

ПРОГРАММА ВСТУПИТЕЛЬНОГО ИСПЫТАНИЯ ДЛЯ ПОСТУПАЮЩИХ В МАГИСТРАТУРУ ФАКУЛЬТЕТА ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ МГУ «РЕГЕНЕРАТИВНАЯ БИОМЕДИЦИНА»

Цитология и гистология

Функциональные системы клетки: ядро; вакуолярная система; митохондрии и хлоропласты; цитоскелет, плазматическая мембрана. Механизм синтеза белка – трансляция. Строение рибосом. Полисомы. Эндоплазматический ретикулум: классификация и функция. Модификации белков и их укладка. Аппарат Гольджи: строение и функции.

Компоненты цитоскелета. Межклеточные контакты. Ядро клетки. Интерфазный хроматин, ядерная ламина, ядерная пора. Ремоделирование хроматина. Хромосомные территории, субъядерные компартменты. Митоз и его фазы. Мейоз и общие принципы образования половых клеток. Фазы мейоза. Клеточная гибель. Основные понятия: программированная клеточная гибель, апоптоз и некроз.

Стволовая клетка - определение, функции и основы биологии стволовой клетки. Дифференцировка, дедифференцировка, коммитирование стволовых клеток. Ключевые сигнальные пути, вовлеченные в регуляцию дифференцировки стволовых клеток. Понятие об эмбриональных стволовых клетках. Стволовые клетки взрослого организма (постнатальные стволовые клетки). Понятие об индуцированных плюрипотентных стволовых клетках. “Ниша” стволовой клетки: морфофункциональная характеристика, основные компоненты ниши и механизмы их взаимодействия со стволовой клеткой. Примеры дисфункции ниши стволовой клетки.

Определение понятия “ткань”. Классификация тканей на основе их развития (фило и онтогенеза), функций и строения. Физиологическое и репаративное обновление тканей. Эпителиальная ткань. Экзокринные и эндокринные железы. Ткани внутренней среды: общая характеристика и классификация. Органы кроветворения, понятие о стволовых клетках. Клеточные основы защитных реакций. Общие представления об организации центральных и периферических органов иммунной системы. Волокнистые (рыхлая и плотная) соединительные ткани: клетки и межклеточный матрикс. Хрящевая и костная ткани. Мышечная ткань. Классификация, особенности строения и сокращения разных типов мышечной ткани. Нервная ткань. Морфофункциональная характеристика, типы нейронов, нервные волокна, синапсы.

Литература:

1. Ченцов Ю.С. «Цитология с элементами целлюлярной патологии». Учебное пособие. М., «Медицинское информационное агентство», 2010.
2. Альбертс Б. и др. «Молекулярная биология клетки». – М. – Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», Институт компьютерных исследований, 2012. – 2000с.
3. Быков В.Л. «Цитология и общая гистология». – СПб: СОТИС, 2003.
Быков В.Л. «Частная гистология человека». – СПб.: СОТИС, 2002.

Эмбриология и иммунология

Формирование первичных половых клеток у позвоночных животных. Оплодотворения и общая характеристика процесса дробления. Механизмы бластуляции и гастрюляции. Способы закладки мезодермы. Формирование внезародышевых органов и оболочек у амниот: амнион, сероза (хорион), желточный мешок, аллантоис. Особенности раннего развития млекопитающих.

Генетическая регуляция процессов онтогенеза. Онтогенез как реализация наследственно детерминированной программы развития. Действие генов в раннем эмбриогенезе. Гомеозисные гены. Тканеспецифическая активность генов. Взаимоотношения генов и клеток в морфогенезе.

Транскрипционные факторы в развитии многоклеточных организмах, понятие о морфогенах.

Основные понятия иммунологии. Принципы иммунологического распознавания. Врожденный и адаптивный иммунитет. Органы иммунной системы. Клеточный и гуморальный иммунный ответы.

Вторичные лимфоидные органы и барьерные ткани. Иммунологическая память и вторичный иммунный ответ. Онтогенез иммунитета.

Онкоиммунология и противоопухолевый иммунитет. Принципы иммунотерапии. Нарушение ауто толерантности и аутоиммунная патология. Основные группы первичных иммунодефицитов, их генетические и иммунологические основы. Принципы лечения иммунодефицитов. Клеточные и молекулярные основы аллергии.

Литература:

1. Белоусов Л.В. Основы общей эмбриологии. М.: Изд-во МГУ. 2005.
2. Гилберт Скотт Ф. Биология развития. 7-е изд. СПб.: Политехника. 2010.
3. Голиченков В.А., Иванов Е.А., Никерясова Е.Н. Эмбриология. М.: Academia. 2004.
4. Ярилин А.А.. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010 г. – 752 с.
5. Недоспасов С.А.. Врожденный иммунитет и его механизмы. М.: Научный мир, 2012. – 100 с.

Биохимия и молекулярная биология

Структуры и физико-химические свойства мономерных соединений, входящих в состав биологических объектов. Природные аминокислоты. Природные углеводы и их производные. Липофильные соединения и их классификация. Насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты. Нейтральные жиры. Пуриновые и пиримидиновые основания. Нуклеозиды и нуклеотиды. Циклические нуклеотиды. Витамины, коферменты и другие биологически активные вещества. Структура и свойства биополимеров. Белки. Природа пептидной связи. Уровни структурной организации белков.

Нуклеиновые кислоты. Азотистые основания и пентозы, входящие в состав ДНК и РНК. Структура ДНК, принцип комплементарности. Репликация ДНК. Точность воспроизведения ДНК. Типы повреждений ДНК и стратегии их репарации. Транскрипция у прокариот. Транскрипция у эукариот. Хроматин, структура нуклеосом. Модификации гистонов и динамическая структура хроматина.

Молекулярные механизмы репликации. Репарация ДНК, ее роль в поддержании стабильности генетического материала. Генетическая рекомбинация. Регуляция экспрессии генов у прокариот. Лактозный оперон. Регуляция экспрессии генов у эукариот. Посттранскрипционный уровень регуляции синтеза белков.

Хроматин. Эухроматин и гетерохроматин. Динамичная структура хроматина. Изменение экспрессии генов, ассоциированное с ацетилизацией гистонов. Метилирование ДНК и его роль в регуляции экспрессии генов. Системы метилирования и наследование паттернов метилирования.

Транскрипция и посттранскрипционные преобразования РНК.

Транскрипция у прокариот. Особенности структуры РНК-полимеразы. РНК полимеразы *E.coli*: минимальный фермент и холофермент. Транскрипционные факторы. Сборка преинициаторного комплекса, освобождение промотора и элонгация. Стадии транскрипционного цикла. Сверхспирализация и транскрипция. Узнавание ДНК белками в прокариотических системах. Роль структурного мотива "спираль-поворот-спираль" в узнавании белками нуклеотидной последовательности. Репрессор и Cro-белок.

Аллостерический контроль связывания белков с ДНК.

Транскрипция у эукариот. Базальная транскрипция, факторы транскрипции. Понятие о *cis*-действующих элементах. Трансактивация транскрипции. Эхансеры и сайленсеры. "Модули" последовательностей ДНК, узнаваемые специфическими белками. Рецепторы гормонов, типы, особенности узнавания ДНК. Рецепторы-сироты. Ретиноевая кислота. Элементы консерватизма в системах регуляции транскрипции. Внешние сигналы, активирующие транскрипцию генов. Передача сигналов. Структурная организация нуклеосом. Нуклеосомы и транскрипция. Модификации генов и динамическая структура хроматина. Представление о ремоделировании хроматина. Роль нуклеосомных структур в активации экспрессии генов.

Процессинг РНК. Особенности процессинга, интроны, сплайсинг. Регуляция на уровне транскрипции. Принципы регуляции действия генов у прокариот. Принципы негативного и позитивного контроля; регуляторные белки, индукторы, корепрессоры и ингибиторы. Схема строения и функционирования прокариотического гена. Принципы регуляции действия генов у эукариот. Схема строения и функционирования эукариотического гена, кодирующие и некодирующие гены. Связь между сложностью организмов, размером геномов, размерами генов и межгенных участков. Посттранскрипционный процессинг РНК. Альтернативный сплайсинг и его роль. РНКазы Р как рибозим. Транс-сплайсинг, его распространение. Альтернативный сплайсинг. Редактирование РНК, молекулярные механизмы. Регуляторные РНК. Некодирующие РНК у эукариот. РНК-интерференция и РНК-сайленсинг. Малые регуляторные РНК (siRNA и miRNA) у эукариот, их сходства и различия. РНК-интерференция как один из механизмов регуляции действия генов у эукариот с помощью малых РНК. РНК-интерференция: основные свойства и механизм. Механизм действия малых РНК и характер спаривания мРНК-мишенью. Основные активности малых регуляторных РНК: посттранскрипционное разрезание мРНК-мишени, трансляционная репрессия мРНК, транскрипционный сайленсинг. Гены miРНК и их локализация. Биологическая роль miРНК и их использование в диагностике.

Общая схема биосинтеза белка. Расшифровка и общие свойства генетического кода. Рибосома, как молекулярная машина, осуществляющая биосинтез белка. Структура рибосомы. Рабочий цикл рибосомы. Транспортная РНК, аминокислотирование тРНК. Информационная РНК, ее структура, функциональные участки. Инициация трансляции.

Биосинтез и посттрансляционная модификация белков. Общая схема биосинтеза белка. Роль РНК. Информационная РНК, ее структура, функциональные участки. Расшифровка и общие свойства генетического кода.

Рибосомы, их локализация в клетке. Прокариотический и эукариотический типы рибосом. Последовательное считывание мРНК рибосомами, полирибосомы. Стадии трансляции. Химические реакции и общий энергетический баланс биосинтеза белка. Морфология рибосом, рибосомные РНК, их виды, структура. Структурные домены и компактная укладка молекул РНК. Значение рибосомной РНК. Рибосомные белки, их разнообразие, белковые комплексы, их взаимодействие с рибосомальной РНК. Четвертичная структура рибосомы. Структурные превращения рибосом. Диссоциация рибосом на субъединицы.

Фолдинг белков. Котрансляционное сворачивание белков. Роль шаперонов. Посттрансляционные модификации белков. Образование дисульфидных связей, йодирование и сульфирование остатков тирозина. Образование остатков карбоксиглутаминовой кислоты. Фосфорилирование белков. Липопротеины. Пренилирование белков. Ограниченный протеолиз. Каскады фосфорилирования и

протеолиза в клеточной сигнализации. Белковый сплайсинг, его механизм, Процессы N- O и N-S - ацильных перестроек, трансэтерификация. Биологическое значение белкового сплайсинга.

N- и O-гликозилирование белков, особенности процессов, гликопротеины. Физиологическое значение углеводного компонента. Углеводные сигналы сортировки белков. Обратимое гликозилирование цитоплазматических белков. Лектины. Бактериальные токсины. Время жизни белковых молекул.

Системы энергообеспечения клеток. Гликолиз. Митохондрии. Цикл Кребса.

Рекомендуемая литература:

1. Альбертс Б. и др. «Молекулярная биология клетки.» В 3 т. R&D Dynamics, 2013.
2. Разин С.В., Быстрицкий А.А. «Хроматин: упакованный геном». Бином, 2009.
3. Спиринов А.С. Молекулярная биология. Рибосомы и биосинтез белка. М., Лаборатория знаний. 2019.
4. Нельсон Д., Кокс М.. Основы биохимии Ленинджера. В трех томах. М., Бином. Лаборатория знаний. 2012.
5. Страйер Л.. Биохимия. В трех томах. М., Мир. 1987.

Физиология человека и животных

Структура и свойства мембраны возбудимых клеток. Механизмы трансмембранного транспорта ионов. Ионные насосы.

Механизм формирования потенциала покоя. Потенциал действия, ответ по закону "все или ничего". Рефрактерность.

Проведение возбуждения вдоль нервного или мышечного волокна. Передача возбуждения с одной клетки на другую: электрические и химические синапсы, их структурные и функциональные различия. Роль кальция и АТФ в сократительном ответе.

Поперечно-полосатые мышцы. Строение саркомера.

Гладкие мышцы: особенности структурно-функциональной организации и свойства.

Нейрон как структурно-функциональная единица нервной системы. Ионная природа тормозных и возбуждающих постсинаптических воздействий. Основные типы медиаторов и механизмы их взаимодействия с рецепторами. Понятие о рефлексе и рефлекторной дуге.

Сенсорные системы. Структурно-функциональная организация основных органов чувств: органы слуха, зрения, равновесия, обонятельные, вкусовые и кожные рецепторы. Соматическая система. Спинной мозг: строение и функции. Спинномозговые двигательные рефлексы. Роль продолговатого, среднего, промежуточного мозга, мозжечка, подкорковых ядер и коры больших полушарий в формировании двигательных программ.

Вегетативная нервная система. Ее роль в регуляции внутренних органов и поддержании гомеостаза. Структурно-функциональная организация симпатического и парасимпатического отделов, их регуляторные взаимоотношения. Медиаторы вегетативной нервной системы.

Эндокринная система. Особенности гуморальной регуляции. Химическая природа основных групп гормонов и особенности их взаимодействия с клетками-мишенями (внутриклеточная и мембранная рецепция). Основные железы внутренней секреции, выделяемые ими гормоны и их функциональная роль. Регуляция деятельности желез внутренней секреции, связь нервных и гормональных механизмов регуляции, гипоталамо-гипофизарная система, тропные гормоны.

Группы крови. Резус-фактор. Процесс свертывания крови. Фагоцитоз. Функции системы кровообращения. Строение сердца теплокровного. Сердечный цикл. Влияния симпатических и парасимпатических нервов на сердце. Гуморальные механизмы

регуляции кровотока.

Строение легких. Механизм легочного дыхания. Дыхательный центр и его работа. Регуляция дыхания.

Общее строение пищеварительного тракта. Особенности пищеварения в различных отделах желудочно-кишечного тракта. Нервные и гуморальные механизмы регуляции желудочной секреции и секреции поджелудочной железы. Роль печени. Почка. Строение нефрона. Регуляция выделительной функции почки.

Литература:

1. Физиология человека. В 3-х томах. / Под ред. Р.Шмидта и Г. Тевса. М.: Мир, 1996. 2. Эккерт Р., Рэнделл Д., Огастин Дж. Физиология животных. В 2-х томах. – М.: Мир, 1991. - 424 с.
3. [Дубынин В.А., Каменский А.А., Сапин М.Р., Сивоглазов В.И. Регуляторные системы организма человека.](#) – М.: Дрофа, 2003. - 367 с.
4. Гайтон А.Г., Холл Дж.Э. Медицинская физиология. – М.: Логосфера, 2008. – 1273с.
5. Фундаментальная и клиническая физиология. / Под ред. А.Г.Камкина, А.А. Каменского, – М.: Академия, 2004. - 1073с.

Генетика с основами генной инженерии

Предмет генетики. Наследственность и изменчивость. Ген, генотип и фенотип. Место генетики среди биологических дисциплин. Значение генетики для решения задач медицины, биотехнологии, экологии и селекции.

Генетическая информация. Структура ДНК. Модель репликации по Уотсону и Крику - полуконсервативный способ репликации ДНК. Локализация генов в хромосомах. Роль цитоплазматических органелл в передаче наследственной информации. Деление клетки. Митоз. Мейоз. Гаметогенез. Синапсис (конъюгация) хромосом. Кариотип.

Нуклеиновые кислоты, их структура, свойства и функции. Генетический код. Цели и принципы генетического анализа. Наследственный признак. Признаки качественные и количественные, элементарные и комплексные. Принцип анализа единичных признаков.

Аллели и типы их взаимодействий. Цитологические основы законов наследования. Взаимодействие генов: комплементарность, эпистаз, полимерия (кумулятивная и некумулятивная).

Половые хромосомы. Наследование признаков, сцепленных с полом. Наследование при нерасхождении половых хромосом. Кроссинговер. Хромосомная теория наследственности.

Генетический анализ у прокариот. Особенности микроорганизмов как объекта генетических исследований. Основные термины: штамм, дикий тип, клон, клонирование как метод генетического анализа в культуре микроорганизмов. Генетические элементы бактериальной клетки: хромосома, плазмиды, профаги, мигрирующие элементы. Организация генетического аппарата у бактерий (топология бактериальных геномов). Общее представление о плаزمиде и их разнообразии. Строгий и ослабленный контроль репликации. Плазмиды конъюгативные и неконъюгативные.

Транспозиция. Роль подвижных элементов и плазмид в горизонтальном переносе генов у прокариот. Подвижные элементы эукариот. Подвижные элементы эукариот: ретротранспозоны (ретроэлементы). Механизм транспозиции ретротранспозонов. Типы ретроэлементов. Биологическая роль подвижных элементов в онтогенезе и филогенезе. Использование подвижных элементов.

Генетический контроль мутационного процесса. Проблемы стабильности генетического

материала. Основные повреждения ДНК. Эндогенные и экзогенные ДНК повреждающие факторы.

Точковые мутации. Замены оснований: транзиции и трансверсии. Точковые мутации в кодирующих участках на молекулярном уровне: молчащие мутации, миссенс-мутации нейтральные (неконсервативные) и радикальные (неконсервативные), нонсенс-мутации, мутации со сдвигом рамки считывания (frameshift).

Понятие о мутагенных индуцибельных путях репарации. Мутагенез, опосредованный через процессы рекомбинации. Механизмы спонтанного мутагенеза: химическая модификация оснований ДНК и их утрата, окислительные нарушения ДНК. Механизмы автономной нестабильности генома, роль мобильных генетических элементов. Гипермутабельные гены.

Индукцированный мутагенез. Химические агенты. Понятие о мутагенных индуцибельных путях репарации; УФ-мутагенез. Физические агенты: УФ-излучение и ионизирующее излучение. Мутагенность и канцерогенность. Гены-супрессоры опухолей у человека (ген p53).

Системы рестрикции и модификации ДНК. Синтез и клонирование кДНК. Синтез первой цепи кДНК. Синтез второй цепи кДНК. Праймеры для синтеза первой и второй цепей кДНК. Метилирование кДНК. Клонирование кДНК. Использование синтетических линкеров и адапторов при клонировании кДНК.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР). Основы ПЦР. Использование ПЦР для получения и анализа рекомбинантных молекул ДНК. Ассиметричная ПЦР. Амплификация фрагментов ДНК с неизвестной последовательностью нуклеотидов (инверсная ПЦР). Сайт специфическая ПЦР. Клонирование ПЦР-фрагментов. Векторы для клонирования ПЦР фрагментов. Использование ПЦР для секвенирования ДНК. Применение ПЦР в генетическом анализе.

Методы отбора и анализа рекомбинантных молекул ДНК. Понятие о векторах. Основные и дополнительные свойства векторов. Векторы на основе плазмид, ДНК фагов и искусственных хромосом. Клонирование в генетической инженерии. Методы отбора, основанные на фенотипическом различии рекомбинантных и нерекомбинантных клонов. Метод прямого отбора рекомбинантных клонов по фенотипической комплементации. Клонирование с инсерционной инактивацией.

Методы, основанные на гибридизации нуклеиновых кислот. Принципы гибридизации нуклеиновых кислот. Гибридизация нуклеиновых кислот в смешанных фазах. Способы переноса нуклеиновых кислот на мембранные фильтры: гибридизация в пятнах ("dot-blotting", гибридизация колоний и фаговых бляшек in situ, капиллярный перенос ДНК по Саузерну (Southern-blotting) и РНК (Northern-blotting), другие способы переноса ДНК на мембраны. Способы введения метки в нуклеиновые кислоты. Радиоактивные и нерадиоактивные метки. Методы выявления меченных нуклеиновых кислот.

Методы введения рекомбинантных молекул в клетки различных организмов. Трансформация *E.coli* плазмидной ДНК. Основы генетической инженерии животных. Векторы клонирования для животных. Введение генов в зародышевые и соматические клетки животных. Методические подходы получения трансгенных животных.

Векторы эукариот на основе плазмид и фагов. Получение рекомбинантных молекул ДНК, молекулярное клонирование фрагментов ДНК. Экспрессия чужеродных генов. Трансгенные организмы.

Литература:

1. *Инге-Вечтомов С.Г.* Генетика с основами селекции - Н-Л. Санкт-Петербург, 2015. - С. 720.
2. *Жимулев И.Ф.* Общая и молекулярная генетика. Сибирское университетское издательство, 2007 г.
3. *Клаг У.С., Каммингс М.Р., Спенсер Ш.А., Палладино М. А.* Основы генетики. Техносфера,. 2016
4. *Кребс Дж., Голдштейн Э., Килпатрик С.* Гены по Льюису М.: Лаборатория знаний, 2017.
5. *Рыбчин В.Н.* **Основы генетической инженерии.** Издательство СПбГТУ, 1999.
6. *Щелкунов С.Н.* **Генетическая инженерия.** Сибирское университетское издательство. 2004.
7. *Журавлева Г.А.* **Генная инженерия в биотехнологии.** Издательство: Эко-Вектор, 2016 г.