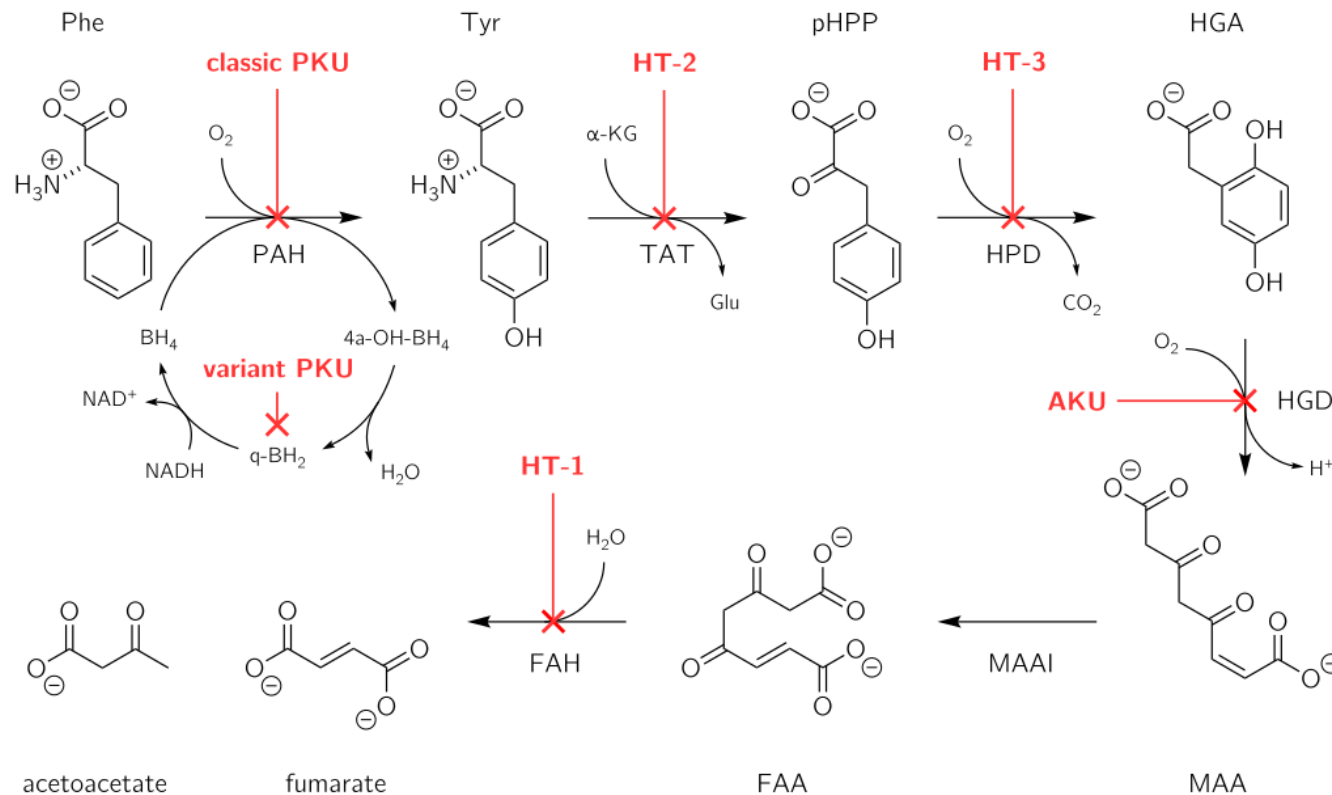




# GEN, IDENTIFIKACE GENU, GENETIKA KVALITATIVNÍCH A KOMPLEXNÍCH ZNAKŮ A METODY JEJICH ANALÝZY

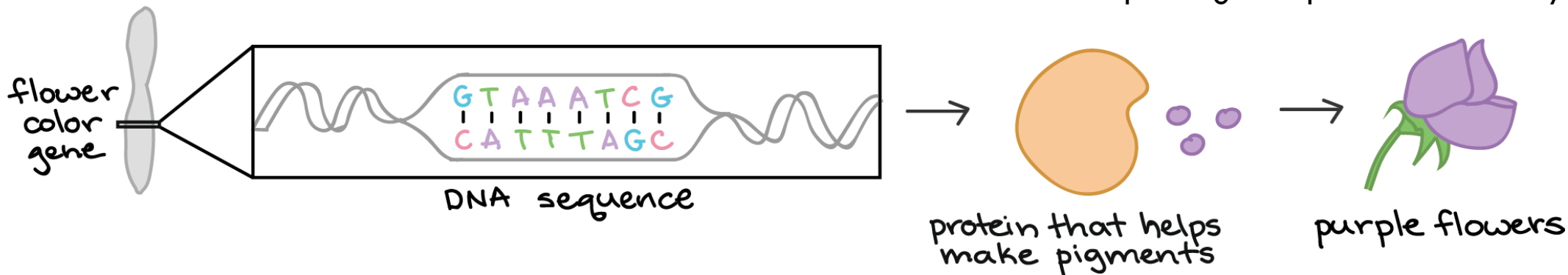
Marie Klumplerová

# VÝVOJ POJETÍ DEFINICE GENU



Beadle a Tatum – jeden gen = jeden enzym

Archibald Garrod – jeden gen = jeden metabolický blok



Mendel – jeden gen = jeden znak, gen = jednotkový faktor

# GEN

Sekvence DNA (RNA), která kóduje genový produkt: RNA nebo polypeptid

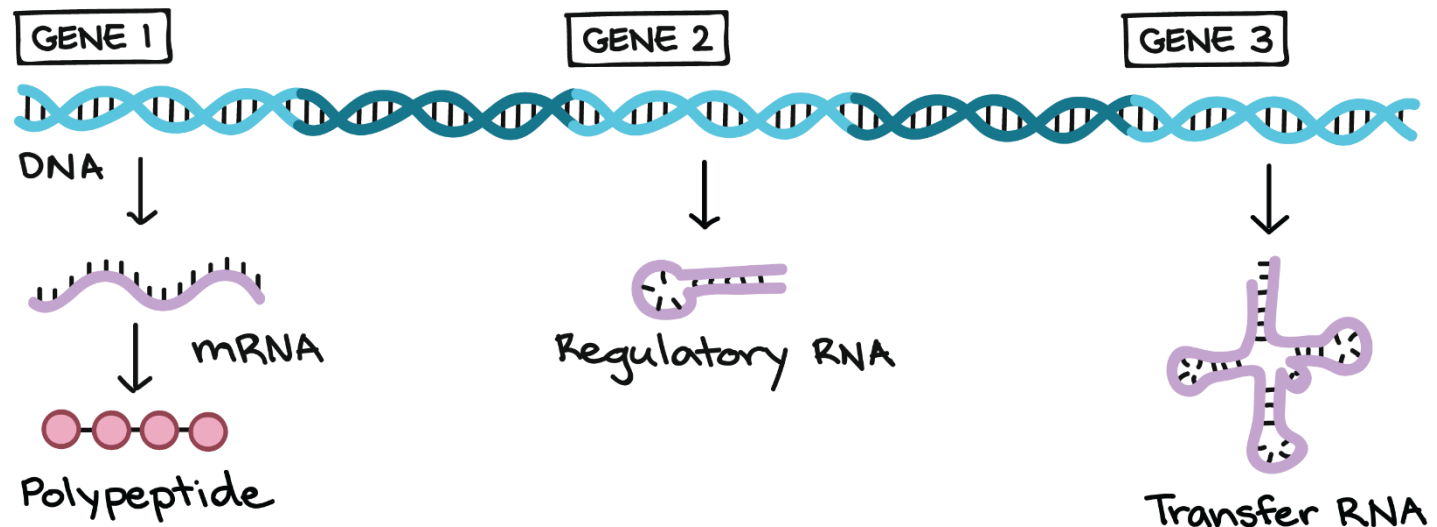
Strukturní geny

Geny pro RNA

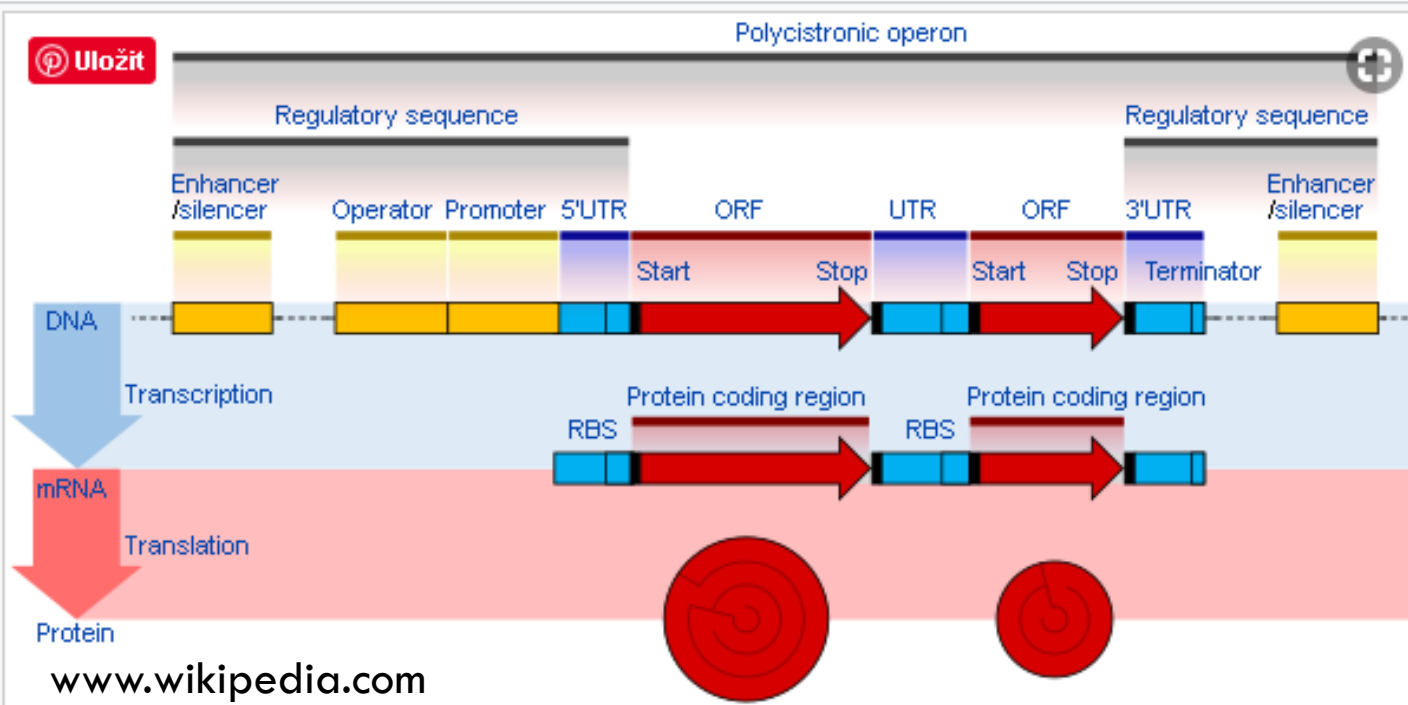
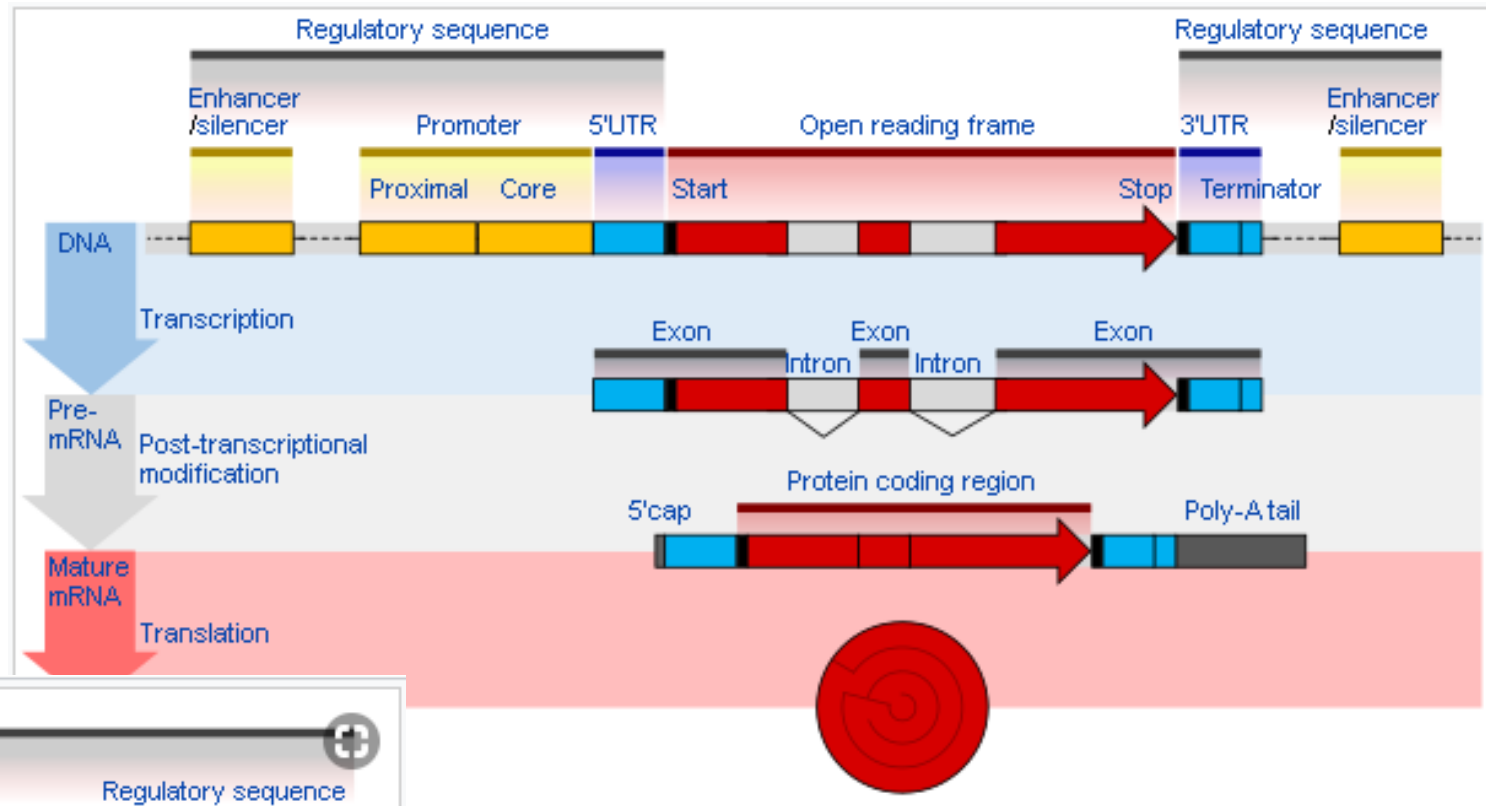
Regulační geny

Geny jiné struktury

Pseudogeny



# STRUKTURA GENU



## EUKARYOTA

Regulace transkripce

Transkripční faktory

Regulace translace

5' UTR, 3' UTR

siRNA, miRNA

## PROKARYOTA

Operon

Regulace transkripce

Konstitutivní geny

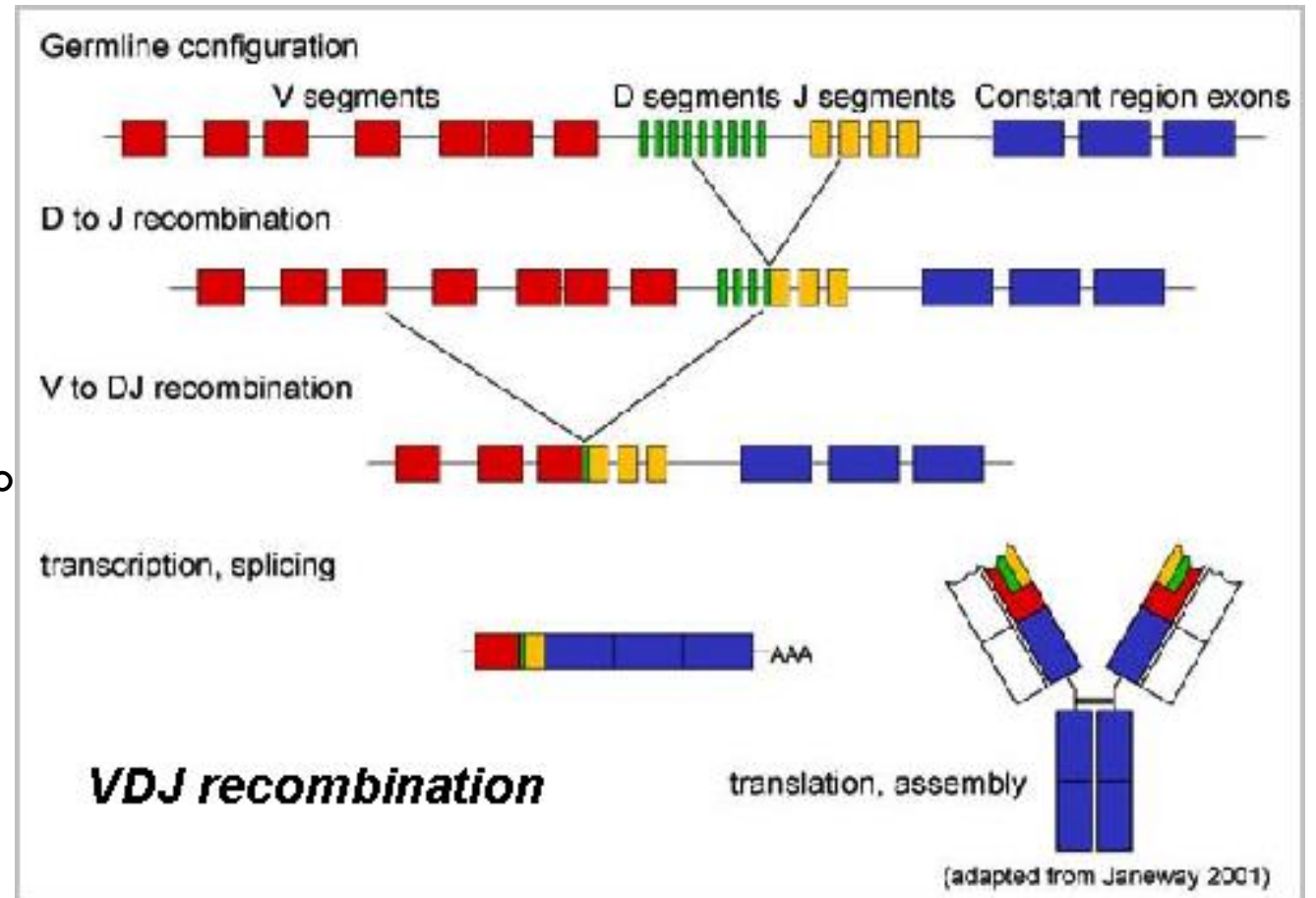
Inducibilní geny

Represibilní geny

# GENY JINÉ STRUKTURY

1) Různé varianty sestřihu a využití různých exonů:  
Takový gen je sekvence DNA,  
která je jednotkou transkripce a kóduje sadu blízce  
příbuzných polypeptidů

2) Genové segmenty,  
které se použijí pro tvorbu genů protilátek a T buněčného  
receptoru  
specifická skupina, jiná organizace



# ZÁKLADNÍ TERMINOLOGIE

## ALELA

Konkrétní sekvence nukleové kyseliny lišící se v sekvenci nukleotidů od jiné alely téhož genu

## GENOTYP

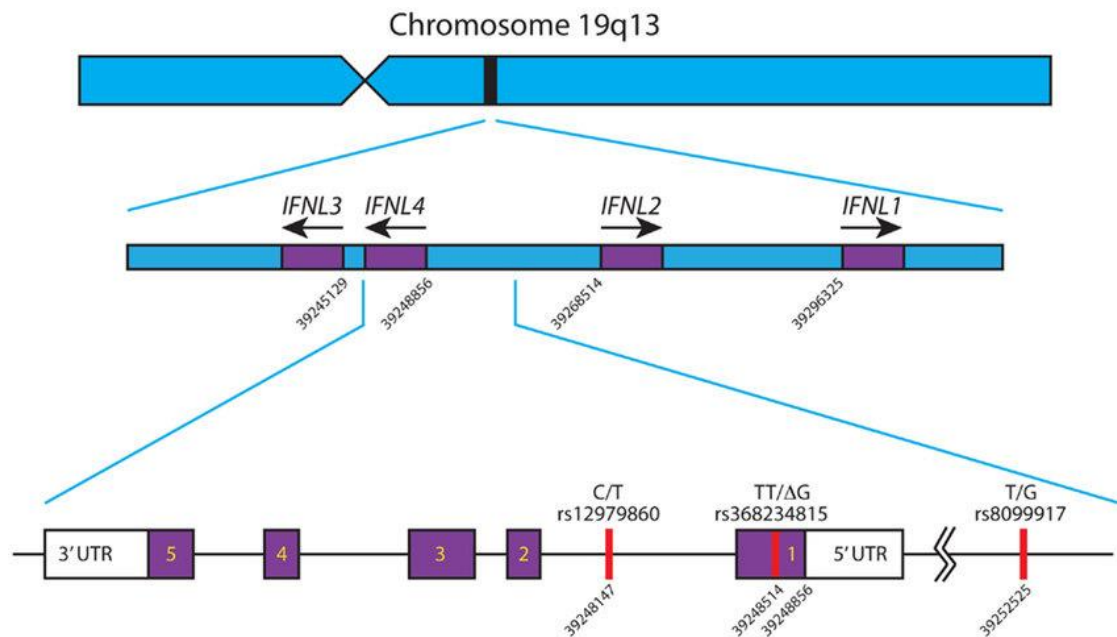
soubor alel organismu

Homozygot x heterozygot

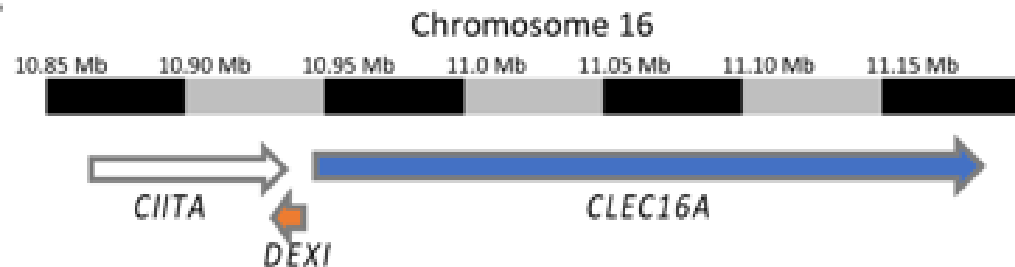
## ALELICKÉ INTERAKCE

Dominance (recesivita) x kodominance x neúplná dominance

# LOKUS A VAZBA GENŮ



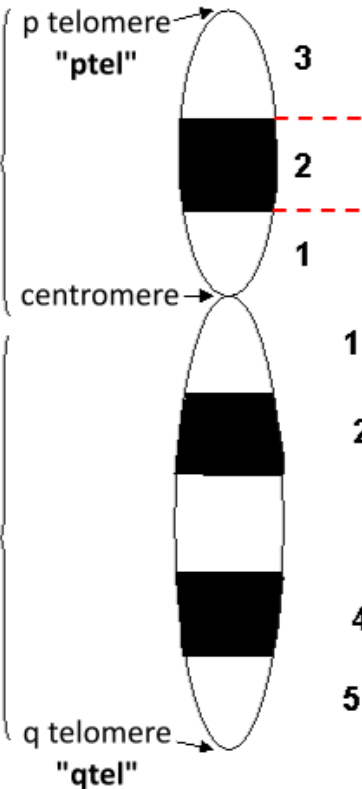
A



Chromosome 3:

p-arm  
"petit"

q-arm  
"queue"



This region of the chromosome is called **3p22**

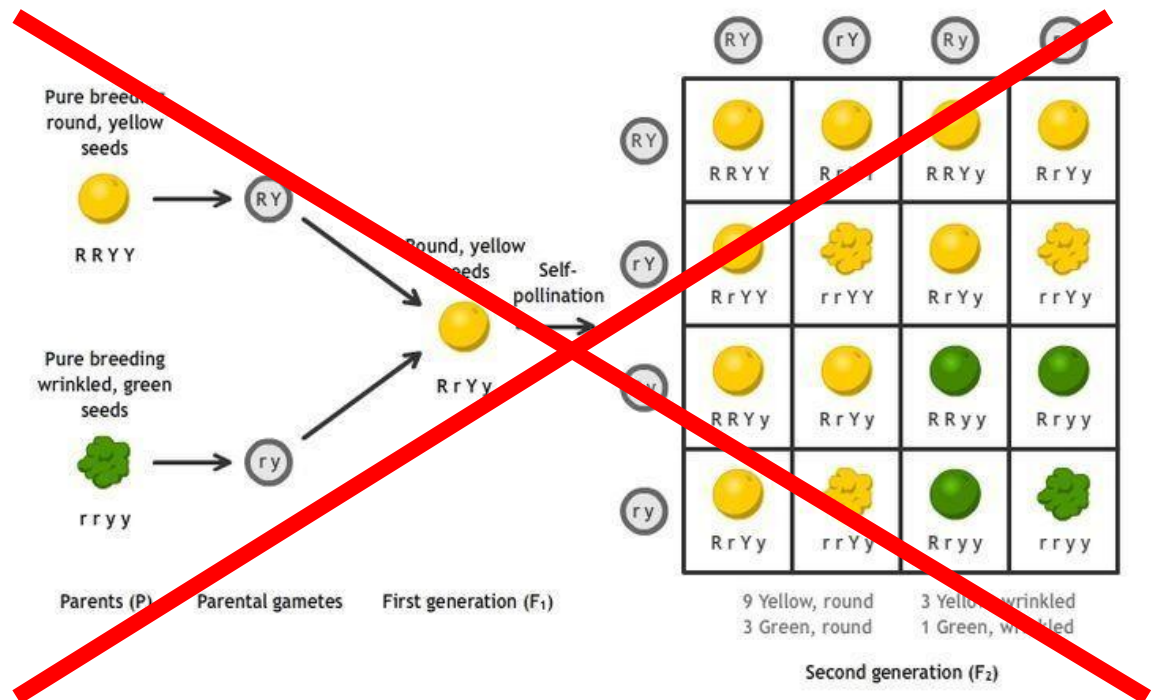
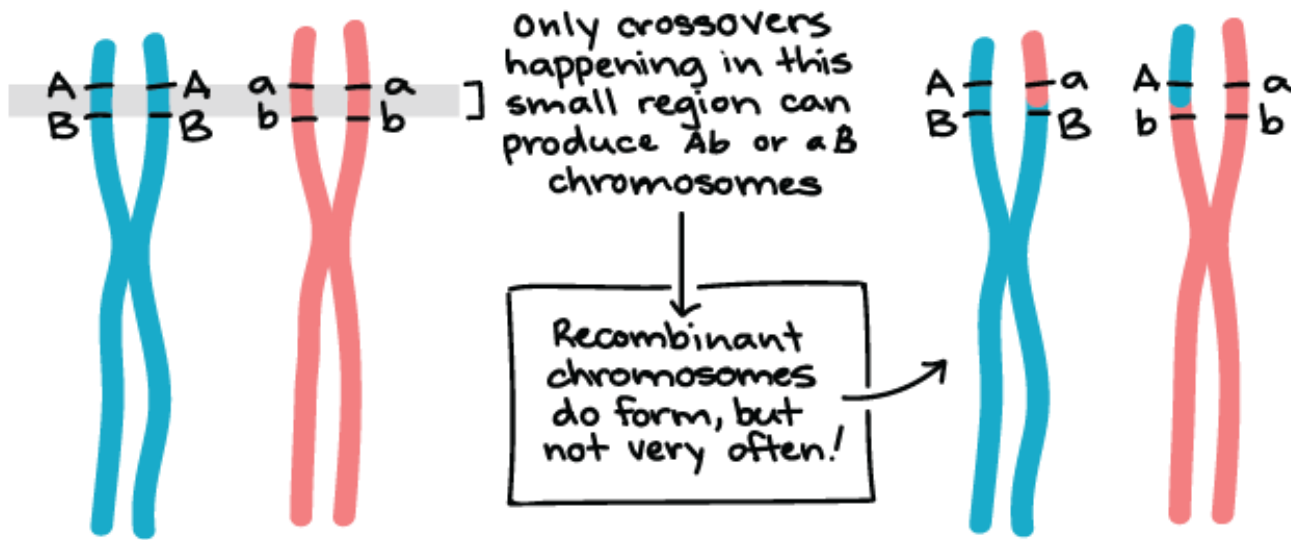
This region of the chromosome is called **3p22.1**

This region of the chromosome is called **3p21**

B

Gene	Location on Chromosome 16
<i>CLEC16A</i>	10,944,488-11,182,189
<i>DEXI</i>	10,928,891-10,942,131
<i>CIITA</i>	10,877,198-10,936,388

# LOKUS A VAZBA GENŮ





# MAPOVÁNÍ GENOMU

Genetická mapa

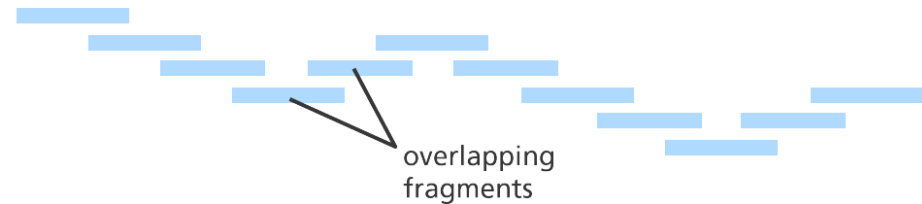
Fyzická mapa



Genetic mapping



Physical mapping



# KVALITATIVNÍ X KVANTITATIVNÍ ZNAK

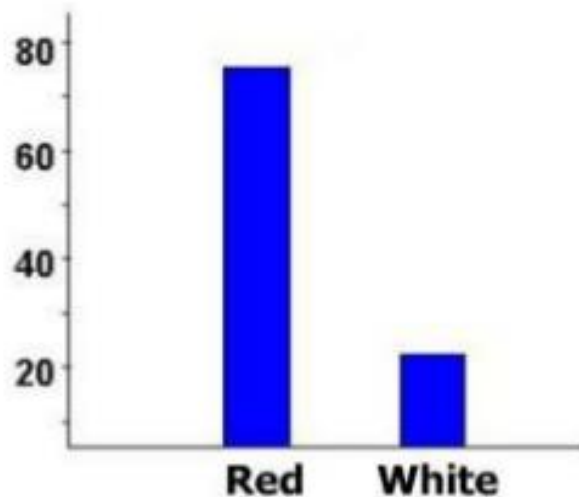
Majorgeny

Minorgeny

**Qualitative**

---

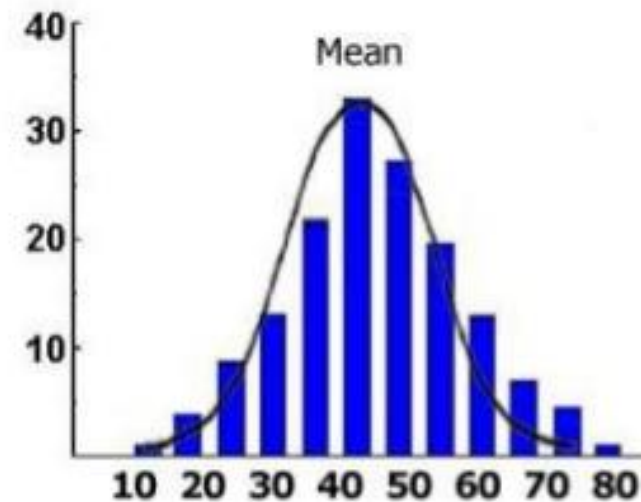
**Discontinuous variation**



**Quantitative**

---

**Continuous variation**



# KVALITATIVNÍ ZNAKY

Znak je dán jedním nebo několika málo geny (majorgeny)

Dědí se mendelisticky: Autosomální x gonosomální dědičnost

Znaky mají diskrétní, diskontinuitní charakter

GENOKOPIE – genetická heterogenita a mikroheterogenita

Komplikace - PENETRANCE A EXPRESIVITA

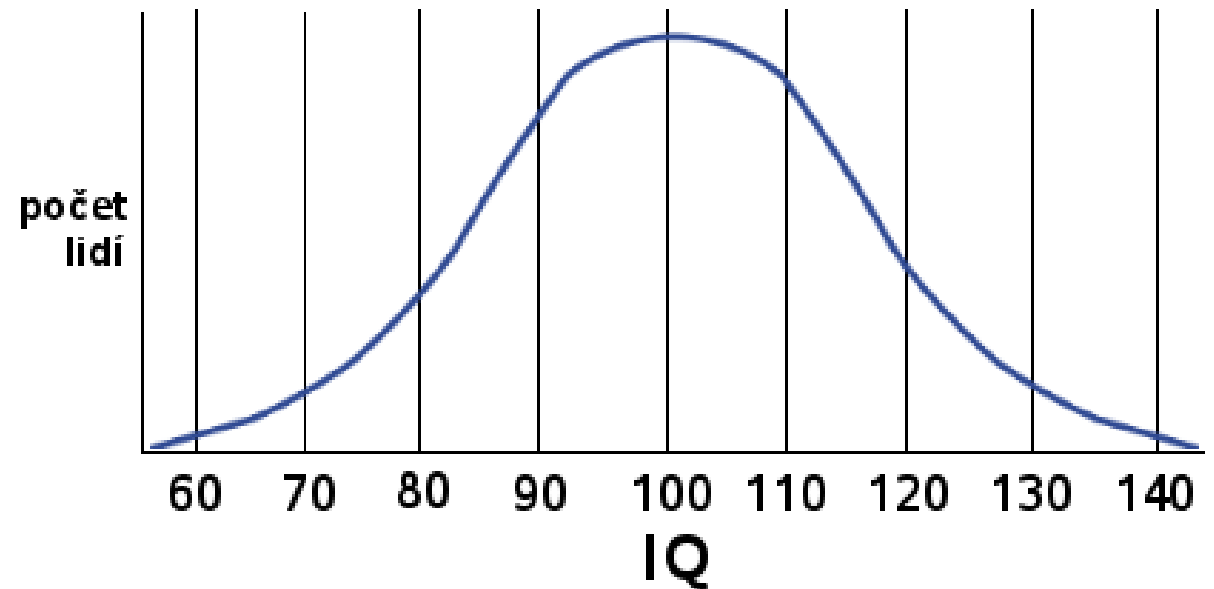
# KVANTITATIVNÍ ZNAK

Komplikované působení desítek až stovek genů (minorgeny) pod vlivem faktorů prostředí

Prostředí: klima, výživa, stres, životní styl, infekce, medikace, toxické látky ...

Znaky mají kontinuální charakter

Výška, váha, IQ, krevní tlak

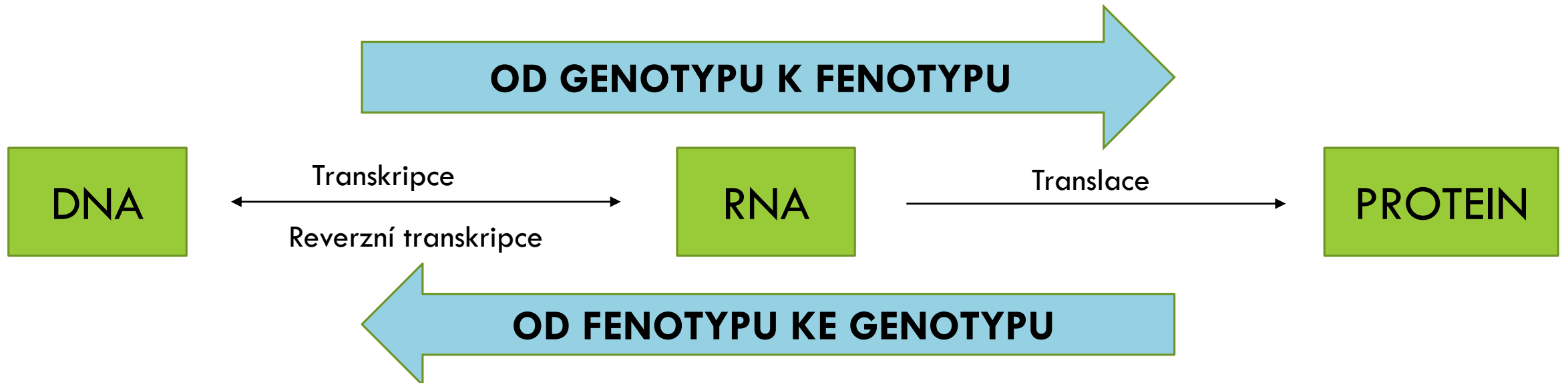


# IDENTIFIKACE GENU

**Experimentální křížení** (in vivo) – od fenotypu ke genotypu

**Molekulární analýza** (in vitro) – PCR, RT-PCR, umlčování genů, knock-out – od genotypu k fenotypu

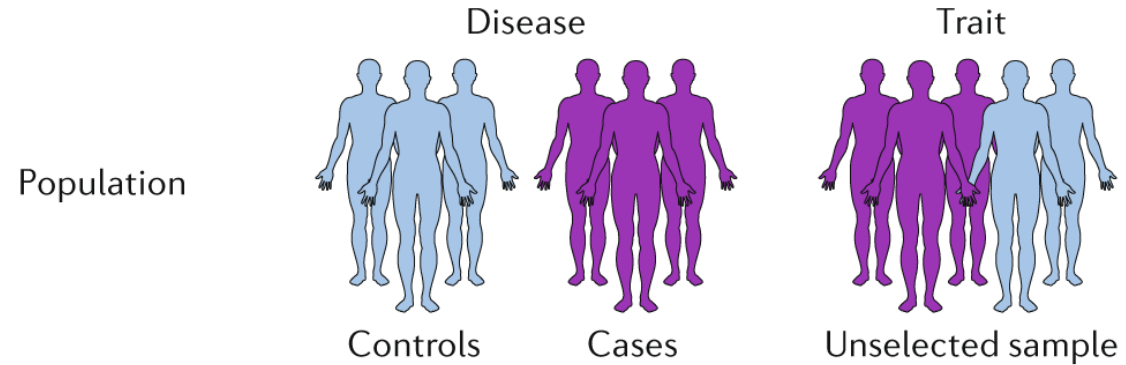
**Počítačová analýza** (in silico)



# MOLEKULÁRNÍ DISEKCE KOMPLEXNÍHO ZNAKU

1. Fenotypizace
2. Genome-wide association study (GWAS)
3. Analýza genové exprese: RNA, proteiny
4. Analýza drah (pathway analysis)

# FENOTYPIZACE



Přesná definice studovaného znaku/onemocnění

Vytvoření dvou skupin extrémních genotypů: nemocní x zdraví

Předpoklad = rozložení je nenáhodné = rozdílné genetické založení znaku

Pozor FENOKOPIE

# GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDY

Princip: identifikace markerů ve vazbě k dosud neznámým významným genům

Markery: mikrosatelity, SNP

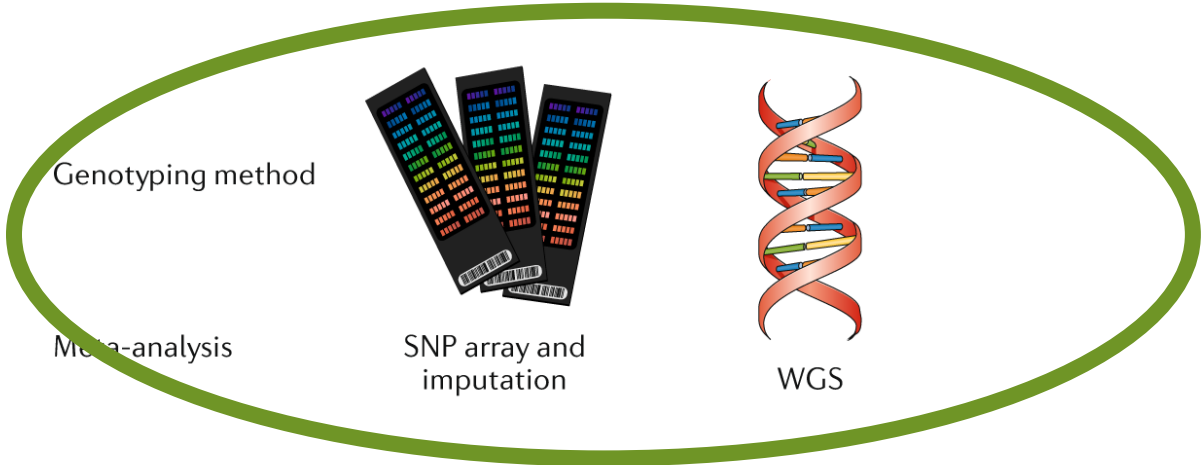
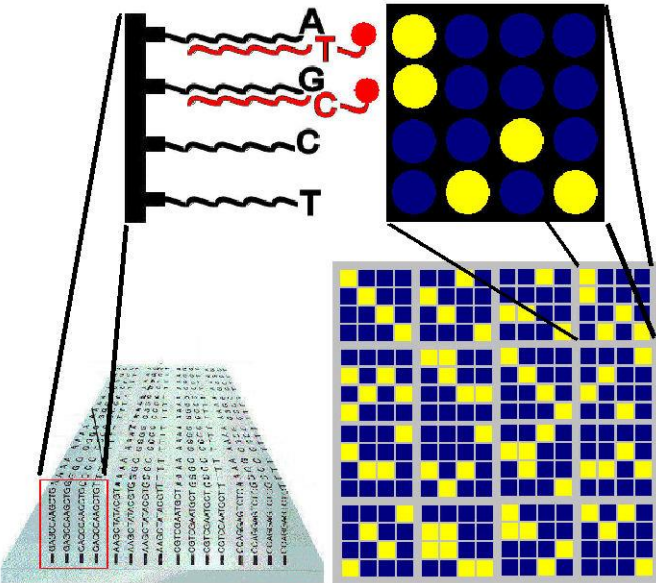
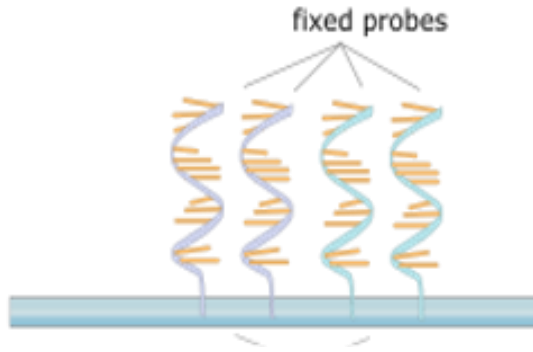
Postup: srovnání skupin extrémních fenotypů

Výsledky: kandidátní chromosomální oblasti

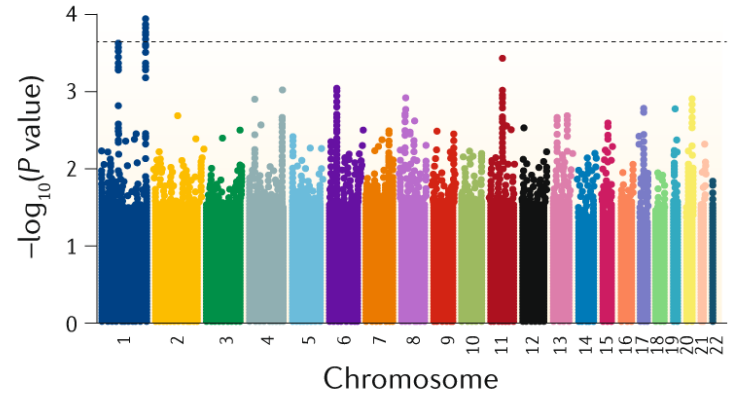
Další postup: mapování oblasti, kandidátní geny



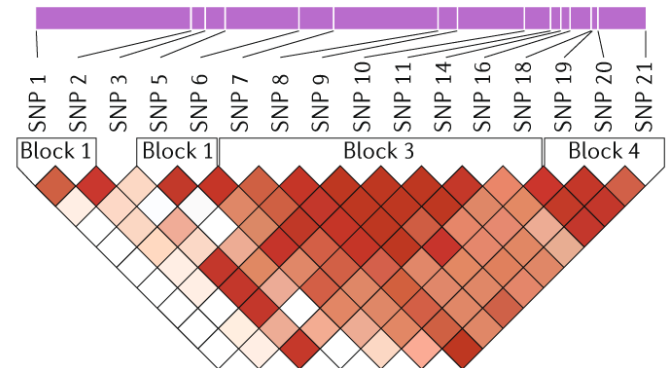
markery



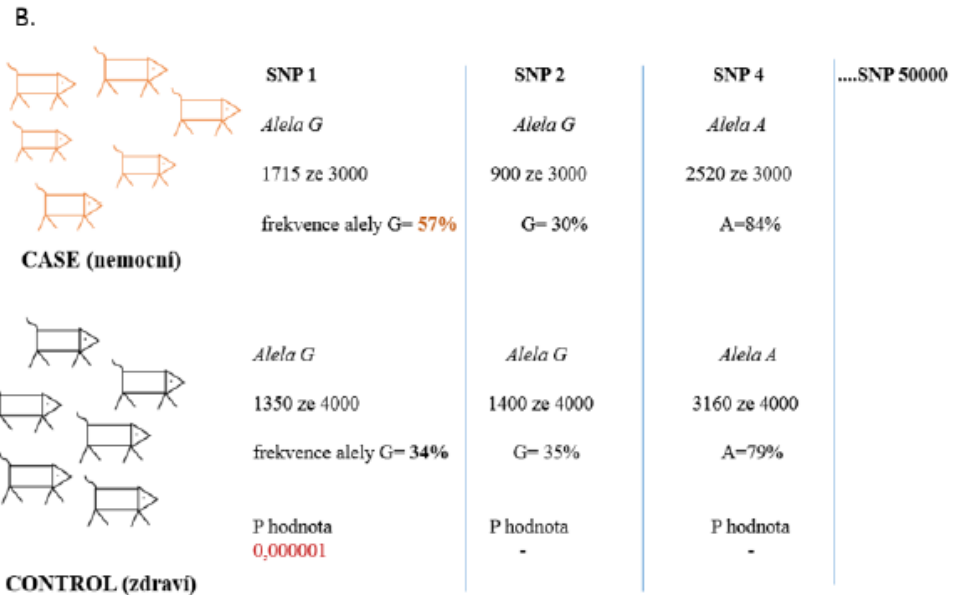
Statistical association



Linkage disequilibrium



# rovnání skupin extrémních fenotypů

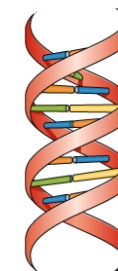


Genotyping method

Meta-analysis

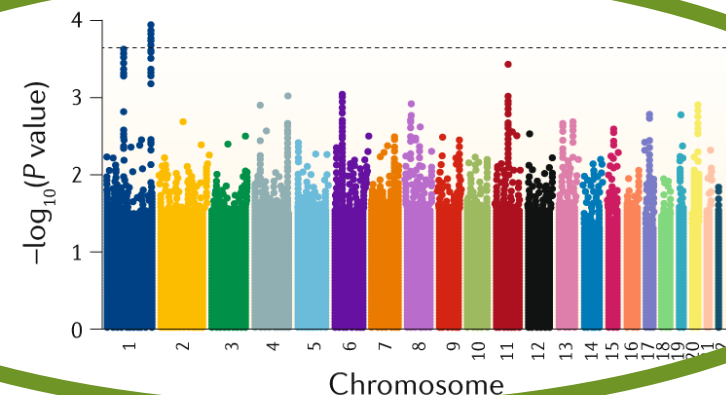


SNP array and imputation

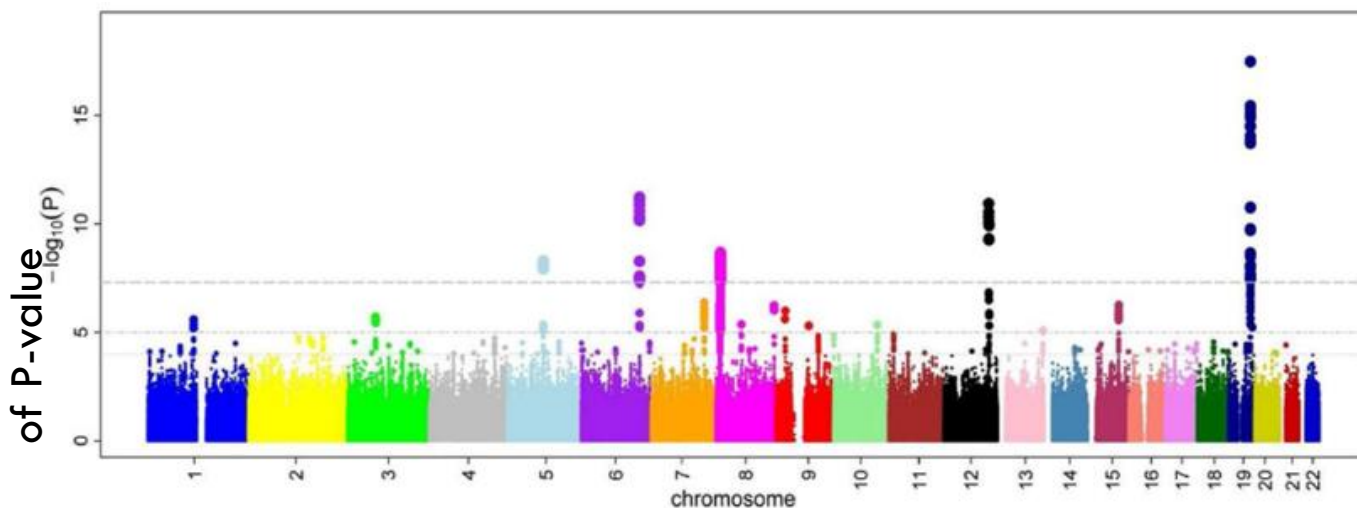


WGS

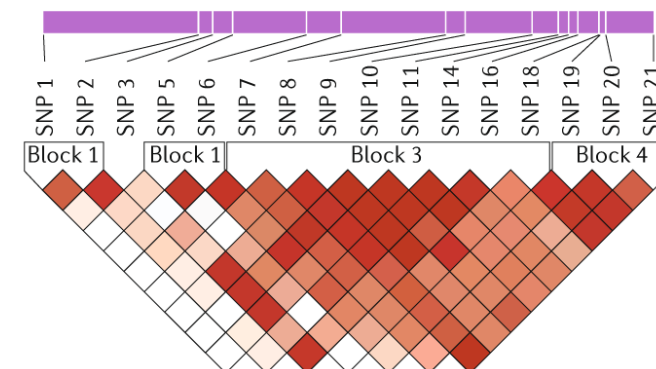
Statistical association



Negative logarithm of P-value



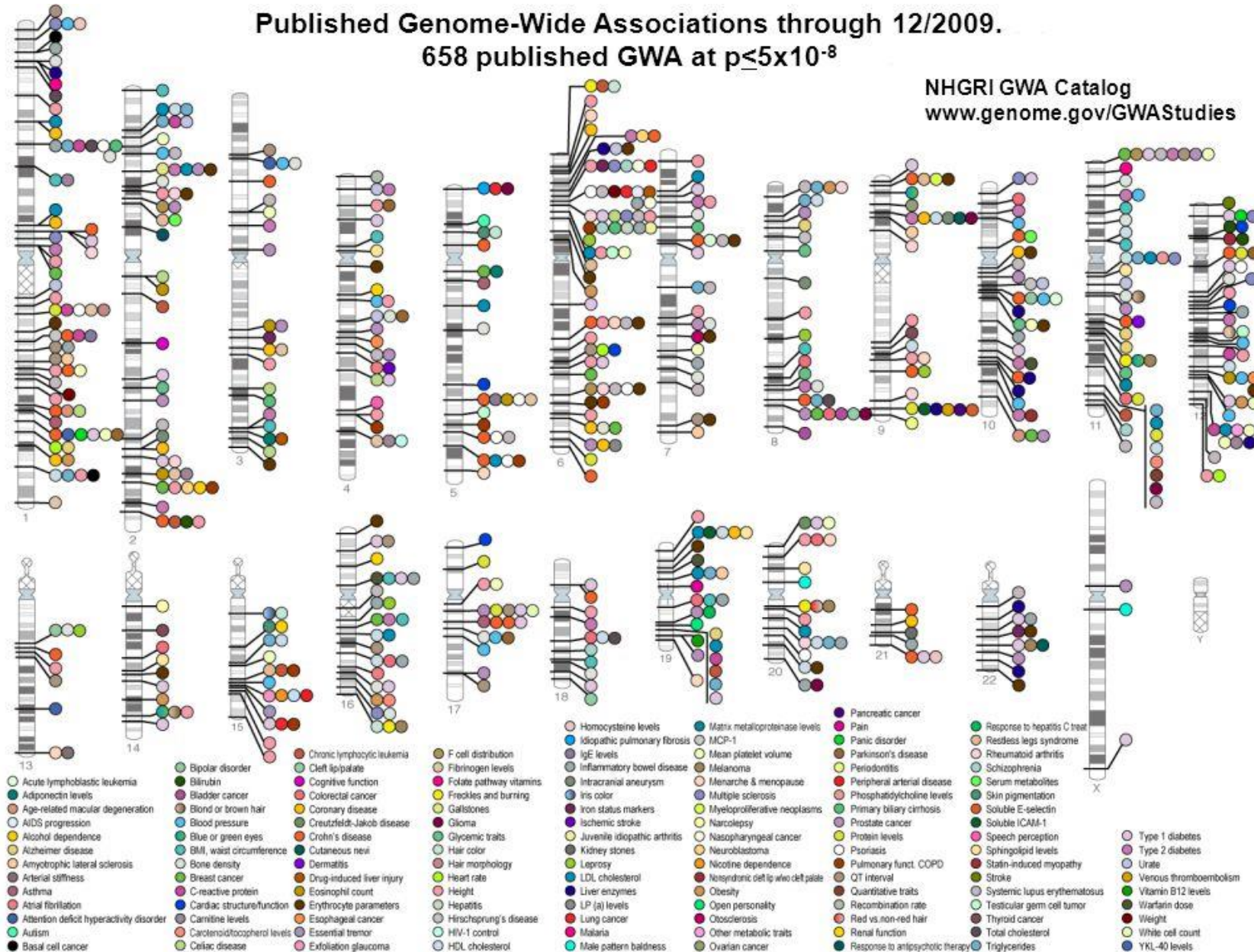
Linkage disequilibrium



Manhattan plot – každá tečka znázorňuje jeden analyzovaný SNP

Published Genome-Wide Associations through 12/2009.  
658 published GWA at  $p \leq 5 \times 10^{-8}$

NHGRI GWA Catalog  
[www.genome.gov/GWAStudies](http://www.genome.gov/GWAStudies)



# Published Genome-Wide Associations as of May 2018

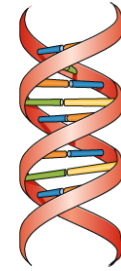
$p \leq 5 \times 10^{-8}$  for 17 trait categories



A.



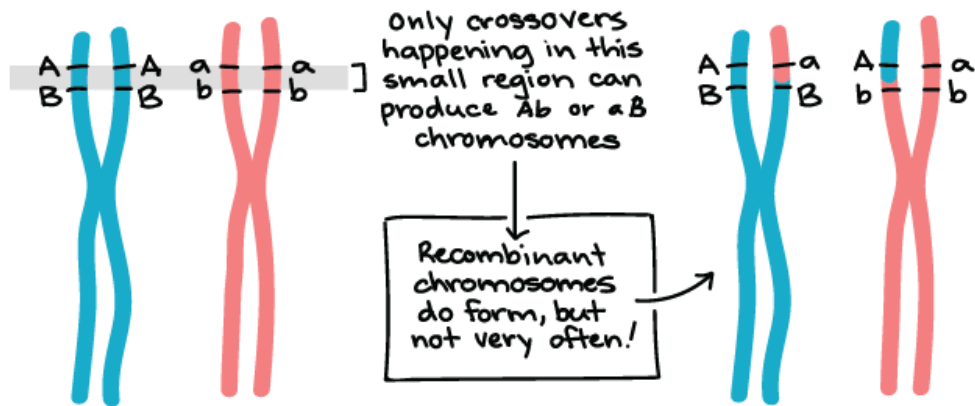
Genotyping method



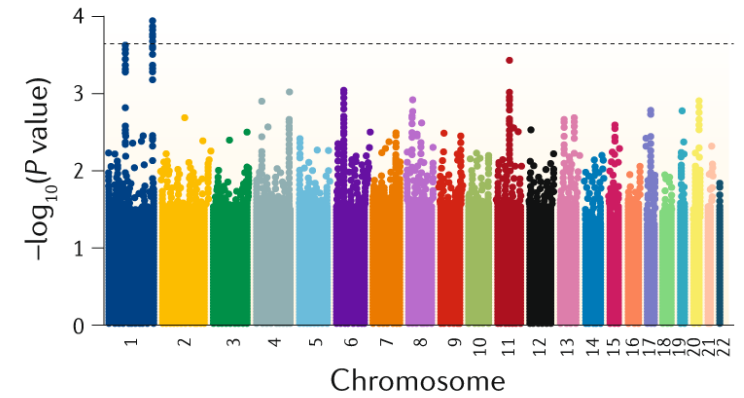
Meta-analysis

SNP array and imputation

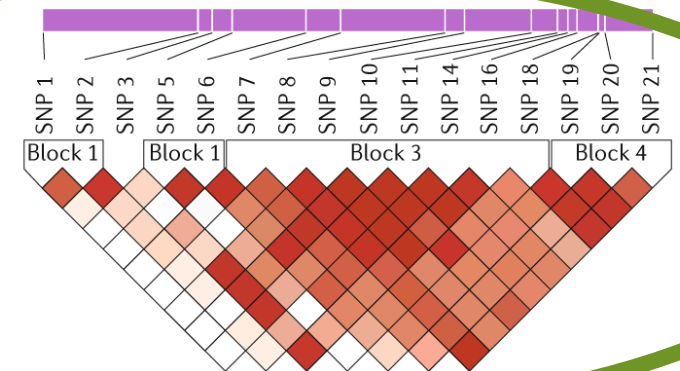
WGS



Statistical association



Linkage disequilibrium



kandidátní chromosomální oblasti  
 mapování oblasti  
 kandidátní geny



# MOLEKULÁRNÍ DISEKCE KOMPLEXNÍHO ZNAKU

Identifikace kandidátních genu

Analýza exprese

Identifikace funkčně významných drah