Введение в эволюционную и медицинскую геномику, часть II

ФББ МГУ, весна 2008

Что, где, когда

Василий Евгеньевич Раменский,
Институт молекулярной биологии РАН
ramensky@imb.ac.ru

ФББ МГУ, весна 2008, вторники, 17-30, ауд. 406

www: (1) УНЦБ «Биоинформатика», раздел «Обучение», X семестр, http://www.rtcb.iitp.ru/training_r.htm

(2) http://www.imb.ac.ru/~ramensky

Часть II, весна 2008. План курса

* Полиморфизм генома человека. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) и мутации, их типы и роль в формировании фенотипа.
* Менделевские заболевания. Сложные заболевания. Примеры. Ассоциативные исследования.
* Предсказание эффекта мутаций с помощью вычислительных методов.
* Конструирование лекарств. Основные требования к лекарствам. Поиск белков-мишеней и вычислительное конструирование ингибиторов.
* Дополнительные темы: обсуждение. GATTACA.

Литература

1. *Генетика*. В.И.Иванов и др., Академкнига, 2006
2. *Психогенетика*. И.В.Равич-Щербо, Т.М.Марютина, Е.Л. Григоренко., Аспент-пресс, 2004
3. *Геномика – медицине*. Под ред. В.И.Иванова и Л.Л. Киселева, Академкнига, 2005
4. *Evolution in Health and Disease*, Ed. by Stephen C. Stearns, Oxford University Press, 2007
5. *Human Genetics - Concepts and Applications*. R. Lewis, McGraw-Hill, 2003
6. *Fundamentals of medicinal chemistry*. G.Thomas, Wiley, 2003

Медицина vs эволюция

Эволюция:

* передача генетического материала
* отсутствие «нормального состояния»

Медицина:

* забота об «оболочке»
* существование нормы

Медицина vs эволюция

Медицина – эволюции:

* Данные о фенотипах

Эволюция – медицине:

* *Что действительно является заболеванием?* (непереносимость лактозы)
* *Неприсобленность тел к современности* (ожирение, астма, онкология, репродуктивная медицина)
* *Инфекция с точки зрения патогена* (коэволюция патогена, хоста и фармацевтической индустрии)
* *Тело как система «сдержек и противовесов»* (фенотипические признаки являются компромиссом)

…Геномика!

…caccagctcctgtgGggggaggccctgct…
…caccagctcctgtgGggggaggccctgct…
…caccagctcctgtgGggggaggccctgct…
…caccagctcctgtgCggggaggccctgct…
…caccagctcctgtgCggggaggccctgct…

2008 – «год геномного полиморфизма»

1000 Genomes: A Deep Catalog of Human Genetic Variation http://www.1000genomes.org/

Фенотипические проявления геномного полиморфизма

1. Никак не проявляющиеся (нейтральная вариабельность)
2. Нейтральные с т.зр. приспособленности (внешний вид)
3. Менделевские (моногенные) заболевания
4. Сложные заболевания
5. Реакция на факторы окружающей среды
6. Реакция на лекарственные препараты

Факторы, формирующие геномный полиморфизм

1. Мутационный процесс, рекомбинация и пр.
2. Отбор (положительный, стабилизирующий, балансирующий; географически локализованный; глобальный, но разной силы; изменяющийся во времени)
3. Генетический дрейф
4. Демографические факторы («бутылочное горлышко», расширение популяции, изоляция, миграция)

Распространенность геномного полиморфизма

1. Отдельные индивидуумы (редкие мутации)
2. Популяция («private SNPs»)
3. Все популяции с различными частотами

Основные виды геномного полиморфизма

1. STR (short tandem repeats, 2-10bp x10-100, ~10,000 описанных случаев в геноме)
2. SNP (single nucleotide polymorphisms, ~3-5 млн с частотой >1%)
3. CNV (copy number variants, >40kb, 3,654 случаев у 95 индивидуумов, макс. различие 9Mb)

Определение

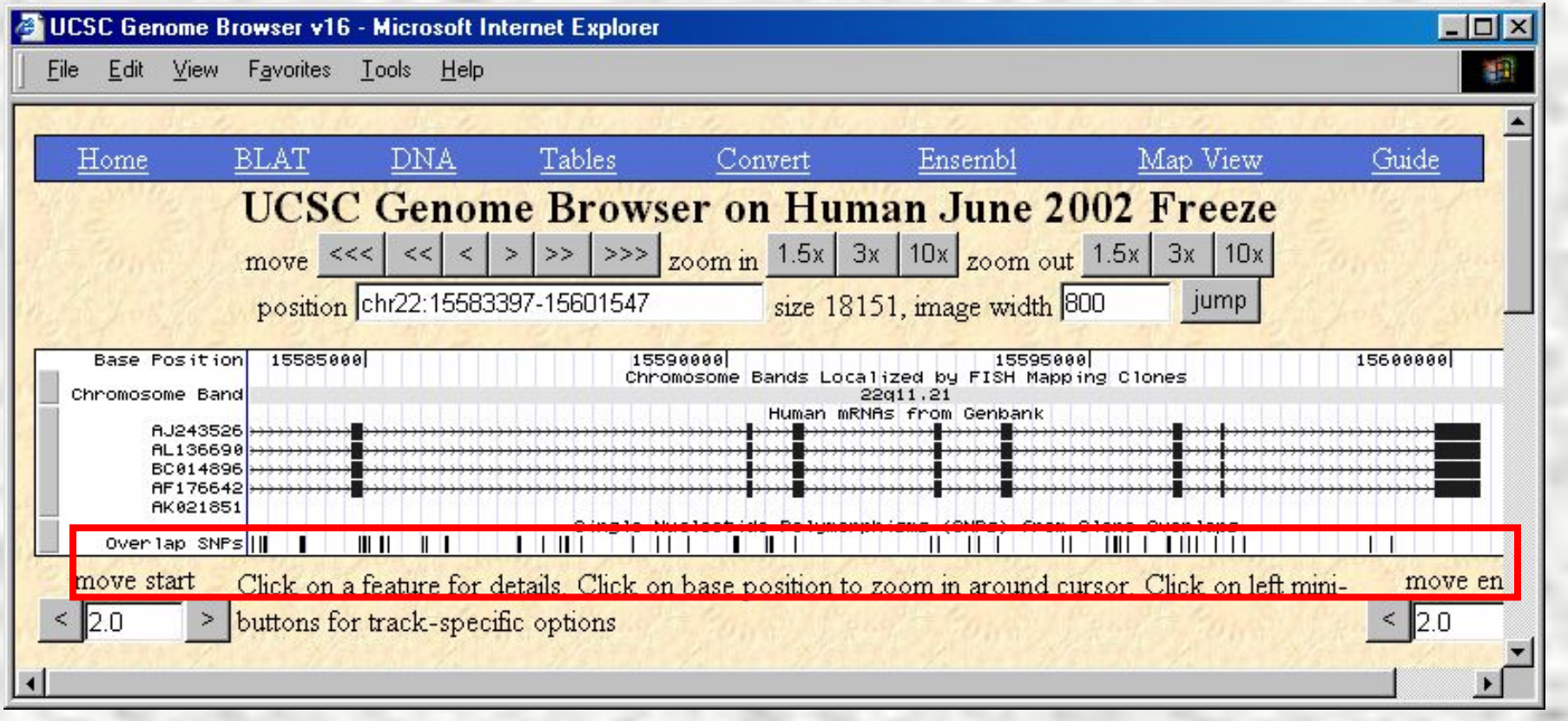
SNP (single nucleotide polymorphism): существование в популяции на одной и той же позиции геномной ДНК двух нуклеотидных вариантов с частотой более редкого варианта (аллеля) ≥1%

```
5'----------------A----------------3'
  ||||||||||||||||||||||||||||||||||   Na
3'----------------T----------------5'

5'----------------G----------------3'
  ||||||||||||||||||||||||||||||||
3'----------------C----------------5'
                                      Ng
```

$$N_a + N_g = N, \quad N_a/N \geq 0.01, \quad N_g/N \geq 0.01$$

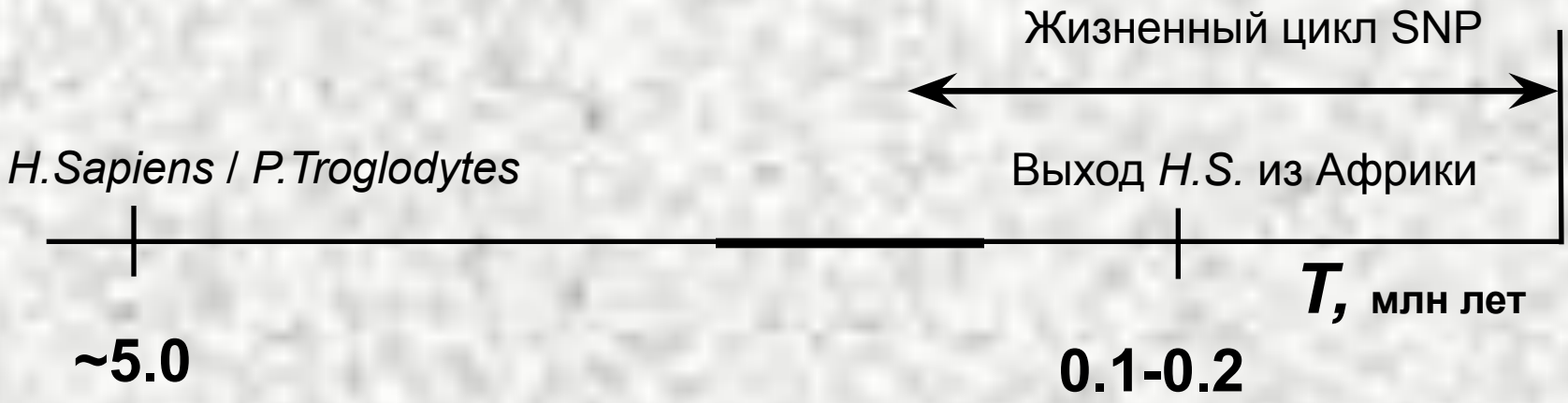
SNP в геноме человека



SNP в геноме человека

* Самый частый (~90%) тип геномного полиморфизма
* Средняя гетерозиготность: ~10^{-4}, т.е. 3-5 млн различий между случайными гапл. геномами
* У *H.s.* как вида ~10 млн полиморфных сайтов с SNP (≥1%) (Kruglyak & Nickerson, 2001)
* Кроме того, существуют многие миллионы редких SNPs
* Очень небольшое число сайтов в геноме (~0.1%, Г. Крюков, 2008, личное сообщение) абсолютно консервативны

Характерные времена и следствия



* Нет общего полиморфизма с другими видами
* Большая часть SNP (~85%) одинакова у всех людей
* Основное различие между популяциями в частотах SNP

dbSNP build 128 (Oct. 2007) Statistics:

Genome build	*36.2*
Number of submissions (ss #'s)	34,434,159
Number of RefSNP Clusters (rs#'s) (# validated)	11,883,685 (6,262,709)
Number of (rs#'s) in gene	4,671,723
Number of (ss#'s) with frequency	737,679

Классификация SNP по положению в геноме

1. Гены
   1.1 UTR
   1.2 Экзоны (cSNP)
      1.2.1 синонимичные(sSNP)
      1.2.2 несинонимичные (nsSNP)
   1.3 Интроны
   1.4 Сайты сплайсинга
2. Регуляторные участки генов (rSNP)
3. Межгенные участки

Summary of Annotation on human Genome Build 33 dbSNP Build 124 :

FUNCTION CLASS CODE	SNP COUNT	GENE COUNT	FUNCTIONAL CLASSIFICATION
1	338787	26210	Locus region
3	**39214**	14342	Allele synonymous to contig nucleotide
4	**50772**	15710	Allele nonsynonymous to contig nucleotide
5	546965	17898	untranslated region
6	2925773	19332	intron
7	832	769	splice site
8	89554	18655	Allele is same as contig nucleotide
9	7111	1006	Coding: synonymy unknown