



# Fyziologie působení farmak a toxických látek



**Náplň předmětu:**

?????



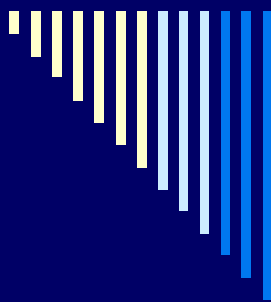
## Náplň předmětu/sylabus:

- 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).

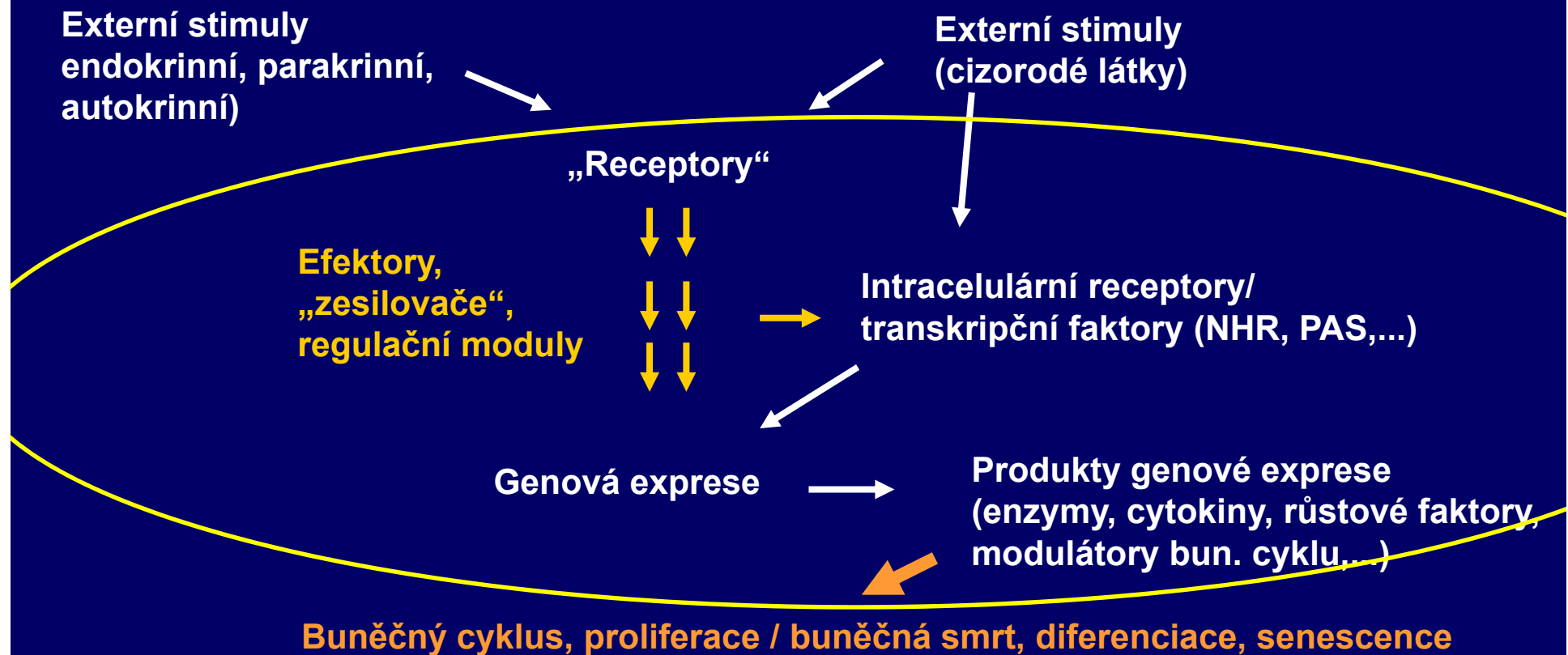


## Náplň předmětu:

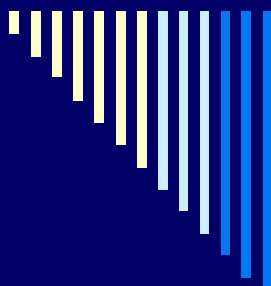
- Deregulace signální transdukce cizorodými látkami.
- HLH/PAS rodina proteinů – HIF1 $\alpha$ , Ah receptor a jeho signalizační dráha.
- Jaderné receptory (ER, AR, PR, GR, TR, RAR/RXR, CAR, PXR, PPAR) – jejich ligandy, jejich úloha v regulaci metabolismu, fyziologické funkce zprostředkované modulací 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:







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

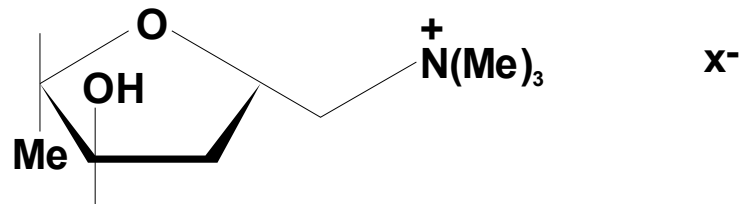
### KLASIFIKACE CIZORODÝCH LÁTEK PODLE PŮVODU:

- 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

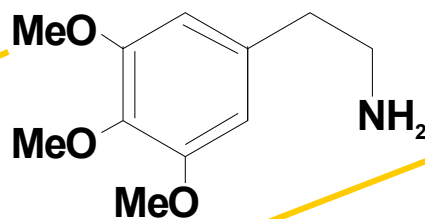
- genotoxiny, tumorové promotery
- endokrinní disruptory
- neurotoxické látky (inhibitory AChE,  $Ca^{2+}$ , dopamin aj.)
- imunomodulační látky
- chemoprotektivní látky (antioxidanty, inhibitory enzymů signální transdukce, inhibitory CYP atd.)

# Přírodní látky odvozené z biogenních aminů



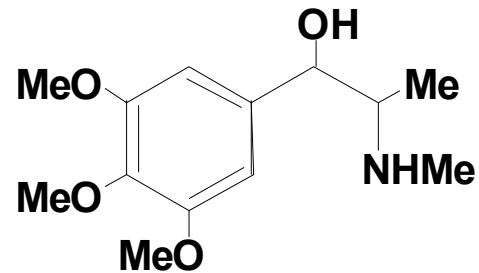
muskarin

M-receptory  
(cholinergní  
receptory ACh)



meskalin

interference  
se serotoninem  
a adrenalinem  
(„psychomime-  
tika“)

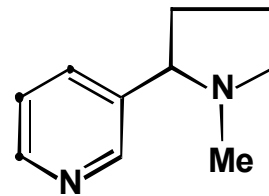


D(-)efedrin  
(redukcí OH: pervitin)

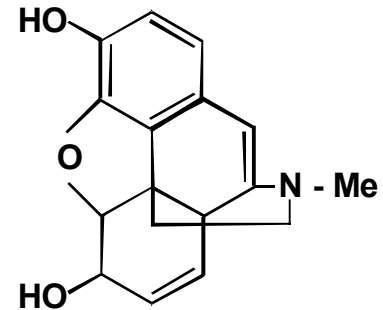
adrenergní  
receptory



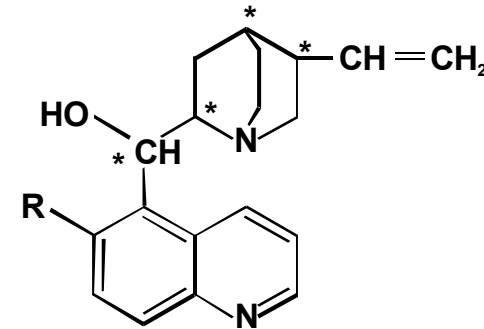
# Alkaloidy



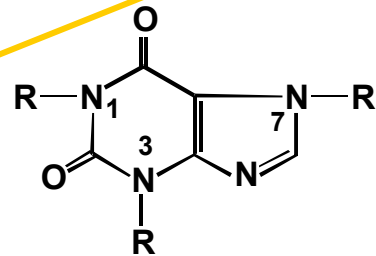
nikotin



morfin



chinin (R=OMe)



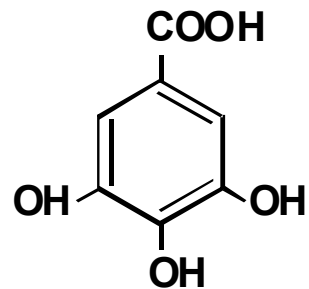
xanthiny (kofein, 1,3,7-trimethyl; theofylin, 1,3-diMe; theobromin, 3,7-diMe)

nikotinové  
(cholinergní)  
receptory  
v gangliích

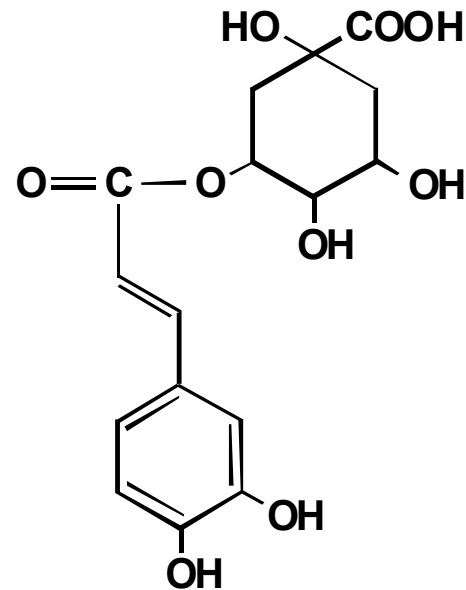
opioidní  
receptory  
(analgetický a  
euforický efekt)

# Polyfenoly

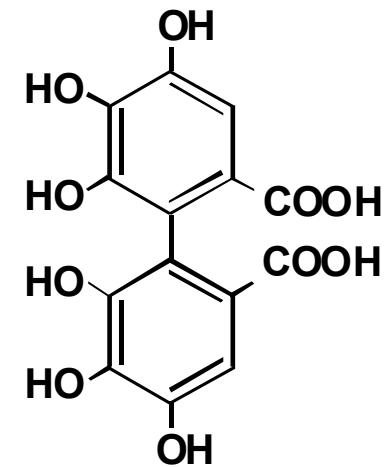
Antioxidanty



kys. gallová



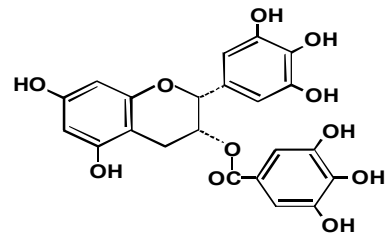
kys. chlorogenová  
(depsid kys. chinové  
a 3,4-dihydroxyskořicové)



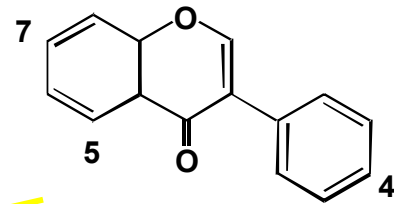
kys. ellagová  
(váz. na cukry tvoří  
gallotaniny)

# Polyfenoly

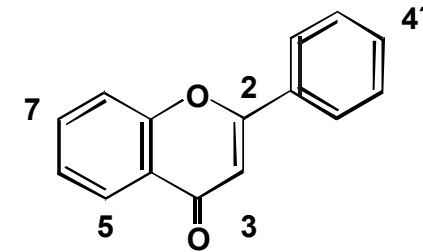
Velmi silný antioxidant



(-)-epigalokatechingalát (EGCG).

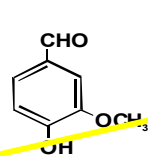


Isoflavon

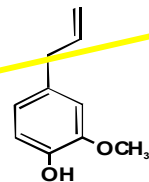


Flavon

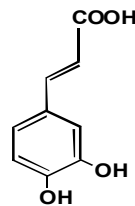
Flavonoidy: různé efekty (antioxidanty, anti/estrogeny, inhibitory MAPK)



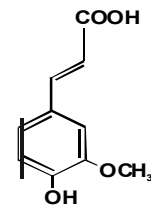
Vanilin



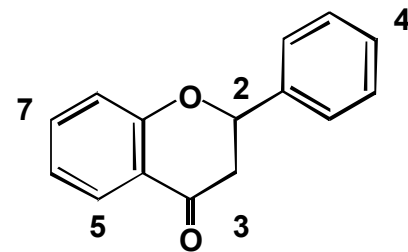
Eugenol



Kyselina kofeinová



Kyselina ferulová

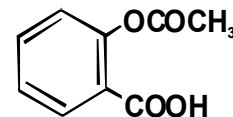


Flavanon

# Syntetická farmaka: příklad metabolismu a toxických efektů aspirinu

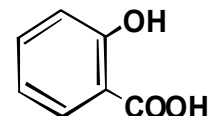
## METABOLISMUS ASPIRINU

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



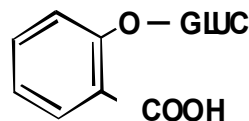
KYSELINA ACETYLSALICYLOVÁ

HYDROLÝZA

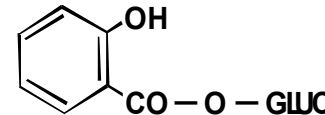


KYSELINA SALICYLOVÁ

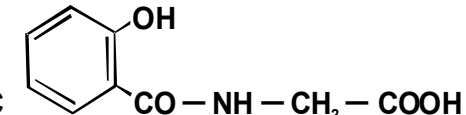
ROZPOJOVAČ  
OXID. FOSFORYLACE,  
METABOLICKÁ ACIDÓZA



FENOLGLUKURONID



ESTERGLUKURONID



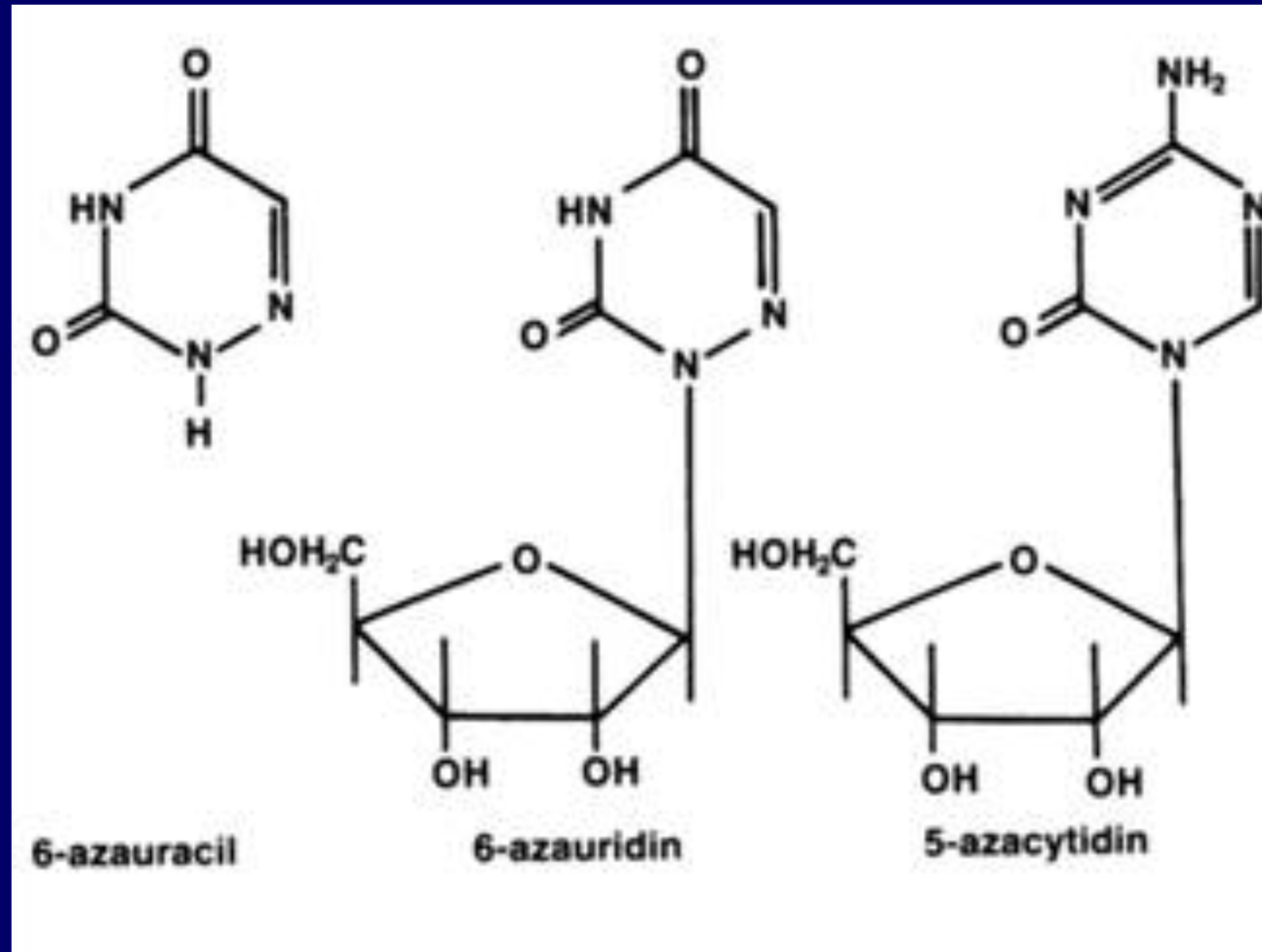
KYSELINA SALICYLIM OČOVÁ

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

## Syntetická farmaka: cytostatika (příklad antimetabolitů)

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

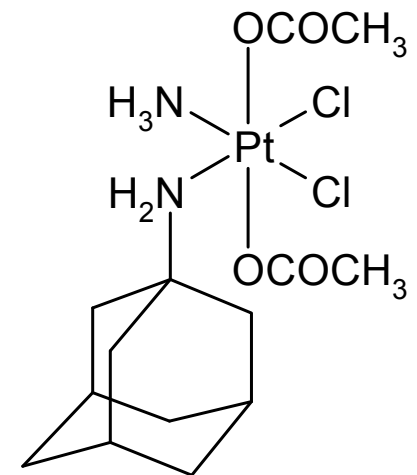
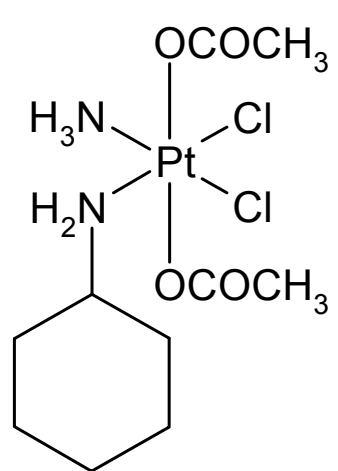
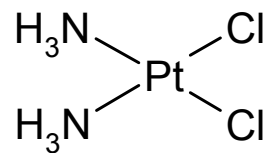
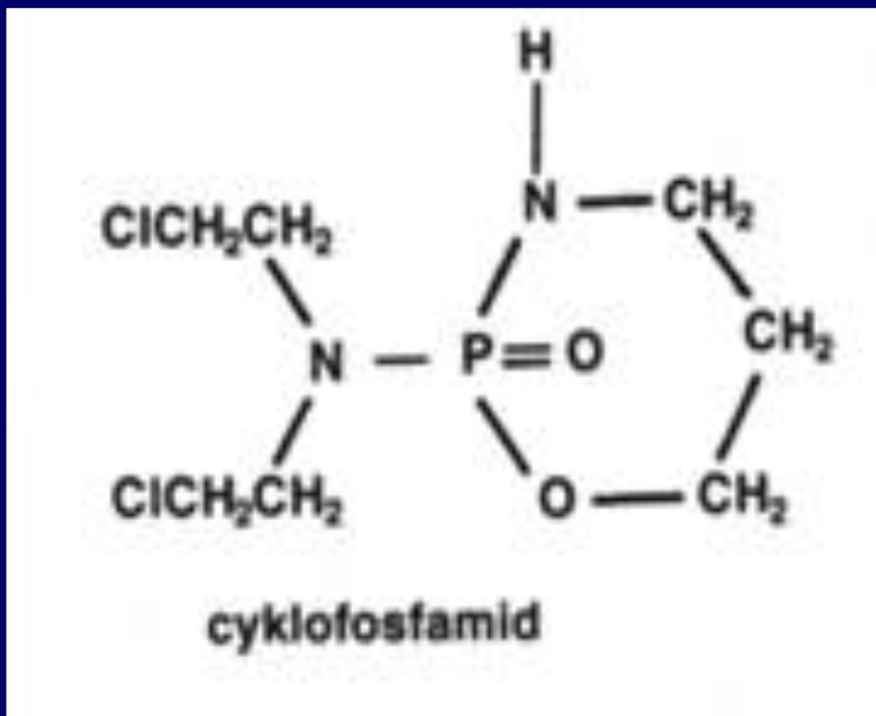
**Obecné užití  
antimetabolitů  
(5-fluorouracil)  
tam, kde  
převládají rychle  
proliferující  
buněčné  
populace**



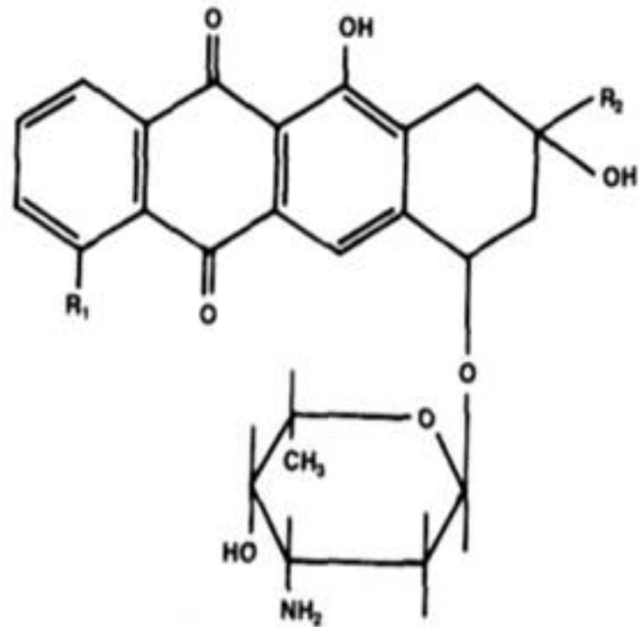
# Cytostatika:

## Deriváty cisplatiny

### Bifunkční alkylační činidlo



# Antracyklinová antibiotika

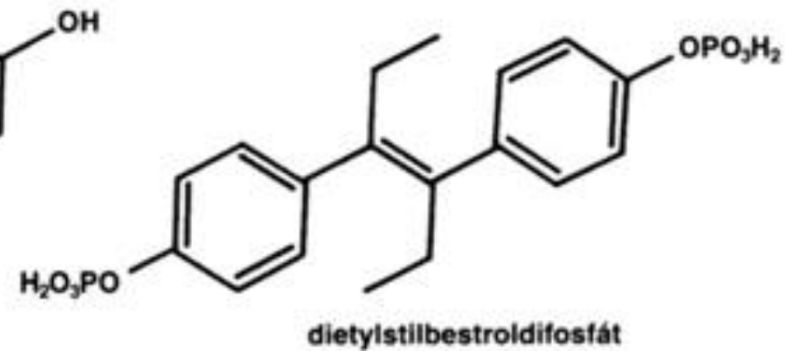
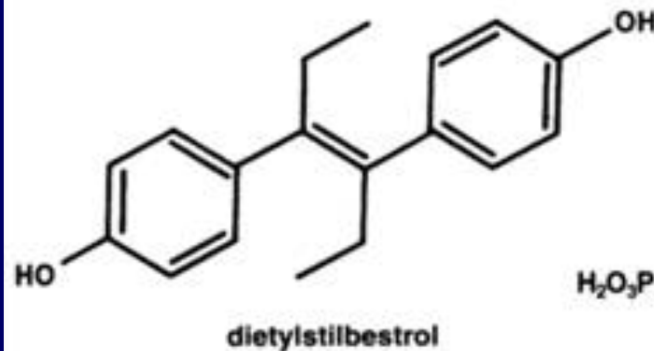
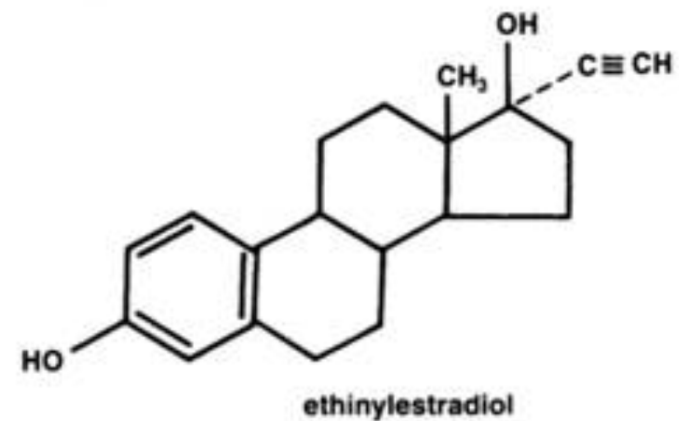
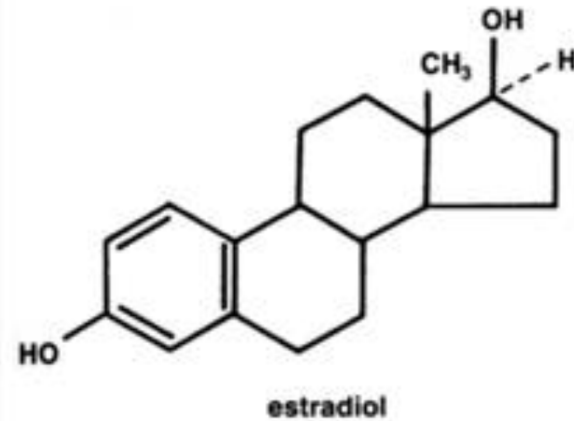


$R_1$	$R_2$	
$-\text{CH}_3\text{O}$	$-\text{COCH}_3$	- daunorubicin
$-\text{CH}_3\text{O}$	$-\text{COCH}_2\text{OH}$	- adriamycin
$-\text{CH}_3\text{O}$	$-\text{C}=\text{N}-\text{N}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$               $\text{CH}_3$ $\text{H}$	- rubidazon
$-\text{OH}$	$-\text{COCH}_3$	- karminomycin
$-\text{H}$	$-\text{COCH}_3$	- 4-demetoxydaunorubicin

antracyklinová antibiotika

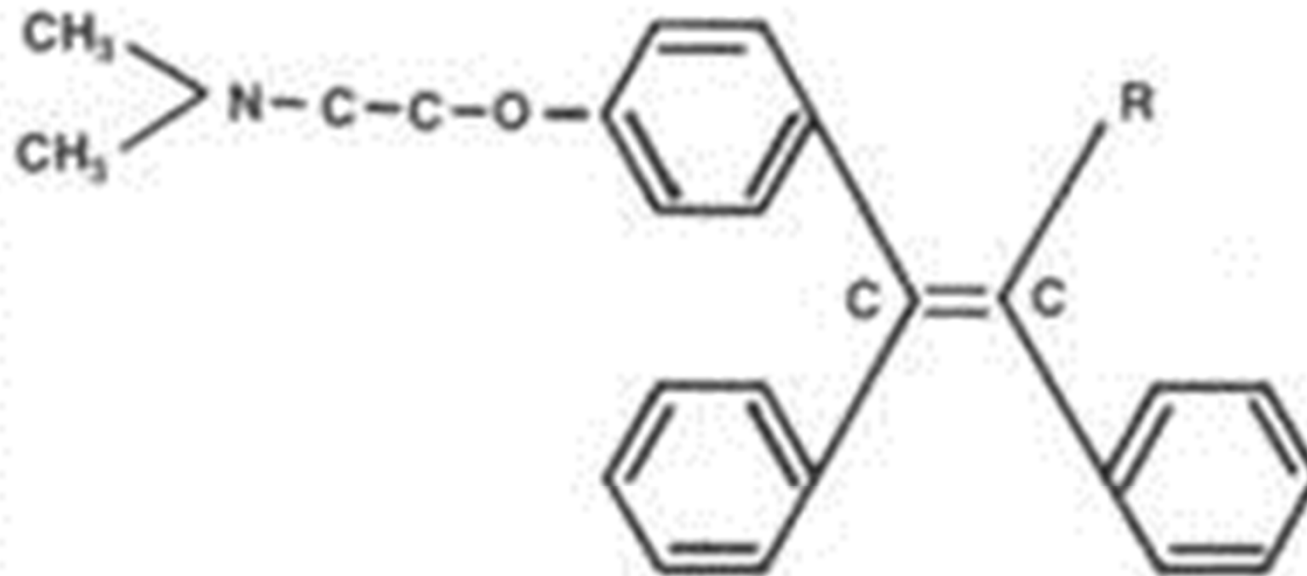
# Estrogeny

Vazba a aktivace  
ER, indukce ER-  
dependentní  
genové exprese





# Antiestrogeny



R =  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  – tamoxifen

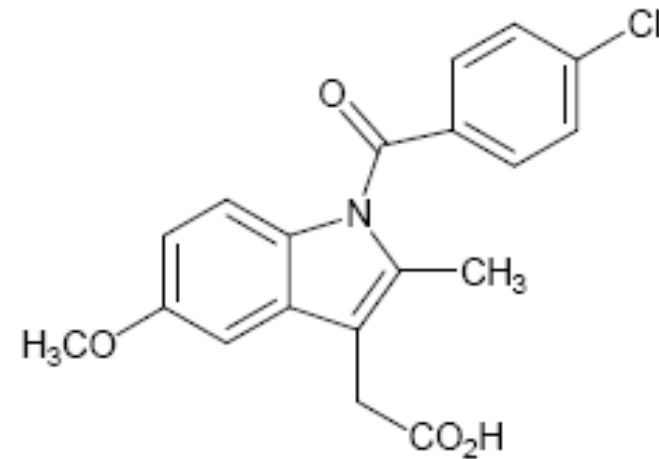
R =  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  – toremifen

Kompetitivní  
vazba na ER

# Inhibitory enzymů signální transdukce

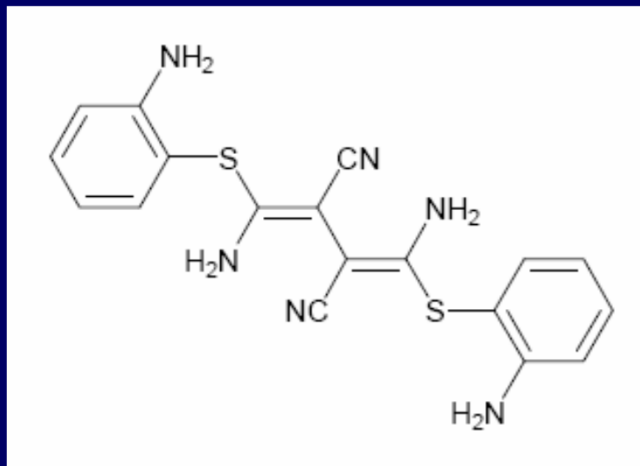
Inhibitory  
cyklooxygenáz:

Indomethacin

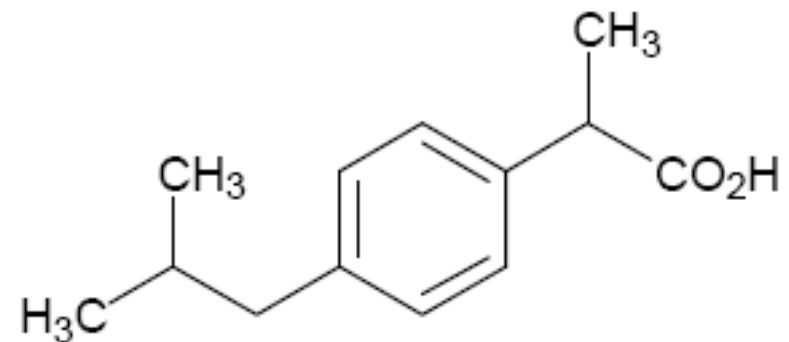


Inhibitory proteinkináz:

U0126 (inh. MEK1/2)

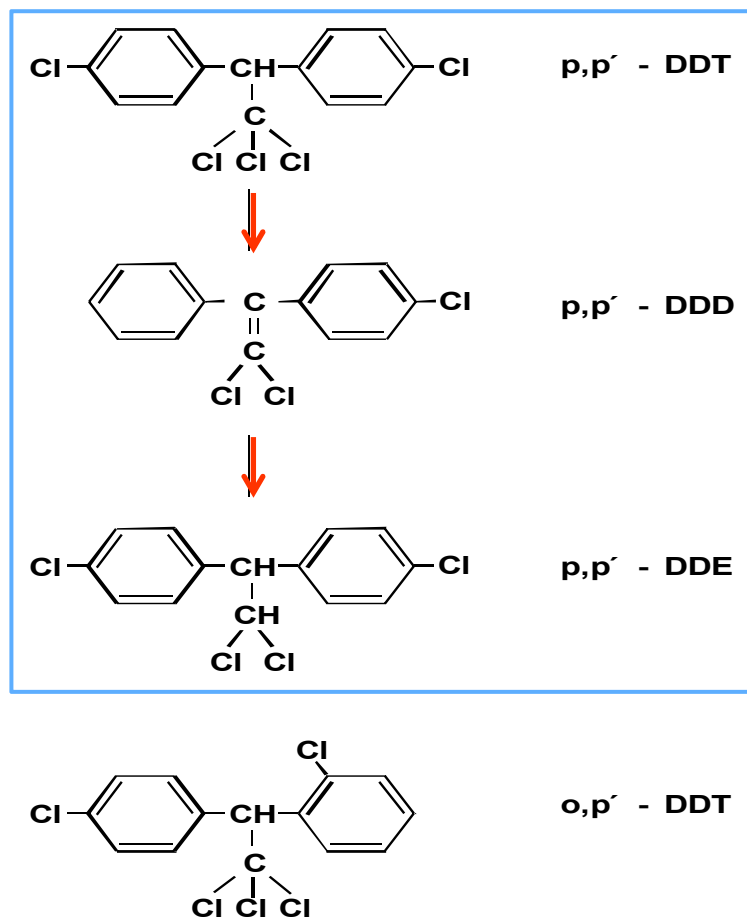


Ibuprofen



# Průmyslové kontaminanty: organochlorové pesticidy a jejich rezidua

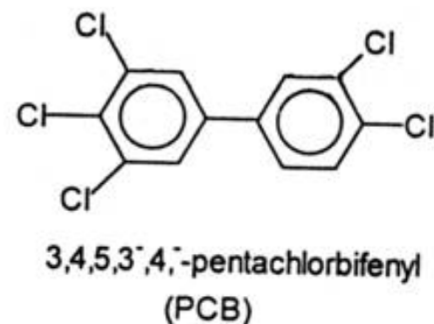
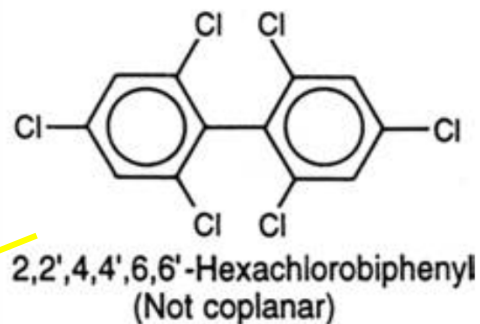
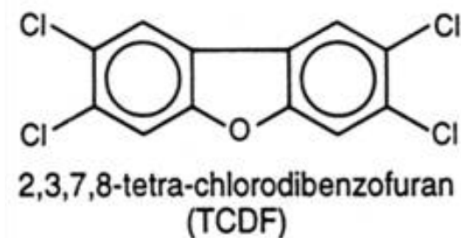
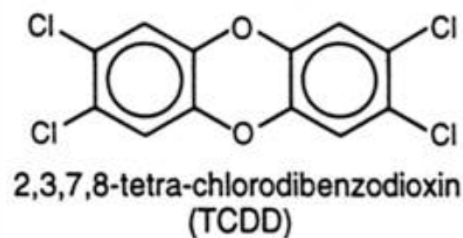
Vysoce persistentní  
v prostředí i organismech;  
endokrinní disruptory,  
promotery karcinogeneze



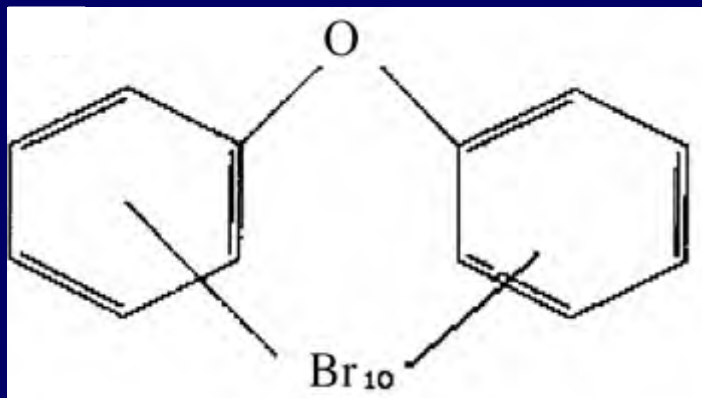
# Polychlorované dibenzo-p-dioxiny, dibenzofurany a bifenyly

Vysoce persist.  
AhR agonisté,  
“dioxinová“  
toxicita

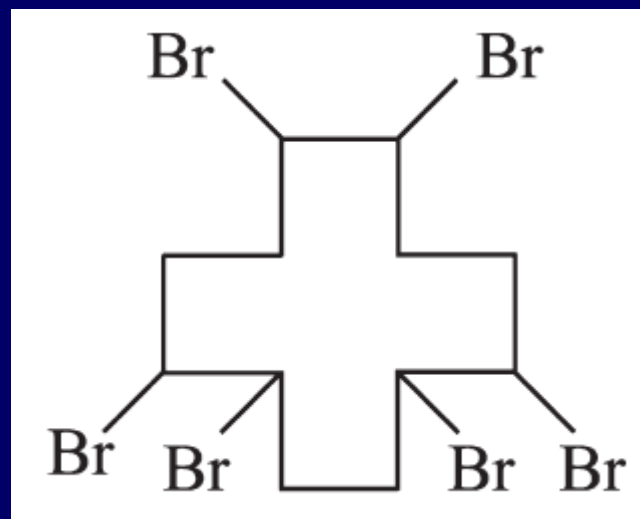
Vysoce persist.  
“non-dioxin-like“  
PCB kongener  
(neurotoxicita,  
agonista T4,  
antagonista GR)



Novel ("emerging") contaminants: brominated flame retardants



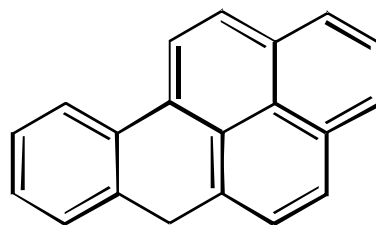
Decabromodiphenyl ether (BDE-209)



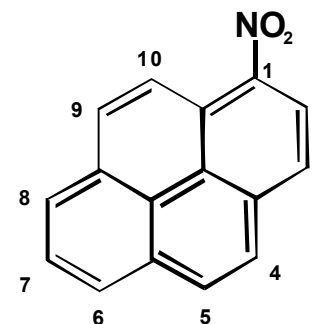
Hexabromocyclododecane

# Polycyklické aromatické uhlovodíky a jejich deriváty

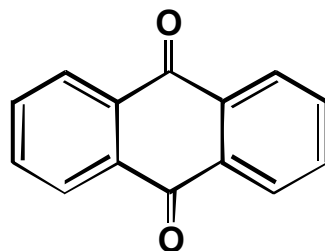
Méně persistentní,  
metabolicky aktivo-  
vány na mutageny,  
působí však také  
tumor-promoční  
mechanismy  
(AhR aktivace,  
inhibice GJIC,  
proliferace buněk)



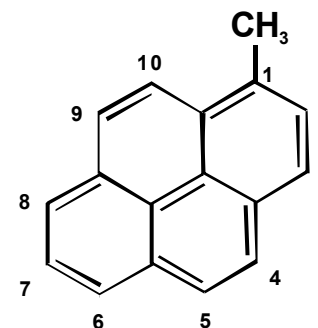
benzo[a]pyren



1-Nitropyren

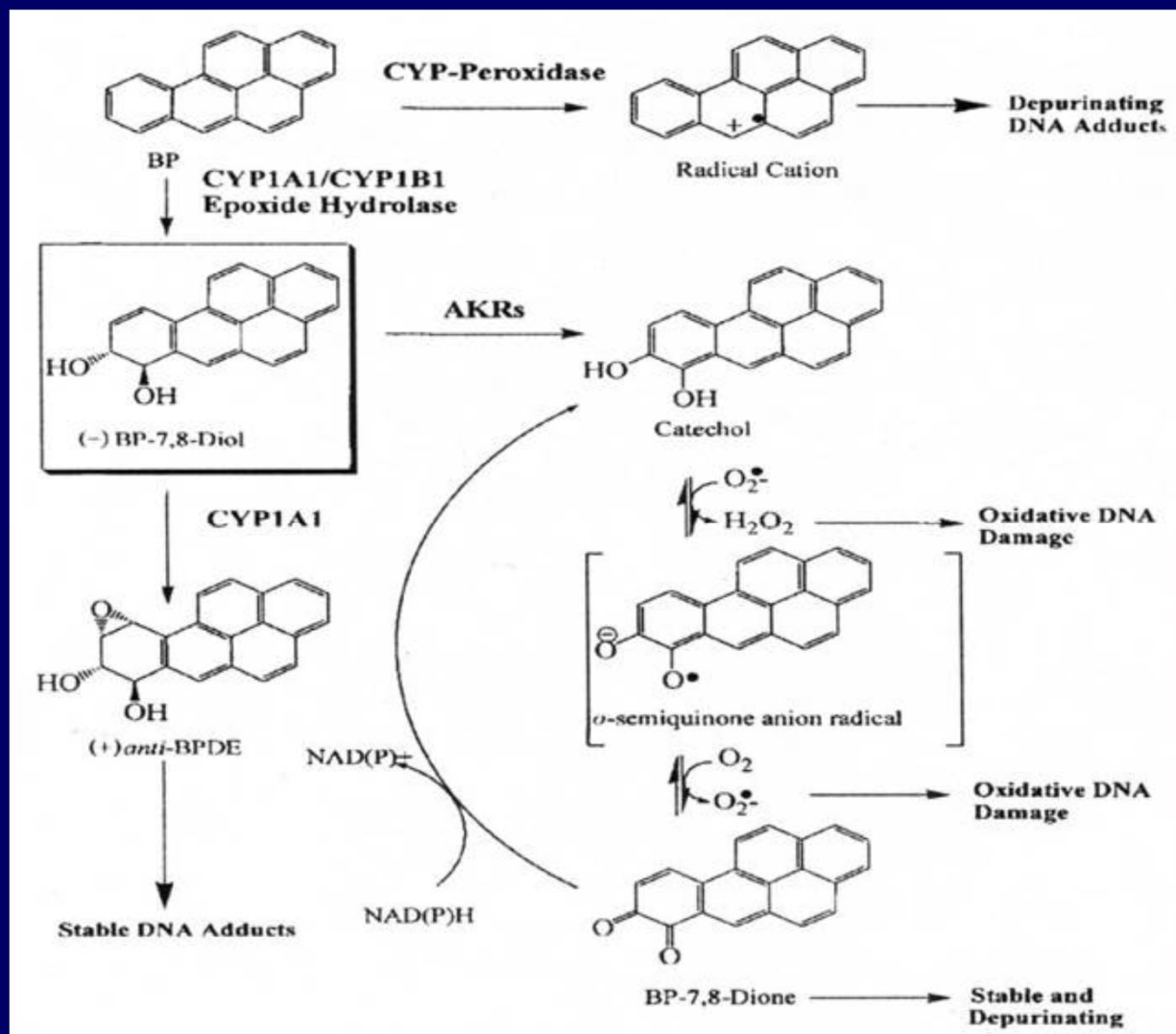


Antrachinon

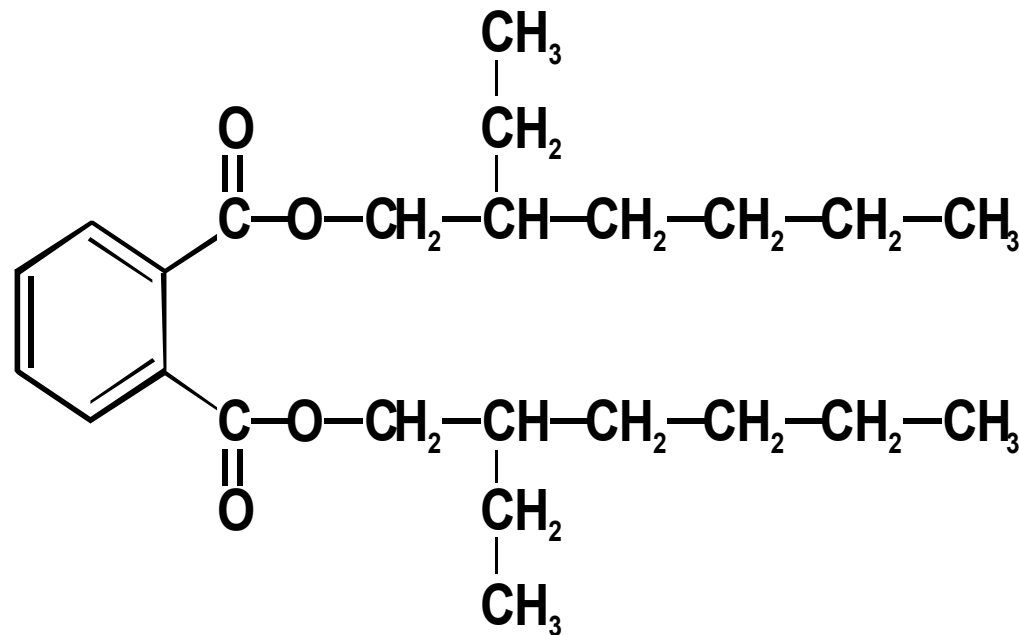


1-Methylpyren

# Metabolická aktivace PAH / struktury metabolitů

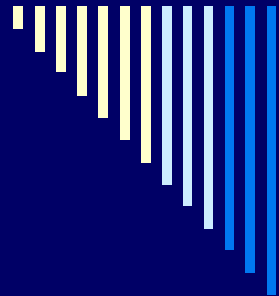


**Peroxisomální proliferátory (do této skupiny patří jak léčiva, tak i průmyslové kontaminanty)**



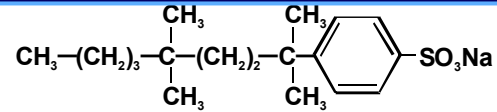
Di(2-ethylhexyl)ftalát (DEHP)



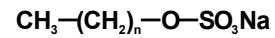


Persistentní jsou některé metabolity ("residua"); různé mechanismy toxicity (ER, narkotický účinek aj.)

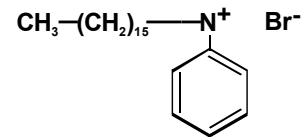
## Detergenty



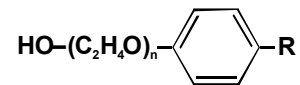
Tetrapropylénbenzensulfonan sodný



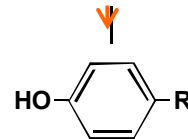
Alkylsulfonan sodný



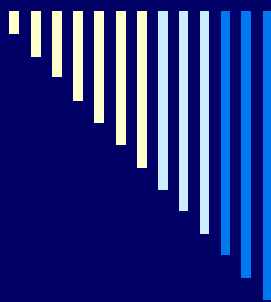
Cetylpyridiumbromid



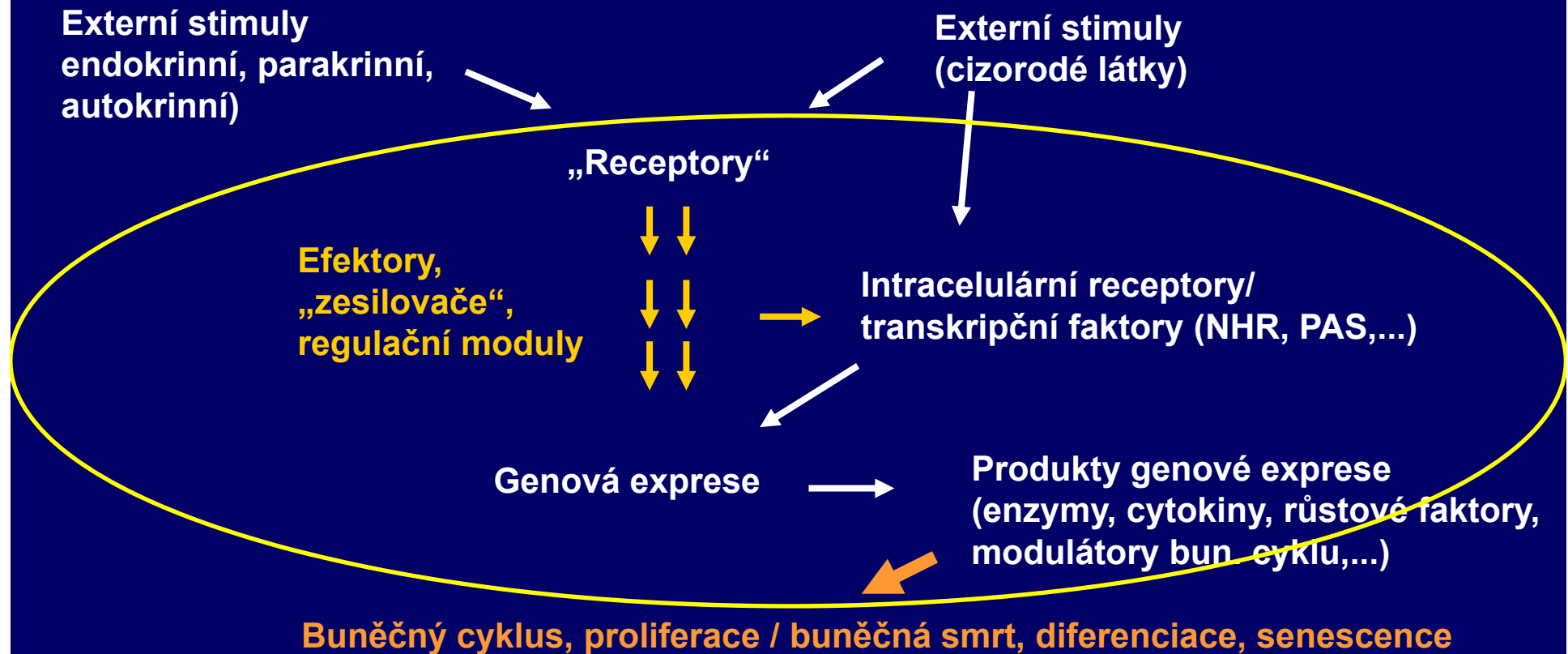
Polyglykolétery alkylovaných fenolů



Alkylfenoly



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.