

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
Факультет биологический

УТВЕРЖДАЮ

Декан биологического факультета

_____ В.В. Демидчик

«__» _____ 20__ г.

ПРОГРАММА
вступительного экзамена в аспирантуру
по специальности 03.01.03 - молекулярная биология

Минск, 2019 г.

СОСТАВИТЕЛЬ:

Евгений Артурович Николайчик, доцент кафедры молекулярной биологии
Белорусского государственного университета, кандидат биологических наук,
доцент

РАССМОТРЕНА И РЕКОМЕНДОВАНА К УТВЕРЖДЕНИЮ:

Кафедрой молекулярной биологии

Протокол от 13.09.2019 № 3

Заведующий кафедрой

(подпись)

(инициалы, фамилия)

Советом факультета

Протокол от 26.09.2019 № 2

Председатель Совета

(подпись)

(инициалы, фамилия)

Ответственный за редакцию

(подпись)

Е.А. Николайчик

(инициалы, фамилия)

СОДЕРЖАНИЕ ПРОГРАММЫ

1. Организация геномов

Размеры, структура и особенности организации геномов различных групп организмов (бактерий, архей, одноклеточных эукариот, беспозвоночных и позвоночных животных, растений). Корреляция сложности организации организма с размером генома, числом содержащихся в нем генов и количеством кодируемых уникальных белковых модулей.

Организация хромосом различных организмов. Структура центромерных и теломерных областей. Теломераза, механизм репликации концов линейных хромосом. Искусственные хромосомы. Закономерности распределения генов по хромосомам. Количество некодирующей белки ДНК у различных организмов.

Механизмы геномных перестроек, увеличения и уменьшения размеров геномов, роль мобильных генетических элементов в этих процессах. Семейства гомологичных генов. Ортологи и паралоги. Псевдогены. Типы повторяющихся последовательностей и их встречаемость в геномах различных организмов. Различия в механизмах эволюции геномов про- и эукариот.

Структура прерывистых генов у различных эукариот: размеры и число интронов и экзонов, взаимосвязь организации генов с различиями в механизме их экспрессии у растений и животных.

2. Репликация ДНК

Матричные процессы синтеза биополимеров, их стадии.

Репликативный и репаративный синтез РНК. Механизм реакции полимеризации ДНК и его катализ. Экзонуклеазные активности ДНК-полимераз и их роль в обеспечении точности воспроизведения ДНК. ДНК-полимеразы про- и эукариот: размеры, субъединичный состав, ферментативные активности и участие в процессах репликации и репарации. Структура ДНК-полимеразы III кишечной палочки, функции ее отдельных субъединиц. Модель работы димерной полимеразы; координация синтеза ДНК на комплементарных нитях. Другие ферменты в репликационной вилке. Роль вспомогательных белков (SSB, хеликаз, праймаз и лигаз) в синтезе ДНК. Полунепрерывный синтез и фрагменты Оказаки.

Регуляция инициации репликации у *E. coli*. Структура участка старта репликации (OriC). Структурные переходы ДНК в районе старта репликации. Понятие о репликоне. Роль метилирования в регуляции репликации. Терминация репликации у бактерий. Репликоны у эукариот. Ori у дрожжей, их структурно-функциональная организация. Принципы контроля инициации репликации ДНК у эукариот.

Топологические проблемы, связанные с репликацией ДНК. Топоизомеразы I и II типов, механизм их действия.

3. Репарация и рекомбинация ДНК

Репарация повреждений ДНК.

Прямая репарация тиминового димера и алкилированных оснований. Эксцизионная репарация (эксцизия нуклеотидов, оснований): используемые ферменты и их функции. Пострепликативная репарация. Роль метилирования в дискриминации цепей ДНК после репликации. Механизм действия комплекса MutLSH. Рекомбинационная репарация. Арест, реверсия и рестарт репликационной вилки. SOS-репарация.

Рекомбинация.

Понятие об общей (гомологичной) и сайтспецифической рекомбинации. Сходство и различие молекулярных механизмов общей и сайтспецифической рекомбинации. Модель рекомбинации, предполагающей двунитевой разрыв и репарацию разрыва. Роль рекомбинации в пострепликативной репарации. Структуры Холлидея в модели рекомбинации. Миграция ветви, гетеродуплексы, разрешение структур Холлидея (ферменты). Энзимология рекомбинации у *E. coli*: роль белков RecA, RecBCD и RuvABC. Рекомбинация у высших эукариот. Сайтспецифическая рекомбинация. Типы хромосомных перестроек, осуществляемых при сайтспецифической рекомбинации. Молекулярный механизм действия сайтспецифических рекомбиназ. Интеграция фага λ .

Транспозиция.

Основные типы мобильных генетических элементов про- и эукариот: структура, гены и их продукты. Молекулярный механизм транспозиции по репликативному и консервативному механизмам. Мини-транспозоны. ДНК-транспозоны эукариот. Механизм транспозиции ретровирусоподобных ретротранспозонов. LINE и SINE-элементы: молекулярная организация и механизм перемещения.

4. Транскрипция

Понятие о кодирующей и не кодирующей (матричной) цепях. Единица транскрипции у про- и эукариот и ее структурные элементы. Транскрипция у прокариот. Особенности структуры РНК-полимеразы. Кор-фермент и холофермент. Промотор и механизм его распознавания. Альтернативные σ -факторы. Стадии транскрипционного цикла. Rho-зависимая и независимая терминация транскрипции у прокариот.

Транскрипция у эукариот. Структура РНК-полимераз I, II и III, функции основных субъединиц. Промоторы эукариот: размеры, положение, структура и механизм распознавания различными РНК-полимеразами. Промоторные элементы, контролируемые точку инициации и интенсивность транскрипции. Транскрипционные факторы. Последовательность сборки инициаторных комплексов на промоторах различных РНК-полимераз. Энхансеры и изоляторы. Терминация транскриптов эукариотических РНК-полимераз I, II и III.

5. Процессинг РНК

Определение процессинга. Типы интронов и особенности механизмов их сплайсинга. Интроны группы I. Особенности структуры и механизмы сплайсинга. Аутосплайсинг. Реакция трансэтерификации. Рибозимы, их специфичность, механизм и эффективность катализа. Примеры рибозимов и катализируемых ими реакций (L-19 РНК, РНКза Р, "головка молотка"). Рибопереключатели. Интроны группы II: структура и механизм сплайсинга. Мобильные интроны групп I и II: ферментативные активности и механизмы перемещения.

Сплайсинг пре-мРНК в ядре. Принципы определения границ интронов у разных организмов. Сплайсосома (размеры и состав). мяРНК и мяРНК-частицы. Роль комплементарных взаимодействий в протекании процесса сплайсинга. Связь сплайсинга с транспортом мРНК. Транс-сплайсинг, и альтернативный сплайсинг: механизмы, роль, распространение, примеры.

Модификация 5'- и 3'-концов транскриптов. Ферменты и катализируемые ими реакции. Значение модификации концов транскриптов. Различный эффект полиаденилирования у прокариот и эукариот и его причины.

Процессинг пре-тРНК: формирование 5'- и 3'-концов тРНК, сплайсинг, модификация оснований. Реакции и ферменты, катализирующие эти процессы.

Процессинг пре-рРНК у прокариот и эукариот. Метилирование и другие модификации рРНК в ядрышке; роль малых РНК в этих процессах.

6. Трансляция

Общая схема биосинтеза белков.

Информационная РНК, ее структура и функциональные участки. Основные свойства генетического кода. Особенности кодового словаря; универсальный код и его варианты. Кодон и антикодон, принципы их взаимодействия. Принцип нестрогого соответствия (wobble-гипотеза).

Транспортные РНК: первичная, вторичная и третичная структура, роль модифицированных нуклеотидов. Аминоацилирование тРНК. Аминоацил-тРНК-синтетазы, их структура и механизм действия. Специфичность аминоацилирования, механизмы ее контроля.

Прокариотический и эукариотический типы рибосом. Рибосомные РНК и белки, их виды и номенклатура. Роли РНК и белков в процессе трансляции. Функциональные участки рибосом: мРНК-связывающий участок, тРНК-связывающие А, Р и Е участки, факторсвязывающий участок.

Инициация трансляции у прокариот. Иницирующие кодоны и сайт связывания рибосом на мРНК. Инициаторная тРНК и белковые факторы инициации. Инициация трансляции внутренних рамок считывания у полицистронных мРНК.

Инициация трансляции у эукариот. Особенности эукариотической мРНК. Кэп-структура и иницирующие кодоны, последовательность Козак. Механизм распознавания иницирующего кодона. Особенности инициаторной тРНК. Белковые факторы, взаимодействующие с рибосомой и с мРНК. Влияние на инициацию трансляции структур на 3'-конце мРНК.

Элонгация полипептидной цепи. Фактор элонгации 1 (EF-Tu или EF-1) и поступление аминоацил-тРНК в рибосому. Реакция транспептидации: механизм и катализ. Фактор элонгации 2 (EF-G или EF-2) и транслокация рибосомы.

Терминация трансляции: терминирующие кодоны, белковые факторы терминации (RF1, RF2, RF3), гидролиз пептидил-тРНК. Фактор RRF и диссоциация трансляционного комплекса.

Энергетика биосинтеза белков.

7. Фолдинг и деградация белков

Формирование нативной трехмерной структуры белков. Молекулярные шапероны семейств Hsp60 и Hsp70 у про- и эукариот. Рабочий цикл шаперонных комплексов GroEL и DnaKJ-GrpE. Деградация белков: АТФ-зависимые протеазы прокариот и 26S-протеасома эукариот. Механизм распознавания аномальных белков. Система убиквитинилирования белков эукариот.

8. Транспорт белков

Секреция белков у прокариот: Сек-аппарат и сигнальный пептид, системы секреции I-IV типов.

Распределение белков по компартментам клетки эукариот. Котрансляционная транслокация белков в полость эндоплазматического ретикулума. SRP-частица и ее рецептор. Модификации белков в полости ЭР. Транспорт белков в митохондрии и хлоропласты, контроль локализации белков внутри этих органелл. Транспорт белков через ядерные поры.

9. Сенсорные процессы и внутриклеточная регуляция

Общие принципы сенсорной регуляции. Передача информации через клеточную мембрану. Белковые каналы, транспортеры и рецепторы. Рецепторная функция воротных каналов. Роль киназ и G-белков в регуляции.

Сходство и различия механизмов активации и репрессии транскрипции у про- и эукариот. Модули последовательностей ДНК, узнаваемые специфическими белками. Белковые домены, узнающие специфические последовательности ДНК (гомеодомен, "лейциновая молния", "цинковые пальцы").

Сенсорные механизмы бактерий. Двухкомпонентные регуляторные системы: принцип действия и примеры. Сигнальные каскады у бактерий.

Сенсорные механизмы эукариот. Компоненты сигнальных путей (рецепторы, G-белки, эффекторы, вторичные мессенджеры). Структура и принцип действия G-белков. Типы протеинкиназ. Способы передачи сигнала в ядро. Контроль специфичности сигнализации. Сигнальные пути TGF β -Smad, JAK-STAT и Ras/MAPK. Особенности сенсорных процессов у растений.

ИНФОРМАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Основная литература:

1. Молекулярная биология клетки / Б. Альбертс, А. Джонсон, Дж. Льюис, М. Рэфф, К. Робертс, П. Уолтер. Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2013
2. Гены по Льюину / ред. Дж. Кребс, Э. Голдштейн, С. Килпатрик М.: БИНОМ, 2017. 919 с.
3. Клетки по Льюину / ред. Л. Кассимерис, В.Р. Лингаппа, Дж. Плоппер М.: БИНОМ, 2016. 1056 с.

Дополнительная литература:

1. Молекулярная биология. Структура и биосинтез нуклеиновых кислот / под ред. А.С. Спирина. М.: Высшая школа. 1990.
2. *Патрушев Л. И.* Экспрессия генов / Л. И. Патрушев. М.: Наука, 2000
3. *Николайчик Е.А.* Регуляция метаболизма клетки / Е.А. Николайчик. Мн.: Изд-во БГУ, 2006
4. *Крутецкая З. И.* Механизмы внутриклеточной сигнализации / З. И. Крутецкая, О. Е. Лебедев, Л. С. Курилова. СПб.: Изд-во С. Петерб. Ун-та, 2003
5. *Саминский Е. М.* Трансляция генетического кода на рибосомах / Е. М. Саминский. СПб.: Изд-во СПбГТУ, 2000