

Генетический мониторинг

Лекция 5.

Мутагенные факторы окружающей среды: биологические факторы

Ловинская Анна Владимировна,

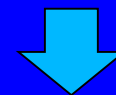
PhD, кафедра молекулярной
биологии и генетики

Мутагенные факторы

физические

химические

биологические



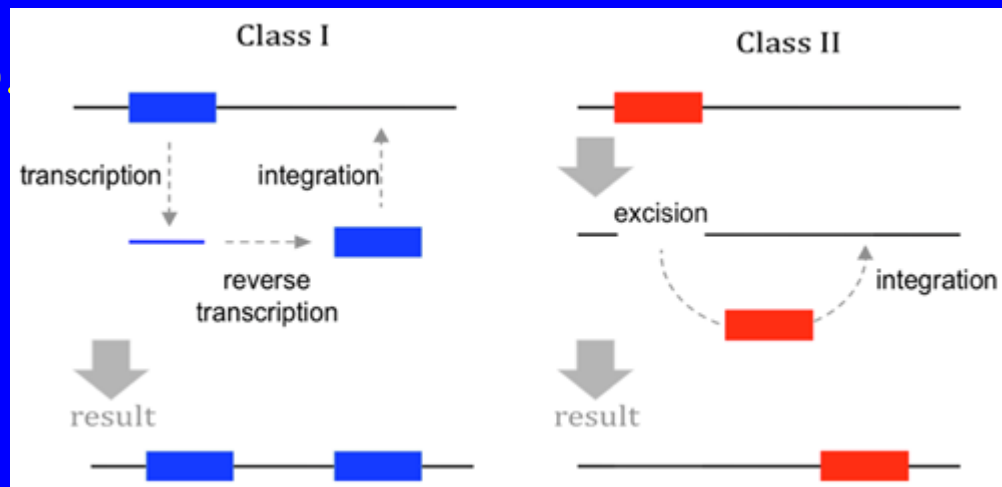
- ✓ мобильные элементы генома;
- ✓ вирусы,
- ✓ невирусные агенты (микоплазмы, бактерии, простейшие, грибы и гельминты),
- ✓ некоторые БАВ растений;
- ✓ вакцины,
- ✓ сыворотки,
- ✓ гормоны,
- ✓ неполноценное питание,
- ✓ возраст

Мобильные элементы генома

Мобильные элементы генома (МГЭ) эукариот - сегменты ДНК, которые могут изменять свое местоположение в пределах генома, могут регулировать экспрессию генов при развитии и адаптации организма, а также служат основными источниками генетических вариаций в эволюции геномов.

У млекопитающих выделяют 4 класса МЭГ:

- ✓ длинные вкрапленные элементы (LINE),
- ✓ короткие вкрапленные элементы (SINE),
- ✓ Ретротранспозоны (Class I)
- ✓ ДНК-транспозоны (Class II)



Мобильные элементы генома

- ✓ Все виды мобильных генетических элементов являются дестабилизирующим фактором для человеческого генома, способны вызывать мутации и влиять на фертильность особи.
- ✓ Мобильные генетические элементы могут провоцировать длительные процессы дестабилизации генома, что допускает возможность мутаций в последующих клеточных поколениях.
- ✓ У МЭГ возможна связь с вирусным генетическим материалом

Классификация мобильных элементов эукариот

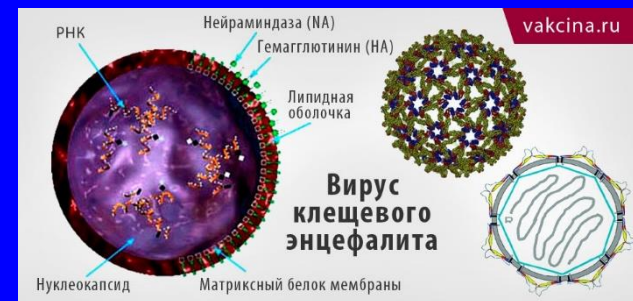
	Класс I.1	Ретротранспозоны
Дрожжи <i>Sacharomyces cerevisiae</i>	Ty1, Ty2, Ty3, Ty4	
Дрозофила	copia (МДГ1, МДГ2, МДГ3), gypsy, 297, 17.6, TED, tom	
Мышь	IAP	
Человек <i>Chlamidomonas reinhardtii</i>	THE-1 TOC-1	Подгруппы ① ②
Лилия	Del	Ty1, Ty2 Ty3
Табак	Tnt 1	Copia Gypsy
Арабидопсис	Ta 1	Tnt 1, Ta 1 del
	Класс I.2	Ретропозоны
Дрозофила	F, I, jockey	
<i>Bombyx mori</i>	R2	
<i>Trypanosoma brucei</i>	Ingi	
Млекопитающие	LINE (L1)	
Кукуруза	Cin-4	
<i>Neurospora crassa</i>	Tad	
Человек	alu	
Элементы прокариотического типа		
	Класс II.1	Класс II.2
Дрозофила	P, hobo	Дрозофила FB
Кукуруза	Ac/Ds, Spm1 (En-9), Spm18	<i>Strongylocentrotus purpuratus</i> TU
Львиный зев	Tam1, Tam2	Москвой ек
Соя	Tgm1	
Инвертированные повторы на концах элементов	Spm1 Tam1 и Tam2 Tgm1	CAC TACAACAAAA CAC TACAAGAAAA CAC TATTAGAAAA

Вирусы

Вирусы – внутриклеточные паразиты молекулярного уровня жизни, не имеющие собственного метаболизма.

Вирусы имеют:

- положительный геном, т.е. несут цепи матричной РНК (вирусы полиомиелита, клещевого энцефалита, табачной мозаики) – синтез вирусных белков и репликация вирусной РНК возможна сразу после введения последней в клетку-жертву.
- отрицательный геном, т.е. представлен комплементарной копией РНК (вирусы гриппа, кори, бешенства, желтой карликовости картофеля) – требуется введение дополнительных ферментов (ДНК-зависимой РНК-полимеразы);
- мозаичное строение наследственного материала (участки отрицательной и положительной полярности чередуются) или двуцепочечную РНК.



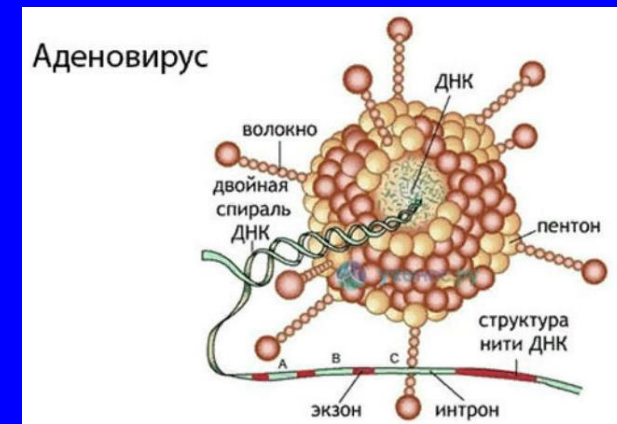
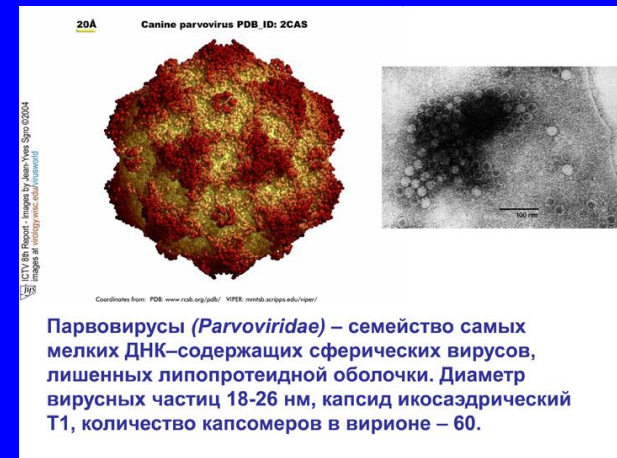
Вирусы

Вирусы имеют:

- Парвовирусы - одновременно с РНК, вирусы способны нести и молекулы одной цепи ДНК;
- Аденовирусы, папилломавирусы — одновременно с РНК, вирусы способны нести и молекулы двух цепи ДНК.

Для этих типов вирусов необходима доставка наследственного материала в клеточное ядро, где находится ДНК-полимераза. Там происходит изменение клеточного генома и начало синтеза вирусных белков;

- Ретровирусы несут положительную РНК и фермент ревертазу, которая при попадании в клетку вызывает сначала синтез ДНК-копии вирусной РНК, а потом создание двуцепочечной молекулы ДНК (ВИЧ).

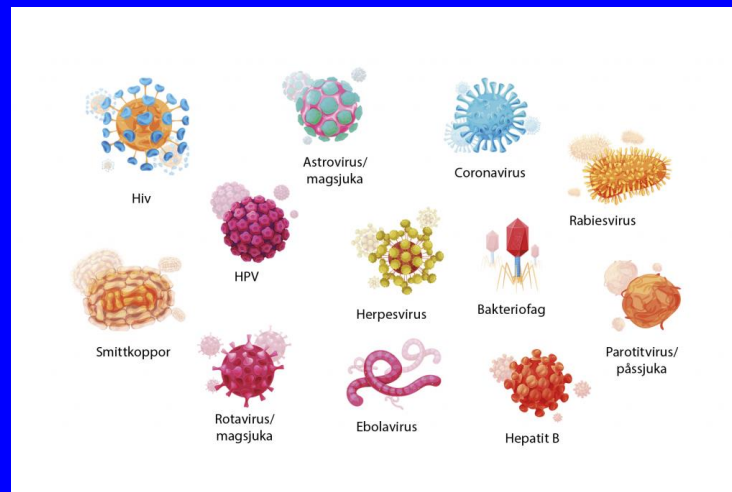


Вирусы

Исследователями обнаружен высокий уровень разрыва хромосом у китайских хомячков, зараженных корью, гриппом, ветряной оспой и др.

Установлен факт длительного сохранения хромосомных aberrаций у больных гриппом и Крым-Конго геморрагической лихорадкой.

Вирусы, обладающие канцерогенной активностью: вирус Эпштейна-Барр, Вирус гепатита В, Вирус гепатита С, ВИЧ типа 1, Вирус папилломы человека типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 66, Т-лимфотропный вирус человека

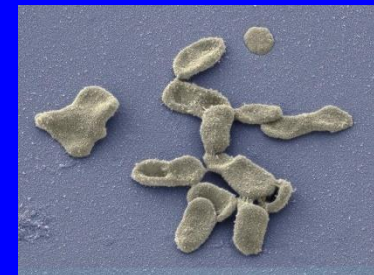
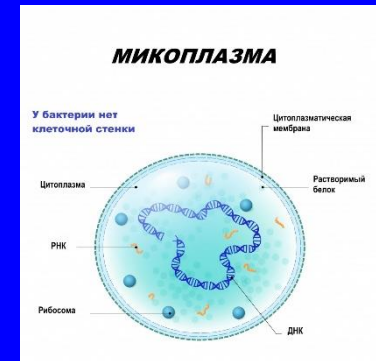


Невирусные агенты (микоплазмы)

Микоплазмы – организмы, сходные по строению с бактериями, но не имеющие клеточной стенки и ферментативного комплекса для её синтеза. Липидная мембрана этих организмов имеет схожее строение с таковой у клеток человека, что делает возможным паразитирование микоплазм в человеческом организме с поражением эпителия дыхательных или мочепускающих путей. В этих случаях микоплазмы становятся причиной острых воспалительных реакций, вызывающих нестабильное состояние генома.

Механизм повреждения наследственного материала: во время воспаления активно синтезируются свободные формы кислорода и азота с целью стимуляции регенерации тканей, но эти вещества способны оказывать повреждающее действие на геном и нарушать действие репаративного аппарата.

Отдельные исследования также выявили связь микоплазм и онкологических процессов.



Невирусные агенты (гельминты)

Установлена связь между гельминтозами и увеличением патологий развития потомства. Это позволило предположить воздействие химически активных метаболитов некоторых паразитических червей (трихинелл, шистосом, аскарид и пр.) на наследственный материал соматических и генеративных клеток.

Экспериментально показано, что при токсокарозной инвазии наблюдается повышение концентрации продуктов перекисного окисления липидов.

Метаболиты паразитических червей также обладают тератогенным действием. Доказано, что ферменты аскарид повышают частоту рождения мертвых эмбрионов и патологий развития зародышей (расщелиной неба, сращением ребер и др.).

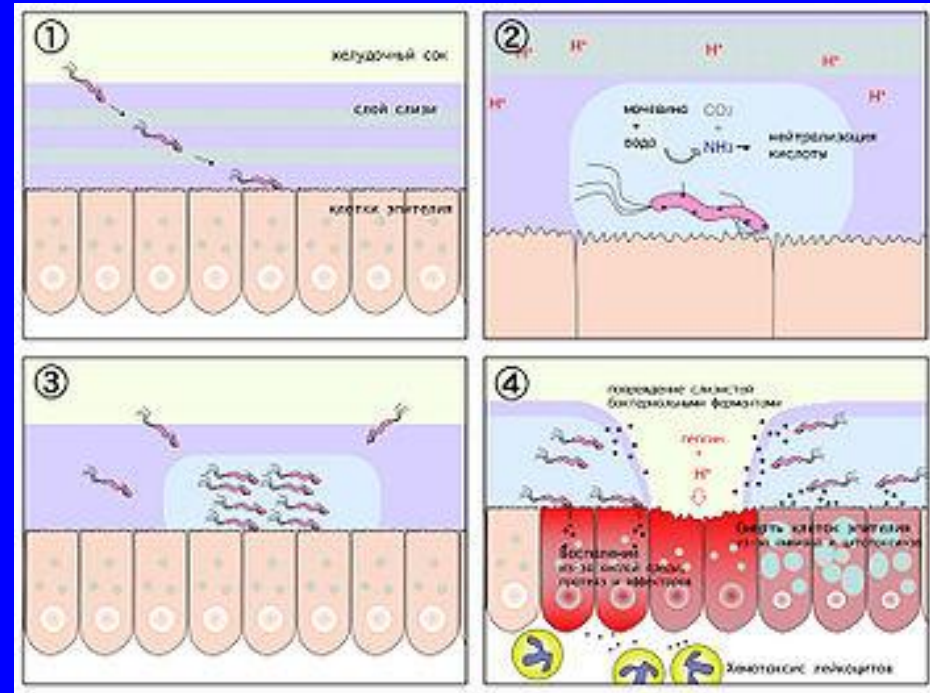


Рис. 1. Аскарида человеческая (*Ascarid lumbricoides*). Самец (внизу) и самка.

Невирусные агенты (бактерии)

Некоторые бактерии, такие как *Helicobacter pylori*, вызывают воспаление, во время которого образуются окислительные формы, вызывающие повреждение ДНК и снижающие эффективность систем репарации ДНК, тем самым усиливая мутации. *H. pylori* влияет на целостность генома, стимулируя индуцируемую активацией цитидиндезаминазу (AID), фермент редактирования ДНК/РНК, с которым связывают мутагенез и рак.

Многие случаи язв желудка и двенадцатиперстной кишки, гастритов, дуоденитов, рака желудка и, возможно, некоторые случаи лимфом желудка этиологически связаны с инфекцией *Helicobacter pylori*.



Невирусные агенты (грибы)

В грибах могут содержаться гидразины и митотоксины.

Гидразины широко представлены в грибах, в возделываемых и потребляемых человеком: ложный сморчок (*Gyromitra esculenta*), шампиньоны (*Agaricus bis porus*), шиитаке (черный гриб, *Cortinellus shiitake*).

В них содержатся N-метил-N-формилгидразин, 4-(гидроксиметил) бензолдиазоат, p-гидрозинобензоат, гиромитрин, агаритин, мутагенные и канцерогенные свойства которых широко признаны. Содержание этих соединений в грибах достаточно высоко, например агаритина до 500 ppm. Расчеты показывают, что человек при потреблении 100 г этих грибов в сутки получает этот гидразин в диапазоне доз, в которых он канцерогенен для мышей и хомяков.



Невирусные агенты (микоплазмы, бактерии, простейшие, грибы и гельминты)

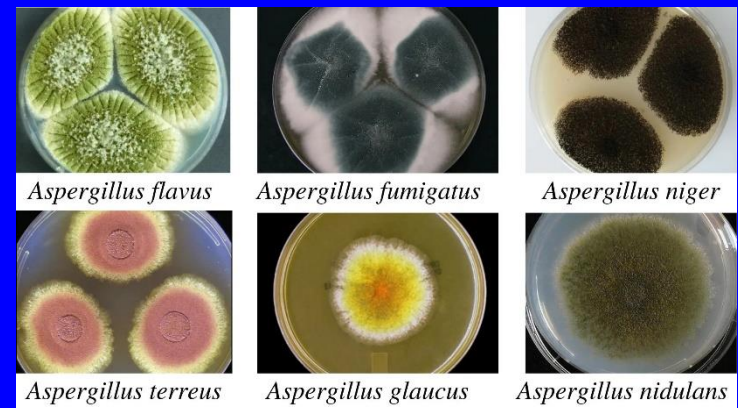
Митоксины продуцируются грибами, но потенциально способны загрязнять растительное сырье. Наиболее генотоксичные соединения этой группы афлатоксины и охратоксины.

Афлатоксины – продукты метаболизма плесневых грибов рода *Aspergillus*. Наиболее исследованным соединением этой группы является афлатоксин В1. Его генотоксические свойства, в первую очередь кластогенная активность, выявлены в исследованиях на самых разных биологических объектах, включая обезьян.



Охратоксин А – продукт метаболизма плесневых грибов рода *Aspergillus* и *Penicillium*. Обладает выраженными генотоксическими свойствами, проявляет кластогенную и ДНК-повреждающую активность *in vivo*.

Выраженной генотоксичностью также обладают афлатоксины С1 и М1, О-метилстеригматоцистин и стеригматоцистин, зеараленон, возможно, патулин.



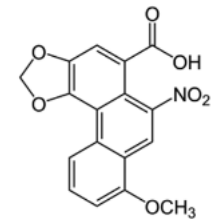
БАВ растительного происхождения

Аristoloxиевые кислоты содержатся в растениях рода аristoloxии (*Aristolochia*) семейства Кирказоновые (*Aristolochiaceae*), были классифицированы в IARC как канцерогены для человека.



Генотоксикологические исследования показали активность кислот в микробиологических тестах, в тестах на дрозофиле, культурах клеток млекопитающих.

Механизм реализации эффекта опосредован образованием специфических ДНК-аддуктов. У пациентов со злокачественными опухолями, предположительно индуцированными воздействием этих кислот, выявляются А-Т-мутации на TP53 гене-супрессоре. Дозовые зависимости генотоксических эффектов *in vivo* не исследованы.



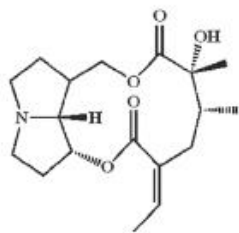
Аristoloxиевые кислоты
Аristoloxиевая кислота I,
у аristoloxиевой кислоты II
вместо радикала $-OCH_3$ имеется
радикал $-H$

БАВ растительного происхождения

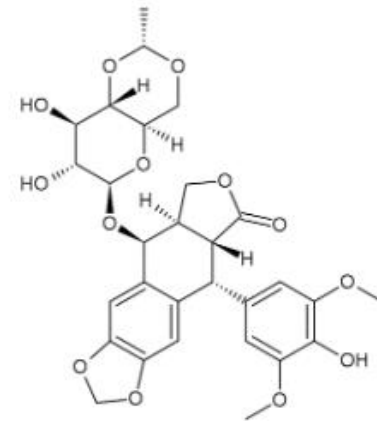
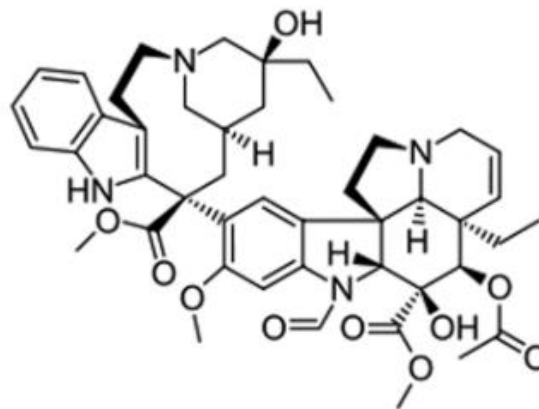
Алкалоиды - обширная и разнородная группа объединяет азотсодержащие органические, преимущественно гетероциклические, соединения. Сегодня описано более 10 000 алкалоидов различной структуры, выделенных из разнообразных высших растений.

Алкалоиды, обладающие генотоксической активностью, можно разделить на:

- ✓ Пирролизидиновые алкалоиды;
- ✓ Алкалоиды с противоопухолевой активностью



Пирролизидиновые
алкалоиды
(общая формула)



Алкалоиды с противоопухолевой активностью
слева Винкристин, справа Этопозид

БАВ растительного происхождения

Пирролизидиновые алкалоиды

Более 200 пирролизидиновых алкалоидов обнаружено и выделено из более, чем 6 000 видов покрытосеменных растений. Их содержание часто весьма высоко и достигает до 5 % от сухого веса. Соединения этой группы представлены в ряде лекарственных растений: окопник лекарственный (*Symphytum officinale* L.), воловик лекарственный (*Anchusa officinalis* L.), огуречная трава (*Borago officinalis* L.; солодка или лакричник, виды (*Glycyrrhiza* L.); белокопытник, виды (*Petasites* Hill.), мать-и-мачеха (*Tussilago farfara* L.).

В состав окопника лекарственного входят 14 пирролизидиновых алкалоидов, расцениваемых как генотоксичные соединения. Наиболее известные среди них: симфитин, 7-ацетилликопсамин, 7-ацетилинтермедин и интермедин, которые вызывают высокие уровни трансверсий G: C-T: A и тандемных замен оснований.



Пирролизидиновые алкалоиды способны индуцировать различные типы повреждений ДНК, генные мутации, СХО, микроядра, хромосомные мутации *in vitro* и *in vivo*. В качестве типичных генотоксикантов/канцерогенов рассматривают ридделлин, симфитин, сенкиркин, лазиокарпин, гелиотрин и другие.

БАВ растительного происхождения

Алкалоиды с противоопухолевой активностью:

- винбластин, винкристин - из барвинка розового (*Vinca rosea* L.);
- демекольцин (колхамин) и колхицин – из безвременника великолепного (*Colchicum speciosum* Stev.);
- этопозид, тенипозид – из подофилла щитовидного (*Podophyllum peltatum* L.);
- таксаны (паклитаксел, доцетаксел) – из тиса ягодного (*Taxus baccata* L.).



Винбластин, винкристин, колхицин, колхамин, паклитаксел, доцетаксел, воздействуя на формирование микротрубочек ахроматинового веретена, нарушают деление клеток и характеризуются анеугенным эффектом.

Полу-синтетические производные подофиллотоксина — этопозид и тенипозид повреждают ДНК за счет ингибирования топоизомеразы II, камптотецины иринотекан и топотекан — полусинтетические производные алкалоида камптотецина (*Camptotheca acuminata*) за счет ингибирования топоизомеразы I.

Алкалоид пилокарпин, выделяемый из *Pilocarpus pinnatifolius* индуцирует хромосомные aberrации и микроядра в клетках костного мозга мышей.

БАВ растительного происхождения

Пропенилбензолы (фенилпропаноиды)

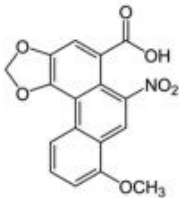
(алкенилбензолы) типичны для растений сассафрас лекарственный (*Sassafras officinale*), коричник китайский (*Cinnamomum aromaticum* Nees); аир обыкновенный (*Acorus calamus* L.); копытень (*Asarum europaeum* L.); мускатник душистый (мускатный орех или миристика, *Myristica fragrans* Houtt).

Наиболее исследованным представителем этой группы соединений является сафрол, обладающий канцерогенной активностью.

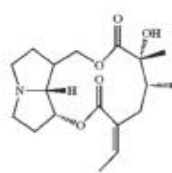
Также высока вероятность наличия генотоксичности у эвгенола и метилэвгенола. Эти вещества, а также сафрол, проявляют генотоксические свойства при условии метаболической активации ферментами системы P450 2 A6, 2 C9, 2D6 и сульфотрансферазами, что определяет генотипическую зависимость их эффектов.



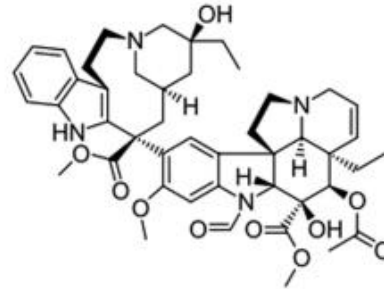
БАВ растительного происхождения



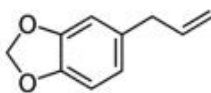
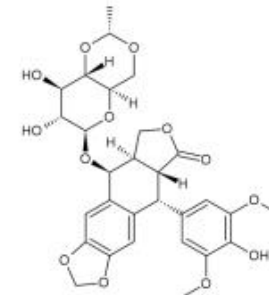
Аristolохиевые кислоты
Аristolохиевая кислота I,
у аristolохиевой кислоты II
вместо радикала $-OCH_3$ имеется
радикал $-H$



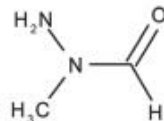
**Пирролизидиновые
алкалоиды**
(общая формула)



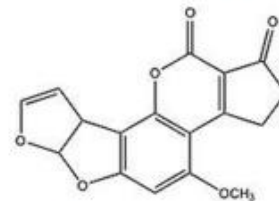
Алкалоиды с противоопухолевой активностью
слева Винкристин, справа Этопозид



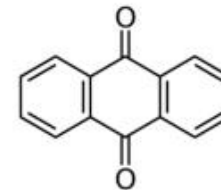
**Пропенилбензолы
(фенилпропаноиды)**
Сафрол — широко
известный представитель
группы фенилпропаноидов



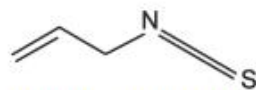
Гидразины
N-метил-N-формилгидразин,
генотоксичный канцероген
группы гидразинов



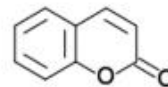
Микотоксины
Афлатоксин B₁ — мутаген,
канцероген, тератоген



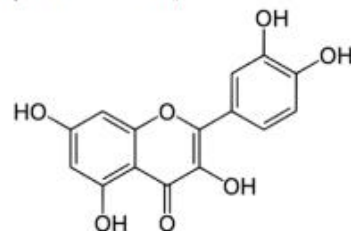
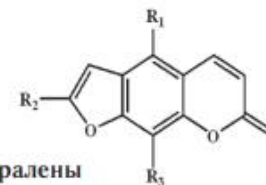
**Антрахиноны
и их производные**
(общая формула)



Аллилизотиоцианаты
Аллилизотиоцианат
(2-пропенилизотиоцианат,
аллилгорчичное масло)

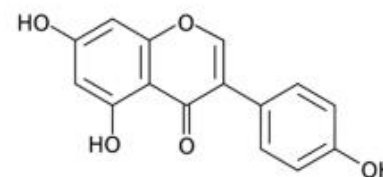


Кумарин и псоралены
(общая формула)



Флавоноиды

слева флавонол кверцетин, предполагаемый мутаген
из группы флавоноидов; справа изофлавоон генистеин,
предполагаемый мутаген из группы флавоноидов



Спасибо за внимание!