

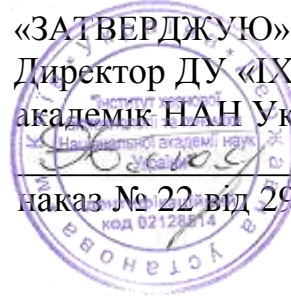
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ

Державна установа
«ІНСТИТУТ ХАРЧОВОЇ БІОТЕХНОЛОГІЇ ТА ГЕНОМІКИ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ»

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ДУ «ІХБГ НАН України»
академік НАН України

Ярослав БЛЮМ
наказ № 22 від 29 травня 2024 р.



РОБОЧА ПРОГРАМА НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

ЕПІГЕНЕТИКА

для здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії
галузь знань 09 «Біологія»

спеціальність 091 «Біологія та біохімія»

Шифр за ОНП – ВК 2.6.

Робоча програма навчальної дисципліни «Епігенетика» для здбувачів вищої освіти ступеня доктор філософії *галузі знань* 09 Біологія за *спеціальністю* 091 Біологія та біохімія.

«29» травня 2024 року – 18 с.

Розробник:

Чугункова Т.В., д.б.н., професор

Робоча програма дисципліни «Епігенетика» схвалена на засіданні вченої ради ДУ «ІХБГ НАН України» (протокол № 7 від «28» травня 2024 року).

Робоча програма дисципліни «Епігенетика» розглянута на засіданні випускового відділу геноміки та молекулярної біотехнології ДУ «ІХБГ НАН України».

Завідувач відділу академік НАН України

Ярослав БЛЮМ

27 травня 2024 р.

© **Чугункова Т.В.**, 2024 рік

© _____, 20__ рік

© _____, 20__ рік

ВСТУП

Навчальна дисципліна «Епігенетика» є складовою освітньо-наукової програми підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктор філософії галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія та біохімія.

Дана дисципліна є дисципліною за вибором аспірата за *спеціальністю* 091 Біологія та біохімія.

Викладається у 3 семестрі II року навчання у аспірантурі в обсязі – **120 год (4 кредити ECTS)** зокрема: *лекції – 20 год, практичні роботи – 20 год, самостійна робота – 80 год.* У курсі передбачено 2 *змістових модулі*. Завершується вивчення дисципліни **заліком**.

Мета дисципліни – формування базових уявлень про основні відмінності між генетичною та епігенетичною системами в реалізації генетичної інформації організму, засвоєння молекулярних механізмів, що лежать в основі диференціальної експресії генів.

Завдання:

- розуміння різниці між генетичною та епігенетичною системами;
- поглиблення знань про епігенетичні механізми, що лежать в основі реалізації генетичної інформації організму, таких як ензиматичне метилування ДНК, гістоновий код, замовчування генів малими РНК (miRNA, siRNA) та інші;
- вдосконалення навичок трактувати біологічну сутність епігенетичної регуляції у ссавців, людини, рослин.

В результаті вивчення навчальної дисципліни у здобувачів мають бути сформовані:

Інтегральна компетентність (ІК): Здатність розв'язувати комплексні проблеми в галузі біології у процесі проведення дослідницько-інноваційної діяльності, що передбачає глибоке переосмислення наявних та створення нових цілісних знань та професійної практики, оволодіння методологією наукової та науково-педагогічної діяльності, проведення самостійного наукового дослідження, результати якого мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення і інтегруються у світовий науковий простір через публікації.

Загальні компетентності (ЗК):

ЗК01. Знання та розуміння предметної області та розуміння професійної діяльності.

ЗК02. Здатність працювати в міжнародному контексті.

ЗК03. Здатність розробляти та управляти проектами.

ЗК04. Здатність мотивувати людей та рухатися вперед.

ЗК05. Здатність оцінювати та забезпечувати якість виконуваних робіт.

ЗК06. Здатність працювати автономно та в команді.

Спеціальні (фахові, предметні) компетентності (СК):

СК01. Здатність аналізувати явища та процеси з точки зору фундаментальних загальнонаукових принципів і знань, адекватно застосовувати концептуальні та методологічні знання в галузі біології.

СК02. Здатність виявляти, формулювати та вирішувати проблеми дослідницького характеру в галузі біології, оцінювати та забезпечувати якість досліджень, зокрема, і міждисциплінарних.

СК03. Здатність критично аналізувати, оцінювати і синтезувати нові ідеї.

СК04. Здатність ініціювати, планувати і здійснювати комплексні оригінальні дослідження, досягати наукових результатів, які мають бути оприлюднені у наукових виданнях.

СК05. Здатність обирати методи та критерії оцінки досліджуваних феноменів та процесів в галузі біології відповідно до цілей та завдань наукового дослідження.

СК06. Здатність застосовувати сучасні інформаційні технології, бази даних, електронні ресурси, спеціалізоване програмне забезпечення у науковій та навчальній діяльності.

СК07. Здатність ініціювати, розробляти, реалізовувати комплексні інноваційні проекти.

СК08. Здатність оприлюднювати результатів наукових досліджень в усній і письмовій формах відповідно до національних та міжнародних стандартів у академічній спільноті та суспільстві.

СК09. Здатність дотримуватись етичних принципів, академічної доброчесності та авторського права в наукових дослідженнях та науково-педагогічній діяльності.

СК10. Здатність сформувати системний науковий світогляд та загальнокультурний кругозір, навчатись упродовж життя.

СК11. Здатність використовувати закономірності та сучасні досягнення молекулярної генетики, клітинної біології, біотехнології у поєднанні з сучасним інструментарієм для дослідження біологічних систем та процесів.

В результаті вивчення навчальної дисципліни аспірант повинен:

РН01. Мати концептуальні та методологічні знання з біології і на межі предметних галузей, а також дослідницькі навички, достатні для проведення наукових і прикладних досліджень на рівні світових досягнень з відповідного напрямку, отримання нових знань та/або здійснення інновацій: аналізувати біологічні явища та процеси на молекулярно-генетичному, клітинному, організменому, популяційно-видовому та біосферному рівнях на основі фундаментальних загальнонаукових та спеціальних знань з використанням сучасних методів дослідження.

РН02. Вільно презентувати та обговорювати результати досліджень, наукові та прикладні проблеми біології державною та іноземною мовами, кваліфіковано відображати результати досліджень у наукових публікаціях у наукових виданнях.

РН03. Формулювати і перевіряти гіпотези; використовувати для обґрунтування висновків належні докази, зокрема, результати аналізу джерел літератури, експериментальних досліджень (опитувань, спостережень, експерименту) і математичного та/або комп'ютерного моделювання.

PH05. Планувати і виконувати експериментальні та/або теоретичні дослідження з біології та дотичних міждисциплінарних напрямів з використанням сучасного інструментарію, критично аналізувати результати власних досліджень і результати інших дослідників у контексті всього комплексу сучасних знань щодо досліджуваної проблеми.

PH06. Застосовувати сучасні інструменти і технології пошуку, оброблення та аналізу інформації, зокрема, статистичні методи аналізу даних великого обсягу та/або складної структури, спеціалізовані бази даних та інформаційні системи.

PH07. Розробляти та реалізовувати наукові та/або інноваційні проекти, які дають можливість переосмислити наявне та створити нове цілісне знання та/або професійну практику і розв'язувати важливі теоретичні та практичні проблеми біології з дотриманням норм академічної етики і врахуванням соціальних, економічних, екологічних та правових аспектів.

PH08. Глибоко розуміти загальні принципи та методи біологічних наук, а також методологію наукових досліджень, застосувати їх у власних дослідженнях у сфері біології та у викладацькій практиці.

PH10. Мати чіткі сучасні уявлення про структуру, тонку структуру генів, еволюцію генетичних систем клітин, біосинтез ДНК, механізми та закономірності передачі генетичної інформації від клітини до клітини, від покоління до покоління, експресію генів, що проявляються в конкретних ознаках і властивостях клітин; методи вивчення нуклеїнових кислот та розроблення нових методів і біотехнологій для практичного використання.

Місце дисципліни *(в структурно-логічній схемі підготовки фахівців відповідного напрямку підготовки).*

Навчальна дисципліна «Епігенетика» є дисципліною за вибором аспіранта в системі підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктор філософії галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія та біохімія.

«Епігенетика» є дисципліною, що поглиблює базові уявлення про успадкування властивостей організмів, які не пов'язані зі зміною нуклеотидної послідовності ДНК, і можуть бути опосередковано закодовані в геномі.

Зв'язок з іншими дисциплінами.

Основою для вивчення навчальної дисципліни «Епігенетика» є університетські дисципліни «Молекулярна біологія», «Клітинна біологія», «Генетика», «Гістологія», обов'язкові дисципліни «Геномна інженерія та синтетична біологія», «Архітектура цито- та нуклеоскелету та морфогенез клітин», «Структурна та функціональна геноміка».

ПРОГРАМА НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

Змістовий модуль 1. Історичні аспекти та загальні основи епігенетики

Тема 1. Загальні уявлення про епігенетику (12 год.)

Етимологія слова “епігенетика”. К. Уоддінгтон та перші концепції епігенетичного контролю. Сучасні уявлення про епігеном, його роль у розвитку організму. Геном та епігеном, один генотип – різні фенотипи. Приклади епігенетичних явищ. Фактори оточуючого середовища і регуляція на надгенному рівні. Стабільність та зворотність епігенетичної інформації. Епігенетика в історичному аспекті міжнародних симпозиумів. Мозаїчна експресія генів та гетерохроматин у розробках Г. Меллера. “Контролюючі елементи” та транспозиція Б. МакКлінток. Гіпотеза інактивзації X-хромосоми. Парамутації у кукурудзи. Прогрес у розробці молекулярно-генетичних технологій секвенування ДНК, картування генів, дослідження білок-білкових взаємодій, методів ДНК-трансформації, нових методів мікроскопічних досліджень та відкриття в галузі епігенетики. Модельні об’єкти епігенетики.

Тема 2. Рівні організації хроматину (12 год.)

Хроматин - високо організована система зберігання генетичної та епігенетичної інформації. Еухроматин і гетерохроматин, основні властивості, хромосомна локалізація. Пізня реплікація в S-фазі – спосіб успадкування гетерохроматинового стану. Нуклеосомний кор – фундаментальна субодиниця хроматину. Структура нуклеосоми. Ділянки взаємодії між нуклеосою і ДНК. Структурні рівні компактизації та хромомерна організація хромосом. Еухроматин і особливості експресії генів. Еухроматин і шляхи забезпечення транскрипції функціональних РНК. Гетерохроматин і його критично важлива роль в організації і функціонуванні геномів. Роль гетерохроматину в еволюції уявлень про епігенетику. Геном ссавців та вміст некодуючих і повторюваних послідовностей. Окремі механізми формування гетерохроматину. Неспецифічна транскрипція з утворенням dsRNA і гетерохроматину як результат інвазії РНК-транспозонами або вірусами. Стабільність центромерних гетерохроматинових доменів і сегрегація хромосом в мітозі і мейозі. Конститутивний теломерний гетерохроматин як хромосомний “сар” для забезпечення стабільності геному. Загальні відмінності між функціонуванням еухроматину і гетерохроматину: від різниці у типі продукованих транскриптів до модифікацій і варіантного складу гістонів.

Тема 3. Роль хроматину в регуляції експресії генів (12 год.)

Епігенетична регуляція генома шляхом метилування, ацетилювання, фосфорилування, убіквітинування гістонів. Метилування гістонів як загальний епігенетичний механізм регуляції генів. Модифікації гістонів і гістоновий код. Комплекси ремоделінгу хроматину як приклади епігенетичної реорганізації геному. Високоповторювані ділянки хроматину і геномна нестабільність. Вплив внутрішніх і зовнішніх сигналів на епігенетичну репресію-активацію генів. Участь груп білкових комплексів POLYCOMB і TRITHORAX у регуляції генів. Групи PcG і trxG як основні ефектори передачі сигналів до хроматинової матриці та підтримки клітинної ідентичності. PcG і trxG – ключові регулятори проліферації клітин у багатоклітинних еукаріотів. Антагонізм у функціонуванні груп білків POLYCOMB і TRITHORAX. Білки групи POLYCOMB і транскрипційний сайленсінг. Зв'язок родини TRITHORAX з активацією експресії генів. Кооперативна дія білків POLYCOMB та TRITHORAX. Факультативний гетерохроматин та інактивация X-хромосоми. Компенсація дози – класичний приклад епігенетично контрольованого процесу. Хроматинова матриця та спадковість у передачі епігенетичної інформації.

Тема 4. Метилування ДНК (12 год.)

Загально біологічне значення епігенетичної регуляції шляхом метилування ДНК. Метилування ДНК по CpG та розподіл метильованої ДНК по геному вищих еукаріотів. Острівки CpG як виключення із “глобального” метилування CpG. Метилування ДНК та захист від вірусних послідовностей. ДНК-метилтрансферази – ефектори метилування ДНК, їх значення у протидії хворобам. Механізми метилування ДНК *de novo* та роль ферменту Dnmt1. Білкові комплекси ремоделінгу хроматину у рослин і ссавців та взаємодія з паттернами метилування ДНК. Еволюція та епігенетичне метилування ДНК в імпринтованих локусах у рослин і ссавців. Метилування ДНК, можливість спонтанних мутацій і хромосомних аберацій та стабільність/нестабільність генома. Зворотність епігенетичних модифікацій. Фактори середовища як індуктори метилування та епігенетичних змін. Метилування ДНК як епігенетичний механізм, що забезпечує можливості репресії генів.

Тема 5. РНК-інтерференція та посттранскрипційний сайленсинг генів (12 год.)

Некодуючі РНК – важливі тригери епігенетичної регуляції. Малі РНК (miRNA і siRNA), особливості формування та функцій. Перші дані про зв'язок між RNAi та транскрипційним сайленсингом. Моделі РНК-інтерференції – основні принципи та загальні механізми. Індуктори РНК-інтерференції – dsRNA, їх джерело, структура. Основні ферментні системи та генерація siRNA. Комплементарні дуплекси siRNA, перехід до формування однострункових siRNAs. Загальні уявлення про опосередковані siRNA комплекси RISC та RITS. Особливості механізмів їх дії. Участь білків Dicer та Argonaute у механізмах РНК-сайленсинга. Зв'язок RITS з хроматином, моделі РНК-РНК-взаємодій та ініціація формування гетерохроматину. Малі некодуючі РНК (piRNA), їх взаємодія з білками PIWI та інактивація транспозонів у *Drosophila melanogaster*. Різноманітність шляхів РНК-сайленсингу, їх роль у підтримці стабільності геному.

Змістовий модуль 2. Особливості епігенетичної регуляції у ссавців і рослин

Тема 6. Геномний імпринтинг (12 год.)

Геномний імпринтинг та диференціальна експресія генів в клітинах ссавців як наслідок батьківського успадкування. Батьківські гамети – початкові носії генетичних імпринтів. Епігенетична система регуляції генів та роль cis-конфігурації у визначенні геномного імпринтингу. Кластери імпринтованих генів та їх взаємодія з некодуючою РНК (ncRNA), асоціації кластерів. Біологічна роль та вплив імпринтингу на ріст і розвиток ссавців. Контроль ембріонального та неонатального росту елементами імпринтингу. Кластеризація імпринтованих генів в хромосомах миші. Роль метилування ДНК в геномному імпринтингу. Гіпотези розвитку геномного імпринтингу у ссавців. Моделі епігенетичного регулювання та функціональна роль геномного імпринтингу.

Тема 7. Епігенетична регуляція у ссавців та компенсація дози (12 год.)

Ключові генетичні та епігенетичні концепції інактивації Х-хромосоми у ссавців. Статеве розмноження і переваги генетичної мінливості в адаптації та еволюції. «Храповик» Меллера, хромосомні механізми визначення статі та необхідність

компенсації дози. Можливі три способи контролю транскриптів генів, зчеплених з X-хромосомою. Приклади, що підтверджують компенсацію дози у ссавців. Летальність мутацій, що порушують компенсацію дози. Ідентифікація неактивної хромосоми ссавців, тільки Барра. Множинні рівні епігенетичної регуляції та модифікації X-хромосоми: метилування ДНК, модифікації гістонів. Інактивація X-хромосоми та транскрипція Xist-некодуючої РНК. Прогресивна гетерохроматизація, що індукується Xist-РНК. Випадкова X-інактивація та правило n-1. Динаміка інактивації X-хромосоми в ході розвитку та диференціації клітин. Стабільність X-інактивації в соматичних клітинах та приклади реверсії. Відмінності X-інактивації у різних представників ссавців. Пересадка ядра соматичних клітин та X-реактивація. Невирішені питання репрограмування X-хромосоми в ході онтогенезу.

Тема 8. Епігенетика і хвороби людини (12 год.)

Геном, епігеном та здоров'я людини. Хвороби, пов'язані з генетичними та епігенетичними аномаліями. Епімутації та хвороби людини. Оточуюче середовище і дієта – фактори епігенетичної регуляції та пенетрантності хвороб. Рання материнська поведінка та епігенотип. Залежні від віку зміни в метилуванні та хвороби. Дискордантні фенотипи у близнят та епігенетичні зміни. Однобатьківська дисомія (UPD) та геномний імпринтинг. Генетичні, епігенетичні причини і наслідки сестринських синдромів. Епігенетичні детермінанти та біологічна основа ракових захворювань. Значення хроматину та роль метилування ДНК у проявах хвороби. Функціональне значення гіперметильованих генів. Епігенетичний сайленсинг генів, його роль в еволюції раку. Епігенетична терапія.

Тема 9. Епігенетична регуляція у рослин (24 год.)

Основні механізми епігенетичної регуляції у рослин. Порівняльна характеристика та подібність епігенетичних шляхів у представників рослинного і тваринного світу. Вплив еволюції, характеру розвитку та способу життя на системи епігенетичної регуляції. Переваги використання рослин в епігенетичних дослідженнях. *Arabidopsis thaliana* як модель для вивчення епігенезу у рослин. Можливості епігенетичних перетворень в процесі зародкового шляху у рослин. Сомаклональна мінливість, поліплоїдія як джерела епігенетичних перетворень у рослин. Трансгенез і сайленсинг генів у петунії. Роль транспозонних вставок в області генома у рослин. Транспозиції генетичних елементів у кукурудзи – приклади епігенетичних модифікацій. Рослинні віруси як індуктори замовчування генів. Зв'язок між посттрансляційним сайленсингом і стійкістю до вірусів. Метилування ДНК і епігенетична регуляція генів у рослин. ДНК-метилтрансферази, їх участь у метилуванні *de novo*/ підтримуючому метилуванні у рослин. Роль ДНК-глікозилазного домена в деметилуванні ДНК. Зміни метилування ДНК у рослин при хронічному опроміненні у Чорнобильській зоні. Механізми адаптації рослин до дії УФ-В опромінення. SET доменні білки у *Arabidopsis*, їх участь в епігенетичній спадковості. Гени яровизації VRN та епігенетична пам'ять. Компоненти імпринтинга у рослин. Шляхи і механізми РНКі-керуваного сайленсинга генів у рослин. Локалізація, роль і біогенез мікро-РНК. Оберненість епігенетичних модифікацій та їх ключова роль у пластичності і адаптивності рослин.

**СТРУКТУРА НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ
ТЕМАТИЧНИЙ ПЛАН ЛЕКЦІЙ,
ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ, САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ**

№ з/п	Назва лекції	Кількість годин		
		лекції	практичні	СРС
Змістовий модуль 1 <i>Історичні аспекти та загальні основи епігенетики</i>				
1	Тема 1. <i>Загальні уявлення про епігенетику</i>	2	2	8
2	Тема 2. <i>Рівні організації хроматину</i>	2	2	8
3	Тема 3. <i>Роль хроматину в регуляції експресії генів</i>	2	2	8
4	Тема 4. <i>Метилування ДНК</i>	2	2	8
5	Тема 5. <i>РНК-інтерференція та посттрансляційний сайленсінг генів</i>	2	2	8
Разом за змістовим модулем 1		10	10	40
Змістовий модуль 2 <i>Особливості епігенетичної регуляції у ссавців і рослин</i>				
6	Тема 6. <i>Геномний імпринтинг</i>	2	2	8
7	Тема 7. <i>Епігенетична регуляція у ссавців та компенсація дози</i>	2	2	8
8	Тема 8. <i>Епігенетика і хвороби людини</i>	2	2	8
9	Тема 9. <i>Епігенетична регуляція у рослин</i>	4	4	16
Разом за змістовим модулем 2		10	10	40
ВСЬОГО		20	20	80

Загальний обсяг – **120 год.**(**4 кредити ECTS**), у тому числі:

Лекцій – **20 год.**

Практичні заняття – **20 год.**

Самостійна робота – **80 год.**

ЗМІСТОВИЙ МОДУЛЬ 1

Історичні аспекти та загальні основи епігенетики

ТЕМА 1. ІСТОРІЯ УЯВЛЕНЬ ПРО ЕПІГЕНЕТИКУ (12 год.)

Лекція 1. ІСТОРІЯ УЯВЛЕНЬ ПРО ЕПІГЕНЕТИКУ

Практичне заняття 1 (2 год)

1. *Історія розвитку епігенетики. Генетика і епігенетика.*
2. *Основні поняття епігенетики.*
3. *Модельні об'єкти епігенетики.*

Завдання для самостійної роботи (8 год.)

*В чому криється епігенетичний контроль?
Основні проблеми в епігенетичних дослідженнях.*

Контрольні запитання та завдання

1. Історичні аспекти епігенетики.
2. Поняття про епігеном.
3. Роль хроматину.
4. Історичні розробки Г. Меллера.
5. Значення робіт Б. МакКлінток.
6. Парамутації у кукурудзи.
7. Інактивація Х-хромосоми.
8. Репрограмування клітини.
9. Сутність епігенетичного контролю.
10. Модельні об'єкти епігенетики.

Рекомендована література:

[1-17]

ТЕМА 2. РІВНІ ОРГАНІЗАЦІЇ ХРОМАТИНУ (12 год)

Лекція 2. РІВНІ ОРГАНІЗАЦІЇ ХРОМАТИНУ.

Практичне заняття 2 (2 год)

1. *Хроматин. Рівні організації.*
2. *Структура нуклеосом.*
3. *Посттрансляційні модифікації гістонів.*
4. *Модифікації гістонів і теорія «гістонового коду».*

Завдання для самостійної роботи (8 год.)

Формування гетерохроматину і сайленсинг генів у різних організмів. Класифікація гетерохроматинових районів хромосом. Наднуклеосомна організація інтерфазного хроматину. Роль прицентромерного гетерохроматину. Факультативний, конститутивний гетерохроматин.

Контрольні запитання та завдання

1. Структурні білки хроматину.
2. Корові гістони та гістонові комплекси.
3. Варіанти гістонів.
4. Гістоновий код.
5. Структурна організація нуклеосоми.
6. Роль гістона H1 в структурній організації хроматину.
7. Інтерфазний хроматин.
8. Структура хроматинової фібрили.
9. Гетерохроматин та експресія генів.

Рекомендована література:

[1-17]

ТЕМА 3. РОЛЬ ХРОМАТИНУ В РЕГУЛЯЦІЇ ЕКСПРЕСІЇ ГЕНІВ (12 год)**Лекція 3. РОЛЬ ХРОМАТИНУ В РЕГУЛЯЦІЇ ЕКСПРЕСІЇ ГЕНІВ****Практичне заняття 3 (2 год)**

1. Епігенетична репресія-активація генів.
2. Білкові комплекси Polycomb і Tritorax.
3. Механізми ініціації та формування гетерохроматину.

4. Завдання для самостійної роботи (8 год.)

Сучасні уявлення про гетерохроматин та епігенетичну регуляцію генів. Модифікації хроматину і епігеном. Структурні компоненти хроматину. Еухроматин, гетерохроматин та експресія генів.

Контрольні запитання та завдання

1. Транскрипційне мовчання генів і хроматин.
2. Polycomb–групи білків.
3. Білкові комплекси Polycomb і Tritorax та регуляція активності генів.
4. Модифікації гістонів і гістоновий код.
5. Роль прицентромерного гетерохроматину.
6. Комплекси ремоделінгу хроматину.
7. Факультативний гетерохроматин.
8. Гетерохроматин і організація інтерфазного ядра.
9. Приклади епігенетичної регуляції геному.

Рекомендована література:

[1-17]

Тема 4. МЕТИЛУВАННЯ ДНК (12 год.)**Лекція 4. МЕТИЛУВАННЯ ДНК****Практичне заняття 4 (2 год)**

1. Метилування ДНК у модельних організмів. Схожість і відмінності.

2. ДНК-метилтрансферази і гомологія в каталітичних доменах.
3. Походження паттернів метилування ДНК.

Завдання для самостійної роботи (8 год.)

Генетичні та епігенетичні аспекти метилування ДНК. Регуляція експресії генів та метилування ДНК. Метилування ДНК у Neurospora та система захисту генома. Метилування ДНК і мутації. Підтримуюче метилування та метилування de novo.

Контрольні запитання та завдання

1. Що означає епігенетична клітинна пам'ять.
2. Паттерни метилування ДНК.
3. Механізми метилування ДНК у ссавців.
4. Участь гістонів в метилуванні ДНК.
5. Механізми підтримуючого метилування ДНК.
6. Мутація RIP і система захисту генома.
7. Розподіл метильованої ДНК в геномі.
8. Транспозони і метилування ДНК.
9. Метилування ДНК і нестабільність хромосом..

Рекомендована література:

[1-17]

Тема 5. РНК-ІНТЕРФЕРЕНЦІЯ ТА ПОСТТРАНСКРИПЦІЙНИЙ САЙЛЕНСИНГ ГЕНІВ (12 год.)

Лекція 5. РНК-ІНТЕРФЕРЕНЦІЯ ТА ПОСТТРАНСКРИПЦІЙНИЙ САЙЛЕНСИНГ ГЕНІВ

Практичне заняття 5 (2 год)

1. Типи малих регуляторних РНК у еукаріот.
2. РНК-інтерференція, зв'язок з модифікаціями хроматину.
3. Біологічні функції РНК-залежного сайленсінгу.

Завдання для самостійної роботи (8 год.)

Малі регуляторні РНК, шляхи епігенетичного впливу на геном, участь в модифікаціях ДНК та хроматину. РНК-інтерференція: основні властивості та механізми. Мікро-РНК, взаємодія з мішенями.

Контрольні запитання та завдання

1. РНК-інтерференція, можливі причини.
2. Індуктори РНК-інтерференції.
3. Загальна схема РНК-інтерференції.
4. РНК-інтерференція: способи індукції *in vivo*.
5. Інгібування трансляції за участю малих РНК.
6. Компоненти комплексів RITS і RDRC.
7. Білки Ago (argonaute): організація і роль на різних етапах РНК-інтерференції.
8. Процесинг і експресія мікро РНК.

9. Способи виявлення малих інтерферуючих РНК.
10. Різноманітність ефектів малих регуляторних РНК в експресії генів.

Рекомендована література:

[1-17]

ЗМІСТОВИЙ МОДУЛЬ 2

ОСОБЛИВОСТІ ЕПІГЕНЕТИЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У ССАВЦІВ І РОСЛИН

Тема 6. ГЕНОМНИЙ ІМПРИНТИНГ (12 год.)

Лекція 6. ГЕНОМНИЙ ІМПРИНТИНГ

Практичне заняття 6 (2 год)

1. Геномний імпринтинг як епігенетична система батьківського успадкування.
2. Гамети як носії генетичних імпринтів.
3. Значення геномного імпринтингу.

Завдання для самостійної роботи (8 год.)

Геномний імпринтинг у ссавців. Функції геномного імпринтинга у ссавців. Гіпотези розвитку геномного імпринтинга. Стартова точка геномного імпринтинга. Ключові особливості імпринтованої послідовності ДНК у ссавців. Зв'язок імпринтованих генів і кластерів некодуючої ДНК.

Контрольні запитання та завдання

1. Роль імпринтованих генів у розвитку ссавців.
2. Імпринтинг і особливості успадкування.
3. Способи виявлення гаметичного імпринтинга.
4. Епігенетичні модифікації і імпринтинг.
5. Метилування ДНК як «мітка» імпринтинга.
6. Гаметичні імпринти і зв'язок з кластерами генів.
7. Імпринтинг і некодуючі РНК.
8. Функція геномного імпринтинга у ссавців.
9. Зв'язок імпринтованих генів з ембріональним і неонатальним ростом.
10. Партеногенез і можливості геномного імпринтинга.
11. Геномний імпринтинг та гіпотеза «батьківського конфлікту».
12. Сайленсинг в кластерах імпринтованих генів.

Рекомендована література:

[1-17]

ТЕМА 7. ЕПІГЕНЕТИЧНА РЕГУЛЯЦІЯ У ССАВЦІВ ТА КОМПЕНСАЦІЯ ДОЗИ (12 год.)

Лекція 7. ЕПІГЕНЕТИЧНА РЕГУЛЯЦІЯ У ССАВЦІВ ТА КОМПЕНСАЦІЯ ДОЗИ

Практичне заняття 7 (2 год)

1. Теорії епігенетичної інактивації X-хромосоми.

2. Сайленсинг і рівні епігенетичної регуляції.
3. Репрограмування X-хромосоми.

Завдання для самостійної роботи (8 год.)

Модифікації хроматину та інактивація X-хромосоми. Способи регуляції X-інактивації. Гетерохроматинові структури неактивної X-хромосоми. Механізми X-інактивації та розповсюдження Xist-РНК. Оберненість X-інактивації.

Контрольні запитання та завдання

1. X-хромосома та еволюційні проблеми статі.
2. Механізм компенсації дози та X-хромосома.
3. Ініціація сайленсинга та гени XIST.
4. Хромосомне визначення статі та компенсація дози.
5. Ідентифікація неактивної X-хромосоми.
6. Правило п-1.
7. Характеристика Xic- інактивації.
8. Опосередковане Xist рекрутування комплексів гетерохроматину.
9. Способи регуляції X-інактивації.
10. Регуляція випадкової X-інактивації.
11. Механізм Xist-РНК сайленсинга генів.
12. Розповсюдження Xist-РНК по хромосомі.

Рекомендована література:

[1-17]

ТЕМА 8. ЕПІГЕНЕТИКА І ХВОРОБИ ЛЮДИНИ (12 год.)

Лекція 8. ЕПІГЕНЕТИКА І ХВОРОБИ ЛЮДИНИ

Практичне заняття 8 (2 год)

1. Оточуюче середовище та епігенетичні зміни.
2. Хвороби людини та роль епігенетичних модифікацій.
3. Сестринські синдроми – результат порушень в геномі та епігеномі.

Завдання для самостійної роботи (8 год.)

Біологічна основа ракових захворювань. Хроматин і ракові захворювання. Значення гіперметилування промоторів генів. Стрес і епігенетична регуляція генів у людини.

Контрольні запитання та завдання

1. Роль метилування ДНК при ракових захворюваннях.
2. Епігенетичний сайленсинг генів і його роль в еволюції раку.
3. Епігенетичні модифікації в організмі людини при стресі.
4. ALD як приклад дискордантності близнюків.
5. Можливості епігенетичної терапії.

Рекомендована література:

[1-17]

ТЕМА 9. ЕПІГЕНЕТИЧНА РЕГУЛЯЦІЯ У РОСЛИН (24 год.)**Лекція 9. ЕПІГЕНЕТИЧНА РЕГУЛЯЦІЯ У РОСЛИН (4 ГОД.)****Практичне заняття 9 (4 год)**

1. Фенотипічні зміни та епігеном у рослин.
2. Особливості життєвого циклу рослин та епігенетичні події.
3. Методологічні основи вивчення епігенетичного контролю у рослин.
4. Радіаційний вплив та епігенетична компонента адаптації.

Завдання для самостійної роботи (16 год.)

Дослідження епігенетичної регуляції генів у *Arabidopsis thaliana*. Метилування ДНК в онтогенезі рослин. Білки групи Polysomb. Хронічне опромінення та епігенетична пластичність злаків.

Контрольні запитання та завдання

1. Приклади епігенетичних подій у рослин.
2. Транспозиції у кукурудзи.
3. Характеристика ДНК-метилтрансфераз у рослин.
4. Метилування і деметилування у рослин.
5. Метилування ДНК (RdDM) у рослин табака.
6. Ферменти модифікації гістонів.
7. Значення деацетилаз гістонів у рослин.
8. Гени VRN, яровизація та епігенетична пам'ять.
9. Захисна роль РНКі у рослин.
10. Шляхи РНКі сайленсинга у рослин.
11. Біогенез мікро РНК.
12. Радіація та епігенетична адаптація у рослин.
13. Метилування ДНК (RdDM) у рослин табака.
14. Вірусна супресія і замовчування генів.

Рекомендована література:

[1-17]

Контроль знань і розподіл балів, які отримують здобувачі

Контроль здійснюється за модульно-рейтинговою системою.

У змістовий модуль 1 (ЗМ1) входять теми 1-5, у змістовий модуль 2 (ЗМ2) – теми 6-9.

Види контролю - поточний і підсумковий.

Поточний контроль здійснюється під час проведення навчальних занять і має на меті перевірку засвоєння студентами навчального матеріалу. Форма проведення поточного контролю під час навчальних занять: усне опитування, письмовий контроль, тестовий, самооцінювання, перевірка практичних навичок.

Обов'язковим для заліку є відпрацювання всіх практичних занять. У випадку відсутності аспіранта, він може відпрацювати пропущене заняття у позааудиторний час (пропущених занять не може бути більше половини від загальної кількості занять).

Оцінювання за формами поточного контролю:

Коефіцієнт 2

	ЗМ1		ЗМ2	
	<i>Min.</i> – 15 балів	<i>Max.</i> – 23 балів	<i>Min.</i> – 15 балів	<i>Max.</i> – 25 балів
Усна відповідь	„3” x 5 = 15	„5” x 5 = 25	„3” x 5 = 15	„5” x 5 = 25
„3/5” – мінімальна/максимальна оцінку, яку може отримати аспірант.				

Для аспірантів, які набрали сумарно меншу кількість балів ніж *критично-розрахунковий мінімум 60 балів*, для здачі заліку обов’язкове проходження додаткового тестування.

Підсумковий контроль проводиться на останньому практичному занятті і складається із суми балів усіх змістових модулів.

При простому розрахунку отримаємо:

	Змістовий модуль 1	Змістовий модуль 2	Залік (підсумкова оцінка)
Мінімум	30	30	60
Максимум	50	50	100

При цьому, кількість балів:

- **1-34** відповідає оцінці «незадовільно» з обов’язковим повторним вивченням дисципліни;
- **35-39** відповідає оцінці «незадовільно» з можливістю повторного складання;
- **40-60** відповідає оцінці «задовільно» («достатньо»);
- **61-69** відповідає оцінці «задовільно»;
- **70 - 80** відповідає оцінці «добре»;
- **81 - 89** відповідає оцінці «добре» («дуже добре»);
- **90 - 100** відповідає оцінці «відмінно».

Шкала оцінювання академічної успішності аспіранта

Рівень досягнень, % /Marks, (бали за освітню діяльність)	Оцінка ЄКТС/ECTS	Оцінка за національною шкалою (Nationalgrade)	Залік
90 – 100	A	відмінно (Excellent)	зараховано
82 – 89	B	добре (Good)	
74 – 81	C		
64 – 73	D	задовільно (Satisfactory)	
60 – 63	E		
35 – 59	FX	незадовільно (Fail) з можливістю повторного складання	не зараховано
1 – 34	F	незадовільно (Fail)	

		з обов'язковим повторним вивченням дисципліни	
--	--	-----------------------------------------------------	--

Методи навчання

Пояснювально-ілюстративні, частково-пошукові, проблемного викладання матеріалу, дослідницькі.

Технічні засоби навчання

Проектор мультимедійний Epson EMP-S42; ноутбук.

Матеріальне забезпечення дисципліни

Аудиторії, лабораторна база Державної установи «Інститут харчової біотехнології та геноміки НАН України»

Рекомендована література

Основна:

1. Pango S, Paital B, Jayachandran P et al (2020) Epigenetic alteration in cancer. *Front Biosci. (Landmark Ed)* 25(6): 1058-1109. <https://doi.org/10.2741/4847>
2. Kane AE, Sinclair DA (2019) Epigenetic changes during aging and their reprogramming potential. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology* 54:61-83
3. Duncan EJ, Gluckman PD, Dearden PK (2014) Epigenetics, plasticity and evolution: How do we link epigenetic change to phenotype? *J. Exp. Zool. (Mol. Dev. Evol.)* 322B: 208– 220
4. Sweatt SD, Nestler EJ, Meaney MJ, Akbarian S (2013) Chapter 1 - An Overview of the Molecular Basis of Epigenetics, *Epigenetic Regulation in the Nervous System*. Academic Press 3-33 ISBN 9780123914941 <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-391494-1.00001-X>
5. Hamilton JP (2011) Epigenetics: principles and practice. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)* 29(2): 130–135. <https://doi.org/10.1159/000323874>
6. Gaur RK, Rossi JJ (Eds) (2009) *Regulation of Gene Expression by Small RNAs*. CRC Press 440 pp.
7. Rothstein M et al. (2009) *The Ghost in Our Genes: Legal and Ethical Implications of Epigenetics*. <http://ssrn.com/abstract=1140443>
8. Walter N, Woodson SA, Batey RT (Eds) (2008) *Non-Protein Coding RNAs (Springer Series in Biophysics)*. Springer 398 pp.
9. Allis D, Jenuwein T, Reinberg D, Caparros ML (2007) *Epigenetics*. Cold Spring Harbor Laboratory Press 502 pp. ISBN-10: 0879698756
10. Дмитрієв ОП, Кравець ОП, Рашидов РМ та ін. (2018) *Епігенетичні фактори адаптації рослин*. К: 284 с
11. Сиволоб АВ, Рушковський СР, Кир'яченко СС та ін. (2008) *Генетика*. К : Поліграф. центр «Київський ун-т» 320 с
12. Тищенко ОМ, Дубровна ОВ, Топчій НМ (2008) *Метилювання ДНК в онтогенезі рослин*. К: Логос 264 с

Додаткова:

13. Зінич ОВ, Шупрович АА, Трофименко ОМ, Комісаренко КП (2023) Роль епігенетичних модифікацій у формуванні гетерогенних фенотипів при цукровому діабеті (літературний огляд). Медичні перспективи (Medical perspectives) 3:28-35
14. Radford EI (2018) Chapter Three – An Introduction to Epigenetic Mechanisms. Progress in Molecular Biology and Translocation Science 158:29-48
15. Becker C, Hagmann J, Müller J et al (2011) Spontaneous epigenetic variation in the *Arabidopsis thaliana* methylome. Nature September 20
16. Handy DE, Castro R, Loscalzo J. (2011) Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease. Circulation 123(19):2145-2156 doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.956839.
17. Weinhold B (2006) Epigenetics: the science of change. Environ Health Perspect 114(3):A160-A167 doi:10.1289/ehp.114-a160