

# **Занятие №1. Введение в геномику.**

Геномика (Genomics) – раздел молекулярной биологии, изучающий геном живых существ.

Геном (Genome) – совокупность генов живого существа.

Гены – участки НК, содержащие информацию о последовательности белковых молекул или молекул РНК (тРНК и рРНК).

## Часто вместо “геном” подразумевают “репликон”

- Репликон – молекула НК, способная к целостному реплицированию (содержит точки начала и конца репликации) и содержащая, как правило, и кодирующие участки (гены) и некодирующие.
- – хромосома
- – плазмида
- – НК вируса

## Задачи геномики

1. Определение первичной структуры (последовательности, или сиквенса) ДНК;
2. Выявление изменений в первичной структуре (мутации, полиморфизмы, рекомбинации);
3. Определение модификаций первичной структуры (метилирование ДНК);
4. Поиск функционально значимых областей ДНК (кодирующие, некодирующие регуляторные области, сайты связывания белков и др.);
5. Сравнительный анализ последовательностей ДНК, полученных из разных организмов

## Разделы геномики

- Структурная геномика (собственно геномика) изучает “анатомию” генома:
  - структура генома;
  - идентификация генов;
  - исследование мутаций и полиморфизмов.
- Функциональная геномика (протеомика) изучает продукты экспрессии генов:
  - структура и свойства белковых молекул;
  - белковый спектр клеток в различных состояниях (качественный и количественный состав);
  - белок-белковые взаимодействия
  - лиганд-белковые взаимодействия

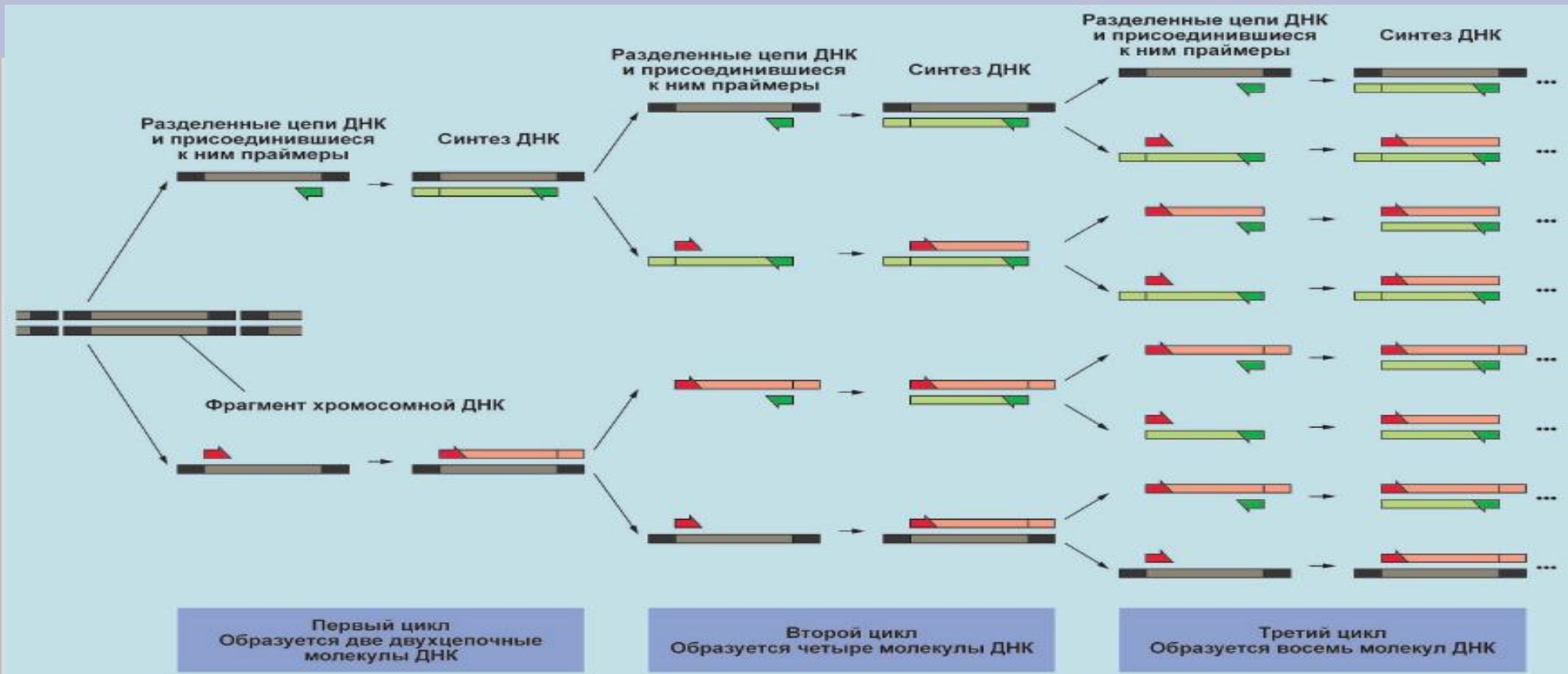
## Транскриптомика тесно примыкает к геномике

- Транскриптомика изучает продукты транскрипции генов, что позволяет учитывать:
  - Альтернативный сплайсинг (наличие разных типов мРНК, транскрибированных с одного гена);
  - Уровень экспрессии гена (количественная оценка мРНК);
  - Присутствие и количество малых регуляторных РНК (miРНК, siРНК).
- Методы транскриптомики в целом те же, что и у геномики, но включают предварительный этап – обратную транскрипцию, т. е. перевод последовательности РНК в комплементарную последовательность ДНК (кДНК), которая затем и анализируется.

# Методы геномики

- Полимеразная цепная реакция
- Гибридизация (биочипы)
- Секвенирование
- Биоинформатика

# Полимеразная цепная реакция (ПЦР)



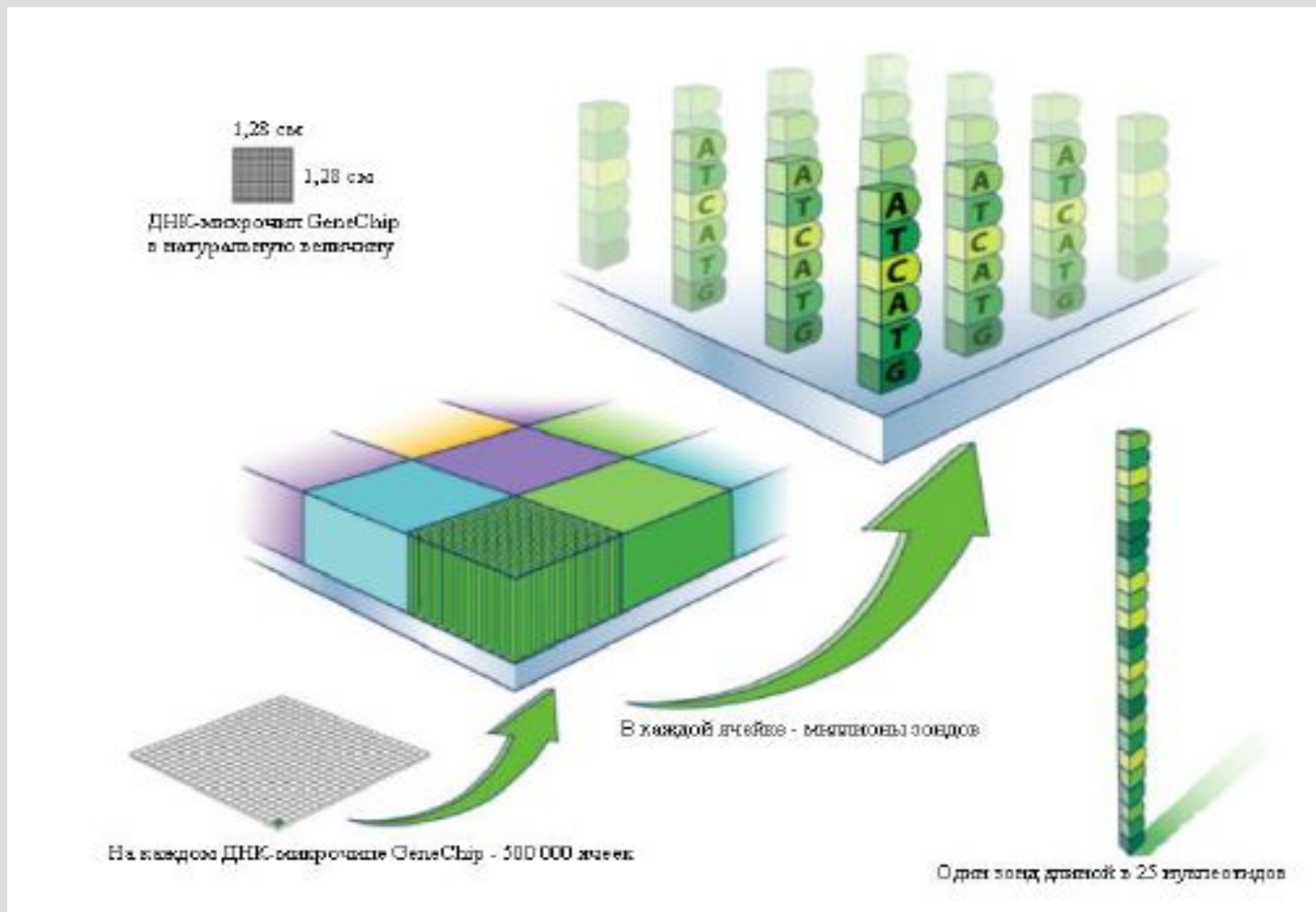
- ПЦР используется самостоятельно, а также как одна из стадий для других методов
- Позволяет изучать изменения в структуре ДНК (полиморфизмы)



# Гибридизация на биочипах (или микрочипы) (microarray)

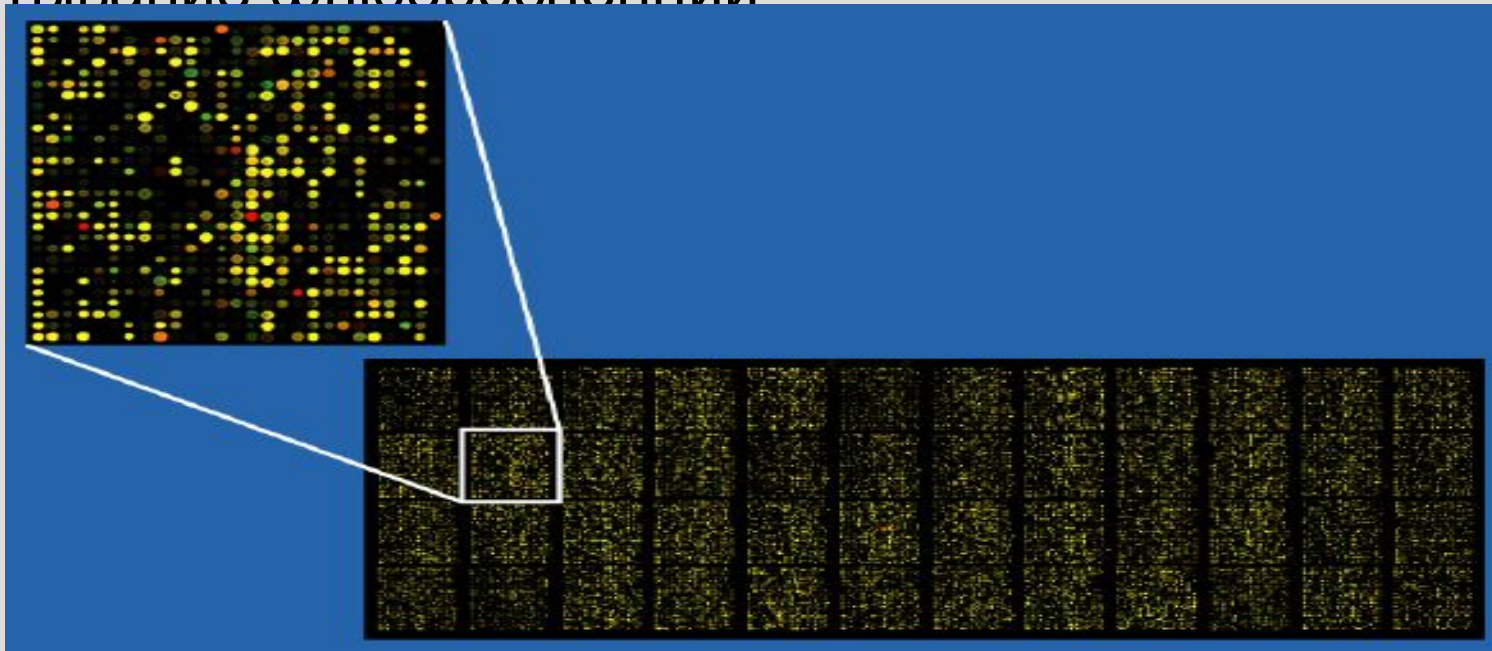
- Метод позволяет выявлять в изучаемой ДНК определённые последовательности с помощью комплементарных последовательностей (зондов), закреплённых на поверхности ячеек микрочипа (сотни тысяч ячеек)
- Детекция связывания целевой ДНК с зондом (гибридизация) происходит благодаря измерению флюоресценции специальной метки (прикрепляется на предварительном этапе к целевой последовательности)
- Гибридизация на биочипах методологически происходит из метода Саузерн-блота

# Биочип (Microarray)



## Гибридизация на биочипе

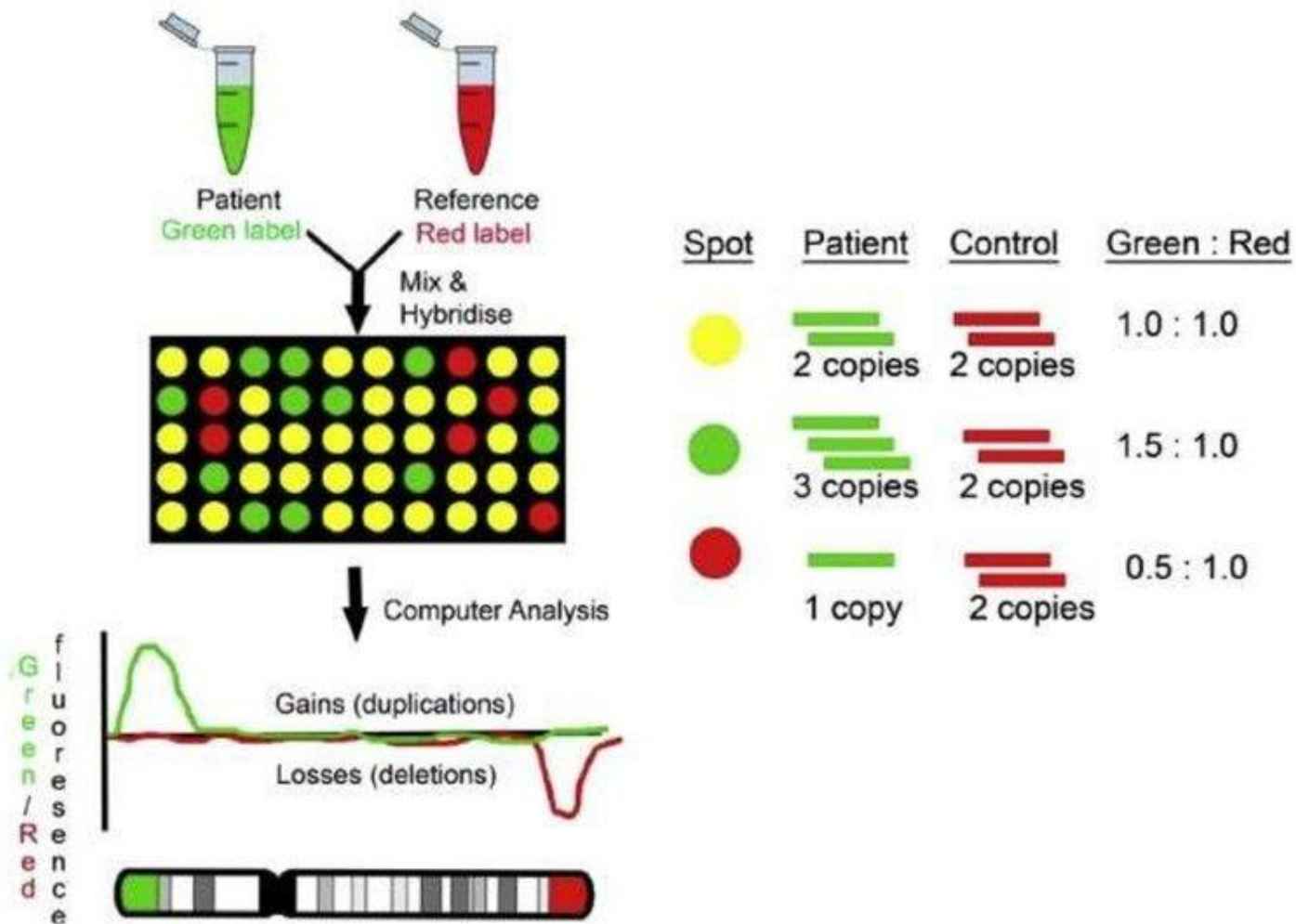
- 1). Получение большого количества одноцепочечных, меченных флюорохромом молекул ДНК (или кДНК) исследуемого образца (ПЦР для изучения генома, ОТ-ПЦР для изучения транскриптома);
- 2). Гибридизация на биочипе;
- 3). Отмывка несвязавшейся ДНК;
- 4). Считывание флюоресценции



## Применение ДНК-биочипов

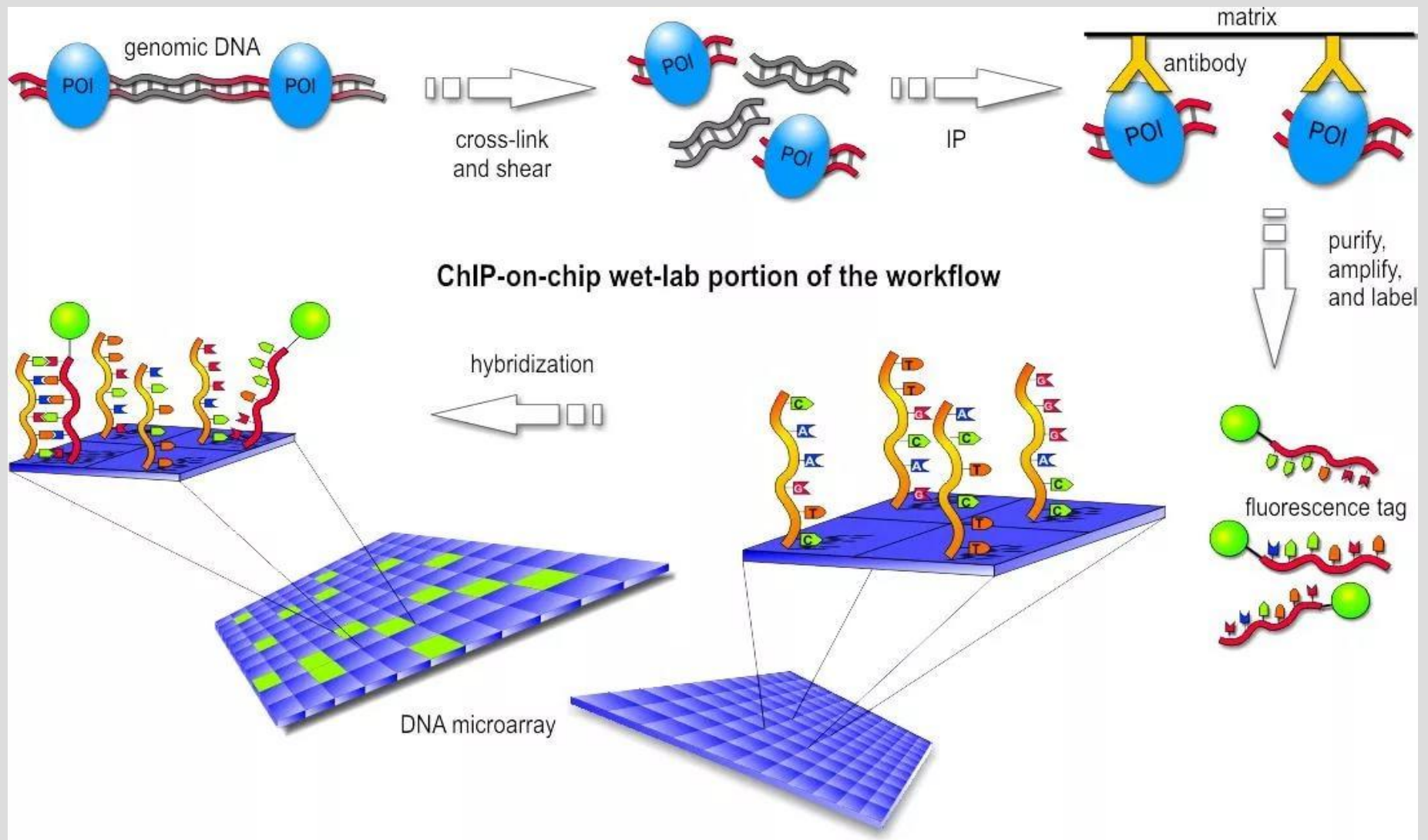
- Анализ экспрессии
- Сравнительная гибридизация геномов
- Идентификация организма
- Анализ полиморфизмов
- Иммунопреципитация хроматина (ChIP) на чипе
- Анализ альтернативного сплайсинга
- Анализ перестроек

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ГЕНОМНАЯ ГИБРИДИЗАЦИЯ

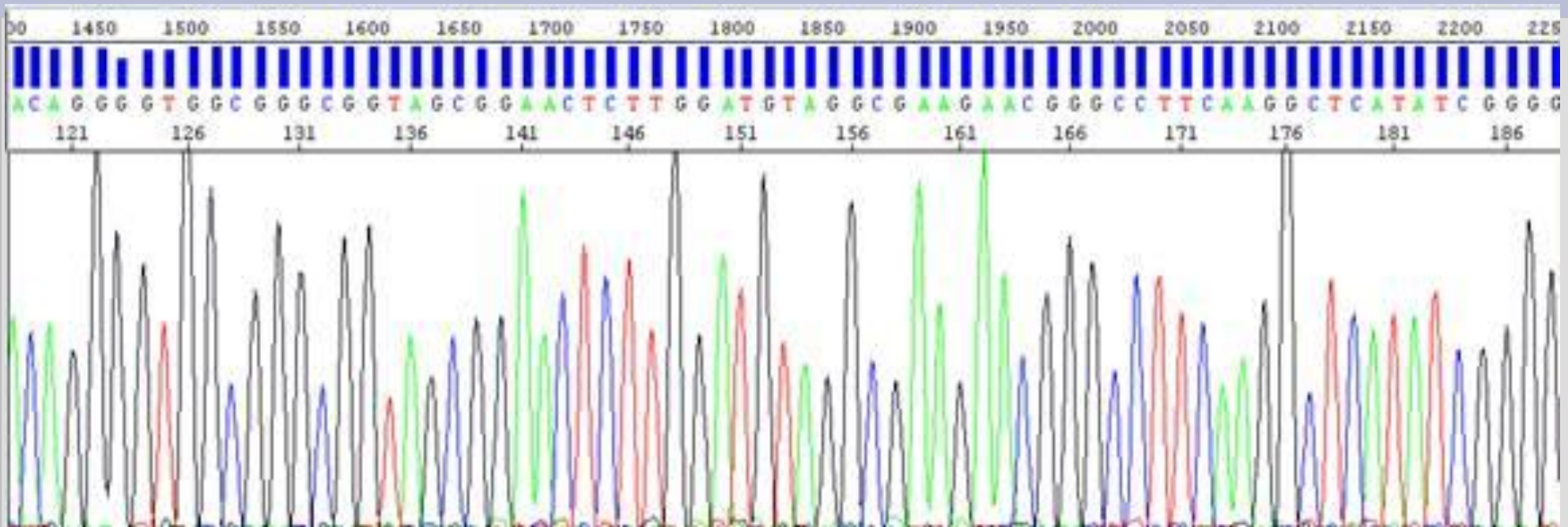




# Имунопреципитация хроматина на чипе (ChIP)



# Секвенирование



- Позволяет определять полную последовательность ДНК интересующих локусов (от гена до генома/геномов)
- Наиболее мощный метод
- Существует много различных методик
- Первичные данные секвенирования требуют дальнейшей биоинформатической обработки (сборки) для получения непрерывной последовательности

## Биоинформатика в геномике

- Современные высокопроизводительные методы геномики (секвенирование) – источник огромных объёмов информации, которую нужно преобразовать для биологической интерпретации.
- Биоинформатика – междисциплинарная наука, изучающая методы анализа информации, заключённой в биомолекулах.



# Применение геномики

1. Фармакогеномика – поиск полиморфизмов, ассоциированных с метаболизмом ЛС
2. Сравнительное секвенирование геномов здоровых и опухолевых клеток одного организма
3. Анализ эпигенетической регуляции (степень метилирования ДНК)
4. Пренатальная неинвазивная диагностика мутаций
5. Поиск ассоциаций полиморфизмов с заболеваниями
6. Идентификация некультивируемых видов бактерий и архей в природных сообществах (микробиом)
7. Филогенетическое сравнение геномов организмов
8. Скрининг инфекционных заболеваний
9. Генотипирование (напр., HLA)
10. ДНК-дактилоскопия

# Развитие геномики прокариот

- **Пангеномика** – изучение геномов различных представителей одного вида (разных штаммов) прокариот
- **Метагеномика** – изучение геномов прокариот, занимающих определённую экологическую нишу (представители разных видов, родов, семейств, классов, фил, доменов)

## Ограничения геномики

- Геномика – предоставляет очень большой объём информации о живых существах, однако есть задачи, для которых одной информации о последовательности нуклеотидов в геноме недостаточно:
  1. Определение особенностей посттранскрипционной регуляции и посттрансляционных модификаций белковых молекул;
  2. Определение функциональной активности клетки/ткани/органа (уровни транскрипции и экспрессии генов);
  3. Определение характера межмолекулярных взаимодействий;
  4. Выявление различий в спектрах экспрессии для клеток разных тканей (геном один, а фенотипы разные).

# Омиксные технологии (Omics) – современные высокопроизводительные методы изучения биомолекул

- I. ДНК – Геномика (Genomics)
- II. мРНК – Транскриптомика (Transcriptomics)
- III. Протеины – Протеомика (Proteomics)
  
- и сравнительно недавно:
  
- IV. Липиды – Липидомика (Lipidomics)
- V. Метаболиты – Метаболомика (Metabolomics)