

Документ подписан простой электронной подписью
Информация о владельце:
ФИО: Таскаев Сергей Валерьевич
Должность: Ректор
Дата подписания: 12.09.2025 09:48:46
Уникальный программный ключ:
04c19ed8bfb28f3b6cb77a486b9a8788b8322323

МИНОВЕРНАУКИ РОССИИ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Челябинский государственный университет» (ФГБОУ ВО «ЧелГУ»)	
Фонд оценочных средств по дисциплине «Генетика микроорганизмов 06.03.01 «Биология»» ФГБОУ ВО «ЧелГУ»	стр. 1

Фонд оценочных средств

по дисциплине

Генетика микроорганизмов

Направление подготовки (специальность)

06.03.01 Биология

Присваиваемая квалификация

Бакалавр

Форма обучения

Очная

Год набора: 2025

Челябинск, 2025



1 ПАСПОРТ ФОНДА ОЦЕНОЧНЫХ СРЕДСТВ

Направление подготовки: *06.03.01 Биология*

Дисциплина: *Генетика микроорганизмов*

Семестр изучения: *7*

Форма промежуточной аттестации: *зачет*

2 ПЕРЕЧЕНЬ ФОРМИРУЕМЫХ КОМПЕТЕНЦИЙ

2.1 Компетенции, закрепленные за дисциплиной

Изучение дисциплины «Современная экология и глобальные экологические проблемы» 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 поиск, критический анализ и синтез информации, применять системный подход для решения поставленных задач	УК-1.1. Выполняет поиск информации, определяет критерии системного анализа поставленных задач УК-1.2. Использует критический анализ, систематизацию и обобщение информации для решения поставленных задач	Знать: Для достижения УК-1.1 знать: современные методы генетического анализа, лежащие в основе изучения и практического использования микроорганизмов и вирусов Уметь: Для достижения УК-1.2 уметь: использовать знания в своей практической работе для решения конкретных исследовательских, информационно-поисковых, методических задач в различных отраслях биотехнологии и микробиологии, планировать, организовывать и проводить научные исследования, производственную работу по изучению генома бактерий Владеть: Для достижения УК-1.2 владеть: теоретическими основами биотехнологических процессов и методологий генной инженерии, основанных на использовании микроорганизмов

ПК-2	Способен применять знания и методы различных отраслей биологической науки для решения профессиональных задач при изучении биологических систем разного уровня организации.	ПК-2.1. обладает знаниями о фундаментальных основах биологических наук для решения профессиональных задач; ПК-2.2. применяет базовые знания об основах функционирования и жизнедеятельности и методах изучения биологических систем различного уровня организации в научно-исследовательской деятельности; ПК-2.3. применяет современные экспериментальные методы для решения профессиональных задач при изучении биологических систем разного уровня организации.	Знать: Для достижения ПК-2.1 знать: молекулярные основы наследственности и наследственной изменчивости микроорганизмов, методы изучения наследственной изменчивости Уметь: Для достижения ПК-2.3 уметь: проводить микробиологические исследования клинического материала, проб объектов внешней среды и пищевых продуктов Владеть: Для достижения ПК-2.2 владеть: понятийным аппаратом современной генетики и микробиологии, теоретическими основами создания и использования моделей для описания и прогнозирования различных биотехнологических процессов и явлений, основанных на использовании микроорганизмов, современными подходами к изучению генома микроорганизмов
-------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

3 ОДЕРЖАНИЕ ОЦЕНОЧНЫХ СРЕДСТВ ПО ДИСЦИПЛИНЕ

3.1 Виды оценочных средств

№	Код компетенции/ Планируемые результаты обучения	Контролируемые темы/ Разделы	Наименование оценочного средства для текущего контроля	Наименование оценочного средства на промежуточной аттестации / № задания
1	УК-1 Для достижения УК-1.1 знать: современные методы генетического анализа, лежащие в основе изучения и практического использования микроорганизмов и вирусов Для достижения УК-1.2 уметь: использовать знания в своей практической работе для решения конкретных исследовательских, информационно-поисковых, методических задач в различных отраслях биотехнологии и микробиологии, планировать, организовывать и проводить научные исследования, производственную работу по изучению генома бактерий Для достижения УК-1.2 владеть: теоретическими основами биотехнологических процессов и методологий генной инженерии, основанных на использовании микроорганизмов	Современные представления о генетике микроорганизмов.	1. Вопросы для обсуждения на практическом занятии/семинаре Раздел 1, 4, 5 2. Устные доклады 3. Тестовые вопросы 1-6, 14, 16, 17	Теоретические вопросы к зачету №1-4, №17-20, №21-27
2	ПК-2 Для достижения ПК-2.1 знать: молекулярные основы наследственности и наследственной изменчивости микроорганизмов, методы изучения наследственной изменчивости Для достижения ПК-2.3 уметь: проводить микробиологические исследования клинического материала, проб объектов внешней среды и пищевых продуктов Для достижения ПК-2.2 владеть: понятийным аппаратом современной генетики и микробиологии, теоретическими основами создания и использования моделей для описания и прогнозирования различных биотехнологических процессов и явлений, основанных на использовании микроорганизмов, современными подходами к изучению генома микроорганизмов	Структура бактериального генома. Горизонтальный перенос генов Изменение генома	1. Вопросы для обсуждения на практическом занятии/семинаре Раздел 2, 3, 6 2. Устные доклады 3. Тестовые вопросы 7-11, 13, 15, 16	Теоретические вопросы к зачету №5-10 №11-16 №28-32

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 по дисциплине «Генетика микроорганизмов» представлены перечнем вопросов для зачёта.

Вопросы для собеседования (зачета)

1. Морфология, строение развитие, классификация прокариот.

Прокариоты (бактерии и актиномицеты). Бактерии (прокариоты) - это большая группа микроорганизмов (около 1600 видов), большинство из которых одноклеточные. Форма и размеры бактерий. Основные формы бактерий: шаровидная, палочковидная и извитая. Шаровидные бактерии - кокки имеют обычную форму шара, встречаются уплощенные, овальной или бобовидной формы. Кокки могут быть в виде клеток одиночных -- монококки (микрোকки) или соединенных в различных сочетаниях: попарно -- диплококки, по четыре клетки -- тетракокки, в виде более или менее длинных цепочек - стрептококки, а также в виде скоплений кубической формы (в виде пакетов) из восьми клеток, расположенных в два яруса один над другим, -- сарцины. Встречаются скопления неправильной формы, напоминающие грозди винограда, - стафилококки. Палочковидные бактерии могут быть одиночными или соединенными попарно -- диплобактерии, цепочками по три-четыре и более клеток -- стрептобактерии. Соотношения между длиной и толщиной палочек бывают самыми различными.

Извитые, или изогнутые, бактерии различаются длиной, толщиной и степенью изогнутости. Палочки, слегка изогнутые в виде запятой, называют вибрионами, палочки с одним или несколькими завитками в виде штопора - спириллами, а тонкие палочки с многочисленными завитками -- спирохетами. Благодаря использованию электронного микроскопа для изучения микроорганизмов в естественных природных субстратах были обнаружены бактерии, имеющие особую форму клеток замкнутого или разомкнутого кольца (тороиды) ; с выростами (простеками); червеобразной формы -- длинные с загнутыми очень тонкими концами; а также в виде шестиугольной звезды.

Строение клетки прокариотов

Цитоплазма полужидкая, вязкая, коллоидная масса, в нее входят белки, нуклеиновые к-ты, липиды, вода; Цитоплазматическая мембрана обладает полупроницаемостью, богата липидами и ферментами; Рибосомы - синтез белка; Мезосомы - энергетические процессы: окисление орг. в-в, синтез энергозапасующих в-в (АТФ); различные включения, являющиеся запасными питательными в-вами (гликоген, волютин); Ядро отсутствует, но имеется большое кол-во ядерного в-ва, в частности дезоксирибонуклеиновой к-ты (ДНК); Слизистый чехол (полисахариды) - необязательный компонент клетки, предохраняет от высыхания, от мех-ого повреждения, д-ия хим. агентов и лекарственных в-в; Клеточная стенка (также необязательна) состоит из муреинового комплекса (гликопептиды).

В мире прокариотов встречаются разные варианты структур и способов питания; прокариоты проявляют и элементарные, и довольно сложные поведенческие реакции. Бактерии и архей достигли высшего совершенства на низшем уровне биологической организации, соответствующем клетке-организму:

- 1 - они используют все структурные детали в рамках прокариотного морфотипа и даже могут образовывать многоклеточные ассоциации;
- 2 - они ассимилируют все биологически доступные типы энергии и конструктивных субстратов;
- 3 - они занимают все ниши, пригодные для существования живых организмов.

Широкая норма реакции прокариотов позволила им за миллиарды лет биологической эволюции не только выжить в агрессивной абиотической среде, но и дает возможность успешно конкурировать с ядерными химерами.

2. Генетика микроорганизмов и ее место в системе биологических наук.

Объектом изучения генетики является ряд поколений, возникающих в процессе размножения организмов. По строению клеток и способу размножения высшие животные и растения не столь резко отличаются друг от друга, как микроорганизмы.

Значение генетики микроорганизмов, однако, заключается не только в обнаружении новых генетических явлений, но и главным образом в ее тесной связи с рядом других областей биологии. Генетика микроорганизмов не просто взяла на вооружение идеи и методы многих наук - общей генетики, микробиологии, биохимии, биофизики, она вместе с тем внесла существенный вклад в их развитие.

До середины 40-х годов микроорганизмы не были популярными объектами **общей генетики**. Представления о гене, о природе мутаций и, особенно, о репродукции гена и его функции носили в основном абстрактный характер. Но благодаря достижениям генетики микроорганизмов в 50-60-е годы удалось выяснить материальную основу явлений наследственности и изменчивости. Решающее значение в этом отношении имели работы по трансформации у бактерий, воспроизведению фаговых частиц, химическому мутагенезу у бактерий и вирусов и биохимическим мутациям у грибов и бактерий.

Чрезвычайно велик вклад генетики микроорганизмов в **молекулярную биологию**. В 60-е годы выяснилось, что без генетики микроорганизмов невозможно не только решение, но даже и сама постановка актуальных и перспективных для современной молекулярной биологии проблем.

Благодаря генетике **микробиология** получила возможность открытия полового процесса и плазмид у бактерий, парасексуального процесса у несовершенных грибов, давшие ключ к пониманию эволюции микроорганизмов, их систематики, к решению ряда проблем в изучении популяций микроорганизмов и эволюции способов размножения у живых существ.

Открытие гибридизации вирусов - тоже весомый вклад генетики в **вирусологию**. Исследования, начатые на бактериофаге, в дальнейшем были перенесены на вирусы животных. Оказалось, что вирусы (например, вирус гриппа) обладают способностью к гибридизации. Этот факт имеет важное значение для практической медицинской вирусологии: он указывает на пути происхождения некоторых штаммов при вирусных инфекциях.

3. Структура ДНК и РНК. Отличие прокариотной ДНК от эукариотной.

Основное различие прокариот и эукариот состоит в том, что в клетках прокариот генетический материал располагается непосредственно в цитоплазме и представлен нуклеоидом, содержащим чаще всего замкнутую в кольцо молекулу ДНК. У эукариот генетический материал отделен ядерной оболочкой и, соответственно, заключен в ядре. Он представлен линейными молекулами ДНК, «упакованными» в хромосомы.

И у прокариот, и у эукариот есть рибосомы, необходимые для синтеза белка, но рибосомы прокариот меньше эукариотических. Рибосомы бактерий состоят из трех, а не четырех молекул рРНК. Рибосомы архей по некоторым признакам похожи на бактериальные, а по некоторым – на эукариотические. Например, на рибосомы архей не действует антибиотик хлорамфеникол, связывающий рибосомы бактерий, в то время как дифтерийный токсин, останавливающий биосинтез белка у эукариот, действует и на архей.

Кроме рибосом внутри прокариотической клетки нет других органелл и мембранных структур, в то время как эукариотические клетки содержат эндоплазматическую сеть, аппарат Гольджи, митохондрии и другие органеллы. Внутри клеток прокариот могут быть газовые пузырьки или другие включения, окруженные белковой оболочкой.

4. Биосинтез белка и нуклеиновых кислот в бактериальной клетке.

Биосинтез белка – это один из видов пластического обмена, в ходе которого наследственная информация, закодированная в генах ДНК, реализуется в определенную последовательность аминокислот в белковых молекулах. Генетическая информация, снятая с ДНК и переведенная в код молекулы и-РНК, должна реализоваться, т.е. проявиться в признаках конкретного организма. Эти признаки определяются белками. Биосинтез белков происходит на рибосомах в цитоплазме. Именно туда поступает информационная РНК из ядра клетки. Если синтез и-РНК на молекуле ДНК называется *транскрипцией*, то синтез белка на рибосомах называется *трансляцией* – переводом языка генетического кода на язык последовательности аминокислот в белковой молекуле. Аминокислоты доставляются к рибосомам транспортными РНК. Эти РНК имеют форму клеверного листа. На конце молекулы есть площадка для прикрепления аминокислоты, а на вершине – триплет нуклеотидов, комплементарный определенному триплету – кодону на и-РНК. Этот триплет называется антикодоном. Ведь он расшифровывает код и-РНК. В клетке т-РНК всегда столько же, сколько кодонов, шифрующих аминокислоты.

Рибосома движется вдоль и-РНК, смещаясь при подходе новой аминокислоты на три нуклеотида, освобождая их для нового антикодона. Аминокислоты, доставленные на рибосомы, ориентированы по отношению друг к другу так, что карбоксильная группа одной аминокислоты оказывается рядом с аминогруппой другой

аминокислоты. В результате между ними образуется пептидная связь. Постепенно формируется молекула полипептида.

Синтез белка продолжается до тех пор, пока на рибосоме не окажется один из трех стоп-кодонов – УАА, УАГ, или УГА.

После этого полипептид покидает рибосому и направляется в цитоплазму. На одной молекуле и-РНК находятся несколько рибосом, образующих *полисому*. Именно на полисомах и происходит одновременный синтез нескольких *одинаковых* полипептидных цепей.

Каждый этап биосинтеза катализируется соответствующим ферментом и обеспечивается энергией АТФ.

Биосинтез происходит в клетках с огромной скоростью. В организме высших животных в одну минуту образуется до 60 тыс. пептидных связей.

Реакции матричного синтеза. К реакциям матричного синтеза относят *репликацию* ДНК, синтез и-РНК на ДНК (*транскрипцию*), и синтез белка на и-РНК (*трансляцию*), а также синтез РНК или ДНК на РНК вирусов.

Репликация ДНК. Структура молекулы ДНК, установленная Дж. Уотсоном и Ф. Криком в 1953 г., отвечала тем требованиям, которые предъявлялись к молекуле-хранительнице и передатчику наследственной информации. Молекула ДНК состоит из двух комплементарных цепей. Эти цепи удерживаются слабыми водородными связями, способными разрываться под действием ферментов.

Молекула способна к самоудвоению (репликации), причем на каждой старой половине молекулы синтезируется новая ее половина. Кроме того, на молекуле ДНК может синтезироваться молекула и-РНК, которая затем переносит полученную от ДНК информацию к месту синтеза белка. Передача информации и синтез белка идут по матричному принципу, сравнимому с работой печатного станка в типографии. Информация от ДНК многократно копируется. Если при копировании произойдут ошибки, то они повторятся во всех последующих копиях. Правда, некоторые ошибки при копировании информации молекулой ДНК могут исправляться. Этот процесс устранения ошибок называется *репарацией*. Первой из реакций в процессе передачи информации является репликация молекулы ДНК и синтез новых цепей ДНК.

Репликация – это процесс самоудвоения молекулы ДНК, осуществляемый под контролем ферментов. На каждой из цепей ДНК, образовавшихся после разрыва водородных связей, при участии фермента ДНК-полимеразы синтезируется дочерняя цепь ДНК. Материалом для синтеза служат свободные нуклеотиды, имеющиеся в цитоплазме клеток.

Биологический смысл репликации заключается в точной передаче наследственной информации от материнской молекулы к дочерним, что в норме и происходит при делении соматических клеток.

Транскрипция – это процесс снятия информации с молекулы ДНК, синтезируемой на ней молекулой и-РНК. Информационная РНК состоит из одной цепи и синтезируется на ДНК в соответствии с правилом комплементарности. Как и в любой другой биохимической реакции в этом синтезе участвует фермент. Он активизирует начало и конец синтеза молекулы и-РНК. Готовая молекула и-РНК выходит в цитоплазму на рибосомы, где происходит синтез полипептидных цепей. Процесс перевода информации, содержащейся в последовательности нуклеотидов и-РНК, в последовательность аминокислот в полипептиде называется *трансляцией*.

5. Бактериальные хромосомы. Строение. Функции.

Бактериальная хромосома состоит из одной двунитевой молекулы ДНК кольцевой формы. Молекула ДНК построена из двух полинуклеотидных цепочек. Размеры бактериальной хромосомы варьируют от 3×10^8 до $2,5 \times 10^9$ Д. Бактериальная клетка гаплоидна, а удвоение хромосомы всегда сопровождается ее делением. Каждая прокариотная клетка содержит 1 хромосому.

Нуклеоид (ядерная область) — компартмент неправильной формы внутри клетки прокариот, в котором находится генетический материал. ДНК нуклеоида имеет замкнутую кольцевую форму. Нуклеоид состоит в основном из ДНК (примерно 60 %), а также содержит РНК и белки. Последние два компонента представляют собой в основном матричную РНК и белки, регулирующие экспрессию генов бактериального генома. В состав нуклеоида входят также структурные белки, которые способствуют компактизации ДНК, то есть несут функцию, схожую с функцией гистонов в эукариотических клетках.

6. Генетический аппарат прокариот.

Прокариотическая клетка характеризуется, в первую очередь, отсутствием оформленного ядра. *Функции ядра выполняет нуклеоид* (то есть «подобный ядру») – структура, напоминающая по морфологии соцветие цветной капусты и занимающая примерно 30% объема цитоплазмы. В отличие от ядра, нуклеоид не имеет собственной оболочки.

У прокариот отсутствуют постоянные двумембранные и одномембранные органеллы: пластиды и митохондрии, эндоплазматическая сеть, аппарат Гольджи и их производные. Их функции выполняют *мезосомы* – складки плазматической мембраны. У фотоавтотрофных прокариот имеются разнообразные мембранные структуры, на которых протекают реакции фотосинтеза. Иногда их называют *бактериальными хроматофорами*.

Специфическим веществом клеточной стенки прокариот является *муреин* (у некоторых прокариот муреин отсутствует). По характеру окрашивания клеточной стенки различают *грамположительные* и *граммотрицательные бактерии*. Поверх клеточной стенки часто имеется слизистая капсула. Пространство между мембраной и клеточной стенкой служит резервуаром протонов при фотосинтезе и аэробном дыхании.

Тело большинства бактерий состоит из одной клетки. Реже встречаются многоклеточные нитчатые и колониальные формы. В большинстве случаев длина бактериальной клетки составляет 0,2...10 мкм. Однако существуют бактерии с длиной клетки 0,1...0,15 мкм (микоплазмы) и гигантские бактерии длиной до 30 мкм и более.

Форма клеток бактерий изменчива, однако можно выделить несколько основных морфологических типов:

Кокки – шаровидные формы. К коккам относятся:

- микрококки – одиночные клетки,
- диплококки – парные кокки;
- стрептококки – колонии в виде цепочек;
- стафилококки – гроздевидные колонии;
- сарцины – колонии кубической формы.

Палочки. К палочкам относятся:

- бактерии (которые, как правило, не образуют споры),
- бациллы,
- клостридии (которые образуют споры).

Споры у бактерий служат *не для размножения, а для перенесения неблагоприятных условий* – одна клетка образует одну спору. Споры могут образовываться в центральной части клетки или на одном из концов палочки.

Извитые формы. К извитым формам относятся одноклеточные бактерии:

- спириллы (клетки в виде длинной спирали),
- вибрионы (клетки, изгиб которых составляет 1/4 спирали).

Нитевидные формы. К нитевидным формам относятся как одноклеточные, так и многоклеточные прокариоты. Тело нитевидных прокариот может быть неразветвленным и разветвленным.

Многие прокариоты способны к активному движению, которое, как правило, осуществляется с помощью *жгутиков*. Жгутики прокариот построены на основе *белков флагеллинов*.

Бактериальные клетки могут содержать несколько *плазмид*. Плазмиды способны реплицироваться автономно, независимо от хромосомы.

Плазмиды могут находиться в бактериальной клетке в двух состояниях - *автономном и интегрированном*. В первом случае плазида располагается в цитоплазме. В интегрированном состоянии плазмиды встроены в структуру бактериальной хромосомы и реплицируются вместе с ней. Плазмиды обладают *трансмиссивностью* -они способны переноситься из клетки в клетку. Плазмиды часто контролируют у бактерий определенные свойства. В зависимости от этих свойств плазмиды могут быть разделены на ряд типов:

- F-плазида (фактор фертильности) содержит гены, контролирующие синтез F-фимбрий, с помощью которых осуществляется конъюгация бактериальных клеток.
- R-плазмиды - конъюгативные плазмиды молекулярной массы 40 - 80 МДа, детерминирующие множественную лекарственную устойчивость бактерий.

Плазмиды бактериоциногенности контролируют синтез бактериальными клетками бактериоцинов - белковых веществ, летальных для бактерий. Плазмиды антигенов колонизации определяют синтез бактериями антигенов, обеспечивающих адгезию бактерий на клетках в организме человека и животных.

К плаздам относятся также *профаги* - стадия существования умеренных бактериофагов. Профаги, как правило, находятся в интегрированном состоянии, но могут присутствовать и в цитоплазме клеток (в этом случае их называют *фазмидами*). С плаздами связывают патогенность ряда бактерий и их отдельных штаммов.

Бесполое (вегетативное) размножение бактерий происходит путем деления клеток, которое называется *дроблением*. У некоторых прокариот (актиномицеты) бесполое размножение происходит *помощью спор* (конидий).

У некоторых видов известен *половой процесс (конъюгация)*. При конъюгации одна из клеток передает генетическую информацию другой клетке. При этом увеличения числа особей не происходит. *Перенос генетической информации может происходить с помощью вирусов (трандукция) или путем прямого переноса ДНК через мембрану (трансформация)*.

При размножении бактерий в искусственных условиях (в ограниченном объеме питательной среды) в развитии культуры выделяется 4 периода, или фазы.

- 1 фаза – лаг-фаза. Численность бактерий увеличивается очень медленно (иногда даже снижается). Бактерии как бы осваивают новую среду.
- 2 фаза – фаза экспоненциального роста. Численность бактерий увеличивается лавинообразно, в геометрической прогрессии.
- 3 фаза – стационарная фаза. Численность бактерий стабилизируется.
- 4 фаза – фаза отмирания. Численность бактерий начинает уменьшаться и вскоре активных бактерий не остается. Наличие стационарной фазы и фазы отмирания связано с уменьшением концентрации питательных веществ и накоплением вредных продуктов обмена.

Специфика строения прокариотической клетки позволяет выделить прокариот в отдельное надцарство (или

доминион) живой природы. Известно около 3 тысяч видов прокариотических организмов. Однако это те виды, которые культивируются в лабораторных условиях. Однако существуют прокариоты, которые не выделены в виде чистых культур. Поэтому истинное их видовое разнообразие может достигать 10...100 тысяч видов.

Организация генетического аппарата микоплазм

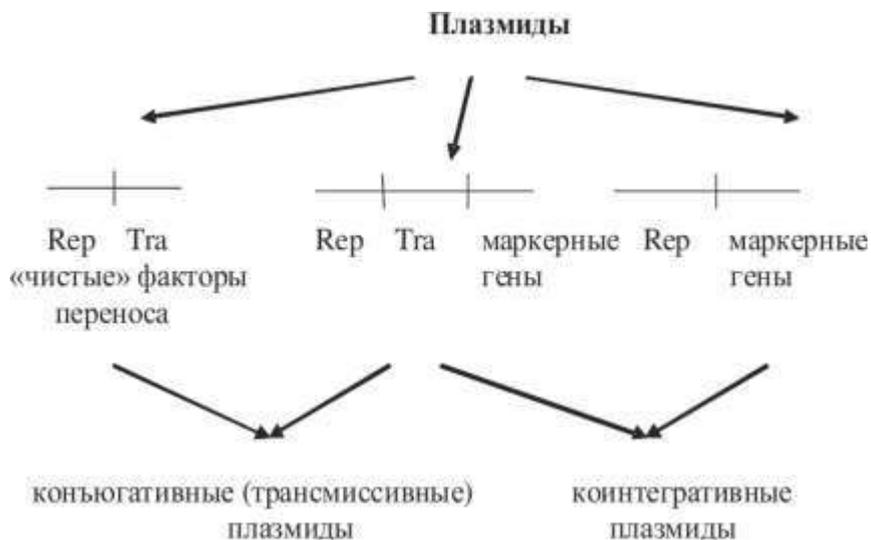
Микоплазмы – это мельчайшие организмы, размером всего 0,2...0,7 мкм. Различают патогенные, непатогенные и условно патогенные микоплазмы. Не имеют клеточной стенки (поэтому они устойчивы к антибиотикам пенициллиновой группы). Встречаются в почве, в загрязненных водах, в организме человека и животных. Вызывают ОРЗ, атипичные пневмонии, различные воспалительные процессы.

Генетический аппарат микоплазм представлен множеством свободных *кольцевых молекул ДНК*, которые прикреплены к белковой субмембранной пластинке. *Упорядоченных хромосом нет*. Одна молекула ДНК содержит от 700 до 1500 тпн. Каждый ген у микоплазм представлен множеством копий. Микоплазмы не могут самостоятельно синтезировать фосфолипиды, азотистые основания, многие ферменты. Генетический код микоплазм имеет свои особенности: например, обычно терминальный кодон УГА у микоплазм кодирует триптофан.

Перед делением клетки субмембранная пластинка делится на две примерно равные части, которые расходятся к полюсам за счет сил поверхностного натяжения. Каждая половинка субмембранной пластинки увлекает за собой примерно половину молекул ДНК. Таким образом, происходит *неравномерное, случайное распределение генетического материала по дочерним клеткам*.

Статистический характер распределения генов по клеткам позволяет микоплазмам кодировать лишь немногие видоспецифические белки: некоторые микоплазмы могут синтезировать не более 400 полипептидов. В настоящее время считается, что генетический аппарат микоплазм возник в результате дегенерации

7. Современные классификации плазмид.



В соответствии с генетической организацией и функциональной специфичностью трансмиссивные плазмиды классифицируют на «чистые» факторы генетического переноса, несущие только гены репликации (rep) и переноса (tra), и конъюгативные коинтегративные плазмиды, в геноме которых, помимо фактора переноса, присутствуют также детерминанты, сообщающие бактериальным клеткам определенный фенотип (гены лекарственной резистентности, токсикогенности, коли-циногенности, гемолитической активности и т.д.). Кроме того, некоторые плазмиды (плазмиды группы несовместимости IncP) способны превращать «нежизнеспособные» клетки в активный источник генетической информации (по аналогии с вирусами).

Коинтегративные плазмиды представляют собой сложные ре-пликоны, гены которых передаются сцеплено в процессе конъюгации, а в их образовании и диссоциации принимают участие транспозлируемые генетические элементы. Среди коинтегративных плазмид наиболее распространены и хорошо изучены плазмиды лекарственной резистентности (R-плазмиды), в геномах которых присутствуют r-детерминанты, в большинстве своем являющиеся транспозонами и придающие клеткам-хозяевам признак резистентности к антибиотикам, сульфаниламидам, триметаприму и другим антибактериальным агентам. Классификация коинтегративных плазмид бактериоциногенности на группы Hly, Ent и Col основана на типах токсинов, вырабатываемых бактериальными клетками. Col-плазмиды детерминируют способность бактериальных клеток штаммов E.coli синтезировать специфические белки - колицины, вызывающие гибель других бактериальных клеток. Ely-плазмиды несут гены, продуктами которых являются гемолизины - токсические белки, разрушающие мембраны эритроцитов животных и человека. Клетки энтеропатогенных штаммов E.coli, обладающие Ent-плазмидами, синтезируют энтеротоксины, классифицируемые на основании их чувствительности к температуре. Подробнее R- плазмиды и плазмиды бактериоциногенности будут подробнее рассмотрены ниже.

Еще одна классификация, получившая широкое распространение, предложена на основании совместимости (несовместимости) плазмид. В соответствии с ней плазмиды разделили на группы несовместимости (Inc - группы). К одной Inc - группе относят плазмиды, несовместимые между собой, но совместимые с любой плазмидой из другой группы несовместимости.

Помимо названных, существует классификация конъюгативных плазмид, в основу которой легла их способность детерминировать на поверхности бактериальных клеток синтез плазмидоспецифических «половых» пилей, особенности которых более подробно будут рассмотрены в главе 6.

По количеству копий плазмиды подразделяют на малокопийные (обычно 1-2 копии на клетку) и многокопийные (до нескольких десятков на клетку).

Есть классификация плазмид, базирующаяся на способности существовать в клетках бактерий только одного вида или клетках бактерий разных видов, родов и даже семейств. В связи с этой особенностью выделяют плазмиды с узким или широким кругом хозяев, как, например, плаزمида рМЗ Inc P-9 группы несовместимости. Существует также классификация плазмид на группы по признаку поверхностного исключения. Имеет право на существование классификация плазмид по геометрии на кольцевые и линейные. Следует также отметить существование криптических плазмид, которые фенотипически не проявляются.

Представленные подходы к классификации свидетельствуют об огромном разнообразии плазмид, основанном на их структурных и функциональных особенностях. Многообразие плазмид настолько велико, что это привело к появлению концепции, согласно которой сходные в генетическом и функциональном плане плазмиды могут быть объединены в одну таксономическую группу, рассматриваемую как «молекулярный вид»

8. Строение бактериальных плазмид.



Плаزمида (plasmid): способный к автономной (независимой от основной хромосомы) репликации внехромосомный генетический элемент, существующий у многих видов бактерий, обычно дающий преимущество клетке-хозяину (например, устойчивость к антибиотикам, тяжелым металлам и т.п.). Это линейные или кольцевые ковалентно замкнутые молекулы ДНК, содержащие от 1500 до 40000 пар нуклеотидов. Для них характерно стабильное существование и наследование в бактериях в ряду клеточных поколений. Используются в качестве векторов для клонирования.

Размеры плазмид варьируют от нескольких тысяч до сотен тысяч пар оснований, а число копий на клетку - от одной до нескольких сотен. Хотя многие плазмиды дают клеткам-хозяевам ощутимые селективные преимущества, большинство из них являются криптическими, т.е. не проявляющимися в фенотипе клеток.

9. Штаммоспецифические гены. Структура и значение.

План ответа: определение термина, схема строения, функции и значение. Привести примеры.

10. Функциональные группы генов. Значение.

Все гены делятся на три группы:

- **структурные** – контролируют развитие признаков путем синтеза соответствующих ферментов;
- **регуляторные** – управляют деятельностью структурных генов;
- **модуляторные** – смещают процесс проявления признаков в сторону его усиления или ослабления, вплоть до полной блокировки.

Особенности строения генов

У прокариотических и эукариотических клеток

Клетки в природе делятся на прокариотические и эукариотические. У прокариот ген имеет непрерывную структуру, т.е. представляет собой часть молекулы ДНК.

У эукариот ген состоит из чередующихся участков: **экзонови интронов**. Экзон – информативный участок, интрон – неинформативный. Число интронов у разных генов неодинаково (от 1 до 50).

Разновидности генов

Наряду с приведенной ранее функциональной классификацией генов существуют и другие их разновидности: **псевдогены, онкогены и мобильные гены**.

Псевдогены (ложные гены) – нуклеотидные последовательности в молекуле ДНК, сходные по строению с известными генами, но утратившие функциональную активность.

Онкогены – нуклеотидные последовательности в молекуле ДНК, присутствующие в хромосомах нормальных клеток, способные активизироваться под влиянием факторов внешней среды и продуцировать белки, вызывающие рост опухолей.

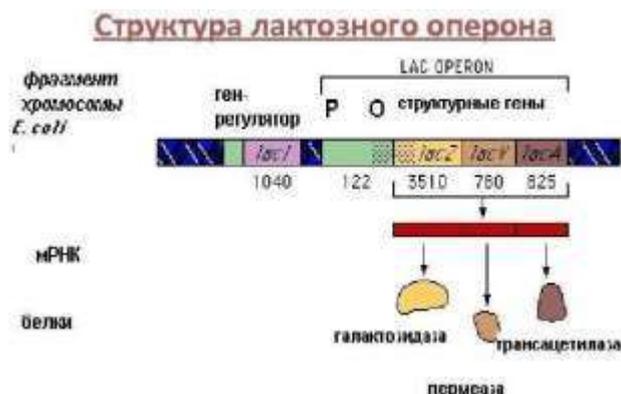
Мобильные (прыгающие) гены – гены, не имеющие постоянной локализации не только в хромосоме, но и в пределах хромосомного набора клетки. Понятно, что перемещения генов влияют на их экспрессию – ранее не активные гены могут активизироваться, и наоборот. Некоторые ученые считают, что эти гены играют важную роль в эволюции. Видимо, возникновение таким путем отдельных видов (в результате переноса информации от вида к виду) действительно возможно.

В последние десятилетия в генетике появилось еще одно новое понятие – «**семейство генов**», или «**мультигенное семейство**». Это группа генов, имеющих сходное строение, общее происхождение и выполняющих сходные функции. Число генов в разных семействах может колебаться от нескольких единиц до нескольких тысяч.

У человека имеются семейства генов, кодирующие

- α - и β -глобиновые белки гемоглобина;
- иммуноглобулины;
- актины и миозины;
- белки, определяющие тканевую несовместимость;
- гистоновые белки.

11. Классическая схема лактазного оперона.



12. Мобильные генетические элементы: IS-последовательности, Транспозоны.

У прокариот выявлено несколько различных МГЭ: IS-элементы, транспозоны, плазмиды, а также некоторые бактериофаги.

IS-элементы (insertion sequences)

IS-элементы их еще называют инсерционные последовательности чаще состоят из 700 – 1500 пар нуклеотидов. На их концах располагаются инвертированные повторы, необходимые для перемещения, и содержащие обычно 10-40 пар нуклеотидов. В составе IS-элементов содержится один или несколько генов ответственных за их перемещение (транспозицию) по геному. Продуктом этих генов является транспозаза – белок, обеспечивающий перемещение IS-элемента. Транспозиция IS-элементов может происходить двумя способами. При транспозиции IS-элемента по первому способу происходит его удвоение, при этом одна из его копий остается на прежнем месте, а вторая встраивается в новый участок ДНК. Встраивание IS-элемента сопряжено также и с удвоением сайта-мишени, имеющего определенную длину (обычно 5 – 10 пар нуклеотидов) для каждого элемента. Обычно IS-элементы могут интегрировать в различные участки генома бактерий. В тоже время некоторые последовательности ДНК могут оказаться более предпочтительными, чем другие. При втором способе перемещения происходит вырезание IS-элемента и последующее его встраивание в другой участок генома. IS-элементы при транспозиции могут попасть в регуляторную или кодирующую части гена и

вследствие этого его инактивировать, или нарушить его нормальную регуляцию. IS-элементы могут влиять и на экспрессию генов расположенных с ними поблизости.

Транспозоны

Транспозоны (Тп-элементы) обладают теми же характеристиками, что и IS-элементы, но несут дополнительные гены, несвязанные с транспозицией. Такими генами могут быть:

- а) гены устойчивости к антибиотикам, позволяющие бактериальной клетке выживать в присутствии соответствующих антибиотиков;
- б) гены устойчивости к тяжелым металлам и другим ядам, позволяющие бактерии выживать при их наличии в среде обитания;
- в) гены токсинов, снижающие жизнеспособность хозяев;
- г) гены, позволяющие бактериям использовать нетрадиционные субстраты;
- д) другие гены.

Транспозон может быть организован, так же, как и IS-элемент.

Но в отличие от IS-элементов транспозоны еще несут дополнительные гены, несвязанные с транспозицией. Как и IS-элементы транспозоны ограничены короткими прямыми повторами, возникшими в результате дупликации при его интеграции в геном.

Механизм перемещения Тп-элементов сходен с таковым IS-элементов. Встраивание транспозонов, как и IS-элементов, может происходить в различные районы генома. Однако они могут предпочитать определенные области хромосом для интеграции. Транспозоны способны передавать заключенные в них гены от одних бактерий другим, что может играть важную роль при адаптации бактерий к антибиотикам или продуцирования ими новых токсинов.

Плазмиды

В бактериальных клетках присутствуют внехромосомные факторы наследственности – *плазмиды*. Они способны переносить генетическую информацию от одной бактерии в другую. Существуют плазмиды, способные обратимо интегрировать в хромосому. Их называют – *эписомы*. Эписомы, обычно, содержат IS- или Тп-элементы, благодаря которым они могут включаться в состав хромосомы. Размер ДНК плазмид составляет 0,1 – 5 % размера хромосомы. Плазмиды в большинстве случаев кольцевые, ковалентнозамкнутые, суперсперализованные молекулы ДНК. Однако, существуют и линейные плазмиды, у таких плазмид концы защищены белками или соединены ковалентно. Плазмиды несут гены, необязательные для бактерий: гены устойчивости к антибиотикам; гены устойчивости к тяжелым металлам и другим ядам; гены токсинов; гены, позволяющие бактериям использовать нетрадиционные субстраты; другие гены.

Плазмиды для своей репликации используют клеточный репликативный аппарат. Каждая плаزمида представляет собой репликон, репликация которого находится под контролем, поэтому каждая плазмида в клетке бактерии представлена определенным числом копий. Различают:

- а) *однокопийные плазмиды* – представлены в клетке одной копией на клетку;
- б) *мультикопийные плазмиды*, присутствуют в клетке обычно в 10 – 20 копиях;
- в) *плазмиды с ослабленным контролем репликации*, они могут накапливаться в клетке до 1000 копий.

Плазмиды могут передаваться от одной бактерии к другой при конъюгации. В связи с этим различают трансмиссивные *плазмиды*. Эти плазмиды содержат *tra*-гены.

Плазмиды могут иметь широкий круг хозяев. Их называют космополитными плазмидами. Существуют плазмиды, способные существовать в клетках грамположительных и грамотрицательных бактерий. Существуют плазмиды, способные существовать как в прокариотических клетках, так и в клетках дрожжей.

13. Бактериальные интроны. Значение.

Интрон — участок ДНК, который является частью гена, но не содержит информации о последовательности аминокислот белка.

Интроны I группы, которые встречаются у бактерий и простейших — единственный класс интронов, который требует присутствие несвязанного гуанилового нуклеотида. Их вторичная структура отличается от вторичной структуры интронов II и III группы. Хотя изначально интроны и до некоторой степени считались «нежелательной ДНК», было показано, что интроны, вероятно, играют важную роль в регуляции и экспрессии генов. Поскольку интроны вызывают увеличение длины гена, это увеличивает вероятность пересечения и рекомбинация между сестринскими хромосомами. Это увеличивает генетическая изменчивость и может привести к новым вариантам генов посредством дупликаций, делеций и экзон перетасовки. Интроны также позволяют альтернативный сплайсинг. Это позволяет одному гену кодировать несколько белков, так как экзоны могут быть собраны несколькими способами

14. Некодирующие участки генома бактерий. Значение

Эти РНК имеют длинные, довольно консервативные последовательности и практически не содержат повторов. Более того, они имеют сложную пространственную структуру. Большинство РНК выполняют свои функции, взаимодействуя с другими молекулами нуклеиновых кислот и белков или осуществляя катализ некоторых реакций, и кажется маловероятным, чтобы такие сложные молекулы, как бактериальные длинные некодирующие РНК, были задействованы только в столь простых процессах. Как правило, молекулы РНК со сложной пространственной структурой осуществляют реакции саморазрезания или работают как рибопереклюватели, однако все такие молекулы, известные на данный момент, короче 200 нуклеотидов. Вполне возможно, что днкРНК бактерий выполняют функции, ранее не описанные для молекул РНК вообще. Пока же рассмотрим их классы, известные на сегодняшний день.

OLE РНК

У многих бактерий ген *ole* входит в состав крупного оперона, кодирующего белки, участвующие в биосинтезе [изопреноидов](#), репарации ДНК, метаболизме коферментов и регуляции транскрипции. Рядом с геном *ole* в опероне находится ген белка с неизвестной функцией, известного как **OAP** (от англ. *OLE-associated protein*), причем положение обоих генов в опероне относительно друг друга и других генов очень консервативно. Кроме того, OLE РНК локализуется вблизи клеточной мембраны, но только в присутствии OAP. Некоторые исследователи предполагают, что OLE РНК каким-то образом связаны с биосинтезом изопреноидов и, следовательно, влияют на биохимию клеточной мембраны, обеспечивая адаптацию клетки к экстремальным условиям. И как показали эксперименты с нокаутом генов, ни OLE РНК, ни OAP клеткам в нормальных условиях не нужны.

На данный момент OLE РНК составляют наиболее многочисленную группу бактериальных РНК длиной более 500 нуклеотидов, функции которых неизвестны. Более того, OLE РНК — одни из самых консервативных и сложно структурированных некодирующих РНК бактерий.

GOLLD РНК

GOLLD (от англ. *Giant, Ornate, Lake- and Lactobacillales-Derived*) РНК достигают более 800 нуклеотидов в длину, что делает их третьей по длине группой бактериальных РНК после 16S и 23S рРНК. Как и OLE РНК, GOLLD РНК, по всей видимости, имеют сложную третичную структуру. В большинстве случаев GOLLD РНК кодируются лизогенными бактериофагами, причем их гены нередко соседствуют с генами тРНК. Впрочем, у некоторых бактерий также есть GOLLD РНК, никак не связанные с бактериофагами. Вероятно, GOLLD РНК выполняют какую-то функцию, полезную и для вирусов, и для бактерий или же, напротив, представляют собой эгоистичные генетические элементы [1].

В пределах последовательности примерно 15% GOLLD РНК имеется тРНК. Смысл такого перекрытия неясен: предполагают, что GOLLD РНК могут каким-то образом участвовать в процессинге тРНК или регулировать их активность. Впрочем, GOLLD РНК и тРНК могут быть и совсем не связаны функционально, а их перекрытие просто позволяет получать сразу две некодирующие РНК из одного предшественника.

Эксперименты с *Lactobacillus brevis*, у которой ген GOLLD РНК (*gollid*) находится в составе профага, показали, что уровень экспрессии этого гена связан с интенсивностью формирования вирусных частиц. Можно предположить, что GOLLD РНК каким-то образом способствует образованию новых вирионов, однако в клетках с нокаутированным геном *gollid* образование вирусных частиц никак не нарушалось. Таким образом, функции GOLLD РНК остаются загадкой.

HEARO РНК

HEARO (от англ. *HNH Endonuclease-Associated RNA and ORF*) РНК представляют собой молекулы РНК длиной от 350 нуклеотидов с хорошо развитой пространственной структурой и открытой рамкой считывания. В большинстве случаев она кодирует предполагаемую *эндонуклеазу HNH*. По всей видимости, в некоторых случаях HEARO РНК транслируются, что было показано экспериментально для одной бактерии.

HEARO РНК обнаружены у бактерий из самых разных групп — фирмикут, протеобактерий, цианобактерий и актинобактерий. А недавно HEARO РНК нашли у археи *Methanosarcina mazei*. У некоторых бактерий имеется несколько десятков генов *hearo*. Столь широкое распространение, как полагают ученые, свидетельствует о том, что гены *hearo* представляют собой мобильные генетические элементы. Однако функции самой HEARO РНК на данный момент не выяснены

15. Репликация бактериальных хромосом и плазмид. Этапы. Значение.

Механизмы репликации кольцевых плазмид

Существует три основных механизма репликации кольцевых плазмид: *тета-(Θ)-репликация*, *репликация с вытеснением цепи* и *репликация по типу «катящегося кольца»*.

Тета-(Θ)-репликация. Данный механизм описан как у грамположительных, так и у грамотрицательных бактерий. Согласно этому механизму, происходит:

1. *Расщепление водородных связей между цепями и расплетение двойной спирали ДНК:* катализируется белками **Рери DnaA** и/или в ходе начала транскрипции плазмиды РНК-полимеразой;

2. *Синтез праймерной РНК (пРНК);*

3. *Инициация синтеза ДНК на праймере, путём его ковалентной модификации – присоединения комплементарных нуклеотидов к 3'-концу.*

Тета-репликация может начинаться в одной или нескольких точках **ori** быть одно- и двунаправленной. Своё название этот механизм получил благодаря сходству молекулы плазмиды, реплицирующейся по данному механизму, с греческой буквой тета (Θ). Репликация ДНК происходит непрерывно на лидирующей цепи и прерывисто на отстающей (запаздывающей) цепи.

За редким исключением, тета-репликативные плазмиды нуждаются в инициаторном **Rep**-белке. Некоторые репликоны требуют ещё и участия ДНК-полимеразы I на ранней стадии синтеза ведущей цепи. Последовательности нуклеотидов, с которыми связывается Rep-белок, называются **итеронами**. Итероны играют ключевую роль в регуляции репликации плазмид и расположены либо в самой точке **ori**, либо за её пределами. Существуют плазмиды, которые вовсе не содержат итероны – R1, ColE1 и pLS20 (*B. subtilis*).

Продуктом тета-репликации являются две кольцевые двухцепочечные плазмиды.

Репликация с вытеснением цепи. Может быть одно- и двунаправленной. Вкратце процесс можно описать следующим образом: происходит расплетение двойной спирали хеликазами, а затем синтез новой цепи (или цепей) с вытеснением родительской.

Особенность данного механизма репликации заключается в том, что клеточные белки DnaA, DnaB, DnaC и DnaG не участвуют в процессе удвоения плазмиды. Роль этих белков выполняют **RepA** ($5' \rightarrow 3'$ хеликаза), **RepB** (праймаза) и **RepC** (инициаторный белок). Для репликации необходима ДНК-полимераза III и SSB-белки.

Наименьшая точка **ori** содержит, как правило, 3 идентичных итерона длиной 20 пар оснований и участок длиной 174 пары оснований, включающий GC- (28 пар оснований) и AT-богатые участки (31 пар оснований). Итероны участвуют в связывании RepC белков.

Этапы репликации:

1. Репликация начинается с присоединения белка **RepC** к итеронам точки **ori** плазмиды. Хеликаза **RepA** связывается с обеими цепями в области AT-повторов (недалеко от сайта связывания RepC) и расплетает двойную спираль ДНК, открывая и активируя **ssi-сайты**. Однако плавление дуплекса ДНК может быть вызвано и взаимодействием белка RepC с итеронами вблизи **ssi-сайтов**.

2. **ssiA** и **ssiB** являются участками, на которых непосредственно синтезируются праймеры и начинается репликация.

3. Именно с **ssiA** и **ssiB** связывается **RepB** (праймаза). Инициация репликации на любом из **ssi-сайтов** плазмидной ДНК может происходить независимо. При этом RepA хеликаза во время синтеза вытесняет нереплицируемую цепь ДНК (в виде D-петли).

Репликация плазмиды с каждого **ssi-сайта** в противоположных направлениях приводит к образованию двухцепочечной ДНК, имеющей вид буквы тета (Θ), и двух D-петель. На стадии элонгации необходимо участие белка RepA (хеликаза), который не может быть заменен белком DnaB (клеточная хеликаза). Хеликаза RepA движется в направлении $5' \rightarrow 3'$, будучи связанной с вытесняемой цепью.

Продукты репликации «с вытеснением цепи»:

— двухцепочечные сверхспирализованные кольцевые ДНК (дцДНК);

— вытесненные одноцепочечные кольцевые ДНК (оцДНК, в случае однонаправленного синтеза);

— частично двухцепочечные кольцевые ДНК (в случае двунаправленного синтеза).

Репликация по механизму «катящегося кольца». Особенность этого механизма в том, что в самом начале процесса одна из родительских цепей разрывается (разрыв фосфодиэфирной связи). В результате образуются свободные 3'- и 5'-концы. К свободному 3'-концу ДНК-полимераза начинает присоединять нуклеотиды по принципу комплементарности.

Этапы репликации:

1. Репликация по данному механизму начинается с того, что закодированный в плазмиде **Rep**-белок разрывает фосфодиэфирную связь на положительной цепи ДНК. Эта область получила название «двухцепочечной точки **ori**» (или двухцепочечный ориджин – **dso**).

2. При разрыве образуется свободный 3'-ОН-конец, который используется как праймер при синтезе лидирующей цепи (при участии ДНК-полимеразы III, SSB-белков и хеликазы).

3. Элонгация с вытеснением родительской положительной цепи продолжается до тех пор, пока реплисома не достигнет сайта **dso**, на котором синтез лидирующей цепи завершается с замыканием новой цепи и отщеплением родительской положительной цепи, послужившей праймером при синтезе.

Продукты репликации по механизму «катящегося кольца»:

1. Двухцепочечная ДНК (дцДНК), состоящая из родительской отрицательной и синтезированной положительной цепей;

2. Одноцепочечная ДНК (оцДНК), представляющая собой родительскую положительную цепь.

В отличие от репликации с вытеснением цепи, оцДНК, образованные в ходе репликации по механизму «катящегося кольца», всегда соответствуют лишь одной родительской цепи ДНК. Образовавшиеся оцДНК достраиваются до дцДНК клеточными белками, начинающими синтез с участка **sso** (одноцепочечный ориджин), пространственно удалённого от участка **dso**. Последний этап – образование супервитков ДНК-гиразами клетки.

Ранее считалось, что этот механизм репликации характерен только для колифагов, имеющих оцДНК, и малых плазмид, выделенных из грамположительных бактерий. Однако впоследствии было показано, что таким образом реплицируются и некоторые плазмиды грамотрицательных бактерий, цианобактерий и даже архей. Несмотря на то, что большинство изученных плазмид, реплицирующихся по механизму «катящегося кольца», имеют длину не более 10 000 пар оснований и, следовательно, могут быть отнесены к малым плазмидам, не все малые плазмиды реплицируются таким образом. Так, некоторые малые плазмиды грамположительных бактерий реплицируются по тета-механизму. Механизм «катящегося кольца» изучался преимущественно на стафилококковых и стрептококковых плазмидах.

16. Полуконсервативный метод репликации. Механизм.

Репликация ДНК – синтез ДНК – происходит по *полуконсервативному механизму*. Согласно гипотезе Уотсона-Крика, каждая из цепей двойной спирали ДНК служит матрицей для репликации комплементарных дочерних цепей. При этом образуются две дочерние двухцепочечные молекулы ДНК, идентичные родительской ДНК. Каждая из этих молекул содержит одну неизмененную цепь родительской ДНК и одну вновь синтезированную цепь дочерней ДНК.

Гипотеза Уотсона-Крика была проверена с помощью опытов, выполненных М.Мезельсоном и Ф.Сталем в 1957 г. Клетки *E.coli* выращивали в течение ряда поколений в среде, содержащей в качестве источника азота хлористый аммоний NH_4Cl , в котором обычный изотоп $[^{14}\text{N}]$ был заменен на «тяжелый» изотоп $[^{15}\text{N}]$. Вследствие этого все соединения клеток, имеющие в своем составе азот, в том числе и азотистые основания ДНК, оказались обогащенными изотопом $[^{15}\text{N}]$. Плотность ДНК, выделенной из этих клеток, была выше плотности нормальной $[^{14}\text{N}]$ ДНК. Смесь «тяжелой» $[^{15}\text{N}]$ и «легкой» $[^{14}\text{N}]$ ДНК удалось разделить методом центрифугирования в концентрированном растворе хлористого цезия. Поскольку $[^{15}\text{N}]$ ДНК чуть тяжелее, чем $[^{14}\text{N}]$ ДНК, полоса, в которой она достигает равновесия в градиенте CsCl , расположена ближе к дну пробирки, чем полоса с $[^{14}\text{N}]$ ДНК (рис.7)

Если выделить ДНК из клеток, которые прошли два цикла удвоения на среде с $[^{14}\text{N}]$, то она разделится на две полосы: одна с плотностью, соответствующей плотности нормальной «легкой» ДНК, а другая с плотностью «гибридной» ДНК, наблюдавшейся после первого удвоения клеток. На основании этих данных Мезельсон и Сталь пришли к выводу, что в строгом соответствии с гипотезой Уотсона-Крика каждый дочерний дуплекс ДНК после двух циклов удвоения клеток содержал одну родительскую и одну новообразованную цепь ДНК. Такой механизм репликации назвали *полуконсервативным*. Полученные результаты полностью исключили *консервативный* способ репликации, при котором одна дочерняя ДНК должна была бы содержать обе исходные цепи, а другая состояла бы из двух новосинтезированных цепей. Опыт Мезельсон и Сталь позволил также отвергнуть *дисперсивный* механизм репликации, при котором каждая дочерняя цепь ДНК состоит из коротких участков как родительской, так и новообразованной ДНК, соединенных между собой случайным образом.

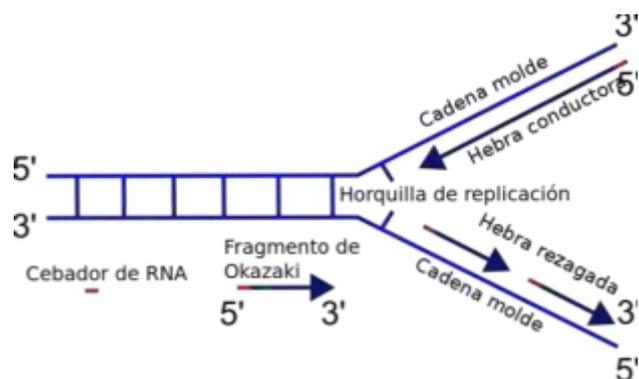
17. Ферменты полимеразного комплекса. Их значение.

ПОЛИМЕРАЗЫ — нуклеотидилтрансферазы (КФ 2.7.7...), ферменты класса трансфераз, катализирующие синтез нуклеиновых кислот (РНК или ДНК) из рибо- или дезоксирибонуклеотидов. В зависимости от типа соединения, образующегося в результате реакции, П. делят на ДНК-полимеразы (дезоксирибонуклеозидтрифосфат: полидезоксирибонуклеотид-нуклеотидилтрансферазы) и РНК-полимеразы (рибонуклеозидтрифосфат: полирибонуклеотид-нуклеотидилтрансферазы). Синтез нуклеиновых кислот может осуществляться матричным и нематричным способом. Реакции матричного синтеза нуклеиновых к-т, протекающие с участием П., лежат в основе таких жизненно важных процессов, как [репликация](#) (см.) и [транскрипция](#) (см.). ДНК-полимеразы ответственны также за репарацию («залечивание») повреждений [дезоксирибонуклеиновых кислот](#) (см.), к-рая происходит путем вырезания поврежденного участка и восстановления правильной последовательности нуклеотидов. П., катализирующие матричный синтез, используют в качестве матрицы однотяжевый отрезок полинуклеотидной цепи. В результате образуется полинуклеотид с последовательностью азотистых оснований, комплементарной последовательностью азотистых оснований нуклеиновой к-ты-матрицы, т. е. молекула, представляющая собой как бы химический негатив матрицы. В дальнейшем с использованием этого «негатива» может быть синтезирована копия матрицы.

18. Фрагменты Оказаки. Структура и функции.

фрагменты Оказаки это сегменты ДНК, которые синтезируются в отстающей цепи в процессе репликации ДНК. Их назвали в честь их первооткрывателей Рейджи Окадаки и Цунеко Окадаки, которые в 1968 году изучали репликацию ДНК в вирусе, поражающем бактерии. *Кишечная палочка*.

ДНК состоит из двух цепей, которые образуют двойную спираль, которая очень похожа на винтовую лестницу. Когда клетка должна быть разделена, она должна сделать копию своего генетического материала. Этот процесс копирования генетической информации известен как репликация ДНК.



Во время репликации ДНК копируются две цепи, образующие двойную спираль, единственное отличие заключается в направлении, в котором эти цепи ориентированы. Одна из цепей находится в направлении 5' → 3', а другая - в противоположном направлении, в направлении 3' → 5'.

В начале репликации ДНК двойная спираль отделяется ферментом, называемым геликазой. Геликаза ДНК представляет собой белок, который разрывает водородные связи, которые удерживают ДНК в структуре двойной спирали, оставляя две свободные цепи.

В двойной спирали ДНК каждая цепь ориентирована в противоположном направлении. Таким образом, цепочка имеет адрес 5' → 3', который является естественным направлением репликации и поэтому называется *проводящая нить*. Другая строка имеет адрес 3' → 5', который является обратным направлением и называется *беспризорная нить*.

ДНК-полимераза является ферментом, ответственным за синтез новых нитей ДНК, которые образуют две ранее разделенные цепи. Этот фермент работает только в направлении 5' → 3'. Следовательно, только одна из цепочек шаблонов (лидерная цепь) может быть синтезирована *непрерывной* новой цепи ДНК.

И наоборот, поскольку отстающая цепь находится в противоположной ориентации (направление 3' → 5'), синтез ее дополнительной цепи выполняется с перерывами. Вышесказанное подразумевает синтез этих сегментов генетического материала, называемых фрагментами Оказаки.

Фрагменты Оказаки у эукариот короче, чем у прокариот. Однако проводящие и отстающие нити реплицируются непрерывными и прерывистыми механизмами, соответственно, во всех организмах..

19. Механизм расхождения сестринских хромосом.

Как показано на рисунке выше, в расхождении полюсов в анафазе В участвует несколько механизмов. У многих одноклеточных, например у дрожжей, диатомей и грибов, в процессе участвуют силы, которые генерируются в средней области веретена, между двумя расходящимися группами хромосом. В пределах этой области микротрубочки, отходящие от полюсов, перекрываются, и кинезиновые белки сшивают антипараллельные микротрубочки, расположенные рядом. При продвижении этих моторных белков к плюс-концам микротрубочек, они, толкая соседние микротрубочки друг относительно друга, сдвигают их в направлении полюса, к которому они прикреплены. В результате происходит элонгация веретена. В это время также начинают расти плюс-концы микротрубочек, расположенных вне перекрывающейся области. Таким образом, поддерживается существование перекрывающейся области. Рост этих микротрубочек определяет степень элонгации всего веретена. Эти расталкивающие силы, так же как и действующие в анафазе А, участвуют и в ранних фазах митоза. Однако, до наступления анафазы им противодействуют другие, которые генерируются на веретене и направлены на сближение полюсов. Эти противоположно направленные силы частично генерируются моторами, направленными к минус-концу микротрубочек, которые также связывают расположенные рядом микротрубочки противоположной полярности. Такие же силы генерируются на биориентированных хромосомах сестринскими кинетохорами, которые постоянно работают, подтягивая полюса к метафазной пластинке. Когда при наступлении анафазы хроматиды полностью разделились, баланс нарушается, поскольку силы, сближающие полюса, ослабевают. В результате между полюсами проявляется расталкивающее усилие, и они расходятся. Каким образом этот «расталкивающий» механизм участвует в элонгации веретена в клетках позвоночных, точно неизвестно. Дело в том, что в этих клетках минус-концы микротрубочек веретена, не связанные с кинетохорами, открепляются от полюсов, как только они расходятся в анафазе В. Таким образом, к середине анафазы полюса веретена в клетках позвоночных не расталкиваются, а, скорее, оттягиваются. Соответствующие силы возникают при взаимодействии между астральными микротрубочками веретена, которые в анафазе остаются связанными с полюсами, и динеином цитоплазмы, локализованным на периферии клетки (т. е. в кортексе). Молекулы динеина, заякоренные в кортексе, «наматывают» на себя астральные микротрубочки, подтягивая таким образом полюса.



20. Механизм расхождения сестринских плазмид.

В основе механизма контролируемого расхождения плазмид лежит Par-система (сокр. англ. partitioning — разделение). Она аналогична митотическому аппарату эукариотов и переносит плазмидные копии на концы подготовленной к делению материнской клетки.

С помощью Par-системы сегрегируются низкокопийные плазмиды, например, R1, F и P1.

Компонентами Par-системы являются:

- сайт, аналогичный центромеру;
- аналог теломерного белка, который связывается с сайтом-аналогом центромера;
- моторная АТФаза.

Во всех известных сегрегационных кассетах ген моторной АТФазы транскрибируется раньше гена теломерного белка.

Роль аналога центромера выполняет сайт *parC* (сокр. англ. centromere-like; в плазмиде R1), сайт *soxC* (в плазмиде F) или сайт *parS* (в плазмиде P1).

Функцию аналога теломерного белка в случае плазмиды R1 выполняет белок ParR (сокр. англ. repressor; связывается с промотором внутри сайта *parC* и регулирует свою собственную транскрипцию). В случае плазмиды F эту функцию выполняет белок SopB, в случае плазмиды P1 — белок ParB.

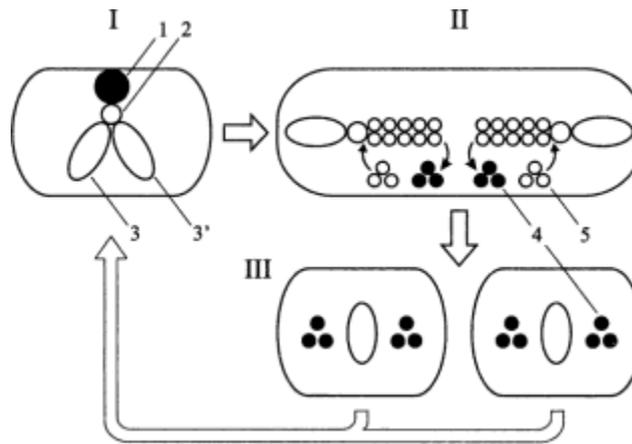
В качестве моторной АТФазы используется белок ParM (сокр. англ. motor; в случае плазмиды R1), белок SopA (в случае плазмиды F) или белок ParA (в случае плазмиды P1). Показано, что белок ParM образует филаменты, которые ориентируются вдоль продольной оси клетки и растаскивают сестринские плазмиды к противоположным полюсам. Белок ParM гомологичен актину, а его предполагаемым эволюционным предшественником является морфоскелетный белок MreB.

Интересно, что в то время как митотическое веретено эукариотов образуется из тубулиновых микротрубочек, кольцо деления состоит из актиновых микрофиламентов. У прокариотов наблюдается обратная картина разделения труда: материалом для аналога митотического веретена служит актиноподобный белок, а кольцо деления состоит из гомолога тубулина.

Реплицированные сайты *parC* спариваются друг с другом при помощи белка ParR. Образовавшийся сегрегационный комплекс (англ. partitioning complex) служит затравкой для самосборки белка ParM в протофиламенты. В сайте *parC* находятся десять прямых повторов для связывания белка ParM (который синтезируется в количестве $\sim 1,5 \cdot 10^4$ молекул на клетку), что позволяет полимеризовать сразу несколько протофиламентов.

Пучки протофиламентов образуют два столбообразных тяжа, по одному на каждую сестринскую плазмиду.

Сестринские плазмиды оттесняются к клеточным полюсам за счет полимеризации АТФ-связанной формы белка ParM на затравочных концах протофиламентов. На противоположных, не затравочных концах протофиламентов АТФ гидролизует, и полимеры белка ParM разбираются на субъединицы. Отметим, что такой способ пространственного перемещения плазмид напоминает актинзависимую подвижность внутриклеточных паразитов *Listeria monocytogenes*, *Shigella flexneri* и *Rickettsia* spp.



Расходящиеся сестринские плазмиды занимают позиции, соответственно, на 1/4 и 3/4 длины продольной оси материнской клетки. Поэтому по завершении цитокинеза они оказываются в экваториальных областях. В других случаях они размещаются вблизи старых клеточных полюсов. Многокопийные плазмиды образуют мультимерные, неслучайным образом расположенные группы-кластеры, из которых с целью репликации извлекаются отдельные копии.

Случайное распределение плазмид. Par⁺-плазмиды, которые содержат сегрегационную кассету, перед контролируемым расхождением образуют пары на экваторе. Поскольку Par⁻плазмиды лишены сегрегационной кассеты, они случайным образом диффундируют в разные стороны или в одном и том же направлении. По этой причине базовый репликон Par⁻плазмид не способен стабильно поддерживаться в хозяйской популяции. В результате, часть бактериальных клеток «излечивается» от присутствия таких плазмид.

21. Фотореактивация. Механизм. Значение.

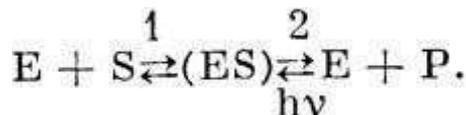
Фотореактивация (греч. phos, phdtos свет + лат. ге приставка, обозначающая повторение, возобновление + activus действенный, деятельный) — восстановление жизнеспособности биологических систем, поврежденных УФ-излучением, в результате последующего воздействия света более длинноволновой области спектра.

Явление Фотореактивации открыто в 1949 г. советским исследователем И. Ф. Ковалевым и независимо от него амер. ученым Кельнером (A. Kelner). Способность к Фотореактивации выявлена у представителей почти всех групп животного и растительного мира: клеток прокариот, дрожжей, грибов, многих видов растений, моллюсков, рептилий, рыб, млекопитающих, включая человека.

Считают, что Фотореактивация возникла у биологических объектов как приспособительная реакция для защиты от УФ-излучения Солнца и генетически закрепилась в процессе эволюции. Обнаружено, что у людей, больных пигментной ксеродермой, количество фото лиазы — фермента фотореактивации резко снижено.

Спектр действия Ф. у разных объектов различен: у одних максимальную Ф. вызывает свет длиной волны 355—380 нм, у других — 430—480 нм.

В основе Ф. лежит фотоферментативная реакция мономеризации циклобутановых димеров пиридиновых оснований ДНК, образующихся в молекуле ДНК под действием УФ-излучения, с участием фото лиазы, активируемой светом (300—600 нм). Фототлиаза расщепляет димеры, образующиеся как при прямом поглощении молекулой ДНК излучения (240—310 нм), так и в результате фотосенсибилизации при воздействии УФ-излучения (315—360 нм). Фототлиаза выделена в чистом виде из кишечной палочки, дрожжей, а также клеток млекопитающих, в частности из клеток костного мозга, лейкоцитов крови и фибробластов кожи человека.



На 1-й (темновой) стадии, к-рая зависит от температуры, происходит связывание фермента (E) с участками ДНК, содержащими пиридиновые димеры (S), и образование довольно устойчивого фермент-субстратного комплекса (ES). На 2-й (световой) стадии, с участием энергии кванта света $h\nu$ (эта стадия не зависит от температуры), протекает собственно реакция мономеризации пиридиновых димеров, в результате к-рой комплекс распадается на свободный фермент и свободные пиридиновые основания (продукт P). У нек-рых биологических объектов Ф. связана с мономеризацией пиридиновых димеров молекул РНК.

Помимо ферментативной Ф., известна так наз. непрямая Ф. при действии УФ-излучения в диапазоне 300—380 нм, осуществляемая без участия фермента. Непрямая Ф. обнаружена у нек-рых штаммов кишечной палочки. Она обусловлена задержкой роста клеток при длинноволновом УФ-облучении и связанной с этим повышенной эффективностью темновой (эксцизионной) стадии восстановления структуры ДНК.

Высокая специфичность ферментативной Ф. дает возможность анализировать с ее помощью участие пиримидиновых димеров ДНК в механизмах летального и мутагенного действия УФ-излучения, а также других агентов, повреждающих ДНК. На основе Фотореактивации также показано, что пиримидиновые димеры ДНК участвуют в инактивации нек-рых штаммов кишечной палочки под действием ионизирующего излучения высокой энергии

22. Эксцизионная репарация. Механизм. Значение.

Эксцизи́онная репара́ция основáний (англ. base excision repair (BER)) — система репарации ДНК, удаляющая из двойной спирали повреждённые азотистые основания. BER начинается с распознавания и удаления повреждённого основания ДНК-гликозилазами. Далее особая эндонуклеаза удаляет фрагмент цепи, содержащий нуклеотид без основания, и ДНК-полимеразы застраивают брешь. Различают BER с точечной заплаткой, при которой удаляется только нуклеотид, лишённый азотистого основания, или BER с короткой заплаткой, при которой удаляется короткий фрагмент, содержащий повреждённый нуклеотид. BER начинается с распознавания ДНК-гликозилазами повреждённых оснований (например, алкилированных), неспаренных оснований, а также урацила, который в норме отсутствует в ДНК и есть только в РНК. Гликозилаза разрезает связь азотистого основания с дезоксирибозой, удаляя его из ДНК. Некоторые гликозилазы также являются лиазами и вносят разрыв в цепь ДНК с 3'-конца повреждённого нуклеотида, используя аминогруппу в качестве атакующей группы. Дальнейший ход репарации определяется тем,

участвовала ли лиаза в удалении повреждения. Если гликозилаза функционировала как лиаза, то BER идёт по пути с точечной заплаткой. AP-эндонуклеаза APE1 вносит разрыв у 5'-конца повреждённого нуклеотида, и он покидает ДНК. Образовавшаяся брешь застраивается ДНК-полимеразой β и лигируется ДНК-лигазой XRCC1/Lig3. Если лиазной активности не было, то с образовавшимся AP-сайтом (то есть апуриновым и апиримидиновым) связывается эндонуклеаза APE1, которая удаляет повреждённый нуклеотид и от двух до десяти его соседей. Далее репликативный комплекс, состоящий из ДНК-полимераз δ и ϵ и других компонентов, застраивает брешь, вытесняя близлежащие нормальные нуклеотиды. Вытесненные при этом нормальные нуклеотиды удаляются эндонуклеазой FEN1. Далее новосинтезированный участок лигируется лигазой 1. Механизм распознавания повреждённых оснований обычно основан на том, что они нарушают структуру двойной спирали ДНК и «выскакивают» из спирали, попадая непосредственно в активный центр гликозилазы.

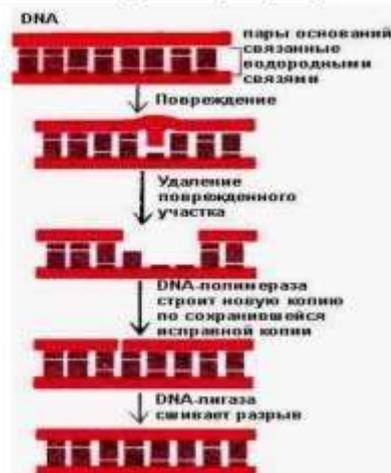
Повреждённые основания не всегда подлежат удалению. Например, при репарации метилированных адениновых нуклеотидов метильная группа окисляется специальными ферментами до CH_2OH , далее высвобождается формальдегид (HCHO) и исходная структура аденина восстанавливается. Выбор пути BER — с точечной или с короткой заплаткой — может также зависеть от стадии клеточного цикла и степени дифференцировки клетки. Кроме того, два механизма используются разными организмами с различной частотой. Например, у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, по-видимому, отсутствует репарация точечной заплаткой, так как у них не выявлено гомологов человеческих генов, белковые продукты которых участвуют в этом пути. Дефекты в различных путях репарации ДНК способствуют развитию рака, и BER не является исключением. В самых разных организмах нарушения в генах, белковые продукты которых задействованы в BER, приводят к резкому повышению частоты мутаций, что является предпосылкой для раковых заболеваний. Действительно, соматические мутации, затрагивающие ДНК-полимеразу β , наблюдаются в 30 % случаев рака, и некоторые из них вызывают злокачественную трансформацию у мышей. Активность репарации повреждённых оснований и нуклеотидов в клетках голубого землекопа гораздо выше, чем в клетках мыши и может быть ответственна за то, что средняя продолжительность жизни этого грызуна 30 лет (тогда как у обычной мыши — полтора года). Мутации ДНК-гликозилазы MUTYH повышают риск развития рака толстой кишки.

23. Репарация с удалением нуклеотида. Механизм. Значение.

Эксцизионная репарация (англ. excision — вырезание) включает удаление повреждённых азотистых оснований из ДНК и последующее восстановление нормальной структуры молекулы. У *E. coli* эксцизионная репарация осуществляется мультиферментным комплексом, включающим белки *uvrA*, *uvrB*, *uvrC* (ultraviolet repair), которые узнают поврежденный участок и вносят 5'- и 3'- разрывы с разных сторон от него, *uvrD* - геликазу, которая отсоединяет вырезанный олигомер - 12 нуклеотидов, используя энергию АТФ.

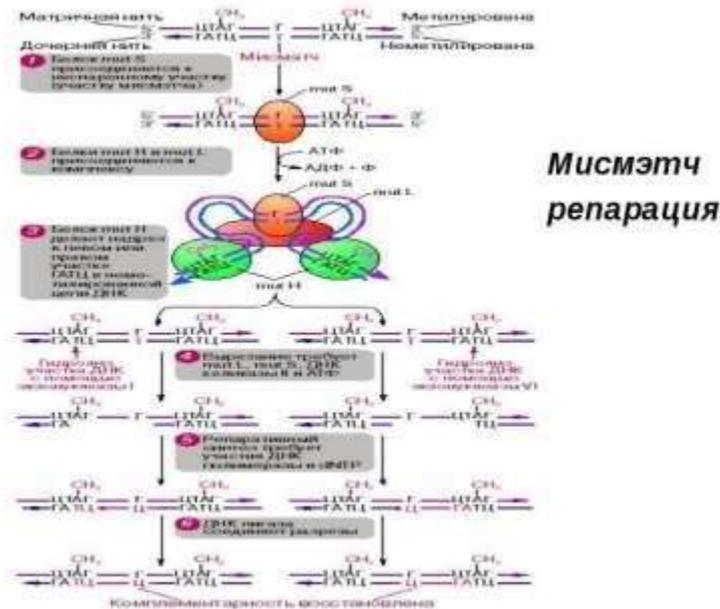
Этапы эксцизионной репарации

1. Узнавание повреждения ДНК эндонуклеазой
2. Инцизия (надрезание) цепи ДНК ферментом по обе стороны от повреждения
3. Эксцизия (вырезание и удаление) повреждения при помощи геликазы
4. Ресинтез: ДНК-П застраивает брешь и лигаза соединяет концы ДНК



24. Репарация ошибок спаривания. Механизм. Значение.

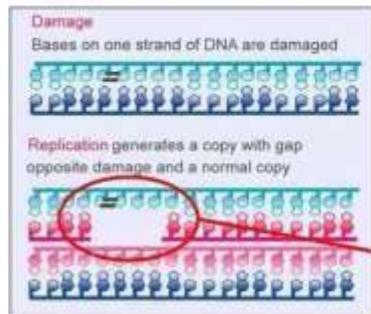
Репарация ошибочно спаренных нуклеотидов, или мисмэтч репарация (mismatch repair, MMR). Во время репликации ДНК бывают ошибки спаривания, когда вместо комплементарных пар А-Т, Г-Ц образуются некомплементарные пары. Неправильное спаривание затрагивает только дочернюю цепь. Система репарации мисмэтч должна найти дочернюю цепь и произвести замену некомплементарных нуклеотидов. Оказывается, специальные ферменты метилазы присоединяют метильные группы к аденинам в последовательности ГАТЦ на материнскую цепь и она становится метилированной, в отличие неметилированной дочерней. У E.coli продукты 4-х генов отвечают за мисмэтч репарацию: mut S, mut L, mut H, mut U



25. Рекомбинационная репарация. Механизм. Значение.

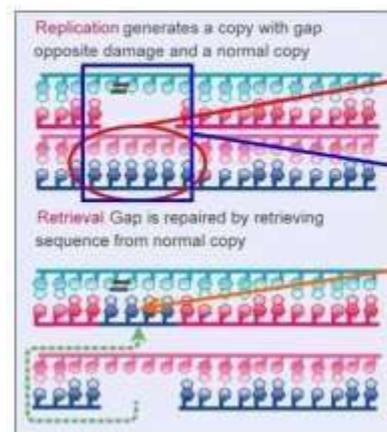
Рекомбинационная репарация

Рекомбинационная репарация необходима в случае, когда повреждены обе цепи ДНК, что может быть результатом:



1. Наличие повреждений в ДНК, которые не были устранены до начала раунда репликации. Работа ДНК – полимеразы в таких участках будет затруднена. Полимераза может перепрыгивать через различно поврежденные основания в матричной цепи и возобновлять репликацию, оставляя за собой незаполненные нуклеотидами брешь. В результате образуется дуплекс с поврежденным основанием и протяженной одноцепочечной брешью в комплементарной цепи.
2. Действия сильной ионизирующей радиации, индуцирующей двухцепочечные разрывы ДНК.

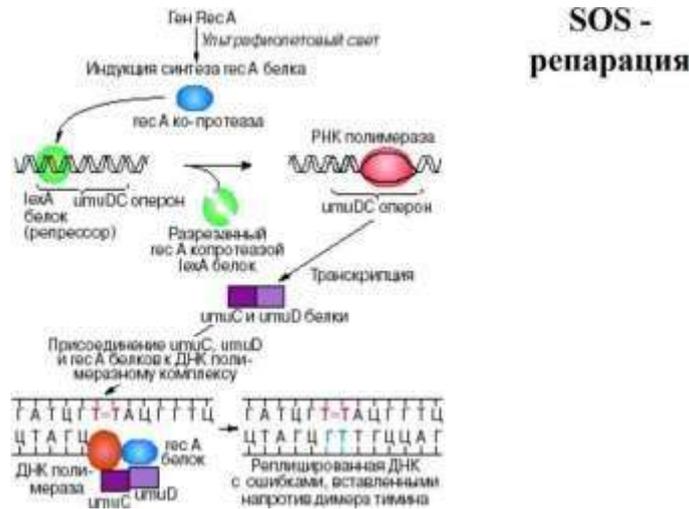
Рекомбинационная репарация



Второй дуплекс ДНК, полученный в результате репликации, не содержит в себе разрывов или модифицированных оснований. Поврежденный дуплекс является **гомологичным** к ДНК второго дуплекса, не содержащего повреждений. Таким образом для репарации необходимо осуществить **одноцепочечный обмен** между неповрежденным донорным дуплексом и разорванным акцепторным. В результате брешь в поврежденном дуплексе будет заполнена последовательностью из донорного дуплекса, а поврежденное основание будет репарировано.

26. SOS-репарация. Механизм. Значение.

Обнаружена в 1974 г. М.Радманом. Он дал название, включив в него международный сигнал бедствия. Включается тогда, когда повреждений в ДНК настолько много, что они угрожают жизни клетки. Индуцируется синтез белков, которые присоединяются к ДНК-П комплексу и строят дочернюю цепь ДНК напротив дефектной матричной. В результате ДНК удваивается с ошибкой и может произойти клеточное деление. Но если были задеты жизненно важные функции клетка погибнет.



27. Бактериальные рестриктазы и метилазы.

Это ферменты, впервые открытые как часть системы рестрикции- модификации ДНК у бактерий, специфически гидролизуют молекулы двухцепочечных ДНК при наличии в них определенных последовательностей нуклеотидов, называемых сайтами рестрикции.

По механизму действия и молекулярной структуре различают три типа рестриктаз. Ферменты рестрикции типа I представляют собой сложные мультимерные комплексы, построенные из трех субъединиц с молекулярной массой до 300 кДа, которые обладают рестриктазной, ДНК-метилазной и АТФазной активностями. Рестриктазы типа I для проявления своей активности требуют присутствия АТФ, S- аденозилметионина и ионов Mg²⁺, они не распознают специфические последовательности нуклеотидов и в силу этого не находят широкого применения в генной инженерии. Рестриктазы типа II узнают специфические последовательности нуклеотидов в точке расщепления ДНК или непосредственной близости от нее, требуют для проявления активности наличия в реакционной смеси АТФ и ионов Mg²⁺ и чаще всего используются при молекулярном клонировании. Ферменты типа III объединяют все прочие рестрикционные эндонуклеазы. Они также активны только в присутствии АТФ и ионов Mg²⁺ и не проявляют абсолютной зависимости от S- аденозилметионина. Названия рестриктаз складываются из первой буквы родового и двух букв видового названия бактерий, в которых они обнаружены, например Eco - E. coli. В том случае, когда различные по специфичности действия рестриктазы присутствуют в клетках разных штаммов одного вида бактерий, в название рестриктазы вводят дополнительную букву, например рестриктазы Hinc и Hind выделены из бактериальных клеток Haemophilus influenzae, штаммы с и d. Цифры, следующие за буквенными обозначениями, отражают последовательность открытия соответствующих рестриктаз в клетках бактерий одного вида, например HaeI, HaeII и HaeIII из H. aegypticus. Рестриктазы типа II - основной инструмент генной инженерии. Большинство рестриктаз типа II специфически узнают на ДНК тетра- и гексануклеотидные последовательности, а по крайней мере три из них - октануклеотиды. Чем короче олигонуклеотидная последовательность сайта рестрикции, узнаваемого рестриктазой, тем чаще он встречается в случайной последовательности нуклеотидов, в которой каждый из четырех нуклеотидов представлен с одинаковой частотой (50% А-Т-пар и 50% G-С-пар).

28. Мутации. Вредные, нейтральные, полезные, спонтанные и индуцированные.

Значение.

Мутации являются важнейшим механизмом эволюции. Благодаря им возможно значительное внутривидовое генетическое разнообразие, а также выведение новых, более стойких, крупных, плодовых форм растений и животных в селекции. **Мутациями** называют устойчивые (пригодные для передачи потомкам) изменения структуры генома, причем возникшие внезапно, словно бы ниоткуда. В результате мутаций изменяются разнообразные признаки организма.

Мутагенез — это процесс спонтанного возникновения или искусственного «подталкивания» наследуемых изменений в геноме, которые проявляются изменениями в фенотипе. Вызывают появление мутаций разнообразные факторы среды (естественные и искусственные) — **мутагены**.

Голландский ботаник Хуго Де Фриз (1848–1935) был профессором в Амстердамском университете и директором ботанического сада. Ставя многочисленные опыты с растениями, в частности, с ослинником, он пришел к выводу, что новый вид появляется не в результате долгого накопления изменений, а внезапно, скачкообразно. Так Де Фризом была создана база мутационной теории, которая актуальна и сегодня.

Положения мутационной теории

1. Мутации случаются без долгой подготовки — это скачок, внезапное изменение в геноме.

2. Мутации устойчивы, они не исчезают у потомков, а закрепляются и последовательно передаются в поколениях.
3. Мутации не формируют непрерывных рядов, не выстраиваются группой вокруг среднего типа (как происходит в случае модификационной изменчивости), они представляют собой качественные изменения.
4. Мутации ненаправленны — подвергнуться мутации может какой угодно локус. При этом возникнут изменения как незначительных, так и жизненно значимых признаков в произвольном направлении.
5. Мутации могут повторяться, ничто не препятствует тем же мутациям случиться еще раз.
6. Мутации индивидуальны — они происходят в ДНК отдельной особи.

Классификация мутаций

1) По типу затрагиваемых клеток

Различают мутации генеративные (происходящие в половых клетках) и соматические (в клетках тела).

1. **Генеративные мутации** не оказывают влияния на признаки того организма, в котором они случились, — результат мутации будет очевиден только в следующем поколении.
2. **Соматические мутации** потомкам не передаются, они проявляются только у того организма, в котором происходят. Как же можно сохранить и передать потомству такие мутации? Путем бесполого размножения, чаще всего вегетативного.

2) По адаптивному значению

В этой группе выделяют мутации нейтральные, полезные и вредные (которые могут быть летальными или полублетальными). В целом же большинство мутаций вредны.

1. **Нейтральные мутации** не оказывают воздействия на жизнеспособность и активность организма. Например, мутация гена цвета глаз не помешают спортивной карьере. Принято считать, что чем дольше виды эволюционируют независимо, тем больше они накапливают нейтральных мутаций. Подсчет таких мутаций позволяет построить филогенетическое древо (понять время существования отдельного вида).
2. **Полезные мутации** способствуют повышению жизнеспособности организмов. Именно они отвечают за приобретение разнообразия новых признаков в ходе эволюции.
3. **Летальные мутации** приводят к гибели организма, а **полублетальные** способствуют снижению жизнестойкости. Важно, что определенная мутация в зависимости от ряда условий может быть вредной, но может стать и полезной. Яркий пример — серповидноклеточная малярия. Обнаружилось, что мутация, вызывающая искривление эритроцита, повышает устойчивость к малярии. Малярийный плазмодий не может существовать в «испорченном» актиновом цитоскелете. Исследователи считают, что такая мутация имеется у почти половины населения экваториальной Африки.

3) По характеру проявления

Мутации бывают доминантные и рецессивные.

1. **Вредная доминантная мутация** зачастую ведет к гибели организма еще на начальных стадиях онтогенеза.
2. **Рецессивные мутации** не могут проявиться у гетерозиготного носителя, поэтому присутствуют в популяции долгое время в скрытом виде, формируя резерв наследственной изменчивости. Более того, если условия среды меняются, у носителей мутаций может повыситься жизнеспособность.

4) По выявленности мутагена

1. **Индукцированные мутации** — такие изменения генома, для которых обнаружен мутагенный фактор (например, генетический материал вируса, радиация, агрессивные химикаты). Эти мутации могут быть вызваны искусственно.
2. **Спонтанные мутации** возникают естественным образом, благодаря внутренним факторам и без вмешательства сторонней силы в виде исследователя-биолога.

По местонахождению в клетке

1. **Ядерные (локализованные в ядре) мутации** могут быть геномными, хромосомными и точечными, при которых одно азотистое основание подменяется другим. Мутации, произошедшие в некодирующей ДНК, как правило, не проявляются.
2. **Цитоплазматические мутации** совершаются в неядерных генах, которые локализованы в ДНК митохондрий или хлоропластов. Например, мутации в хлоропластах фиалки ведут к пестролистности.

По уровню наследственного материала

Мутации могут быть генные, хромосомные и геномные

29. Генотипическая и фенотипическая изменчивость. Мутационная природа изменчивости.

Изменчивость – это универсальное свойство живых организмов приобретать новые признаки под действием среды (как внешней, так и внутренней). Различают два вида изменчивости:

- фенотипическую (модификационная),
- генотипическую.

Фенотипическая изменчивость – это изменение организмов под действием факторов среды и эти изменения не наследуются. Эта изменчивость не затрагивает гены организма, наследственный материал не изменяется.

Модификационная изменчивость признака может быть очень велика, но она всегда контролируется генотипом организма. Границы фенотипической изменчивости, контролируемые генотипом организма, называют *нормой реакции*. Широкая норма реакции приводит к повышению выживаемости. Интенсивность модификационной изменчивости можно регулировать. Модификационная изменчивость направлена. К статистическим закономерностям модификационной изменчивости относятся *вариационный ряд изменчивости признака и вариационная кривая*.

Вариационный ряд представляет ряд вариантов, (есть значений признака) расположенных в порядке убывания или возрастания (например, если собрать листья с одного и того же дерева и расположить их по мере увеличения длины листовой пластинки, то получается вариационный ряд изменчивости данного признака). Вариационная кривая – это графическое изображение зависимости между размахом изменчивости признака и частотой встречаемости отдельных вариантов данного признака. Наиболее типичный показатель признака – это его средняя величина, то есть среднее арифметическое вариационного ряда.

Различают следующие виды фенотипической изменчивости:

- модификации,
- морфозы,
- фенкопии.

Модификации – это ненаследственные изменения генотипа, которые возникают под действием фактора среды, носят адаптивный характер и чаще всего обратимы (например, увеличение эритроцитов в крови при недостатке кислорода).

Морфозы – это ненаследственные изменения фенотипа, которые возникают под действием экстремальных факторов среды, не носят адаптивный характер и необратимы (например, ожоги, шрамы).

Фенкопии – это ненаследственное изменение генотипа, которое напоминает наследственные заболевания (увеличение щитовидной железы на территории, где в воде или земле не хватает йода).

При *генотипической изменчивости* происходит изменение наследственного материала и, обычно, эти изменения наследуются. Это основа разнообразия живых организмов. Различают два вида генотипической изменчивости:

- мутационная,
- комбинативная.
- *Комбинативная изменчивость* основывается на возникновении новых комбинаций генов родителей. При комбинативной изменчивости в результате слияния родительских гамет возникают новые комбинации генов, однако сами гены и хромосомы остаются неизменными (пример: каждый новый организм является новой комбинацией генов родителей). Механизмы комбинативной изменчивости:
- независимое расхождение хромосом в анафазу I мейоза.
- кроссенгвер
- случайное слияние гамет
- случайный подбор родительских пар

Мутационная изменчивость в основе этой изменчивости лежит изменение структуры гена, хромосомы или изменения числа хромосом. *Мутация* – это спонтанное изменение генетического материала. Мутации возникают под действием мутагенных факторов:

- физических (радиация, температура, электромагнитное излучение);
- химических (вещества, которые вызывают отравление организма: алкоголь, никотин, колхицин, формалин);
- биологических (вирусы, бактерии).

Различают несколько классификаций мутаций.

Мутации бывают *полезные, вредные и нейтральные*. Полезные мутации: мутации, которые приводят к повышенной устойчивости организма (устойчивость тараканов к ядохимикатам). Вредные мутации: глухота, дальтонизм. Нейтральные мутации: мутации никак не отражаются на жизнеспособности организма (цвет глаз, группа крови).

Мутации бывают *соматические и генеративные*. Соматические (чаще всего они не наследуются) возникают в соматических клетках и затрагивают лишь часть тела. Они будут наследоваться следующим поколениям при вегетативном размножении. Генеративные (они наследуются, т.к. происходят в половых клетках): эти мутации происходят в половых клетках. Генеративные мутации делятся на *ядерные и внеядерные* (или митохондриальные).

По характеру изменений в генотипе мутации подразделяются на:

- генные,
- хромосомные,
- геномные.

Генные мутации (точковые) не видны в микроскоп, связаны с изменением структуры гена (генные мутации изменяют последовательность нуклеотидов в молекуле ДНК и ген перестаёт работать). Эти мутации происходят в результате потери нуклеотида, вставки нуклеотида, замены одного нуклеотида другим. Эти мутации могут приводить к генным болезням: дальтонизм, гемофилия. Таким образом, генные мутации приводят к появлению новых признаков.

Хромосомные мутации связаны с изменением структуры хромосом. Может произойти делеция – потеря участка хромосомы, дупликация – удвоение участка хромосомы, инверсия – поворот участка хромосомы на 180°, транслокация – это перенос части или целой хромосомы на другую хромосому. Причиной этого может быть разрыв хроматид и их восстановление в новых сочетаниях.

Геномные мутации приводят к изменению числа хромосом. Различают анеуплоидию и полиплоидию. Анеуплоидия связана с изменением числа хромосом на несколько хромосом (1, 2, 3):

- моносомия общая формула $2n-1$ (45, X0), болезнь – синдром Шерешевского-Тернера.
- трисомия общая формула $2n+1$ (47, XXX или 47, XXУ) болезнь – синдром Клайнфельтера.
- полисомия

Полиплоидия – это изменение числа хромосом, кратное гаплоидному набору (например: $3n$ 69). Организмы могут быть автоплоидными (одинаковые хромосомы) и аллоплоидными (разные наборы хромосом).

Мутации имеют ряд свойств:

- Возникают внезапно, и мутировать может любая часть организма, т.е. они не направлены.
- Чаще бывают рецессивными, реже – доминантными.
- Могут быть вредными, полезными, нейтральными.
- Передаются из поколения в поколение.
- Вызываются внешними и внутренними факторами.
- Представляют собой стойкие изменения наследственного материала.
- Это качественные изменения, которые, как правило, не образуют непрерывного ряда вокруг средней величины признака.
- Могут повторяться.
- Мутации являются и элементарным эволюционным материалом и не направляющим элементарным эволюционным фактором.
- Мутационный процесс – источник резерва наследственной изменчивости популяций.

Сходство между комбинативной и мутационной изменчивостью заключается в том, что в обоих случаях потомство получает набор генов каждого из родителей. Мутационная изменчивость является одним из главных факторов эволюционного процесса. В результате мутаций могут возникать полезные признаки, которые под действием естественного отбора дадут начало новым видам и подвидам.

30. Рекомбинация: гомологическая, сайтспецифическая, незаконная.

Для рекомбинации между молекулами ДНК, которые характеризуются низким уровнем или даже полным отсутствием гомологии, используются механизмы, совершенно отличные от механизмов общей рекомбинации. С сайт-специфической рекомбинацией мы уже встречались на примере интеграции профагов (гл. 7), а с незаконной рекомбинацией-при знакомстве с подвижными генетическими элементами (гл. 8). У *E. coli* протекание как сайт-специфической, так и незаконной рекомбинации не зависит от генов *hcsA*, *hcsB* или *hcsC*. Различия между этими двумя типами рекомбинации выражены не очень четко и связаны со степенью сходства нуклеотидных последовательностей, участвующих в рекомбинации. В случае умеренных бактериофагов типа X участки *attP* и *attB* характеризуются очень высокой специфичностью в отношении связывания специализированных белков, направляющих рекомбинацию, которые кодируются фаговыми генами *int* и *xis*. Поэтому интеграция профага практически всегда происходит в участке *attB*, локализованном в хромосоме *E. coli* между генами *gal* и *bio*. Однако при делеции сайта *attB* интеграция профага все же происходит с заметной, хотя и значительно более низкой частотой, в целый ряд других участков на хромосоме *E. coli*. Подвижные генетические элементы характеризуются существенными различиями в уровне специфичности при выборе мишени для транспозиции.

Сайт-специфическая рекомбинация не требует протяженных гомологичных участков ДНК. Для ее протекания необходимы определенные короткие гомологичные участки ДНК (15 – 30 п.н.) и специфический ферментативный аппарат. Этот тип рекомбинации характерен для вирусов, прокариот и эукариот. Благодаря сайт-специфической рекомбинации происходит интеграция ДНК умеренных фагов в хромосому бактерий, инверсия определенных участков ДНК в хромосомах бактерий.

Интеграция фага в хромосому E. coli. Первая изученная сайт-специфическая рекомбинация – интеграция фага в хромосому *E. coli* (рис.). После проникновения фага внутрь клетки *E. coli* линейная двухцепочечная ДНК переходит в кольцевую форму, благодаря наличию на ее концах комплементарных одноцепочечных последовательностей. Затем ДНК фага интегрирует в хромосому бактерии в строго определенном месте. Фаг, интегрированный в хромосому бактерии,

называется профагом. Возможно также и вырезание профага из хромосомы. Этот процесс протекает в обратной последовательности. Для интеграции фага необходимы белок, закодированный в геноме фага, – интегразы – и белок IHF (integritin host factor) бактериального происхождения. Для вырезания профага из хромосомы кроме указанных белков еще дополнительный продукт одного из фаговых генов.

31. Горизонтальный перенос генов.

Горизонтальный перенос генов или боковой перенос гена - это обмен генетическим материалом между организмами, который не происходит от отца к сыну. Это событие происходит между людьми одного поколения и может происходить в одноклеточных или многоклеточных существах..

Горизонтальный перенос происходит через три основных механизма: сопряжение, преобразование и трансдукция. В первом типе можно обмениваться длинными фрагментами ДНК, в то время как в последних двух перенос ограничен небольшими сегментами генетического материала..

Существует три основных механизма обмена ДНК путем горизонтального переноса. Это сопряжение, преобразование и трансдукция.

Конъюгация

Перенос генов путем конъюгации является единственным типом, который включает прямой контакт между двумя бактериями.

Однако его не следует сравнивать с обменом генов посредством полового размножения (где обычно происходит контакт между вовлеченными организмами), поскольку этот процесс сильно отличается. Среди основных отличий - отсутствие мейоза.

Во время конъюгации передача генетического материала от одной бактерии к другой осуществляется посредством физического контакта, созданного структурой, называемой пили. Это работает как мост соединения, где происходит обмен.

Хотя бактерии не дифференцируются в пол, он известен как «мужской» для организма, который несет небольшую кольцевую ДНК, известную как фактор F (фертильность f). Эти клетки являются донорами во время конъюгации, и они передают материал в другую клетку, в которой отсутствует фактор.

ДНК F-фактора состоит из около 40 генов, которые контролируют репликацию полового фактора и синтез полового пили.

Первое свидетельство процесса сопряжения происходит из экспериментов Ледерберга и Татума, но именно Бернард Дэвис окончательно доказал, что контакт был необходим для передачи.

Преобразование

Трансформация включает захват голой молекулы ДНК, которая находится в окружающей среде рядом с бактерией-хозяином. Этот фрагмент ДНК происходит из другой бактерии.

Процесс может осуществляться естественным путем, поскольку популяции бактерий обычно подвергаются трансформации. Точно так же трансформация может быть смоделирована в лаборатории, чтобы заставить бактерии взять интересующую ДНК, которая обнаружена снаружи.

Теоретически, любой фрагмент ДНК может быть взят. Тем не менее, было отмечено, что процесс включает в себя небольшие молекулы.

Трансдукция

Наконец, механизм трансдукции происходит посредством фага (вируса), который переносит ДНК от донорской бактерии к реципиенту. Как и в предыдущем случае, количество переносимой ДНК относительно невелико, поскольку способность вируса переносить ДНК ограничена.

Обычно этот механизм ограничен филогенетически близкими бактериями, поскольку вирус, несущий ДНК, должен связываться со специфическими рецепторами бактерий, чтобы иметь возможность вводить материал.

32. Геномные островки. Роль в патогенности. Гены антибиотикорезистентности.

Островки патогенности – разновидность генетических островков, содержащих от одного до нескольких десятков генов, кодирующих факторы патогенности, и способных к одновременной горизонтальной внутривидовой и межвидовой передаче (рис. 12). Островки патогенности присутствуют только у вирулентных микроорганизмов в составе плазмид или бактериальной хромосомы, и отсутствуют у непатогенных штаммов того же или близкородственных видов. Впервые ОП были описаны в 1980 г. у уropатогенных *E. coli* (UPEC) Йоргом Хакером и его коллегами из Вирцбургского университета, Германия. Они разработали концепцию «мозаичного» строения генома бактериальных патогенов, который включает относительно древние и стабильные участки ДНК и разбросанные среди них островки патогенности, приобретенные путем горизонтальной передачи. С тех пор островки патогенности были найдены не только у *E. coli*, но и у широкого спектра патогенных бактерий. У грамположительных микроорганизмов роль островков патогенности играют генетические кассеты или кластеры генов.

Основные свойства островков патогенности:

1. Содержат от одного до нескольких десятков генов вирулентности и имеют достаточно большие размеры 10 000 – 200 000 п.о. (>10 –200 генов). У уropатогенных *E. coli* ОП2 достигает размера 190 000 п.о. Участки

генома схожие с ОП, но лишённые генов вирулентности, называются геномными или метаболическими островками.

2. Отсутствуют у непатогенных родственных видов.
3. Имеют иное содержание G + C, чем в остальном геноме бактерии, что является следствием горизонтального приобретения этих участков от клеток донора в процессе эволюции.
4. Располагаются вблизи генов, кодирующих тРНК. Поскольку тРНК гены бактерий сходны, то участки донорской ДНК, содержащие гены тРНК, могут встраиваться в клетку-реципиента посредством генетических рекомбинаций.
5. В состав входят мобильные элементы (IS элементы, транспозоны, фаги), а на концах находятся прямые повторы. Прямые повторы распознаются ферментами, вырезающими островки патогенности.
6. Содержат гены «подвижности» (интегразу, транспозазу, участки инициации считывания).
7. Имеют мозаичное строение: их участки приобретены в разное время и от разных хозяев.
8. Непостоянны и могут быть утеряны. Играют роль в эволюции бактериальных патогенов. Например, кодирующий продукцию токсина токсического шока (TSST-1) островок патогенности у золотистого стафилококка с большой частотой вырезается бактериофагами.



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 работа на семинаре, написание теста, доклад.

Критерием успешности освоения учебного материала по окончании учебного семестра (промежуточная аттестация) является экспертная оценка преподавателя, учитывающая: текущую успеваемость в течение семестра (доклад, тест). Кроме того, экспертная оценка преподавателя может основываться на регулярности посещения обязательных учебных занятий, успешности выполнения установленных на данный семестр объёмов рабочей программы.

4.2 Критерии оценивания промежуточной аттестации по видам оценочных средств

Оценивание студента на зачёте по дисциплине (модулю)

Результат зачета	Требования к знаниям
Зачтено	Студент глубоко и полно владеет содержанием учебного материала и понятийным аппаратом; умеет связывать теорию с практикой, иллюстрировать примерами, фактами, данными научных исследований; осуществляет межпредметные связи, предложения. Делает выводы; логично, четко. Ясно и кратко излагает ответы на поставленные вопросы; умеет обосновывать свои суждения и профессионально-личностную позицию по излагаемому вопросу. Ответ носит самостоятельный характер. Допущенные ошибки исправляются студентом после дополнительных вопросов экзаменатора. Учитывается участие в дискуссиях на практических и семинарских занятиях, уровень ответов на контрольные вопросы, написания тестовых заданий и защита докладов.

Не зачтено	<p>студент обнаруживает знание и понимание основных положений учебного материала, но излагает его неполно, непоследовательно, допускает неточности и существенные ошибки в определении понятий, формулировке положений, не привлекает для аргументации ответа основные положения исследовательских, концептуальных и нормативных документов, не умеет обосновать свои суждения; наблюдается нарушение логики изложения. Ответ отличается низким уровнем самостоятельности, не содержит собственной профессионально-личностной позиции.</p> <p>Или, студент имеет разрозненные, бессистемные знания: не умеет выделять главное и второстепенное; допускает ошибки в определении понятий, формулировке теоретических положений, искажающие их смысл; не ориентируется в нормативно- концептуальных, программно-методических, исследовательских материалах, беспорядочно и неуверенно излагает материал; не умеет соединять теоретические положения с педагогической практикой; не умеет применять знания для обоснования и объяснения фактов, не устанавливает межпредметные связи.</p> <p>Учитывается участие в дискуссиях на практических и семинарских занятиях, уровень ответов на контрольные вопросы и написания тестовых заданий.</p>
-------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

4.3 Результаты промежуточной аттестации и уровни сформированности компетенций

При подведении итогов учитываются результаты текущей аттестации. Итоговый контроль по дисциплине проводится по системе зачет/незачет. На зачете студент отвечает письменно на один вопрос, при полном ответе, студент получает зачет по дисциплине. К сдаче зачета допускаются студенты, имеющие не менее 80% посещенных занятий, не менее одного доклада и выступления на семинарских занятиях и положительную оценку за тест. Студент имеет право погасить свою задолженность во время текущих консультаций или в ходе промежуточной аттестации.

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

Уровни сформированности компетенций:

1. Высокий уровень сформированности компетенций соответствует оценке «зачтено»:
 - предполагает формирование компетенций на высоком уровне, готовность к самостоятельной профессиональной деятельности; владеет навыками и приёмами выполнения практических работ; обнаруживает умение самостоятельно ставить задачи, обобщать и излагать материал, формулировать выводы; при изложении материала осуществляет межпредметные связи; владеет понятийным аппаратом и уяснил взаимосвязь основных понятий дисциплины и их значение для приобретения профессии; владение основами методов получения, культивирования и использования микроорганизмов, методов селекционной работы и генетического конструирования микроорганизмов и использование их в решении медицинских, сельскохозяйственных и экологических проблем;
 - формируются навыки использования фундаментальных биологических представлений в сфере профессиональной деятельности для постановки и решения новых задач
2. Средний уровень соответствует оценке «зачтено»:

- формируется комплексное знание фундаментальных современных представлений об основах биотехнологических и биомедицинских производств, генной инженерии, нанобиотехнологии, молекулярного моделирования; способность применять базовые представления об основных закономерностях и современных достижениях генетики и селекции, о геномике, протеомике;
 - Студент твердо знает учебно-программный материал, грамотно и по существу излагает его; в ответе на вопрос не допускает существенных неточностей; может правильно применить теоретические положения и владеет необходимыми навыками при выполнении практических задач.
3. Базовый уровень соответствует оценке «зачтено»:
- предполагает формирование компетенций на начальном уровне: знание основных положений генетики микроорганизмов, теоретическими основами методов генной инженерии, молекулярного моделирования, основы представлений об основах биотехнологических производств;
 - Студент усвоил только основной материал, но не знает отдельных деталей, допускает неточности, не достаточно правильные формулировки, нарушает последовательность в изложении материала и испытывает затруднения в выполнении практических заданий. Ответ отличается низким уровнем самостоятельности.
4. Низкий уровень соответствует оценке «не зачтено».

**06.03.01 Направление подготовки Биология, ФОС РПД Генетика
микроорганизмов, 2025 год набора, очная форма обучения**

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 микробиологии, иммунологии и общей биологии

Протокол заседания № 6 от 21.02.2025

Заведующий кафедрой согласовано А. Л. Бурмистрова

Автор (составитель) Е.Б. Хромова

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