

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

«УТВЕРЖДАЮ»

Декан биологического факультета,

академик РАН



2022 г.

## ПРОГРАММА ВСТУПИТЕЛЬНОГО ЭКЗАМЕНА

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

### 1.5.10 Вирусология

кафедра вирусологии биологического факультета МГУ

Программа рассмотрена и одобрена  
Ученым советом факультета  
(протокол № 6 от 26 мая 2022 г.)

Москва - 2022

## **I. ОПИСАНИЕ ПРОГРАММЫ**

Настоящая программа предназначена для организации приема вступительного экзамена в аспирантуру по вирусологии и содержит основные темы и вопросы к экзамену, список основной и дополнительной литературы и критерии оценивания. (все темы и вопросы должны быть не выше ФГОС ВО магистратуры и специалитета)

## **II. ОСНОВНЫЕ РАЗДЕЛЫ И ВОПРОСЫ К ЭКЗАМЕНУ**

### **История вирусологии.**

История вирусологии. Работы Л. Пастера, Р. Коха. Теория микробного происхождения болезней. Открытие возбудителя мозаичной болезни табака, вирус табачной мозаики (ВТМ): работы Дмитрия Ивановского и Мартина Бейеринка. Работы Уэндела Стенли. Открытие бактериофагов Д'Эрелем. Опыты Херши и Чейз. Опыты Френкеля-Конрата с ВТМ. Влияние изучения вирусных инфекционных болезней человека на развитие вирусологии: желтая лихорадка, клещевой энцефалит. Многообразие вирусов. Классификация вирусов. Принципиальные отличия между классификацией вирусов, приведенной на сайте ICTV (Международный Комитет по таксономии вирусов) и классификацией Балтимора. Открытие новых вирусов: гигантские вирусы.

### **Структура вирусных частиц.**

Общие принципы структурной организации вирионов. Виды симметрии вирионов. Сложные вирионы. Липопротеидная оболочка. Функции гликопротеинов. Вирусы с комплексной симметрией: бактериофаги с хвостовым отростком, покс"иры. Структура капсидов с икосаэдрической симметрией. Структура капсидов со спиральной симметрией. Структура генетического материала вирусов. Многообразие вирусных нуклеиновых кислот. Особенности строения вирусных ДНК и РНК: повторы, концевые структуры, палиндромы. Сборка вирусных капсидов. Созревание вирусной частицы как структурная перестройка капсидов, функции созревания в морфогенезе вирионов. Структурная перестройка вирионов при взаимодействии с клеткой-мишенью у бактериофагов. Структурная перестройка вирионов при взаимодействии с клеткой-мишенью у вирусов животных.

### **Репликация и транскрипция геномов ДНК-содержащих вирусов.**

Общая характеристика репликации вирусных ДНК. Способы инициации синтеза цепи ДНК. Вирус-специфические и клеточные ферменты, участвующие в репликации вирусной ДНК.

Транскрипция у ДНК-содержащих вирусов. Регуляция транскрипции у вирусов с ДНК-геномами. Значение регуляции транскрипции для репродукции вирусов. Основные мишени регуляции транскрипции: инициация, элонгация, терминация.

Семейство *Microviridae*. Классификация и структура генома. Транскрипция. Репликация: способы инициации (-) и (+) цепей ДНК, механизмы элонгации, схема «разматывающегося рулона», синтез двуцепочечных и одноцепочечных молекул, механизм циркуляризации. Сборка вирусных частиц.

Семейство *Geminiviridae*. Генетическая карта генома. Транскрипция: промоторы и терминаторы транскрипции, ранние и поздние гены, регуляция транскрипции. Репликация: элементы генома и вирусные белки, вовлеченные в репликацию. Схема репликации генома геминивирусов. Транспорт геминивирусов в зараженном растении.

Семейство *Nanoviridae*. Общая характеристика. Генетическая карта генома, промоторы и терминаторы транскрипции, ранние и поздние гены, регуляция транскрипции. Гены, ассоциированные с репликацией генома, белок оболочки, транспортные гены.

Семейство *Polyomaviridae*. Организация геномов Macaca mulatta polyomavirus 1 (Simian virus 40 - SV40) и вируса полиомы. Репликация кольцевой двуцепочечной ДНК по схеме Кэрнса. Роль Т-антигена. Особенности транскрипции у SV-40 – клеточные факторы, регуляторные элементы в последовательности ДНК, ранний и поздний промоторы, Т-антиген как транскрипционный фактор, взаимодействующий с вирусным и клеточным геномом.

Семейство *Papillomaviridae*. Структура генома и строение вирионов на примере Human Papilloma Virus 16 (HPV-16). Транскрипция с раннего и позднего промоторов. Два сигнала полиаденилирования, альтернативный сплайсинг. Трансляция полицистронных матриц. Зависимость экспрессии генома и репликации HPV от клеточного цикла. Папилломавирусы и канцерогенез, взаимодействие с p53.

Семейство *Parvoviridae*. Автономные и аденоассоциированные парвовирусы. Структура генома, функции белков. Экспрессия генов: альтернативная инициация транскрипции, сплайсинг. Репликация парвовирусов с помощью самозатравочного механизма, использование концевых повторов в репликации.

Семейство *Podoviridae*. Структура генома Т-нечетных фагов. Последовательность экспрессии генов при заражении клетки. Опероны, транскрибируемые клеточной и фагоспецифической РНК-полимеразами. Модификации клеточной РНК полимеразы при инфекции. Фаговая реплисома. Механизм репликации ДНК. Конкатемеры.

Семейство *Myoviridae*. Особенности ДНК фага T4. Механизмы инициации репликации. Репликативный аппарат. Образование и нарезание конкатемеров. Синтез субстратов для синтеза фаговой ДНК. Регуляция транскрипции у фага T4. Особенности ранних, средних и поздних

промоторов и механизмов их узнавания. Модификация клеточной РНК-полимеразы. Белок Mot и другие фаговые белки, участвующие в регуляции транскрипции.

Семейство *Siphoviridae*. Бактериофаг лямбда. Регуляция транскрипции у фага  $\lambda$ . Установление лизогении и индукция профага. Репликация фага  $\lambda$ . Использование бактериофага  $\lambda$  в генно-инженерных исследованиях.

Семейство *Neradnaviridae*. Строение вирионов. Частицы Дейна, неинфекционные частицы. Организация генома. Образование ковалентно замкнутой кольцевой ДНК. Белки, кодируемые гепаднавирусами. Белок X. Транскрипция: образование специфических мРНК и прегеномной РНК, экспорт из ядра. Белок P. Репликация генома: инициация обратной транскрипции, сопряжение репликации с формированием вириона.

Семейство *Adenoviridae*. Структура вириона. Организация генома. Репликативный цикл. Регуляция транскрипции. Рекомбинация у аденоовирусов, дефектные и недефектные аденоовирусные гибриды. Аденовирусный онкогенез.

Семейство *Herpesviridae*. Структура вириона. Типы геномов. Организация генома и репликативный цикл вируса простого герпеса. Особенности репликации других герпесвирусов (вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус ветрянки-зостера, онкогенные герпесвирусы).

Поксвирусы. Семейство *Poxviridae*. Структура вириона вируса осповакцины. Вирусные полипептиды, ферменты и ДНК вириона. Организация генома. Репликативный цикл. Вирусные белки - антагонисты иммунной системы. Онкогенные поксвирусы.

Использование ДНК содержащих вирусов эукариот в качестве векторов. Генно-инженерные рекомбинанты покс-, адено- и бакуловирусов. Принципы конструирования, системы суперэкспрессии. Использование рекомбинантных вирусов (вакцины, генотерапия, решение научных задач).

### **Репликация и транскрипция геномов РНК-содержащих вирусов**

РНК-содержащие бактериофаги. Структура генома, цис-элементы репликации, схема репликации на примере семейства *Leviviridae*. Структура репликазы фагов. Функции клеточных и фагоспецифических субъединиц. Низкомолекулярные реплицирующиеся РНК фагов. Модель синтеза свободных (-) и (+) цепей.

Пикорнавирусы. Структура генома, репликативные элементы РНК, клеточные сайты репликации. Схема репликации. Сигналы цис-1, цис-2 и цис-3 (*oriL*, *oriI* и *oriR*), РНК-белковые взаимодействия при инициации синтеза (-) цепи и (+) цепи. Пикорна-подобные вирусы. Клеточная локализация процесса репликации.

Альфавирусы. Структура генома, репликативные элементы, схема репликации и транскрипции. Сопряжение процессинга предшественника репликативных белков и синтеза (-

)РНК, (+)РНК и сгРНК. Биохимические активности белков NS1-4. Синтез субгеномной РНК на матрице полноразмерной (-)РНК. Субгеномный промотор альфавирусов.

Альфа-подобные вирусы растений. Однокомпонентные и разделенные геномы. Цис-сигналы репликации. Субгеномные промоторы и синтез сгРНК. Функции тРНК-подобных структур в вирусных геномах. Схема репликации бромовирусов.

Роль дальних РНК-РНК взаимодействий в РНК геномах при репликации и транскрипции томбусвирусов и диантовирусов. Абортивная транскрипция (синтез укороченных (-)РНК матриц для сгРНК).

Структура генома, репликация и транскрипция у коронавирусов и артеривирусов. Принцип прерывистой транскрипции. Вторая РНК полимераза (праймаза), NU-эндонуклеаза, экзонуклеаза и другие уникальные белки, входящие в репликативный комплекс.

Вирусы с негативным однокомпонентным РНК-геномом. Транскрипция и репликация генома рабдовирусов (вируса везикулярного стоматита) и парамиксовирусов. Редактирование при синтезе мРНК парамиксовирусов. «Правило шести». Репликация и транскрипция генома борнавирусов.

Вирусы с негативным разделенным РНК-геномом. Репликация и транскрипция генома вируса вируса гриппа. Семейство буньявирусов. Репликация и транскрипция по принципу «затравление-перестроение». Вирусы с двусмысленными геномными РНК. Транскрипция и репликация генома флебовирусов и аренавирусов.

Вирусы с двунитчатым РНК-геномом. Репликация и транскрипция генома цистовирусов (фаг phi6) и реовирусов. Механизм синтеза РНК в прокапсидах. Упаковка компонентов генома в прокапсиды у цистовирусов. Транскрипция и репликация реовирусов.

Ретровирусы. Общая характеристика семейства. Структура вириона. Структура генома. Ферменты – структурные белки, входящие в состав вириона. Принцип обратной транскрипции. Механизм образования двуцепочечной ДНК на матрице вирионной РНК. Интеграция генома вируса в геном клетки. Образование вирус-специфических мРНК, синтез вирус-специфических белков. Жизненный цикл ретровирусов.

### **Онкогенные вирусы человека**

Базовые механизмы возникновения опухолей: наследуемые изменения сигнальных путей, контролирующих размножение, жизнеспособность и миграцию клеток. Понятия «онкоген» и «опухолевый супрессор». Нарушения функции онкогенов и опухолевых супрессоров, регулирующих клеточный цикл, в клетках различных новообразований человека. Генетическая нестабильность неопластических клеток. Нарушения функции онкобелков Ras и опухолевого супрессора p53. Механизмы онкогенного действия мутаций Ras и p53.

Общая характеристика онкогенных вирусов человека. Принципы онкогенного действия вирусов и типы возникающих опухолей. Инсерционный мутагенез. Клеточные и вирусные онкогены. Онкогены вирусов невирусного происхождения (ретровирусы), вирусные гомологи клеточных генов (HHV-8, EBV).

Онкогенные РНК-содержащие вирусы: Жизненный цикл и типы структурной организации геномов ретровирусов (подсемейство *Oncovirinae* сем. *Retroviridae*). Стратегии действия онкогенных ретровирусов: цис-активация клеточных генов (протоонкогенов), экспрессия вирусных онкогенов, транс-активация клеточных генов (вирус Т-клеточного лейкоза человека - HTLV-1). Основные мишени и механизмы действия онкогена Tax вируса HTLV-1 в клетках человека. Вирус гепатита С род *Hepacivirus* сем. *Flaviviridae* – строение, механизмы онкогенного действия. Вирус Т-клеточного лейкоза человека.

Онкогенные ДНК-содержащие вирусы. Истинные вирусные онкогены ДНК-содержащих вирусов. Вирус гепатита В (HBV), механизмы действия онкогена HBx. Онкогенные белки вируса папиллом человека (HPV). Одновременная инактивация p53 и pRb продуктами ранних генов – стратегия ряда ДНК-содержащих онкогенных вирусов: вируса папилломы, SV-40, аденовирусов. Вирус Эпштейна-Барр (EBV) и различные сценарии его взаимодействия с клеткой. Герпес-вирус человека 8-го типа (HHV-8) и роль гомологов клеточных генов в стимуляции опухолевой трансформации.

### **Субвирусные инфекционные агенты**

Вироиды. Понятие вироида. Семейства *Pospiviroidae* и *Avsunviroidae*. Структура вироида веретеновидности клубней картофеля. Внутриклеточная локализация и репликация вироидов: симметричная и ассиметричная. Молекулярный механизм патогенеза. Распространение вироидов.

Сателлитные вирусы и сателлитные нуклеиновые кислоты. Сателлитные вирусы на примере сателлита вируса некроза табака. Сателлитные нуклеиновые кислоты. Сателлито-подобные РНК. Особенности организации многокомпонентного генома вируса некротического пожелтения жилок свеклы. Розеточность арахиса: сложный комплекс патогенов.

Прионы. Губчатые (спонгиiformные) энцефалопатии. Структура и свойства клеточного белка PrP<sup>c</sup>. Изменение характера укладки полипептидной цепи при превращении белка PrP<sup>c</sup> в прион PrP<sup>Sc</sup>; механизм копирования конформации. Структура гена PRNP. Прионные заболевания человека: наследственные, инфекционные, спорадические; межвидовой барьер, диагностика.

### **III. РЕФЕРАТ ПО ИЗБРАННОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ ПОДГОТОВКИ**

Реферат по избранной специальности 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. ПРИМЕРЫ ЭКЗАМЕНАЦИОННЫХ БИЛЕТОВ**

#### **Билет №1**

**Вопрос 1.** Семейство Parvoviridae. Автономные и аденоассоциированные парвовирусы. Структура генома, функции белков. Экспрессия генов: альтернативная инициация транскрипции, сплайсинг. Репликация парвовирусов с помощью самозатравочного механизма, использование концевых повторов в репликации.

**Вопрос 2.** Семейство Microviridae. Классификация и структура генома. Транскрипция. Репликация: способы инициации (-) и (+) цепей ДНК, механизмы элонгации, схема «разматывающегося рулона», синтез двуцепочечных и одноцепочечных молекул, механизм циркуляризации. Сборка вирусных частиц.

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

#### **Билет №2**

**Вопрос 1.** Семейство Hepadnaviridae. Строение вирионов. Организация генома. Образование ковалентно замкнутой кольцевой ДНК. Белки, кодируемые гепаднавирусами. Белок X. Транскрипция: образование специфических мРНК и прегеномной РНК, экспорт из ядра. Белок P. Репликация генома: инициация обратной транскрипции, сопряжение репликации с формированием вириона.

**Вопрос 2.** Альфавирусы. Структура генома, репликативные элементы, схема репликации и транскрипции. Сопряжение процессинга предшественника репликативных белков и синтеза (-)РНК, (+)РНК и сгРНК. Биохимические активности белков NS1-4. Синтез субгеномной РНК на матрице полноразмерной (-)РНК. Субгеномный промотор альфавирусов.

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

## **V. РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА**

### **Основная**

1. Аграновский А.А.Репликация вирусных РНК. Товарищество научных изданий КМК. Москва, 165 с.
2. Карпова О.В., Градова Н.Б. Основы вирусологии для биотехнологов, Москва, ДeЛи плюс, 2012.
3. Летаров А.В. Современные концепции биологии бактериофагов. М. Дели-плюс. 2019
4. Соловьев А.Г. Структура икосаэдрических вирусов. 2021. ООО Издательство Перо. Москва, 203 с.
5. Alan Cann, Principles of Molecular Virology, Fourth Edition, ELSEVIER, Academic Press, 2005.
6. Fields Virology, 6th Edition Edited by David M. Knipe and Peter M. Howley. Philadelphia, PA, USA. Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

### **Дополнительная**

1. Инге-Вечтомов С.Г., Борхсениус А.С., Задорский С.П. Белковая наследственность: конформационные матрицы и эпигенетика. Вестник ВОГиС, 2004, Том 8, № 2, стр. 60-66
2. Канцерогенез, руководство под ред. Д.Г.Заридзе, Москва, Медицина, 2004, 574 стр.
3. Карамов Э.В.Новая вакцинология. Вакцины против ВИЧ. Издательство МИА, 2008, 368 стр.
4. Львов Д.К.Медицинская вирусология. МИА, Москва. 2008. 656 стр.
5. Спирин П.В., Вильгельм А.Э., Прасолов В.С. Лентивирусные векторы. Молекулярная биология, 2008. 42(5), 913-926.
6. Шкундина И.С., Тер-Аванесян М.Д. Прионы. Успехи биологической химии, т. 46, 2006, с. 3–42

## **V. КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ**

Уровень знаний поступающих в аспирантуру МГУ оценивается по десятибалльной шкале. 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. Вступительное испытание считается пройденным, если абитуриент получил семь баллов и выше.

## **VI. АВТОРЫ**

Карпова Ольга Вячеславовна, д.б.н., профессор, зав. кафедрой вирусологии