

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Национальный исследовательский
Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»**

**Институт биологии и биомедицины
Кафедра молекулярной биологии и иммунологии**

Л.Б. Луковникова

**МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ
Учебная программа**

Рекомендовано методической комиссией
Института биологии и биомедицины для студентов ННГУ,
обучающихся по направлению подготовки
06.03.01 «Биология»

Нижегород
2017

УДК 577.2(075.8)

ББК Е070я73.5

Л 84

Л 84 Луковникова, Л.Б. Молекулярная биология: учеб. программа / Л.Б. Луковникова. – Нижний Новгород: Нижегородский госуниверситет, 2017. – 10 с.

Рецензент: к.б.н. **В.В. Зверев**

Учебная программа предназначена для бакалавров очной и очно-заочной формы обучения по направлению 06.03.01 «Биология» Института биологии и биомедицины. Содержит развернутый перечень тем лекционного курса, списки рекомендуемой учебной литературы, экзаменационные вопросы по курсу, критерии экзаменационных оценок.

Ответственный за выпуск:
председатель методической комиссии ИББМ ННГУ,
к.б.н., доцент **Е.Л. Воденева**

УДК 577.2(075.8)

ББК Е070я73.5

© Нижегородский государственный
университет им. Н.И. Лобачевского, 2017
© Луковникова Л.Б., 2017

Введение

Учебный курс «Молекулярная биология» позволяет студентам получить необходимые знания в области фундаментальных основ молекулярной биологии, а также современных представлений о механизмах реализации наследственной информации, регуляции экспрессии генов. В задачи изучения дисциплины входит ознакомление студентов с основными методами молекулярной биологии, формирование представлений о принципах использования знаний и достижений молекулярной биологии для решения задач в области медицины.

В ходе лекционных занятий предусмотрено проблемное изложение учебного материала. На занятиях семинарского типа – доклады, презентации, дискуссии. Самостоятельная работа студентов включает подготовку к семинарам, контрольным работам и экзамену, работу в читальном зале библиотеки и в домашних условиях, с доступом к сети Интернет. Контрольные работы проводятся после завершения изучения раздела дисциплины и служат формой проверки знаний. Контрольные работы включают задания разные по уровню сложности.

Тема 1. Молекула ДНК

Основные этапы развития молекулярной биологии, задачи и методы молекулярной биологии, основные открытия. Центральная догма молекулярной биологии. Нуклеиновые кислоты. Доказательство генетической роли ДНК. Опыты Ф. Гриффита, О. Эйвери, К. Мак-Леода, М. Мак-Карти, А. Херши и М. Чейз. Строение нуклеиновых кислот. Модель ДНК Уотсона-Крика. Правило Чаргаффа. Конформационные формы ДНК А, В, и Z. Вторичная, третичная структура ДНК, денатурация и ренатурация ДНК. Сверхспирализация ДНК, Топоизомеразы и их типы. Механизмы действия топоизомераз, ДНК-гираза бактерий. Уровни укладки ДНК эукариот, структура нуклеосомы, октамер гистонов в составе нуклеосомы. Линкер и линкерные гистоны.

Тема 2. Репликация ДНК

Принципы репликации. Репликация ДНК у бактерий, репликоны прокариот. Полимеразы, участвующие в репликации, характеристика их ферментативных активностей. Полимеразы I, II и III *E.coli*. Субъединицы холофермента ДНК-полимеразы III. Ферменты и белки, участвующие в репликации, реписома. Инициация репликации у *E. coli*. Строение репликативной вилки, лидирующая и отстающая цепи при репликации, фрагменты Оказаки. Координация синтеза ДНК на комплементарных цепях. Структура участка стартовой точки репликации (origin). Структурные переходы ДНК в районе точки ori. Терминация репликации у бактерий. Двухнаправленная репликация. Репликация по типу катящегося кольца.

Репликация ДНК у эукариот. Репликативные ДНК-полимеразы. Праймаза-ДНК-полимераза. Структура участка стартовой точки репликации эукариот. Особенности «созревания» фрагментов Оказаки. Репликоны эукариот, изменчивость их размеров. Понятие о стационарных «репликативных фабриках».

Проблема репликации линейного незамкнутого фрагмента ДНК. Теломера, теломерные повторы, теломерная петля. Теломераза, ее РНК-компонент. Регуляция длины теломеры. Теория старения в связи с динамикой структуры теломеры.

Тема 3. Репарация и рекомбинация ДНК

Репарация ДНК. Нарушения, возникающие в ДНК: апуринизация, дезаминирование, алкилирование оснований, образование пиримидиновых димеров.

Классификация типов репарации. Прямая репарация тиминовых димеров и метилированного гуанина. Вырезание (эксцизия) оснований. Гликозилазы. Вырезание поврежденных нуклеотидов. Комплекс ферментов, осуществляющих эксцизионную репарацию, эндонуклеаза UvrABC. Механизм репарации неспаренных нуклеотидов (mismatch репарация). Выбор репарируемой нити ДНК. Система MutSL. SOS-репарация. Свойства ДНК полимераз, участвующих в SOS-репарации (ДНК-мутазы) у прокариот и эукариот. Механизм индукции SOS-системы *E.coli*. Рекомбинационная репарация, перезапуск застрявших репликативных вилок. Репарация двухнитевых разрывов: гомологичная пострепликативная рекомбинация и объединение негомологичных концов молекулы ДНК.

Общая (гомологичная) рекомбинация. Двухнитевые разрывы ДНК, инициирующие рекомбинацию. Структура Холлидея в модели рекомбинации. Роль рекомбинации в обеспечении синтеза ДНК при повреждениях ДНК, прерывающих репликацию. Ферменты рекомбинации. Сайт-специфичная рекомбинация. Интеграция фага λ в хромосому бактерии-хозяина.

Тема 4. Транскрипция. Регуляция экспрессии генов

Транскрипция у прокариот. Понятие транскриптона, оперона. РНК-полимеразы прокариот, ее структура. Разнообразие сигма-факторов. Структура промотора прокариот. Степень спирализации ДНК и транскрипция. Стадии транскрипционного цикла. Инициация, образование «открытого комплекса», элонгация и терминация транскрипции. Механизмы терминации транскрипции.

Регуляция транскрипции у прокариот. Негативная и позитивная регуляция транскрипции, репрессоры, активаторы, эффекторы. Лактозный оперон. CAP-белок. Сигма-факторы как белки регуляторы. Регуляция терминации транскрипции. Антитерминация. Аттенуация транскрипции. Регуляция экспрессии триптофанового оперона. Рибопереключатели.

Транскрипция у эукариот. Три системы транскрипции у эукариот. Особенности структуры промоторов генов, транскрибируемых РНК-полимеразами I, II, III эукариот. Транскрипционные факторы. Базальная транскрипция РНК-полимеразой II и ее факторы. TBP и TAF факторы.

Фосфорилирование С-концевого домена РНК-полимеразы II и элонгация транскрипции, факторы элонгации. Регуляторные элементы у эукариот. Понятие о цис- и транс-регуляции транскрипции. Медиаторы. Энхансеры и сайленсеры.

Процессинг РНК. Процессинг рРНК и тРНК у прокариот и эукариот. РНКазы Р, сплайсинг пре-тРНК, пре-рРНК эукариот. Процессинг мРНК. Кэпирование, полиаденилирование и сплайсинг транскриптов, синтезируемых РНК-полимеразой II. Типы и механизмы сплайсинга. Роль малых ядерных РНК, сплайсосома. Редактирование РНК (эдитинг), панредактирование.

Тема 5. Трансляция

Свойства генетического кода, рамка считывания. Вторичная и третичная структура тРНК, изоакцепторные тРНК. Активация аминокислот и образование аминоацил-тРНК, образование аминоациладенилата. Аминоацил-тРНК-синтетазы. Два класса аминоацил-тРНК-синтетаз. Участки взаимодействия молекул тРНК с аминоацил-тРНК-синтетазами; два класса аминоацил-тРНК-синтетаз.

Рибосомы. Локализация рибосом в клетке. Прокариотический и эукариотический типы рибосом; 70S и 80S рибосомы. Морфология рибосом. Субъединицы рибосомы. Активные сайты рибосомы.

Основные этапы процесса инициации трансляции. Инициация трансляции у прокариот: факторы инициации, инициаторные кодоны, 3'-конец рРНК малой субъединицы рибосомы и последовательность Шайна-Дальгарно в мРНК. Инициация трансляции у эукариот. Кэп-зависимая и кэп-независимая инициация, типы IRES. Терминальная инициация, опознавание старт-кодона.

Рабочий элонгационный цикл рибосомы, три основных этапа цикла. Факторы элонгации. Терминация трансляции: собственно терминация и посттерминация, релизинг факторы. Полисома. Посттрансляционные модификации белков: фолдинг, ограниченный протеолиз, химическая модификация, интеиновый сплайсинг.

Тема 6. Геном эукариот и прокариот

Геномы эукариот. Ядерный геном. Архитектурные элементы генома. Гены, псевдогены, процессированные псевдогены. Повторяющиеся последовательности: прямые, инвертированные, тандемные, интерсперсные. Генные семейства. Сателлитная ДНК. Геномы органелл. Нуклеоид бактерий. Мультипартитность геномов прокариот.

ДНК-транспозоны в геномах прокариот. IS-последовательности бактерий, их структура, композитные транспозоны. Простые транспозоны бактерий. Механизмы транспозиции. ДНК-транспозоны у эукариот. Двухкомпонентная система ДНК-транспозонов: автономный и дефектный транспозоны. Транспозоны кукурузы и дрозофилы. Влияние транспозонов на активность генов.

Подвижные элементы, перемещающиеся с помощью обратной транскрипции (ретроэлементы). Классификация ретроэлементов. Механизмы перемещения элементов с длинными концевыми повторами (ретротранспозонов и ретровирусов). Ту-элементы в геноме дрожжей, Сориа-подобные элементы дрозофилы. Ретропозоны, LINES SINES. Механизм перемещения LINE-элементов.

Литература

1. Альбертс Б., Джонсон А., Льюис Д. и др. Молекулярная биология клетки: в 3-х томах. – М.- Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2013.
2. Браун Т. А. Геномы. - М.: Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2011. - 944 с.
3. Глик Б., Пастернак Дж. Молекулярная биотехнология. – М.: Мир, 2002. – 589 с.
4. Жимулев И.Ф. Общая и молекулярная генетика. – Новосибирск: Сибирское университетское изд-во, 2007. – 479 с.
5. Коницев А.С., Севастьянова Г.А. Молекулярная биология – М.: Издательский центр «Академия», 2005 г. – 400 с.
6. Льюин Б. Гены. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. – 896 с.
7. Молекулярная биология: Структура и биосинтез нуклеиновых кислот / Под ред. Спирина А.С. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.
8. Новиков В.В. Хранение и реализация генетической информации в клетке. – Нижний Новгород, 2007. – 81 с.
9. Патрушев Л.И. Экспрессия генов. – М.: Наука – 2000. – 830 с.
10. Сингер М., Берг П. Гены и геномы: в 2-х томах. – М.: Мир, 1999.

Интернет-ресурсы

1. Научная электронная библиотека – <http://www.elibrary.ru>
2. Ежегодник «Успехи биологической химии» – <http://www.inbi.ras.ru/ubkh/ubkh.html>
3. Вавиловский журнал генетики и селекции – <http://www.bionet.nsc.ru/vogis/>

4. Классическая и молекулярная биология – <http://www.molbiol.ru>

Экзаменационные вопросы

1. Молекула ДНК. История доказательства генетической функции ДНК. Модель структуры ДНК Уотсона и Крика. Конформационные формы ДНК.
2. Кольцевые молекулы ДНК и понятие о сверхспирализации ДНК. Топоизомеразы и их типы. Уровни укладки ДНК.
3. Репликация ДНК у прокариот. Основные принципы репликации. Репликон прокариот. Строение репликативной вилки. Ключевые ферменты, участвующие в синтезе ДНК. Реплисома.
4. Структура участка старта репликации. Инициация образования новых цепей ДНК у прокариот. Терминация репликации. Двухнаправленная репликация и репликация по типу катящегося кольца.
5. Репликация ДНК у эукариот. Репликоны эукариот. ДНК-полимеразы эукариот. Инициация образования новых цепей ДНК у эукариот. Особенности «созревания» фрагментов Оказаки. «Репликативные фабрики» эукариот.
6. Проблема репликации линейного незамкнутого фрагмента ДНК. Теломеры и теломерные повторы, теломерная петля. Теломераза.
7. Репарация ДНК. Типы репарации. Прямая репарация. Вырезание поврежденных нуклеотидов и комплекс ферментов, осуществляющих эксцизионную репарацию.
8. Механизм репарации неспаренных нуклеотидов (mismatch репарация).
9. SOS-репарация.
10. Репарация двухнитевых разрывов: гомологичная пострепликативная рекомбинация и объединение негомологичных концов молекулы ДНК.
11. Общая, или гомологичная рекомбинация. Структура Холлидея в модели рекомбинации, миграция ветви. Роль рекомбинации в обеспечении синтеза ДНК при повреждениях ДНК, прерывающих репликацию.
12. Сайт-специфичная рекомбинация.
13. Транскрипция у прокариот. Транскриптоны прокариот. Структурные элементы промотора прокариот. Этапы транскрипции: связывание с ДНК, инициация, элонгация. РНК-полимераза, субъединичная структура. Роль и разнообразие сигма-факторов. Терминация транскрипции: ρ -зависимый и ρ -независимый терминаторы.
14. Регуляция активности промоторов прокариот на стадии инициации транскрипции. Негативная регуляция, репрессоры. Позитивная регуляция,

- активаторы. Лактозный оперон. CAP-белок. Сигма-факторы как белки-регуляторы.
15. Регуляция активности промоторов прокариот на стадии терминации транскрипции Антитерминация. Атенуация на примере триптофанового оперона.
 16. Три системы транскрипции эукариот: РНК-полимеразы I, II, III. Промоторы РНК-полимераз эукариот. Регуляторные элементы эукариот. Медиатор.
 17. Транскрипция генов класса I. Транскрипция генов класса III.
 18. Транскрипция генов класса II. Базальные факторы транскрипции для РНК-полимеразы II. Формирование белкового комплекса на промоторе. Факторы элонгации и терминации.
 19. Процессинг рРНК, тРНК у прокариот и эукариот. Модификация 5'-, 3'-конца мРНК.
 20. Сплайсинг первичных транскриптов мРНК, сплайсома. Автосплайсинг. Альтернативный сплайсинг. Редактирование РНК.
 21. Свойства генетического кода. Особенности строения тРНК, изоакцепторные тРНК. Активация аминокислот, два класса аминоацил-тРНК-синтетаз.
 22. Рибосомы. Прокариотический и эукариотический типы рибосом. Морфология рибосом. Функционально активные сайты рибосом. А, Р и Е участки связывания тРНК, пептидил-трансферазный центр.
 23. Инициация трансляции у прокариот: факторы инициации, инициаторные кодоны, 16S рРНК и последовательность Шайна-Дальгарно в мРНК. Инициация трансляции у эукариот. Кэп-зависимая и кэп-независимая инициация, факторы инициации.
 24. Рабочий элонгационный цикл рибосомы; три основных этапа цикла. Факторы элонгации.
 25. Терминация трансляции. Два этапа терминации, факторы терминации. Полисома. Сопряженная транскрипция-трансляция у прокариот.
 26. Посттрансляционная модификация белков.
 27. Геномы эукариот. Архитектурные элементы генома. Гены, псевдогены, процессированные псевдогены, усеченные гены Генные семейства. Повторяющиеся последовательности: прямые, инвертированные, тандемные, интерсперсные. Сателлитная ДНК.
 28. Геномы органелл. Нуклеоид бактерий. Мультипартитность геномов прокариот.
 29. ДНК-транспозоны в геномах прокариот. IS-последовательности бактерий. Простые и композитные транспозоны. Механизмы транспозиции.

30. ДНК-транспозоны в геномах эукариот. Двухкомпонентная система ДНК-транспозонов: автономный и дефектный транспозоны. Контролирующие элементы кукурузы. Р-элементы дрозофилы.
31. Ретроэлементы. Классификация ретроэлементов. Механизмы перемещения элементов с длинными концевыми последовательностями. Ту-элементы дрожжей, copia-подобные элементы дрозофилы.
32. Ретропозоны. SINE и LINE. Механизм перемещения LINE.

Критерии оценок при наличии двух вопросов в экзаменационном билете

Отлично	Глубокое знание программного материала, логически стройное его изложение, умение связать теорию с возможностями ее применения на практике. Студент дал полный и развёрнутый ответ на все теоретические вопросы билета, активно работал на семинарских занятиях.
Хорошо	В целом хорошая подготовка с заметными ошибками или недочетами. Студент дает полный ответ на все теоретические вопросы билета, но имеются неточности в определениях понятий, процессов и т.п. Допускаются ошибки при ответах на дополнительные и уточняющие вопросы экзаменатора. Студент работал на семинарских занятиях.
Удовлетворительно	Минимально достаточный уровень подготовки. Студент показывает минимальный уровень теоретических знаний, делает существенные ошибки (не более 3), но при ответах на наводящие вопросы, может правильно сориентироваться и в общих чертах дать правильный ответ. Студент посещал семинарские занятия.
Неудовлетворительно	Подготовка недостаточная и требует дополнительного изучения материала. Студент дает ошибочные ответы, как на теоретические вопросы билета, так и на наводящие и дополнительные вопросы экзаменатора. Студент пропустил большую часть семинарских занятий.