Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
Химический факультет

«УТВЕРЖДАЮ»
И.о. декана Химического факультета,
д.х.н., проф.

/С.С. Карлов /

«13» февраля 2025 г.

ПРОГРАММА ВСТУПИТЕЛЬНОГО ЭКЗАМЕНА

(для осуществления приема на обучение по образовательным программам высшего образования - программам подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре)

1.5.3 Молекулярная биология

Программа утверждена
Ученым советом факультета
(протокол № 1 от 13 февраля 2025 г.)

Москва - 2025

I. ОПИСАНИЕ ПРОГРАММЫ

Настоящая программа вступительного экзамена в аспирантуру по специальности 1.5.3. *Молекулярная биология (по химическим наукам)* предназначена для осуществления приема на обучение по образовательным программам высшего образования - программам подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре и содержит основные темы и вопросы к экзамену, список основной и дополнительной литературы и критерии оценивания.

II. ОСНОВНЫЕ РАЗДЕЛЫ И ВОПРОСЫ К ЭКЗАМЕНУ

1. **Введение. Структура и динамика клетки**

Клетка. Клетки прокариот и эукариот. Разнообразие клеток. Особенности строения и упаковки ДНК. Органеллы. Симбиотическая теория происхождения органелл. Одно- и многоклеточные организмы. Типы клеток. Ткани. Процессы, протекающие в клетках. Биохимические процессы: синтез и распад органических соединений.

Структура клетки. *Цитоплазматическая мембрана*. Типы липидов. Асимметрия внутренней и внешней сторон мембраны. Мембранные белки и белки, ассоциированные с мембраной. Трансмембранный транспорт. Трансмембранный потенциал. Пассивный и активный транспорт. Транспортеры и каналы. Асимметрия мембран в различных типах клеток.

Ядро. Структура хромосом. Хроматин. Ядрышко. Ядерный матрикс. Ядерная пора. Транспорт в ядро и из ядра.

Везикулярная система. Функции эндоплазматического ретикулума. Транспорт белков в ретикулум. Модификация и созревание белков. Гликозилирование и другие модификации. Сортировка белков. Аппарат Гольджи. Сигналы сортировки. Везикулярный транспорт. Эндоцитоз. Лизосомы.

Митохондрии и хлоропласты. Мембранная организация митохондрий. Ионные градиенты и синтез АТР. Геном митохондрий и его особенности. Транспорт в митохондрии. Мембранная организация хлоропластов. Фотосинтез и превращение трансмембранного потенциала в энергию АТР.

Цитоскелет. Микротрубочки. Система микротрубочек и их динамика в клетке. Сложные системы микротрубочек: реснички и жгутики. Движение по микротрубочкам. Актиновый цитоскелет. Миозин. Структура мышечной ткани. Промежуточные филаменты.

Динамика клетки. *Принципы передачи сигнала.* Рецепторы и гормоны. Типы рецепторов. G-белки. Рецепторы-ферменты. Вторичные посредники. Циклические нуклеотиды, инозитол трифосфат, Ca2+. Киназные каскады. *Клеточное деление.* Клеточный цикл. Молекулярные механизмы, регулирующие клеточный цикл.

Мейоз. Фазы мейоза. Митоз. Фазы митоза и их молекулярные механизмы.

Клетки в составе организма. Межклеточные контакты. Типы межклеточных контактов. Плотные контакты. Десмосомы. Щелевые контакты. Другие межклеточные контакты. Внеклеточный матрикс.

2. Молекулярная биология гена

Химическая структура нуклеиновых кислот. *Структура ДНК и РНК.* Первичная структура ДНК. Структура и номенклатура нуклеотидов. Пространственная организация ДНК. Принципы комплементарных взаимодействий. Разнообразие РНК. Пространственная организация на примере тРНК.

Механизмы белково-нуклеинового узнавания. Значение белково-нуклеиновых комплексов в природе.

Структура и организация генома. Уровни компактизации геномной ДНК. Организация генома у прокариот и эукариот. Регуляция экспрессии генов на уровне компактизации хроматина. Эухроматин, гетерохроматин, строение и функциональные различия.

Репликация. Механизм полуконсервативной репликации. *Репликация прокариот.* Репликативная вилка, ферменты – праймазы, ДНК-полимеразы, хеликазы, SSB, лигазы. Инициация, регуляция инициации. Терминация.
Репликация эукариот. ДНК-полимеразы, инициация (ARS), регуляция на уровне инициации, репликация в клеточном цикле, теломеры и теломераза.
Репарация. Основные типы повреждений в ДНК, классификация систем репарации и их детальное рассмотрение (BER, NER и др.), SOS-система.
Структура полимераз.
Системы рестрикции-модификации.

Рекомбинация. Гомологическая рекомбинация. Полухиазма Холидея – структура-разрешение. Кроссинговер, генная конверсия. Ферменты рекомбинации. RecA белок. Митотическая рекомбинация эукариот. Мейотическая рекомбинация, пострепликативная репарация двуцепочечных разрывов ДНК (DSB). Специализированные системы гомологической рекомбинации. Сайт-специфическая рекомбинация. Фаги, P1. Бактериальные системы сайт-специфической рекомбинации. Эукариотические системы:V(D)J рекомбинация.

Пострепликативная репарация. Система репарации мисматчей. Транспозиция**.**

Транскрипция у прокариот. Субъединичный состав и цикл работы РНК-полимеразы E.coli. Регуляция транскрипции, репрессоры активаторы, lac-оперон, альтернативные сигма-факторы. Регуляция азотного метаболизма, регуляция транскрипции фага T4. Аттенюация. Реитеративная инициация. Взаимодействие с репарационной системой и выход из «арестованных комплексов». Регуляция транскрипции в стационарной фазе: ppGpp,6S РНК. Регуляция транскрипции фага λ.

Транскрипция у эукариот: РНК-полимеразы I, II, III (состав, факторы, структура транскрипционных единиц, регуляция). Последовательность событий при инициации транскрипции РНК полимеразой II. Роль

фосфорилирования С-концевого домена большой субъединицы РНК полимеразы II.

Процессинг РНК. Кэпирование мРНК, сплайсинг мРНК. Определение границ интронов, роль РНК-полимеразы, СВС, активаторов, РАР, цикл работы сплайсеосомы, регуляция сплайсинга. Полиаденилирование. Процессинг 3'-конца мРНК гистонов. Транс-сплайсинг, сплайсинг тРНК. Рибозимы I и II группы и другие типы рибозимов (строение, цикл работы, подвижность). Процессинг рРНК. Стабильность мРНК. МикроРНК. Ядерно-цитоплазматический транспорт.

Трансляция. Генетический код. тРНК. Аминоацилирование: активация аминокислоты, аминоацил- тРНК-синтетазы, их роль в обеспечении соответствия аминокислоты и тРНК. Строение и функционирование рибосомы. Компоненты рибосомы. Катализируемая реакция. Структура рибосомы, ее важнейшие функциональные участки. Трансляция у прокариот. Структура мРНК. Инициация, элонгация, терминация. Белковые факторы трансляции. Регуляция на уровне трансляции. Трансляция у эукариот, мРНК, инициация, регуляция. 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.

3. Молекулярная биология вирусов

Общие сведения о вирусах: Общая характеристика вирусов. Структура вирусных частиц. Классификация вирусов. Структура генетического материала. Структура вирусных частиц.

Взаимодействие вируса и клетки: Проникновение вируса в клетку. Этапы взаимодействия вирусной частицы и клетки. Клеточные рецепторы, необходимые для вирусных частиц. Механизмы проникновения вируса в клетку.

Синтез компонентов вируса: Особенности репликации вирусных ДНК-геномов. Особенности транскрипции и трансляции (+) РНК-содержащих вирусов. Репликация и транскрипция (-) РНК-содержащих вирусов. Обратная транскрипция. Синтез вирусных белков.

Формирование вирусных частиц: Общие принципы сборки вирусных частиц. Механизмы формирования зрелых вирусных частиц. Локализация белков в месте отпочковывания. Механизмы почкования вирусных частиц. Упаковка вирусной нуклеиновой кислоты. Сигналы упаковки ДНК-содержащих и РНК-содержащих вирусов.

4. Основы генетической инженерии

Основы. Вектор. 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 λ. 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.

5. Методы молекулярной биологии

Модельные организмы. Объекты изучения – организмы, которые легко выращивать. Наиболее известные “модельные” организмы – *Escherichia coli, Bacillus subtilis, Saccharomyces cerevisiae, Caenorhabditis elegans, Drosophila melanogaster, Mus musculus, Rattus norvegicus*. Фенотип – проявление генотипа. Наблюдаемые фенотипы бактерий (и дрожжей)– скорость роста на различных средах, требования к питательным веществам (ауксотрофность), устойчивость к антибиотикам, устойчивость к стрессам. Фенотипы высших эукариот: морфология тела и более сложные.

Микроскопия. Методы молекулярной и клеточной биологии. Микроскопия видимого света, флюоресцентная, конфокальная сканирующая. Микроскопия с суперразрешением: N-SIM и N-STORM. Методы окрашивания: красители, антитела, конъюгированные с флюоресцентными группами, рекомбинантные белки, соединенные с флюоресцирующими белками, гибридизация с флюоресцентным зондом (FISH). Клеточный сортер. Изучение клеток с помощью микроскопии и сортера клеток – анализ апоптоза/некроза, распределения по фазам клеточного цикла, идентификация и разделение типов клеток. Электронная микроскопия – сканирующая, теневая, электронная томография, крио электронная микроскопия.

Методы выделения и детекции макромолекул. Способы разрушения клеток. Центрифугирование. Ультрацентрифугирование. Хроматография. Гель-фильтрация, гидрофобная, катионо- и анионообменная, аффинная. Ультрафильтрация. Обработка ферментами. Фенольная депротеинизация. Осаждение нуклеиновых кислот, белков. Гель-электрофорез ДНК и РНК: агарозный и полиакриламидный. Детекция ДНК и РНК: красители, радиоизотопы, флюоресцентные метки, блоттинг по Саузерну и Нозерн- блоттинг. Разделение белков электрофорезом в ПААГ. Детекция белков окрашиванием кумасси, серебром, иммуноблоттинг. Идентификация белков при помощи масс- спектрометрии MALDI.

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, сшивки, 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.

III. РЕФЕРАТ ПО ИЗБРАННОМУ НАПРАВЛЕНИЮ ПОДГОТОВКИ

Реферат по избранному направлению подготовки представляет собой обзор литературы по теме будущего научного исследования и позволяет понять основные задачи и перспективы развития темы будущей диссертационной работы. Реферат включает титульный лист, содержательную часть, выводы и список литературных источников. Объем реферата 10-15 страниц машинописного текста. В отзыве к реферату предполагаемый научный руководитель дает характеристику работы и рекомендуемую оценку, входящую в общий экзаменационный балл.

IV. ПРИМЕР ЭКЗАМЕНАЦИОННОГО БИЛЕТА

Вопрос 1. Репликация. Механизм полуконсервативной репликации. Репликация прокариот. Репликативная вилка, ферменты – праймазы, ДНК-

полимеразы, хеликазы, SSB, лигазы. Инициация, регуляция инициации. Терминация.

Вопрос 2. Продукция белков в бактериях. Основные системы векторов. Регуляторные последовательности. Промоторы и требования к ним. Слитые белки. Тэги для выделения и иммобилизации белков. Способы детекции рекомбинантных белков.

Вопрос 3. Содержание реферата по теме диссертационного исследования (с приложением реферата и отзыва на реферат с отметкой предполагаемого научного руководителя).

V. РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. ОСНОВНАЯ

1. Льюин Б. Гены. Москва. Бином. 2012.
2. Б. Альбертс, А. Джонсон, Д. Льюис, М. Рэфф, К. Робертс, П. Уолтер. Молекулярная биология клетки. (5 издание). ИКС. Москва. R&C Dynamics Ижевск. 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.

2. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ

1. Рис Э., Стернберг М. Введение в молекулярную биологию. М., «Мир», 2002.
2. B.Lewin. Genes VIII. Pearson Education, NJ, 2004.

Интернет-ресурсы:

1. (Разделы I-IV) Сайт-компаньон к 3 изданию книги Leningher A.L., Nelson D.L., Cox M.M. Principles of Biochemistry (Worth Publishers, 2000), с интерактивным 3D структурным модулем: http://rnp-group.belozersky.msu.ru/links.html
2. (Разделы I-IV) Biochemistry online: An Approach Based on Chemical Logic, by Dr. Henry Jakubowsky: http://employees.csbsju.edu/hjakubowski/classes/ch331/bcintro/default.html
3. (Разделы I-IV) Berg J.M., Tymoczko J.L., Stryer L. Biochemistry, 5th Edition, Online hypertextbook: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?call=bv.View..ShowTOC&rid=stryer.TOC&depth= 2

V. КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ

Уровень знаний поступающих в аспирантуру МГУ оценивается по десятибалльной шкале. Вступительное испытание считается пройденным, если абитуриент получил семь баллов и выше. При отсутствии поступающего на вступительном экзамене в качестве оценки проставляется неявка. Результаты сдачи вступительных экзаменов сообщаются поступающим в течение трех дней со дня экзамена путем их размещения на сайте и информационном стенде структурного подразделения.

Критерии и показатели оценивания ответа на вступительном экзамене по специальности поступающих в аспирантуру Химического факультета МГУ

Вступительный экзамен по специальности в аспирантуру Химического факультета проводится в устной форме, по экзаменационным билетам, и состоит из 3х вопросов (2х вопросов по различным разделам программы вступительного экзамена и вопроса по реферату).

	0	Нет ответа ни на один из трех заданных вопросов, либо отказ от ответа.
Минимальный уровень знаний	1	Отсутствуют ответы на оба заданных теоретических вопроса, существенные недочеты при изложении темы реферата, выявленные при его экспертной оценке, либо указанные в отзыве.
	2	Отсутствуют ответы на оба заданных теоретических вопроса, незначительные недочеты при изложении темы реферата, выявленные при его экспертной оценке, либо указанные в отзыве.
Низкий уровень знаний	3	Отсутствует ответ на один из заданных теоретических вопросов, фрагментарный ответ на второй заданный теоретический вопрос, значительные трудности в сопоставлении и анализе сведений из различных разделов программы, за исключением изложения темы реферата (на основе его экспертной оценки, либо отзыва).
	4	Отсутствует ответ на один из заданных теоретических вопросов, неполный ответ на второй заданный теоретический вопрос, значительные трудности в сопоставлении и анализе сведений из различных разделов программы, за исключением изложения темы реферата (на основе его экспертной оценки, либо отзыва).
Средний уровень знаний	5	Отсутствует ответ на один из заданных теоретических вопросов, полный ответ на второй заданный теоретический вопрос, значительные трудности в сопоставлении и анализе сведений из различных разделов программы, за исключением изложения темы реферата (на основе его экспертной оценки, либо отзыва).

	6	Неполные ответы на оба заданных теоретических вопроса, значительные трудности в сопоставлении и анализе сведений из различных разделов программы, за исключением изложения темы реферата (на основе его экспертной оценки, либо отзыва).
Достаточный уровень знаний	7	Полные ответы на оба заданных теоретических вопроса, незначительные трудности в сопоставлении и анализе сведений из различных разделов программы, либо незначительные недочеты при изложении темы реферата (на основе его экспертной оценки, либо отзыва).
	8	Полные ответы на оба заданных теоретических вопроса, незначительные трудности в сопоставлении и анализе сведений из различных разделов программы, либо незначительные недочеты при изложении темы реферата (на основе его экспертной оценки, либо отзыва).
Высокий уровень знаний	9	Исчерпывающие ответы на все заданные вопросы, свободное владение материалом, имеются недочеты при сопоставлении и анализе сведений из различных разделов программы, либо незначительные недочеты при изложении темы реферата (на основе его экспертной оценки, либо отзыва).
	10	Исчерпывающие ответы на все заданные вопросы, свободное владение материалом, грамотные сопоставление и анализ сведений из различных разделов программы, уверенное владение темой реферата (на основе его экспертной оценки, либо отзыва).

VI. АВТОРЫ

1. Профессор Рубцова М.П.
2. Академик Богданов А.А.
3. Профессор Сергиев П.В.