



**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
«КУРЧАТОВСКИЙ ИНСТИТУТ»**

**ПРОГРАММА ПОДГОТОВКИ НАУЧНЫХ  
И НАУЧНО-ПЕДАГОГИЧЕСКИХ КАДРОВ В АСПИРАНТУРЕ**

**ПРОГРАММА**

**ВСТУПИТЕЛЬНОГО ИСПЫТАНИЯ ПО ГРУППЕ НАУЧНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ**

**1.5 БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ**

Научные специальности:

1.5.3 – Молекулярная биология

1.5.7 – Генетика

Форма обучения: очная

**Москва 2022**

## **Общие положения**

Данная программа предназначена для подготовки к вступительным испытаниям в аспирантуру по специальной дисциплине. Программа вступительных испытаний в аспирантуру подготовлена в соответствии с федеральными государственными образовательными стандартами высшего образования (уровень магистра или специалиста).

В основу программы положены следующие разделы: структура и функции белков; структура и биосинтез нуклеиновых кислот; структура рибосом и биосинтез белка; геномика, так же классические наблюдения ученых конца XIX начала XX вв. по наследованию признаков и их молекулярному детерминированию, современные сведения о природе генов и механизмах их функционирования.

Вступительное испытание (экзамен) по группам научных специальностей 1.5 Биологические науки осуществляется в письменной форме в виде вопросов по темам специальных дисциплин. Экзамен проводится с целью выявления у поступающего объёма научных знаний, научно-исследовательских компетенций, навыков системного и критического мышления, необходимых для обучения в аспирантуре. Поступающий должен показать профессиональное владение теорией и практикой в предметной области, продемонстрировать умение вести научную дискуссию.

Билет включает в себя три вопроса: два вопроса по дисциплине специализации и собеседование по вступительному реферату. Цель подготовки вступительного реферата – показать, что поступающий в аспирантуру обладает необходимыми теоретическими и практическими знаниями по выбранной научной специальности.

В реферате необходимо провести предварительный анализ научной проблемы и обосновать выбор темы диссертации (актуальность проблемы, цель и основные задачи планируемого исследования).

Изложенный в реферате материал должен отражать авторскую аналитическую оценку состояния исследуемой проблемы и собственную точку зрения на возможные варианты ее решения.

Оформление реферата должно соответствовать требованиям (см. Приложение №1).

Дисциплины специализации включают в себя вопросы согласно следующим научным специальностям:

1.5.3 Молекулярная биология

1.5.7 Генетика.

### **Критерии оценки результатов испытания:**

Оценка «отлично» (5 баллов) ставится, при условии, если поступающим даны исчерпывающие и обоснованные ответы на все вопросы, поставленные экзаменационной комиссией, при условии соблюдения логической последовательности рассуждений.

Оценка «хорошо» (4 балла) ставится, при условии, если даны достаточно полные, достаточно глубокие и обоснованные ответы на вопросы, поставленные экзаменационной комиссией, но логическая последовательность рассуждений соблюдается не всегда.

Оценка «удовлетворительно» (3 балла) ставится, при условии, если даны в основном правильные ответы на вопросы, поставленные экзаменационной комиссией, однако глубина раскрытия экзаменационной темы и логическая последовательность рассуждений соблюдается недостаточно.

Оценка «неудовлетворительно» (2 балла) ставится, в случае если экзаменуемым не выполнены условия, позволяющие поставить оценку «удовлетворительно».

Минимальное количество баллов, подтверждающее успешное прохождение вступительного испытания – 4 балла.

Решения экзаменационной комиссии принимаются большинством голосов членов экзаменационной комиссии.

# СОДЕРЖАНИЕ ПРОГРАММЫ ВСТУПИТЕЛЬНОГО ИСПЫТАНИЯ

## Научная специальность

### 1.5.3 Молекулярная биология

#### 1. Структура и функции белков

Первичная структура белков. Номенклатура, строение и свойства аминокислот. Природа пептидной связи. Методы выделения белков и пептидов Доказательства индивидуальности белка Методы определения содержания белка Определение аминокислотного состава белка. Методы определения первичной структуры. Ферментативные и химические методы специфического расщепления пептидных связей. Разделение пептидов, получаемых при расщеплении белков. Определение N-концевых аминокислот и последовательностей. Локализация дисульфидных связей в белках.

Стерические ограничения и вторичная структура полипептидной цепи. Роль водородных связей в формировании вторичной структуры. Роль боковых радикалов аминокислот в формировании  $\alpha$ -спиралей.  $\beta$ -структура: параллельное и антипараллельное расположение цепей при формировании слоев. Петли, их локализация на поверхности белков. Топологические диаграммы, их значение.

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. Денатурация и ренатурация. Четвертичная структура белков Масс-спектрометрия белков. Конформационные свойства полипептидных цепей.

Ферменты. Классификация. Представление о биокатализе. Принципы ферментативной кинетики. Регуляция ферментативной активности. Аллостерическая регуляция активности. Изоферменты. Полиферментные комплексы. Фибриллярные белки. Структура коллагена, эластина, кератинов, фибронектина, ламинина и фиброина шелка. Иммуноглобулины. Структура антител. Взаимодействия антиген-антитело. Медиаторы иммунного ответа: интерфероны, цитокинины. Белки - гормоны: инсулин, гормоны роста. Транспортные белки: АТФазы. Белки токсины микробного и растительного происхождения

Узнавание белками ДНК.

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

Структура белков, принимающих участие в передаче сигнала в клетку. G-белки, их структура и функции. Ras-белок. Взаимодействие цитокинов и полипептидных гормонов с рецепторами. Тирозин-киназные рецепторы. SH2-и SH3-модули, их структура и роль. Структура Src-тирозинкиназы.

Посттрансляционная модификация белков.

Фосфорилирование белков. Ограниченный протеолиз белков. Протеолитическая активация зимогенов. Протеолитический процессинг предшественников биологически активных пептидов. Гликозилирование белков. Гликопротеиды и пептидогликаны. N-гликопротеины и O-гликопротеины. Липопротеиды. Пренилированные белки. Избирательная деградация белков. АТР-зависимый протеолиз. Убиквитин и его участие в модификации белков и в процессе деградации. Протеасомы.

Методы изучения белок-белковых взаимодействий. Фаговый дисплей пептидов. Поиск белков партнеров с помощью дрожжевой двухгибридной системы.

Инженерия белков. Получение мутантных белков методами сайт-специфического мутагенеза. Получение слитых белков. Синтез белков *de novo*.

## **2. Структура и биосинтез нуклеиновых кислот**

### **Структура ДНК.**

Эксперименты, доказывающие генетическую функцию ДНК. Гибкость двойной спирали ДНК. Физические параметры конформационных форм ДНК. Неканонические формы ДНК. Пары Хугстина. Триплексы. Влияние нуклеотидной последовательности на структуру ДНК. Сверхспирализация ДНК. Понятие о параметрах сверхспирализованной молекулы ДНК. Конформационные переходы в сверхспирализованной молекуле. Топоизомеразы и топоизомеры ДНК. Типы топоизомераз. Регуляция уровня активности топоизомераз в клетке.

### **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. Особенности ДНК-полимераз эукариот. Регуляция инициации репликации у *E. coli*. Структура участка старта репликации (origin). Структурные переходы ДНК в районе старта репликации. Роль метилирования в регуляции репликации. Терминация репликации у бактерий. Особенности регуляции репликации плазмид.

Репликоны у эукариот, их изменчивость. Ori у дрожжей, их структурно-функциональная организация. Репликация по типу «катящегося кольца» (фаговая ДНК).

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.

### **Репарация ДНК.**

Прямая репарация тиминовых димеров и метилированного гуанина. Гликозилазы. Урацилгликозилазы. Эксцизионная репарация, ферменты. Механизм преимущественной репарации транскрибируемых генов. 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 тандемные повторы. «Экспансия триплетных повторов» и динамические мутации.

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).

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. Двунитевые разрывы и генная конверсия. Лocus спаривания у дрожжей, регуляция экспрессии. Размножение интронов и генная конверсия.

Сайт специфическая рекомбинация. Типы хромосомных перестроек, осуществляемых при сайт-специфической рекомбинации. Молекулярный механизм действия «рекомбиназ». Роль сайт-специфической рекомбинации в экспрессии генов у фагов. Интеграция фага лямбда. Рекомбиназа Cre фага P1. LoxP-сайты. Сайт-специфическая рекомбинация двунитевой плазмиды дрожжей.

Рекомбинация у высших эукариот.

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. Использование гомологичной и сайт-специфической рекомбинации в изучении генов эукариот. Метод «нокаута» генов.

Транскрипция у прокариот.

Особенности структуры РНК-полимеразы.  $\sigma$ -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  $\lambda$ . Принципы узнавания ДНК регуляторными белками. Атенюация транскрипции.

Транскрипция у эукариот.

Промотор у эукариот. Базальная транскрипция. Факторы транскрипции. Понятие о цис-действующих элементах. Транс-активация транскрипции. Эхансеры и сайленсеры. «Модули» последовательностей ДНК, узнаваемые специфическими белками. Роль «обратной генетики» в развитии представлений о регуляции транскрипции у эукариот.

Белковые домены, узнающие специфические последовательности ДНК. Гомеодомен и гены-селекторы. «Лейциновая молния» и димеризация факторов транскрипции. «Цинковые пальцы». Методы параллельного анализа: транскриптомика, протеомика, метаболомика. Понятие о потоках вещества и энергии в клетках (флюксомика). Биоинформатика. Модели метаболизма.

Хроматин. 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 – кэпирование, полиаденилирование. Особенности процессинга тРНК и рРНК у бактерий. Особенности процессинга рРНК в ядрышке. РНКазы Р как рибозим.

Транс-сплайсинг. Его распространение. Альтернативный сплайсинг, примеры. Биологические последствия альтернативного сплайсинга. Эхансеры и сайленсеры сплайсинга. SR-белки, особенности структуры, роль в альтернативном сплайсинге.

Редактирование РНК. Молекулярные механизмы. Типы редактирования (примеры). Деградация аномальных мРНК.

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.

### **3. Структура рибосом и биосинтез белка**

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. Генетический код и его свойства. Расшифровка генетического кода. Отклонения от универсальности генетического кода. тРНК, ее функции. Вторичная и третичная структура тРНК. Структура антикодоновой петли тРНК. Аминоацил-тРНК-синтетазы – два класса. Супрессорные тРНК.

Регуляция транскрипции. Регуляторные РНК: малые РНК и сенсорная РНК (рибопереключатели). РНК-интерференция.

Структура рибосом. Морфология и состав эукариотических и прокариотических рибосом. Функциональные активности рибосом.

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, рибосомо-связывающий участок мРНК. Независимая инициация и трансляционное сопряжение при трансляции прокариотических полицистронных мРНК. Элонгация трансляции. Элонгационный цикл. Факторы элонгации. Стадия связывания аминоацил-тРНК в элонгационном цикле. Стереохимия кодон-антикодонового взаимодействия. Фактор элонгации EF-Tu, его структура и взаимодействия.

Образование пептидной связи: химические реакции, пептидилтрансферазный центр, стереохимия транспептидации. Терминация трансляции. Текучесть стоп-кодонов. тРНК, ответственные за текучесть, их антикодоны. Сдвиг рамки считывания при трансляции – два механизма. Реинициация у прокариот и эукариот.

Регуляция трансляции.

Основные принципы регуляции трансляции.

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. РНК фага MS2 и регуляция экспрессии ее цистронов.

Регуляция скорости элонгации.

Информосомы и основной белок мРНК. Возможная функциональная роль основного белка мРНК. Другие мРНК-связывающие белки мРНК. Секретия белков у про- и эукариот. Трансляция и транлокация секретизируемых белков через мембрану. Сигнальная гипотеза секретии белков. Особенности структуры сигнальных пептидов. Механизмы, обеспечивающие правильное сворачивание полипептидных цепей. Шапероны.

#### **4. Геномика**

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.

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).

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.

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.

Геномы органелл (митохондрий, хлоропластов). Происхождение ДНК органелл. Источники полиморфизма геномов.

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.

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

Изучение функций генома.

Представление о функциональной геномике. Анализ биохимических функций методами биоинформатики – гомология структур/аналогия функций. Клонирование и экспрессия генов в гетерологичных системах. Комплементация мутаций. РНК интерференция как метод подавления экспрессии генов.

Генетическая инженерия как инструмент изучения генов и геномов.

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.

Использование ретровирусов для трансгеноза. Жизненный цикл ретровируса. Принципы конструирования ретровирусных векторов. Экспрессия генов в трансгенных животных. Регуляторные элементы, необходимые для экспрессии. Энхансеры и промоторы, сайты полиаденилирования, интроны. Эффект положения и подходы к его преодолению.

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 LoхP. «Нокаут» генов.

Клонирование животных. Перенос ядер соматических клеток в безъядерные яйцеклетки с последующим клонированием животных.

Генетическая инженерия растений.

Молекулярные основы генотерапии. Вирусные векторы и невирусные методы переноса генов. Прикладные аспекты генетической инженерии. Основы безопасности работы с рекомбинантными ДНК.

### Литература

1. *Степанов В.М.* Молекулярная биология. Структура и функции белков. М.: Высшая школа, 1996 г.
2. Молекулярная биология. Структура и биосинтез нуклеиновых кислот под ред. Спирина А.С. М.: Высшая школа, 1986 г.
3. *Спирин А.С.* Молекулярная биология. Биосинтез белка. М.: Высшая школа, 1984 г.
4. *Страйер Л.* Биохимия. М.: Мир, 1984 г.
5. *Уотсон Д.* Молекулярная биология гена. М.: Мир, 1980 г.
6. *Альбертс Д. и др.* Молекулярная биология клетки. М.: Мир, 1994 г.
7. *Сингер М., Берг П.* Гены и геномы. М.: Мир, 1998 г.
8. *Льюин Б.* Гены. М.: Бином, 2011 г.
9. *Овчинников Ю.А.* Биоорганическая химия. М.: Просвещение, 1986 г.
10. Практическая химия белка. Под ред. Дарбре А. М.: Мир, 1989 г.
11. *Шульц Г., Ширмер Р.* Принципы структурной организации белков. М.: Мир, 1983 г.
12. Клонирование ДНК. Методы. Под ред. Гловера Д. М.: Мир, 1988 г.
13. Новое в клонировании ДНК. Методы. Под ред. Гловера Д. М.: Мир, 1989 г.
14. Анализ генома. Методы. Под ред. Дейвиса К. М.: Мир, 1990 г.
15. Методы генетики соматических клеток. Под ред. Шей Дж. М.: Мир, 1985 г.
16. *Свердлов Е.Д.* Очерки молекулярной генетики в журнале «Молекулярная генетика, микробиология и вирусология»: 1995 г. (N 2, 3, 4), 1996 г. (N 4), 1997 г. (N 2), 1998 г. (N 1), 1999 г. (N 2), 2000 г. (N 1, 2).
17. *Д.Нельсон, М.Кокс.* Основы биохимии Ленинджера. Т.1-3. М., Бином, 2011
18. *Л.И.Патрушев.* Экспрессия генов. М., Наука, 2000

## Научная специальность

### 1.3.7 Генетика

#### 1. Общие сведения

Предмет генетики. Истоки генетики. Понятия: ген, генотип, фенотип, мутации. Место генетики среди биологических наук. Истоки генетики. 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.).

Место генетики среди биологических наук. Значение генетики для решения задач селекции, медицины, биотехнологии, экологии.

## **2. Материальные основы наследственности**

Понятие о генетической информации. Доказательства роли ядра и хромосом в явлениях наследственности. Локализация генов в хромосомах.

Деление клетки и воспроизведение. Митотический цикл и фазы митоза. Мейоз и образование гамет. Конъюгация хромосом. Редукция числа хромосом. Генетическая роль митоза и мейоза. Кариотип. Парность хромосом в соматических клетках. Гомологичные хромосомы. Специфичность морфологии и числа хромосом.

Молекулярные основы наследственности. Истоки биохимической генетики. Концепция «один ген — один полипептид». Белок как элементарный признак.

Доказательства генетической роли нуклеиновых кислот (трансформация у бактерий, опыты с вирусами). Структура ДНК и РНК. Модель ДНК Уотсона и Крика. Функции нуклеиновых кислот в реализации генетической информации: репликация, транскрипция и трансляция. Свойства генетического кода. Доказательства триплетности кода. Расшифровка кодонов. Вырожденность кода. Терминирующие кодоны. Понятие о генетической супрессии. Универсальность кода.

Строение хромосом: хроматида, хромомеры, эухроматические и гетерохроматические районы хромосом.

## **3. Генетический анализ**

Основные закономерности наследования. Цели и принципы генетического анализа. Методы: гибридологический, мутационный, цитогенетический, генеалогический, популяционный, близнецовый, биохимический.

### ***3.1. Моногибридные и полигибридные скрещивания***

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: полное и неполное доминирование, кодоминирование. Закон «чистоты гамет». Гомозиготность и гетерозиготность. Анализирующее скрещивание, анализ типов и соотношения гамет у гибридов. Расщепление по фенотипу и генотипу во втором поколении и анализирующем скрещивании при моногенном контроле признака и разных типах аллельных взаимодействий (3:1, 1:2, 1:1).

Относительный характер доминирования. Возможные биохимические механизмы доминирования.

Закономерности наследования в ди- и полигибридных скрещиваниях при моногенном контроле каждого признака: единообразие первого поколения и расщепление во втором поколении. Закон независимого наследования генов. Статистический характер расщеплений. Общая формула расщеплений при независимом наследовании. Значение мейоза в осуществлении законов «чистоты гамет» и независимого наследования. Условия осуществления «менделеевских» расщеплений.

Отклонения от «менделеевских» расщеплений при ди- и полигенном

контроле признаков. Неаллельные взаимодействия; комплементарность, эпистаз, полимерия. Биохимические основы неаллельных взаимодействий.

Особенности наследования количественных признаков (полигенное наследование). Использование статистических методов при изучении количественных признаков.

Представление о генотипе как сложной системе аллельных и неаллельных взаимодействий генов. Плейотропное действие генов. Пенетрантность и экспрессивность.

### ***3.2. Хромосомное определение пола и наследование признаков, сцепленных с полом***

Половые хромосомы, гомо- и гетерогаметный пол; типы хромосомного определения пола. Наследование признаков, сцепленных с полом. Значение реципрокных скрещиваний для изучения сцепленных с полом признаков. Наследование при нерасхождении половых хромосом.

### ***3.3. Сцепленное наследование и кроссинговер***

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. Значение анализирующего скрещивания и тетрадного анализа при изучении кроссинговера. Цитологические доказательства кроссинговера.

Множественные перекресты. Интерференция. Линейное расположение генов в хромосомах. Основные положения хромосомной теории наследственности по Т.Моргану.

Генетические карты, принцип их построения у эукариот. Использование данных цитогенетического анализа для локализации генов. Цитологические карты хромосом. Митотический кроссинговер и его использование для картирования хромосом. Построение физических карт хромосом с помощью методов молекулярной биологии.

### ***3.4. Генетический анализ у прокариот***

Особенности микроорганизмов как объекта генетических исследований. Организация генетического аппарата у бактерий. Представление о плазмидах, эпосомах и мигрирующих генетических элементах (инсерционные последовательности, транспозоны).

Методы, применяемые в генетическом анализе у бактерий и бактериофагов: клональный анализ, метод селективных сред, метод отпечатков и др. Особенности процессов, ведущих к рекомбинации у прокариот. Конъюгация у бактерий: половой фактор кишечной палочки. Методы генетического картирования при конъюгации. Кольцевая карта хромосом прокариот. Генетическая рекомбинация при трансформации. Трансдукция у бактерий. Общая и специфическая трансдукция. Использование трансформации и трансдукции для картирования генов.

## **4. Внеядерное наследование**

Закономерности нехромосомного наследования, отличие от хромосомного наследования. Методы изучения: реципрокные, возвратные и поглощающие скрещивания, метод трансплантации, биохимические методы.

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.

### **5. Генетическая изменчивость**

Понятие о наследственной и ненаследственной (модификационной) изменчивости. Формирование признаков как результат взаимодействия генотипа и факторов среды. Норма реакции генотипа. Адаптивный характер модификаций. Комбинативная изменчивость, механизм ее возникновения, роль в эволюции и селекции.

Хромосомные перестройки. Внутри- и межхромосомные перестройки: делеции, дупликации, инверсии, транслокации, транспозиции, механизмы их возникновения, использование в генетическом анализе для локализации отдельных генов и составления генетических карт. Особенности мейоза при различных типах перестроек.

Классификация генных мутаций. Представление о прямых и обратных генеративных и соматических, адаптивных и нейтральных, летальных и условно летальных, ядерных и неядерных, спонтанных и индуцированных мутациях. Общая характеристика молекулярной природы возникновения генных мутаций: замена оснований; выпадение или вставка оснований (нонсенс, миссенс и фреймшифт типа). Роль мобильных генетических элементов в возникновении генных мутаций и хромосомных перестроек.

Спонтанный и индуцированный мутационный процесс. Количественная оценка частот возникновения мутаций. Многоэтапность и генетический контроль мутационного процесса. Радиационный мутагенез: генетические эффекты ионизирующего излучения и УФ-лучей. Закономерности «доза — эффект». Химический мутагенез. Особенности мутагенного действия химических агентов. Факторы, модифицирующие мутационный процесс. Антимутагены. Мутагены окружающей среды и методы их тестирования.

### **6. Теория гена. Структура генома**

Интрон-экзонная организация генов эукариот, сплайсинг. Структурная организация генома эукариот. Классификация повторяющихся элементов генома. Семейства генов. Псевдогены. Регуляторные элементы генома. Молекулярно-генетические методы картирования генома. Проблемы происхождения и молекулярной эволюции генов. Понятие о структурной, функциональной и эволюционной геномике.

### **7. Молекулярные механизмы генетических процессов**

Преимственность проблем «классической» и молекулярной генетики. Мутационные модели.

Генетический контроль и молекулярные механизмы репликации. Полуконсервативный способ репликации ДНК. Полигенный контроль процесса репликации. Схема событий в вилке репликации. Понятие о репликоне. Особенности организации и репликации хромосом эукариот. Системы

рестрикции и модификации. Рестрикционные эндонуклеазы.

Проблемы стабильности генетического материала. Типы структурных повреждений в ДНК и репарационные процессы. Генетический контроль и механизмы эксцизионной и пострепликативной репарации, репарация неспаренных оснований, репаративный синтез ДНК. Роль репарационных систем в обеспечении генетических процессов. Нарушения в процессах репарации как причина наследственных молекулярных болезней.

Рекомбинация: гомологический кроссинговер, сайт-специфическая рекомбинация, транспозиции. Доказательство механизма общей рекомбинации по схеме «разрыв — воссоединение». Молекулярная модель рекомбинации по Холлидею. Генная конверсия. Сайт-специфическая рекомбинация: схема интеграции и исключения ДНК фага  $\lambda$ . Генетический контроль и механизмы процессов транспозиции.

Генетический контроль мутационного процесса. Связь мутабельности с функциями аппарата репликации. Механизмы спонтанного мутагенеза; гены мутаторы и антимутаторы. Механизмы действия аналогов оснований, азотистой кислоты, акридиновых красителей, алкилирующих агентов. Понятие о мутагенных индуцибельных путях репарации; УФ-мутагенез. Мутагенез, опосредованный через процессы рекомбинации. Механизмы автономной нестабильности генома, роль мобильных генетических элементов.

Молекулярные механизмы регуляции действия генов. Регуляция транскрипции на уровне промотора, функций РНК-полимеразы. Принципы негативного и позитивного контроля. Системная регуляция; роль циклической АМФ и гуанозинтрифосфата. Оперонные системы регуляции (теория Жакоба и Моно). Генетический анализ лактозного оперона. Регуляция транскрипции на уровне терминирования на примере триптофанового оперона.

Принципы регуляции действия генов у эукариот. Транскрипционно активный хроматин. Регуляторная роль гистонов, негистоновых белков, гормонов. Особенности организации промоторной области у эукариот. Посттранскрипционный уровень регуляции синтеза белков. Роль мигрирующих генетических элементов в регуляции генного действия.

## **8. Основы генетической инженерии**

Задачи и методология генетической инженерии. Методы выделения и синтеза генов. Понятие о векторах. Векторы на основе плазмид и ДНК фагов. Геномные библиотеки. Способы получения рекомбинантных молекул ДНК, методы клонирования генов. Проблема экспрессии гетерологических генов. Получение с помощью генетической инженерии трансгенных организмов.

Векторы эукариот. Дрожжи как объекты генетической инженерии. Основы генетической инженерии растений и животных: трансформация клеток высших организмов, введение генов в зародышевые и соматические клетки животных. 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.

## **9. Генетика человека**

Особенности человека как объекта генетических исследований. Методы изучения генетики человека: генеалогический, близнецовый, цитогенетический, биохимический, онтогенетический, популяционный. Использование метода гибридизации соматических клеток для генетического картирования. Изучение структуры и активности генома человека с помощью методов молекулярной генетики. Программа «Геном человека». Проблемы геногеографии.

Проблемы медицинской генетики. Врожденные и наследственные болезни, их распространение в человеческих популяциях. Хромосомные и генные болезни. Болезни с наследственной предрасположенностью. Скрининг генных дефектов. Использование биохимических методов для выявления гетерозиготных носителей и диагностики наследственных заболеваний. Причины возникновения наследственных и врожденных заболеваний. Генетическая опасность радиации и химических веществ. Генотоксикология. Перспективы лечения наследственных болезней. Задачи медико-генетических консультаций.

### **Основная литература**

1. Инге-Вечтомов С.Г. Генетика с основами селекции. М.: Высшая школа, 1989.
2. Айала Ф., Кайгер Дж. Современная генетика. В 3 т., пер. с англ. М.: Мир, 1987-1988.
3. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. В 3 т., пер. с англ. М.: Мир, 1989-1990.

### **Дополнительная литература**

1. Рыбчин В.Н. Основы генетической инженерии. СПб.: изд. СПбГУ, 1999.
2. Смирнов В.Г. Цитогенетика. М.: Высшая школа, 1991.
3. Кайданов Л.З. Генетика популяций. М.: Высшая школа, 1996.
4. Современные концепции эволюционной генетики (ред. В.К.Шумный, А.Л.Маркель). ИЦиГ СО РАН, 2002.

## Требования к оформлению вступительного реферата

Вступительный реферат имеет следующую структуру:

а) титульный лист (см. приложение №2);

б) оглавление;

в) текст реферата:

- введение (обоснование выбора темы, ее актуальность, основные цели и задачи исследования);

- основная часть состоит из 2-3 параграфов, в которых раскрывается суть исследуемой проблемы, оценка существующих в литературе основных теоретических подходов к ее решению, изложение собственного взгляда на проблему и пути ее решения и т.д.;

- заключение (краткая формулировка основных результатов и выводов по реферату);

г) список литературы (использованной в ходе работы над выбранной темой и оформленный по ГОСТу Р 7.0.100 – 2018).

Реферат должен быть выполнен печатным способом с использованием компьютера и принтера на одной стороне листа белой бумаги формата А4 (210×279 мм) через полтора интервала и размером шрифта – 14 пунктов, Times New Roman. Страницы реферата должны иметь следующие поля: левое – 25 мм, правое – 10 мм, верхнее – 20 мм, нижнее – 20 мм. Абзацный отступ должен быть одинаковым по всему тексту и равен пяти знакам. Все страницы реферата, включая иллюстрации и приложения, нумеруются по порядку без пропусков и повторений. Первой страницей реферата считается титульный лист, на котором нумерация страниц не ставится, на следующей странице ставится цифра «2» и т.д. Порядковый номер страницы печатают на середине верхнего поля страницы. Общий объем реферата не должен превышать 30 стр. печатного текста. Текст реферата печатается в одном экземпляре.

При выборе темы вступительного реферата необходимо исходить, прежде всего, из ее актуальности, а также собственных научных интересов по выбранной для обучения в аспирантуре научной специальности.





**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
«КУРЧАТОВСКИЙ ИНСТИТУТ»**

Группа научных специальностей: шифр, наименование

Научная специальность: шифр, наименование

**ВСТУПИТЕЛЬНЫЙ РЕФЕРАТ  
НА ТЕМУ:**

« \_\_\_\_\_ »

Абитуриент:

\_\_\_\_\_ (ФИО полностью)

\_\_\_\_\_ (подпись аспиранта)

Научный руководитель:

\_\_\_\_\_ (ученая степень, ученое звание, ФИО, должность)

\_\_\_\_\_ (подпись потенциального научного руководителя)