

Лекция

ГЕНОМИКА И ПРОТЕОМИКА. ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПОИСКА НОВЫХ ЛЕКАРСТВ

Лектор:

**К.б.н., Караева Альбина
Маирбековна**

ПЛАН ЛЕКЦИИ:

1 **Геномика. Определение. Цели и задачи.
Значение для поиска новых ЛП.**

2 **Виды геномики.**

3 **Протеомика. Определение. Цели и задачи.
Значение для поиска новых ЛП.**

2



**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, развитии 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.**

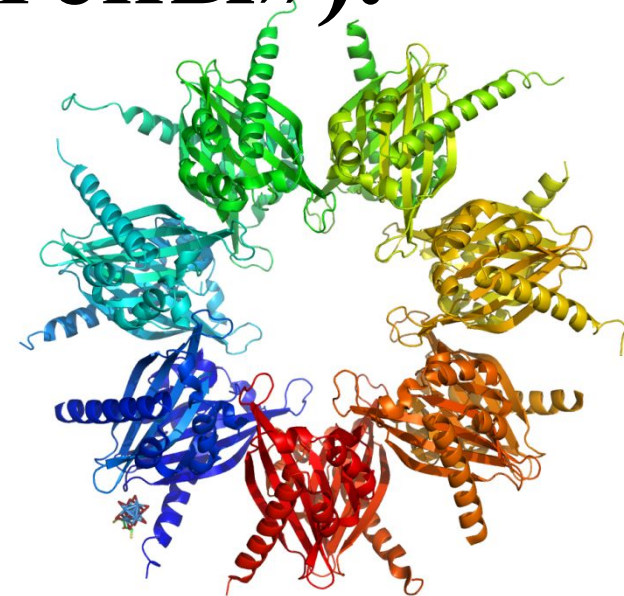
**2. Геномика позволяет
определить сущность
организма:**

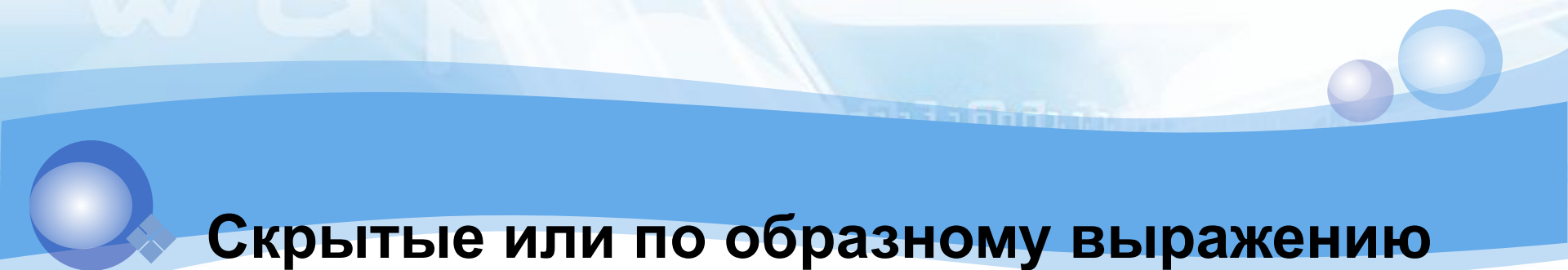
6

- 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.**

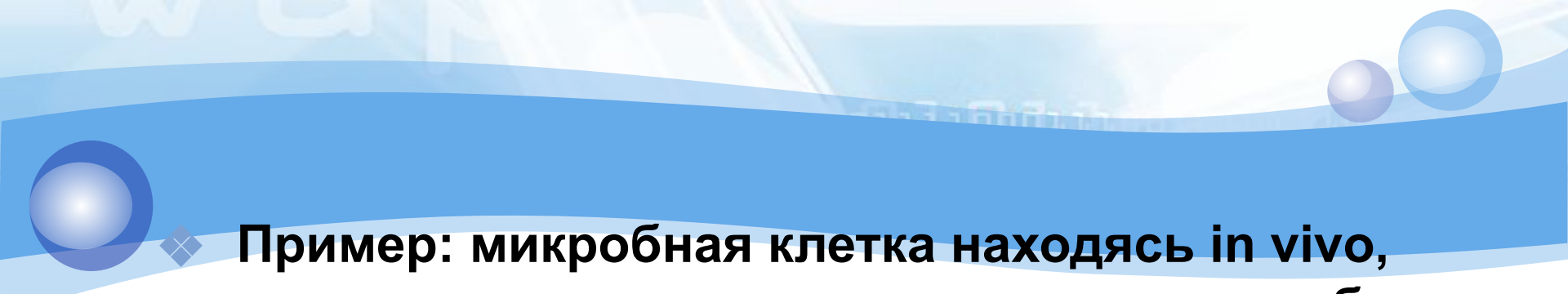
Цель геномики –

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





Скрытые или по образному выражению "молчащие" *in vitro* гены патогенных микроорганизмов получили название *ivi* 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 бета-лактамаз сами почти не обладают антибактериальной активностью и применяются вместе с бета-лактамными 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:

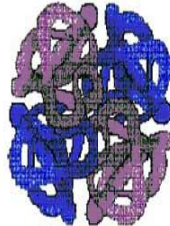
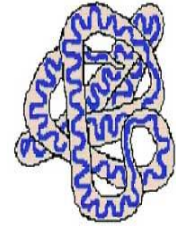
1) Структурная геномика –
установление полной
последовательности нуклеотидных
пар в гене, хромосоме (хромосомах).

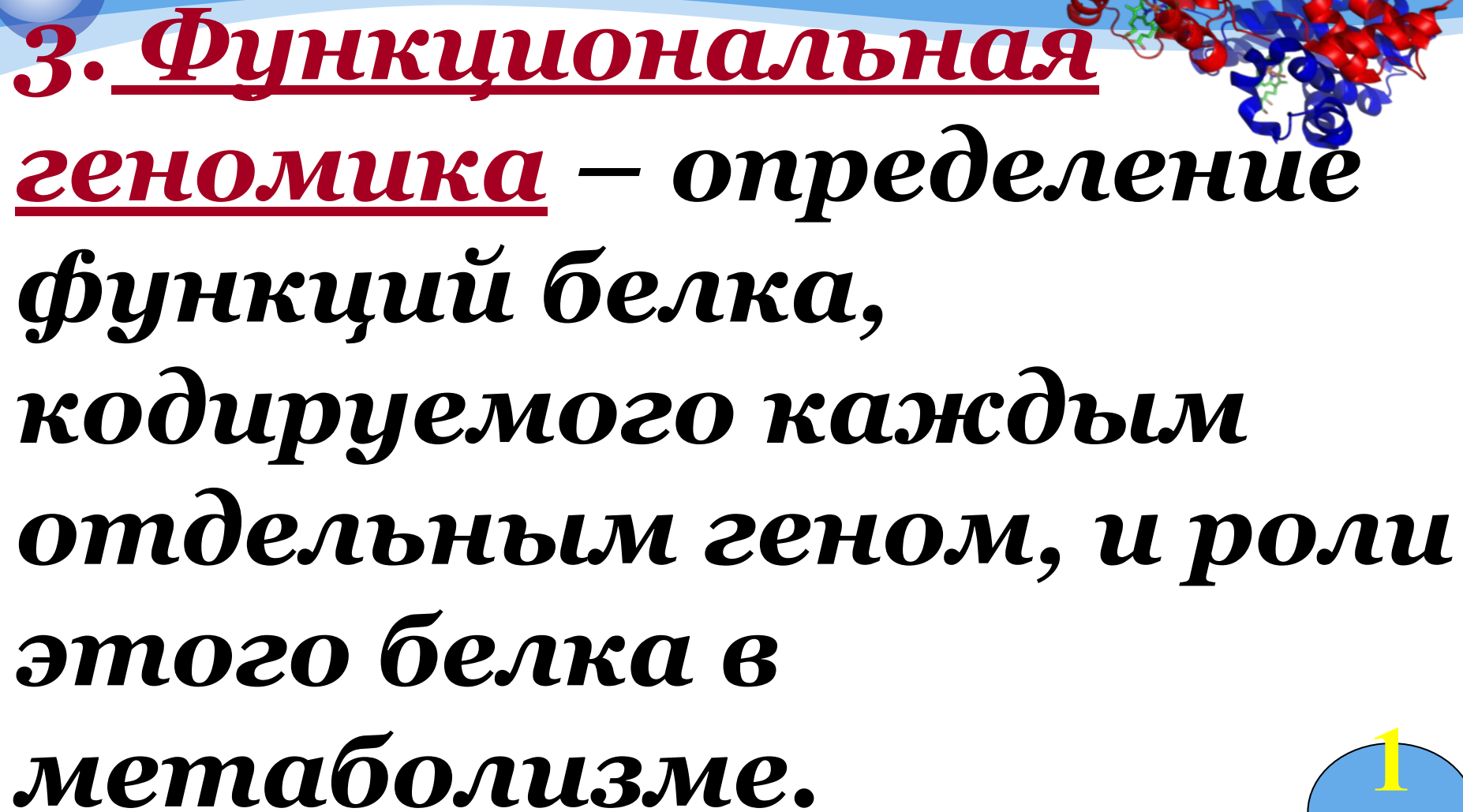
1.1. Идентификацию генов осуществляют с
помощью специальных ком
программ.




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.

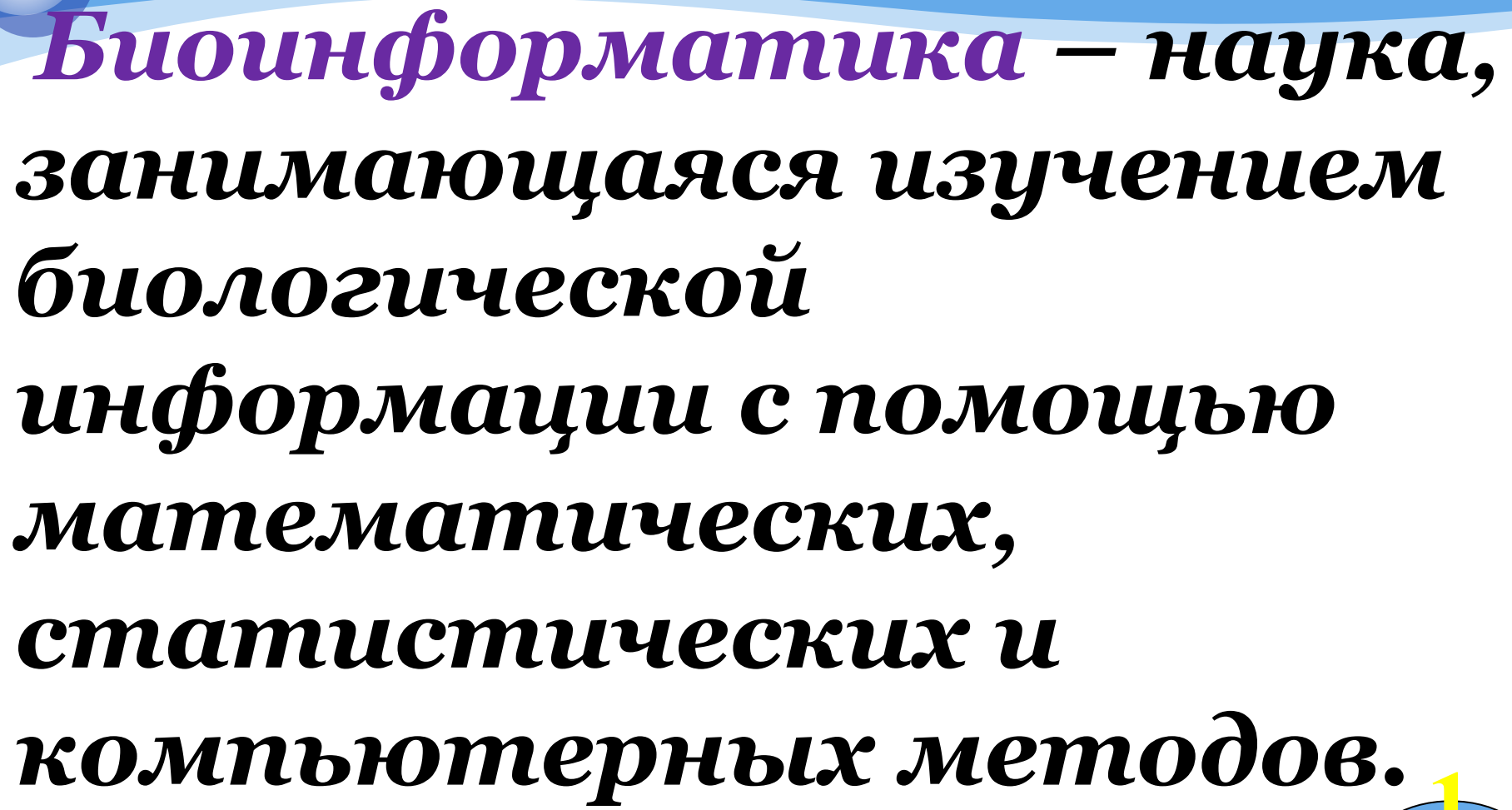


**4. Молекулярная
геномика изучает
химические механизмы
наследственности.**

5. Вычислительная геномика

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

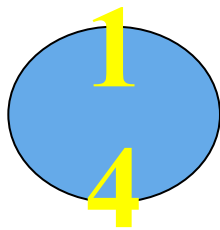
Вычислительная геномика является разделом биоинформатики.



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



Секвенирование

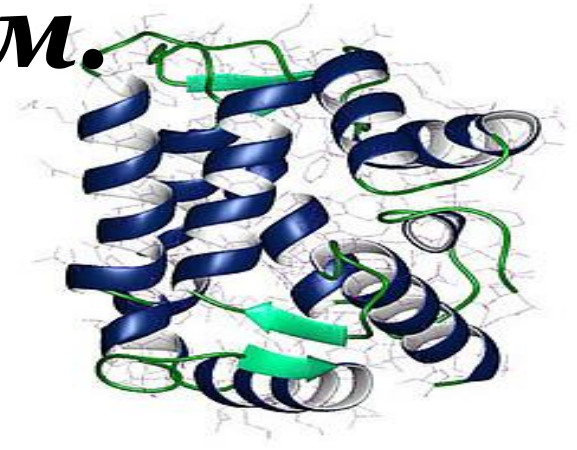


Первичный продукт



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



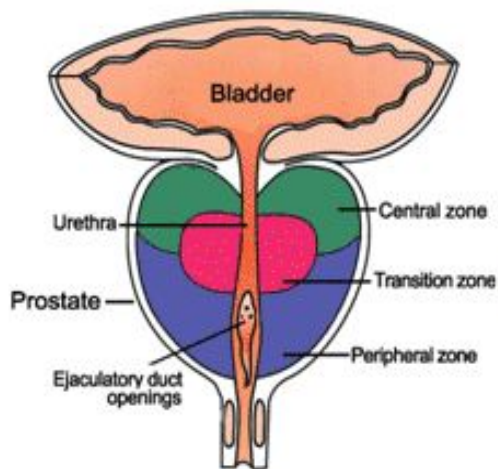
автоматизированное расщепление пятен



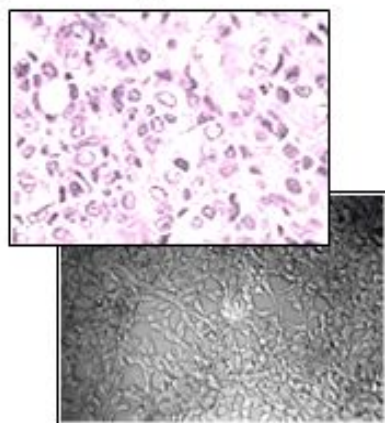
Масс-спектрометрия



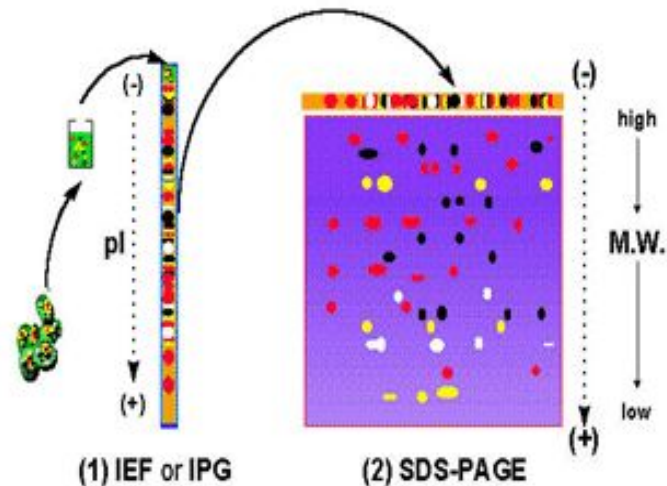
Простата и ее окружение



Образцы тканей и культивируемые клетки



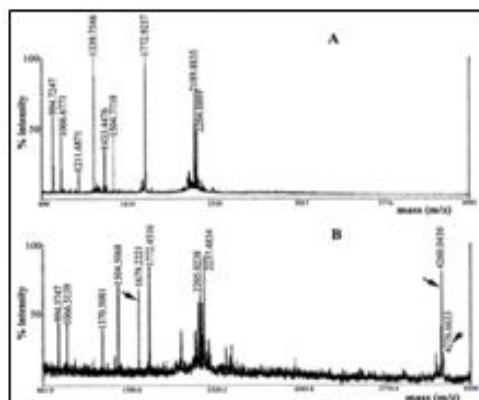
Двумерный электрофорез



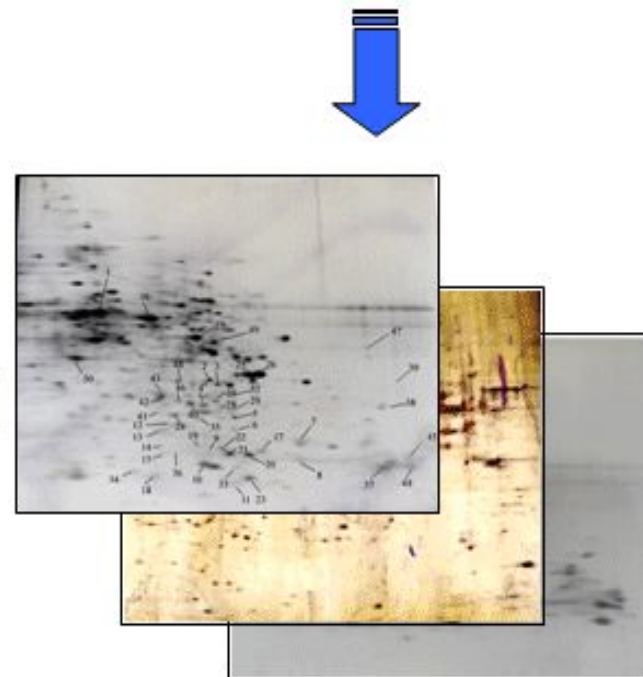
Компьютерный анализ и идентификация белковых фракций, обзор литературы




Масс-спектрометрия



#	Accession	m	a ¹	a ²	b	b ⁺	Seq.	y	y ⁺	y ²	#
1	72.00	72.81			206.81		V				14
2	36.03	129.18			157.18		G	1441.66	1424.63	1423.63	15
3	60.04	216.33		198.12	244.33		G	1384.64	1367.61	1366.63	16
4	36.03	273.14		255.15	301.15		G	1297.61	1280.58	1279.63	17
5	68.04	388.18		370.17	436.28		D	1240.58	1223.56	1222.57	18
6	74.06	489.23		471.22	517.23		T	1123.56	1106.53	1105.55	9
7	87.06	683.27		585.26	631.27	614.24	N	1024.51	1007.48	1006.50	8
8	87.06	717.32		700.29	699.31	745.31	N	910.47	893.44	892.46	7
9	120.00	844.38		847.36	846.37	882.36	F	795.42	779.40	778.41	6
10	70.07	961.44		944.41	943.43	980.43	F	660.36	632.33	631.34	5
11	136.00	1124.50		1107.47	1106.49	1152.50	Y	552.30	535.28	534.29	4
12	66.10	1237.58		1220.56	1219.57	1265.58	L	389.24	372.21	371.23	3
13	182.05	1366.63		1349.60	1348.62	1394.62	E	276.38	259.35	258.34	2
14	181.10						K	347.11	330.09		1





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.**

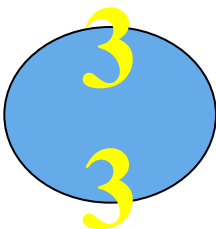
Функционирование протеома (белка)


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.**

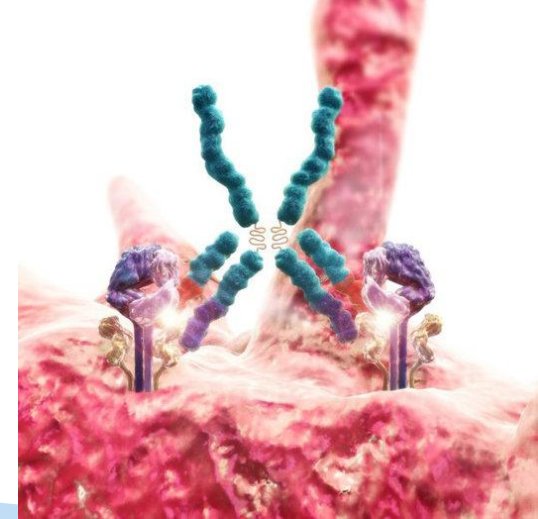
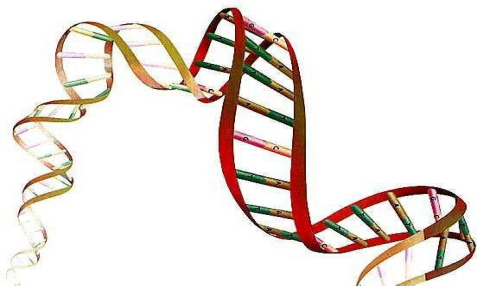




**Новые данные в протеомике
используются для разработки
новых лекарственных средств,
методов лечения многих
заболеваний, диагностических
тестов.**

СХЕМА КОНСТРУИРОВАНИЯ ЛП И ВЗАИМОСВЯЗЬ ГЕНОМИКИ, ПРОТЕОМИКИ И БИОИНФОРМАТИКИ





БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

