



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)



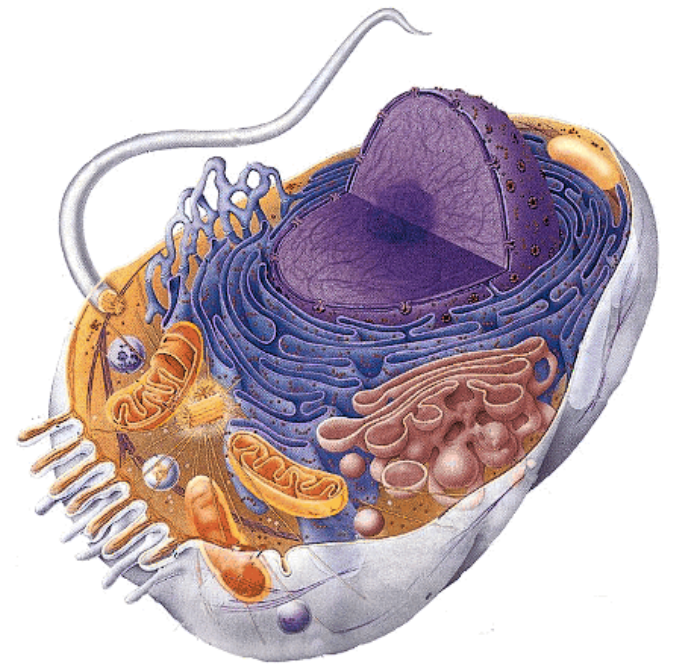
Připomenutí efekty toxikantů na molekulární a biochemické úrovni

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

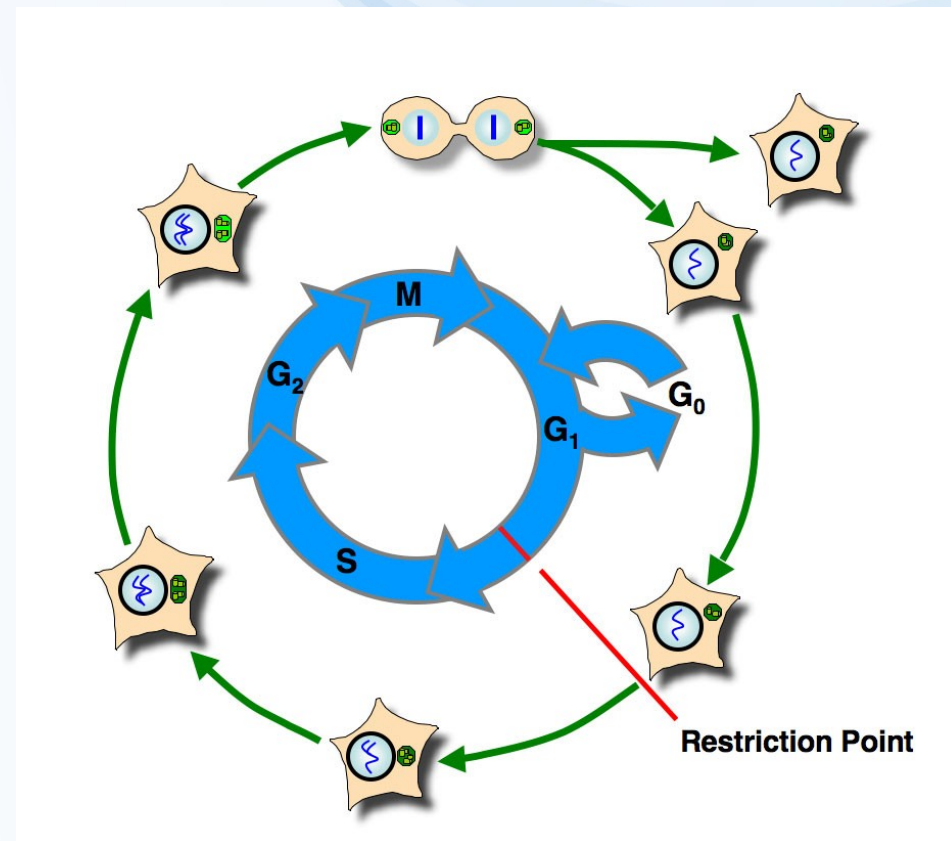


BUŇKA a toxicita



Základní buněčné procesy

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

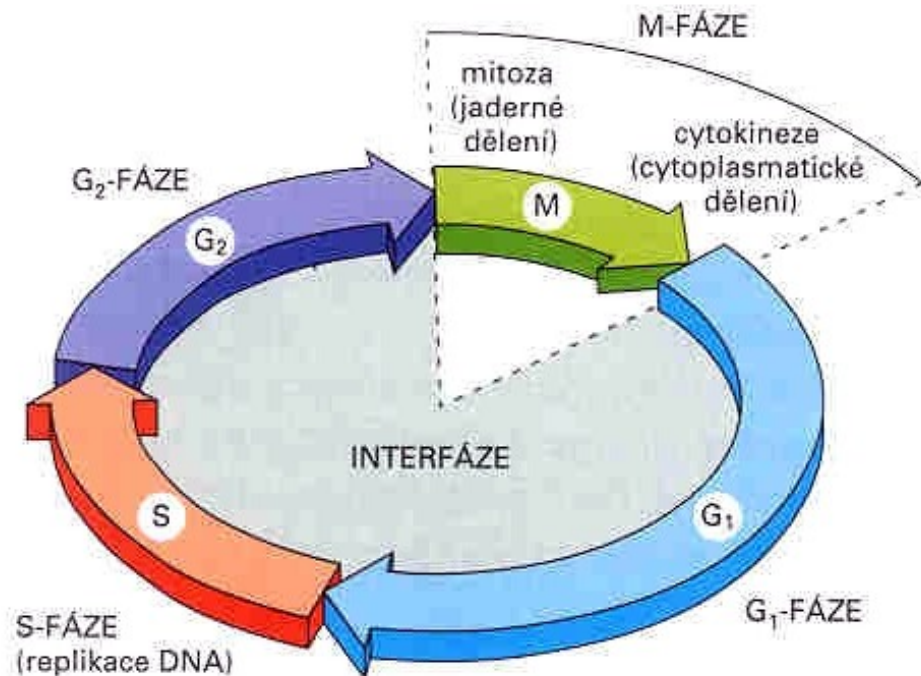


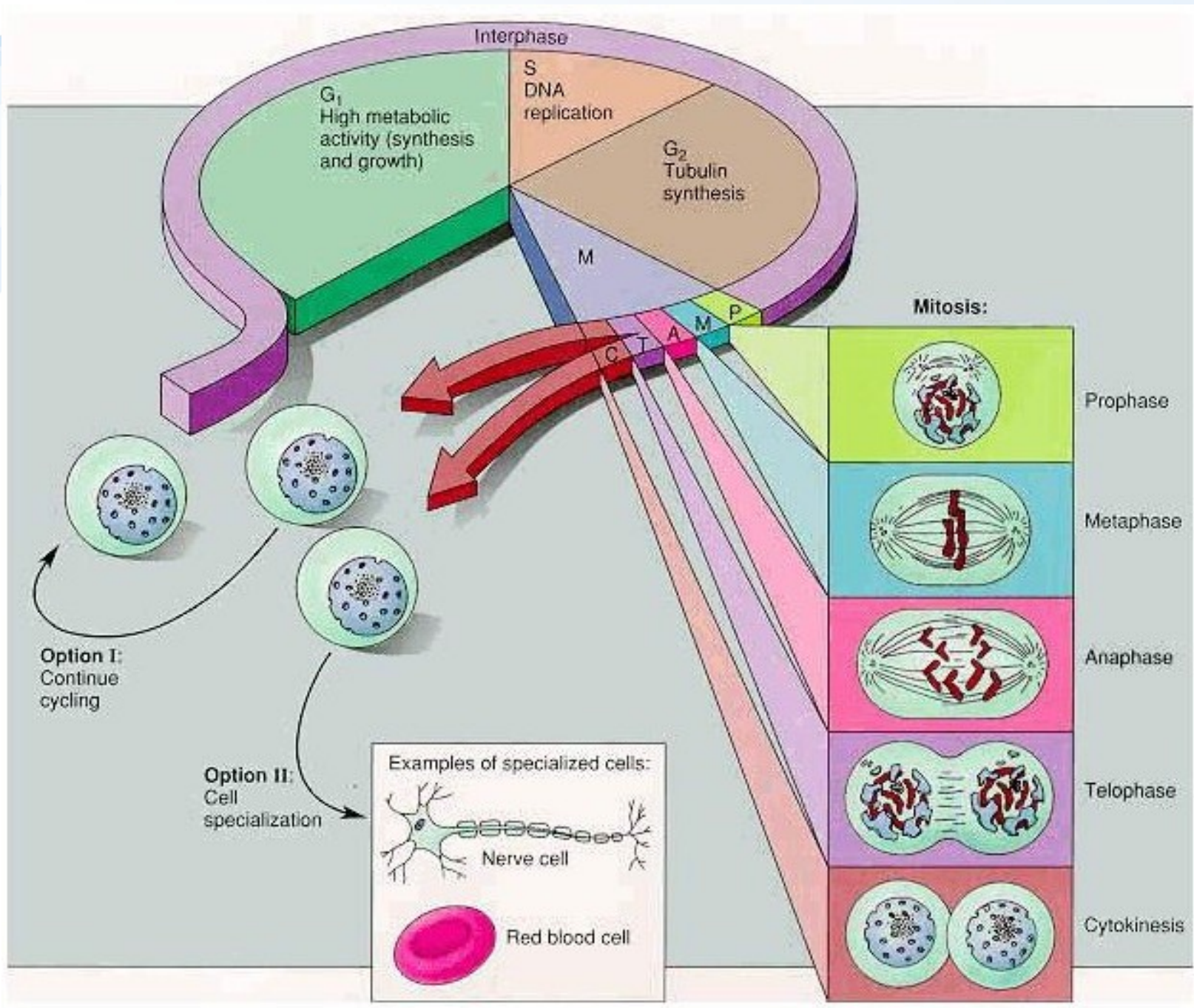
BUNĚČNÝ CYKLUS

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 ₁	(gap)	30 - 40 %
S	(synthesis)	30 - 50 %
G ₂	(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)

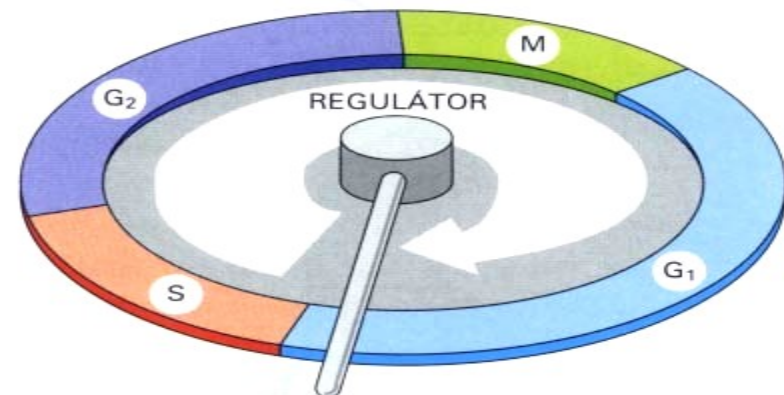
Velký význam proteinu **p53**

Je všechna DNA replikována?

Je buňka dostatečně velká?

Kontrolní bod G₂

VSTUP DO M



VSTUP DO S

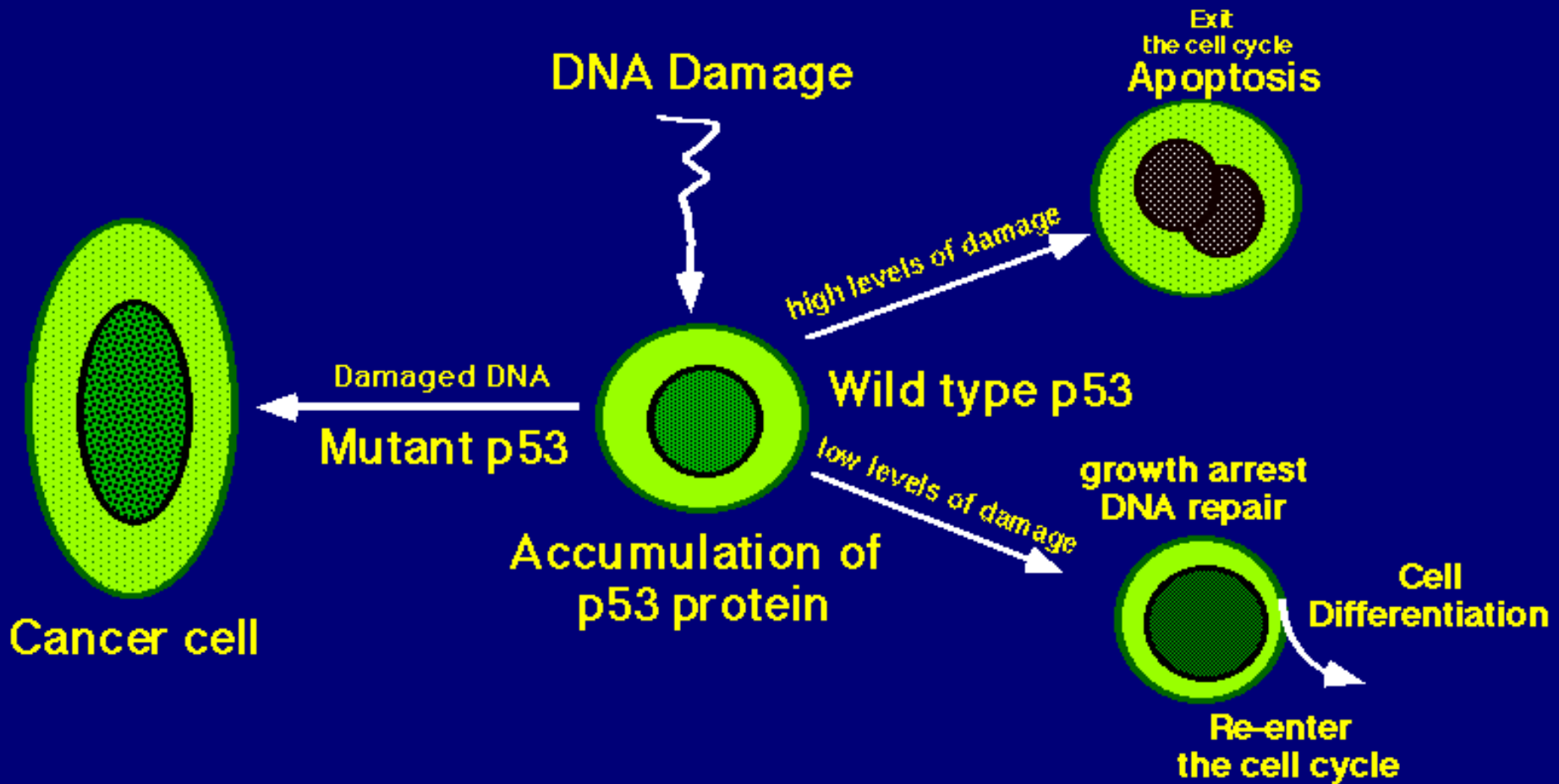
Kontrolní bod G₁

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



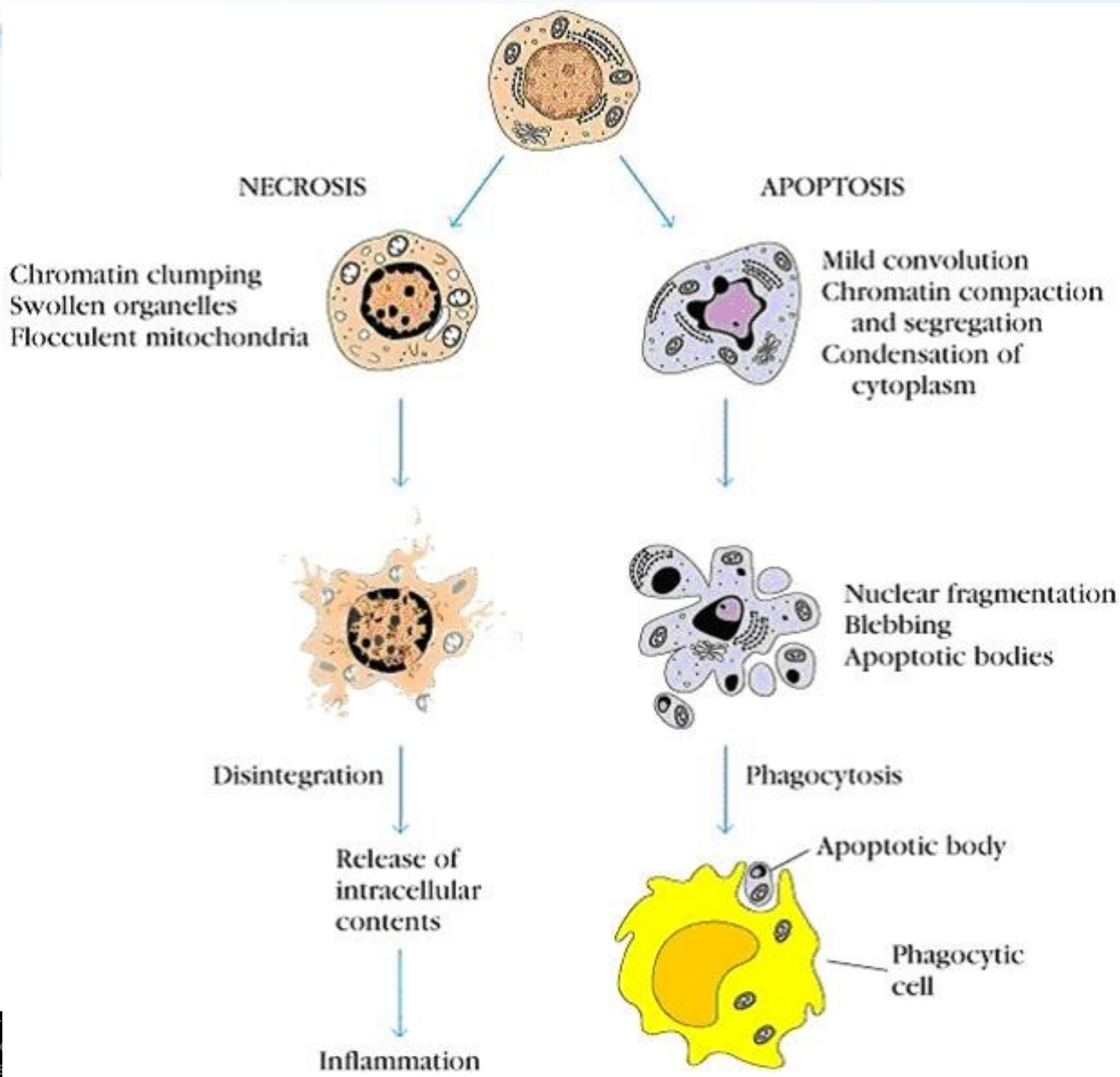
NEKRÓZA

- 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)

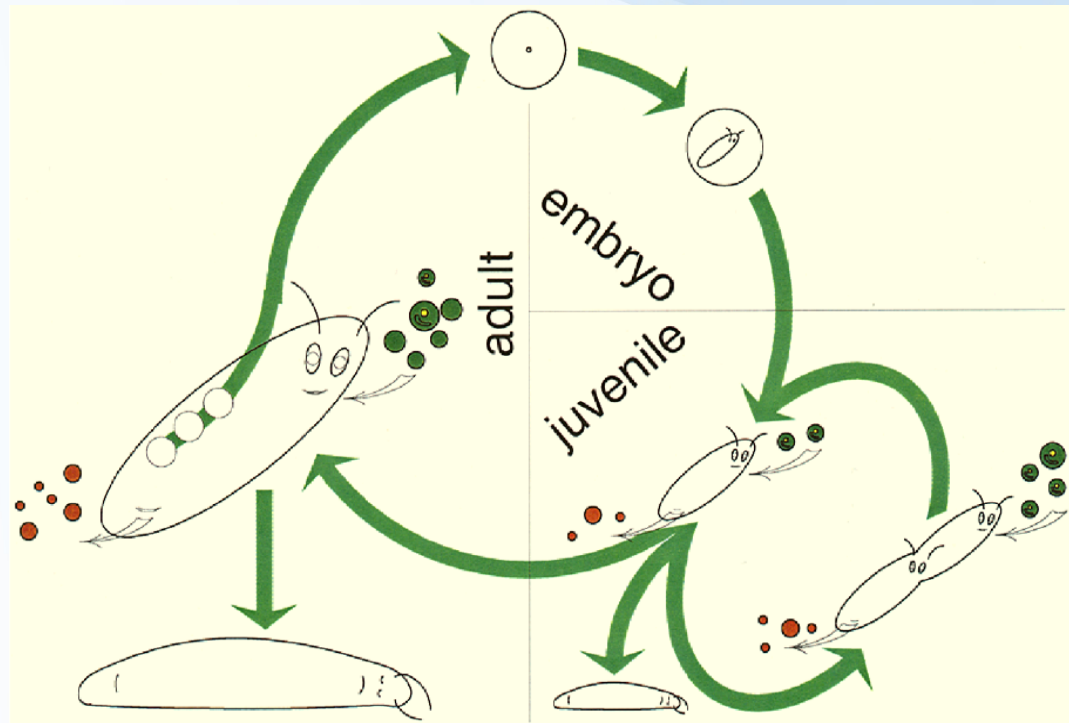
Projevy toxicity na úrovni organismu



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

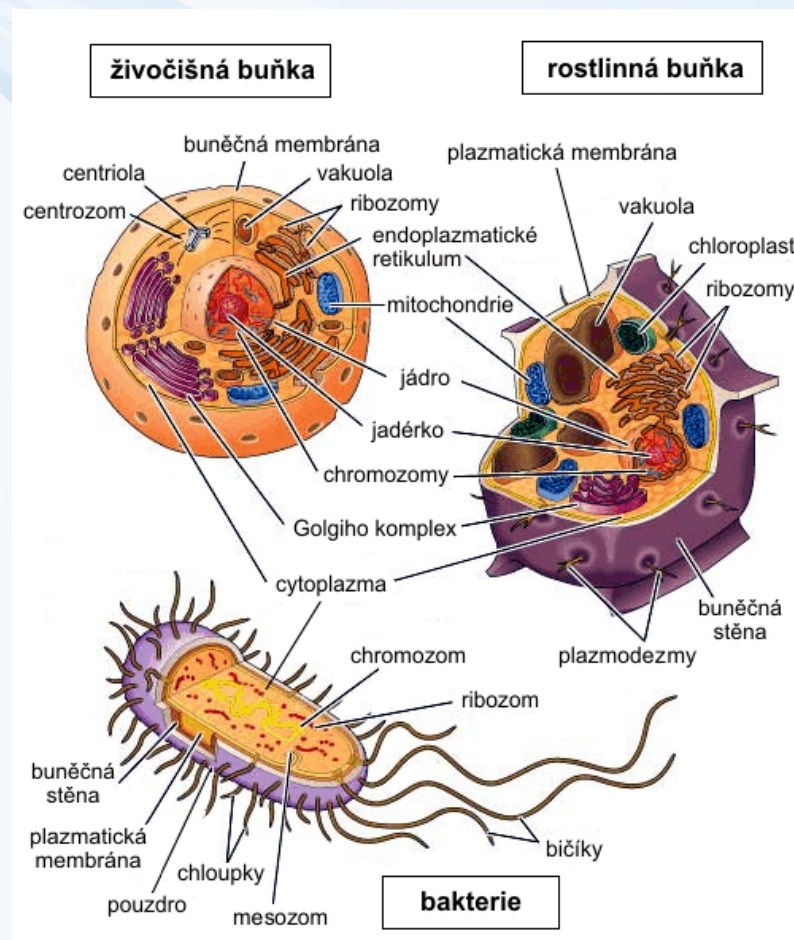


Hlavní skupiny organismů 1

Dělení dle biologie

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

Mnohobuněčné (eukaryota)
Živočichové
Rostliny
(Houby)



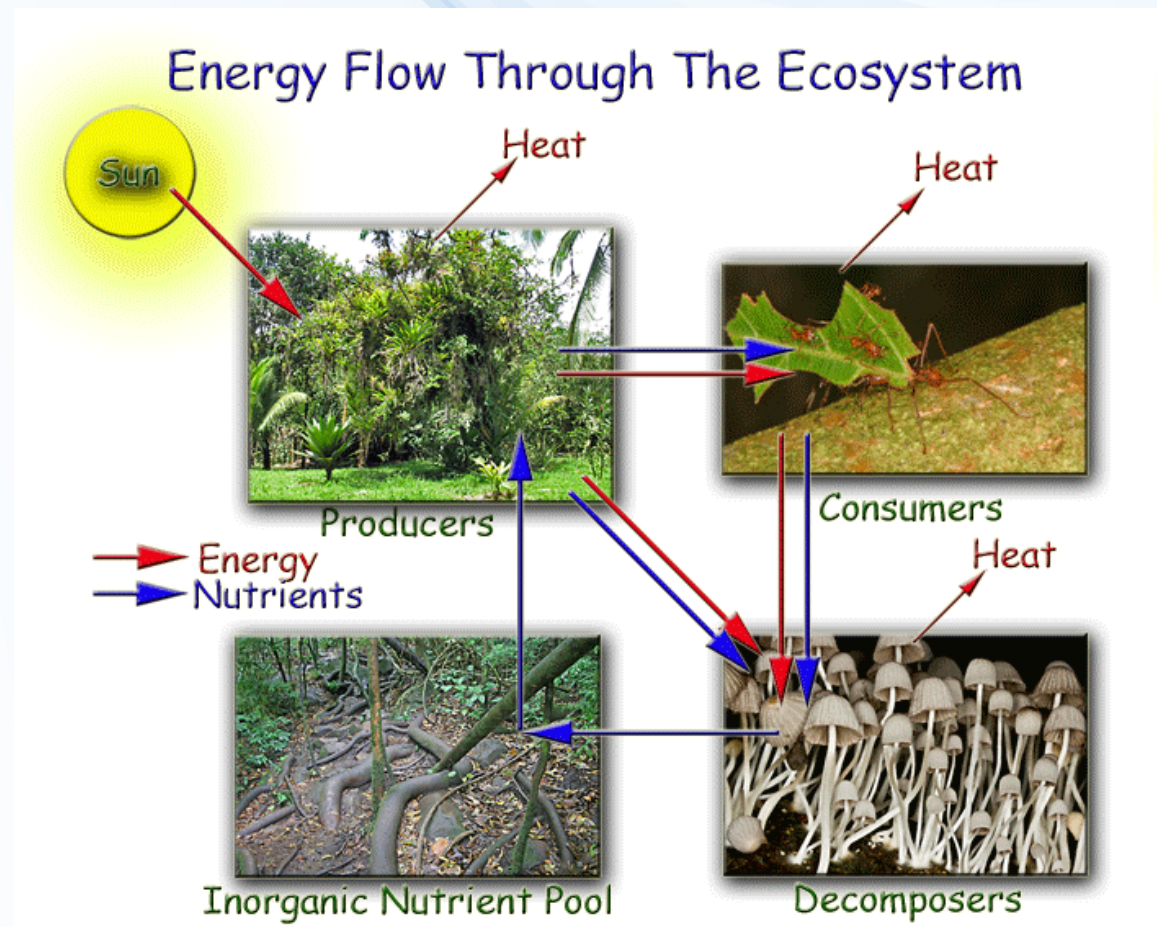
Hlavní skupiny organismů 2

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

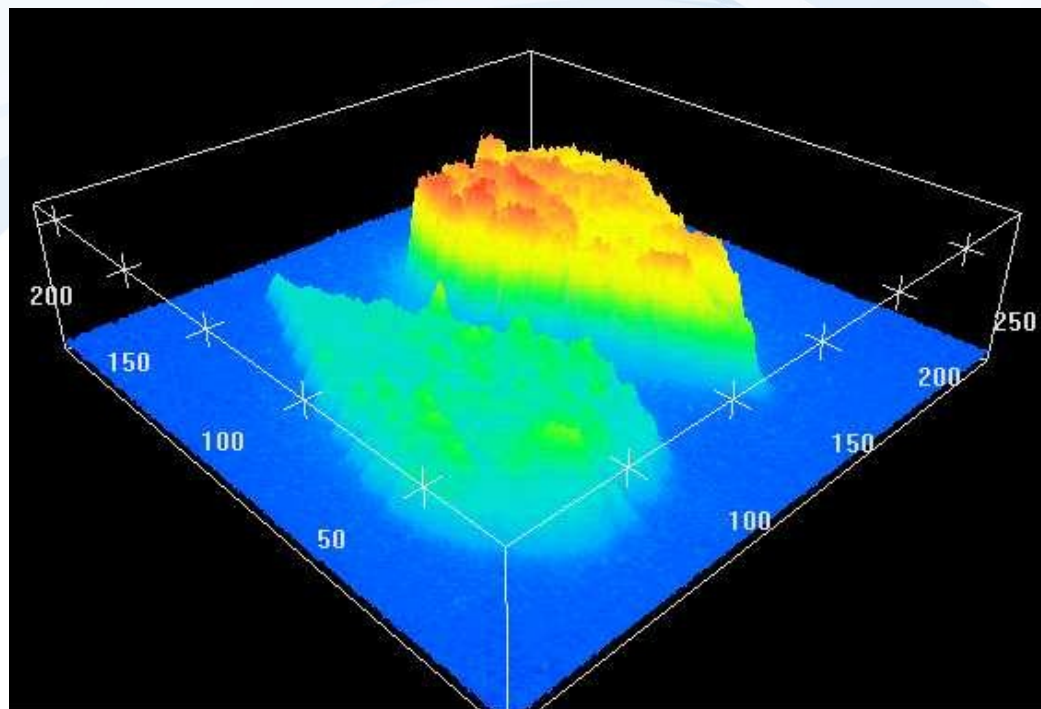
- Unikátní metabolický proces u producentů (rostliny, řasy)
(pozn. mají i „respiraci“ jako živočichové !)
- Změny fotosyntetické aktivity **dobrym ukazatelem intoxikace**

Možnosti sledování

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

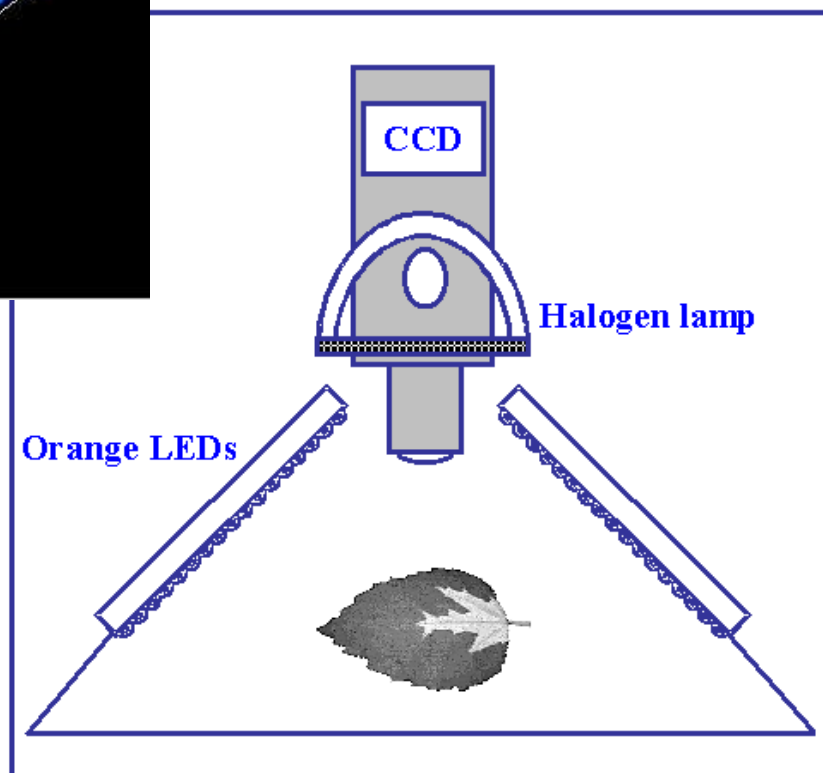


Sledování fluorescence chlorofylu v listech



Sledování fluorescence

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



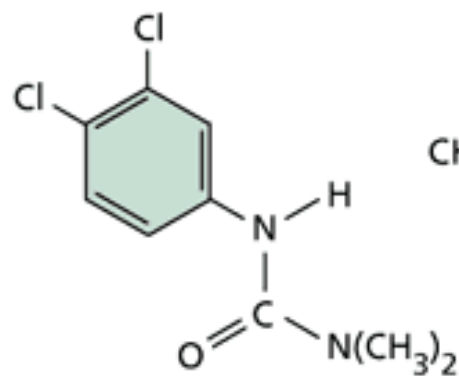
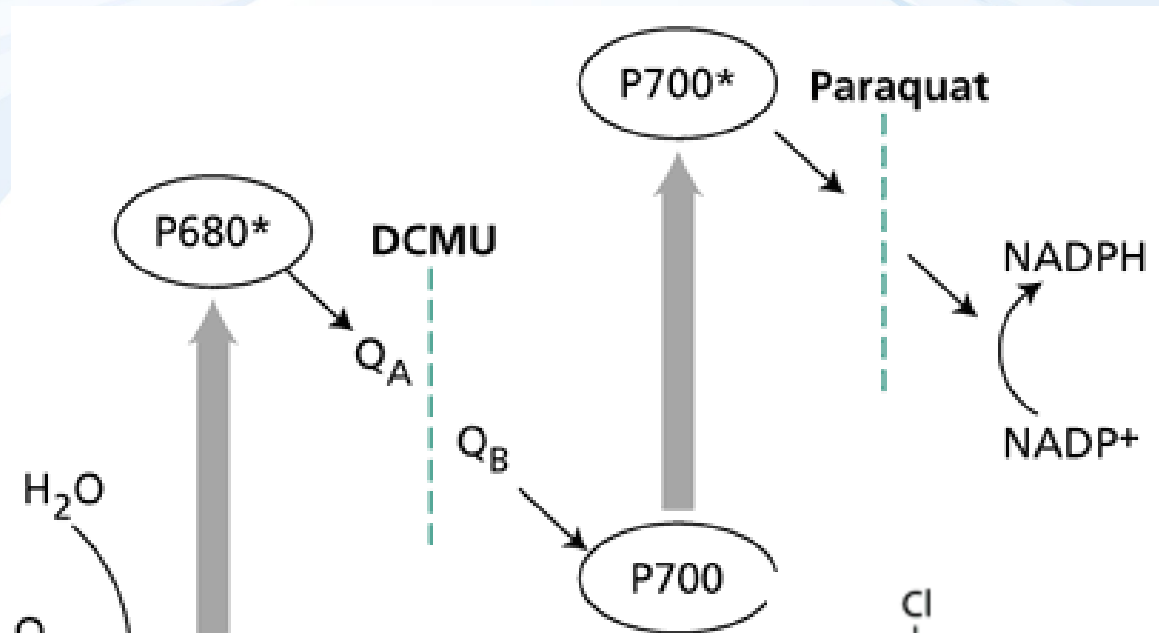
TOXICKÉ ÚČINKY NA FOTOSYNTÉZU

Toxické látky

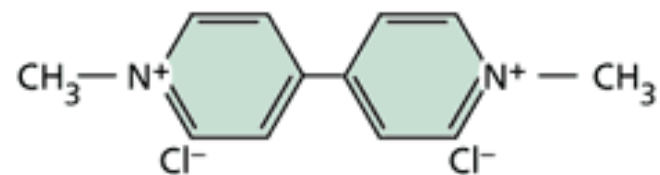
- **specifické účinky** - řada herbicidů cílena na blokaci přenosu elektronů mezi fotosystémy
- **nespecifické účinky** – toxické kovy, narkotická toxicita, akutní toxicita plynů



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), fenyl-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

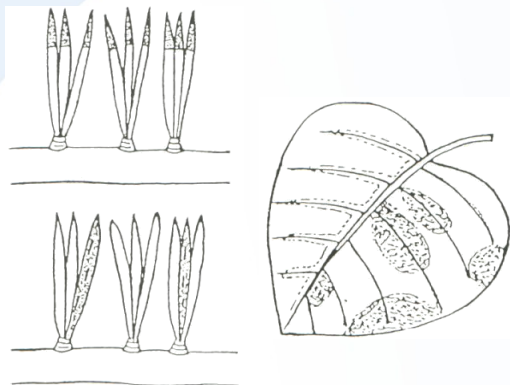
- **inhibice fotosyntézy** a další poruchy metabolismu (*žloutnutí a změny na listech, další poruchy – krupičkovatost jehlic stromů*)
- **indukce detoxikačního aparátu**
- inhibice **růstu** (resp. množení – např. často měřený parametr u řas) a **letalita**

Důsledky akutních efektů na producentech v ekosystému:

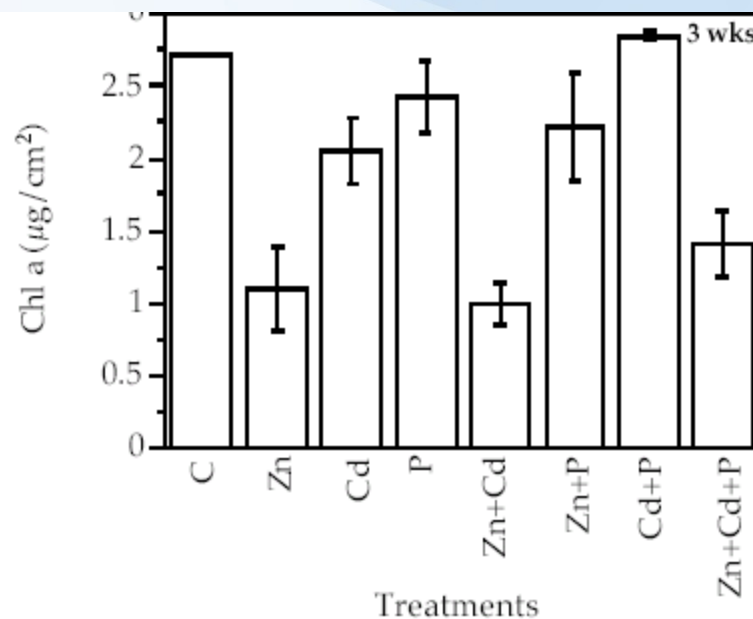
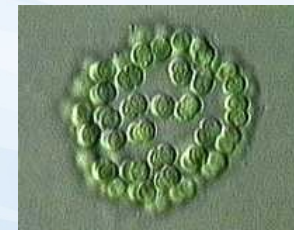
- změny složení společenstva - **ztráty citlivých druhů** producentů a nahrazení oportunisty (*sinice vs. zelené řasy*)
- **snížení diverzity** → jediný resistantní druh (hory: *vrcholové louky – např. třtina křovištní*; vodní nádrže – jeden druh sinice, např. *Microcystis*)
- **likvidace producentů** 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*

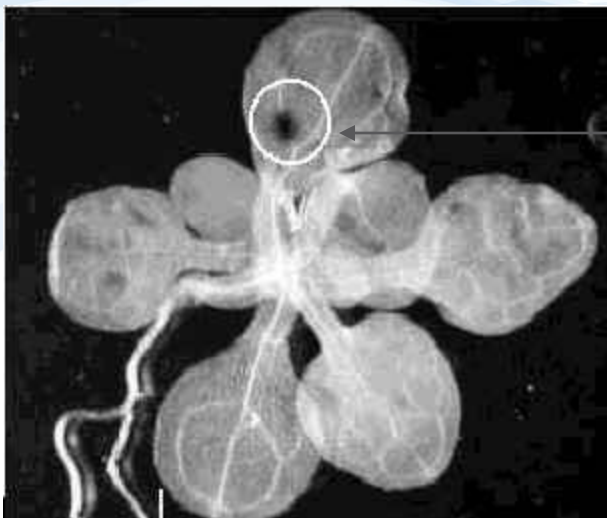
Důsledky:

- 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



Centrum pro výzkum
toxických látek
v prostředí

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

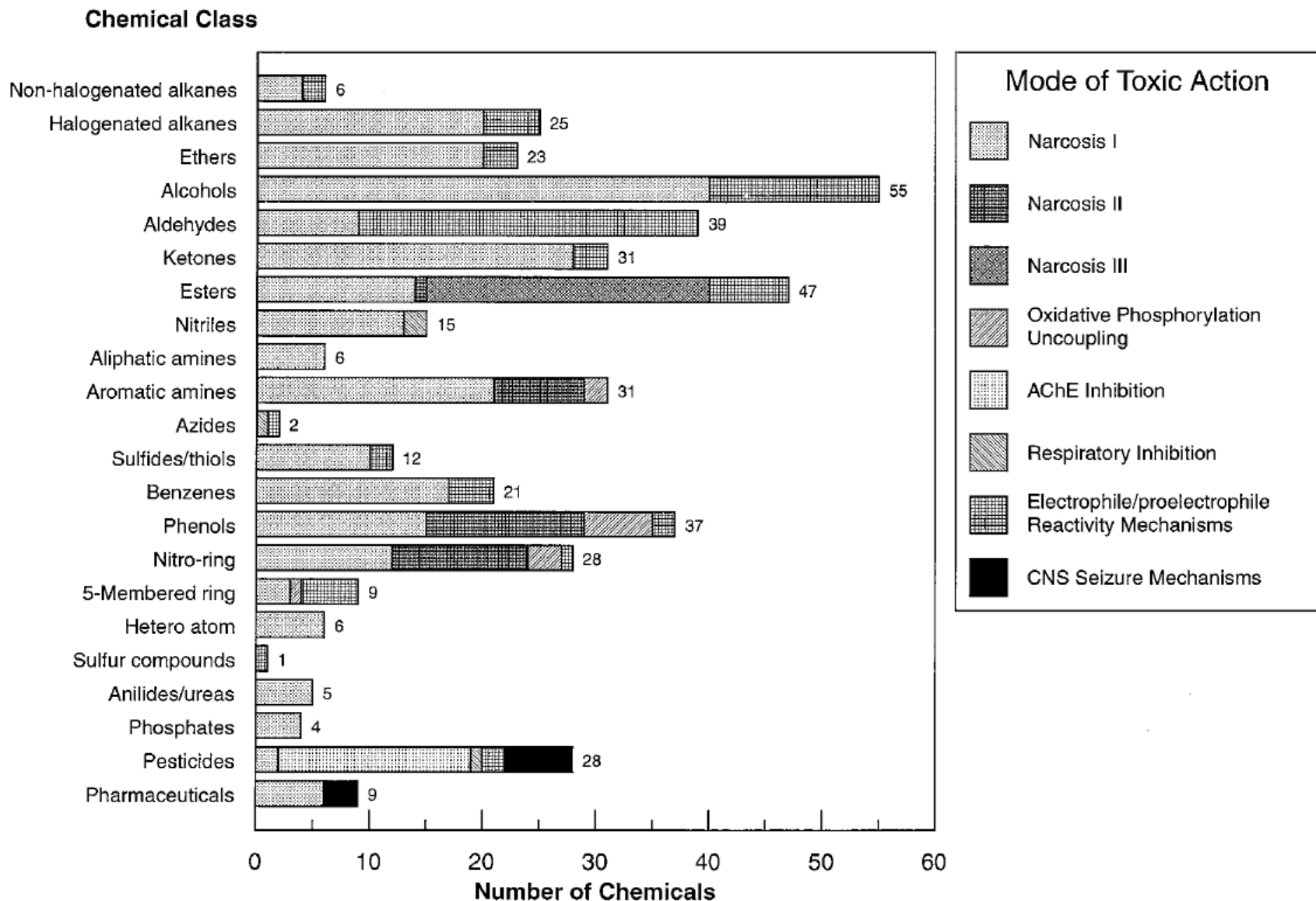


Fig. 4. Observed modes of toxic action associated with fathead minnow 96-h LC50 values (see Appendix 2) as a function of chemical classes.

AKUTNÍ TOXICITA - důsledky pro ekosystém

1) Náhlé změny: vyhynutí všech konzumentů

→ narušení potravních řetězců

→ přemnožení producentů

→ nárůst degradovatelné biomasy

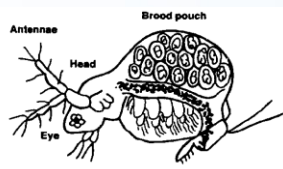
(destrukce organické hmoty bakteriemi → vyčerpání kyslíku)

→ 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

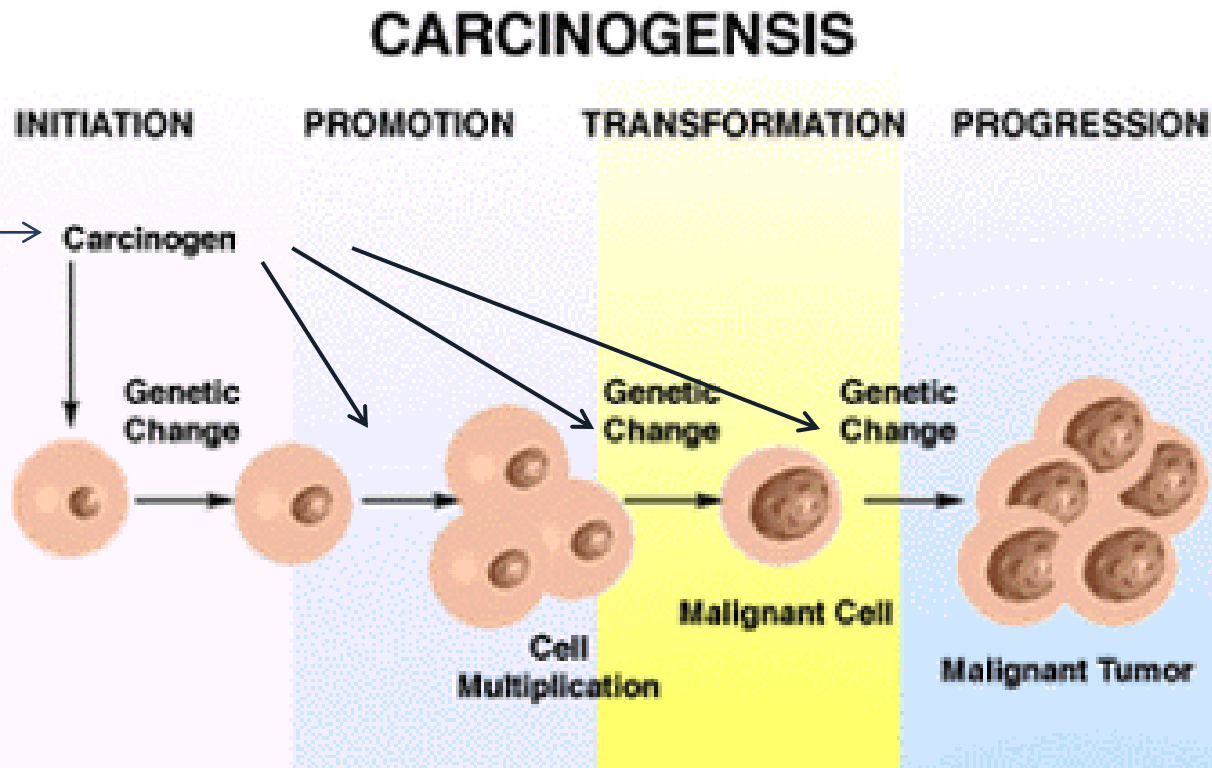


KARCINOGENITA

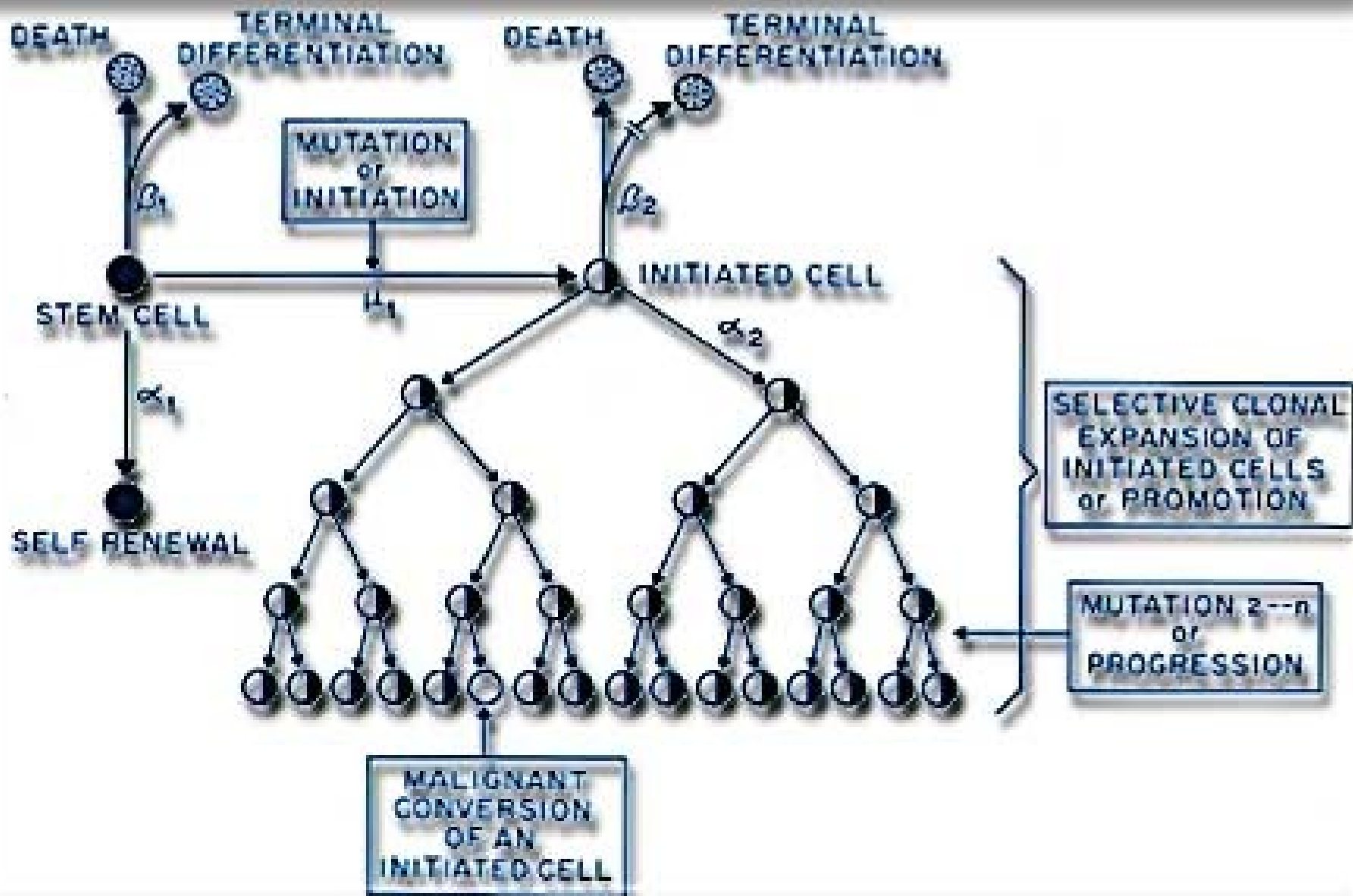
4 hlavní fáze karcinogeneze:

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

Chemické látky
mohou ovlivňovat
proces karcinogeneze
ve všech fázích:
* genotoxické karcinogeny
* nengenotoxické karcinogeny

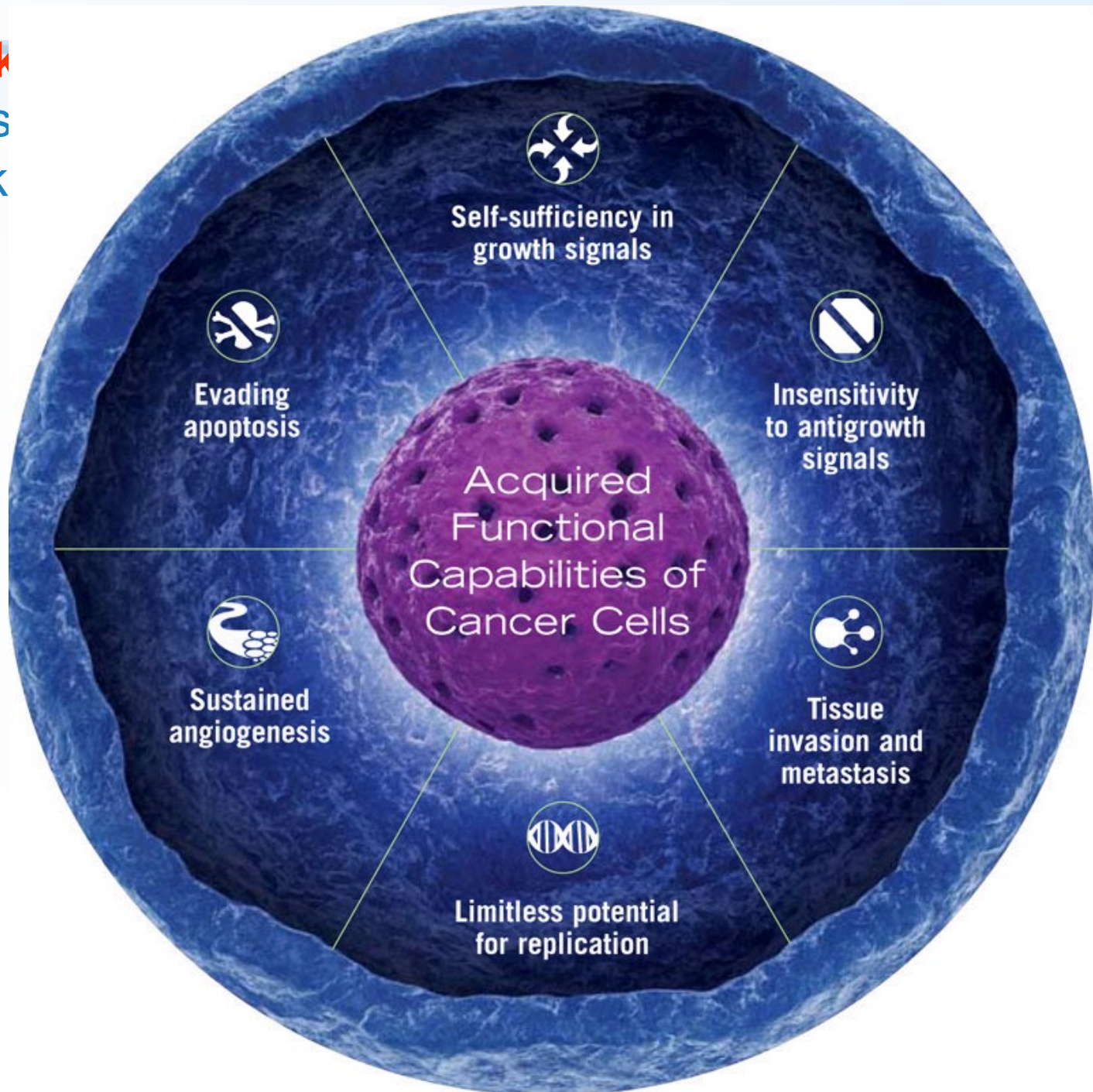


Procesy v karcinogenezi



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

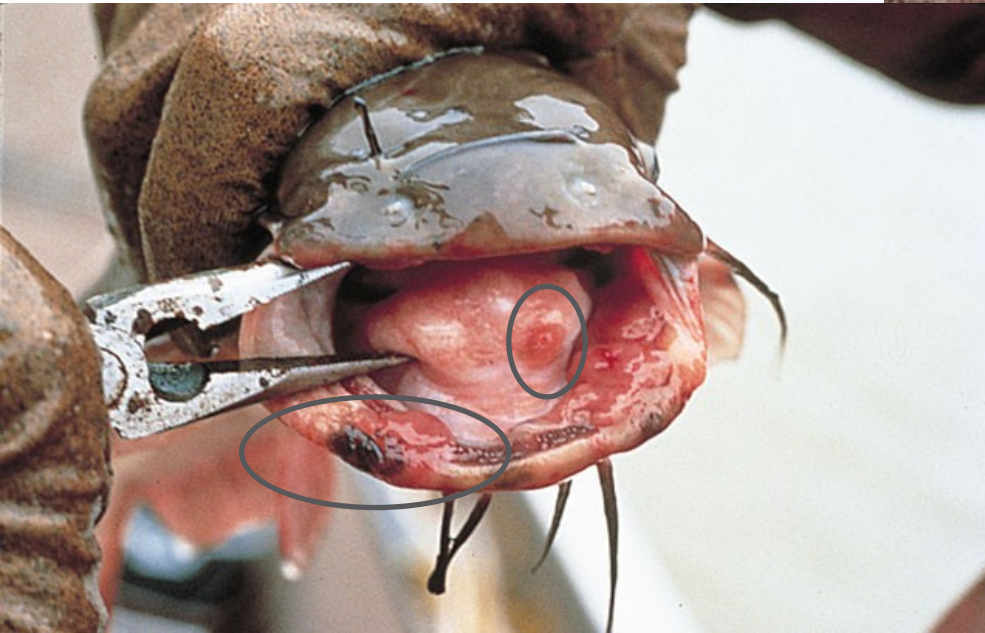
KARCINOGENITA

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



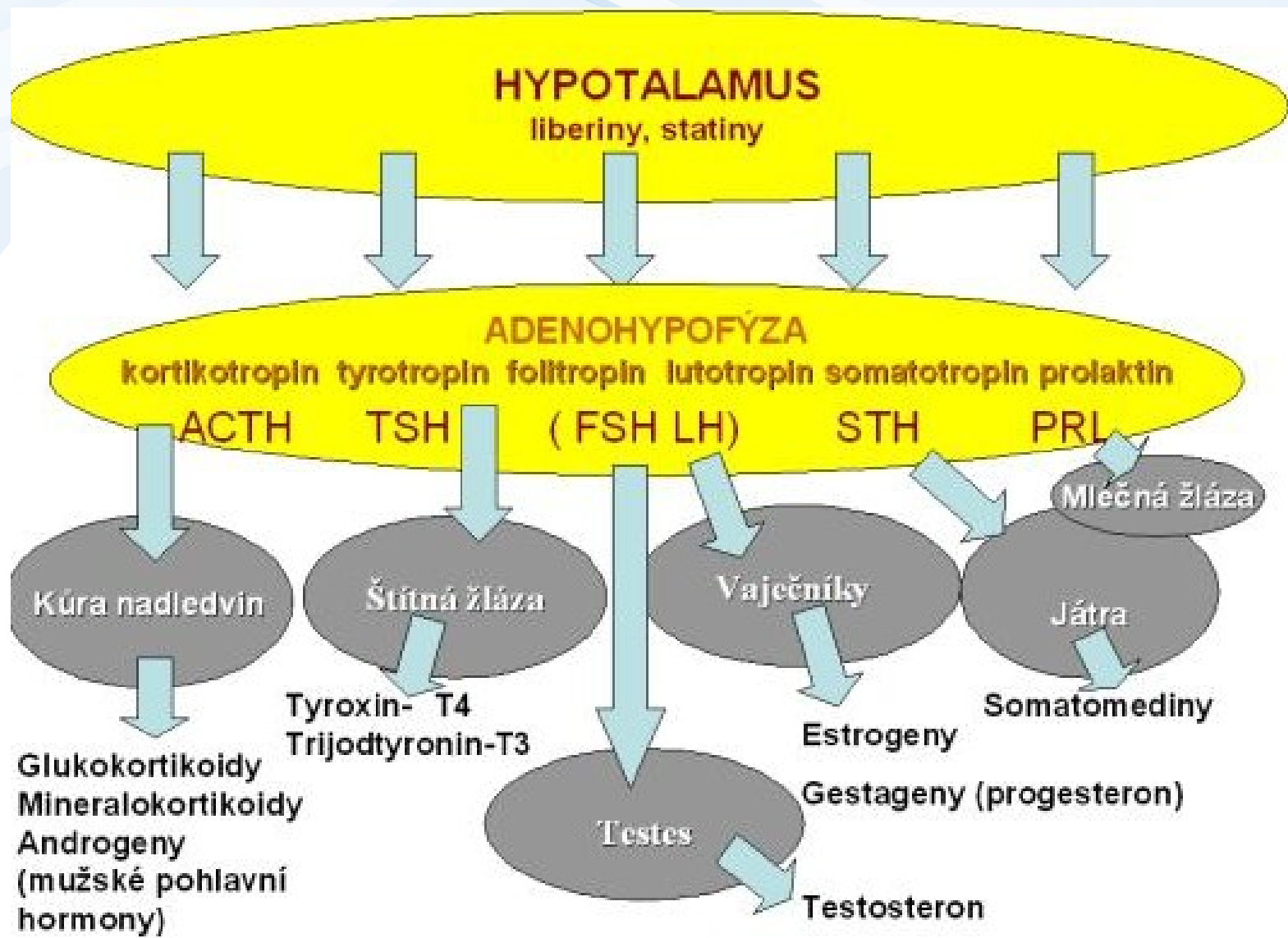
Co je endokrinní disrupce (ED)?

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

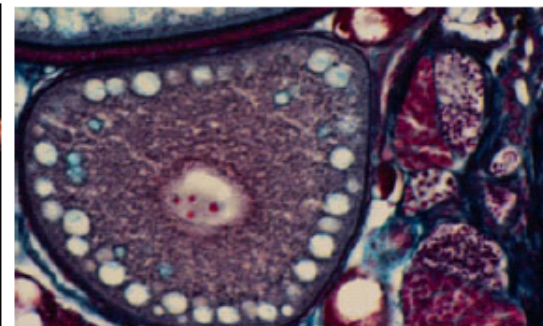
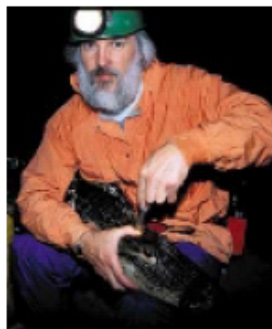
- Narušení vývoje a sexuální diferenciacce (estrogeny, androgeny)
- Poruchy rozmnožování (estrogeny, androgeny)
- Teratogenita (estrogeny, androgeny, thyroidy)
- Poruchy v metabolismu (kortikoidy, thyroidy)
- Imunotoxicita (estrogeny, thyroidy, dioxinové látky)
- Alergizace



Projevy u vodních obratlovců

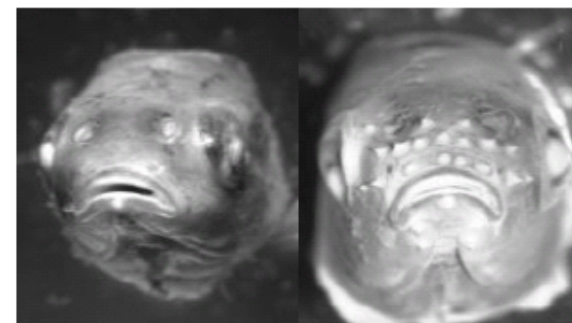
Malformace-změny v pohlavních orgánech. Příklady:

- **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“)

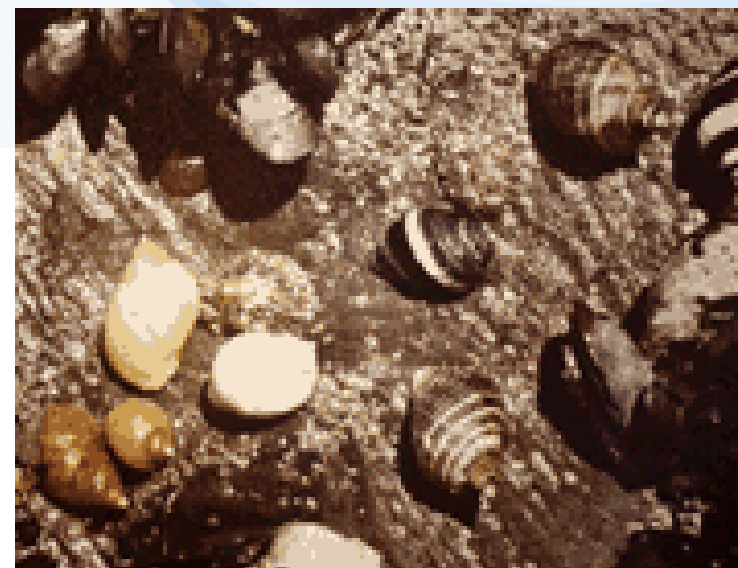
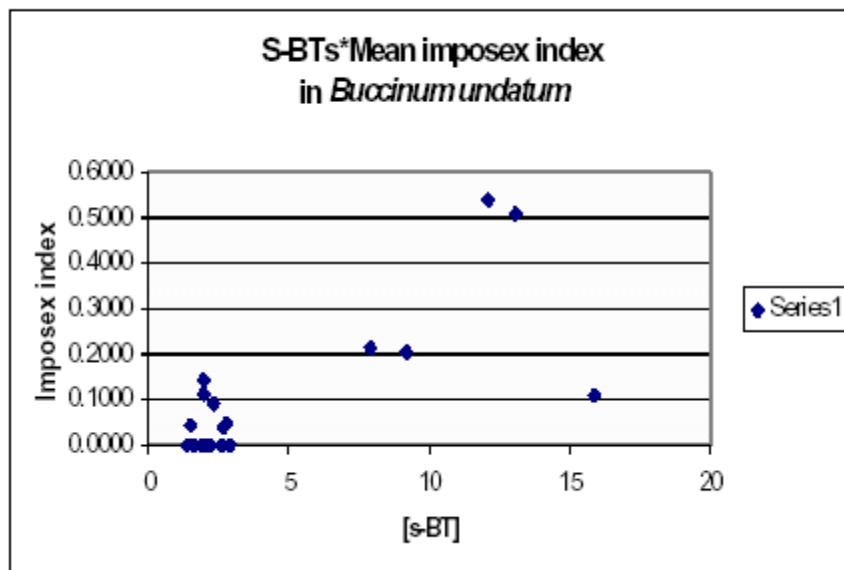


Figure 5. Relationship of Imposex index and total organotins in *Buccinum undatum*.



Projevy intersexu u korýšů

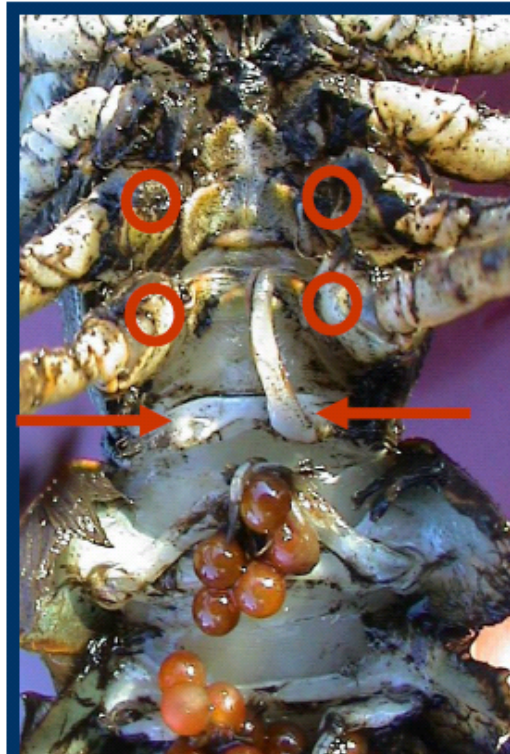
Blešivec potoční
(*Gammarus fossarum*)



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

Ostrava-Karviná

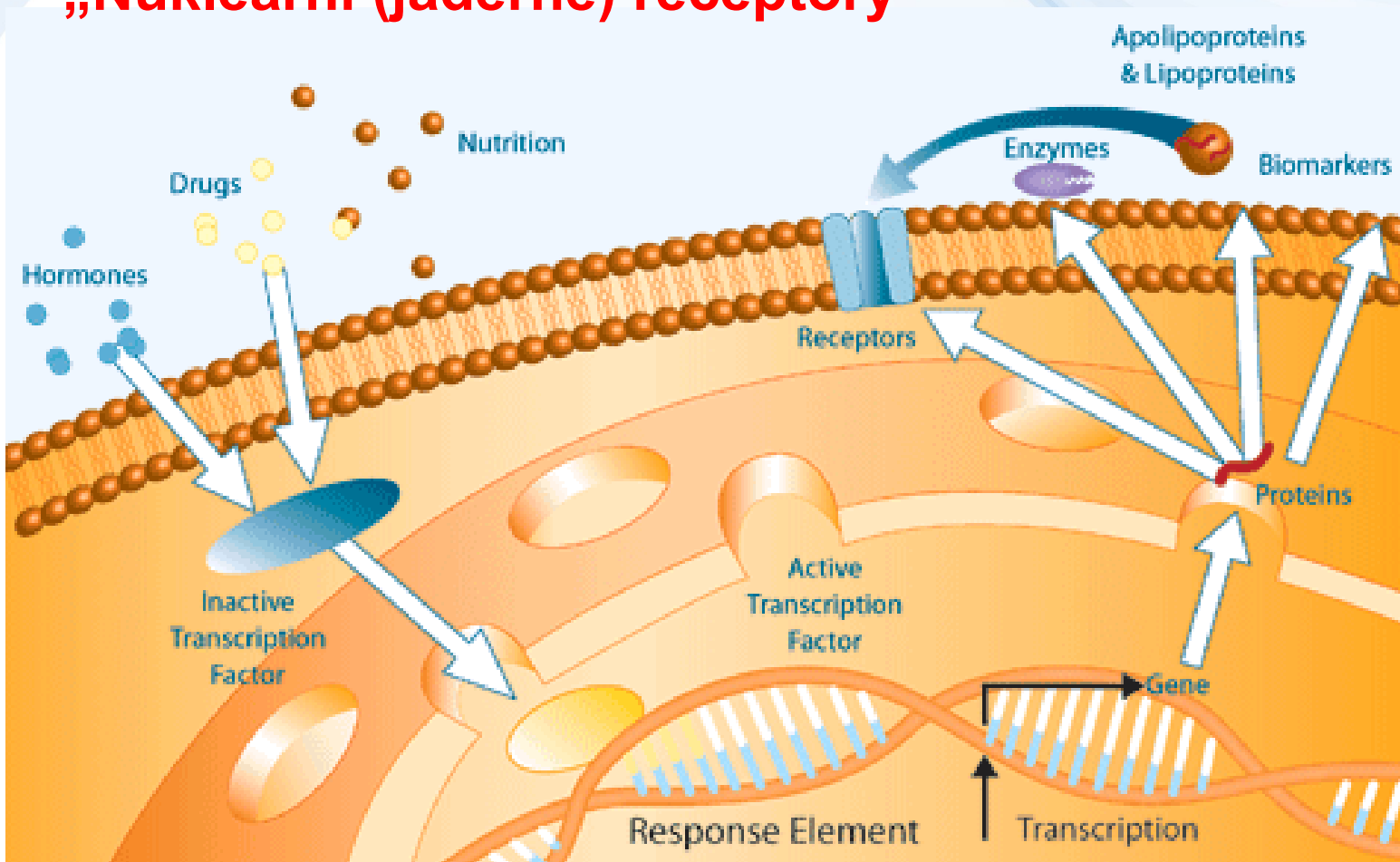
- Zatopené poklesové plochy
- Replotace
- **Chráněný druh**



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)

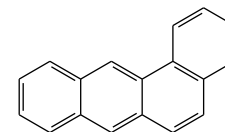
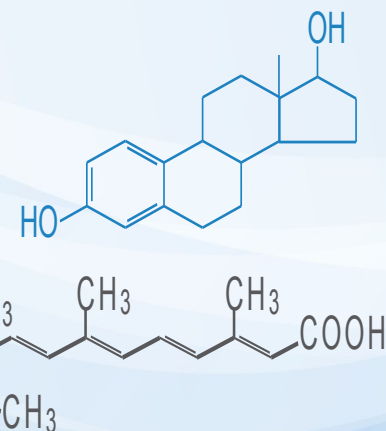
- Řízení růstu

➤ RETINOIDY (RAR/RXR)

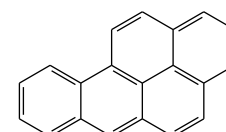
- Vývoj, embryogeneze, vidění ...

➤ AhR

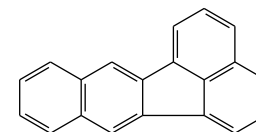
- dioxiny



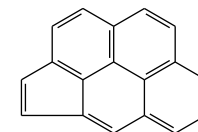
Benz[a]anthracen



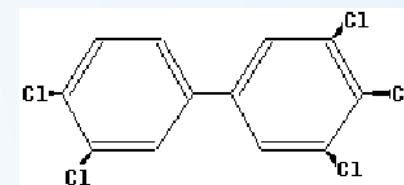
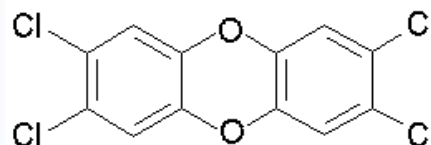
Benzo[a]pyren



Benzo[k]fluoranthen



Cyclopenta[cd]pyren



Mezi endokrinní disruptory patří

Pesticidy (herbicidy, insecticidy, ...)

Změkčovače plastů

Rostlinné metabolity

Farmaceutika (antikoncepce, léky,...)

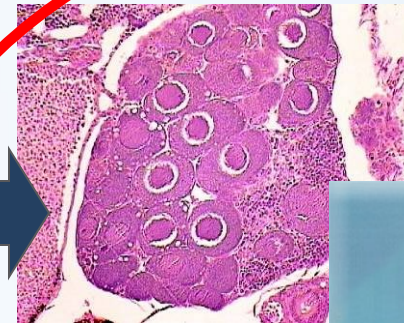
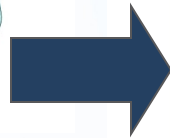
Detergenty

Chemikálie z vaření & hoření

Antibiotika

Kovy

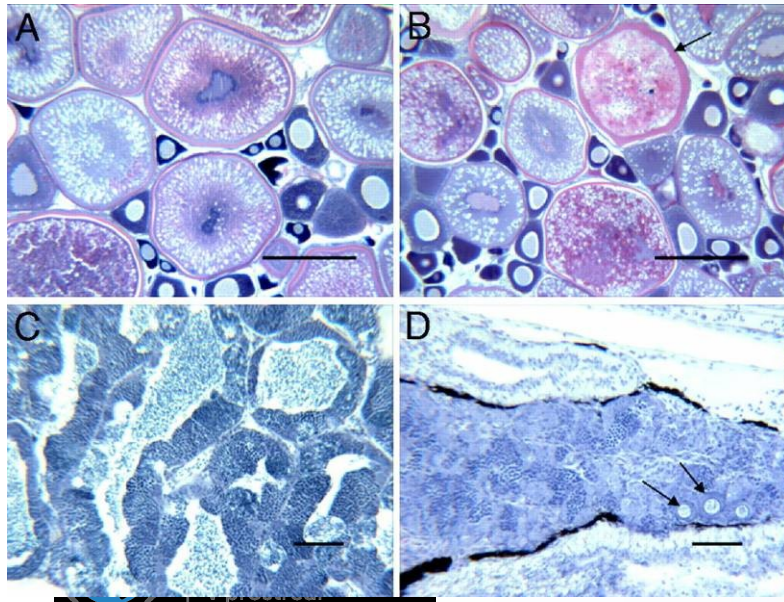
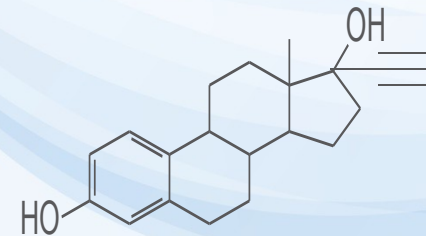
Lidské hormony: estrogeny v antikoncepčních přípravcích



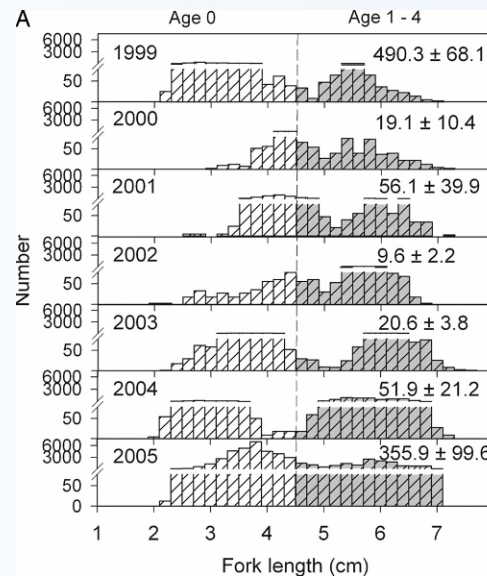
Kidd, K.A. et al. 2007. **Collapse of a fish population** following exposure to **a synthetic estrogen**. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104(21):8897-8901



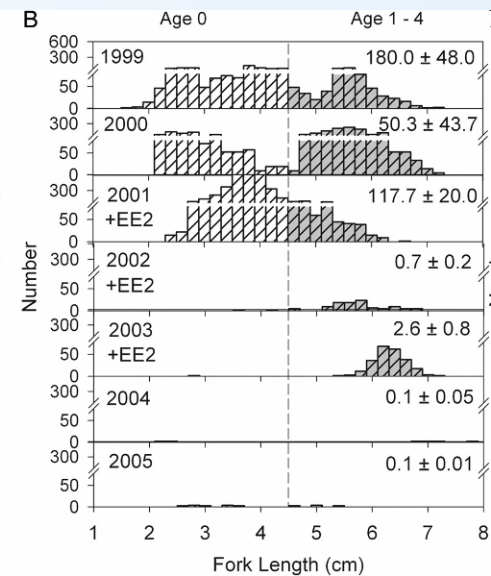
5 ng/L (!)
7 years



Controls



+ Ethinylestradiol



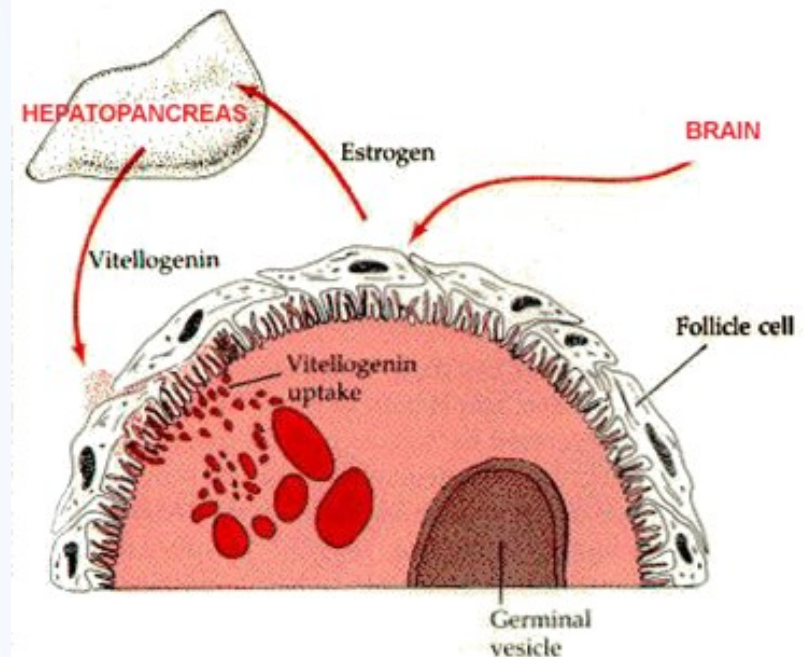
Identifikace endokrinní disrupce *in vivo* - biomarkery

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



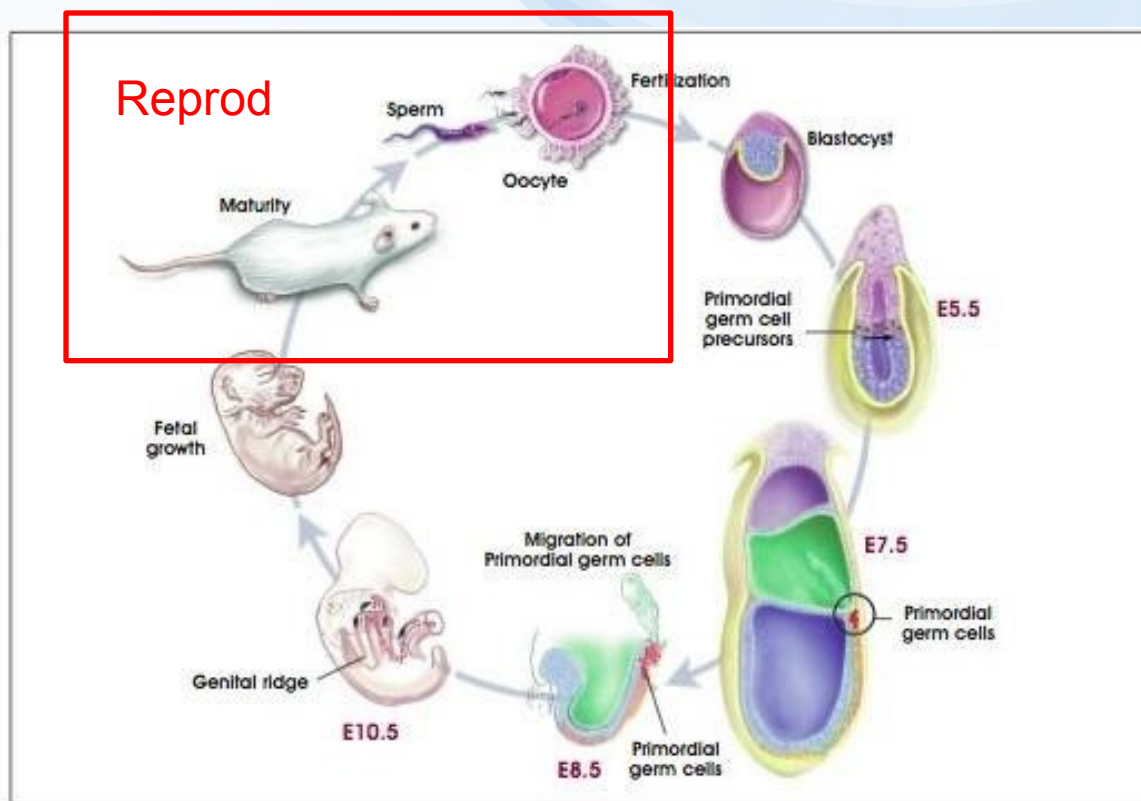
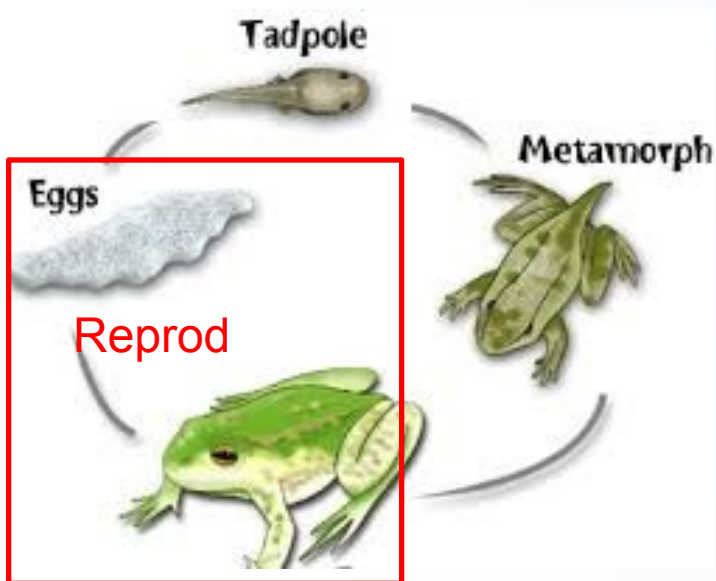
REPRODUKČNÍ a VÝVOJOVÁ TOXICITA

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

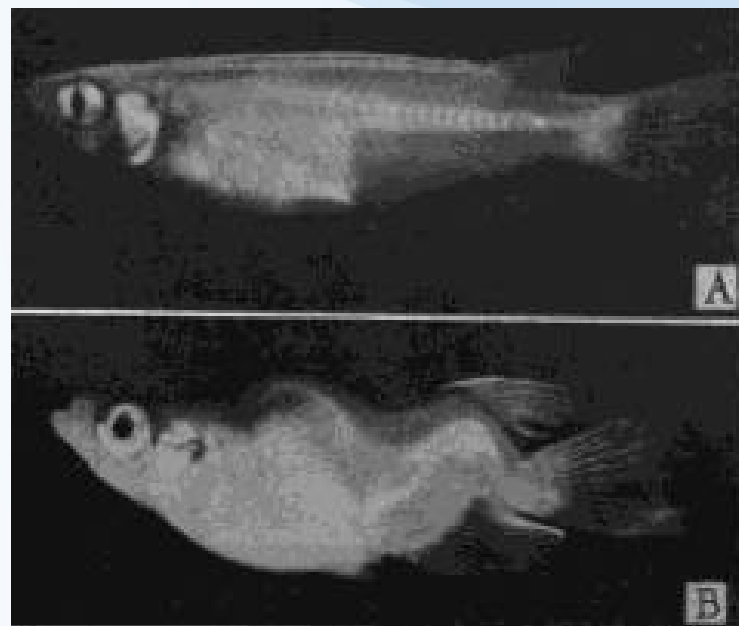
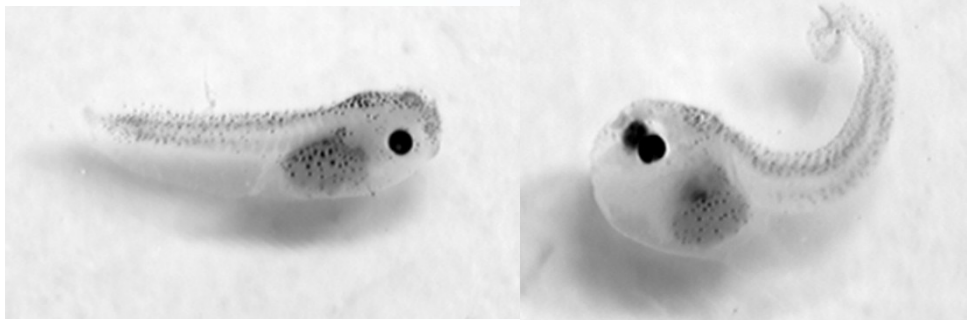
- organochlorové látky, pesticidy (**DDT, DDE**)
- moderní pesticidy – herbicid **ATRAZIN**
- **PCBs** a látky s dioxinovou toxicitou obecně,
- **toxické kovy** -> ptáci/ryby/plazi-želvy
- *metabolity ve vodních květech sinic*

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 !

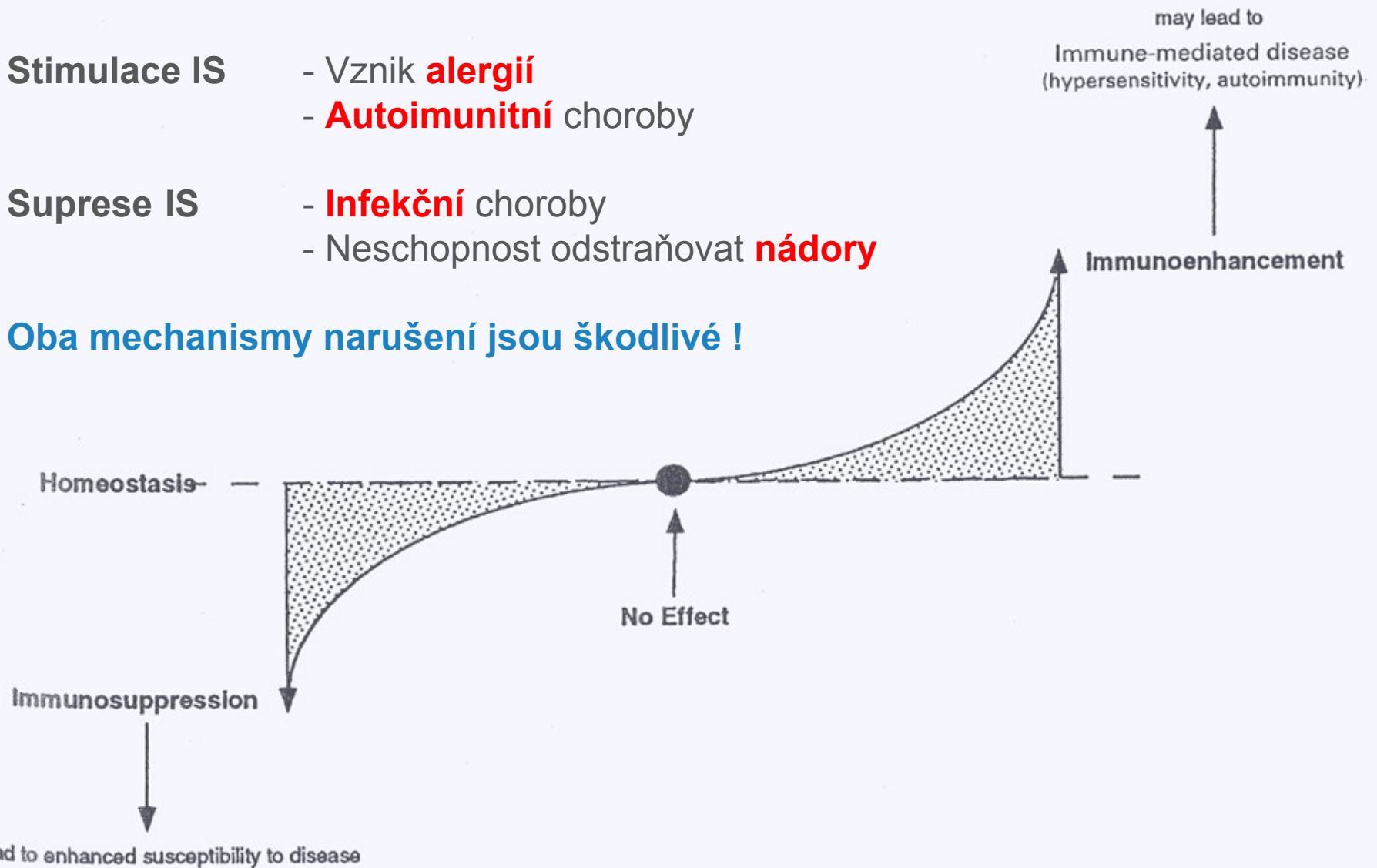


Figure 12-1. Potential consequences of immunomodulation.

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^{a, 1, ✉}, Mafumi Watanabe^{a, 1}, Susan Wilson^b, Tariel Eybatov^c, Igor V. Mitrofanov^d, David G. Aubrey^e, Lev S. Khuraskin^f, Nobuyuki Miyazaki^g and Shinsuke Tanabe^a

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



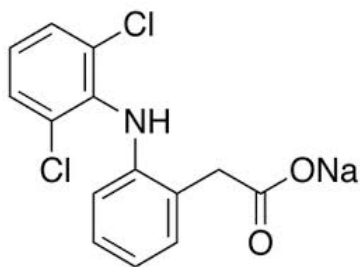
Orgánově-specifické typy toxicity: Nefrotoxicita – příklad diclofenac



Nefrotoxicita – příklad DICLOFENAC

Diclofenac

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



- Používání ve veterinární medicíně

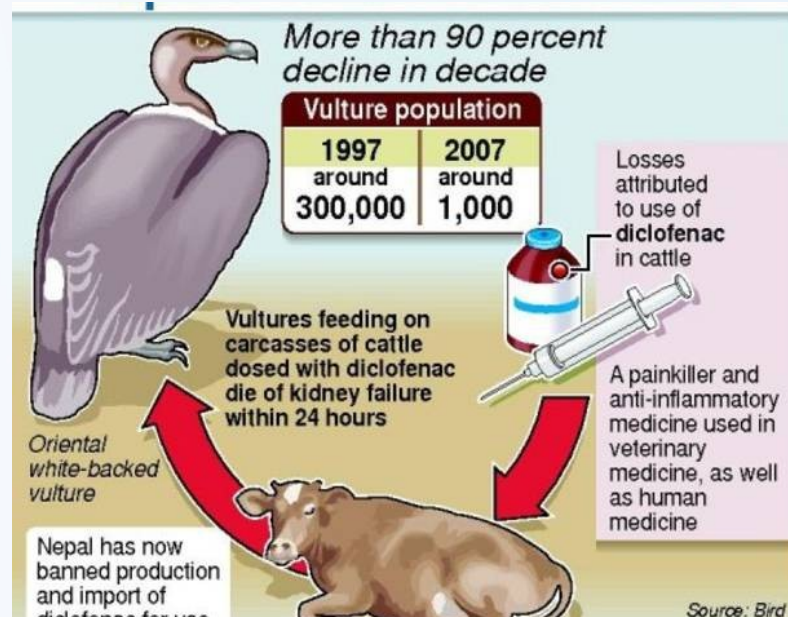
→ neočekávané akumulace v domácích zvířatech

→ 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:

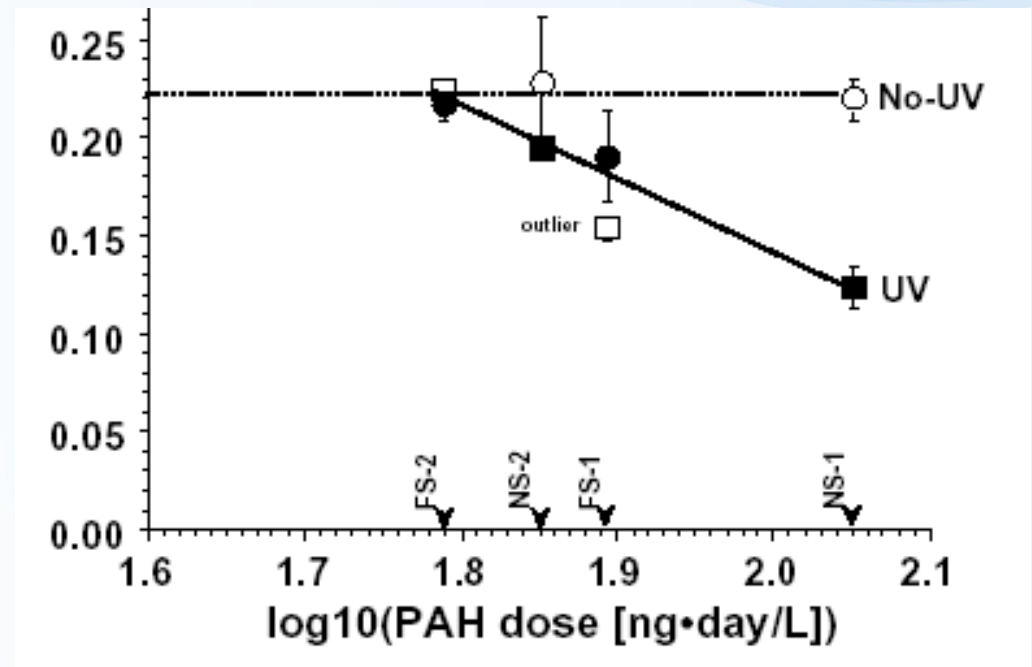
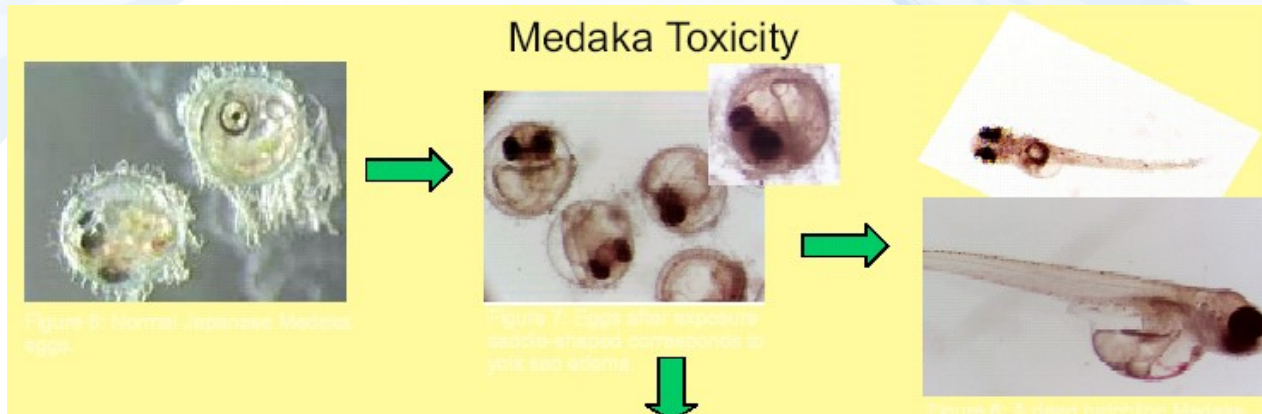
- zpožděné dosažení reprodukční vyspělosti
- snížený reprodukční úspěch
- populační změny

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

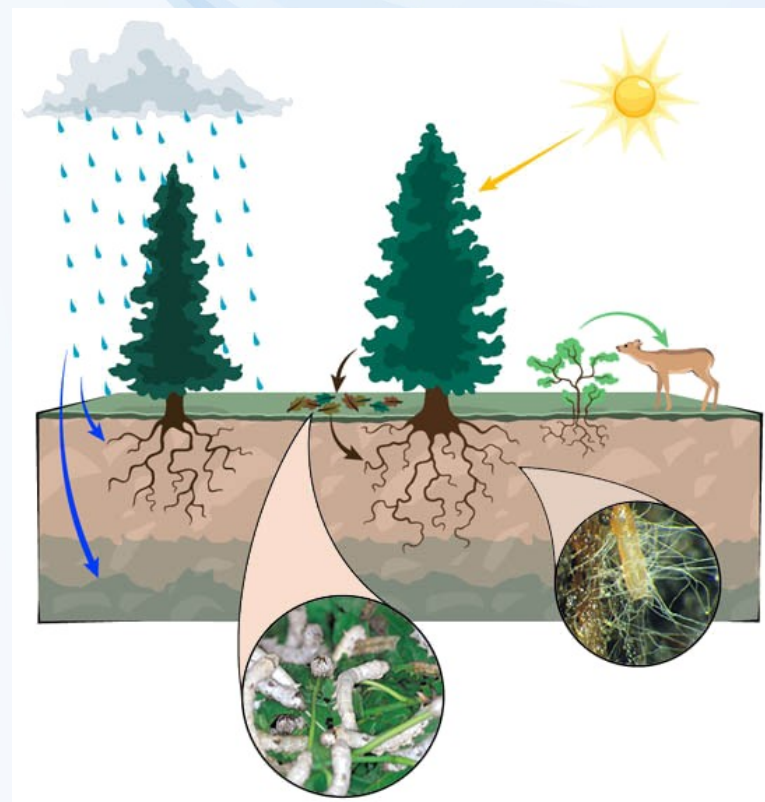
- BAKTERIE –

- DALŠÍ MIKROORGANISMY –
Houby, plísně, kvasinky

Význam destruentů (bakterie, mikroorganismy)

Funkčně velmi důležitá složka ekosystémů

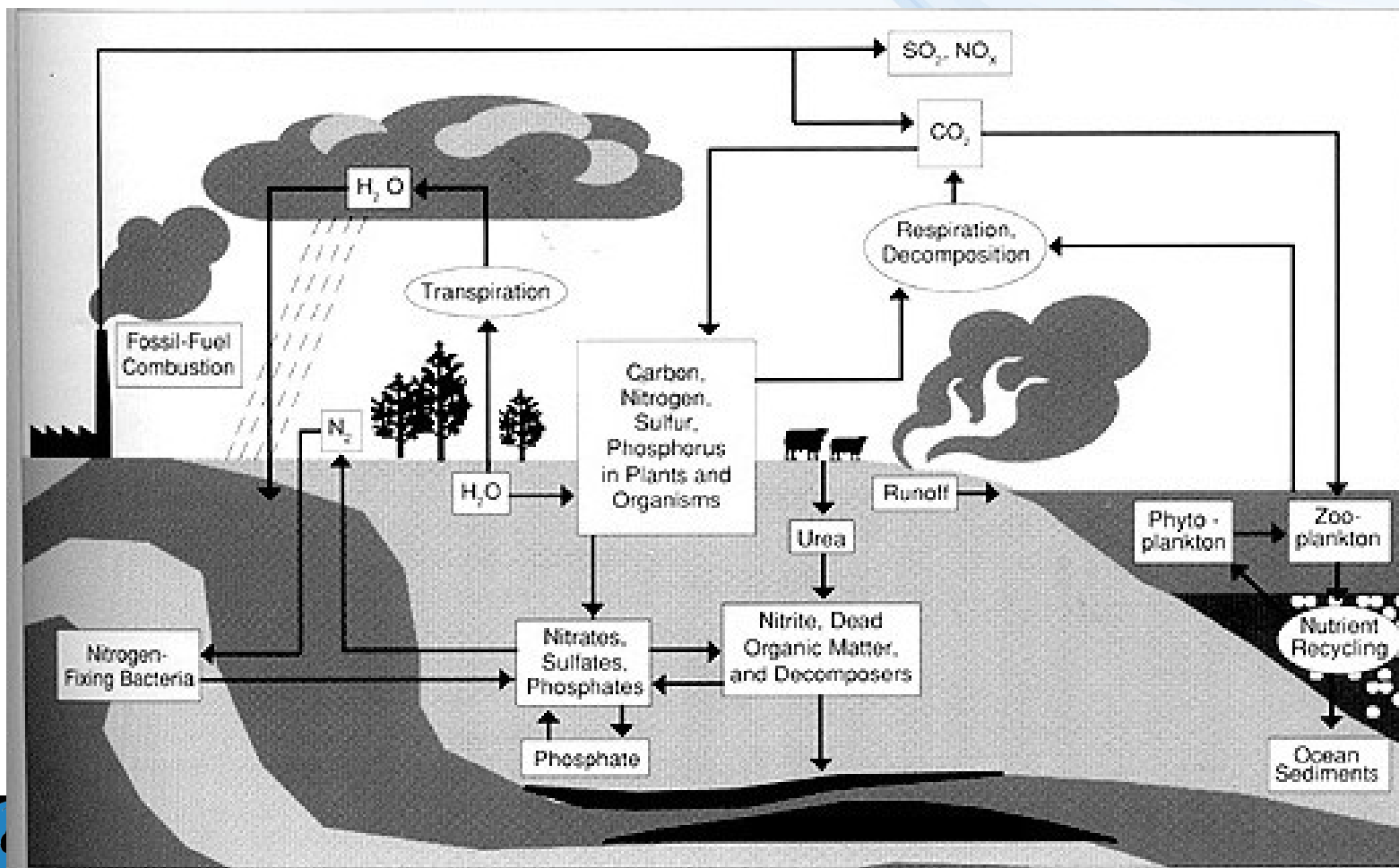
- recyklace živin a materiálu (**biogeochemické cykly**)
- udržení úrodnosti a kvality půdy
- biodegradační procesy v půdě
- samočistící schopnost vody atd.



Bio-geo-chemické cykly

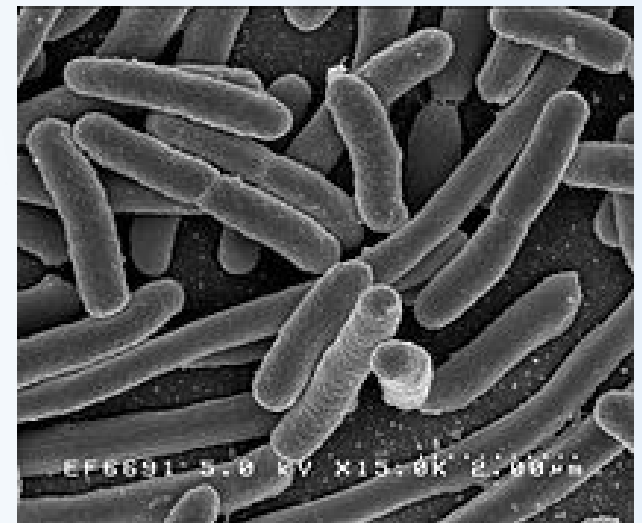
Jen pro připomenutí ... studenti: orientovat se v klíčových procesech

- * 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

