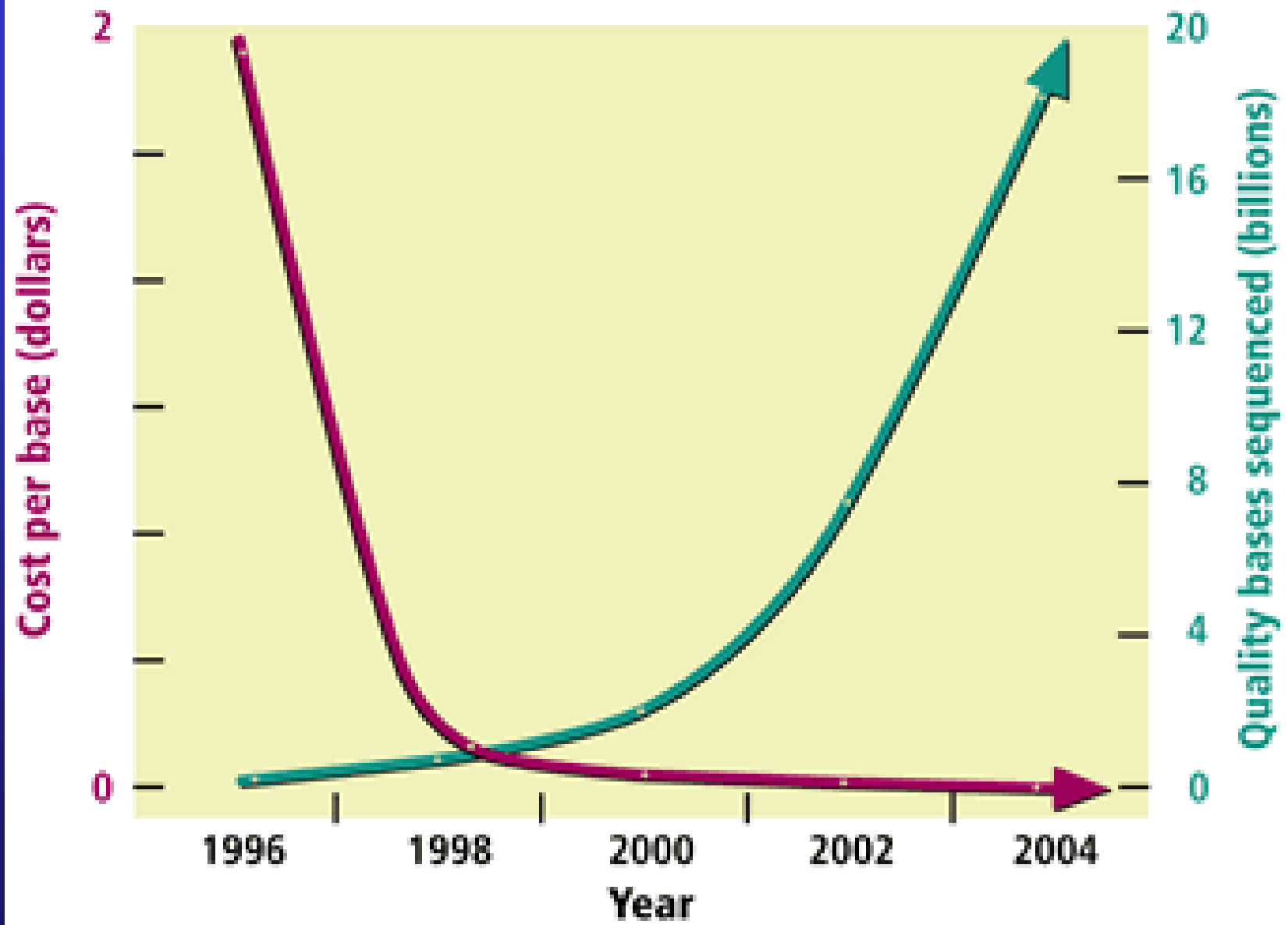


Lidský genom

TCACAATTTAGACATCTAGTCTTCCACTTAAGCATATTTAGATTTGTTTCCAGTTTTCAGCTTTTATGACTAAATCTTCTAAAATTTGTTTTCCCTAAATGTATATTTAAATTTGTCTCAGGAGTAGAATTTCTGAGTCATAAAGCGGT
CATATGATATAAATTTAGTGTCCATAGCTCTTCAAATAGTTCATCCCATTTTATACATCCAGGCAATATATGAGAGTTCTTGGTGTCTCACATCTTAGCTAGGATTTGATGTCAACCAGTCTCTTAAATTTAGATATTCTAGTACAT
ACAAAATAATACCTCAGTGAACCTCTGTTTGTATTTCCCTTGATTAAGTGTATGCTGAGCACATCTTCATGTGCTTATTGACCATTAATTAGTCTTATTTGTTAAATGTCTCAAAATTTTATACAGTTTACATTGTGTATTTCATT
TTTTAAAAAATTCATTTTAGGTTATATGTATGTGTGTCAAAGTGTGTACATCTATTTGATATATGTATGTCTATATATCTGGATACCATCTGTGTTTCATGCATTGCATATATATTTGCTATTTAGTGGTTTATCTTTTCAT
TTTCTTTTGGTATCTTTTTCATTAGAAATGTTATTTATTTGAGTAAGTAACATTTAATATATCTCTGAACATTTAATGAATCATTATGTGTATGTTTAGTATTAAATTTCTGAAAACTTCATGTATCTACTAGAATTGCATAA
TTTTATCTTTTATATACATTGATATTTTATGTCAAATATGTAGGTATGTATATTATGCACATGGTTTTAAATTCAGTAAATTTGTTCTCCAGATGTTTGTACCATTCCAACATCATTAAATCATTTAAATGAAAAGCCTTTCCCTTAC
TAGCTAGCCAGCTTTGAAAATCCATTCATAGGTTTGTGTTAAATATATTTTGTCTTTTTTTCCCTTTCTACTGATCTCTTTATATTAATACCTACTGTGGCTTTATATGAAGTCATGGAATAATACGTAGTAAAGCCTCTAACACT
GTTCTGTACTGTGTTATTTGTTTTCTCAGGGTACTTTGAAAATATCCAGATTTTATTTATTTTATAGTAGCTAGATTTCAAGATTTGTTTGGACATCAATTTTTGAATCAATTTGCAATATTTTGTAAATAAAATGATGATTTTTG
ATTGAAAATACATTAATCTATAAGCCAAATGGAGATTTATGATATATAACAAAAATGAGTTTTCCAGTCCCAATGATGCACATTAATAAATTTTCATTAAAGTATGTCTTTTTTAAAGTTTGTAGTTTGTAGTTTGTAGTTTGT
GTTACATAGGTAAGCTCCTGTATGGGGTTAGTTGTACAGTTATTTTATCATCCAGGCATAAAGCCCACTACCAGTAGTTACTTTTTCTGTCTCTCCCTCCTGTGACCCTCCACTCTCAAGTAGACCCAGTTTCTGTGTTCT
TCTTCTTGCATTAATGACTTCTCATCATTTAGATTGCATTGTAAGTGAAGACAGGAGTATGTGGTTTTCTACTCCTGTGTTAGTTTGTCTAAGGATAACCACCTCCATCTCCATCCATGTTCCCACAAAAGACATGATCTCTTTTT
TTATGGCTGCATATTTCCATGGTATATATGTACACATTTTCTTTATCCAATCTGTCTTATGATGGACATTTAGGTTGTTTCCACATCATTGCCGTTGTAATACTGTCTGCAGTGAATATTCGTGTGTATGTCTTTATGGTGAATG
ATTTATATCTCTCTGGGTATATTTCCAAGTAATGGGATGGTTGGGTCAAATGGTAATCTGTCTTTTACTTTTTAGGAAATGCCATATGGCTTTCAACCGTTGAACATAATTTATACTCCCAAGAGTGTATAAGTTGTTCTTTTT
TCTCTGCAACCTCGACATCACCTGTATTTATGACTTTATATAATAGCCATTTCTGTGGTCTGAGATGGTATCTCATTATGATTTGATTTGCAATTTCTTAATGCTCAGTGTATTTGAGCTTGGCTGCATATATGCTTTCTTTTAA
AAATATCTGTTCAATGCTTTGCTTAAATTTATAACGGGTTGTTGTTTTCTTTGTAATTTGTTAAGTTCTTATAGATTTAGTATTTAAACCTTTTTTCAGAGGCGTGGCTTGCAAAATTTTCTCCATCTATAGGTTGT
CTGTTTATCTGTTGATAGTTTCCCTGCTGTGAGGCTCTTAACTTTAATAGATCCGACTTGTCAATTTTTGCTTTGGTGCAGTGTGCTTTGATGTTATGTCGTGAAATCTTTGCTAGTTCTTAGGTCAGGATGATATTGCT
CCAAGTTGCTTCCAGGCTTTTATAATTTGGATTTTACATTTAAGTCTTAATATATTTATTAATTTGTTAGGTTTTCAGGATACAAGGCAATATAGCAGCAACATGTAAGTAAATCTGAAAATAATAGAAAACAGTTT
AATTGAACACTTTACCATTATGTAATGCCTTCTTTGTCTTTCCTGTATCTTTGTTGGTTTGAAGTTCAAAAAGACAAAATTAATGGTACAATAGGATTTGTAGATTTCCAGGACTTTCTGTATAAAAATTTTTGTATATATGAATAGA
TCATTTTTTATTTCCAGTCTTTAAACATTTTCTTAACATTTTCTTATTTGCTTCACTTCACTCGTAGGACCATCAGGACAGTGTGAACAGAAATTTGCAGACTGATCATCAACCTTTTTCTAGATTTTGAAGGAAATTTTTCT
TTATTTCAACATAAAGCAGCATGTTAATGCCAAGTTTAAATATGTGTTACAGATGAAATTTTTGTTATTTTCTACATTACCAGAAATTTTAGCAAGATTTTTGTTGAGTTTAAATTTAAATCATTTGTTTAAATTTATCTCTG
ATTTTTTTATTTCTTTTTTACCTTAAGAGATTAAGCTGACTACAGATTTGAAATATAACAAACAAAACAAAACAAAACAAAACCTCTAAAATGCTGTGGATCAACACCACCTTAGTAATTTGTATATCTTGGATTTCAATTTGCTGAAATTTG
TTAGACATTTTTCGCTGATATTTATGAGGGATGTTGATCTGTAAGTATTTAAATGCCTTTGACAGATTTTGTAGCAGTGTATTTCTGGCTTAATAAATCAAAGTGGTATGATCCTTCTTTTTCTATTTTCTTAATAGCATTTT
TAAATTTGGTGGTTTTTCTCTCCTTAGTGAATTTACCAGCAAAGTAAACAGGCTTATATTTCTCTTGTGGAAATATTTTAATTTCAAATTAATGGTATTTGTTCTTGTAGGGTGGTAATTTCTCTGTGTTTGGTCTTAAATGGAC
TCTTAGCTGATCACCCAGTTACTCAGCGAGGTTCTTCACTCTGGAAGAGCTGGAACCTCAGTGTGTTTTAGTGCAGCATGACCAGGGTATTACCCTTCAACATTTAGGCTTTATCAGTGTAACTATTTGCCTCATGGAGTTTT
GCCGCTGGGCTACACAGTTTAGGCTTCACTTAGAACACATAATGAATCTTATGCAGATTTTCTGCCACCTTTGACCTTTCAATGATTTCTCTTTCTTTGGGTAAGCTGCCTTATTAATCTGTACACTTCAAGCTCCAGAACTACA
CTCTTTCCCTTCTCTGCTTGGAGATGACTCTTTTGTCTGAGATTCATTTTGTCTGTGCTGAAAAAGAAAAGTGCTTCAAGGAAGATACCAAGGAAAAATCAAGGGCTCATTTATGATTTTCTCTTTTCAAGGACTACAGCTTTGT
GTTGCCATGTTCAATTTCTGAAAATAATAGAGCATATATACTCTGTGTGAGAAGGCAAAATCCAGACAGTTAGTTTGTATGACTAGAAGCAGAAGTCTACATGGAGAATTTTACTTAACTGTGTTATAGTTTCTTTAATTTATTTCAA
GAGTATGTTTAAATGTTCCACAGATCTCATCTATAAATCTTTATCATCTTAGAGCTCTGATACTATTTAGAATTAATTTCTTCAAATAAGAGATTAGAAACAGGGTTATATTTGGGTTAGGTTGACTTACTTTTCTGGGAACAAA
GCATATTAATTTAGCCAGTTTAAACACACTCTATGATATGCACAAAGATATATATTACATTTCTGCAAAAATCATTCTTCCCTTTTTGAATTTGAAAAGGATCTTTGGTATACAGATTTCAATAGCCAGCCTGAAGATTCATTGAAT
TCATTTAATGTTTGAATTTCACTACATGAATGATCCAGAAGAGAGTACTCAAATATAAGTATCTATAACGATGGAATAATACATCTCCACTGCCAAGATGGTAGTCATGATCAATATGATCATGTGAGACGTGGCAAGTGTACT
CAGGCTCAATATTTAAATGATTAAGCTTTAATTAATGTAATTTGAATTTAGCAAAAACATGATAGCTTGTGGTTACTGTTTTATTCCAGTGCCAATATAGAACATTTCCATGATTACAGAAAAGTTACTTTAGAATACTCAGTTCT
GGACTATTTTATCTGGCTAAAATTAATGTTAAAATATTACAAATTCATCTTCAAGCTGGCTGTTGAATATTTTTATAGCAAAAAGTCAATTTATAAATTTAAAACCTCAAATAATTTATCTTTTTCAATATGTAATAATATGTCTTTACATAT
TCTACTCCCTTCTTACATACATATCTGATGTAACATAGGATTTCTCTTATTCATGCACACTGAAAATGACAACATAAATAATTTTACTAAGTGTACCATATAAAAACTTTGAACAAAATCAGATTATATCACTGTGGATATTTCTA
TTTTGAACCTAATTTAGATGATAATTTAATCTATATCTTAGATGAACTTTAAATCAATAAATCTCTCAATGGTGTATAAATCTCAAGCATTAGCCACTGATTTATCCATTTTATCTTTTCAATATTAATTTTATGCCATGAT
GAATGCTGTAGCATCCATGTTAAATACTAGTTAAACAAAATGCAGGCTCAGATACAATAAGGATGAAAATGAGATATAATTAGGACTCTGGTAAACACATAAAAATTTGAAAAGATAAGGCTCAATTTCAAGGCAACATTTCTC
CCAGCTTATTTTATTTGAGACAGAGTCTGGCTCTCACTCAGGCTGGAGTGCAGTGGACATTTAGGCTCGCTCAACCTCTGTCTCCCAATTTGAAGTATTTCTCGTGCCTCA
GTCACCAAGCTGGCTGATTTTTGTAGTTTTAGTAGACAGGGGTTTCCATGATGGCCAGGCTGGTCTTGAACCTCTGCCTCAAGTACTGGAACACCTCGGCTCCTAAAGT
TTTGTCCAACTTATTTGGATGAATGAGTTACATATTTTACATTAATCTGTATTTGTGATAATTTCTCATGTTATTTCCATGATAGATTTATATATAATGTAATTTTAAATTTTT
TATAAACAGGATAATAAAAATAAGACAAAATTTGTTGAAATGCTTCAATTTGACTACTAACTTTTTACATGTTTGTACTTTGAAGCTGTATCAATACTTGTGATGATTTACAAAT
TATTATGACACAAAGTCTATAAATCTTATATTTTGGATTTGTATTTAAATAACTTGTGAATTTAATTTAAAATAAATTTCTTCTATGGATTTGCTTCAATCGAGGCATAAAA
TATATGAAATTTATATTTTAAACAATTAATTTTGTAAATGAATTTAATGTTTTTAAAGACTAGGTGAATTTATTAATTTAATTTTACATGTGCGGATAACACAGAGAAAAC
AAAAGCTTAAAAGTTGTATGTAGTGGCAGAGATAAAAAAGTAAAACAAAATAAGCTTAAAGTTTCTTTACTATTTATAGGCTCATAAGTGTAAAGTGTGCCAGAAAATGAAAAA
AAAACACAGATAAAGCATAAAGATAGAATATAAAGATAAAGCATTTTAATAAGAGCAGTGTGCTTTTTGAAGAATCCCAACTAAGGACCTACTTTTAGTTAATAAATAATATG
TTTTAGGACATGGAGCAGTACTAGTGTCCAGAGCAAGAGTGAAGCAATTTGAAAATCATGAACACTAGTTTGTAAAATCTCCTCACTGAGATATAATATCTGTTTGCCTCACT

1000 telefonních seznamů





2001, HGP - 10 let, \$3 miliardy USD

2001, Celera – 2 roky, \$300 milionů USD

2001, James Watson, \$2 miliony USD

2008, komerčně dostupná sekvenace, \$100,000 USD

Applied Biosystems, 2 týdny, \$60,000 USD

Intelligent Bio-systems, 24 hodin, \$5,000 USD

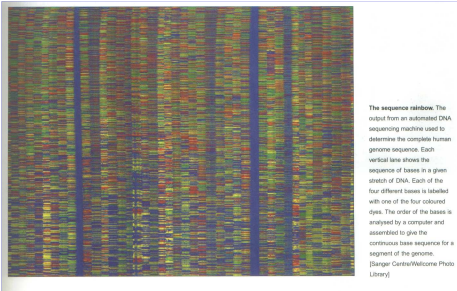
100 genomů za \$10,000 USD za 10 dnů. Odměna 10 milionů USD, platí do 4. října 2013

Pracoviště, které sekvencovaly 85% genomové sekvence

1. **Whitehead Institute for Biomedical Research**, Center for Genome Research, Cambridge, MA
2. **The Sanger Centre**, Cambridge, UK
3. **Washington University Genome Sequencing Center**, St. Louis, MI
4. **US Department of Energy, JGI**, Walnut Creek, CA
5. **Baylor College of Medicine Human Genome Sequencing Center**, Houston, TX

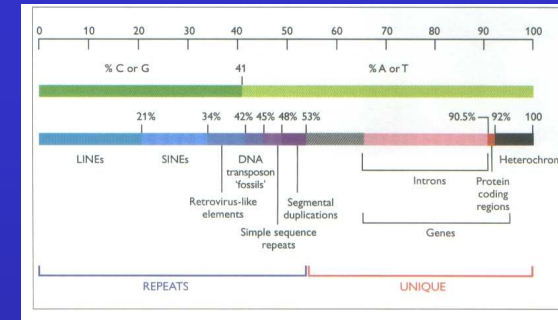
**USA, UK, Japan,
Germany, China, France**





Jak jsme genom sekvencovali?

Co lze nalézt v genomu?

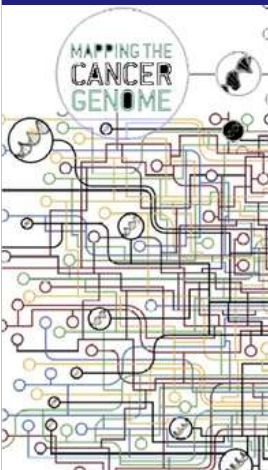


Jaké je využití znalosti genomu?

- > **Geny podmínující gen. choroby** – poziční klonování (30 genů)
- > **Paralogní geny** (achromatopsie, CNGA3, CNGB3); (971 známých genů => 286 paralogních genů)
- > **Cíle zásahu medikamentů** – recentní kompendium = 483 cílů, 18 nově identifikovaných; (Alzheimer's disease, β -amyloid is generated by processing APP by BACE; BACE2 in obligatory Down's syndrom region of chromosome 21)
- > **Obecná biologie** – hořká chuť – nová rodina G-proteinových receptorů

Jak si stojíme ve srovnání s nejbližšími příbuznými?

Které další projekty z HGP vycházejí?

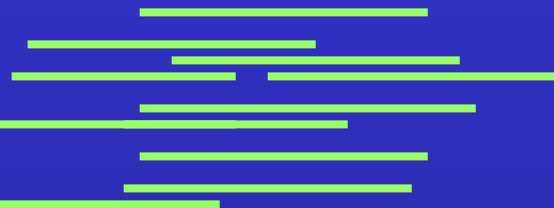


Kontrolní otázky:

- 1. Kolik protein-kódujících genů obsahuje lidský genom?**
- 2. Jsou neprocesované pseudogeny duplikované geny nebo retrotransponované geny?**

Jak? Sekvenace genomu

Genom: 3 Gb



Štěpit genom na větší kusy DNA

Klonovat do BACs: 100 kb

Mapování BAC klonů podél chromosomů



Znovu štěpit



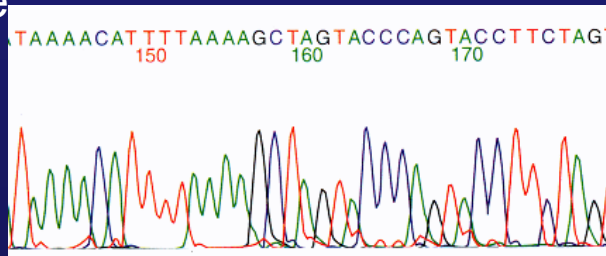
Dokončit sekvenci

...TTGTAAGTGAGAACAGGACGTAIGTGGTTTTCTACTCCTGTGTT...

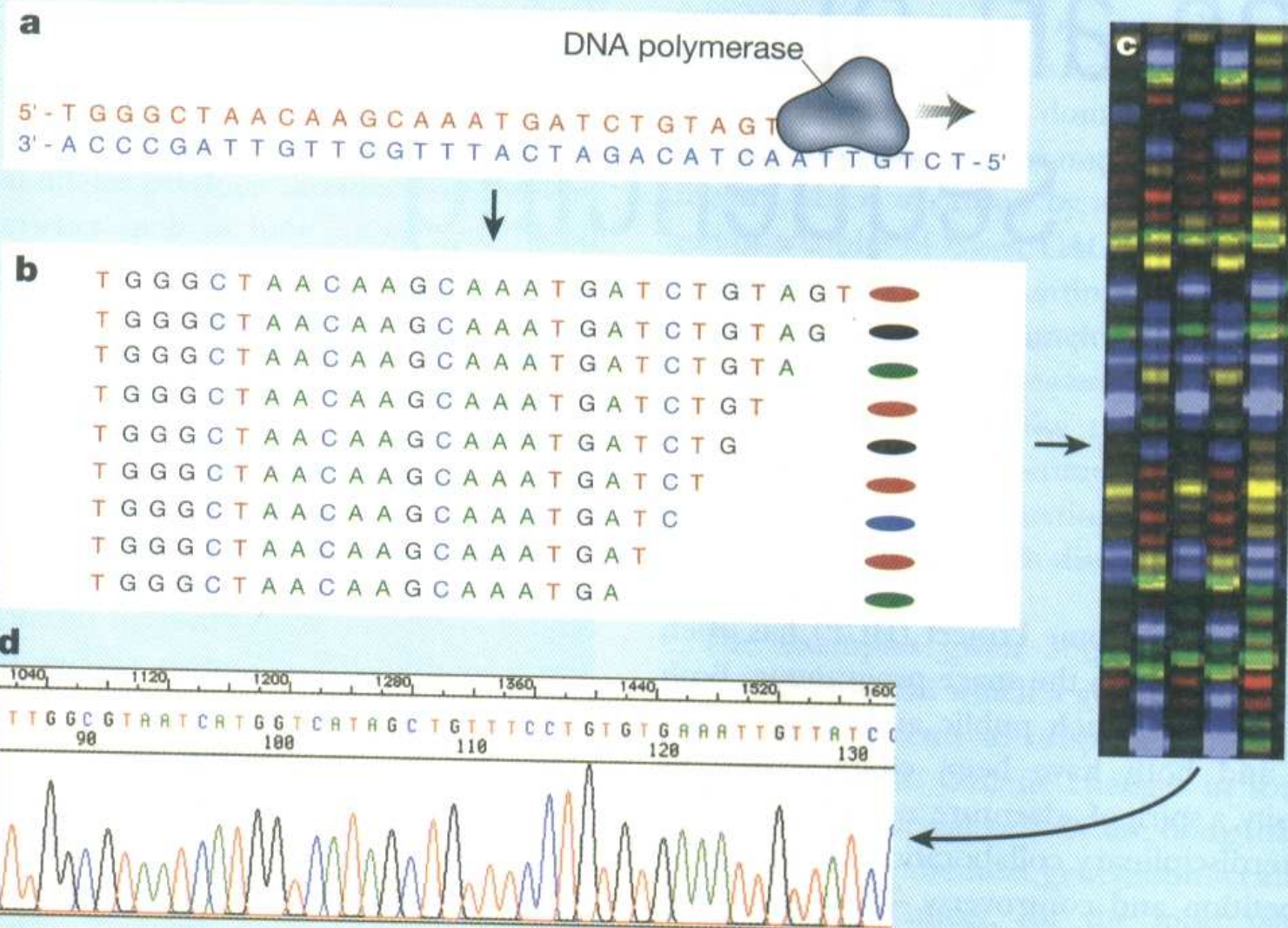
uspořádat
BAC
sekvence

TTGTAAGTGAGAAC
AGAACAGGACGTAIGTGGT
TGTGGTTTTCTACTCC
CTACTCCTGTGTT

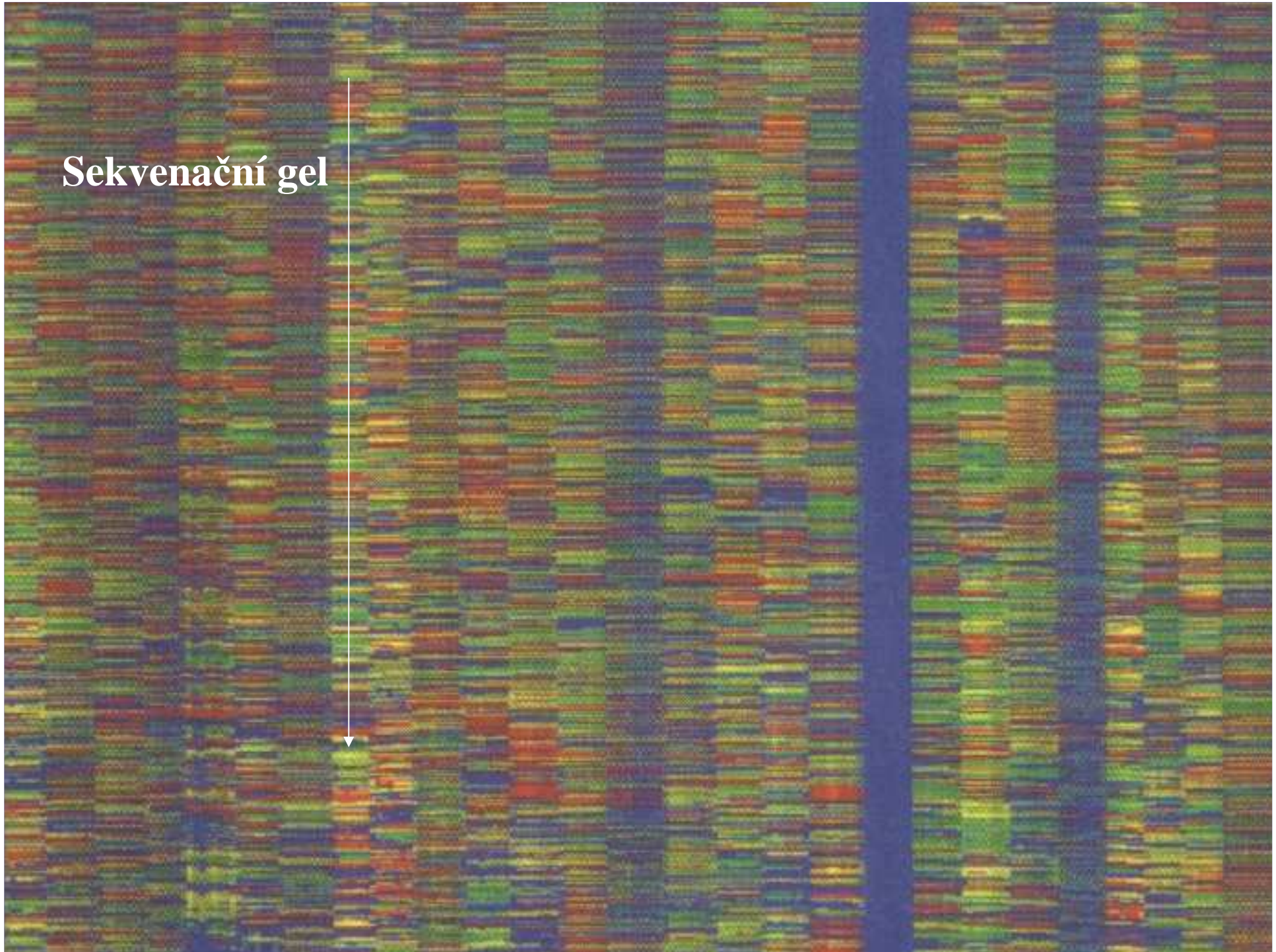
Sekvenace



Princip sekvenace



Sekvenační gel



Kompletace lidské genomové sekvence

International Human Genome Sequencing Consortium.

Finishing the euchromatic sequence of the human genome.

Nature **2004** Oct 21;431(7011):931-45.

„The current genome sequence (Build 35) contains **2.85** billion nucleotides interrupted by only **341** gaps.

It covers approximately **99%** of the euchromatic genome and is accurate to an error rate of approximately **1 event per 100,000** bases.

Human genome seems to encode only **20,000-25,000** protein-coding genes“

2.85 miliard nt a 341 neosekvencovaných oblastí.

1 chyba na 100 000 nt.

20 000-25 000 genů kódujících proteiny.

PHASE : INTERPRETATION
TWO

SEEMAN The Star-Ledger



Co lze nalézt v genomu?

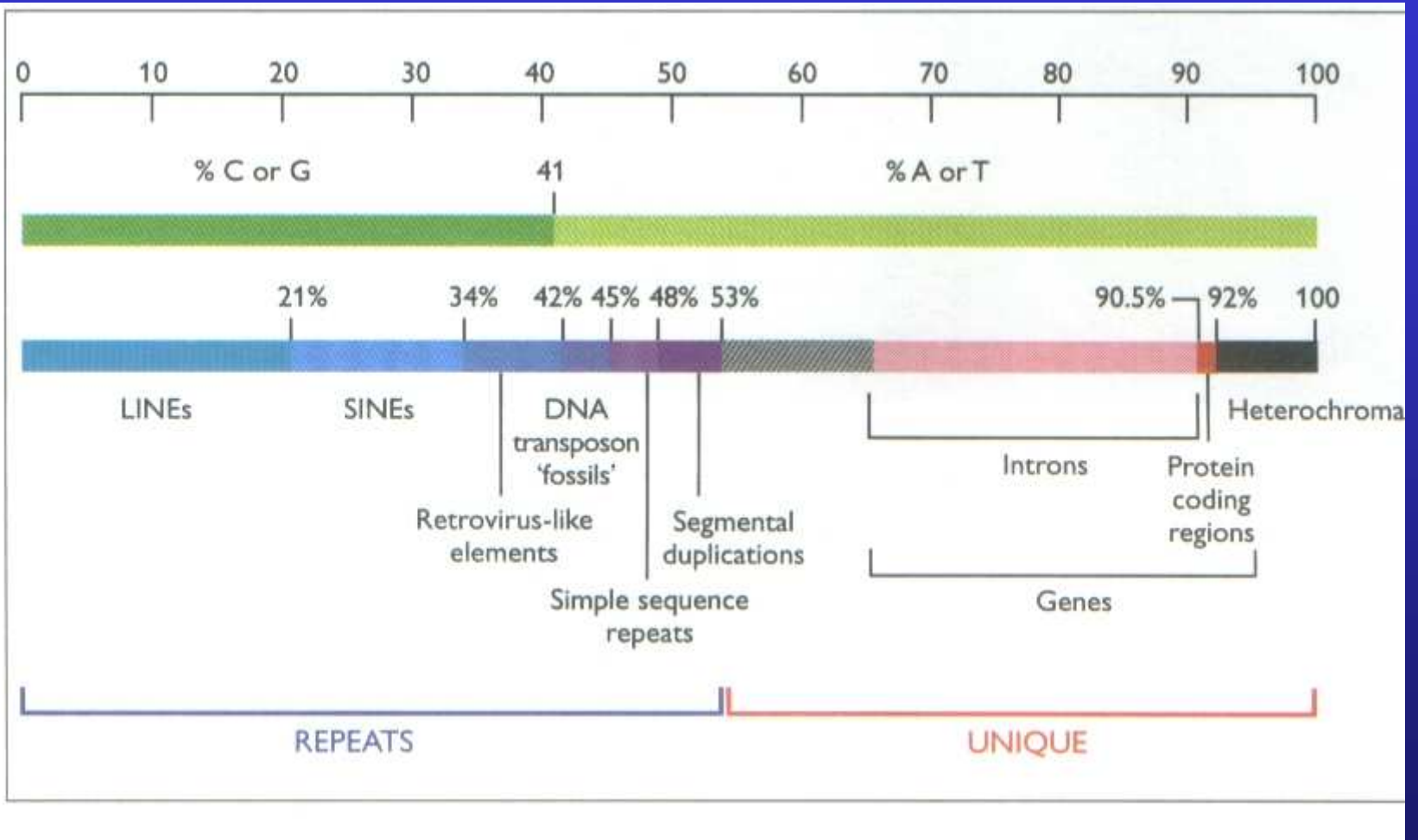
Geny (tj. protein kódující oblasti)

jen <2% genomu kóduje proteiny


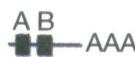




- geny pro nekódující RNA (rRNA, tRNA, miRNAs, atp.)
- strukturální sekvence (scaffold attachment regions)
- pseudogeny

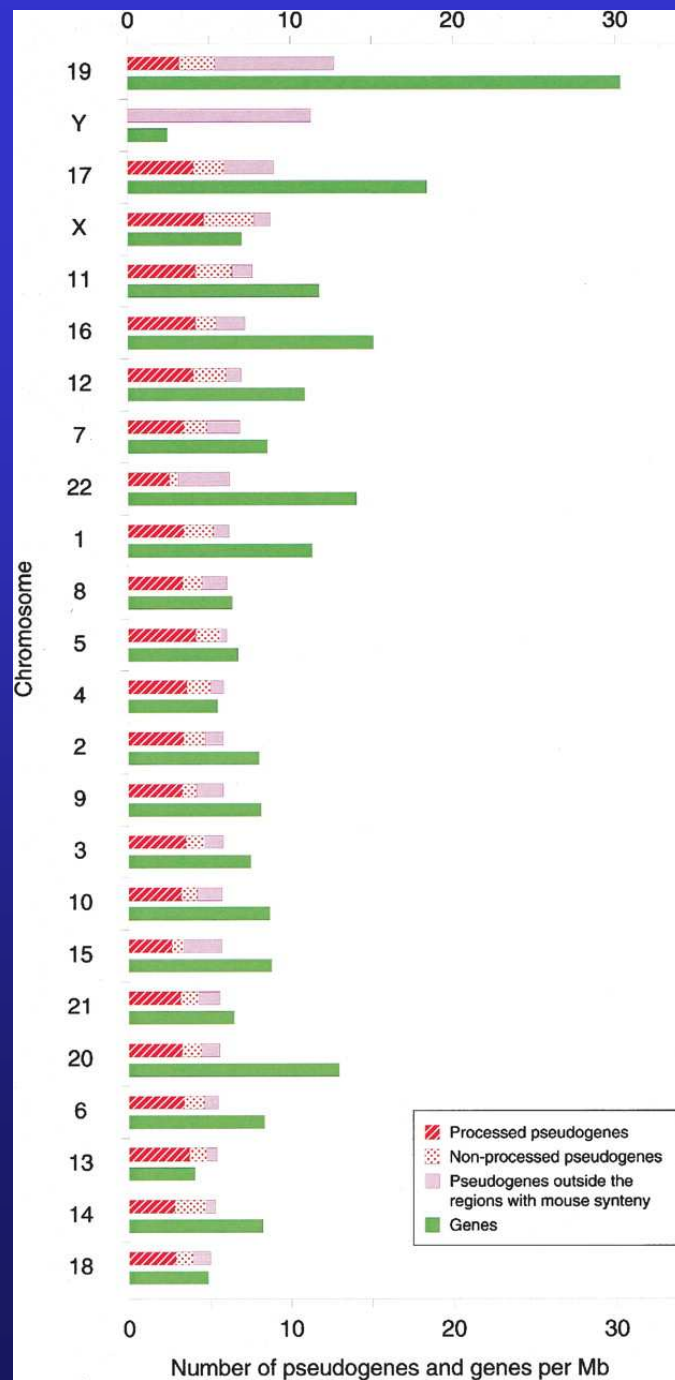
Regulační sekvence

- “junk” (zahrnující transposony, retroviry, atp.)
- 3 miliony konzervovaných nekódujících oblastí (4.7 % genomu)



Classes of interspersed repeat in the human genome

| | | | Length | Copy number | Fraction of genome |
|--------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|--------------------|
| LINEs | Autonomous |  | 6–8 kb | 850,000 | 21% |
| | Non-autonomous |  | 100–300 bp | | |
| Retrovirus-like elements | Autonomous |  | 6–11 kb | 450,000 | 8% |
| | Non-autonomous |  | 1.5–3 kb | | |
| DNA transposon fossils | Autonomous |  | 2–3 kb | 300,000 | 3% |
| | Non-autonomous |  | 80–3,000 bp | | |



Pseudogeny

- 70 % procesované pseudogeny (retrotransponované geny)
- 30 % neprocesované pseudogeny (duplikované geny)
- ~20,000

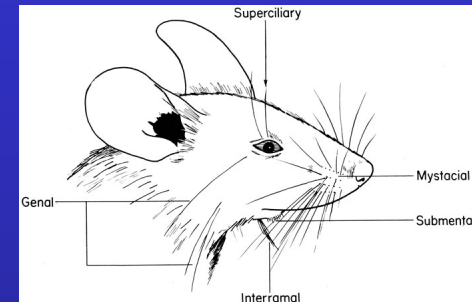
Torrents et al. Genome Res. 2003 13: 2559-67.

Mclean et al., 2011 Nature

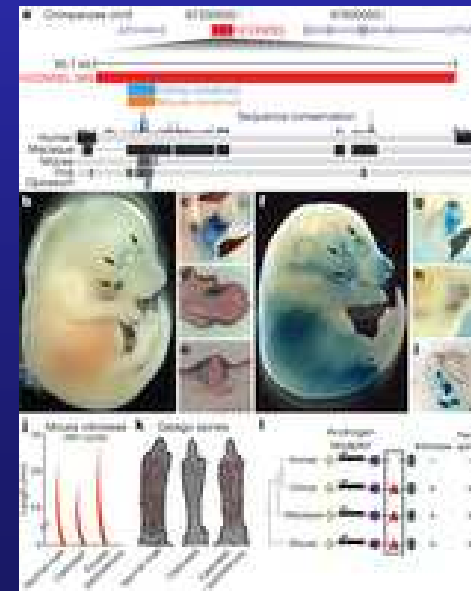
Bylo nalezeno 510 delecí (v regulačních oblastech)

Delece enhanceru specifického pro mozek
(subventricular zone enhancer), vedoucí k expanzi mozku

Delece enhanceru pro hmatové vousky a penilní spiny



**ztráta genetické informace
může vést k zásadnímu
evolučnímu vývoji !**



Shrnutí

- Variabilní distribuce řady parametrů (GC, CpG islands, repetitive)
- 21.000±1.000 protein-kódujících genů
- Proteom je mnohem komplexnější než u bezobratlých
- ~~Horizontální~~ transfer genů vs. ztráta genu u bezobratlých (113 genů připomíná geny bakteriální)
- 20.000-30.000 pseudogenů
- V genomu se vyskytuje asi 20 miliónů SNP

Jaké je využití znalosti genomu?

Aplikace znalostí lidského genomu

- **Geny podmiňující gen. choroby** – poziční klonování
 - rok 2000 – 1300 genů pro choroby s jednoduchou mendelovskou dědičností
 - rok 2010 – 2900 genů
 - Zbývá asi 1800
 - 1100 genů asociovaných s 165 častými chorobami (včetně chorob infekčních)
 - (např. IBD 70-100 genů)

Jaké je využití znalosti genomu?

Aplikace znalostí lidského genomu

➤ **Paralogní geny** (achromatopsie, CNGA3, CNGB3); (971 známých genů => 286 paralogních genů)



➤ **Cíle zásahu medikamentů** – recentní kompendium = 483 cílů, 18 nově identifikovaných; (Alzheimer's disease, β -amyloid is generated by processing APP by BACE; BACE2 in obligatory Down's syndrom region of chromosome 21)



➤ **Obecná biologie** – hořká chuť – nová rodina G-proteinových receptorů (TAS2R38, Kim et al. 2003)

Jaké jsou příbuzné genomy?

Sekvenace genomu šimpanze

Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium

Initial sequence of the chimpanzee genome and comparison with the human genome.

Nature 2005 Sep 1;437(7055):69-87.

Thirty-five million single-nucleotide changes, five million insertion/deletion events, and various chromosomal rearrangements.

98,6 % identity to human genome sequence

Differences in gene/exon structures

35 miliónů záměn nt, 5 miliónů inzercí, delecí a dalších změn

96% identita s lidskou genomovou sekvencí

Změny ve struktuře genů popř. exonů



Rozdíly mezi lidmi a dalšími primáty

Definitivní

HIV progrese v AIDS

Symptomatologie chřipky A

Komplikace u hepatitidy B/C

Malárie (*P. falciparum*)

Menopauza

Pravděpodobné

E. coli K99 gastroenteritida

Rozvoj m. Alzheimer

Koronární ateroskleróza

Karcinomy

Lidé

častá

středně těžká až závažná

středně těžké až závažné

citliví

obligátní

rezistentní

kompletní

častá

časté

Primáti

vzácná

lehká

lehké

rezistentní

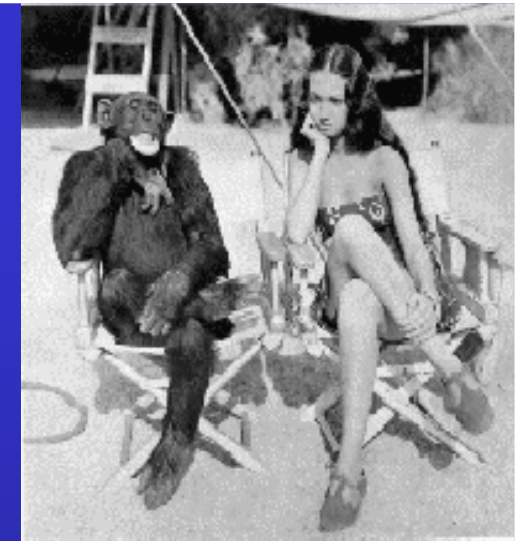
vzácná

sensitivní?

částečný

vzácná

vzácné



Genetické rozdíly mezi současným člověkem (Člověk moudrý, *Homo sapiens*) a vybranými organismy na celogenomové úrovni a odhadovaná evoluční vzdálenost od posledního společného předka

| Druh | Odhadovaná doba uplynulá od výskytu společného předka | Přibližná příbuznost na úrovni DNA |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Člověk moudrý (<i>Homo sapiens</i>), kterýkoliv jiný jedinec | | ~99,9 % |
| Člověk neandertálský (<i>Homo neandertalensis</i>) | 0,5 mil. let | ≈99,5 % |
| Šimpanz učenlivý (<i>Pan troglodytes</i>) | 6 mil. let | ~96 % |
| Makak rhesus (<i>Maccaca mulata</i>) | 25 mil. let | ~93 % |
| Potkan obecný (<i>Rattus norvegicus</i>) | 75 mil. let | ~40 % genomu je sekvenčně příbuzných (nikoliv shodných) |





Neandertálci

- Hominidé nejvíce příbuzní moderním lidem
- Objevili se asi před 500.000 lety
- Evropa and západní Asie
- Vyhyňuli před 30.000 lety

Území pravděpodobného rozšíření člověka neandertálského

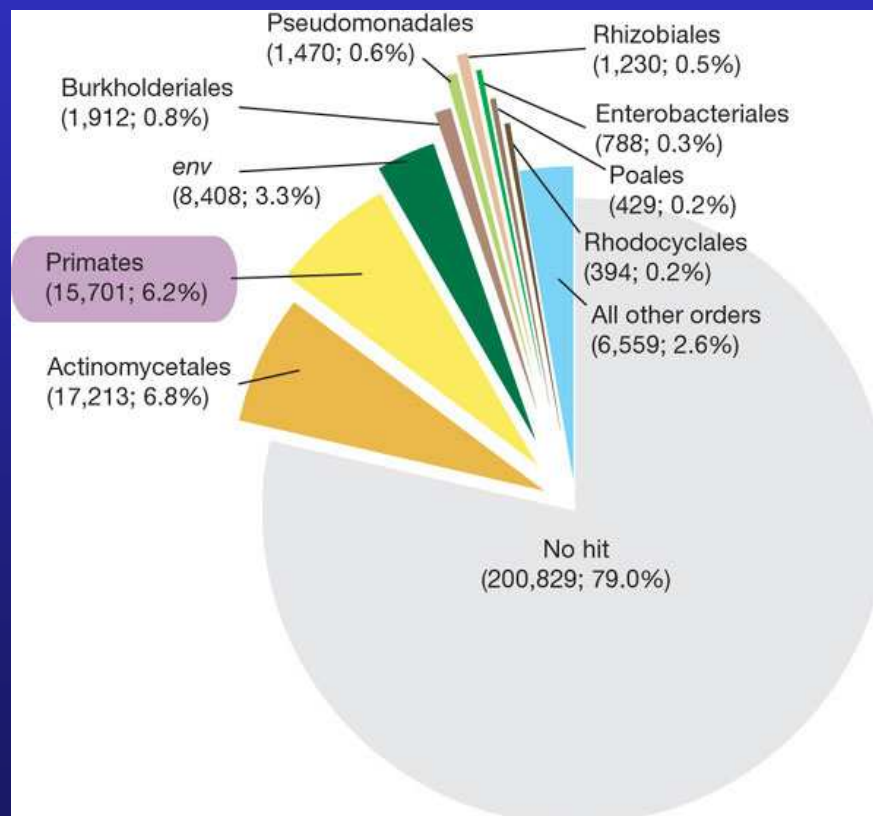
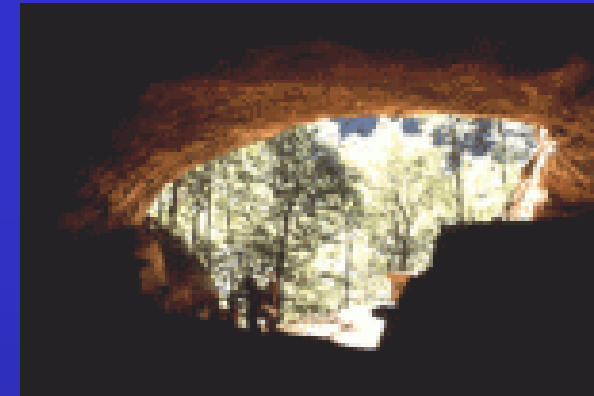


DNA



- Kost nalezena v roce 1980 v chorvatské jeskyni
- Radioizotopové datování:
 $38,310 \pm 2,130$ let

Kost Vi-80 (z jeskyně Vindija)



Genetická odlišnost:
0,5%

Neandertálci a lidé
dnešního typu se zřejmě
vůbec ~~nekřížili~~

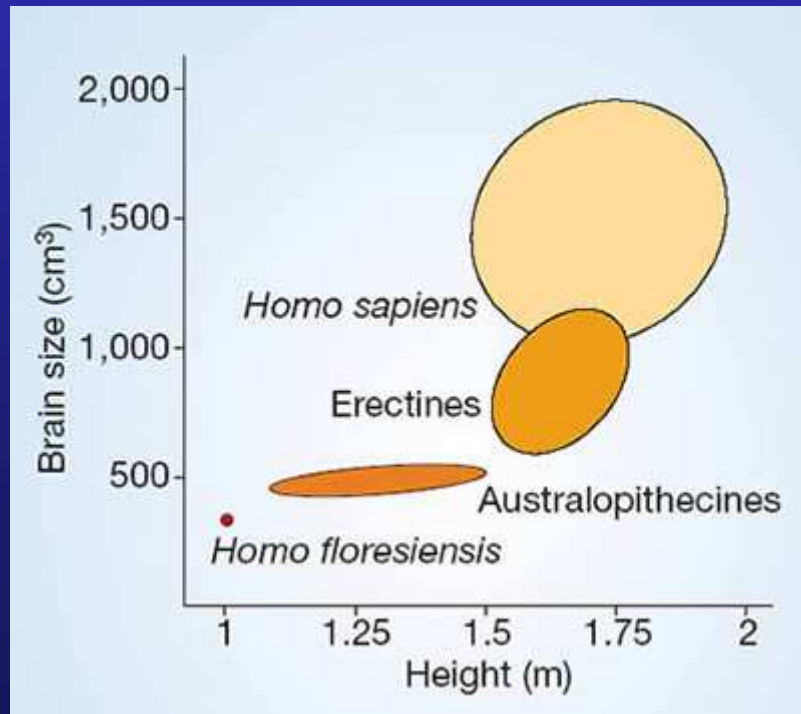
V naší DNA jsou stopy
po neandertálské DNA
(v mikrosatelitech) **1-4%**

Homo floresiensis

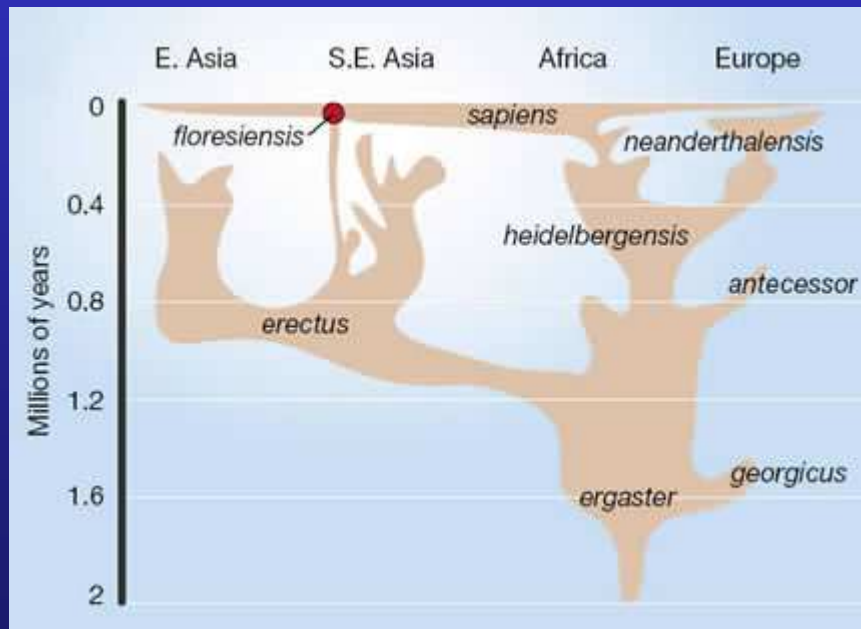
žil před 94.000 - 13.000 lety



Velikost mozku

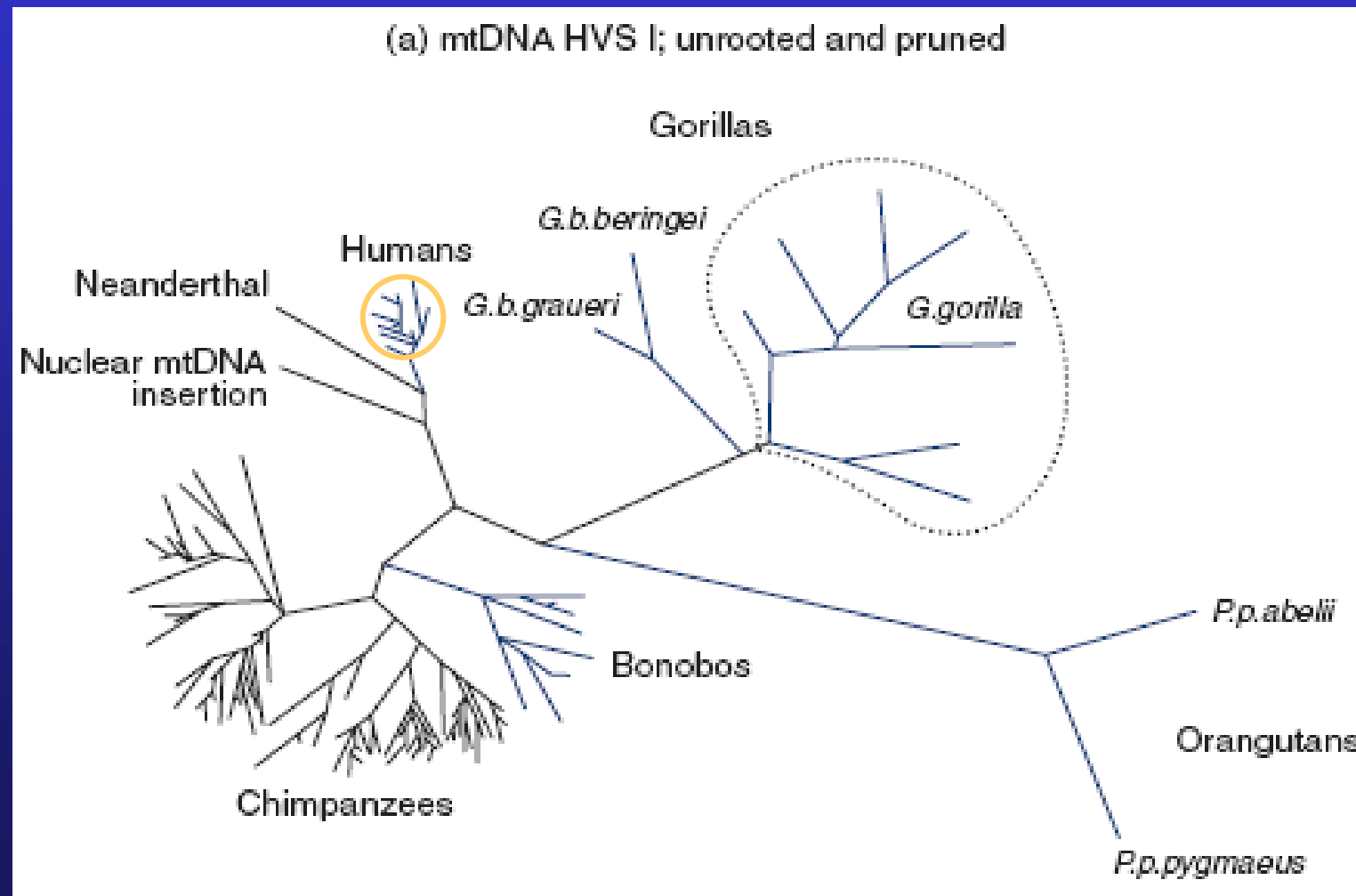


Homo floresiensis



H. floresiensis was part of the Asian dispersals of the descendants of *H. ergaster* and *H. erectus*.

Genetická diverzita současného člověka

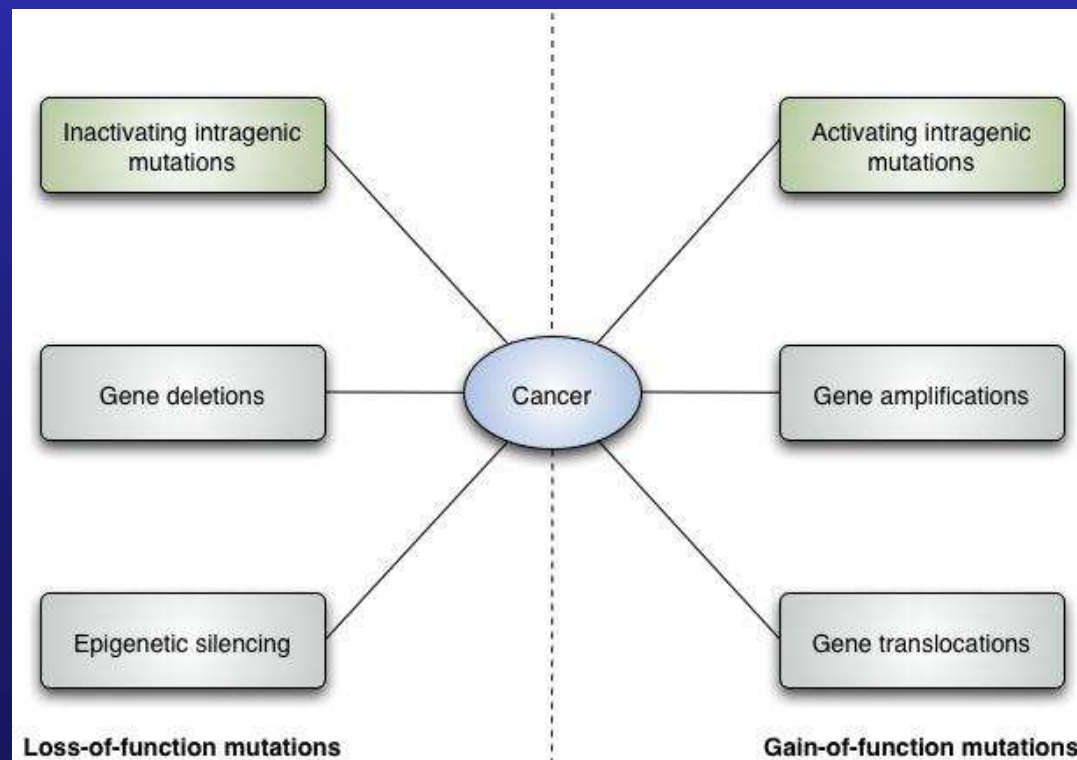


Které další projekty z HGP vycházejí?

The Cancer Genome Atlas (TCGA)

➤ Jde o vysokokapacitní sekvenaci (tj. sekvenaci téměř celého genomu) mnoha nádorových vzorků jednoho typu nádoru od mnoha různých pacientů.

➤ Tohle vše je plánováno pro mnoho typů nádorů. Jde tedy o jakýsi frontální útok na odhalení genetického pozadí nádorových onemocnění.



2000 – 80 genů

2010 – 240 genů

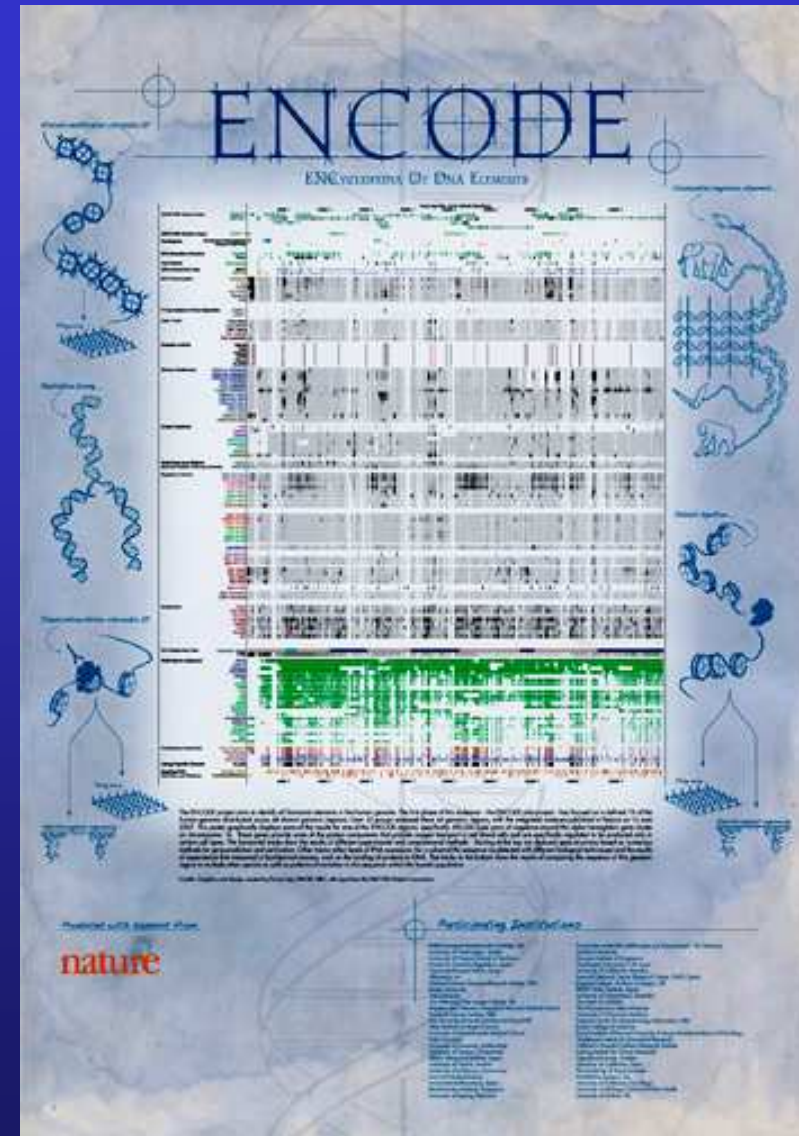
**Potřebujeme
sekvencovat cca 1 milion
genomů**

ENCODE

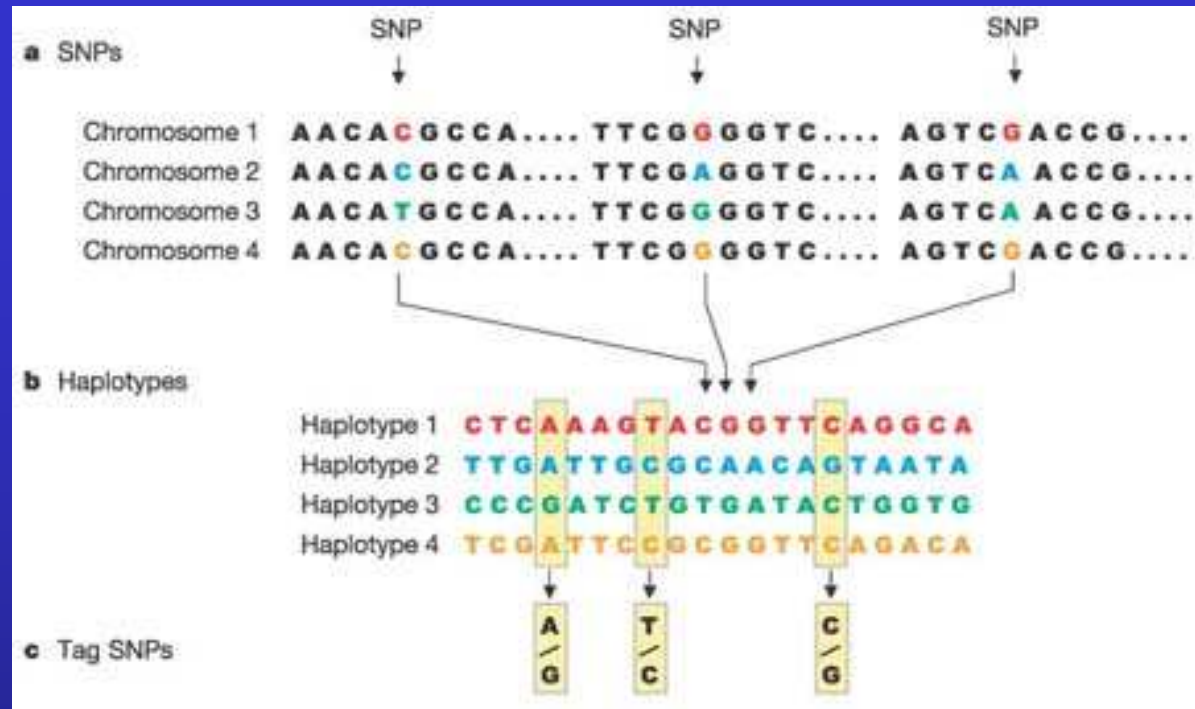
(Encyclopedia of DNA Elements)

➤ Transkripčně aktivní jsou také podstatné části genomu (molekuly DNA), o kterých se dosud soudilo, že jsou nefunkční a jsou pouhým „balastem“. Přitom tato DNA tvoří okolo 98 % veškeré lidské DNA.

➤ Znamená to tedy, že i když RNA kódovaná touto „nefunkční“ DNA není přepisována do bílkovin, tvoří se v takovém množství a na tak rozsáhlé části DNA, že nějakou její funkci lze oprávněně očekávat.



Projekt HapMap



- Vzorke DNA od z 269 lidí z Afriky, Japonska, Číny a USA
- Bylo identifikováno okolo 20 miliónů míst, ve kterých se lidé čtyř různých populací liší nejčastěji. (To přibližně odpovídá shodě 99,9 % mezi kterýmikoliv dvěma osobami.)
- Tato místa se označují jako SNP (jednonukleotidové polymorfismy).
- Platí přitom, že jednotlivé SNP se dědí po určitých blocích (haplotypech). Z toho vyplývá možnost definovat genom individuálního člověka jako kombinaci určitých haplotypů a pro zjištění genotypu konkrétní osoby tedy není třeba mapovat všech 10 miliónů jeho genomových míst, ale stačí genotypovat jen 300.000 – 600.000 klíčových SNP.



Projekt lidského mikrobiomu

Zdravé lidské tělo je osídleno mnoha různými symbiotickými mikroorganismy, a to na nejrozličnějších svých místech. Ačkoliv úhrnná hmotnost těchto mikroorganismů tvoří jen **1 – 2 % hmotnosti člověka**, počet buněk těchto symbiontů přesahuje počet lidských buněk nejméně **desetinásobně**. Odhaduje se, že jen v lidském střevě žije asi **tisíc bakteriálních druhů a asi sedm tisíc individuálních bakteriálních kmenů**. Toto společenství mikrobů se - mimo jiné - podílí na přeměně živin, syntéze vitaminů, metabolismu cizorodých látek (např. léčiv), na stimulaci obnovování střevního epitelu, stimulaci imunitního systému atp. Soubor všech těchto mikroorganismů žijících v lidech a na nich označujeme jako lidský **mikrobiom**.

Projekt lidského mikrobiomu

Studium nasální mikroflóry

Studium orální mikroflóry

Studium gastrointestinální mikroflóry

Studium kožní mikroflóry

Studium vaginální mikroflóry

Studium obezity (BMI ≥ 35 oproti BMI 18.5-25)

Mají odlišní jedinci stejný mikrobiom?

Existuje vztah mezi mikrobiomem a lidským zdravím?

Bakterií je v lidském těle asi 10x víc než eukaryotických buněk

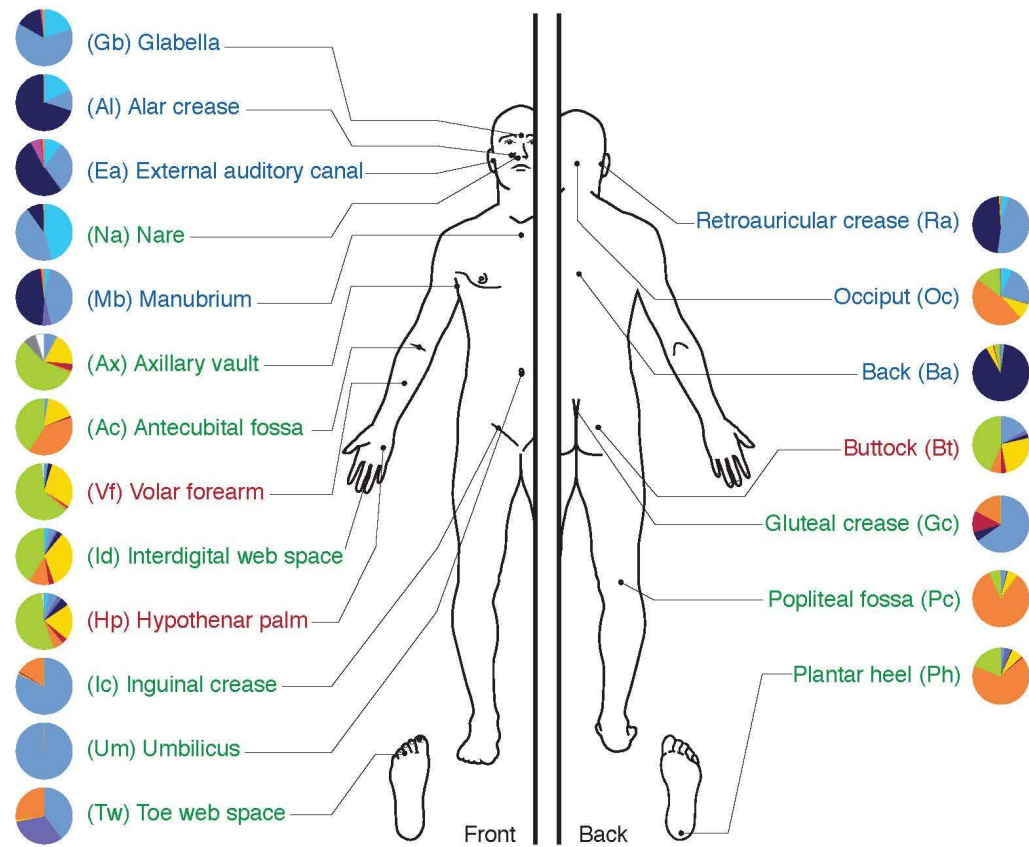
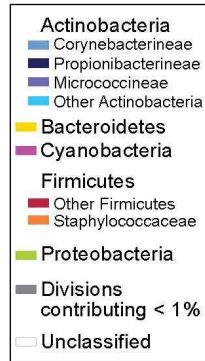
Kultivovat dokážeme asi méně než 1 % bakterií



Seznam chorob a příznaků, u kterých je předběžně uvažováno o podílu lidského mikrobiomu na jejich vývoji

| Orgánová soustava | choroba/příznak |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>kůže</i> | lupenka (psoriasis) akné atopická dermatitida |
| <i>trávicí trakt</i> | obezita Crohnova choroba jícnový adenocarcinom nekrotizující enterokolitida ulcerózní kolitida syndrom dráždivého tračníku |
| <i>urogenitální trakt</i> | bakteriální vaginóza sexuálně přenosné choroby |
| <i>kombinace orgánových systémů</i> | imunodeficience horečnaté stavy |

Studium kožní mikroflóry





Hlavními záměry projektu lidského mikrobiomu je zjistit:

- nakolik je lidská mikroflóra **stabilní** a proměnná v čase (např. v průběhu dne a v průběhu celého individuálního života jedince)
- nakolik jsou si vzájemně **podobné** mikrobiomy u členů rodiny eventuálně u členů určitého lidského společenstva a nakolik se tyto mikrobiomy liší od mikrobiomů pocházejících z jiných lidských společenství
- zda lze definovat **základní** mikrobiom společný všem lidem, jak je získáván a přenášen
- co ovlivňuje genetickou **diverzitu** mikrobiomu a jak se mění mikrobiom za různých fyziologických a patologických podmínek



“We think it has something to do with your genome.”

Sylabus: historie projektu sekvenace lidského genomu; počet genů; repetitivní sekvence; velikost lidského genomu; velikost genomů příbuzných genomu lidskému; jednonukleotidové polymorfismy; mobilní genetické elementy; horizontální transfer; kapilární sekvenace DNA; mitochondriální DNA; geny pro RNA