**ЛЕКЦИЯЛАРДЫҢ ҚЫСҚАША МАЗМҰНЫ**

**«Қоршаған ортаның мутагенді және канцерогендік факторлары» пәні бойынша**

**(“Молекулалық биология және генетика” кафедрасы, профессор Бигалиев А.Б.)**

 **1 Тақырып.** **Қоршаған ортаның экологиялық қауіпті факторлары**

###### Қоршаған ортаның тірі организмдердің тұқымқуалау құрылымдарына зақым тигізе алатын физикалық және химиялық факторлармен ластану мәселесінің өршуінің салдарынан олардың генетикалық әсерін зерттеуге деген қызығушылық артып отыр. Осы факторлардың көпшілігі адамның шаруашылық әрекетінің өнімі болып табылады, кейбірі табиғатта кездеседі. Экологиялық қауіпті факторлар экожүйедегі сапалық және сандық өзгерістерге, популяциялардың тіршілікке қабілеттілігі мен адаптациясына, жеке даралардың көбеюі, өсуі, құлқы мен тірі қалуына әсер ететін өзгерістерге әкеледі. Осыған орай қоршаған ортаның антропогенді факторларының потенциалды қауіптілігін іздеу, зерттеу және оған талдау жүргізу ерекше өзектілікке ие болып отыр

Табиғатты ластаушылардың ішінде химиялық ластаушылар ерекше қауіптілік туғызады. Қазіргі кезде Chemical Abstract Services мәліметтер жинағында көпшілігі өмірдің түрлі сфераларында қолданыс тауып жүрген және адам үнемі пайдаланатын 8 млн. әртүрлі химиялық қосылыстар туралы мәлімет жинақталған. Химиялық ластаушылардың барлығы дерлік қоршаған ортаның потенциалды қауіпті факторы болып табылады. Олар тіршіліктің барлық деңгейлеріне жағымсыз әсер ете алады – улы, мутагенді және канцерогенді.

**Экологиялық қауіпті факторлардың классификациясы.** Экологиялық қауіпті факторлардың (ЭКФ) 5 негізгі тобын ажыратады:

 **1.Химиялық экологиялық қауіпті факторлар.** Олардың ішінде ең кең тарағандарыауыр металдар, диоксиндер мен диоксин тәрізді қосылыстар, ДДТ және басқа пестицидтер; нитрит, нитраттар және нитро­зо­қосылыстар; асбест және басқа минералды талшықтар; полициклдық ароматтық көмірсулар.

2. **Физикалық экологиялық қауіпті факторлар.** Ең кең тарағандары радиация и радионуклидтер; радио­жиі­ліктер, микротолқындар и магниттік өрістер; шу, ультракүлгін және температура.

***Радиоактивті ластану.*** Қоршаған ортаның радиациялық және радиоактивті ластануының негізгі көзі болып атом электр станцияларындағы (АЭС) ядролық құрылғылардағы техногенді авариялар болып табылады. Ортаның радиоактивті ластануының басқа көзі – ядролық сынақтар. Ядролық қарудың жарылуының салдарынан жердің ландшафты және жер бедері өзгереді. Ең қауіптісі ауаның радиоактивті ластануы. Әлемдік мұхиттың радиоактивті ластануы да қауіп туғызады. Атомдық су асты қайықтары да қоршаған ортаның радиоактивті ластануының көзі борлып келеді.

***Радиожиіліктер, микротолқындар және магнит өрісі.*** Электромагниттік спектр құрамына электромагниттік өріс (жиілік диапазоны 100 кГц – 300 ГГц), радиожиіліктер (100 кГц – 300 МГц) және микротолқындар (300 МГц-тен 300 ГГц-ке дейін) кіреді. Жиілік облысы келесі диапазонға бөлінеді: жоғарғы жиілік, ұзын, орташа және қысқа толқындар (100 Гц – 30 МГц), ультражоғары жиіліктер (ультрақысқа толқындар – 30-300 МГц) және өте жоғары жиіліктер (микротолқындар – 300 МГц – 300 ГГц). Табиғи жағдайда пайда болған микротолқындық және радиожиіліктік сәлеленудің қарқындылығ ы төмен жәнеол тек атмосфералық электрліктің арқасында болады. Жасанды радиожиіліктік және микротолқындық сәулелену салыстырмалы түрде алғанда кейінгікезде пайда болған экологиялық фактор қатарын жатады. Оның мәні табиғи сәулеленуден бірнеше есе артады.

***Шексіз тыбыстың әсері.*** Серпімді ортадағы (ауа, су және т.б.) бөлшектердің көлденең толқындар түрінде таралатын механикалық тербелісті дыбыс деп атайды. Дыбыстың инфрадыбыс (1-16 Гц), орташа (16-20000 Гц) және жоғары (ультрадыбыс) тербелістерін (20000 Гц-тен жоғары) ажыратады. Дыбыс күшінің шкаласы дыбыстың берілген мөлшерінің естудің табалдырығына логарифмдік қатынасымен есептеледеі және белмен өлшенеді (көп жағдайда децибелмен-дБ). Адам құлағы еститін дыбыс есту табалдырығы мен ауру туғызатын дыбыс аралығы 130 дБ құрайды. Қазіргі кезде шумен ластану қоршаған ортаның ластануының өзекті мәселелерінің біріне айналды. Шудың негізгі көзі – автомобиль көлігі, өнеркәсіп орындары. Шудың ең жоғары мөлшері қала көшелерінде белгіленген. Австриялық зертеушілердің мәліметі бойынша, мөлшерден артық шу өмір ұзақтығын 8-12 жасқа қысқартады

***Жарықтың сәулелі факторлары, ультракүлгін.*** Маңызды абиотикалық факторлардың бірі – жарық режимі. Жарық режимі түрлі организмдердің мекен етуінде маңызды орын алады. Жарықпен ластану табиғи жарық фонының деңгейінің периодты немесе ұзақ уақыт бойы жоғары болуының нәтижесінде болатын қоршаған ортаға деген әсердің физикалық түрі. Ол көп жағдайда жасанды жарықтану көздерін пайдаланудан болады.

***Температура және жылу факторлары.*** Тірі организмдердің қалыпты тіршілік етуін қамтамасыз ететін абиотикалық факторларының бірі – қоршаған ортаның температурасы. Температураның фотосинтез, зат алмасу, қозғалу белсенділігі, кобеюге деген әсері жақсы байқалады. Отынды жағудан пайда болатын, тікелей мақсатымен пайдаланылмайтын және ауа мен суға түсетін жылуды жылумен ластану деп атайды. Қоршаған орта температурасының айтарлықтай емес жоғарылауы жұмыртқалардың және уылдырықтың ерте жетілуіне бірақ тағамның жетіспеушілігінің салдарынан өлімнің көбеюіне әкелетіні белгілі. Жылумен ластану экожүйенің қарапайымдалуына жәнебиоалуантүрліліктің төмендеуіне әкеледі.

3. Биологиялық қауіпті факторлар. Биологиялық ЭҚФ көзі болып тірі организмдер мен олардың өнімдері болып табылады. Биологиялық ластану деп табиғи экожүйеге оның қауымдастығына тән емес тірі организмдерді антропогендік шаруашылықтың нәтижесінде енгізу және биогендерді олардың оған дейін кездепеген территория мен/немес акваторияларда таратуды түсінеді.

4. Механикалық қауіпті факторлар. Ластаушылардың бұл түріне қатты тұрмыстық және улы қалдықтарды, сонымен қатар ғарыштық “қоқысты” жатқызады. Қатты, сұйық және гаөтәрізді қалдықтарды тұрмыстық, ауылшаруашылық, құрылыстық, өндірістік тұтынушылық және өнеркәсіптік болып бөлінеді. Бұл механикалық фактордың экологиялық зардаптарына тек қана оба немесе холера сияқты ауруларды туғызуға жағдай туғызумен қоса, екіншілік ластаушыларға айналу болып табылады. Қауіпті улы және геноулы қосылыстар шығуы және жер асты суларды ластауы мүмкін. Өңделмеген қалдықтар арқылы өте отырып, су құрамында шіріп жатқан органикалық қосылыстары, түрлі бояғыштар, детергенттер, ауыр металдар бар улы филь­трат түзеді. Тікелей ішетін су арқылы немесе қоректік тізбек арқылы олар адам организміне түсіп, түрлі ауруларға әкеле алады. Механикалық экологиялық қауіпті факторлардың тағы бір түрі – биогаздың түзілуі.

5. Кешенді экологиялық қауіпті факторлар. Кешенді экологиялық қауіпті факторлар көпжақты әсер етуімен ерекшеленеді. Түрлі ластаушылар қоршағанортада жекелей емес кешенді түрде әсер ететіндігі белгілі. Сондықтан олардың синергетикалық немесе тіпті аддитивтік қасиеттері байқалады. Оларға мысал: мыңдаған көлдер мен ормандағы тіршілікті жойған қышқыл жаңбырлар; шөлденуге әкелетін жылыжайлық әсер; ультракүлгін сәуленің мөлшерін көбейтетін және тіршілікке өте қауіпті озон қабатының жұқаруы.

**2 тақырып. Қоршаған ортадағы мутагендер.**

**Мутагендер** — тірі организмнің тұқым қуалау қасиеттерін (генотип) өзгертетін физикалық және химиялық факторлар. Мутагендер физикалық (рентген және гамма-сәулелер, радионуклидтер, протондар, нейтрондар т.б.), физико-химиялық (асбест), химиялық (пестицидтер, минералдық тыңайтқыштар, ауыр металдар), биологиялық (кейбір вирустар мен бактериялар). Өзінің тарихы нәтижесінде адамзат генетикалық салдары бар аурулардан көрініс табатын генетикалық жүк жинақтады. Қазіргі және келешек адамдардың ұрпақтарының денсаулығы өткен адамзаттың жинақтаған генетикалық жүгіне байланысты.

Қазіргі кезде 2 мыңға жуық геномның локустарының тек бір бөлігін қамтитын генетикалық дефектілер белгілі. Бір ұрпақта 1 гендік мутациядан (геномда) артық пайда болмайды деп саналса, олардың жиілігі (ұрпақ бойы бір локус үшін) жалпы алғанда аз және популяцияға айтарлықтай заөым келтірмейді. Сонымен қоса, мутациялардың орташа алғанда төрттен бірі табиғи радиация салдарынан болады. Организмде кішігірім биохимиялық аномалия туғызатын гендік мутациялар жиірек болады. Қоршаған ортаның мутагендермен ластануының гендік зардабы жаңадан пайда болған мутациялар эволюциялық тұрғыдан “өңделмеген”, сондықтан кез-келген организмнің тіршілік қабілетіне кері әсер етеді. Егер жыныс клеткаларының зақымдалуы мутантты гендері бар организмдер санын арттырса, соматикалық клеткалардың мутациялары ісік ауруына шалдыққан клеткалардың санын арттырады. Адам популяциясының өсіп отырған биосфераның мутагенді фак­тор­лармен ластануына адаптациясы мүмкін емес. Ірі хромосомалық бұзылуларға қарағанда, ұрпақ бойы жинақталуға қабілеті бар нүктелік мутациялар популяцияда қиындықпен табылады. Осындай мутацияларды табу келешек ұрпақтағы генетикалық жүктің айқындалуына жауапты болғандықтан маңызды болып табылады. Ең алдымен түрлі ластаушыларды сезімтал биологиялық тест-жүйелерде бағалау қажет, егер олардың адамға деген зардабы дәлелденсе, оларға қарсы күрес шараларын қолға алу қажет.

Скринигтеу міндеттері қалыптасуда – ластаушы мутагендерді табу және олардың қоршаған ортаға түсуін қадағалайтын заң қалыптастыру үшін себу. Осылайша, ластанудың генетикалық зардаптарының екі мін­деті бар: ортаның түрлі факторларын мутагендік қасиетке зерттеу және популяцияға мониторинг жасау.

Хромосоманың біртұтастығының сақталуы олардың қалыпты қызмет етуінің негізі болып табылады. ДНК құрылымындағы кезкелген өзгерістер қате транскрипцияға әкелуі мүмкін. Ал оның үзілуі клетканың өліміне әкелуі мүмкін. Түрлі сыртқы орта әсерлері әртүрлі хромосомдық бұзылуларға әкелуі мүмкін. Хромосомалық бұзылулар көптұрлі болуы мүмкін: нуклеотидтік өзгерістерден ірі құрылымдық өзгерістерге дейін.

**Радиациялық мутагенез.** Хромосомалық бұзылуларға әкелетінәсерлердің ішінде бірінші орында радиация (рентген сәулелері, γ-сәулелер, ультракүлгін сәулелер). Алайда олар химиялық қосылыстардың әсерінен де жоғары жиілікпен түзіледі.

**Химиялық мутагенез.** Химиялық мутагенез салыстырмалы түрде улы емес заттардың мутацияларды тудыра алатыны белгіліболған соң ХХ ғасырдың 60 жж бастап зерттеушілердің көңілін аударта бастады. Улы емес және онша улы емес қосылыстардың мутагендік қасиеттері кешігіп, яғни генетикалық бұзылулар түзілген соң көрінетіндігі белгілі болды. Қоршаған ортаны ластаушылардың ішінде ауылшаруышылығында кең таралғанпестицидтер жатады. Көптеген зерттеулер адамның қолданып жүрген пестицидтерінің көбісі улы, тератогенді және мутагенді әсері, химиялық және биологиялық ыдырауға тұрақты екендігін көрсетті. Тірі орга­низмдерге полициклді ароматты көмірсулар (ПАК) да қауіпті екендігін көрсетті. Шикі мұнайда олар көп мөлшерде кездесетіндіктен, шикі мұнайды өндіру мен тасымалдау кезінде қоршаған ортаның ластануы өзекті мәселе. Көптеген организмдер ПАК аккумуляциялай алатындықтан, олармен тағам өнімдерінің ластануы әбден мүмкін. Тағам өнімдері арқылы олар адам организміне түсуі мүмкін. Кейбір зерттеушілер ПАК-тың кацероген­дік және мутагендік әсерін көрсеткен. ҚО-ның кең тараған ластаушыларына ауыр металдар жатады. өнеркәсіптің басқа қалдықтарына қарағанда ауыр металдармен ластану ең кең тараған ластаушы зат болып табылады. ҚО-ны ластаушылардың ішінде азотқосылыстары да аса қауіпті: азот тотықтары, нитраттар, нитриттер, нитрозаминдер. Олардың мутагендік, канцерогендік қасиеттері түрлі тест-жүйелердекөрсетілген. Қоршаған ортада кең тараған ластаушылардың бірі-азот қышқылының тұзы (нитраттар). Олар биохимиялық реакциялардың әсерінен нитриттерге айналады, екіншілік аминдермен әсерлесе отырып, нитрозаминдер береді. Соңғы кездері қоршаған ортаның ғарыш отынымен ластануы орын алуда.

**Биологиялық табиғаты бар мутагендер.** Физикалық және химиялық мутагендерден басқа ҚО-да био­логиялық мутагендер де кездеседі. Вирустардың клетканы жұқтырған кезінде гендер мен хромосомаларға әсері бұрыннан бері белгілі болғанымен де мутагендердің ішінде бұл түр ең аз зерттелген. Хромосомалық аберрацияларды вирустар, мысалы, желік, қызылша, эпидемиялық паротит туғызатын вирустар туғызуы мүмкін.

# 3 тақырып. Радиоактивті ластану және радиациялық мутагенез мәселелері.

Радиацияның табиғи популяциялар мен қауымдастықтарға генетикалық әсері өте өзекті мәселе. Бұл ең алдымен табиғи қауымдастықтардың ядролық сынақ өткізген жерлерде және атомдық өнеркәсіптегі авариялар болған жерлерде сәулеленудің болуымен байланысты. Бұл сұрақтардың дамуы ядролық отынды өндіру, өңдеу, пайдалану және сақтаудың дамуымен байланысты. Иондаушы сәулеленудің популяцияға әсерін қоршаған ортада радиоактивті элементтердің экологиялық нормалануы үшін қажет. Мысалы, Семей полигонының территориясындағы бірқатар аймақтар генетикалық салдарды туғызуға қабілетті радиацияға ұшыраған. Дегенмен де, Семей полигонында тіршілік ететін популяцияларға радиацияның созылмалы әчері әлі толық зерттелмеген жоқ. Ядролық жарылыстардың салдарын зерттеудің қажеттігі қарапайымдардан адамдарға дейін түрлі организмдерді біріктіретін тест-жүйелерді, соның ішінде молекулалық-генетикалық деңгейден популяциялық және биоценологиялық деңгейді біріктіретін мониторинг жүйесін құруды қажет етеді.

Жер бетінде иондаушы сәулелердің ең кең тараған түрлеріне α- және β-бөлшектер, γ-кванттар, рентген сәулелер, нейтрондар и ғарыш сәулелері. Сәулеленудің бұл түрлері атомдар, молекулалар немесе молекулалардың бөлшектерін электрлі зарядталған бөлшектерге – иондарғаайналдырады, яғни оларды иондайды. Ионизация нәтижесінде электрлі бейтарап атомдарға немесе молекулаларға электр заряды қосылады (+ заряд) немесе алынады (- заряд). Иондаушы сәулеленудің радиобиологиялық әсері – тірі организмде молекулалық, молекулалық үсті, биоқұрылымдық, физиологиялық және генетикалық деңгейлерде өтетін өзара байланысқан және өзара тәуелді өзгерістердің нәтижесі. Сәулеленудің әсерімен байланысты өзгерістер радиацияның биосубстратқа тікелей әсерімен немесе радиолиз өнімдерімен реакция арқылы жүреді. Иондаушы сәулеленудің мутагенді әсерінің маңызды факты болып мутация жиілігінің радиация мөлшеріне тәуелділігі болып табылады. Ең алғаш рет бұл туралы 1930 ж H.J. Muller. А айтқан болатын, ал A.S. Serebrovsky мен N.P. Dubinin /57/, оны өздерінің дрозофиламен жүргізген тәжірибелерінде дәлелдеп, Меллердің айтқан радиациялық мутацияның сәулеленудің мөлшеріне пропорияоналдығын растады. Осы мәліметтер бойынша мутацияға бірліктік оқиға себеп болады. Олардың саны сәулеленудің мөлшері артқан сайын арта береді. Кейінірек үлкен тәжірибелік материалда мутация пайда болуының жиілігі сәулелену мөлшерімен сызықтық тәуелділікте екендігі көрсетілді. Мысалы, дрозофиламен жүргізген тәжірибелерде W.P. Spenser және Stern 167000 хромосом мен жыныспен тіркескен рецессивті леталды факторларды зерттеді. 25-50 Р мөлшерде дрозофиланың ересек аталықтарын рентген сәулелерімен әсер еткенде 50 Р мөлшерде мутация жылдамдығы бақылаумен салыстырғанда екі еселенетіні, яғни сәулеленудің мутациялық әсері тіпті төмен мөлшерде де байқалатыны көрсетілді. Сәулеленген дрозофила популяцияларының генетикасына қатысты жұмыстарды B. Wallace жүргізді. Радиациялық генетика бойынша қосқанаттыларға жүргізілген тәжірибелердің көпшілігі лабораториялық жағдайда жасанды популяцияларда жүргізілді. Бұл моделді тәжірибелердің мәні өте маңызды. Алайда табиғи радиацияның популяцияның қалыптасқан генетикалық жүйесіне әсерін зерттеу қызығушылық туғызады. Алғаш рет осындай тәжірибелерді W.S. Stone, F.D. Wilson Маршалл аралдарында тіршілік ететін *Drosophila* табиғипопуляциясындағы термоядролық жарылыстардың салдарын зерттегенде жүргізді. АҚШ-тағы ең алғашқы термоядролық жарылыс 1954 ж, екіншісі – 1956 ж болды. Бикини аралында популяциялар тікелей сәулеленуге, кейінннен радиоактивті жауын-шашынның әсеріне дұшар болды. Басқа аралдарда (Ронгелан, Ронгерик, Маджуро) генетикалық әсерге тек радиоактивті жауын-шашындар себеп болды. Популяцияларды 1955 - 1957 жж Маршалл аралдарының төртеуінде жүргізді, ал 1956-1957жж.. Понапеде (Каромен аралдары) жүргізді. Барлық зерттелген популяциялар үшін тұқымқуалаушылық құрылымдарының айтарлықтай зақымдалғаны анықталды. Сәулеленген популяциялардағы леталдардың концентрациясы 72,7 - 95,7% құрады.

Радиацияның хирономидтердің табиғи популяцияларына әсеріне алғашқы болып B.G. Blaylock жұмыс істеді. Ол лабораториялардың радиоактивті қалдықтары тасталатын атақты Уайт-Ок-Крикте жэұмыс істеді. Ол *Chironomus sp.* (Блейлок бұл түрді қателесіп *Cаmptochironomus tentans* деп анықтаған*)* популяциясында өзеннің жоғарғы бөлігіндегі таза популяциямен салыстырғанда 10 жаңа инверттелген нуклеотидтердің тізбектелуі тапты. Осы жағдайда дернәсілдің абсорбциялық мөлшері 230 рад/жыл құрады, бұл табиғи деңгейден 1000 еседей көп. Бақылаулар 5 жыл бойы жүргізілді. Автордың жалпы қорытындысы – созылмалы сәулелену популяциядажаңа инверсиялардың пайда болу жиілігне әсер етеді, алайда оған дейін болған инверсиялардың жиілігіне әсер етпейді. Н.П. Дубинин "өсімдіктер мен жануарлардың тарихи қалыптасқан тұқымқуалау өзгергіштігі және бактериялар мен вирустардың гентикалық мезханизмдері ортада радиацияның жоғары мөлшері сияқты мықты факторлардың пайда болуына жауап ретінде популяция мен түрлерді эволюциялық тұрғыдан түрлендіре алады. Радиацияның әсері күрделі, себебі ол түрлердің тіршілік етіп ортасында сұрыптау факторы ретінде бола отырып, гендер мен хромосомалардың мутациялануының жиілігін жоғарылататын фактор ретінде жағымсыз әсер етеді. ".

**4 тақырып. Қоршаған ортаның ауыр металдармен ластануы және олардың мутациялық және канцерогендік әсері.**

Ауыр металдар өте кең тараған және олардың мөлшері кейбір жерлерде үнемі артуда, тіпті организмдерге қауіпті мөлшері бар жерлер де кездеседі. Ауыр металдардың иондары клеткаларға еніп, хромосомалардың құрылымдық ұйымдастырылуына әсер етеді және геномның деградациясына әсер етеді. Әлсіз мутаген бола отырып, басқа агенттердің мутагенділігін арттырады. Ауыр металдардың мутагендік әсерінің механизмдері әлі толық белгілі емес. Көптеген зерттеушілер олардың ДНК-ға әсері тікелей емес жанама болады деп санайды. Көптеген ауыр металдар мутагенді және канцерогенді әсері бар. Мысалы, кадмий РНҚ синтезінің деңгейін төмендетеді, in vitro жағдайында ДНҚ-ның синтезделуін бұзады. Хлорлы Cd адам мен тышқан эмбриондарының ДНҚ-сының деградациясын интерферон синтезін төмендету арқылы иницияциялайды. Сонымен қатар Cd нуклеин қышқылдарымен әсерлесе отырып немесе олардың синтезіне әсер ете отырып олардың метаболизмін өзгертеді. Cd организмнің ферменттік жүйесіне ерекше түрде әсер етеді, және сол арқылы организмніңгендік аппаратына зақым келтіреді деп саналады. Бұл металдың мутагендік әсері ДНҚ негіздерін тікелей өзгертуінде. Бұл негіздер клетканың бөлінуі кезінде жұп құрғанда қателіктер болады. Қоршаған ортада ауыр металдармен болатын тікелей байланысты төмендету мүмкін емес болғандықтан, олардың мутагендік әсерінен қорғайтын және гендік аппараттың оларға деген төзімділігін арттыратын құралдарды табу мәселесі туындауда. В связи с невозможностью полного устранения контакта с ТМ в окружающей среде встала проблема. Осындай қосылыстар негізінен қалыпты метаболизмга қатысатын және адам айналасында үнемі болатын қосылыстардан ізделді. Соңғы кезде табиғи антимутагендерге және олардың метаболиттеріне аса көп көңіл бөлініп жүр. Осындай қосылыстарға витаминдер, пигменттер, аминқышқыл­дары, фенолдар мен полифенолдар жатады. Бұлардың барлығы түрлі концентрацияларда өсімдік шикізатында, көкөністе, жемістерде, шөптерде кездеседі.

**Қоршаған ортаның ауыр металдар қосыластармен ластануы.** Қоршаған ортаға ауыр металдардың көздерін шартты түрде екіге: табиғи және техногенді деп бөледі. Табиғи – тау жыныстарының және минералдардың үгілілуі, эрозия, вулкандық жарылыстар. Техногендік – пайдалы кен байлықтарды өндіружәне өңдеу, отынды, ең алдымен тас көмірді жағу. Ауыр металдардың тоыпраққа түсуі негізіненминералды тыңай­­қыштарды пайдалану, өнеркәсіптік және тұрмыстық шайынды суларының тұнбасы болып табылады. Техногенді ауыр металдар қоршаған ортаға түрлі қосылыстар ретінде түседі. Олардың 95% жуығы техногенді шаң ретінде түседі. Олар атмосферада жоғары дисперсияланған өлшері 1 мкм болатын аэрозольдермен байланысқан. Ауыр металдардың техногенді көздерден түсуі адамның шаруашылық әрекетінің масштабының өсу­іне байланысты жоғарылауда. Түрлі экожүйелерге деген техногенді жүк те артуда. Техногенді шығары­лымдардың біразы айтарлықтай қашықтыққа тасымалданып, биосфераның ғаламдық ластануына әкеледі. Ауыр металдардың бір бөлігі гидрохимиялық шайынды ретінде ағынсыз суқоймаларға түседі де, тұнба ретінде жинақтала береді. Ауыр металдардың негізгі массасын ауыр өнеркәсіп маңындағы топырақ жинақтайды. Олар жоғарғы гумустық қабатта жинақталады. Оның мөлшері қалыпты деңгейден жүздеген-мыңдаған есе жоғары болуы мүмкін. Қоршаған ортаның ауыр металдармен ластануының көздері болып ауыр және түсті металдард өндіруден басқа, таскөмірді жағу, минералды тыңайтқыштарды, бояғыштарды, пластмассаны, аккумулятор­ларды өндіру және осы өндірістердің шайынды сулары, тау-металл комбинаттары, мұнай өндіруші және өңдеуші өнеркәсіп болып келеді.

Қоршаған ортаға түсетін ауыр металдардың көздерін екі топқа бөлуге болады:

* Ауыр металдарды өндіретін немесе пайдаланатын өнеркәсіп кешендерінен шығатын жергілікті шығарылымдар;
* Жер бетінде диффуздық түрде таралғанауыр металдардың көздері, жылу энергетикалық құрылғылар мен мотордан бастап, минералды тыңайтқыштар мен темекі буына дейін.

 Ауыр металдардың қоршаған ортаға көптен түсуінің нәтижесінде олардың тірі организмдерге тигізетін жағымсыз әсері мәселесі туындап отыр. Улылығы және қоректік тізбектерде жинақталуы жағынан олардың оннан астамы биосфераның проритетті ластаушыларының қатарына жатады.олардың ішінде – сынап, кадмий және қорғасын аса қауіпті.

**Ауыр металдардың тірі организмдерге улы әсері.** Ауыр металдарды улылығы жағынан жоғары, орташа, шамалы улы деп бөледі. Кадмий өте жоғары улы қосылыс болып есептеледі. Ол ашық және созылмалы әсер тудыра алады. Кадмийдің микромөлшерде тірі организмдерге керек екендігі және биологиялық процестердің стимуляторы ретінде болатындығы белгілі.

 Ауыр металдардың адам мен жануарларға улылығының көрсеткіштері болып физиологиялық параметрлердің, бұзылуы, дамудың артта қалуы, денсаулықтың нашарлауы, ойлау, көбею қабілеттерінің төмендігі, өлімнің артуы, ісік ауруларының пайда болуы, түрлі деңгейде – организмдік, клеткалық, субклеткалық деңгейлерде созылмалы аурулардың болуы табылады. Отандық ғалымдардың айтуы бойынша аталған үш металдың әсер ету механизмдері – олар тікелей митохондрияның мембранасына әсер ете отырып, оның ішкі жағында орналасқан цитохромоксидазаны босатады, немесе лизосомаларды бұзылуы салдарынан мито­хондриялардың мембранасын бұзылуы.

 **Ауыр металдардың мутагенді және канцепргендік әсері, кадмийдің мысалында.** Ауыр металдарға деген қызығушылық олардың улылығы мен канцерогендік әсерімен қоса мутагендік әсерінің болуында. Бұл ауыр металдардың қоршаған ортада болуына аса көңіл бөлуді түсіндіреді. Өсімдік организмдерінде ауыр металдардың – кадмий, қорғасын, никель, алюминий, мыс және мырыштың фитотоксинділігімен қоса айқын білінетін цитогенетикалық әсер де байқалды. Шетел авторлары кадмийдің оның әсерін дұшар болған 40 жұмысшыға (негізгі топ), және бақылаудың 40 адамына әсерін хромосомалық аберрация мен сестринские хроматидтік алмасуларды тіркеу арқылы және кадмийдің қан мен зәрдегі мөлшерін анықтау арқылы зерттеді. Негізгі топтағыхромосомалық аберрациялар темекі шегуге, оның қан мен зәрдегі мөлшеріне байланыссыз кездесті. Хромосомалық аберрациялар кадмийдің мутагендік әсерінің ерте көрсеткіші екені көрсетілді. Кейбір металлургиялық зауыттарда ауыр металдармен көп әсерлесетін жұмысшылардың лимфоциттерінде хромосомалық аберрациялар деңгейі жоғары екендігі көрсетілді. Кадмий тұздарымен ұзақ уақыт бойы байланыста болу ісік ауруларына, соның ішінде өкпе ісігіне әкелетіні белгілі. Мысалы, темекі шеккен кезде өкпе ісігінің пайда болуы белгілі мөлшерде кадмий тұздарының болуымен байланысты кадмийдің классикалық мутагендердің әсерін жоғарылататындығы белгілі, яғни комутагендік әсері бар. Комутагендер мутациялақ процестің түрлі кезеңд­ерінде әсер етеді. Металл иондарының комутагендік әсері тікелей мутаген туғызған ДНҚ-ның бұзылуының репарациясын тежеуімен байланысты. Комутагендік факторлардың көпшілігі клетканың репарациялық жүйе­сіне әсер ете отырып өзінің әсерін жүргізеді.

**5 тақырып. Қоршаған ортаның пестицидтермен ластануы, олардың мутагендік және канцепргендік әсері**

Көптеген әдеби мәліметтер ауылшаруашылығында қолданылып жүрген пестицидтер мутаген ретінде әсер ететіндігін көрсетті. Олар цитотоксинді және генетикалық жағымсыз әсер етеді. Токсикологтардың айтуынша пестицидтердің көпшілігі азық-түлік құрамында бар, және Әлемдікденсаулық сақтау ұйымының мәліметі бойынша олармен жылына 1% уланады. Пестицидтер топырақта ұзақ уақыт бойы сақталуы мүмкін. Миграциялай отырып, олар жерүсті және жерасты суларын ластайды. Пестицидтердің әсерінің нәтижесінде агро- және биоценоздарағы популяцияның құрамы бұзылады, табиғи жыртқыштардың және зиянкестердің паразиттері жойылады, жағымды фаунаға жағымсыз әсер, зиянкес жануарлардың пестицидке төзімді түрлерінің пайда болуы, өнім сапасының өзгеруі, тірі организмдердің генетикалық аппаратына жағымсыз әсер байқалады.

Қоршаған ортаның химиялық қосылыстармен ластануы популяцияның, соның ішінде адамның мутациялық фоны күрт өсуі мүмкіндігін көрсетеді. Алайда әлі күнге дейін популяцияның мутациялануының деңгейін дұ­рыс баға беру қойылмаған.

Бірге әсер ететін химиялық қосылыстардың иондаушы сәлелерге қарағанда генетикалық зардабы әлдеқайда жоғары екендігі белгілі. Сондықтан қосылысты қолдануға жіберер алдында оның қауіптілігін жжан-жақты зерттеу қажет. 2001 жылы Женевадаөткен ауылшаруашылығындағы қауіпсіздік пен еңбек гигиенасының 89-шы конференциясындаауылшаруашылығында қолданылатын химиялық заттарды импорттау, классификациялау және штампілеугі қатысты сәйкесінше ұлттық жүйені құру қажеттігі;оларды шектеу және оларға тыйым салу;адам қауіпсіздігі және денаулығы мен қоршаған ортаға деген зардабын шектеу туралы үкім қабылданды.

 **Пестицидтердің қысқаша классификациясы және сипаттамасы**. Пестицидтер (латынның *pest –* жұқпа және *zido* – өлтіремін) – ауылшаруашылық дақылдарының зиянкестерімен, ауруларымен және арамшөппен күресуге арналған түрлі қосылыстарды біріктіретін жинақтаушы термин. Пестицидтер химиялық құрамы, қолданылатын объектілері, организмге ену жолдары бойынша классификацияланады.

Әлемдегі және Қазақстандағы пестицидпен байланысты мәселелер. Пестицидтер – ауылшаруашылығық өнімін арттыруға көмектесетін бірден-бір химиялық қосылыс. Биологиялық тәсілдер химиялық қосылыстарға қарағанда өзінің тиімділігі жағынан нашарлау. Сондықтан пестицидтерді қолдануы алдағы уақытта әлі жалғаса береді. Алайда улы химикаттармен жұмыс істегенде оларды дұрыс пайдалану ережелері сақталмайды. Бұл олардың табиғи компоненттерде жинақталуына, улануға әкеледі. Бұл олардың нарыққа түсетін тағам өнімдерінде жинақталуына әкеледі

 Пестицидтер ьасқа антропогенді факторларға қарағанда биосфераға әдейі енгізіледі және оның қолдану масштабы үнемі өсуде. Пестицидтер биосфераны ластаушылардың бірінші ондығына кіреді. Жыл сайын пестицидтердің ассортименті және мөлшері жоғарылауда. ЕРА халықаралық агенттігі тірі организмдерді аурудан, зиянкестерден және арамшөптерден сақтайтын 23400-ден астам пестицид тіркеді. Қазақстан мен ТМД елдерінде соңғы 30-50 жылда пестицидтің 700 түрі практикалық қолданыста болды. Олар түрлі химиялық кластарға жатады. Қазақстан пестицидтің 230-дан астам түрін шетелден әкеледі. Қоймалардың сыйымдығы онда сақталатын пестицидтерге сай емес. Республикамызда пестицидтер сақталатын 1884 қойма бар, олардың типтіктері - 563, авариялық жағдайда - 411. қоймалардың саныжыл сайын кемуде, ал авариялық жағдайдағы қоймалар саны артуда (Семей, Павлодар, Жамбыл облыстарында – 45%-ға дейін). 2001 жылы республикамызда пестицидтерді қайта инвентаризациялау кезінде 1 миллионнан тоннадан астам қауіпті пестицидтер қалдығы табылды.

 Пестицидтердің генотоксиндігі. Пестицидтерге жүргізілетін генетикалық-гигиеналық зерттеулердің ішінде ең дамығаны олардың генетикалық белсенділігін тест-жүйелерде жүргізу болып табылады. М.А.Пилинскаяның мәліметі бойынша 400-ден астам пестицидтер мутаген екен. Бұл ауылшаруашылығында қолданылатын пестицидтердің 67,8%-ін құрайды. Пестицидтердің қазіргі кезде қолданылып жүрген және тый­ым салынған түрлерінің генотоксинділіг көрсетілді.

Пестицидтерді қарқынды пайдаланатын ауылшаруашылық аймақтарында тұқымқуалау бұзылуларының күрт өсуі болатындығы айдай анық. Пестицидтерді қолданудан бас тартудан соң әлемде адамның генофондына деген пестицидтік жүктің салдары үлкен маңызға ие болады. Хромосомалық бұзылулардың жоғары жиілігі көптеген аймақтарда тіркелген - Украинадағы цинеб өндірісінде жұмыс істейтін жұмысшыларда, Ресейдегі гексахлорбутадиен және дактал өндірісінде (Уфа), Өзбекстанның мақта егетін аудандарында, Азербайжан мен Молдавияның ауылшарушылық аймақтарында тұратын балаларда, Симферополь жылыжайында пиримор деген амфицидпен жұмыс істеген соң жұмыс істейтін жұмысшыларда (Украина). Бұл генетикалық мониторинг мәліметтері пестицидтердің мутагендік қауіптілігінің тек шектеулі мамандар үшін еместігі, жалпы халыққа қаупті екендігі көрсетуі қажет.

**6 тақырып. Мутагенздің биологиялық факторлары**

 Физикалық және химикалық мутагенді факторларға қоса ҚО-да биологиялық мутагендер де бар. Хромосомалық аберрацияларды вирустар, мысалы, желік, қызылша, эпидемиялық паротит тудыратын вирустар туғызуы мүмкін екені белгілі. Вирустармен қоса биологиялық токсиндер де мутация туғыща алады. Миллиондаған адамдардың паразиті болып табылатын протозоологиялық сипаты бар организмдер, гельминттер т.б. өзінің токсинді қосылыстарын адамға енгізу арқылы оның метаболизмдік процестерінөзгерте алады және мутагенезді өзгерте алады. Паразитті организмдерден кейбір аймақтарда халықтың 100%-ы зардап шегеді. Адам организмінің ішкі ортасы үлкен роль атқарады. Зат алмасудағы генетикалық анықталған бұзылулардың көпшілігі табиғи мутациялауға жағымды жағдай жасайды.

Табиғи түрде өсімдіктерде кездесетін мутагендердің ішінде циказинге тоқтала кету қажет. Ол саговниктен бөлінеді және тропиктік және субтропиктік белдеуде кездеседі. Саговник тағамда, дәрі жасауда қолданылады. Саговникті тағамға пайдаланған аймақтаржа жиі токсикоз, улану, орталық нерв жүйесінің зақымдануы байқалады. Саговниктің кейбір мүшелерінен (тұқым, тамыр) циказин (метилозоксиметанол –β,D-гликозид) бөлініп алынды. Сүтқоректілердің ішегінде микроорганизмдердің түзетін β-глюкозидаза әсерінен β,D-гликозид ыдырап, агликон түзеді. Бұл жоғары мутагенді белсенділігі бар нитрозогуанидинге ұқсайды. Тәжірибелер циказиннің агликоны да мутагендік әсері барлығын көрсетті. Алайда циказиннің өзі мутагендік немесе улы әсер көрсетпейтіні белгілі болды. Түрлі өсімдіктерден (үнді капустасы, түрлі-түсті капустаның түрлері) бөлінген өнім ферментативті гдролизден соң аллилизотиоцианатқа айналатыны анықталды. Оның мутагендік әсері Дрозофилаға көрестілді.

Тағам өнімдері Streptomyces achromogenes тіршілік әрекетінде түзілген қосылыстармен ластануы мүмкін, одан бөлінген стрептозотоцин антибиотигі N-нитрозоқосылыстарға жатады. Стрептозотоциннің мутагендік белсенділігі тәжірибелерде көрсетілді. Далалық астықтардан, алмадан және жеміс шырындарынан басқа антибиотик – патулин бөлінді, ол кейбір Peniecillium және Aspergillus түрлерінің өнімі болып табылады. Патулин адмның өсірілген лейкоциттерінде хромосомалық аберрациялар туғызған.

Кофе дәндерінде және шай жапырақтарында кездесетін кофеин табиғи мутагендердің бірі болып табылады. Кофеиннің адам организмінде ыдырау жылдамдығы сағатына 15% құрайды, алайда бұл кофеиннің толығымен ыдырауына әкелмейді. Сондықтан кофе немесе шайды күнде ішкен уақытта кофеиннің концентрациясы 10-5 М, кейбір жағдайда ол 10-4 М жетеді. Бұл тақырыпқа көптеген жұмыстар жасалды. Кофеиннің жоғары мөлшерінде оның дам мен дрозофилаға тікелей мутагендік әсері көрсетілді. Хромосомалардың үзілулер туғызады. Аз концентрацияда кофеин синергиялық әсер етеді. Радиациямен қосылғанда ферменттердің репарациясын тежеген.

Табиғи мутагендерге колхицин және т.б. полиплоидия мен басқа хромосомалық бұзылуларға әкелетін митотикалық у болып табылатын қосылыстар жатады. ДНҚ құрылысына қатысатын пурин мен пиримидиннің құрылымдық аналогтарының кейбіреуі нүктелік мутацияны туғызады.

# 7 тақырып. Қоршаған ортаның мутагендер, канцерогендермен ластануын анықтайтын және деңгейін бағалайтын негізгі тест-жүйелер

Түрлі факторлардың мутагендігін бағалау тест-жүйелердің көмегімен жүргізу қажет. Көптеген жүргізіліп жатқан жұмыстарға қарамастан, қазіргі кезде бар тест-жүйелердің біреуі де зерттеліп отырған қосылыстардың адамға қатысты мутаген екендігін немесе еместігін көрстетеін 100%-тік тиімділігі жоқ.

Қазіргі кезде жүздеген тест-жүйелердің белгілі болуына қарамастан, биотестілеу кезінде олардың жақсы сипатталған онға жуығы ғана қолданылады. Әрбір тест-объектіде қоршаған ортаның күйін анықтайтын көрсеткіштердің біреуі ғана қолданылады. Бұл көп жағдайда хромосома аберрациясы, сестринские хроматидтік алмасулар, анеуплоидты клеткалардың жиілігін бағалау және микроядролық тест. Алайда айтылған көрсеткіштер барлық жағдайда қолданылмайды және олар қымбат. Сондықтан оларға қосымша жаңа көрсеткіштерді интегралды бағалау үшін қолдану қажет. Осындай көрстекіштерді бірге бір тест-жүйеде пайдалану оның сезімталдығын жоғарылатуға көмектеседі. Сонымен қатар бірнеше тест-жүйелерді пайдалан­бауға да әкелуі мүмкін.

Қоршаған ортаның мутагендігімен канцепргендігін анықтау және бағалау үшін микроорганизмдерді қолдану. Қоршаған ортаның мутагендігін анықтау үшін қолданылатын ондаған тест-жүйелердің ішінде ең сезімталдары және репрезантивтілері болып микроорганизмдер болып табылады.

 1. Микроорганизмдер кезкелген экожүйенің тұрақты компоненті болып табылады.

 2. Микроорганизмдердің репродуктивті периодыминималды, генотиптердің алмасуы қысқа уақытта өтеді.

 3. Бактериялардың хромосомалар жинағы заплоидты және генотиптің бұзылуы фенотиптік көрініске бірден ие болады. Фенотип өзгерістерін тіркеу тәсілдері жақсы жасалған.

 4. микроргинзмдерде жүргізілген тестілер экономикалық жағынан тиімді және тез уақытта ақпарат алуға және жеке тәжірибелер арасындағы статистикалық маңызды емес деңгейде өзгергіштікті алуға мүмкіндік береді.

Вирустық тест-жүйелер. Вирустар клетканың кейбір қызметінің индикаторы ретінде қарастырылады. Олар қосылыстардың мутагендігін анықтаудың тест-жүйесі ретінде қарастырыла алады. Бұл құрамында РНҚ да, ДНҚ да бар вирустарға қатысты. Адам мен жануарларға қатысты мутагендердің вирустардың көпшілігіне мутаген болатындығы анықталды.

Бактериалдық тест-жүйелер. Эймс тесті. Бұл тәсілдің мәні келесіде -  *Salmonella typhimurium* индикатор штаммдарында гендік мутацияны туғызуға химиялық қосылыстың немесе оның метаболитінің қабілетін тіркеу қабілетінде. Бұл тәсіл ортаның мутагендігін анықтауда қолданылатын экспресс тәсілдердің кең тараған түрі. Эймс тесті екі компоненттен тұрады: тіркеу және активтендіретін. Тіркеу компонентін *S. Typhimurium* штаммдары құрайды. Активтендіретін компонентінде микросомалық тотығу жүйесінің қызмет етуі үшін қажет тышқан бауырының гомогенантты постмитохондриалды супернатанты (S-9 фракциясы) және кофакторлар бар. SOS-хромотест. Бұл тест мутациялық процестің SOS-репарацияның қызмет етуінің салдары туралы қазіргі кездегі түсінккі негізделген. SOS-хромотест генотоксиндердің бар-жоқтығына жүргізілетін сапалық колориметрлік тест. Бұл тест көмегімен түрлі қосылыстардың немесе олардың метаболиттерінің мутагендігін *Escherichia сoli* клеткаларында байқайды*.*

Саңырауқұлақтар мутагендерді анықтау үшін қолданылатын тест-объект. Фитопатогендердің ішінде саңырауқұлақтар басты орын алатындықтан бұл организмдердің өкілдері тест-объектілер ретінде қолданғаны жақсы. Бұл тәсілмен пестицидтердің және басқа қосылыстардың мутагенділігі анықталады.

Сүтқоректілерді қоршаған ортаның мутагендік және канцепргендік факторларын анықтау және бағалау үшін тест-объектілер ретінде пайдалану. Кезкелген тест-жүйе барлық мутагендерді анықтай алмайтындықтан Әлемдік денсаулық сақтау ұйымының мамандары бірнеше тест-жүйелерді, соның ішінде әсіресе сүтқоректілерге негізделген тест-жүйелерді пайдалану дұрыс деп санайды. Сонымен қатар, бірқатар *in vitro* тест-жүйелері және субсүтқоректілерге жүргізілген тест-жүйелерді арнайы сұрақтарды шешу үшін қолдануға болады. Мутагендікті анықтаудың жануарларда жүргізілетін келесі цитогенетикалық тәсілдері бар: микроядролық тест, хромосомалық аберрациялардың метафазалық анализі, сестринские хроматидтік алмасулар, тұқым қуалайтын транслокацияларды тіркеу, инверсияларды тіркеу тәсілі, доминантты леталды мутацилардың цитогенетикалық тест, ерте эмбриондарға жүргізілген цитогенетикалық тест, доминантты леталдардың анализі, Рецессивті жыныспен тіркескен леталды мутациялар, соматикалық мозаиктер тәсілі, аномалды спермияға тест және т.б.

Адам қанының лейкоциттері – қоршаған ортаның мутагендік әсерін анықтауға арналған тест-жүйе.Химиялық қосылыстардың мутагендік әсерін зерттегенде (әсіресе өнеркәсіпте) жиі адам қанының лимфоциттері қолданылады. Бұл жүйенің басқа тест-жүйелерге қарағанда бірнеше артықшылықтары бар:

1. Материалды тікелей донорлардан немесе қан құю орталықтарында алуға мүмкіндік бар;
2. Тәжірибегеқолданылатын клетка популяциясының көп болуы, мысалы, қанның 1мл-де 1-3x106 кіші лимфоциттер бар;
3. Лейкоциттер популяциясының синхрондығы, себебі, шеткі қанның барлық клеткалары тыныштық кезеңінде болады;
4. Лейкоцит популяциясының белок-полисахаридтік комплексі бар қосылыстармен еткенде клеткалық цикл бойынша қозғалуының басталуын реттеуге мүмкіндік;
5. лейкоциттерді өсіру, фиксациялау және препарат дайындау жақсы қойылған;
6. Хромомомалардың қайта құруларының зерттелгендігі, олардың табиғи жағдайда сирек болуы;
7. Материалды фиксациялау уақыты туралы мәліметтің лейкоцит клеткаларының популяциясының бірінші және соңғы клеткалық цикл бойынша жылжуы туралы мәселелердің шешілуінің зерттелгендігі;
8. Бірінші клеткалық бөлінуде G1,S, және G2 фазаларының өту ұзақтығының белгілі болуы. Микроядролық тест. Ол мутагендердің адамға әсерінің индикаторы ретінде де зерттейді. Бірінші зерттеулерде мутагендік әсерлерге дұшар болған адамның жілік майы және лимфоциттері қолданылды. Микроядролардыадамның шеткі қанының эриторциттерінде де зерттеуге болады. Алайда бұл еңбекті көп қажет етеді.

Көпкомпонентті қоршаған ортаның мутагендік және канцепргендік әсерін анықтауға арналған тест-жүйелер. Жоғарыда жеке алынған тест-жүйе барлық мутагендерді анықтай алмайтындығы айтылды. Сондықтан копкомпонентті тест-жүйелерді құру қажет. Оған келесі таоаптар қойылады: 1)құрамында про- және эукариоттық организмдер болуы қажет; 2) тірі организмдердің негізгі патшалықтарының өкілдерін қамту қажет; 3) лабораториялық жағдайда жақсы өсетін тест-организмдердер болуы қажет; 4) ортаның кең тараған ластаушыларына сезімтал организмдерді қамту қажет; 5) биологиясы, экологиясы жақсы зерттелген және таралу ареалы кең организмдерді кеңірек қолдану қажет; 6) включать такие қымбат және тіркеу үшін күрделі аппаратураны қажет етпейтін, бірақ көп мағлұмат беретін тест-реакциялары бар тест-организмдерді қолдану.

Қоршаған ортадағы ластаушылардың мутагенділігін өсімдік тест-жүйелері арқылы цитоге­нети­ка­лық әдістермен анықтау

Өсімдік клеткаларының хромосомалары цитогенетикалық эксперименттерде кеңінен қолданылады. Хромосомалардың мутагенділігін зерттеу үшін, жануарларға қарағанда өсімдік хромосомалары мөлшері, суреттерінің нақтылығы және басқа параметрлері жағынан таптырмайтын объект болып саналады. Хромосома аберрациясына анализ жасау үшін, өсімдік ұлпаларынан алынған, интенсивті бөлінетін клеткалардан жасалатын, уақытша немесе тұрақты препараттар қолданылады. Әдетте, меристеманың біріншілік және екіншілік немесе жапырақтың өсу аймағынан алынады.

Пестицидтердің кариотоксикасына баға беру үшін қолданылатын тест-жүйелар, соматикалық өсімдік клеткаларының ауытқуларына негізделген. Бұл, мутагендерден химиялық қорғаныс жасаудың алғышарттары, осының негізінде потенциялдық генетикалық қауіптілікке баға беріледі. Хромосомалардың құрылымының бұзылуын зерттеу, қоршаған ортаны ластаушылардың деңгейіне көрсеткіш болады. Хромосома аберрациясының қалыптасуы, гендік мутацияның индукциясымен өзара байланысты. Өсімдіктің соматикалық клеткасындағы хромосомалардың қайта құрылуын анықтаудың екі әдісі бар: метафазалық және анафазалық.

*Метафазалық әдіс.* Хромосомалардағы қайта құрылуларды анықтаудың метафазалық әдісі, хромосома­лардың құрылымдық өзгерулерініе анализ жасайды, яғни ол, митотиклық бөлінудің метафазасына дейін жетеді. Осы әдіс ақылы, тек қайта құрылудың сандық мөлшерін ғана емес, сонымен қатар, хроматидтік, хромосомдық өзгерулерді нақ анықтап, қайта құрулардың барлық типі мен нұсқасын көруге болады. Хромосома аномалияларының метафазалық әдіспен толық және детальді анализденуі, химия, медициналық генетика, космостық биология және экологияның басқа да салалары үшін өте бағалы [Немцева, 1970]. Өсімдіктерді экспериментке қатысынсыз алдын-ала өңдеу себебі, метафаза сатысында клеткалардың максимальді мөлшерде жиналып қалуына байланысты. Бұл әдетте, клеткалардың парасинхрондығына байланысты, мысалы, ДНК синтезінің ингибиторлар көмегімен (5-аминоурацилмен немесе колхицинмен) клетканың метафаза сатысында тежелуі, митотикалық ұршықтың бұзылуынан болады [Макаров, Сафронов, 1978].

*Анафазалық әдіс.* Хромосома аберрациясын зерттеу – қоршаған ортаның мутагендермен ластануының негізгі критериі болып табылады. Хромосомаға анафазалық анализ жасау, аберрацияларды жылдам және оңай табуға мүмкіндік берді. Бұл әдіс делециядағы өзгерулерді фрагменттер түрінде тіркейді: ассиметриялық транслокация – көпір, изохроматидті делеция – жұп хроматид фрагменттері, парацентрлік делеция – ацентрлік фрагмент және микрофрагмент.

Бірақ, мутагенді ластаушыларға баға беру үшін қолданылатын әдістер жайлы қарама-қайшы ойлар бар. Кейбіреулер ксенобиотиктердің мутагенділігін анафазалық әдіспен бағалаған жылдамырақ дейді. Көптеген жұмыстардың нәтижелері көрсеткендей, метафазаға қарағанда анафазалық әдіспен көбірек аномалиялар табыған. Бұл, агенттің табиғатына байланысты (қайта құрылудың қандай типін шақырады), сонымен қатар, әртүрлі объекттердің хромосомаларының қосылуының ұқсас болмауы [Иофа, Митин, Нилова, 1984]. Басқа авторлардың ойлары бойынша, анафазаға қарағанда метафазалық әдіспен көбірек аномалиялар табуға болады, себебі, анафазалық әдіс, кариотипінде хромосома жиынтығы көп өсімдіктерге ғана қолданылады. Сондықтан, мамандардың басым бөлігі метафазалық әдісті жоғары бағалайды. Хромосомалық әдіске жоғары митотикалық индексті, интенсивті бөлінетін ұлпалар қажет. Кариологиялық зерттеулердің табысы тек материалдың сапасына ғана емес, сонымен қатар, өсіру шартына, бекітуге, мацерацияға, бояуына, препаратты езуге және басқа да факторларға байланысты [паушева, 1988; Турков, 1986; Босток, Самнер, 1980].

*Тозаңның аналық клеткасының микроспорогенезі.* Мутагендік әсер, өсімдіктердің аналық клеткаларының, тозаңның даму сатыларына, тозаңдық дәндердің қалыптасуына және олардың қызмет атқаруларына прогрессивті негативті әсер етеді. Хромосомалардың мейотикалық бөлінуіндегі көптеген бұзылулар – I және II бөлінуіндегі анафаза және телофазадағы көпіршелер, жеке хромосомалардың элиминациясы және қалып кетуі, монада тетрадаларымен қатар қалыптасу, диаджәне басқа аномалийлер – тозаңның маңызды морфологиялық әртүрлі сапалығының, өмір сүру қабілетінің төмендеуінің және фертильдігінің себептері болып табылады [Егоркина, Зарубина, Кириллов, 2000].

Ағаш, бұта және шөптесін өсімдіктерінің, декоративті және ауылшаруашылық дақылдарының микрогаметогенез сатысындағы әртүрлі бұзылулар үлкен елді мекендердің ауа бассейндеріндегі кластогендер мөлшерін, өндіріс кәсіпорындарын, автострадаларды, пестицидтерді және басқа да қоршаған ортаны ластауыш көздерін бағалау үшін қолданады.

Гүлді өсімдіктерде аталық жыныс клеткаларының қалыптасуы мейозбен байланысты. Гүл тозаңдықтарының мейозын байқау үшін алдымен өсімдік масақтарының қынаптан шығуына дейінгі кезеңін жазып алу керек (масақтың қынаптан шығуына 3см қалғанда). Фиксатор ретінде Карнуа немесе Ньюкомер фиксаторлары пайдаланылады. 10-12 сағаттан кейін тозаңдықтарды 70%-тік спиртпен жуып, фиксацияланған материалды 70-80%-тік этил спиртінің ерітіндісіне салып, тоңазытқыштың ішінде сақтайды. Жас тозаңдықтардан жасалған уақытта препараттардан хромосомалар бұзылуын, I метафаза бөлінуіндегі хромосомаларды санауға және мейоз жолын көруге болады. Фиксацияланған материалды пинцет арқылы кішкентай бөліктерге үгітіп, препаратты спиртовкада қыздарып, ацетокарминмен бояйды. Объектті езгіеу сірке қышқылының 45%-тік ерітіндіде жүреді. Препарат боялғаннан кейін, шеттерін парафинмен жабыстырады немесе Гойер ерітіндісіне салынады. Анализ кезінде мейоз сатысындағы барлық бұзылуларға көңіл бөлу керек: профаза 1; метафаза 1; анафаза 1; телофаза 1; профаза 2; метафаза 2; анафаза 2; телофаза 2.

*Тозаңның стерилдігі.* Гүлді өсімдіктердің тұқым арқылы көбею жүйесінде амфимиксистің болмауы тән екені белгілі. Осындай түрлердің тозаңдары әртүрлі деңгейде дифференциацияланған. Бұл – стерилді тозаңдар пайызы көп екенін, тозаң дәндердің көлемдерінің және формаларының түрленуі және олардағы саңылаулардың саны, гистохмимялық зерттеулерде интенсивті бояуды көрсетеді. Керісінше, амфимиксті түрлер үшін жағымды жағдайда аталық стерилдігінің спонтанды дәрежесінің дамуы 10%-тен аспайды. Оларда морфологиялық тегістелген тозаңдары бар. Биоиндекацияға амфимиксисі және жоғары спонтанды мутабильдігі бар, мутагендерге жоғары сезімталдығы бар популяциялар жарамды [Егоркина, Зарубина, Кириллов, 2000].

Мутагендердің өсімдіктерге әсер ету мінезін анықтау үшін тозаңның бірқатар генетикалық сипаттамалары қолданылады. Олар: түрі, формасы, өрнектелуі, стерилдігі және өмір сүру қабілеттілігі, түрішілік сыйымсыздық, ақуыз және крахмалдың мөлшері [Олимпиенко, 1988]. Мониторингтік зерттеулерде тозаң­дардың кең қолданылуы, олардың фитотоксиканттарға өте сезімталдылығымен түсіндіріледі [Бессонова, Лыжен­ко, 1991]. Оның гаплоидты жағдайы тозаңның түзілу процесінде пайда болатын летальді мутацияларды көрсетеді [Бессонова, Грицай, Юсыпова, 1996]. Антропогендік ластанған аймақтарда редукциямен келісілген археспория клеткаларында, цитопатологиямен келісілген генративті организмдерде, мейоз бұзылуларында стерилдіктің жоғарылауы байқалады. Өсімдіктің стерилдігі 50-80%-ке дейін өседі [Бондарь, Частоколенко, 1990; Бессонова, Лыженко, 1991; Олимпиенко, 1988; Бессонова В.П., Грицай З.В., Юсыпова, 1996].

Тозаңның фертилдігі негізгі генетикалық белгі ретінде бола алады. Ол аталық гаметофитінің мутагендік өңдеудің дәрежесіне реакциясын сипаттайды және скрининг, қоршаған ортаның мониторингі және селекция жолында айтарлықтай сезімтал маркер бола алады. Популяция немесе бөлек өсімдік болсын, кез келген экосистемада тозаң экологиялық хабардың негізгі көзі екенін ескере отырып, тозаңның фертилдігінің көлемі және өзгергіштігі генетикалық жүктің деңгейін жеткілікті мөлшерде көрсете алады деп жорамалдасақ болады. Бұл гентикалық жүк популяцияда өсімдіктердің индукцияланған мутагенездегі гентикалық бұзылулардың жиналуынан пайда болады. Мысалы, шалғындық овсяница [ындағы Олимпиенко, 1988]. Стерилдіктің барлық түрлерін популяцияның гентикалық көптүрлілігінің, ішкі және популяция аралық қатынастардың төмендеуіне әкелетін генетикалық элиминация ретінде қарастыруымыз керек [Бондарь, Частоколенко, 1990].

Тозаңның стерилдігі негізінен ацетокармин әдісімен анықталады. Фертилді тозаң дәндерімен цитоплазмасы түйіршікті және спермилері қою қызыл түске боялады, ал стерилді тозаң дәндері ацетокарминмен боялмайды десе де болады. Кейбір дақылдардың тозаң дәндерінің ұрықтандыру қабілетін иодтық әдіспен анықтауға болады. Оның негізінде крахмалды иодты реакция көмегімен анықтау жатыр. Себебі, фертилді және стерилді тозаң дәндерінің айырмашылығы – полисахаридтер мөлшерінде.

*Тозаңның өмір сүру қабілеттілігі.* П.И. Диаконның әдісімен анықталады. Тозаңның өмір сүру қабілеттілігін сукциндегидрогеназа активті тыныстық ферменттердің болуымен жориды. Бұл ферменттің қатысуынан түссіз 2, 3, 5-хлорид трифенилтетразол ерітіндісі қайта жарық қызыл түсті формазан қалпына келеді. Өлген тозаң дәндері түссіз болып қалады. Бұл әдіс көптеген ауылшаруашылық дақылдармен жұмыс істегенде нақты нәтиже береді.

***Липидтерді асқын тотықты қышқылдандыру әдісі***. Аға өсімдіктерінің жапырақтарындағы липидтердің интенсивті асқын тотықты қышқылдандыру анализіне негізделген қаладағы генотоксикалық жағдайды анықтайтын жаңа әдіс ұсынылған. Соңғы жылдары мутациялық процестің пайда болуының негізгі ролі – оттегінің активті формаларына және липидтердің асқын тотықты қышқылдануының өнімдеріне берілетіндгі көрсетілген. Е.П. Гуськов және оның қызметкерлері 2000 жылы хромосомалар аберрациясының деңгейі мен липидтердің асқын тотықты қышқылдануының өнімдері арасынан жағымды корреляцияны тапты. Бұл биохимиялық әдістерді қолдануға мүмкіндік береді. Бұл әдістің негізгі қасиеті – көпжылдық мониторингті өткізу.

 **8 тақырып. Адам цитогенетикасының негізі**

**Адамның қалыпты жайғдайдағы хромосомалары*.*** 1956 жылы Tjio және Levan адамның қалыпты жағдайдағы хромосомалардың саны 46 екендігін дәлелдеді. Адамның метафазалық хромосомаларының мөлшері 10 мкм-ден 2 мкм-ге дейін. Қазіргі таңда адамның хромосомаларының саны, мөлшері және құрылымы туралы мәлімет ретінде кариотипі белгілі. Соған қоса, адам геномының 99,99% талданды. Центромераның орналасуы жөнінен адамның хромосомаларын метацентрлік (центромер хромосоманың ортасында орналасқан), субметацентрлік (иықтары тең емес) және акроцентрлік (центромер хромосоманың бір шетінде орналасқан) деп бөледі. 46 хромосомадан тұратын диплоидты жинақ 23 жұп гомологты хромосомалардан (әкелік және аналық): 22 аутосом+жыныстық хромосомдар ХХ (әйелдерде) немесе ХY (ерлерде) тұрады. Адам хромосомаларын белгілеудің ортақ жүйесін құруда маңызды жұмысты 1960ж арнайы құрылған комиссия Денверде, Колорадо штатында америкалық канцерологиялық қоғамның демеуімен атқарды. Комиссия құрамына 1960 жылы адамның кариотипі туралы мәліметтерді шығарған 14 цитолог кірді. 1963 жылы Лондонда адамның қалыпты кариотипіі стандартизациялау үшін екінші конференция өтті. Денверде қалыптастырылған адамның кариотипін белгілеу жүйесі уақыт талабына сай екені айтылды. 1966 ж Чикагода өткен конференцияда адамның қалыпты және өзгерген хромосомаларын белгілеу жүйесі құрылды. Адамның 22 аутосомдары өзара айқын ажыратылатын белгілері бойынша 7 топқа жіктелді

*Адам хромосомаларының классификациясы мен номенклатурасы:*

Топ 1-3. Центрмерасы медианды (хромосоманың ортасында орналасқан) орналасқан 1 және 3 және субмедианды орналасқан 2 хромосома. Бұл хромосомалар центромераның орналасуы бойынша және ірі мөлшерімен ажыратылады. 5147613

Топ 4-5. Өзара мөлшері не морфологиялық тұрғыдан айырмашылығы жоқ центромері субмедианды орналасқан ірі хромосомалар

Топ 6-12. Мөлшері орташа центромері субмедианды орналасқан хромосомалар. Х-хромосома бұл топтың ең ұзын хромосомаларына, 6-шы және 7-шіге ұқсайды. Олардан жыныстық хромосоманы ажырату өте қиын. Төрт хромосома салыстырмалы түрде метацентрлірек, оларды 6-шы, 7-ші, 8-ш және 11-ші деп белгілейді. Х-хромосома осы топқажатады. Үш хромосома субметацентрліктеу. Оларды 9-шы, 10-шы және 12-ші деп белгілейді. Бұл хромосомалардың үлкен тобы хромосомаларды идентификациялағанда ең қиын топ болып табылады. 6 хромосоманың қысқа иығының ортасында екіншілік қайта тартулар бар. 8 және 9 хромосомалардың ұзын иығында центромераның қасында екіншілік қайта тартулар бар.

Топ 13-15. Терминалды дерлік орналасқан центромералары орташа хромосомалар (акроцентрлік хромосомалар). Барлық үш жұп потенцияалды серіктік. Морфологиялық жағынан олар өзара айырмашылығы жоқ.

Топ 16-18. Центромері медианды дерлік (16 хромосома), субмедианнды (17хромосома) және субтерминалды (18хромосома) орналасқан қысқа хромосомалар.

Топ 19-20. Центромері медианды дерлік орналасқан өзара айырмашылығы жоқ қысқа хромосомалар.

Топ 21-22. Өте қысқа акроцентрлі өзара айырмашылығы жоқ хромосомалар.

Y-хромосома. Кішкентай акроцентрлі хромосома, морфологиялық жағынан 21 және 22 хромосомаларға ұқсайды. Олардан ұзын иығының хроматидтерінің жақындауымен айырмашылығы бар.

**Хромосомалардың сапалық сипаттамалары*.*** Хромосомалардың идентификациясы үшін оның ұзындығын және иықтарының ұзындығын өлшеу маңызды. Алынған мәліметтерді келесідей үш параметрмен беруге болады:

1. мкм-мен берілген абсолюттік ұзындығы;
2. хромосоманың қатыстық ұзындығы – хромосома ұзындығының промиллмен (LR) берілген Х-хромосомасы бар қалыпты гаплоидты жинақтың хромосомаларының жалпы ұзындығына қатынасы;
3. Центромерлік индекс – қысқа иығының ұзындығының хромосома ұзындығына проценттік қатынасы (IC).

**Жыныстық хромосомалар*.*** Адамда жыныстың анықталуы жыныстық хромосомалармен байланысты: ХХ-хромосома әйелдерде және Х- и Y-хромосомалар ерлерде. Адамда гетерогаметті жыныс болып ерлер есептеледі: спермийлердің жартысында Х-хромосома ал жартысында Y-хромосому. Әйелдің барлық жұмыртқа клеткаларында (гомогаметті жыныс) бір Х-хромосома бар.

**Хромосома құрылымының өзгеруі*.*** Қалыпты жағдайдағы хромосомалық аберрациялардың жиілігін білу химиялық, физикалық, биологиялық мутагендердің мутагендік әсерін зерттегенде қажет болады. Жалпыланған мәліметтер бойынша бақылаудағы үзілулер жиілігі 0-2% құрайды. Бұл көп жағдайда хроматидтік үзілулер. Хромосомдық үзілулер сирек кездеседі. Ешқашан дерлік дицентрик немесе сақина типтес қайта құрылулар болмайды.

 **Кариотиптің жастық өзгеруі*.*** Ананың жасы ұлғайған сайын хромосомалардың ажырамауы жиілігінің артуы салдарынан трисомиямен ауру балалардың артуы туралы мәліметтер жаңа концепцияның пайда болуына әкелді. Бұл конценпция бір жағынан соматикалық клеткаларда болатын мутация үшін клетканың қартаю процесін маңызды деп санаса, екінші жағынан клетаның қартаюын ондағы мутацияның жинақталуымен байланыстырады. Бұл көп авторларды кариотиптегі аномалиялар мен клетканың жасы арасындағы байланысты зерттеуге жұмылдырды. Көптеген авторлар (Керкис, Раджабли, Браун, 1966) жастың ұлғаюымен анеуплоидия жиілігі артатындығын көрсетті, әсіресе 60 жастан кейін. Алайда бұл нәтижелер үнемі расталмайды.

**9 тақырып. Адамда болатын мутагенді факторлар**

 **Адамда болатын мутагендік факторлар туралы жалпы түсінік.**Адамда болатын бірқатар аурулар эволюциялық қалыптасқан хромосома жинағындағы сандық және құрылымдық бұзылулармен байланыстырылады. Бұл бұзылуларға әкелетін мутагенді факторлардың үш негізгі түрі бар: физикалық (иондаушы радиация), химиялық және биологиялық (вирустар және зат алмасу өзгерістері). Бұл факторлардың адам организміне әсері in vivo – шеткі қан клеткаларының культурасында және жілік майында және in vitro – түрлі клеткалардың культурасында жүргізілді. Мутагенді факторлардың әсер етуі нәтижеінде олардың табиғатына байланыссыз адамның хромосомаларында сүтқоректілердегідей және өсімдіктердегідей хромосомалық аберрациялар түзіледі. Адамның хромосомалары иондаушы сәулеленуге өте сезімтал. Ата-ананың сәулеленуге дұшар болуы мен олардан аурулары бар ұрпақтың тууы арасындағы байланыс дәлелденген. Адамның соматикалық клеткаларына иондаушы сәулелердің әсері хромосомалардың сандық және сапалыө өзгерістеріне әкеледі. Бұл өзгерістер бір клеткалық ұрпақтан екіншісіне беріле алады. Көптеген дәрілердің өзі мутагенді фактор бола алады. Мысалы, ДНҚ синтезін тежегіштер, алкилдеуші агенттер кейбір антибиотиктер, цитостатикалық және химиотерапевттік препараттар құрамында бар. Адамның шеткі қанының культурасында вирустардың (қызылша, жұқпалы гепатит, сары ауру, асептикалық менингит және т.б.) болуы хромосомалардың қайта құрылуына және анеуплоидтық үзілістер әкеледі. Кейбір вирустардың әсерінен түзілетін хромосомалық бұзылулар негізінен гетерохроматиндік аймақта (центромерлік, теломерлік аймақтар және екіншілік үзілістер ауданы) жүреді. Кейбір вирустардың адам хромомсомасына әсері ДНҚ синтезін тежейтін химиялық агенттердің әсеріне ұқсас.

Адамда болатын метаболзмнің эндогенді бұзылуы (В12-дефициттік анемия, заболевания, связанные с аутоиммунды процестердің бұзылуы, нуклеин қышқылдарының метаболзмінің бұзылуы) хромосомадағы бұзылуларға әкелуі мүмкін. Алайда эволюция барысында адамның хромосомалық аппараты метаболизмнің эндогенді тербелістеріне төзімді болуы әбден мүмкін. Әлі толығымен шешілмеген мәселе – мутагендердің соматикалық клеткаларға деген цитогенетикалық әсерін жыныс клеткаларына экстраполяциялау. Мутагендердің әсері көп жағдайда адамнан алыс организмдерге жүргізіледі. Бұл жағдайда олардың мутагенге деген таксономиялық орынға байланысты сезімталдығы есепке алынбайды. Адамның тек лимфоциттері мен жілік майы тканьдері ғана зерттеледі. Алайда әр тканнің өзіндік жауабы болатынын ұмытпай қажет. Біз хромосомалардың үзілістер кейін қандай процестер болатынын белмейміз. Бұл жағдайлар клетка мен организм деңгейінде болатын факторлармен бақыланатын сияқты.

**Геномдық бұзылулардың түрлері*.*** Хромосома өзгерісін тудыратын факторлар әртүрлі. Хромосомалық бұзылудың себебін білмеген жағдайда оларды спонтанды немесе табиғи деп атаймыз. Көп жағдайда олар клеткалық метаболизмнің бұзылуы нәтижесінде түзіледі.

Хромосомалық бұзылулардың бәрі мутация деп аталады. Хромосомалық мутациялар – бұл көрінетін құрылымдық өзгерістер, ол хромосоманы белгілі бір аймақтарын қосу, олардың жоғалуы немесе басқа жерге алмасуымен жүреді. Ал бір геннің ішінде болатын құрылымдық өзгерістер гендік мутациялар деп аталады. Алайда бұл екі категорияның арасында нақты бөлініс жоқ. Хромосомдых мутациялар митотикалық циклдегі клеткаларда жарық микроскопы арқылы көрінсе, молекулалық деңгейде өтетін гендік мутацияларды биохимиялық жолмен білуге болады. Гендік мутациялар кең тараған.

Хромосомалардың санының өзгеруінің полиплоидия (диплоидты жинақтың екі немесе одан да көп еселенуі), ануплоидия (хромосома жинағының бір немесе ьірнеше хромосомаға артуы немесе кемуі) деген түрлері бар. Полиплоидты клеткалардың түзілуі хромосомалардың анафаза кезінде екі жақ полюске тартатын бөліну аппаратының бұзылуымен байланысты. Хромосоманың құрылымдық өзгерістерінің негізгі екі түрін ажыратады – хромосомалық аберрация және хроматидтік аберрация. Бұндағы негізгі критерийі қайта құрылымдардың центромердің тарлуына қатынасы. Хромосомалардың қайта құрылуларының жиілігін және түрін бірінші митоздық бөліну кезінде қарастыру қажет. Себебі келесі митозда центромері жоқ немесе екі центромері бар ДНҚ аймақтары жоғалады. Құрылымдық қайта қрылулардың негізінде жағымсыз эндогенді және экзогенді факторлардың әсерінен үзілуі жатыр. Үзілген хромосомалар фрагменттері түрлі комбинацияда өзара қосылады. Алайда митозда тек бір центромерлік аймағы бар хромосомалар ғана митозда полюске ажырай алады. *Хромасомалық бұзылулардың түрлері.* Бұл бұзылулар клетка циклының пресинтетикалық фазасында (G1) өтеді. Бұл кезде хромосома бір жіп ретінде болады. Митоздың метафазасында олар гомологтық хромосомаларда олар қайта құрылулар ретінде екі хроматидада аберрацияның синтез фазасында (S) екі еселенген кезде білінеді. болады. Қайта құрылулардың осы түрі хромосомадағы жай үзілістер нәтижесінде түзіледі. Олардың екі еселенген кейін синтез фазасында жұп соңғы делециялар түзіледі. Екі немесе бірнеше хромосомада немесе бір хромосомада бірнеше үзілістер болса, онда алмасу қайта құрылулар: хромосомаішілік –центрлік және аңентрлік сақиналар; интерстициалды делециялар мен инверсиялар; хромосома аралық – дицентрлік және полицентрлік хромосомалар (дицентриктер және полицентриктер), симметриялық алмасулар.

*Хроматидті типті қайта құрылулар.*Бұл жағдайда екі хроматидада (S-фаза соңы, G1 және митоз профазасы) аберрация жүреді. Бұл түр де делециялар мен алмасу арқылы жүреді.

*Хромосомды-хроматидті қайта құрылулар.* ДНҚ репликациясының асинхронды жүруіне байланысты S-фазада ДНҚ-ның бір жіпшелі және екі жіпшелі аймақтары болады. Олар мутагенді әсерге дұшар бола алады. Осының нәтижесінде жіпшенің біреуі хромосомдық, ал екіншісі хроматидтік қайта құрылуда қатысады.

*Хромосоманың көптік зақымдалуы.* Химиялық мутагендердің жоғарғы концентрациясын немесе радиацияның жоғары мөлшерін пайдаланған кезде хромосомада көптеген зақымдалған аймақтар түзіледі. Хромосомада екі немесе үш аберрация болса, оларды байқау қиын емес. Алайа, көптік зақымдалуларды бақылау мүмкін болмайды. Хромосомалардың көптеп фрагментациялануы, соның ішінде ең айқын түрі пульверизация, оның құрылымының толығымен бұзылды деген сөз.

**10 тақырып. Хромосомдық аурулар: аутосома жүйесіндегі бұзылулар**

**Хромосомалардың сандық өзгерісімен байланысты аурулар*.*** 1963 жылы Kushnik, Massa және Baukema оро-дигито-фациалды синдромы бар отбасыны сипаттады. Оны алғашқы рет Gorlin, Anderson және Scott (1961 ж.), сонымен қатар Gorlin және Psaume (1962ж.) сипаттады. Бұл синдром ауыз қуысын және бет скелетінің түрлі аномалияларымен және ойлау қабілетінің артта қалуымен, саусақтардың аномалияларымен сипатталады. Ауру баланың зерттелген 38 клеткасының ішінде 31-де 47 хромосома болған. Артық хромосома **А тобының** 1 хромосомасына ұқсас. Алайда А тобының хромосомалары бойынша үнемі болатын трисомиялар адамдарда байқалған жоқ. Олар спонтанды аборт кезінде түзілетін эмбриондарда кездесті. Тірі адамдарда **В тобының** трисомиясы кездескен жоқ. **С тобының** трисомиялары белгілі. Stolte, Evans және Blanckenberg (1964 ж.) 2 баланы туғандығы бірақ олардың көптеген бұзылулардан шетінеп кетті. Балаларына цитогенетикалық талдаулар жүргізілмеді, ал анасының клеткаларының 30%-да 47 хромосома табылды. Д тобының хромосомасының біреуінің трисомиясын алғаш рет 1960ж Patau, Smith және т.б. байқады. 25 жасындағы ата-аналары сау болды, бірақ анасы жүктіліктің 6-шы айында грип тәрізді ауруды бастан кешірді. Қыз бала 1 ай жасында көптеген аномалиялары болды - жоғарғы ерін мен таңдайдың өсіп бітпеуі, сол аяғында артық саусақтың болуы, бассүйектерінің нашар сүйектенуі және олардың арасының үлкен болуы, тумастан пайда болған жүрек ауры және кереңдік. Жілік майы цитогенетикалық талдау В тобына жататын хромосомада трисомия байқалды. 1966 жылы осындай жағдайдың 60 сипатталды. Бұл синдромды D-трисомия синдромы немесе Патау синдромы деп атады. Бүл аурудың жиілігі 14500 тірілей туған балаға 1-ден болады. Осындай балалардың өмір сүруі 100 күндей.

1960 ж. Edvards қызметкерлерімен **Е тобындағы** трисомиямен байланысты болатын жаңа синдромды сипаттады. Туған қыз бала (анасы31-де, әкесі-32де, екеуі де сау) келесі ерекшеліктер байқалды: басының фронталды жағы жіңішке, ал шүйде-төбе жағы кең диаметрлі, мұрнының арқа жағы кең, төмен орналасқан құлақ, емізуге кедергі келтіретін кішкентай үшбұрыш ауыз, саусақтары арасында тері. Бала шетінеп кетті. Цитогенетикалық зерттеулер артық 47 хромосома (трисомия 18) бар екендігін көрсетті. Бұл аномалияның кездесу жиілігі 4500 тірілей туған балағ 1 бала. Көп жағдайда осындайбалалар жылдың бірінші жартысында туатыны беглілі болды. Көп жағдайда осындай балалардың аналары радиациялық фактормен байланысты болды.

**G тобында** кең тараған трисомияның синдромынаДаун ауру жатады. Идиотияның ерекше түрі мен дамудағы кемшіліктерді біріктіретін осы ауруды 1838 жылы алғаш рет француз психиатры Эскироль сипаттаған болатын. 1866 ж ағылшын ғалымы Лэнгдон Даун бұл ауруды бөлек нозологиялық бірлік ретінде бөлді. Ауру балалардың туу жиілігі анасының жасы ұлғайған сайын жоғарылайтынына және ауру балалар көпбалалы отбасындағы соңғы бала екендігіне қарап, “ана организмінің ескіруі” туралы теория туды. 1958-1959 жж даун ауруын хромосомдық бұзылулармен байланыстыратын теория Lejeune, Gautier және Turpin деген француз ғалымдарының көмегімен расталды. Олар ауру адамдарда артық 47-шіхромосома бар екендігін дәлелдеді. Ол G тобының 21-ші хоромосомасы. Аурудың пайда болу жиілігі 700 балаға 1 құрайды. Ананың жасы мен Даун синдромының арасында корреляция бар екендігін көрсетілді. Анасының (әкесінің емес) жасы ұлғайған сайын туған баланың осы аурумен ауыру ықтималдығы артады. Бірақ Даун синдромы классикалық трисомиямен қоса, G тобының бір хъромосомасының басқаға немесе D тобыныңхромосомасына транслокациясы болған жағдайда да байқалады. Даунның осындай транслокациялық түрінде анасының жасы мен Даун синдромының арасында корреляция жоқ. Геномдық аномалиялардың нақты бір мутаген факторымен байланысы байқалмады.

Трисомиядан (гомологтық жұп хромосомаларда артық хромосоманың болуы) басқа моносомия (1-ші гомологтық жұп хромосоманың болмауы) да кездеседі. 1960 жылы Lejeune және басқалары туғаннан бастап көптеген аномалиялары - шап және кіндік жарығы, туғаннан пайда болған жүрек ауруы, ойлау қабілетінің жетілмегендік бар баланы сипаттады. Цитогенетикалық зерттеулер баланың кейбір клеткаларында 45 хромосома (21 хромосома жоқ), ал басқа клеткаларында 46 хромосомада кіші сақиналы фрагмент болды. Анасының кариотипінде өзгерістер болды.

 **Хромосомалардың құрылымдық бұзылулары әсерінен болатын аурулар*.*** Адамда хромосомаларда болатын құрылымдық бұзылулар ауыр салдарға әкеледі, және көп жағдайда дамудың көптеген дефектілеріне әкеледі. Ең кең таралған бұзылуларға делециялар жатады. 1963 ж Lejeune және оның 6 қызметкері жаңа хромосомалық ауруы бар 3 адамды сипаттады. Бұл ауруды ол “мысық айқайы”. Бұл аурумен ауыратын адамдар белгілі жасқа дейін көмей дамуындағы артта қалушылық салдарынан мысықтың даусына ұқсайтын дыбыс шығарады. Басқа симптомдары – ойлау қабілетінің өте нашар жетілуі, даму және өсудің артта қалуы. Мұндай балаларға жүргіізілген цитогенетикалық зерттеулер В тобындағы хромосомада соңғы аймақта делеция бар екендігі және басқа жағдайларда сақиналы хромосоманың бар екендігін көрсетті.

 Қорытындылай келе, аталған фактілер басқа организмдерде байқалған генетикалық заңдылықтар адамға да қатысты екен.

**Хромосомдық аурулар: жыныстық хромосомалар жүйесінде болатын бұзылулар**

**Жыныс хромосомаларының саны мен құрылысының бұзылуы*.*** Жыныстық хромосомалардың мейоз кезінде дұрыс бөлінбеуі жыныстық хромосомалар жинағы қалыпты емес гаметалардың түзілуіне әкеледі. Осындай гаметалардың зигота түзуге қатысуы түрлі патологиялары бар организмнің пайда болуына әкеледі. Жыныстық хромосомалар бойынша анеуплоидты гаметалар мейоз-1дің анафазасында жыныстық хромосоманың полюске ажырамауы немесе артта қалып қоюы себебінен түзіледі. Осының нәтижесінде бір гаметаларды екі жыныстық хромосома болады, ал екіншісінде екеуі де болмайды. Әйелдерде екінші меоздық бөлінуде қалыпты жинағы бар және ХХ-хромосомасы бар гаметалар түзілуі мүмкін. Ер адамдарда ХХ және Yyтипті спермийлер түзілуі мүмкін. Екі рет ажырамау нәтижесінде (екі бөлінуде де) гаметалардың құрамы одан да күрделі болады: әйелдерде – ХХХ и ХХХХ, ерлерде – XXY, XXYY, XYY. YY, YО және ОО конституциясы бар эиготалар байқалған жоқ және Х-хромосомасы болмағандықтан леталды болып есептеледі (Х-хромосома бойынша нулисомиктер).

Гамета түзер кезінде болған жыныстық хромосомаларды болатын бұзылулар гендік балансы қалыптыдан ауытқыған зигота түзіп, қалыпты дамудан ауытқушылықтар байқалады.

Қайта құрылған Х-хромосомасы бар бірақ қалыпты Х-хромоосмасы жоқ гамета ұрықтану кезінде тіршілікке қабілетті зигота бере алмайды. Себебі, олар Х-хромосоманың белгілі бір аймағы бойынша нуллисомик болады.

Жыныстық хромосомалардың санының бұзылуымен байланысты жыныстық аномалияларды 2 топқа бөлуге болады: жыныстық хромосома бойынша полисомия (жыныстық хромосомалар қалыптыдан көп); жыныстық хромосома бойынша моносомия (жыныстық хромосомалар қалыптыдан аз). Бірінші жағдай екіншіге қарағанда жиі кездеседі.

**Клайнфельтер синдромы*.*** Жыныстық хромосома бойынша фенотиптік ер адамдарда қалыптыдан Х- немесе У-хромосоманың, ал кейде оның екеуінің де артық мөлшерде болуынан болады. Генетикалық тұрғыдан қарағанда, Клайнфельтер синдромы үш вариантқа бөлуге болады: 1) Y-хромосома бойынша моносомия кезінде Х-хромосома бойынша полисомия – 47, ХХY; 48, ХХХY; 49, ХХХХY; 2) Y-хромосома бойынша полисомия және Х-хромосома бойынша моносомия – 47, ХYY; 48, ХУУУ; 3) хромосомалар бойынша Х және Y полисомия – 48, ХХYY; 49, ХХХYY. Цитогенетикалық варианттардың көптігіне қарамастан 1942 жылы Klinefelter соавторларымен бірге синдромның ортақ белгілерін сипаттады. Бұл синдром тек ер адамның фенотипі бар адамдарға тән. Аталық бездері жетілмейді және соның салдарынан әйелге тән белгілер түзіледі. Көп жағдайда балалары болмайды. Бірақ балалары бар аурулар да кездесткен. Вариантқа байланысты ойлау қабілетінде де жетілмегендік байқалады.

**Әйел фенотипті жыныс хромосомалары бойынша полисомия (поли-Х-әйелдер).**47 хромосомасында ХХХ бар әйелдердің көбісінде жыныстық аномалиялар байқалмайды. Олардың үштен бірінде қалыпты балалар туылады. Бірқатар әйелдерде бедеусіздік байқалған. Бірқатарында аутосома мен жыныстық хромоосмаларының қатынасының бұзылуы салдарынан эндокриндік баланстың және жұмыртқа бездерінің байқалады. Кейде ойлау қабілетінде жетілмегендік байқалады. Трипло-Х әйелдердің көпшілігі психикалық емханаларды зерттегенде табылды. .

**Шерешевский-Тернер синдромы.**Адамда жыныс хромосомалары бойынша белгілі моносомия - Х-хромосомасы бойынша моносомия – ХО (45, ХО). Бұл аномалия өсуі және жыныстық жетілуі тежелген, ішкі органдары толық жетілмеген фенотиптік әйел адамдарды байқалады.