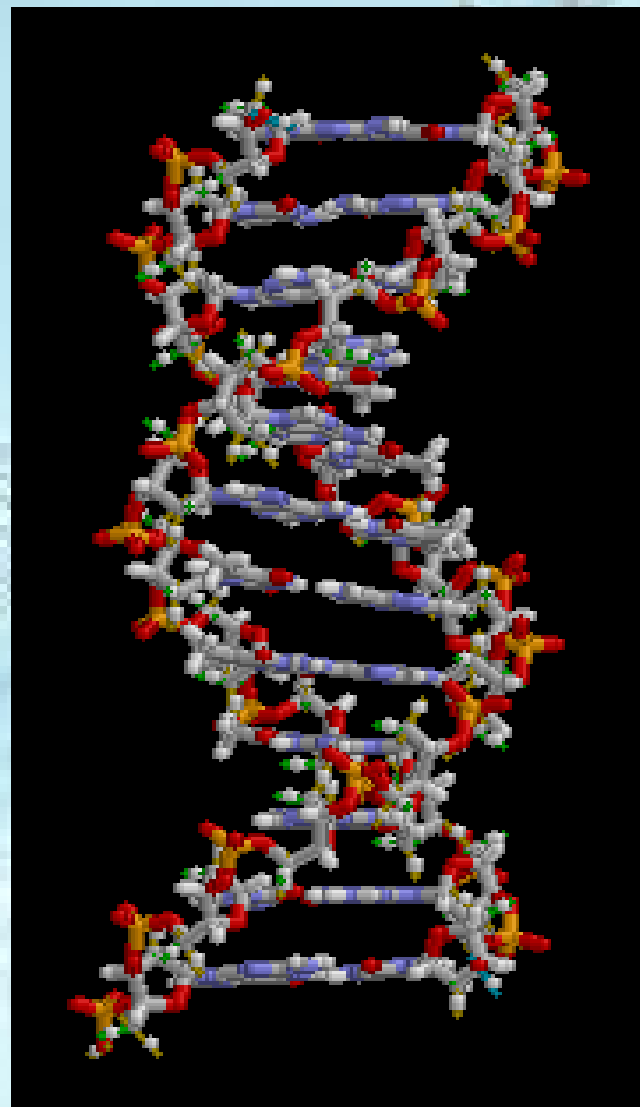




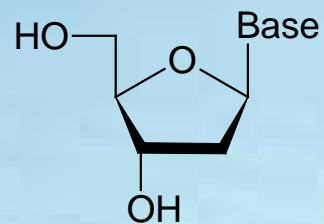
Межфакультетский курс лекций
Химический факультет МГУ
имени М.В. Ломоносова

проф. Марина Борисовна Готтих



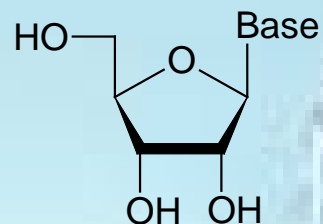
«Геном человека: страхи и надежды»

ДНК

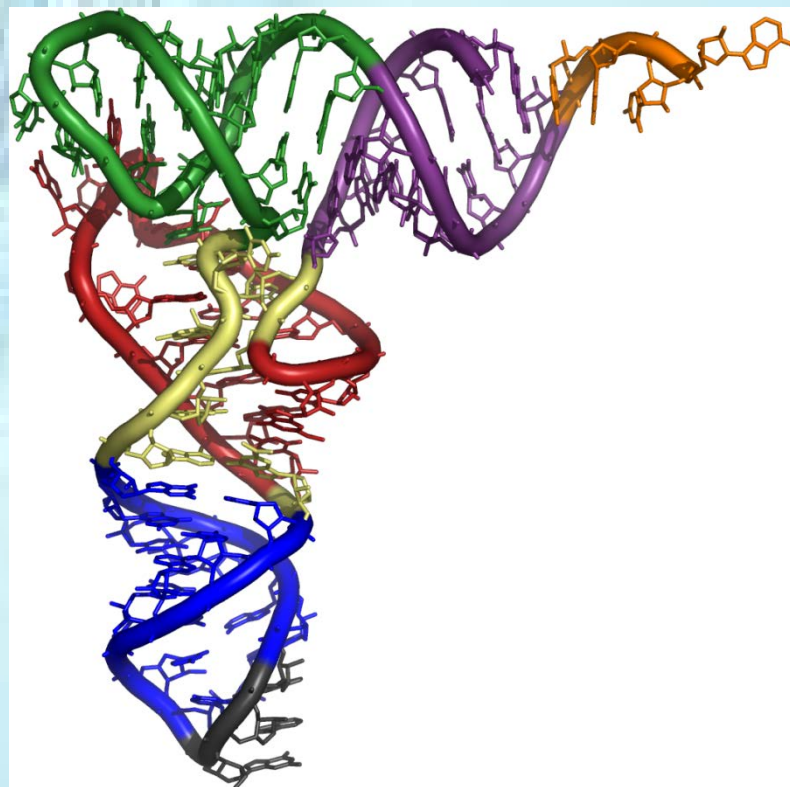
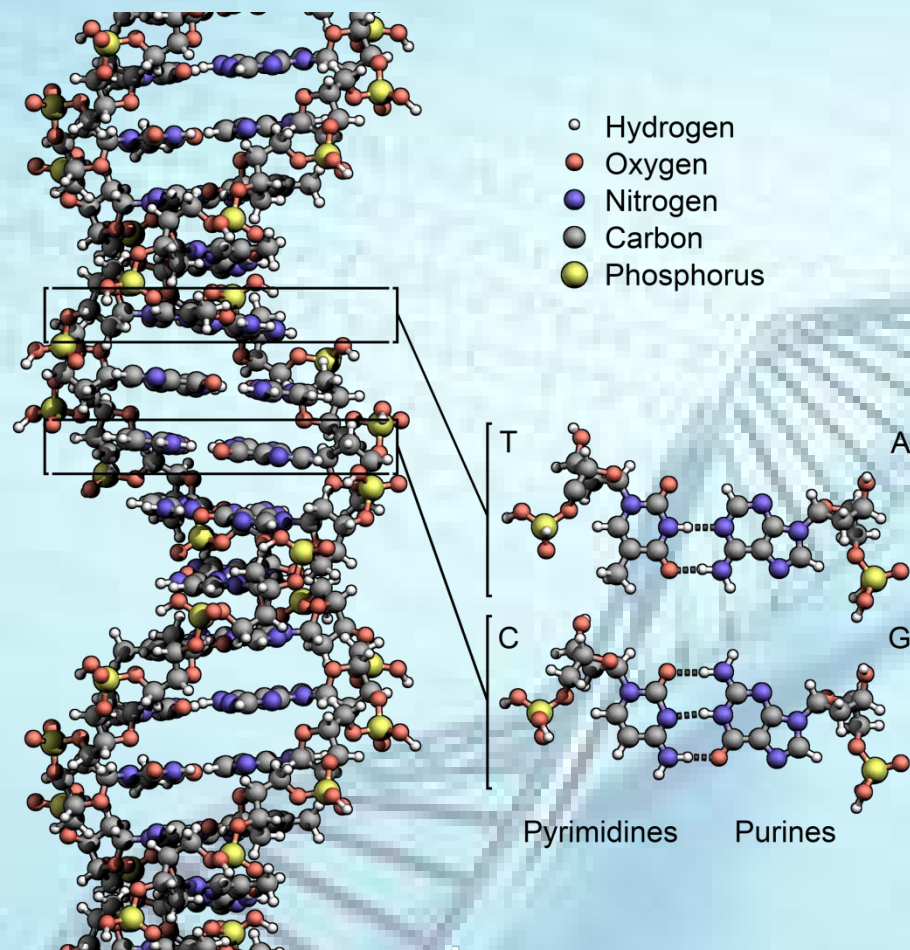


Base + A, T, G, C

РНК



Base + A, U, G, C



Что такое ген и геном человека

Лучше изучить лишнее, чем ничего не изучить.

Сенека Старший

Ген (др.-греч. γένος — род) — структурная и функциональная единица наследственности живых организмов. Гены определяют наследственные признаки организмов, передающиеся от родителей потомству при размножении.

1869 – Фридрих Мишер выделил из ядер клеток новое вещество, которое назвал **нуклеином**.

1889 – Ф. Мишер выделил из молока рейнского лосося вещество, содержащее фосфор и обладающее кислыми свойствами, и назвал его **нуклеиновой кислотой**.

1882 - Вальтер Флемминг выявил структуры клеток, которые интенсивно окрашивались, и потому были названы им хроматин (от древнегреческого χρῶμα «насыщенность цвета»), и обнаружил, что хроматин содержит нитевидные структуры, названные позднее хромосомами (в 1888 году Генрихом Вальдейером).

1880-е годы - большинство ученых биологов приняло точку зрения, что **хромосомы передают генетический материал и осуществляют наследственную непрерывность в ряду поколений**.

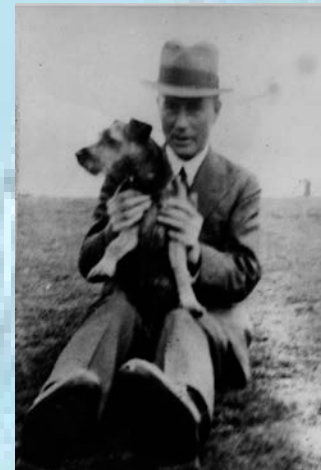
1883 - ботаник Захариас экспериментально показал, что **нуклеин содержится в хромосомах**.

1884 - зоолог Гертвиг писал, что **нуклеин, вероятно, является веществом, ответственным не только за оплодотворение, но и за передачу наследственных характеристик в ряду поколений**.

Однако в последующие десятилетия возникли и усилились сомнения в биологической роли нуклеина.

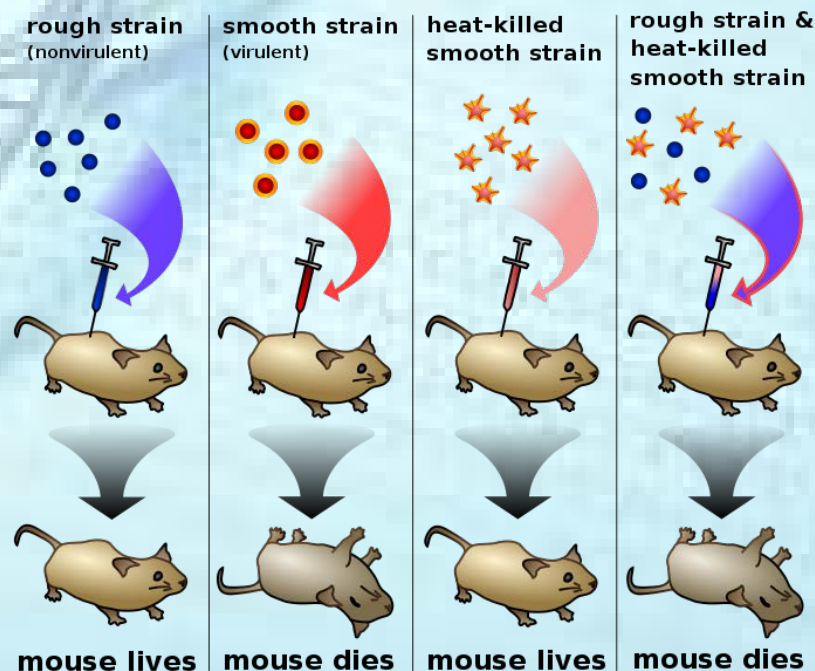
Эксперимент Фредерика Гриффита в 1928 году

Гриффит заражал мышей двумя штаммами пневмококков типа III-S и II-R. Пневмококки штамма III-S покрыты полисахаридной капсулой, которая защищает их от иммунной системы хозяина, и являются вирулентными, то есть способны приводить к смерти зараженной особи. Бактерии штамма II-R не имеют защитной капсулы и неvirulentны. До эксперимента Гриффита бактериологи полагали, что виды неизменны и сохраняют свои свойства из поколения в поколение.



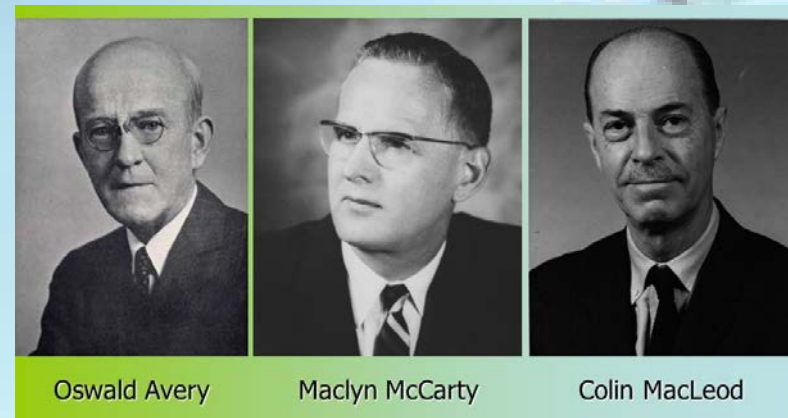
Убитые при нагревании пневмококки вирулентного штамма III-S, введенные с живыми неvirulentными пневмококками штамма II-R, вызывали инфекцию типа III-S.

Гриффит пришел к заключению, что **неvirulentные бактерии штамма II-R трансформировались в вирулентный штамм каким-то компонентом убитого штамма III-S.**

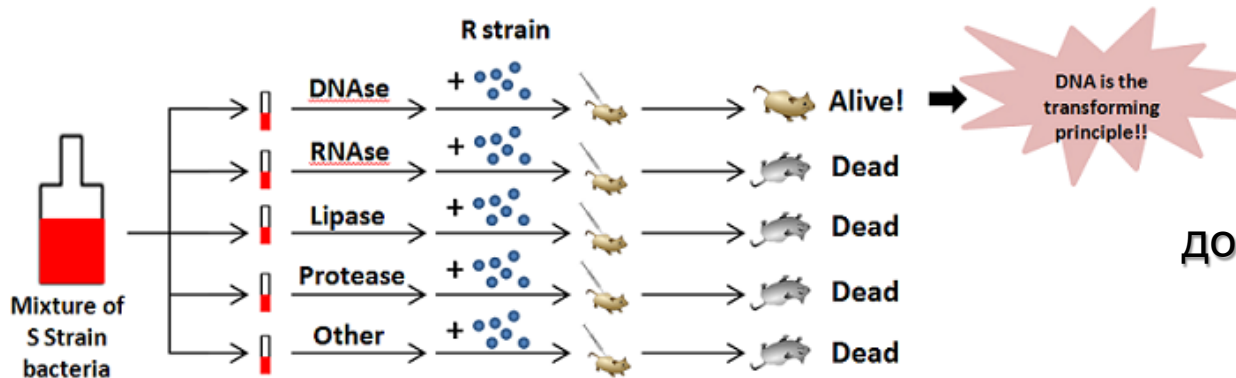


В 1944 году **Освальдом Эвери, Колином Маклаудом и Маклином Маккарти** (*Oswald Avery, Colin MacLeod, Maclyn McCarty*)

доказали, что **веществом, вызывающим трансформацию (перерождение) бактерий, является ДНК**



Эвери с соавторами выделил из пневмококков III-S ДНК и показал, что ДНК, но не белки являлись действующим началом бактериальной трансформации и, следовательно, веществом, определяющим наследственность у бактерий. Для подтверждения того, что действующим началом трансформации является именно ДНК, Эвери с сотрудниками обработали опасный штамм протеазами, РНКазой и ДНКазой и добавили обработанный штамм III-S к безвредному штамму II-R



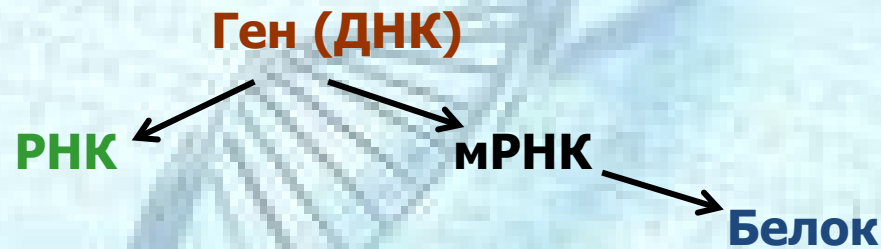
Это явилось первым материальным доказательством роли ДНК в наследственности

Avery, Oswald T.; Colin M. MacLeod, Maclyn McCarty. «Studies on the Chemical Nature of the Substance Inducing Transformation of Pneumococcal Types: Induction of Transformation by a Desoxyribonucleic Acid Fraction Isolated from Pneumococcus Type III». *Journal of Experimental Medicine* 1944, **79** (2): 137–158.

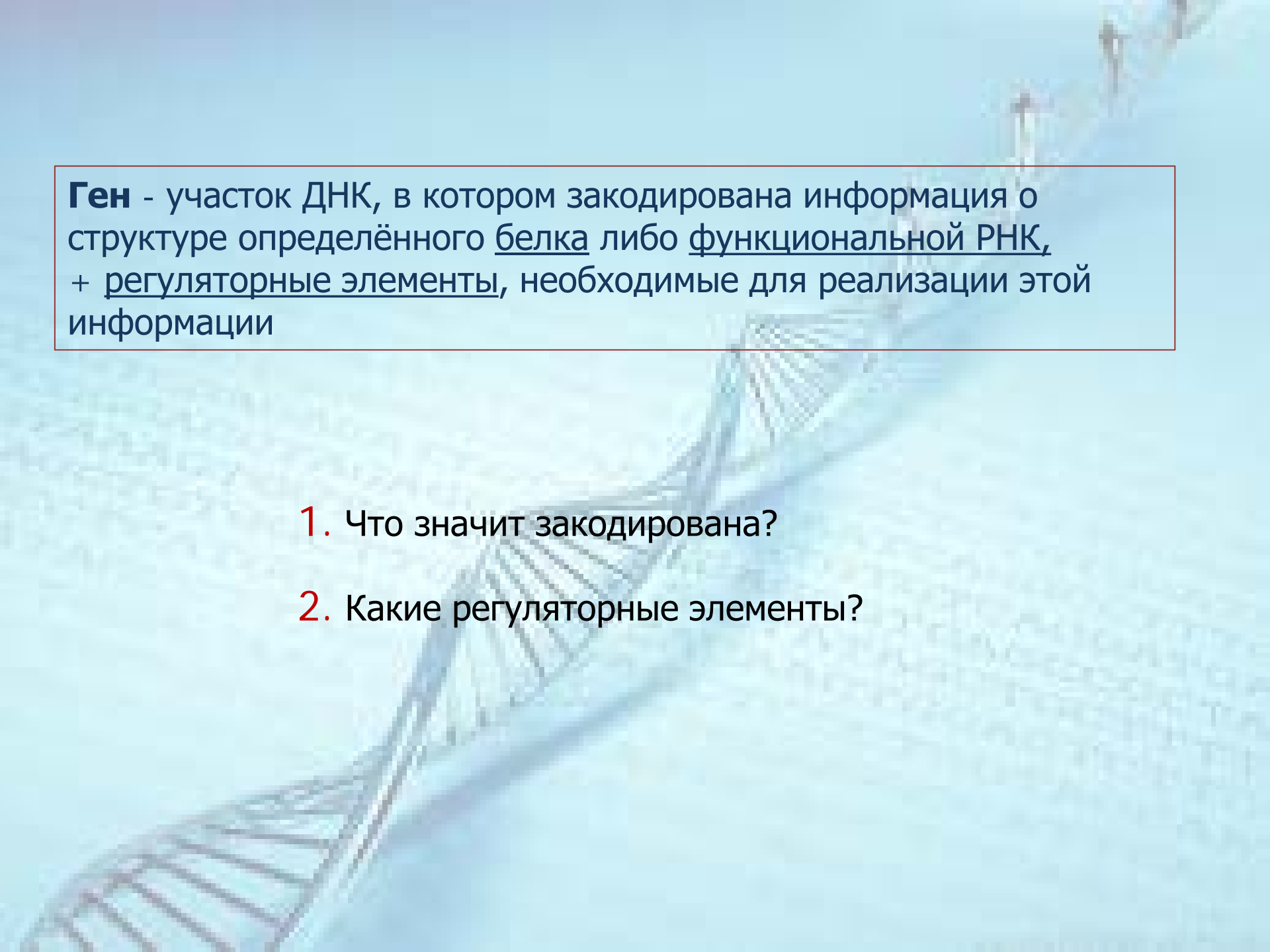
Ген - это ДНК

Ген - участок ДНК, в котором закодирована информация о последовательности определённого белка,

+ регуляторные элементы, необходимые для реализации этой информации



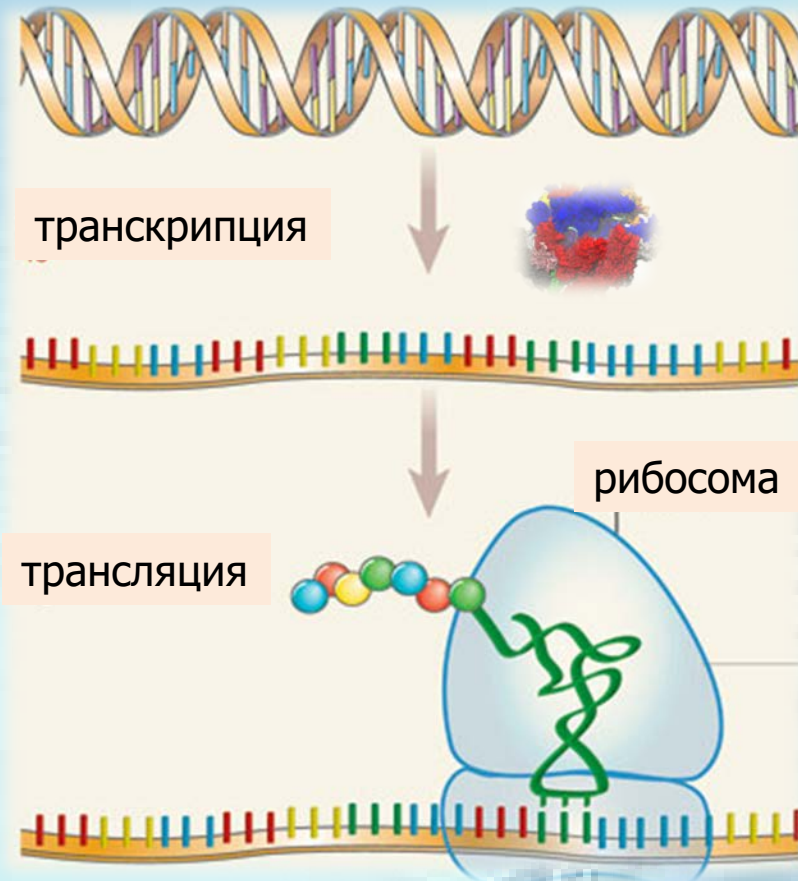
Ген - участок ДНК, несущий информацию о структуре определённого белка либо функциональной РНК + регуляторные элементы, необходимые для реализации этой информации



Ген - участок ДНК, в котором закодирована информация о структуре определённого белка либо функциональной РНК, + регуляторные элементы, необходимые для реализации этой информации

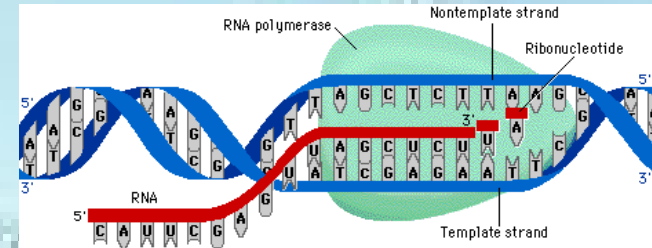
1. Что значит закодирована?
2. Какие регуляторные элементы?

Что значит закодирована?



Транскрипция (переписывание, копирование) - синтез цепи РНК, комплементарной одной из цепей ДНК

ДНК



РНК



Белок

A → U T → A
G → C C → G

Трансляция – “перевод” нуклеотидной последовательности РНК(ДНК) в аминокислотную последовательность белка

РНК состоит из 4 нуклеотидов

Все белки в организме человека построены из 20 аминокислот

Какой код переводит 4-х буквенный ДНКовый текст в 20-ти буквенный аминокислотный текст?

Код перевода нуклеотидной последовательности в аминокислотную

4 нуклеотида (N)

20 аминокислот (ак)

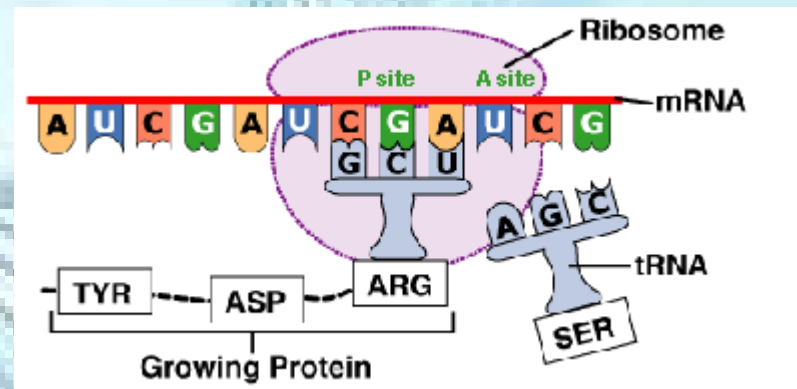
NN → ак $4^2 = 16$

NNN → ак $4^3 = 64$

Георгий Антонович Гамов в 1954 публикует работу, в которой предлагает триплетную структуру генетического кода

Трехбуквенный код

NNN - кодон
аминокислота



Возможных триплетов (кодонов) 64

Почему аминокислот всего 20 ?

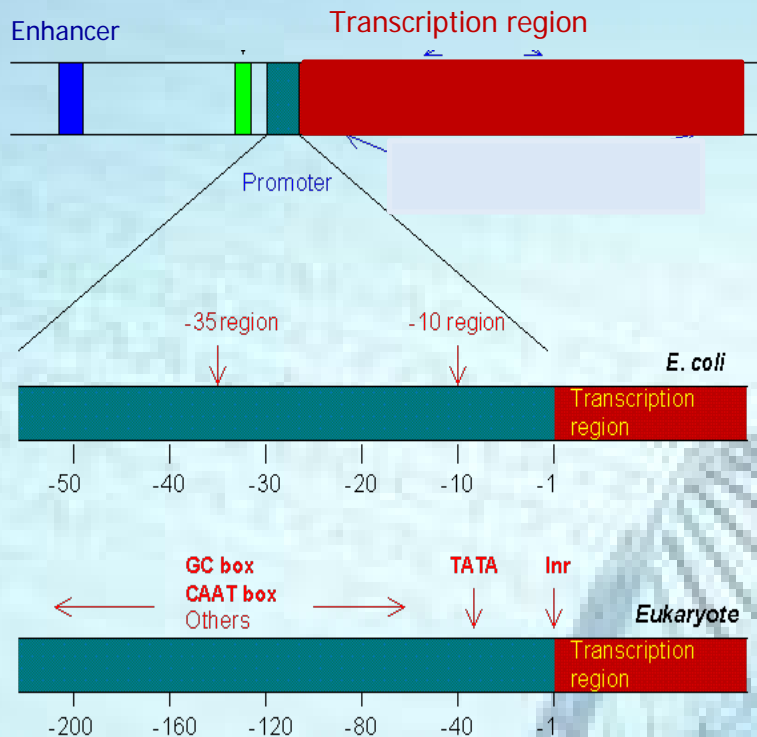


UUU } Фенил-аланин F	UCU } Серин S	UAU } Тирозин Y	UGU } Цистеин C
UUC } Фенил-аланин F	UCC } Серин S	UAC } Тирозин Y	UGC } Цистеин C
UUA } Лейцин L	UCA } Серин S	UAA } Стоп-кодон	UGA } Стоп-кодон
UUG } Лейцин L	UCG } Серин S	UAG } Стоп-кодон	UGG } Триптофан W

Start - AUG

Stop – UAA, UAG, UGA

Какие регуляторные элементы присутствуют в генах



Промотор — последовательность ДНК, узнаваемая ферментом РНК-полимеразой как стартовая площадка для начала транскрипции (синтеза РНК)

Энхансер — участок ДНК, способный связываться с факторами транскрипции, увеличивая уровень транскрипции гена

Сайленсер — последовательность ДНК, с которой связываются белки-репрессоры (факторы транскрипции), приводя к понижению или к полному подавлению синтеза РНК. Сайленсеры могут находиться на расстоянии до 2500 пар нуклеотидов от промотора

Инсуляторы — последовательности ДНК, которые обладают способностью блокировать сигналы, исходящие от окружения. Например, они блокируют взаимодействие между энхансером и промотором, если находится между ними. Инсуляторы представляют собой сайты связывания особых, инсуляторных, белков.

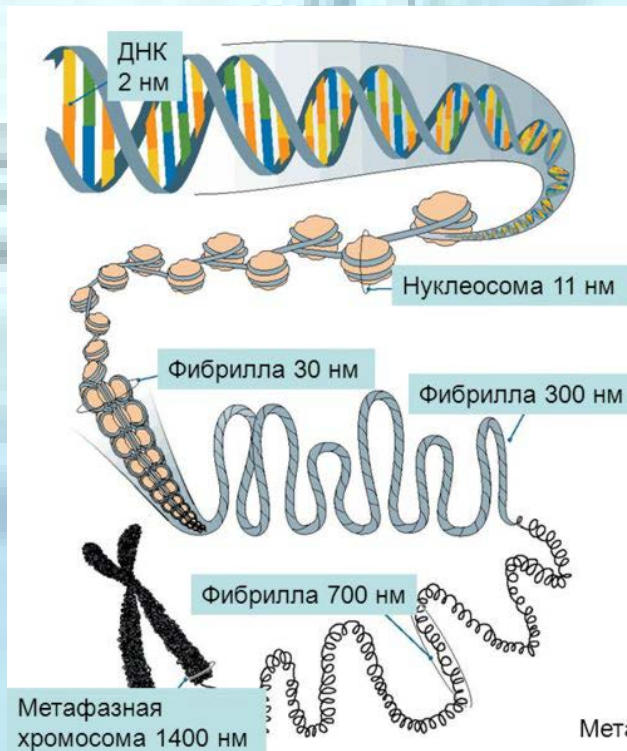
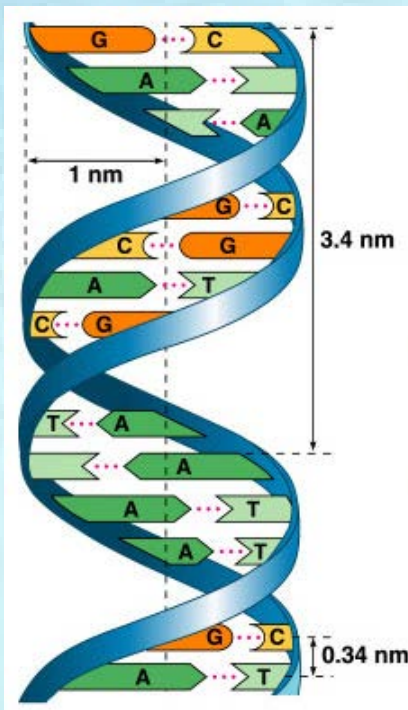
Геном – совокупность всей наследственной информации организма

Геном – набор генов, характерный для данного биологического вида

Ген – это участок ДНК ➡ Геном – это вся ДНК

Длина всей ДНК в одной клетке человека около 2 метров

Как ДНК уместается в клетке?

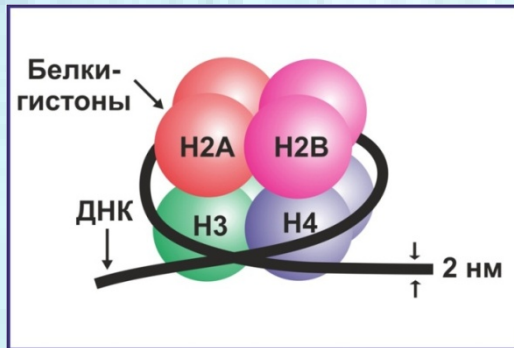


линейные размеры ДНК
уменьшены в 6–7 раз

Размер хромосом - от
1,5 до 10 мкм
линейные размеры ДНК
уменьшены в 10000 раз

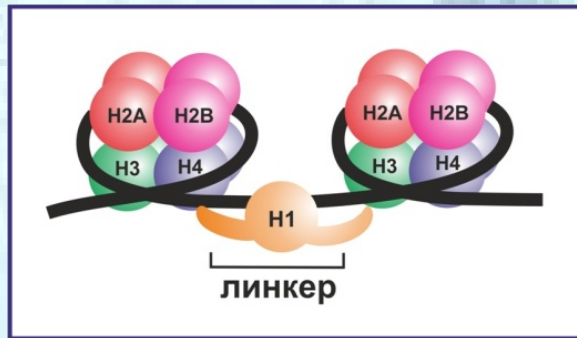
Организация ДНК в ядре клетки человека

ДНК в ядре клетки организована в **хроматин** – комплекс ДНК с ядерными белками, **гистонами**. Перед делением клетки хроматин скручивается в **хромосомы**. В промежутках между делениями (в интерфазе) нити хроматина раскручены, т.к. только в таком состоянии могут функционировать гены.



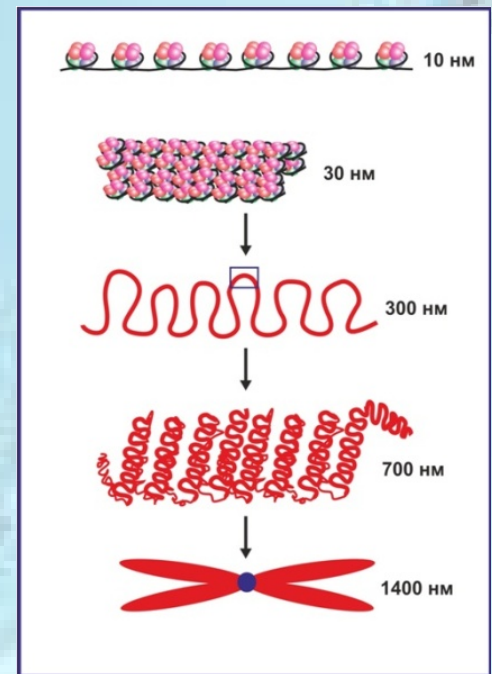
Нуклеосома

В состав гистонного коря входит 4 типа гистонов - H2A, H2B, H3, H4. На гистонный кор наматывается ДНК длиной 145 н.п.



Образование нити нуклеосом

Гистон H1 присоединяется к линкерной ДНК (ее длина может составлять у разных видов от 10 до 150 н.п.). Диаметр нуклеосомной нити составляет 10 нм.



Этапы упаковки хроматина

1. Нуклеосома
2. Нить нуклеосом (10 нм)
3. Хроматиновая фибрилла (соленид, 30 нм)
4. Петельный уровень. Стабилизируется негистоновыми белками (300 нм)
5. Интерфазная хромонема (хроматин, 700 нм)
6. Метафазная хромосома (1400 нм)

Геном человека

Ядерный геном человека

Около 3 200 000 000 пар нуклеотидов, распределенных по 24 линейным молекулам ДНК (самая короткая 50 000 000 пар нукл. в длину, самая длинная 260 000 000), каждая в отдельной хромосоме. Всего 24 хромосомы – 22 аутосомы и 2 половые хромосомы X и Y. Ядерный геном – 20-25 тыс. генов

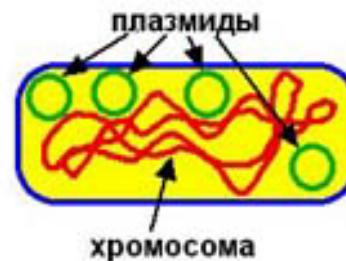
Митохондриальный геном

Много копий кольцевой молекулы ДНК длиной 16569 н.п. Всего 37 генов



Генетическая информация бактерии *Escherichia coli*

закодирована в единственной двуцепочечной кольцевой молекуле ДНК, содержащей 4.6 млн пар нуклеотидов



Мол. масса 3×10^6 Да

Длина молекулы ~ 1.5 мм

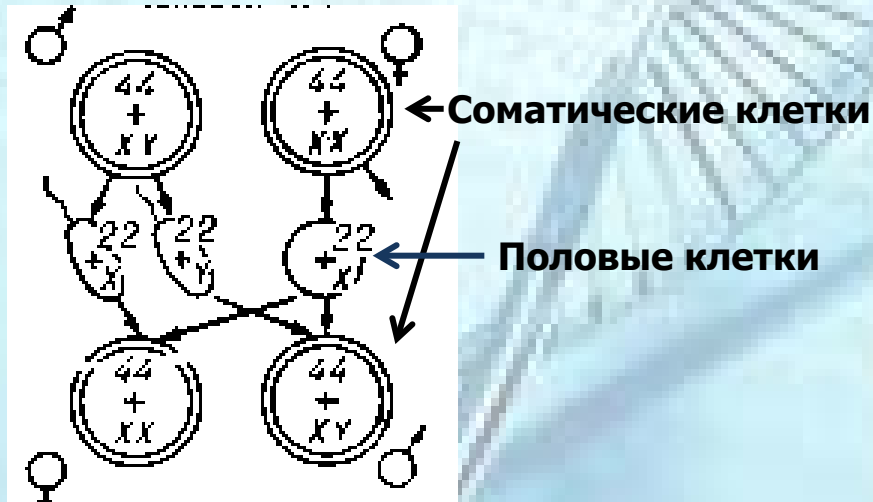
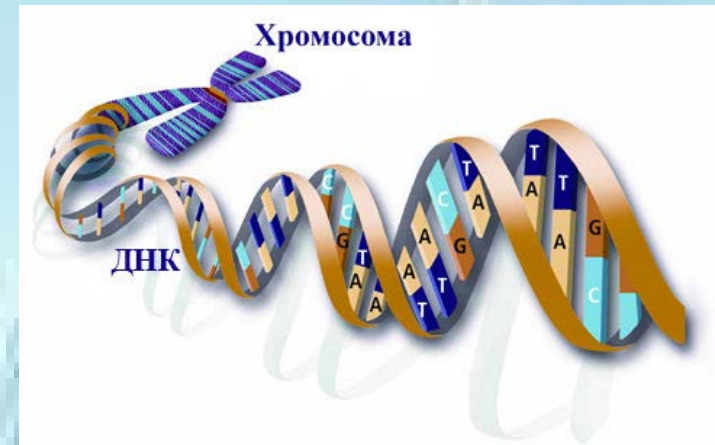
Время репликации - 20 мин.

Геном – совокупность всей наследственной информации организма

В 1956 г. ученые из Швеции **А. Леван** и Дж. **Тибо** впервые описали хромосомный набор человека, определили количественный состав хромосом и дали их общую морфологическую характеристику
1953 — открыта двойная спираль ДНК

Соматические клетки – диплоидные: всего 46 хромосом: 2 копии аутосом (44 хромосомы) + 2 половые хромосомы (XX у женщин и XY у мужчин). Физические размеры находятся в пределах от 1,5 до 10 мкм.

Половые клетки – гаплоидные: 23 хромосомы: 22 аутосомы + 1 половая хромосома

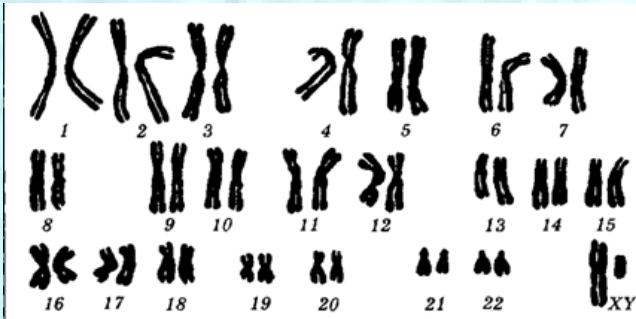


Геном человека – набор генов в гаплоидном наборе, распределен по 24 линейным молекулам ДНК, организованным в 22 аутосомы и 2 половые хромосомы.

В соматических клетках хромосомы присутствуют в 2-х экземплярах – 46 хромосом



Представленный в них набор генов тоже присутствует в 2-х экземплярах



Генотип – набор генов организма в диплоидном наборе

Аллели — различные формы одного и того же гена, расположенные в одинаковых участках (локусах) гомологичных хромосом и определяющие альтернативные варианты развития одного и того же признака. В диплоидном организме может быть два одинаковых аллеля одного гена, в этом случае организм называется **гомозиготным**, или два разных, что приводит к **гетерозиготному** организму.

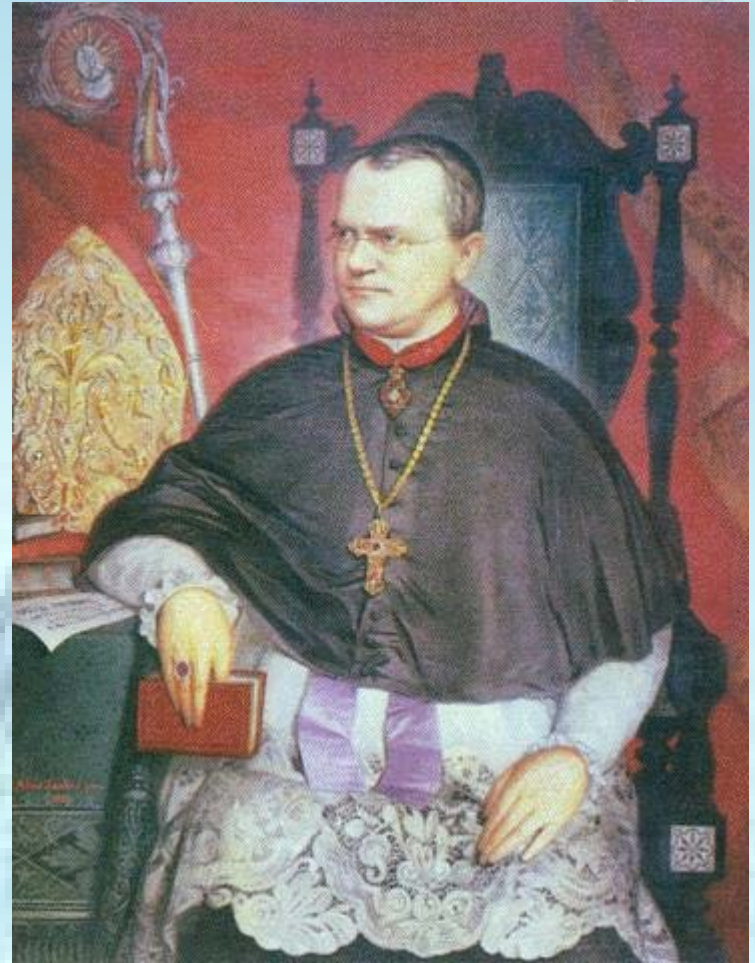


У человека: смуглая кожа – доминантный признак
светлая кожа – рецессивный признак

Хромосомы обеспечивают хранение, передачу из поколения в поколение и реализацию наследственной информации в виде генов.

Хромосомы воспроизводят свои точные копии в процессе деления клетки.

Каждый ген представляет собой отдельный участок хромосомы. На каждой хромосоме линейно располагается множество генов, которые передаются из поколения в поколение совместно, образуя **группы сцепления** по числу пар хромосом. У человека 23-м парам хромосом соответствует 23 группы сцепления генов.

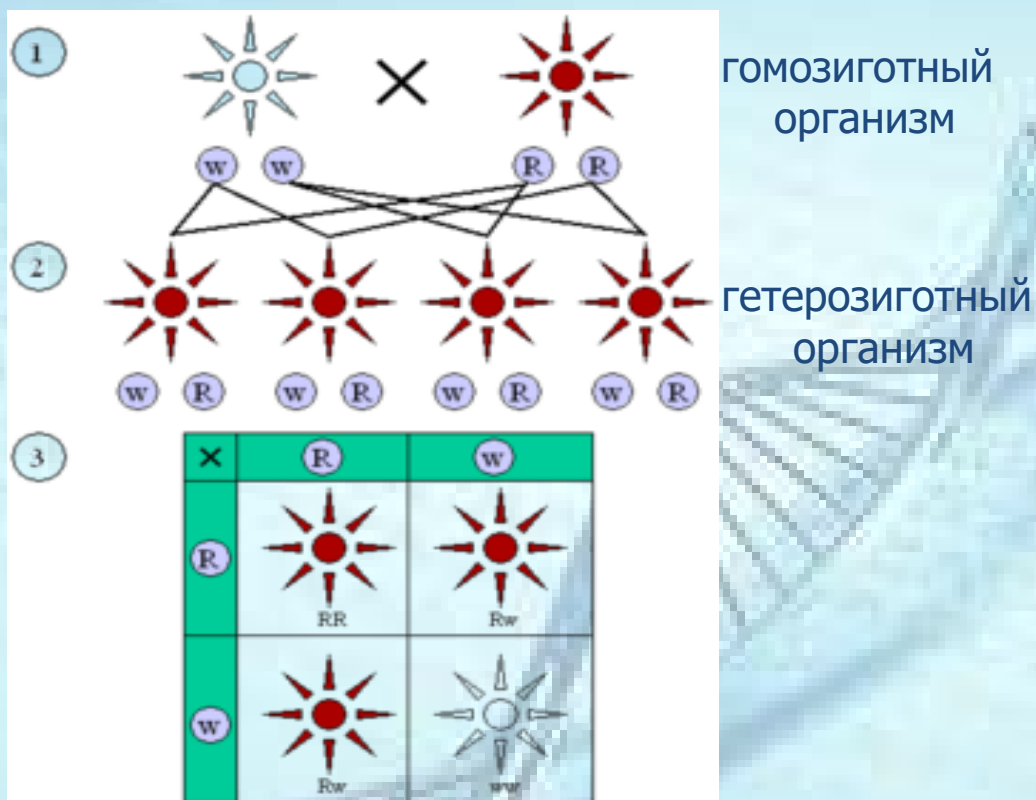


Грегор Иоганн Мендель — австрийский биолог и ботаник, основоположник учения о наследственности

1865 год - Мендель опубликовал свой труд с математическими расчетами, указывающими на существование неких абстрактных дискретных частиц, передающих наследственные свойства ➡ **гены**

Законы Менделя — это принципы передачи наследственных признаков от родительских организмов к их потомкам

Схема реализации первого и второго закона Менделя.



Решетка Пеннета

- 1) Растение с белыми цветками (две копии рецессивного аллеля w) скрещивается с растением с красными цветками (две копии доминантного аллеля R).
- 2) У всех растений-потомков цветы красные и одинаковый генотип Rw.
- 3) При самооплодотворении у 3/4 растений второго поколения цветки красные (генотипы RR + 2Rw) и у 1/4 — белые (ww).

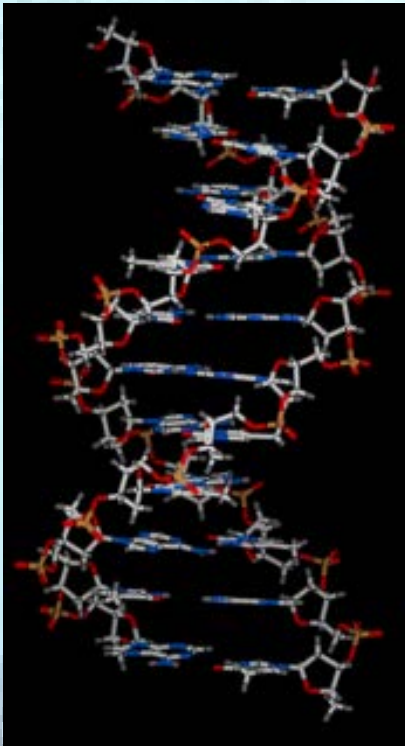
Как устроен геном человека?

Сколько в нем генов?

Какова структура каждого гена?

С какими нарушениями в геноме связаны генетические заболевания?

Как «прочитать» структуру ДНК?



Проблемы:

Две цепи в одной молекуле

Очень длинные молекулы

Определение нуклеотидных последовательностей геномных ДНК

Впервые геном расшифрован у самых примитивных существ - вирусов. Определение полной нуклеотидной последовательности бактериофага (48502 пн, 1982). Далее геном вируса натуральной оспы (186 тпн (тысяч пар нуклеотидов), 1993), геном цитомегаловируса (229 тпн, 1991), геном вируса осповакцины (192 тпн, 1990), а также геномы органелл клеток эукариот - митохондриальный (187 тпн) и хлоропластный (121 тпн) геном мха, хлоропластный геном эвглены *Euglena polymorpha* (143 тпн, 1993).

Первый секвенированный геном самостоятельно живущего организма принадлежит бактерии *Haemophilus influenzae* (1.830.137 пн, 1995). В выполнении проекта приняло участие 40 ученых из 4 исследовательских центров США.

Расшифровка геномов эукариот. В 1996 году завершена работа над расшифровкой генома дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Над этим проектом работала целая сеть исследовательских центров и лабораторий в США, Западной Европе и Японии. Было определено 12.068.000 пн из 13.389.000 пн полного генома, распределенного в 16-ти хромосомах.

Проект по расшифровке генома человека (*The Human Genome Project, HGP*) — международный научно-исследовательский проект, главной целью которого было определить последовательность нуклеотидов, которые составляют ДНК и идентифицировать структуры генов в человеческом геноме, начался в 1990 году. В 2000 г. был выпущен рабочий черновик структуры генома, полный геном — в 2003, однако и сегодня дополнительный анализ некоторых участков ещё не закончен.

История проекта **Геном человека**

Проект начался в 1990 году под руководством Джеймса Уотсона под эгидой Национальной организации здравоохранения США.

В 1998 году американский исследователь Крейг Вентер и его фирма «Celera Genomics» запустили аналогичное исследование, финансируемое частным капиталом.

В декабрьском номере журнала Nature за 1999 год появилась статья под названием «Нуклеотидные последовательности первой хромосомы человека», в которой коллектив, состоящий из более чем двухсот авторов, сообщил о полном секвенировании одной из самых малых хромосом человека — хромосомы номер 22.

В марте 2000 года президент США Билл Клинтон заявил, что последовательность генома не может быть запатентована и должна быть свободно доступна для всех исследователей. После этого заявления акции компании «Celera» сильно упали, что потянуло вниз весь биотехнологический сектор Nasdaq, потерявший около 50 миллиардов долларов рыночной капитализации за два дня.

В июне 2000 году был анонсирован рабочий черновик структуры генома, в феврале 2001 года «Celera» и учёные из Международного Консорциума по Секвенированию Человеческого Генома (*International Human Genome Sequencing Consortium* - IHGSC) опубликовали детали своей работы.

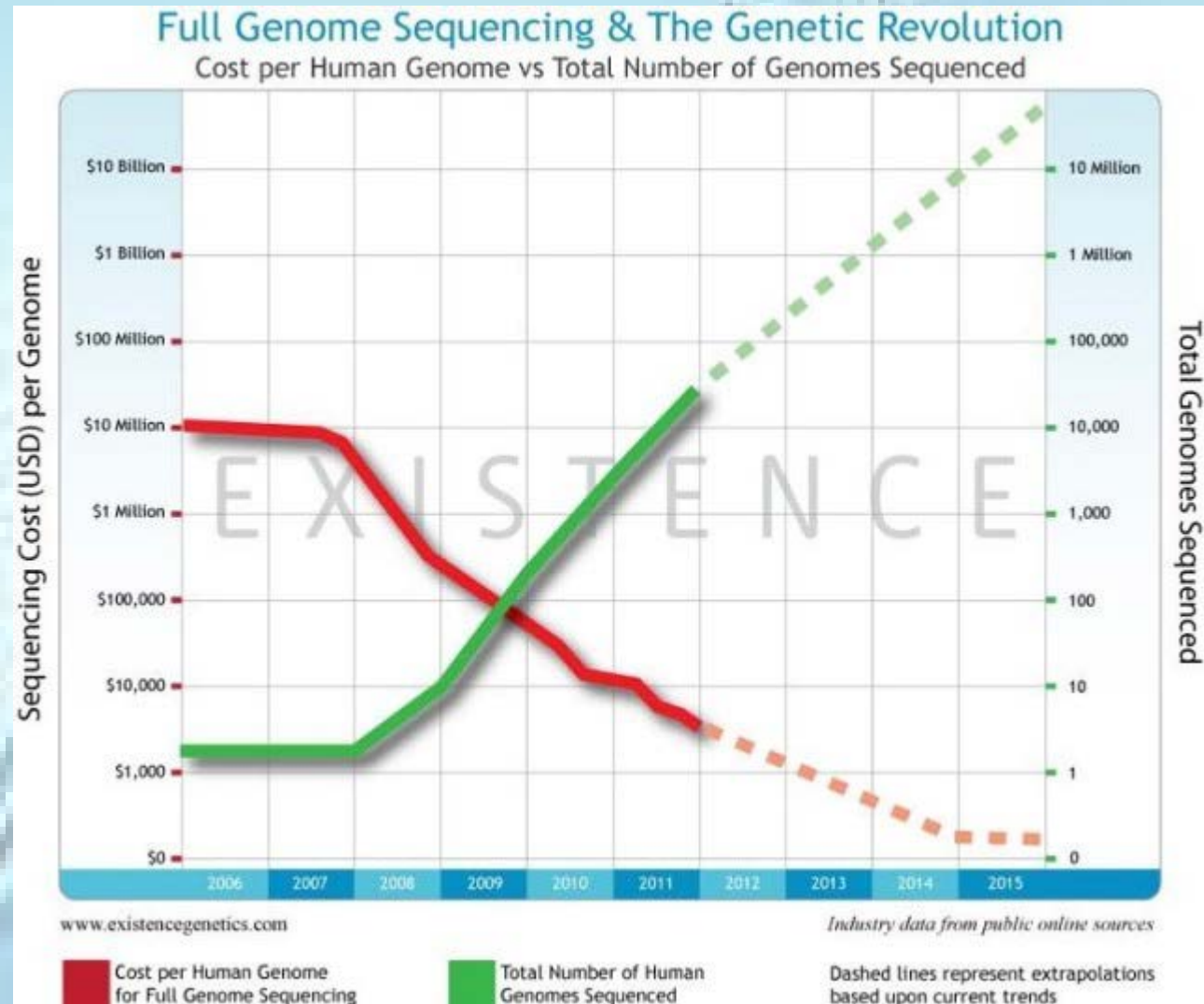
В 2003 и 2005 гг. были анонсированы улучшенные черновики, содержавшие приблизительно 92 % последовательности ДНК человека.

Результаты работы IHGSC включены в публичную базу данных GenBank, «Celera» отказалась сделать свои результаты доступными.

Современное состояние методов чтения генетических последовательностей

В 2000 году стоимость прочтения генома человека составляла 6 млрд долларов, в 2013 году – 100 тысяч рублей. За неделю можно полностью прочитать генетическую информацию, заложенную в каждом из нас.

Мы научились читать геном, но не до конца знаем, как его анализировать.



Что же выяснилось в результате секвенирования всего генома человека?

- ✓ Весь геном – около 3 200 000 000 пар нуклеотидов
 - ✓ Число генов в человеческом геноме:
до начала проекта предполагали от 3 до 40 тыс.
оказалось - от 20 до 25 тыс.
 - ✓ Синтез РНК происходит с 20-25% всей хромосомной ДНК
 - ✓ Гены, кодирующие белки, составляют не более 1.5% от всей хромосомной ДНК
Для сравнения:
у червя *C. elegans* доля кодирующих белки последовательностей в геноме составляет 27%,
у мухи дрозофилы — 20%, у дрожжей — 70%, у бактерий — 86%
- Закономерность:** по мере усложнения организмов доля кодирующих белки участков ДНК в их геномах резко падает.
- ✓ Гены имеют прерывистую структуру и состоят из «кусков» - **ЭКЗОНОВ И ИНТРОНОВ**

Как ищут гены в ДНК?

Считывание генетической информации →

5' – CGGTAATCGATGCCGTGTCCATCAGCATACGTATAACGACATGGA – 3'
3' – GCCATTACGTACGGCACAGGTAGTCGTATCGATCTTGCTGTACCT – 5'

←

Гены, кодирующие белки, имеют **открытые рамки считывания (ОРС)**, состоящие из кодонов, которые определяют аминокислотную последовательность белка, кодируемого этим геном

Старт кодон – ATG
Стоп кодоны – TAA, TAG, TGA

Большинство белков включают более 300 аминокислот



В гене должно быть более 300 кодонов

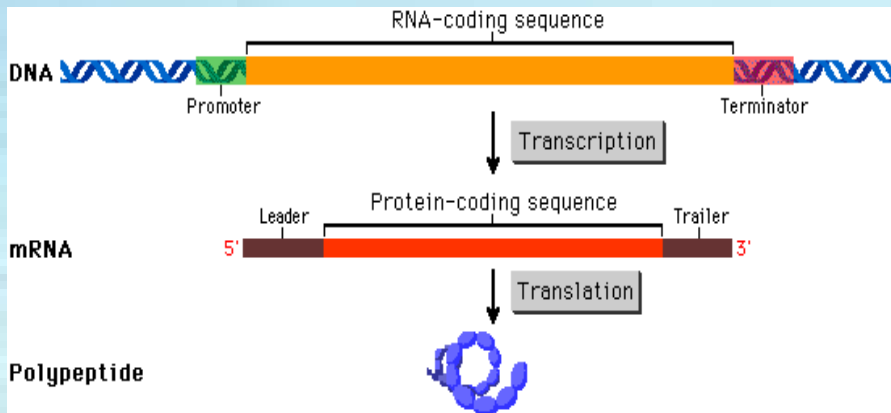
Средняя длина ОРС
у *E. coli* 317 кодонов,
у человека 450 кодонов

Анализ ОРС в составе ДНК хорошо работает для поиска генов в бактериях и гораздо хуже в высших организмах, потому что в них много межгенной (некодирующей) ДНК и потому что гены высших организмов состоят из кусков: **экзонов и интронов**

Как построены гены человека, кодирующие белки?

Бактерии:

последовательность аминокислот в белке соответствует последовательности кодонов в РНК и в ДНК



Экзон (*Exon*) – участок гена, кодирующий определенный участок белка

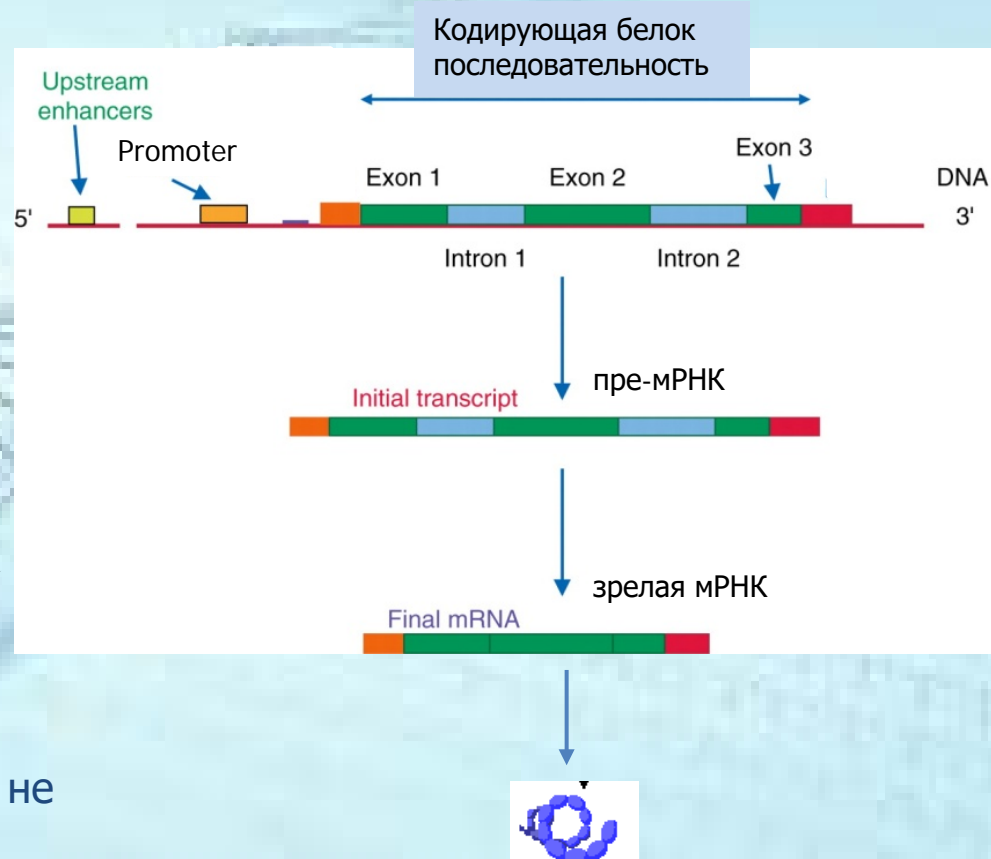
Интрон (*Intron*) – не кодирующий белок участок гена; интроны расположены между экзонами



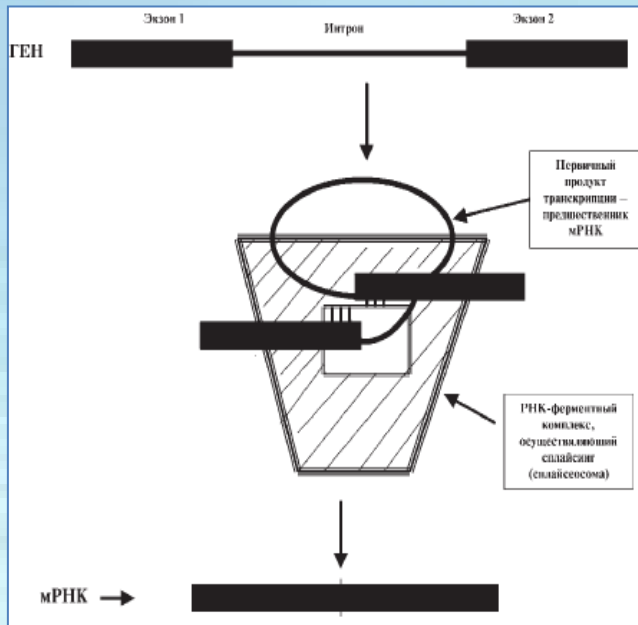
В гене перемежаются кодирующие и не кодирующие участки ДНК

Человек:

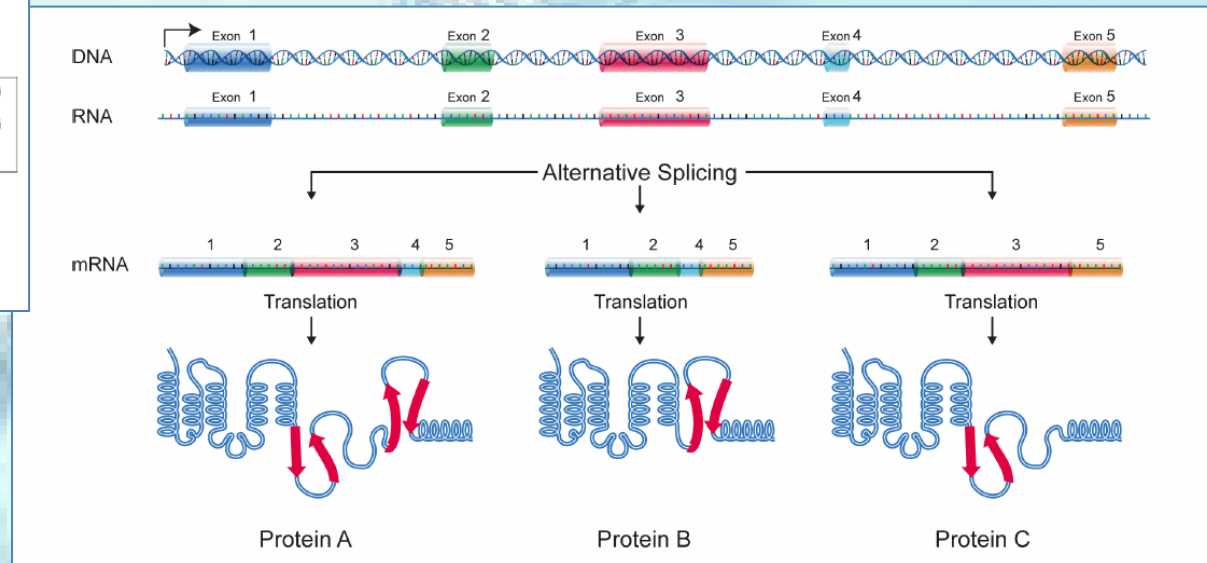
последовательность аминокислот в белке соответствует последовательности кодонов в мРНК, но обычно не соответствует в ДНК



Образование молекул зрелых мРНК из РНК предшественников (пре-мРНК) происходит в результате **сплайсинга**



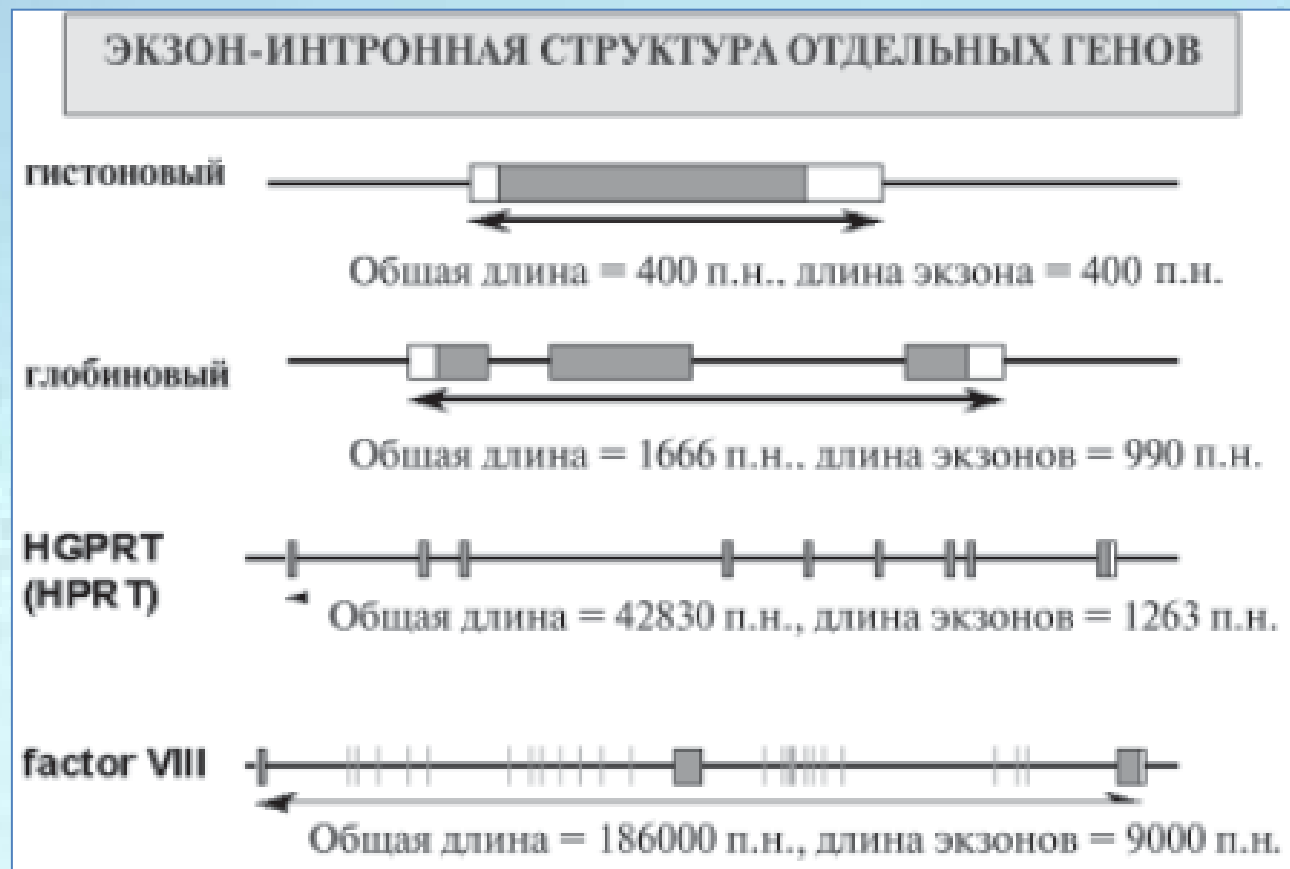
На границе экзонов и интронов располагается консенсусная - эволюционно консервативная последовательность - которая распознается ферментами сплайсинга, т.е. ферментами для вырезания интронов из первичного транскрипта (предшественников мРНК).



Альтернативный сплайсинг —

процесс, позволяющий одному гену производить несколько мРНК и, соответственно, белков. В результате повышается эффективность хранения информации.

Разные гены имеют разное число интронов



Интроны были впервые выявлены в 1988 г. в гене бета-глобина мыши.

Функции интронов неизвестны.

Стандартная структура генов высших организмов, кодирующих белки

В начале и конце зрелой мРНК расположены участки, которые не транслируются и не кодируют белок.

Они важны для нормального функционирования мРНК, ее трансляции, стабильности и локализации в клетке.



В разных мРНК человека не кодирующая область, расположенная в начале молекулы, имеет длину от 18 до 2800 нуклеотидов;
не кодирующая область, расположенная в конце молекулы, составляет от 20 до 8500 нуклеотидов

Характеристика генов в геноме человека, значение средних величин

Число экзонов на ген	8.8
Размер экзона	145 bp
Размер интрона	3365 bp
Размер 5'-нетранслируемого участка	300 bp
Размер 3'-нетранслируемого участка	770 bp
Размер кодирующей части	1340 bp
Общая длина гена	27,000 bp

Как определяют функции генов?

Компьютерный анализ - поиск гомологии

Гомологичные гены имеют общего эволюционного предка и выявляются на основе подобия их последовательностей



Новый ген может быть открыт или охарактеризован на основании его подобия его эквиваленту в другом организме

Сравнение нуклеотидных последовательностей, кодирующих ДНК-метилтрансферазы M.SfeI и M.LlaBI

PM SfeI	GATAATAAAATCGATACCTCTATTTT... 176 п. н. ...ACAAAATCGATTAAAGAAAGACTTGGTA
PM LlaBI	GATAATAAAATCGAT-----TAAAGAAAGGCTTGGTA

Анализ гомологии дает информацию о функции целого гена или его сегмента

Для поиска гомологии разных генов существуют программы: BLAST, PSI-BLAST

Как определяют функции генов?

Экспериментальное определение функций гена

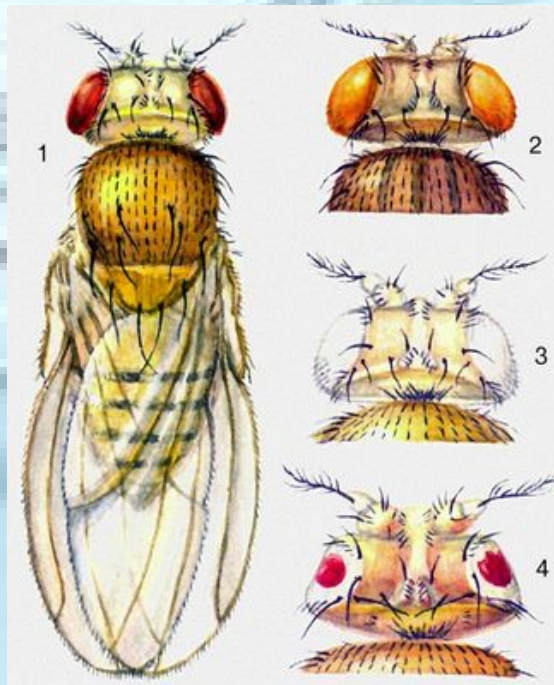
Инактивация гена

Активация гена

Изменение гена

Анализ изменений в фенотипе организма

Изменение генов проводят с помощью **мутагенеза** — направленного внесения изменений (мутаций) в нуклеотидную последовательность ДНК

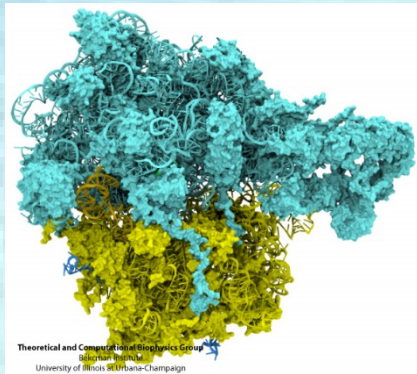


Изменение цвета глаз дрозофилы в результате направленного мутагенеза

Гены, кодирующие белки, составляют не более 1.5% от всей хромосомной ДНК

Синтез РНК происходит с 20-25% всей хромосомной ДНК

Кодирующая РНК - мРНК

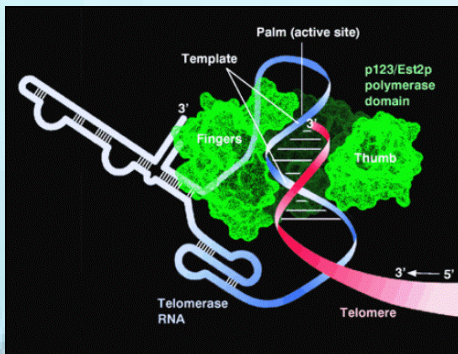


В клетке также функционируют некодирующие РНК:
рРНК – входят в состав рибосомы

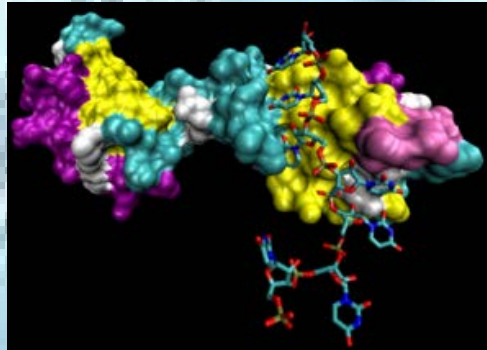
тРНК }
тмРНК } участвуют в биосинтезе белков

РНК - риборегуляторы

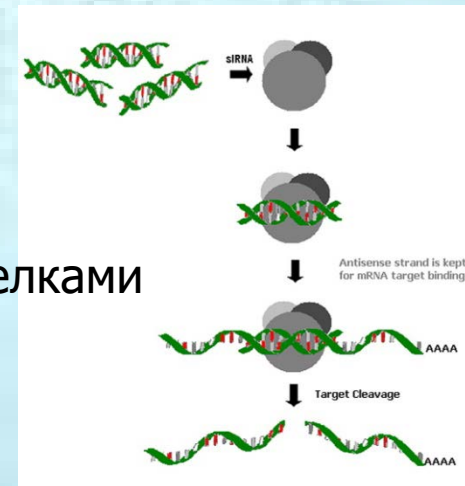
РНК в теломеразе



РНК в сплайсосоме



микроРНК
в комплексе с белками
обеспечивает
молчания генов

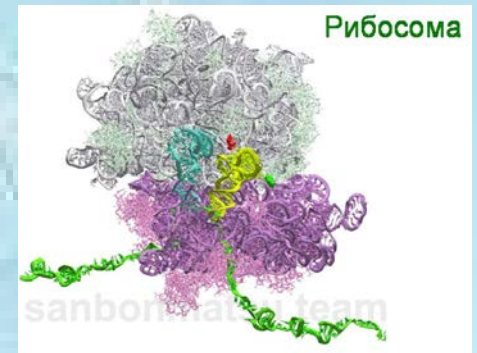


Организация генов в геноме

Мультигенные семейства – группы генов с идентичной или подобной последовательностью

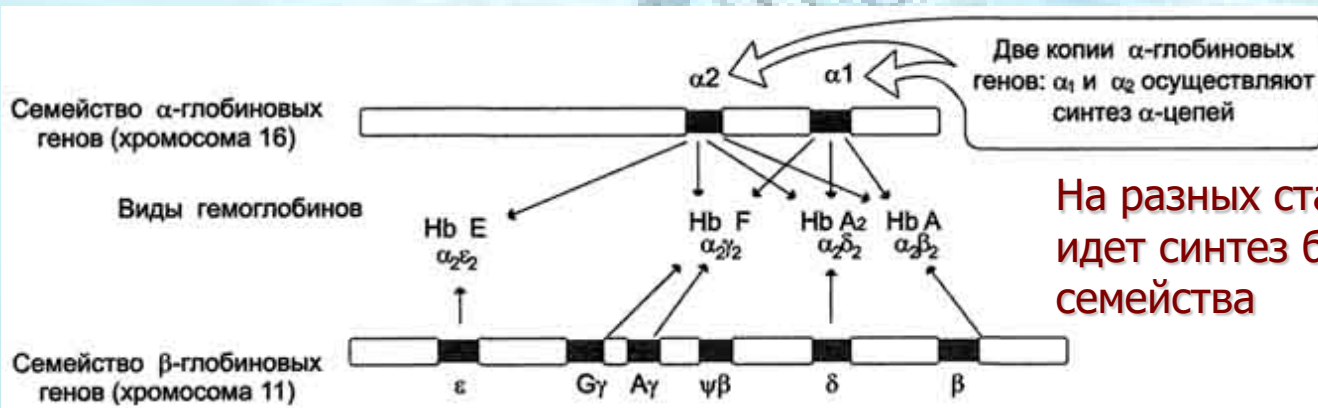
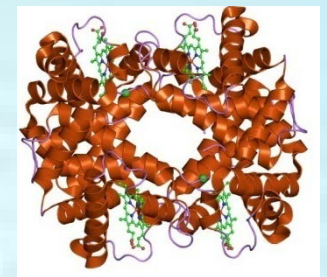
Простые мультигенные семейства – все гены идентичны
200 генов, кодирующих 5S рРНК человека

Возникли за счет дублирования гена
в процессе эволюции



Сложные мультигенные семейства – гены подобные, но с них синтезируются белки с несколько разными свойствами, - гены глобина млекопитающих

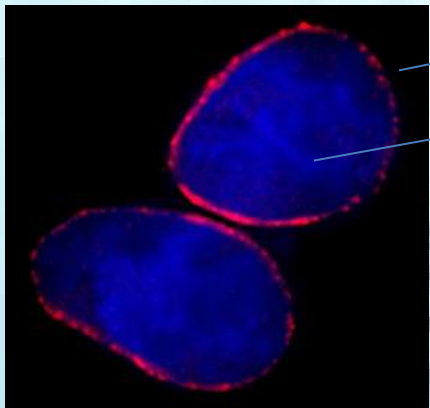
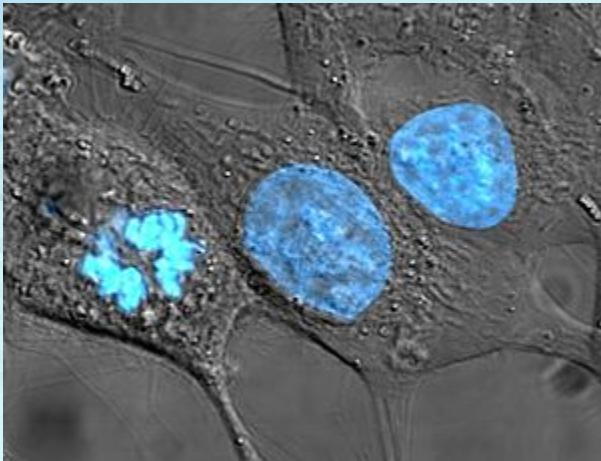
Глобины – белки крови, которые образуют гемоглобин
Каждая молекула гемоглобина состоит из 2 альфа- и 2 бета-глобинов



На разных стадиях развития организма идет синтез белков с разных генов семейства

Организация генома в ядре клетки человека

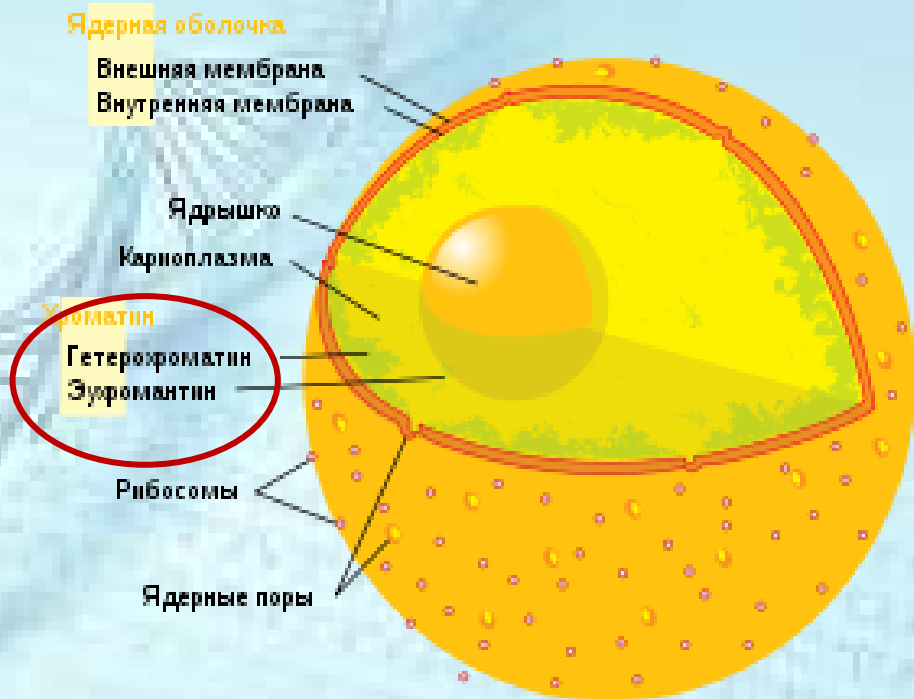
Геномная ДНК в ядре клетки организована в **хроматин** – комплекс ДНК с гистонами. Перед делением клетки хроматин скручивается в **хромосомы**



Ядерная оболочка
хроматин

Плотно упакован **конденсированный** или **гетерохроматин**

Неплотно упакован **эухроматин** или **интерхроматин**



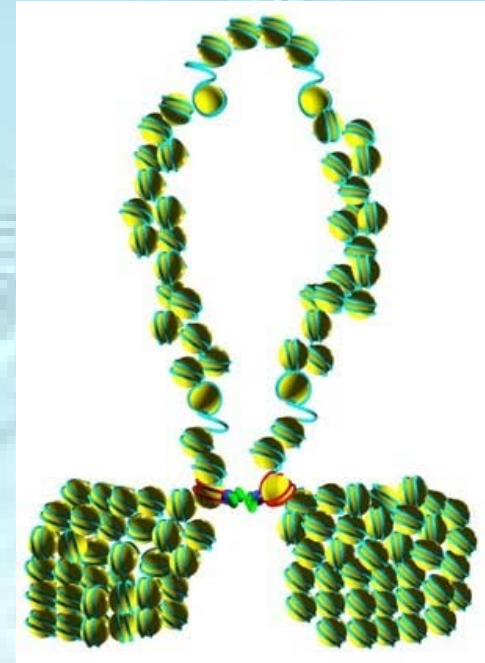
Организация генома в ядре клетки человека

Гетерохроматин:

структурный (постоянный) гетерохроматин
не содержит генов

факультативный гетерохроматин
содержит гены, неактивные в данных клетках
или в определенный период клеточного цикла

Эухроматин содержит гены и характеризуется
наличием транскрипционной активности

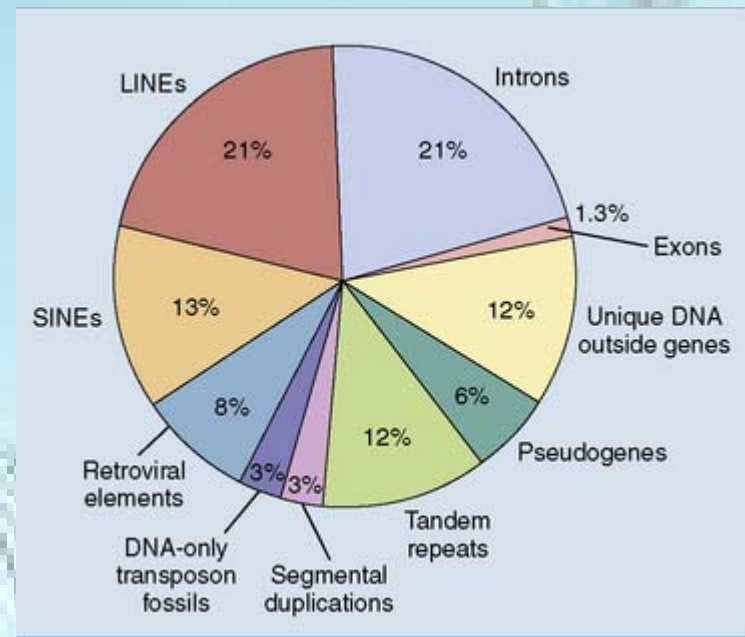


В период деления клетки хроматин организуется в хромосому



Гены неравномерно
распределены по длине
хромосомы: от 0 до 64
генов на 100 000 п.н.

Состав генома человека



**Геном
3 200 млн п.н.**

**Гены и относящиеся к генам
последовательности
1 200 млн п.н.**

**Экзоны
48 млн п.н.**

**Относящиеся к генам
последовательности
1 152 млн п.н.**

**Интроны
НТО**

Псевдогены

**Фрагменты
генов**

**Межгенная ДНК
2 000 млн п.н.**

**Рассеянные и тандемные повторы (LINEs,
SINEs,)**

ДНК-транспозоны

**Эндогенные
ретровирусы**

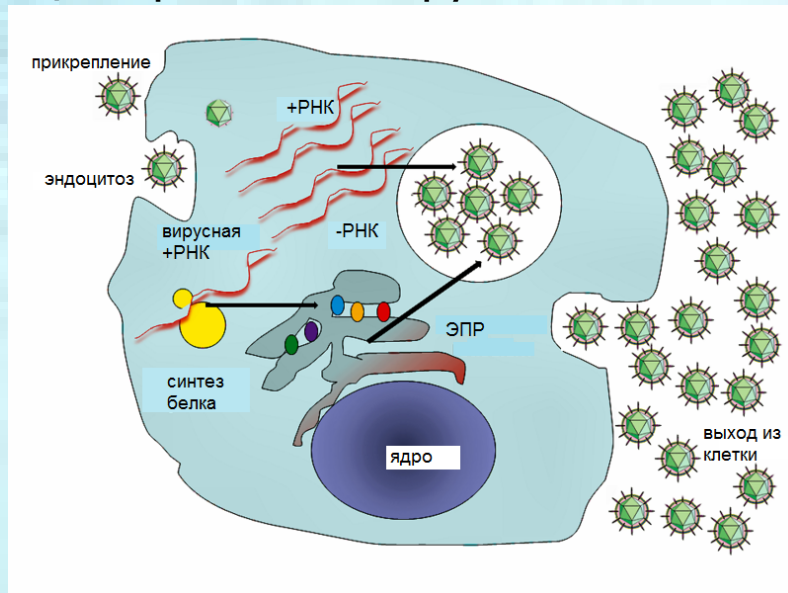
**Прочие
последовательности**

Эндогенные ретровирусы или ретротранспозоны

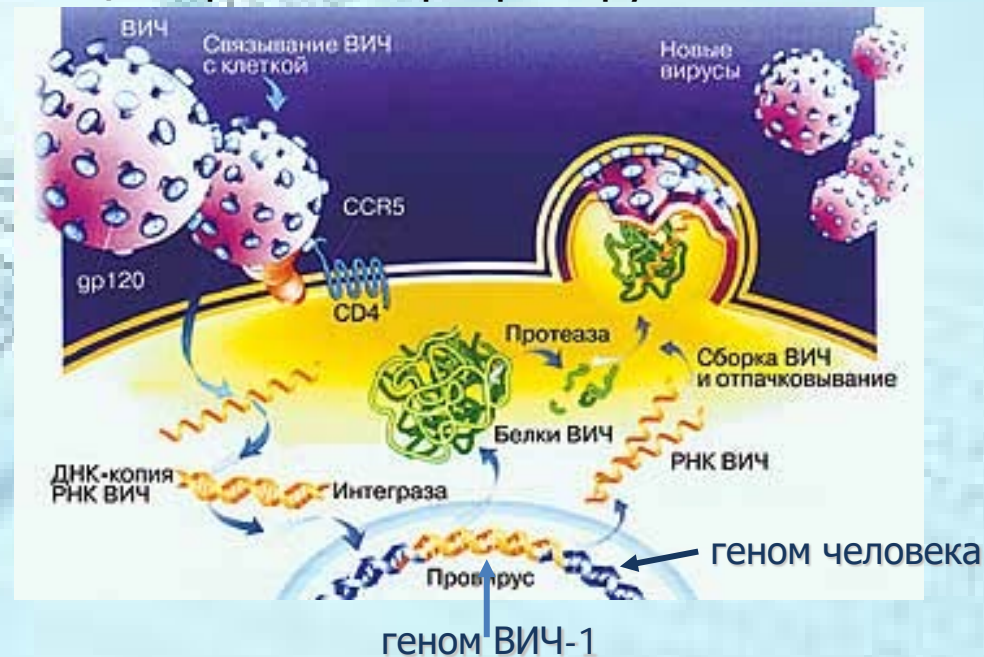
составляют около 1% генома человека

Появились в геноме человека от 10 до 50 млн. лет назад в результате инфицирования зародышевых клеток наших предшественников и передаются по наследству, как и все другие собственные элементы генома. В сумме их насчитывается несколько десятков тысяч, они состоят более, чем из 200 различных групп и подгрупп

Цикл развития вируса гепатита С



Цикл развития ретровируса – ВИЧ-1



В отличие от других вирусов ретровирус встраивает свой геном в геном человека

Возможно, что в процессе эволюции молекулы ДНК человека включили в свой состав уже готовые фрагменты генетического материала вирусов с одной лишь целью — облегчить конструирование собственных генов для кодирования новых признаков

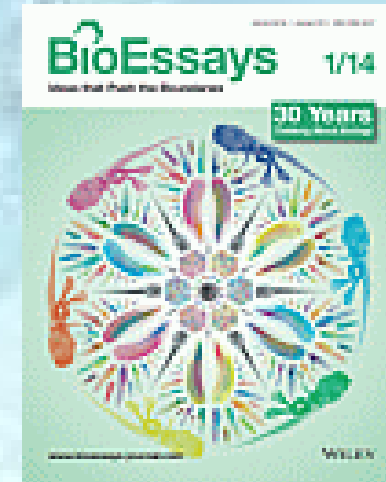
Reviews

Retroviruses and primate evolution

Eugene D. Sverdlov

BioEssays

Volume 22, Issue 2, pages 161–171 February 2000



Abstract

Human endogenous retroviruses (HERVs), probably representing footprints of ancient germ-cell retroviral infections, occupy about 1% of the human genome. HERVs can influence genome regulation through expression of retroviral genes, either via genomic rearrangements following HERV integrations or through the involvement of HERV LTRs in the regulation of gene expression. Some HERVs emerged in the genome over 30 MYr ago, while others have appeared rather recently, at about the time of hominid and ape lineages divergence. HERVs might have conferred antiviral resistance on early human ancestors, thus helping them to survive. Furthermore, newly integrated HERVs could have changed the pattern of gene expression and therefore played a significant role in the evolution and divergence of Hominoidea superfamily. Comparative analysis of HERVs, HERV LTRs, neighboring genes, and their regulatory interplay in the human and ape genomes will help us to understand the possible impact of HERVs on evolution and genome regulation in the primates.

Местонахождение эндогенных ретровирусов коррелирует с распределение генов в геноме. Часто они располагаются в регуляторных областях генов. Возможно, регуляторные элементы эндогенных ретровирусов могут вмешиваться в регуляцию работы обычных генов человека.

Med Sci Monit. 2012; 18(6):RA80-88



The role of human endogenous retroviruses in the pathogenesis of autoimmune diseases

Andrzej Brodziak, Ewa Ziółko, Małgorzata Muc-Wierzgoń, Ewa Nowakowska-Zajdel, Teresa Kokot, Katarzyna Klakla

Department of Internal Diseases, Faculty of Public Health, Medical University of Silesia, Bytom, Poland

Summary

This paper presents a new, recently formulated theory, which concerns the etiopathological process of autoimmune diseases. This theory takes into account the existence in the human genome, since approximately 40 million years, of so-called **human endogenous retroviruses** (HERVs), which are transmitted to descendants “vertically” by the germ cells. It was recently established that these generally silent sequences perform some physiological roles, but **occasionally become active and influence the development of some chronic diseases like diabetes, some neoplasms, chronic diseases of the nervous system (eg, sclerosis multiplex), schizophrenia and autoimmune diseases**. We present a short synopsis of immunological processes involved in the pathogenesis of autoimmune diseases, such as molecular mimicry, epitope spreading and activation of the superantigen. We then focus on experimental findings related to systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, Sjögren’s syndrome and some diseases of hepar and otorhinal tissues. We conclude the outline of this new model of the development of chronic diseases and indicate the conclusions important for the teaching of the basis of pathology

At Least 50% of Human-Specific HERV-K (HML-2) Long Terminal Repeats Serve In Vivo as Active Promoters for Host Nonrepetitive DNA Transcription.:

A. Buzdin, E. Kovalskaya-Alexandrova, E. Gogvadze, E. Sverdlov.
J. Virol. 2006, 80(21), 10752-10762

Один из 133 эндогенных ретровирусов, встроившихся в наш геном после разделения эволюционных линий человека и шимпанзе, подвергся «молекулярному одомашниванию» и теперь функционирует в качестве регуляторного элемента, управляющего работой гена PRODH в некоторых отделах мозга (в первую очередь в гиппокампе).

Ген *PROD*H участвует в синтезе нейромедиаторов, а его важность для работы мозга подтверждается тем, что мутации в нем влияют на риск развития шизофрении.

Ретровирус содержит в себе два участка, к которым прикрепляется регуляторный белок SOX2, что приводит к увеличению активности *PROD*H в мозге.

Вся совокупность полученных данных говорит о том, что данная ретровирусная вставка сыграла определенную роль в эволюции человеческого мозга.

Что дало нам прочтение нашего генома

Метод важнее открытия, ибо правильный метод исследования приводит к новым, еще более ценным открытиям

Лев Ландау

Основные принципы организации генома общие для всех людей, но существует множество определенных участков генома, которые значительно различаются у разных людей

Каждый человек имеет свой индивидуальный геном и значит можно идентифицировать человека по волосу, крови, любой клетке

В группах людей с общим происхождением гораздо больше сходства в указанных участках генома по сравнению с генетически более отдаленными группами. Значит можно определять родство отдельных людей и групп людей, в том числе этносов.

Разные этносы отличаются по генетическому коду.

В время раскопок в Адыгее были найдены 2 человеческих зуба, которым более 5 тысяч лет. Прочли генетическую информацию – она точно соответствует баскам. И это было предсказуемо – язык басков похож на адыгейский язык.

Этногеномика - изучение геномного разнообразия в генофонде отдельных популяций, этносов, этнотерриториальных общностей.

Генофонд — совокупность всех генных вариаций (аллелей) определённой популяции.

Проведено полногеномное исследование различий в определенных областях генома в четырех популяциях русского населения Европейской части России и Архангельской области (Мезень), а также в популяции вепсов и двух группах коми (ижемские и прилузские коми).

Результаты обработали и сравнили с базами данных генотипов целого ряда европейских популяций (финны, эстонцы, латыши, поляки, чехи, немцы, итальянцы).

Оказалось, что русские центральных районов (Тверская, Курская и Владимирская област) характеризовались выраженным сходством между собой, а также с популяциями центральной и восточной Европы, но значительно отличались от русских севера Европейской части России (Архангельская область).

Наибольшие же особенности были отмечены для популяций коми, особенно ижемских, которые сильно отличались не только от русских и вепсов, но и от других популяций Европы, фактически составляя отдельную ветвь на генетической карте Европы. Предполагается, что данное отличие связано с наличием у них предкового компонента, не описанного ранее в других, уже исследованных популяциях (как Европы, так и Азии).

Пост-геномная медицина

По геномам научились определять болезни, информация о которых заложена в генах.

При всех этих болезнях происходят нарушения или в структуре генома (тексте ДНК) или в строении или изменении числа хромосом.

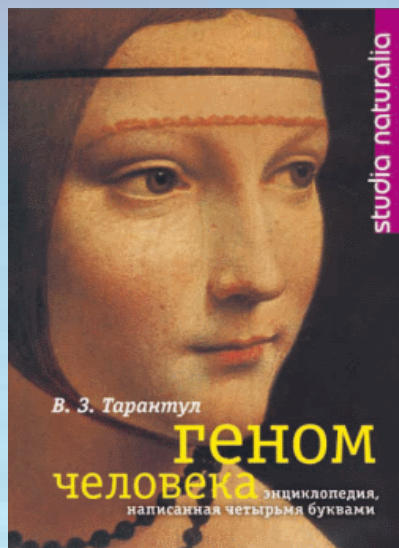
Синдром Дауна: у человека 47 хромосом вместо нормальных 46, поскольку хромосомы 21-й пары, вместо нормальных двух, представлены тремя копиями.

Болезни можно предсказывать уже на стадии эмбриона. Сейчас научились достоверно определять порядка 100 известных генетических (наследственных) болезней.

Установили, что генетический код ребенка содержится в крови матери, что позволяет теперь определять болезни будущего ребенка только по анализу крови матери.

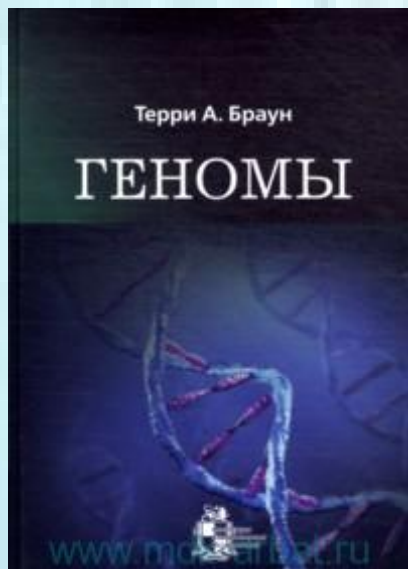
Генетически обусловленные заболевания проявляются не сразу после рождения, а спустя некоторое, порой весьма долгое, время.

Хорея Хантингтона: характеризуется постепенным началом в возрасте 30-50 лет и сочетанием прогрессирующего хореического гиперкинеза (внезапно возникающих непроизвольных движений в различных группах мышц) и психических расстройств. Заболевание вызывается умножением кодона CAG в гене IT-15, который кодирует белок хантингтин с неизвестной функцией.



Тарантул В.З.

ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА: ЭНЦИКЛОПЕДИЯ, НАПИСАННАЯ ЧЕТЫРЬМЯ БУКВАМИ



Терри А. Браун
ГЕНОМЫ

Предлагаемая книга является первым наиболее полным и авторитетным руководством по интенсивно развивающейся области науки - молекулярной генетике, аналогов которому в мировой научной литературе нет. Издание охватывает молекулярную генетику от самых основ до экспрессии генома и молекулярной филогении. Изложение сопровождается огромным количеством цветных рисунков.