Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Ульяновский государственный педагогический университет
имени И.Н. Ульянова»
(ФГБОУ ВО «УлГПУ им. И.Н. Ульянова»)

Факультет естественно-географический

кафедра биологии и химии

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе
_____ Н.А. Ильина
«30» июня 2016 г.

ГЕНЕТИКА РАЗВИТИЯ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ

Подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по
направлению подготовки 06.06.01 Биологические науки
по направленности (профилю) Клеточная биология, цитология, гистология

Составитель:
А.В. Соловьев,
кандидат биологических наук, доцент

Рассмотрено и утверждено на заседании ученого совета естественно-географического факультета, проток от 23 июня 2016 года, протокол № 10

Ульяновск – 2016

Пояснительная записка

Рабочая программа дисциплины «Генетика развития и эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов» составлена в соответствии с требованиями Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по направлению подготовки 06.06.01 Биологические науки (уровень подготовки кадров высшей квалификации), утверждённого Министерством образования и науки Российской Федерации от 30 июля 2014 г. № 871 (зарегистрировано в Минюсте России 20.08.2014 №33686) и в соответствии с учебным планом.

Дисциплина является необходимым компонентом фундаментально ориентированной подготовки конкурентоспособных специалистов биологического профиля. Курс закладывает основу для научно-практической работы специалистов в дальнейшей своей профильной работе и в сфере научно-исследовательской деятельности.

Курс включает современные данные о генетике развития и актуальную информацию о механизмах реализации генетической информации и регуляции экспрессии генома. Дисциплина ориентирована на более глубокое понимание и изучение общебиологических закономерностей. Программа курса также включает темы из смежных дисциплин – генетики, молекулярной биологии, микробиологии, биологии развития.

Цель и задачи освоения дисциплины

Основной **целью** освоения дисциплины «Генетика развития и эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов» Б1.В.ДВ.01.01 является формирование у студентов современного представления по проблемам генетики развития и механизмов регуляции экспрессии генома.

Для достижения поставленной цели выделяются задачи:

- изучить организацию функционирования генома и основные механизмы регуляции генной экспрессии;
- изучить генетические основы развития организма, гены развития, экспрессию генов в развитии.

Место дисциплины в структуре ООП

Дисциплина «Генетика развития и эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов» включена в вариативную часть Блока I, в структуре основной образовательной программы подготовки аспирантов по направлению подготовки 06.06.01 Биологические науки (уровень подготовки кадров высшей квалификации). Дисциплина читается на 4 курсе в 7 семестре в очной форме обучения и на 5 курсе в 9 семестре в заочной форме обучения.

Требования к результатам освоения дисциплины

В результате освоения программы аспирантуры у выпускника должны быть сформированы:

универсальные компетенции, не зависящие от конкретного направления подготовки;

общепрофессиональные компетенции, определяемые направлением подготовки;

профессиональные компетенции, определяемые направленностью (профилем) программы аспирантуры в рамках направления подготовки (далее - направленность программы).

Выпускник, освоивший программу аспирантуры, должен обладать следующими **общепрофессиональными компетенциями (ОПК)**:

ОПК-1 – способностью самостоятельно осуществлять научно-исследовательскую деятельность в соответствующей профессиональной области с использованием современных методов исследования и информационно-коммуникационных технологий;

ОПК-2 – готовностью к преподавательской деятельности по основным образовательным программам высшего образования.

Выпускник, освоивший программу аспирантуры, должен обладать следующими п**рофессиональными компетенциями (ПК)**:

ПК-1 – способностью и готовностью демонстрировать знания принципов молекулярно-генетической и клеточной организации биологических объектов, применять современные методы экспериментальной работы с биологическими объектами в лабораторных условиях, интегрированно применять знания из разных областей клеточной биологии, цитологии с учетом современных достижений для решения комплексных исследовательских задач;

ПК-5 – способностью и готовностью к разработке экспериментальных моделей, методов цитологической и молекулярно-генетической диагностики, морфометрии, маркерной гисто- и цитохимии и анализу возможностей их применения, самостоятельно ставить задачу исследования наиболее актуальных проблем, имеющих значение для генеза отдельного организма или популяции, грамотно планировать эксперимент личный и в группе и реализовывать его на практике;

Структура и содержание дисциплины «Генетика развития и эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов»

Очная форма обучения

Общая трудоемкость дисциплины составляет 3 зачетные единицы, что соответствует 108 часам, из них 4 часа лекций, 8 часов практических занятий, 96 часов на самостоятельную работу в 7 семестре.

Форма итогового контроля - зачет.

№ п/п	Раздел дисциплины	Год обучения	Виды учебной работы, включая самостоятельную работу аспирантов и трудоемкость (в часах и ЗЕТ)			Формы текущего контроля успеваемости Формы промежуточной аттестации *(по итогам освоения дисциплины)*
			Лекции	Лабораторные (практические) занятия	Самостоятельная работа	
1	2	3	4	5	6	7
1.	Раздел 1. Введение. Организация эукариотического генома	4	1		16	Устный опрос по теме: «Введение. Организация эукариотического генома» Устный опрос по теме: «Короткие некодирующие РНК и регуляция экспрессии генов эукариот»
2.	Раздел 2. Гены развития	4	1	2	20	Реферат по выбранной теме; Собеседование по теме: «Гены развития»
3.	Раздел 3. Хроматин и регуляция активно-	4	1	2	20	Презентации по теме: «Хроматин и регуля-

	сти генов. Репрессия и сайленсинг. Механизмы регуляции экспрессии генов в эухроматине					ция активности генов. Репрессия и сайленсинг. Механизмы регуляции экспрессии генов в эухроматине»
4.	Раздел 4. Короткие некодирующие РНК и регуляция экспрессии генов эукариот	4		2	20	Устный опрос по теме: «Короткие некодирующие РНК и регуляция экспрессии генов эукариот»
5.	Раздел 5. Эпигенетические модификации ДНК и их роль в регуляции экспрессии генов.	4	1	2	20	Реферат по выбранной теме
	Всего		4	8	96	Зачет (7 семестр)

Структура и содержание дисциплины «Генетика развития и эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов»
Заочная форма обучения

Общая трудоемкость дисциплины составляет 3 зачетные единицы, что соответствует 108 часам, из них 4 часа лекций, 8 часов практических занятий, 96 часов на самостоятельную работу в 9 семестре.

Форма итогового контроля - зачет.

№ п/п	**Раздел дисциплины**	**Год обучения**	**Виды учебной работы, включая самостоятельную работу аспирантов и трудоемкость (в часах и ЗЕТ)**			**Формы текущего контроля успеваемости Формы промежуточной аттестации *(по итогам освоения дисциплины)***
			Лекции	Лабораторные (практические) занятия	Самостоятельная работа	
1	2	3	4	5	6	7
1.	Раздел 1. Введение. Организация эукариотического генома	4	1		16	Устный опрос по теме: «Введение. Организация эукариотического генома» Устный опрос по теме: «Короткие некодирующие РНК и регуляция экспрессии генов эукариот»
2.	Раздел 2. Гены развития	4	1	2	20	Реферат по выбранной теме; Собеседование по теме: «Гены развития»
3.	Раздел 3. Хроматин и регуляция активно-	4	1	2	20	Презентации по теме:

	сти генов. Репрессия и сайленсинг. Механизмы регуляции экспрессии генов в эухроматине					«Хроматин и регуляция активности генов. Репрессия и сайленсинг. Механизмы регуляции экспрессии генов в эухроматине»
4.	Раздел 4. Короткие некодирующие РНК и регуляция экспрессии генов эукариот	4		2	20	Устный опрос по теме: «Короткие некодирующие РНК и регуляция экспрессии генов эукариот»
5.	Раздел 5. Эпигенетические модификации ДНК и их роль в регуляции экспрессии генов.	4	1	2	20	Реферат по выбранной теме
	Всего		4	8	96	Зачет (9 семестр)

СОДЕРЖАНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ

СОДЕРЖАНИЕ ЛЕКЦИОННОГО КУРСА

№ п/п	Наименование раздела дисциплины	Содержание раздела
1	Раздел 1. Введение. Организация эукариотического генома 1 час	Введение в предмет. Общие понятия. Задачи генетики развития: время и место действия гена. Основные типы ДНК и компоненты генома: повторы и гены, теломеры и центромеры, мобильные генетические элементы.
2	Раздел 2. Гены развития 1 час	Классификация генов развития: гены материнского эффекта, гены сегментации и гомеозисные гены. Значение экспрессии генов сегментации группы “gap”.
3	Раздел 3. Хроматин и регуляция активности генов. Репрессия и сайленсинг. Механизмы регуляции экспрессии генов в эухроматине 1 час	Структура нуклеосомы. Сборка нуклеосомы, гистоновые шапероны. Структура коровых гистонов. Участки взаимодействия между нуклеосомой и ДНК. Метод картирования нуклеосом. Факторы, влияющие на стабильность взаимодействия между ДНК и нуклеосомой. Структура и функциональная роль гистоновых вариантов.
4	Раздел 5. Эпигенетические модификации ДНК и их роль в регуляции экспрессии генов. 1 час	Общее представление об эпигенетике. Примеры эпигенетических явлений. История открытия эпигенетических механизмов. Новые открытия в области эпигенетики, связанные с разработкой методов тотального секвенирования ДНК, ДНК-чипов, тотального картирования белков, выяснения белок-белковых взаимодействий, новых методов микроскопических исследований. Представление о многоуровневой регуляции экспрессии генов эукариот. Модельные объекты эпигенетики.
	Итого в часах	**4**

ПРАКТИЧЕСКИЕ ЗАНЯТИЯ

Раздел 2. Гены развития

Классификация генов развития.

Геномное деметилирование ДНК в мужском и женском пронуклеусах, активное и пассивное деметилирование, метилирование de novo.

Активность генома в первых делениях дробления до стадии бластоцисты.

«Эффект положения», эктомическая и мозаичная экспрессии трансгенов.

Технология «генной мишени» и «нокаута генов».

Импринтинг млекопитающих. Молекулярные механизмы импринтинга, понятие о центрах импринтинга, роль метилирования ДНК в этом явлении.

Наследственные заболевания человека, связанные с мутациями, нарушающими импринтинг.

Инактивация Х-хромосом.

Современные теории развития.

Раздел 3. Хроматин и регуляция активности генов. Репрессия и сайленсинг. Механизмы регуляции экспрессии генов в эухроматине

Структура нуклеосомы.

Структура и функциональная роль гистоновых вариантов.

Эпигенетическая репрессия-активация. Эффект положения гена.

Распространение по хромосоме (спрединг) гетерохроматинового состояния. Каскадное взаимодействие белков и модификаций гистонов.

Гетерохроматин. Распределение конститутивного гетерохроматина в хромосомах. Роль прицентромерного гетерохроматина в поддержании функции центромеры. Теломерный гетерохроматин и защита концов хромосом от слияния. Роль гетерохроматина в организации интерфазного ядра. Особенности ДНК конститутивного гетерохроматина.

Варианты паттернов экспрессии генов в эухроматине.

Раздел 4. Короткие некодирующие РНК и регуляция экспрессии генов эукариот

РНК-интерференция. Классическая РНК-интерференция: общая схема.

Эндогенные малые регуляторные РНК.

Гены микроРНК: строение, распределение в геноме, особенности транскрипции. Общие свойства микроРНК.

Неклассические малые регуляторные РНК: piРНК, rasiРНК и др.

Особенности биогенеза микроРНК и функционирования РНК-зависимого сайленсинга у растений.

Возможные пути происхождения новых регуляторных РНК, задействованных в РНК-интерференции.

Способы выявления малых регуляторных РНК и их мишеней.

Направления и перспективы практического использования РНК-интерференции.

Связь нарушений экспрессии микроРНК с заболеваниями человека.

Раздел 5. Эпигенетические модификации ДНК и их роль в регуляции экспрессии генов.

Общее представление об эпигенетике.

РНК-интерференция, модификация гистонов и метилирование ДНК.

Метилирование ДНК: известные функции.

Метилирование ДНК и геномный импринтинг.

Изменение паттернов метилирования ДНК в онтогенезе.

Основные подходы, используемые для анализа метилирования ДНК. Методы качественного анализа метилирования ДНК. Методы количественного анализа метилирования ДНК.

СОДЕРЖАНИЕ И ИНТЕРАКТИВНОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ

Тема 1. Введение. Организация эукариотического генома. Введение в предмет. Общие понятия: типы развития – мозаичный и регуляционный, тотипотентность яйца и плюрипотентность эмбрионального генома в раннем развитии, детерминация как элемент эмбриональной дифференцировки, морфогенез и его составляющие – гистогенез и органогенез, метаморфоз и рост.

Задачи генетики развития: время и место действия гена. Методы: анализ мутантов, мозаики, материнские эффекты, анализ экспрессии генов на уровне транскрипции и трансляции; манипуляции с генами и эмбрионами, генетическая модификация генома как инструмент анализа функций генов эукариотического генома.

Основные типы ДНК и компоненты генома: повторы и гены, теломеры и центромеры, мобильные генетические элементы. Функциональная классификация генов и роль разных категорий генов в фенотипическом разнообразии дифференцированных клеток.

Структурные изменения ДНК в ходе развития и клеточной дифференцировки: перестройки генов, диминуция хроматина, элиминация хромосом.

Дифференциальная активность генов – современная парадигма развития. Роль эпигенетической модификации генома в развитии и дифференцировке.

Тема 2. Гены развития. Классификация генов развития: гены материнского эффекта, гены сегментации и гомеозисные гены.

Роль материнских генов в становлении передне-задней и дорзально-вентральной осей эмбриона и позиционной информации. Значение экспрессии генов сегментации группы “gap”. Молекулярная сегментация синтициальной бластодермы под контролем генов сегментации группы pair-rule. Гомеозисные гены комплексов ANT-C и BX-C, их структура и организация. Иерархическая регуляция и взаимодействие генов комплексов ANT-C и BX-C; анализ компаундов и трансгенных мух. Эволюционный консерватизм гомеозисных генов и кластерной их организации. Роль гомеозисных генов в становлении осевых координат в развитии млекопитающих.

Ранее развитие мыши и экспрессия генов в развитии мыши. Ранее развитие мыши как пример регуляционного типа развития.

Организация яйца и оплодотворение. Деления-дробления, первые признаки эмбриональной дифференцировки – компактизация и кавитация. Формирование бластоцисты и первичных экто – и энтодермы и трофэктодермы. Обособление клеток внутренней массы и выделение зачатка первичных половых клеток. Имплантация, гаструляция и образование мезодермы.

Тотипотентность в раннем развитии, формирование химер. Асинхронность дифференцировки и обратимость утраты плюрипотенции. Асинхронность утраты потенций в развитии млекопитающих, стволовые клетки тканей взрослого животного как источник регенерации.

Геномное деметилирование ДНК в мужском и женском пронуклеусах, активное и пассивное деметилирование, метилирование de novo.

Активность генома в первых делениях дробления до стадии бластоцисты.

«Пучковая» (координированная) активация генов. Микрочиповая технология оценки активности эмбрионального генома на разных стадиях развития. Трансмембранные сигнальные системы регуляции в развитии млекопитающих.

Эволюционный консерватизм этих систем на примере млекопитающих и дрозофилы.

«Эффект положения», эктомическая и мозаичная экспрессии трансгенов.

Инсерционный мутагенез (интеграция трансгена) и его последствия. Техника поиска функциональных сайтов в промоторах с использованием генов репортеров.

Технология «генной мишени» и «нокаута генов».

Импринтинг млекопитающих. Гаметический, хромосомный и генный импринтинг у млекопитающих. Развитие гиногенетических и андрогенетических эмбрионов, роль мате-

ринского и отцовского геномов в контроле развития различных частей эмбриона: гаметический импринтинг у разных видов млекопитающих и человека. Фенотипическое проявление мутаций в зависимости от материнского и отцовского наследования. Молекулярные механизмы импринтинга, понятие о центрах импринтинга, роль метилирования ДНК в этом явлении. Наследственные заболевания человека, связанные с мутациями, нарушающими импринтинг.

Инактивация Х-хромосом. Инактивация Х-хромосомы млекопитающих как пример дифференциальной активности генома на хромосомном уровне. Организация Х-хромосомы млекопитающих, ее эволюционный консерватизм у планцентарных и особенности организации у сумчатых и однопроходных.

Компенсация дозы гена и инактивация одной из Х-хромосом как механизм реализации компенсации. Организация район гомологичного спаривания с У-хромосомой (псевдоаутосомный). Время инактивации материнской и отцовской Х-хромосом в доимплантационных эмбрионах, асинхронность инактивации в трофэктодерме и внутренней клеточной массе. Случайная инактвация родительских Х-хромосом и предпочтительная инактивация отцовской Х-хромомосомы. Стабильность инактивации в развитии и взаимоотношения между двумя клеточными популяциями с активными разными родительскими Х-хромосомами. Генетические данные о центре инактивации, роль его аллелей в отклонении от случайной инактивации. Молекулярные механизмы инактивации Х-хромосом, роль Xist и Tsx локусов в контроле инактивации. Метилирование ДНК как ведущий фактор в поддержании неактивного состояния Х-хромосомы.

Современные теории развития.

Тема 3. Хроматин и регуляция активности генов. Репрессия и сайленсинг. Механизмы регуляции экспрессии генов в эухроматине. Структура нуклеосомы. Сборка нуклеосомы, гистоновые шапероны. Структура коровых гистонов. Участки взаимодействия между нуклеосомой и ДНК. Метод картирования нуклеосом. Факторы, влияющие на стабильность взаимодействия между ДНК и нуклеосомой. Структура и функциональная роль гистоновых вариантов. Пост-трансляционные модификации гистонов: ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, убиквитинирование, поли-АДФ-рибозилирование. Роль пост-трансляционных модификаций гистонов: изменение электростатического взаимодействия между гистонами. Временные локальные изменения хроматина в окрестностях промотора в регуляции транскрипции. Белки E2F и Rb, роль модификаторов гистонов и комплексов ремоделинга.

Эпигенетическая репрессия-активация. Эффект положения гена.

Распространение по хромосоме (спрединг) гетерохроматинового состояния. Каскадное взаимодействие белков и модификаций гистонов. Организация хроматина гетерохроматиновых районов на примере *S. cerevisiae*. Классификация гетерохроматиновых районов. Факультативный гетерохроматин. Конститутивный гетерохроматин. Распределение конститутивного гетерохроматина в хромосомах. Роль прицентромерного гетерохроматина в поддержании функции центромеры. Теломерный гетерохроматин и защита концов хромосом от слияния. Роль гетерохроматина в организации интерфазного ядра. Особенности ДНК конститутивного гетерохроматина.

Варианты паттернов экспрессии генов в эухроматине. Неоднородность эухроматина по способности влиять на экспрессию репортерного гена. Факторы, определяющие свойства хроматинового домена. Механизмы усиления экспрессии, связанные с изменениями структуры хроматина. Замена гистона H3 на вариант H3.3. Механизм дозовой компенсации в Х-хромосоме *Drosophila melanogaster*. Петлевая организация ДНК, роль MAR, инсуляторов и энхансеров.

Тема 4. Короткие некодирующие РНК и регуляция экспрессии генов эукариот. РНК-интерференция. Разнообразие эффектов малых регуляторных РНК на экспрессию генов и функций этих РНК. Классическая РНК-интерференция: общая схема. Индукторы РНК-интерференции. РНК-интерференция: первая стадия (dicing). РНК-интерференция: вторая стадия (slicing). Вторичная РНК-интерференция. РНК-интерференция, противови-

русная защита и стабильность генома. Белки Ago (argonaute): структура и роль на различных этапах РНК-интерференции. Эндогенные малые регуляторные РНК. Гены микроРНК: строение, распределение в геноме, особенности транскрипции. Общие свойства микроРНК. Разнообразие их активностей и вариантов взаимодействия с мишенями. Ингибирование трансляции с участием микроРНК. Процессинг и экспрессия микроРНК. Неклассические малые регуляторные РНК: piРНК, rasiРНК и др. Особенности биогенеза микроРНК и функционирования РНК-зависимого сайленсинга у растений. Биологические функции РНК-зависимого сайленсинга. Виды РНК-зависимых модификаций хроматина. РНК-зависимый сайленсинг: общее и различия у растений, насекомых, нематод и высших позвоночных. Особенности систем РНК-зависимого сайленсинга у растений, млекопитающих, насекомых, дрожжей. Регуляция экспрессии генов с участием некодирующих РНК-структур у бактерий. Возможные пути происхождения новых регуляторных РНК, задействованных в РНК-интерференции.

Способы выявления малых регуляторных РНК и их мишеней. Направления и перспективы практического использования РНК-интерференции. Связь нарушений экспрессии микроРНК с заболеваниями человека. Принципы дизайна малых интерферирующих РНК и способы их наработки. Способы доставки siРНК в клетки эукариот и индукции РНК-интерференции in vivo и in vitro. Проблемы и практические ограничения прикладной РНК-интерференции.

Тема 5. Эпигенетические модификации ДНК и их роль в регуляции экспрессии генов. Общее представление об эпигенетике. Примеры эпигенетических явлений. История открытия эпигенетических механизмов. Открытие метилирования ДНК и методы его выявления. Новые открытия в области эпигенетики, связанные с разработкой методов тотального секвенирования ДНК, ДНК-чипов, тотального картирования белков, выяснения белок-белковых взаимодействий, новых методов микроскопических исследований. Представление о многоуровневой регуляции экспрессии генов эукариот. Модельные объекты эпигенетики.

РНК-интерференция, модификация гистонов и метилирование ДНК: связь между механизмами. Метилирование ДНК: известные функции. Метилирование ДНК и репликативный цикл. Активное и пассивное деметилирование ДНК. Метилирование ДНК: ферментативный аппарат, другие факторы. Метилирование ДНК: биологическая специфичность, распределение метилированной ДНК в геномах эукариот. CpG островки, их свойства и функции. Прямое и опосредованное воздействие метилирования на транскрипцию. MBD-белки. Метилирование ДНК и геномный импринтинг. Связь гипо- и гиперметилирования ДНК с канцерогенезом и возможная связь со старением. Изменение паттернов метилирования ДНК в онтогенезе.

Основные подходы, используемые для анализа метилирования ДНК. Методы качественного анализа метилирования ДНК. Методы количественного анализа метилирования ДНК.

План практических занятий

Практическое занятие № 1. Гены развития.

Вопросы:

1. Классификация генов развития.
2. Геномное деметилирование ДНК в мужском и женском пронуклеусах, активное и пассивное деметилирование, метилирование de novo.
3. Активность генома в первых делениях дробления до стадии бластоцисты.
4. «Эффект положения», эктомическая и мозаичная экспрессии трансгенов.
5. Технология «генной мишени» и «нокаута генов».
6. Импринтинг млекопитающих. Молекулярные механизмы импринтинга, понятие о центрах импринтинга, роль метилирования ДНК в этом явлении.
7. Наследственные заболевания человека, связанные с мутациями, нарушающими импринтинг.

8. Инактивация Х-хромосом.
9. Современные теории развития.

Практическое занятие № 2. Хроматин и регуляция активности генов. Репрессия и сайленсинг. Механизмы регуляции экспрессии генов в эухроматине.
Вопросы:
1. Структура нуклеосомы.
2. Структура и функциональная роль гистоновых вариантов.
3. Эпигенетическая репрессия-активация. Эффект положения гена.
4. Распространение по хромосоме (спрединг) гетерохроматинового состояния. Каскадное взаимодействие белков и модификаций гистонов.
5. гетерохроматин. Распределение конститутивного гетерохроматина в хромосомах. Роль прицентромерного гетерохроматина в поддержании функции центромеры. Теломерный гетерохроматин и защита концов хромосом от слияния. Роль гетерохроматина в организации интерфазного ядра. Особенности ДНК конститутивного гетерохроматина.
6. Варианты паттернов экспрессии генов в эухроматине.

Практическое занятие № 3. Короткие некодирующие РНК и регуляция экспрессии генов эукариот
Вопросы:
1. РНК-интерференция. Классическая РНК-интерференция: общая схема.
2. Эндогенные малые регуляторные РНК.
3. Гены микроРНК: строение, распределение в геноме, особенности транскрипции. Общие свойства микроРНК.
4. Неклассические малые регуляторные РНК: piРНК, rasiРНК и др.
5. Особенности биогенеза микроРНК и функционирования РНК-зависимого сайленсинга у растений.
6. Возможные пути происхождения новых регуляторных РНК, задействованных в РНК-интерференции.
7. Способы выявления малых регуляторных РНК и их мишеней.
8. Направления и перспективы практического использования РНК-интерференции.
9. Связь нарушений экспрессии микроРНК с заболеваниями человека.

Практическое занятие № 4. Эпигенетические модификации ДНК и их роль в регуляции экспрессии генов.
Вопросы:
1. Общее представление об эпигенетике.
2. РНК-интерференция, модификация гистонов и метилирование ДНК.
3. Метилирование ДНК: известные функции.
4. Метилирование ДНК и геномный импринтинг.
5. Изменение паттернов метилирования ДНК в онтогенезе.
6. Основные подходы, используемые для анализа метилирования ДНК. Методы качественного анализа метилирования ДНК. Методы количественного анализа метилирования ДНК.

Образовательные технологии

При реализации учебной работы по освоению курса «Генетика развития и эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов» используются современные образовательные технологии:

- информационно-коммуникационные технологии;
- проектные методы обучения;
- исследовательские методы в обучении;

— проблемное обучение.

Успешное освоение материала курса предполагает большую самостоятельную работу аспирантов и руководство этой работой со стороны преподавателей.

В соответствии с рекомендациями по формированию основных профессиональных образовательных Эффективность применения интерактивных форм обучения обеспечивается реализацией следующих условий:

- создание диалогического пространства в организации учебного процесса;
- использование принципов социально-психологического обучения в учебной и научной деятельности;
- формирование психологической готовности преподавателей к использованию интерактивных форм обучения, направленных на развитие внутренней активности аспирантов.

Использование интерактивных форм и методов обучения направлено на достижение ряда важнейших образовательных целей:

- стимулирование мотивации и интереса в области углубленного изучения гравитации в общеобразовательном, общекультурном и профессиональном плане;
- повышение уровня активности и самостоятельности научно-исследовательской работы аспирантов;
- развитие навыков анализа, критичности мышления, взаимодействия, научной коммуникации.

Учебно-методическое обеспечение самостоятельной работы аспирантов

Важную роль при освоении дисциплины «Генетика развития и эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов» играет самостоятельная работа аспирантов. Самостоятельная работа способствует:

- углублению и расширению знаний;
- формированию интереса к познавательной деятельности;
- овладению приёмами процесса познания;
- развитию познавательных способностей.

Самостоятельная работа аспирантов имеет основную цель - обеспечить качество подготовки выпускаемых специалистов в соответствии с требованиями основной программы высшего образования - программы подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению подготовки 06.06.01 Биологические науки.

К самостоятельной работе относятся:

- самостоятельная работа на аудиторных занятиях (лекциях, семинарах, коллоквиумах, практических занятиях);
- внеаудиторная самостоятельная работа.

В процессе обучения предусмотрены следующие виды самостоятельной работы обучающегося:

- Работа с конспектами лекций.
- Проработка пройденных лекционных материалов по конспекту лекций, учебникам и пособиям на основании вопросов, подготовленных преподавателем;
- Написание рефератов по отдельным разделам дисциплины.
- Подготовка научных докладов и творческих работ.
- Проработка дополнительных тем, не вошедших в лекционный материал, но обязательных согласно учебной программе дисциплины;
- Самостоятельное решение сформулированных задач по основным разделам курса.
- Работа над проектами.
- Подготовка к практическим и семинарским занятиям.
- Изучение обязательной и дополнительной литературы.
- Подготовка к текущему и промежуточному контролю знаний.
- Выполнение контрольных работ.

- Подготовка группового отчета или презентации.

В целях фиксации результатов самостоятельной работы аспирантов по дисциплине проводится аттестация самостоятельной работы.

При освоении дисциплины могут быть использованы следующие формы контроля самостоятельной работы:

- реферат,
- устный опрос,
- контрольная работа,
- другие по выбору преподавателя.

Научный руководитель организует самостоятельную работу аспиранта в соответствии с рабочим учебным планом и графиком, рекомендованным преподавателем. Аспирант должен выполнить объем самостоятельной работы, предусмотренный рабочим учебным планом, максимально используя возможности индивидуального, творческого и научного потенциала для освоения образовательной программы в целом. Самостоятельная работа аспирантов может носить репродуктивный, частично-поисковый и поисковый характер. Самостоятельная работа, носящая репродуктивный характер, предполагает, что в процессе работы аспиранты пользуются методическими материалами и методическими пособиями, в которых указывается, в какой последовательности следует изучать материал дисциплины, обращается внимание на особенности изучения отдельных тем и разделов. Самостоятельная работа, носящая частично-поисковый характер и поисковый характер, нацеливает аспирантов на самостоятельный выбор способов выполнения работы, на развитие у них навыков творческого мышления, инновационных методов решения поставленных задач.

Для анализа организации своей самостоятельной работы, аспиранту рекомендуется в письменной форме ответить на предлагаемые вопросы и затем критически проанализировать, насколько эффективно он работает самостоятельно.

Во время самостоятельной подготовки обучающиеся обеспечены доступом к базам данных и библиотечным фондам, а также доступом к сети Интернет.

Фонд оценочных средств
Оценочные средства для текущего контроля успеваемости, промежуточной аттестации по итогам освоения дисциплины

№ п/п	КОНТРОЛИРУЕМЫЕ МОДУЛИ, РАЗДЕЛЫ (ТЕМЫ) ДИСЦИПЛИНЫ	НАИМЕНОВАНИЕ ОЦЕНОЧНОГО СРЕДСТВА	КОД ФОРМИРУЕМОЙ КОМПЕТЕНЦИИ *общепрофессиональные компетенции (ОПК):*		КОД ФОРМИРУЕМОЙ КОМПЕТЕНЦИИ *профессиональные компетенции (ПК):*	
			ОПК-1	ОПК-2	ПК-1	ПК-5
1	Раздел 1. Введение. Организация эукариотического генома	Устный опрос по теме: «Введение. Организация эукариотического генома» Устный опрос по теме: «Короткие некодирующие РНК и регуляция экспрессии генов эукариот»				
2	Раздел 2. Гены развития	Реферат по выбранной теме; Собеседование по те-				

		ме: «Гены развития»				
3	Раздел 3. Хроматин и регуляция активности генов. Репрессия и сайленсинг. Механизмы регуляции экспрессии генов в эухроматине	Презентации по теме: «Хроматин и регуляция активности генов. Репрессия и сайленсинг. Механизмы регуляции экспрессии генов в эухроматине»				
4	Раздел 4. Короткие некодирующие РНК и регуляция экспрессии генов эукариот	Устный опрос по теме: «Короткие некодирующие РНК и регуляция экспрессии генов эукариот»				
5	Раздел 5. Эпигенетические модификации ДНК и их роль в регуляции экспрессии генов.	Реферат по выбранной теме				
6	Итоговый контроль	Зачет в устной форме				
		НАИМЕНОВАНИЕ ОЦЕНОЧНОГО СРЕДСТВА	ОС-1, ОС-6	ОС-2, ОС-6	ОС-3, ОС-6	ОС-4-6

Оценочное средство 1.

Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Ульяновский государственный педагогический университет
имени И.Н. Ульянова»
(ФГБОУ ВО «УлГПУ им. И.Н. Ульянова»)

Кафедра биологии и химии

Устный опрос

Задание:
-Устный опрос по теме: «Введение. Организация эукариотического генома»

Примерные темы для опроса:

1. Введение в предмет. Общие понятия: типы развития – мозаичный и регуляционный, тотипотентность яйца и плюрипотентность эмбрионального генома в раннем развитии, детерминация как элемент эмбриональной дифференцировки, морфогенез и его составляющие – гистогенез и органогенез, метаморфоз и рост.
2. Задачи генетики развития: время и место действия гена. Методы: анализ мутантов, мозаики, материнские эффекты, анализ экспрессии генов на уровне транскрипции и трансляции; манипуляции с генами и эмбрионами, генетическая модификация генома как инструмент анализа функций генов эукариотического генома.
3. Основные типы ДНК и компоненты генома: повторы и гены, теломеры и центромеры, мобильные генетические элементы. Функциональная классификация генов и роль разных категорий генов в фенотипическом разнообразии дифференцированных клеток.
4. Структурные изменения ДНК в ходе развития и клеточной дифференцировки: перестройки генов, диминуция хроматина, элиминация хромосом.
5. Дифференциальная активность генов – современная парадигма развития. Роль эпигенетической модификации генома в развитии и дифференцировке.

Составитель_____ А.В. Соловьев
(подпись)

«___» _____20__ г.

Оценочное средство 2.

Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Ульяновский государственный педагогический университет
имени И.Н. Ульянова»
(ФГБОУ ВО «УлГПУ им. И.Н. Ульянова»)

Кафедра биологии и химии

Реферат

Задание:

-Реферат по выбранной теме

Примерные темы рефератов:

1. Структурные изменения ДНК в ходе развития и клеточной дифференцировки: перестройки генов, диминуция хроматина, элиминация хромосом.
2. Ранее развитие мыши и экспрессия генов в развитии мыши. Ранее развитие мыши как пример регуляционного типа развития.
3. Сборка нуклеосомы, гистоновые шапероны.
4. Особенности биогенеза микроРНК и функционирования РНК-зависимого сайленсинга у растений.
5. Геномное деметилирование ДНК в мужском и женском пронуклеусах, активное и пассивное деметилирование, метилирование de novo.
6. Варианты паттернов экспрессии генов в эухроматине.
7. Неклассические малые регуляторные РНК: piРНК, rasiРНК и др.
8. Эпигенетические модификации ДНК и их роль в регуляции экспрессии генов.
9. Основные подходы, используемые для анализа метилирования ДНК. Методы качественного анализа метилирования ДНК. Методы количественного анализа метилирования ДНК.
10. Дифференциальная активность генов – современная парадигма развития. Роль эпигенетической модификации генома в развитии и дифференцировке.

Составитель_____ А.В. Соловьев
(подпись)

«___» _____20__ г.

Оценочное средство 3.

Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Ульяновский государственный педагогический университет
имени И.Н. Ульянова»
(ФГБОУ ВО «УлГПУ им. И.Н. Ульянова»)

Кафедра биологии и химии

Собеседование

Задание:

-Собеседование по теме: «Гены развития»

Примерные темы для собеседования:

1. Классификация генов развития.
2. Геномное деметилирование ДНК в мужском и женском пронуклеусах, активное и пассивное деметилирование, метилирование de novo.
3. Активность генома в первых делениях дробления до стадии бластоцисты.
4. «Эффект положения», эктомическая и мозаичная экспрессии трансгенов.
5. Технология «генной мишени» и «нокаута генов».
6. Импринтинг млекопитающих. Молекулярные механизмы импринтинга, понятие о центрах импринтинга, роль метилирования ДНК в этом явлении.
7. Наследственные заболевания человека, связанные с мутациями, нарушающими импринтинг.
8. Инактивация Х-хромосом.
9. Современные теории развития.

Составитель_____ А.В. Соловьев
(подпись)

«___» _____20__ г.

Оценочное средство 4.

Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Ульяновский государственный педагогический университет
имени И.Н. Ульянова»
(ФГБОУ ВО «УлГПУ им. И.Н. Ульянова»)

Кафедра биологии и химии

Презентация

Задание:

-Презентации по теме: «Хроматин и регуляция активности генов. Репрессия и сайленсинг. Механизмы регуляции экспрессии генов в эухроматине.»

Примерные темы презентаций:

1. Структура нуклеосомы.
2. Структура и функциональная роль гистоновых вариантов.
3. Эпигенетическая репрессия-активация. Эффект положения гена.
4. Распространение по хромосоме (спрединг) гетерохроматинового состояния. Каскадное взаимодействие белков и модификаций гистонов.
5. Гетерохроматин. Распределение конститутивного гетерохроматина в хромосомах. Роль прицентромерного гетерохроматина в поддержании функции центромеры. Теломерный гетерохроматин и защита концов хромосом от слияния. Роль гетерохроматина в организации интерфазного ядра. Особенности ДНК конститутивного гетерохроматина.
6. Варианты паттернов экспрессии генов в эухроматине.

Составитель_____ А.В. Соловьев
(подпись)

«___» _____20__ г.

Оценочное средство 5.

Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Ульяновский государственный педагогический университет
имени И.Н. Ульянова»
(ФГБОУ ВО «УлГПУ им. И.Н. Ульянова»)

Кафедра биологии и химии

Устный опрос

Задание:
-Устный опрос по теме: «Короткие некодирующие РНК и регуляция экспрессии генов эукариот»

Примерные темы для опроса:

1. РНК-интерференция. Классическая РНК-интерференция: общая схема.
2. Эндогенные малые регуляторные РНК.
3. Гены микроРНК: строение, распределение в геноме, особенности транскрипции. Общие свойства микроРНК.
4. Неклассические малые регуляторные РНК: piРНК, rasiРНК и др.
5. Особенности биогенеза микроРНК и функционирования РНК-зависимого сайленсинга у растений.
6. Возможные пути происхождения новых регуляторных РНК, задействованных в РНК-интерференции.
7. Способы выявления малых регуляторных РНК и их мишеней.
8. Направления и перспективы практического использования РНК-интерференции.
9. Связь нарушений экспрессии микроРНК с заболеваниями человека.

Составитель_____ А.В. Соловьев
(подпись)

«___» _____20__ г.

Оценочное средство 6.

Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Ульяновский государственный педагогический университет
имени И.Н. Ульянова»
(ФГБОУ ВО «УлГПУ им. И.Н. Ульянова»)

Кафедра биологии и химии

Зачет в устной форме

Задание:

-Зачет в устной форме

Примерные вопросы к зачету

1. Типы развития – мозаичный и регуляционный.
2. Морфогенез и его составляющие – гистогенез и органогенез, метаморфоз и рост.
3. Основные типы ДНК и компоненты генома.
4. Функциональная классификация генов и роль разных категорий генов в фенотипическом разнообразии дифференцированных клеток.
5. Структурные изменения ДНК в ходе развития и клеточной дифференцировки. Дифференциальная активность генов – современная парадигма развития.
6. Механизмы интеграции чужеродной ДНК.
7. Технология «генной мишени» и «нокаута генов».
8. Гаметический импринтинг у разных видов млекопитающих и человека.
9. Хромосомный импринтинг.
10. Фенотипическое проявление мутаций в зависимости от материнского и отцовского наследования.
11. Наследственные заболевания человека, связанные с мутациями, нарушающими импринтинг.
12. Инактивация Х-хромосомы млекопитающих как пример дифференциальной активности генома на хромосомном уровне.
13. Организация Х-хромосомы млекопитающих.
14. Компенсация дозы гена и инактивация одной из Х-хромосом как механизм реализации компенсации.
15. Организация район гомологичного спаривания с Y-хромосомой (псевдоаутосомный).
16. Время инактивации материнской и отцовской Х-хромосом в доимплантационных эмбрионах.
17. Генетические данные о центре инактивации.
18. Молекулярные механизмы инактивации Х-хромосом.
19. Метилирование ДНК как ведущий фактор в поддержании неактивного состояния Х-хромосомы.

20. Развитие реконструированных ооцитов, выход клонированных животных и причины их гибели.

21. Ростовые и транскрипционные факторы, регулирующие направление дифференцировки эмбриональных клеток.

22. Мозаичное репрограммирование, восстановление теломеразной активности, реактивация и сайленсинг генов.

23. Модельные объекты эпигенетики.

24. Пост-трансляционные модификации гистонов: ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, убиквитинирование, поли-АДФ-рибозилирование.

25. Сайленсинг – эпигенетическая репрессия протяженных фрагментов хромосом.

26. РНК-интерференция – принцип, основные свойства и механизмы.

27. Метилирование ДНК: биологическая специфичность, распределение метилированной ДНК в геномах эукариот.

28. Уровни упаковки ДНК в хромосомах.

29. Перспективы использования интерферирующих РНК в медицине.

30. Метилирование ДНК и плюрипотентность.

31. Механизмы регуляции экспрессии генов Х-хромосомы млекопитающих.

32. Строение центра инактивации Х-хромосомы.

33. Прионные сети.

34. Происхождение и эволюция центра инактивации и гена Xist.

35. Дозовая компенсация генов Х-хромосомы в онтогенезе млекопитающих.

36. Эпигенетическое программирование генома половых клеток человека.

37. Роль гетерохроматина в образовании пространственной структуры ядра.

Составитель_____ А.В. Соловьев
(подпись)

«___» _____20__ г.

Критерии формирования зачетной оценки

Зачет имеет своей целью проверить и оценить уровень полученных аспирантами знаний и умение применять их к решению практических задач, овладение практическими навыками и умениями в объеме требований учебной программы, а также качество и объем индивидуальной работы аспирантов.

Зачет принимает преподаватель, ведущий лекционные занятия по данной дисциплине. Зачет проводится в объеме рабочей программы по билетам. При проведении зачета в каждый билет включаются два теоретических вопроса. Билетов должно быть на 20% больше числа аспирантов в учебной группе. Предварительное ознакомление аспирантов с билетами не разрешается. Кроме указанных в билете вопросов преподаватель имеет право задавать дополнительные вопросы с целью уточнения объема знаний аспирантов и оценки качества усвоения теоретического материала и практических навыков и умений.

Оценка "зачтено" ставится, если аспирант в полном объёме ответил на поставленные вопросы.

Зачет проводится в учебной аудитории. Аспиранты, не сдавшие зачет, сдают его повторно в соответствии с графиком, разработанным отделом подготовки научно-педагогических кадров.

Итоговый контроль проводится в виде зачета.

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ И ИНФОРМАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ

Основная литература

1. Давыдова О.К. Методы генетических исследований микроорганизмов: учебное пособие. – Оренбург: ОГУ, 2013. – 132 с. (Электронный ресурс. – Режим доступа: http://biblioclub.ru/index.php?page=book_view_red&book_id=259161)

2. Корнева О.С., Калаев В.Н., Нечаева М.С., Гойкалова О.Ю. Молекулярная биология. Лабораторный практикум: учеб. пособие. – Воронеж: ВГУИТ, 2015. – 52 с. (Электронный ресурс. – Режим доступа: http://biblioclub.ru/index.php?page=book_view_red&book_id=336018)

3 Курчанов, Н.А. Генетика человека с основами общей генетики : учебное пособие / Н.А. Курчанов. - 2-е изд., перераб. и доп. - Санкт-Петербург : СпецЛит, 2009. - 192 с. : ил. - ISBN 978-5-299-00411-3 ; То же [Электронный ресурс]. - URL: http://biblioclub.ru/index.php?page=book&id=105726 (03.04.2018).

4. Щелкунов С.Н. Генетическая инженерия: учеб.-справ. пособие. – 4-е изд., стер. – Новосибирск: Сиб. Унив. изд-во, 2010. – 514 с. (Электронный ресурс. – Режим доступа: http://biblioclub.ru/index.php?page=book_view_red&book_id=57527)

5.Уилсон К. Принципы и методы биохимии и молекулярной биологии. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. – 848 с. (Библиотека УлГПУ)

Дополнительная литература

1. Горленко В.А., Кутузова Н.М., Пятунина С.К. Научные основы биотехнологии. Часть I. Нанотехнологии в биологии: Учебное пособие. – М.: МПГУ, 2013. – 262 с. (Электронный ресурс. – Режим доступа: http://biblioclub.ru/index.php?page=book_view_red&book_id=240486)

2. Ермишин А.П. Генетически модифицированные организмы и биобезопасность. – Минск: Беларус. Навука, 2013. – 172 с. (Электронный ресурс. – Режим доступа: http://biblioclub.ru/index.php?page=book_view&book_id=231206)

3. Жимулёв И.Ф. Общая и молекулярная генетика: учеб. пособие для вузов. – 4-е изд., стер. – Новосибирск: Сиб. унив. изд-во, 2007. – 479 с. (Электронный ресурс. – Режим доступа: http://biblioclub.ru/index.php?page=book_view&book_id=57409)

4. Клаг У.С., Каммингс М.Р. Основы генетики. – М.: Техносфера, 2007. – 894 с. (Библиотека УлГПУ)

5. Коничев А.С., Севастьянова Г.А. Молекулярная биология: учеб. для вузов. – 3-е изд., стер. – М.: Академия, 2008. - 396, [1] с. (Библиотека УлГПУ)
6. Митютько В.И., Позднякова Т.Э. Молекулярные основы наследственности. Учебное пособие. – СПб.: СПбГАУ. – 2014. – 40 с. (Электронный ресурс. – Режим доступа: http://biblioclub.ru/index.php?page=book_view&book_id=276933)
7. Системная компьютерная биология / отв. ред. Н.А. Колчанов, С.С. Гончаров, В.А. Лихошвай, В.А. Иванисенко. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2008. – 769 с. (Электронный ресурс. – Режим доступа: http://biblioclub.ru/index.php?page=book_view_red&book_id=97735)
8. Тузова Р.В., Ковалев Н.А. Молекулярно-генетические механизмы эволюции органического мира. Генетическая и клеточная инженерия. – Минск: Беларус. навука, 2010. – 395 с. (Электронный ресурс. – Режим доступа: http://biblioclub.ru/index.php?page=book_view_red&book_id=89370)
9. Харченко П.Н., Глазко В.И. ДНК-технологии в развитии агробиологии. – М.: Воскресенье, 2006. – 473 с. (Библиотека УлГПУ)

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ

Перечень программно-аппаратного обеспечения, необходимого при изучении дисциплины

Microsoft Windows,
Microsoft PowerPoint,
Microsoft Publisher,
Microsoft Word,
Microsoft Excel,
Microsoft Point,
Fine Readeer (BIT Software),
Internet Explorer.

Перечень технических средств обучения:

Ноутбук.
Мультимедийный проектор.
Персональные компьютеры.

Перечень наглядных средств обучения:

Видеофильмы, учебные ролики.
Видеофильмы на CD- дисках.
Электронные учебники CD-дисках.

Ресурсное обеспечение:

НИЦ ФППББ.