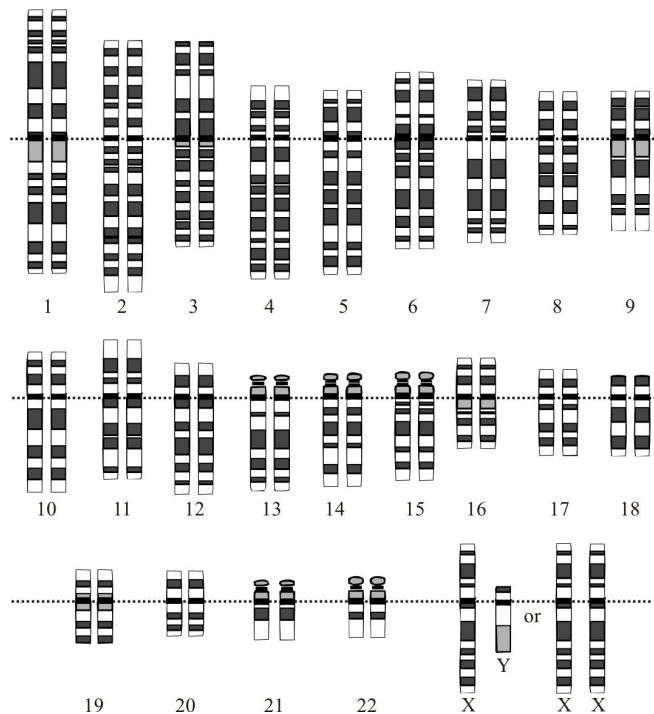


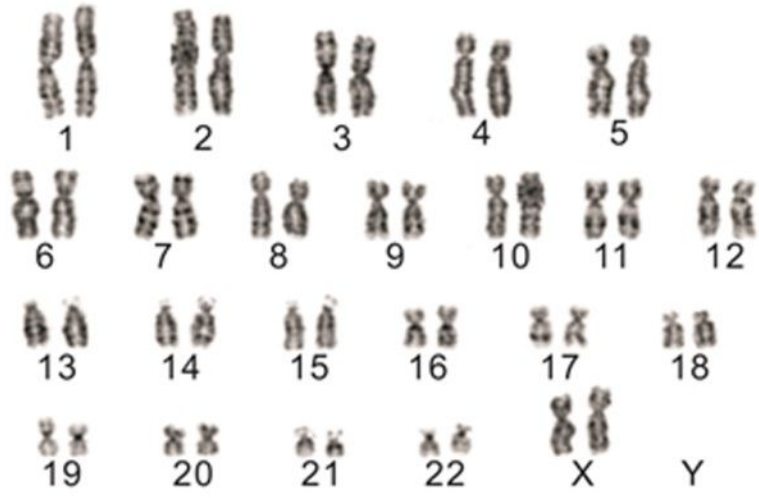
Геном человека



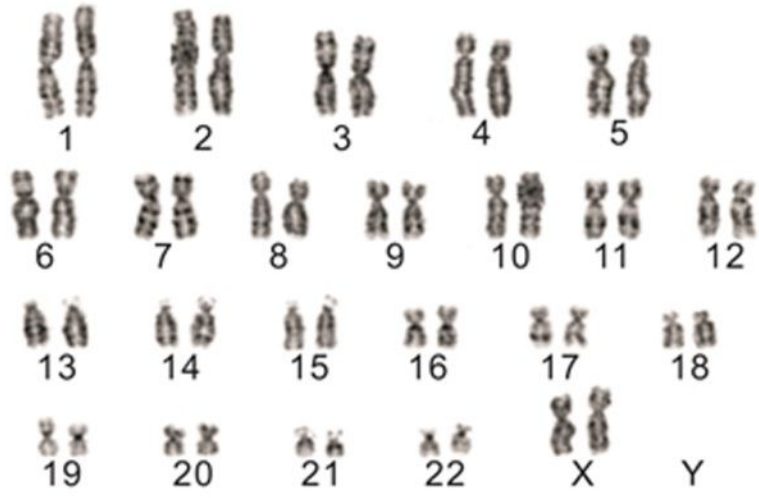
Wikimedia commons

4.04.2018

Надежда Потапова
МГУ, ИППИ РАН



doi: 10.1371/journal.pone.0081844



doi: 10.1371/journal.pone.0081844

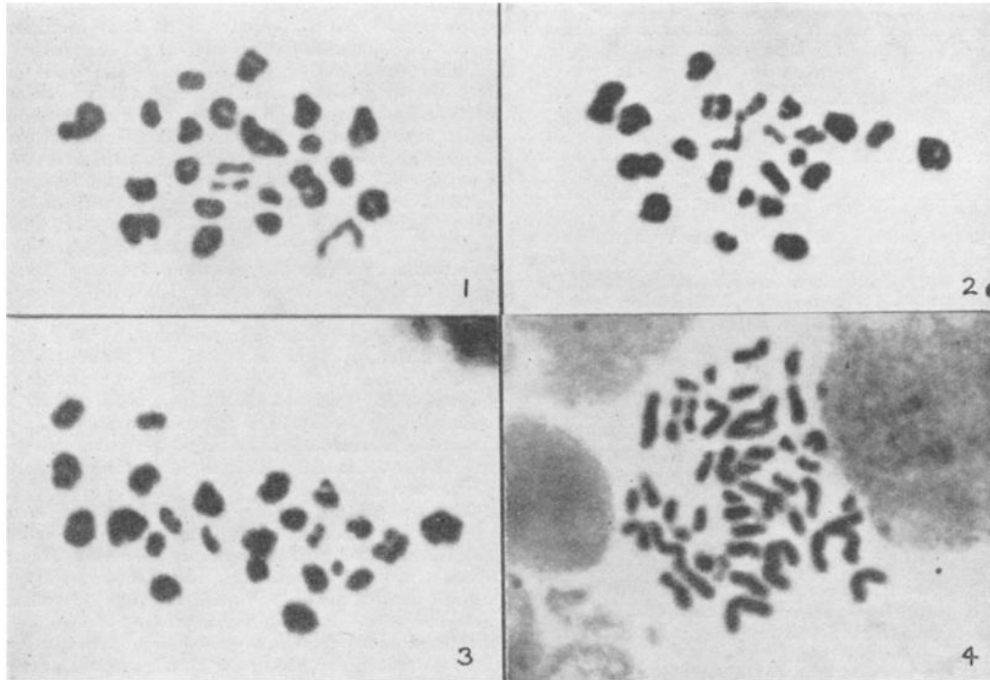


Fig. 1. First spermatocyte of patient 1 at diakinesis, 23 bivalents
Fig. 2. First spermatocyte of patient 3 at diakinesis, 23 bivalents
Fig. 3. First spermatocyte of patient 2, 22 bivalents plus univalent X- and Y-chromosomes
Fig. 4. Spermatogonial metaphase of patient 1, 46 chromosomes
All $\times 2,800$

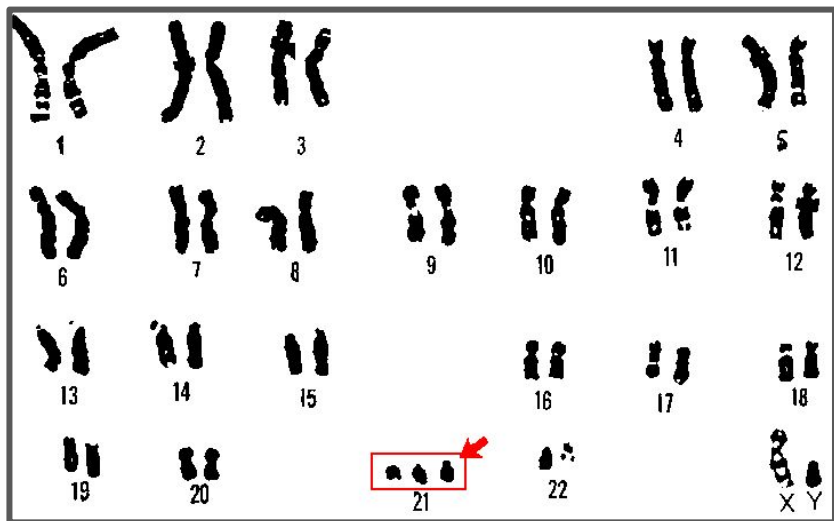
“We do not wish to generalize our present findings into a statement that the chromosome number of man is $2n=46$, but it is hard to avoid the conclusion that this would be the most natural explanation of our observations.” (Tijo, Levan, 1956)

Спустя 33 года, в 1956 году, Тіјо and Levan (а вдобавок Форд и Хамертон, и др.)
объявили -- у человека 46 хромосом (doi:10.1038/1781020a0)

Что изучать по хромосомам?

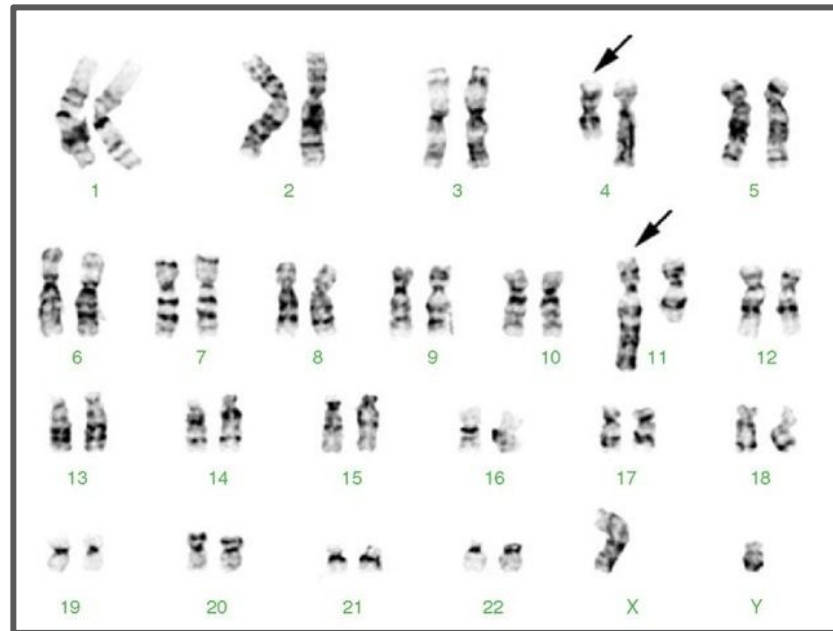
- Мутации
- Разные хромосомные aberrации (онкологии, др. заболевания)

но для этого вообще надо понимать с чем работаем и сколько хромосом. И если мы рассматриваем какой-то определённый участок, то где он вообще находится.



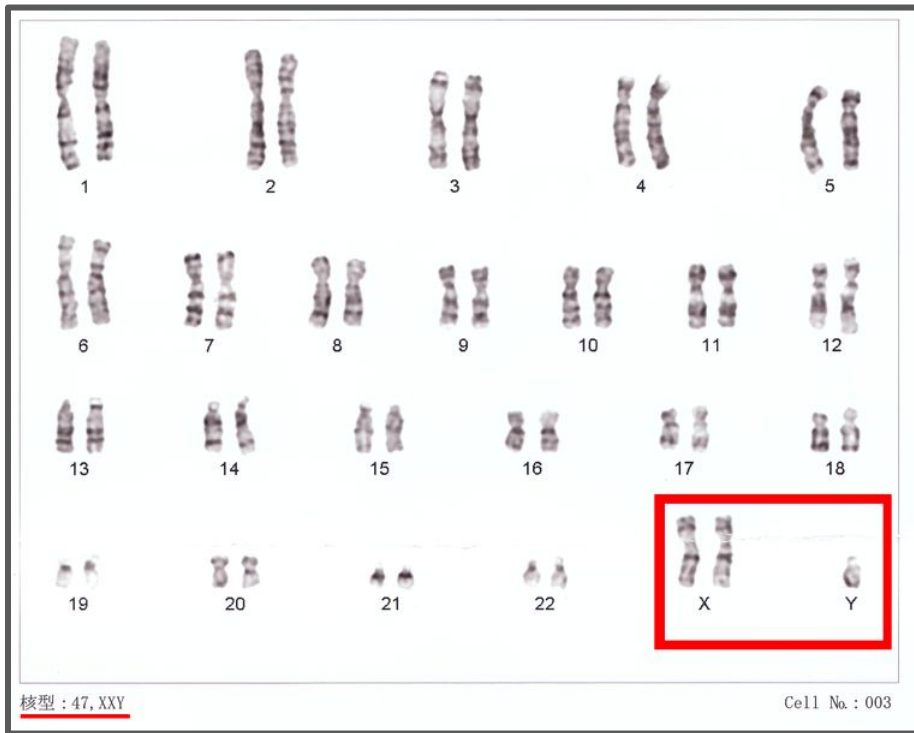
Wikimedia commons

Трисомия по 21 хромосоме

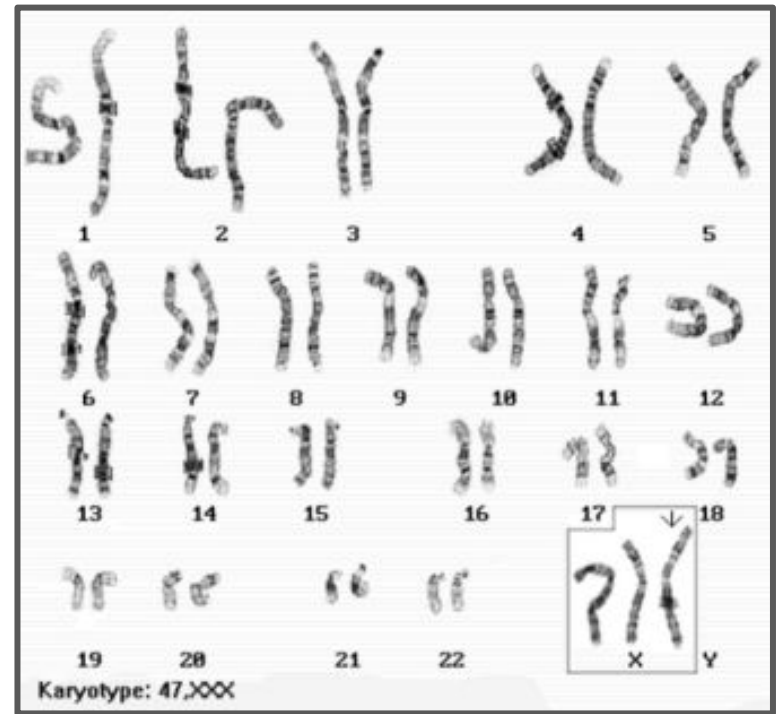


<http://what-when-how.com/>

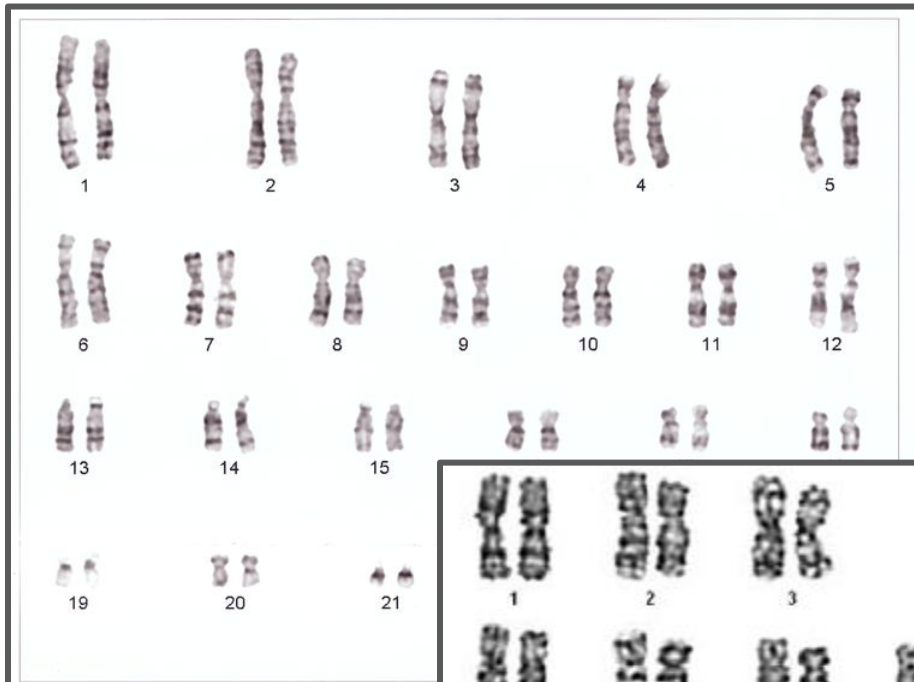
Пациент с острым лимфобластным лейкозом.
Транслокация с 4 на 11 хромосому.



Wikimedia commons

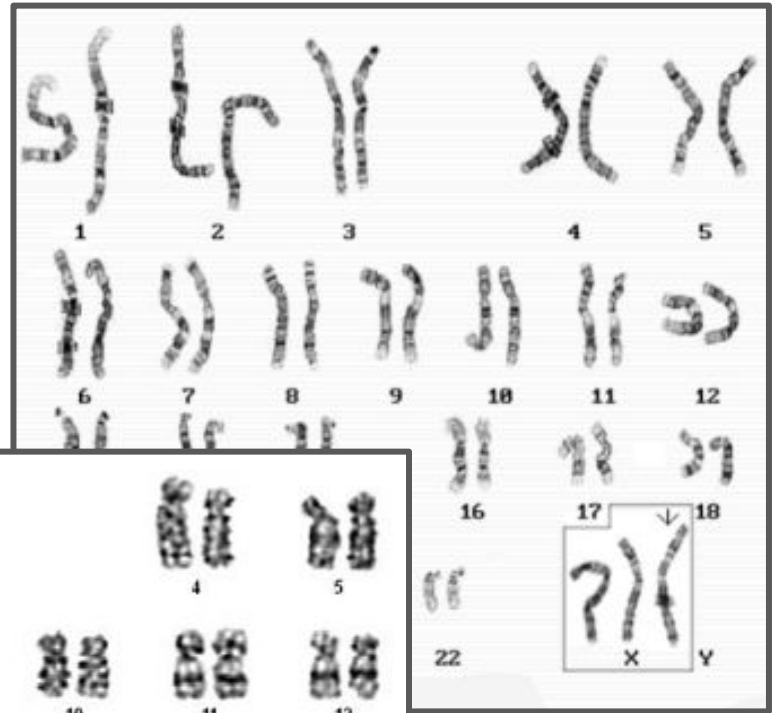


<https://triplexsyndrome.wikispaces.com/>

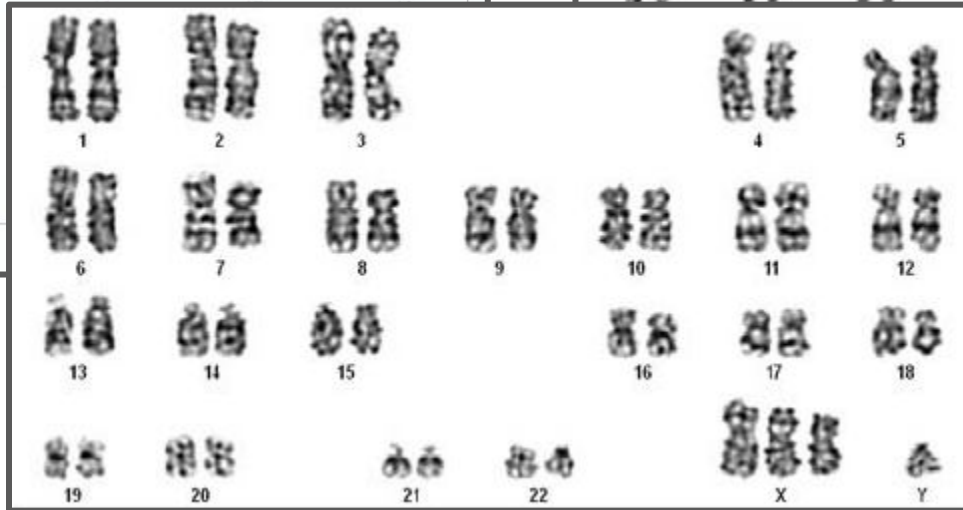


核型 : 47, XXY

Wikimedia commons



<https://triplexsyndrome.wikispaces.com/>



Хромосомы -- это хорошо!
Но давайте будем смотреть геномы!

The Human Genome Project

- 1990 год -- начало проекта
- Скептицизм: зачем это надо и стоит ли оно того?

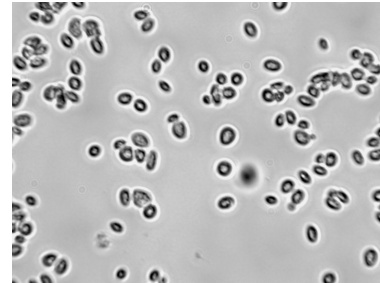
Теперь понятно, это новая веха в науке, медицине.

- Приняли участие 18 стран
- 2001 год -- конец проекта (черновик)
- 2003 год -- совсем конец проекта (чистовик)

The Human Genome Project

Первые цели:

1. Сделать физические и генетические карты геномов человека и мыши.
2. Секвенировать маленькие геномы дрожжи и червяка, чтобы потестировать, как будут секвенироваться большие геномы, и подготовиться.
3. Когда сделали червяка и дрожжу -- время написать и показать их геномы



Фазы проекта

1. Shotgun phase -- делить ДНК на мелкие фрагменты и секвенировать их.
2. Finishing phase -- заполнять оставшиеся пробелы и разрешать сложные места в геноме.

Принципы проекта

1. Принимали любых коллабораторов вне зависимости от страны и т.д. (чтобы все вместе и быстрее)
2. Информация о геноме человека будет в открытом доступе и бесплатна в течение 24 часов после её получения (стимулирует развитие науки, новые и быстрые открытия)

(International Human Genome Sequencing Consortium, 2001)



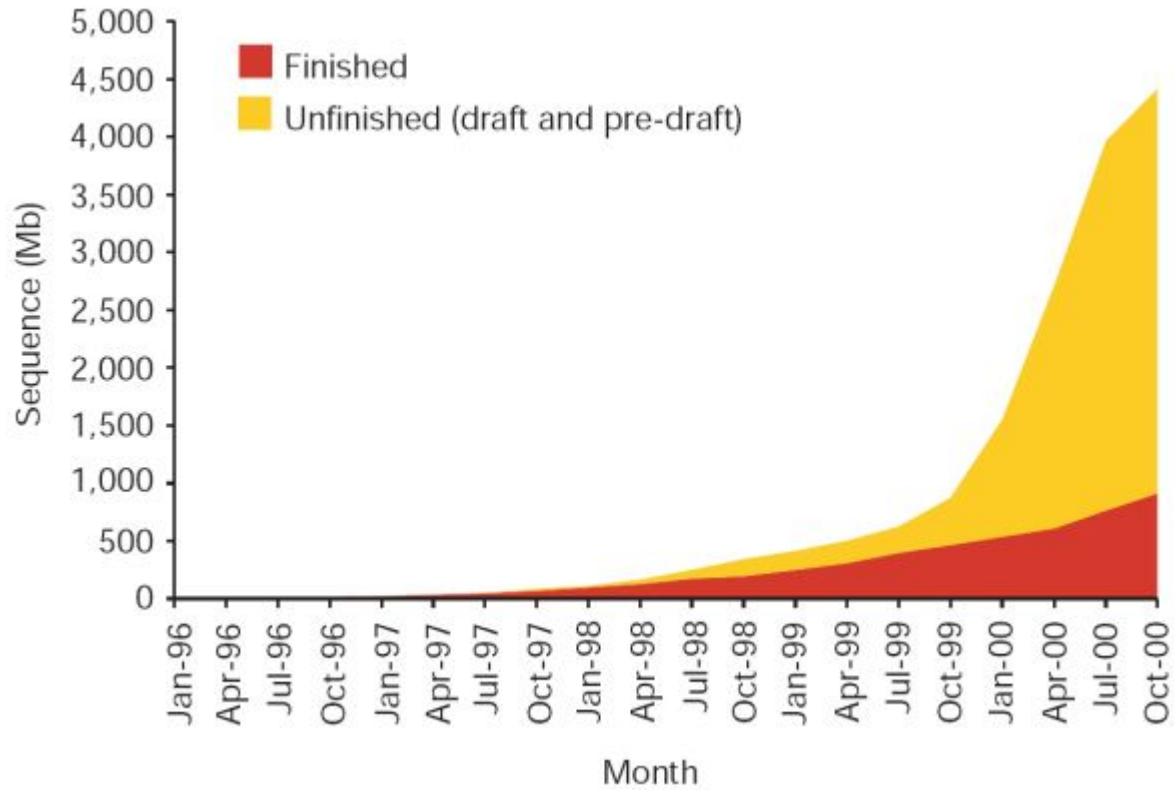
Hank Morgan/SPL

Early days: a DNA-sequencing lab in 1994.

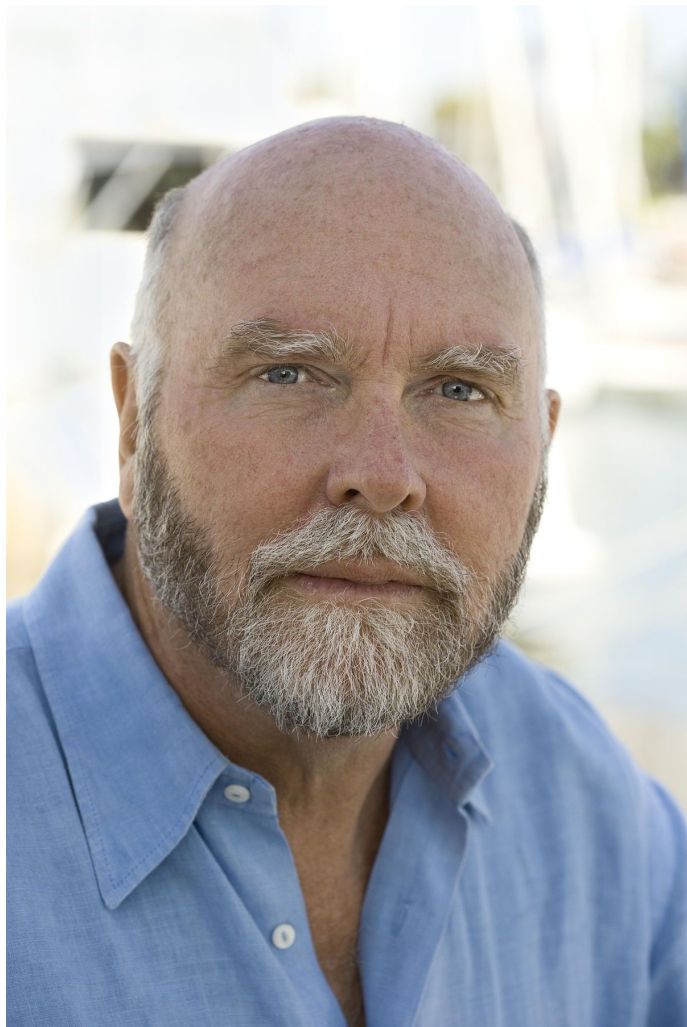
Что хотели посмотреть

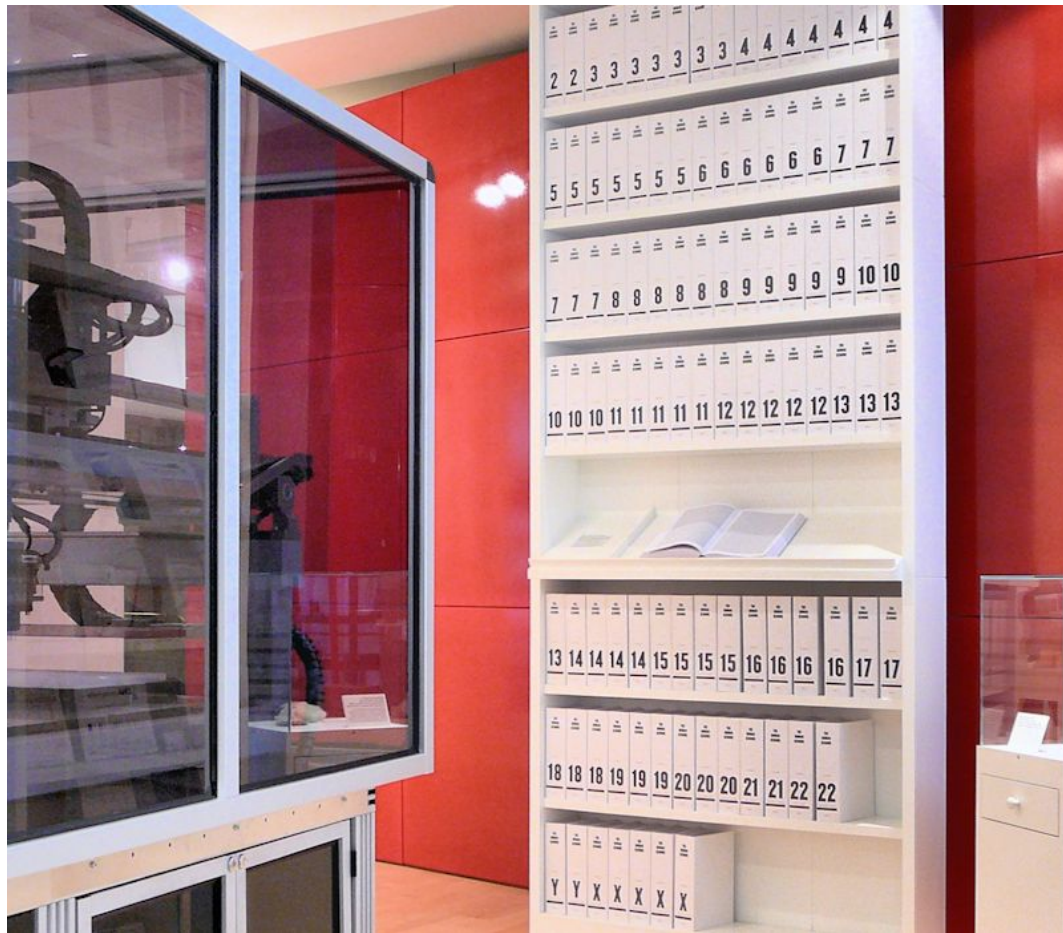
1. Последовательности нуклеотидов -- секвенирование
2. Где определённый ген расположен на какой хромосоме
3. Linkage maps.

Смотрели только эухроматин -- это ~92% генома. Гетерохроматин (центромеры, теломеры) не смотрели.



Nature **409**, 867 (2001)

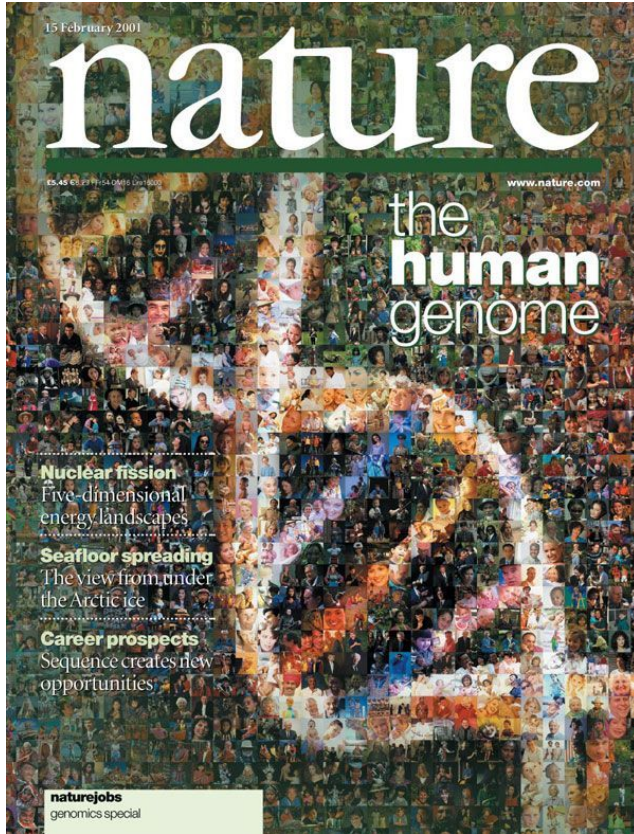




ЧЕЙ ГЕНОМ?



Same result

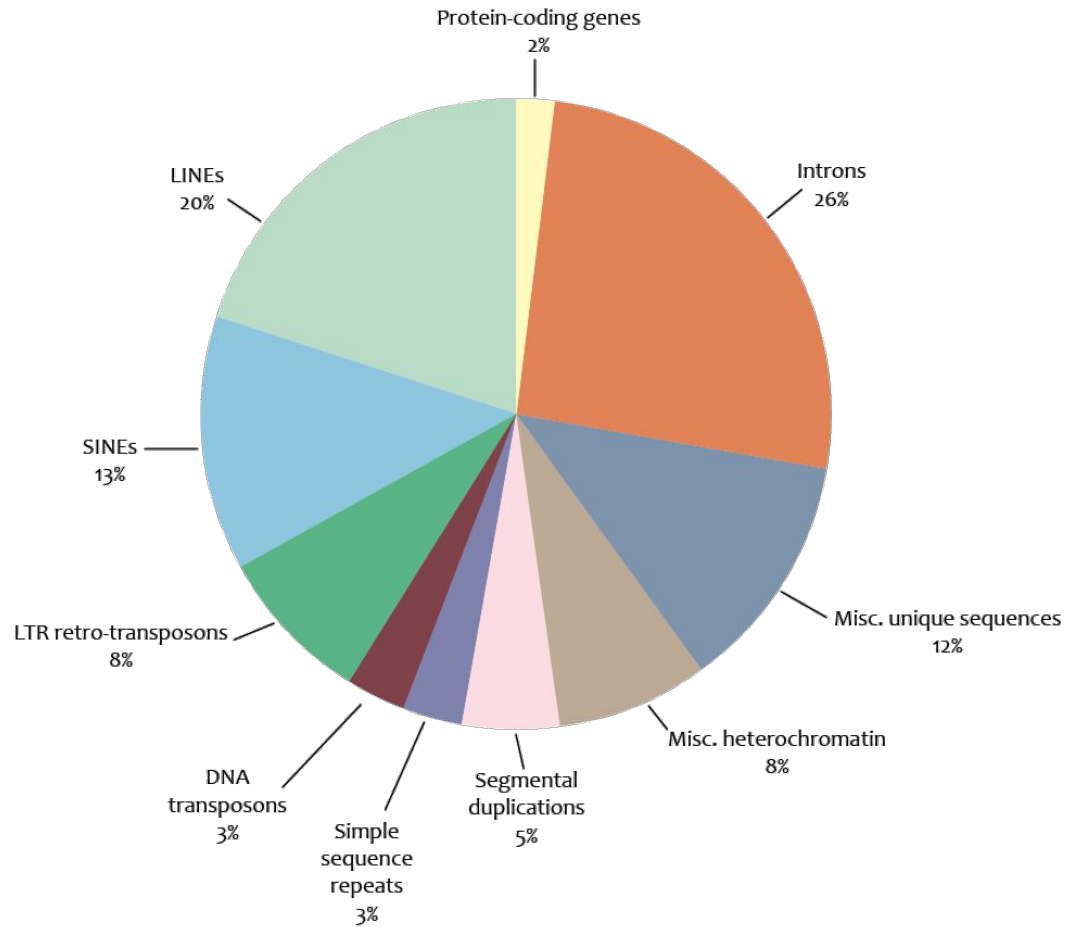


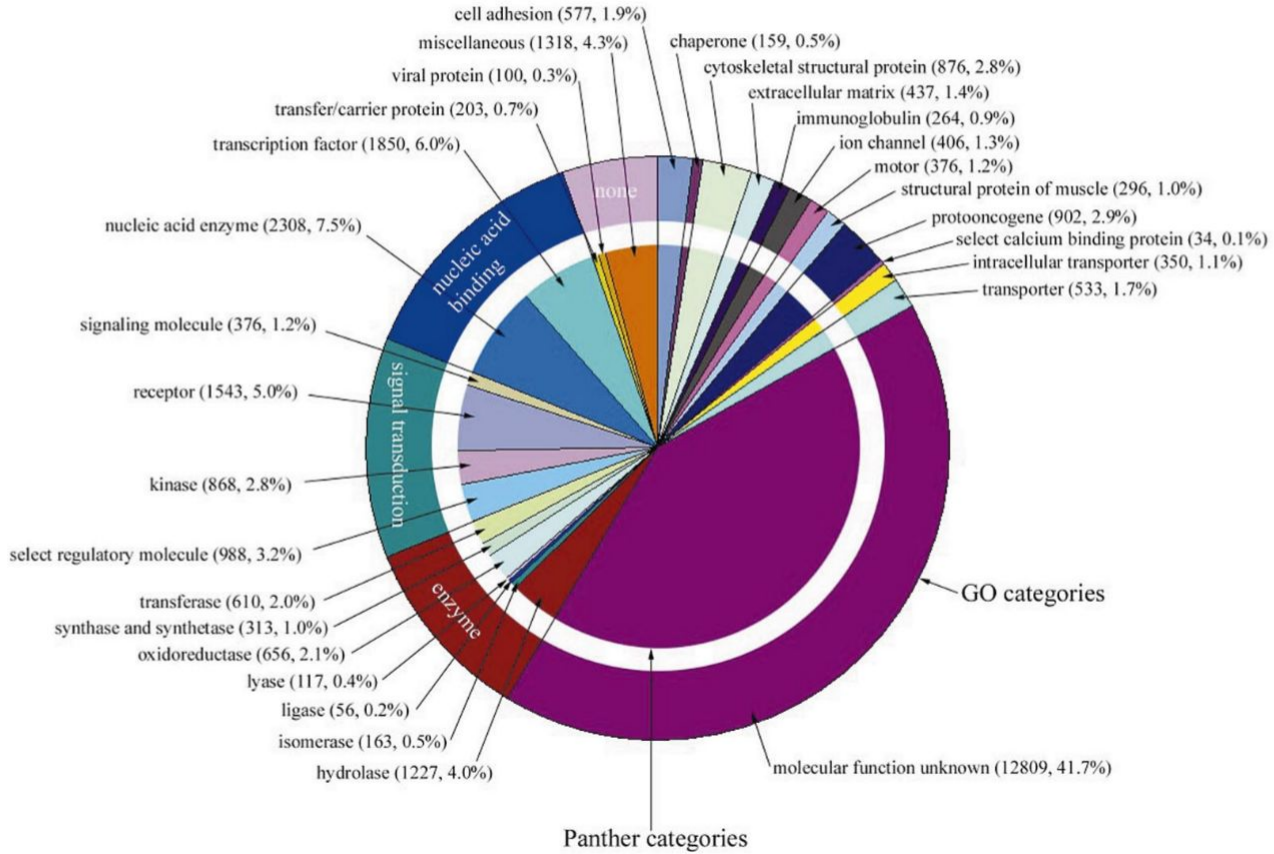
Результаты The Human Genome Project

- Получили гаплоидный геном
- Длина генома : 3.2 млрд пар нуклеотидов с ошибкой 1 на 100 000 нуклеотидов
- Около 341 “пробела” в геноме. Это сложные для секвенирования места.
- Черновая версия: генов около 40 000 штук,
чистовая версия: генов около 20 000 -- 25 000 штук
*думали -- 100 000 штук
- Последовательность геномов почти идентична у двух любых людей (99.9%)
- Стоимость проекта: 3 млрд долларов

CAAAATATACAAACAAATTTCTAATAACAAAAAGAAAAACAACCCAAATTAAGATAGACACCTCATCAA
AAAGATATACAGATGACATGCCAGGTGCAGTGGCTCATGTCTGTAATCTCAGCACTTTGGGAAGAGGAG
GCTGGCAATCACTTGAGGCCAGGAATTTGAGACCAGCCTGGCCAAACATGGCAAATCCTGTATCTACTAA
AAATACAAAAATTAAGCTGGGAGTGGTGGCTCACACCTGTAATCCACGCTACTTGGGAAGTGGAGGCAGGA
GAATCACTTGAACCGGGGAGGCAGAGGTTGCAGAAAGTTGAGATCATGCCACTGCACCTTCAGCCTGGGCG
ACAGACCAAGACACCATCTTAAAAAAGGAGTTGACTCTATCACCCACTTTGTCACAGGCCAAGAACTAACAG
AAGCTGAAGACAGGCCAAAAACGGATACTTCCCTAGTGCCTTCAGAGGGAGCATGGCCCTGCTGAGACAG
AGTAGAAATAGGACTCGGCCACCCCACTAACGTGTTGTTCCATACATGCCCGCTGACCACCCAGACCTT
GCCGCACCACCTCCAGGTGCTATACTCGCTGGCCAGACCTTGCCAACTGTATGAAATAAACTAAGATAA
GCAGCATCTGGCCGTAAGTCTTACTCAAGGGAGTTGACTCTATCACCCACTTTGTCACAGGCCAAGGAGA
ATGACTGATCCTTACCCTGGCCTCATTATAACTAAAGTCCCACCCAGGTATAGGCTTATCTGCTAT
TTTTGATCATGCAACGTATGTGTTAGCACGATTCTTACTGCATCTGAGCACCTTCTACTCCACCCGT
AGGTGTAACGACACTCACCTAACTATAAAGATGTCATGTCACCTCCTTAAGACCCACAATGCACTCC
CCTTGGTGAGCCAGCCAAGAATCCTTCCCTGGCCAACCTTAAAGGACATAAGACTTAATACGTCTCTCT
TCTGCTCAACCTTAAAGGACATAAGACTTAATAAAGCCTTGTCTGGGAACTTGGCTTGGCCTGTATCAA
CTTCTGTTTCATGGGAGCCTAAGAACATGTAGTCAGGAATGCTGCCAACATCTTTATTTCCAACTTCTGG
ACTTCAGAAGTGAACAAATCTCTGTGGTCTAAGCTACCCATTTTGTGGCACTTTGTACGGCAGCCCT
AGGAAACAACGCAGGCACGTTCTGTCCATCTGCCGCTCTCTCAGACACAGCTCTTCTTCAAACCCA
CCCCATGAGAGGCTGAGGACAGAAGCAGGACCTTACAGGCCACCATCACTGCTGGATGGTCATTTCCA
GCACTGACTGGGAGCTCCAGCCTCATCTCTCAGTTTCTAGGAGCAAGTGGGAGGATGAGGACAAGGAGGA
ATGAGGGCTCTGGCCTCCAGGAAGTGTCCCTGAACCTCCACCTGCTGTCCATGAAGCTGCCCTGAGC
CTCCACCTGACCTCAGCCAGTGTCTCCCTGAGCCTCCACCTGCTGTCCCGAGAGTGCCTTGAAC
CTCCACCTGACCTCAGCCAGAGCTGTCCCTGAGCCTCCACTACTGCTGTCCCGAGCTGCCCTGAG
TCTCCACCTTACCTTAGCCAGAGCTGTCCCTGAACCTCCAGCCTGCTGTCCCGGAGCTGCCCTGAG
CCTCCACCTTACCTTAGCCAGAGCTGTCCCTGAACCTCCACCTGCTGTCCCGGAGCTGCCCTGAG
CCTCCACCTTACCTTAGCCAGAGCTGTCCCTGAACCTCCACCTGCTGTCCCGGAGCTGCCCTGAG
CCTCCACCTGCTGTCCCGAGCTGCCCTGAGGCTCCACCTGCTGTCCCGGAGCTGCCCTGAGGCT
TCCACCTGCTGTCCCGGAGCTGCCCTGAGGCTCCACCTGCTGTCCCTGGAGTTGCCCTGAGCCTC
CACCTGCTGTCCCGAAACTGTCAATTGAGCATCCACCGGGCTGTCCCTAGAGCCAGAAAGCTTAGGG
TGGCAAACCTCACCCCTCACTCCTCTGGCCCTTCCAGCCATCAGCACTTTGGAACAGCCATG
AAGCCCTTTAATCTCTAGAAAGGTGCCCTCAGGAAGGCACAGAGAGGTACACACAGGTGGTATGGTGC
CTTACCTGTGTACACTGGGCCAGGCTGGCCCTTAAAGGGATGATGGTGGAAACAGCTGAGACCACCC
CTTCTCAGAGAGGCAGGGATAAAGAAAGGGACAGCGGAAGGAAGAACTGTGGGAGGATGCTGAG
GGTAGAGGCTGCTCCACAGGCACTGAGCGGAGGGATCCTTTCTCCCTGAAGCTGCCCTGAGCCTCCA
TCCAGACAGGACCTCCAACCACTGCTAGGGGCCATTCTCAGGAGGTTGAGTCCAGACAAAGGGCTCCGG
AGACTTAAGTCCACTTTCCAAAATGGACATGATTCATCTGGCAAGTCAAGGACCCAGGACATCCAGGAC
CAAGCCTTGTAAAGGACGGAAGGAGTAACATGCCCTGTTGACGTGGGGGCCAAGTCTCTCTGTGGCAG
ATAGGCAAGGGCTGTGCCCTCACTCCGTACACCTGCTGGCAGCACATGCTCTGAGCTCAGGTCCCAG
TGCCCTTCTGCTCCTCCTCAGGCCACAGATTTCTAAGGACCCGCTGGGCCACAGGTGAACAGTGCAGT
GGCCTCCTGGACGCAGGGCTCCAAGGCTCCTCATCGGGTGCAGCACAGTCTGGCTCAGCAGCACCA
GCCCTGTGGGCCCCATCCGAGTCTGGAACAGAGTGCAGGAGGAGGGAAGGGCTCAGGTAGCATGTTAG
AACTCATCTGGGAGCAGCTGCCTCCTTCTGGCAAGCCAGCCTCCCTCCTCCTCAGGAAGCCCTCCT
GAGGTCACACCCAGAGGCCAAGCAGGCTGTGTCTGGACATTCCTGCTTTCTCTCATGTGCAAGCC

Homo sapiens chromosome 18, GRCh38 reference primary assembly





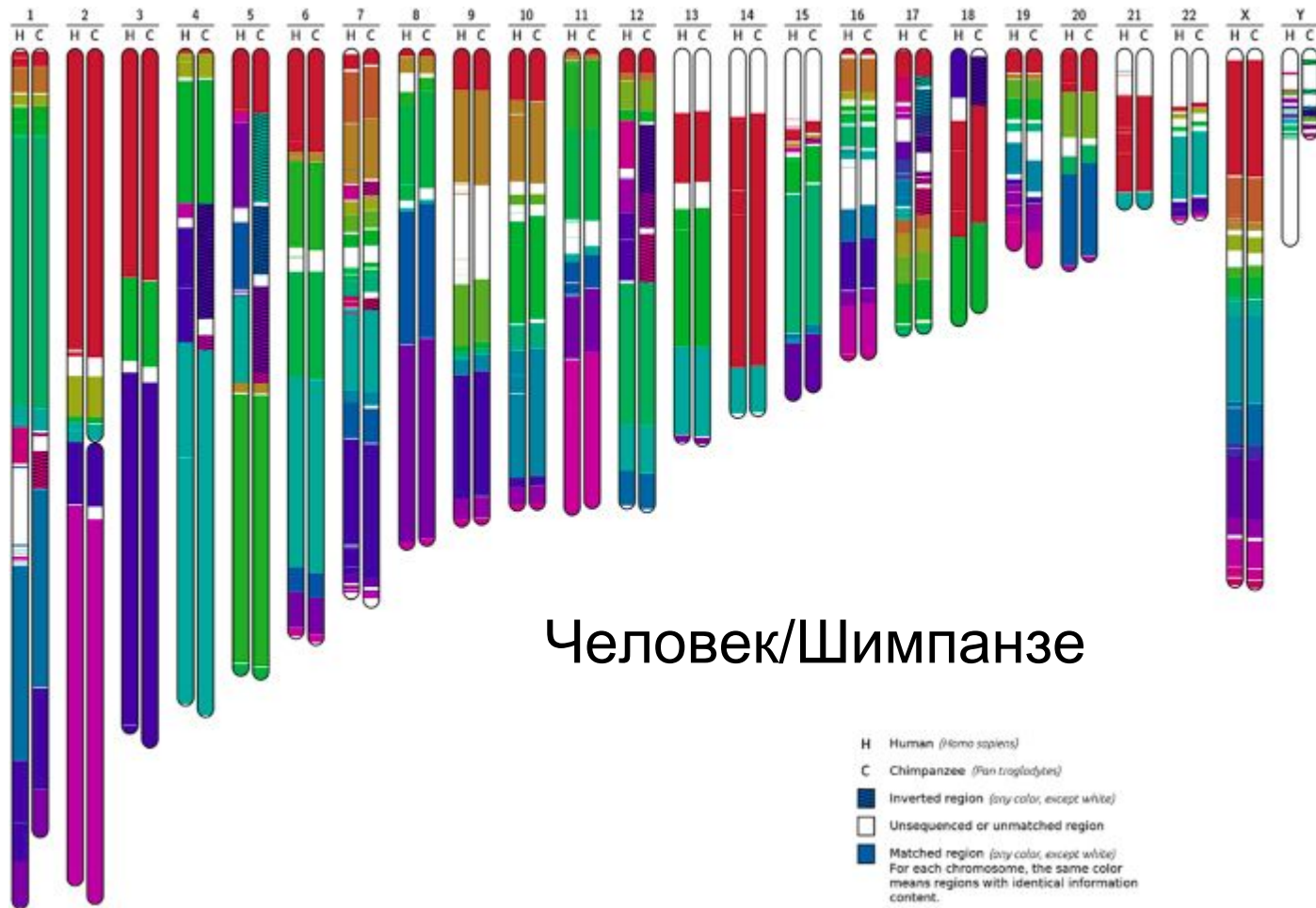
Результаты The Human Genome Project

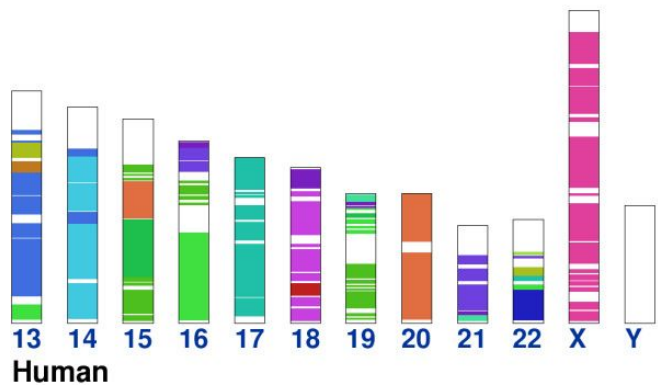
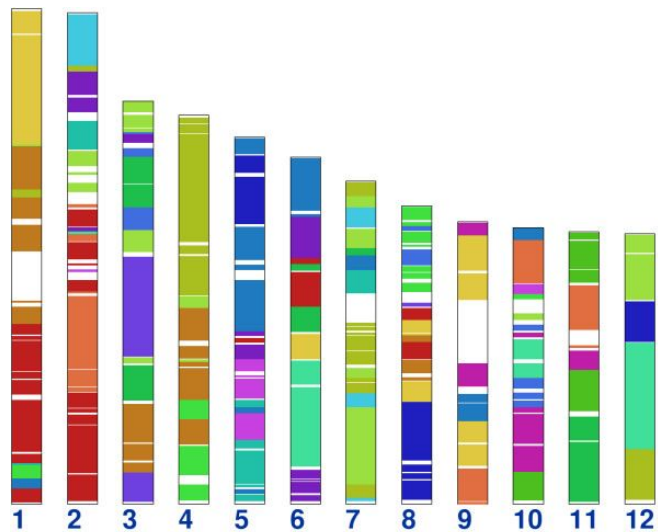
- Получили гаплоидный геном
- Длина генома : 3.2 млрд пар нуклеотидов с ошибкой 1/100 000 нуклеотидов
- Около 341 “пробела” в геноме. Это сложные для секвенирования места.
- Черновая версия: генов около 40 000 штук,
чистовая версия: генов около 20 000 -- 25 000 штук
- Последовательность геномов почти идентична у двух любых людей (99.9%)
- Стоимость проекта: 3 млрд долларов

Что делать теперь?

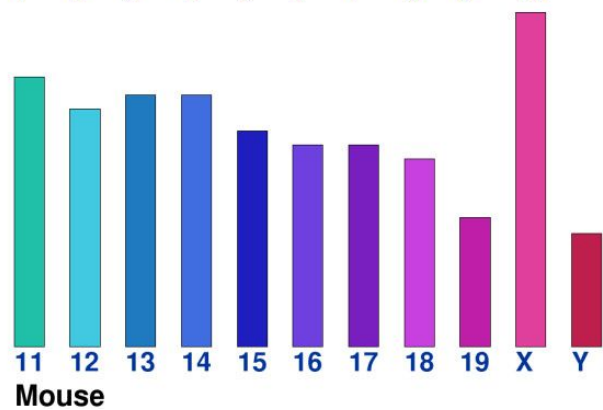
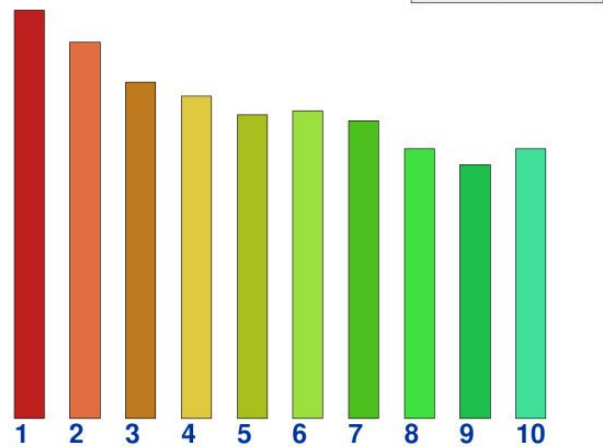
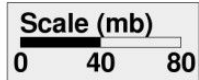
Где применять эти результаты?

1. Эволюция человека
2. Медицина -- мутации, приводящие к развитию заболеваний
3. Дизайн лекарств
4. Криминалистика
5. etc.





Human

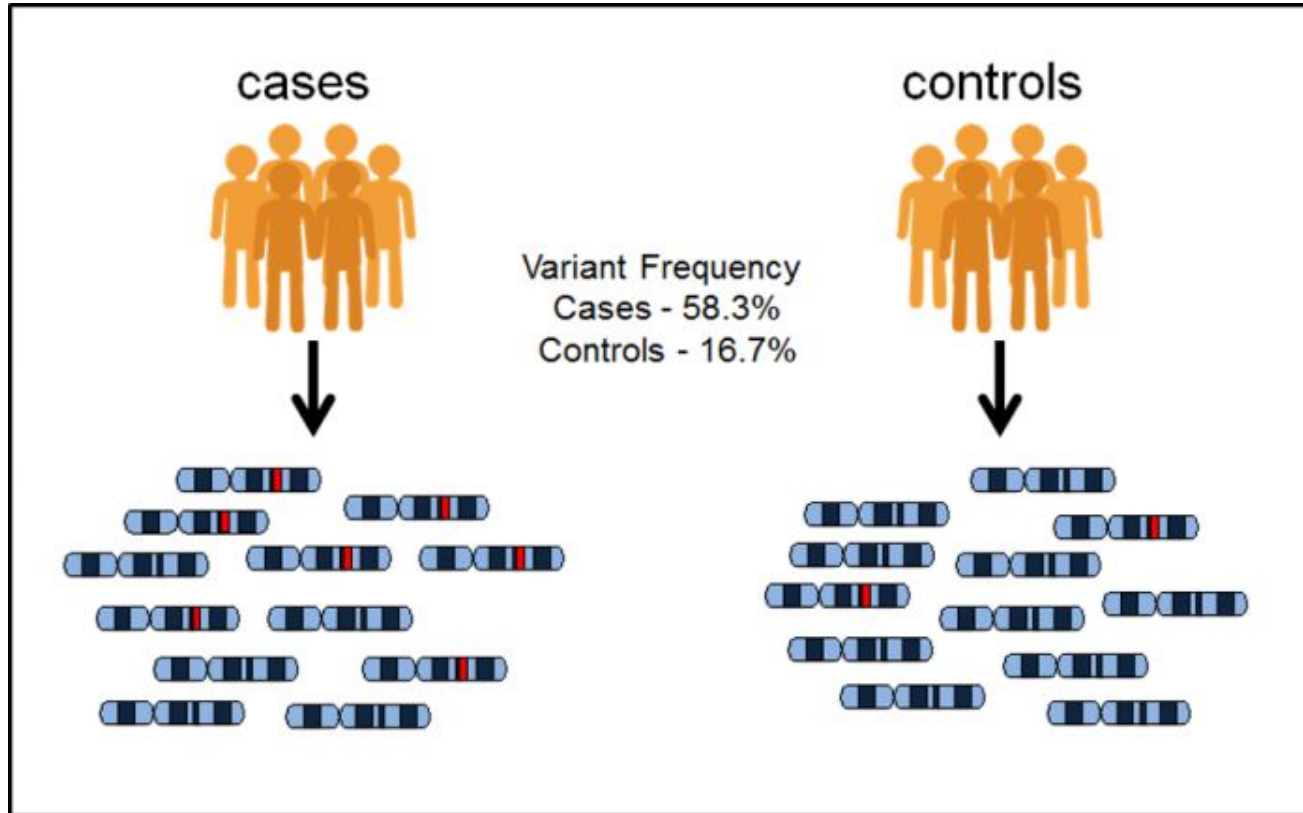


Mouse

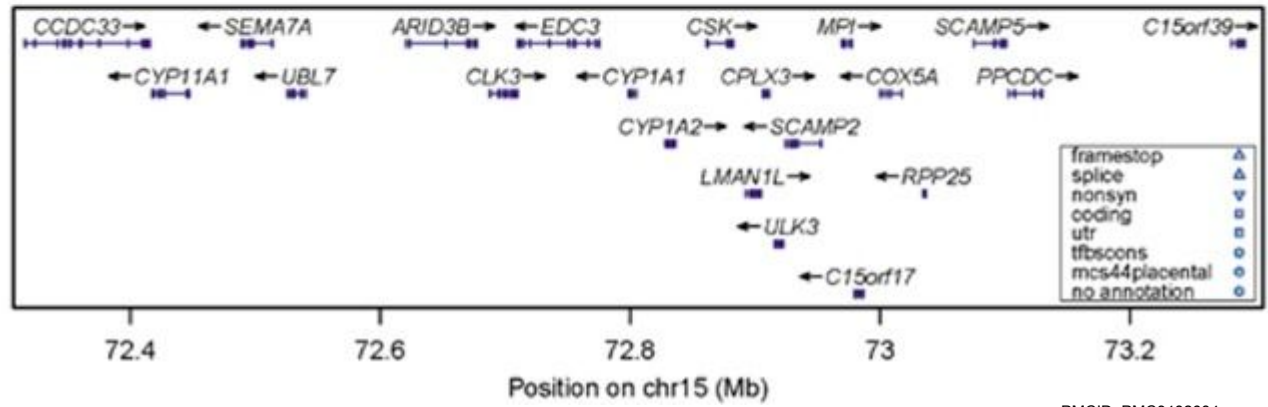
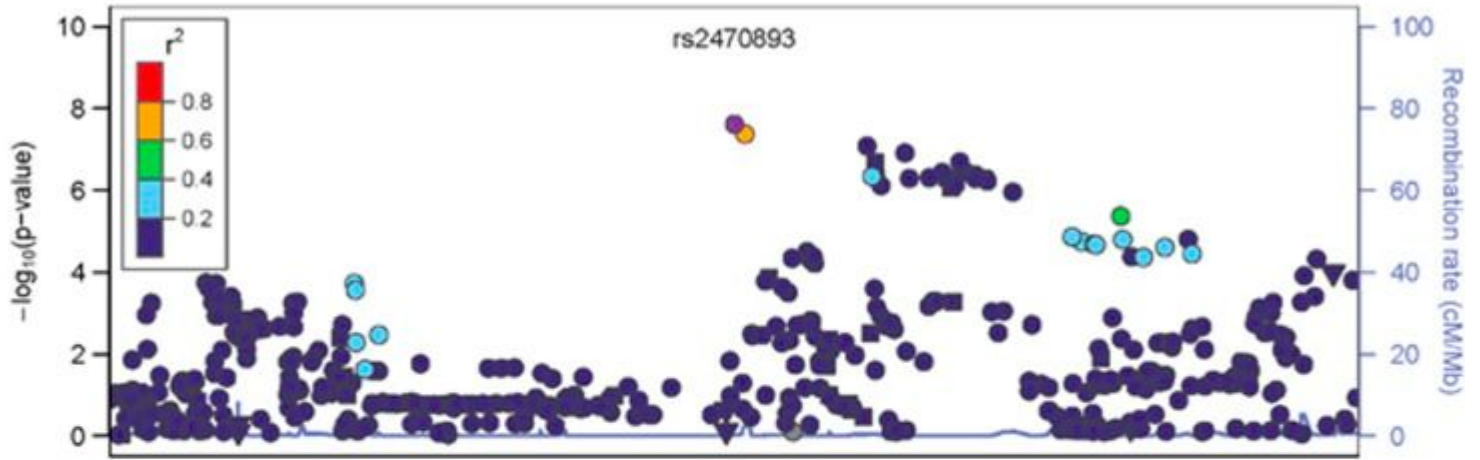


96 Mya

GWAS -- полногеномные ассоциированные исследования

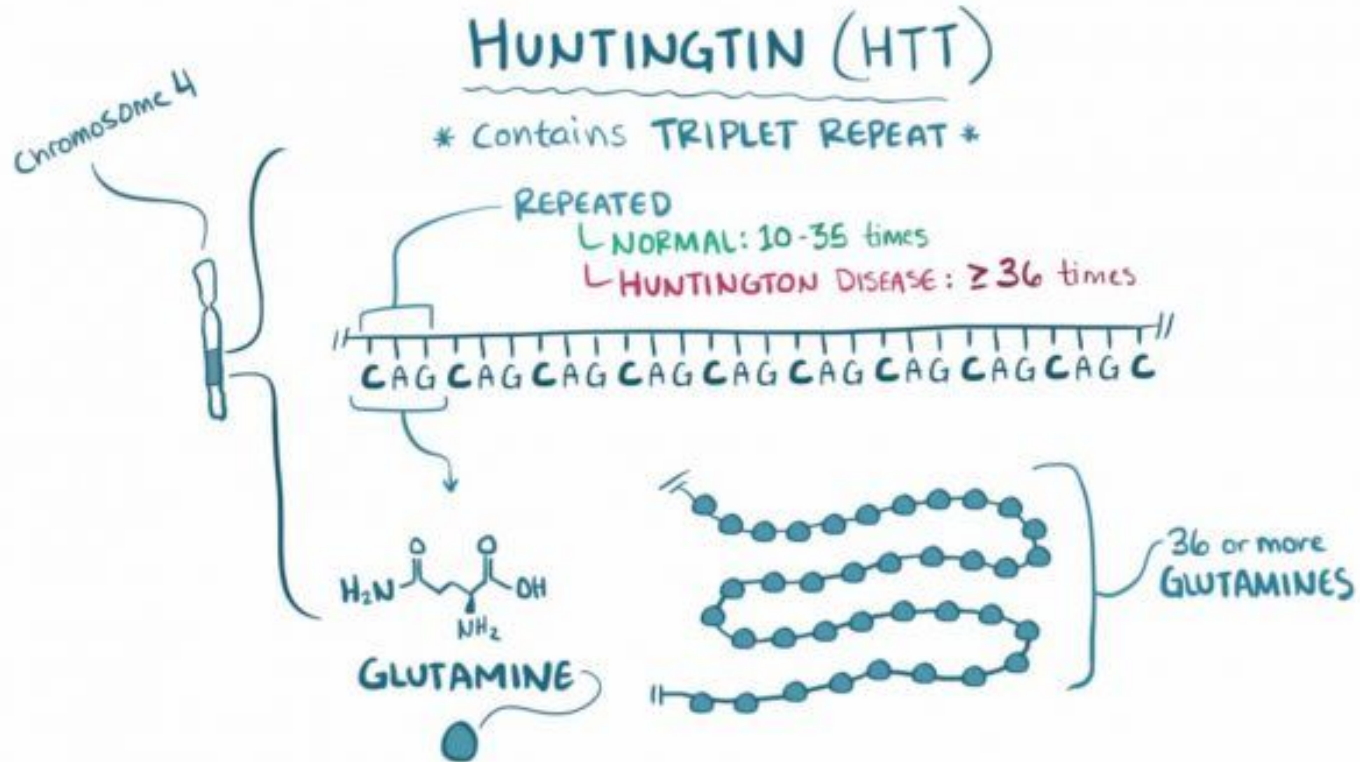


Plotted SNPs 



PMCID: PMC3482684

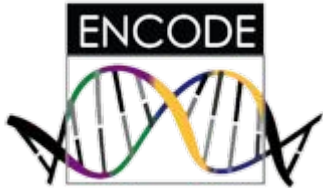
Хорея Гентингтона



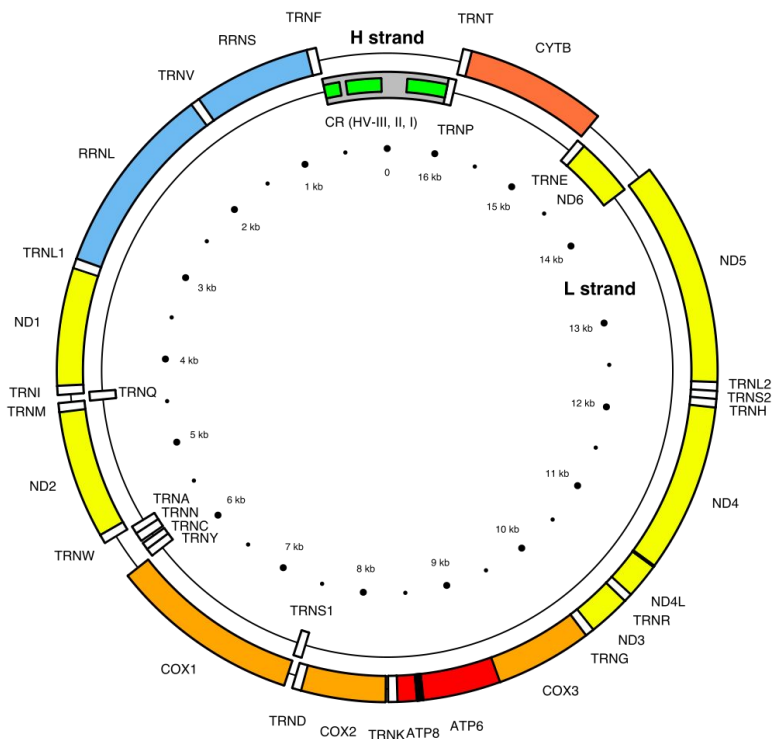
Проекты после HGP

HapMap -- паттерны нуклеотидного разнообразия у человека (в разных популяциях)

ENCODE -- функциональные элементы в человеческом геноме (роль “не_белок-кодирующей” ДНК, которая занимает 98% генома)



мтДНК человека



- 1981 год
- Cambridge Reference Sequence
- 16 569 нуклеотидов кодируют 37 генов

Знание генома человека -- Где применять?

1. Эволюция человека
2. Медицина -- мутации, приводящие к развитию заболеваний; (ранняя) диагностика
3. Дизайн лекарств (знаем, где мутация, как меняется из-за этого белок)
4. Криминалистика
5. etc.