



MD 1580 G2

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 1580 (13) G2  
(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: A 01 H 1/00, 1/06

(12) BREVET DE INVENȚIE

<b>Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării</b>	
(21) Nr. depozit: 99-0146 (22) Data depozit: 1999.04.26	(43) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului pe răspunderea solicitantului: 2001.01.31, BOPI nr. 1/2001
(71) Solicitant: Universitatea de Stat din Moldova, MD (72) Inventatori: Movileanu Valeriu, MD; Popa Nicolae, MD (73) Titular: Universitatea de Stat din Moldova, MD	

(54) Agent antimutagen

(57) Rezumat:

1  
Invenția se referă la antimutagenă, în special  
la protecția plantelor și poate fi aplicată în  
genetică și selecție.

Esența invenției constă în aceea că se propune  
aplicarea 5-carbamoil-5h-dibenz (b, f) azepinei în  
calitate de agent antimutagen pentru plante.

2  
Rezultatul invenției constă în activizarea  
proceselor fiziologo-biochimice.  
5 Revendicări: 1

10

MD 1580 G2

# MD 1580 G2

3

## Descriere:

Invenția se referă la antimutagenă, în special la protecția plantelor și poate fi aplicată în genetică și selecție.

5 Este cunoscută ca agent antimutagen substanța furfurool [1] ce se sintetizează din coceni de porumb. Se utilizează ca diluant al substanțelor organice, pentru sinteza acidului acetic, rășinilor și a polimerilor. În agricultură se aplică în calitate de erbicid și insecticid. Concentrațiile mici ale substanței stimulează creșterea caracterelor cantitative. Poate exercita și funcția de agent antimutagen.

Dezavantajul acestei substanțe antimutagene constă în faptul că efectul antimutagen este insuficient.

10 Se cunosc de asemenea și alți antimutageni - substanța medicamentoasă hexamidină (5-etil-5-fenil-hexahidropirimidindion-4,6), sinonime: Mizodin, Primidone, Dezoxiphenobarbitone, care se aplică în calitate de agent antimutagen în acțiunea combinată-posttratare (supermutagen-antimutagen) la o expoziție respectiv de 18 ore + 18 ore [2].

Dezavantajul acestei substanțe constă în aceea că nici ea nu poate asigura suficient toate criteriile antimutagenității, mai ales locus-specificitatea mutațiilor apărute.

15 Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în depistarea unui agent antimutagen, care ar asigura majoritatea criteriilor antimutagenității: reducerea nivelului de aberațiuni cromozomiale (ACr), intensificarea activității mitotice (AM), stimularea creșterii caracterelor cantitative, micșorarea frecvenței generale a aberațiunilor cromozomiale și a fenomutațiilor, inclusiv a celor mari, nocive, majorarea celor mici și intensificarea locus-specificității.

20 Problema se soluționează prin aceea că se propune aplicarea 5-carbamoi-5h-dibenz (b, f) azepinei în calitate de agent antimutagen.

5-Carbamoi-5h-dibenz (b, f) azequina se prezintă ca o substanță medicamentoasă - carbamazepina ce are următoarele sinonime: Finlepsina, Stazepina, Tegretolul și se caracterizează printr-o acțiune anticonvulsivă. Această substanță se aplică în cazul epilepsiei psihomotorice, a crizelor grave, a celor mixte (grave+psihomotorice), inclusiv a celor locale, de origine posttraumatică și postencefalică. Tratează și hiperchinezia, psihozele afective, acțiunea analgetică, în cazul nevralgiei nervului trigemen. Sporește imunitatea organismului, ameliorează procesele metabolice [3].

În cazul posttratării plantelor are loc:

30 - reducerea esențială a efectului mutagen al supermutagenului, din grupul alchilic, Nitrozoetilurea NEU (micșorarea frecvenței aberațiunilor cromozomiale mari și majorarea celor mici);

- mărirea activității mitotice;

- sporirea conținutului de acizi nucleici (DNA și RNA) în frunzele plantelor;

- stimularea caracterelor cantitative, inclusiv a productivității plantelor;

35 - micșorarea spectrului fenomutațiilor și sporirea locus-specificității pentru a obține fenomutații utile dirijate, la comandă.

Rezultatul constă în aceea că aplicarea antimutagenului - carbamazepinei intensifică procesul reparației aberațiunilor cromozomiale induse de supermutagenul NEU, activează procesele fermentative reparative și respectiv procesele fiziologo-biochimice în ontogeneza plantelor, deoarece fermenții conținuți intensifică procesele metabolice.

40

Exemplu de realizare a invenției

45 Boabele de porumb *Zea mays L.* varietatea indurata, hibridul simplu Moldovenesc 349 IRS, în număr de 50, se submersează mai întâi în soluția apoasă a supermutagenului nitrozoetilurea (NEU) cu concentrația de 0,001% și expoziția de 18 ore. După aceasta boabele se usucă la aer liber timp de 4 ore pe hârtie de filtru. Apoi boabele se tratează suplimentar cu antimutagenul carbamazepină în concentrație de 0,003% la o expoziție iarăși de 18 ore (în cazul posttratării). Pentru antitratere se efectuează mai întâi traterea boabelor cu soluție apoasă de finlipsină+NEU. După aceasta jumătate din boabe s-au semănat în câmp. În timpul vegetației s-au efectuat observații fenologice, măsurări biometrice și depistarea fenomutațiilor [4]: la apariția plantelor, la formarea a 10 frunze, la înflorirea inflorescenței masculine și apoi s-a făcut analiza știuleților. A doua jumătate de boabe se plasează în termostat la temperatura de 15-20°C pentru germinarea lor.

50 Pe baza experiențelor efectuate s-a ajuns la concluzia că agentul supermutagen NEU în concentrația dată induce un nivel considerabil al mutabilității cromozomiale (NMCr) de 24,7%.

55 Agenții antimutageni în acțiune separată induc un grad de mutagenitate cu mult mai mic (în %): furfurool - 11,7, hexamidina - 6,3, carbamazepina - 5,4. În cazul acțiunii combinate (posttratate) NMCr la NEU+furfurool este de 11,9%, la NEU+hexamidină - 9,3%, iar la NEU+carbamazepină numai de 8%,

## MD 1580 G2

4

pe când la NEU pur este de 24,7%. De aici reiese că NMCr s-a micșorat în comparație cu NEU de 3 ori. Cel mai eficient în această privință dintre antimutageni este carbamazepina.

La antitratere (antimutagen + NEU) NMCr este mai mare, are loc o aditivitate și un sinergism pozitiv.

5 Activitatea mitotică prezintă și ea un interes deosebit. NEU pur inhibă AM, agenții antimutageni (acțiune separată) stimulează un pic AM.

Posttraterea sporește stimularea AM (în %). Astfel, la martor ea constituie 5,1, la NEU pur - 2,1, furfurool - 4,9, hexamidină - 5,7, iar carbamazepină - 6,5.

10 În ce privește conținutul acizilor nucleici în frunze, în variantele cu NEU pur se observă o inhibare a sintezei proteinelor: martorul - 9,2, NEU pur - 6,0. Substanțele antimutagene pure au stimulat un pic sinteza acizilor nucleotidici (AN): furfuroolul - 10,2, hexamidina - 11,5, carbamazepina - 11,9.

15 În cazul acțiunii combinate (posttratere), conținutul AN s-a majorat datorită antimutagenilor cu mult în comparație cu NEU și a depășit (în mg/%) la variantele cu furfurool cu 4,3, la hexamidină cu 5,8, iar la carbamazepină cu 6,9. În cazul antitratării se observă respectiv o inhibare, o aditivitate mică, depășirea, constituind respectiv numai 2,4, 2,9 și 4,0.

20 Supermutagenul NEU pur inhibă următoarele caractere cantitative: numărul de boabe de pe știulete, habitusul plantei (cm), numărul de frunze, suprafața foliară (cm<sup>2</sup>), lungimea știuletelui (cm), greutatea știuletelui (g), numărul de știuleți la plantă, dimensiunea granulelor de polen. În cazul acțiunii separate a antimutagenilor se observă o mică stimulare a tuturor caracterelor în comparație cu supermutagenul NEU și chiar cu martorul (boabe umectate cu apă distilată la o expoziție tot de 18 ore), respectiv: furfuroolul, hexamidina și carbamazepina. În urma acțiunii combinate (posttratere) se observă aceeași situație, supermutagenul NEU pur inhibă toate caracterele cantitative datorită acțiunii sale nocive, agenții antimutageni puri stimulează într-o măsură mică caracterele, iar în cazul posttratării (NEU+antimutagen) stimularea este cu mult mai superioară, indicii cei mai înalți se observă la

25 carbamazepina, care depășește hexamidina și respectiv furfuroolul. Ca exemplu vom analiza două caractere cantitative: greutatea știuletelui și numărul știuleților pe plantă.

30 În ce privește greutatea știuletelui (în g), la posttratere se observă următoarea situație: martorul - 180, NEU - 160, acțiunea combinată - furfurool - 189, hexamidina - 197, carbamazepina - 206. Referitor la numărul de știuleți la plantă se poate spune că în varianta martorului numărul de știuleți constituia 1,5, NEU - 0,98, iar acțiunea combinată provoacă o stimulare a caracterului: furfuroolul - 1,95, hexamidina - 2,4, carbamazepina - 2,9.

35 În cazul antitratării, și aici are loc o mică inhibare, stimularea este slab exprimată. Și aici cel mai eficient antimutagen s-a dovedit a fi carbamazepina, care respectiv este superioară hexamidinei și cu atât mai mult furfuroolului. Aceeași situație se observă și în privința dimensiunii granulelor de polen. Indicii cei mai înalți (în  $\mu$ ) s-au obținut la varianta posttratării NEU+carbamazepină. Martorul: lungimea - 50,4, lățimea - 46,39, NEU respectiv - 45,05, și 41,50, NEU+carbamazepină respectiv 55,18 și 51,8.

40 În ceea ce privește spectrul și locus-specificitatea, se observă: martorul - 9 fenomutații, NEU - 12 fenomutații mari, multe-nocive; acțiunea combinată posttratere: furfurool - 6 fenomutații, hexamidina - 5 fenomutații, carbamazepina - 4 fenomutații utile.

La antitratere are loc o mică inhibare, o manifestare exprimată a mutagenității, spectrul fenomutațiilor este încă mare, iar locus-specificitatea este mică.

45 Posttraterea va permite în viitor de a dirija procesul mutaționist, de a obține în mod dirijat, la comandă, fenomutații valoroase.

Problema antimutagenității a fost studiată și la grâu *Triticum aestivum* și la *Arabidopsis thaliana*. Pentru determinarea antimutagenității carbamazepinei conform metodelor [5, 6] au fost obținute următoarele rezultate:

- 50
1. micșorarea frecvenței aberațiilor cromozomiale mari, nocive și sporirea celor mici;
  2. mărirea activității mitotice;
  3. mărirea conținutului de acizi nucleici (DNA și RNA) în frunzele plantelor;
  4. stimularea caracterelor cantitative, inclusiv a productivității;
  5. micșorarea spectrului de fenomutații și mărirea locus-specificității (aparitia unui număr mic de mutații specifice și utile).

55 Pe baza rezultatelor experimentale obținute și luând în considerație criteriile antimutagenității la care agentul antimutagen carbamazepina s-a manifestat superior celorlalți, putem trage următoarele concluzii.

## MD 1580 G2

5

Agentul antimutagen carbamazepina (finlepsina) s-a adeverit ca protector, deci ca agent antimutagen, și poate fi utilizată carbamazepina la plantele de cultură ca protector al genofondului.

## MD 1580 G2

6

### (57) Revendicare:

Aplicarea 5-carbamoil-5h-dibenz (b, f) azepinei în calitate de agent antimutagen pentru plante.

5

### (56) Referințe bibliografice:

1. Попа Д.П., Кример М.З. и др. Применение регуляторов роста в растениеводстве. Справочник. Штиинца, Кишинев, 1981
2. MD 1218 G2
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Медицина, Москва, 1993, с. 44
4. Movileanu Valeriu, Popa Nicolae. Genetică. Lucrări practice. Compendiu. Știința, Chișinău, 1996
5. Movileanu Valeriu. Studiul antimutagenezei la plante în scopul posibilității dirijării procesului mutaționist și a securității genofondului, depus la Institutul de Informație al RM, nr. 1443, 1997
6. Алекперов У.К. Антимутагенез. Теоретические и практические аспекты, Наука, Москва, 1994

**Șef secție:**

CRASNOVA Nadejda

**Examinator:**

BAZARENCO Tatiana

**Redactor:**

CANȚER Svetlana