

Г О У В П О Р О С С И Й С К О - А Р М Я Н С К И Й (С Л А В Я Н С К И Й) У Н И В Е Р С И Т Е Т

Составлен в соответствии с
государственными требованиями к
минимуму содержания и уровню
подготовки выпускников
указанным направлению 06.05.01.
Биоинженерия и биоинформатика и
Положением «Об УМКД РАУ».

УТВЕРЖДАЮ:

Директор А.А. Аракелян

06 2021 г.

протокол № 5

Институт: Биомедицины и Фармации

Кафедра: Биоинженерии, биоинформатики и молекулярной биологии

Специальность: 06.05.01. Биоинженерия и биоинформатика

АВТОР: д.б.н., проф. Оганесян Галина Георгиевна

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС

Дисциплина: Цитогенетика

ЕРЕВАН

1. Аннотация: «Цитогенетика» – учебная дисциплина, содержащая систематизированные научные знания о цитологических основах наследственности и изменчивости. Основным предметом исследований цитогенетики являются хромосомы, их организация и функционирование. В настоящее время широкое применение методов молекулярной генетики в цитогенетических исследованиях позволяет эффективно изучать генетическую природу заболеваний, организацию клеточного ядра, различные аспекты мутагенеза и эволюции. Цитогенетика относится к циклу образовательных дисциплин, которые создают теоретические и практические навыки, необходимые для исследовательской работы в области медико-биологических наук, в том числе биоинженерии и биоинформатики.

2. Требования к исходным уровням знаний и умений студентов:

Для изучения дисциплины «Цитогенетика» студентам необходимы базовые знания по генетике, молекулярной и клеточной биологии и цитологии.

3. Цель и задачи дисциплины:

Цель дисциплины:

1. Изучение структуры и функционирования хромосом и клеточного ядра в норме и при патологии,
2. Ознакомление с современными методами цитогенетики.

Задачи дисциплины:

- Ознакомление с фундаментальными и прикладными достижениями классической и современной цитогенетики
- Приобретение практических навыков работы с современной микроскопической техникой и программами анализа изображений;
- Приобретение практических навыков цитогенетического анализа.

4. Требования к уровню освоения содержания дисциплины

После прохождения дисциплины студент должен:

знать:

- современные достижения цитогенетики в области структуры и функционирования хромосом, а также анализа хромосомных аномалий;
- принципы флюоресцентной гибридизации *in situ*;
- роль молекулярно-цитогенетических методов в клинической диагностике, генетической токсикологии и изучении эволюции.

уметь:

- проводить научные исследования с применением цитогенетических методов;
- анализировать литературу и электронные средства информации по цитогенетике;
- анализировать, статистически обрабатывать и оформлять результаты экспериментальных исследований.

владеть:

- навыками приготовления хромосомных препаратов и окраски хромосом;
- навыками работы с микроскопической техникой;
- навыками анализа хромосомных aberrаций с применением классических и молекулярно-цитогенетических методов;
- навыками работы с программой анализа изображений (Ikaros Karyotyping System/MetaSystems).

5. Объем дисциплины и виды учебной работы по рабочему учебному плану

Виды учебной работы	Всего часов	Количество часов по семестрам							
		9 сем.	— сем.	— сем.	— сем.	— сем.	— сем.	— сем.	— сем.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. Общая трудоемкость изучения дисциплины по семестрам, в т. ч.:	108	108							
1.1. Аудиторные занятия, в т. ч.:	72	72							
1.1.1. Лекции	36	36							
1.1.2. Практические занятия тренингового типа, в т. ч.	36	36							
1.1.2.1. Обсуждение прикладных проектов (с защитой тезисов)									
1.1.2.2. Кейсы (анализ практич. ситуаций)									
1.1.2.3. Деловые игры, тренинги (а также ролевые игры, имитация ситуаций)									
1.1.3. Семинары (а также групповые обсуждения)									
1.1.4. Лабораторные работы (практич. эксперименты, демонстрац. опыты)									
1.1.5. Другие виды аудиторных занятий: Моделирование игрового взаимодействия (компьютерный тренажер)									
1.2. Самостоятельная работа	9	9							
2. Консультации									
3. Письменные домашние задания									
4. Контрольные работы									
5. Курсовые работы									
6. Эссе и рефераты									
7. Расчетно-графические работы									
8. Другие методы и формы занятий **									
9. Форма текущего контроля: -									
10. Форма промежуточного контроля: 2 Устный опрос									
11. Форма итогового контроля: Экзамен	27	27							

6. Методика формирования итоговой оценки

Распределение весов по формам контроля и оценки академической успеваемости

	Вес формы текущего контроля в результирующей оценке текущего контроля			Вес формы промежуточного контроля в итоговой оценке промежуточного контроля			Вес итоговых оценок промежуточных контролей в результирующей оценке промежуточного контроля	Вес оценки посещаемости, результирующей оценки промежут. контролей и оценки итог. контроля в результирующей оценке итогового контроля
	M1	M2	M3	M1	M2	M3		
Вид учебной работы/контроля								
Контрольная работа								
Тест								
Курсовая работа								
Лабораторные работы								
Письменные домашние задания								
Эссе (реферативного типа)								
Устный опрос (семинарс.)				0	1	1		
Реферат								
Вес результирующей оценки текущего контроля в итоговых оценках промежут. контролей				0	0	0		
Вес итоговой оценки 1-го промежуточного контроля в результирующей оценке промежут. контролей							0	
Вес итоговой оценки 2-го промежуточного контроля в результирующей оценке промежут. контролей							0.5	
Вес итоговой оценки 3-го промежуточного контроля в результирующей оценке промежут. контролей т.д.							0.5	
Вес результирующей оценки промежуточных контролей в резульtir. оценке итогов. контроля								0.5
Экзамен/зачет (оценка итогового контроля)								0.5
	$\sum = 1$	$\sum = 1$	$\sum = 1$	$\sum = 1$	$\sum = 1$	$\sum = 1$	$\sum = 1$	$\sum = 1$

7. Содержание дисциплины:

7.1. Тематический план (Разделы дисциплины и виды занятий) по учебному плану:

Разделы и темы дисциплины	Всего часов	Лекции, часов	Практ. занятия, часов	Семинары, часов	Лабор., часов	Другие виды занятий, часов
Введение	2	2				
Раздел 1. СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ ХРОМОСОМ.						
Тема 1.1. Тонкая структура хромосом.	4	2	2			
Тема 1.2. Хромосомные наборы разных организмов.	4	2	2			
Тема 1.3. Структура и функции теломер.	4	2	2			
Тема 1.4. Структура и функции центромер.	4	2	2			
Тема 1.5. Пространственная организация хромосомных территорий в интерфазном ядре.	4	2	2			
Тема 1.6. Цитогенетически видимые вариация числа копий (copy number variation, CNV) в геноме.	8	4	4			
Раздел 2. ХРОМОСОМНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ.						
Тема 2.1. Структурные и количественные аномалии хромосом.	4	2	2			
Тема 2.2. Хромотрипсис.	4	2	2			
Раздел 3. МЕТОДЫ АНАЛИЗА ХРОМОСОМ.						
Тема 3.1. Рутинная и дифференциальная окраски хромосом.	4	2	2			
Тема 3.2. Метод флуоресцентной in situ гибридизации (FISH).	10	4	6			
Раздел 4. ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ ЦИТОГЕНЕТИКИ.						
Тема 4.1. Медицинская цитогенетика.	8	4	4			
Тема 4.2. Эволюционная цитогенетика.	4	2	2			
Тема 4.3. Цитогенетические методы в генетической токсикологии.	8	4	4			
ИТОГО	72	36	36			

7.2. Содержание разделов и тем дисциплины:

Введение в дисциплину.

История развития цитогенетики. Основные достижения цитогенетики. Молекулярная цитогенетика. Прикладные аспекты цитогенетики. Основные перспективы развития цитогенетики.

Раздел 1. СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ ХРОМОСОМ

Тема 1.1. Тонкая структура хромосом.

Упаковка ДНК в хромосомах. Хроматин - комплекс ДНК, РНК и белков. Нуклеосома. Структура интерфазных и метафазных хромосом.

Тема 1.2. Хромосомные наборы разных организмов.

Хромосомы прокариот и эукариот. Картирование. Число хромосом у разных видов. Хромосомы человека. Хромосомы А и В. Половые хромосомы. Искусственные хромосомы бактерий, дрожжей и человека. Способы создания искусственных хромосом и области их применения.

Тема 1.3. Структура и функции теломер.

Структура теломер у разных организмов. Пространственная организация теломер. Изменение длины теломер. Теломераза. Связь структуры теломер с старением и заболеваниями.

Тема 1.4. Структура и функции центромер.

Структура центромер у разных организмов. Голоцентрические центромеры. Неоцентромеры. Центромерные последовательности ДНК и центромерные белки. Эволюция центромер.

Тема 1.5. Пространственная организация хромосомных территорий в интерфазном ядре.

Трехмерная цитогенетика. Пространственная структура интерфазного ядра. Методы анализа пространственной структуры интерфазного ядра. Хромосомные территории. Роль хромосомных территорий в регуляции активности генов. Изменения хромосомных территорий при различных заболеваниях. Пространственная организация хромосомных территорий в интерфазном ядре анеуплоидных клеток. Реорганизация архитектуры хромосом при репликативном старении.

Тема 1.6. Цитогенетически видимые вариации числа копий (copy number variation - CNV) в геноме.

Различия индивидуальных геномов по числу копий хромосомных сегментов. Патогенные и непатогенные CNV. Вариации числа копий в геноме пациентов с различными заболеваниями.

Раздел 2. ХРОМОСОМНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ

Тема 2.1. Структурные и количественные аномалии хромосом.

Структурные перестройки хромосом: дупликации, инверсии, делеции, транслокации. Количественные изменения хромосом: анеуплоидии и полиплоидии. Сбалансированные и несбалансированные перестройки хромосом. Робертсоновские транслокации. Хромосомные аномалии, индуцированные химическими и физическими мутагенами.

Тема 2.2. Хромотрипсис

Хромотрипсис, хромоанасинтез, хромоплексия. Механизм образования хромотрипсиса в микроядрах. Связь хромотрипсиса с заболеваниями.

Раздел 3. МЕТОДЫ АНАЛИЗА ХРОМОСОМ.

Тема 3.1. Рутинная и дифференциальная окраски хромосом.

Метод рутинной окраски хромосом. Методы дифференциальной окраски хромосом. Хромосомные аномалии, идентифицируемые с применением рутинной и дифференциальной окрасок.

Тема 3.2. Метод флуоресцентной in situ гибридизации (FISH).

Технические особенности метода FISH. Флуорохромы. Псевдоцвета. Флуоресцентные ДНК зонды. Локус-специфические зонды ДНК. Центромерные ДНК зонды. Теломерные ДНК зонды. Цельнохромосомные ДНК зонды. Зонды ДНК на основе протеин-нуклеиновых кислот (PNA-FISH). Получение ДНК-проб на основе микродиссекции хромосом. Интерфазная версия FISH. Метафазная версия FISH. Многоцветная версия FISH. 24-цветная версия FISH. Многоцветный бэндинг хромосом (Multi Color Banding - MCB). Сравнительная геномная гибридизация (CGH). Визуализация и анализ изображений FISH. Программное обеспечение для анализа изображений хромосом.

Раздел 4. ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ ЦИТОГЕНЕТИКИ.

Тема 4.1. Медицинская цитогенетика.

Анализ анеуплоидий и несбалансированных хромосомных транслокаций методом сравнительной геномной гибридизации в клинических исследованиях. Метод FISH в клинических исследованиях. Метод FISH в перинатальной диагностике и репродуктивной медицине.

Тема 4.2. Эволюционная цитогенетика.

Эволюция генов, хромосом и геномов. Роль хромосом А и В в эволюции генома. Роль дупликаций, делеций, инверсий и транслокаций в эволюции генома. Сравнение хромосом разных видов организмов. Методы реконструкции предковых геномов.

Тема 4.3. Цитогенетические методы в генетической токсикологии.

Применение хромосомного анализа для оценки мутагенности экологических факторов.

8. Учебно-методическое обеспечение дисциплины

Учебники, учебно-методические пособия, статьи и информационные ресурсы для учебной деятельности; условия для демонстрации презентаций.

8.1. Рекомендуемая литература:

- Simons A, Shaffer LG, Hastings RJ. Cytogenetic Nomenclature: Changes in the ISCN 2013 Compared to the 2009 Edition. *Cytogenet Genome Res.* 2013;141(1):1-6. doi: 10.1159/000353118. PMID: 23817294.
- Weise A, Liehr T. Rapid Prenatal Aneuploidy Screening by Fluorescence In Situ Hybridization (FISH). *Methods Mol Biol.* 2019;1885:129-137. doi: 10.1007/978-1-4939-8889-1_9. PMID: 30506195.
- Liehr T, Weise A, Hamid AB, Fan X, Klein E, Aust N, Othman MA, Mrasek K, Kosyakova N. Multicolor FISH methods in current clinical diagnostics. *Expert Rev Mol Diagn.* 2013 Apr;13(3):251-5. doi: 10.1586/erm.12.146. PMID: 23570403.
- Zhang CZ, Spektor A, Cornils H, Francis JM, Jackson EK, Liu S, Meyerson M, Pellman D. Chromothripsis from DNA damage in micronuclei. *Nature.* 2015 Jun 11;522(7555):179-84. doi: 10.1038/nature14493. Epub 2015 May 27. PMID: 26017310; PMCID: PMC4742237.
- Liehr T. Cytogenetically visible copy number variations (CG-CNVs) in banding and molecular cytogenetics of human: about heteromorphisms and euchromatic variants. *Mol Cytogenet.* 2016 Jan 22;9:5.

- Shao Y, Lu N, Wu Z, Cai C, Wang S, Zhang LL, Zhou F, Xiao S, Liu L, Zeng X, Zheng H, Yang C, Zhao Z, Zhao G, Zhou JQ, Xue X, Qin Z. Creating a functional single-chromosome yeast. *Nature*. 2018 Aug;560(7718):331-335. doi: 10.1038/s41586-018-0382-x. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30069045.
- Luo J, Sun X, Cormack BP, Boeke JD. Karyotype engineering by chromosome fusion leads to reproductive isolation in yeast. *Nature*. 2018 Aug;560(7718):392-396. doi: 10.1038/s41586-018-0374-x. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30069047.
- Dalla Benetta E, Akbari OS, Ferree PM. Sequence Expression of Supernumerary B Chromosomes: Function or Fluff? *Genes (Basel)*. 2019 Feb 8;10(2):123. doi: 10.3390/genes10020123. PMID: 30744010; PMCID: PMC6409846.
- Turner KJ, Vasu V, Griffin DK. Telomere Biology and Human Phenotype. *Cells*. 2019 Jan 19;8(1):73. doi: 10.3390/cells8010073. PMID: 30669451; PMCID: PMC6356320.
- Rosin LF, Mellone BG. Centromeres Drive a Hard Bargain. *Trends Genet*. 2017 Feb;33(2):101-117. doi: 10.1016/j.tig.2016.12.001. Epub 2017 Jan 7. PMID: 28069312; PMCID: PMC5467322.
- Dixon JR, Gorkin DU, Ren B. Chromatin Domains: The Unit of Chromosome Organization. *Mol Cell*. 2016 Jun 2;62(5):668-80. doi: 10.1016/j.molcel.2016.05.018. PMID: 27259200; PMCID: PMC5371509.
- Meaburn KJ. Spatial Genome Organization and Its Emerging Role as a Potential Diagnosis Tool. *Front Genet*. 2016 Jul 26;7:134. doi: 10.3389/fgene.2016.00134. PMID: 27507988; PMCID: PMC4961005.
- Kemeny S, Tatout C, Salaun G, Pebrel-Richard C, Goumy C, Ollier N, Maurin E, Pereira B, Vago P, Gouas L. Spatial organization of chromosome territories in the interphase nucleus of trisomy 21 cells. *Chromosoma*. 2018 Jun;127(2):247-259. doi: 10.1007/s00412-017-0653-6. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29238858.
- Hovhannisyann G, Harutyunyan T, Aroutiounian R, Liehr T. DNA Copy Number Variations as Markers of Mutagenic Impact. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 24;20(19):4723. doi: 10.3390/ijms20194723. PMID: 31554154; PMCID: PMC6801639.
- Richardson SM, Mitchell LA, Stracquadanio G, Yang K, Dymond JS, DiCarlo JE, Lee D, Huang CL, Chandrasegaran S, Cai Y, Boeke JD, Bader JS. Design of a synthetic yeast genome. *Science*. 2017 Mar 10;355(6329):1040-1044. doi: 10.1126/science.aaf4557. PMID: 28280199.
- Satoh D, Abe S, Kobayashi K, Nakajima Y, Oshimura M, Kazuki Y. Human and mouse artificial chromosome technologies for studies of pharmacokinetics and toxicokinetics. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2018 Feb;33(1):17-30. doi: 10.1016/j.dmpk.2018.01.002. Epub 2018 Jan 11. PMID: 29398301.
- Pellestor F. Chromoanagenesis: cataclysms behind complex chromosomal rearrangements. *Mol Cytogenet*. 2019 Feb 11;12:6. doi: 10.1186/s13039-019-0415-7. PMID: 30805029; PMCID: PMC6371609.
- Sacerdot C, Louis A, Bon C, Berthelot C, Roest Crolius H. Chromosome evolution at the origin of the ancestral vertebrate genome. *Genome Biol*. 2018 Oct 17;19(1):166. doi: 10.1186/s13059-018-1559-1. PMID: 30333059; PMCID: PMC6193309.
- Schubert I. Chromosome evolution. *Curr Opin Plant Biol*. 2007 Apr;10(2):109-15. doi: 10.1016/j.pbi.2007.01.001. Epub 2007 Feb 7. PMID: 1728942

8.2. Материально-техническое обеспечение дисциплины

Интернет, компьютер, компьютерный проектор, микроскоп, программа для автоматического анализа изображений хромосом (Icarus Metasystem)