

## Эпигенетика

N	Разделы дисциплины / модуля	Семестр	Виды и часы контактной работы, их трудоемкость (в часах)						Самостоятельная работа
			Лекции, всего	в т.ч. лекции в эл.форме	Практические занятия, всего	в т.ч. практические в эл.форме	Лабораторные работы, всего	в т.ч. лабораторные в эл.форме	
1.	Тема 1. Тема 1. Введение. История развития эпигенетики и основные термины и понятия.	3	1	0	0	0	2	0	4
2.	Тема 2. Тема 2. Уровни организации хроматина.	3	1	0	0	0	2	0	14
3.	Тема 3. Тема 3. Роль хроматина в регуляции активности генов. Репрессия и сайленсинг.	3	2	0	0	0	4	0	14
4.	Тема 4. Тема 4. Механизмы регуляции экспрессии генов в эухроматине.	3	2	0	0	0	4	0	14
5.	Тема 5. Тема 5. Короткие некодирующие РНК и регуляция экспрессии генов эукариот.	3	2	0	0	0	4	0	16
6.	Тема 6. Тема 6. Эпигенетические модификации ДНК и их роль в регуляции экспрессии генов.	3	2	0	0	0	2	0	16
7.	Тема 7. Тема 7. РНК-интерференция и метилирование ДНК. Способы анализа и перспективы практического применения.	3	2	0	0	0	4	0	14
	Итого		12	0	0	0	22	0	92

### Содержание дисциплины (модуля)

#### Тема 1. Тема 1. Введение. История развития эпигенетики и основные термины и понятия.

Общее представление об эпигенетике. Примеры эпигенетических явлений.

Хроматин - высоко организованная система хранения информации, генетической и эпигенетической информации.

История открытия эпигенетических механизмов.

Открытие и методы выявления метилирования ДНК.

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.

#### Тема 2. 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. Пост-трансляционные модификации гистонов: ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, убиквитинирование, поли-АДФ-рибозилирование. Роль пост-трансляционных модификаций гистонов: изменение электростатического взаимодействия между гистонами. Роль пост-трансляционных модификаций гистонов: модификаций 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 герохроматинового 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

### **Тема 3. Роль хроматина в регуляции активности генов. Репрессия и сайленсинг.**

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. Сайленсинг - эпигенетическая репрессия протяженных фрагментов хромосом (Формирование гетерохроматина).

Эффект положения гена - инструмент для выявления и изучения гетерохроматиновых районов. Экспериментальные модели для исследования МЭП (хромосомные эу-гетерохроматиновые перестройки дрозофилы, встройка репортерных генов в хромосомы дрожжей). Механизмы инициации сборки гетерохроматина. Роль белков, роль некодирующих РНК. Распространение по хромосоме (спрединг) гетерохроматинового состояния. Каскадное взаимодействие белков и модификаций гистонов при формировании гетерохроматина у *S. Cerevisiae* и у высших эукариот. Организация хроматина гетерохроматиновых районов на примере *S. cerevisiae*. Классификация гетерохроматиновых районов. Факультативный гетерохроматин - протяженные районы, содержащие гены в состоянии сайленсинга. Примеры районов факультативного гетерохроматина. Конститутивный гетерохроматин - генетически инертные, постоянно молчащие районы хромосом. Свойства конститутивного гетерохроматина. Распределение конститутивного гетерохроматина в хромосомах. Роль прицентромерного гетерохроматина в поддержании функции центромеры. Теломерный гетерохроматин и защита концов хромосом от слияния. Роль упаковки повторенной ДНК в гетерохроматиновые белки - защита от рекомбинации. Роль гетерохроматина в организации интерфазного ядра. Особенности ДНК конститутивного гетерохроматина. Повторенные последовательности, гены гетерохроматина. Современные поправки в исторически сложившиеся представления о гетерохроматине.

### **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. 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.

### **Тема 5. Короткие некодирующие РНК и регуляция экспрессии генов эукариот.**

Типы малых регуляторных РНК у эукариот. Основные активности малых регуляторных РНК. МикроРНК: взаимодействие с мишенями. Роль генов *let-4* и *let-7* у *C.elegans*. Процессинг и экспрессия микроРНК, особенности у растений и животных. Способы выявления малых интерферирующих РНК. Транскрипционный сайленсинг с участием малых РНК у *S.pombe*. Разнообразие эффектов малых регуляторных РНК в регуляции экспрессии генов.

### **Тема 6. Эпигенетические модификации ДНК и их роль в регуляции экспрессии генов.**

Метилирование ДНК: ферментативный аппарат, другие факторы. Метилирование ДНК: специфичность, особенности распределения в геноме. СРG островки и их свойства. Методы исследования метилирования ДНК. Прямое и опосредованное воздействие метилирования на транскрипцию. Связь метилирования ДНК с канцерогенезом и возможная связь со старением. Наследование паттернов метилирования ДНК.

### **Тема 7. РНК-интерференция и метилирование ДНК. Способы анализа и перспективы практического применения.**

Способы выявления малых интерферирующих РНК. Способы выявления малых интерферирующих РНК. Транскрипционный сайленсинг с участием малых РНК у *S.pombe*. Разнообразие эффектов малых регуляторных РНК в регуляции экспрессии генов. направления и перспективы практического использования РНК-интерференции. Принципы дизайна малых интерферирующих РНК и способы их наработки. Основные подходы, используемые для анализа метилирования ДНК. Методы качественного анализа метилирования ДНК.