

УТВЕРЖДАЮ

Проректор

_____ С.Ю. Роцин

Одобрено на заседании Академического
совета Аспирантской школы по
биологии

Согласовано

Академический директор Аспирантской
школы по биологии

_____ С.В. Никулин

**Программа вступительного испытания по специальности
основной образовательной программы высшего образования – программы
подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре
Молекулярная биология**

Научная специальность:
1.5.3 Молекулярная биология

Москва, 2024

1. Область применения и нормативные ссылки

Программа вступительного испытания сформирована на основе федеральных государственных требований высшего образования по программам специалитета или магистратуры.

2. Структура вступительного экзамена

Вступительное испытание основной образовательной программы высшего образования – программы подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре по образовательной программе Молекулярная биология состоит из двух частей: оценки индивидуальных достижений (конкурс портфолио) и оценки знаний по научной специальности будущей научно-исследовательской работы (диссертации) абитуриента (направленность (профиль) 1.5 3. Молекулярная биология).

В случае набора абитуриентами равного количества баллов (полупроходного балла), преимущество получает абитуриент, соответствующий перечисленным ниже критериям. Критерии представлены в порядке убывания значимости.

1. Более высокая, чем у других абитуриентов с полупроходным баллом, оценка за вступительное испытание по специальности.
2. Наличие опыта работы в исследовательском проекте по направлениям, релевантным исследованиям научного руководителя, существующим проектам лабораторий департамента, специфике направления обучения в аспирантуре.
3. Наличие опубликованных статей в международных рецензируемых научных журналах, индексированных в Scopus или Web of Science.

2.1. Оценка индивидуальных достижений. Структура портфолио

Общая сумма баллов не может превышать 40 баллов. Баллы назначаются в соответствии с таблицей при предоставлении подтверждающих документов.

Для участия в конкурсе индивидуальных достижений (портфолио) абитуриент может предоставить следующие документы:

1. Резюме (CV), включающее список публикаций, сведения об участии в конференциях, школах, исследовательских проектах, научных грантах, опыте работы и т.д. Резюме может быть составлено на русском или английском языке по желанию абитуриента.
2. Копия документа об образовании с перечнем пройденных дисциплин и оценок по этим дисциплинам. Если абитуриент еще не получил диплом специалиста или магистра, необходимо приложить официальную копию полного списка уже пройденных дисциплин с оценками.
3. Рекомендательное письмо от потенциального научного руководителя (из числа сотрудников НИУ ВШЭ) планируемого диссертационного исследования, в котором отражено его согласие выступить научным руководителем абитуриента в аспирантуре и соответствие темы исследования и плана-проспекта тематике профильного проекта аспирантской школы по биологии.
4. Рекомендательные письма от специалистов, занимающихся исследованиями в области биологии.
5. Собственные научные публикации (в виде файлов в формате PDF).

6. Опыт участия в российских и международных конференциях с указанием информации о конференции и темы доклада, если таковые имеются (список конференций в виде файла PDF со ссылками на сайты конференций).

7. Дипломы и сертификаты, подтверждающие академические достижения абитуриента (победы в студенческих олимпиадах, конкурсах студенческих работ, получение индивидуальных академических стипендий и грантов на обучение).

2.2. Критерии оценки портфолио (максимум 40 баллов)

Критерий	Количество баллов
1. Рекомендательное письмо от потенциального научного руководителя с согласием на руководство в аспирантуре.	10 баллов
2. Рекомендательные письма от специалистов, работающих в области биологических наук	3 балла
3. Опыт научно-исследовательской деятельности	до 25 баллов
3.1 Участие в конференциях	до 5 баллов
3.2 Наличие публикаций	до 15 баллов
Публикации в биологических журналах из списка РИНЦ или ВАК	5 баллов
Публикация в издании, индексируемом в международных базах цитирования SCOPUS или Web of Science	10 баллов
3.3 Участие в научно-исследовательских проектах (не включая подготовку ВКР или магистерской диссертации) / 1 балл за каждый	до 5 баллов
4. Дипломы, сертификаты, именные стипендии (не более двух) /1 балл за каждый	до 2 баллов

2.3. Структура и процедура проведения оценки знаний по научной специальности

Структура и процедура проведения оценки знаний по научной специальности проходит в форме собеседования. Собеседование проходит в устной форме. Абитуриенту предоставляется 40 минут на подготовку. По предварительному согласованию с академическим директором Аспирантской школы по биологии собеседование может проводиться дистанционно с использованием информационных технологий. Собеседование проводится на русском или английском языке (по желанию абитуриента).

На собеседования абитуриент отвечает на подготовленные два вопроса билета из предлагаемых для подготовки к собеседованию (см. Раздел 3). На собеседование отводится 20-30 минут.

На собеседовании абитуриента могут расспросить о предшествующей исследовательской работе, например, магистерском исследовании или участии в исследовательском проекте.

Критерии оценивания

Максимально возможная оценка за собеседование – 60 баллов. Выставляется усреднённая оценка по ответам на все вопросы экзаменационной комиссии по направленности, 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	46-60
Ответ полный, с незначительными замечаниями	31-45
Ответ неполный, существенные замечания	11-30
Ответ на поставленный вопрос не дан	0-10

3. Содержание

1. Вводная часть. 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, медицину и промышленность.

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. Химические и ферментативные методы деградации нуклеиновых кислот. Методы определения первичной структуры нуклеиновых кислот. Блочный принцип определения последовательности полинуклеотидов. 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. Химические и ферментативные методы изучения вторичной структуры рибонуклеиновых кислот.

3. 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. Актинмиозиновый комплекс: тропонины. Коллаген. Рецепторные белки: бактериородопсин. Зрительный родопсин. Ацетилхолиновый рецептор постсинаптических мембран. Транспортные белки: АТФазы. Белки токсины микробного и растительного происхождения.

4. Биосинтез нуклеиновых кислот.

Развитие представлений о ДНК как носителе и источнике генетической информации.

Репликация ДНК. Матричный синтез ДНК. Основные принципы репликации. ДНК-полимеразы. Инициация цепей ДНК. ДНК-праймаза. Расплетание двойной спирали ДНК. Репликационная вилка. Точки начала репликации. ДНК-хеликазы и дестабилизирующие белки. ДНК-топоизомеразы. Прерывистый синтез ДНК. Фрагменты Оказаки. Инициаторные белки. Кооперативность действия белков репликационной вилки.

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

Рекомбинация. Гомологичная рекомбинация. (Общая 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. Энзимология генетических процессов: системы ферментов и белковых факторов, работающих на ДНК.

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

Транскрипция. Цикл транскрипции. Транскриптон - единица транскрипции. Структура РНК-полимераз прокариот и эукариот. Регуляция транскрипции у бактерий. Индукция и репрессия синтеза ферментов. Регуляция синтеза рибосомных РНК и белков. Факторы терминации транскрипции. Антибиотики - ингибиторы транскрипции.

Процессинг первичных транскриптов. Процессинг у прокариот и у эукариот. Интроны и экзоны. Сплайсинг. Процессинг предшественников тРНК у про- и эукариот. Рибозимы. Процессинг РНК, синтезируемой с помощью РНК-полимеразы у эукариот. Кэп-сайт. Полиаденилирование.

Геном эукариот. Общая структура генома. Сателлитные ДНК. Умеренно повторяющиеся и уникальные последовательности генома. Прерванные гены эукариот.

Регуляторные элементы генов у эукариот. Регуляция транскрипции у эукариот. Гены рибосомных РНК у эукариот. Подвижные генетические элементы генома эукариот. Псевдогены.

Структура хромосом. Два уровня организации упаковки ДНК в живой природе. Размеры, молекулярный вес, цикличность ДНК. Фаговая "хромосома". Активная развернутая форма фаговой "хромосомы" при инфекции. Размеры, тождественность с ДНК, проблема непрерывности цепей ДНК. Цикличность.

Структура хроматина. Структурная организация генетического материала в эукариотических клетках. Хромосома как клеточный дезоксиноклеопроteid (ДНП). Гистон как специфический белковый компонент ДНК-частиц. Типы и структурная организация молекул гистонов. Негистоновые белки. Нуклеосома, организация нуклеосомных фибрилл и фейзинг. Метафазные хромосомы. Регуляторные белки хроматина. Структура активного хроматина.

Вирусы. Вирусный нуклеопроteid как форма сохранения инфекционного начала. Химический состав вирусов и вирусных нуклеопротеидов. ДНК- и РНК-содержащие вирусы. Защитная и ферментативная функции вирусной нуклеиновой кислоты. Механизм проникновения в клетку. Принципы сборки вирусов, структура вирусов. Ферментативный

синтез РНК на матрице РНК при вирусной инфекции. Этапы вирусной инфекции при заражении РНК-содержащими бактериофагами.

5. Структура рибосомы и биосинтез белка.

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

Информационная РНК и генетический код. Открытие мРНК. Расшифровка кода. Кодовый словарь. Универсальность и вырожденность кода. Структура мРНК. Функциональные участки. Инициаторные и терминаторные кодоны. Понятие об моноцистронных и полицистронных мРНК.

Транспортные РНК и аминоацил-тРНК-синтетазы. Открытие тРНК и их функции. Аминоцилирование тРНК, спрцифичность процесса. Структура тРНК. Универсальная 3'-концевая последовательность. Четвертичные 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. Структурные превращения рибосом (*in vitro*). 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 (18 S) РНК, 23 S (28 S) РНК и 5 S РНК. Структурные домены и компактная самоукладка молекулы РНК.

Рибосомные белки. Разнообразие и номенклатура. Первичные и пространственные структуры. Взаимодействие с рибосомными РНК, взаиморасположение рибосомной РНК и белков (четвертичная структура). Топография белков и РНК.

Функционирование рибосомы.

Функциональные активности и функциональные участки рибосомы. Рабочий цикл рибосомы. Функции связывания. Связывание и удержание матричного полинуклеотида (мРНК - связывающий участок). Удержание пептидил - мРНК или деацилированной - мРНК (мРНК-связывающий Р-участок). Связывание аминоацил-мРНК (мРНК-связывающий А-участок). Е-участок и его функции. Связывание белковых факторов трансляции и ГТФ (факторсвязывающий участок). Каталитические функции. ГТФ-аза. Пептидилтрансфераза. Функции перемещений лигандов (транслокация).

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-1) в связывании аминоацил-тРНК. EF-Tu и его взаимодействия. Связывание тройственного комплекса с рибосомой. Роль гидролизата ГТФ. Неэнзиматическое (бесфакторное) связывание аминоацил-тРНК. Ингибиторы. Механизм действия некоторых антибиотиков на рабочий цикл трансляции. Пуромицин, тетрациклин. Хлорамфеникол. Эритромицины. Киромицин. Фузидиевая кислота. ожное кодирование. Ложное считывание поли (u). Основные типы ложного спаривания. Факторы, способствующие ложному кодированию. Уровень ошибок *in vivo* в нормальных условиях. Кинетические механизмы ложного кодирования и его коррекции. Последовательность событий и молекулярные

механизмы. Перебор мРНК. Узнавание антикодона. Гидролиз ГТФ. Коррекция выбора аминоксил-мРНК. Запираание аминоксил-мРНК в А-участок. Общая схема.

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

Элонгация: транслокация. Определение транслокации и экспериментальные тесты. Участие фактора элонгации (EF-G или EF-2). Роль EF-G-опосредованного гидролиза ГТФ. Последовательность событий в EF-G катализируемой транслокации. 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. Белковые 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 рабочего цикла трансляции. Информосомы. Регуляция инициации: избирательная дикриминация 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. Ко-трансляционная сборка олигомерных белков (иммуноглобулин, в-галактозидаза).

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.

Общие принципы химико-ферментативного синтеза двухтяжевых ДНК. Реализация принципа комплементарности гетероциклических оснований нуклеиновых кислот. Пути получения двухтяжевых ДНК. Ферментативные методы сборки двухтяжевых ДНК. Химические методы сборки двухтяжевых ДНК. Способы получения рекомбинантных РНК.

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

Бесклеточные белоксинтезирующие системы. Прокариотические и эукариотические белоксинтезирующие системы. Проточные бесклеточные белоксинтезирующие 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 (micРНК) и рибозимы. Антисмысловые олигодезоксирибонуклеотиды, как ингибиторы экспрессии генов. Использование антисмысловых РНК в фундаментальных и прикладных исследованиях - для получения фенокопий; в исследованиях клеточного цикла и пролиферации клеток, а также в борьбе с вирусными заболеваниями.

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.

Обычно один из вопросов относится к теме работ предполагаемого руководителя аспиранта.

Основная литература

1. Б.Льюин. Гены. М., Бином, 2011.
2. Д.Кребс, Э.Голдштейн, С.Килпатрик. Гены по Льюину. Лаборатория знаний. 2020.
3. В.Альбертс, et.al. Молекулярная биология клетки. Т. 1-3. М., Мир, 2013.
4. Д.Нельсон, М.Кокс. Основы биохимии Ленинджера. Т.1-3. М., Бином, 2011.
5. Л.И.Патрушев. Экспрессия генов. М., Наука, 2000.
6. Л.И.Патрушев. Искусственные генетические системы. Т.1: Генная и белковая инженерия. М., Наука, 2004.
7. 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.