

ПРОГРАММА

вступительных экзаменов в аспирантуру

по специальности 03.02.07

“ Генетика”

Введение

Основу программы составляют как ставшие классическими представления о наследовании признаков и их молекулярному детерминированию, так и современные сведения о природе генов и механизмах их функционирования.

1. Общие сведения

Предмет генетики. Понятия: ген, генотип, признак, фенотип, мутации. Место генетики среди биологических наук. Истоки генетики. Ч.Дарвин и гипотеза пангенезиса. Основные положения, обосновывающие эту гипотезу. Теория эволюции Ж.Б.Ламарка. Теория зародышевой плазмы А.Вейсмана. Роль отечественных ученых в развитии генетики и селекции (Н.И. Вавилов, А.С. Серебровский, Н.К. Кольцов, Ю. А. Филипченко, С.С. Четвериков и др.). Наследственность и изменчивость. Влияние среды на реализацию наследственной информации: представление о модификациях.

Место генетики в биологии и системе естественных наук как дисциплины исследующей наследственность, изменчивость и оперирующей дискретными единицами наследственности - генами. Генетика как точная наука. Значение генетики для решения задач селекции, медицины, биотехнологии, экологии. Представления о генетических ресурсах.

Методы генетики. Метод генетического (гибридологического) анализа и Г.Мендель как его создатель. Предмет, методология и аппарат генетики в законах Менделя. Представление Г.Менделя о дискретной наследственности. Математический метод, применяемый для построения и доказательства гипотез. Цитологический, биохимический, физические и физико-химические методы в изучении материальной природы генов, хромосом и экспрессии генетической информации. Спонтанные и индуцированные мутации. Количественная оценка частот возникновения мутаций. Представление о методологии генной инженерии и биотехнологии. Модельные объекты генетики. Политенные хромосомы дрозофилы как модельный объект генетических исследований. Локализация генов с помощью гибридизации нуклеиновых кислот. Отбор материала для скрещиваний, анализ признаков, применение статистического метода. Разрешающая способность гибридологического метода. Генетическая символика. Протеомика и генетический анализ. Методы анализа диаллельных скрещиваний по Гриффингу и Хэйману.

2. Наследственность

Цитологические и молекулярные основы наследственности. Клеточное строение организмов. Строение клетки. Доказательства роли ядра и хромосом в явлениях наследственности. Роль цитоплазматических факторов в передаче наследственной информации. Митотический цикл и фазы митоза. Молекулярные механизмы синхронизации деления хромосом и их движения к полюсам клетки. Генетическая роль митоза и мейоза. Кариотип. Парность хромосом в соматических клетках. Гомологичные хромосомы. Особенности гомологов у полиплоидных организмов. Специфичность морфологии и числа хромосом. Эухроматин и гетерохроматин. Эффект положения. Функции некодирующей ДНК. Генетическая роль нуклеиновых кислот. Структура ДНК и РНК. Уровни регуляции в реализации генетической информации. Модель Уотсона-Крика как основа репликации, мутагенеза и специфичности генов. Генетический код и его свойства. Мутации, связанные с нарушениями генетического кода. Система репарации ДНК. Строение хромосом. Изменения в организации хромосом в ходе митоза и мейоза. Онтогенетическая изменчивость хромосом. Молекулярная организация хромосом прокариот и эукариот. Компоненты хроматина: ДНК, РНК, гистоны, другие белки. Концепция «один ген - один полипептид». Белок как элементарный признак. Уровни упаковки хроматина: нуклеосомный уровень; 30 нм- фибрилла - основной нативный компонент хроматина; третий уровень компактизации ДНК - петлевые домены; хромонемный уровень укладки фибрилл хроматина; хромонема в интерфазных ядрах. Свойства генетического кода. Доказательства триплетности кода. Репликация. Полуконсервативная репликация хромосом. Репликация in vitro открытие бактериальной ДНК-полимеразы 1 (А Корнберг). Физические, топологические и химические проблемы Сравнение репликации у про- и эукариот. Генетический контроль и молекулярные механизмы репликации. Множественность ДНК-полимераз. Генетический контроль и молекулярные механизмы репликации. Репарация. Апоптоз у млекопитающих. Белок Р53. Действие ультрафиолетового света и образование циклобутановых димеров. 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.

Моногибридные и полигибридные скрещивания. Содержание ДНК на клетку и пloidность. Закономерности наследования при моногибридном скрещивании, открытые Г. Менделем: единообразие гибридов первого поколения, расщепление во втором поколении. Представление Г. Менделя о дискретной наследственности (факториальная гипотеза). Представление об аллелях и их взаимодействиях. Относительный характер доминирования. Расщепление по генотипу и фенотипу при полном и неполном доминировании. Возможные биохимические механизмы доминирования. Эволюция доминирования. Общая формула расщеплений при независимом наследовании. Значение мейоза в осуществлении законов «чистоты гамет» и независимого наследования. Условия осуществления «менделевских» расщеплений. Отклонения от «менделевских» расщеплений при ди- и полигенном контроле признаков. Неаллельные взаимодействия: комплементарность, эпистаз, полимерия. Биохимические основы неаллельных взаимодействий. Количественные признаки. Полигенная концепция генетического контроля количественных признаков К.Мазера. Гибридологический и генетико-

статистический метод описания характера наследования количественных признаков. Современное представление о системах генетического контроля количественных признаков. QTL.

Хромосомная теория наследственности. Сцепление и кроссинговер. Ядерная теория и хромосомная гипотеза наследственности. Пророчество У.Сэттона. Определение группы сцепления мутаций *D.melanogaster*: использование доминантных и рецессивных маркёров. Половые хромосомы. Наследование признаков, сцепленных с полом. Значение реципрокных скрещиваний для изучения сцепленных с полом признаков. Наследование при нерасхождении половых хромосом. Хромосомное определение пола. Гинандроморфы, интерсексы, гермафродиты, синдромы Шерешевского-Тернера и Клайнфелтера. Зависимость частот кроссинговера от пола и способа его определения. Значение работ школы Т.Моргана в изучении сцепленного наследования признаков. Особенности наследования при сцеплении. Группы сцепления. Кроссинговер. Доказательства происхождения кроссинговера в мейозе и митозе на стадии четырех нитей. Цитологические доказательства кроссинговера. Значение анализирующего скрещивания и тетрадного анализа при изучении кроссинговера. Построение физических карт хромосом с помощью методов молекулярной биологии. Линейность групп сцепления и совпадение их числа с гаплоидным числом хромосом. Конъюгация у бактерий. Методы генетического картирования при конъюгации. Влияние внешних факторов и генотипа на частоту кроссинговера

Картирование генов. Представление школы Моргана о строении и функции гена. Функциональный и рекомбинационный критерии аллелизма. Множественный аллелизм. Мутационная и рекомбинационная делимость гена. Работы Серебровского и Дубинина по ступенчатому аллелизму. Генетические карты, принцип их построения у эукариот. Картирование по трем точкам. Картирование генов в группах сцепления. Цитологические карты хромосом. Локализация гена в группе сцепления: картирование летальных мутаций, селективные схемы скрещиваний. Соотношение кроссоверной и молекулярной карт генов.

Рекомбинация. Доказательство механизма общей рекомбинации по схеме «разрыв-воссоединение». Молекулярная модель рекомбинации по Холлидею. Сайт-специфическая рекомбинация. Генетический контроль и механизмы процессов транспозиции у разных классов мобильных элементов. Представление о плазидах, эписомах и мобильных генетических элементах (инсерционные последовательности, транспозоны). Структура транспозонов и механизмы транспозиции. Ретротранспозоны. Кольцевая карта хромосом прокариот. Генетическая рекомбинация при трансформации. Трансформосома. Изменчивость частот рекомбинации и относительное постоянство расположения генов в хромосомах и группах сцепления. Понятие синтении и эволюционная консервативность некоторых блоков хромосом.

Трансдукция у бактерий. Общая и специфическая трансдукция. Использование трансформации и трансдукции для картирования генов. Размеры трансдуцируемого фрагмента. Возможности генетического анализа при конъюгации, трансформации и трансдукции.

Нехромосомная наследственность. Закономерности нехромосомного наследования. Методы изучения: реципрокные, возвратные и поглощающие скрещивания, метод трансплантации, биохимические методы. Горизонтальный перенос генов. Материнский эффект цитоплазмы. Пластидная и митохондриальная наследственность.

Взаимодействие ядерных и внеядерных генов. Цитоплазматическая мужская стерильность у растений. Значение изучения нехромосомного наследования в понимании проблем эволюции клеток высших организмов, происхождения клеточных органелл (пластид и митохондрий). Плазмидное наследование. Свойства плазмид: трансмиссивность, несовместимость, детерминирование признаков устойчивости к антибиотикам и другим лекарственным препаратам, образование колицинов и др. Использование плазмид в генетических исследованиях. Значение изучения нехромосомного наследования в понимании проблем эволюции клеток высших организмов, происхождения клеточных органелл (пластид и митохондрий). Эндосимбиоз.

3. 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 мутаций. Формирование признаков как результат взаимодействия генотипа и факторов среды. Норма реакции генотипа. Адаптивный характер модификаций. Эпигенетика. Популяция. Генетическая структура популяции. Генетическое равновесие Харди-Вайнберга. Факторы, нарушающие генетическое равновесие, последствия и значение для эволюции. Проблемы стабильности генетического материала. Типы структурных повреждений в ДНК и репарационные процессы.

Полиплоидия и анеуплоидия. Понятие генома прежде и теперь. Кариотип и идеограмма. Стабильность и изменчивость числа хромосом в эволюции и онтогенезе. Эндомитотическая полиллоидизация. Автополиплоидия. Полиплоидные ряды. Методы полиплоидизации: индуцированная полиплоидия у растений, получение полиплоидных серий у дрожжей путем гибридизации. Проблема полиплоидии у животных. Работы Б.Л. Астаурова и В.А. Струнникова. Анеуплоидия: нуллисомии, моносомии, полисомии, их использование в генетическом анализе. Особенности мейоза и образования гамет у анеуплоидов, их жизнеспособность и плодовитость. Объединение геномов, стерильность и восстановление фертильности при автополиплоидизации на примере *Raphanobrassica* (Г.Д. Карпеченко) Природные аллополиплоиды.

Хромосомные перестройки. Механизмы возникновения, использование в генетическом анализе для локализации отдельных генов и составления генетических карт. Особенности мейоза при различных типах перестроек. Типы перестроек: внутривхромосомные (дефишенсы, делеции, дубликации, инверсии), межхромосомные (транслокации, транспозиции). Классификация генных мутаций. Общая характеристика молекулярной природы возникновения генных мутаций. Роль мобильных генетических элементов в возникновении генных мутаций и хромосомных перестроек.

Мутационный процесс. Теория мутационного процесса. Проблема определения мутации. Генные мутации: транзиции, трансверсии, вставки и выпадения нуклеотидов, внутривхромосомные перестройки. Спонтанные и индуцированные мутации Открытие индуцированного мутационного процесса (Г.А.Надсон и Г.С. Филиппов, Г.ДжМеллер). 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). Особенности мутагенного действия химических агентов. Факторы, модифицирующие мутационный процесс. Мутагены окружающей среды и методы их тестирования. Антимутагены. Генетический контроль мутационного процесса. Связь мутабельности с функциями аппарата репликации. Механизмы спонтанного мутагенеза. Проблема адаптивного мутагенеза. Онтогенетические адаптации и мутагенез. **Модификационная изменчивость**. Модификации как ненаследуемые изменения. Модификации как выражение нормы реакции Типы модификаций: адаптивные модификации, морфозы, фенкопии и фенотипическая супрессия. Длительные модификации. Механизмы модификаций. Случайные флуктуации в экспрессии гена. 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.

4. Ген

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. Ген как единица функции. Перекрывание генов в одном участке ДНК. Молекулярно-генетические подходы в исследовании тонкого строения генов. Интрон-экзонная организация генов эукариот, альтернативный сплайсинг. Структурная организация генома эукариот. Классификация повторяющихся элементов генома. Матричные процессы: репликация, транскрипция, трансляция как основа воспроизведения и действия гена. Мобильные элементы генома. Классификация и биологическая роль. Полимеразная цепная реакция. Саузерн-блот и Нозерн-блот анализы. Структурная организация генома эукариот. Семейства генов. Псевдогены. Проблемы происхождения и молекулярной эволюции генов. Регуляторные элементы генома.

Регуляция действия гена. Уровни регуляции экспрессии генов. Адаптивные и конститутивные ферменты Регуляция транскрипции: теория оперона прокариот (Ф.Жакоб и Ж.Моно). Принципы регуляции действия генов у эукариот. Транскрипционно активный хроматин. Регуляторная роль гистонов, негистоновых белков, гормонов. Регуляция на уровне структуры хроматина: энхансеры (усилители) и сайленсеры (глушители). Интерференция. Регуляция экспрессии стабильных мРНК на уровне трансляции. Посттранскрипционная регуляция. Явления теплового и холодового шока и изменение активности генов.

5. Генетика развития

Онтогенез как реализация наследственно детерминированной программы развития. Роль гомеозисных генов в онтогенезе. Детерминация и дифференцировка. Проблема тотипотентности соматических клеток и вопрос об онтогенетической изменчивости генетического материала. Дифференциальная активность генов в ходе индивидуального развития. Механизм. Первичная дифференцировка цитоплазмы, действие генов в раннем

эмбриогенезе, амплификация генов. 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. Действие генов в раннем эмбриогенезе. Позиционная информация, морфогены. Гомология генов, контролирующая раннее развитие. Взаимодействие генов, определяющее становление признаков в онтогенезе; плейотропное действие генов, детерминация. Взаимоотношения клеток в морфогенезе. Компенсация дозы генов. Контроль экспрессии генов на уровне процессинга РНК, трансляции. Альтернативные пути сплайсинга.

Генетика соматических клеток. Гетерокарионы. Применение метода соматической гибридизации для изучения процессов дифференцировки и для генетического картирования. Химерные (аллофенные) животные. Совместимость и несовместимость тканей. Генетика иммунитета. Онкогены, онкобелки. Генетический контроль дифференцировки пола. Химерные (аллофенные) животные.

6. Основы генетической инженерии

Задачи и методология генетической инженерии. Генетическая инженерия – методы выявления и синтеза генов. Понятие о векторах. Векторы на основе плазмид и ДНК фагов. Геномные библиотеки.

Основы генетической инженерии растений и животных: трансформация клеток высших организмов, введение генов в зародышевые и соматические клетки животных. Получение трансгенных организмов.

Проблемы генотерапии. Значение генетической инженерии для решения задач биотехнологии, сельского хозяйства, медицины и различных отраслей народного хозяйства.

Использование методов генетической инженерии для изучения фундаментальных проблем генетики и других биологических наук. Социальные аспекты генетической инженерии.

7. Популяционная эволюционная генетика

Понятие о виде и популяции. Популяция как естественно-историческая структура. Понятие о частотах генов и генотипов в популяциях. Закон Харди-Вайнберга, возможности его применения. С.С. Четвериков – основоположник экспериментальной популяционной генетики.

Понятие о структурной, функциональной и эволюционной геномике. Молекулярно-генетические методы картирования генома. Структурная организация генома эукариот. Семейства генов. Псевдогены. Проблемы происхождения и молекулярной эволюции генов.

Естественный отбор как направляющий фактор эволюции популяций. Понятие о приспособленности и коэффициенте отбора. Формы отбора: движущий, стабилизирующий, дизруптивный. Роль генетических факторов в эволюции. Генетическая гетерогенность популяций. Методы изучения природных популяций. Понятие о внутривидовом генетическом полиморфизме и генетическом грузе.

8. Генетические основы селекции

Предмет селекции, ее цели и задачи. Перспективы методов генетической и клеточной инженерии в селекции. Системы скрещиваний в селекции растений и животных. Аутбридинг. Инбридинг. Линейная селекция. Отдаленная селекция. Закон гомологических рядов в наследственной изменчивости (Н.И.Вавилов). Значение наследственной изменчивости организмов для селекционного процесса и эволюции.

Использование простых и двойных межлинейных гибридов в растениеводстве и животноводстве. Производство гибридных семян на основе цитоплазматической мужской стерильности. Коэффициенты наследуемости и повторяемости и их использование в селекционном процессе.

Роль частной генетики отдельных видов организмов в селекции. Использование индуцированных мутаций и комбинативной изменчивости в селекции растений, животных, микроорганизмов.

Роль полиплоидии в повышении продуктивности растений. Полиплоидия у рыб.

Явление гетерозиса и его генетические механизмы. Псевдосверхдоминирование и истинное сверхдоминирование.

Центры происхождения культурных растений по Н.И.Вавилову. Понятие о породе, сорте, штамме. Значение сохранения генофонда ценных культурных и диких форм растений и животных.

9. Генетика человека

Особенности человека как объекта генетических исследований. Методы изучения генетики человека. Биосоциальная сущность человека. Изучение структуры и активности генома человека с помощью методов молекулярной генетики. Программа «Геном человека». Проблемы геногеографии.

Наследование доминантных, рецессивных, аутосомных и сцепленных с полом признаков. Близнецовый метод (Ф Гальтон). Однояйцевые и разнояйцевые близнецы. Проблема наследственности и среды в проявлении признаков. Конкордантность и дискордантность Цитогенетический метод.

Проблемы медицинской генетики. Врожденные и наследственные болезни, их распространение в человеческих популяциях. Причины возникновения наследственных и врожденных заболеваний Скрининг генных дефектов. Хромосомные и генные болезни. Генетический груз. Генетическая компонента заболеваний. Факторы риска. Генетическая опасность радиации и химических веществ. Роль наследственности в формировании поведенческих признаков. Использование биохимических методов для выявления гетерозиготных носителей и диагностики наследственных заболеваний. Генотоксикология. Перспективы лечения наследственных болезней. Задачи медико-генетических консультаций.

Рекомендуемая литература

- Айала Ф., Кайгер Дж. Современная генетика: В 3 т. М.: Мир. 1987-1988. Т.1 –Т.3
- Анализ генома. Методы. Ред. Дейвиса. М.: Мир. 1980.
- Гершензон С.М. Основы современной генетики. Киев: Наук. думка. 1983.
- Дубинин Н.П. Генетика. Кишинев: Штиинца. 1985.
- Дубинин Н.П. Избранные труды: В 4 т. М.: Наука. Т. 1: Проблемы гена и эволюции. 2000. 545 с. Т. 2: Радиационный и химический мутагенез. 2000.
- Жимулёв И.Ф. Общая и молекулярная генетика: Учеб. пособие – 2-ое издание. Новосибирск: Сиб. унив. изд-во. 2003.
- Жимулёв И.Ф. Общая и молекулярная генетика: Учеб. пособие – 3-е издание. Новосибирск: Сиб. унив. изд-во. 2006.
- Захаров И.А. Краткий очерк по истории генетики. М., 1999.
- Инге-Вечтомов С.Г. Генетика с основами селекции. М.: Высш. шк., 2010.
- Кайданов Л.З. Генетика популяций. М.: Высш. шк.. 1996.
- Картель Н.А., Макеева Е.Н., Мезенко А.М. Генетика: Энциклопедический словарь. Минск: Тэхналогія. 1999.
- Корочкин Л.И. Введение в генетику развития. М.: Наука, 2000 г.
- Ли Ч. Введение в популяционную генетику. М., Мир, 1979, – 556 с.
- Льюин Б. Гены. М.: Мир. 1987.
- Мюнтцинг А. Генетика. М.: Мир. 1967.
- Рокицкий П.Ф. Введение в статистическую генетику. Минск: Высшая школа. 1974.
- Сингер М., Берг П. Гены и геномы: в 2 т. М.: Мир. 1998. Т.1. – Т.2.
- Тимофеев-Ресовский Н.В., Воронцов Н.Н., Яблоков А.В. Краткий очерк теории эволюции. М.: Наука. 1977.
- Шмальгаузен И.И. Факторы эволюции. М.: Наука. 1968.