

**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**

	<b>Рабочая программа дисциплины (модуля)</b>
<b>по дисциплине:</b>	Технологии редактирования генома
<b>по направлению:</b>	Биотехнология
<b>профиль подготовки:</b>	Биомедицинские технологии Физтех-школа Биологической и Медицинской Физики кафедра молекулярной и клеточной биологии
<b>курс:</b>	1
<b>квалификация:</b>	магистр

Семестр, формы промежуточной аттестации: 2 (весенний) - Дифференцированный зачет

Аудиторных часов: 30 всего, в том числе:

лекции: 0 час.

семинары: 30 час.

лабораторные занятия: 0 час.

Самостоятельная работа: 15 час.

Всего часов: 45, всего зач. ед.: 1

Программу составил: Д.С. Карпов, канд. биол. наук

Программа обсуждена на заседании кафедры молекулярной и клеточной биологии 04.06.2020

## Аннотация

В курсе рассматриваются современные представления о молекулярных механизмах функционирования систем адаптивного ответа прокариот против чужеродной ДНК - CRISPR/Cas, а также методы изменения последовательности генома *in vivo*, принципы действия молекулярных инструментов редактирования, их модификации, недостатки и способы их преодоления. Также обсуждается современное состояние и перспективы практического использования достижений технологии редактирования генома на основе CRISPR/Cas систем в биотехнологии и биомедицине.

### 1. Цели и задачи

#### Цель дисциплины

изучение студентами современных представлений о технологии изменения последовательности генома *in vivo*, принципах действия используемых молекулярных инструментов, их модификациях, недостатках и способах их преодоления, подготавливающих студентов к усвоению других курсов биологического профиля.

#### Задачи дисциплины

- освоение студентами базовых знаний в области молекулярной биологии;
- приобретение теоретических знаний в области молекулярных механизмов функционирования систем адаптивного ответа прокариот против чужеродной ДНК - CRISPR/Cas, современного состояния и перспектив практического использования достижений технологии редактирования генома на основе CRISPR/Cas систем в биотехнологии и биомедицине;
- формирование подходов к выполнению студентами исследований с использованием технологии редактирования генома в рамках выпускных работ на степень магистра;
- формирование у студентов навыков самостоятельной работы со специальной научной литературой биологической направленности.

### 2. Перечень формируемых компетенций

Освоение дисциплины направлено на формирование следующих компетенций:

Код и наименование компетенции	Индикаторы достижения компетенции
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
ПК-2 Способен самостоятельно или в качестве члена (руководителя) малого коллектива организовывать и проводить научные исследования и их апробацию	ПК-2.1 Способен самостоятельно планировать и проводить научные исследования самостоятельно или в составе научного коллектива
	ПК-2.2 Способен проводить апробацию результатов научно-исследовательской работы посредством публикации научных статей и участия в конференциях

### 3. Перечень планируемых результатов обучения по дисциплине (модулю)

В результате освоения дисциплины обучающиеся должны знать:

- ☐ базовые принципы функционирования природных систем CRISPR/Cas и как молекулярного инструмента технологии редактирования генома;
- ☐ проблемы использования систем CRISPR/Cas в биотехнологии и медицине;
- ☐ экспериментальные основы молекулярной биологии и молекулярной диагностики.

уметь:

- ☐ применять полученные теоретические знания об экспериментальных подходах в технологии редактирования геномов для решения конкретных экспериментальных задач;
- ☐ пользоваться своими знаниями для решения фундаментальных и прикладных задач;
- ☐ планировать эксперименты по редактированию генома различных живых объектов, выполнять эксперименты и анализировать их результаты;
- ☐ осваивать новые предметные области, теоретические подходы и экспериментальные методики;
- ☐ эффективно использовать информационные технологии и компьютерную технику для достижения необходимых теоретических и прикладных результатов.

владеть:

- ☐ навыками работы с программами по дизайну спейсеров систем CRISPR/Cas;
- ☐ навыками самостоятельной работы в лаборатории;
- ☐ культурой постановки и моделирования биологических задач;
- ☐ навыками грамотной обработки результатов опыта и сопоставления с теоретическими данными;
- ☐ практикой исследования и решения теоретических и прикладных задач.

#### 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		2
2	Принципы редактирования генома с помощью систем CRISPR-Cas II и V типов.		4		2
3	Использование технологии редактирования генома в биотехнологии и медицине. Метаболическая инженерия. CRISPR-скрининги.		10		5
4	Пост-геномные редакторы на основе CRISPR-Cas систем		4		2
5	Недостатки систем CRISPR/Cas как молекулярного инструмента технологии редактирования		4		2
6	Способы преодоления ограничений CRISPR/Cas редакторов.		4		2
Итого часов			30		15
Подготовка к экзамену		0 час.			
Общая трудоёмкость		45 час., 1 зач.ед.			

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

Семестр: 2 (Весенний)

###### 1. Введение.

Классификация, структура, принципы функционирования и функции природных систем CRISPR-Cas базовые понятия и определения.

## 2. Принципы редактирования генома с помощью систем CRISPR-Cas II и V типов.

Ключевые компоненты. Основные методы оценки эффективности редактирования генома.

## 3. Использование технологии редактирования генома в биотехнологии и медицине. Метаболическая инженерия. CRISPR-скрининги.

Метаболическая инженерия. CRISPR-скрининги. Создание животных моделей заболеваний человека. Ex vivo терапия вирусных и онкологических заболеваний.

## 4. Пост-геномные редакторы на основе CRISPR-Cas систем

Классификация. Типы структур. Эффекторные домены. CRISPR-детекторы.

## 5. Недостатки систем CRISPR/Cas как молекулярного инструмента технологии редактирования

Методы оценки нецелевой активности Cas-эффекторов.

## 6. Способы преодоления ограничений CRISPR/Cas редакторов.

Модификация направляющей РНК. Модификация Cas-эффектора. Контроль клеточных путей репарации ДНК. Адресная доставка CRISPR/Cas редакторов.

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

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

## 6. Перечень рекомендуемой литературы

### Основная литература

1. Genome Engineering via CRISPR-Cas9 System/edited by Vijai Singh Pawan Dhar. Academic Press, 2020
2. Редактирование генов и геномов (в 3 томах) / отв. ред. С. М. Закиян, С. П. Медведев, Е. В. Дементьева, Е. А. Покушалов, В. В. Власов; Рос. акад. наук, Сиб. Отд-ние, ФИЦ Ин-т цитологии и генетики [и др.]. — 2-е изд., расширенное и дополненное. — Новосибирск: Издательство СО РАН, 2018.
3. CRISPR-Cas: a laboratory manual/edited by Jennifer Doudna, Prashant Mali. Cold Spring Harbor, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2016.

### Дополнительная литература

Anzalone, A.V., Koblan, L.W. & Liu, D.R. Genome editing with CRISPR–Cas nucleases, base editors, transposases and prime editors. *Nat Biotechnol* (2020).

Makarova, K.S., Wolf, Y.I., Iranzo, J. et al. Evolutionary classification of CRISPR–Cas systems: a burst of class 2 and derived variants. *Nat Rev Microbiol* 18, 67–83 (2020).

Tian, X., Gu, T., Patel, S. et al. CRISPR/Cas9 – An evolving biological tool kit for cancer biology and oncology. *npj Precis. Onc.* 3, 8 (2019).

Brezgin, S.; Kostyusheva, A.; Kostyushev, D.; Chulanov, V. Dead Cas Systems: Types, Principles, and Applications. *Int. J. Mol. Sci.* 20, 6041. (2019)

Rodríguez Rodríguez, D. R., Ramírez Solís, R., Garza Elizondo, M. A., Garza Rodríguez, M. D., Barrera Saldaña, H. A. "Genome editing: A perspective on the application of CRISPR/Cas9 to study human diseases (Review)". *International Journal of Molecular Medicine* 43, no. 4: 1559-1574. (2019)

Moon, S.B., Kim, D.Y., Ko, J. et al. Recent advances in the CRISPR genome editing tool set. *Exp Mol Med* 51, 1–11 (2019).

Pickar-Oliver, A., Gersbach, C.A. The next generation of CRISPR–Cas technologies and applications. *Nat Rev Mol Cell Biol* 20, 490–507 (2019).

Ryu S, Hur JW, Kim K. Evolution of CRISPR towards accurate and efficient mammal genome engineering. *BMB Rep.*; 52:475-481 (2019)

Bozorg Qomi S, Asghari A, Mojarrad M. An overview of the CRISPRbased genomic- and epigenome-editing system: Function, applications, and challenges. *Adv Biomed Res*; 8:49 (2019)

Mollanoori, H., Teimourian, S. Therapeutic applications of CRISPR/Cas9 system in gene therapy. *Biotechnol Lett* 40, 907–914 (2018).

Frank Hille, Hagen Richter, Shi Pey Wong, Majda Bratovič, Sarah Ressel, Emmanuelle Charpentier. The Biology of CRISPR-Cas: Backward and Forward (2018). *Cell*, 172, (6), 1239-1259.

## **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.  
Приветствуется наличие во время занятий смартфонов/ноутбуков для участия в интерактивных упражнениях.

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

Студент, прослушавший курс, должен с одной стороны, овладеть теоретическими знаниями, а с другой стороны, должен научиться применять полученные знания на практике. Успешное освоение курса требует самостоятельной работы студента. В программе курса для самостоятельной работы студента над темой отводится минимальное время.

Самостоятельная работа включает в себя:

- проработку учебного материала (по конспектам, учебной и научной литературе),
- чтение и конспектирование дополнительной литературы,
- подготовку ответов на вопросы, предназначенных для самостоятельного изучения,

Руководство и контроль самостоятельной работы студента осуществляется в форме индивидуальных консультаций. Показателем владения материалом служит умение решать задачи. Для формирования умения применять теоретические знания на практике студенту необходимо решать, как можно больше задач. При решении задач каждое действие необходимо аргументировать, ссылаясь на рассмотренный ранее теоретический аппарат.

Обычно придерживаются следующей схемы: изучение материала по конспекту в тот же день, когда были проведены занятия; повторение материала накануне следующего занятия, проработка учебного материала по конспектам занятий, учебной и научной литературе, подготовка ответов на вопросы, решение задач (1 час).

Важно добиться понимания изучаемого материала, а не механического его запоминания. При затруднении изучения отдельных тем, вопросов, следует обращаться за консультациями к преподавателю. Обязательным требованием является выполнение домашних работ, которые систематически сдаются на проверку.

**ОЦЕНОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ ПО ДИСЦИПЛИНЕ (МОДУЛЮ)**

**по направлению:** Биотехнология  
**профиль подготовки:** Биомедицинские технологии  
Физтех-школа Биологической и Медицинской Физики  
кафедра молекулярной и клеточной биологии  
**курс:** 1  
**квалификация:** магистр

Семестр, формы промежуточной аттестации: 2 (весенний) - Дифференцированный зачет

**Разработчик:** Д.С. Карпов, канд. биол. наук

## 1. Компетенции, формируемые в процессе изучения дисциплины

Код и наименование компетенции	Индикаторы достижения компетенции
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
ПК-2 Способен самостоятельно или в качестве члена (руководителя) малого коллектива организовывать и проводить научные исследования и их апробацию	ПК-2.1 Способен самостоятельно планировать и проводить научные исследования самостоятельно или в составе научного коллектива
	ПК-2.2 Способен проводить апробацию результатов научно-исследовательской работы посредством публикации научных статей и участия в конференциях

## 2. Показатели оценивания компетенций

В результате изучения дисциплины «Технологии редактирования генома» обучающийся должен:

### знать:

- ☐ базовые принципы функционирования природных систем CRISPR/Cas и как молекулярного инструмента технологии редактирования генома;
- ☐ проблемы использования систем CRISPR/Cas в биотехнологии и медицине;
- ☐ экспериментальные основы молекулярной биологии и молекулярной диагностики.

### уметь:

- ☐ применять полученные теоретические знания об экспериментальных подходах в технологии редактирования геномов для решения конкретных экспериментальных задач;
- ☐ пользоваться своими знаниями для решения фундаментальных и прикладных задач;
- ☐ планировать эксперименты по редактированию генома различных живых объектов, выполнять эксперименты и анализировать их результаты;
- ☐ осваивать новые предметные области, теоретические подходы и экспериментальные методики;
- ☐ эффективно использовать информационные технологии и компьютерную технику для достижения необходимых теоретических и прикладных результатов.

### владеть:

- ☐ навыками работы с программами по дизайну спейсеров систем CRISPR/Cas;
- ☐ навыками самостоятельной работы в лаборатории;
- ☐ культурой постановки и моделирования биологических задач;
- ☐ навыками грамотной обработки результатов опыта и сопоставления с теоретическими данными;
- ☐ практикой исследования и решения теоретических и прикладных задач.

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

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

1. Механизм интерференции в CRISPR/Cas системах II и V типа.
2. Неканонические функции CRISPR/Cas систем. CRISPR/Cas-опосредованная транспозиция.
3. Принцип редактирования генома с помощью CRISPR/Cas систем. Ключевые компоненты.
4. Принцип редактирования генома с помощью CRISPR/Cas систем. Формы доставки CRISPR/Cas систем внутрь клеток.
5. Принцип редактирования генома с помощью CRISPR/Cas систем. Методы неспецифичной и специфичной доставки форм CRISPR/Cas систем внутрь клеток.
6. Использование систем CRISPR/Cas в медицине. Модели заболеваний человека, полученные с помощью систем CRISPR/Cas.



7. Редакторы оснований. Структура, субстратная специфичность, применение.
8. Неспецифичность CRISPR/Cas систем. Фундаментальные предпосылки, способы определения.
9. Методы оценки неспецифичности CRISPR/Cas как молекулярных инструментов.
10. Способы повышения специфичности CRISPR/Cas систем. Модификации компонентов системы.
11. Способы повышения специфичности CRISPR/Cas систем. Контроль клеточных путей репарации ДНК.

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 дифференцированном зачете.

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

1. Общие принципы функционирования CRISPR/Cas систем. Принципы регуляции экспрессии Cas оперонов.
2. Механизм интерференции в CRISPR/Cas системах II и V типа.
3. Неканонические функции CRISPR/Cas систем. CRISPR/Cas-опосредованная транспозиция.
4. Природные ингибиторы CRISPR/Cas систем.
5. Принцип редактирования генома с помощью CRISPR/Cas систем. Ключевые компоненты.
6. Принцип редактирования генома с помощью CRISPR/Cas систем. Формы доставки CRISPR/Cas систем внутрь клеток.
7. Принцип редактирования генома с помощью CRISPR/Cas систем. Методы неспецифичной и специфичной доставки форм CRISPR/Cas систем внутрь клеток.
8. Принцип редактирования генома с помощью CRISPR/Cas систем. Дизайн спейсера направляющей РНК.
9. Основные молекулярные механизмы, участвующие в репарации двухцепочечных разрывов. Условия, влияющие на выбор клеткой пути репарации двухцепочечных разрывов.
10. Использование систем CRISPR/Cas в медицине. Модели заболеваний человека, полученные с помощью систем CRISPR/Cas.
11. Использование систем CRISPR/Cas в биотехнологии. Метаболическая инженерия микробных штаммов.
12. Редакторы оснований. Структура, субстратная специфичность, применение.
13. Пост-геномные редакторы. Эпигеномные редакторы, структура. Редакторы структуры хроматина. Редакторы РНК.
14. Неспецифичность CRISPR/Cas систем. Фундаментальные предпосылки, способы определения.
15. Методы оценки неспецифичности CRISPR/Cas как молекулярных инструментов.
16. Иммуногенность компонентов CRISPR/Cas систем. Виды активируемого иммунитета против компонентов CRISPR/Cas систем.
17. Чувствительность CRISPR/Cas систем к структуре хроматина.
18. Способы повышения специфичности CRISPR/Cas систем. Модификации компонентов системы.
19. Способы повышения специфичности CRISPR/Cas систем. Контроль клеточных путей репарации ДНК.
20. Способы повышения специфичности CRISPR/Cas систем. Адресная доставка CRISPR/Cas редакторов.

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 твердо 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 твердо 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 дифференцированного зачета обучающемуся предоставляется 30 минут на подготовку. Опрос обучающегося по билету на дифференцированном зачете не должен превышать одного астрономического часа.