

# ВЕСТНИК



# ВОГИС

ВАВИЛОВСКОЕ ОБЩЕСТВО ГЕНЕТИКОВ

И СЕЛЕКЦИОНЕРОВ

Новосибирск, Россия



### СЕГОДНЯ В НОМЕРЕ:

1. 2-е информационное письмо о II съезде Вавиловского общества генетиков и селекционеров
2. О системе генетического образования в Санкт-Петербургском государственном университете
3. О преподавании генетики в Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова
4. Кафедра цитологии и генетики Новосибирского государственного университета: генетика в системе подготовки биологов
5. Многоцветие современной цитогенетики, или Multicolor FISH today
6. База данных транскрибирующихся последовательностей ностей DOTS (БД DOTS)

Глубокоуважаемые  
 читатели  
 "Вестника ВОГИС!"  
 С Новым годом!  
 С Новым тысячелетием!

Доброго Вам здоровья  
 и благополучия,  
 веры в себя и в будущее,  
 мудрости и спокойствия,  
 любви и уважения родных,  
 близких и коллег!

Редколлегия "Вестника ВОГИС"

НАШ АДРЕС  
 в сети INTERNET  
<http://www.icg.bionet.nsc.ru/vogis/>

П-1

## 2-е ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО О II СЪЕЗДЕ ВАВИЛОВСКОГО ОБЩЕСТВА ГЕНЕТИКОВ И СЕЛЕКЦИОНЕРОВ

### Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе II-го съезда Вавиловского общества генетиков и селекционеров, который будет проходить 1–5 февраля 2000 года в г. Санкт-Петербурге.

Ваши тезисы приняты к опубликованию в трудах съезда.

Участники съезда, которым предоставлена возможность сделать устное сообщение, и победители конкурса молодых специалистов будут персонально об этом оповещены. Остальные участники могут представить результаты своей работы на стенде (высотой не более 120 см, шириной 60 см) по симпозиумам.

Программой и редакционной комиссией составлен календарный план съезда и план проведения симпозиумов (прилагается).

### Внимание!

По решению оргкомитета съезда окончательный размер оргвзноса составляет 300 рублей, которые необходимо будет внести при регистрации.

Оргкомитет приносит свои извинения участникам съезда, перечислившим оргвзнос на счет ВОГиС, указанный в 1-м информационном письме. Вам следует обратиться в отделение Сбербанка, откуда был отправлен перевод, и получить его обратно. Это связано с банковскими ограничениями при перечислении денег от частных лиц.

Участникам съезда предлагается размещение в гостиницах Санкт-Петербурга, в том числе в месте проведения съезда – гостинице Конгресс-центра (ул. Аэродромная, 4; ст. метро «Пионерская»). Стоимость одноместного номера составляет 300 руб. в сутки, двухместного – 280 руб. в сутки (стоимость места – 140 руб.). По вопросам бронирования гостиницы обращаться к сервис-агенту съезда – ООО «Мономакс». Заявки принимаются до 15 января.

Контактные телефоны: (812) 394–78–85, тел./факс: (812) 394–25–63; email: ata@2russia.com

Календарный план II съезда ВОГиС 1.02. – 5.02. 2000 г.

Дата	1.02.	2.02.	3.02.	4.02.	5.02.
10.00–13.00	Открытие съезда	Симпозиумы	Делегатское собрание	Симпозиумы	Симпозиумы
	Пленарные доклады		Стендовые сообщения		
15.00–18.00	Стендовые сообщения	Симпозиумы	Культурная программа	Симпозиумы	Пленарные доклады
					Закрытие съезда
18.30–19.30	Вечерняя лекция	Вечерняя лекция	Вечерняя лекция	Вечерняя лекция	Отъезд

(заявочная форма на бронирование гостиницы прилагается).

Заезд участников съезда 31 января – 1 февраля 2000 г. Регистрация по адресу: ул. Аэродромная, 4, Конгресс-центр, ст. метро «Пионерская».

Просим Вас заранее приобрести обратные билеты.

Контактные телефоны: (812) 328–24–11 (Людмила Александровна), (812) 328–15–90 (Ольга Альбертовна), факс: (812) 328–37–87; email: inge@spbrc.nw.ru.

### Заявочная форма на бронирование гостиниц

II съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров (ВОГиС)  
1–5 февраля 2000 г.

Санкт-Петербург, Конгресс-центр,  
ул. Аэродромная, 4

Обслуживание участников осуществляется  
ООО «Мономакс», сервис-агентом съезда

Гостиница Конгресс-центра  
(ул. Аэродромная, 4; ст. метро «Пионерская»)

Категория номера	Стоимость номера без завтрака
Одноместный номер	300 руб.
Двухместный номер	280 руб. (стоимость места 140 руб.)
Двухместный номер с трехместным размещением (с доп. креслом-кроватью)	330 руб. (стоимость места 110 руб.)
Номер «Люкс»	600 руб.
Номер «Люкс» с сауной	900 руб.

Гостиница «Выборгская»  
(ул. Торжковская, 3; ст. метро «Черная речка»,  
15 мин. до места проведения съезда на метро  
или на автобусе № 122)

Категория номера	Стоимость номера без завтрака
Одноместный номер с удобствами	210 руб.
Одноместный номер без удобств (с умывальником)	98 руб.
Двухместный номер с удобствами	340 руб. (стоимость места 170 руб.)
Двухместный номер без удобств (с умывальником)	144 руб. (стоимость места 72 руб.)

### План проведения симпозиумов

Дата, время	№ 1.1 Важнейшие направления и методы селекции растений	№ 11.1 Цитогенетика	№ 12.1 Симбиогенетика: генетика симбиогенетических взаимодействий	№ 7.1 Генетически активные факторы среды: мониторинг, индикация, тестирование
2.02. 10.00–13.00	В.Д.Кобылянский А.А.Жученко	Ю.Ф.Богданов А.Ф.Смирнов	И.А.Тихонович В.К.Шумный	Н.П.Бочков В.В.Худолей
2.02. 15.00–18.00	№ 1.2 Частная генетика растений В.А.Пухальский О.П.Митрофанова	№ 8 Гены и геномика С.В.Шестаков В.А.Ланцов	№ 12.2 Симбиогенетика: устойчивость к патогенам Ю.Т.Дьяков И.Г.Одинцова	№ 7.2 Отдаленные последствия, мутагенез, канцерогенез: закономерности, механизмы Н.П.Бочков В.В.Худолей
4.02. 10.00–13.00	№ 1.3 Системы размножения растений В.С.Тырнов Т.Б.Батыгина	№ 14 Генетика человека и фармакогенетика В.И.Иванов В.Н.Горбунова	№ 5 Биотехнология и генная инженерия М.Д.Тер-Аванесян В.Г.Королев	№ 10 Генетика поведения Е.В.Савватеева А.И.Ким
4.02. 15.00–18.00	№ 13 Диагностика и проблемы терапии наследственных болезней В.С.Баранов Е.С.Гинтер	№ 11.2 Цитогенетика и селекция Федорова Т.Н. Смирнов В.Г.	№ 9 Генетика онтогенеза Л.И.Корочкин В.С.Гайцхоки	№ 2 Генетика и селекция микроорганизмов В.В.Суходопец К.В.Квитко
5.02. 10.00–13.00	№ 15 Генетика народонаселения Е.В.Балановская Е.М.Лучникова	№ 6 Эволюционная генетика Ю.П.Алтухов С.В.Мыльников	№ 4 Количественные признаки, отношения гено-тип – среда и селекция И.М.Долотовский В.А.Драгавцев	№ 3 Генетика и селекция животных Б.В.Конюхов Л.А.Алексеевич

### ЗАЯВКА НА БРОНИРОВАНИЕ ГОСТИНИЧНЫХ МЕСТ

1. Прошу забронировать место в гостинице \_\_\_\_\_
2. Период проживания: с \_\_\_\_\_ февраля 2000 г. по \_\_\_\_\_ февраля 2000 г.
3. Категория номеров/кол-во: одноместных \_\_\_\_\_ двухместных \_\_\_\_\_, других \_\_\_\_\_
4. Ф.И.О. (участника/участников) \_\_\_\_\_
5. Город \_\_\_\_\_ Организация \_\_\_\_\_  
Тел./факс \_\_\_\_\_
6. Оплату гарантирую: по безнал. расчету/за наличный расчет (ненужное зачеркнуть) р/счет (при безналичной оплате) \_\_\_\_\_
7. Дата « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2000 г.

### Вашему вниманию:

1. Отказ от брони производится не менее чем за 5 суток до заезда.
2. Заявка на бронирование направляется в адрес ООО «Мономакс».
3. При безналичных расчетах Вам будет выслан счет на оплату заявленных услуг.

Копию банковского поручения на оплату просьба незамедлительно высылать ООО «Мономакс» по факсу (812) 394–25–63.

Контактные телефоны ООО «МОНОМАКС»: (812) 394–78–85, тел./факс: (812) 394–25–63, email: ata@2russia.com.



◆ ◆ ◆

В числе тем своих публикаций «Вестник ВОГиС» предлагает обсуждение состояния дел, вопросов и проблем, связанных с преподаванием генетики в вузах. Первой статьей этого ряда была опубликованная в «Вестнике ВОГиС» № 3 аналитическая статья профессора И.К.Захарова об учебниках по генетике. В этом номере редакция предлагает материалы по организации преподавания генетики в трех ведущих университетах страны – Санкт-Петербургском, Московском и Новосибирском. Основанная в 1919 году Ю.А.Филиппенко кафедра генетики и экспериментальной зоологии Петроградского университета стала первой в России университетской кафедрой генетики. В 1932 году в Ленинградском государственном университете была открыта вторая генетическая кафедра – кафедра генетики растений (организатор – Г.Д.Карпеченко). Опыт и традиции генетического образования «ленинградской школы» представлены в статье заведующего кафедрой генетики и селекции Санкт-Петербургского государственного университета член-корр. РАН С.Г.Инге-Вечтомова. Кафедре генетики и селекции в Московском государственном университете исполняется 60 лет (кафедра была организована А.С.Серебровским в 1930 г.). О преподавании генетики в Московском государственном университете им. М.В.Ломоносова статья зав. кафедрой генетики и селекции МГУ член-корр. РАН С.В.Шестакова и профессора кафедры М.М.Асланяна. На этом фоне сравнительно молодой является кафедра цитологии и генетики факультета естественных наук Новосибирского государственного университета. Основа кафедры была заложена в 1961 г. при организации биологического отделения факультета естественных наук НГУ в рамках кафедры общей биологии (заведующим кафедрой был Д.К.Беляев). Кафедра цитологии и генетики ФЕН НГУ выделилась из состава кафедры общей биологии в 1968 г. Преподавание в НГУ генетики и связанных с ней дисциплин в начале шестидесятых, организация кафедры цитологии и генетики ФЕН НГУ явились важными звеньями в цепи событий по возобновлению преподавания генетики в СССР после периода лысенковщины и по преодолению последствий периода запрета на генетику. Возрождение и становление генетики в Новосибирском научном центре (в Институте цитологии и генетики СО РАН) шло за счет сохранившихся генетиков «старой гвардии» и молодых биологов со всей страны. По своему генезису новосибирская генетическая школа имеет «всесоюзное» происхождение, в том числе сильные и ленинградские и московские корни. Однако как у всякой школы, за годы формирования у новосибирской генетической школы сложились и свои специфические черты. В чем специфика обучения в Новосибирском государственном университете, как организован процесс подготовки генетических кадров – об этом в статье заведующего кафедрой цитологии и генетики НГУ академика В.К.Шумного и профессоров кафедры Л.В.Высоцкой, член-корр. РАН И.Ф.Жимулева и И.К.Захарова.

*Редколлегия приглашает на страницах «Вестника ВОГиС» обсудить вопросы и проблемы преподавания генетики, подготовки генетиков и селекционеров в других вузах России и других стран СНГ. Редакция осознанно печатает эти материалы накануне II съезда ВОГиС и надеется, что вопросы и проблемы, связанные с преподаванием генетики в вузах, будут в более широком контексте обсуждаться и в рамках заседаний II съезда ВОГиС.*

Редколлегия

◆ ◆ ◆

### О СИСТЕМЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ УНИВЕРСИТЕТЕ

Традиционный подход к преподаванию биологии в нашей стране – «метод перечисления», характерный для наук, находящихся на допарадигмальной стадии развития. В этом заключается принципиальное отличие от концептуального подхода в обучении, характерного для таких сугубо парадигмальных наук, как, например, физика и химия. Очевидно, что второй подход более рационален. Он позволяет экономить время, позволяет студенту осваивать принципы науки с последующей специализацией и детализацией знания, не тратя времени на механическое запоминание материала.

В связи с этим особую роль в биологическом образовании играет преподавание генетики, привнесшей биологию в семью точных наук в начале XX века. В то же время генетика навсегда «обречена» быть пограничной дисциплиной, которая способна сугубо биологическим методом генетического анализа выявлять молекулярную дискретность организации биологических систем. Поэтому, чтобы быть биологом (сегодня), нужно быть генетиком, а чтобы быть генетиком, нужно быть биологом. Последнее диктуется необходимостью знания биологии конкретных объектов, их взаимосвязей во времени и пространстве.

Общебиологическое значение генетики диктует и определенные принципы, которые должны быть заложены в систему генетического образования, т.е. в систему подготовки специалистов-генетиков. Рассмотрим эти принципы на примере генетического образования в Санкт-Петербургском государственном университете.

Определяющим моментом в выборе тактики подготовки специалистов у нас является переход биолого-почвенного факультета на двухступенчатую подготовку студентов: бакалавры (4 года) и магистры (еще 2,5 года). Центральную роль в генетическом образовании играет курс «Общая генетика» (5-й семестр, лекции – 68 ч., практические занятия – 34 ч.), предшествующий специализации студентов по кафедрам, которая происходит в 6-м семестре. Этот курс должен содержать в зародыше все последующие специальные курсы, которые прослушивают студенты бакалавриата, специализирующиеся затем на

кафедре генетики и селекции, а также будущие магистранты.

Дисциплины специализации, преподаваемые на кафедре студентам бакалавриата:

«Генетический анализ» (64 ч.), «Математические методы в генетике» (26 ч.), «Генетика микроорганизмов» (34 ч.), «Генетика животных» (34 ч.), «Генетика растений» (34 ч.), «Цитогенетика» (34 ч.), «Молекулярная генетика» (36 ч.), «Генная инженерия и биотехнология микроорганизмов» (12 ч.), «Биотехнология животных» (12 ч.), «Биотехнология высших растений» (12 ч.), «Генетика популяций и охрана генофонда» (24 ч.).

Эти курсы по единым программам получают студенты как дневного, так и вечернего отделений. Последние имеют для изучения некоторых курсов несколько меньше учебных часов.

Таким образом бакалавриата получают общее биологическое образование с базовой специализацией в области генетики. Это позволяет далее сравнительно безболезненно выбирать и даже менять дальнейшую более узкую специализацию.

Четыре года бакалавриата завершаются выполнением и защитой квалификационной работы, которая на кафедре генетики в большинстве случаев является экспериментальной. Это не общее нормативное требование, поскольку квалификационная работа может быть и реферативной. Тем не менее, если бакалавр хочет далее учиться в магистратуре на кафедре генетики, то он должен выполнить экспериментальную работу. Сложность в том, что специальное время для работы в лаборатории в соответствии с учебным планом появляется у студентов только на четвертом курсе. На предыдущих курсах для выполнения экспериментальной работы специальное время учебным планом не предусмотрено.

Студенты, получившие диплом бакалавра, могут далее работать по специальности преподавателями в средней школе, а также на вспомогательных должностях в исследовательских, научно-производственных учреждениях.

Специализация исследователей завершается в магистратуре. Магистратура строится по принципу авторских образовательных программ и предусматривает значительную роль индивидуальных планов обучающихся студентов. Каждый год Ученый совет факультета утверждает перечень магистерских программ, на которые поступают будущие магистранты.

В настоящее время кафедра может готовить магистров по следующим программам:

1. Генетика популяций.
2. Генетический контроль синтеза белка и прионный механизм наследования.
3. Альтернативные генетические программы.
4. Биотехнология высших растений.
5. Цитогенетика.
6. Молекулярно-генетические аспекты взаимодействия растений и микроорганизмов.
7. Генетика фотосинтеза.
8. Экологическая генетика.
9. Регуляция клеточного метаболизма эндогенными и экзогенными факторами.

Варьирование набора открываемых магистерских программ определяется каждый год инициативой ведущих преподавателей – авторов программ и наличием студентов, поступающих для обучения по этим программам. Наблюдается тенденция к дифференциации и специализации магистерских программ. Поэтому из числа курсов, предлагаемых программой, мы выделяем несколько общих и обязательных для всех магистрантов. Это позволяет сохранять единую систему генетического образования и тем самым избежать излишне узкой специализации магистров.

Список общих курсов для магистрантов:

«Экологическая генетика», «Мутационный процесс», «Структура биополимеров», «Хромосома», «Генетика человека», «Генетический контроль клеточного цикла», «Иммуногенетика», «Генетика развития растений», «Генетика развития животных», «Молекулярные основы эволюции», «Молекулярно-биологические ресурсы Интернет», «Ретроспективы генетики», «Семинар по актуальным проблемам генетики». Кроме того, каждая магистерская программа предлагает студентам около десятка спецкурсов и практикумов, которые по желанию студентов могут включаться в их индивидуальные планы на основе замещения одних курсов другими.

Магистратура предусматривает интенсивную экспериментальную работу студентов, которая завершается защитой магистерской диссертации и часто служит основой последующей кандидатской диссертации в случае продолжения обучения в аспирантуре.

Переход на двухступенчатую систему образования имеет свои плюсы: большая индивидуализация в подготовке студентов, возможность выбора более конкретной области для обучения и экспериментальной работы. Единство преподавания и исследовательской работы становится неизбежной реальностью, а не общим идеалом. Обилие спецкурсов, читаемых по авторским программам, требует постоянной работы предметной комиссии для избежания дублирования и достижения оптимального соотношения общих и частных вопросов в учебных программах.

Наибольшую трудность представляет отсутствие государственного финансирования как университетской науки, так и экспериментальной работы студентов и обеспечения практических занятий. В настоящих условиях единственным источником для решения этих проблем служат исследовательские гранты, преимущественно международные, поскольку отечественные гранты не гарантируют стабильности и достаточного объема финансирования.

С учетом вводных замечаний, приведенных в начале этого сообщения, следует остановиться на преподавании некоторых курсов, которые кафедра предлагает другим факультетам. Прежде всего нужно упомянуть «Введение в биологию» на медицинском факультете, а также «Медицинскую генетику» там же. Различные генетические курсы с соответствующими модификациями кафедра осуществляет на физическом, химическом, философском, географическом

факультетах, факультете психологии. Особое значение приобретает курс «Основы современного естествознания», обязательный для всех небюджетных и «неестественных» факультетов и учебных заведений. Преподавание биологического раздела этого курса генетиками в высшей степени целесообразно (см. начало).

С.Г. Инэв-Вечтомов, член-корр. РАН, заведующий кафедрой генетики и селекции Санкт-Петербургского государственного университета

### О ПРЕПОДАВАНИИ ГЕНЕТИКИ В МОСКОВСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ УНИВЕРСИТЕТЕ ИМ. М.В. ЛОМОНОСОВА

Генетика – интегрирующая дисциплина, пронизывающая все направления современной биологии. Достижения генетики сегодня являются ключевым фактором прогресса в изучении сложных биологических процессов и систем на молекулярном, клеточном, организменном и популяционном уровнях. С момента организации кафедры генетики в 1930 г. А.С. Серебровский ставил задачу внедрения генетического мышления среди биологов разных специальностей и вместе с тем подчеркивал важность подготовки специалистов-генетиков широкого профиля. Эта принципиальная позиция апробирована временем и адекватна тенденциям развития генетики.

В отличие от многих университетов страны, перешедших на двухступенчатую систему подготовки специалистов (бакалавров и магистров), биологический факультет МГУ сохранил традиционные формы учебного процесса: сквозное 5-летнее обучение с защитой дипломной работы.

Кафедра генетики и селекции обеспечивает чтение курса «Генетика» и проведение практических и семинарских занятий для студентов всех кафедр двух отделений биологического факультета:

- а) физиолого-биохимического профиля (5-й семестр, 84 часа);
  - б) зоолого-ботанического профиля (4-й семестр, 84 часа),
- а также для факультета фундаментальной медицины (4-й семестр, 48 часов).

Подготовка студентов по специальности «Генетика» – (01.21) начинается на втором курсе. Ежегодно на кафедре генетики и селекции специализируются 14–17 студентов. Все студенты кафедры получают широкое фундаментальное генетическое образование без узкой специализации в области генетики растений, животных или микроорганизмов, молекулярной, медицинской или популяционной генетики.

Учебный план кафедры предусматривает следующие лекционные курсы:

- генетический анализ (5-й семестр, 56 часов);
- цитогенетика (6-й семестр, 24 часа);
- генетические основы селекции растений (6-й семестр, 24 часа);

- генетические основы селекции животных (7-й семестр, 24 часа);
- популяционная генетика (7-й семестр, 24 часа);
- молекулярная генетика (7-й семестр, 24 часа);
- генетика микроорганизмов (8-й семестр, 24 часа);
- генетическая рекомбинация (8-й семестр, 24 часа);
- генетика человека (8-й семестр, 24 часа);
- генетика развития растений (8-й семестр, 24 часа);
- генетическая инженерия (9-й семестр, 24 часа);
- основы мутагенеза и генотоксикологии (9-й семестр, 24 часа);
- сравнительная генетика животных (9-й семестр, 24 часа);
- спецглавы по генетике (9-й семестр, 36 часов), включая лекции по генетике развития, иммуногенетике, радиационной генетике и др.

Главное внимание кафедра уделяет практикам, на которых студенты осваивают необходимые для научно-исследовательской работы методы. Задачи на практикумах по генетическому анализу (56 часов, дрозофила), цитогенетике (100 часов), на большом практикуме (7-й и 8-й семестры, 16 часов в неделю) по генетике растений (арабидопсис) и микроорганизмов (фаги, бактерии, дрожжи) выполняются на индивидуальной основе. Студенты имеют возможность выполнить сложные экспериментальные задачи по молекулярной генетике и геномной инженерии. В перечень задач практикумов входят:

- генетический контроль окраски глаз у дрозофилы;
- транспозиции Р-элемента у дрозофилы;
- гибридный и гонадный дисгенез у дрозофилы;
- генетический анализ хромосомных перестроек;
- кариотипирование растительных и животных объектов;
- методы монохромного и дифференциального окрашивания хромосом;
- поведение хромосом в мейозе у отдаленных гибридов и мейотических мутантов;
- структурная и функциональная организация политенных хромосом;
- выделение индуцированных мутаций у арабидопсиса;
- получение инсерционных мутаций у арабидопсиса;
- эмбриональный тест на арабидопсис как тест-система для выявления мутагенов окружающей среды;
- компьютерная база данных AtDB (*Arabidopsis thaliana* Data Base) и ее использование для генетического анализа мутантов;
- выделение и генетический анализ мутаций *gII* у бактериофага T4;
- выделение и идентификация ауксотрофных мутаций у *Salmonella thirphutum*, индуцированных транспозоном Tn5;
- конъюгация у *Escherichia coli*. Картирование генов по градиенту передачи маркеров;
- анализ мутагенной активности химических соединений в тесте Эймса с использованием системы метаболической активации;

- получение и молекулярно-генетический анализ делеционных производных векторных плазмид *IncQ* группы;
- использование векторных плазмид для клонирования генов в клетках *Escherichia coli*.

В 1998 г. в учебные планы введены новые практикумы по изучению полиморфизма ДНК и белков с использованием методов электрофореза и амплификации ДНК с помощью полимеразной цепной реакции. Эти практикумы ведут сотрудники Института общей генетики им. Н.И. Вавилова, участвующие в работе совместного «Учебно-научного центра по генетике. ИОГЕН – кафедра генетики и селекции МГУ». В 1999 г. изданы 3 учебно-методических пособия по этим практикумам. Создан компьютерный класс, где студенты и аспиранты изучают современные методы анализа баз данных в области геномики, популяционной и медицинской генетики, генотоксикологии. В рамках учебно-научного центра сотрудниками кафедры и ИОГЕН проводятся совместные исследования по 4 научным проектам, в которых участвуют студенты и аспиранты. Такое сотрудничество способствует повышению уровня преподавания и стимулирует интерес студенческой молодежи к науке, помогает целевым назначением готовить кадры для института.

Большую роль в учебном процессе играет летняя практика по генетике на Звенигородской биологической станции МГУ (4-й семестр, 90 часов), где студенты знакомятся с генетическими коллекциями культурных растений, осваивают цитогенетические методы, изучают генетический полиморфизм в естественных популяциях растений и животных, проводят генетические скрещивания на горохе, анализируют коллекции растений с разными способами размножения.

Кафедра готовит в основном будущих научных работников (более 50–70% выпускников кафедры после окончания университета идут в аспирантуру), поэтому задачам обучения навыкам исследовательской работы придается первостепенное значение. Эти задачи реализуются как на практикумах, так и в ходе выполнения курсовых и дипломных работ. После 3 курса студенты проходят производственную практику в лабораториях, где они выполняют курсовые экспериментальные работы. В летний период между 8-м и 9-м семестрами проводится преддипломная практика. Студенты кафедры имеют возможность делать курсовые и дипломные работы не только в стенах МГУ и ИОГЕН, но и в других научных лабораториях г. Москвы. Многолетние дружеские связи у кафедры сложились с Институтом молекулярной генетики РАН, ГНИИ генетики и селекции промышленных микроорганизмов, Медико-генетическим научным центром РАМН и рядом других институтов.

Важное место в учебной работе занимает регулярный семинар «Современные проблемы генетики», на котором каждый студент 5-го курса должен сделать обзорный доклад о новейших открытиях в генетике. В процессе подготовки докладов студенты под руководством кураторов приобретают столь необходимый научным работникам опыт критического анализа научной литературы, оформления иллюстративных материалов, обобщения научных сведений.

Студенты учатся «искусству» устных выступлений и научных дискуссий.

В своей деятельности кафедра генетики и селекции активно взаимодействует с другими кафедрами биологического факультета МГУ, стремясь к оптимизации учебных планов с целью обеспечения углубленного изучения биологических дисциплин, связанных с генетической проблематикой. Участвуя в работе учебно-методической комиссии факультета, кафедра уделяет серьезное внимание вопросам согласования учебных планов и содержания лекционных курсов по цитологии, эмбриологии, молекулярной и клеточной биологии, экологии и теории эволюции. В плане обсуждения перспектив развития генетического образования в России кафедра генетики и селекции МГУ считает важным усилить взаимодействие университетов в рамках ФЦП «Интеграция», наладить обмен учебными и методическими пособиями, содействовать использованию средств дистанционного обучения и кооперации в проведении совместных молодежных школ и конференций.

С.В. Шестаков, член-корр. РАН, заведующий кафедрой генетики и селекции МГУ

М.М. Асланян, профессор кафедры генетики и селекции МГУ

### КАФЕДРА ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ НОВОСИБИРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА: ГЕНЕТИКА В СИСТЕМЕ ПОДГОТОВКИ БИОЛОГОВ

Общие принципы организации обучения в НГУ

Одним из основных принципов организации образования, заложенных при основании НГУ, является сочетание углубленного изучения общенаучных базовых дисциплин на первых трех курсах обучения с последующей профессиональной специализацией на 4–5-м курсах. Этот принцип работает благодаря уникальной возможности использовать кадровый потенциал и экспериментальную базу научно-исследовательских институтов Новосибирского научного центра, где студенты проходят преддипломную и дипломную практику. Подготовка биологов на биологическом отделении факультета естественных наук НГУ в полной мере отражает этот принцип.

Введение бакалавриата и магистратуры не изменило принцип обучения. Факультет сохранил пятилетнюю форму обучения как основную. Бакалавры после четырехлетнего обучения выпускаются в единичных случаях, при этом они защищают небольшую по объему экспериментальную работу, выполненную на 4-м курсе. В двухлетнюю магистратуру поступают в основном выпускники других вузов. Их магистерская работа, так же, как и бакалаврская, выполняется в институтах ННЦ. С 1997 года этот принцип закреплен формально созданием учебно-научных центров в рамках федеральной целевой программы «Государственная поддержка интеграции высшего образования и фундаментальной науки на 1997–2000 гг.»

## Общие курсы

На биологическом отделении факультета биологических наук НГУ готовятся специалисты-биологи по следующим специализациям: цитология и генетика, молекулярная биология, физиология человека и животных, экология. Каждый год выпускаются специалисты-биологи, специализирующиеся по цитологии и генетике или молекулярной биологии с профилированием по математической биологии.

На первых трех курсах обучение проводится на базе освоения широкого спектра точных и естественно-научных дисциплин – различных разделов математики, физики, химии; традиционных для биологических факультетов университетов курсов: основ ботаники, зоологии, экологии, анатомии, гистологии, эмбриологии, физиологии, микробиологии. В этом же ряду предметов, обязательных для биологов всех специальностей, стоит курс генетики и тесно связанные с генетикой курсы: введение в биологию, молекулярная биология, цитология, биометрия и эволюционное учение (см. табл.).

Особенностью программы биологов НГУ является раннее знакомство с курсом молекулярной биологии. Он читается в 4-м семестре. В этом же семестре идет курс цитологии. Он объединяет морфологию, биохимию и физиологию клетки. Со дня основания биологического отделения курс цитологии читают сотрудники кафедры цитологии и генетики (первым лектором была профессор Ия Ивановна Кикнадзе), и традиционно он строится как предшествующий курсу генетики: с большим акцентом на строение хромосом как материальных носителей наследственности, детальным изучением процессов митоза и мейоза. Лекции в семестре сопровождаются практическими занятиями. После окончания семестра все студенты проходят летнюю цитологическую практику. Она целиком посвящена цитогенетике – исследованию митоза, мейоза, кариотипов на примере метафазных и поли-тенных хромосом. Студенты в течение двух недель самостоятельно готовят препараты животных и растительных клеток и анализируют их.

Курс генетики в 5-м семестре направлен на то, чтобы дать общие сведения по генетике для всех студентов биологического отделения. Он состоит из трех крупных разделов: менделизма, морганизма и описания молекулярно-генетических систем. В разделе, именуемом менделизмом, рассматриваются вопросы дискретного наследования признаков, в следующем разделе (морганизм) рассматриваются хромосомная теория наследственности, явления изменчивости и методы ее изучения. Особый раздел составляет рассмотрение методов генетического анализа. Самый крупный раздел составляет описание молекулярно-генетических механизмов генетических процессов: сначала представлены современные методы молекулярного клонирования и генной инженерии, затем рассмотрены вопросы организации генома, структуры ДНК, генетического кода, структуры гена, организации хромосом, генетики пола, дозовой компенсации, генетики развития, онкогенетики, генетики популяций, инбридинга и гетерозиса, генетики

развития и психики. Дается представление об евгенике. Лекции (текст, таблицы и иллюстрации) постоянно обновляются, они доступны для студентов в электронной форме, четвертая версия лекций находится в Интернете по адресу: <http://www.nsu.ru/biology/courses/genetics/index.html>. Планируется издание ограниченным тиражом (до 100 экз.) шестой версии лекций к сентябрю 2000 года на базе редакционно-издательского отдела ИЦиГ СО РАН.

Лекционный курс генетики сопровождается семинарскими и практическими занятиями. На них студенты осваивают навыки гибридологического анализа на таком классическом генетическом объекте, как дрозофила, самостоятельно проводя скрещивания и анализируя результаты. Предлагаемые задачи охватывают следующие темы: сцепленное с полом наследование, функциональный тест на аллелизм, построение генетических карт, методы учета рецессивных летальных мутаций, эффект положения гена, получение гинандроморфов и анализ генетической нестабильности.

В 6-м семестре на кафедре цитологии и генетики студенты-биологи проходят курсы биометрии, иммунологии и курс эволюционного учения. Как правило, во всех других университетах страны курс эволюции «прописан» на кафедрах общей биологии, зоологии или ботаники. Однако именно достижения современной генетики делают эволюционную теорию и эволюционную биологию актуальной, живой и развивающейся дисциплиной. Невозможно представить современную эволюционную биологию, рассмотрение проблем эволюции вне достижений генетики, без синтеза основополагающих данных, полученных в области молекулярной генетики, клеточной биологии, генетики развития, популяционной генетики, как, впрочем, и без привлечения данных, полученных в других разделах современной биологии. Курс эволюционного учения сопровождается семинарскими занятиями, которые призваны не только подкреплять и углублять получаемые студентами на лекциях теоретические знания, но и учить студентов самостоятельности, способствуют переводу знаний из разряда пассивных в разряд активных. Подготовка рефератов и докладов способствует овладению навыками лекторского искусства, умению аргументированно отстаивать свою позицию и грамотно вести дискуссию, привлекая полученные знания из различных разделов биологии. Студенты привыкают самостоятельно работать с учебной и научно-популярной литературой, с узкоспециальными научными и обзорными статьями по отдельным вопросам и проблемам современной генетики и теории эволюции, а также смежных с ними наук и дисциплин. Здесь происходит первое знакомство студентов со статьями на иностранном языке, тем самым начинает формироваться терминологический базис для будущей работы с иностранной литературой. Эта форма семинарских занятий сохраняется на 4-м курсе (спецсеминар по иммуногенетике и актуальным проблемам генетики). В последние годы наметился контакт с преподавателями кафедры иностранных языков, которые просят сотрудников выпускающих кафедр подобрать научную литературу для занятий студентов.

Таблица  
Перечень дисциплин кафедры цитологии и генетики факультета естественных наук Новосибирского государственного университета

Семестр	Дисциплина	Лектор/преподаватель семинарских и практических занятий	Тип занятий и количество часов лекции	семинары	практикумы
1	Введение в биологию	к.б.н., доц. Попова Н.А.	18		
			42	22	
4	Цитология	д.б.н., проф. Высоцкая Л.В., к.б.н. Гусаченко А.М., к.б.н. Байборodin С.И.			90
5	Летняя практика по цитологии	д.б.н., проф. Высоцкая Л.В., к.б.н. Гусаченко А.М., к.б.н. Байборodin С.И., к.б.н. Айманова К.Г., Иванченко О.В.			
5	Генетика	чл.-корр. РАН, проф. Жимулев И.Ф., к.б.н. Коряков Д.Е., Назарова Н.К.	44	45	
6	Эволюционное учение	д.б.н., проф. Захаров И.К.	32	32	
			16	16	
			24		
5	Биометрия	д.б.н., проф. Васильева Л.А.			
6	Иммунология	к.б.н., доц. Попова Н.А.	30		
5	Материальные основы наследственности	чл.-корр. РАН, проф. Жимулев И.Ф.	30	16	
6	Генетика развития	д.б.н., проф. Серов О.Л., Железова А.И.	30		
6	Летняя генетико-селекционная практика	академик РАН, проф. Шумный В.К., к.б.н. Шаруков Ю.Н., к.б.н., доц. Попова Н.А., к.б.н., доц. Князев С.П.			60
7	Цитогенетика	д.б.н. Графодатский А.С.	20		
7, 8	Молекулярная генетика	д.б.н., проф. Ратнер В.А.	40		
			14		
7, 8	Генная инженерия	к.б.н. Филипенко М.Л.			166
7, 8	Большой генетический и цитологический практикум	к.б.н. Гусаченко А.М., к.б.н. Байборodin С.И., к.б.н. Захаренко Л.П., к.б.н. Нумерова О.М., к.б.н., доц. Попова Н.А., к.б.н., доц. Назарова Н.К.			
8	Иммуногенетика	д.б.н., проф. Ратнер В.А.	10	30	
8	Моделирование на ЭВМ	д.б.н., проф. Колчанов Н.А.	20	25	
7	Биотехнология растений	д.б.н. Першина Л.А.	20		20
7	Теория селекции	академик РАН, проф. Шумный В.К., д.б.н., проф. Васильева Л.А.	44		
7	Актуальные вопросы генетики	д.б.н. Колесников Н.Н.	30		30
7	Молекулярная эволюция	д.б.н., проф. Ратнер В.А.	24		
7	Геном зукариот	д.б.н. Колесников Н.Н.	12		
8	Генетика клеточного цикла	д.б.н. Омелянчук Л.В.	26		
8	Мобильные элементы и количественные признаки	д.б.н., проф. Ратнер В.А.			
8	Математическая популяционная генетика	д.б.н., проф. Ратнер В.А.	16		
8	Популяционная биология растений	к.б.н. Вепрев С.Г.	20		
8	Генетика человека	к.б.н. Осипова Л.П.	10		
8	Биология размножения с основами эмбрио- и биотехнологии	к.б.н. Амстиславский С.Я.	20		



На факультете естественных наук, кроме биологического, существуют химическое, химико-экологическое и медико-биологическое отделения. Студенты медико-биологического отделения в течение трех курсов занимаются по программе биологического отделения с небольшими изменениями: курсы физики и математики читаются в более сжатом виде, а курсы анатомии, микробиологии – в объеме мединститута. Курсы молекулярной биологии, цитологии, генетики, теории эволюции они осваивают в том же объеме, что и биологи. Овладение основами генетики биологами всех специальностей и знакомство с современными направлениями и достижениями общей и частной генетики – вот основная линия преподавания генетики в НГУ.

Для того чтобы облегчить студентам выбор специализации, который им предстоит сделать в конце третьего курса, на факультете организованы так называемые альтернативные курсы (см. таблицу). Все выпускающие кафедры предлагают в каждом семестре по одному курсу, итого восемь. В течение года студент должен сдать дифференцированный зачет по двум из них. Если студенты, выбравшие специализацию по цитологии и генетике, например, не прослушали курсов «Материальные основы наследственности» и «Генетика развития», то им предлагается сделать это на следующий год. Как правило, возражений не бывает.

#### Специализация по цитологии и генетике

На ФЕН НГУ исторически сложилось так, что на одной кафедре происходит специализация и по цитологии, и по генетике. Это связано с тем диапазоном направлений, которые представлены в базовом для кафедры Институте цитологии и генетики СО РАН. Подавляющее большинство студентов кафедры цитологии и генетики свои курсовые и дипломные работы выполняют в лабораториях ИЦиГ СО РАН, в которых ведутся исследования по молекулярной и клеточной биологии, по структуре и функции генов, по цитогенетике растений и животных, по частной генетике, компьютерной геномике, популяционной и эволюционной генетике.

Привлечение к научному руководству студентами, выполняющими курсовые и дипломные работы, огромного и разнообразного потенциала научных сотрудников ИЦиГ СО РАН дает возможность, по сути дела, к концу обучения в НГУ подготовить уникальных «штучных» специалистов. Таким образом, на практике реализуется индивидуальный подход при обучении студентов. В соответствии с одним из основополагающих принципов кадровой политики Сибирского отделения РАН – обеспечением постоянного притока молодых специалистов через систему: школа – НГУ – аспирантура НГУ и СО РАН – подавляющее большинство выпускников кафедры цитологии и генетики, как, впрочем, и других кафедр биологического отделения ФЕН НГУ, выбирают научно-исследовательскую деятельность в НИИ.

Специализация начинается после третьего курса с летней генетико-селекционной практики, которая дает студентам возможность познакомиться с

проблемами, которыми занимаются лаборатории ИЦиГ СО РАН, с объектами исследований и с некоторыми полевыми методами исследований в генетике и селекции.

На базе лабораторий ИЦиГ СО РАН проводится большинство занятий Большого цитологического и генетического практикума. В составе его освоение современных цитогенетических методов работы с дрозофилой, растениями, млекопитающими, включая *in situ* гибридизацию, методы генной инженерии, практикум по биотехнологии растений, иммунологические методы и большую самостоятельную работу по генетике дрозофилы.

За 4 года студенты НГУ полностью проходят теоретический курс обучения. Им предлагается набор спецкурсов (наряду с обязательными предлагается часть факультативных, из которых обязательно нужно выбрать половину) и спецсеминаров, охватывающих основные направления генетики: молекулярную генетику, молекулярную эволюцию, теорию селекции, математическую популяционную генетику, генную инженерию, биотехнологию растений, биологию размножения с основами эмбрио- и биотехнологии, мобильные элементы и количественные признаки, генетику развития, геном эукариот, иммуногенетику, генетику человека, математическое моделирование.

Параллельно со спецкурсами, спецсеминарами и практикумами студенты 4-го курса два дня в неделю работают в лабораториях институтов над темами курсовых работ.

#### Институтская практика и защита дипломных работ

5-й курс полностью освобожден для работы в лабораториях институтов за счет того, что за первые три года обучения дается полный набор основных курсов.

Почти два года работы в лабораториях (которые увлеченные студенты пользуются возможностью работать в лабораториях уже с первых курсов) позволяют студентам овладеть большим арсеналом современных методов молекулярно-генетического, генетического и цитогенетического анализа, быть в курсе современных проблем генетики, приобретать навыки самостоятельного научного исследования в рамках проблем лабораторий, т.е. быть включенными в научный поиск. Обычно тема курсовой работы перерастает в тему дипломной работы, над которой студент 5 курса, подчеркнем, работает в лаборатории все дни недели.

При существующем трудовом законодательстве диплом специалиста дает более ясные и широкие возможности по сравнению с малопонятным статусом бакалавра. Поэтому при подготовке студентов кафедры цитологии и генетики НГУ отдает предпочтение традиционной системе пятилетнего обучения, при которой выпускник получает диплом специалиста. Все выпускники кафедры цитологии и генетики имеют возможность выполнить дипломную работу по результатам экспериментальной работы в лабораториях НИИ или на кафедре. К моменту защиты боль-

шинство из студентов уже имеют опыт выступления на студенческих научных конференциях, имеют научные публикации, результаты дипломных работ, как правило, выполнены на хорошем научно-методическом уровне и служат материалом для научных публикаций.

Следует подчеркнуть, что какие бы современно звучащие или модные курсы не декларировались и не включались в программу, важным фактором достижения конечной цели обучения – подготовки высокообразованных, востребованных специалистов остается человеческий фактор. С одной стороны, высокий интеллектуальный уровень студентов, их высокий уровень общей и биологической образованности и широкий кругозор, мотивация к активному овладению знаниями, с другой – компетентность, высокопрофессиональный уровень профессорско-преподавательского состава кафедры. В подавляющем большинстве сотрудники кафедры цитологии и генетики НГУ являются активно работающими научными сотрудниками Института цитологии и генетики СО РАН.

#### Проблемы

Подготовка молодых специалистов – дорогое удовольствие, при современном скудном финансировании высшего образования и науки сталкивается прежде всего с очень трудной дилеммой: использовать имеющиеся материалы (реактивы, оборудование) на научный эксперимент, который будет выполнен опытным научным сотрудником, или уже с определенной долей риска – на эксперимент с элементами обучения. До сих пор кафедра и Институт решали этот вопрос в пользу второго варианта.

*В.К. Шумный*, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой цитологии и генетики ФЕН НГУ, директор ИЦиГ СО РАН, Новосибирск

*Л.В. Высоцкая*, д.б.н., профессор, заместитель заведующего кафедрой цитологии и генетики ФЕН НГУ, Новосибирск

*И.Ф. Жимулев*, член-корр. РАН, профессор, заведующий лабораторией молекулярной цитогенетики ИЦиГ СО РАН, Новосибирск

*И.К. Захаров*, д.б.н., профессор, руководитель институтской практики, заведующий лабораторией генетики популяций ИЦиГ СО РАН, Новосибирск

#### МНОГОЦВЕТИЕ СОВРЕМЕННОЙ ЦИТОГЕНЕТИКИ, ИЛИ MULTICOLOR FISH TODAY

В цитогенетике млекопитающих последние годы ознаменованы стремительным развитием новых методов исследований, в основе которых лежит флуоресцентная *in situ* гибридизация нуклеиновых

кислот. Десять-пятнадцать лет назад возможности исследователя были практически сведены к изучению морфологии и дифференциальной окрашиваемости хромосом и их отдельных районов. Развитие методов, способных на цитологических препаратах визуализировать интересующие последовательности ДНК, резко изменило ситуацию. Метод флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) оказался крайне эффективным инструментом изучения генома человека и других видов млекопитающих, реорганизации хромосом в ходе эволюции, анализа хромосомных перестроек как при малигнизации клеток, так и при врожденных патологиях. С его помощью были получены оригинальные данные по организации интерфазного ядра. Возник новый раздел цитогенетики – интерфазная цитогенетика. В настоящее время редкое исследование, требующее анализа хромосом, обходится без использования FISH. Гибридизация *in situ* дала начало огромному числу методических разработок, которые уже нашли широкое применение в практической медицине, а современная хромосомная диагностика продвинулась значительно дальше самых смелых фантазий цитологов 80-х годов.

Если еще сравнительно недавно цитогенетики вынуждены были пользоваться преимущественно гаптен-мечеными ДНК пробам (например: биотин, дигоксигенин), то появление новых более эффективных флуорохромов позволило перейти к ДНК пробам, меченым флуорохромами. Это сделало возможным анализ результатов FISH непосредственно после отмывок без каких-либо специальных процедур, предназначенных для визуализации меченой пробы. Значительную роль в развитии новых вариантов FISH сыграл приход новых методов регистрации микроскопических изображений. Замена фотонасадок CCD-камерами (CCD-камерами с высоким уровнем разрешения, охлаждаемыми CCD-камерами с длительным временем накопления сигнала и т.д.) с соответствующим компьютерным обеспечением не просто упростила и ускорила процесс регистрации микроскопических изображений, но и предоставила экспериментатору принципиально новые возможности обработки изображений, записанных в цифровом формате. Новая приборная база позволила осуществлять регистрацию сверхслабых световых сигналов, недоступных глазу человека, а также световых сигналов с длинами волн, выходящими за пределы видимого света.

Одним из следствий стремительного прогресса в развитии методической базы хромосомного анализа явилось отсутствие серьезных работ, в которых бы были подробно рассмотрены тенденции развития современной цитогенетики, история ее развития и возможности новых методов. В настоящей статье мы также ограничимся лишь кратким описанием одного из направлений ее развития – многоцветной флуоресцентной *in situ* гибридизацией. Надеюсь, что настоящая статья поможет широкому кругу биологов хотя бы поверхностно познакомиться с некоторыми новыми возможностями проведения хромосомного анализа.

Таблица

Комбинации фильтров фирмы ZEISS для флуоресцентной микроскопии

Флуорохромы	Фильтр возбуждения	Дихронное зеркало	Запирающий фильтр
DAPI, AMCA, Hoechst	BP365/12	FT 395	LP 397
Chromomycin	BP395-440	FT 460	LP470
Propidium iodide (PI)	BP546/12	FT 580	LP590
FITC/PI	BP450-490	FT510	LP520
FITC	BP450-490	FT510	BP515-565
Cyanin 2	BP450-490	FT510	LP520
Rhodamin, TRITC	BP546/12	FT580	LP590
Texas-Red	BP530-585	FT600	LP615
Cyanin 3	BP546/12	FT560	BP575-640
Cyanin 5	BP575-625	FT645	BP660-710
Cyanin 7	BP710/75	FT750	BP810/90
Двухполосные фильтры фирмы ZEISS*			
DAPI/FITC	DBP410/16 и 489/22	FT440/505	DBP456/17 и 535/44
DAPI/TRITC	DBP406/23 и 530/45	FT435/570	DBP467/30 и 618/75
FITC/TRITC	DBP485/20 и 546/12	FT500/560	DBP515-530 и 580-630
FITC/Texas-Red	DBP485/20 и 578/14	FT500/600	BP 515-540 и LP610
Трехполосные фильтры фирмы ZEISS*			
DAPI/FITC/TRITC/Texas-Red	TBP 400/495/570	FT410/505/585	TBP 460/530/610
Фильтры Пинкеля фирмы ZEISS**			
DAPI/FITC/TRITC/Texas-Red	BP 365/12 BP 450-490 BP 546/12 BP 530-585	FT405/495/575	TBP 420/510/600

\* Двух- и трехполосные фильтры позволяют анализировать два и три флуорохрома одновременно, исключая возможность сдвига изображения.

\*\* Фильтры для регистрации многоцветной флуоресценции с точной регистрацией пикселей

#### «Псевдоцветное многоцветие»

Современная техника регистрации сигнала способна регистрировать не только его интенсивность, но и спектральные характеристики. Такое приборное оснащение лежит в основе спектрального картирования (SKY). Однако в настоящее время для получения многоцветных изображений FISH вполне достаточно обычной черно-белой цифровой регистрации сигнала. Информация об интенсивности свечения каждого из флуорохромов записывается отдельно благодаря специфичной комбинации возбуждающего и запирающего фильтров. При этом каждому из таких изображений присваивается свой собственный уникальный псевдоцвет. Очевидно, что такая система регистрации при наличии необходимых фильтров позволяет в одном эксперименте использовать любые флуорохромы с неперекрывающимися спектрами эмиссии или возбуждения. Характеристики некоторых фильтров, широко используемых в современной цитогенетике, приведены в таблице и на рисунке 1.

Следует заметить, что одновременное использование  $n$  флуорохромов позволяет получить значительно большее число псевдоцветов. Пусть точка, окрашенная флуорохромом  $a$  будет считаться точкой

псевдоцвета № 1, точка, окрашенная флуорохромом  $b$  будет считаться точкой псевдоцвета № 2, в этом случае можно принять, что точка, окрашенная флуорохромом  $a$  и  $b$  одновременно, будет считаться точкой псевдоцвета № 3. Таким образом, использование двух флуорохромов позволяет пометить и анализировать в FISH одновременно 3 пробы ДНК, получая четырехцветное изображение (третий флуорохром используется для общей окраски хромосом). В этом эксперименте одна из проб должна быть помечена и флуорохромом  $a$ , и флуорохромом  $b$ . На рисунке 2 показана визуализация трех хромосом норки в одном эксперименте с использованием двух флуорохромов для мечения хромосомспецифичных ДНК проб. Очевидно, что использование  $n$  флуорохромов позволяет одновременно анализировать  $2^n - 1$  ДНК проб. То есть уже 5 флуорохромов делают возможным анализ результатов одновременной гибридизации 31 пробы ДНК.

#### 24-цветный FISH

Кариотип человека состоит из 22 аутосом и половых хромосом X и Y. То есть для одновременной идентификации материала всех хромосом человека необходимо иметь 24 уникально меченые хромосом-

специфичные ДНК пробы. Для их мечения вполне достаточно 5 флуорохромов. Хромосомспецифичские ДНК библиотеки метятся уникальными комбинациями трех флуорохромов. В результате флуоресцентной *in situ* гибридизации каждой хромосоме человека соответствует свой псевдоцвет (рис. 3). Такой метод хромосомного анализа позволяет выявлять и идентифицировать любые транслокации материала негомолгичных хромосом. Окраска хромосомы более чем одним цветом свидетельствует о наличии транслокации. Цвет хромосомных районов позволяет однозначно определить хромосомы, которые были вовлечены в данные хромосомные перестройки (рис. 4). Более того, одновременное получение дифференциальной исчерченности анализируемых хромосом нередко позволяет провести и идентификацию точек разрывов-воссоединений, имевших место при хромосомных перестройках. Благодаря 24-цветной FISH первичный анализ сложных кариотипов может быть завершен менее чем за двое суток. При этом полученные результаты будут абсолютно достоверны. Только в самых сложных случаях могут потребоваться дополнительные исследования для уточнения положения точек разрывов-воссоединений. К сожалению, необходимо отметить, что 24-цветная FISH оказывается бесполезной при анализе внутрихромосомных перестроек. Делеции, инверсии, дупликации остаются невидимыми для этого метода.

#### RxFISH

В 1997 г. группа исследователей из Кембриджского университета под руководством профессора Малкольма Фергюсона-Смита, докторов Иоганнеса Виенберга и Стефана Мюллера разработала базу для метода многоцветного бэндинга хромосом человека. В основе этого метода, получившего название RxFISH, лежит тот же принцип многоцветной *in situ* гибридизации, но в отличие от 24-цветной FISH, этот метод позволяет выявлять и часть внутрихромосомных перестроек. ДНК пробы, используемые в RxFISH, помечены комбинацией трех флуорохромов, что обеспечивает 7 псевдоцветов. Однако они специфично окрашивают отдельные районы хромосом, создавая их цветную исчерченность. Правда, все пробы окрашивают несколько хромосомных районов разных хромосом. Такая особенность ДНК проб для RxFISH обусловлена способом их получения. Они представляют собой хромосомспецифичные ДНК библиотеки двух видов гиббонов: *Hylobates concolor* и *Hylobates syndactylus*. В результате интенсивных хромосомных перестроек, имевших место при формировании современных видов гиббонов, материал их хромосом оказался сильно перетасованным в сравнении с организацией хромосом у их общего предка, а также у человека, хромосомы которого известны своим консерватизмом. Отношение хромосомы 1 человека к хромосомам гиббонов приведено на рисунке 4, а на рисунке 5 приведен общий вид хромосом человека, полученный в результате RxFISH. Очевидно, что, несмотря на всю фантастичность картины RxFISH, использование этого метода имеет достаточно серьез-

ные ограничения: перестройки хромосом, имевшие место внутри одного цветного R<sub>x</sub>-бэнда, не могут быть выявлены с помощью этого метода, если они не приводят к значительным и легко видимым изменениям размера этого бэнда. Тем не менее, следует признать, что R<sub>x</sub>FISH при увеличении числа используемых флуорохромов, несомненно, будет более информативным, чем рутинная 24-цветная FISH. Интересной методической особенностью R<sub>x</sub>FISH является возможность ее проведения без супрессии гибридизации меченых повторных последовательностей предгибридизацией с Cot1 ДНК человека. Авторы полагают, что это оказалось возможным благодаря различию первичных последовательностей диспергированных повторов гиббонов и человека. Стоит, однако, заметить, что одновременное использование ДНК проб, меченных 3 различными флуорохромами, должно приводить к 3-кратному ослаблению сигнала, обусловленного диспергированными повторами.

В настоящее время совместно с фирмой «Applied Imaging» авторы метода превратили его в рутинную процедуру, создав коммерчески доступный КИТ и необходимое программное обеспечение. К достоинствам R<sub>x</sub>FISH в настоящее время, несомненно, следует отнести следующие пункты:

- Метод позволяет осуществлять анализ всего генома человека в одном эксперименте многоцветной FISH.
- Имеются в наличии коммерчески доступные наборы меченых ДНК проб и необходимых систем детекции
- Метод позволяет проводить быструю идентификацию значительной части внутри- и межхромосомных перестроек.
- Возможна автоматическая идентификация метафазных хромосом «цветного бэндинга»
- Для каждой хромосомы человека существует уникальный цветовой баркод.
- R<sub>x</sub>FISH интегрирован в рабочую станцию CytoVision и стандартные системы флуоресцентной микроскопии.

К недостаткам R<sub>x</sub>FISH можно отнести большой размер многих цветных бэндов. А такие хромосомы человека, как 15, 18, 19, 21, 22, X и Y представляют собой один цветной бэнд каждая. Использование в будущем большего числа флуорохромов и новых ДНК проб, полученных благодаря использованию искусственных хромосом или микродиссекции метафазных хромосом, может значительно повысить разрешающие способности метода. С новостями R<sub>x</sub>FISH читатель может ознакомиться на WEBSITE фирмы «Applied Imaging» (<http://www.aii.co.uk/>).

#### Многоцветный FISH/высокоразрешающих бэндинг

Одновременно с R<sub>x</sub>FISH была предложена еще одна система получения многоцветного бэндинга хромосом человека. В отличие от R<sub>x</sub>FISH, она предназначена не для полного анализа всех хромосом, а для проведения детального анализа одной из них.



Данная система была разработана сотрудниками Института генетики человека университета города Йены (профессор Уве Клауссен, доктор Ильза Худоба) в сотрудничестве с фирмой MetaSystems. В этих целях был получен комплект микродиссекционных ДНК проб и разработано специальное программное обеспечение «MetaSystems' isis mFISH» для сравнительного анализа уровня свечения различных флуорохромов. Районспецифичные ДНК пробы были помечены различными флуорохромами или комбинациями флуорохромов. Уровень сигнала каждой из микродиссекционных районспецифических библиотек варьирует по интенсивности, достигая максимума в центре и постепенно падая практически до нуля на его границах. Перекрывание профилей интенсивности сигналов ДНК проб обеспечивает вариации соотношений интенсивностей флуоресценций различных флуорохромов вдоль хромосомы. Отношения интенсивностей может быть переведено в термины псевдоцвета, и таким образом, каждой точке изображения приписан свой псевдоцвет. В результате программной обработки изображения каждому из хромосомных районов будет соответствовать свой псевдоцвет. Необходимое программное обеспечение входит в пакет программ фирмы *MetaSystems GmbH*. Наглядным примером использования данного подхода может служить цветной бэндинг хромосомы 5 человека. Семь районспецифичных микродиссекционных ДНК проб были помечены 5 различными флуорохромами (рис. 6). Профили интенсивности сигналов ДНК проб представлены на рисунке 6. Компьютерная обработка соотношений интенсивности свечения флуорохромов выделила более 20 бэндов различных псевдоцветов. Причем, это число бэндов выявляется даже на коротких, сильно конденсированных хромосомах, что открывает возможности проведения высокоразрешающего хромосомного анализа при окрашивании хромосом поздней метафазы (рис. 7). Данный вариант многоцветной FISH оказался высокоэффективным при анализе не только межхромосомных, но и внутрихромосомных перестроек. Правда, для успешного его применения исследователь должен предварительно определить хромосому, в детальном изучении которой он заинтересован. С новыми разработками фирмы *MetaSystems GmbH* читатель может познакомиться на WEBSITE <http://www.metasystems.de>.

Уже в настоящее время в ряде диагностических центров некоторые варианты многоцветной FISH

используются в качестве рутинных методик при анализе хромосомных перестроек у человека. Наиболее широкое применение они находят при анализе реорганизации генома трансформированных клеток в случаях онкологических заболеваний. Крайне перспективным представляется их использование при изучении организации интерфазного ядра и пространственной организации хромосом в ходе клеточного цикла. Дальнейшее совершенствование методов многоцветной FISH и их совместное использование с конфокальной микроскопией может открыть принципиально новые возможности в цитологических исследованиях, а полученные с их помощью результаты могут привести к революции в наших взглядах на морфофункциональную организацию клетки.

Рис. 1. Спектральные характеристики некоторых фильтров, широко используемых в FISH.

а – комплект однополосных фильтров; б – комплект двухполосных фильтров; в – комплект трехполосных фильтров; д – комплект фильтров в соответствии с классификацией проф. Пинкеля.

Рис. 2. Детекция 3 пар хромосом американской норки в 3-цветной FISH с двумя флуорохромами.

а – DAPI; б – FITC – хромосомный пэинтинг биотин-мечеными микродиссекционными ДНК библиотеками 9-й и 10-й хромосом норки; в – Cy3 – хромосомный пэинтинг диоксигенин-мечеными микродиссекционными ДНК библиотеками 9-й и 13-й хромосом норки; д – псевдоцвет №1 – FITC, псевдоцвет №2 – Cy3, псевдоцвет №3 – FITC + Cy3.

Рис. 3. 24-цветная FISH хромосом человека.

а – метафазная пластинка; б – раскладка хромосом; в – анализ транслокации 8-й и 11-й хромосом человека.

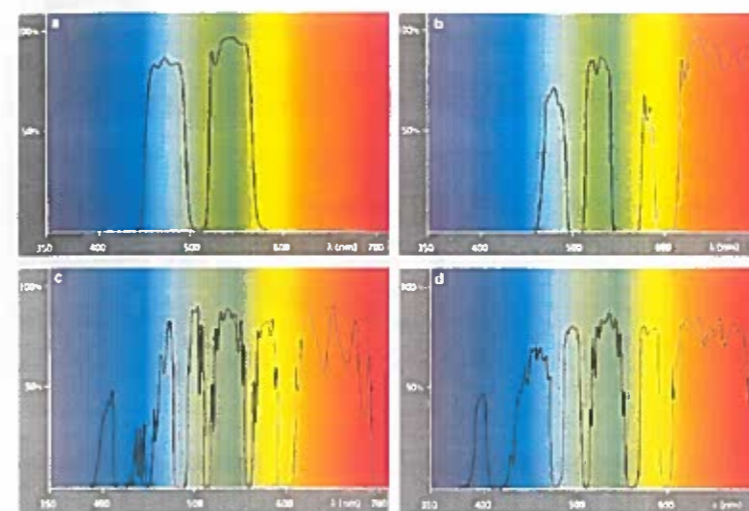
Рис. 4. Природа цветной исчерченности хромосомы 1 человека при RxFISH.

Рис. 5. Цветная исчерченность хромосом человека при RxFISH.

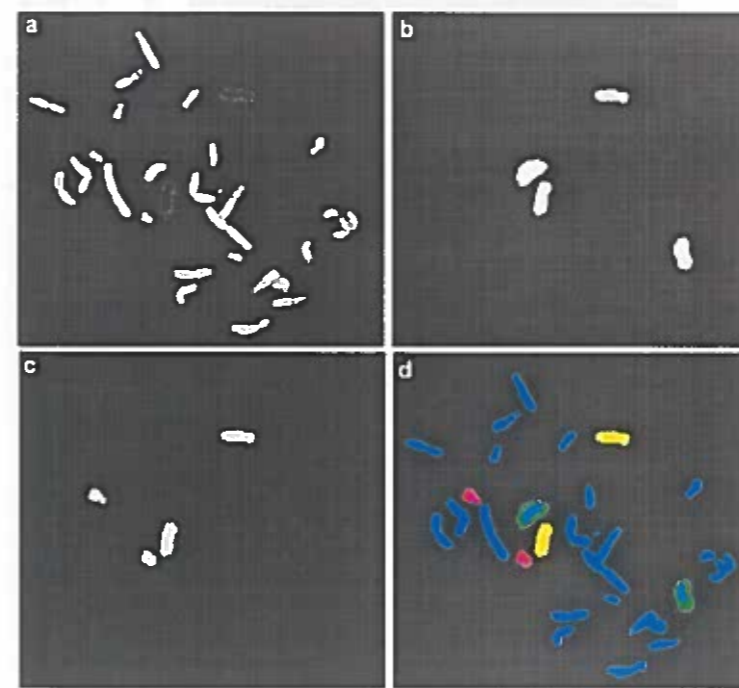
а – метафазная пластинка; б – раскладка хромосом.

Рис. 6. Микродиссекционные ДНК библиотеки хромосомы 5 человека.

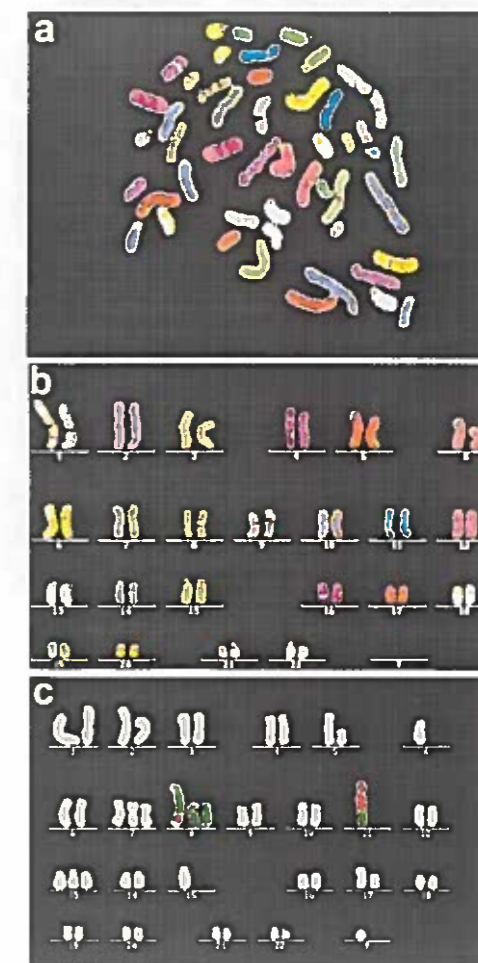
Рис. 7. Многоцветная исчерченность хромосомы 5 человека.



1

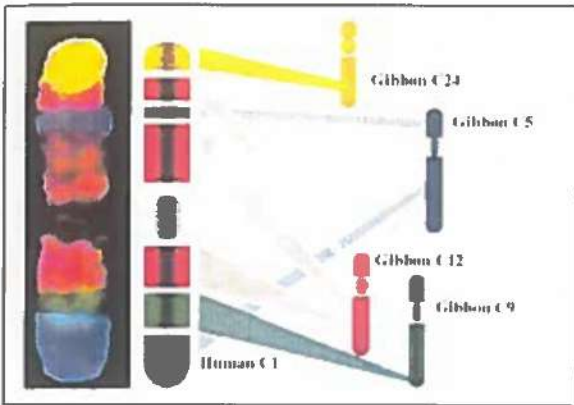


2

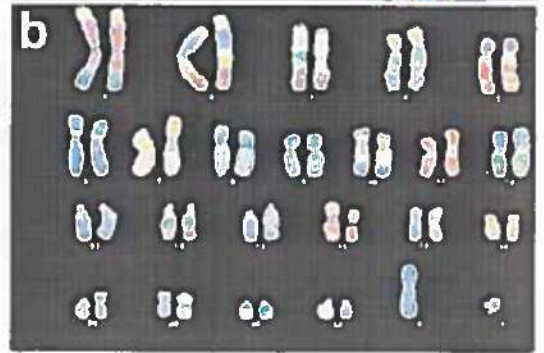
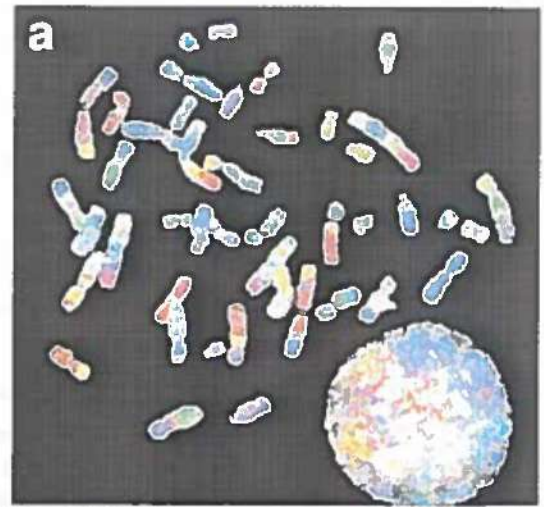


3

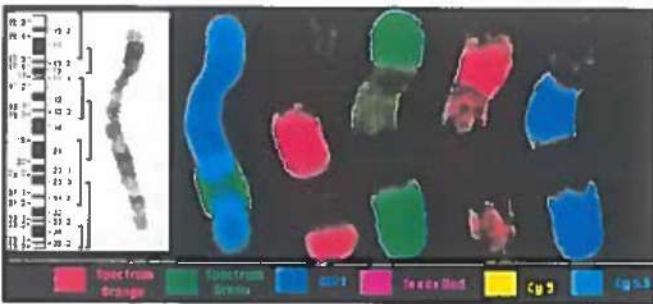




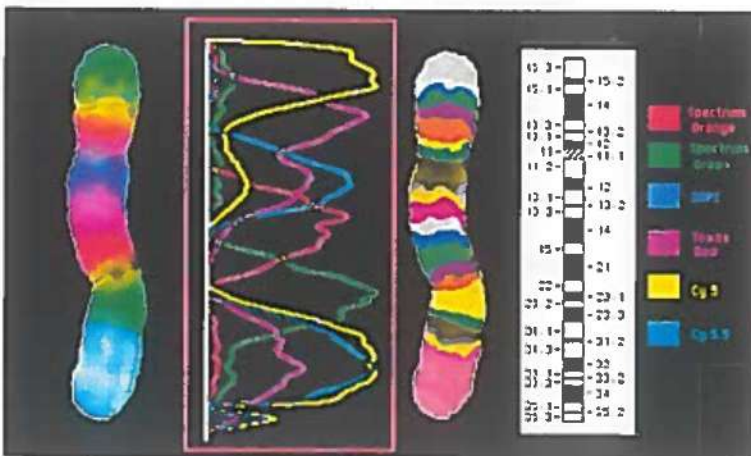
4



5



6



7

Рисунки к статье Н.Б. Рубцова, Т.В. Карамышевой  
 "МНОГОЦВЕТИЕ СОВРЕМЕННОЙ ЦИТОГЕНЕТИКИ, ИЛИ MULTICOLOR FISH TODAY"

За предоставленные иллюстрации авторы выражают благодарность фирмам «MetaSystems GmbH» (рис. 3, 6, 7) и «Applied Imaging» (рис. 4, 5).

*Н.Б. Рубцов*, заведующий лабораторией морфологии и функции клеточных структур, ИЦиГ СО РАН, Новосибирск

*Т.В. Карамышева*, научный сотрудник лаборатории морфологии и функции клеточных структур, ИЦиГ СО РАН, Новосибирск

### БАЗА ДАННЫХ ТРАНСКРИБИРУЮЩИХСЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ DOTS (БД DOTS)

В настоящее время в университете Пенсильвании (Филадельфия, США, Центр биоинформатики (<http://pcbi.upenn.edu>)), директором которого является д-р Кристиан Овертон, ведется работа над проектом DOTS (Database on transcribed sequences, <http://pcbi.upenn.edu/dots>). Целью настоящего проекта является: 1) поддержка аннотации геномов, а именно оценка и пополнение информации о транскрибирующихся генах и 2) анализ совместной экспрессии генов в разных тканях и стадиях онтогенеза. Проект является на 90% инженерной задачей (интеграция баз данных, обеспечение интерфейса пользователя, разработка необходимых программных инструментов) и на 10% – научной (обнаружение открытых рамок считывания (ORF), выяснение клеточной роли того или иного гена и пр.). Таким образом, целью проекта можно считать разработку технологии по получению знаний о геноме путем интеграции всей доступной информации о мРНК.

Мотивацией подобного проекта явился проект «Геном человека», осуществление которого началось в США в 1990 году. В настоящее время полностью секвенированы следующие геномы эукариот: дрожжи (1996 г.) [1], *C.elegans* (1998 г.) [2], к весне 2000 года планируется секвенировать «в основном» (на 98%) геном человека. В процессе развития проект разделен на 2 части: а) секвенирование, картирование последовательностей ДНК; б) функциональная геномика – попытка понять суть функционирования геномов на основе большого числа данных.

В настоящее время проект DOTS направлен на аннотирование последовательностей ДНК геномов

мыши и человека, как наиболее полно представленных. Основой для БД DOTS являются:

- экспериментально полученные последовательности мРНК;
- так называемые последовательности EST (Expressed sequence tags) [3];
- предсказанные гены – гены, выявленные с помощью компьютерного анализа.

Самыми многочисленными являются EST последовательности. EST, по сути, являются последовательностями разной длины (в среднем около 500 п.о.), полученными путем обратной транскрипции с 3' конца мРНК последовательностей. Для общего пользования в настоящее время доступны порядка 2 млн таких последовательностей, из них 1,5 млн – человеческие, которые содержатся в специальной базе UNIGENE (<http://ncbi.nih.gov>). Данные последовательности из генома человека сгруппированы на основе схожести (гомологии) в 65 000 кластеров, которые и являются основной частью БД DOTS.

Программное обеспечение DOTS позволяет с помощью программы множественного выравнивания *cap2alignment* (<http://pcbi.upenn.edu/dots>) собирать EST последовательности в кластеры (ансамбли) и строить для них обобщенные консенсусы, а также относить вновь поступающие последовательности EST в один из существующих кластеров. В случае отсутствия достаточной гомологии последовательности образуют новые кластеры. В настоящее время БД DOTS содержит 65 000 кластеров мРНК человека и 26 000 – мыши. С помощью другого программного инструмента *k2*, разработанного в университете Пенсильвании в Центре биоинформатики совместно с отделом систем информатики того же университета, БД DOTS была состыкована с основными существующими в мире базами данных по белкам и генам, с базами данных по картированию генов. В базе данных DOTS имеется средство поиска по гомологии BLAST [4], позволяющее выявить потенциальных «соседей» для интересующей последовательности, а именно: родственные гены, последовательности мРНК или EST, имеющие высокий процент гомологии с данной последовательностью. На основе этой информации с помощью сравнения хромосомной локализации последовательностей, клеточной роли и пр. можно делать выводы о свойствах аннотируемой последовательности ДНК.



Так как центр биоинформатики в основном специализируется на создании баз данных генов, экспрессирующихся в процессе эритропоэза, в текущий момент DOTS ориентирована на аннотирование генов, экспрессирующихся в стволовых кроветворных клетках и выявленных в университете Принстона с помощью технологии вычитания геномов. БД содержит порядка 7 000 генов, проаннотированных экспертами-биологами. Планируется проаннотировать еще порядка 30 000 генов в следующие полгода.

Второй частью проекта DOTS, над которым активно работают коллеги из Филадельфии, является анализ данных по экспрессии генов на основе технологии микрочипов. Кратко данную технологию можно описать следующим образом. Имея микроматрицу зондов приблизительно для 18 000 мРНК на пластине величиной несколько квадратных сантиметров, можно получить моментальный профиль экспрессии мРНК в данном типе клеток, обычно в сравнении с каким-либо контрольным образцом. В Филадельфии разрабатывается БД, к настоящему времени содержащая порядка 20 000 таких профилей для разных тканей, стадий онтогенеза и пр. Стоит сказать, что стоимость получения одного профиля экспрессии в настоящий момент составляет порядка 1,5 тыс. долларов (удовольствие не для бедных), но технология не стоит на месте.

Инкорпорация данных по экспрессии генов зюкариот в БД DOTS может обеспечить значительный эффект в процессе аннотирования геномов, а также иметь большое значение для фармакогенетики, медицины и пр.

#### Список литературы

1. The yeast genome directory // Nature 1997. № 387 (6632 Suppl.) P. 5-105.
2. Genome sequence of the nematode *C. elegans*: a platform for investigating biology. The *C. elegans* Sequencing Consortium // Science. 1998. № 282. P. 2012-2018.
3. Adams M.D., Kerlavage A.R., Fleischmann R.D. et al. Initial assessment of human gene diversity and expression patterns based upon 83 million nucleotides of cDNA sequence // Nature 1995. № 377. P. 3-174.
4. Altschul S.F., Lipman D.J. Protein database searches for multiple alignments // Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990. № 14. P. 5509-5513.

*В. Бабенко*, к.б.н., н.с. лаборатории молекулярных основ генетики животных,  
ИЦиГ, Новосибирск

*Г. Орлова*, к.б.н., н.с. лаборатории генетики популяций,  
ИЦиГ, Новосибирск

Материалы в «Вестник ВОГиС» направлять по адресу:  
630090 Новосибирск-90, пр. академика Лаврентьева, 10,  
Институт цитологии и генетики, ВОГиС, Сибирское отделение  
Тел: (383-2) 33-34-62  
Факс: (383-2) 33-12-78  
emails: vogis@cgi.nsk.su, kovalvs@bionet.nsc.ru

#### Гл. редактор

**В.К.Шумный**, академик  
(Новосибирск)  
Тел.: (3832) 333526  
Факс: (3832) 331278  
E-mail: shumny@bionet.nsc.ru

#### Редколлегия:

**С.Г.Инге-Вечтомов**,  
член-корр. РАН (С.-Петербург)  
Тел.: (812) 2133016  
Факс: (812) 2133025  
E-mail: inge@btc.bio.spb.ru

**Ю.П.Аптухов**,  
академик РАН  
(Москва)  
Тел.: (095)1356213  
E-mail: yuap@vigg.ru

**Н.А.Колчанов**,  
(Новосибирск)  
Тел.: (3832) 333468  
Факс: (3832) 331278  
E-mail: kol@bionet.nsc.ru

**С.В.Шестаков**,  
член-корр. РАН  
(Москва)  
Тел.: (095) 9393512

**В.Н.Стегний**,  
(Томск)  
Тел.: (3822) 234261  
Факс: (3822) 415616

**Л.А.Джапаридзе**,  
(С.-Петербург)  
Тел.: (812) 2182411  
Факс: (812) 2133025  
E-mail: flora@ecel.spb.ru

**В.С.Коваль**,  
секретарь редакции  
(Новосибирск)  
Тел.: (3832) 333462  
Факс: (3832)331278  
E-mail: kovalvs@bionet.nsc.ru

**Е.А.Боровских**,  
выпускающий редактор  
(Новосибирск)  
Тел.: (3832) 333911  
Факс: (3832) 331278  
E-mail: borovskiy@bionet.nsc.ru