

Mutageny a mutagenese

Mutageny jsou faktory schopné vyvolávat mutace.

Fyzikální

ionizující záření

elektromagnetické záření o kratší vlnové délce a větší energii než má viditelné záření (X-záření, gama záření, kosmické záření);

zvýšená teplota organismu.

Ionizující záření

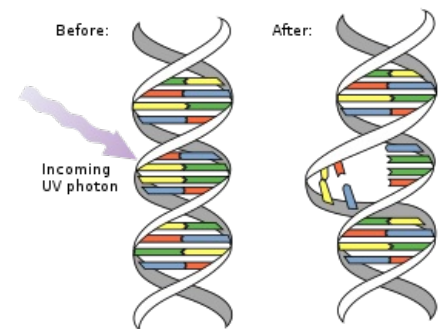
- Má **vysokou energii** a prochází tkáněmi.
- Při průchodu tkáněmi dochází ke kolizím s atomy a uvolňování jejich elektronů → podél stopy paprsku vznikají volné radikály a ionty (H^+ , OH^-), které mohou reagovat s dalšími molekulami buněčné struktury, včetně DNA.
- Zářeními mohou být zasaženy i molekuly DNA.
- Ionizující záření vyvolá zejména oxidaci bazí a porušuje vazbu pentóza-fosfát v řetězci DNA.
- Mutagenní efekt ozáření závisí na množství vzniklých iontů.
- *Absorbovaná dávka záření*
 - udává se v jednotkách gray [Gy = J/kg].

Mutagenní efekt závisí na:

1. dávce;
 2. době expozice;
 3. fázi buněčného cyklu;
 4. na kvalitě reparačních mechanismů.
- Vyvolá především chromozomální 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 (UV) záření

- Má podstatně **menší energii** než záření ionizující, ale i UV záření je schopné zvýšit energii elektronu zasaženého atomu (excitace).
- UV záření je absorbováno mnoha organickými molekulami, zejm. puriny a pyrimidiny.
- UV záření 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 ve vysokých vrstvách atmosféry.
- UV záření způsobuje mutace především vytvářením hydrátů purinů a **dimerů pyrimidinů**.
- Mutace thyminu způsobují mutace dvěma způsoby:
 - ruší strukturu dvoušroubovice DNA a znemožňuje postup DNA polymerázy po šablóně a tím přerušuje replikaci DNA;
 - při jejich reparaci může dojít k **chybnému zařazení** bazí.
- Opakované přerušení replikace dimery thyminu bez opravy vzniklé mezery v nově syntetizovaných řetězcích **způsobí zlom chromozomu**; další projevy jsou způsobeny substitucemi a delecemi bazí.



Poškození molekuly DNA UV zářením

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).

Mechanismy působení chemomutagenů

1. Látky, které vyvolávají mutace jen v průběhu replikace;
 - **analogy bazí** a akridinová barviva.
2. Látky, které jsou mutagenní při působení i na nereplikující se DNA.

3. Látky, které způsobují **alkylaci**, **deaminaci** a **hydroxylaci** bazí.

Analogy bazí

- Látky jsou svou strukturou příbuzné bazím nukleotidů a inkorporovány do DNA v průběhu replikace.
- Odchyly v jejich struktuře pak způsobují **chybné párování bazí** a v jeho důsledku mutace.
- Mají význam především v experimentálním studiu procesů mutageneze.
- Nejžávanější analogy bazí jsou 2-aminouracil a 5-bromouracil.
 - **5-bromouracil (5-BU)** je 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 tranzici G:C nebo A:T.

Akridinová barviva

- 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 inserci jedné nebo více bazí se všemi fenotypovými důsledky.

Alkylační látky

- Četné chemické látky, které mohou být **donorem alkylových skupin**.
- Prvním popsáním mutagenem byl **yperit**, resp. jeho dusíkatý derivát.
- Mezi nejúčinnější mutageny z této skupiny patří **nitrosoguanidin**.
- Působení alkylačních činidel vyvolává změnu párování bazí navazováním metylové nebo etylové skupiny s thyminem.
- Alkylační látky mohou vyvolat všechny známé typy mutací vč. chromozomálních zlomů a chromozomálních přestaveb.

Deaminační látky

- Vyvolávají oxidativní deaminaci aminoskupiny adeninu, guaninu a cytosinu.
- Klasickými zástupci jsou kyselina dusitá a dusitany.
- Aminoskupina bazí je jejich působením zaměněna keto skupinou.
- Deaminace mění schopnost baze vytvářet vodíkové můstky.
- Hypoxantin se páruje s cytosinem, uracil se páruje s adeninem.
- Deaminace bazí způsobuje tranzice 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 zejména 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

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*);
 - **SINE** (*short interspred nuclear element*);
 - jejich přesuny v genomu mohou mít mutagenní účinek.

Testování mutagenu

 Podrobnější informace naleznete na stránce Toxikogenetika.

- Většina mutací negativně ovlivňuje zdravotní stav člověka a mutagenní látky jsou zpravidla i teratogenní a kancerogenní, proto je testování mutagenního účinku látek standardní součástí povinných atestů před jejich uvedením do praxe.

Amesův test

Amesův test hodnotí mutagenicitu látek a jejich metabolitů. Využívá defektních kmenů bakterie *Salmonella typhimurium*, které mají poškozený gen pro tvorbu histidinu. V přítomnosti mutagenů dochází ke zpětným mutacím a tím i k obnovení syntézy histidinu. Hodnotí se schopnost bakterií ovlivněných zkoušenou látkou růst na médiu bez histidinu.

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Amesův test.*

- Současná široká škála metod testuje jak mutagenní účinky, tak genotoxicitu.
- Komplexní zajišťování genotoxicity je zajišťováno na 3 úrovních:
 1. monitorování prostředí;
 2. monitorování biologických účinků;
 - informace o odpovědi lidského organismu na působení genotoxických látek, o expozici i účinnosti preventivních opatření;
 3. monitorování genetické;
 - epidemiologické studie výskytu spontánních potratů, vrozených vývojových vad ve vztahu ke genotoxickým látkám.

Odkazy

Související články

- Mutace
- Chromosomální abnormality
- Toxikogenetika

Zdroj

- ŠTEFÁNEK, Jiří. *Medicína, nemoci, studium na 1. LF UK* [online]. [cit. 2010-02-11]. <<http://www.stefajir.cz>>.