

**Белорусский государственный университет
Учреждение образования «Международный государственный
экологический институт имени А.Д.Сахарова»
Белорусского государственного университета**

УТВЕРЖДАЮ



директора по учебной и
научно-исследовательской работе МГЭИ
имени А.Д.Сахарова БГУ

В.И.Красовский

2016

Регистрационный № УД 06.20/4 уч.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ МЕДИЦИНА

**Учебная программа учреждения высшего образования по учебной
дисциплине для специальности**

**1-33 01 05 Медицинская экология
специализации**

1-33 01 05 02 Радиобиология

2016

Учебная программа составлена на основе образовательного стандарта ОСВО 1-33 01 05-2013 и учебного плана по специальности Медицинская экология № 40-14/уч.

СОСТАВИТЕЛИ:

Т.И.Житкевич, доцент кафедры экологической медицины и радиобиологии учреждения образования «Международный государственный экологический институт имени А.Д.Сахарова» БГУ, кандидат биологических наук, доцент.

Ю.Г.Походня, доцент кафедры экологической медицины и радиобиологии учреждения образования «Международный государственный экологический институт имени А.Д.Сахарова» БГУ, кандидат биологических наук, доцент.

РЕКОМЕНДОВАНА К УТВЕРЖДЕНИЮ:

Кафедрой экологической медицины и радиобиологии учреждения образования «Международный государственный экологический институт имени А.Д.Сахарова» БГУ (протокол № 9 от 28.03.2016);

Советом факультета экологической медицины учреждения образования «Международный государственный экологический институт имени А.Д.Сахарова» БГУ (протокол № 10 от 29.03.2016);

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

Молекулярная медицина – одна из бурно развивающихся отраслей современной медицины. Молекулярная медицина включает в себя молекулярную диагностику, превентивную медицину (молекулярную профилактику) и строго индивидуальную фармакотерапию (генную терапию). Молекулярные подходы диагностики, профилактики и лечения наследственных и ненаследственных заболеваний основаны на использовании нуклеиновых кислот и продуктов их экспрессии (белков). Базируясь на достижениях молекулярной и клеточной биологии, биохимии, общей патологии и генетики, молекулярная медицина составляет основу для развития персонализированной медицины, направленной на понимание индивидуальных патофизиологических процессов, приводящих к развитию заболевания у конкретного больного.

Целью дисциплины «Молекулярная медицина» является формирование у студентов научных знаний о механизмах развития моногенных и мультифакториальных заболеваний на молекулярном и клеточном уровнях, методах ДНК-диагностики и генной терапии, принципах разработки новых лекарственных препаратов.

Задачи преподавания молекулярной медицины:

- Дать представление об основных направлениях развития новой отрасли современной медицины и биологии – молекулярной медицины.
- Изучить особенности организации генома человека и установить причинно-следственные связи между изменениями генома и возникновением наследственной патологии.
- Ознакомить студентов с основными достижениями в области ДНК-диагностики наследственных заболеваний, методами генной инженерии и генной терапии.
- Изучить молекулярно-клеточные механизмы развития наследственных моногенных и мультифакториальных заболеваний.
- Изучить роль наследственных факторов в формировании фармакологического ответа организма человека на лекарственные средства. Ознакомить с основами разработки новых лекарственных препаратов.

В результате усвоения дисциплины «Молекулярная медицина» обучаемый должен:

знать:

- основные характеристики и особенности генома человека;
- молекулярные механизмы возникновения заболеваний, связанных с нарушениями в одном гене;
- механизмы воздействия экологических факторов на течение заболеваний с наследственной предрасположенностью;
- основные методы генной диагностики и терапии.

уметь:

- выделять белки, ДНК и РНК из биологических образцов;
- определять количественные и качественные характеристики образцов белков, ДНК и РНК;
- экспрессировать генетический материал;

владеть:

- методами спектроскопического анализа белков и нуклеиновых кислот;
- методами электрофореза плазмидной ДНК в агарозном геле;
- спектрофотометрическим методом количественной и качественной характеристики рекомбинантных белков;
- использовать метод аффинной и ионообменной хроматографии для выделения и очистки белков;
- методами получения и культивирования бактериальных клеток.

Для изучения дисциплины «Молекулярная медицина» необходимы знания по следующим дисциплинам: «Общая и экологическая биохимия», «Генетика», «Цитология и гистология», «Иммунобиология и иммунопатология», «Патологическая физиология».

Программа рассчитана на сочетание теоретического и практического обучения, основываясь на современных представлениях о молекулярной медицине. Основными методами (технологиями) обучения являются:

- элементы проблемного обучения, реализуемые на лекциях, семинарских и лабораторных занятиях;
- учебно-исследовательская деятельность, реализуемая на лабораторных занятиях;
- рейтинговая система оценки знаний.

Контроль знаний проводится путем устных и письменных опросов на семинарских занятиях, оценкой рефератов. Формой итогового контроля знаний по дисциплине является экзамен. Знания студентов оцениваются по десятибалльной шкале.

Самостоятельная работа студентов включает подготовку презентаций по актуальным проблемам молекулярной медицины, в сетевом доступе имеются учебные и учебно-методические материалы - программа, курс обзорных лекций, список рекомендуемой литературы, задания для самоконтроля.

Программа рассчитана на 190 часов. Для очной формы получения высшего образования общий объем аудиторных часов – 100 (из них: 48 лекционных, 12 практических, 40 лабораторных). Форма текущей аттестации – экзамен в 7 семестре.

Для заочной формы получения высшего образования: аудиторных часов – 24 (из них: 10 лекционных, 6 – практических, 8 – лабораторных). Форма текущей аттестации – экзамен в осеннем семестре 5 курса

II. Содержание учебного материала

1. Введение в молекулярную медицину.

1.1. Международный проект «Геном человека». Основные характеристики генома человека. История возникновения проекта «Геном человека». Общебиологическое и практическое значение результатов проекта. Основные задачи и разделы геномики человека. Уровни организации наследственного материала. Структура генома. ДНК-повторы, свойства генетического кода. Классификация генов, структура гена, регуляция работы генов.

1.2. Метод рекомбинантных ДНК. Основные этапы метода рекомбинантной ДНК. Выделение природных генов с помощью рестриктаз. Ферментативный синтез генов. Основные свойства векторов. Строение и свойства плазмидных векторов pBR322, pBluescriptII, принципы селекции плазмидных векторов. Строение, свойства вектора на основе фага λ . Космидные векторы. Способы введения рекомбинантных ДНК в клетку хозяина – конъюгация, трансформация, трансфекция, трансдукция. Понятие лизогении. Синтез рекомбинантных белков (соматостатин, инсулин).

1.3. Методы анализа ДНК. Выделение природных генов с помощью рестрикционных эндонуклеаз. Ферментативный синтез сложных генов с помощью обратных транскриптаз. Разделение фрагментов ДНК методом электрофореза. Методы гибридизации нуклеиновых кислот. ДНК-зонды. Секвенирование ДНК – завершение характеристики нуклеотидной последовательности. Клонирование ДНК (в бактериальных клетках, в эукариотических клетках, без клеток хозяина – метод ПЦР).

1.4. Мутации ДНК – причины возникновения заболеваний. Виды генных мутаций: делеции, инсерции, миссенс-мутации, нонсенс-мутации, мутации сдвига рамки считывания, нарушения сплайсинга, мутации экспансии. Геномные мутации: полиплоидия, гаплоидия, анеуплоидия. Хромосомные мутации: делеции, дупликации, инверсии, транслокации.

2. Трансгенные животные

2.1. Методы создания трансгенных животных. Метод инъекции в пронуклеус. Трансгеноз при помощи ретровирусной инфекции. Трансгеноз с помощью эмбриональных стволовых клеток. Методы селекции трансформированных клеток: доминантная селекция, позитивно-негативная селекция. Трансгенные и нокаутированные животные.

2.2. Использование стволовых клеток в лечении заболеваний. Свойства эмбриональных и соматических стволовых клеток. Недостатки и преимущества использования эмбриональных и соматических стволовых клеток при лечении заболеваний.

2.3. Области применения трансгенных животных. Клонирование животных и человека. Трансгенные и нокаутированные животные как модели заболеваний, продуценты фармакологических продуктов. Способы улучшения питательных свойств молока. Технология клонирования животных. Терапевтическое клонирование клеток человека.

3. Моногенные заболевания

3.1. Аутосомно-доминантные болезни. Основные правила наследования аутосомно-доминантных заболеваний. Понятия пенетрантности и экспрессивности. Заболевания, обусловленные дефектами структурных белков (синдромы Марфана, Элерса-Данло), нарушением обмена липидов (семейная гиперхолестеринемия), болезни экспансии (хорея Гентингтона).

3.2. Аутосомно-рецессивные болезни. Основные правила наследования аутосомно-рецессивных заболеваний. Болезни, вызванные мутациями генов, кодирующих транспортные белки (муковисцедоз, болезнь Коновалова-Вильсона), нарушением лизосомального переваривания (галактоземия), нарушением обмена аминокислот (фенилкетонурия) нарушением структуры гемоглобина (серповидно-клеточная анемия, талассемия), сфинголипидозы (болезнь Тея-Сакса).

3.3. X-сцепленные болезни. Основные правила наследования X-сцепленных рецессивных заболеваний. Молекулярная основа гемофилии А и Б, умственная отсталость с ломкой X-хромосомой, мышечная дистрофия Дюшенна-Беккера.

4. Моногенные заболевания с неклассическим типом наследования

4.1. Патогенетическая роль повторяющихся последовательностей генома. Болезни экспансии повторов нуклеотидов (синдром Мартина-Белла, болезнь Гентингтона, миотоническая дистрофия). Явление антиципации. Геномный импринтинг (синдромы Прадера-Вилли, Ангельмана).

4.2. Заболевания, в основе которых лежат мутации митохондриальных генов, гонадальный мозаизм. Особенности наследования болезней, вызванных мутациями митохондриальных генов. Классификация митохондриальных болезней. Сущность мозаизма. Примеры хромосомального мозаизма.

5. Мультифакториальные болезни

5.1. Молекулярные основы атеросклероза. Общая характеристика полигенных мультифакториальных заболеваний. Генетические и средовые факторы предрасположенности к атеросклерозу. Характеристика и функции основных фракций липидов, участвующих в развитии атеросклероза (холестерин, триглицериды, фосфолипиды). Роль липопротеинов в метаболизме холестерина и триглицеридов. Наследственные формы гиперлипидемий.

5.2. Сахарный диабет первого и второго типов. Общая характеристика инсулинзависимого (ИЗД) и инсулиннезависимого (ИНЗД) сахарного диабета. Нарушение толерантности к глюкозе. Аутоиммунный и вирусиндуцированный механизмы развития ИЗД. Гены предрасположенности к ИЗД. Инсулинрезистентность - важнейший эндокринный дефект при ИНЗД. Системы организма, вовлеченные в инсулинрезистентность. Генетические механизмы и внешние факторы развития инсулинрезистентности. Осложнения сахарного диабета.

6. Молекулярная диагностика, основанная на анализе ДНК

6.1. Картирование гена. Генетическое картирование. Методы генетического картирования. Определение групп сцепления. Генетический полиморфизм - полиморфизм длины рестрикционных фрагментов, полиморфизм мини- и микросателлитных последовательностей, однонуклеотидный полиморфизм. Физическое картирование. Картирование с помощью делеций, транслокаций, дупликаций. Гибридизация *in situ*. Гибридизация соматических клеток. Идентификация генов с помощью позиционного клонирования на примере гена нейрофиброматоза I типа. Идентификация гена с помощью метода «прогулки по хромосоме» на примере гена муковисцероза.

6.2. Прямые и косвенные методы диагностики по генам. Сущность молекулярно-генетической диагностики. Получение образцов для анализа ДНК. Задачи прямых методов ДНК-диагностики. Метод анализа конформационного полиморфизма однонитевой ДНК. Метод анализа гетеродуплексов. Денатурирующий градиентный гель-электрофорез. Метод химического расщепления некомплементарных асйтов. Метод трансляции белкового продукта. Условия применения косвенных методов ДНК-диагностики. Метод сцепления генов.

7. Генная терапия и фармакогенетика

7.1. Генная терапия. Задачи генной терапии. Генная терапия соматических клеток. Схема генно-терапевтического лечения наследственного комбинированного иммунодефицита. Генно-терапевтические манипуляции со стволовыми клетками. Генная терапия при лечении инфекционных заболеваний: антисенсы, рибозимы, ДНК-вакцины, суицидные гены. Генная терапия клеток зародышевых линий.

7.2. Основы фармакогенетики. Причины и типы осложнений при приеме лекарственных средств. Примеры повышенной чувствительности индивида к лекарству (применение изониазида, дилитина). Полная толерантность к лекарству (гипофосфатемия). Парадоксальные реакции на лекарства (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, злокачественная гипертермия).

III. УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКАЯ КАРТА УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЫ ДЛЯ ДНЕВНОЙ ФОРМЫ ПОЛУЧЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

	Название раздела, темы	Кол-во аудиторных часов				Количество часов УРС	Форма контроля занятий
		Лекции	Практические занятия	Лабораторные занятия	Иные		
1	2	3	5	6	7	8	9
1.	Введение в молекулярную медицину						
1.1.	Международный проект «Геном человека». Основные характеристики генома человека	2					
1.2.	Метод рекомбинантных ДНК	4	2	8			Фронтальный опрос. Защита лабораторной работы
1.3.	Методы анализа ДНК	2		8			Защита лабораторной работы
1.4.	Мутации ДНК – причины возникновения заболеваний	2					
2.	Трансгенные животные						
2.1.	Методы создания трансгенных животных	2	2	8			Фронтальный опрос. Защита лабораторной работы
2.2.	Использование стволовых клеток в лечении заболеваний	2					
2.3.	Области применения трансгенных животных. Клонирование животных и человека	2		8			Защита лабораторной работы
3.	Моногенные заболевания		2				Фронтальный опрос
3.1.	Аутосомно-доминантные болезни	2					
3.2.	Аутосомно-рецессивные болезни	4					
3.3.	X-сцепленные болезни	2					
4.	Моногенные заболевания с						

	неклассическим типом наследования						
4.1.	Патогенетическая роль повторяющихся последовательностей генома	2					
4.2.	Заболевания, в основе которых лежат мутации митохондриальных генов, гонадальный мозаизм	4					
5.	Мультифакториальные болезни						
5.1.	Молекулярные основы атеросклероза	4	2				Фронтальный опрос
5.2.	Сахарный диабет первого и второго типов	4	2				Фронтальный опрос
6.	Молекулярная диагностика, основанная на анализе ДНК						
6.1.	Картирование гена	4					
6.2.	Прямые и косвенные методы диагностики по генам	2					
7.	Генная терапия и фармакогенетика		2				Фронтальный опрос
7.1.	Генная терапия	2					
7.2.	Основы фармакогенетики	2		8			Защита лабораторной работы
Итого		48	12	40			

IV. УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКАЯ КАРТА УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЫ ДЛЯ ЗАОЧНОЙ ФОРМЫ ПОЛУЧЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Номер раздела, темы	Название раздела, темы	Кол-во аудиторных часов				Количество часов УРС	Форма контроля занятий
		Лекции	Практические занятия	Лабораторные занятия	Иное		
1	2	3	5	6	7	8	9
1.	Введение в молекулярную медицину						
1.1.	Международный проект «Геном человека». Основные характеристики генома человека	2					
1.3.	Методы анализа ДНК			4			Защита лабораторной работы
1.4.	Мутации ДНК – причины возникновения заболеваний	2					
3.	Моногенные заболевания						
3.1.- 3.3.	Аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные, Х-сцепленные болезни	2	2				Фронтальный опрос
5.	Мультифакториальные болезни						
5.1.- 5.2.	Молекулярные основы атеросклероза, сахарный диабет 1 и 2 типов	2	2				Фронтальный опрос
7.	Генная терапия и фармакогенетика						
7.1.- 7.2.	Генная терапия и основы фармакогенетики	2	2	4			Фронтальный опрос. Защита лабораторной работы
Итого		10	6	8			

V. Информационно-методическая часть
ПРИМЕРНЫЙ ПЕРЕЧЕНЬ ТЕМ ЛАБОРАТОРНЫХ ЗАНЯТИЙ

1.	Культивирование бактериальных клеток <i>E. coli</i> BL21(DE3) содержащих плазмиду pKKAdx
2.	Выделение плазмидной ДНК из бактериальных клеток <i>E. coli</i>
3.	Определение концентрации и чистоты препарата плазмидной ДНК
4.	Электрофорез плазмидной ДНК в агарозном геле
5.	Получение компетентных бактериальных клеток. Трансформация компетентных клеток <i>E. coli</i> BL21(DE3) плазмидой pKKAdx
6.	Гетерогенная экспрессия животного аденодоксина в бактериальных клетках <i>E. coli</i> BL21(DE3) содержащих плазмиду pKKAdx
7.	Разделение белков методом электрофореза в полиакриламидном геле
8.	Основные подходы к выделению и очистке белков. Выделение рекомбинантного аденодоксина из бактериальных клеток <i>E. coli</i>
9.	Использование аффинной хроматографии для выделения и очистки белков. Очистка рекомбинантного аденодоксина с использованием сорбента Ni-NTA
10.	Использование ионообменной хроматографии для очистки белков. Очистка рекомбинантного аденодоксина на хроматографическом сорбенте ДЭА-целлюлоза

Основная литература

1. Генетика: химический и медико-биологический аспекты / В. Г. Граник - М.: Вузовская книга, 2011. - 437 с.
2. ПЦР в реальном времени / Под ред. Д.В.Ребрикова – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. – 223 с. (ЭБС, адрес доступа: <http://e.lanbook.com/view/book/8804/>).
3. Применение молекулярных методов исследования в генетике: Учебное пособие / Л.Н. Нефедова. - М.: НИЦ Инфра-М, 2012. - 104 с. (ЭБС, адрес доступа <http://znanium.com/go.php?id=302262>)
4. Клиническая генетика: учебник / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина ; под ред. Н. П. Бочкова. - 4-е изд., доп. и перераб. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 592 с. : ил. (ЭБС, адрес доступа: <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426760.html>).
5. Введение в молекулярную медицину / Под редакцией М.А.Пальцева. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004. – 496 с.
6. Клиническая генетика. Н.П.Бочков. М.: «ГЭОТАР-МЕД», 2002. – 448 с.
7. Молекулярная биология. С.Б.Бокуть, Н.В.Герасимович, А.А.Милютин. Минск: «Высшая школа», 2005.
8. Основы генетики. У.С.Клаг, М.Р.Каммингс. М.6 «Техносфера», 2009, 89 с.
9. Медицинская и клиническая генетика для стоматологов: учебник для вузов / Под ред. О.О. Янушевича., - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 400 с. (ЭБС, адрес доступа <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970411315.html>)

Дополнительная литература

10. Патрушев Л.И., Минкевич И.Г. Проблема размера геномов эукариот / Успехи биологической химии. Т. 47, 2007, с. 293-370.
11. Наглядная биохимия. Кольман Я., Рем К.-Г. «Мир», Москва, 2000, 469 с.
12. Зеленин А.В. Генная терапия на границе третьего тысячелетия. Вестник Российской академии наук. 2001, Т. 71, №5, с. 387-395.
13. В.С., Баранова Е.В. Жить в гармонии со своими генами. Природа. 2004, № 12,
14. Хуснутдинова Э.К., Боринская С.А. Геномная медицина — медицина XXI века / Природа. 2002. №12. с. 3-8.
15. Свердлов Е.Д. Трансгеноз и новая молекулярная генетика. / Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 1996, № 5, с. 3-31.
16. Principles of Molecular Medicine. Edited by O. Larry Jameson, Humana Press, Totawa, New Jersey, 1998.
17. Гены и геномы. М.Сингер, П.Берг, М.: «Мир», 1998
18. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний. Горбунова В.Н., Баранов В.С. СПб, «Специальная литература», 1997, 287 с.
19. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний. Горбунова В.Н., Баранов В.С. СПб, «Специальная литература», 1997, 287 с.
20. Медицинская биология. О.-Я.Л.Бекиш, Минск: «Урожай», 2000.
21. Молекулярная клиническая диагностика. Методы. Под ред. С.Харрингтона и Дж.Макги. М.: «Мир», 1999.