

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
**ЛИМНОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(ЛИН СО РАН)**



УТВЕРЖДАЮ

Директор

А.П. Федотов

2018 г.

**ПРОГРАММА-МИНИМУМ
КАНДИДАТСКОГО ЭКЗАМЕНА**
(Основная и дополнительная программы)

Направление подготовки кадров высшей квалификации (программа аспирантуры): **06.06.01 Биологические науки**

Направленность (профиль) подготовки: **Молекулярная биология**

Научная специальность программы подготовки кадров высшей квалификации (программы аспирантуры): **03.01.03 Молекулярная биология**

г. Иркутск

Часть 1. ОСНОВНАЯ ПРОГРАММА

Введение

В основу настоящей программы положены следующие разделы: структура и функции белков; структура и биосинтез нуклеиновых кислот; структура рибосом и биосинтез белка; геномика. Основная программа разработана экспертным советом Высшей аттестационной комиссии по биологическим наукам.

1. Структура и функции белков

Биологические функции белков и пептидов. Физико-химические свойства аминокислот. Методы определения содержания белка. Первичная структура как уровень организации белка. Доказательства индивидуальности белка. Микрогетерогенность белков.

Химические методы исследования структуры белков.

Определение аминокислотного состава белка. Методы определения первичной структуры. Ферментативные методы фрагментации полипептидной цепи. Химические методы специфического расщепления пептидных связей. Разделение пептидов, получаемых при расщеплении белков. Определение N-концевых аминокислот и последовательностей. Локализация дисульфидных связей в белках. Пептидное картирование.

Типовые реакции химической модификации функциональных групп. Химическая модификация в изучении молекулярных комплексов и активных центров ферментов.

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.

Формирование простых мотивов из элементов вторичной структуры. Мотив греческого ключа, мотив β - α - β . Домены, их формирование из структурных мотивов.

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 -доменные структуры. Спирализация спиралей; формирование доменов из четырех α -спиралей; глобиновая упаковка, сложные структуры, содержащие α -спирали.

α/β -доменные структуры. Упаковка мотивов, включающих параллельные β -структуры. « α/β -бочки». Роль α/β -мотивов в структуре ферментов: формирование гидрофобного ядра, формирование активных центров. Расположение α -спиралей в открытых изогнутых α/β -слоях. Возможность предсказания расположения активных центров ферментов в α/β -структурах: тирозил-тРНК-синтетаза, карбоксипептидаза, арабинозо-связывающий белок.

Ретинол-связывающий белок, как представитель суперсемейства. Структура нейраминидазы и $G\beta$. Мотив греческого ключа и структура кристаллинов. Белки с β -спиральными доменами.

Узнавание белками ДНК.

Прокариотические системы. Роль структурного мотива «спираль-поворот-спираль» как важнейшего элемента в специфическом узнавании ДНК-белок. λ -репрессор и Cro-белок. Аллостерический контроль связывания белков с ДНК. Репрессор триптофанового оперона, репрессор лактозного оперона, белок CAP: структура и взаимодействие с ДНК.

Узнавание ДНК эукариотическими факторами транскрипции. Структура ТАТА-боксысвязывающего белка, его взаимодействие с ДНК, формирование гетеродимеров. Белок p53: структура и взаимодействие с ДНК.

Специфические транскрипционные факторы эукариот. Транскрипционные факторы, содержащие мотив цинковых пальцев 1-го класса: структура, специфичность взаимодействия с ДНК. Цинк-содержащие мотивы глюкокортикоидных рецепторов, димеризация рецепторов и связывание с ДНК. Ретиноид-Х-рецепторы. Рецепторы сироты.

Транскрипционные факторы с бинуклеарными цинковыми кластерами (GAL4): структура и специфическое узнавание ДНК. Димеризация транскрипционных факторов с участием «лейциновых молний» (структура и взаимодействие с ДНК GCN4, MyoD, Max).

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. Тирозин-киназные 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.

Иодирование остатков тирозина. Образование остатков γ -карбоксихлутаминовой кислоты. Гидроксилирование белков. Ацетилирование и ADP-рибозилирование белков.

Фосфорилирование белков. Протеинкиназы и протеинфосфатазы. Сульфатирование тирозина.

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.

Липопротеиды. Липопротеиды с C-концевым гликолипидом. Липопротеиды с N-концевой липидной группой. Пренилированные белки.

Избирательная деградация белков. АТР-зависимый протеолиз. Убиквитин и его участие в модификации белков и в процессе деградации. Протеасомы.

Методы изучения белок-белковых взаимодействий.

Фаговый дисплей пептидов. Поиск белков партнеров с помощью дрожжевой двухгибридной системы.

Инженерия белков.

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

2. Структура и биосинтез нуклеиновых кислот

Структура ДНК.

Эксперименты, доказывающие генетическую функцию ДНК. Гибкость двойной спирали ДНК. Физические параметры конформационных форм ДНК. Неканонические формы ДНК. Пары Хугстина. Триплексы. Влияние нуклеотидной последовательности на структуру ДНК. Сверхспирализация ДНК. Понятие о параметрах сверхспирализованной молекулы ДНК. Конформационные переходы в сверхспирализованной молекуле. Топоизомеразы и топоизомеры ДНК. Типы топоизомераз. Регуляция уровня активности топоизомераз в клетке.

Репликация ДНК.

Точность воспроизведения ДНК. Полимеразы, участвующие в репликации, их ферментативная активность. Вилка репликации, события на отстающей нити. Ферменты в репликационной вилке. ДНК-полимераза III кишечной палочки. Понятие о процессивности полимераз. Роль димерной структуры в координации синтеза ДНК на комплементарных нитях. Особенности ДНК-полимераз эукариот. Регуляция инициации репликации у *E. coli*. Структура участка старта репликации (origin). Структурные переходы ДНК в районе старта репликации. Понятие о репликаторе. Роль метилирования в регуляции репликации. Терминация репликации у бактерий.

Особенности регуляции репликации плазмид.

Репликоны у эукариот, их изменчивость. Понятие о стационарных «репликативных фабриках». Ori у дрожжей, их структурно-функциональная организация.

Молекулярные механизмы, связывающие клеточный цикл и репликацию ДНК. Циклины и протеинкиназы. Протоонкогены, участвующие в регуляции клеточного цикла. Расписание репликации участков хромосомы в клеточном цикле.

Локальная амплификация участков ДНК в развитии. Возможные механизмы локальной амплификации. Ампликон. Представление об эволюции генных семейств. Репликация по типу «катящегося кольца (фаговая ДНК).

Проблема репликации линейного незамкнутого фрагмента ДНК. Теломеры. Теломераза, особенности структурной организации (РНК-компонент). Теория старения в связи с динамикой структуры теломеры. Неканонические структуры в районе теломерных последовательностей. Особенности структурной организации ДНК в районе центромеры. Искусственная хромосома у эукариот.

Репликативное метилирование ДНК. Модификация 5-метилцитозина и мутации. Метилазы у эукариот. 5-азацитидин как ингибитор метилирования. Импринтинг генов и его биологические последствия. Доказательства роли метилирования в развитии позвоночных.

Репарация ДНК.

Прямая репарация тиминовых димеров и метилированного гуанина. Гликозилазы. Урацилгликозилазы. Эксцизионная репарация, ферменты. Механизм преимущественной репарации транскрибируемых генов.

Болезни, обусловленные дефектами репарации. Механизм репарации неспаренных нуклеотидов. Роль метилирования. SOS-репарация. Представления об ошибках репликации, обусловленных скольжением нитей при репликации. Механизм образования коротких повторов. Микро- и минисателлиты. Короткие tandemные повторы. «Экспансия триплетных повторов» и динамические мутации.

Рекомбинация.

Понятие об общей (гомологичной) и сайтспецифической рекомбинации. Различие молекулярных механизмов общей и сайтспецифической рекомбинации.

Модель рекомбинации, предполагающая двунитевой разрыв и репарацию разрыва. Роль рекомбинации в пострепликативной репарации. Структуры Холлидея в модели рекомбинации. Миграция ветви, гетеродуплексы, разрешение структур Холлидея (ферменты).

Генная конверсия, асимметричность генной конверсии. Продукты рекомбинационного акта, сопровождающегося обменом флангами. Постмейотическая сегрегация у дрожжей как доказательство гетеродуплекса при рекомбинации.

Энзимология рекомбинации у *E.coli*. RecBCD-комплекс. Белок RecA. Пресинаптический филамент, параметры его молекулярной структуры. Обмен нитями при синапсе. Особенности миграции ветви.

Двунитевые разрывы и генная конверсия. Лocus спаривания у дрожжей, регуляция экспрессии. Размножение интронов и генная конверсия.

Сайт специфическая рекомбинация. Типы хромосомных перестроек, осуществляемых при сайт-специфической рекомбинации. Молекулярный механизм действия «рекомбиназа». Роль сайт-специфической рекомбинации в экспрессии генов у фагов. Интеграция фага лямбда. Рекомбиназа Cre фага P1. LoxP-сайты. Сайт-специфическая рекомбинация двунитевой плазмиды дрожжей.

Рекомбинация у высших эукариот.

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

Подвижные элементы генома про- и эукариот. IS-последовательности, их структура. IS-последовательности как компонент F-фактора бактерий, определяющего способность передачи генетического материала при конъюгации.

Транспозоны бактерий (Tn3, Tn5, Tn9, Tn10). Механизмы транспозиции. Резольваза, функции резольвазы. Роль сверхспирализации при транспозиции. Регуляция транспозиции Tn10.

Транспозоны эукариот. Двухкомпонентная система транспозонов. Полный (активный) и дефектный транспозоны. Влияние транспозонов на активность генов у растений и пространственный рисунок экспрессии генов. Представление о горизонтальном переносе транспозонов.

Использование гомологичной и сайт-специфической рекомбинации в изучении генов эукариот. Метод «нокаута» генов.

Транскрипция у прокариот.

Особенности структуры РНК-полимеразы. Стадии транскрипционного цикла. Репликация и транскрипция. Сверхспирализация и транскрипция. Сигма 54. «Эукариотические элементы» в регуляции транскрипции. Терминация транскрипции. Полярные мутации.

Негативная и позитивная регуляция транскрипции. CAP-белок. Регуляция транскрипции в развитии фага λ . Принципы узнавания ДНК регуляторными белками. Аттенуация транскрипции.

Транскрипция у эукариот.

Промотор у эукариот. Базальная транскрипция. Факторы транскрипции. Понятие о cis-действующих элементах. Транс-активация транскрипции. Эnhансеры и сайленсеры. «Модули» последовательностей ДНК, узнаваемые специфическими белками. Роль «обратной генетики» в развитии представлений о регуляции транскрипции у эукариот.

Белковые домены, узнающие специфические последовательности ДНК. Гомеодомен и гены-селекторы. «Лейциновая молния» и димеризация факторов транскрипции. «Цинковые пальцы».

Ядерные рецепторы гормонов, их типы и особенности узнавания ДНК. Рецепторы-сироты. Ретиноевая кислота. Элементы консерватизма в системах регуляции транскрипции.

Внешние сигналы, активирующие транскрипцию генов. Система проведения сигналов. Семейства протоонкогенов Jun и Fos как факторов транскрипции. Альтернативы при выборе пути развития – дифференцировка/пролиферация. Сайты AP1 и CRE в промоторах.

Транскрипционные факторы в развитии многоклеточных организмов. Понятие о морфогенах, примеры. Пространственно ограниченные морфогенетические градиенты.

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). Представление о «перемоделировании» хроматина. Активное перемоделирование. Метилирование/деметилирование ДНК, связь с модификацией гистонов и изменением активности генов.

Особенности структуры хроматина половых хромосом в связи с компенсацией различий числа генов X-хромосомы у разных полов.

Представление о петельной организации хромосом. Ядерный матрикс. Локус-контролирующие районы и «инсуляторы». Внутриядерная архитектура хромосом. Явление трансвекции.

Процессинг РНК.

Определение процессинга. Интроны, сплайсинг. Классификация интронов. Интроны группы 1. Особенности структуры и механизмы сплайсинга. Рибозимы, их специфичность. Возможности применения для «нокаута» РНК. Интроны группы 2, механизм сплайсинга. Интроны групп 1 и 2 у разных организмов (эволюционные связи).

Сплайсинг пре-мРНК в ядре. Роль малых ядерных РНК и белковых факторов. Сплайсосома. модификация концевых областей мРНК – кэпирование, полиаденилирование.

Особенности процессинга тРНК и рРНК у бактерий. Особенности процессинга рРНК в ядрышке. РНКазы Р как рибозим.

Транс-сплайсинг. Его распространение. Альтернативный сплайсинг, примеры. Биологические последствия альтернативного сплайсинга. Эnhансеры и сайленсеры сплайсинга. SR-белки, особенности структуры, роль в альтернативном сплайсинге.

Редактирование РНК. Молекулярные механизмы. Типы редактирования (примеры).

Деграция аномальных мРНК.

Обратная транскрипция.

Роль обратной транскрипции в эволюции и изменчивости генома. Ретротранспозоны, их типы. Ретротранспозоны, содержащие длинные концевые повторы. Ту-элемент дрожжей. Псевдогены. Возможные источники обратной транскриптазы.

3. Структура рибосом и биосинтез белка

Структура и функции РНК.

Мир РНК. Основные типы и основные функции клеточных и вирусных РНК. Общие принципы вторичной структуры РНК. Гипотеза о происхождении жизни через РНК.

Генетический код и его свойства. Расшифровка генетического кода. Отклонения от универсальности генетического кода.

тРНК, ее функции. Вторичная и третичная структура тРНК. Структура антикодоновой петли тРНК. Аминоацил-тРНК-синтетазы – два класса. Супрессорные тРНК.

Структура рибосом.

Морфология и состав эукариотических и прокариотических рибосом. Принципы структуры рибосомных РНК. Домены. Компактное сворачивание. Рибосомные белки: номенклатура, разнообразие, принципы строения и локализация в рибосоме. Основные экспериментальные подходы к изучению топографии рибосомных белков.

Диссоциация, разворачивание и разборка рибосом.

Функциональные активности и функциональные активности рибосом.

Трансляция.

Последовательность событий при синтезе белка. Трансляционный цикл. Стадии трансляции. Полирибосомы. Скорость трансляции, транзитное время.

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. Кэп-связывающий и хеликазный комплексы при инициации трансляции у эукариот.

Элонгация трансляции. Элонгационный цикл. Факторы элонгации.

Стадия связывания аминоацил-тРНК в элонгационном цикле. Стереохимия кодон-антикодонового взаимодействия. Фактор элонгации EF-Tu, его структура и взаимодействия. Исправление ошибок («редактирование») при связывании аминоацил-тРНК. Вклад скоростей реакции и GTP. Гипотеза Крика о неоднозначном соответствии при кодон-антикодоновом спаривании (Wobble-гипотеза).

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.

Терминация трансляции. 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.

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-синтазы. 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.

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.

Регуляция скорости элонгации.

3'-концевые усилители инициации трансляции у эукариот и возможный механизм их действия.

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. Возможная функциональная роль основного белка мРНК. Другие мРНК-связывающие белки мРНК.

Секреция белков у про- и эукариот.

Трансляция и транлокация секретлируемых белков через мембрану. Сигнальная гипотеза секреции белков. Особенности структуры сигнальных пептидов.

Формирование пространственной структуры белков.

Механизмы, обеспечивающие правильное сворачивание полипептидных цепей. Шапероны.

4. Геномика

Определение геномики. Представления о методах исследований, приведших к возникновению геномики. Модельные организмы, используемые для изучения структуры и функций геномов. 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. Векторы, используемые для создания библиотек. Карты геномов как наборы упорядоченных клонов. Контиги клонов. STS (sequenced tag sites) как инструмент составления физических карт геномов. Принцип полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Генетическое картирование. Полиморфизм геномов. Полиморфизм длин рестриктных фрагментов (ПДРФ). Мини- и микросателлиты. Мононуклеотидный полиморфизм (Single Nucleotide Polymorphism, SNP). Высоко, средне и редкоповторяющиеся последовательности. Гаплотипы. Наследование гаплотипов и рекомбинации. Единицы генетического расстояния. Полиморфизм геномов как основа геномной дактилоскопии. Молекулярно-генетические основы идентификации личности. Молекулярно-генетические маркеры (МГМ), определение, информативность, использование для построения генетической карты. Интегрированные карты геномов. Использование МГМ для картирования генов, ответственных за развитие наследственных заболеваний. Позиционное картирование генов.

Понятие о хромосомных aberrациях. Транслокации. Делеции. Цитогенетическая идентификация aberrаций.

Выделение фрагментов генома. Геномные библиотеки. Поиск клонов в геномной библиотеке. Принцип прогулки по геному. Поиск гена в большой области генома. Создание и анализ библиотек кДНК. Упорядоченные библиотеки кДНК. Вычитающая гибридизация как метод сравнения геномов.

Особенности структуры геномов высших эукариот.

Уникальные и повторяющиеся нуклеотидные последовательности. Гены кодирующие РНК (рРНК, тРНК, малые ядерные и цитоплазматические РНК). Гены, кодирующие белки. Мультигенные семейства. Тандемные повторы. Механизмы образования и эволюции тандемных повторов. Повторяющиеся последовательности, рассеянные по геному. SINE и LINE элементы. Эндогенные ретровирусные элементы. Центромерные повторы. Теломерные повторы.

Геномы органелл (митохондрий, хлоропластов). Происхождение ДНК органелл.

Источники полиморфизма геномов.

Мутации. Причины мутаций. Типы повреждений ДНК. Апуринизация. Дезаминирование 5-метил цитозина. Системы защиты генома от мутаций. Схема клеточного цикла. Циклин-зависимые киназы. Гены супрессоры опухолей. Ген белка p53, роль в репарации и апоптозе. Инактивация p53 в опухолевых клетках.

Моногенные наследственные заболевания. Врожденные дефекты метаболизма. Примеры моногенных заболеваний. Фенилкетонурия. Муковисцидоз. Мышечная дистрофия Дюшена.

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.

Экспрессия генов в трансгенных животных. Регуляторные элементы, необходимые для экспрессии. Эхансеры и промоторы, сайты полиаденилирования, интроны. Эффект положения и подходы к его преодолению. Элементы прикрепления к ядерному матриксу.

Инсуляторы. Лocus-контролирующие области (LCR). Подходы к изучению факторов, влияющих на экспрессию чужеродных генов. Гены-репортеры.

Принципы направленной модификации генома. Принципы негативно-позитивной селекции для отбора линий с направленно встроенным геном. Направленные перестройки генома с использованием системы рекомбиназы Cre и сайтов LoxP. «Нокаут» генов.

Клонирование животных. Перенос ядер соматических клеток в безъядерные яйцеклетки с последующим клонированием животных.

Генетическая инженерия растений.

Молекулярные основы генотерапии. Вирусные векторы и невирусные методы переноса генов.

Прикладные аспекты генетической инженерии. Основы безопасности работы с рекомбинантными ДНК.

Литература

Основная:

1 **Андрусенко, С.Ф.** Биохимия и молекулярная биология [Текст]: учебно-методическое пособие / С.Ф. Андрусенко, Е.В. Денисова. – Электрон. текстовые данные. – Ставрополь: Северо-Кавказский федеральный университет, 2015. – 94 с. – Режим доступа: <http://www.iprbookshop.ru/63077.html>

2 **Скворцова, Н.Н.** Основы молекулярной биологии [Текст]: учебное пособие / Н.Н. Скворцова. – Электрон. текстовые данные. – СПб.: Университет ИТМО, 2015. – 74 с. – Режим доступа: <http://www.iprbookshop.ru/67487.html>

Дополнительная:

а) Книжные издания:

3 **Долгих, С.Г.** Учебное пособие по геной инженерии в биотехнологии растений [Электронный ресурс]: учебное пособие / С.Г. Долгих. – Электрон. текстовые данные. – Алматы: Нур-Принт, 2014. – 141 с. – 978-601-278-045-1. – Режим доступа: <http://www.iprbookshop.ru/67169.html>

4 **Дымшиц, Г.М.** Молекулярные основы современной биологии [Текст]: учебное пособие / Г. М. Дымшиц, О. В. Саблина – Новосибирск: Новосиб. гос. ун-т., 2012. – 251 с. – Режим доступа: библиотечный фонд ЛИИ СО РАН.

5 **Жимулев, И.Ф.** Общая и молекулярная генетика [Текст]: учебное пособие / И.Ф. Жимулев. – Новосибирск: Нов. Сиб. Универ, 2006. – 430с. – Режим доступа: библиотечный фонд ЛИИ СО РАН.

6 **Льюин, Б.** Гены [Текст]: учебник / Б. Льюин; пер. 9-го англ. издания И. А. Кофиади [и др.]; под ред. Д.В. Ребрикова. – Москва: БИНОМ, 2012. – 896 с. – Режим доступа: библиотечный фонд ЛИИ СО РАН.

7 **Мюллер, С.** Нуклеиновые кислоты «от А до Я» [Текст]: учебное пособие / С. Мюллер, – Москва: БИНОМ, 2013. – 413 с. – Режим доступа: библиотечный фонд ЛИИ СО РАН.

8 **Нефедова, Л.Н.** Применение молекулярных методов исследования в генетике [Текст]: учебное пособие / Л.Н. Нефедова, – Москва: ИНФРА-М, 2012. – 104 с. – Режим доступа: библиотечный фонд ЛИИ СО РАН.

9 **Примроуз, С.** Геномика. Роль в медицине [Текст]: научное издание / С. Примроуз, Р. Тваймен; ред. Е. Д. Свердлова. – Москва: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2008.

– 277 с. – Режим доступа: библиотечный фонд ЛИН СО РАН.

10 **Пучковский, С.В.** Эволюция биосистем: факторы микроэволюции и филогенеза в эволюционном пространстве-времени [Текст]: монография / С.В. Пучковский, 2013. – 444 с. – Режим доступа: библиотечный фонд ЛИН СО РАН.

11 **Ралдугина, Г.Н.** Молекулярно-генетические и биохимические методы в современной биологии растений [Текст]: монография / Г.Н. Ралдугина и др.; под ред. Вл.В. Кузнецова, В.В. Кузнецова, Г.А. Романова. – Москва: Издательство Бином. "Лаборатория знаний", 2012. – 487 с. – Режим доступа: библиотечный фонд ЛИН СО РАН.

12 **Рапопорт, И.А.** Микрогенетика [Текст]: учебное пособие / И. А. Рапопорт, – Москва: [б. и.], 2010. – 530 с. – Режим доступа: библиотечный фонд ЛИН СО РАН.

13 **Свердлов, Е.Д.** Взгляд на жизнь через окно генома [Текст]: курс лекций / Е.Д. Свердлов, – Москва: Наука, 2009 – 525 с. – Режим доступа: библиотечный фонд ЛИН СО РАН.

14 **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки..** Молекулярная биология. Рибосомы и биосинтез белка [Текст]: учебник / А.С. Спирин. – Москва: Академия, 2011. – 495 с. – Режим доступа: библиотечный фонд ЛИН СО РАН.

15 Тузова Р.В. Молекулярно-генетические механизмы эволюции органического мира. Генетическая и клеточная инженерия [Электронный ресурс]: монография / Р.В. Тузова, Н.А. Ковалев. – Электрон. текстовые данные. – Минск: Белорусская наука, 2010. – 395 с. – 978-985-08-1186-8. – Режим доступа: <http://www.iprbookshop.ru/10115.html>

16 **Уилсон, К.** Принципы и методы биохимии и молекулярной биологии [Текст]: научное издание / К. Уилсон, Дж. Уолкер. – Москва: БИНОМ, 2013. – 848 с. – Режим доступа: библиотечный фонд ЛИН СО РАН.

17 **Щелкунов, С.Н.** Генетическая инженерия [Электронный ресурс]: учебно-справочное пособие / С.Н. Щелкунов. – Электрон. текстовые данные. – Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2017. – 514 с. – 978-5-379-02024-8. – Режим доступа: <http://www.iprbookshop.ru/65273.html>

Часть 2. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА

Молекулярная эволюция

Структурные уровни организации жизни. Понятия популяции и генофонда. Панмиксия и подразделенность. Популяция как единица эволюционного процесса. Задачи и методы генетики популяций, ее место в структуре биологических дисциплин. Этапы развития генетики популяций. Вклад зарубежных (С. Райт, Р. Фишер, Дж. Холдейн, М. Кимура, Р. Левонтин и др.) и отечественных (С.С.Четвериков, А.С.Серебровский, Н.И.Вавилов, Ф.Г. Добржанский, Н.П.Дубинин, Д.Д.Ромашов и др.) ученых в популяционную генетику.

Основные параметры распределения количественных признаков в популяциях (среднее, дисперсия, асимметрия, эксцесс). Наследуемость, корреляция и их значение для селекции. Частоты генов и генотипов. Понятие о стационарных состояниях популяций. Правило Харди-Вайнберга. Факторы микроэволюции (естественный отбор, дрейф генов, поток генов, мутации).

Естественный отбор и адаптация (Ч.Дарвин). «Мальтузианский параметр» и динамика численности популяций. Приспособленность генотипа, ее компоненты (С.Райт). Средняя приспособленность популяции и ее изменения в ряду поколений. «Основная теорема»

естественного отбора (Р.Фишер). Уравнения генетической динамики при различных типах отбора (направленный, дизруптивный, балансирующий). Экологическая генетика.

Случайный дрейф генов (А.С.Серебровский, С.Райт, Н.П.Дубинин и Д.Д.Ромашов, Э.Майр). Инбридинг. Соотношения между общей, репродуктивной и эффективной численностью популяций у различных видов, методы оценки. Неслучайное скрещивание и его влияние на частоты генов и генотипов.

Миграция генов и ее влияние на генетический состав популяции. Подразделенные популяции. Эффект Валунда. Структура генных миграций. «Островная» (С.Райт) и «лестничная» (М. Кимура) модели популяционной структуры. «Изоляция расстоянием» (С.Райт). Взаимодействия случайных и систематических факторов эволюции. Стационарные распределения. «Адаптивная топография» С. Райта. Горизонтальный перенос генов.

Классификация мутаций, частота спонтанных и индуцированных мутаций, их влияние на приспособленность. Внутригенная рекомбинация. Дупликация генов. Понятие мутационного груза (Г. Меллер). Селективно-нейтральные мутации, их судьба в популяции (Р.Фишер, М. Кимура). Теория нейтральности и молекулярная эволюция. Скорость накопления аминокислотных и нуклеотидных замен. Молекулярные часы. Закономерности накопления синонимичных и несинонимичных замен. Полиморфизм и дивергенция нуклеотидных последовательностей — тесты на нейтральность. Генеалогии генов. Эволюция геномов митохондрий и хлоропластов. Молекулярная филогенетика. Мультигенные семейства. Компьютерное и экспериментальное моделирование популяционно-генетических процессов. Компьютерные программы для популяционно-генетического анализа.

Эволюция размера и состава геномов. Рисунок полиморфизма геномов. Избыточный полиморфизм в прителомерных районах. Полиморфизм и скорость рекомбинации. Селекция автостопом и фоновая селекция. Неравновесное сцепление локусов и структура гаплотипов. Уменьшение эффекта сцепления с увеличением генетического расстояния. Различия между видами: сравнение синонимичной и несинонимичной дивергенции; положительный отбор; использование филогенетического сигнала; полиморфизм и дивергенция; компенсаторные патогенные отклонения. Половой отбор и половые хромосомы. Мобильные элементы бактерий и эукариот, разнообразие, популяционная динамика, горизонтальный перенос.

Концепции «адаптивной нормы» популяции и «нормы реакции» генотипа. Концепция генетического гомеостаза (М. Лернер). Неравновесие по сцеплению. Отбор по генным комплексам. Интеграция полигенных систем в процессах адаптивной эволюции популяций (К.Мазер, Н.П.Дубинин).

Анагенез и кладогенез. Теория «смещающегося равновесия» Сьюэлла Райта. Неортодоксальные концепции эволюции. Генетический мономорфизм вида и его значение для эволюционной теории. Генетические механизмы видообразования.

Генетические процессы в природных популяциях при антропогенных воздействиях. Понятия нормального и неблагоприятного процессов. Генетический мониторинг и прогнозирование. Популяционно – генетические принципы сохранения и рационального использования биологических ресурсов. Неистощительное природопользование. Генетические коллекции. Отбор по количественным признакам. Селекционный дифференциал. Коррелированные эффекты отбора. Принципы стабилизации генетической структуры сельскохозяйственных популяций. Генетические процессы в современных популяциях человека. Проблема неспецифической генетической устойчивости человеческого организма и ее значение для профилактической медицины.

Эволюционные изменения в нуклеотидных и аминокислотных последовательностях. Структура гена, генетический код, мутации. Эволюция геномов органелл. Полиморфизм ДНК в популяциях, закрепление мутаций. Структура и скорость замен нуклеотидов. Дупликация генов и перетасовка доменов. Согласованная эволюция мультигенных семейств. Роль мобильных генетических элементов в эволюции. Горизонтальный перенос генов.

Синонимичные и несинонимичные замены нуклеотидов. Теория нейтральности. Концепция молекулярных часов. Известные молекулярно-филогенетические маркеры и особенности их эволюции. Основные методы получения исходных данных (прямое секвенирование и анализ нуклеотидных последовательностей ДНК, RAPD, RFLP, AFLP). Модели Джукса-Кантора (Jukes-Cantor), двухпараметрическая Кимура (Kimura, K2P), Тамуры (Tamura), Хасигава-Кишино-Яно (Hasegawa-Kishino-Yano, HKY), Тамуры-Нея (Tamura-Nei, TrN), общая реверсивная (General time reversible, GTR).

Основные понятия: наиболее ранний общий предок; корневые, бескорневые, простирающиеся деревья; внешняя группа; монофилия, парафилия. Основные методы построения филогенетических древ: методы использующие дискретные признаки (Parsimony, Maximum likelihood, Bayesian inference); методы, использующие матрицу генетических расстояний (UPGMA, Neighbor joining, Minimum evolution). Методы оценки достоверности филогенетических деревьев. Компьютерные программы, используемые для филогенетического анализа.

Литература

Основная:

1 **Лукашев В.В.** Молекулярная эволюция и филогенетический анализ [Текст] : учебное пособие / В.В. Лукашов; ред. Л.А. Аксеонова. - М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – 257 с. – Режим доступа: библиотечный фонд ЛИН СО РАН.

2 **Браун, Т.** Геномы [Текст]: учебное пособие / Т.А. Браун. – Москва; Ижевск: "Институт компьютерных исследований", 2011. – 944 с. – Режим доступа: библиотечный фонд ЛИН СО РАН.

Дополнительная:

1 **Жимулёв, И.Ф.** Общая и молекулярная генетика [Электронный ресурс] : учебное пособие для вузов / И.Ф. Жимулёв. – Электрон. текстовые данные. – Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2017. – 480 с. – 978-5-379-02003-3. – Режим доступа: <http://www.iprbookshop.ru/65279.html>

2 **Бердников, В. А.** Основные факторы макроэволюции [Текст] : учебное пособие / В.А. Бердников; ред. С.Н. Родин. – 2-е изд. – Москва: Книжный дом "Либроком", 2010. – 256 с. – Режим доступа: библиотечный фонд ЛИН СО РАН.

3 **Добжанский, Ф. Г.** Генетика и происхождение видов [Текст] : монография / Ф. Г. Добжанский; пер. с англ. Е. Ю. Гупало; ред. И. А. Захаров-Гезехус. – Москва; Ижевск: Ижевский институт компьютерных исследований, 2010. – 383 с. – Режим доступа: библиотечный фонд ЛИН СО РАН.

4 **Дымшиц, Г.М.** Молекулярные основы современной биологии [Текст] : учебное пособие / Г. М. Дымшиц, О. В. Саблина – Новосибирск: Новосиб. гос. ун-т., 2012. – 251 с. – Режим доступа: библиотечный фонд ЛИН СО РАН.

5 **Инге-Вечтомов, С.Г.** Генетика с основами селекции [Текст] : учебник для студентов вузов / С. Г. Инге-Вечтомов. – 2-е изд., перераб. и доп. – Санкт-Петербург: Изд-во Н-Л, 2010. – 720 с. – Режим доступа: библиотечный фонд ЛИН СО РАН.

6 **Нефедова, Л.Н.** Применение молекулярных методов исследования в генетике [Текст] : учебное пособие / Л. Н. Нефедова, – Москва: ИНФРА-М, 2012. – 104 с. – Режим доступа: библиотечный фонд ЛИН СО РАН.

7 **Пучковский С. В.** Эволюция биосистем: факторы микроэволюции и филогенеза в эволюционном пространстве-времени [Текст] : монография / С. В. Пучковский, 2013. - 444 с. – Режим доступа: библиотечный фонд ЛИН СО РАН.

8 **Рапопорт, И.А.** Микрогенетика [Текст] : учебное пособие / И. А. Рапопорт, – Москва: [б. и.], 2010. – 530 с. – Режим доступа: библиотечный фонд ЛИН СО РАН.

9 **Савченко, В.К.** Ценогенетика. Генетика биотических сообществ [Электронный ресурс] : монография / В.К. Савченко. – Электрон. текстовые данные. – Минск: Белорусская наука, 2010. – 270 с. – 978-985-08-1216-2. – Режим доступа: <http://www.iprbookshop.ru/10068.html>

10 **Сетубал, Ж.** Введение в вычислительную молекулярную биологию [Электронный ресурс] / Ж. Сетубал, Ж. Мейданис. – Электрон. текстовые данные. – Москва, Ижевск: Регулярная и хаотическая динамика, Ижевский институт компьютерных исследований, 2007. – 420 с. – 978-5-93972-623-8. – Режим доступа: <http://www.iprbookshop.ru/16497.html>

Фишер, Р. Генетическая теория естественного отбора [Текст] : учебное пособие / Р. Фишер; пер. с англ. Л.С. Ванаг, Е.И. Фукаловой; ред. Н.В. Глотова, – Москва; Ижевск: Ижевский институт компьютерных исследований: НИЦ "Регулярная и хаотическая динамика", 2011. – 289 с. – Режим доступа: библиотечный фонд ЛИН СО РАН.

Разработчик дополнительной программы: д.б.н., проф. С.И. Беликов

ЛИСТ ОБНОВЛЕНИЯ

Дата	Внесенные обновления	Подпись
15.05.2018 г.	Внесены изменения в список литературы. Добавлены источники из ЭБС Ай-Пи-Эр-Медиа (Договор № 4068/18 от 26 апреля 2018 г.)	