



CHEMIE ŽIVOTNÍHO PROSTŘEDÍ I

Environmentální procesy

(14)

Účinky chemických látek

Ivan Holoubek

RECETOX, Masaryk University, Brno, CR

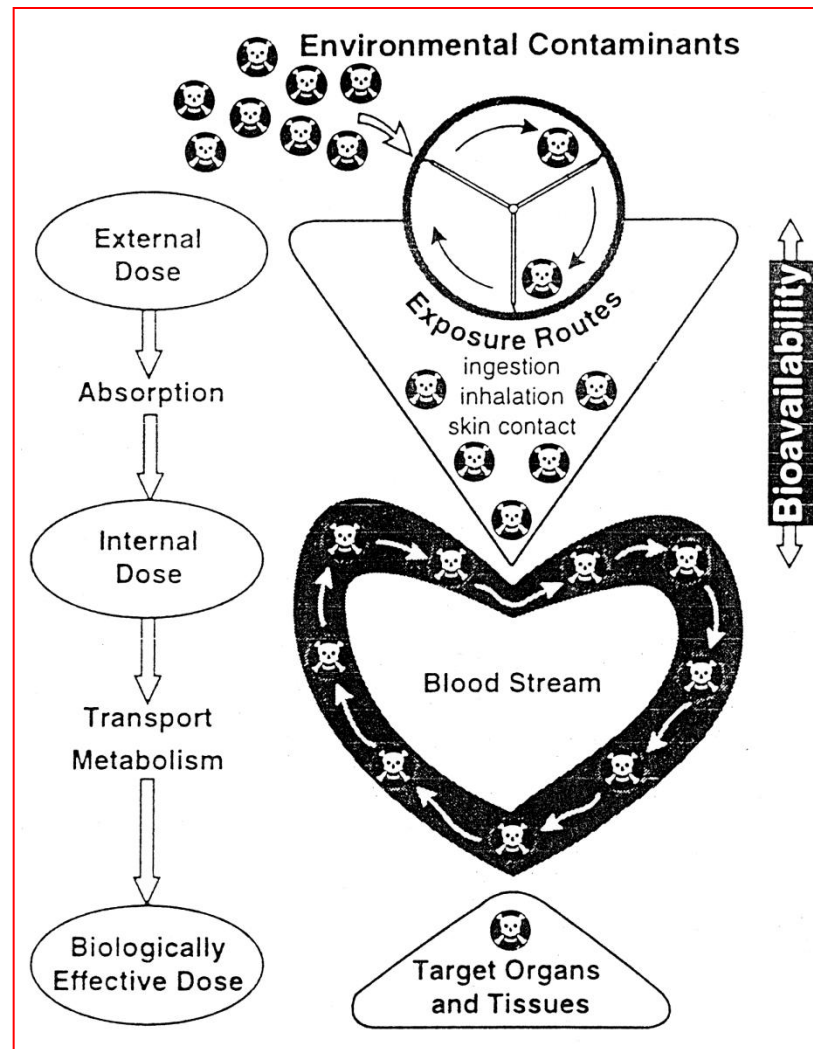
holoubek@recetox.muni.cz; <http://recetox.muni.cz>

(14) Účinky chemických látek

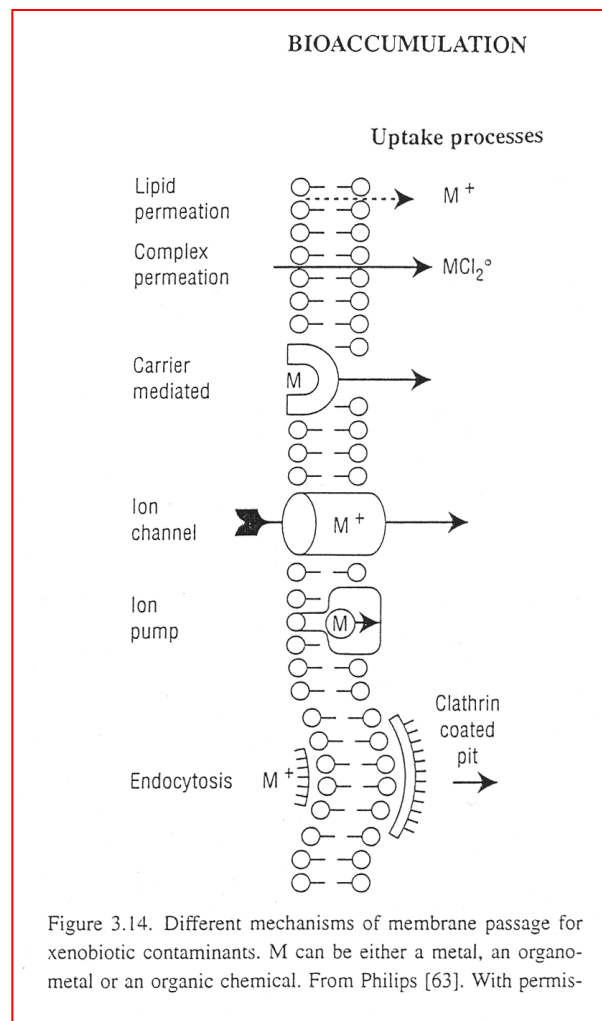
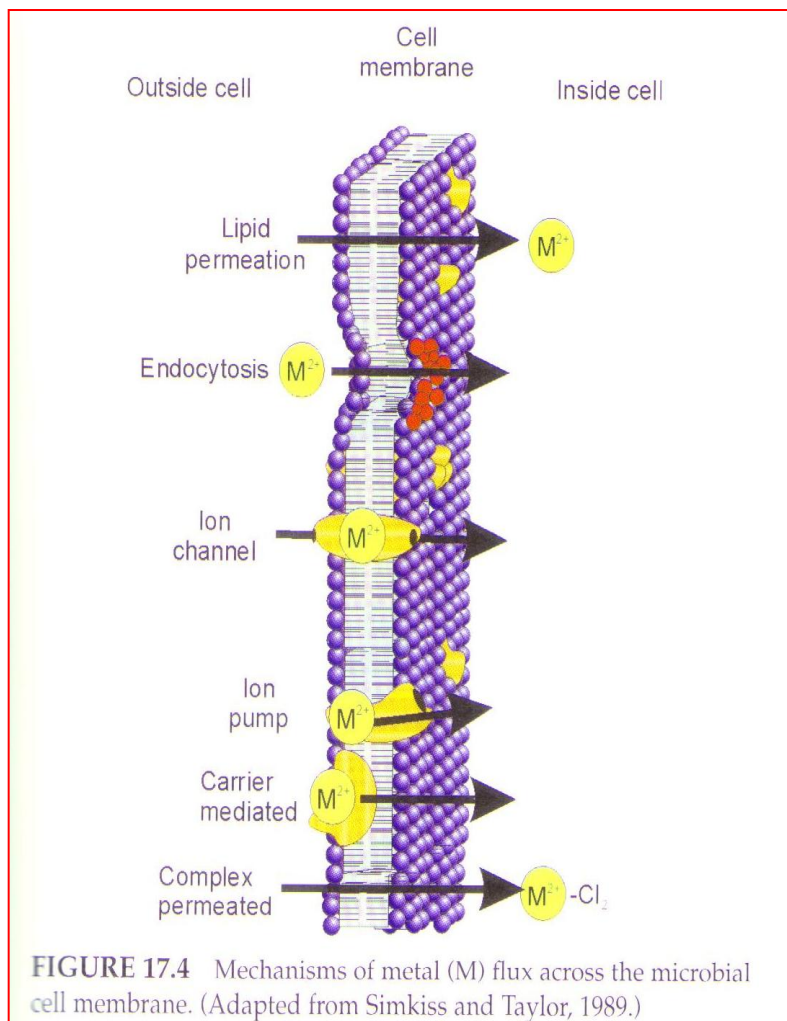
Účinky chemických látek.

Přehled, mechanismy.

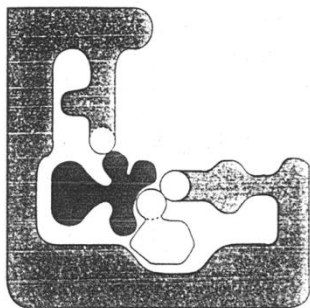
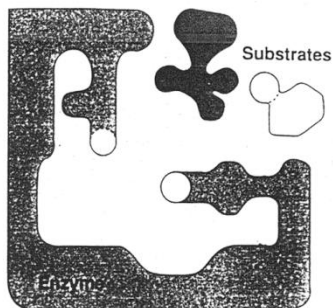
Chemické látky v živých organismech



Cytoplazmatická membrána a povrchové struktury buněk

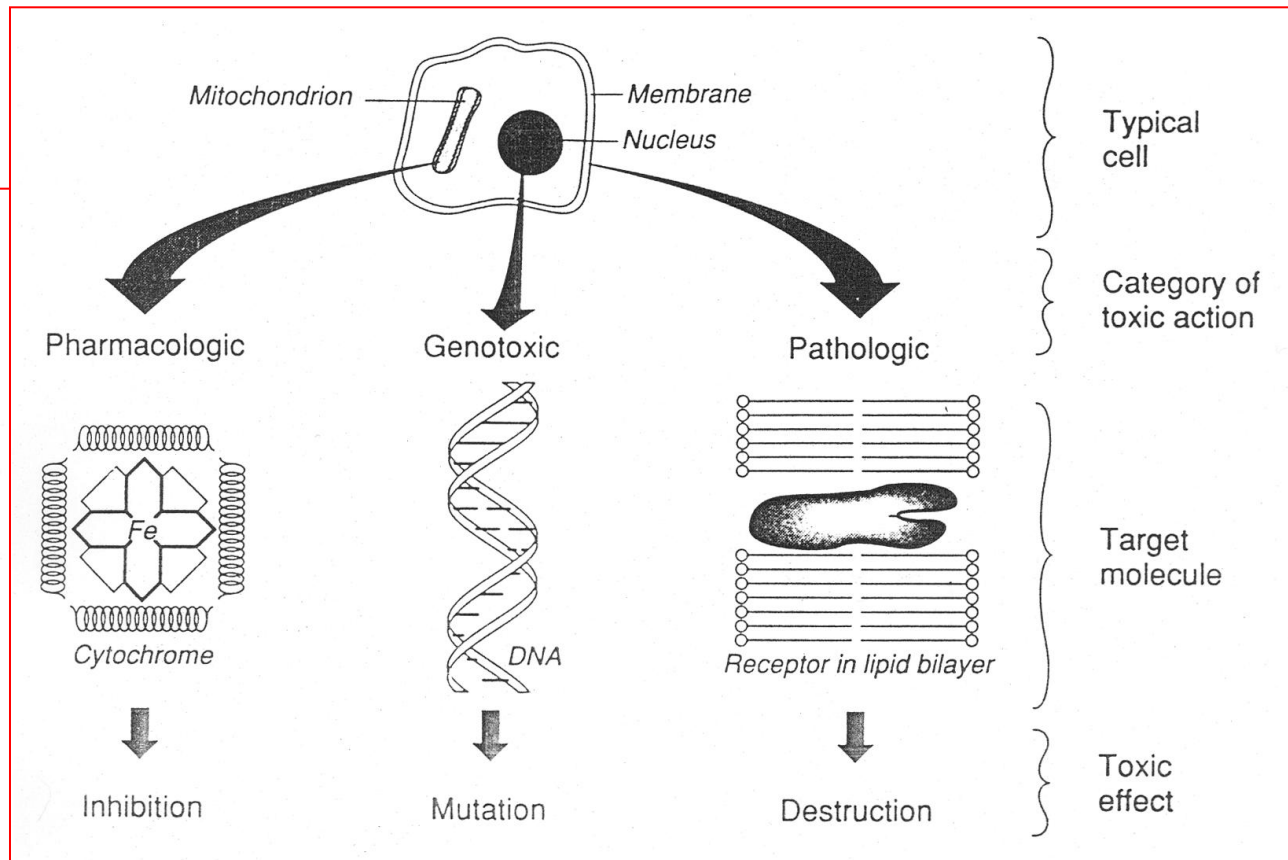


Toxický účinek chemických látek



Enzyme and substrates in reaction

FIGURE 5-8
Lock-and-key model for toxic action.²⁹



Vztah dávka - odpověď

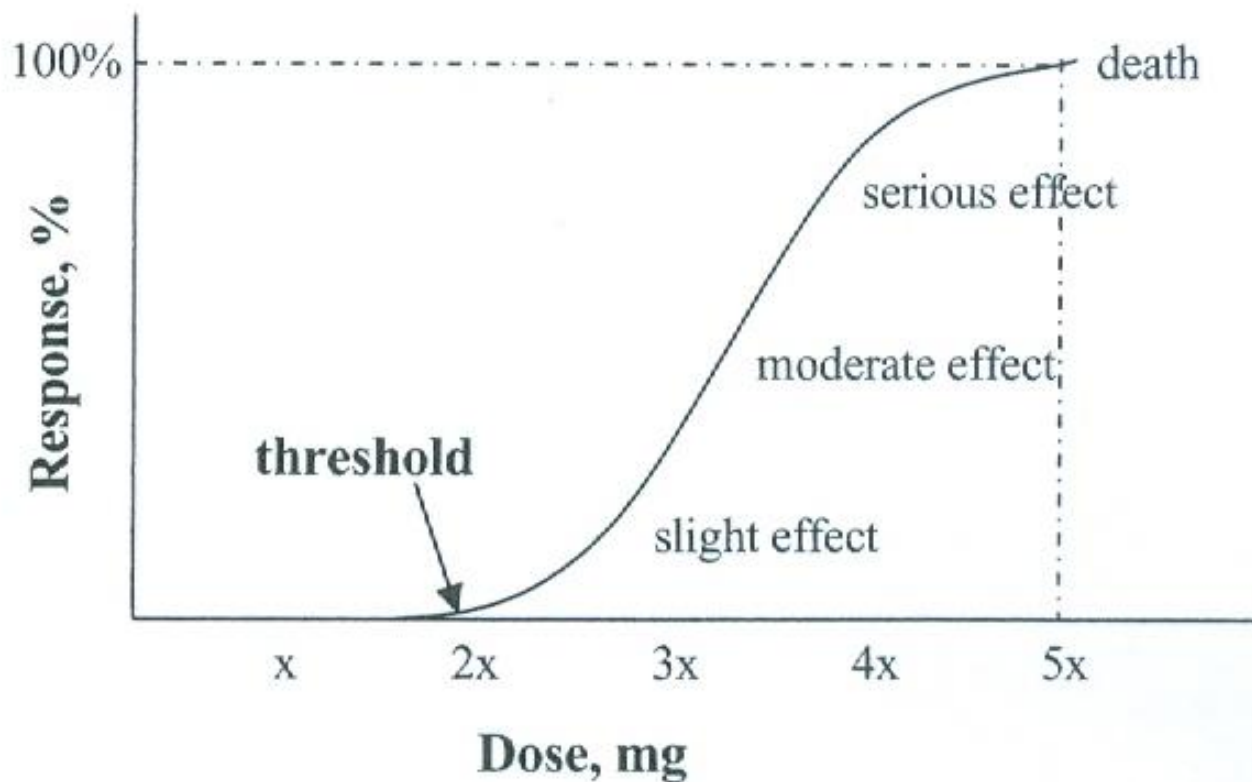
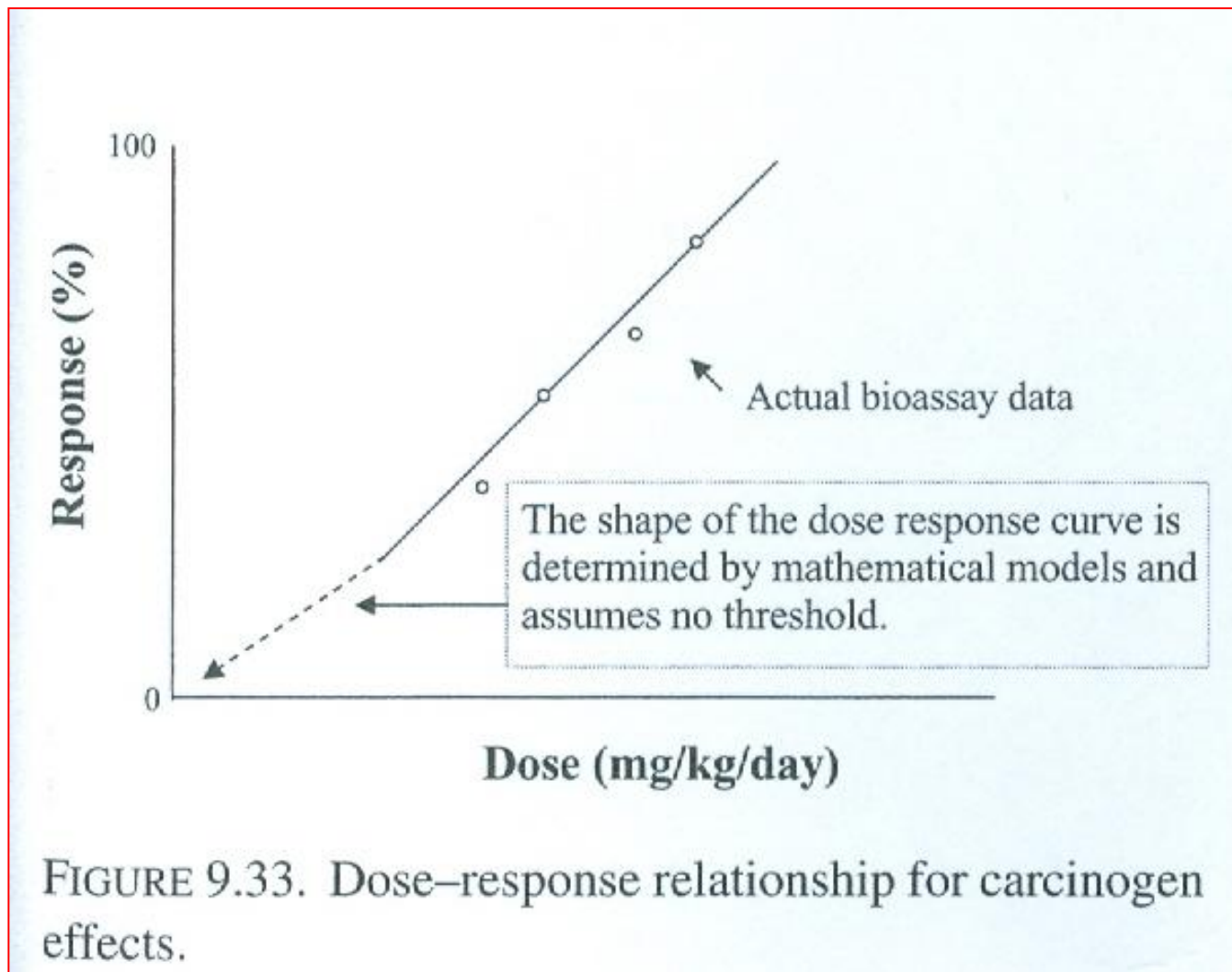


FIGURE 9.22. Dose–response curve. (Adapted from Kamrin, 1988).

Vztah dávka – odpověď pro karcinogenní účinek



Vztah dávka - odpověď

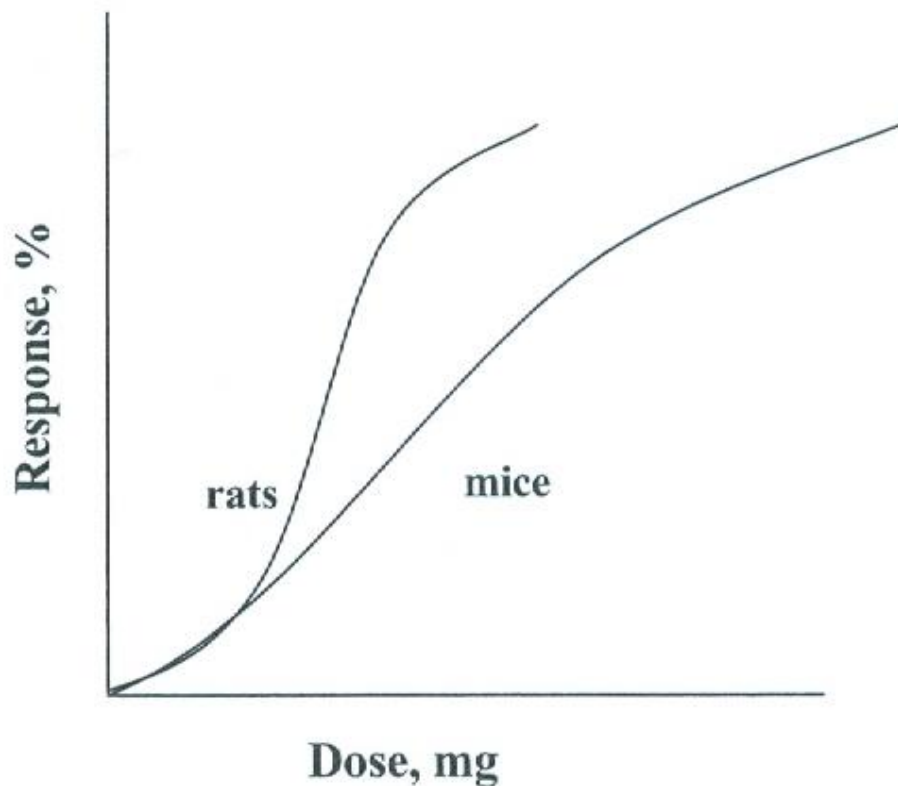
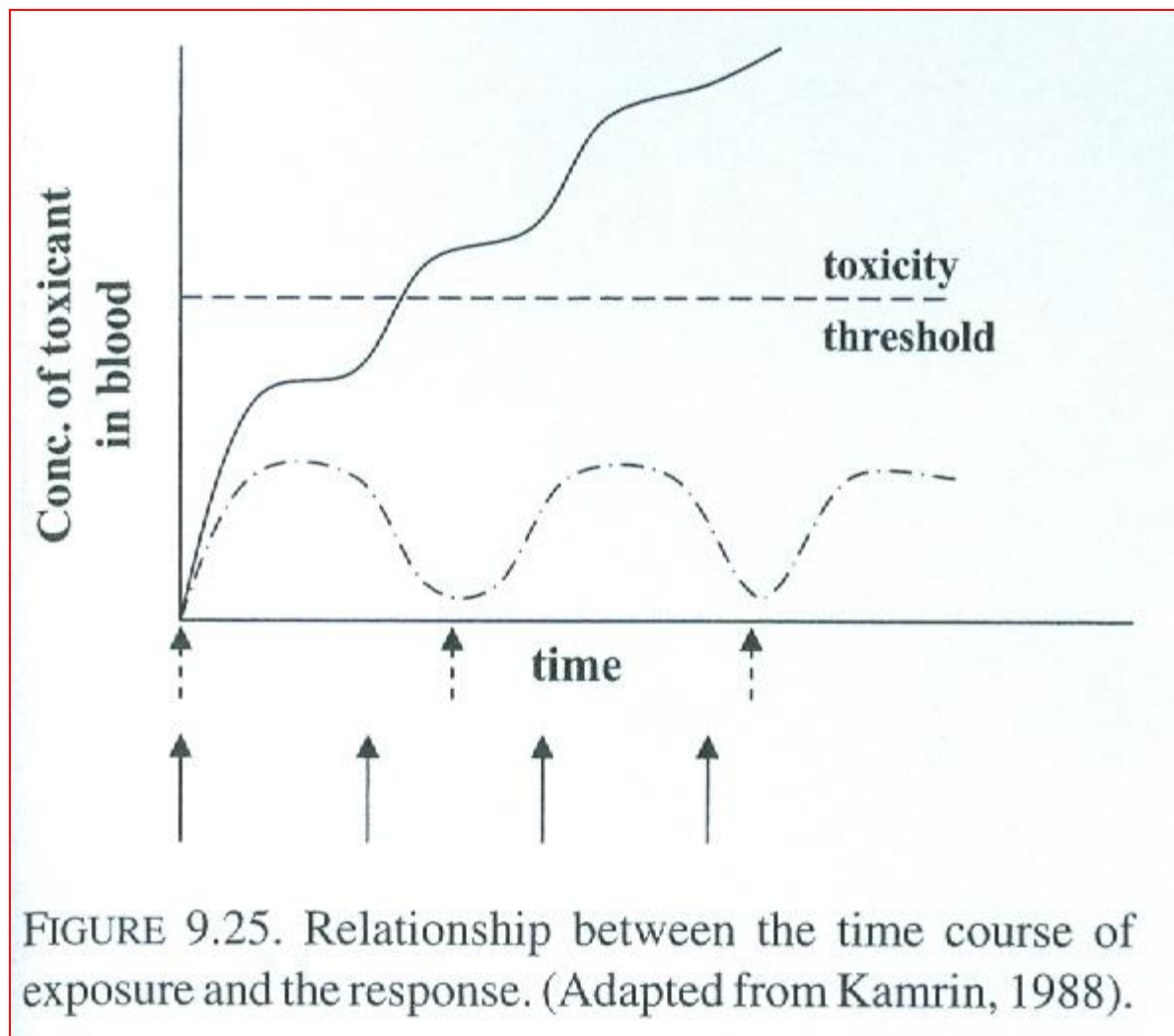


FIGURE 9.26. Effect of dose on different organisms. (Adapted from Kamrin, 1988).

Vztah dávka - odpověď



Vztah dávka - odpověď

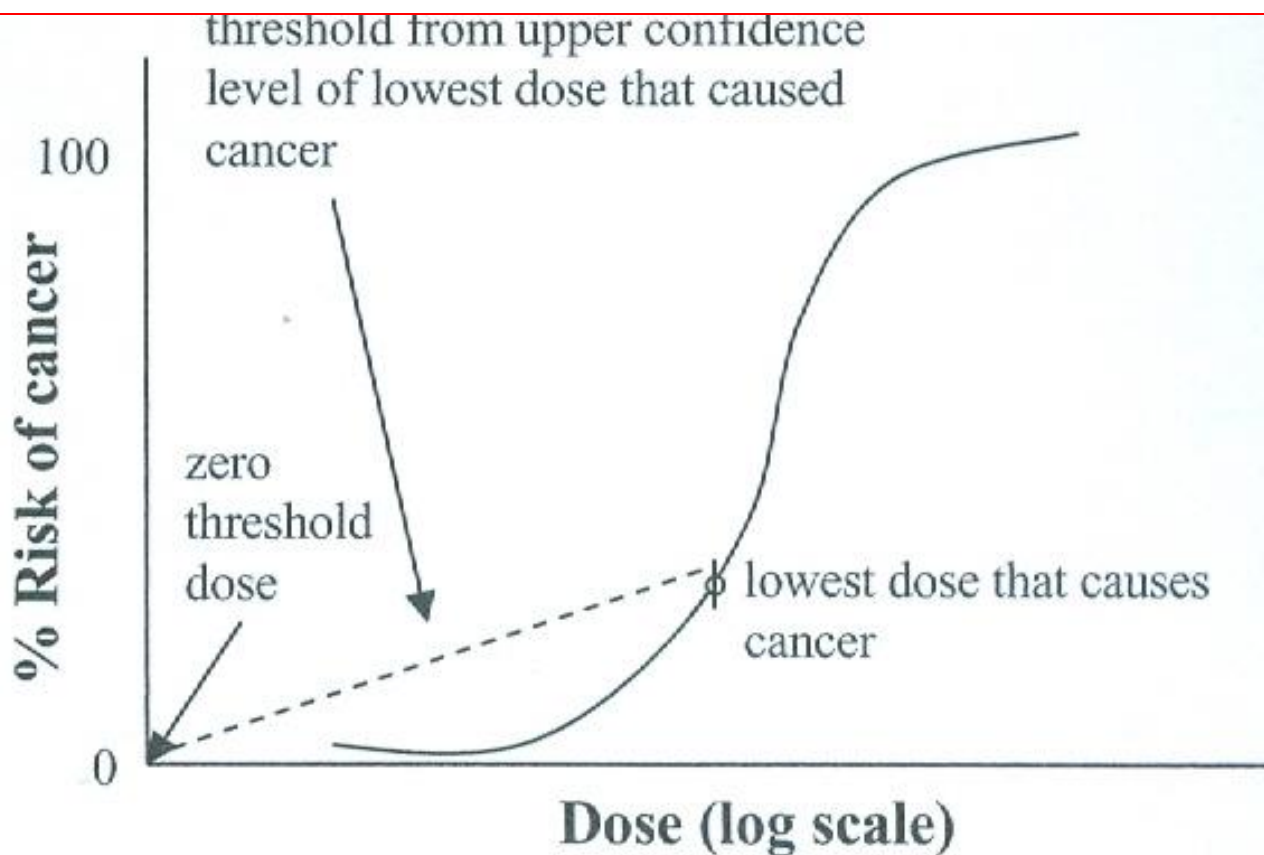


FIGURE 9.34. Extrapolation in the LMS model.

Vztah toxicity a vlastnosti látek

Compound	Reference dose (mg/kg·d)	Carcinogenic slope factor [(mg/kg·d) ⁻¹]	Solubility (mg/L at 25°C)	Vapor pressure (mm Hg at 25°C)
Perchloroethylene (tetrachloroethylene)	0.171 (inh)	0.175 (inh)	150 (at 20°C)	18.47
	0.01 (oral)	0.052 (oral)		
Trichloroethylene	0.01 (inh)	0.4 (inh)	1366	74
	0.0003 (oral)	0.011 (oral)		
1,1-Dichloroethylene	0.057 (inh)	0.175 (inh)	2500	591
	0.05 (oral)	0.6 (oral)		
Vinyl chloride	0.0286–0.01 (inh)	0.03 (inh)	2763	2660
	0.003 (oral)	1.5 (oral)		

Sources: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/>, EPA Toxic Profiles.

<http://www.epa.gov/iris/subst/>, IRIS (EPA Integrated Risk Information System).

<http://www.epa.gov/ttn/atw/hlthef/>, EPA Technology Transfer Network Air Toxics Website.

<http://risk.lsd.ornl.gov/cgi.bin/tox/>, RAIS (EPA Risk Assessment Information System).

Významné polutanty a jejich toxické účinky

TABLE 9.7. Selected key substances and their toxic effects

	Mutations	Carcinogenic effects	Birth defects	Still births	Nervous disorders	Liver disease	Kidney disease	Lung disease
Benzene	X	X	X	X				
Dichlorobenzene	X			X	X	X		
Chloroform	X	X	X		X			
Carbon tetrachloride	X		X	X	X	X		
Vinyl chloride	X	X			X	X		X
Tetrachloroethylene		X			X	X	X	
Heptachlor	X	X		X	X	X		
PCBs	X	X	X	X	X	X		
Tetrachlorodibenzodioxin	X	X	X	X	X	X		
Toluene	X		X	X				
Xylene			X	X	X			
Pb					X			
Hg			X		X			

Vztah dávka - odpověď

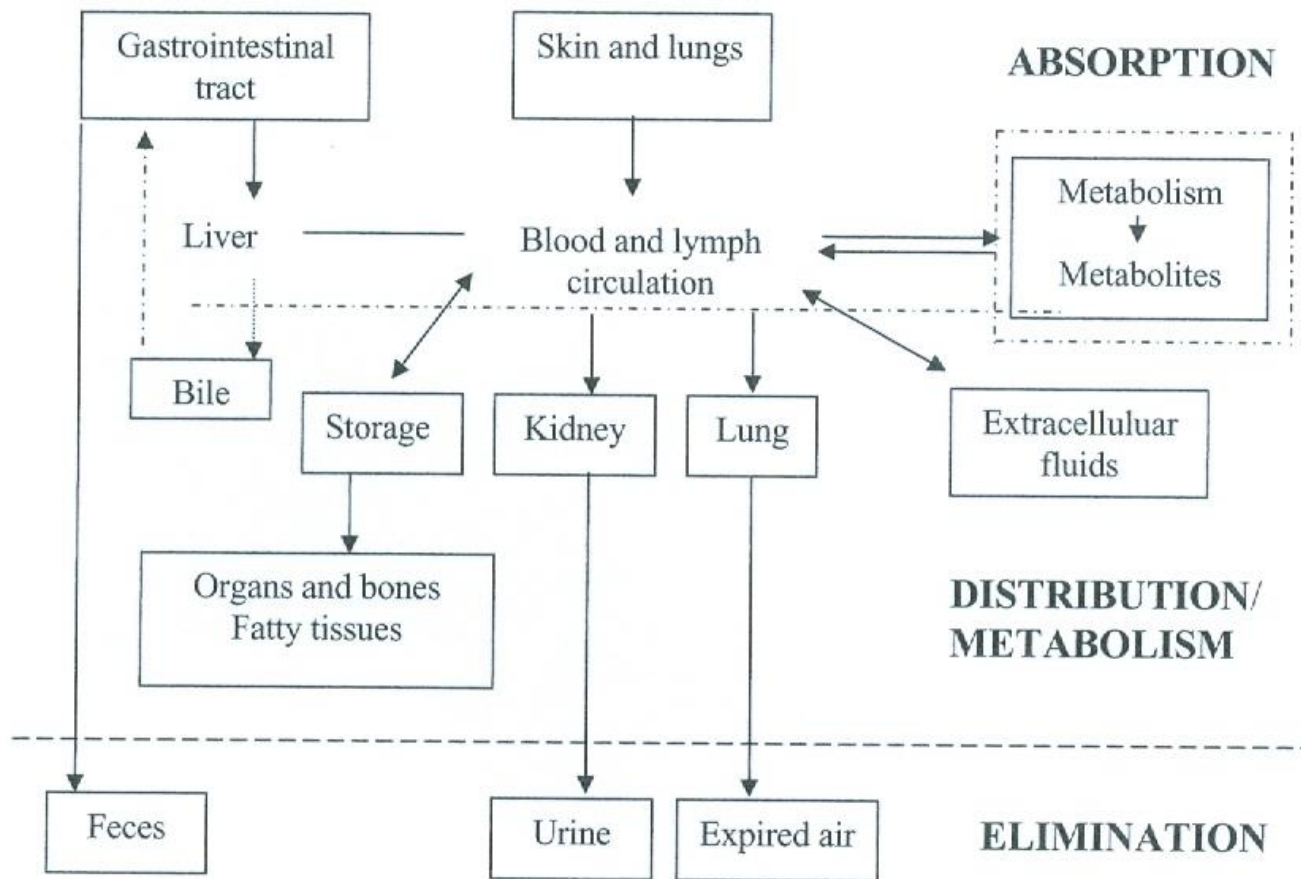


FIGURE 9.27. Toxicokinetics. (Adapted from the United States National Library of Medicine).

Chlorakne

Viktor Yushchenko - before and after



Copyright 2004

Účinky organochlorových látek na organismy

↪ Laboratorní studie / terénní studie

Sledované parametry (endpoints):

- mortalita
- vliv na reprodukci
- vliv na vývoj
- vliv na růst

- neurotoxická
- imunotoxická
- endokrinní efekty

- ...

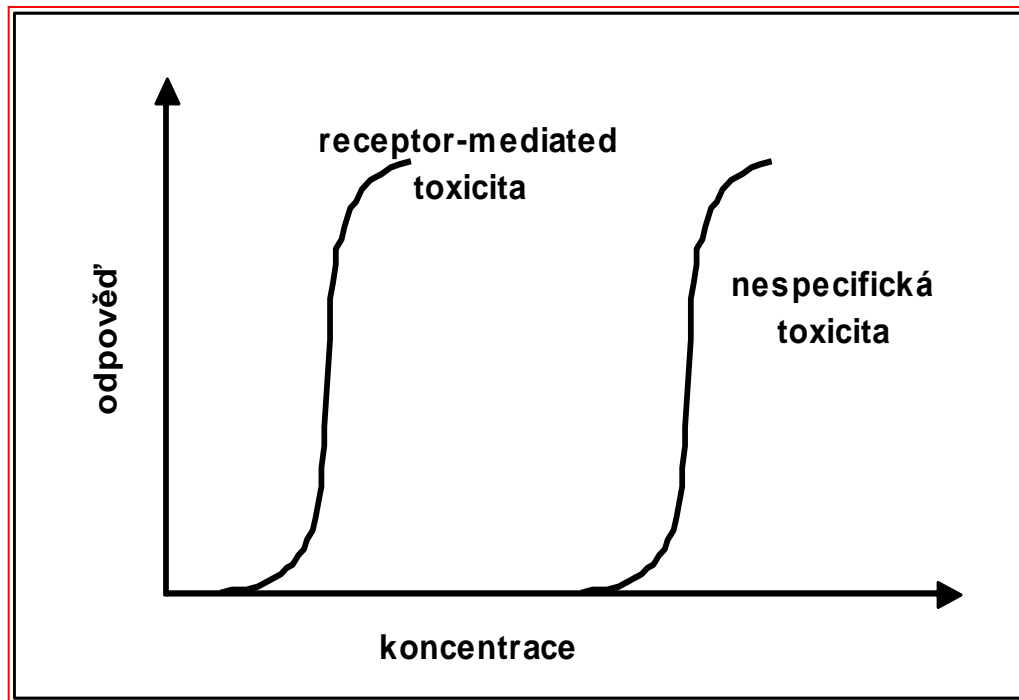
Účinky organochlorových látek na organismy

- ↪ Nespecifická toxicita
- ↪ Toxicita se specifickým místem účinku
- ↪ Endokrinní účinky
- ↪ Metabolismus, aktivace, kovalentní vazby, lipidní peroxidace
- ↪ AhR-zprostředkovaná toxická odpověď
- ↪ Immunotoxicita

Nespecifická toxicita (narkóza)

Charakteristická pro všechny organické chemikálie, které
mnohou přestupovat přes membránu a vstupovat do těl
živých organismů

při vysokých hladinách expozice



Nespecifická toxicita (narkóza)

↳ Mechanismus účinku:

Skutečný mechanismus účinku není znám

2 hlavní teorie:

- Membránové vydutí – „membrane swelling“
- Proteinová kapsa – „protein pocket“

Akutní efekt:

- Počáteční dráždivá fáze
- Fáze deprese
- Smrt

Nespecifická toxicita

Skupiny chemických sloučenin:

- ↪ Nespecifická toxicita není funkcí struktury sloučenin
- ↪ Nespecifická toxicita souvisí s molekulovou hmotností a rozdělovacími vlastnostmi sloučenin
- ↪ U chlorovaných sloučenin nemá chlor vliv na sílu efektivní dávky v organismu, ale ovlivňuje rozdělovací charakteristiky mezi médiem a organismem

Nespecifická toxicita

Efekty:

- ↪ akutní mortalita
- ↪ snižují délku života
- ↪ vývoj a růst
- ↪ reprodukce

Chronická letální efekty – řádově nižší koncentrace než při akutních efektech

Toxicita se specifickým účinkem

- ↪ **Závisí na stereospecifických interakcích se specifickým cílovým systémem nebo receptorem**
- ↪ **Přítomnost chloru** může ovlivnit reaktivitu sloučeniny a její resistenci k degradaci biotou a v prostředí

Toxicita se specifickým účinkem

Mechanismus účinku:

- ↪ Receptor - mediated – vazba na specifická místa na buněčných membránách, enzymech, proteinech.

2 hlavní mechanismy:

- ↪ Antagonisté a agonisté přirozených sloučenin vážících se na receptor
- ↪ Látky, které zasahují do syntézy, uvolňování a degradace endogenních neurotransmitterů a které inhibují enzymy kritické pro funkci buněk

AChE inhibitoři, neurotoxické látky, látky blokující fotosyntézu, látky blokující respiraci, drogy, látky narušující oxidativní fosforylaci

Toxicita se specifickým účinkem

Skupiny chemických sloučenin:

Receptor-mediated neurotoxicita – u většiny OCs sloučenin –
například pesticidy (DDT, cyklodien, toxafen, lindan)
(kromě PCDDs/Fs, a chlorovaných polymerů)

Inhibice fotosyntézy – chlorované aromáty, a některé chlorované
alifatické sloučeniny (kromě PCBs, PCDDs/Fs a C₁₋₁₀
alifatických sloučenin)

Toxicita se specifickým účinkem

Efekty:

Vliv na nervový systém a na produkci energie

Sekundární efekty:

Narušení neuroendokrinního systému a homeostáze

Vliv na chování organismů

Vliv na reprodukci, vývoj – není znám přesný mechanismus účinku

Endokrinní toxikologie

Narušení reprodukce a endokrinních funkcí

↪ Mechanismus účinku:

- toxicita přímo na reprodukční tkáně
- vliv přes endokrinní systém

Blokátoři hormonů a látky napodobující hormony:



Endokrinní toxikologie

Skupiny chemických látek:

Interakce s endokrinním systémem se specificky nevztahuje k chloraci.

Nechlorované látky s endokrinní aktivitou: fytoestrogeny, DES...

Chlorované látky s endokrinní aktivitou:

DDT isomery, estradiol, kepone, methoxychlor (po metabolické aktivaci), endosulfan....

Endokrinní toxikologie

Efekty:

Estrogenní receptory:

CÍLOVÉ TKÁNĚ:

↪ vaječníky, mozek, hypofýza, játra, děloha...

Změny funkce: vaječnicků, neuroendokrinních funkcí, produkce žloutku...

Androgen, progesteron, glukokortikoidy, vitamin D –
(interference xenobiotik nebyla prozkoumaná)

Vliv na hormonální modulaci v kritických stádiích životního cyklu (sexuální diferenciaci) (ne plně pochopeno)

Metabolismus, aktivace, kovalentní vazby, lipická peroxidace

- ↪ Metabolická aktivace se netýká se pouze chlorovaných látek
- ↪ Látky které pravděpodobně nejsou persistentní v prostředí - biotransformace

Mechanismus účinku:

Látky elektrofilní

- ↪ Přímá reakce xenobiotika s biologicky důležitou molekulou (terciální aminy, PAHs...)
- ↪ Xenobiotikum je nejprve transformováno enzymatickým systémem

Metabolismus, aktivace, kovalentní vazby, lipická peroxidace

Role chloru v molekule:

- atom chloru není nezbytný pro aktivaci molekuly

Skupiny chemických látek:

METABOLICKÁ AKTIVACE:

- 1) chlorované alifatické sloučeniny (C_1-C_3 , C_3-C_{10} , $>C_{10}$)
- 2) organofosfátové pesticidy
- 3) chlorované aldehydy
- 4) chlorované aromáty (neutrální, polární)
- 5) PAHs

NEJSOU METABOLICKY AKTIVOVÁNY:

- 1) PCDDs
- 2) PCDFs
- 3) PCBs

Metabolismus, aktivace, kovalentní vazby, lipická peroxidace

Efekty:

- mortalita, pokles rychlosti růstu
- selhání jater a ledvin

AhR – zprostředkovaná toxická odpověď

Modelová sloučenina – 2,3,7,8-TCDD

Mechanismus účinku:

- vazba látky na cytosolový AhR ⇒ látka-AhR komplex translokován do jádra ⇒ vazba na DNA ⇒ transkripce genů

Skupiny chemických látek:

- ↙ PCDDs/Fs (substituované alespoň v polohách 2,3,7,8) (ryby, ptáci, savci)
- ↙ PCBs (mono-ortho substituované – ptáci, savci)
- ↙ Polychlorované naftaleny
- ↙ Azoxybenzeny
- ↙ Chlorované difenylethery
- ↙ Chlorované benzyltolueny

AhR – zprostředkovaná toxická odpověď

Efekty:

- ↪ Mortalita
- ↪ Reprodukční toxicita
- ↪ Vývojová toxicita
- ↪ Snížení růstu
- ↪ Rakovina

TCDD toxické ekvivalenty

- ↪ **TEF** – indikuje toxický potenciál látky ve vztahu k TCDD
- ↪ **Látka ve směsi** – **TEQ** (toxic equivalent) = TEF x koncentrace látky ve směsi
- ↪ **Total TEQ** = $TEQ_1 + TEQ_2 + \dots + TEQ_n$

Imunotoxicita

Je způsobená jak chlorovanými tak nechlorovanými látkami

Mechanismus účinku:

Imunotixické látky způsobují:

- ↪ Změny v normální imunitní odpovědi – pokles / zesílení
- ↪ Indukce abnormální imunitní odpovědi jako jsou různé typy hypersensitivity (alergie...)

Imunotoxické efekty mohou být:

- ↪ Orgánově specifické
- ↪ Buněčně specifické
- ↪ Imunitně funkčně specifické
- ↪ Nespecifické

Různé mechanismy:

- ↪ Modifikace –SS/SH poměru
- ↪ Aktivace AhR
- ↪ Lipidická peroxidace

Imunotoxicita

Skupiny chemických látek a jejich efekty:

PCBs:

Strukturální změny orgánů imunitního systému, redukce počtu leukocytů, T-lymfocytů v krvi

Změny v reaktivitě imunitního systému – redukce produkce protilátek...

Více chlorované PCBs – více imunotoxické

Chlorované dibenzo-p-dioxiny:

TCCD – vyčerpání lymfotické tkáně (v thymu a kostní dřeni), funkční změny v imunitní citlivosti

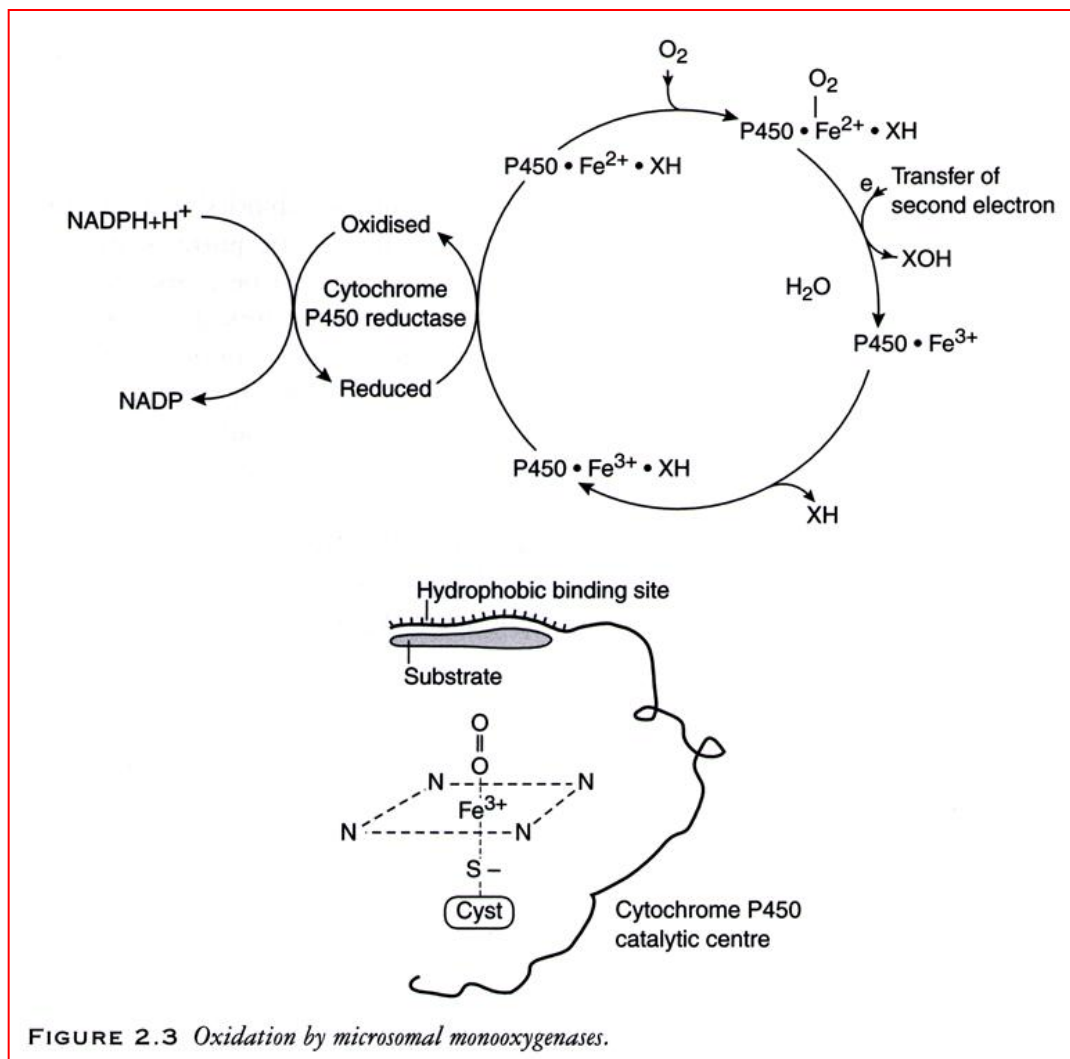
Jeho imunotoxicita spojena s AhR

Organochlorové pesticidy:

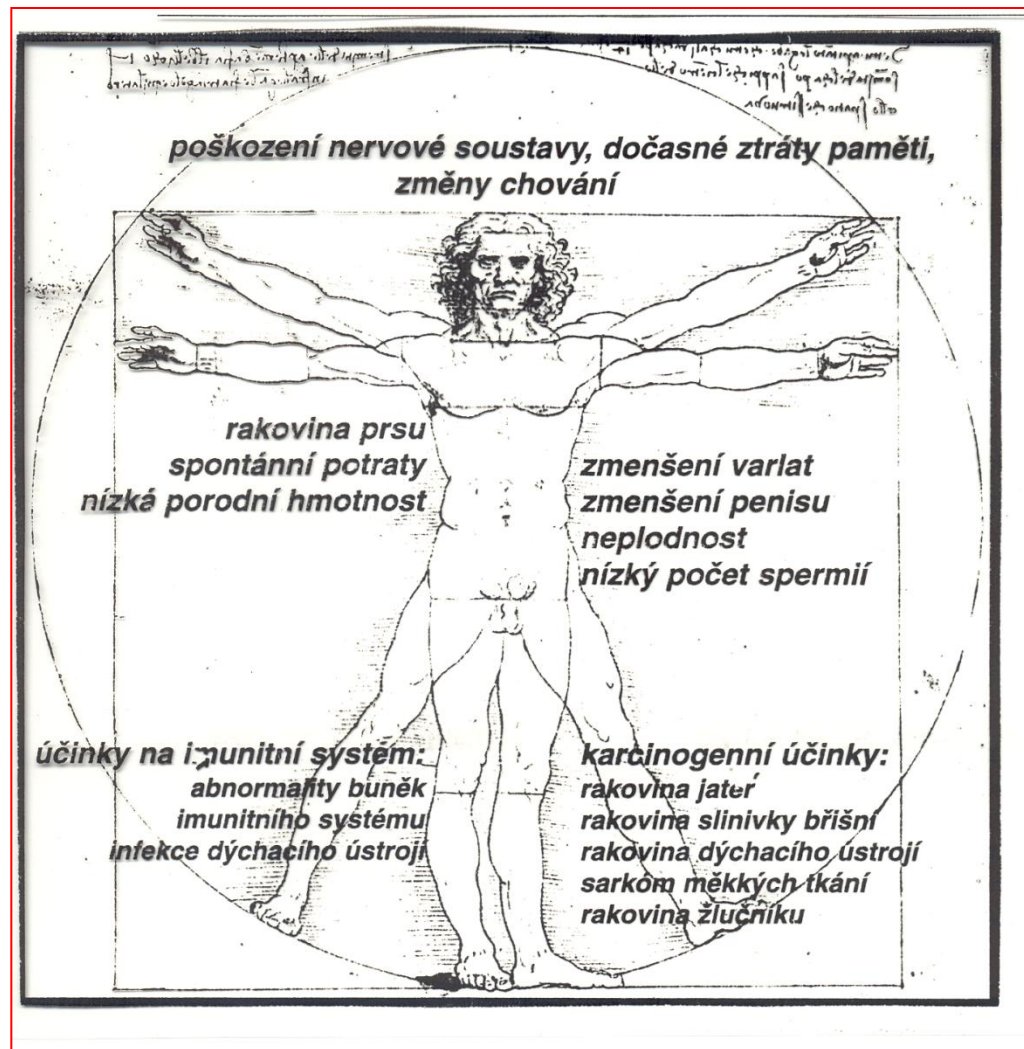
HCB, mirex, lindan, chlordan, dieldrin, DDT - imunomodulační efekty

Ztráta odolnosti vůči infekcím

Oxidace mikrosomálními monooxygenázami

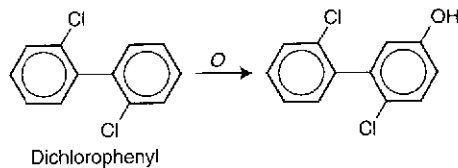


Účinky POPs

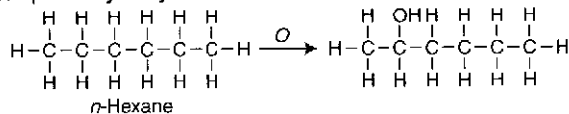


Reakce 1. fáze biotransformačních procesů

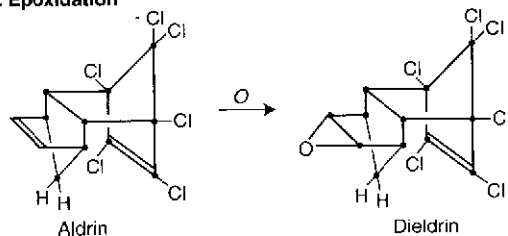
1. Aromatic hydroxylation



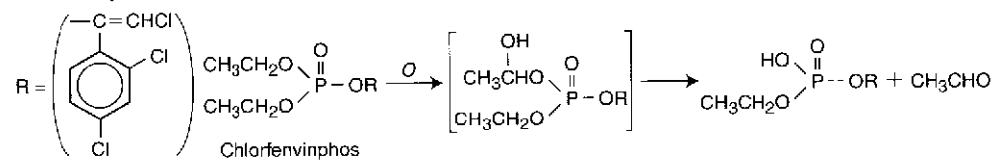
2. Aliphatic hydroxylation



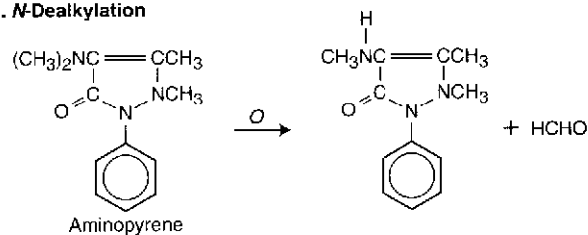
3. Epoxidation



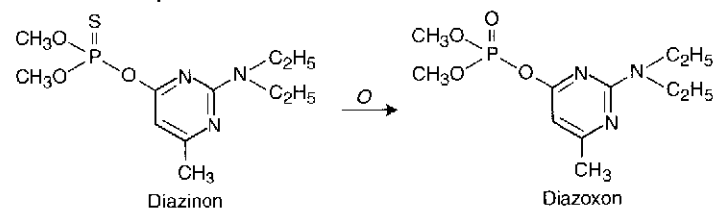
4. O-Dealkylation



5. N-Dealkylation

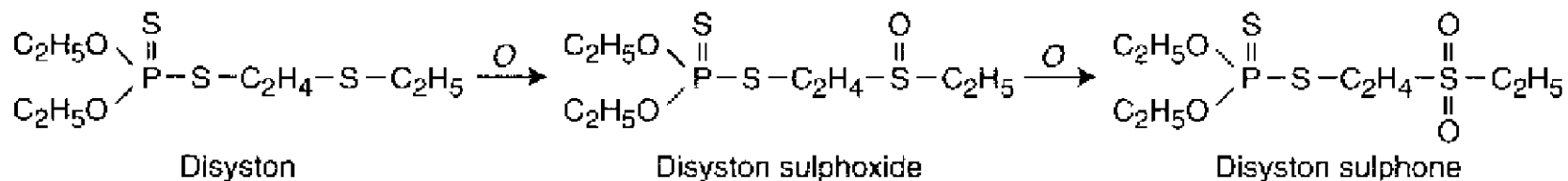


6. Oxidative desulphuration



Reakce 1. fáze biotransformačních procesů

7. Sulphur oxidation



8. N-Hydroxylation

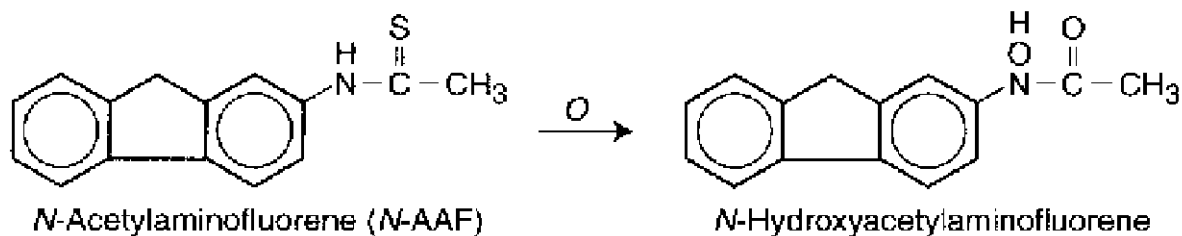


FIGURE 2.5 Biotransformations by cytochrome P450.

Reakce 2. fáze biotransformačních procesů

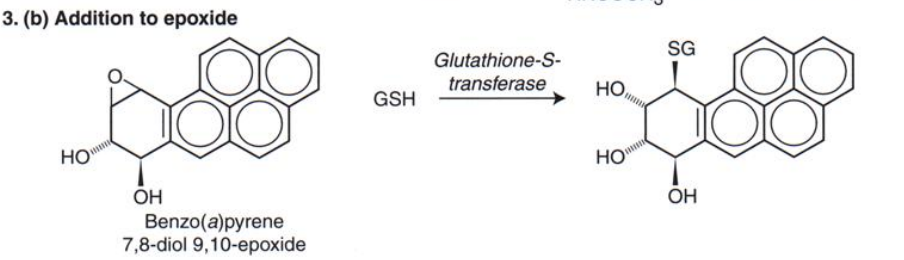
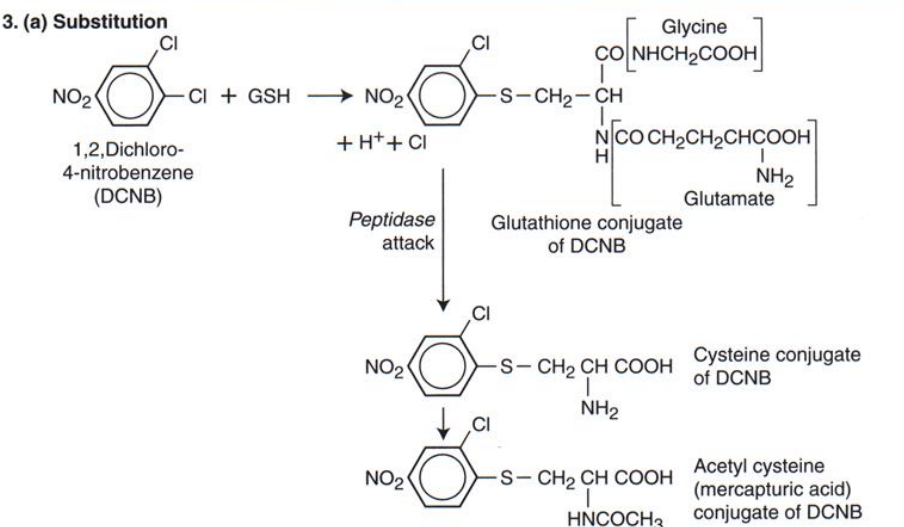
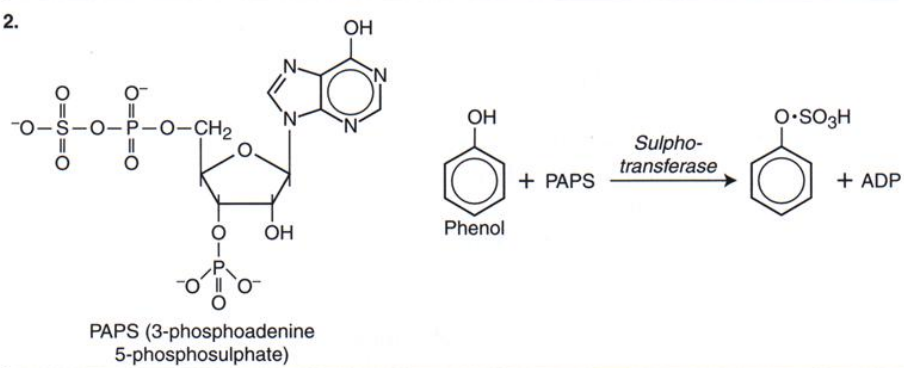
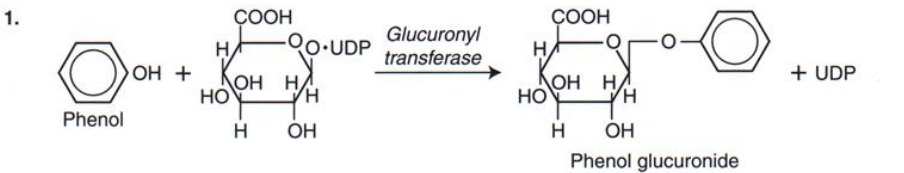


FIGURE 2.14 Phase II biotransformation—conjugation. 1. Glucuronide formation. 2. Sulphate formation. 3. Glutathione conjugation.

Interakce glutathion-S-transferázy s organochlorovými sloučeninami

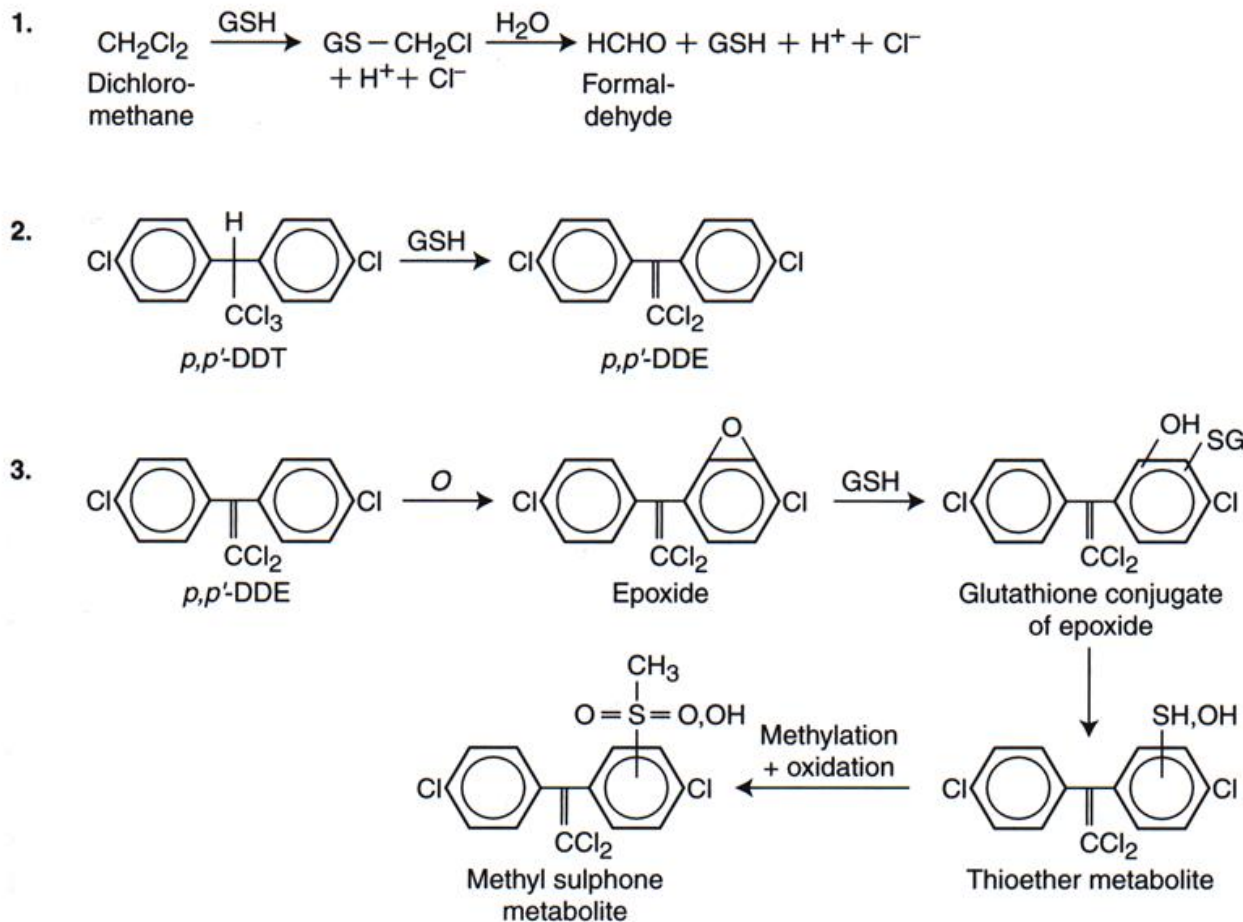
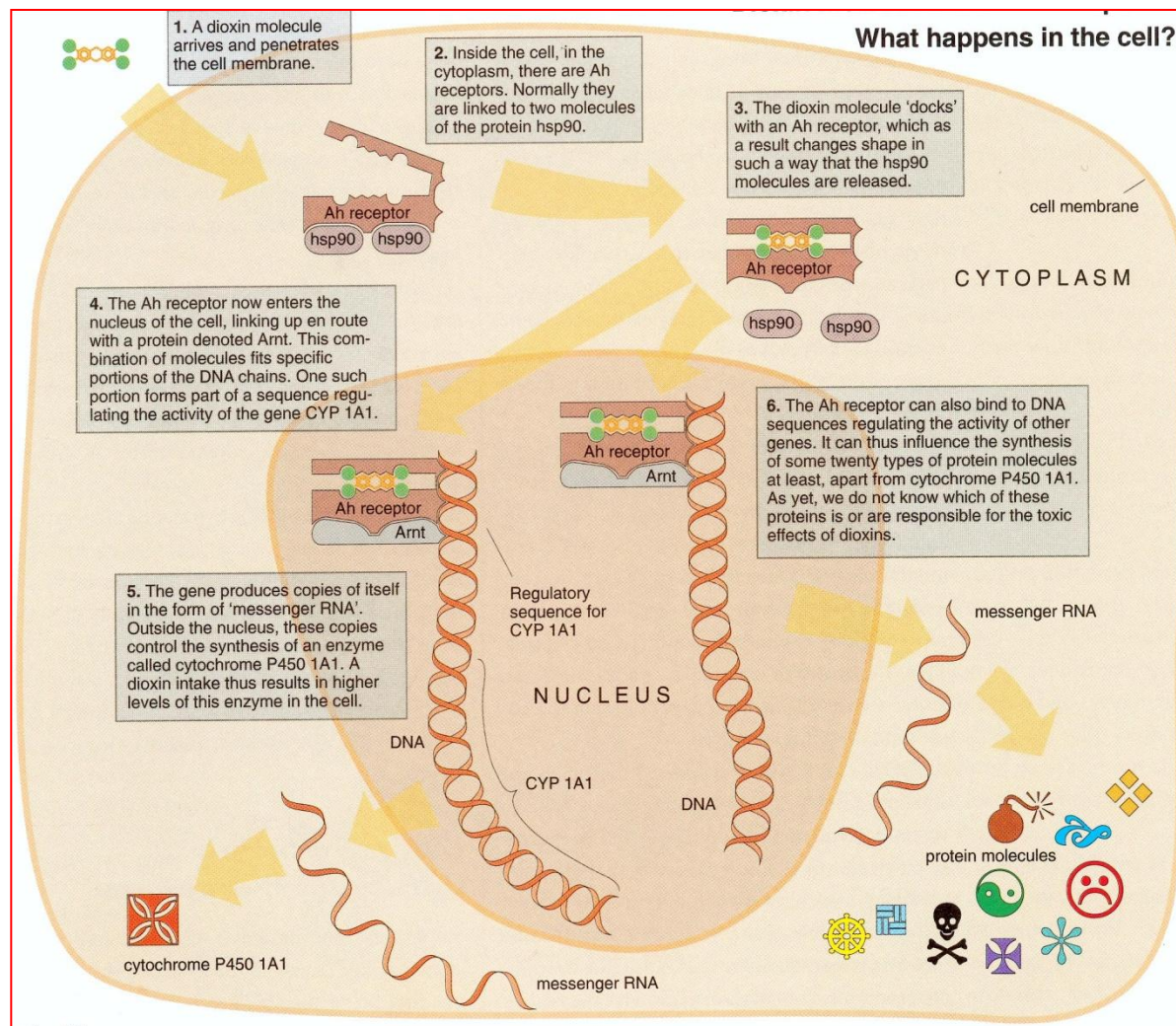


FIGURE 2.15 *Glutathione-S-transferase attack on organochlorine compounds.*

Účinek PCDDs/Fs na buněčné úrovni



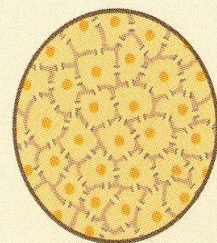
Fáze vývoje zhoubného nádoru

Stages in the development of cancer

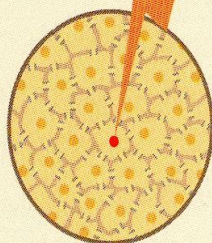
1. Initiation

radiation, PAH
metabolite etc.

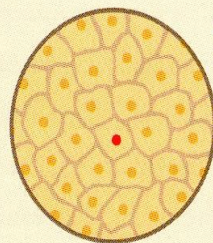
The development of a tumour is *initiated* by a change in the genetic material in one of the cell nuclei, usually caused by radiation or a reactive chemical substance.



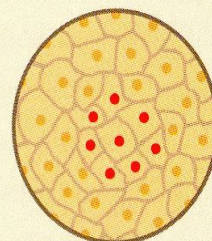
In healthy tissue, cells are linked by channels through their membranes, and all the nuclei contain the same genetic information.



For the process to continue, a chemical influence of another kind, known as *promotion*, is also necessary. This influence may for example result in the channels in the cell membranes disappearing, impeding the chemical exchange of information between cells.



Neighbouring cells are thus no longer able to prevent the damaged cell from starting to divide and produce copies of itself.



If promotion continues for a long time, it can result in precursors of cancer, in the form of clusters of cells with altered characteristics.

2. Promotion



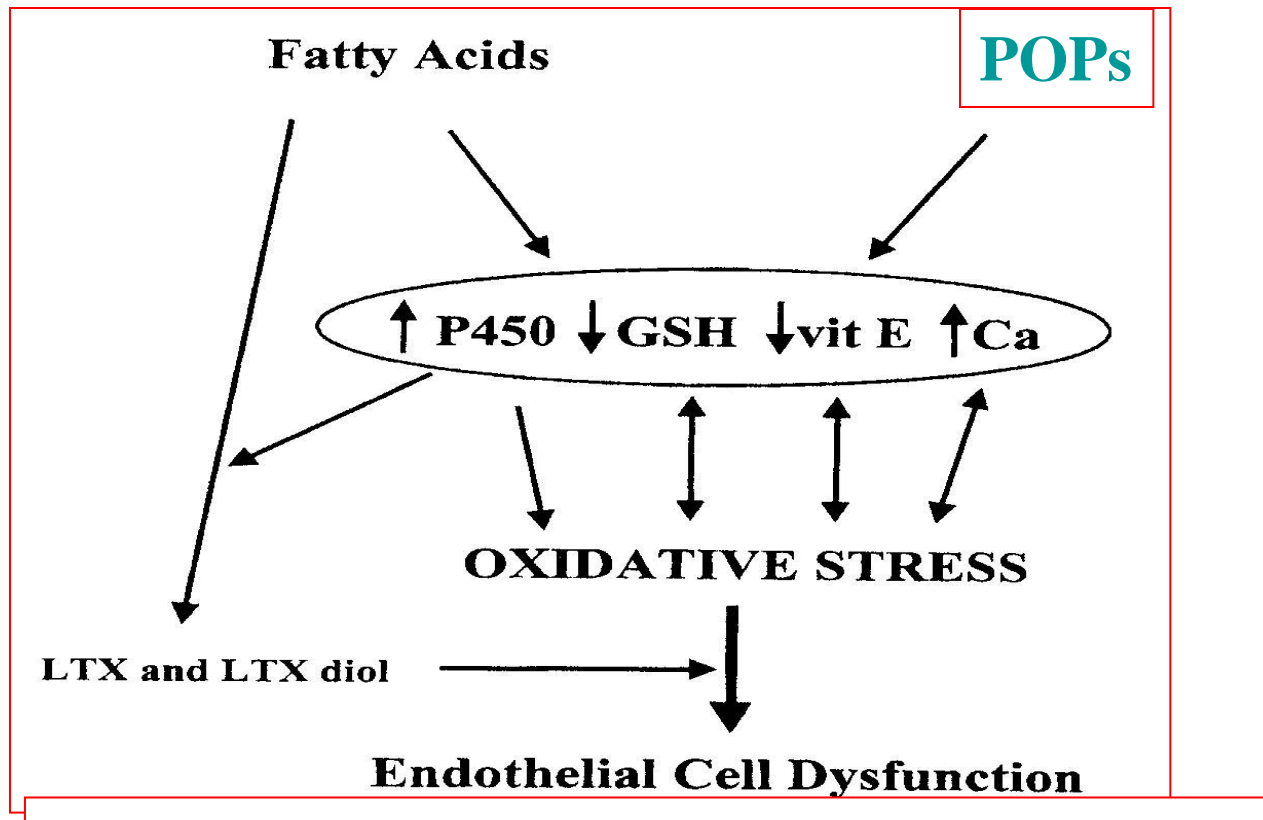
The altered tissue can



Receptory a specifické proteiny zapojené do mechanismu účinků POPs

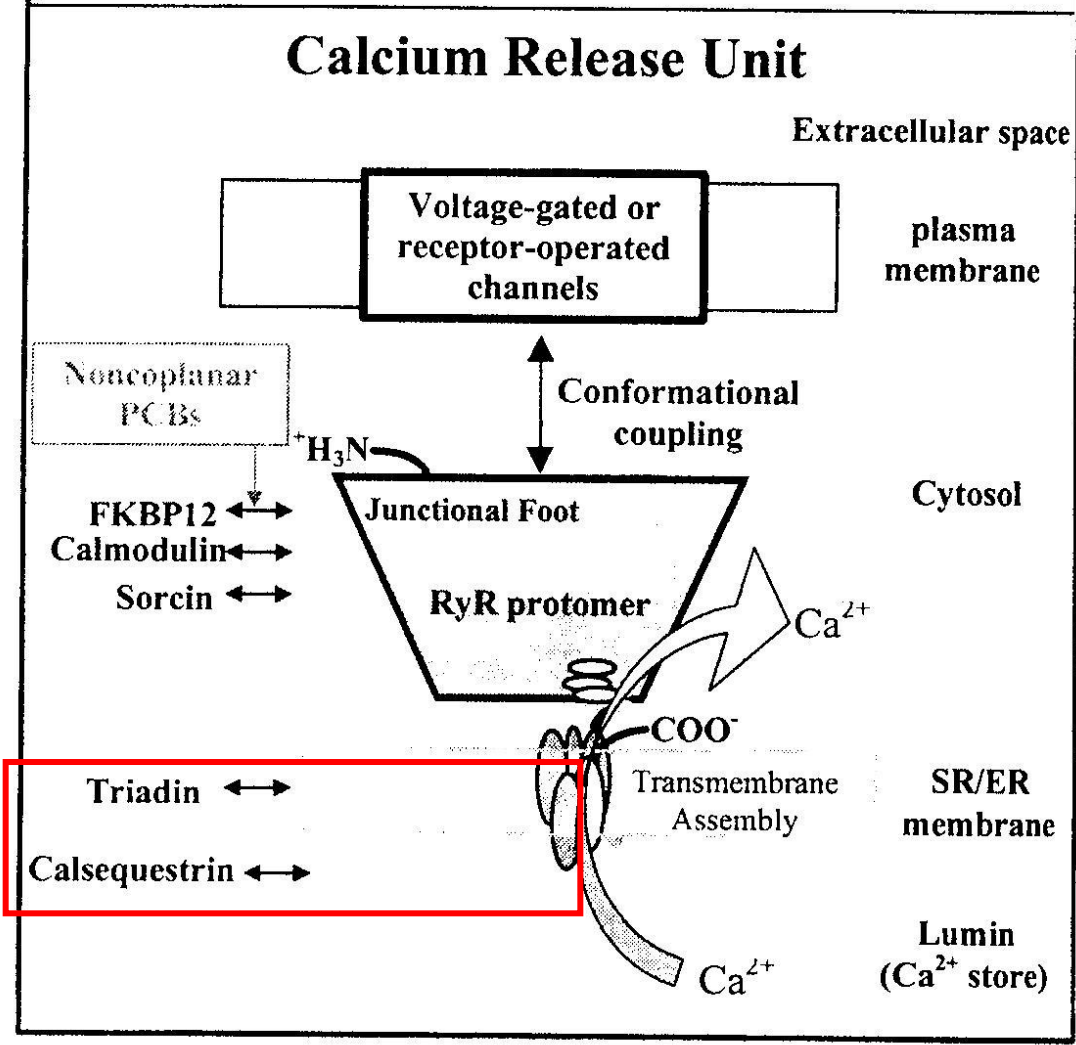
Receptors	Ligands	Effects
Ah (Aryl hydrocarbon)	PCDD/Fs, PCB non-ortho, PAHs,	CYP 1A1, 1A2 induction
PB (CAR – constitutive androstane receptor)	Ortho-sustituted PCBs, Chlordane, HCH	CYP 2B induction
ER (estradiol receptor)	DDT, DDE, Chlordane, PCB ortho, PAHs= agonists PCDD/F and PCB non-ortho, Lindane= Antagonists	Modulation of stéroid hormones
RyR (Ryanodine receptor in brain)	PCB ortho	Disruption of Ca ²⁺ regulation, Alteration of nervous system functions, signal transduction and immuno-competent cells
TTR (Trans-thyretin, T4 carrier protein)	PCB-OH ortho	Thyroxine deficiency, growth and developmental disorders

Schématický diagram cytotoxicity POPs



Cyp 450 and fatty acid metabolism appear to be critical in contributing to an overall cellular imbalance in the oxidative stress/antioxidant status. The synergistic toxicity of linoleic acid and POPs could be mediated by cytotoxic leukotoxins and the bioactivation of leukotoxins to their diol metabolites

Fig 1. The macromolecular complex of a Ca^{2+} release unit (CRU) showing key protein:protein interactions. Four protomeric complexes assemble to make up one functional CRU.



Interakce POPs s receptory

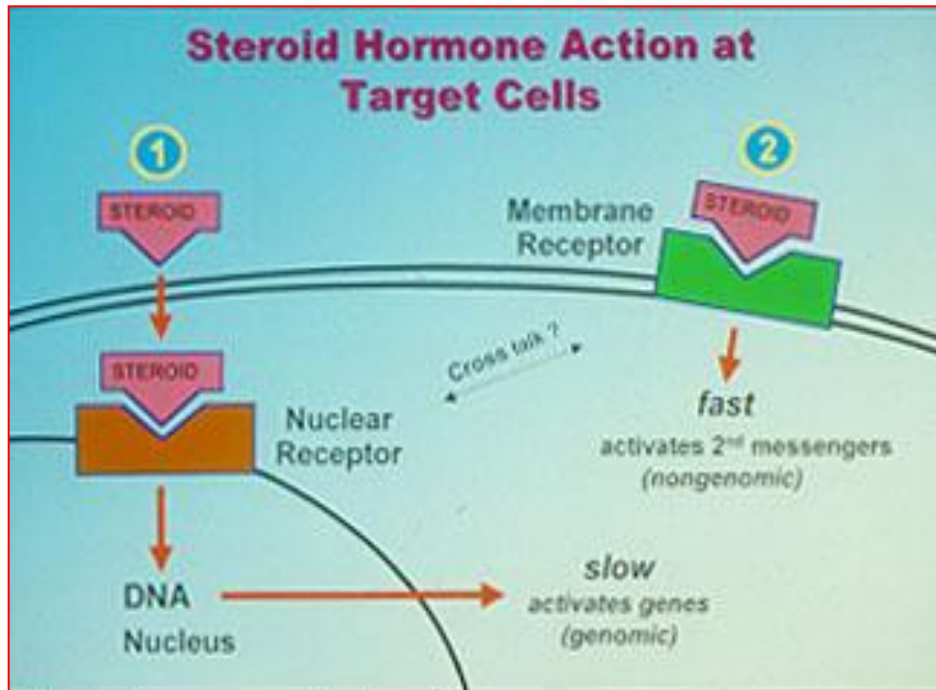


Fig 1. Receptor-mediated mechanisms of steroid hormone action

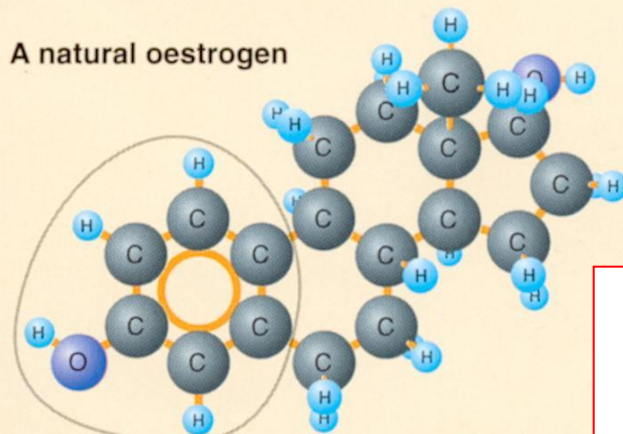


Fig. 2: Consequences of interactions of chemicals with hormone receptors

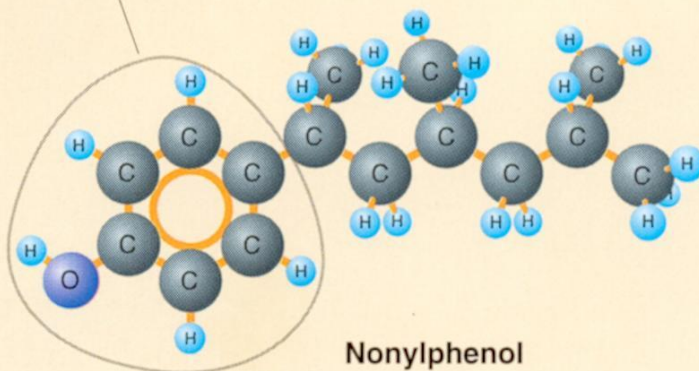
Estrogeny

Oestrogenic compounds

A natural oestrogen



phenol group



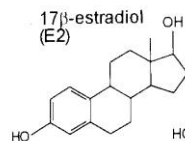
Nonylphenol

The phenol group at one end of an oestrogen molecule is decisive to its hormonal effect. Phenol groups are also found in many persistent organic pollutants or their metabolites, especially if they are moderately halogenated, and oestrogenic effects are therefore a fairly widespread property among such substances. A nonylphenol molecule is shown here as an example.

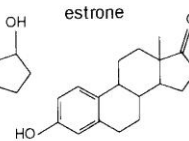
NATURAL ESTROGENS

- sex steroids

17 β -estradiol (E2)

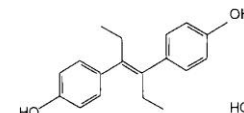


estrone

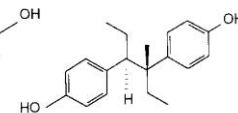


SYNTHETIC ESTROGENS

diethylstilbestrol (DES)



hexestrol



Estrogeny

PCB metabolites

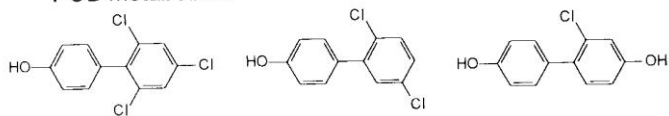
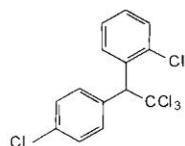


Figure 5 (cont'd)

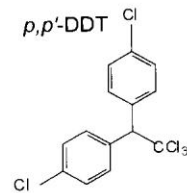
Chemical structure of known estrogenic substances.

PESTICIDES (and metabolites)

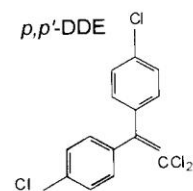
o,p'-DDT



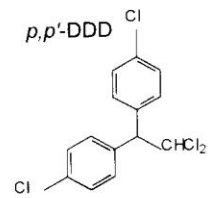
p,p'-DDT



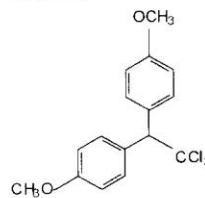
p,p'-DDE



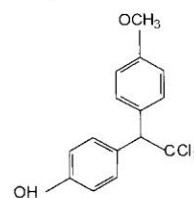
p,p'-DDD



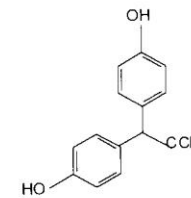
methoxychlor



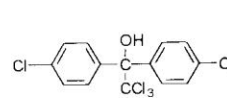
monophenol methoxychlor



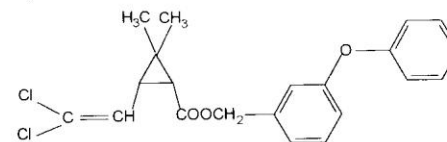
bisphenol methoxychlor



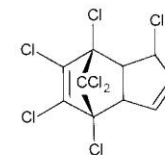
dicofol



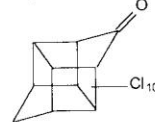
permethrin



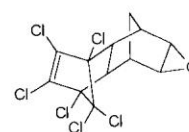
heptachlor



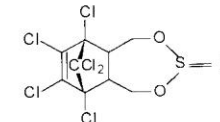
kepone (chlordecone)



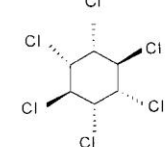
dieldrin



endosulfan



β hexachlorocyclohexane



Estrogeny v životním prostředí

Mnoho přírodních i člověkem vyrobených chemických látek vyskytujících se v životním prostředí vykazuje **estrogenní aktivitu**.

- ↪ **Environmentální estrogeny** - mají vliv na vývoj a fyziologii organismu velice shodný s estrogenní kontrolou reprodukce organismů.
- ↪ **Rostlinný původ** - fytoestrogeny (kumestrol, genistein),
- ↪ **Antropogenních zdroje** - pesticidy nebo odpadní produkty při různých výrobních procesech (*o,p'*-DDT, polychlorované bifenyly, atd).

Kontaminace organismu je dána převážně potravou.

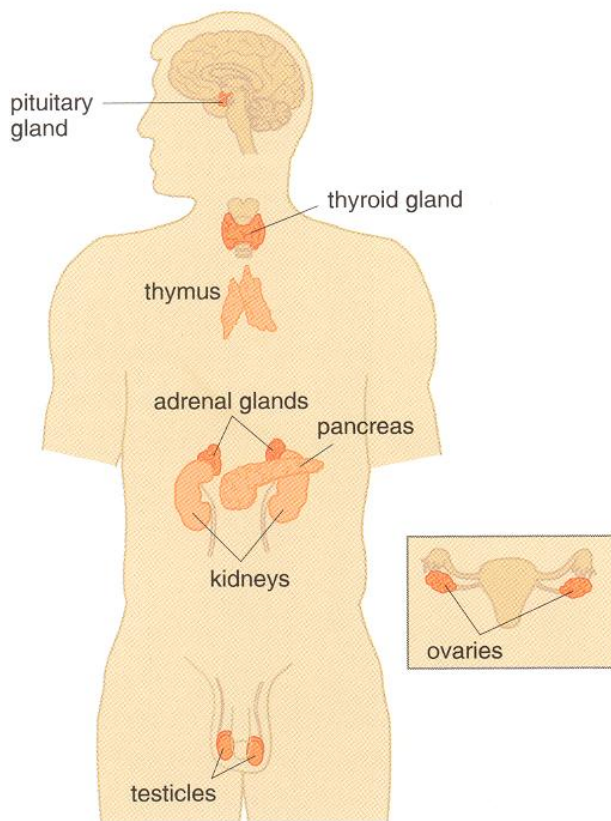
Estrogeny v životním prostředí

Environmentální estrogeny iniciují svůj účinek v živém organismu podobně jako endoestrogeny interakcí s jaderným receptorovým systémem.

Výsledný estrogen-receptorový komplex interaguje s nukleotidovou sekvencí známou jako „estrogen response elements“ (EREs), a tím zahájí transkripci DNA.

Tedy všechny estrogeny (environmentální i vnitřní) působí přes receptor tak, že ho z neaktivní formy převedou na aktivní.

Endocrine and related organs in man



In human beings, the true endocrine (hormone-producing) glands include the pituitary, thyroid and adrenal glands, parts of the pancreas, and the ovaries and testicles, but the thymus and kidneys also play important roles in the hormone system.

Estrogeny v životním prostředí

Toxicita environmentálních estrogenů

↪ První, nejběžnější, typ toxicity je dán **vazbou environmentálních estrogenů na estrogenový receptor a následnou zvýšenou estrogení odpovědí.**

Toxicita se v tomto případě projeví hyperestrogenismem, nadměrnými fyziologickými efekty estrogeních hormonů.

↪ Druhý typ toxicity se spíše uplatní **chemické vlastnosti environmentálních estrogenů než hormonální. Je to např. tvorba DNA aduktů.**

↪ Třetí typ toxicity environmentálních estrogenů je dán **nerovnovážnou estrogení odpovědí v cílové tkáni.**

Toxicita environmentálních estrogenů

Nastává dvěma způsoby:

- ↪ Bud' se environmentální estrogen váže na receptor, ale výsledná konformace je odlišná od konformace vzniklé s vnitřním estrogenem, čili transkripce i výsledný efekt jsou odlišné.
- ↪ Nebo estrogení odpovědi mohou vykazovat rozdílné dávka-odpověď závislosti.

Estrogeny jsou hormony samičího pohlaví, ale i samčí pohlaví je kromě hlavního hormonu androgenu také dokáže syntetizovat, avšak jeho funkce a cílové orgány jeho působení nejsou zcela objasněny.

Pravděpodobně ovlivňuje počet spermií.

Toxicita environmentálních estrogenů

Hodnocení vstupu environmentálních estrogenů do organismu:

Vstup a příjem environmentálních estrogenů může být určen na základě tzv. estrogenních ekvivalentů (EQ).

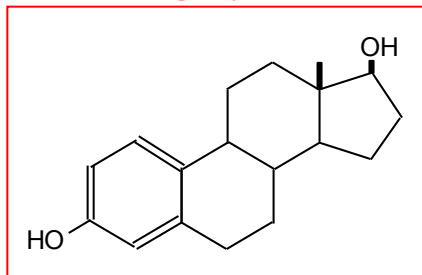
Estrogenní ekvivalent směsi je roven součtu koncentrací (EC) jednotlivých látek vynásobených jejich estrogenní potencí (EP), která je vztažena na standard (diethylstilbestrol nebo 17β-estradiol):

$$EQ = \sum (EC_i * EP_i)$$

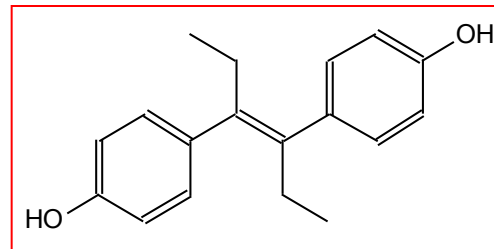
(podobné jako TCDD ekvivalenty).

Struktury různých estrogenů

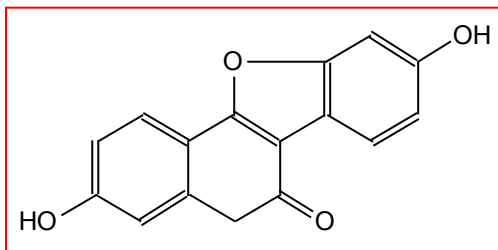
Přírodní estrogeny - 17 β -estradiol



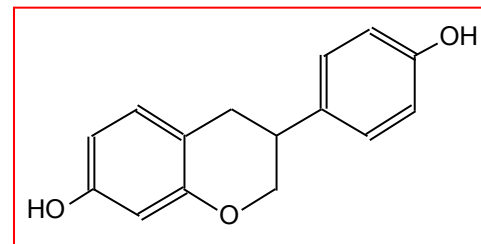
Syntetické estrogeny - diethylstilbestrol



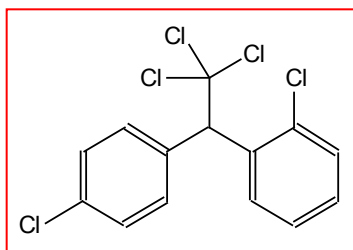
Přírodní produkty - kumestrol



Kontaminanty potravin - equol



Pesticidy - *o,p'*-DDT



Komerční chemikálie - bisfenol A

