

# Генетический мониторинг

## Лекция 4.

### Мутагенные факторы окружающей среды: химические факторы

Ловинская Анна Владимировна,

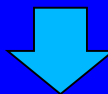
PhD, кафедра молекулярной  
биологии и генетики

# Мутагенные факторы

физические

химические

биологические



По способу действия на наследственные структуры:

- ✓ Окислители и восстановители;
- ✓ Алкилирующие соединения;
- ✓ Свободные радикалы;
- ✓ Аналоги пуринов и пиримидинов;
- ✓ Интеркалирующие соединения;
- ✓ Соединения, образующие аддукты с ДНК;
- ✓ Соединения неорганической природы

# Окислители и восстановители

Окисление органических молекул сопровождается потерей ими атома водорода, который при присоединении к другим молекулам вызывает их восстановление.

Мутагены, вступающие в окислительно-восстановительные реакции:

- ✓ Азотистая кислота;
- ✓ Гидроксиламин;
- ✓ Фенолы;
- ✓ Перекись водорода в присутствии формальдегида;
- ✓ Йод

Действие: дезаминирование азотистых оснований (GC→AT), сшивки ДНК

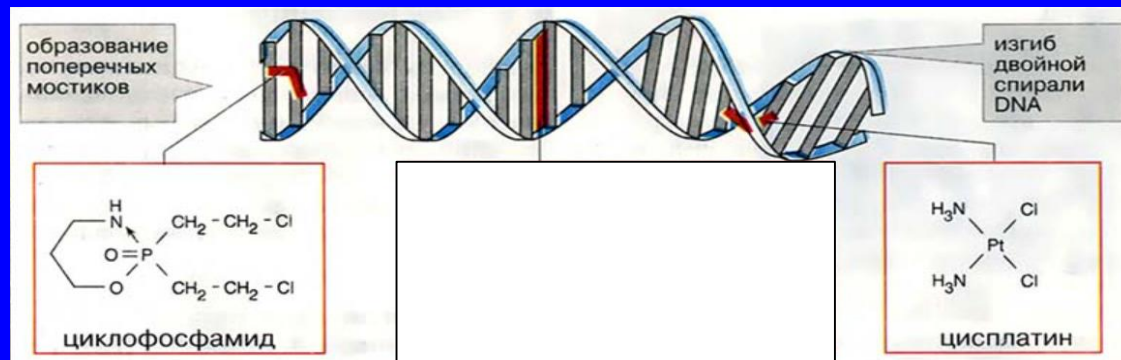
# Алкилирующие соединения

Алкилирующие соединения способны ковалентно присоединять алкильные радикалы к активным группам нуклеотидов в молекуле ДНК. Они являются донорами для введения в молекулу реагирующих с ними веществ радикалов метила ( $\text{CH}_3$ ), этила ( $\text{C}_2\text{H}_5$ ), пропила ( $\text{C}_3\text{H}_7$ ) и др. алкильных групп.

Алкилирующие соединения:

- ✓ Сернистый и азотистый нитриты;
- ✓ Лекарственные противоопухолевые препараты, являющиеся производными дихлорэтиламина (циклофосфамид, мелфалан);
- ✓ Нитрозомочевины (кармустин, ломустин),
- ✓ Алкилсульфонаты (бисульфан).

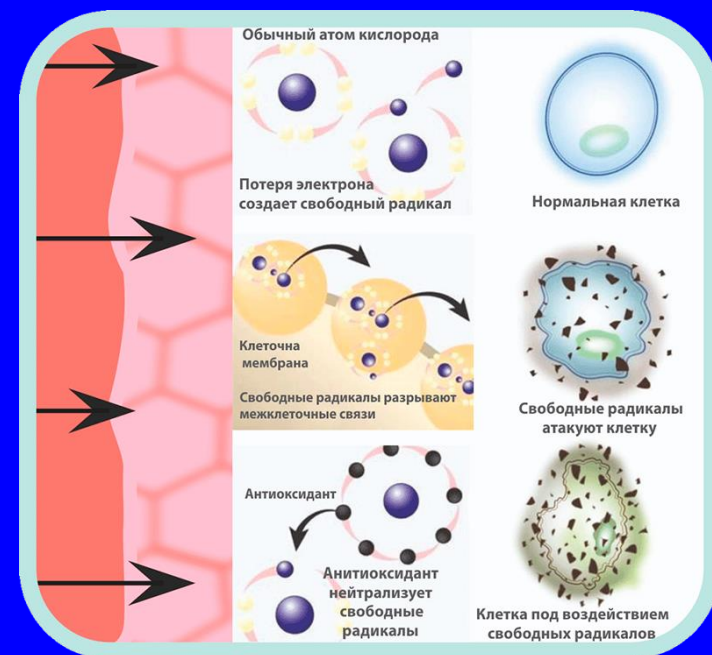
Действие: простые и сложные замещения в молекулах ДНК, образование поперечных мостиков, одно- и двунитевые разрывы ДНК.



# Свободные радикалы

Свободные радикалы – атомы или фрагменты молекул, которые имеют отдельный непарный электрон, и проявляются в виде активных форм кислорода (АФК):  $O_2^-$  (супероксидный радикал),  $OH$  (гидроксильный радикал) и  $H_2O_2$  (перекись водорода). АФК повреждают все компоненты клеток, в том числе белки, липиды и ДНК.

Многие ксенобиотики являются прооксидантами и способны повреждать ДНК не только путем прямого присоединения функциональных групп (алкилирование) или аддуктообразования, но и путем повышения окислительного стресса в клетке.

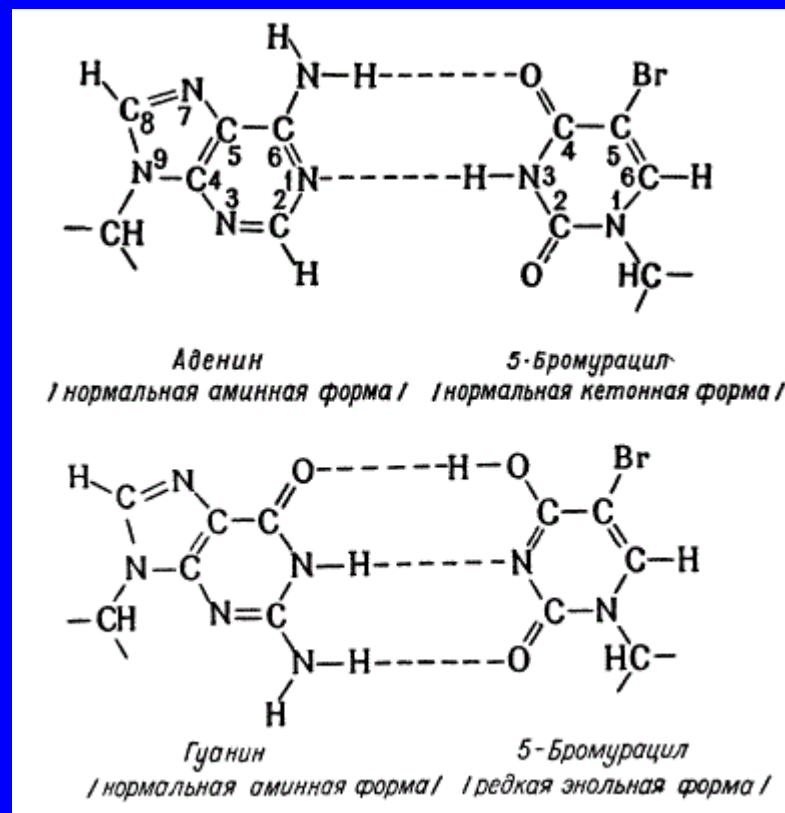


# Аналоги оснований ДНК

Производные пуринов и пиримидинов, которые способны замещать в молекулах нуклеиновых кислот нормальные азотистые основания:

- ✓ небулярин (пурин-D-рибозид);
- ✓ 5-бромурацил;
- ✓ 2-аминопурин;
- ✓ аминоптерин;
- ✓ производные фолиевой кислоты.

Могут выступать в разных таутомерных формах. Встраиваясь в синтезирующуюся молекулу ДНК, в зависимости от их таутомерного состояния, они могут комплементарно соединяться то с одним, то с другим видом азотистых оснований. В силу этого может изменяться исходная последовательность нуклеотидов в ДНК.

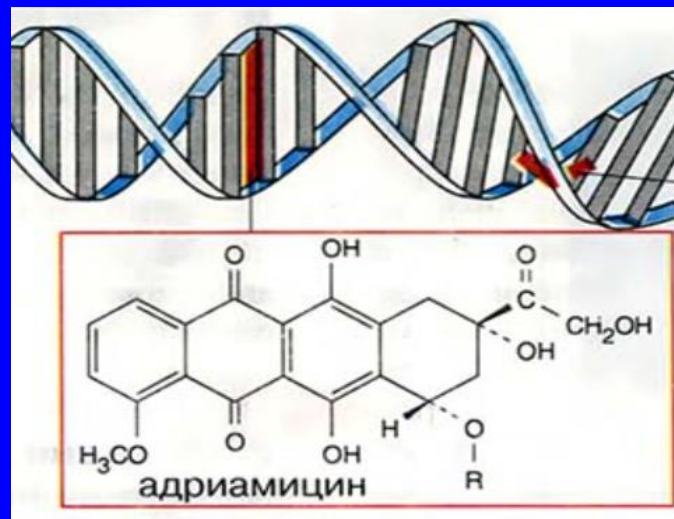


# Интеркаляторы

Интеркаляторы – вещества способные встраиваться (интеркалировать) между основаниями ДНК, вызывая мутации со сдвигом рамки считывания. Также они могут встраиваться в двойную спираль ДНК и тем самым препятствуют репликации и транскрипции.

Интеркаляторы:

- ✓ Красители (производные фенантридина (бромид этидия), акридина (9-аминоакридин, акридиновый оранжевый));
- ✓ Противоопухолевые антибиотики (рифампицин, актиномицин Д, адриамицин).



# Соединения, образующие аддукты с ДНК

ДНК-аддукт – продукт ковалентного связывания химического соединения с ДНК.

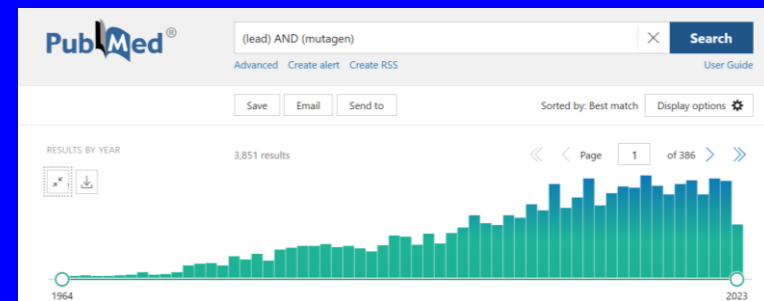
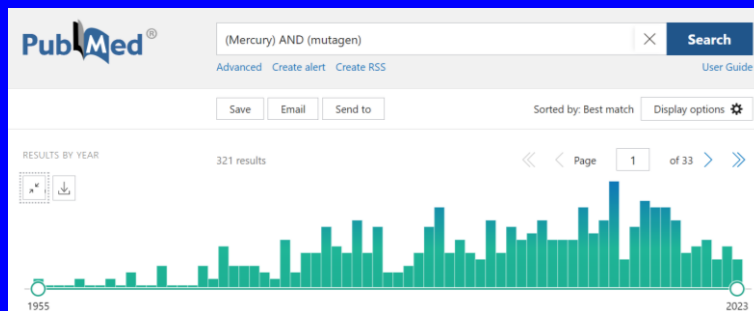
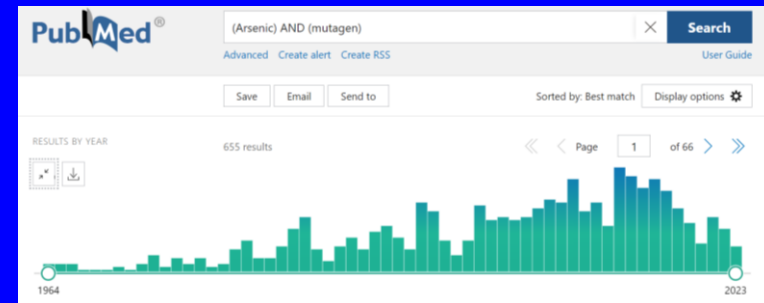
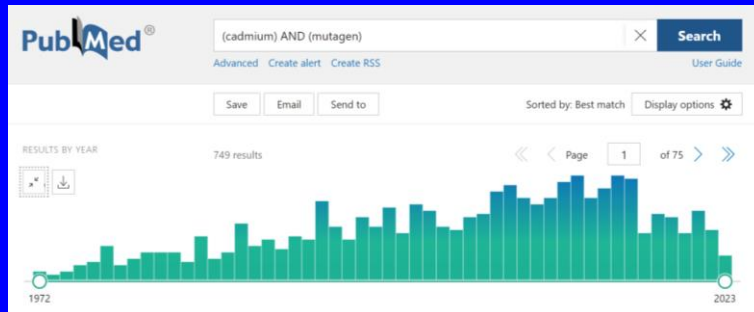
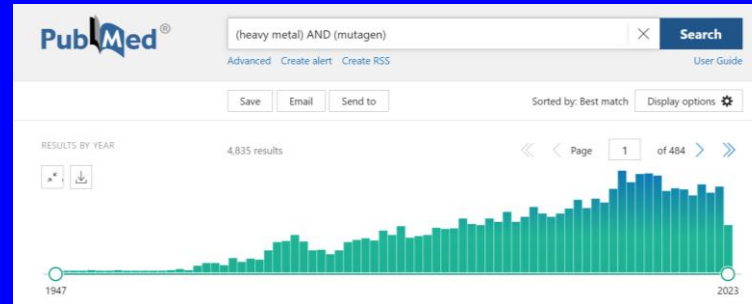
Полициклические углеводороды, гетероциклические амины, афлатоксины и ряд канцерогенов в результате биотрансформации в организме млекопитающего образуют электрофильные реактанты, которые могут формировать объемные аддукты.

Аддукт	Источник аддукта	Ткань
7-метилгуанин	Диметиламин, табачный дым	Печень, легкие, лейкоциты
О <sub>6</sub> -метилгуанин	Прокарбадин	Лейкоциты
7-этилгуанин	Эндогенный	Легкие, лейкоциты
Цис-платин-гуанин	Цис-платин	Лейкоциты
Бензо(а)пиренгуанин	Окружающая среда	Легкие, лейкоциты
Афлатоксин В <sub>1</sub> (N7-G)	Пища	Моча



# Соединения неорганической природы

Первыми из описанных неорганических мутагенов были йод, соединения серебра, ртути, бора.



# Тяжелые металлы

Одними из распространенных загрязнителей ОС являются тяжелые металлы, к которым относятся элементы, имеющие плотность более 5,0 г/см<sup>3</sup> и атомную массу более 50.

В настоящее время к ним относят более 40 металлов периодической системы Д.И. Менделеева: ванадий, хром, марганец, железо, кобальт, никель, медь, цинк, молибден, кадмий, олово, сурьма, ртуть, свинец, висмут и др.

ПЕРИОДИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ Д.И.МЕНДЕЛЕЕВА

Период	Ряд	Г Р У П П ы Э Л Е М Е Н Т О в																		Порядковый номер									
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII		IX		X		XI		XII												
1	1	Н																	He	2									
2	2	Li	Be	B	C	N	O	F	Ne											10									
3	3	Na	Mg	Al	Si	P	S	Cl	Ar											18									
4	4	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr	36									
5	5	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe	54									
6	6	Cs	Ba	La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	80	
7	7	Fr	Ra	Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	Ng	Lr	Rf	Mo	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	110

ЛАНТАНОИДЫ

АКТИНОИДЫ

Д.И. Менделеев 1834-1907

СИМВОЛ ЭЛЕМЕНТА

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР

НАЗВАНИЕ ЭЛЕМЕНТА

СТАНДАРТНАЯ АТОМНАЯ МАССА

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЭЛЕКТРОНОВ ПО СЛОЯМ

с-элементы

d-элементы

f-элементы

Высшие оксиды: R<sub>2</sub>O, RO, R<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, RO<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, RO<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, RO<sub>4</sub>

Летучие водородные соединения: RH<sub>4</sub>, RH<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>R, HR

ISSN 5-17-016643-5

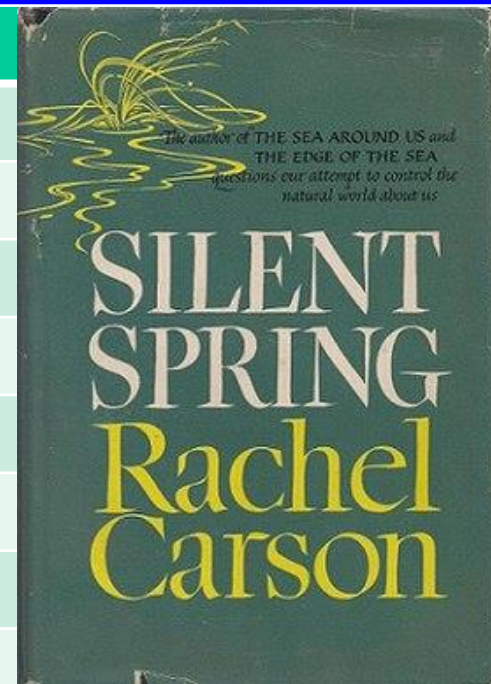
9 785170 016643

Тяжелые металлы взаимодействуют с различными компонентами клетки (клеточная мембрана, белки, митохондрии и ДНК), и вызывают увеличение активных форм кислорода (АФК), изменения транскрипции, повреждение ДНК в клетках, приводящее ко многим заболеваниям и нарушениям, таким как мультиорганный повреждение и рак.

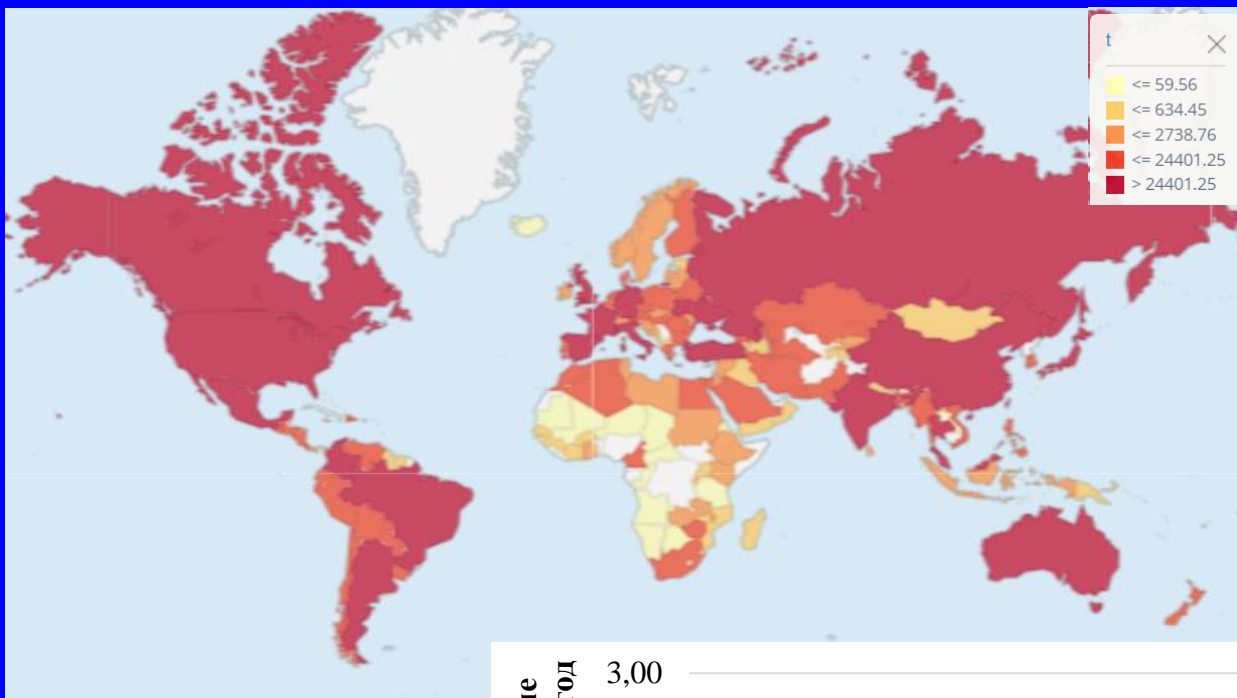
# Пестициды

**Пестициды** – ядовитые вещества, используемые для уничтожения вредителей и возбудителей болезней растений, а также различных паразитов, сорняков, вредителей зерна и зернопродуктов, древесины, изделий из хлопка, шерсти, кожи, эктопаразитов домашних животных, переносчиков опасных заболеваний человека и животных.

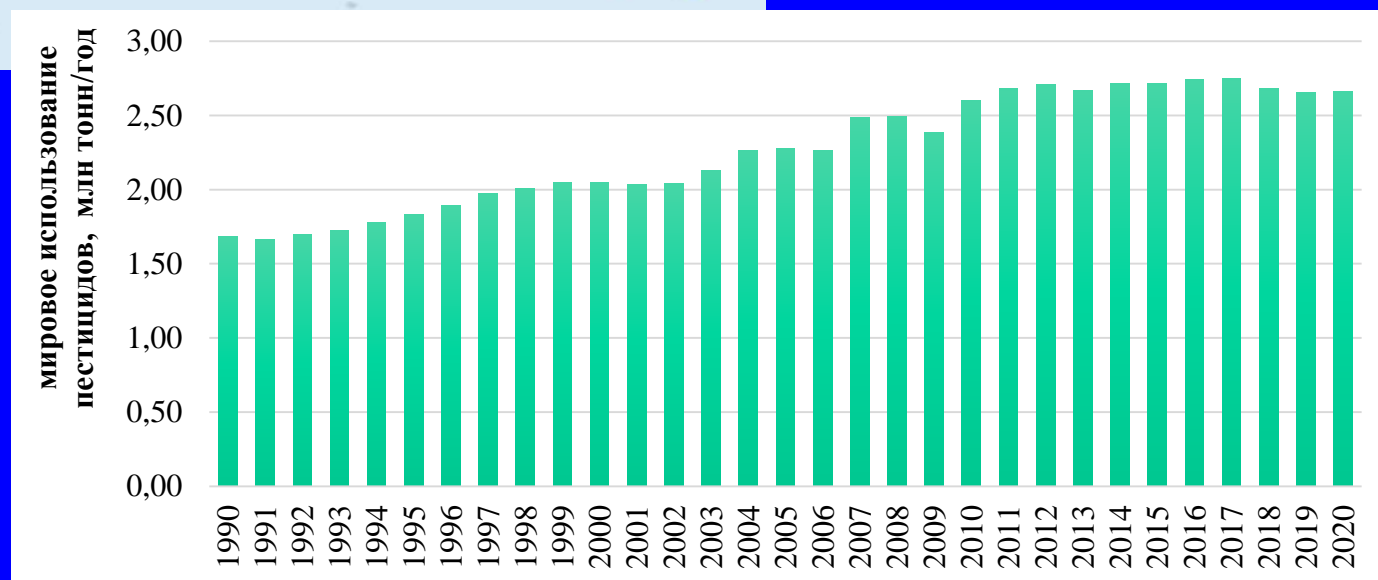
Тип пестицида	Целевая группа вредителей
Авициды	Птицы
Акарициды	Клещи
Альгициды	Водоросли
Бактерициды	Бактерии
Вируциды	Вирусы
Гербициды	Растения
Инсектициды	Насекомые
Моллюскоциды	Улитки
Нематоциды	Нематоды
Родентициды	Грызуны
Слимициды	Слизистые микроорганизмы (бактерии, грибы, водоросли)
Фунгициды	Грибы и оомицеты



# Среднегодовое использование пестицидов по странам с 1990 г. по 2020 г.



<https://www.fao.org/faostat/en/#data/RP/visualize>



# Пестициды

Ежегодно во всем мире наблюдается около 3 миллионов случаев острого отравления пестицидами.

Прямое взаимодействие пестицидов с генетическим материалом приводит к повреждениям ДНК и хромосомным aberrациям. Установлено увеличение частоты хромосомных aberrаций, сестринских хроматидных обменов, одно- и двуцепочечных разрывов ДНК у людей, работающих на сельскохозяйственных полях. Пестициды также могут индуцировать эпигенетические изменения через метилирование ДНК, модификацию гистонов и экспрессию некодирующих РНК.

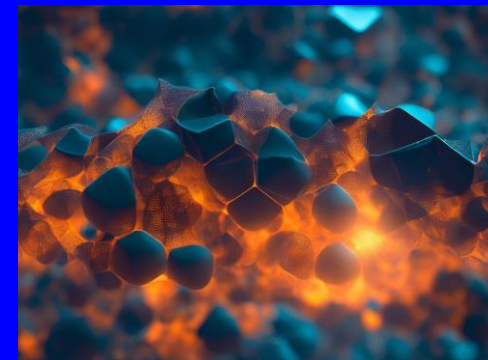


Продолжительное воздействие пестицидов на человека:

- ✓ рак (рак мозга; почечно-клеточный рак, лимфоцитарный лейкоз, рак предстательной железы и др.),
- ✓ нейро-дегенеративные заболевания (в т.ч. болезни Альцгеймера и Паркинсона)
- ✓ сердечно-сосудистые заболевания и заболевания артерий
- ✓ сахарный диабет (диабет 2 типа),
- ✓ репродуктивные расстройства и гормональный дисбаланс (в т.ч. бесплодие),
- ✓ врожденные дефекты
- ✓ заболевания органов дыхания (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких).

# Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ)

Повсеместными атмосферными загрязнителями являются полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), образующиеся при неполном сгорании органических веществ. К ним относятся бенз(а)пирен, нафталин, овален, антрацен и другие.



Многие виды растений и животных способны накапливать ПАУ, что повышает вероятность их попадания в организм человека.

## Полициклические ароматические углеводороды

### Краткосрочные последствия для здоровья

- ✓ Раздражение глаз и кожи;
- ✓ Тошнота и рвота;
- ✓ Воспаление

### Продолжительные последствия для здоровья

- ✓ Рак кожи, легких, мочевого пузыря и желудочно-кишечного тракта;
- ✓ Разрывы ДНК, генные мутации, хромосомные aberrации;
- ✓ Катаракта;
- ✓ Повреждения почек и печени;
- ✓ Сердечно-легочная недостаточность

*Спасибо за внимание!*