

# Fyziologie působení farmak a toxických látek



**Náplň předmětu:**

**?????**



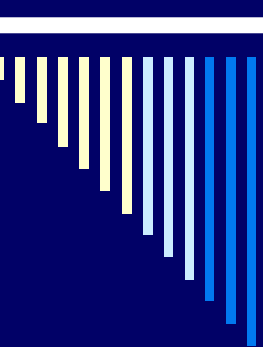
## Náplň předmětu/sylabus:

- **Základní přehled chemických látek, které mohou cíleně nebo náhodně narušovat normální fyziologické procesy – antropogenní organické polutanty, farmaka, sekundární metabolity (dietární látky a neantropogenní toxiny); typy expozice – půda, vzduch, sedimenty, voda, potravní řetězec.**
- **Základní typy farmak, farmakokinetika, toxické efekty farmak – cytostatika, hormonální přípravky, neuroleptické látky.**
- **Principy regulace metabolismu, transportu a akumulace cizorodých látek v těle, enzymy I. a II. fáze biotransformace, antiox. enzymy, enzymy III. fáze.**
- **Základní typy toxických efektů cizorodých látek (genotoxicita, hepatotoxicita, neurotoxicita, imunotoxicita, nádorová promoce, endokrinní disrupce).**

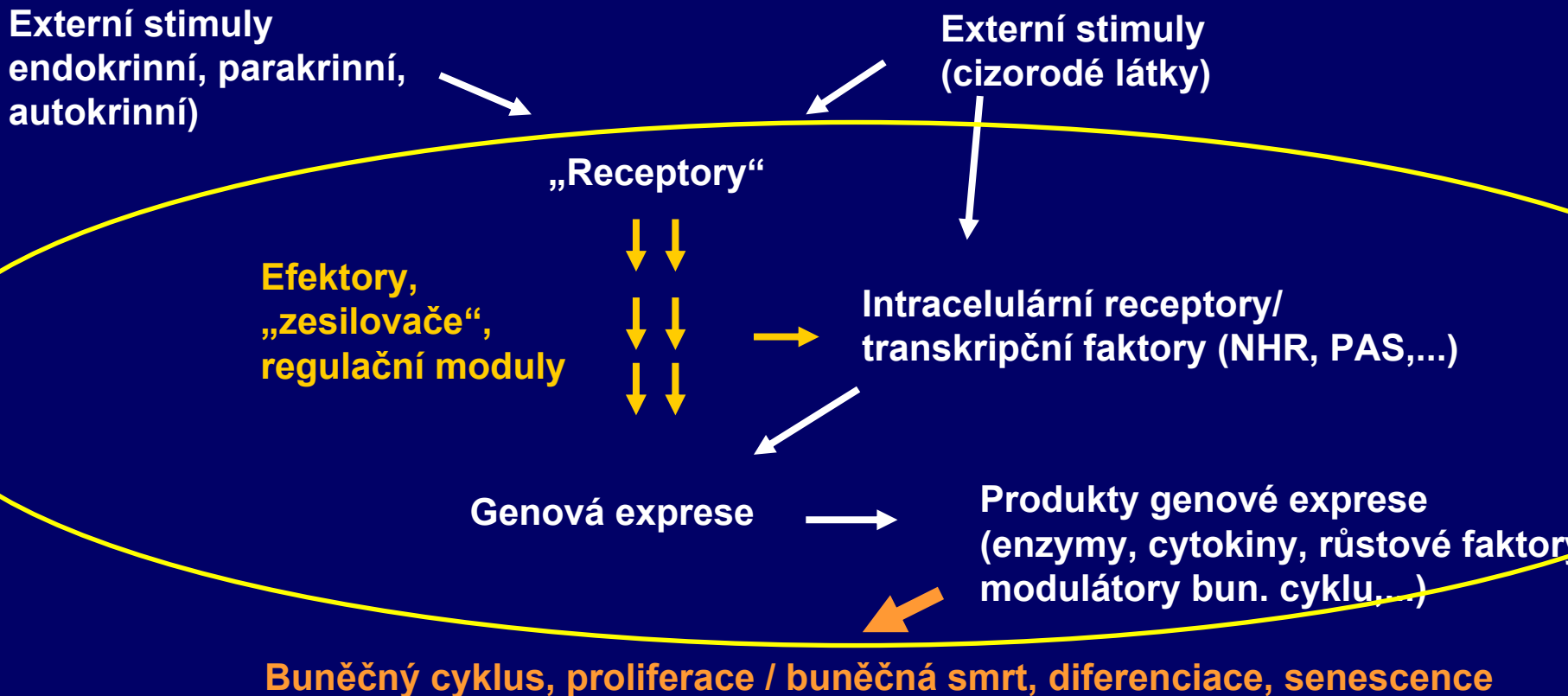


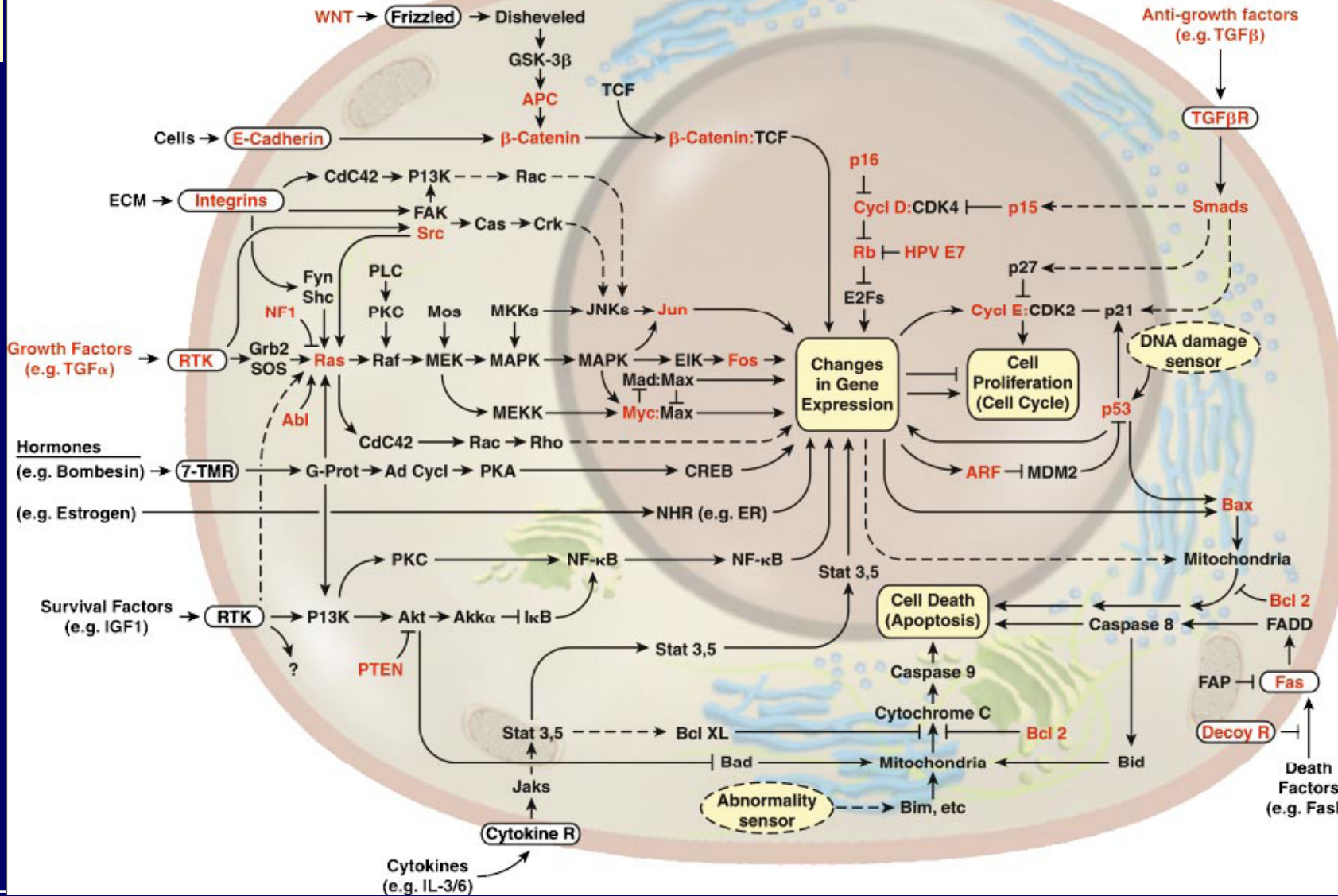
## Náplň předmětu:

- Deregulace signální transdukce cizorodými látkami.
- HLH/PAS rodina proteinů – HIF1 $\alpha$ , Ah receptor a jeho signalizační dráha.
- Jaderné receptory (ER, AR, PR, GR, TR, RAR/RXR, CAR, PXR, PPAR) – jejich ligandy, jejich úloha v regulaci metabolismu, fyziologické funkce zprostředkované modulací cílových genů.
- Biosyntéza a metabolismus přirozených ligandů NR (steroidy, mastné kyseliny, lipidové mediátory); hormonální regulace biosyntézy.
- Principy hormonální regulace a endokrinní disrupce – bezobratlí.
- Endokrinní regulace a disrupce – obratlovci – ER, AR, PR, GR.
- Endokrinní disrupce, regulace embryonálního a postnatálního vývoje – obratlovci – RAR, RXR, PPAR, TR.

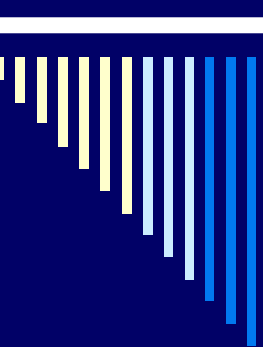


Fyziologické aj. funkce (homeostáze, vývoj, diferenciace, rozmnožování etc.) jsou založeny na KOMUNIKACI – na stovkách různých signálních drah. Jak endogenní signály, tak cizorodé látky (dietární, environmentální, farmaka,...) ovlivňují komunikaci:





(Hanahan, Weinberg, Cell, 2000)



# Přehled farmak a dalších cizorodých látek, které modulují fyziologické, celulární, biochemické a molekulárně biologické procesy

## KLASIFIKACE CIZORODÝCH LÁTEK PODLE PŮVODU:

přírodní látky (peptidy, biogenní aminy, alkaloidy, polyfenoly, xanthofyly aj. barviva, terpenoidy, bakteriální toxiny, mykotoxiny);

syntetická farmaka (farmaka vegetativního nervového systému, např.  $\beta$ -blokátory nebo inhibitory AChE, analgetika, cytostatika atd.);

průmyslově produkováné cizorodé látky (pesticidy, PCB, ftaláty, detergenty);

průmyslové kontaminanty prostředí (dioxiny, PAH)

anorganické látky

## KLASIFIKACE PODLE ÚČINKU

genotoxiny, tumorové promotery

endokrinní disruptory

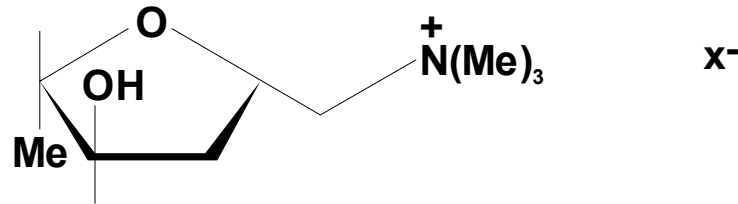
neurotoxické látky (inhibitory AChE,  $Ca^{2+}$ , dopamin aj.)

imunomodulační látky

chemoprotektivní látky (antioxidanty, inhibitory enzymů signální transdukce,

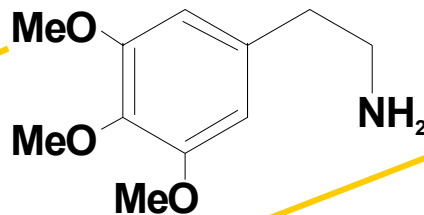
inhibitory CYP atd.)

# Přírodní látky odvozené z biogenních aminů



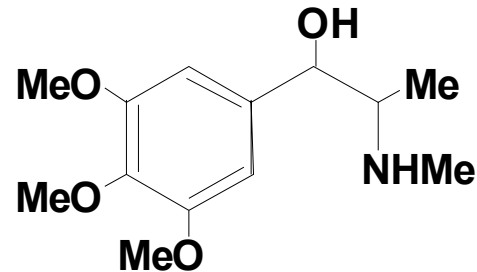
muskarin

-receptory  
(cholinergní  
receptory ACh)



meskalin

interference  
s serotoninem  
adrenalinem  
("psychomime-  
tika")

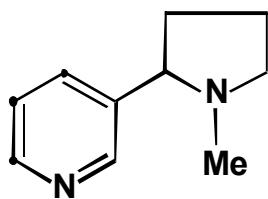


d(-)efedrin  
(redukcí OH: pervitin)

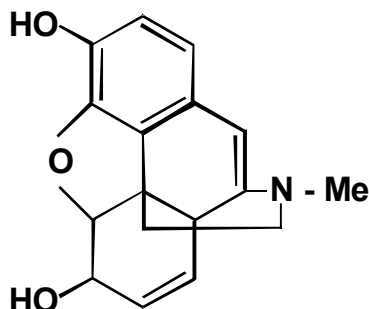
adrenergní  
receptory



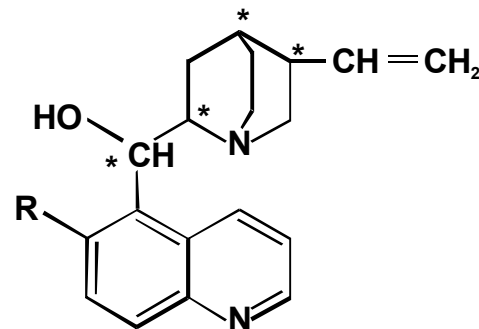
# Alkaloidy



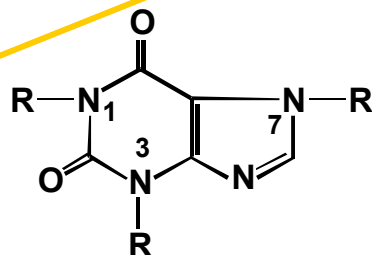
nikotin



morfin



chinin (R=OMe)



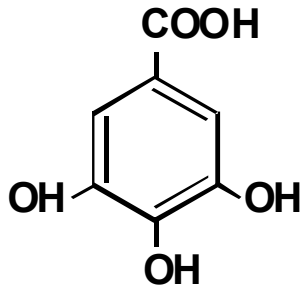
xanthiny (kofein, 1,3,7-trimethyl; theofylin, 1.3-diMe; theobromin, 3.7-diMe)

nikotinové  
(cholinergní)  
receptory  
v gangliích

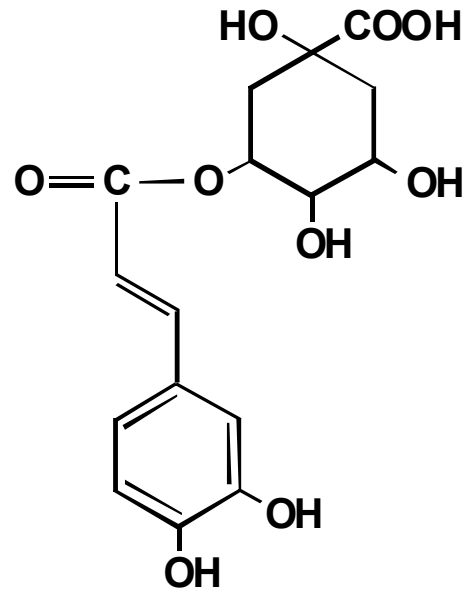
opioidní  
receptory  
(analgetický a  
euforický efekt)

# Polyfenoly

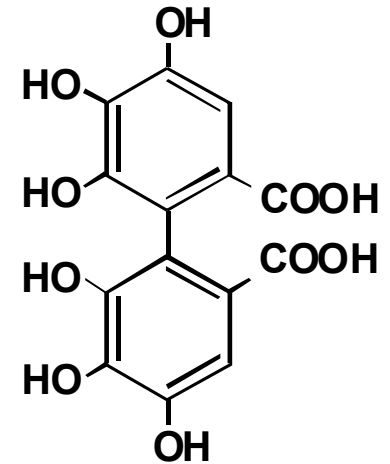
Antioxidanty



kys. gallová



kys. chlorogenová  
(depsid kys. chinové  
a 3,4-dihydroxskořicové)

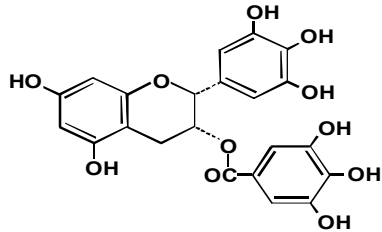


kys. ellagová  
(váz. na cukry tvoří  
gallotaniny)

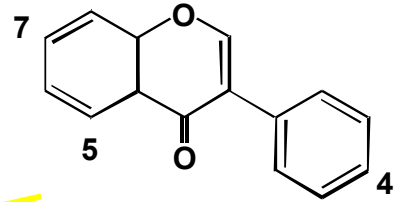
# Polyfenoly

Velmi silný antioxidant

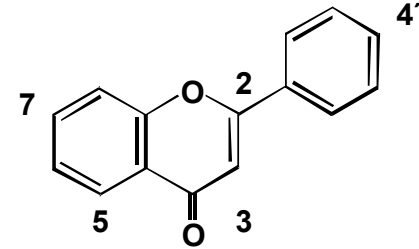
Flavonoidy: různé efekty (antioxidanty, anti/estrogeny, inhibitory APK)



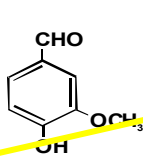
(-)-epigalokatechingalát (EGCG).



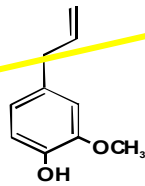
Isoflavon



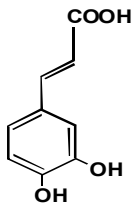
Flavon



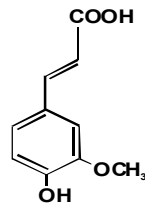
Vanilin



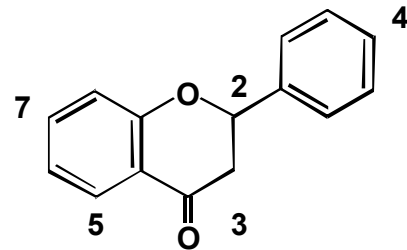
Eugenol



Kyselina kofeinová



Kyselina ferulová

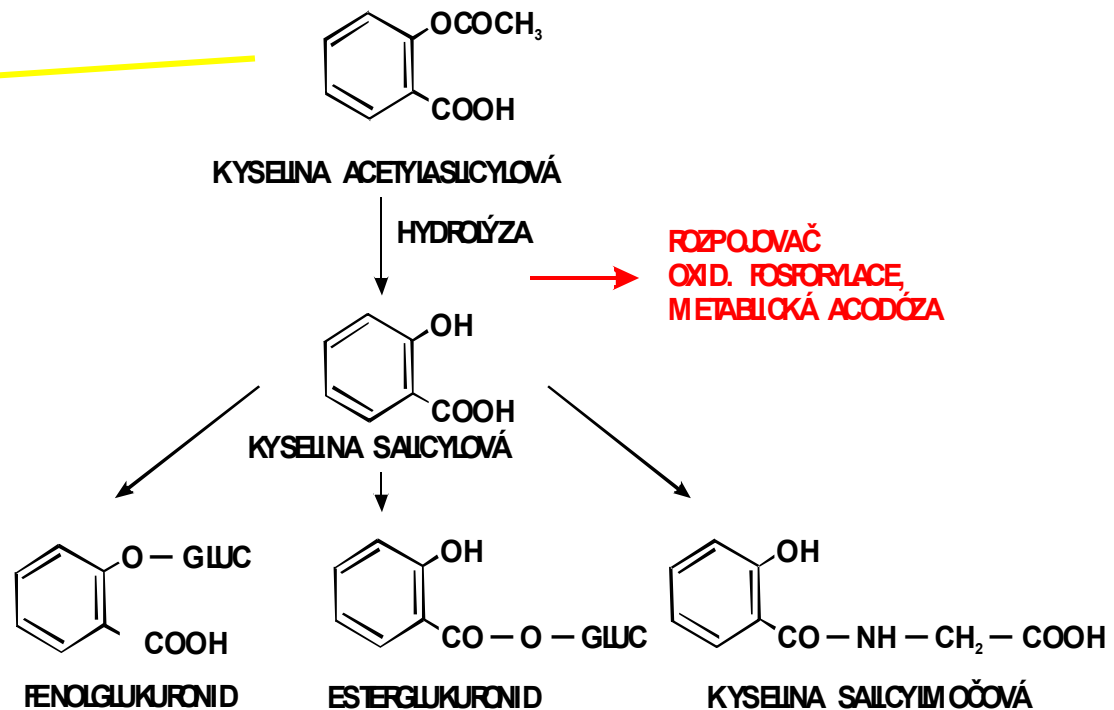


Flavanon

# Syntetická farmaka: příklad metabolismu a toxických efektů aspirinu

## METABOLISMUS ASPIRINU

(TOXICITA PŘI KONCENTRACI > 300MG/L V KRVÍ)

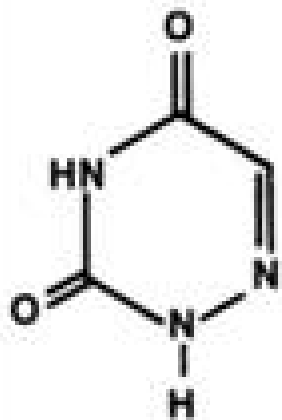


Inhibice tvorby  
prostaglandinů  
(COX-2) -  
neopiodní  
analgetikum,  
antipyretikum

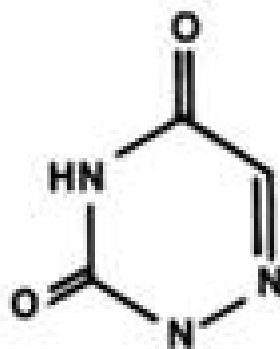
# Syntetická farmaka: cytostatika (příklad antimetabolitů)

**Azapyrimidiny:**  
inhibice  
syntézy NA,  
nadměrně  
toxické, málo  
užívané v terapii

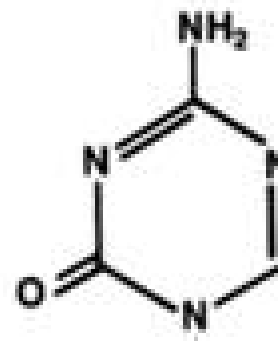
**Obecné užití  
antimetabolitů  
(5-fluorouracil)  
tam, kde  
převládají rychle  
proliferující  
buněčné  
populace**



6-azauracil



6-azauridin

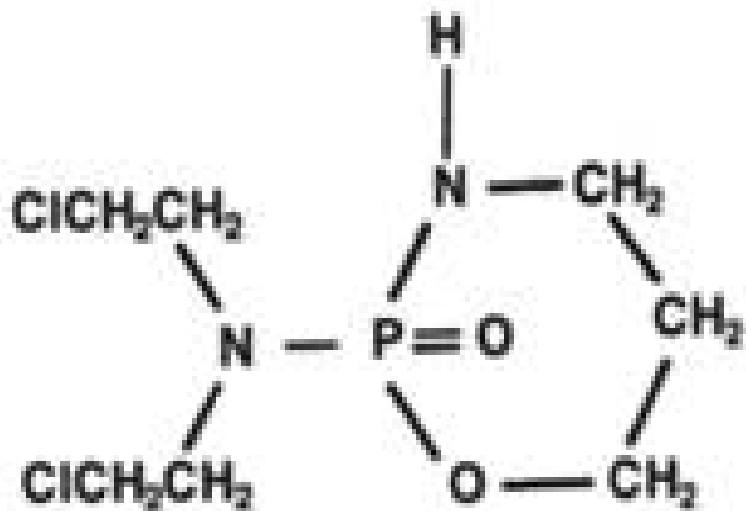


5-azacytidin

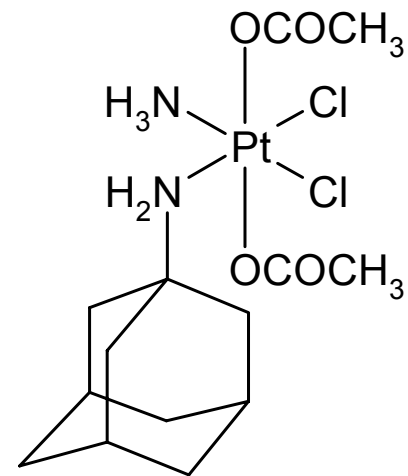
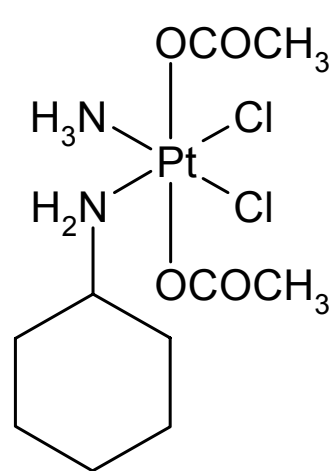
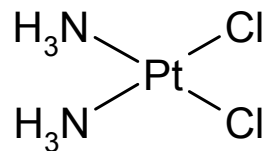
# Cytostatika:

## Deriváty cisplatiny

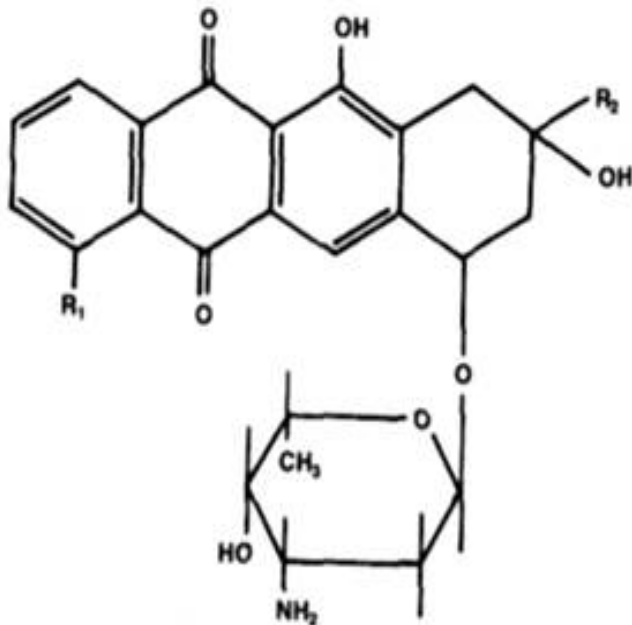
### Bifunkční alkylační činidlo



cyklofosfamid



# Antracyklinová antibiotika

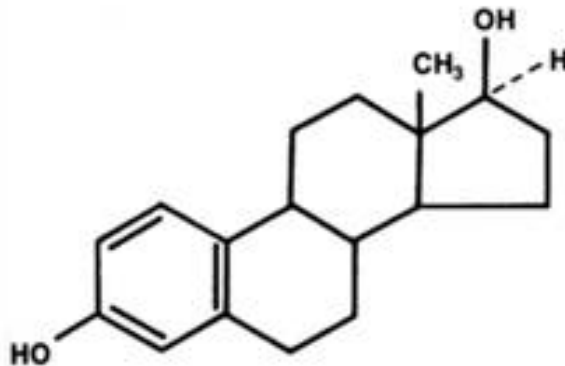


$R_1$	$R_2$	
—CH <sub>3</sub> O	—COCH <sub>3</sub>	– daunorubicin
—CH <sub>3</sub> O	—COCH <sub>2</sub> OH	– adriamycin
—CH <sub>3</sub> O	—C=N—N—CO—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>            CH <sub>3</sub> H	– rubidazon
—OH	—COCH <sub>3</sub>	– karminomycin
—H	—COCH <sub>3</sub>	– 4-demetoxydaunorubicin

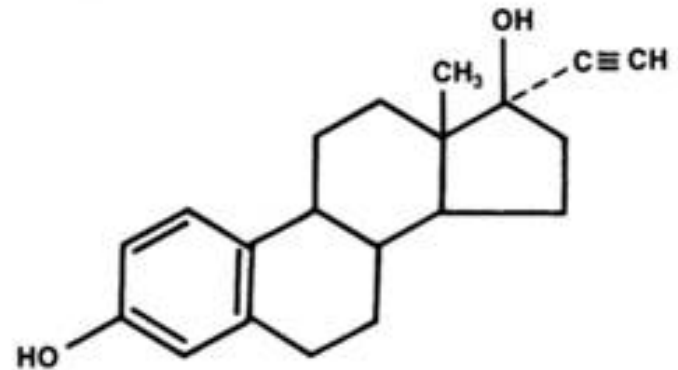
antracyklinová antibiotika

# Estrogeny

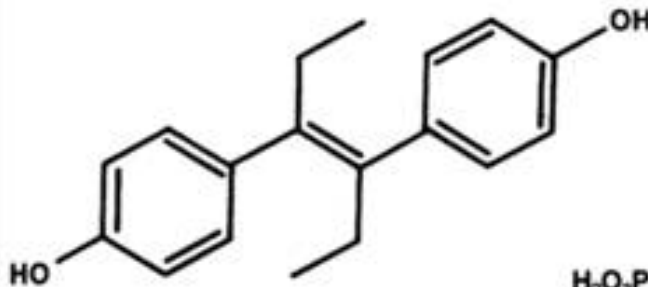
Vazba a aktivace  
ER, indukce ER-  
dependentní  
genové exprese



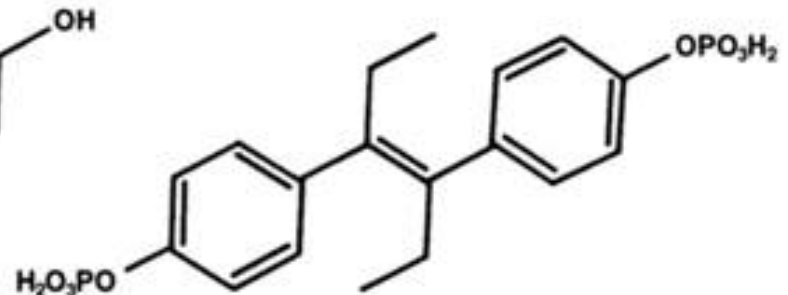
estradiol



ethinylestradiol



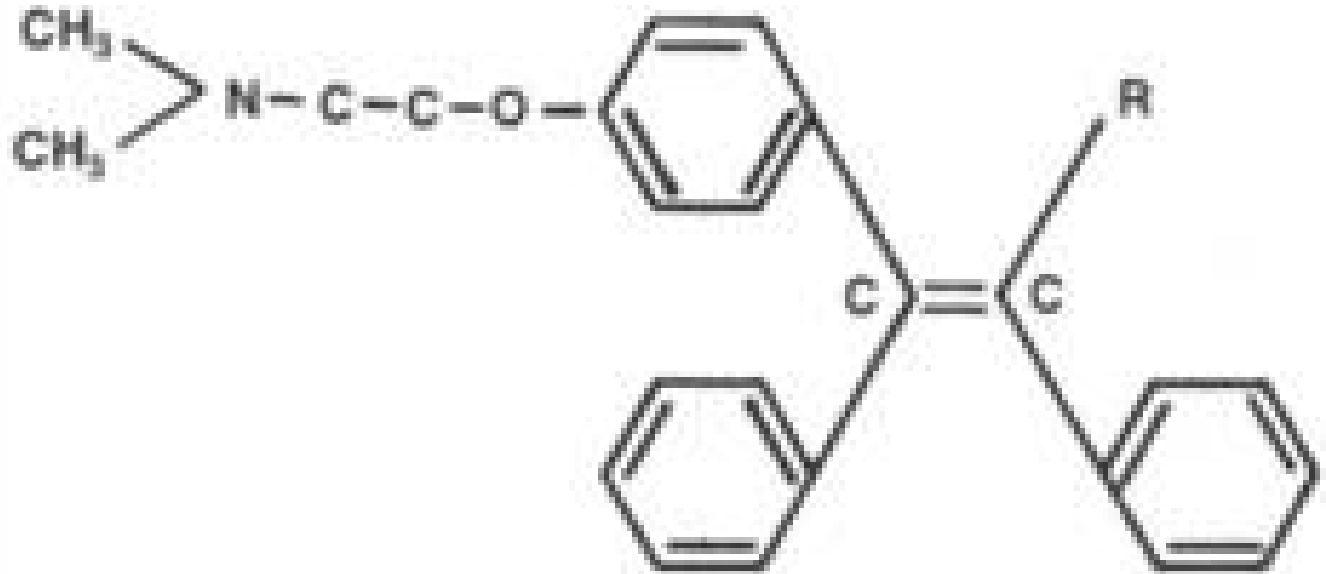
diethylstilbestrol



diethylstilbestroidifosfát



# Antiestrogeny



R = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> – tamoxifen

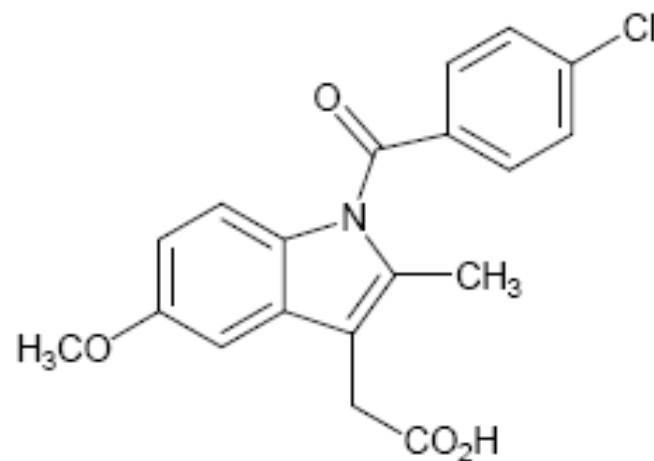
R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl – toremifen

Kompetitivní  
vazba na ER

# Inhibitory enzymů signální transdukce

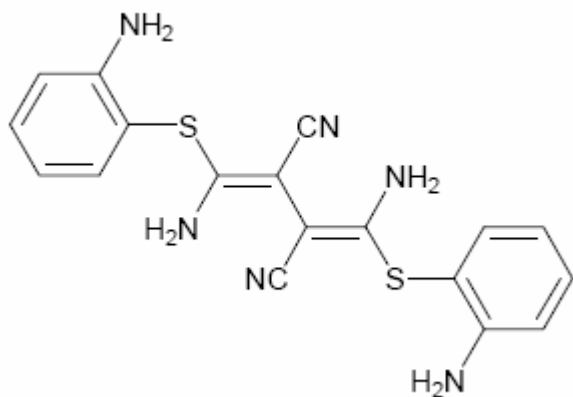
Inhibitory  
cyklooxygenáz:

Indomethacin

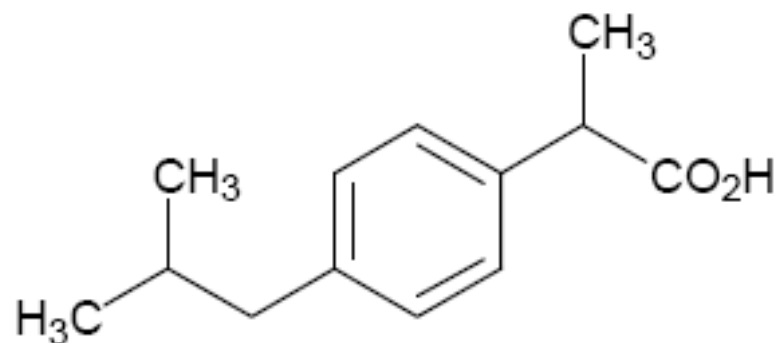


Inhibitory proteinkináz:

U0126 (inh. MEK1/2)

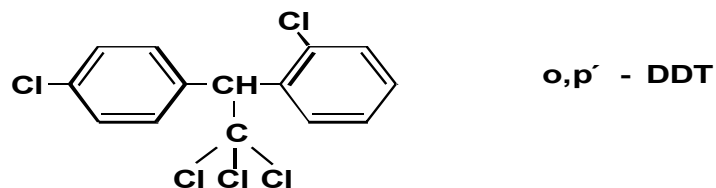
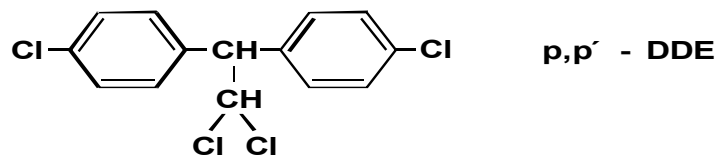
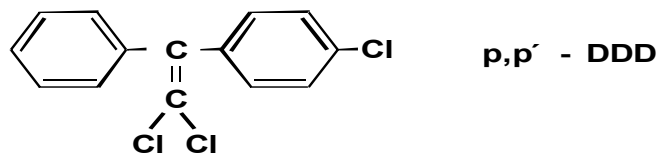
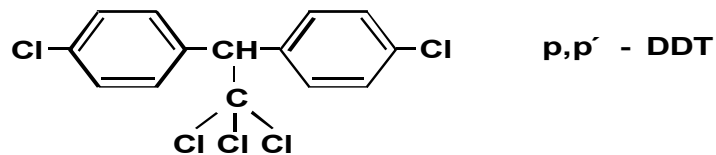


Ibuprofen



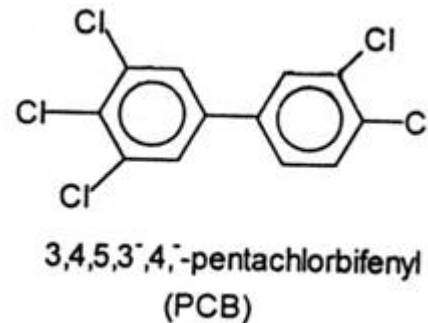
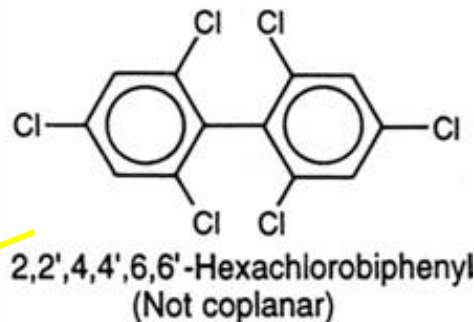
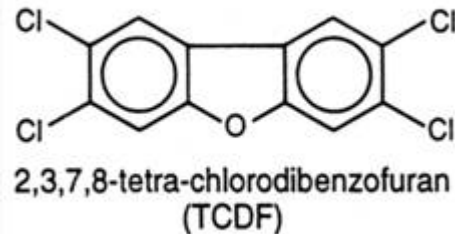
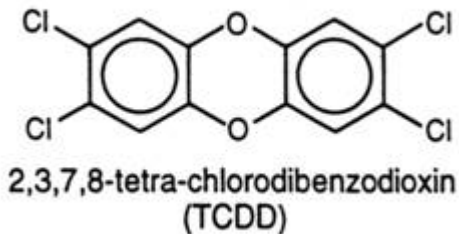
# Průmyslové kontaminanty: organochlorové pesticidy a jejich rezidua

Vysoce persistentní  
v prostředí i organismech;  
endokrinní disruptory,  
promotery karcinogeneze



# Polychlorované dibenzo-p-dioxiny, dibenzofurany a bifenyly

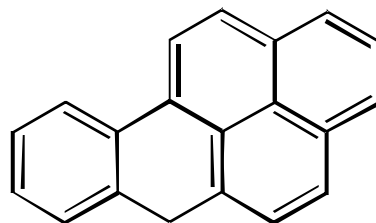
Vysoce persist.  
AhR agonisté,  
“dioxinová“  
toxicita



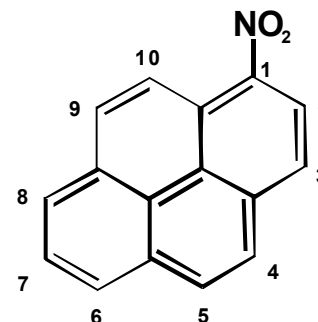
Vysoce persist.  
non-dioxin-like“  
CB kongener  
neurotoxicita,  
agonista T4,  
antagonista GR

# Polycyklické aromatické uhlovodíky a jejich deriváty

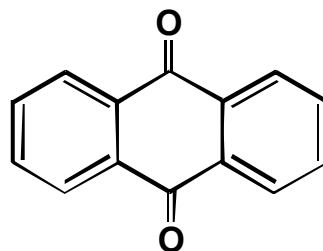
Méně persistentní,  
metabolicky aktivovány  
na mutageny,  
působí však také  
umor-promoční  
mechanismy  
(AhR aktivace,  
inhibice GJIC,  
proliferace buněk)



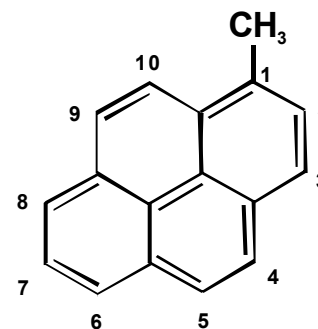
benzo[a]pyren



1-Nitropyren

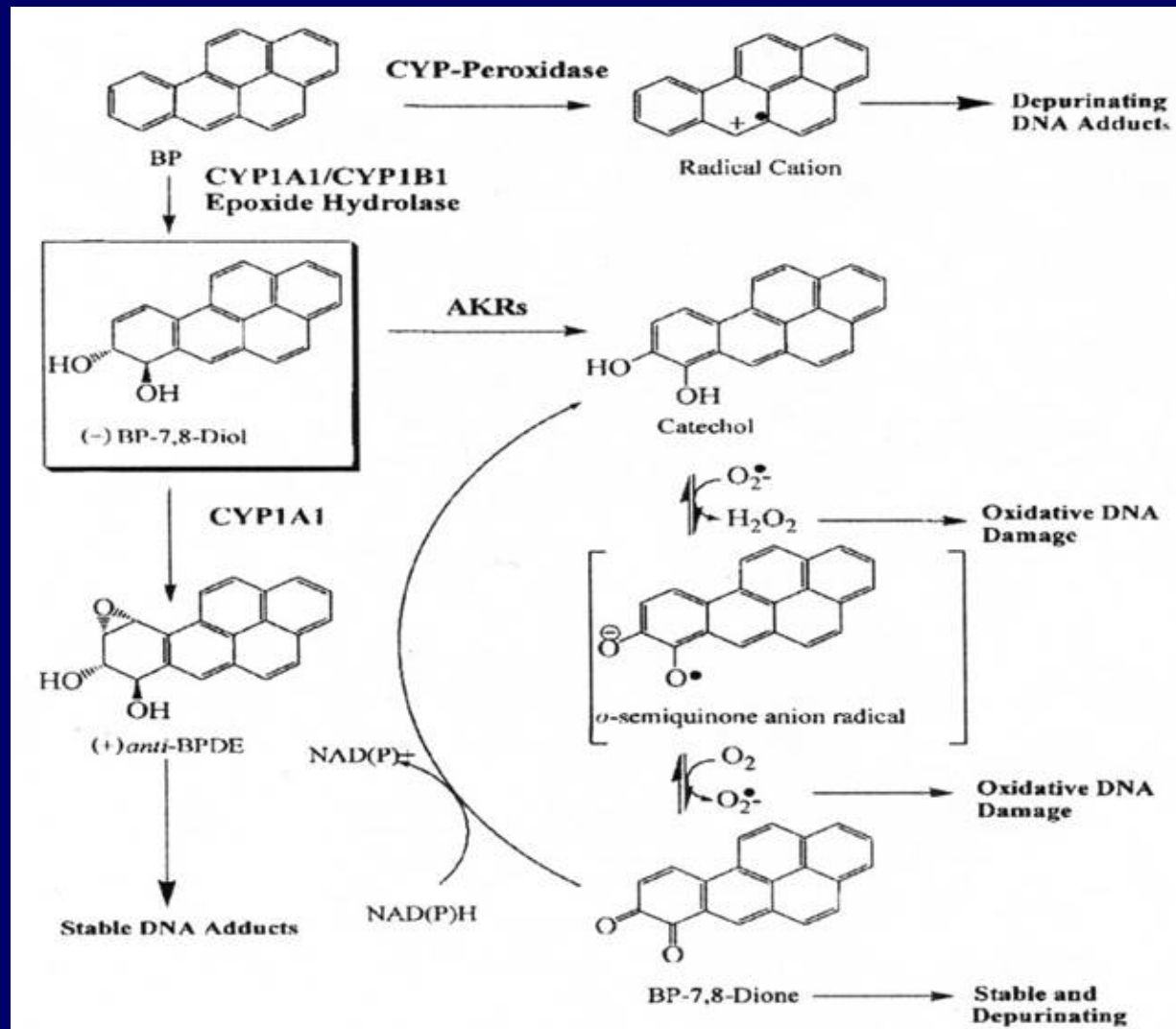


Antrachinon

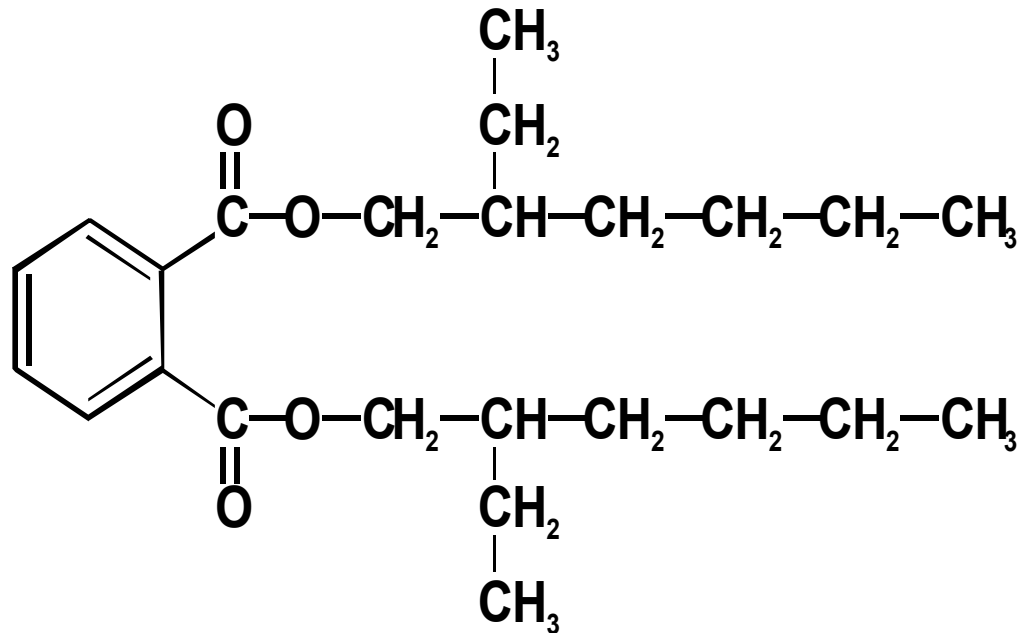


1-Methylpyren

# Metabolická aktivace PAH / struktury metabolitů

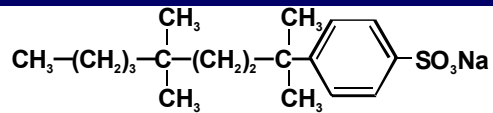


# Peroxisomální proliferátory (do této skupiny patří jak léčiva, tak i průmyslové kontaminanty)

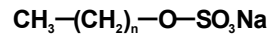


Di(2-ethylhexyl)ftalát (DEHP)

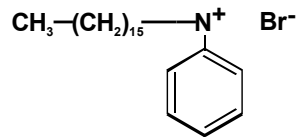
# Detergenty



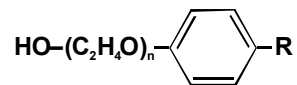
Tetrapropylénbensensulfonan sodný



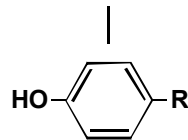
Alkylsulfonan sodný



Cetylpyridiumbromid



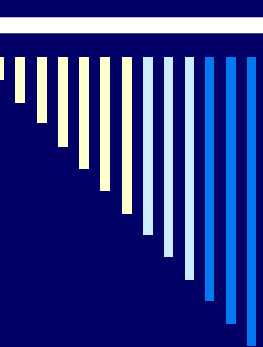
Polyglykolétery alkylovaných fenolů



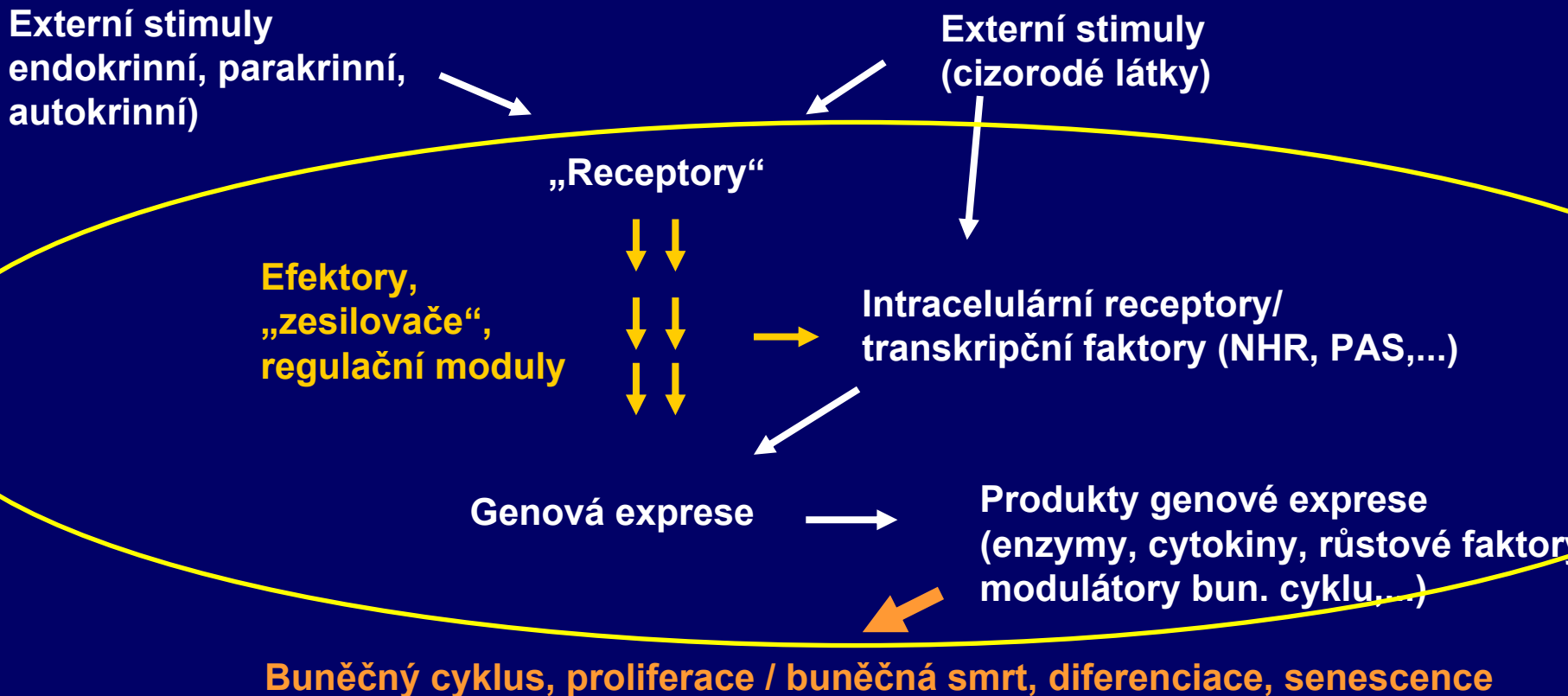
Alkylfenoly

Persistentní jsou některé metabolity "residua");  
úzné mechanismy toxicity (ER, narkotický účinek aj.)





Fyziologické aj. funkce (homeostáze, vývoj, diferenciace, rozmnožování etc.) jsou založeny na KOMUNIKACI – na stovkách různých signálních drah. Jak endogenní signály, tak cizorodé látky (dietární, environmentální, farmaka,...) ovlivňují komunikaci:



# REGULACE BUNĚČNÝCH PROCESŮ

- **Regulace tvorby aktivního enzymu:** indukce/suprese biosyntézy (negat., pozitivní kontrola transkripce, mutace), regulace enzymové aktivity (allosterická regulace, de/fosforylace, zpětno-vazebná regulace produktem metabolismu), stabilizace a degradace proteinů, nespecifické mechanismy (ztráta energie - NAD(P)H, ATP).
- Typy **signalizace mezi buňkami** (endokrinní, parakrinní, autokrinní, přímé komunikace - GJIC, „adherens junctions“ aj.).
- **Intracelulární** signální transdukce (bun. povrchové receptory, aktivace enzymů - MAPK, lipázy, sekundární „messengery“, transkripční faktory).
- **Extracelulární chemické stimuly:** hormony, růstové faktory, cytokiny, xenobiotika, dietární PUFA atd.