

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН
(ИБР РАН)

УТВЕРЖДАЮ:

Директор ИБР РАН
доктор биологических наук,
член-корреспондент РАН



И.В. Васильев

«31» мая 2017 г.

Дополнительная программа комплексного государственного экзамена
государственной итоговой аттестации научно-педагогических кадров в
аспирантуре по направлению подготовки 06.06.01 Биологические науки
профиль подготовки **03.02.07 Генетика**

*Москва
2017 год*

ПОПУЛЯЦИОННАЯ ГЕНЕТИКА

1. Предмет, и методология популяционной генетики

Этапы развития генетики популяций// Дискретная и непрерывная изменчивость в популяционной генетике – особенности статистических подходов.// Методы популяционной генетики: экспериментальные подходы – оценка изменчивости природных популяций, эксперименты с искусственными популяциями; молекулярные, аллозимные и цитогенетические методы и маркеры в популяционной генетике и систематике.// Понятие структуры популяции. Классификация структур и методы работы с признаками, определяющими структуру популяции. Подразделенность популяции и тип размножения. Численность популяции и факторы саморегуляции численности. Эффективная численность

2. Аппарат популяционной генетики

Уравнение Харди-Вайнберга, модели скрещиваний, дисперсионный и регрессионный анализ// Методы коэффициентов путей, максимального правдоподобия и применение их для решения задач в популяционной генетике.

3. Популяционный полиморфизм и факторы эволюции

Популяционные модели, учитывающие влияние мутационного процесса, отбора и дрейфа генов, применение их для решения практических задач и оценки экспериментальных данных.// Молекулярные маркеры, правила подбора и использования маркеров для оценки внутри- и межпопуляционного полиморфизма. Программное обеспечение для оценок популяционного полиморфизма и решения задач по оценке влияния эволюционных факторов на генетическую структуру популяции.// Генофонд популяции, Генетический груз и скрытая изменчивость, как эволюционный резерв популяции

4. Вопросы систематики и филогении в популяционно–генетических исследованиях

Митохондриальные и ядерные маркеры в систематике и филогеографии. SNP-маркеры; мультилокусный анализ: фингерпринт, RAPD, RFLP, AFLP, ISSR, IS-PCR и др.; монолокусный микросателлитный анализ; повторы и метод транспозон-дисплей.// Правила молекулярной филогенетики, последовательности, деревья, модели и методы. Программное обеспечение для решения задач по молекулярной филогенетике.// Молекулярные часы и проблемы равномерности дивергенции видов на уровне замен последовательности ДНК.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ГЕНОМА

1. Молекулярные методы анализа генома: предмет и методология

2. Сравнительная геномика.

Понятие «ортолог», «паралог», поиск гомологов в базах данных, использование гомологов для подбора молекулярных маркеров, для поиска целевых генов у новых объектов исследования.// «Палеогеномика» и «геномные окаменелости». Порядки генов и их изменение в эволюционной истории прокариот и эукариот. Полное и частичное удвоение геномов, эволюционная роль.

3. Структурная геномика.

Структура генома. Последовательность генов и области высокой гомологии. Особенности строения теломерных и прицентромерных областей генома. Геномные острова.// Повторяющиеся последовательности «RepeatMasker»'а в проаннотированных геномах и метод *Transposon Display*. Подбор праймеров и фрагментный анализ с использованием секвенатора.// Протеомика. Выделение и анализ белков. Структурный анализ и поиск гомологичных структур. Базы данных по доменной организации белков:

MeSH, PFAM и др. Использование информации из баз данных при оценке значимости новых полиморфизмов, определении функциональной активности новых и химерных белков.

4. Функциональная геномика

Кросс-геномный анализ однонуклеотидных полиморфизмов (SNP-полиморфизмы). Связь с нарушениями функциональной активности генов, предрасположенностями к заболеваниям, другими количественными признаками. Методы выявления SNP. SNP как генетические маркеры. // Функциональная и структурная геномика – связь с метагеномикой и популяционной генетикой. Базы данных популяционных частот аллельных вариантов генов.

5. Проблемы больших массивов информации

Потери редких «ридов» при массовом прочтении транскриптомов или данных метагенома. Проблема избыточной надежности оценок при выявлении отклонений активности экспрессии генов и связей выявленных SNP с группирующими признаками. // Необходимость сопоставления экспрессионных и SNP-данных, и проведения QTL анализа для выявления генетических ассоциаций с анализируемыми признаками. Методы QTL-локализации, методы селекции маркеров. Распределение маркеров на генетических картах.

6. Экспрессионные данные

Экспериментальные оценки активности экспрессии генома. Альтернативные способы оценки – SAGE (Serial analysis of gene expression) данные, CAGE (cap analysis gene expression) данные, MPSS (massively parallel signature sequencing) данные, использование микрочипов. Проблемы сопоставления данных, полученных с использованием разных платформ. // Регуляторные сетворки и аналитические платформы, используемые для построения межбелковых взаимодействий. Возможный путь решения проблем сравнения экспрессионных данных. // Анализ биологических процессов и связанных с ними целевых генов (или генов-мишеней) в глобальной сети межбелковых взаимодействий (по личному плану аспиранта). Информационные порталы по модельным объектам: Cytoscape, OMIM, FlyBase, Mouse Genome Informatics и др.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СЕЛЕКЦИИ

1. Генетические основы селекции: предмет и методология

Искусственный и естественный отбор, генетическая изменчивость как материал для отбора, интуитивная селекция и селекция по маркерам. // Дискретная и непрерывная изменчивость в популяционной генетике и селекции – особенности статистических подходов. // Современные методы селекции: молекулярные, аллозимные и цитогенетические маркеры в популяционной генетике и селекции.

2. Методология селекционной работы

Диаллельный анализ и компоненты дисперсии признака, методы Гриффинга и Хеймана для оценки комбинационной способности и эффективности отбора; дисперсионный, регрессионный и ковариационный анализы – применимость к задачам селекции и количественным признакам. // Прогнозирование получения линий с заданными свойствами. Биометрический подход к описанию количественных и качественных признаков, современные методы биометрии, интерпретация результатов, программное обеспечение.//

3. Популяционный полиморфизм и селекция. Количественные признаки.

Определение генотипической ценности популяции, оценка сортов и пород по данным сравнительных испытаний, типы скрещиваний при испытаниях. Анализ по средним, анализ по дисперсии, понятие продуктивности и надежности. // Генетические

карты (модельных объектов в фундаментальной науке и хозяйственно-ценных видов животных и растений). Подбор генетических маркеров, методы QTL – оценки связи маркеров с целевыми признаками.// Подход Хендерсона и метод смешанных линейных моделей. Оценки эффектов среды и генотипа по популяционным данным с учетом известных родословных анализируемых особей.// Метод Кингхорна и Керра аппроксимации родословных в пространстве заданных генотипов (GPI). Примеры применения программного обеспечения для локализации генов количественных признаков.

4. Базы данных по генам, определяющим хозяйственно-ценные признаки и значимые предрасположенности

Работа с банками данных. Структура и способ работы с базами данных по хозяйственно – значимым признакам растений и животных. Информационные порталы по модельным объектам: OMIM, FlyBase, Mouse Genome Informatics.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КЛЕТОК

1 Основы метода культур клеток и тканей.

История метода тканевых культур. Типы клеточных культур: первичные, пассируемые, иммортализованные, трансформированные (опухолевые). Суспензионные и субстрат-зависимые культуры. Пролиферативный потенциал клеток в культуре. Старение клеточных линий. Подсчет количества клеток и расчет индекса разведения. Определение времени удвоения популяции. Биология клеток в культуре. Определение жизнеспособности клеток. Цитотоксичность. Проблемы и ограничения метода.

2 Культивирования клеток *in vitro*

Структура лабораторных помещений. Ламинарное оборудование. Правила техники безопасности при работе в культуральном блоке. Биобезопасность. Оборудование. Понятие о GMP. Культуральная посуда и субстраты. Стерилизация посуды. Среды для культивирования клеток. Подготовка воды. Содержание кальция в среде. Сыворотки и их заменители. Бессывороточные среды. Факторы роста. Агенты для пассирования культур. Методы предотвращения и борьбы с контаминацией. Системы фильтрования и стерилизации. Длительное хранение культур. Техника заморозки. Среды для замораживания клеток. Режимы хранения. Разморозка клеток и оценка их жизнеспособности после разморозки.

3 Особенности культивирования клеток разных типов.

Особенности эмбриональных клеточных культур и культур, полученных из тканей взрослых организмов. Стволовые клетки. Методы индукции дифференцировки культивируемых клеток. Маркеры дифференцировки. Пластичность клеточного фенотипа. Органотипическая культура.

4 Методы молекулярно-генетического анализа клеток.

Методы качественного и количественного анализа экспрессии генов в культивируемых клетках. Определение экспрессии генов методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР в реальном времени). Трудности метода. Перенос ДНК. Вектора. Методы трансфекции. Принципы метода гибридизации *in situ*. Флуоресцентная гибридизация *in situ* при анализе генов и хромосом. Принципы и возможности метода «микроэррей». Методы анализа эпигенетических изменений в клетках. Проточная цитофлуориметрия. Молекулярно-генетический анализ клеток.

5 Ведение культур клеток.

Приготовление и фильтрация сред. Определение наличия контаминации. Тестирование сыворотки. Обработка поверхности. Покрытие культуральной посуды внеклеточным матриксом, фидерные слои. Пассирование иммортализованных культур. Построение и анализ кривой роста. Цитогенетический анализ.

6 Получение и культивирование различных типов клеток.

Получение первичных культур из эпителия и соединительной ткани животных методом ферментативной обработки. Тканеспецифические маркеры. Эпителио-мезенхимные взаимодействия в простых тканевых эквивалентах *in vitro*.

7 Молекулярно-генетический анализ клеток.

ПЦР в реальном времени. Выделение РНК, синтез кДНК. Подбор условий реакции. Типы зондов. Подготовка клеток для проточной цитофлуориметрии. Одновременный анализ нескольких антигенов. Определение фаз клеточного цикла. Анализ апоптоза в клеточных популяциях методом проточной цитофлуориметрии. Трансфекция клеток геном флуоресцентного белка