Лекция 11. Геномные проекты. Геном плодовой мушки дрозофилы, геном Шимпанзе.

1. Геномные проекты.
2. Геном плодовой мушки дрозофилы.
3. Геном Шимпанзе.
4. **Геномные проекты.** Геномные проекты представляют собой крупномасштабные исследования, направленные на изучение геномов различных организмов, которые начались с **Проекта «Геном человека» (Human Genome Project, HGP)**, запущенного в 1990 году и завершённого в 2003 году. Проект был инициирован правительством США, координировался Национальными институтами здравоохранения (NIH) и Министерством энергетики (DOE), а также включал международное участие, в том числе Великобритании, Франции, Германии, Японии и Китая. Основной целью HGP было секвенирование и картирование всего генома человека, состоящего примерно из 3 миллиардов пар оснований. Это фундаментальное исследование обеспечило доступ к референсному геному человека, который используется по сей день для изучения генетики заболеваний, создания персонализированных подходов в медицине и биотехнологиях.

В 2008 году стартовал проект **1000 Genomes Project**, который продолжался до 2015 года и был организован Международным консорциумом геномов. Его целью было исследование генетического разнообразия человека, включавшее анализ 1000 и более геномов, чтобы создать базу данных полиморфизмов однонуклеотидов (SNP) и других структурных вариаций. Проект позволил улучшить понимание того, как генетическая изменчивость влияет на предрасположенность к заболеваниям и различные биологические функции, и стал основой для множества последующих исследований в области генетики человека.

**Проект ENCODE (Encyclopedia of DNA Elements)**, запущенный в 2003 году после завершения HGP, стал важным этапом в понимании функциональных элементов генома. Под руководством Национальных институтов здравоохранения США (NIH) проект ENCODE помог обнаружить, что большая часть некодирующих областей генома выполняет регуляторные функции, что изменило представление о геноме человека и открыло новые горизонты в изучении генетической регуляции. Данные, собранные в рамках ENCODE, активно используются в биомедицинских исследованиях для понимания генетических основ заболеваний и поиска терапевтических мишеней.

**Проект «Геном рака» (The Cancer Genome Atlas, TCGA)**, начатый в 2005 году Национальными институтами рака (NCI) и Национальными институтами здравоохранения (NIH) в США, продолжался до 2017 года. Этот проект был направлен на картирование и анализ генетических мутаций в различных видах рака. В рамках TCGA были изучены десятки тысяч образцов опухолей, что позволило создать обширную базу данных генетических изменений, характерных для различных видов рака. TCGA стал основой для разработки новых методов диагностики и лечения, основанных на индивидуальных мутационных профилях опухолей, и способствует развитию персонализированной медицины в онкологии.

**Human Microbiome Project (HMP)**, запущенный в 2007 году и завершённый в 2016 году, исследовал микробиом человека с целью понять его влияние на здоровье и развитие заболеваний. Этот проект проводился под эгидой Национальных институтов здравоохранения США (NIH) и позволил составить карты микробных сообществ, обитающих в различных частях человеческого тела. HMP продемонстрировал, что микробиом играет важную роль в иммунной системе, метаболизме и даже в психическом здоровье. Данные HMP используются в исследованиях, направленных на разработку пробиотиков, создание персонализированных подходов к лечению и профилактике заболеваний.

Среди текущих инициатив одним из наиболее амбициозных проектов является **Earth BioGenome Project (EBP)**, запущенный в 2018 году с целью секвенирования геномов всех эукариотических видов на Земле. Проект организован международным консорциумом и объединяет усилия исследователей из более чем 30 стран, с центральными координационными центрами в США, Великобритании и Австралии. EBP направлен на создание базы данных, которая позволит сохранить биологическое разнообразие и изучить механизмы адаптации к различным условиям среды, а также выявить потенциал для применения биологических знаний в медицине и сельском хозяйстве.

**Genome 10K Project**, стартовавший в 2009 году, ставит своей целью секвенирование геномов 10 тысяч видов позвоночных. Этот проект направлен на изучение эволюции и биоразнообразия позвоночных животных, включая редкие и находящиеся под угрозой исчезновения виды. Genome 10K стал значимым шагом в понимании эволюционных процессов и помогает в разработке мер по сохранению редких видов и их генетического разнообразия.

**Геномные проекты в области сельского хозяйства** включают секвенирование геномов основных сельскохозяйственных культур и домашних животных. Например, проект по расшифровке генома пшеницы Triticum aestivum, завершённый в 2018 году, обеспечил важные данные для улучшения урожайности и устойчивости к болезням. Секвенирование геномов крупного рогатого скота и других сельскохозяйственных животных помогает выявлять генетические маркеры, которые могут использоваться в селекционных программах для улучшения продуктивности и устойчивости к болезням.

**Проект «Персональный геном» (PGP)** — это некоммерческий публичный репозиторий интегрированных наборов геномных, экологических и медицинских данных, целью которого является предоставление исследователям и врачам-клиницистам широкого спектра данных о людях для расширения наших знаний о человеческом организме и улучшения [здоровья человека](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/public-health) . Этот проект заключается в секвенировании всех 3 миллиардов пар [оснований](https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/base) ДНК лиц, участвующих в проекте, а затем объединении этой информации с их [медицинскими записями](https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/medical-record) и воздействием окружающей среды и, наконец, сравнении ее с их фенотипическими признаками. Этот проект использует фреймворки с открытым исходным кодом, открытым доступом и открытым согласием. Это означает, что на использование данных не накладывается никаких ограничений. У каждого из участников ДНК есть свой собственный интерфейс, который позволяет им продолжать вносить дополнительную информацию в течение своей жизни из различных источников, включая:

* Исторические (продольные) записи статуса
* Медицинский и социальный анамнез
* Воздействия окружающей среды
* Питание
* Образ жизни
* Физические измерения
* Биохимия крови
* Наличие или [отсутствие](https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/epileptic-absence) микробов и вирусов

Эти данные находятся в свободном доступе для исследователей и являются ценным ресурсом для интеллектуального анализа данных и предиктивной аналитики  (www.personalgenomes.org/ ).

Сейчас активно развивается проект **H3Africa**, инициированный в 2010 году и финансируемый NIH и Wellcome Trust. Его цель — изучение генетического разнообразия африканских популяций для улучшения знаний о наследственных заболеваниях и уникальных генетических особенностях африканских этнических групп. Данные, полученные в рамках H3Africa, помогают разрабатывать медицинские подходы, адаптированные для различных африканских популяций.

Таким образом, геномные проекты в значительной степени способствуют развитию биологических и медицинских наук. Они позволяют глубже понять механизмы наследственности, эволюции и биологического разнообразия, открывают возможности для разработки персонализированных подходов к лечению заболеваний и обеспечивают ресурс для сохранения биоразнообразия и устойчивого развития сельского хозяйства.

1. **Геном плодовой мушки дрозофилы.** Геном плодовой мушки, Drosophila melanogaster, является одной из наиболее изученных генетических систем и играет значительную роль в биологии, генетике и биомедицинских исследованиях.

За 90 лет изучения крошечная плодовая мушка  Drosophila melanogaster  дала множество фундаментальных открытий в генетике — начиная с доказательства в 1916 году, что гены расположены на хромосомах. Однако только в течение последнего года был секвенирован весь геном мухи и перечислены ее 13 601 отдельных генов.

Геном  D. melanogaster , крупнейший из полностью секвенированных на сегодняшний день, описан в выпуске журнала Science от 24 марта 2000 года в серии статей, написанных совместно сотнями ученых, технических специалистов и студентов из 20 государственных и частных учреждений в пяти странах.

Сотрудничество возглавляли Джеральд Рубин из Калифорнийского университета в Беркли и Медицинского института Говарда Хьюза (HHMI), который возглавляет проект генома дрозофилы в Беркли, и Дж. Крейг Вентер из Celera Genomics в Роквилле, штат Мэриленд.  Проект генома дрозофилы в Беркли  (BDGP) поддерживается Министерством энергетики, Национальным институтом исследований генома человека и HHMI, а крупнейшие из его объектов эксплуатируются Отделом наук о жизни Национальной лаборатории Лоуренса в Беркли Министерства энергетики.

В 1998 году, когда началось сотрудничество с Celera, были составлены обширные, но неполные карты расположения определенных последовательностей ДНК на хромосомах мух, и около 20 процентов генома мух уже были подробно секвенированы — в основном группой BDGP в лаборатории Беркли, где Сьюзан Селникер, наряду с Рубином, является соруководителем работы по секвенированию.

Целью сотрудничества была проверка возможности использования стратегии, известной как секвенирование всего генома методом дробовика, в отношении организмов, имеющих тысячи генов, закодированных в миллионах пар оснований ДНК; эта стратегия доказала свою эффективность для небольших бактериальных геномов.

«Никто не знал, сработает ли метод дробового секвенирования всего генома для генома мухи, — говорит Роджер Хоскинс, руководитель проекта физического картирования BDGP, ​​— но мы знали, что если это так, то это будет быстрее и эффективнее традиционных методов».

Геном D. melanogaster  содержит около 250 миллионов оснований, расположенных на пяти хромосомах; 80 процентов генома расположено на больших хромосомах, обозначенных как 2 и 3. Хоскинс и его коллеги решили создать физическую карту той части хромосом 2 и 3, которая экспрессирует гены (около 45 процентов хромосомного материала сильно конденсировано и не кодирует гены).

Хотя физические карты не являются последовательностями (последовательность идентифицирует каждую пару оснований вдоль заданного участка ДНК), хорошая карта фиксирует местоположение уникальных коротких последовательностей, которые можно использовать для установления правильного дальнего порядка копий более длинных последовательностей ДНК и, следовательно, любых генов, которые они представляют.

17 000 клонов, используемых группой BDGP лаборатории Беркли, представляют собой фактические участки ДНК, реплицированные в  бактериях Escherichia coli  и известные как «бактериальные искусственные хромосомы» (BAC). Каждый BAC точно представляет собой дискретный участок генома, и карта помечает каждый BAC как минимум одним уникальным «сайтом с маркировкой последовательности» (STS) — в идеале двумя или более такими сайтами.

Используя зонды, подобранные для каждого сайта с пометкой последовательности, STS можно найти везде, где он встречается в случайном наборе клонов; 1923 таких маркера, расположенных примерно через каждые 50 000 оснований, были использованы для построения окончательной карты BDGP. Сопоставляя эти сайты среди перекрывающихся клонов, наборы клонов разной длины можно выстроить друг с другом и в конечном итоге «разложить» по всей длине каждой хромосомы. Результат называется картой содержимого STS.

Когда их карта хромосом 2 и 3 была завершена — вместе с картами гораздо более коротких хромосом 4 и X, созданными другими, — исследователи BDGP создали «черновой вариант» последовательности генома с поверхностным покрытием (менее двух клонов в глубину), который послужил проверкой последовательности всего генома Celera и используется для закрытия некоторых из 1600 пробелов.

В статье в журнале Science, подготовленной несколькими авторами   и обобщающей результаты секвенирования генома, описывается важность методов и результатов BDGP: «Концевые последовательности BAC и карта содержимого STS предоставили наиболее информативную информацию о последовательностях на больших расстояниях при минимальных затратах». Увеличение числа конечных последовательностей BAC является основной рекомендацией авторов для будущих проектов по секвенированию генома.

Однако значение D. melanogaster гораздо больше, чем просто пробный запуск генома мыши и человека. Из 289 человеческих генов, вовлеченных в заболевания, 177 очень похожи на гены плодовой мушки, включая гены, которые играют роль в развитии рака, заболеваний почек, крови и неврологических заболеваний, а также нарушений обмена веществ и иммунной системы. «Базовая биохимия плодовых мушек и людей удивительно похожа», — говорит Хоскинс, — «поэтому плодовые мушки могут дать ключи к пониманию заболеваний человека, вызванных дефектными генами».

«Мы можем найти гены подавления опухолей у человека в мухах проще, чем у мышей», — говорит Сьюзан Селникер, указывая на то, что эксперименты можно проводить с использованием генов мух, что было бы непрактично (или немыслимо) с использованием людей. Особенно полезной является идентификация сетей других генов, которые взаимодействуют с известными генами болезней, и их связанными метаболическими путями. Последствия для медицины немедленные.

С этой целью исследователи BDGP продолжают совершенствовать  уже полученную последовательность D. melanogaster  . «Мы собираемся довести ее до высокой точности», — говорит Хоскинс.

Целью проекта «Геном человека» является разрешение одной ошибки на 10 000 пар оснований — примерно столько ошибок может возникнуть из-за нормальной человеческой изменчивости, — однако  исследователи Drosophila  намерены достичь точности в одну ошибку на 100 000, что отчасти стало возможным благодаря ограниченному разнообразию среди инбридинговых лабораторных мух.

Между тем, завершенный геном  D. melanogaster  , о котором сообщалось в выпуске  Science от 24 марта 2000 года  , является важной вехой в истории генетических исследований и дверью к новым методам прогресса. Во-первых, Celera сейчас пытается применить метод дробовика по всему геному к гораздо большему человеческому геному.

«Celera проделала большую работу», — говорит Хоскинс, — «и проект сработал лучше, чем кто-либо мог надеяться. Теперь BDGP и остальное сообщество из 5000  исследователей Drosophila  по всему миру могут начать проекты, чтобы понять, как последовательность генома управляет биологией».

Первое полное секвенирование генома дрозофилы было завершено в 2000 году в рамках проекта под руководством консорциума **Drosophila Genome Project**, опубликованного в журнале Science. На сегодняшний день геном Drosophila melanogaster состоит из примерно 180 миллионов пар оснований, содержащих около 13,600 генов. Данный вид обладает четырьмя парами хромосом: три из которых являются аутосомами (хромосомы II, III и IV), а одна пара — половые хромосомы. Уникальность этой структуры заключается в высоком уровне генетической консервативности и структурной организованности, что делает дрозофилу идеальной моделью для исследования многих биологических процессов, включая развитие, репарацию ДНК и регуляцию экспрессии генов.

Проект по секвенированию генома Drosophila melanogaster был в основном завершен в марте 2000 года. Секвенирование было начато с использованием картированных клонов с большими вставками, но завершено с использованием подхода «дробовика» по всему геному (WGS); он представляет собой первую демонстрацию подхода WGS к секвенированию в многоклеточном организме.

Проект по секвенированию генома D. melanogaster возглавлял Berkeley Drosophila Genome Project (BDGP); работа WGS была выполнена в сотрудничестве с Celera Genomics. Впоследствии последовательность была завершена до высокого качества, работа была выполнена BDGP в сотрудничестве с Baylor College of Medicine Genome Sequencing Center. Национальный институт исследований генома человека, Национальный институт рака, Национальный институт общих медицинских наук и Медицинский институт Говарда Хьюза предоставили финансирование для проекта по геному D. melanogaster . Celera Genomics предоставила чтения и сборки WGS.

Национальный институт исследований генома человека (NHGRI) впоследствии поддержал проект по секвенированию генома D. pseudoobscura , предпринятый Центром секвенирования генома Медицинского колледжа Бейлора, направленный на создание 7-кратного покрытия WGS генома D. pseudoobscura . Собранная последовательность, опубликованная в августе 2003 года, будет использоваться для сравнения с последовательностью D. melanogaster с целью выявления консервативных областей.

В настоящее время NHGRI поддерживает ряд других проектов по геномному секвенированию Drosophila : Drosophila simulans, D. yakuba, D. ananassae, D. erecta, D. willistoni, D. grimshawi, D. mojavensis, D. virilis, D. persimilis и D. sechellia. Эти последовательности будут в дальнейшем способствовать сравнительному анализу и аннотации последовательности D. melanogaster . Эти проекты были реализованы Вашингтонским университетом, корпорацией Agencourt Biosciences и Институтом Дж. Крейга Вентера.

Drosophila melanogaster используется как модельный организм для изучения механизмов наследственности, развития и эволюции, так как её генетический материал легко модифицировать, а жизненный цикл короткий и удобен для экспериментов. Исследования генома дрозофилы способствуют изучению механизмов, регулирующих клеточный цикл, апоптоз, сигнальные пути и метаболизм. Генетические исследования дрозофилы открыли важные сигнальные пути, такие как Notch, Wnt и Hedgehog, которые имеют критическое значение для развития как у мушек, так и у млекопитающих. Эти сигнальные пути играют центральную роль в онкогенезе, что делает Drosophila melanogaster значимой моделью для исследований рака.

Сравнительное изучение геномов различных видов Drosophila выявило удивительную степень консервативности на уровне хромосомного строения и регуляции генов. Исследования показали, что гены дрозофилы, регулирующие важные биологические процессы, такие как иммунитет и реакции на стресс, также широко распространены у других организмов. Это позволяет использовать результаты исследований дрозофилы для понимания базовых принципов, которые могут быть экстраполированы на другие виды, включая человека.

Современные геномные технологии, такие как CRISPR-Cas9, а также развитые методы анализа экспрессии генов и эпигеномные методы, позволяют более точно и глубоко исследовать функции отдельных генов дрозофилы, их регуляцию и влияние на фенотип. Например, использование CRISPR для внесения целенаправленных изменений в геном дрозофилы открывает новые возможности для анализа функций генов в развитии, нейробиологии и адаптации к окружающей среде.

Важной частью исследований является изучение полиморфизмов и вариантов последовательностей генов у различных популяций дрозофилы, что помогает понять механизмы адаптации к экологическим изменениям и факторам, таким как вирусы и инсектициды. Исследования на популяционном уровне также выявили гены, связанные с репродуктивными барьерами и эволюцией видов. Например, обнаружено, что определённые генетические мутации могут оказывать влияние на плодовитость и жизнеспособность, что способствует процессу видообразования и адаптации.

Проект ENCODE и другие исследования функциональной геномики активно использовали Drosophila melanogaster для создания карт функциональных элементов, что позволяет исследовать не только кодирующие области, но и регуляторные последовательности, такие как энхансеры и промоторы. Эти данные играют решающую роль в понимании того, как гены включаются и выключаются в ответ на сигналы окружающей среды, что важно для исследований адаптивной эволюции и изучения процессов дифференциации клеток.

На сегодняшний день геном дрозофилы также используется в биомедицинских исследованиях, особенно в области нейробиологии и исследования старения. Модели дрозофилы, имитирующие нейродегенеративные заболевания человека, такие как болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера, позволяют изучать генетические основы этих болезней и тестировать потенциальные терапевтические стратегии. Поскольку у дрозофилы и человека наблюдаются гомологичные гены и сигнальные пути, исследование этого модельного организма продолжает вносить вклад в понимание базовых молекулярных механизмов, лежащих в основе многих заболеваний.

1. **Геном Шимпанзе.** [***Генетическая референтная панель Drosophila***](https://www.hgsc.bcm.edu/arthropods/drosophila-genetic-reference-panel)***.*** Совместно с [Труди Маккей](https://genetics.sciences.ncsu.edu/people/trudy-mackay) (Университет штата Северная Каролина) мы секвенируем ряд фенотипированных инбредных штаммов D. melanogaster с использованием новых технологий. Цель состоит в том, чтобы сделать возможными исследования ассоциаций всего генома и сделать как линии мух, так и последовательности доступными для всего сообщества Drosophila. В качестве начала этого процесса последовательности будут доступны здесь, а также в обычных публичных хранилищах.

[***Последовательность генома Drosophila melanogaster***](https://www.hgsc.bcm.edu/drosophila-melanogaster-genome-project)***.*** BCM-HGSC был членом проекта [Berkeley Drosophila Genome Project](https://www.fruitfly.org/) (BDGP) и отвечал за секвенирование и завершение примерно одной трети референсной последовательности D. melanogaster . С тех пор референс был опубликован (Adams, MD et al. The genome sequence of Drosophila melanogaster . Science 287, 2185-95 (2000).) и далее уточнен (Celniker, SE et al. Finishing a whole-genome shotgun: release 3 of the Drosophila melanogaster euchromatic genome sequence. Genome Biol 3, RESEARCH0079 (2002)).

## [***Последовательность генома Drosophila pseudoobscura***](https://www.hgsc.bcm.edu/drosophila-pseudoobscura-genome-project)***.*** Проект последовательности генома плодовой мушки ( D. pseudoobscura ) был выполнен BCM-HGSC и опубликован в январе 2005 года (Ричардс и др. Сравнительное секвенирование генома Drosophila pseudoobscura: эволюция хромосом, генов и цис-элементов. Genome Research 15:1-18).

## [***Проект Drosophila modENCODE***](https://www.hgsc.bcm.edu/arthropods/drosophila-modencode-project)***.*** В рамках проекта Drosophila modENCODE мы изучаем сравнительную геномику восьми дополнительных видов Drosophila : biarmipes , bipectinata , elegans , eugracillis , ficusphila , kikkawai , rhopaloa и takahashii .

Шимпанзе — ближайший из ныне живущих родственников современных людей, и поэтому его геном содержит огромное количество информации о недавней истории и биологии человека. Хотя он и не является «модельным организмом» в классическом смысле изучения болезней, геном шимпанзе может дать важные сведения о генетической основе человеческих болезней, а также о механизмах эволюции, работающих над человеческим геномом.

Первоначальной целью проекта по секвенированию генома шимпанзе было создание черновой последовательности самца шимпанзе (по имени Клинт). Проект был реализован в рамках совместных усилий Института Брода и Центра секвенирования генома Вашингтонского университета (WUGSC) и использовался для первоначального сравнения с человеческим геномом. Проект также создал большую коллекцию однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) внутри и между западными и центральными популяциями шимпанзе, которые обеспечивают генетический фон для изучения генетики человеческой популяции.

Дополнительные последовательности дробовика всего генома были впоследствии получены нашими сотрудниками, и обновленная сборка генома (PanTro2.1, покрытие 6X) доступна из установленных веб-браузеров генома. Также была создана комплексная физическая карта на основе BAC.

Обновленная информация о сборке и физической карте доступна на сайте [WUGSC](http://genome.wustl.edu/genome.cgi?GENOME=Pan%20troglodytes) .

Проект по расшифровке генома шимпанзе был направлен на определение последовательности ДНК генома этого вида. Секвенирование началось в 2005 году, и к 2013 году были секвенированы геномы 24 отдельных особей шимпанзе. Этот проект впоследствии стал частью более крупного проекта по изучению геномов крупных человекообразных обезьян — Great Ape Genome Project.

В 2013 году были опубликованы высококачественные последовательности ДНК для всех четырёх признанных подвидов шимпанзе: центрального шимпанзе (Pan troglodytes troglodytes) с 10 последовательностями, западного шимпанзе (Pan troglodytes verus) с 6 последовательностями, нигерийско-камерунского шимпанзе (Pan troglodytes ellioti) с 4 последовательностями и восточного шимпанзе (Pan troglodytes schweinfurthii) с 4 последовательностями. Каждый геном был секвенирован с глубиной покрытия 25x на особь.

Исследования показали значительное генетическое разнообразие среди шимпанзе, с множеством признаков, характерных для каждой популяции. Центральные шимпанзе сохранили наибольшее генетическое разнообразие в линии шимпанзе, тогда как другие подвиды демонстрируют признаки узких мест в популяциях, что указывает на их сокращение в определенные периоды.

Хромосомы человека и шимпанзе имеют значительное сходство. Основное различие состоит в том, что у человека на одну пару хромосом меньше, чем у других крупных человекообразных обезьян: у человека 23 пары хромосом, а у других человекообразных, таких как шимпанзе, — 24. В ходе эволюции у человека две хромосомы предков обезьян слились на уровне теломер, образовав человеческую хромосому 2.

Существует также девять крупных хромосомных различий между шимпанзе и человеком: инверсии сегментов на хромосомах человека 1, 4, 5, 9, 12, 15, 16, 17 и 18. После завершения проекта «Геном человека» был инициирован проект по секвенированию генома обыкновенного шимпанзе. В декабре 2003 года предварительный анализ 7600 генов, общих для обоих геномов, показал, что некоторые гены, такие как транскрипционный фактор FOXP2, связанный с развитием речи, изменились в линии человека. Были также обнаружены изменения в ряде генов, связанных со слухом, что свидетельствует о возможном естественном отборе, связанном с речевым поведением человека.

Различия между отдельными людьми и обыкновенными шимпанзе оцениваются примерно в 10 раз больше, чем типичные различия между парами людей. Другое исследование выявило различия в паттернах метилирования ДНК — механизма, регулирующего экспрессию генов, — в префронтальной коре человека и шимпанзе, что, по мнению учёных, сыграло роль в эволюционном расхождении двух видов.

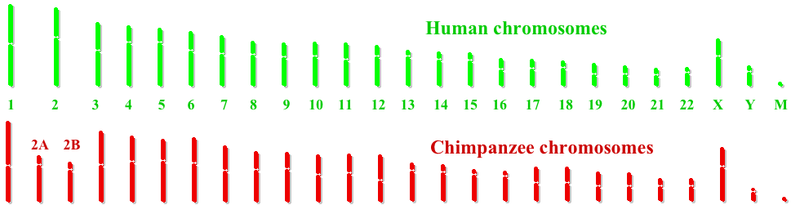
Анализ генома шимпанзе был опубликован в журнале Nature 1 сентября 2005 года в статье, подготовленной Консорциумом по секвенированию и анализу генома шимпанзе. Консорциум поддерживался, в том числе, Национальным институтом исследования генома человека, входящим в Национальные институты здравоохранения США. Публикация завершила первый черновой вариант секвенирования генома шимпанзе.

Была создана база данных, содержащая генетические различия между генами человека и шимпанзе. В нее вошли около 35 миллионов однонуклеотидных замен, пять миллионов событий вставки/делеции и разнообразные хромосомные перестройки. Дупликации генов составляют значительную часть этих различий. Примерно 2,7% генома (в отличие от 0,5% вариативности в популяциях человека) состоит из различий, связанных с дупликациями и делениями генов за 6 миллионов лет с момента дивергенции предков человека и шимпанзе.

Примерно 600 генов, которые, по-видимому, подвергались сильному положительному отбору у человека и шимпанзе, связаны с иммунной защитой от микробных инфекций. Например, ген гранулизин защищает от Mycobacterium tuberculosis, а рецептор гликофорин C связан с Plasmodium falciparum. Быстро эволюционирующими у человека относительно шимпанзе также являются гены, кодирующие транскрипционные факторы, такие как FOXP2, которые участвуют в развитии речи и когнитивных способностей.

Кроме того, у человека были выявлены шесть участков хромосом, подвергавшихся сильному отбору в течение последних 250 000 лет. Один из таких участков на 7-й хромосоме содержит ген FOXP2, а также ген CFTR, отвечающий за ионный транспорт. Мутации в CFTR у человека могут объясняться естественным отбором на устойчивость к холере. На 4-й хромосоме выявлен участок, регулирующий ген протокадхерин, что может играть важную роль в развитии мозга.

Эти различия в геноме также помогают в исследовании заболеваний человека. Например, у человека утрачена функциональная версия гена Caspase 12, который у других приматов может защищать от болезни Альцгеймера.



***Рисунок 1.*** *Геномы человека и шимпанзе. M обозначает митохондриальную ДНК.*

**Вопросы для самоконтроля:**

1. В чем заключалось основное значение проекта «Геном человека» и каким образом его результаты продолжают влиять на современные биологические и медицинские исследования?
2. Какие новые возможности открыли проекты, такие как 1000 Genomes Project, для понимания генетического разнообразия человека?
3. Какие цели преследует Earth BioGenome Project, и каковы потенциальные выгоды его успешного выполнения?
4. Почему Drosophila melanogaster является популярным модельным организмом для генетических исследований, и что геном дрозофилы позволил понять о механизмах наследственности?
5. Каким образом изучение некодирующих регионов генома дрозофилы повлияло на представление о функциональных элементах ДНК?
6. Какие ключевые различия в геноме человека и шимпанзе помогают объяснить уникальные человеческие черты, такие как речь и когнитивные способности?
7. Какие генетические различия между человеком и шимпанзе указывают на эволюционные адаптации иммунной системы?