Правительство Российской Федерации

Государственное образовательное бюджетное учреждение высшего образования

«Национальный исследовательский университет Высшая школа экономики»

Факультет компьютерных наук
Образовательная программа «Анализ данных в биологии и медицине»

Программа дисциплины

«Введение в молекулярную биологию»

для направления 01.04.02 – **Прикладная математика и информатика**
подготовки **магистра**

Автор программы:
Денисов С.В.

Одобрена на заседании кафедры
технологий моделирования сложных систем

Руководитель кафедры

_____
А.Н.Соболевский

Москва, 2018

1. Область применения и нормативные ссылки

Настоящая программа «Введение в молекулярную биологию» устанавливает минимальные требования к знаниям и умениям студента и определяет содержание и виды учебных занятий и отчетности.

Программа предназначена для преподавателей, ведущих данную дисциплину, учебных ассистентов и студентов первого года обучения по направлению 01.04.02 «Прикладная математика и информатика», обучающихся по магистерской программе «Анализ данных в билогии и медицине» и изучающих дисциплину «Введение в молекулярную биологию».

Программа разработана в соответствии с:

- Образовательным стандартом ВПО ГОБУ НИУ ВШЭ;
- Образовательной программой «Анализ данных в биологии и медицине» подготовки магистра направления 01.04.02 «Прикладная математика и информатика»;
- Рабочим учебным планом университета подготовки магистра по направлению 01.04.02 «Прикладная математика и информатика», утвержденным в 2018 г.

2 Цели освоения дисциплины

Курс посвящен введению в биохимию, клеточную и молекулярную биологию рассматривает такие темы, как основы строения клетки, ДНК и РНК, матричные процессы, мутации, генетические молекулярные механизмы, элементы генетики и медицинской геномики.

Цели курса:

- познакомить студентов с основными понятиями молекулярной и клеточной биологии, которые будут использоваться в последующих курсах данной программы;
- дать общую картину достижений и проблем современной молекулярной биологии.

Курс позволит составить остальные курсы модуля в единую и стройную систему знаний.

3. Компетенции, формируемые в результате освоения дисциплины

В результате изучения адаптационного курса студенты должны:

- Знать

- фундаментальные понятия молекулярной биологии;

- понимать основные процессы, происходящие в живых клетках на молекулярном уровне;

- Уметь

- применять полученные знания при анализе литературы;

- использовать свои знания для решения фундаментальных и прикладных задач, связанным с анализом молекулярно-биологических данных;

В результате прохождения курса студент осваивает и развивает следующие компетенции:

Компетенция	Код по ФГОС/ НИУ	Дескрипторы – основные признаки освоения (показатели достижения результата)	Формы и методы обучения, способствующие формированию и развитию компетенции
Знания в области молекулярной биологии		Способность владеть фундаментальными понятиями из области молекулярной биологии; понимать основные процессы, происходящие в живых клетках на молекулярном уровне;	Лекции, научно-исследовательские семинары, домашние задания
Способен анализировать тексты с описанием научно-исследовательских работ		Способность описывать решение научных задач и формулировать результаты	Лекции, научно-исследовательские семинары, домашние задания
Способен владеть терминологией в области молекулярной биологии		Знание основных терминов и теорий в области молекулярной биологии	Лекции, научно-исследовательские семинары, домашние задания
Способен применять в исследовательской и прикладной деятельности полученные знания при анализе литературы.		Навык применения полученных знаний при анализе литературы	Лекции, научно-исследовательские семинары, домашние задания
Способность использовать свои знания для формулирования и решения фундаментальных и прикладных задач, связанных с анализом молекулярно-биологических данных		Способность использовать свои знания для решения фундаментальных и прикладных задач, связанным с анализом молекулярно-биологических данных	Лекции, научно-исследовательские семинары, домашние задания

4. Место дисциплины в структуре образовательной программы

Данная дисциплина является базовой по направлению 01.04.02 «Прикладная математика и информатика», обучающихся по магистерской программе «Анализ данных в биологии и медицине» на 2018-2019 учебный год (1 семестр).

Изучение дисциплины базируется на знаниях основам биологии и химии, полученным в старших классах школы. Специфические требования отсутствуют. Студенты должны быть готовы к восприятию вводной лекции, охватывающей основные темы в области строения клетки.

Основные положения дисциплины будут использованы в дальнейшем при изучении ряда дисциплин магистерской программы, в частности:

- Выполнение курсовых работ, предусмотренных учебный планом программы «Анализ данных в биологии и медицине».

5. Тематический план учебной дисциплины

№	Название темы	Всего часов	Аудиторные часы		Самостоятельная работа
			Лекции	Семинары	
1.	Строение клетки, белков и нуклеиновых кислот. Матричные процессы в клетке.	86	14	16	56
2.	Молекулярные механизмы в клетке (транскрипция, трансляция…)	104	16	18	70
	Итого	190	30	34	126

6. Формы контроля знаний студентов

Курс читается в первом модуле.

Тип контроля	Форма контроля	Параметры
Текущий (конец 1-го модуля)	Контрольная работа	Письменная работа 90 минут
Текущий (конец 2-го модуля)	Контрольная работа	Письменная работа 90 минут
Текущий (каждое занятие)	Домашнее задание	Решение задач и ответы на контрольные вопросы
Итоговый	Экзамен	Устный экзамен

Критерии оценки знаний

В рамках курса студенты должны выполнить две письменные контрольных работы и сдать экзамен, а также выполнять домашние задания. Каждая контрольная работа и экзамен оцениваются по 10-балльной шкале. Домашнее задание состоит из задач и контрольных вопросов. Домашнее задание необходимо выполнять всем студентам. Экзамен содержит набор теоретических вопросов по различным темам курса.

Порядок формирования оценки по дисциплине

Накопленная оценка за текущий контроль формируется из оценок за контрольную работу и домашнее задание следующим образом:

$$НО = 0.25*КР1 + 0.25*КР2$$

где КР1 и КР2 — оценки за первую и вторую контрольные работы.

Итоговая оценка по дисциплине выставляется по десятибалльной шкале, согласно формуле:

$$ИО = 0.5*НО + 0.5*Э$$

где НО — накопленная оценка, Э — оценка за экзамен, и округляется до целого числа арифметическим способом.

Таблица соответствия оценок по десятибалльной и пятибалльной системе

По десятибалльной шкале	По пятибалльной системе
1 – неудовлетворительно 2 – очень плохо 3 – плохо	неудовлетворительно – 2
4 – удовлетворительно 5 – весьма удовлетворительно	удовлетворительно – 3
6 – хорошо 7 – очень хорошо	хорошо – 4
8 – почти отлично 9 – отлично 10 – блестяще	отлично – 5

7. Содержание программы по темам

1. Химический состав клетки. Типы связей в молекулах и между ними. Гидрофобность/гидрофильность. Малые молекулы и макромолекулы. Макромолекулы – основа функционирования клетки. Нерегулярные полимеры. Нуклеиновые кислоты (ДНК, РНК). Белки. Углеводы. Липиды. Строение биологической мембраны.

2. Строение клетки. Разнообразие клеток. Клеточная теория. Мембранные и немембранные органеллы. Основные органеллы и их функции. Отличия в клеточном строении между эукариотами и прокариотами. Эндосимбиотическое происхождение митохондрий и хлоропластов. Вирусы.

3. Нуклеиновые кислоты. Доказательства генетической роли нуклеиновых кислот. Открытия, подготовивших создание Уотсоном и Криком модели двойной спирали ДНК. ДНК. Нуклеозид, нуклеотид, полинуклеотидная цепочка. Принципы строения двойной спирали ДНК. Типы спиралей ДНК: B-, A- и Z-формы. Сверхспирализация ДНК. Топоизомеразы I и II. Функции ДНК. Строение РНК. Отличия РНК от ДНК. Виды РНК и их роль в клетке.

4. Белки. Классификация аминокислот. Первичная и вторичная структура белка. Третичная и четвертичная структура белка. Глобулярные и фибриллярные белки. Денатурация и ренатурация белков. Эксперимент Anfinsen с рибонуклеазой А. Фолдинг белков. Шапероны. Шаперонины. Прионы. Основные биологические функции белков.

5. Основные матричные процессы: репликация, транскрипция, трансляция. Направление синтеза полинуклеотидных цепей. Классификация полимераз. Центральная догма молекулярной биологии. Генетический код. Свойства генетического кода. Особенности транскрипции и трансляции у вирусов. Классификация вирусов по Балтимору. Базовые отличия в транскрипции и трансляции между эукариотами и прокариотами.

6. Транскрипция у прокариот. Принципы транскрипции. Субъединичный состав РНК-полимеразы *E.coli*. Holo- и Core- фермент. Сигма факторы. Понятие об опероне. Особенности структуры промоторов у прокариот. Этапы транскрипции у прокариот. Регуляция транскрипции у бактерий. Регуляция транскрипции в лактозном опероне. Регуляция транскрипции с помощью замены сигма фактора. Аттенюация в регуляции экспрессии триптофанового оперона *E.coli*.

7. Особенности транскрипции у эукариот. Множественность и специализация РНК-полимераз эукариот. Экзоны и интроны. Цис-элементы транскрипции. Транс-факторы

транскрипции. Понятие об энхансерах и инсуляторах. Образование инициаторного комплекса транскрипции с участием РНК-полимеразы II.

8. Процессинг мРНК эукариот: кэпирование, полиаденилирование, сплайсинг. Химия сплайсинга. Сайты сплайсинга. Альтернативный сплайсинг. Типы альтернативного сплайсинга. Энхансеры и сайленсеры сплайсинга. Регуляция альтернативного сплайсинга (на примере гена tra *D. melanogaster*). Транспорт мРНК в цитоплазму. Пути деградации эукариотических мРНК. РНК-интерференция: механизм. siRNAs и miRNAs. Разрезание РНК и подавление трансляции с помощью siRNAs/miRNAs. Редактирование РНК. Типы редактирования.

9. Трансляция. Структура тРНК. Вырожденность кода. Аминоацил-тРНК-синтетазы. Качение кодонов (Wobble concept). Этапы трансляции: инициация, элонгация и терминация. Структура рибосом про- и эукариот. Основные отличия механизма трансляции у про- и эукариот. Трансляция у прокариот. Центры рибосом *E.coli*. Образование инициаторного комплекса трансляции у прокариот. Белковые факторы трансляции. Элонгация трансляции у прокариот. Транспептидация и транслокация. Роль EF-Tu, EF-Ts, EF-G. Терминация трансляции у прокариот. Отделение тРНК и мРНК (ribosome recycling). Инициация трансляции у эукариот. Модель Козак. IRES-элементы. Регуляции трансляции на этапе инициации у прокариот. Согласованный синтез рибосомных белков и рРНК у *E.coli*. Понятие о ядрышке. Механизмы контроля качества при трансляции: nonsence-mediated decay, non-stop-mediated decay, no-go-mediated decay.

10. Структура хроматина. Эухроматин и гетерохроматин. Метафазная хромосома. Уровни компактизации ДНК эукариот. Общая характеристика гистонов. Модификация гистонов, гистоновый код. Взаимосвязь модификации гистонов со степенью компактизации хроматина. Роль хромо- и бромодоменов. Метилирование ДНК Взаимосвязь модификации гистонов со метилированием ДНК. CpG-сайты, CpG-острова. Гипермутабильность CpG сайтов.

11. Репликация ДНК. Основные принципы и механизмы репликации ДНК у про- и эукариот. Репликация ДНК прокариот. ДНК-полимеразы. Полимеризующая и экзонуклеазная активности. Механизмы, обеспечивающие точность работы ДНК-полимеразы. Активный сайт полимеразы. Пруфридинг-активность. Процессивность, фактор процессивности β (sliding clamp). Репликативная вилка. Лидирующая и отстающая цепи. Фрагменты Оказаки. Праймаза, хеликазы и их направленность, SSB-белок. ДНК-лигазы, РНКаза H, топоизомеразы I и II. Инициация репликации. Ориджин, DnaA-белок. Особенности репликации ядерных ДНК эукариот. Ориджины репликации ДНК. Репликоны. Полирепликонность. Деление клетки. Деление прокариотических и эукариотических клеток. Клеточный цикл эукариотических клеток. Митоз. Фазы митоза.

12. Мутагенез и репарация. Классификация типов мутаций. Причины возникновения мутаций. Гипермутабильность CpG сайтов. CpG-острова. Репарация неспаренных нуклеотидов (MMR). Взаимосвязь MMR и репликации у прокариот. Эксцизионная репарация нуклеотидов (NER). Репарация, сопряженная с транскрипцией (TCR). Эксцизионная репарация оснований (BER). Репарация двухцепочечных разрывов с помощью соединения концов (NHEJ).

12. Гомологичная рекомбинация. Стадии гомологичной рекомбинации. Структуры Холлидея и их разрешение. Модель гомологичной рекомбинации при двуцепочечном разрыве ДНК. Образование одноцепочечного конца: RecBCD и хи-сайты. Внедрение одноцепочечного конца: RecA. Миграция ветви и разрешение структуры

Холлидея: RuvABC. Гомологичная рекомбинация при мейозе. Генная конверсия. Репарация с помощью гомологичной рекомбинации.

13. Сайт-специфическая рекомбинация. Классификация мобильных генетических элементов по механизму перемещения. Особенности организации ДНК-транспозонов. Механизмы интеграции ДНК-транспозонов в геном: репликативный и нерепликативный. Вирус иммунодефицита человека: структура провируса, белки, кодируемые вирусом. Особенности ретровирусоподобных (LTR-содержащих) ретротранспозонов. Механизм транспозиции ретровирусов и LTR – содержащих ретротранспозонов. Ретротранспозоны, не содержащие LTR (LINE и SINE элементы). Механизм транспозиции non-LTR транспозонов. Эффекты встройки мобильных элементов. Значение мобильных элементов в эволюции.

14. Методы молекулярной биологии (нуклеиновые кислоты). Выделение фракции ДНК (или РНК). Гель-электрофорез нуклеиновых кислот: принцип разделения, варианты электрофореза. Гибридизация ДНК (РНК). Саузерн-блот, нозерн-блот. Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) - принцип метода. Плазмидные векторы: структура. Молекулярное клонирование ДНК. Использование плазмидных векторов для создания геномных библиотек. Экспрессионные вектора: принцип, использование. Полимеразная цепная реакция (ПЦР): реагенты, циклы. Использование ПЦР для детекции полиморфизма длин микросателлитов (судебно-медицинская экспертиза). Секвенирование по Сэнгеру. Классическое секвенирование по Сэнгеру, капиллярное секвенирование по Сэнгеру. Сборка генома: принцип, стратегии сборки. Использование paired-end sequencing для сборки генома. Разнообразие технологий секвенирования: первое, второе, третье поколения. Секвенирование Illumina: описание метода. Применение секвенирования: какую информацию можно получить из данных секвенирования?

8. Оценочные средства для текущего и итогового контроля

Вопросы для оценки качества освоения дисциплины

1. Отличия в инициации трансляции между про- и эукариотами.
2. Взаимосвязь альтернативного сплайсинга и деградации мРНК.
3. Строение и функции клеточной мембраны.
4. Классификация мобильных генетических элементов по механизму перемещения
5. Деление клеток бактерий и животных: сходства и различия.
6. Свойства генетического кода.
7. Строение РНК. Виды РНК. Их роль в клетке.
8. Разнообразие антител: молекулярный механизм и биологический смысл.
9. Приведите пример регуляции на уровне инициации транскрипции у бактерий.
10. Моногенные и полигенные генетические заболевания. Примеры.
11. Мутации, возникающие при репликации.
12. Многостадийность опухолевой трансформации. Основные этапы.
13. Строение рибосом про- и эукариот.
14. Вырожденность генетического кода. Молекулярные основы.
15. Уровни регуляции экспрессии генов.
16. Сходства и различия в строении клетки у про- и эукариот.

Примеры экзаменационных билетов (заданий, тестов и др. материалов, используемых для проведения зачета, экзамена)меры заданий по итоговому контролю (экзамену)

Билет N1.

1. Рекомбинация. Гомологичная рекомбинация. Мейоз. Фазы мейоза. Значение мейоза.
2. Структура хроматина. Эухроматин и гетерохроматин. Метафазная хромосома. Уровни компактизации ДНК эукариот. Общая характеристика гистонов.

Билет N2.

3. Механизм обратной транскрипции ретровирусов и LTR – содержащих ретротранспозонов.
4. Процессинг мРНК эукариот. Кепирование. Полиаденилирование. Сплайсинг. Альтернативный сплайсинг.

9. Учебно-методическое и информационное обеспечение дисциплины

Основная литература.

1. Альбертс Б., Джоносон А. и др. Молекулярная биология клетки: в 3-х томах. Москва - Ижевск, 2013.
2. Watson J. et al. Molecular biology of the gene. 5^{th} – 7^{th} edition.
3. Lodish H. et al. Molecular cell biology. 5-th or 6-th edition.
4. Сингер М., Берг П. Гены и геномы. Москва, 1998
5. Э. Рис, М. Стернберг. Введение в молекулярную биологию. Москва. 2002
6. Албертс Б., Брей Д., и др. Молекулярная биология клетки. Мир. 1994

Автор программы: _____/ Денисов С.В./