



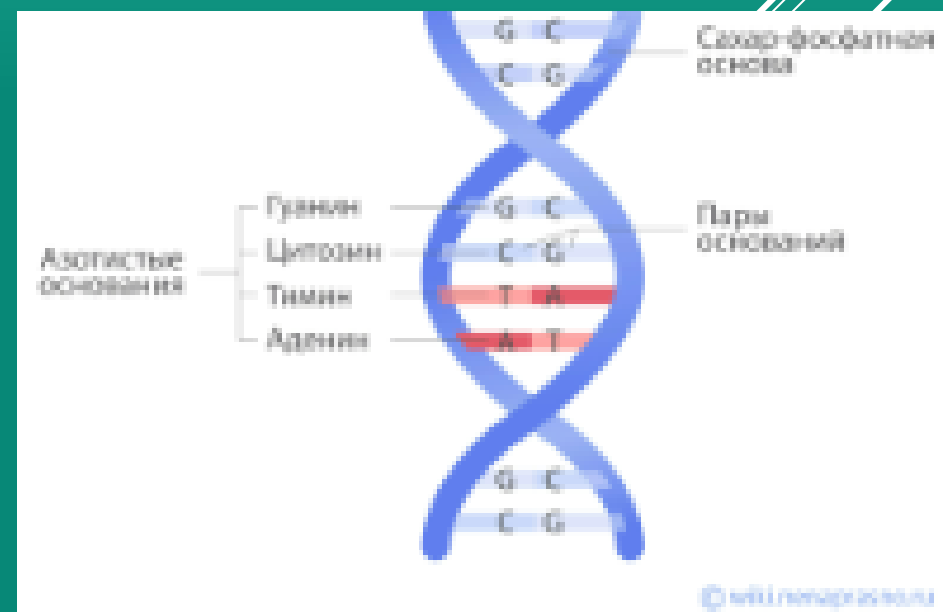
**ВОЛГОГРАДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра фундаментальной медицины и биологии

Сравнительная геномика. Методы анализа генома:

Волгоград, 2025 год

- ▶ **Введение: Что такое геном?**
- ▶ Геном — инструкция к живому организму
- ▶ **Определение:** Полный набор наследственного материала (ДНК или РНК), содержащийся в клетке.
- ▶ **Ключевые элементы:**
 - ▶ **Гены:** Кодирующие последовательности (экзоны).
 - ▶ **Регуляторные элементы:** "Переключатели" генов.
 - ▶ **Некодирующая ДНК:** Интроны, повторы, "эгоистичная" ДНК.
- ▶ **Аналогия:** Если геном — это книга, то гены — это главы, а регуляторные элементы — знаки препинания и сноски.



- ▶ **Что такое сравнительная геномика?**
- ▶ Сравнительная геномика: наука о сравнении инструкций
- ▶ **Определение:** Раздел геномики, который изучает сходства и различия в структуре и функциях геномов разных видов.
- ▶ **Основная цель:** Выявить эволюционно-консервативные (устойчивые) элементы, понять функциональность генов и проследить эволюционные взаимоотношения.
- ▶ **Ключевой принцип:** То, что важно для жизни, сохраняется в процессе эволюции.

► Цели и задачи сравнительной геномики

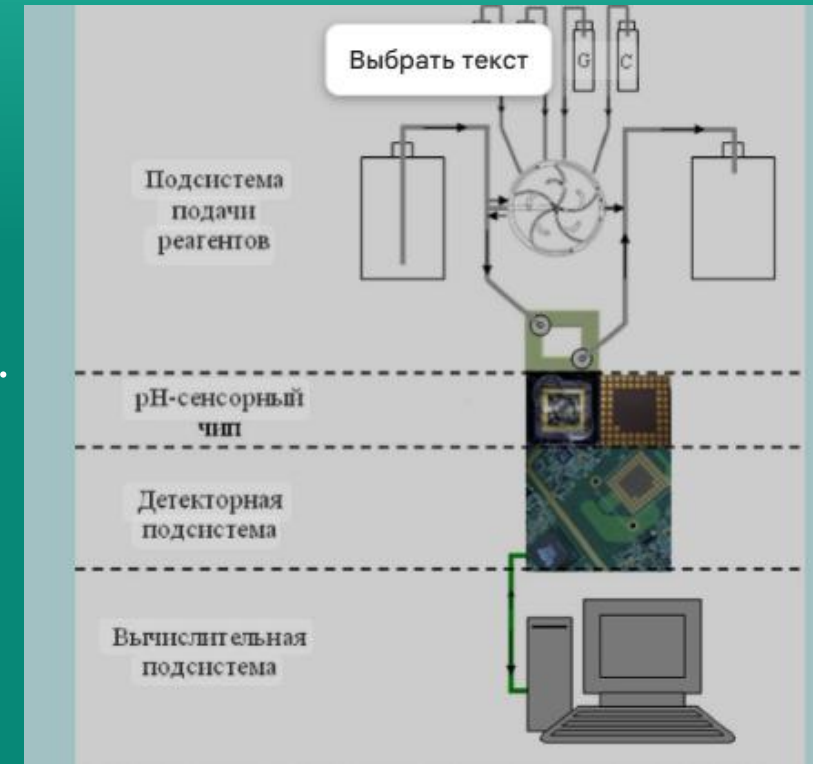
► Что мы хотим узнать?

► Основные задачи:

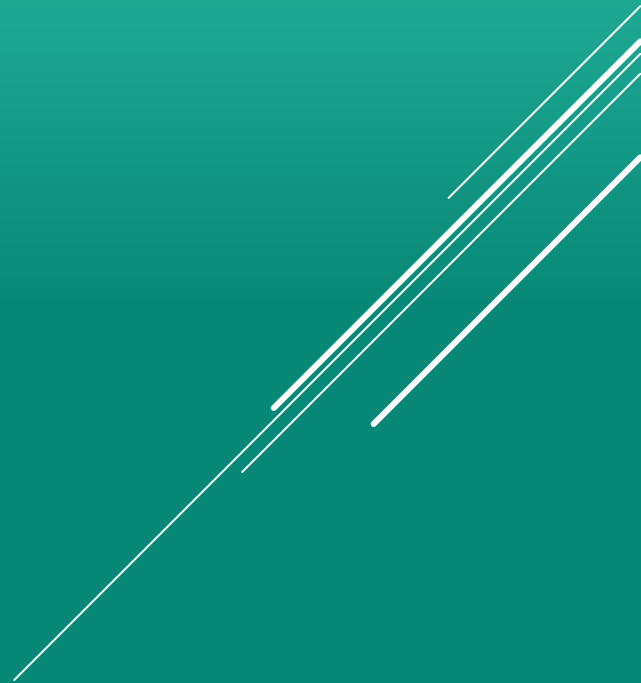
- **Идентификация генов:** Найти новые гены и предсказать их функцию.
- **Понимание эволюции:** Изучить видообразование, найти общих предков.
- **Обнаружение консервативных элементов:** Выявить наиболее важные для жизни участки генома.
- **Изучение геномных перестроек:** Инверсии, дупликации, делеции.
- **Персонализированная медицина:** Сравнение геномов здоровых и больных людей.

►

- ▶ **Метод №1: Секвенирование нового поколения (NGS)**
- ▶ **Фундамент современной геномики: NGS**
- ▶ **Суть:** Технологии, позволяющие секвенировать (определять последовательность) миллионы фрагментов ДНК одновременно.
- ▶ **Преимущества:**
 - ▶ **Высокая скорость:** Геном человека за несколько дней.
 - ▶ **Низкая стоимость:** По сравнению с классическим методом Сэнгера.
 - ▶ **Массовость:** Возможность работать с множеством образцов.
- ▶ **Примеры платформ:** Illumina, Ion Torrent, Oxford Nanopore.



- ▶ **Метод №2: Секвенирование по Сэнгеру**
- ▶ "Золотой стандарт": Секвенирование по Сэнгеру
- ▶ **Историческая справка:** Первый широко используемый метод (1977 г.), Фредерик Сэнгер.
- ▶ **Принцип:** Метод терминации цепи (дидезокси-метод).
- ▶ **Сравнение с NGS:**
 - ▶ **Плюсы:** Очень высокая точность, длинные прочтения.
 - ▶ **Минусы:** Низкая пропускная способность, дорого для больших геномов.
- ▶ **Применение сегодня:** Валидация (подтверждение) результатов NGS, секвенирование отдельных генов.



- ▶ **Метод №3: Сравнительная геномная гибридизация (CGH)**
- ▶ Обнаружение крупных перестроек: CGH
- ▶ **Суть:** Метод для выявления хромосомных аномалий (делеций, дупликаций) путем сравнения ДНК тестового и референсного образца.
- ▶ **Как работает:** ДНК двух образцов метятся разными флуоресцентными красителями, гибридизуются на чипе, и разница в свечении указывает на изменение числа копий (CNV).
- ▶ **Основное применение:** Онкология (поиск амплификаций/делеций в опухолях), диагностика наследственных заболеваний.
- ▶

- ▶ **Метод №4: Геномный филогенетический анализ**
- ▶ Построение родословной на уровне генома
- ▶ **Суть:** Использование полногеномных данных для построения филогенетических деревьев, показывающих эволюционные взаимосвязи.
- ▶ **Что сравнивается:** Последовательности множества консервативных генов или целые геномы.
- ▶ **Преимущество перед отдельными генами:** Более высокая точность и разрешающая способность.
- ▶ **Пример:** Уточнение эволюционного дерева приматов.



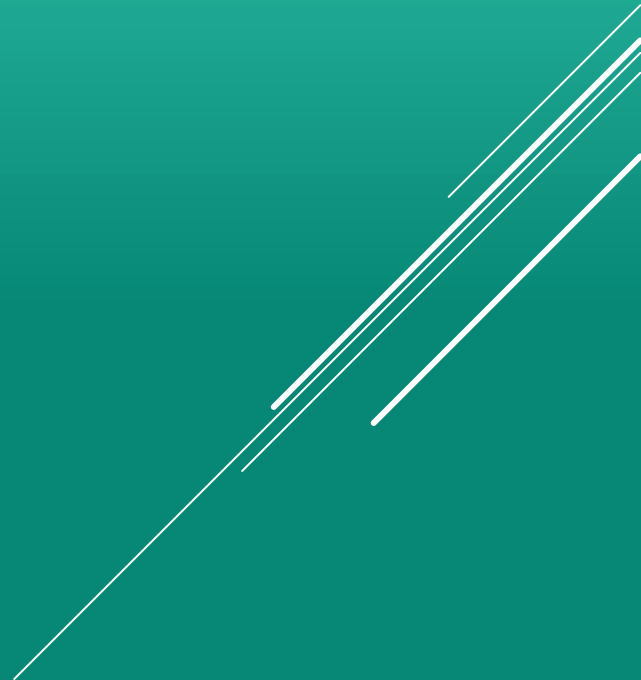
- ▶ **Метод №5: Поиск ортологов и паралогов**
- ▶ Кто кому родственник? Ортологи и паралоги
- ▶ **Определения:**
 - ▶ **Ортологи:** Гомологичные гены у разных видов, возникшие в результате видообразования. Часто сохраняют схожую функцию. (Пример: ген гемоглобина у человека и мыши).
 - ▶ **Паралоги:** Гомологичные гены в пределах одного генома, возникшие в результате дупликации гена. Часто приобретают новые функции. (Пример: глобиновые гены у человека).
- ▶ **Важность:** Понимание эволюции генов и предсказание функции.



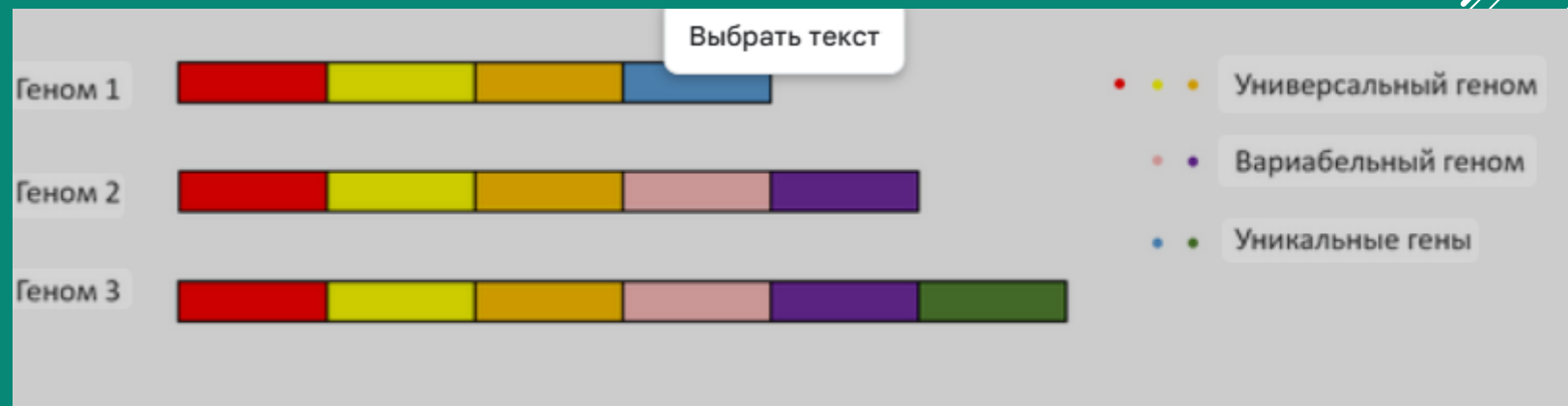
- ▶ **Метод №6: Выравнивание геномных последовательностей**
- ▶ Сопоставление "букв" ДНК: выравнивание последовательностей
- ▶ **Суть:** Компьютерный метод сопоставления двух или более последовательностей ДНК для поиска областей сходства.
- ▶ **Типы:**
 - ▶ **Попарное выравнивание:** Сравнение двух последовательностей (BLAST).
 - ▶ **Множественное выравнивание:** Сравнение многих последовательностей для поиска консервативных участков.
- ▶ **Результат:** Выявление гомологии, консервативных доменов, мутаций (SNP, индели).

► Метод №7: Построение геномных браузеров и карт

- "Google Карты" для генома
- **Суть:** Визуальные платформы для отображения и наложения разнородных данных на референсную последовательность генома.
- **Что можно увидеть:**
 - Положение генов.
 - Эпигенетические метки (гистоновые модификации).
 - Данные об экспрессии.
 - Вариации (SNP).
- **Примеры:** UCSC Genome Browser, Ensembl.



- ▶ **Метод №8: Пан-геномика**
- ▶ Следующий шаг: Пан-геномика
- ▶ **Суть:** Изучение не одного референсного генома, а всей совокупности генетических последовательностей, встречающихся в пределах биологического вида.
- ▶ **Проблема одного генома:** Референсный геном не отражает всего генетического разнообразия вида.
- ▶ **Что включает пан-геном:**
 - ▶ **Ядро:** Гены, есть у всех особей.
 - ▶ **Оболочка:** Гены, есть только у некоторых особей.
- ▶ **Применение:** Понимание вирулентности бактерий, изучение генетического разнообразия популяций.



► Применение №1: Эволюционная биология

► Раскрывая историю жизни на Земле

► Примеры:

- **Человек и шимпанзе:** Геномы совпадают на ~98.8%. Сравнение показывает ключевые различия в генах, связанных с мозгом.
- **Кит и бегемот:** Подтверждение их близкого родства.
- **Неандерталец и денисовец:** Сравнение с геномом современного человека показало историю скрещивания.

- ▶ **Применение №2: Медицина и биомедицина**
- ▶ Поиск причин болезней и мишеней для лекарств
- ▶ **Примеры:**
 - ▶ **Поиск генов болезней:** Сравнение геномов здоровых и больных людей для выявления патогенных мутаций.
 - ▶ **Эволюционная медицина:** Понимание, почему некоторые животные не болеют раком (голый землекоп) или устойчивы к ВИЧ.
 - ▶ **Фармакогенетика:** Изучение генетических вариаций, влияющих на ответ на лекарства.

▶



► Применение №3: Биотехнология и сельское хозяйство

► Создание лучших сортов и пород

► Примеры:

- **Улучшение культур:** Сравнение геномов диких и культурных растений для поиска генов устойчивости к засухе, вредителям.
- **Селекция животных:** Выявление генов, ответственных за продуктивность.
- **Биоинженерия:** Поиск полезных генов у экстремофилов (бактерии в горячих источниках) для создания новых ферментов.



- ▶ Применение №4: Экология и охрана природы
- ▶ Заголовок: Сохранение биоразнообразия
- ▶ Примеры:
 - ▶ Оценка генетического разнообразия: Малое разнообразие в популяции — признак угрозы вымирания.
 - ▶ Трассировка браконьерства: Сравнение ДНК из конфискованного мяса или слоновой кости с ДНК из разных популяций для определения источника.
 - ▶ Изучение микробиома: Анализ всего сообщества микроорганизмов в экосистеме
- ▶

- ▶ **Применение №5: Антропология и история**
- ▶ **Заголовок:** Путешествие в прошлое человечества

- ▶ **Примеры:**

- ▶ **Миграции людей:** Реконструкция путей расселения человечества по миру.
- ▶ **История одомашнивания:** Сравнение геномов древних и современных собак, коров, лошадей.
- ▶ **Палеогеномика:** Секвенирование ДНК из ископаемых останков.

- ▶ **Проблемы и вызовы сравнительной геномики**

- ▶ **Заголовок: Сложности на пути**

- ▶ **Основные проблемы:**

- ▶ **Огромные объемы данных:** Требуются мощные компьютеры и алгоритмы (биоинформатика).
- ▶ **Качество сборки генома:** Фрагментированные "черновые" сборки усложняют сравнение.
- ▶ **Функциональная аннотация:** Мы знаем последовательность многих генов, но не понимаем их функцию.
- ▶ **Этические вопросы:** Конфиденциальность генетических данных, возможность генетической дискриминации.



БУДУЩЕЕ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ГЕНОМИКИ

ЗАГОЛОВОК: КУДА МЫ ДВИЖЕМСЯ?

ПЕРСПЕКТИВЫ:

СЕКВЕНИРОВАНИЕ "ЗА \$1000": МАССОВОЕ СЕКВЕНИРОВАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ГЕНОМОВ СТАНЕТ НОРМОЙ.

ПОЛНОГЕНОМНЫЙ АНАЛИЗ КАК РУТИНА: В КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ.

СРАВНЕНИЕ "ОМИКС" ДАННЫХ: ИНТЕГРАЦИЯ ГЕНОМИКИ С ТРАНСКРИПТОМИКОЙ, ПРОТЕОМИКОЙ, МЕТАБОЛОМИКОЙ.

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ: ДЛЯ ПРЕДСКАЗАНИЯ ФУНКЦИИ ГЕНОВ И ПОСЛЕДСТВИЙ МУТАЦИЙ



Спасибо за внимание!

