

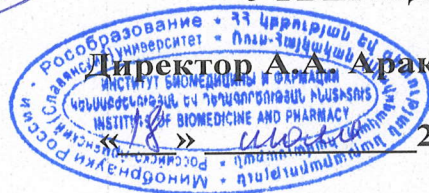
ГОУ ВПО РОССИЙСКО-АРМЯНСКИЙ (СЛАВЯНСКИЙ) УНИВЕРСИТЕТ

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

УТВЕРЖДАЮ:

Директор А.А. Аракелян

2023г.



Институт: Биомедицины и Фармации

Кафедра: Биотехнологии, биоинформатики и молекулярной биологии

Специальность: 06.05.01. Биотехнология 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							
		<u>1</u> сем.	<u>се</u> <u>м.</u>	<u>сем.</u>	<u>сем.</u>	<u>сем.</u>	<u>сем.</u>	<u>8</u> сем.	сем.
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
1. Общая трудоемкость изучения дисциплины по семестрам, в т. ч.:	144	144							
1.1. Аудиторные занятия, в т. ч.:	68	68							
1.1.1. Лекции	34	34							
1.1.2. Практические занятия тренингового типа, в т. ч.									
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)	20	20							
1.1.4. Лабораторные работы (практич.эксперименты, демонстрац. опыты)	14	14							
1.1.5. Другие виды аудиторных занятий: Моделирование игрового взаимодействия (компьютерный тренажер)									
1.2. Самостоятельная работа	<b>49</b>	<b>49</b>							
2. Консультации									
3. Письменные домашние задания									
4. Контрольные работы	27	27							
5. Курсовые работы									
6. Эссе и рефераты									
7. Расчетно-графические работы									
8. Другие методы и формы занятий **									
9. Форма текущего контроля: Устный опрос на семинаре и									

тестирование умений									
10. Форма промежуточного контроля: 3 письменных контрольных по темам									
11. Форма итогового контроля:	экзамен	экзамен							

### **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 и, результирующей оценки промежуточных контролей и оценки итогов. контроля в результирующей оценке итогового контроля
	M1 <sup>1</sup>	M2	M3	M1	M2	M3		
<b>Вид учебной работы/контроля</b>								
Контрольная работа								
Тест								
Курсовая работа								
Лабораторные работы								
Письменные домашние задания								
Эссе (реферативного типа)								
Устный опрос (семинарс.)	0.5	0.5	0	0.5	0.5	0		
Реферат								
Вес результирующей оценки текущего контроля в итоговых оценках промежуточных контролей								
Вес итоговой оценки 1-го промежуточного контроля в результирующей оценке промежуточных контролей							0.5	
Вес итоговой оценки 2-го промежуточного контроля в результирующей оценке промежуточных контролей							0.5	
Вес итоговой оценки 3-го промежуточного контроля в результирующей оценке промежуточных контролей т.д.							0	
Вес результирующей оценки промежуточных контролей в результирующей оценке итогов. контроля								1

<sup>1</sup> Учебный Модуль

Экзамен/зачет (оценка итогового контроля)								0
	Σ=1	Σ=1	Σ=1	Σ=1	Σ=1	Σ=1	Σ=1	Σ=1

**7. Содержание дисциплины:**

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

Разделы и темы дисциплины	Всего ак. часов	Лекции, ак. часов	Практ. занятия, ак. часов	Семинары, ак. часов	Лабор, ак. часов	Другие виды занятий, ак. часов
1	3=4+5+6+7+8	4	5	6	7	8
<b>Модуль 1.</b>						
<b>Введение</b>	2	2				
<b>Раздел 1. СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ ХРОМОСОМ.</b>						
Тема 1.1. Тонкая структура хромосом.	2	2				
Тема 1.2. Хромосомные наборы разных организмов.	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.	4	2		2		
<b>Раздел 2. ХРОМОСОМНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ.</b>						
Тема 2.1. Структурные и количественные аномалии хромосом.	6	2			4	
Тема 2.2. Распределение повреждений в хромосомах.	2	2				
<b>Первый промежуточный контроль</b>						
<b>Модуль 2.</b>						
<b>Раздел 3. МЕТОДЫ АНАЛИЗА ХРОМОСОМ.</b>						
Тема 3.1. Рутинная и дифференциальная окраски хромосом.	6	2			4	
Тема 3.2. Метод флуоресцентной in situ гибридизации (FISH).	10	4			6	
<b>Раздел 4. ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ ЦИТОГЕНЕТИКИ.</b>						
Тема 4.1. Цитогенетические исследования в медицине.	8	4		4		
Тема 4.2. Эволюционная цитогенетика.	6	2		4		
Тема 4.3. Цитогенетические методы в генетической токсикологии.	8	4		4		
<b>Второй промежуточный контроль</b>						
<b>ИТОГО</b>	<b>68</b>	<b>34</b>		<b>20</b>	<b>14</b>	

**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. Нуклеосома. Структура интерфазных и метафазных хромосом.

### **Тема 1.2. Хромосомные наборы разных организмов.**

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

### **Тема 1.3. Структура и функции теломер.**

Структура теломер у разных организмов. Пространственная организация теломер. Укорочение и удлинение теломер. Теломераза. Теломеры и старение.

### **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. Хромосомные территории. Расположение хромосом в ядре сперматозоидов. Роль хромосомных территорий в регуляции активности генов. Роль хромосомных территорий в развитии заболеваний. Методы анализа пространственной структуры интерфазного ядра.

### **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. Исследования вариаций 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. Пространственная организация хромосомных территорий в интерфазном ядре в ядрах анеуплоидных клеток.

### **Тема 2.2. Распределение повреждений в хромосомах.**

Случайное и неслучайное распределение повреждений в хромосомах. Распределение повреждений хромосом при действии химических мутагенов и радиации. Фрагильные сайты хромосом. Методы анализа распределения повреждений в хромосомах.

### **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 Лocus-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. Цитогенетические исследования в медицине.**

Анализ анеуплоидий (включая мозаицизм) и несбалансированных хромосомных транслокаций методом сравнительной геномной гибридизации в клинических исследованиях. Метод FISH в скрининге и диагностике супружеских пар с бесплодием. Цитогенетический анализ в пренатальной диагностике. Пренатальная диагностика аномалий хромосом 13, 18, 21, X и Y. ДНК зонды, применяемые в генетической диагностике. Применение FISH в пренатальной диагностике и репродуктивной медицине.

#### **Тема 4.2. Эволюционная цитогенетика.**

Анализ хромосом A и B лесной мыши методом FISH. Роль хромосомных перестроек в эволюции. Роль дупликаций, делеций, инверсий и транслокаций в эволюции генома. Сравнение хромосом обезьяны и человека. Эволюция хромосом приматов. Предковый кариотип приматов. Гипотеза о формировании хромосомы 2 человека.

#### **Тема 4.3. Цитогенетические методы в генетической токсикологии.**

Применение хромосомного анализа для оценки мутагенности экологических факторов. Применение метода FISH в генетической токсикологии.

### **7.3 Темы семинарских занятий (20 часов)**

1. Структура и функции теломер.
2. Структура и функции центромер.
3. Пространственная организация хромосомных территорий в интерфазном ядре.
4. Цитогенетически видимые вариация числа копий (copy number variation, CNV) в геноме.
5. Цитогенетические исследования в медицине.

6. Эволюционная цитогенетика.
7. Цитогенетические методы в генетической токсикологии.

#### **7.4 Темы лабораторных занятий (16 часов)**

1. Рутинная и дифференциальная окраски хромосом.
2. Метод флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH).
3. Анализ структурных и количественных аномалий хромосом.

#### **7.5 Примерные темы контрольных работ**

#### **7.6 Учебно-методическое обеспечение дисциплины**

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

#### **8.1. Рекомендуемая литература:**

1. Fluorescence in situ Hybridization (FISH) – Application Guide, T Liehr (Editor), 2nd Ed., Springer, Berlin, 2017, ISBN: 978-3662529577.
2. 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.
3. Sajid A, Lalani EN, Chen B, Hashimoto T, Griffin DK, Bhartiya A, Thompson G, Robinson IK, Yusuf M. Ultra-Structural Imaging Provides 3D Organization of 46 Chromosomes of a Human Lymphocyte Prophase Nucleus. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 1;22(11):5987.
4. Liehr T. About classical molecular genetics, cytogenetic and molecular cytogenetic data not considered by Genome Reference Consortium and thus not included in genome browsers like UCSC, Ensembl or NCBI. *Mol Cytogenet.* 2021 Mar 20;14(1):20.
5. Torgasheva AA, Malinovskaya LP, Zadesenets KS, Karamysheva TV, Kizilova EA, Akberdina EA, Pristyazhnyuk IE, Shnaider EP, Volodkina VA, Saifitdinova AF, Galkina SA, Larkin DM, Rubtsov NB, Borodin PM. Germline-restricted chromosome (GRC) is widespread among songbirds. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019 Jun 11;116(24):11845-11850.
6. Scharl M, Schmid M, Nanda I. Dynamics of vertebrate sex chromosome evolution: from equal size to giants and dwarfs. *Chromosoma.* 2016 Jun;125(3):553-71.
7. 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.
8. Dalla Benetta E, Akbari OS, Ferree PM. Sequence Expression of Supernumerary B Chromosomes: Function or Fluff? *Genes (Basel).* 2019 Feb 8;10(2). pii: E123.
9. Turner KJ, Vasu V, Griffin DK. Telomere Biology and Human Phenotype. *Cells.* 2019 Jan 19;8(1):73.
10. Fritz AJ, Barutcu AR, Martin-Buley L, et al. Chromosomes at Work: Organization of Chromosome Territories in the Interphase Nucleus. *J Cell Biochem.* 2016;117(1):9-19.
11. Hovhannisyan 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.



12. Cortés-Ciriano I, Lee JJ, Xi R, Jain D, Jung YL, Yang L, Gordenin D, Klimczak LJ, Zhang CZ, Pellman DS; PCAWG Structural Variation Working Group, Park PJ; PCAWG Consortium. Comprehensive analysis of chromothripsis in 2,658 human cancers using whole-genome sequencing. Nat Genet. 2020 Mar;52(3):331-341.
13. 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.
14. 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.

## **б) Другие источники**

### **8.2. Материально-техническое обеспечение дисциплины**

Компьютер, микроскоп, программа для анализа хромосом Ikaros Karyotyping Software | MetaSystems