

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ**  
**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ**  
**ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ**  
**ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ**  
**«ИНГУШСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

**Кафедра биологии**

Курс лекция по дисциплине «Экологическая генетика»

Для магистров второго года обучения по направленности «Общая  
биология»

Преподаватель: д.б.н., профессор Плиева А.М.

## Тема 1. Экологическая генетика как наука

Экологическая генетика (ЭГ) — отрасль знаний, исследующая взаимодействие экологических отношений и генетических процессов (Инге-Вечтомов С. Г., 1998).

При изучении этого раздела обратите внимание, что генетические процессы, обуславливающие передачу наследственной информации из поколения в поколение, изменчивость организмов, постоянно испытывают влияние окружающей среды. Это влияние опосредовано взаимодействием организма данного вида со средой, частью которой являются организмы этого или других видов. В то же время норма реакции организма, его адаптивные возможности, формы и способы установления взаимоотношений находятся под генетическим контролем.

Рассмотрите разные взгляды на предмет, цели и задачи экологической генетики.

Одна из первых концепций экогенетики была предложена в 1971 г. Дж. Брюэром (Brewer G., 1971) как дальнейшее развитие фармакогенетики, исследующей наследственные различия в реакции людей на фармацевтические препараты. Медицина получила достаточно доказательств тому, что разные индивидуумы могут различно реагировать и на все остальные факторы внешней среды. Дж. Брюэр предложил расширить центральную концепцию фармакогенетики о генетически обусловленных различиях реакции организмов на воздействие лекарственных препаратов и сформулировать предмет экологической генетики следующим образом: экогенетика человека изучает реакцию человеческого организма на различные агенты среды. В её задачи входят объяснение различной чувствительности отдельных индивидуумов к действию потенциально опасных внешних агентов и изучение индивидуальных особенностей адаптации к окружающей среде. Наряду с мутагенным действием факторов среды признаётся важным их специфическое влияние на экспрессию генов. Известны десятки экогенетических вариантов патологических реакций на загрязнение атмосферы, физические факторы, пищевые вещества, тяжёлые металлы. В основе концепций экогенетики человека лежат представления о широком наследственном полиморфизме популяций (Бочков Н. П., 1981).

По мнению многих авторов, экологическая генетика тесно связана с популяционной генетикой. И. М. Лернер (1970 г.) определил цель экологической генетики как изучение генетических основ гомеостаза и адаптации к абиотическим и биотическим факторам среды на популяционном уровне. В начале 1960-х гг. Е. Б. Форд сформулировал

понятие об экологической генетике как о генетике популяций в природных условиях (Ford E. B., 1964).

Антропогенное воздействие на биоту в самых различных его проявлениях уже признано многими исследователями как эволюционный фактор. Доказаны произошедшие под влиянием антропогенных факторов микроэволюционные преобразования в генетической и морфологической структурах многих природных популяций. Генетические преобразования в популяциях сопровождались преобразованием адаптивных реакций организмов на антропогенное изменение факторов окружающей среды. Результатом таких преобразований в популяциях является эколого-генетическая дифференциация популяций и видов, обитающих в различных экологических условиях среды.

Таким образом, «предметом этой области знаний является генетическая природа адаптивного потенциала живых организмов на всех уровнях и ступенях его формирования» (Жученко А. А., 1987).

Рассмотрите структуру современной экологической генетики, которую можно представлять как пересечение основных разделов генетики и экологии (табл. 1).

Таблица 1

**Структура экологической генетики**

<i>Генетические подходы</i>	<i>Экологические отношения</i>	
	<i>между организмами</i>	<i>организмов со средой</i>
Генетический контроль признаков (наследственность)	Эколого-генетические модели Симбиогенетика	Генетика устойчивости к факторам среды
Влияние факторов на генетические процесс (изменчивость)	Биологические факторы изменчивости (мутагенеза)	Генетическая токсикология

Таким образом выделяют следующие подразделы экологической генетики:

- 1) разработка элементарных эколого-генетических моделей,
- 2) исследование биологических факторов изменчивости,
- 3) изучение устойчивости организмов к абиотическим факторам окружающей среды,

4) генетическая токсикология — наука, основной задачей которой является выявление и оценка мутагенов окружающей среды и предотвращение их влияния прежде всего на увеличение генетического груза человека (Инге-Вечтомов С. Г., 2009).

Экологическая генетика опирается на методологию генетики и связана с её основными понятиями — «наследственность» и «изменчивость». *Наследственность* — это свойство сходства родственных организмов, их способность передавать определенные признаки из поколения в поколение. При этом в качестве признаков могут фигурировать морфологические и биохимические признаки; свойства нервной системы, тип поведения и т. д. Генетический анализ вскрывает гены, контролирующие все это разнообразие признаков, изучает их наследование и локализацию в геноме.

*Изменчивость* — свойство организмов приобретать новые признаки или их комбинации. Генетический анализ позволяет вскрыть причины изменчивости. В экологической генетике особое внимание уделяется причинам, механизмам, последствиям мутационной изменчивости, т. е. наследуемых изменений генетического материала.

Не менее важен вопрос о механизмах модификаций (не наследуемых изменений), которые изучены пока недостаточно хорошо. Модификации хотя и не передаются из поколения в поколение, тем не менее часто имеют адаптивный характер и складываются в онтогенезе на основе наследуемых признаков — они играют важную роль в экологических отношениях.

Экологическая генетика, с другой стороны, использует весь методический арсенал экологии.

Вспомните, что в экологии выделяют три основных подраздела, изучающие взаимодействие с окружающей средой биологических систем организменного уровня и выше:

*Аутэкология* — раздел науки, изучающий взаимодействие индивидуального организма или вида с факторами окружающей среды.

*Демэкология* — раздел науки, изучающий взаимодействие популяций особей одного вида внутри популяции и с окружающей средой.

*Синэкология* — раздел науки, изучающий функционирование сообществ и их взаимодействия с биотическими и абиотическими факторами.

Исходя из этого экологические отношения делят на синэкологические (отношения между организмами) и аутэкологические (отношения организмов с окружающей средой).

Синэкология исследует как отношения между организмами одного вида, так и отношения между организмами разных видов, объединяемых в экосистемы. Чаще всего эти отношения основываются на взаимозависимости разных видов, составляющих различные этапы пищевых цепей. Знание пищевых цепей в природе необходимо для прогнозирования последствий любых воздействий на экосистемы.

Аутэкология рассматривает отношения живых существ с факторами окружающей среды преимущественно абиотического происхождения (температура, излучение, многие химические вещества). При этом подобные

абиотические факторы могут быть естественными, с которыми живые организмы сталкивались неоднократно в ходе эволюции. В этом случае живые существа вырабатывали адаптивные реакции на такого рода воздействия, в результате чего возникала устойчивость организмов к повреждающим воздействиям в определенных пределах. Многим химическим агентам живые существа противостоят путем включения их в собственный метаболизм или в пищевые цепи экосистем. Сложнее обстоит дело с новыми, как правило антропогенными, факторами внешней среды, которые никогда не встречались в природе в ходе биологической эволюции. Вновь синтезированные химические вещества получили название «ксенобиотики» (от греческого ξένος — чуждый и βίος — жизнь). Так, например, многие инсектициды — хлорированные углеводороды — никогда не существовали в природе. Они неразложимы биологическим путем, поэтому без трансформации передаются и могут накапливаться в трофических цепях. К ним относятся, например, полихлорбифенилы, в частности 2,4-Д и диоксины.

В заключение рассмотрим применение теоретических знаний ЭГ о генетических механизмах межорганизменных отношений в практике сельского хозяйства и медицине. Последнее направление получило название «экологическая генетика человека».

В рамках следующих занятий рассмотрим основные направления экологической генетики.

### *Контрольные вопросы*

1. Экологическая генетика (ЭГ). Предмет и задачи.
2. Структура экологической генетики.
3. Генетический подход в ЭГ. Понятие наследственности и элементарных признаков.
4. Изменчивость, типы изменчивости. Генетические процессы, их роль в формировании различных видов изменчивости.
5. Экологический подход в ЭГ. Разделы экологии.
6. Типы экологических отношений.
7. Экологические факторы окружающей среды.

## **Тема 2. Эколого-генетические модели**

Студентам следует обратить внимание, что экологические отношения представляют собой очень сложные системы.

Изучение экологических отношений на генетическом уровне основано на выявлении элементарных признаков с помощью методологии генетического анализа. Результатом является разработка и конструирование специальных эколого-генетических моделей для эксперимента и решения практических задач. Большую помощь в этих случаях оказывает знание пищевых цепей, когда организмы одной экосистемы выступают как продуценты и потребители каких-либо метаболитов.

Рассмотрите и изучите некоторые примеры эколого-генетических моделей.

### 1. Эколого-генетическая модель «растение — агробактерия».

Почвенная бактерия *Agrobacterium tumefaciens* размножается в почве вблизи корней крестоцветных растений. При этом агробактерии вступают в тесное взаимодействие с корнями растения и передают часть своего наследственного материала. Небольшая кольцевая хромосома *A. tumefaciens* (так называемая Ti-плазмида) встраивается в хромосомы высшего растения.

Способность Ti-плазмиды трансформировать клетки растений легла в основу методов генной инженерии растений.

Встраивание генов плазмиды (Т-ДНК) приводит к образованию растительных опухолей, которые начинают интенсивно синтезировать некоторые аналоги аминокислот — опины, производные лизина, гистидина, орнитина или аргинина. Эти соединения, в свою очередь, служат дополнительным источником азота для агробактерий и тем самым стимулируют их размножение. Такое взаимоотношение бактерий и растения получило название генетической колонизации (рис. 1).

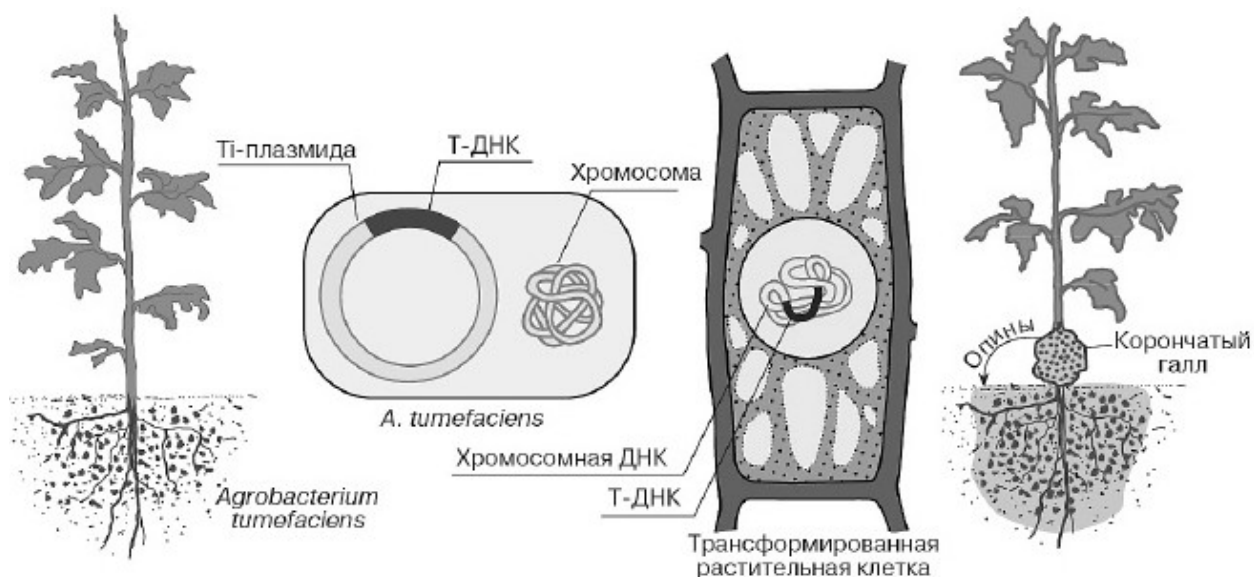


Рис. 1. Генетическая колонизация высшего растения бактерией *A. tumefaciens* (по Инге-Вечтовому, 1998):

1 — *A. tumefaciens* существует в почве в ризосфере растения; 2 — наследственный материал *A. tumefaciens* (хромосома и Ti-плазмида); 3 — Ti-плазмида проникает в клетку растения, и часть её (Т-ДНК) встраивается в геном растения; 4 — образование опухоли (корончатого галла) на растении и синтез опинов

Генетический контроль взаимосвязи «агробактерия — растение» довольно подробно исследован. Биосинтез опинов происходит частично под контролем

генов растения, а завершается под контролем генов агробактерии, передаваемых в клетки растения.

Рассмотрите практические выгоды от разработки этого направления — возможность управления симбиотическими отношениями бактерий и высших растений.

2. Эколого-генетическая модель «членистоногие (клещи, насекомые) — высшие растения».

В этой системе насекомые — вредители сельского хозяйства — и сельскохозяйственные растения связаны как потребители и продуценты стерина. Экзидон — стероидный гормон линьки насекомых, необходимый для нормального метаморфоза и полового размножения насекомых. Насекомые не могут синтезировать непосредственные предшественники экзидона. Тем не менее стерин является для них незаменимым метаболитом. Насекомые получают их с пищей из растений. Выявление генов, отвечающих за элементарные экологические отношения, позволяет использовать генетический контроль для регулирования межвидовых отношений.

3. Эколого-генетическая модель «дрожжи — дрозофила».

Эта модель была разработана на основе предыдущей модели. В этой системе продуцент (дрожжи-сахаромицеты) и потребитель (мушка дрозофила) связаны последовательными этапами метаболизма стерина. В этом случае развитие дрозофилы облигатно зависит от синтеза стерина дрожжами. В настоящее время получены мутанты дрожжей по биосинтезу стерина, при добавлении их в питательную среду для дрозофилы развитие насекомого из яйца не происходит. В то же время, если кормить этими мутантными дрожжами взрослых мух-самок, то они становятся стерильными.

Знание и корректирование межвидовых эколого-генетических отношений позволяет выбрать оптимальную стратегию сдерживания вредителей сельского хозяйства. Одним из подходов стало создание растений (ГМО или мутантных линий), устойчивых к насекомым-вредителям за счет отсутствия у них синтеза стерина. Такой подход позволяет снизить использование инсектицидов и других химических средств защиты растений, а также контролировать численность популяций вредителя в нужное время и в нужном месте. В настоящее время получены мутанты табака, картофеля, томатов, устойчивые к насекомым, а также томаты, устойчивые к фитофторозу (фитофтора тоже утратила способность к синтезу стерина).

Изучите другие типы эколого-генетических моделей и обоснуйте практические перспективы их использования.

### Тема 3. Симбиогенетика

При изучении раздела обратите внимание на сложность межорганизменных симбиотических отношений и роль симбиоза в эволюции экосистем.

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

Примеров сложных симбиотических отношений очень много.

Вспомните различные типы симбиотических отношений.

Известно, что некоторые паразиты не просто используют промежуточных хозяев для своего развития, но активно влияют на их поведение, делая их легкой добычей для окончательного хозяина. Так, например, овцы, зараженные личинками собачьего лентеца *Taenia multiceps*, заболевают «вертячкой». Личинки проникают в спинной и головной мозг овец, овцы с поврежденной нервной системой ходят по кругу, отбиваются от стада и становятся легкой добычей хищников (собаки и волки — окончательные хозяева паразита).

Таких примеров много, но не всегда известны конкретные механизмы взаимодействия «паразит — хозяин».

Следует обратить внимание, что, находясь в своей обычной экологической нише, организмы взаимодействуют друг с другом. Нарушение такого рода взаимодействий ярко проявляется в биологических инвазиях. При расширении транспортных потоков некоторые виды перемещаются на новые территории и, лишенные своих естественных «врагов», нерегулируемо там размножаются. Это большая экономически значимая проблема, решение которой требует знания частной биологии и экологической генетики.

Вспомните и приведите примеры инвазий животных и растений на новые местообитания.

Знание генетического контроля симбиотических отношений почвенных бактерий-азотфиксаторов и бобовых растений, а также генетического контроля микоризы позволяет вести параллельную селекцию растений и микроорганизмов (живых удобрений), направленную на повышение урожайности и сохранение агробиоценозов от излишнего химического загрязнения.

### Контрольные вопросы

1. Эколого-генетические модели. Принципы их разработки.
2. Примеры эколого-генетических моделей.
3. Симбиотические отношения: определение, многообразие симбиотических систем, их значение.
4. Генетическая основа симбиотических отношений.
5. Примеры симбиотических отношений с генетическими последствиями.
6. Роль симбиоза в эволюции.



7. Роль симбиотических отношений в происхождении эукариотической клетки.

#### **Тема 4. Генетика устойчивости к факторам среды**

Изучите основные механизмы обеспечивающие устойчивость организмов. К ним относятся системы репарации, системы деградации ксенобиотиков.

Следует обратить внимание, что изучение генетического контроля устойчивости модельных объектов, к неблагоприятным внешним факторам имеет большое значение для сельского хозяйства, селекции, медицины и поддержания оптимальной среды обитания человека.

Яркими примерами нарушения генетических механизмов устойчивости являются так называемые молекулярные болезни человека.

Известны, в частности, наследственные аномалии репликации и репарации ДНК. Так, заболевание человека пигментная ксеродерма связано с нарушением репарации, причина которого — рецессивный аутосомный дефект ДНК-полимеразы, принимающей участие в репарации. Дефекты систем репарации выявлены и при других наследственных заболеваниях (анемия Фанкони, синдром Луи-Бар). При радиотерапии таких больных наблюдаются осложнения, часто со смертельным исходом (см. также раздел «Экогенетические болезни»).

#### **4.1. Генетические основы биотрансформации ксенобиотиков**

Вспомните типы токсикантов и пути проникновения токсикантов в организм. Что такое ксенобиотики?

При изучении раздела следует обратить внимание на пути метаболизма ксенобиотиков. Одним из механизмов защиты организма от ксенобиотиков является их детоксикация.

Потенциально токсические факторы окружающей среды поражают не все население в одинаковой мере. Только часть населения, генетически предрасположенная, т. е. имеющая определенные мутации, высоко чувствительна, для неё потенциальная токсичность переходит в реальную. Доказано, что у человека существует генетический контроль метаболизма поступающих в организм химических соединений (биотрансформации). Полиморфизм по этим генам и создает вариации при ответе на воздействие химического фактора.

Детоксикация или элиминация чужеродных веществ (ксенобиотиков) происходит у человека в три фазы, первые две из которых осуществляются с помощью генетически детерминированных ферментов (рис. 2). Полиморфизм генов детоксикации выражен достаточно сильно. По каждому гену уже известны десятки или даже сотни аллелей различной природы. «Инвентаризация» их еще не завершена.

поступление

всасывание

распределение по органам  
взаимодействие с клетками  
метаболизм

выведение

Рис. 2. Стадии биотрансформации ксенобиотиков

**Первую фазу** биотрансформации ксенобиотиков называют **фазой активации** (функционализации или модификации). В этой фазе осуществляются биохимические реакции, в процессе которых ксенобиотики освобождаются от активных функциональных групп (-ОН, -NH<sub>2</sub>, -SH) и превращаются из липофильных соединений в более гидрофильные. Первую фазу детоксикации обеспечивают следующие ферменты: семейство изоферментов цитохрома Р450, параоксоназа (PON), алкогольдегидрогеназа (ADH) и альдегиддегидрогеназа (ALDH), бутирилхолинэстераза, эпоксидгидролаза и др. (табл. 2) При наличии мутаций в перечисленных генах теряется ферментативная активность, активация не будет происходить и, следовательно, ксенобиотики будут вызывать повреждающий эффект сначала на клеточном, а потом и на организменном уровне.

Таблица 2

**Гены детоксикации, ответственные за биотрансформацию ксенобиотиков**

<i>Название ферментов</i>	<i>Результат действия</i>
<b>ФАЗА I</b>	
Семейство цитохромов Р-450 Микросомальные эпоксид-гидролазы	Преобразование ксенобиотиков в короткоживущие промежуточные метаболиты с генотоксическими свойствами
<b>ФАЗА II</b>	
Глутатион-трансферазы Глюкуронсульфотрансферазы N-ацетил-трансферазы	Перевод промежуточных метаболитов в водорастворимые нетоксичные продукты
Обнаружено более 200 генов детоксикации	

Вторая фаза — фаза нейтрализации (деактивации, детоксикации). Суть процессов в этой фазе сводится к синтетическим реакциям. К активированным в первой фазе продуктам присоединяются ацетильные, метильные, сульфгидрильные группы, глутатион, что приводит к образованию гидрофильных конъюгатов. Это водорастворимые нетоксичные компоненты, которые и выводятся из организма. Вторую фазу биотрансформации обеспечивают следующие ферменты: глутатион-D-трансферазы и

N-ацетилтрансферазы (NAT), тиопуринметилтрансфераза (ТПМТ), сульфонтрансферазы, эпоксидгидролазы, УДФ-глюкуронилтрансферазы (UGT, УДФ — уридиндифосфоглюкуроновая кислота). Если вторая фаза биотрансформации не состоится по причине мутантной формы фермента, то продукты первой фазы детоксикации (промежуточные электрофильные метаболиты), накапливаясь, будут вызывать, как и неактивированные ксенобиотики, окислительный стресс, токсические эффекты, мутации, злокачественные новообразования и другие нежелательные последствия.

Третья фаза детоксикации обеспечивается работой физиологических систем выделения (кожа, почки, кишечник, легкие).

Активная секреция метаболитов (а иногда и просто ксенобиотиков) в мочу, желчь, пот осуществляется гликопротеином Р, а также транспортерами органических анионов и катионов. За препятствие всасыванию ксенобиотиков в кишечнике отвечает гликопротеин Р.

### *Контрольные вопросы*

1. Генетика устойчивости к факторам среды. Основные положения генетики устойчивости.

2. Генетические механизмы, определяющие устойчивость организмов к факторам среды.

3. Основные типы повреждений ДНК.

4. Генетическая репарация. Многообразие систем репарации.

5. Система белков теплового шока, значение и механизмы индукции в ответ на действие неблагоприятных факторов.

6. Этапы биотрансформации ксенобиотиков в организме.

7. Система микросомальных пероксидаз Р450.

## **Тема 5. Генетическая токсикология**

Генетическая токсикология — раздел экологической генетики, где теории мутагенеза находят свое практическое применение.

Перед изучением этой темы вспомните основные понятия и термины генетики (разделы «Изменчивость» и «Типы мутаций»).

ГТ благодаря своей практической значимости является одним из бурно развивающихся отделов ЭГ. Генетическая токсикология направлена на изучение генетических последствий воздействия факторов окружающей среды на генетический аппарат человека.

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

- гибель клетки;

- клон раковых клеток;

- аутоиммунные заболевания, если генетическое нарушение возникло в клетках иммунной системы;

- дегенеративные изменения в клетке, которые приводят к преждевременному старению.

Однако эти изменения не передадутся последующему по-колению.

Нарушения генетического аппарата в половых клетках не сказывается на здоровье организма, подвергшегося воздействию, но, оказавшись при слиянии гамет в зиготе, окажутся в каждой клетке нового организма. Последствия этого могут проявиться в разные этапы онтогенеза и выражаться 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;

Обратите внимание, что развитие ГТ идет по двум направлениям: выявление факторов, которые, вызывая мутации в половых клетках, представляют угрозу последующим поколениям, и факторов, которые, вызывая мутации в соматических клетках, снижают жизнеспособность нынешнего поколения.

Основной задачей генотоксикологии 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.

1. Разработка тест-систем для выявления и оценки индивидуальных генотоксикантов.

2. Проверка в чистом виде всех факторов, с которыми сталкивается человек, на генотоксичность, их гигиеническое нормирование.

3. Оценка суммарной генотоксической активности этих факторов в сложных смесях и природных средах (воздух, вода, почва), т. к. генотоксичность здесь может быть модифицирована (в связи с этим уточнение ПДК).

4. Постоянное слежение (мониторинг) за содержанием генотоксикантов в окружающей среде, с тем чтобы не был превышен рассчитанный безопасный уровень.

5. Разработка прогноза долговременных последствий для популяций при данном уровне генотоксического загрязнения окружающей среды;

6. Разработка мер защиты от воздействия генотоксикантов окружающей среды, в том числе и методов антимуtagenеза.

По итогам исследований принимается решение 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 отличие от токсикантов, они оказывают двойное действие: изменяют наследственность как в поколении, подвергшемся воздействию, так и в последующих поколениях. Поэтому накопление мутаций приводит не только 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 (Данилов-Данильян В. И., 2003). Такая оценка, по-видимому, несколько преувеличена, т. к. выявляемость мутаций у человека значительно выше, чем у других видов.

Обратите внимание на данные медицинской статистики, свидетельствующие о росте наследственной патологии у человека.

### **5.1. Изменчивость**

При изучении этого раздела обратите внимание на причины изменчивости и роль изменчивости в адаптации организмов.

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

Изменчивость — широкое понятие, выделяют несколько типов изменчивости (рис. 3). Генетическая токсикология изучает только мутационную изменчивость.

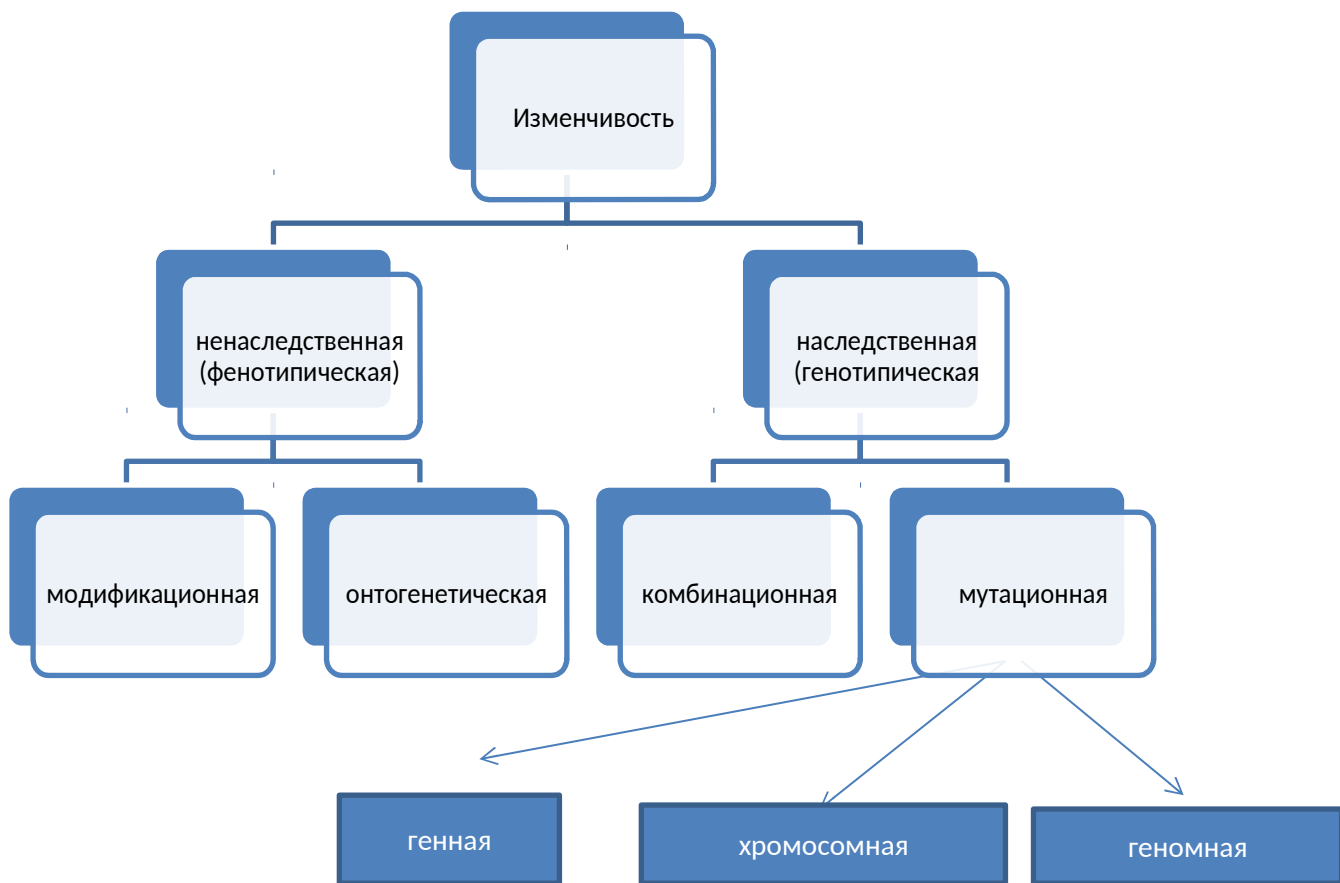


Рис. 3. Типы изменчивости

Ненаследственная, или фенотипическая, изменчивость связана с изменением фенотипа без изменения генотипа.

*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 — 19

черные. Такой фенотип связан с тем, что ген, контролирующий образование черного пигмента, работает только при низких температурах. Поэтому черная окраска только на тех участках тела, где температура ниже. При высокой температуре кролики полностью белые, при низкой — полностью черные. Если выбрить участок кожи и прикладывать к нему лед, охлаждая до  $-2\text{ }^{\circ}\text{C}$ , то участок кожи будет черным. То есть на базе одного и того же

генотипа при воздействии факторов среды формируются разные фенотипы (рис. 4).

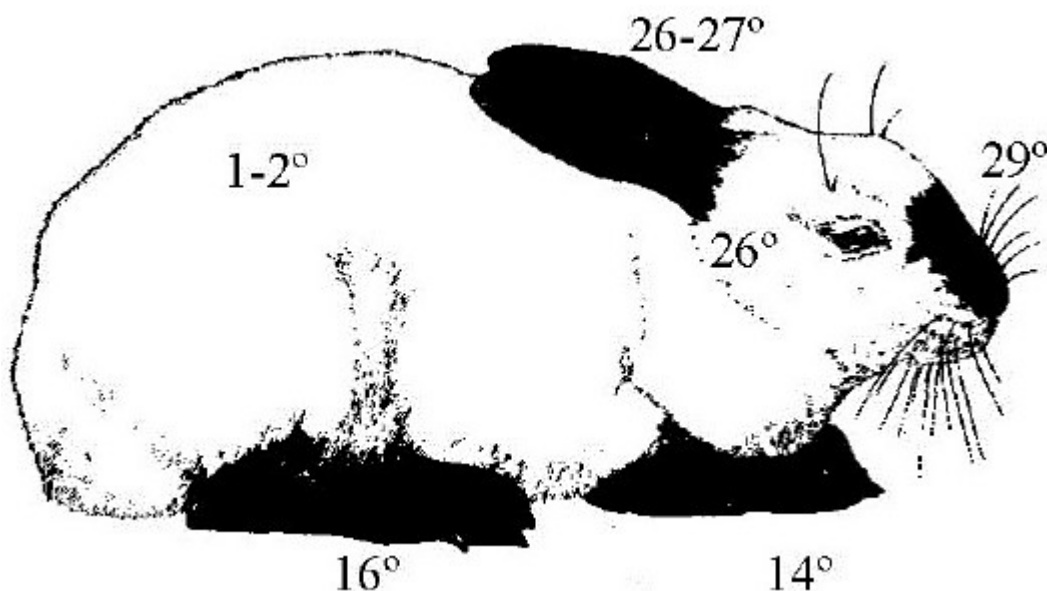


Рис. 4. Карта распределения температурных порогов у гималайского кролика (указана температуры, выше которой волосы на данном участке тела будут белыми, ниже — черными)

*Онтогенетическая изменчивость* — это реализация нормы реакции организма во времени, в ходе его индивидуального развития. Онтогенетическая изменчивость связана не с изменением генов, а с изменением проявления генов в процессе индивидуального развития. Например, у чешуекрылых насекомых (бабочек) развитие идет с полным превращением: яйцо — личинка (гусеница) — имаго. И у личинки и у имаго одни и те же гены, но фенотипические различия более выражены, чем у организмов разных таксонов. Это связано с тем, что на разных стадиях развития экспрессируются разные гены.

Следует обратить особое внимание на то, что существует ряд фактов, несомненно указывающих на изменение самого генетического материала в ходе онтогенеза, что сближает онтогенетическую изменчивость с наследственной изменчивостью. Поэтому часто онтогенетическая изменчивость занимает промежуточное положение между наследственной и ненаследственной изменчивостью.

Наследственная, или генотипическая, изменчивость связана с изменением генотипа.

*Комбинационная изменчивость* связана не с изменением генов, а с появлением новых комбинаций уже существующих генов. Она обеспечивается тремя процессами: независимым расхождением хромосом в мейозе, кроссинговером, случайным сочетанием отцовской и материнской наследственности в зиготе. Благодаря комбинационной изменчивости обеспечивается колоссальное разнообразие организмов, размножающихся

половым путем. Так, за всю историю человечества на Земле за счет существования этой изменчивости не было, нет, и не будет двух абсолютно одинаковых людей (кроме 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 свойством комбинационной изменчивости может быть то, что удачные комбинации не сохраняются, рассыпаются в следующем поколении. Чтобы сохранить такие комбинации, в настоящее время так много уделяется внимания клонированию организмов.

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

На фенотипическом уровне мутации — явление прерывистого скачкообразного изменения наследственного признака. Мутации могут затрагивать любой признак: морфологический, физиологический, биохимический, поведенческий. Эти изменения могут быть резкими или едва заметными отклонениями от дикого типа (стандарта). Учение о мутациях было впервые сформулировано в начале XX в. голландским ученым Г. Де Фризом, одним из трех переоткрывателей законов Г. И. Менделя. Он работал с растением *энотерой* (ослиник Ламарка). На основе изучения её изменчивости он развил теорию мутаций.

## **5.2. Теория мутаций (мутационная теория)**

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

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

Определение понятия «мутация» вызывает трудности.

1. Мутации возникают внезапно, без переходов, как дискретные изменения признаков.

2. Новые изменения константны, устойчивы, наследуются.

3. Мутации не образуют вариационных рядов, не группируются вокруг какого-либо среднего типа. Они представляют собой качественные изменения.

4. Мутации возникают в разных направлениях, могут быть как полезными, так и вредными, т. е. они не носят адаптивного характера.



5. Вероятность обнаружения мутаций зависит от количества проанализированных особей.

6. Одни и те же мутации могут возникать неоднократно (повторно).

7. Мутации дают начало новым видам.

8. В эволюции большее значение имеют множественные мелкие мутации, а не резкие крупные изменения.

9. Мутации автогенны, т. е. самопроизвольны.

За время, прошедшее с создания мутационной теории, знания о мутациях значительно пополнились. Некоторые положения мутационной теории оказались неверными, другие изменены. Так, сохранили свое значение 1, 2, 4, 5, 6, 8 положения.

Третье положение верно для качественных признаков, для количественных признаков могут существовать вариационные ряды.

По седьмому положению единого мнения нет. Действительно, возникновение генной, или хромосомной, мутации вряд ли может дать начало сразу новому виду, видообразование длительный процесс. Однако при геномных мутациях, особенно при соединении в зиготе геномов разных видов (аллоплоидия), возникновение нового вида возможно.

В отношении девятого положения 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 факторами, (например, продуктами нормального метаболизма в клетке).

В настоящее время мутационная теория дополнена новыми положениями:

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

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

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.

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

Обратите особое внимание на причины, механизмы и последствия мутационной изменчивости. Как известно, мутации могут быть спонтанными, возникающими, казалось бы, без какой-либо внешней причины, а также индуцированными, возникающими под действием различных внешних агентов: физических, химических и биологических.

Мутационный процесс обычно связывают с так называемыми генетическими процессами (повторите из курса общей генетики и биохимии). А точнее, с ошибками, происходящими при прохождении базовых генетических процессов (ошибки трех «Р»). К ним обычно относят **Репликацию** — воспроизведение генетического материала; **Рекомбинацию** — различные способы пересортировки генов и их частей, происходящие при смене поколений, и **Репарацию** — процессы, поддерживающие нативную структуру генетического материала, постоянно повреждаемого под влиянием как внутренних факторов (физиологических, метаболических), так и внешних факторов (температуры, излучений, химических воздействий). Спонтанные или индуцированные нарушения этих процессов, лежащих в основе наследственной передачи генетического материала, являются причиной наследственной изменчивости — мутационного процесса.

К числу генетических процессов относят также транскрипцию — синтез РНК на матрице ДНК и трансляцию — синтез белков на матрицах информационных РНК. Это уже процессы, лежащие в основе реализации генетической информации, в основе действия генов. Их нарушения в значительной степени ответственны за модификационную изменчивость.

*Контрольные вопросы*

1. Генетическая токсикология, предмет, задачи.
2. Изменчивость, виды изменчивости.
3. Теория мутаций.

## Тема 6. Мутагены

Мутации вызывают мутагены — факторы, способные нарушать наследственные структуры всех живых организмов, включая человека.

При изучении этого раздела обратите внимание на мутагенные факторы, с которыми сталкивается человек в обычной жизни, и предложите способы уменьшения этого воздействия.

Все мутагенные факторы подразделяются на естественные и искусственные. Естественными являются природные факторы, играющие основную роль в изменчивости организмов в процессе эволюции. Они существуют и теперь, но благодаря деятельности человека концентрации многих из них стали значительно выше, что приводит к увеличению влияния на изменчивость наследственного материала. Искусственные мутагенные

факторы — это новые факторы, результат научной и хозяйственной деятельности человека.

Среди главных характеристик индуцированного мутагенеза можно указать

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

Рассмотрите основные закономерности индуцированного мутагенеза, сформулируйте отличия мутагенеза от воздействия токсических факторов на организм.

Как естественные, так и искусственные мутагенные факторы по своей природе могут быть физическими, химическими и биологическими.

### **6.1. Физические мутагены**

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

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

Мутагенное действие радиоактивного излучения показано в многочисленных экспериментах с использованием различных объектов от простейших до млекопитающих. Исследование действия радиации на мутационный процесс показало, что пороговая доза в этом случае отсутствует и даже самые небольшие дозы повышают вероятность возникновения мутаций в популяции.

Генетический мониторинг популяций человека, подвергшихся действию радиации, показал значительную мутагенную и канцерогенную активность излучений.

Повышение частоты мутаций опасно не столько в индивидуальном плане, сколько с точки зрения увеличения генетического груза в популяции.

Например, облучение одного из супругов дозой, в пределах удваивающей частоту мутаций (1,0–1,5 Грей) незначительно повышает опасность иметь больного ребенка (с уровня 4–5 % до уровня 5–6 %). Если такую же дозу получит население целого района, то число наследственных заболеваний в популяции через поколение увеличится в два раза.

Нежелательные генетические последствия для популяций живых организмов может иметь также усиление воздействия ультрафиолетового излучения. Мутагенный эффект УФ-излучения хорошо известен. Обычно УФ-свет с длиной волны 280–320 нм задерживает озоновый слой атмосферы. При некоторых техногенных воздействиях озоновый слой может разрушаться, что приводит к проникновению через атмосферу УФ-излучения.

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

## **6.2. Химические мутагены**

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

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

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

По предложенной в 1978 г. системе Н. П. Дубинина выделены три основные категории химических мутагенов.

1. Естественные неорганические вещества — окислы азота, нитраты, нитриты, свинец, радиоактивные материалы и др.; естественные вещества органического происхождения.

2. Переработанные природные соединения — продукты нефти, сжигания угля и древесины; соединения тяжёлых материалов; пищевые отходы и др.

3. Химические продукты, не встречающиеся в природе (ксенобиотики).

Позднее в соответствии с принципами механизма действия выделено девять основных классов химических мутагенов (Дубинин Н. П., 1986).

Содержание потенциально мутагенных веществ в воздухе, воде и почве возрастает. Химические мутагены могут поступать в организм с пищей, водой, лекарствами, воздухом. Ряд соединений вводится через кожные покровы.

В настоящее время более 15 % людей земного шара подвергается действию потенциально токсических и мутагенных соединений (Дубинин Н. П., Пашин Ю. В., 1977). Человек контактирует с химическими веществами в быту, на производстве (в промышленности и сельском хозяйстве). Научно-технический прогресс неизбежно приводит к интенсификации использования химических веществ в народном хозяйстве и, таким образом, к более широким контактам с ними людей во время работы. Широко применяются в настоящее время химические соединения в быту (Дубинин Н. П., Пашин Ю. В., 1977). В результате этого воздух в жилищах оказывается иногда еще более загрязнен, чем вблизи промышленных предприятий.

Способность химических соединений вызывать генетические повреждения доказана для организмов всех уровней организации, от прокариотов до клеток млекопитающих. Особую опасность представляют относительно нетоксичные соединения, способные вызывать высокий уровень мутаций даже в небольших концентрациях. «Супермутагены» — вещества, обладающие огромной мутагенностью и не влияющие при этом в сколь-нибудь заметной мере на жизнеспособность клеток организмов (Рапопорт И., 1966). Супермутагены характеризуются в десятки и сотни раз большей мутагенной активностью, чем радиация, причем они вызывают широкий спектр точковых мутаций в концентрациях, меньших тех, которые индуцируют хромосомные аберрации.

### **6.3. Биологические факторы мутагенеза**

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

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

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

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

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

Некоторые вакцины способны менять частоту спонтанного мутагенеза у привитого организма. Особое место в этой проблеме занимают живые вакцины. При этом возникает реальная опасность индукции мутаций у вакцинируемых. Широкое распространение вакцинации, охватывающей большое число людей и нередко проводимой повторно, повышает опасность индукции мутаций.

Частота хромосомных аномалий повышается также вследствие иммунологического стресса, вызываемого пересадкой и отторжением кожного лоскута (Керкис Ю. Я.).

Различные токсины биологической природы могут давать мутагенный эффект. В этом отношении различные простейшие, гельминты и пр., паразитирующие у миллионов людей, могут, вводя токсические продукты своей жизнедеятельности в человека, существенно изменять его метаболические процессы и этим модифицировать мутагенез.

Источниками мутагенных факторов называют те области деятельности человека или отдельные природные ресурсы (Лежявичус Р. К., 1983). Они могут быть общими (глобальными) или функционирующими только в определенной местности (локальными).

Можно назвать основные источники мутагенных факторов.

- На наследственность популяций растений, животных и человека прямым путем действует естественная и искусственная радиация, естественные химические мутагены, средства химизации сельского хозяйства (пестициды и минеральные удобрения), промышленная химия, детергенты, отходы транспорта и другие всевозможные загрязнители воздуха и воды.

- Имеются мутагенные факторы, характерные только для человека. Это радиологические процедуры, ультрафиолетовое облучение, почти все противоопухолевые соединения, многие лекарственные препараты, ряд пищевых добавок, промышленная загрязненность на производстве, бытовая химия, курение и др.

Каждый источник включает в себе десятки и сотни известных мутагенов.

Таким образом, в отношении количества мутагенных источников и самих мутагенных факторов, которые действуют на генетическую информацию, человечество находится в худшем положении, чем все другие живые организмы. Однако это не говорит о меньшей опасности загрязнения для генофондов дикой природы. Известны факты, когда в результате накопления высоких концентраций мутагенов в некоторых районах Земли катастрофически снизилась численность многих видов животных, а некоторые популяции совсем исчезли, необратимо нарушился генетический баланс некоторых экосистем суши и воды.

Следует отметить, что мутагены из орудия эксперимента генетиков стали элементами биосферы. В силу этого теория мутаций из круга экспериментальных, селекционно-практических и общеэволюционных приложений становится важнейшим элементом существования современного человека и приобретает большое социальное значение.

При подготовке сообщений по разделу следует пользоваться научными статьями, опубликованными в Mutation Research (<http://elibrary.ru/>).

#### **6.4. Уровни защиты организмов от мутагенов**

Вспомните основные матричные процессы, используя материалы дисциплин «Общая генетика», «Биохимия». Материалы по этому разделу

изучаются студентами самостоятельно под руководством преподавателя в ходе подготовке сообщений и эссе.

Как вы знаете, мутагены всегда были на нашей планете. И организмы в процессе эволюции выработали механизмы защиты от мутагенов.

Эта защита осуществляется на всех уровнях организации и обеспечивается следующим.

1. ДНК двухцепочечна.

В силу двухцепочечности даже после потенциально летального повреждения ДНК клетка способна выжить благодаря процессам 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.

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. Генетический код обладает свойством вырожденности.

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

3. Если аминокислоты 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. Если замененная аминокислота окажется не в активном центре белка, а в функционально незначимой части белка, то изменения в фенотипе будут или выражены слабо или вообще не выражены.

5. Организм характеризуется диплоидностью. 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. Существование антимутагенеза. Природой создано много факторов, защищающих геном от возникновения мутаций. Это некоторые витамины, соединения тиолового ряда, хлорофилл, фермент пероксидаза и многие другие.

### *Контрольные вопросы*

1. Типы мутагенов (физические, химические, биологические).
2. Мутагены и промутагены.

3. Канцерогены: характеристики, закономерности и механизмы действия. Классификация канцерогенов.

4. Механизмы химического и радиационного канцерогенеза.

5. Онкогены и гены опухолевые супрессоры.

6. Онкогенные вирусы, их типы и механизмы действия на клетку.

7. Уровни защиты организмов от мутагенов.

8. Предотвращение генетической опасности и антимуtagenез.

#### Тема 7. Методы выявления и оценки мутагенов

В рамках темы будут рассмотрены стратегии тестирования мутагенов среды. Обратите внимание на противоречие двух аспектов тестирования: информативности результатов и цены исследования. Баланс между этими показателями определяется задачами, которые поставил перед собой исследователь.

Можно назвать основные требования, применяемые к современным токсикогенетическим методам.

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

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

- Способность выявлять все типы мутаций.

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

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

- Экономичность, краткосрочность, простота в выполнении.

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

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

- Возможность экстраполяции полученных данных на человека.

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

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

1. Тесты на мутагенность являются видоспецифичными, т. к. есть мутагены, повреждающие геном только у определенных видов. Таким образом, мутаген, опасный, например, для человека, может быть не выявлен



на используемом исследователем тест-объекте. Поэтому необходимо использовать несколько тест-объектов.

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

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

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

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

Для уменьшения возникших затрат предложены различные варианты ступенчатых (этапных) систем тестирования мутагенов и промутагенов, основу которых составляет *скрининг* (просеивание) большого числа веществ. Этот подход впервые был предложен Б. Бриджесом и У. Фламмом (Bridges B., 1976, Flamm W., 1974).

На рис. 5 представлена схема поэтапного тестирования факторов на мутагенность. С увеличением стоимости тестирования происходит значительное снижение количества факторов, генотоксичность которых предстоит оценить.

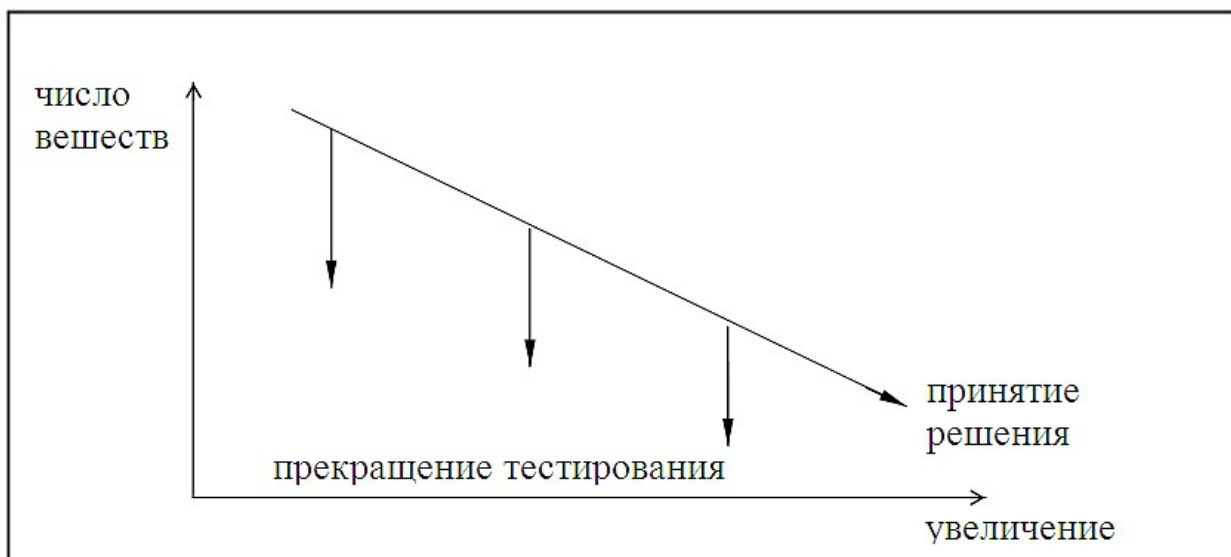


Рис. 5. Принципиальная схема поэтапного тестирования (Bridges В. А., 1974)  
 («+» — положительный ответ тестирования, «-» — отрицательный ответ тестирования)

Традиционно процедура тестирования делится на три этапа.

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

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

*Третий этап.* Выясняется, может ли фактор вызывать генетические нарушения в целостном организме. Используются тесты, учитывающие эффект в соматических и половых клетках in vivo (Тарасов В. А., 1994).

На рис. 6 представлен вариант двухступенчатой системы тестов, предложенной Н. П. Бочковым с соавторами для выявления генетической активности лекарственных препаратов с учетом характера их применения.

Классификация  
Химических  
веществ:

Вещества  
ограниченного  
применения

Вещества широкого  
применения

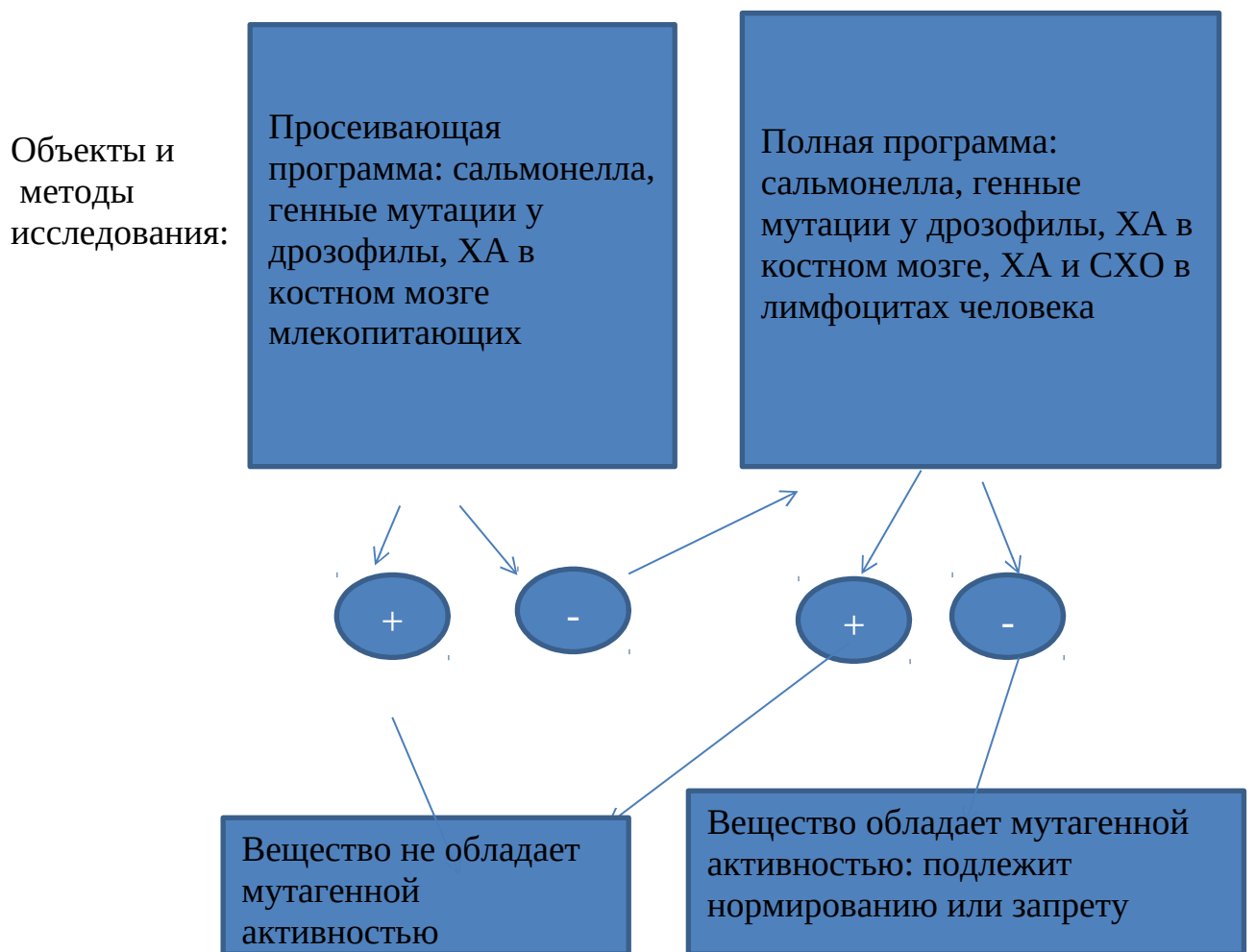


Рис. 6. Система тестирования лекарственных препаратов (Бочков Н. П. и др., 1984)

#### Контрольные вопросы

1. Принципы тестирования факторов среды.
2. Требования к идеальной тест-системе.
3. Тест-системы и системы тестов.
4. Скрининг мутагенов. Ступенчатый метод тестирования мутагенов.
5. Оценка генетической активности различных агентов, тест-система Б. Эймса с использованием мутантных штаммов *Salmonella typhimurium* (спот-тест).

#### Тема 8. Экологическая генетика человека

Экологическая генетика человека, являясь частью ЭГ, фактически дала толчок развитию этого направления генетики. Основы экогенетики человека

начали закладываться в середине 50-х гг. прошлого столетия, когда впервые были обнаружены генетически детерминированные патологические реакции на лекарства, обусловленные недостаточностью ферментов. Для описания таких состояний был предложен термин «фармакогенетика», который позднее был расширен до понятия «экогенетика». В настоящее время фармакогенетика является частью экологической генетики человека.

Экологическая генетика человека изучает влияние факторов среды обитания на наследственность и наследуемые индивидуальные различия реакции организма на внешние воздействия.

Человек является одним из биологических видов. Его существование, эволюция и взаимодействие с окружающей средой подчиняется тем же закономерностям, которые характерны для любого вида животных, растений, грибов, населяющих нашу планету.

На протяжении сотен тысяч лет окружающая человека среда постоянно менялась. К её изменениям человек приспособлялся как биологический вид с широкой нормой реакции.

Н. П. Бочков выделяет три группы нежелательных генетических эффектов, которые наблюдаются при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды на человека.

1. Изменения наследственных структур, причиной которых является мутационный процесс, индуцированный мутагенными факторами окружающей среды (в широком смысле слова) и ведущий к повышению темпов наследственной изменчивости человека на индивидуальном и популяционном уровнях.

2. В ответ на специфические факторы среды у человека возникают патологические проявления экспрессии генов. На индивидуальном уровне эти эффекты отмечаются в виде патологических реакций (болезней), а на популяционном уровне — в виде большей или меньшей приспособленности (адаптации, акклиматизации).

37 3. Изменения генофонда популяций в результате нарушения генетического равновесия между основными популяционными процессами (мутационным процессом, отбором, миграциями, дрейфом генов).

### **8.1. Мутационный процесс и наследственность человека**

Источником наследственной изменчивости как основы эволюции служат мутации. Мутационный процесс — одна из существенных характеристик человека как биологического вида. Универсальность и всеобщность явления индуцированного мутагенеза в современных условиях не вызывают сомнений, и, следовательно, все его закономерности распространяются на человека.

В настоящее время отмечены некоторые особенности мутационного давления на человека:

- загрязненность окружающей среды, в том числе мутагенными факторами, увеличивается в целом; к тому же быстро изменяется спектр факторов;
- комплексное воздействие многочисленных химических и радиационных загрязнителей дает суммарный эффект, превышающий допустимые уровни токсичности;
- в среде обитания человека все чаще появляются факторы с длительной устойчивостью (диоксины, радионуклиды), постоянно пополняющие мутации;
- современное жилище с его полимерной и пластмассовой «начинкой» может быть источником мутагенных, тератогенных и канцерогенных влияний;
- стресс и широчайшее распространение психоактивных веществ (курение, наркотики) усиливают мутационный процесс.

Установлено, что определенный, оптимальный для человека уровень мутационного процесса может изменяться под влиянием многих физических, химических и биологических факторов (см. раздел «Мутагены»). Биологические и медицинские последствия индуцированного мутагенеза очень серьезны (табл. 3).

Таблица 3

**Последствия индуцированного мутагенеза в клетках человека**

<i>В клетках гонад</i>	<i>В клетках эмбриона и плода</i>	<i>В соматических клетках</i>
1. Расширение генетического полиморфизма	1. Снижение нормы реакции (приспособленности)	1. Повышение частоты злокачественных новообразований (мутагенез-канцерогенез)
2. Повышение частоты наследственной патологии	2. Повышение частоты врожденных пороков развития (ВПР) (мутагенез-тератогенез)	2. Нарушение иммунитета
3. Увеличение частоты спонтанных прерываний беременности	3. Гибель эмбриона (плода)	3. Преждевременное старение
4. Бесплодие	4. Задержка роста и развития	

В целом биологическую и медицинскую значимость последствий мутационного процесса у человека на современном этапе надо рассматривать по показателям мутагенеза, канцерогенеза и тератогенеза.

Анализ частоты мутаций в клетках человека на протяжении 30 лет показал, что базовый уровень хромосомных aberrаций за последние 20 лет конца XX в. увеличился в 2 раза (табл. 4, Бочков Н. П. и др., 2003). Этот показатель

среди лиц — работников различных химических производств превышает контрольный уровень в 2–3 раза. Особенно высокие показатели частоты мутаций в лимфоцитах периферической крови отмечаются среди курящих.

Таблица 4

**Базовый уровень хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови человека**

Годы	Клетки с aberrациями, %
1971–1973	1,66 + 0,51
1994–1996	2,49 + 0,15

Частота хромосомных aberrаций существенно повышена у лиц, проживающих в районах радиационного загрязнения, у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, у работников предприятий по обогащению урана. Клетки с радиационно индуцированными хромосомными aberrациями сохраняются в организме до 40 лет и дольше.

О неблагоприятных эффектах химического загрязнения среды на эмбриональное развитие судят по так называемым малым аномалиям развития (эпикант, аномалии ушной раковины, низкий рост волос на шее и пр.), которые не подвергаются внутриутробному естественному отбору, т. к. не нарушают функции органа. Обследование детей в городах с различиями в экологической обстановке показало, что число малых аномалий развития на 1 ребенка в химически незагрязненных областях в 2 раза меньше, чем в городах с загрязненной атмосферой (табл. 5, Бочков Н. П., 2003).

Таблица 5

**Влияние загрязнений атмосферы на возникновение малых аномалий развития**

Город	Степень загрязнения атмосферы	Среднее число малых аномалий развития на 1 ребенка
Москва	Высокая	3,42
Новомосковск	Умеренная	2,91
Ярославль	Умеренная	2,63
Плавск	Низкая	1,84
Новozyбков	Низкая	1,84

Главный результат фундаментальных генетических исследований по проблемам мутагенеза — разработка методов выявления мутагенной опасности (см. раздел «Методы выявления и оценки мутагенов»). Их широкое применение позволит экологами сделать среду обитания человека более безопасной с генетической точки зрения.

## **8.2. Экогенетические болезни**

На протяжении эволюции в человеческих популяциях сформировался широкий наследственный сбалансированный полиморфизм. Какой-либо ген считается полиморфным, если он присутствует в популяции в виде двух аллелей и более, причем частота редкого аллеля составляет не менее 1 %. Распространенность полиморфизмов генов в современных популяциях человека громадна. Не менее 25 %, т. е. около 8 000 генов человека представлены в виде полиморфных систем.

Около 99 % всех полиморфизмов являются молчащими, и только 1 % проявляется под действием того или иного фактора окружающей среды. Генетические полиморфизмы, так же как и мутации, могут приводить к синтезу аномального белка, снижению или повышению его количества, что не может не отразиться на его функции.

Благодаря полиморфизмам каждый человек, несмотря на все сходство с представителями своего вида, генетически уникален. Многочисленные вариации в ферментных системах, транспортных белках, антигенах и рецепторах клетки обуславливают индивидуальные особенности метаболизма химических веществ, *наследственные различия реакций* на разнообразные внешние факторы химической, физической и биологической природы.

В настоящее время накоплено множество экспериментальных данных и примеров высокой чувствительности и толерантности к ксенобиотикам (чужеродным веществам) у отдельных индивидов. При воздействии такого нового чужеродного фактора как бы «молчащие» аллели начинают функционировать в новых условиях среды и при этом могут проявлять патологические эффекты. Понятие о «молчащих» (или нейтральных) генах весьма условно. Каким будет ответ какого-либо аллеля, нормальным (биологическим) или патологическим, зависит именно от воздействия специфического фактора среды.

Этот феномен называется *экогенетическим действием факторов* (рис. 7), а патологические проявления мутантных аллелей под влиянием факторов окружающей среды — *экогенетическими реакциями, или болезнями*.

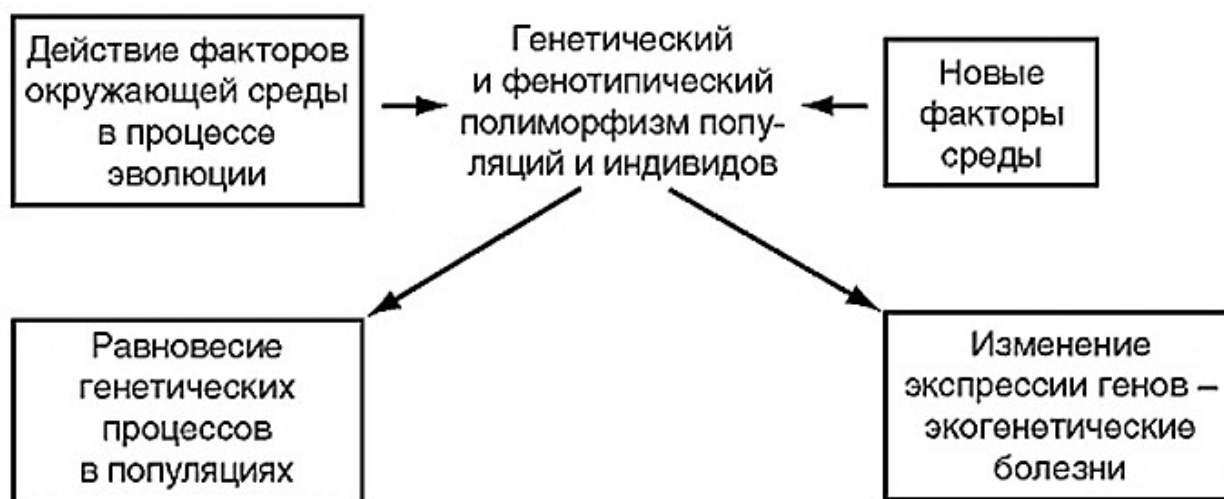


Рис. 7. Популяционно-генетическая основа возникновения экогенетических болезней

Наследственные обусловленные различия могут проявляться в реакциях на загрязнения атмосферы, на лекарства, на физические факторы, на пищу, особенно на пищевые добавки, а также на профессиональные вредности.

В связи с этим в экогенетике определилось несколько направлений. Как уже было сказано, изучение токсических наследственно обусловленных реакций на факторы среды выделено в отдельное направление, названное *токсикогенетикой*, или *генетической токсикологией*. Базы данных по геному человека и современные мощные информационные технологии позволяют прогнозировать токсические проявления отдельных факторов среды у лиц с определенными генотипами.

У человека обнаружены индивидуальные реакции на физические факторы. Несмотря на то что хорошо известна индивидуальная чувствительность к теплу, холоду и солнечному свету, роль наследственных факторов в этой чувствительности стала изучаться лишь недавно.

Четкие расовые различия обнаружены для реакции на холодовый фактор. Например, представители негроидной расы более чувствительны к холоду, чем представители европеидной расы. Это объясняется разным уровнем теплопродукции и расширения сосудов.

Твердо установлены индивидуальные и расовые различия реакции на ультрафиолетовое облучение. Крайний пример генетической чувствительности — редкая аутосомно-рецессивная болезнь *пигментная ксеродерма*: под воздействием солнечного света возникают ожоги, затем язвенные поражения кожи и, наконец, злокачественные новообразования. Молекулярно-генетический механизм этого явления хорошо изучен: при пигментной ксеродерме поражается репарирующая система, восстанавливающая нормальное строение ДНК после повреждения ультрафиолетовыми лучами.



Хорошо изучены случаи патологических реакций на загрязнение атмосферы и на продукты питания (табл. 6).

Таблица 6

**Примеры экогенетических болезней**

Аномальный белок или фрагмент	Провоцирующий фактор	Фаза детоксикации	Вызываемое патологическое состояние
-------------------------------	----------------------	-------------------	-------------------------------------

**Загрязнение атмосферы**

Ингибитор протеаз	Пыль, курение	I	Хроническая обструктивная болезнь легких (эмфизема)
-------------------	---------------	---	---

Арилгидрокарбонгидроксилаза	Полициклические углеводороды	II	Рак легких
-----------------------------	------------------------------	----	------------

N-ацетилтрансфераза	Курение, производство резины, лаков, красок	II	Рак мочевого пузыря
---------------------	---	----	---------------------

**Пищевые вещества**

Лактаза	Молоко (молочный сахар)	II	Диспептические явления
---------	-------------------------	----	------------------------

Алкогольдегидрогеназа	Алкоголь	II	Токсическая реакция на алкоголь
-----------------------	----------	----	---------------------------------

Моноаминооксидаза	Шоколад	II	Мигрень
-------------------	---------	----	---------

У лиц с мутантной формой белка — ингибитором протеаз, который функционально не активен, пылевые частицы на производстве и курение вызывают хроническую болезнь легких.

Рак легких возникает у тех курильщиков, которые унаследовали мутацию в гене арилгидрокарбонгидроксилазы. Из-за аномалий структуры этого фермента эпоксида, образующиеся из полициклических углеводов, не разлагаются и остаются в легких как постоянные канцерогены.

В производственных условиях рабочие контактируют с бензпиреном, ароматическими соединениями, лакокрасочными материалами, продуктами изготовления резиновых изделий, солями тяжелых металлов и другими многочисленными факторами. В последнее время обнаружена взаимосвязь заболеваемости с производственными факторами у лиц с мутациями в группе генов глутатион-S-трансфераз и гена NAT2(NAT2).

Наследуемые индивидуальные различия реакции организма на пищу изучает *нутригеномика*. Основные постулаты нутригеномики следующие.

- Большинство нутриентов прямо или косвенно воздействуют на геном, изменяя экспрессию генов или их структуру.

- При определенных условиях у некоторых индивидов питание может быть серьезным фактором риска развития многих заболеваний.

- Некоторые регулируемые пищевыми факторами гены, возможно, играют роль в возникновении, течении и тяжести хронических заболеваний.

- Степень влияния питания на баланс между здоровьем и заболеванием может зависеть от индивидуального генотипа.

- Коррекция диеты основывается на знании пищевой потребности, состояния питания и генотипа индивида (персонализированное питание).

Классическими примерами нутригенетических заболеваний являются фенилкетонурия, галактоземия, непереносимость лактозы, глютенная энтеропатия, семейная гиперхолестеринемия.

Одним из наглядных примеров нутригенетических состояний является *непереносимость лактозы*, приводящая к дискомфорту в кишечнике и диспепсическим явлениям после употребления молока. В кишечнике не вырабатывается лактаза, в результате чего лактоза не расщепляется и служит хорошим субстратом для размножения гнилостной микрофлоры. Мутантные аллели гена лактазы широко распространены у восточных народов (до 95–100 %), среди американских индейцев и афроамериканцев (70–75 %). У европейцев частота гомозигот по этим мутациям невелика (5–10 %).

Кроме того, у человека известны так называемые многофакторные (мультифакториальные) заболевания, причиной которых выступают полиморфизмы генов, участвующих в расщеплении, активации, детоксикации и выведении нутриентов, попадающих в организм с пищей. Считается, что пищевые факторы ответственны примерно за 30 % всех злокачественных новообразований. Велика также их роль в развитии сахарного диабета 1-го и 2-го типа, ишемической болезни сердца, ожирения,

гипертонической болезни, некоторых пороков развития и другой не менее часто встречаемой патологии.

Выше были описаны наиболее изученные процессы, связанные с индивидуальным ответом организма на нутриенты. Однако есть и обратное явление — влияние нутриентов на геном. Жирные кислоты, холестерин, глюкоза, жирорастворимые витамины действуют на геном через факторы транскрипции, чувствительные к ним. Это так называемые регуляторные рецепторные белки, связывающие стеролы (SREBs) и углеводы (ChREBP), а также ядерные рецепторы. Дефицит холина, метионина, фолатов, витаминов B6 и B12 оказывает влияние на ДНК-метилтрансферазы, которые участвуют в процессе метилирования/деметиличивания ДНК. Такое влияние может изменять экспрессию ряда генов, приводя к увеличению риска врожденных дефектов зародка нервной трубки, сердечно-сосудистым заболеваниям и злокачественным опухолям.

Влияние факторов окружающей среды на геном происходит и на эпигенетическом уровне. Как известно, под эпигенетикой понимают способ регуляции экспрессии генов без изменения их первичной структуры. Основными механизмами такой регуляции являются метилирование ДНК и модификация гистонов (ацетилирование, метилирование, фосфорилирование). Обнаружено, что богатое фолиевой кислотой или бетаином питание матери во время беременности приводит к увеличению метилирования ДНК. К такому же эффекту приводит и чрезмерное употребление генистеина (компонент сои). И наоборот, такие компоненты, как бисфенол А, подавляют метилирование. Данное явление может никак не отражаться на внутриутробном или постнатальном периодах жизни. Однако, если метилирование ДНК происходит в значимых или импринтированных генах, это потенциально может приводить к нарушению развития плода и к развитию социально значимых многофакторных болезней уже во взрослом состоянии (серечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, ожирения и др.).

Как видно, полиморфизмы генов, связанных с метаболизмом нутриентов, играют существенную роль в возникновении, развитии, течении и исходах многих заболеваний.

*Фармакогенетика* изучает генетически детерминированные индивидуальные, в том числе и патологические, реакции на лекарства. Примеров таких очень много. Так, у людей с низкой активностью глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы происходит гемолиз при действии сульфаниламидов (др. название — стрептоцид, антибактериальный препарат), а некоторые больные с генетическими дефектами реагируют повышением внутриглазного давления на прием глюкокортикоидов.

*Спортивная генетика* внедряет молекулярно-генетические методы в спорт, чтобы выявить индивидуальные особенности организма. Например, уже сейчас известны гены, определяющие выносливость у человека. При этом генетическое тестирование на любом этапе подготовки и восстановления

формы спортсменов поможет тренерам разработать индивидуальную программу тренировки. С использованием молекулярно-генетических технологий современные спортсмены и тренеры связывают дальнейший прогресс спортивных достижений и успехи спортивной науки. Подобные исследования позволят поднять эту сферу жизнедеятельности человека на более высокий уровень.

### **8.3. Изменение генофонда популяций**

Обратите внимание на причины формирования генетического груза. Генофонд — это совокупность генов популяции. Генофонд популяции складывается в ходе взаимодействия основных эволюционных факторов: мутационного процесса, отбора, миграций, дрейфа генов. В стабильных условиях среды в популяции устанавливается равновесие между этими основными процессами. При этом генетическая структура популяции из поколения в поколение остается неизменной.

Изменение генофонда популяции возможно при нарушении этого равновесия. Изменения генофонда популяций являются долговременными и реализуются через десятки и даже сотни поколений.

За предшествующую историю человечеством за счет естественного мутационного процесса уже накоплен «генетический груз», выражаемый большим числом наследственных и генетически детерминированных заболеваний, перечень которых превысил 2 000 (Sutton H. E., 1975).

По обширным данным мировой литературы и по материалам международной медицинской статистики (Доклад комитета экспертов ВОЗ по генетике человека. Женева, 1965, 1971), реальный генетический груз современной человеческой популяции составляет около 7,0 % и включает в себя:

1) 0,5–1 % всех новорожденных, пораженных болезнями (синдромами), в основе которых лежат геномные и хромосомные мутации, видимые под микроскопом;

2) 0,5–1 % детей, рожденных с заболеваниями и аномалиями, вызванными мутациями генов. Для них твердо установлен не только сам факт наследуемости, но и тип наследования (доминантный, рецессивный, сцепленный с полом);

3) более 2,5 % детей с врожденными генотипически предрасположенными пороками развития (заячья губа, волчья пасть, вывих бедра, пороки сердца и сосудов и т. п.), причем часть этих уродств выявляется не при рождении, а позже;

4) 2 % наших современников, страдающих сложно-наследственными психическими заболеваниями (шизофрения, маниакально-депрессивный синдром и т. д.) и умственной отсталостью;

5) 1 % живущих на Земле отягощены генетическими дефектами, которые вызывают хронические и дегенеративные заболевания (сахарный диабет,

эпилепсия, некоторые формы патологии щитовидной железы и обмена веществ).

Современный период характеризуется большей скоростью и объемом изменений среды обитания. Человек постоянно сталкивается с новыми факторами среды, испытывает большие социальные и экологические нагрузки. Увеличилась мутагенная нагрузка, расширился круг потенциальных брачных партнеров, увеличилась миграция населения, планирование семьи сократило естественное воспроизводство. Все это может менять генетическую структуру отдельных популяций или человечества в целом.

Однако популяционные генетические процессы обладают большой инерцией. Наследственность человека на популяционном уровне так быстро меняться не может. Поэтому не следует ожидать, что мутационный процесс и экогенетические реакции в течение одного — двух поколений вызовут опасные изменения наследственности человека или резкое увеличение частоты наследственных болезней (Бочков Н. П., 2003).

В заключение можно отметить, что экологическая генетика человека как наука и как прикладное направление (в медицине) будет активно развиваться. Это связано с несколькими причинами.

1. Накапливаются новые знания об экогенетических заболеваниях, генах их определяющих, совершенствуется методология исследований.

2. Относительная значимость экогенетической патологии будет увеличиваться по мере улучшения медицинской помощи и успешной борьбы с распространенными болезнями. Обычные медицинские меры профилактики не снизят частоту экогенетических болезней.

3. Со временем можно ожидать увеличения экогенетической патологии в абсолютном выражении, поскольку вследствие научно-технического прогресса будут появляться все новые факторы, повысится специфичность новых производственных условий и т. д.

Научные данные и подходы, которые использует современная экологическая генетика человека смогут стать основой создания адаптивной среды для каждого человека: подбор индивидуальной диеты и климата, исключение приема лекарств с патологическими реакциями, обоснование профессионального отбора и т. д. Такой подход приближает человека к персонализированной медицине и значительно повысит качество жизни в будущем.

### *Контрольные вопросы*

1. Экологическая генетика человека. Предмет ЭГ человека.
2. Нежелательные генетические последствия действия факторов окружающей среды на человека.
3. Мутационные процессы у человека.
4. Генетическая гетерогенность популяций человека по чувствительности к факторам окружающей среды.
5. Экогенетические болезни человека.

6. Нутригеномика и фармакогенетика. Примеры патологических ответных реакций организма на пищу и лекарства.

7. Генофонд популяций. Условия стабильности и факторы изменения генофонда популяций.

8. Генетически груз популяции. Его причины и последствия.

## Литература

1. Абилев, С. К. Мутагены окружающей среды / С. К. Абилев. — URL : <http://abilev.narod.ru/mutagen.htm>

2. Бочков, Н. П. Клиническая генетика : учебник для вузов / Н. П. Бочков. — М., 2002.

3. Экологическая генетика. — URL : <http://ecolgenet.ru/ru>

4. Жученко, А. А. Экологическая генетика культурных растений: теория и практика / А. А. Жученко // Экологическая генетика и эволюция. — Киев, 1987. — С. 50–73.

5. Инге-Вечтомов, С. Г. Экологическая генетика и теория эволюции / С. Г. Инге-Вечтомов // Вестник ВОГиС. — 2009. — Т. 13. № 2. — С. 362–370.

6. Крюков, В. И. Экологическая генетика животных — перспективное направление исследований в орловском государственном аграрном университете / В. И. Крюков // Вестник ОрёлГАУ — 2006. — № 1. — С. 25–30.

7. Прохорова, И. М. Генетическая токсикология : учебное пособие / И. М. Прохорова, М. И. Ковалева, А. Н. Фомичева. — Ярославль, 2005.

8. Селезнева, Е. С. Экогенетика человека : проблемы и факты / Е. С. Селезнева. — Самара, 2005.

9. Спицын, В. А. Экологическая генетика человека : эволюционная адаптация. Профессиональная деятельность. Спортивная геномика. Популяционная фармакогенетика. Мультифакториальные болезни / В. А. Спицын. — М., 2008.

10. Тихонович, И. А. Симбиозы растений и микроорганизмов : молекулярная генетика агросистем будущего / И. А. Тихонович, Н. А. Проворов. — СПб., 2009.

11. Худолей, В. В. Канцерогенез / В. В. Худолей. — СПб., 2001.

## Оглавление

Тема 1. Экологическая генетика как наука.....	
Тема 2. Эколого-генетические модели.....	
Тема 3. Симбиогенетика.....	
Тема 4. Генетика устойчивости к факторам среды.....	
4.1. Генетические основы биотрансформации ксенобиотиков.....	
Тема 5. Генетическая токсикология.....	
5.1. Изменчивость.....	
5.2. Теория мутаций (мутационная теория).....	

Тема 6.	
Мутагены.....	
6.1. Физические мутагены.....	
6.2. Химические мутагены.....	
6.3. Биологические факторы мутагенеза.....	
6.4. Уровни защиты организмов от мутагенов.....	
Тема 7. Методы выявления и оценки мутагенов.....	
Тема 8. Экологическая генетика человека.....	
8.1. Мутационный процесс и наследственность человека.....	
8.2. Экогенетические болезни.....	
8.3. Изменение генофонда популяций.....	
Литература.....	