

Fyziologie působení farmak a toxických látek - úvod



vondracek@ibp.cz



machala@vri.cz

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.
- Farmakokinetika, transport a akumulace cizorodých látek v těle.
- Principy regulace metabolismu cizorodých látek, enzymy I. a II. fáze biotransformace, antioxidantní enzymy, III. fáze biotransformace.
- Základní typy toxických efektů cizorodých látek (genotoxicita, hepatotoxicita, neurotoxicita, imunotoxicita, nádorová promoce, endokrinní disrupce), toxické efekty farmak - cytostatika, hormonální přípravky, neuroleptické látky. Chemoprotektivní látky.

Náplň předmětu:

- Deregulace signální transdukce cizorodými látkami.
- HLH/PAS rodina proteinů - HIF1 α , 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, farmaka, environmentální cizorodé látky) ovlivňují komunikaci a tím regulace v buňkách:

Extracelulární stimuly
endokrinní, parakrinní,
autokrinní)

Externí stimuly
(cizorodé látky)

Membránové
receptory

Efektory,
„zesilovače“,
regulační moduly

Intracelulární receptory/
transkripční faktory (NHR, PAS,...)

Genová exprese

Produkty genové exprese
(enzymy, cytokiny, růstové faktory,
modulátory bun. cyklu,...)

Metabolismus endogenních a cizorodých látek
Buněčný cyklus, proliferace / buněčná smrt, diferenciace, senescence



Náplň předmětu:

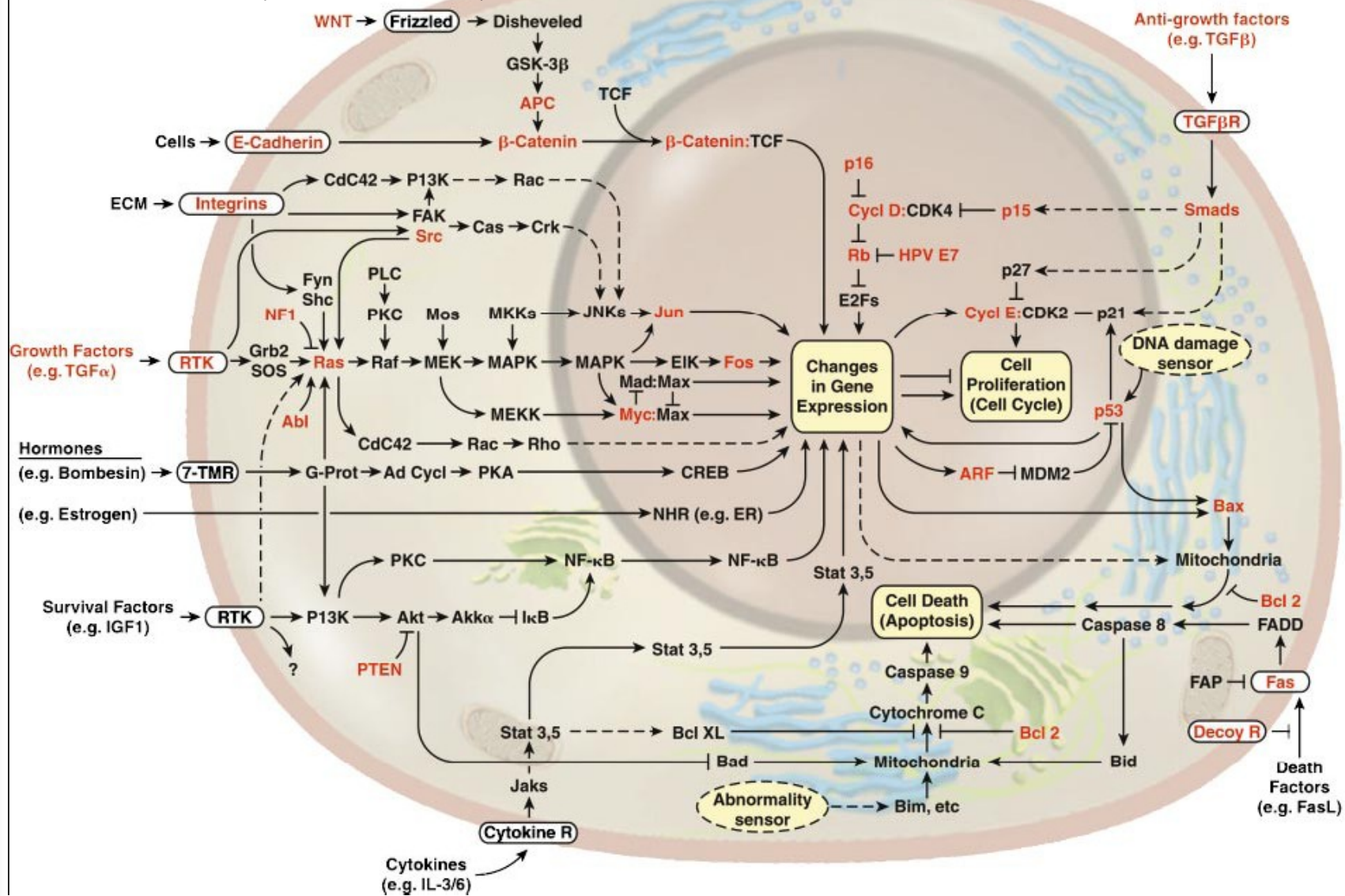
Fyziologie komunikace

Nízkomolekulární látky přírodního a antropogenního původu:

- **Signalizace, metabolismus**
- **Toxicita**
- **Fyziologické podmínky vs. lidské zásahy**

Mechanismy jejich působení na buněčné úrovni

Regulace jsou komplexní a ve všech místech mohou být ovlivňovány cizorodými látkami

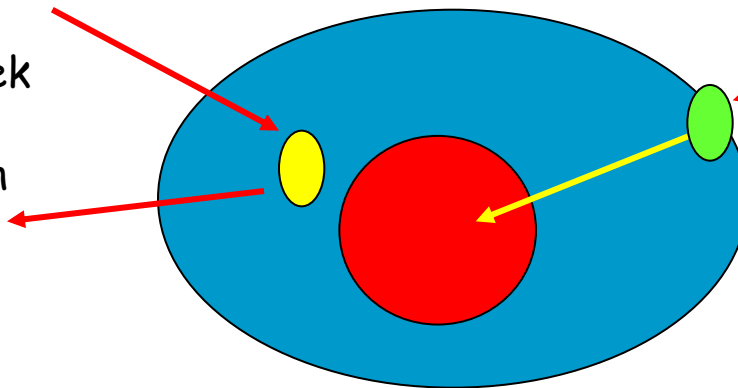


(Hanahan, Weinberg, Cell, 2000)

Již na úrovni jednobuněčných organismů je nezbytná schopnost:

1. Přijímat a identifikovat signály z vnějšího prostředí - např. za účelem výměny genetické informace;
2. Eliminovat toxické látky přijímané z vnějšího prostředí/vznikající jako vedlejší produkty metabolismu;

Degradace a exkrece toxických látek a vedlejších metabolických produktů



Příjem a přenos specifických signálů



U mnohobuněčných organismů (živočichů) se vyvinuly stovky signálních drah a dalších mechanismů:

1. Embryonální a postnatální vývoj;
2. Regulace metabolismu a obecně homeostázy;
3. Pohlavní rozmnožování;
4. Tvorba a degradace signálních molekul i toxických sloučenin; přenos signálu

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.



Zásahy z vnějšího prostředí:

1. Produkty sekundárního metabolismu rostlin a hub;
2. Zásahy člověka - cílené - aplikace chemických látek jako jsou pesticidy, syntetické feromony; terapie;
3. Zásahy člověka - nezamýšlené - toxické sloučeniny; odpad.
4. Pohyb a transformace cizorodých látek v prostředí (půda, voda, ovzduší, živé organismy); akumulace / bioakumulace v potravním řetězci.

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

KLASIFIKACE CIZORODÝCH LÁTEK PODLE PŮVODU:

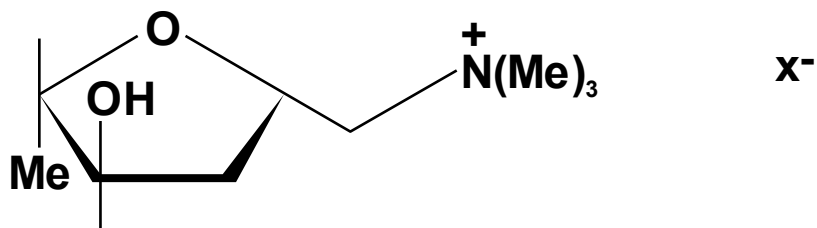
- přírodní látky (peptidy, biogenní aminy, alkaloidy, polyfenoly, xanthofyly aj. barviva, terpenoidy, bakteriální toxiny, mykotoxiny);
- syntetická farmaka (farmaka vegetativního nervového systému, např. β -blokátory nebo inhibitory AChE, analgetika, cytostatika atd.);
- průmyslově produkováné cizorodé látky (pesticidy, PCB, ftaláty, detergenty);
- průmyslové kontaminanty prostředí (dioxiny, PAH)
- anorganické látky (kovy, oxidy kovů, oxidy dusíku, dusičnany a dusitany aj.)

KLASIFIKACE PODLE ÚČINKU:

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

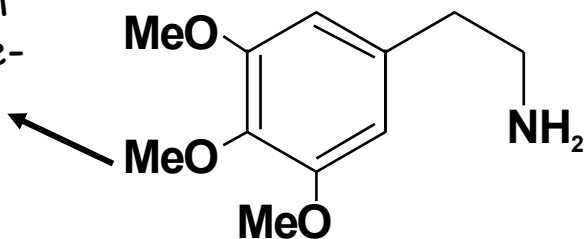
Přírodní látky odvozené z biogenních aminů

M-receptory
(cholinergní
receptory ACh)

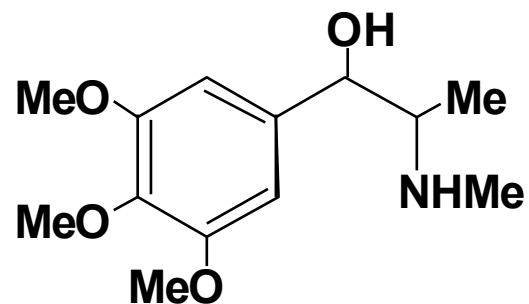


muskarin

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



meskalin

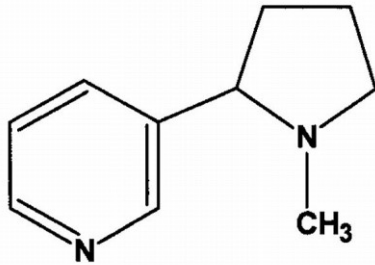


D(-)efedrin
(redukcí OH: pervitin)

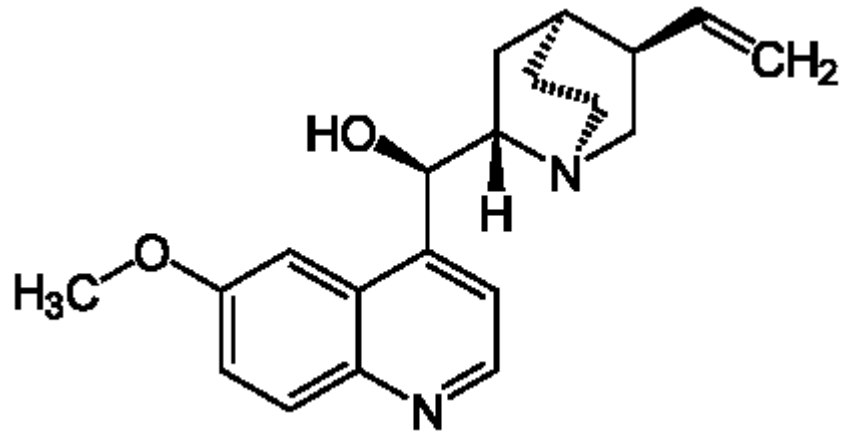
adrenergní
receptory



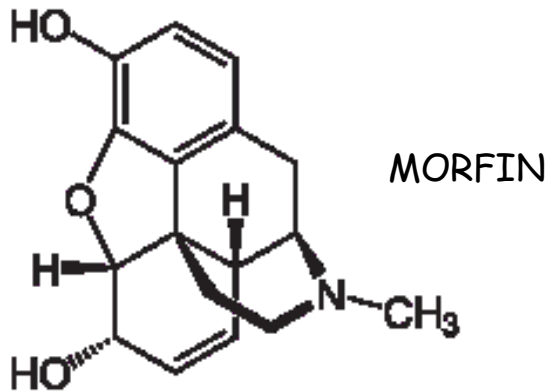
Alkaloidy



NIKOTIN



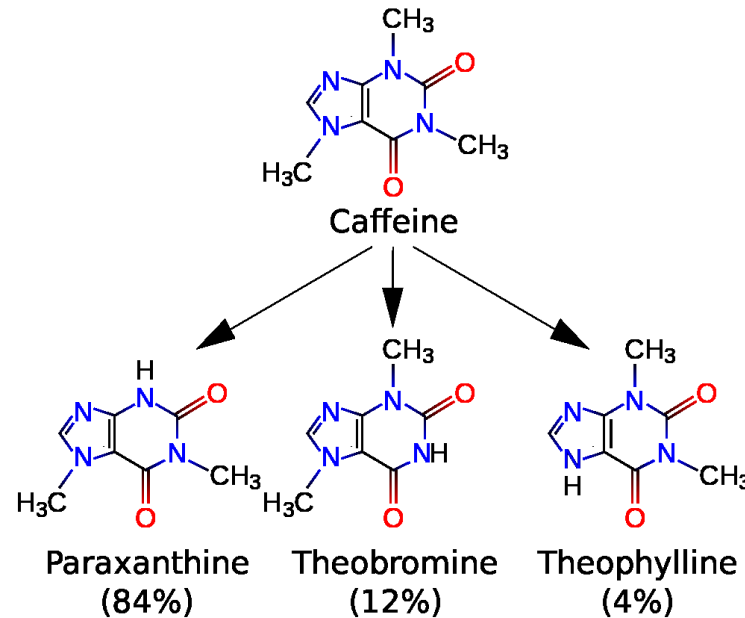
CHININ



MORFIN

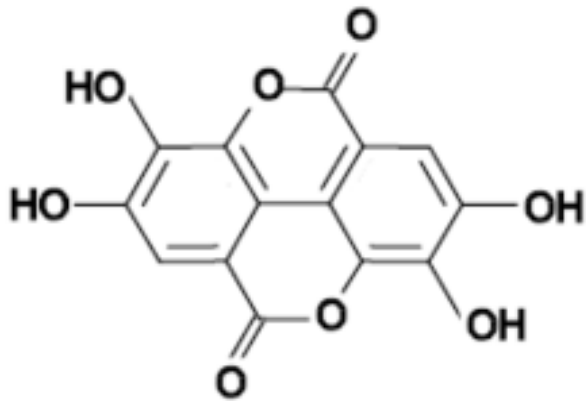
- nikotin - nikotinové (cholinergní) receptory v gangliích
- morfin - opioidní receptory (analgetický a euforický efekt)

Alkaloidy: xanthiny

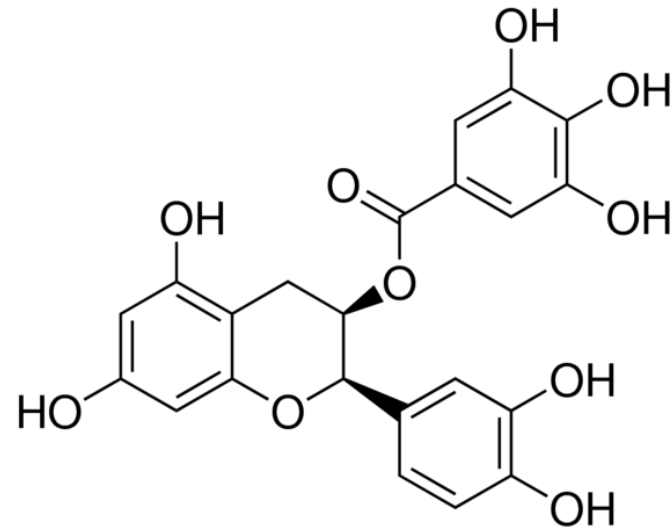


- antagonisté adenosinového receptoru (brání účinku adenosinu, který vyvolává spánek)
- inhibice fosfodiesterázy (zabrání hydrolýze cAMP - stimulace cAMP-dependentních kináz - regulace glykogenu, metabolismu cukrů a lipidů, zvýšené uvolňování katecholaminů (noradrenalinu a dopaminu) - mírná stimulace CNS a kardiovaskulárního systému)

Polyfenoly



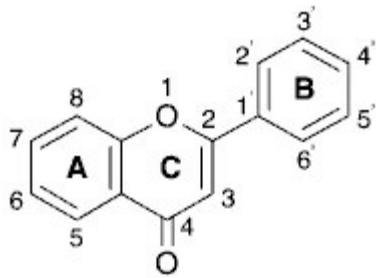
KYSELINA ELLAGOVÁ



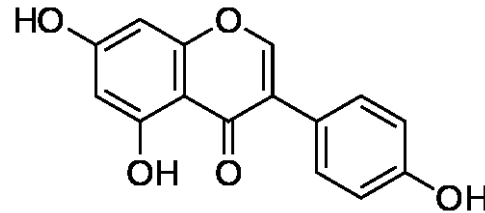
EPIGALLOCATECHINGALLATE

- kys. elagová - příklad polyfenolických antioxidantů
- EGCG - hlavně v zeleném a bílém čaji

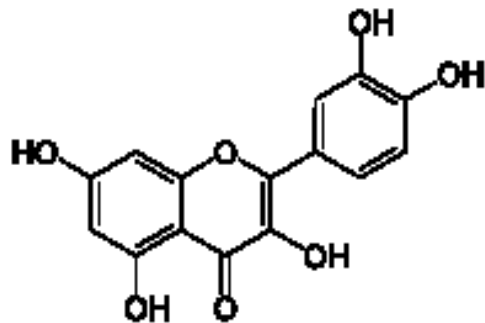
Polyfenoly: flavonoidy



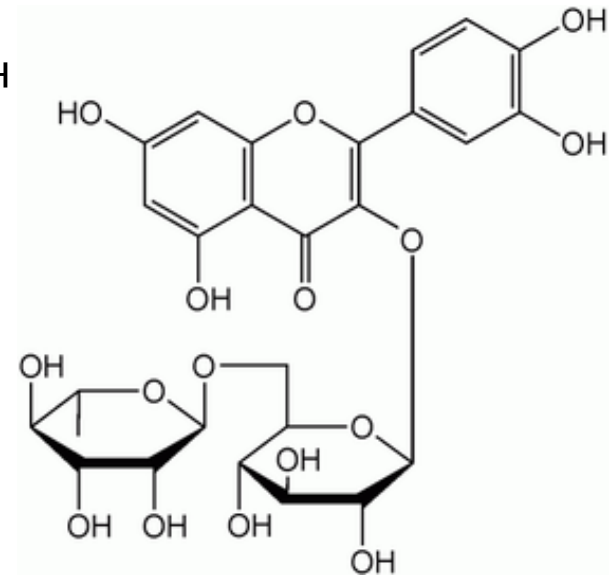
FLAVONY



GENISTEIN
(ISOFLAVON)



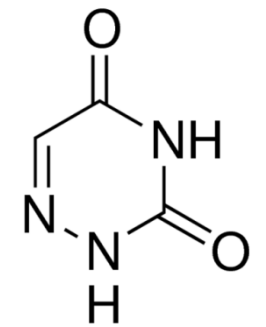
KVERCETIN



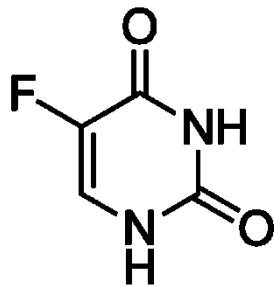
RUTIN

- Chem. struktura: flavony, isoflavony, flavanony
- Zástupce fytoestrogenů - genistein (sója)
- Flavonoidy - antioxidanty, inhibitory MAPK, (anti)estrogeny
- Flavonoidy v přírodním stavu obsahují cukernou složku (rutin)

Příklady farmak: cytostatika

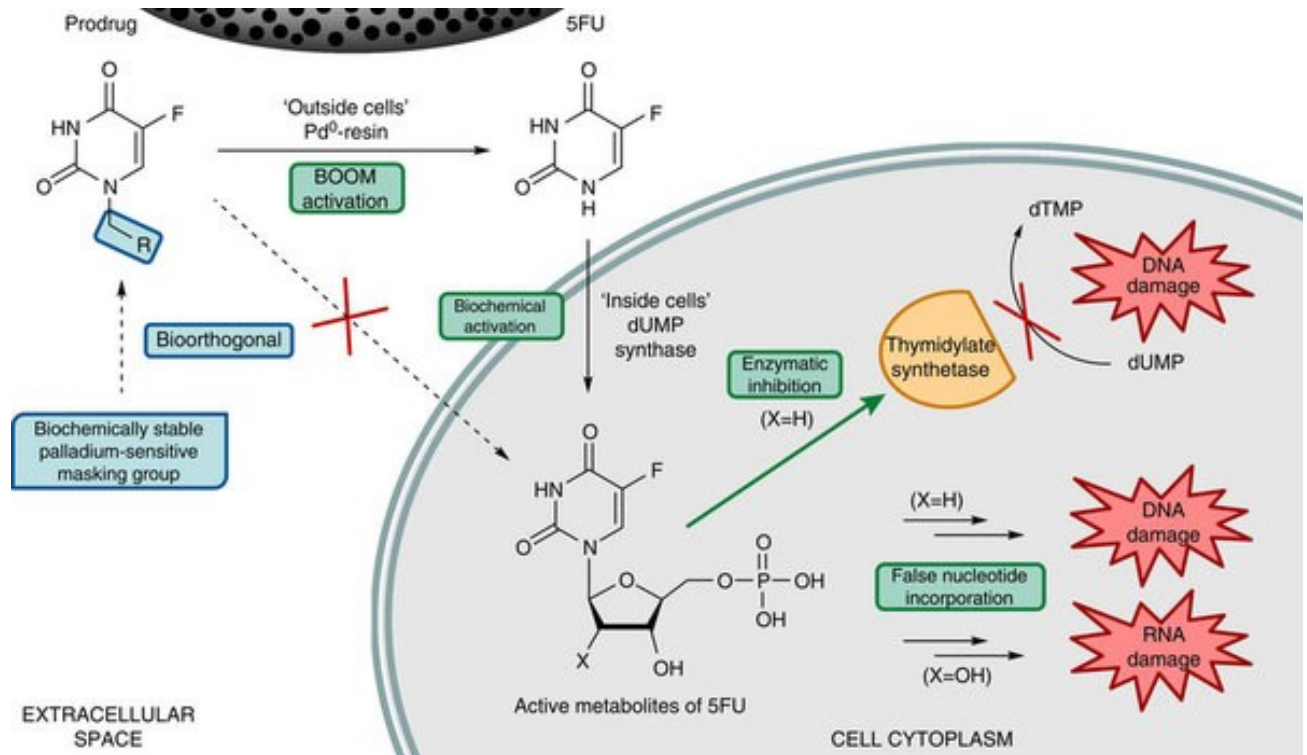


6-AZAUACIL



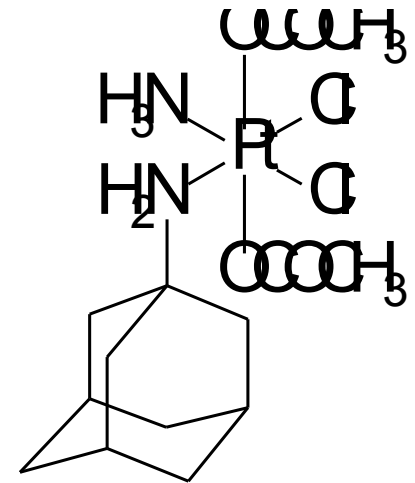
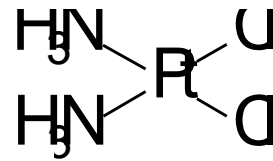
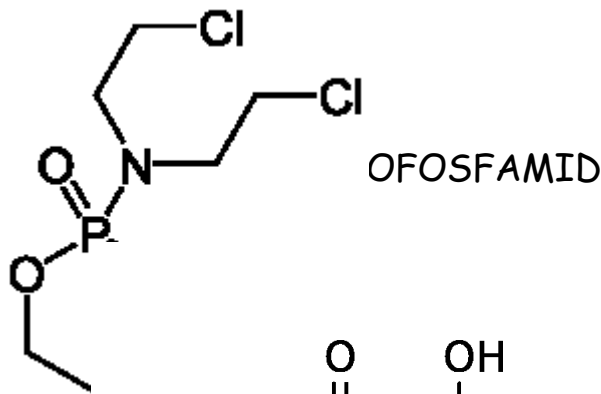
5-FLUOROURACIL

Mechanismy účinku 5-FU

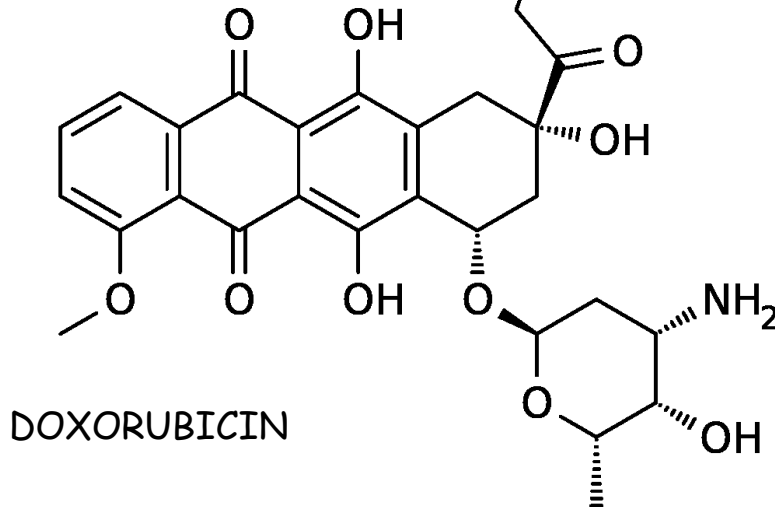


- cytostatika - řada mechanismů účinku; př. „antimetabolitů“ (azapyrimidinů) - inhibice syntézy DNA, chybná inkorporace do RNA - užití tam, kde převládají rychle proliferující buněčné populace

Příklady farmak: cytostatika

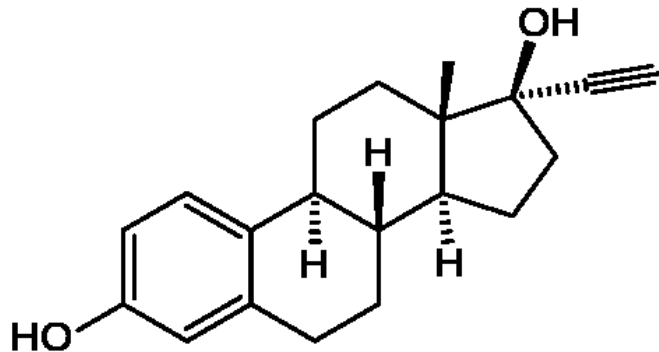


Deriváty CISPLATINY

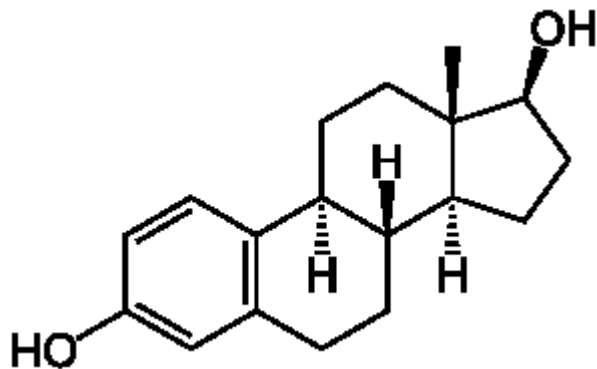
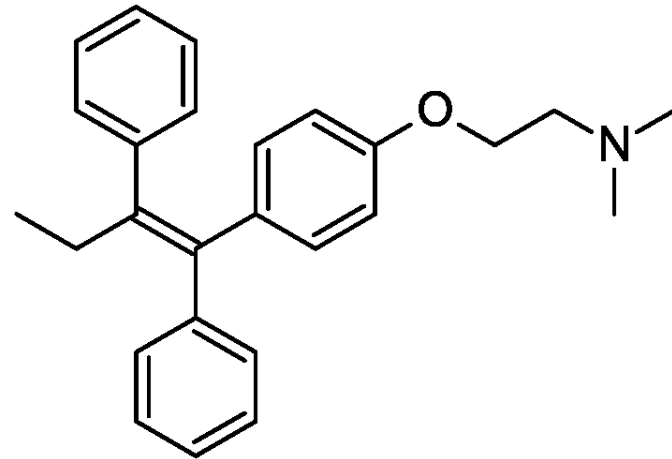


- Cytostatikum ukazuje guaninovou bázi; aktivní je až 4-OH-metabolit; využití v experim. výzkumu (blokuje biosyntézu)
- Cisplatin - kovalentní vazba s puriny; různá účinnost a cytotox. derivátů
- Doxorubicin - blokuje topoisomerasu 2; oxidativní stres.

Estrogeny / antiestrogeny



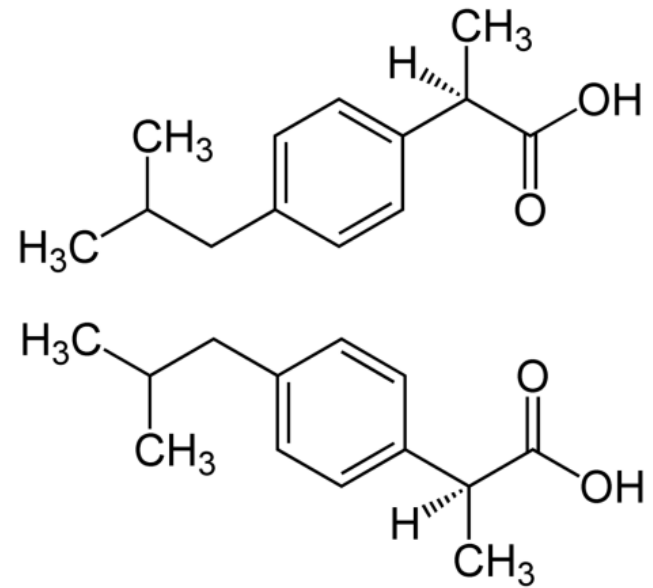
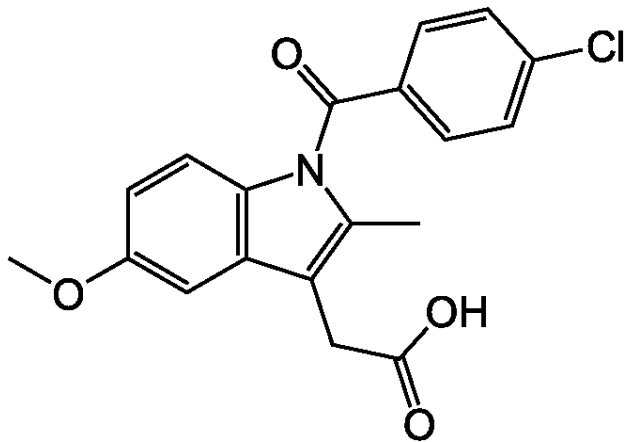
17 α -ethinylestradiol



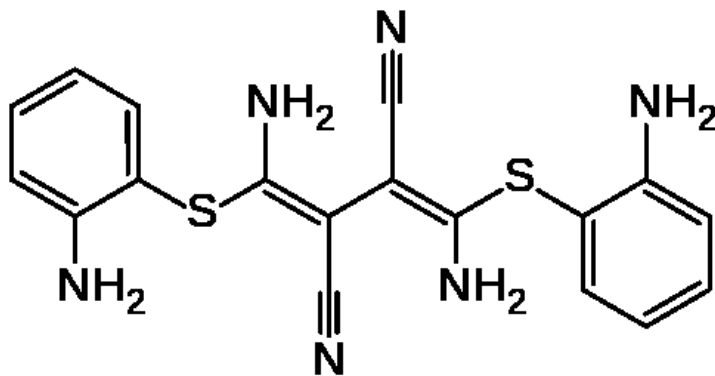
17 β -ethinylestradiol

- 17 α -ethinylestradiol - první semisyntetický estrogen (aktivuje ER);
- Tamoxifen - antiestrogenní

Inhibitory enzymů signální transdukce



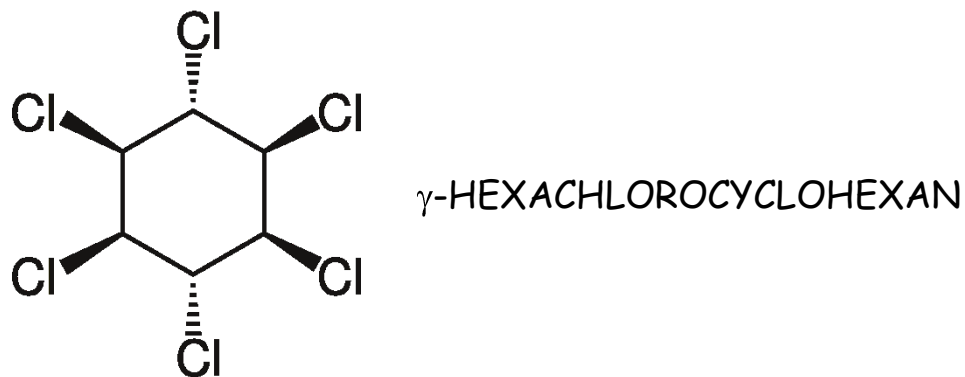
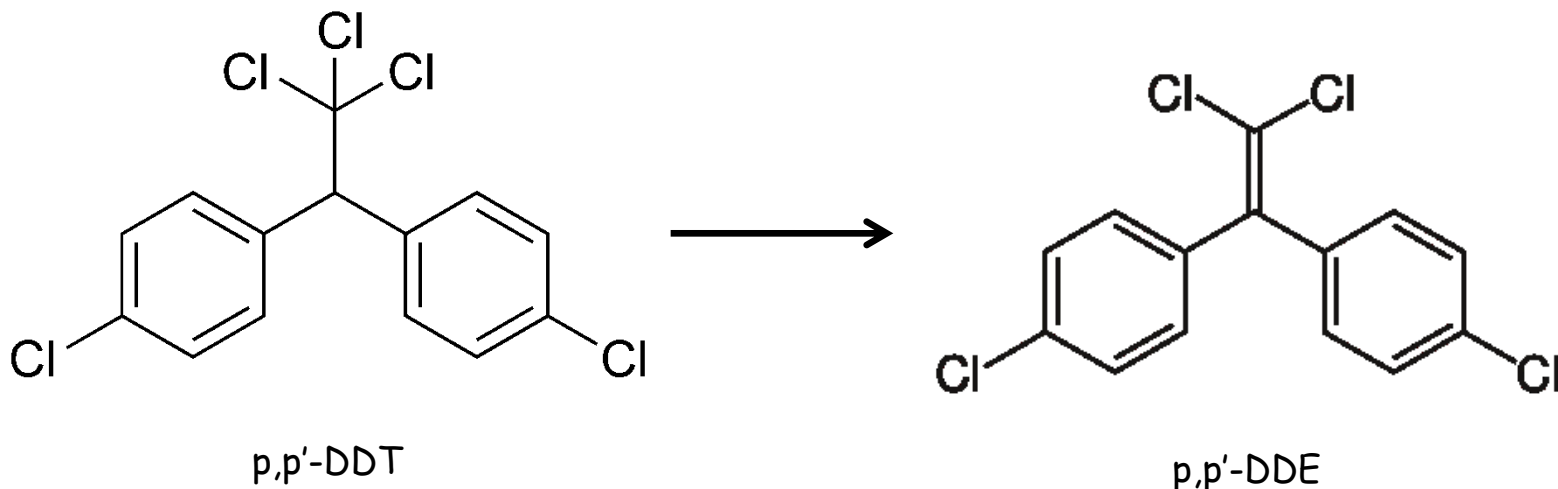
IBUPROFEN (enantiomery)



U0126

- Indomethacin, ibuprofen - inhibitory cyklooxygenáz (inhibice syntézy prostaglandinů);
- U0126 - inhibitor proteinkináz MEK1/2 (signální dráha vedoucí k aktivaci ERK1/2)

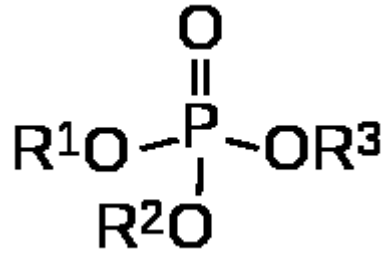
Průmyslové kontaminanty: organochlorové pesticidy



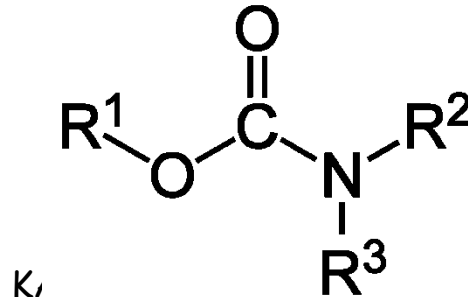
- DDT - otvírá sodíkové kanály v neuronech hmyzu; vysoce persistentní (persistentní je i metabolit DDE), bioakumulace;
- HCH aj. - široce používány v 1950-1970.

Průmyslové kontaminanty: moderní pesticidy

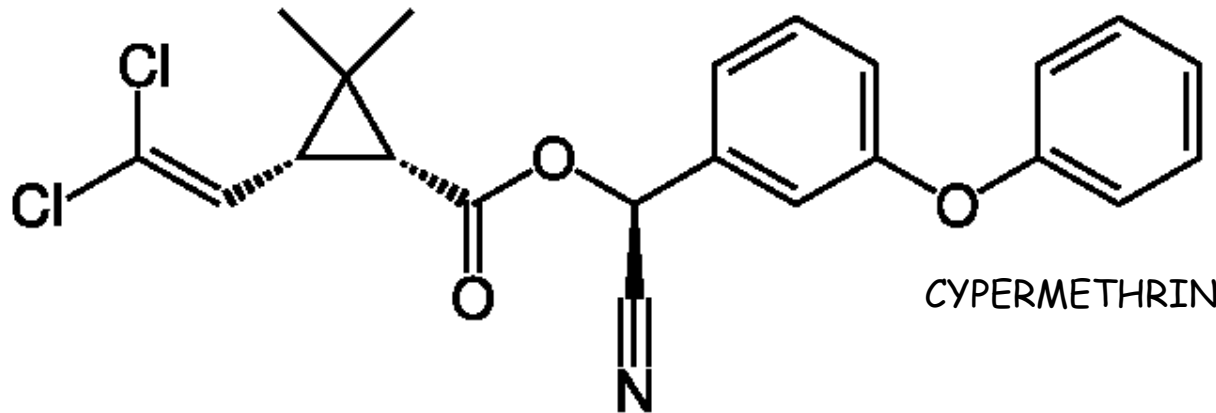
(tlumení a hubení rostlinných a živočišných škůdců - herbicidy, insekticidy, fungicidy - vys. účinnost i degradace)



ORGANOFOSFÁTY

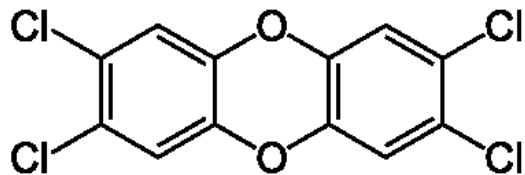


K,

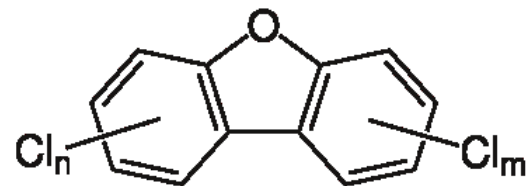


- Organofosfáty - ireversibilní inhibice acetylcholinesteráz
- Karbamáty - reversibilní inhibice AChE
- Pyrethroidy (př. cypermethrin) - vysoce účinné insekticidy, odvozené od přírodního pesticidu kys. chrysantémové

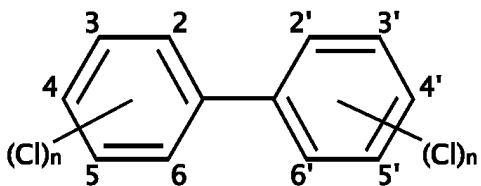
Polychlorované dibenzo-p-dioxiny, dibenzofurany a bifenyly



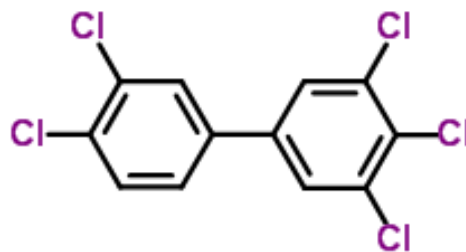
2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin



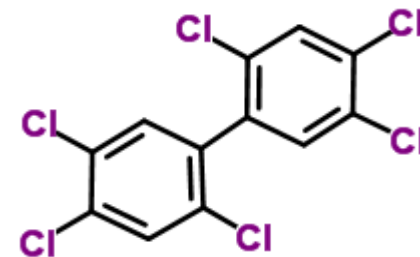
Polychlorované dibenzofurany



Polychlorované bifenyly
(209 různých kongenerů)



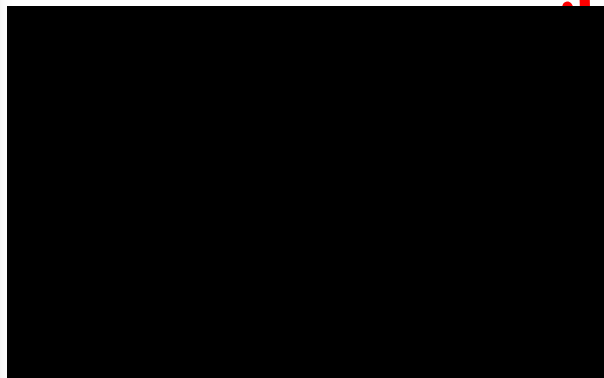
PCB 126 (koplanární,
podobný dioxinům)



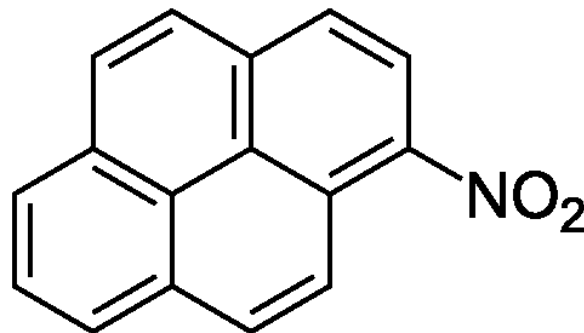
PCB 153 (nekoplanární,
jiné mechanismy působení)

- Vysoce persistentní a bioakumulující látky; planární kongenery (PCDD, PCDF, některé PCB jako např. PCB 126) působí přes aryluhlovodíkový receptor - „dioxinová“ toxicita
- Nekoplanární PCB - efekty na steroidní receptory, plasmatickou membránu aj., vede k nádor. promoci a endokrinní disrupci.

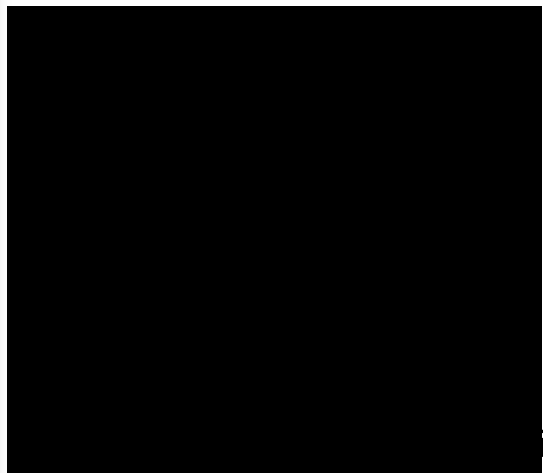
Polycyklické aromatické uhlovodíky (PAH) a jejich deriváty



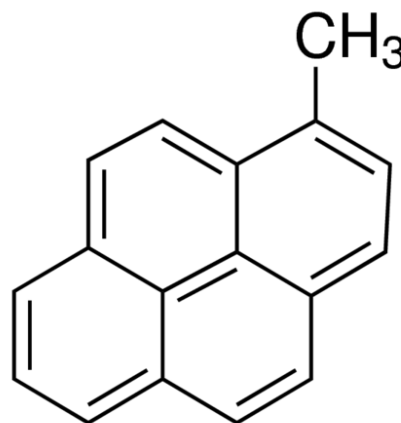
Benzo[a]pyren



1-NITROPYREN



1-Methylpyren



1-Methylpyren

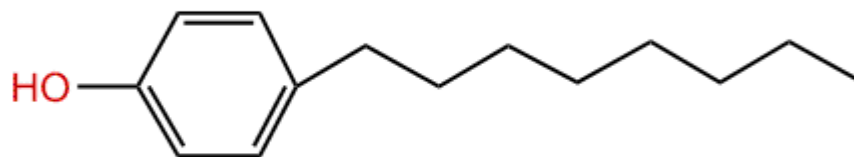
- PAH - mnohem méně persistentní než polychlorované látky; genotoxické a karcinogenní metabolity; ale i efekty na AhR a další negenotoxické mechanismy toxicity.

Průmyslové kontaminanty: nové neionogenní detergenty (nejsou na bázi sulfonanů a fosfátů)

Polyglykoétery alkylovaných fenolů



Alkylfenol



- degradační produkty (4-nonyl-, oktylfenol) jsou toxické (narkotický účinek, efekty na steroidní receptory apod.) a relativně persistentní v prostředí