

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ (НИ ТГУ)

Институт биологии, экологии, почвоведения, сельского и лесного хозяйства (Биологический институт)

УТВЕРЖДЕНО:

Директор

Д. С. Воробьев

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

2024

СОГЛАСОВАНО:

Руководитель ОП

Г.Н. Артемов

Председатель УМК

А. Л. Борисенко

Томск – 2025

1. Цель и планируемые результаты освоения дисциплины

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, механизмами хранения (записи), передачи и реализации эпигенетической информации, а также эпигенетическими процессами и их роли в процессе развития организма.

– Освоить принципы методов исследования эпигенетических процессов и анализа эпигенетических маркеров в клетках и тканях;

– Научиться анализировать научную информацию и данные исследований эпигенетической регуляции в клетке.

3. Место дисциплины в структуре образовательной программы

Дисциплина относится к Блоку 1 «Дисциплины (модули)».

Дисциплина относится к обязательной части образовательной программы.

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

Третий семестр, экзамен

5. Входные требования для освоения дисциплины

Для успешного освоения дисциплины требуются компетенции, сформированные в ходе освоения образовательных программ предшествующего уровня образования по следующим дисциплинам: «Иностранный язык», «Информатика», «Биоорганическая химия» или «Биохимия», «Генетика», «Молекулярная биология».

6. Язык реализации

Русский

7. Объем дисциплины

Общая трудоемкость дисциплины составляет 3 з.е., 108 часов, из которых:

-лекции: 10 ч.

-семинар: 18 ч.

Объем самостоятельной работы студента определен учебным планом.

8. Содержание дисциплины, структурированное по темам

Тема 1. Введение в эпигенетику. 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.

Тема 2. Пространственная организация хромосом в интерфазном ядре. Организация структурных компонентов ядра. Внутриядерные компартменты – ядрышко, тельца Кахаля, спеклы, другие. Строение и функции ядерной мембраны, ламин и их разнообразие. Взаимодействие ламин с хроматином и ДНК. Ламин-ассоциированные домены (LAD). Регуляция экспрессии через изменение отношения генома с ламинной. Взаимодействие хроматина с внутриядерными компонентами. Ядрышко-ассоциированные районы (NAD). Топологически ассоциированные домены (TAD): тканеспецифичность, эволюционная консервативность. Механизмы образования петель. Взаимодействие петель. Модели пространственной организации хромосом в ядре: СТ-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. Доменная организация хроматина. Доменная организация хроматина как способ селективной регуляции экспрессии генов.

Тема 3. Методы изучения пространственной организации хромосом в интерфазном ядре. Методы исследования пространственной организации хроматина в ядре. Семейство C-методов: 3C, 4C, HiC. **Dam-ID**. Решение задач.

Тема 4. 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. Роль метилирования ДНК в регуляции экспрессии генов.

Тема 5. Методы исследования метилирования генома. Меточувствительная и метилспецифическая ПЦР. Бисульфитная конверсия. Методы профилирования метилома: полногеномное бисульфитное секвенирование (WGBS-seq), бисульфитное секвенирование с уменьшенной репрезентативностью (RRBS), бисульфитное секвенирование с помощью TET (TAB-seq) для создания профилей 5hmC, иммунопреципитация метилированной ДНК и секвенирование. Эволюция методов непредвзятого метилирования генома. Решение задач.

Тема 6. 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 нуклеосомы. Взаимодействие гистонов друг с другом и с молекулой ДНК. Порядок сборки нуклеосом. Факторы сборки нуклеосом. Распределение нуклеосом вдоль хроматиновой фибриллы. Регулярное и неслучайное расположение нуклеосом. Гетерохроматин и эухроматин. Посттрансляционные модификации гистонов и гистоновый код. Пост-трансляционные модификации гистонов: ферменты, осуществляющие модификации; последствия модификации и ее биологический смысл в случаях: ацетилирование; фосфорилирование; метилирование; сумоилирование;

убиквитинирование; поли-АДФ-рибозилирование; биотинилирование. Концепция гистонового кода. «Писатели», «стиратели», «читатели». Перекрестное влияние модификаций гистонов. Наследование гистонов и их меток. Восстановления гистоновых эпигенетических меток. Динамика хроматина. АТФ-зависимое ремоделирование хроматина - хроматин-ремоделирующий комплекс. 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. Рециркуляция родительских гистонов в процессе репликации ДНК.

Тема 7. Методы исследования эпигенетических модификаций хроматина. Исследование доступности хроматина и взаимодействий ДНК с гистонами и негистоновыми белками. Методы исследования взаимодействий ДНК с гистонами и негистоновыми белками. Иммунопреципитация хроматина (ChIP). Подготовка библиотеки для ChIP-seq. Методы исследования доступности хроматина по всему геному MNase-seq, ATAC-seq, DNaseI-seq, FAIRE-seq. Высокопроизводительное параллельное секвенирование для профилирования эпигенетических меток.

Тема 8. Некодирующие РНК. Рибосомальные, транспортные, малые ядерные, малые ядрышковые, микроРНК, малые интерферирующие РНК, Piwi взаимодействующие РНК, длинные некодирующие РНК, кольцевые РНК и др. Биогенез некодирующих РНК Роль некодирующих РНК в эпигенетической регуляции. Механизмы действия. Сайленсинг генов. Парамутации.

Тема 9. Длинные некодирующие РНК. Методы анализа некодирующих РНК как эпигенетических регуляторов. Решение задач.

Тема 10. Применение технологий CRISPR/Cas для исследования эпигенома.

Тема 11. Эпигенетика развития. Геномный импринтинг. Варианты сплайсинга. «Эпигенетическое наследование» приобретенных признаков. Соматические и генеративные клетки. Возможные механизмы передачи эпигенетического сигнала от соматических клеток – генеративным.

Тема 12. Клеточная память. Комплекс Polycomb. Система дозовой компенсации.

Тема 13. Регенерация и репрограммирование. 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 14. Модельный эксперимент эпигенетики. Аналитический обзор.

9. Текущий контроль по дисциплине

Текущий контроль по дисциплине проводится путем контроля посещаемости, оценки подготовки к семинарским занятиям, решения задач, подготовки и презентации аналитического обзора и фиксируется в форме контрольной точки не менее одного раза в семестр.

Оценочные материалы текущего контроля размещены на сайте ТГУ в разделе «Информация об образовательной программе» - <https://www.tsu.ru/sveden/education/eduop/>.

10. Порядок проведения и критерии оценивания промежуточной аттестации

Экзамен в третьем семестре проводится в письменной форме по билетам. Экзаменационный билет состоит из двух частей. Продолжительность экзамена 1,5 часа.

Экзаменационный билет состоит из двух частей.

Первая часть представляет собой тест из 20 вопросов, проверяющих ИОПК-2.1. Ответы на вопросы первой части даются путем выбора из списка предложенных.

Тест (ИОПК-2.1.)

1. Для функционирования импринтированных генов в норме характерно:

- А. Биаллельная экспрессия
- Б. Отсутствие экспрессии
- В. Моноаллельная экспрессия
- Г. Повышенная экспрессия

2. Множественные модификации в определенных районах гистоновых белков называются:

- А. Ремоделинг хроматина
- Б. Гистоновый код
- В. РНК-интерференция
- Г. Конститутивный хроматин

3. Сперматозоид, кроме гаплоидного набора хромосом содержит:

- А. МикроРНК
- Б. Матричную РНК
- В. Длинную некодирующую РНК
- Г. Малую РНК, производную транспортной РНК

4. В примордиальных герминальных клетках происходит:

- А. Повышение метилирования цитозина
- Б. Снижение метилирования лизинов 4 и 27 гистона H3
- В. Снижение метилирования лизина 9 гистона H3
- Г. Деметилирование дифференциально метилированных районов

импринтированных генов

Ключи: 1 В) 2 Б) 3 АВГ 4) ВГ

Вторая часть содержит один вопрос, проверяющий ИОПК-7.1. Ответ на вопрос второй части дается в развернутой форме.

Перечень теоретических вопросов (пример):

- 1. Топологически-ассоциированные домены. Структура и функция.
- 2. Метилирование ДНК у млекопитающих. Геномный импринтинг.
- 3. Методы исследования доступности хроматина. Принцип методов. Информация, которую можно получить, используя каждый из методов.

Критерии оценивания:

Результаты экзамена определяются оценками «отлично», «хорошо», «удовлетворительно», «неудовлетворительно».

Оценка «отлично» выставляется, если даны правильные ответы не менее чем на 90% вопросов теста, на теоретический вопрос дан развернутый ответ. Студент отвечает уверенно и в полном объеме.

Оценка «хорошо» выставляется, если даны правильные ответы не менее чем на 70% вопросов теста и на теоретический вопрос дан не полный ответ.

Оценка «удовлетворительно» выставляется, если даны правильные ответы не менее чем на 60% вопросов теста и по теоретическому вопросу студент демонстрирует поверхностные знания.

Оценка «неудовлетворительно» выставляется, если даны правильные ответы менее чем на 50% вопросов теста и на теоретический вопрос студент не может дать ответ.

Оценочные материалы для проведения промежуточной аттестации размещены на сайте ТГУ в разделе «Информация об образовательной программе» - <https://www.tsu.ru/sveden/education/eduop/>.

11. Учебно-методическое обеспечение

а) Электронный учебный курс по дисциплине в Среде электронного обучения iDO - <https://lms.tsu.ru/course/view.php?id=19163>

б) Оценочные материалы текущего контроля и промежуточной аттестации по дисциплине.

в) План семинарских занятий по дисциплине.

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:

– Основы молекулярной биологии клетки : пер. с англ. / Б. Альбертс [и др.]. — Москва : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. — 768 с.: ил. + CD-ROM. — (Лучший зарубежный учебник). — Словарь: с. 719-750. — Указатель терминов: с. 751-756. — ISBN 978-5-9963-0542-1.

– Методы редактирования генов и геномов / под редакцией СМ Закияна, СП Медведева, ЕВ Дементьевой и ВВ Власова// Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2020 г., 550 с., ISBN 978-5-7692-1670-1

– Paro R, Grossniklaus U, Santoro R. Introduction to Epigenetics// Springer, 2021- 215 p. ISBN: 9783030686697

– 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.

– 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.

– Hsu F-M, Gohain M, Chang P, Lu J-H, Chen P-Y, Chapter 4 - Bioinformatics of Epigenomic Data Generated From Next-Generation Sequencing / Editor(s): Tollefsbol TO. In

Translational Epigenetics, Epigenetics in Human Disease (Second Edition), Academic Press, Volume 6, 2018, Pages 65-106, ISSN 25425358, ISBN 9780128122150, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812215-0.00004-2>.

– Statello L, Guo CJ, Chen LL, Huarte M. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. Nat Rev Mol Cell Biol. 2021 Feb;22(2):96-118. doi: 10.1038/s41580-020-00315-9. Epub 2020 Dec 22. Erratum in: Nat Rev Mol Cell Biol. 2021 Feb;22(2):159. doi: 10.1038/s41580-021-00330-4. PMID: 33353982; PMCID: PMC7754182.

в) ресурсы сети Интернет:

– открытые онлайн-курсы

– <https://biomolecula.ru/>

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 (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/>

в) профессиональные базы данных (*при наличии*):

– National library of Medicine «PubMed» – <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>

14. Материально-техническое обеспечение

Аудитории для проведения занятий лекционного типа.

Аудитории для проведения занятий семинарского типа, индивидуальных и групповых консультаций, текущего контроля и промежуточной аттестации.

Помещения для самостоятельной работы, оснащенные компьютерной техникой и доступом к сети Интернет, в электронную информационно-образовательную среду и к информационным справочным системам.

15. Информация о разработчиках

Першина Александра Геннадьевна, канд. биол. наук., Биологический институт, Кафедра генетики и клеточной биологии, доцент