

УТВЕРЖДАЮ

Директор

ФБУН НИИ эпидемиологии
и микробиологии имени Пастера
академик РАН, д.м.н., профессор

А.А. Тотолян

«31» октября 2023 г.



**ПРОГРАММА КАНДИДАТСКОГО ЭКЗАМЕНА
по специальной дисциплине «ВИРУСОЛОГИЯ»**

для аспирантов и прикрепленных лиц
Федерального бюджетного учреждения науки
«Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии
и микробиологии им. Пастера»

группа научных специальностей 1.5. Биологические науки
научная специальность 1.5.10. Вирусология
отрасли науки: биологические науки, медицинские науки

Принято на заседании Ученого совета
ФБУН НИИ эпидемиологии и
микробиологии имени Пастера
Протокол № 8 от 25 октября 2023 г.

СОГЛАСОВАНО

Заведующая отделом подготовки
кадров высшей квалификации, д.б.н.

А.Г. Афиногенова

СОГЛАСОВАНО

Начальник юридического отдела

Т.В. Врацких

Санкт-Петербург
2023

I. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 24.02.2021 № 118 «Об утверждении номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени, и внесении изменения в Положение о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденное приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 10 ноября 2017 г. № 1093» (зарегистрирован 06.04.2021 № 62998) утверждена новая номенклатура научных специальностей, по которым ВАК разработаны паспорта научных специальностей. Программа кандидатского экзамена по специальной дисциплине «Вирусология» разработана в соответствии с паспортом научной специальности 1.5.10. Вирусология (биологические и медицинские науки).

Программа предназначена для аспирантов очной формы обучения, а также для лиц, прикрепленных к ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера для прохождения промежуточной аттестации и сдачи кандидатского экзамена без освоения программ подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре.

II. СОДЕРЖАНИЕ ПРОГРАММЫ КАНДИДАТСКОГО ЭКЗАМЕНА

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. Значение термина «вирус». Проблема корпускулярности инфекционного агента. Работы Уэндела Стенли. Открытие бактериофагов Д'Эрелем. Опыты Херши и Чейз. Влияние изучения вирусных инфекционных болезней человека на развитие вирусологии: желтая лихорадка, клещевой энцефалит.

Методы вирусологии

Биологические методы вирусологии. Общая характеристика продуктивного типа инфекции. Цикл репродукции вирусов. Опыт с одиночным циклом размножения (ОЦР) вируса, анализ вируса методом «единичного взрыва». Этапы инфекционного процесса: период эклипса, репликация, созревание вирусных частиц. Способы заражения растений вирусами. Понятие растений-индикаторов. Способы оценки инфекционности при наличии некротической реакции. Заражение бактериофагами бактерий. Определение титра бактериофагов методом агаровых слоев. Методы работы с вирусами животных. Культивирование вирусов в лабораторных животных, в куриных эмбрионах. Культура клеток и тканей. Принципы культивирования клеток и тканей. Виды культур клеток и тканей. Первично трипсинизированные культуры, культуры диплоидных клеток, перевиваемые клеточные культуры, суспензионные культуры, роллерное культивирование клеток, органные культуры. Среды для культур и клеток тканей. Культивирование вирусов растений в изолированных протопластах. Принципы выявления, идентификации и количественного определения вирусов. Серийные пассажи на чувствительных хозяевах. Заражение тканевых культур. Серологические тесты. Инфекционная единица. Статистическая интерпретация понятия «инфекционная единица». Титр вируса. Титрование бактериофагов. Титрование вирусов растений. Титрование вирусов животных. Принципы методов локальных поражений, метода бляшек, метода «фокусов» трансформации, метода конечных разведений, метода «латентного периода». Методы количественного определения вирусов животных в культуре клеток (метод бляшек, выявление вирусных антигенов, реакция гемагглютинации). Физико-химические методы вирусологии. Центрифугирование, спектрофотометрия, электронная микроскопия, флюоресцентная микроскопия, электрофорез, хроматография.

Биохимические и молекулярно-биологические методы вирусологии. Методы изучения, химических и физических свойств вирусной частицы. Общие принципы выделения и очистки вирусов. Критерии чистоты вирусных препаратов. Методы выделения и изучения отдельных компонентов вирусной частицы. Методы разрушения частицы и выделения вирусных белков. Методы выделения вирусных нуклеиновых кислот.

Иммунологические методы вирусологии. Иммунный ответ организма на инфекцию. Клеточный и гуморальный ответ. Особенности гуморального ответа. Понятия антиген, антитело, эпитоп. Иммуноглобулины. Понятие о строении иммуноглобулинов и механизме возникновения их разнообразия. Функции иммуноглобулинов. Понятие о молекулярных основах иммунного распознавания. Использование иммуноглобулинов для детекции антигенов. Методы иммунохимии. Преципитационные методы иммунохимического анализа. Преципитация в геле. Иммуноэлектрофорез. Метод иммуноблоттинга. Иммуноферментный анализ (ELISA).

Структура вирусных частиц

Общие принципы структурной организации вирионов.

Элементы структуры вириона: нуклеокапсид, капсид, капсомер, внешняя оболочка. Шипики. Нуклеиновые кислоты. Вирионы простые и сложные. Принципы икосаэдрической симметрии. Число триангуляции (Т). Квази-эквивалентность. Структура вирусов со спиральной симметрией (вирус табачной мозаики). Структура нитчатых бактериофагов. Сложные вирионы. Липопротеидная оболочка. Функции гликопротеинов. Структурные и функциональные компоненты сложных вирусов (бактериофаги с хвостовым отростком, поксвирусы). Пять основных видов симметрии вирусных частиц.

Структура генетического материала вирусов. Общая характеристика нуклеиновых кислот. Химические компоненты нуклеиновых кислот. Структура ДНК и РНК. Первичная структура вирусных ДНК и РНК. Минорные основания и проблемы специфичности нуклеиновых кислот в отношении хозяина. Общие сведения о ферментах, обеспечивающих хозяйскую специфичность нуклеиновых кислот (метилазы, рестриктазы). Модификация и рестрикция. Использование ферментов рестрикции в генной инженерии. Особенности структуры углеводного компонента нуклеиновых кислот, экстрасахар, особенности модификации ДНК с участием глюкозилаз. Взаимосвязь между метилированием и глюкозилированием.

Многообразие ДНК-геномов у вирусов. Двуспиральные ДНК. ДНК с линейно-фиксированной и чередующейся последовательностью нуклеотидов (циклические перестановки). Концевые повторы (концевая избыточность) в двуспиральных ДНК. Прямые и инвертированные повторы. Палиндромы. Особенности концевых повторов аденовирусов и вирусов оспы. Липкие концы в двуспиральных ДНК. Сверхспирализация двуспиральных кольцевых ДНК. Понятие об основных конфигурационных формах ДНК. Изменение степени спирализации и влияние этого фактора на третичную структуру. Различные формы кольцевых двуспиральных ДНК. Однонитчатые ДНК. Особенности макромолекулярной структуры. Кольцевые и линейные однонитчатые ДНК. Палиндромы геномов парвовирусов. Основные вирусы, содержащие однонитчатые ДНК. Однонитчатые РНК. Особенности макромолекулярной организации. Двуспиральные РНК. Особенности физической структуры.

Вирусные белки. Общая характеристика белков. Вирус-специфические белки и вирус-индуцированные белки. Общие представления о регуляции синтеза белков в репликативном цикле (ранние и поздние вирус-специфические белки). Неструктурные и структурные вирус-специфические белки. Самосборка вирусных белков и значение этого явления для биологии вирусов

Структура и сборка вирусных капсидов

Общие принципы структурной организации вирионов. Элементы структуры вириона: нуклеиновая кислота, нуклеокапсид, капсид, капсомер, внешняя оболочка. Структура капсидов с икосаэдрической симметрией. Емкость икосаэдрических капсидов. Теория

квазиэквивалентности. Число триангуляции. Модификации и нарушения теории квазиэквивалентности примере икосаэдрических капсидов пикорнавирусов, комовирусов, паповавирусов и аденовирусов. Структура вирусов с дцРНК- геномом. Структура вирусов со спиральной симметрией. Вирус табачной мозаики. Спиральные нуклеопротеины вирусов с (-)РНК-геномом на примере вируса бешенства. Капсиды нитевидных фагов.

Сборка икосаэдрических капсидов

Сборка капсидов с участием белков строительных лесов. Созревание как структурная перестройка капсидов, функции созревания в морфогенезе вирионов. Общие принципы упаковки ДНК в икосаэдрический капсид. Упаковка ДНК фага. Работа упаковочного мотора. Сборка фага Т4.

Взаимодействие бактериофагов с клеткой-мишенью

Инфицирование бактериальной клетка фагами семейств Myoviridae, Podoviridae и Siphoviridae. Проникновение в бактериальную клетку нитевидных фагов. Фаговый лизис бактериальной клетки. Выход из клетки вирионов нитевидных фагов.

Взаимодействие вирусов животных с клеткой-мишенью

Рецепторы. Роль эндоцитоза в проникновении вирусов в клетку. Взаимодействие вирусных частиц с рецепторами и ко-рецепторами на примере цитомегаловируса, ротавирусов, вируса коксаки; активация сигнальных путей клетки. Проникновение вируса в цитоплазму через эндосомный путь на примере вируса гриппа; гемагглютинин и слияние мембран. Механизмы взаимодействия с рецепторами, эндоцитоза и выхода в цитоплазму аденовирусов, полиомавирусов и пикорнавирусов. Проникновение в клетку вируса иммунодефицита человека: путь через плазматическую мембрану. Внутриклеточный транспорт вирусов, роль цитоскелета. Стратегии проникновения в ядро. Экспорт из ядра несплайсированных вирусных РНК и рибонуклеопротеинов вируса гриппа. Выход из ядра ДНК-содержащих вирусов на примере парвовирусов и герпесвирусов. Выход дочерних вирионов из клетки у вирусов, имеющих оболочку: сайты формирования оболочки, ее компоненты. Механизмы формирования внешней оболочки на примере альфавирусов, ретровирусов, коронавирусов, герпесвирусов и вирусов с (-)РНК-геномом. Отделение почкующейся вирусной частицы от родительской мембраны, L-домены в структурных белках вирусов и роль ESCRT-системы.

Репликация и транскрипция вирусных геномов

Репликация и транскрипция геномов ДНК-содержащих вирусов

Общая характеристика репликации вирусных ДНК. Проблемы, связанные с необходимостью обеспечить полную репликацию ДНК-генома. Способы инициации цепи ДНК: терминальные (использование нуклеотид/белковых затравок, самозатравочный механизм) и внутренние (с разрывом и без разрыва цепи ДНК). Вирусные системы репликации/транскрипции, включающие РНК-зависимый синтез ДНК.

Единство и разнообразие механизмов репликации вирусных ДНК-геномов. Неспособность ДНК- полимераз иницировать синтез ДНК как важнейшая причина разнообразия способов репликации ДНК. Основные механизмы инициации цепи ДНК. Стадии репликации ДНК-генома - подготовительная (без увеличения числа копий генома), собственно репликации, созревание генома. Блочный принцип организации систем репликации ДНК-геномов.

Ферментативное обеспечение репликации вирусных ДНК-геномов - универсальность и разнообразие. Вирус-специфические и клеточные ферменты. Эволюционные отношения между ферментами репликации ДНК разных вирусов. Гипотезы о происхождении этих ферментов

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.

Бактериофаги с одноцепочечной ДНК. 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. Использование в генно-инженерных исследованиях.

Геминивирусы. Семейство *Geminiviridae*. Классификация геминивирусов (род *Begomovirus*, род *Curtovirus*, род *Mastrevirus*). 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. Использование геминивирусов в генно-инженерных исследованиях. Эволюция геминивирусов.

Нановирусы. 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.

Полиомавирусы. Семейство *Polyomaviridae*. Организация геномов SV40 и вируса полиомы. Репликация кольцевой двуцепочечной ДНК по схеме Кэрнса, лидирующая и отстающая цепи. Инициация репликации, роль Т-антигена. Участие гистонов, топоизомеразы II и других клеточных белков. 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.

Папилломавирусы. Семейство *Papillomaviridae*. Структура генома и строение вирионов на примере HPV-16. Два семейства мРНК, транскрипция с раннего (Р97) и позднего (Р670) промоторов. Два сигнала полиаденилирования, альтернативный сплайсинг. Трансляция полицистронных матриц. Зависимость экспрессии генома и репликации HPV от клеточного цикла. Папилломавирусы и канцерогенез, взаимодействие с p53. Особенности иммунного ответа клетки на инфекцию.

Парвовирусы. Семейство *Parvoviridae*. Группы автономных и аденоассоциированных парвовирусов. Структура парвовирусного генома, функции закодированных в нем белков. Экспрессия генов: альтернативная инициация транскрипции, сплайсинг. Репликация парвовирусов с помощью самозатравочного механизма, использование концевых повторов в репликации. Возникновение инверсий концевых элементов при репликации. Ферменты и вспомогательные белки, участвующие в репликации парвовирусов.

Т-нечетные бактериофаги. Семейство *Podoviridae*. Структура генома Т-нечетных фагов. Основные транскрипционные единицы генома: ранние, средние и поздние гены. Опероны, транскрибируемые клеточной и фагоспецифической РНК-полимеразами. Последовательность экспрессии генов при заражении клетки. Модификации клеточной РНК полимеразы при инфекции. Фаговая реплисома. Механизм репликации ДНК. Образование конкатемеров.

Т-четные бактериофаги. Семейство *Myoviridae*. Особенности ДНК фага Т4. Механизмы инициации репликации. Репликативный аппарат. Образование и нарезание конкатемеров. Синтез субстратов для синтеза фаговой ДНК. Регуляция транскрипции у фага Т4. Особенности ранних, средних и поздних промоторов и механизмов их узнавания. Модификация клеточной РНК-полимеразы. Белок Mot и другие фаговые белки, участвующие в регуляции транскрипции.

Бактериофаг лямбда. Семейство *Siphoviridae*. Классификация и структура генома представителей семейства. Бактериофаг Х. Ранняя и поздняя транскрипция. Регуляция транскрипции у фага Х (опероны и их промоторы; истинно-ранняя экспрессия, белок N и механизм его антитерминирующего действия, г/ис-элементы, клеточные участники антитерминации; включение средних генов, роль белков С2 и С3; установление и поддержание репрессии, операторы и репрессор С1; дерепрессия, белок Сго; транскрипция поздних генов, белок Q и его антитерминирующее действие). Установление лизогении и индукция профага. Репликация фага Х (ori и его узнавание; инициация; роль фаговых и клеточных белков, транскрипционная активация; ранняя и поздняя репликация, схема "вторичного разматывающегося рулона"; конкатемеры и их превращение в мономеры).

Использование бактериофага Х в генно-инженерных исследованиях. Эволюция бактериофагов семейства *Siphoviridae*.

Гепаднавирусы. Семейство *Hepadnaviridae*. Классификация. Гепаднавирусы как патогены. Строение вирионов. Организация генома. Образование ковалентно-замкнутой кольцевой ДНК. Белки, кодируемые гепаднавирусами. Белок Х. Транскрипция: образование специфических мРНК и прегеномной РНК, экспорт из ядра. Белок Р. Репликация генома: инициация обратной транскрипции, сопряжение репликации с формированием вириона, синтез (-) и (+) цепей ДНК.

Аденовирусы. Семейство *Adenoviridae*. Классификация аденовирусов. Структура вириона. Вирусные полипептиды и ДНК. Организация генома. Репликативный цикл: 1) адсорбция и проникновение в клетку; 2) активация ранних генов; 3) репликация; 4) активация поздних генов; 5) сборка вирионов и освобождение из клетки. Рекомбинация у аденовирусов, дефектные недефектные аденовирусные гибриды. Вирусные антагонисты интерферона, TNF, цитотоксических Т лимфоцитов. Аденовирусный онкогенез.

Герпесвирусы. Семейство *Herpesviridae*. Классификация герпесвирусов. Структура вириона. Вирусные полипептиды и ДНК. Организация генома вируса простого герпеса. Репликативный цикл: 1) адсорбция и проникновение в клетку; 2) активация ранних генов; 3) репликация; 4) активация поздних генов; 5) сборка вирионов и освобождение из клетки. Особенности репликации других герпесвирусов (вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус ветрянки-зостера, онкогенные герпесвирусы).

Поксвирусы. Семейство *Poxviridae*. Классификация поксвирусов. Структура вириона вируса осповакцины. Вирусные полипептиды, ферменты вириона и ДНК. Организация генома. Репликативный цикл: 1) адсорбция и проникновение в клетку; 2) активация ранних генов; 3) репликация; 4) активация поздних генов; 5) сборка вирионов и освобождение из клетки, два типа зрелых вирионов. 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

Четыре группы РНК-содержащих вирусов в соответствии с принципиальной схемой репликации.

РНК-содержащие бактериофаги. Структура генома, цис-элементы репликации, схема репликации. Структура репликазы фагов. Функции клеточных и фагоспецифических субъединиц. Низкомолекулярные реплицирующиеся РНК фагов.

Пикорнавирусы. Структура генома, репликативные элементы РНК, клеточные сайты репликации. Схема репликации: РНК-РНК и РНК-белковые взаимодействия при инициации синтеза (-) цепи и (+)цепи.

Альфовирусы. Структура генома, репликативные элементы, схема репликации и транскрипции. Сопряжения процессинга предшественника репликативных белков и синтеза (-)РНК, (+)РНК и сгРНК. Биохимические активности белков NS1-4. Синтез субгеномной РНК на матрице полноразмерной (-)РНК. Субгеномный промотор альфовирусов. Дефектные реплицирующиеся РНК.

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

Роль дальних РНК-РНК взаимодействий в РНК геномах при репликации и транскрипции потексвирусов, томбусвирусов и диантоввирусов. Абортивная транскрипция (синтез укороченных (-)РНК — матриц для синтеза сгРНК).

Структура генома, репликация и транскрипция у коронавирусов и артеривирусов. Принцип прерывистой транскрипции. Модели синтеза сгРНК.

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

Вирусы с двунитчатым РНК-геномом. Репликация и транскрипция генома цистовирусов (фаг phi6) и реовирусов. Уникальность механизма синтеза РНК в субвирусных частицах. Особенности структуры генома и механизмов репликации бирнавирусов, тотивирусов и гиповирусов.

Канонические и неканонические механизмы экспрессии РНК генома (на примере лютеовируса). Циклизация РНК. Рибосомальный сдвиг рамки считывания. Слабое сканирование. Супрессия слабого терминатора. Короткие субгеномные РНК-«риборегуляторы». Роль дальних РНК-РНК взаимодействий при экспрессии (трансляции). Генетические взаимодействия между РНК-вирусами. Реассортация и межмолекулярная рекомбинация. Виды репликативной и нерепликативной РНК-рекомбинации. Рекомбинация между РНК-вирусами в природе. Биологическое значение РНК-рекомбинации.

Жизнестойкость и эволюционный потенциал РНК-вирусов. Отсутствие редактирующей активности у РНК-зависимых РНК-полимераз и нестабильность РНК-геномов. Помехоустойчивость и эволюционный потенциал вирусных РНК-геномов. Факторы, способствующие видообразованию у РНК-вирусов.

Эволюция РНК-содержащих вирусов. Основные движущие силы эволюции РНК геномов. Эволюционная мобильность. Мутации, вносимые при копировании цепей РНК полимеразми. Рекомбинации. РНК вирус как квазивид. Эволюционные ограничения, накладываемые на рост размеров РНК геномов. Эволюция вириона. Концепция вирусных суперсемейств. Суперсемейства альфа-подобных и пикорна-подобных вирусов. Консервативные домены полимеразы, хеликазы, протеиназы и метилтрансферазы. Структура "сердцевинных" доменов репликации. Вспомогательные гены. Перестановка, дупликация и захват генов. Возникновение новых генов. Модульная эволюция на примере тройного блока транспортных генов у вирусов растений.

Трансляция вирусных РНК

Отличия систем трансляции у прокариот и эукариот. Скорость трансляции, наборы факторов инициации и терминции в прокариотических и эукариотических системах. Доступность внутренних генов в мРНК для трансляции. Экспрессия геномов РНК бактериофагов семейства Leviviridae (Qbeta, R17, MS2). Регуляция инициации трансляции. Узнавание последовательностей Шайн-Дальгарно, подавление и стимулирование узнавания 30S субъединицей рибосомы за счет РНК-РНК и РНК-белковых взаимодействий. Регуляция взаимоисключающих процессов репликации и трансляции фаговых РНК.

Эукариотические системы. Роль 5' и 3' концевых структур РНК в пре-трансляционных событиях. Циклизация молекул эукариотических РНК за счет взаимодействия факторов инициации, узнающих 5'-кеп-структуру, и РAB, узнающих 3'-поли(А)-последовательности. Альтернативные способы циклизации вирусной мРНК за счет РНК-белковых взаимодействий (тогавирусы, тобамовирусы, бромовирусы) и РНК-РНК взаимодействий (томбусвирусы и лютеовирусы).

Роль 5'-нетранслируемой области (НТО) в трансляции вирусных мРНК. Сканирование и контекст инициаторного кодона. Правило Козак. Слабое сканирование и регуляция трансляции одного гена, перекрывающихся генов и отдельных генов в вирусных РНК. Роль вышележащих малых ORF (uORF) в регуляции трансляции. Использование «неканонических» инициаторных кодонов в вирусных системах.

Механизм шунтирования у параретровирусов. Доступ к внутренним AUG кодомам - реинициация у параретровирусов и калицивирусов. Молекулярные механизмы реинициации.

Неканонические механизмы инициации трансляции вирусных РНК - использование IRES-элементов (пикорнавирусы, вирус гепатита С, дицистровирусы) и 3'-концевых энхансеров кеп-независимой трансляции (3'-CITE) (тобмусвирусы, кармовирусы, лютеовирусы).

Доступ к внутренним ORF с помощью неортодоксальных механизмов элонгации и терминации. Супрессия слабого терминатора, рибосомальный сдвиг рамки считывания, механизм stop - gain on. Детерминанты супрессии и сдвига рамки считывания в вирусных РНК. Скользящая последовательность, псевдоузлы, голодные кодоны. Клеточные детерминанты неканонических событий при элонгации трансляции (редкие тРНК).

Посттрансляционные события - процессинг вирусных полипептидов протеиназами. Типы вирусных протеиназ - аспартиловые, химотрипсин-подобные и папаин-подобные. Механизмы процессинга у РНК-содержащих вирусов эукариот. Лидерные протеиназы. Белковые интермедиаTM. Вирус-кодируемые кофакторы протеолиза (на примере комовирусов).

Экспрессия геномов ретровирусов

Общая характеристика ретровирусов и история развития ретровирусологии. История открытия ретровирусов. Работы датских исследователей Эллемана и Банга по выделению и характеристике вируса лейкоза птиц, эксперименты Пейнтон Рауса (США) с вирусом саркомы птиц. Строение генома репликационно-компетентного вируса саркомы Рауса (BCR). Роль гена src в трансформирующей активности BCR. Трансформирующие и нетрансформирующие ретровирусы. Тропизм ретровирусов. Явление вирусной интерференции. Группы интерференции. Систематика ретровирусов семейства вирусов лейкоза мышей, основанная на тропизме ретровирусов. Исследования тропизма вируса саркомы Рауса Л.А.Зильбером и Яном Свободой. Онкогенные ретровирусы. Особенности геномной организации и репликации онкогенсодержащих ретровирусов. Вирусы помощники. Явление комплементации. Открытие обратной транскрипции - звездный час ретровирусологии. Основная догма молекулярной биологии и ее принципиальная «модернизация», ставшая возможной после открытия процесса обратной транскрипции у ретровирусов. Работы Нобелевских лауреатов Г.Темина, Д.Балтимора: открытие обратной транскриптазы ретровирусов. Вклад ретровирусологии в понимание механизмов вирусного канцерогенеза. Простые и сложные ретровирусы. Вирусы семейства лейкоза мышей, лентивирусы, спумавирусы. Строение вирионов. Структура генома на примере вируса лейкоза мышей Молони. Место ретровирусологии в биологической науке. Ретровирусы как модель. Уникальность генетической стратегии ретровирусов. Трансгенез, трансдукция и генетический обмен.

Жизненный цикл ретровирусов. Первичное взаимодействие ретровирусных частиц с неспецифическим клеточным рецептором гепарансульфатом. Взаимодействие белка оболочки ретровируса со специфическими клеточными рецепторами и ко-рецепторами (в случае лентивирусов). SU и TM субъединицы белка оболочки. Проникновение в цитоплазму. Конформационные изменения субъединиц белка оболочки, индуцированные взаимодействием с рецептором (корекцептором), приводящие к слиянию оболочки вируса и клеточной мембраны. Синтез провируса - обратная транскрипция. Схема синтеза двуцепочечного ДНК-провируса на одноцепочечной + цепи геномной РНК. Длинные концевые повторы (LTR). Структура и регуляторные элементы LTR. Делеционные мутанты по LTR. Участок связывания праймерной тРНК. Я" - область: локализация и роль в формировании вириона. Сигналы сплайсинга у простых и сложных ретровирусов. Транспорт к ядру, интеграция в геномную ДНК. Специфичность интеграции провируса в геном клетки-хозяина. Активный (неконденсированный) хроматин. Работы Коффина и Скалки. Экспрессия интегрированного ретровирусного генома. Синтез внутренних

структурных белков ретровируса и вирусспецифических ферментов, синтез и процессинг субъединиц белка оболочки ретровирусов. Сборка вирусных частиц, созревание внутренних белков после отпочковывания ретровирусной частицы. Нуклеокапсидный, капсидный и матриксный белки - продукты процессинга белка-предшественника gag вирусспецифической протеазой. Репликационно-компетентные и репликационно-некомпетентные (дефектные) ретровирусы. Природный перенос генетического материала от одной клетки к другой. Вирусные активированные онкогены. Инсерционный мутагенез. Ретровирусные векторы. Цис- и транс-элементы ретровирусного генома и принцип конструирования ретровирусных векторов. Типы ретровирусных векторов, самоинактивирующиеся векторы. Системы переноса и экспрессии генов на основе ретровирусных векторов. Упаковывающие клетки. Псевдотипирование и использование этого феномена при создании ретро- и лентивирусных векторов для генной и клеточной терапии и биотехнологии. Рекомбинантные ретровирусные векторы в генной терапии. Плюсы и минусы. Дизайн ретровирусных и лентивирусных векторов. Маркерные гены. Перенос и экспрессия целевых генов. Избирательное подавление экспрессии генов в клетках человека и животных с помощью shRNA, синтез которых *in vivo* направляется ретровирусными и лентивирусными векторами. LoxP-Cre системы на основе ретровирусных векторов. Проблема «донор против хозяина» и система «самоубийства» с помощью tk гена вируса простого герпеса. Поиск и выделение новых ретровирусов. Совместные проекты лабораторий В. Прасолова (институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН) и К. Стокинга (Институт экспериментальной вирусологии им. Г. Петте, Гамбург, Германия). Эндогенные ретровирусы человека и животных и их индукция. Работы Е.Д.Свердлова. Нейродегенеративные ретровирусы.

Сложные ретровирусы. Лентивирусы и их система регуляции экспрессии. Вирусы иммунного дефицита человека и животных. История открытия, характерные особенности. Поиск эффективных ингибиторов/блокаторов HIV. Разработка экспресс-системы безопасного поиска ингибиторов. Типы ингибиторов и механизмы их действия.

Нанотехнология и вирусология. Особенности вирусов, позволяющие их использование в нанотехнологических целях.

Особенности генетических манипуляций с вирусами: преимущества и недостатки. Практическое применение генетически изменённых вирусов. Цели и способы структурной модификации вирусов. Химическая биоконъюгация капсида вируса мозаики коровьего горошка с использованием генетически изменённых капсидов. Применение вирусных наночастиц в биологии.

Использование вирусов для создания гибридных наноматериалов. Примеры гибридных наноматериалов с использованием вирусов: нанопровода и ячейки памяти на основе ВТМ. Вирусы как матрицы для упорядочивания наноструктур - биотемплатов. Практическое использование бактериофага M13 для упорядочивания квантовых точек и нанопроводов. Получение электродов для литий-ионных батарей на основе M13.

Поиск высокоаффинных пептидных лигандов к рецептору с помощью метода генетической комбинаторики (фаговый дисплей). Селекция пептидов с высокой аффинностью к различным полупроводникам для направленной сборки нанокристаллов. Адресная доставка лекарств вирусными наночастицами (метод *in vivo* biopanning).

Применение вирусных наночастиц в медицине: предпосылки для адресной доставки лекарств. Основные лиганды для адресной доставки лекарств: трансферрин и фолиевая кислота. Использование вирусоподобных частиц как наноконтейнеров. Токсичность и иммуногенность вирусных наночастиц. Вирусология и нанотехнологии: нерешённые проблемы. Нанотехнологии против вирусных заболеваний.

Арбовирусы

Общая характеристика арбовирусов и их переносчиков. Определение арбовирусов. Семейства вирусов, включающие арбовирусы: *Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Bunyaviridae*, *Rhabdoviridae*, *Reoviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Asfarviridae*. Переносчики

арбовирусов. Членистоногие, участвующие в циркуляции арбовирусов: подтип ракообразные - класс высшие раки, подтип хелицерные - класс паукообразные, подтип трахейные - класс насекомые. Способы передачи вируса членистоногими. Насекомые, участвующие в переносе арбовирусов: комары, мокрецы, москиты, кровососки, слепни. Комары: жизненный цикл; виды комаров, участвующих в распространении арбовирусов, ареалы распространения, переносимые патогены и арбовирусы. Москиты: жизненный цикл; виды, участвующих в распространении арбовирусов, ареалы распространения, переносимые патогены и арбовирусы. Слепни: жизненный цикл; виды, участвующих в распространении арбовирусов, ареалы, переносимые патогены и арбовирусы. Мокрецы: жизненный цикл; виды, участвующих в распространении арбовирусов, ареалы, переносимые патогены и арбовирусы. Трипсы: жизненный цикл; виды, участвующих в распространении арбовирусов, ареалы, переносимые патогены и арбовирусы. Кровососки: жизненный цикл; виды, участвующих в распространении арбовирусов, ареалы, переносимые патогены и арбовирусы. Паукообразные, участвующие в переносе арбовирусов. Гамазидные клещи: жизненный цикл; виды, участвующих в распространении арбовирусов, ареалы, переносимые патогены и арбовирусы. Аргасовые клещи: жизненный цикл; виды, участвующих в распространении арбовирусов, ареалы, переносимые патогены и арбовирусы. Иксодовые клещи: жизненный цикл; виды, участвующих в распространении арбовирусов, ареалы, переносимые патогены и арбовирусы.

Особенности клиники арбовирусных инфекций. Арбовирусные геморрагические лихорадки: основные арбовирусы, вызывающие геморрагический синдром, ареал распространения, клиника, патогенез. Арбовирусные инфекции с поражением ЦНС: основные арбовирусы, вызывающие поражение ЦНС, ареал распространения, клиника, патогенез. Арбовирусные инфекции с поражением суставов: вирусы, ареал распространения, клиника, патогенез.

Особенности эпидемиологии арбовирусных заболеваний. Доказательство этиологии арбовирусных заболеваний. Ключевые звенья патогенеза: пути проникновения, место начального размножения вируса; таргетные зоны; способы попадания вирусов в ЦНС, характер поражения; взаимодействие с иммунной системой хозяина; механизмы защиты нейронов от цитотоксического действия клеток иммунной системы; способы элиминации вирусов. Определение природного очага, общая схема циркуляции переносимых насекомыми арбовирусов, общая схема циркуляции переносимых клещами арбовирусов. Диагностика и профилактика арбовирусных инфекций. Специфическая профилактика арбовирусных инфекций. Основные принципы создания профилактических препаратов. Неспецифическая профилактика арбовирусных инфекций. Индивидуальные способы защиты, репелленты, акарицидные обработки, методы борьбы с насекомыми.

Особенности эволюции арбовирусов. Особенности эволюции арбовирусов, переносимых комарами, особенности эволюции арбовирусов, переносимых клещами, возможные изменения эпидемических характеристик арбовирусных инфекций.

Флавивирусы.

Общая характеристика и классификация семейства *Flaviviridae*. Структура вириона, структурные белки, характеристика генома флавивирусов. Филогенетический анализ рода *Flavivirus*. Особенности эволюции флавивирусов, связь с вектором. Рецепторные молекулы для флавивирусов: молекулы клеточной адгезии, высокоаффинный ламининсвязывающий белок, глюкозаминогликаны, др. клеточные белки. Общая характеристика гликозаминогликанов как рецепторных молекул для вирусов, в том числе арбовирусов, характеристика мутантов с повышенной сорбцией на гликозаминогликанах клетки. Сайты на поверхностном гликопротеине Е флавивирусов, участвующие в связывании с гликозаминогликанами клетки. Цикл репликации. Проникновение вирионов флавивирусов в клетки. Конформационные перестройки, необходимые для слияния вирусной и клеточной мембран и разведения вирусной РНК. Транслокация и процессинг флавивирусного

полипротеина. Основные характеристики вирусных белков. Координация процессинга флавивирусных белков. Репликативный комплекс. Морфогенез и выход вирионов из клетки. Хозяин-специфические сайты в геноме флавивирусов. Основные клинические проявления при флавивирусных инфекциях: лихорадки, геморрагические лихорадки, энцефалиты. Вирус-хозяинские взаимодействия при флавивирусных инфекциях. Роль неструктурных белков флавивирусов в подавлении противовирусного иммунитета. Антителозависимое повышение инфекции при флавивирусной инфекции. Возможные механизмы, роль цитокинов. Разработка препаратов для профилактики и лечения флавивирусных инфекций.

Переносимые клещами флавивирусы млекопитающих. Общая характеристика, филогенетический анализ. История открытия вируса клещевого энцефалита (ВКЭ). Схема циркуляции ВКЭ в природе. Пути передачи ВКЭ. Клиника клещевого энцефалита (КЭ). Модели на животных для изучения патогенеза. Патогенез при КЭ. Формирование иммунного ответа. Факторы, влияющие на тяжесть заболевания: генетическая предрасположенность, иммунный статус на момент инфицирования, длительность питания клеща, доза вируса, свойства вируса, сопутствующие инфекции. Возбудители инфекций невирусной природы, переносимые вместе с ВКЭ иксодовыми клещами: боррелии, риккетсии, анаплазма, эрлихии, баббезии, бартанеллы, неозерлихии, неориккетсия, волбахии, возбудители туляремии, лихорадки Ку и др. Особенности современной эпидемиологии КЭ. Ареал распространения КЭ, распространение генотипов ВКЭ, предполагаемые факторы, определяющие современное распространение КЭ и других переносимых клещами флавивирусов. Динамика заболеваемости КЭ, цикличность. Факторы, определяющие цикличность. Географическая неоднородность заболеваемости КЭ. Сравнительная характеристика очагов. Влияние климата на эпидемиологические характеристики. Виды клещей, участвующие в циркуляции ВКЭ. Основные виды клещей, роль неосновных видов. Взаимное влияние ВКЭ и клеща. Основные прокормители и их роль в циркуляции ВКЭ. Социальные факторы, определяющие активность очагов КЭ. Экстренная профилактика КЭ. Вакцины против КЭ: инактивированные, живые, нетрадиционные. Достоинства и недостатки. История создания инактивированных вакцин, характеристика современных вакцинных препаратов. История создания и применения живых вакцин для защиты от КЭ. Новые подходы к созданию вакцинных препаратов для защиты от КЭ и других переносимых клещами флавивирусов: РНК-вакцина, делеционные мутанты, химерные вирусы, вирусы, содержащие сайты узнавания для микро-РНК, пептидные вакцины. Переносимые комарами флавивирусы. Общая характеристика. Вирус Денге. Лихорадка Денге: клиника, лечение, ареал распространения, эпидемиология, особенности эволюции, профилактика, вакцины. Вирус японского энцефалита. Японский энцефалит. Клиника, лечение, ареал, эпидемиология, особенности эволюции, профилактика, вакцины. Вирус лихорадки Западного Нила. Лихорадка Западного Нила: клиника, лечение, ареал, эпидемиология, особенности эволюции, профилактика, вакцины. Вирус желтой лихорадки. Желтая лихорадка: клиника, лечение, ареал, эпидемиология, особенности эволюции, профилактика, вакцина.

Альфовирусы.

Общая характеристика семейства *Togoviridae*. Род *Alphavirus*. Структура вириона, характеристика структурных белков и генома. Цикл репликации. Филогенетический анализ рода. Рекомбинация. Особенности эволюции альфовирусов. Альфовирусы, имеющие медицинское значение. Рецепторные молекулы для альфовирусов: молекулы клеточной адгезии, высокоаффинный ламининсвязывающий белок, глюкозаминогликаны, др. клеточные белки. Инфекции, вызываемые вирусом Синдбис. Клиника, лечение, ареал распространения, эпидемиология, особенности эволюции вируса. Инфекции, вызываемые вирусом Чикунгунья. Клиника, лечение, ареал распространения, эпидемиология, особенности эволюции вируса, профилактика, вакцины. Вирусы, вызывающие энцефалиты

лошадей. Клиника, лечение, ареал распространения, эпидемиология, особенности эволюции вирусов, профилактика, вакцины.

Буньявирусы.

Общая характеристика семейства *Bunyaviridae*. Классификация буньявирусов. Строение вириона, структурные белки, характеристика генома, цикл репликации. Филогенетический анализ рода *Orthobunyavirus*. Реассортация. Особенности эволюции, связь с вектором. Рецепторные молекулы. Инфекции, вызываемые ортобуньявирусами. Клиника, лечение, ареал распространения, эпидемиология, особенности эволюции, профилактика, вакцины. Род *Nairovirus*. Строение вириона, структурные белки, характеристика генома, цикл репликации, рецепторные молекулы. Филогенетический анализ рода *Nairovirus*. Реассортация. Особенности эволюции, связь с вектором. Инфекции, вызываемые найровирусами. Клиника, лечение, ареал распространения, эпидемиология, особенности эволюции, профилактика, вакцины. Род *Phlebovirus*. Строение вириона, структурные белки, характеристика генома, цикл репликации, рецепторные молекулы. Филогенетический анализ рода *Phlebovirus*. Инфекции, вызываемые флебовирусами. Клиника, лечение, ареал распространения, эпидемиология, особенности эволюции, профилактика, вакцины. Род *Tospovirus*. Общая характеристика

Рабдовирусы.

Общая характеристика семейства *Rhabdoviridae*. Классификация. Строение вириона, структурные белки, характеристика генома, цикл репликации. Филогенетический анализ рода. Особенности эволюции. Род *Vesiculovirus*. Ареал распространения, эпидемиология и профилактика связанных с вирусами заболеваний. Род *Ephemerovirus*. Ареал распространения, особенности эволюции, эпидемиология и профилактика связанных с вирусами заболеваний, вакцины.

Реовирусы.

Общая характеристика семейства *Reoviridae*. Классификация. Строение вириона, структурные белки, характеристика генома, цикл репликации. Филогенетический анализ рода. Реассортация. Особенности эволюции. Род *Orbivirus*. Особенности эволюции. Клиника, ареал распространения, эпидемиология связанных с орбивирусами заболеваний, профилактика. Род *Coltivirus*. Особенности эволюции, реассортация и рекомбинация. Ареал распространения, клиника и лечение связанных с колтивирusernameми заболеваний, эпидемиология, профилактика. Род *Seadornavirus*. Клиника связанных с вирусом заболеваний, ареал распространения, эпидемиология, профилактика.

Ортомиксовирусы.

Общая характеристика семейства *Orthomyxoviridae*. Строение вириона, структурные белки, характеристика генома, цикл репликации. Классификация. Филогенетический анализ рода. Особенности эволюции. Род *Thogotovirus*. Ареал распространения, клиника связанных с вирусом заболеваний, эпидемиология.

Асфарвирусы.

Семейство *Asfarviridae*. Род *Asfivirus*. Строение вириона, структурные белки, характеристика генома, цикл репликации. Ареал распространения, патогенность, эпидемиология заболеваний.

Особенности микроэволюции арбовирусов. Определение понятий: эволюция, макроэволюция, микроэволюция. Факторы, определяющие состав вирусной популяции. Факторы, определяющие скорость накопления мутаций. Эффект бутылочного горлышка. Понятие о приспособленности вирусной популяции, методы ее определения. Гипотетический ландшафт адаптации. Теория нейтральности Кимуры. Понятие квазивида. Порог фенотипического проявления для мутантов. Молекулярная память квазивида. Особенности микроэволюции популяции переносимых комарами арбовирусов. Особенности микроэволюции переносимых клещами арбовирусов.

Вирусы человека.

Эпидемиология инфекционных вирусных заболеваний человека.

Натуральная оспа. Механизм заражения, инкубация, клиника. Диагностика. Особенности эпидемической активности *Variola major* и *Variola minor*. Открытие вакцины против оспы Э.Дженером. Четыре главных принципа возможности искоренения вирусных болезней. Искоренение натуральной оспы. Оспа обезьян - источник, заболевание, профилактика. Полиомиелит. Механизм заражения, инкубация, клиника. Диагностика, особенности иммунитета. Серотипы вируса полиомиелита, их значение для профилактики. Распространение полиомиелита в мире. Вакцины против полиомиелита, профилактика, полиомиелит, ассоциированный с вакцинацией. Программа искоренения полиомиелита - улучшение вакцинации, слежение за всеми случаями острого вялого паралича и выявление вируса полиомиелита. Проблемы анализа циркуляции вируса полиомиелита в природе. Гепатит А. Механизм заражения, инкубация, клиника. Диагностика. Распространение гепатита А в мире, эпидемиология, иммунитет. Профилактика гепатита А: группы. Подлежащие вакцинации.

Гепатит Е. Механизм заражения, эпидемиология. Диагностика, профилактика.

Гепатит В. Механизм заражения, инкубация, клиника. Диагностика. Распространение гепатита В в мире. Эпидемиология. Эндемичные страны. Хронический гепатит В - виды, распространение, лечение. Исходы. Профилактика гепатита В - вакцины. Группы лиц. Подлежащих вакцинации.

Гепатит дельта. Особенности возбудителя, роль при хронических гепатитах.

Гепатит С. Эпидемиология, исходы клинического гепатита С, лечение. Профилактика гепатита С. Проблемы создания вакцины.

Грипп. Механизм заражения, инкубация, клиника. Диагностика. Смертность и экономический ущерб от гриппа. Другие возбудители ОРЗ. Иммунитет к гриппу. Роль изменчивости вируса в преодолении иммунитета. Эпидемиология гриппа. Пандемии. Вакцина против гриппа и профилактика гриппа. Группы высокого риска заболеваемости и смерти от гриппа.

Корь. Клиника, механизм заражения, заболеваемость, вакцины, элиминация.

Краснуха. Механизм заражения, заболеваемость, диагностика. Синдром врожденной краснухи, вакцина, эффективность, элиминация.

Паротит. Механизм заражения, клиника, заболеваемость, вакцина, элиминация.

Клещевой энцефалит. Механизм заражения, клиника, вакцина.

Ротавирусные инфекции. Заболеваемость, механизм заражения, клиника, вакцины.

Онкогенные вирусы человека

Общие понятия о канцерогенезе. Понятия "опухоль", "доброкачественные и злокачественные новообразования" "опухолевая прогрессия (инвазия и метастазирование)". Классификация новообразований, заболеваемость населения мира и животных различными формами опухолей. Базовые механизмы возникновения опухолей. Избыточное размножение клеток вследствие нарушений позитивной и негативной регуляция клеточного цикла. Понятия «онкоген» и «опухолевый» супрессор. Нарушения функции онкогенов и опухолевых супрессоров, регулирующих клеточный цикл, в клетках различных новообразований человека. Нарушения функции онкобелков Ras и опухолевого супрессора p53 - наиболее универсальные молекулярные изменения в клетках различных новообразований человека и животных. Механизмы онкогенного действия мутаций Ras и p53.

Вирусный канцерогенез. Понятие вирус-ассоциированной опухоли у человека. Вирусы, ассоциированные с опухолями человека. Онкогенные вирусы человека: механизмы онкогенного действия и типы возникающих опухолей. Общие принципы реализации онкогенного потенциала у РНК-содержащих и ДНК-содержащих вирусов.

Вирус папилломы человека. Доброкачественная инфекция. Ассоциированность HPV с раком шейки матки и опухолями в других частях организма. Связь инфекции с пролиферацией эпителиальных клеток Типы HPV, группы высокого и низкого риска. Путь передачи. Краткая характеристика генома. Роль URR-района. Особенности формирования

вирусных м-РНК. Интегрированное и эписомное состояние вирусной ДНК. Характеристика белков Е6 и Е7 и их роль в возникновении опухоли. Лечение. Вакцина.

Вирус Эпштейна-Барр. Заболевания, вызываемые вирусом Эпштейна-Барр, география заболеваний. Тканевый тропизм. Тотальная инфицированность вирусом Эпштейна-Барр и наличие антител. Два типа инфекции - латентная и литическая. Способ существования ДНК вируса Э.-Б. при латентной инфекции. Гены, экспрессирующиеся при латентной инфекции. Роль вирусных генов EBNA- 1, EBNA-2, LMP1 в трансформации клеток. Ассоциированность экспрессии EBNA-1/2 и LMP1 с опухолями. Ассоциированность экспрессии генов вируса Эпштейна-Барр с разными заболеваниями.

Вирус герпеса человека 8-го типа. Систематическое положение. Характеристика опухолей, с которыми ассоциирован вирус. Краткая характеристика генома. Наличие последовательностей, гомологичных регуляторным генам человека. Онкогенный потенциал.

Вирус гепатита В. Связь заболевания с возникновением цирроза или рака печени. Систематическое положение. Структура генома. Ассоциированность интеграции ДНК вируса гепатита В с раком или циррозом печени. Эписомное и интегрированное состояние ДНК вируса гепатита В в нормальных и раковых клетках. Особенности реаранжировки ДНК при интеграции. Роль белка НВх в возникновении опухоли. Вакцинирование.

Вирус гепатита С. Систематическое положение. Путь передачи. Заболевание. Особенности инфекции. Сведения об онкогенном потенциале.

Вирус Т-клеточного лейкоза человека (HTLV). Систематическое положение. Геном. Роль продуктов гена *tax*. Заболевания, ассоциированные с HTLV. География заболеваний. Тканевый тропизм. Изменения в инфицированных клетках. Возможный способ реализации онкогенного потенциала. Отличие от других онкогенных ретровирусов.

Субвирусные инфекционные агенты.

Вироиды. Понятие вироида. Классификация вироидов. Семейства *Pospiviroidae* и *Avswiviroidae*. Основные представители. Структура вироида веретеновидности клубней картофеля. Внутриклеточная локализация и репликация вироидов: симметричная и ассиметричная. Молекулярный механизм патогенеза при вироидной инфекции. Вироидные рибозимы, механизм действия, регуляция рибозимной активности. Происхождение вироидов. Распространение вироидов. Ретровироиды.

Сателлиты. Классификация сателлитов: сателлитные вирусы и сателлитные нуклеиновые кислоты. Сателлитные вирусы на примере сателлита вируса некроза табака. Сателлитные нуклеиновые кислоты: оцДНК, дцРНК, и оцРНК (большие, малые линейные и кольцевые РНК, вирусоиды). Репликация вирусоидов, структура и особенности работы шпилечного рибозима.

Сателлитоподобные РНК. Особенности организации многокомпонентного генома вируса некротического пожелтения жилок свеклы. Розеточность арахиса: сложный комплекс патогенов. Возможные пути эволюции сателлитов. Вирус гепатита дельта. Особенности функционирования рибозима вируса гепатита дельта. Сравнительная характеристика известных рибозимов.

Прионы. Губчатые (спонгиформные) энцефалопатии, свойства, отличающие прионные болезни от других инфекционных заболеваний; история открытия. Роль белка PrP^C в организме; Структура и свойства клеточного белка PrP^C Изменение характера укладки полипептидной цепи при превращении белка PrP^C в прион PrP^{Sc}; механизм копирования конформации. Структура гена PRNP. Прионные заболевания человека: наследственные, инфекционные, спорадические; межвидовой барьер, диагностика.

Механизмы защиты клеток от вирусов

Интерфероны.

Интерфероны (ИФ). История открытия ИФ: опыты Исаакса и Линденманна; работы японской группы доктора Нагано. Цитокины. ИФ как семейство цитокинов. Ауто- и паракринное действие ИФ. Физиологические последствия действия ИФ. Гены, кодирующие ИФ у позвоночных. Характеристика ИФ первого и второго типа. ИФ типа I (вирусные): ИФ-

альфа, ИФ-бета и ИФ-омега. Динамика синтеза ИФ первого типа, типы клеток, синтезирующих эти ИФ. Посттрансляционные модификации и активные формы ИФ. ИФ второго типа (иммунный) как цитокин приобретенного иммунитета. Клеточные источники ИФ второго типа.

Индукторы синтеза ИФ. Пути индукции синтеза ИФ первого типа в обыкновенных дендритных клетках и макрофагах: участие рецептора TLR3 с аффинностью к дцРНК в этом процессе. Роль транскрипционных факторов NF-каппаВ, AP-1 (Activating Protein 1) и IRF-3 (Interferon Regulatory Factor 3). Пути индукции синтеза ИФ первого типа в плазмацитоподобных дендритных клетках: участие рецепторов TLR7 и TLR9. TLR-независимый путь синтеза ИФ в обыкновенных дендритных клетках и макрофагах: участие хеликаз RIG-I и MDA5, активирующихся дцРНК. Регуляция индукции ИФ. Индукция ИФ-гамма интерлейкином 12.

Молекулярный механизм действия ИФ. Рецепторы ИФ: IFNAR и IFNGR. Тирозин-киназы: JAK и TYK. Транскрипционные факторы STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription), роль и функции белков Jak/STAT. Семейство IRF (Interferon Regulatory Factor). Связывание транскрипционного комплекса с промоторными участками ISRE (Interferon-Stimulated Response Element) и GAS (Gamma Activation Sequence) и индукция транскрипции интерферонового ответа. Гены, активирующиеся при действии ИФ.

Негативная регуляция действия ИФ: клеточные фосфорилазы дефосфорилирующие JAK. Вирусные ингибиторы действия ИФ: Мимикрия рецепторов ИФ у поксвирусов. Ингибирование пути передачи сигнала JAK-STAT аденовирусами.

Действие ИФ на клеточном уровне. Индукция синтеза белков с антивирусной активностью:

1. Протеинкиназа R (PKR). Механизм активации PKR. Ингибирование трансляции.
2. 2'-5'-олигоаденилатсинтазы (OAS). Активация РНКазы L. Действие РНКазы L на вирусные и клеточные РНК.
3. Аденозиндезаминаза (ADAR1). Редактирование клеточной и вирусной молекул РНК, последствия. Участие ADAR1 в экспрессии генома вируса гепатита дельта.
4. ГТФазы семейства Mx. Действие Mx на различные этапы инфекции ортомиксовирусами.
5. Индуцибельная NO-синтаза (NOS). Механизм синтеза NO. Роль NO в антивирусном ответе.
6. РНКазы ISG20, специфичность ее действия на вирусную РНК.
7. Убиквитиновый гомолог ISG15. Последствия модификации белков ISG15.

Действие ИФ на уровне организма. Роль ИФ в функционировании врожденного и приобретенного иммунитета. Активация ИФ главного комплекса гистосовместимости первого класса. Краткая информация про действие цитокина приобретенного иммунитета ИФ-гамма: активация главного комплекса гистосовместимости второго класса; стимулирование дифференцировки наивных CD4+ Т клеток в Th1; активация макрофагов; стимулирование цитолитической активности естественных киллеров.

Вирусные антагонисты белков, индуцируемых ИФ. Ингибирование ИФ системы на примере вирусов осповакцины: растворимые гомологи рецепторов ИФ, белки E3L и K3L, их действие на PKR, OAS и ADAR. Действие вируса гепатита С на ИФ систему: синергичное действие структурных (E1 и E2) и неструктурных белков (NS5a) на PKR.

Связь ИФ системы и апоптоза. Регулирование этого процесса различными вирусными белками

ИФ терапия. Использование ИФ в медицине как антивирусных, иммуномодулирующих и антитуморогенных агентов. Побочные эффекты при лечении ИФ. Препараты - индукторы синтеза ИФ.

Онколитические вирусы. Механизмы действия, взаимодействие с ИФ системой Сайленсинг.

Понятие сайленсинга. Открытие явления сайленсинга генов (РНК-интерференции). Основные механизмы РНК-интерференции в незараженных растениях.

Понятие о siRNA. Химическая структура siRNA. Пути синтеза siRNA. Ферменты биогенеза siRNA. Функции siRNA.

Понятие о miRNA. Химическая структура miRNA. Пути синтеза miRNA. Ферменты биогенеза miRNA. Вирус-кодируемые miRNA. Функции miRNA. Использование miRNA в генной терапии.

Понятие о ta-siRNA. Химическая структура ta-siRNA. Пути синтеза ta-siRNA. Ферменты биогенеза ta-siRNA. Функции ta-siRNA.

Роль РНК-интерференции в онтогенезе растений. Системы регуляции, основанные на явлении сайленсинга.

Супрессоры у молчания генов у вирусов растений. Разнообразие супрессоров у молчания генов у вирусов растений. Механизмы действия супрессоров у молчания генов и их влияние на эндогенный пул siRNA и miRNA.

Бактериальные системы CRISPR/Cas.

CRISPR/Cas как адаптивный иммунитет бактерий и архей. Общий принцип и основные стадии функционирования системы. Общее представление о механизме адаптации спейсеров, роль Cas1 и Cas2 белков в этом процессе. Биогенез crRNA. Общее представление о работе интерферирующего комплекса, назначение PAM-последовательности и SEED-участка.

Систематика CRISPR/Cas систем. Различные варианты интерферирующего комплекса: Cascade, Csm/Cmr, Cas9, C2c2. Особенности функционирования этих комплексов.

Вирусные механизмы преодоления CRISPR/Cas системы. Нетипичные функции CRISPR/Cas.

Практическое применение CRISPR/Cas. Использование Cas9 для нокаутирования генов, вставки целевых последовательностей в геном. Смысл понятия sgRNA-Технология Gene drive. Методы увеличения селективности связывания комплекса (Cas9:sgRNA) с целевой последовательностью. Понятие о dCas9 и dC2c2, разнообразие возможностей их применения в научных исследованиях.

III. СПИСОК ВОПРОСОВ ДЛЯ КАНДИДАТСКОГО ЭКЗАМЕНА

3.1. ОБЩАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ ВИРУСОЛОГИЯ

- Природа вирусов. Роль вирусов в эволюции. Гипотезы происхождения вирусов.
- Взаимодействие вирусов с клеткой хозяина. Типы вирусной инфекции.
- Основные принципы современной классификации вирусов.
- Особенности структуры вирусных ДНК.
- Профилактика и лечение вирусных инфекций.
- Особенности структуры вирусных РНК.
- Основные принципы структурной организации вирионов.
- Генетические взаимоотношения между вирусами.
- Адсорбция, проникновение, раздевание как этапы репродукции вирусов. Роль вирусных и клеточных белков в этих процессах. Сборка вирусных частиц.
- Вирусные белки. Структура и функции.
- Основные этапы репродукции вируса в клетке.
- Виды и механизмы цитопатогенного действия вирусов.
- Вироиды. Особенности вироидов как инфекционных агентов невирусной природы. Структура ДНК и принципы ее репликации.
- Вирусы с негативным и позитивным геномами. Особенности их репликации и трансляции.
- Современные подходы к разработке противовирусных химиопрепаратов. Основные требования, предъявляемые к противовирусным препаратам.
- Полимеразная цепная реакция в диагностике вирусных инфекций.

- Проблема резистентности вирусов к химиопрепаратам. Механизмы формирования резистентности и пути ее преодоления.
- Патогенез вирусных инфекций. Характеристика различных клинических форм вирусных инфекций по характеру течения.
- ДНК– и РНК–содержащие вирусы. Общая характеристика, особенности репродукции.
- ДНК– и РНК–содержащие бактериофаги. Общая характеристика, особенности репродукции.
- Изменчивость вируса гриппа. Понятие антигенного дрейфа и шифта.
- Эффект интерференции между вирусами. Открытие интерферонов. Механизм действия интерферонов в клетке. Защитные механизмы вирусов от действия интерферонов.
- История открытия прионов. Заболевания, вызываемые прионами у человека и животных. Методы выявления прионов и их диагностика.
- Сателлитные одноцепочные РНК. РНК вируса гепатита дельта.
- Фрагментированный и нефрагментированный геномы. Особенности структуры тобамовирусов, потивирусов и комовирусов.
- Противовирусные вакцины. Типы вакцин.
- Инактивированные вакцины. Механизм их действия. Характеристика типов инактивированных вакцин.
- Живые вакцины. Механизм их действия на организм человека. Принципы конструирования живых вакцин.
- Онкогены, клеточные протоонкогены. Антионкогены. Нестабильность генома при трансформации.
- Вирусный канцерогенез. ДНК– и РНК–содержащие онкогенные вирусы.
- Эпиднадзор за гриппом и ОРЗ. Роль вирусологических экспресс– индикаторных и серологических методов исследования.
- Основы популяционной генетики вирусов. Механизм изменчивости вирусных популяций.
- Углеводы. Особенности их структуры и функции в вирусных частицах.
- Ротавирусы, их роль в патологии человека и животных. Лабораторная диагностика, клиника.
- Генная инженерия, ее прикладное и теоретическое значение для вирусологии. Генно– инженерные вакцины.

3.2. ЧАСТНАЯ ВИРУСОЛОГИЯ

- Пикорнавирусы. Общая характеристика, структура генома на примере вирусов ящура, полиомиелита, энцефаломиокардита.
- Основные представители рода альфавирусов и флавивирусов. Заболевания, вызываемые этими вирусами. Диагностика, профилактика.
- Вирусные гепатиты с фекально-оральным механизмом передачи.
- Вирус бешенства. Особенности репродукции, профилактика, диагностика.
- Супергруппа буньявирусов. Характеристика вирусов, входящих в эту группу. Классификация, структура, репродукция. Заболевания, вызываемые буньявирусами.
- Вирусы парагриппа, классификация, характеристика основных свойств, роль в патологии человека.
- РС–инфекция. Этиология. Эпидемиология, патогенез, лабораторная диагностика, профилактика.
- Общая характеристика семейства реовирусов. Особенности структуры генома и репродукции. Основные представители этого семейства вирусов.
- Вирус краснухи. Особенности структуры и репродукции. Лабораторная диагностика, профилактика краснушной инфекции.

- Ретровирусы. История открытия, основные пути передачи, эпиднадзор. Социальные аспекты ВИЧ-инфекции.
- Аденовирусы и аденовирусная инфекция. Общая характеристика, лабораторная диагностика, профилактика.
- Вирусы группы оспы – осповакцины. Общая характеристика. Особенности структуры и репродукции. Профилактика.
- Вирус паротита, структура генома, репродукция. Лабораторная диагностика, эпидемиология, клиника и профилактика паротита.
- Вирус везикулярного стоматита. Характеристика возбудителя, методы культивирования, лабораторная диагностика.
- Герпесвирусы. Структура генома и вирусных белков. Особенности репродукции. Диагностика, профилактика, лечение.
- Корь: молекулярная биология возбудителя, лабораторная диагностика, эпидемиология, профилактика.
- Паповавирусы. Общая характеристика. Классификация, особенности репродукции.
- Молекулярная биология ВИЧ, культивирование, диагностика, лечение.
- Роль энтеровирусов в инфекционной патологии.
- Общая характеристика вирусных гепатитов с гемо-контактным механизмом передачи возбудителей.
- Классификация ортомиксовирусов. Структура генома и вирусных белков. Особенности репродукции.
- Коронавирусы, их роль в патологии. Особенности морфологии вирусов и их репродукции.
- Геморрагические лихорадки. Характеристика возбудителей, диагностика, лечение.
- Классификация аденовирусов: особенности репродукции и генетики; методы культивирования, диагностика. Аденоассоциированные вирусы, их участие в развитии вирусных инфекций у человека.
- Классификация поксвирусов, их роль в патологии человека и животных.
- Структура вируса гриппа и особенности его репликации.
- «Шифтовые» и «дрейфовые» эпидемические варианты вируса гриппа А. Природа пандемических вирусов гриппа А. Антигенный «грех».

3.3. ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ИММУНИТЕТ

- Особенности развития противовирусного иммунитета.
- Роль вирусов в алергизации организма.
- Системный гуморальный иммунный ответ (циркулирующие антитела, их структура, антителогенез, защитная функция).
- Локальный гуморальный иммунный ответ (локальные антитела, их строение, антителогенез, защитная функция).
- Лимфоидные ткани и органы (первичные и вторичные лимфоидные органы, строение слизистых оболочек, тимуса и красного костного мозга).
- Клеточный иммунный ответ (иммунокомпетентные клетки, их продукция, цикл развития и защитная роль в противовирусном иммунитете).
- Иммунологическая память (клетки иммунологической памяти, их продукция, постинфекционное и поствакцинальное формирование иммунологической памяти).
- Практические аспекты изучения противовирусного иммунитета (эпидемиология, диагностика, иммунология, оценка иммуногенности вакцин).

3.4. ОСНОВНЫЕ ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

- Принципы культивирования вирусов. Виды культур клеток и тканей.
- Принципы лабораторной диагностики и основные маркеры инфекции.

- Диагностика вирусных инфекций. Основные методы.
- Методы количественного определения вирусов животных в культуре клеток (метод бляшек, выявления вирусных антигенов, реакция гемагглютинации).
- Методы выявления антител и антигенов.
- Моноклональные антитела в диагностике вирусных инфекций. Принципы получения, преимущества и критерии ограничения использования в различных диагностических тестах.
- Методы изучения химических и физических свойств вирусной частицы. Принципы выделения и очистки вирусов, методы выделения вирусных белков.
- Лабораторная диагностика герпес-вирусов. Принципы терапии и профилактики герпесвирусной инфекции.
- Современные методы титрования интерферона α - и γ -типов.
- Методы культивирования вирусов. Куриные эмбрионы, культуры клеток (первичные, перевиваемые, диплоидные), культуры тканей, лабораторные животные.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ К КАНДИДАТСКОМУ ЭКЗАМЕНУ

- Изменчивость вируса гриппа. Понятие антигенного дрейфа и шифта. Этиология гриппа.
- Эпиднадзор за гриппом и ОРВИ. Роль вирусологических экспресс-индикационных и серологических методов исследования.
- Грипп: профилактика и лечение.
- Структура вируса гриппа. Особенности репликации вируса гриппа.
- «Шифтовые» и «дрейфовые» эпидемические варианты вируса гриппа А. Природа пандемических вирусов гриппа А. Антигенный «грех».
- Механизмы атенуации вируса гриппа.
- Пандемические и потенциально пандемические вакцины.
- Пандемические вирусы гриппа. Вирусы прошлых лет. Потенциально пандемические вирусы гриппа птиц.
- Трансмиссивность вируса гриппа как важный фактор патогенности.
- Фенотипические особенности современных штаммов вируса гриппа.
- Противогриппозные вакцины.
- Живые холодадаптированные гриппозные вакцины.
- Инактивированные гриппозные вакцины.
- Структура вируса гриппа.
- Серотипы, сероподтипы вируса гриппа.
- Основные эпидемиологические характеристики гриппа.
- Основные методы тестирования вируса гриппа.
- Основные звенья противовирусного иммунитета.
- Особенности развития противогриппозного иммунитета.
- Локальный иммунный ответ к возбудителям респираторных инфекций.
- Клеточный иммунный ответ к возбудителям респираторных инфекций.
- Вирус-индуцированный апоптоз иммунных и неиммунных чувствительных клеток.

IV. СТРУКТУРА И СОДЕРЖАНИЕ КАНДИДАТСКОГО ЭКЗАМЕНА по специальной дисциплине «ВИРУСОЛОГИЯ»

Экзамен по специальной дисциплине «Вирусология» проводится по билетам. Время подготовки к ответу после получения билета – 45 минут.

Экзаменационный билет состоит из 5 (пяти) вопросов:

1. Общая и молекулярная вирусология
2. Частная вирусология
3. Противовирусный иммунитет
4. Основные вирусологические методы
5. Дополнительный вопрос.

V. КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТОВ КАНДИДАТСКОГО ЭКЗАМЕНА

Оценка результатов кандидатского экзамена производится по пятибальной системе. Выставляется единая оценка по результатам ответов на все пять вопросов экзаменационного билета.

Оценка «отлично» ставится при соблюдении следующих условий:

- грамотное и правильное использование в ответах специальной микробиологической, биологической и общенаучной терминологии;
- безошибочное владение категориальным аппаратом медико-биологической науки;
- умение обозначить основные проблемы сформулированных в билетах вопросов;
- безошибочное знание фактологического материала;
- историографические знания в рамках вопросов билета;
- умение связать ответ на вопрос с темой диссертационного исследования;
- логичность, связность ответа.

Оценка «хорошо» ставится при соблюдении следующих условий:

- грамотное и правильное использование в ответах специальной микробиологической, биологической и общенаучной терминологии;
- проблемное изложение сформулированных в билетах вопросов;
- отдельные ошибки при изложении фактологического материала;
- неполнота изложения историографических сведений в рамках вопросов билета;
- умение связать ответ на вопрос с темой диссертационного исследования;
- логичность, связность ответа.

Оценка «удовлетворительно» ставится за:

- недостаточное использование в ответах специальной микробиологической, биологической и общенаучной терминологии;
- недостаточное владение категориальным аппаратом биологической науки;
- умение обозначить только одну из проблем сформулированных в билетах вопросов;
- ошибки при изложении фактологического материала;
- поверхностные историографические знания в рамках вопросов билета.

Оценка «неудовлетворительно» ставится за:

- отсутствие в ответах необходимой специальной микробиологической, биологической и общенаучной терминологии;
- описательное изложение сформулированных в билетах вопросов, неумение обозначить и изложить проблемы;
- грубые ошибки при изложении фактологического материала;
- незнание историографии вопросов билета;
- неумение связать ответ на вопрос с темой диссертационного исследования;
- нарушение логичности, связности ответа.

Результаты оценки ответов по билету вносят в протокол заседания экзаменационной комиссии, оформляемый персонально на каждого сдающего кандидатский экзамен.

Литература:

1. Биохимия, Обзорный выпуск журнала, посвященный онкологии (статьи Р.Меджитова, Ю.М.Васильева, Гвоздева, Недоспасова и др.), 2008 г
2. 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
3. Интерференция РНК: биология и перспективы применения в биомедицине и биотехнологии. Вильгельм А.Э., Чумаков С.П., Прасолов В.С. Молекулярная биология. 2006. 40(3), 387-403.
4. Канцерогенез, руководство под ред. Д.Г.Заридзе, Москва, Медицина, 2004, 574 стр.
5. Карамов Э.В. Новая вакцинаология. Вакцины против ВИЧ. Издательство МИА, 2008^ 368 стр.
6. Коннин Б.П. Молекулярные механизмы канцерогенеза. В: Энциклопедия клинической онкологии изд- во РИС, Москва, 2004, 34-53.
7. Львов Д.К. Рождение и развитие вирусологии - история изучения новых и возвращающихся вирусных инфекций. Вопросы вирусологии. 2012. Приложение 1. Специальный выпуск, посвященный 120-й годовщине со дня открытия вирусов русским ученым Д.И.Ивановским. Львов Д.К., Урываев Л.В. ред., стр. 5-20.
8. Медицинская вирусология. Д.К.Львов, ред. МИА, Москва. 2008. 656 стр.
9. Молекулярная биология (структура и биосинтез нуклеиновых кислот) М. Высшая школа 1990
10. Мэтьюс Р. Вирусы растений. М., 1973
11. Прасолов В.С., Иванов Д.С. Ретровирусные векторы в генной терапии. Вopr. мед. хим 2000 3 207- 225.
12. Сингер, М., Берг, П. «Гены и геномы» т. 1-2, М., МИР, 1998
13. Спирин П.В., Вильгельм А.Э., Прасолов В.С. Лентивирусные векторы. Молекулярная биология 2008. 42(5), 913-926.
14. Шкундина И.С., Тер-Аванесян М.Д. Прионы. Успехи биологической химии, т. 46, 2006, с. 3-42
15. Abudayyeh OO, Gootenberg JS, Konermann S, Joung J, Slaymaker IM, Cox DB, Shmakov S, Makarova KS, Semenova E, Minakhin L, Severinov K, Regev A, Lander ES, Koonin EV, Zhang F. C2c2 is a single- component programmable RNA-guided RNA-targeting CRISPR effector. Science. 2016 Aug 5;353(6299):aaf5573.
16. Barrangou R. Diversity of CRISPR-Cas immune systems and molecular machines. Genome Biol. 2015 Nov 9; 16:247.
17. Savitskaya EE, Musharova OS, Severinov KV. Diversity of CRISPR-Cas-Mediated Mechanisms of Adaptive Immunity in Prokaryotes and Their Application in Biotechnology. Biochemistry (Mosc). 2016 Jul;81(7):653-
18. Beglin M, Melar-New M, Laimins L. Human papillomaviruses and the interferon response. J Interferon Cytokine Res. 2009 Sep;29(9):629-35
19. Berdis AJ. DNA polymerases as therapeutic targets. Biochemistry. 2008 Aug 12;47(32):8253-60
20. Block TM, Guo H, Guo JT. Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians. Clin Liver Dis. 2007 Nov;11(4):685-706.
21. Bull JJ, Molineux IJ Predicting evolution from genomics: experimental evolution of bacteriophage T7. Heredity. 2008 May;100(5):453-63.
22. Calendar, R. The Bacteriophages. UK.Oxford University Press, 2006
23. Clementi M. Quantitative molecular analysis of virus expression and replication. J Clin Microbiol. 2000 Jun;38(6):2030-6. Review
24. Court DL, Oppenheim AB, Adhya SL A new look at bacteriophage lambda genetic networks J Bacteriol. 2007 Jan;189(2):298-304.
25. Danthi P, Guglielmi KM, Kirchner E, Mainou B, Stehle T, Dermody TS. 2010. From touchdown to transcription: the reovirus cell entry pathway. Curr Top Microbiol Immunol. 343:91-119.
26. Daya S, Berns KI Gene therapy using adeno-associated virus vectors. Clin Microbiol Rev. 2008 Oct;21(4):583-93.
27. Dimmock N. J., Easton, A. and Leppard, K. Introduction to Modern Virology. 5th Edition. UK Wiley- Blackwell, 2001
28. Dreher, T.W., Miller, W.A., 2006. Translational control in positive strand RNA plant viruses. Virology 344, 185-197.
29. Fanning E, Zhao K. SV40 DNA replication: from the A gene to a nanomachine. Virology. 2009 Feb 20;384(2):352-9.
30. Faure F, Dory D, Grasland B, Jestin A. Replication of porcine circoviruses. Virol J. 2009 May 18;6:60.
31. Fields Virology. Knipe D.M., Howley P.M. Lippincott Williams & Wilkins; Sixth edition. 2013.
32. Frouin I, Montecucco A, Spadari S, Maga G. DNA replication: a complex matter. EMBO Rep. 2003 Jul;4(7):666-70
33. Fundamentals of molecular virology. Nikolas H. Acheson. John Wiley & Sons Ltd. 2007.
34. Gabbai CB, Mariani KJ. Recruitment to stalled replication forks of the PriA DNA helicase and replisome- loading activities is essential for survival. DNA Repair (Amst). 2010 Mar 2;9(3):202-9.
35. Gabbai CB, Mariani KJ. Recruitment to stalled replication forks of the PriA DNA helicase and replisome- loading activities is essential for survival. DNA Repair (Amst). 2010 Mar 2;9(3):202-9.
36. Goddard A, Leisewitz AL. Canine parvovirus. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2010 Nov;40(6):1041- 53.
37. Gritsun T.S., Lashkevich V.A., Gould E.A. 2003. Tick-borne encephalitis. Antiviral research, v. 57, p. 129- 146.
38. Gronenborn B. Nanoviruses: genome organisation and protein function. Vet Microbiol. 2004 Feb 4;98(2): 103-9.
39. Hamdan SM, van Oijen AM. Timing, coordination, and rhythm: acrobatics at the DNA replication fork J Biol Chem. 2010 Jun 18;285(25): 18979-83
40. Hinton DM. Transcriptional control in the prereplicative phase of T4 development. Virol J 2010 Oct 28;7:289. Review.
41. Howie HL, Katzenellenbogen RA, Galloway DA. Papillomavirus E6 proteins. Virology 2009 Feb 20;384(2):324-34.
42. Howley PM, Livingston DM. Small DNA tumor viruses: large contributors to biomedical sciences Virology. 2009 Feb 20;384(2):256-9.
43. Hughes AL, Irausquin S, Friedman R. 2010)-The evolutionary biology of poxviruses. Infect Genet Evol 2010 Jan; 10(1):50-9. Review
44. Human virology. Leslie Collier, Paul Kellam, John Oxford. Oxford University Press. 2011.
45. Infection and Immunity. John H.L. Playfair, Gregory J. Bancroft. Oxford University Press. 2013.
46. Jeske H. Geminiviruses. Curr Top Microbiol Immunol. 2009;331:185-226.

46. Johnson JE, Chiu W. DNA packaging and delivery machines in tailed bacteriophages. *Curr Opin Struct Biol* 2007 Apr; 17(2):23-7-43.
47. Khalili K, Sariyer IK, Safak M. Small tumor antigen of polyomaviruses: role in viral life cycle and cell transformation. *J Cell Physiol*. 2008 May;215(2):309-19.
48. Kogoma T. Stable DNA replication: interplay between DNA replication, homologous recombination, and transcription. *Microbiol Mol Biol Rev*. 1997 Jun;61(2):212-38.
49. Kreuzer KN, Brister JR. Initiation of bacteriophage T4 DNA replication and replication fork dynamics: a review in the *Virology Journal series on bacteriophage T4 and its relatives*. *Virol J*. 2010 Dec 3;7:358. Review.
50. Kuhn R.J. Togaviridae: The viruses and their replication. In "Fields Virology. 5-th Edit." / Knipe D.M., Howley P.M. eds. 2007. Lippincott. Williams & Wilkins. P.1001-1022.
51. Lippincott. Williams & Wilkins. P. 1023-1067.
52. Liu J, Morrical SW. Assembly and dynamics of the bacteriophage T4 homologous recombination machinery. *Virol J*. 2010 Dec 3;7:357. Review.
53. Lovett ST. Polymerase switching in DNA replication. *Mol Cell*. 2007 Aug 17;27(4):523-6.
54. Mahy, B. W. J. and van Regenmortel, M. H. V. *Encyclopedia of General Virology*. San Diego, CA, USA. Academic Press. 2009
55. Makarova KS, Wolf YI, Alkhnbashi OS, Costa F, Shah SA, Saunders SJ, Barrangou R, Brouns SJ, Charpentier E, Haft DH, Horvath P, Moineau S, Mojica FJ, Terns RM, Terns MP, White MF, Yakunin AF, Garrett RA, van der Oost J, Backofen R, Koonin EV. An updated evolutionary classification of CRISPR- Cas systems. *Nat Rev Microbiol*. 2015 Nov;13(11):722-36.
56. Martin CT, Esposito EA, Theis K, Gong P. Structure and function in promoter escape by T7 RNA polymerase. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*. 2005;80:323-47.
57. McLaughlin-Drubin ME, Munger K. The human papillomavirus E7 oncoprotein. *Virology*. 2009 Feb 20;384(2):335-44
58. Miller W. A. and K. A. White. 2006. *Annu Rev Phytopathol*. 44: 447-467.
59. Mohanraju PI, Makarova KS, Zetsche B, Zhang F, Koonin EV, van der Oost J. Diverse evolutionary roots and mechanistic variations of the CRISPR-Cas systems. *Science*. 2016 Aug 5;353(6299):aad5147.
60. Mueser TC, Hinerman JM, Devos JM, Boyer RA, Williams KJ. Structural analysis of bacteriophage T4 DNA replication: a review in the *Virology Journal series on bacteriophage T4 and its relatives*. *Virol J*. 2010 Dec 3;7:359. Review.
61. Nawaz-ul-Rehman MS, Fauquet CM. Evolution of geminiviruses and their satellites. *FEBS Lett*. 2009 Jun 18;583(12): 1825-32. Epub 2009 Jun 3. Review.
62. Noueiry, A.O. and Ahlquist, P. 2003. Bromo mosaic virus RNA replication: Revealing the role of the host in RNA virus replication. *Annu. Rev. Phytopathol*. 41: 77-98.
63. Novick RP. Contrasting lifestyles of rolling-circle phages and plasmids. *Trends Biochem Sci*. 1998 Nov;23(11):434-8
64. Oppenheim AB, Kobiler O, Stavans J, Court DL, Adhya S. Switches in bacteriophage lambda development. *Annu Rev Genet*. 2005;39:409-29.
65. Pasternak AO, Spaan WJ, Snijder EJ (2006) Nidovirus transcription: how to make sense...? *J Gen Virol* 87- 1403-1421.
66. Patient R, Hourieux C, Roingeard P. Morphogenesis of hepatitis B virus and its subviral envelope particles. *Cell Microbiol*. 2009 Nov; 11 (11): 1561 -70.
67. Principles of Virology, Molecular biology, and Control. S.J. Flint, L.W. Enquist, R.M. Krug, V.R. Racaniello, A.M. Skalka. ASM Press. 2000.
68. Retroviruses. John M. Coffin, Stephen H. Hughes, Harold E. Varmus. Cold Spring Laboratory Press. 1997.
69. Sapp M, Bienkowska-Haba M. Viral entry mechanisms: human papillomavirus and a long journey from extracellular matrix to the nucleus. *FEBS J*. 2009 Dec;276(24):7206-16
70. Schiff L.A., Nobert M.L., Tyler K.L. Orthoreoviruses and their replication. In "Fields Virology. 5-th Edit." / Knipe D.M., Howley P.M. eds. 2007. Lippincott. Williams & Wilkins. P. 1853-1915.
71. Semler B. L. and E. Wimmer (ed.), 2004. *Molecular Biology of Picornaviruses*. ASM Press, Washington, D.C Strauss, E. G., and J. H. Strauss. 1994. The alphaviruses: gene expression, replication, evolution. *Microbiol. Rev*. 58:491-562.
72. Servant-Delmas A, Lefrere JJ, Morinet F, Pillet S. Advances in human B19 erythrovirus biology. *J Virol*. 2010 Oct;84(19):9658-65.
73. Shi YF, Shi CH. Molecular characteristics and stages of chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*. 2009 Jul 7;15(25):3099-105.
74. Smith JG, Wiethoff CM, Stewart PL, Nemerow GR. (2010) - Adenovirus. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2010;343:195-224. Review.
75. Thomas Blumenthal (1979) RNA REPLICATION: FUNCTION AND STRUCTURE OF Q-beta REPLICASE, *Ann. Rev. Biochem*. 1979.48:525-548.
76. Villarreal LP. Relationship of eukaryotic DNA replication to committed gene expression: general theory for gene control. *Microbiol Rev*. 1991 Sep;55(3):512-42.
77. *Virology, Principles and Applications*. John B. Carter, Venetia A. Saunders. John Wiley & Sons Ltd. 2008.
78. *Virus Structure*. In *Advances in Protein Chemistry*. Chiu W. and Johnson, J. (Eds) USA Elsevier. 2003
79. Weigel C, Seitz H. Bacteriophage replication modules. *FEMS Microbiol Rev*. 2006 May;30(3):321-81
80. Weinberg R.A. «The Biology of Cancer». Garland Science, Taylor & Francis Group, 2007, 810 pages.
81. You J. Papillomavirus interaction with cellular chromatin. *Biochim Biophys Acta*. 2010 Mar-Apr; 1799(3- 4): 192-9.