



В.И. Глазко, Г.В. Глазко



# ВВЕДЕНИЕ В ГЕНЕТИКУ



БИОИНФОРМАТИКА, ДНК-ТЕХНОЛОГИЯ,  
ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ, ДНК-ЭКОЛОГИЯ,  
ПРОТЕОМИКА, МЕТАБОЛИКА

3-е издание



**Г.В. ГЛАЗКО, Г.И. ГЛАЗКО**

# **ВВЕДЕНИЕ В ГЕНЕТИКУ**

**БИОИНФОРМАТИКА, ДНК-ТЕХНОЛОГИЯ, ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ,  
ДНК-ЭКОЛОГИЯ, ПРОТЕОМИКА, МЕТАБОЛИКА**

**Под редакцией профессора, доктора с/х. н. *Т.Т. Глазко***

**Издание третье, исправленное и дополненное**

**Учебное пособие**

КУРС  
Москва  
2022

УДК 577.2(075.8)  
ББК 28.070Я73  
Г52

ФЗ № 436-ФЗ	Издание не подлежит маркировке в соответствии с п. 1 ч. 2 ст. 1
----------------	--

Г52 **В.И.Глазко, Г.В.Глазко**

**Введение в генетику, биоинформатика, ДНК-технология, генная терапия, ДНК-экология, протеомика, метаболика, /**  
Под редакцией проф. Т.Т. Глазко. — Москва: КУРС, 2022 — 656 с.

ISBN 978-5-905554-94-0 (КУРС)  
ISBN 978-5-16-105393-5 (ИНФРА-М, online)

Представлены история развития генетики, современное состояние исследований, смысловое содержание, терминология быстро развивающихся дисциплин – ДНК-технологии, протеомики, метаболики и биоинформатики. Приводится также описание методов и моделей, используемых в современных ДНК-технологиях и биоинформатике, восприятие которых может быть затруднено в связи с высокой скоростью развития этих областей.

Рекомендовано как учебное пособие для студентов биологических и сельскохозяйственных вузов.

The history of development, modern state, terminology and its semantic content for fast-developing disciplines – DNA-technologies, proteomic and bioinformatics are revealed. Description of commonly used methods and models in modern DNA-technologies and bioinformatics, related with applied biochemical, veterinary, evolution, physiological, population, medical and molecular genetics is submitted in order to overcome difficulties in understanding of modern investigations.

Recommended as educational issue for students of Biological and Agricultural specialities.

Электронно-  
Библиотечная  
Система  
znanium.com

УДК 577.2(075.8)  
ББК 28.070Я73

ISBN 978-5-905554-94-0 (КУРС)  
ISBN 978-5-16-105393-5 (ИНФРА-М, online)

© Глазко В.И., Глазко Г.В., 2016  
© КУРС, 2016

Оригинал-макет подготовлен в издательстве «КУРС»

Подписано в печать 22.08.2021.

Формат 60×90 1/16. Бумага офсетная.

Печать цифровая.

Усл. печ. л. 40,0.

Доп. тираж 100 экз. Заказ № 5226.

ТК 645116-752289-220816

ООО Издательство «КУРС»

127273, Москва, ул. Олонецкая, д. 17А, офис 104

Тел.: (495) 203-57-83

E-mail: kursizdat@gmail.com

http://www.kursizdat.ru

## СОДЕРЖАНИЕ

От авторов .....	5
Предисловие .....	7
Введение-хронология .....	9
Глава I. Основы теории наследственности .....	27
1.1. Законы наследственности .....	27
1.2. Хромосомная теория организации материала наследственности .....	29
1.3. Природа материала наследственности .....	33
1.4. Природные биомолекулы .....	35
1.4.1. Липиды .....	36
1.4.2. Белки .....	36
1.4.3. Углеводы, моно- и полисахариды .....	38
1.4.4. История ДНК технологий .....	39
1.5. ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота .....	41
1.5.1. Первичная структура ДНК .....	41
1.5.2. Размеры молекулы ДНК .....	43
1.5.3. Рибонуклеиновые кислоты .....	44
1.6. Метаболизм .....	46
1.6.1. Врожденные нарушения метаболизма .....	46
1.6.2. Гены-кандидаты .....	48
1.7. Генетический код .....	49
1.7.1. Универсальность генетического кода и его свойства .....	50
1.7.2. Кодон-антикодонное узнавание .....	51
1.7.3. Перекрытие кодонов и чтение кодонов в разных рамках .....	52
1.8. Гены .....	52
1.8.1. Гены, зависимые от пола .....	53
1.8.2. Норма реакции .....	54
1.8.3. Экспрессивность и пенетрантность генов .....	55
1.8.4. Ген или цистрон-функциональные единицы ДНК .....	57
1.9. Транспозоны, или прыгающие гены .....	60
1.10. Понятие генома .....	61
1.11. Изменения систематики и генная номенклатура .....	62
Глава II. Молекулярная цитогенетика .....	65
2.1. Прокариоты .....	65
2.2. Археобактерии .....	71
2.3. Эукариоты .....	72
2.4. Структурно-функциональная организация эукариот .....	74
2.4.1. Компартменты .....	74
2.4.2. Эндоплазматический ретикулум (ЭР) и его производные .....	75
2.4.3. Органеллы клетки. Аппарат Гольджи .....	75
2.4.4. Клеточная мембрана, клеточная стенка .....	76
2.4.5. Транспорт субстратов и продуктов .....	78
2.4.6. Ядро .....	80
2.4.7. Ядрышко .....	81
2.4.8. Рибосомы .....	82
2.5. Митохондрии и цитоплазматическая наследственность .....	83
2.5.1. Функции митохондрий .....	84
2.5.2. ДНК митохондрий .....	85
2.5.3. Симбиотическая теория происхождения митохондрий .....	87
2.6. Воспроизводство материала наследственности .....	88
2.6.1. Клеточный цикл .....	88
2.6.2. Митоз .....	89
2.6.3. Мейоз .....	89
2.7. Полуконсервативный синтез ДНК .....	92
2.7.1. Репликация ДНК .....	92
2.7.2. Модель репликации .....	95
2.8. Этапы репликации, ферменты репликации .....	99
2.8.1. Схема репликации вирусов .....	99
2.8.2. Ферменты репликации .....	100
2.8.3. Ферментативный комплекс репликативной вилки <i>E. coli</i> .....	103
2.8.4. Репликоны .....	104
2.9. Ремонт ДНК .....	104
2.9.1. Прямая репарация .....	105
2.9.2. Эксцизионная репарация .....	105
2.9.3. Пострепликативная репарация .....	106
2.10. Объекты генетики и ДНК-технологии .....	106
2.10.1. Вирусы .....	106
2.10.2. Типы генетического материала у вирусов .....	108
2.10.3. Бактерии .....	110
2.10.4. Эукариотические клетки .....	112
Глава III. Пути реализации генетической информации .....	113
3.1. РНК .....	113
3.1.1. Генетический контроль у эукариот .....	113
3.1.2. Структура РНК .....	114
3.1.3. Свойства мРНК .....	115
3.1.4. РНК-транскрипт – копия ДНК .....	116
3.2. Транскрипция и процессинг у прокариот .....	116
3.2.1. Транскрипция и ее контроль .....	116

3.2.2. Процессинг .....	117
3.2.3. Полиаденилирование .....	117
3.2.4. ДНК-зависимые РНК-полимеразы .....	118
3.3. Транскрипция у эукариот .....	119
3.4. Биосинтез РНК – транскрипция генов .....	121
3.4.1. Единицы транскрипции .....	122
3.4.2. Промоторы прокариот .....	123
3.4.3. Промоторы структурных генов эукариот .....	124
3.4.4. Промоторы РНК-полимеразы III .....	126
3.4.5. Промоторы РНК-полимеразы I .....	126
3.5. РНК – посттранскрипционные изменения .....	128
3.5.1. Посттранскрипционные изменения .....	128
3.5.2. Стабильность мРНК и контроль экспрессии генов .....	129
3.5.3. Транспортная РНК и рибосомная РНК .....	129
3.5.4. КЭП-связывающий комплекс .....	129
3.5.5. Участие КСК (СВС) в сборке РНП-частиц .....	130
3.5.6. Редактирование пре-мРНК .....	130
3.5.7. Пространственная организация синтеза мРНК .....	131
3.6. Механизмы регуляции экспрессии генов .....	133
3.7. Этапы транскрипции .....	134
3.7.1. Связывание молекул РНК-полимеразы с ДНК и поиск промоторов .....	134
3.7.2. Инициация транскрипции в <i>E. coli</i> .....	135
3.7.3. Элонгация .....	136
3.7.4. Основные факторы элонгации РНК полимеразы II .....	137
3.7.5. Терминация транскрипции у бактерий .....	137
3.7.6. Терминация транскрипции у эукариот .....	138
3.8. Сплайсинг мРНК .....	139
3.9. Хроматин во время транскрипции .....	142
3.9.1. Нуклеосомы и инициация транскрипции .....	144
3.9.2. Белки, изменяющие структуру хроматина .....	146
3.9.3. Концепция транскрипсосомы .....	147
3.9.4. Обратная транскрипция .....	147
3.10. Упаковка, топология и конформация ДНК .....	147
3.10.1. Упаковка ДНК .....	147
3.10.2. Топология ДНК .....	148
3.10.3. Конформация ДНК .....	150
3.10.4. Значение сверхспиральности для регуляции транскрипции .....	150
3.11. Метилирование ДНК .....	153
Глава IV Регуляция биосинтеза белка .....	157
4.1. Трансляция .....	157
4.1.1. Этапы трансляции .....	158
4.1.2. Присоединение аминокислот к тРНК .....	162
4.1.3. Посттрансляционная регуляция экспрессии генов .....	163
4.1.4. Транспорт белков .....	164
4.2. Биосинтез белков .....	165
4.2.1. Особенности биосинтеза рекомбинантных эукариотических белков в про- и эукариотах .....	166
4.2.2. Селективная деградация мРНК .....	171
4.3. Регулируемая утилизация мРНК .....	171
4.3.1. Регуляция стабильности мРНК в процессе трансляции .....	171
4.3.2. Трансляционная регуляция общего фактора транскрипции .....	172
4.4. Регуляция активности белков .....	172
4.4.1. Регуляция активности белковых посредников путем их ковалентной модификации .....	172
4.4.2. Регуляция активности белковых посредников .....	173
4.4.3. Посттрансляционная активация белков .....	173
4.5. Структурно-функциональная организация белков .....	174
4.5.1. Классификация белков .....	174
4.5.2. Уровни структурной организации белка .....	175
4.5.3. Формирование уровней структурной организации белка .....	175
4.5.4. Связи, ответственные за формирование структуры белка .....	176
4.5.5. Складчатый $\beta$ -слой .....	177
4.5.6. Упорядоченная и неупорядоченная конформация .....	177
4.6. Макромолекулярные белковые комплексы .....	177
4.6.1. Адресовка белков .....	178
4.6.2. Денатурация .....	179
4.6.3. Методы выделения и анализа белков .....	180
4.7. Получение новых форм белков сайт-направленным мутагенезом .....	181
4.7.1. Сайт-специфичный мутагенез и трансляция разрыва .....	181
4.7.2. Время существования внутриклеточных белков .....	181
4.8. Молекулярная патология и врожденные "ошибки" метаболизма .....	183
4.9. Биоинформационный аспект эволюции белков .....	184
Глава V. Изменчивость материала наследственности .....	186
5.1. Популяция и генофонд .....	186
5.1.1. Понятие биологического вида .....	186
5.1.2. Уровни организации живой материи .....	187
5.1.3. Ген .....	187
5.1.4. Генетический груз .....	190
5.1.5. Популяция .....	190
5.1.6. Программируемая гибель клеток .....	193
5.2. Мутации .....	194
5.2.1. Мутационная изменчивость .....	194

5.2.2. Комбинативная изменчивость .....	194
5.2.3. Структурные мутации хромосом .....	195
5.2.4. Молекулярный механизм и причины возникновения генных мутаций .....	196
5.2.5. Мутагены .....	197
5.2.6. Мутирование генов <i>in vivo</i> .....	199
5.3. Биологическая сложность белков .....	200
5.4. Генетическая рекомбинация и кроссинговер .....	201
5.4.1. Кроссинговер и частота рекомбинаций .....	202
5.4.2. Внутрихромосомная рекомбинация .....	202
5.4.3. Рекомбинация ДНК и РНК .....	204
5.4.4. Рекомбинация РНК .....	205
5.4.5. Молекулярные механизмы рекомбинаций .....	206
5.5. Конверсия генов .....	208
5.6. Конъюгация, трансдукция, трансформация .....	209
5.7. Прыгающие генетические элементы .....	210
5.7.1. Мобильные элементы у бактерий .....	212
5.7.2. Мобильные элементы у эукариот .....	213
5.8. Природная ДНК-технология .....	214
5.9. Нуклеотидные мотивы .....	216
5.9.1. Сателлитная ДНК .....	216
5.9.2. Особенности полиморфизма динуклеотидных повторов .....	218
5.9.3. Три- и тетра-нуклеотидные повторы .....	218
5.9.4. Возможности получения районов ДНК для изоляции маркеров .....	219
5.10. Теломераза .....	220
5.11. Универсальность нуклеотидных мотивов .....	222
5.12. Размер генома .....	224
Глава VI. ДНК-технологии в анализе и изучении популяционно-генетического разнообразия .....	226
6.1. Генетические маркеры .....	226
6.1.1. Типы ДНК-маркеров .....	229
6.1.2. Маркеры ДНК .....	230
6.2. Молекулярно-генетические маркеры на основе полиморфизма ДНК .....	231
6.3. Полимеразная цепная реакция. Принципы и методические детали .....	232
6.4. ДНК-полиморфизм и методы его выявления .....	235
6.4.1. Полиморфные ДНК-маркеры .....	235
6.4.2. RFLP (ПДРФ) .....	237
6.4.3. RAPD .....	238
6.4.4. ISSR .....	238
6.4.5. AFLP .....	239
6.4.6. SSR .....	239
6.4.7. IRAP .....	240
6.4.8. SSAP .....	240
6.4.9. REMAP .....	241
6.4.10. RBIP .....	242
6.5. Сравнение различных типов молекулярно-генетических маркеров .....	243
6.6. Современная биотехнология .....	252
Глава VII. Клонирование ДНК. Основные ферменты, используемые в ДНК-технологии .....	256
7.1. Ферменты, используемые для рекомбинации ДНК <i>in vitro</i> .....	258
7.1.1. Классификация рестриктаз .....	259
7.1.2. Распространенность и применение рестриктаз .....	262
7.1.3. Метилазы .....	264
7.1.4. Ферменты матричного синтеза ДНК и РНК .....	266
7.2. Получение фрагментов ДНК .....	268
7.2.1. Клонирование ДНК .....	268
7.2.2. Метод химического синтеза олигонуклеотидов .....	269
7.2.3. Конструирование искусственных ДНК на твердых матрицах .....	270
7.2.4. Конструирование ДНК-дуплексов из частично комплементарных полинуклеотидов .....	271
7.2.5. Выделение генов .....	272
7.2.6. Промежуточное клонирование .....	274
7.3. Конструирование гибридных молекул ДНК <i>in vitro</i> .....	276
7.3.1. Использование линкеров .....	278
7.3.2. Использование адаптеров .....	278
7.4. Введение рекомбинированной ДНК в клетки реципиентов .....	279
7.4.1. Векторы .....	279
7.4.2. Векторы для генных банков .....	281
7.4.3. Классификация векторов .....	281
7.4.4. Плазмидные векторы .....	282
7.4.5. Векторы на основе фага $\lambda$ .....	286
7.4.6. Интегрирующие векторы .....	288
7.4.7. Челночные векторы .....	289
7.5. Векторы для переноса ДНК в клетки животных .....	291
7.5.1. Экспрессирующий вектор pKSV-10 .....	292
7.5.2. Транспорт генов посредством ретровирусных векторов .....	292
7.6. Векторы растений .....	295
7.6.1. <i>Agrobacterium tumefaciens</i> .....	296
7.6.2. <i>Agrobacterium rhizogenes</i> .....	298
7.6.3. Вирусы растений .....	298
7.7. Конструирование экспрессирующихся векторов, стабильность рекомбинантных белков и РНК .....	299
Глава VIII. ДНК-технологии в создании новых организмов .....	304
8.1. Задачи трансгеноза .....	304
8.2. Методы трансгеноза .....	309

8.2.1. Основные этапы подготовки ДНК для трансгеноза .....	309
8.2.2. Классификация методов трансфекции клеток .....	311
8.2.3. Модификации гена белка оболочки и псевдотипирование .....	314
8.2.4. Липофекция и эндоцитоз .....	314
8.2.5. Эффективность трансфекции .....	316
8.2.6. Классификация методов введения чужеродного генетического материала в высшие организмы .....	317
8.3. Экспрессия трансгенов и доказательство их интеграции .....	318
8.3.1. Экспрессия и инактивация трансгенов .....	319
8.3.2. РНК-интерференция и косупрессия .....	320
8.3.3. Фенотипическая характеристика трансгенных растений .....	321
8.4. Генетически модифицированные микроорганизмы .....	322
8.4.1. ДНК-технологии в исследовании структуры микробных сообществ .....	323
8.4.2. ДНК-систематика .....	324
8.4.3. ДНК-технологии в производстве и синтезе аминокислот и ферментов .....	326
8.5. Трансгенные растения .....	326
8.5.1. Агробактериальная трансформация .....	327
8.5.2. Микробобардировка (биолистик) .....	331
8.5.3. Гербицидустойчивые трансгенные растения .....	331
8.5.4. Устойчивость к вирусам и вириодам .....	332
8.5.5. Трансгенные растения с общей устойчивостью к болезням .....	333
8.5.6. Использование ДНК-технологий для разработки вакцин .....	334
8.6. Методы транспорта генов .....	336
8.7. Транспорт генов посредством микроинъекции ДНК .....	338
8.7.1. Метод микроинъекций ДНК .....	338
8.7.2. Генетическая модификация на уровне индивидуальных генов .....	341
8.7.3. Другие методы получения ГМ-животных .....	341
8.8. Использование эмбриональных стволовых клеток .....	345
8.9. Регуляция экспрессии трансгенов в клетках-мишенях .....	347
8.9.1. Промоторы и сайты интеграции .....	348
8.9.2. Экспрессия, инактивация трансгенов и методы их стабилизации .....	349
Глава IX. Организация и картирование геномов сельскохозяйственных животных .....	352
9.1. Половое размножение .....	352
9.1.1. Детерминация пола .....	353
9.1.2. Наследование признаков, сцепленных с полом .....	354
9.1.3. Методы определения пола .....	355
9.1.4. Образование числовых и структурных аномалий кариотипа .....	357
9.1.5. Нарушения в системе половых хромосом .....	358
9.2. Кариотипы с/х животных .....	360
9.2.1. Кариотипы крупного рогатого скота: <i>Bos taurus</i> , <i>Bos indicus</i> .....	360
9.2.2. Кариотип лошади: <i>Equus caballus</i> .....	363
9.2.3. Кариотип и хромосомные аномалии курицы: <i>Gallus domesticus</i> .....	363
9.2.4. Аномалии у сельскохозяйственных животных, обусловленные мутациями генов .....	364
9.3. Хромосома. Морфология и внутренняя организация .....	364
9.3.1. Дифференциальное окрашивание хромосом .....	366
9.3.2. Хромосомы .....	367
9.3.3. Хроматин .....	369
9.3.4. Структурная организация хроматина и хромосом эукариот .....	370
9.3.5. Последовательность нуклеотидов эукариотического генома .....	371
9.3.6. Повторяющиеся последовательности ДНК .....	371
9.3.7. Варибельность членов семейств повторяющихся последовательностей .....	372
9.4. Хромосомная исчерченность .....	372
9.4.1. Петельно-доменный уровень организации хроматина .....	373
9.4.2. Последовательности S/MARs как семейство повторенных последовательностей .....	374
9.4.3. Экспериментальные данные о колокализации S/MARs и МГЭ .....	374
9.4.4. Компьютерный анализ колокализации S/MARs и МГЭ последовательностей .....	374
9.4.5. Паттерн локализации S/MARs в различных МГЭ .....	374
9.4.6. Колокализация S/MARs и повторов .....	375
9.4.7. Негистоновые белки хроматина .....	375
9.5. Картирование генов .....	376
9.6. Типы генных карт и методы картирования .....	378
9.6.1. Анализ сцепления с хромосомными маркерами в семьях .....	378
9.6.2. Принцип метода генного картирования посредством клеточных гибридов .....	379
9.6.3. Проведение соматической клеточной гибридизации .....	379
9.6.4. Использование полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (RFLP) для генного картирования .....	381
9.7. Использование генетического консерватизма в картировании генов .....	384
9.8. Стратегия картирования генов .....	385
9.9. Современное состояние генных карт сельскохозяйственных видов животных .....	386
9.9.1. Индексные маркеры .....	386
9.9.2. Молекулярное клонирование .....	387
9.9.3. Прогулки по хромосоме .....	387
Глава X. Микрометоды в анализе множеств ферментов ДНК .....	389
10.1. Основные направления и методы получения фрагментов ДНК .....	389
10.1.1. Молекулярные конструкции на основе молекул нуклеиновых кислот .....	390
10.1.2. Селективные маркеры и гены-репортеры .....	391
10.2. Системы скрининга .....	391
10.2.1. Скрининг с помощью гибридизации .....	391
10.2.2. Нерадиоизотопные метки .....	392
10.2.3. Радиоавтография .....	393
10.2.4. Иммунологический скрининг .....	393
10.2.5. Скрининг по активности белка .....	394

10.2.6. Клонирование структурных генов эукариот .....	394
10.2.7. Методы иммунодиагностики .....	396
10.2.8. Ферментный иммуносорбентный анализ .....	397
10.3. Моноклональные антитела .....	398
10.3.1. Образование гибридных клеток .....	399
10.3.2. Идентификация гибридных клеточных линий .....	401
10.3.3. Использование моноклональных антител .....	402
10.3.4. Маркирование антител .....	403
10.3.4. Моноклональные антитела как лекарственные средства .....	403
10.4. Системы ДНК-диагностики .....	405
10.4.1. Применение блот-гибридизации для изучения болезней человека .....	405
10.4.2. Выявление аллелей бета-глобинового гена методом гибридизации с синтетическими олигонуклеотидами .....	406
10.4.3. Геномная дактилоскопия .....	407
10.4.4. Метод "ДНК-отпечатков" .....	408
10.5. ДНК диагностика заболеваний .....	409
10.5.1. ДНК-диагностика .....	410
10.5.2. Молекулярная диагностика генетических заболеваний .....	411
10.5.3. Электрофорез продуктов ПЦР в денатурирующем градиентном геле .....	412
10.5.4. Методы, основанные на обнаружении ошибочно спаренных нуклеотидов .....	412
10.5.5. Лигазная цепная реакция – ЛЦР .....	414
10.5.6. Масс спектрометрия .....	415
10.5.7. Пренатальная диагностика наследственных болезней .....	415
10.6. Гибридизация <i>in situ</i> .....	416
10.6.1. Гибридизация .....	418
10.6.2. Мечение зондов .....	418
10.7. Проточная цитометрия .....	420
10.7.1. Измерение содержания ДНК .....	420
10.7.2. Сортировка хромосом при помощи цитофлуометрии .....	421
10.8. Методы характеристики рекомбинантной ДНК .....	422
10.8.1. Разделение ДНК и РНК центрифугированием в градиенте плотности CsCl и сахарозы .....	423
10.8.2. Электрофоретическое и хроматографическое разделение нуклеиновых кислот .....	423
10.8.3. Секвенирование ДНК .....	427
10.9. Методы идентификации клонов рекомбинированных клеток .....	429
10.10. Обнаружение и анализ рекомбинантных белков .....	431
10.10.1. Методы идентификации генов (ДНК-зонды) .....	431
10.10.2. Методы скрининга клонотек генов .....	431
10.11. Применение рекомбинации ДНК <i>in vitro</i> .....	432
10.11.1. Клонотеки генов .....	432
10.11.2. Таргетинг генов .....	436
10.11.3. Системы селекции и векторы для «нокаутирования» генов .....	437
Глава XI. Клонирование и трансгенез животных .....	439
11.1. Клонирование животных .....	441
11.1.1. Проблемы клонирования соматических клеток млекопитающих .....	442
11.1.2. Клонирование ядер .....	444
11.1.3. Клонирование – манипулирование на уровне целых геномов .....	452
11.1.4. Клонирование и трансгенез с помощью переноса ядра .....	453
11.2. Генетически модифицированные животные .....	453
11.2.1. Извлечение яйцеклеток и эмбрионов .....	454
11.2.2. Пересадка инъецированных эмбрионов .....	455
11.3. Генные конструкции .....	456
11.3.1. Интеграция и экспрессия трансгенов у сельскохозяйственных животных .....	457
11.3.2. Перенос генов с помощью искусственных хромосом .....	458
11.3.3. Искусственные хромосомы дрожжей – YAC .....	458
11.3.4. Искусственные хромосомы бактерий – BAC .....	459
11.3.5. Искусственные хромосомы млекопитающих (MAC) .....	460
11.3.6. Примеры генетически модифицированных животных .....	461
11.4. Развитие методов генетической модификации сельскохозяйственных видов животных .....	462
11.5. Клонирование овец .....	465
11.6. Клонирование коз .....	468
Глава XII. Генная терапия .....	471
12.1. Генная терапия: история и перспективы .....	471
12.1.1. История развития генной терапии .....	471
12.1.2. Программы генной терапии .....	472
12.1.3. Направления генной терапии .....	472
12.1.4. Генная терапия восполнения функции .....	473
12.1.5. Подавление избыточных функций клетки .....	474
12.1.6. Применение антисмысловых РНК .....	474
12.1.7. Модификация генетического аппарата клетки .....	475
12.2. Методы трансфекции в генной терапии .....	476
12.2.1. Методы физической трансформации .....	476
12.2.2. Методы химической трансфекции .....	477
12.2.3. Биологические методы трансфекции .....	478
12.2.4. Генная терапия при помощи антисенс-олигонуклеотидов .....	479
12.2.5. Вирусы – векторы для генной терапии .....	480
12.2.6. Пути использования новых векторных систем .....	482
12.3. Генетически детерминированные заболевания человека .....	482
12.3.1. Локализованные заболевания .....	484
12.3.2. Биологическое моделирование патологических состояний человека .....	485
12.4. Генно-терапевтические подходы к лечению наследственных заболеваний .....	486
12.4.1. Клиническая генетика .....	487



12.4.2. Генная терапия через печень .....	488
12.4.3. Модельные системы .....	489
12.5. Генотерапия наследственных заболеваний .....	491
12.5.1. Терапия онкологических заболеваний .....	491
12.5.2. Генная терапия рака <i>ex vivo</i> .....	493
12.5.3. Генная терапия рака <i>in vivo</i> .....	494
12.5.4. ДНК- технология онкологических заболеваний .....	495
12.5.5. ДНК-технологии в развитии методов диагностики и лечения онкологических заболеваний .....	496
12.5.6. Гены-супрессоры злокачественности .....	498
12.5.7. Терапия предшественниками цитотоксических лекарств, активируемых продуктами экспрессии трансгенов в клетках-мишенях .....	499
12.5.8. Проблемы, возникающие в связи с практическим применением генотерапии .....	500
12.5.9. Генная терапия инфекционных заболеваний .....	502
12.6. Роль ДНК-технологии в наследственных и приобретенных заболеваниях человека .....	504
12.6.1. Экспансия ДНК .....	505
12.6.2. Синдром ломкой X-хромосомы .....	506
12.7. Генотерапия наследственных и приобретенных заболеваний .....	508
12.7.1. Создание белков с гибридными свойствами .....	508
12.7.2. Иммунотоксины .....	510
12.7.3. Искусственные иммуногены .....	511
12.8. Пополняющая генная терапия .....	515
12.9. Микробиологическое производство лекарственных средств .....	515
Глава XIII. ДНК-селекция .....	519
13.1. Многоклеточные организмы .....	519
13.2. ДНК-селекция .....	520
13.2.1. Выявление единичных компонентов фенотипичных признаков .....	521
13.2.2. ДНК-диагностика .....	521
13.2.3. ДНК-зависимая селекция .....	522
13.2.4. Индивидуальные отличия между животными .....	524
13.2.5. Идентификация животных .....	524
13.2.6. Типирование тканей химерных животных .....	525
13.2.7. ДНК-диагностика наследственных заболеваний крупного рогатого скота .....	526
13.3. ДНК-диагностика вирусных инфекций .....	528
13.3.1. Генетическое типирование микроорганизмов .....	528
13.3.2. ДНК-диагностика вируса бычьего лейкоза .....	529
13.3.3. Инфекционные заболевания .....	531
13.4. ДНК-технологии в анализе генов, связанных с продуктивностью животных .....	533
13.4.1. Полиморфизм генов белков молока .....	533
13.4.2. $\alpha$ -с-казеин .....	533
13.4.3. Бета-казеин .....	534
13.4.4. Каппа-казеин .....	534
13.4.5. Бета-лактоглобулин .....	536
13.4.6. Диагноз наследственных пороков .....	537
13.4.7. Генная диагностика .....	538
13.5. Полиморфизм некоторых генов крупного рогатого скота .....	538
13.5.1. DUMPS .....	539
13.5.2. Цитрулинемия .....	540
13.5.3. Лептин .....	540
13.5.4. Миостатин .....	540
13.5.5. HYPF .....	541
13.6. Изменчивость митохондриальной ДНК .....	542
13.7. ДНК-типирование и сертификация .....	544
13.7.1. Генотипирование по полиморфизму сателлитной ДНК .....	544
13.7.2. Определение отцовства .....	546
13.8. Определение сцепления и картирования .....	549
13.9. Биоинформатика в анализе нуклеотидной эволюции .....	552
Глава XIV. Некоторые сведения о биоинформатике .....	554
14.1. Выравнивание последовательностей .....	555
14.1.1. Пример выравнивания .....	555
14.1.2. Число возможных выравниваний .....	555
14.1.3. Основной алгоритм сравнения последовательностей .....	555
14.1.4. Оптимальное выравнивание .....	556
14.1.5. Локальное выравнивание .....	556
14.1.6. Псевдоглобальное выравнивание .....	556
14.1.7. Общая функция штрафа .....	557
14.1.8. Сравнение подобных последовательностей .....	557
14.2. Поиск гомологии в базах данных .....	557
14.2.1. Матрица PAM .....	557
14.2.2. BLAST .....	558
14.2.3. FAST .....	559
14.3. Паттерны в нуклеотидных и аминокислотных последовательностях и их статистическая значимость .....	560
14.3.1. "Случайные" модели последовательностей .....	560
14.3.2. Свойства распределения размера и количества длинных общих слов и паттернов между последовательностями и в последовательностях для случайных моделей .....	560
14.4. Анализ с ферментами рестрикции .....	561
14.4.1. Распределение длин фрагментов рестрикции .....	561
14.4.2. Порядок расположения фрагментов .....	561
14.4.3. Число решений проблемы совместной рестрикции .....	561
14.4.4. Алгоритмы для проблемы совместной рестрикции .....	561
14.4.5. Составление библиотеки .....	561

14.4.6. Картирование генов с помощью полиморфизма длин рестрикционных фрагментов .....	562
14.5. Поиск консенсусов .....	562
14.5.1. Консенсусные слова во многих последовательностях .....	562
14.5.2. Консенсус-палиндромы в нескольких последовательностях .....	563
14.5.3. Консенсусы в одной последовательности .....	563
14.5.4. Длинные консенсусы .....	563
14.5.5. Оценки статистической значимости .....	563
14.6. Примеры применения методов биоинформатики для решения экспериментальных задач .....	564
14.6.1. Разработка алгоритма для анализа сложности мутационного спектра и его зависимости от нуклеотидного контекста .....	564
14.6.2. Анализ сложности мутационного спектра хромосом .....	569
14.6.3. Подходы для идентификации некоторых структурно-функциональных фрагментов хромосомной ДНК .....	570
14.6.4. Пример использования программы ChrClass для изучения структуры генома эукариот .....	574
Глава XV. Геномика и протеомика .....	577
15.1. Микроматрицы .....	577
15.1.1. Некоторые ключевые моменты получения микроматриц ДНК .....	578
15.1.2. Микроматрицы и ДНК .....	579
15.1.3. Исследование экспрессии генов с использованием микроматриц ДНК .....	579
15.1.4. Работа по геному человека .....	580
15.1.5. Эволюция геномов .....	581
15.2. Протеомика .....	582
15.2.1. Протеомика, основанная на масс-спектрометрии .....	582
15.2.2. Упорядоченность протеомики .....	583
15.2.3. Направления развития .....	583
15.2.4. Структура ДНК-связывающих белков .....	584
15.3. Фолдинг, домены и геномные единицы .....	587
15.4. Генная сеть .....	590
Глава XVI. Метаболика .....	593
16.1. ДНК-метаболика .....	593
16.1.1. Оптимизация получения некоторых биотехнологических продуктов .....	593
16.1.2. ДНК-метаболика в производстве антибиотиков .....	594
16.1.3. ДНК-технология и клонирование генов биосинтеза антибиотиков .....	595
16.1.4. ДНК-технология и усовершенствование производства антибиотиков .....	596
16.2. Рекombинантные микроорганизмы для получения коммерческих продуктов .....	597
16.3. Метаболика и селекция .....	599
16.3.1. Улучшение качества растительных жиров .....	599
16.3.2. Трансгенные растения-продуценты фармакологических пептидов .....	600
16.3.3. Улучшение качества белка растений .....	600
16.3.4. Улучшение сохранности и качества плодов и овощей .....	603
16.3.5. Изменение содержания углеводов .....	603
Глава XVII. ДНК-экология .....	607
17.1. Микробные инсектициды .....	609
17.2. Проблемы сохранения биоразнообразия .....	610
17.3. Молекулярные маркеры устойчивости к неблагоприятным факторам .....	612
17.4. Биоконтроль патогенных организмов .....	614
17.5. Проблемы биодegradации .....	614
17.6. Стресс и генетическое разнообразие .....	618
17.7. Трансгенез и эволюция .....	622
Заключение .....	624
Послесловие .....	628