

# CHEMIE ŽIVOTNÍHO PROSTŘEDÍ III

## Vybrané typy environmentálních polutantů

(04/04)

Persistentní organické polutanty (POPs)

Persistentní, bioakumulativní a toxické látky (PBTs)

Persistentní toxické látky PTS

Účinky

Ivan Holoubek

**RECETOX, Masaryk University, Brno, CR**

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

# 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
  
- ...

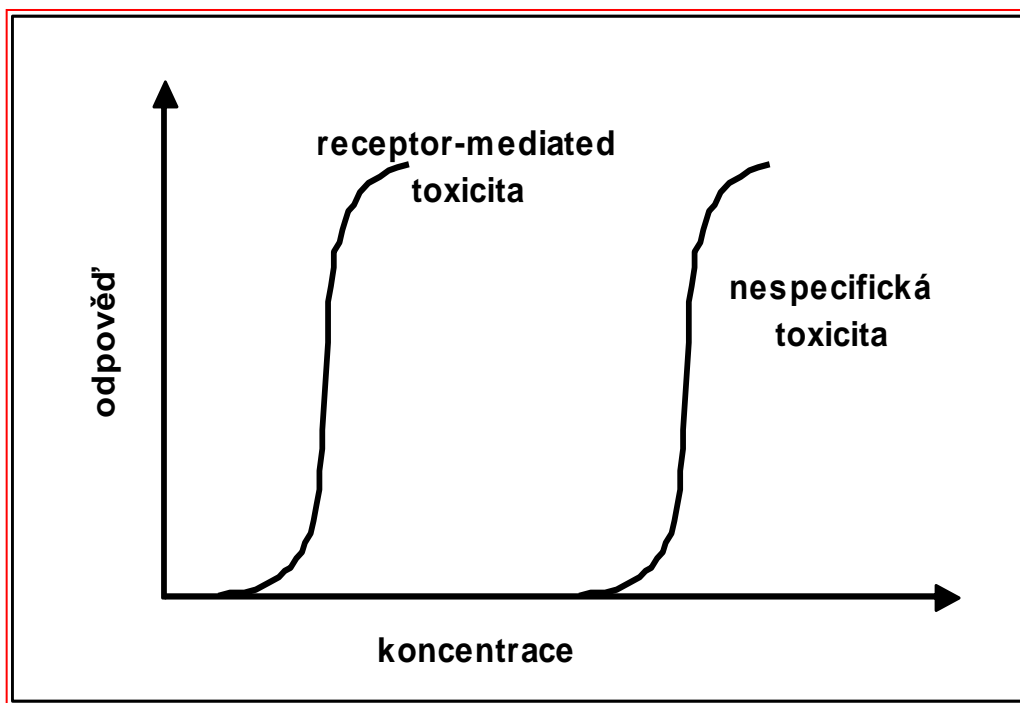
# Účinky organochlorových látek na organismy

- ↪ 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 C<sub>1-10</sub>  
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, lipidní 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, lipidní 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, lipidní 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  $\Rightarrow$  látka-AhR komplex translokován do jádra  $\Rightarrow$  vazba na DNA  $\Rightarrow$  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** =  $TEQ_1 + TEQ_2 + \dots + TEQ_n$

# Immunotoxicita

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

# Immunotoxicita

## 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

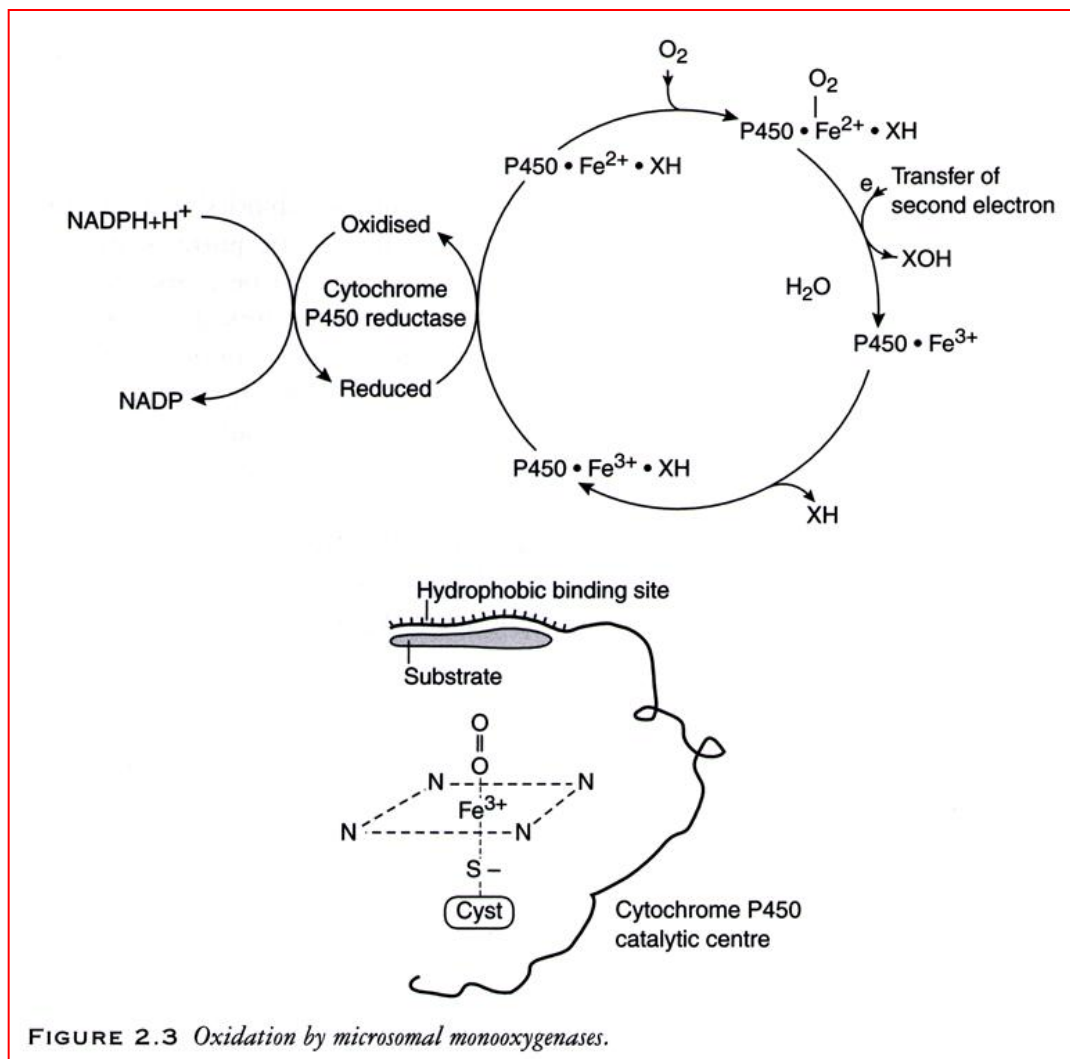
Jeho imunotoxicita spojena s AhR

### Organochlorové pesticidy:

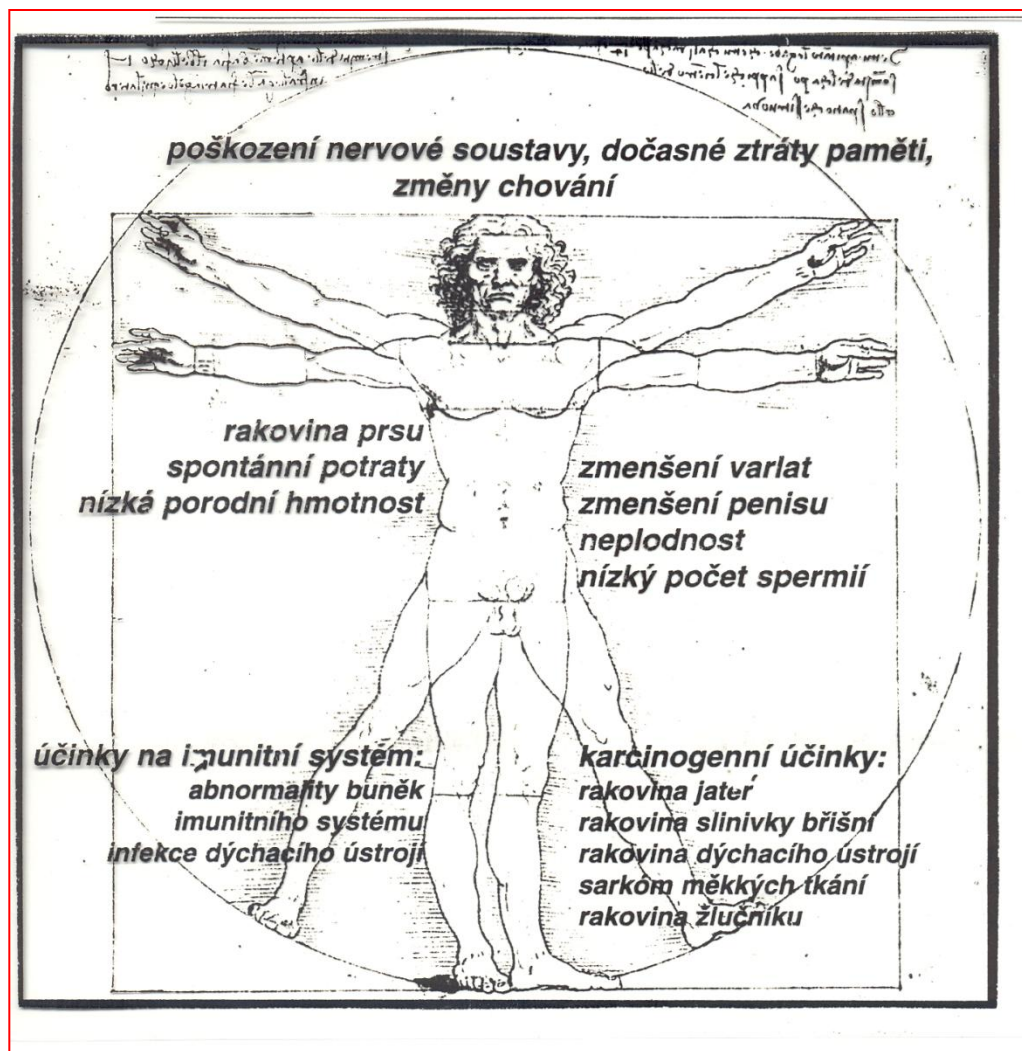
HCB, mirex, lindan, chlordan, dieldrin, DDT - imunomodulační efekty

Ztráta odolnosti vůči infekcím

# Oxidace mikrosomálními monooxygenázami



# Účinky POPs

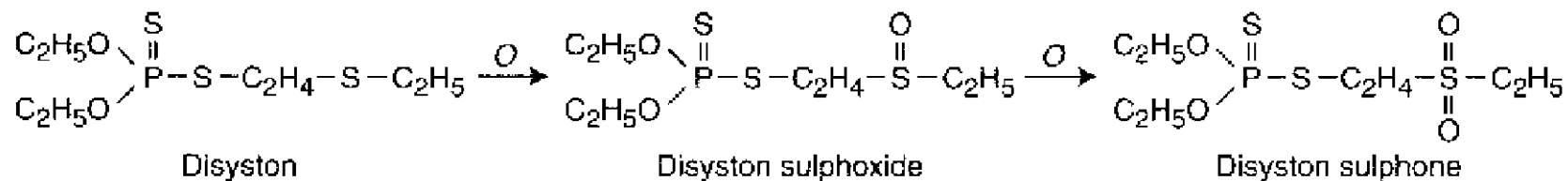






# Reakce 1. fáze biotransformačních procesů

## 7. Sulphur oxidation



## 8. N-Hydroxylation

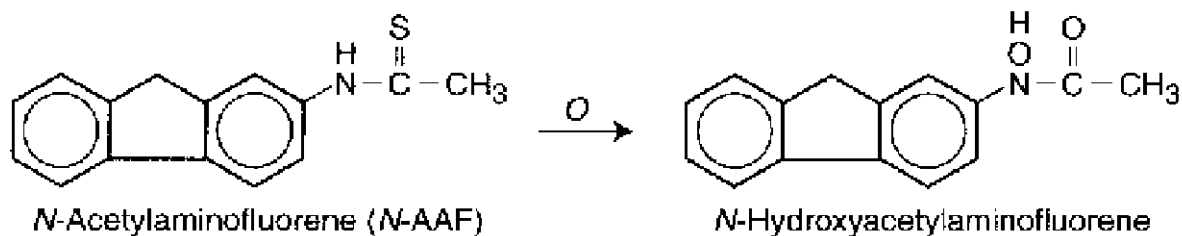


FIGURE 2.5 *Biotransformations by cytochrome P450.*

# Reakce 2. fáze biotransformačních procesů

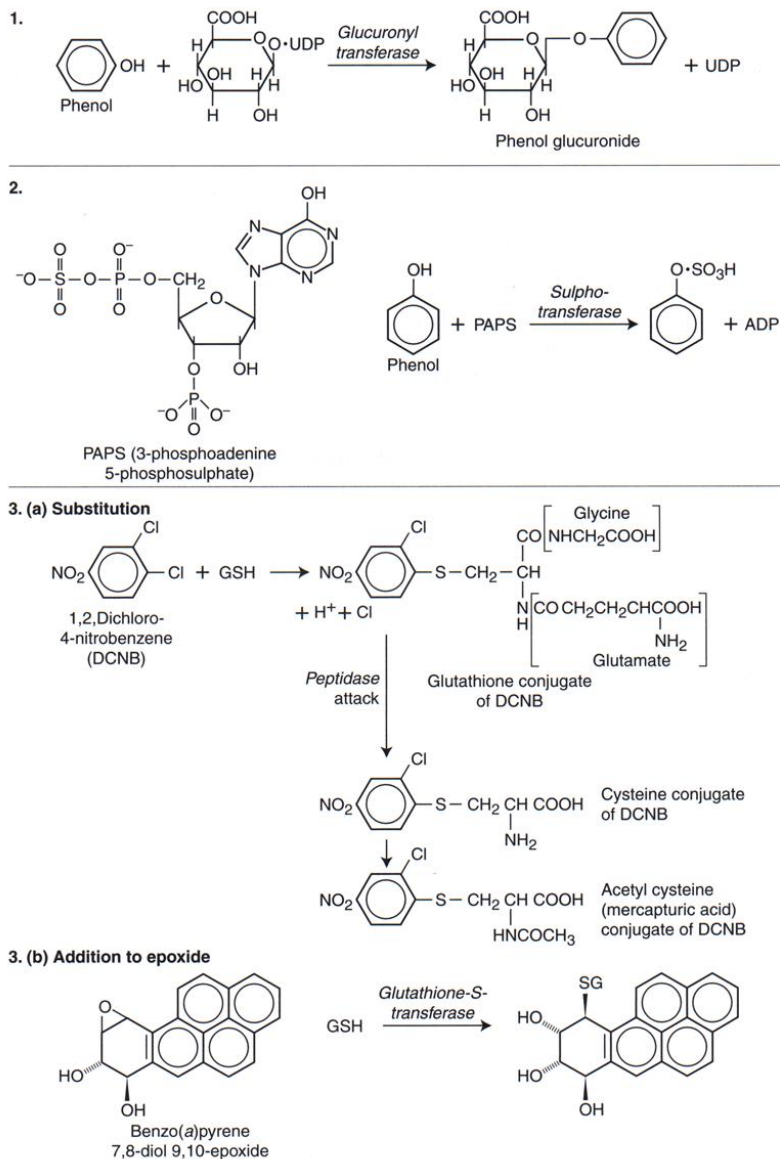


FIGURE 2.14 Phase II biotransformation–conjugation. 1. Glucuronide formation. 2. Sulphate formation. 3. Glutathione conjugation.

# Interakce glutathion-S-transferázy s organochlorovými sloučeninami

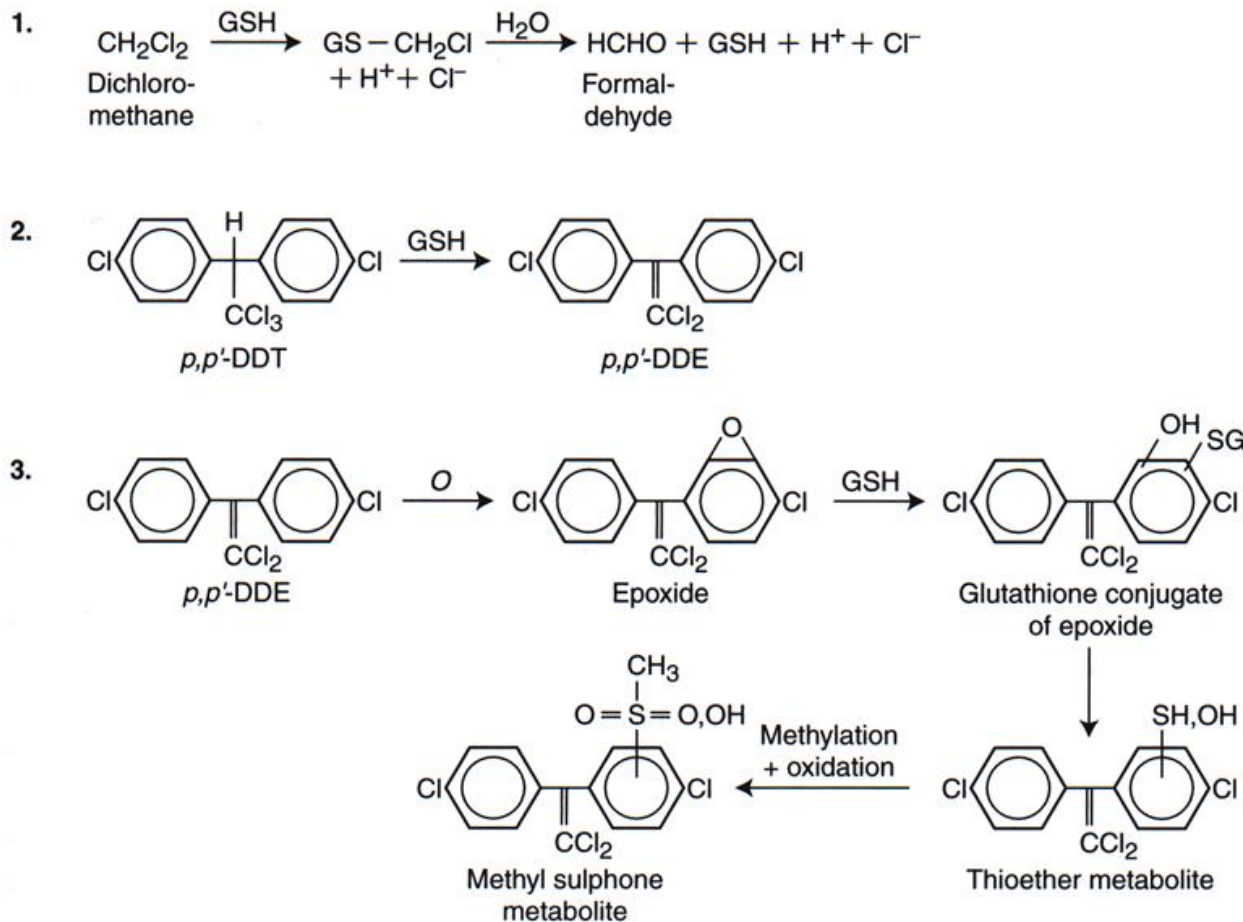
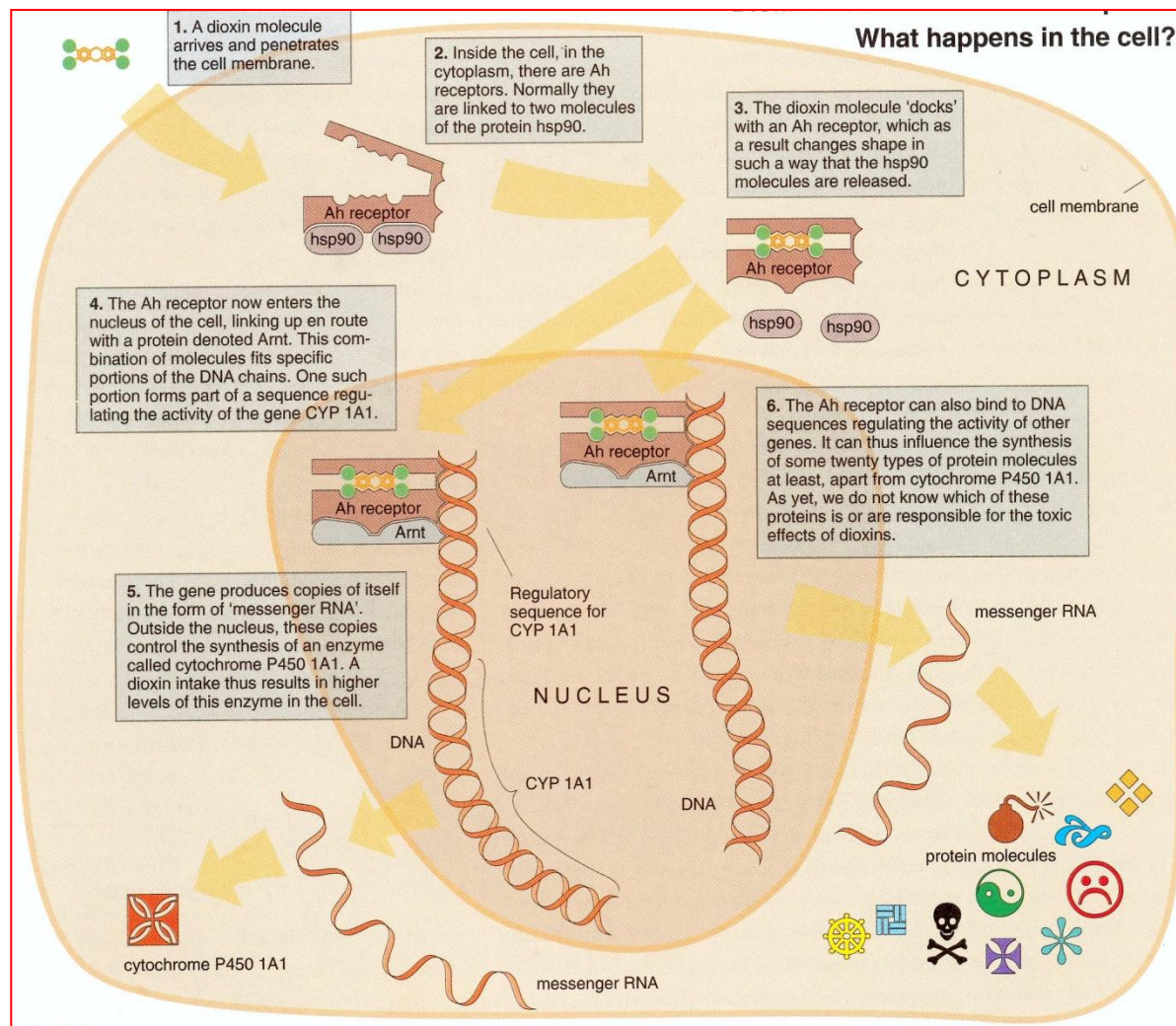


FIGURE 2.15 *Glutathione-S-transferase attack on organochlorine compounds.*

# 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.

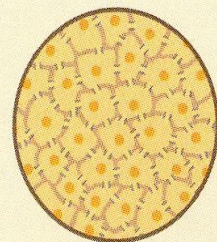
For the process to continue, a chemical influence of another kind, known as *promotion*, is also necessary. This influence may for example result in the channels in the cell membranes disappearing, impeding the chemical exchange of information between cells.

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

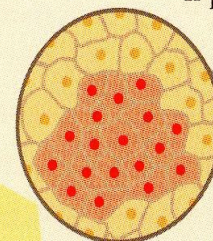
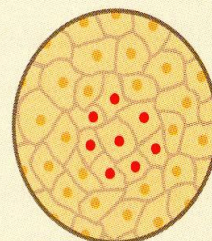
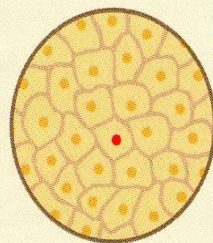
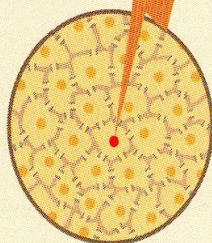
If promotion continues for a long time, it can result in precursors of cancer, in the form of clusters of cells with altered characteristics.

The altered tissue can

benign tumour



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



### 2. Promotion

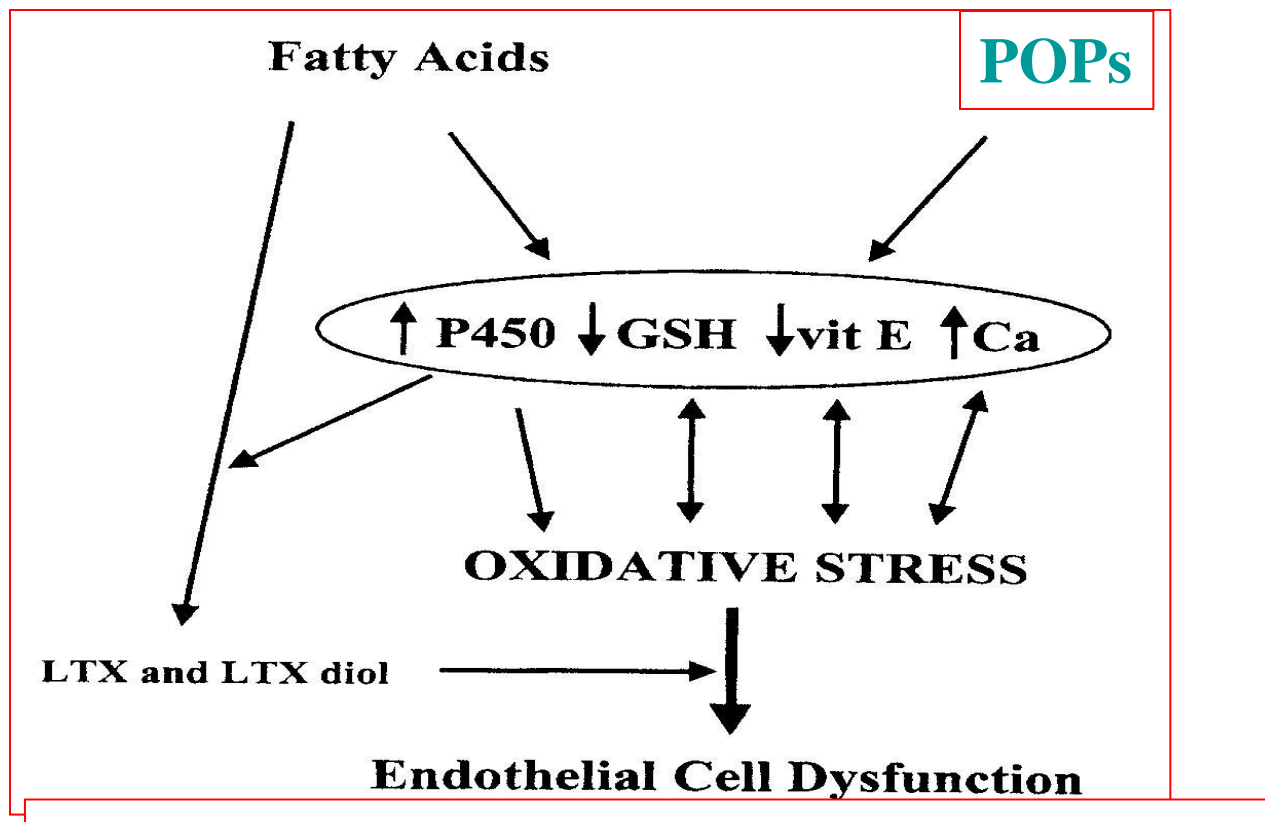


# Receptory a specifické proteiny zapojené do mechanismu účinků POPs

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

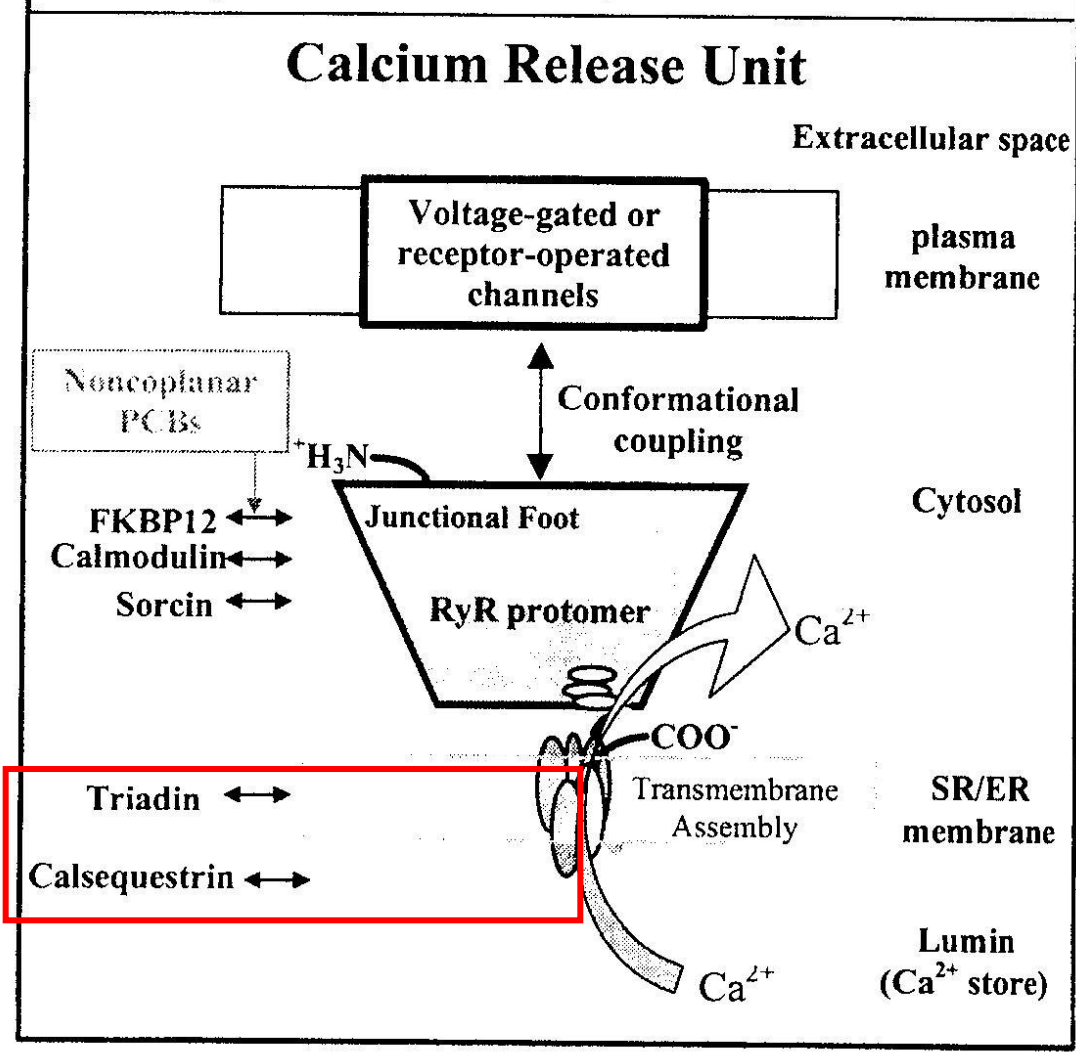


# Schématický diagram cytotoxicity POPs



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  $\text{Ca}^{2+}$  release unit (CRU) showing key protein:protein interactions. Four protomeric complexes assemble to make up one functional CRU.





# Interakce POPs s receptory

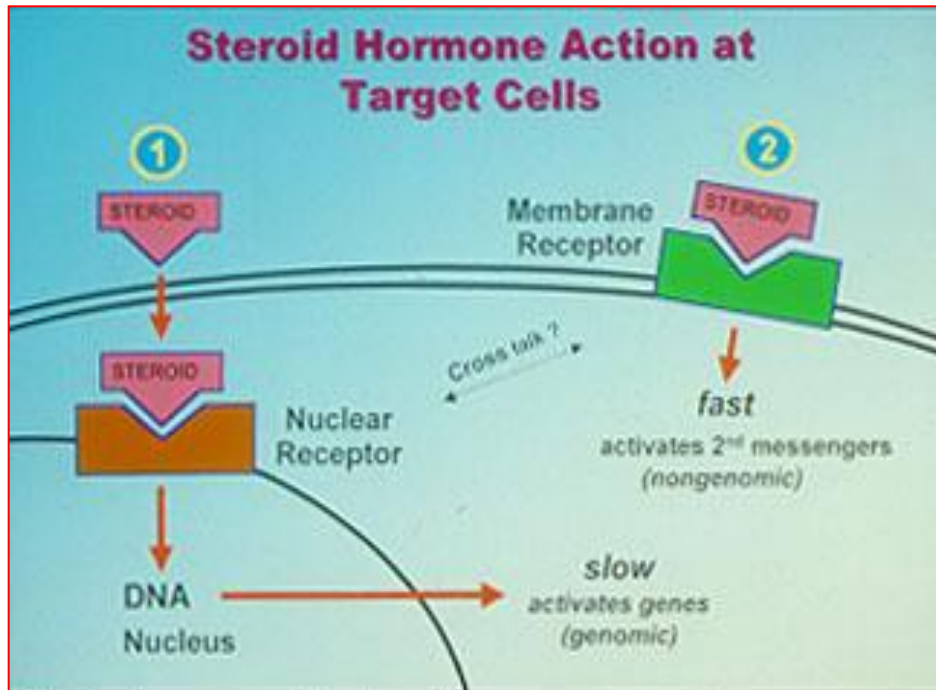


Fig 1. Receptor-mediated mechanisms of steroid hormone action

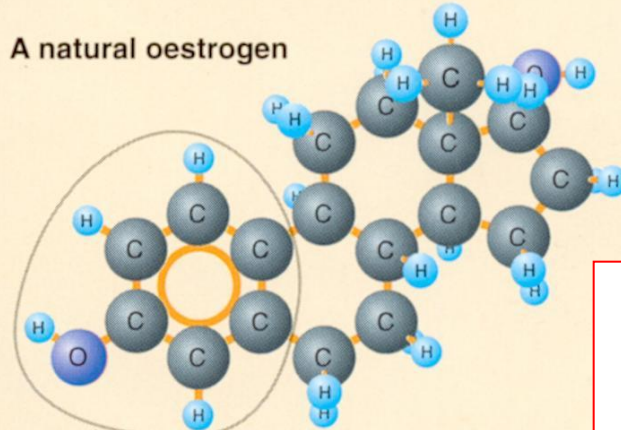


Fig 2: Consequences of interactions of chemicals with hormone receptors

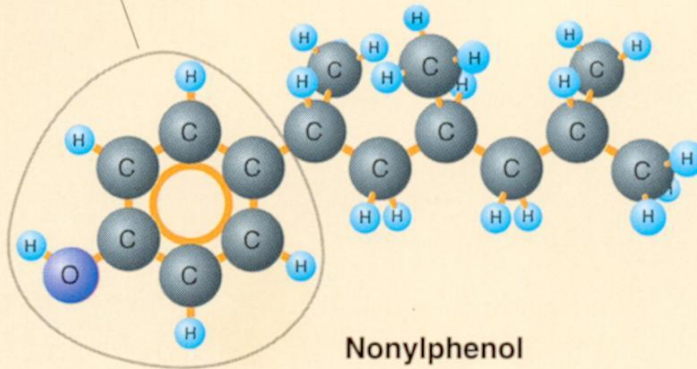
# Estrogeny

## Oestrogenic compounds

A natural oestrogen



phenol group

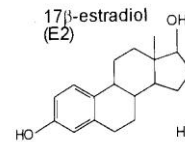


The phenol group at one end of an oestrogen molecule is decisive to its hormonal effect. Phenol groups are also found in many persistent organic pollutants or their metabolites, especially if they are moderately halogenated, and oestrogenic effects are therefore a fairly widespread property among such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

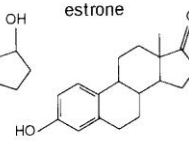
### NATURAL ESTROGENS

- sex steroids

17 $\beta$ -estradiol (E2)

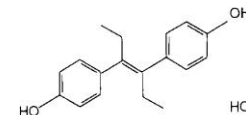


estrone

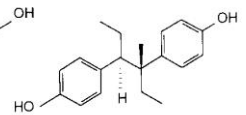


### SYNTHETIC ESTROGENS

diethylstilbestrol (DES)



hexestrol



# Estrogeny

## PCB metabolites

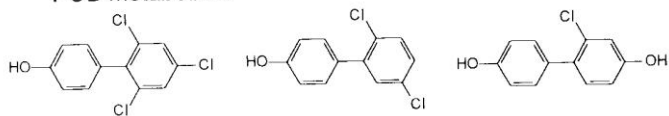
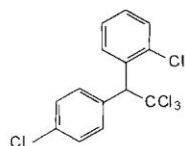


Figure 5 (cont'd)

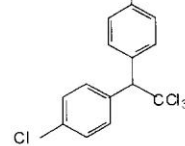
Chemical structure of known estrogenic substances.

## PESTICIDES (and metabolites)

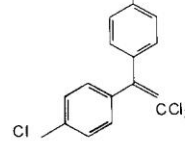
### *o,p'*-DDT



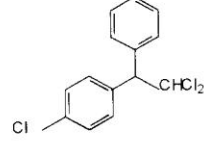
### *p,p'*-DDT



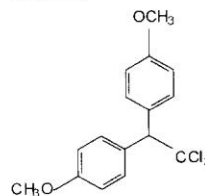
### *p,p'*-DDE



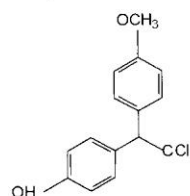
### *p,p'*-DDD



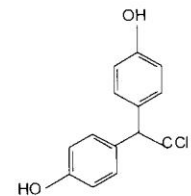
### methoxychlor



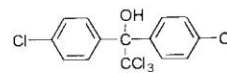
### monophenol methoxychlor



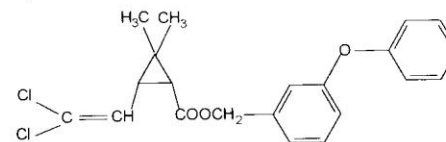
### bisphenol methoxychlor



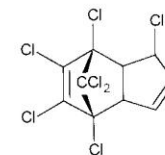
### dicofol



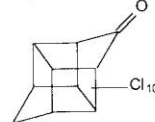
### permethrin



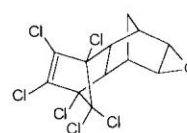
### heptachlor



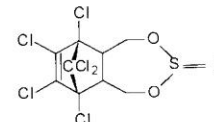
### kepone (chlordecone)



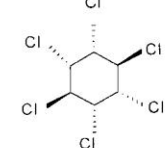
### dieldrin



### endosulfan



### $\beta$ 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

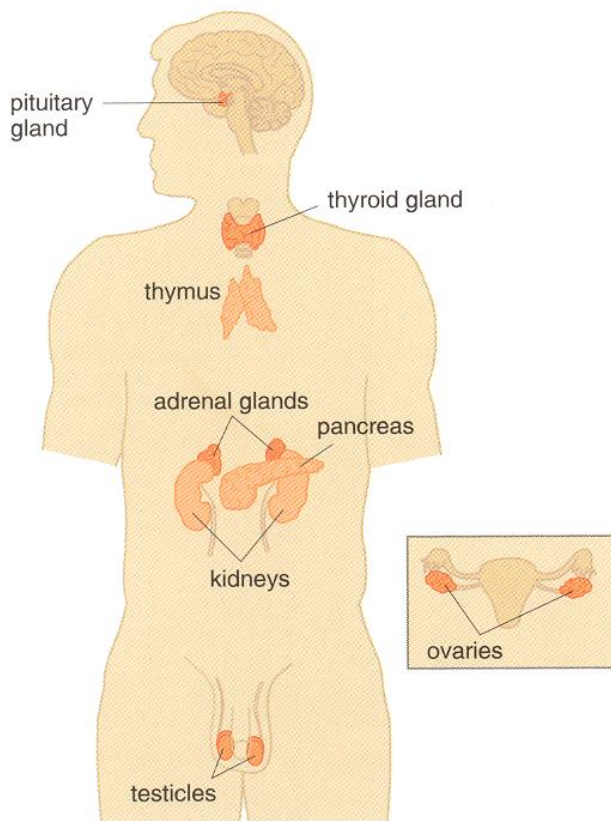
**Environmentální estrogeny** iniciují svůj účinek v živém organismu podobně jako endoestrogeny interakcí s jaderným receptorovým systémem.

**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).

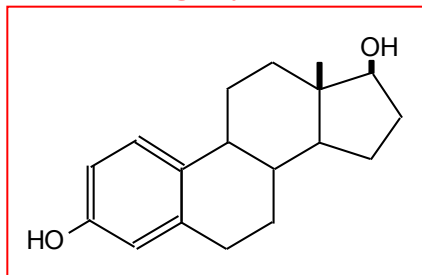
**Estrogenní ekvivalent směsi** je roven součtu koncentrací (EC) jednotlivých látek vynásobených jejich estrogenní potencí (EP), která je vztažena na standard (diethylstilbestrol nebo 17β-estradiol):

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

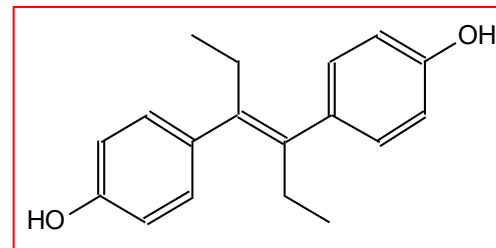
(podobné jako TCDD ekvivalenty).

# Struktury různých estrogenů

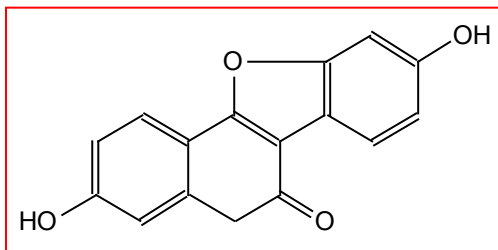
**Přírodní estrogeny - 17 $\beta$ -estradiol**



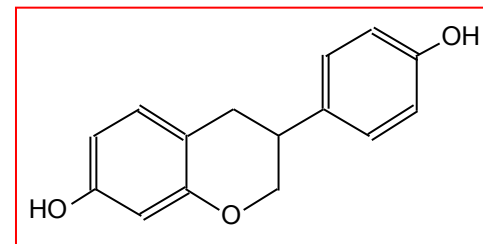
**Syntetické estrogeny - diethylstilbestrol**



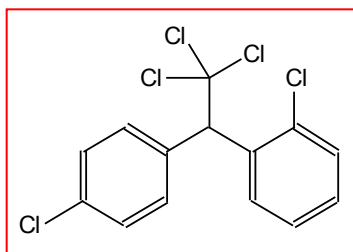
**Přírodní produkty - kumestrol**



**Kontaminanty potravin - equol**



**Pesticidy - *o,p'*-DDT**



**Komerční chemikálie - bisfenol A**

