

ПРОГРАММА СПЕЦКУРСА «ЦИТОГЕНЕТИКА»

Предмет и задачи цитогенетики. Основные этапы формирования цитогенетики как науки. Создание хромосомной теории наследственности. Роль отечественных ученых в становлении цитогенетики. С. Г. Навашин и его школа. Хромосома как предмет цитогенетических исследований. Функции хромосом в процессе реализации наследственной программы: информативная, репликативная, сегрегационная, рекомбинационная, транскрипционная. Митоз и мейоз - цитогенетические механизмы реализации наследственности в онто-филогенезе. Цитогенетический анализ.

Методы цитогенетического анализа: световая микроскопия, электронная микроскопия, цитофотометрия, автордиография, дифференциальное окрашивание, гибридизация *in situ*, иммунохимия, автоматизированный анализ хромосом, использование статистических методов и компьютеров, методы клеточной селекции, скрещивание, отбор. Основные направления современной цитогенетики.

Изучение структурно-функциональной организации хромосом, проблема цитогенетической нестабильности, генетический контроль поведения хромосом в митозе и мейозе, хромосомная инженерия. направления прикладной цитогенетики: кариотипирование диких и сельскохозяйственных растений и животных, цитогенетический мониторинг и его задачи, разработка методов клеточной селекции. Задачи и возможности цитогенетики в связи с развитием клеточной биологии и биотехнологии и интенсификацией процессов селекции.

Проблема цитологического аналога гена. Гипотеза «один диск (хромомер) - один ген».

Сегрегационная организация хромосом. Цитологические механизмы сегрегации. Способы сегрегации хромосом эукариотов - митоз, мейоз и их сравнительные характеристики. Эволюционная концепция сегрегации хромосом. Митоз и проблемы онтогенеза клетки. Мейоз в жизненном цикле организма.

Рекомбинационная организация хромосом. Цитологические механизмы рекомбинации. Мейоз как механизм рекомбинации. Цитологические основы закономерностей наследования. Стадии мейоза и их характеристики. Кроссинговер, его цитологические основы. Основные гипотезы и механизмы кроссинговера. Современные представления о молекулярных механизмах рекомбинации. неравный кроссинговер и его генетическое значение.

Конъюгация хромосом - центральное событие мейоза. Механизмы конъюгации. Синаптонемальный комплекс, ультраструктурные особенности и биохимическая организация, преобразование в мейозе и функции. Биохимия мейоза. Зиготенная и пахитенная организация ДНК, гистоны мейоза, их характеристики и функции.

Генетический контроль мейоза. Мейотические мутации и их характеристики. Пусковые механизмы

Изменения хромосомного набора. Структурные изменения хромосом и их классификация. Возможные механизмы возникновения перестроек хромосом. Хромосомные и хроматидные аберрации. Анафазный и метафазный анализ перестроек хромосом. Делеции и дупликации генетического материала, их возникновение и проявление в митозе, мейозе. Инверсия. Генетические и цитологические методы выявления инверсий. Эволюционное значение инверсии. транслокации. Возникновение, эволюционное значение. Цитологические и генетические методы выявления транслокаций. Сестринские хроматидные обмены (СХО), их происхождение, природа и прикладное значение. Явление синтении.

Численные изменения хромосом. Мутации, связанные с изменением числа хромосом. Полиплоидия. Механизмы образования и методы получения. Классификация полиплоидов: эуплоиды, гаплоиды, триплоиды, тетраплоиды, их теоретическое и прикладное значение. Аллоплоиды. Их получение и использование. Цитологические и гистологические критерии гомологии и гомеологии хромосом и геномов (геномный анализ). Полиплоидные ряды у растений. Полиплоиды у животных. Ресинтез видов и синтез видовых и родовых форм у пшеницы и других растений. Анеуплоиды. Механизмы их возникновения. Создание и использование серий анеуплоидов (моносомиков, нуллисомиков, трисомиков и тетрасомиков) в цитологических исследованиях. Использование полиплоидов и анеуплоидов в селекции. Дополнительные, или В-хромосомы.

Кариотип и его эволюция. Цитологические характеристики кариотипа. Структурно-пространственная организация как одна из характеристик кариотипа. Видовые и индивидуальные характеристики кариотипа. Методы получения хромосомных наборов. Методы систематизации хромосом. Метод морфометрического анализа и его критерии: индекс спирализации, относительная и абсолютная длины хромосом, центромерные индексы. Метод дифференциального окрашивания. Fish –метод, его модификации и применение. Метод анализа синаптонемального комплекса. Кариограмма, кариотип, идиограмма.

Характеристика и систематизация хромосомного набора человека при дифференциальном окрашивании. Хромосомные нарушения и наследственная патология.

Эволюция кариотипа. Преобразование кариотипа в филогенезе. Пути эволюционных преобразований кариотипа: структурные перестройки (роль делеций, дупликаций, Робертсоновских слияний, транслокаций).

Дислокационная гипотеза М. С. Навашина. Основные положения, эксперименты по ее доказательству. Численные изменения хромосом: диплоидия, политения. Изменения количества ДНК. Гетерохроматин и эволюция кариотипа.

Преобразования кариотипа в онтогенезе. Типы хромосомных преобразований в онтогенезе. Эндомитоз, политения, полиплоидия. Их роль в процессах дифференцировки. Диминуция и элиминация. Проблема цитогенетической нестабильности хромосомного набора в культуре клеток. Феномен и генетическое значение. Генетическое значение смены пloidности. Цитологическая нестабильность как механизм адаптации. Мобильные диспергированные элементы и вирусы как факторы цитогенетической нестабильности.

Злокачественные и доброкачественные новообразования как следствия хромосомных aberrаций.

План лекций

Лекция 1

Цитогенетика как наука. История изучения митоза и хромосом прокариот и эукариот.

Понятия: геном, кариотип, кариом. Морфологические характеристики хромосом, доступные при светомикроскопическом изучении кариотипа. Методы изучения хромосом. Прижизненные наблюдения, различные методы получения хромосомных препаратов, ткани животных и растений, используемые для этого. Использование митогенов.

Лекция 2

Геномы вирусов, бактерий, пластид, митохондрий. Размер, количество структурных и регуляторных генов, особенности компактизации, особенности репликации. Количество копий генома пластид и митохондрий на клетку. Белки, ассоциированные с примитивными геномами. Цитоплазматическая наследственность. Исследования материнского наследования генома митохондрий человека.

Лекция 3

Структура генома эукариот. Главное отличие – избыточность ДНК. Уникальные последовательности, среднечастотные и высокочастотные повторы. Методы их изучения. Принцип интерсперсии. Построение геномов по типам *Xenopus* и *Drosophila*. Изохоры.

Морфологические проявления структуры генома эукариот. Дифференциальные методы окраски. История их разработки, виды дифокрасок. Содержание C, G, R, Q полос.

Лекция 4.

Гетерохроматин. История открытия и изучения. Отличия гх от эухроматина. Современные взгляды на состав и свойства гх. Расположение гх в хромосомах различных организмов,

методы изучения. Роль модифицированных форм гистонов в гх. Особенности специфических, негистоновых белков хроматина, присущие гх районам хромосом. Возникновение и поддержание гетерохроматизации района хромосомы. Генетический контроль гх районов, инсуляторы.

Лекция 5

Особенности строения хромосом в процессе функционирования – транскрипции. Политенные хромосомы, встречаемость в природе, степень полиплоидности, методы изучения, морфология. Гомологичный синапсис пх, пухи, кольца Бальбиани. ДНК-пухы.

Хромосомы типа ламповых щеток. Методы получения, морфология, активность транскрипции.

Лекция 6

Хромосомные перестройки. История изучения, виды встречающихся перестроек. Явление синтении. Причины возникновения перестроек, роль гетерохроматина в этом процессе. Роль транслокаций и др. перестроек в процессе эволюции кариотипов. Роды *Drosophila*, *Rattus* как примеры процесса видообразования путем хромосомных перестроек.

Лекция 7

Половые хромосомы. Половые хромосомы различных групп организмов. Гомо- и гетерогаметный пол. Механизм определения пола: история изучения, балансовая теория Бриджеса. Определение пола у *Drosophila*, ключевой ген *Sxl*, молекулярные механизмы.

Определение пола у млекопитающих, ген *SRY*, альтернативные каскады событий, приводящие к различной дифференцировке гонад. Пол у растений, варианты хромосомного определения.

Лекция 8

Дозовая компенсация при различных вариантах определения пола. Тельце Барра млекопитающих. Процесс инактивации X хромосомы, локус *Xic*. Роль нетранслируемых РНК (*Xist*, *Tsix*). Эпигенетический контроль процесса инактивации X хромосомы, варианты модифицирования свободных «хвостов» гистонов, значение этого процесса.

Лекция 9

Морфология мейоза. Типы мейоза, ткани организмов, где протекает мейотическое деление. Фазы мейоза, деление профазы I деления на стадии. Синаптонемный комплекс:

морфология, присутствие у разных организмов и варианты строения; этапы формирования. Белки СК. Половые хромосомы в мейозе, особенности конъюгации.

Лекция10

Молекулярные основы кроссинговера. Рекомбинационные узелки в СК – мультиферментные комплексы, обеспечивающие генетическую рекомбинацию. Схема протекания рекомбинационного процесса в мейозе, структуры Холидея. Белки рекомбинационных узелков. Гены, контролирующие мейоз.

Явление сестринских хроматиновых обменов, методы их обнаружения.

Лекция11

Сверхчисленные (В) хромосомы. Морфология, число и постоянство состава В-хромосом у разных организмов. Особенности ДНК и генного состава В-хромосом. Происхождение «добавочных» хромосом, их возможное участие в эволюции кариотипов.

Лекция 12

Явление диминуции хроматина. История открытия, С-парадокс. Примеры протекания диминуции хроматина у разных организмов: диминуция у инфузорий, у низших ракообразных (циклопов), у двукрылых насекомых. Элиминация хромосом и определение пола у двукрылых. Состав элиминирующей ДНК, связь этого процесса с биологической изоляцией близких видов и с эволюционными процессами.

Промежуточные аттестации

Промежуточными аттестациями являются 2-3 семинарских занятия, проводимые внутри курса «Цитогенетика» по самым актуальным и обширным темам курса, например: структура генома эукариот, регуляция мейотического деления и т.д. На этих занятиях выясняется, насколько понятен студентам изложенный на предыдущих лекциях материал.

Итоговая аттестация

1. Понятия: геном, кариотип, кариом. Морфологические характеристики хромосом, доступные при светомикроскопическом изучении кариотипа. Методы изучения хромосом.

2. Геномы вирусов, бактерий, пластид, митохондрий. Размер, количество структурных и регуляторных генов, особенности компактизации, особенности репликации.
3. Гистоноподобные белки, ассоциированные с примитивными геномами. Цитоплазматическая наследственность.
4. Структура генома эукариот. Уникальные последовательности, среднечастотные и высокочастотные повторы. Методы их изучения. Принцип интерсперсии. Построение геномов по типам *Xenopus* и *Drosophila*
5. Морфологические проявления структуры генома эукариот. Дифференциальные методы окраски. История их разработки, виды дифокрасок. Содержание C, G, R, Q полос.
6. Гетерохроматин. Отличия гх от эухроматина. Современные взгляды на состав и свойства гх. Расположение гх в хромосомах различных организмов, методы изучения.
7. Роль модифицированных форм гистонов в поддержании структуры гетерохроматина. Особенности специфических, негистоновых белков хроматина, присущие гх районам хромосом.
8. Политенные хромосомы, встречаемость в природе, степень полиплоидности, методы изучения, морфология. Хромосомы типа ламповых щеток. Методы получения, морфология, активность транскрипции
9. Хромосомные перестройки. Виды встречающихся перестроек. Явление синтении. Причины возникновения перестроек, роль гетерохроматина в этом процессе. Роль транслокаций и др. перестроек в процессе эволюции кариотипов.
10. Половые хромосомы. Половые хромосомы различных групп организмов. Гомо- и гетерогаметный пол. Механизм определения пола: балансовая теория Бриджеса. Определение пола у *Drosophila*, у млекопитающих
11. Дозовая компенсация при различных вариантах определения пола. Процесс инактивации X хромосомы. Эпигенетический контроль процесса инактивации X

хромосомы, варианты модифицирования свободных «хвостов» гистонов, значение этого процесса.

12. Морфология мейоза. Типы мейоза, ткани организмов, где протекает мейотическое деление. Фазы мейоза, деление профазы I деления на стадии. Синаптонемный комплекс: морфология, присутствие у разных организмов и варианты строения.

13. Молекулярные основы кроссинговера. Рекомбинационные узелки в СК – мультиферментные комплексы, обеспечивающие генетическую рекомбинацию. Схема протекания рекомбинационного процесса в мейозе.

14. Сверхчисленные (В) хромосомы. Морфология, число и постоянство состава В-хромосом у разных организмов. Особенности ДНК и генного состава В-хромосом.

15. Явление диминуции хроматина. Примеры протекания диминуции хроматина у разных организмов. Состав элиминирующей ДНК, связь этого процесса с биологической изоляцией близких видов и с эволюционными процессами.

Литература

Жимулев И.Ф. Общая и молекулярная генетика. Изд.2-ое, Новосибирск, 2003

Захаров А.Ф. Хромосомы человека, М., «Медицина», 1977.

Коряков Д.Е., Жимулев И.Ф. Хромосомы. Структура и функции. Новосибирск, Изд-во Сибирского отделения РАН, 2009.

Прокофьева- Бельговская А.А. Гетерохроматические районы хромосом. М., «Наука»,1986.

Макгрегор Г., Варли Дж. Методы работы с хромосомами животных. М., «Мир» 1986.

Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P. Molecular Biology of the Cell. 5-th edition. 2007.

Компетенции

Прослушав курс «Цитогенетика» и сдав зачет, студент должен обладать знаниями, охватывающими общую структуру морфологической организации генетически значимых структур про- и эукариотических организмов. Кроме того, студент должен представлять себе общие принципы функционирования геномов различных организмов, а также основные факторы, обеспечивающие протекание сложных таких процессов, как мейоз, хромосомные перестройки и т.д.