

Белорусский государственный университет



« 10 » июня 2016 г.

Регистрационный № УД -2118/уч.

Молекулярные механизмы генетических процессов

**Учебная программа учреждения высшего образования
по учебной дисциплине для специальности:**
1-31 01 03 Микробиология
специализации 1-31 01 03 02 Молекулярная микробиология

2016 г.

Учебная программа составлена на основе ОСВО 1-31 01 03-2013 и учебного плана УВО № G 31-129/уч. 2013 г.

СОСТАВИТЕЛЬ:

Прокулевич Владимир Антонович, заведующий кафедрой микробиологии биологического факультета Белорусского государственного университета, доктор биологических наук, профессор

РЕКОМЕНДОВАНА К УТВЕРЖДЕНИЮ:

Кафедрой микробиологии Белорусского государственного университета (протокол № 19 от 05 мая 2016 г.);

Учебно-методической комиссией биологического факультета Белорусского государственного университета (протокол № 10 от 25 мая 2016 г.);

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

Учебная дисциплина «Молекулярные механизмы генетических процессов» относится к циклу дисциплин специализации учебного плана и предназначена для студентов специальности 1-31 01 03 Микробиология специализации 1-31 01 03 02 Молекулярная микробиология.

Учебная дисциплина включает рассмотрение теоретических вопросов, характеризующих как взаимосвязанные процессы, которые интегрируют все генетические функции организма, так и результаты его взаимодействия с внешней средой. В группу генетических процессов, имеющих свое ферментное обеспечение, пространственную и временную организацию, отнесены группы последовательных реакций под условным названием четыре «Р»: Репликация, Репарация, Рекомбинация, Рестрикция-модификация. Именно эти четыре «Р» и составляют основную тематику спецкурса. Они представляют собой наиболее сложные и абсолютно необходимые процессы в жизнедеятельности любого организма. Они непосредственно связаны с кардинальными свойствами всего живого – наследственностью (стабильностью генетической информации) и изменчивостью (способностью к изменению генетической информации).

Программа учебной дисциплины составлена с учетом межпредметных связей со смежными дисциплинами биологического профиля («Микробиология», «Генетика», «Биохимия», «Молекулярная биология») и др. Программа построена по блочно-модульному типу, что предполагает выделение основных разделов курса. Содержание и объем учебного материала по каждому модулю позволяет студентам свободно ориентироваться в изучаемых вопросах.

Целью учебной дисциплины «Молекулярные механизмы генетических процессов» является формирование у студентов представлений об основных механизмах генетических процессов, расширение знаний о том, что такое современная генетика бактерий, рассмотрение главных проблем, касающихся механизмов, обеспечивающих сохранность и реализацию генетической информации в клетке.

В задачи учебной дисциплины входит изучение структурно-функциональной организации геномов, получение студентами теоретических знаний и практических навыков постановки экспериментов, в области генетики бактерий в лабораторных условиях способствующих их дальнейшей практической деятельности в сфере микробиологии, биотехнологии при конструировании новых штаммов.

В результате изучения дисциплины обучаемый должен:

знать:

- общие закономерности наследственности и изменчивости и особенности их проявления у бактерий;
- особенности мутационного процесса у бактерий;
- общие принципы и задачи генетического анализа бактерий;
- механизмы генетического обмена у бактерий;

- структурную организацию ДНК и механизмы репликации;
- механизмы репарации ДНК;
- типы рекомбинационных событий и особенности их протекания.

уметь:

- использовать знания о молекулярных механизмах генетических процессов в теоретической и практической деятельности;
- подобрать условия для проведения мутагенеза бактерий;
- характеризовать полученных мутантов;
- использовать классические и современные методы генетического анализа бактерий;
- использовать классические и современные методы генетического конструирования штаммов-продуцентов биологически активных веществ;
- провести генетический анализ различных признаков у бактерий и др.;

владеть:

- методами классического и современного генетического анализа;
- методическими подходами, лежащими в основе определения и характеристики молекулярных механизмов генетических процессов (репликации, репарации, рекомбинации, рестрикции-модификации).

Изучение учебной дисциплины «Молекулярные механизмы генетических процессов» должно обеспечить формирование у студента следующих компетенций:

АК-1. Уметь применять базовые научно-теоретические знания для решения теоретических и практических задач.

АК-3. Владеть исследовательскими навыками.

АК-4. Уметь работать самостоятельно.

АК-6. Владеть междисциплинарным подходом при решении проблем.

ПК-1. Квалифицированно проводить научные исследования в области генной инженерии, проводить анализ результатов экспериментальных исследований, формулировать из полученных результатов корректные выводы.

ПК-3. Осуществлять поиск и анализ данных по изучаемой проблеме в научной литературе, составлять аналитические обзоры.

ПК-4. Готовить научные статьи, сообщения, доклады и материалы к презентациям.

ПК-7. Осуществлять поиск и анализ данных по изучаемой проблеме в научно-технических и других информационных источниках.

В соответствии с учебным планом дневной формы получения образования программа рассчитана на 110 часов, из них аудиторных 40 часов. Распределение по видам занятий: лекции – 26 часов, лабораторные занятия – 10 часов, аудиторный контроль управляемой самостоятельной работы – 4 часа. Форма текущей аттестации по учебной дисциплине – экзамен в 7-м семестре.

СОДЕРЖАНИЕ УЧЕБНОГО МАТЕРИАЛА

1. ВВЕДЕНИЕ

Исторические аспекты генетики бактерий и ее роль в познании молекулярных процессов, лежащих в основе жизнедеятельности микроорганизмов. Особенности бактерий как объекта генетических исследований. Общие свойства генетических процессов обуславливающих стабильность и функционирование ДНК как информационной молекулы.

2. НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И ИЗМЕНЧИВОСТЬ У БАКТЕРИЙ

Общие закономерности наследственности и изменчивости и особенности их проявления у бактерий. Акариотический тип наследования у бактерий. Понятие о генотипе и фенотипе прокариот.

Характеристика генетических структур бактериальных клеток. Доказательства роли нуклеоида и структурно-генетическая организация бактериальной хромосомы. Особенности репликации бактериальной хромосомы. Понятие репликона. Внехромосомные элементы бактериальных клеток и особенности их наследования. Плазмиды со строгим и ослабленным контролем репликации. Типы наследования фаговых геномов бактериями. Репродукция бактериофагов.

Ранние представления об изменчивости бактерий. Теории плео-, мноморфизма и “жизненных циклов”. Адаптации и мутации, популяционный характер бактериологии (эксперименты Льюиса). Селективное “давление” на бактериальные популяции. Доказательства возникновения мутаций у бактерий (флуктуационный тест Лурия-Дельбрюка и другие тесты).

Понятие о мутациях и мутантах. Определение частоты мутантов и мутаций как характеристика мутационного процесса у микроорганизмов. Основные факторы, влияющие на правильность определения частоты мутаций.

Молекулярная природа мутаций. Генные и хромосомные мутации. Три типа генных мутаций и их последствия для клетки. Механизм возникновения миссенс, нонсенс и мутаций со сдвигом рамки считывания. Полярный эффект. Спонтанные и индуцированные мутации. “Гены-мутаторы”. Прямые и обратные мутации. Частота реверсий. Супрессия. Специфичность мутагенеза. Особенности действия мутагенных факторов, “становление” мутаций.

Типы мутантов бактерий и их характеристика. Селективное значение различных фенотипических признаков бактерий. Мутанты с измененной морфологией клетки и колоний. Биохимические мутанты. Ауксотрофные мутанты. Мутанты устойчивые к антибиотикам и ингибиторам. Методы индуцирования и отбора мутантов различного типа. Основные типы фаговых мутантов.

3. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ БАКТЕРИЙ

Общие принципы и задачи генетического анализа. Разрешающая способность. Особенности и последовательность генетического анализа прокариот. Роль и способы селекции в генетических исследованиях бактерий. Значение построения генетических карт микроорганизмов.

Мутационный анализ и сферы его применения. Особенности делеционного анализа. Репликационный анализ. Комплементационный анализ бактерий.

Рекомбинационный анализ и его возможности. Основные принципы гибринологического метода и особенности его проведения у бактерий. Пути получения гибридов бактерий и причины невозможности проведения классического рекомбинационного анализа у бактерий. Аналог полового процесса у бактерий (открытие и этапы изучения). Доказательства внехромосомной природы полового фактора. Три состояния полового фактора и три типа доноров. Основные свойства F^- , F' и Hfr - доноров. Структурно-генетическая организация полового фактора. Механизмы возникновения Hfr и F' -доноров. Роль IS элементов. Первичные и вторичные F' . Использование F' - плазмид в генетическом анализе бактерий. Современные представления о конъюгации бактерий. Этапы конъюгации и их характеристика. Методы конъюгационного картирования бактериальной хромосомы. Проксимальные и дистальные гены. Временные карты. Особенности рекомбинационного анализа при конъюгации. Сцепленность генетических маркеров. Использование R-плазмид в генетическом анализе бактерий.

Механизмы генетической трансформации у грамположительных и грамотрицательных бактерий. Основные этапы естественной трансформации. Применение трансформации в генетическом анализе бактерий.

Трансдукция как способ генетического обмена у бактерий. Типы трансдуцирующих бактериофагов. Специфическая трансдукция. Генерализованная трансдукция. Сферы применения трансдукции. Рекомбинационный анализ при трансдукции. Бактериофаг в генетике бактерий.

Инсерционные элементы и их применение в генетическом анализе прокариот.

Особенности рекомбинационного анализа фаговых геномов.

4. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В БАКТЕРИАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ

Эволюционное значение поддержания стабильности генетической информации и возможности её изменения. Общая характеристика механизмов, обеспечивающих стабильность и непостоянство генома. Причины обуславливающие взаимосвязь стабильности и непостоянства генома.

5. СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ И РЕПЛИКАЦИЯ ДНК

Структурная организация ДНК как носителя генетической информации. Основные параметры ДНК и их метаболическое значение. Принцип избыточности генетической информации.

Репликация ДНК. Доказательства полуконсервативного механизма репликации ДНК. Типы репликации ДНК и их отличительные особенности. Инициация репликации. Последовательность событий, происходящих в репликативной вилке. Ферменты репликации. Значение полифункциональности ДНК-полимираз в процессе репликации. Механизмы, обеспечивающие точность репликации ДНК. Ошибки репликации ДНК и факторы их вызывающие.

6. ПОНЯТИЕ О СТАБИЛЬНОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

Рестрикция-модификация. Открытие явления. Ферменты рестрикции-модификации. Участие систем рестрикции-модификации в поддержании стабильности генетической информации.

Теория мишени. Основные принципы теории. Построение и анализ кривых доза-эффект. Понятие о ДНК как о “чувствительном объеме” бактериальной клетки. Химические и физические факторы ДНК-тропного действия. Основные типы повреждений ДНК. Способы вычленения метаболической активности клеток, направленной на устранения повреждений.

7. РЕПАРАЦИОННЫЕ ПРОЦЕССЫ У БАКТЕРИЙ

Фотореактивация. Повреждения ДНК, вызываемые УФ-облучением. Ферменты фотореактивации и механизм их действия. Прямая и непрямая фотореактивация. Условная репарация.

Эксцизионная репарация. Мутанты с повышенной чувствительностью к УФ-свету. Опыты по выявлению выщепления димеров и обнаружению репаративного синтеза ДНК. Особенности репаративного синтеза ДНК. Первые модели эксцизионной репарации. Этапы и пути эксцизионной репарации. Генетический контроль и ферменты эксцизионной репарации. Инцизия и уникальность *uvrABC*-эндонуклеазы. Характеристика *uvrABC*-мутантов. Эксцизия. Два пути эксцизии пиримидиновых димеров. Характеристика *polA*-мутантов. Роль ферментов рекомбинации в эксцизионной репарации. Конститутивный и индуцибельный пути репарации. ДНК-гликозилазы. Корректирующая функция ферментов репарации. Относительная универсальность репарирующей системы.

Пострепликативная репарация (ПРР). Открытие и доказательства существования ПРР. Типы повреждений ДНК, репарируемые ПРР. Генетическая регуляция и ферменты. Механизм пострепликативной репарации. Пути пострепликативной репарации.

Реакции SOS-ответа бактериальной клетки. Открытие индуцибельной репарации (W-реактивация). Характеристика *recA-lexA* мутантов. Механизм регуляции реакций sos-ответа. Функциональное значение SOS-ответа. Роль репарационных процессов в становлении индуцированных мутаций.

Типы повреждений ДНК, вызываемые, ионизирующим излучением. Репарация одностранных и двустранных разрывов ДНК. Репарация межнитевых сшивков ДНК.

8. РЕКОМБИНАЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС КАК ФАКТОР НЕСТАБИЛЬНОСТИ ГЕНОМА

Типы рекомбинационных событий и их характеристика. Ранние представления о возможных механизмах рекомбинации. Параметры Общей рекомбинации. Стадии общей рекомбинации. Роль комплементарных взаимодействий рекомбинирующих ДНК. Инициация рекомбинации. Белки и ферменты общей рекомбинации. Доказательства отсутствия репликации в процессе общей рекомбинации. Ключевая роль *recA*-белка в процессе общей рекомбинации. Необходимость абсолютной гомологии. Топология рекомбинационного процесса. Ковалентное связывание рекомбинирующих ДНК, образование гетеродупликса и миграция ветви (доказательства). Роль *recBC*-белка. *RecBC* и *RecF* -пути рекомбинации.

Сайтспецифическая рекомбинация (на примере фага λ). Основные параметры. Роль и строение сайтов рекомбинации. Ферменты и механизм. Отличительные особенности сайтспецифической рекомбинации.

Мигрирующие элементы и рекомбинационные события с ними связанные. Структурно-генетическая организация IS-элементов и транспозонов. Механизмы транспозиции и главные последствия для клетки.

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКАЯ КАРТА УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЫ
(дневная форма получения образования)

Номер раздела, темы	Название раздела, темы	Количество аудиторных часов					Количество часов УСР	Форма контроля знаний
		Лекции	Практические занятия	Семинарские занятия	Лабораторные занятия	Иное		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
I	Введение	2						
1.	Исторические аспекты генетики бактерий и ее роль в познании молекулярных процессов, лежащих в основе жизнедеятельности микроорганизмов	2						
II	Наследственность и изменчивость у бактерий	4					2	
2	Общие закономерности наследственности и изменчивости и особенности их проявления у бактерий. Внехромосомные элементы бактериальных клеток и особенности их наследования.	2						
3.	Адаптации и мутации, популяционный характер бактериологии. Молекулярная природа мутаций.	2					2	Промежуточный зачет
III	Генетический анализ бактерий	4			3			
4.	Общие принципы и задачи генетического анализа: мутационный и рекомбинационный анализ.	2						
5.	Аналог полового процесса у бактерий. Механизмы генетической трансформации. Трансдукция. Инсерционные элементы. Анализа фаговых геномов.	2			3			
IV	Генетические процессы в бактериальных клетках	2						
6.	Общая характеристика механизмов, обеспечивающих стабильность и непостоянство генома.	2						

V	Структурная организация и репликация ДНК	2						
7.	Основные параметры ДНК и их метаболическое значение. Механизмы, обеспечивающие точность репликации ДНК. Участие систем рестрикции-модификации в поддержании стабильности генетической информации.	2						
VI	Понятие о стабильности генетической информации	4			4		2	
8.	Механизмы, обеспечивающие точность репликации ДНК. Ошибки репликации ДНК и факторы их вызывающие.	2						
9.	Рестрикция-модификация: ферменты рестрикции-модификации, участие в поддержании стабильности генетической информации.	2			4		2	Промежуточный зачет
VII	Репарационные процессы у бактерий	6			3			
10.	Фотореактивация. Эксцизионная репарация.	2			3			
11.	Пострепликативная репарация (ППР).	2						
12.	Реакции SOS-ответа бактериальной клетки. Типы повреждений ДНК, вызываемые, ионизирующим излучением. Репарация одностранных и двустранных разрывов ДНК. Репарация межнитевых сшивок ДНК.	2						
VIII	Рекомбинационный процесс как фактор нестабильности генома	4						
13.	Типы рекомбинационных событий и их характеристика.	2						
14.	Сайтспецифическая рекомбинация. Мигрирующие элементы и рекомбинационные события с ними связанные.	2						

ИНФОРМАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

ЛИТЕРАТУРА

Основная:

1. *Сингер М.* Гены и геномы / М. Сингер, П. Берг. М.: Мир, 1998.
2. *Льюин Б.* Гены / Б. Льюин. М.: Мир, 1987.
3. *Стент Г.* Молекулярная генетика / Г. Стент. М.: Мир, 1974.
4. *Пехов А.* Введение в молекулярную генетику / А. Пехов. М.: Медицина, 1973.
5. *Инге-Вечтомов С.* Введение в молекулярную генетику / С. Инге-Вечтомов. М.: Высшая школа, 1983.
6. Анализ генома. Методы / Под ред. К. Дейвиса. М.: Мир, 1990.
7. Плазмиды. Методы / Под. ред. К. Харди. М.: Мир, 1990.

Дополнительная:

1. *Сойфер В.* Молекулярные механизмы мутагенеза / В. Сойфер. М.: Наука, 1969.
2. *Жестянных В.* Репарация ДНК и ее биологическое значение / В. Жестянных. Л.: Наука, 1979.
3. *Жестянных В.* Генетика репарационных процессов у микроорганизмов / В. Жестянных. Итоги науки и техники, т. 15, М.: Наука, 1987.
4. *Тарасов В.* Молекулярные механизмы репарации и мутагенеза / В. Тарасов. М.: Наука, 1982.
5. *Албертс Б.* Молекулярная биология клетки. / Албертс Б., Брей Д., Льюис Дж и др. М.: Мир, 1994. Т.1-3.
6. Современная микробиология: прокариоты / под ред. Й. Ленгелера, Г. Дрекса, Г. Шлегеля. М.: Мир, 2005. Т. 2.
7. Рекомбинантные молекулы: значение для науки и практики. М.: Мир, 1980.

ПЕРЕЧЕНЬ КОНТРОЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ УПРАВЛЯЕМОЙ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ

1. Промежуточный зачет по разделу «Наследственность и изменчивость у бактерий».
2. Промежуточный зачет по разделу «Понятие о стабильности генетической информации».

ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СРЕДСТВ ДИАГНОСТИКИ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧЕБНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СТУДЕНТОВ

Учебными планами специальности 1-31 01 03 Микробиология в качестве формы итогового контроля по учебной дисциплине рекомендован экзамен. Оценка учебных достижений студента на экзамене производится по десяти-балльной шкале.

Для оценки профессиональных компетенций студентов используется следующий диагностический инструментарий:

- устные и письменные опросы на лабораторных занятиях;
- письменные контрольные работы по отдельным темам курса;
- проверка ведения рабочих тетрадей;
- защита подготовленного студентом реферата.

ПЕРЕЧЕНЬ ЛАБОРАТОРНЫХ ЗАНЯТИЙ

1. Выделение плазмидной ДНК методом щелочного лизиса. Электрофорез препаратов ДНК в агарозном геле. Целью занятия является выделение и очистка плазмидной ДНК и её дальнейший рестрикционный анализ (3 часа).

2. Рестрикционный анализ. Электрофорез препаратов ДНК в агарозном геле. При помощи рестрицирующей эндонуклеазы разрезать анализируемую плазмиду, убедиться в получении фрагментов правильной массы (4 часа).

3. Осуществить лигирование полученных фрагментов ДНК-лигазой фага Т-4. Электрофорез препаратов ДНК в агарозном геле. Анализ полученных фрагментов (3 часа).

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ

Для организации самостоятельной работы студентов по учебной дисциплине курсу следует использовать современные информационные технологии: разместить в сетевом доступе комплекс учебных и учебно-методических материалов (программа, курс лекций, мультимедийные презентации, список рекомендуемой литературы и информационных ресурсов, задания в тестовой форме для самоконтроля и др.).

Эффективность самостоятельной работы студентов целесообразно проверять в ходе текущего и итогового контроля знаний.

МЕТОДИКА ФОРМИРОВАНИЯ ИТОГОВОЙ ОЦЕНКИ

Итоговая оценка (минимум 4, максимум 10 баллов) определяется по формуле:

$$\text{Итоговая оценка} = A \times 0,4 + B \times 0,6,$$

где A – средний балл по лабораторным занятиям и УСР,
 B – экзаменационный балл

Итоговая оценка выставляется только в случае успешной сдачи экзамена (4 балла и выше).

ПРОТОКОЛ СОГЛАСОВАНИЯ УЧЕБНОЙ ПРОГРАММЫ УВО

Название учебной дисциплины, с которой требуется согласование	Название кафедры	Предложения об изменениях в содержании учебной программы учреждения высшего образования по учебной дисциплине	Решение, принятое кафедрой, разработавшей учебную программу (с указанием даты и номера протокола) ¹
1. Микробиология	Микробиологии	Отсутствуют Зав. кафедрой В.А. Прокулевич	Утвердить согласование протокол № 19 от 05 мая 2016 г.
2. Генетика	Генетики	Отсутствуют Зав. кафедрой Н.П. Максимова	Утвердить согласование протокол № 19 от 05 мая 2016 г.
3. Биохимия	Биохимии	Отсутствуют Зав. кафедрой И.В. Семак	Утвердить согласование протокол № 19 от 05 мая 2016 г.
4. Молекулярная биология	Молекулярной биологии	Отсутствуют Зав. кафедрой А.Н. Евтушенков	Утвердить согласование протокол № 19 от 05 мая 2016 г.

ДОПОЛНЕНИЯ И ИЗМЕНЕНИЯ К УЧЕБНОЙ ПРОГРАММЕ УВО
на ____ / ____ учебный год

№№ ПП	Дополнения и изменения	Основание

Учебная программа пересмотрена и одобрена на заседании кафедры
_____ (название кафедры) (протокол № ____ от _____ 201_ г.)

Заведующий кафедрой

_____ (ученая степень, ученое звание) _____ В.А. Прокулевич _____ (И.О.Фамилия)
(подпись)

УТВЕРЖДАЮ
Декан факультета

_____ (ученая степень, ученое звание) _____ В.В. Лысак _____ (И.О.Фамилия)
(подпись)