

Документ подписан простой электронной подписью Информация о владельце: ФИО: Таскаев Сергей Валерьевич Должность: Ректор Дата подписания: 12.09.2025 09:55:52 Уникальный программный ключ: 04c19ed8bfb98f3b6cb77a486b9a8788b8322323	 МИНСТРОМ РОССИИ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Челябинский государственный университет» (ФГБОУ ВО «ЧелГУ»)	Фонд оценочных средств по дисциплине «Геномика» по направлению подготовки 06.04.01 «Биология» ФГБОУ ВО «ЧелГУ»	стр. 1
--	---	--	--------

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

**Геномика**

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: **Геномика**

Семестры изучения: 3

Форма промежуточной аттестации: экзамен

## 2. ПЕРЕЧЕНЬ ФОРМИРУЕМЫХ КОМПЕТЕНЦИЙ

### 2.1. Компетенции, закрепленные за дисциплиной

Изучение дисциплины «Геномика» 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
<b>ПК-2</b>	Способен использовать в научной и производственно-технологической деятельности знания фундаментальных и прикладных разделов генетических дисциплин	ПК-2.1 Имеет представление об основных методах генетики и молекулярной биологии.	<b>Знать:</b> Для достижения индикатора ПК-2.1: основные методы и аппаратуру, используемую в геномном исследовании; современные экспериментальные методы работы с геномной информацией различных биологических объектов. Для достижения индикатора ПК-2.3: основные принципы хранения и реализации геномной информации; основные современные направления применения геномной
		ПК-2.2 Рассматривает принципы устройства и работы современных лабораторий	

		<p>ПК-2.3 Анализирует основные методы исследования, применяемые в современной генетике.</p>	<p>информации. <b>Уметь:</b> Для достижения индикатора ПК-2.2: планировать исследования по изучению генома и геномной информации, подбирать аппаратуру для его проведения. Для достижения индикатора ПК-2.3: анализировать достоинства и недостатки геномных технологий; осознавать этические проблемы, существующие в геномике. <b>Владеть:</b> Для достижения индикатора ПК-2.2: навыками исследовательской работы с геномной информацией. Для достижения индикатора ПК-2.3: навыками постановки и решения задач в области геномики; навыками планирования научной деятельности с использованием оптимальных методик, с соблюдением этических принципов.</p>
--	--	---	--

### 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><b>ПК-2</b></p> <p><b>Знать:</b> Для достижения индикатора ПК-2.1: основные методы и аппаратуру, используемую в геномном исследовании; современные экспериментальные методы работы с геномной информацией различных биологических объектов. Для достижения индикатора ПК-2.3: основные принципы хранения и реализации геномной информации; основные современные направления применения геномной информации.</p> <p><b>Уметь:</b> Для достижения индикатора ПК-2.2: планировать исследования по изучению генома и геномной информации, подбирает аппаратуру для его проведения. Для достижения индикатора ПК-2.3: анализировать достоинства и недостатки геномных технологий; осознавать этические проблемы, существующие в геномике.</p> <p><b>Владеть:</b> Для достижения индикатора ПК-2.2: навыками исследовательской работы с геномной информацией.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Введение в геномику. Принципы организации геномов различных биологических объектов.</li> <li>2. Методы изучения геномов</li> <li>3. Современные направления применения геномной информации.</li> </ol>	<p>Устный опрос. Реферативные сообщения. Выполнение заданий на занятии</p>	<p>Вопросы к экзамену № 1-21.</p>

	<p>Для достижения индикатора ПК-2.3: навыками постановки и решения задач в области геномики; навыками планирования научной деятельности с использованием оптимальных методик, с соблюдением этических принципов.</p>			
--	--	--	--	--

*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 экзамена.

#### Теоретические вопросы к экзамену «Геномика»

##### 1. Понятие о геномике. Задачи геномики. Элементы генома. История возникновения геномики. Биоинформатика.

Специфический раздел молекулярной генетики – геномика – занимается анализом структуры и функций геномов как интегрального функционального массива генов, их регуляторных элементов и других последовательностей, необходимых для функционирования генома. Раздел генетики, который изучает геномы и отдельные гены на молекулярном уровне, их структуру (структурная геномика) и функции (функциональная геномика), а также их использование в генной инженерии, биотехнологии и генной терапии (медицинская геномика, или геномная медицина).

В задачи геномики входит: полное секвенирование геномов, сопоставление и оценка их генетической сложности как молекулярных систем; выявление ранее неизвестных генов, сравнительный анализ функционального и структурного сходства различных генов и геномов; выявление общих принципов организации сложных клеточных молекулярно-генетических систем управления.

Элементы генома (предмет исследования геномики):

- облигатные элементы: структурные локусы, количество и расположение которых в геноме постоянны. Гены «домашнего хозяйства» и тканеспецифические гены;
- факультативные элементы – вирусы, В-хромосомы, амплифицированные копии ДНК;
- мобильные (мигрирующие) генетические элементы – транспозоны (LINE, SINE, ) и ретротранспозоны (LTR).

Возникновение геномики началось с 1975-1977 – Ф. Сэнгер и А. Максам и У. Гилберт разработали методы быстрого определения нуклеотидных последовательностей

ДНК (прямое секвенирование). Следующими важными этапами были: К. Муллис и Р. Сайки разработали метод полимеразной цепной реакции; основан Международный консорциум по секвенированию генома человека, 1990; полное секвенирование генома человека Международным консорциумом и частной фирмой Celera Genomics, 2001. В настоящее время секвенированы геномы у более чем 1 тыс. видов организмов, организованы базы данных для хранения секвенированных последовательностей ДНК.

Биоинформатика – быстро развивающийся раздел теории информации, который представляет собой науку о создании банков данных, разработке удобного компьютерного интерфейса, графиков, а также программно-математических методов для анализа последовательностей и пространственных структур. Целью биоинформатики является накопление биологических знаний в форме, обеспечивающей их наиболее эффективное использование, а также построение и анализ математических моделей биологических систем и их элементов.

## **2. Строение эукариотического гена. Число генов в геноме. Типы генов (уникальные гены, генные кластеры, генные семейства, ортологи, псевдогены). Генные кластеры и пути их возникновения.**

Ген – участок ДНК, который транскрибируется в РНК-копию одной из нитей ДНК. Большинство генов несут информацию о последовательности аминокислот в белке, но есть гены, кодирующие только РНК. С генами связаны регуляторные последовательности ДНК, определяющие при присоединении определенных белков время и условия экспрессии гена. Ген состоит из экзонов (участки ДНК, представленные в зрелой мРНК) и интроны. Разные гипотезы о роли интронов, вероятно – регуляторные элементы и эволюционная пластичность. У человека экзоны – 1% генома. Нет связи между размером генома и числом генов. Геном человека – порядка 22000 генов. У позвоночных 10 – 20 тыс. генов.

Уникальные гены представлены в единственном экземпляре. Характерно для бактерий и низших эукариот. Семейства генов – группа генов, кодирующих родственные или идентичные белки со сходными функциями, как правило сходны экзонами, сильные отличия интронов. Возникают путем дубликации генов и дальнейшей независимой эволюцией каждой копии. Пример – гены глобинов.

Генные кластеры – семейства генов из идентичных представителей от двух до сотен генов, тандемно расположенных на участке ДНК, возникают за счет дубликации. Многократные копии – при необходимости продукта гена в большом количестве (гистоны, рРНК).

Ортологи – гены, кодирующие гомологичные белки в разных организмах.

Псевдогены – последовательности, гомологичные последовательностям функциональных генов, не дающие функциональных белков. Возникают при нарушении экспрессии гена из-за мутации. Процессированные псевдогены – вставка ДНК-копии, полученной с мРНК.

## **3. Типы последовательностей генома: уникальные последовательности, тандемные повторы, диспергированные повторы. Сателлитная ДНК. Мини- и микросателлиты.**

Уникальные последовательности – однокопийная ДНК, в гаплоидном геноме представлена одним экземпляром. Большая часть генома человека – это повторяющиеся последовательности.

Тандемно повторяющиеся последовательности – это повторы, расположенные друг за другом, расположенные друг за другом «голова к хвосту». Центромерная ДНК,

теломерная ДНК. Внутри одного ряда повторы немного отличаются, на разных хромосомах отличия еще больше. Гены рРНК – тоже тандемные повторы, 5 групп генов из 60 копий каждая, входят в состав ядрышковых организаторов.

Диспергированные повторяющиеся последовательности – повторы, расположенные по геному по отдельности, а не кластерами. По размеру отличаются длинные диспергированные элементы (LINE) и короткие диспергированные элементы (SINE, последовательности Alu) – это мобильные генетические элементы, ретротранспозоны.

Сателлитная ДНК – высокоповторяющаяся ДНК, состоящая из коротких, многократно повторенных последовательностей, собранных в крупные тандемные кластеры. Поскольку короткие тандемные повторы формируют фракцию ДНК с характерными физическими свойствами, возможно отделить ее от остальной ДНК. Микросателлиты – длина повторяющейся единицы менее 10 п.н., минисателлит – длина единицы 10-100 п.н. В индивидуальных геномах различные аллели микро- и минисателлитов содержат разное число повторяющихся единиц. Размеры тандемных кластеров очень разнообразны в популяции и отличаются на индивидуальном уровне («генетические отпечатки пальцев»). Располагаются в основном в области гетерохроматина – структурная функция формирования центромер.

#### **4. Геном, транскриптом и протеом. Связь между транскриптомом и протеомом. Связь между протеомом и биохимией клетки.**

Геном – хранилище биологической информации. Геном человека состоит из: ядерного генома – 3.2 млрд нукл, 24 хромосомы, 22 аутосомы и 2 половых ХУ, и митохондриального генома – кольцевой молекулы ДНК, длина 16,5 т.п.н., 37 генов.

Первичный продукт экспрессии генома - транскриптом, т.е. совокупность молекул РНК, полученных путем транскрипции тех кодирующих белок и регуляторные РНК генов, биологическая информация которых необходима клетке в данный момент времени. Транскриптом (молекулы кодирующей РНК) составляет менее 4 % от общего количества РНК в клетке. Не синтезируется *de novo*, т.к. клетка получает часть транскриптома своих материнских клеток, а поддерживается и изменяется при включении и выключении различных наборов генов.

Вторичный продукт экспрессии генома – полученный путем трансляции транскриптома протеом, ассортимент белков клетки, определяющий характер биохимических реакций, которые клетка способна осуществлять. Число копий отдельных белков протеома – от 20 000 до 100 миллионов копий молекул.

РНК-копия гена получается путем направляемого матрицей синтеза, в котором учитываются правила спаривания оснований. мРНК транскриптома направляют синтез белков через молекулы тРНК. Важный компонент связи между транскриптомом и протеомом это генетический код. Генетический код выражен в белке, биологические свойства которого определяются его свернутой структурой и пространственным расположением химических групп на его поверхности. Путем определения белков различных типов геном способен строить и поддерживать протеом, полные биологические свойства которого формируют фундаментальное основание жизни. Протеом способен играть эту роль благодаря огромному разнообразию белковых структур, которые могут быть сформированы, разнообразию, позволяющему белкам выполнять целый спектр различных биологических функций (биохимический катализ, структурная функция, движение клетки, регулирование клеточных процессов сигнальными белками и активаторами, защитная функция при формировании иммунитета).

## **5. Картирование и скрининг генома. Разновидности карт генома и методы их построения.**

Карта генома — это схема, определяющая хромосомную принадлежность и взаиморасположение (порядок и расстояние) генов и других компонентов генома. Классифицируют по объему информации (разрешающей способности) и методам построения. В зависимости от разрешающей способности выделяют мелкомасштабные карты (с низким уровнем разрешения, расстояние между соседними маркерами в 7—10 Мб), и крупномасштабные, в идеале — полная последовательность нуклеотидов. По методам построения различают физические и генетические карты (карты сцепления).

Физические карты целой хромосомы или ее сегмента строятся на основе прямого исследования генетического материала и дают представление о реальном расположении генов в ДНК, расстояние между которыми и фланкирующими их маркерами выражается в п.н.. Мелкомасштабные физические карты: цитогенетические (хромосомные) и транскрипционные (карты кДНК). Цитогенетические карты дают информацию о расположении гена на хромосоме относительно ее участков, идентифицируемых методами дифференциального окрашивания, т.к. расположение окрашенных участков (бэндов) специфично для каждой хромосомы. FISH-метод — более дифференцированное окрашивание. Транскрипционные карты — искусственно синтезированные с использованием в качестве матрицы мРНК или химическим путем меченые кДНК-зонды локализуют методом гибридизации *in situ*, или частично секвенируют отдельные кДНК-клоны и выявляют специфические маркерные сайты (STS).

Крупномасштабные физические карты: макрорестрикционные карты и карты контиг. Макрорестрикционные карты дают информацию о взаиморасположении сайтов рестрикции редкощеплящих рестриктаз (их комбинации) и расстоянии между этими сайтами. Контиг — это набор упорядоченных перекрывающихся клонов ДНК, охватывающих всю хромосому или какой-либо ее участок. Для построения контигов из геномных библиотек, содержащих крупные вставки, используют метод картирования, основанный на обнаружении в индивидуальных клонах библиотеки различных маркерных сайтов (STS).

Генетические карты показывают линейное расположение маркерных сайтов, расстояние между которыми измеряют в сМ. Расстояние между локусами равно 1сМ при частоте рекомбинации 1% и соответствует физическому расстоянию приблизительно в 1 Мб (1 млн. п.н.). Построение генетических карт основано на анализе сцепления полиморфных маркеров с хромосомами и сцепления определенных генов с этими маркерами. Методика построения генетических карт включает: формирование групп сцепления генов, контролируемых различные наследственные признаки; исследование взаимного расположения генов в этих группах и определение соответствия между генетическими группами сцепления и цитогенетически идентифицируемыми фрагментами или целыми хромосомами. Для картирования генома человека в качестве маркеров в основном используют минисателитные повторы.

## **6. Стратегии картирования генов человека и методы полногеномного скрининга: функциональное картирование, кандидатное картирование, позиционное картирование, тонкое генетическое картирование, позиционно-кандидатное картирование.**

Функциональное картирование используется при известном продукте гена и включает: определение аминокислотной последовательности белка (или выделение мРНК) и реконструкция кДНК; синтез олигонуклеотидного зонда и скрининг кДНК-

библиотек для выделения κДНК-клона; установление хромосомной локализации гена-мишени (методом гибридизации *in situ* или др.); скринирование контигов, охватывающих район локализации гена-мишени, для определения клонов, гибридизующихся с данным κДНК-клоном; секвенирование позитивных клонов и характеристика гена-мишени (выявление мутаций).

Кандидатное картирование основано на выборе белка-кандидата, аномалии которого могут привести к симптомам изучаемого наследственного заболевания. Далее выбирают ген(ы)-кандидат(ы), исходя из данных о нуклеотидной последовательности всех клонированных генов. Выбор генов-кандидатов осуществляется на основе знаний о биологии признака.

Позиционное картирование (клонирование) — метод картирования локусов наследственных заболеваний с неизвестным биохимическим дефектом, основан на анализе сцепления между геном заболевания и аллелями полиморфных ДНК-маркеров в семьях. По сути метод является генетическим картированием, но обязателен и последующий скрининг на мутации в генах-кандидатах, лежащих внутри картированной области (позиционных кандидатов). Лежит в основе классической схемы полногеномного скрининга.

Генетические технологии, обеспечивающие более точную локализацию генов, называют тонким генетическим картированием, оно основано на определении гаплотипов (сцепленных групп аллелей) в популяциях больных и здоровых индивидов по нескольким полиморфным маркерам, которые наиболее тесно сцеплены с геном, ответственным за заболевание. Этот метод эффективен, если среди мутаций, приводящих к заболеванию, имеются одна или несколько частых. Анализ производных гаплотипа хромосомы-основателя, специфического для данной мутации, позволяет локализовать древние сайты рекомбинаций, которые привели к распаду гаплотипа и, таким образом, уточнить место мутационного повреждения в гене.

Позиционно-кандидатное картирование основано на выявлении кодирующих последовательностей (κДНК или внутригенных eSTS) в области хромосомной локализации гена с неизвестным биохимическим продуктом путем анализа генетических и транскрипционных карт. Вероятность того, что одна из таких последовательностей окажется геном данного заболевания, достаточно высока. При наличии молекулярных характеристик гена-кандидата проводят его мутационный анализ.

### **7. ДНК-маркеры для составления генетических карт. Полиморфизмы длины рестриктов. Полиморфизмы длины простых последовательностей. Полиморфизмы отдельных нуклеотидов.**

Гены — полезные маркеры, но карта, основанная исключительно на генах, не может быть очень подробной, т.к. они разбросаны и отстоят далеко друг от друга с обширными пропусками между ними. Нанесенные на карту особенности, которые не являются генами, называют ДНК-маркерами. Как и в случае генов-маркеров, ДНК-маркер должен иметь по крайней мере два аллеля. Есть три типа особенностей последовательности ДНК, которые удовлетворяют этому требованию:

- Полиморфизмы длины рестриктов. Т.к. ферменты рестрикции разрезают молекулы ДНК в определенных сайтах узнавания, обработка молекулы ДНК ферментом рестрикции должна всегда производить один и тот же набор фрагментов. С молекулами геномной ДНК так происходит не всегда, потому что некоторые участки рестрикции являются полиморфными и существуют в виде двух аллелей, причем один аллель показывает правильную для участка рестрикции последовательность и поэтому разрезается при обработке ДНК ферментом, а второй аллель несет видоизменение

последовательности, так что участок рестрикции уже не опознается. В результате наблюдается полиморфизм длины фрагментов (RFLP). Одним из способов визуализации RFLP является гибридизация по Саузерну с использованием зонда, который покрывает полиморфный участок рестрикции.

- Полиморфизмы длины простых последовательностей, SSLP — множества повторных последовательностей, которые показывают изменения длины, при этом различные аллели содержат разное число повторных единиц. В отличие от RFLP, SSLP могут быть многоаллельными, поскольку каждый SSLP может иметь целый ряд различных вариантов длины. Мини- и микросателлиты (используются чаще).

- Полиморфизмы отдельных нуклеотидов – это позиции генома, в которых некоторые индивидуумы имеют один нуклеотид, а другие имеют отличающийся от него нуклеотид. В каждом геноме имеется огромное число SNP. Все SNP возникают, когда в геноме происходят точечные мутации. Если такая мутация имеет место в репродуктивных клетках индивидуума, то один или более потомков этого индивидуума могут унаследовать эту мутацию и, по смене многих поколений, данный SNP может, в конечном счете, стать закрепленным в этой популяции. На основе гибридизации олигонуклеотидов были изобретены различные стратегии просмотра SNP: технология ДНК чипов, методы гибридизации в растворе анализ лигированием олигонуклеотидов (OLA), система размножения термостабильных мутаций, или тест ARMS.

## **8. Методы секвенирования последовательностей ДНК. Платформы для полногеномного секвенирования.**

Секвенирование – определение нуклеотидной последовательности ДНК.

Секвенирование ДНК по Сэнгеру: «плюс-минус» метод, первый метод прямого ферментативного секвенирования. В качестве матрицы в реакции полимеразного копирования использовался одноцепочечный фрагмент ДНК, в качестве праймеров -- синтетические олигонуклеотиды, фермент - фрагмент Кленова ДНК полимеразы I E.coli. Сначала проводили гибридизацию в присутствии всех четырех типов дезоксирибонуклеотидов (один из них был мечен по альфа-положению фосфата), получая на выходе набор продуктов неполного копирования матричного фрагмента. Смесь делили на восемь частей, после чего в "плюс" системе проводили четыре реакции в присутствии каждого из четырех типов нуклеотидов, а в "минус" системе - в отсутствие каждого из них. В результате, в "минус" системе терминация происходила перед дезоксирибонуклеотидом данного типа, а в "плюс" системе - после него. Восемь образцов разделяли с помощью электрофореза, "считывали" сигнал и определяли последовательность исходной ДНК.

Секвенирование ДНК по Сэнгеру: метод терминаторов. Специфическую терминацию синтеза обеспечивали добавлением в реакционную смесь помимо четырех типов дезоксирибонуклеотидов (один из которых был радиоактивно мечен по альфа положению фосфата) еще и одного из 2',3'-дидезоксинуклеозидтрифосфатов (ddATP, ddTTP, ddCTP или ddGTP), который способен включаться в растущую цепь ДНК, но не способен обеспечивать дальнейшее копирование из-за отсутствия 3'-ОН группы. Таким образом, для определения первичной структуры исследуемого фрагмента ДНК требовалось провести четыре реакции копирования: по одному типу терминаторов в каждой из реакций. После этого полученные продукты разгонялись в полиакриламидном геле на соседних дорожках и по расположению полос определялась последовательность нуклеотидов.

Пиросеквенирование – секвенирование путем синтеза. Для секвенирования одноцепочечной ДНК ферментативно синтезируют комплементарную цепочку, при

включении нуклеотида происходит детекция высвобождаемых пирофосфатов.

Автоматическое секвенирование, в основе – метод терминаторов с использованием ddNTP. Автоматизировано разделение меченных фрагментов ДНК вПААГ, получение спектра эмиссии флюорофоров и обсчет данных.

Секвенирование второго поколения – основано на пространственно-разделенной полимеразной репликации отдельной молекулы ДНК на твердой матрице (микросфере или плоской подложке), и циклическом химическом секвенировании. Платформы для полногеномного секвенирования: Roche/454 Life Sciences; Illumina/Solexa; Applied Biosystems/SOLiD; одномолекулярное секвенирование: Helicos Biosciences; одномолекулярное секвенирование Pacific Biosciences (в реальном времени); Ion Torrent Sequencing; нанопоровое секвенирование.

### **9. Секвенирование геномов. Сборка непрерывной последовательности ДНК. Сборка последовательности методом дробовика.**

Сборка непрерывной последовательности ДНК – восстановление основной последовательности хромосомы из десятков млн.п.н. в длину из множества коротких последовательностей, полученных в ходе секвенирования.

Сборка последовательности методом дробовика состоит в разрушении молекулы ДНК на фрагменты, определении последовательности каждого из них и поиске (с использованием компьютера) перекрытий, по которым строится основная последовательность. Не требует предварительного знания генома.

Определение последовательности ДНК генома *Haemophilus influenzae* методом дробовика: ДНК разрушена ультразвуком, проведен электрофорез в агарозном геле, фрагменты очищены от геля и лигированы в плазмидный вектор, чтобы произвести библиотеку клонов, фрагменты кДНК из клонов секвенированы. Анализ полученных последовательностей включал: поиск клонов, в которых две конечные последовательности были бы расположены в разных контигах, что позволило перекрыть «кодовые пропуски».

Физические пропуски, т.е. последовательности, которые не удалось клонировать, заполнили с помощью библиотеки клонов на основе другого вектора иного типа. Вторая стратегия закрытия физических пропусков: использовали пары олигонуклеотидов из 84-олигонуклеотидного набора в качестве затравок для экспериментов ПЦР геномной ДНК *H. influenzae*. Олигонуклеотиды были использованы как зонды для гибридизации по Саузерну с ДНК *H. influenzae*, разрезанной разнообразными эндонуклеазами рестрикции, и были идентифицированы пары, которые гибридизировались после обработки фрагментов рестрикции. Два члена пары олигонуклеотидов, опознанных таким способом, должны содержаться в пределах одних и тех же фрагментов рестрикции, таким образом, с большой вероятностью лежат близко друг к другу в геноме. Это означает, что пара контигов, из которых получены олигонуклеотиды, смежна, и пропуск между этими контигами может быть заполнен по результатам ПЦР геномной ДНК, в которой в качестве затравок, обеспечивающих ДНК-матрицу для закрытия пропуска, используются эти два олигонуклеотида.

### **10. Сборка последовательностей методом сборки контигов из клонов. Метод дактилоскопии клонов. Секвенирование методом дробовика для полных геномов.**

Наибольшая степень точности сборки генома может быть достигнута методом сборки контигов из клонов. В этом подходе до начала секвенирования геном разбивается на сегменты с известными позициями на карте этого генома, фрагменты до 1,5 млн п. н., обычно посредством неполной рестрикции, и эти фрагменты клонируются в векторе

высокой емкости типа ВАС. Сборка контигов из клонов выстраивается путем опознавания клонов, содержащих перекрывающиеся фрагменты, которые после того по отдельности секвенируют методом дробовика. Клонированные фрагменты помещают на генетическую и (или) физическую карту генома, с тем, чтобы данные последовательности контигов могли быть проверены и интерпретированы путем отыскания особенностей (например, STS, SSLP, гены), о которых известно, что они присутствуют в определенной области.

Сборки контигов из клонов могут быть построены путем обхода хромосомы, когда необходимо начать с одного клона из библиотеки, затем опознать второй клон, вставка которого перекрывается со вставкой в первом клоне, затем опознать третий клон, вставка которого перекрывается с таковой во втором клоне, и так далее. ДНК вставки из исходного клона используют в качестве гибридизирующего зонда, с тем чтобы перебрать все остальные клоны в библиотеке. Клоны, вставки которых перекрываются с зондом, дают положительные сигналы скрещивания, и их вставки могут быть использованы в качестве новых зондов, чтобы продолжить обход.

Однако, если зонд содержит повторную последовательность, то он будет гибридизироваться не только с перекрывающимися клонами, но также и с неперекрывающимися клонами, вставки которых содержат копии этого повторения. Чтобы ускорить процесс, группы клонов смешивают вместе таким образом, чтобы однозначная идентификация перекрывающихся вставок могла быть осуществлена наверняка (комбинаторный отбор клонов).

Метод дактилоскопии клонов – «снятие отпечатков пальцев» у клонов дает информацию о физической структуре клонированного фрагмента ДНК; эта физическая информация, или «отпечаток пальцев», сравнивается с эквивалентными данными от других клонов, что позволяет опознавать клоны с подобиями — возможно, указывающими на перекрытия. Используется один из следующих методов (или их сочетание): карты рестрикции множеством рестриктаз; анализ набора фрагментов рестрикции при помощи гибридизации по Саузерну с зондами, специфичными к повторным последовательностям одного или нескольких типов; ПЦР с повторной ДНК, или ПЦР с рассеянными повторными элементами (РПЭ-ПЦР), предполагает использование затравок, которые отжигаются в пределах повторных последовательностей и таким образом размножают одну копию области ДНК, находящейся между двумя соседними повторениями; картирование содержания STS (меченых участков последовательности).

Секвенирование методом дробовика для полных геномов – отдельные контиги последовательности объединяются путем закрытия кодовых пропусков и физических пропусков между ними. Чтобы минимизировать число пропусков, которые необходимо закрывать, метод дробовика для полных геномов использует по крайней мере две библиотеки клонов, приготовленные на основе векторов различного типа.

### **11. Проекты расшифровки генома человека. Стадия картирования в проекте «Геном человека». Секвенирование генома человека.**

В конце 80-х гг. XX в. возникла программа «Геном человека», в которой планировалось к 2005 г. завершить определение полной последовательности всех 3 млрд нуклеотидных звеньев, составляющих весь геном. К программе присоединились ведущие лаборатории Великобритании, Франции, Германии, Японии и России. В США были созданы Национальный институт исследования генома человека, а также на базе частной фирмы Celera Genomics Институт геномных исследований. Крупные технические и методические усовершенствования позволили автоматизировать процесс

секвенирования. В 2001 г. в журнале Nature и Science о результатах расшифровки и анализа генома человека объявили две указанные группы исследователей.

Компания Celera Genomics в рамках проекта по секвенированию генома человека использовала пять образцов человеческой ДНК от двух женщин и троих мужчин: один афроамериканец, один китаец, один испано-мексиканец и двое европейцев. Международный консорциум IHGSC использовал в исследованиях ДНК семи разных людей, т. е. каждый из коллективов брал ДНК из своего источника. На основании данных секвенирования этих образцов ДНК была рассчитана консенсусная последовательность генома человека длиной 2.91 млрд п. н.

Программа «Геном человека»: цели и методы: создание точной генетической карты, создание физической карты, секвенирование всего генома человека.

2001 г. – секвенирование и частичная сборка генома человека (полная сборка закончена только в 2007 г). 2012 г. – закончен проект The 1000 Genomes Project, включавший секвенирование геномов 1000 людей. Белок-кодирующие последовательности занимают только 1.5% генома, роль остальных компонентов генома сейчас активно изучает программа ENCODE. 90 % варибельности генома сосредоточена в некодирующей области, т.е. проявление большинства фенотипических особенностей, в том числе и болезней, связано с изменениями регуляции работы генов.

Геном человека является референсным для большого числа исследований как в генетике человека, так и в сравнительной геномике. Проект 1000 геномов «The 1000 Genomes Project», поскольку одного генома мало, чтобы делать выводы о всей популяции.

## **12. Определение местоположения генов в последовательности генома. Картирование генов с помощью анализа последовательности. Анализ на ОРС.**

Методы для определения местоположения генов могут быть подразделены на такие, которые подразумевают простой просмотр последовательности с помощью зрения или компьютера, чтобы отыскать специфические особенности последовательности, соотносимые с генами, и на такие методы, которые определяют местонахождение генов путем экспериментального анализа последовательности ДНК.

Картирование генов с помощью анализа последовательности возможно, т.к. гены представляют собой не случайный ряд нуклеотидов, а имеют отличительные особенности. Гены, кодирующие белки, включают открытые рамки считывания (ОРС), состоящие из ряда кодонов, которые определяют аминокислотную последовательность белка, кодируемую этим геном. ОРС начинается со старт-кодона — обычно ATG — и заканчивается стоп-кодоном: TAA, TAG или TGA. Каждая последовательность ДНК имеет шесть рамок считывания — три в одном направлении и три в обратном направлении на комплементарной нити. Кодирующие последовательности могут располагаться на любой из двух цепей ДНК, в любой из трех возможных фаз: по три, начиная со старт-кодона ATG, по три с +1 нуклеотида от ATG и по три с +2 нуклеотида от ATG. Возможны ложные ОРС, т.к. аналогичные старт- и стоп-кодонам последовательности есть и в межгенной области. Модификации основной процедуры просмотра на ОРС: анализ отклонения частоты использования кодонов; отличительные особенности интрон-экзонных границ; учет вышерасположенных регуляторных последовательностей.

## **13. Определение местоположения генов, кодирующих функциональные РНК. Поиск гомологии и сравнительная геномика для просмотра последовательностей. Автоматическое аннотирование последовательностей генома.**

Молекулы функциональной РНК имеют отличительные особенности, которые можно учитывать для облегчения их отыскания в последовательности генома. Например, способность сворачиваться во вторичную структуру наподобие «клеверного листа», принимаемую молекулами тРНК. Вторичные структуры скрепляются воедино спариванием оснований между различными частями одной и той же молекулы, имеющими комплементарные последовательности. Эти особенности обеспечивают информацию, которая может быть использована для определения местонахождения генов тРНК в последовательности генома. Известны аналогичные последовательности для мРНК, мякРНК, микроРНК, короткой интерферирующей РНК.

Также может быть проведен поиск регуляторных последовательностей, связанных с генами функциональных РНК.

Поиск гомологии и сравнительная геномика используют поиск в базах данных ДНК с целью определить, идентична ли исследуемая последовательность (или подобна ли) каким-либо генам, которые уже были секвенированы ранее. Если последовательности гомологичны, то они представляют гены, которые являются эволюционно связанными. Данный метод позволяет проверять предварительные последовательности экзонов, местоположение коих было установлено просмотром на ОРС, на наличие функций.

Автоматическое аннотирование последовательностей генома включает анализ последовательности при помощи программ просмотра на наличие ОРС, экзон-интронных границ и вышерасположенных регуляторных последовательностей, далее ОРС проверяют на предмет гомологии к генам в базах данных и ищут повторные последовательности и характерные особенности генов, кодирующих функциональные РНК. К полученной информации открыт свободный доступ по сети Интернет.

#### **14. Экспериментальные методы определения местоположения генов. Гибридизационный анализ. Секвенирование кДНК. Методы точного картирования концов транскриптов.**

Экспериментальные методы определения местоположения генов основаны на обнаружении молекул РНК, которые транскрибируются с генов. Для определения местонахождения экзонов и полных генов используются методы, которые позволяют наносить на карту позиции транскрибируемых последовательностей во фрагменте ДНК. Анализ транскрипта не дает точного определения начала и конца кодирующей области гена, но сообщает, что в данной области присутствует некоторый ген, и позволяет определить местонахождение экзон-интронных границ.

Реакции гибридизации позволяют определить, содержит ли данный фрагмент транскрибируемые последовательности. Молекулы РНК могут быть разделены специализированными формами электрофореза в агарозном геле, перемещены на нитроцеллюлозную или нейлоновую мембрану и исследованы с помощью нозерн-гибридизации. Если нозерн-отпечаток клеточной РНК зондируется меченым фрагментом генома, то молекулы РНК, транскрибируемые с генов в пределах этого фрагмента, будут обнаружены датчиком. Проблемы: некоторые отдельные гены дают начало двум и более транскриптам разной длины; гены, не экспрессируемые в ткани, из которой получен экстракт, не будут представлены в популяции РНК.

Гибридизационный анализ второго типа основан на поиске не молекул РНК, а родственных последовательностей в ДНК других организмов (зоогибридизация).

Методы не дают информации о местоположении этих генов, для этого необходимо секвенирование соответствующих молекул кДНК. Сравнение последовательности кДНК с последовательностью геномной ДНК очерчивает позицию

соответствующего гена и показывает экзон-интронные границы.

Методы точного картирования концов транскриптов решают вопрос с неполными молекулами кДНК, т.к. выше- и нижележащие области ДНК не транскрибируются. ПЦР специального типа (ревертазная ПЦР, РТ-ПЦР) в качестве исходного материала использует РНК, преобразует РНК в кДНК с помощью обратной транскриптазы, после чего кДНК размножается при помощи полимеразы. Одна из затравок является специфичной ко внутренней области, расположенной вблизи от начала изучаемого гена. Эта затравка прикрепляется к мРНК, и направляет первую стадию процесса с образованием кДНК. К ее 3'-концу присоединяется короткий поли-А хвост. Вторая затравка отжигается к этой поли-А последовательности, и преобразует одонитевую кДНК в двунитевую молекулу, амплифицируемую в ходе ПЦР. Последовательность этой молекулы покажет точную позицию начала транскрипта.

Другой метод точного картирования транскриптов - гетеродуплексный анализ. Изучаемая одонитевая область ДНК, полученная путем рестрикции, гибридизируется с соответствующей мРНК и образует двунитевой гетеродуплекс. Одонитевые области расщепляются специфичными к одонитевой ДНК нуклеазами. Размер гетеродуплекса определяется электрофорезом. Измерение размера используется, чтобы поместить начало транскрипта относительно участка рестрикции, расположенного в конце клонированного фрагмента. Гетеродуплексный анализ может быть использован для определения экзон-интронных границ, при этом клонированный фрагмент рестрикции покрывает картируемую экзон-интронную границу, а не начало транскрипта.

#### **15. Определение функций отдельных генов. Компьютерный анализ функций гена. Анализ гомологии. Применение поиска гомологии для приписывания функций генам, связанным с болезнями человека.**

Компьютерный анализ функций гена - эволюционно связанные гены имеют подобные последовательности, и, следовательно, новый ген может быть открыт на основании его подобия некоторому его эквиваленту — уже секвенированному гену какого-либо иного организма.

Гомология отражает эволюционные отношения. Гомологичные гены могут быть ортологами - гомологи, которые присутствуют в разных организмах и общий предок этих генов предшествует расхождению видов, имеют одинаковые или очень подобные функции; и паралогами, присутствуют в одном и том же организме и принадлежат общему многогенному семейству. Нуклеотидные последовательности пары гомологичных генов не идентичны, но являются подобными. Функция нового гена, вероятно, будет идентична или, по крайней мере, подобна функции уже известного гена.

Поиск гомологии можно проводить с последовательностью ДНК или, чаще, с последовательностью аминокислот.

Программа поиска гомологии начинает анализ с построения выравниваний между последовательностью запроса и последовательностями из баз данных, учитывая или совпадение аминокислот, или наличие в одной и той же позиции аминокислот со сходными химическими свойствами. Программы для анализа такого типа – BLAST, PSI-BLAST. Анализ гомологии включает выявление общего предка, давшего начало сходным, но различно эволюционирующим генам.

Применение поиска гомологии для приписывания функций генам, связанным с болезнями человека важно, т.к. открытие гомолога гена болезни человека в каком-либо ином организме часто дает ключ к пониманию биохимической функции гена человека. В геноме *S. cerevisiae* имеются гомологи нескольких генов болезней человека. В некоторых случаях возможно продемонстрировать физиологическое подобие между действием гена

у людей и дрожжей, например, ген дрожжей *SGS1* является гомологом гена человека, вовлеченного в болезни, называемые синдромами Блума и Вернера (кодирует ДНК-геликазу).

#### **16. Экспериментальное определение функций гена. Функциональный анализ посредством инактивации гена. Сверхэкспрессия гена для оценки его функции.**

Исследования от гена к фенотипу.

Функциональный анализ посредством инактивации гена – гены, ответственные за фенотип, могут быть опознаны путем определения того, какие гены инактивированы в организмах, которые показывают мутантную версию этого фенотипа.

Отдельные гены могут быть инактивированы гомологичной рекомбинацией между хромосомной копией гена и какой-либо иной частью ДНК, которая обладает некоторой идентичностью последовательности с целевым геном. «Кассета удаления», которая встраивается в ген для нарушения его функции, несет какой-либо маркерный ген для селективного отбора мутантных клеток, например, ген устойчивости к антибиотику. Работы на клетках дрожжей, на мышах (используют зародышевые стволовые клетки).

Инактивация генов без гомологичной рекомбинации возможна при использовании мечения транспозонами, в котором инактивация достигается вставкой в изучаемый ген мобильного генетического элемента; РНК-интерференции, когда короткие молекулы РНК-и служат средством инактивирования целевого гена без разрушения самого гена, за счет уничтожения его мРНК.

Сверхэкспрессия гена для оценки его функции – противоположный подход. Чтобы сверхэкспрессировать ген, необходимо использовать клонирующий многокопийный вектор специального типа. Вектор должен также содержать очень активный промотор, с тем чтобы каждая копия исследуемого гена была преобразована клеткой в большие количества мРНК.

Влияние инактивации или сверхэкспрессии гена на фенотип может быть трудно различимо

#### **17. Подробные исследования активности белка, кодируемого неизвестным геном. Направленный мутагенез для исследования функции гена. Гены-репортеры и иммуноцитохимия для определения места и времени экспрессии генов. Аннотирование последовательности генома *Sacharomyces cerevisiae*. Приписывание функций генам дрожжей.**

Направленный мутагенез может быть применен для подробного исследования функции гена, т.к. позволяет получить тонкие изменения свойств белка. Процедуры сайт-специфического мутагенеза или мутагенеза *in vitro*. После мутагенеза последовательность гена должна быть введена в клетку хозяина так, чтобы в результате гомологичной рекомбинации существующая копия гена могла быть заменена его видоизмененной версией. Рядом с мутантным геном помещают маркерный ген (например, кодирующий устойчивость к антибиотику) для распознавания измененных клеток. Двухшаговая замена гена: целевой ген сначала заменяется маркерным геном, опознаются измененные клетки, эти клетки используются во второй стадии процедуры замены гена, когда маркерный ген заменяется мутантным геном, причем успех на данном этапе проверяют поиском клеток, которые потеряли фенотип маркерного гена.

Гены-репортеры и иммуноцитохимия могут быть использованы для определения места и времени экспрессии генов. Определение картины экспрессии гена в пределах организма возможно с помощью гена-репортера. Это ген, экспрессия которого может быть отслеживаема удобным способом, например, визуальным наблюдением (зеленый

флюоресцентный белок, люцифераза,  $\beta$ -галактозидаза,  $\beta$ -глюкуронидаза). Репортер должен подчиняться тем же регуляторным сигналам, что и исследуемый ген. Этого достигают, заменяя последовательность (ОРС) исследуемого гена на последовательность (ОРС) гена-репортера.

Иммуноцитохимия позволяет локализовать белок в пределах клетки с использованием антител, специфичных к интересующему белку, и меченных флюоресцентными метками.

Аннотирование последовательности генома *Sacharomyces cerevisiae* завершено в 1996 г. Первичный анализ позволил опознать 6274 ОРС, приблизительно 30 % из которых были истинными генами, потому что они были ранее опознаны путем обычного генетического анализа. Остальные 70 % изучались посредством анализа гомологии. Почти к 30 % генов в геноме были приписаны функции после поиска гомологии в базах данных. Около 10 % всех генов дрожжей имеют гомологов в базах данных, но функции этих гомологов неизвестны. Остальные гены, 30 % от общего количества, не имели никаких гомологов в базах данных. Доля из них (приблизительно 7 % от общего количества) была представлена сомнительными ОРС, которые могли не быть истинными генами, будучи довольно короткими или имеющими необычное отклонение частоты использования кодонов. *S. cerevisiae* имеют высокую природную склонность к гомологичной рекомбинации, и присутствие в геноме транспозонов семейства *Tu*, которые позволяют использовать мечение транспозонами как средство разрушения генов. Использована методика штрих-кодированных кассет удаления – кассета для гомологичной рекомбинации включает в себя помимо маркерного гена две 20- нуклеотидные последовательности «штрихового кода», уникальные для каждого удаления, которые служат ярлыками для каждого конкретного мутанта. К каждому штриховому коду примыкает с обеих сторон одна и та же пара последовательностей, так что он может быть размножен единой ПЦР.

Приблизительно 55 % всех генов дрожжей имеют хорошо охарактеризованную функцию. 33 % от общего числа имеют функции, которые были приписаны на основе анализа гомологии.

### **18. Изучение транскриптома. Изучение транскриптома посредством анализа последовательности. Последовательный анализ экспрессии генов (SAGE). Изучение транскриптома с помощью анализа на микроматрицах или чипах.**

Чтобы охарактеризовать транскриптом, необходимо опознать виды мРНК, которые он содержит и определить их относительное содержание. Прямой способ охарактеризовать транскриптом - преобразовать составляющие его мРНК в кДНК и затем секвенировать каждый клон в полученной библиотеке кДНК. Сравнения между последовательностями кДНК и последовательностью генома покажут тождества генов, мРНК которых присутствуют в транскриптом. Задача трудоемкая.

Последовательный анализ экспрессии генов (SAGE) изучает короткие последовательности (до 12 п.н. в длину) мРНК, они достаточны, чтобы опознать ген, который кодирует мРНК. мРНК закрепляется в хроматографической колонке отжигом поли-А хвостов к олиго-дТ нитям на целлюлозных бусинах. мРНК преобразуется в двунитевую кДНК и обрабатывается ферментом рестрикции, который производит частые разрезы в каждой кДНК. Конечный фрагмент рестрикции каждой кДНК остается прикрепленным к бусинам. Короткий олигонуклеотид теперь присоединяют к свободному концу каждой кДНК, этот олигонуклеотид содержит сайт узнавания для *BsmFI*. Этот фермент рестрикции разрезает ДНК в позиции на 10-14 нуклеотидов ниже. Поэтому обработка *BsmFI* удаляет с конца каждой кДНК фрагмент со средней длиной 12

п. н. Фрагменты собирают, лигируют по принципу «голова к хвосту» и секвенируют. Отдельные последовательности-ярлыки опознаются в пределах сцепки и сравниваются с последовательностями генов в геноме.

Чипы и микроматрицы ДНК также могут быть использованы для изучения транскриптомов. Разница между ними в том, что чип несет массив закрепленных олигонуклеотидов, синтезируемых *in situ* на поверхности стеклянной или кремниевой подложки, а микроматрицы содержат молекулы ДНК — обычно продукты ПЦР или молекулы кДНК, — которые были нанесены на поверхность стеклянной пластинки или нейлоновой мембраны. Совокупность молекул мРНК, которые составляют транскриптом, преобразуется в смесь кДНК, меченых (обычно флуоресцентной меткой) и нанесенных на микроматрицу или чип, и детектируются позиции, в которых происходит гибридизация. Способность определять относительные количества отдельных мРНК в транскриптоме выполняется, потому что каждая позиция в микроматрице или чипе содержит больше копий молекул зонда, чем количество молекул мРНК в пробе, и интенсивность сигнала в каждой позиции зависит от количества каждой отдельно взятой мРНК в транскриптоме.

### **19. Исследования транскриптома дрожжей. Транскриптом человека.**

Имея чуть более 6000 генов, дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* идеально подходят для изучения транскриптома. Состав транскриптома дрожжей подвергается очень небольшим изменениям, даже если биохимические особенности окружающей среды остаются постоянными. Значительные изменения в транскриптоме наблюдаются только в том случае, если глюкоза в среде для выращивания исчерпывается и клетки вынуждены переключиться с аэробного дыхания на анаэробное. Транскриптом дрожжей подвергается перестройке также в течение дифференцировки клетки. Исследования транскриптома помогают аннотировать последовательность генома, облегчая опознавание генов, роли которых в геноме не были определены другими методами.

Транскриптом человека обусловлен в пять раз большим числом генов, чем транскриптом дрожжей. Транскриптомы клеток различных типов были картированы на последовательность генома человека, что дало общую картину экспрессии генов хромосомам. Обнаружены транскрипты, которые картируются на области генома, о которых известно, что там генов.

Анализ транскриптомов оказывает существенное влияние также и на исследования болезней человека, в особенности рака. Перестройка структуры транскриптома в результате рака впервые была открыта в 1997 г., когда было показано, что 289 мРНК присутствуют в разительно отличающихся количествах в транскриптомах нормальных эпителиальных клеток ободочной кишки по сравнению со злокачественными клетками ободочной кишки, и что приблизительно половина этих мРНК показывает измененное относительное содержание также и в раковых клетках поджелудочной железы. Эти наблюдения очень важны, так как понимание различий между транскриптомами нормальных и злокачественных клеток указывает на различия в их биохимиях и, следовательно, на новые пути к лечению различных видов рака. Исследования транскриптома имеют применения также в диагностике рака.

### **20. Изучение протеома. Определение профилей белков. Выделение отдельных белков из числа составляющих протеом. Опознавание белков протеома. Опознавание межбелковых взаимодействий.**

Характеризация протеомов различных клеток является ключом к пониманию того, как геном работает и каким образом дисфункциональная деятельность генома

может привести к болезням. Специальный метод, применяемый для изучения состава протеома, называют определением профилей белков, или экспрессионной протеомикой.

Определение профилей белков базируется на двух методах – электрофорезе белков и масс-спектрометрии. Выделение отдельных белков из числа составляющих протеом проводят методом электрофореза в ПААГ, различные химические и физические свойства белков могут быть положены в основу для их разделения (разделение по молекулярной массе или по изоэлектрофокусировке). Альтернативные методы разделения: высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЖХ) и изоэлектрофокусировка со свободным потоком.

Опознавание белков протеома проводят методом масс-спектрометрии, определяя состав по отношениям массы к заряду ионизированных форм, которые производятся, когда молекулы состава подвергаются воздействию поля высокой энергии. Процедура, адаптированная для белков – времяпролетная масс-спектрометрия с лазерной десорбционной ионизацией матрицы (MALDI-TOF)

Метод сравнения двух протеомов - метить составляющие двух протеомов различными флюоресцентными метками и затем проводить совместный электрофорез в одном двумерном геле.

Опознавание межбелковых взаимодействий помогает установить роль неизвестного белка. Важный шаг в установлении связей протеома с биохимией клетки. Два основных метода изучения межбелковых взаимодействий: фаговый дисплей и дрожжевая двугибридная система. В фаговом дисплее используется клонирующий вектор на основе бактериофага, клонируемый в нем ген экспрессируется совместно с одним из белков оболочки фага в форме, которая позволяет ему взаимодействовать с другими белками, с которыми этот фаг соприкасается.

Дрожжевая дигибридная система обнаруживает взаимодействия белков через белки-активаторы, ответственные за управление экспрессией генов у эукариотов. Дигибридная система использует штамм *Saccharomyces cerevisiae*, у представителей которого отсутствует активатор гена-репортера. Колония, в которой экспрессируется ген-репортер, содержит составные белки, в которых фрагменты белков человека взаимодействуют, за счет чего связывающиеся с ДНК и активационные домены активатора приходят в тесный контакт и стимулируют РНК-полимеразу.

## **21. Опознавание компонентов многобелковых комплексов. Опознавание функционально взаимодействующих друг с другом белков. Карты взаимодействий белков. Метаболом. Постигание биологических систем**

Многие функции клетки выполняются многобелковыми комплексами. Метод аффинной хроматографии - опытный белок прикрепляется к хроматографической смоле и помещается в колонку, клеточный экстракт проходит через колонку, и белки, которые взаимодействуют со связанным исследуемым белком, остаются в колонке, тогда как все остальные вымываются. Тандемная аффинная очистка (TAP) - ген, кодирующий исследуемый белок, видоизменяют таким образом, чтобы белок связывался с белком кальмодулином. Клеточный экстракт проходит через колонку, содержащую кальмодулин. В результате закрепляются как исследуемый белок, так и другие, с которыми он связан. В обоих методах особенности очищенных белков определяются масс-спектрометрией.

В совместном иммунном осаждении клеточный экстракт готовится в мягких условиях, с тем чтобы комплексы остались интактными. Затем добавляется антитело, специфичное к опытному белку, в результате чего происходит осаждение этого белка и всех других членов комплекса, в котором он находится. Метод многомерного опознавания белков (MudPIT) сочетает в себе различные хроматографические методы с

тем, чтобы выделять интактные комплексы. После этого компоненты комплекса могут быть опознаны масс-спектрометрией.

Белки не обязательно должны образовывать физические ассоциации друг с другом, чтобы иметь возможность функционально взаимодействовать между собой.

Пары белков, которые являются отдельными молекулами в одних организмах, сливаются в единую полипептидную цепочку в других (определяется анализом баз данных). Исследования транскриптома позволяют опознать функциональные взаимодействия между белками, поскольку молекулы мРНК, соответствующие функционально связанным белкам, часто показывают подобные профили экспрессии в разных условиях. Исследования с инактивацией генов позволяют обнаружить, что если изменение в фенотипе наблюдается только тогда, когда два и более гена инактивируются вместе, то эти гены функционируют совместно в деле создания фенотипа.

Карты межбелковых взаимодействий, также называемые сетями взаимодействий, показывают все взаимодействия, которые происходят между компонентами протеома. Каждая такая сеть построена вокруг небольшого числа белков, которые имеют много взаимодействий и которые формируют ядра (хабы) в сети, наряду с намного большим числом белков с немногочисленными отдельными связями. Первая группа ядер – те белки ядер, которые взаимодействуют со всеми своими партнерами одновременно («ядра-компанейщики»), их удаление оказывает небольшое воздействие на общую структуру сети. Вторая группа, «ядра-свиданщики», взаимодействует с различными партнерами в разное время, их удаление приводит к разделению сети на подсети.

Метаболом - полная совокупность метаболитов, присутствующих в клетке или ткани при специфическом наборе условий, биохимическая матрица. Метаболом может быть охарактеризован химическими методами типа инфракрасной спектроскопии, масс-спектрометрии и спектроскопии ядерного магнитного резонанса.

Постижение биологических систем - необходимость описать и постигнуть экспрессию генома не в понятиях молекул – РНК, белков и метаболитов, – синтезом которых управляет геном, но в понятиях биологических систем, которые следуют из согласованной деятельности этих молекул.

## **22. Геномика. Функциональная геномика, протеомика, транскриптомика, цитомика. Биоэтические проблемы геномики.**

Предмет геномики – строение генома человека, растений, животных, микроорганизмов, задача – применить полученные знания для улучшения качества жизни человека. В рамках геномики проводятся исследования по функциональной геномике, сравнительной геномике, генетическому разнообразию человека. Задача функциональной геномики – охарактеризовать различные гены, изучить механизмы их регуляции, взаимодействия друг с другом и факторами среды в норме и при патологии (мультидисциплинарные исследования).

Протеомика – изучение белковых продуктов генов, взаимодействия белков и механизмов регуляции всей системы. Задача – определить все белки, синтезируемые в клетке, выяснить их строение, количество, локализацию, модификацию и механизмы взаимодействия.

Транскриптомика – направление функциональной геномики, изучающее координированную работу генов, образование первичных транскриптов, процессы сплайсинга и формирования зрелых мРНК. С помощью ДНК чипов возможно установить различия между экспрессией генов в разных тканях, в разное время, определить локализацию белков в клетке, ткани.

Цитомика – изучение генетических механизмов и генетического контроля

клеточной дифференцировки и гистогенеза, образование субклеточных структур.

Достижения функциональной геномики активно используются в клинической практике для изучения патогенеза и механизмов профилактики и терапии моногенных и мультифакторных заболеваний.

Достижения геномики породили и новые биоэтические, социальные и правовые проблемы. Ключевые постулаты глобальной биоэтики: автономия личности (право человека самому решать вопросы, касающиеся его тела, психики); справедливость – равный доступ к общественным благам, в т.ч. медицинским; принцип «не навреди»; принцип «не только не вреди, но и сотвори благо».

Вопрос защиты персональных данных, в том числе информации о генетических особенностях человека. Права на биоматериал. ЮНЕСКО, 1997 г., «Всеобщая декларация о геноме человека и о правах человека». Совет Европы, 1996 г., «Конвенция о правах человека и биомедицине».

В РФ основные аспекты этико-правового регулирования генной терапии отражены в Федеральном законе «О государственном регулировании в области генно- инженерной деятельности» 5 июля 1996 г. В нем в качестве одного из основных направлений в области гос. Регулирования генно-инженерной деятельности определяется улучшение условий жизни человека и охрана его здоровья, а также устанавливается ответственность за нанесенный человеку и окружающей среде вред.

### **23. Геномика. Сравнительная геномика. Фармакогеномика.**

Сравнительная геномика – направление геномных исследований, анализирующее молекулярные механизмы путем сравнения генов или их продуктов в разных органах и тканях, а также геномов разных организмов. Позволяет получить информацию о потенциальной функции генов, поскольку многие жизненно важные регуляторные функции сохранились у многих видов организмов на протяжении эволюции. Исследования геномов патогенных организмов важно для здравоохранения, разработки новых лекарственных препаратов, вакцин, понимания генетически обусловленной вариабельности патологий и молекулярных механизмов патогенеза. Также сравнительная геномика — это основа молекулярной филогенетики, т.е. позволяет решать вопросы систематики организмов, установления родства между отдельными видами, происхождения видов и эволюции.

Фармакогеномика изучает индивидуальную вариабельность ответа на прием лекарственных препаратов, вклад генетической компоненты в токсичность и эффективность лекарств для данного организма. Важна идентификация генов резистентности к лекарственным средствам у патогенных микроорганизмов. Фармакогеномика учитывает генотипы людей для обеспечения максимальной эффективности при минимальных побочных действиях («персоналицированная медицина»). Термин «фармакогенетика» включает изучение влияния отдельных генов на лекарственные реакции, подчеркивая ее отличие от фармакогеномики, изучающей влияние на такие реакции целого генома. Фармакогеномика позволяет не только проводить идентификацию маркеров и генов, ассоциированных с эффективностью и/или безопасностью лекарственного соединения, но и переходить от программ по фармакогеномике к использованию генов, ассоциированных с развитием заболеваний, с целью исследования потенциальных «мишеней» для фармакологического воздействия, что позволит разработать лекарственное средство нового поколения.

### **24. Многомерная биология и ее отрасли. Клиническая геномика и клиническая транскриптомика. Клиническая РНномика. Клиническая протеомика.**

Клиническая геномика – идентификация всех генов человека и нарушений в них, приводящих либо к наследственным заболеваниям, либо к предрасположенности к ним.

Транскриптомика – идентификация всех мРНК, кодирующих белки, определение количества каждой индивидуальной мРНК, определение закономерностей экспрессии всех генов, кодирующих белки. Транскрипционные профили патологий.

РНомика – идентификация всех не кодирующих РНК, определение количества каждой индивидуальной нкРНК, определение закономерностей экспрессии всех нкРНК.

Метаболомика – идентификация и количественное определение всех метаболитов, синтезируемых (или находящихся) в данных клетках, тканях, органах и в биологических жидкостях.

Биоинформатика – использование вычислительной техники, математики и информационной теории для анализа и моделирования молекулярно-биологических систем, в особенности систем, состоящих из генов, РНК, белков и метаболитов и др. Создание баз данных.

Реализация проекта «Геном человека» позволяет обнаруживать мутации в генах, приводящие к наследственным заболеваниям или к повышению вероятности возникновения многих патологий. Методы основаны на применении ПЦР и маркерных генов, содержащих нарушения, приводящие к конкретным патологиям. Определение интенсивности синтезов РНК и белков, имеющих отношение к возникновению и развитию заболеваний (транскрипционные профили заболевания) с помощью ДНК- чипов. Предполагается, что каждая болезнь, характеризуется своим, так сказать, «штрих-кодом» – уникальным паттерном уровней транскрипции набора генов, характерного именно для данной болезни.

Клиническая РНомика – изучение микроРНК (19-22 нуклеотида), регулирующих экспрессию генов после их транскрипции за счет репрессии трансляции мРНК, расщепления мРНК, ускорения распада мРНК. Изменения концентрации различных микроРНК свидетельствуют о большом числе различных патологий.

Клиническая протеомика - это идентификация и количественное определение всех индивидуальных белков, которые содержатся в образце (сыворотка крови, спинномозговая жидкость, моча, биопсия) и мониторинг изменения их концентраций. Получение дифференциального профиля белков позволило обнаружить новые белковые маркеры и получить важные результаты в области кардиоваскулярной протеомики и онкопротеомики.

**25. Кардиоваскулярная геномика, траскриптомика и протеомика. Транскриптомика и протеомика плазмы крови. Протеомика гемостаза. Транскриптомика и протеомика кровообращения. Онкогеномика, онкотранскриптомика, онкопротеомика, онкоРНомика.**

Кардиоваскулярная геномика, траскриптомика и протеомика

Созданы базы данных по сотням белков протеома миокарда, уровни которых изменяются при хронических и острых сердечно-сосудистых патологиях. Обнаружено, что при таких патологиях возрастают концентрации т.н. белков теплового шока, белков митохондрий, а также белков, вовлеченных в генерирование энергии. Диагностически важные белки кардиопротеома классифицируются так: белки, связанные с энергией и метаболизмом, белки, индуцируемые стрессом, белки, обеспечивающие контракtilьные функции и формирование цитоскелета. Перспективным оказался мониторинг динамики протеомов биопсии миокарда, взятых до и после хирургического вмешательства. Обнаружено более 100 кардиоспецифических белков, уровни которых значительно изменяются при дилатационной кардиомиопатии (тропонины, изоформы альфа-1-

фибриногена, изоформы аполипопротеина А-1, С-реактивный белок и др).

Определены мутации, повышающие вероятность развития атеросклероза (ген белка активатора 5-липооксигеназы, ген фактора регуляции транскрипции в миоцитах, ген аполипопротеина Е, ген альфа-лимфотоксина).

Проект «Протеом Плазмы Крови» (ППК). Создана база данных 3020 белков плазмы крови человека. Идентифицировано уже 9504 белка (на основе масс-спектрометрической идентификации одного или двух пептидов каждого белка) и 3020 белков (при идентификации двух и более пептидов, что более точно). Следующий этап – построение протеомов плазмы, характерных для различных патологий и формулировка международно согласованных их диагностических показателей.

Протеомика тромбоцитов исследование белков, определяющих механизмы коагуляции. При использовании тромбоцитов, стимулированных тромбином, установлено, что секретируемый протеом тромбоцитов – это более 300 белков. Идентификация новых мишеней для новых лекарственных препаратов – секретогранин III, циклофилин А, а также, калуменин, изучение механизмов адгезии тромбоцитов, способствующих развитию атеросклероза.

Транскриптомика и протеомика кровообращения. Анализ транскриптома моноцитов показал, что у пациентов, которые перенесли коронарную реваскуляризацию, повышен уровень экспрессии белка онкогена FOS.

Онкогеномика, онкотранскриптомика, онкопротеомика. Обнаружены маркерные гены, активирующиеся на ранних стадиях онкогенеза и соответствующие им маркерные белки. Найдены молекулярные маркеры опухолей, предикторы метастазирования, предикторы ответа на терапию, маркеры, позволяющие прогнозировать развитие онкозаболеваний. Основные задачи онкопротеомики: построение протеомов и анализ их динамики при возникновении и развитии различных опухолей; идентификация путей передачи клеточных сигналов, приводящих к онкогенезу; идентификация маркеров для диагностики онкозаболеваний и для мониторинга ответа опухоли и организма на хирургическое вмешательство и на разные типы терапии, определение иммунного ответа на онкогенез. ИнтерактОм – комплекс всех белков, взаимодействующих с данным белком. Интерактом белка р53 позволил выявить все белки, с которыми он взаимодействует, установить цепи передачи внутриклеточных сигналов, приводящих к злокачественному росту и к устойчивости к химиотерапии.

ОнкоРНОмика - изменения в синтезе микроРНК сильно связаны с возникновением, прогрессированием и метастазированием злокачественных опухолей. Часть микроРНК при этом сверхсинтезируются, а синтез других падает, т.е. вероятно нарушение регуляции синтеза микроРНК лежат в основе онкогенеза. Более 50% генов, кодирующих известные микроРНК человека, расположены в областях хромосом, связанных с онкогенезом.

## **26. Ренальная транскриптомика и протеомика. Эндокринная транскриптомика и протеомика. Перинатальная транскриптомика и протеомика. Нейрогеномика, нейротранскриптомика и нейропротеомика. НейроРНОмика.**

В тканях почек, в сыворотке крови и в моче обнаружены маркеры, свидетельствующие о ренальных заболеваниях, о хронической и острой почечной недостаточности, способные обеспечивать дифференциальную диагностику ренальных патологий, мониторинг их терапии и мониторинг эффективности трансплантации почки. Это белки цитоскелета, протеиназы, ингибиторы протеиназ, ферменты метаболизма, белки, связанные с апоптозом, белки процессов окисления-восстановления, белки, связывающие кальций, белки-транспортёры и др.

Различные эндокринные клетки синтезируют разные спектры как кодирующих РНК, так и микроРНК. База данных «Омнибус Экспрессии Генов». Цель: установить цепь молекулярных событий, от индукции синтеза гормона до реализации его действия в норме и при патологиях, обнаружить мутации, влияющие на эти процессы и разработать методы идентификации таких мутаций, применимые в лабораторной практике.

Токсигеномика изучает антропогенные и природные соединения, негативно влияющие на эндокринную активность (эндокринные разрушители).

Перинатальная транскриптомика и протеомика имеет задачу путем анализов транскриптомов и протеомов амниотической жидкости и находящихся в ней клеток плода, а также материнской и пуповинной крови, определять риск спонтанных аборт и патологий развития плода (наследственных, врожденных и др.).

Аллергопротеомика - анализ протеомов IgE антител, в особенности мониторинг изменения IgE протеомов при патологиях.

Геномика, транскриптомика и протеомика стресса изучает цепь событий от синтеза РНК до действия кодируемых ими белков при стрессе.

Нейрогеномика, нейротранскриптомика и нейропротеомика - это транскриптомика и протеомика тканей, сыворотки крови и спинномозговой жидкости в норме и при нейропатологиях. Различные типы повреждений головного мозга приводят к различным изменениям в профилях транскриптомов в периферической крови. Существуют высокоспецифические профили транскриптомов и протеомов, предсказывающие ишемические инсульты. Обнаружены специфические профили, характерные для синдрома Дауна, нейрофиброматоза, бугорчатого склероза, хореи Гентингтона, множественного склероза, синдрома Туретта, болезни Альцгеймера. Идентифицировано около 330 белков, уникальных для нейродегенеративных и психиатрических нарушений. Эти белки участвуют в метаболизме, в формировании цитоскелета, в передаче внутриклеточных сигналов, детоксикации и др. Нормальный tau-белок, бета-амилоидный белок 1-42, синаптические белки, белок-предшественник амилоидного белка, аполипопротеин E (apoE). МикроРНК играют ключевую роль и в регуляции синтеза белков, необходимых для образования синапсов, микроРНК вовлечены в процессы, связанные с умственной деятельностью, а нарушения синтеза таких микроРНК влияют на память и на показатели IQ.

## **27. Психиатрическая геномика, транскриптомика и протеомика. Транскриптомика и протеомика эмоциональных расстройств. Геномика личности.**

Изучение мутаций, изменения транскриптомов и протеомов, характерных для психических расстройств. Обнаружено, в частности, что вызванные мутациями нарушения экспрессии гена декарбоксилазы глутаминовой кислоты, гена регулятора сигнального белка G4, гена дисбиндина, нейрорегулина, рецептора А гамма-аминомасляной кислоты специфичны для шизофрении. Маркеры болезни Паркинсона, аутизма.

Транскриптомика и протеомика эмоциональных расстройств устанавливает связь между патофизиологическими, биохимическими и генетическими маркерами биполярных эмоциональных расстройств (моноаминовые трансмисмиттеры, некоторые гормоны, G-белки, вовлеченные в передачу внутриклеточных сигналов). Гены, мутации которых вызывают эмоциональные расстройства, участвуют в обеспечении суточных физиологических ритмов, в образовании синапсов, связаны с функционированием миелина. Тревожность, подверженность или устойчивость к стрессам – это генетически обусловленные характеристики, лежащие в основе многих психиатрических заболеваний, обусловленные мутациями генов 5-НТТ (серотониновый транспортер) и

СОМТ (катехол-о-метилтрансфераза).

Геномика личности – изучение генов и мутаций, лежащих в основе эмоциональных, ментальных и интеллектуальных особенностей людей. Генетическая природа этих особенностей показана в близнецовых исследованиях. Генетически детерминированными являются такие характеристики как уровень интеллекта, самостоятельность и зависимость, активность и пассивность, мнительность и тревожность, экстравертность и интровертность, чувствительность или толерантность к стрессам, альтруизм и эгоизм, агрессивность и сексуальность, патологическая азартность, алкоголизм, маниакально-депрессивные психозы, криминальное поведение. Полагается, что существенное влияние на личностные характеристики оказывают мутации в генах, участвующих в кодировании метаболизма таких нейротрансмиттеров, как серотонин, дофамин, глутамин и др.

**28. Клиническая метаболомика. Кардиоваскулярная метаболомика. Ренальная метаболомика. Психиатрическая метаболомика. Клиническая липидомика. Клиническая нейролипидомика. Многомерная биология: перспективы для медицины и лабораторной диагностики.**

Метаболомика – построение глобального профиля концентрации всех метаболитов в данном образце, выявление метаболических изменений, характерных для инициации патологий и ее динамики, для закономерностей ответа метаболизма на терапию. Основные патологии – метаболический синдром, диабет, сердечно-сосудистые заболевания, патологии печени. Метаболомика основана на применении спектроскопии протонного ядерного магнитного резонанса в сочетании с компьютерным анализом распознавания образов. Метаболомика показала высокую эффективность при обнаружении врожденных и наследственных нарушений метаболизма, нарушений, вызванных эндогенными и экзогенными факторами, при трансплантациях, при изучении токсичности лекарственных препаратов (токсикогеномика), реакций организма на лекарственные препараты (фармакогеномика), при определении реакции на пищевые продукты (нутриномика).

В 2007 г. сообщено о создании базы данных и компьютерной модели, в которых впервые представлены все биохимические реакции, происходящие в организме человека и связи активностей всех генов с обменом веществ и последующей выработкой соответствующих белков, ферментов и метаболитов.

Метаболомика сыворотки крови весьма точно диагностирует сердечно-сосудистые патологии и определяет их тяжесть. В частности, обнаружена высокая корреляция между определенными показателями метаболома и количеством стенозов в коронарных сосудах, а также корреляция между этими показателями и эффективностью терапии статинами.

Изменение профилей метаболитов как сыворотки, так и мочи довольно точно локализует патологии в почках. Метаболомный мониторинг изменений, связанных с применением иммунодепрессантов и других препаратов, обеспечивает надежное прогнозирование процессов, связанных с гемодиализом и трансплантацией.

Исследования метаболома спинномозговой жидкости при шизофрении выявили серьезные нарушения регуляции уровня глюкозы, характерные для этой патологии.

Клиническая липидомика – направление метаболомики, изучающее нарушения липидного обмена, связанные с атеросклерозом, диабетом, ожирением, болезнью Альцгеймера. Липидом – липидный профиль грубого липидного экстракта из образца – это масс-спектр, характеризующий липидный состав и концентрации всех индивидуальных липидов образца. Липидомика подразделяется на: липидомику

клеточной архитектуры и мембран и липидомику медиаторов. Нарушения метаболизма липидов связаны с серьезными неврологическими патологиями, включающими биполярные расстройства и шизофрению, а также с нейродегенеративными заболеваниями.

Многомерная биология: ожидается появление единой многомерной медицинской науки, раскрывающей детальные молекулярные механизмы конкретных патологий в цепи событий, включающих: «гены – РНК – белки – метаболиты – физиологические процессы – психиатрические и психические особенности – ментальные и интеллектуальные характеристики». В лабораторной диагностике – это выявление новых маркеров, комплексов маркеров с высокой чувствительностью и специфичностью. Комплексы маркеров могут состоять из специфических олигонуклеотидов, белков и метаболитов. Интересна разработка для широкого применения узкоспециализированных наборов для транскриптомики, протеомики и метаболомики, например, кардиопатологий, ренальных патологий, различных злокачественных заболеваний, разных биологических жидкостей и т.д.

#### **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, реферативные сообщения и выполнение заданий на занятии.

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

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

##### **4.2. Критерии оценивания промежуточной аттестации по видам оценочных средств**

###### **4.2.1. Критерии оценивания теоретического вопроса**

Студент получает оценку «отлично», если он знает основные принципы хранения и реализации геномной информации, методы и аппаратуру, используемые в геномном исследовании, современные направления применения геномной информации. Владеет навыками исследовательской работы с геномной информацией. Способен планировать исследования по изучению генома и геномной информации, подбирать аппаратуру для его проведения.

Студент получает оценку «хорошо», если он по большей части знает основные принципы хранения и реализации геномной информации, методы и аппаратуру, используемые в геномном исследовании, современные направления применения геномной информации. По большей части владеет навыками исследовательской работы с геномной информацией. Способен планировать исследования по изучению генома и геномной информации, подбирать аппаратуру для его проведения.

Студент получает оценку «удовлетворительно», если он лишь частично знает основные принципы хранения и реализации геномной информации, методы и аппаратуру, используемые в геномном исследовании, современные направления применения геномной информации. Несовершенно владеет навыками исследовательской работы с геномной информацией. Способен планировать исследования по изучению генома и геномной информации, подбирать аппаратуру для его проведения только под надзором преподавателя или консультанта.

Студент получает оценку «неудовлетворительно», если он не знает основные принципы хранения и реализации геномной информации, методы и аппаратуру, используемые в геномном исследовании, современные направления применения геномной информации. Не владеет навыками исследовательской работы с геномной информацией. Не способен планировать исследования по изучению генома и геномной информации, подбирать аппаратуру для его проведения

#### **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**

Студент получает оценку «**отлично**», если он знает основные принципы хранения и реализации геномной информации, методы и аппаратуру, используемые в геномном исследовании, современные направления применения геномной информации. Владеет навыками исследовательской работы с геномной информацией. Способен планировать исследования по изучению генома и геномной информации, подбирать аппаратуру для его проведения.

Студент получает оценку «**хорошо**», если он по большей части знает основные принципы хранения и реализации геномной информации, методы и аппаратуру, используемые в геномном исследовании, современные направления применения геномной информации. По большей части владеет навыками исследовательской работы с геномной информацией. Способен планировать исследования по изучению генома и геномной информации, подбирать аппаратуру для его проведения.

Студент получает оценку «**удовлетворительно**», если он лишь частично знает основные принципы хранения и реализации геномной информации, методы и аппаратуру, используемые в геномном исследовании, современные направления применения геномной информации. Несовершенно владеет навыками исследовательской работы с геномной информацией. Способен планировать исследования по изучению генома и геномной информации, подбирать аппаратуру для его проведения только под

надзором преподавателя или консультанта.

Студент получает оценку **«неудовлетворительно»**, если он не знает основные принципы хранения и реализации геномной информации, методы и аппаратуру, используемые в геномном исследовании, современные направления применения геномной информации. Не владеет навыками исследовательской работы с геномной информацией. Не способен планировать исследования по изучению генома и геномной информации, подбирать аппаратуру для его проведения

**06.04.01 Биология, ОПОП Генетика, ФОС РПД Геномика, 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)      Н.И. Атаманюк

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