

Министерство образования Республики Беларусь  
Учреждение образования «Витебский государственный  
университет имени П.М. Машерова»  
Кафедра зоологии и ботаники

# ЭПИГЕНЕТИКА

*Методические рекомендации*

*Витебск  
ВГУ имени П.М. Машерова  
2021*

УДК 575.113(075.8)  
ББК 28.043я73  
Э71

Печатается по решению научно-методического совета учреждения образования «Витебский государственный университет имени П.М. Машерова». Протокол № 1 от 27.10.2021.

Составитель: старший преподаватель кафедры зоологии и ботаники ВГУ имени П.М. Машерова **В.М. Коцур**

Р е ц е н з е н т :  
декан факультета химико-биологических  
и географических наук ВГУ имени П.М. Машерова,  
кандидат биологических наук, доцент *Т.А. Толкачева*

**Э71 Эпигенетика : методические рекомендации / сост. В.М. Коцур. – Витебск : ВГУ имени П.М. Машерова, 2021. – 27 с.**

В издании перечислены общепринятые методики для изучения структурной организации клетки, физиолого-биохимических и экологических особенностей. Приведены термины и дано краткое описание различных клеточных структур, метаболизма и связанных с ними биотехнологических процессов, способов стерилизации, методов посева и культивирования микроорганизмов, определения чувствительности к антибиотикам и взаимодействия прокариот.

Предназначено для студентов, магистрантов, преподавателей биологических специальностей вуза.

УДК 575.113(075.8)  
ББК 28.043я73

© ВГУ имени П.М. Машерова, 2021

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
РАЗДЕЛ 1. МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОСНОВА ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ .....	5
Практическое занятие № 1 .....	5
Практическое занятие № 2 .....	7
РАЗДЕЛ 2. РОЛЬ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В РЕГУЛЯЦИИ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ПРОЦЕССОВ .....	9
Практическое занятие № 3 .....	9
РАЗДЕЛ 3. РОЛЬ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В НОРМАЛЬНОМ РАЗВИТИИ И ФУНКЦИОНИРОВАНИИ МНОГОКЛЕТОЧНОГО ОРГАНИЗМА .....	11
Практическое занятие № 4 .....	11
РАЗДЕЛ 4. ТРАНСГЕНЕРАЦИОННАЯ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ .....	13
Практическое занятие № 5 .....	13
РАЗДЕЛ 5. РОЛЬ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В РАЗВИТИИ ЭНДОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ .....	16
Практическое занятие № 6 .....	16
Практическое занятие № 7 .....	18
Практическое занятие № 8 .....	20
ПРИМЕРНЫЙ ПЕРЕЧЕНЬ ТЕМ РЕФЕРАТОВ И ПРЕЗЕНТАЦИЙ .....	23
ПРИМЕРНЫЙ ПЕРЕЧЕНЬ ВОПРОСОВ К ЭКЗАМЕНУ .....	24
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	26

## ВВЕДЕНИЕ

Эпигенетика является молодой и при этом одной из важнейших областей биологической науки, объясняющей широкий круг феноменов в мире живых организмов, их развития, изменчивости и наследственности. Понятие «эпигенетика» было введено в 40-е годы XX века британским ученым Конрадом Уоддингтоном. Этим термином он предложил обозначить область науки, которая бы объясняла, каким образом из взаимодействия генов и среды рождаются фенотипы живых организмов. Начиная с конца 60-х годов появились первые данные, объясняющие молекулярные механизмы, на которых основаны эпигенетические феномены. К таким феноменам, в частности, относится регуляция внутриклеточных процессов, индивидуальное развитие многоклеточного организма, фенотипическая пластичность, изменения, протекающие в организме в процессе старения, а также при развитии разнообразных заболеваний эндогенного происхождения, в частности, онкологических, сердечно-сосудистых, психических и нейродегенеративных заболеваний, гормональных нарушений и др. Таким образом, эпигенетика имеет не только фундаментальное значение, позволяя лучше понимать механизмы биологических процессов, но и содержит существенные прикладные аспекты, связанные, в первую очередь с проблемами медицины и улучшения качества жизни человека. Начиная с конца XX в. эпигенетика претерпевает ускоренное развитие в связи с появлением в естественнонаучной практике новых методов и накопления широкого массива экспериментальных данных.

Данное издание предназначено для магистрантов факультета химико-биологических и географических наук, обучающихся по специальности «Биология. Профилизация функциональная биология». Также оно может быть полезно лицам, интересующимся вопросами генетики и принципами функционирования организма и регуляции работы генома.

# РАЗДЕЛ 1

## МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОСНОВА

### ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ

#### Практическое занятие № 1

##### *Теоретическая часть*

История эпигенетики тесно связана с историей биологии развития и эволюции. В течение последних 50 лет само значение термина «эпигенетика» претерпело эволюцию, и этот процесс шел параллельно развитию нашего понимания молекулярных механизмов, лежащих в основе регуляции экспрессии генов у эукариот. Термин «эпигенетика» был предложен Конрадом Уоддингтоном в 1940 г. как производное от аристотелевского слова «эпигенез». Открытие функционального значения метилирования ДНК и модификаций гистонов у эукариот – начало эпохи молекулярной эпигенетики.

Молекулярная основа эпигенетики – модификация активности генов, не затрагивающая базовую структуру ДНК.

##### **Эпигенетические явления на уровне клетки:**

- модификации оснований ДНК;
- формирование эухроматина и гетерохроматина, в том числе поддержание гетерохроматиновой структуры центромер и теломер;
- контроль (пространственный и временной) процессов, протекающих непосредственно на хромосомах: репликации, транскрипции, рекомбинации, репарации;
- контроль активности мобильных элементов;
- переключение между альтернативными программами: стволовость-дифференцировка, дифференцировка1-дифференцировка2, выживание-апоптоз и т.д.

##### **Эпигенетические явления на уровне организма:**

- онтогенетическое развитие и процессы регенерации;
- переключение между программами: сон-бодрствование, инстинкт 1-инстинкт 2, здоровье-старение, и т.д.;
- работа мозга, в частности, хранение памяти;
- фенотипическая пластичность (адаптация к среде);
- развитие эндогенных заболеваний: сердечно-сосудистые заболевания, аутоиммунные заболевания или иммунодефицитные состояния, нейродегенеративные и психические заболевания, онкологические заболевания;
- трансгенерационное эпигенетическое наследование – наследование «приобретенных признаков».

Примером эпигенетических эффектов могут служить:

- различия в фенотипе однойцевых близнецов и клонированных существ;
- различные проявления ряда наследственных болезней (синдромы Прадера-Вилли и Ангельманна);
- геномный импринтинг (различия в том, от кого наследован ген – отца или матери).

Основные эпигенетические механизмы регуляции активности генов, известные в настоящее время, – метилирование ДНК, ацетилирование гистонов, некодирующая РНК, ремоделирование хроматина. Особенностью эпигенетических изменений является то, что они сохраняются при клеточном делении.

Метилирование ДНК – самый изученный среди подобных механизмов. Метилирование ДНК заключается в присоединении метильной группы к цитозину в составе CpG-динуклеотида в позиции С5 цитозинового кольца. Метилирование в промоторной зоне гена, как правило, приводит к подавлению соответствующего гена. Метилированный цитозин может затем окисляться особыми ферментами, что в конечном итоге приводит к его деметилированию обратно в цитозин.

Известно, что большинство эпигенетических изменений проявляется только в пределах жизни одного организма. В то же время, если изменение в ДНК произошло в сперматозоиде или яйцеклетке, то некоторые эпигенетические проявления могут передаваться от одного поколения к другому. Это свидетельствует о возможности наследования приобретенных признаков, что до последнего времени считалось абсолютно невозможным.

### **Вопросы для обсуждения**

1. Эпигенетика как наука.
2. Механизмы эпигенетики.
3. Принципы работы эпигенетических процессов.
4. Ковалентные модификации ДНК. Методы их изучения.
5. Метилирование ДНК и РНК у разных групп организмов.
6. Механизмы метилирования и деметилирования цитозина в ДНК.
7. Заболевания, ассоциированные с мутациями ферментов системы метилирования ДНК.
8. Диминуция хроматина.

### **Литература**

1. Кэри, Н. Эпигенетика. Как современная биология переписывает наши представления о генетике, заболеваниях и наследственности: пер с англ. / Н. Кэри. – Ростов н/Д: Феникс, 2012. – 349 с.
2. Эпигенетика / отв. ред. С.М. Закиян; В.В. Власов, Е.В. Дементьева. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2012. – 592 с.
3. Ванюшин, Б.Ф. Эпигенетика сегодня и завтра (обзор) / Б.Ф. Ванюшин // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2013. – Т. 17, № 4.

## Практическое занятие № 2

### *Теоретическая часть*

Молекулы ДНК имеют диаметр 2 нм, но их длина в хромосомах может достигать нескольких сантиметров, и суммарная длина ДНК в одной клетке составляет более 2 м. Очевидно, что упаковка таких длинных молекул в объеме клеточного ядра, имеющего диаметр всего 5–8 мкм, должна быть в высшей степени регулярной. Проблема укладки молекул ДНК в ограниченном объеме ядра осложняется еще и тем, что одновременно необходимо обеспечить возможность локальной распаковки ДНК и доступа к ней ферментов репликации и транскрипции. Вот почему хроматин в клеточном ядре образует сложные пространственные структуры с несколькими уровнями организации: нуклеосома – нуклеомеры (супербусины) – фибриллы – петли – хромомеры – хромосомы.

В интерфазном ядре отдельные молекулы ДНК (хромосомы) свернуты в определенных областях ядра – хромосомные области. В таких областях образуются свернутые участки где один участок взаимодействует с соседними областями, чаще, чем с отдаленными. Такие участки называют топологически ассоциированными доменами (TAD). Средний размер TAD в клетках мыши составляет 880 т.п.н. У других групп они имеют аналогичные размеры.

Для выявления расположения хромосом и структуры хроматина в ядре используется ряд методов:

- 3C
- 4C
- 5C
- Hi-C
- Capture- методы (Capture-C, NG Capture-C, Capture-3C и Capture Hi-C)
- ChIP-loop
- ChIA-PET
- DamID
- DNase-seq
- ATAC-seq
- Иммуноокрашивание (FISH и другие).

Наиболее популярным является метод флуоресцентной гибридизация *in situ*, или метод FISH (fluorescence *in situ* hybridization). Кроме выявления структуры хроматина, FISH используют для выявления специфических мРНК в образце ткани. В последнем случае метод FISH позволяет установить пространственно-временные особенности экспрессии генов в клетках и тканях).

Необходимость поддерживать пространственную архитектуру хроматина стоит перед представителями всех трех доменов жизни: архей, бактерий и эукариот. У бактерий имеются особые белки – нуклеоид-ассоциированные белки (nucleoid-associated proteins, NAPs), позволяющие изгибать или переплетать спирали ДНК. У эукариот и большинства архей задачу упаковки геномной ДНК выполняют гистоны.

Таким образом гистоны – обширный класс ядерных белков, выполняющих две основные функции: они участвуют в упаковке нитей ДНК в ядре и в эпигенетической регуляции таких ядерных процессов, как транскрипция, репликация и репарация. У эукариот существует пять различных типов гистонов H1/H5, H2A, H2B, H3, H4. Гистоны H2A, H2B, H3, H4, называются коровыми гистонами, а H1/H5 – линкерным.

Гистоны объединяются в нуклеосомы. Нуклеосома эукариот содержит по две молекулы каждого из четырех типов коровых гистонов: H2A, H2B, H3 и H4.

Чтобы обеспечить запуск процессов в хроматине только в определенное время и в определенном месте, для управления процессами, а также для их временной и пространственной координации в хроматине должны быть эпигенетические метки. Роль таких эпигенетических меток выполняют посттрансляционные ковалентные модификации гистонов и метилирование ДНК.

Основные посттрансляционные модификации гистонов:

- Ацетилирование;
- Метилирование;
- Фосфорилирование;
- Убиквитинирование;
- Сумоилирование;
- Биотинилирование;
- Поли-АДФ-рибозилирование;
- Формилирование.

### **Вопросы для обсуждения**

1. Структурная организация хроматина в ядре.
2. TAD (тандемные ассоциированные домены). Архитектурные белки хроматина. Ядерные субкомпарменты.
3. Методы изучения архитектуры хроматина и ее организации.
4. Структура нуклеосом. Связь организации хроматина с экспрессией генов.
5. Посттрансляционные модификации гистонов. Методы их изучения.
6. Ацетилирование и метилирование фосфорилирование, убиквитинирование и прочие модификации гистонов.
7. Варианты гистонов. Их функциональная специфичность.
8. Ремоделирование хроматина. Ремоделирующие комплексы и шапероны гистонов в регуляции хроматина.

### **Литература**

1. Кэри, Н. Эпигенетика. Как современная биология переписывает наши представления о генетике, заболеваниях и наследственности: пер с англ. / Н. Кэри. – Ростов н/Д: Феникс, 2012. – 349 с.
2. Эпигенетика / отв. ред. С.М. Закиян; В.В. Власов, Е.В. Дементьева. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2012. – 592 с.



## РАЗДЕЛ 2

# РОЛЬ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В РЕГУЛЯЦИИ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ПРОЦЕССОВ

### Практическое занятие № 3

#### *Теоретическая часть*

Существует множество типов РНК:

- Информационная (матричная) РНК – иРНК (мРНК)
- Транспортная РНК – тРНК
- Рибосомальная РНК – рРНК
- Малая ядерная РНК – мяРНК
- Малые ядрышковые – РНК мякРНК
- Малые интерферирующие РНК – миРНК разрезание рРНК, химическая модификация нуклеотидов в рРНК.
- Микро РНК – мкРНК – в основном ингибируют трансляцию мРНК в онтогенезе.

Последние 2 типа участвуют в эпигенетических процессах.

В эпигенетике некодирующие РНК делятся на 3 класса:

- Длинные lncRNA (>200 н., считываются РНК полимеразой II, могут содержать интроны, полиаденилируются). Могут содержать короткие рамки считывания, но функция таких полипептидов неизвестна.
- Короткие (<200 н., считываются РНК полимеразой III или формируются путем вырезания из длинных РНК, считываемых РНК полимеразой II. Не содержат внутри интронов и не полиаденилируются).
- Некодирующие РНК-продукты мобильных элементов (несколько сот нуклеотидов, считываются РНК полимеразой III). Функция неизвестна

Аллельное исключение – процесс, при котором в диплоидной клетке экспрессируется лишь один аллель гена, в то время как экспрессия другого аллеля подавлена.

Существует два разных механизма аллельного исключения. В первом случае аллель гена может быть подавленным на стадии транскрипции, что приводит к экспрессии только второго аллеля. Во втором случае оба аллеля могут транскрибироваться, но посттранскрипционные и посттрансляционные механизмы приводят к элиминации продукта одного из аллелей.

Аллельное исключение наиболее часто встречается у генов, кодирующих поверхностные клеточные рецепторы, и наиболее подробно изучено для клеток иммунной системы – В-лимфоцитов.

Инактивация X-хромосомы (англ. X-inactivation, lyonization) – процесс, в ходе которого инактивируется одна из двух копий X-хромосом, представленных в клетках самок млекопитающих. ДНК неактивной

X-хромосомы упаковывается в транскрипционно неактивный гетерохроматин. Инактивация X-хромосомы происходит в клетках самок млекопитающих для того, чтобы с двух копий X-хромосом не образовывалось вдвое больше продуктов соответствующих генов, чем у самцов млекопитающих. Такой процесс называется дозовой компенсацией генов.

**Геномный импринтинг** – эпигенетический процесс, при котором экспрессия определённых генов осуществляется в зависимости от того, от какого родителя поступили аллели. Наследование признаков, определяемых импринтируемыми генами, происходит не по Менделю. Импринтинг осуществляется посредством метилирования ДНК в промоторах, в результате чего транскрипция гена блокируется. Обычно импринтируемые гены образуют кластеры в геноме.

### **Вопросы для обсуждения**

1. Классификация некодирующих РНК (ncRNA). Методы их изучения.
2. Функции некодирующих РНК.
3. Явление аллельного исключения, эпигенетические механизмы.
4. Явления моноаллельной экспрессии генов. Геномный импринтинг.
5. Компенсация дозы генов половых хромосом.
6. Роль эпигенетических механизмов в контроле репликации.
7. Роль эпигенетических механизмов в формировании контитутивного гетерохроматина центромер.
8. Роль эпигенетических механизмов в контроле репарации повреждений ДНК.
9. Роль эпигенетических механизмов в контроле гомологичной рекомбинации при мейозе.

### **Литература**

1. Кэри, Н. Эпигенетика. Как современная биология переписывает наши представления о генетике, заболеваниях и наследственности: пер. с англ. / Н. Кэри. – Ростов н/Д: Феникс, 2012. – 349 с.
2. Эпигенетика / отв. ред. С.М. Закиян, В.В. Власов, Е.В. Дементьева. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2012. – 592 с.
3. Ванюшин, Б.Ф. Эпигенетика сегодня и завтра (обзор) / Б.Ф. Ванюшин // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2013. – Т. 17, № 4.

### РАЗДЕЛ 3

## РОЛЬ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В НОРМАЛЬНОМ РАЗВИТИИ И ФУНКЦИОНИРОВАНИИ МНОГОКЛЕТОЧНОГО ОРГАНИЗМА

#### Практическое занятие № 4

##### *Теоретическая часть*

**Дифференцировка клеток** – процесс реализации генетически обусловленной программы формирования специализированного фенотипа клеток, отражающего их способность к тем или иным профильным функциям. Дифференцировка клеток – следствие эпигенетических процессов переключений активности генов. Дифференцировка меняет функцию клетки, её размер, форму и метаболическую активность.

Дифференцировка клеток происходит не только в эмбриональном развитии, но и во взрослом организме (при кроветворении, сперматогенезе, регенерации поврежденных тканей).

Общее название для всех клеток, ещё не достигших окончательного уровня специализации (то есть способных дифференцироваться), – стволовые клетки. Степень дифференцированности клетки (её «потенция к развитию») называется **потентностью**. Зигота и бластомеры являются тотипотентными или плюрипотентными, так как они могут дифференцироваться в любую клетку, в том числе и в экстраэмбриональные ткани. Для обозначения культивируемых *in vitro* плюрипотентных клеток, получаемых из внутренней клеточной массы бластоцисты, используется термин «эмбриональные стволовые клетки».

Небольшое количество клеток во взрослом организме сохраняют мультипотентность. Они используются в процессе естественного обновления клеток крови, кожи и др., а также для замещения повреждённых тканей. Так как эти клетки обладают двумя основными функциями стволовых клеток – способностью обновляться, поддерживая мультипотентность, и способностью дифференцироваться – их называют **взрослыми стволовыми клетками**.

Ряд клеток, могут дифференцироваться в небольшое число специализированных производных. Такие клетки называются **олигопотентными**.

Четкого разграничения генетического и эпигенетического пути развития не существует, поскольку регуляция экспрессии генов может осуществляться эпигенетически. Например, набор генов, экспрессирующийся в фибробласте зависит от того, какая часть клетки контактирует с субстратом. Это в свою очередь определяется свойствами субстрата, например, материалом из которого сделан искусственный субстрат или набором белков внеклеточного матрикса, синтезирующегося окружающими клетками. Зависит это и от набора и особенностей структуры белков фибробласта, принимающих участие в формировании контакта с субстратом.

Эпигеномность морфогенетических процессов проявляется в различных индукционных взаимодействиях, характерных для эмбрионального развития как позвоночных, так и беспозвоночных животных.

Примером эпигеномной ререгуляции развития является детерминация пола у млекопитающих и дрозофил.

У дрозофилы самки имеют при оплодотворении генотип XX, а самцы XY. В X-хромосоме локализован основной ген-переключатель *Sxl*, способный под действием генотипического сигнала быть в двух альтернативных состояниях. У самок продукт гена всегда активен, у самцов – неактивен. Соответственно, самки имеют генотип  $Sxl^+/Sxl^+$ , а самцы –  $Sxl^0/Y$ . Делеционные, инсерционные или точковые мутации «утраты функции» (loss of function) гена-переключателя *Sxl* в гомозиготе летальны у самок, но жизнеспособны у самцов. И, напротив, конститутивные мутации типа «приобретение функции» (gain of function), когда *Sxl* не способен переходить под действием сигнала в неактивное состояние, – летальны у самцов.

Еще одним примером эпигенетических процессов является старение. Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что запрограммированное метилирование является важным, хотя и не единственным триггером процесса старения. Курение влияет на ожидаемую продолжительность жизни, однако не изменяет возраст по метилированию. Снижение массы тела положительно сказывается на ожидаемую продолжительность жизни, но никак не влияет на возраст по метилированию. Наиболее интересен тот факт, что существуют дети, не развивающиеся или преждевременно стареющие из-за генетических дефектов, но, в то же время, имеющие нормально прогрессирующий возраст по метилированию.

### **Вопросы для обсуждения**

1. Дифференцировка клеток – следствие эпигенетических процессов переключений активности генов.
2. Репрограммирование клеточных ядер. Оценка плюрипотентности стволовых клеток.
3. Организация сложных тканей в ходе индивидуального развития. Регенерация.
4. Получение *in vitro* сложных органоидов и органов для трансплантации (биоинженерия внутренних органов).
5. Механизмы эпигенетического контроля онтогенеза.
6. Детерминация пола с точки зрения эпигенетики.
7. Эпигенетические аспекты старения.

## **Литература**

1. Основы биологии развития. Практикум: учеб. пособие / А.В. Сидоров [и др.]; под ред. А.В. Сидорова. – Минск: БГУ, 2016. – 239 с.
2. Кэри, Н. Эпигенетика. Как современная биология переписывает наши представления о генетике, заболеваниях и наследственности: пер. с англ. / Н. Кэри. – Ростов н/Д: Феникс, 2012. – 349 с.
3. Эпигенетика / отв. ред. С.М. Закиян; В.В. Власов, Е.В. Дементьева. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2012. – 592 с.
4. Ванюшин, Б.Ф. Эпигенетика сегодня и завтра (обзор) / Б.Ф. Ванюшин // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2013. – Т. 17, № 4.
5. Бурьянов, Я.И. Адаптивная эпигенохимия и эпигенетика (обзор) / Я.И. Бурьянов // Биохимия. – 2015. – Т. 80, № 9. – С. 1376–1390.

## **РАЗДЕЛ 4 ТРАНСГЕНЕРАЦИОННАЯ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ**

### **Практическое занятие № 5**

#### *Теоретическая часть*

Фенотипическая пластичность или модификационная изменчивость – способность организмов с одинаковым генотипом развиваться по-разному в разных условиях окружающей среды.

Свойства фенотипической пластичности:

- Изменяется фенотип, но не генотип – изменения фенотипа обусловлены физиологическими реакциями клеток.
- Определенность (предсказуемость): конкретному действующему фактору среды соответствует определенная реакция фенотипа, свойственная данному генотипу (в большинстве случаев – всем представителям популяции).
- Изменения могут быть обратимыми (более или менее) или необратимыми на уровне отдельного организма, в зависимости от механизма, посредством которого осуществляется данная форма изменчивости в конкретном случае. Пример обратимого изменения – приобретение и утрата загара; сезонная перемена шубы у зайца. Пример необратимого изменения – образование рубца на месте глубокой раны.
- Отсутствие устойчивого наследования возникающих изменений.
- Математически выстраиваемая зависимость между силой действующего фактора среды и степенью изменения признака. Эта зависимость может иметь разный вид, и в каждом конкретном случае она определяется эволюционной историей вида.

– Фенотипическая пластичность (способность одного генотипа производить разные фенотипы в зависимости от условий) играет в эволюции важную, но до сих пор слабо изученную и часто недооцениваемую роль. Как адаптивная, так и неадаптивная фенотипическая пластичность влияет на силу и направленность отбора, действующего на популяцию, и может, в зависимости от ситуации, ускорять или замедлять адаптивную эволюцию, дивергенцию и видообразование. Фенотипическая пластичность также влияет на направленность эволюции, причем направление пластических и эволюционных изменений может совпадать (генетическая ассимиляция), а может быть противоположным (генетическая компенсация).

Особой формой фенотипической пластичности являются изменения фенотипа организма-хозяина, обусловленные изменениями симбиотической микробиоты.

Одной из форм адаптации является стресс. Стресс – это адаптационный физиологический ответ живых систем на реальную или воображаемую угрозу жизни. Он предназначен для защиты организма от угрожающих и разрушающих воздействий самого разного характера. Поэтому, появление стресса означает, что человек включается в определенный тип деятельности, направленной на противостояние опасным воздействиям, которым он подвергается. Этому типу деятельности соответствует особое функциональное состояние организма и комплекс различных эпигенетических, физиологических и психологических реакций.

Трансгенерационное эпигенетическое наследования является передачей эпигенетических маркеров от одного организма к другим (т.е., от родителей к ребенку), что влияет на черты потомства без изменения первичной структуры из ДНК (то есть последовательность нуклеотидов), других слов, эпигенетический.

Менее точный термин «эпигенетическая наследственность» может охватывать передачу информации как клетка-клетка, так и организм-организм. Хотя эти два уровня эпигенетического наследования эквивалентны у одноклеточных организмов, они могут иметь различные механизмы и эволюционные различия в многоклеточных организмах.

Модификации могут накапливаться в течение жизни организма. Так как эти приобретения способны изменять ДНК, передаваемую следующим поколениям через зародышевые клетки (дающие начало яйцеклеткам и сперматозоидам), и не обязательно оказывают положительное влияние, они устраняются в процессе репродукции, и хроматин возвращается в исходное состояние.

Однако, некоторые из этих меток не стираются при формировании половых клеток и передаются следующему поколению. Это фактически является ламарковским наследованием приобретенных признаков.

Известны четыре главные группы трансгенерационных эпигенетических модификаций:

1) самоподдерживающиеся метаболические петли, в которых мРНК или белковый продукт гена стимулирует транскрипцию гена; например, ген *Wor1* у *Candida albicans*;

2) структурный шаблон, в котором структуры реплицируются с использованием шаблона или структуры каркаса на родительском элементе; например, ориентация и архитектура цитоскелетных структур, ресничек и жгутиков, прионов, белков, которые реплицируются, изменяя структуру нормальных белков, чтобы они соответствовали своей собственной;

3) метки хроматина, в которых метильные или ацетильные группы связываются с нуклеотидами или гистонами ДНК, тем самым изменяя паттерны экспрессии генов; например, ген *Lcyc* у *Linaria vulgaris*;

4) молчание РНК, при котором небольшие нити РНК вмешиваются (миРНК) в транскрипцию ДНК или трансляцию мРНК; известен лишь из нескольких исследований, в основном у *Caenorhabditis elegans*.

### **Вопросы для обсуждения**

1. Проявления фенотипической пластичности у растений и животных.
2. Адаптивное и эволюционное значение фенотипической пластичности.
3. Молекулярная основа фенотипической пластичности на уровне эпигенетики.
4. Стресс как форма фенотипической пластичности.
5. Феномен трансгенерационного эпигенетического наследования.
6. Механизмы реализации трансгенерационного эпигенетического наследования.
7. Распространенность в различных группах живых организмов.
8. Примеры трансгенерационного эпигенетического наследования признаков у одноклеточных организмов и грибов.
9. Примеры трансгенерационного эпигенетического наследования признаков у растений.
10. Примеры трансгенерационного эпигенетического наследования признаков у животных.

### **Литература**

1. Кэри, Н. Эпигенетика. Как современная биология переписывает наши представления о генетике, заболеваниях и наследственности: пер. с англ. / Н. Кэри. – Ростов н/Д: Феникс, 2012. – 349 с.
2. Эпигенетика: пер. с англ. / отв. ред. С.Д. Эллис, Т. Дженювейн, Д. Рейнберг. – М.: Техносфера, 2010. – 496 с.

## РАЗДЕЛ 5

# РОЛЬ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В РАЗВИТИИ ЭНДОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

### Практическое занятие № 6

#### *Теоретическая часть*

К заболеваниям с эпигенетической этиологией относят болезни импринтинга, которые в свою очередь делятся на генные и хромосомные, всего в настоящее время насчитывают 24 нозологии.

При болезнях генного импринтинга наблюдается моноаллельная экспрессия в локусах хромосом одного из родителей. Причиной являются точечные мутации в генах, дифференцированно экспрессирующихся в зависимости от материнского и отцовского происхождения и приводящих к специфическому метилированию цитозиновых оснований в молекуле ДНК. К ним относят: синдром Прадера-Вилли (делеция в отцовской хромосоме 15) – проявляется черепно-лицевым дисморфизмом, низким ростом, ожирением, мышечной гипотонией, гипогонадизмом, гипопигментацией и задержкой умственного развития; синдром Ангельмана (делеция критического района, находящегося в 15-й материнской хромосоме), основными признаками которого являются микробрахицефалия, увеличенная нижняя челюсть, выступающий язык, макростомия, редкие зубы, гипопигментация; синдром Беквитта-Видемана (нарушение метилирования в коротком плече 11-й хромосомы), проявляющийся классической триадой, включающей макросомию, омфалоцеле макроглоссию и др.

При болезнях генного импринтинга наблюдается моноаллельная экспрессия в локусах хромосом одного из родителей. Причиной являются точечные мутации в генах, дифференцированно экспрессирующихся в зависимости от материнского и отцовского происхождения и приводящих к специфическому метилированию цитозиновых оснований в молекуле ДНК. К ним относят: синдром Прадера-Вилли (делеция в отцовской хромосоме 15) – проявляется черепно-лицевым дисморфизмом, низким ростом, ожирением, мышечной гипотонией, гипогонадизмом, гипопигментацией и задержкой умственного развития; синдром Ангельмана (делеция критического района, находящегося в 15-й материнской хромосоме), основными признаками которого являются микробрахицефалия, увеличенная нижняя челюсть, выступающий язык, макростомия, редкие зубы, гипопигментация; синдром Беквитта-Видемана (нарушение метилирования в коротком плече 11-й хромосомы), проявляющийся классической триадой, включающей макросомию, омфалоцеле макроглоссию и др.



Сегодня уже известно, что многие пищевые продукты содержат компоненты, которые определенным образом влияют на эпигенетические процессы. Почти все женщины знают, что во время беременности очень важно потреблять достаточно фолиевой кислоты. Эпигенетика помогает понять исключительную важность этой кислоты в рационе: ведь всё дело в том самом метилировании ДНК. Фолиевая кислота вместе с витамином В<sub>12</sub> и аминокислотой метионином является донором («поставщиком») метильных групп, необходимых для нормального метилирования. Метилирование непосредственно участвует во многих процессах, связанных с развитием и формированием всех органов и систем ребенка: и в инактивации X-хромосомы у эмбриона, и в геномном импринтинге, и в клеточной дифференцировке. Соответственно, принимая фолиевую кислоту, будущая мама имеет неплохие шансы выносить здорового ребенка без отклонений.

Витамин В<sub>12</sub> и метионин почти невозможно получить из вегетарианского рациона, так как они содержатся преимущественно в животных продуктах. И дефицит витамина В<sub>12</sub> и метионина, вызванный разгрузочными диетами беременной женщины, может иметь для ребенка самые неприятные последствия. Не так давно было обнаружено, что недостаток в рационе этих двух веществ, а также фолиевой кислоты, может стать причиной нарушения расхождения хромосом у плода. А это сильно повышает риск рождения ребенка с синдромом Дауна, что обычно считается простой трагической случайностью.

### **Вопросы для обсуждения**

1. Роль эпигенетических механизмов в развитии нарушений гормональной системы.
2. Роль эпигенетических механизмов в развитии нарушений сердечно-сосудистой системы.
3. Роль эпигенетических механизмов в развитии нарушений репродуктивной системы.
4. Геномный импринтинг и гормональная регуляция.
5. Гормональная регуляция онтогенеза.
6. Влияние среды на развитие нарушений гормональной, репродуктивной и сердечно-сосудистой систем.

### **Литература**

1. Кэри, Н. Эпигенетика. Как современная биология переписывает наши представления о генетике, заболеваниях и наследственности: пер. с англ. / Н. Кэри. – Ростов н/Д: Феникс, 2012. – 349 с.
2. Эпигенетика: пер. с англ. / отв. ред. С.Д. Эллис, Т. Дженювейн, Д. Рейнберг. – М.: Техносфера, 2010. – 496 с.

## Практическое занятие № 7

### *Теоретическая часть*

Синаптическая пластичность – это возможность изменения силы синапса (величины изменения трансмембранного потенциала клетки-мишени в ответ на воздействие определенной силы на пресинаптический нейрон). Она считается основным механизмом, с помощью которого реализуется феномен памяти и обучения. Этот механизм характерен для всех организмов, обладающих нервной системой и способных хотя бы ненадолго чему-либо научиться. После выброса нейротрансмиттера в синаптическую щель он активирует рецепторы постсинаптической клетки, что приводит к возбуждению (деполяризации) или торможению (гиперполяризации) клетки-мишени (в зависимости от природы рецепторов и нейротрансмиттера).

По продолжительности действия выделяют кратковременную и долгосрочную пластичность, по характеру – депрессию и потенциацию; таким образом, существует четыре основных типа синаптической пластичности.

Канадский нейрофизиолог D. Hebb пришел к выводу, что обучение и память базируются на синаптических модификациях нейронов. По его мнению, в результате частотной стимуляции нервных клеток формируются координированные ансамбли. Он обосновал принцип временной организации памяти, когда нейроны из разных областей мозга для реализации типа памяти могут быть объединены в единые функциональные блоки (ансамбли), которые регуляторно организуются и удерживаются как стереотипы лабильной, промежуточной и консервативной (консолидированная) памяти.

В дифференцировке и функционировании множества тканей, в том числе и нервной, важную роль играют т.н. «сигнальные молекулы». Термин «сигнальные молекулы» понимается достаточно широко: эта категория включает вещества различных химических классов – аминокислоты, пептиды, белки, фосфолипиды, гликопротеины, низкомолекулярные соединения. Роль сигнальных молекул заключается в организации взаимодействий между иерархически выстроенными биохимическими процессами, которые трансформируются в химический акт следующего порядка.

Результат действия молекул многоэтапного сигналинга нацелен на экспрессию ядерного аппарата путем включения эпигенетических факторов и считывание с генетической матрицы структурных и регуляторных белков, соответствующих конкретной исполнительной функции. Функциональным итогом многообразных биохимических трансформаций оказывается взаимодействие нейронов и глиальных клеток мозга, их организация в «доминантные кластеры», формирование сложных физиологических феноменов памяти, эмоций, когнитивных процессов высшей нервной деятельности.

Нейротрофины – отдельная группа значимых для регуляции мозга сигнальных молекул, впервые исследованная нобелевским лауреатом R. Levi-Montalcini. Нейротрофины, к которым относятся большие полипептидные молекулы (NGF, BDNF, NT-3/4, IGF и др.), участвуют в регуляции функций

как отдельных клеток мозга, так и нейронной сети в целом: процессов синаптической пластичности, защиты от деструктивных воздействий окислительного стресса и апоптоза. Нейротрофины также стимулируют трансформацию стволовых клеток мозга как механизм заместительной репарации. Способность стимулировать выживание нейронов при повреждении послужило основой концепции «нейротрофической терапии», которая получила практическое подтверждение. Существенным для понимания сигнальной роли нейротрофинов явились данные об их влиянии на активность трансдукторных, транскрипционных и эпигенетических молекул мозга.

### **Вопросы для обсуждения**

1. Синаптическая пластичность и ее роль в формировании долговременной памяти.
2. Эпигенетические регуляторы, работающие в нейронах при возбуждении и торможении, их участие в функционировании мозга.
3. Роль эпигенетических механизмов в развитии нарушений нервной системы.
4. Роль эпигенетических механизмов в развитии нарушений иммунной системы.
5. Роль эпигенетических механизмов в развитии нарушений репродуктивной системы.
6. Влияние среды на развитие нарушений нервной, иммунной и сердечно-сосудистой систем.
7. Практическая возможность корректировки эпигенетических нарушений при различных заболеваниях.

### **Литература**

1. Кэри, Н. Эпигенетика. Как современная биология переписывает наши представления о генетике, заболеваниях и наследственности: пер. с англ. / Н. Кэри. – Ростов н/Д: Феникс, 2012. – 349 с.
2. Эпигенетика: пер. с англ. / отв. ред. С.Д. Эллис, Т. Дженювейн, Д. Рейнберг. – М.: Техносфера, 2010. – 496 с.

## Практическое занятие № 8

### *Теоретическая часть*

Рак вызывается наследуемым нарушением регуляции генов, которые определяют, когда клетки делятся, погибают и перемещаются из одной части тела в другую. В процессе канцерогенеза гены могут становиться активированными таким образом, что усиливают пролиферацию клеток или предотвращают клеточную гибель или, наоборот, гены могут инактивироваться так, что они не могут более сдерживать эти процессы. Первый класс генов называется «онкогены», а второй – гены-супрессоры опухолей («tumor suppressor genes»). Между этими двумя классами генов существует взаимодействие, которое и приводит к образованию раковой опухоли.

Гены могут инактивироваться как минимум тремя способами, включающими в себя (1) возможную мутацию гена, делающую его неспособным выполнять свою функцию, (2) полную утрату гена, что, таким образом приводит к неспособности его нормально работать и (3) ген, который не мутировал и не был утрачен, может быть наследственно выключен вследствие эпигенетических изменений. Такой эпигенетический сайленсинг может включать в себя модификации гистонов, связывание белков-репрессоров и неправильное метилирование остатков цитозина (C) в CpG-мотивах, которые находятся внутри контрольных участков, управляющих экспрессией генов.

Основное внимание до последних нескольких лет было сосредоточено на генетических основах раковых заболеваний, в частности на мутационной активации онкогенов или инактивации генов-супрессоров опухолей.

Однако в последнее время новые факторы в частности паттерны метилирования ДНК и хроматина, которые при раке фундаментально изменяются, привели к новым возможностям в понимании, диагностике, лечении и профилактике раковых заболеваний

Генетические и эпигенетические аномалии могут вызывать наследуемые нарушения путей обеспечения гомеостаза при помощи двух различных механизмов. Может иметь место либо активация онкогенов, в основном, через активацию точечных мутаций, либо могут быть инактивированы гены-супрессоры опухолей.

Несмотря на важнейшие достижения в понимании ключевых молекулярных повреждений путей клеточного контроля, способствующих возникновению раковых заболеваний, остается истиной то, что микроскопическое исследование цитологом-патологом структуры ядра по-прежнему является золотым стандартом в диагностике раковых заболеваний.

В качестве признаков патологии в первую очередь используют величину ядра, его очертания, конденсированную ядерную мембрану, отчетливые ядрышки, плотный «гиперхроматиновый» хроматин и высокие значения ядерно-плазменного отношения.

Эпигенетические метки, приводящие к раку, могут реализовываться через изменение хроматина или через метилирование ДНК.

Типичным примером роли структуры хроматина являются изменения в метилировании цитозина ДНК, метилирование в динуклеотидах CpG и модификации гистонов, которые в раковых клетках распределены аномально. Их все чаще связывают с наследуемыми событиями, которые затрагивают стабильность и функционирование генома, и, таким образом, вносят весьма существенный вклад в злокачественный фенотип.

Известны несколько примеров роли хроматин модифицирующей активности при раковых заболеваниях у человека. Например, и острая миелоидная лейкемия (AML), и острая промиелоцитная лейкемия (PML) вызываются хромосомными транслокациями, которые изменяют использование диацетилаз гистонов (HDACs).

Наиболее известное и раньше других установленное изменение в паттернах метилирования ДНК у раковых клеток – это общее уменьшение данной модификации, приводящее к нестабильности генома. Хорошо известно, что это является ключевым признаком рака у человека. В более поздний период времени возрастающий объем данных показал, что аномальное метилирование островков CpG в 5'-районах генов, относящихся к раковым заболеваниям, является составной частью их транскрипционного сайленсинга, обеспечивая альтернативный механизм мутаций для инактивации генов с функциями подавления опухоли.

Наиболее понятный механизм, при помощи которого метилирование ДНК приводит к раковым заболеваниям, это локальное гиперметилирование промоторов генов-супрессоров опухоли.

В настоящее время уже разработаны и внедрены в практику противоопухолевые лекарственные препараты, основанные на подавлении активности ДНК-метилтрансфераз, что приводит к снижению метилирования ДНК, активации генов-супрессоров опухолевого роста и замедлению пролиферации опухолевых клеток. Так, для лечения миелодиспластического синдрома в комплексной терапии применяют препараты децитабин (Decitabine) и азациитидин (Azacitidine). С 2015 г. для лечения множественной миеломы в сочетании с классической химиотерапией применяют панобиностат (Panobinostat), являющийся ингибитором гистоновой деацетилазы. Данные препараты по данным клинических исследований оказывают выраженный положительный эффект на уровень выживаемости и качество жизни пациентов.

Активно развиваются и диагностические возможности эпигенетики. Появляются новые технологии, способные анализировать эпигенетические изменения (уровень метилирования ДНК, экспрессию микроРНК, посттрансляционные модификации гистонов и др.), такие как иммунопреципитация хроматина (CHIP), проточная цитометрия и лазерное сканирование,

что дает основания полагать, что в ближайшее время будут выявлены биомаркеры для изучения нейродегенеративных заболеваний, редких, многофакторных болезней и злокачественных новообразований и внедрены в качестве методов лабораторной диагностики

### **Вопросы для обсуждения**

1. Эпигенетических механизмы в онкологии.
2. Роль среды в активации онкогенов.
3. Эпигенетические метки онкогенов.
4. Эпигенетические методы лечения онкологических заболеваний.
5. Влияние эпигенетических механизмов на частоту и распределение событий мутагенеза.
6. Эволюционное значение эпигенетически обусловленной фенотипической пластичности и трансгенерационной эпигенетической наследственности.

### **Литература**

1. Кэри, Н. Эпигенетика. Как современная биология переписывает наши представления о генетике, заболеваниях и наследственности: пер. с англ. / Н. Кэри. – Ростов н/Д: Феникс, 2012. – 349 с.
2. Эпигенетика: пер с англ. / отв ред. С.Д. Эллис, Т. Дженювейн, Д. Рейнберг. – М.: Техносфера, 2010. – 496 с.
3. Ванюшин, Б.Ф. Эпигенетика сегодня и завтра (обзор) / Б.Ф. Ванюшин // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2013. – Т. 17, № 4.

## **ПРИМЕРНЫЙ ПЕРЕЧЕНЬ ТЕМ РЕФЕРАТОВ И ПРЕЗЕНТАЦИЙ**

1. Эпигенетика рака.
2. Эпигенетика сердечно-сосудистой патологии.
3. Эпигенетика заболеваний иммунной системы (недостаточность, гиперфункция).
4. Эпигенетика заболеваний дыхательной системы (астма).
5. Эпигенетика заболеваний нервной системы (задержка развития, альцгеймера, эпилепсия и пр.).
6. Эпигенетика заболеваний эндокринной системы (диабет и пр.).
7. Эпигенетика бесплодия.
8. Эпигенетика и токсикология.
9. Эпигенетическое наследование у животных.
10. Эпигенетическое наследование у растений.
11. Эпигенетическая терапия: успехи, проблемы.
12. Экспериментальная эпигенетика развития.
13. Влияние вспомогательных репродуктивных технологий на эпигенетику и здоровье плода при ЭКО.

## ПРИМЕРНЫЙ ПЕРЕЧЕНЬ ВОПРОСОВ К ЭКЗАМЕНУ

1. Эпигенетика как наука. Предмет и основные вопросы. Место эпигенетики в системе биологических наук, ее фундаментальное и практическое значение.
2. Пространственная организация хроматина эукариотических клеток. Методы ее изучения. Роль в регуляции транскрипции.
3. Метилирование ДНК. Особенности процесса метилирования ДНК у разных групп организмов. Белковые факторы, осуществляющие метилирование и деметилирование ДНК.
4. Методы изучения глобального и локального метилирования ДНК и других типов химически модифицированных нуклеиновых оснований.
5. Варианты гистонов. Их разнообразие и происхождение. Распределение вариантов гистонов в различных генетических локусах. Ремоделирование хроматина.
6. Посттрансляционная модификация гистонов. Влияние поттрансляционных модификаций гистонов на ремоделирование хроматина.
7. Методы изучения гистонов, их вариантов и модификаций.
8. Роль и разнообразие некодирующих РНК в эпигенетической регуляции. Методы их изучения.
9. Белки группы Polycomb и Tritorax. Их функциональная роль, принципы работы. Методы изучения.
10. Ремоделирующие белки и гистоновые шапероны. Их функциональная роль, принципы работы. Методы изучения.
11. Взаимосвязь различных эпигенетических механизмов. Методы изучения этих взаимосвязей.
12. Эпигенетическая регуляция процессов транскрипции и процессинга РНК, репликации, репарации и рекомбинации ДНК.
13. Эпигенетический контроль транспозиции мобильных элементов. Роль эпигенетической модификации хроматина в процессах мутагенеза.
14. Компенсация дозы генов половых хромосом. Эпигенетические механизмы в разных группах организмов.
15. Явление геномного импринтинга. Патологии, связанные с его нарушением. Аллельное исключение.
16. Дифференцировка клеток. Клеточная память и «принятие решения» на уровне клетки (бимодальность клеточных состояний).
17. Эпигенетическая регуляция онтогенеза. Видоспецифическая, тка-неспцифическая, возраст-специфическая маркировка хроматина.



18. Эпигенетические аспекты проблемы клонирования и выращивания тканей и органов *in vitro*. Практические подходы к индукции дифференцировки и дедифференцировки клеток *in vitro*. Их применение в медицине.

19. Эпигенетическая основа фенотипической пластичности живых организмов. Критические стадии онтогенеза.

20. Роль эпигенетических механизмов в функционировании мозга и формировании долговременной памяти. Эпигенетические аспекты изменений функции мозга при старении.

21. Роль эпигенетических механизмов в развитии гормональных нарушений и заболеваний сердечно-сосудистой системы.

22. Роль эпигенетических механизмов в развитии заболеваний иммунной и нервной системы.

23. Роль эпигенетических механизмов в малигнизации клеток и развитии онкологических заболеваний.

24. Практические подходы, применяемые и разрабатываемые для коррекции эпигенетических нарушений при различных заболеваниях.

25. Феномен трансгенерационного эпигенетического наследования. Механизмы его реализации. Распространенность в различных группах живых организмов.

26. Группа неканонических механизмов эпигенетической памяти и эпигенетического наследования (прионы, положительные обратные связи, структурная память в организации цитоскелетных элементов).

27. Роль эпигенетических механизмов в биологической эволюции.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

### *Основная*

1. Эпигенетика / отв. ред. С.М. Закиян, В.В. Власов, Е.В. Дементьева. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2012. – 592 с.
2. Кэри, Н. Эпигенетика. Как современная биология переписывает наши представления о генетике, заболеваниях и наследственности: пер. с англ. / Н. Кэри. – Ростов н/Д: Феникс, 2012. – 349 с.
3. Эпигенетика: пер. с англ. / отв ред. С.Д. Эллис, Т. Дженювейн, Д. Рейнберг. – М.: Техносфера, 2010. – 496 с.
4. Бурьянов, Я.И. Адаптивная эпигенохимия и эпигенетика (обзор) / Я.И. Бурьянов // Биохимия. – 2015. – Т. 80, № 9. – С. 1376–1390.
5. Ванюшин, Б.Ф. Эпигенетика сегодня и завтра (обзор) / Б.Ф. Ванюшин // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2013. – Т. 17, № 4.
6. Основы биологии развития. Практикум: учеб. пособие / А.В. Сидоров [и др.]; под ред. А.В. Сидорова. – Минск: БГУ, 2016. – 239 с.

### *Дополнительная*

1. Косовский, Г.Ю. Соматическое клонирование млекопитающих: достижения, возможности, препятствия (обзор) / Г.Ю. Косовский, Е.В. Корниенко, В.И. Глазков // Сельскохозяйственная биология. – 2014. – № 2.
2. Методы исследования метилирования ДНК: возможности и перспективы использования в онкологии / С. Скрыбин [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – № 6(60).
3. Wongtrakongate, P. Epigenetic therapy of cancer stem and progenitor cells by targeting DNA methylation machineries / P. Wongtrakongate // World J Stem Cells. – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 137–148.
4. Rayman, J.B. Functional Prions in the Brain / J.B. Rayman, E.R. Kandel // Cold Spring Harb Perspect Biol. – 2017. – Vol. 9, № 1.
5. Morris, K.V. The theory of RNA-mediated gene evolution / K.V. Morris // Epigenetics. – 2015. – Vol. 10, № 1. – P. 1–5.
6. The Evolution of Epigenetics: From Prokaryotes to Humans and Its Biological Consequences / A. Willbanks [et al.] // Genet Epigenet. – 2016. – Vol. 8. – P. 25–36.

### **Ресурсы интернета**

1. What is epigenetics <http://www.whatisepigenetics.com/>.
2. Histome: The Histone Infobase <http://www.actrec.gov.in/histome/index.php>.
3. iMethyl <http://imethyl.iwate-megabank.org/>.
4. MethBank <http://bigd.big.ac.cn/methbank>.
5. EpiGenie <http://epigenie.com/>.
6. Learn.Epigenetics <https://learn.genetics.utah.edu/content/epigenetics/7>.
7. EpiGentek <https://www.epigentek.com/catalog/index.php>
8. Биомолекула <http://biomolecula.ru/>
9. Элементы науки <http://elementy.ru/>

Учебное издание

## ЭПИГЕНЕТИКА

Методические рекомендации

Составитель

**КОЦУР Владимир Михайлович**

Технический редактор

*Г.В. Разбоева*

Компьютерный дизайн

*В.Л. Пугач*

Подписано в печать . Формат 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Бумага офсетная.

Усл. печ. л. 1,57. Уч.-изд. л. 1,23. Тираж экз. Заказ .

Издатель и полиграфическое исполнение – учреждение образования  
«Витебский государственный университет имени П.М. Машерова».

Свидетельство о государственной регистрации в качестве издателя,  
изготовителя, распространителя печатных изданий

№ 1/255 от 31.03.2014.

Отпечатано на ризографе учреждения образования  
«Витебский государственный университет имени П.М. Машерова».

210038, г. Витебск, Московский проспект, 33.