

**Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
«Московский физико-технический институт
(национальный исследовательский университет)»**

УТВЕРЖДЕНО

**Директор физтех-школы
биологической и медицинской
физики**

Д.В. Кузьмин

	Рабочая программа дисциплины (модуля)
по дисциплине:	Введение в технологии геномного редактирования
по направлению:	Биотехнология
профиль подготовки:	Биомедицинские технологии Физтех-школа Биологической и Медицинской Физики центр образовательных программ Физтех-школы биологической и медицинской физики
курс:	1
квалификация:	магистр

Семестр, формы промежуточной аттестации: 2 (весенний) - Экзамен

Аудиторных часов: 30 всего, в том числе:

лекции: 30 час.

семинары: 0 час.

лабораторные занятия: 0 час.

Самостоятельная работа: 30 час.

Подготовка к экзамену: 30 час.

Всего часов: 90, всего зач. ед.: 2

Программу составил: В.В. Таранов, канд. биол. наук

Программа обсуждена на заседании центра образовательных программ Физтех-школы биологической и медицинской физики 22.07.2022

Аннотация

Курс включает освоение студентами теоретических знаний о роли технологий геномного редактирования в решении фундаментальных генетических проблем и практических задач, основных отличиях этой технологии от трансгенных технологий. В процессе освоения дисциплины студенты получают знания об истории изобретения, механизме работы и сферах применения геномного редактирования. В рамках дисциплины будут подробно рассмотрены основные технологии редактирования генома с использованием мегануклеаз, нуклеаз с цинковыми пальцами, TALEN, CRISPR/Cas, редакторов оснований и ОТ-редактирование. Также будут рассмотрены ограничения и сложности методов, способы избежать нецелевого редактирования и повысить эффективности редактирования целевого сайта.

1. Цели и задачи

Цель дисциплины

Дать студентам теоретические знания о практическом использовании технологий геномного редактирования на различных объектах и практические навыки конструирования генетических конструкций для различных задач геномного редактирования.

Задачи дисциплины

- освоение студентами теоретических знаний о современных технологиях редактирования генома.
- практические навыки конструирования генетических конструкций для различных задач геномного редактирования.
- оказание консультаций и помощи студентам в проведении собственных теоретических и экспериментальных исследований с применением технологий геномного редактирования.

2. Перечень формируемых компетенций

Освоение дисциплины направлено на формирование следующих компетенций:

Код и наименование компетенции	Индикаторы достижения компетенции
УК-5 Способен анализировать и учитывать разнообразие культур в процессе межкультурного взаимодействия	УК-5.1 Способен выявлять специфику философских и научных традиций основных мировых культур
	УК-5.2 Способен определять теоретическое и практическое значение культурно-языкового фактора при взаимодействии различных философских и научных традиций
УК-6 Способен определять и реализовывать приоритеты собственной деятельности и способы ее совершенствования на основе самооценки	УК-6.2 Оценивает свою деятельность, соотносит цели, способы и средства выполнения деятельности с её результатами
ОПК-1 Владеет системой фундаментальных научных знаний в области биологических и физико-математических наук	ОПК-1.1 Знает и способен использовать в профессиональной деятельности фундаментальные научные знания в области биологических и физико-математических наук
	ОПК-1.2 Способен обобщать и критически оценивать опыт и результаты научных исследований в области профессиональной деятельности
	ОПК-1.3 Понимает междисциплинарные связи в областях химии, биологии, математики и физики и способен их применять при решении задач профессиональной деятельности
	ОПК-1.4 Способен планировать, организовывать и проводить научно-исследовательские работы в области биотехнологии, проводить корректную обработку результатов экспериментов и делать обоснованные заключения и выводы

ОПК-3 Способен выбирать и (или) разрабатывать подходы к решению типовых и новых задач в области профессиональной деятельности, учитывая особенности и ограничения различных методов решения	ОПК-3.1 Способен анализировать задачу, планировать пути решения, предлагать и комбинировать способы решения
	ОПК-3.2 Способен использовать исследовательские методы при решении новых задач, применяя знания в различных областях науки (техники)
	ОПК-3.3 Владеет аналитическими и вычислительными методами решения, понимает и учитывает на практике границы применимости получаемых решений
	ОПК-3.4 Способен к профессиональной эксплуатации и модернизации современного технологического оборудования для осуществления биотехнологических процессов
	ОПК-3.5 Владеет навыками проектирования новых биотехнологических решений для поставленных научно-технических и технологических задач
ПК-1 Способен ставить, формализовывать и решать задачи, в том числе разрабатывать и исследовать математические модели изучаемых явлений и процессов, системно анализировать научные проблемы, получать новые научные результаты	ПК-1.1 Способен находить, анализировать и обобщать информацию об актуальных результатах исследований в рамках тематической области своей профессиональной деятельности
	ПК-1.2 Способен использовать специализированные знания фундаментальных разделов математики, физики, химии и биологии для постановки и решения научно-исследовательских задач в области биоинженерии и биоинформатики
	ПК-1.3 Способен выдвигать гипотезы, строить математические модели для описания изучаемых явлений и процессов, оценивать качество разработанной модели
	ПК-1.4 Способен применять теоретические и (или) экспериментальные методы исследований к конкретной научной задаче и интерпретировать полученные результаты
	ПК-1.5 Способен создавать программные средства и базы данных, используемые в биоинженерии и биоинформатике

3. Перечень планируемых результатов обучения по дисциплине (модулю)

В результате освоения дисциплины обучающиеся должны

знать:

- фундаментальные понятия, законы, теории постгеномной биологии;
- научные и практические задачи, решаемые с помощью технологий геномного редактирования.

уметь:

- анализировать научную литературу
- пользоваться своими знаниями для решения фундаментальных и прикладных задач постгеномной биологии;
- применять компьютерные программы, используемые для дизайна эксперимента по редактированию генома, и самостоятельно осваивать новые ресурсы (базы данных и программы) и экспериментальные методы;
- делать качественные выводы при переходе к предельным условиям в изучаемых проблемах;
- осваивать новые предметные области, теоретические подходы и экспериментальные методики;
- определять актуальность целей и задач и практическую значимость исследования.

владеть:

- навыками освоения большого объема информации;
- культурой моделирования биологических задач;
- навыками грамотной обработки результатов опыта и сопоставления с теоретическими данными;
- практикой исследования и решения теоретических и прикладных задач редактирования генома;
- навыками теоретического анализа задач геномики связанных с изучением свойств биологических систем на молекулярном уровне структурной организации.

4. Содержание дисциплины (модуля), структурированное по темам (разделам) с указанием отведенного на них количества академических часов и видов учебных занятий

4.1. Разделы дисциплины (модуля) и трудоемкости по видам учебных занятий

№	Тема (раздел) дисциплины	Трудоемкость по видам учебных занятий, включая самостоятельную работу, час.			
		Лекции	Семинары	Лаборат. работы	Самост. работа
1	Введение	4			4
2	Основные принципы работы систем CRISPR/Cas	4			4
3	Детали работы и вариации базовой системы CRISPR/Cas	4			4
4	Оценка эффективности редактирования	4			4
5	Редактирование генома с помощью систем Base editing	4			4
6	Редактирование генома с помощью систем системы ОТ-редактора (prime editing)	4			4
7	Перспективы технологий редактирования геномов	6			6
Итого часов		30			30
Подготовка к экзамену		30 час.			
Общая трудоёмкость		90 час., 2 зач.ед.			

4.2. Содержание дисциплины (модуля), структурированное по темам (разделам)

Семестр: 2 (Весенний)

1. Введение

Основы молекулярной биологии и генной инженерии в контексте редактирования геномов растений. Существующие методы модификации и редактирования геномов. История открытия, механизмы работы и сферы применения.

2. Основные принципы работы систем CRISPR/Cas

История открытия. Основные компоненты. Преимущества CRISPR/Cas над ранее использовавшимися технологиями геномного редактирования. Особенности применения технологии геномного редактирования при модификации растительных и животных геномов.

Знакомство с программой Snapgene и программами для подбора гидовой РНК. Проектирование генетических конструкций для нокаута гена.

3. Детали работы и вариации базовой системы CRISPR/Cas

Наиболее часто используемые нуклеазы и их особенности. Off-target эффект. Доставка комплекса CRISPR/Cas в клетки растений. Методы трансформации растений.

4. Оценка эффективности редактирования

Способы детекции модификаций в геноме растения. Отбор отредактированных линий. Подходы к получению нетрансгенных отредактированных растений.

Мультиплексное редактирование. Доставка и экспрессия нескольких гидовых РНК. Сферы применения.

Проектирование генетических конструкций с несколькими гидовыми РНК.

5. Редактирование генома с помощью систем Base editing

Принцип работы деаминаз. Транзиции и трансверсии. Ограничения и сложности метода. Редакторы оснований с широким и узким окном редактирования. Способы повышения эффективности редактирования целевого сайта.

Репортерные системы на основе конверсии BFP-GFP и устойчивости клеток к бластидину. Примеры использования «Base editing» редактирования.

Проектирование генетических конструкций для редактирования генов с помощью цитидин- и аденин-деаминаз.

6. Редактирование генома с помощью систем системы ОТ-редактора (prime editing)

Принцип метода. Обратная транскриптаза. Использование матричного синтеза как основная особенность метода.

Основные компоненты системы.

Способы повышения эффективности ОТ-редактирования. Примеры использования ОТ-редактирования. Перспективы использования.

Проектирование генетических конструкций для редактирования генома с помощью prime editing.

7. Перспективы технологий редактирования геномов

Возможные способы повышения специфичности и эффективности редактирования.

Новые разрабатываемые подходы (редактирование с помощью транспозаз).

Основы биоэтики и юридические аспекты редактирования генома в России и в мире.

5. Описание материально-технической базы, необходимой для осуществления образовательного процесса по дисциплине (модулю)

Учебная аудитория, оснащённая компьютером и мультимедийным оборудованием (проектор, звуковая система).

6. Перечень рекомендуемой литературы

Основная литература

Литература предоставляется базовой кафедрой

1. Под редакцией С.М. Закияна и др. Редактирование генов и геномов. Новосибирск: изд-во СО РАН, 2018 г. в трёх томах.

Дополнительная литература

Литература предоставляется базовой кафедрой

1. Genome Editing in Plants: Principles and Applications 1st Edition. CRC Press, 2021. 272 p.

7. Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети "Интернет", необходимых для освоения дисциплины (модуля)

Не используются

8. Перечень информационных технологий, используемых при осуществлении образовательного процесса по дисциплине (модулю), включая перечень необходимого программного обеспечения и информационных справочных систем (при необходимости)

Для части занятий потребуется Zoom. Google Drive для доступа к материалам курса. Для домашних занятий необходим ноутбук или компьютер с триал-версией SnapGene (<https://www.snapgene.com/>) – действительна месяц. Далее можно переустановить с другой почты.

9. Методические указания для обучающихся по освоению дисциплины (модуля)

Студент, поступающий на курс, должен владеть основами молекулярной биологии и генной инженерии, понимать принципы основных методов. Необходимый минимум можно получить на курсах платформы Stepik Биотехнологии: генная инженерия (<https://stepik.org/course/94/promo>) и Молекулярная биология клетки (<https://stepik.org/course/9180/promo>).

Студент, изучающий дисциплину, должен с одной стороны, овладеть общим понятийным аппаратом, а с другой стороны, должен научиться применять теоретические знания на практике. В результате изучения дисциплины студент должен знать основные определения дисциплины, уметь применять полученные знания для решения различных задач.

Успешное освоение курса требует:

- посещения всех занятий, предусмотренных учебным планом по дисциплине;
- ведения конспекта занятий;
- самостоятельной работы студента.

Самостоятельная работа включает в себя:

- чтение рекомендованной литературы;
- проработку учебного материала, подготовку ответов на вопросы, предназначенных для самостоятельного изучения;
- решение задач, предлагаемых студентам на занятиях;
- подготовку к выполнению заданий текущей и промежуточной аттестации.

Показателем владения материалом служит умение без конспекта отвечать на вопросы по темам дисциплины.

Важно добиться понимания изучаемого материала, а не механического его запоминания. При затруднении изучения отдельных тем, вопросов, следует обращаться за консультациями к преподавателю.

Возможен промежуточный контроль знаний студентов в виде решения задач в соответствии с тематикой занятий.

ПРИЛОЖЕНИЕ

ОЦЕНОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ ПО ДИСЦИПЛИНЕ (МОДУЛЮ)

по направлению:	Биотехнология
профиль подготовки:	Биомедицинские технологии Физтех-школа Биологической и Медицинской Физики центр образовательных программ Физтех-школы биологической и медицинской физики
курс:	1
квалификация:	магистр
Семестр, формы промежуточной аттестации: 2 (весенний) - Экзамен	
Разработчик:	В.В. Таранов, канд. биол. наук

1. Компетенции, формируемые в процессе изучения дисциплины

Код и наименование компетенции	Индикаторы достижения компетенции
УК-5 Способен анализировать и учитывать разнообразие культур в процессе межкультурного взаимодействия	УК-5.1 Способен выявлять специфику философских и научных традиций основных мировых культур
	УК-5.2 Способен определять теоретическое и практическое значение культурно-языкового фактора при взаимодействии различных философских и научных традиций
УК-6 Способен определять и реализовывать приоритеты собственной деятельности и способы ее совершенствования на основе самооценки	УК-6.2 Оценивает свою деятельность, соотносит цели, способы и средства выполнения деятельности с её результатами
ОПК-1 Владеет системой фундаментальных научных знаний в области биологических и физико-математических наук	ОПК-1.1 Знает и способен использовать в профессиональной деятельности фундаментальные научные знания в области биологических и физико-математических наук
	ОПК-1.2 Способен обобщать и критически оценивать опыт и результаты научных исследований в области профессиональной деятельности
	ОПК-1.3 Понимает междисциплинарные связи в областях химии, биологии, математики и физики и способен их применять при решении задач профессиональной деятельности
	ОПК-1.4 Способен планировать, организовывать и проводить научно-исследовательские работы в области биотехнологии, проводить корректную обработку результатов экспериментов и делать обоснованные заключения и выводы
ОПК-3 Способен выбирать и (или) разрабатывать подходы к решению типовых и новых задач в области профессиональной деятельности, учитывая особенности и ограничения различных методов решения	ОПК-3.1 Способен анализировать задачу, планировать пути решения, предлагать и комбинировать способы решения
	ОПК-3.2 Способен использовать исследовательские методы при решении новых задач, применяя знания в различных областях науки (техники)
	ОПК-3.3 Владеет аналитическими и вычислительными методами решения, понимает и учитывает на практике границы применимости получаемых решений
	ОПК-3.4 Способен к профессиональной эксплуатации и модернизации современного технологического оборудования для осуществления биотехнологических процессов
	ОПК-3.5 Владеет навыками проектирования новых биотехнологических решений для поставленных научно-технических и технологических задач
ПК-1 Способен ставить, формализовывать и решать задачи, в том числе разрабатывать и исследовать математические модели изучаемых явлений и процессов, системно анализировать научные проблемы, получать новые научные результаты	ПК-1.1 Способен находить, анализировать и обобщать информацию об актуальных результатах исследований в рамках тематической области своей профессиональной деятельности
	ПК-1.2 Способен использовать специализированные знания фундаментальных разделов математики, физики, химии и биологии для постановки и решения научно-исследовательских задач в области биоинженерии и биоинформатики
	ПК-1.3 Способен выдвигать гипотезы, строить математические модели для описания изучаемых явлений и процессов, оценивать качество разработанной модели

ПК-1.4 Способен применять теоретические и (или) экспериментальные методы исследований к конкретной научной задаче и интерпретировать полученные результаты
ПК-1.5 Способен создавать программные средства и базы данных, используемые в биоинженерии и биоинформатике

2. Показатели оценивания компетенций

В результате изучения дисциплины «Введение в технологии геномного редактирования» обучающийся должен:

знать:

- фундаментальные понятия, законы, теории постгеномной биологии;
- научные и практические задачи, решаемые с помощью технологий геномного редактирования.

уметь:

- анализировать научную литературу
- пользоваться своими знаниями для решения фундаментальных и прикладных задач постгеномной биологии;
- применять компьютерные программы, используемые для дизайна эксперимента по редактированию генома, и самостоятельно осваивать новые ресурсы (базы данных и программы) и экспериментальные методы;
- делать качественные выводы при переходе к предельным условиям в изучаемых проблемах;
- осваивать новые предметные области, теоретические подходы и экспериментальные методики;
- определять актуальность целей и задач и практическую значимость исследования.

владеть:

- навыками освоения большого объема информации;
- культурой моделирования биологических задач;
- навыками грамотной обработки результатов опыта и сопоставления с теоретическими данными;
- практикой исследования и решения теоретических и прикладных задач редактирования генома;
- навыками теоретического анализа задач геномики связанных с изучением свойств биологических систем на молекулярном уровне структурной организации.

3. Перечень типовых (примерных) вопросов, заданий, тем для подготовки к текущему контролю

Во время текущего контроля студент должен уметь ответить на следующие вопросы:

1. Индуцированный мутагенез под действием физических и химических факторов
2. Индуцированная полиплоидия
3. Редактирование геномов с помощью химерных олигонуклеотидов
4. Двучепочечные разрывы в ДНК и редактирование геномов с помощью мегануклеаз
5. Редактирование геномов с помощью ZF нуклеаз
6. Редактирование геномов с помощью TALE нуклеаз
7. Редактирование геномов с помощью CRISPR/Cas технологии
8. Редактирование геномов с помощью искусственных молекулярных «ножниц» ARCUT

Во время занятий могут проходить интерактивные обсуждения в чатах курса, что будет являться домашним заданием. Возможно выполнение патентного поиска в качестве самостоятельной задачи. Успешное выполнение всех заданий по курсу и выполнение контрольных срезов знаний дает преимущество на экзамене.

4. Перечень типовых (примерных) вопросов и тем для проведения промежуточной аттестации обучающихся

- 1) Системы рестрикции-модификации. Классификация. Применение.

- 2) Технологии редактирования генома до CRISPR/Cas – TALEN, мегануклеазы, нуклеазы с цинковыми пальцами.
- 3) Механизм работы систем CRISPR/Cas в бактериях (структура CRISPR-кассеты в бактериях, PAM, tracrRNA, нуклеазы Cas).
- 4) Характеристика наиболее часто используемых нуклеаз. Off-target эффект.
- 5) Основные подходы к доставке комплекса CRISPR/Cas в клетку. РНК-белковые комплексы. Основные компоненты плазмид.
- 6) Основные подходы к доставке комплекса CRISPR/Cas в клетку. Методы трансформации растений.
- 7) Мультиплексное редактирование. Доставка и экспрессия нескольких гидовых РНК.
- 8) Способы детекции модификаций в геноме растения. Отбор отредактированных линий.
- 9) Принцип редактирования генома с помощью систем Base editing.
- 10) Варианты деаминаз, использующихся в системах Base editing. Широкое и узкое окно редактирования. Репортерные системы для систем Base editing.
- 11) Использование обратной транскриптазы для редактирования генома. Компоненты системы ОТ-редактора.
- 12) Редактирование генома с помощью транспозаз.
- 13) Основные проблемы и перспективы геномного редактирования.

Типовые билеты:

Билет №1.

1. Системы рестрикции-модификации. Классификация. Применение.
2. Принцип редактирования генома с помощью систем Base editing.

Билет №2.

1. Способы детекции модификаций в геноме растения. Отбор отредактированных линий.
2. Характеристика наиболее часто используемых нуклеаз. Off-target эффект.

Критерии оценивания

Оценка отлично (10 баллов) - выставляется студенту, показавшему всесторонние, систематизированные, глубокие знания учебной программы дисциплины, проявляющему интерес к данной предметной области, продемонстрировавшему умение уверенно и творчески применять их на практике при решении конкретных задач, свободное и правильное обоснование принятых решений.

Оценка отлично (9 баллов) - выставляется студенту, показавшему всесторонние, систематизированные, глубокие знания учебной программы дисциплины и умение уверенно применять их на практике при решении конкретных задач, свободное и правильное обоснование принятых решений.

Оценка отлично (8 баллов) - выставляется студенту, показавшему всесторонние, систематизированные, глубокие знания учебной программы дисциплины и умение уверенно применять их на практике при решении конкретных задач, правильное обоснование принятых решений, с некоторыми недочетами.

Оценка хорошо (7 баллов) - выставляется студенту, если он твёрдо знает материал, грамотно и по существу излагает его, умеет применять полученные знания на практике, но недостаточно грамотно обосновывает полученные результаты.

Оценка хорошо (6 баллов) - выставляется студенту, если он твёрдо знает материал, грамотно и по существу излагает его, умеет применять полученные знания на практике, но допускает в ответе или в решении задач некоторые неточности.

Оценка хорошо (5 баллов) - выставляется студенту, если он в основном знает материал, грамотно и по существу излагает его, умеет применять полученные знания на практике, но допускает в ответе или в решении задач достаточно большое количество неточностей.

Оценка удовлетворительно (4 балла) - выставляется студенту, показавшему фрагментарный, разрозненный характер знаний, недостаточно правильные формулировки базовых понятий, нарушения логической последовательности в изложении программного материала, но при этом он освоил основные разделы учебной программы, необходимые для дальнейшего обучения, и может применять полученные знания по образцу в стандартной ситуации.

Оценка удовлетворительно (3 балла) - выставляется студенту, показавшему фрагментарный, разрозненный характер знаний, допускающему ошибки в формулировках базовых понятий, нарушения логической последовательности в изложении программного материала, слабо владеет основными разделами учебной программы, необходимыми для дальнейшего обучения и с трудом применяет полученные знания даже в стандартной ситуации.

Оценка неудовлетворительно (2 балла) - выставляется студенту, который не знает большей части основного содержания учебной программы дисциплины, допускает грубые ошибки в формулировках основных принципов и не умеет использовать полученные знания при решении типовых задач.

Оценка неудовлетворительно (1 балл) - выставляется студенту, который не знает основного содержания учебной программы дисциплины, допускает грубейшие ошибки в формулировках базовых понятий дисциплины и вообще не имеет навыков решения типовых практических задач.

5. Методические материалы, определяющие процедуры оценивания знаний, умений, навыков и (или) опыта деятельности

При проведении устного экзамена обучающемуся предоставляется 30 минут на подготовку. Опрос обучающегося по билету на устном экзамене не должен превышать одного астрономического часа.