

Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное агентство по образованию
Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова
Кафедра морфологии

И.М. Прохорова, А.Н. Фомичева, М.И. Ковалева

Генетика человека

Часть 2

Генетическая токсикология

Методические указания

Рекомендовано

*Научно-методическим советом университета для студентов,
обучающихся по специальностям Биология и Экология*

Ярославль 2007

УДК 575+574
ББК Е 74я73
П 84

*Рекомендовано
Редакционно-издательским советом университета
в качестве учебного издания. План 2007 года*

Рецензент
кафедра морфологии Ярославского государственного
университета им. П.Г. Демидова

**Прохорова, И.М. Генетика человека. Часть 2. Генети-
ческая токсикология: метод. указания / И.М. Прохорова,
А.Н. Фомичева, М.И. Ковалева; Яросл. гос. ун-т. – Яро-
славль : ЯрГУ, 2007. – 60 с.**

П 84

Методические указания посвящены актуальному разделу генетики человека «Генетическая токсикология».

Предназначены для студентов, обучающихся по специальностям 020201 Биология и 020801 Экология (дисциплины «Генетика и селекция», «Генетика человека, основы генетики», блок ЕН, ОПД), очной и заочной форм обучения.

УДК 575+574
ББК Е 74я73

© Ярославский государственный университет
им. П.Г. Демидова, 2007

© И.М. Прохорова, А.Н. Фомичева, М.И. Ковалева, 2007

Предмет и задачи генетической токсикологии

В связи с загрязнением окружающей среды возник ряд разделов традиционных наук. В этих разделах в связи с их актуальностью быстро накапливается фактический материал, создаются собственные методы, обобщающие гипотезы и теории. Таким образом, разделы становятся самостоятельными науками. К таким наукам относится генетическая токсикология, или токсикогенетика, которая, возникнув в 60 – 70-х годах прошлого века как прикладной раздел генетики, стала в настоящее время самостоятельной наукой. Ее задача – изучение воздействия факторов среды на генетический аппарат человека.

Генетическая токсикология – раздел экологической генетики, где теории мутагенеза находят практический выход.

Генетическая токсикология изучает воздействие факторов среды как на генеративные, так и на соматические клетки. Нарушения в соматических клетках могут иметь различные последствия:

- гибель клетки;
- клетка дает клон раковых клеток;
- аутоиммунные заболевания, если генетическое нарушение возникло в клетках иммунной системы;
- дегенеративные изменения, которые приводят к преждевременному старению и гибели клеток.

Однако эти изменения не передадутся последующему поколению.

Напротив, нарушения генетического аппарата в половых клетках не сказывается на здоровье организма, подвергнувшегося воздействию, но, оказавшись при слиянии гамет в зиготе, окажутся к каждой клетке нового организма. Последствия этого могут проявиться в разные этапы онтогенеза и выразиться как:

- стерильность;
- несостоявшаяся беременность, связанная с гибелью на самых ранних этапах развития, так что беременность может быть и не диагностирована;
- самопроизвольные выкидыши (абортусы);

- перинатальная смертность (смертность во время родов);
- врожденные пороки развития;
- наследственные болезни.

Вероятно, все перечисленные нарушения – это надводная часть айсберга, так как нам ещё не известны все последствия при различных вариантах генетических нарушений.

Таким образом, генетическая токсикология имеет два важнейших аспекта: выявление факторов, которые, вызывая мутации в половых клетках, представляют угрозу последующим поколениям и факторов, которые, вызывая мутации в соматических клетках, снижают жизнеспособность нынешнего поколения.

Гентоксикология помогает правительствам стран выбрать стратегию и тактику в отношении различных факторов, важных для экономики. Основной задачей гентоксикологии является создание методологии для классификации факторов окружающей человека среды по степени их генетической опасности с целью осуществления различных регулирующих действий, направленных на предотвращение и уменьшение возможных генетических последствий этих факторов (Абилев С.К., 2003). Для контроля за содержанием генотоксикантов в среде, окружающей человека, необходима разработка этих действий по следующим направлениям:

1. Оценка индивидуальных факторов и их гигиеническое нормирование (установление ПДК).
2. Мониторинг среды на содержание таких факторов в окружающей среде.
3. Генетический мониторинг популяций человека.

Для того чтобы наладить работу по этим направлениям, необходимо последовательное решение следующих задач:

- разработка тест-систем для выявления и оценки индивидуальных генотоксикантов;
- проверка в чистом виде всех факторов, с которыми сталкивается человек, на генотоксичность, проведение их гигиенического нормирования;
- оценка суммарной генотоксической активности этих факторов в сложных смесях и природных средах (воздух, вода, почва), так как генотоксичность здесь может быть модифицирована (в связи с этим уточнение ПДК);

– постоянное слежение (мониторинг) за содержанием генотоксикантов в окружающей среде с тем, чтобы не был превышен рассчитанный безопасный уровень;

– разработка прогноза долговременных последствий для популяций при данном уровне генотоксического загрязнения окружающей среды;

– разработка мер защиты от воздействия генотоксикантов окружающей среды, в том числе и методов антимуtagenеза.

По итогам исследований правительства стран принимают решения о дальнейшей судьбе тех или иных факторов, применяемых человеком. Так, если выясняется высокая опасность для человека и окружающей среды, на использование данного фактора накладывают вето или строгое ограничение с обязательным применением мер защиты. Если же использование данного фактора не представляет угрозы, его разрешают для широкого использования.

В настоящее время генотоксикология – одно из лидерных направлений экологии, так как генотоксиканты являются наиболее опасными загрязнителями. В отличие от токсикантов, они оказывают двойное действие: изменяют наследственность как в поколении, подвергшемся воздействию, так и в последующих поколениях. Поэтому накопление мутаций не только приводит к гибели отдельных индивидов, но и к вырождению и вымиранию популяций и видов.

По мнению некоторых ученых, число мутаций у вида *Homo sapiens* уже превысило уровень, с которого вид считается вымирающим. Такая оценка, по-видимому, несколько преувеличена, так как выявляемость мутаций у человека значительно выше, чем у других видов.

Но человечество стремится не только выжить, но и сохранить природу, биологическое разнообразие. Поэтому необходима защита от генотоксикантов всех видов, населяющих Землю. В связи с этим генетическая токсикология переросла первоначальную задачу: изучение действия факторов среды на наследственность человека. В генетической токсикологии возникло и быстро развивается направление, которое можно назвать *экогенетикой*. Ее задача – изучение воздействия факторов среды на генетический аппарат различных организмов в составе биоценоза.

Изменчивость

На молекулярном уровне изменчивость заключается в изменении генов, их комбинаций и проявлении действия генов в процессе онтогенеза. На фенотипическом уровне изменчивость проявляется как изменение признаков. Изменение окружающей среды при антропогенном воздействии имеет следствием увеличение изменчивости у всех организмов от вирусов до человека (Жимулев И.Ф., 2004).

1. Типы изменчивости

Изменчивость – широкое понятие, выделяют несколько типов изменчивости (рис. 1). Генетическая токсикология изучает только мутационную изменчивость.

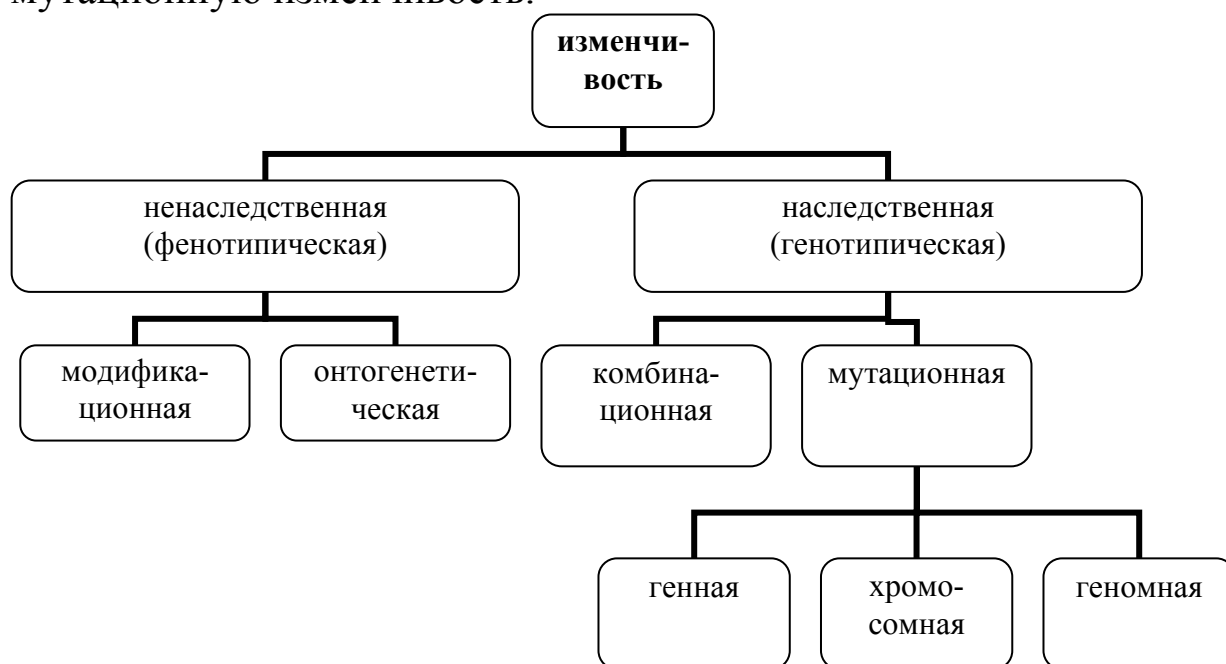


Рис. 1. Типы изменчивости

1.1. Ненаследственная, или фенотипическая изменчивость

Ненаследственная изменчивость связана с изменением фенотипа без изменения генотипа. Фенотипическая изменчивость бывает двух типов: модификационная и онтогенетическая.

Модификационная изменчивость – это изменение признаков под прямым воздействием факторов среды. Она не затрагивает наследственный субстрат и, следовательно, не передается потомству. Гены остаются прежними, но фенотипы могут резко меняться. Например, листья лютика, выросшего в воде, в отличие от лютика, выросшего на берегу, сильно рассечены.

Благодаря модификационной изменчивости признаки в зависимости от условий среды могут быть сильно модифицированы на базе одного и того же генотипа. Так, например, кролики гималайской породы белые, но кончики ушей, нос, лапки и хвост черные. Такой фенотип связан с тем, что ген, контролирующий образование черного пигмента, работает только при низких температурах. Поэтому черная окраска только на тех участках тела, где температура ниже. При высокой температуре кролики полностью белые, при низкой – полностью черные. Если выбрать участок кожи и прикладывать к нему лед, охлаждая до -2°C , то участок кожи будет черным, т.е. на базе одного и того же генотипа при воздействии факторов среды формируется разный фенотип (рис. 2).

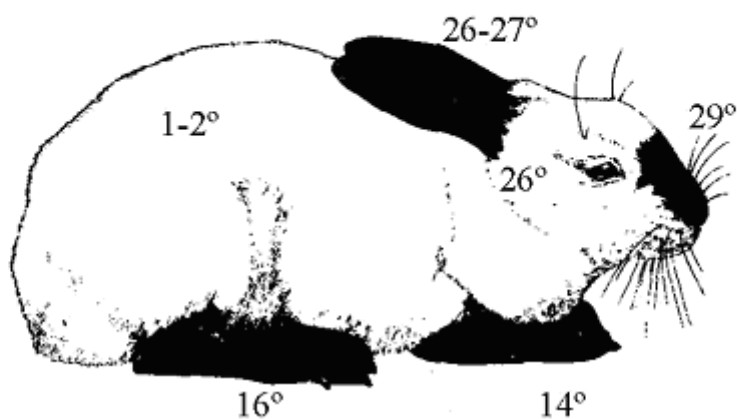


Рис. 2 Карта распределения температурных порогов пигментации у гималайского кролика (цифры показывают температуру, выше которой волосы на данном участке тела будут белыми, ниже которой – черными)

Онтогенетическая изменчивость связана не с изменением генов, а с изменением проявления генов в процессе индивидуаль-

го развития. Например, у чешуекрылых насекомых (бабочек) развитие идет с полным превращением: яйцо – личинка (гусеница) – имаго. И у личинки и у имаго одни и те же гены, но фенотипические различия более выражены, чем у организмов разных таксонов. Это связано с тем, что на разных стадиях развития экспрессируются разные гены.

1.2. Наследственная, или генотипическая изменчивость

Наследственная изменчивость связана с изменением генотипа. Наследственная изменчивость бывает также двух типов: комбинационная и мутационная.

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

Мутационная изменчивость связана с изменением самих генов, т.е. с изменением последовательности нуклеотидов в ДНК. Эти изменения наследуются и играют большую роль в эволюции, являясь материалом для естественного отбора.

На фенотипическом уровне мутации – явление прерывистого скачкообразного изменения наследственного признака. Мутации могут затрагивать любой признак: морфологический, физиологический, биохимический, поведенческий. Эти изменения могут быть резкими или едва заметными отклонениями от дикого типа (стандарта).

2. Основные положения теории мутаций

Учение о мутациях было впервые сформулировано в начале 20 века голландским ученым Г. Де Фризом, одним из трех первооткрывателей законов Менделя. Он работал с растением *энотерой* (ослиник Ламарка). На основе изучения её изменчивости он развил теорию мутаций.

Основные положения его теории заключаются в следующем:

1. Мутации возникают внезапно, без переходов, скачкообразно.
2. Новые изменения константны, устойчивы, наследуются.
3. Мутации не образуют вариационных рядов, т.е. они являются качественными, а не количественными.
4. Мутации возникают в разных направлениях, могут быть как полезными, так и вредными, т.е. они не носят адаптивного характера.
5. Выявление мутаций зависит от количества проанализированных особей.
6. Одни и те же мутации могут возникать повторно.
7. Мутации дают начало новым видам.
8. В эволюции большее значение имеют множественные мелкие мутации, а не резкие крупные изменения.
9. Мутации автогенны, т.е. самопроизвольны.

За время, прошедшее с создания мутационной теории, знания о мутациях значительно пополнились. Некоторые положения мутационной теории оказались неверными, другие оказались изменены.

Так, правильными остаются положения о скачкообразном возникновении мутаций (№ 1), об устойчивости и наследуемости мутаций (№ 2), о разнонаправленном действии возникающих му-

таций (№ 4), о повторном возникновении одних и тех же мутаций (№ 6), о большом эволюционном значении множественных мелких мутаций, а также положение № 5.

Положение о том, что мутации не образуют вариационных рядов (№ 3), пересмотрено. Это положение Де Фриза верно в отношении качественных признаков, однако для количественных признаков могут существовать вариационные ряды.

В отношении того, что мутации могут сразу давать начало новым видам, в генетике единого мнения нет. Действительно, возникновение генной или хромосомной мутации вряд ли может дать начало сразу новому виду, видообразование – длительный процесс. Однако при геномных мутациях и, особенно, при соединении в зиготе геномов разных видов (аллоплоидия) возникновение нового вида возможно.

Неверным считается заключение о том, что мутации автогенны, т.е. возникают спонтанно, самопроизвольно, без всяких причин. В настоящее время показано, что мутации не самопроизвольны, а изменения генов и хромосом следует связывать с воздействием факторов среды – мутагенов. Мутагены могут быть факторами экзогенными – внешними по отношению к клетке, а также эндогенными (например, продуктами нормального метаболизма в клетке).

Спонтанные мутации – это, видимо, мутации, причины которых не известны. Таким образом, выделение спонтанных мутаций говорит только о недостатке наших знаний о причинах мутаций. По мере изучения и выявления этих причин спонтанные мутации мы будем переводить в разряд так называемых индуцированных мутаций, т.е. мутаций, для которых известны вызвавшие их мутагены.

3. Новые положения теории мутаций

В настоящее время мутационная теория дополнена новыми положениями.

Так, выявлены закономерности, казалось бы, в ненаправленных случайных изменениях наследственного материала. Эта закономерность выражена в законе Вавилова. Согласно мутационной

теории Де Фриза мутации могут идти в разных направлениях – это непредсказуемые события. Н.И. Вавилов сформулировал закон гомологических рядов наследственной изменчивости: *генетически близкие роды и виды имеют сходные ряды наследственной изменчивости*. Закон Вавилова позволяет прогнозировать, в каком направлении могут идти мутации у данного вида, т.е. делает мутационный процесс более предсказуемым. Таким образом, мутации получили первую характеристику – мы можем охарактеризовать веер возможных мутаций.

Мутации получили также вторую характеристику – частотную. Выявлено, что частота мутирования для разных генов различна. Есть «горячие точки» – гены, для которых характерна особенно высокая частота мутаций.

Известны и так называемые множественные мутанты – это несколько генов, мутирующих одновременно. Причем частота их совместного мутирования на порядок и более превышает теоретически ожидаемую. Уровень мутабельности вида находится под генетическим контролем и может быть видовой характеристикой.

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

Мутагены из орудия эксперимента стали элементами биосферы. В силу этого теория мутаций из круга экспериментальных, селекционно-практических и общеэволюционных приложений становится важнейшим элементом проблемы человека, приобретает большой социальный аспект. Современная теория мутация вошла важным компонентом в общую проблему «Человек и биосфера».

4. Классификация мутаций

В генетике существует несколько классификаций мутаций в зависимости от того, что положено в основу классификации.

1. По характеру изменения генотипа:

– генные (точечные) мутации – изменения последовательности нуклеотидов в ДНК в пределах одного гена;

- хромосомные мутации – изменения структуры хромосом;
- геномные мутации – изменения количества хромосом.

2. По характеру изменения фенотипа:

- летальные мутации, приводящие к летали в различные периоды онтогенеза;
- морфологические мутации, обуславливающие изменения строения организмов;
- физиологические мутации, изменяющие функции организмов;
- биохимические мутации, изменяющие биохимические реакции;
- поведенческие мутации, изменяющие поведение организмов.

Понятно, что эта классификация отражает недостаток наших знаний, так как в принципе причинами всех этих изменений являются изменения на биохимическом уровне.

3. По проявлению в гетерозиготе:

- доминантные мутации, проявляющиеся в гомо- и гетерозиготном состоянии;
- рецессивные мутации, проявляющиеся только в гомозиготном состоянии.

4. По причине возникновения:

- индуцированные (наведенные) мутации, возникшие при воздействии какого-либо известного фактора;
- спонтанные мутации, возникшие без видимых причин (как правило, причина просто не выяснена).

5. По направлению мутирования:

- прямые мутации – изменение признака от дикого типа (стандарта) к мутантному;
- обратные мутации (реверсии) – изменение от мутантного признака к дикому (стандарту).

6. По локализации в организме:

- генеративные мутации, возникшие в половых клетках;
- соматические, возникшие в соматических клетках.

7. По локализации в клетке:

- ядерные мутации, возникшие в ядерной ДНК;

– цитоплазматические, возникшие в ДНК цитоплазматических органоидов (митохондрий, пластид).

8. По степени отклонения от нормального фенотипа. Г. Мёллер, предложивший эту классификацию, выделяет следующие типы мутаций:

– гипоморфная мутация, приводящая к ослаблению признака (например, пониженная свертываемость крови);

– аморфная мутация, приводящая к отсутствию признака (например, несвертываемость крови);

– гиперморфная мутация приводит к усилению признака (например, повышенная свертываемость крови);

– неоморфная мутация приводит к полному изменению признака (например, формирование у дрозофилы на месте антенны конечности).

5. Генные мутации

Генные (точковые) мутации обусловлены изменением последовательности нуклеотидов в ДНК в пределах одного гена. Наименьший участок ДНК, изменение которого может привести к изменению признака, называется **мутоном**. Мутоном равен одной паре нуклеотидов. Но даже незначительные изменения гена могут привести к значительным изменениям на уровне фенотипа.

Примером, когда точковая мутация приводит к серьезным изменениям на уровне организма, является заболевание серповидноклеточная анемия – заболевание, от которого ежегодно в Африке гибнет 80 000 человек. Причина болезни – изменение всего одной пары нуклеотидов в гене, контролирующем синтез гемоглобина. Такое изменение одного нуклеотида в кодоне приводит к постановке другой аминокислоты в первичной полипептидной цепи: вместо глутамина встанет валин. В результате образуется аномальный глобин. Следствием такого **плейотропного** (многожественного) действия одного гена будет нарушение у организма целого комплекса признаков. Нарушения затронут практически все системы органов (рис. 3). Несмотря на заменные переливания крови, организм погибнет.

5.1. Типы генных мутаций

По изменению на уровне ДНК выделяют следующие типы мутаций.

- замены пар оснований;
- делеции (выпадение нуклеотидов);
- вставка одной или нескольких пар оснований;
- инверсия – перестановка нуклеотидов внутри гена в результате поворота участка ДНК на 180° . Некоторые исследователи инверсии в отдельный тип мутаций не выделяют, а относят к 1 типу, поскольку результатом инверсии является также замена пар оснований.

Рассмотрим эти типы мутаций.

Замена пар оснований в ДНК.

Замены могут быть двух типов: транзиции и трансверзии.

Транзиции, или простые замены – это замены пуриновых оснований на пуриновые, пиримидиновых – на пиримидиновые. Они могут быть четырех вариантов:

Г → А

А → Г

Т → Ц

Ц → Т

Все эти типы замен могут возникать под воздействием различных факторов среды. Например, при воздействии азотистой кислоты возникает транзиция Г → А. Эта мутация может происходить при поступлении в организм азотсодержащих пищевых добавок, так как уже в желудке они образуют азотистую кислоту.

Трансверзии, или сложные замены – замена пуринового основания на пиримидиновое, и пиримидинового – на пуриновое. Их может быть восемь вариантов.

Г→Ц	А→Ц
Ц→Г	Ц→А
Т→А	Г→Т
А→Т	Т→Г

Делеции.

Делеция – это утрата одной или нескольких пар оснований в пределах одного гена. В этом случае изменится разделение нуклеотидов по кодонам.

Например:

↓-мутаген

Исходная ДНК:3 | 123 | 123 | 123 | 123 | 123 | 123 | 123 |

Под действием мутагена делетировал третий нуклеотид в четвертом кодоне. В результате получилась следующая последовательность:

Измененная ДНК... 3 | 123 | 123 | 123 | 121 | **231** | **231** | **231** |

Таким образом, вся информация вправо от измененного сайта будет иной, а, следовательно, вся последовательность аминокислот в белке будет изменена.

Вставка.

Вставка – мутация, связанная с добавлением одного или нескольких нуклеотидов в сайт ДНК.

↓-мутаген

Например:

Исходная ДНК:3 | 123 | 123 | 123 | 123 | 123 | 123 | 123 |

Под действием мутагена произошла вставка нуклеотида 2 на первую позицию в пятом кодоне. В результате получилась следующая последовательность:

ДНК3 | 123 | 123 | 123 | 123 | **212** | **312** | **312** | **312** | ...

Последствия вставки подобны таковым при делеции, то есть меняются все кодоны вправо от измененного сайта. Поэтому вставка и делеция называются мутациями сдвига рамки считывания (фрейм-шифт мутациями).

Мутации сдвига рамки считывания могут быть подавлены (супрессированы) другими мутациями. Подавляющие мутации называются супрессорными. Так делеция может быть супрессирована вставкой, а вставка – делецией.

Делетированная ДНК:

↓ – вставка 2

.....3 | 123 | 123 | 123 | 121 | **231** | **231** | **231** | **231** | **231** |

ДНК после супрессорной мутации:

.....3 | 123 | 123 | 123 | 121 | **231** | **223** | 123 | 123 | 123 |

В результате супрессии измененным окажется только участок от делеции до вставки.

По изменению на уровне белка выделяют три типа мутаций.

- миссенс мутации;
- сеймсенс мутации;
- нонсенс мутации.

Миссенс мутации. В результате миссенс мутации образуется новый белок с новой функцией, что приводит к изменению признака.

Это основной класс генных мутаций. Показано, что они возникают под влиянием радиации, химических веществ.

Миссенс мутации бывают 4 типов:

1. Мутации *лики-типа* приводят к образованию менее активного фермента или меньшего количества фермента, а, следовательно, к ослаблению признака.

2. *Условные* мутации приводят к тому, что контролируемый геном белок может оказаться активным в одних и неактивным в других условиях (известны мутанты, чувствительные к темпера-

туре, pH среды и др.) Сюда относятся и так называемые «условные летали», которые дают летальный эффект только при определенных условиях.

3. Мутации *комплементарного типа*. В этом случае активность сложного белка, состоящего из двух или более полипептидных цепей, может оказаться нормальной за счет того, что комбинации двух мутантных цепей дополняют друг друга.

4. Мутации, дающие *измененный белок*, однако иммунологически новый белок подобен нормальному.

Нонсенс мутации. В результате такой мутации замена оснований может перевести триплет в нонсенс-кодоны: УАГ, УАА и УГА. Эти триплеты терминальны, на них прекращается синтез белка. При воздействии мутагенов нонсенс мутации регистрируются чаще, чем миссенс. Это может быть вызвано не тем, что они обладают более выраженным эффектом и поэтому лучше выявляются.

По фенотипу нонсенс мутации отличаются от миссенс мутаций тем, что не бывают *лики-типа*, не бывают *условными*, почти не дают *комплементарии* и *измененного белка*, но иммунологически подобны нормальному.

Сеймсенс мутации. Мутации в ДНК, которые не приводят к изменению белка (например, за счет вырожденности генетического кода.)

6. Хромосомные мутации (хромосомные aberrации)

Хромосомные мутации, обусловленные изменением участка хромосомы, превышающие размеры одного гена. Структурные аномалии хромосом (перестройки хромосом), возникающие спонтанно или в результате воздействия факторов среды, называют хромосомными мутациями, или хромосомными aberrациями.

Эта категория разнообразна: от крупных перестроек до микроaberrаций, не улавливаемых микроскопически. Структурные изменения хромосом связаны с разрывом и воссоединением частей хромосом. В начале происходит разрыв и образование фраг-

ментов со свободными связями. Второй этап – рекомбинация и закрытие свободных связей.

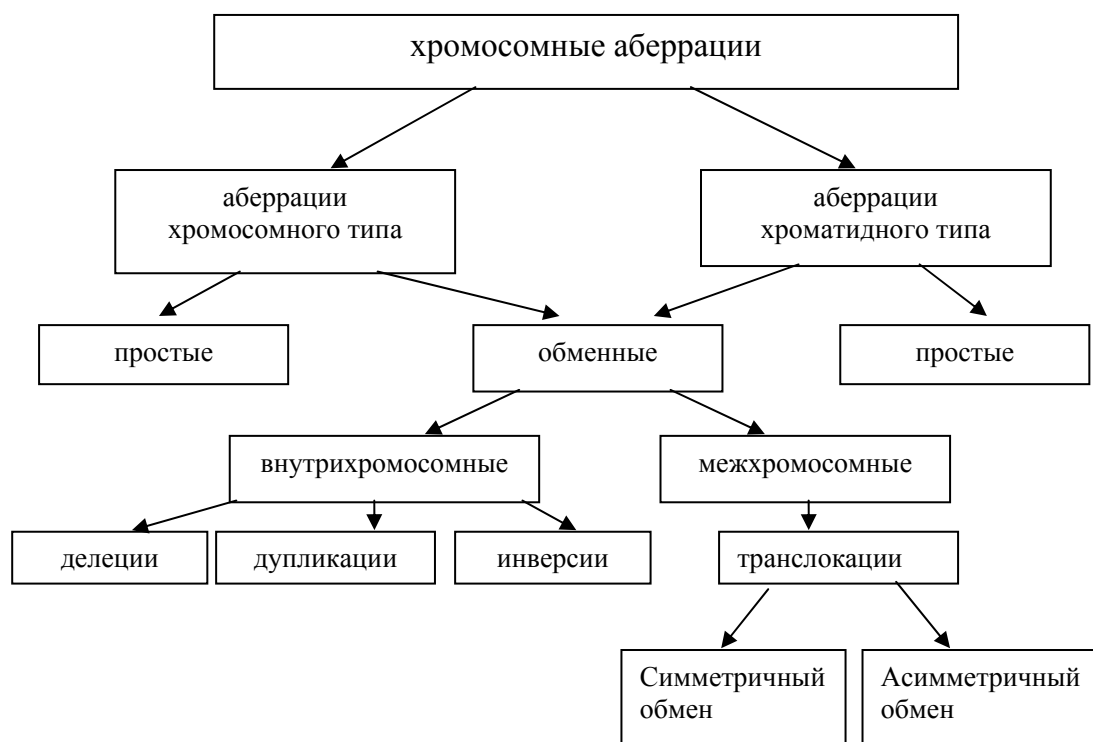


Рис. 4. Классификация хромосомных aberrаций

Все хромосомные aberrации разделяют на две основные группы: aberrации хромосомного типа и aberrации хроматидного типа (рис. 4). Aberrации хромосомного типа – результат повреждения хромосомы в предсинтетический период интерфазы (G_1), если хромосома с aberrацией, то после репликации в S-период вторая образовавшаяся хроматида также будет aberrантной (рис. 5).

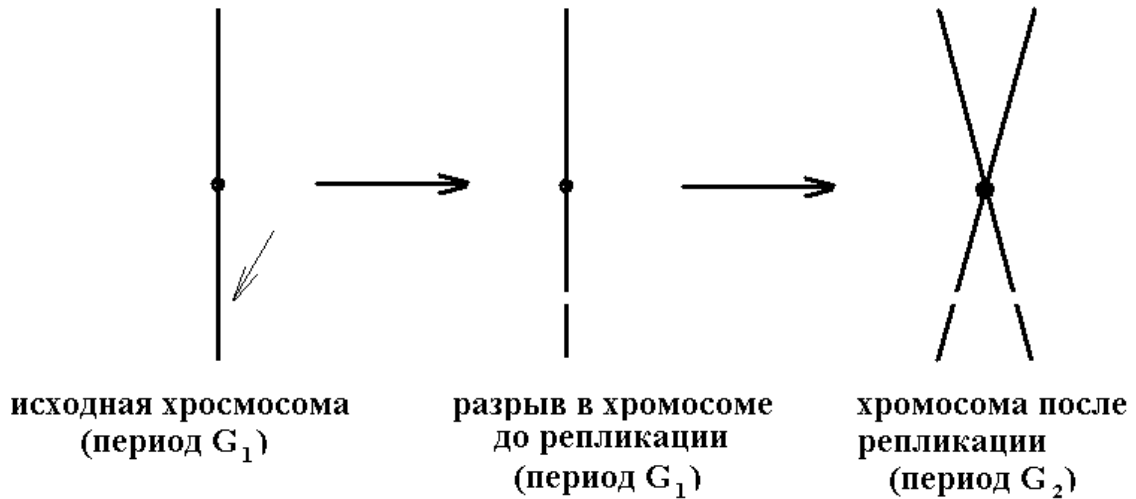


Рис. 5. Схема образования хромосомной aberrации

Аберрации хроматидного типа возникают при повреждении хромосомы в синтетический (S) и постсинтетический (G_2) периоды. В этом случае уже прошло удвоение ДНК, и хромосома состоит из двух хроматид. В этом случае может быть повреждена одна хроматида в хромосоме (рис. 6).

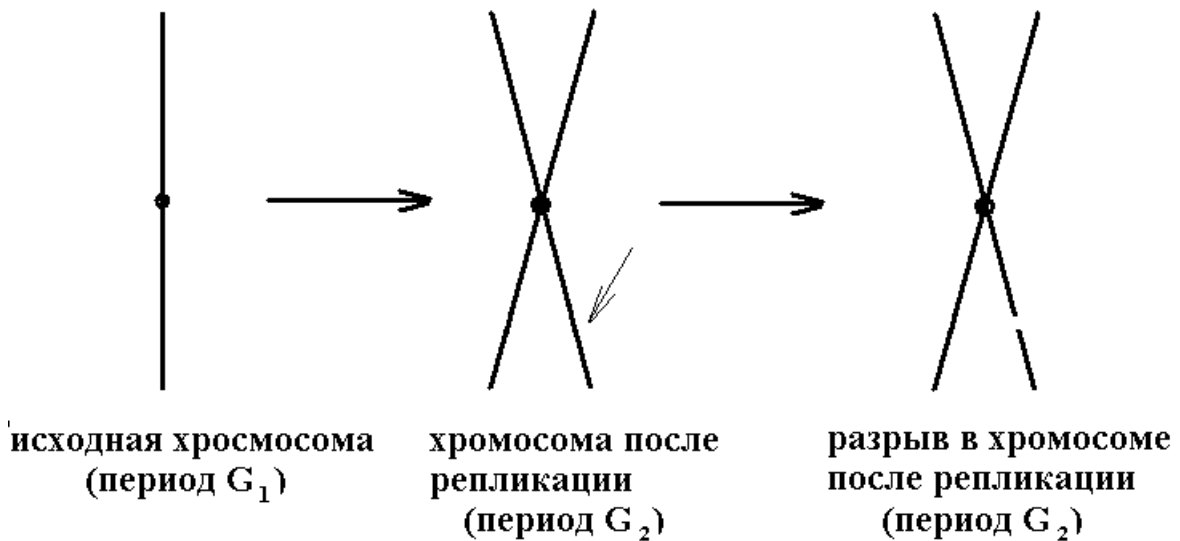


Рис. 6. Схема образования хроматидной aberrации

Среди обоих типов aberrаций выделяют простые и обменные aberrации. В основе простых aberrаций – повреждение хромосомы с образованием фрагментов. Обменные – с рекомбинацией участков внутри одной и той же хромосомы или между несколь-

кими хромосомами. К внутрихромосомным перестройкам относятся *делеции, дупликации и инверсии*. К межхромосомным перестройкам относятся *транслокации* (рис. 7).

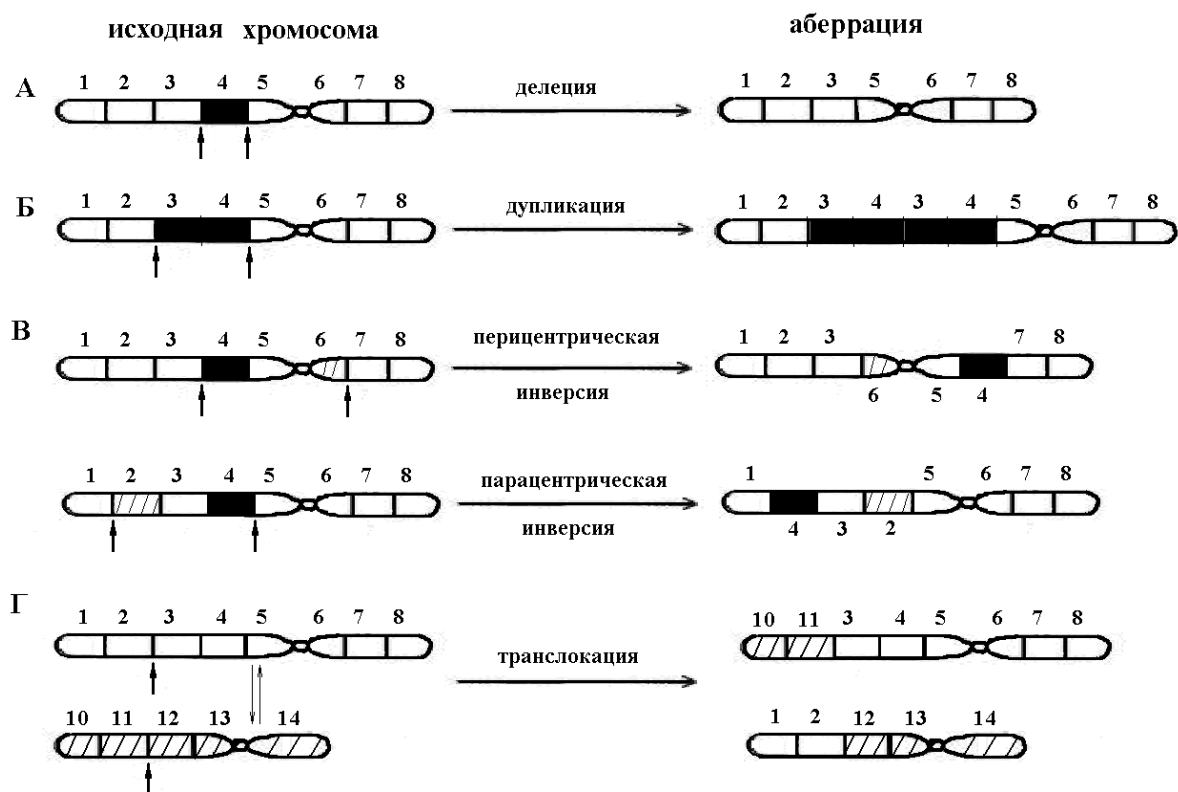


Рис. 7. Типы хромосомных aberrаций (стрелками обозначены участки разрыва хромосом)

Анализ хромосомных перестроек используется в токсикогенетических исследованиях для выявления генотоксичности факторов среды.

В настоящее время для выявления хромосомных aberrаций используется несколько методов.

Во время митоза aberrации изучаются на стадии метафазы или ана-телофазы.

Метафазный анализ. В метафазу все хромосомы видны «в лицо» и это позволяет зарегистрировать делеции, крупные дупликации, перичентрические инверсии, транслокации.

Ана-телофазный анализ выявляет фрагменты и мосты, которые являются следствием делеций и транслокаций (рис. 8).

Во время мейоза по картинам конъюгации можно обнаружить делеции, дупликации, инверсии и транслокации. В интерфазу выявляются микроядра, которые образованы целыми хромосомами, не отошедшими к полюсу клетки, или фрагментами, которые являются результатом делеций и транслокаций.

Политенные хромосомы позволяют выявлять все типы хромосомных нарушений: делеции, дупликации, инверсии, транслокации.

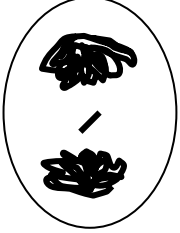
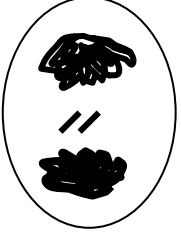
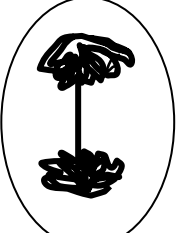
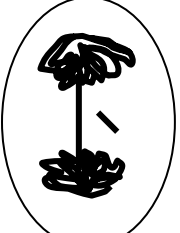

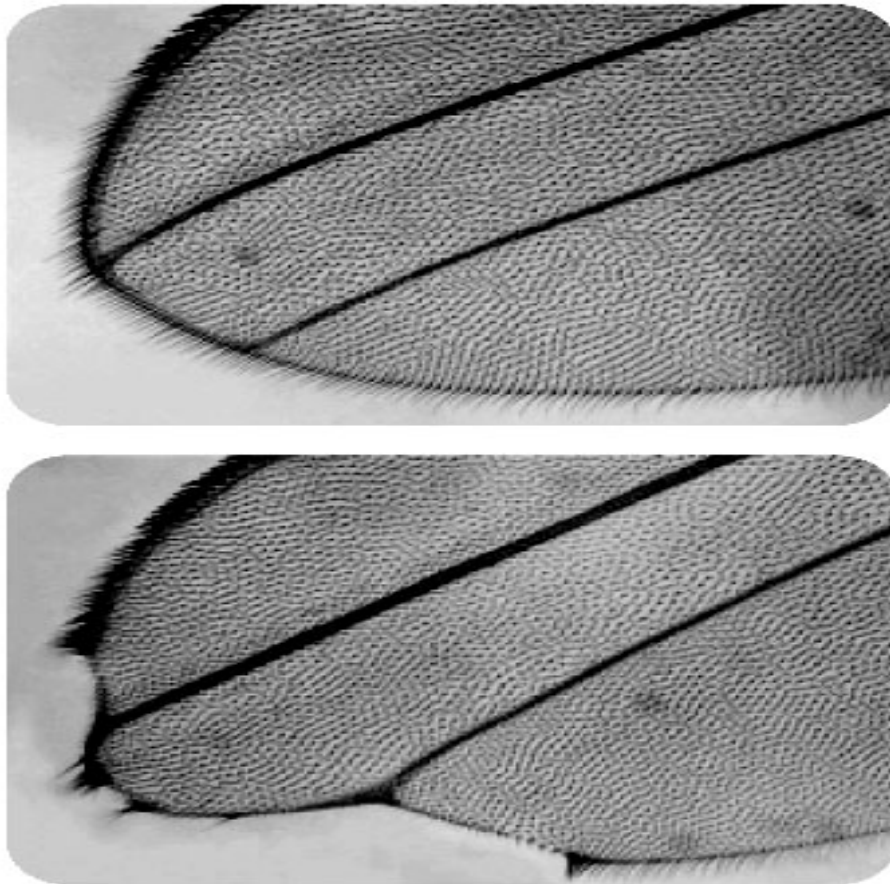
Одиночный фрагмент	Парные фрагменты	Мост	Мост и фрагмент	Мост и парные фрагменты
				

Рис. 8. Хромосомные aberrации выявляемые ана-телофазным анализом

Делеция – потеря участка хромосомы размером более одного гена (рис. 7 А, рис. 10). Впервые открыта у дрозофилы в 1917 году К. Бриждесом. Фенотипически проявляется в виде небольшой вырезки на крыльях. Эта мутация – *Notch* положила начало учению о нарушениях в структуре хромосом (рис. 9).



*Рис. 9. Мутация Notch (вырезка на крыле) у *Drosophila melanogaster* (вверху – нормальное крыло, внизу – мутантное)*

Делеции, даже мелкие, в гомозиготном состоянии приводят к гибели организма. В гетерозиготном состоянии они могут уходить от отбора и сохраняться в популяции. У полиплоидных форм делеция может не проявляться в фенотипе, поэтому полиплоидные формы пережили своих диплоидных родственником (секвойя, кета).

Делеции бывают **концевыми (дефишенси) и интерстициальными (интеркалярными)**.

Концевая хромосомная делеция является результатом одного разрыва в хромосоме до стадии S. В результате наблюдается укороченная исходная хромосома и два ацентрических фрагмента, расположенные рядом с хромосомой или удаленные от нее (рис. 10).

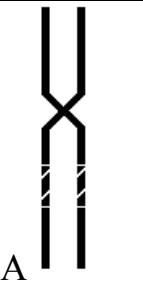
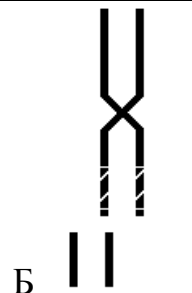
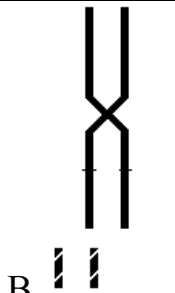
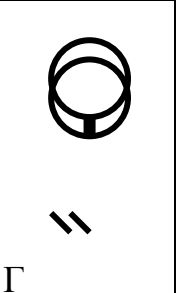
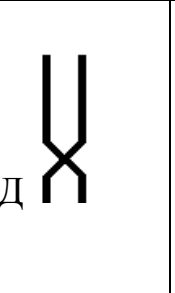
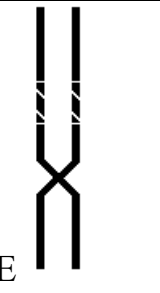
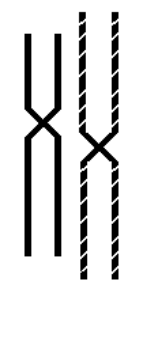
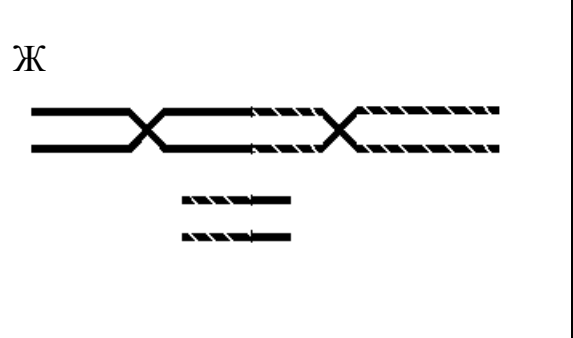
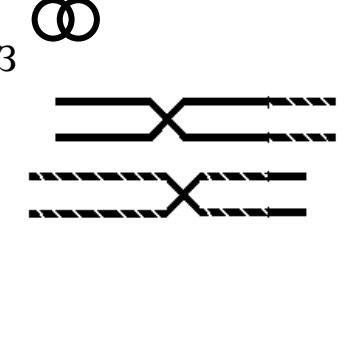
Внутрихромосомные обмены	норма	Терминаль- ная делеция	Интерсти- циальная делеция	Центриче- ское коль- цо и фраг- мент	Ацентри- ческое кольцо	Перицен- трическая инверсия
	 А	 Б	 В	 Г	 Д	 Е
Межхромосомные обмены	норма	Асимметричный обмен (дицентрик и фрагмент)			Симметричный меж- хромосомный обмен	
		 Ж			 З	

Рис. 10. Типы хромосомных aberrаций (схема)

Концевая хроматидная делеция является результатом разрыва в период G_2 . В результате возникает хромосома, у которой хроматиды разной длины, а делетированный участок лежит обычно рядом с комплементарным сегментом целой хроматиды (рис. 6, 11).

Интерстициальная хромосомная делеция возникает при выпадении срединного участка хромосомы в результате двух разрывов на стадии G_1 . В результате образуются укороченная хромосома и за счет «липких концов» парные ацентрические кольца. Эти кольца могут объединяться в одно большое кольцо. Если делеция захватывает район центромеры, то образуются парные центрические кольца и два ацентрических фрагмента. При хроматидной интерстициальной делеции опять же возникает хромосома с разными по длине хроматидами. Делетированный участок даст ацентрическое кольцо (рис. 10 Д, рис. 12).

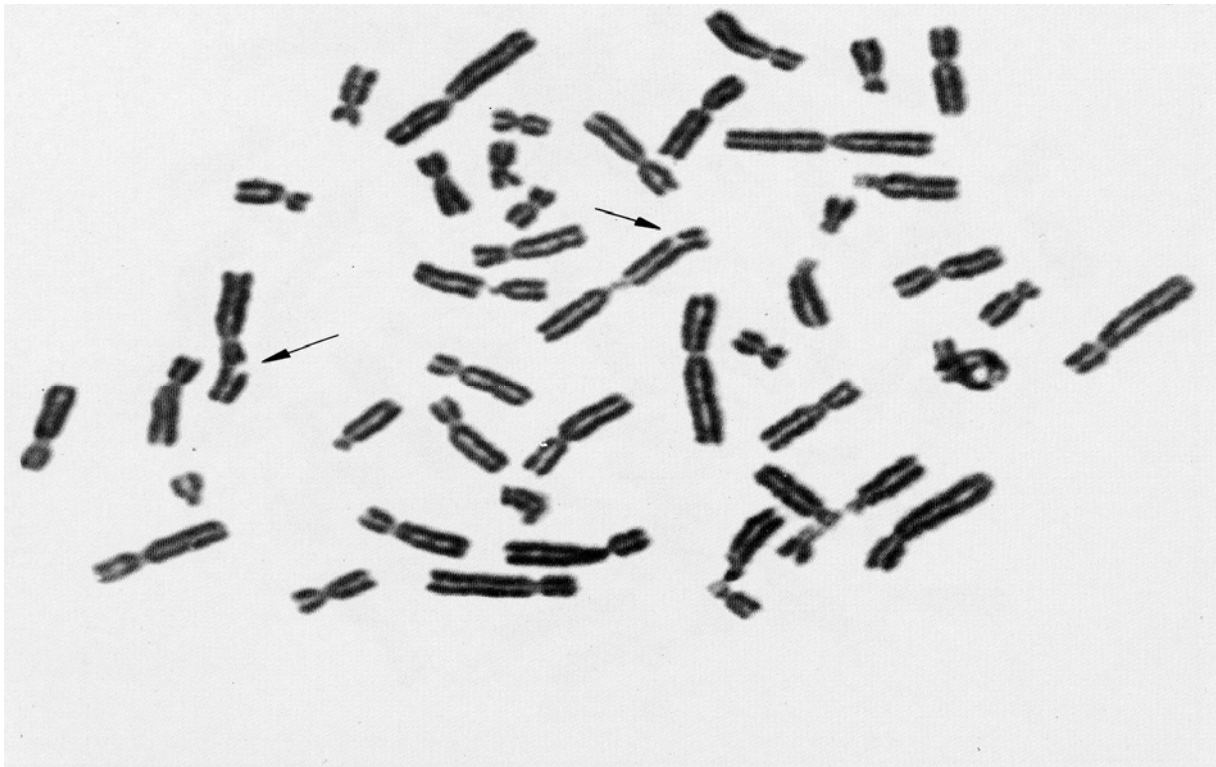


Рис. 11. Метафазная пластинка. Концевая хроматидная делеция (дефишенси): два одиночных фрагмента (обозначены стрелками)

Делеция – наиболее частая абберация, регистрируемая при воздействии мутагенных факторов.

Делеции могут быть выявлены:

Методом метафазного анализа по укорочению хромосомы и образованию фрагментов.

Методом ана-телофазного анализа делеции регистрируются по наличию фрагментов (рис. 8).

Во время профазы I мейоза: при конъюгации хромосом комплементарный делетированному участку сегмент образует петлю (рис. 13).

В интерфазу делеция обнаруживается по наличию микроядер.

На гигантских хромосомах делеция выявляется по наличию петли в участке хромосомы, соответствующем делетированному участку (рис. 13).

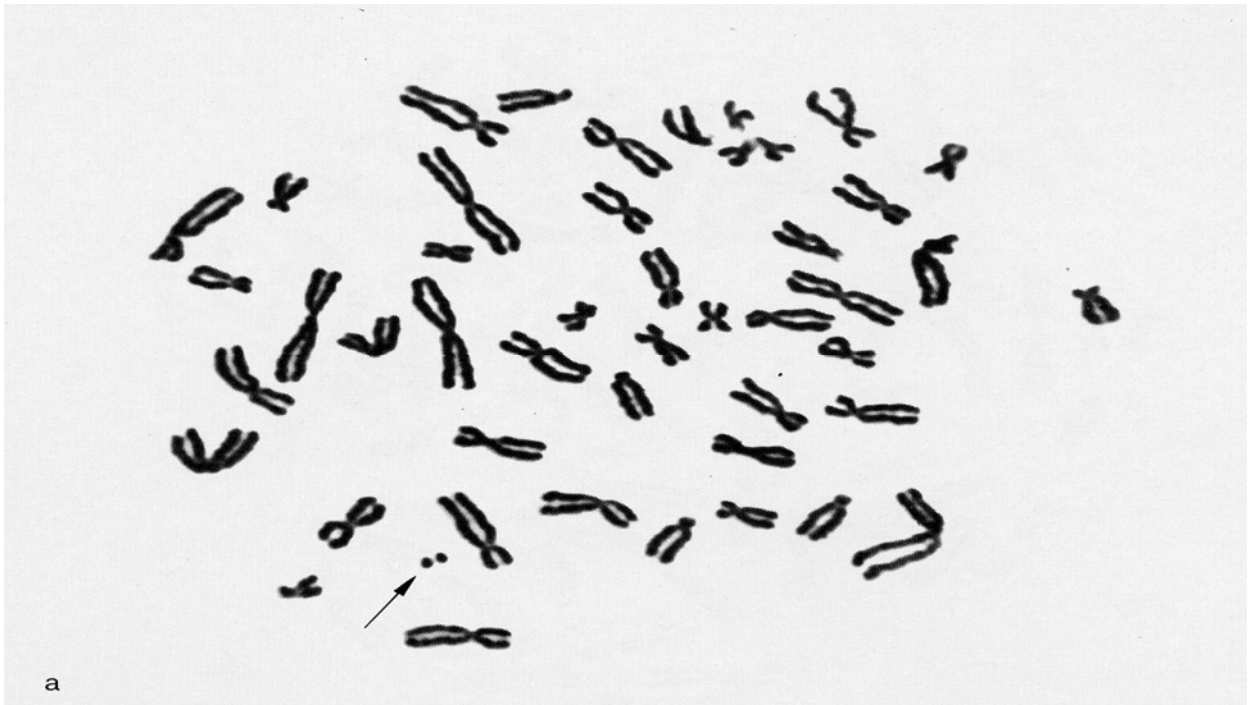
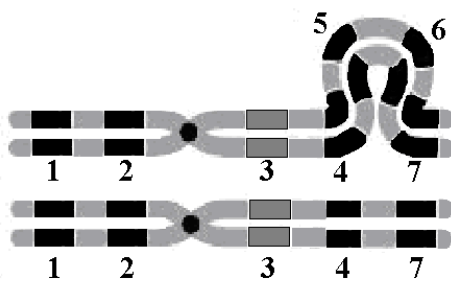
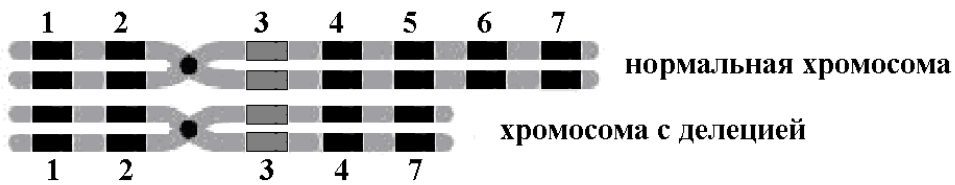
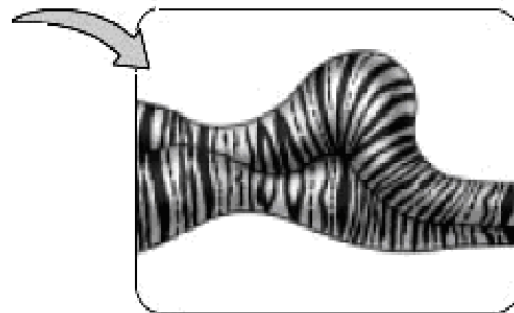


Рис. 12. Метафазная пластинка. Интерстициальная хромосомная делеция: парные кольцевые фрагменты (обозначены стрелками)



Образование петли при конъюгации в профазу I



Образование петли при конъюгации политенных хромосом

Рис. 13. Выявление делеций во время мейоза и на политенных хромосомах

Дупликация – явление удвоения участка хромосомы (рис. 7 Б). Обнаружена у дрозофилы в 1919 г., а затем дублицированные участки выявлены и в составе других хромосом дрозофилы и других организмов. Особенно много для анализа дупликаций дали политенные, или гигантские хромосомы. Политенные, или гигантские хромосомы образованы в результате многочисленных удвоений молекул ДНК в одной хромосоме без расхождения ее на хроматиды. В результате образуются многонитчатые хромосомы, которые видны уже в световой микроскоп.

Поэтому в таких хромосомах дублицированные (удвоенные) участки хорошо видны под микроскопом. Дупликация – один из важнейших моментов, обеспечивающих эволюцию путем увеличения количества ДНК на гаплоидный набор. В случае дупликации мутации могут возникать по разным генам, даже важным для жизни, не вызывая леталь. Главная причина дупликаций – неравный кроссинговер.

Примером дупликации является мутация *Var.* У дрозофилы есть ген, определяющий число фасеток в глазу. Мутация в этом участке (*Var*) снижает количество фасеток с 800 у мух дикого типа до 350 у мутантов. В гомозиготном состоянии этот ген снижает число фасеток в глазу до 70. Интересно, что та же доза генов, но иначе расположенных в хромосомах, обуславливает образование другого числа фасеток. Следовательно, фенотипический эффект гена зависит не только от дозы гена, но и от положения гена в хромосомах. Явление, когда действие гена зависит от его генетического окружения, называется **эффектом положения гена** (рис. 14). В настоящее время эффект положения описан для многих генов.

Дупликации могут быть выявлены следующими методами:

Метафазным анализом выявляются только крупные дупликации по изменению морфологии хромосом.

Ана-телофазным анализом не выявляются.

В мейозе во время конъюгации дублицированный участок образует петлю (рис. 15).

В интерфазу дупликации не обнаруживаются.

На политенных хромосомах обнаруживается в виде петли в дублицированном участке.

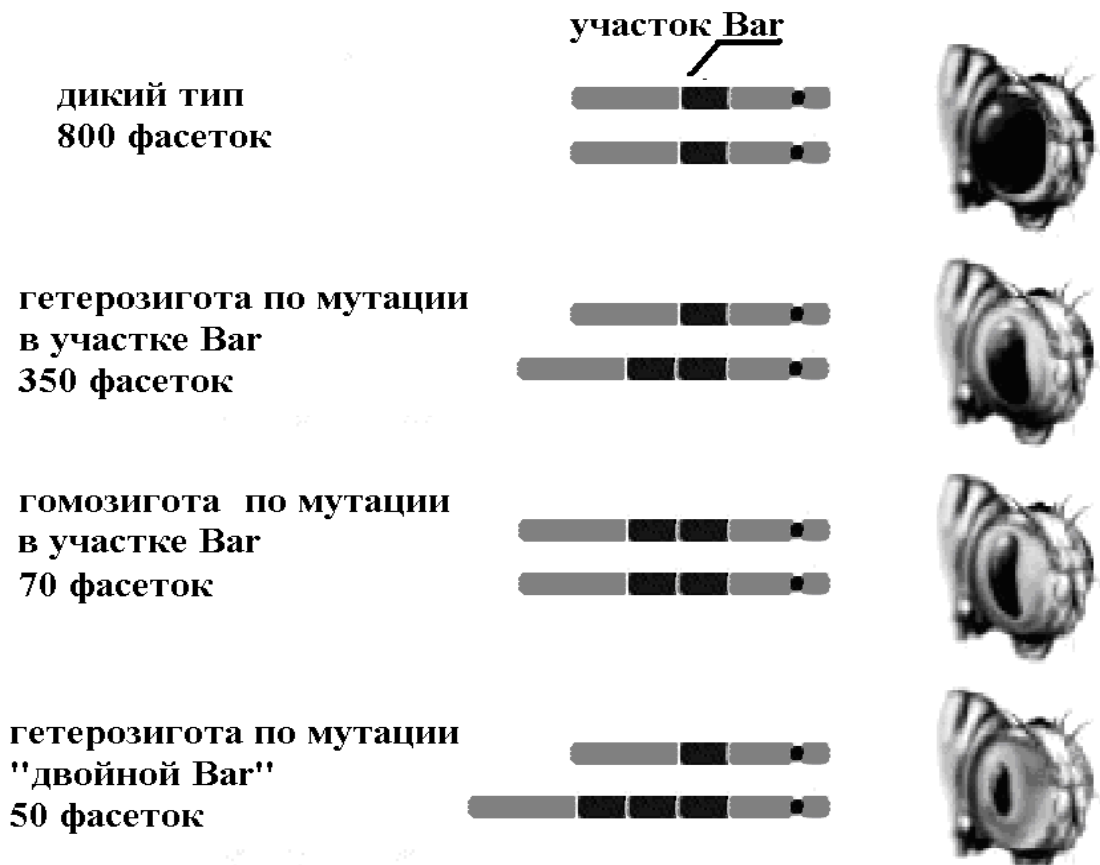


Рис. 14. Эффект положения гена: изменение числа фасеток в зависимости от положения генов в хромосоме

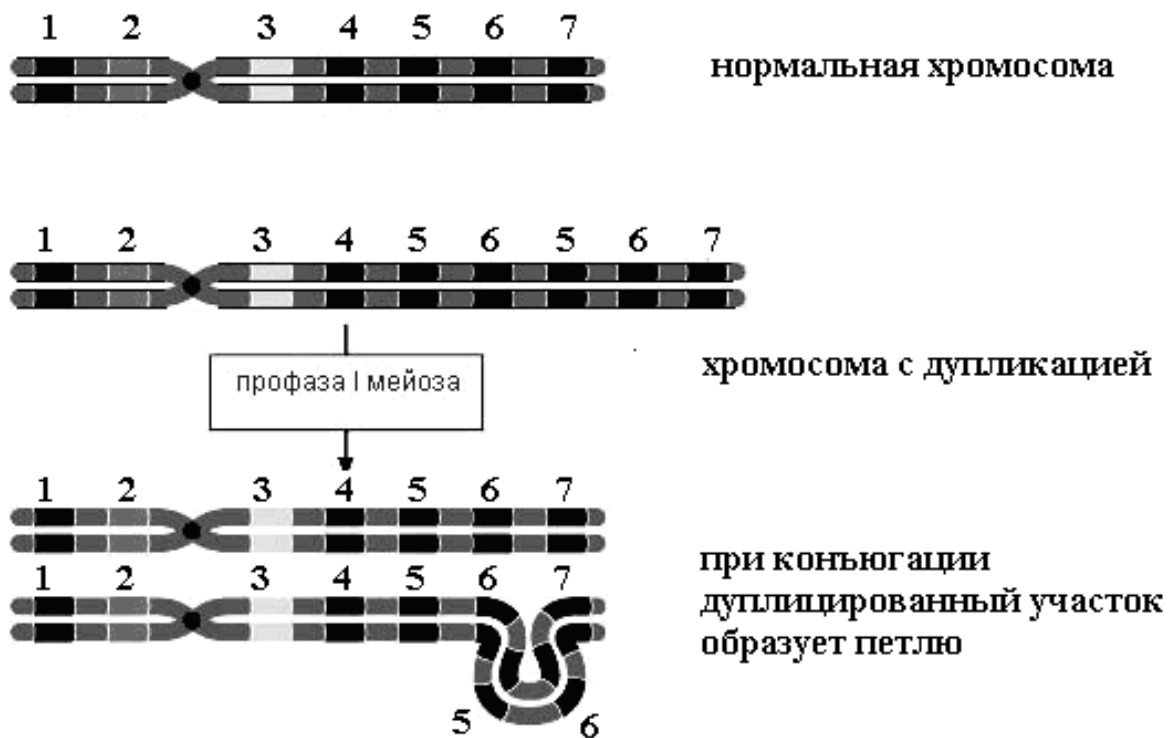


Рис. 15. Выявление дупликаций во время мейоза

Инверсии. Хромосомная инверсия возникает в результате двух разрывов в одной хромосоме и поворота вырезанного участка хромосомы на 180° (рис. 7 В). Выделяют *парацентрические инверсии*, когда два разрыва расположены по одну сторону от центромера. При этом относительное расположение генов меняется, однако баланс генов и морфология хромосомы не меняется. При *перицентрической инверсии* инвертированный участок включает центромер (рис. 10 Е). В результате может измениться положение центромера и мутация будет обнаружена в метафазном анализе.

Инверсия играет роль в эволюции, так как изменяет сцепление генов. Поскольку баланс генов сохраняется, фенотипически инверсия может не проявиться. При гомозиготности по инверсии, клетка пройдет через митоз и мейоз. Однако при гетерозиготности возникает так называемая инверсионная петля. Если в инвертированном участке пройдет кроссинговер, образуются дицентрические хромосомы и ацентрические фрагменты. В этом случае у растений пыльца будет нежизнеспособной. У животных гаметы жизнеспособны, однако зигота гибнет.

Инверсии выявляются:

– Метафазный анализ выявляет перицентрические инверсии по изменению морфологии хромосом, так как изменяется положение центромера.

– При ана-телофазном анализе инверсия выявляется в случае кроссинговера в инвертированном участке (в мейозе появляется дицентрическая хромосома и ацентрический фрагмент) (рис. 16).

– В мейозе инверсия обнаруживается по наличию инверсионной петли (рис. 17).

– В интерфазе инверсии могут быть микроядра за счет ацентрического фрагмента.

– На политенных хромосомах инверсия выявляется по изменению рисунка дисков и по наличию инверсионной петли.

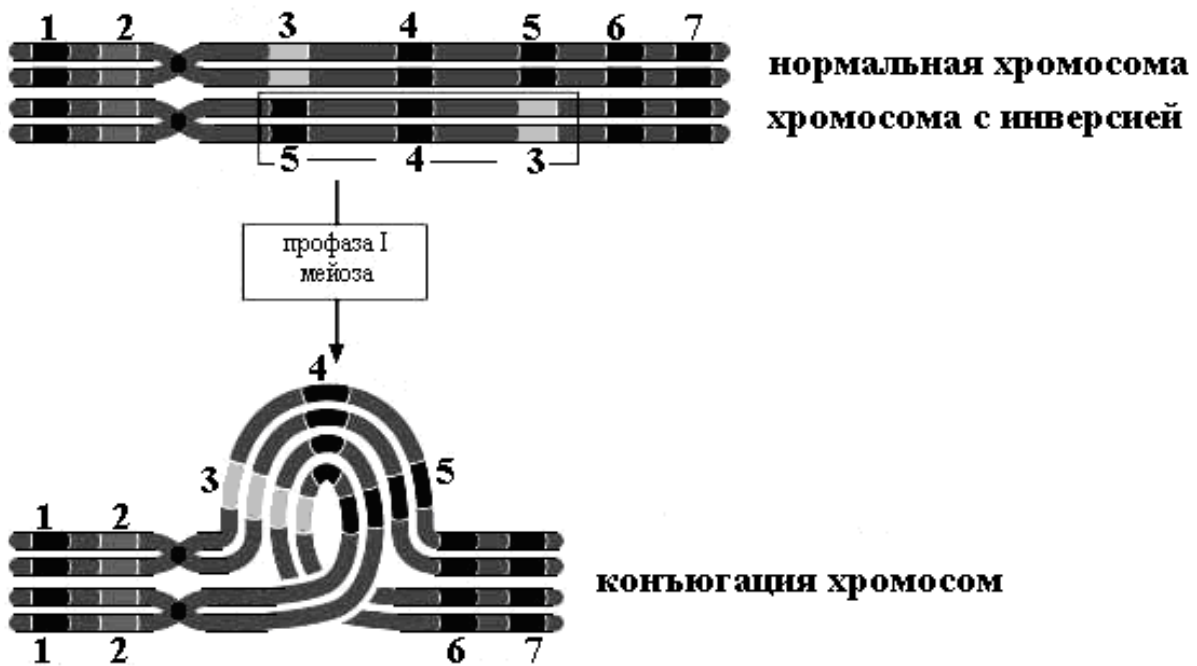
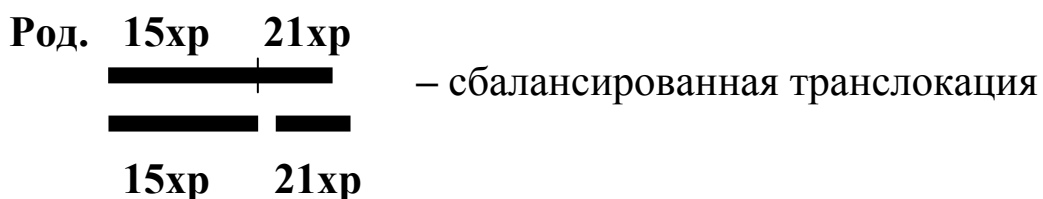


Рис. 17. Образование инверсионной петли в мейозе

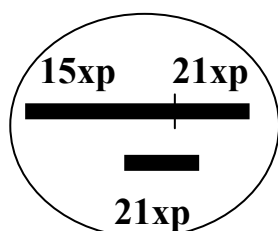
Транслокация – явление переноса генетического материала одной хромосомы на другую негомологичную хромосому. Транслокации относятся к межхромосомным перестройкам и являются результатом двух разрывов в негомологичных хромосомах (рис. 7 Г). Результатом могут быть два типа обменов:

1. При *симметричном обмене* центрик одной хромосомы соединяется с ацентрическим фрагментом другой хромосомы. В результате возникают две центрические хромосомы (рис. 10, 3). Такая транслокация называется сбалансированной и может не проявиться фенотипически, так как баланс генов в клетке не меняется. Известен вариант болезни Дауна, обусловленный наличием такой сбалансированной транслокации у одного из родителей. В этом случае хромосома 21 пары транслоцирована на хромосому 15 пары.

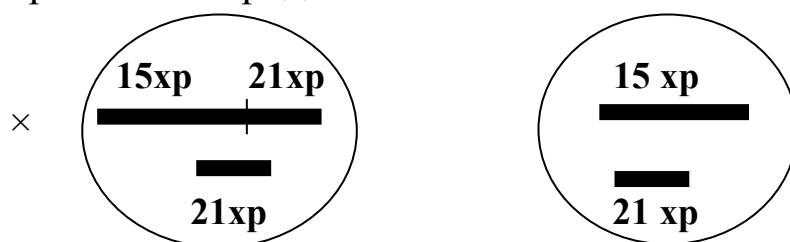


Таким образом, у этого человека будет 45 хромосом, так как 15 и 21 хромосома составляют одну хромосому. Но баланс генов не изменится и фенотипически это нарушение не проявится.

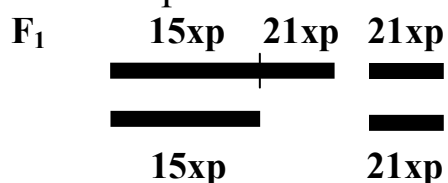
Однако при образовании гамет может возникнуть гамета, в которой оказывается материал двух 21-ых хромосом:



При слиянии родительских гамет:



Образовавшаяся зигота содержит три дозы генетического материала 21 хромосомы:



Таким образом, у потомства при 46 хромосомах в клетках может быть избыток материала 21 хромосомы, следствием чего и будет болезнь Дауна.

2. При асимметричном обмене центрический участок одной хромосомы соединяется с центрическим участком другой негомолгичной хромосомы, а ацентрические участки этих хромосом также соединяются (рис. 10 Ж, рис. 18). В результате возникает дицентрическая хромосома и ацентрические фрагменты.

Клетки с такими нарушениями не могут пройти митоз и мейоз и обычно гибнут.

Обмен может быть полным или неполным. Во втором случае часть разрывов не воссоединяется.

Транслокации могут быть выявлены:

Метафазным анализом по изменению морфологии хромосом.

Ана-телофазным анализом по наличию фрагментов и мостов.

Во время мейоза транслокации выявляются по наличию транслокационного креста, который образуется при конъюгации исходных хромосом и хромосом с транслокацией (рис. 19, 20).

В интерфазу транслокация выявляется по наличию микроядер, образованных ацентрическими фрагментами.

На политенных хромосомах транслокация выявляется по изменению расположения дисков.

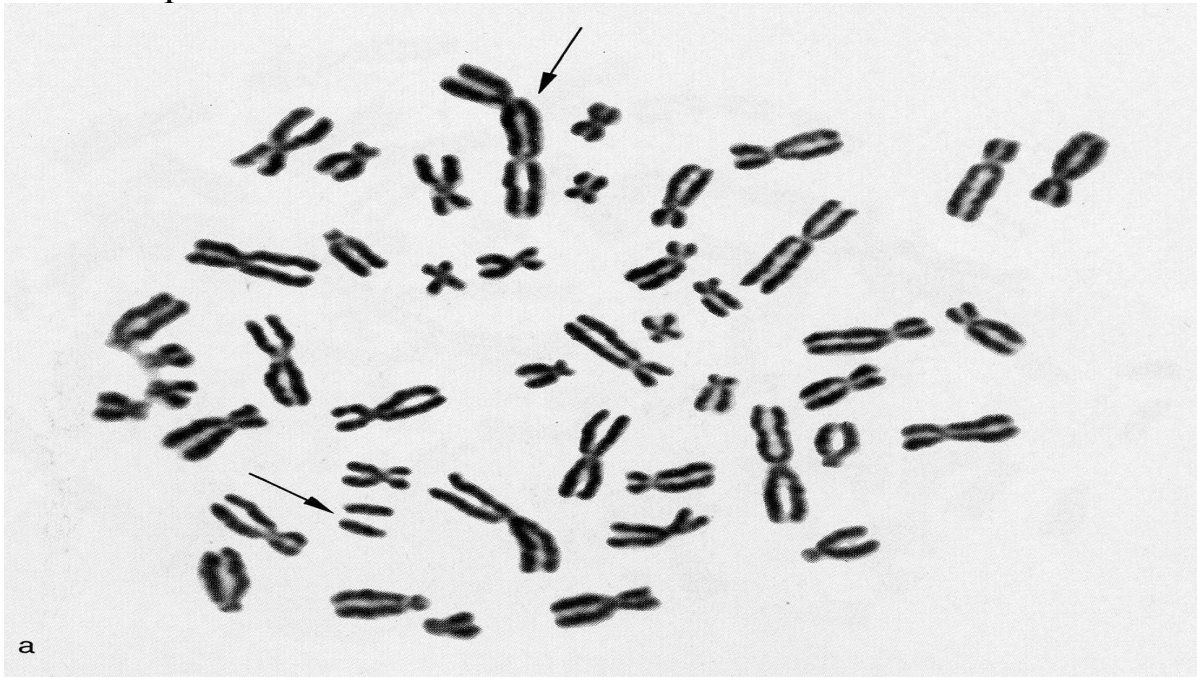


Рис. 18. Метафазная пластинка. Транслокация: дицентрик и парные ацентрические фрагменты (обозначены стрелками)

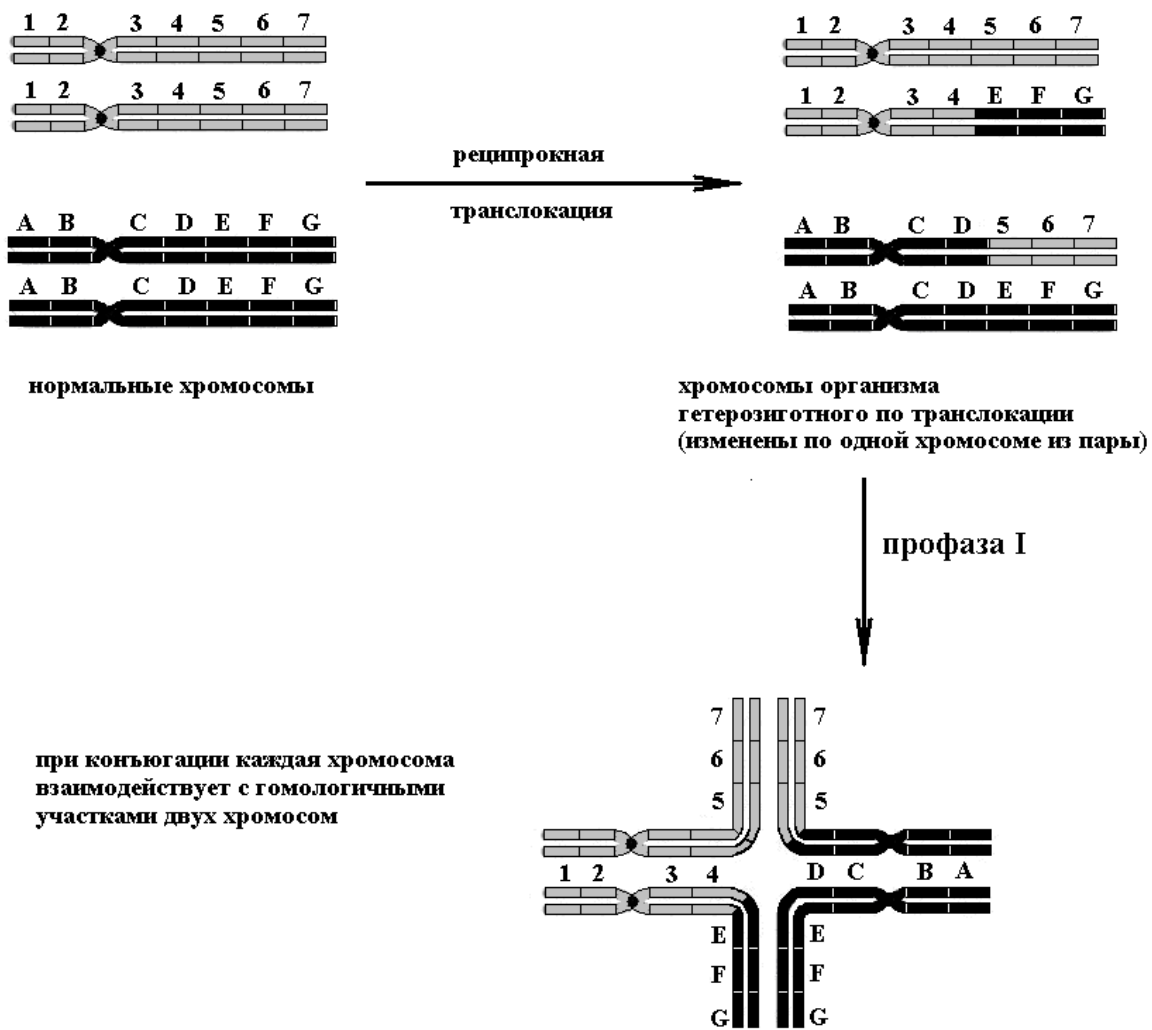


Рис. 19. Транслокация. Образование транслокационного креста в мейозе



Рис. 20. Участок метафазной пластики. Транслокация: транслокационный крест (слева – фотография, справа – реконструкция)

7. Геномные мутации

У некоторых организмов каждая хромосома имеет себе «пару-близнеца» (гомолога). Гомологичные хромосомы морфологически одинаковые, в них содержатся аллельные гены, отвечающие за одни и те же признаки. Одну хромосому из пары организм получает от матери, другую – от отца. Поэтому набор хромосом в такой клетке называется диплоидным и обозначается как $2n$. Подавляющее большинство эукариотических организмов являются диплоидными.

У некоторых организмов каждый сорт хромосом представлен в одном экземпляре, то есть не имеет себе гомолога. Такие организмы называются гаплоидными ($1n$).

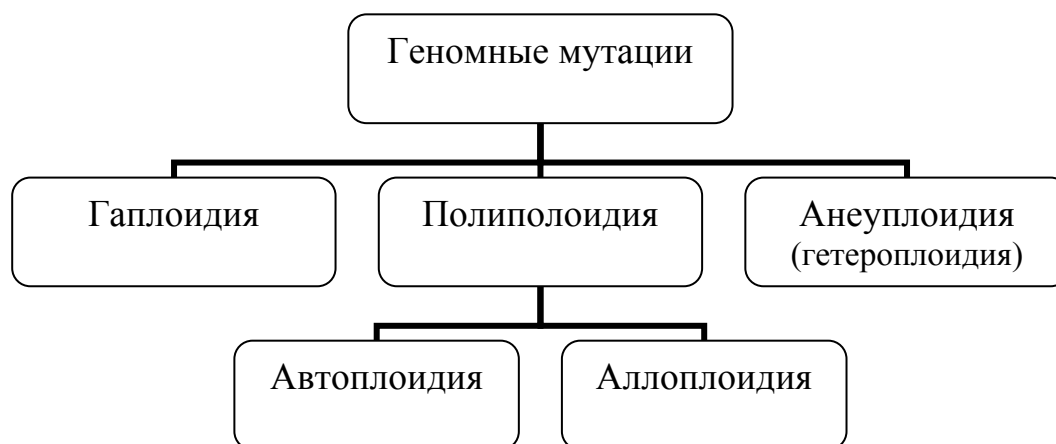


Рис. 21. Классификация геномных мутаций

Гаплоидия является естественным состоянием некоторых организмов (мхи, некоторые водоросли, грибы).

Мутации, обусловленные изменением числа хромосом, называются геномными.

Геномные мутации бывают трех типов: гаплоидия, полиплоидия, анеуплоидия (рис. 21).

Гаплоидия может отмечаться у диплоидных организмов, в этом случае она рассматривается как геномная мутация, связанная с уменьшением числа хромосом в два раза (кариотип $1n$). У гаплоидных животных и растений снижена жизнеспособность. При мейозе происходит случайное расхождение гамет к полюсам клетки, так как не образуются биваленты. Поэтому часто отмечается стерильность или снижение фертильности за счет несбалансиро-

ванности гамет. Гаплоидия может возникать при воздействии генетически активных факторов среды.

Полиплоидия (эуплоиплоидия) – это изменение числа хромосом, кратно гаплоидному набору (n). Полиплоидия возникает под влиянием факторов внешней среды, приводящих к изменению поведения хромосом в митозе и мейозе. Причинами полиплоидии могут быть неравное расхождение хромосом к полюсам в анафазе, деление ядра без деления клетки (цитокинеза), удвоение хромосом без деления ядра.

Автополиплоидия – это умножение генома одного вида. Фенотипически проявляется обычно в изменении признаков организма. Эта изменчивость может наследоваться и играет роль в эволюции.

Триплоиды ($3n$) описаны среди растений и животных. У растений триплоиды жизнеспособны, этот уровень гетерозисный. Группа родственных видов, у которых кариотип составляет ряд возрастающего увеличения основного числа (n), называется полиплоидным рядом. Особенно высоки полиплоидные ряды у декоративных растений. Например, у хризантемы ($n=9$) разные виды и сорта содержат от 18 до 198 хромосом. Поскольку у растений этот уровень гетерозисный, селекционеры пытаются искусственно получить полиплоидные мутанты, воздействуя различными факторами среды. Н.И. Вавилов писал, что человечество питается полиплоидами. Действительно, большая часть культивируемых растений: картофель, пшеница, рожь, плодовые растения являются полиплоидами.

У животных, наоборот, наблюдается снижение жизнеспособности и отклонения в развитии. У человека известна мутация $3n$ (69 хромосом). Фенотипически она проявляется в наличии сочетанных пороков развития, снижении умственных способностей, ранней гибели.

Аллополиплоидия (амфиполиплоидия) – умножение геномов разных видов. У аллоплоидов резко выражен гетерозис, который стойко сохраняется в потомстве. Пример аллоплоида – мягкая пшеница – *Triticum aestivum* ($2n=42$). Её геном составлен из трех видов растений:

1. *Triticum monococcum* ($n=7$)
 2. *Aegilops speltoides* ($n=7$)
 3. *Aegilops squarrosa* ($n=7$)
-

$$\Sigma n = 21 \quad (2n=42)$$

Аллополиплоиды фертильны, у них нормально проходит мейоз, так как каждая хромосома имеет себе гомологичную.

Анеуплоидия (гетероплоидия) – изменение числа хромосом не кратно n . Например, кариотип организмов, у которых одна лишняя хромосома в какой-либо паре – $2n+1$. Такое нарушение называется **трисомия**. При **моносомии**, наоборот, недостает одной хромосомы в какой-либо паре. Если нет обеих гомологичных хромосом какой-то пары говорят о **нулисомии**.

Впервые гетероплоидию обнаружил Бриджес у дрозофилы. У мух было вместо двух, три половые хромосомы (трисомия по X-хромосоме). Он посчитал это парадоксом. Но позже выяснилось, что гетероплоидия широко распространена и, видимо, встречается у всех живых организмов, в том числе и у человека.

Гетероплоидия фенотипически сопровождается более резко выраженными негативными изменениями, чем эуплоидия. У человека гетероплоидия, как правило, проявляется в виде хромосомных болезней с целым комплексом нарушений в различных системах органов, обычно сопровождается бесплодием. Анеуплоидия, как и полиплоидия, возникает при воздействии факторов окружающей среды как физических (ионизирующее излучение), так и химических (различные химические соединения) и биологических (в том числе и эндогенных: стресс, гормональный дисбаланс и др.).

8. Уровни защиты организмов от мутагенов

Мутагены всегда были на нашей планете. И организмы в процессе эволюции выработали механизмы защиты от мутагенов.

Эта защита осуществляется на всех уровнях организации живых систем. Ее обеспечивают:

1. Двухцепочечность ДНК.

Благодаря двухцепочечности даже после потенциально летального повреждения ДНК клетка способна выжить в результате процессов исправления ДНК. Процесс исправления повреждений ДНК называется генетической репарацией.

Генетическая репарация бывает нескольких типов. Эксцизионная репарация заключается в вырезании (эксцизия) поврежденных участков молекулы и синтезе нового участка при использовании второй неповрежденной цепи ДНК в качестве матрицы (рис. 22).

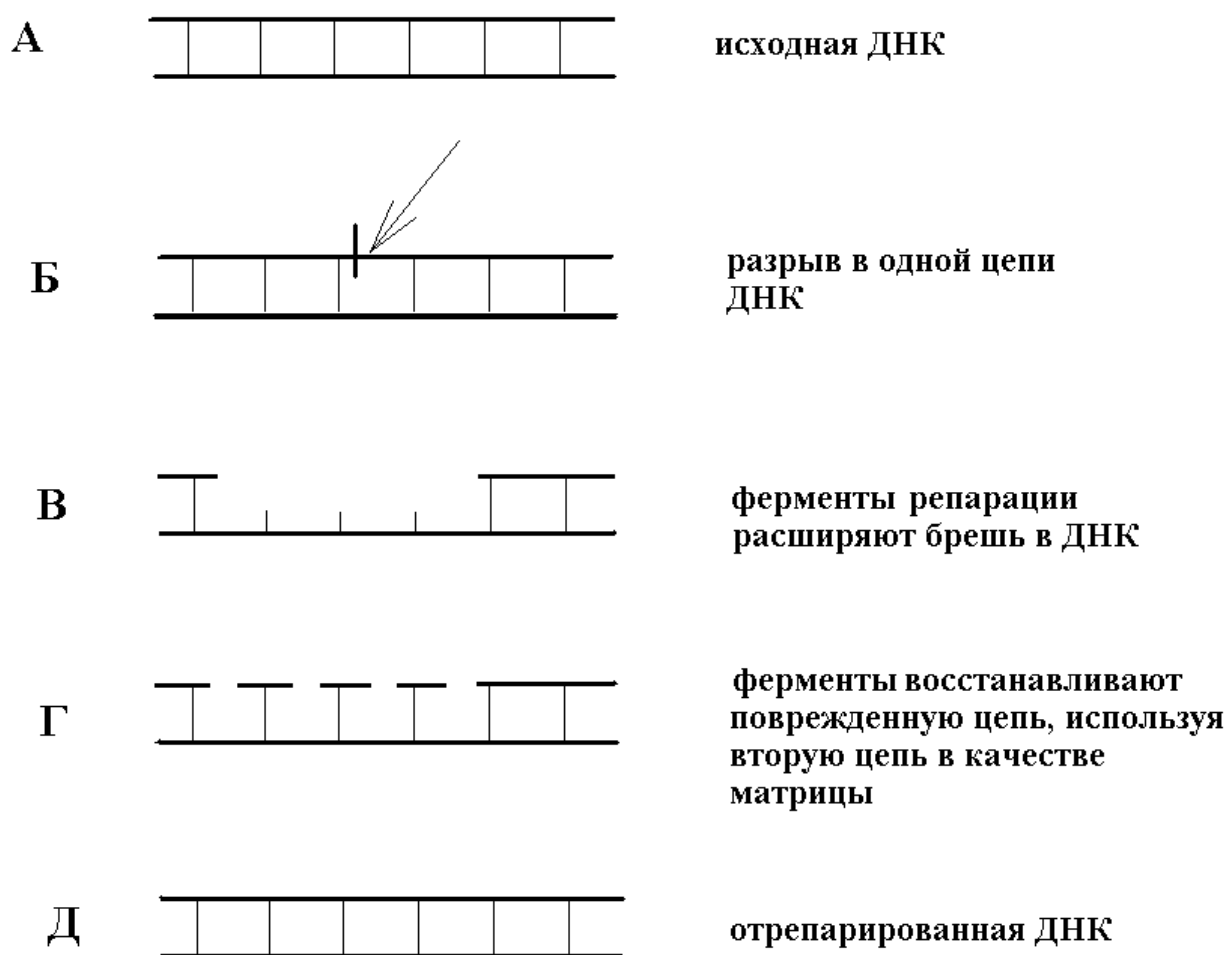


Рис. 22. Схема эксцизионной репарации

Исправление повреждений, которые не восстанавливаются после этого типа репарации, может быть обеспечено пострепликационной репарацией.

Третий тип репарации – внеплановый синтез ДНК. Он составляет основу одного из методов генетической токсикологии.

2. Вырожденность генетического кода.

Благодаря тому, что одна аминокислота кодируется несколькими триплетами, мутантный кодон может кодировать ту же аминокислоту. Белок, а, следовательно, и признак останутся неизменными.

3. Если исходная аминокислоты и аминокислота после замены сходны по активности, то мутация заметно не скажется на функции белка.

Например, изменение глутамина на валин обусловит выраженную форму серповидно-клеточной анемии. А при замене глутамина на лизин симптомы болезни будут выражены незначительно.

4. Замененная аминокислота окажется не в активном центре белка, а в функционально незначимой части белка. Изменения в фенотипе будут или выражены слабо, или вообще не выражены.

5. Диплоидность организма. Мутантный ген в гетерозиготном состоянии не проявится в фенотипе.

6. Пенетрантность (то есть доля организмов, у которых ген проявляется в фенотипе) зависит от условий среды. Например, пенетрантность шизофрении 65%. Таким образом, у 35% особей, гомозиготных по мутантному гену, болезнь не проявится.

7. Антимутагенез. Природой создано много факторов, защищающих геном от возникновения мутаций. Это некоторые витамины, соединения тиолового ряда, хлорофилл, фермент пероксидаза и многие другие.

9. Проблемы оценки мутагенов

На первом этапе главной задачей генетической токсикологии была разработка методов оценки мутагенного эффекта различных факторов и выявление среди них наиболее чувствительных и экономичных тестов.

Можно назвать основные требования, применяемые к современным токсикогенетическим методам:

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

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

3. Способность выявлять все типы мутаций.

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

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

6. Экономичность, краткосрочность, простота в выполнении.

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

8. Возможность экстраполяции данных, полученных при исследованиях *in vitro* на условия *in vivo*.

9. Возможность экстраполяции полученных данных на человека.

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

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

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

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

3. Исследование одним методом и на одном тест-объекте может дать различный ответ из-за тканеспецифичного действия фактора. Так, в тесте рецессивных летальных мутаций у *Dr. melanogaster* у дрозофилы ответ зависит от того, в какие органы вводилось химическое соединение. Тканеспецифичность отмечается и при использовании микроядерного теста.

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

По этим причинам для уменьшения количества возможных ложноотрицательных и ложноположительных ответов необходимо использовать широкий набор методов с применением широкого круга объектов. Это сильно усложняет и удорожает исследование.

Для уменьшения возникших затрат Б. Бриджесом (1976) и Фламмом (1974) была предложена этапность тестирования, когда на первом этапе факторы отбираются по степени индуцируемого генотоксического эффекта. Дальнейшее тестирование требует больших затрат и проводится с учетом результатов первого этапа.

Традиционно процедура тестирования делится на три этапа.

Первый этап. Первичный скрининг. Задача его – выявить, может ли в принципе данный фактор взаимодействовать с ДНК. Требования к методам этого этапа: высокая чувствительность, краткосрочность и экономичность. На данном этапе в качестве тест-объектов используются микроорганизмы, особенно часто бактерия *Salmonella typhimurium*.

Второй этап. Определяется, может ли данный фактор повреждать ДНК в эукариотических клетках. В качестве тест-объектов используются культуры клеток млекопитающих и человека.

Третий этап. Выясняется, может ли фактор вызывать генетические нарушения в целостном организме. Используются тесты, учитывающие эффект в соматических и половых клетках *in vivo*.

На рис. 23 представлена схема поэтапного тестирования факторов на мутагенность. С увеличением стоимости тестирования происходит значительное снижение количества факторов, генотоксичность которых предстоит оценить.

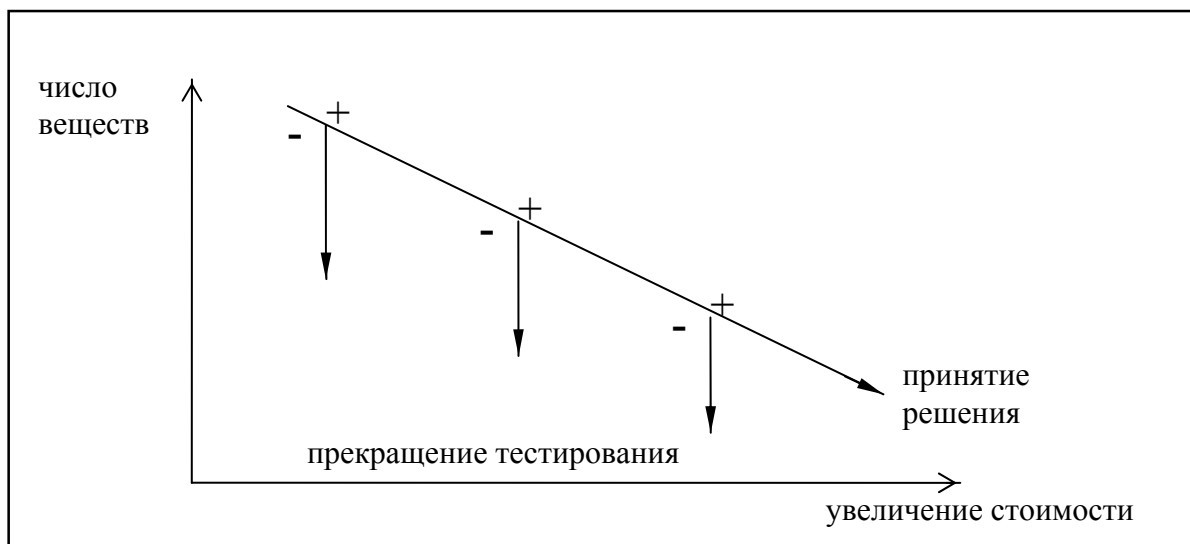


Рис. 23. Принципиальная схема поэтапного тестирования (Bridges В.А., 1974). (“+” – положительный ответ тестирования, “-” – отрицательный ответ тестирования)

Основная литература

Прохорова, И.М. Генетическая токсикология: учеб. пособие / И.М. Прохорова, М.И. Ковалева, А.Н. Фомичева. – Ярославль: ЯрГУ, 2005. – 132 с.

Ауэрбах, Ш. Проблемы мутагенеза / Ш. Ауэрбах. – М.: Мир, 1978. – 365 с.

Дополнительная литература

Абилев, С.К. Современное состояние использования краткосрочных тестов для выявления мутагенов и канцерогенов окружающей среды / С.К. Абилев // Современные проблемы биологии и медицины. – Вып. 2. – Томск, 2003. – С. 45–47.

Бочков, Н.П. Клиническая генетика / Н.П. Бочков. – М.: Медицина, 1997. – 286 с.

Гинтер, Е.К. Проблемы оценки генетического груза в популяциях человека в связи с загрязнением окружающей среды / Е.К. Гинтер // Мутагены и канцерогены окружающей среды и наследственность человека: мат. междунар. науч. конф. – М., 1994. – С. 215–233.

Дубинин, Н.П. Мутагенез и окружающая среда / Н.П. Дубинин, Ю.В. Пашин. – М.: Наука, 1978. – 127 с.

Жимулев, И.Ф. Общая и молекулярная генетика: учеб. пособие. – 2 изд., испр. и доп. / И.Ф. Жимулев. – Новосибирск: Сиб. унив. изд-во, 2003. – 479 с.

Журков, В.С. Методология интегральной оценки мутагенных загрязнений водных объектов / В.С. Журков // Мутагены и канцерогены в окружающей среде. – СПб., 1998. – С. 126–130.

Захаров, А.Ф. Атлас. Хромосомы человека / А.Ф. Захаров, В.А. Бенюш и др. – М.: Медицина, 1982. – 263 с.

Приложение

Словарь терминов

Аберрации хромосом (*хромосомные перестройки, хромосомные мутации*) – изменения структуры хромосом.

Ана-телофазный анализ – метод учета хромосомных аберраций в ана- и телофазу митоза.

Анафаза – стадия митоза, на которой происходит деление центромеры и хроматиды расходятся к полюсам клетки.

Анафазный индекс (АИ) – доля клеток в анафазе от общего числа делящихся клеток.

Асимметричный митоз – митоз, при котором к разным полюсам клетки расходятся разное число хромосом.

Ахроматиновое веретено – см. веретено деления.

Ацентрик – хромосомный фрагмент, у которого отсутствует центромера.

Ацентрическое кольцо – хромосомная перестройка в виде кольца без центромера, результат парацентрической делеции.

Биологические мутагены – см. мутагены.

Веретено деления (*ахроматиновое веретено*) – нити полимеризованного тубулина, берущие начало от центриолей и формирующиеся в раннем митозе; хромосомы прикрепляются своими центромерами к нитям веретена, затем в анафазе хроматиды расходятся вдоль нитей веретена к полюсам клетки.

Внутрихромосомный обмен – обмен материалом между сестринскими хроматидами или внутри одной хроматиды.

Гемизигота – организм или клетка в гемизиготном состоянии. Например, мужской организм по генам, расположенным только в X или Y хромосоме.

Гемизиготность (*гемизиготное состояние*) – гаплоидное состояние генов в нормальной диплоидной клетке или организме (например, гены X-хромосомы у самцов дрозофилы).

Ген – 1) основная единица наследственной информации. Гены представляют собой последовательности нуклеотидов ДНК, расположенные в определенных участках хромосом. Гены содержат информацию для синтеза функциональных молекул РНК и белков, которые формируют структуры клетки и обеспечивают выполнение ее функций;

2) структурная и функциональная единица наследственной информации, способная к самовоспроизведению и расположенная в определенном месте (локусе) данной хромосомы.

Ген летальный – см. летальный ген.

Генетическая репарация – исправление повреждений в ДНК.

Генетическая токсикология – раздел генетики, изучающий воздействие факторов среды на наследственность человека.

Генетическая характеристика клетки – количество хромосом (n) и количество ДНК (c) в клетке в тот или иной период клеточного цикла.

Генетический груз – совокупность генов, снижающих общую приспособленность организма или популяции.

Генетический мониторинг – постоянное слежение за содержанием генетически активных факторов.

Генетический потенциал (активность) – способность фактора повреждать генетические структуры и процессы.

Генные мутации (точковые мутации) – изменения последовательности нуклеотидов ДНК в пределах одного гена.

Геном – совокупность всех генов, содержащихся в гаплоидном наборе хромосом данной клетки или организма.

Геномные мутации – изменения количества хромосом в геноме.

Генотип – совокупность генов клетки.

Генотоксикант – фактор, способный изменять генетические структуры и процессы.

Генотоксичность – способность фактора повреждать генетические структуры и процессы.

Генофонд – совокупность всех генов популяции.

Гены аморфные – возникают в результате генных мутаций аллели, которые не оказывают в гетерозиготном состоянии ника-

кого влияния на свойства, контролируемые нормальным аллелем. Степень проявления признака зависит только от количества мутировавших аллелей.

Гены антиморфные – мутировавшие аллели, действие которых имеет направление, противоположное действию стандартного аллеля. В зависимости от соотносительного эффекта мутантного и исходного аллелей можно путем их перерекомбинации получить промежуточное проявление.

Гены гиперморфные – гены, действующие в направлении, аналогичном действию нормального аллеля, но приводящие к усилению фенотипического эффекта.

Гены гипоморфные – гены, действующие в том же направлении, что и нормальные, но их фенотипический эффект слабее.

Гены неоморфные – мутировавшие гены, оказывающие воздействие, несвойственное нормальным аллелям.

Гетерозигота (гетерозиготное состояние) – 1) зигота, образовавшаяся в результате слияния гамет, различающихся в отношении качества, количества и расположения генов; 2) диплоидная клетка, в аналогичных локусах гомологичных хромосом которой расположены различные варианты одного гена. Клетка является гетерозиготной по данному локусу.

Гистоны – небольшие высококонсервативные ДНК-связывающие белки, богатые основными аминокислотами; классифицируются по процентному содержанию лизина и аргинина (богатые лизином и богатые аргинином гистоны), входят в состав нуклеосом, каждая из которых включает 8 молекул в следующей последовательности – H2A-H2B-H4-H3-H3-H4-H2B-H2A, в то время как H1 связывается с ДНК в межнуклеосомных участках (H1 может отсутствовать – как, например, у дрожжей).

Гомозигота (гомозиготное состояние) – 1) зигота, образовавшаяся в результате слияния гамет, идентичных в отношении качества, количества и расположения генов; 2) диплоидная клетка, несущая два идентичных аллеля одного гена.

Гомологичная хромосома – пара хромосом, имеющих одинаковую морфологию и полученных одна от одного, другая от другого родителя. Образуют пару при мейозе.

Горячие точки – участки ДНК с особенно высокой частой мутаций.

Делеция – абберация, при которой часть хромосомы теряется в результате разрыва.

Делеция изохроматидная – разрыв и потеря фрагмента затрагивает обе хроматиды.

Делеция интерстициальная – делеция, которая затрагивает внутренний участок хромосомы.

Делеция концевая (дефишенси, терминальная делеция) – делеция, которая затрагивает участок вблизи конца хромосомы и приводит к его потере.

Делеция парацентрическая – делеция, которая затрагивает участок одного плеча хромосомы.

Делеция перицентрическая – делеция, которая включает центромерный район хромосомы и приводит к образованию центрального кольца.

Дицентрик – см. хромосома дицентрическая.

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота.

Доминантная мутация – термин, обозначающий любую мутацию, эффект которой проявляется в гетерозиготном состоянии.

Доминантные летальные мутации (ДЛМ) – мутации, приводящие к летали в гетерозиготном состоянии.

Жизненный цикл – см. клеточный цикл.

Идиограмма (кариограмма) – расположение всех хромосом кариотипа (фотография, рисунок) по парам и группам пар, обычно в порядке уменьшения размеров.

Изменчивость – свойство живых организмов образовывать различающиеся варианты в процессе индивидуального развития или в группе организмов в ряду поколений, или под действием факторов внешней среды; выделяют наследственную, модификационную и онтогенетическую, а также качественную и количественную. Один из ведущих факторов эволюции, обеспечивающий приспособляемость организмов и лежащий в основе естественного отбора, а также в основе антропогенной селекции.

Изохроматидная абберация – абберация, затрагивающая обе хроматиды.

Инверсия – внутривхромосомная перестройка, при которой область между двумя разрывами переворачивается на 180° .

Инверсия парацентрическая – инверсия затрагивает участок, одного плеча хромосомы.

Инверсия перичцентрическая – инвертированный участок включает центромерный район хромосомы.

Инсерционный мутагенез – мутационное изменение генома вследствие вставок последовательностей нуклеотидов мобильных генетических элементов, вирусов, а также в результате трансфекции или микроинъекции ДНК; в результате **И.м.** может происходить частичная или полная инактивация генов.

Интерфаза – этап клеточного цикла между двумя последовательными митозами, фаза покоя клетки или же стадия от последнего митоза до смерти клетки; в интерфазе хроматин большей частью деспирализован (в отличие от интеркинеза); в норме интерфаза включает три фазы клеточного роста – G₁, G₂, и S периоды.

Кариолемма – липопротеидная оболочка, отделяющая содержимое ядра от цитоплазмы в эукариотической клетке; состоит из двух липопротеидных мембран, разделенных перинуклеолярной полостью; **Я.о.** характеризуется наличием структур, образующих поры

Кариоплазма (*кариолимфа, нуклеоплазма, ядерный сок*) – непрокрашиваемое (в отличие от хроматина) содержимое клеточного ядра, в которое погружен хроматин; после удаления хроматина в **К.** сохраняется белковый матрикс.

Кариотип – хромосомный набор соматической клетки или биологического вида.

Кариотипирование – определение кариотипа.

Клетка половая – любая гамета на любой стадии ее развития (от первичной **П.к.**).

Клетка соматическая – любая неполовая клетка многоклеточного организма.

Клеточный центр – органоид, участвующий в образовании веретена деления при делении клетки.

Клеточный цикл – период жизни клетки от окончания одного деления до окончания следующего деления, включающий интерфазу (периоды G₁, S, G₂) и митоз (период M), иногда выделяя-

ют в интерфазе период G₀ (дифференцированное состояние); **К.ц.** по продолжительности у разных организмов значительно варьирует.

Кольцо – хромосомная перестройка, при которой концы хромосомы соединяются с образованием кольцевидной структуры.

Кольцо ацентрическое – см. ацентрическое кольцо.

Кольцо центрическое – см. центрическое кольцо.

Кроссинговер – см. рекомбинация.

Леталь гаплофазная – летальная мутация, проявляющаяся на этапе образования гаплоидных гамет (до образования зиготы – в отличие от зиготической летали); при наличии **Л.г.** формирование зиготы с участием данной мутантной гаметы невозможно.

Летальный ген – ген, который в случае замещения нормального аллеля вызывает гибель гаметы или зиготы; может быть доминантным или рецессивным.

Межхромосомный обмен – обмен материалом между двумя хроматидами различных хромосом.

Мейоз (мейотическое деление) – два последовательных деления эукариотической клетки (ядра), в результате которого образуются 4 клетки с гаплоидным набором хромосом.

Меристематическая ткань – недифференцированная ткань, клетки которой находятся в постоянной готовности к делению.

Меристематические клетки – клетки меристематической ткани.

Метафаза – стадия митоза, на которой хромосомы конденсируются и располагаются в экваториальной плоскости веретена деления.

Метафазный анализ (метод) – анализ кариотипа на стадии метафазы.

Метафазный индекс (МИ) – доля клеток в метафазе от общего числа делящихся клеток.

Микроядерный тест – метод, позволяющий оценивать генотоксический потенциал фактора по наличию микроядер (см. микроядро) в клетке.

Микроядро – мелкий фрагмент хромосомного материала, наблюдаемый в интерфазе вне основного ядра, может возникать из

хромосомного фрагмента или целой хромосомы, отделившейся от веретена в процессе митоза.

Миссенс-мутация – мутация, в результате которой образуется генный продукт с замещенной аминокислотой и, следовательно, измененным признаком.

Митоз (*митотическое деление*) – стадия клеточного цикла, непрямоe деление эукариотических клеток, при котором образуется митотический аппарат, и конденсированные хромосомы равномерно распределяются по двум дочерним клеткам. Количество и качество генетического материала в дочерних клетках идентично материнскому.

Митозстимулирующее действие – действие фактора, усиливающее размножение клеток в ткани.

Митотическая активность – способность клеток к размножению.

Митотическая активность тканей – доля делящихся клеток в какой-либо ткани.

Митотическая рекомбинация (*митотический кроссинговер, соматическая рекомбинация*) – обмен аналогичными участками между гомологичными хромосомами во время митоза.

Митотический аппарат клетки – комплекс, включающий центриоли клеточного центра, ахроматиновое веретено и кинетохорные участки хромосом.

Митотоксический потенциал (активность, действие) – способность фактора вызывать нарушения митоза.

Многополюсный митоз – полицентрический митоз, для него характерно образование более двух полуверетен, ведет к неправильному распределению хромосом.

Мозаицизм – состояние, при котором в организме присутствуют клетки двух или более различных кариотипов.

Мост анафазный – образующийся в результате слипания хромосомного матрикса расходящихся к противоположным полюсам хромосом.

Мутаген – фактор, воздействие которого увеличивает частоту мутирования выше спонтанной:

– **физический** – гамма- и рентгеновские лучи, элементарные частицы, температура и др.;

– **химический** – многочисленные органические и неорганические соединения, включая некоторые чужеродные для данного объекта – биополимеры и др.;

– **биологический** – фактор биологической природы (вирусы, вакцины, токсины паразитов и бактерий и др.);

– **косвенный**, не прямой – фактор, который сам не вызывает мутаций, однако внутри клеток происходит его метаболическая активация с образованием веществ, обладающих мутагенной активностью.

Мутация летальная – мутация, вызывающая преждевременную гибель несущего ее организма; при этом, очевидно, доминантная **Л.м.** гибельна для всех организмов (гомо- и гетерозигот), а рецессивная – только для гомозигот.

Мутагенез (направленный мутагенез) – индукция *in vitro* мутации в конкретном сайте клонированной последовательности ДНК; метод **Н.м.** позволяет идентифицировать функционально значимые участки в молекулах белков и нуклеиновых кислот, а также получать белки и ферменты с измененными свойствами (например, повышенной термостабильностью), – например, замена лизина на лейцин в положении 112 с помощью метода **Н.м.** позволяет анализировать закономерности третичной структуры гормона роста млекопитающих.

Кариокинез – деление ядра клетки.

Мутагенное загрязнение – загрязнение, связанное с поступлением химических, физических или биологических мутагенных факторов.

Мутагенность – способность нарушать наследственные структуры клетки.

Мутант – организм, измененный в результате мутации; как правило, **М.** отличается от исходной формы (дикого типа) и часто имеет сниженную жизнеспособность при тех или иных нарушениях нормального фенотипа.

Мутации индуцированные (наведенные мутации) – мутации, для которых известен вызвавший их фактор.

Мутация – спонтанное (естественно возникающее) или индуцированное изменение структуры гена (последовательности нуклеотидов, хромосомы, генома), приводящее или не приводящее к

изменению тех или иных признаков организма; термин “М.” введен Х. Де Фризом в 1901 г.

Мутация генеративная – мутации, происходящие в гаметах или клетках-предшественницах гамет, как правило, передающихся по наследству.

Мутация генная – см. генные мутации.

Мутация геномная – см. геномные мутации.

Мутация доминантная – мутация, проявляющаяся в гетерозиготном состоянии.

Мутация рецессивная – мутация, проявляющаяся в гомозиготном состоянии и не проявляющаяся в гетерозиготном состоянии.

Мутация соматическая – происходит в соматических клетках. Передаваться потомству может только при бесполом размножении.

Мутирование – процесс возникновения мутаций.

Наследственность – свойство организмов обеспечивать структурную и функциональную преемственность поколений путем передачи биологических признаков в ряду поколений у всех организмов. **Н.** – явление строго непрерывное, обеспечивается наличием материальной субстанции, детерминирующей развитие биологических признаков, а именно генов.

Нерасхождение хромосом – нарушение процесса разделения хромосом в ходе митоза или мейоза, что приводит к образованию дочерних клеток с добавочными хромосомами или их нехваткой.

Нонсенс-мутация – мутация, в результате которой возникает нонсенс-кодон.

Однонитевой разрыв – разрыв одной из двух молекул (нитей) в двойной спирали ДНК.

Онтогенез – процесс индивидуального развития организмов от зиготы до смерти.

Период G1- (постсинтетический) – стадия клеточного цикла, в которой заканчивается подготовка клетки к делению.

Период G1- (предсинтетический) – стадия клеточного цикла до редупликации ДНК.

Период S- – стадия клеточного цикла, в которой протекает нормальный (репродуктивный) синтез ДНК.

Позитивный контроль ставится параллельно с опытом. При позитивном контроле объект подвергается воздействию заведомого мутагена с целью выяснения, регистрирует ли тест-система мутации.

Полиплоидия – увеличение в клетке хромосом в количестве кратном n (гаплоидному набору).

Политения – явление образования многонитчатых гигантских (политенных) хромосом в результате многочисленных эндомитозов. Удвоенные хромосомы не претерпевают спирализацию, не расходятся и в таком виде вступают в следующий цикл редупликации, снова удваиваются и не расходятся. П.Х. характерны для слюнных желез личинок двукрылых.

Половой диморфизм – наличие двух половых форм – самцов и самок, обличающихся по ряду фенотипических признаков.

Популяция – совокупность особей одного вида, обладающих общим генофондом (что определяется наличием свободного скрещивания) и занимающих определенную территорию репродуктивно изолированных от других аналогичных совокупностей. Термин “П.” предложен В. Иоганзенем в 1903.

Пролиферативная активность клеток – скорость размножения клеток.

Пролиферация – размножение клеток – увеличение числа клеток (в ткани, культуре), происходящее путем митотических делений; по мере дифференцировки, а также старения клеток в организме интенсивность П. снижается (т.е. увеличивается интервал между митозами), а некоторые дифференцированные клетки (например, нейроны) полностью теряют способность к П.

Промутаген – соединение, приобретающее мутагенные свойства только после метаболических преобразований в организме (т.е. после метаболической активации).

Профаза митоза – первая фаза митотического деления, начинающаяся с появления видимых хромосом.

Профазный индекс (ПИ) – доля клеток в профазе от общего числа делящихся клеток.

Рекомбинантная гамета – зрелая половая клетка (гамета), набор генов в которой, в результате произошедшей в мейозе рекомбинации, отличается от родительского набора; как правило,

понятие “**Р.г.**” применяют в отношении конкретного признака, так как при рассмотрении целого генома большинство гамет являются рекомбинантными.

Радиационная генетика – раздел генетики, изучающий вопросы воздействия ионизирующего излучения на живые организмы, приводящего к возникновению индуцированных облучением мутаций; начало **Р.г.** положено работами Г. Меллера (1927), описавшего возникновение мутаций под действием ионизирующего облучения, а также Г.А. Надсона и Г.С. Филиппова (1925), описавших “радиорасы” у дрожжей при действии изотопов радия.

Радиационный мутагенез – получение мутаций под действием ионизирующего излучения; различают спонтанный (естественный) **Р.м.** – под действием солнечной (космической) радиации или радиации, неконтролируемой человеком (подземные ископаемые и т.п.), и искусственный (индуцированный, направленный) **Р.м.** в контролируемых человеком (как правило, экспериментальных) условиях; второй тип **Р.м.** достаточно широко применяется в селекции (особенно в селекции растений) для получения широкого спектра различных мутаций, среди которых могут быть отобраны полезные.

Разрыв – повреждение хроматиды (одной или обеих), приводящее к появлению просвета, по длине превышающего ширину хроматиды.

Реверсная мутация – восстановление у мутантного организма дикого или псевдодикого типа, соответственно, в результате истинной обратной мутации, приводящей к восстановлению исходной структуры ДНК, либо в результате супрессорной мутации; термин “**Р.**” применяют также для обозначения изменения (искусственного или спонтанного) пола на противоположный.

Редупликация ДНК – самоудвоение молекулы ДНК.

Рекомбинация (*кроссинговер*) – перераспределение генетического материала родителей, приводящее к наследственной комбинативной изменчивости; в общем смысле под **Р.** понимают создание новой комбинации генов при соединении гамет родителей, более узко **Р.** – обмен участками хроматид и хромосом в процессе клеточного деления; у прокариот **Р.** осуществляется в процессе конъюгации, трансформации либо трансдукции, у вирусов – при

смешанной инфекции; у эукариот, как правило, **Р.** характерна для мейоза (мейотическая **Р.**), но иногда имеет место и в митозе (соматическая **Р.**); различают реципрокную (взаимный обмен участками молекулы ДНК), нереципрокную (односторонний перенос участка ДНК); общую (кроссинговер), сайт-специфическую и незаконную **Р.** (обмен участками негомологичных хромосом в результате хромосомных перестроек).

Рецессивная, сцепленная в полом летальная мутация (РСПЛМ) – рецессивная летальная мутация, возникающая в половой хромосоме (например, в X-хромосоме дрозофилы).

Самка виргинная – неоплодотворенная самка (например, у дрозофилы).

Сестринские хроматиды – хроматиды одной хромосомы, генетически идентичны.

Сестринский хроматидный обмен (СХО) – приблизительно симметричный обмен материалом между двумя сестринскими хроматидами.

Соматический мозаицизм – (см. мозаицизм).

Спирализация хромосом – процесс уплотнения хромосом, начинающийся в интерфазе и достигающий максимума в метафазе; в основе **К.х.** лежат сложные процессы скручивания (упаковки) хроматина, а также процесс фосфорилирования гистона H1, контролируемый специфическим ферментом – гистонкиназой; строго понятия “**К.х.**” и “спирализация хромосом” не являются синонимами, хотя часто их используют без разграничения.

Суммарная мутагенная активность (СМА) – показатель, характеризующий мутагенную активность совокупности факторов (например, СМА речной воды, почвы, воздуха).

Телофаза – конечная стадия митоза, в которой происходит образование дочерних ядер, деконденсация хромосом и разделение цитоплазмы (цитокinesis).

Телофазный индекс (ТИ) – доля клеток в телофазе от общего числа делящихся клеток.

Тест-объект – объект, на котором изучается действие фактора.

Тест-система – система показателей, по которым оценивается действие фактора.

Транслокация – межхромосомная изохроматидная перестройка, возникающая в результате обмена материалом между негомологичными хромосомами.

Транслокация асимметричная – если оторвавшийся сегмент содержит центромеру и после соответствующего воссоединения разрыва возникает одна дицентрическая хромосома и один ацентрический фрагмент.

Транслокация симметричная – после транслокации образуются две моноцентрические хромосомы.

Трехгрупповая метафаза – образование в метафазе ни одной группы хромосом на экваторе, а ещё дополнительно к ней двух групп у полюсов клетки.

Трехполюсный митоз – см. многополюсный митоз.

Универсальный мутаген – мутаген, вызывающий мутации у всех организмов от вирусов до человека.

Фенотип – совокупность всех внешних и внутренних структур и функций организма, он не является постоянным свойством организма.

Физические мутагены – см. мутагены.

Фрагмент – участок хромосомы, образовавшийся в результате её разрыва.

Фрагмент ацентрический – появляется в результате разрыва, не содержит центромеры.

Фрагмент центрический – появляется в результате разрыва, содержит центромеру.

Химические мутагены – см. мутагены.

Хроматида – половина хромосомы после репликации. Хроматиды одной хромосомы (сестринские хроматиды) идентичны друг другу.

Хроматидные разрывы – нарушения, затрагивающие лишь одну из хроматид, нарушение возникает после редупликации ДНК.

Хроматиды сестринские – см. сестринские хроматиды.

Хроматин – нуклеопротеидный комплекс, составляющий хромосомы эукариотических клеток, включает ДНК, гистоны и различные негистоновые белки; термин “Х.” введен

У. Флеммингом в 1880 г. для описания окрашиваемых специальными красителями внутриядерных структур.

Хромосома – органелла клеточного ядра у эукариот (у прокариот расположена непосредственно в цитоплазме), являющаяся носителем генетической информации (генов), способная к воспроизведению с сохранением структурно-функциональной индивидуальности в ряду поколений; основу **Х.** составляет непрерывная двухцепочечная спирально уложенная (конденсированная) молекула ДНК, связанная с гистонами и негистоновыми белками, образующими хроматин; набор **Х.** (кариотип) является видоспецифичным признаком, для которого характерен относительно низкий уровень индивидуальной изменчивости; термин “**Х.**” предложен В. Вальдейером в 1888 г.

Хромосома дицентрическая (дицентрик) – хромосома с двумя центромерами.

Хромосомная aberrация – см. aberrации хромосом.

Хромосомные болезни – болезни, обусловленные изменением числа или структуры хромосом.

Хромосомные мутации – см. aberrации хромосом.

Хромосомные перестройки – см. aberrации хромосом.

Хромосомные разрывы – нарушения, затрагивающие обе хроматиды одной хромосомы, возникает до редупликации ДНК.

Центриоль – немембранная структура, элемент клеточного центра, состоит из микротрубочек; при делении клетки участвует в образовании веретена деления.

Центрическое кольцо – хромосомная перестройка в виде кольца с центромером, результат перичентрической делеции.

Центромера – первичная перетяжка хромосомы, область соединения двух сестринских хроматид, обеспечивает прикрепление к нитям веретена деления.

Цитогенетическое действие (активность) – способность какого-либо фактора нарушать количество или структуру хромосом.

Цитокинез – процесс деления материнской клетки на две дочерние, происходящий в телофазе мейоза или митоза, и осуществляемый за счет образования либо фрагмопласта (растительные клетки), либо клеточной перетяжки (животные); иногда термин

“Ц.” используется для обозначения всего процесса клеточного деления, что неверно.

Частота мутаций – количественный показатель интенсивности мутационного процесса, равен доле гамет со вновь возникшими мутациями по отношению к общему числу гамет (в одном поколении).

Ядрышко – плотное образование, выявляемое в интерфазных эукариотических клетках: ассоциировано с ядрышковым организатором и включает молекулы рибонуклеопротеинов (предшественников рибосом); часто в клетке содержится 1 – 2 **Я.**, иногда – более 2; **Я.** может формироваться в цитоплазме на внехромосомных копиях генов р-РНК (например, у некоторых инфузорий); **Я.** включает фибриллярный центр, фибриллярный и гранулярный компоненты.

Ядрышковые организаторы – кластер генов рРНК, место локализации которого на хромосоме обозначается как район ядрышкового организатора и обнаруживается с помощью метода импрегнации серебром.

Содержание

Предмет и задачи генетической токсикологии	3
Изменчивость.....	6
1. <i>Типы изменчивости.....</i>	<i>6</i>
2. <i>Основные положения теории мутаций</i>	<i>9</i>
3. <i>Новые положения теории мутаций.....</i>	<i>10</i>
4. <i>Классификация мутаций</i>	<i>11</i>
5. <i>Генные мутации.....</i>	<i>13</i>
6. <i>Хромосомные мутации (хромосомные aberrации)</i>	<i>18</i>
7. <i>Геномные мутации</i>	<i>35</i>
8. <i>Уровни защиты организмов от мутагенов.....</i>	<i>37</i>
9. <i>Проблемы оценки мутагенов</i>	<i>39</i>
Основная литература	43
Дополнительная литература.....	43
Приложение.....	44

Учебное издание

Прохорова Инна Мечиславовна
Фомичева Анна Николаевна
Ковалева Маргарита Игоревна

Генетика человека

Часть 2

Генетическая токсикология

Методические указания

Редактор, корректор И.В. Бунакова
Компьютерная верстка Е.Л. Шелеховой

Подписано в печать 21.12.2007 г. Формат 60×84/16.
Бумага тип. Усл. печ. л. 3,49. Уч.-изд. л. 3,22.
Тираж 110 экз. Заказ .

Оригинал-макет подготовлен
в редакционно-издательском отделе ЯрГУ.

Отпечатано на ризографе.

Ярославский государственный университет.
150000 Ярославль, ул. Советская, 14.

**И.М. Прохорова
А.Н. Фомичева
М.И. Ковалева**

Генетика человека

**Часть 2
Генетическая токсикология**



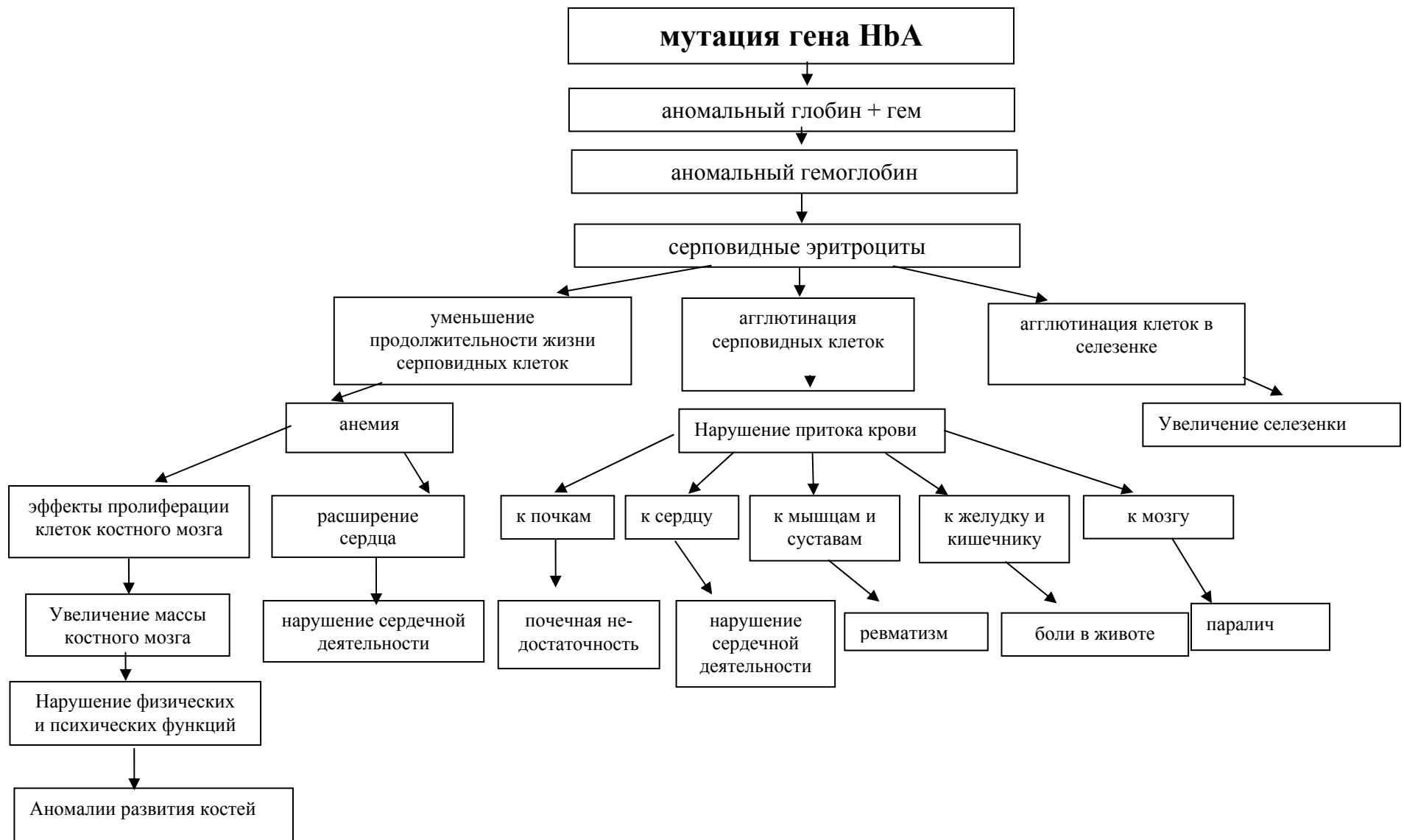


Рис. 3. Плейотропное действие гена при серповидно-клеточной анемии

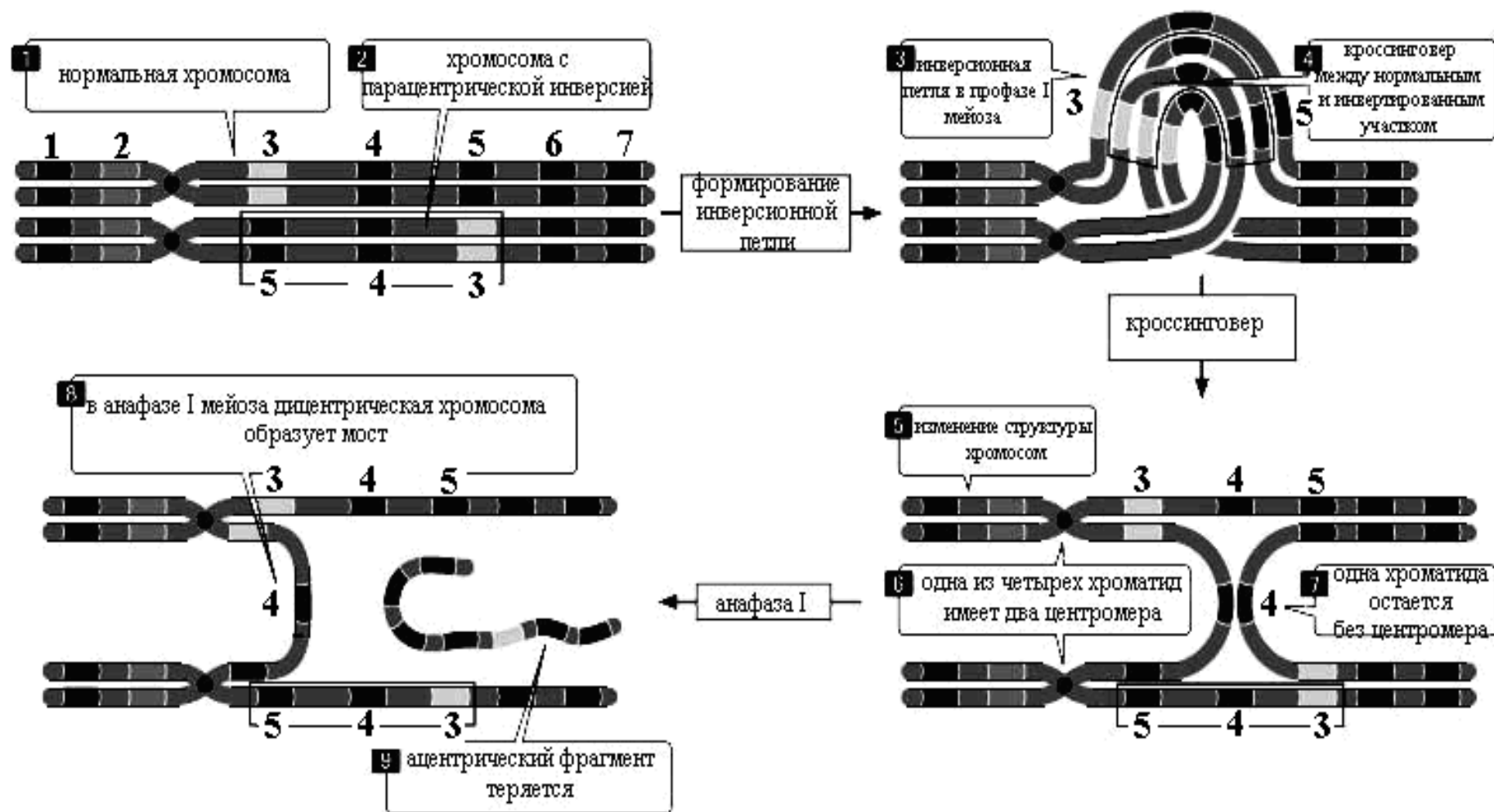


Рис. 16. Последствия инверсии: образование дицентрической хромосомы и ацентрического фрагмента в анафазу I