



Centrum pro výzkum  
toxických látek  
v prostředí

# Účinky toxických látek

Projevy molekulárních mechanismů  
na úrovni buňky a organismu

Luděk Bláha, PŘF MU

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



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

# Co by si student(ka) měl(a) odnést ?

- Znat hlavní procesy na úrovni buněk (dělení, apoptoza, diferenciace...) a
  - interpretovat vazby dolů ( $\leftarrow$  mechanismsy)
  - i nahoru ( $\rightarrow$  organismus)
- Znat projevy toxických látek na úrovni organismu
  - Živočichové (konzumenti)
  - Rostliny (producenti)
  - Bakterie (destruenti, dekompozitoři)



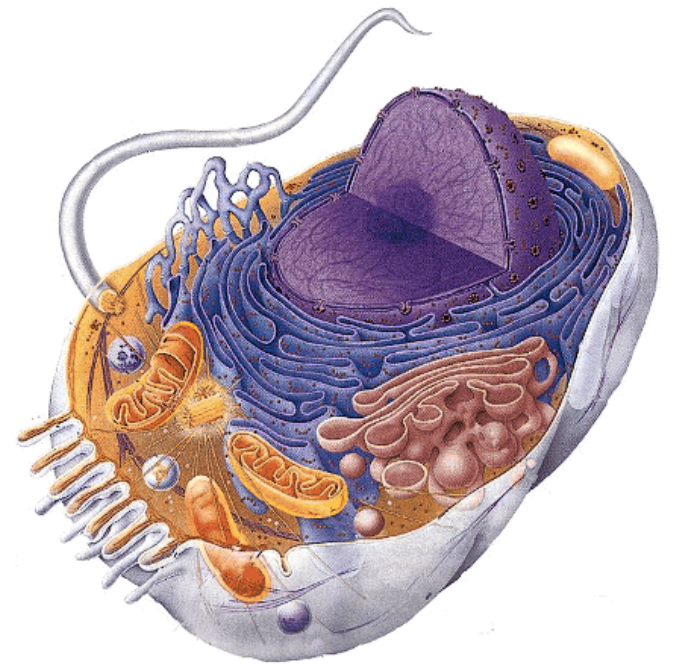
# Připomenutí efekty toxikantů na molekulární a biochemické úrovni

## Přehled (ke každému znát základní informace)

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

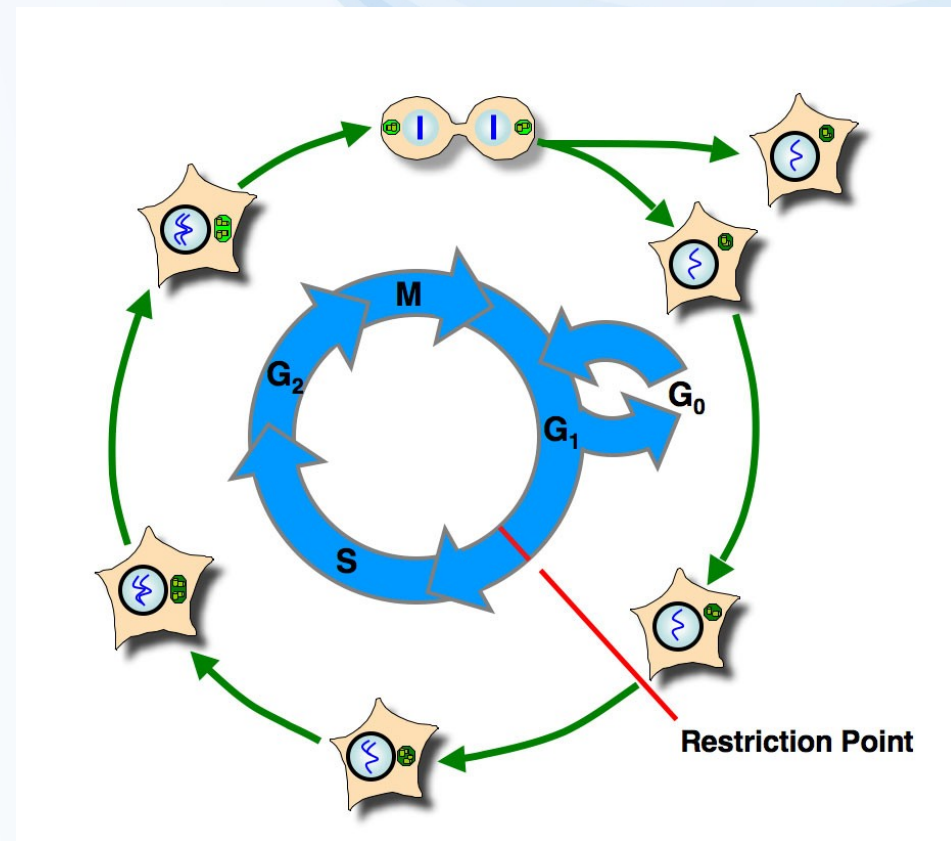


# BUŇKA a toxicita



# Základní buněčné procesy

- Metabolismus
- Dělení (proliferace) - buněčný cyklus
- Diferenciace
- Smrt
  - apoptóza
  - nekroptóza
  - nekroza

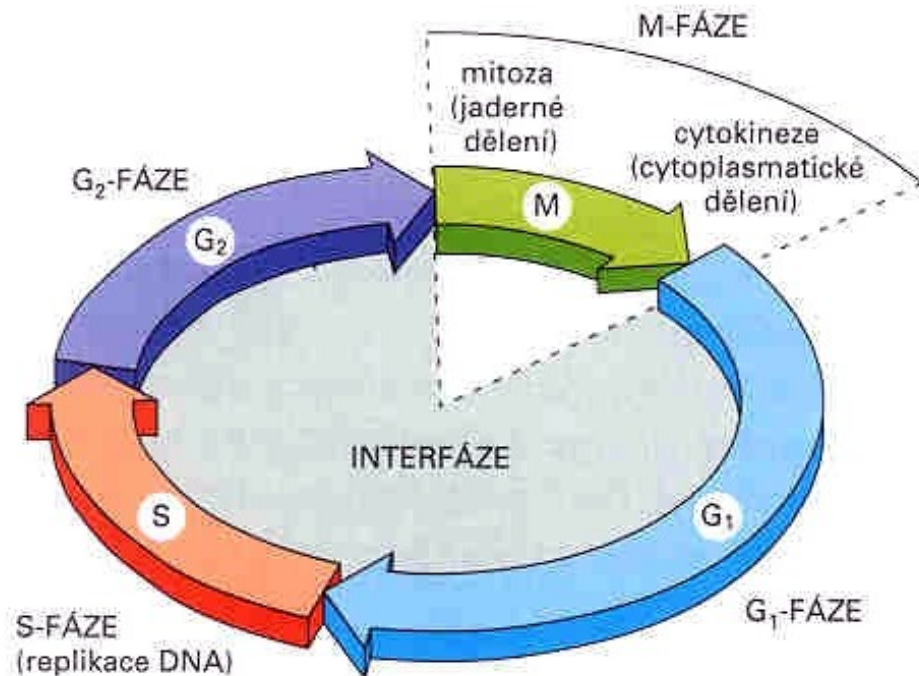


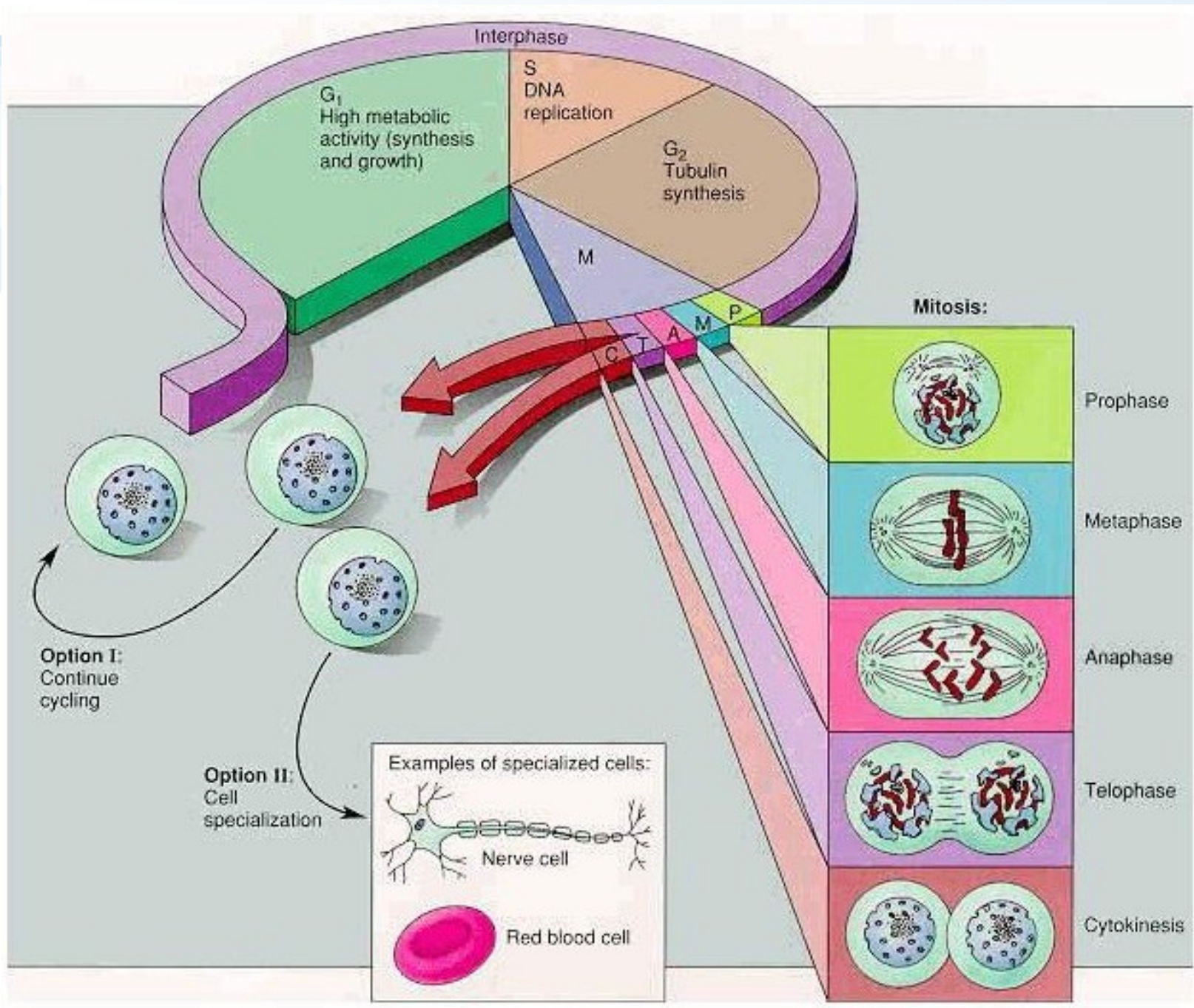
# BUNĚČNÝ CYKLUS

Sled vzájemně koordinovaných událostí, které vyúsťují v růst a rozdělení buňky na dvě buňky dceřiné. Obvykle 4 fáze (1953 - Howard a Pelc)

Generační doba buňky

G <sub>1</sub>	(gap)	30 - 40 %
S	(synthesis)	30 - 50 %
G <sub>2</sub>	(gap)	10 - 20 %
M	(mitosis)	10 %





# Význam buněčného cyklu

- Regulace správného vývoje organismu během embryogeneze
- Obnova tkání v dospělém organismu
- Zajištění správného rozdělení genetického materiálu do dceřiných buněk
- Kontrola a oprava genetické informace, protinádorová kontrola



# REGULACE v buněčném cyklu

## Kontrolované faktory:

- Extracelulární signály
- Správná posloupnost událostí
- Bezchybnost procesů
- Dokončení každé fáze před zahájením další

## Principy řízení

**Fosforylace/Defosforylace**  
proteinů

**Cykliny / CDK** (cyklin-  
dependentní kinázy)

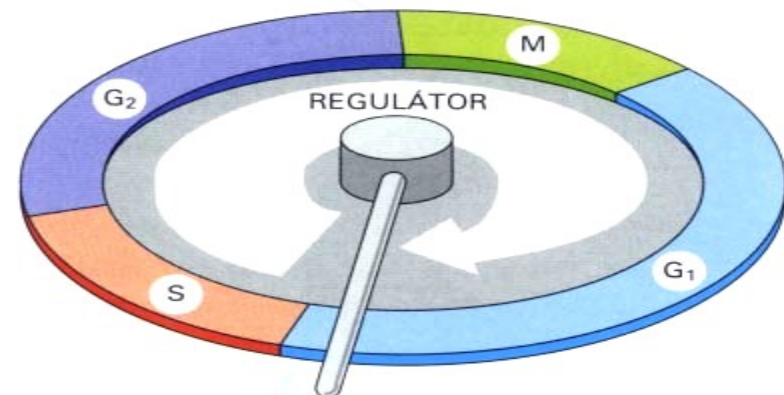
Velký význam proteinu **p53**

Je všechna DNA replikována?

Je buňka dostatečně velká?

Kontrolní bod G<sub>2</sub>

VSTUP DO M



VSTUP DO S

Kontrolní bod G<sub>1</sub>

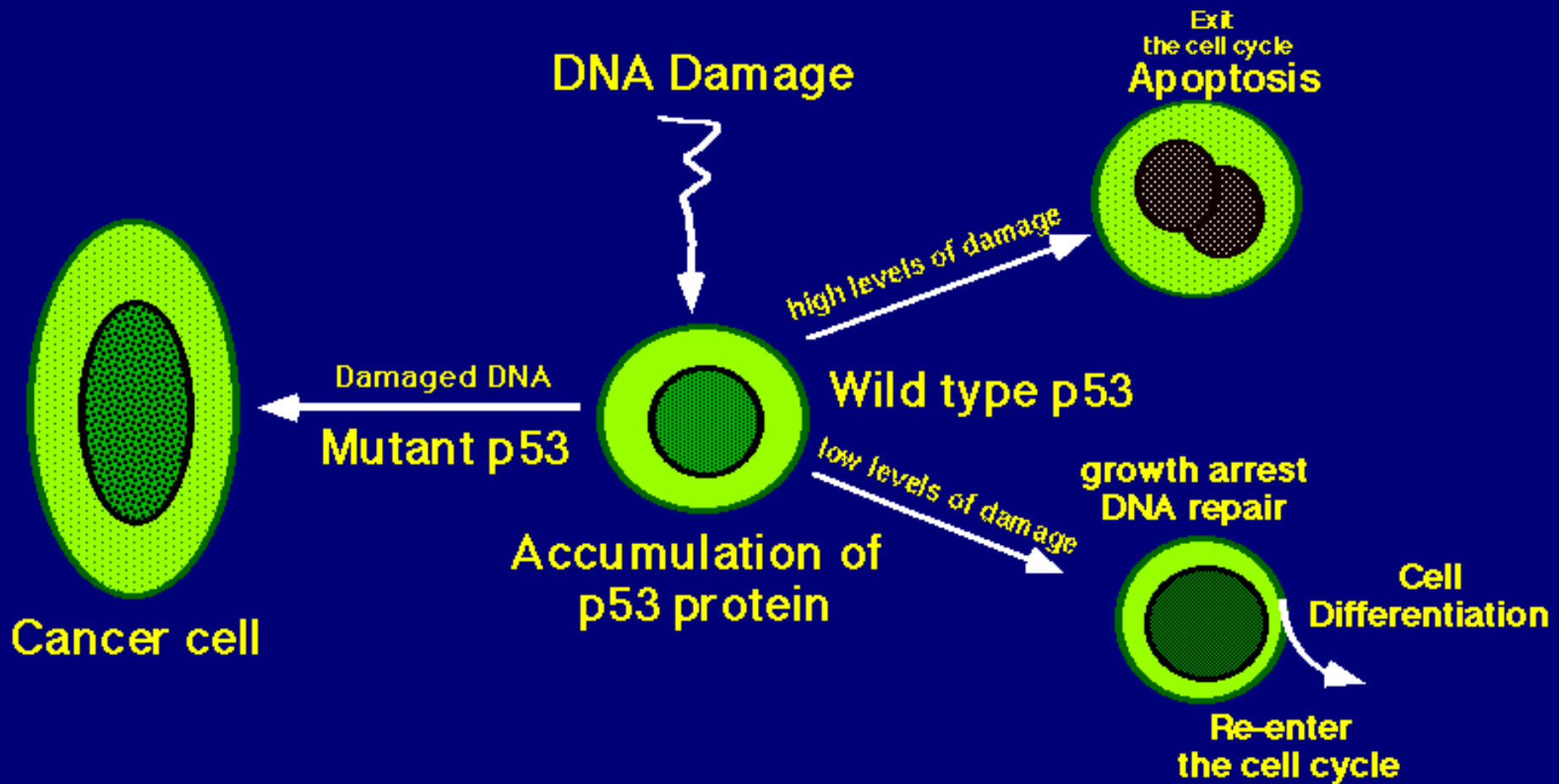
Je buňka dostatečně velká?

Je okolí pohostinné?

Je DNA poškozena?



# Protein p53 - význam v kontrole buněčných procesů



## Možnosti osudu buněk v průběhu cyklu

Normální

- 1) **Konstantní cyklování** během života organismu
- 2) Časově omezená proliferace → **senescence**
- 3) Terminální **diferenciace**
- 4) Buněčná smrt - **apoptóza**

Patologie

((5) Maligní zvrát)

## Primární poškození uvnitř buněk vyvolává: (viz biochemické mechanismy toxicity)

- 1) Úplná destrukce buňky → **nekróza**
- 2) Narušení řídicích pochodů v buňkách
  - buňka nejčastěji kontrolovaně **apoptozuje**  
(*příp. nekroptozuje – nově objevený mechanismus*)
  - případně: změny v hlavních procesech  
(dělení, apoptoza, diferenciaci)
    - následně i projevy v organismu (nemoci, toxicita...)

### Zvláště zranitelné (kontrolované) systémy v buňkách:

Integrita buněčné membrány  
Aerobní respirace (mitochondrie)  
Proteosyntéza (ribozomy)  
Integrita genetické informace

**Poškození → primárně apoptoza**



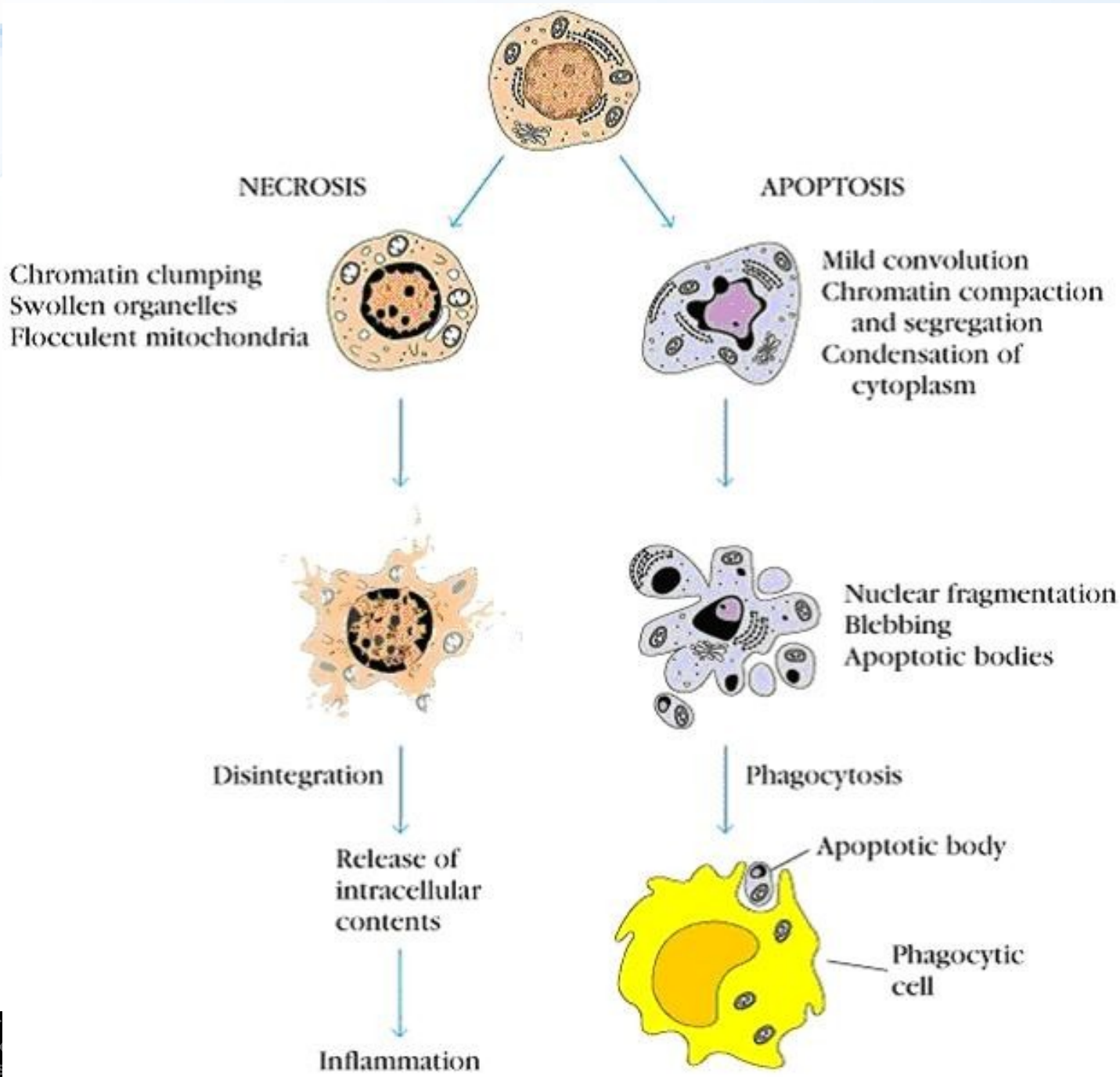
## NEKRÓZA

- patologický jev
- bobtnání buňky
- kondenzace chromatinu
- dezintegrace membrán
- buněčná autolýza
- zánět
- zjizvení

## APOPTÓZA

- buněčná sebevražda
- fyziologický jev
- smrštění buňky
- fragmentace DNA
- membránové blebování
- apoptotická tělíska
- chybí zánětlivá reakce
- bez následků





## Poruchy dělení buněk

- Rychle se dělící buňky (nádory)
- Poruchy imunitního systému (řada procesů zahrnujících dělení buněk)

## Poruchy diferenciacce

- Významná poškození zejména v ranném vývoji (embryotoxicita, teratogenita)
- Vznik nádorů (buňky nejsou diferencované)
- Poruchy v imunitním systému (řada diferenciačních procesů)

## Poruchy apoptozy

- Vznik nádorů (poškozené buňky nesměřují k apoptoze)
- Poruchy v imunitním systému (TCDD → indukce apoptozy v thymu)

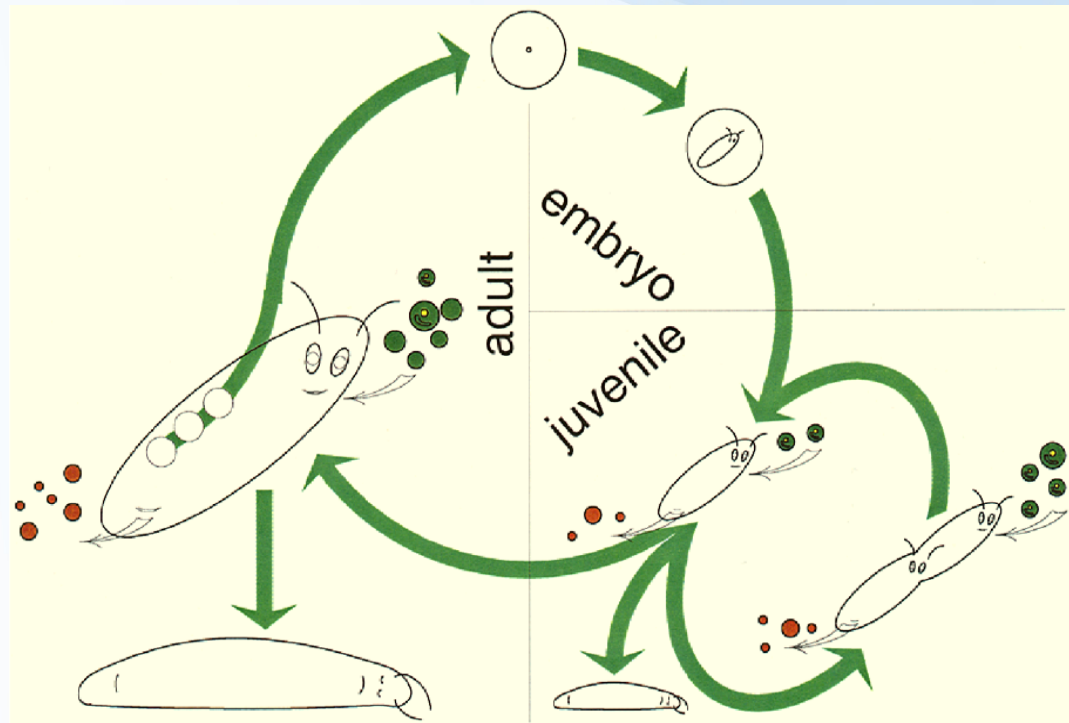
# Projevy toxicity na úrovni organismu



# Hlavní funkce organismu

Přijatá energie (u všech organismů) se rozděluje na hlavní funkce:

- Udržování života (... délka života)
- Růst (zvětšování vlastní hmoty)
- Rozmnožování
- Signály a jejich zpracování

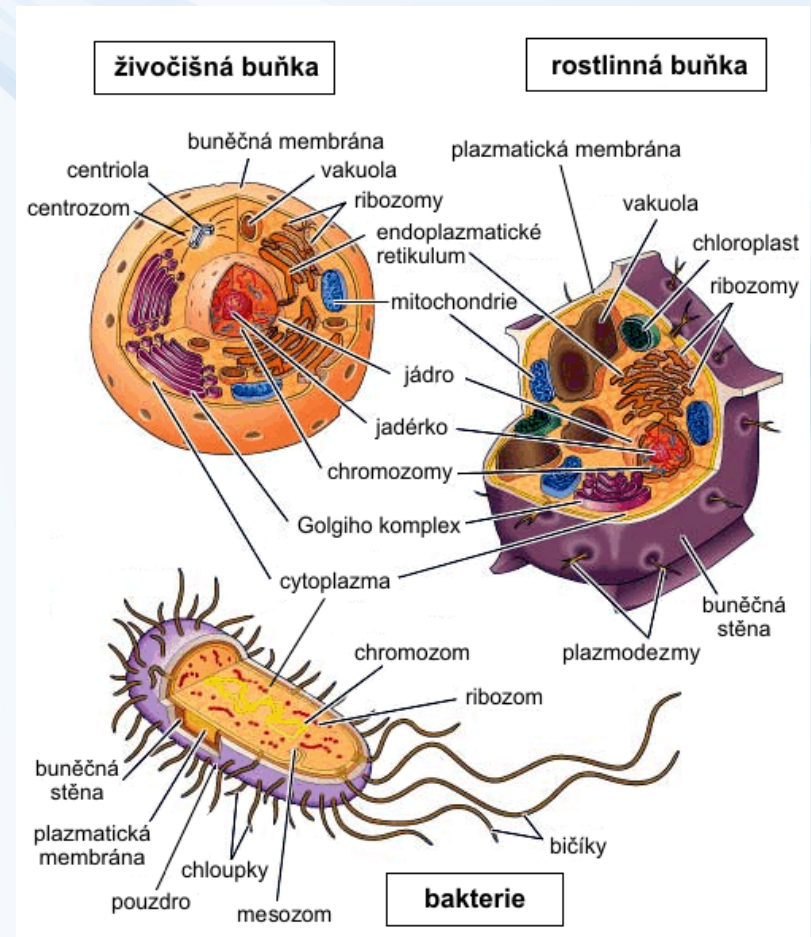


# Hlavní skupiny organismů 1

## Dělení dle biologie

**Jednobuněčné** (nediferencované)  
Prokaryotické (mikroorganismy)  
Eukaryotické – prvoci apod.

**Mnohobuněčné** (eukaryota)  
Živočichové  
Rostliny  
(Houby)



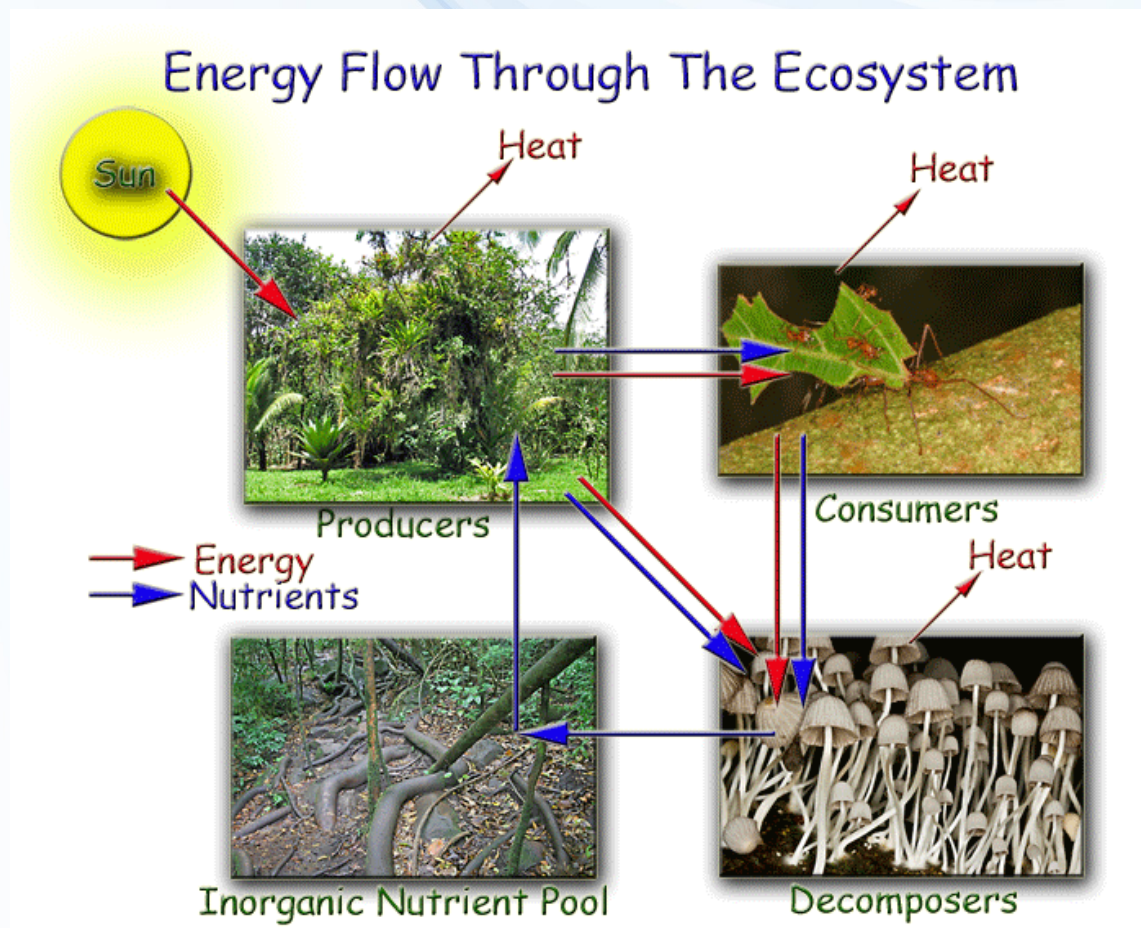
# Hlavní skupiny organismů 2

## Dělení funkční v ekosystémech

Producenti

Konzumenti

Destruenti (dekompozitoři)



# PRODUCENTI

- Rostliny, řasy, sinice -



# PRODUCENTI a jejich význam

- **hlavní zdroj energie** a organické hmoty v ekosystémech
- **zdroj kyslíku** pro ostatní organismy
- ekonomicky významné organismy  
potraviny, zdroje surovin (*dřevo*) ....
- esteticky významné organismy

Ekotoxicita pro producenty  
má zásadní význam  
pro celý ekosystém

**Producenti:**  
ŘASY  
VYŠŠÍ ROSTLINY



# TOXICKÉ ÚČINKY NA FOTOSYNTÉZU

## Fotosyntéza

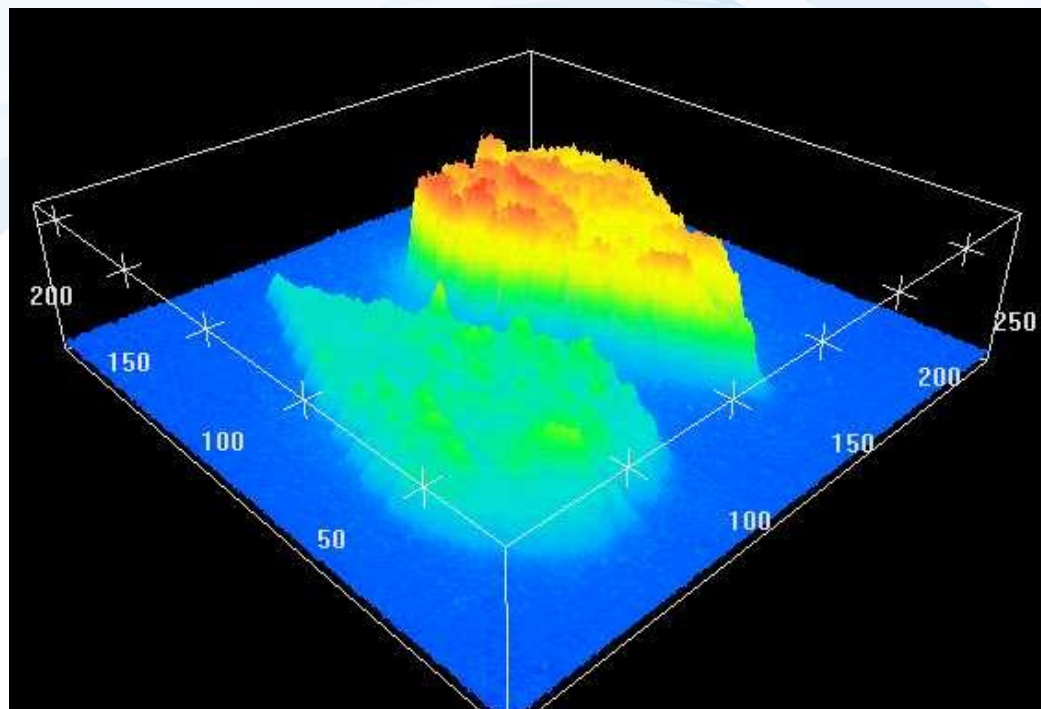
- Unikátní metabolický proces u producentů (rostliny, řasy)  
(pozn. mají i „respiraci“ jako živočichové !)
- Změny fotosyntetické aktivity **dobrym ukazatelem intoxikace**

## Možnosti sledování

- inhibice **produkce kyslíku**
- změny **fluorescence fotosyntetických** pigmentů

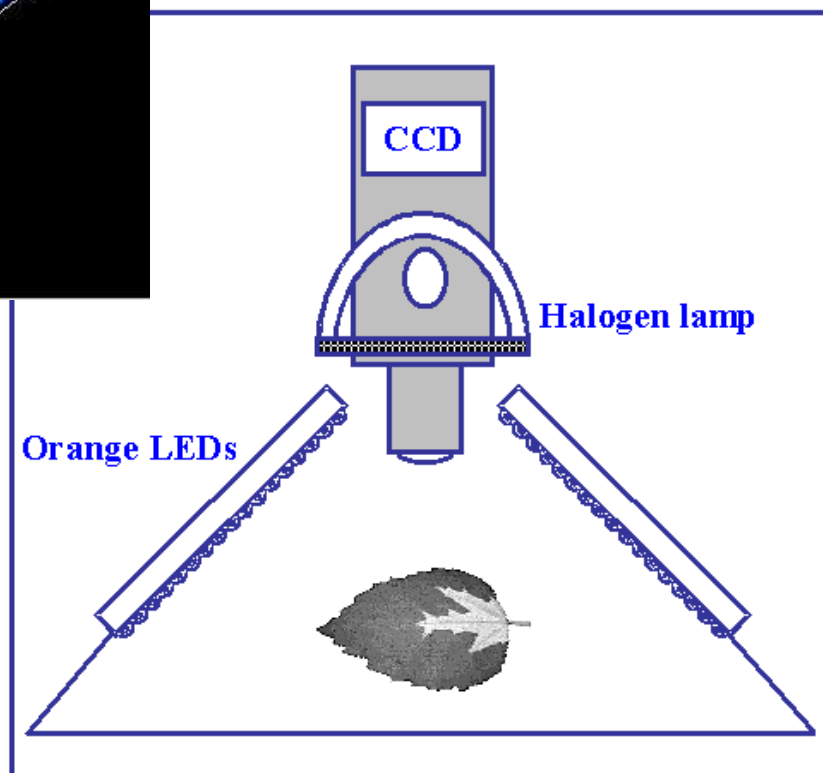


# Sledování fluorescence chlorofylu v listech



## Sledování fluorescence

Impuls světla → absorpce chlorofylem  
→ emise světla (červené)  
(u poškozených rostlin změny v  
intenzitě a kinetice fluorescence)



# TOXICKÉ ÚČINKY NA FOTOSYNTÉZU

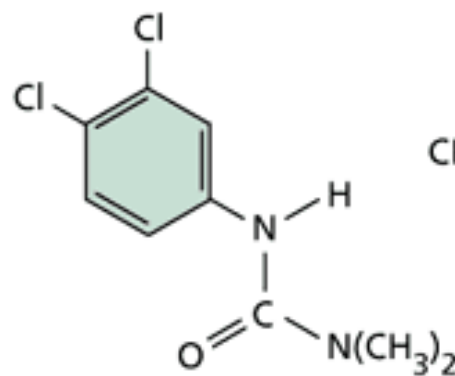
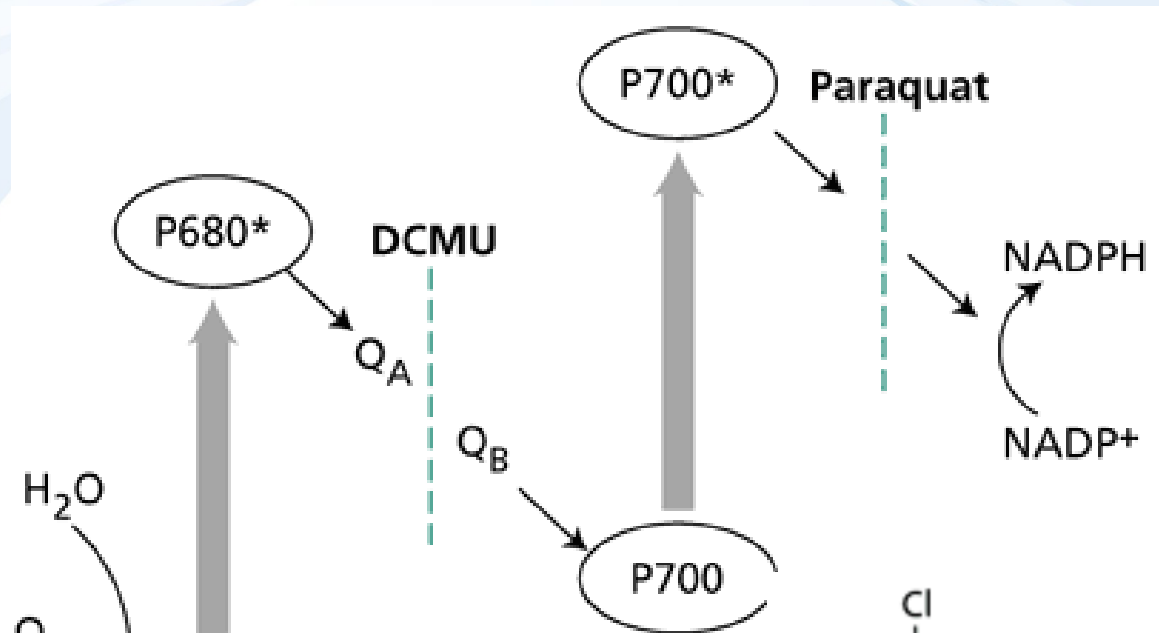
## Toxické látky

- **specifické účinky** - řada herbicidů cílena na blokaci přenosu elektronů mezi fotosystémy
- **nespecifické účinky** – toxické kovy, narkotická toxicita, akutní toxicita plynů

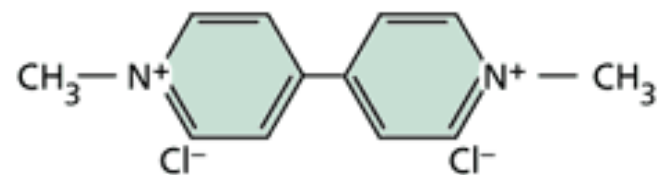




# Herbicidy – př. Diuron (DCMU) a Paraquat (narušení přenosu elektronů při fotosyntéze)



**DCMU (diuron)**  
(Dichlorophenyl-  
dimethylurea)



**Paraquat**  
(methyl viologen)



# HERBICIDY

## inhibitory fotosyntézy:

**triazinové herbicidy (př. Atrazin)**, fenylyl-karbamáty, **substituované močoviny (př. Diuron)** (zejména část fotosystému II. vazba s bílkovinou v chloroplastech, tlumí se Hillova reakce fotosyntetického přenosu elektronů)

## syntetické auxiny:

**Deriváty kyseliny fenoxycetové – např.- MCPA**, nebo **2,4-D**. dicamba, dichlorprop, clopyralid, fluroxypyr (deformace listů, nadměrný růst, vyčerpání rostliny)

## inhibitory syntézy aminokyselin:

sulfonylmočovina, triazolopyrimidin, **glyfosát = produkt RoundUp** (zastavení růstu)

## inhibitory buněčného dělení:

chlor-acetamidy, karbamáty (zejména na klíčící plevely)

## inhibitory syntézy karotenoidů:

diflufenican, clomazone, isoxaflutol (doplňkové pigmenty, narušení tvorby barviv, včetně chlorofylu, vybělení)

## inhibitory acetyl-CoA—karboxylázy:

cyklohexandion a další (metabolismus glukózy)

*Předpokládá se, že student zná některé zástupce herbicidů – zejm. vyznačené (názvy a orientační strukturu)*



# Projevy – akutní toxicita u rostlin

## Akutní efekty

- **inhibice fotosyntézy** a další poruchy metabolismu (*žloutnutí a změny na listech, další poruchy – krupičkovatost jehlic stromů*)
- **indukce detoxikačního aparátu**
- inhibice **růstu** (resp. množení – např. často měřený parametr u řas) a **letalita**

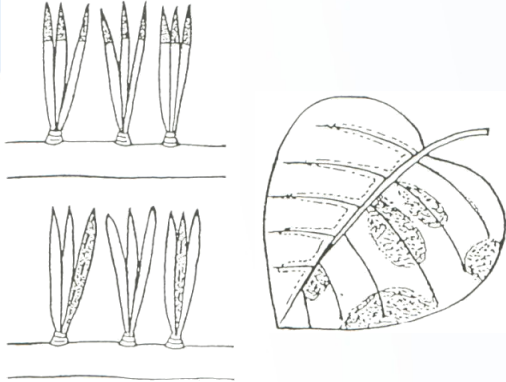
## Důsledky akutních efektů na producentech v ekosystému:

- změny složení společenstva - **ztráty citlivých druhů** producentů a nahrazení oportunisty (*sinice vs. zelené řasy*)
- **snížení diverzity** → jediný resistantní druh (hory: *vrcholové louky – např. třtina křovištní*; vodní nádrže – jeden druh sinice, např. *Microcystis*)
- **likvidace producentů** v ekosystému = **kolaps, katastrofy** (např. zemědělské monokultury, monokultury smrku – velká citlivost i např. na škůdce: kůrovec)

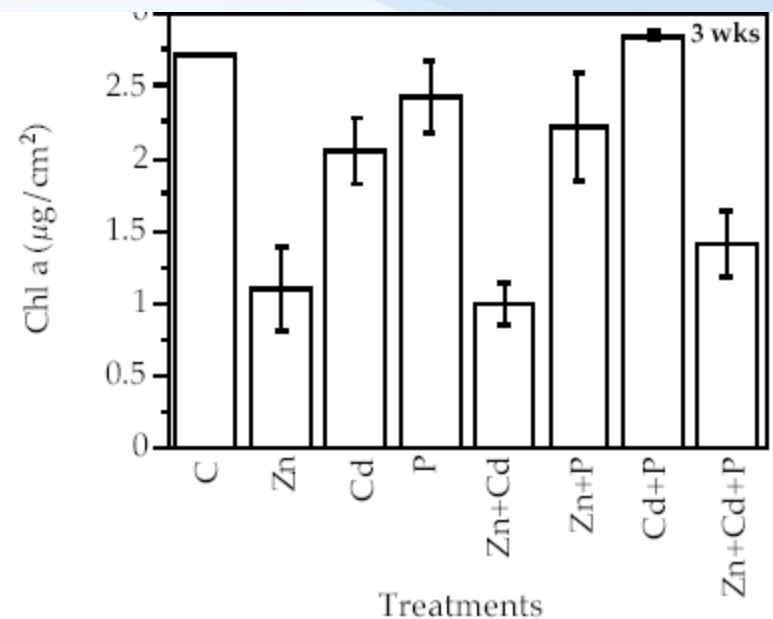
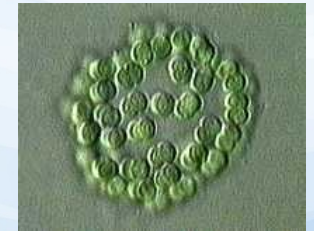


# Projevy akutní intoxikace

**Příklad:** krupičkovitost a poškození pigmentů na listech producentů



**Příklad:** experiment vliv kovů na fotosyntézu (množství chlorofylu-a)



# PRODUCENTI – chronické a pozdní efekty

## 1) Genotoxicita - prokázána v laboratořích ale také *in situ*

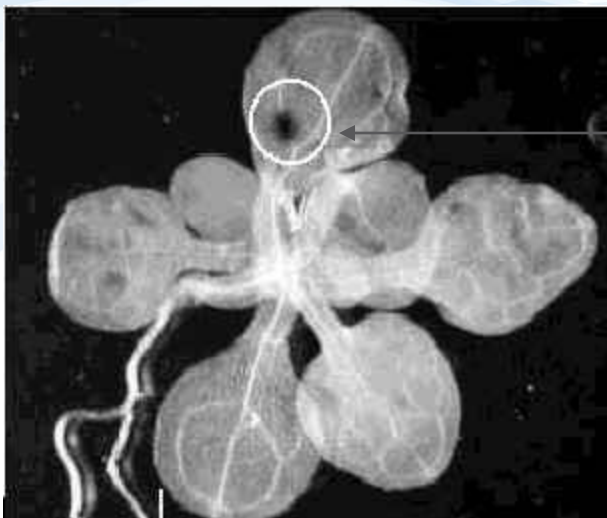
### Důsledky:

- poruchy rozmnožování (**gametické mutace v semenech**) → populační změny (změna demografie – ubývání mladých jedinců, semenáčků ...)
- (vzácný) výskyt chemicky indukovaných nádorů u rostlin

## 2) Poruchy klíčení, růstu a zdraví rostlin, pozdní letalita

### Důsledky:

- následné populační změny (změny demografie)
- podobné jako u akutních efektů (ztráty citlivých druhů – ztráty producentů, změny společenstva ...)



## Arabidopsis thaliana

- modelový organismus v biologii; studium a průkaz mutací (indukce mutací – optické změny v barvě listů)

## Nádory u rostliny

- nejčastěji v důsledku infekcí nebo parazitů

- prokázány ale také po indukci chemikáliemi



UC Statewide IPM Project  
© 1996 Regents, University of California



# KONZUMENTI

## - ŽIVOČICHOVÉ -

- BEZOBRATLÍ -

- OBRATLOVCI -

*(ryby, obojživelníci, ptáci, savci)*



# KONZUMENTI

- **významný článek v ekosystémech**
  - regulace početnosti nižších pater potravních pyramid
  - mezistupně pro konzumenty vyšších řádů
- terminální konzumenti - **dravci**
  - málo početné populace
  - velmi citlivé ke stresu
- relativně **dobře prostudovaná skupina**
  - *patří sem i člověk*
- **ekonomicky i esteticky** velmi významná skupina





# Akutní a chronická toxicita



# Účinky na úrovni organismu - AKUTNÍ TOXICITA

## Příčina akutní toxicity

- zásadní narušení fungování některého funkčního systému (nebo většího počtu funkčních systémů) v organismu
- zpravidla po působení vysokých koncentrací (dávek)

## Projevy akutní toxicity

- poruchy přijímání potravy
- poruchy dýchání, bezvědomí

**→ letalita**

## Biochemické mechanismy v akutní toxicitě ...

- příčiny mohou být velice různorodé (všechny mechanismy)
- zásadní (destruktivní) porušení hlavních procesů



# Skupiny látek a mechanismy AKUTNÍ EKOTOXICITY u ryb

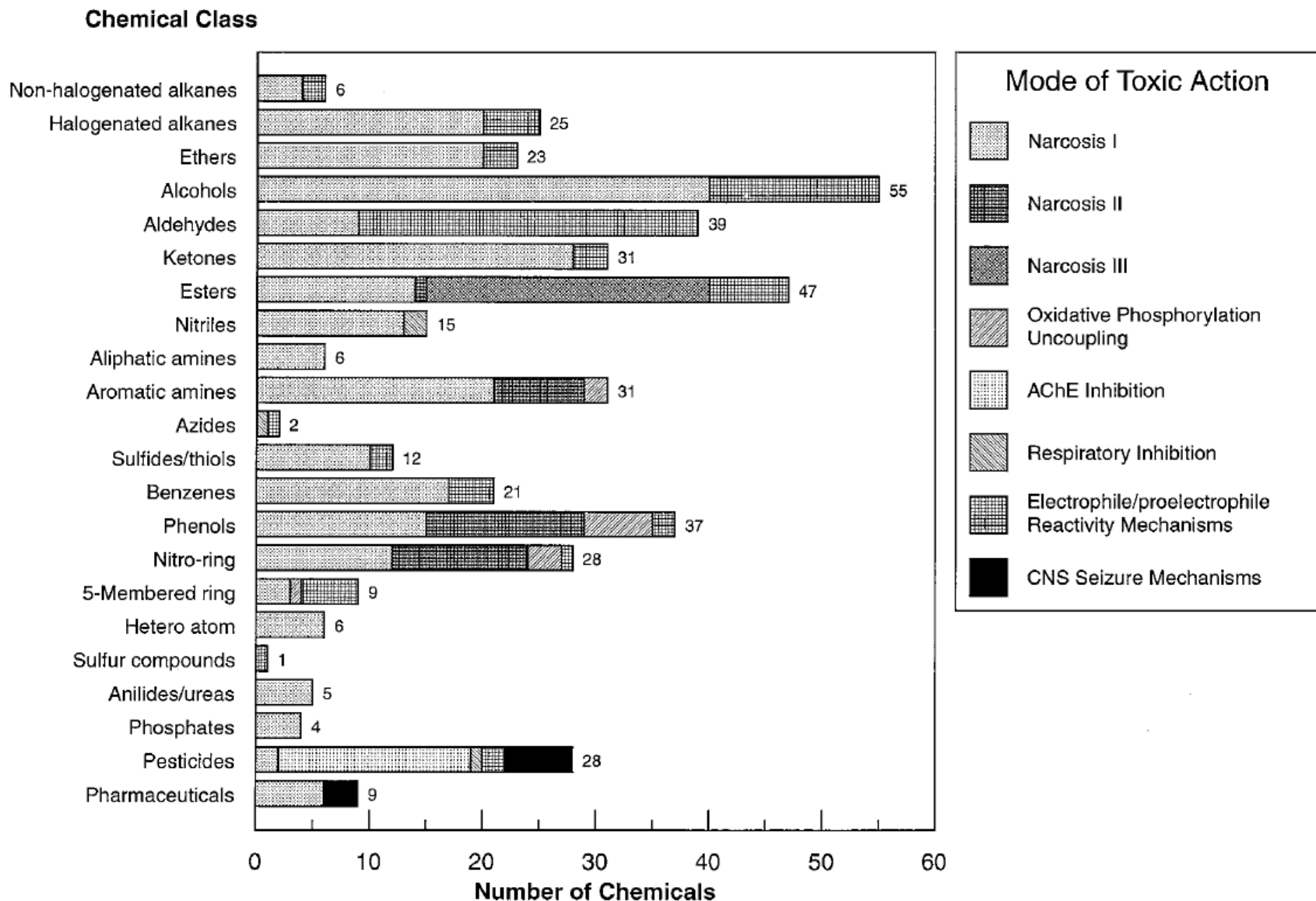


Fig. 4. Observed modes of toxic action associated with fathead minnow 96-h LC50 values (see Appendix 2) as a function of chemical classes.

# AKUTNÍ TOXICITA - důsledky pro ekosystém

## 1) Náhlé změny: vyhynutí všech konzumentů

→ narušení potravních řetězců

→ přemnožení producentů

→ nárůst degradovatelné biomasy

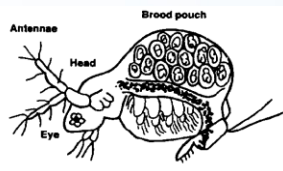
(destrukce organické hmoty bakteriemi → vyčerpání kyslíku)

→ celková degradace ekosystému

## 2) Dlouhodobější změny

• změny diverzity, složení společenstev

• převládání rezistentních druhů (*např. nitěnky, pakomáři v kontaminovaných akvatických ekosystémech*)



# CHRONICKÁ a POZDNÍ TOXICITA

## Mechanismy chronické a pozdní toxicity

- méně prostudované než akutní efekty, které jsou snadno vidět
- obtížnější poznání a identifikace
- pomalé, ale významné efekty v ekosystémech

## Řada projevů:

- karcinogenita, teratogenita
- reprodukční a vývojová toxicita
- Orgánově specifické typy toxicity
  - Imunotoxicita
  - Neurotoxicita
  - Nefrotoxicita

... a další typy (hepatotoxicita, hematotoxicita)

# KARCINOGENITA



# KARCINOGENITA

**KARCINOGENEZE** proces tvorby nádorů

- *benigní nádor (nemetastázující, lokalizovaný, léčitelný)*
- *maligní nádor (=rakovina)*

Karcinogeny - látky vedoucí k tvorbě nádorů  
(chemicky indukovaná karcinogeneze)

*(existují i další typy nádorů: indukce onkoviry, vrozené ...)*

Existuje korelace mezi látkami **mutagenními vs. karcinogenními**

*Ze 175 známých karcinogenů 90% jsou mutageny*

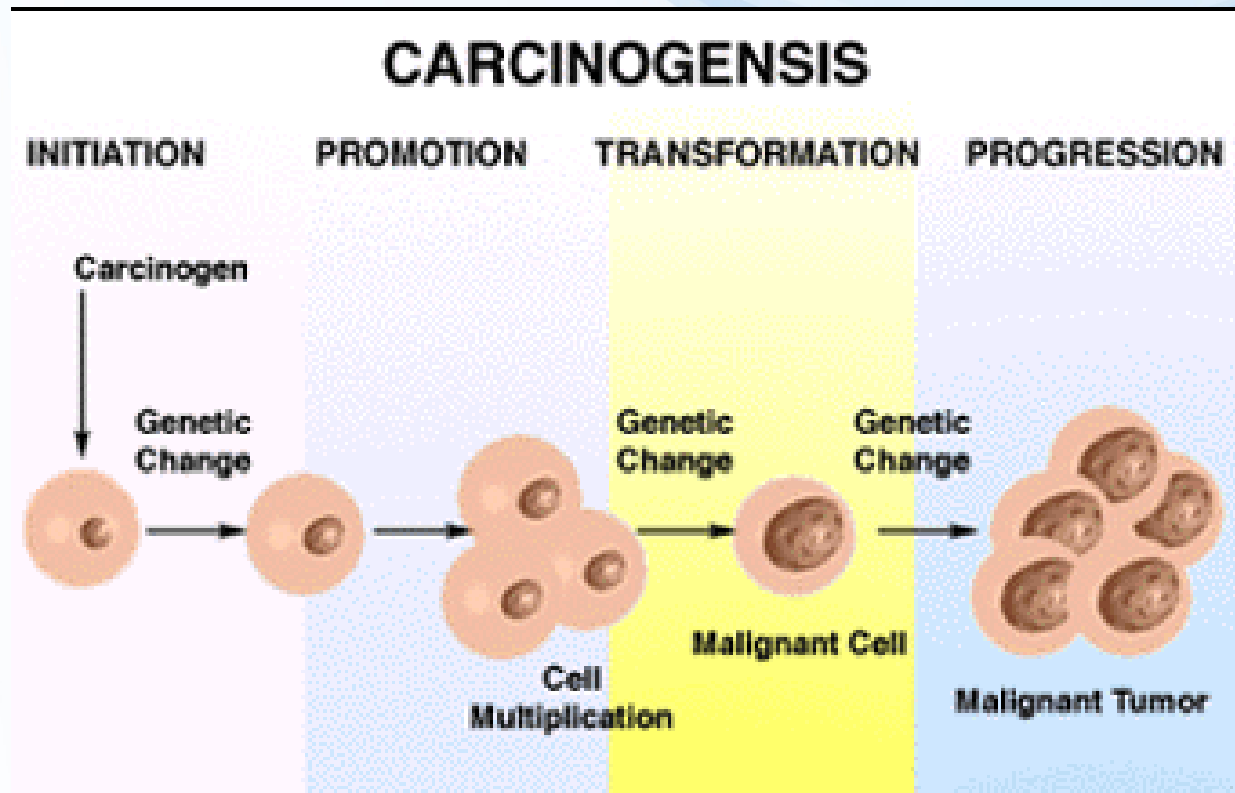
*Ze 108 známých nekarcinogenů jen 13% jsou mutageny*



# KARCINOGENITA

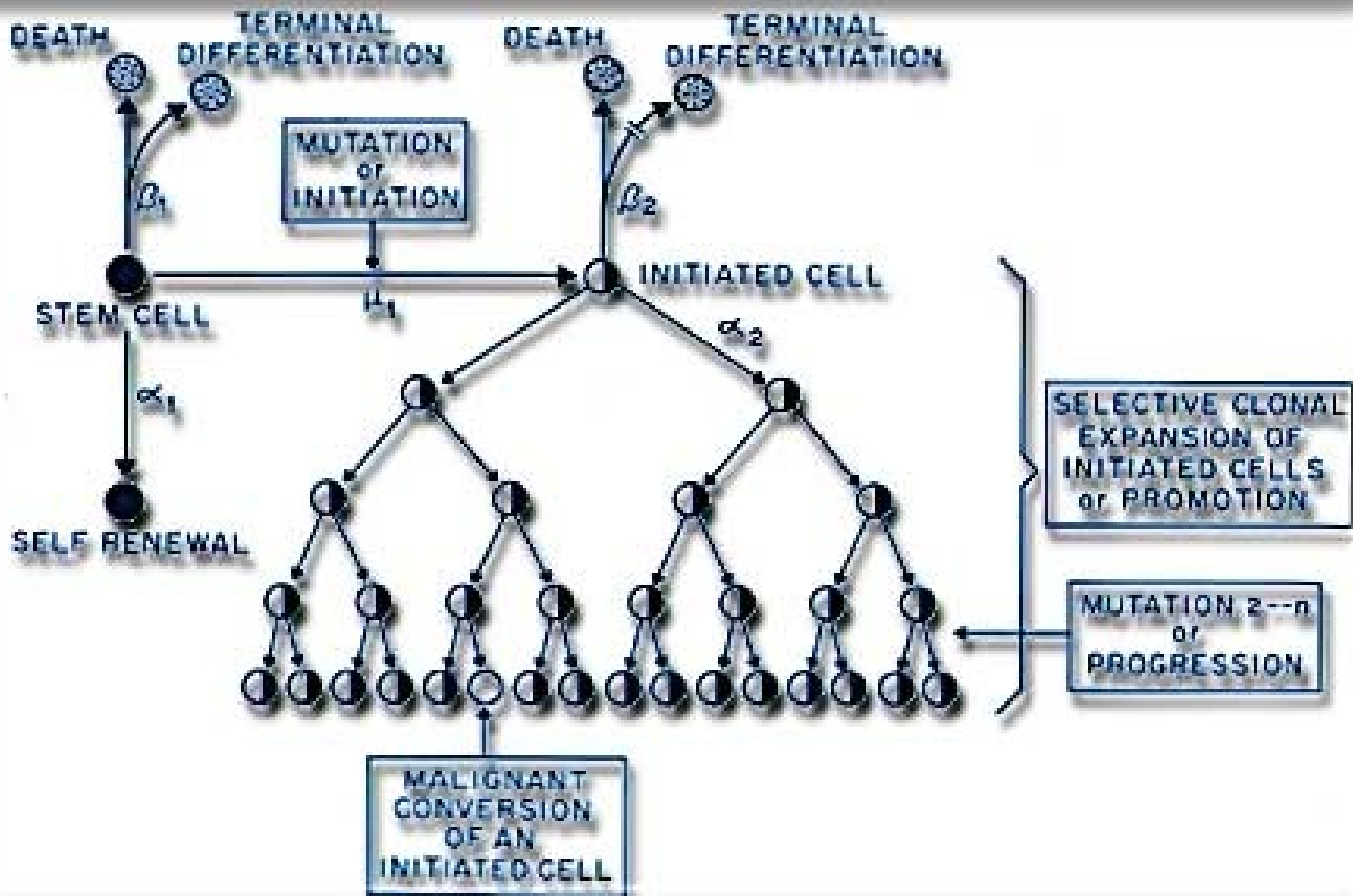
4 hlavní fáze karcinogeneze:

- **iniciace** (změny na DNA) = mutagenese
- **promoce** (fixace změn v genomu, další mutace, buňka roste neomezeně, blokace apoptozy)
- **transformace** (vznik maligní buňky)
- **progrese** (neoplasmie, metastázování)



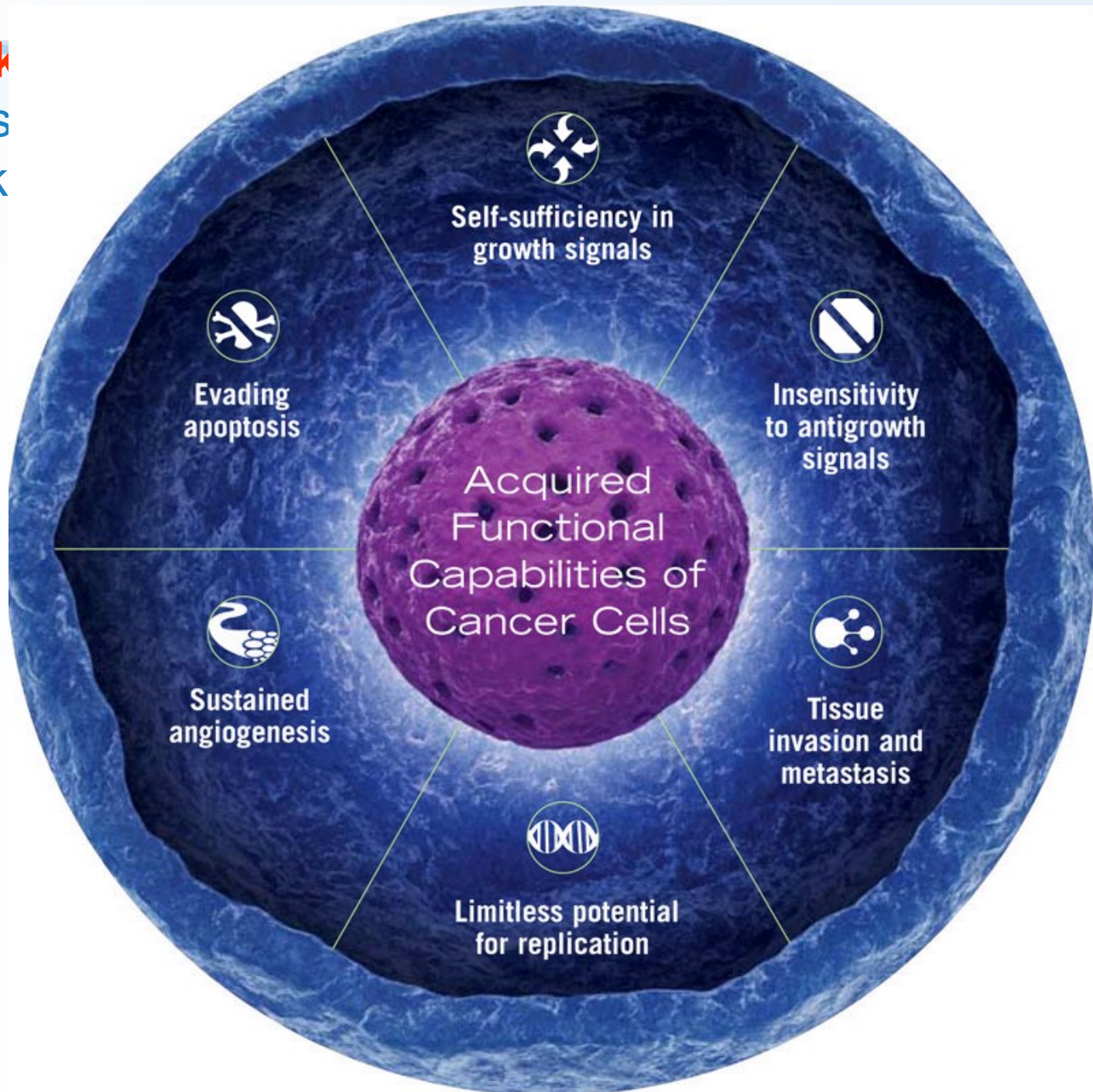


# Procesy v karcinogenezi



# Prostředí a rak

→ Získané vlast  
rakovinné buňk



# KARCINOGENITA

**V procesu karcinogeneze (v různých fázích) hraje roli velké množství různých mechanismů**

Mutagenita / reaktivní toxicita / oxidativní stres  
→ změny DNA

Inhibice nebo aktivace signálních drah

- přímo v transformovaných buňkách
- v ostatních buňkách (např. imunosuprese – viz dále)

Modulace jaderných receptorů

- poruchy regulace dělení buněk (proliferace)
- poruchy apoptozy

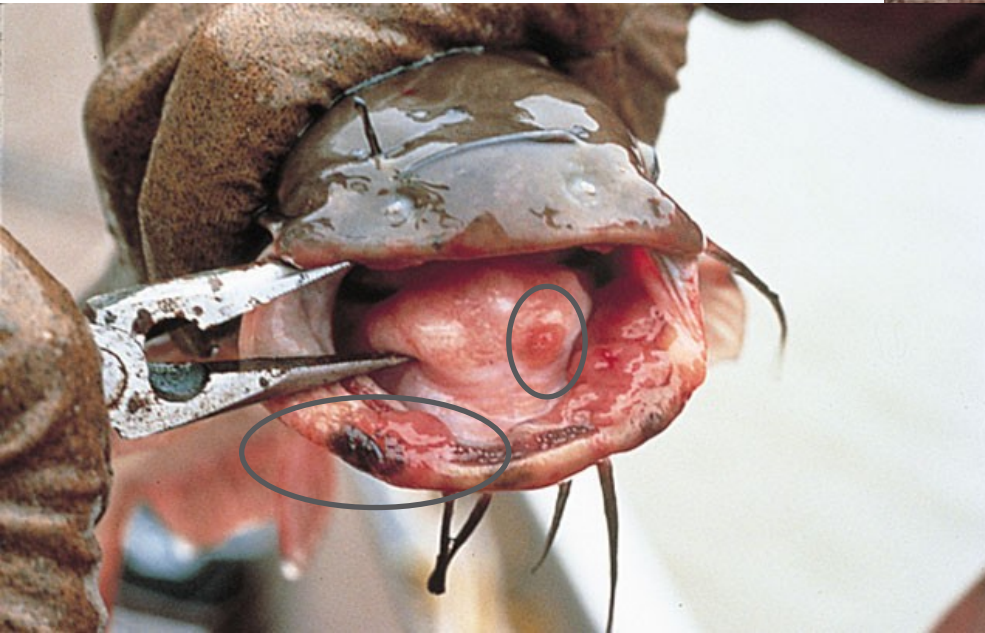
# KARCINOGENITA

Významná a studovaná zejména u člověka

Řada studií prokazujících význam i u nehumánních organismů:

- **afلاتoxiny** v potravě (ryby v sádkách, domácí zvířata - hepatokarcinomy)
- kontaminace sedimentů **PAHs** a dalšími organickými látkami (neoplasie kůže, játra, ryby: USA - Pudget Sound, Boston Harbour, Velká jezera, Evropa - Porýní ...)
- papírny (pulp mills) (Švédsko - skeletální deformity u štik)
  - řada **chlorovaných derivátů org. látek** (bělení papíru)





# Jak se pozná rakovina *in vivo* ?

## Přímo pozorovatelné projevy

- vznik a vývoj nádorových buněk
- histopatologické leze v tkáních

## Biochemické změny – biomarkery vývoje nádorů

- prozkoumané u lidí
- příklady:

odběry krve (detekce proteinů produkovaných nádory):

CEA - Carcinoembryonic antigen – nádory a fetus

AFP – alfa-fetoprotein – hepatokarcinom

PSA – prostate-specific antigen

odběr tkáně:

identifikace mutace v genech (př. *ras*)

status receptorů (estrogenní, Her-2/Neu a další)



# Endokrinní disrupce a její důsledky



# Co je endokrinní disrupce (ED)?

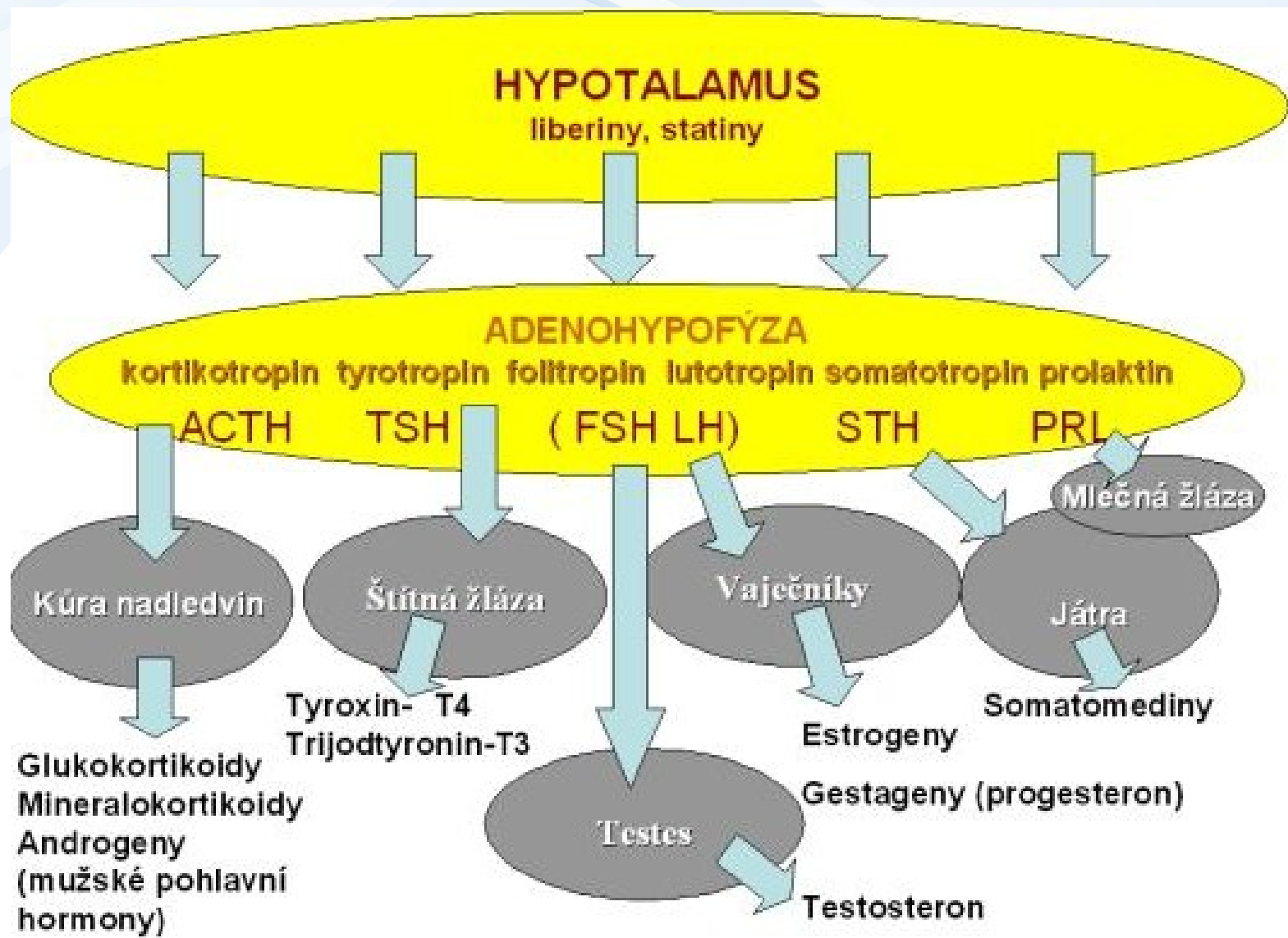
narušení hormonální rovnováhy organismů s potenciálními negativními následky pro celkovou homeostázu, reprodukční, vývojové a behaviorálních funkce

## Co jsou endokrinní disruptory(EDCs)?

- Definice Evropské komise (1998):  
*Exogenní látky, které negativně ovlivňují zdraví organismů a jejich potomstva narušením jejich endokrinních funkcí*
- Environmentální látky, které přímo nebo nepřímo ovlivňují hormonální systém a mohou působit na nízkých koncentracích



# Schéma hormonálních regulací v organismu



# Důsledky endokrinní disrupce

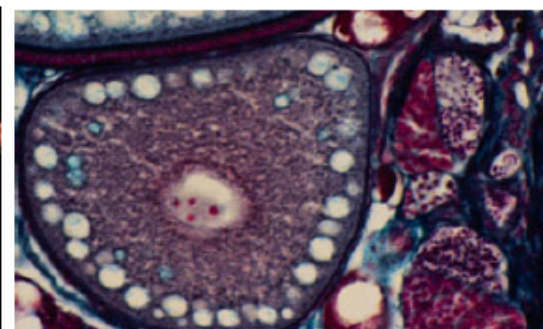
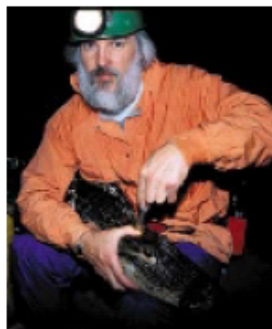
## Důsledky porušení procesů řízených hormony

- Narušení vývoje a sexuální diferenciacce (estrogeny, androgeny)
- Poruchy rozmnožování (estrogeny, androgeny)
- Teratogenita (estrogeny, androgeny, thyroidy)
- Poruchy v metabolismu (kortikoidy, thyroidy)
- Imunotoxicita (estrogeny, thyroidy, dioxinové látky)
- Alergizace

# Projevy u vodních obratlovců

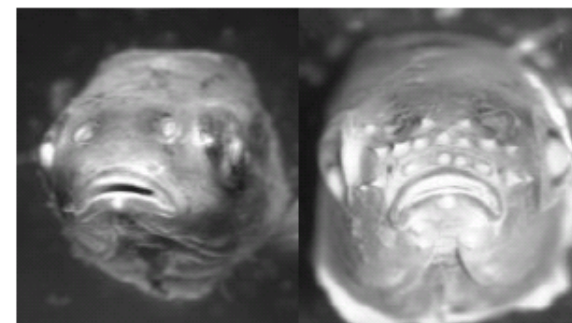
Malformace-změny v pohlavních orgánech. Příklady:

- **Hemi- a minipenis u aligátorů** na Floridě, Jezero Apopka – způsobeno únikem DDT



- **Feminizace samců ryb (ovotestes)** v povrchových vodách znečištěných odpadními vodami v severní Americe a v Evropě

- **Maskulinizace samic kapra**



- **Maskulinizace samic střevle potoční** v tocích pod farmami živočišné výroby

# Projevy ED u bezobratlých (mlži)

## První průkaz ED v historii - imposex u mořských plžů

- \* vývoj samčích pohl. orgánů u samic
- \* působení alkyl-sloučenin cínu (tributyl-cín)
- \* nátěry na lodích proti růstu bioty („antifouling agent“)

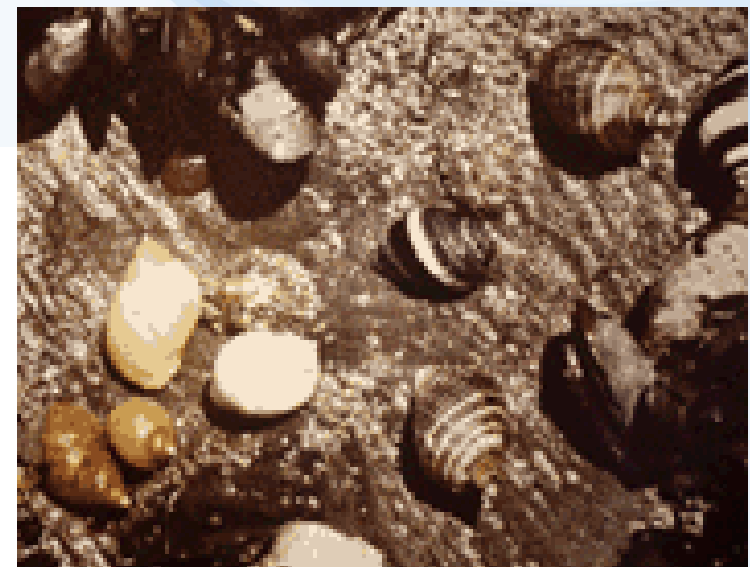
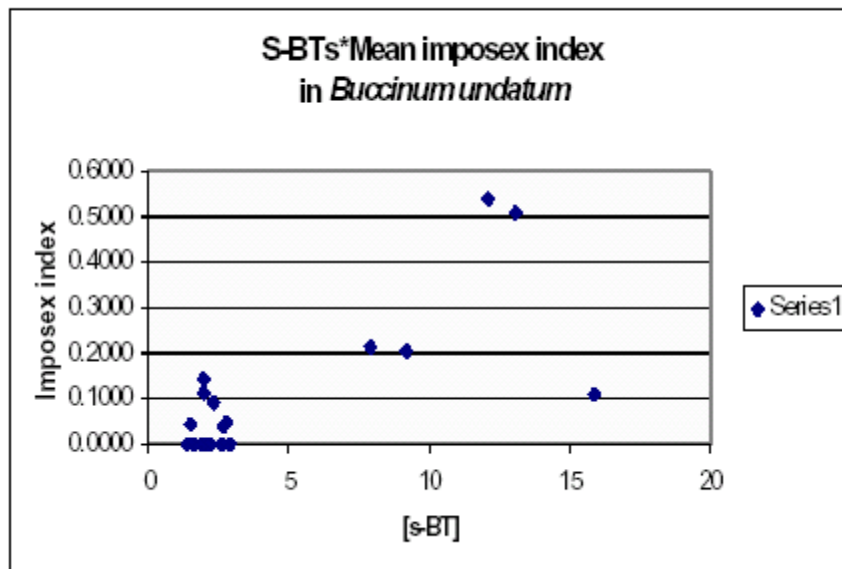
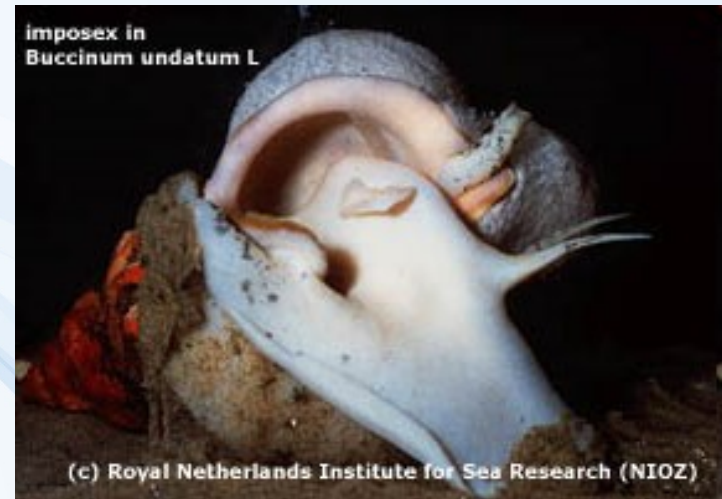


Figure 5. Relationship of Imposex index and total organotins in *Buccinum undatum*.



# Projevy intersexu u korýšů

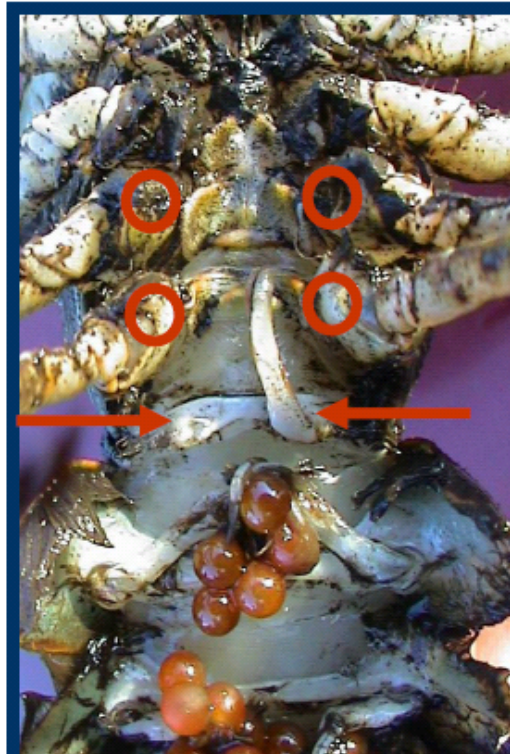
Blešivec potoční  
(*Gammarus fossarum*)



Intersex u přírodní populace  
raka bahenního (*Pontastacus  
leptodactylus*)

Ostrava-Karviná

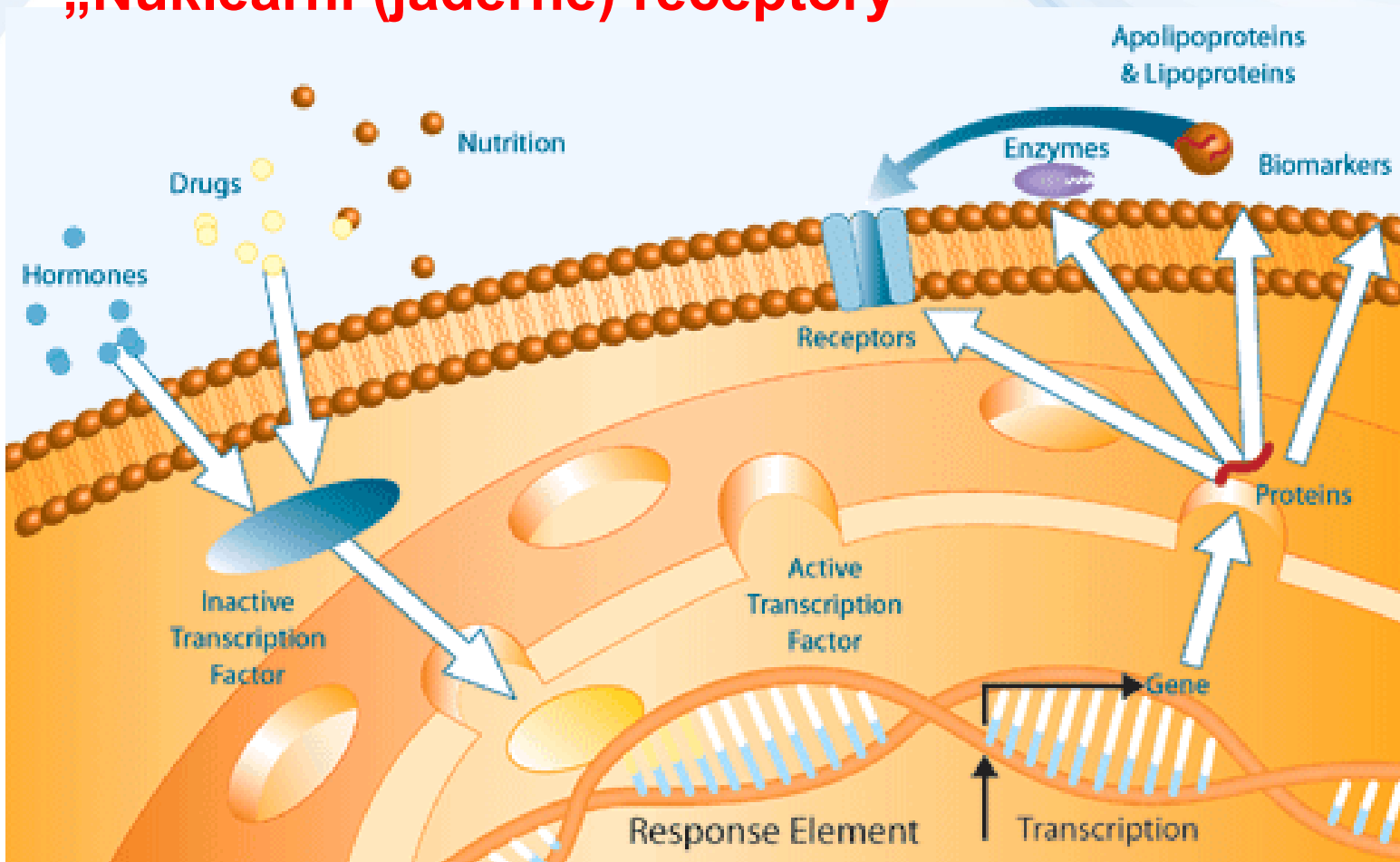
- Zatopené poklesové plochy
- Replotace
- **Chráněný druh**



# Jak EDC fungují ?

Mechanismů EDC je mnoho (některé zůstávají neznámé)

Co známe ? ZEJMÉNA působení na  
„Nukleární (jaderné) receptory“



# „Přirozené“ ligandy nukleárních receptorů

## ➤ STEROIDNÍ HORMONY (ER, AR, GR..)

- **Estrogeny**, androgeny
- Glukokortikoidy, mineralokortikoidy

## ➤ THYROIDNÍ HORMONY (ThR)

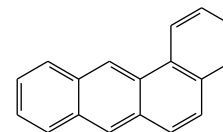
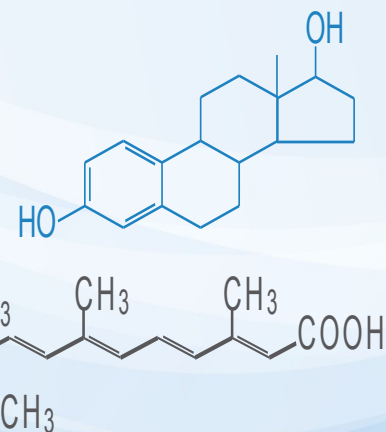
- Řízení růstu

## ➤ RETINOIDY (RAR/RXR)

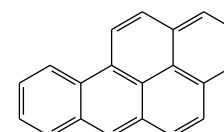
- Vývoj, embryogeneze, vidění ...

## ➤ AhR

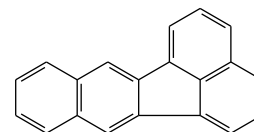
- dioxiny



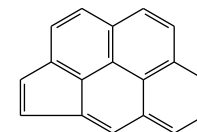
Benz[a]anthracen



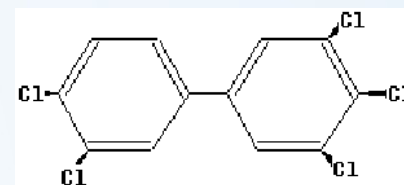
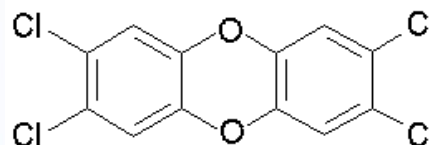
Benzo[a]pyren



Benzo[k]fluoranthen



Cyclopenta[cd]pyren



# Mezi endokrinní disruptory patří

**Pesticidy (herbicidy, insecticidy, ...)**

**Změkčovače plastů**

**Rostlinné metabolity**

**Farmaceutika (antikoncepce, léky,...)**

**Detergenty**

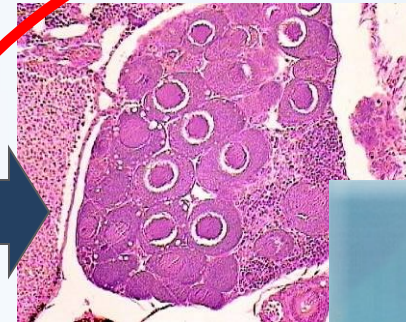
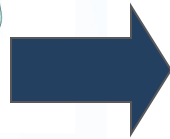
**Chemikálie z vaření & hoření**

**Antibiotika**

**Kovy**



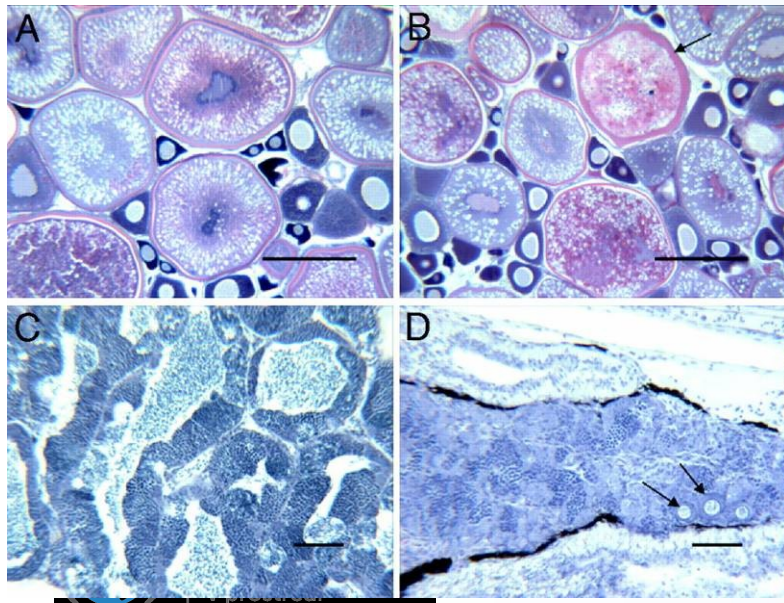
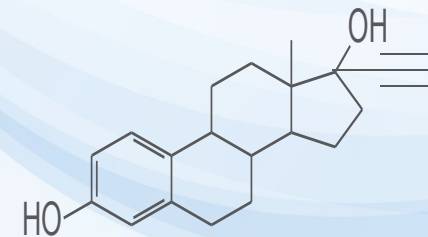
# Lidské hormony: estrogeny v antikoncepčních přípravcích



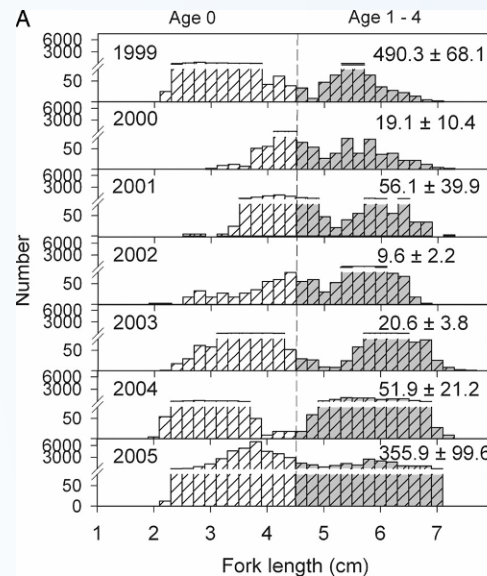
Kidd, K.A. et al. 2007. **Collapse of a fish population** following exposure to **a synthetic estrogen**. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104(21):8897-8901



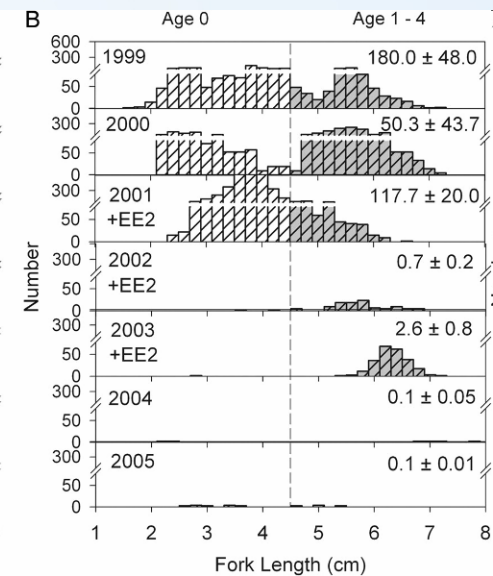
**5 ng/L (!)**  
**7 years**



### Controls



### + Ethinylestradiol



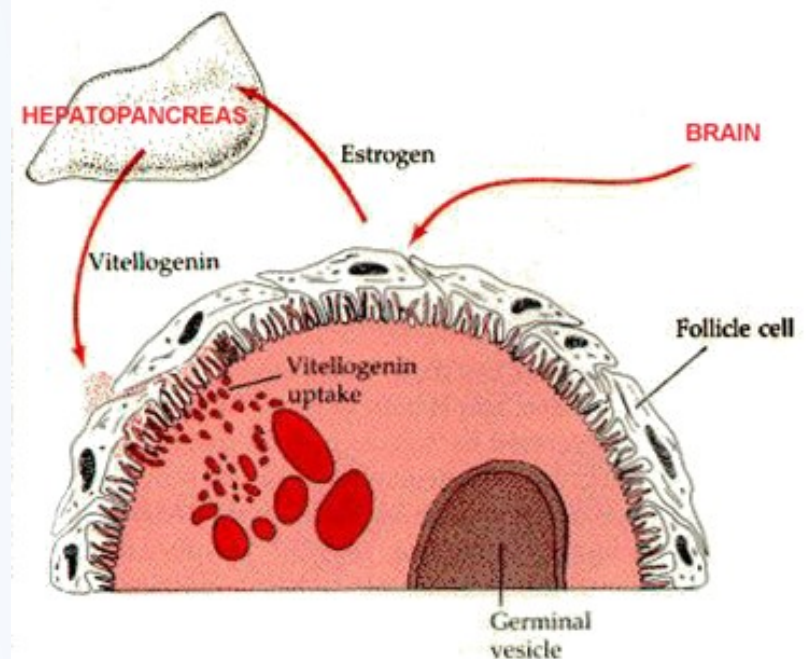
# Identifikace endokrinní disrupce *in vivo* - biomarkery

Nejlépe prozkoumaný biomarker estrogenity u vejcorodých obratlovců (zejména ryby)

## VITELOGENIN (Vtg)

- prekurzor vaječného žloutku,
- syntéza v játrech je indukována přítomností estrogenů (*aktivace estrogenního receptoru*)
- normální produkce u samic před nářením

! U samců přítomnost estrogenních receptorů  
→ průkaz Vtg u samců (!)  
= feminizace



# Reprodukční toxicita, vývojová toxicita a teratogenita



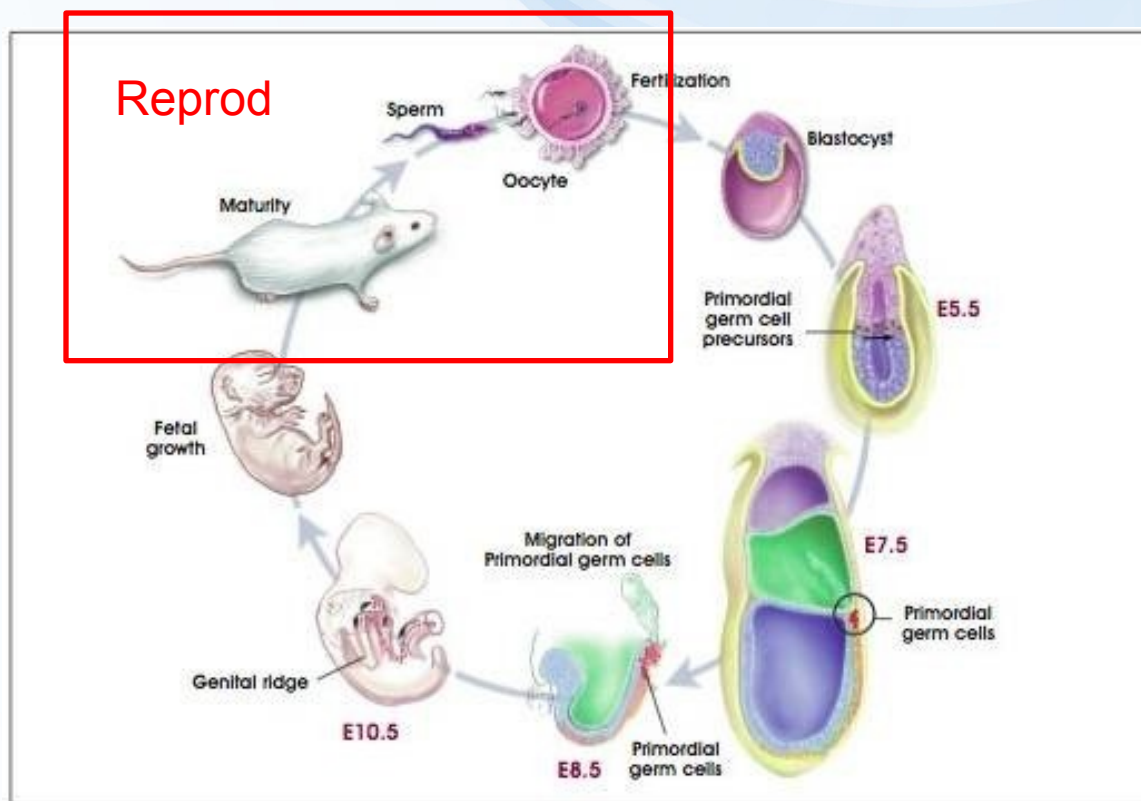
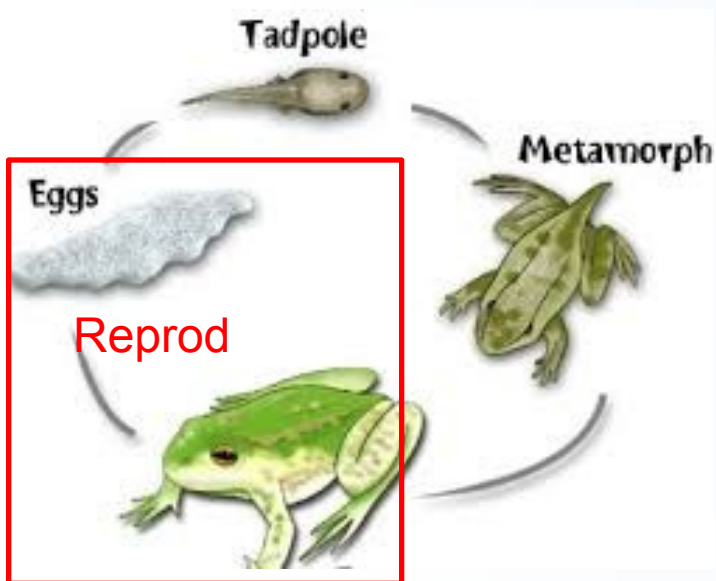
# REPRODUKČNÍ a VÝVOJOVÁ TOXICITA

## Reprodukce

- kritický proces cyklu pro populační dynamiku a přežití
- rozmnožování probíhá za velice optimálních podmínek

## Reprodukce je spojena s vývojem/růstem/pohlavní zralostí

- úzké propojení Reprodukční a Vývojové (developmental) toxicity



# REPRODUKČNÍ a VÝVOJOVÁ TOXICITA

Toxikanty narušují reprodukci a vývoj na různých úrovních:

**Nepřímé působení** (u dospělců, ale i vývojových stádií)  
endokrinní disruptory, neurotoxiny – viz jinde

## Gamety

- \* u vnějšího oplození (ryby, obojživelníci)  
přímá expozice, malá velikost/velký relativní povrch X řada obalů: obrana
- \* vliv na KVANTITU a KVALITU  
velikost a množství vajíček, životnost spermií

## Časná vývojová stadia (**vývojová toxicita**)

- \* kvalita embryí (množství žloutku, kvalitu skořápek u ptáků – viz DDE)
- \* vývoj embryí a příp. larev (**EMBRYOTOXICITA**)  
: malformace během vývoje (**TERATOGENITA**)

Poruchy časného vývoje → neschopnost dalšího rozmnožování



# Vývojová toxicita (toxicita pro časná vývojová stádia)

## Vývoj zárodku

- řada kritických stadií, náročná synchronizace
- regulace buněčných procesů (proliferace / diferenciace / apoptóza)
- procesy velmi citlivé na působení toxikantů

## Nejcitlivější fáze

- organogeneze
- zejména u obojživelníků: **úplná metamorfoza**

## TERATOGENITA

= Morfologické vývojové poruchy

malformace, chybějící/přebývající orgány, poruchy růstu

- dobře charakterizována zejm. u savců (lidé)
- také u vodních obratlovců – ryby, žáby (externí oplození a vývoj)
- žáby *Xenopus laevis* a ryby *Danio rerio* (viz také dále)
  - základní modelové organismy studia embryogeneze
  - testy embryotoxicity/teratogenity s rybami (FET), žábami (FETAX)



# TERATOGENITA - příklady

## Příklady teratogenů

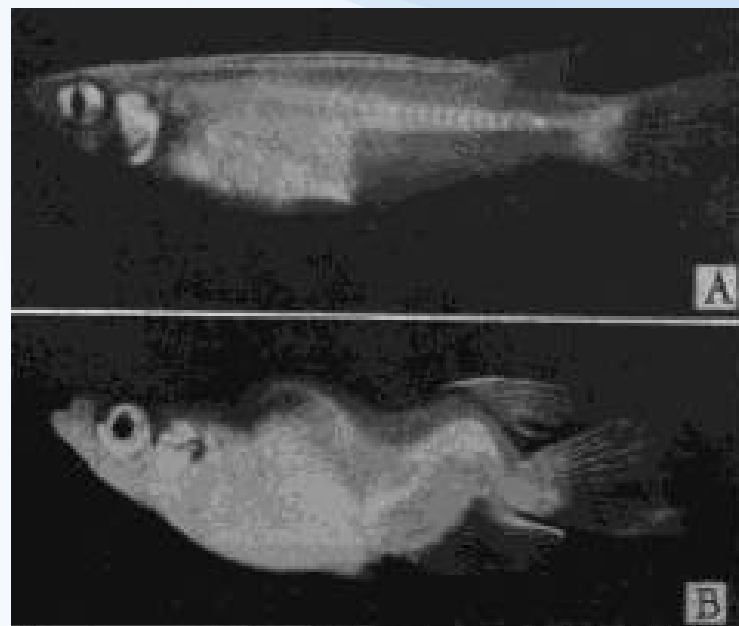
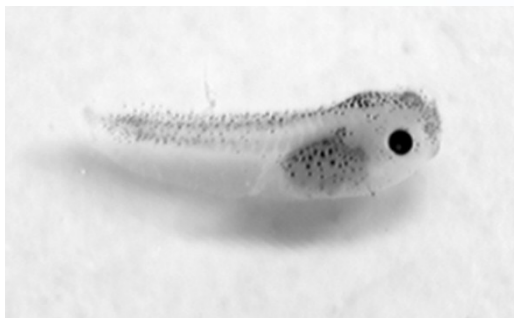
- organochlorové látky, pesticidy (**DDT, DDE**)
- moderní pesticidy – herbicid **ATRAZIN**
- **PCBs** a látky s dioxinovou toxicitou obecně,
- **toxické kovy** -> ptáci/ryby/plazi-želvy
- *metabolity ve vodních květech sinic*

Halančík (medaka)  
teratogenita **PCBs**

## Embrya (pulci) *X. laevis*

Kontrola

malformace: **sinice**





# Orgánově-specifické typy toxicity: Imunotoxicita



# Narušení funkcí imunitního systému

## Stimulace IS

- Vznik **alergií**
- **Autoimunitní** choroby

## Suprese IS

- **Infekční** choroby
- Neschopnost odstraňovat **nádory**

Oba mechanismy narušení jsou škodlivé !

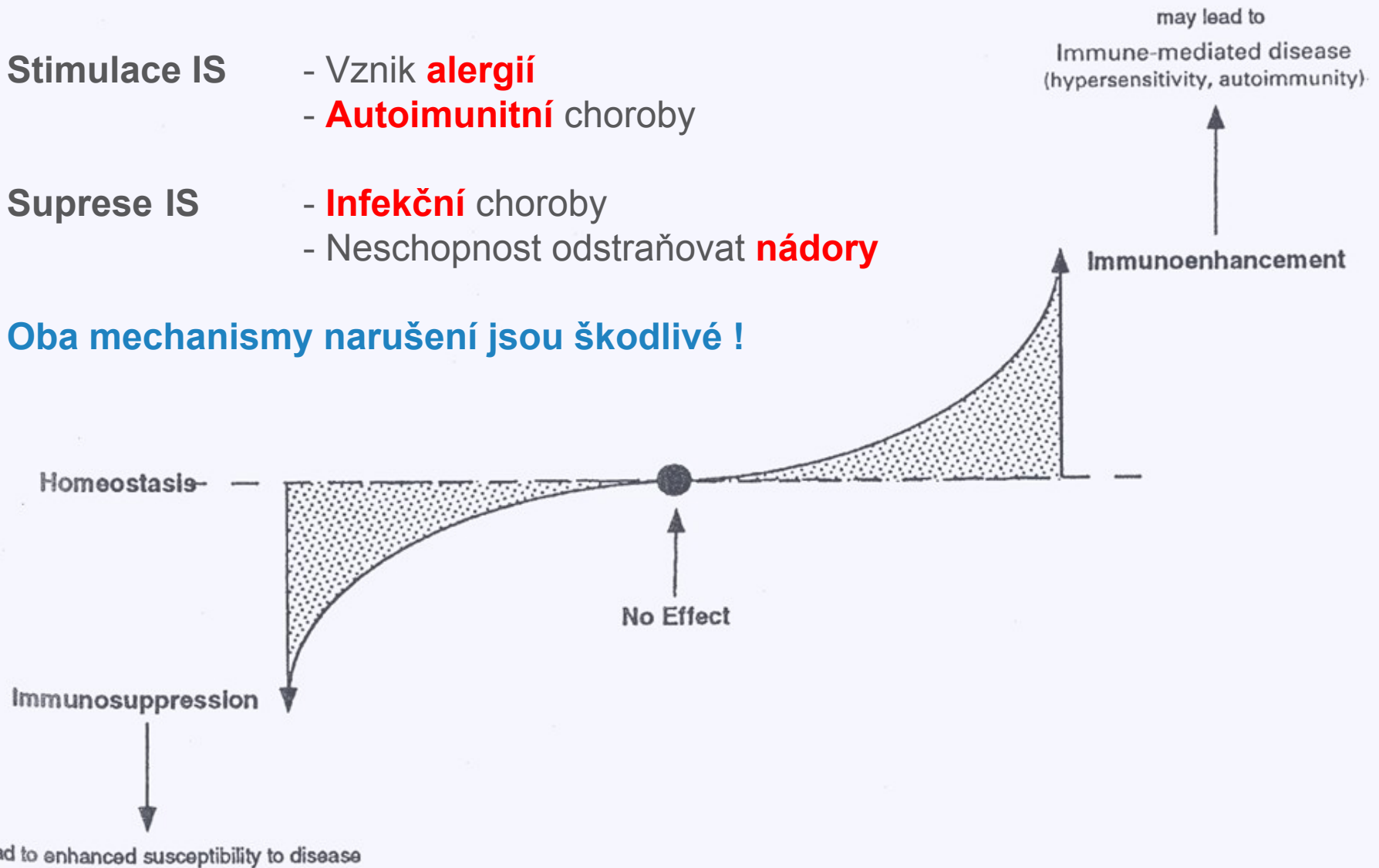


Figure 12-1. Potential consequences of immunomodulation.

## Důsledky imunomodulací (imunotoxicity)

- porušení proti-infekční a proti-nádorové ochrany
- neschopnost reagovat na vakcíny
- imunopatologie (autoimunita, hypersensitivity)

## Působení imunomodulačních faktorů:

- přímo na buňky I.S.
- na jiné buňky, které modulují I.S. (neuroendokrinní řízení)

## TCDD – velmi významný imunotoxikant

Prenatální expozice TCDD (a dalším ligandům AhR)

- indukce apoptozy v brzlíku
- kompletní destrukce („konvoluce“ brzlíku)
- narušení vývoje T-buněk: řídicí elementy celého IS
  - *systémové imunosuprese*



# Příčiny imunomodulací (*pozitivní i negativní*)

## 1) Primární = Genetická fixace

## 2) Sekundární = získané během života (vliv prostředí)

- imunitní systém je citlivě regulován
- již malé změny regulací → velké efekty
- řada faktorů
  - metabolismus a výživa
  - záření (včetně slunečního)
  - věk
  - poranění (např. popáleniny)
  - chronické infekce
  - chemické látky
  - stres - *spojení s hormonálním řízením*

## **AIDS**: retroviry (integrace do genomu) - HIV-1, HIV-2

infikuje řídicí T-buňky

důsledky: selhání IS

- smrt v důsledku oportunních infekcí
- neobvyklé nádory





doi:10.1016/j.envpol.2007.06.075 | How to Cite or Link Using DOI  
Copyright © 2007 Elsevier Ltd All rights reserved.

 Cited By in Scopus (3)

 Permissions & Reprints

## Persistent organic pollutants (POPs) in Caspian seals of unusual mortality event during 2000 and 2001

Natsuko Kajiwara<sup>a, 1, ✉</sup>, Mafumi Watanabe<sup>a, 1</sup>, Susan Wilson<sup>b</sup>, Tariel Eybatov<sup>c</sup>, Igor V. Mitrofanov<sup>d</sup>, David G. Aubrey<sup>e</sup>, Lev S. Khuraskin<sup>f</sup>, Nobuyuki Miyazaki<sup>g</sup> and Shinsuke Tanabe<sup>a</sup>

Purchase the full-text article



PDF and HTML

### Příklady

- **vymírání delfínů a tuleňů na morbilivirové infekce** - korelace s PCBs, PCDDs
- zvýšené **incidence kožních onemocnění u ryb** z kontaminovaných oblastí
- **As -> přímá toxicita pro buňky odstraňující nádory (NK) – karcinogenita As**
- imunotoxicita v důsledku embryo-fetální expozice PCDDs -> **konvoluce brzlíku** (úplná degradace / apoptóza)– organismus bez T-buněk



# Orgánově-specifické typy toxicity: NEUROTOXICITA



# Vliv látek na nervový systém NEUROTOXICITA

## 1] AKUTNÍ toxicita

- křeče, selhání CNS, smrt udušením atp.

## 2]: CHRONICKÉ ÚČINKY

→ populační změny atd.

Změny v chování - kritické pro přežití: reprodukční chování, hledání kořisti, potravní zvyky, ochrana před predátory, učení a paměť, orientace, komunikace, socializace a lokomoce

## Příklady neurotoxických kontaminantů

\* Insekticidy (organofosfáty, karbamáty ...)



# NEUROTOXICITA – chronické projevy: příklady

- narušení **synchronizace uvolňování gamet** při páření vodních živočichů (bezobratlých i obratlovců)
- uvolňování a recepce **feromonů** u hmyzu
- ptáci / savci - **poruchy složitého reprodukčního chování** (vábení apod.)
- synchronizace **potravních zvyků s proudy/přilivem-odlivem** u řady měkkýšů

→ nižší reprodukční úspěch

- snížení **schopnosti lovit** potravu u ryb (Hg kontaminovaná místa)
- snížení rychlosti **zahrabání (schování před predátory)** u škeblí

→ nižší fitness



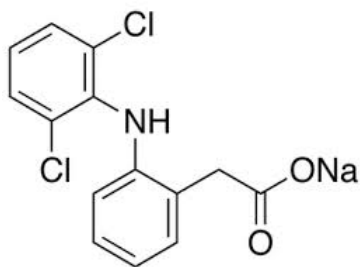
# Orgánově-specifické typy toxicity: Nefrotoxicita – příklad diclofenac



# Nefrotoxicita – příklad DICLOFENAC

## Diclofenac

- Zástupce ze skupiny NSAD (nonsteroidal antiinflammatory drugs)
- Podobné účinky (tlumí projevy zánětu) jako ibuprofen, paralen



- Používání ve veterinární medicíně

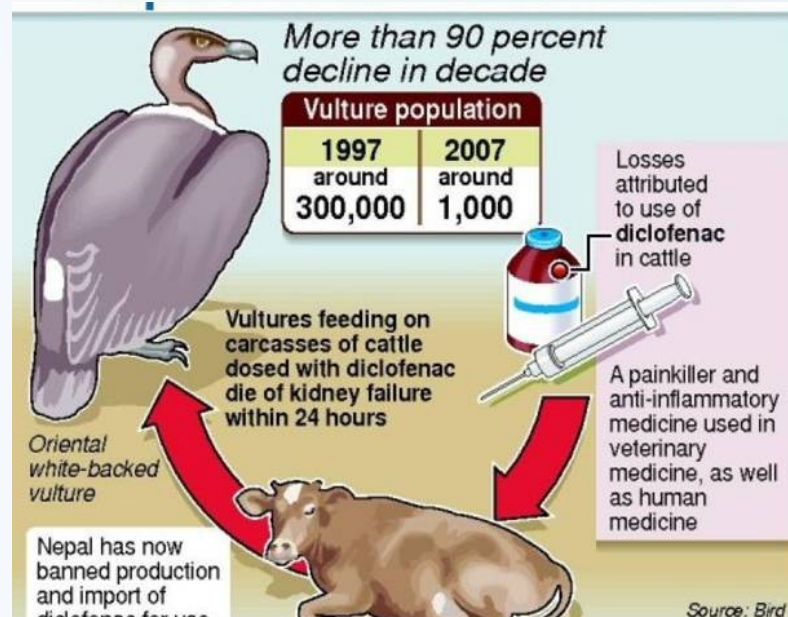
→ neočekávané akumulace v domácích zvířatech

→ velká toxicita pro dravce (mrchožrouty)

: neočekávaná NEFROTOXICITA

→ akutní mortalita

Velký problém v Indii a Pakistánu, ale i v Evropě (Řecko, Španělsko, Itálie, Kypr)



# Poruchy růstu a příjmu potravy



# ZMĚNY PŘÍJMU POTRAVY

## Akutní snížení příjmu potravy

- reflektuje akutní i chronický zdravotní stav
- ovlivnění růstu

## Další příčiny poruch příjmu potravy

snížený příjem potravy v důsledku snížených schopností vyhledat, chytit a konzumovat kořist

- chemosenzory / vizuální zpracování informace / koordinace a lokomoce (důsledky neurotoxicity)

## Účinky prokázány u řady zvířat a toxikantů/stresorů

- ryby vs. kovy
- ryby vs. změny habitatu
- zvěř vs. infekce (*imunosuprese po působení organochlorových látek*)

## Sledování změn v příjmu potravy

- citlivý parametr i v experimentálním testování (eko)toxicity

# POŠKOZENÍ RŮSTU

## RŮST

- důležitý parametr umožňující přežít a rozmnožovat se
- integruje příjem potravy  
asimilaci a využití energie během dlouhé doby

### - Důsledky zpomalení růstu:

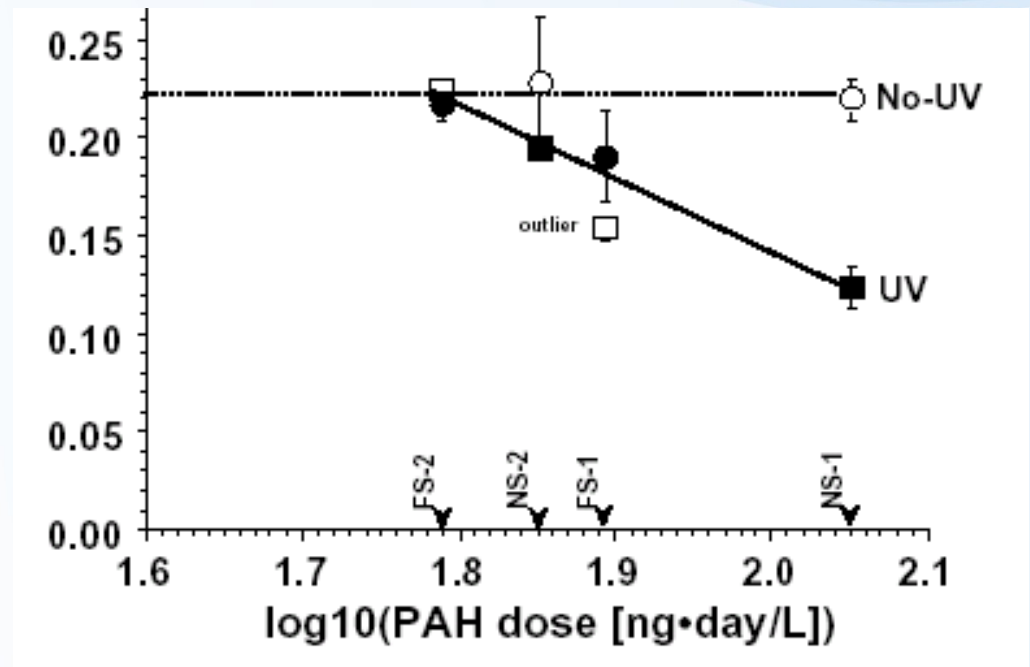
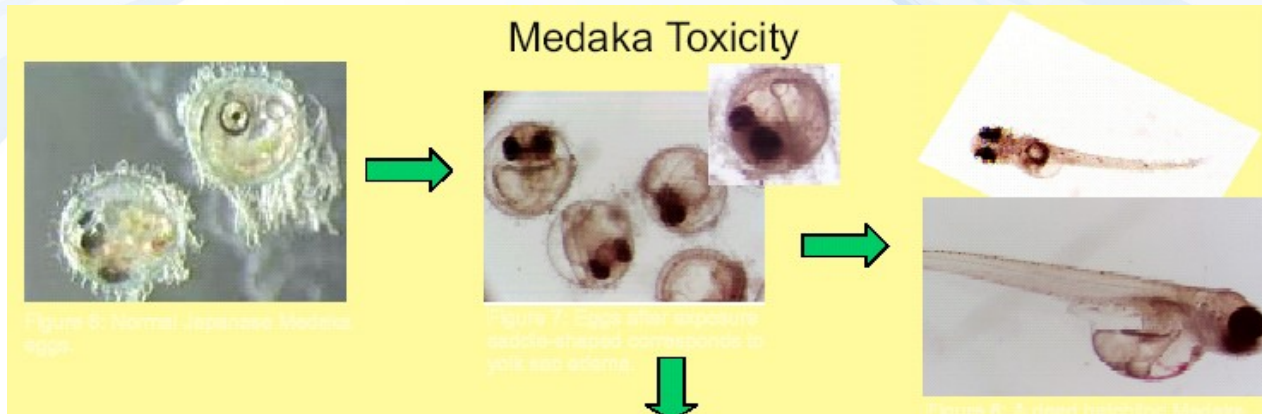
- zpožděné dosažení reprodukční vyspělosti
- snížený reprodukční úspěch
- populační změny

## **Sledování růstu**

- citlivý parametr i v experimentálním testování (eko)toxicity
- hodnocení velikosti jedinců (hmota, délka...) NEBO celých populací (zákal při růstu bakterií, množství chlorofylu u zelených řas atd.)

# Příklad: vliv PAH (fototoxická +/- UV) na růst ryb

Modelový organismus – halančík rýžovištní (Japanese medaka)



# DESTRUENTI

- BAKTERIE –

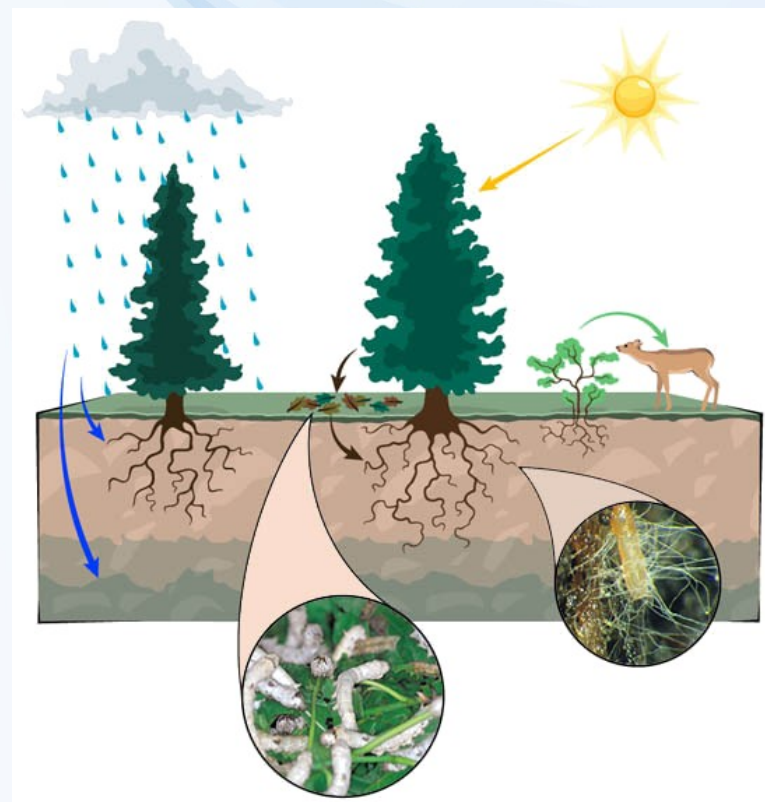
- DALŠÍ MIKROORGANISMY –  
*Houby, plísně, kvasinky*



# Význam destruentů (bakterie, mikroorganismy)

## Funkčně velmi důležitá složka ekosystémů

- recyklace živin a materiálu (**biogeochemické cykly**)
- udržení úrodnosti a kvality půdy
- biodegradační procesy v půdě
- samočistící schopnost vody atd.

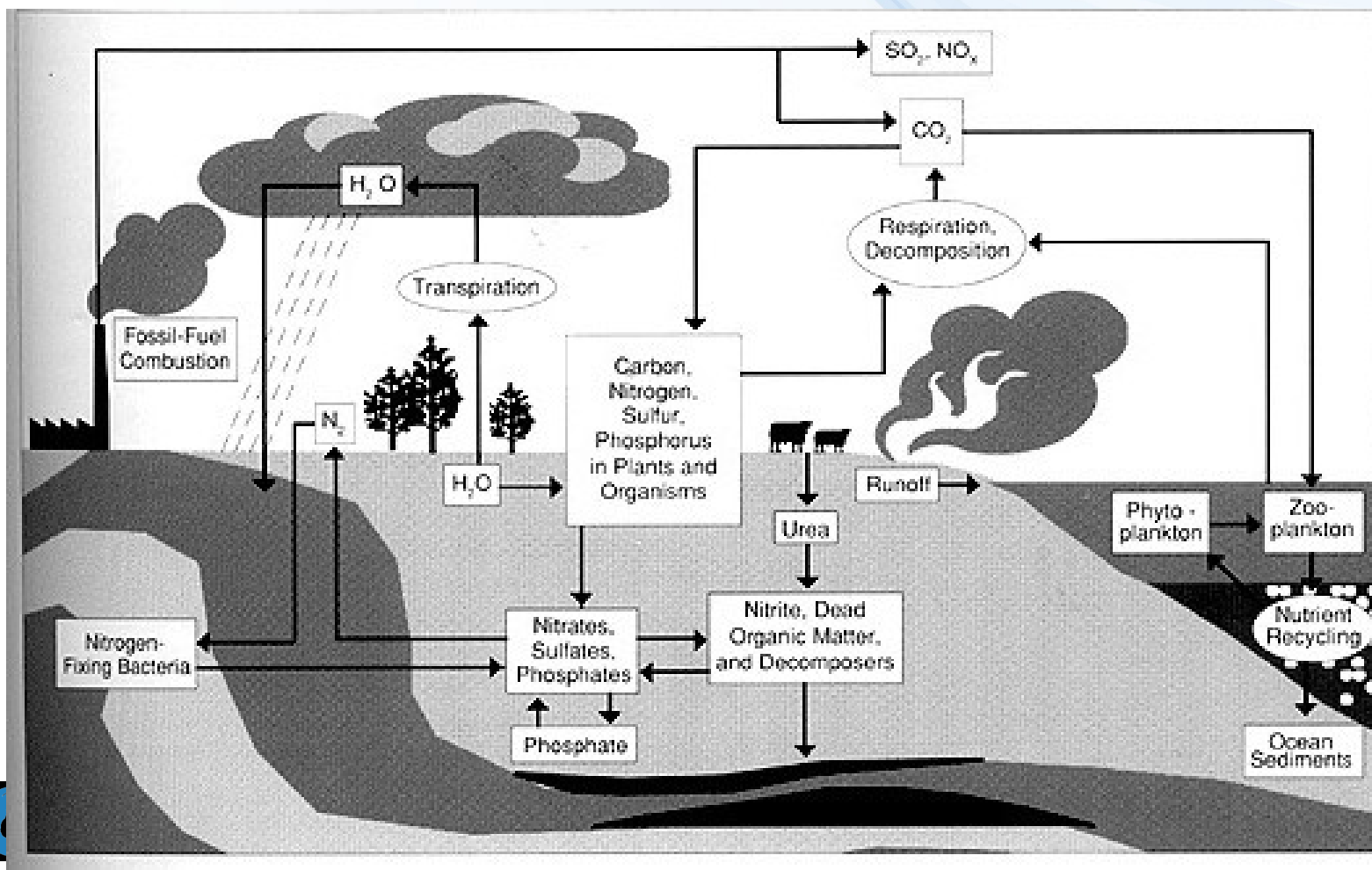




# Bio-geo-chemické cykly

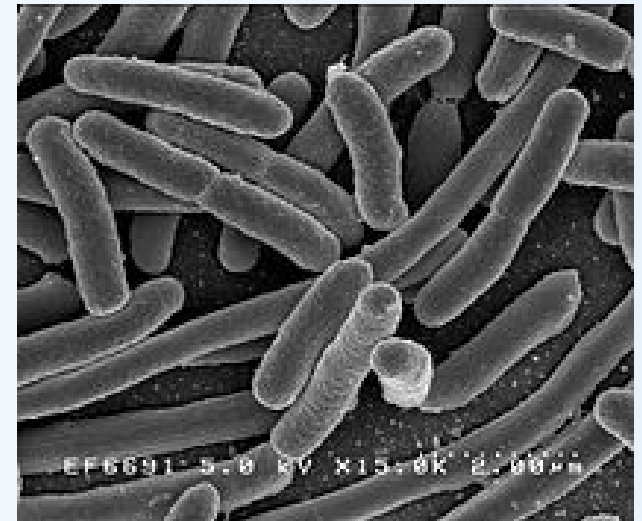
Jen pro připomenutí ... studenti: orientovat se v klíčových procesech

- \* Koloběh vody
- \* Koloběh kyslíku
- \* Koloběh dusíku
- \* Koloběh uhlíku
- \* Koloběh síry
- \* Koloběh fosforu
- \* Koloběh vodíku



# Specifické vlastnosti mikroorganismů *v kontextu ekotoxikologie*

- 1) jedno(málo)buněčné
  - **velký specifický povrch** - snadný cíl řady toxických látek
- 2) Relativně dobrá ochrana před okolím (buněčná stěna)
- 3) **rychlý růst a dělení**
  - zpravidla **dobrá adaptace** populací na změny podmínek  
(viz příklady – vznik rezistencí)



# DESTRUENTI (dekompozitoři) - účinky

## Důsledky ekotoxicity pro destruenty

Narušení základních funkcí mikroorganismů:

... *snížená metabolická aktivita*

... *snížení recyklace materiálu v ekosystémech*

.... *neschopnost samočištění a biodegradací toxických látek*

## Genotoxicita

obecný problém **změny genofondu** v ekosystému  
další důsledky genotoxicity u bakterií:

**selektce bakterií resistantních na antibiotika**

**selektce virulentních bakterií**

-> *zvýšené infekce u vyšších organismů*

-> *úmrtnost na infekce: populační změny !*



# Připomínka - selekce ATB-rezistentních bakterií

