

**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (МИНОБРНАУКИ РОССИИ)
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Государственный научный центр Российской Федерации
ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
Российской академии наук
(ГНЦ ИБХ РАН)**

СОГЛАСОВАНО:
Ученый совет ГНЦ ИБХ РАН
Протокол № 3 от «15» апреля 2026 г.

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

от «15» апреля 2026 г.

УТВЕРЖДАЮ:
Врио директора ГНЦ ИБХ РАН

академик А.Г.Габибов

от «15» апреля 2026 г.

**Программа кандидатского экзамена по научной специальности
1.5.3. Молекулярная биология
основной образовательной программы высшего образования – программы
подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре**

Москва, 2026

Программа кандидатского экзамена научной специальности 1.5.3. Молекулярная биология сформирована на основе федеральных государственных требований высшего образования по программам подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре.

I. Содержание программа

Структура и организация нуклеиновых кислот, гена и генома

Структура ДНК. Эксперименты, доказывающие генетическую функцию ДНК. Физические свойства молекулы ДНК. Влияние нуклеотидной последовательности на структуру ДНК. Комплементарные пары оснований Утсона-Крика и Хугстина. Неканонические формы ДНК. Понятие о сверхспирализации ДНК. Понятие о параметрах сверхспирализации ДНК и конформационные переходы в сверхспирализованной молекуле ДНК. Топоизомеразы ДНК. Регуляция уровня активности топоизомераз в клетке.

Структура и организация генома. Уровни компактизации геномной ДНК. Организация генома у прокариот и эукариот. Уникальные и повторяющиеся последовательности. Регуляция экспрессии генов на уровне компактизации хроматина. Эухроматин, гетерохроматин, строение и функциональные различия. Современная геномика. Методы секвенирования и анализа геномов.

Репликация ДНК у прокариот. Полуконсервативный характер репликации ДНК, механизм. Вилка репликации, «ведущая» и «отстающая» нити при репликации. Полимеразы *E. coli*. Полимеразы, участвующие в репликации, характеристика их ферментативных активностей. Инициация, регуляция инициации репликации ДНК у *E. coli*. Структура участка начала репликации (origin, ori). Структурные переходы ДНК в районе старта репликации. Роль метилирования в регуляции репликации. Полимеразы («мутазы»), обеспечивающие неточное воспроизведение ДНК. Терминация репликации.

Репликация ДНК у эукариот. Репликативные ДНК-полимеразы. Комплекс белков в репликационной вилке. Особенности «процессинга» фрагментов Оказаки у эукариот. Автономно-реплицирующиеся последовательности (ARS), участки начала репликации (ori) у дрожжей. Белки ORC (Origin Recognition Complex) и MCM (Minichromosome Maintenance proteins). Особенности участков начала репликации ДНК высших эукариот. Основные этапы инициации репликации ДНК у высших эукариот. Регуляция на уровне инициации, репликация в клеточном цикле. Теломера, теломераза, белки, регулирующие активность теломеразы.

Репарация ДНК. Основные типы повреждений в ДНК, классификация систем репарации. Прямая репарация тиминовых димеров и метилированного гуанина. Вырезание оснований. Гликозилазы. Механизм преимущественной репарации активно транскрибируемых генов. SOS-репарация. Структура и свойства ДНК полимераз, участвующих в SOS-репарации (ДНК-мутаза) у прокариот и эукариот. Системы рестрикции-модификации. Болезни, обусловленные дефектами репарации.

Рекомбинация. Понятие об общей (гомологичной) рекомбинации. Двунитевые разрывы ДНК, иницирующие рекомбинацию. Структура Холлидея в модели рекомбинации.

Миграция ветви, гетеродуплексы, разрешение структур Холлидея. Ферменты, участвующие в разрешении структуры Холлидея. Энзимология рекомбинации у *E. coli*. RecBCD-комплекс. RecA белок. Роль рекомбинации в обеспечении синтеза ДНК при повреждениях ДНК, прерывающих репликацию. Рекомбинация у эукариот. Ферменты рекомбинации эукариот. Генная конверсия, асимметричность генной конверсии.

Сайт-специфическая рекомбинация. Различия молекулярных механизмов общей и сайт-специфической рекомбинации. Молекулярный механизм действия «рекомбиназ». Типы хромосомных перестроек, осуществляемых при сайт-специфической рекомбинации. Регуляторная роль сайт-специфической рекомбинации у прокариот. Геномное редактирование с использованием ферментов сайт-специфической рекомбинации. Бактериальные системы сайт-специфической рекомбинации. Эукариотические системы: V(D)J рекомбинация.

Особенности рекомбинации при образовании генов иммуноглобулинов и рецепторов T-клеток. Сигналы рекомбинации. Молекулярные механизмы «программированных ошибок» при слиянии переменных и константных участков гена. Механизмы достройки сшиваемых фрагментов.

IS-последовательности, их структура. IS-последовательности как компонент F-фактора бактерий, определяющего способность передачи генетического материала при конъюгации. Транспозоны бактерий (Tn3, Tn5, Tn9, Tn 10). Механизмы транспозиции. Резольваза, функции резольвазы.

ДНК-транспозоны у эукариот. Двухкомпонентная система транспозонов: автономный и дефектный транспозоны. Представление о горизонтальном переносе транспозонов и их роли в эволюции генома.

Транскрипция у прокариот. Трехмерная структура и цикл работы РНК-полимеразы *E. coli*. Промотор генов прокариот, его структурные элементы. Стадии транскрипционного цикла. Регуляция транскрипции, репрессоры и индукторы, lac-оперон, альтернативные сигма-факторы. Сверхспирализация и транскрипция. Атенуация транскрипции. Негативная и позитивная регуляции транскрипции.

Транскрипция у эукариот: РНК-полимеразы I, II, III (состав, факторы, структура транскрипционных единиц, регуляция). Последовательность событий при инициации транскрипции РНК-полимеразой. Понятие о цис- и транс-регуляции транскрипции. Промоторы полимеразы II у эукариот. Общие факторы транскрипции, этапы сборки протеининициаторного комплекса. Роль фосфорилирования С-концевого домена большой субъединицы РНК полимеразы II. Регуляция транскрипции на стадии освобождения промотора (перехода к элонгации). Белки - активаторы и репрессоры транскрипции, их доменные структуры. ДНК-связывающий и эффекторный домены. Комбинаторный принцип в регуляции транскрипции. Коактиваторы и корепрессоры. Эnhансеры. Полимеразы I и III. Особенности структуры промоторов генов, транскрибируемых с помощью этих полимераз. Транскриптом, методы анализа транскриптомов.

Хроматин. Структурная организация нуклеосом. Нуклеосомы и транскрипция. Модификация гистонов и динамическая структура хроматина. Сборка нуклеосом, ее этапы, нуклеоплазмин. Закономерность расположения нуклеосом относительно промоторов и

участков начала репликации (фейзинг нуклеосом). Перемещение нуклеосомы вдоль молекулы ДНК. Представление о «ремоделировании» хроматина. Молекулярные машины ремоделирования. Сборка нуклеосом при репликации ДНК.

Химические модификации гистонов: ацетилирование, фосфорилирование, метилирование, убиквитинирование и ADP-рибозилирование. Метилазы и деметилазы гистонов. Понятие о «гистоновом коде». Метилирование/деметилование ДНК, связь с модификацией гистонов и изменением активности генов. Механизмы инактивации генов при метилировании ДНК. ДНК-метилтрансферазы эукариот. Доменная организация эукариотического генома.

Процессинг РНК. Кэпирование мРНК, сплайсинг мРНК. Механизмы сплайсинга. Роль малых ядерных РНК и белковых факторов. Сплайсосома. Альтернативный сплайсинг, примеры, биологическая роль. Энхансеры сплайсинга.

Ядерно- цитоплазматический транспорт. Ядерные поры. Транс-сплайсинг, сплайсинг тРНК. Самосплайсинг. Процессинг тРНК и рРНК у прокариот и эукариот. РНКза как рибозим при процессинге предшественников тРНК. Роль малых ядрышковых РНК. Интроны 1 и 2 (строение, цикл работы, подвижность). Интроны 1 как рибозимы. Редактирование РНК.

Строение и функционирование рибосомы, биосинтез белка.

Рибосомы и биосинтез белков. Принцип комплиментарности в структуре ДНК, ее редупликации и транскрипции. Центральная догма молекулярной биологии: поток генетической информации ДНК → РНК → белок.

Структура Рибосом. Локализация рибосом в клетке. Прокариотический и эукариотический типы рибосом; 70S и 80S рибосомы. Подразделение на субъединицы; диссоциация. Компоненты рибосомы. Рибосомные РНК. Рибосомные белки. Структура рибосомы, ее важнейшие функциональные участки. Катализируемая реакция. Рентгеноструктурный анализ рибосомных субъединиц и полных 70S рибосом.

Основные принципы структуры РНК. Первичная структура. Модифицированные основания. Одноцепочечность. Вторичная структура: формирование коротких двойных спиралей. А-форма двойной спирали РНК. «Дефекты» двойных спиралей и отклонения от двуспиральной структуры. «Тетралупы». Псевдоузлы. Тройные взаимодействия. Третичная структура: компактное сворачивание полирибонуклеотидной цепи, дальние комплиментарные взаимодействия, спиральные взаимодействия, рибозастежки, роль магния. Формирование крупных доменов. Структура тРНК. Структура рибосомных РНК.

Функции РНК. Генетические функции: репликация и обратная транскрипция, кодирование первичной структуры полипептидов. Пространственное структурообразование. Функции специфического узнавания и связывания лигандов. Каталитические функции.

Основные виды РНК. Информационная (матричная) РНК, или мРНК. Основные свойства генетического кода: коллинеарность, триплетность, код без запятых, вырожденность, универсальность. Отклонения от универсальности генетического кода в митохондриях и у некоторых бактерий и простейших эукариот. Особенности кодового словаря, семьи кодонов,

смысловые и «бесмысловые» кодоны. Некодирующие РНК: открытие, основные виды (рибосомные РНК, тРНК). Малые некодирующие РНК. Современный мир РНК.

Трансляция. Трансляционный цикл. Инициация трансляции - общие принципы. Прокариотический и эукариотический тип трансляции. Особенности инициации трансляции у прокариот. Инициаторные кодоны, инициаторная тРНК, белковые факторы трансляции, рибосомо-связывающий участок мРНК. Независимая инициация и трансляционное сопряжение при трансляции прокариотических полицистронных мРНК. Особенности эукариотической мРНК и инициации трансляции у эукариот. Механизмы сканирования и внутренней инициации.

Элонгация трансляции. Элонгационный цикл. Факторы элонгации. Стадия связывания аминоксил-тРНК в элонгационном цикле. Элонгационные токсины, механизм их действия. Механизм действия тетрациклина и устойчивости к тетрациклину. Антибиотики. Возможные механизмы действия антибиотиков, блокирующих трансляцию. Белки после трансляции: процессинг белков, шапероны, транспорт белков в мембраны и митохондрии, транспорт в ядро, везикулярный транспорт. Посттрансляционная модификация, ее виды и функциональная роль.

Образование пептидной связи: химические реакции, пептидилтрансферазный центр, стереохимия транспептидации. Ложное кодирование. Факторы, стимулирующие ложное кодирование. Механизм действия аминогликозидных антибиотиков и механизм устойчивости к ним. Стадия транслокации элонгационного цикла. Основные экспериментальные тесты на транслокацию. Молекулярный механизм. Фактор элонгации EF-G, его структура и его взаимодействия. Концепция переходного состояния при катализе стадий элонгационного цикла факторами элонгации. Роль гидролиза GTP.

Механизм кодирования селеноцистеина - 21-й аминокислоты в белках. Элонгационные токсины, механизм их действия. Механизм действия тетрациклина и устойчивости к тетрациклину.

Регуляция трансляции.

Основные принципы регуляции трансляции. Дискриминация мРНК у прокариот и эукариот в процессе инициации трансляции. Модуляция дискриминации у эукариот.

Трансляционная репрессия у прокариот. Пример авторегулируемого синтеза треонил-тРНК-синтетазы. Регуляция трансляции мРНК рибосомных белков у прокариот. Регуляция синтеза фактора терминации RF-2 у бактерий. РНК фага MS2 и регуляция экспрессии ее цистронов.

Тотальная регуляция синтеза белка у эукариот через фосфорилирование фактора инициации eIF-2.

Тотальная регуляция синтеза белка у эукариот через фосфорилирование фактора инициации eIF-4 и связывающего его белка 4E-BP.

Трансляционная репрессия у эукариот. Пример регуляции синтеза ферритина. Два механизма трансляционной репрессии: ингибирование связывания инициаторного комплекса и ингибирование сканирования.

Терминация трансляции. Терминирующие кодоны. Белковые факторы терминации прокариот и эукариот, два класса факторов терминации. Узнавание терминирующего кодона фактором терминации 1-го класса в А-участке рибосомы. Индукция гидролиза

сложноэфирной связи петидил-тРНК в пептидил-трансферазном центре. Текучесть стоп-кодонов. тРНК, ответственные за текучесть, их антикодоны. Скольжение и прыжки рибосомы при трансляции. Сдвиг рамки считывания при трансляции - два механизма. Трансляционные паузы, их механизм и функциональное значение. Реинициация у прокариот и эукариот. Основные принципы регуляции трансляции. Дискриминация мРНК у прокариот и эукариот в процессе инициации трансляции. Модуляция дискриминации у эукариот. Регуляция трансляции у эукариот короткими открытыми рамками считывания в лидерной последовательности. Трансляционная репрессия у эукариот. Пример регуляции синтеза ферритина. Два механизма трансляционной репрессии: ингибирование связывания инициаторного комплекса и ингибирование сканирования.

Маскирование мРНК в зародышевых клетках. Маскирование и демаскирование мРНК в эмбриональном развитии и при клеточной дифференцировке. Пример липоксигеназы красных кровяных клеток. Информосомы и основной белок мРНК (матричных рибонуклеопротеидов). Возможная функциональная роль основного белка мРНК. Другие мРНК-связывающие белки мРНК.

Секретия белков у про- и эукариот. Трансляция и транлокация секретируемых белков через мембрану. Сигнальная гипотеза секреции белков. Особенности структуры сигнальных пептидов.

Структура и функции белков

Общее строение, биологические функции белков и пептидов. Первичная, вторичная, третичная и четвертичная структура белка. Глобулярные, фибриллярные и мембранные белки. Понятие о биосинтезе белка, его сворачивании *in vivo* и *in vitro*. Посттрансляционные модификации.

Химические методы исследования структуры белков. Определение аминокислотного состава белка.

Стереохимия аминокислотных остатков L- и D-аминокислотные остатки. Валентные связи и углы между ними. Вращение вокруг валентных связей (примеры). Пептидная группа. История изучения пептидной связи. Химическое строение пептидной связи. Транс- и цис-пролины. Ван-дер-Ваальсово взаимодействие: притяжение на больших расстояниях, отталкивание на малых. Расширенные конформации аминокислотного остатка (карты Рамачандрана для глицина, аланина, валина, пролина). Водородные связи. Их электрическая природа. Их энергия и геометрия в кристаллах. Гидрофобные взаимодействия, особенности. Их связь с необходимостью насыщения водородных связей в воде. Гидрофобность и доступная воде неполярная поверхность. Гидрофобность аминокислот. Влияние окружения, в особенности водного, на электростатические взаимодействия. Электрическое поле у поверхности и внутри белка. Измерение электрических полей в белках при помощи белковой инженерии. Дисульфидные связи. Координационные связи. Энергия, энтропия, свободная энергия и химический потенциал. Связь температуры с изменением энергии и энтропии. Распределение Больцмана-Гиббса, вероятности состояний с различной энергией и энтропией. Конформационные превращения. Понятие о фазовом переходе первого рода

(переходе «все или ничего») и о не-фазовых переходах. Кинетика преодоления свободного энергетического барьера при конформационных превращениях. Понятие о теории абсолютных скоростей реакций. Влияние вязкости. Диффузия.

Вторичная структура полипептидных цепей. Вторичная структура полипептидов. Методы экспериментального обнаружения вторичной структуры. Масс-спектрометрия белков. Конформационные свойства полипептидных цепей. Структурные особенности пептидной связи. Стерические ограничения и вторичная структура полипептидной цепи. Роль водородных связей в формировании вторичной структуры. α -спираль как важнейший элемент вторичной структуры. Роль боковых радикалов аминокислот в формировании α -спиралей. β -структура: параллельное и антипараллельное расположение цепей при формировании слоев. Петли, их локализация на поверхности белков. β -шпилька как элемент структуры белков. Топологические диаграммы, их значение.

Фибриллы, сложенные из глобул и «истинно» фибриллярные белки, функции, структура, примеры. Упаковка длинных α -спиралей и обширных β -листов. Белки, образующие матрикс, эластин. Амилоиды. Прионы. Мембранные белки, особенности их строения и функции. Серективная проницаемость мембранных пор. Понятие о туннельном эффекте. Глобулярные белки. Упрощенное представление белковых глобул, структурные классы. Строение β -белков: β -слои, их продольная и перпендикулярная укладка; β -призмы. Примеры. Строение α -белков. Пучки и слои спиралей. Укладка α -спиралей вокруг квазишарового ядра. Примеры. Плотная упаковка при контакте α -спиралей. Строение α/β -белков: параллельный β -слой, прикрытый α -спиралью (укладка Россмана) и α/β -цилиндр. Строение α/β -белков. Примеры. Обратимость денатурации белков. Денатурация шлобулярного белка - перехода типа «все или ничего». Тепловая и холодная денатурация, денатурация растрорителем. Диаграмма фазовых состояний белковой молекулы.

Самоорганизация белка *in vivo* и *in vitro*. Вспомогательные механизмы при самоорганизации *in vivo*: ко-трансляционное сворачивание, шапероны и т.д. Спонтанная самоорганизация *in vitro*.

Третичная структура белка. Стабильность пространственной структуры. Гидрофобное ядро. Форма, компактность и динамика молекулы белка. Роль дисульфидных связей в стабилизации третичной структуры некоторых белков и пептидов.

Основные классы структур доменов. α / β -доменные структуры.

Узнавание белками ДНК Прокариотические системы. Роль структурного мотива «спираль-поворот-спираль» как важнейшего элемента в специфическом узнавании ДНК-белок.

Специфические транскрипционные факторы эукариот. Транскрипционные факторы, содержащие мотив цинковых пальцев I-го класса: структура, специфичность взаимодействия с ДНК. Цинк-содержащие мотивы глюкокортикоидных рецепторов, димеризация рецепторов и связывание с ДНК.

Структура белков, принимающих участие в передаче сигнала в клетку. G-белки, их структура и функции ($G\alpha$, $G\beta$, $G\gamma$). Ras-белок. Взаимодействие цитокинов и полипептидных гормонов с рецепторами. Тирозинкиназные рецепторы. SH2-и SH3-модули, их структура и роль. Структура Src-тирозинкиназы.

Структура факторов белкового синтеза. Факторы белкового синтеза, как GTP-связывающие белки (EF1, EF2, EF3 и др.) Функциональные перестройки. Структура РНК-узнающего мотива. Структура рибосомных белков.

Фибриллярные белки. Структура коллагена, эластина, кератинов, фибронектина, ламинина и фиброина шелка.

Иммуноглобулины. Структура антител. Взаимодействия антиген-антитело. Посттрансляционная модификация белков.

Инженерия белков. Получение мутантных белков методами сайт-специфического мутагенеза. Получение слитых белков. Синтез белков de novo.

Посттрансляционные модификации и деградация белков. Ограниченный протеолиз белков. Протеолитическая активация зимогенов. Протеолитический процессинг предшественников биологически активных пептидов. Сплайсинг белков (интеины).

Гликозилирование белков. Гликопротеиды и пептидогликаны. N-гликопротеины и O-гликопротеины. Особый тип белков - протеогликианы. Муцины. Физиологическое значение углеводного компонента. Белки -антифризы. Обратимое гликозилирование цитоплазматических белков. C-C гликозилирование. Фосфорилирование белков. АДФ-рибозилирование белков. Липопротеины. LDL-рецепторы. Липопротеины с C-концевым гликолипидом. Липопротеины с N-концевой липидной группой. Пренилированные белки. Избирательная деградация белков. АТФ-зависимый протеолиз. Белки ядерной оболочки - ламины. Ограниченный протеолиз. Убиквитин и его участие в модификации белков и в процессе деградации. Протеасомы. Методы изучения белок-белковых взаимодействий.

Убиквитин-протеасомная система. Роль и механизм действия, ферменты. Структура протеасомы 26S: устройство регуляторной части (19S), отвечающей за распознавание убиквитина и разворачивание белка, и каталитического ядра (20S). Биологическая роль: регуляция клеточного цикла, транскрипции, ответа на стресс и патогенез заболеваний (рак, нейродегенерация).

Белковый сплайсинг. Механизм белкового сплайсинга. Процессы N-O- и N-S-ацильных перестроек, трансэтерификация. Образование пируваильных остатков в ферментах азотного обмена и другие процессы. Структура интеинов. Биологическое значение белкового сплайсинга.

Предсказание и дизайн белковых структур. Биоинформатика. Опознавание сходства пространственных структур белков по сходству их аминокислотных последовательностей. Попытки предсказания ab initio и современные биоинформатические подходы к опознаванию пространственных структур белков их аминокислотным последовательностям. Свойства аминокислотных остатков (примеры: аланин, глицин, пролин, валин). Неполярные и полярные боковые группы. Заряженные боковые группы. Предпочтительные места замен аминокислотных остатков. Гидрофобные поверхности на вторичных структурах в белках. Белковая инженерия (с примерами) и дизайн (с примерами). Подтверждение теории переходного состояния в катализе методами белковой инженерии. Абзимы.

Основы генетической инженерии. Методы исследования генома.

Модельные организмы, используемые для изучения структуры и функций геномов. Наиболее известные “модельные” организмы – *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster*, *Mus musculus*, *Rattus norvegicus*. Сравнительная геномика. Сравнение нуклеотидных последовательностей как средство изучения функций генов. Картирование генов и геномов. Представление о различных видах карт генома. Физические карты геномов. Карты рестриктных фрагментов. Библиотеки генов, принципы их создания, представительность, методы скрининга. Карты геномов как наборы упорядоченных клонов. Контиги клонов. STS (sequenced tag sites) как инструмент составления физических карт геномов. Векторы, используемые для создания библиотек. Плазмидные и интегративные вектора. Ферменты и реакции, применяемые в генной инженерии. Эндонуклеазы рестрикции, ДНК-лигаза, полинуклеотид-киназа, щелочная фосфатаза. ДНК-полимеразы. Обратная транскриптаза. Фрагментация ДНК. Виды нуклеаз. Эндонуклеазы рестрикции, механизм действия, использование на практике. Получение ДНК. Полимеразы, их виды, особенности, использование на практике.

Полимеразная цепная реакция. Принципы метода, реакции, компоненты реакционной смеси. Условия проведения реакции. Секвенирование ДНК. Химический синтез ДНК. Транскрипция *in vitro*.

Методы модификации генома. Клонирование. Вектора: виды, требования к векторам для клонирования. Методы селекции и скрининга клонов. Векторы на основе фага. Библиотеки генов и кДНК. Мутагенез. Виды мутагенеза, практическое использование. Направленный и статистический мутагенез. Мутагенез с помощью ПЦР. Геномное редактирование: системы для направленного изменения генома.

Продукция рекомбинантных белков. Решаемые задачи. Экспрессионные системы, их особенности и применение. Векторы для экспрессии.

Продукция белков в бактериях. Основные системы векторов. Регуляторные последовательности. Промоторы и требования к ним. Гибридные белки. Довески (тэги) для выделения и иммобилизации белков. Способы детекции рекомбинантных белков. Использование сплайсинга белков в генно-инженерных целях.

Продукция белков в клетках дрожжей. Челночные векторы, искусственные хромосомы. Исследование белок-белковых взаимодействий с помощью двугибридной системы. Экспрессия рекомбинантных белков в клетках млекопитающих. Промоторы и способы их регуляции. Ретровирусные векторы. Адресующие последовательности. Репортерный белок GFP.

Изучение функций генома.

Представление о функциональной геномике. Анализ биохимических функций методами биоинформатики - гомология структур/аналогия функций.

Клонирование и экспрессия генов в гетерологичных системах. Комплементация мутаций. РНК-интерференция как метод подавления экспрессии генов.

Генетическая инженерия как инструмент изучения генов и геномов. Создание трансгенных животных. Введение трансгенов в пронуклеус. Получение эмбриональных стволовых клеток. Получение гомозиготных трансгенных мышей с помощью

эмбриональных стволовых клеток. Принципы селекции соматических клеток. Доминантная селекция.

Использование ретровирусов для трансгеноза. Жизненный цикл ретровируса. Принципы конструирования ретровирусных векторов. Конструирование систем на основе аденовирусов, аденоассоциированных вирусов (AAV). Примеры. Использование вирусных элементов (промоторов, энхансеров) для экспрессии целевых генов.

Вирусы как главные инструменты генетической инженерии (векторы, промоторы, системы редактирования генома CRISPR/Cas, изначально найденные как антивирусная защита бактерий). Вирусы как модель для изучения фундаментальных механизмов репликации, транскрипции и трансляции.

Полногеномные методы исследования. Анализ экспрессии генов методом гибридизации на микрочипах. Высокопроизводительные методы секвенирования (NGS). Секвенирование транскриптома. Картирование полиморфных участков генома. Поиск полиморфных участков, имеющих медицинское значение. Полиморфные участки ДНК в медицинской диагностике. Анализ протеома. Двумерный гель электрофорез, сопряженная система жидкостная хроматография электроспрей-масс спектрометрия. Методы мечения протеомов, флюоресцентные и изотопные метки.

Методы определения структуры макромолекул и их взаимодействия. Прямые методы: ядерный магнитный резонанс и рентгеноструктурный анализ. Методы поиска взаимодействующих молекул: аффинная хроматография, ко-иммунопреципитация, двухгибридная система. Методы поиска взаимодействующих участков макромолекул: делеционный анализ, мутации мест связывания, шшивки, химический и ферментативный пробинг, ограниченный протеолиз, тоупринтинг.

Высокопроизводительные методы анализа. Роботизация и микрофлюидика. Комбинаторные библиотеки. Методы создания и работы с комбинаторными библиотеками ДНК/РНК. SELEX. Проблема комбинаторных библиотек белков: фаговый и рибосомный дисплей.

II. Список рекомендуемой литературы

1. Льюин Б. Гены. Москва. Бином. 2012.
2. Б. Альбертс, А. Джонсон, Д. Льюис, М. Рэфф, К. Робертс, П. Уолтер. Молекулярная биология клетки. Ижевск., ИКИ. 2013.
3. Nelson D.L., Cox M.M. Principles of Biochemistry (Lehninger Principles of Biochemistry) 8th edition. 2021.
4. Кокс Майкл, Нельсон Дэвид. Основы биохимии Ленинджера. Том 3. Москва. Лаборатория знаний. 2019.
5. Flint, Enquist, Racaniello, Skalka. Principles of virology. 2nd edition. Washington, D.C. ASM Press. 2004.
6. Спирин А.С. Молекулярная биология. Рибосомы и биосинтез белка. Москва. Лаборатория знаний. 2019.
7. Рис Э., Стернберг М. Введение в молекулярную биологию. М., «Мир», 2002.

8. В.Lewin. Genes VIII. Pearson Education, NJ, 2004.
9. Кныш, Г. В. и др. «Молекулярная вирусология» — современное отечественное пособие, охватывающее классификацию и механизмы репликации.
10. Flint, S. J. "Principles of Virology" (в 2-х томах) — «библия» мировой вирусологии. Обязательна для понимания молекулярных циклов и патогенеза.
11. Финкельштейн А.В., Птицын О.Б. Физика белка. Курс лекций. - М.: Книжный дом «Университет», 2014
12. Жимулев И.Ф. Общая и молекулярная генетика. 2007
13. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия, М.: Просвещение, 1984
14. А.М. Lesk. Introduction to Bioinformatics. 3-rd edition, Oxford University Press, Oxford. 2008
15. С. Branden, J. Tooze. Introduction to Protein Structure. 2-nd edition, Garland Publishing, 1999