**Практическое занятие №10**

**Тема: Популяционная геномика: подходы к исследованию полиморфизма на геномном уровне и их возможности. Этногеномика.**

Преподавание учебного курса «Молекулярная геномика» направлена на достижение следующих **целей:**

* обучиться способности анализировать сбор данных, делать комплексный анализ и аналитическое обобщение научной информации и технической документации в области биотехнологии и смежных дисциплин с целью научной, патентной и маркетинговой поддержки проводимых фундаментальных исследований и технологических разработок;
* изучить работу с биоинформатическими программами и ресурсами, самостоятельно осуществлять сбор, обработку, интерпретацию биологической информации для решения научных и практических задач;
* владеть методами работы с клетками in vitro, использовать клеточные культуры для диагностики и лечения.

Магистрант должен **знать:**

* молекулярно-генетический и клеточный уровни организации жизни;
* структурно-функциональную организацию наследственного материала на генном, хромосомном и геномном уровнях;
* основные принципы применения молекулярно-генетических методов и технологий биотехнологии.

Магистрант должен **владеть:**

* навыками работы в интегрированных и специализированных базах данных;
* методологией для определения структуры, свойств и функции различных генетических элементов и (или) их продуктов

Магистрант должен **уметь:**

* использовать комплексный подход, основанный на достижениях генетики, эволюции и биоинформатики, в изучении генетических детерминант и контролируемых ими признаков;
* использовать достижения геномики в решении задач селекции, медицины, экологии и биотехнологии, а также применять полученные знания в дальнейшей практической деятельности.

**Теоретическая часть**

**Популяционная геномика** представляет собой область исследований, сосредоточенную на анализе геномных данных для понимания генетической структуры популяций, распространения полиморфизмов, а также механизмов эволюции и адаптации. Она играет ключевую роль в изучении генетического разнообразия и позволяет оценить динамику распространения генетических вариаций среди популяций, что открывает возможность выявлять связи между генетическими особенностями и фенотипическими проявлениями, адаптациями и заболеваниями. Одной из важнейших составляющих популяционной геномики является этногеномика, которая фокусируется на изучении генетической структуры этнических групп и популяций, их происхождения и эволюционной истории, предоставляя уникальные данные для реконструкции этногенеза.

Современные подходы к исследованию полиморфизма на геномном уровне значительно продвинулись благодаря развитию высокопроизводительных технологий секвенирования, таких как методы секвенирования нового поколения (NGS). Эти методы позволяют проводить полногеномное секвенирование (WGS) и секвенирование экзома (WES) с целью анализа всех или части кодирующих участков генома. Секвенирование стало особенно важным для популяционной геномики, поскольку позволяет выявлять генетические вариации, такие как однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), инсерции и делекции, которые служат основой для анализа генетического разнообразия. Примером может служить исследование геномов коренных американцев, позволившее обнаружить уникальные SNP, которые связаны с адаптацией к высоким уровням ультрафиолетового излучения на высокогорьях. Этот пример подчеркивает, что с помощью популяционной геномики можно проследить и объяснить, как определённые генетические особенности позволяют популяциям адаптироваться к специфическим условиям среды.

Полиморфизм на геномном уровне изучается также с использованием методов геномного типа «группа SNP» (SNP-array) и полногеномного сканирования ассоциаций (GWAS). GWAS-исследования помогают выявлять связи между определенными SNP и фенотипами, такими как восприимчивость к заболеваниям или адаптация к климатическим условиям. Эти исследования имеют важное значение для медицинской генетики, так как позволяют установить ассоциации между вариациями и рисками заболеваний, включая гипертензию, диабет и астму. Например, GWAS-исследования на европейских и азиатских популяциях выявили значительные различия в распределении полиморфизмов, связанных с риском сердечно-сосудистых заболеваний, что может быть результатом как эволюционных, так и миграционных процессов. Современные методы GWAS обеспечивают высокую точность и статистическую мощность, что позволяет ученым с высокой достоверностью идентифицировать полиморфизмы, связанные с заболеваниями и адаптацией.

***Метод «поиск сигнатур отбора» (selective sweep)*** используется для выявления генов, которые подверглись положительному отбору и представляют собой ключевые механизмы адаптации к среде. Этот метод позволяет выделять гены, обладающие более низким уровнем полиморфизма по сравнению с остальными участками генома, что указывает на недавний отбор. Примером применения этого метода стало исследование гена EPAS1, связанного с адаптацией к гипоксии у населения Тибета. Этот ген, регулирующий перенос кислорода, обладает уникальными вариантами, что указывает на адаптацию к жизни в условиях высокогорья. Другой пример – сигнатуры отбора на аллели генов, ответственные за метаболизм лактозы, которые были выявлены среди европейских популяций и позволяют связывать распространение этих аллелей с историческим развитием сельского хозяйства и скотоводства.

***Этногеномика*** как часть популяционной геномики сосредоточена на выявлении генетических маркеров, уникальных для определенных этнических и культурных групп, и позволяет отслеживать пути миграций, а также изучать эволюционное наследие различных популяций. Этногеномические исследования особенно важны для анализа популяций, которые исторически изолированы, как, например, австралийские аборигены, амазонские племена или эскимосы. В исследованиях по этногеномике используется несколько подходов, включая анализ митохондриальной ДНК, Y-хромосомы и аутосомных маркеров, которые позволяют реконструировать историю популяции и проследить миграции предков. Например, этногеномические исследования народов Сибири показали наличие генетических связей между аборигенными американскими народами и группами в Азии, что подтверждает гипотезу о миграции через Берингийский мост.

Секвенирование древних ДНК (aDNA) стало революционным инструментом в этногеномике и популяционной геномике, так как позволяет анализировать геномные данные из древних останков, чтобы исследовать генетическое разнообразие и адаптацию в прошлом. Примером является исследование ДНК неандертальцев, которое показало, что современные люди унаследовали около 2% генома от неандертальцев, и некоторые из этих генов связаны с иммунитетом и метаболизмом. Исследования древних ДНК позволяют проследить, как происходила адаптация к инфекционным болезням, климатическим условиям и даже изменениям в диете. В последние годы удалось секвенировать геномы людей, живших десятки тысяч лет назад, что позволило реконструировать динамику популяций в разных регионах мира, от Европы до Азии и Америки. Эти данные позволяют не только изучать древние миграции, но и понимать механизмы адаптации к изменяющимся условиям окружающей среды.

***Популяционная геномика*** также активно используется в медицинских исследованиях, направленных на разработку персонализированных методов лечения. Генетические вариации, характерные для разных популяций, могут влиять на фармакокинетику и фармакодинамику лекарств. Например, было установлено, что вариант гена CYP2D6, участвующий в метаболизме ряда лекарств, встречается с разной частотой в популяциях Европы, Азии и Африки, что объясняет различия в ответах на определенные препараты. Этногеномика позволяет учитывать эти различия и адаптировать подходы к лечению, разрабатывая персонализированные методы лечения, основанные на генетических особенностях пациентов. Это направление, известное как фармакогеномика, играет все более важную роль в медицине, позволяя разрабатывать более безопасные и эффективные препараты.

Одним из перспективных направлений является изучение взаимодействия между генетическими и экологическими факторами. В последние годы исследования в области популяционной геномики сосредоточились на анализе «гена-среды» (***gene-environment interactions***), что позволяет изучать, как различные факторы среды, такие как климат, питание и образ жизни, взаимодействуют с генетическими вариациями. Например, исследование популяций, живущих в экстремальных климатических условиях, таких как пустыни или Арктика, позволяет выявить гены, отвечающие за терморегуляцию, устойчивость к высокому уровню радиации и другие адаптации. Такие исследования помогают не только понять процессы адаптации, но и прогнозировать, как могут адаптироваться популяции в условиях изменения климата.

***Этногеномика и популяционная геномика*** также предоставляют уникальные возможности для изучения генетического разнообразия на уровне отдельных регионов и стран. Например, проект 1000 Genomes, целью которого было создать карту генетического разнообразия различных популяций по всему миру, предоставил исследователям огромное количество данных для анализа генетического разнообразия и его корреляций с заболеваниями и адаптациями. Современные этногеномические проекты сосредоточены на сборе данных среди недостаточно изученных популяций, таких как африканские народы, для лучшего понимания роли генетической изменчивости в эволюции человека и адаптации к различным условиям.

В последние годы популяционная геномика и этногеномика получили значительное развитие благодаря новым технологиям и крупным геномным проектам, направленным на понимание генетического разнообразия и эволюционной истории человека. Например, проекты Human Genome Diversity Project (HGDP) и HapMap Project создали огромные базы данных о генетическом разнообразии среди популяций по всему миру, позволяя ученым исследовать генетическую структуру и динамику мутаций, которые определяют адаптацию и эволюционные изменения.

Одним из важных достижений стало выявление уникальных популяционных адаптаций, обусловленных генетическими изменениями. Например, исследования генома коренных народов Аляски, а также северных регионов Европы показали мутации в генах, связанных с метаболизмом жирных кислот, что позволяет этим популяциям эффективно использовать диету, богатую жиром, для выработки энергии и адаптации к холодному климату. В других примерах исследование народов, проживающих на высокогорьях, таких как тибетцы и эфиопы, показало уникальные мутации, которые позволяют им выживать в условиях низкого содержания кислорода. Ген EPAS1, связанный с регуляцией уровней кислорода в крови, подвергся положительному отбору среди тибетцев и теперь используется как пример для анализа быстроты адаптаций в разных популяциях.

Современные методы секвенирования древней ДНК (aDNA) расширяют возможности реконструкции истории популяций. Секвенирование геномов древних людей, таких как неандертальцы и денисовцы, показало, что современные люди унаследовали от этих видов не только определенные аллели, но и генетические адаптации. В частности, полиморфизмы, унаследованные от неандертальцев, обнаружены в генах, связанных с иммунитетом, что, вероятно, усилило способность предков современного человека сопротивляться инфекциям. Это открытие подтверждает теорию, что межвидовые скрещивания могли оказывать положительное влияние на эволюцию популяций, способствуя адаптации к патогенам, с которыми сталкивались древние группы людей.

Еще один важный аспект популяционной геномики — изучение эффектов так называемого «генетического дрейфа» в изолированных популяциях. Генетический дрейф – это процесс случайного изменения частот аллелей в популяции, который особенно заметен в небольших и изолированных группах. Например, в результате изоляции популяций островов Тихого океана и Амазонки у них обнаруживаются специфические аллели, которые крайне редко встречаются в других популяциях. Исследования генетического дрейфа важны для понимания того, как такие аллели могут увеличивать риск наследственных заболеваний в изолированных популяциях. Современные геномные проекты среди коренных народов Северной и Южной Америки, Тихого океана и арктических регионов активно занимаются вопросами изучения влияния генетического дрейфа, чтобы лучше понять, как этот процесс повлиял на распределение наследственных болезней и фенотипических особенностей среди изолированных популяций.

Этногеномика, в свою очередь, становится важным инструментом для изучения процессов миграции и смешивания популяций. Данные о распределении митохондриальных гаплогрупп и гаплогрупп Y-хромосомы позволили установить пути миграции предков из Африки по всем континентам. Например, исследования миграций индоевропейских народов, основанные на анализе древней ДНК и сравнения её с современными данными, позволили реконструировать сложные процессы смешения и адаптации, которые сопровождали движение населения на протяжении тысячелетий. В частности, исследования показывают, что гены, связанные с метаболизмом лактозы и иммунитетом, подвергались сильному отбору среди индоевропейских популяций, что связано с распространением скотоводства и увеличением контактов между популяциями, вызывавших рост инфекционных заболеваний.

Фармакогеномика, являющаяся ответвлением этногеномики, расширяет возможности персонализированной медицины, изучая, как генетические вариации в разных популяциях могут определять реакцию на лекарства. Например, было обнаружено, что вариации в гене CYP2C19, который кодирует фермент, участвующий в метаболизме антидепрессантов и препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, имеют разное распределение среди популяций. Это открытие позволяет адаптировать дозировки и схемы лечения в зависимости от этнической принадлежности пациентов, улучшая эффективность и безопасность терапии. Фармакогенетические исследования показывают, что индивидуальная реакция на лекарства, такие как варфарин, может значительно различаться в зависимости от генетического профиля, что особенно важно при лечении пациентов, принадлежащих к разным этническим группам.

**Контрольные вопросы:**

1. Как современные методы высокопроизводительного секвенирования и анализ полиморфизма на геномном уровне помогают изучить генетическое разнообразие в различных популяциях?
2. Какие подходы применяются в популяционной геномике для анализа полиморфизмов, и как они позволяют оценить влияние мутаций на адаптацию и эволюцию?
3. Как этногеномика использует данные о гаплогруппах митохондриальной ДНК и Y-хромосомы для реконструкции миграционных путей и исторического смешения популяций?
4. Как влияние генетического дрейфа в изолированных популяциях может быть изучено с помощью популяционной геномики, и какие последствия это имеет для распространения наследственных заболеваний?
5. Какие перспективы открываются в области персонализированной медицины благодаря исследованиям в этногеномике, и как эти данные могут оптимизировать фармакогенетические подходы для различных этнических групп?