

УТВЕРЖДАЮ

Декан биологического факультета, академик



М.П.Кирпичников

Рабочая программа дисциплины (модуля)

1. Код и наименование дисциплины (модуля) – Молекулярная биология митохондрий.
2. Уровень высшего образования – подготовка научно-педагогических кадров в аспирантуре.
3. Направление подготовки – **06.06.01 Биологические науки**. Направленность (профиль) программы – **Молекулярная биология**.
4. Место дисциплины (модуля) в структуре ООП: вариативная часть ООП (весенний семестр); обязательна для освоения, но на любом периоде обучения (факультатив))
5. Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю), соотнесенные с планируемыми результатами освоения образовательной программы (компетенциями выпускников)

Формируемые компетенции (код компетенции)	Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю)
УК-1	31 (УК-1) Знать основы структуры и функции митохондрий, основы молекулярной биологии митохондрий У1 (УК-1) Уметь критически оценивать приведенные в научной литературе экспериментальные доказательства действия исследуемых соединений на митохондрии, самостоятельно находить и

	критически анализировать научную литературу в области биологии митохондрий.
ОПК-2	<p>З1 (ОПК-2) Знать принципы работы дыхательной цепи митохондрий, суть основных биохимических процессов, протекающих в митохондриях, отличия механизмов синтеза нуклеиновых кислот и белка в митохондриях от таковых в цитоплазме и ядре</p> <p>У1 (ОПК-2) Уметь оценивать по структурной формуле физико-химические свойства соединений, находить научную литературу для уточнения оценки этих свойств, предсказывать на основании этих свойств возможное влияние соединений на функции митохондрий и предсказывать физиологические последствия этого влияния</p>

Оценочные средства для промежуточной аттестации по дисциплине (модулю) приведены в Приложении.

6. Объем дисциплины (модуля) составляет 3 зачетных единицы, всего 108 академических часов, из которых 28 часов составляет контактная работа аспиранта с преподавателем (28 часов занятий лекционного типа) и 80 часов составляет самостоятельная работа аспиранта (выполнение домашних заданий).

7. Входные требования для освоения дисциплины (модуля), предварительные условия:

ЗНАТЬ: органическую химию, общую биологию, биохимию, основы молекулярной биологии, основы клеточной биологии

УМЕТЬ: реферировать научную литературу в области молекулярной биологии, в том числе на иностранных языках, при условии соблюдения научной этики и авторских прав

ВЛАДЕТЬ: современными информационно-коммуникационными технологиями, английским языком.

8. Образовательные технологии (отметить если применяется электронное обучение и дистанционные технологии): нет.

9. Содержание дисциплины (модуля), структурированное по темам (разделам) с указанием отведенного на них количества академических или астрономических часов и виды учебных занятий

Наименование и краткое содержание разделов и тем дисциплины (модуля), форма промежуточной аттестации по дисциплине (модулю)	Всего (часы)	В том числе								
		Контактная работа (работа во взаимодействии с преподавателем), часы					Самостоятельная работа обучающегося, часы			
		из них					из них			
Занятия лекционного типа	Занятия семинарского типа	Групповые консультации	Индивидуальные консультации	Учебные занятия, направленные на проведение текущего контроля успеваемости коллоквиумы, практические контрольные занятия и др.	Всего	Выполнение домашних заданий	Подготовка рефератов и т.п.	Всего	Всего	
Строение, разнообразие и основные функции митохондрий. Краткая история изучения митохондрий. Первые наблюдения. Экспериментальное доказательство Энгельгардтом образования АТФ за счет энергии, освобождающейся при окислении органических веществ в процессе клеточного дыхания. Биохимия дыхания: цикл Кребса, окислительное фосфорилирование, ферменты дыхательной цепи. Другие функции митохондрий – участие в передаче апоптотических сигналов, участие в кальциевой регуляции, сборка железо-серных кластеров. Митохондриальная теория старения. Теория симбиогенеза. Происхождение митохондрий от α -протеобактерий, их сходство с современными риккетсиями. Разнообразие митохондрий. Митохондриальные геномы и протеомы.	6	2	2	0	0	Письменная контрольная и/или устный опрос	4	2	0	2

<p>Митохондриальный протеом и митохондриальный геном. Эволюция митохондриального протеома: основные тенденции. Частичная потеря предковых белков на ранних этапах эволюции эукариотической клетки при возникновении эндосимбиоза. Перенос большей части предковых генов в ядерный геном, возможные причины этого процесса. Неортологичные замены предковых белков в ходе эволюции. Примеры таких замен: митохондриальные ДНК - и РНК- полимеразы, хеликаза TWINKLE. Добавление новых белков в митохондриальный протеом в ходе эволюции в связи с возникновением новых функций у митохондрий по сравнению с бактериальным предком. Увеличение числа субъединиц в больших мультиферментных митохондриальных комплексах в ходе эволюции. Структура митохондриальной ДНК: организация нуклеоида, ключевая роль TFAM в компактизации митохондриальной ДНК. Формы митохондриальной ДНК: суперскрученная, релаксированная, димеры, катеннаны. Митохондриальный генетический код, его отличия от универсального. Основные элементы митохондриального генома человека: гены и регуляторные участки – ориджины и промоторы.</p>	10	2	2	0	0	Письменная контрольная и/или устный опрос	4	2	4	6
<p>Репликация в митохондриях История изучения репликации в митохондриях. Основные модели репликации митохондриальной ДНК, их экспериментальное доказательство и ограничения. Strand displacement model - однопольный ассиметричный синтез – исторически первая модель, не объясняющая всех наблюдаемых фактов. Более</p>	4	2	0	0		Письменная контрольная и/или устный опрос	2	2	0	2

<p>современные модели: Strand-coupled model - двунаправленный синтез с образованием θ-структур. Модель RITOLS (RNA Incorporated Through Out Lagging Strand) – синтез с образованием промежуточных продуктов, содержащих протяженные участки РНК. Различные варианты замещения РНК на ДНК. Сравнение моделей митохондриальной репликации с классическими эукариотическими, прокариотическими и вирусными моделями .</p> <p>Инициация репликации. Основные митохондриальные ориджины.</p> <p>Терминация транскрипции при синтезе РНК-праймеров.</p>									
<p>Репликация в митохондриях: основные ферменты</p> <p>Структура ДНК-полимеразы гамма: каталитическая и дополнительные субединицы – основные домены и их функции. Гомология ДНК-полимеразы гамма с полимеразой фага T7. Особенности работы ДНК-полимеразы гамма - возможные причины вставки рибонуклеотидов в митохондриальную ДНК. Участие ДНК-полимеразы гамма в BER (base excision repair).</p> <p>Вспомогательные ферменты репликации. Структура и функции хеликазы TWINKLE, её гомология с С-концевым участком хеликазы-праймазы фага T7. Участие TWINKLE в репликации и регуляции числа копий митохондриальной ДНК. Другие митохондриальные хеликазы. Роль белка mtSSB. Возможная стимуляция активности TWINKLE и ДНК-полимеразы γ in vitro белком mtSSB.</p> <p>Митохондриальные топоизомеразы. Top1mt – негативный регулятор транскрипции митохондриальных генов. РНКазы H1 удаляет РНК праймеры на ориджинах ORI H и ORI L и при синтезе фрагментов Оказаки.</p>	14	2	2	0	Письменная контрольная и/или устный опрос	4	4	6	10

<p>Метилирование и репарация митохондриальной ДНК. Функциональное значение метилирования ядерной ДНК. Эпигенетика. Бисульфитное секвенирование – основной метод для определения метилированных остатков цитозина. Митохондриальная форма метилтрансферазы DNMT1. Преимущественное метилирование области D-loop в промоторных и регуляторных (CSB) участках. Преимущественное метилирование цитозина не в CpG последовательностях. Возможная роль метилирования в регуляции транскрипции и репликации. Высокая частота мутаций в митохондриальной ДНК по сравнению с ядерной. Возможные причины повышенной частоты мутаций в митохондриальном геноме. Изменение частот различных транзиций и трансверсий в митохондриальной ДНК с возрастом. Анализ распределения различных мутаций (транзиций и трансверсий) по митохондриальному геному: повышенное содержание мутаций в области D-loop по сравнению с остальным митохондриальным геномом. Относительное количество каждого типа мутаций одинаково по всему митохондриальному геному и не меняется с возрастом. Ассиметрия в мутировании цепей митохондриальной ДНК: транзиции G/A и T/C чаще происходят в L-цепи, чем в H-цепи по всему митохондриальному геному, кроме области D-loop. Возможные объяснения ассиметрии.</p>	8	2	0	0		Письменная контрольная и/или устный опрос	2	2	4	6
<p>Репарация ДНК в митохондриях. Сравнительный анализ видов репарации в ядре и митохондриях Основные механизмы репарации: BER, MMR, NER, NHEJ и HR. Основные виды повреждения азотистых</p>	10	2	2	0		Письменная контрольная и/или устный опрос	4	2	4	6

<p>оснований: окисление, алкилирование и дезаминирование. Наиболее распространенные продукты окислительного стресса: 8oxoG и 8oxoA. Основные митохондриальные гликозилазы: особенности структуры и функционирования.</p> <p>Механизм Base excision repair (BER) в митохондриях: основные стадии и ферменты. Различия в SP (short patch) BER и LP (long patch) BER. Сравнение ферментов BER в ядре и митохондриях.</p> <p>Другие виды репарации в митохондриях.</p> <p>MMR – mismatch repair.</p> <p>Репарация двуцепочечных повреждений митохондриальной ДНК: вероятное участие Rad 51 в митохондриальной репликации.</p> <p>Топография и регуляция репарации в митохондриях.</p>										
<p>Транскрипция в митохондриях: РНК полимеразы и транскрипционные факторы TFB1M и TFB2M.</p> <p>Три основных митохондриальных транскрипта. Структура РНК-полимеразы POLRMT: гомология с РНК-полимеразой фага T7. Доменная организация POLRMT. N-концевой домен NTD. Уникальный N-концевой домен NTE, содержащий PPR-повторы и «митохондриальный адрес». Белки содержащие PPR-мотивы в митохондриях и пластидах. Их функции, возможная роль PPR-повторов – связь с одноцепочечными нуклеиновыми кислотами.</p> <p>Каталитический домен CTD: структура типа «ладонь».</p> <p>Транскрипционные факторы TFB1M и TFB2M: сходства и различия, рРНК-метилтрансферазная активность, возможная роль в транскрипции.</p>	8	2	0	0		Письменная контрольная и/или устный опрос	2	2	4	6
<p>Регуляция транскрипции с помощью TFAM, механизм терминации транскрипции.</p>	12	2	2	0		Письменная контрольная и/или устный опрос	4	4	4	8

<p>Транскрипционный фактор TFAM –основной регулятор состояния митохондриальной ДНК в нуклеоиде. TFAM регулирует число копий митохондриальной ДНК и участвует в регуляции транскрипции. Структура TFAM: 2 HMG box и уникальный С-концевой участок. Механизм связывания с TFAM с малым желобком ДНК с образованием изгиба. Неспецифическое и специфическое (в областях промоторов) связывание TFAM с ДНК. Необходимость изгиба митохондриальной ДНК в областях промоторов LSP и HSP1 для начала транскрипции. Кооперативность связывания TFAM. Мультимеризация TFAM. Различные модели регулирования числа копий митохондриальной ДНК TFAMом. Регуляция активности TFAM путем фосфорилирования и протеолиза.</p> <p>Терминация транскрипции. Предполагаемые сайты терминации митохондриальных транскриптов. MTERF1 связывается с ДНК, изгибая её и «выворачивая» три нуклеотида. Уникальный механизм терминации MTERF1: «выворачивание» происходит только при связывании MTERF1 в сайте терминации – за счет стабилизации вывернутых нуклеотидов. Специфичность связывания MTERF1 с сайтом терминации определяется водородными связями пяти остатков Arg MTERF1 с консервативными нуклеотидами в сайте терминации. Другие белки семейства MTERF, их возможные функции.</p>									
<p>Процессинг митохондриальных РНК. Процессинг митохондриальных РНК: разрезание полицистронных прекурсов, полиаденилирование мРНК, модификации нуклеотидов. tRNA punctuation model. Процессинг митохондриальных тРНК. Разрезание 5’-</p>	8	2	0	0	Письменная контрольная и/или устный опрос	2	2	4	6

<p>конца тРНК РНКазой Р. Компоненты РНКазы Р: MRPP1–m¹G₉метилтрансфераза, участвующая в модификации тРНК, MRPP2 и MRPP3 .</p> <p>Разрезание 3'-конца тРНК РНКазой Z- эндонуклеазой ELAC2.</p> <p>Процессинг мРНК: вырезание и полиаденилирование. 4 сайта в митохондриальном геноме, не содержащих тРНК, разрезание в которых идет вразрез с tRNA punctuation model. Полиаденилирование митохондриальных мРНК создает стоп-кодоны для трансляции.</p> <p>Основные ферменты полиаденилирования в митохондриях: hmtPAP и PNPase. Основные ферменты, участвующие в деградации митохондриальных мРНК: PNPase и РНК-хеликаза SUV 3.</p> <p>Посттранскрипционная регуляция стабильности мРНК в митохондриях. Уровень митохондриальных мРНК в клетке зависит от времени её жизни. Стабилизация митохондриальных мРНК комплексом белков LRPPRC и SLIRP.</p> <p>Процессинг митохондриальных рРНК. Диметилирование 12S rRNA TFB1M и TFB2M.</p> <p>Участие PTCD3 и ERAL1 в сборке малой субъединицы миторибосом. Связывание MTERF4 с 16SpРНК.</p> <p>PPR-белки, их разнообразие, особенности и функции в митохондриях.</p>										
<p>Трансляция в митохондриях.</p> <p>Особенности структуры митохондриальных рибосом в сравнении с прокариотическими: различия в размере, массе, составе и количестве белков и рРНК, соотношении РНК:белок. Вопрос о присутствии 5S рРНК в рибосомах митохондрий Млекопитающих. Структурные различия в рРНК малой и большой субъединиц митохондриальных</p>	8	2	0	0		Письменная контрольная и/или устный опрос	2	2	4	6

<p>и бактериальных рибосом. Уникальная воротообразная структура в составе большой субъединицы миторибосом для входа мРНК.</p> <p>Особенности механизмов митохондриальной трансляции в сравнении с прокариотической. Основные отличия в инициации трансляции у митохондрий и бактерий.</p>										
<p>Импорт био-макромолекул в митохондриях.</p> <p>Общая схема импорта белков в митохондриях. Посттрансляционный и котрансляционный импорт. Определенные сигнальные последовательности белков для импорта в разные митохондриальные субкомпартменты. Рецепторы внешней мембраны: Tom20/Tom22 и Tom70. Малые TOM-белки: Tom5, Tom6, Tom7. Альтернативные пути встраивания белков во внешнюю митохондриальную мембрану. Импорт белков в межмембранное пространство: MIA-путь. Транслоказа внутренней мембраны TIM23. Общая схема работы TIM23-комплекса. Транслоказа внутренней мембраны TIM22. Схема встраивания интегральных белков во внутреннюю мембрану. Импорт РНК в митохондриях. Нуклеотидные детерминанты/антидетерминанты импорта тРНК в митохондриях. Импорт тРНК в митохондриях простейших. Импорт тРНК в митохондриях растений. Импорт тРНК в митохондриях дрожжей. Импорт 5S рРНК в митохондриях млекопитающих. Импорт РНК в митохондриях – потенциальный способ супрессии мутаций в генах тРНК митохондрий или протяженных делеций митохондриального генома. Импорт производных дрожжевых тРНК в митохондриях клеток человека с мутациями в генах изоакцепторных тРНК. Импорт «мини-версий» дрожжевых тРНК в митохондриях клеток человека</p>	12	2	2	0		Письменная контрольная и/или устный опрос	4	4	4	8

<p>с протяженной геномной делецией. Опосредованный ферментом PNPase импорт гибридных РНК в митохондрии клеток человека.</p> <p>Механизмы транслокации белковых предшественников через внешнюю и внутреннюю митохондриальную мембрану: работа комплекса TIM/TOM</p> <p>Импорт РНК в митохондрии дрожжей.</p> <p>Импорт 5S рРНК в митохондрии клеток млекопитающих.</p> <p>Импорт тРНК в митохондрии хламидомонады - уникальная система балансировки частот использования кодонов в цитозольной и митохондриальной трансляции.</p> <p>Разработка методов генной терапии митохондриальных болезней с помощью импорта в митохондрии конструкций на основе дрожжевых тРНК.</p>									
<p>Генетика митохондрий и митохондриальные болезни.</p> <p>Типы повреждений митохондриальной ДНК: точечные замены, делеции, инсерции и нарушения кольцевой структуры. Причины повреждения митохондриальной ДНК: нарушения процессов репликации, репарации, а также действие мутагенов. Виды точечных мутаций в митохондриальной ДНК, их распределение по геному. Виды делеций митохондриальной ДНК, причины их возникновения. Гетероплазмия митохондриальной ДНК, ее роль в дисфункции митохондрий, клеток и органов. Митохондриальные заболевания (МЗ): причины, частота встречаемости. Генетика МЗ, обусловленных мутациями в митохондриальной (материнское наследование) и ядерной ДНК (аутосомно-доминантное и аутосомно-рецессивное наследование) на примерах наследственной оптической нейропатии Лебера, доминантной оптической атрофии и атаксии Фридрейха. Методы детекции точечных мутаций в митохондриальной ДНК. Понятие</p>	8	2	0	0	Письменная контрольная и/или устный опрос	2	2	4	6

«узкого места» для митохондриальной ДНК в онтогенезе млекопитающих, его эволюционное значение. Классификация МЗ. Причины разнообразных клинических проявлений одних и тех же мутаций в митохондриальных генах. Тканеспецифичность МЗ. Симптоматика МЗ. Примеры МЗ. Синдром Кирнса-Сейра, его генетика. Хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия, ее генетика. Митохондриальная энцефалопатия с лактоацидозом и инсультоподобными эпизодами (MELAS), ее генетика и диагностика. Миоклоническая эпилепсия. Наследственная оптическая невропатия Лебера, значение ее генетической диагностики для пенетрантности заболевания. Диагностика МЗ: клинические, лабораторные и генетические исследования. Пути лечения МЗ. Перспективные направления лечения МЗ. Соматические мутации в митохондриальной ДНК и старение организма. Клональная экспансия делетированных митохондриальных ДНК, ее роль в старении и развитии сопутствующих заболеваний. Пути изучения функциональных следствий мутаций в митохондриальной ДНК в процессах старения. Мыши с мутантной митохондриальной полимеразой, типы мутаций у таких мышей.										
Промежуточная аттестация - зачет с оценкой	XXX	X					XX			
Итого	108	24	12	0	0		36	30	42	72

**Текущий контроль успеваемости может быть реализован в рамках занятий семинарского типа, групповых или индивидуальных консультаций*

*** Промежуточная аттестация может проходить как в традиционных форма (зачет, экзамен), так и в иных формах (балльно-рейтинговая система, портфолио и др.)*

10. Учебно-методические материалы для самостоятельной работы аспирантов.

Конспекты лекций, аудио- и видеозаписи лекций, файлы презентаций лекций, основная и дополнительная учебная литература (см. п.11)

11. Ресурсное обеспечение:

Основная учебная литература:

- Льюин Б. Гены. М.: “Бином”. 2011 г. 896 с.
- Льюин Б. Клетки. М.: “Бином”. 2011 г. 952 с.
- Falkenberg M., Larsson N. G., Gustafsson C. M. DNA replication and transcription in mammalian mitochondria //Annu. Rev. Biochem. – 2007. – Т. 76. – С. 679-699.
- Neupert W., Herrmann J. M. Translocation of proteins into mitochondria //Annu. Rev. Biochem. – 2007. – Т. 76. – С. 723-749.
- Schapira A. H. V. Mitochondrial disease //The Lancet. – 2006. – Т. 368. – №. 9529. – С. 70-82.
- 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.
- 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.
- 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.
- Falkenberg M., Larsson N. G., Gustafsson C. M. DNA replication and transcription in mammalian mitochondria //Annu. Rev. Biochem. – 2007. – Т. 76. – С. 679-699.
- 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.

- 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. – T. 1819. – №. 9. – C. 970-978.
- Korhonen J. A. et al. Structure–function defects of the TWINKLE linker region in progressive external ophthalmoplegia //Journal of molecular biology. – 2008. – T. 377. – №. 3. – C. 691-705.
- Sobek S et al. Negative regulation of mitochondrial transcription by mitochondrial topoisomerase I. // Nucleic acids research. – 2013. – T. 41. – №. 21. – C. 9848-9857.
- Sykora P., Wilson III D. M., Bohr V. A. Repair of persistent strand breaks in the mitochondrial genome //Mechanisms of ageing and development. – 2012. – T. 133. – №. 4. – C. 169-175.
- 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. – T. 1813. – №. 1. – C. 186-200.
- Arnold J. J. et al. Human mitochondrial RNA polymerase: structure–function, mechanism and inhibition //Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms. – 2012. – T. 1819. – №. 9. – C. 948-960.
- 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. – T. 1819. – №. 9. – C. 1008-1016.
- Joanna R., Michal M. The post-transcriptional life of mammalian mitochondrial RNA //Biochemical Journal. – 2012. – T. 444. – №. 3. – C. 357-373.
- 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. – T. 18. – №. 11. – C. 1290-1296.
- 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. – T. 1819. – №. 9. – C. 921-929.

- Yakubovskaya E. et al. Helix unwinding and base flipping enable human MTERF1 to terminate mitochondrial transcription //Cell. – 2010. – Т. 141. – №. 6. – С. 982-993.
- Byrnes J, Garcia-Diaz M. Mitochondrial transcription: how does it end? //Transcription. – 2011.- Т. 2. – С. 32-36.
- Rorbach J, Minczuk M. The post-transcriptional life of mammalian mitochondrial RNA //Biochemical Journal. – 2012. – Т. 444. – №. 3. – С. 357-373.

Дополнительная литература:

- 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.
- Copeland W. C. Inherited mitochondrial diseases of DNA replication //Annual review of medicine. – 2008. – Т. 59. – С. 131.
- Larsson N. G. Somatic mitochondrial DNA mutations in mammalian aging //Annual review of biochemistry. – 2010. – Т. 79. – С. 683-706.
- 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.
- Wang K., Klionsky D. J. Mitochondria removal by autophagy //Autophagy. – 2011. – Т. 7. – №. 3. – С. 297-300.
- Skulachev V. P. Bioenergetic aspects of apoptosis, necrosis and mitoptosis //Apoptosis. – 2006. – Т. 11. – №. 4. – С. 473-485.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

- 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/>

Перечень информационных технологий, используемых при осуществлении образовательного процесса, включая программное обеспечение, информационные справочные системы):

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>), MITOMAP - A human mitochondrial genome database (<http://www.mitomap.org/MITOMAP>).

Описание материально-технической базы.

Для преподавания курса необходим аудиторный фонд, компьютеры, проекторы и экраны для показа презентаций, доступ обучающихся к сети Интернет.

12. Язык преподавания: русский (с частичным использованием презентационного материала на английском языке).

13. Преподаватель (преподаватели): Каменский Петр Андреевич, доктор биологических наук, профессор кафедры молекулярной биологии биологического факультета МГУ.

**Оценочные средства для промежуточной аттестации по дисциплине (модулю) _____
на основе карт компетенций выпускников**

РЕЗУЛЬТАТ ОБУЧЕНИЯ по дисциплине (модулю)	КРИТЕРИИ и ПОКАЗАТЕЛИ ОЦЕНИВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТА ОБУЧЕНИЯ по дисциплине (модулю) <i>(критерии и показатели берутся из соответствующих карт компетенций, при этом пользуются либо традиционной системой оценивания, либо БРС)</i>					ОЦЕНОЧНЫЕ СРЕДСТВА
	1	2	3	4	5	
<i>31 (УК-1) Знать</i> основы структуры и функции митохондрий, основы молекулярной биологии митохондрий	0	1-29	30-59	60-89	90-100	Индивидуальное собеседование, зачет
<i>У1 (УК-1) Уметь</i> критически оценивать приведенные в научной литературе экспериментальные доказательства действия исследуемых соединений на митохондрии, самостоятельно находить и критически анализировать научную литературу в области биологии митохондрий.	0	1-29	30-59	60-89	90-100	Индивидуальное собеседование, зачет
<i>31 (ОПК-2) Знать</i> принципы работы дыхательной цепи митохондрий, суть основных биохимических процессов, протекающих в митохондриях, отличия механизмов синтеза нуклеиновых кислот и белка в митохондриях от таковых в цитоплазме и ядре	0	1-29	30-59	60-89	90-100	Индивидуальное собеседование, зачет
<i>У1 (ОПК-2) Уметь</i> оценивать по	0	1-29	30-59	60-89	90-100	Индивидуальное собеседование, зачет

структурной формуле физико-химические свойства соединений, находить научную литературу для уточнения оценки этих свойств, предсказывать на основании этих свойств возможное влияние соединений на функции митохондрий и предсказывать физиологические последствия этого влияния						
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	--	--	--

**Процедуры оценивания результатов обучения по дисциплине (модулю) зависят от того какая форма промежуточной аттестации используется - традиционная (зачет, экзамен) или иная (балльно-рейтинговая система, портфолио и др.).*

Для оценивания результатов обучения в виде знаний используются следующие типы контроля:

- тестирование;
- индивидуальное собеседование,
- письменные ответы на вопросы.
- т.п.

Для оценивания результатов обучения в виде умений и владений используются следующие типы контроля:

- практические контрольные задания (далее – ПКЗ), включающих одну или несколько задач (вопросов) в виде краткой формулировки действий (комплекса действий), которые следует выполнить, или описание результата, который нужно получить.

По сложности ПКЗ разделяются на простые и комплексные задания.

Простые ПКЗ предполагают решение в одно или два действия. К ним можно отнести: простые ситуационные задачи с коротким ответом или простым действием; несложные задания по выполнению конкретных действий. Простые задания применяются для оценки умений. Комплексные задания требуют многоходовых решений как в типичной, так и в нестандартной ситуациях. Это задания в открытой форме, требующие поэтапного решения и развернутого ответа, в т.ч. задания на индивидуальное или коллективное выполнение проектов, на выполнение практических действий или лабораторных работ. Комплексные практические задания применяются для оценки владений.

Типы практических контрольных заданий:

- задания на установление правильной последовательности, взаимосвязанности действий, выяснения влияния различных факторов на результаты выполнения задания;
- установление последовательности (описать алгоритм выполнения действия),
- нахождение ошибок в последовательности (определить правильный вариант последовательности действий);
- указать возможное влияние факторов на последствия реализации умения и т.д.
- задания на принятие решения в нестандартной ситуации (ситуации выбора, многоальтернативности решений, проблемной ситуации);

- задания на оценку последствий принятых решений;
- задания на оценку эффективности выполнения действия
- т.п.

Фонды оценочных средств, необходимые для оценки результатов обучения

Примеры вопросов к текущему контролю (письменная контрольная, устный опрос):

- Опишите основные функции митохондрий
- Происхождение митохондрий - теория симбиогенеза. Разнообразие митохондрий и их геномов.
- Каковы основные тенденции Эволюции митохондриального протеома?
- Структура митохондриальной ДНК: организация нуклеоида, формы митохондриальной ДНК, митохондриальный генетический код.
- Основные элементы митохондриального генома человека: гены и регуляторные участки – ориджины и промоторы.
- Опишите основные модели репликации митохондриальной ДНК.
- Какие особенности имеет работа ДНК-полимеразы гамма?
- Вспомогательные ферменты репликации: хеликазы, белок SSB, топоизомеразы, РНКазы.
- Каково функциональное значение метилирования ядерной и митохондриальной ДНК?
- Для чего служит бисульфитное секвенирование? Опишите принцип метода.
- Каковы возможные причины повышенной частоты мутаций в митохондриальном геноме?
- Как распределяются различные мутации по митохондриальному геному и отдельным цепям митохондриальной ДНК?
- Опишите виды репарации в ядре и митохондриях.

- Каковы основные виды повреждения азотистых оснований и ферменты, участвующие в их репарации?
- Механизм Base excision repair (BER) в митохондриях: опишите основные стадии и ферменты.
- Топография и регуляция репарации в митохондриях.
- Структура РНК-полимеразы POLRMT: основные функциональные участки, PPR-мотивы.
- Опишите процессинг митохондриальных РНК.
- Как осуществляется регуляция стабильности митохондриальных мРНК?
- PPR-белки, их особенности и функции в митохондриях.
- Опишите особенности структуры митохондриальных рибосом в сравнении с прокариотическими.
- Опишите особенности механизмов митохондриальной трансляции в сравнении с прокариотической.
- Механизмы транслокации белковых предшественников через внешнюю и внутреннюю митохондриальную мембрану: работа комплекса TIM/TOM
- Как осуществляется импорт РНК в митохондрии дрожжей и млекопитающих?
- Импорт тРНК в митохондрии хламидомонады - уникальная система балансировки частот использования кодонов в цитозольной и митохондриальной трансляции.
- Разработка методов генная терапия митохондриальных болезней с помощью импорта в митохондрии конструкций на основе дрожжевых тРНК.

Вопросы, выносимые на зачет по курсу «Молекулярная биология митохондрий»:

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 митохондриальной ДНК, гены митохондриальной ДНК
6. Митохондриальный генетический код.
7. Основы генетики митохондрий - гомоплазмия и гетероплазмия, особенности наследования генов митохондриальной ДНК
8. Основные модели репликации митохондриального генома.
9. Основные регуляторные элементы митохондриального генома, их функции.
10. Структура и функции основных ферментов репликации: ДНК полимеразы γ , хеликазы TWINKLE, белок SSB, топоизомеразы, RNase HI.
11. ДНК полимеразы γ – структура и функции.
12. Митохондриальные хеликазы и топоизомеразы.
13. Метилирование митохондриальной ДНК
14. Мутации митохондриального генома: распределение по геному и цепям, возможные причины возникновения.
15. Основные типы репарации митохондриальной ДНК в сравнении с ядерной.
16. Основные виды повреждений азотистых оснований в митохондриях и их последствия.
17. Основные этапы BER в митохондриях.
18. Механизм short patch BER и long patch BER.
19. Регуляция BER в митохондриях.
20. MMR и репарация двуцепочечных повреждений митохондриальной ДНК

21. Топология и регуляция репарации в митохондриях.
22. Транскрипция митохондриальной ДНК: основные ферменты и их функции.
23. Структура и особенности POLRMT. Функции транскрипционных факторов TFBM1 и TFBM2.
24. Структура, особенности связывания с ДНК и функции TFAM.
25. Терминация транскрипции митохондриального генома. Механизм связывания с ДНК и функции MTERF1.
26. Белки семейства MTERF – их особенности и функции.
27. Процессинг митохондриальных РНК: tRNA punctuation model.
28. Процессинг митохондриальных тРНК.
29. Процессинг мРНК: вырезание и полиаденилирование.
30. Регуляция стабильности митохондриальных мРНК.
31. Процессинг митохондриальных рРНК.
32. PPR-белки, их особенности и функции в митохондриях.
33. Особенности структуры митохондриальных рибосом в сравнении с прокариотическими.
34. Особенности механизмов митохондриальной трансляции в сравнении с прокариотической.
35. Узнавание белковых предшественников митохондриальными рецепторами и их транслокация через внешнюю митохондриальную мембрану.
36. Варианты транслокации белковых предшественников через внутреннюю митохондриальную мембрану.
37. Импорт РНК в митохондрии дрожжей.
38. Импорт 5S рРНК в митохондрии клеток млекопитающих.
39. Импорт тРНК в митохондрии хламидомонады - уникальная система балансировки частот использования кодонов в цитозольной и митохондриальной трансляции.
40. Гетероплазмия - фактор, определяющий развитие митохондриальных болезней и их генную терапию.

41. Способы генной терапии митохондриальных болезней посредством импорта РНК в митохондрии.
42. Митохондриальные заболевания: их причины и генетика.
43. Уменьшение кол-ва митохондриальной ДНК в онтогенезе, значение этого процесса в эволюции и для развития митохондриальных заболеваний.
44. Тканеспецифичность и симптоматика митохондриальных заболеваний. Примеры, диагностика и подходы к лечению.
45. Связь накопления соматических мутаций в митохондриальной ДНК и старением. Клональная экспансия дефектных митохондриальных ДНК. Мышиные модели митохондриальных заболеваний.