

# Mutagenní a teratogenní faktory životního prostředí

**Mutageny** = faktory schopné vyvolávat mutace

## Fyzikální mutageny

1. ionizující záření
2. elektromagnetické záření o kratší vlnové délce a větší energii než má viditelné záření: např. Ultrafialové záření (biofyzika)
3. zvýšená teplota organismu

### Ionizující záření

- X-záření (RTG), záření gamma, kosmické záření
- Má vysokou energii a prochází tkáněmi
- Při průchodu tkáněmi dochází ke kolizím s atomy a uvolňování jejich elektronů, podél stopy paprsku vznikají volné radikály a ionty ( $H^+$ ,  $OH^-$ ), které mohou reagovat s dalšími molekulami buněčné struktury, včetně DNA. Záření mohou být atomy DNA zasaženy i přímo. Ionizující záření vyvolá zejm. oxidaci bazí a porušuje vazbu pentosa-fosfát v řetězci DNA; mutagenní efekt ozáření závisí na množství vzniklých iontů.
- *Absorbovaná dávka záření* je udávána v jednotkách *gray* [ $Gy = J/kg$ ]
- Mutagenní efekt závisí na dávce, době expozice, fázi buněčného cyklu a na kvalitě reparačních mechanismů
- Vyvolává především chromosomální zlomy a následně chromosomální přestavby; event. genové mutace
- Pro záření neexistuje prahová dávka, a i jednotlivá kvanta mohou vyvolat mutaci
- Velikost dávky záření, která zdvojnásobuje četnost mutací u člověka, je důležitá v genetice pro predikci rizika – především v etiologii neoplazií

### Ultrafialové záření (UV)

- má podstatně menší energii než záření ionizující, ale i UV záření je schopné zvýšit energii elektronu zasaženého atomu (excitace)
- je absorbováno mnoha organickými molekulami, zejm. puriny a pyrimidiny
- je silným mutagenem pro jednobuněčné organismy; u mnohobuněčných poškozuje jen jejich povrchové buňky → u člověka může vyvolat neoplazie kůže (karcinomy, melanomy)
- riziko UV záření se nyní zvyšuje se snižováním obsahu ozónu v atmosféře
- způsobuje mutace především vytvářením hydrátů purinů a dimerů pyrimidinů (zejm. **dimery thyminu**)
- **dimery thyminu** způsobují mutace dvěma způsoby:
  - 1. ruší strukturu dvoušroubovice DNA a znemožňuje postup DNA polymerasy po templátu a tím přeruší replikaci DNA
  - 2. při jejich reparaci může dojít k chybnému zařazení bazí
- opakované přerušení replikace dimery thyminu bez opravy vzniklé mezery v nově syntetizovaných řetězcích způsobí zlom chromosomu; další projevy jsou způsobeny substitucemi a delecemi bazí

## Chemomutageny

- chemické látky s mutagenním účinkem
- potravinářská barviva akridinové povahy, produkty kouření (cyklické uhlovodíky), složky spalín a výfukových plynů, složky umělých hmot (PCB-polychlorované bifenylly)

*Podle mechanismu působení chemomutagenů:*

### 1. látky vyvolávající mutace jen v průběhu replikace: analogy bazí a akridinová barviva

**Analogy bazí** = látky svou strukturou příbuzné bazím nukleotidů a inkorporovány do DNA v průběhu replikace, odchylky v jejich struktuře pak způsobují chybné párování bazí a v jeho důsledku mutace

- mají význam především v experimentálním studiu procesů mutagenese
- nejužívanější analogy bazí: 2-aminouracil a 5-bromouracil (5-BU = analog thyminu; atom bromu nahrazuje methyl na C5 pyrimidinu a zvyšuje pravděpodobnost tautomerního posunu; v enol formě se 5-BU páruje s guaninem; při inkorporaci enol 5-BU do nového řetězce dojde při následné replikaci k párování keto formy 5-BU s adeninem a tím k transici G:C – A:T)

**Akridinová barviva** – př. proflavin, akridinová modř

- indukují posun čtecího rámce; molekuly bazí se vmezeří mezi pár bazí v průběhu replikace a mění konformaci dvoušroubovice DNA; při replikace pak dochází k deleci nebo inzerci jedné nebo více bazí se všemi fenotypovými důsledky

## 2. látky mutagenní při působení i na nereplikující se DNA: látky způsobující alkylaci, deaminaci a hydroxylaci bazí

**Alkylační látky** = chemické látky, které mohou být donorem alkylových skupin

- prvním popsáným mutagenem byl yperit, resp. jeho dusíkatý derivát
- mezi nejúčinnější mutageny z této skupiny patří nitrosoguanidin
- působení alkylačních činidel vyvolává změnu párování bazí navazováním methyl nebo ethyl skupiny s thyminem
- alkylační látky mohou vyvolat všechny známé typy mutací vč. chromosomálních zlomů a chromosomálních přestaveb

### Deaminační látky

- vyvolávají oxidativní deaminaci aminoskupiny adeninu, guaninu a cytosinu
- klasickými zástupci jsou kyselina dusitá a dusitany
- aminoskupina bazí je jejich působením změněna keto skupinou
- deaminace mění schopnost báze vytvářet vodíkové můstky
- hypoxanthin se páruje s cytosinem, uracil se páruje s adeninem
- deaminace bazí způsobuje transice v obou směrech (C-G na A-T i A-T na C-G)

### Oxidy dusíku

- vznikají při spalování fosilních paliv; hlavním zdrojem emisí jsou elektrické elektrárny a automobilová doprava

### Dusitany

- jsou užívány ke konzervaci uzenin → ohrožují mutacemi zejm. buňky trávicího traktu

### Hydroxylační činidla

- mohou změnit cytosin na hydroxylaminocytosin, který se páruje s adeninem → vyvolávají tak jednosměrnou transici C-G na A-T

## Biologické mutageny

### Viry

 Podrobnější informace naleznete na stránce Viry.

- V průběhu lyzogenního cyklu mohou být viry inkorporovány do DNA hostitele. Inzerce viru do sekvence DNA genu ovlivňuje jeho funkci – gen je zpravidla po jeho inkorporaci nefunkční → nádory, chromosomální zlomy

### Transposony

- elementy schopné se přemísťovat z jednoho místa genomu na jiné
- v genomu člověka jsou dvě skupiny transponibilních elementů: **LINE** (long interspred nuclear element) a **SINE** (short...)
- jejich přesuny v genomu mohou mít mutagenní účinek

## Teratogeny

 Podrobnější informace naleznete na stránkách Teratogeny, Teratogeneze.

- = faktory, které vyvolávají vznik vrozených vad
- teratogeny mohou působit jako mutageny, nebo ovlivňují expresi genů
- teratogenní účinek závisí nejen na intenzitě teratogenního vlivu, ale i na období vývoje plodu, ve kterém je plod vystaven působení
- výsledný efekt závisí na typu teratogenu, intenzitě a době jeho působení, na genotypu plodu i matky; táž příčina v závislosti na různých okolnostech může působit různým mechanismem a mít různé následky

### Fyzikální teratogeny

- radioaktivní záření → chromosomální zlomy; riziko vrozených vad se zvyšuje, je-li plod vystaven větším dávkám záření – např. při léčbě nádorů
- velké dávky ionizujícího záření mohou způsobit vznik anencefalie, rozštěpu páteře a mikrocefalie v závislosti na stádiu vývoje plodu
- hypertermie → poškození CNS

### Chemické teratogeny

- např. některé léky jako např. hypnotika (thalidomid), antiepileptika (až 10% riziko postižení → rozštěpy rtu a patra, rozštěpy páteře, srdeční vady, hypoplazie distálních falang prstů), cytostatika, některá antibiotika (streptomycin, tetracyklin)

- alkohol (fetální alkoholový syndrom)

### **Infekce**

- nejvyšší riziko pro plod je primoinfekce matky a plodu na počátku gravidity
- nejvýznamnější teratogeny:
- viry – zarděnky, herpes virus, cytomegalovirus, HIV
- toxoplasmóza (oční vady, poškození CNS), syfilis

### **Nemoci matky**

- nerozpoznané nebo nedostatečně léčené nemoci matky jako např. diabetes mellitus (DM) → zvýšené riziko spontánních potratů a porodů novorozenců s vrozenými vývojovými vadami
- mateřská fenylketonurie (PKU): vysoká hladina fenylalaninu → poškození CNS plodu s následnou závažnou psychomotorickou retardací bez ohledu na genotyp plodu

## **Odkazy**

### **Související články**

- Mutace
- Mutageny a mutagenese
- Teratogeny
- Teratogeneze
- Vrozené vývojové vady

### **Reference**

- ŠTEFÁNEK, Jiří. *Medicína, nemoci, studium na 1. LF UK* [online]. [cit. 11. 2. 2010]. <<https://www.stefajir.cz/>>.