

## **Программа вступительного экзамена в аспирантуру по кафедре генетики селекции по специальности 03.00.15 – генетика**

Автор программы акад.РАН, проф. С.Г.Инге-Вечтомов

### **ОБЩАЯ ГЕНЕТИКА**

#### Введение

#### Предмет и методы генетики

Предмет генетики: наследственность и изменчивость как двуединое свойство живых систем. Представление о "конвариантной редупликации" (Н.В.Тимофеев-Ресовский). Признаки и гены.

Влияние среды на реализацию наследственной информации: представление о модификациях

Место генетики в биологии и системе естественных наук как дисциплины исследующей универсальные биологические свойства (наследственность, изменчивость) и оперирующей дискретными единицами наследственности - генами. Генетика как точная наука. ДНК - носитель наследственной информации.

Методы генетики. Метод генетического (гибридологического) анализа и Г.Мендель как его создатель. Математический метод, применяемый для построения и доказательства гипотез Цитологический, химический (биохимический), физические и физико-химические методы в изучении материальной природы генов, хромосом и экспрессии генетической информации. Методы смежных биологических дисциплин. Гибридологический, цитологический методы и мутационная теория как основы генетики. Структура генетики. Представление о методологии генной инженерии и биотехнологии. Модельные объекты генетики.

Применение генетики в селекции, медицине, рациональном использовании природных ресурсов, охране среды обитания человека и других живых существ. Представление о генетических ресурсах.

### **НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ**

#### Законы Менделя

Принципы гибридологического анализа, сформулированные Г.Менделем

Законы Менделя Единство гибридов первого поколения (правило доминирования). Закон расщепления Закон независимого наследования. Генетическая символика Понятия: признак, фенотип, генотип, зигота, гамета, гомо- и гетерозигота, доминантность, рецессивность, ген, фен, аллеломорфы (аллели).

Моногибридное скрещивание Расщепление по генотипу и фенотипу при полном и неполном доминировании. Анализирующее скрещивание. Статистический характер расщепления на зиготическом и гаметическом уровнях. Необходимые методы вариационной статистики. Тетрадный анализ и доказательство реальности мейотического расщепления 2А:2а

Полигибридное скрещивание, Закон независимого наследования на примере дигибридного скрещивания. Расщепление во втором поколении гибридов и в анализирующем скрещивании. Представление о комбинативной изменчивости. Число типов гамет, классов в расщеплении по генотипу и фенотипу в полигибридных скрещиваниях. Необходимость генетического анализа для определения степени гибридности скрещивания. Необходимые и достаточные условия реализации законов Менделя.

Принципы У.Бэтсона как вариант обобщения менделевской феноменологии принцип присутствия-отсутствия и правило чистоты гамет.

Механизмы, лежащие в основе законов Менделя. Законы наследования и действия генов. Мейоз и оплодотворение как основа законов расщепления и независимого наследования. Концепция элементарных признаков - фенотипов- моногибридное расщепление, проявление на молекулярном уровне.

Закон единообразия гибридов первого поколения как закон действия гена Проблема механизмов доминирования Полное и неполное доминирование, кодоминирование, взаимодействие аллелей. Множественный аллелизм. Межаллельная комплементария Действие и взаимодействие белков - генных продуктов Взаимодействие доменов и принцип присутствия-отсутствия сегодня.

Взаимодействие генов. Комплементарность. Использование комплементарности in vivo и in vitro для изучения молекулярных механизмов биологических процессов. Эпистаз (супрессия). Полимерия (кумулятивная и некумулятивная). Генетика количественных признаков.

Относительность классификации генных взаимодействий. Возможные механизмы взаимодействия генов и что же взаимодействует в действительности. Модификации дигибридного расщепления в зависимости от характера взаимодействия генов. Плейотропное действие гена. Гены-модификаторы. Экспрессивность, пенетрантность. Ген как система взаимодействующих генов. Генотип и норма реакции. Использование мутантов с суженной нормой реакции для изучения незаменимых генов.

#### Материальные основы наследственности

Цитологические основы наследственности Митоз и мейоз как основные типы клеточных делений у эукариот. Непрерывный ряд воспроизведения клеток, хромосом, макромолекул (Р. Вирхов, Л. Мастер, Н. К. Кольцов и др.) Параллелизм поведения менделевских факторов (генов) и хромосом в мейозе и при оплодотворении (У. Сэттон).

Митоз, фазы митоза. Строение метафазных хромосом. Центромера (первичная перетяжка), ядрышковый организатор (вторичная перетяжка), теломера, эухроматин, гетерохроматин. Спутничные хромосомы, А и В хромосомы. Гигантские хромосомы двукрылых. Кариотип.

'Клеточный цикл Цикл спирализации-деспирализации хромосом

Хроматин. Нуклеосомы. Компактизация хроматина Генетический контроль клеточного цикла и митоза.

Мейоз и его значение в сохранении стабильности кариотипа Фазы мейоза. Особенности профазы I. Синапсис Генетический контроль мейоза Сравнение митоза и мейоза. Их значение в вегетативном и половом размножении.

Химические основы наследственности. Химический состав хромосом. Доказательства роли ДНК в наследственности Трансформация и природа трансформирующего агента. Размножение бактериофагов. Правило Чаргаффа и коэффициент видовой специфичности ДНК. Мутагенез под действием ультрафиолетового света и аналогов оснований. Содержание ДНК на клетку и плоидность. Строение ДНК. Модель Уотсона-Крика как основа репликации, мутагенеза и специфичности генов. РНК как генетический материал некоторых вирусов.

#### Хромосомная теория наследственности

Сцепление и кроссинговер. Ядерная теория и хромосомная гипотеза наследственности. Пророчество У. Сэттона. Первые примеры частичного сцепления Исследования школы Т. Х. Моргана и обоснование хромосомной теории хромосомный механизм определения пола, сцепление с полом, крисс-кросс наследование, нерасхождение хромосом в мейозе и митозе, гинандроморфы и мозаики, сцепление и кроссинговер у дрозофилы.

Картирование генов в группах сцепления (хромосомах). Зависимость частот кроссинговера от пола и способа его определения. Картирование по трем точкам. Рекомбинантные и нерекомбинантные классы. Аддитивность частот кроссинговера и построение карт групп сцепления. Линейность групп сцепления и совпадение их числа с гаплоидным числом хромосом. Колинеарность групп сцепления и цитологических карт хромосом

Хромосомный механизм рекомбинации. Гипотезы разрыв-слияние, конверсия, копии по выбору. Цитологическая демонстрация кроссинговера у дрозофилы (К. Штерн) и кукурузы (Б. МакКлинток). Доказательство физических обменов при рекомбинации у бактериофага  $\lambda$ , (М. Мезельсон и Дж. Уэйгл). Взаимодействие обменов. Положительная хромосомная (хиазменная) интерференция. Понятие коинциденции. Учет множественных обменов и картирующая функция. Хиазмы. Значение синапсиса хромосом. Роль синаптонемного комплекса в гомологичной рекомбинации и хромосомной интерференции.

Кроссинговер на стадии четырех хроматид в тетрадном анализе моногибридного скрещивания у *Neurospora crassa*. Кроссинговер на участке ген-центромера. Тетрадный анализ кроссинговера в тригибридном скрещивании. Отсутствие хроматидной интерференции Проблема сестринских обменов.

Влияние внешних факторов и генотипа на частоту кроссинговера Изменчивость частот рекомбинации и относительное постоянство расположения генов в хромосомах и группах сцепления Понятие синтении и эволюционная консервативность некоторых блоков хромосом

#### Молекулярные основы наследственности

Репликация. Доказательство полуконсервативного механизма репликации (М. Мезельсон и Ф. Сталь). Физический принцип равновесного центрифугирования в градиенте плотности. Репликация однонитевых вирусов и другие вариации на тему полуконсервативной репликации.

Полуконсервативная репликация хромосом. Репликация *in vitro* открытие бактериальной ДНК-полимеразы I (А Корнберг) Проблема истинной репликазы. ДНК-полимеразы II и III *Escherichia coli*. Понятие матрицы и затравки Проблема инициации репликации РНК-затравки (праймеры). Значение генетических методов в исследовании репликации *in vitro* и *in vivo*. Что происходит в вилке репликации. Физические, топологические и химические проблемы Двухнаправленность репликонов. Понятие реплисома (Б.Альберте) и сложность белковых комплексов репликации Лидирующая и отстающая нити ДНК Фрагменты Оказаки. Репликативная и корректорская функции аппарата репликации. Сравнение репликации у про- и эукариот. Множественность ДНК-полимераз. Разная точность репликации.

Необходимые и достаточные свойства хромосомы. Нуклеотидная последовательность центромер, теломер, репликаторов. Искусственные хромосомы Их использование в геномных проектах

Репарация. Проблема стабильности генетического материала. Двойная спираль ДНК как резерв обеспечения ее стабильности Основные типы повреждений и репарации ДНК. Контрольные точки (checkpoints) клеточного цикла. "Лицензирование" однократной репликации. Координированный ответ на повреждение клетки ("стресс"-реакция) и ее генетического материала (репарация) Значение окислительного стресса и путь сигнальной трансдукции. Апоптоз у млекопитающих. Белок Р53. Действие ультрафиолетового света и образование циклобутановых димеров. Фотореактивация. Эксцизионная репарация. Эксцизия оснований и нуклеотидов Апуриновые и апириимидиновые сайты. ДНК-гликозилазы. Репарация по механизму "режь-латай" ("cut-n-patch"). Репаративный синтез ДНК. Связь репарации и транскрипции.

Репарация ДНК. несущей неспаренные основания (mismatch repair). Плейотропия генов, контролирующая этот процесс

SOS - репарация, или репарация, склонная к ошибкам как источник мутаций Репликация в обход повреждений. Связь репарации и рекомбинации. Репарация ДНК с двойными разрывами

Молекулярный механизм гомологичной рекомбинации. Явление конверсии у дрожжей (К.Линдегрен) и нейроспоры (М Митчелл). Соотношения 3:1 и 1:3; 2:6, 6:2, 5:3, 3:5 в тетрадах. Характеристики конверсии, молекулярная точность, конверсия участка, корреляция конверсии и реципрокной рекомбинации. Соотношение конверсии, ко-конверсии и реципрокной рекомбинации на коротких участках. Разрешение парадокса "высокой отрицательной интерференции" Гипотеза копий по выбору, объясняющая нерципрокные продукты рекомбинации у бактериофагов

Молекулярная модель рекомбинации Р.Холлидэ и др. Роль одно- и двунитевых разрывов в ДНК Образование гетеродуплексов Миграция ветвей и изомеризация полухиазмы. Разрешение полухиазмы. Два типа разрывов и конверсия без кроссинговера и с кроссинговером. Коррекция гетеродуплексов до и после репликации продуктов мейоза у нейроспоры. Постмейотическое расщепление и гены rms.

Энзимология рекомбинации у бактерии *E. coli*. Белки RecA, Ssb, RecBCD и др. Связь с репликацией и репарацией. Значение  $\chi$ -сайта. Сопоставление с эукариотическими системами.

Рекомбинация в широком смысле. Митотический кроссинговер между геном и центромерой у дрозофилы (К Штерн). Стадия четырех нитей и два варианта расхождения кроссоверных хроматид.

Сайт-специфическая рекомбинация у бактериофага. Линейная структура генома фаговой частицы и его циклизация в клетке Липкие концы. Инфекционный цикл и лизогения. Понятие плазмиды. Структура att-сайта в геномах фага и бактерии Рекомбинация-интеграция и эксцизия Их генетический контроль. Понятие профага. Аналогичные процессы при инверсиях в геноме бактериофага  $\mu$  и 2мкм плазмиде дрожжей, вариации жгутиковых антигенов у *Salmonella typhimurium* и др. Сайт-специфическая рекомбинация генов иммуноглобулинов Транспозиции. Контролирующие элементы кукурузы (Б МакКлинтон), мигрирующие генетические элементы дрозофилы. Структура транспозонов и механизмы транспозиции Ретротранспозоны.

Рекомбинационные перестройки генома гомеологическая рекомбинация и незаконная рекомбинация без гомологии.

## **РАЗНООБРАЗИЕ И ЕДИНСТВО ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ**

### Процессы, ведущие к рекомбинации

Генетический смысл жизненных циклов - процессы ведущие к рекомбинации. Типы жизненных

циклов Смена гапло- и диплофазы. Детерминация половых различий и типов несовместимости. Связанные с этим особенности генетического анализа

Высшие эукариоты. Животные. Типы определения пола:

хромосомный, гапло-диплоидный, эпигенетический. Балансовая теория определения пола на примере дрозофилы. Дозовая компенсация. Пол-определяющая роль Y-хромосомы у человека. Соматический мозаицизм женского пола у человека и животных. Сперматогенез и овогенез в сравнительном аспекте. Оплодотворение у разных объектов. Роль цитоплазмы Анизогамия. Геномный импринтинг.

Растения. Стадии спорофита и гаметофита. Двудомность, однодомность, гермафродитизм.. Половые хромосомы. Макроспорогенез Развитие зародышевого метка. Микроспорогенез. Макро- и микрогаметогенез. Двойное оплодотворение. Ксении. Системы несовместимости.

Нерегулярные типы полового размножения. Амфимиксис и агюмиксис. Партеногенез (гаплоидный и диплоидный), гиногенез, андрогенез. Объяснение результатов Г.Менделя в экспериментах с ястребинками. Проблема однородительского размножения и клонирование млекопитающих Проблема геномного импринтинга. Низшие эукариоты. Признаки у микроорганизмов (низших эукариот). Жизненные циклы, типы спаривания и типы несовместимости у грибов на примере *S.cerevisiae*, *N.crassa* и др. Анизо-и изогамия у грибов. Цитогамия и кариогамия. Гетерокарионы. Тетрадный анализ моно- и дигибридное скрещивания. Типы тетрад. Кроссинговер между геном и центромерой как условие появления тетратипа. Понятия редукции по центромерам и по факторам при первом и втором делении мейоза. Картирующие функции в тетрадном анализе. Определение сцепления генов с центромерами и между собой.

Парасексуальный цикл: слияние вегетативных гиф и гетерокариоз, слияние ядер и диплоидизация, митотический кроссинговер и гаплоидизация. Цитодукция Картирование генов по отношению к центромерам. Определение групп сцепления. Идентификация нехромосомных детерминант.

Жизненные циклы зеленых водорослей на примере *Chlamydomonas reinhardtii*. Изогамия и функциональная анизогамия. Наследование пластид. Возможности тетрадного анализа. Конъюгация простейших

Прокариоты. Проблема гибридизации у бактерий. Конъюгация, *E. coli* (Дж.Ледерберг и Э.Тейтем)

Принципы планирования эксперимента. Характеристика процесса и продуктов конъюгации: половые типы, фактор F, гаплоидность продуктов конъюгации, инфекционность фактора F, полярность переноса генетического материала, последовательность переноса генов, отношения эписомы - фактора F и. бактериальной "хромосомы" Доноры с высокой частотой рекомбинации - Hfr Круговая группа сцепления. Кольцевая "хромосома". Конъюгация и репликация. Картирование генов по частотам рекомбинации и по времени переноса при конъюгации. Сексдукция.

Трансформация. Компетентность. Размер трансформирующего фрагмента.

Трансформация в природе и эксперименте у разных видов бактерий Картирование на коротких расстояниях.

Трансдукция. Типы трансдукции: общая, или неспецифическая, специфическая, или профагосцепленная, abortивная. Специфическая трансдукция на примере бактериофага X и *E.coli*. Соотношение и генетический контроль литического и лизогенного путей. Аберрантная эксцизия профага и образование трансдуцирующих частиц. Размеры трансдуцируемого фрагмента. Возможности генетического анализа при конъюгации, трансформации и трансдукции.

Рекомбинация бактериофагов. Классификация и строение бактериофагов. Признаки. Совместная инфекция бактериальной клетки частицами фагов разного генотипа: доминирование, комплементарность и рекомбинация

Нехромосомное наследование. Пластидная наследственность. Открытие

"цитоплазматического" наследования пестролистности у растений (К.Корренс, Э.Бауэр). Разные результаты реципрокных скрещиваний Материнский и отцовский типы наследования Передача пластид при оплодотворении. Структура пластидного генома.

Митохондриальная наследственность Цитоплазматическая мужская стерильность у растений. Наследование через митохондрии. Ядерные гены -восстановители фертильности. Практическое значение. Вегетативные (митохондриальные) и генеративные (ядерные) мутанты дрожжей неспособные к дыханию, сравнение наследования признака в тетрадном анализе. Структура и мутации митохондриального генома дрожжей и других объектов.

Клеточные органеллы, содержащие ДНК как носители наследственной информации. С и мбио

генетическая гипотеза происхождения эукариотической клетки (А.С.Фаминцын): pro и contra  
Инфекционная наследственность: бактерии и вирусы-симбионты эукариотических клеток.  
Парамеции-убийцы, дрожжи-убийцы, дрозофила, чувствительная к углекислоте и т. д. Между хромосомным и нехромосомным наследованием: ретровирусы (на примере ВИЧ) и ретротранспозоны. Критерии нехромосомного наследования

Цитоплазматическая наследственность: предетерминация цитоплазмы, прионы.

Единство генетической организации. Генная и клеточная инженерия. Разнообразие проявления основных генетических закономерностей. Моно- и полигибридные расщепления на гаметическом и зиготическом уровнях, в случайной выборке гамет и в тетрадном анализе, у эукариот, прокариот и вирусов. Универсальные свойства генетического материала: относительная стабильность, дискретность, линейность, непрерывность. ДНК как универсальный носитель генетической информации

Клеточная инженерия. Элементы парасексуального цикла у разных объектов. Культура соматических клеток растений и животных. Реконструкция клеток. Возможность регенерации растений из отдельных клеток Внутривидовая и межвидовая гибридизация соматических клеток растений и животных. Гибридизация соматических клеток в генетике человека.

Генная инженерия. Векторная трансформация про- и эукариот. Типы векторов Генная инженерия в природе система генетической колонизации почвенные бактерии - высшие растения. Получение генов: синтез, выделение и клонирование. Эндонуклеазы рестрикции Банки (библиотеки) генов. Количественные и качественные характеристики: вероятность клонирования всего генома, идентификация искомого гена по экспрессии, гибридизации с ДНК-зондом, иммунологическая идентификация белков-генных продуктов, сайт-направленный мутагенез и т.д. Основные приемы генной инженерии, полимеразная цепная реакция, рестрикционное картирование, секвенирование ДНК, слияние генов и репортерные гены, обратная транскрипция и банки генов на основе к-ДНК, двугибридные системы, ДНК-фингерпринт. Биотехнология и практическое применение генной инженерии. Трансгеноз, создание продуцентов, «генетически модифицированные» организмы, генодиагностика и генотерапия, криминалистика, установление родства. Проект Теном человека" и другие геномные проекты. Геномика.

## **ИЗМЕНЧИВОСТЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА**

Типы изменчивости: наследственная, ненаследственная (модификационная), комбинативная, мутационная, онтогенетическая, эпигенетическая Их значение в эволюции и обеспечении адаптивной стратегии видов. Условность классификации типов изменчивости. Типы изменчивости генетического материала (типы мутаций).

Изменчивость кариотипа

Полиплоидия и анеуплоидия. Понятие генома прежде и теперь. Кариотип и идеограмма. Стабильность и изменчивость числа хромосом в эволюции и онтогенезе. Эндомитотическая полиплоидизация. Автополиплоидия. Полиплоидные ряды. Методы полиплоидизации: индуцированная полиплоидия у растений, получение полиплоидных серий у дрожжей путем гибридизации. Проблема полиплоидии у животных Фенотипические характеристики полиплоидов. Оптимальная плоидность. Сбалансированные и несбалансированные полиплоиды. Мейоз и генетический анализ у автополиплоидов. Конъюгация и расхождение хромосом Представление о двойной редукции. Картирование генов к центромерам. Аллополиплоидия. Объединение геномов, стерильность и восстановление фертильности при автополиплоидизации на примере *Raphanobrassica* (Г.Д.Карпеченко) Природные аллополиплоиды. Гомология и гомеология. Геномный анализ.

Анеуплоидия, или гетероплоидия. Полисемия, моносомия, нуллисомия. В-хромосомы. Фенотипическое проявление Генетический анализ анеуплоидов. Линии с дополненными и замещенными хромосомами. Использование в селекции. Ржано-пшеничные гибриды. *Triticale*. Гаплоидия.

Хромосомные перестройки: внутривидовые (дефишенсы, делеции, дупликации, инверсии), межхромосомные (транслокации, транспозиции). Хромосомный полиморфизм Фенотипический эффект перестроек. Использование нехваток в генетическом анализе. Дупликации и эффект дозы (Varг). Неравный кроссинговер Амплификация генов как путь адаптации. Инверсии: парацентрические и перичцентрические. Множественные инверсии. Конъюгация инвертированных

и нормальных хромосом Кроссинговер в инверсиях и его последствия. Транслокации Конъюгация и варианты расхождения хромосом в мейозе. Совместимые и несовместимые транслокационные комплексы Робертсоновские транслокации. Транспозиции. Роль мигрирующих элементов в транспозиции генов Эффект положения в результате перестроек. Рекомбинационный механизм хромосомных перестроек. Хромосомные перестройки и видообразование

### Мутационный процесс

Мутационная теория Коржинского - де Фриза. Теория мутационного процесса. Проблема определения мутации. Генные мутации: транзиции, трансверсии, вставки и выпадения нуклеотидов, внутригенные перестройки. Спонтанные и индуцированные мутации Открытие индуцированного мутационного процесса (Г.А.Надсон и Г.С.Филиппов, Г.Дж.Меллер). Принцип попадания (К.Циммер, М.Дельбрюк, Н.В.Тимофеев-Ресовский) и физиологическая гипотеза мутационного процесса - мутации и репарация (М.Е.Лобашев). Химический мутагенез (М.Н.Мейссель, В.В.Сахаров, М.Е.Лобашев, И.А.Рапопорт, Ш.Ауэрбах). Методы учета мутаций в половых хромосомах и аутосомах у дрозофилы. Учет мутаций у самонесовместимых видов растений Учет индуцированных и спонтанных мутаций у микроорганизмов. Флуктуационный тест. Мутации как ошибки репликации, репарации и рекомбинации. Связь с транскрипцией Проблема первичных и пред мутационных изменений генетического материала. Генетический контроль мутационного процесса: гены (мутации)-мутаторы и антимутаторы. Закон гомологических рядов в наследственной изменчивости Н.И.Вавилова. Проблема относительного постоянства частоты спонтанных мутаций у гаплоидных микроорганизмов (Дж. Дрейк). Проблема адаптивного мутагенеза

## **ГЕН**

### Структура и функция гена

Теория гена Формирование представлений о гене (В.Л.Иогансен). Теория гена Т.Х.Моргана: ген как единица мутации, рекомбинации и функции Критерии аллелизма. Представление о гене в зависимости от разрешающей способности генетического анализа. Ступенчатый аллелизм у дрозофилы и центровая теория гена (А.С.Серебровский, Н.П.Дубинин). Псевдоаллелизм. Один ген - один фермент (Дж.Бидл и Э.Тейтем) Тонкая структура гена у бактериофага. Метод перекрывающихся делеций для внутригенного картирования. Сопоставление молекулярной и генетической размерности гена (С.Бензер). Современные представления о критериях аллелизма и их относительность. Матричные процессы: репликация, транскрипция, трансляция как основа воспроизведения и действия гена. Матричный принцип и Центральная догма молекулярной биологии. Перекрывающиеся гены бактериофагов. Мозаичные и разорванные гены эукариот. Интроны, экзоны, сплайсинг. Молекулярная биология гена.

Генетический код. Колинеарность структур: гена и кодируемого им белка. Теоретическая постановка проблемы кода. Экспериментальное определение свойств кода (Ф.Крик и др.). Использование мутационной системы г// фага Т4. Мутагенез под действием профлавина. Взаимодействие вставок и выпадений пар оснований. Расшифровка кодонов in vitro (М.Ниренберг и Дж.Маттей, С.Очоа, Г.Корана). Таблица кода и реальные кодоны в структурных генах Квазиуниверсальность кода: вариации в митохондриях и цитоплазме некоторых эукариот.

Действие гена- Транскрипция. Ее основные этапы. м-РНК как переносчик генетической информации к рибосомам. Время жизни м-РНК, структура. Трансляция (синтез белка) как основной этап выражения генной дискретности. Основные этапы и молекулы - участники трансляции Роль тРНК и правила взаимодействия кодонов и антикодонов Рибосомы. Сигналы инициации и терминации трансляции. Генетический контроль транскрипции и трансляции.

Регуляция действия гена. Уровни регуляции экспрессии генов. Адаптивные и конститутивные ферменты Регуляция транскрипции: теория оперона прокариот (Ф.Жакоб и Ж.Моно). Компоненты системы негативной регуляции на примере индуцибельной системы lac-оперона E.coli: промотор, оператор и др. Структурные гены Ген-регулятор. Репрессоры и эффекторы. Репрессибельная система His-оперона S.typhimnrium. Позитивная регуляция оперонов. Роль циклического АМФ. Акцепторная зона. Механизм атгенуации. Регуляция транскрипции у эукариот, отсутствие оперонов. Консенсус-последовательности ДНК для сложной системы взаимодействия регуляторных белков Определение жизни мРНК. Полиаденилирование. Регуляция на уровне структуры хроматина: энхансеры (усилители) и сайленсеры (глушители).. Интерференция.

Регуляция экспрессии стабильных мРНК на уровне трансляции. Пост-транскрипционная регуляция.

#### Генетический материал в онтогенезе

Онтогенетическая изменчивость. Детерминация и дифференцировка. Проблема тотипотентности соматических клеток и вопрос об онтогенетической изменчивости генетического материала. Трансплантация ядер на ранних стадиях эмбриогенеза (Г.Дриш). Пересадка ядер соматических клеток в энуклеированные яйцеклетки амфибий (Дж.Гердон). Детерминация имагинальных дисков дрозофилы. Пересадки и культивирование имагинальных дисков. Трансдетерминация. Гомеозисные мутанты Гомеодомены. Позиционная информация.

Картирование бластодермы с использованием мозаиков. Генетический контроль пространственной детерминации эмбриона.

Проблема элементарного признака в онтогенезе. Генетические модели индивидуального развития Каскадный механизм регуляции развития. Эпигенетическая наследственность и изменчивость. Запрограммированная гибель клеток (апоптоз).

Перестройки генов в онтогенезе. Дифференцировка иммуноглобулинов млекопитающих. Трансформация типов спаривания у гомоталлических дрожжей *S.cerevisiae*. Поверхностные антигены трипаносом.

#### Модификационная изменчивость

Модификации - ненаследуемые изменения. Модификации как выражение нормы реакции Типы модификаций: адаптивные модификации, морфозы, фенкопии и фенотипическая супрессия. Длительные модификации.

Механизмы модификаций Стресс и неспецифические адаптации. Тепловой шок SOS-репарация Случайные флуктуации в экспрессии гена: проявление мутации (tetraplera у дрозофилы (Б.Л.Астауров). Фенотипическое проявление ненаследуемых первичных повреждений генов как источник модификаций. Прионные заболевания как результат модификаций вторичной и третичной структуры белка. Парадокс "белковой наследственности" и механизм эпигенетической наследственности/изменчивости. Взаимосвязь модификационной и наследственной изменчивости. Мутагенный и рекомбиногенный эффект стресса у мышей. Онтогенетические адаптации и мутагенез. Значение модификаций в медицине и сельском хозяйстве. Эволюционная роль модификаций как проба адаптивной нормы реакции и мутации-генокопии (Е.И.Лукин)

## **ГЕНЕТИКА И ЭВОЛЮЦИЯ**

### Генетические основы эволюции

Основы синтетической теории эволюции. Эволюционные теории Ж.Б.Ламарка и Ч.Дарвина. Определенная и неопределенная изменчивость. Учение В.Л.Иоганнсена о чистых линиях и доказательство неэффективности отбора модификаций. Дарвинизм и менделизм: от противопоставления к синтезу. Макро- и микроэволюция (Ю.А.Филипченко). Генетика популяций. Популяция - единица эволюционного процесса. Генофонд, частоты генотипов и частоты аллелей. Закон Харди -Ваинберга. Генетическая гетерогенность популяций: полиморфизм и средняя гетерозиготность. Элементарное эволюционное событие - изменение частот аллелей в популяции Факторы динамики популяций: отбор (типы отбора), мутационный процесс, поток генов, волны жизни и дрейф генов, инбридинг, изоляция.

### Эволюция генетического материала

Сравнительная молекулярная биология гена Разнообразие генов: "простые" и сложные, автономные и собранные в опероны, перекрывающиеся и неперекрывающиеся, сплошные и мозаичные Сопоставление про- и эукариот. Основные тенденции в эволюции гена; автономизация, олигомеризация, появление мозаичной структуры. Перекрывающиеся гены и паразитическая специализация вирусов. Эволюция регуляторных систем. Возможная роль транспозонов Появление хроматина, митоза, мейоза.

Молекулярные основы эволюции. Замены нуклеотидов и аминокислот в эволюции гомологичных генов и белков Синонимическая эволюция. Коварионы (У.Фитч, Е.Марголиаш) Концепция нейтральной эволюции (М.Кимура, Дж.Кинг, Т.Джукс) или как не возникают новые гены. Молекулярные часы эволюции (Э.Цукеркандл и Л.Полинг). Эволюция путем дупликаций и дивергенции копий или как возникают новые гены (С.Оно). Псевдогены. Модульный принцип молекулярной эволюции. Молекулярная филогенетика.

Организация и эволюция генома. Концепция «минимального генома» Геном и образ жизни (свободноживущие организмы, паразиты). Механизмы эволюции генов.

#### Генетика человека

Методы генетики человека. Биосоциальная сущность человека. Человек как объект генетики Признаки, гены и условные обозначения в родословных. Генеалогический метод. Наследование доминантных, рецессивных, аутосомных и сцепленных с полом признаков. Близнецовый метод (Ф Гальтон). Одинайцевые и разнояйцевые близнецы (ОБ и РБ). Проблема наследственности и среды в проявлении признаков. Конкордантность и дискордантность Цитогенетический метод. Кариотип человека. Дифференциальная окраска хромосом. Половой хроматин Гибридизация соматических клеток. Геном человека. Цитологический метод в криминалистике, медицине и спорте. Популяционный метод. Полиморфизм человеческих популяций. Частоты аллелей. Генетические последствия близкородственных браков Мутационный процесс Оценка частот мутирования. Проблема отбора. Методы смежных биологических наук в генетике человека. Генетика народонаселения. Геногеография и пространственная структура генофонда человека. Человеческие расы и этнические группы. Биологическая и сигнальная (М.Е.Лобашев) наследственность

Медицинская генетика. Генетический груз Генетическая компонента заболеваний. Факторы риска Наследственные болезни метаболизма. Молекулярные болезни. Моногенные и полигенные заболевания. Хромосомные болезни. Аномалии половых хромосом Синдромы Шерешевского-Тернера, Клайнфельтера Аномалии аутосом. Синдром Дауна и др. Диагностика наследственных заболеваний. Пренатальная диагностика. Выявление гетерозиготного носительства. Генодиагностика. Проблема лечения наследственных заболеваний. Генотерапия Евгеника Медико-генетическое консультирование. Проблема генетической паспортизации.

#### Генетические основы селекции

Предмет селекции, ее цели и задачи. Селекционные принципы в использовании биологических ресурсов рыболовство, охотничье и лесное хозяйство. Сорт, порода, штамм. Модели пород и сортов. Значение исходного материала и использование мировых генетических ресурсов. Генетические коллекции. Селекция на приспособленность к промышленной технологии. Генетическое конструирование хозяйственных ценных признаков. Качественные и количественные признаки Наследуемость. Типы отбора: на провокационном фоне, массовый, индивидуальный, сиб-селекция Типы скрещиваний: инбридинг и аутбридинг. Инбредная депрессия и гетерозис Механизмы гетерозиса и проблема его закрепления Двойные межлинейные гибриды кукурузы Использование ЦМС. Синтетические популяции. Значение генетических методов в селекции растений, животных и микроорганизмов. Клонирование, мутагенез, гибридизация, гетерозис, гаплоидия и полиплоидия, отдаленная гибридизация. Сигнальные маркеры. Перспективные методы селекции Культура соматических клеток и тканей растений Методы клеточной и геномной инженерии. Трансплантация эмбрионов животных

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Заключительный обзор всего курса, подчеркивающий логику изложения материала, соподчинение разделов и акценты на ключевых явлениях, методах и механизмах генетических процессов.

#### Основная литература

Айала Ф, Кайгер Дж., 1987/1988. Современная генетика- Т. 1-3. М., "Мир".

Ватти К.В., Тихомирова М.М., 1979 Руководство к практическим занятиям по генетике М., "Просвещение".

Инге-Вечтомов С.Г., 1989. Генетика с основами селекции. М., "Высшая школа".

Жимулев И.Ф. Общая и молекулярная генетика, 2002, изд. Новосиб. Ун-та

#### Дополнительная литература

Алиханян С.И., Акифьев А.П., Чернин Л.С., 1985. Общая генетика. М., "Высшая школа".

Албертс Б., Брей Д., Льюис Дж, Рэфф М., Роберте К., Уотсон Дж., 1994 Молекулярная биология клетки. Т.1-3. М., "Мир".

Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В И., 1984 Медицинская генетика. М. Гаисинвич А.Е., 1988 Зарождение и развитие генетики. М., "Наука".



Гершензон СМ., 1983 Основы современной генетики. Киев, "Наукова думка".  
Горбунова В.Н., Баранов В.С., 1997 Введение в молекулярную диагностику и гемотерапию наследственных заболеваний С-Пб, "

#### Специальная литература

Докинз Р., 1993. Эгоистичный ген. М., "Мир".  
Гершкович И., 1968. Генетика (Приложения). М., "Мир".  
Кайданов Л.З., 1996. Генетика популяций. М., "Высшая школа". Классики советской генетики, 1968. (Под ред. Жуковского П.М.) Л., "Наука".  
Лобашев М.Е., 1967 Генетика. Изд/ГУ.  
Льюин Б., 1987. Гены. М, "Мир".  
Мазер К., Джинкс Дж., 1985 Биометрическая генетика М., "Мир". Мендель Г., 1965. Опыты над растительными гибридами. М., "Наука". Смирнов В.Г., 1991. Цитогенетика. М., "Высшая школа".  
Стент Г, Кэлиндер Р., 1981. Молекулярная генетика. М., "Мир".  
Уотсон Дж., 1967,1978. Молекулярная биология гена. М., "Мир".  
Уотсон Дж., Туз Дж., Курц Д., 1986. Рекомбинантные ДНК. М, "Мир"  
Фогель Ф.%, Мотульски А., 1989. Генетика человека. Т. 1-3. М., "Мир"  
Фолконер Д.С., 1985. Введение в генетику количественных признаков. М., "Агропромиздат".