consider two alleles A and a

A has a frequency of p

a has a frequency of q

Therefore $p + q = 1$

As the two alleles are the only options at that locus

Lets make a Punnet square:

		Females	
		A (p)	a (q)
Males	A (p)	AA (p^2)	Aa (pq)
	a (q)	Aa (pq)	aa (q^2)

$$\text{Hence: } p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

D4.2 Calculate allele, genotype and phenotype frequencies for two alleles of a gene, using the Hardy-Weinberg equation

Allele and genotype frequencies can be calculated using the previously mentioned equations:

$$p + q = 1$$

and

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

Example: An estimated 10% of people are left handed. That is a phenotypic frequency of 0.1.

They are homozygous for the recessive allele for handedness

Hence:

$$q^2 = 0.1$$
$$\therefore q = \sqrt{0.1}$$
$$\therefore q \cong 0.32$$

Since $p + q = 1$, $p = 1 - q$

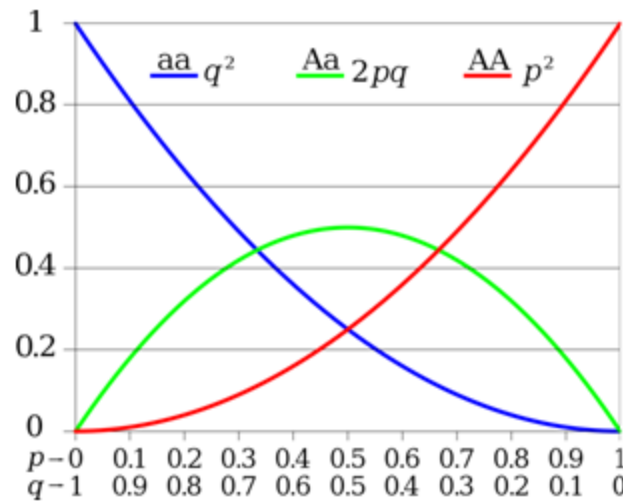
Therefore the frequency of the dominant allele will be $1 - 0.32 = 0.68$

Or 68%

Online
practise
questions

And more
practise

This graph of the of relative frequencies generated by $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ can also be used to read off the values for the allele and gene frequencies



D4.3 State the assumptions made when the Hardy Weinberg equations is used

Okay, so if:

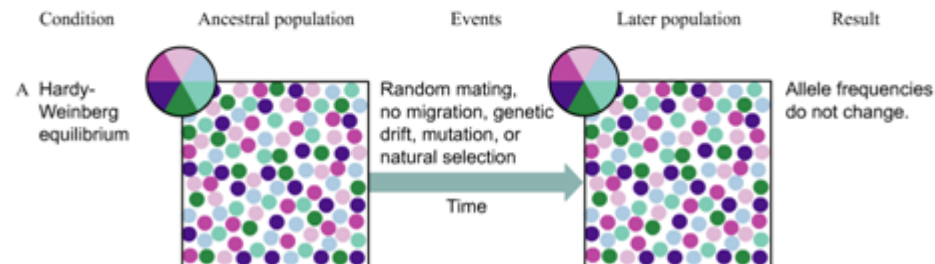
“both allele and genotype frequencies in a population remain constant—that is, they are in equilibrium—from generation to generation”

What must be the underlying assumptions?

Basic Assumptions of the Hardy-Weinberg Principle

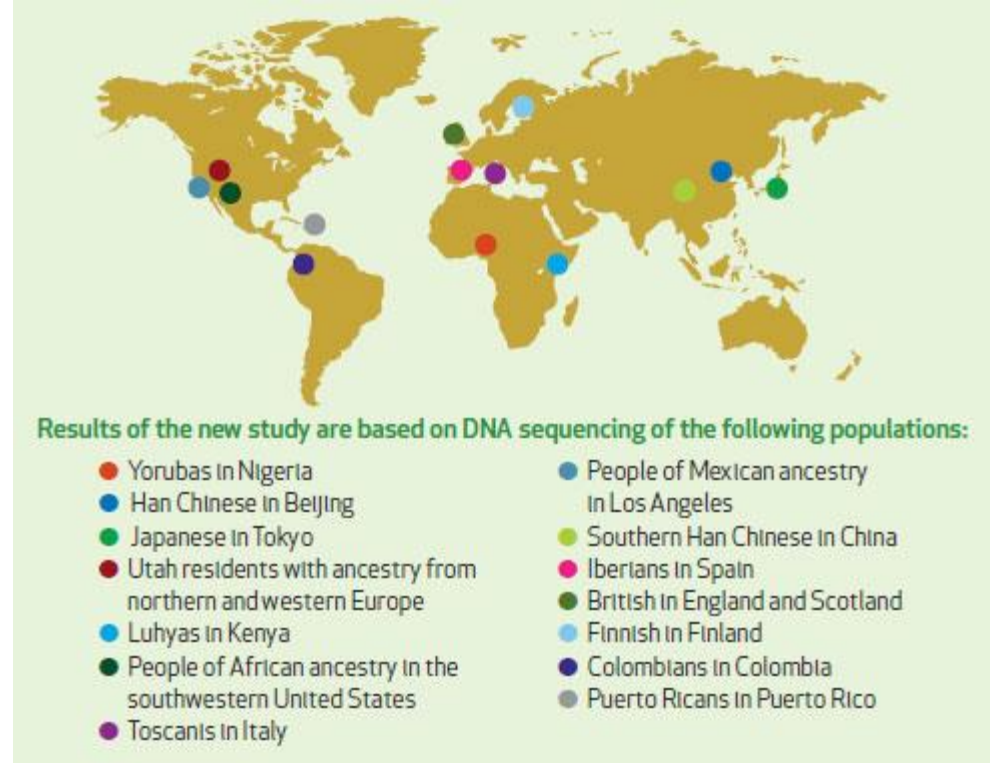
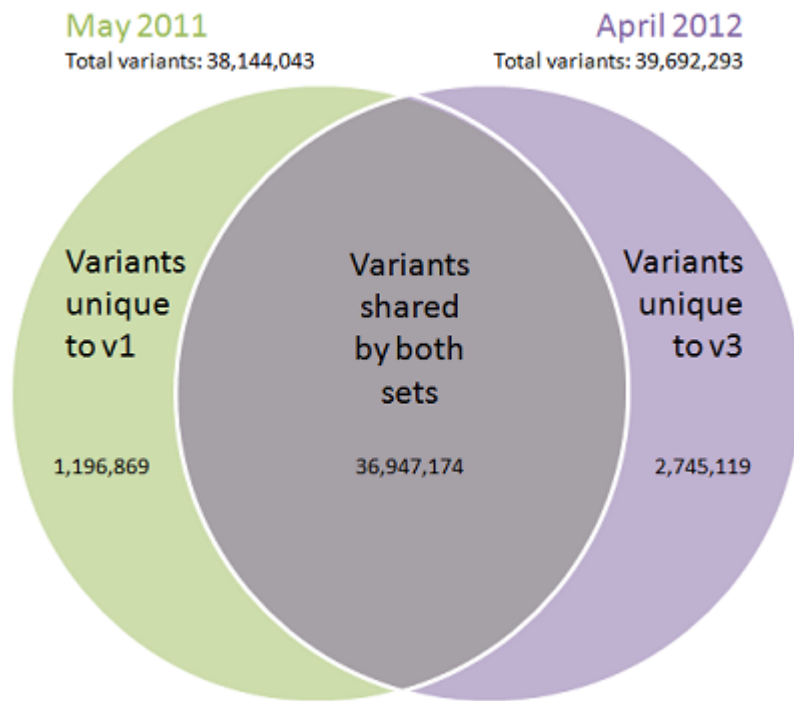
- All phenotypes equal fitness, no natural selection
- No mutation
- No immigration or emigration
- No genetic drift (infinitely large population)
- No assortative mating

Of course, at least one of these factors will be acting on a population in the wild



1000 genomes project

- ❑ Recent improvements in sequencing technology ("next-gen" sequencing platforms) have sharply reduced the cost of sequencing. The 1000 Genomes Project is the first project to sequence the genomes of a large number of people, to provide a comprehensive resource on human genetic variation.
- ❑ **The goal** of the 1000 Genomes Project is to find most genetic variants that have frequencies of at least **1%** in the populations studied.
- ❑ This goal can be attained by **sequencing** many individuals lightly. To sequence a person's genome, many copies of the DNA are broken into short pieces and each piece is sequenced.
- ❑ The many copies of DNA mean that the DNA pieces are more-or-less randomly distributed across the genome. The pieces are then aligned to the reference sequence and joined together.



- ❑ To find the complete genomic sequence of one person with current sequencing platforms requires sequencing that person's DNA the equivalent of about **28 times (called 28X)**.
- ❑ Combining the data from **2500 samples** should allow highly accurate estimation (imputation) of the variants and genotypes for each sample that were not seen directly by the light sequencing.



nature

THE INTERNATIONAL WEEKLY JOURNAL OF SCIENCE

END OF THE BEGINNING

Final phase of 1000 Genomes
Project maps human genetic
variation in open-access
resource **PAGES 52, 68 & 75**

REVIEWS

AUTUMN BOOKS SPECIAL

*Fizz wars, geopoetry,
mind and matter*

PAGE 34

MAUNA KEA OBSERVATORY

MOUNTAIN DIFFICULTIES

*Is the Thirty Meter Telescope
a step too far?*

PAGE 24

THE HUMAN GENOME

25 YEARS OF BIG BIOLOGY

*Three major players reflect
on lessons learned*

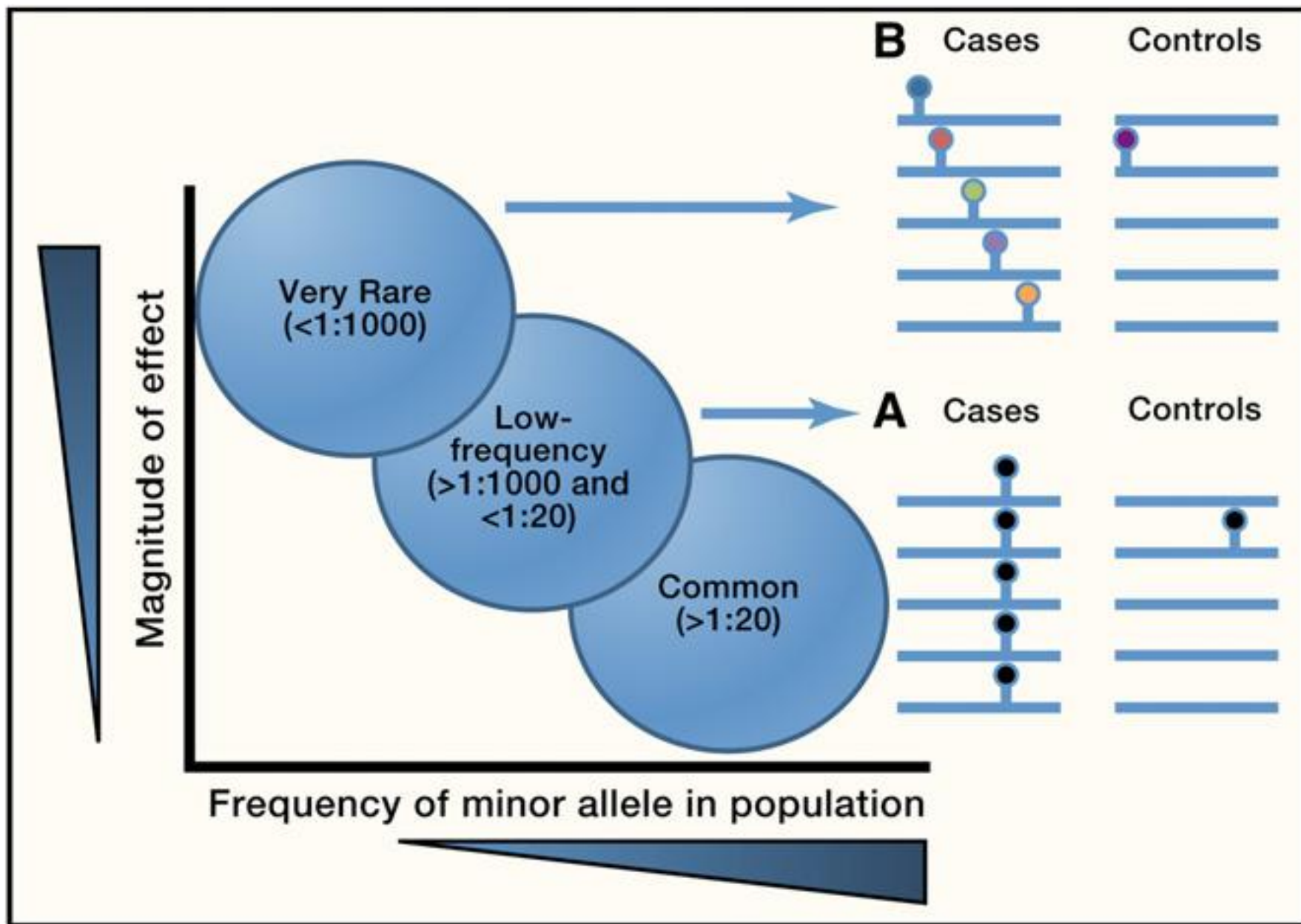
PAGE 29

NATURE.COM/NATURE

1 October 2015 \$10

Vol 526, No 7571





What we know

Despite the yield of recent genome-wide association (GWA) studies, the identified variants explain only a small proportion of the heritability of most complex diseases. This unexplained heritability could be partly due to gene–environment ($G \times E$) interactions or more complex pathways involving multiple genes and exposures.

Looking at genes – ~95% of heritability is missing

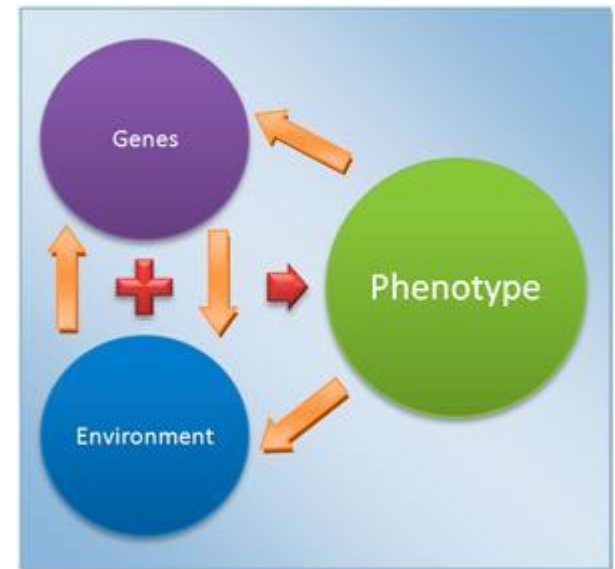
NEWS FEATURE PERSONAL GENOMES

ARTICLE BY IAN M. HARRIS, November 2008



The case of the missing heritability

When scientists opened up the human genome, they expected to find the genetic components of common traits and diseases. But they were nowhere to be seen. **Brendan Maher** shines a light on six places where the missing loot could be stashed away.



Why to study

G×E interactions are worth studying for many reasons. If some of the unexplained heritability in genome-wide association studies (GWA studies) is due to interactions then — rather than discovering interactions *per se* — *one goal might be to use interactions to discover novel genes that act synergistically with other factors without having demonstrable marginal effects*

The failure to replicate the findings of GWA studies is another goal, as it could provide insights into disease complexity by identifying sources of real heterogeneity

Taking account of G×E interactions in risk prediction models can have important implications for both public health and personalized medicine

Queries to deal with

Exposure assessment. *Many environmental factors are multidimensional. Most environmental agents have degrees of exposure intensity that usually vary over time. Even if an exposure is not time-dependent, the resulting disease risk is likely to be modified by temporal factors, such as age at exposure or duration of exposure*

Sample size and power. *Sample-size requirements for G×E studies can be enormous. A useful rule of thumb is that the detection of an interaction requires a sample size at least four times larger than that required for the detection of a main effect of comparable magnitude*

Heterogeneity and replication. *When comparing studies that use different exposure-assessment tools*

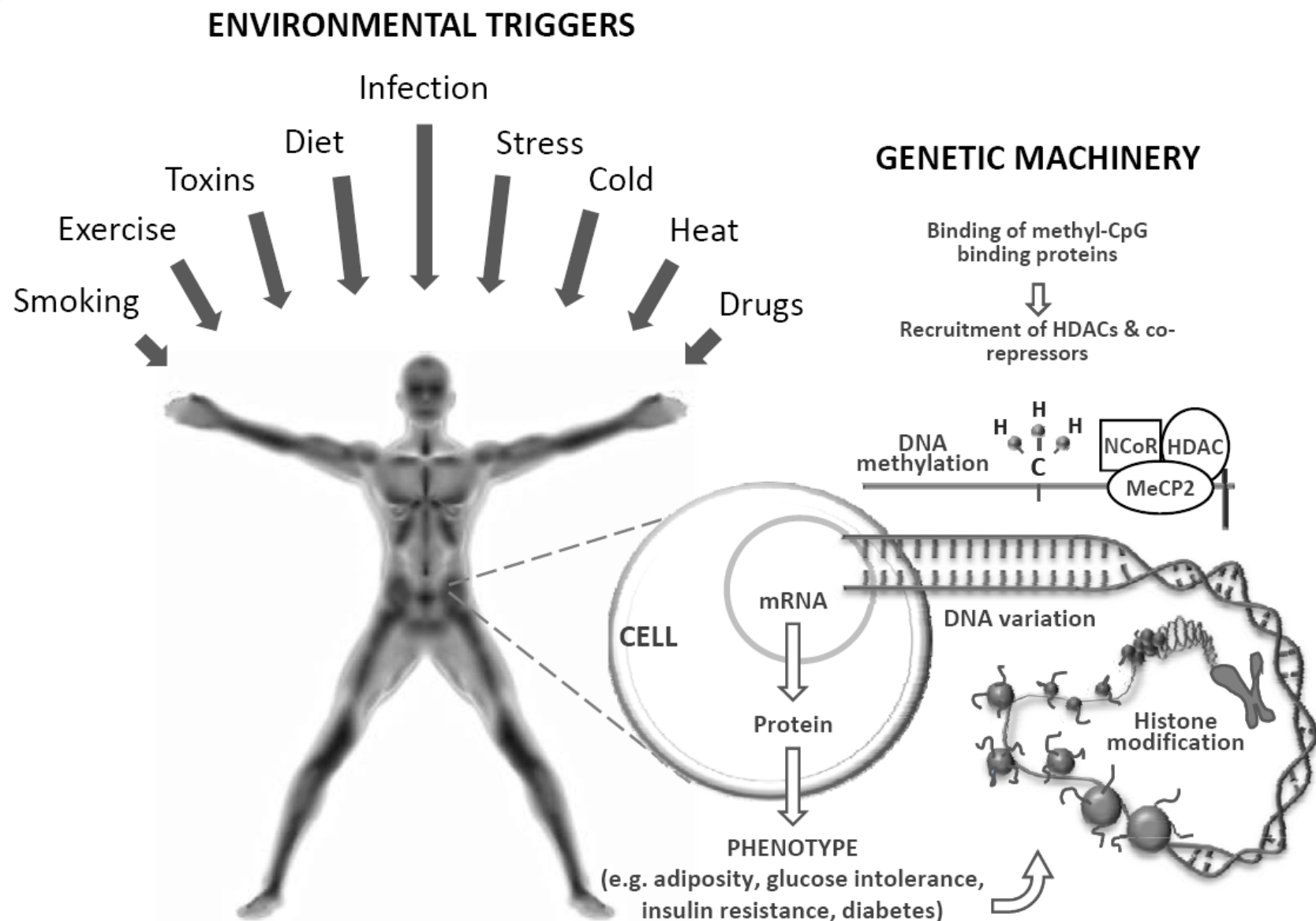
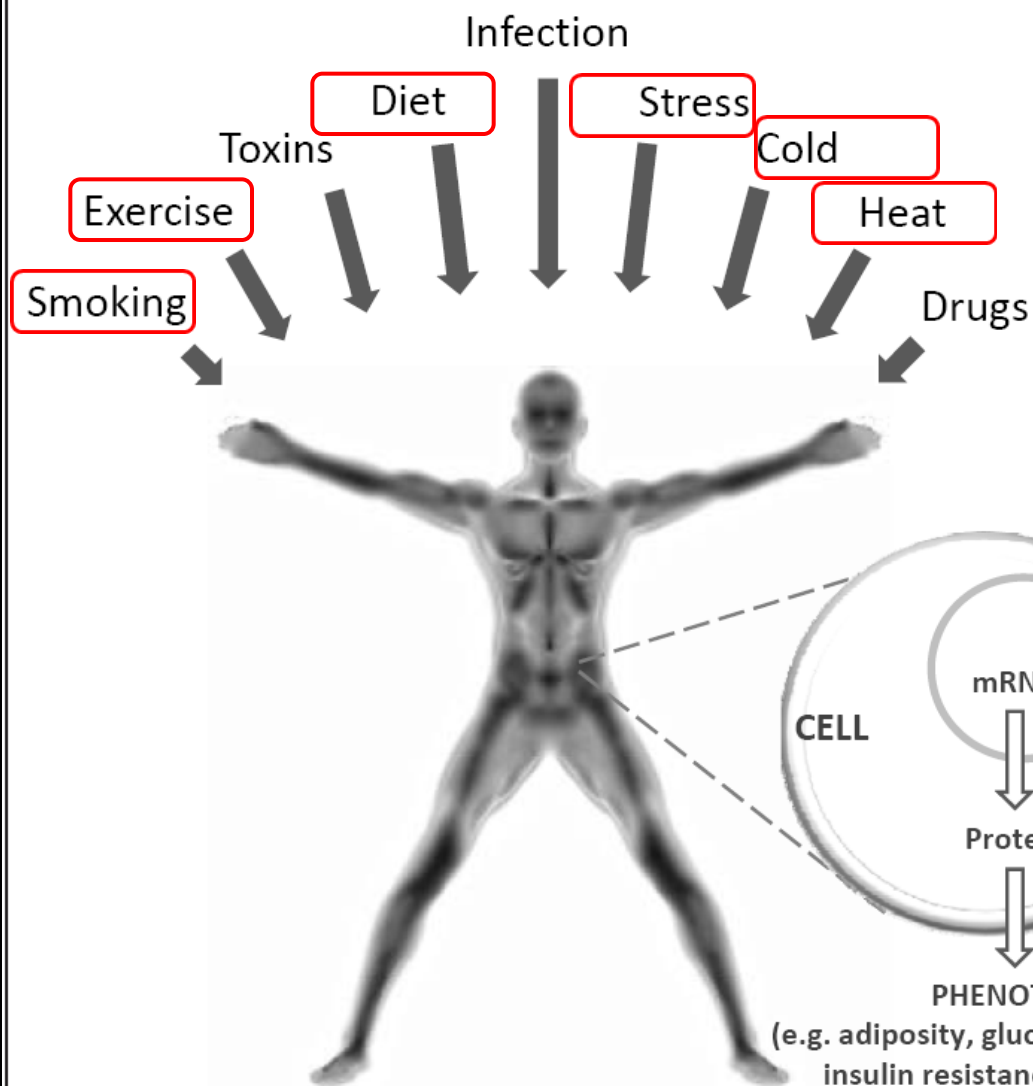


Figure 1 The mechanisms that underlie observations of gene × environment interactions made in epidemiological studies (or gene × treatment interactions in clinical trials) likely involve a combination of epigenetic and transcriptional modifications. Although environmental exposures may be the primary triggers of these perturbations, the phenotypes themselves may also feed back to trigger both epigenetic and transcriptomic events, thus modulating the expression of disease phenotypes. The figure shows a simplification of how these processes might fit together. HDAC, histone deacetyltransferase; NCoR, nuclear receptor corepressor; MeCP2, methyl CpG binding protein 2.

ENVIRONMENTAL TRIGGERS



GENETIC MACHINERY

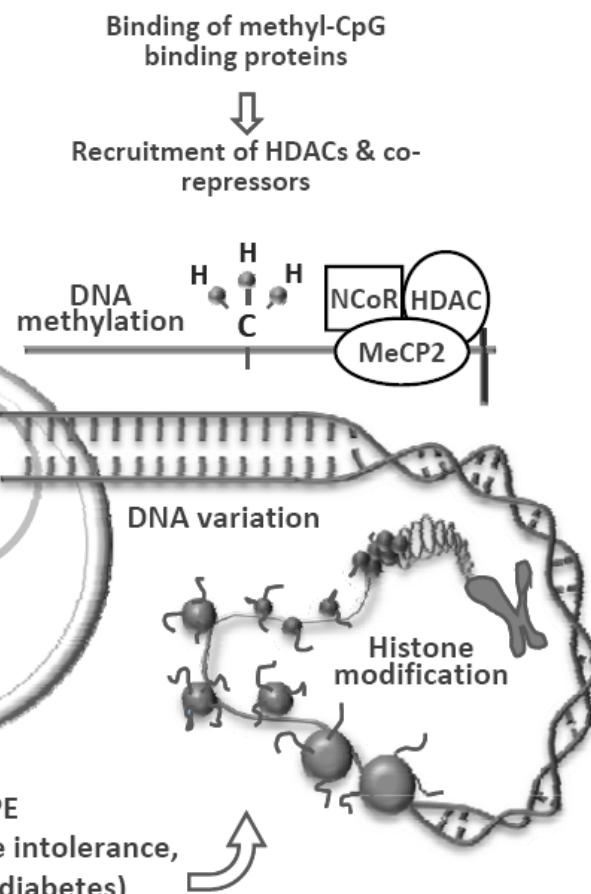


Figure 1 The mechanisms that underlie observations of gene $\times$ environment interactions made in epidemiological studies (or gene $\times$ treatment interactions in clinical trials) likely involve a combination of epigenetic and transcriptional modifications. Although environmental exposures may be the primary triggers of these perturbations, the phenotypes themselves may also feed back to trigger both epigenetic and transcriptomic events, thus modulating the expression of disease phenotypes. The figure shows a simplification of how these processes might fit together. HDAC, histone deacetyltransferase; NCoR, nuclear receptor corepressor; MeCP2, methyl CpG binding protein 2.



Download from
Dreamstime.com

This watermarked comp image is for previewing purposes only.

ID 44829978

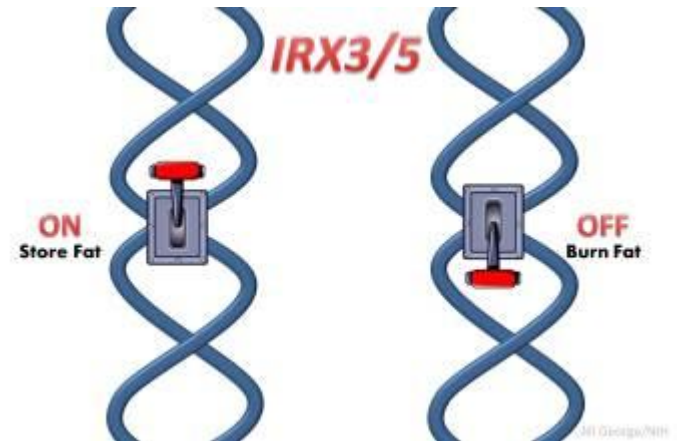
© Burlesck | Dreamstime.com



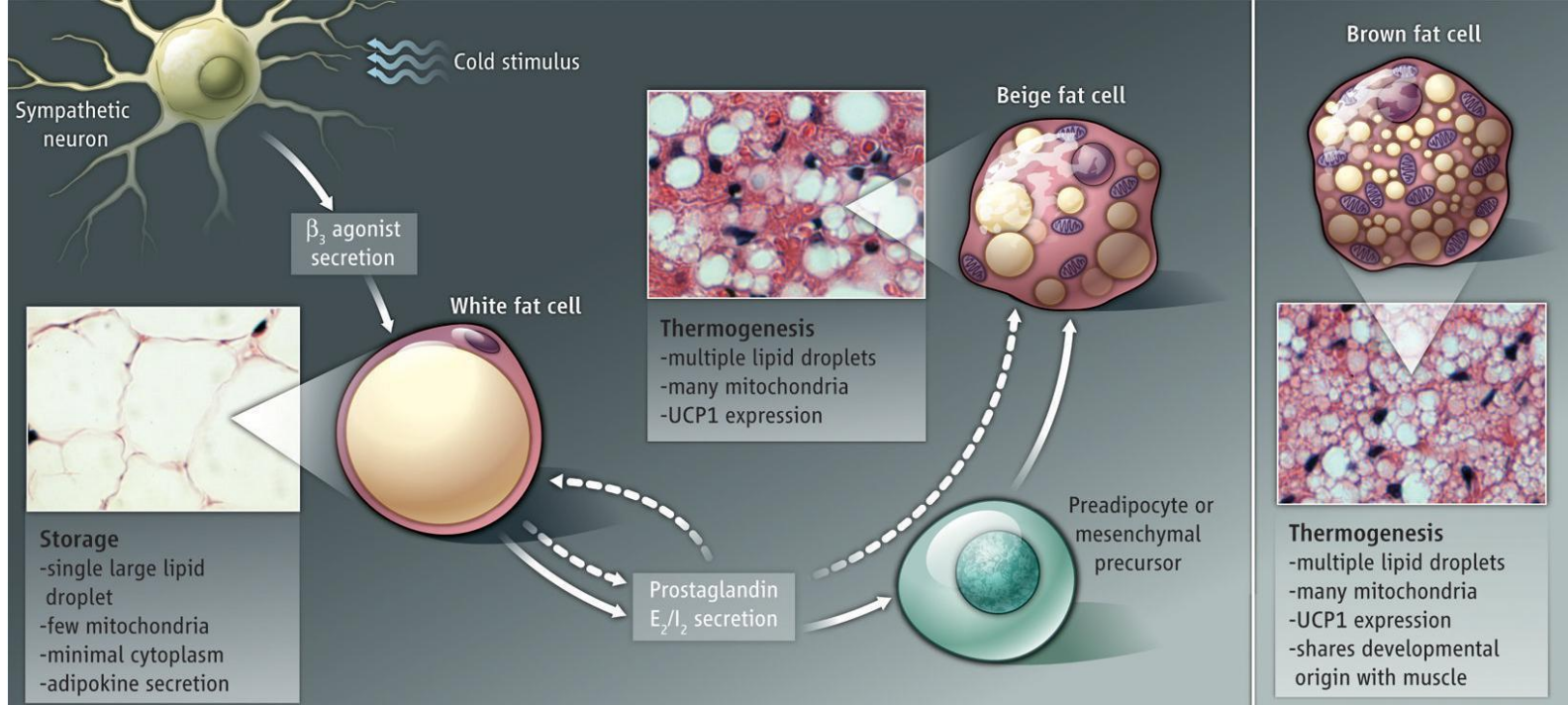
HEALTHY AGING OR frailty



While there are rare genetic causes of extreme obesity, the strongest common genetic contributor discovered so far is a variant found in an intron of the FTO gene. Variations in this untranslated region of the gene have been tied to differences in body mass and a risk of obesity. For the one in six people of European descent born with two copies of the risk variant, the consequence is carrying around an average of an extra 7 pounds.



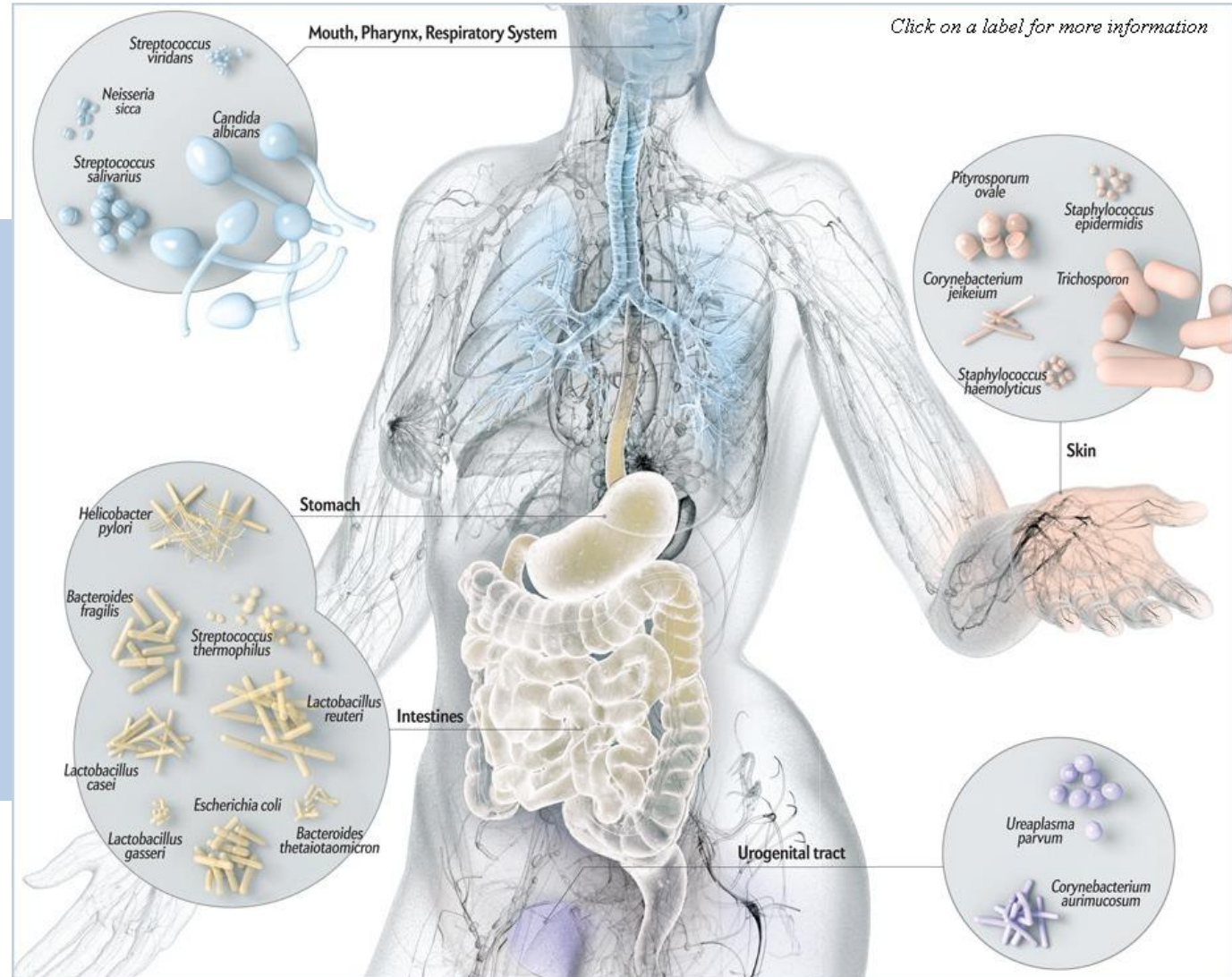
Now, NIH-funded researchers reporting in The New England Journal of Medicine [3] have figured out how this gene influences body weight. The answer is not, as many had suspected, in regions of the brain that control appetite, but in the progenitor cells that produce white and beige fat. The researchers found that the risk variant is part of a larger genetic circuit that determines whether our bodies burn or store fat.



Mild cold exposure forms beige fat and brown fat

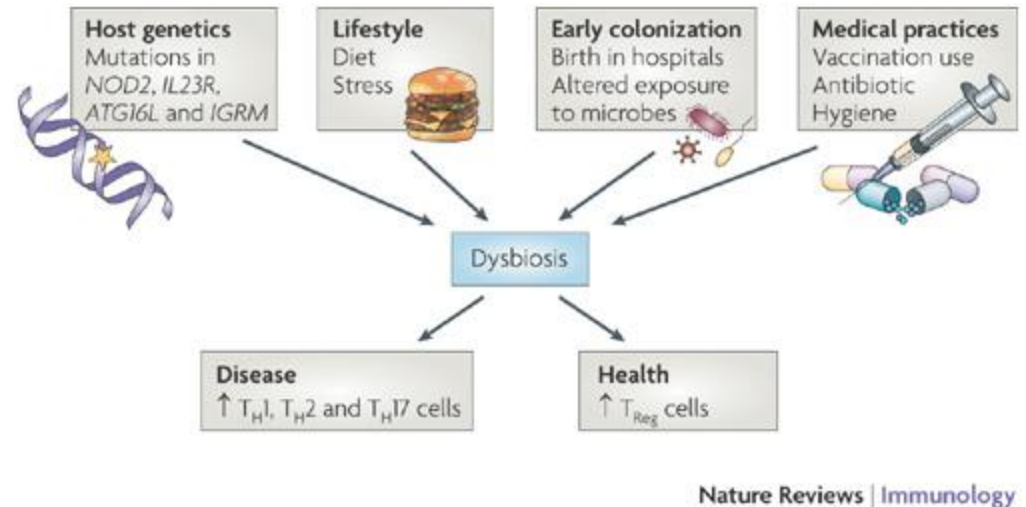
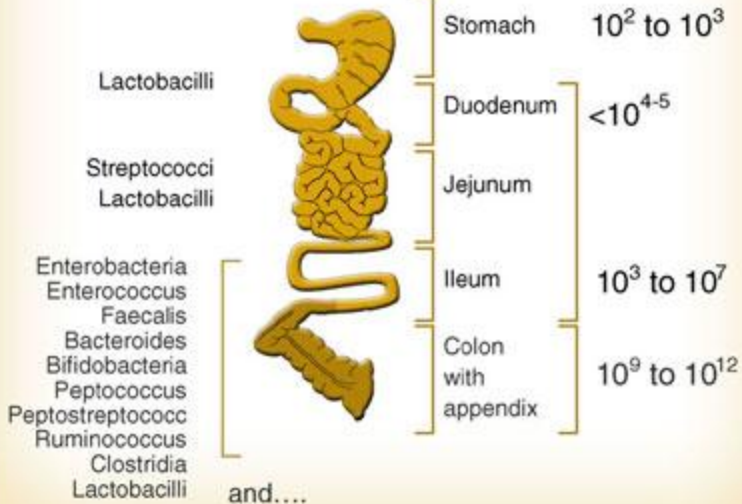
Microbiota

- ❑ The human body is home to a complex microbial ecosystem. The gastrointestinal tract houses the most numerous microbial community (the gut microbiota), consisting of approximately 10^{13} microbial cells



INTESTINAL MICROFLORA

10^{14} micro-organisms, >500 different species



- ❑ The composition of the microbiota can shape a healthy immune response or predispose to disease.
- ❑ Many factors can contribute to dysbiosis, including host genetics, lifestyle, exposure to microorganisms and medical practices.
- ❑ Host genetics can potentially influence dysbiosis in many ways. An individual with mutations in genes involved in immune regulatory mechanisms or pro-inflammatory pathways could lead to unrestrained inflammation in the intestine. It is possible that inflammation alone influences the composition of the microbiota, skewing it in favour of pathobionts.
- ❑ Alternatively, a host could 'select' or exclude the colonization of particular organisms. This selection can be either active (as would be the case of an organism recognizing a particular receptor on the host) or passive (the host environment is more conducive to fostering the growth of select organisms).

Host-microbial interactions in the metabolism of therapeutic and diet-derived xenobiotics

Rachel N. Carmody and Peter J. Turnbaugh

FAS Center for Systems Biology, Harvard University, Cambridge, Massachusetts, USA.

- ❑ Collectively, the aggregate genomes of the gut microbiota encode more than 100 times as many unique genes as the approximately 20,000 protein-coding genes found in the human genome and nearly 20,000 gene families
- ❑ Owing to its diversity of enzymatic activities, the gut microbiome can metabolize many compounds in ways that humans cannot.
- ❑ The gut microbiome can convert inactive therapeutics and dietary bioactives into their useful forms.
- ❑ The active compounds — including caffeic acid, ferulic acid, and *p-coumaric acid* — are commonly present as ester conjugates in plants.
- ❑ Humans depend on the gut microbiome for the cinnamoyl esterases required to cleave these ester linkages

High-fat-diet-mediated dysbiosis promotes intestinal carcinogenesis independently of obesity

Manon D. Schulz^{1*}, Çiğdem Atay^{1*}, Jessica Heringer^{1*}, Franziska K. Romrig¹, Sarah Schwitalla¹, Begüm Aydin², Paul K. Ziegler^{3,4,5}, Julia Varga^{3,4,5}, Wolfgang Reindl⁶, Claudia Pommerenke⁷, Gabriela Salinas-Riester⁷, Andreas Böck⁸, Carl Alpert^{9†}, Michael Blaut⁹, Sara C. Polson¹⁰, Lydia Brandl¹¹, Thomas Kirchner^{4,5,11}, Florian R. Greten^{3,4,5}, Shawn W. Polson¹⁰ & Melek C. Arkan¹

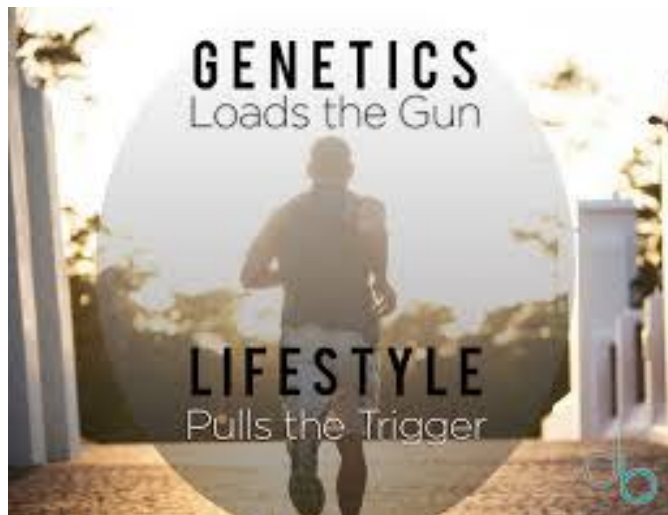
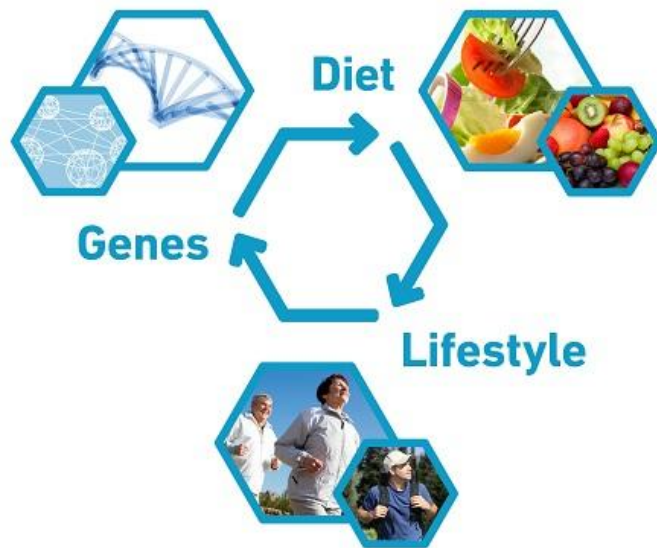
An HFD promotes tumour progression in the small intestine of genetically susceptible, K-rasG12Dint, mice independently of obesity.



The transfer of faecal samples from HFD-fed mice with intestinal tumours to healthy adult K-rasG12Dint mice was sufficient to transmit disease in the absence of an HFD.



Furthermore, treatment with antibiotics completely blocked HFD-induced tumour progression, suggesting that distinct shifts in the microbiota have a pivotal role in aggravating disease.



**FIND FOOD AND
EXERCISE THAT MATCH
YOUR GENES**