

Лекция

***ГЕНОМИКА И ПРОТЕОМИКА.
ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПОИСКА
НОВЫХ ЛЕКАРСТВ***

**Геном – диплоидные
организмы, содержащие 2
генома – отцовский и
материнский.**

**Или совокупность генов,
содержащихся в одинарном
или гаплоидном наборе
хромосом и в
нехромосомных генах
организма.**

Геномика – это направление биотехнологии, занимающееся изучением геномов и роли, которые играют различные гены, индивидуально и в комплексе, в определении структуры, направлении роста, развития и регуляции биологических функций.

Задачи геномики:

1. Установление полной генетической характеристики клетки:

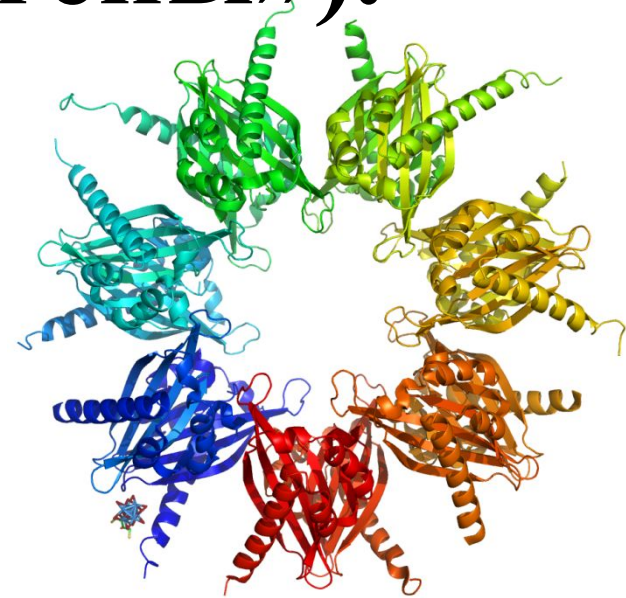
- 1.1 определение количества генов, их последовательности;**
- 1.2 количества нуклеотидов в каждом гене и их последовательности;**
- 1.3 определение функций каждого гена по отношению метаболизма к организму.**

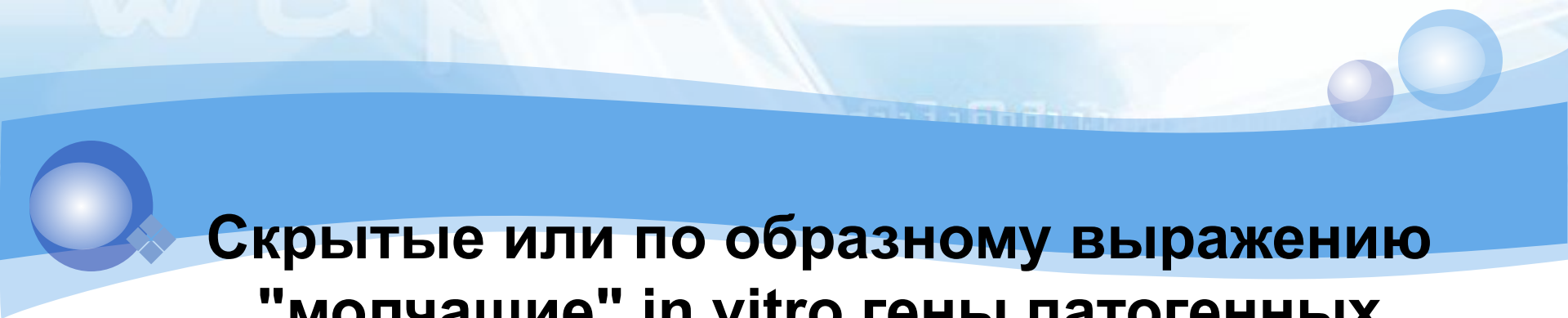
2. Геномика позволяет определить сущность организма:

6

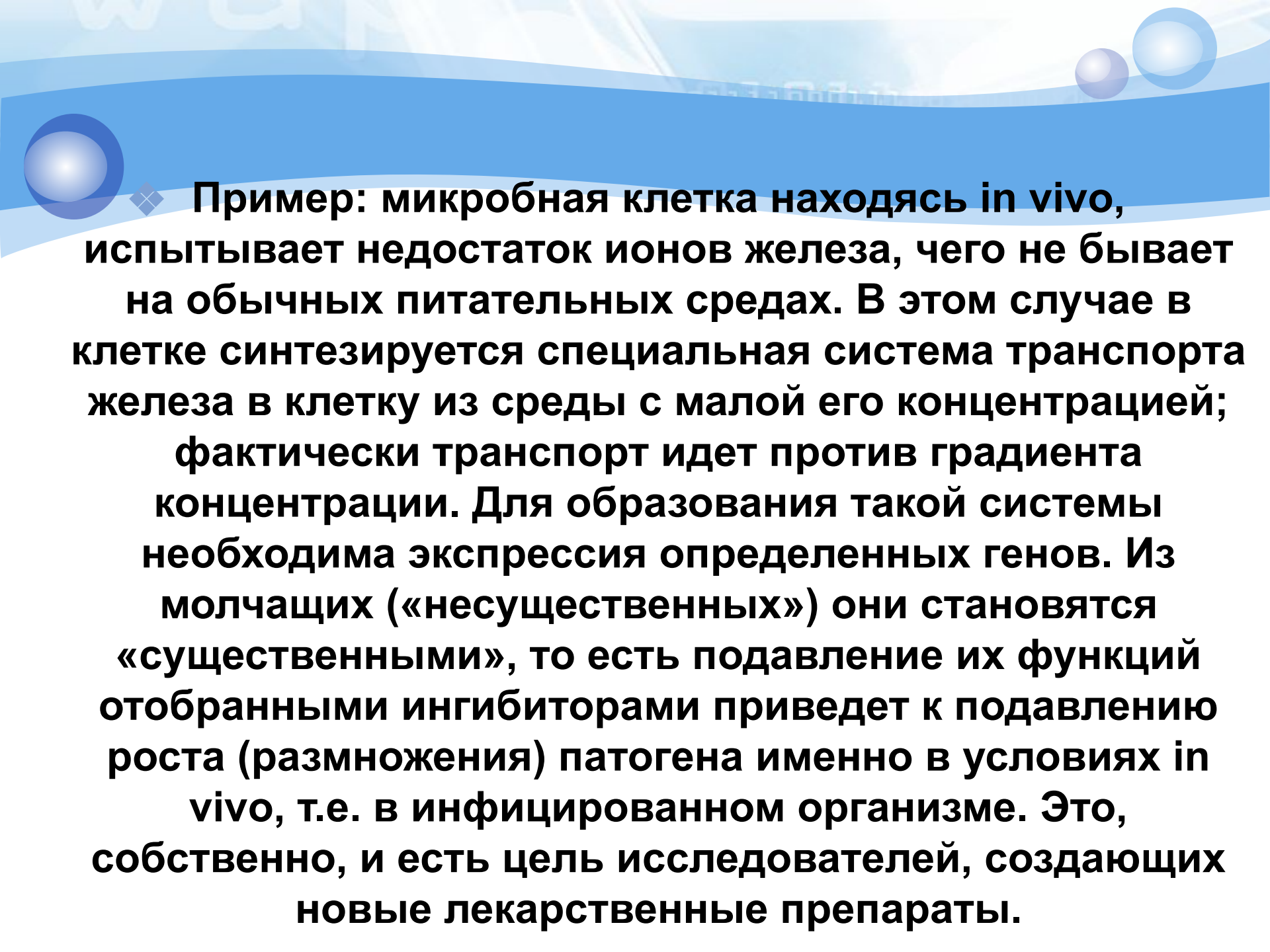
- 2.1 потенциальные возможности;**
- 2.2 видовые (индивидуальные)
отличия от других организмов;**
- 2.3 предвидеть реакцию на внешние
воздействия, зная
последовательность нуклеотидов в
каждом из генов и число генов.**

Цель геномики –
получение информации обо всех
потенциальных свойствах клетки
(напр.: «молчащие гены»).



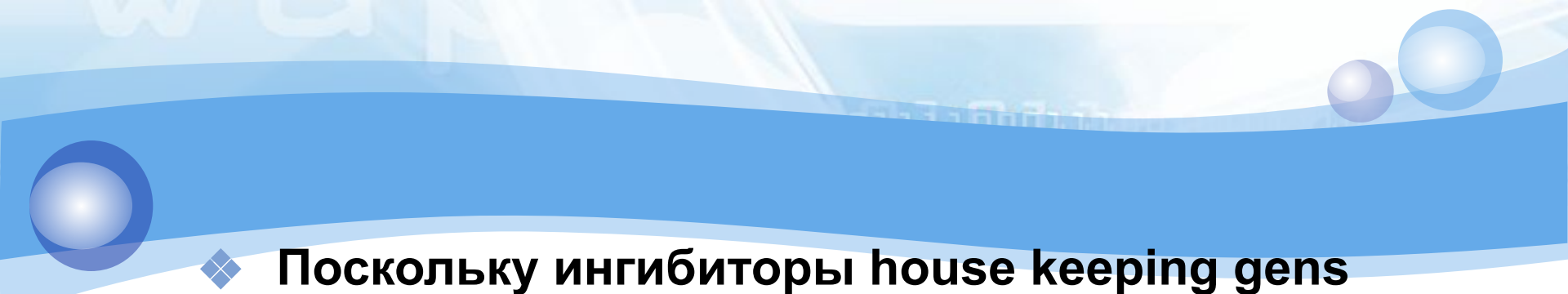


Скрытые или по образному выражению "молчащие" *in vitro* гены патогенных микроорганизмов получили название *iv* генов (генов вирулентности), несмотря на то, что в их число входят не только гены, кодирующие образование токсинов, адгезинов и других факторов вирулентности. К ним относят также гены ферментов и транспортных белков, позволяющих патогенной микробной клетке жить и размножаться в тканях макроорганизма в условиях дефицита некоторых органических веществ и неорганических ионов.



❖ **Пример: микробная клетка находясь *in vivo*, испытывает недостаток ионов железа, чего не бывает на обычных питательных средах. В этом случае в клетке синтезируется специальная система транспорта железа в клетку из среды с малой его концентрацией; фактически транспорт идет против градиента концентрации. Для образования такой системы необходима экспрессия определенных генов. Из молчащих («несущественных») они становятся «существенными», то есть подавление их функций отобранными ингибиторами приведет к подавлению роста (размножения) патогена именно в условиях *in vivo*, т.е. в инфицированном организме. Это, собственно, и есть цель исследователей, создающих новые лекарственные препараты.**

- ◆ Это не означает, что во время инфекции в клетке патогена экспрессируются только *ivi* гены. Большинство генов экспрессируется и *in vivo* и *in vitro*. Их продукты необходимы клетке всегда. Такие гены получили образное название "*house keeping gens*", что означает, "гены, на которых держится дом". Эти гены экспрессируются в любых условиях, поскольку без них клетка просто не может существовать.
- ◆ Соотношение между *house keeping gens* и *ivi gens* у разных патогенных бактерий варьирует, но более 90% генов принадлежит к первой группе.
- ◆ Поскольку ингибиторы *house keeping gens* обнаруживаются при поиске на питательных средах *in vitro*, практически все применяемые в клинике антибиотики и синтетические антибактериальные препараты являются ингибиторами функций именно этих генов.
- ◆ Гены, кодирующие эти защитные ферменты не относятся к *house keeping gens*. При этом, ингибиторы беталактамаз сами почти не обладают антибактериальной активностью и применяются вместе с беталактамами антибиотиками. Последние, в свою очередь, ингибируют активность транспептидазы пептидогликана, гена принадлежащего к *house keeping gens*.



❖ Поскольку ингибиторы house keeping gens обнаруживаются при поиске на питательных средах *in vitro*, практически все применяемые в клинике антибиотики и синтетические антибактериальные препараты являются ингибиторами функций именно этих генов.

❖ Гены, кодирующие эти защитные ферменты не относятся к house keeping gens. При этом, ингибиторы беталактамаз сами почти не обладают антибактериальной активностью и применяются вместе с беталактамными антибиотиками.

Последние, в свою очередь, ингибируют активность транспептидазы пептидогликана, гена принадлежащего к house keeping gens.

❖ Таким образом, *ivi* гены (их продукты) составляют набор таргетов для использования их только в будущем.

ГЕНОМИКА РАЗВИВАЕТСЯ ПО СЛЕДУЮЩИМ НАПРАВЛЕНИЯМ:

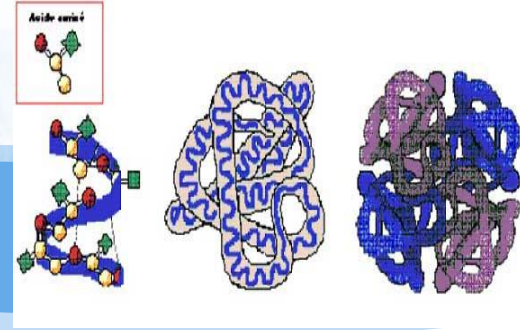
**1) Структурная геномика –
установление полной
последовательности нуклеотидных
пар в гене, хромосоме (хромосомах).**

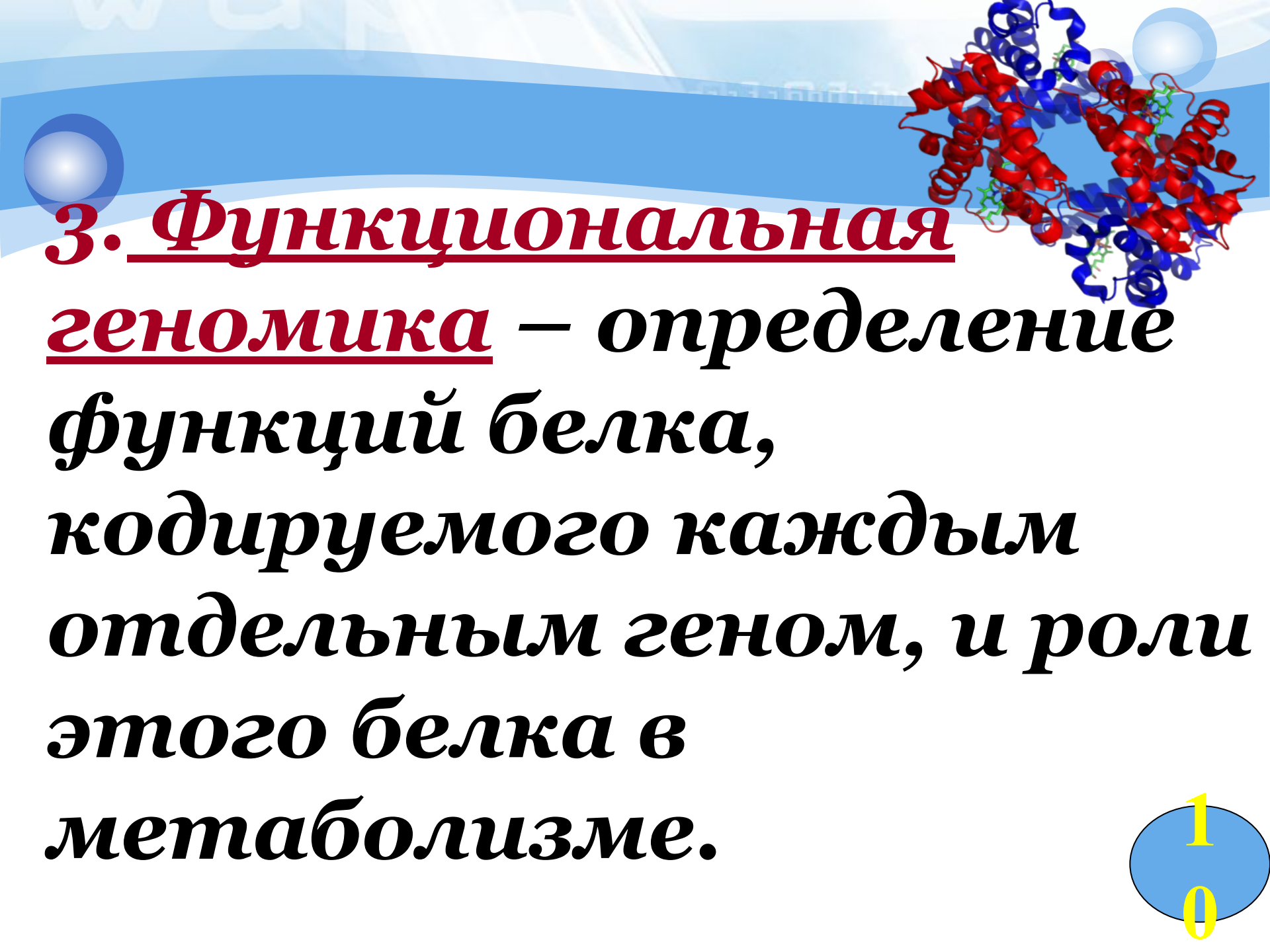
**1.1. Идентификацию генов осуществляют с
помощью специальных ком
программ.**



2. Сравнительная

геномика – установление степени близости организмов по последовательности нуклеотидов в генах, полученных из разных источников.





3. Функциональная геномика – определение функций белка, кодируемого каждым отдельным геном, и роли этого белка в метаболизме.



**4. Молекулярная
геномика изучает
химические механизмы
наследственности.**



5. Вычислительная геномика

позволяет расшифровывать последовательность генома и связанные с ними данные, включая последовательности ДНК и РНК.

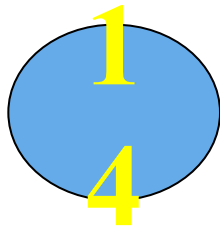
Вычислительная геномика является разделом биоинформатики.

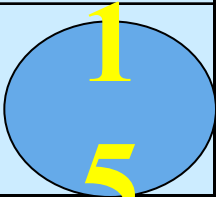


**Биоинформатика – наука,
занимающаяся изучением
биологической
информации с помощью
математических,
статистических и
компьютерных методов.**

Проект «геном человека»

**это международная
программа, целью которой
является построение
генетической и физической
карт генома человека и
определение полной
нуклеотидной
последовательности ДНК**



ЭТАПЫ ИЗУЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ БОЛЕЗНИ	КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ
Регистрация болезни как наследственной формы	Медико-генетическое консультирование
Локализация гена в хромосоме	Дифференциальная диагностика на основе анализа сцепления генов
Выделение гена	Генотерапия
Определение дефекта гена	Диагностика (ДНК- специфическая)
Обнаружение первичного продукта гена	Диагностика (биохимическая)
Улучшение лечения на основе понимания патогенеза	

КЛАССИЧЕСКИЙ ПОДХОД К АНАЛИЗУ ГЕНОВ

Идентификация менделирующего признака



**Локализация гена в хромосоме
(или группе сцепления)**



Первичный продукт гена



Ген

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД ГЕНЕТИКИ К АНАЛИЗУ ГЕНОВ

Выделение гена

```
graph TD; A[Выделение гена] --> B[Секвенирование]; B --> C[Первичный продукт];
```

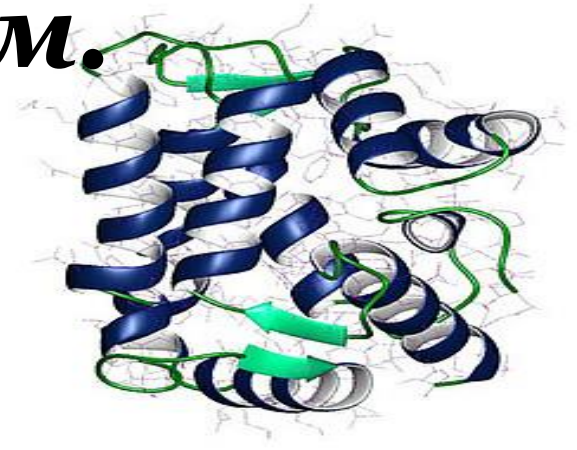
Секвенирование

Первичный продукт



ПРОТЕОМ - совокупность
структурных и
каталитических белков
клетки прокариота или
эукариота.

Протеомика (от англ. *PROTEins* – белки и *genOMe* – геном) – наука, основным предметом изучения которой является белки и их взаимодействия в живых организмах, в том числе – в человеческом.



**Схема, иллюстрирующая полную
взаимосвязь трех новых биологических
наук**

**Биоинфор
матика**

Геномика

Протеомика



Основные задачи протеомики:

- 1. Предсказание функциональной роли отдельных белков путем экспериментального сопоставления их качественного и количественного состава в клетке;**
- 2. Установление взаимосвязи между структурой белка и его функциями.**



Методы «инвентаризации» белков:

- двумерный электрофорез;
- массспектрометрический анализ молекулярной массы с последующим анализом методами биоинформатики.



Виды протеомики:

- 1. Структурная,**
- 2. Функциональная;**
- 3. Прикладная.**



***В структурной
протеомике
проводится определение
структуры одновременно не
одного, а сразу множества
белков, включает специальный
цикл операций определения.***

СХЕМА ПРОТЕОМНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ЛАБОРАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

**1. Выделение и очистка белков с
помощью двумерного электрофореза.**

**2. Разделение проводят по двум
направлениям:**

- молекулы белка разной массы,**
- молекулы, имеющие различный
суммарный электрический заряд.**

**3. В каждом пятне содержатся
только одинаковые
молекулы (число пятен
(белков) может быть 1000.**

**4. Молекулы группируются на
специальном носителе,
образуя макроскопические
пятна.**

5. Проводят отбор пятен и определение химической (первичной) структуры с помощью масс-спектрометрии.



СХЕМА ПРОТЕОМНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ЛАБОРАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

приготовление
образцов



двумерное
разделение



обработка
изображения



анализ
изображения



ЛАБОРАТОРНЫЙ ЦИКЛ

автоматизированное
нанесение пятен



автоматизированный
отбор пятен



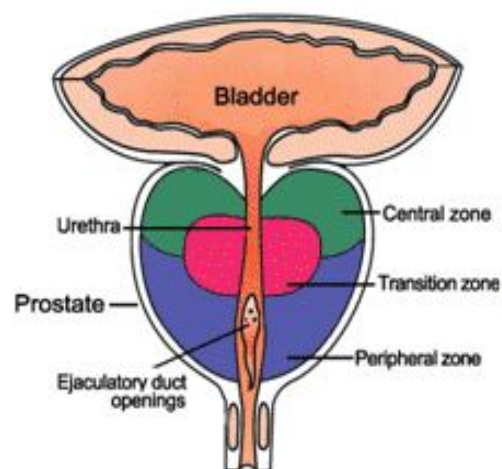
автоматизированное
расщепление пятен



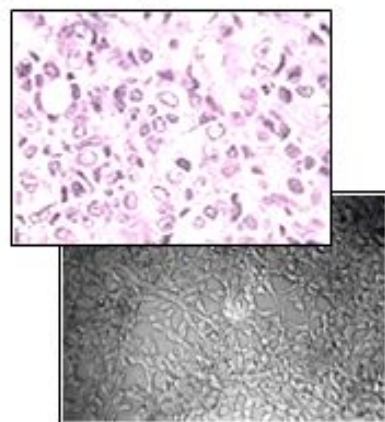
Масс-
спектрометрия



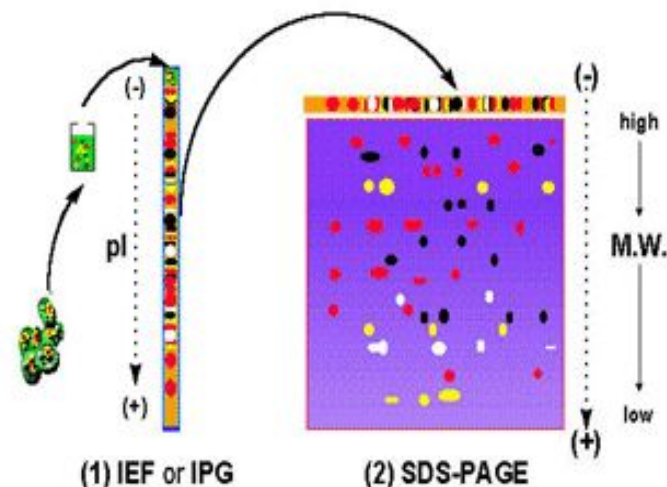
Простата и ее окружение



Образцы тканей и культивируемые клетки



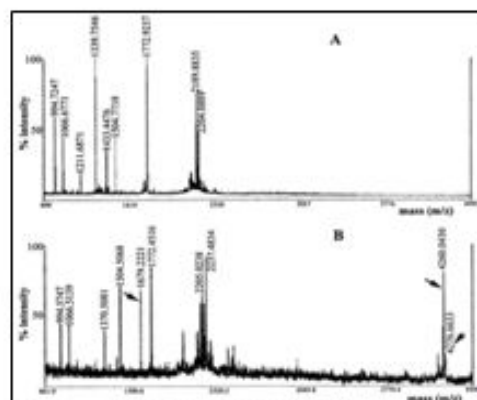
Двумерный электрофорез



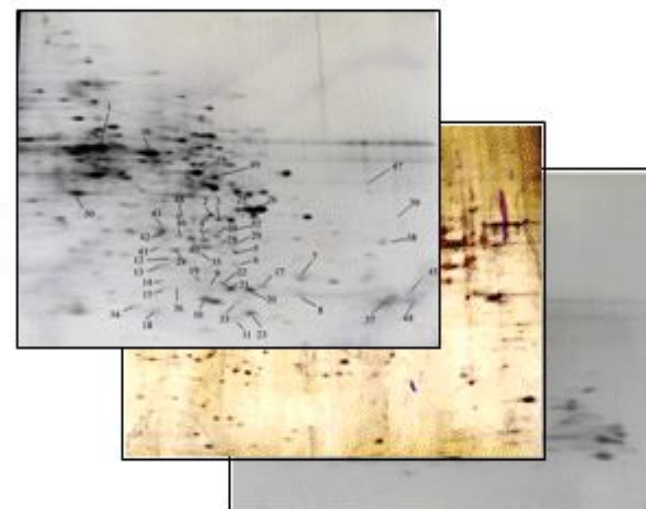
Компьютерный анализ и идентификация белковых фракций, обзор литературы



Масс-спектрометрия



#	Accession	m	a*	a*	b	b*	M ⁰	Seq.	y	y*	y*	#
1	72.00	72.00			100.00		V					14
2	30.03	129.18			157.18		G	1441.66	1424.63	1423.65		15
3	60.04	216.33	198.12	244.33			E	1304.64	1307.61	1306.63		16
4	30.03	273.14	255.15	301.15			G	1297.61	1290.58	1279.63		17
5	68.04	388.18	370.17	436.18			D	1240.58	1223.56	1222.57		18
6	74.06	489.23	471.22	517.23			T	1125.56	1108.53	1107.55		19
7	87.06	603.27	585.26	631.27	614.24	613.26	N	1024.51	1007.48	1006.50		20
8	87.06	717.32	700.29	699.31	745.31	728.28	N	910.47	893.44	892.46		21
9	120.05	864.38	847.36	846.37	892.38	875.35	F	740.42	729.40	728.41		22
10	70.07	961.44	944.41	943.42	980.43	972.41	F	660.36	652.33	651.34		23
11	136.08	1024.58	1007.47	1006.49	1152.58	1135.47	Y	552.30	535.28	534.29		24
12	66.10	1237.58	1220.56	1219.57	1265.58	1248.55	L	389.34	372.31	371.32		25
13	182.05	1366.63	1349.60	1348.62	1394.62	1377.60	E	276.38	259.35	258.36		26
14	101.11						K	347.11	330.09			27



БД «Протеомика
рака простаты»



Таким образом, задача структурной протеомики сводится к выделению, очистке, определению первичной, вторичной и третичной структур всех белков живого организма, а ее основными средствами являются двумерный электрофорез, масс-спектрометрия и биоинформатика.



Функциональная протеомика

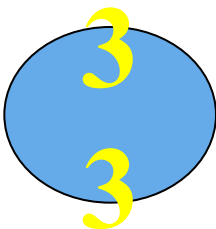
**занимается определением
функциональных свойств
протеома.**

Функционирование протеома (белка)

**осуществляется в
многокомпонентной среде, в
которой присутствует
множество молекул других
химических классов – сахаров,
липидов, простагландинов,
различных ионов и многих
других, включая молекулы воды.**

**Прикладная (практическая)
протеомика**

**изучает механизмы
взаимодействия огромного
числа белков и пептидов в
одном организме.**

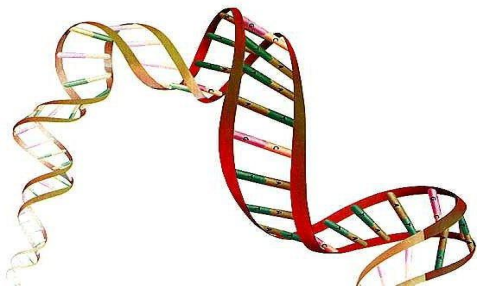




**Новые данные в протеомике
используются для разработки
новых лекарственных средств,
методов лечения многих
заболеваний, диагностических
тестов.**

СХЕМА КОНСТРУИРОВАНИЯ ЛП И ВЗАИМОСВЯЗЬ ГЕНОМИКИ, ПРОТЕОМИКИ И БИОИНФОРМАТИКИ





БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

