

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

---

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по научной  
работе ИИЦ РАН, д.б.н.

Скарлато С.О.

2014 г.



## РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ

### РЕГУЛЯТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОМА

по направлению подготовки 06.06.01 Биологические науки

Направленность подготовки 03.03.04 Клеточная биология, цитология, гистология

Квалификация "Исследователь. Преподаватель-исследователь"

Форма обучения Очная

Вид промежуточной аттестации Дифференцированный зачет  
(Зачет/ Дифференцированный зачет/Экзамен)

Санкт-Петербург  
2014

Рабочую программу дисциплины в соответствии с требованиями ФГОС ВО по направлению подготовки

---

06.06.01. Биологические науки

---

разработали:

д.б.н., доцент	Д.С. Боголюбов
к.б.н., доцент	И.М. Спивак
к.б.н., с.н.с.	В.М. Седова

## 1. Цели и задачи освоения дисциплины

### Цель дисциплины:

Подготовка специалистов высшей квалификации для фундаментальной и прикладной науки в области клеточной биологии, цитологии и гистологии, обладающих современными теоретическими знаниями в области структурной организации и механизмов функционирования носителей генетической информации, способных формулировать научные и прикладные задачи для решения проблем клеточной биологии на молекулярном уровне, нацеленных на совершенствование и развитие своего научного потенциала и своей личности.

### Основными задачами дисциплины являются изучение:

- теоретических основ раздела молекулярной биологии "Регуляторные механизмы экспрессии генома";
- формирование комплексного подхода в теоретическом и методическом освоении исследуемой тематики;
- критического подхода в оценке собственных результатов и их места в общемировых достижениях по данной проблеме.

## 2. Место дисциплины в структуре образовательной программы

2.1. Учебная дисциплина Регуляторные механизмы экспрессии генома относится к Вариативной части Блока 1 «Дисциплины (модули)».

2.2. Трудоемкость освоения дисциплины составляет 4 зачетные единицы (з.е.) или 144 академических часа, в том числе 54 часа аудиторных занятий и 90 часов самостоятельной работы, контроль освоения дисциплины - дифференцированный зачет.

2.3. Изучение дисциплины опирается на знания, умения и навыки, приобретенные аспирантами при изучении дисциплин «Клеточная биология, цитология, гистология» и «Молекулярная биология».

## 3. Компетенции обучающегося, формируемые в результате освоения учебной дисциплины

Процесс изучения дисциплины направлен на формирование элементов следующих компетенций (табл. 1):

Таблица 1

Формируемые учебной дисциплиной знания, умения, навыки

Код компетенции	Знания, умения, владения	
УК-1- способность к критическому анализу и оценке современных научных достижений, генерированию новых идей при решении исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях	<i>Знать</i>	Теоретические основы молекулярной биологии
	<i>Уметь</i>	На основе целостного, системного научного мировоззрения формулировать научные идеи, предлагать пути и методы реализации этих идей с привлечение философских и мировоззренческих знаний; представить полученные результаты, подтвердить их достоверность с помощью

		статистических методов, представить полученные результаты устно в виде стендового сообщения или устного доклада
ОПК-1 - способностью самостоятельно осуществлять научно-исследовательскую деятельность в соответствующей профессиональной области с использованием современных методов исследования и информационно-коммуникационных технологий	<i>Знать</i>	Теоретические основы методических подходов решения молекулярно-биологических задач
	<i>Владеть</i>	Навыками участия в научной дискуссии, принятия независимых суждений и самостоятельных решений, свободно ориентироваться в теоретической и методической базе, отстаивать свою точку зрения; навыками пользования электронными ресурсами различных уровней.
ПК-2 - способность вскрыть физическую, естественнонаучную сущность проблем, возникающих в ходе профессиональной деятельности, провести их структурный и функциональный анализ	<i>Знать</i>	Современное состояние науки в области структуры и функционирования носителей генетической информации; современные представления о механизмах реализации генетической информации;
	<i>Уметь</i>	Ориентироваться в научной литературе, отечественной и зарубежной, критически оценивать методы для решения экспериментальных задач; излагать и обсуждать собственные экспериментальные данные, представлять их в виде научной статьи

#### 4. Структура и содержание дисциплины

##### 4.1. Разделы (модули) и темы дисциплины и виды занятий

№ п/п	Наименование темы (раздела)	Трудоемкость по видам учебной работы (час.)						Формы самостоятельной работы *	
		Всего	Очная форма обучения						
			ЛЗ	ПЗ	ЛР	С	К		СР
1.	Введение. Предмет молекулярной биологии и его место в ряду других биологических дисциплин. Структурная организация генома. Химия нуклеиновых кислот. Вторичная структура ДНК.	10	4					6	РЛ
2.	Репликация ДНК. Основные черты репликации. Ферменты репликации. Регуляция репликации, Pro- и Eukaryota.	11	5					6	РЛ

	Точность репликации.								
3.	Репарация ДНК. Повреждения ДНК, индуцируемые действием УФ, пиримидиновые димеры. Белки эксцизионной репарации. Этапы эксцизионной репарации прокариот и эукариот. Пострепликативная репарация ДНК. SOS -репарация. Стрессы, повреждающие ДНК.	9	3					6	РЛ
4.	Активная деградация белков и ее роль в регуляции ДНК-метаболизма. Процессы рекомбинации и их регуляция.	8	2					6	РЛ
5.	Транскрипция – первый этап реализации генетической информации. Транскрипция у прокариот. Регуляция транскрипции у прокариот. Негативная и позитивная регуляция транскрипции. Экспрессия лактозного оперона. Экспрессия триптофанового оперона, аттенуация, элонгация.	6	2					4	РЛ
6.	Транскрипция эукариот. Регуляция транскрипции генов класса I, II, III. Элонгация транскрипции генов класса I, II и III. Терминация транскрипции эукариот.	12	4					8	РЛ
7.	Структура хроматина. Белковые комплексы, remodelирующие хроматин. Механизмы регуляции экспрессии хроматина.	8	4					4	РЛ
8.	РНК-интерференция. Интерферирующие РНК. Биогенез интерферирующих РНК. Ферменты биогенеза.	6	2					4	РЛ
9.	Процессинг РНК в эукариотической клетке. Сплайсинг пре-мРНК. Малые ядерные РНК и белковые факторы сплайсинга. Разнообразие процессов сплайсинга. Процессинг некодирующих РНК. Функциональная компартиментализация клеточного ядра и процессинг РНК.	10	4					6	РЛ
10.	Трансляция генетического кода на рибосомах. Структура белка, аминокислоты, пептидная связь. Методы исследования структура белка. Транспортная РНК. Инициация трансляции. Элонгация трансляции. Терминация трансляции.	14	6					8	РЛ
11.	Репликация, репарация, рекомбинация ДНК	14				6		8	ПК
12.	Транскрипция- первый этап реализации генетической информации. Хроматин, регуляция транскрипции на уровне	14				6		8	ПК

	хроматина. РНК-интерференция.							
13.	Процессинг и сплайсинг информационных РНК эукариот.	14			6		8	ПК
	<b>Итоговый контроль:</b> дифференцированный зачет.	8					8	
	<b>Итого:</b>	<b>144</b>	<b>36</b>		<b>18</b>		<b>90</b>	

\*Формы самостоятельной работы: РЛ - работа с литературой; ПК- подготовка к коллоквиумам.

Примечание: ЛЗ – лекционное занятие, ПЗ – практическое занятие, ЛР – лабораторные работы, С – семинары, К – индивидуальные консультации, СР – самостоятельная работа обучающихся.

#### 4.2. Содержание лекционных занятий

№ п/п	Содержание	Кол-во уч. часов
1.	<p><b>Тема: Введение. Предмет молекулярной биологии и его место в ряду других биологических дисциплин. Структурная организация генома. Химия нуклеиновых кислот. Вторичная структура ДНК.</b></p> <p>Историческая справка. Первые данные о химии нуклеиновых кислот. Первые открытия о ДНК как носителе информации о наследуемых признаках. Методы исследования нуклеиновых кислот в историческом аспекте. Плотность кодирования, количество генов на геном. Понятие о порологах и ортологах. Минимальный геном. Семейства генов. Методы определения последовательностей нуклеотидов, физическое и генетическое картирование. Гетероциклические основания: пурины и пиримидины. Пентозы: дезоксирибоза и D-рибоза. Эфиры фосфорной кислоты. Нуклеозиды, N-гликозидная связь. Нуклеотиды: моно-, ди-, и три- фосфорные эфиры нуклеозидов. Фосфодиэфирная связь. Правило Чаргаффа. Закон Уотсона-Крика. Двойная спираль ДНК. Понятие о малой и большой бороздках ДНК. В-форма, А-форма и Z-форма ДНК. Кооперативность внутримолекулярных взаимодействий цепей ДНК. Денатурация и ренатурация ДНК. Макромолекулярная структура РНК. Понятие о генетическом коде.</p>	4
2.	<p><b>Тема: Репликация ДНК. Основные черты репликации. Ферменты репликации. Регуляция репликации, Pro- и Eukaryota. Точность репликации.</b></p> <p>Этапы изучения и основные понятия репликации. Последовательность событий при репликации ДНК. Репликон и его структура. Понятие о реплисоме, репликативная вилка. ДНК-полимеразы, праймаза, геликазы, топоизомеразы, экзонуклеазы, лигаза. ДНК-полимеразы: виды, функции в клетке. Топоизомеразы I и II классов, их роль в клетке, топология ДНК. Релаксированное состояние и отрицательная суперскрученность ДНК. Инициация репликации в простых системах: бактерии, фаги, плазмиды,</p>	5

	<p>катенаны. Ферментативный аппарат репликации у про- и эукариот. Геликазы – процессивность геликаз, направление репликации. Последовательность событий при инициации репликации. Инициация <b>ori<math>\lambda</math></b>, белки инициации <b>ori<math>\lambda</math></b>. Модель инициации репликации фрагментов Оказаки в клетках <i>E.coli</i>. Препраймасомы, ферменты препраймасом. Холо-фермент ДНК-полимераза <i>E.coli</i>., сборка репликативного комплекса, белки репликативного комплекса прокариот и человека, скорость репликации фрагментов Оказаки. Элонгация репликации.</p> <p>Вероятность ошибки или точность репликации. Редактирование. Коррекция в дуплексах. Терминация репликации. Терминация репликации при транскрипции, терминция репликации при встрече двух вилок репликации. Распределение ДНК по дочерним клеткам. Плазмиды бактериальных клеток и их репликация. Последовательность событий при инициации репликации. Инициация <b>ori<math>\lambda</math></b>, белки инициации <b>ori<math>\lambda</math></b>. Модель инициации репликации фрагментов Оказаки в клетках <i>E.coli</i>. Препраймасомы, ферменты препраймасом. Холо-фермент ДНК-полимераза <i>E.coli</i>., сборка репликативного комплекса, белки репликативного комплекса прокариот и человека, скорость репликации фрагментов Оказаки. Элонгация репликации.</p> <p>Вероятность ошибки или точность репликации. Редактирование. Коррекция в дуплексах. Терминация репликации. Терминация репликации при транскрипции, терминция репликации при встрече двух вилок репликации. Распределение ДНК по дочерним клеткам. Плазмиды бактериальных клеток и их репликация. Точность репликации и частота инициации в клетках <i>E.coli</i>. Инициация и точность репликации у млекопитающих, инициаторные белки. Разборка репликативной машины у про- и эукариот.</p>	
3.	<p><b>Тема: Репарация ДНК. Повреждения ДНК, индуцируемые действием УФ, пиримидиновые димеры. Белки эксцизионной репарации. Этапы эксцизионной репарации прокариот и эукариот. Пострепликативная репарация ДНК. SOS -репарация. Стрессы, повреждающие ДНК.</b></p> <p>Репарация ДНК с циклобутановыми пиримидиновыми димерами, фотолиазы, структура, кофакторы фотолиаз. Распространенность в живых организмах. Эксцизионная репарация. Ферменты эксцизионной репарации оснований: ДНК-гликозилаза, ДНК-лигаза. Апуриновые и апириимидиновые (АП)-сайты. Повреждения ДНК под действием ионизирующей радиации, продукты радиолитиза. ДНК-гликозилазы, узнающие ошибки спаривания, субстратная специфичность. 3-метиладенин ДНК-гликозилаза I и II. Механизмы удаления АП сайтов. Механизм эксцизионной репарации тиминовых димеров у <i>E.coli</i>. Продукты генов, участвующих в эксцизионной репарации. Инцизия последовательностей ДНК, прилежащей повреждению. Ферменты эксцизионной репарации оснований: ДНК-гликозилаза, ДНК-лигаза. Дефекты эксцизионной репарации в клетках человека. Синдром Xeroderma pigmentosum. Группы генов, содержащие мутации при этом заболевании. Синдром Кок-кейна. Клинические проявления синдрома Кок-кейна. Трихотиодистрофия. Белки трихотиодистрофии.</p> <p>Комплексы белков репликативного синтеза и восстановления структуры ДНК человека: ДНК-полимеразы <math>\delta, \epsilon</math>, ДНК-полимеразы <math>\alpha, \beta, \gamma</math>, экзонуклеазная активность ДНК-полимераз эксцизионной репарации. Репликативные факторы и белки, принимающие участие в репликации и эксцизионной репарации в клетках человека. Модель механизма эксцизионной репарации нетранскрибируемого участка ДНК. Эксцизионная репарация транскрипционно-активного участка ДНК. Узнавание поврежденного участка</p>	3

	<p>ДНК; модификация ДНК; ресинтез или восстановление поврежденного участка ДНК.</p> <p>Репарация ошибочно спаренных оснований: узнавание повреждения, белки, узнающие повреждение -Mut S E.coli и человека, формирование комплекса Mut L, белок Mut H и его роль в репарации, роль полуметилированного состояния ДНК, последовательность GATC - сигнал репликации в неметилированной нити ДНК; эксцизия одностороннего поврежденного участка ДНК, ДНК-геликаза Mut U. Ресинтез ДНК, ДНК-полимераза I, ее роль в ресинтезе ДНК.</p>	
4.	<p><b>Тема: Активная деградация белков и ее роль в регуляции ДНК-метаболизма. Процессы рекомбинации и их регуляция.</b></p> <p>Система убиквитинирования белков. Протеасомы 20S и 26S, их строение и роль в активной деградации белков. Регуляция экспрессии различных белковых субъединиц протеасомы.</p> <p>Роль протеасомы в развитии иммунного ответа. Протеасомная регуляция клеточного цикла.</p> <p>Типы рекомбинации и их роль в жизни клетки и организма. Белок RecA E. coli и его роль в гомологической рекомбинации.</p> <p>Белок Rad51 и другие гомологи RecA у эукариот. SOS-ответ на повреждение ДНК у E.coli. Экспрессия генов SOS-регулона. Мейотическая рекомбинация у эукариот и ее регуляция.</p>	2
5.	<p><b>Тема: Транскрипция – первый этап реализации генетической информации</b></p> <p><b>Транскрипция у прокариот. Регуляция транскрипции у прокариот. Негативная и позитивная регуляция транскрипции. Экспрессия лактозного оперона. Экспрессия триптофанового оперона, аттенуация, элонгация.</b></p> <p>Понятие о транскрипционе и опероне. Матричная цепь ДНК.</p> <p>Промоторы генов прокариот. Последовательность Прибнова, консенсусные или канонические последовательности промоторов прокариот. Ассиметрия промотора и направление транскрипции. Понятие о силе промотора.</p> <p>Ферменты транскрипции прокариот. Субъединичная структура РНК-полимераз различных видов прокариот. <math>\sigma</math> - субъединица, множественность <math>\sigma</math>- субъединиц различных генов прокариот. Полный цикл транскрипции. Инициация транскрипции, поиск промотора, закрытый комплекс, открытый комплекс, первый нуклеотид инициации транскрипции. Продуктивная транскрипция. Эффективность инициации. Плавление фрагмента ДНК, гибрид матричной цепи ДНК и растущей цепи РНК.</p> <p>Скорость элонгации. Пауза элонгации, Взаимосвязь аттенуации и трансляции. Внутригенный терминатор. Структурная организация лидерной последовательности информационной РНК прокариот: стартовый кодон, сайт связывания с рибосомами, последовательность Шайна- Далгарно, критическая последовательность, инвертные повторы и шпилечные структуры лидерной последовательности, сайт терминации. Структурная или кодирующая белок последовательность и-РНК. Пауза транскрипции лидерной последовательности и трансляция. Роль аттенуации в регуляции биосинтеза аминокислот на примере триптофанового оперона.</p> <p>Терминация транскрипции, сайты терминации, механизмы терминации у прокариот: Rho-независимая терминация, инвертные повторы терминального участка РНК, GC- и олиго-A сайты терминации. Rho-зависимая терминация. Rho-белок, активная форма Rho-фактора, сродство Rho-фактора к РНК-последовательности, пауза транскрипции.</p>	2



	<p>Первая и вторая модели Rho-зависимой терминации.  Негативная и позитивная регуляция транскрипции. Репрессоры, активаторы, эффекторы, индукторы. Регуляция лактозного оперона как пример негативной регуляции. Репрессор лактозного оперона, ген репрессора. Индуктор лактозного оперона. Механизм взаимодействия индуктор-репрессор. Позитивная регуляция лактозного оперона. Синтез циклического АМФ. Белок-активатор катаболизма сахаров - БАК. Система регуляции. Множественность <math>\sigma</math>-субъединиц и адаптивная роль <math>\sigma</math>-субъединиц в логарифмической и стационарной фазах жизни <i>E. coli</i>.</p>	
6.	<p><b>Тема: Транскрипция эукариот. Регуляция транскрипции генов класса I, II, III. Элонгация транскрипции генов класса I, II и III. Терминация транскрипции эукариот.</b></p> <p>Понятие о генах классов I, II и III Множественность ДНК-зависимых РНК-полимераз эукариот. Номенклатура. Транскрипция генов класса II. РНК-полимераза II, субъединичная структура, С-терминальный домен самой крупной субъединицы РНК-полимеразы II. Промотор генов класса II. ТАТА-последовательность, консенсусная последовательность. Другие специфические последовательности промотора генов класса II: инициатор, САТ-последовательность. Промоторы, не содержащие ТАТА-последовательность. Транскрипционные факторы транскрипции генов класса II: TF(II)A, TF(II)B, TF(II)D, TF(II)E, TF(II)F, TF(II)H факторы инициации транскрипции генов класса II. Ноло-фермент РНК-полимеразы II. ТВР-связывающий белок. Структура ТВР-белка: С-терминальный домен, N-терминальный домен. Консерватизм С-терминального домена, ДНК-связывающая функция С-терминального домена, прямые повторы и гомология с <math>\sigma</math>-фактором РНК-полимеразы <i>E. coli</i> С-терминального домена ТВР-белка. Модель взаимодействия ТВР-белка с ТАТА-последовательностью в гомологичных и гетерологичных системах. Вариабельность N-терминального домена ТВР-белка.</p> <p>Модель формирования преиницирующего комплекса на промоторе генов класса II. Закрытый и открытый комплекс. АТФ-зависимость перехода "закрытый-открытый" комплекс. Инициация транскрипции. Продуктивная и абортивная транскрипция. Паузы транскрипции. РНК-полимераза I. Промотор генов класса I. Транскрипционные факторы генов класса I: ТВР-содержащий фактор SL-I и ассоциированные с ним факторы, UBF, UBF- связывающая последовательность промотора класса I. Ноло- РНК-полимеразы I, факторы TIF(I)A, TIF(I)C.</p> <p>Транскрипция генов класса III. РНК-полимераза III, субъединичная структура, субъединицы, общие для всех трех форм РНК-полимераз. Промоторы генов класса III, внутригенные промоторы: промоторы генов t-РНК, промотор гена 5S р-РНК. Промотор гена U6 РНК. Транскрипционные факторы генов класса III: ТВР-содержащий фактор TF(III)B и ассоциированные с ним факторы. TF(III)C и TF(III)A. РНК-полимераза II на стадии элонгации, компетентная для элонгации форма РНК-полимеразы II, модификация С-терминального домена самой крупной субъединицы РНК-полимеразы II. Транскрипционный комплекс, компетентный в элонгации. Скорость элонгации, пауза и арест комплекса элонгации. Факторы элонгации: TF(II)S, элонгин, ELL, TF(II)F, TF(II)H. Механизм действия элонгина и синдром von Hippel-Lindau. Механизм действия TF(II)S в преодолении сайта ареста. Терминация транскрипции генов класса I, класса II и класса III. Олигонуклеотидная последовательность, общая для генов класса I, II, III. Особенности терминации генов класса I. Особенности терминации генов класса II. Терминация у генов класса III,</p>	4

	рециклизация терминации- инициации транскрипции РНК-полимеразой III.	
7.	<p><b>Тема: Структура хроматина. Белковые комплексы, ремоделирующие хроматин. Механизмы регуляции экспрессии хроматина.</b></p> <p>Уровни организации хроматина. Основные белки хроматина - гистоны. Вариантные формы гистонов. Негистоновые белки. Белки HMG.</p> <p>Модификации компонентов хроматина: модификации гистонов и ДНК. Специфические домены белков, узнающие модифицированные гистоны. Гистоновый код. Специализация семейств АТР-зависимых белковых комплексов, ремоделирующих хроматин, семейства SWI/SNF, ISWI, CHD, INO80. Механизм подвижности нуклеосом. Модель нуклеосомной мобильности.</p>	4
8.	<p><b>Тема: РНК-интерференция. Интерферирующие РНК. Биогенез интерферирующих РНК. Ферменты биогенеза.</b></p> <p>Интерферирующие РНК. Ферменты биогенеза интерферирующих РНК. Медицинский и экспериментальный аспекты применения РНК интерференции.</p>	2
9.	<p><b>Тема: Процессинг РНК в эукариотической клетке. Сплайсинг пре-мРНК. Малые ядерные РНК и белковые факторы сплайсинга. Разнообразие процессов сплайсинга. Процессинг некодирующих РНК. Функциональная компартиментализация клеточного ядра и процессинг РНК.</b></p> <p>Первичные транскрипты. Этапы процессинга мРНК: кэпирование 5'-конца, функции кэпа; полиаденилирование 3'-конца, роль полиаденилирования. Гетерогенная ядерная РНК, информоферы и информосомы, сущность сплайсинга, интроны и экзоны. Два этапа реакции сплайсинга. Процессы, обеспечивающие точность сплайсинга. Биохимическая и молекулярно-биологическая сущность сплайсинга. U – богатые малые ядерные РНК. Принципиальные особенности малых ядерных РНК. Структурная организация малых ядерных РНК. Биогенез малых ядерных РНК. Процессинг мРНК и экспорт из ядра в цитоплазму. Sm-белки, Sm-эпитоп, гиперметилование 5'-конца мРНК. Тримминг мРНК. Снепортин и импортин – белки биогенеза мРНК. Модификация оснований мРНК. Возврат из цитоплазмы в ядро. Тельца Кахала. Этапы сборки сплайсосомы и белковые факторы сплайсинга.</p> <p>Малые ядерные РНП и процессинг мРНК. Белковые факторы сплайсинга. Сборка сплайсосомы и реакции сплайсинга. Альтернативный сплайсинг – механизм образования изоформ или изоформ белков с различными функциональными свойствами. Варианты альтернативного сплайсинга.</p> <p>Транс-сплайсинг и механизмы, лежащие в его основе. Автокаталитический сплайсинг или самосплайсинг. Рибозим. Механизм самосплайсинга. Сплайсинг вне ядра. Процессинг транспортных РНК, рибосомных РНК, микро-РНК, редактирование РНК.</p> <p>Универсальные ядерные домены интерхроматиновой области ядра. Перихроматиновые гранулы, перихроматиновые фибриллы. Интерхроматиновые гранулы. Некоторые особенности экстрахромосомных ядерных структур ооцитов. Снёрпосомы. Тельца Кахала. Компоненты телец Кахала. Белок коилин – маркер телец Кахала. Функции телец Кахала. Особенности телец Кахала ооцитов.</p>	4
10.	<p><b>Тема: Трансляция генетического кода на рибосомах.</b></p> <p>Реакция конденсации, первичная структура белка, Вторичная структура белка:</p>	6

	<p><math>\alpha</math>- спираль, <math>\beta</math>-складчатость, третичная и четвертичная структура белка. Бесклеточная система синтеза белка и ее роль в исследовании механизмов трансляции. Рибосомы, проблема генетического кода, адапторные компоненты аппарата трансляции– t-РНК. Матричная РНК. Расшифровка генетического кода.</p> <p>Рентгеноструктурный анализ и электронная микроскопия, их роль в исследовании структуры рибосом. Разборка и сборка рибосом. Рибосомные белки. Рибосомная РНК, процессинг и регуляция р-РНК. Структура рибосомной РНК. Влияние мутаций рРНК на функции рибосом. Рибосомы митохондрий, рРНК митохондрий.</p> <p>Структура tРНК, антикодон, реакция аминоацилирования. Экспрессия в клетках и процессинг t-РНК. Аминоацил t-РНК синтетазы. Взаимодействие t-РНК с аминоацил t-РНК синтетазами, селективность взаимодействия. Узнавание аминокислот аминоацил t-РНК синтетазой. Узнавание матричной РНК (m РНК) аминоацил t-РНК синтетазой. Экспериментальное определение детерминантов аминоацил t-РНК синтетазы на молекуле m РНК, супрессия, аминокислотная специфичность при супрессии, m-РНК, количество m-РНК и скорость ее распада. Сложность и многоступенчатость инициации элонгации. Инициаторные m-РНК, особенности их структуры, участки m-РНК, взаимодействующие с рибосомой при инициации. Инициация и факторы инициации у эукариот. Реакция транспептидации, селекция транспептидации, реальная точность трансляции. Транслокация, факторы транслокации. Скорость элонгации. Энергетика элонгации, Элонгация у эукариот. Сигналы терминации, факторы терминации. Терминация и супрессия, терминация рибосомами.</p> <p>Неоднозначность генетического кода, общие сведения, изменения значения кодона, приводящие к нестандартному прочтению кодонов, квазинеоднозначность, сдвиг рамки считывания. «Шунтирование» при трансляции, «транс-трансляция».</p> <p>Процессинг и транспорт белков. Внерибосомный синтез полипептидов.</p>	
--	--	--

#### 4.3. Перечень тем лекционных занятий

№ п/п	Наименование темы	Трудоемкость, ч.	Формируемые компетенции	Методы преподавания
1.	Введение. Предмет молекулярной биологии и его место в ряду других биологических дисциплин. Структурная организация генома. Химия нуклеиновых кислот. Вторичная структура ДНК.	4	УК-1, ОПК-1, ПК-2	Чтение лекций с использованием презентаций
2.	Репликация ДНК. Основные черты репликации Ферменты репликации. Регуляция репликации, Pro- и Eukaryota. Точность репликации.	5		
3.	Репарация ДНК. Повреждения ДНК, индуцируемые действием УФ, пиримидиновые димеры. Белки эксцизионной репарации. Этапы эксцизионной репарации прокариот и эукариот. Пострепликативная репарация ДНК. SOS -	3		

	репарация. Стрессы, повреждающие ДНК.			
4.	Активная деградация белков и ее роль в регуляции ДНК-метаболизма. Процессы рекомбинации и их регуляция.	4		
5.	Транскрипция – первый этап реализации генетической информации Транскрипция у прокариот. Регуляция транскрипции у прокариот. Негативная и позитивная регуляция транскрипции. Экспрессия лактозного оперона. Экспрессия триптофанового оперона, аттенюация, элонгация.	2	УК-1, ОПК-1, ПК-2	чтение лекций с использованием презентаций
6.	Транскрипция эукариот. Регуляция транскрипции генов класса I,II, III. Элонгация транскрипции генов класса I, II и III. Терминация транскрипции эукариот.	4		
7.	Структура хроматина. Белковые комплексы, ремоделирующие хроматин. Механизмы регуляции экспрессии хроматина.	4		
8.	РНК-интерференция. Интерферирующие РНК. Биогенез интерферирующих РНК. Ферменты биогенеза.	2		
9.	Процессинг РНК в эукариотической клетке. Сплайсинг пре-мРНК. Малые ядерные РНК и белковые факторы сплайсинга. Разнообразие процессов сплайсинга. Процессинг некодирующих РНК. Функциональная компартиментализация клеточного ядра и процессинг РНК.	4		
10.	Трансляция генетического кода на рибосомах.	6		

#### 4.4. Содержание тем семинаров, практических занятий, лабораторных работ

№ п/п	Наименование темы	Трудоемкость в ч.	Формируемые компетенции	Методы преподавания
1.	"Репликация, Репарация, Рекомбинация ДНК"	6	УК-1, ОПК-1 ПК-2	Семинар
2.	"Транскрипция - первый этап реализации генетической информации. Хроматин, регуляция транскрипции на уровне хроматина. РНК-интерференция."	6		Семинар
3.	"Процессинг и сплайсинг информационных РНК эукариот".	6		Семинар

#### 4.5. Перечень заданий для самостоятельной работы

№ п/п	Содержание	Кол-во уч. часов	Формируемые компетенции
1.	История открытия явления РНК-интерференции.	4	ОПК-1
2.	Модификации ядерных белков, роль модификаций в различных процессах регуляции экспрессии генетической информации.	8	УК-1, ОПК-1, ПК-2
3.	Нарушение механизмов транскрипции и репарации и проявление этих нарушений в заболеваниях человека.	8	УК-1, ОПК-1, ПК-2
4.	Современные представления о генетическом коде, его вырожденности и неоднозначности.	8	УК-1, ОПК-1
5.	Гистоновый код. Что такое эпигенетика?	4	ОПК-1, ПК-2
6.	Структура генома. Проект "Геном человека"	6	ОПК-1, ПК-2
7.	Сравнительная характеристика телец Кахала млекопитающих и насекомых.	4	ОПК-1, ПК-2
8.	Подготовка к семинарам	24	УК-1, ОПК-1, ПК-2
9.	Работа с лекционным материалом и литературой, подготовка к дифференцированному зачету	24	УК-1, ОПК-1, ПК-2

## 5. Текущий контроль успеваемости и промежуточная аттестация по дисциплине

Контроль качества освоения дисциплины включает в себя текущий контроль успеваемости и промежуточный контроль в виде дифференцированного зачета с оценкой.

### 5.1. Текущий контроль успеваемости по дисциплине.

Контрольные мероприятия текущего контроля: семинары по отдельным разделам дисциплины.

### 5.2. Оценочные средства промежуточной аттестации.

Контроль знаний аспирантов осуществляется в форме дифференцированного зачета с оценкой, который является формой промежуточной аттестации аспиранта.

На дифференцированном зачете задаются 2 вопроса из перечня контрольных вопросов.

Для промежуточной аттестации обучающихся по дисциплине образован фонд оценочных средств в виде задания контрольных вопросов.

#### Контрольные вопросы:

1. Репликация ДНК. Основные черты репликации. Этапы изучения и основные понятия репликации.
2. Ферменты репликации. Регуляция репликации, Pro- и Eukaryota.
3. Точность репликации. Последовательность событий при репликации ДНК. Репликон и его структура.
4. Понятие о реплисоме, репликативная вилка. ДНК-полимеразы, праймаза, геликазы, топоизомеразы, экзонуклеазы, лигаза. ДНК-полимеразы: виды, функции в клетке. Топоизомеразы I и II классов, их роль в клетке, топология ДНК.
5. Релаксированное состояние и отрицательная суперскрученность ДНК.
6. Инициация репликации в простых системах: бактерии, фаги, плазмиды, катенаны.
7. Ферментативный аппарат репликации у про- и эукариот. Геликазы – процессивность геликаз, направление репликации.

8. Последовательность событий при инициации репликации. Инициация *ori*, белки инициации *ori*.
9. Модель инициации репликации фрагментов Оказаки в клетках *E.coli*.
10. Препраймасомы, ферменты препраймасом.
11. Холо-фермент ДНК-полимераза *E.coli*., сборка репликативного комплекса, белки репликативного комплекса прокариот и человека, скорость репликации фрагментов Оказаки.
12. Элонгация репликации. Вероятность ошибки или точность репликации. Точность репликации и частота инициации в клетках *E.coli*. Инициация и точность репликации у млекопитающих, инициаторные белки.
13. Редактирование. Коррекция в дуплексах.
14. Терминация репликации. Терминация репликации при транскрипции, терминация репликации при встрече двух вилок репликации.
15. Распределение ДНК по дочерним клеткам.
16. Плазмиды бактериальных клеток и их репликация. Разборка репликативной машины у про- и эукариот.
17. Репарация ДНК. Репарация ДНК с циклобутановыми пиримидиновыми димерами, фотолиазы, структура, кофакторы фотолиаз. Распространенность в живых организмах.
18. Эксцизионная репарация. Ферменты эксцизионной репарации оснований: ДНК-гликозилаза, ДНК-лигаза. Апуриновые и апиримидиновые (АП) -сайты.
19. Повреждения ДНК под действием ионизирующей радиации, продукты радиолитического распада.
20. ДНК-гликозилазы, узнающие ошибки спаривания, субстратная специфичность. 3-метиладенин ДНК-гликозилаза I и II.
21. Механизмы удаления АП сайтов. Механизм эксцизионной репарации тиминовых димеров у *E.coli*. Продукты генов, участвующих в эксцизионной репарации. Инцизия последовательностей ДНК, прилежащей повреждению.
22. Ферменты эксцизионной репарации. Дефекты эксцизионной репарации в клетках человека. Синдром Xeroderma pigmentosum.
23. Группы генов, содержащие мутации при этом заболевании. Синдром Кок-кейна. Клинические проявления синдрома Кок-кейна.
24. Трихотиодистрофия. Белки трихотиодистрофии.
25. Комплексы белков репликативного синтеза и восстановления структуры ДНК человека: ДНК-полимеразы  $\delta, \epsilon$ , ДНК-полимеразы  $\alpha, \beta, \gamma$ , экзонуклеазная активность ДНК-полимераз эксцизионной репарации.
26. Репликативные факторы и белки, принимающие участие в репликации и эксцизионной репарации в клетках человека.
27. Модель механизма эксцизионной репарации нетранскрибируемого участка ДНК. Эксцизионная репарация транскрипционно-активного участка ДНК.
28. Узнавание поврежденного участка ДНК; модификация ДНК; ресинтез или восстановление поврежденного участка ДНК. его роль в репарации, роль полуметилированного состояния ДНК, последовательность GATC - сигнал репликации в неметилированной нити ДНК; эксцизия однонитевого поврежденного участка ДНК, ДНК-геликаза Mut U.
29. Ресинтез ДНК, ДНК-полимераза I, ее роль в ресинтезе ДНК.
30. Пострепликативная репарация ДНК. SOS -репарация. Стрессы, повреждающие ДНК.
31. Активная деградация белков и ее роль в регуляции ДНК-метаболизма. Система убиквитинирования белков
32. Протеасомы 20S и 26S, их строение и роль в активной деградации белков
33. Регуляция экспрессии различных белковых субъединиц протеасомы  
Роль протеасомы в развитии иммунного ответа Протеасомная регуляция клеточного цикла.
34. Процессы рекомбинации и их регуляция. Типы рекомбинации и их роль в жизни клетки и организма

35. Белок RecA *E. coli* и его роль в гомологической рекомбинации. Белок Rad51 и другие гомологи RecA у эукариот.
36. SOS-ответ на повреждение ДНК у *E. coli*. Экспрессия генов SOS-регулона. Мейотическая рекомбинация у эукариот и ее регуляция.
37. Пиримидиновые и пуриновые гетероциклические основания нуклеиновых кислот. Нуклеозиды и нуклеотиды. N- гликозидная связь. Синтез нуклеиновых кислот. Фосфодиэфирная связь.
38. Вторичная структура ДНК. Правило Чаргаффа. Закон Уотсона-Крика. A, B и Z-формы ДНК.
39. Полный цикл транскрипции. Закрытый и открытый преиницирующий комплекс, продуктивная транскрипция. Транскриптон и оперон.
40. Промоторы генов прокариот. Множественность  $\sigma$ -субъединиц РНК-полимеразы *E. coli*.
41. Субъединичная структура ДНК-зависимой РНК-полимеразы *E. coli*. Роль  $\sigma$ -субъединицы.
42. Негативная регуляция транскрипции у прокариот. Регуляция лактозного оперона.
43. Регуляция биосинтеза аминокислот на примере триптофанового оперона. Аттеньюация.
44. Терминация транскрипции прокариот. Модели Rho-независимой и Rho-зависимой терминации.
45. Множественность ДНК-зависимых РНК-полимераз эукариот. Свойства и общие субъединицы. Гены классов I, II, III. Продукты транскрипции генов классов I, II, III.
46. Промоторы генов класса II. Промоторы генов класса I.
47. Промоторы генов класса III. РНК-полимераза III  
Факторы транскрипции генов класса III.
48. ТВР-связывающий белок, структура, взаимодействие с промоторной последовательностью. Инициация транскрипции РНК-пол. II.
49. Компетентная к элонгации форма РНК-полимеразы II. Элонгация транскрипции генов класса II. Факторы элонгации транскрипции генов класса II.
50. РНК-полимераза I, факторы транскрипции генов класса I. Видоспецифичность транскрипции генов класса I.
51. Классификация факторов транскрипции на основе вторичных и третичных структур белков. Домены: лейциновая застежка, спираль-поворот-спираль, Zn-пальцы, бромодомены, гомеодомены.
52. Структурная организация рибосомных генов эукариот. Многокопийность рибосомных генов, регуляция транскрипции рибосомных генов.
53. Односубъединичные РНК-полимеразы. Структура генома и промоторы генов митохондрий. РНК-полимераза митохондрий. Эволюция односубъединичных полимераз.
54. Терминации транскрипции генов класса I, II и III. Реинициация транскрипции генов класса III.
55. Уровни организации хроматина. Белки хроматина: гистоны и негистоновые белки. Модификации коровых гистонов. Гистоновый код.
56. Регуляция транскрипции эукариот на уровне хроматина. Комплексы, ответственные за ремоделирование хроматина.
57. Первичные транскрипты. Гетерогенная ядерная РНК.
58. Процессинг м-РНК и его этапы.
59. Сплайсинг, сущность сплайсинга.
60. Малые ядерные РНК. Биогенез малых ядерных РНК.
61. Компарменты ядра, ответственные за процессинг и сплайсинг.
62. Тельца Кахала. Белковые факторы сплайсинга.
63. Первичная структура белка. Реакция конденсации.
64. Вторичная структура белка:  $\alpha$ -спираль и  $\beta$ -складчатость. Третичная и четвертичная структура белка.

65. Рибосомы, проблема генетического кода, адапторные компоненты аппарата трансляции– t-РНК. Матричная РНК.
66. Расшифровка генетического кода.
67. Рибосомы. Разборка и сборка рибосом. Рибосомные белки.
68. Рибосомы и рРНК митохондрий.
69. Структура tРНК, экспрессия в клетках и процессинг t-РНК.
70. Аминоацил t-РНК синтетазы. Взаимодействие t-РНК с аминоацил t-РНК синтетазами, селективность взаимодействия.
71. Этапы синтеза белка. Сложность и многоступенчатость инициации.
72. Элонгация. Реакция транспептидации, селекция транспептидации, реальная точность трансляции. Транслокация, факторы транслокации. Скорость элонгации.
73. Терминация. Сигналы терминации, факторы терминации. Терминация и супрессия, терминация рибосомами.
74. Неоднозначность генетического кода, квазинеоднозначность, сдвиг рамки считывания. «Шунтирование» при трансляции, «транс-трансляция».
75. Процессинг и транспорт белков.
76. Вне ribosomal синтез полипептидов.

По результатам сдачи аспирантам выставляется зачет с оценкой.

Результаты дифференцированного зачета определяются оценками «отлично», «хорошо», «удовлетворительно», «неудовлетворительно»

- для оценки «отлично» необходимо наличие глубоких и исчерпывающих знаний в объеме пройденного программного материала, грамотное и логически стройное изложение материала при ответе, знание дополнительных источников информации;

- для оценки «хорошо» - наличие твердых и достаточно полных знаний программного материала, незначительные ошибки при освещении заданных вопросов, четкое изложение материала;

- для оценки «удовлетворительно» - наличие твердых знаний пройденного материала, изложение ответов с ошибками, уверенно исправляемыми после дополнительных вопросов, необходимость наводящих вопросов;

- для оценки «неудовлетворительно» - наличие грубых ошибок в ответе, непонимание сущности излагаемого вопроса, неуверенность и неточность ответов на дополнительные и наводящие вопросы.

## **6. Образовательные технологии по дисциплине**

**6.1.** В процессе обучения применяются следующие образовательные технологии:

- лекции;
- семинарские занятия.

1. Лекции сопровождаются визуальным материалом в виде презентаций с использованием компьютерной презентационной программы Power Point).

2. Семинары носят характер дискуссии, собеседования, свободного изложения тематического материала.

## **7. Учебно-методическое и информационное обеспечение дисциплины**

### **7.1. Основная литература**

1. *Седова В.М., Боголюбов Д.С.* Физико-химические основы цитологии. Учебное пособие. УМО Техническая физика. СПб: Изд-во СПбГПУ, 2009. 137 с.



2. *Стивак И.М.* Экология. Повреждения и репарация ДНК. Учебное пособие. УМО Техническая физика. СПб: Изд-во СПбГПУ, 2005. 169 с.
3. *Боголюбов Д. С., Седова В. М., Стивак И. М.* Регуляторные механизмы экспрессии генома. Учебное пособие. УМО Техническая физика. СПб: Изд-во СПбГПУ, 2011. 237 с.
4. *Разин С.В., Быстрицкий А.А.* Хроматин: упакованный геном. М: Изд-во БИНОМ, 2009. 172 с.
5. Под. ред. *Эллиса С.Д., Дженювейна Т., Рейнберга Д.* Эпигенетика. М: Изд-во Техносфера, 2010. 495 с.
6. *Казаков В.И., Усманова Н.М.* Клеточная и генная инженерия. Учебное пособие. УМО Техническая физика. СПб: Изд-во СПбГПУ, 2011. 278 с.

## 7.2. Дополнительная литература

1. *Нельсон Д., Кокс М.* «Основы биохимии Ленинджера». В 3 т. М.: Изд-во БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. 694 с.
2. *Alberts B., Johnson A., Lewis J., Morgan D., Raff M., Roberts., Walter P.* Molecular Biology of the Cell 6Ed. Garland Science, 2015. 1725 с.  
[http://www.cytspb.rssi.ru/manuals/Alberts\\_Molecular-Biology-of-the-Cell](http://www.cytspb.rssi.ru/manuals/Alberts_Molecular-Biology-of-the-Cell).

## 7.3. Электронные ресурсы:

- <http://www.nature.com/nature>
- <http://www.nature.com/methods>
- <http://www.nature.com/materials>
- <http://www.nature.com/nanotechnology>
- <http://www.nature.com/biotechnology>
- <http://www.publ.asc.org>
- <http://www.annualreviewws.org>
- <http://www.oxfordjournals.org>
- <http://www.tandf.co.uk/journals/>
- <http://www.springerlink.com>
- <http://www.sciencedirect.com/science>

## 7.4. Электронные образовательные ресурсы:

1. Научная электронная библиотека e-Library
2. [www.e-science.ru](http://www.e-science.ru) – портал естественных наук, теоретическая база по биологии (бесплатный ресурс)
3. [elibrary.ru](http://elibrary.ru) и [libnauka.ru](http://libnauka.ru) (электронная библиотека Издательства "Наука").

## 7.5. Электронно-образовательные ресурсы свободного доступа:

1. Федеральный портал "Российское образование" – <http://www.edu.ru/>
2. Национальная педагогическая энциклопедия – <http://didacts.ru>
3. Единое окно доступа к образовательным ресурсам/Федеральный портал – <http://window.edu.ru/>
4. Портал естественных наук, теоретическая база по биологии – [www.e-science.ru](http://www.e-science.ru)
5. Российская государственная библиотека – <http://www.rsl.ru>
6. Научная библиотека СПбГУ – <http://www.library.spbu.ru>
7. ЭБС издательства Лань – <http://e.lanbook.com>

## 8. Материально-техническое обеспечение учебной дисциплины

1. Чтение курса лекций осуществляется в учебной аудитории или малом конференц-зале Института цитологии РАН.

2. Преподаватель может использовать компьютер ACER Model ZL1 с приставкой In FOCUS Model LP70 и любое иллюстративное оборудование, которым располагает Институт цитологии РАН.
3. Чтение лекций осуществляется с использованием интерактивной презентации авторской разработки.
4. Фонды Библиотеки РАН.