

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
**«ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»**
(Томский НИМЦ)



УТВЕРЖДАЮ
Директор Томского НИМЦ

В.А. Степанов

2023 г.

**РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ
МЕТОДЫ СЕКВЕНИРОВАНИЯ ГЕНОМА**

Специальность
31.08.30 Генетика

Уровень высшего образования
Подготовка кадров высшей квалификации в ординатуре

Квалификация
Врач – генетик

Томск - 2023

Составитель(ли):

№ пп	Фамилия, имя, отчество	Ученая степень, звание	Занимаемая должность
1.	Пузырев Валерий Павлович	Академик РАН, д.м.н., профессор	Научный руководитель НИИ медицинской генетики
2.	Назаренко Мария Сергеевна	Д.м.н.	Руководитель лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики
3.	Салюкова Ольга Александровна	К.м.н., доцент	Старший научный сотрудник лаборатории наследственной патологии НИИ медицинской генетики
4.	Слепцов Алексей Анатольевич	К.м.н.	М.н.с. лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики

Фонд оценочных средств обсужден и одобрен на заседании Учебно-методического совета. Протокол № 2 от «22» мая 2023 года.

Секретарь Учебно-методического совета А. Е. Тумашова А.Е. Тумашова

Основная профессиональная образовательная программа высшего образования – программа ординатуры по специальности 31.08.30 Генетика обсуждена и одобрена на заседании Ученого совета (протокол № 6 от «30» мая 2023 года).

1. Цели освоения дисциплины

Целью изучения дисциплины является: усовершенствование ординаторами знаний принципов секвенирования генома для эффективного решения профессиональных задач, включающих проведение молекулярно-генетической диагностики наследственных заболеваний.

Задачи дисциплины:

1. изучение особенностей организации генома человека;
2. знакомство с основными принципами и технологиями секвенирования генома;
3. знакомство с устройством и принципами работы генетических секвенаторов;
4. приобретение навыков работы на генетических секвенаторах;
5. знакомство с алгоритмами биоинформационной обработки результатов секвенирования;
6. приобретение знаний о возможностях и перспективах применения методов секвенирования генома в молекулярно-генетической диагностике;
7. изучение принципов номенклатуры генных мутаций и интерпретации результатов секвенирования.

2. Место дисциплины в структуре основной профессиональной образовательной программы (ОПОП) ординатуры

Учебная дисциплина «Методы секвенирования генома» входит в вариативную часть Блока 1 «Дисциплины (модули)» ОПОП ординатуры по специальности 31.08.30 Генетика.

3. Требования к результатам освоения дисциплины

3.1. Компетенции ординатора, формируемые в результате освоения дисциплины

Дисциплина «Методы секвенирования генома» способствует формированию следующих компетенций, предусмотренных ФГОС ординатуры по специальности 31.08.30 Генетика:

профессиональные компетенции (ПК):

- готовность к осуществлению комплекса мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья и включающих в себя формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения и (или) распространения заболеваний, их раннюю диагностику, выявление причин и условий их возникновения и развития, а также направленных на устранение вредного влияния на здоровье человека факторов среды его обитания (ПК-1);

3.2. Результаты обучения по дисциплине

В результате освоения дисциплины ординатор должен:

Знать:

1. основные особенности организации генома человека.
2. принципы определения нуклеотидной последовательности ДНК.
3. принципы секвенирования нового поколения.
4. материально-техническую базу для проведения секвенирования ДНК.
5. принципы работы генетических анализаторов, их типы.
6. возможности и ограничения технологий секвенирования генома в молекулярно-генетической диагностике наследственных болезней.
7. основы биоинформационного анализа результатов секвенирования.

8. принципы номенклатуры генных мутаций.

Уметь:

1. определять показания для проведения секвенирования ДНК с целью молекулярно-генетической диагностики моногенных наследственных заболеваний.
2. использовать базы данных, геномные браузеры и специализированные интернет-ресурсы для интерпретации результатов секвенирования.
3. интерпретировать результаты секвенирования и биоинформационной обработки данных.
4. составлять и интерпретировать результаты молекулярно-генетической диагностики наследственных болезней с использованием секвенирования на основе принципов номенклатуры генных мутаций.

Владеть:

1. методами выделения и пробоподготовки ДНК для реакции секвенирования.
2. базовыми навыками проведения секвенирования ДНК.
3. основными технологиями статистического и биоинформационного анализа результатов секвенирования.

4. Трудоемкость дисциплины

Общая трудоемкость дисциплины составляет 8 зачетных единиц, 288 часов.

Трудоемкость		Количество часов
Общая		288
Обязательная аудиторная		216
в том числе:		
Лекции		20
Практические занятия		196
Самостоятельная работа		72
Вид промежуточной аттестации		зачет

5. Структура и содержание дисциплины

5.1. Виды учебной работы

№ пп	Разделы дисциплины	Количество часов по видам занятий		
		Лекции	Практические занятия	Самостоятельная работа
1	Раздел 1 «Структурная организации генома человека»	4	47	20
2	Раздел 2 «Современные представления об изменчивости генома»	6	47	20
3	Раздел 3 «Технологии секвенирования генома»	10	100	32
4	Зачет		2	
5	Всего	20	196	72

5.2.Содержание дисциплины

5.2.1. Тематический план лекций

Наименование раздела, тема лекций	Кол-во часов
Раздел 1 «Структурная организация генома человека»	4
Тема 1 «Итоги выполнения программы «Геном человека»»	2
Тема 2 «Современные представления об организации генома человека»	2
Раздел 2 «Современные представления об изменчивости генома»	6

Тема 1 «Генетический полиморфизм»	2
Тема 2 «Мутации в геноме человека»	4
Раздел 3 «Технологии секвенирования генома»	10
Тема 1 «Принципы секвенирования ДНК»	3
Тема 2 «Секвенирование нового поколения»	3
Тема 3 «Биоинформационный анализ и клиническая интерпретация результатов секвенирования»	2
Тема 4 «Возможности и перспективы технологий секвенирования в диагностике наследственных болезней»	2
ИТОГО:	20

5.2.2. Тематический план практических занятий

Тема занятия	Кол-во часов	
	Аудитор.	Самостоят.
Раздел 1 «Структурная организация генома человека»	47	20
Тема 1 «Итоги выполнения программы «Геном человека»»	20	12
Тема 2 «Современные представления об организации генома человека»	27	8
Раздел 2 «Современные представления об изменчивости генома»	47	20
Тема 1 «Генетический полиморфизм»	20	12
Тема 2 «Мутации в геноме человека»	27	8
Раздел 3 «Технологии секвенирования генома»	100	32
Тема 1 «Принципы секвенирования ДНК»	40	8
Тема 2 «Секвенирование нового поколения»	20	8
Тема 3 «Биоинформационный анализ и клиническая интерпретация результатов секвенирования»	20	8
Тема 4 «Возможности и перспективы технологий секвенирования в диагностике наследственных болезней»	20	8
Зачет	2	
ИТОГО:	196	72

5.3. Содержание дисциплины

Раздел 1. «Структурная организация генома человека»

Итоги выполнения программы «Геном человека. Международная программа «Геном человека» - цель, задачи, исполнители. Основные итоги выполнения программы «Геном человека». Значение реализации программы «Геном человека» для медицинской генетики и медицины в целом.

Современные представления об организации генома человека. Уровни организации генома человека. Число и классы генов в геноме человека. Некодирующие последовательности ДНК в геноме человека и их функции. Соотношение кодирующих и не кодирующих последовательностей в геноме. Мобильные генетические элементы в геноме человека. Повторяющиеся последовательности ДНК и их функции. Эволюционные особенности организации генома человека. Принцип экономии генетического материала в геноме человека. Понятие об архитектуре генома. Сегментные дубликации. Понятие о трехмерной организации генома человека. Роль особенностей организации генома человека в возникновении клинически значимых мутаций.

Раздел 2. «Современные представления об изменчивости генома»

Определение генетического полиморфизма. Типы полиморфизма в геноме человека. Полиморфизм по числу и локализации мобильных генетических элементов. Однонуклеотидный полиморфизм (SNP). Микросателлитные и минисателлитные повторы ДНК. Полиморфизм по числу копий крупных блоков повторов ДНК (CNV). Понятие о хромосомном полиморфизме. Типы хромосомного полиморфизма. Биологическое значение генетического полиморфизма. Роль генетического полиморфизма в детерминации клинически значимых признаков. Использование генетического полиморфизма в молекулярно-генетических исследованиях и ДНК-диагностике.

Мутации в геноме человека. Типы мутаций в геноме человека. Классификации мутаций. Номенклатура мутаций. Точковые мутации. Делеции. Инсерции. Инверсии. Миссенс-мутации. Нонсенс-мутации. Мутации сдвига рамки считывания. Мутации сплайсинга. Неравный кроссинговер. Генная конверсия. Динамические мутации. Хромосомные и геномные мутации. Понятие об эпимутациях.

Раздел 3. «Технологии секвенирования генома»

Принципы секвенирования ДНК. Подходы к определению нуклеотидной последовательности ДНК. Химический и ферментативный методы секвенирования. Секвенирование по Максаму – Гилберту. Секвенирование по Сэнгеру. Принципы интерпретации результатов секвенирования.

Секвенирование нового поколения. Принципы массивного параллельного секвенирования. Пробоподготовка ДНК-библиотек для секвенирования. Полупроводниковое секвенирование. Генетические секвенаторы нового поколения. Полногеномное и полноэкзомное секвенирование. Пиросеквенирование ДНК. Бисульфитное пиросеквенирование ДНК.

Биоинформационный анализ и клиническая интерпретация результатов секвенирования. Значение биоинформационного анализа в интерпретации результатов секвенирования. Базы данных и интернет-ресурсы. Геномные браузеры. Клинические базы данных. Валидация и интерпретация результатов секвенирования.

Возможности и перспективы технологий секвенирования в диагностике наследственных болезней. Молекулярно-генетическая диагностика моногенных наследственных болезней с помощью секвенирования нового поколения. Возможности современных технологий секвенирования генома в идентификации новых мутаций в генах наследственных болезней. Секвенирование нового поколения в диагностике хромосомных мутаций. Возможности и перспективы технологий секвенирования в неинвазивной пренатальной диагностике с использованием внеклеточной ДНК плода в крови матери. Применение секвенирования нового поколения в преимплантационной генетической диагностике.

6. Самостоятельная работа ординаторов

Самостоятельная работа ординаторов по дисциплине «Методы секвенирования генома» включает в себя:

- работу с литературными источниками информации и с электронными образовательными ресурсами;
- подготовку презентаций по интересным достижениям в области генетики стволовых клеток;
- подготовку рефератов и докладов на клинических разборах, семинарах, конференциях.

Примерные темы рефератов:

1. История разработки методов секвенирования ДНК.
2. Основные принципы секвенирования ДНК.
3. Ферментативное секвенирование ДНК.
4. Полупроводниковое секвенирование ДНК.
5. Массивное параллельное секвенирование нового поколения.

6. Пиросеквенирование ДНК.
7. Бисульфитное пиросеквенирование ДНК.
8. Возможности секвенирования нового поколения в идентификации мутаций в генах наследственных болезней.
9. Геномные браузеры и базы данных для интерпретации результатов секвенирования ДНК.
10. Неинвазивная пренатальная диагностика с помощью секвенирования нового поколения с использованием внеклеточной ДНК плода в крови матери.

7. Образовательные технологии

Рекомендуемые образовательные технологии: лекции, практические и семинарские занятия, самостоятельная работа ординаторов.

При проведении занятий используются активные и интерактивные формы занятий (разбор конкретных ситуаций) в сочетании с внеаудиторной работой.

Лекции читаются с применением современных средств демонстрационных ММ-презентаций. Часть лекций проводится в интерактивной форме взаимодействия с обучающимися. Получение профессиональных знаний осуществляется путем изучения предусмотренных учебным планом разделов дисциплины не только на лекциях, но и семинарских и практических занятиях на базе научно-исследовательских и клиничко-диагностических лабораторий, в рамках отведенных учебным планом и программой часов.

Семинарские занятия проводятся в интерактивной форме, ординаторы готовят презентации, доклады, обмениваются мнением по проблематике семинара. Предусматривается самостоятельная работа с литературой.

8. Формы текущего контроля и промежуточной аттестации, критерии оценки

Текущий контроль качества усвоения знаний, умений и владений по дисциплине проводится в форме устного опроса после изучения каждого раздела.

Промежуточная аттестация проводится в форме устного собеседования по контрольным вопросам.

оценка «зачтено» ставится, если ординатор твердо знает программный материал, грамотно и по существу излагает его, не допускает существенных неточностей в ответе на вопрос;

оценка «не зачтено» ставится, если ординатор не знает отдельных разделов программного материала, допускает при ответе существенные ошибки.

9. Оценочные средства для текущего контроля и промежуточной аттестации

Примеры оценочных средств:

Контрольные вопросы:

1. В каком году были опубликованы первые результаты программы «Геном человека»? 2001.
2. Какими коллективами реализовывалась программа «Геном человека»?
Международный консорциум по изучению генома человека, компания Celera Genomics.
3. Назовите основные преимущества секвенирования нового поколения перед традиционными методами секвенирования.
Масштабность, производительность, себестоимость.
4. На каком принципе основано секвенирование по Сэнгеру?
На терминеции синтеза ДНК за счет включения дидезоксирибонуклеотидфосфатов.
5. На каком принципе основано секвенирование по Максому – Гилберту?
На терминеции синтеза ДНК за счет гидролиза одного из нуклеотидов.
6. Назовите типы полиморфизма в геноме человека

Полиморфизм по числу копий и локализации мобильных генетических элементов, полиморфизм микросателлитных и минисателлитных повторов ДНК, SNP, CNV-полиморфизм.

7. Чем определяются отличия полиморфизма ДНК и мутаций?

Частота в популяции, наследуемость, клинические проявления.

8. Для чего используются геномные базы данных?

Для систематизации информации о вариантах последовательности ДНК и их фенотипических эффектах.

9. Для чего необходима биоинформационная обработка результатов секвенирования нового поколения?

Для достоверной оценки наличия изменений нуклеотидной последовательности.

10. Что такое «рид»?

Однократное прочтение нуклеотидной последовательности ДНК с использованием секвенирования нового поколения.

10. Учебно-методическое и информационное обеспечение дисциплины

10.1. Литература:

Основная:

1. Бочков, Н. П. Клиническая генетика: учебник / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина. – 4-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 592 с. – ISBN 978-5-9704-5860-0. – Текст: электронный // ЭБС "Консультант студента": [сайт]. – URL: <http://ezproxy.ssmu.ru:2048/login?url=http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970458600.html>
2. Гинтер, Е. К. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / под ред. Е. К. Гинтера, В. П. Пузырева. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. : ил. - 464 с. - ISBN 978-5-9704-4981-3. - Текст : электронный // URL : <https://ezproxy.ssmu.ru:2736/book/ISBN9785970449813.html>. - Режим доступа : по подписке.
3. Кребс Дж., Килпатрик С., Голдштейн Э. Гены по Льюису / Ред. Ребриков Д.В. – М.: Лаборатория знаний, 2019. – 919 с.

Дополнительная:

1. Пузырев, В. П. Патологическая анатомия генома человека: монография / В. П. Пузырев, В. А. Степанов. - Новосибирск: Наука. Сибирское отделение, 1997. - 224 с.
2. Инзель, Т. Н. Дифференциальный диагноз генетически детерминированных синдромов и наследственных заболеваний / Т. Н. Инзель. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2016. – 192 с. – ISBN 978-5-9986-0276-4. – Текст: электронный // ЭБС "Медицинское информационное агентство": [сайт]. – URL: <http://ezproxy.ssmu.ru:2048/login?url=https://www.medlib.ru/library/library/books/3205>
3. Планирование исследований по генетике многофакторных заболеваний и сложнаследуемых состояний. Кучер А.Н. Серия «Наследственность и здоровье», выпуск 13: учебное пособие / Под ред. академика РАН, проф. В.П. Пузырёва. – Новосибирск: «Академиздат», 2015. – 88 с. ил. 12, табл. 19.
4. Генетические аспекты интеллектуальных нарушений. Назаренко Л.П., Назаренко М.С., Салюкова О.А., Лебедев И.Н. Серия «Наследственность и здоровье»: учебное пособие, выпуск 14 / под ред. В.П. Пузырёва. – Томск: Литературное бюро, 2017. – 68 с.

10.2 Перечень методических рекомендаций для аудиторной и самостоятельной работы ординаторов

Методические указания по дисциплине «Методы секвенирования генома» для аудиторной работы ординаторов разработаны отдельно по разделам дисциплины в полном объеме и хранятся в НИИ медицинской генетики.

10.3 Нормативно-правовые документы:

1. Федеральный закон от 01.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://nasci.ru/education/clinic_recommendations.

2. Правила предоставления медицинскими организациями платных медицинских услуг, утвержденными постановлением Правительства Российской Федерации от 4 октября 2012 г. N 1006 (Собрание законодательства Российской Федерации, 2012, N 41, ст. 5628);

3. Положение о государственном контроле качества и безопасности медицинской деятельности, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. N 1152 (Собрание законодательства Российской Федерации, 2012, N 47, ст. 6501; 2016, N 38, ст. 5567; 2017, N 52, ст. 8148);

4. Положение об организации оказания первичной медико-санитарной помощи, утвержденным приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 15 мая 2012 г. N 543н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 27 июня 2012 г., регистрационный N 24726), с изменениями, внесенными приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23 июня 2015 г. N 361н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 7 июля 2015 г., регистрационный N 37921), от 30 сентября 2015 г. N 683н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 24 ноября 2015 г., регистрационный N 39822);

5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. N 1177н "Об утверждении Порядка дачи информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и отказа от медицинского вмешательства в отношении определенных видов медицинских вмешательств, форм информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и форм отказа от медицинского вмешательства" (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 28 июня 2013 г., регистрационный N 28924, с изменениями, внесенными приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 августа 2015 г. N 549н) (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 3 сентября 2015 г., регистрационный N 38783);

6. Порядок ознакомления пациента либо его законного представителя с медицинской документацией, отражающей состояние здоровья пациента, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 июня 2016 г. N 425н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 14 ноября 2016 г., регистрационный N 44336 (далее - Порядок, утвержденный приказом Минздрава N 425н);

10.4 Профессиональные базы данных, информационные справочные системы:

1) Электронные библиотечные системы

ЭБС "Консультант студента" режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>

ЭБС "Консультант врача" режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru>

ЭБС "Book-Up" режим доступа: <http://books-up.ru>

EastView Information Services(ИВИС. Подписка на периодические издания)
режим доступа: <https://dlib.eastview.com/>

ЭБС Медицинское информационное агентство (МИА)
режим доступа: <https://www.medlib.ru>

2) Базы данных

- Polpred.com
- ScieceDirect
- ClinicalKey
- SpringerLink
- Science
- Wiley Online Library
- eLIBRARY.RU
- Национальная Электронная библиотека нэб.рф
- MEDLINE Complete EBSCO Publishing
- Nature Publishing
- Scopus
- zbMATH (математика)
- Web of Science

11. Материально-техническое обеспечение

Преподавание дисциплины осуществляется на базе НИИ медицинской генетики и генетической клиники. Образовательный процесс обеспечен специально оборудованными помещениями для проведения учебных занятий, в том числе:

1. Учебная (лекционная) аудитория: автоматизированное рабочее место лектора, мультимедийное оборудование.
2. Помещения, предусмотренные для оказания медико-генетической помощи пациентам, в том числе связанные с медицинскими вмешательствами, оснащенные специализированным оборудованием и (или) медицинскими изделиями и расходным материалом;
3. Помещения в клинко-диагностической, цитогенетической, биохимической лабораториях для проведения лабораторных методов диагностики наследственной патологии;
4. Помещения для самостоятельной работы обучающихся оснащены компьютерной техникой с возможностью подключения к сети "Интернет" и обеспечением доступа в электронную информационно-образовательную среду организации.

Программное обеспечение

Операционная система Windows;
программы, обеспечивающие работу с документами (MS Office 2010; Apache Open office; Adobe Reader; архиватор 7-Zip):

Microsoft Office Professional Plus 2010 Russian Government OPEN 1 License Level C 79P-03567;

Dr. Web Desktop Security Suite + Центр Управления (LBW-AC-36M-550-A1);

ABBYY FineReader 11 Corporate Edition AF11-3U1V25-102 ID 166961.

Интернет-браузеры (Internet Explorer; Google Chrome; Mozilla Firefox).

Программы, обеспечивающие просмотр медиа файлов (Windows Media Player ; средство просмотра фотографий Windows).

12. Кадровое обеспечение образовательного процесса

№ п/п	Наименование разделов или тем	Фамилия, имя, отчество	Ученая степень,	Основное место работы,	Место работы и должность по
----------	----------------------------------	---------------------------	--------------------	---------------------------	--------------------------------

	дисциплины	преподавателя	ученое звание	должность	совместительству (при наличии)
1.	Разделы 1-3	Слепцов Алексей Анатольевич	К.м.н.	М.н.с. лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики	