

**Федеральное агентство научных организаций (ФАНО России) Федеральное  
государственное бюджетное учреждение науки  
ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ  
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова  
Российской академии наук  
(ИБХ РАН)**

СОГЛАСОВАНО:  
Ученый совет ИБХ РАН  
Протокол № от « » 2021 г.

УТВЕРЖДАЮ:  
Директор ИБХ РАН

Ученый секретарь  
д.ф.-м.н. В.А.Олейников

академик А.Г.Габибов

от « » 2021 г.

от « » 2021 г.

**РАБОЧАЯ ПРОГРАММА  
по дисциплине  
МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ: ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ  
СОВРЕМЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

**Направление подготовки:**

1.5. Биологические науки

**Направленность (профиль) программы:**

1.5.6. Биотехнология

1.5.3. Молекулярная биология

**Уровень высшего образования:** подготовка научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре

**Квалификация выпускника:** Исследователь. Преподаватель-исследователь.

**Форма обучения:** очная

**Составители курса:** Академик, д.б.н. Донцова О.А., чл-корр., д.б.н. Лукьянов К.А., проф., д.б.н. Лебедев Ю.Б., проф., д.б.н. Белоусов В.В., проф., д.б.н. Северинов К.В.

*Рабочая программа составлена на основании федеральных государственных образовательных стандартов высшего образования (ФГОС ВО), разработанного для реализации основных профессиональных образовательных программ высшего образования – программ подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению подготовки кадров высшей квалификации 1.5. Биологические науки.*

Согласно учебному плану аспиранта по направлению подготовки 1.5 «Биологические науки», учебная дисциплина «Молекулярная биология: перспективные направления современных исследований» входит в вариативную часть Блока 1 образовательной программы по направленности (профилю) 1.5.3. Молекулярной биологии, 1.5.6. Объем курса составляет 108 академических часа (3 зачетная единица), из них 26 академических часов лекций, 78 часов самостоятельной внеаудиторной работы аспирантов, включая подготовку к дифференцированному зачету и 4 часа на контроль знаний в форме зачет.

## **I. Цели и задачи изучения дисциплины.**

**1.1. Цель курса:** ознакомление аспирантов с теоретическими основами и практическими методами современной молекулярной биологии.

**1.2. Задачи курса:** формирование у аспирантов системного представления о теоретических основах молекулярной биологии как комплекса биологических наук, изучающих механизмы хранения, передачи и реализации генетической информации, строение и функции сложных соединений, составляющих клетку; развитие представлений о прорывных направлениях молекулярной биологии и актуальных исследованиях, ознакомление с практическими методами современной молекулярной биологии, используемыми при решении конкретных прикладных и исследовательских задач.

**1.3. Связь с другими дисциплинами:** Молекулярная биология имеет непосредственную связь практически со всеми дисциплинами, изучаемыми на протяжении всего времени овладения аспирантами образовательной программы аспирантов по направлению подготовки 1.5. Биологические науки. Курс «Молекулярная биология: перспективные направления современных исследований» является обязательной дисциплиной при подготовке специалистов по направлению (профилю) молекулярная биология и биотехнология.

## **II. Требования к уровню освоения дисциплины**

В рамках данной дисциплины углубляются и развиваются следующие компетенции:

### **Универсальные компетенции (УК):**

- способность к критическому анализу и оценке современных научных достижений, генерированию новых идей при решении исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях (УК-1);
- способность планировать и решать задачи собственного профессионального и личностного развития (УК-5).

### **Общепрофессиональные компетенции (ОПК):**

- способность самостоятельно осуществлять научно-исследовательскую деятельность в соответствующей профессиональной области с использованием современных методов исследования и информационно-коммуникационных технологий (ОПК-1);
- готовность к преподавательской деятельности по основным образовательным программам высшего образования (ОПК-2).

### **Профессиональные компетенции (ПК):**

- способность к самостоятельному проведению научно-исследовательской работы и получению научных результатов, удовлетворяющих установленным требованиям к содержанию диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук по направленности (профилю) «Биотехнология (в том числе бионанотехнологии)» (ПК-1);
- обладание представлениями о системе фундаментальных понятий и методологических аспектов биологии, форм и методов научного познания (ПК-2);
- способность приобретать новые знания с использованием современных научных методов и владение ими на уровне, необходимом для решения задач, возникающих при выполнении профессиональных функций (ПК-3);
- обладание опытом профессионального участия в научных дискуссиях, умение представлять полученные в исследованиях результаты в виде отчетов и научных публикаций (стендовые доклады, рефераты и статьи в периодической научной печати) (ПК-4);
- владение методами отбора материала, преподавания и основами управления процессом;
- обучения фундаментальной биологии в вузе (ПК-5).

В результате освоения дисциплины «Молекулярная биология: перспективные направления современных исследований» обучающиеся должны:

#### **Знать:**

- структурную организацию и функции нуклеиновых кислот;
- общую структуру геномов;
- методы секвенирования и сравнительного анализа геномов, транскриптомов.

#### **Уметь:**

- формулировать задачи, связанные с реализацией профессиональных функций;
- объяснить особенности строения и свойства молекул, обеспечивающих существование биологической формы движения материи;
- обобщать и систематизировать знания о теоретических положениях;
- использовать основные законы естественнонаучных дисциплин в профессиональной деятельности;
- работать с научно-технической информацией.

#### **Владеть:**

- владеть навыками методов анализа живых систем;
- методами поиска необходимой достоверной информации в библиотеках и базах данных;
- методами подбора материалов из сети Интернет.

### **III. Объем дисциплины и виды учебной работы:**

Форма обучения – ОЧНАЯ

**Общий объем дисциплины:** 3 зачетная единица или 108 академических часа.

Всего часов	Аудиторные занятия (час), в том числе:			Самостоятельная Работа (час)	Контроль (час)
	лекции	практические занятия (семинары)	лабораторные работы		
108	26	-	-	78	4
	26				

### Распределение аудиторных часов по темам и видам учебной работы:

№	Наименование тем и разделов (час), (с развернутым содержанием курса в том числе: по каждой теме и разделу)	Аудиторные занятия (час) в том числе	
		Лекции	Семинары
1	Сравнительная геномика. Общая структура геномов высших эукариот.	2	
2	Эволюционная геномика. Факторы эволюции генома.	2	
3	Функциональная геномика. Вариабельность генома человека.	2	
4	Транскриптомика. Явление РНК – интерференции.	2	
5	Структура хроматина и регуляция экспрессии генов.	2	
6	Трехмерное распределение генетического материала в клеточном ядре – связь с функцией.	2	
7	Генетически кодируемые флуоресцентные метки.	2	
8	Флуоресцентная микроскопия сверхвысокого разрешения.	2	
9	Флуоресцентные биосенсоры.	2	
10	Оптогенетика.	2	
11	Редактирование генома.	2	
12	Молекулярное баркодирование.	2	
13	Индивидуальные репертуары антител и Т-клеточных рецепторов.	2	
	<b>Всего:</b>	26	
	<b>Итого:</b>		26

#### IV. Содержание курса

##### Раздел 1.

##### Сравнительная геномика

Общая структура геномов высших эукариот: кодирующие, регуляторные, повторяющиеся последовательности. Методы и платформы NGS (new generation sequencing):

- секвенирование геномов отдельных видов и групп организмов;
- сравнительный анализ структуры генов и геномов;
- геномные браузеры и их возможности;
- текущая реализация международных проектов ENCODE, FANTOM, GTEx.

##### Раздел 2.

##### Эволюционная геномика

Эволюция геномов позвоночных. Понятия «гомологи» и «паралоги». Факторы эволюции генома: хромосомная нестабильность (вариабельность), транспозоны, типы внутривидового полиморфизма. Формирование генных семейств и образование псевдогенов.

### **Раздел 3. Функциональная геномика**

Вариабельность генома человека. Проект 1000 геномов. Реконструкция генетической истории. Биомедицинские приложения: SNP и полногеномный ассоциативный анализ (WGA), STR мини/микросателиты и их экспансия, онкомаркеры.

### **Раздел 4. Транскриптомика**

Понятие «транскриптом» и примеры полных или специализированных транскриптомов. Транскриптомы про- и эукариот, микро- и некодирующая РНК. РНК интерференция, методы секвенирования и сравнительного анализа транскриптомов.

### **Раздел 5. Структура хроматина и регуляция активности генов**

Хроматин, нуклеосомы, общая структура. Эу- и гетерохроматин, активный и неактивный, открытый и закрытый. Методы исследования. Эпигенетические маркеры - метилирование ДНК, ацетилирование и метилирование гистонов, гистоновые варианты. Ремоделирование хроматина. Промоторы, энхансеры, инсуляторы в геномном контексте.

### **Раздел 6. Трехмерное распределение генетического материала в клеточном ядре - связь с функцией**

Хромосомные территории, ядерная ламина, ядерный матрикс. От 3D до HiC, трехмерные геномные карты, доменная структура, CTCF/когезин, взаимодействие между удаленными регуляторными элементами, регуляция активности генов in trans.

### **Раздел 7. Генетически кодируемые флуоресцентные метки**

Зеленый флуоресцентный белок GFP и его гомологи: природное разнообразие, спектральные свойства, разнообразие хромофоров. Использование GFP-подобных белков в качестве генетически кодируемых меток для мечения в живых системах. Другие типы флуоресцентных белков на основе белковых доменов, специфически связывающих эндогенные кофакторы (флавин-, биливердин-, билирубин-связывающие флуоресцентные белки). Флуоресцентное мечение РНК на основе аптамеров, специфически связывающих флуорогенные красители.

### **Раздел 8. Флуоресцентная микроскопия сверхвысокого разрешения**

Понятие о наноскопии – субдифракционной флуоресцентной микроскопии. Методические подходы, позволяющие преодолеть дифракционный барьер разрешения световой микроскопии. Микроскопия STED и RESOLFT. Сверхразрешающая микроскопия на основе локализации единичных молекул (PALM/STORM). Наноскопия живых клеток. Флуоресцентные метки для наноскопии.

## **Раздел 9. Флуоресцентные биосенсоры**

Принципы дизайна биосенсоров на основе флуоресцентных белков (FRET, пермутированные флуоресцентные белки). Сенсоры ионов кальция, пероксида водорода, мембранного потенциала и др. Использование сенсоров для визуализации сигнальных каскадов в живых клетках и организмах. Многопараметрическая микроскопия.

## **Раздел 10. Оптогенетика**

Понятие об оптогенетике – методологии направленного влияния на клеточные процессы с помощью светочувствительных белков. Светочувствительные ионные каналы для модуляции активности нейронов. Светозависимая регуляция клеточной подвижности, активация G-белков. Светоиндуцируемая гетеродимеризация целевых белков. Включение экспрессии генов с помощью света. Термогенетика – использование температурочувствительных ионных каналов.

## **Раздел 11. Редактирование генома**

Возможности дизайна нуклеаз для выбранных протяженных последовательностей – нуклеазы с доменами «цинковые пальцы», нуклеазы TALE, нуклеазы CRISPR/Cas9. CRISPR/Cas9 как наиболее простая и многофункциональная платформа для сайт-направленных модификаций генома. Делеция генов. Супрессия и активация экспрессии целевых генов. Внесение рекомбинантных последовательностей в выбранные участки генома. Флуоресцентное мечение локусов генома в живых клетках.

## **Раздел 12. Молекулярное баркодирование**

Молекулярное баркодирование как инструмент для нормировки данных, коррекции ошибок массивированного секвенирования и протяженного высококачественного секвенирования. На примерах анализа и пост-анализа данных массивированного секвенирования репертуаров Т-клеточных рецепторов и антител.

## **Раздел 13. Индивидуальные репертуары антител и Т-клеточных рецепторов**

Динамика репертуаров Т-клеточных рецепторов и старение адаптивного иммунитета. Популяционное и субпопуляционное разнообразие Т-клеточных рецепторов.

## **V. Итоговая проверка знаний**

Учебный план по дисциплине «Молекулярная биология: перспективные направления современных исследований» предусматривает контроль знаний в форме дифференцированного зачета с выставлением оценок в пятибалльной системе.

Вопросы для дифференцированного зачета:

1. Сравнительная геномика.
2. Эволюционная геномика.

3. Функциональная геномика.
4. Общая структура геномов высших эукариот: кодирующие, регуляторные, повторяющиеся последовательности.
5. Методы и платформы NGS (new generation sequencing).
6. Факторы эволюции генома: хромосомная нестабильность (вариабельность), транспозоны, типы внутривидового полиморфизма.
7. Формирование генных семейств и образование псевдогенов.
8. Биомедицинские приложения: SNP и полногеномный ассоциативный анализ (WGA), STR мини/микросателиты и их экспансия, онкомаркеры.
9. Транскриптомика. Транскриптомы про- и эукариот, микро- и некодирующая РНК.
10. РНК интерференция, методы секвенирования и сравнительного анализа транскриптомов.
11. Структура хроматина и регуляция активности генов. Эу- и гетерохроматин, активный и неактивный, открытый и закрытый. Методы исследования.
12. Эпигенетические маркеры - метилирование ДНК, ацетилирование и метилирование гистонов, гистоновые варианты.
13. Ремоделирование хроматина. Промоторы, энхансеры, инсуляторы в геномном контексте.
14. Трехмерное распределение генетического материала в клеточном ядре - связь с функцией.
15. Генетически кодируемые флуоресцентные метки.
16. Типы флуоресцентных белков на основе белковых доменов, специфически связывающих эндогенные кофакторы (флаavin-, биливердин-, билирубин-связывающие флуоресцентные белки).
17. Флуоресцентное мечение РНК на основе аптамеров, специфически связывающих флуорогенные красители.
18. Флуоресцентная микроскопия сверхвысокого разрешения. Микроскопия STED и RESOLFT. Сверхразрешающая микроскопия на основе локализации единичных молекул (PALM/STORM). Наноскопия живых клеток. Флуоресцентные метки для наноскопии.
19. Флуоресцентные биосенсоры. Сенсоры ионов кальция, пероксида водорода, мембранного потенциала и др. Использование сенсоров для визуализации сигнальных каскадов в живых клетках и организмах.
20. Многопараметрическая микроскопия.
21. Оптогенетика.
22. Термогенетика – использование температурочувствительных ионных каналов.
23. Редактирование генома. Супрессия и активация экспрессии целевых генов. Внесение рекомбинантных последовательностей в выбранные участки генома. Флуоресцентное мечение локусов генома в живых клетках.
24. Молекулярное баркодирование как инструмент для нормировки данных, коррекции ошибок массивированного секвенирования и протяженного высококачественного секвенирования.
25. Индивидуальные репертуары антител и Т-клеточных рецепторов.
26. Динамика репертуаров Т-клеточных рецепторов и старение адаптивного иммунитета.
27. Популяционное и субпопуляционное разнообразие Т-клеточных рецепторов.

## VI. Учебно-методическое обеспечение дисциплины

### Список рекомендованной литературы.

#### Основная литература:

1. Албертс Б., Брей Д. et.al. Основы молекулярная биология клетки. М., Лаборатория знаний. 2018.
2. Принципы и методы биохимии и молекулярной биологии. Под ред. К. Уилсона и Дж. Уолкера. М., Бином, 2013.
3. Э. Рис, М. Стернберг. Введение в молекулярную биологию: от клеток к атомам. М., Мир, 2002.
4. Кребс Д., К. Стивен, Г.Эллиот. Гены по Льюину. Издательство Лаборатория знаний. М. 2022.
5. Щелкунов С.Н. Генетическая инженерия. Новосибирск: издательство Сибирского университета, 2004.

#### Дополнительная литература:

Список литературы по разделам 1-4:

1. Lawrie DS, Petrov DA. Comparative population genomics: power and principles for the inference of functionality. *Trends Genet.* 2014 Apr;30(4):133-139.
  2. Melé M et al., Human genomics. The human transcriptome across tissues and individuals. *Science.* 2015 May 8;348(6235):660-665.
  3. Keane TM, Wong K, Adams DJ, Flint J, Reymond A, Yalcin B. Identification of structural variation in mouse genomes. *Front Genet.* 2014 Jul 2;5:192.
  4. Necsulea A, Kaessmann H. Evolutionary dynamics of coding and non-coding transcriptomes. *Nat Rev Genet.* 2014 Nov;15(11):734-748.
- GTEX Consortium. Human genomics. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) pilot analysis: multitissue gene regulation in humans. *Science.* 2015 May 8;348(6235):648-660.
6. ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature.* 2012 Sep 6;489(7414):57-74.
  7. Hausser J, Zavolan M. Identification and consequences of miRNA-target interactions - beyond repression of gene expression. *Nat Rev Genet.* 2014 Sep;15(9):599-612.
  8. Kung JT, Colognori D, Lee JT. Long noncoding RNAs: past, present, and future. *Genetics.* 2013 Mar;193(3):651-669.
  9. Ahmed M, Liang P. Study of Modern Human Evolution via Comparative Analysis with the Neanderthal Genome. *Genomics Inform.* 2013 Dec;11(4):230-238.
  10. Xiao J, Zhang Z, Wu J, Yu J. A brief review of software tools for pangenomics. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2015 Feb;13(1):73-76.

#### Список литературы по разделам 5-6:

1. Cutter, A.R. and Hayes, J.J. A brief review of nucleosome structure. *FEBS Lett* (2015).
2. Langst, G. and Manelyte, L. Chromatin Remodelers: From Function to Dysfunction. *Genes (Basel)* 6 (2015), pp. 299-324.
3. Ozer, G., Luque, A. and Schlick, T. The chromatin fiber: multiscale problems and approaches. *Curr Opin Struct Biol* 31 (2015), pp. 124-39.
4. Venkatesh, S. and Workman, J.L. Histone exchange, chromatin structure and the regulation of transcription. *Nat Rev Mol Cell Biol* 16 (2015), pp. 178-89.
5. Verdin, E. and Ott, M. 50 years of protein acetylation: from gene regulation to epigenetics, metabolism and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol* 16 (2015), pp. 258-64.
6. Gavrillov, A.A. and Razin, S.V. Compartmentalization of the cell nucleus and spatial organization of the genome. *Mol Biol (Mosk)* 49 (2015), pp. 26-45.
7. Holwerda, S.J. and de Laat, W. CTCF: the protein, the binding partners, the binding sites and their chromatin loops. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 368 (2013), p. 20120369.



8. Le Dily, F. and Beato, M. TADs as modular and dynamic units for gene regulation by hormones. *FEBS Lett* (2015).

**Список литературы по разделам 7-11:**

1. Chudakov D.M., Matz M.V., Lukyanov S., Lukyanov K.A. Fluorescent proteins and their applications in imaging living cells and tissues. *Physiol. Rev.* 2010, 90, 1103-1163.
2. Mishin AS, Belousov VV, Solntsev KM, Lukyanov KA. Novel uses of fluorescent proteins. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2015, 27, 1-9.
3. Lukyanov KA, Belousov VV. Genetically encoded fluorescent redox sensors. *Biochim Biophys Acta.* 2014, 1840, 745-56.
4. Requejo-Isidro J. Fluorescence nanoscopy. Methods and applications. *J Chem Biol.* 2013, 6, 97-120.
5. Bernstein JG, Garrity PA, Boyden ES. Optogenetics and thermogenetics: technologies for controlling the activity of targeted cells within intact neural circuits. *Curr Opin Neurobiol.* 2012, 22, 61-71.
6. Zhang K, Cui B. Optogenetic control of intracellular signaling pathways. *Trends Biotechnol.* 2015, 33, 92-100.
7. Gaj T, Gersbach CA, Barbas CF 3rd. ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering. *Trends Biotechnol.* 2013, 31, 397-405.
8. Boettcher M, McManus MT. Choosing the Right Tool for the Job: RNAi, TALEN, or CRISPR. *Mol Cell.* 2015, 58, 575-585.

**Список литературы по разделам 12-13:**

1. Shugay M., Britanova O. V., Merzlyak E.M., Turchaninova M.A., Mamedov I. Z., Tuganbaev T.R., Bolotin D.A., Staroverov D. B., Putintseva E. V., Plevova K., Linnemann C., Shagin D., Pospisilova, Lukyanov S., Schumacher T.N., Chudakov D.M. Towards error - free profiling of immune repertoires. *Nat Methods.* 2014 Jun;11(6):653-5.
2. Britanova OV, Putintseva EV, Shugay M, Merzlyak EM, Turchaninova MA, Staroverov DB, Bolotin DA, Lukyanov S, Bogdanova EA, Mamedov IZ, Lebedev YB, Chudakov DM. Age Related Decrease in TCR Repertoire Diversity Measured with Deep and Normalized Sequence Profiling. *J Immunol.* 2014 Mar 15;192(6):2689-98. doi: 10.4049/jimmunol.1302064.
3. Egorov ES, Merzlyak EM, Shelentkov AA, Britanova OV, Sharonov GV, Staroverov DB, Bolotin DA, Davydov AN, Barsova E, Lebedev YB, Shugay M, Chudakov DM. Quantitative Profiling of Immune Repertoires for Minor Lymphocyte Counts Using Unique Molecular Identifiers. *J Immunol.* 2015 Jun 15;194(12):6155-63.
4. Kidd BA, Peters LA, Schadt EE, Dudley JT. Unifying immunology with informatics and multiscale biology. *Nat Immunol.* 2014 Feb;15(2):118-27.