

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГАОУ ВО «СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»



УТВЕРЖДАЮ:

Врио ректора

М.В. Румянцев

» _____ 2019 г.

**ПРОГРАММА
ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ**

«Эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов»

Красноярск 2019

I. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОГРАММЫ

1.1. Аннотация программы

Программа повышения квалификации ориентирована на расширение представлений об уровнях организации хроматина, структуре нуклеосом, ковалентных модификациях гистонов, вариантах гистонов, АТФ-зависимом ремоделинге хроматина, метилировании ДНК, роли коротких некодирующих РНК в регуляции экспрессии генов. В программе особое внимание уделяется инжинирингу эпигеномных технологий для лечения заболеваний человека.

1.2. Цель программы

Формирование у слушателей представлений о многоуровневой системе регуляции экспрессии генов.

1.3. Компетенции (трудовые функции) в соответствии с Профессиональным стандартом

- В/03.6 – Разработка программно-методического обеспечения учебно-производственного процесса.
- I/01.7 – Преподавание учебных курсов, дисциплин (модулей) по программам бакалавриата, специалитета, магистратуры и (или) ДПП.

1.4. Планируемые результаты обучения

Слушатель в результате освоения программы повышения квалификации будет способен (продемонстрировать):

1. Обобщать новейшие достижения в области эпигенетики человека (эпигенетика старения и продолжительности жизни, эпигенетика патологий человека).
2. Анализировать принципы, положенные в основу методов изучения эпигенетической регуляции экспрессии генов.
3. Анализировать проблемы, связанные с эпигенетическим наследованием.
4. Владеть концепциями и основами терминологического аппарата эпигенетики.
5. Представлять перспективы использования эпигеномных технологий в терапии.

1.5. Категория слушателей: научно-педагогические работники университетов.

1.6. Требования к уровню подготовки поступающего на обучение

Научно-педагогические работники, владеющие базовыми знаниями молекулярной биологии.

1.7. Продолжительность обучения: 26 часов.

1.8. Форма обучения: очная, с частичным отрывом от работы.

1.9. Требования к материально-техническому обеспечению

Компьютерный класс с проектором или интерактивной доской. Ноутбук с доступом к сети Интернет и с установленным ПО: Microsoft Office, Adobe Flash Player, Adobe Reader, браузер Mozilla Firefox (Internet Explorer 9 и выше).

1.10. Документ об образовании:

Удостоверение о краткосрочном повышении квалификации установленного образца.

II. ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ПРОГРАММЫ

2.1. Учебно-тематический план

№ п/п	Наименование разделов, дисциплин и тем	Всего часов	В том числе		Результаты обучения
			Аудиторные	Дистанционные	
1	<p>Тема 1. Общее представление об эпигенетике. Примеры эпигенетических явлений. Хроматин как высоко организованная система хранения генетической и эпигенетической информации. История открытия эпигенетических механизмов. Метилирование ДНК и методы его выявления. Представление о многоуровневой регуляции экспрессии генов эукариот. Модельные объекты эпигенетики</p>	2	2		<p>Обобщать новейшие достижения в области эпигенетики человека (эпигенетика старения и продолжительности жизни, эпигенетика патологий человека)</p>
2	<p>Тема 2. Уровни организации хроматина. Структура нуклеосомы. Сборка нуклеосомы, гистоновые шапероны. Структура коровых гистонов. Участки взаимодействия между нуклеосомой и ДНК. Обработка хроматина микрококковой нуклеазой – метод картирования нуклеосом. Факторы, влияющие на стабильность взаимодействия между ДНК и нуклеосомой. Роль первичной структуры ДНК. Структура и функциональная роль гистоновых вариантов. Посттрансляционные модификации гистонов: ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, убиквитинирование, поли-АДФ-рибозилирование. Роль посттрансляционных модификаций гистонов: изменение электростатического взаимодействия между гистонами. Модификации гистонов как молекулярные метки. Модификации гистонов и теория «гистонового кода». Наследование паттерна метилирования ДНК. Механизмы наследования гистонового кода. Сборка новых нуклеосом в репликационной вилке. Гипотеза полуконсервативности. Взаимодействие между молекулярными метками. Поздняя репликация в S-фазе – способ наследования гетерохроматинового состояния. Неэпигенетические метки на примере транскрипции. АТФ-зависимый ремоделинг (реорганизация) хроматина. Структура комплексов ремоделинга. Классификация АТФаз, входящих в состав комплексов ремоделинга. Уровни организации хроматина. Ядерный матрикс, MAR. Инсуляторы</p>	4	4		<p>Анализировать проблемы, связанные с эпигенетическим наследованием. Владеть концепциями и основами терминологического аппарата эпигенетики</p>

№ п/п	Наименование разделов, дисциплин и тем	Всего часов	В том числе		Результаты обучения
			Аудиторные	Дистанционные	
3	<p>Тема 3. Роль хроматина в регуляции активности генов. Репрессия и сайленсинг</p> <p>Временные локальные изменения хроматина в окрестностях промотора в регуляции транскрипции на примере генов, участвующих в репликации. Белки E2F и Rb, роль модификаторов гистонов и комплексов ремоделинга. Эпигенетическая репрессия-активация на примере регуляции генов раннего развития, обеспечиваемой белковыми комплексами Polycomb и Tritorax.</p> <p>Сайленсинг – эпигенетическая репрессия протяженных фрагментов хромосом</p> <p>Формирование гетерохроматина. Эффект положения гена – инструмент для выявления и изучения гетерохроматиновых районов.</p> <p>Экспериментальные модели для исследования МЭП (хромосомные эугетерохроматиновые перест-ройки у дрозофилы, встройка репортерных генов в хромосомы дрожжей).</p> <p>Механизмы инициации сборки гетерохроматина. Роль белков, роль некодирующих РНК.</p> <p>Распространение по хромосоме (спрединг) гетерохроматинового состояния. Каскадное взаимодействие белков и модификаций гистонов при формировании гетерохроматина у <i>S. cerevisiae</i> и у высших эукариот. Организация хроматина гетерохроматиновых районов на примере <i>S. cerevisiae</i>.</p> <p>Классификация гетерохроматиновых районов. Факультативный гетерохроматин – протяженные районы, содержащие гены в состоянии сайленсинга. Примеры районов факультативного гетерохроматина.</p> <p>Конститутивный гетерохроматин – генетически инертные, постоянно молчащие районы хромосом. Свойства конститутивного гетерохроматина. Распределение конститутивного гетерохроматина в хромосомах.</p> <p>Роль прицентромерного гетерохроматина в поддержании функции центромеры.</p> <p>Теломерный гетерохроматин и защита концов хромосом от слияния.</p> <p>Роль упаковки повторенной ДНК в гетерохроматиновые белки – защита от рекомбинации. Роль гетерохроматина в организации интерфазного ядра.</p> <p>Особенности ДНК конститутивного гетерохроматина</p>	4	4	Анализировать проблемы, связанные с эпигенетическим наследованием. Владеть концепциями и основами терминологического аппарата эпигенетики	

№ п/п	Наименование разделов, дисциплин и тем	Всего часов	В том числе		Результаты обучения
			Аудиторные	Дистанционные	
4	<p>Тема 4. Механизмы регуляции экспрессии генов в эухроматине 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 вари-ант H3.3. Механизм дозовой компенса-ции в X-хромосоме <i>Drosophila melano-gaster</i>. Белок Painting of the Fourth. Петлевая организация ДНК, роль MAR, инсуляторов и энхансеров. Районы «открытого» и «закрытого» хроматина на примере локусов генов альфа-глобинов и бета-глобинов человека. Организация бета-глобинового кластера. Роль LCR в регуляции. Организация альфа-глобинового кластера. Сравнение регуляции экспрессии генов альфа- и бета-глобинов. Сложные регуляторные элементы, включающие энхансеры, инсуляторы и сайленсеры на примере регуляторной зоны ВХ-С комплекса дрозофилы</p>	4	4		<p>Анализировать принципы, положенные в основу методов изучения эпигенетической регуляции экспрессии генов. Представлять перспективы использования эпигеномных технологий в терапии</p>
5	<p>Тема 5. Короткие некодирующие РНК и регуляция экспрессии генов эукариот РНК-интерференция: принцип, основные свойства и механизмы. Разнообразие эффектов малых регуляторных РНК на экспрессию генов и функций этих РНК. «Классическая» РНК-интерференция: общая схема. Индукторы РНК-интерференции – длинные двуцепочечные РНК: структура, источники. РНК-интерференция: первая стадия (dicing). РНК-интерференция: вторая стадия (slicing). «Вторичная» РНК-интерференция. Противовирусная защита и стабильность генома. Белки Ago (argonaute): структура и роль на различных этапах РНК-интерференции. Эндогенные малые регуляторные РНК – гены, процессинг, механизмы действия. Разнообразие типов малых регуляторных РНК у эукариот и их функции. Основные биологические активности малых регуляторных РНК. Гены микроРНК: строение, распределение в геноме, особенности транскрипции. Общие свойства микро РНК. Разнообразие их активностей и вариантов взаимодействия с мишенями. Ингибирование трансляции с участием микроРНК.</p>	4	4		<p>Анализировать принципы, положенные в основу методов изучения эпигенетической регуляции экспрессии генов. Владеть концепциями и основами терминологического аппарата эпигенетики</p>

№ п/п	Наименование разделов, дисциплин и тем	Всего часов	В том числе		Результаты обучения
			Аудиторные	Дистанционные	
	<p>Процессинг и экспрессия микроРНК. «Неклассические» малые регуляторные РНК: рiРНК, gasiРНК и др. Особенности биогенеза микроРНК и функционирования РНК-зависимого сайленсинга у растений. РНК-интерференция: пересечения и расхождения путей, связь с модификациями хроматина. Биологические функции РНК-зависимого сайленсинга. Гены, участвующие в РНК-интерференции у <i>C.elegans</i>. Способы выявления и функции. Виды РНК-зависимых модификаций хроматина. РНК-зависимый сайленсинг: общее и различия у растений, насекомых, нематод и высших позвоночных. Транскрипционный сайленсинг с участием малых РНК у <i>S.pombe</i>. Компоненты комплексов RITS и RDRC, их роль. РНК-зависимое метилирование ДНК у растений. Участие scnРНК в диминуции хроматина у <i>Tetrahymena</i>. Особенности систем РНК-зависимого сайленсинга у растений, млекопитающих, насекомых, дрожжей и <i>C.elegans</i>. Регуляция экспрессии генов с участием некодирующих РНК-структур у бактерий. Возможные пути происхождения новых регуляторных РНК, задействованных в РНК-интерференции</p>				
6	<p>Тема 6. Эпигенетические модификации ДНК и их роль в регуляции экспрессии генов 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</p>	4	4		Анализировать принципы, положенные в основу методов изучения эпигенетической регуляции экспрессии генов

№ п/п	Наименование разделов, дисциплин и тем	Всего часов	В том числе		Результаты обучения
			Аудиторные	Дистанционные	
7	Тема 7. РНК-интерференция и метилирование ДНК – способы анализа и перспективы практического применения. 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. Основные подходы, используемые для анализа метилирования ДНК. Методы качественного анализа метилирования ДНК. Методы количественного анализа метилирования ДНК	4	4		Анализировать проблемы, связанные с эпигенетическим наследованием. Представлять перспективы использования эпигеномных технологий в терапии
	Итоговый контроль (зачет)	2		2	
	Итого	26	24	2	

2.2. План учебной деятельности

Результаты обучения	Учебные действия/формы текущего контроля	Используемые ресурсы/инструменты /технологии
Обобщать новейшие достижения в области эпигенетики человека (эпигенетика старения и продолжительности жизни, эпигенетика патологий человека)	Лекционные занятия. Участие в обсуждении истории открытия эпигенетических механизмов, современных направлений «эпигенетики», механизмов, обеспечивающих дифференциальную экспрессию генов, консервативность эпигенетических механизмов у эукариот	Ноутбук с установленным ПО:Microsoft Office, Adobe Flash Player, Adobe Reader, браузер Mozilla Firefox, презентации в Power Point
Анализировать принципы, положенные в основу методов изучения эпигенетической регуляции экспрессии генов	Лекционные занятия. Участие в дискуссии «Нуклеосома и нуклеосомный уровень организации хроматина»: обсуждение структуры коровых гистонов и нуклеосомы, особенностей взаимодействия ДНК – нуклеосома, зависимости от нуклеотидной последовательности, особенностей распределения нуклеосом в геномах	Ноутбук с установленным ПО:Microsoft Office, Adobe Flash Player, Adobe Reader, браузер Mozilla Firefox, презентации в Power Point
Анализировать проблемы, связанные с эпигенетическим наследованием	Лекционные занятия. Обсуждение организации и механизмов работы энхансеров и инсуляторов, их значение в стабилизации 3D организации геномов, поддержании топологических доменов и границ между ними	Ноутбук с установленным ПО:Microsoft Office, Adobe Flash Player, Adobe Reader, браузер Mozilla Firefox, презентации в Power Point

Результаты обучения	Учебные действия/формы текущего контроля	Используемые ресурсы/инструменты /технологии
Владеть концепциями и основами терминологического аппарата эпигенетики	Лекционные занятия. Обсуждение механизмов локус-специфической репрессии генов (репрессия генов с помощью H3K9Me2/3 и HP1; H3K27Me3 и Pc); механизмов формирования протяженных доменов репрессированного или активного хроматина	Ноутбук с установленным ПО: Microsoft Office, Adobe Flash Player, Adobe Reader, браузер Mozilla Firefox, презентации в Power Point
Представлять перспективы использования эпигеномных технологий в терапии	Лекционные занятия. Участие в дискуссии: «РНК-интерференция, противовирусная защита и стабильность генома». Обсуждение аппарата РНК-сайленсинга как древнейшей иммунной системы. Гонка вооружений между вирусами и их хозяевами с участием РНК-интерференции	Ноутбук с установленным ПО: Microsoft Office, Adobe Flash Player, Adobe Reader, браузер Mozilla Firefox, презентации в Power Point

2.3. Виды и содержание самостоятельной работы

Самостоятельное изучение теоретического материала предполагает работу с учебной литературой, научными монографиями, оригинальными научными статьями, диссертациями, базами данных. Итогом работы является творческая дискуссия по проблемам эпигенетики человека и животных.

2.4. Тематика и формы индивидуальной работы

Программа предусматривает две основных формы индивидуальной работы. Теоретическая форма предполагает работу с рекомендованными источниками, подготовку к обсуждению и дискуссии по основным темам курса. Практическая форма индивидуальной работы предполагает выполнение заданий в виде кейсов.

III. УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ

3.1. Учебно-методическое обеспечение, в т.ч. электронные ресурсы в корпоративной сети СФУ и сети Интернет.

1. Разин С.В., Быстрицкий А.А. Хроматин: упакованный геном. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2009. – 172 с.
2. Коряков Д.Е., Жимулев И.Ф. Хромосомы. Структура и функции. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2009. – 258 с.
3. Allis D., Jenuwein T., Reinberg D., Caparros M.-L. Epigenetics. Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2007. 502 pp. (Есть русский перевод: Эллис С.Д., Дженювейн Т., Рейнберг Д. Эпигенетика. Техносфера. 2010. 496 с. {epi228})
4. Gaur R.K., Rossi J.J. (Eds) Regulation of Gene Expression by Small RNAs CRC Press; 2009. 440 pp.
5. Walter N., Woodson S.A., Batey R.T. (Eds) Non-Protein Coding RNAs (Springer Series in Biophysics) Springer; 2008. 398 pp.
6. Эпигенетика / Под ред. Закиян С.М., Власов В.В., Дементьева Е.В. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2012.

Дополнительные электронные ресурсы в корпоративной сети СФУ и сети Интернет

1. American Physical Society [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://publish.aps.org> <http://bik.sfu-kras.ru/nb/american-physical-society>.

2. Annual Reviews Science Collection [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.annualreviews.org><http://bik.sfu-kras.ru/nb/annual-reviews-science-collection>.
3. arXiv [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://arxiv.org>.
4. Cambridge University Press [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.journals.cambridge.org> (<http://bik.sfu-kras.ru/nb/cambridge-university-press>).
5. DOAJ [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.doaj.org>.
6. DRF (JAIR) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://drf.lib.hokudai.ac.jp>.
7. EBSCO Publishing [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://search.ebscohost.com>.
8. Elsevier (журналы открытого доступа) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://sciencedirect.com>.
9. Elsevier [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.sciencedirect.com>.
10. EMS Journal. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.memsjournal.com>.
11. Euromonitor International [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.portal.euromonitor.com>.
12. Institute of Physics [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.iop.org><http://bik.sfu-kras.ru/nb/institute-physics-iop>.
13. Journal Citation Reports (JCR) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://isiknowledge.com>.
14. MEMS Journal [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.memsjournal.com>.
15. Nature [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.nature.com>.
16. Oxford Journals [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.oxfordjournals.org>.
17. Oxford Russia Fund eContent library [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://lib.myilibrary.com><http://bik.sfu-kras.ru/nb/oxford-russia-fund-econtent-library>.
18. ProQuest [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://search.proquest.com>.
19. Royal Society of Chemistry (журналы открытого доступа) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.rsc.org>.
20. Science и Science Translational Medicine [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.sciencemag.org> (<http://bik.sfu-kras.ru/nb/science-i-science-translationalmedicine>).
21. Science/AAAS [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.sciencemag.org> (<http://bik.sfu-kras.ru/nb/scienceaaaas>).
22. Scirus [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.scirus.com>.

Информационно-поисковые системы:

23. Scopus [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.scopus.com><http://bik.sfu-kras.ru/nb/scopus>.
24. Elsevier (журналы открытого доступа) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://sciencedirect.com>.
25. Springer [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.springerlink.com>.
26. Taylor&Francis [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.tandfonline.com>.
27. Web of Science [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://isiknowledge.com>.
28. Wiley (Blackwell) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.blackwellsynergy.com>.
29. Центр Исследования Генома (Genomics Resource Centre) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.rockefeller.edu/genomics>.

3.2. Информационное обеспечение (информационные обучающие системы, системы вебинаров, сетевые ресурсы хостинга видео, изображений, файлов, презентаций, программное обеспечение и др.).

Компьютерный класс, наличие проектора для демонстрации наглядных пособий и экрана. Ноутбук с доступом к сети Интернет, с установленным ПО: Microsoft Office, Adobe Flash Player, Adobe Reader, браузер Mozilla Firefox (Internet Explorer 9 и выше). Презентации в PowerPoint.

IV. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ОСВОЕНИЯ ПРОГРАММЫ

4.1. Формы аттестации, оценочные материалы, методические материалы

Обучение по программе повышения квалификации предполагает прослушивание курса лекций ведущего специалиста в области эпигенетики Alexey Ruzov, Associate Professor in Stem Cell Biology, Division of Cancer and Stem Cells, Centre for Biomolecular Sciences, School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, United King. В ходе курса слушатели должны расширить представления об эпигенетических механизмах регуляции экспрессии генов. Итоговой аттестационной работой является участие в обсуждениях и дискуссиях по ключевым проблемам эпигеномики.

4.2. Требования и содержание итоговой аттестации

Итоговая аттестация подразумевает проведение творческой дискуссии по основным проблемам современной эпигеномики. Основанием для аттестации является активное участие в обсуждении следующих проблем современной иммуногенетики:

1. Механизмы наследования «гистонового кода» в процессе репликации.
2. Метилирование ДНК и его роль в регуляции экспрессии генов.
3. Короткие некодирующие РНК и регуляция экспрессии генов эукариот.
4. Перспективы практического применения РНК-интерференции.

5. Разработка и структура курса «Эпигенетическая регуляция экспрессии генов» для бакалавров и магистров ИФБиБТ.

Программу составили:

Alexey Ruzov, Associate Professor in Stem Cell Biology,
Division of Cancer and Stem Cells,
Centre for Biomolecular Sciences, School of Medicine,
University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom

Шишацкая Е.И., зав. кафедрой медицинской биологии
ИФБиБТ, доктор биологических наук

Мензянова Н.Г., доцент кафедры медицинской биологии
ИФБиБТ, кандидат биологических наук

Руководитель программы:

Alexey Ruzov, Associate Professor in Stem Cell Biology,
Division of Cancer and Stem Cells,
Centre for Biomolecular Sciences, School of Medicine,
University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom