



Centrum pro výzkum
toxických látek
v prostředí

Hodnocení toxicity směsí



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Inovace tohoto předmětu je spolufinancována Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

- Toxicita směsí kontaminantů není jednoduše predikovatelná z toxicity jednotlivých látek
- Jediná spolehlivá cesta hodnocení toxicity směsí je testování založené na porozumění mechanismů působení jednotlivých složek směsi - predikce jejich působení
- Toxicita směsí je velmi důležitá, neboť v prostředí jsou látky v komplexních směsích

Testování toxicity látek

- 1) Jednotlivé látky
- 2) Komplexní environmentální směsi
- 3) Modelové směsi (definované složení)

→ Interakce látek ve směsi



Testování jednotlivých látek

- Známé koncentrace, vlastnosti, účinky
- Snadné provedení
- Snadné vyhodnocení
- Interakce s dalšími látkami???



Komplexní environmentální směsi

- Mnoho látek v jedné směsi, také dosud neznámé a neprostudované látky
- Různé mechanismy toxicity a různé účinky těchto látek
- Neznámé interakce látek ve směsi



Modelové směsi

- Definované složení
- Známé účinky a vlastnosti studovaných látek
- Známé mechanismy toxicity
- Vhodné ke studiu interakcí mezi jednotlivými látkami

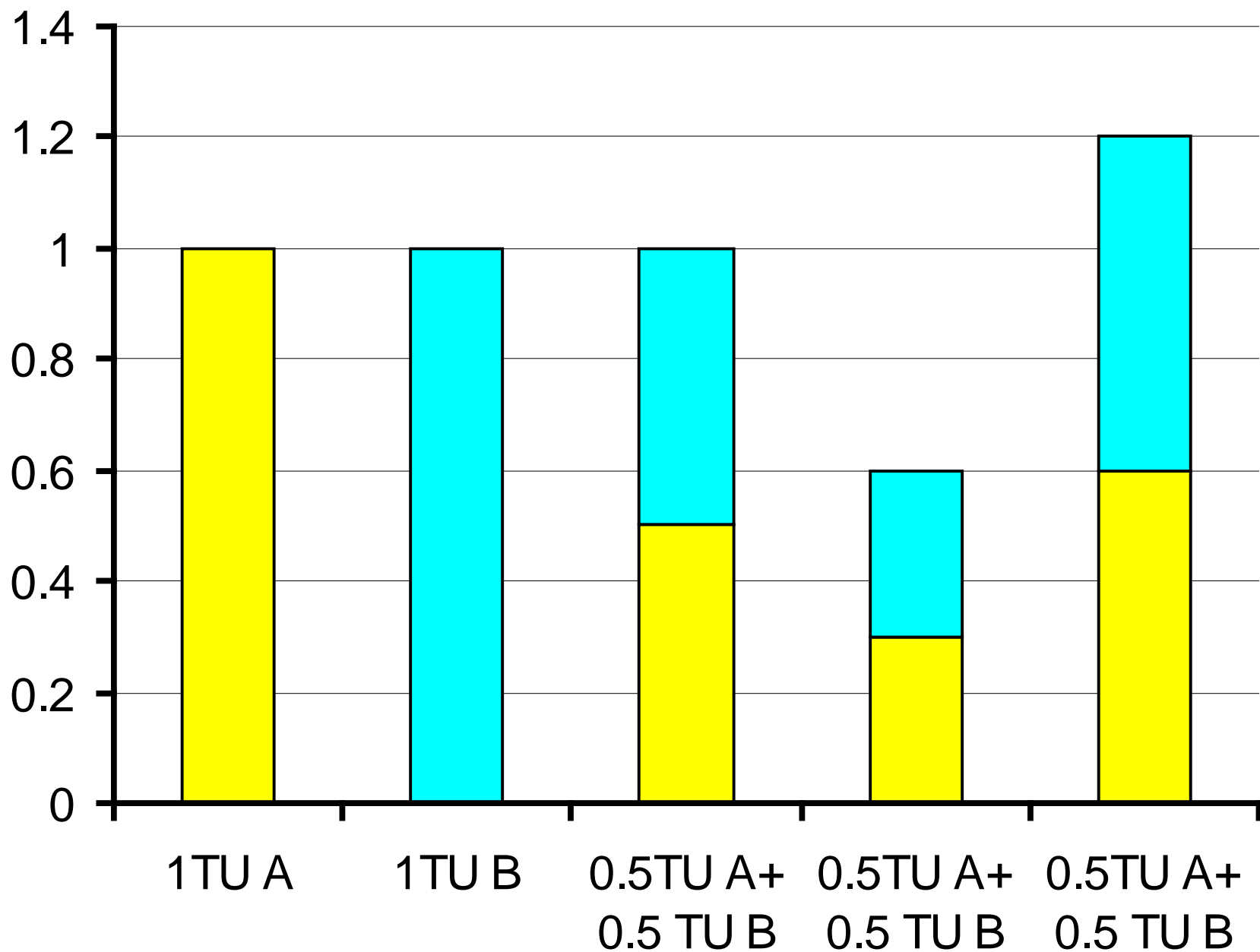


Působení látek ve směsích

- Aditivita
 - Toxicita směsi toxikantů A a B je stejná jako suma toxicit toxikantů A a B působících samostatně
- Antagonismus
 - Toxicita směsi toxikantů A a B je nižší než suma toxicit toxikantů A a B působících samostatně
- Synergismus
 - Toxicita směsi toxikantů A a B je vyšší než suma toxicit toxikantů A a B působících samostatně
- Potenciace
 - Jedna chemikálie, která samostatně není toxická, zvyšuje toxicitu další chemikálie ve směsi



Toxické jednotky



Koncentračně-adiční model (Concentration Addition, CA)

- Předpokladem pro jeho použití je stejný mechanismus účinků jednotlivých látek ve směsi (např. vazba na receptor)
- Principem této metody je možnost nahrazení jedné látky ve směsi druhou látkou
- Každá jednotlivá látka tak přispívá k účinku směsi v poměru k její koncentraci, nikoli účinku!
- Stejný princip je i základem pro výpočet TEQ při posuzování účinků environmentálních směsí



Další modely pro predikci účinků směsí

Model nezávislého působení (Independent Action, IA)

- látky způsobují daný účinek nezávisle na sobě
- jiným mechanismem

Model součtu účinků (Effect Summation, ES)

- možno použít pouze v případě lineární odpovědi u křivek dávka-odpověď pro jednotlivé látky



Model nezávislého působení

- Naměřené a predikované účinky směsi 16 biocidů působících různými mechanismy v testu toxicity u řas
- Zatímco model CA (čárkovaně) nadhodnocuje účinky směsi, model IA (plná čára) odpovídá naměřeným hodnotám

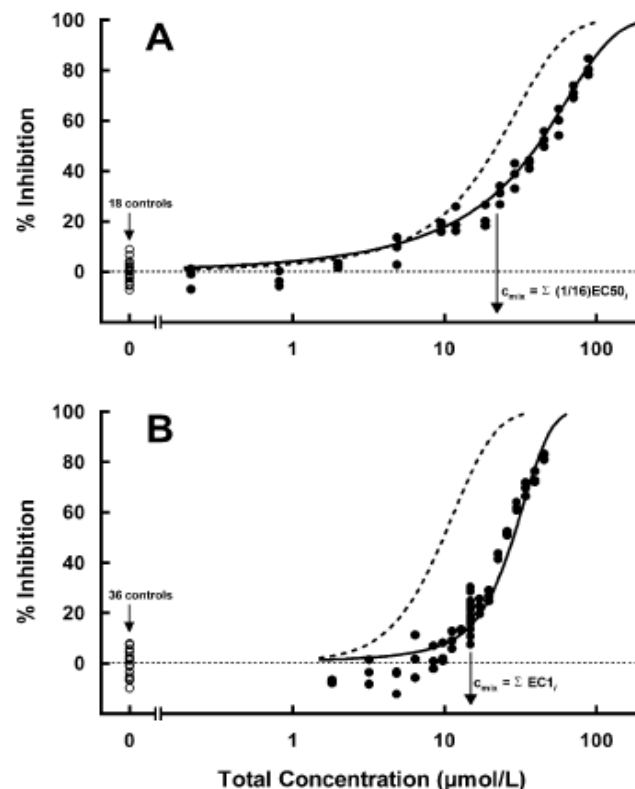


Fig. 3. Observed and predicted algal toxicity of mixtures of 16 dissimilarly acting substances. (A) Mixture 1: components mixed in the ratio of their individual EC50 values. (B) Mixture 2: components mixed in the ratio of their individual EC1 values. (●) experimentally observed toxicity; (○) controls; (---) prediction according to concentration addition; (—) prediction according to independent action.



Receptorově mediované mechanismy

- U mechanismů působících přes důležité jaderné receptory – např. aktivity dioxinového typu (mediována přes AhR), estrogeny či androgeny, je často používán u environmentálních směsí koncept toxických (dioxinových)/ estrogenních/ androgenních ekvivalentů (TEQ/ EEQ), vypočítaných jako suma příspěvků jednotlivých látek z koncentrací jednotlivých polutantů a jejich toxických ekvivalentních faktorů (TEF) či relativních potencií (RP), které určují, kolikrát je látka méně toxická, než nejtoxičtější 2,3,7,8-TCDD/ endogenní ligand 17β-estradiol/ testosteron

$$TEQ \text{ (vzorek)} [ng/g] = \sum c_{\text{látka}} [ng/g] * TEF_{\text{látka}}$$

- Koncentračně adiční model – zahrnuje koncentraci i potenci látek



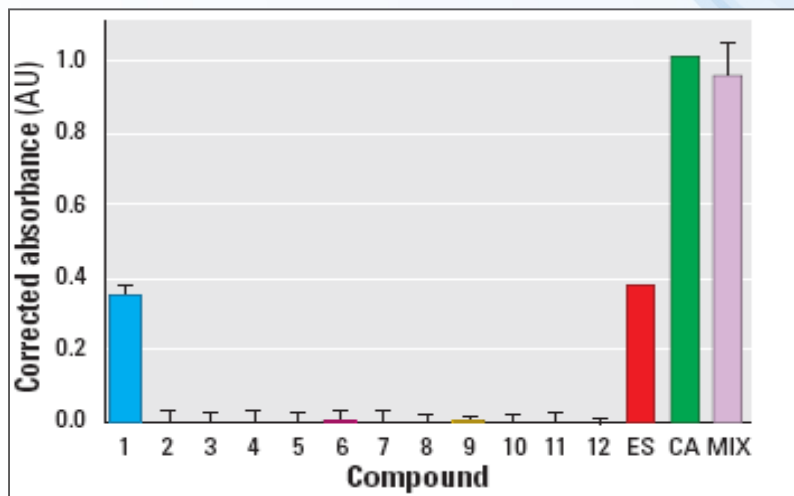
Testování xenoestrogenity modelových směsí

- Nejčastěji testovány modelové směsi farmak, pesticidů, PAHs, PCBs
- Látky působí stejným mechanismem (vazba na ER)
- Predikce aditivních efektů směsí (CA)
- Koncentračně-adiční model (CA)



Testování xenoestrogenity modelových směsí

Příklad: Testování účinků 10 xenoestrogenických látek ve směsi (testy na kvasinkách)



Již nízké neúčinné koncentrace jednotlivých látek mohou ve směsi způsobovat významný účinek!

Zatímco podle predikce založené na koncentračně-adičním modelu (CA) jsou efekty aditivní, podle modelu součtu účinků (ES) by se jednalo o významný synergismus!!



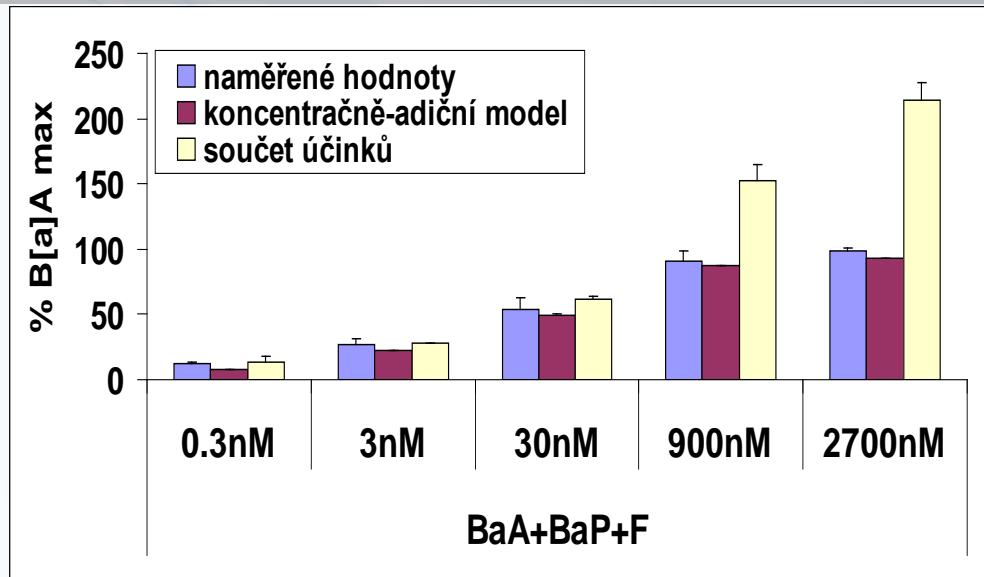
Aktivita dioxinového typu u modelových směsí PAHs

- Př. Binární a ternární směsi PAHs – naše studie
- Potvrzení aditivních účinků na testech s kvasinkami i se savčími buňkami a to podle modelu koncentračně-adičního
- Při srovnání s modelem ES (effect summation, součet účinků) je zjevné, že tento model většinou nadhodnocuje účinky modelových směsí

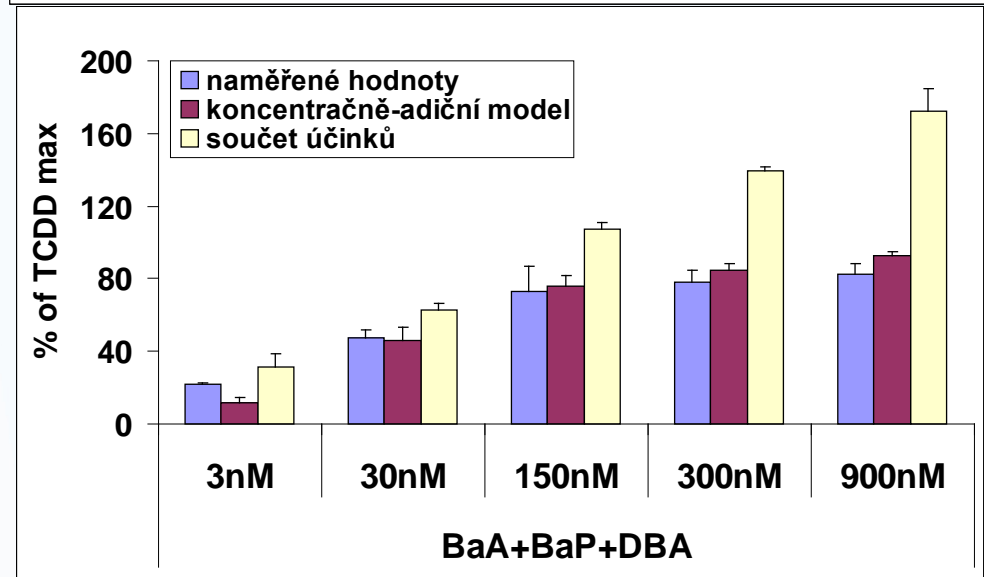


Aktivita dioxinového typu u modelových směsí PAHs

Kvasinkový model



H4IIE.luc



Shrnutí

- Pro správnou predikci účinků modelových směsí látek je potřeba dobře znát mechanismus účinku jednotlivých látek i jejich fyzikálně-chemické vlastnosti
- Pro látky působící stejným mechanismem účinku se jeví jako vhodný pro predikci aditivity koncentračně-adiční (CA) model
- Pro látky působící odlišným mechanismem je vhodný spíše model nezávislého působení (IA)
- Model součtu účinků (ES) – často nadhodnocuje, použitelný pouze v úzkém lineárním rozmezí odpovědí pro jednotlivé látky



Typy antagonismu

- Funkční
 - opačný vliv na tu samou fyziologickou funkci, na stejné struktury, ovlivnění stejného pochodu atd. – využívá se při symptomatické léčbě otrav
- Chemický
 - jedna látka chemicky interaguje s druhou a inaktivuje ji
 - chelatace kovů, neutralizační reakce, interakce kation + anion
- Dispoziční
 - jedna látka způsobí změny v příjmu, distribuci nebo vylučování jiné látky/látek
- Receptorový
 - zablokování receptoru - kompetitivní a ireverzibilní (nekompetitivní) antagonismus - antagonisté se váží na receptor, ale neaktivují je, brání agonistům ve vazbě na ně a jejich aktivaci





INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Inovace tohoto předmětu je spolufinancována
Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem
České republiky



Centrum pro výzkum
toxických látek
v prostředí