

ПРОГРАММА
спецкурса
“ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ
ГЕНОВ ”. Лекторы – ст.преп. Т.Д. Колесникова, М.К.Иванов (20 час.)

1.1. Спецкурс «Эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов» читается молекулярным биологам и химикам-биохимикам V курса, специализирующимся на кафедре молекулярной биологии. Относится к естественно-научным дисциплинам и составляет вузовскую компоненту.

1.2. Дисциплина «Эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов» предназначена для ознакомления студентами с молекулярными механизмами эпигенетической регуляции экспрессии генов эукариот. Основной целью освоения дисциплины является владение материалом, описывающим регуляцию экспрессии генов эукариот на уровне хроматина.

Для достижения поставленной цели выделяются следующие задачи:

Общий обзор эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов, а также методов, позволяющих исследовать эти механизмы;

Подробное рассмотрение молекулярной структуры и уровней организации хроматина;

Рассмотрение основных механизмов участия хроматина в регуляции экспрессии генов

Рассмотрение основных механизмов участия малых некодирующих РНК в регуляции экспрессии генов.

1.3. По окончании изучения спецкурса студент должен:
 иметь представление о сложности и разнообразии механизмов регуляции экспрессии генов эукариот.

1.4. Студенты сдают экзамен в первом семестре V курса.

2.1. Спецкурс «Эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов» является оригинальным, российские и зарубежные аналоги автору не известны. В него включены самые современные сведения, почерпнутые из научных журналов о механизмах регуляции экспрессии генов и организации хроматина эукариот.

2.2. Тематический план курса (распределение часов).

Наименование разделов	Количество часов		
	Лекции (часы)	самостоятельная работа	всего часов
Введение	2		
Уровни организации хроматина	4		
Эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов	6		
КОРОТКИЕ НЕКОДИРУЮЩИЕ РНК И РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ЭУКАРИОТ	4		
Метилирование ДНК	4		
Итого:			

2.3. Содержание отдельных разделов и тем.

ВВЕДЕНИЕ

1.1.Общее представление об эпигенетике. Примеры эпигенетических явлений

1.2 Хроматин – высоко организованная система хранения генетической и эпигенетической информации

1.3. История открытия эпигенетических механизмов

1.4. Открытие метилирования ДНК и методы его выявления

1.5. Новые открытия в области эпигенетики, связанные с разработкой методов тотального секвенирования ДНК, ДНК-чипов, тотального картирования белков,

выяснения белок-белковых взаимодействий, новых методов микроскопических исследований

1.6. Представление о многоуровневой регуляции экспрессии генов эукариот

1.7. Модельные объекты эпигенетики

2. УРОВНИ ОРГАНИЗАЦИИ ХРОМАТИНА

2.1. Структура нуклеосомы

2.2. Сборка нуклеосомы, гистоновые шапероны

2.3. Структура коровых гистонов

2.5. Участки взаимодействия между нуклеосомой и ДНК

2.6. Обработка хроматина микрококковой нуклеазой – метод картирования нуклеосом

2.7. Факторы, влияющие на стабильность взаимодействия между ДНК и нуклеосомой. Роль первичной структуры ДНК

2.8. Структура и функциональная роль гистоновых вариантов

2.9. Пост-трансляционные модификации гистонов: ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, убиквитинирование, поли-АДФ-рибозилирование

2.10. Роль пост-трансляционных модификаций гистонов: изменение электростатического взаимодействия между гистонами

2.11. Роль пост-трансляционных модификаций гистонов: модификаций гистонов как молекулярные метки.

2.12. Модификации гистонов и теория “гистонового кода”

2.13. Наследование паттерна метилирования ДНК.

2.14. Механизмы наследования гистонового кода

2.15. Сборка новых нуклеосом в репликационной вилке. Гипотеза полуконсервативности

2.16. Взаимодействие между молекулярными метками

2.17. Поздняя репликация в S-фазе – способ наследования герохроматинового состояния.

2.18. Неэпигенетические метки на примере транскрипции АТФ-зависимый ремоделинг (реорганизация) хроматина

2.19. Структура комплексов ремоделинга. Классификация АТФаз, входящих в состав комплексов ремоделинга

2.20. Уровни организации хроматина

2.21. Ядерный матрикс, MAR

2.22. Инсуляторы

3. РОЛЬ ХРОМАТИНА В РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ ГЕНОВ. РЕПРЕССИЯ И САЙЛЕНСИНГ

3.1. Временные локальные изменения хроматина в окрестностях промотора в регуляции транскрипции на примере генов, участвующих в репликации

- 3.1.1. Белки E2F и Rb, роль модификаторов гистонов и комплексов ремоделинга
- 3.2. Эпигенетическая репрессия-активация на примере регуляции генов раннего развития, обеспечиваемой белковыми комплексами Polycomb и Tritorax
- 3.3. Сайленсинг – эпигенетическая репрессия протяженных фрагментов хромосом (Формирование гетерохроматина).
- 3.4. Эффект положения гена – инструмент для выявления и изучения гетерохроматиновых районов. Экспериментальные модели для исследования МЭП (хромосомные эу-гетерохроматиновые перестройки дрозофилы, встройка репортерных генов в хромосомы дрожжей).
- 3.5. Механизмы инициации сборки гетерохроматина. Роль белков, роль некодирующих РНК.
- 3.6. Распространение по хромосоме (спрединг) гетерохроматинового состояния. Каскадное взаимодействие белков и модификаций гистонов при формировании гетерохроматина у *S. Cerevisiae* и у высших эукариот
- 3.7. Организация хроматина гетерохроматиновых районов на примере *S. cerevisiae*.
Классификация гетерохроматиновых районов
- 3.8. Факультативный гетерохроматин – протяженные районы, содержащие гены в состоянии сайленсинга. Примеры районов факультативного гетерохроматина.
- 3.9. Конститутивный гетерохроматин – генетически инертные, постоянно молчащие районы хромосом. Свойства конститутивного гетерохроматина. Распределение конститутивного гетерохроматина в хромосомах.
- 3.10. Роль прицентромерного гетерохроматина в поддержании функции центромеры.
- 3.11. Теломерный гетерохроматин и защита концов хромосом от слияния.
- 3.12. Роль упаковки повторенной ДНК в гетерохроматиновые белки – защита от рекомбинации.
- 3.13. Роль гетерохроматина в организации интерфазного ядра
- 3.14. Особенности ДНК конститутивного гетерохроматина. Повторенные последовательности, гены гетерохроматина
- 3.15. Современные поправки в исторически сложившиеся представления о гетерохроматине

4. МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В ЭУХРОМАТИНЕ

- 4.1. Варианты паттернов экспрессии генов в эухроматине. Неоднородность эухроматина по способности влиять на экспрессию репортерного гена
- 4.2. Факторы, определяющие свойства хроматинового домена
- 4.3. Механизмы усиления экспрессии, связанные с изменениями структуры хроматина
- 4.4. Петлевая организация ДНК, роль MAR, инсуляторов и энхансеров
- 4.5. Районы «открытого» и «закрытого» хроматина на примере локусов генов альфа-глобинов и бета-глобинов человека
- 4.5. Организация бета-глобинового кластера. Роль LCR в регуляции
- 4.6. Организация альфа-глобинового кластера. Сравнение регуляции экспрессии генов альфа-и бета-глобинов

4.7. Сложные регуляторные элементы, включающие энхансеры, инсуляторы и сайленсеры на примере регуляторной зоны ВХ-С комплекса дрозофилы

5. КОРОТКИЕ НЕКОДИРУЮЩИЕ РНК И РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ЭУКАРИОТ

5.1. Типы малых регуляторных РНК у эукариот. Основные активности малых регуляторных РНК

5.2. РНК-интерференция – принцип, основные свойства и механизмы

5.3. Свойства РНК-интерференции и их возможные объяснения

5.4. Индукторы РНК-интерференции

5.5. Способы доставки siРНК в клетки эукариот

5.6. РНК-интерференция: способы индукции *in vivo*

5.7. Общая схема РНК-интерференции

5.8. Гены, участвующие в РНК-интерференции у *C.elegans*

5.9. Ингибирование трансляции с участием малых РНК

5.10. Компоненты комплексов RITS и RDRC

5.11. Белки Ago (*argonaute*): организация и роль на различных этапах РНК-интерференции

5.12. Гены микроРНК: строение, распределение, особенности

5.13. МикроРНК: взаимодействие с мишенями

5.14. Роль генов *let-4* и *let-7* у *C.elegans*

5.15. Процессинг и экспрессия микроРНК, особенности у растений и животных

5.16. Принципы дизайна малых интерферирующих РНК

5.17. Способы выявления малых интерферирующих РНК

5.18. Транскрипционный сайленсинг с участием малых РНК у *S.pombe*

5.19. Разнообразие эффектов малых регуляторных РНК в регуляции экспрессии генов:

6. МЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК

6.1. Метилирование ДНК: ферментативный аппарат, другие факторы

6.2. Метилирование ДНК: специфичность, особенности распределения в геноме.

6.3. CPG островки и их свойства.

6.4. Методы исследования метилирования ДНК

6.5. Прямое и опосредованное воздействие метилирования на транскрипцию

6.6. Связь метилирования ДНК с канцерогенезом и возможная связь со старением

6.7. Наследование паттернов метилирования ДНК

3.3. Образец билета:

1. Белки Ago (*argonaute*): структура и роль на различных этапах РНК-интерференции

2. Взаимодействие ДНК и нуклеосомы. Факторы, влияющие на стабильность взаимодействия.

3. Петлевая организация ДНК, роль MAR, инсуляторов и энхансеров.

3.4. Литература:

1. **С. В. Разин, А. А. Быстрицкий.** Хроматин: упакованный геном. «Бином. Лаборатория знаний». 2009. С. 172
2. **Коряков Д.Е., Жимулев И.Ф.** Хромосомы. Структура и функции. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2009 г., 258 с.
3. **D. Allis, T. Jenuwein, D. Reinberg, M.-L. Caparros.** Epigenetics. Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2007. • 502 pp. ISBN-10: 0879698756
4. R. K. Gaur, J. J. Rossi (**Eds**) Regulation of Gene Expression by Small RNAs
CRC Press; 2009. 440 pp.
5. N. Walter, S. A. Woodson, R.T. Batey (**Eds**) Non-Protein Coding RNAs
(Springer Series in Biophysics) Springer; 2008. 398 pp.