

ПРОГРАММА ДЛЯ 10-ПРОФИ

АМИНОКИСЛОТЫ, БЕЛКИ, НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

Что такое аминокислоты, какие аминокислоты входят в состав белков. Классы аминокислот. Как заряд аминокислот зависит от pH.

Уровни организации белковой молекулы. Первичная структура, вторичная структура: что заставляет полипептидную цепочку принимать ее, и что ограничивает количество таких структур. Водородные связи. Ван-дер-Ваальсов радиус атомов. Как ограничена подвижность связей в пептидной цепочке. Карты Рамачандрана. Третичная структура, что ее поддерживает. Доменная организация. Четвертичная структура. Фолдинг белка. Шапероны.

Посттрансляционные модификации. Фосфорилирование, убиквитинилирование, сумоилирование, поли(АДФрибозил)ирование, метилирование, ацетилирование.

Азотистые основания. Пурины и пиримидины. Уотсон-криковские и Хугстиновские взаимодействия. Роль стэкинг-взаимодействий. Антипараллельность цепей, большая и малая бороздки. Формы ДНК-спирали: А, В, Z. Триплексы и квадруплексы.

РНК: гидролиз, элементы вторичной структуры РНК, квадруплекс, А-минорное взаимодействие, рибозная застежка, псевдоузел, тетрапетля.

РЕПЛИКАЦИЯ

Первые исследования. Доказательство матричности синтеза. Реакция, осуществляемая ДНК-полимеразой.

Общая схема репликативной вилки. Хеликаза DnaB и ее загрузчик. Хеликаза MCM и ее активация. Белки, стабилизирующие ssDNA. Сверхспирализация. Топоизомеразы I и II типов. Гириза *E. coli* и обратная гириза у термофилов. Праймирование у прокариот и эукариот. ДНК-полимераза и ее активности. Процессивность полимеразы. Скользящий зажим. Установщик зажима. Модель тромбона. Удаление праймеров у прокариот и эукариот: особенности ДНК-полимеразы I и использование ее в молекулярной биологии, механизм вытеснения праймера у эукариот. Лигирование ника.

Инициация репликации. Ориджин прокариот, ограничение активности dnaA и ограничение активности Ori. ARS дрожжей. Цикл репликативного комплекса ORC. Ранне- и позднереплицирующиеся области генома у высших эукариот, и почему нет точных мест начала репликации. Проблема недорепликации концов хромосом. Структура теломер. Теломераза.

ТРАНСКРИПЦИЯ

Центральная догма молекулярной биологии. Транскрипция у прокариот. Оперон. РНК-полимераза: сигма-фактор, кор-фермент, реакция, осуществляемая полимеразой. Особенности промотора. Регуляция экспрессии геном путем смены сигма-факторов. Активности РНК-полимеразы в процессе элонгации. Терминация: ро-зависимая и ро-независимая. Антитерминация.

Регуляция работы оперона. Лактозный оперон: негативная индукция и позитивная регуляция. Доминантные и рецессивные мутации. Полярные мутации. Триптофановый оперон. Атенуация. Рибопереключатели: мРНК оперона, отвечающего за синтез В11, мРНК аминоксил-тРНК синтетазы, мРНК сигма-фактора 32.

ТРАНСКРИПЦИЯ И ПРОЦЕССИНГ У ЭУКАРИОТ

Три типа эукариотических полимераз. Транскрипционные факторы, цис- и трансрегуляторные элементы. Промотор. Сборка инициаторного комплекса. Транскрипционные факторы. Узнавание ДНК. Узнающие домены – цинковые пальцы, гомеодомены, лейциновая молния.

Процессинг РНК и связь с транскрипцией. С-терминальный домен полимеразы. Транскрипционные паузы. Кэпирование и функции кэпа. Сплайсинг: 3 типа сплайсинга. Общий механизм обычного сплайсинга. Структура лассо. Детальный механизм: роль малых ядерных РНК. Альтернативный сплайсинг. Ген DSCAM. Механизмы регуляции альтернативного сплайсинга. Транс-сплайсинг. Сходство автосплайсинга II типа с обычным сплайсингом. Автосплайсинг I типа. Редактирование РНК. Полиаденилирование и терминация транскрипции. Аллостерическая модель и модель торпеды. Поли(А)-хвост. Альтернативное полиаденилирование. Промоторы полимераз I и III и механизмы инициации транскрипции с них. Деграция мРНК.

ХРОМАТИН

Иерархическая модель упаковки ДНК. Нуклеосомный уровень. Цифры, гистоны, сборка нуклеосомы, хвосты, модификации хвостов, гистоновый код, гистон H1. Вариантные формы гистонов. Отличия механизмов экспрессии канонических гистонов и вариантных форм. 10 нм фибрилла. Хроматиновые домены. Ремоделирование хроматина.

Активный хроматин: ацетилирование гистонов и гиперчувствительность к нуклеазам. Ацетилирование. Распространение по хроматину. Следствие ацетилирования: связывание ДНК хуже, нуклеосома рыхлая, между нуклеосомами меньше притяжение. Замена гистонов на H2A.Z.

Неактивный хроматин. Метилирование ДНК. CpG-островки. Превращение активного хроматина в неактивный. Распространение неактивного хроматина.

Связь временной дезактивации или активации гена и формирования хроматиновых доменов определенного типа. Роль в дифференцировке клеток.

Внутреннее устройство ядра, компартменты. Ядерный матрикс. Метод FISH. Хромосомные территории. Hi-C метод, анализ Hi-C библиотек. Модель укладки генома. ТАДы и регуляция экспрессии генов. Инсуляторы. Когезин и CTCF.

БИОСИНТЕЗ БЕЛКА

Рибосомы. Большая и малая субъединицы. Синтез рРНК у прокариот и эукариот тРНК. Процессинг.

Аминоацилирование. Механизм реакции. Аминоацил-тРНК-синтетазы. Распознавание тРНК и аминокислот АРСазой. Модель сита.

Элонгационный цикл. Связывание аминоксил-тРНК. Фактор EF1A (EF-Tu). Транспептидация. Транслокация, фактор EF2 (EF-G). Роль фактора EF1B (EF-Ts). Инициация. У прокариот: RBS, формилметионил-тРНК. Факторы инициации. Эукариоты: роль кэпа, поли(А)-хвоста, механизм сканирования, факторы инициации. IRES. Терминация трансляции. Факторы терминации RF. Молекулярная мимикрия факторов трансляции и аминоксил-тРНК. тмРНК у прокариот и non-stop decay эукариот.

Воббл-гипотеза Крика. Включение селеноцистеина в пептид. Синтез белка на ЭПП. SRP. Антибиотики: тетрациклин, аминогликозиды, хлорамфеникол, эритромицин, пурамицин, фулисовая кислота, дифтерийный токсин.

РЕПАРАЦИЯ

Повреждения ДНК: гидролиз, дезаминирование, таутомерия, алкилирование, тиминовые димеры. Прямое удаление повреждений: MGMT, AlkB, фотолиаза. Эксцизионные пути. BER у прокариот и эукариот. RER. NER у прокариот и эукариот. Транскрипцией опосредованная репарация. Мисматч-репарация. SOS-система: LexA, модель скотосбрасывателя. Репарация двуцепочечных разрывов: HDR, NHEJ.

ЛИТЕРАТУРА

Льюин Б. "Гены"

Албертс Б., Брей Д., Льюис Дж. "Молекулярная биология клетки"

Уотсон Дж. "Молекулярная биология гена"

Уилсон Дж., Хант Т. "Молекулярная биология клетки: Сборник задач"