



Centrum pro výzkum
toxických látek
v prostředí

Účinky toxických látek 1

- molekulární / buněčné mechanismy -

Luděk Bláha, PŘF MU

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



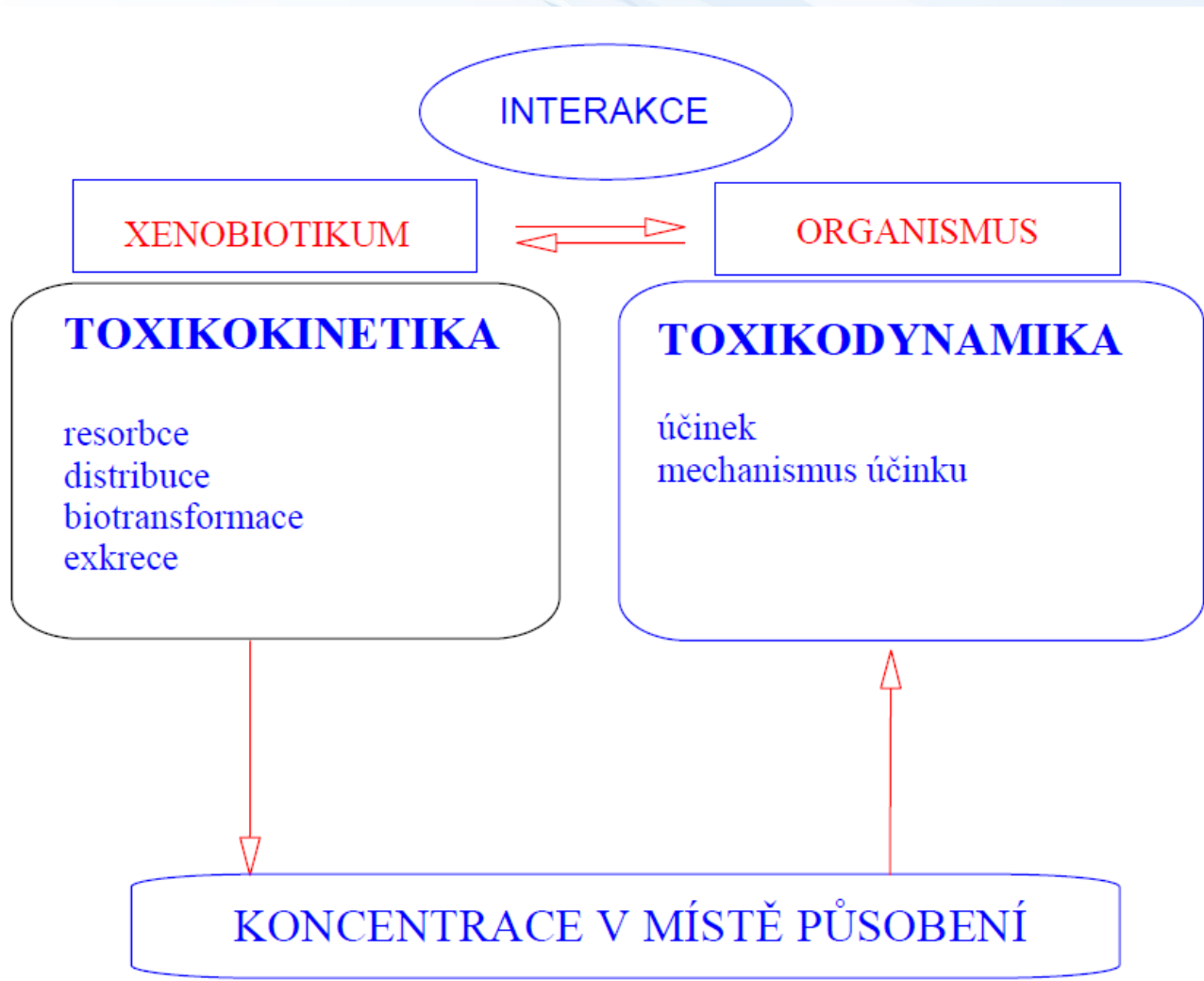
INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

TOXIKODYNAMIKA

- *základní principy* -



Vztah mezi toxikokinetikou a toxikodynamikou



Toxikodynamika

vychází z propracované „farmakodynamiky“ a přejímá její koncepty popisuje procesy na molekulární úrovni

V místě kontaktu toxikantu s cílovým místem („receptorem“) dochází k interakci **toxikant-receptor**

Interakce mezi dvěma chemickými látkami

Ilustrace – příklady funkcí proteinů (jen membránové)

Cílové struktury = základní makromolekuly:

Proteiny

STRUKTURNÍ (tubulin apod.)

ENZYMY

TRANSPORTÉRY (v membráně, hemoglobin)

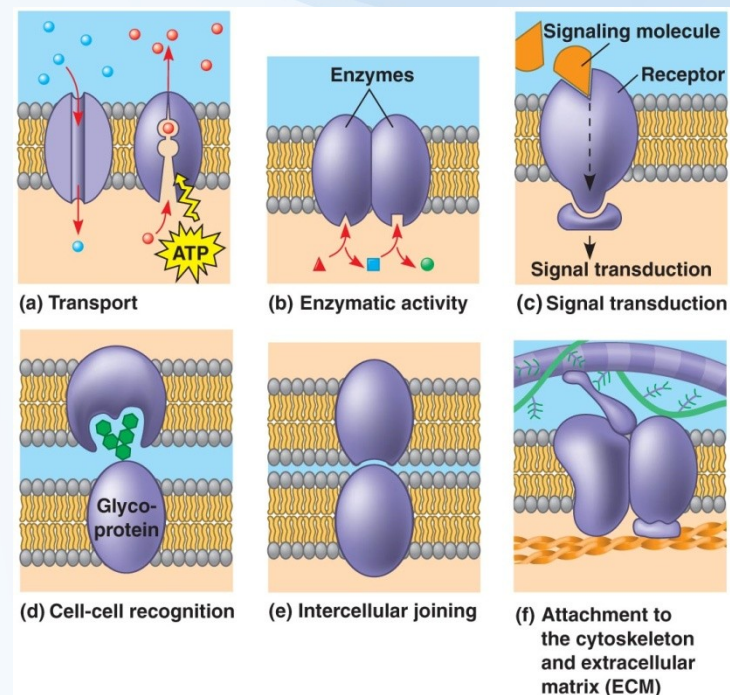
PROTEINOVÉ RECEPTORY

(v membráně i v cytoplasmě)

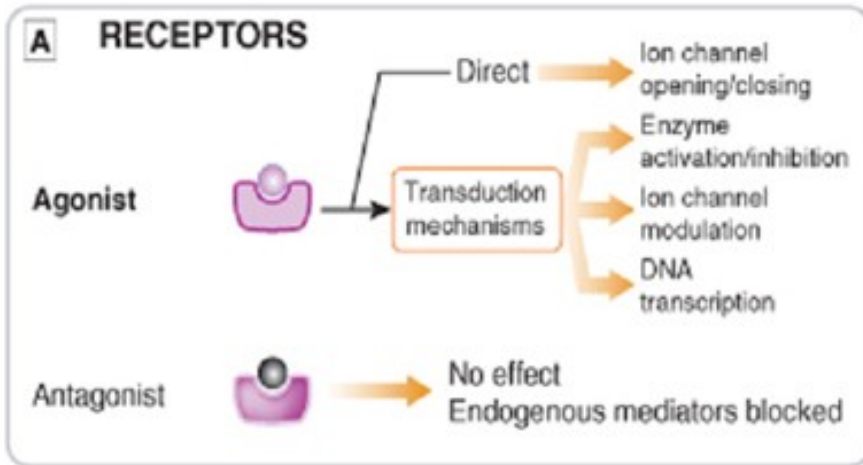
Nukleové kyseliny

Fosfolipidy

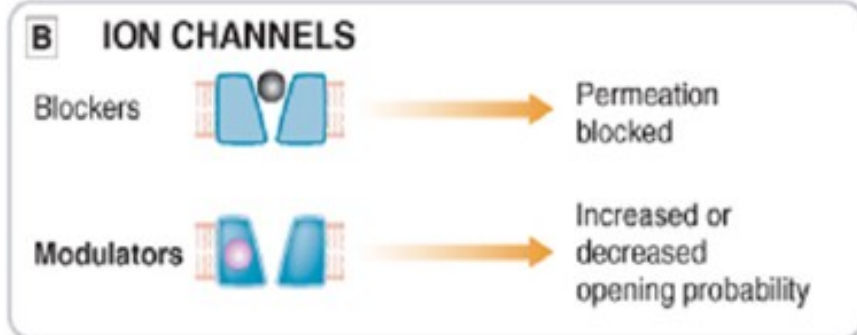
(Sacharidy)



Interakce látek s proteiny: klíčové procesy



(eg beta blockers, 17α -ethinylestradiol)



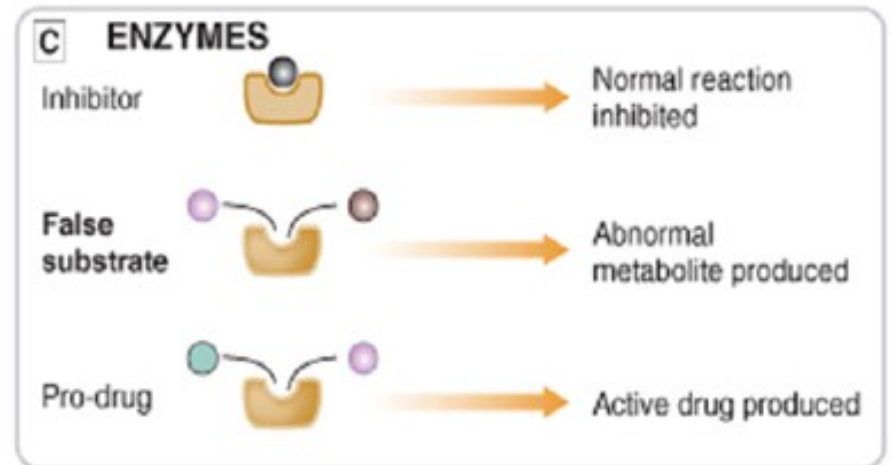
(eg local anaesthetics, cypermethrin)

● Agonist/normal substrate

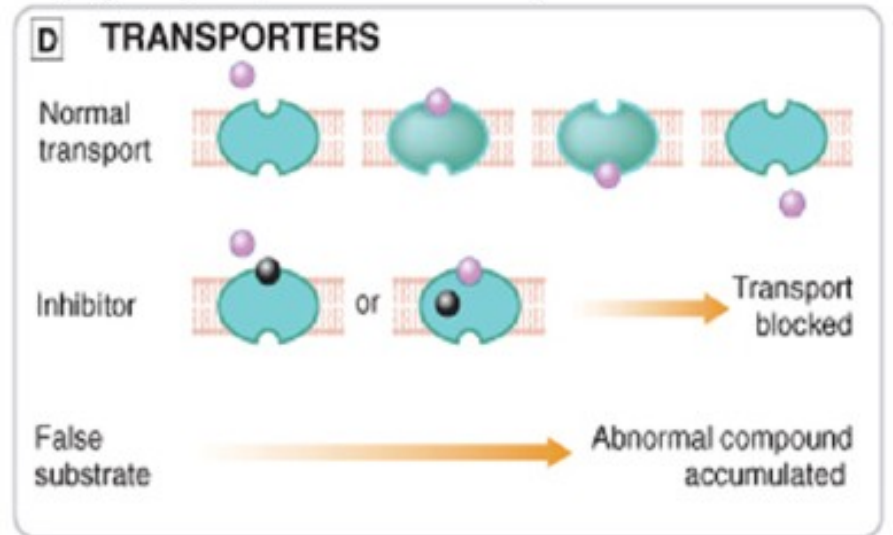
● Abnormal product

● Antagonist/inhibitor

● Pro-drug



(eg aspirin, ketoconazole)

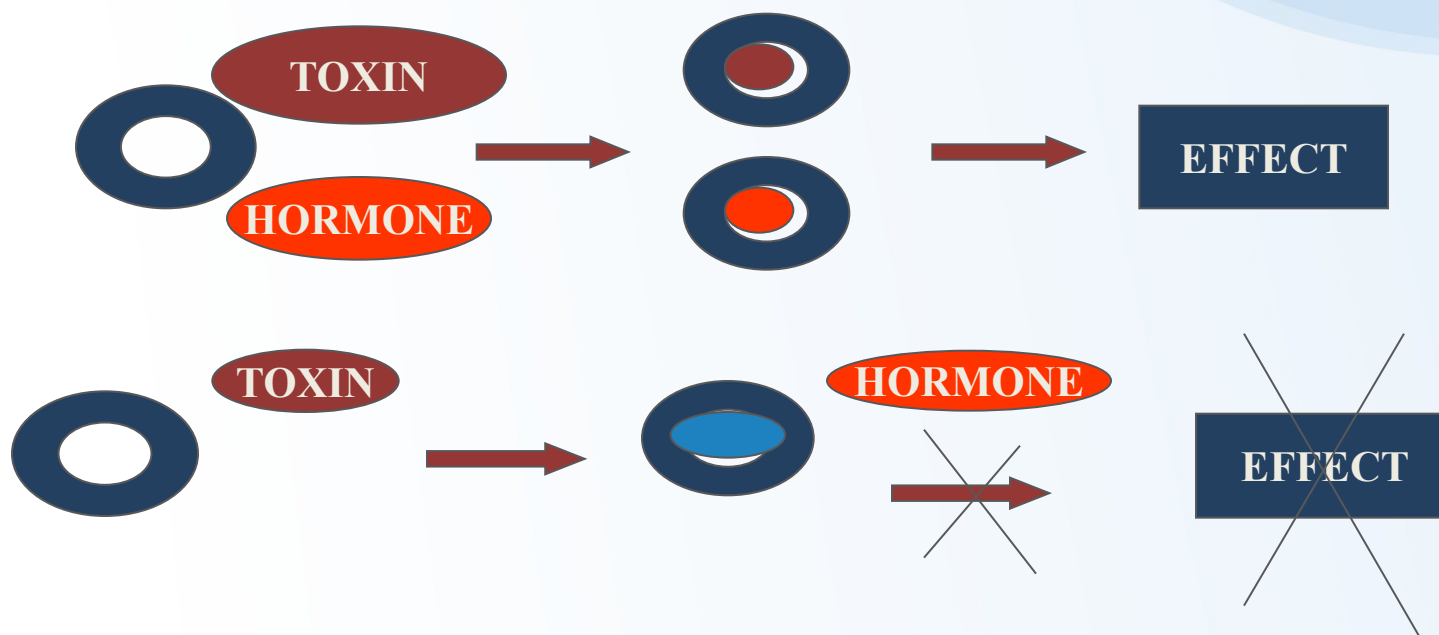


(eg fluoxetine, omeprazole)

Note – a few drugs target DNA rather than proteins (eg mitomycin C).

Interakce toxických látek s receptory

- interakce pozitivní → indukce odpovědi (**agonista**)
(nahrazuje efekt ligandu, mimic effect, **hormone-like effect**)
- interakce negativní → kompetice: nevyvolává reakci (**antagonista**)
(blokuje navázání a efekt přirozeného ligandu, **př. anti/estrogenita**)



Příklady cílových struktur

(receptor = jakákoliv biomolekula, kterou může ovlivnit toxikant)

- **buněčná membrána**

narkotická toxicita - dosažení takové koncentrace, že dochází k blokaci fluidity membrány a tím její funkce

- **acetylcholinesteráza**

enzym - inhibice v aktivním místě organofosfátovými pesticidy (substrate mimics)

- Arylhydrocarbon **receptor** (AhR), estrogení receptor (ER)

specifické mechanismy toxicity, xenoestrogenity

- další



Typy interakcí („vazby“) mezi toxikantem a receptorem

-nekovalentní (viz příklad na následujícím snímku)

vodíkové můstky

hydrofobní interakce

iontové interakce

van der Waalsovy interakce

(reverzibilní)

-kovalentní

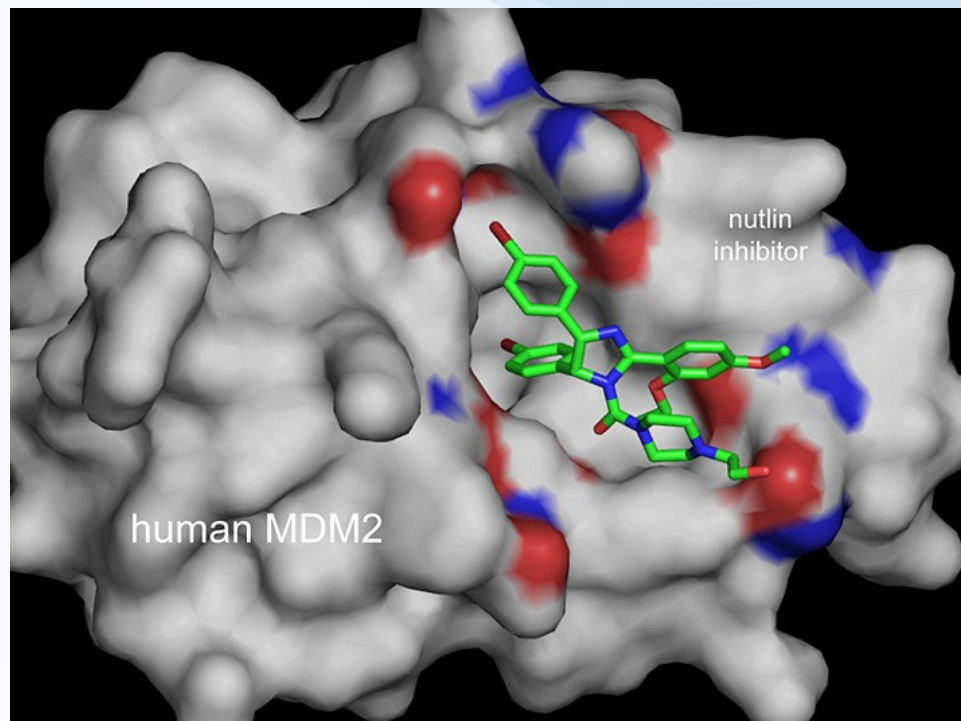
- *inhibice*

acetylcholinesterázy

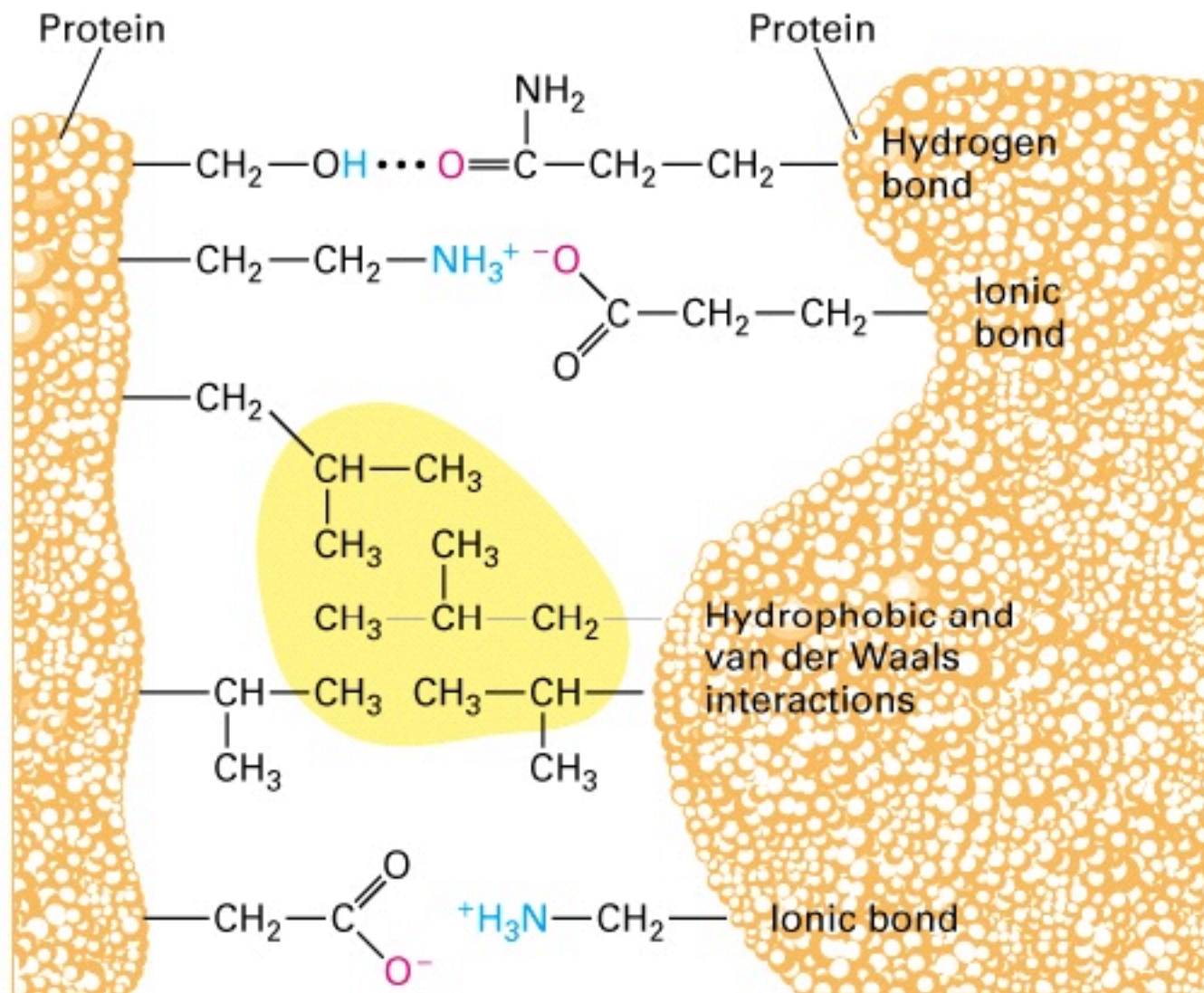
organofosfátem...

- vazba látky na DNA

(zpravidla ireverzibilní)



Typy interakcí mezi látkami (příklad – interakce mezi proteiny)



Copyright (c) by W. H. Freeman and Company



Rychlost a síla interakce

Rychlost a síla interakce závisí na:

- koncentraci obou interagujících látek

(určující je zpravidla koncentrace toxikantu - ta je dána toxokinetikou)

→ **AFINITA** vazby „ligand-receptor“

: Hodnocení - disociační konstanty:

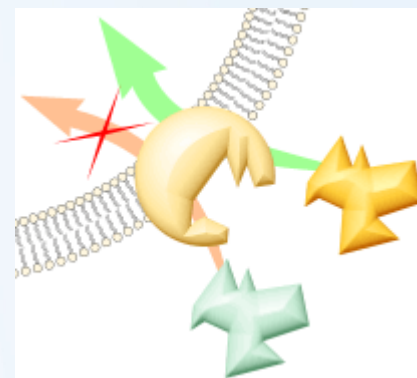
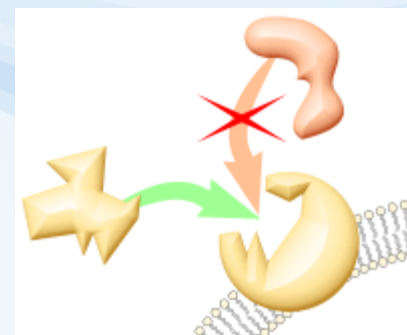
K_d (pro účinné látky cca v rozmezí 10^{-8} M až 10^{-3} M)

(koncentrace která stačí k navázání z 50%

na příslušný receptor)

Afinita - vyjadřuje se často jako převrácená hodnota ($1/K_d$)

→ Toxicita (efekt) je pak dán schopností **ÚČINNOSTÍ (efficacy)** látky vyvolat příslušný efekt



TOXIKODYNAMIKA - základní principy -

Jedná látka může reagovat s více receptory !!!

Která interakce bude preferována (která se projeví toxicky) ?
Významné faktory

Koncentrace vs. rychlost toxického projevu interakce

*dioxin: vysoké dávky → akutní chlorakne, smrt,
nízké dávky, dlouhodobě → karcinogenita, imunosuprese ...*

Prostorové umístění a kontakt s receptory

embryo vs. dospělec

insekticid: vysoká dávka - akutní toxicita -> žábry / smrt

nízká dávka je distribuována v těle a působí chronicky -> imunotoxicita

Kd - jednotlivých interakcí

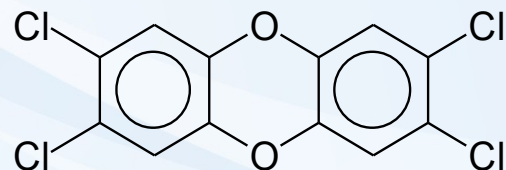
organofosfát: specifická inhibice AcChE, velmi nízké Kd

→ specifické působení



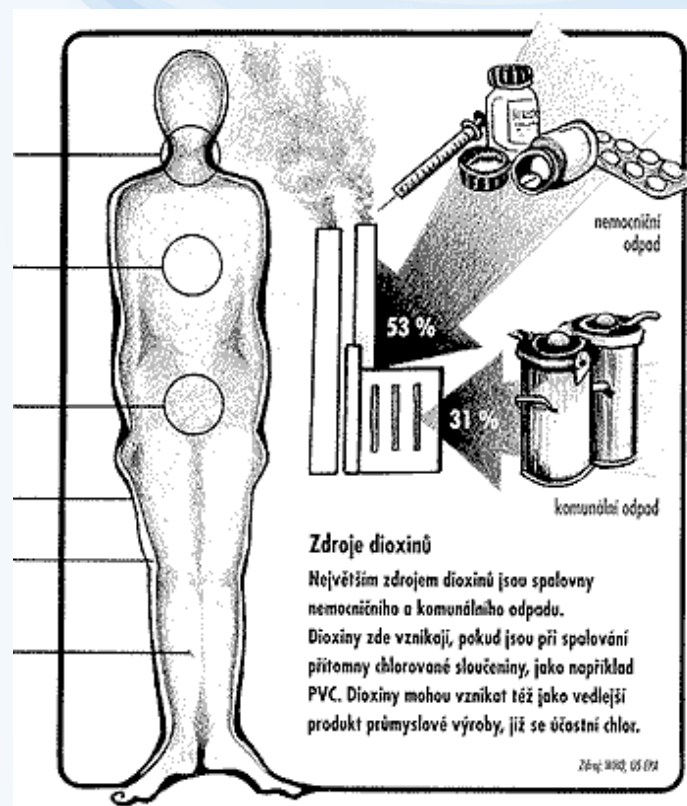
TOXIKODYNAMIKA - základní principy -

Látka může reagovat s více receptory !!!

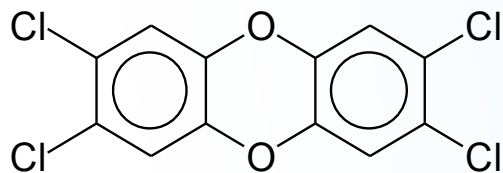


Příklad - 2,3,7,8-TCDD

- indukce AhR (thymus, játra K_d 10^{-12} - 10^{-15} M)
-> nádor/měsíce – roky (karcinogenita, imunotoxicita)
- indukce estrogenity (pohlavní orgány K_d 10^{-9} - 10^{-12} M)
-> reprodukční poruchy/měsíce - roky
- narkotická toxicita (10^{-6} M)
-> akutní rychlá intoxikace



Akutní (!) toxicita TCDD a ostatních látek (potkan LD50 mg/kg ž.v.)



Chemical	LD ₅₀ Value (mg/kg ž.v.)
TCDD (a form of dioxin)	0.01
Tetrodotoxin (globefish toxin)	0.01
Saxitoxin (shellfish poison)	0.8
Carbofuran (a pesticide)	10
Phosphamidon (an insecticide)	24
Nicotine	50
Caffeine	200
DDT (an insecticide)	200
2,4-D (an herbicide)	370
Mirex (an insecticide)	740
Acetylsalicylic acid (aspirin)	1,700
Malathion (an insecticide)	2,000
Sodium chloride (table salt)	3,750
Glyphosate (an herbicide)	4,300
Ethanol (drinking alcohol)	13,700
Sucrose (table sugar)	30,000

Toxikodynamika - otázky

Jaké makromolekuly jsou cílem toxických látek?

Jaké existují interakce mezi toxickými látkami a makromolekulami?

Jaký typ interakce bude nejpravděpodobnější mezi

* hexachlorhexanem ... a hemoglobinem? ... a fosfolipidem?

* formaldehydem ... a tubulinem? ... a nukleovou kyselinou?

Co je to toxikodynamická disociační konstanta?

Ke které makromolekule má TCDD vyšší afinitu? U které interakce bude vyšší K_d ?

K receptoru AhR nebo k hemoglobinu?

Co je agonista? Co je antagonist?



Účinky látek na molekulární úrovni: mechanismy působení



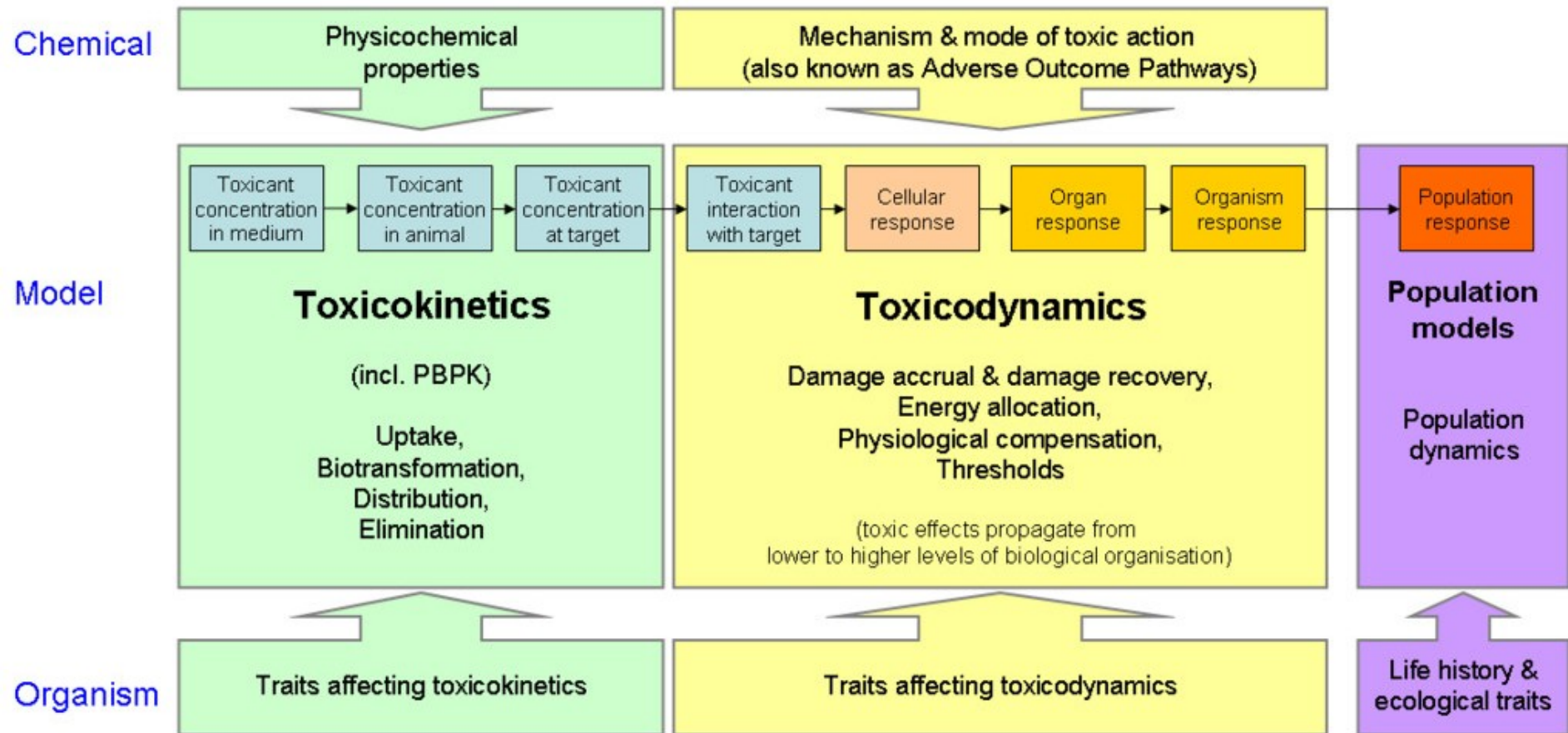
Co by si student(ka) měl(a) odnést ?

- 1) **ZNÁT a dokázat vysvětlit hlavní Molekulární a Biochemické mechanismy toxicity**
- 2) **Dokázat přiřadit ke každému mechanismu toxicity některé z významných environmentálních toxikantů**
- 3) **Vysvětlit, jak se jednotlivé BIOCHEMICKÉ MECHANISMY toxicity projeví na vyšších úrovních**
(příklad – inhibice receptoru pro hormon → projev: porušení reprodukce)



Připomenutí:

mechanistický koncept od molekuly k populacím
(V literatuře: „Adverse Outcome Pathway“)



→ Arrows indicate a causal relationship

See also: Ashauer & Escher *JEM* (2010), Rubach *et al. IEAM* (2011), Jager *et al. ES&T* (2011), Ashauer *et al. ET&C* (2011)

Základní **typy** ekotoxicity **organických látek**

- 1) **Všechny organické látky** mají toxické efekty **pro membránové fosfolipidy**
= nepolární narkotická toxicita (bazální toxicita, membránová toxicita)
projevy při relativně vysokých koncentracích, závisí na logKow (viz dále)
- 2) Kromě základní toxicity, mohou **polárnější látky** přímo působit **na membránové proteiny** = polární narkotická toxicita
projevy při nižších koncentracích než by odpovídalo logKow
- 3) Kromě obou nahoře uvedených mechanismů, mohou **látky, které jsou reaktivní** **napadat reaktivně makromolekuly** a působit tzv. **reaktivní toxicitu**
- projevy ještě při nižších koncentracích než odpovídá narkóze
- toxické látky spíše elektrofilny, vyhledávají nukleofilní zbytky = „elektrony-bohatá místa“ (nukleotidy, SH-, NH₂- a další skupiny – nukleové kyseliny, proteiny, fosfolipidy)
- 4) Jen některé vybrané skupiny látek vykazují **specifické typy toxicity**
- inhibice enzymů (př. Insekticidy, léky), interakce s receptory (estrogeny, dioxinová toxicita ...)
- projevy při velmi nízkých koncentracích, mohou mít chronické projevy

1-3 = nespecifické typy toxicity (u velkých skupin látek, nemají specifický cíl, reakce se všemi makromolekulami),

4 – specifická toxicita (účinky na určité cíle, proteiny nebo NK)

→ Viz také dříve: toxikodynamika



Membránová toxicita



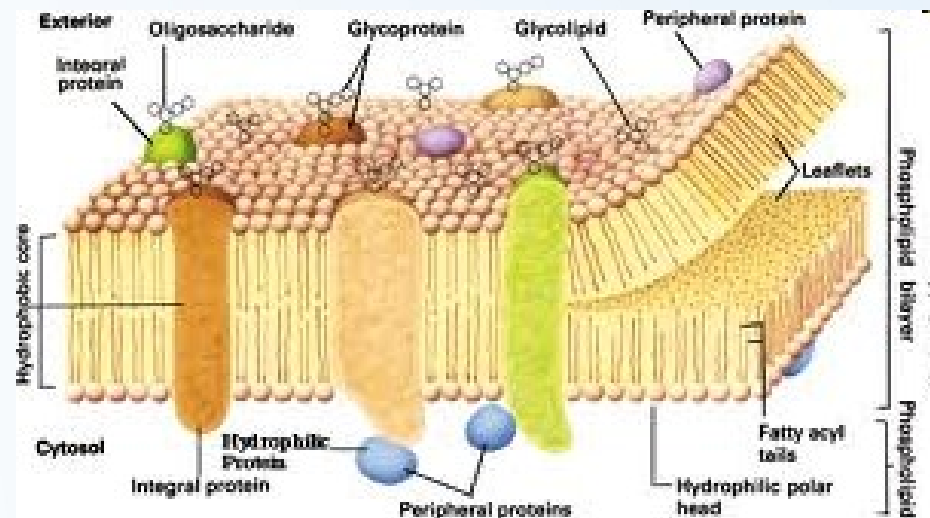
Mechanismus 1: Interakce s membránou

Narušení membrány

- základní toxicita (baseline toxicity) = narkoza (narcosis)
(*nejde o narkozu farmakologickou, kde se uvažuje velmi specifické působení na receptory na membránách*)

Zásadní význam v ekotoxicitě většiny organických polutantů

- efekty závislé na **HYDROFOBICITĚ (Kow / logP)**
- při vyšších koncentracích akumulace látek v membránách
→ narušení zásadních životních funkcí
(přenos nervových signálů, tvorba ATP atd atd)

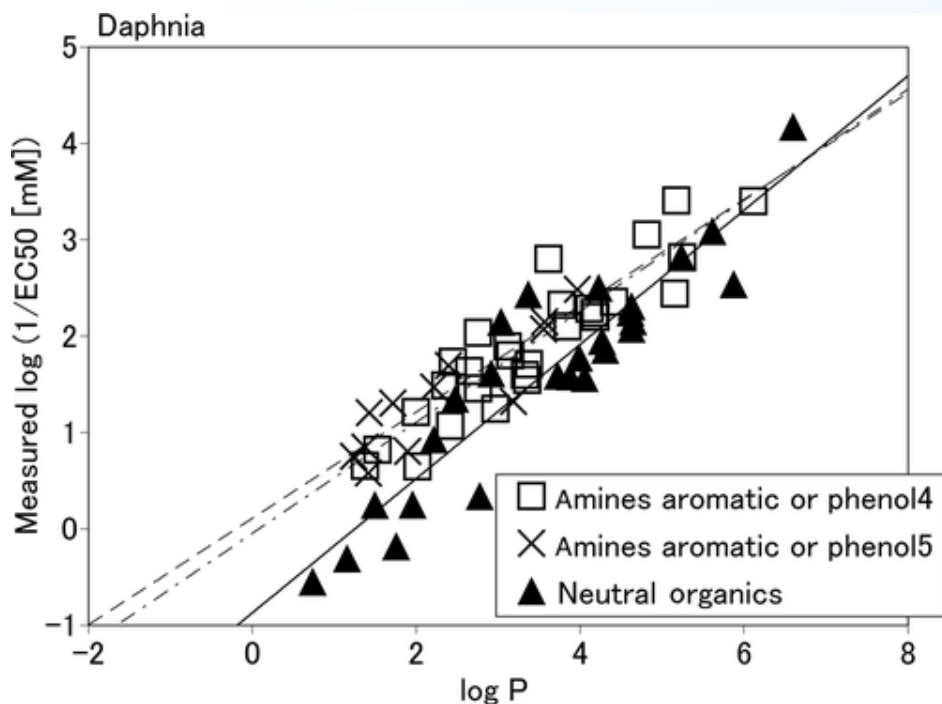


Narkotická (membránová toxicita)

→ důsledky a projevy

AKUTNÍ EKOTOXICITA

Přímá korelace mezi $\log P$ a EC_{50} u vodních organismů (*Daphnia*, ryby, planktonní řasy ...)



Obrázek:

Neutrální organické látky
→ Nepolární narkoza

Aminy, fenoly
→ Polární narkoza
(při stejném $\log P$ je pozorována vyšší toxicita – tj. vyšší hodnoty $1/EC_{50}$ než u neutrálních látek)



Mutagenita a genotoxicita



- Mutagenita a genotoxicita -

DNA - klíčová molekula života

- pečlivá kontrola struktury (a funkce)

DNA všech organismů často mutuje:

- základ přirozené variability, adaptací, evoluce

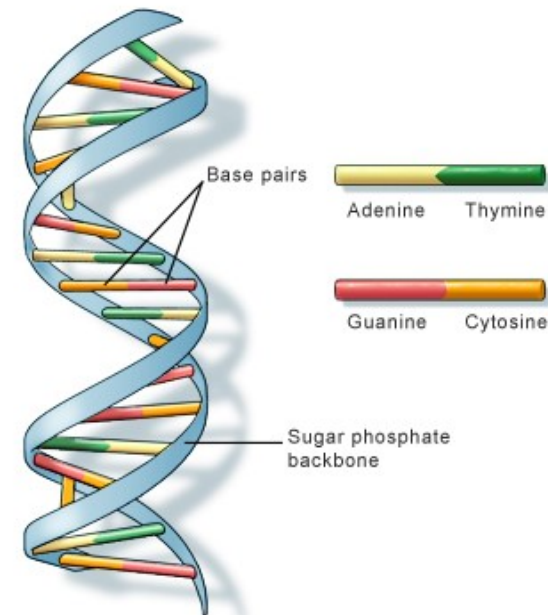
Naprostá většina případných mutací je opravena

Neopravitelné změny

→ 99.9% řízená smrt buňky (apoptóza)

→ minimum změn zůstane zachováno

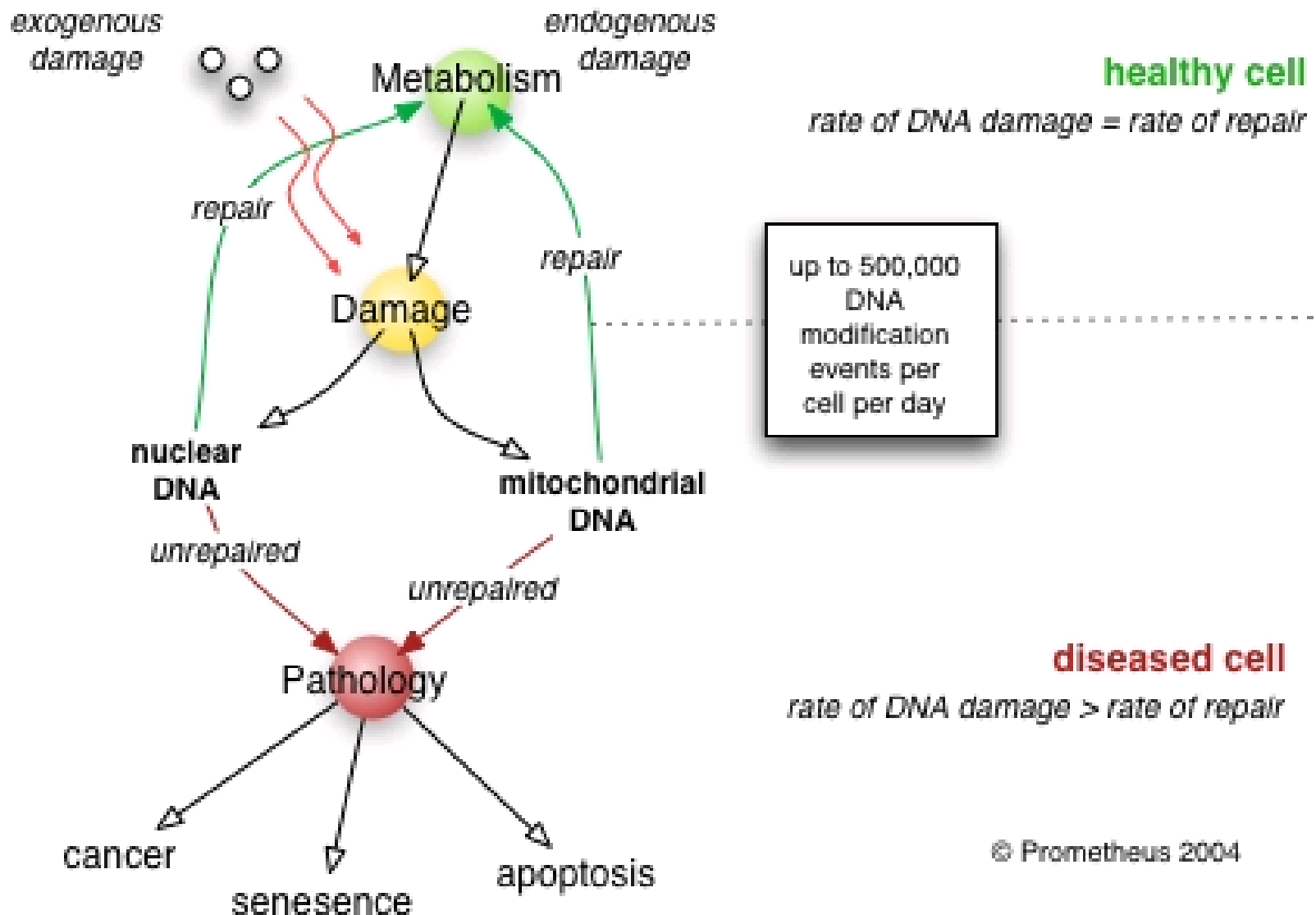
→ projevy (adaptace, evoluce ... genotoxicita)



U.S. National Library of Medicine



- Mutagenita a genotoxicita -



© Prometheus 2004



- Mutagenita a genotoxicita -

Chemické látky mohou indukovat poškození DNA

mutageny = látky způsobující mutace
(změny/alterace na DNA a chromosomech)

genotoxiny = látky poškozující DNA

klastogeny = látky vyvolávající chromosomální zlomy

- terminologie není jednotná / přechody ...



- Mutagenita a genotoxicita -

Typy mutací – znát principy

1) Bodové

: *delece, adice* (zpravidla změna čtecího rámce: smrt)

: *záměny* (změna jednoho tripletu (jedné aminokyseliny))

→ *SNP: Single Nucleotide Polymorphism*

Insertion

5'	AUG	CGA	UUA	UAC	GGG	3'
	Met	Arg	Leu	Tyr	Gly	

↓

5'	AUG	CGA	UUA	UUA	CGG	G	3'
	Met	Arg	Leu	Leu	Arg		

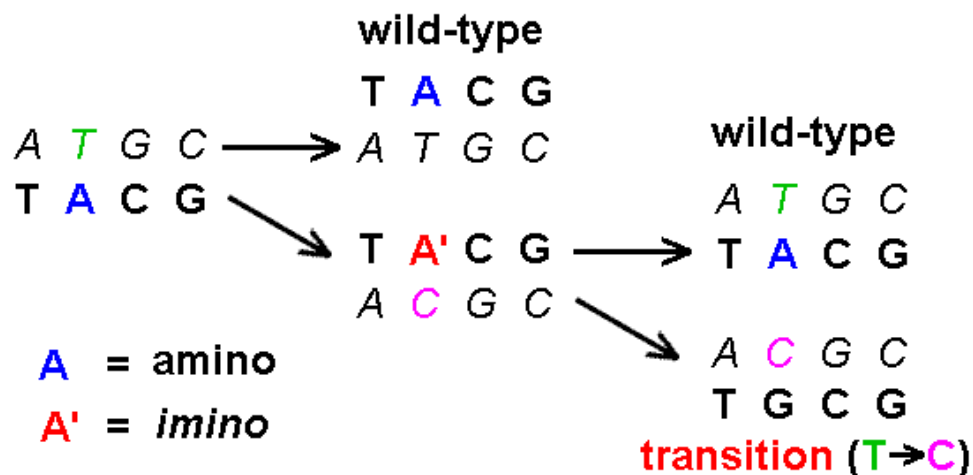
Deletion

5'	AUG	CGA	UUA	UAC	GGG	AAA	3'
	Met	Arg	Leu	Tyr	Gly	Lys	

↓

5'	AUG	CGA	UUA	UAG	GGA	AA	3'
	Met	Arg	Leu	Stop			

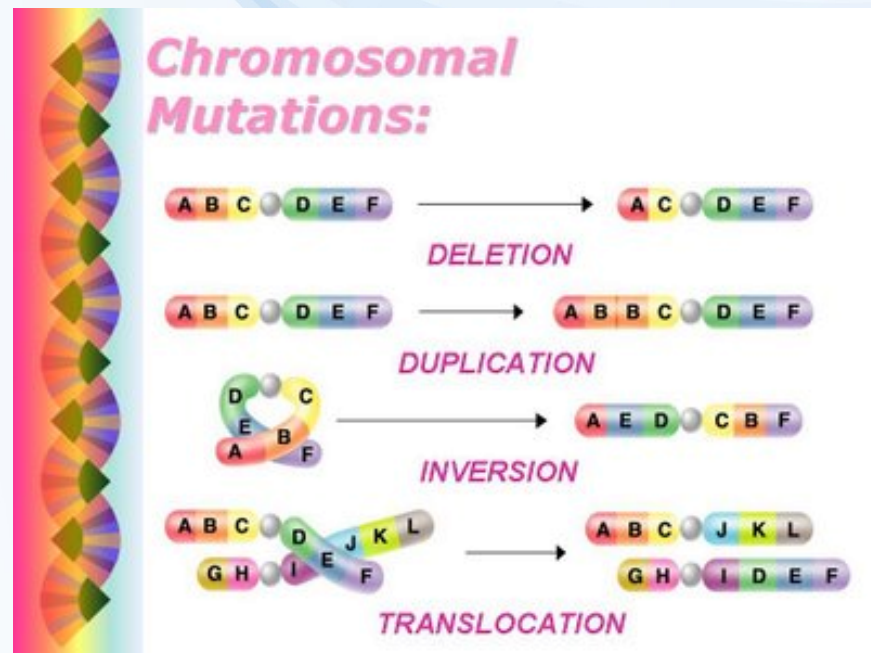
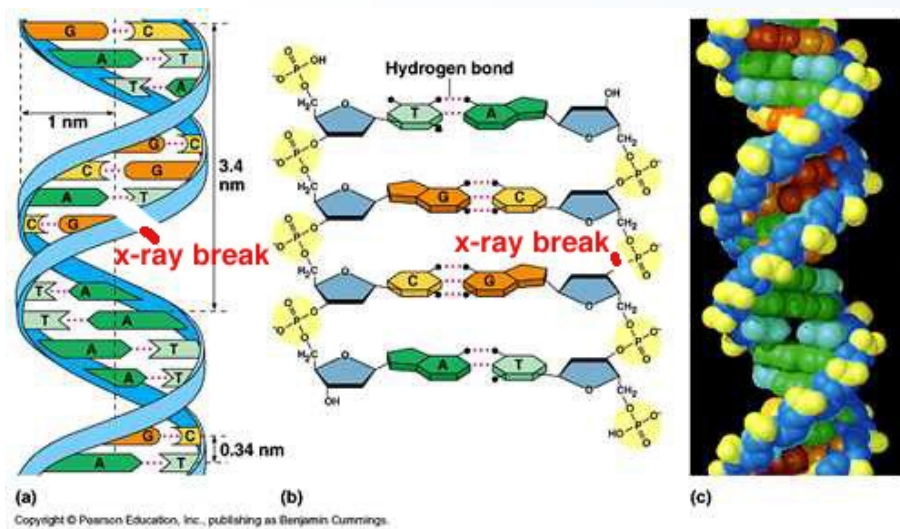
Záměna T (Purin) → C (Pyrimidin)



- Mutagenita a genotoxicita -

Typy mutací – znát principy

2) Zlomy + chromozomové mutace



- Mutagenita a genotoxicita -

Mutageny jsou:

1) elektrofilní malé molekuly

(vyhledávají nukleofilní/bazická místa ... např. v NK)

2) další reaktivní látky - alkylující, acylující nebo arylující látky

=> kovalentní adukty s DNA

→ 1+2: „nespecifické“ reaktivní mechanismy

3) interkalátory DNA

=> cross-linking řetězců DNA

→ 3: „specifický“ mechanismus (jen látky s definovanou strukturou, velikostí...)



Mutageny – příklady (1)

Produkty vznikající z vody a kyslíku (chemikálie s nejvyšší koncentrací)

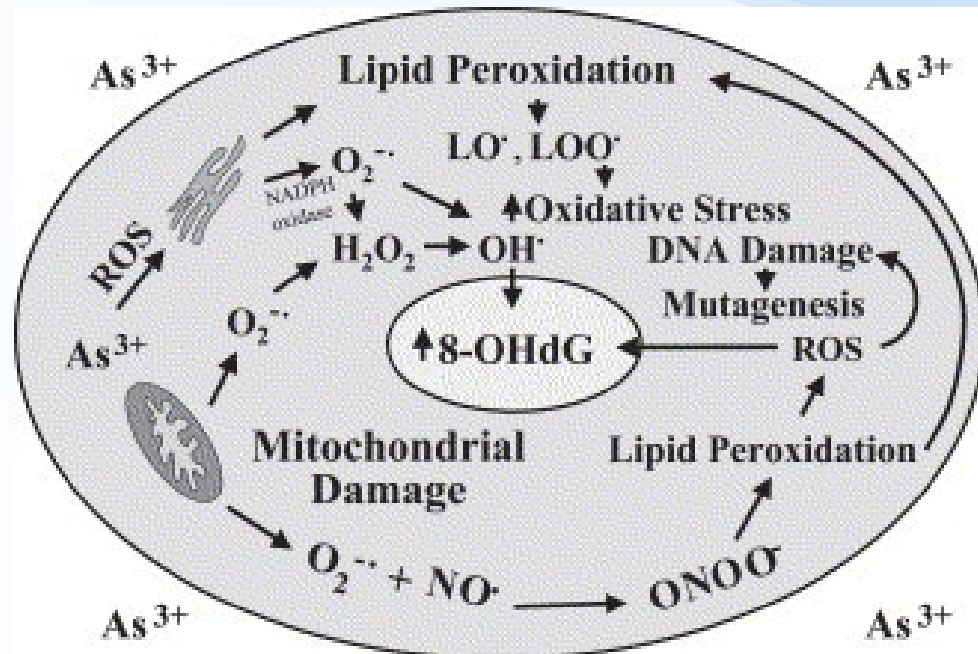
radikály kyslíku: $\cdot\text{OH}$, $\text{O}_2^{\cdot-}$, H_2O_2

vznik v průběhu metabolismu (viz dále),

v přítomnosti reaktivních látek (radikálové reakce)

v přítomnosti toxických kovů

radiací



Mutageny – příklady (2)

Kontaminanty, jejich metabolity, toxiny

PAHs

Plísňové toxiny atd.

Reaktivní organické toxikanty

epoxydy, episulfidy, laktony, aminy

chinony

azo-látky (heterocyklické PAHs)

aromatické nitro-látky (NO₂-PAHs)

Znát příklady:

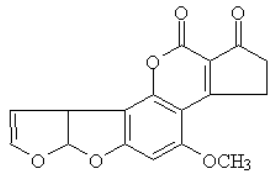
Aflatoxin B1

BaP

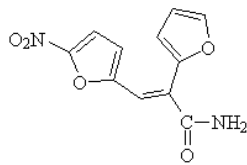
2-AA, 2-AF

EMS

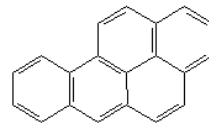
NQO



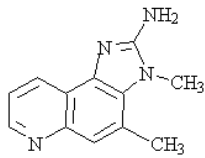
Aflatoxin B1 312.27



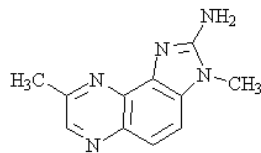
AF-2 (furylfuramide) 248.19



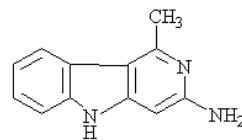
benzo[a]pyrene
(B[a]P) 252.31



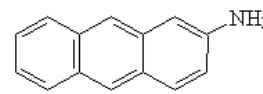
MeIQ 212.25



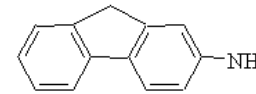
MeIQx 213.24



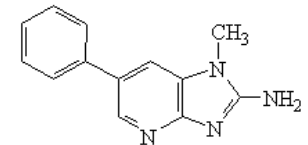
Trp-P-2 197.23



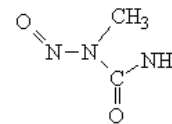
2-aminoanthracene
(2-AA) 193.24



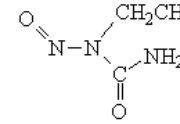
2-aminofluorene
(2-AF) 181.23



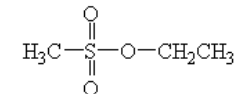
PhIP 224.26



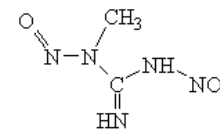
MNU 103.08



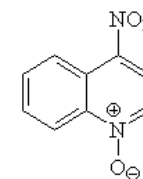
ENU 117.10



ethyl methane sulfonate
EMS 124.15



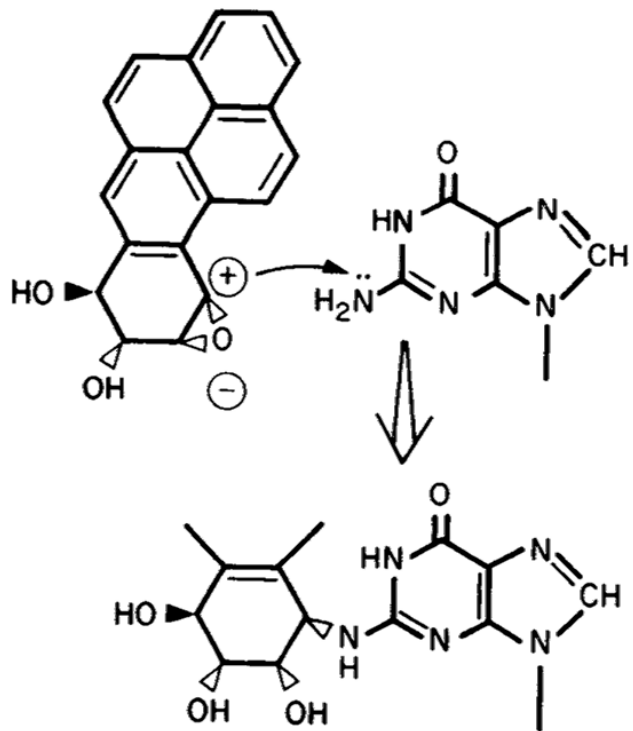
N-methyl-N'-nitro-
N-nitrosoguanidine
(MNNG) 147.09



4-nitroquinoline-1-oxide
(NQO) 190.15



„Arylace“ (benzo[a]pyren)



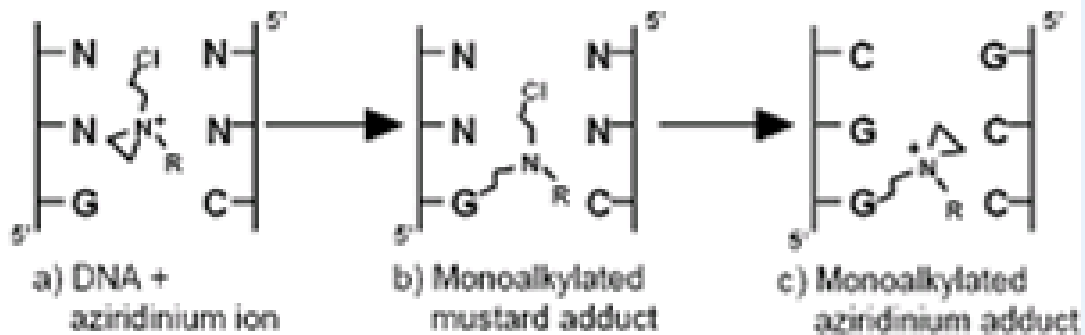
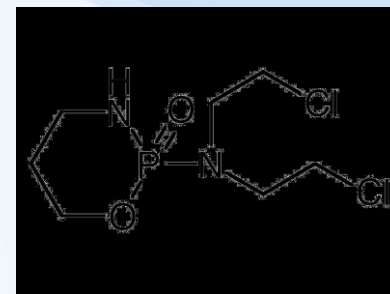
Scheme 5.5. Interaction of 7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide of benzo[a]pyrene with the amino group of guanine.

Příklady reakci

BaP

Cyklofosfamid

„Alkylace“ cytostatikum cyklofosfamid



a) DNA +
aziridinium ion

b) Monoalkylated
mustard adduct

c) Monoalkylated
aziridinium adduct



Interkalační činidla

Využití v experimentální biologii – značení DNA (ethidium bromid)

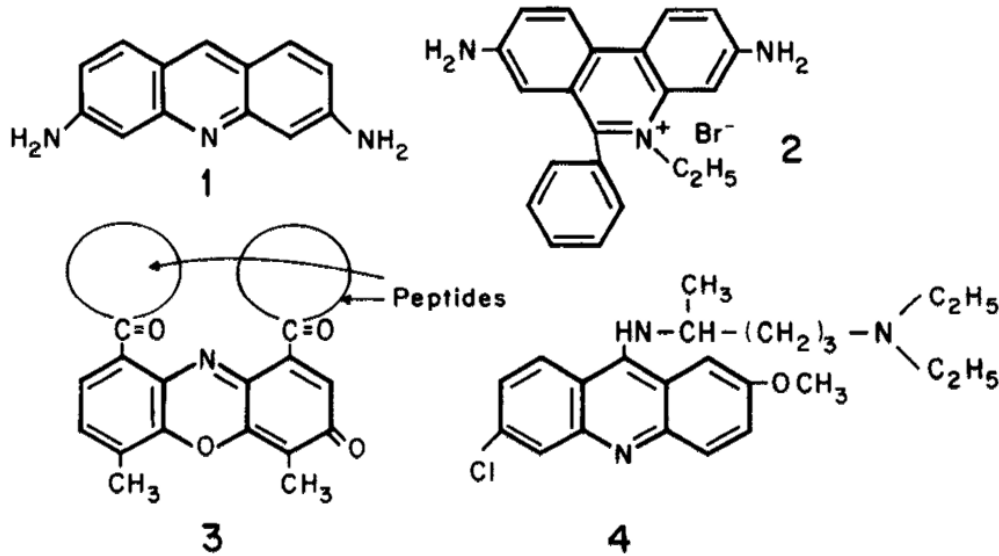
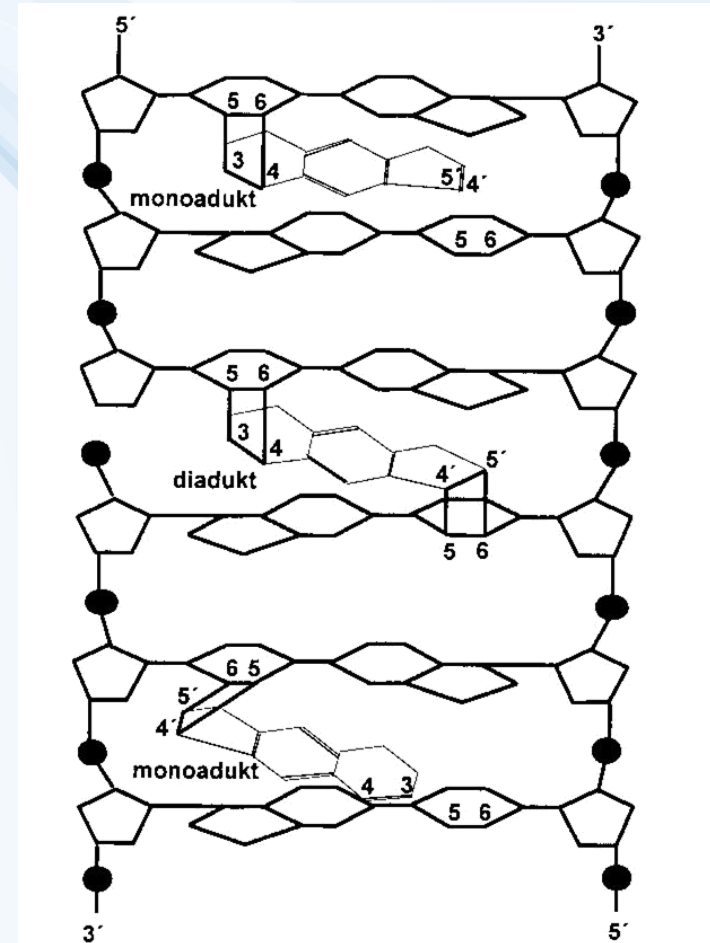


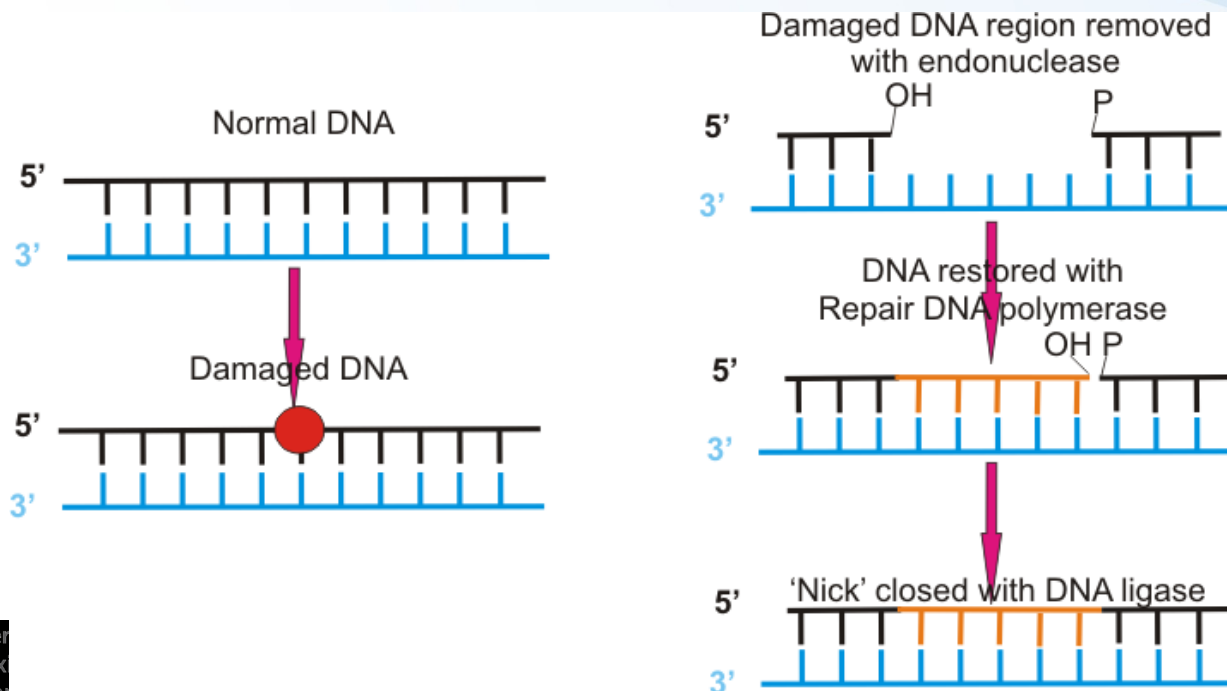
Chart 5.8. Examples of intercalating agents. Key: 1, acriflavine; 2, ethidium bromide; 3, actinomycin; 4, quinacrine.



Interkalace: **psoralen**

REPARAČNÍ MECHANISMY DNA

- v organismu existuje rozsáhlý soubor reparačních mechanismů
- reparační enzymové aparáty
 - některé jsou exprimovány **konstitutivně** (*nízké úrovně*)
 - některé jsou indukovány **změnami v DNA** (mutace)
SOS repair, excisní reparace ...



Důsledky mutací / genotoxicity

1) Důsledky u lidí a zvířat

Mutace tělních buněk (somatické mutace)

→ první krok **karcinogeneze a dalších patologií**
(karcinogeneze, teratogenita: viz další přednášky)

Mutace pohlavních buněk

→ přenos mutací na další generace (evoluce?)

2) Důsledky pro ekosystémy

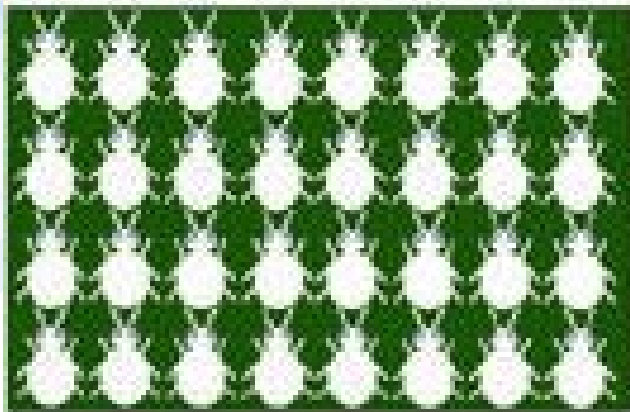
> změny genomu/genofondu přírodních organismů
> **adaptace** na změny v prostředí → **evoluce**

Příklady:

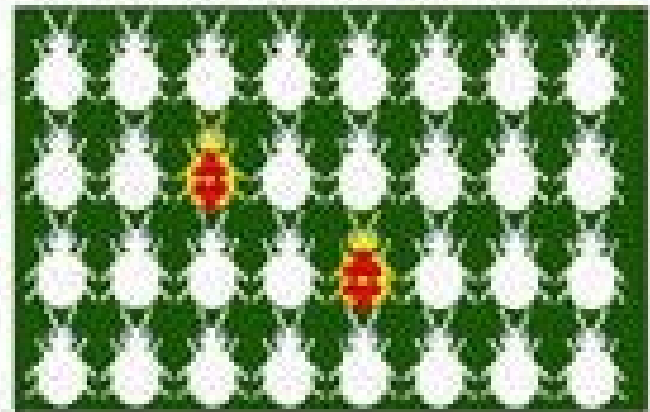
Pesticidy → vznik rezistentního hmyzu

Antibiotika → ATB-rezistentní bakterie

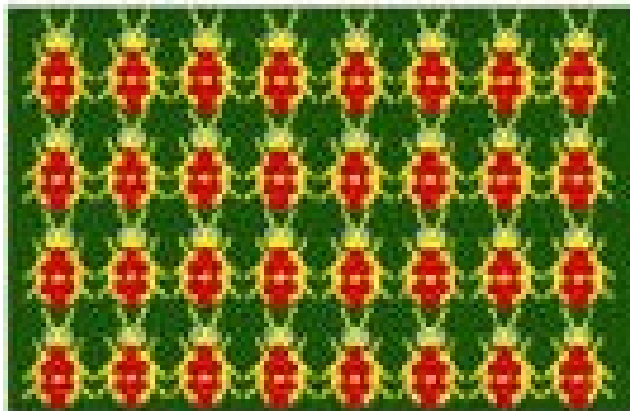




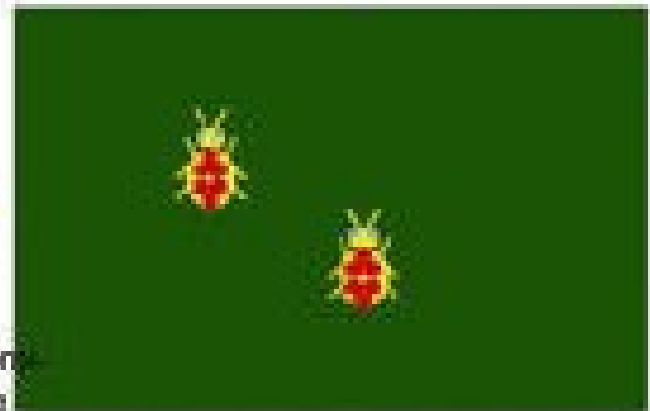
The first individuals with reduced susceptibility to a given insecticide appear as a result of a random mutation



All susceptible individuals are killed by the insecticide, leaving only resistant insects in the population



Resistant individuals multiply, eventually becoming numerous enough to cause economically significant damage



Inhibice enzymových aktivit

Inhibice enzymových aktivit

Řada (eko)toxikantů působí jako specifické inhibitory řady enzymů
inhibice reverzibilní (nekovalentní)
ireverzibilní (kovalentní)

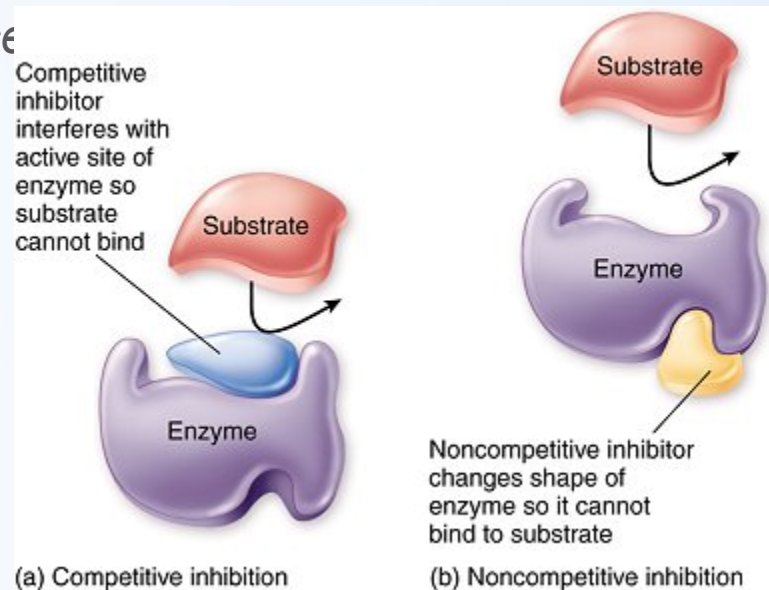
inhibice **kompetitivní**

(v aktivním místě, na úrovni substrátu: **viz příklady dále**)

inhibice **nekompetitivní/alosterické**

(kovalentní vazby na jiném místě

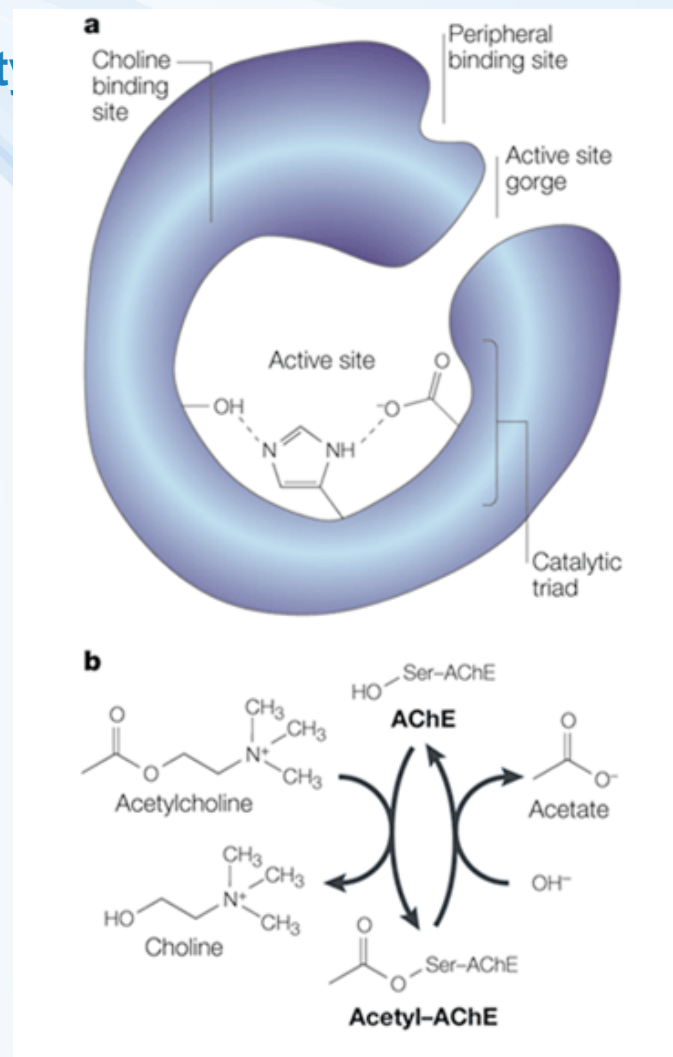
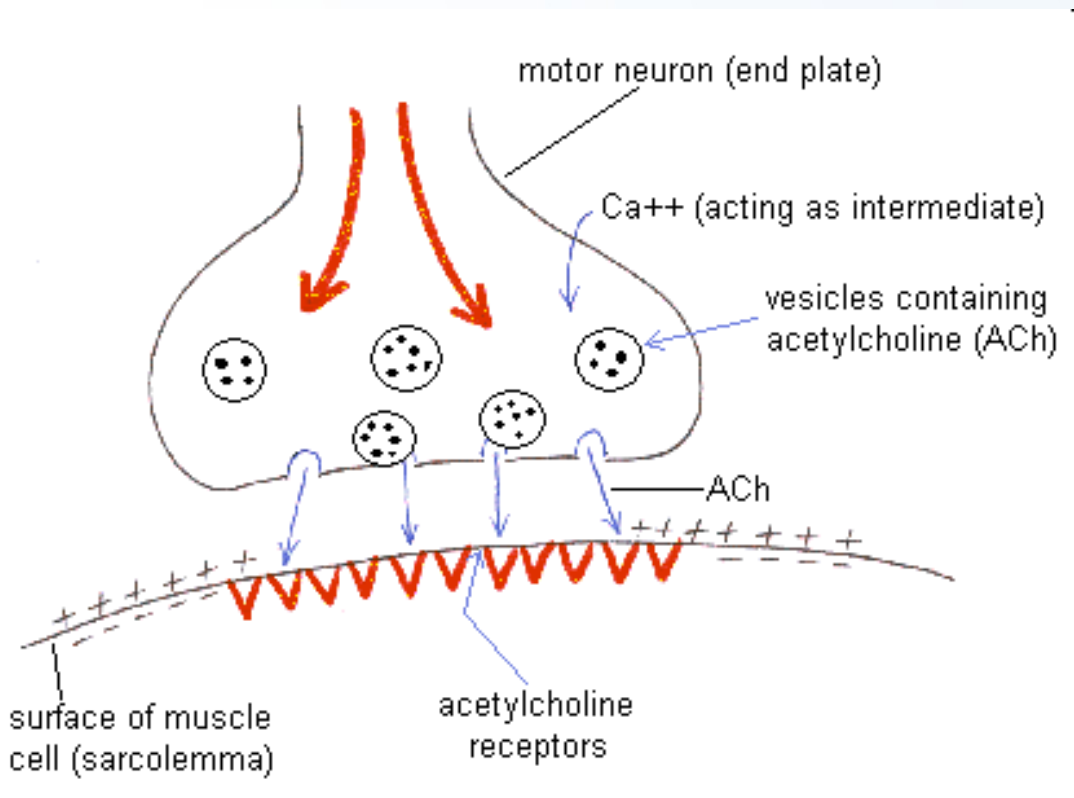
→ nespecifická změna struktury/funkce



Specifické inhibice enzymů - příklady

acetylcholinesteráza

- klíčový enzym v přenosu nervových signálů (mezi neurony, mezi neuronem a svalem)
- Inhibice Ach (**organofosfátové pesticidy, karbamáty**)
→ křeče, udušení



Specifické inhibice enzymů - příklady

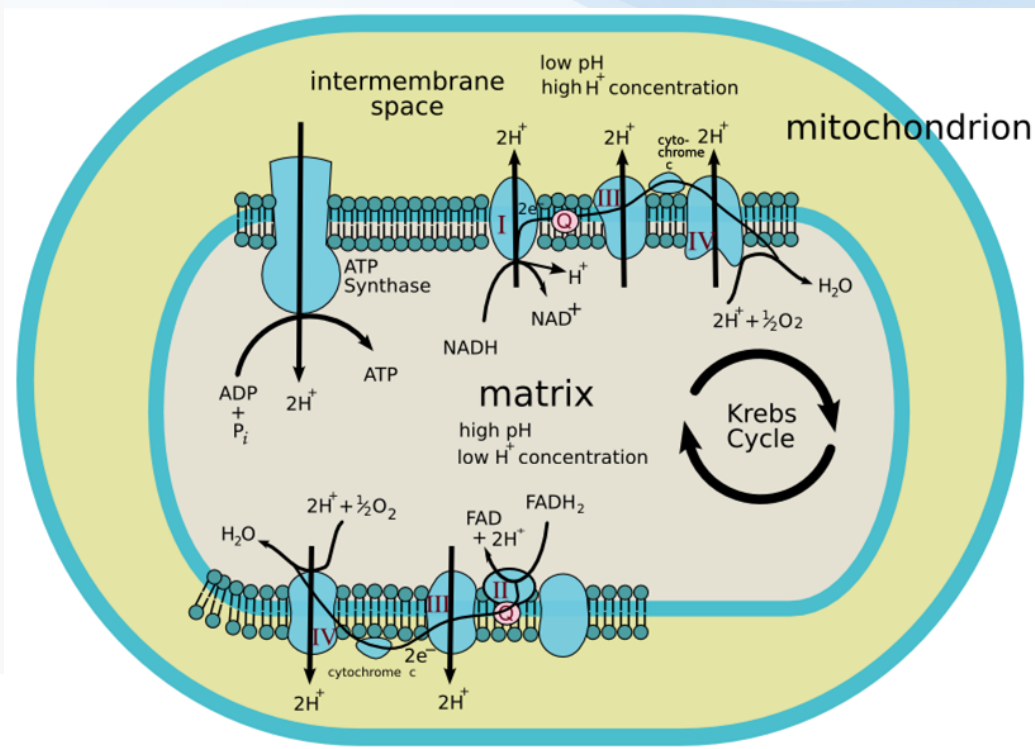
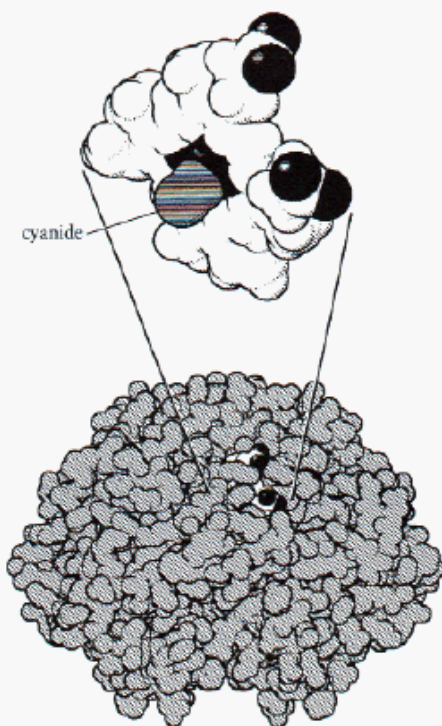
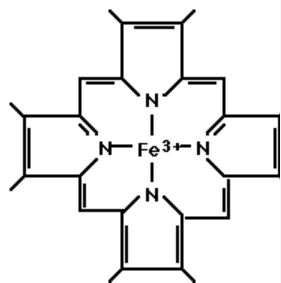
inhibice enzymů respiračních řetězců

- Respirace & tvorba ATP - klíčový metabolický proces

- **Kyanid** ($C\equiv N$), **CO** vazba na hemový komplex

→ nejrychlejší toxicita – mitochondrie

→ také v hemoglobinu, CYP450 atd.



Nespecifické mechanismy (reaktivní): denaturace

Účinky látek na sekundární a terciární strukturu proteinů (včetně enzymů)

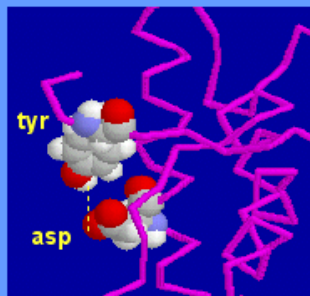
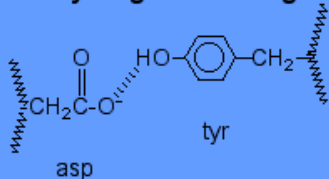
Narušení H-můstků
Iontové vazby

alkoholy, aminy
kyseliny (COOH), zásady (aminy)
toxické (těžké) kovy - Hg^{+2} , Pb^{+2} , Cd^{+2} , Ag^{+1} Tl^{+1} ,
toxické kovy (reakce se sírou HS-)

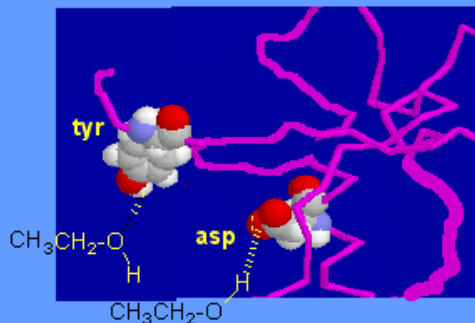
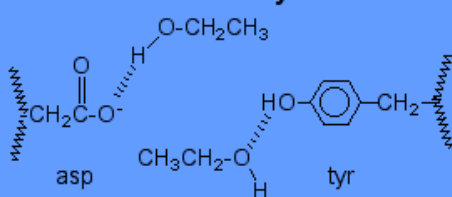
S-S můstky

Detaily (domácí úkol): <http://www.elmhurst.edu/~chm/vchembook/568denaturation.html>

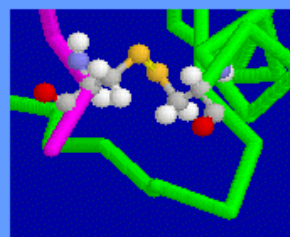
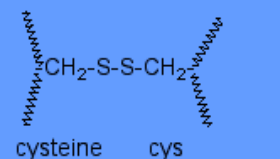
Tertiary Structure -
Hydrogen Bonding



Denaturation by Alcohol

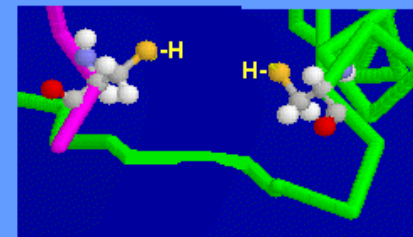


Tertiary Structure -
Disulfide Bonds



Join two chains

Denaturation by Reducing Agents



Změny redox-potenciálu

Oxidativní stres



DALŠÍ EFEKTY NA BIOCHEMICKÉ ÚROVNI

Změny redox-potenciálu

- v buňce se přirozeně udržuje určitý stav redox-potenciálu
- rovnováha **oxidanty/antioxidanty**
- narušení rovnováhy → **oxidační stres**

-antioxidanty:

*kyselina lipoová, beta-karoten, **glutathion, kys. askorbová (vitamin C)***

- přirozeně vznikající oxidanty + radikály:

- **kyslík** (!) a jeho deriváty
- = ROS (reactive oxygen species) $\cdot OH$, $O_2 \cdot^-$, H_2O_2

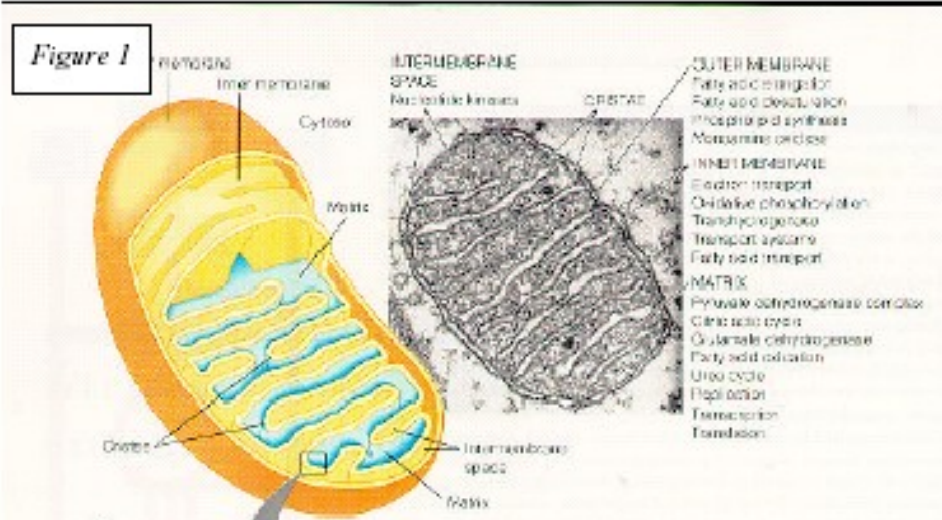
Přirozené zdroje oxidantů v buňce:

mitochondrie

oxidázy, CYP450 = **detoxifikace**

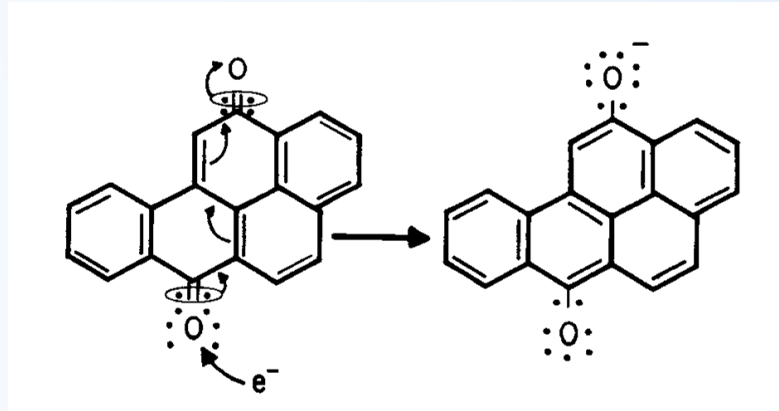
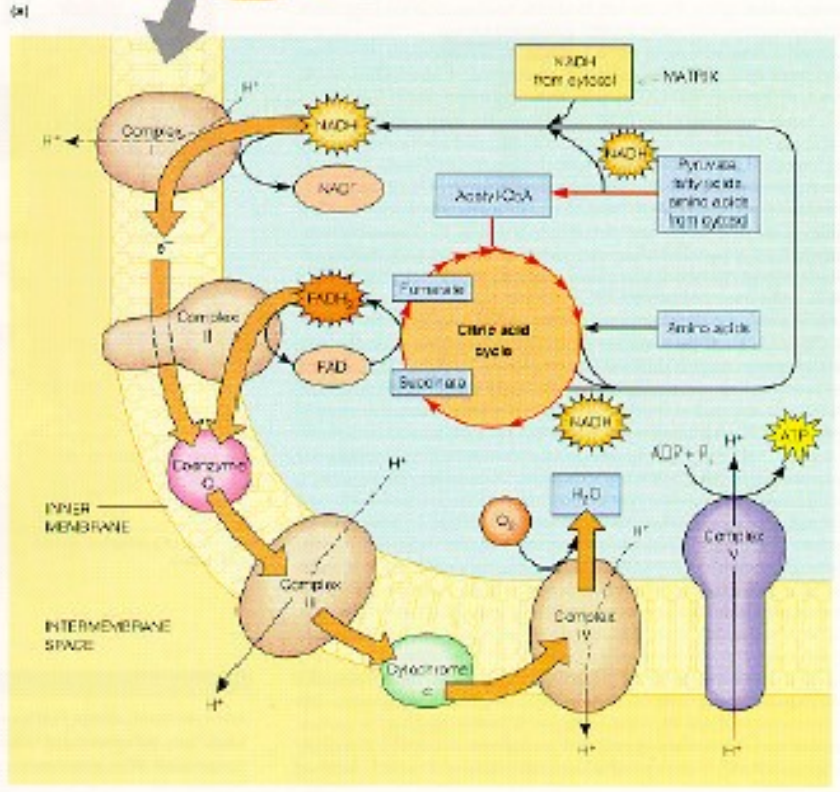


Respirační řetězec v mitochondriích - zdroj elektronů → zdroj ROS



V řetězcích přirozeně zapojeny CHINONY
- Cizorodé chinony
- interference (rozpojení toku elektronů)
→ další ROS

Př. Chinony benzo[a]pyrenu



Další zdroje „oxidantů“ v buňce

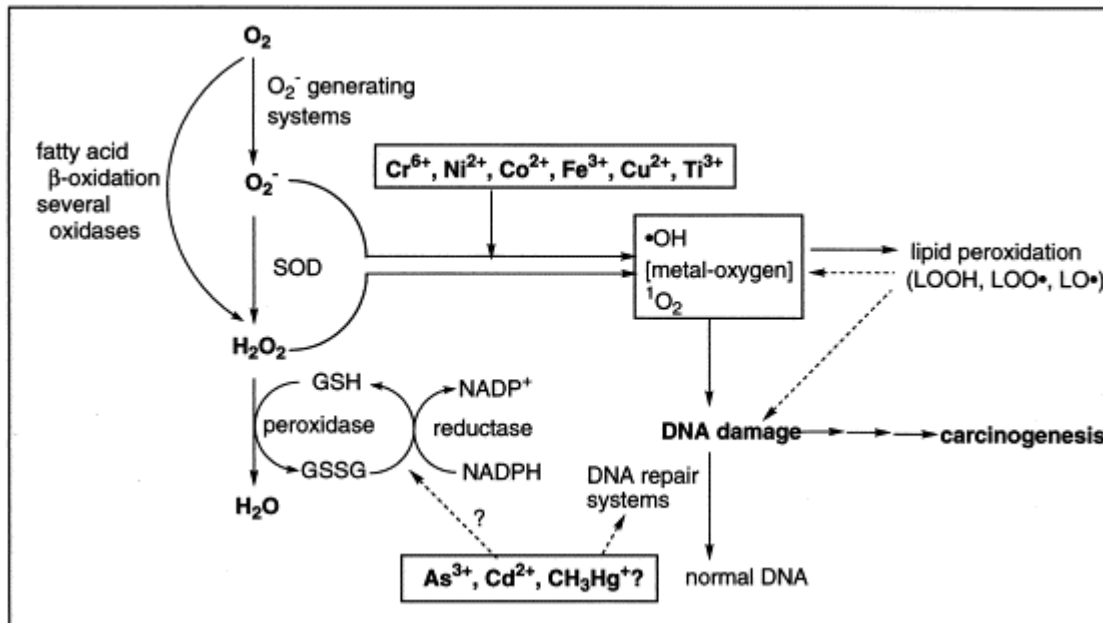
Xenobiotika

- **reaktivní toxické látky** (epoxidy ...)
- **metabolity** vznikající při transformacích (detoxifikaci)
- **toxické kovy**
- **redoxní cyklátory** – např. **chinony**

Ionizující záření

reakce s vodou v buňkách → produkce ROS

→ základní mechanismus toxicity způsobené zářením !



Oxidativní stres = narušení rovnováhy oxidanty/antioxidanty

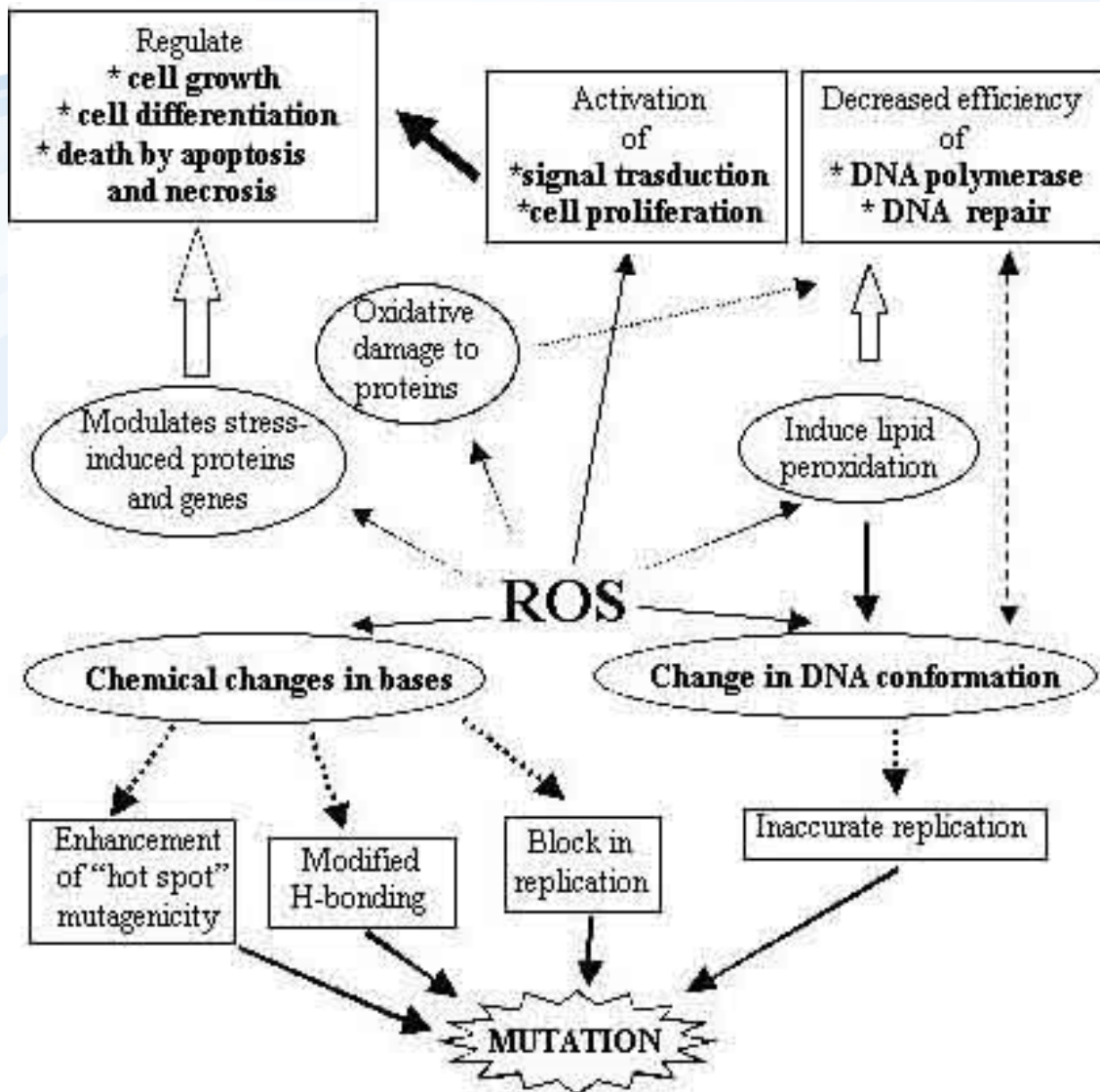
Oxidační stres vzniká:

- Zvýšením koncentrací oxidantů
- Odstraněním antioxidantů (chronický oxidační stres)
 - velmi obecný mechanismus vyvolaný toxickými látkami
 - **důsledky**: chronické efekty – **nemoci, rakovina, stárnutí** ...

Pozn: Druhý extrém narušení rovnováhy:

? Snížení koncentrací oxidantů - málo prostudováno (anoxie - častý stav v nádorech)

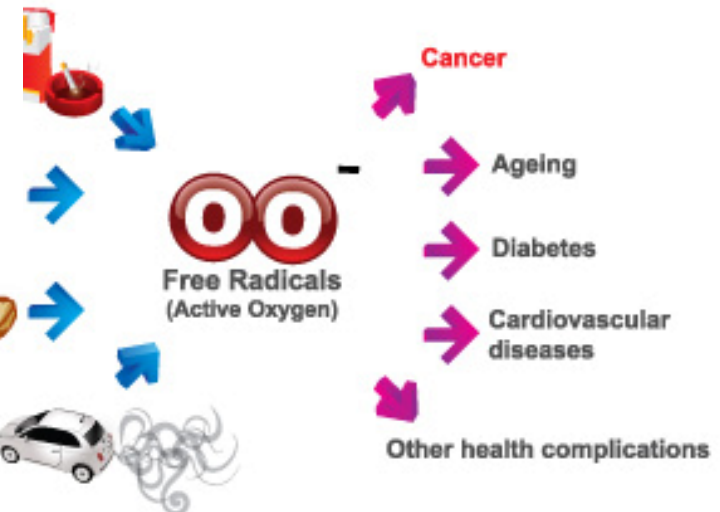




Oxidace

- DNA
- proteiny
- fosfolipidy

→ Toxicita



Další specifické mechanismy

Modulace gradientů na membránách
Intracelulární receptory
HSP

Změny gradientů na membránách / semipermeabilita

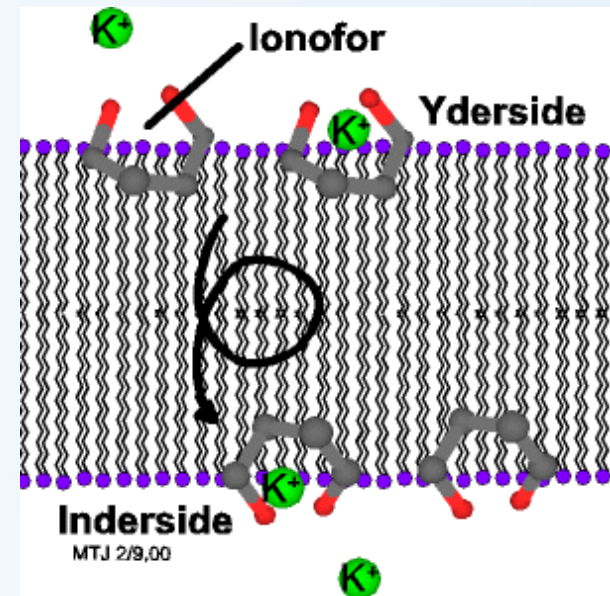
- v buňce se přirozeně udržují gradienty iontů
(*plazmatická membrána, ER, mitochondrie*)

Význam gradientů:

- zajištění semipermeability
- zajištění správného signálování (*nízké koncentrace Ca^{2+}*)
- gradienty H^+ pro tvorbu ATP

Toxické látky narušující gradienty

- **ionofory** - *usnadněný přenos iontů (např. antibiotika)*
- **další mechanismy** – viz dříve
 - *rozpojování toku elektronů z respiračních řetězců (chinony)*
 - *blokace přenosu v respiračních řetězcích (kyanidy)*



Kompetice toxických látek s přirozenými ligandy

Interakce chemických látek s receptory pro přirozené ligandy
= reakce **s proteinovými receptory**

PROTEINOVÉ RECEPTORY

A) Membránové receptory

- přirozené ligandy

- velké hormony (inzulin):

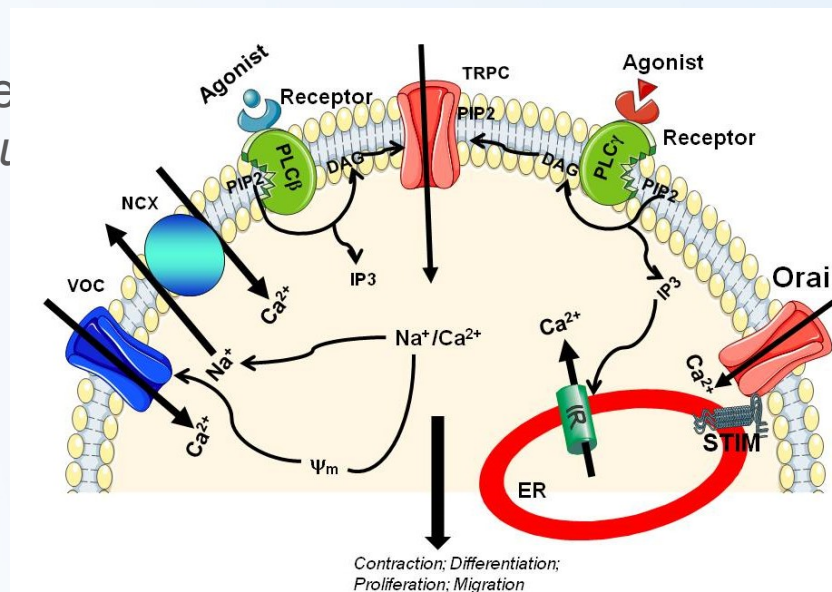
menší význam toxických látek

- malé signální molekuly (neurotransmitery)
strukturně blízké malým mk toxikantů

B) Intracelulární receptory

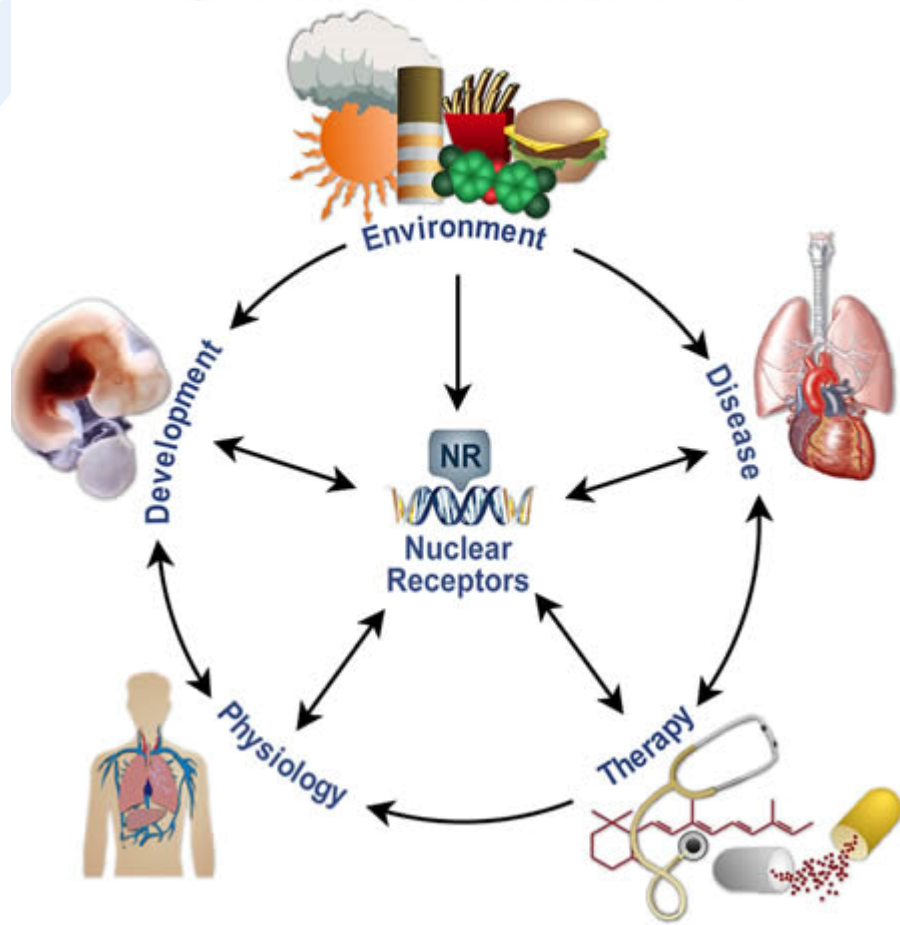
Velký význam v ekotoxicitě

→ viz dále

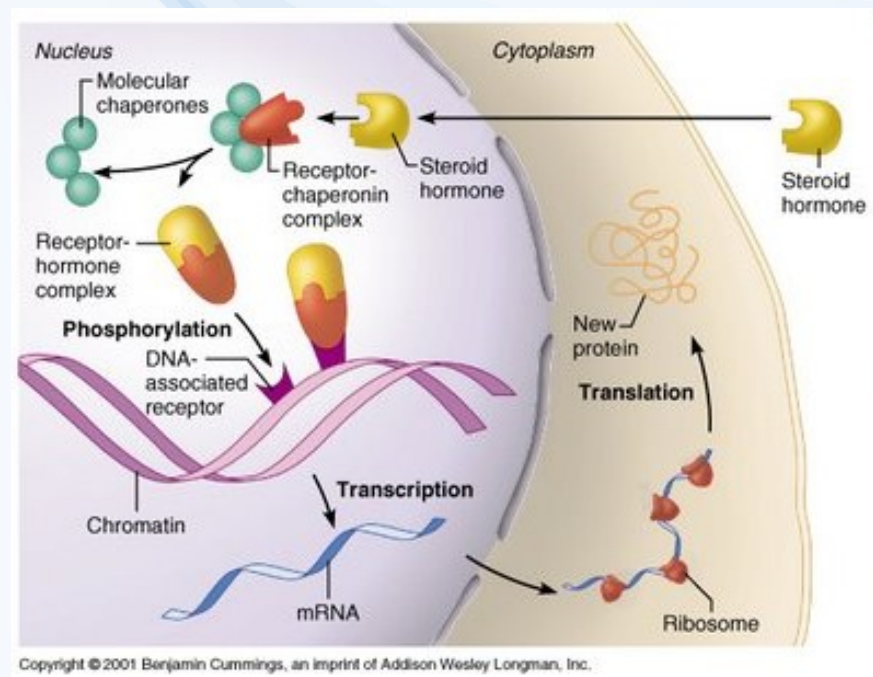


Intracelulární (nukleární) receptory

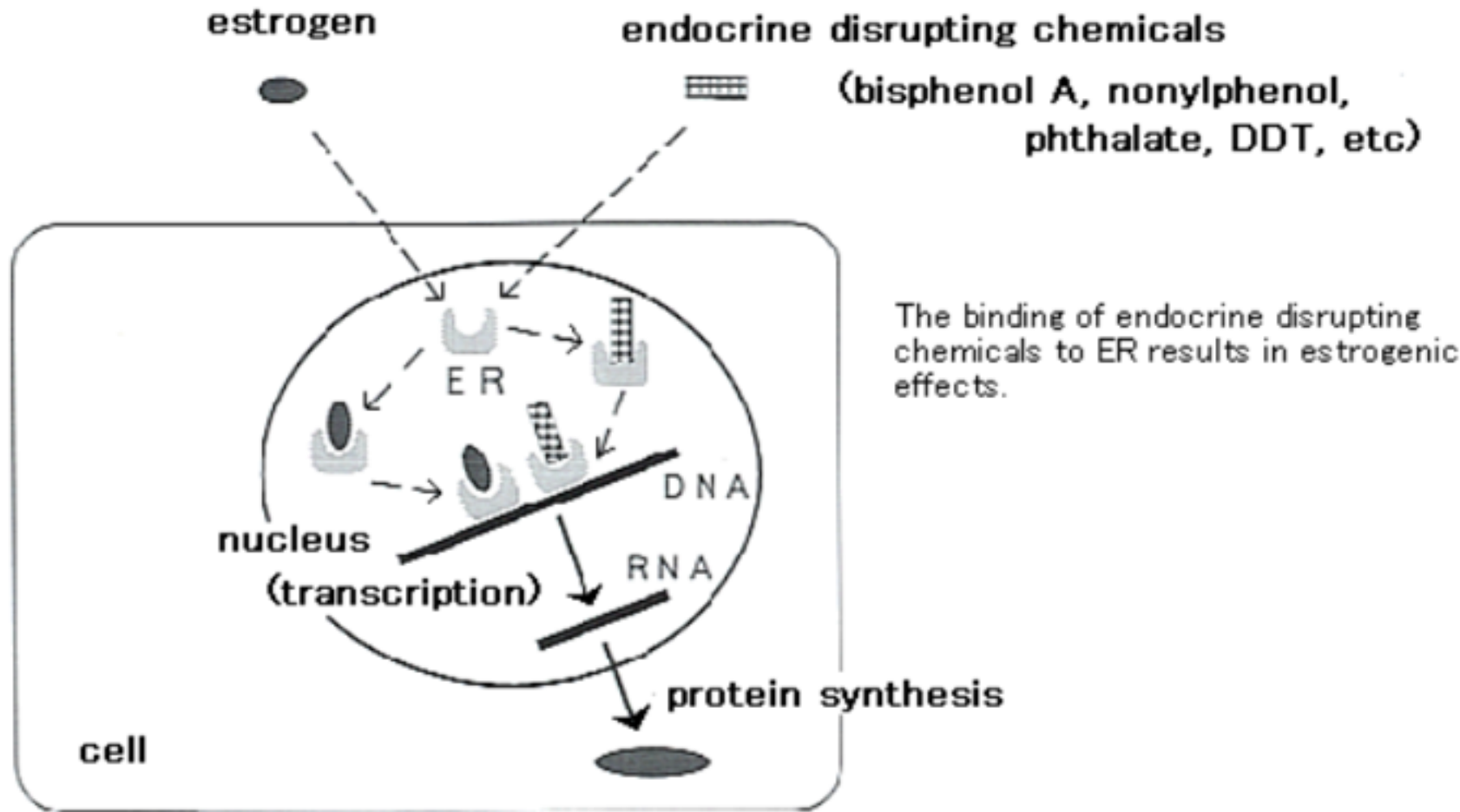
Figure 1. Nuclear Receptors: Ligand Dependent Transcription Factors



Nukleární receptory
- přímo interagují s DNA
(transkripční faktory)



Toxické látky interferují s ligandy nukleárních receptorů



Nukleární receptory

Intracelulární (jaderné) receptory

Velký význam v ekotoxikologii !

Ligandy nukleárních receptorů – řada nízkomolekulárních hormonů
estrogeny, androgeny, thyroïdní hormony ...

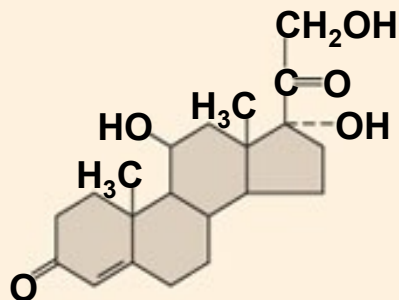
Organické toxické látky: strukturní podobnost s hormony (!)

→ Specifické mechanismy a účinky (*efekty při nízkých koncentracích*)

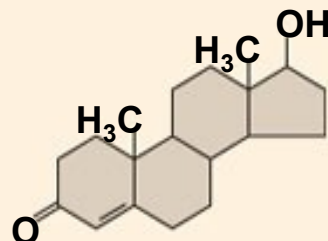
Důsledky: chronická toxicita velmi významných polutantů

- **persistentní látky** - PCBs, PCDDs/Fs, DDT,
- **ftaláty a další aditiva (bisfenol A)**
- **detergenty (nonylfenol)**
- nové typy pesticidů atd.

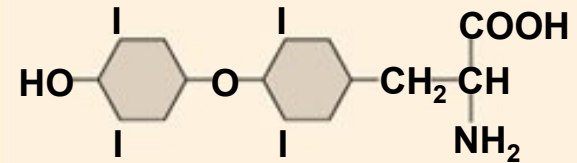
Cortisol (Hydrocortisone)



Testosterone



Thyroxine



Nukleární receptory významné v ekotoxicitě

AhR – receptor pro aromatické uhlovodíky (arylhydrocarbon receptor)

ER – estrogenní receptor

(také AR – androgenní receptor a další: méně prostudováno)

Aktivace AhR :

- není znám přirozený ligand, nejsilnějším ligandem TCDD (!)
- po aktivaci:
 - indukce detoxikačních enzymů (CYP1A1)
 - **hyperfosforylace regulačních enzymů**
 - proliferace (! nádory), apoptóza (*imunotoxicita*) ...

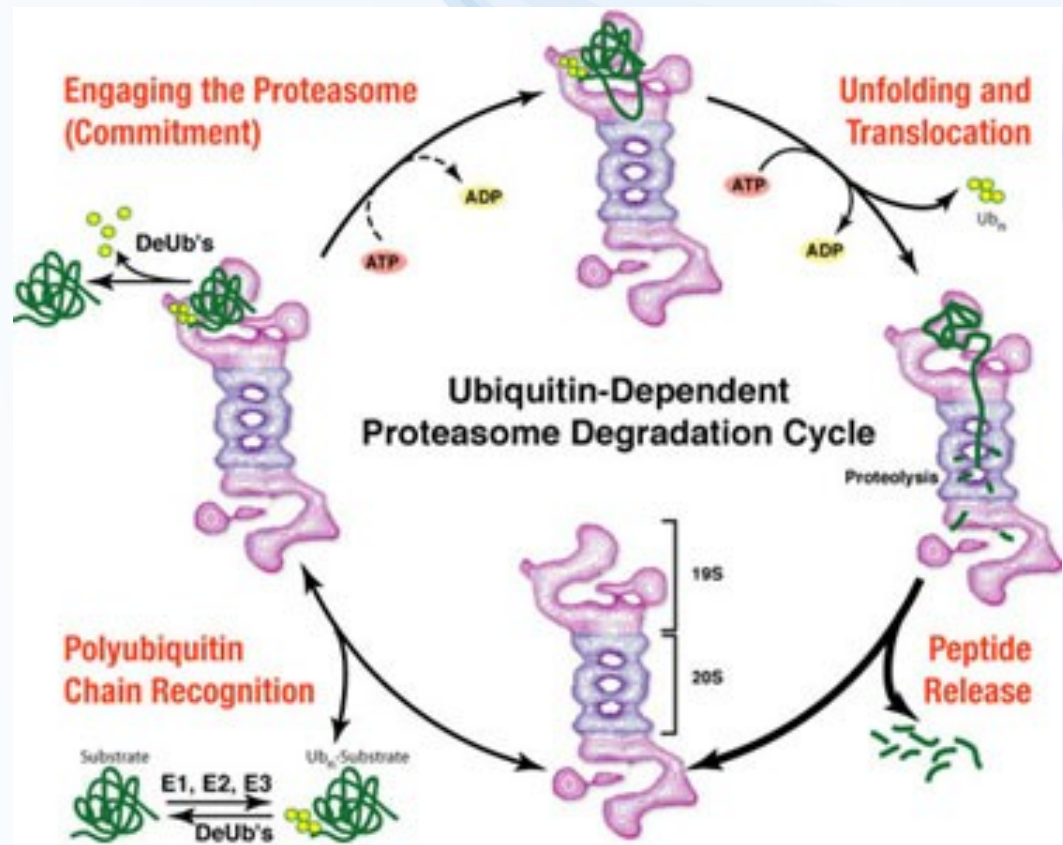
Aktivace ER

- přirozeným ligandem ER jsou estrogeny (17beta-estradiol atp.)
- efekty jsou závislé na typu buněk
 - proliferace (nádory), produkce hormonů, změny aktivit ...
- nefyziologická hyperaktivace ER
 - **xenoestrogenita** (významný proces **endokrinní disrupce**)

Indukce stresových proteinů: Ubiquitin

Ubiquitin (7 kD)

-Reguluje DEGRADACI (poškozených) proteinů v proteazomech



Indukce stresových proteinů: HSP

Objeveny při experimentech s teplotním stresem

→ indukce nízkomolekulárních proteinů (16 - 90 kD)

Hsp - heat shock proteins

Indukce Hsp následně prokázána i po působení jiných stresorů
(UV, salinita, kovy, toxické látky ...)

Označování podle MW (Hsp90 = 90 kD, Hsp60 = 60 kD....)

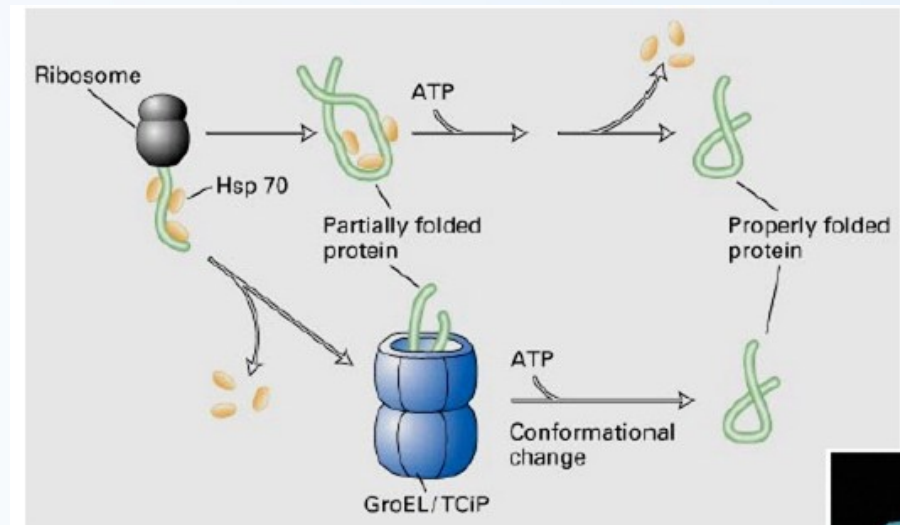
Jedna z funkcí hsp: skládání terciární a kvarterní struktury jiných proteinů a enzymů, transporterů nebo reparačních enzymů

Obecná reakce na stres

poplach – potřeba nových proteinů (reakce na „proteotoxicitu“, HSP – biomarker)

→ zvýšení spotřeby energie

→ zvýšení proteosyntézy



Shrnutí

Přehled mechanismů:

ke každému znát principy, důsledky, příklady chemických látek

Základní typy toxicity

Nespecifická toxicita

- nepolární narkotická toxicita (bazální toxicita)
- polární narkotická toxicita
- toxicita vyvolaná reaktivními látkami

Specifická toxicita

- inhibice enzymů, interakce s receptory apod.

Konkrétní příklady

- narušení přirozené fluidity membrány
- interakce látek s DNA
- inhibice enzymových aktivit
- narušení redox-potenciálu
- narušení gradientů na membránách
- kompetice se substráty / přirozenými ligandy
- indukce stresových proteinů