

## **Úvod**

J. Vondráček

## Náplň předmětu

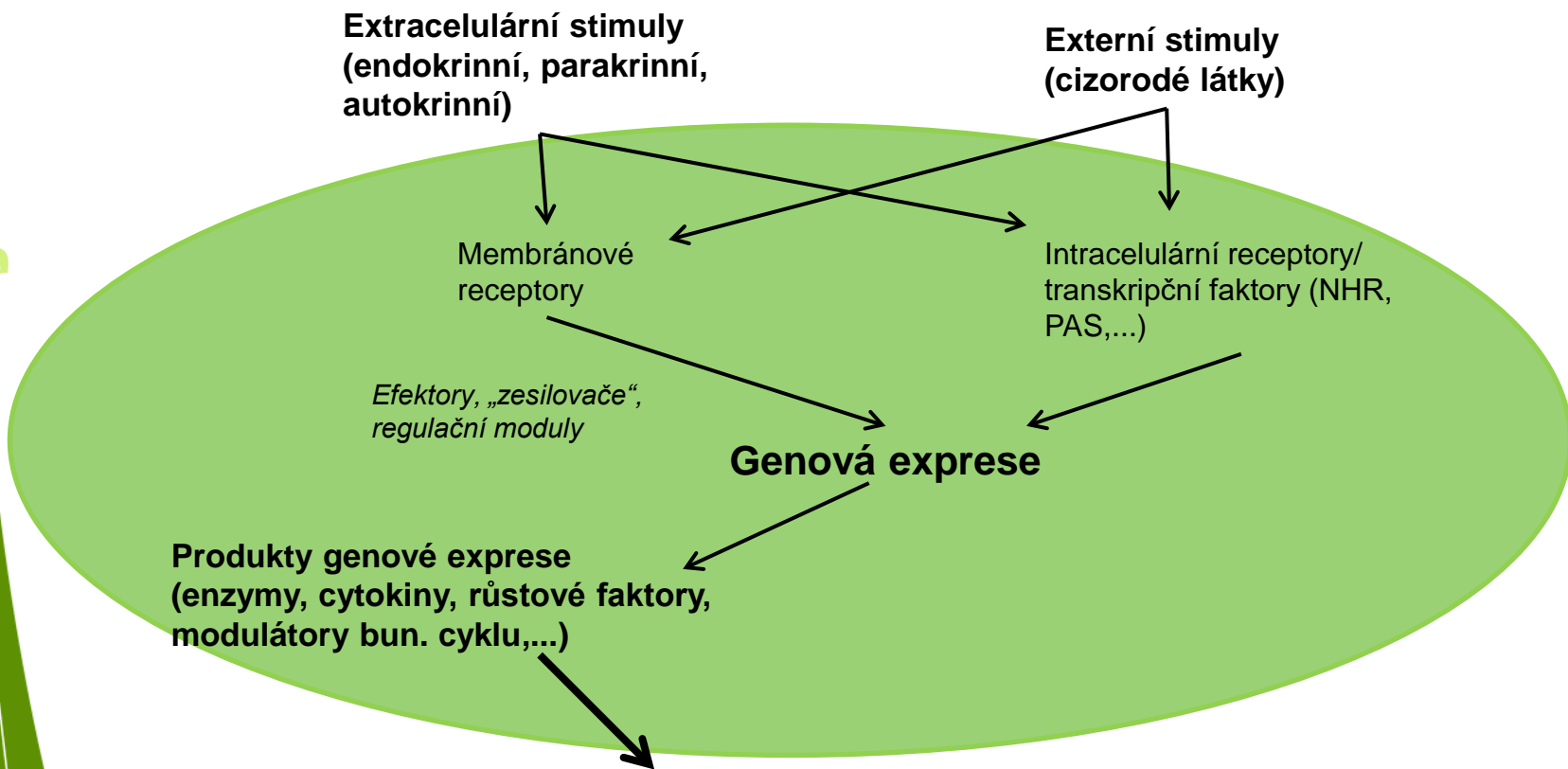
- Základní přehled chemických látek, které mohou cíleně nebo náhodně narušovat normální fyziologické procesy – antropogenní organické polutanty, farmaka, sekundární metabolity (dietární látky a neantropogenní toxiny); typy expozice – půda, vzduch, sedimenty, voda, potravní řetězec.
- Farmakokinetika, 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 $\alpha$ , 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.
- Využití moderních metod v toxikologii

- Fyziologické aj. funkce (homeostáze, vývoj, diferenciacie, 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:



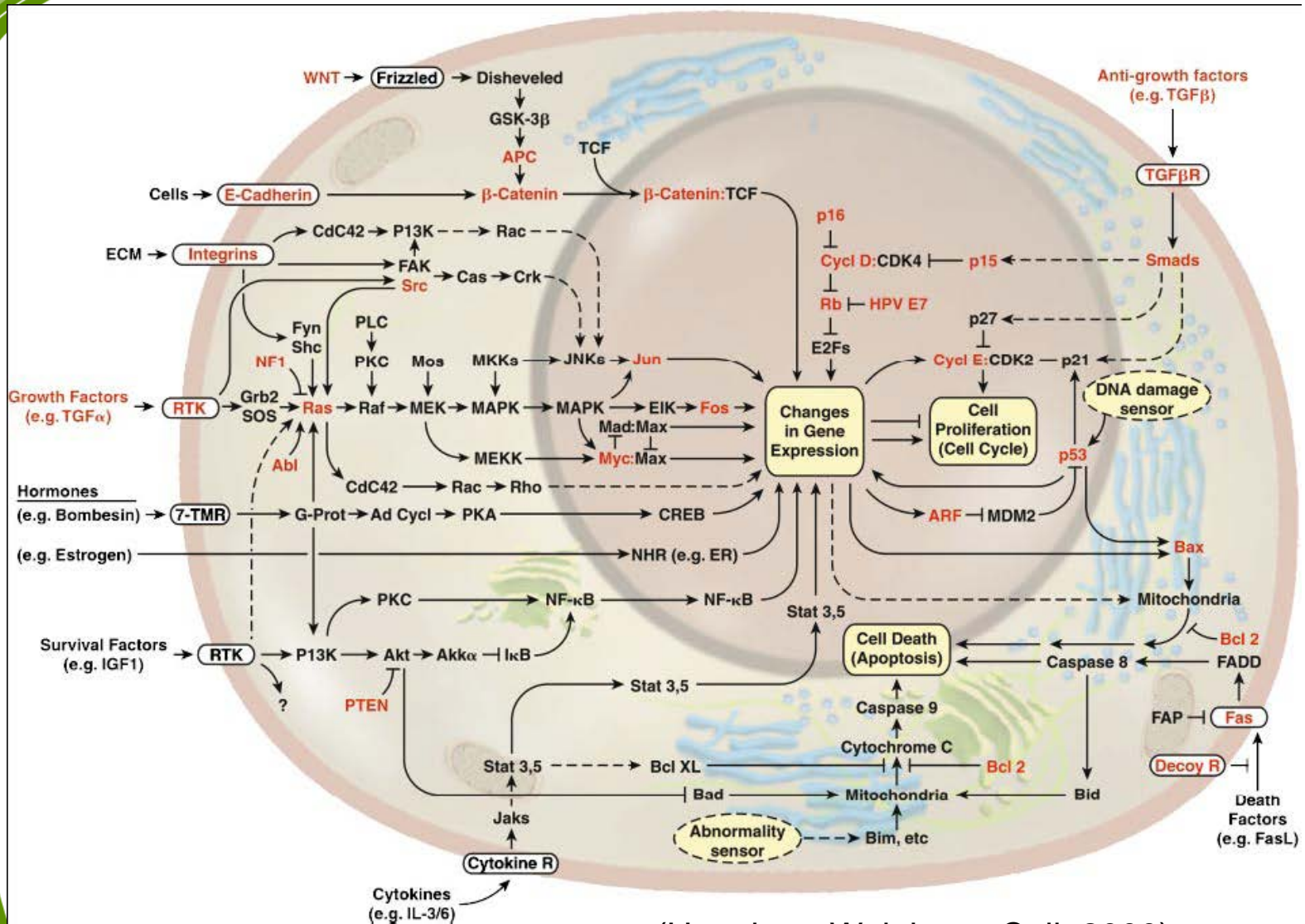
Metabolismus endogenních a cizorodých látek  
Buněčný cyklus, proliferace / buněčná smrt, diferenciacie, senescencec

## Fyziologie komunikace

- ▶ **Nízkomolekulární látky přírodního a antropogenního původu:**
  - ▶ Signalizace, metabolismus
  - ▶ Toxicita
  - ▶ Fyziologické podmínky vs. lidské zásahy

A 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;

- ▶ **U mnohobuněčných organismů (živočichů) se vyvinuly stovky signálních drah a dalších mechanismů:**
  - ▶ Embryonální a postnatální vývoj;
  - ▶ Regulace metabolismu a obecně homeostázy;
  - ▶ Pohlavní rozmnožování;
  - ▶ Tvorba a degradace signálních molekul i toxických sloučenin; přenos signálu



## 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:

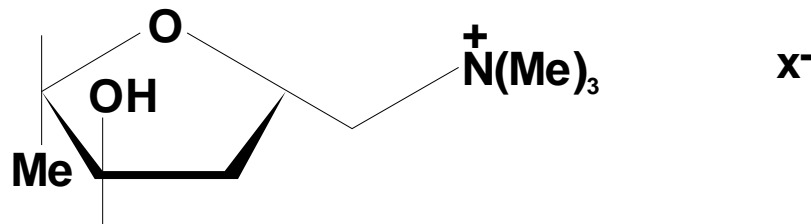
- **přírodní látky** (peptidy, biogenní aminy, alkaloidy, polyfenoly, xanthofyly aj. barviva, terpenoidy, bakteriální toxiny, mykotoxiny);
- **syntetická farmaka** (farmaka vegetativního nervového systému, např.  $\beta$ -blokátory nebo inhibitory AChE, analgetika, cytostatika atd.);
- **průmyslově produkováné 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:

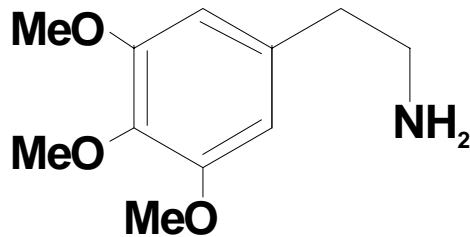
- genotoxiny, tumorové promotery, chemické karcinogeny;
- endokrinní disruptory;
- neurotoxické látky (inhibitory AChE,  $Ca^{2+}$ , dopamin aj.);
- imunomodulační látky;
- chemoprotektivní látky (antioxidanty, inhibitory enzymů signální transdukce, inhibitory CYP atd.)

# Přírodní látky odvozené z biogenních aminů

M-receptory  
(cholinergní  
receptory ACh)

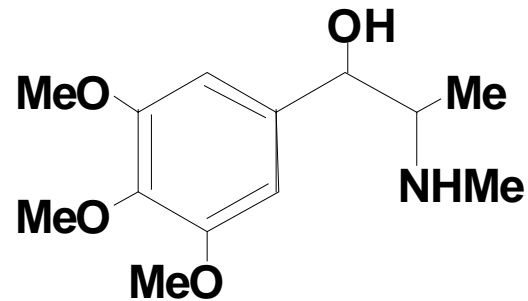


muskarin



meskalin

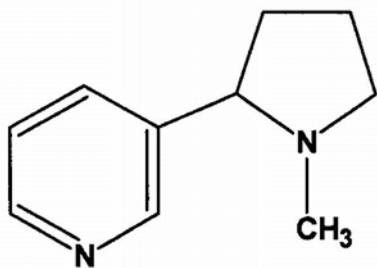
Interference se serotoninem  
a adrenalinem („psychomime-  
tika“)



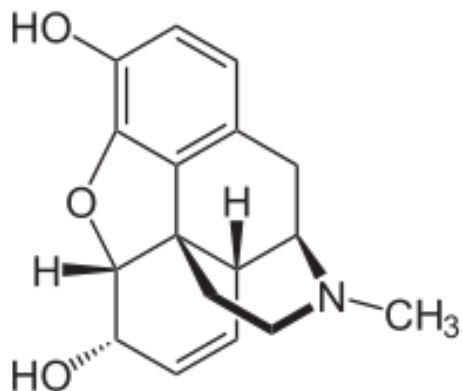
D(-)efedrin  
(redukcí OH: pervitin)

adrenergní  
receptory

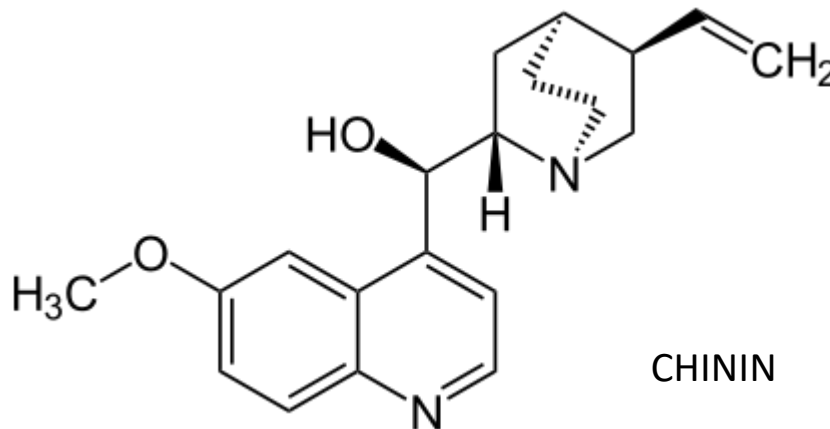
## Alkaloidy



NIKOTIN



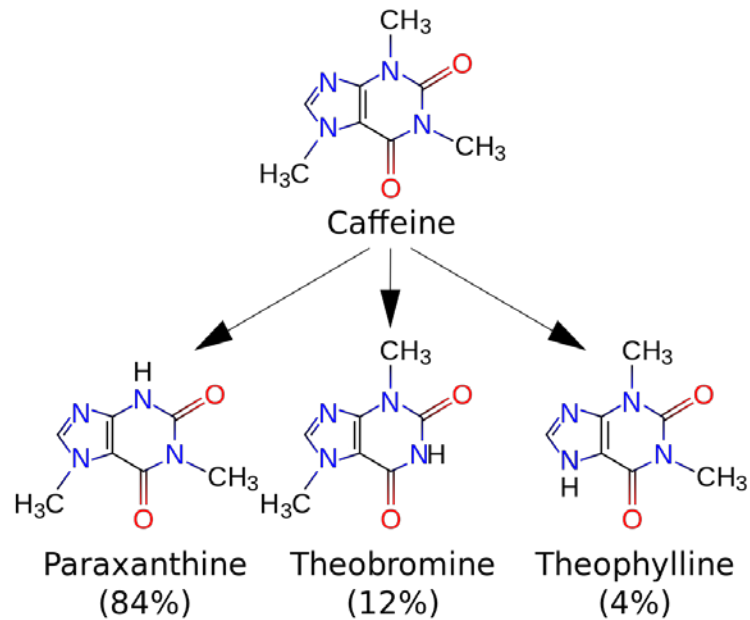
MORFIN



CHININ

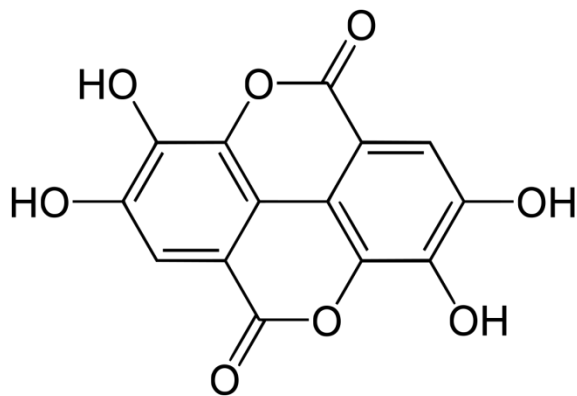
- nikotin – nikotinové (cholinergní) receptory v gangliích
- morfin – opioidní receptory (analgetický a euforický efekt)

## Alkaloidy: xanthiny

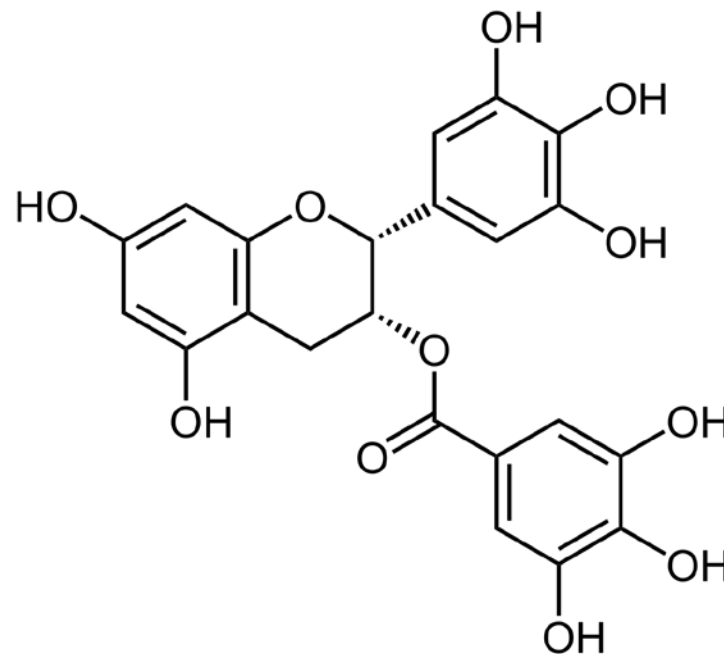


- antagonisté adenosinového receptoru (brání účinku adenosinu, který vyvolává spánek)
- inhibice fosfodiesterázy (zabrání hydrolýze cAMP – stimulace cAMP-dependentních kináz – regulace glykogenu, metabolismu cukrů a lipidů, zvýšené uvolňování katecholaminů (noradrenalinu a dopaminu) – mírná stimulace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

## Polyfenoly



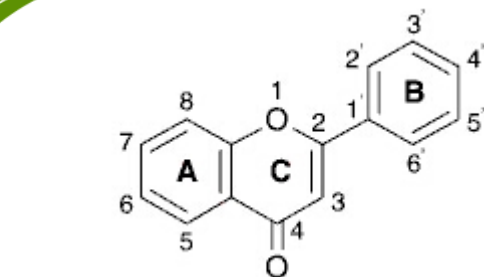
KYSELINA ELLAGOVÁ



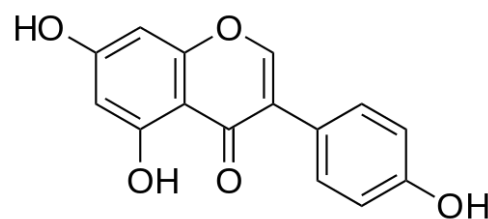
EPIGALLOCATECHIN  
GALLATE

- ▶ kys. elagová – příklad polyfenolických antioxidantů
- ▶ EGCG – hlavně v zeleném čaji

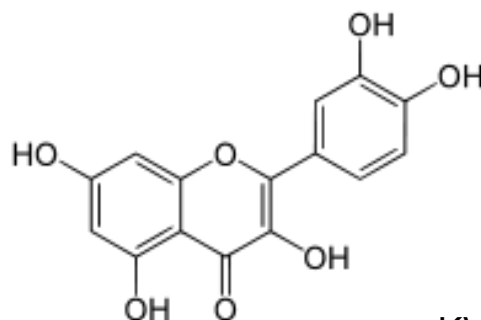
# Polyfenoly: flavonoidy



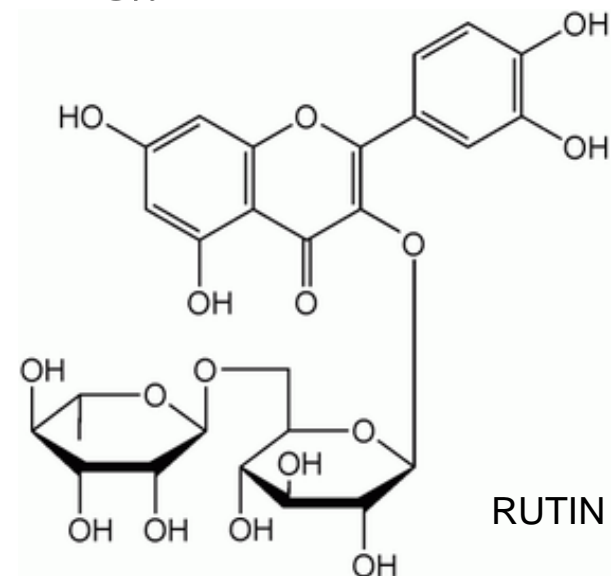
FLAVONY



GENISTEIN  
(ISOFLAVON)



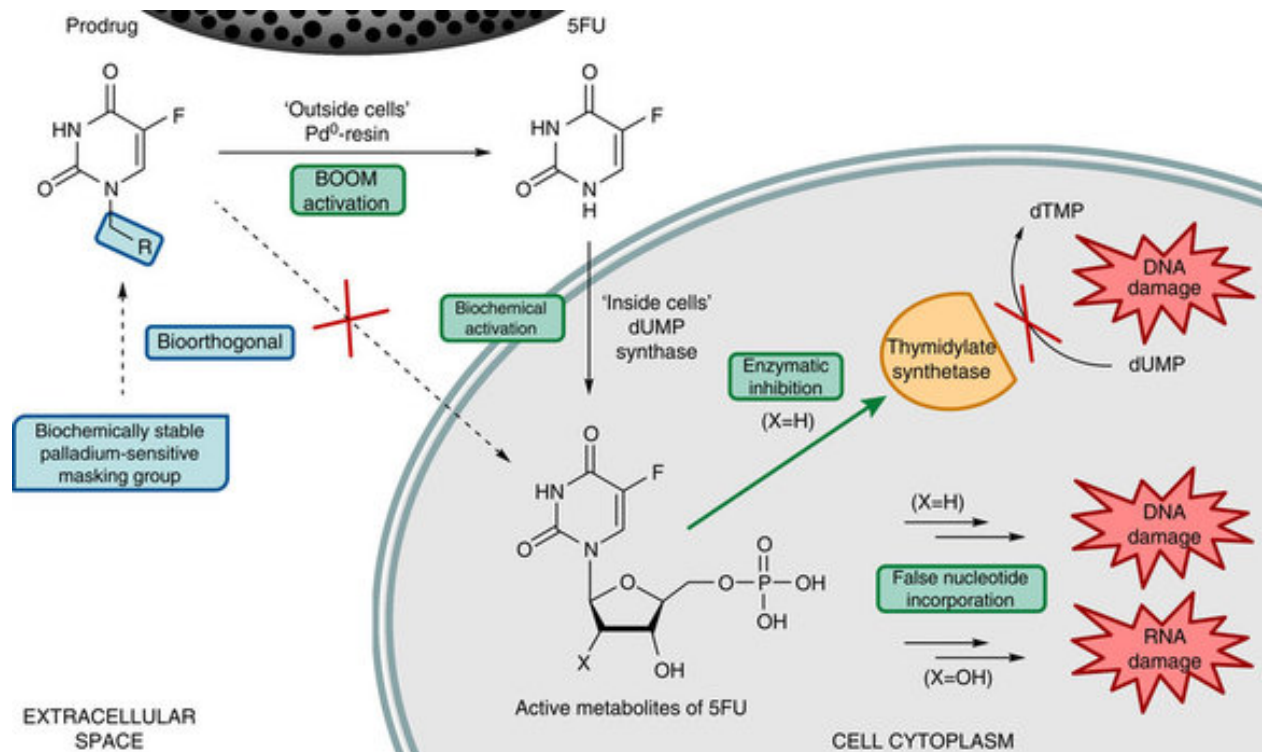
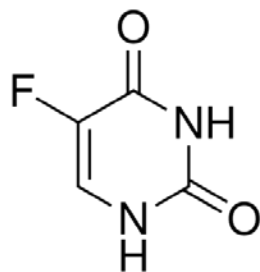
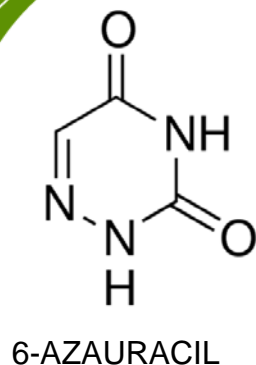
KVERCETIN



RUTIN

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

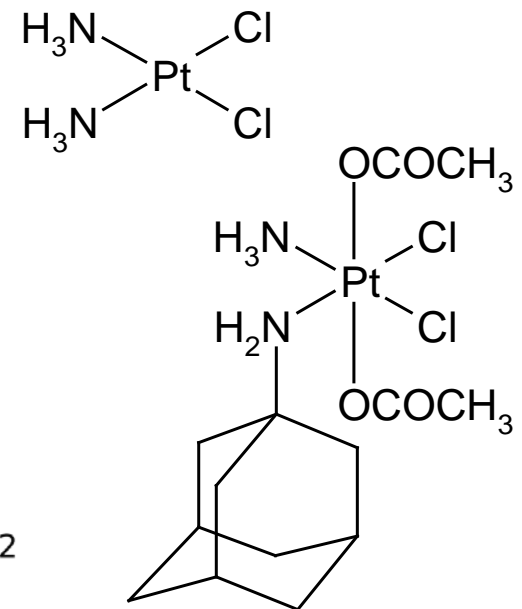
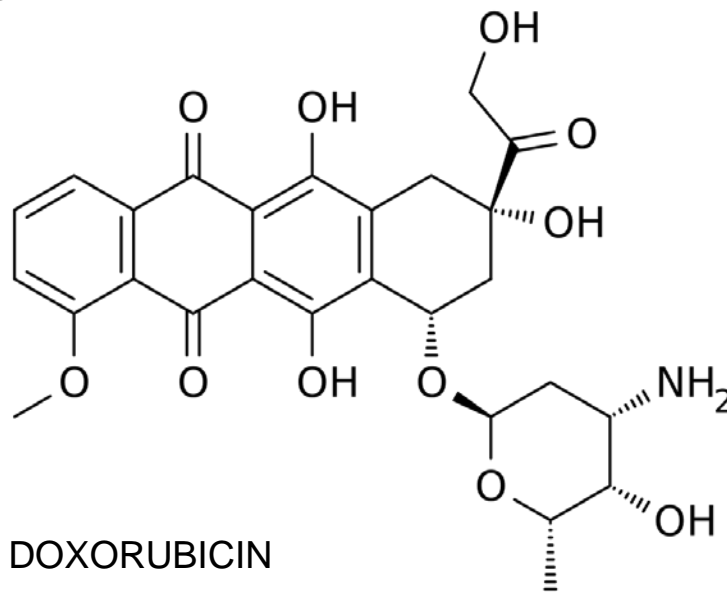
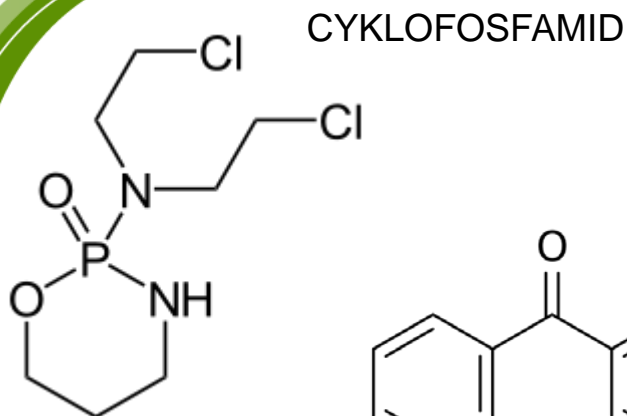
## Příklady farmak: cytostatika



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

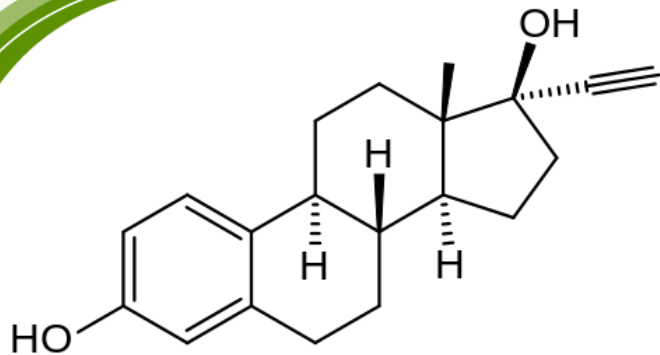


## Příklady farmak: cytostatika

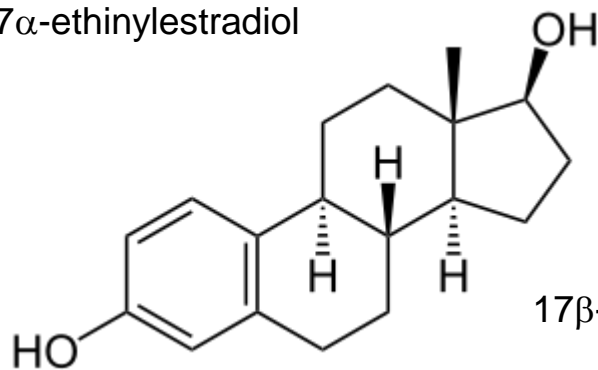


- cyklofosfamid alkyluje guaninovou bázi; aktivní je až 4-OH-metabolit; využití v experim. výzkumu (blokuje biosyntézu)
- Cisplatina – kovalentní vazba s puriny; různá účinnost a cytotox. derivátů
- Doxorubicin – blokuje topoisomerasu 2; oxidativní stres.

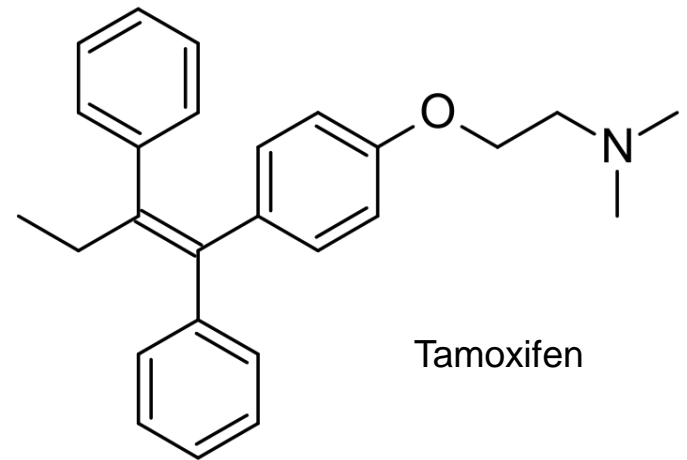
## Estrogeny / antiestrogeny



17 $\alpha$ -ethinylestradiol



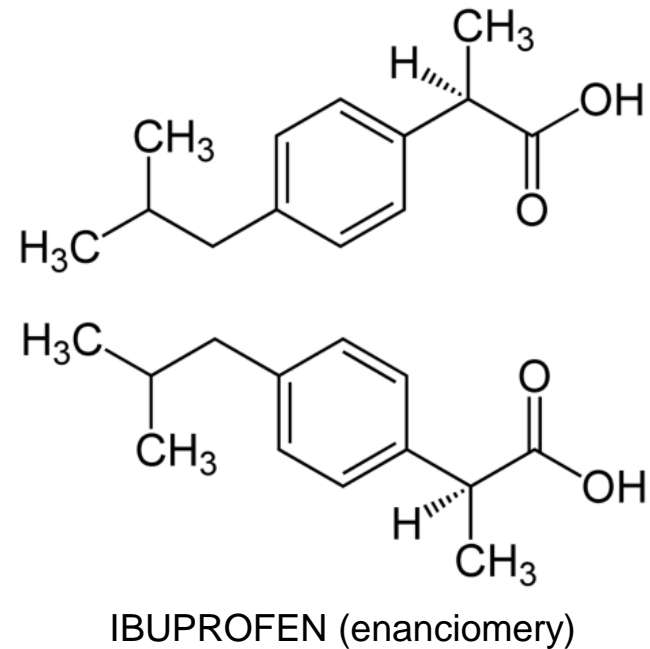
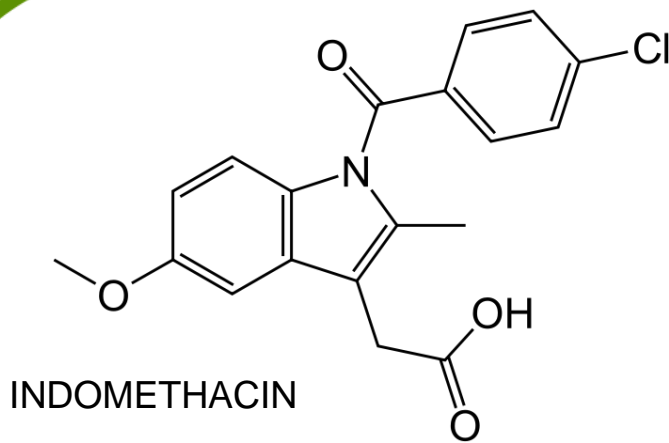
17 $\beta$ -ethinylestradiol



Tamoxifen

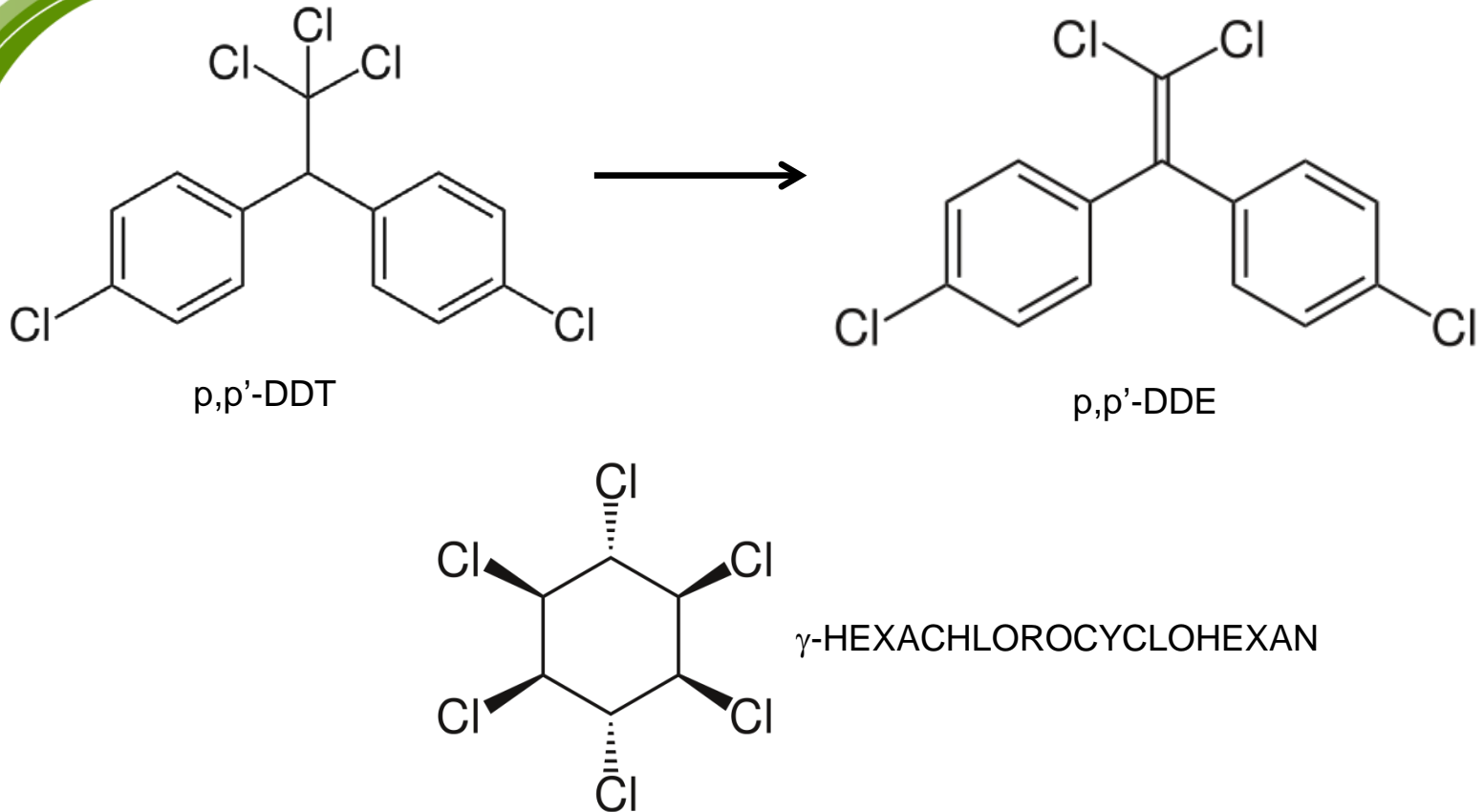
- ▶ 17 $\alpha$ -ethinylestradiol – první semisyntetický estrogen (aktivuje ER);
- ▶ Tamoxifen - antiestrogenní

## Inhibitory enzymů signální transdukce



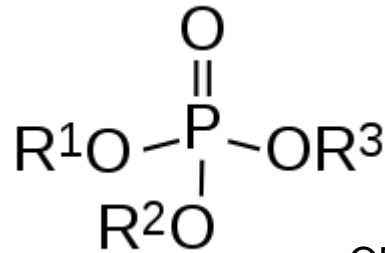
- ▶ Indomethacin, ibuprofen – inhibitory cyklooxygenáz (inhibice syntézy prostaglandinů);

## Průmyslové kontaminanty: organochlorové pesticidy



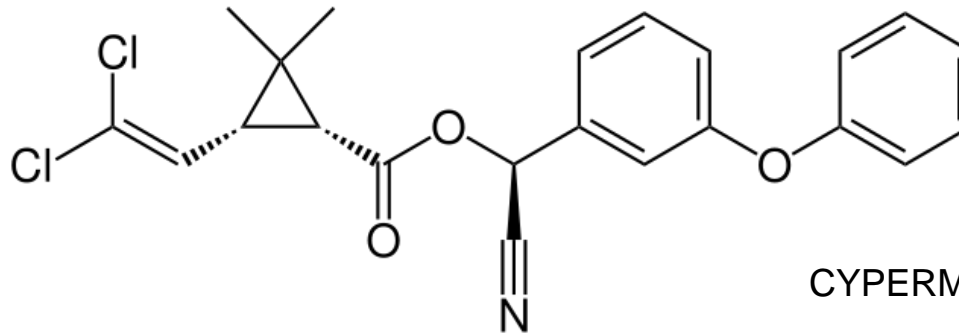
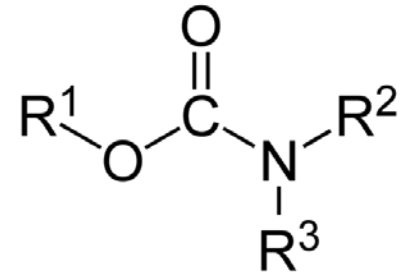
- ▶ DDT – otvírá sodíkové kanály v neuronech hmyzu; vysoce persistentní (persistentní je i metabolit DDE), bioakumulace;
- ▶ HCH aj. – široce používány v 1950-1970.

**Průmyslové kontaminanty: moderní pesticidy**  
(tlumení a hubení rostlinných a živočišných škůdců – herbicidy, insekticidy, fungicidy – vys. účinnost i degradace)



ORGANOFOSFÁTY

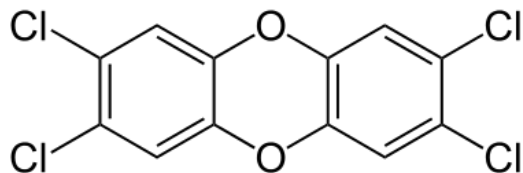
KARBAMÁTY



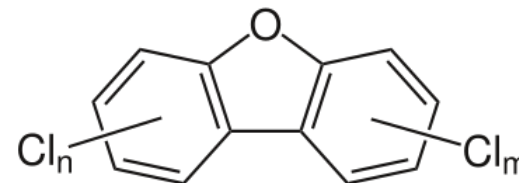
CYPERMETHRIN

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

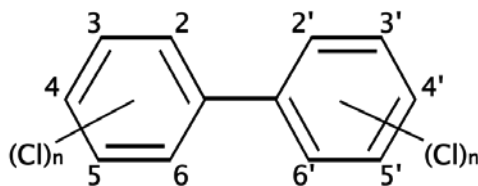
# Polychlorované dibenzo-p-dioxiny, dibenzofurany a bifenyly



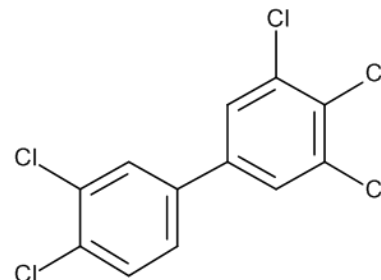
2,3,7,8-tetrachlórdibenzo-p-dioxin



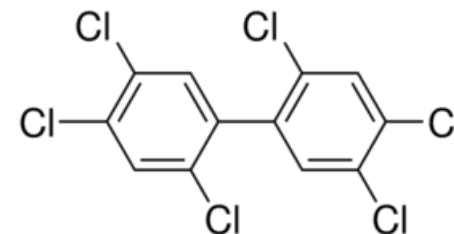
Polychlorované dibenzofurany



Polychlorované bifenyly  
(209 různých kongenerů)



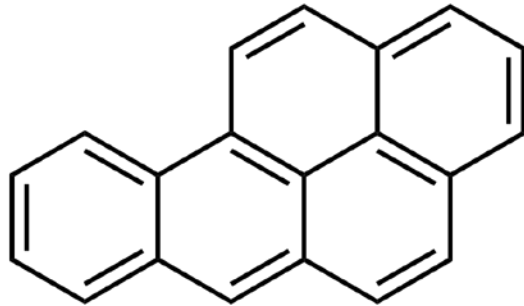
PCB 126 (koplanární,  
podobný dioxinům)



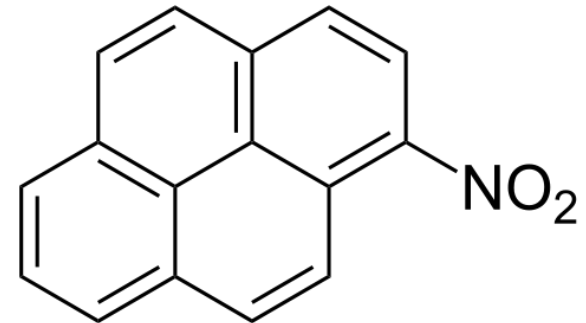
PCB 153 (nekoplanární,  
jiné mechanismy působení)

- Vysoce persistentní a biuakumulující 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.

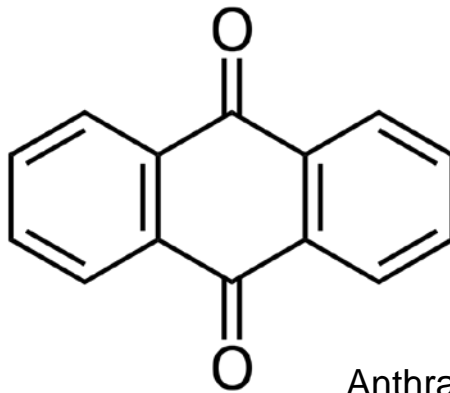
# Polycyklické aromatické uhlovodíky (PAH) a jejich deriváty



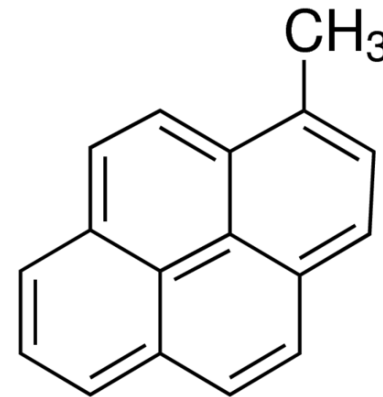
Benzo[a]pyren



1-Nitropyren



Anthrachinon



1-Methylpyren

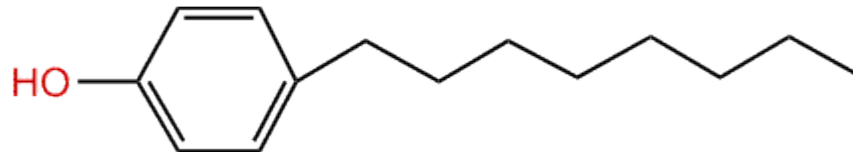
- ▶ PAH - mnohem méně persistentní než polychlorované látky; genotoxické a karcinogenní metabolity; ale i efekty na AhR a další nengenotoxické mechanismy toxicity.

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

Polyglykoétery alkylovaných fenolů



Alkylfenoly

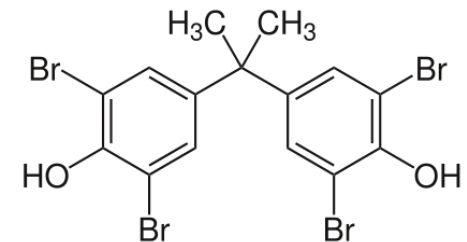
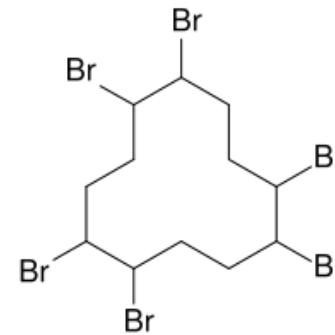
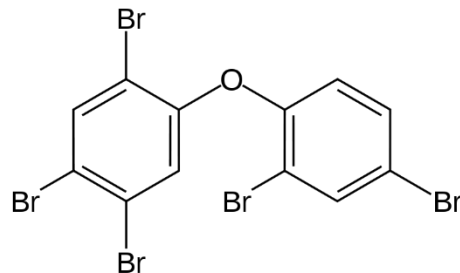
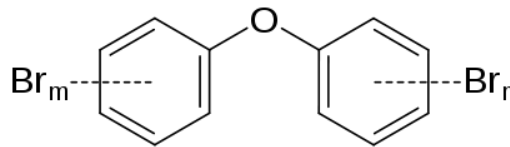


- ▶ degradační produkty (4-nonyl-, oktylfenol) jsou toxické (narkotický účinek, efekty na steroidní receptory apod.) a relativně persistentní v prostředí



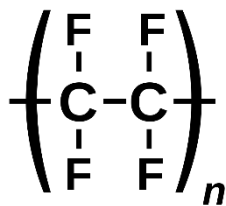
# Průmyslové kontaminanty: polybromované zpomalovače hoření

- ▶ pro inhibici vzplanutí a hoření hořlavých organických látek – textilní průmysl, elektronika, výroba nábytku;
- ▶ bromované difenylethery (PBDE), tetrabrombisfenyl A, hexabromcyklododekan,
- ▶ od 90. let – předmět intenzivního studia – vysoká perzistence a lipofilita; potenciální endokrinní disruptory a imunotoxikanty; bioakumulace;



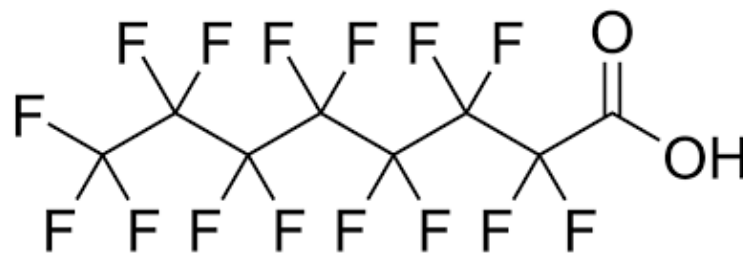
## Průmyslové kontaminanty: perfluorované a polyfluorované alkylové látky

- ▶ pro inhibici vzplanutí a hoření hořlavých organických látek – textilní průmysl, elektronika, výroba nábytku;
- ▶ obsahují vazby mezi uhlíkem a fluorem, které jsou jednou z nejsilnějších chemických vazeb v organické chemii;
- ▶ snadno přenáší v životním prostředí na dlouhé vzdálenosti od zdroje svého uvolnění;



polytetraethylen; teflon

kyselina perfluorooktanová (PFOA)



perfluorooktansulfonát (PFOS)

## Stockholmská úmluva

- globální environmentální smlouva, jejímž cílem je ochrana lidského zdraví a životního prostředí před škodlivými vlivy perzistentních organických polutantů (POPs), tedy toxických látek schopných dlouhodobě setrávat v životním prostředí, přenášet se na velké vzdálenosti a kumulovat se v živých organismech.

## Organické polutanty

### Perzistentní organické polutanty – definice dle SÚ:

- remain intact for exceptionally long periods of time (many years);
- become widely distributed throughout the environment as a result of natural processes involving soil, water and, most notably, air;
- accumulate in the fatty tissue of living organisms including humans, and are found at higher concentrations at higher levels in the food chain; and
- are toxic to both humans and wildlife;

<http://chm.pops.int/Home/tabid/2121/mctl/ViewDetails/EventModID/7595/EventID/424/xmid/7598/Default.aspx>

## Organické polutanty

**Perzistentní organické polutanty** původně shrnuté v SU – tzv. „Dirty Dozen“:

- **pesticidy:** aldrin, chlordan, DDT, dieldrin, endrin, heptachlor, hexachlorbenzen, mirex, toxafen;
- **průmyslové chemikálie:** hexachlorbenzen, polychlorované bifenyly (PCB);
- **vedlejší produkty průmyslové výroby:** hexachlórbenzen; polychlorované dibenzo-*p*-dioxiny, polychlorované dibenzofurany (PCDD/PCDF), PCB;