

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
Факультет биоинженерии и биоинформатики

УТВЕРЖДАЮ

Декан
факультета биоинженерии
и биоинформатики,
академик

_____/В.П. Скулачев /

« ____ » _____ 20__ г.

РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ

Наименование дисциплины:

Молекулярная биология митохондрий

Уровень высшего образования:

специалитет

Направление подготовки (специальность):

06.05.01 Биоинженерия и биоинформатика

Форма обучения:

очная

Рабочая программа рассмотрена и одобрена

Ученым советом факультета

(протокол №____, _____)

Москва 20__

Рабочая программа дисциплины разработана в соответствии с самостоятельно установленным МГУ образовательным стандартом (ОС МГУ) для реализуемых основных профессиональных образовательных программ высшего образования по специальности 06.05.01 «Биоинженерия и биоинформатика» (программы специалитета) в редакции приказа МГУ от 30 декабря 2016 г.

Год (годы) приема на обучение – 2016, 2017, 2018, 2019.

© Факультет биоинженерии и биоинформатики МГУ имени М.В. Ломоносова

Программа не может быть использована другими подразделениями университета и другими вузами без разрешения факультета.

Цель и задачи дисциплины

Целью курса «Молекулярная биология митохондрий» является приобретение студентами базовых знаний в области молекулярной биологии митохондрий.

Основными **задачами** изучения учебного курса являются:

- получение знаний о митохондриальных геномах, их строении, уникальных особенностях и разнообразии
- получение представлений о митохондриальном протеоме, его основных изменениях в ходе эволюции
- получение представлений об основных моделях репликации митохондриальной ДНК, структуре и функциях основных ферментов репликации
- получение знаний об основных типах репарации митохондриальной ДНК и механизмах short patch BER и long patch BER
- получение знаний о транскрипции митохондриальной ДНК, основных транскрипционных факторах и механизмах их работы
- получение знаний о процессинге митохондриальных РНК и регуляции их стабильности
- получение знаний о механизмах митохондриальной трансляции в сравнении с прокариотической
- получение знаний о механизмах транслокации белков и РНК через внешнюю и внутреннюю митохондриальные мембраны
- получение знаний о генетике митохондрий, митохондриальных болезнях и разработке подходов к их лечению
- умение работать со специальной литературой в предметной области

1. Место дисциплины в структуре ОПОП ВО: вариативная часть, профессиональный цикл, курс II – семестр 4.

2. Входные требования для освоения дисциплины, предварительные условия (если есть):

Освоение дисциплин «Ботаника низших растений», «Ботаника высших растений», «Зоология беспозвоночных», «Зоология позвоночных», «Основы молекулярной биологии», «Физика», «Органическая химия».

3. Планируемые результаты обучения по дисциплине:

Знать: основные особенности устройства митохондриальных геномов, их основные регуляторные элементы, основные модели репликации митохондриальной ДНК, основные типы репарации в митохондриях, механизм репарации BER, основные ферменты транскрипции, механизм работы РНК-полимеразы, транскрипционных факторов TFAM и MTERF1, основные этапы процессинга митохондриальных РНК, основные механизмы транслокации белков и РНК через митохондриальные мембраны, механизм митохондриальной трансляции, его отличия от прокариотической, основы генетики митохондрий, основные причины митохондриальных заболеваний и разрабатываемые подходы к их диагностике и лечению.

Уметь: применять знания в области молекулярной биологии митохондрий для освоения общепрофессиональных дисциплин и решения профессиональных задач.

Владеть: навыками, необходимыми для освоения теоретических основ и методов митохондриальной биологии

4. Формат обучения - лекционные занятия.

5. Объем дисциплины составляет 1 з.е., в том числе 32 академических часа, отведенных на контактную работу обучающихся с преподавателем, 4 академических часа на самостоятельную работу обучающихся.

6. Краткое содержание дисциплины (аннотация):

Митохондрии – важнейшие компоненты всех эукариотических клеток, играющие ключевую роль в биоэнергетике, передаче апоптотических сигналов, кальциевой регуляции, сборке железосерных кластеров и, возможно, в процессе старения. Митохондрии являются полуавтономными органеллами и имеют уникальный кольцевой геном. Особенности его функционирования, открытые в последние годы, существенно расширяют рамки классических представлений о передаче наследственной информации и репарации и составляют неотъемлемую и очень интересную часть современной молекулярной биологии. Мутации в митохондриальном геноме вызывают тяжелые

наследственные заболевания, для лечения которых актуальна разработка методов генной терапии.

Митохондриальные протеомы эукариот состоят из продуктов не только митохондриальных, но и, в основном, ядерных генов, поскольку большая часть генов предковой бактерии в процессе эволюции была перенесена в ядерный геном. Протеомы митохондрий разных организмов активно исследуются эволюционными биологами, поскольку представляют собой результат уникальных эволюционных событий, происходивших во время образования симбиоза между бактериальным предком митохондрий и эукариотической клеткой.

Фундаментальные знания об устройстве митохондриального генома, протеома и передаче и реализации наследственной информации в митохондриях абсолютно необходимы для исследования любого клеточного процесса, находящегося во взаимосвязи с их многочисленными функциями.

| Наименование и краткое содержание разделов и тем дисциплины, Форма промежуточной аттестации по дисциплине | Всего (часы) | В том числе | | | |
|--|--------------|---|---------------------------|-------|---|
| | | Контактная работа (работа во взаимодействии с преподавателем) Виды контактной работы, часы | | | Самостоятельная работа обучающегося, часы <i>(виды самостоятельной работы – эссе, реферат, контрольная работа и пр. – указываются при необходимости)</i> |
| | | Занятия лекционного типа | Занятия семинарского типа | Всего | |
| Раздел I. <i>Строение и основные функции митохондрий</i> Тема 1. История исследования митохондрий. Тема 2. Структура митохондрий, их разнообразие. Тема 3. Основные функции митохондрий. | 1 | 1 | 0 | 1 | |
| Раздел II. <i>Митохондриальный геном и митохондриальный протеом</i> Тема 1. Строение нуклеотида. Тема 2. Структура митохондриальной ДНК. Тема 3. Регуляторные области митогенома. Текущий контроль: устный опрос «Регуляторные элементы митохондриального генома» Тема 4. Генетика митохондрий. Тема 5. Открытые рамки считывания в митогеноме. Тема 6. Митохондриальные белки. | 6 | 6 | 0 | 6 | |
| Раздел III. <i>Репликация и</i> | 5 | 5 | 0 | 5 | |

| | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|
| <p>мети́лирование митохондриальной ДНК</p> <p>Тема 1. Ориджины репликации. Текущий контроль: устный опрос «экспериментальное доказательство роли TEFM в регуляции терминации транскрипции»</p> <p>Тема 2. Модели репликации мтДНК. Тема 3. Основные ферменты репликации.</p> <p>Тема 4. Мети́лирование митохондриальной ДНК.</p> | | | | | |
| <p>Раздел IV. Репарация митохондриальной ДНК.</p> <p>Тема 1. Мутации в мтДНК. Текущий контроль: устный опрос «возможная связь асинхронной репликации с ассиметричным распределением точечных мутаций по цепям мтДНК»</p> <p>Тема 2. Системы репарации в митохондриях. Тема 3. BER в митохондриях.</p> <p>Тема 4. Репарация одностранных повреждений ДНК в митохондриях.</p> <p>Тема 5. Эксцизионная репарация нуклеотидов NER. Текущий контроль успеваемости – письменная контрольная работа по пройденным разделам и темам</p> <p>Тема 6. MMR-репарация в митохондриях.</p> <p>Тема 7. Репарация двустранных повреждений ДНК. Текущий контроль: устный опрос «экспериментальное доказательство импорта Rad51 в митохондрии при окислительном стрессе»</p> <p>Тема 8. Негомологичное сшивание концов ДНК в митохондриях.</p> | 9 | 8 | 0 | 8 | 1 |
| <p>Раздел V. Транскрипция мтДНК</p> <p>Тема 1. Состав митохондриальных транскриптов и основные ферменты транскрипции</p> <p>Тема 2. Инициация транскрипции.</p> <p>Тема 3. Терминация транскрипции.</p> | 3 | 3 | 0 | 3 | |
| <p>Раздел VI. Процессинг митохондриальных РНК</p> <p>Тема 1. tRNA punctuation model.</p> <p>Тема 2. Уникальная митохондриальная РНКза Р.</p> <p>Тема 3. Процессинг митохондриальных мРНК. Текущий контроль: устный опрос «принципы методов RNase footprinting и PAR-CLIP, их</p> | 5 | 5 | 0 | 5 | |

| | | | | | |
|--|----|----|---|----|---|
| ограничения и область применения» Тема 4. Процессинг митохондриальных рРНК. Тема 5. PPR-белки в митохондриях. | | | | | |
| Раздел VII. Транспорт белков и нуклеиновых кислот в митохондриях Тема 1. Транспорт через внешнюю мембрану митохондрий. Тема 2. Транспорт через внутреннюю мембрану митохондрий. Тема 3. Транспорт РНК в митохондриях. | 2 | 2 | 2 | 2 | |
| Раздел VIII. Синтез белка в митохондриях. Тема 1. Строение и функционирование рибосом в митохондриях. Тема 2. Трансляция в митохондриях. | 2 | 2 | 0 | 2 | |
| Промежуточная аттестация – зачет | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 (количество часов, отведенных на промежуточную аттестацию) |
| Итого: | 36 | 32 | | 32 | 4 |

7. Фонд оценочных средств (ФОС) для оценивания результатов обучения по дисциплине
7.1. Типовые контрольные задания или иные материалы для проведения текущего контроля успеваемости.

«Молекулярная биология митохондрий» (текущий контроль)

Контрольные задания

Вопрос 1. Как объясняется асимметричное распределение транзиций по цепям мтДНК (G-A и T-C чаще в L-цепи, а C-T и A-G в H-цепи) с учетом знаний о механизмах репликации митохондриального генома? Нарисуйте схему возникновения одной из транзиций.

Вопрос 2 (вопрос по экспериментам) – один из 5-ти вопросов на выбор:

1. Опишите экспериментальное доказательство локализации рекомбиназы **RAD51** в митохондриях человека только в условиях окислительного стресса и при активной репликации в митохондриях.
2. Опишите экспериментальное доказательство методом **Mito-SMARD** реализации в митохондриях модели репликации **Strand Displacement**
3. Опишите экспериментальное доказательство роли **TEFM** в переключении с репликации на транскрипцию в ходе инициации репликации на **ORI H**
4. Опишите эксперименты, описавшие механизм образования «common deletion» в митохондриальной ДНК.
5. Опишите эксперименты, основанные на методе PLA (Proximity ligation assay) и показавшие, что PARP1 – негативный регулятор митохондриальной репарации

Вопрос 3 (теоретический вопрос) – один из 7-ми вопросов на выбор:

1. Происхождение митохондрий. Эволюция митохондриального протеома: основные тенденции.
2. Регуляторные участки митохондриального генома и их функции.

3. Инициация репликации на **ORI H** – роль **TEFM** в переключении с репликации на транскрипцию. Инициация репликации на **ORI L**. Возможная роль дополнительных шпилек, образованных в «major arc», в снижении количества делеций.

4. Метилирование мтДНК. Основные ферменты метилирования и деметилирования в митохондриях. Бисульфитная конверсия – метод определения сайтов метилирования цитозина. Теоретически возможная роль метилирования в репликации и транскрипции мтДНК.

5. Роль **PARP1** в регуляции репарации мтДНК, работы ЭТЦ, активации апоптоза. Партанатоз.

6. Функции **CSB** в митохондриях: активация **BER**, негативная регуляция транскрипции, защита от активации **PARP1**, защита от «common deletion».

7. Какие доказательства принципиальной возможности гомологичной рекомбинации в митохондриях Млекопитающих существуют?

7.2. Типовые контрольные задания или иные материалы для проведения промежуточной аттестации.

Молекулярная биология митохондрий. Промежуточная аттестация – база вопросов для тестирования (верно/неверно)

Митохондриальный протеом:

1. Митохондрии произошли от альфа-протеобактерий
 2. В современном митохондриальном протеоме есть белки эукариотического, прокариотического и вирусного происхождения
 3. В митохондриальный протеом в ходе эволюции добавились новые белки, имеющие в том числе вирусное происхождение
 4. Протеом митохондрий человека содержит около 300 белков
 5. Основные потери в митохондриальном протеоме в ходе эволюции произошли на поздних этапах
 6. Все потерянные в ходе эволюции белки в митохондриях компенсировались неортологичными заменами
 7. В митохондриальный протеом в ходе эволюции добавились только белки прокариотического происхождения
 8. Число субъединиц в мультиферментных комплексах митохондрий в ходе эволюции падало в связи с потерей отдельных функций
 9. Ни один из белков бактериального предка не обнаружен в современных митохондриях человека
 10. Все кодируемые геномом человеческой митохондрии белки участвуют в цикле Кребса
- Митохондриальный геном и генетика митохондрий
1. Во всех клетках и органах человеческого организма митохондриальная ДНК представлена кольцевой формой
 2. В митохондриальном геноме человека 2 промотора
 3. В митохондриальном геноме количество кодируемых мРНК и белков, образующихся на их матрице, не совпадает
 4. Дети матери с гетероплазмией теоретически могут не иметь гетероплазмии
 5. Мать с гетероплазмией и клиническими проявлениями митохондриального заболевания не может родить фенотипически здорового сына
 6. Мать с гетероплазмией и клиническими проявлениями митохондриального заболевания не может родить фенотипически здоровую дочь
 7. В научной литературе описан случай наследования у людей мтДНК от отца
 8. При гомоплазмии у больной матери не может быть здоровых детей
 9. При гомоплазмии у больной матери только потомки женского пола будут больны
 10. У отца с гетероплазмией могут родиться дети только с гетероплазмией.

Д-петля и 7SДНК

1. Д-петля образована Н-цепью
2. Д-петля образована L-цепью
3. В области Д-петли расположены оба ориджина
4. В области Д-петли расположены два промотора
5. Синтез 7SДНК при образовании Д-петли начинается с OriL
6. Праймер при образовании 7SДНК синтезирует хеликаза-праймаза
7. Синтез РНК-праймера для образования 7SДНК наинается с промотора HSP1
8. Все молекулы мтДНК человека имеют Д-петлю
9. Промотор LSP расположен в Д-петле
10. В синтезе 7SДНК участвуют и ДНК-полимераза, и РНК –полимераза

Роль TEFM, CSB II и TAS

1. Участок CSBII служит для терминации синтеза ДНК с OriH
2. На участке CSBII может происходить терминация синтеза РНК-праймера
3. Присутствие TEFM способствует образованию длинного транскрипта и препятствует терминации синтеза РНК с промотора HSP1
4. При отсутствии TEFM РНК-полимераза не останавливается в CSBII, синтезируется полноразмерный транскрипт с промотора LSP
5. В присутствии TEFM G-квадруплекс в участке CSBII не образуется
6. В отсутствии TEFM G-квадруплекс в участке CSBII образуется
7. В отсутствии TEFM G-квадруплекс в участке CSBII не образуется
8. Репликация всегда останавливается в участке TAS в присутствии TEFM
9. Переключение синтеза с РНК-праймера на синтез ДНК происходит в участке TAS
10. Терминация синтеза 7SДНК в участке TAS происходит за счет образования в нем G-квадруплекса

Строение нуклеоида

1. В нуклеоиде содержатся ферменты дыхательной цепи
2. В коровой части нуклеоида локализована ДНК-полимераза-гамма
3. В периферической части нуклеоида локализована РНК-полимераза
4. TFAM крайне редко встречается среди белков нуклеоида
5. TFAM непосредственно взаимодействует с мтДНК
6. В одной митохондрии десятки нуклеоидов.
7. В одной клетке обычно 10-20 нуклеоидов
8. мтДНК расположена в периферической части нуклеоида, это позволяет ей непосредственно взаимодействовать с внутренней мембраной митохондрии
9. мтДНК всегда образует комплекс с различными белками
10. Количество TFAM, связанного с мтДНК может регулировать репликацию, транскрипцию и репарацию в митохондриях

Модели репликации мтДНК

1. Синтез РНК-праймера при репликации с ориджина Н начинается на промоторе LSP
2. Инициация репликации на OriL проходит без РНК-праймера
3. Модель репликации RITOLS является синхронной и включает стадию образования РНК-ДНК-гибридов
4. При репликации по механизму SD обе дочерние двуцепочечные молекулы образуются одновременно
5. Методом Mito-SMARD подтверждена синхронная модель репликации

6. Асинхронные модели отличаются от синхронных только наличием РНК-ДНК-гибридов
7. При асинхронной репликации синтез ДНК начинается с ori z
8. При синхронной репликации (модель Strand-coupled) образуется одна вилка репликации, содержащая лидирующую и отстающую цепи
9. Если в образующихся РНК-ДНК-гибридах (модель RITOLS) РНК быстро заменится на ДНК, то продукты репликации будут неотличимы от образующихся при синхронной репликации
10. В модели RITOLS гибридизоваться с ДНК могут митохондриальные транскрипты

ДНК-полимераза и репликация

1. ДНК-полимераза-гамма имеет гомологию с бактериальными полимеразами
2. ДНК-полимераза-гамма не имеет 5'-3' –дезоксирибозофосфатлиазной активности
3. ДНК-полимераза-гамма имеет фаговое происхождение
4. ДНК-полимераза-гамма обладает активностью обратной транскриптазы, но никогда не использует эту активность в человеческих митохондриях
5. ДНК-полимераза-гамма состоит из 4х субъединиц
6. Все мутации в ДНК-полимеразе-гамма летальны
7. Каталитической активностью, характерной для ДНК-полимеразы-гамма, обладает только комплекс из трех субъединиц
8. ДНК-полимераза-гамма начинает репликацию на OriL без РНК-праймера
9. ДНК-полимераза-гамма работает в ядре и в митохондриях
10. ДНК-полимераза-гамма никогда не участвует в репарации

Мутации в мтДНК

1. Наиболее вероятная причина транзиций в мтДНК – окислительные повреждения
2. Наиболее вероятная причина транзиций в мтДНК – спонтанное дезаминирование
3. В мтДНК чаще происходят транзиции, чем трансверсии
4. Спонтанное дезаминирование чаще происходит в L-цепи, чем в H-цепи
5. Спонтанное дезаминирование в H-цепи может объяснить большее количество гуанина в H-цепи по сравнению с L-цепью
6. Спонтанное дезаминирование в L-цепи может объяснить большее количество гуанина в H-цепи по сравнению с L-цепью
7. Точковые мутации распределены по митогеному неравномерно
8. При реализации любой из трех моделей репликации спонтанное дезаминирование обеих цепей должно происходить равновероятно
9. Common deletion образуется при двуцепочечном разрыве в любой части делетируемой области
10. Большинство делеций в мтДНК фланкировано прямыми повторами

Репарация мтДНК

1. В митохондриях человека активно происходят BER и NER
2. LP BER происходит только в ядре
3. В митохондриях в MMEJ участвует комплекс Ku70/Ku80
4. Классическое негомологичное сшивание концов активно происходит в митохондриях
5. Все ферменты BER закодированы в ядерном геноме
6. LP или SP BER будет проходить – зависит от типа гликозилазы (моно- или бифункциональная)
7. Все ферменты репарации поступают в митохондрии только при окислительном стрессе
8. PARP1 активирует митохондриальную репарацию
9. CSB необходим для транскрипции рДНК в митохондриях

10. CSB необходим для транскрипции рДНК в ядре
11. Существуют ферменты репарации с двойной локализацией – в митохондриях и в ядре, у них в одной молекуле есть два сигнала – ядерной и митохондриальной локализации
12. CSB активирует PARP1
13. У человека в зиготу часто попадает отцовская мтДНК
14. В системе *in vitro* у мышей показана возможность рекомбинация между разными молекулами мтДНК
15. Рекомбиназа обнаружена в митохондриях человека
16. Гомологичная рекомбинация в митохондриях человека доказана и хорошо изучена
17. В митохондриях в MMEJ участвуют ферменты CtIP, MRE11, and PARP1.
18. Если в ядре ингибировать репликацию, рекомбиназа Rad51 не импортируется в митохондрии
19. При BER после действия любой гликозилазы цепь ДНК должна расщепить AP-эндонуклеаза
20. CSA и CSB импортируются в митохондрии в условиях окислительного стресса

Транскрипция мтДНК

1. В транскрипции участвует хеликаза Twinkle
2. При образовании инициаторного комплекса первым с ДНК связывается TFAM
3. TFAM2 обладает рРНК-метилтрансферазной активностью
4. POLRMT в отличие от ДНК-полимеразы-гамма имеет вирусное происхождение
5. TFAM может связываться с ДНК неспецифически
6. TFAM связывается с LSP лучше, чем с HSP1
7. TFAM должен согнуть мтДНК для присоединения РНК-полимеразы
8. TFAM регулирует состояние мтДНК в нуклеоиде
9. TEFM – основной фактор терминации транскрипции мтДНК
10. MTERF1 связывается с сайтом терминации транскрипции с высокой аффинностью из-за вывертывания трех нуклеотидов в сайте связывания
11. Специфичность связывания MTERF1 с сайтом терминации транскрипции определяется пятью остатками Arg в структуре MTERF1
12. Все белки семейства MTERF могут терминировать транскрипцию на сайте терминации
13. Некоторые мутации в сайте терминации транскрипции вызывают тяжелые митохондриальные заболевания
14. POLRMT не относится к PPR-белкам
15. TFAM закодирован в митохондриальном геноме человека

Процессинг мтДНК

1. Комплекс LRPPRC/SLIRP регулирует стабильность мРНК в митохондриях
2. Митохондриальные мРНК не имеют поли-А-хвостов
3. Вырезание тРНК из полицистронных митохондриальных транскриптов в большинстве случаев приводит к образованию отдельных мРНК
4. Большинство мРНК в полицистронных митохондриальных транскриптах фланкированы тРНК
5. Ядерная и митохондриальная РНКза Р- один и тот же фермент
6. Митохондриальная РНКза Р – рибозим, а ядерная – нет
7. Транскрипционный фактор TFAM2 способен модифицировать рРНК
8. Ни один из PPR-белков не участвует в процессинге РНК в митохондриях
9. полиА-хвосты у митохондриальных мРНК синтезирует полиА-синтетаза
10. NSUN4 и MTERF4 необходимы для процессинга тРНК в митохондриях

Трансляция мтДНК и импорт белков и РНК в митохондри

1. IF1 в митохондриях ортологичен EF1 прокариот
2. В митохондриях EF-G в элонгации и терминации – два разных белка
3. В митохондриях человека транслируется 18 белков
4. EF-Tu и EF-Ts в митохондриях присутствуют в соотношении 1:8
5. В состав митохондриальных рибосом входит 4 разных рРНК, все они закодированы в мтДНК
6. При встраивании белков во внешнюю мембрану митохондрии всегда задействован TOM-комплекс
7. Некоторые тРНК импортируются в митохондрии дрожжей
8. Некоторые тРНК импортируются в митохондрии человека
9. Протяженные делеции в мтДНК можно компенсировать, вводя в клетки дрожжевые тРНК со вставками, комплементарными участку, образованному в результате делеции
10. мтДНК человека кодирует полный набор тРНК, импорта тРНК не происходит
11. TIM- и TOM-комплексы встроены во внутреннюю мембрану митохондрий

Метилирование мтДНК

1. В митохондриях происходит метилирование и гидроксиметилирование ДНК
2. Ферменты TET метилируют ДНК
3. Донором метильной группы при работе ДНК-метилтрансфераз служит SAM
4. Существует митохондриальная изоформа DNMT1
5. В митохондриях могут быть метилированы C не только в составе CpG
6. В ядре метилирование C в CpG в промотрах генов, как правило, приводит к «выключению» их транскрипции
7. В митохондриях показано увеличение транскрипции со всех трех промоторов при их гиперметилировании
8. При бисульфитной конверсии все неметилированные C заменяются на U
9. мтДНК гиперметилирована при некоторых видах рака

Молекулярная биология митохондрий. Промежуточная аттестация – база вопросов для устного опроса

1. Строение и структура митохондрий. Митохондриальный матрикс и мембраны, их роль.
2. Функции митохондрий в клетке: роль митохондрий в биоэнергетике, в метаболизме, в явлениях старения и программируемой клеточной гибели.
3. Роль митохондрий в процессе дыхания, мембранный потенциал, белки дыхательной цепи, перенос электронов.
4. Эволюция митохондриального протеома.
5. Строение нуклеоида, формы мтДНК, гены мтДНК. Митохондриальный генетический код.
6. Основы генетики митохондрий - гомоплазмия и гетероплазмия, особенности наследования генов мтДНК. Митохондриальные болезни.
7. Основные модели репликации мт генома.
8. Модель SD: док-ва методом mito-SMARD.
9. Основные регуляторные элементы мт генома (промоторы, ориджины, CSBII, TAS), их функции.
10. D-loop: механизм образования и возможные функции.
11. TEFM – основной переключатель репликации и транскрипции в митохондриях. Механизм терминации при синтезе РНК-праймеров: ключевая роль TEFM.
12. Структура и функции основных ферментов репликации: ДНК полимеразы γ , хеликазы TWINKLE, белок SSB, топоизомеразы, RNase HI.
13. ДНК полимеразы γ – структура и функции.
14. Митохондриальные хеликазы и топоизомеразы.

15. Метилирование мтДНК. Основные ферменты. Возможная физиологическая роль метилирования мт ДНК.
16. Мутации митохондриального генома: транзиции и трансверсии. Их распределение по геному и цепям, возможные причины возникновения.
17. Основные типы репарации митохондриальной ДНК в сравнении с ядерной.
18. Основные виды повреждений азотистых оснований в митохондриях и их последствия.
19. Основные этапы BER в митохондриях. Моно- и бифункциональные гликозилазы.
20. Механизм short patch BER и long patch BER.
21. Регуляция BER в митохондриях.
22. MMR и NER в митохондриях.
23. Функции белков CSA и CSB в митохондриях. Механизм «митохондриального вклада» в симптоматику синдрома Кокейна.
24. Основные ферменты-кандидаты на участие в гомологичной рекомбинации в митохондриях человека. Перемещение рекомбиназы Rad51 в митохондрии при окислительном стрессе
25. Репарация двуцепочечных повреждений мтДНК: док-ва наличия гомологичной рекомбинации в митохондриях
26. Репарация двуцепочечных повреждений мтДНК: док-ва MMEJ - microhomology-mediated end joining в митохондриях.
27. Механизм образования common deletion.
28. Роль PARP1 в регуляции митохондриальной репарации.
29. Транскрипция мтДНК: основные ферменты и их функции.
30. Структура и особенности POLRMT. Функции транскрипционных факторов TFBM1 и TFBM2.
31. Структура, особенности связывания с ДНК и функции TFAM.
32. Терминация транскрипции мт генома. Механизм связывания с ДНК и функции MTERF1.
33. Белки семейства MTERF – их особенности и функции.
34. Пептиды, закодированные в генах митохондриального генома: особенности структуры и возможные функции.
35. Процессинг мтРНК: tRNA punctuation model.
36. Процессинг митохондриальных тРНК.
37. Митохондриальная PRORP (PROteinaceous RNase P) человека - MRPP3: структура и особенности функционирования
38. Процессинг мРНК: вырезание и полиаденилирование.
39. Регуляция стабильности митохондриальных мРНК. Роль комплекса LRPPRC/SLIRP.
40. Процессинг митохондриальных рРНК.
41. PPR-белки, их особенности и функции в митохондриях.
42. Особенности структуры митохондриальных рибосом в сравнении с прокариотическими.
43. Особенности механизмов митохондриальной трансляции в сравнении с прокариотической.
44. Узнавание белковых предшественников митохондриальными рецепторами и их транслокация через внешнюю митохондриальную мембрану.
45. Варианты транслокации белковых предшественников через внутреннюю митохондриальную мембрану.
46. Импорт РНК в митохондрии дрожжей.
47. Импорт 5S рРНК в митохондрии клеток млекопитающих.
48. Импорт тРНК в митохондрии хламидомонады - уникальная система балансировки частот использования кодонов в цитозольной и митохондриальной трансляции.

Шкала и критерии оценивания результатов обучения по дисциплине.

| Результаты обучения | «Неудовлетворительно» | «Удовлетворительно» | «Хорошо» | «Отлично» |
|---------------------|-----------------------|---------------------|-----------|--------------|
| Знания: | Знания | Фрагментарны | Общие, но | Сформированн |

| | | | | |
|---|------------------------------------|---|--|--|
| <p>основные особенности устройства митохондриальных геномов, их основные регуляторные элементы, основные модели репликации митохондриальной ДНК, основные типы репарации в митохондриях, механизм репарации BER, основные ферменты транскрипции, механизм работы РНК-полимеразы, транскрипционных факторов TFAM и MTERF1, основные этапы процессинга митохондриальных РНК, основные механизмы танслокации белков и РНК через митохондриальные мембраны, механизм митохондриальной трансляции, его отличия от прокариотической, основы генетики митохондрий, основные причины митохондриальных заболеваний и разрабатываемые подходы к их диагностике и лечению.</p> | <p>отсутствуют</p> | <p>е знания</p> | <p>не структурированные знания</p> | <p>ые систематические знания</p> |
| <p>Умения: применять знания в области молекулярной биологии митохондрий для освоения общепрофессиональных дисциплин и решения профессиональных задач.</p> | <p>Умения отсутствуют</p> | <p>В целом успешное, но не систематическое умение</p> | <p>В целом успешное, но содержащее отдельные пробелы умение (допускает неточности непринципиального характера)</p> | <p>Успешное и систематическое умение</p> |
| <p>Владения: навыками, необходимыми для освоения теоретических основ и методов митохондриальной биологии</p> | <p>Навыки владения отсутствуют</p> | <p>Наличие отдельных навыков (наличие фрагментарного опыта)</p> | <p>В целом, сформированные навыки (владения), но используемые не в</p> | <p>Сформированные навыки (владения), применяемые при решении задач</p> |

| | | | | |
|--|--|--|-------------------|--|
| | | | активной форме | |
|--|--|--|-------------------|--|

8. Ресурсное обеспечение:

- Перечень основной и дополнительной литературы
1. Льюин Б. Гены. М.: “Бином”. 2011 г. 896 с.
 2. Льюин Б. Клетки. М.: “Бином”. 2011 г. 952 с.
 3. Зиновкина Л.А., Зиновкин Р.А. Метилирование ДНК, митохондрии и программируемое старение. 2015,
 - а. Биохимия, том 80, с. 1830-1837
 4. Зиновкина Л.А. Механизмы репарации митохондриальной ДНК млекопитающих. 2016,
 - а. Биохимия, том 83, с.349-367
 5. Зиновкина Л.А. Репликация митохондриальной ДНК человека. *БИОХИМИЯ*, 2016, том 84, вып. 8, с. 1115 – 1128
 6. Yasukawa, T., and Kang, D. (2015) An overview of mammalian mitochondrial DNA replication mechanisms., *J.Biochem.*, 164, 183–193
 7. Falkenberg, M. (2015) Mitochondrial DNA replication in mammalian cells: overview of the pathway, *Essays Biochem.*, 62, 287–296
 8. Falkenberg M., Larsson N. G., Gustafsson C. M. DNA replication and transcription in mammalian mitochondria //Annu. Rev. Biochem. – 2007. – Т. 76. – С. 679-699.
 9. Tadi, S.K., Sebastian, R., Dahal, S., Babu, R.K., Choudhary, B., Raghavan, S.C. Microhomology-mediated end joining is the principal mediator of double-strand break repair during mitochondrial DNA lesions, 2016, *Mol Biol Cell*.27 (2), 223-235
 10. Agaronyan, K., Morozov, Y.I., Anikin, M., Temiakov D Mitochondrial biology. Replication-transcription switch in human mitochondria, 2015, *Science* 347, 548-551
 11. Chen, X.J. Mechanism of homologous recombination and implications for aging-related deletions in mitochondrial DNA, 2013 *Microbiol Mol Biol Rev.* 77(3), 476-496
 12. Neupert W., Herrmann J. M. Translocation of proteins into mitochondria //Annu. Rev. Biochem. – 2007. – Т. 76. – С. 723-749.
 13. Schapira A. H. V. Mitochondrial disease //The Lancet. – 2006. – Т. 368. – №. 9529. – С. 70-82.
 14. Huynen M. A., Duarte I., Szklarczyk R. Loss, replacement and gain of proteins at the origin of the mitochondria //Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics. – 2013. – Т. 1827. – №. 2. – С. 224-231.
 15. Campbell C. T., Kolesar J. E., Kaufman B. A. Mitochondrial transcription factor A regulates mitochondrial transcription initiation, DNA packaging, and genome copy number //Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms. – 2012. – Т. 1819. – №. 9. – С. 921-929.
 16. Pohjoismäki J. L. O., Goffart S. Of circles, forks and humanity: topological organisation and replication of mammalian mitochondrial DNA //Bioessays. – 2011. – Т. 33. – №. 4. – С. 290-299.
 17. Falkenberg M., Larsson N. G., Gustafsson C. M. DNA replication and transcription in mammalian mitochondria //Annu. Rev. Biochem. – 2007. – Т. 76. – С. 679-699.
 18. Yasukawa T. et al. Replication of vertebrate mitochondrial DNA entails transient ribonucleotide incorporation throughout the lagging strand //The EMBO journal. – 2006. – Т. 25. – №. 22. – С. 5358-5371.
 19. Kasiviswanathan R., Collins T. R. L., Copeland W. C. The interface of transcription and DNA replication in the mitochondria //Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms. – 2012. – Т. 1819. – №. 9. – С. 970-978.
 20. Korhonen J. A. et al. Structure–function defects of the TWINKLE linker region in progressive external ophthalmoplegia //Journal of molecular biology. – 2008. – Т. 377. – №. 3. – С. 691-705.
 21. [Sobek S](#) et al. Negative regulation of mitochondrial transcription by mitochondrial topoisomerase I. // *Nucleic acids research.* – 2013. – Т. 41. – №. 21. – С. 9848-9857.
 22. Sykora P., Wilson III D. M., Bohr V. A. Repair of persistent strand breaks in the mitochondrial genome //Mechanisms of ageing and development. – 2012. – Т. 133. – №. 4. – С. 169-175.

23. Boesch P. et al. DNA repair in organelles: Pathways, organization, regulation, relevance in disease and aging //Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research. – 2011. – Т. 1813. – №. 1. – С. 186-200.
24. Arnold J. J. et al. Human mitochondrial RNA polymerase: structure–function, mechanism and inhibition //Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms. – 2012. – Т. 1819. – №. 9. – С. 948-960.
25. Rackham O., Filipovska A. The role of mammalian PPR domain proteins in the regulation of mitochondrial gene expression //Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms. – 2012. – Т. 1819. – №. 9. – С. 1008-1016.
26. Joanna R., Michal M. The post-transcriptional life of mammalian mitochondrial RNA //Biochemical Journal. – 2012. – Т. 444. – №. 3. – С. 357-373.
27. Ngo H. B., Kaiser J. T., Chan D. C. The mitochondrial transcription and packaging factor Tfam imposes a U-turn on mitochondrial DNA //Nature structural & molecular biology. – 2011. – Т. 18. – №. 11. – С. 1290-1296.
28. Campbell C. T., Kolesar J. E., Kaufman B. A. Mitochondrial transcription factor A regulates mitochondrial transcription initiation, DNA packaging, and genome copy number //Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms. – 2012. – Т. 1819. – №. 9. – С. 921-929.
29. Yakubovskaya E. et al. Helix unwinding and base flipping enable human MTERF1 to terminate mitochondrial transcription //Cell. – 2010. – Т. 141. – №. 6. – С. 982-993.
30. [Byrnes J.](#), [Garcia-Diaz M.](#) Mitochondrial transcription: how does it end? //Transcription. – 2011.- Т. 2. – С. 32-36.
31. [Rorbach J.](#), [Minczuk M.](#) The post-transcriptional life of mammalian mitochondrial RNA //Biochemical Journal. – 2012. – Т. 444. – №. 3. – С. 357-373.
32. Kennedy S. R. et al. Ultra-sensitive sequencing reveals an age-related increase in somatic mitochondrial mutations that are inconsistent with oxidative damage //PLoS genetics. – 2013. – Т. 9. – №. 9. – С. e1003794.

Дополнительная литература:

1. Yin Y. W. Structural insight on processivity, human disease and antiviral drug toxicity //Current opinion in structural biology. – 2011. – Т. 21. – №. 1. – С. 83-91.
 2. Copeland W. C. Inherited mitochondrial diseases of DNA replication //Annual review of medicine. – 2008. – Т. 59. – С. 131.
 3. Larsson N. G. Somatic mitochondrial DNA mutations in mammalian aging //Annual review of biochemistry. – 2010. – Т. 79. – С. 683-706.
 4. Chujo T. et al. LRPPRC/SLIRP suppresses PNPase-mediated mRNA decay and promotes polyadenylation in human mitochondria //Nucleic acids research. – 2012. – Т. 40. – №. 16. – С. 8033-8047.
 5. Wang K., Klionsky D. J. Mitochondria removal by autophagy //Autophagy. – 2011. – Т. 7. – №. 3. – С. 297-300.
 6. Skulachev V. P. Bioenergetic aspects of apoptosis, necrosis and mitoptosis //Apoptosis. – 2006. – Т. 11. – №. 4. – С. 473-485.
 7. Shock L. S. et al. DNA methyltransferase 1, cytosine methylation, and cytosine hydroxymethylation in mammalian mitochondria //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2011. – Т. 108. – №. 9. – С. 3630-3635.
 8. Bellizzi D. et al. The control region of mitochondrial DNA shows an unusual CpG and non-CpG methylation pattern //DNA research. – 2013. – Т. 20. – №. 6. – С. 537-547.
 9. Boesch P. et al. DNA repair in organelles: Pathways, organization, regulation, relevance in disease and aging //Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research. – 2011. – Т. 1813. – №. 1. – С. 186-200.
 10. Sage J. M., Knight K. L. Human Rad51 promotes mitochondrial DNA synthesis under conditions of increased replication stress //Mitochondrion. – 2013. – Т. 13. – №. 4. – С. 350-356.
- **Рекомендуемые источники информации в сети Интернет:**

<http://ghr.nlm.nih.gov/mitochondrial-dna>

<http://mitochondrialdiseases.org/mitochondrial-disease/>

<http://mda.org/disease/mitochondrial-myopathies/overview>

<http://bioinfo.nist.gov/>

<http://www.broadinstitute.org/pubs/MitoCarta>

https://www.youtube.com/watch?v=dP5_VrBXDj0

<https://www.youtube.com/watch?v=VLky2Fs0HiM>

<http://atpsynthase.info/MitoMolBiol/>

- Перечень лицензионного программного обеспечения (при необходимости)
Нет необходимости
- Перечень профессиональных баз данных и информационных справочных систем

<http://ghr.nlm.nih.gov/mitochondrial-dna>

<http://mitochondrialdiseases.org/mitochondrial-disease/>

<http://mda.org/disease/mitochondrial-myopathies/overview>

<http://bioinfo.nist.gov/>

- Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» (при необходимости)

Интернет-браузер, базы данных PubMed (NCBI, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Protein Data Bank (Research Collaboratory for Structural Bioinformatics

<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>), видео-ролики (<https://www.youtube.com>)

- Описание материально-технического обеспечения.

Компьютеры, проекторы и экраны, аудиоаппаратура, имеющиеся в аудиториях факультета.