

Документ подписан простой электронной подписью
Информация о владельце:
ФИО: Таскаев Сергей Валерьевич
Должность: Ректор
Дата подписания: 12.09.2025 09:55:57
Уникальный программный ключ:
04c19ed8bfb98f3b6cb77a486b9a8788b8322323

 МИНОБРАЗОВАНИЯ РОССИИ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Челябинский государственный университет» (ФГБОУ ВО «ЧелГУ»)	Фонд оценочных средств по дисциплине «Эпигенетика» по направлению подготовки 06.04.01 «Биология» ФГБОУ ВО «ЧелГУ»	стр. 1
---	---	--------

**Фонд оценочных средств
для промежуточной аттестации
по дисциплине (модулю)**

Эпигенетика

**Направление подготовки (специальность)
06.04.01 Биология**

**Направленность (профиль)
Генетика**

**Присваиваемая квалификация
Магистр**

**Форма обучения
очная**

Год (ы) набора: 2025

Челябинск, 2025 г.

1. ПАСПОРТ ФОНДА ОЦЕНОЧНЫХ СРЕДСТВ

Направление подготовки: **06.04.01 Биология**

Направленность (профили): Генетика

Дисциплина: **Эпигенетика**

Семестры изучения: 3

Форма промежуточной аттестации: зачет

2. ПЕРЕЧЕНЬ ФОРМИРУЕМЫХ КОМПЕТЕНЦИЙ

2.1. Компетенции, закреплённые за дисциплиной

Изучение дисциплины «Эпигенетика» направлено на формирование следующих компетенций:

Коды компетенции (по ФГОС)	Содержание компетенций согласно ФГОС	Коды и содержание индикаторов	Перечень планируемых результатов обучения по дисциплине
1	2	3	4
УК-1	Способен осуществлять критический анализ проблемных ситуаций на основе системного подхода, выработать стратегию действий	УК-1.1 Критически анализирует проблемную ситуацию с целью выработки стратегии действий, аргументировано формулирует собственные суждения и оценки	<p>Знать: Для достижения УК-1.1 знать: существующие информационные ресурсы.</p> <p>Уметь: Для достижения УК-1.1 уметь: формулировать информационный запрос в поисковых базах данных, составлять библиографические запросы</p> <p>Для достижения УК-1.2 уметь систематизировать и обобщать информацию; обрабатывать достаточные объемы информации, критично относиться к полученным источникам информации, анализировать и выделять наиболее значимые проблемы, аргументировать свои позиции, строить логически обоснованные выводы, вести диалог с оппонентами в рамках дебатов</p> <p>Владеть:</p>

		УК-1.2 Использует критический анализ, систематизацию и обобщение информации для решения проблемной ситуации	Для достижения УК-1.1 владеть: навыками работы в электронных базах данных Для достижения УК-1.2 владеть: навыками поиска и обработки специализированной литературы
ПК-2	Способен использовать в научной и производственно-технологической деятельности знания фундаментальных и прикладных разделов генетических дисциплин	<p>ПК-2.1 Имеет представление об основных методах генетики и молекулярной биологии</p> <p>ПК-2.2 Рассматривает принципы устройства и работы современных лабораторий</p> <p>ПК-2.4 Использует принципы методов лабораторной диагностики</p> <p>ПК-2.5 Участвует в работе с лабораторным оборудованием (полуавтоматическим и автоматическим) и с биологическим материалом</p>	<p>Знать: Для достижения ПК-2.1 знать: основные методы оценки эпигенетических модификаций. Для достижения ПК-2.2 знать: принципы устройства и работы современных молекулярно-генетических лабораторий</p> <p>Уметь: Для достижения ПК-2.4 уметь: создавать рабочие протоколы для оценки статуса метилирования ДНК, обрабатывать полученные данные.</p> <p>Владеть: Для достижения ПК-2.4 владеть: владеть методами конструирования праймеров для оценки статуса метилирования CpG островков. Для достижения ПК-2.5 владеть: навыками</p>

			работы на генетических анализаторах
--	--	--	-------------------------------------

3. СОДЕРЖАНИЕ ОЦЕНОЧНЫХ СРЕДСТВ ПО ДИСЦИПЛИНЕ

3.1 Виды оценочных средств

№ п/п	Код компетенции/планируемые результаты обучения	Контролируемые темы/разделы	Наименование оценочного средства для текущего контроля	Наименование оценочного средства на промежуточной аттестации № задания
1	<p>УК-1</p> <p>Знать: Для достижения УК-1.1 знать: существующие информационные ресурсы.</p> <p>Уметь: Для достижения УК-1.1 уметь: формулировать информационный запрос в поисковых базах данных, составлять библиографические запросы</p> <p>Для достижения УК-1.2 уметь систематизировать и обобщать информацию; обрабатывать достаточные объемы информации, критично относиться к полученным источникам информации, анализировать и выделять наиболее значимые проблемы, аргументировать свои позиции, строить логически обоснованные выводы, вести диалог с оппонентами в рамках дебатов</p> <p>Владеть: Для достижения УК-1.1 владеть: навыками работы в электронных базах данных</p> <p>Для достижения УК-1.2 владеть: навыками поиска и обработки</p>	<p>1. Генетические и эпигенетические механизмы предимплантационного развития</p> <p>2. Генетические и эпигенетические механизмы постимплантационного развития</p> <p>3. Компенсация дозы генов у разных видов</p> <p>4. Трансплантация ядер и репрограммирование генома</p> <p>5. Эпигенетика и болезни человека</p> <p>6. Эпигенетические детерминанты при раковых заболеваниях</p> <p>7. Стволовые клетки</p> <p>8. Прионы, «белковая наследственность» и эпигенетика</p> <p>9. Современные технологии секвенирования ДНК в эпигенетике</p> <p>10. Эпигенетика растений</p>	Контрольные работы, устный опрос, реферат.	Вопросы к зачету №1-21

	специализированной литературы			
2	<p>ПК-2 Знать: Для достижения ПК-2.1 знать основные методы оценки эпигенетических модификаций. Для достижения ПК-2.2 знать: принципы устройства и работы современных молекулярно-генетических лабораторий</p> <p>Уметь: Для достижения ПК-2.4 уметь: создавать рабочие протоколы для оценки статуса метилирования ДНК, обрабатывать полученные данные.</p> <p>Владеть: Для достижения ПК-2.4 владеть: владеть методами конструирования праймеров для оценки статуса метилирования CpG островков. Для достижения ПК-2.5 владеть: навыками работы на генетических анализаторах</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Генетические и эпигенетические механизмы предимплантационного развития 2. Генетические и эпигенетические механизмы постимплантационного развития 3. Компенсация дозы генов у разных видов 4. Трансплантация ядер и репрограммирование генома 5. Эпигенетика и болезни человека 6. Эпигенетические детерминанты при раковых заболеваниях 7. Стволовые клетки 8. Прионы, «белковая наследственность» и эпигенетика 9. Современные технологии секвенирования ДНК в эпигенетике 10. Эпигенетика растений 	Контрольные работы, устный опрос, реферат.	Вопросы к зачету №1-21

Примечание: типовые задания, критерии и показатели оценивания в рамках текущего контроля представлены в рабочей программе дисциплины (модуля). Полные комплекты оценочных средств и контрольно-измерительных материалов хранятся на кафедре.

3.2 Содержание оценочных средств

Оценочные средства промежуточной аттестации представлены перечнем вопросов для зачета.

Теоретические вопросы к зачету для промежуточной аттестации

1. Механизмы эпигенетической регуляции.

Ответ

Молекулярная основа эпигенетики — модификация (изменение) активности генов, не затрагивающая базовую структуру ДНК. Основные эпигенетические механизмы регуляции активности генов, известные в настоящее время, — модификации ДНК (метилирование), модификации гистонов, некодирующая РНК, ремоделирование хроматина.

Особенностью эпигенетических изменений является то, что они сохраняются при клеточном делении. Известно, что большинство эпигенетических изменений проявляется только в пределах жизни одного организма. В то же время, если изменение в ДНК произошло в сперматозоиде или яйцеклетке, то некоторые эпигенетические проявления могут передаваться от одного поколения к другому. Это свидетельствует о возможности наследования приобретенных признаков, что до последнего времени считалось абсолютно невозможным.

К специфическим эпигенетическим процессам относятся такие явления, как геномный импринтинг, инактивация X-хромосомы, эффект положения, материнские эффекты, репрограммирование, трансфекция, молчание генов, карциногенез, модификации гистонов, гетерохроматинизация, партеногенез, старение, клонирование и др.

2. Модификации гистонов. Ацетилирование и деацетилирование, фосфорилирование гистонов. Роль в эпигенетической регуляции.

Ответ

Чтобы обеспечить запуск процессов в хроматине только в определенное время и в определенном месте, для управления процессами, а также для их временной и пространственной координации в хроматине должны быть эпигенетические метки. Они необходимы также для «запоминания» текущего состояния хроматина и передачи этого состояния в следующее клеточное поколение. Роль таких эпигенетических меток выполняют посттрансляционные ковалентные модификации гистонов (HPTMs, histone posttranslational modifications) и метилирование ДНК.

Ацетилирование гистонов связана преимущественно с активацией транскрипции и является очень мобильной, что обеспечивают многочисленные гистон-ацетилтрансферазы (HAT - Histone acetyltransferases) и гистон-деацетилазы (HDAC Histone deacetylases).

Ацетилтрансферазы гистонов HAT рекрутируются активаторами, которые связываются с активирующими нуклеотидными последовательностями UAS (upstream activating sequence). Фермент HAT катализирует ацетилирование локальных гистонов, которые вносят вклад в активацию транскрипции.

Деацетилазы гистонов (HDAC) рекрутируются репрессорами транскрипции, которые связываются с репрессирующими нуклеотидными последовательностями URS (upstream repressing sequence). Фермент HDAC деацетилирует локальные гистоны, что вносит вклад в репрессию транскрипции.

3. Модификации гистонов. Метилирование и деметилирование лизинов. Роль в эпигенетической регуляции.

Ответ

Метилирование как ковалентная модификация гистонов является более сложной, чем любая другая, поскольку оно может происходить как по лизинам, так и по аргининам. Кроме того, в отличие от любой другой модификации, последствия метилирования могут быть как позитивными, так и негативными по отношению к транскрипционной экспрессии в зависимости от положения остатка в гистоне. Еще один

уровень сложности связан с тем фактом, что по каждому остатку могут быть множественные метилированные состояния. Лизины могут быть моно- (me1), ди- (me2) или три- (me3) метилированными, тогда как аргинины могут быть моно- (me1) или ди- (me2) метилированными. Присоединение метильных групп осуществляет группа ферментов, называемых гистон-метилтрансферазы (HMTs), а их удаление — гистон-деметилазы (HDMs). Донором метильной группы выступает S-аденозин-L-метионин. Данное соединение является универсальным и для ДНК-, и для белок специфичных метилтрансфераз.

4. Варианты гистонов. Роль в эпигенетической регуляции. RC- и RI-сборка хроматина.

Ответ

Каждый тип гистонов (кроме H4) не является однородным, а представляет собой группу, состоящую из канонических (коровых) гистонов и гистоновых вариантов.

Вариантные (замещающие) гистоны могут заменять канонические гистоны в составе нуклеосом. Вариантные формы гистонов - это белки, структура которых в основном совпадает со структурой гистона, но свойства несколько изменены из-за того, что по некоторым функциональным доменам происходят аминокислотные замены.

Экспрессия генов основных гистонов происходит только в S-фазу, чтобы обеспечить упаковку вновь синтезированной ДНК. Но ограничение синтеза гистонов может грозить нарушением целостности хромосом, например, при репарации поврежденной ДНК. Поэтому многие организмы имеют альтернативные копии гистоновых генов, которые кодируют варианты гистонов и экспрессируются на низком уровне в течение всего клеточного цикла.

Гены всех канонических гистонов лишены интронов, собраны в единый тандемно повторенный кластер, их РНК не полиаденилируется, а транскрипция тесно привязана ко времени репликации ДНК. Гены же гистоновых вариантов, напротив, обычно уникальны, разбросаны по всему геному, зачастую содержат интроны, транскрибируются постоянно, а их РНК полиаденилируется.

Роль гистоновых вариантов состоит в том, чтобы, сохраняя нуклеосомную укладку, увеличивать или уменьшать ее устойчивость, создавать особый контекст в каждом конкретном участке хроматина и, тем самым, управлять процессами реализации, защиты или передачи генетической информации.

5. РНК-интерференция. Комплекс RISC. Комплекс RITS.

Ответ

РНК-интерференция — биологический механизм управления активностью генов посредством коротких двухцепочечных РНК и специальных белковых комплексов, приводящий к селективной деградации определенных мРНК или ингибированию трансляции многих мРНК в клетке.

Механизм РНК-интерференции состоит в том, что присутствующая в клетке двухцепочечная РНК, которая часто представляет собой чужеродный геном РНК-вирусов, разрезается на короткие фрагменты ферментом Dicer. Одна из двух цепей РНК-фрагмента включается в белковый комплекс RISC (RNA-induced silencing complex) и взаимодействует с комплементарной вирусной мРНК, которая затем расщепляется RISC комплексом. В результате синтез белка, кодируемого данной мРНК, прекращается. Наряду с ответом на чужеродную РНК, клетки синтезируют собственные короткие интерферирующие РНК (short interfering RNA — siRNA) из так называемой микроРНК (miRNA). МикроРНК процессируются аналогично двухцепочечным РНК вирусом и

подавляют синтез клеточных белков за счет деградации мРНК либо путем создания препятствий на мРНК для работы белок-синтезирующей молекулярной машины (рибосомы). Таким образом, микроРНК являются частью клеточной системы управления активностью генов.

6. Метилирование ДНК у млекопитающих. Происхождение паттернов метилирования ДНК, Динамические изменения в паттернах метилирования ДНК в ходе развития.

Ответ

Метилирование представляет собой временную химическую модификацию нуклеотидной последовательности без нарушения кодирующей способности ДНК. Особую роль метилирование ДНК играет в развитии позвоночных. Метилирование является наследуемой, обратимой химической модификацией, которая осуществляется с участием ферментов ДНК – метилтрансфераз, транспортирующих метильные СН₃ – группы с S – аденозилметионина (SAM) на специфические сайты ДНК.

Метилирование цитозина в ДНК эукариот является ключевым фактором их развития. Оно обладает высокой специфичностью и реализуется посредством цитозиновых метилтрансфераз.

Метилирование ДНК влияет на функциональную активность генов и на конформацию хроматина. Метилирование ДНК вовлечено во множество процессов, происходящих в клетке. Оно влияет на конформацию хроматина, клеточную дифференцировку, репликацию ДНК и на регуляцию экспрессии тканеспецифичных генов. Также, процесс метилирования участвует в репарации ДНК и в поддержании геномной стабильности.

7. Островки CpG. Регуляция экспрессии генов метилированием ДНК. Метилирование ДНК и мутации.

Ответ

Сайтами метилирования ДНК в геноме человека являются, преимущественно, CpG – динуклеотиды. За счет того, что 5-метилцитозин склонен к реакции деаминирования с образованием тимина, цитозин характеризуется высокой частотой мутирования в CpG – контексте (CG>TG), а наиболее распространенный однонуклеотидный полиморфизм в геноме человека – это замена цитозина на тимин (C>T). В геноме человека 5-метилцитозин составляет около 1% всех нуклеотидов в ДНК, а в геномах млекопитающих, в том числе у человека, 70 – 80% молекул цитозина в составе CpG динуклеотидов представлены 5 – метилцитозином.

Метилирование цитозина в составе CpG динуклеотидов в промоторных участках генов в большинстве случаев подавляет экспрессию. Наиболее подробно механизмы репрессии генов, обусловленные метилированием, изучены в отношении такого феномена, как геномный импринтинг - одного из вариантов эпигенетической наследственности, при котором специфический характер дифференциальной активности генов определяется полом организма, от которого эти гены унаследованы

8. Комплексы Polycomb и Trithorax.

Ответ

Все клетки в организме должны обладать способностью «помнить», клетками какого типа они должны быть. Для этого процесса, называемого «клеточная память», или «транскрипционная память», необходимы механизмы двух основных классов. Первый класс, функционирует таким образом, чтобы поддерживать состояние «ВЫКЛЮЧЕНО»

у тех генов, которые, будучи включены, определяли бы неправильный клеточный тип. Белки группы Polycomb (PcG — Polycomb-Group) играют, в качестве своей основной функции, эту репрессивную роль в клеточной памяти. Ко второму классу относятся те механизмы, которые требуются для поддержания ключевых генов в состоянии «ВКЛЮЧЕНО». Любой клеточный тип требует экспрессии главных регуляторных белков, которые управляют специфическими функциями, необходимыми для данного клеточного типа. Гены, кодирующие эти главные регуляторные белки, должны поддерживаться в состоянии «ВКЛЮЧЕНО» на протяжении всей жизни организма, чтобы поддерживать соответствующие клеточные типы в этом организме.

Белки, участвующие в поддержании состояния «ВКЛЮЧЕНО», называются белками группы trithorax (trxG — trithorax-Group) в честь гена trithorax, члена-основателя этой группы регуляторных белков. Роли, которые эти белки играют в эпигенетических механизмах, поддерживающих состояние «ВКЛЮЧЕНО», оказываются на данный момент более сложными, чем роли белков PcG в репрессии.

9. Эпигенетическая регуляция зародышевой линии.

Ответ

Продукты генов с материнским эффектом, как правило, являются ДНК-связывающими белками, которые в качестве факторов транскрипции активируют или блокируют экспрессию генов зародыша, в том числе генов сегментации.

Когда сегменты достаточно оформились, в дело вступают гомеозисные гены (НОХ). Это большой класс генов, которые считаются ключевыми в развитии и обеспечивают качественную спецификацию сегментов, т.е. определяют, какой конкретно сегмент - головы, груди или брюшка - и с какими структурами должен быть сформирован. Нох-гены располагаются в геноме строго в том же порядке, что и их сегменты в теле — от головы до кончика брюшка. Сегмент-специфичный профиль активности генов НОХ поддерживается на протяжении всего развития мухи, спустя долгое время после того как исчезли регуляторы ранней транскрипции.

Гены Нох определяют идентичность сегментов на всех этапах развития, и потеря функции или эктопическая экспрессия (экспрессия гена в органах и тканях, которым она не свойственна в норме) могут изменить сегментарную идентичность. В поддержании правильной экспрессии генов Нох белки PcG и TrxG добавляют эпигенетическую память к регуляции генов-мишеней.

10. Эпигенетические события при оплодотворении.

Ответ

Во время развития и дифференцировки клетки соматических линий приобретают специфическое и специализированное ДНК метилирование и модифицирование гистонов. Эпигенетические метки в ооцитах и спермиях также специализированы, но они репрограммируются при оплодотворении таким образом, что геном эмбриона приобретает новую функцию, а именно становится тотипотентным. Известен ряд характеристик эпигенетического рисунка гамет и генетического репрограммирования после оплодотворения. Геномы и спермиев, и ооцитов имеют высокий уровень метилирования ДНК. Как пример особого класса последовательностей можно привести семейство ретротранспозонов, внутрицистерные А частицы (intracisternal A particles, IAP), число копий которых в мышинном геноме составляет около 1000 и которые имеют высокий уровень метилирования и в ооцитах, и в спермиях. Однако имеются определенные последовательности, особенно дифференциально метилированные районы (differentially methylated regions, DMR) в импринтных генах,

которые являются метилированными только в ооцитах или спермиях.

Геном ооцитов имеет высокий уровень модификаций гистонов, как активных (например, H3K9 ацетилирование, H3K4 метилирование), так и репрессивных (H3K9, H3K27 метилирование). Перед оплодотворением геном ооцита транскрипционно неактивен. Однако в ооците содержатся транскрипты и белки, необходимые для первых нескольких делений дробления, в том числе те, которые имеют важное значение для репрограммирования. Геном спермия высоко специализирован, поскольку большинство гистонов во время сперматогенеза заменилось на протамины, способствующие, по-видимому, упаковке ДНК в компактную головку спермия.

11. Эпигенетические события при дроблении.

Ответ

Дальнейшее репрограммирование, в частности ДНК метилирование по всему геному, продолжается от двух-клеточной стадии через стадию дробления преимплантационного развития до достижения эмбриональной стадии бластоцисты. Точная динамика модификаций гистонов у мышей пока не описана, однако метилирование ДНК постепенно уменьшается с каждым клеточным делением до стадии 16-клеточной морулы. Причина заключается в том, что Dnmt1, метилтрансфераза, которая полуконсервативно поддерживает метилирование CpG динуклеотидов во время репликации ДНК, исключается из ядра. Следовательно, при каждом делении теряется 50% всей геномной метилированной ДНК. Единственным, хорошо документированным исключением из этого являются DMR в импринтных генах. Не ясно, поддерживается ли их метилирование в этот период неизвестной Dnmt или за счет небольшого количества Dnmt1, способной попадать в ядро и специфически узнавать DMR. Примечательно, что на 8-клеточной стадии Dnmt1 белок, по-видимому, появляется в ядре на один клеточный цикл. Если этот Dnmt1 белок удалить (с помощью генетического элиминирования в ооците, который обеспечивает большую часть, если не целиком, этого белка, деления дробления), метилирование DMR, действительно, уменьшается на 50%, что согласуется с представлением о его необходимости для поддержания метилирования в течение только одного цикла репликации.

12. Детерминация трофэктодермы, зародышевой эктодермы и внезародышевой энтодермы.

Ответ

На стадии 8-16 клеток наружные клетки морулы уплотняются и становятся эпителиальными. Это явление называют компактизацией и оно является первым внешним признаком дифференцировки эмбрионов млекопитающих. В течение последующих 2-3 делений в моруле происходит кавитация (например, образуется полость) и бластоциста становится различимой по своей внутренней массе (ICM) и наружной трофэктодерме (TE). Клетки ICM формируют все линии эмбриона и плода, в то время как TE клетки дают начало большинству (но не всем) линиям плаценты (экстраэмбриональные линии). Вскоре после этой стадии на поверхности ICM образуется еще один слой эпителиальных клеток, которые являются примитивной энтодермой, клетки которой тоже вносят вклад в развитие плаценты и желточного мешка, но не эмбриона. Известно несколько генетических детерминант распределения этих ранних событий: Oct4, Nanog и Sox2 важны для поддержания клеток ICM, в то время как Cdx2 необходим для детерминации или поддержания TE клеток. В какой степени материнский белок (присутствующий в ооците) или эпигенетическая регуляция этих генов могут вносить вклад в решение судьбы этих ранних клеток, пока не известно.

13. Механизмы постимплантационного развития.

Ответ

Паттерны метилирования ДНК имеют постоянство при исследовании разных типов соматических клеток, хотя локальные изменения в специфических последовательностях ДНК очевидны. Например островки CpG на одной X-хромосоме в большем числе становятся de novo метилированными в ходе эмбрионального процесса инактивации X-хромосомы у самок плацентарных млекопитающих. Этот процесс имеет существенное значение для надежного сайленсинга генов на инактивированной хромосоме, потому, что дефектные по метилированию ДНК мыши или клетки обнаруживают састую транскрипционную реактивацию генов, сцепленных с X-хромосомой. В транскрипционную активацию некоторых генов во время дифференцировки также вовлечена запрограммированная утрата метилирования ДНК. На примере, ген interleukin-2 утрачивает метилирование CpG в своем промотерном районе по мере того, как этот ген становится экспрессируемым в ходе дифференцировки Т-клеток.

14. Гипотеза главной программы развития.

Ответ

Генетическая информация, закодированная в геноме индивидуума, закладывается в момент оплодотворения и не изменяется при развитии, за исключением мутаций и направленных изменений. Яйциклетка или ооцит вносит три типа наследственной информации в развивающийся эмбрион. Кроме того, поскольку она является основой развивающегося эмбриона, определенные ранние этапы развития контролируются материнской наследственностью через материнские РНК и белки. Эпигенетическая информация, содержащаяся в ооците, которая оказывает влияние на регуляцию генома развития. Программа эпигенетических модификаций зависит от генетической детерминации закладки и развития половых клеток в ранних постимплантационных зародышах.

15. Компенсация дозы генов у млекопитающих.

Ответ

Эпигенетические механизмы, позволяющие уравнивать уровень экспрессии сцепленных с полом генов у самцов и самок тех видов, в которых определение пола происходит с помощью половых хромосом. Так, например, у самцов млекопитающих гены X-хромосомы, не считая псевдоаутосомных областей, присутствуют в одной копии, а у самок — в двух. Поскольку такая разница могла бы привести к серьезным аномалиям, существуют механизмы дозовой компенсации генов, не связанных непосредственно с определением пола. У млекопитающих это осуществляется с помощью инактивации одной X-хромосомы в клетках самок, таким образом, что в каждой соматической клетке особи любого пола на диплоидный набор хромосом приходится только одна активная X-хромосома.

16. Метилирование ДНК при раковых заболеваниях. Эпигенетическая терапия раковых заболеваний.

Ответ

Изменение чувствительности к метилированию характерно и для клеток разных опухолей, когда в условиях гиперметилирования на определенной стадии развития опухоли часть генов одинаково метилируются во многих опухолях (например, гены опухолевой супрессии), а по другим генам имеется некая специализация

чувствительности к метилированию CpG островков в зависимости от вида опухоли. Более того, условия гипометилиации ДНК могут стать индуктором не только опухолевой трансформации, но и клеточной трансдифференцировки. Было показано, что на фоне блокады метилирования ДНК *zibularine* происходила морфологическая трансформация C2C12 миобластов в гладкомышечные клетки с ингибированием митотической активности. Можно предположить, что трансформация (трансдифференцировка) клетки на фоне тотального гипометилирования ДНК является одним из существенных этапов (фаз, путей, направлений) регенераторных процессов, происходящих в организме в процессе онтогенеза в норме и при действии каких-либо повреждающих факторов.

В отношении связи опухолевых процессов с метилированием ДНК в клетках следует отметить следующие основополагающие моменты. Прежде всего следует подчеркнуть, что туморогенез является мультистадийным процессом, где принимают участие как генетические, так и эпигенетические изменения, которые и индуцируют прогрессивную трансформацию нормальных клеток с приобретением инвазивных свойств. Признано считать правильным утверждение о ведущей роли в опухолевой трансформации клеток тотального гипометилирования ДНК с последующей активацией генов, дерепрессией повторяющихся элементов и нестабильностью хромосом. Показано, что дерепрессии подвергаются целый ряд онкогенов (например, *c-myc*, *h-ras*), генов опухолевых антигенов (*mage*, *sage*, *cage*), функция которых еще не достаточно ясна, гены ретровирусного генома. Крайний интерес представляют данные о том, что на фоне гипометилирования регистрируется гиперметилирование отдельных генов, роль которых в генезе опухолевого роста трудно переоценить. Прежде всего это касается генов онкосупрессоров, отдельных генов, регулирующих клеточный цикл (например, *ink4A*), генов апоптоза. Локальное гиперметилирование распространяется на относительно небольшую часть (20%) динуклеотидов CpG, образующих соответствующие островки.

17. Эпигенетические изменения при трансплантации ядер и репрограммировании генома. Репродуктивное и терапевтическое клонирование.

Ответ

Одним из наиболее важных открытий в эмбриологии млекопитающих в 1980 -е годы было развитие методов получения плюрипотентных эмбриональных стволовых клеток (ES) из ICM. ES-клетки, эксплантированные из мышинных бластоцист в культуры, могут поддерживаться длительное время, а затем снова вводиться с помощью микроинъекций в бластоцисты. Они колонизируют все эмбриональные линии, формируя таким образом химеры. Наиболее удивительным оказалось то, что потомки ES клеток могут колонизировать линию половых клеток и давать нормальное потомство, которое целиком происходит из генотипа ES-клеток. Это, а также возможность генетической манипуляции с геномом ES-клеток с помощью гомологичной рекомбинации (что приводит к генному нокауту) произвело революцию в генетике мыши и сделало мышью генетической моделью организма.

ES-клетки имеют сходные свойства с клетками ICM эпибласта, однако имеются и существенные различия, что указывает на то, что они являются "синтетическим" клеточным типом, который, вероятно, не существует в нормальном эмбрионе (по-видимому, это относится и к другим плюрипотентным клеткам). Например, для самообновления мышинных ES-клеток требуется *Lif/gp130/Stat3* сигналинг, однако эмбрионы с мутацией этого сигнального пути развивают нормальную ICM. Вероятно, при получении и поддержании ES из ICM происходят эпигенетические изменения, которые, возможно, являются необходимыми. ICM клетки, растущие в культуре,

довольно быстро теряют экспрессию Oct4 и только единственный штамм мышей, 129Sv, из которого относительно легко получить ES-клетки, сохраняет экспрессию Oct4 при культивировании. Сообщалось также об эпигенетических изменениях в импринтных генах в ES-клетках мыши и макаки; в мышинных клетках это может приводить к нарушению развития клеток в химерах.

18. Эпигенетика и болезни человека.

Ответ

В зрелом организме определенный уровень процесса метилиции ДНК в клетках базируется на определенном уровне баланса процессов метилиции и деметилиции. Тотальное гипометилирование генома, по-видимому, является характерной чертой процесса старения организма. В стареющих нормальных клетках, как и в опухолевых клетках, CpG островки в промоторных участках некоторых генов гиперметилированы. Наступление старения и истощение пролиферативного потенциала мезенхимальных стволовых клеток человека в процессе культивирования связывают с возрастанием метилирования гена p16INK4A.

В целом, феномен тотального гипометилирования ДНК с явлениями гиперметилирования отдельных генов в процессе старения организма, обуславливая возможность хромосомной нестабильности и реарранжировки, уже сам по себе становится причиной повышения риска развития в процессе старения таких патологий, как нейродегенеративные заболевания, атеросклероз и рак.

Ряд авторов разделяют патологии человека, связанные с нарушениями процесса метилирования, на три класса: 1) дефекты импринтинга; 2) дефекты уровня метилирования ДНК и/или интерпретации; 3) метилиция и рак. К первым относят такие патологии, как синдром Angelman, синдромы Prader–Willi и Beckwith–Wiedemann; ко вторым – синдромы ICF и Rett, синдромы Fragiler X, ATR-X и Facioscapulohumeral dystrophy.

19. Эпигенетика растений.

Ответ

Формирование новых органов у растений происходит на протяжении всей жизни, их развитие в гораздо большей степени, чем у животных, находится под влиянием факторов внешней среды. В связи с этим наличие регуляторных состояний, позволяющих —подстраиваться под действие внешних факторов и способных стабильно наследоваться в клеточных делениях, представляется для растений крайне важным.

Регуляция экспрессии генов, определяющих выбор программы развития, происходит у растений в основном за счет модификаций гистонов, обеспечивающих стабильные, но в то же время легко обратимые изменения в работе генов. Значение метилирования ДНК для развития растений прежде всего определяется его -защитной функцией, подавляющей активность транспозонов и таким образом обеспечивающей стабильность генома. Кроме того, изменение степени метилирования ДНК вносит вклад в дифференциальную экспрессию генов и может определять ткане- или органоспецифичность активности генов, регулирующих развитие растений. С изменением степени метилирования ДНК, приводящим к изменению активности генов- регуляторов развития, связаны такие глобальные перестройки в ходе развития как регенерация и соматический эмбриогенез. Наконец, именно с эпигенетическими механизмами, по-видимому, связаны многочисленные примеры флуктуационной изменчивости у растений, такие как флуктуирующая асимметрия листовых пластинок, случайное варьирование структуры цветка или неполная пенетрантность признаков,

отражающих способность растения к регенерации.

20. Прионы, «белковая наследственность» и эпигенетика

Ответ

Прионы составляют отдельный класс инфекционных агентов; они имеют белковую основу и не содержат генома, состоящего из нуклеиновых кислот. Большинство прионов являются патогенами, но по сравнению с другими классами патогенов они уникальны тем, что распространяются внутри и между хозяевами без переноса или репликации собственных ДНК или РНК. Прионы, как правило, — это повторно свернутые и агрегированные белки, которые распространяются, внедряясь в организм-хозяина и стимулируя в нем рефолдинг соответствующей нормальной формы белка. Прионный агрегат растет, а затем фрагментируется, чтобы сгенерировать больше прионных агрегатов. Прионам не нужно переносить свой генетический код, но организм-хозяин должен создать нормальный белок, из которого состоят патогенные прионы. Прионы млекопитающих — это упорядоченные скопления нескольких молекул PrP, плотно упакованных и часто фибриллярных или нитевидных. Молекулы PrP (мономер) в прионах по сравнению с нормальными свободными молекулами PrP пересвернуты практически полностью. Когда правильные молекулы PrP включаются в растущие прионные агрегаты, эти агрегаты вызывают их рефолдинг, причем прионы действуют как штамм-специфические шаблоны или затравки, которые каким-то образом придают свои собственные аберрантные формы каждой входящей молекуле, контролируя стабильную репликацию своего штамма.

21. Современные технологии секвенирования ДНК в эпигенетике.

Ответ

Бисульфитное секвенирование включает химическое превращение неметилированных остатков цитозина, поэтому далее их удаётся выявить с помощью обычного секвенирования. При обработке бисульфитом натрия и щёлочью неметилированный цитозин превращается в урацил, а метилированный цитозин остаётся интактным. Дальнейшая амплификация и секвенирование ДНК, не обработанной бисульфитом натрия, и ДНК, подвергшейся обработке, позволяет идентифицировать сайты метилирования. Подобно классическим методам, основанным на применении чувствительных к метилированию рестриктаз, бисульфитное секвенирование сначала применяли для изучения метилирования в пределах отдельных локусов, однако появление методов полногеномного секвенирования позволило использовать его для анализа метилирования на уровне целого генома. Однако в отличие от методов, основанных на применении рестриктаз, бисульфитное секвенирование даёт возможность выявить сайт метилирования с точностью до одного нуклеотида. К числу ограничений бисульфитного метода можно отнести неполное превращение метилированного цитозина в урацил, которое приводит к появлению ложноположительных результатов. Кроме того, при бисульфитном секвенировании может происходить разрушение ДНК, и протокол метода включает стадию удаления бисульфита натрия.

Чувствительность ДНК-полимеразы, используемой при одномолекулярном секвенировании в реальном времени, делает возможным непосредственно выявлять эпигенетические метки, такие как метильные группы, по мере перемещения полимеразы по секвенируемой молекуле ДНК.

Нанопоровое секвенирование основано на выявлении изменений силы электрического тока при встрече с модифицированными нуклеотидами (например, метилированными). ДНК-полимераза обеспечивает погрузку одноцепочечной ДНК в

пору миниатюрной камеры, заполненной раствором электролита, в которой из-за приложенного напряжения возникает электрический ток. Прохождение определённых нуклеотидов через пору уменьшает её сечение, доступное для ионов электролита, что приводит к уменьшению силы тока. Фиксируя такие изменения силы тока, можно выявить CpG-островки в ДНК, пропускаемой через пору. С помощью нанопорового секвенирования можно даже различить гидроксиметилирование и метилирование.

4. ПОРЯДОК ПРОВЕДЕНИЯ И КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ АТТЕСТАЦИИ

4.1. Порядок проведения промежуточной аттестации

В рамках **текущего контроля** в течение семестра для оценки знаний, умений, навыков, получаемых в ходе изучения дисциплины, учитываются ответы на устные опросы, написание контрольной работы, рефераты.

Критерием успешности освоения учебного материала **по окончании учебного семестра** (промежуточная аттестация) является экспертная оценка преподавателя, учитывающая: текущую успеваемость в течение семестра (контрольная работа, реферат, устный опрос). Кроме того, экспертная оценка преподавателя может основываться на регулярности посещения обязательных учебных занятий, успешности выполнения установленных на данный семестр объёмов рабочей программы.

Промежуточная аттестация проводится в форме зачета по билетам. Билет содержит два теоретических вопроса.

4.2. Критерии оценивания промежуточной аттестации по видам оценочных средств

4.2.1. Критерии оценивания теоретического вопроса

Зачтено

Студент глубоко и полно владеет содержанием учебного материала и понятийным аппаратом; умеет связывать теорию с практикой, иллюстрировать примерами, фактами, данными научных исследований; осуществляет межпредметные связи, предложения. Делает выводы; логично, четко. Ясно и кратко излагает ответы на поставленные вопросы; умеет обосновывать свои суждения и профессионально-личностную позицию по излагаемому вопросу. Ответ носит самостоятельный характер. Допущенные ошибки исправляются студентом после дополнительных вопросов экзаменатора.

Не зачтено

Студент обнаруживает знание и понимание основных положений учебного материала, но излагает его неполно, непоследовательно, допускает неточности и существенные ошибки в определении понятий, формулировке положений, не привлекает для аргументации ответа основные положения исследовательских, концептуальных и нормативных документов, не умеет обосновать свои суждения; наблюдается нарушение логики изложения. Ответ отличается низким уровнем самостоятельности, не содержит собственной профессионально-личностной позиции.

Или, студент имеет разрозненные, бессистемные знания: не умеет выделять главное и второстепенное; допускает ошибки в определении понятий, формулировке теоретических положений, искажающие их смысл; не ориентируется в нормативно-концептуальных, программно-методических, исследовательских материалах, беспорядочно и неуверенно излагает материал; не умеет соединять теоретические положения с педагогическими

ческой практикой; не умеет применять знания для обоснования и объяснения фактов, не устанавливает межпредметные связи.

4.3. Результаты промежуточной аттестации и уровни сформированности компетенций

При подведении итогов учитываются результаты текущей аттестации.

Особенности проведения процедуры оценивания результатов обучения инвалидов и лиц с ограниченными возможностями здоровья обозначены в рабочей программе дисциплины (модуля).

«1 уровень» - ознакомление (иметь общее представление, узнавать);

«2 уровень» - понимание учебного материала, излагаемого в учебнике, методической разработке или преподавателем;

«3 уровень» - умение логично, последовательно, достаточно полно и точно излагать изученный материал;

«4 уровень» - творчески использовать полученные знания.

Для удовлетворительной (положительной) оценки знаний требуется минимум 3-й уровень усвоения учебного материала.

Требования (критериальные показатели) к уровню освоения дисциплины

Результат зачета	Требования к знаниям
Зачтено	Студент глубоко и полно владеет содержанием учебного материала и понятийным аппаратом; умеет связывать теорию с практикой, иллюстрировать примерами, фактами, данными научных исследований; осуществляет межпредметные связи, предложения. Делает выводы; логично, четко. Ясно и кратко излагает ответы на поставленные вопросы; умеет обосновывать свои суждения и профессионально-личностную позицию по излагаемому вопросу. Ответ носит самостоятельный характер. Допущенные ошибки исправляются студентом после дополнительных вопросов экзаменатора.
Не зачтено	Студент обнаруживает знание и понимание основных положений учебного материала, но излагает его неполно, непоследовательно, допускает неточности и существенные ошибки в определении понятий, формулировке положений, не привлекает для аргументации ответа основные положения исследовательских, концептуальных и нормативных документов, не умеет обосновать свои суждения; наблюдается нарушение логики изложения. Ответ отличается низким уровнем самостоятельности, не содержит собственной профессионально-личностной позиции. Или, студент имеет разрозненные, бессистемные знания: не умеет выделять главное и второстепенное; допускает ошибки в определении понятий, формулировке

	<p>теоретических положений, искажающие их смысл; не ориентируется в нормативно-концептуальных, программно-методических, исследовательских материалах, беспорядочно и неуверенно излагает материал; не умеет соединять теоретические положения с педагогической практикой; не умеет применять знания для обоснования и объяснения фактов, не устанавливает межпредметные связи.</p>
--	--

06.04.01 Биология, ОПОП Генетика, ФОС РПД Эпигенетика, год набора 2025, форма обучения очная

Проректор по учебной работе утверждено 24.02.2025 А.А. Саламатов

Ученым советом биологического факультета

Протокол заседания № 6 от 21.02.2025

Председатель Ученого совета

биологического факультета согласовано Д.С. Сташкевич

Заседанием кафедры радиационной биологии

Протокол заседания № 7 от 21.02.2025

Заведующий кафедрой согласовано А.В. Аклеев

Автор (составитель) Е.А. Блинова

Структура рабочей программы соответствует приказу ректора ФГБОУ ВО «ЧелГУ» от «13» апреля 2021 г. № 247-1