

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ (НИ ТГУ)
Институт биологии, экологии, почвоведения, сельского и лесного хозяйства
(БИОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ)

УТВЕРЖДАЮ:
Директор Биологического института
Д. С. Воробьев
«29» июня 20 23 г.

Рабочая программа дисциплины

Эпигенетика
по направлению подготовки

06.04.01 Биология

Направленность (профиль) подготовки:
«Генетика, геномика и синтетическая биология»

Форма обучения
Очная

Квалификация
Магистр

Год приема
2023

Код дисциплины в учебном плане: Б1.О.17

СОГЛАСОВАНО:
Руководитель ОП
В. Н. Стегний

Председатель УМК
А. Л. Борисенко

Томск – 2023

1. Цель и планируемые результаты освоения дисциплины (модуля)

Целью освоения дисциплины является формирование следующих компетенций:

ОПК-2 Способен творчески использовать в профессиональной деятельности знания фундаментальных и прикладных разделов дисциплин (модулей), определяющих направленность программы магистратуры

ОПК-7 Способен в сфере своей профессиональной деятельности самостоятельно определять стратегию и проблематику исследований, принимать решения, в том числе инновационные, выбирать и модифицировать методы, отвечать за качество работ и внедрение их результатов, обеспечивать меры производственной безопасности при решении конкретной задачи.

Результатами освоения дисциплины являются следующие индикаторы достижения компетенций:

ИОПК-2.1 Демонстрирует понимание фундаментальных и прикладных представлений дисциплин, определяющих направленность программы магистратуры

ИОПК-7.1 Подбирает и анализирует информацию в профессиональной сфере деятельности, применяет принципы оценки достоверности научной информации

2. Задачи освоения дисциплины

- ознакомиться с основными понятиями эпигенетики, а также структурами и процессами, определяющими эпигенетический уровень регуляции экспрессии генов, репликации хроматина и репарации ДНК, то есть с участием модификаций ДНК, белков хроматина, в том числе с учетом пространственного расположения хроматина во внутриядерном пространстве и относительно внутриядерных структур;

- ознакомиться со значением эпигенетических процессов в медицине и отраслях народного хозяйства;

- научиться анализировать научную информацию об организации эпигенетической регуляции внутриядерных процессов в том числе с учетом их значения для медицины и отраслей народного хозяйства

3. Место дисциплины (модуля) в структуре образовательной программы

Дисциплина относится к обязательной части образовательной программы.

4. Семестр(ы) освоения и форма(ы) промежуточной аттестации по дисциплине

Семестр 3, экзамен.

5. Входные требования для освоения дисциплины

Для успешного освоения дисциплины требуются результаты обучения по следующим дисциплинам: «Иностранный язык», «Информатика», «Биоорганическая химия» или «Биохимия», «Генетика», «Молекулярная биология».

6. Язык реализации

Русский

7. Объем дисциплины (модуля)

Общая трудоёмкость дисциплины составляет 2 з.е., 72 часа, из которых:

- лекционные занятия: 10 ч.
- практические занятия: 18 ч.
- самостоятельная работа: 42,6 ч.

Объем самостоятельной работы студента определен учебным планом.

8. Содержание дисциплины (модуля), структурированное по темам

Тема 1. Вводная. Предмет, объект и задачи эпигенетики. Место эпигенетики в поле смежных дисциплин. Многозначность термина эпигенетика. Понятие «эпигенетика» в связи с клеточной дифференцировкой, понятие «эпигенетики» как совокупности механизмов регуляции экспрессии генов. Иерархический принцип организации хроматина. Значение эпигенетических направлений для медицины, отраслей народного хозяйства.

Тема 2. Метилирование ДНК. Биохимические основы метилирования ДНК. Роль метилирования ДНК в механизмах клеточной памяти. Паттерны метилирования ДНК, поддерживающие метилтрансферазы и *de novo* метилтрансферазы. Островки метилирования CpG и их значение. Структурная и функциональная связь метилирования ДНК с белками хроматина (райтеры, ридеры, эрэйзеры). Роль метилирования ДНК в регуляции экспрессии генов. Метилирование ДНК, мутации и стабильность хромосом. Метилирование ДНК у млекопитающих. Геномный импринтинг.

Тема 3. Гистоны и нуклеосомный уровень укладки хроматина. Гистоны, физические и химические свойства, их отличие от негистоновых белков. Гены, кодирующие гистоны. Фракции гистонов (H1, H2A, H2B, H3, H4), их различия в аминокислотном составе, структуре и свойствах. Неканонические формы гистонов H2A (macroH2A, H2ABbd, H2A.Z, H2A.X, γ H2A.X), H2B (hTSH2B, H2BFWT), H3 (H3.2, H3.3, H3.1t, CENP-A), H1 (H5, H10). Особенности структуры неканонических гистонов, влияние на структурно-функциональное состояние фибриллы, биологический смысл. Проблема упаковки генома и как нуклеосомы ее решают, биохимические и электронно-микроскопические доказательства регулярной организации ДНК в ядре. Организация нуклеосомной частицы. Взаимодействие гистонов друг с другом и с молекулой ДНК. Порядок сборки нуклеосом. Факторы сборки нуклеосом. Распределение нуклеосом вдоль хроматиновой фибриллы. Регулярное и нерегулярное расположение нуклеосом.

Тема 4. Посттрансляционные модификации гистонов и гистоновый код. Посттрансляционные модификации гистонов: ферменты, осуществляющие модификации; доноры активных групп; химическая реакция модификации, последствия модификации и ее биологический смысл в случаях: ацетилирование; фосфорилирование; метилирование; сумоилирование; убиквитинирование; поли-АДФ-рибозилирование; биотинилирование. Концепция гистонического кода. Эпигенетическое наследование.

Тема 5. АТФ-зависимое ремоделирование хроматина. Изменение структуры нуклеосомы и распределения нуклеосом вдоль фибриллы (цис- и транс-перемещения) с помощью белков семейства SWI/SNF, ISWI, CHD, INO8 и других белков. Контроль регулярного распределения нуклеосом на нуклеосомной фибрилле.

Тема 6. Доменная организация хроматина. Доменная организация хроматина как способ селективной регуляции экспрессии генов. Гетерохроматин и эухроматин. Пять типов хроматина: модификации гистонов, неканонические гистоны, метилирование ДНК, АТФ-зависимые комплексы ремоделирования, другие белки и их взаимодействие. Механизмы установки и распространения характерного состояния, обратимость состояния; функция – какие гены регулируют; в каких участках хромосом локализуются; последствия нарушения для 1) зеленый хроматин (сайленсинг генов) 2) синий хроматин. 3) черный хроматин 4) красный и желтый хроматин.

Тема 7. Пространственная организация хромосом в интерфазном ядре. Организация структурных компонентов ядра. Строение и функции ядерной мембраны Ядерная ламина и ее химический состав. Ламины – основные компоненты ядерной ламина. Разнообразие ламинов. Взаимодействие ламинов с хроматином и ДНК. Ламин-ассоциированные домены (LAD), методика определения (ChIP-seq, DamID), тканеспецифичность, эволюционная консервативность. Регуляция экспрессии через изменение отношения генома с ламиной. Внутрядерные компартменты – ядрышко, тельца Кахаля, спеклы, другие. Взаимодействие хроматина с внутрядерными компонентами. Ядрышко-ассоциированные районы (NAD). Топологические домены (TAD): метод определения (Hi-C), тканеспецифичность, эволюционная консервативность. Проблема основания петель. Гигантские петли. Взаимодействие петель.

Модели пространственной организации хромосом в ядре: ST-IC, модель решетки, ICN, полимерная модель. Хромосомные территории. Неслучайное взаиморасположение хромосом и их доменов в пространстве ядра. Радиальная система упорядочивания хромосом. Структура хромосомных территорий их форма и пластичность. Стабильность и трансформация хромосомных территорий в клеточном цикле. Хромосомные территории в дифференцированных клетках. Взаимодействие отдельных генетических локусов в пространстве ядра.

Тема 8. Транс-эпигенетические факторы. механизмы наследования ряду клеточных поколений. Транскрипционные факторы. Некодирующие РНК. Механизмы нацеливания обусловленные белками и РНК. Короткие и длинные не кодирующие РНК и их роль в эпигенетической регуляции.

Тема 9. «Частная» эпигенетика. Особенности хроматина и эпигенетической регуляции у бактерий, дрожжей, червей, насекомых, позвоночных; митохондрий и хлоропластов. Эпигенетическая регуляция репликации и репарации ДНК. Эпигенетика регуляции клеточного цикла и апоптоза. Эпигенетика конденсации хроматина в митозе и мейозе. Эпигенетика и кроссинговер.

Тема 10. Эпигенетика развития. Тотипотентность, поли-, мульти и унипотентность клеток многоклеточного эукариота. Механизмы поддержания поли- и мультипотентности стволовых клеток. Многообразие клеточных типов, генетические и эпигенетические механизмы клеточной дифференцировки. Поддержание дифференцированного состояния (клеточная память). Механизм репрограммирования развития клетки. Индуцированные плюрипотентные

клетки. Потенции клеток генеративной системы, обратимость дифференцированного состояния женских и мужских половых клеток. Заболевания человека связанные с нарушением дифференцировки клеток. Раковые стволовые клетки.

Тема 11. «Эпигенетическое наследование» приобретенных признаков. Соматические и генеративные клетки. Возможные механизмы передачи эпигенетического сигнала от соматических клеток – генеративным. Феноменология, pro-et-contra.

Тема 12. Методы эпигенетики и эпигеномики. Методы изучения взаимодействия белков. Методы определения доступных-занятых белками участков генома (MNase-seq, DNase-seq, ATAC-seq, which are enzymatic methods, and FAIRE-seq). Методы геномного картирования белков хроматина (ChIP, ChIP-seq, DamID). Методы определения пространственной конформации хроматиновой фибриллы (методы серии 3C 3C, 4C, 5C, Hi-C, Capture-C). Методы визуализации внутриядерных структур и процессов 1 (иммуноокрашивание, GFP-трансгенез, FISH (3D-FISH), FRET, FRAP, FLIM, конфокальная микроскопия, SRM, SIM (3D-SIM), STED, PALM, STORM, crioEM, ESI, SEM, FIB, TEM). Подходы для изучения хроматина, основанные на системах редактирования генома (CRISPR-Cas9, TALEN, другие).

9. Текущий контроль по дисциплине

Текущий контроль по дисциплине проводится путём контроля посещаемости, проверки индивидуальных презентаций докладов, и фиксируется в форме контрольной точки не менее одного раза в семестр.

10. Порядок проведения и критерии оценивания промежуточной аттестации

Экзамен в третьем семестре проводится для студентов, посетивших все занятия и выполнивших доклады по каждой теме семинарских занятий. Оценивание знаний проводится по билетам, каждый из которых содержит по три вопроса.

Примеры вопросов:

1. Предмет эпигенетики как науки, изучающей регуляцию генома на уровне белков хроматина.
2. Метилирование ДНК у человека. Наследственные болезни, вызванные “неправильным” метилированием ДНК.
3. Метилирование ДНК у млекопитающих. Геномный импринтинг.
4. Метилирование ДНК у растений. Значение для биотехнологии.

5. Метилирование ДНК у насекомых и червей. Причины слабого развития механизма.
6. Метилирование ДНК и онкологические заболевания. Терапия рака с использованием “эпигенетических” технологий.
7. Метилирование ДНК у бактерий. Значение для биотехнологии.
8. Минорные модификации ДНК (5-гидроксиметилцитозин (5hmC), 5-формилцитозин (5fC), 5-карбоксилцитозин (5caC), and N6-метиладенин (6mA) и их значение.
9. Гистоны. Химические свойства канонических гистонов, отличие от негистоновых белков; гены кодирующие гистоны. Коровые гистоны и линкерный гистон H1
10. Неканонические формы гистонов.
11. Нуклеосома. Организация нуклеосомного кода, минимальная нуклеосома. Взаимодействие гистон-гистон и гистон-ДНК в составе нуклеосомной частицы.
12. Наднуклеосомные уровни укладки хроматина - 30-нм фибрилла. Соленоидная модель, промежуточная (двустартовая, зиг-заг) модель
13. Современные модели нерегулярной укладки хроматиновой фибриллы. Данные электронной микроскопии. Полимерная модель хроматина.
14. Своеобразие хроматина половых клеток животных и растений. Протамины.
15. Эволюция нуклеосомной фибриллы. Особенности организации нуклеосом прокариот, дрожжей и высших эукариот.
16. Посттрансляционные модификации гистонов у позвоночных животных: метилирование.
17. Посттрансляционные модификации гистонов у позвоночных животных: ацетилирование.
18. Посттрансляционные модификации гистонов у позвоночных животных: фосфорилирование.
19. Посттрансляционные модификации гистонов у позвоночных животных: поли-АДФ-рибозилирование.
20. Посттрансляционные модификации гистонов у позвоночных животных: убиквитинирование и сумоилирование.
21. АТФ-зависимое ремоделирование хроматина. Механизмы ремоделинга. Функции ремоделинга. Цис- и транс-перемещения нуклеосом.
22. АТФ-зависимое ремоделирование хроматина. Специфика функционирования белков семейств SWI/SNF, ISWI, CHD, INO80.

23. Инициация транскрипции и хроматин. Модификации гистонов и ДНК а также ремоделинг в сайтах инициации транскрипции. Поведение нуклеосом в ходе элонгации транскрипции, участие системы ремоделинга.

24. Доменная организация хроматина. КРАСНЫЙ и ЖЕЛТЫЙ типы хроматина дрозофилы.

25. Доменная организация хроматина. АКВАМАРИНОВЫЙ, ЛАЗУРИТОВЫЙ И МАЛАХИТОВЫЙ И РУБИНОВЫЙ типы хроматина дрозофилы.

26. Роль некодирующих РНК в инициации поддержании и наследовании паттерна модификаций хроматина

27. Наследование и распространение гистоновых модификаций вдоль хроматиновой фибриллы

28. Прицентромерный гетерохроматин (зеленый хроматин). Механизм установки и поддержания.

29. Сайленсинг, обусловленный белками системы Polycomb (синий хроматин). Механизм установки и поддержания.

30. Современное состояние проблемы гетерохроматина.

31. Методы изучения взаимодействия белков (для обзора 10.15252/msb.20156351)

32. Методы определения доступных-занятых белками участков генома (MNase-seq, DNase-seq, ATAC-seq, which are enzymatic methods, and FAIRE-seq)

33. Методы геномного картирования белков хроматина (ChIP, ChIP-seq, DamID)

34. Методы определения пространственной конформации хроматиновой фибриллы (методы серии 3C 3C, 4C, 5C, Hi-C, Capture-C).

Оценка	Критерии оценки
Отлично (5 баллов)	Уверенно и в полном объеме отвечает на три вопроса в экзаменационном билете.
Хорошо (4 балла)	В полном объеме отвечает на два вопроса из трех, тогда как по третьему вопросу демонстрирует поверхностные знания.
Удовлетворительно (3 балла)	Дает полно ценный ответ только на один вопрос в билете, тогда как на остальные два вопроса дает неполные ответы, либо дает полный ответ на один вопрос, демонстрирует поверхностные знания по второму вопросу и не может ответить на третий вопрос, либо дает поверхностные ответы на все три вопроса билета.
Неудовлетворительно (2 балла)	Не может дать исчерпывающий ответ ни по одному вопросу в билете, либо дает частичный ответ на один или два вопроса.
Не допущен к экзамену	Не сделал индивидуальный доклад хотя бы по одной теме.

11. Учебно-методическое обеспечение

а) Электронный учебный курс по дисциплине в электронном университете «Moodle» - <https://moodle.tsu.ru/course/view.php?id=00000>

12. Перечень учебной литературы и ресурсов сети Интернет

а) основная литература:

Эпигенетика /под ред. С. Д. Эллиса, Т. Дженювейна, Д. Рейнберга; пер. с англ. под ред. А. Л. Юдина. Москва : Техносфера , 2010. - 495 с.

Закиян С.М, Власов В.В, Дементьева Е.В. (ред.) Эпигенетика / Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2012. — 592 с. - ISBN 978-5-7692-1227-7

С. В. Разин, А. А. Быстрицкий. Хроматин: упакованный геном / Москва: БИНОМ. Лаб. знаний , 2009 – 170 с.

Д. Е. Коряков, И. Ф. Жимулев. Хромосомы. Структура и функции/ отв. ред. Л. В. Высоцкая: Рос. акад. наук, Сиб. отд-ние, Ин-т хим. биологии и фундам. медицины, Ин-т цитологии и генетики, М-во образования и науки, Федер. агентство по образованию, Новосиб. гос. ун-т.

б) дополнительная литература:

Li Y. Modern epigenetics methods in biological research. *Methods*. 2021 Mar;187:104-113. doi: 10.1016/j.ymeth.2020.06.022. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32645449; PMCID: PMC7785612.

Hamilton PJ, Nestler EJ. Epigenetics and addiction. *Curr Opin Neurobiol*. 2019 Dec;59:128-136. doi: 10.1016/j.conb.2019.05.005. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31255844; PMCID: PMC6889055.

Harvey ZH, Chen Y, Jarosz DF. Protein-Based Inheritance: Epigenetics beyond the Chromosome. *Mol Cell*. 2018 Jan 18;69(2):195-202. doi: 10.1016/j.molcel.2017.10.030. Epub 2017 Nov 16. PMID: 29153393; PMCID: PMC5775936.

Kalish JM, Jiang C, Bartolomei MS. Epigenetics and imprinting in human disease. *Int J Dev Biol*. 2014;58(2-4):291-8. doi: 10.1387/ijdb.140077mb. PMID: 25023695.

Moore DS. Behavioral epigenetics. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2017 Jan;9(1). doi: 10.1002/wsbm.1333. Epub 2016 Dec 1. PMID: 27906527.

Abdulla AZ, Salari H, Tortora MMC, Vaillant C, Jost D. 4D epigenomics: deciphering the coupling between genome folding and epigenomic regulation with biophysical modeling. *Curr Opin Genet Dev*. 2023 Apr;79:102033. doi: 10.1016/j.gde.2023.102033. Epub 2023 Mar 7. PMID: 36893485.

13. Перечень информационных технологий

а) лицензионное и свободно распространяемое программное обеспечение:

– Microsoft Office Standart 2013 Russian: пакет программ. Включает приложения: MS Office Word, MS Office Excel, MS Office PowerPoint, MS Office On-eNote, MS Office Publisher, MS Outlook, MS Office Web Apps (Word Excel MS PowerPoint Outlook);

– публично доступные облачные технологии (Google Docs, Яндекс диск и т.п.).

б) информационные справочные системы:

– Электронный каталог Научной библиотеки ТГУ – <http://chamo.lib.tsu.ru/search/query?locale=ru&theme=system>

– Электронная библиотека (репозиторий) ТГУ – <http://vital.lib.tsu.ru/vital/access/manager/Index>

– ЭБС Лань – <http://e.lanbook.com/>

- ЭБС Консультант студента – <http://www.studentlibrary.ru/>
- Образовательная платформа Юрайт – <https://urait.ru/>
- ЭБС ZNANIUM.com – <https://znanium.com/>
- ЭБС IPRbooks – <http://www.iprbookshop.ru/>
- ЭБС IPRbooks – <http://www.iprbookshop.ru/>
- National library of Medicine «PubMed» – <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>

14. Материально-техническое обеспечение

Для проведения лекций и семинаров используется аудитория оснащенная системой мультимедия и доской для демонстрации и иллюстрации материалов докладов.

15. Информация о разработчиках

Артемов Глеб Николаевич, канд. биол. наук, доцент кафедры генетики и клеточной биологии.