

БИЛЕТЫ

для сдачи кандидатского минимума в ФНКЦ ФХМ по специальности 03.01.03 – молекулярная биология

Билет № 1

1. Внешние сигналы, активирующие транскрипцию генов. Система проведения сигналов. Семейства протоонкогенов Jun и Fos как факторов транскрипции. Альтернативы при выборе пути развития – дифференцировка/пролиферация. Сайты AP1 и CRE в промоторах. Транскрипционные факторы в развитии многоклеточных организмов. Понятие о морфогенах, примеры. Пространственно ограниченные морфогенетические градиенты.
2. Посттрансляционная модификация белков. Иодирование остатков тирозина. Образование остатков g-карбоксиглутаминовой кислоты. Гидроксирование белков. Ацетилирование и ADP-рибозилирование белков.
3. Клонирование животных. Перенос ядер соматических клеток в безъядерные яйцеклетки с последующим клонированием животных.

Билет № 2

1. Хроматин. Структурная организация нуклеосом. Нуклеосомы и транскрипция. Модификация гистонов и динамическая структура хроматина. Сборка нуклеосом, ее этапы, нуклеоплазмин. Закономерность расположения нуклеосом относительно промоторов и участков начала репликации (фейзинг нуклеосом). Представление о «перемоделировании» хроматина. Активное перемоделирование. Метилирование/деметилование ДНК, связь с модификацией гистонов и изменением активности генов.
2. Фосфорилирование белков. Протеинкиназы и протеинфосфатазы. Сульфатирование тирозина.
3. Генетическая инженерия растений.

Билет № 3

1. Особенности структуры хроматина половых хромосом в связи с компенсацией различий числа генов X-хромосомы у разных полов. Представление о петельной организации хромосом. Ядерный матрикс. Локус-контролирующие районы и «инсуляторы». Внутриядерная архитектура хромосом. Явление трансвекции.
2. Ограниченный протеолиз белков. Протеолитическая активация зимогенов. Протеолитический процессинг предшественников биологически активных пептидов. Сплайсинг белков (интеины).
3. Молекулярные основы генотерапии. Вирусные векторы и невирусные методы переноса генов.

Билет № 4

1. Процессинг РНК. Определение процессинга. Интроны, сплайсинг. Классификация интронов. Интроны группы 1. Особенности структуры и механизмы сплайсинга. Рибозимы, их специфичность. Возможности применения для «нокаута» РНК. Интроны группы 2, механизм сплайсинга. Интроны групп 1 и 2 у разных организмов (эволюционные связи). Сплайсинг пре-мРНК в ядре. Роль малых ядерных РНК и белковых факторов. Сплайсосома. Модификация концевых областей мРНК – экспирование, полиаденилирование. Особенности процессинга тРНК и рРНК у бактерий. Особенности процессинга рРНК в ядрышке. РНКазы Р как рибозимы.
2. Гликозилирование белков. Гликопротеиды и пептидогликаны. N-гликопротеины и O-гликопротеины.
3. Прикладные аспекты генетической инженерии. Основы безопасности работы с рекомбинантными ДНК.

Билет № 5

1. Регуляция инициации репликации у E. coli. Структура участка старта репликации (origin). Структурные переходы ДНК в районе старта репликации. Понятие о репликаторе. Роль

метиляции в регуляции репликации. Терминация репликации у бактерий. Особенности регуляции репликации плазмид.

2. Типовые реакции химической модификации функциональных групп. Химическая модификация в изучении молекулярных комплексов и активных центров ферментов. Масс-спектрометрия белков. Конформационные свойства полипептидных цепей.

3. Генетическое картирование. Полиморфизм геномов. Полиморфизм длин рестриктных фрагментов (ПДРФ). Мини- и микросателлиты. Мононуклеотидный полиморфизм (Single Nucleotide Polymorphism, SNP). Высоко, средне и редкоповторяющиеся последовательности. Гаплотипы. Наследование гаплотипов и рекомбинации. Единицы генетического расстояния. Полиморфизм геномов как основа геномной дактилоскопии. Молекулярно-генетические основы идентификации личности. Молекулярно-генетические маркеры (МГМ), определение, информативность, использование для построения генетической карты. Интегрированные карты геномов. Использование МГМ для картирования генов, ответственных за развитие наследственных заболеваний. Позиционное картирование генов.

Билет № 6

1. Репликоны у эукариот, их изменчивость. Понятие о стационарных «репликативных фабриках». Ori у дрожжей, их структурно-функциональная организация. Молекулярные механизмы, связывающие клеточный цикл и репликацию ДНК. Циклины и протеинкиназы. Протоонкогены, участвующие в регуляции клеточного цикла. Расписание репликации участков хромосомы в клеточном цикле.

2. Структурные особенности пептидной связи. Стерические ограничения и вторичная структура полипептидной цепи. Роль водородных связей в формировании вторичной структуры. α -спираль как важнейший элемент вторичной структуры. Роль боковых радикалов аминокислот в формировании α -спиралей. β -структура: параллельное и антипараллельное расположение цепей при формировании слоев. Петли, их локализация на поверхности белков. β -шпилька как элемент структуры белков. Топологические диаграммы, их значение.

3. Понятие о хромосомных абберациях. Транслокации. Делеции. Цитогенетическая идентификация аббераций.

Билет № 7

1. Локальная амплификация участков ДНК в развитии. Возможные механизмы локальной амплификации. Ампликон. Представление об эволюции генных семейств. Репликация по типу «катящегося кольца» (фаговая ДНК).

2. Формирование простых мотивов из элементов вторичной структуры. Мотив греческого ключа, мотив β - α - β . Домены, их формирование из структурных мотивов.

3. Выделение фрагментов генома. Геномные библиотеки. Поиск клонов в геномной библиотеке. Принцип прогулки по геному. Поиск гена в большой области генома. Создание и анализ библиотек кДНК. Упорядоченные библиотеки кДНК. Вычитающая гибридизация как метод сравнения геномов. Современные представления о методах секвенирования геномов.

Билет № 8

1. Проблема репликации линейного незамкнутого фрагмента ДНК. Теломеры. Теломераза, особенности структурной организации (РНК-компонент). Теория старения в связи с динамикой структуры теломеры. Неканонические структуры в районе теломерных последовательностей. Особенности структурной организации ДНК в районе центромеры. Искусственная хромосома у эукариот.

2. Третичная структура белка. Стабильность пространственной структуры. Гидрофобное ядро. Форма, компактность и динамика молекулы белка. Роль дисульфидных связей в стабилизации третичной структуры некоторых белков и пептидов.

3. Особенности структуры геномов высших эукариот. Уникальные и повторяющиеся нуклеотидные последовательности. Гены кодирующие РНК (рРНК, тРНК, малые ядерные и цитоплазматические РНК). Гены, кодирующие белки. Мультигенные семейства. Тандемные повторы. Механизмы образования и эволюции тандемных повторов. Повторяющиеся

последовательности, рассеянные по геному. SINE и LINE-элементы. Эндогенные ретровирусные элементы. Центромерные повторы. Теломерные повторы.

Билет № 9

1. Структура ДНК. Эксперименты, доказывающие генетическую функцию ДНК. Гибкость двойной спирали ДНК. Физические параметры конформационных форм ДНК. Неканонические формы ДНК. Пары Хугстина. Триплексы. G-квадруплексы. I-мотивы. Влияние нуклеотидной последовательности на структуру ДНК. Сверхспирализация ДНК. Понятие о параметрах сверхспирализованной молекулы ДНК. Топоизомеразы и топоизомеры ДНК. Типы топоизомераз. Регуляция уровня активности топоизомераз в клетке.
2. Биологические функции белков и пептидов. Физико-химические свойства аминокислот. Методы определения содержания белка. Первичная структура как уровень организации белка. Доказательства индивидуальности белка. Микрогетерогенность белков.
3. Определение геномики. Представления о методах исследований, приведших к возникновению геномики. Модельные организмы, используемые для изучения структуры и функций геномов. Сравнительная геномика. Сравнение нуклеотидных последовательностей как средство изучения функций генов.

Билет № 10

1. Репликация ДНК. Точность воспроизведения ДНК. Полимеразы, участвующие в репликации, их ферментативная активность. Вилка репликации, события на отстающей нити. Ферменты в репликационной вилке. ДНК-полимераза III кишечной палочки. Понятие о процессивности полимераз. Роль димерной структуры в координации синтеза ДНК на комплементарных нитях. Особенности ДНК-полимераз эукариот.
2. Химические методы исследования структуры белков. Определение аминокислотного состава белка. Методы определения первичной структуры. Ферментативные методы фрагментации полипептидной цепи. Химические методы специфического расщепления пептидных связей. Разделение пептидов, получаемых при расщеплении белков. Определение N-концевых аминокислот и последовательностей. Локализация дисульфидных связей в белках. Пептидное картирование. Понятие о протеомике и пептидомике.
3. Картирование генов и геномов. Представление о различных видах карт генома. Физические карты геномов. Карты рестриктных фрагментов. Библиотеки генов, принципы их создания, представительность, методы скрининга. Векторы, используемые для создания библиотек. Карты геномов как наборы упорядоченных клонов. Контиги клонов. STS (sequenced tag sites) как инструмент составления физических карт геномов. Принцип полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Билет № 11

1. Репликативное метилирование ДНК. Модификация 5-метилцитозина и мутации. Метилазы у эукариот. 5-азациитидин как ингибитор метилирования. Импринтинг генов и его биологические последствия. Доказательства роли метилирования в развитии позвоночных.
2. Основные классы структур доменов. α -доменные структуры. Спирализация спиралей; формирование доменов из четырех α -спиралей; глобиновая упаковка, сложные структуры, содержащие α -спирали.
3. Геномы органелл (митохондрий, хлоропластов). Происхождение ДНК органелл.

Билет № 12

1. Репарация ДНК. Прямая репарация тиминовых димеров и метилированного гуанина. Гликозилазы. Урацилгликозилазы. Эксцизионная репарация, ферменты. Механизм преимущественной репарации транскрибируемых генов.
2. α/β -доменные структуры. Упаковка мотивов, включающих параллельные β -структуры. « α/β -бочки». Роль α/β -мотивов в структуре ферментов: формирование гидрофобного ядра, формирование активных центров. Расположение α -спиралей в открытых изогнутых α/β -слоях. Возможность предсказания расположения активных центров ферментов в α/β -структурах: тирозил-тРНК-синтетаза, карбоксипептидаза, арабинозо-связывающий белок.

3. Источники полиморфизма геномов.

Билет № 13

1. РНК фага MS2 и регуляция экспрессии ее цистронов. Тотальная регуляция синтеза белка у эукариот через фосфорилирование фактора инициации eIF-2. Тотальная регуляция синтеза белка у эукариот через фосфорилирование фактора инициации eIF-4 и связывающего его белка 4E-BP. Регуляция трансляции у эукариот короткими открытыми рамками считывания в лидерной последовательности.
2. Основные классы структур доменов. α -доменные структуры. Спирализация спиралей; формирование доменов из четырех α -спиралей; глобиновая упаковка, сложные структуры, содержащие α -спирали.
3. Использование ретровирусов для трансгеноза. Жизненный цикл ретровируса. Принципы конструирования ретровирусных векторов.

Билет № 14

1. Трансляционная репрессия у эукариот. Пример регуляции синтеза ферритина. Два механизма трансляционной репрессии: ингибирование связывания инициаторного комплекса и ингибирование сканирования. Регуляция скорости элонгации. 3'-концевые усилители инициации трансляции у эукариот и возможный механизм их действия. Маскирование мРНК в зародышевых клетках. Маскирование и демаскирование мРНК в эмбриональном развитии и при клеточной дифференцировке. Пример липоксигеназы красных кровяных клеток.
2. α/β -доменные структуры. Упаковка мотивов, включающих параллельные β -структуры. « α/β -бочки». Роль α/β -мотивов в структуре ферментов: формирование гидрофобного ядра, формирование активных центров. Расположение α -спиралей в открытых изогнутых α/β -слоях. Возможность предсказания расположения активных центров ферментов в α/β -структурах: тирозил-тРНК-синтетаза, карбоксипептидаза, арабинозо-связывающий белок.
3. Клонирование животных. Перенос ядер соматических клеток в безъядерные яйцеклетки с последующим клонированием животных.

Билет № 15

1. Информосомы и основной белок мРНК. Возможная функциональная роль основного белка мРНК. Другие мРНК-связывающие белки мРНК. Секреция белков у про- и эукариот. Трансляция и транлокация секретлируемых белков через мембрану. Сигнальная гипотеза секреции белков. Особенности структуры сигнальных пептидов. Формирование пространственной структуры белков. Механизмы, обеспечивающие правильное сворачивание полипептидных цепей. Шапероны.
2. Узнавание белками ДНК. Прокариотические системы. Роль структурного мотива «спираль-поворот-спираль» как важнейшего элемента в специфическом узнавании ДНК-белок. 1-репрессор и Cro-белок. Аллостерический контроль связывания белков с ДНК. Репрессор триптофанового оперона, репрессор лактозного оперона, белок CAP: структура и взаимодействие с ДНК.
3. Определение геномики. Представления о методах исследований, приведших к возникновению геномики. Модельные организмы, используемые для изучения структуры и функций геномов. Сравнительная геномика. Сравнение нуклеотидных последовательностей как средство изучения функций генов.

Билет № 16

1. Болезни, обусловленные дефектами репарации. Механизм репарации неспаренных нуклеотидов. Роль метилирования. SOS-репарация. Представления об ошибках репликации, обусловленных скольжением нитей при репликации. Механизм образования коротких повторов. Микро- и минисателлиты. Короткие tandemные повторы. «Экспансия триплетных повторов» и динамические мутации.
2. Ретинол-связывающий белок, как представитель суперсемейства. Структура нейраминидазы и Gb. Мотив греческого ключа и структура кристаллинов. Белки с β -спиральными доменами.

3. Мутации. Причины мутаций. Типы повреждений ДНК. Апуринизация. Дезаминирование 5-метил цитозина. Системы защиты генома от мутаций. Схема клеточного цикла. Циклин-зависимые киназы. Гены супрессоры опухолей. Ген белка p53, роль в репарации и апоптозе. Инактивация p53 в опухолевых клетках.

Билет № 17

1. Рекомбинация. Понятие об общей (гомологичной) и сайтспецифической рекомбинации. Различие молекулярных механизмов общей и сайтспецифической рекомбинации. Модель рекомбинации, предполагающая двунитевой разрыв и репарацию разрыва. Роль рекомбинации в пострепликативной репарации. Структуры Холлидея в модели рекомбинации. Миграция ветви, гетеродуплексы, разрешение структур Холлидея (ферменты).

2. Узнавание белками ДНК. Прокариотические системы. Роль структурного мотива «спираль-поворот-спираль» как важнейшего элемента в специфическом узнавании ДНК-белок. 1-репрессор и Cro-белок. Аллостерический контроль связывания белков с ДНК. Репрессор триптофанового оперона, репрессор лактозного оперона, белок CAP: структура и взаимодействие с ДНК.

3. Моногенные наследственные заболевания. Врожденные дефекты метаболизма. Примеры моногенных заболеваний. Фенилкетонурия. Муковисцидоз. Мышечная дистрофия Дюшена.

Билет № 18

1. Генная конверсия, асимметричность генной конверсии. Продукты рекомбинационного акта, сопровождающегося обменом флангами. Постмейотическая сегрегация у дрожжей как доказательство гетеродуплекса при рекомбинации. Энзимология рекомбинации у E.coli. RecBCD-комплекс. Белок RecA. Пресинаптический филамент, параметры его молекулярной структуры. Обмен нитями при синапсе. Особенности миграции ветви.

2. Узнавание ДНК эукариотическими факторами транскрипции. Структура ТАТА-боксы-связывающего белка, его взаимодействие с ДНК, формирование гетеродимеров. Белок p53: структура и взаимодействие с ДНК.

3. Изучение функций генома. Представление о функциональной геномике. Анализ биохимических функций методами биоинформатики – гомология структур/аналогия функций.

Билет № 19

1. Двунитевые разрывы и генная конверсия. Локус спаривания у дрожжей, регуляция экспрессии. Размножение интронов и генная конверсия. Сайт специфическая рекомбинация. Типы хромосомных перестроек, осуществляемых при сайт-специфической рекомбинации. Молекулярный механизм действия «рекомбиназа». Роль сайт-специфической рекомбинации в экспрессии генов у фагов. Интеграция фага лямбда. Рекомбиназа Cre фага P1. LoxP-сайты. Сайт-специфическая рекомбинация двунитевой плазмиды дрожжей.

2. Специфические транскрипционные факторы эукариот. Транскрипционные факторы, содержащие мотив цинковых пальцев 1-го класса: структура, специфичность взаимодействия с ДНК. Цинк-содержащие мотивы глюкокортикоидных рецепторов, димеризация рецепторов и связывание с ДНК. Ретиноид-Х-рецепторы. Рецепторы сироты.

3. Клонирование и экспрессия генов в гетерологичных системах. Комплементация мутаций. РНК интерференция как метод подавления экспрессии генов.

Билет № 20

1. Рекомбинация у высших эукариот. Особенности рекомбинации при образовании генов иммуноглобулинов и рецепторов Т-клеток. Сигналы рекомбинации. Молекулярные механизмы «программированных ошибок» при слиянии переменных и константных участков гена. Матричные и нематричные механизмы достройки сшиваемых фрагментов.

2. Транскрипционные факторы с бинуклеарными цинковыми кластерами (GAL4): структура и специфическое узнавание ДНК. Димеризация транскрипционных факторов с участием «лейциновых молний» (структура и взаимодействие с ДНК GCN4, MyoD, Max).

3. Генетическая инженерия как инструмент изучения генов и геномов.

Билет № 21

1. Подвижные элементы генома про- и эукариот. IS-последовательности, их структура. IS-последовательности как компонент F-фактора бактерий, определяющего способность передачи генетического материала при конъюгации. Транспозоны бактерий (Tn3, Tn5, Tn9, Tn10). Механизмы транспозиции. Резольваза, функции резольвазы. Роль сверхспирализации при транспозиции. Регуляция транспозиции Tn10. Транспозоны эукариот. Двухкомпонентная система транспозонов. Полный (активный) и дефектный транспозоны. Влияние транспозонов на активность генов у растений и пространственный рисунок экспрессии генов. Представление о горизонтальном переносе транспозонов.
2. Структура белков, принимающих участие в передаче сигнала в клетку. G-белки, их структура и функции (Ga, Gb, Gg). Ras-белок. Взаимодействие цитокинов и полипептидных гормонов с рецепторами. Тирозин-киназные рецепторы. SH2-и SH3-модули, их структура и роль. Структура Src-тирозинкиназы.
3. Создание трансгенных животных. Введение трансгенов в пронуклеус. Получение эмбриональных стволовых клеток. Получение гомозиготных трансгенных мышей с помощью эмбриональных стволовых клеток. Принципы селекции соматических клеток. Доминантная селекция.

Билет № 22

1. Генетический код и его свойства. Расшифровка генетического кода. Отклонения от универсальности генетического кода.
2. Фаговый дисплей пептидов. Поиск белков партнеров с помощью дрожжевой двухгибридной системы.
3. Понятие о хромосомных aberrациях. Транслокации. Делеции. Цитогенетическая идентификация aberrаций.

Билет № 23

1. тРНК, ее функции. Вторичная и третичная структура тРНК. Структура антикодоновой петли тРНК. Аминоацил-тРНК-синтетазы – два класса. Супрессорные тРНК.
2. Инженерия белков. Получение мутантных белков методами сайт-специфического мутагенеза. Получение слитых белков. Синтез белков *de novo*.
3. Выделение фрагментов генома. Геномные библиотеки. Поиск клонов в геномной библиотеке. Принцип прогулки по геному. Поиск гена в большой области генома. Создание и анализ библиотек кДНК. Упорядоченные библиотеки кДНК. Вычитающая гибридизация как метод сравнения геномов.

Билет № 24

1. Структура рибосом. Морфология и состав эукариотических и прокариотических рибосом. Принципы структуры рибосомных РНК. Домены. Компактное сворачивание. Рибосомные белки: номенклатура, разнообразие, принципы строения и локализация в рибосоме. Основные экспериментальные подходы к изучению топографии рибосомных белков. Диссоциация, разворачивание и разборка рибосом. Функциональные активности и функциональные активности рибосом.
2. Биологические функции белков и пептидов. Физико-химические свойства аминокислот. Методы определения содержания белка. Первичная структура как уровень организации белка. Доказательства индивидуальности белка. Микрогетерогенность белков.
3. Особенности структуры геномов высших эукариот. Уникальные и повторяющиеся нуклеотидные последовательности. Гены кодирующие РНК (рРНК, тРНК, малые ядерные и цитоплазматические РНК). Гены, кодирующие белки. Мультигенные семейства. Тандемные повторы. Механизмы образования и эволюции тандемных повторов. Повторяющиеся последовательности, рассеянные по геному. SINE и LINE элементы. Эндогенные ретровирусные элементы. Центромерные повторы. Теломерные повторы.

Билет № 25

1. Использование гомологичной и сайт-специфической рекомбинации в изучении генов эукариот. Метод «нокаута» генов. Транскрипция у прокариот. Особенности структуры РНК-полимеразы. σ -фактор. Стадии транскрипционного цикла. Репликация и транскрипция. Сверхспирализация и транскрипция. Сигма 54. «Эукариотические элементы» в регуляции транскрипции. Терминация транскрипции. Полярные мутации. Негативная и позитивная регуляция транскрипции. CAP-белок. Регуляция транскрипции в развитии фага λ . Принципы узнавания ДНК регуляторными белками. Аттenuация транскрипции.
2. Структура факторов белкового синтеза. Факторы белкового синтеза, как GTP-связывающие белки (EF1, EF2, EF3 и др.) Функциональные перестройки. Структура РНК-узнающего мотива. Структура рибосомных белков.
3. Использование ретровирусов для трансгеноза. Жизненный цикл ретровируса. Принципы конструирования ретровирусных векторов.

Билет № 26

1. Транскрипция у эукариот. Промотор у эукариот. Базальная транскрипция. Факторы транскрипции. Понятие о цис-действующих элементах. Транс-активация транскрипции. Энхансеры и сайленсеры. «Модули» последовательностей ДНК, узнаваемые специфическими белками Роль «обратной генетики» в развитии представлений о регуляции транскрипции у эукариот.
2. Фибриллярные белки. Структура коллагена, эластина, кератинов, фибронектина, ламинина и фиброина шелка.
3. Экспрессия генов в трансгенных животных. Регуляторные элементы, необходимые для экспрессии. Энхансеры и промоторы, сайты полиаденилирования, интроны. Эффект положения и подходы к его преодолению. Элементы прикрепления к ядерному матриксу. Инсуляторы. Лocus-контролирующие области (LCR). Подходы к изучению факторов, влияющих на экспрессию чужеродных генов. Гены-репортеры.

Билет № 27

1. Белковые домены, узнающие специфические последовательности ДНК. Гомеодомен и гены-селекторы. «Лейциновая молния» и димеризация факторов транскрипции. «Цинковые пальцы». Ядерные рецепторы гормонов, их типы и особенности узнавания ДНК. Рецепторы-сироты. Ретиноевая кислота. Элементы консерватизма в системах регуляции транскрипции.
2. Иммуноглобулины. Структура антител. Взаимодействия антиген-антитело.
3. Принципы направленной модификации генома. Принципы негативно-позитивной селекции для отбора линий с направленно встроенным геном. Направленные перестройки генома с использованием системы рекомбиназы Cre и сайтов LoxP. «Нокаут» генов.

Билет № 28

1. Транс-сплайсинг. Его распространение. Альтернативный сплайсинг, примеры. Биологические последствия альтернативного сплайсинга. Энхансеры и сайленсеры сплайсинга. SR-белки, особенности структуры, роль в альтернативном сплайсинге. Редактирование РНК. Молекулярные механизмы. Типы редактирования (примеры). Дегградация аномальных мРНК.
2. Липопроотеиды. Липопроотеиды с С-концевым гликолипидом. Липопроотеиды с N-концевой липидной группой. Пренилированные белки.
3. Определение геномики. Представления о методах исследований, приведших к возникновению геномики. Модельные организмы, используемые для изучения структуры и функций геномов. Сравнительная геномика. Сравнение нуклеотидных последовательностей как средство изучения функций генов.

Билет № 29

1. Обратная транскрипция. Роль обратной транскрипции в эволюции и изменчивости генома. Ретротранспозоны, их типы. Ретротранспозоны, содержащие длинные концевые повторы. Ту-элемент дрожжей. Псевдогены. Возможные источники обратной транскриптазы.

2. Избирательная деградация белков. АТР-зависимый протеолиз. Убиквитин и его участие в модификации белков и в процессе деградации. Протеасомы.
3. Картирование генов и геномов. Представление о различных видах карт генома. Физические карты геномов. Карты рестриктных фрагментов. Библиотеки генов, принципы их создания, представительность, методы скрининга. Векторы, используемые для создания библиотек. Карты геномов как наборы упорядоченных клонов. Контиги клонов. STS (sequenced tag sites) как инструмент составления физических карт геномов. Принцип полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Билет № 30

1. Структура и функции РНК. Мир РНК. Основные типы и основные функции клеточных и вирусных РНК. Общие принципы вторичной структуры РНК. Гипотеза о происхождении жизни через РНК.
2. Методы изучения белок-белковых взаимодействий.
3. Генетическое картирование. Полиморфизм геномов. Полиморфизм длин рестриктных фрагментов (ПДРФ). Мини- и микросателлиты. Мононуклеотидный полиморфизм (Single Nucleotide Polymorphism, SNP). Высоко-, средне и редкоповторяющиеся последовательности. Гаплотипы. Наследование гаплотипов и рекомбинации. Единицы генетического расстояния. Полиморфизм геномов как основа геномной дактилоскопии. Молекулярно-генетические основы идентификации личности. Молекулярно-генетические маркеры (МГМ), определение, информативность, использование для построения генетической карты. Интегрированные карты геномов. Использование МГМ для картирования генов, ответственных за развитие наследственных заболеваний. Позиционное картирование генов.

Билет № 31

1. Трансляция. Последовательность событий при синтезе белка. Трансляционный цикл. Стадии трансляции. Полирибосомы. Скорость трансляции, транзитное время. Инициация трансляции – общие принципы. Прокариотический и эукариотический тип трансляции. Особенности инициации трансляции у прокариот. Инициаторные кодоны, инициаторная тРНК, белковые факторы трансляции, рибосома-связывающий участок мРНК. Независимая инициация и трансляционное сопряжение при трансляции прокариотических полицистронных мРНК.
2. Химические методы исследования структуры белков. Определение аминокислотного состава белка. Методы определения первичной структуры. Ферментативные методы фрагментации полипептидной цепи. Химические методы специфического расщепления пептидных связей. Разделение пептидов, получаемых при расщеплении белков. Определение N-концевых аминокислот и последовательностей. Локализация дисульфидных связей в белках. Пептидное картирование.
3. Геномы органелл (митохондрий, хлоропластов). Происхождение ДНК органелл.

Билет № 32

1. Особенности эукариотической мРНК и инициации трансляции у эукариот. Механизмы сканирования и внутренней инициации. Кэп-связывающий и хеликазный комплексы при инициации трансляции у эукариот. Элонгация трансляции. Элонгационный цикл. Факторы элонгации. Стадия связывания аминоацил-тРНК в элонгационном цикле. Стереохимия кодон-антикодонного взаимодействия. Фактор элонгации EF-Tu, его структура и взаимодействия. Исправление ошибок («редактирование») при связывании аминоацил-тРНК. Вклад скоростей реакции и GTP. Гипотеза Крика о неоднозначном соответствии при кодон-антикодонном спаривании (Wobble-гипотеза).
2. Типовые реакции химической модификации функциональных групп. Химическая модификация в изучении молекулярных комплексов и активных центров ферментов. Масс-спектрометрия белков. Конформационные свойства полипептидных цепей.
3. Мутации. Причины мутаций. Типы повреждений ДНК. Апуринизация. Дезаминирование 5-метилцитозина. Системы защиты генома от мутаций. Схема клеточного цикла. Циклин-зависимые киназы. Гены супрессоры опухолей. Ген белка p53, роль в репарации и апоптозе. Инактивация p53 в опухолевых клетках. Редактирование генома. Система CRISPR/Cas9.

Билет № 33

1. Образование пептидной связи: химические реакции, пептидилтрансферазный центр, стереохимия транспептидации. Ложное кодирование. Факторы, стимулирующие ложное кодирование. Механизм действия аминогликозидных антибиотиков и механизм устойчивости к ним. Стадия транслокации элонгационного цикла. Основные экспериментальные тесты на транслокацию. Молекулярный механизм. Фактор элонгации EF-G, его структура и его взаимодействия. Концепция переходного состояния при катализе стадий элонгационного цикла факторами элонгации. Роль гидролиза GTP.

2. Структурные особенности пептидной связи. Стерические ограничения и вторичная структура полипептидной цепи. Роль водородных связей в формировании вторичной структуры. α -спираль как важнейший элемент вторичной структуры. Роль боковых радикалов аминокислот в формировании α -спиралей. β -структура: параллельное и антипараллельное расположение цепей при формировании слоев. Петли, их локализация на поверхности белков. β -шпилька как элемент структуры белков. Топологические диаграммы, их значение.

3. Моногенные наследственные заболевания. Врожденные дефекты метаболизма. Примеры моногенных заболеваний. Фенилкетонурия. Муковисцидоз. Мышечная дистрофия Дюшена.

Билет № 34

1. Механизм кодирования селеноцистеина –21-й аминокислоты в белках. Элонгационные токсины, механизм их действия. Механизм действия тетрациклина и устойчивости к тетрациклину. Терминация трансляции. Текучесть стоп-кодонов. тРНК, ответственные за текучесть, их антикодоны. Скольжение и прыжки рибосомы при трансляции. Сдвиг рамки считывания при трансляции – два механизма. Трансляционные паузы, их механизм и функциональное значение. Реинициация у прокариот и эукариот.

2. Формирование простых мотивов из элементов вторичной структуры. Мотив греческого ключа, мотив β - α - β . Домены, их формирование из структурных мотивов.

3. Клонирование и экспрессия генов в гетерологичных системах. Комплементация мутаций. РНК интерференция как метод подавления экспрессии генов.

Билет № 35

1. Регуляция трансляции. Основные принципы регуляции трансляции. Дискриминация мРНК у прокариот и эукариот в процессе инициации трансляции. Модуляция дискриминации у эукариот. Трансляционная репрессия у прокариот. Пример авторегулируемого синтеза треонил-тРНК-синтетазы. Регуляция трансляции мРНК рибосомных белков у прокариот. Регуляция синтеза фактора терминации RF-2 у бактерий.

2. Третичная структура белка. Стабильность пространственной структуры. Гидрофобное ядро. Форма, компактность и динамика молекулы белка. Роль дисульфидных связей в стабилизации третичной структуры некоторых белков и пептидов.

3. Создание трансгенных животных. Введение трансгенов в пронуклеус. Получение эмбриональных стволовых клеток. Получение гомозиготных трансгенных мышей с помощью эмбриональных стволовых клеток. Принципы селекции соматических клеток. Доминантная селекция.