

Документ подписан простой электронной подписью Информация о владельце: ФИО: Таскаев Сергей Валерьевич Должность: Ректор Дата подписания: 12.09.2025 09:55:52 Уникальный программный ключ: 04c19ed8bfb98f3b6cb77a486b9a8788b8322323	МИНОБРАЗОВАНИЯ РОССИИ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Челябинский государственный университет» (ФГБОУ ВО «ЧелГУ»)	Фонд оценочных средств по дисциплине «Экологическая генетика» по направлению подготовки 06.04.01 «Биология» ФГБОУ ВО «ЧелГУ»	стр. 1
--	---	--	--------

**Фонд оценочных средств
для промежуточной аттестации
по дисциплине (модулю)**

Экологическая генетика

Направление подготовки (специальность)
06.04.01 Биология

Направленность (профиль)
Генетика

Присваиваемая квалификация
Магистр

Форма обучения
очная

Год (ы) набора: 2025

Челябинск, 2025 г.

1. ПАСПОРТ ФОНДА ОЦЕНОЧНЫХ СРЕДСТВ

Направление подготовки: **06.04.01 Биология**

Направленность (профили): Генетика

Дисциплина: **Экологическая генетика**

Семестры изучения: 1

Форма промежуточной аттестации: зачет

2. ПЕРЕЧЕНЬ ФОРМИРУЕМЫХ КОМПЕТЕНЦИЙ

2.1. Компетенции, закреплённые за дисциплиной

Изучение дисциплины «Экологическая генетика» направлено на формирование следующих компетенций:

Коды компетенции (по ФГОС)	Содержание компетенций согласно ФГОС	Коды и содержание индикаторов	Перечень планируемых результатов обучения по дисциплине
1	2	3	4
УК-1	Способен осуществлять критический анализ проблемных ситуаций на основе системного подхода, вырабатывать стратегию действий	<p>УК-1.1 Критически анализирует проблемную ситуацию с целью выработки стратегии действий, аргументировано формулирует собственные суждения и оценки</p> <p>УК-1.2 Использует критический анализ, систематизацию и обобщение информации для решения проблемной ситуации</p>	<p>Знать: Для достижения индикатора УК-1.1: существующие информационные ресурсы.</p> <p>Уметь: Для достижения индикатора УК-1.1: формулировать информационный запрос в поисковых базах данных, составлять библиографические запросы.</p> <p>Для достижения индикатора УК-1.2: систематизировать и обобщать информацию; обрабатывать достаточные объемы информации, критично относиться к полученным источникам информации, анализировать и выделять наиболее значимые проблемы, аргументировать свои позиции, строить логически обоснованные выводы, вести диалог с оппонентами в рамках дебатов</p>
ПК-1	Способен использовать знание нормативных документов, регламентирующих организацию	ПК-1.1 Использует базовые принципы планирования научных исследований и правила техники безопасности при	Знать: Для достижения индикатора ПК-1.1: научные направления исследований в области экологической генетики, правила техники

	<p>проведения научно-исследовательских работ для руководства рабочим коллективом и обеспечения мер производственной безопасности</p>	<p>работе исследовательской аппаратурой в соответствии направленностью (профилем) программы магистратуры</p>	<p>с в с</p> <p>безопасности при работе с исследовательской аппаратурой Уметь: Для достижения индикатора ПК-1.1: организовать рабочее место для проведения исследования, находить регламентирующие документы Владеть: Для достижения индикатора ПК-1.1: навыками организации научного исследования с учетом мер производственной безопасности.</p>
ПК-2	<p>Способен использовать в научной и производственно-технологической деятельности знания фундаментальных и прикладных разделов генетических дисциплин</p>	<p>ПК-2.3 Анализирует основные методы исследования, применяемые в современной генетике</p>	<p>Знать: Для достижения индикатора ПК-2.3: основные группы загрязнителей, пути их миграции, трансформации и накопления в экосистемах; механизмы воздействия факторов среды на организм и пределы его устойчивости, пути адаптации к стрессорным воздействиям среды; физиологические основы здоровья человека, факторы экологического риска, возможность экологической адаптации. Уметь: Для достижения индикатора ПК-2.3: правильно интерпретировать результаты современных исследований в области экологической генетики; применять в оценке воздействия на окружающую среду методы обнаружения и количественной оценке основных загрязнителей; Владеть: Для достижения индикатора ПК-2.3: методами тестирования генетической активности факторов</p>

окружающей среды.

3. СОДЕРЖАНИЕ ОЦЕНОЧНЫХ СРЕДСТВ ПО ДИСЦИПЛИНЕ

3.1 Виды оценочных средств

№ п/п	Код компетенции/планируемые результаты обучения	Контролируемые темы/разделы	Наименование оценочного средства для текущего контроля	Наименование оценочного средства на промежуточной аттестации № задания
1	<p>УК-1</p> <p>Знать: Для достижения индикатора УК-1.1: существующие информационные ресурсы.</p> <p>Уметь: Для достижения индикатора УК-1.1: формулировать информационный запрос в поисковых базах данных, составлять библиографические запросы. Для достижения индикатора УК-1.2: систематизировать и обобщать информацию; обрабатывать достаточные объемы информации, критично относиться к полученным источникам информации, анализировать и выделять наиболее значимые проблемы, аргументировать свои позиции, строить логически обоснованные выводы, вести диалог с оппонентами в рамках дебатов</p> <p>Владеть: не предусмотрено</p>	<p>Раздел 1. Введение в курс экологической генетики.</p> <p>Раздел 2. Изменчивость.</p> <p>Раздел 3. Спонтанный и индуцированный мутагенез. Физические, химические и биологические мутагены.</p> <p>Раздел 4. Уровни защиты организма от мутагенов.</p> <p>Раздел 5. Генетическая токсикология.</p> <p>Раздел 6. Тест-системы для оценки мутагенов, требования к тест-системам.</p> <p>Раздел 7. Основы симбиогенетики</p> <p>Раздел 8. Основы фармакогенетики</p>	устный опрос	вопросы к зачету 1-29

	<p>ПК-1 Знать: Для достижения индикатора ПК-1.1: научные направления исследований в области экологической генетики, правила техники безопасности при работе с исследовательской аппаратурой</p> <p>Уметь: Для достижения индикатора ПК-1.1: организовать рабочее место для проведения исследования, находить регламентирующие документы</p> <p>Владеть: Для достижения индикатора ПК-1.1: навыками организации научного исследования с учетом мер производственной безопасности.</p>	<p>Раздел 1. Введение в курс экологической генетики. Раздел 2. Изменчивость. Раздел 3. Спонтанный и индуцированный мутагенез. Физические, химические и биологические мутагены. Раздел 6. Тест-системы для оценки мутагенов, требования к тест-системам. Раздел 7. Основы симбиогенетики</p>	<p>устный опрос, реферативные сообщения</p>	<p>вопросы к зачету 1-11,4,16-20, 24, 25, 28, 29</p>
	<p>ПК-2 Знать: Для достижения индикатора ПК-2.3: основные группы загрязнителей, пути их миграции, трансформации и накопления в экосистемах; механизмы воздействия факторов среды на организм и пределы его устойчивости, пути адаптации к стрессорным воздействиям среды; физиологические основы здоровья человека, факторы экологического риска, возможность экологической адаптации.</p> <p>Уметь: Для достижения индикатора ПК-2.3: правильно</p>	<p>Раздел 5. Генетическая токсикология. Раздел 6. Тест-системы для оценки мутагенов, требования к тест-системам.</p>	<p>устный опрос</p>	<p>вопросы к зачету 10, 12, 13, 27.</p>

	<p>интерпретировать результаты современных исследований в области экологической генетики; применять в оценке воздействия на окружающую среду методы обнаружения и количественной оценке основных загрязнителей; Владеть: Для достижения индикатора ПК-2.3: методами тестирования генетической активности факторов окружающей среды.</p>			
--	--	--	--	--

Примечание: типовые задания, критерии и показатели оценивания в рамках текущего контроля представлены в рабочей программе дисциплины (модуля). Полные комплекты оценочных средств и контрольно-измерительных материалов хранятся на кафедре.

3.2 Содержание оценочных средств

Оценочные средства промежуточной аттестации представлены перечнем вопросов для зачета.

Теоретические вопросы к зачету «Экологическая генетика»

1 Предмет, задачи история развития экологической генетики. Структура экологической генетики. Элементарные эколого-генетические модели.

Экологическая генетика (ЭГ) — отрасль знаний, исследующая взаимодействие экологических отношений и генетических процессов (Инге-Вечтомов С. Г., 1998). Одна из первых концепций экогенетики была предложена в 1971 г. Дж. Брюэром (Brewer G., 1971) как дальнейшее развитие фармакогенетики, исследующей наследственные различия в реакции людей на фармацевтические препараты. Медицина получила достаточно доказательств тому, что разные индивидуумы могут различно реагировать и на все остальные факторы внешней среды. Дж. Брюэр предложил расширить центральную концепцию фармакогенетики о генетически обусловленных различиях реакции организмов на воздействие лекарственных препаратов и сформулировать предмет экологической генетики следующим образом: экогенетика человека изучает реакцию человеческого организма на различные агенты среды. По мнению многих авторов, экологическая генетика тесно связана с популяционной генетикой. И. М. Лернер (1970 г.) определил цель экологической генетики как изучение генетических основ гомеостаза и адаптации к абиотическим и биотическим факторам среды на популяционном уровне. В начале 1960-х гг. Е. Б. Форд сформулировал понятие об экологической генетике как о генетике популяций в природных условиях (Ford E. B., 1964). Антропогенное воздействие на биоту в самых различных его проявлениях уже признано многими исследователями как эволюционный фактор. Доказаны произошедшие под влиянием антропогенных факторов микроэволюционные преобразования в генетической и морфологической структурах многих природных популяций. Генетические преобразования в популяциях сопровождались преобразованием адаптивных реакций организмов на антропогенное изменение факто-

ров окружающей среды. Результатом таких преобразований в популяциях является эколого-генетическая дифференциация популяций и видов, обитающих в различных экологических условиях среды.

Таким образом, «предметом этой области знаний является генетическая природа адаптивного потенциала живых организмов на всех уровнях и ступенях его формирования» (Жученко А. А., 1987). Выделяют следующие подразделы экологической генетики: 1) разработка элементарных эколого-генетических моделей,

2) исследование биологических факторов изменчивости, 3) изучение устойчивости организмов к абиотическим факторам окружающей среды, 4) генетическая токсикология — наука, основной задачей которой является выявление и оценка мутагенов окружающей среды и предотвращение их влияния прежде всего на увеличение генетического груза человека (Инге-Вечтомов С. Г., 2009). Экологическая генетика опирается на методологию генетики и связана с её основными понятиями — «наследственность» и «изменчивость». Экологическая генетика, с другой стороны, использует весь методический арсенал экологии. Аутэкология — раздел науки, изучающий взаимодействие индивидуального организма или вида с факторами окружающей среды. Демэкология — раздел науки, изучающий взаимодействие популяций особей одного вида внутри популяции и с окружающей средой. Синэкология — раздел науки, изучающий функционирование сообществ и их взаимодействия с биотическими и абиотическими факторами.

2 Симбиогенетика. Генетическая токсикология. Тест-системы и система тестов генетической активности.

Симбиогенетика — современное направление экологической генетики, которое носит интегральный характер, объединяя генетику, теорию эволюции и экологию, и способствует распространению генетического мировоззрения в эти отрасли. Симбиогенетика изучает особенности реализации генетической информации в надорганизменных системах. Симбиогенетика показывает роль обмена и совместного пользования генетической информацией организмами разных видов в эволюции биосферы, механизмах межвидового генетического взаимодействия.

Генетическая токсикология — раздел экологической генетики, где теории мутагенеза находят свое практическое применение. ГТ благодаря своей практической значимости является одним из бурно развивающихся отделов ЭГ. Генетическая токсикология направлена на изучение генетических последствий воздействия факторов окружающей среды на генетический аппарат человека. Генетическая токсикология изучает воздействие как на генеративные, так и на соматические клетки.

Можно назвать основные требования, применяемые к современным тест-системам:

- Высокая чувствительность (чтобы не пропустить потенциальный мутаген, не дать ложноотрицательного ответа).
- Специфичность (чтобы регистрировать только истинные мутагены, не давать ложноположительного ответа).
- Способность выявлять все типы мутаций.
- Возможность выявлять как прямые мутагены, так и косвенные мутагены (промутагены), приобретающие мутагенную активность в процессе метаболизма в организме.
- Возможность выявлять как универсальные мутагены, индуцирующие мутации у всех организмов, так и мутагены, активные в ограниченном наборе биологических систем.
- Экономичность, краткосрочность, простота в выполнении.
- Воспроизводимость результатов (возможность получения аналогичных

результатов на той же тест-системе).

- Возможность экстраполяции данных, полученные при исследованиях *in vitro* на условия *in vivo* (Дмитриева С. А., Парфенов В. И., 1991).
- Возможность экстраполяции полученных данных на человека.
- Регистрация как нарушений структуры ДНК, так и генетических процессов (генетическая репарация, кроссинговер, протекание митоза, нарушение центромеры, митотического аппарата и др.).

Бактериальные тест-системы, эукариотические организмы, цитогенетические методы.

К настоящему времени разработано более 200 методов (тест-систем) оценки генотоксикантов, в которых используются различные тест-объекты, от вирусов до высших животных и клеток человека, и регистрируются самые различные генетические повреждения.

3 Мутагенез и канцерогенез. Предотвращение генетической опасности. Место и роль экологической генетики в решении экологических проблем.

Мутации вызывают мутагены — факторы, способные нарушать наследственные структуры всех живых организмов, включая человека. Все мутагенные факторы подразделяются на естественные и искусственные. Естественными являются природные факторы, играющие основную роль в изменчивости организмов в процессе эволюции. Они существуют и теперь, но благодаря деятельности человека концентрации многих из них стали значительно выше, что приводит к увеличению влияния на изменчивость наследственного материала. Искусственные мутагенные факторы — это новые факторы, результат научной и хозяйственной деятельности человека.

Среди главных характеристик индуцированного мутагенеза можно указать

- отсутствие порога действия;
- зависимость эффекта от дозы;
- стабильность мутаций;
- аддитивность эффектов от действия разных мутагенов;
- отсроченность действия.

Мутагены могут быть канцерогенами. По природе — физические, химические, биологические. Установление ПДК, ПДД мутагенов в окружающей среде. Система детоксикации ксенобиотиков. Оценка генетической опасности.

4 Понятие изменчивости. Формы изменчивости. Модификационная изменчивость. Норма реакции. Свойства модификаций.

На молекулярном уровне изменчивость заключается в изменении генов, их комбинаций и проявления действия генов в процессе онтогенеза. На фенотипическом уровне изменчивость проявляется как изменение признаков. Изменение окружающей среды при антропогенном воздействии имеет следствием увеличение изменчивости у всех организмов от вирусов до человека (Жимулев И. Ф., 2004). Изменчивость — широкое понятие, выделяют несколько типов изменчивости. под прямым воздействием факторов среды. Она не затрагивает наследственный субстрат и, следовательно, не передается потомству. Гены остаются прежними, но фенотипы могут резко меняться. Например, листья лютика выросшего в воде, в отличие от лютика, выросшего на берегу, сильно рассечены. Благодаря модификационной изменчивости признаки в зависимости от условий среды могут быть сильно модифицированы на базе одного и того же генотипа. Так, например, кролики гималайской породы белые, но кончики ушей, нос, лапки и хвост — черные. Такой фенотип связан с тем, что ген, контролирующий образование черного пигмента, работает только при низких температурах. Поэтому черная окраска только на тех участках тела, где температура ниже. При высокой температуре кролики полностью белые, при низкой — полностью черные. Если выбрить участок кожи и при-

кладывать к нему лед, охлаждая до $-2\text{ }^{\circ}\text{C}$, то участок кожи будет черным. То есть на базе одного и того же генотипа при воздействии факторов среды формируются разные фенотипы. Онтогенетическая изменчивость — это реализация нормы реакции организма во времени, в ходе его индивидуального развития. Онтогенетическая изменчивость связана не с изменением генов, а с изменением проявления генов в процессе индивидуального развития. Например, у чешуекрылых насекомых (бабочек) развитие идет с полным превращением: яйцо — личинка (гусеница) — имаго. И у личинки и у имаго одни и те же гены, но фенотипические различия более выражены, чем у организмов разных таксонов. Это связано с тем, что на разных стадиях развития экспрессируются разные гены. Следует обратить особое внимание на то, что существует ряд фактов, несомненно указывающих на изменение самого генетического материала в ходе онтогенеза, что сближает онтогенетическую изменчивость с наследственной изменчивостью. Поэтому часто онтогенетическая изменчивость занимает промежуточное положение между наследственной и ненаследственной изменчивостью

5 Генотипическая изменчивость. Мутации. Мутационная теория. Классификация мутаций.

Мутационная изменчивость связана с изменением самих генов, т. е. с изменением последовательности нуклеотидов в ДНК. Эти изменения наследуются и играют большую роль в эволюции, являясь материалом для естественного отбора. На фенотипическом уровне мутации — явление прерывистого скачкообразного изменения наследственного признака. Мутации могут затрагивать любой признак: морфологический, физиологический, биохимический, поведенческий. Эти изменения могут быть резкими или едва заметными отклонениями от дикого типа (стандарта). Учение о мутациях было впервые сформулировано в начале XX в. голландским ученым Г. Де Фризом, одним из трех переоткрывателей законов Г. И. Менделя. Он работал с растением энотерой (ослиник Ламарка). На основе изучения её изменчивости он развил теорию мутаций.

Теория мутаций (мутационная теория)

Теория мутаций составляет одну из основ генетики. Она зародилась в 1901–1903 гг. в трудах Гуго Де Фриза сразу после переоткрытия законов Г. И. Менделя.

Рассмотрите разные определения понятия «мутация» (из курса общей генетики). До сих пор не существует краткого определения мутации, лучшего, чем дал Г. Де Фриз, хотя оно не лишено недостатков. Итак, мутация представляет собой явление скачкообразного прерывистого изменения наследственного признака.

Определение понятия «мутация» вызывает трудности.

1. Мутации возникают внезапно, без переходов, как дискретные изменения признаков.
 2. Новые изменения константны, устойчивы, наследуются.
 3. Мутации не образуют вариационных рядов, не группируются вокруг какого-либо среднего типа. Они представляют собой качественные изменения.
 4. Мутации возникают в разных направлениях, могут быть как полезными, так и вредными, т. е. они не носят адаптивного характера.
 5. Вероятность обнаружения мутаций зависит от количества проанализированных особей.
 6. Одни и те же мутации могут возникать неоднократно (повторно).
 7. Мутации дают начало новым видам.
 8. В эволюции большее значение имеют множественные мелкие мутации, а не резкие крупные изменения.
 9. Мутации автогенны, т. е. самопроизвольны.
- За время, прошедшее с создания мутационной теории, знания о мутациях значи-

тельно пополнились. Некоторые положения мутационной теории оказались неверными, другие изменены.

В настоящее время мутационная теория дополнена новыми положениями:

1. Выявлены закономерности в, казалось бы, ненаправленных случайных изменениях наследственного материала. Эта закономерность выражена в законе Н. И. Вавилова. Согласно мутационной теории Де Фриза мутации могут идти в разных направлениях — это непредсказуемые события. Н. И. Вавилов сформулировал закон гомологических рядов наследственной изменчивости: Генетически близкие роды и виды имеют сходные ряды наследственной изменчивости. Закон Вавилова позволяет прогнозировать, в каком направлении могут идти мутации у данного вида, т. е. делает мутационный процесс более предсказуемым. Таким образом, мутации получили первую характеристику — мы можем охарактеризовать веер возможных мутаций.

2. Мутации получили вторую характеристику — частотную: частота мутирования для разных генов различна. Есть «горячие точки» — гены, для которых характерна особенно высокая частота мутаций.

3. В связи с загрязнением окружающей среды Н. П. Дубининым введено еще одно положение в теорию мутаций: «Факторы, введенные прогрессом науки в среду, окружающую человека, способствуют накоплению отрицательных мутаций — генетического груза».

6 Комбинативная изменчивость.

Комбинационная изменчивость связана не с изменением генов, а с появлением новых комбинаций уже существующих генов. Она обеспечивается тремя процессами: независимым расхождением хромосом в мейозе, кроссинговером, случайным сочетанием отцовской и материнской наследственности в зиготе. Благодаря комбинационной изменчивости обеспечивается колоссальное разнообразие организмов, размножающихся половым путем. Так, за всю историю человечества на Земле за счет существования этой изменчивости не было, нет, и не будет двух абсолютно одинаковых людей (кроме однояйцевых близнецов, которые возникли в результате митоза). Каждый человек уникален и неповторим. Популяции организмов, размножающихся половым путем, гетерогенны, у них большой резерв «наследственной изменчивости». Он составляет поле для естественного отбора. В случае изменения условий в популяции окажутся особи с мутациями, позволяющими приспособиться к новым факторам. Отрицательным свойством комбинационной изменчивости может быть то, что удачные комбинации не сохраняются, рассыпаются в следующем поколении. Чтобы сохранить такие комбинации, в настоящее время так много уделяется внимания клонированию организмов.

7 Понятие о спонтанных мутациях. Причины индукции спонтанных мутаций. Частота спонтанного мутирования. Влияние факторов среды на спонтанный мутационный процесс. Соматические мутации.

Разделение мутационного процесса на спонтанный и индуцированный в определенной степени условно. Когда говорят о спонтанном мутационном процессе, подразумевается возникновение мутации при обычных физиологических состояниях организма без дополнительного воздействия какими-либо внешними для организма факторами. Это не означает, что спонтанный мутагенез не детерминирован в организме. Безусловно, он определяется какими-то факторами: химическими веществами, возникающими в процессе обмена, естественным фоном радиации, ошибками репликации и т. д. Как следует из многочисленных данных экспериментальной генетики, спонтанный мутационный процесс зависит от свойств самого гена, системы генотипа, физиологического состояния организма и колебаний условий внешней среды. Мутационный процесс

у человека протекает интенсивно. По обобщенным данным, до 4% населения имеют наследственные аномалии генной природы и около 0,5% новорожденных — нарушения хромосомного набора. Поскольку многие наследственные болезни уменьшают воспроизводительную функцию человека, можно думать, что в общем числе наследственных больных большой процент составляют носители вновь возникших мутаций. Об интенсивности спонтанного мутационного процесса судят по частоте возникновения мутаций, которая обычно вычисляется на число гамет или зигот (индивидов). В зародышевых клетках интенсивность мутационного процесса обычно рассчитывается на одно поколение.

В соматических клетках, как и в зародышевых, могут наблюдаться все типы мутаций. В отношении хромосомных и геномных мутаций проведено больше работ, чем в отношении генных. Хромосомные и геномные мутации в соматических клетках могут возникать на разных стадиях онтогенеза. Если мутации возникают на очень ранних стадиях эмбрионального развития, то возникает мозаичный организм. Мозаики описаны по большинству хромосомных болезней, связанных с анеуплоидией, полиплоидией, транслокациями, делециями. При этом количественное соотношение нормального и аномального клонов различное, что говорит либо о возникновении мутации на разных стадиях онтогенеза, либо о неодинаковой способности клеток разных клонов к размножению.

8 История открытия индуцированного мутагенеза. Мутагены. Применение индуцированных мутаций.

Среди главных характеристик индуцированного мутагенеза можно указать

- отсутствие порога действия;
- зависимость эффекта от дозы;
- стабильность мутаций;
- аддитивность эффектов от действия разных мутагенов;
- отсроченность действия.

К физическим мутагенам относятся различные виды ионизирующих излучений, солнечная радиация, ультрафиолетовое излучение, вибрация и др. Атомная энергия является незаменимой для решения энергетических и других глобальных проблем, например опреснения воды. Широкие возможности совершенствования технологических процессов и повышения производительности труда появились с внедрением изотопных методов в промышленность и сельское хозяйство. Вместе с тем происходит значительное накопление жидких радиоактивных отходов.

В воздушных бассейнах крупных городов с развитой промышленностью и интенсивным движением автотранспорта пыль и дымы содержат радон, изотопы калия и углерода. Добыча многих полезных ископаемых (угля, нефти, руды) приводит к извлечению на поверхность значительных количеств радиоактивных изотопов.

Бурный прогресс химической промышленности вызвал появление огромных количеств химических соединений. Синтетическая химия дала человечеству немало новых веществ, с которыми организм человека в процессе эволюции ранее не сталкивался, — это ксенобиотики. В настоящее время зарегистрировано более 2 млн вновь синтезированных химических веществ. По оценке Всемирной организации здравоохранения из более 6 млн известных химических соединений практически используется около 500 000 соединений; из них около 40 000 обладают вредными для человека свойствами, а более 12 тыс. являются токсичными.

Химические факторы очень широко распространены в окружающей среде. Несмотря на то, что на мутагенную активность проверяется менее 0,1 % всех химических веществ, уже известны сотни примеров соединений, проявляющих мутагенную активность среди четырех групп химических факторов окружающей среды: пестицидов,

промышленных ядов, пищевых добавок, лекарств.

Химические вещества, повреждающие наследственность, принадлежат к различным классам соединений: кислоты, спирты, соли, различные циклические соединения, тяжелые металлы и другие.

Генетической активностью наряду с другими факторами окружающей среды обладают некоторые факторы биологической природы. Механизмы мутагенного эффекта этих факторов в настоящее время изучены недостаточно подробно.

Обратите внимание на обычные вирусы, которые могут вызывать у человека серьезные генетические последствия.

Одними из известных биологических мутагенов являются вирусы. Аберрации хромосом в соматических клетках человека вызывают вирус оспы, кори, ветряной оспы, эпидемического паротита, гриппа, гепатита и др.

Вирусы могут усиливать темп мутаций клеток хозяина за счет подавления репарационных систем. Непатогенные вирусы, всегда присутствующие в клетках, создают поток чужеродной ДНК, который постоянно воздействует на клетку хозяина.

Повышение частоты хромосомных мутаций вызывает также воздействие одноклеточных организмов микоплазмы (*Mycoplasma pulmonis*) и гемолитического стрептококка.

9 Антимутагенез, типы антимутагенов, механизмы их действия. Комутагены и десмутагены. Супермутагены.

Антимутагены: 1) блокирующие действие Автомутагенов, естественно возникающих в клетках в процессе метаболизма (антиавтомутагены), например фермент Каталаза, который разрушает обладающую мутагенным действием перекись водорода. Эти А. обеспечивают сохранение определённого уровня спонтанных мутаций; 2) снижающие действие внешних, искусственных физических (ионизирующей радиации и др.) или химических мутагенов. Такими А. являются сульфгидрильные соединения, сильные восстановители типа $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}$, некоторые спирты и углекислые соли. А. этих двух групп могут разрушать мутагены или конкурировать с важными в генетическом отношении структурами за взаимодействие с мутагеном, действовать как восстановители и т. д.; 3) ферментные системы, действующие непосредственно на уровне наследственных структур, т. е. «исправляющие» поврежденные мутагеном участки хромосомы. Мутационный эффект может быть также снят физическими воздействиями определённой интенсивности (светом, высокой и низкой температурой и др.). Комутагены – вещества, усиливающие мутагенный эффект. Десмутагены – взаимодействуют с мутагеном вне клетки, уменьшая его биологический эффект. Супермутагены – ряд химических соединений, обладающих очень высокой мутагенной активностью. например, нитрозоалкилмочевины.

10 Понятие генотоксичности. Ксенобиотики и генетически активные факторы.

Генотоксичность — это термин, описывающий вредоносные действия над клеточным генетическим материалом, влияющие на его целостность. Генотоксичные вещества потенциально мутагенны или канцерогенны, в частности, способны привести к генетической мутации или к развитию опухоли. К ним относятся как определенные типы химических соединений, так и ИИ. Считается, что типичные генотоксины, такие как ароматические амины, вызывают мутации, потому что они нуклеофильны и формируют сильные ковалентные связи с ДНК, что приводит к формированию соединения между ароматическим амином и ДНК, что препятствует точной репликации.

Генотоксины, влияя на сперму и яйцеклетки, способны вызвать генетические

изменения у потомков, которые никогда не подвергались действию генотоксинов. Ксенобиотик – чужеродное (не участвующее в пластическом или энергетическом обмене организма со средой) вещество, попавшее во внутренние среды организма, способное вступать во взаимодействие с различными структурами организма и вызывать нарушение его жизнедеятельности, переходящее при определенных условиях в болезненное состояние (отравление). Ксенобиотики разделяют на три группы: 1) продукты хозяйственной деятельности человека (промышленность, сельское хозяйство, транспорт), 2) вещества бытовой химии (моющие средства, вещества для борьбы с паразитами, парфюмерия), 3) большинство лекарств.

11 Естественные и антропогенные факторы окружающей среды. Связь мутагенеза с канцерогенезом. Антимутагенез.

Все мутагенные факторы подразделяются на естественные и искусственные. Естественными являются природные факторы, играющие основную роль в изменчивости организмов в процессе эволюции. Они существуют и теперь, но благодаря деятельности человека концентрации многих из них стали значительно выше, что приводит к увеличению влияния на изменчивость наследственного материала. Искусственные мутагенные факторы — это новые факторы, результат научной и хозяйственной деятельности человека. Канцерогенные вещества весьма разнообразны – от простых, как четыреххлористый углерод (CCl₄), до весьма сложных полициклических и гетероциклических соединений, как метилхолантрен или бензантрацен. Они не составляют какой-либо определенной химической группы, но вызывают сходные биологические эффекты. Чаще всего это стимуляция размножения клеток – предшественниц опухоли, а это, как правило, наименее зрелые клетки данной ткани и, кроме того, мутагенный эффект в этих клетках. К канцерогенным веществам примыкают вещества, способствующие росту возникших одиночных опухолевых клеток – так называемые промоторы канцерогенеза. Промоторы – чрезвычайно важный компонент химического канцерогенеза, так как одиночные опухолевые клетки, находясь в окружении нормальной ткани, как правило, не в состоянии преодолеть ее сдерживающего влияния и годами способны сохраняться в латентном состоянии, не проявляясь в виде опухоли. Промоторы снимают это влияние, что внешне выглядит как сильный канцерогенный эффект. Канцерогенные вещества (включая промоторы) являются причиной многих опухолей человека. Это так называемый рак трубчистов, вызываемый канцерогенами каменноугольного дегтя, рак мочевого пузыря у работников анилиновой промышленности и самый распространенный рак у человека – рак легких, вызываемый самой распространенной и самой трудно устранимой причиной – курением. Антимутагенез – это процесс подавления спонтанных и индуцированных мутаций. Вещества, обладающие такими свойствами, называются антимутагенами. Существуют различные принципы классификации антимутагенов: 1) по происхождению: экзогенные и эндогенные, внутриклеточные и внеклеточные; 2) по механизму действия, 3) по химическому строению и антиканцерогенным свойствам антимутагенов.

12 Тест-системы, применяемые в генетическом мониторинге действия факторов окружающей среды. Системы тестов для оценки генетической опасности.

Проблема генетического мониторинга состояния окружающей среды, несмотря на свою актуальность, разрабатывается недостаточно интенсивно. Одной из трудностей является поиск видов-биоиндикаторов и адекватных универсальных критериев оценки. Нами разработан и апробируется комплекс тест-систем, использующий в качестве биоиндикаторных видов наземных и водных ракообразных. В качестве универсального показателя, отражающего степень напряженности используется частота цитогенетических

нарушений целостности генома в митотически делящихся клетках. Повышение уровня нарушений в процессе клеточных делений позволяет выявлять очаги экологической напряженности, возникающих вследствие деятельности человека или действия других факторов (в том числе загрязнения окружающей среды мутагенами), вести скрининг мутагенных факторов. На домовый мыши используются такие тесты, как: тест на доминантные летали; тест на аномалии головок спермиев; микроядерный тест; тесты на хромосомные aberrации и другие. А на классическом объекте генетики – линиях дрозофилы в экспериментах по скринингу и мониторингу проводятся эколого-генетические исследования по оценке частоты возникновения доминантных леталей, рецессивных сцепленных с полом летальных мутаций, аномалий развития – морфозов, соматического мозаицизма, частоты атрофии гонад. Для комплексной оценки состояния окружающей среды применяются также растительные объекты (традесканция, тополь черный, береза повислая и др.). В качестве критериев генетической активности действующих факторов используют частоту микроядер, частоту генных мутаций, коэффициент флуктуирующей асимметрии и т.п.

Клеточный уровень — цитогенетический скрининг. Преимущество цитогенетического анализа заключается в том, что он дает характеристику состояния всего генома. Это один из наиболее чувствительных генетических тестов, который может быть использован в качестве «биологического дозиметра» техногенного загрязнения территории.

Основные растительные тест-системы для скрининга мутагенов и мониторинга *in situ* условно делят на две группы: в первой используют спорофиты, во второй — гаметофиты. Цитологические методы на спорофитах включают изучение митоза в меристемах побегов и корешков растений и мейоза в цветковых почках. К цитогенетическим тестам на гаметофитах относят тесты на микроядра в тетрадах микроспор, а также прохождение митоза в пыльцевых зернах и пыльцевых трубках. Для моногенных признаков спорофитов разработаны спот-тесты на сое, табаке, кукурузе и других объектах, для гаметофитов — тесты специфического локуса (методы с анализом активности отдельных ферментов, система локуса *waxy*). В цитозембриологических исследованиях широко используются полигенные признаки: проращиваемость пыльцы, мужская стерильность и др. При использовании пыльцы растений в качестве тест-системы при мониторинге, скрининге и для выявления токсического действия мутагенов необходимо учитывать такие ее генетические характеристики, как орнаментация, вид, форма, стерильность и жизнеспособность, содержание белков и крахмала. На организменном уровне ведется наблюдение за частотой «сторожевых» фенотипов. В качестве «сторожевых» могут быть выбраны мутантные фенотипы по форме колоса или метелки, а также различные отклонения в развитии растения — тератоморфы. На популяционном уровне проводят учет элементов, характеризующих продуктивность популяции растений, а именно количество развитых и неразвитых цветков в колосе или метелке, массу 1 000 зерен. Оценка гетерогенности семенного потомства исследуемых форм проводят по критериям: энергия прорастания семян; всхожесть; выживаемость проростков; количество проростков; индекс устойчивости (толерантности), определяемый как отношение длины корней у проростков на растворе с исследуемым загрязнителем к приросту корней на растворе того же состава без загрязнителя; выявление генотипов, характерных для той или иной среды в зависимости от уровня техногенной нагрузки.

13 Требования, предъявляемые для создания тест-систем: критерии универсальности, специфичности, прогностической ценности. Проблема экстраполяции данных различных тест-систем на человека.

Противоречие двух аспектов тестирования: информативности результатов и цены исследования. Баланс между этими показателями определяется задачами, которые поставил перед собой исследователь. Можно назвать основные требования, применяемые к современным токсикогенетическим методам.

- Высокая чувствительность (чтобы не пропустить потенциальный мутаген, не дать ложноотрицательного ответа).

- Специфичность (чтобы регистрировать только истинные мутагены, не давать ложноположительного ответа).

- Способность выявлять все типы мутаций.

- Возможность выявлять как прямые мутагены, так и косвенные мутагены (промутагены), приобретающие мутагенную активность в процессе метаболизма в организме.

- Возможность выявлять как универсальные мутагены, индуцирующие мутации у всех организмов, так и мутагены, активные в ограниченном наборе биологических систем.

- Экономичность, краткосрочность, простота в выполнении.

- Воспроизводимость результатов (возможность получения аналогичных результатов на той же тест-системе).

- Возможность экстраполяции данных, полученные при исследованиях *in vitro* на условия *in vivo* (Дмитриева С. А., Парфенов В. И., 1991).

- Возможность экстраполяции полученных данных на человека.

- Регистрация как нарушений структуры ДНК, так и генетических процессов (генетическая репарация, кроссинговер, протекание митоза, нарушение центромеры, митотического аппарата и др.).

К настоящему времени разработано более 200 методов (тест-систем) оценки генотоксикантов, в которых используются различные тест-объекты, от вирусов до высших животных и клеток человека, и регистрируются самые различные генетические повреждения. Однако существующее многообразие методов свидетельствует о том, что ни один из них не является универсальным, удовлетворяющим всех исследователей. Причины этого следующие.

1. Тесты на мутагенность являются видоспецифичными, т. к. есть мутагены, повреждающие геном только у определенных видов. Таким образом, мутаген, опасный, например, для человека, может быть не выявлен на используемом исследователем тест-объекте. Поэтому необходимо использовать несколько тест-объектов.

2. Методы являются тест-специфичными, т. е. выявляют немного видов наследственных нарушений, чаще один тип мутаций. Поэтому, если тест, регистрирующий хромосомные мутации, дал отрицательный ответ, это не означает, что фактор не вызывает генных мутаций. Следовательно, чтобы не получить ложноотрицательных ответов, необходимо использовать несколько тестов.

3. Исследование одним методом и на одном тест-объекте может дать различные ответы из-за тканеспецифичного действия фактора. Так, у дрозофилы в тесте рецессивных летальных мутаций ответ зависит от того, в какие органы вводилось химическое соединение. Тканеспецифичность отмечается и при использовании микроядерного теста (Сычева Л. Н., 2004).

4. Косвенные мутагены (промутагены) сами не обладают мутагенной активностью, но их метаболиты генотоксичны. Таким образом, даже проверка фактора несколькими методами на нескольких тест-объектах ещё не гарантирует, что его генетическая безопасность окончательно установлена.

По этим причинам для уменьшения количества возможных ложноотрицательных и ложноположительных ответов необходимо использовать широкий набор методов с применением широкого круга объектов (системы тестов). Это сильно усложняет и удорожает исследование. Для уменьшения возникших затрат предложены различные варианты ступенчатых (этапных) систем тестирования мутагенов и промутагенов, основу которых составляет скрининг (просеивание) большого числа веществ.

Традиционно процедура тестирования делится на три этапа. Первый этап. Первичный скрининг. Задача его выявить, может ли в принципе данный фактор взаимодействовать с ДНК. Требования к методам этого этапа: высокая чувствительность, краткосрочность и экономичность. На данном этапе в качестве тест-объектов используются микроорганизмы, особенно часто бактерия *Salmonella typhimurium*. Второй этап. Определяется, может ли данный фактор повреждать ДНК в эукариотических клетках. В качестве тест-объектов используются культуры клеток млекопитающих и человека (*in vitro*). Третий этап. Выясняется, может ли фактор вызывать генетические нарушения в целостном организме. Используются тесты, учитывающие эффект в соматических и половых клетках *in vivo* (Тарасов В. А., 1994).

14 Участие генов в формировании межвидовых взаимоотношений. Гены и внутривидовые взаимоотношения. Генетические механизмы индивидуальных и кооперативных адаптаций

Структурно-функциональная целостность симбиозов тесно связана с их эволюционной целостностью: надорганизменные генетические системы являются объектами действия особых факторов, обеспечивающих тесно скоординированные изменения (коэволюцию) партнеров. В случае микробно-растительных симбиозов происходящие преобразования часто приводят к тому, что в их орбиту вовлекаются новые микробные партнеры, для взаимодействия с которыми растения используют генные системы, сложившиеся в процессе коэволюции с более древними симбионтами. В начале 90-х годов было показано, что у бобовых многие гены клубенькообразования участвуют так же и в формировании арбускулярной микоризы (АМ) древнейшей симбиотической системы, образуемой 75—90% наземных растений с гломусовыми грибами. Более того, многие белки, специфически индуцируемые в микоризованных корнях, оказались идентичными ранним нодулинам, активируемым в клубеньках до начала азотфиксации. Изучение многочисленных общих факторов, участвующих в развитии клубеньков и АМ, позволило вскрыть комплексные схемы их контроля, которые можно рассматривать как программы о историческом и индивидуального развития единого трехкомпонентного симбиоза. Результаты генетического изучения ризобий показывают, что формирование системы их сум-генов определялось адаптацией к растительным факторам, регулирующим развитие АМ. Действительно, ризобии индуцируют закладку клубеньков с помощью Nod-факторов, представляющих собой олигомеры хитина — основного компонента клеточной стенки грибов. Системы синтеза Nod-факторов сформированы из генов, продукты которых (трансферазы, лигазы, гидролазы, транскрипционные регуляторы) имеют близких гомологов у несимбиотических бактерий. Однако лишь у ризобий эти гены организованы в особые опероны и регулоны, что обеспечивает уникальную для бактерий функцию синтеза хитиноподобных сигналов. Логично предположить, что в процессе коэволюции с хозяевами ризобии приобрели способность к молекулярной ми-

микрии более древних грибных симбионтов, для взаимодействия с которыми растение имело уже сложившиеся генные системы. При этом со стороны бактерий, как и со стороны растений, эволюция симбиотических свойств происходила по сценарию «рекрутирования» генов, ранее выполнявших независимые клеточные функции. Еще более тесная историческая связь АМ и клубенькообразования может быть прослежена на основании данных о том, что в гифах и спорах некоторых гломусовых грибов стабильно поддерживаются бактерии, близкие к *Burkholderia*. Эти бактерии, известные как растительные патогены и как системные азотфиксирующие эндофиты, недавно были обнаружены среди клубенькообразующих симбионтов бобовых. Логично предположить, что ancestrальные формы ризобий произошли от эндосимбионтов гломусовых грибов, тем более что развитие АМ включает регулярную деградацию арбускул, при которой содержимое грибной гифы освобождается в растительную цитоплазму. Ключевой особенностью программ развития азотфиксирующих клубеньков и микоризы является наличие элементов, общих с системами защиты растений от патогенов. Действительно, в регуляции этих симбиозов важную роль играют флавоноиды, фенолы, пероксидазы, каллоза, литические ферменты (хитиназы, глюканазы), а также активные формы кислорода, то есть факторы, блокирующие проникновение фитопатогенов при реакции гиперчувствительности. Однако синтез этих факторов при мутуалистических симбиозах происходит гораздо менее активно, чем при патогенезе, и тонко регулируется сигналами, поступающими от микросимбионтов. Молекулярные механизмы этой регуляции подробно изучены на примере ризобий: их экзо- и липополисахариды играют ключевую роль в диалоге с защитными системами растений. При бактериальных мутациях, нарушающих биогенез поверхностных структур, активность защитных реакций растения-хозяина резко возрастает, что приводит к ранней блокировке развития клубеньков, а иногда и к глубокой реорганизации их структуры. Интересно отметить, что недавно у ризобий были выявлены системы секреции белков III типа, которые используются многими фитопатогенными бактериями для доставки белков-эффекторов в растительные клетки. Представленные данные показывают, что у растений имеются универсальные системы регуляции симбиотических взаимодействий, которые в зависимости от формы микросимбионта используются либо для его подавления (при патогенезе), либо для тесного объединения с ним (при мутуализме). Таким образом, большинство известных форм микробно-растительного взаимодействия являются элементами единого эволюционного континуума, который начал складываться еще на заре становления наземной флоры. Недавно проведенные исследования мха *Placomitrella patens* показали, что его защита от бактериальных патогенов происходит с использованием тех же факторов, что и у цветковых растений.

15 Генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ. Полиморфизм генов белков, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике лекарственных средств. Типичные фармакогенетические варианты (или признаки).

Благодаря полиморфизмам каждый человек, несмотря на все сходство с представителями своего вида, генетически уникален. Многочисленные вариации в ферментных системах, транспортных белках, антигенах и рецепторах клетки обуславливают индивидуальные особенности метаболизма химических веществ, наследственные различия реакций на разнообразные внешние факторы химической, физической и биологической природы. В настоящее время накоплено множество экспериментальных данных и примеров высокой чувствительности и толерантности к ксенобиотикам (чужеродным веществам) у отдельных индивидов. При воздействии такого нового чужеродного фактора как бы «молчащие» аллели начинают функционировать в новых условиях среды и при

этом могут проявлять патологические эффекты. Понятие о «молчащих» (или нейтральных) генах весьма условно. Каким будет ответ какого-либо аллеля, нормальным (биологическим) или патологическим, зависит именно от воздействия специфического фактора среды. Этот феномен называется экогенетическим действием факторов, а патологические проявления мутантных аллелей под влиянием факторов окружающей среды — экогенетическими реакциями, или болезнями. Кроме того, у человека известны так называемые многофакторные (мультифакториальные) заболевания, причиной которых выступают полиморфизмы генов, участвующих в расщеплении, активации, детоксикации и выведении нутриентов, попадающих в организм с пищей. Считается, что пищевые факторы ответственны примерно за 30 % всех злокачественных новообразований. Велика также их роль в развитии сахарного диабета 1-го и 2-го типа, ишемической болезни сердца, ожирения, гипертонической болезни, некоторых пороков развития и другой не менее часто встречаемой патологии. Как видно, полиморфизмы генов, связанных с метаболизмом нутриентов, играют существенную роль в возникновении, развитии, течении и исходах многих заболеваний. Фармакогенетика изучает генетически детерминированные индивидуальные, в том числе и патологические, реакции на лекарства. Примеров таких очень много. Так, у людей с низкой активностью глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы происходит гемолиз при действии сульфаниламидов (др. название — стрептоцид, антибактериальный препарат), а некоторые больные с генетическими дефектами реагируют повышением внутриглазного давления на прием глюкокортикоидов.

Примеры фармакогенетических реакций:

Белок	Лекарство	Последствия
Цитохром P-450	Варфарин	Усиленное действие лекарства с повышенным риском кровотечения
Ацетилтрансфераза	Изониазид	Побочные эффекты как при передозировке
Сывороточная холинэстераза	Дитилин	Длительная остановка дыхания
Рианодиновый рецептор калиевого канала	Ингаляционные анестетики	Злокачественная гипертермия во время наркоза (44°C)

16 Понятие признак в генетике. Элементарный признак. Генотип и фенотип.

Признаком в генетике считают любое свойство, любую особенность, по которым особи могут отличаться друг от друга. Это - морфологические, биохимические, физиологические, анатомические различия, чувствительность или устойчивость к различного рода воздействиям, особенности поведения и т. д. По генетической структуре признаки можно разделить на элементарные (простые) и сложные. Подобно тому, как генотип особи можно разложить на элементарные наследственные единицы - гены, фенотип особи также можно представить как совокупность элементарных единиц - "фенов", каждый из которых контролируется аллелями одного гена. Фен есть простой, элементарный признак. Сложные признаки контролируются несколькими генами, представляя собой определенное сочетание фенов. Очевидно, что для того чтобы понять, с каким признаком мы имеем дело, необходимо установить число генов, его контролирующих. Очевидно также, что об элементарности признака можно говорить после изучения природы изменения (мутации) на уровне конечного продукта действия гена, на уровне фермента, белка, ибо, даже получив расщепление 3:1, мы не можем

утверждать окончательно, что имеем дело с одним геном, а не с двумя, тесно сцепленными. Следовательно, одна из основных задач анализа фенотипа - это разложение признака на элементарные признаки - фены. Хотя развитие и проявление каждого признака находится в конечном итоге под контролем всего генотипа, изучение элементарных признаков позволяет выявить связь между геном и феном, изучать функции и структуру каждого гена, его плеiotропные эффекты и изменчивость. Анализ сложных признаков проливает свет на механизм неаллельных взаимодействий, позволяет исследовать на биохимическом уровне этапы метаболизма, изменение которых приводит к тому или иному фенотипическому проявлению изучаемого признака.

17 Плейотропия. Летальное действие генов. Пенетрантность, экспрессивность, норма реакции.

Большинство мутаций затрагивает развитие многих признаков. Множественное проявление мутации(гена) называется плейотропией и характерно для большинства генов. Это объясняется тем, что продукт любого гена используется не в одном, а в нескольких, иногда в очень многих процессах роста и развития. Так, при арахнодактилии, которая вызывается доминантной мутацией, наблюдаются изменения пальцев рук и ног и одновременно – вывихи хрусталика глаза и врожденные пороки сердца. Фенилкетонурия связана с отсутствием фермента, обеспечивающего синтез тирозина из фенилаланина. У больных наблюдается слабоумие, а также ослабление пигментации (изменение морфологического признака), в моче их присутствует фенилпировиноградная кислота (откуда происходит и название болезни – фенилкетонурия). Экспрессивность и пенетрантность мутаций - оба понятия ввел в 1926 г. О. Фогт для описания варьирования мутантных фенотипов.

Экспрессивность – это степень проявления мутантного признака в фенотипе. Например, мутация *eyeless* у дрозофилы вызывает редукцию глаза, степень которой неодинакова у разных особей.

Пенетрантность – это частота, или вероятность проявления мутантного фенотипа среди всех особей, несущих данную мутацию. Например, 100%-ная пенетрантность рецессивной мутации означает, что у всех гомозиготных особей она проявляется в фенотипе. Если же фенотипически она обнаруживается только у половины особей, то пенетрантность мутации равна 50%.

18 Классификация мутаций Г. Меллера. Генеративные и соматические мутации. Прямые и обратные мутации.

Мутации классифицируют в трех аспектах: по изменениям фенотипа, по изменениям генотипа и по типам клеток, в которых мутация возникла (зародышевые или соматические). Классификация мутаций по фенотипу может быть очень разнообразной. Условно можно различать морфологические, физиологические, биохимические мутации, т. е. приводящие к нарушению морфологических или физиологических признаков, или обмена веществ. Различные стороны изменения организма могут отражаться в названиях мутаций. Например, говорят о летальных мутациях, видимых, пигментных, мутациях скелета, глаз и т. д. Наиболее обобщенную классификацию мутаций предложил Meller еще в 1932 г., согласно которой все мутации подразделяются на: 1) аморфные; 2) гипоморфные; 3) гиперморфные; 4) неоморфные; 5) антиморфные. В основе этой классификации лежат направление и сила влияния мутантного аллеля на развитие признака по сравнению с диким типом. Первые три типа касаются силы действия аллеля. Аморфные мутации — это мутации с отсутствием признака. Примерами здесь могут

быть альбинизм, ряд ферментопатий, при которых отсутствует выработка ферментов, агаммаглобулинемия. Гипоморфные мутации приводят к недоразвитию признака, хотя и действуют в том же направлении (например, микрофтальмия, карликовость). В результате действия гиперморфных мутаций происходит усиленное развитие признака (полидактилия, гипертрихоз ушной раковины). Изменение направления действия гена ведет к двум типам мутаций.

Неоморфные мутации приводят к развитию нехарактерного признака, в большей или меньшей мере отражающегося на жизнеспособности. Сюда относятся все мутации, приводящие к образованию аномальных белков (гемоглобинов, сывороточных белков, эритроцитарных антигенов и т. д.), мутации, вызывающие опухоли (ретинобластома, множественный полипоз кишечника). Аптиморфные мутации приводят к развитию противоположного признака. Так, например, нормальным признаком является свертывание крови, а при гемофилии — несвертывание. Этот признак и будет анти-морфным.

Классификация мутаций по характеру изменения генотипа исходит из трех уровней организации наследственных структур: генного, хромосомного и геномного.

Генные мутации представляют собой новые молекулярные состояния гена. При ауторепродукции они столь же стойкие, как и исходные. Они могут возникать за счет замены оснований, делеции, вставки или перестановки нуклеотидов внутри гена. Хромосомные мутации подразделяются на несколько типов в зависимости от характера изменения структуры хромосомы. Делеция — утрата участка хромосомы. Дупликация — удвоение какого-либо участка. Транслокация — перенос части хромосомы на другую. Инверсия — изменение последовательности расположения генов в пределах одной хромосомы. Геномные мутации связаны с изменением числа хромосом. Если речь идет об изменении числа наборов, то говорят о гапло- или полиплоидии. Изменение числа отдельных хромосом в диплоидном наборе называется анеуплоидией (моно-, трисомии и т. д.). В зависимости от типа клеток вновь возникающие мутации подразделяют на генеративные (гаметические) и соматические. Мутации в зародышевых клетках ведут к развитию мутантного организма. Они характерны для всех клеток и передаются из поколения в поколение. Соматические мутации захватывают определенный участок тела в зависимости от стадии онтогенеза, на которой возникла мутация. Они могут проявляться, например, в виде мозаичных пятен на радужке у человека. Соматические мутации не передаются следующему поколению через половые клетки.

19 Множественные аллели. Условные мутации. Системные мутации.

Множественный аллелизм — это существование в популяции более двух аллелей данного гена. В популяции оказываются не два аллельных гена, а несколько. Множественный аллелизм для генов, контролирующих системы несовместимости, выступает как фактор отбора, препятствующий образованию зигот и организмов определенных зигот. Примером множественного аллелизма является серия множественных аллелей s_1, s_2, s_3 , обеспечивающих самостерильность многих растений. Двенадцать различных состояний одного локуса у дрозофилы, обуславливающих разнообразие окраски глаз (w — белые, w_e — эозиновые, w_a — абрикосовые, w_{ch} — вишневые, w_m — пятнистые и т.д.); серия множественных аллелей окраски шерсти у кроликов («сплошная», гималайская, альбинос и т.д.); аллели IA, IB, IO, определяющие группы крови системы АВ0 у человека, и т.д. Серия множественных аллелей — результат мутирования одного гена. Обусловленность признака серий множественных аллелей не меняет соотношения фенотипов в гибридном потомстве. Во всех случаях в генотипе присутствует только одна пара аллелей, их взаимодействие и определяет развитие признака.

Большинство мутаций затрагивает развитие многих признаков. Множественное проявление мутации (гена) называется плейотропией и характерно для большинства генов. Это объясняется тем, что продукт любого гена используется не в одном, а в нескольких, иногда в очень многих процессах роста и развития. Так, при арахнодактилии, которая вызывается доминантной мутацией, наблюдаются изменения пальцев рук и ног и одновременно – вывихи хрусталика глаза и врожденные пороки сердца. Фенилкетонурия связана с отсутствием фермента, обеспечивающего синтез тирозина из фенилаланина. У больных наблюдается слабоумие, а также ослабление пигментации (изменение морфологического признака), в моче их присутствует фенилпировиноградная кислота (откуда происходит и название болезни – фенилкетонурия).

Условные мутации проявляются только при выполнении определенных условий.

Температуро-чувствительные мутации. Мутанты этого типа живут и развиваются нормально при одной (пермиссивной) температуре и обнаруживают отклонения при другой (рестриктивной). Мутации чувствительности к стрессу. В данном случае мутанты развиваются и внешне выглядят нормально, если их не подвергать каким-либо стрессующим воздействиям. Ауксотрофные мутации у бактерий. Они выживают только на полной среде или же на минимальной, но с добавкой того или иного вещества (аминокислоты, нуклеотида и т. д.).

20 Понятие об ионизирующих излучениях. Генетический эффект радиации. Генетическая эффективность. Зависимость выхода мутаций от дозы облучения. Феномен максимума мутаций.

К физическим мутагенам относятся различные виды ионизирующих излучений, солнечная радиация, ультрафиолетовое излучение, вибрация и др. Атомная энергия является незаменимой для решения энергетических и других глобальных проблем, например опреснения воды. Широкие возможности совершенствования технологических процессов и повышения производительности труда появились с внедрением изотопных методов в промышленность и сельское хозяйство. Вместе с тем происходит значительное накопление жидких радиоактивных отходов. В воздушных бассейнах крупных городов с развитой промышленностью и интенсивным движением автотранспорта пыль и дымы содержат радон, изотопы калия и углерода. Добыча многих полезных ископаемых (угля, нефти, руды) приводит к извлечению на поверхность значительных количеств радиоактивных изотопов. Мутагенное действие радиоактивного излучения показано в многочисленных экспериментах с использованием различных объектов от простейших до млекопитающих. Исследование действия радиации на мутационный процесс показало, что пороговая доза в этом случае отсутствует и даже самые небольшие дозы повышают вероятность возникновения мутаций в популяции. Генетический мониторинг популяций человека, подвергшихся действию радиации, показал значительную мутагенную и канцерогенную активность излучений. Повышение частоты мутаций опасно не столько в индивидуальном плане, сколько с точки зрения увеличения генетического груза в популяции. Например, облучение одного из супругов дозой, в пределах удваивающей частоту мутаций (1,0–1,5 Грей) незначительно повышает опасность иметь больного ребенка (с уровня 4–5 % до уровня 5–6 %). Если такую же дозу получит население целого района, то число наследственных заболеваний в популяции через поколение увеличится в два раза. Нежелательные генетические последствия для популяций живых организмов может иметь также усиление воздействия ультрафиолетового излучения. Мутагенный эффект УФ-излучения хорошо известен. Обычно УФ-свет с длиной волны 280–320 нм задерживается озоновым слоем атмосферы. При некоторых техногенных воздействиях озоновый слой может разрушаться, что приводит к проникновению через

атмосферу УФ-излучения. Развитие технологии, приводящее к новым физическим воздействиям на организмы, требует постоянного генетико-токсикологического контроля. В последнее время появляются данные о мутагенной активности микроволнового излучения, а также излучения мобильных устройств.

21 Классы химических мутагенов. Алкилирующие соединения. Антиметаболиты, в том числе аналоги ДНК. Окислители, восстановители. Акридиновые красители. Другие вещества.

Бурный прогресс химической промышленности вызвал появление огромных количеств химических соединений. Синтетическая химия дала человечеству немало новых веществ, с которыми организм человека в процессе эволюции ранее не сталкивался, — это ксенобиотики. В настоящее время зарегистрировано более 2 млн вновь синтезированных химических веществ. По оценке Всемирной организации здравоохранения из более 6 млн известных химических соединений практически используется около 500 000 соединений; из них около 40 000 обладают вредными для человека свойствами, а более 12 тыс. являются токсичными. Химические факторы очень широко распространены в окружающей среде. Несмотря на то, что на мутагенную активность проверяется менее 0,1 % всех химических веществ, уже известны сотни примеров соединений, проявляющих мутагенную активность среди четырех групп химических факторов окружающей среды: пестицидов, промышленных ядов, пищевых добавок, лекарств. Химические вещества, повреждающие наследственность, принадлежат к различным классам соединений: кислоты, спирты, соли, различные циклические соединения, тяжелые металлы и другие. По предложенной в 1978 г. системе Н. П. Дубинина выделены три основные категории химических мутагенов. 1. Естественные неорганические вещества — окислы азота, нитраты, нитриты, свинец, радиоактивные материалы и др.; естественные вещества органического происхождения. 2. Переработанные природные соединения — продукты нефти, сжигания угля и древесины; соединения тяжелых металлов; пищевые отходы и др. 3. Химические продукты, не встречающиеся в природе (ксенобиотики). Позднее в соответствии с принципами механизма действия выделено девять основных классов химических мутагенов (Дубинин Н. П., 1986). Содержание потенциально мутагенных веществ в воздухе, воде и почве возрастает. Химические мутагены могут поступать в организм с пищей, водой, лекарствами, воздухом. Ряд соединений вводится через кожные покровы. В настоящее время более 15 % людей земного шара подвергается действию потенциально токсических и мутагенных соединений (Дубинин Н. П., Пашин Ю. В., 1977). Человек контактирует с химическими веществами в быту, на производстве (в промышленности и сельском хозяйстве). Научно-технический прогресс неизбежно приводит к интенсификации использования химических веществ в народном хозяйстве и, таким образом, к более широким контактам с ними людей во время работы. Широко применяются в настоящее время химические соединения в быту (Дубинин Н. П., Пашин Ю. В., 1977). В результате этого воздух в жилищах оказывается иногда еще более загрязнен, чем вблизи промышленных предприятий. Способность химических соединений вызывать генетические повреждения доказана для организмов всех уровней организации, от прокариотов до клеток млекопитающих. Особую опасность представляют относительно нетоксичные соединения, способные вызывать высокий уровень мутаций даже в небольших концентрациях. «Супермутагены» — вещества, обладающие огромной мутагенностью и не влияющие при этом в сколь-нибудь заметной мере на жизнеспособность клеток организмов (Рапопорт И., 1966). Супермутагены характеризуются в десятки и сотни раз большей мутагенной активностью, чем радиация, причем они вызывают широкий спектр точковых мутаций в концентрациях, меньших тех, которые индуцируют хромосомные aberrации.

22 Биологические факторы мутагенеза. Старение, иммунные, нейроэндокринные конфликты в организме, факторы инфекционной природы.

Генетической активностью наряду с другими факторами окружающей среды обладают некоторые факторы биологической природы. Механизмы мутагенного эффекта этих факторов в настоящее время изучены недостаточно подробно. Обратите внимание на обычные вирусы, которые могут вызывать у человека серьезные генетические последствия. Одними из известных биологических мутагенов являются вирусы. Аберрации хромосом в соматических клетках человека вызывают вирус оспы, кори, ветряной оспы, эпидемического паротита, гриппа, гепатита и др. Вирусы могут усиливать темп мутаций клеток хозяина за счет подавления репарационных систем. Непатогенные вирусы, всегда присутствующие в клетках, создают поток чужеродной ДНК, который постоянно воздействует на клетку хозяина. Повышение частоты хромосомных мутаций вызывает также воздействие одноклеточных организмов микоплазмы (*Mycoplasma pulmonis*) и гемолитического стрептококка. Некоторые вакцины способны менять частоту спонтанного мутагенеза у привитого организма. Особое место в этой проблеме занимают живые вакцины. При этом возникает реальная опасность индукции мутаций у вакцинируемых. Широкое распространение вакцинации, охватывающей большое число людей и нередко проводимой повторно, повышает опасность индукции мутаций. Частота хромосомных аномалий повышается также вследствие иммунологического стресса, вызываемого пересадкой и отторжением кожного лоскута (Керкис Ю. Я.). Различные токсины биологической природы могут давать мутагенный эффект. В этом отношении различные простейшие, гельминты и пр., паразитирующие у миллионов людей, могут, вводя токсические продукты своей жизнедеятельности в человека, существенно изменять его метаболические процессы и этим модифицировать мутагенез.

23 Генетическая репарация, типы. Световая и темновая репарации, SOS-репарация.

Репарируемые повреждения удаляются собственными системами клеток, например, возникающие под действием УФ-лучей. Подавляющее большинство повреждений ДНК репарируются. Нерепарируемые повреждения возникают редко. •У прокариотических организмов: фотореактивация, эксцизионная репарация, пострепликативная репарация, репарация, склонная к ошибкам, SOS-репарация. У эукариотических организмов: эксцизионная репарация, пострепликативная репарация, репарация, склонная к ошибкам, репарация ошибочно спаренных нуклеотидов, репарация одно- и двунитевых разрывов. Фотореактивация открыта в 1948 И. Ф. Ковалевым (СССР), А. Келнером и Р. Дульбекко (США) в опытах синфузориями, парамециями, коловратками, конидиями грибов, бактериями и бактериофагами. Было продемонстрировано повышение выживаемости облученных летальными дозами УФ-света организмов после воздействия видимым светом. Восстановительный эффект при фотореактивации связан с действием фермента — фотолиазы (дезоксирибопиримидинфотолиазы), представляющей собой полипептид, ассоциированный с небольшой молекулой РНК (10-15 нуклеотидов).

Механизм эксцизионной репарации УФ-повреждений ДНК у бактерий был предсказан А. П. Говард-Фландерсом и др. в 1964 г. Было показано, что после облучения УФ-светом происходит вырезание поврежденных участков ДНК с измененными нуклеотидами и ресинтез ДНК в образовавшихся пробелах. Эксцизионную репарацию нуклеотидов, т. е. связанную с полным удалением поврежденных нуклеотидов из поврежденной цепи ДНК, называют также репарацией по типу выщепления-замещения или более образно «механизма режь — латай». Эксцизионная репарация представляет собой многоэтапный процесс и включает: 1) «Узнавание» тиминового димера. 2) Инцизию - над-

резание одной цепи ДНК вблизи димера.3)Экцизию - удаление сегмента ДНК с поврежденными нуклеотидами (тиминовым димером).4)Ресинтез ДНК.5)Восстановление непрерывности репарируемой цепи за счет образования фосфодиэфирных связей.

SOS – репарация — форма индуцированной репарации, проявляющейся в способности клетки реагировать на большие повреждения ДНК (SOS-ответ). Сигналом для SOS-репарации является повреждение ДНК, препятствующие репликации ДНК и клеточному делению. Основная задача этой системы – пройти дефектный участок ДНК так, чтобы не нарушалась работа фермента репликации - ДНК - полимеразы. Итогом деятельности этой системы является спасение клетки от гибели на данном этапе и может обеспечить митоз, хотя повышается риск мутагенеза и гибели клетки. Система SOS – репарации в клетке активируется в тот момент, когда в ДНК появляются летальные дефекты, останавливающие работу фермента ДНК – полимеразы в процессе репликации. Этими дефектами могут быть пиримидиновые димеры, AP – сайты, одноцепочечные разрывы и другие. Эта система состоит из набора специфических белков - RecA, LexA, UmuD, UmuC и другие. Когда эти белки переходят в активное состояние, они способствуют формированию фермента полимеразы V, для которого характерна низкая комплементарность к материнской цепи ДНК. Эта особенность данного фермента позволяет ему интегрировать в дочернюю цепь нуклеотид, не комплементарный нуклеотиду материнской цепи, преодолеть место дефекта и продолжать процесс репликации. В неповрежденной молекуле ДНК экспрессия генов, ответственных за синтез фермента полимеразы V, блокируется белком LexA.

24 Генетические последствия крупных производственных аварий, ядерных испытаний, катастроф.

Крупнейшие техногенные катастрофы XX века 1993 –техногенные аварии в России. 1050 человек погибли. 134 аварии: выбросы аммиака и пропана, взрывы метана и нефтепродуктов 1950 - р. Теча (Челябинская обл., Муслумово). Аварийный сброс плутония. 2,7 млн. Ки 1957 - Кыштым (Челябинской обл.). Выброс 2,5 млн. Ки. 15 тыс. км2. Восточно-Уральский радиационный след (ВУРС) 1979 - АЭС Три-Майн-Айленд, Гаррисберг, Пенсильвания 1984 - Бхопал (Индия) - завод по производству пестицидов —Юнион Карбайд. Утечка более 30 т смеси фосгена и метилизоцианата 1986 - Чернобыльская АЭС. Выброс 50 млн. Ки. 200 тыс. км2 в изолинии 0,2 мР/час (10 фонов)

ВУРС: 1957-1960 Пожелтение хвои и частичная гибель сосен в эпицентре следа. Изменения флористического состава 1965 Обнаружение повышенного уровня мутаций в популяциях растений и животных • Процветание зоны. Ощутимые последствия длительного отсутствия человека 1975 Радиоадаптация большинства растительных популяций. 1980 Микроэволюционные последствия. Сдвиги аллельных частот полиморфных локусов • Макроэволюционные последствия в популяциях травянистых растений. Появление видов двойников

25 Биологические и генетические последствия загрязнений среды диоксинами (модель полигона диоксинового загрязнения).

Физико-химические свойства диоксинов детально изучены. Они устойчивы к действию кислот и оснований, хорошо растворяются в липидах и органических растворителях. Из окружающей среды легко проникают в организм животных или человека, способны проявлять токсические эффекты даже через годы после экспозиции. Особенности структуры и устойчивостью диоксинов к действию ферментативной системы естественной детоксикации ксенобиотиков объясняется необычайно продолжительный период его полувыведения из организма человека, который составляет не менее 8-11 лет.

ля диоксинов характерны эффекты биологического умножения. Попадая в организм животных, они мигрируют по пищевым цепям от жертвы к хищнику, накапливаясь в высших трофических звеньях. Вследствие необычайно высокой токсичности передаваемые по трофическим цепям даже ничтожно малые количества диоксинов зачастую вполне достаточны для заметных воздействий как на жертвы, так и на хищников. Человек оказался на высшей ступени в ряду биологических мишеней этих ядов. Установлены и охарактеризованы особенности и динамика «диоксиновой патологии» — от начальных этапов её формирования в клетках и внутриклеточных структурах до разнообразных системных медико-биологических последствий интоксикации. У пострадавших зарегистрирован повышенный уровень нестабильности генома и возрастание его чувствительности к воздействию сопутствующих, локальных факторов риска. На уровне соматических клеток такие эффекты вызывают нарушения функциональной активности тканей, дисбаланс пролиферативных и элиминационных процессов, снижают защитные функции организма, способствуют раннему развитию наследственно закреплённых заболеваний и преждевременному старению. За счёт вероятного увеличения перестроек хромосом в половых клетках возможны их повышенная элиминация (в том числе при сперматогенезе), ранняя эмбриональная гибель и нарушения в развитии плода. На загрязнённых территориях выявлены и эмбриотоксические эффекты, которые связаны с присутствием диоксинов в организме матери. Международное агентство по изучению рака отнесло диоксины к особо опасным для человека канцерогенам.

26 Генные мутации, конверсия, митотический и мейотический кроссинговер, хромосомные перестройки, сестринские хроматидные обмены, микроядра, внеплановый синтез ДНК, ДНК-аддукты.

Согласно наиболее распространенной точке зрения, частота мутаций у человека равна 1—2 на 100 000 гамет. Однако правильнее говорить о большем размахе частот: от 4 на 100 000 до 1 на 10 000 000. Надо особенно отметить, что в последние годы многие наследственные болезни, считавшиеся ранее одной формой (в генетическом смысле одной мутацией), подразделены на несколько (мукополисахаридозы). Суммарная оценка мутационного груза основана на частоте мутаций и количестве генов. Как было показано выше, частота мутаций в среднем составляет $1 \cdot 10^{-5}$. Количество генов в гаплоидном наборе у человека, как полагает ряд исследователей, равно 100 000—7 000 000. Следовательно, на один гаплоидный набор за поколение возникает от 1 до 70 новых мутаций или в 2 раза больше, чем на диплоидный. Эти расчеты резко изменятся, если мы примем крайние оценки частоты мутирования. При частоте мутаций 4 на 100 000 в диплоидном организме за поколение вновь возникнет от 8 до 560 новых мутаций. Цифра 8 означает процент людей, несущих по одной вновь возникшей мутации, а 560 показывает, что каждый человек несет в среднем 5—6 новых мутаций. Другая принятая нами крайняя цифра частоты мутаций равна 1 на 10 000 000. В этом случае в диплоидном организме возникает от 0,002 — до 1,4 мутации. Из приведенных расчетов видно, насколько еще несовершенны наши представления о спонтанном мутационном процессе. Оценка интенсивности мутирования колеблется от 0,002 до 560. Наиболее правильной будет оценка в пределах 1—10 мутаций на поколение. При исследовании летальных эффектов в близкородственных браках с помощью популяционного метода установлено, что 8% всех индивидов несут в себе вновь возникшую летально-эквивалентную мутацию. Таким образом, данные, полученные разными методами, совпадают. Частота возникновения спонтанных мутаций, как это следует из экспериментальной генетики, может зависеть от многих факторов (физиологического состояния организма, возраста, генотипа и др.). В отношении человека таких данных получено еще недостаточно для общих выводов.

Генная конверсия — замена одной последовательности ДНК на гомологичную последовательность, так что последовательности становятся идентичными. Конверсия гена может быть либо аллельной, что означает, что один аллель гена заменяет другой аллель того же гена, либо неаллельной/эктопической, при которой одна паралогичная ДНК-последовательность преобразует другую. Паралогичными называют такие последовательности, которые присутствуют в одном и том же геноме, а возникают в эволюции путём дупликации (удвоения) первичной последовательности. Конверсия может происходить между последовательностями функциональных генов, которые кодируют белки; также между псевдогенами — участками генома, которые гомологичны по последовательности какому-то функциональному гену, но утратили способность обеспечивать наработку продукта в виде РНК или белка; может также происходить конверсия функционального гена на последовательность псевдогена (и это в некоторых случаях приводит к возникновению патологии развития эмбриона из-за утраты работоспособности необходимого гена), либо наоборот, конверсия псевдогена по образцу последовательности функционального гена. Конверсия может затрагивать участки разной протяженности, иногда конверсией затрагивается одна часть гена при сохранении уникальности последовательностей в другой части (в этом случае говорят о сегментной конверсии гена). С точки зрения поддержания стабильности генома конверсия играет двойную роль: с одной стороны, она может помочь заместить мутантную версию гена с патогенными свойствами на нормальную версию того же гена. Но с другой стороны, может происходить и противоположная конверсия с замещением нормальной версии на патогенную.

Кроссинговер — процесс обмена участками гомологичных хромосом во время конъюгации в профазе первого деления мейоза, которое происходит, например, при образовании гамет или спор. Чем ближе друг к другу находятся гены, тем реже между ними происходит кроссинговер, поэтому на основе частот кроссинговера можно судить о взаимном расположении генов и расстоянии между ними, то есть картировать гены. Митотический кроссинговер — тип генетической рекомбинации, который может проходить в соматических клетках при митотических делениях как у организмов, обладающих полом, так и бесполом (например, некоторых одноклеточных грибов, у которых не известен половой процесс). В случае бесполом организмов митотическая рекомбинация является единственным ключом к пониманию сцепления генов, так как у таких организмов это единственный способ генетической рекомбинации. Кроме того, митотическая рекомбинация может привести к мозаичной экспрессии рецессивных признаков у гетерозиготной особи. Такая экспрессия имеет важное значение в онкогенезе, она также позволяет изучать летальные рецессивные мутации.

Транслокации фрагментов хромосом от одной хромосомы на другую могут происходить на всех стадиях сперматогенеза. Разные стадии оогенеза и сперматогенеза значительно различаются по чувствительности и зависимости доза-эффект. Основные категории структурных изменений.

1. Межхромосомные обмены, когда взаимодействующие повреждения возникают в разных хромосомах.
2. Внутрихромосомные обмены, когда повреждения находятся в одной хромосоме. Их можно подразделить на межплечевые обмены, когда повреждения находятся на противоположных плечах одной хромосомы, и внутриплечевые обмены, когда повреждения находятся на одном и том же плече хромосомы.
3. Нарушение непрерывности или разрывы - простые повреждения хромосом или хроматид, приводящие к образованию ацентрических фрагментов, не связанных с какими-либо другими процессами обмена.

Проблемой в основном являются aberrации асимметричного типа. Их называют "нестабильными", и они в основном являются летальными для клетки. В быстро пролиферирующей популяции они скоро элиминируются. Они состоят из одного или более ацентрических фрагментов, которые образуют микроядра в цитоплазме одной из дочерних клеток, в результате чего клетка лишается генетической информации. Асимметричные межхромосомные обмены часто ведут к образованию дицентрических мостов, которые механически препятствуют делению клетки.

ДНК-аддукт — соединение какой-либо молекулы с ДНК. Бывают малые и объёмные. Образование ДНК-аддуктов в организме часто происходит под действием канцерогенов, их метаболитов, либо провоцируется канцерогенами, и ведёт к изменению структуры, невозможности правильного протекания процессов транскрипции ДНК и мутациям.

27 Объекты тест-систем: бактерии, грибы, водоросли, высшие растения, дрожифила, мыш, культуры клеток млекопитающих, человека и т.д.

Традиционно процедура тестирования делится на три этапа.

Первый этап. Первичный скрининг. Задача его выявить, может ли в принципе данный фактор взаимодействовать с ДНК. Требования к методам этого этапа: высокая чувствительность, краткосрочность и экономичность. На данном этапе в качестве тест-объектов используются микроорганизмы, особенно часто бактерия *Salmonella typhimurium*. Второй этап. Определяется, может ли данный фактор повреждать ДНК в эукариотических клетках. В качестве тест-объектов используются культуры клеток млекопитающих и человека (*in vitro*). Третий этап. Выясняется, может ли фактор вызывать генетические нарушения в целостном организме. Используются тесты, учитывающие эффект в соматических и половых клетках *in vivo*

Chlorella vulgaris как тест объект для оценки генотоксичности факторов окружающей среды. Экономичный метод культивирования, короткий жизненный цикл, отсутствие полового размножения, все клетки колонии генетически идентичны, известно большое количество устойчивых мутантов. Определение мутагенного действия факторов окружающей среды с использованием *Allium* сера в качестве тест-объекта. *Allium*-test - универсальный метод биотестирования. Простота данного метода заключается в его тест-объекте - используется обычный лук репчатый *Allium* сера. Растения данного вида широко распространены, не требуют сложного хранения и ухода. Объект исследования - меристема проростков корешков луковицы. Митотический индекс. Хромосомные aberrации изучаются на стадиях: метафазы – наиболее точный, выявляет больше aberrаций, трудоёмкий, требует высокой квалификации специалиста, а так же должны быть идентифицированы все хромосомы данного вида, определён кариотип; Анафазы и телофазы – чувствительный и точный, однако более экономичен, не требует знания кариотипа тест-объекта. *Drosophila melanogaster* как тест-объект для оценки генотоксичности факторов окружающей среды: В качестве лабораторного объекта *Drosophila* впервые использовалась с 1901 г. в Гарвардском колледже. Внедрением в широкую экспериментальную практику *Drosophila melanogaster* обязана Т. Х. Моргану. *D. melanogaster* относится к отряду *Diptera* (Двукрылые), семейству *Drosophilidae* (Плодовые мушки). Метод доминантных летальных мутаций, метод обнаружения мутаций, сцепленных с полом. Цитогенетические методы учета у млекопитающих, в том числе и клетки человека.

28 Влияние синэкологических отношений на генетические процессы. Экс-

периментальные эколого-генетические модели. Молекулярно-генетические механизмы взаимодействия между организмами.

Применение методов генетического анализа связано с выявлением элементарных признаков. Это же справедливо и для генетического анализа экологических отношений, которые обычно сложны. Поэтому необходима разработка специальных эколого-генетических моделей. Большую помощь в этих случаях оказывает знание пищевых цепей, особенно если в них организмы одной экосистемы выступают как продуценты и потребители каких-либо метаболитов. 1. Примером таких взаимоотношений может служить взаимодействие почвенной бактерии *Agrobacterium tumefaciens*, размножающейся вблизи корней крестоцветных растений. При этом агробактерии вступают в столь тесное взаимодействие с корнями растения, что передают им часть своей плазмидной ДНК (часть так называемой Ti-плазмиды), которая встраивается в хромосомы высшего растения. Это приводит к образованию растительных опухолей, которые начинают интенсивно синтезировать некоторые аналоги аминокислот - опины, производные лизина, гистидина, орнитина или аргинина. Эти соединения, в свою очередь, служат дополнительным источником азота для агробактерий и тем самым стимулируют их размножение. Такое взаимоотношение бактерий и растения получило название генетической колонизации. 2. Одним из основных системообразующих факторов в экологии служат пищевые цепи (чаще — пищевые сети), в которых взаимодействующие организмы разных видов вступают в отношения продуцент-потребитель. В некоторых случаях можно проследить облигатную связь между видом-продуцентом, вырабатывающим некоторые промежуточные продукты, необходимые для существования вида-потребителя. Такие отношения позволяют конструировать модельные эколого-генетические системы для эксперимента и решения практических задач. Еще один пример элементарной эколого-генетической модели - взаимоотношение членистоногих - клещей, насекомых и высших растений. В этой системе насекомые-вредители сельского хозяйства и сельскохозяйственные растения связаны как потребители и продуценты стерина. Стерины, которые членистоногие не могут синтезировать самостоятельно, тем не менее являются для них незаменимыми метаболитами. Насекомые получают их с пищей из растений. Расшифрованы некоторые примеры взаимодействия растений и повреждающих (поедающих) их насекомых, которые «научились» преодолевать защитные механизмы растений. Так, бобовое растение *Diolea megacarpa* защищается от нападающих на него насекомых, накапливая в плодах до 13% веса канаванин (аналог аргинина). Аргинил-тРНК синтетаза обычно не различает аргинин и канаванин. Последний включается во все белки, и насекомое погибает, не достигая стадии имаго. Аргинил-тРНК синтетаза жука *Caryedes brasiliensis* различает аргинин и канаванин. Жук разлагает канаванин на канолин и мочевины, а последнюю использует в своем метаболизме. Т.о., кладки жука на *D. megacarpa* защищены. Кроме того, у этого жука есть эндосимбионты — бактерии, тоже устойчивые к канаванину и использующие этот аналог как источник углерода и азота.

29 Генетические эффекты эндосимбиотических взаимодействий. Перспективы изучения эколого-генетических моделей с целью борьбы с насекомыми-вредителями, патогенами сельскохозяйственных культур и т.д. Проблема управления численностью организмов в пределах общей экологической системы.

А. де Бари предложил рискованный термин «симбиоз» (с греч. незаконное сожительство, адюльтер), усматривая сходство между взаимодействиями неродственных организмов и половыми процессами, происходящими при контактах близкородственных организмов. Правомерность этого подхода стала очевидной благодаря активному изучению молекулярных основ взаимодействия, поскольку выяснилось, что симбиоз, как и

половой процесс, основан на объединении генных систем, ранее принадлежащих разным индивидам. Однако стало ясным и то, что тонкие механизмы, а также эволюционные последствия этого объединения различны. Действительно, при симбиозе расширение экологических возможностей происходит непосредственно у взаимодействующих организмов путем функциональной интеграции генов, что обычно не требует их рекомбинации, тогда как при половом процессе рекомбинация открывает возможность для повышения адаптивного потенциала лишь у потомков взаимодействующих (родительских) особей. В этой связи интересно отметить сходство симбиоза с парасексуальными процессами у прокариот, в которые часто вовлекаются таксономически удаленные организмы и которые могут обеспечивать сальтационные изменения их адаптивных свойств. Хотя генетическое изучение началось одновременно для мутуалистических и патогенных микробно-растительных взаимодействий, в течение полувека эти исследования развивались независимо, что было связано с формированием фитопатологии, а также с трудностями рассмотрения мутуализма в рамках теории естественного отбора. Однако по мере накопления данных о генетике «полезных» и «вредных» взаимодействий выяснилось, что и те, и другие основаны на становлении фенотипов, которые не обнаруживаются у партнеров вне взаимодействия, что открыло возможность описания мутуализма и антагонизма в единых генетических терминах. Поэтому симбиозы привлекли внимание генетиков возможностью не только для выявления новых генов, но и перевода генетического анализа в принципиально новую плоскость межорганизменной генетики. Впоследствии выяснилось, что в симбиотической системе «взаимодействия генов» являются не менее тесными, чем в индивидуальном организме: они часто опосредованы сходными молекулярными сигналами, которые при симбиозе поступают в растительный организм через киназные системы, а в бактерии через одно— или двухкомпонентные модуляторы транскрипции. Кроме того, обмен партнеров сигналами часто сопровождается вторичными регуляторными процессами, индуцируемыми в орга-

низме хозяина (системные или локальные сигналы) или в популяции микросимбионтов (авторегуляция по типу «quorum sensing»), что открывает дополнительные возможности для повышения целостности симбиотической системы. Еще один пример элементарной эколого-генетической модели - взаимоотношение членистоногих - клещей, насекомых и высших растений. В этой системе насекомые-вредители сельского хозяйства и сельскохозяйственные растения связаны как потребители и продуценты стерина. Стерины, которые членистоногие не могут синтезировать самостоятельно, тем не менее являются для них незаменимыми метаболитами. Насекомые получают их с пищей из растений.

Так, экдизон - гормон линьки необходим для нормального метаморфоза и полового воспроизведения членистоногих. Членистоногие, в частности насекомые, не могут синтезировать непосредственные предшественники экдизона — холестерин, эрго-стерин и некоторые близкие к ним соединения — производные циклопента-нопергидрофенантронов. Их синтезируют высшие растения, грибы и животные, включая человека. Это пример пищевой цепи, являющейся неперемным условием развития целого типа — членистоногих (самого многочисленного) беспозвоночных животных. Некоторые паразитические грибы также утратили способность к синтезу этих соединений, например фитотрофа. Выявление генов, отвечающих за элементарные экологические отношения, позволяет использовать генетический контроль для регулирования этих отношений и тем самым выбирать оптимальную стратегию сдерживания вредителей сельского хозяйства вместо того, чтобы вести с ними тотальную войну на уничтожение. Кроме того такая война оборачивается часто против самого человека. На этой основе была разработана модельная эколого-генетическая система «дрожжи-дрозофила», в которой вид продуцент (дрожжи-сахаромицеты) и потребитель (дрозофила) связаны последовательными этапами метаболизма стерина. При этом развитие потребителя облигатно зависит от стерина продуцента. В работе Е. М. Лучниковой и др. в модельной системе «дрожжи-дрозофила» показано, что некоторые мутанты по биосинтезу стерина с блоком синтеза эргостерина у дрожжей, отобранные как устойчивые к полистовому антибиотику нистатину, блокируют развитие мухи, если яйца отложены на питательную среду с этими мутантными дрожжами. В то же время, если кормить этими мутантными дрожжами взрослых мух-самок, то они становятся стерильными. Изменение стеринового метаболизма вида-продуцента в этой модельной системе показало влияние на частоту доминантных летелей, индуцированных рентгеновыми лучами, а также изменение спонтанного кроссинговера в разных участках хромосом дрозифилы — вида-потребителя. Как показали Л. А. Лутова и др., дрожжи в этой модельной системе можно заменить на экстракты проростков или каллусной ткани растений: табака, картофеля, томатов. Получение у них мутантов (в культуре клеток с последующей регенерацией целых растений) по стерinovому метаболизму и последующая проверка их пищевой ценности в системе «растения-дрозофила» подтвердило перспективность такого подхода к получению растений, устойчивых к насекомым. Аналогичным образом получены томаты, устойчивые к фитотрофу (возбудитель — *Phytophthom infestans*). Важным преимуществом такого подхода к защите сельскохозяйственных растений по сравнению с традиционным использованием инсектицидов является отказ от тотального уничтожения в пользу контроля популяции «вредителя» в нужном месте и в нужное время. Плюс — отказ от химического загрязнения среды.

30 Ферментопатии. Персонализированная медицина. Разработка индивидуальных фармпрепаратов. Метабономика. Фармакогеномика.

Одна из парадигм медицинской генетики состоит в том, что во всех жизненных проявлениях действие любых генов осуществляется в тесном взаимодействии с факто-

рами среды. В процессе эволюции в человеческих популяциях сформировался широкий наследственный полиморфизм. Многочисленные вариации в ферментных системах, транспортных белках, антигенах и рецепторах клетки обуславливают индивидуальные особенности метаболизма химических веществ, реакций на биологические агенты и физические факторы. Среди генетических различий на факторы среды могут быть и патологические реакции – эти случаи можно назвать экогенетическими болезнями. Примеры экогенетических болезней человека: хроническая обструктивная болезнь легких (эмфизема), рак легких, рак мочевого пузыря, диспептические явления на некоторые продукты питания, мигрень, токсическая реакция на алкоголь. Токсикогеномика, используя базы данных по геному человека и современные информационные технологии, можно прогнозировать токсические проявления отдельных факторов среды у лиц с определенными генотипами. Нутригенетика (нутригеномика) - прогнозирование правильных рационов на основе структуры и функции генов. Фармакогенетика- раздел медицинской генетики и клинической фармакологии, изучающий наследственные основы variability эффектов лекарственных средств и позволяющий предсказывать эффективность и безопасность. Задача фармакогенетики - изучение аллельных вариантов генов, определяющих индивидуальные особенности фармакокинетических и фармакодинамических характеристик организма. Примеры фармакогенетических реакций: усиленное действие лекарства с повышенным риском кровотечения, побочные эффекты как при передозировке, длительная остановка дыхания, злокачественная гипертермия во время наркоза (44°C). Необходимость диагностики наследственных аномалий метаболизма лекарств. Генетический полиморфизм определяет три главных фенотипа метаболитов (лиц, принимающих лекарства): экстенсивные, медленные и быстрые. Экстенсивные метаболиты - индивиды с нормальной скоростью метаболизма рассматриваемых лекарственных средств. Медленные метаболиты (иногда нулевые) характеризуются сниженной скоростью метаболизма рассматриваемого лекарственного средства. Быстрые (или сверхактивные) метаболиты характеризуются повышенной скоростью метаболизма определенных лекарств. Все ступени кинетики лекарства и динамики его действия осуществляются с помощью специфических и неспецифических ферментов и белков. Таким образом, генетический полиморфизм играет существенную роль в вариациях фармакодинамических процессов. Учитывая широкий биохимический полиморфизм человеческих популяций, можно предполагать, что судьба каждого лекарства на каком-то фармакокинетическом или фармакодинамическом этапе связана с полиморфной системой фермента, белка, рецептора и других клеточных мишеней. Это и обуславливает весьма разнообразные реакции индивидов на лекарства.

4. ПОРЯДОК ПРОВЕДЕНИЯ И КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ АТТЕСТАЦИИ

4.1. Порядок проведения промежуточной аттестации

В рамках **текущего контроля** в течение семестра для оценки знаний, умений, навыков, получаемых в ходе изучения дисциплины, учитывается участие на семинарах.

Критерием успешности освоения учебного материала **по окончании учебного семестра** (промежуточная аттестация) является экспертная оценка преподавателя, учитывающая: текущую успеваемость в течение семестра (реферативные сообщения,

устный опрос). Кроме того, экспертная оценка преподавателя может основываться на регулярности посещения обязательных учебных занятий, успешности выполнения установленных на данный семестр объемов рабочей программы.

Промежуточная аттестация проводится в форме зачета по билетам. Билет содержит два теоретических вопроса.

4.2 Критерии оценивания промежуточной аттестации по видам оценочных средств

4.2.1 Критерии оценивания теоретического вопроса

Зачтено.

Содержание материала раскрыто, требующий лишь незначительных уточнений и дополнений, которые студент может сделать самостоятельно после наводящих вопросов преподавателя. Допускаются такие незначительные недочеты в ответе студента как отсутствие самостоятельного вывода, нарушение последовательности в изложении, речевые ошибки и др.

Не зачтено.

Студент не может изложить содержание материала, не знает основных понятий дисциплины, не отвечает на дополнительные и наводящие вопросы преподавателя.

4.3. Результаты промежуточной аттестации и уровни сформированности компетенций

При подведении итогов учитываются результаты текущей аттестации.

Особенности проведения процедуры оценивания результатов обучения инвалидов и лиц с ограниченными возможностями здоровья обозначены в рабочей программе дисциплины (модуля).

«1 уровень» - ознакомление (иметь общее представление, узнавать);

«2 уровень» - понимание учебного материала, излагаемого в учебнике, методической разработке или преподавателем;

«3 уровень» - умение логично, последовательно, достаточно полно и точно излагать изученный материал;

«4 уровень» - творчески использовать полученные знания.

Для удовлетворительной (положительной) оценки знаний требуется минимум 3-й уровень усвоения учебного материала.

Требования (критериальные показатели) к уровню освоения дисциплины

Результат зачета	Требования к знаниям
Зачтено	Содержание материала раскрыто, требующий лишь незначительных уточнений и дополнений, которые студент может сделать самостоятельно после наводящих вопросов преподавателя. Допускаются такие незначительные недочеты в ответе студента как отсутствие самостоятельного вывода, нарушение последовательности в изложении, речевые ошибки и др.

Не зачтено

Студент не может изложить содержание материала, не знает основных понятий дисциплины, не отвечает на дополнительные и наводящие вопросы преподавателя.

06.04.01 Биология, ОПОП Генетика, ФОС РПД Экологическая генетика, год набора 2025, форма обучения очная

Проректор по учебной работе утверждено 24.02.2025 А.А. Саламатов

Ученым советом биологического факультета

Протокол заседания № 6 от 21.02.2025

Председатель Ученого совета

биологического факультета согласовано Д.С. Сташкевич

Заседанием кафедры радиационной биологии

Протокол заседания № 7 от 21.02.2025

Заведующий кафедрой согласовано А.В. Аклеев

Автор (составитель) Ю.Р. Ахмадуллина

Структура рабочей программы соответствует приказу ректора ФГБОУ ВО «ЧелГУ» от «13» апреля 2021 г. № 247-1