

СОСТАВИТЕЛЬ:

Наталья Павловна Максимова, заведующая кафедрой генетики Белорусского государственного университета, доктор биологических наук, профессор



РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Александр Петрович Ермишин, заведующий лабораторией генетики картофеля Государственного научного учреждения «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси», доктор биологических наук, доцент;

Римма Анатольевна Желдакова, доцент кафедры микробиологии Белорусского государственного университета, кандидат биологических наук, доцент

РЕКОМЕНДОВАНА К УТВЕРЖДЕНИЮ В КАЧЕСТВЕ УЧЕБНОЙ:

Кафедрой генетики Белорусского государственного университета (протокол № 6 от 15 декабря 2011 г.);

Учебно-методической комиссией биологического факультета Белорусского государственного университета (протокол № 5 от 22 декабря 2011 г.);

Научно-методическим советом Белорусского государственного университета (протокол № 3 от 27 января 2012 г)

Ответственный за редакцию: Наталья Павловна Максимова

Ответственный за выпуск: Наталья Павловна Максимова

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

В курсе изложены основные принципы регуляции метаболизма про- и эукариотических клеток на генетическом и биохимическом уровнях. В качестве примеров используются различные клеточные процессы – биосинтез первичных и вторичных метаболитов, катаболизм углеродсодержащих соединений, процессы транспорта веществ, энергетического обеспечения клеток и др. Особое внимание уделяется характеристике регуляторных процессов у организмов, перспективных для биотехнологического использования. Рассматриваемые в данном курсе вопросы составляют теоретическую основу биотехнологии и являются базовыми для генетического и генно-инженерного конструирования организмов и селекции продуцентов. Программа курса предусматривает также знакомство с системами общей регуляции метаболизма клеток.

Цель данного курса – сформировать у студентов целостную систему знаний о механизмах регуляции генетических и биохимических процессов, происходящих в клетках прокариотических и эукариотических организмов, а также подходах, используемых для их исследования. Для достижения поставленной цели материал излагается в сравнительной форме, подчеркивается, с одной стороны, сходство механизмов регуляции у организмов разного уровня организации, а с другой – их отличительные особенности. В качестве примеров приводятся различные клеточные процессы – биосинтез первичных и вторичных метаболитов, катаболизм углеродсодержащих соединений, процессы транспорта веществ, энергетического обеспечения клеток и др. Особое внимание уделяется характеристике регуляторных процессов у организмов, перспективных для биотехнологического использования.

В результате изучения дисциплины обучаемый должен:

знать:

- молекулярно-генетическую природу регуляторных процессов, обеспечивающих жизнедеятельность у различных организмов;
- методологию и экспериментальные подходы, используемые для исследования регуляторных механизмов клетки;
- особенности функционирования регуляторных механизмов у про- и эукариотических организмов

уметь:

- использовать знания, полученные в рамках курса, в научно-исследовательской практике;
- использовать на практике теоретические знания для разработки подходов генетического и генно-инженерного конструирования организмов с заданными свойствами.

При чтении лекционного курса необходимо применить технические средства обучения для демонстрации слайдов и презентаций.

Для организации самостоятельной работы студентов по курсу необходимо использовать современные информационные технологии: разместить в сетевом доступе комплекс учебных и учебно-методических материалов (программа, список рекомендуемой литературы и информационных ресурсов, основные литературные источники, задания в тестовой форме для самоконтроля и др.).

Теоретические знания, полученные в лекционном курсе, развиваются и закрепляются на лабораторных занятиях, при выполнении которых студенты приобретают навыки практической работы, необходимые специалисту-биологу для проведения самостоятельных исследований после окончания высшего учебного заведения.

Эффективность самостоятельной работы студентов целесообразно проверять в ходе текущего письменного опроса по основным разделам курса, а также итоговой проверки знаний по всему курсу.

Программа рассчитана на 94 часа, из них 44 аудиторных: 26 – лекционных, 14 – лабораторных работ и 4 – контролируемой самостоятельной работы.

ПРИМЕРНЫЙ ТЕМАТИЧЕСКИЙ ПЛАН

№ п/п	Наименование разделов, тем	Количество часов				
		Всего	Аудиторные			Самост. работа
			Лекции	Лаб. занятия	КСР	
	Введение	2	2			
1	Регуляция экспрессии генов путем физических и химических модификаций структуры ДНК.	6	2			4
2	Механизмы регуляции экспрессии генов на уровне транскрипции.	26	6	10	2	8
3	Регуляция экспрессии генов на уровне посттранскрипционной модификации.	8	2			6
4	Регуляция экспрессии генов на уровне трансляции.	10	2		2	6
5	Регуляция экспрессии генов на уровне посттрансляционной модификации.	12	4			8
6	Механизмы регуляции активности ферментов.	16	4		4	8
7	Характеристика систем "общей регуляции" метаболизма у про- и эукариот и их роль в жизнедеятельности организмов.	14	4			10
Всего		94	26	14	4	50

СОДЕРЖАНИЕ УЧЕБНОГО МАТЕРИАЛА ПРОГРАММЫ

ВВЕДЕНИЕ

Роль регуляторных процессов в метаболизме про- и эукариотических организмов. Основные принципы регуляции метаболизма клеток. Два основных механизма регуляции клеточных процессов - регуляция экспрессии генов и регуляция активности ферментов. Общая характеристика процессов. Уровни регуляции экспрессии генов.

1. РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ПУТЕМ ФИЗИЧЕСКИХ И ХИМИЧЕСКИХ МОДИФИКАЦИЙ СТРУКТУРЫ ДНК

Влияние конформационных изменений структуры ДНК на экспрессию генов у про- и эукариот. Биологическая активность Z-формы ДНК. Роль топоизомераз в регуляции активности генов. Уровни компактизации - декомпактизации генетического материала и активность генов у про- и эукариот. Регуляторная роль гистоновых и негистоновых белков. Влияние химической модификации ДНК на экспрессию генов у про- и эукариот. Регуляция экспрессии генов с помощью сайт-специфической рекомбинации и хромосомных перестроек.

2. МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ НА УРОВНЕ ТРАНСКРИПЦИИ

Клеточные структуры, принимающие участие в регуляции транскрипции. Понятие о транскрипционной единице. Регуляторные области генов прокариот и их характеристика. Промоторы и их типы. Понятие о “силе промотора”. Функционально значимые участки промоторов. Влияние мутаций в промоторной области на экспрессию генов. Операторы, их структура и функция. Влияние мутаций в операторной области на экспрессию генов.

Особенности организации регуляторных областей эукариотических генов: промоторов, энхансеров и силансеров.

РНК-полимераза прокариот и условия, необходимые для проявления ее активности. Типы δ -факторов и их регуляторная роль. РНК-полимеразы эукариот, их функции и особенности строения. Белковые факторы эукариотических РНК-полимераз и их роль в регуляции активности ферментов.

Регуляторные белки. Типы регуляторных белков прокариотических клеток (белки-репрессоры и белки-активаторы) и механизм их действия. Регуляторные белки эукариотических организмов, их классификация и функции.

Регуляция на уровне инициации транскрипции. Механизм работы индуцибельных и репрессибельных оперонов. Молекулярный механизм

регуляции *Lac*-оперона. Характеристика мутаций *LacI*-гена, мутаций в промоторно-операторной области и структурных генах. Катаболитная репрессия и ее молекулярный механизм. Особенности регуляции *Gal* и *Ara*-оперонов. Механизм авторегуляции. Молекулярный механизм регуляция *Trp*-оперона. Характеристика мутаций в *TrpR*-гене, промоторно-операторной области, структурных генах и их влияние на экспрессию *Trp*-оперона. Процесс аттенюации *Trp*-оперона, как пример комбинированного механизма регуляции на уровне транскрипции и трансляции. Молекулярный механизм аттенюации. Влияние мутаций в лидерной *TrpL*-области на экспрессию *Trp*-оперона. Особенности аттенюации генов в других аминокислотных оперонах, а также *Pur*- и β -лактамазного генов. Аттенюация у грамположительных бактерий.

Регуляция синтеза рРНК и тРНК.

Регуляция экспрессии генов в процессе жизненного цикла бактериофага λ . Роль белков *N*, *cI* и *Cro* в регуляции транскрипции генов фагового генома.

Особенности регуляции генов у эукариотических организмов. Положительная регуляция - основной механизм регуляции транскрипции у эукариотических организмов. Структура и функция энхансеров и силансеров. Роль гормонов в регуляции транскрипции генов у эукариот. Молекулярные механизмы гормональной регуляции в клетках эукариот. Явление сигнальной трансдукции. Роль вторичных мессенджеров (цАМФ , цГМФ , диацилглицерола, инозиттрифосфата, ионов Ca^{+2}) в регуляторном процессе.

Особенности регуляции транскрипции генов аминокислотных оперонов у эукариотических организмов (дрожжей и грибов).

Регуляция экспрессии генов на уровне элонгации и терминации транскрипции. Роль *Nus*-белка. *Rho*-независимая и *Rho*-зависимая терминация транскрипции у прокариот. Регуляторная роль спейсерных и терминаторных участков у эукариотических организмов.

3. РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ НА УРОВНЕ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ МОДИФИКАЦИИ

Участие процессинга и сплайсинга в регуляторном процессе. Альтернативный и дифференциальный сплайсинг и их роль в регуляции экспрессии генов. Регуляция сплайсинга мРНК, тРНК и рРНК.

Регуляция на уровне транспорта РНК из ядра в цитоплазму. Роль малых РНК.

Явление селективной дегградации РНК и его регуляторная роль.

4. РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ НА УРОВНЕ ТРАНСЛЯЦИИ

Клеточные структуры, принимающие участие в регуляции экспрессии генов на уровне трансляции (тРНК, рРНК, мРНК, рибосомы, белковые факторы трансляции, аминоацил-тРНК-синтетазы, ГТФ и АТФ). Мутации в

генах, кодирующих синтез тРНК и рРНК и их влияние на процесс трансляции. Мутации, влияющие на трансляционную активность мРНК.

Аминоацил-тРНК-синтетазы и их роль в процессе трансляции. Характеристика мутаций в генах аминоацил-тРНК-синтетаз.

Роль белковых факторов трансляции и их участие в регуляторном процессе. Фосфорилирование белковых факторов – основной механизм регуляции их активности.

Роль малых и антисмысловых РНК в регуляции экспрессии генов.

5. РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ НА УРОВНЕ ПОСТТРАНСЛЯЦИОННОЙ МОДИФИКАЦИИ

Катаболитная инактивация (протеолитическая деграция, ингибирование, ковалентная модификация). Активация белков с помощью гормонов.

Процессинг белков. Модификация белковых молекул в процессе их транспорта через мембраны клеток. Особенности процесса у про- и эукариотических организмов.

Участие транспортных систем в регуляции метаболизма клеток.

6. МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ

Аллостерические ферменты. Регуляция путем активации и ингибирования. Типы ингибирования (мультивалентное, кумулятивное, изоферментное и др.). Ретроингибирование. Молекулярные механизмы ингибирования. Конкурентное и неконкурентное ингибирование, бесконкурентное ингибирование.

7. ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМ «ОБЩЕЙ РЕГУЛЯЦИИ» МЕТАБОЛИЗМА У ПРО- И ЭУКАРИОТ И ИХ РОЛЬ В ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОРГАНИЗМОВ

Регуляция энергетических систем клетки и систем катаболизма. Особенности регуляции синтеза первичных и вторичных метаболитов у про- и эукариотических организмов.

ИНФОРМАЦИОННАЯ ЧАСТЬ

Основная:

1. *Айала Ф., Кайгер Дж.* Современная генетика / Айала Ф., Кайгер Дж. М.: Мир, 1987.
2. Генетика промышленных микроорганизмов и биотехнология. М.: Наука, 1990.
3. *Гилберт С.* Биология развития / Гилберт С. М., 1993.
4. *Готтшалк Г.* Метаболизм бактерий / Готтшалк Г. М.: Мир, 1982.
5. *Дебабов В.Г., Лившиц В.А.* Биотехнология / Дебабов В.Г., Лившиц В.А. М.: Высшая школа, 1988.
6. *Елинов Н.П.* Основы биотехнологии / Елинов Н.П. М.: Наука СПб, 1995.
7. *Льюин Б.* Гены / Льюин Б. М.: Мир, 1987.
8. Молекулярная биология. Структура и биосинтез нуклеиновых кислот. - М.: Высшая школа, 1990.
9. *Патрушев Л.И.* Экспрессия генов / Патрушев Л.И. М.: Наука, 2000.
10. Промышленная микробиология / Под ред. Н.С. Егорова. М.: Высшая школа, 1989.
11. *Свердлов Е.Д.* Взгляд на жизнь через окно генома: в 3 т.: курс лекций / Е.Д. Свердлов; ин-т молекулярной генетики РАН. – М. Наука. Том 1, 2009.
12. *Сингер М., Берг П.* Гены и геномы / Сингер М., Берг П. М.: Мир, 1998.
13. *Спирин С.С.* Молекулярная биология: рибосомы и биосинтез белка: учебник для студентов высш. проф. образования / А.С. Спирин. – М.: Издательский центр «Академия», 2011.
14. *Хеймс Б., Хиггинс С.* Транскрипция и трансляция: Методы / Хеймс Б., Хиггинс С. М.: Мир, 1987.
15. *Transcriptional Regulation in Eukaryotes. Concepts, Strategies, and Techniques / Eds.: J.Cuddihy, V. Woelker. Cold Spring harbor Lab. Press, 2000.*

Дополнительная

1. *Ванюшин Б.Ф.* Метилирование ДНК у эукариот - новый механизм регуляции экспрессии генов и клеточной дифференцировки. Успехи биол.химии / Ванюшин Б.Ф. 1983.
2. *Газарян К.Г., Тарантул К.Г.* Геном эукариот / Газарян К.Г., Тарантул К.Г. Изд-во Моск. ун-та, 1983.
3. *Зограф Ю.Н.* Механизмы регуляции активности генов на стадии терминации транскрипции / Зограф Ю.Н. 1989.
4. *Макнайт С.Л.* Молекулярные застежки "молнии" и регуляция генов / Макнайт С.Л. В мире науки. N 6, 1991.
5. Молекулярные и клеточные аспекты биотехнологии. Сборник научных трудов / Под.ред. С.Г.Инге-Вечтомова, Ленинград: Наука, 1986.

6. Прист Ф. Внеклеточные ферменты микроорганизмов / Прист Ф. М.: Мир, 1987.
7. Степанов В.М. Молекулярная биология. Структура и функции белков / Степанов В.М. М.: Высш. шк., 1996.
8. Фершт Э. Структура и механизм действия ферментов / Фершт Э. М.: Мир, 1980.
9. Bashirullah A., Cooperstock R.L., Lipshitz H.D. RNA localization in development / Bashirullah A., Cooperstock R.L., Lipshitz H.D. Annu. Rev. Biochem. 1998.
10. Blumenthal T. Trans-splicing and polycistronic transcription in *Caenorhabditis elegans* / Blumenthal T. Trends Genet. 1995.
11. Bohley P. The fate of proteins in cells / Bohley P. Naturwissenschaften. 1995.
12. Calkoven C.F., Geert A.B. Multiple steps in the regulation of transcription-factor level and activity / Calkoven C.F., Geert A.B. Biochem. J. 1996.
13. Callis J. Regulation of protein degradation / Callis J. The Plant Cell. 1995.
14. Chabot B. Directing alternative splicing: Cast and scenarios / Chabot B. Trends Genet. 1996.
15. Clark A.L., Docherty K. Negative regulation of transcription in eukaryotes / Clark A.L., Docherty K. Biochem. J. 1993.
16. Cooper A.A., Stevens T.H. Protein splicing, self-splicing of genetically mobile elements at the protein level / Cooper A.A., Stevens T.H. Trends Biochem. Sci. 1995.
17. Evdokimova V.M., Ovchinnikov L.P. Translational regulation by Y-box transcription factor: Involvement of the major mRNA-associated protein, p50 / Evdokimova V.M., Ovchinnikov L.P. Intern. J. Biochem. Cell Biol. 1999.
18. Futterer J., Hohn T. Translation in plants - rules and exceptions / Futterer J., Hohn T. Plant Mol. Biol. 1996.
19. Guarente L. Transcriptional coactivators in yeast and beyond / Guarente L. Trends Biochem. Sci. 1995.
20. Jentsch S., Schlenker S. Selective protein degradation: A journey's end within the proteasome / Jentsch S., Schlenker S. Cell. 1995.
21. Latchman D.S. Eukaryotic transcription factors / Latchman D.S. Biochem J. 1990.
22. Lyon M.F. X-chromosome inactivation / Lyon M.F. Curr. Biol. 1999.
23. McCarthy J.E.G. Posttranscriptional control of gene expression in yeast / McCarthy J.E.G. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 1998.
24. Orphanides G., Lagrange T., Reinberg D. The general transcription factors of RNA polymerase II / Orphanides G., Lagrange T., Reinberg D. Genes Develop. 1996.
25. Raught B., Gingras A.-C. eIF4E activity is regulated at multiple levels / Raught B., Gingras A.-C. Intern. J. Biochem. Cell. Biol. 1999.
26. Struhl K. Fundamentally different logic of gene regulation in eukaryotes and prokaryotes / Struhl K. Cell. 1999.

27. *Udvary A.* Dividing the empire: Boundary chromatin elements delimit the territory of enhancers / *Udvary A.* EMBO J. 1999.
28. *Van der Velden A.W., Thomas A.A.M.* The role of 5' untranslated region of an mRNA in translation regulation during development / *Van der Velden A.W., Thomas A.A.M.* Intern. J. Biochem. Cell Biol. 1999.
29. *Wolberger C.* Combinatorial transcription factors / *Wolberger C.* Curr. Opinion Genet. Develop. 1999.
30. *Wolberger C.* Multiprotein-DNA complexes in transcriptional regulation / *Wolberger C* Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct. 1999.

ПРОТОКОЛ СОГЛАСОВАНИЯ УЧЕБНОЙ ПРОГРАММЫ ПО ИЗУЧАЕМОЙ УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЕ С ДРУГИМИ ДИСЦИПЛИНАМИ СПЕЦИАЛЬНОСТИ

Название дисциплины, с которой требуется согласование	Название кафедры	Предложения об изменениях в содержании учебной программы по изучаемой учебной дисциплине	Решение, принятое кафедрой, разработавшей учебную программу (с указанием даты и номера протокола) ¹
Биохимия	Биохимии		
Генетика	Генетики		
Микробиология	Микробиологии		

ПРИЛОЖЕНИЕ 7

ДОПОЛНЕНИЯ И ИЗМЕНЕНИЯ К УЧЕБНОЙ ПРОГРАММЕ ПО ИЗУЧАЕМОЙ УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЕ

на ____ / ____ учебный год

№№ ПП	Дополнения и изменения	Основание

Учебная программа пересмотрена и одобрена на заседании кафедры
(протокол № ____ от ____)

Заведующий кафедрой

д.б.н., профессор
(степень, звание)

_____ (подпись)

Н.П.Максимова
(И.О.Фамилия)

УТВЕРЖДАЮ

Декан факультета

к.б.н., доцент
(степень, звание)

_____ (подпись)

В.В. Лысак
(И.О.Фамилия)

¹ При наличии предложений об изменениях в содержании учебной программы по изучаемой учебной дисциплине