

Программа вступительного испытания сформирована на основе федеральных государственных требований высшего образования по программам подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре.

I. Структура и процедура проведения оценки знаний на вступительном испытании по специальности

Структура и процедура проведения оценки знаний на вступительном испытании по специальности проходит в форме собеседования в устной форме. Абитуриенту предоставляется 60 минут на подготовку. Собеседование проводится на русском языке, абитуриент отвечает на три вопроса в билете.

Критерии оценивания

Максимально возможная оценка за собеседование – 5 баллов, минимальное количество баллов, необходимое для участия в конкурсе по итогам собеседования - 4 балла. Выставляется усреднённая оценка по ответам на все вопросы экзаменационной комиссии по специальности, указанной в заявлении о поступлении в аспирантуру и соответствующей научной специальности будущей научно-исследовательской работы (диссертации) абитуриента.

Критерии оценивания	Баллы
Ответ полный, без замечаний, продемонстрированы полные знания	5
Ответ полный, с незначительными замечаниями	4
Ответ неполный, существенные замечания	3
Ответ на поставленный вопрос не дан	2

II. Содержание программы

1. Введение

Этапы развития и становления молекулярной биологии как науки, изучающей естествознание на молекулярном уровне. Задачи молекулярной биологии в познании закономерностей жизнедеятельности биологических систем. Влияние достижений молекулярной биологии на фундаментальную биологию и медицину.

2. Структура и свойства нуклеиновых кислот

Первичная структура нуклеиновых кислот. Номенклатура нуклеиновых кислот и их компонентов. Гетероциклические основания нуклеиновых кислот: структура, химические и физические свойства. Углеводные компоненты нуклеиновых кислот: структура и стереохимия. Нуклеозиды и нуклеотиды. Схема полинуклеотидной цепи и ее полярность. Различие структур и свойств РНК и ДНК. Химическая неравноценность 3'- и 5'-концевых групп. Методы деградации нуклеиновых кислот. Методы определения первичной структуры нуклеиновых кислот. Значение изучения первичной структуры ДНК для решения проблем эволюции и систематики организмов.

Вторичная структура нуклеиновых кислот. Двухцепочечные нуклеиновые кислоты.

Пары оснований, полярность и комплементарность цепей. Правила Чаргаффа. Двойная спираль ДНК Уотсона и Крика. Регулярность структуры и кооперативность. Различные формы двухцепочечных молекул, их конформационные характеристики и взаимные переходы. Денатурация и ренатурация двойных спиралей. Одноцепочечные нуклеиновые кислоты. Сходство и отличия конформационных свойств РНК и ДНК. Представление о вторичной и третичной структуре тРНК и высокомолекулярных РНК.

3. Биосинтез нуклеиновых кислот.

Развитие представлений о ДНК как носителе и источнике генетической информации.

Репликация ДНК. Репликация ДНК прокариот и эукариот. ДНК-полимеразы. Инициация репликации. Точки начала репликации. Расплетение двойной спирали ДНК. ДНК-хеликазы. Топоизомеразы. Репликативная вилка. Праймаза. Прерывистый синтез ДНК. Фрагменты Оказаки. Кооперативность действия белков репликативной вилки.

Репарация ДНК. Основные принципы различных реакций репарации. Фотореактивация и другие виды «прямой» репарации. Репарация однонитевых разрывов ДНК. Эксцизионная репарация. Репарация неспаренных оснований («мисмэтчей»). Пострепликативная (рекомбинационная) репарация. SOS-репарация. Ферменты репарации. Роль процессов репарации в эволюции жизни на Земле.

Рекомбинация. Гомологичная рекомбинация. Типы генетической рекомбинации у бактерий и фагов. Сайт-специфическая рекомбинация.

Плазмиды и мобильные генетические элементы бактерий. Бактериальные плазмиды. Репликация плазмид. Механизмы передачи ДНК от донорных клеток к реципиентным. Механизм перемещения мобильных элементов бактерий, их функциональная роль. Концепция «эгоистичной» ДНК. Плазмиды, мобильные элементы и генетическая изменчивость бактерий.

Рестрикция и модификация ДНК. Метилирование ДНК. Системы рестрикции, их классы, структурные особенности.

Транскрипция. Фазы транскрипции: инициация, элонгация, терминация у прокариот и эукариот. Структура РНК-полимераз прокариот и эукариот. Регуляция транскрипции у бактерий. Индукция и репрессия синтеза ферментов. Опероны. Факторы терминации транскрипции. Антибиотики - ингибиторы транскрипции. Регуляция транскрипции у эукариот. Промоторы и энхансеры. Факторы транскрипции.

Процессинг первичных транскриптов. Процессинг у прокариот и у эукариот. Интроны и экзоны. Кэпирование, сплайсинг, полиаденилирование. Процессинг предшественников тРНК и рРНК у эукариот. Рибозимы.

Геном эукариот. Общая структура генома: уникальные и повторяющиеся последовательности. Сателлитная ДНК. Минисателлиты, микросателлиты, мобильные элементы, псевдогены.

Структура хроматина. Структурная организация генетического материала в эукариотических клетках. Гистоны, строение нуклеосом. Негистоновые белки, их роль, понятие о гистоновом коде. Ремоделинг хроматина. Биомолекулярные конденсаты. Хроматин как биомолекулярный конденсат. Эухроматин и гетерохроматин, топологически-ассоциированные домены. Современное представление о структуре хроматина. Метафазные хромосомы.

Вирусы. Структура вирусов, принципы сборки вирусных частиц. ДНК- и РНК-содержащие вирусы. Вирусы с одноцепочечным и двуцепочечным геномом. Строение капсидов, их разнообразие и функции. Механизмы проникновения в клетку. Принципы сборки вирусных частиц. Синтез вирусных РНК при вирусной инфекции. Этапы вирусной инфекции при заражении РНК-содержащими вирусами на примере SARS-CoV2.

4. Структура рибосомы и биосинтез белка.

Общая схема биосинтеза белка. Химические реакции и общий энергетический баланс биосинтеза белка.

Матричная РНК и генетический код. Открытие мРНК. Расшифровка кода. Кодовый словарь. Универсальность и вырожденность кода. Структура мРНК. Функциональные участки: 5'- и 3'- нетранслируемые области, открытая рамка считывания, поли(А)-«хвост». Инициаторный и терминаторные кодоны. Понятие о моноцистронных и полицистронных мРНК.

Транспортные РНК и аминоацил-тРНК-синтетазы. Открытие тРНК и их функции. Аминоацилирование тРНК, специфичность процесса. Структура тРНК. Универсальная 3'-концевая последовательность. Третичные структуры аминоацил-тРНК-синтетаз прокариотических и эукариотических клеток.

Рибосомы и трансляция. Локализация рибосом в клетке. Прокариотический и эукариотический типы рибосом. Полирибосомы. Стадии трансляции: инициация, элонгация, терминация.

Структура рибосомы. Морфология рибосомы. Малая и большая субчастицы. Диссоциация и реассоциация рибосомы. Специфичность реассоциации: контактирующие поверхности субчастиц.

Рибосомные РНК. Значение рибосомной РНК. Виды рибосомных РНК. 5S РНК большой субчастицы. Первичные и вторичные структуры 16S (18S) РНК, 23S (28S) РНК и 5S РНК. Структурные домены и компактная самоупкладка молекулы РНК.

Рибосомные белки. Разнообразие и номенклатура. Взаимодействие с рибосомными РНК, взаиморасположение рибосомной РНК и белков (четвертичная структура). Топография белков и РНК. Отличия рибосом прокариот и эукариот.

Функционирование рибосомы.

Функциональные активности и функциональные участки рибосомы. Рабочий цикл рибосомы и ее функциональные сайты: мРНК - связывающий участок, А-сайт, Р-сайт, Е-сайт, пептидил-трансферазный центр, их функции. Связывание рибосомы с факторами трансляции. Связывание факторов трансляции с ГТФ. Каталитические функции.

Элонгация: поступление аминоацил-тРНК в рибосому. Кодон-антикодоновое взаимодействие. Адапторная гипотеза Ф.Крика и ее доказательство. Концепция антикодона. Гипотеза нестрогого соответствия при кодон-антикодоновом спаривании. Поправки к правилам нестрогого соответствия. Стереохимия кодон-антикодонового спаривания. Участие фактора элонгации (EF-Tu или EF-I) в связывании аминоацил-тРНК. EF-Tu и его взаимодействия. Связывание тройственного комплекса с рибосомой. Роль гидролиза ГТФ. Неэнзиматическое (бесфакторное) связывание аминоацил-тРНК. Ингибиторы. Механизм действия некоторых антибиотиков на рабочий цикл трансляции. Пуромицин, тетрациклин, хлорамфеникол, эритромицин, киромидин, фузидиевая кислота. Ложное кодирование. Ложное считывание поли (u). Основные типы ложного спаривания. Факторы, способствующие ложному кодированию. Уровень ошибок *in vivo* в нормальных условиях. Последовательность событий и молекулярные механизмы, обеспечивающие точность трансляции. Перебор мРНК. Узнавание антикодона. Гидролиз ГТФ. Коррекция выбора аминоацил-мРНК. Фиксация аминоацил-мРНК в А-участке. Общая схема.

Элонгация: транспептидация (образование пептидной связи). Химия реакции. Образование пептидной связи. Энергетика реакции. Ингибиторы пептидилтрансферазной реакции. Стереохимия. Структура пептидилтрансферазного центра.

Элонгация: транслोकация. Определение транслкации и экспериментальные тесты. Участие фактора элонгации (EF-G или EF-2). Роль EF-G-опосредованного гидролиза ГТФ. Последовательность событий в EF-G-катализируемой транслкации. Фузидиевая кислота -

ингибитор, воздействующий на EF-G. Неэнзиматическая (бесфакторная) транслокация. Передвижение матрицы при транслокации. Энергетика и молекулярный механизм транслокации.

Элонгация; регуляция. Неравномерность элонгации. Избирательная регуляция скорости элонгации на различных мРНК. Тотальная регуляция скорости элонгации. Замедление элонгации при вирусных инфекциях. Блокирование элонгации токсинами бактериального и растительного происхождения.

Инициация трансляции и ее регуляция у прокариот. Иницирующие кодоны. Инициаторная метионил-тРНК. Факторы инициации и их функции. Последовательность событий в процессе инициации. Регуляция синтеза белка на уровне трансляции. Регуляция трансляции РНК фага MS2 и рибосомных белков.

Инициация трансляции и ее регуляция у эукариот. Особенности эукариотической мРНК. Общая схема цикла трансляции. Информосомы. Регуляция инициации: избирательная дискриминация мРНК и тотальная репрессия инициации. Механизм действия некоторых антибиотиков на рабочий цикл трансляции.

Терминация трансляции. Кодоны терминации. Белковые факторы терминации. Последовательность событий в процессе терминации.

Биосинтез белка в прокариотической и эукариотической клетках. Биосинтез секреторных и мембранных белков. Сигнальная гипотеза. Ко- и посттрансляционная модификация белков. Сборка олигомерных белков (иммуноглобулины, b-галактозидаза).

5. Структура и свойства белков

Первичная структура белков. Аминокислоты. Номенклатура, строение и свойства. Аминокислотные остатки - мономеры белковых цепей. Природа пептидной связи. Методы выделения белков и пептидов. Общая стратегия определения структуры белков. Анализ аминокислотного состава. Ферментативные и химические методы расщепления полипептидной цепи.

Пространственная структура белков. Основные типы взаимодействий, определяющие пространственную структуру полипептидов. Связь пространственной структуры белка с последовательностью аминокислотных остатков. Вторичная структура пептидов и белков. Сверхвторичная структура белков. Понятие о доменах. Третичная структура белков. Денатурация и ренатурация. Четвертичная структура белков.

Биологическая роль белков. Ферменты. Классификация. Представление о биокатализе. Принципы ферментативной кинетики. Регуляция ферментативной активности.

Аллостерическая регуляция активности. Изоферменты. Полиферментные комплексы.

Защитные белки крови - иммуноглобулины. Антигены тканевой совместимости. Система комплемента. Медиаторы иммунного ответа: интерфероны, цитокинины. Белки - гормоны: инсулин, соматотропин. Структурные белки: белки мышц и соединительных тканей.

Актомиозиновый комплекс: тропонины. Коллаген. Рецепторные белки: бактериородопсин.

Зрительный родопсин. Ацетилхолиновый рецептор постсинаптических мембран.

Транспортные белки: АТФазы. Белки токсины микробного и растительного происхождения.

6. Биосинтез белка в искусственных генетических системах. Принципы генной инженерии

Ферменты, используемые в генной инженерии. Рестриктазы - эндонуклеазы рестрикции, их классификация. ДНК-метилазы, ДНК- и РНК-лигазы. ДНК-зависимые ДНК-полимеразы. Полимеразная цепная реакция (ПЦР). РНК-зависимые ДНК-полимеразы (обратные транскриптазы, ревертазы). Полинуклеотидкиназы. Щелочная фосфатаза. Нуклеазы.

Векторы. Плазмидные векторы для клонирования фрагментов ДНК. Конструирование экспрессирующих векторов и их функционирование. Факторы, влияющие на

эффективность экспрессии рекомбинантных генов. Векторы, используемые в клетках животных и растений. Способы получения рекомбинантных РНК.

Библиотеки генов. Получение геномных библиотек и библиотек кДНК. Введение рекомбинантных ДНК в бактериальные и эукариотические клетки. Методы скрининга библиотек генов.

Бесклеточные белок-синтезирующие системы. Прокариотические и эукариотические белок-синтезирующие системы. Проточные бесклеточные белок-синтезирующие системы.

Достижения генной инженерии и ее перспективы. Изменение концепции гена под влиянием генной инженерии. Методические достижения генной инженерии в исследовании генов: рестрикционное картирование и построение физических карт. Прогулки и прыжки по хромосомам. S1-картирование РНК и ДНК. Футпринтинг в исследовании ДНК - белковых взаимодействий.

Направленный мутагенез. Методы получения направленных мутаций: делеции и вставки. Химический мутагенез как метод получения множественных сайт-специфических мутаций. Сайт-специфический мутагенез с использованием синтетических олигонуклеотидов. Полимеразная цепная реакция в направленном мутагенезе.

Белковая инженерия. Белки репортеры в гибридных белках. Гибридные токсины. Пути создания новых ферментов.

Антисмысловые РНК (miсРНК), рибозимы и siРНК.

Антисмысловые олигодезоксирибонуклеотиды, как ингибиторы экспрессии генов. Использование антисмысловых РНК в фундаментальных и прикладных исследованиях - для получения фенкопий; в исследованиях клеточного цикла и пролиферации клеток, а также в борьбе с вирусными заболеваниями. Нокдаун с помощью siРНК.

Биосинтез рекомбинантных белков в многоклеточных организмах. Трансгенные животные и растения. Экспрессия трансгенов у трансгенных животных. Способы получения трансгенных животных. Трансгенные животные в исследованиях механизмов экспрессии генов. Трансгенные растения. Генотерапия наследственных заболеваний.

Основная литература

1. В.Альбертс и др. Молекулярная биология клетки. Лаборатория знаний. 2023.
2. С.В. Разин, С.В. Ульянов. Хроматин и эпигенетика. Лаборатория знаний. 2025.
3. Д.Кребс, Э.Голдштейн, С.Килпатрик. Гены по Льюину. Лаборатория знаний. 2022.
4. Д.Нельсон, М.Кокс. Основы биохимии Ленинджера. Т.1-3. М., Лаборатория знаний, 2022.
5. Л.И.Патрушев. Искусственные генетические системы. Т.1: Генная и белковая инженерия. М., Наука, 2004.
6. В. Альбертс, Х. Карен. Б. Деннис. Основы молекулярной биологии клетки. Лаборатория знаний. 2018.

Дополнительная литература

1. J.M.Berg, J.L.Tymoczko, L.Stryer. Biochemistry. The 5th edition, W.H. Freeman & Company, 2002.
2. Metzler D.E. Biochemistry. The chemical reactions of living cells. The 2nd edition. V.1 – 2. Harcourt/Academic Press, London, 2001.
3. Е.С.Северин, Т.Л.Алейникова, Е.В.Осипов. Биохимия. М., ГЭОТАР-Медиа, 2011.
4. Практикум по общей биохимии, СПб, Изд-во СПбГУ, 2010.