

## AZ EMBERISÉG GÉNEGYENSÚLYÁT FENYEGETŐ ÚJABB VESZÉLYEKRŐL

Írta: NAGY MÁRIA

(Országos Közegészségügyi Intézet, Budapest)

Az antropológia, az antropobiológia is érdekelt a humángenetika kérdéseit illetően: az antropológia hozzájárul az ember evolúciójának jobb megértéséhez. Az emberiségnek azonban nemcsak biológiai múltja volt, de jelene van és az, hogy milyen lesz a biológiai jövője, a mai ember korábban kevésbé figyelemre méltatott ökológiáján is múlik. Az ember származásában éppen úgy, mint az egész élővilágéban, szerepet játszottak a mutációk, amelyek egyes esetben előnyösek, de máskor és sajnos gyakran — hátrányosak. Éppen ezért nem indokolatlan tekintetbe venni azokat a humánökológiai tényezőket, amelyek napjainkban szerepet játszhatnak mutációk létrehozásában.

### A mutációk létrehozásában szerepet játszó humán ökológiai tényezők

Az emberiség spontán mutációs rátáját a különböző szerzők eltérő módon adják meg. FAHMY és mtsa (1964, 1969), MORTON és mtsa által számított, RUSSELL által egerekben experimentális körülmények között kapott, egy locusra vonatkozó spontán mutációs rátát 0,2-nek tekinti, vagyis: egy 30 éves generáció alatt 5 egyén közül egyben fordul elő spontán mutáció (1. táblázat).

Az egyik legrégebben ismert és legjobban tanulmányozott mutagén a sugárzás. FAHMY és mtsa (1964) felhasználta az ENSZ 1958-as adatait és azok alapján úgy találta, hogy a XX. század közepén egy generáció alatt az emberi testet 8,4 r-nyi sugárhatás éri (2. táblázat).

A radiobiológusok bevezették a *kétszerező dózis* fogalmát, amely alatt azt a sugárzás minőségétől, a létrehozott mutációtípustól stb. függő, igen eltérő sugármennyiséget értik, amely megkétszerezi az emberi spontán mutációk számát. A 2. táblázaton kapott 8,4 r. sugármennyiség kevesebb, mint 1/4-e az egyes szerzők által megadott 35 r-nyi sugárzás mellett létrejött emberi spontán mutációs rátának. Ebből következik, hogy a háttérsugárzás a spontán mutációknak csupán töredékét okozza és a *létrejövő spontán mutációk 3/4-ének okát máshol és nem a sugárzásokban kell keresni, hanem* — ha nem is kizárólagosan, de igen nagy mértékben — az emberi környezetben egyre nagyobb mennyiségben felhalmozódó *kemikáliák között*.

A mutagén kemikáliák egy része ún. radiomimetikus anyag: ezen azt értjük, hogy hatásuk a sugárzással azonos. Ilyen anyagok az *alkiláló agensek*.

1. táblázat

A humán génkészlet valószínű mutációs rátája és a genetikai kihalás valószínű értéke (FAHMY és mtsa 1964 nyomán)

Table. 1. Probable mutation rate of the human genepool, and probable value of the genetical extinction (after FAHMY and Co. 1964)

1 locus spontan mutációs rátája: <i>Spontaneous mutation rate per locus:</i>	$10^{-5}$
1 gamétában lévő locusok száma: <i>Number of the loci per gamete:</i>	$10^4$
1 zygótában lévő gaméták száma: <i>Number of the gametes per zygote:</i>	2
A humán génkészlet valószínű mutációs rátája: <i>Probable mutation rate of the human-genepool:</i>	$10^{-5} \times 10^4 \times 2 = 0,2$ , vagyis 1 sp. mutáció /5 egyén/ 1 generáció $10^{-5} \times 10^4 \times 2 = 0.2$ namely 1 sp. mutation/5 persons/ 1 generation
1 humán reprodukzív generáció időtartama: <i>Period of one human generation:</i>	30 év 30 years
1 recessiv mutáció megmaradásának időtartama: <i>Period of the persistence of the recessive mutation:</i>	40 generáció = 1200 év 40 generations = 1200 years
A genetikus kihalás valószínű értéke: <i>Probable value of the genetical extinction:</i>	$0,2/40 = 0.005$ , vagyis 1 kihalás/200 egyén/1 generáció $0,2/40 = 0.0005$ namely 1 extinction/200 persons/1 generations

2. táblázat

A XX. század közepén, 1 generáció alatt az emberi testet érő sugárhatások *r*-ben kifejezve (FAHMY és mtsa 1964 után, módosítva)

Table 2. Radiation effects, expressed in *r*, which affect the human body during one generation, in the middle of the XX<sup>th</sup> centuries (after FAHMY és Co. 1964, modified)

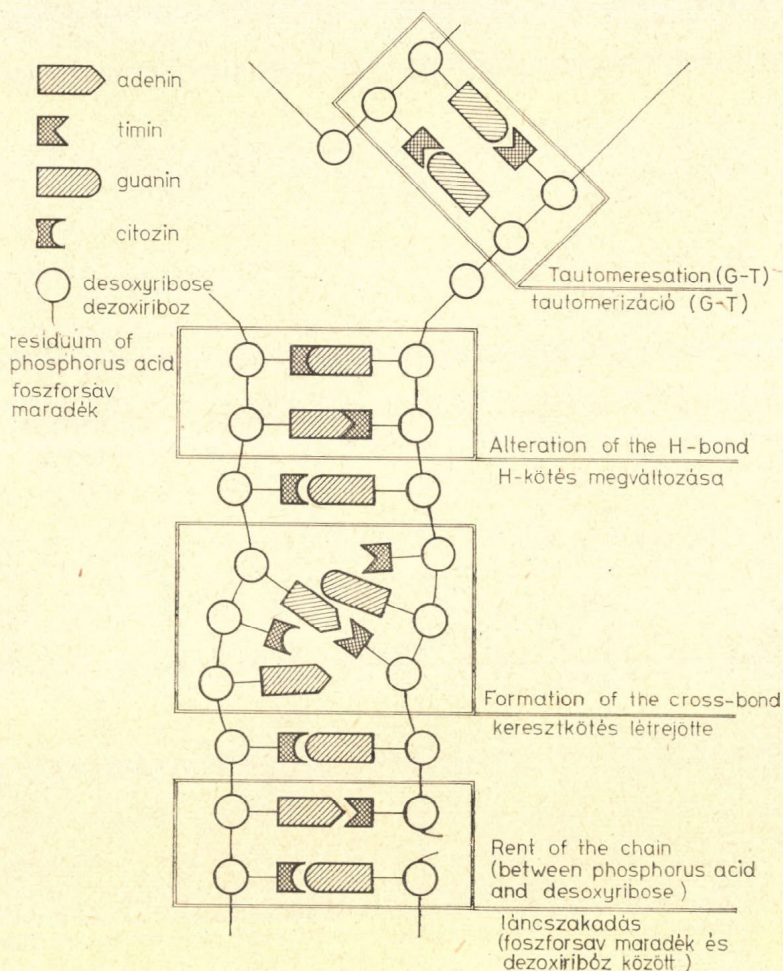
Sugárzás <i>Radiation</i>	Gonád <i>Gonad</i>	Csontvelő <i>Bone marrow</i>
<b>Természetes <i>Natural</i></b>		
Kozmikus <i>Cosmic</i>	0,84	0,84
Terrestrális <i>Terrestrial</i>	1,41	1,41
Izotóp <i>Isotopes</i>	0,69	0,45
<b>Mesterséges <i>Man-made</i></b>		
Diagnosztikus Rtg <i>Diagnostic-X-ray</i>	4,50	3,00
Therapiás Rtg <i>Therapeutic-X-rays</i>	0,90	0,00
Foglalkozási <i>Occupational</i>	0,06	0,03
Normális expositio <i>Normal Exposure</i>	8,40 r	5,73 r

*Az alkiláló agensek*

Az alkiláló agensek körébe nagyon különböző kémiai szerkezetű molekulák tartoznak, de mindegyikben közös az, hogy reaktív központjuk és vivő csoportjuk van. Az alkiláló agensek hatására az élő szervezetekben elektropozitív

ionok képződnek, amelyek megtámadják a sejtek makromolekuláit és *mutációt eredményeznek* (1. és 2. ábra). Az alkiláló agensek a purin és pirimidin bázisokon az adenin és a citozin 1-es nitrogénjét, az adenin 3-as és a guanin 7-es nitrogénjét alkilálják. Ennek eredménye vagy tautomerizáció vagy a *Watson—Crick* spirálist összekötő hidrogénkötés megváltozása, keresztükötés létrejötte vagy láncszakadás.

Az alkiláló agenseket a reaktív központjuk száma alapján mono-, di- vagy polifunkcionális alkiláló agensek csoportjába sorolják. A monofunkcionális alkiláló agensek kisebb mértékű behatást, pontmutációt, a di- és a polifunkcionális alkiláló agensek kromoszóma, majd genom mutációt eredményeznek. Az alkiláló agenseknek a nukleinsavakra kifejtett hatásával számos szerző foglalkozott (ABELL és mtsai 1965, BROOKES és mtsa 1961, 1963) FRAENKEL—

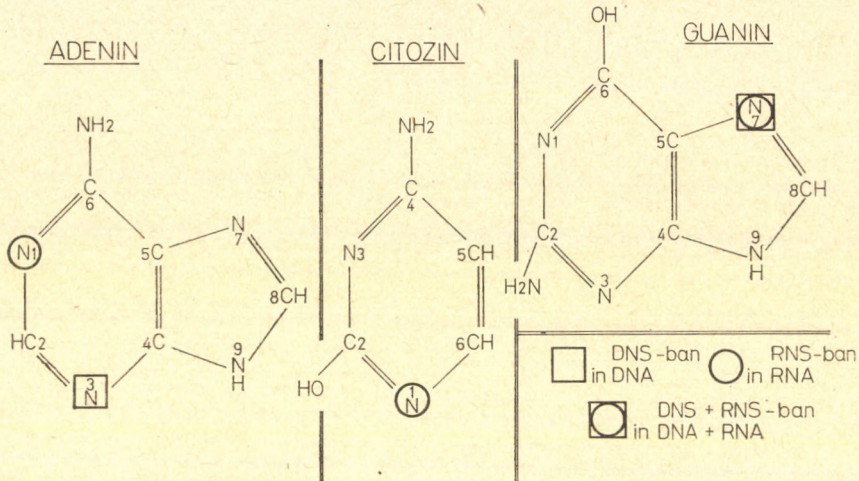


1. ábra. Az alkiláló ágensek hatása a WATSON-CRICK spirálison.  
 Fig. 1. The affect of the alkylating agents on the WATSON-CRICK spiral.

CONRAT 1961, INAGAKI és mtsa 1969, KHAN 1969, LA CHANCE és mtsa 1969, LAWLEY 1966, LAWLEY és mtsa 1963, MALLING és mtsa 1963, MURPHY és mtsai 1958, PENNISTON és mtsai 1964, PRICE 1958, ROSS 1953, 1958, WALPOLE 1958, WEIL 1965).

Az alkiláló agensek egy része az aminocsoportokkal reaktív és enzimgátlóként működik (HENDRY és mtsai 1951, NEEDHAM 1948, WHEELER 1962).

Az alkiláló agensek alkalmazási területe igen széles, látszólag eléggé heterogén is, mert idetartoznak a rosszindulatú daganatok kezelésére használt kemoterapiás szerek és idetartoznak a chemosterilans insecticidek is. A chemosterilans insecticidek, pesticidek, azok a rovarirtó, növényvédő szerek, amelyek



2. ábra. Az alkiláló ágensek támadáspontja purin és pirimidin bázisokon.  
Fig. 2. The attack point of the alkylating agents on the purin and pirimidin bases.

a káros rovarok ivarmirigyeiben létrehozott mutációval a rovarok sterilitásához és ezen keresztül kiirtásukhoz vezetnek. Heterogén hasznosítási területeik ellenére közös bennük az, hogy támadásukat a sejtek fehérjeképző rendszere, genetikus apparátusa ellen folytatják és jelenlétükkel egyre nagyobb mértékben szennyezik a környezetet.

### Pesticidek jelentősége

A növényvédő szerek használata egyre elterjedtebb. E szerek kontroll nélküli alkalmazása egyre nagyobb genetikai veszélyt jelent mind az emberiség, mind az egész élővilág jövője szempontjából.

CROSBY (1969) szerint pl. a DDT pesticid maradványok napjainkban már olyan gyakran előfordulnak környezetünkben, hogy ubiquiter kifejezéssel illetjük őket. (A DDT-vel kapcsolatosan felmerülő problémák miatt nagyon sok helyen, így hazánkban is, használatát megtiltották.) ZAVON és mtsai (1969) az USA 13 különböző városából származó, 68 újszülött mindegyikének szövetében a felnőttekénél ugyan valamivel kisebb mennyiségben, de találtak pesticid maradványokat. Észertint a pesticidek (legalábbis a vizsgált klóro-

zott szénhidrogének) átjutnak még a placentán is. *A pesticid maradványok az élelemlánc kapcsán eljutnak a legtöbb élőlénybe.*

### *Az alkiláció következményei*

FAHMY és mtsa (1964) Drosophylán végzett kísérleteik során megkeresték azt a mg/testsúly kg-ban kifejezett kemikáliamennyiséget, amely 8,4 r, valamint 35 r sugármennyiséggel megegyező gyakorisággal eredményeztek mutációt (3. táblázat). Ezen a táblázaton feltüntették a chemoterapiás szerek esetén azok therapiás dózisát is. A táblázatból kitűnik, hogy a TEM és a Chlorambucil therapiás dózisa több mint 300, illetve háromszorosa a 35 r-nyi sugármennyiségnek megfelelő kétszerező dózisnak. A táblázat érdekessége az, hogy a sejtek elhalásakor, sejtszététeséskor felszabaduló hiszton, DNS, RNS mutációs dózisa is látható.

### 3. táblázat

Normál és kétszerező sugármennyiséggel egyenértékű kémiai mutagének mg/testsúly kg-ban kifejezett dózisa (FAHMY és mtsa 1964 nyomán)

Table 3. Doses of the chemical mutagenic agents in mg/kg body weight which are equivalent to the normal and double radiation doses (after FAHMY and Co. 1964)

Kemikáliák Chemicals	Sugármennyiséggel equivalens kémiai mutagének dózisa mg/tskg-ban Dose of the chemical mutagen in mg/kg body weigh and the equivalent radiation dose		
	Dózis — Dose		
	Normál Normal	Kétszerező Doubling	Therapás Therapeutic
Alkiláló agensek <i>Alkylating agents</i>			
TEM*	0,02	0,08	30!
Chlorambucil	1,76	7,34	23!
Melphalan	3,22	13,39	13
Myleran	4,46	18,57	30
Sejtek makromolekulái <i>Macromolecules of the cells</i>			
Hiszton <i>Histon</i>	2,50	10,41	
DNS <i>DNA</i>	6,09	25,39	
RNS <i>RNA</i>	28,32	117,98	

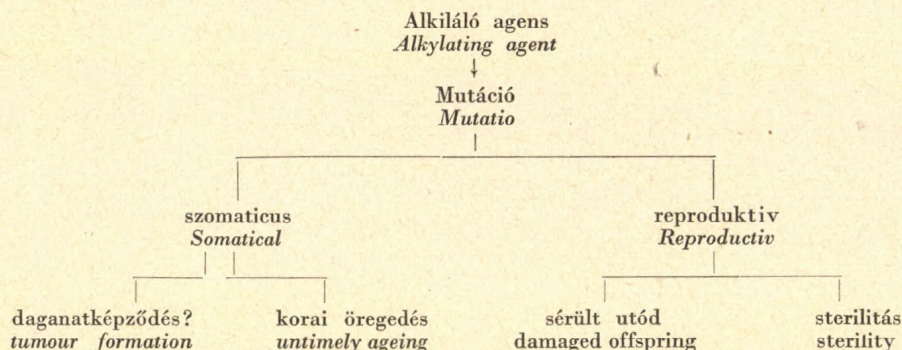
Közismert, hogy a mutációk következménye eltér, attól függően, hogy testi sejtekben vagy a gamétákban következett-e be (4. táblázat).

A rosszindulatú daganatok keletkezésében a mutáció szerepe vitatott ugyan, de nagyon valószínű. A testi sejtekben bekövetkező mutációknak talán kevésbé ismert, de el nem hanyagolható szerepük van az öregedés folyamatának meggyorsításában. Ha a mutáció az ivarsejtekben következik be, akkor vagy az eléggé közismert genetikai károsodások (Down-kór, Edwards-, Patau-szindrómák, enzymopathiák stb.), továbbá fejlődési rendellenességek, esetleg spontán vetélések vagy sterilitás jöhet létre.

\* A felsorolt alkiláló agensek chemoterapiás szerek, a TEM (Trietilén melamin) még chemosterilans insecticid is. — *The listed alkylating agents are chemotherapeutic drugs, the TEM (triethylenemelamine) is Insect chemosterilant too.*

#### 4. táblázat

Az alkiláló agensek hatásának következménye  
Table 4. The consequence of the alkylating agents



Az egyénen túlmenően ezeknek a mutációknak populációgenetikai jelentőségük is van. FAHMY és mtsa (1964, 1969) szerint a populációban létrejött mutációk hozzáadódnak az emberiség már meglévő mutációihoz. Véleményük szerint ezek a mutációk igen sokáig (recessiv mutációk esetén 40 generáción át, kb. 1200 évig) megmaradnak. Ha a mutációk száma nő, elérhet egy bizonyos határértéket, amikor sterilitáshoz vagy halálhoz, ún. *genetikai kialváshoz* (genetikai extinctio) vezethet. A genetikai kialvás mértékét növeli a humán populációban bekövetkezett minden újabb mutáció és csökkenti az egy idő után bekövetkező mutáció eliminálódás. Ezeket figyelembe véve a genetikus kialvás értéke: 1/200/ generáció, tehát generációnként 200-ból egy egyén esik a genetikus kialvás áldozatává (1. táblázat). FAHMY és mtsa (1964, 1969) véleménye az, hogy a humán populációban mutációs egyensúly van, és ennek az egyensúlynak újabb mutációk általi felborulása mindig a genetikai kialvás növekedésével áll helyre.

Lehet, hogy FAHMY és mtsa (1964) számításai vitathatók, de az nem vitatható, hogy az eddig már jól ismert mutagének mellett *figyelmet kell szentelnünk* azoknak az újabb, gyakran csak igen kis mennyiségben, de hosszú ideig jelenlevő egyéb genetikai károsító anyagoknak is, mint pl. a *pesticideknek*, különösen ha figyelembe vesszük azt, hogy egymás hatását és a sugárzások károsító hatását is elősegítik.

Felvetődhet, hogy a pesticideknek csak egy része alkiláló agens, pl. a jól ismert DDT sem az. De nemcsak a már ismertett chemotherapiás szerek, chemosterilans insecticidek, hanem az antibiotikumok nagy része, a gyógyszeresek egy része, egyes műanyagok stb., szintén mutagének, ha nem is mindig alkilálás útján. Ezért kell megragadni minden olyan alkalmat, amely során fel lehet hívni a figyelmet e szerek kontroll nélküli alkalmazásának veszélyére.

#### Összefoglalás

Az emberiség gén-egyensúlyát fenyegető újabb veszélyek közé sorakoztak fel az utóbbi időben az egyre elterjedtebben használatos növényvédőszeresek, a pesticidek. A pesticidek közül főleg az alkiláló agensként ható rovarirtószeresek,

chemosterilans insecticidek kontroll nélküli alkalmazása járhat káros genetikai következményekkel az emberiségre is. Az önmagukban ártatlan pesticidek is elősegíthetik a többi mutagének károsító hatását. Ezért kívánatos az emberiség és az egész élővilág érdekében is a pesticidek használatának szigorú ellenőrzése.

\*

(A Magyar Biológiai Társaság Embertani Szakosztályának 1971. január 11-i ülésén elhangzott előadás; közlésre beérkezett 1971. január 15-én.)

#### IRODALOM

- ABELL, C. W.—ROSINI, L. A.—RAMSEUR, M. R. (1965): Alkylation of polyribonucleotides: The biological, physical and chemical properties of alkylated polyuridylic acids. — *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 54; 608.
- BROOKES, P.—LAWLEY, P. D. (1961): Reaction of mono- and difunctional alkylating agents with nucleic acids. — *Biochem. J.* 80; 496.
- — (1963): Effects of alkylating agents on T<sub>2</sub> and T<sub>4</sub> bacteriophages. — *Biochem. J.* 89; 138.
- CROSBY, D. G. (1969): Summation of the session on occurrence and distribution of pesticide residues. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 160/1; 201.
- FAHMY, O. G.—FAHMY, M. J. (1964): Mutagenesis in relation to genetic hazards in man. — *Proc. Roy. Soc. Med.* 57; 646.
- — (1969): The genetic effects of the biological alkylating agents with reference to pesticides. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 160/1; 228.
- FRAENKEL-CONRAT, H. (1961): Chemical modification of viral ribonucleic acid (RNA). Alkylating agents. — *Biochim. Biophys. Acta* 49; 169.
- HENDRY, J. A.—ROSE, F. L.—WALPOLE, A. L. (1951): Cytogenic agents. I. Methylolamides with tumor inhibitory activity and related inactive compounds. — *Brit. J. Pharmacol.* 6; 201.
- INAGAKI, E.—OSTER, J. J. (1969): Changes in the mutational response of silkworm spermatozoa exposed to mono- and polyfunctional alkylating agents following storage. — *Mutation Res. Netherl.* 7/3; 425.
- KHAN, A. H. (1969): Effect of storage of alkylated chromosomes on the mutagenic effect of monofunctional alkylation. — *Mutation Res. Netherl.* 8/3; 565.
- LA CHANCE, L. E.—LEOPOLD, R. A. (1969): Cytogenetic effect of chemosterilants in house fly sperm. — *Canad. J. Genet. Cytol.* 11/3; 648.
- LAWLEY, P. D. (1966): Effects of some chemical mutagens and carcinogens on nucleic acids. — *In: DAVIDSON, J., COHN, W. E. (Eds): Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology. Vol. 5. N. Y. Acad. Press.*
- LAWLEY, P. D.—BROOKES, P. (1963): Further studies on the alkylation of nucleic acids and their constituent nucleotides. — *Biochem. J.* 89; 127.
- MALLING, H. V.—SERRES de F. J. (1963): Mutagenicity of alkylating carcinogens. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 163/2; 788.
- MORTON: *cit. FAHMY és mtsa 1964.*
- MURPHY, M. L.—MORO, A. D.—LACON, C. (1958): The comparative effects of five polyfunctional alkylating agents on the rat fetus, with additional notes on the chick embryo. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 68; 762.
- NEEDHAM, D. M. (1948): The action of mustard gas on enzymes in vitro and in tissues. — *Biochem. Soc. Sympos.* 2; 16.
- PENNISTON, J.—STEWART, J.—TUCKER, M. (1964): Inactivation of transfer RNA with formaldehyde-A test of the triplet pairing model. — *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 15; 358.
- PRICE, C. C. (1958): Fundamental mechanisms of alkylation. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 68; 663.
- ROSS, W. C. J. (1953): The chemistry of cytotoxic alkylating agents. — *In Advances in Cancer Research. Vol. 1. N.Y. Acad. Press.*
- (1958): In vitro reactions of biological alkylating agents. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 68; 669.
- RUSSEL: *cit. FAHMY és mtsa 1964.*
- WALPOLE, A. L. (1958): Carcinogenic action of alkylating agents. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 68; 750.

- WEIL, J. H. (1965): Esset des modification chimiques sur l'activité biologiques du RNA de transfer. — Bull. Soc. Chim. Biol. (Paris) 57; 1303.
- WHEELER, G. P. (1962): Studies related to the mechanisms of action of cytotoxic alkylating agents. — Cancer Res. 22; 651.
- ZAVON, N. R.—TYE, R.—LATORRE, L. (1969): Chlorinated hydrocarbon insecticide content of the neonate. — Ann. N.Y. Acad. Sci. 160/1; 196.

## RECENT DANGERS THREATENING THE GENETICAL BALANCE OF MANKIND

by

*Maria Nagy*

(Summary)

Recently, the increasing number of pesticides also lined up amongst the newer dangers, which threaten the genetical balance of mankind. Non-controlled application of the pesticides, chiefly the chemosterilant insecticides, which are effective as alkylating agents, can have, harmful genetical effect on man. Other pesticides, labelled as harmless can also promote the injurious effect of several mutagenic agents. Thus a severe control of the application of pesticides is desirable in the interest of the mankind and the whole living world for that matter.

A szerző címe:  
Author's address:

DR. NAGY MÁRIA  
Budapest IX., Gyáli út 2—6.  
Országos Közegészségügyi Intézet