

Genetika pro farmaceuty

Lidský genom, genomika a farmacie

1

Geny a medicína

1. Úloha genomu ve vzniku nemocí: 0.6% VCHA, 8% Mendel DO, 90% Multifakt, 1.4% jiný než genetický problém
2. Využití poznatků genetiky v diagnostice, terapii, prevenci a profylaxi nemocí

Nemoc jako reakce organismu na patogenní noxu

je ovlivněná charakterem noxy, prostředím a aktuálním stavem organismu a jeho genetickým založením

2

Pro farmacii

„Molecular biology is teaching us that many, if not all diseases have a genetic basis. To understand the pathways and the genetic programs that cause disease or that dispose an individual for disease must be central to drug research“.

Jürgen Drews: Strategic trends in the drug industry, Drug Discovery Today 8, 2003: 411-420.

3

Od genů ke genomu, od genetiky ke genomice: zmatení pojmů

➤ Genetika

➤ Genomika

4

Historie vědy a genetiky

Období redukcionismu



Období holistické

„Celek je víc než souhrn jeho částí.“

Aristoteles, *Metafyzika*



Jan Smuts, *Holism and Evolution*, 1926

5

Genomika a holistický přístup: Genom je víc než souhrn genů

```
1atgtgccgc cgcggccct cctctcttg gcatctcgg tctctctaa ccaactggac
61 caactcagtt tggccaaggaa cctcccaca gccacaccag gcccaggaat
gtccagtcg 121 ctcaaccact cccaaaacct gctgaggacc gtcagcaaca
cgttcagaa ggccaggcaa 181 accctagaat tctactctg cactctgaa
gagatcgtc atgaggatat cacaaaagac 241 aagagcagca cgtggcgcg
ctgcctccc ctggaactcg ccccaacga gactgcctg 301 gcttcagag
agatcttct cataactaat gggagtgcc tgacccccc aaaggcctct 361
tctatgta cgtctgcct tagcagcgc atgaggact tgaagtga ccagtgag
421 tcaaggcca tgaatgcaa gctgtgata gatctcaga ggcagatct
totgatgag 481 aacatgctg cagcattga caagctgat caggccctga
acttcaacag tgaagactg 541 ccacaaaag cctccctga aggactgga
tttataaaa claaagtcga gctctgcat 601 ctctctatg ccttcagaat
ccgcgcagt accatcaaca ggalgatgg clatctaat 661 gctcttaa
```



6

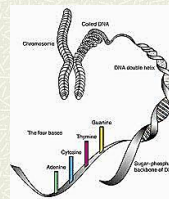
Genom člověka vs. genom patogenů

Eukaryotní vs. prokaryotní genom

- ✓ Rozdíly ve velikosti: 10^9 vs. 10^3 bp
- ✓ Rozdíly ve struktuře na buněčné úrovni: *chromozomy vs. nukleoid*
- ✓ Rozdíly ve struktuře na molekulární úrovni: *repetitivní sekvence, struktura genů a regulace jejich exprese*
- ✓ Rozdíly v mutační rychlosti: *DNA vs. RNA*

7

LIDSKÝ GENOM



- > 1m DNA
- 24 chromosomů, mtDNA
- > 3,100,000,000 bp
- 20,000–25,000 protein kódujících genů (< 2% genomu)
- > 5 MG SNPs
- „Junk“ DNA: RNA, repeticce, ??

8

Anotace genomů

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Genomes/>

- Období, kdy jsou známy kompletní sekvenční genomů významných organismů (lidský genom 2001)
- Strukturní a funkční anotace genomu

9

Genom jako funkční celek

- ✓ Genové dráhy
- ✓ Interakce genů a genových drah
- ✓ Regulace genové exprese
- ✓ Genom jako jednotka evoluce
- ✓ Význam: genetika komplexních znaků

10

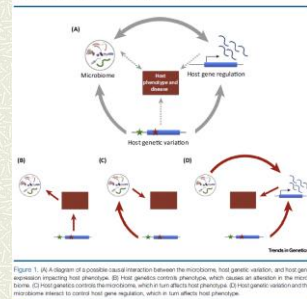
Nejen genom: mikrobiom

- The Human Microbiome project – HMP (2007)
- 10^{14} mikrobů vs. 10^{13} buněk
- 10^6 genů vs. 22.000 genů
- Individuálně specifický

11

Nejen genom: mikrobiom

Schematic of Causal Host-Microbiome Interactions



12

Mikrobiom a precision medicine



13

Lidský genom na buněčné úrovni

- ✓ Lidské chromozomy
- ✓ Identifikace lidských chromozomů
- ✓ Chromozomální změny jako příčiny nemocí
- ✓ Cytogenetická diagnostika v praxi

14

Lidský genom na molekulární úrovni

- ✓ Typy genů a jejich funkce
- ✓ Polymorfismus lidského genomu
- ✓ Využití

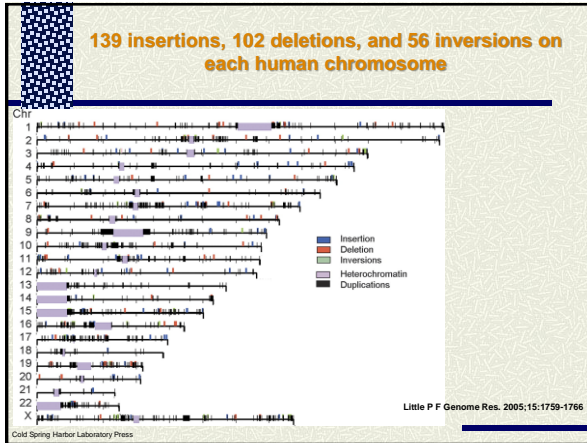
15

Typy genů v lidském genomu a jejich funkce

Gen jako jednotka genetické informace

- ✓ Geny kódující proteiny: *funkce strukturální a enzymatická*
- ✓ Geny kódující různé typy RNA: *funkce strukturální, informační a regulační*
- ✓ Geny zvláštní struktury: *speciální funkce, např. imunoglobulinové a TCR geny*

16



21

Repetitivní sekvence a jejich polymorfismus

Mikrosatelity (STR)

cgcgcggtcctcctctgtggc**acacacacaca**catcctggtcctcctaaaccacctgga
 cgcgcggtcctcctctgtggc**acacacacaca**catcctggtcctcctaaaccacctgga

Copy number variants (CNV)

>1 kb – 1Mgb

22

Praktický význam v biomedicíně

Genomika jako studium struktury a funkce genomu

23

GENOMIKA A PROTEOMIKA

Systematická a komplexní analýza genomu a proteomu

24

Genomika

- Strukturní: *DNA, chromozomy*
- Funkční: *RNA, genová exprese*
- Komparativní: *srovnávací (druhy)*