

Inovace studia molekulární a buněčné biologie

reg. č. CZ.1.07/2.2.00/07.0354

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

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



Investice do rozvoje vzdělávání

ZTOX / Základy Toxikologie

Investice do rozvoje vzdělávání



INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

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



Investice do rozvoje vzdělávání

Toxiční činitelé I.

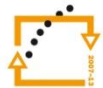
Kovy, pesticidy

Radim Vrzal

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdelávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

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



Investice do rozvoje vzdělávání

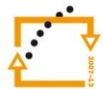
Cílem je dát přehled o
nejčastějších kovech a typech
pesticidů, u kterých byla popsána
toxicita

Olovo, Rtuť, Arsen, DDT

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdelávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

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

Kovy



Historie

- výskyt ve skalách, rudách, půdě, vodě - nízké hodnoty a široce rozptýlené
- k výrobě nářadí a strojů – dolování a hutnictví → nárůst obsahu kovů v prostředí

- 2000 př.n.l. – olovo jako vedlejší produkt tavení stříbra
- 370 př.n.l. – Hippokrates – břišní kolika u taviče kovů
- 1 st.n.l. – Plinius Starší – zmínka o rtuti a arzenu
- 1817 – cadmium získáno z rud obsahujících zinek

- mnoho toxikologických znaků podobných
- musí prostoupit dovnitř buňky (CH₃-Hg; Cd-metalothionein; pasivní difuze)

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

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

Kovy II.

Vztah dávka-odpověď

- odhad dávky či expozice je funkcí času a koncentrace
- nejpřesnější definicí dávky je množství kovu v tkáni vykazující toxický účinek
- výsledky z jednoho měření mohou odrážet jak dlouhodobou tak nedávnou expozici v závislosti na retenčním čase v dané tkáni
- retenční čas je dán biologickým poločasem = závislý na kovu a tkáni
 - pro mnoho kovů je třeba víc než jeden poločas
 - Pb v kostech – cca 20-30 let
 - Pb v krvi – cca několik týdnů
- expozici lze snadno měřit ve vlasech, moči, krvi = indikační tkáně
- In vivo zatím nelze měřit obsah kovu v tkáních
- nepřímé odhady množství kovů lze získat z modelů na základě pitvy
- krev a moč obvykle odráží akutní intoxikaci (vyjimka Cd)
- odhad ve variaci expozice z dlouhodobého hlediska – vlasy (CH₃-Hg)

Mechanismy / Místa účinku kovů

Enzymová inhibice/aktivace – interakce kov a SH-skupina, nahrazení esenciálního kofaktoru (Pb nahradí Zn v ALAD)

Subbuněčné organely – akumulace v lysosomech, inkluze v jádře

Karcinogenita – As, Cr, Ni – interakce s DNA

Ledviny – Cd, Hg

Nervový systém – CH₃Hg

Endokrinní a Reprodukční účinky – Cd-poškození varlat, Pb – inhibice spermatogenese

Respirační systém – iritace, zánět (akutní expozice), Al (fibrosa), Cr, Ni (rakovina) (chronická expozice)

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

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

Mechanismy/Místa účinku kovů II.

Kovy-vázající proteiny – toxicita závislá na transportu a biodostupnosti, proteiny obvykle obsahují SH-skupiny

-Nespecifická vazba – hemoglobin, albumin

-Specifické kovy-vázající proteiny

- metalthioneiny - ochrana proti toxicitě kovů – zabraňuje oxidaci

- malá hmotnost – kolem 6,5 kDa

- bohaté na Cys – cca 30% bílkoviny (váže 7 Cd)

- 2 isoformy u savců: MT-I, MT-II – produkty 2 genů

- indukovatelná exprese v játrech kovy či jiným druhem oxidačního stresu

- transferin - vazba Fe^{3+} , přestup přes membránu endocytosou

- odstranění acidifikačním procesem v endosomech

- váže též Al^{3+} , Mn^{2+}

- ferritin - skladovací protein v játrech, slezině, kostech

- uvolňován z Kupferových buněk

- ceruloplasmin - přeměňuje Fe^{2+} na Fe^{3+} , obsahuje Cu

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

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

Chelatační terapie

- léčba otravy kovy je pouze alternativa na snížení či prevenci další expozice
- komplexace = vznik komplexu s kovem, kde kov je spojen s dárce elektronů (ligandem)
- kovy reagují s ligandy obsahující O, S, N v skupinách –OH, -COOH, -SH, -NH₂, -NH, -N
- vzniká koordinační vazba

Chelatační činidla (léky)

- ideální stav:
 - rozpustná ve vodě
 - odolná k biotransformaci
 - snadná eliminace z těla
 - nízká afinita k esenciálním kovům (Ca, Zn)
 - tvorba netoxických komplexů

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

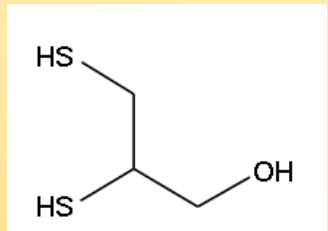
INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

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

Chelatační činidla

BAL (British Anti-Lewisite) ((*RS*)-2,3-disulfanylpropan-1-ol)

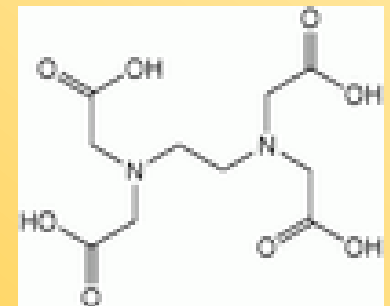
- Vyvinut za 2.světové války jako antagionista zpuchýřujícím plynům s arzenem
- Tvorba komplexů s Hg, Sb, Bi, Cd, Cr, Co, Cr, Ni
- Použit k léčbě encefalopatie v důsledku otravy olovem
- Potencionálně toxický – mnoho vedlejších účinků
- Odstraňuje organické Hg z ledvin
- Zvyšuje toxicitu Se, Te



- **strukturní analoga DMPS** (2,3-dimercapto-1-propanesulfonic acid),
DMSA (meso-2.3.-dimercaptosuccinic acid; succimer)

EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid)

- Používá se Ca sůl – Na sůl vede k hypokalcemické tetanii
- špatně absorbovatelná z GIT → injekčně
- První pík za 24h – odstranění z měkkých tkání, z kostí trvá déle



Arsen (As)

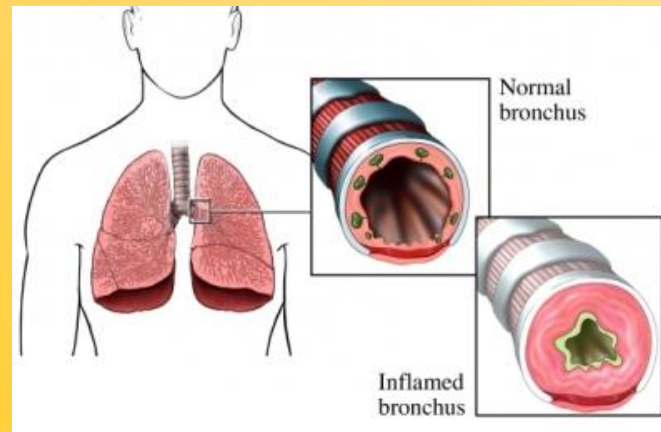
- 3 formy – As^{5+} , As^{3+} , AsH_3 (arsenovodík)
- Anorganický As uvolňován tavením rud
- Hlavní zdroj jídlo a pitná voda – 80-90% As^{3+} či AsO_4^{3-} v GIT, plíce, kůže
- Exkrece skrz moč
- Hromadí se v nehtech a vlasech
- Taiwan, Jižní Amerika – vody s vysokým obsahem → hyperkeratosa, hyperpigmentace, rakovina kůže či „blackfoot disease“
- Cca 80% v pesticidech, sklo, barvy
- Mikroorganismy – konverze As a akumulace v rybách a měkkýších
- Vazba na SH-skupiny, může nahradit fosfor v kostech
- Akutní otrava – 30 min – 2 h zvracení, krvavý průjem, abdominální bolest
- Biotransformace methylací
- AsO_3^{3-} inhibuje sukcinát dehydrogenasu a rozpojuje oxidativní fosforylaci



Beryllium (Be)



- uvolňuje se spalování uhlí
- Hlavní použití – slitiny, v jaderných reaktorech, palivo raket
- Přítomen v cigaretovém kouři
- Absorpce v GIT jen v prostředí žaludku
- Kontaktní dermatitida – papulovesiculární léze
- Chronická granulomatozní nemoc (berylliosa) – antigenem stimulovaná buněčně zprostředkovaná imunitní odpověď – plicní granulomatoso = zkrácení dechu, kyanóza
- Kancerogenní



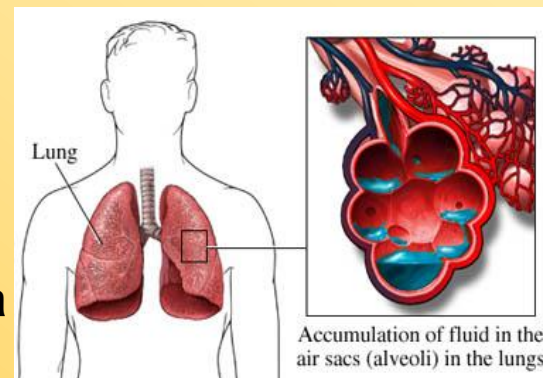
Kadmium (Cd)

- Objeven 1817, výskyt spolu se Zn a Pb v rudách
- Použití v barvách, plastech, pokovování, bateriích (Ni-Cd)
- Kontaminace ze spodních vod, kanalizačních vod
- Cereální produkty, listnatá zelenina – hlavní zdroje kadmia v potravě
- Otravy Cd – Itai-Itai disease (Japonsko) - rýže s Cd
- GIT absorpce 5-8%, zvýšena deficiency Ca, Fe a proteinů
- Respirační absorpce je větší než GIT



1 cigareta = 1-2 μg (10% inhalováno)

- Transport vazbou na erythrocyty a proteiny (albumin)
- V játrech indukuje metallothionein → vazba a transport do lysosomů ledvin (toxicita) → proteinuria



- Po požití – nausea, zvracení, abdominální bolest
- Po inhalaci – pulmonární edem, chemická pneumonitida
- Poločas vylučování z těla – cca 30 let
- Dle Agency for Research on Cancer – kategorie 1

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



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Chrom (Cr)

- Výroba nerezové oceli, slitin, pigmentů
- Hlavní zdroj expozice je pracovní
- Biologicky významné – Cr^{3+} a Cr^{6+}
- Cr^{6+} snadněji absorbován buněčnými membránami – transport přenašeči pro síranové či fosfátové ionty
- Akutní intoxikací je poškození glomerulů
- V těle je redukován a váže se s makromolekulami
- Karcinogen a indukuje rakovinu plic
- Při redukci vznikají reaktivní intermediáty



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Investice do rozvoje vzdělávání

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

Olovo (Pb)

- Expozice vzduchem, vodou, vodními zdroji
- Dříve: aditiva do paliv, barvy; Dnes: baterie
- Absorbce anorganického Pb – skrz GIT, respirační systém, kůži (u dětí penetrace mozkomíšní bariérou-BBB)
- Cca 95% Pb se nachází v kostech
- Hlavní cílové orgány: hematopoetický a nervový systém
- Enzymy syntézy hemu: ALAD (δ -aminolevulinic acid dehydratase) a HS (hem syntetasa)
- Nízké koncentrace Pb vs NS: Poruchy pozornosti, hyperaktivita
- Vysoké koncentrace Pb vs NS: encefalopatie
- Pb vs NS: poškození kapilár, arteriol – ataxie, koma, křeče
- Přítomnost ALA v moči = indikace na otravu olovem



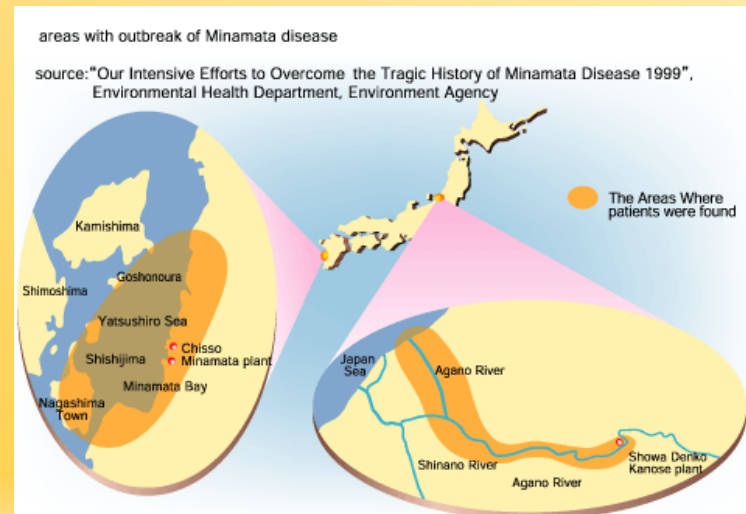
Rtuť (Hg)

- Výskyt v prostředí: elementární (Hg), soli (Hg⁺, Hg²⁺), organické sloučeniny (CH₃-Hg, CH₃-Hg-CH₃)
- Hg páry – kompletní absorpce respiračním systémem; Hg v potravě – nevstřebává se
- Po vstřebání přestup přes BBB do NS
- Přeměna Hg na CH₃-Hg skrz síru-redukující bakterie

-1950-60 – odpady s rtuť v Japonsku do zátoky Minamata → Minamata disease (konverze bakteriemi v mořských sedimentech)

- matky zdravé, mnoho dětí se symptomy podobnými ochrnutí a mentální retardací – mozek plodu citlivější na Hg než u dospělých

- Anorganické Hg soli – nefrotoxikanty – proximální tubuly – vazba na SH-proteinů membrán → anurie, uremie



Pesticidy

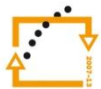
Kontrola působení škůdců

- Čína – As na kontrolu hmyzu
 - Římané – sůl na plevel, S na hmyz
 - 1800s – pyrethrin - insekticidní vlastnosti
 - Paris Green – směs Cu a As solí – insekticid
 - Bordeaux Mixture – směs vápence a CuSO_4 – fungicid
 - 1940s – insekticidy jako DDT a herbicidy jako 2,4-D
 - přírodní sloučeniny jako Red Squill – kontrola hlodavců
 - na konci 50.let – triazinové herbicidy (atrazin)
-
- **Zvláštní postavení mezi polutanty** – uvážlivé použití – ideálně specifické pro cílový organismus a neškodné pro necílový organismus
 - **Benefity** (zvýšená produktivita, kontrola městských škůdců) **musí převážit nad rizikem** (bioakumulace v potravním řetězci) **pro lidské zdraví**

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

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

Definice a termíny

Zemědělské chemikálie = Pesticidy – ekonomické jedy regulované zákony které jsou použity ke kontrole, zabití, odpuzení škůdců

Rozdělení do několika kategorií:

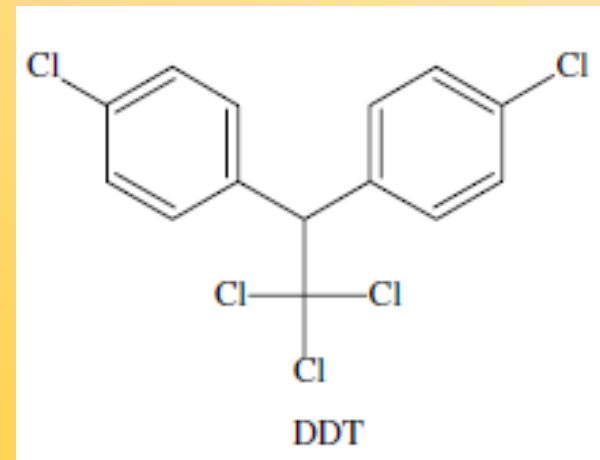
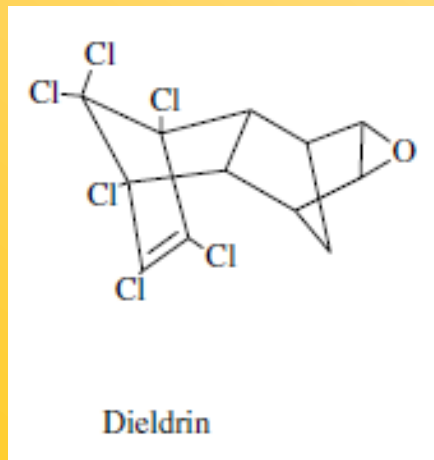
- fumiganty – methyl bromid
- fungicidy – captan, maneb
- herbicidy – propanil, paraquat
- insekticidy – aldrin, lethane



Před schválením musí nový pesticid projít testy na akutní (neurologické účinky) a chronickou toxicitu (karcinogenese, reprodukční anomálie)

Organochlorové insekticidy

- Chlorované hydrokarbony – uvedeny na trh v 40. a 50.létech – DDT, chlordan, aldrin, dieldrin, lindan
- Neurotoxikanty – interference s přenosem nervového vzruchu
- Během 2.světové války – použití DDT ke kontrole tyfu, malárie



Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



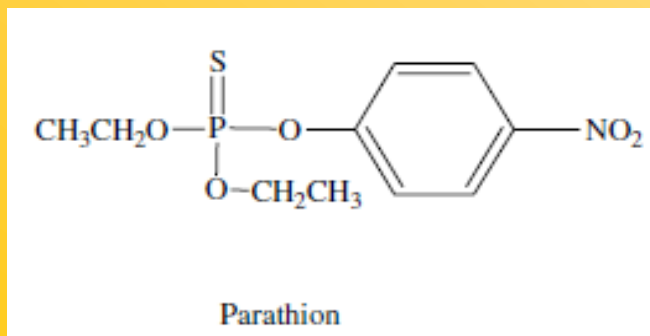
OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

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

Organofosforové Insekticidy

- Estery kyseliny fosforové či thiofosforové
- První sloučenina s širokým použitím – TEPP (tetraethylpyrofosfát) na mšice – vysoká toxicita pro savce a rychlá hydrolýza ve vodě
- Parathion – vysoká toxicita pro savce
- Inhibují acetylcholinesterasu - primární cíl je periferní nervový systém
- Některé sloučeniny asociovány s opožděnou neurotoxicitou – oboustranná paralýza svalů, především dolních končetin 7 až 10 den po požití
- Používané na úrodu a nebo přímo do půdy jako systémové insekticidy – nepředstavují problém – nízká persistence



Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



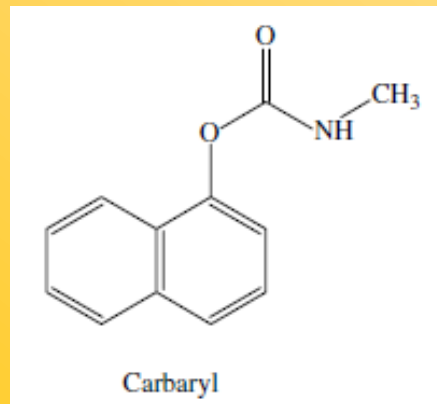
OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

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

Karbamátové insekticidy

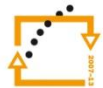
- Estery N-methylkarbamové kyseliny
- Nejrozšířenější Carbaryl – není persistentní, snadno se rozkládá
- Inhibice acetylcholinesterasy – rychlá reversibilita
- Extrémně toxický aldicarb – doporučen jako aplikace do půdy na úrodu citrusů, bavlny



Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



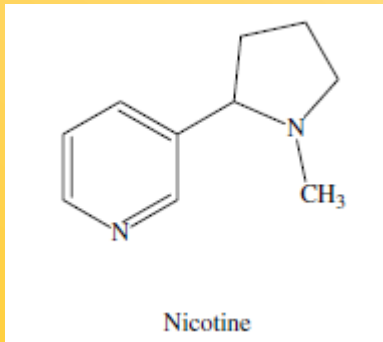
OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

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

Rostlinné insekticidy

- **Extrakty z rostlin** byly používány po staletí
- **Nikotin** – alkaloid, prvně jako insekticid použit 1763, orálně a dermálně toxický
 - Smrt nastává rychle v důsledku respiračního selhání



Pyrethrin – extrakt z chrysanthemum, nepersistentní

- toxicita nízká, snad v důsledku rychlé mikrosomální metabolisace
- kontaktní dermatitida a alergická respirační reakce
- vyvinuty Pyrethroidní insekticidy
- ovlivňují Na⁺ a K⁺ kanály což vede k depolarizaci

Investice do rozvoje vzdělávání



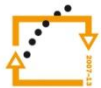
evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

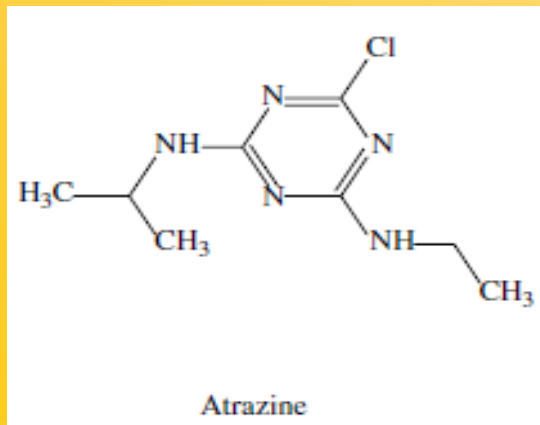
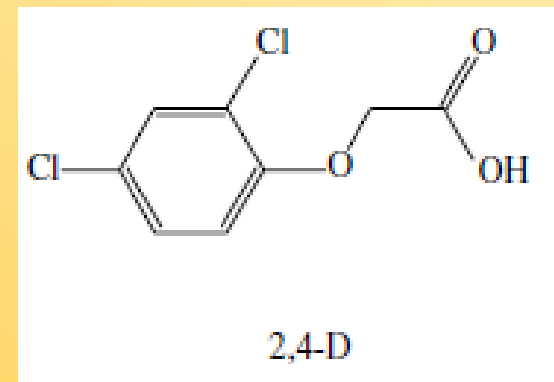
INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

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

Herbicity

- Kontrolují plevel, nejrozšířenější pesticidy
- Chlorofenoxy herbicity – ke kontrole dřevin od 40.let
- Směs 2,4-D a 2,4,5-T (Agent Orange) – chemický prostředek ve válce ve Vietnamu – obsahoval TCDD (kontaminant výroby – prokázaný karcinogen)

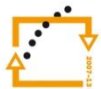
- **Triaziny** – Atrazin – použití na kukuřici, dle EPA je možný karcinogen, zakázán 2001



Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



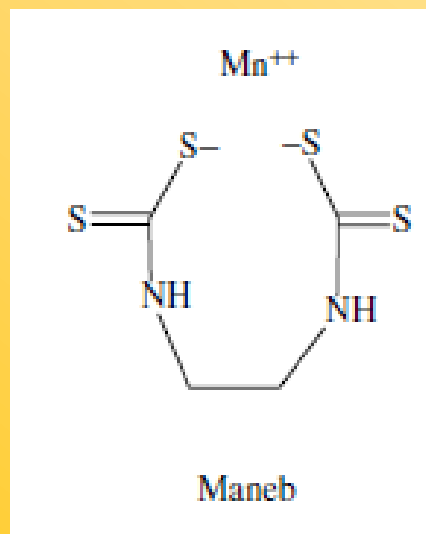
OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

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

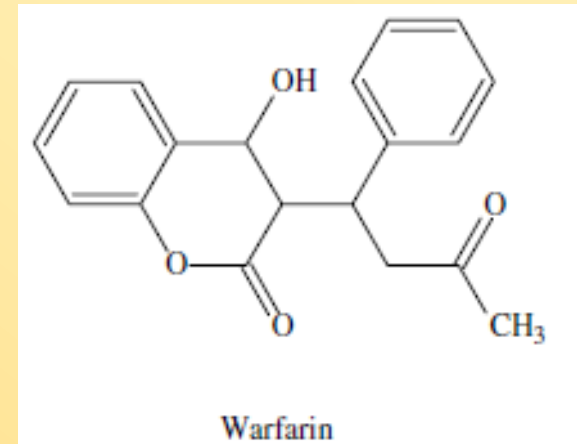
Fungicidy

- Chlorothalonil – používán v městském prostředí
- Rutinně nacházen v veřejné pitné vodě
- Dithiokarbamáty – s obsahem kovu (Zn) – na úrodu hroznů, dekorativní rostliny – hydrolýzou produkují karcinogeny jako ethylthiomočovina



Rodenticidy

- Ke kontrole hlodavců
- Přenašeči nemocí
- Warfarin (antikoagulant)



- potkani prodírající se úzkými chodbičkami se často poraní a snadno vykrvácí
- Fluoroacetamid, ANTU (alfa-naftylthiourea), strychnin, soli TI



Investice do rozvoje vzdělávání



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

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

Fumiganty

- Extrémně toxické plyny - k ochraně skladovaných produktů, zrna a na zabití hlístic
- Specifické riziko v důsledku inhalace a rychlé difuze do krve → licencovaný odborník
- Methyl bromid – zabíjí hlístice, hmyz – expozice vede k respirační úzkosti, zástavu srdce a účinky na nervový systém



Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

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

Slovo závěrem...

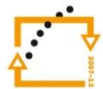


.....pozor na kovy

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

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