

Promutageny a chemické mutageny v životním prostředí



Poškození genofondu v důsledku působení vnějších mutagenů

A) fyzikální faktory (10 - 15 %)

B) chemické faktory (70 - 80 %)

C) viry (10 - 20 %)

Genetické riziko – schopnost chemických látek indukovat takové genetické změny v buňkách člověka, které jsou škodlivé pro organismus na jeho potomstvo

Mutageny v životním prostředí

- 20. a 21. století – **století chemie** - rok 1990 – *Chemical Abstracts Services* – **10 miliónů** chemicky definovatelných látek, každý rok přibude asi 700 nových
 - **chemické látky, které se nevyskytují v přírodě** →
(DDT,PVC, PCB, freony...)
 - průmyslově užívané chemikálie a nově vyráběné syntetické látky se mohou **nekontrolovatelně** šířit do životního prostředí a mohl způsobovat:
 - **toxické účinky – otravy** – např. nemoc ITAI-ITAI (Japonsko-kadmium), nemoc z rýžového oleje (Čína-kontaminace PCB), havárie (Seveso-dioxin), armáda – použití AgentOrange (polychlorované dioxiny)
 - **pozdní genetické účinky – mutagenní účinky – karcinogenní účinky – nádory**
-

Mutageny jsou látky, které způsobují mutace tj. náhodné změny genotypu (= soubor všech genů organismu) podmíněné změnou struktury deoxyribonukleové kyseliny (DNA). Nejzávažnější jsou mutace postihující pohlavní buňky – gamety. Gametické mutace se přenášejí na potomstvo a mohou být příčinou různých tělesných a duševních poruch. Somatické mutace vznikají v buňkách různých tkání a mohou vyvolat nádorová onemocnění.

Karcinogeny (též kancerogeny, rakovinotvorné látky) jsou látky u kterých bylo prokázáno, že po požití, vdechování nebo působení na kůži dochází k onemocnění zhoubnými nádory. Většina karcinogenních látek má zároveň i mutagenní účinky, avšak mnohem méně látek mutagenních má účinky karcinogenní. Pro karcinogenní i mutagenní látky je charakteristické, že účinky se neprojeví hned, ale až po více i 15 letech. Karcinogenní účinky byly zjištěny u benzenu, vinylchloridu, polycyklických a aromatických uhlovodíků (PAV), nitrosaminů, azbestu, tabákového kouře aj.

Teratogeny jsou látky vyvolávající změny plodu během těhotenství, zejména v prvních osmi týdnech (vývojové vady orgánu, malformace). Poruchy nejsou spojeny se změnou genotypu. Teratogenní účinky byly prokázány u benzenu, alfatoxinů, ftalanů, cytostatik (tj. látek používaných k zastavení růstu nádorových buněk), některých analgetik (látek zmírňujících bolest) aj.

Karcinogenní látky nebo látky podezřelé z karcinogenity

- 1,2-dichlorethan (DCE), arsen, **azbest**, **benzen**, chloralkany (C10 - 13; SCCP), chlordan, chlordekon, **chrom**, **dichlordifenyiltrichloretan (DDT)**, dichlormethan (DCM), dichlorvos, dioxiny (PCDD/PCDF), epichlorhydrin, ethylbenzen, ethylenoxid, **formaldehyd**, heptachlor, hexabromcyklododekan (HBCD), hexachlorbenzen (HCB), hexachlorcyklohexan (HCH), izobutylnitrit, **kadmium**, lindan (γ -HCH), mirex, naftalen, nemethanové těkavé organické látky (NMVOC), nitrofen, **olovo**, pentachlorfenol (PeCP), polétavý prach - PM10, **polychlorované bifenyly (PCB)**, **polycyklické aromatické uhlovodíky (PAHs)**, **rtuť**, styren, tetrachlorethylen (perchlor), tetrachlormethan (TCM), toxafen, trichlorethylen, trichlormethan (**chloroform**), **vinylchlorid**
-

Teratogenní a alergenní látky

Mezi teratogeny se řadí např. **nitrosaminy, chlorované uhlovodíky, aflatoxiny, alkylrtuť**.
Velmi podezřelé z teratogenity jsou také **dioxiny, nedostatek jodu či vitamínu A**.

Alergenem může být např. **dehet, sloučeniny rtuti, chrom, nikl, berylium, formaldehyd, fenoly, nafta a její deriváty, guma**, ale například také sója nebo bylina oblíbená v léčitelství i v kosmetice - heřmánek.

Látky ohrožující rozmnožování (reprotoxické)

- arsen, atrazin, benzen, chlordan, chlordekon, chrom, di(2-ethylhexyl) ftalát (DEHP), dichlordifenyltrichloretan (DDT), **dioxiny**

Řada těchto látek patří do skupiny
PROMUTAGENU !!!

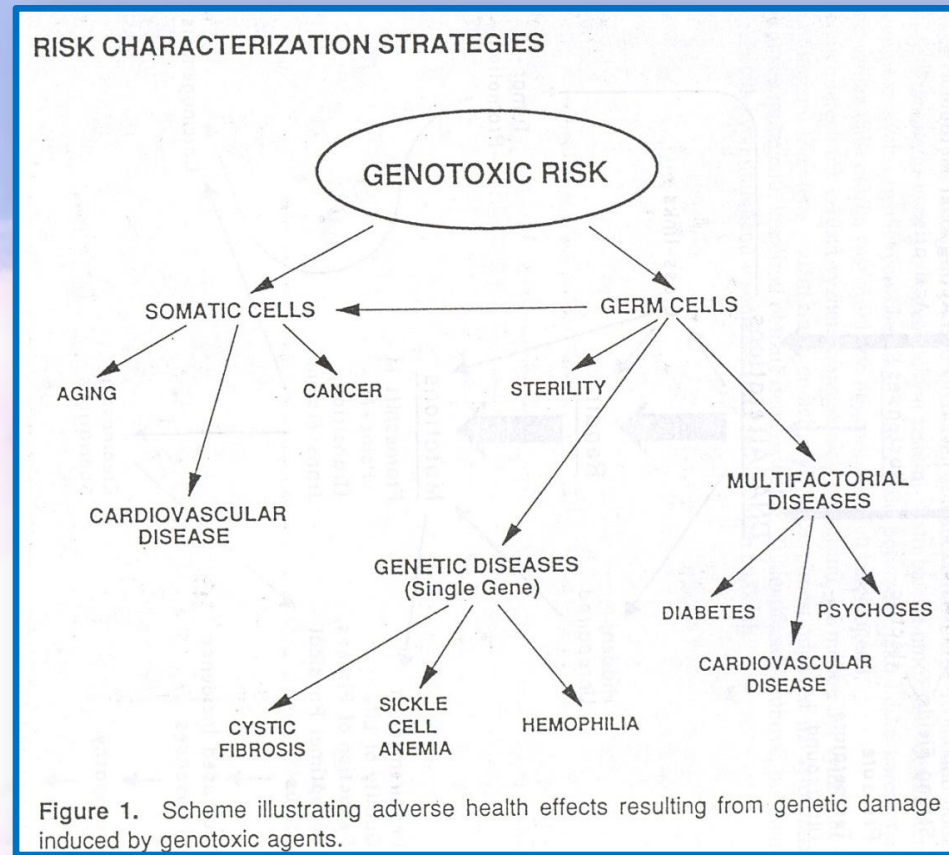
pentachlorbenzen, **polychlorované bifenyly** (PCB), **polycyklické aromatické uhlovodíky** (PAHs), rtuť, simazin, tetrachlorethylen (perchlor), toluen, toxafen, xyleny

Zdravotní rizika vyplývající z genetického poškození genotoxickými látkami

- 99,9 % mutací škodlivých

Následky mutací:

- nemoci
- smrt
- snížení životaschopnosti



Neplodnost u mužů

- 1/4 párů je neplodných
- dříve se udávalo, že by zdravý muž měl mít v jednom mililitru semene **80 až 120 miliónů spermíí**
- v současné době je podle Světové zdravotnické organizace pro splnění normálního počtu pouze **15 miliónů spermíí na 1 ml !**
- **2060 – rok spermatické nuly?**

The screenshot shows a web browser window displaying a news article on the Novinky.cz website. The article title is "Lékaři jsou zděšeni. Zdravé spermie má jen necelá polovina českých mužů". The text below the title states: "V Česku se potýká s neplodností až čtvrtina párů a podle posledních výzkumů má u nás i v celé Evropě plně zdravé a funkční spermie jen necelá polovina (asi 48 procent) mužů ve věku do 37 let." The article includes an image of a doctor in a white coat examining a patient's arm. A small advertisement for "Nápomocný alkohol tester" is visible on the right side of the article.

The screenshot shows a web browser window displaying a news article on the Novinky.cz website. The article title is "Hrozivý trend: Muži budou v roce 2060 neplodní". The text below the title states: "Za uplynulých 25 let se počet spermíí u mužů snížil o více než šedesát procent. Podle lékařů jde doslova o katastrofu. Za 15 až 20 let může být až polovina dětí počata uměle a v roce 2060 už mohou být muži zcela neplodní." The article includes an image of a child in a colorful coat pushing a stroller. A small advertisement for "ČESKÁ SPORITELNA" is visible on the right side of the article.

Toxické látky a informace

- **Životní prostředí České republiky patří v Evropě mezi nejvíce zamořená území různými toxickými látkami, například dioxiny, PCB či těžkými kovy. Rada z těchto látek se do prostředí dostává z odpadů a z procesů jejich zpracování.**
 - **EPER** is the **European Pollutant Emission Register** - the first European-wide register of industrial emissions into air and water.
 - **Integrovaný registr znečišťování životního prostředí (IRZ)** je zřízen a spravován Ministerstvem životního prostředí jako veřejný informační systém veřejné správy.
 - IRZ je databází údajů o emisích a přenosech vybraných znečišťujících látek, které jsou ohlašovány za jednotlivé provozovny na základě splnění stanovených kritérií. Zveřejnění údajů za předchozí kalendářní rok prostřednictvím internetu probíhá vždy k 30.9. běžného roku.
-



**INTEGROVANÝ REGISTR
ZNEČIŠŤOVÁNÍ**

www.irz.cz

Ministerstvo životního prostředí
České republiky

[O IRZ](#) [LÁTKY V IRZ](#) [OHLAŠOVÁNÍ](#) [DOKUMENTY](#) [DŮLEŽITÉ POJMY](#) [REGISTRY ZNEČIŠŤOVÁNÍ](#) [ROZPTYLENÉ ZDROJE](#) [KONTAKTY](#) [SLUŽBY](#)

O IRZ



- Právní předpisy
- Kompetence jednotlivých orgánů veřejné správy
- Jaké látky se do IRZ ohlašují

[více informací...](#)

PRO PROVOZOVATELE



- Základní informace o IRZ
- Právní předpisy
- Příručka pro ohlašování
- Ohlašované látky

[více informací...](#)

PRO VEŘEJNOST



- Základní informace o IRZ
- Jaké látky se do IRZ ohlašují
- Kdo ohlašuje do IRZ
- Důležité pojmy

[více informací...](#)

- Vyhledávání v datech IRZ
- [VYHLEDÁVACÍ SYSTÉM](#)

- **Hledat**

Hledat na tomto webu:

Hledat

- Rychlé odkazy

- [Mapa stránek](#)
- [PŮVODNÍ STRÁNKY IRZ](#)
- [Souhrnná zpráva za rok 2009](#)

Údaje o únicích a přenosech v IRZ za rok 2010

5.10.2011 (Ministerstvo životního prostředí, CENIA)

Ministerstvo životního prostředí ve spolupráci s CENIA, českou informační agenturou životního prostředí, zveřejnilo k 30.9.2011 údaje ohlášené do integrovaného registru znečišťování životního prostředí (IRZ) za ohlašovací rok 2010.

[Číst dál](#)

Zveřejnění datového standardu pro předávání údajů do IRZ

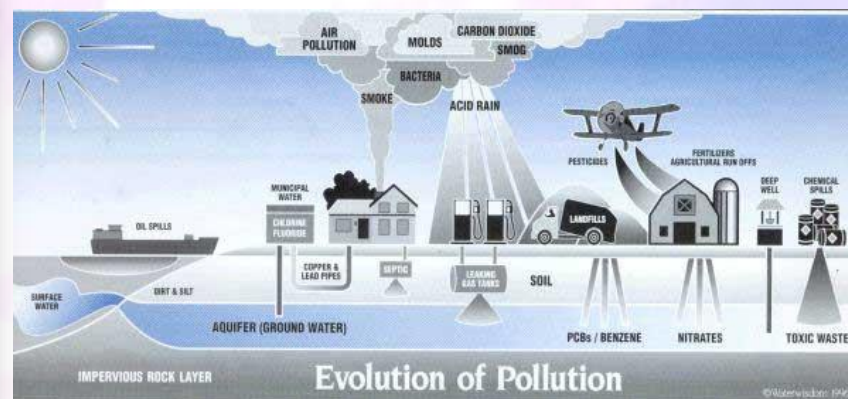
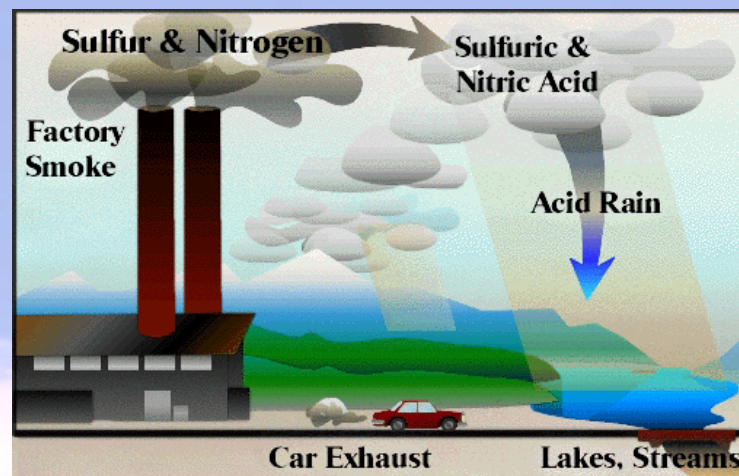
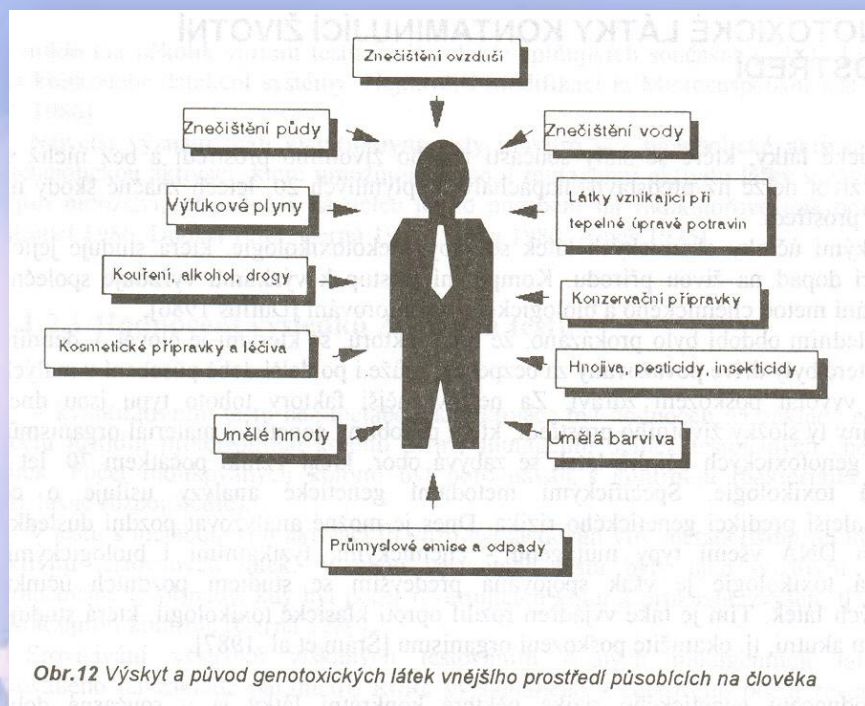
3.10.2011 (Ministerstvo životního prostředí, CENIA)

Ministerstvo životního prostředí oznamuje, že ve spolupráci s CENIA, českou informační agenturou životního prostředí zveřejnilo v souladu se zákonem č. 25/2008 Sb., v platném znění, datový standard pro předávání údajů do IRZ prostřednictvím integrovaného systému plnění ohlašovacích povinností v oblasti životního prostředí

Mutageny přítomné v životním prostředí

A) všeobecně rozšířené mutageny
(voda, vzduch, půda)

B) profesní expozice (mutageny jen
v některých provozech)



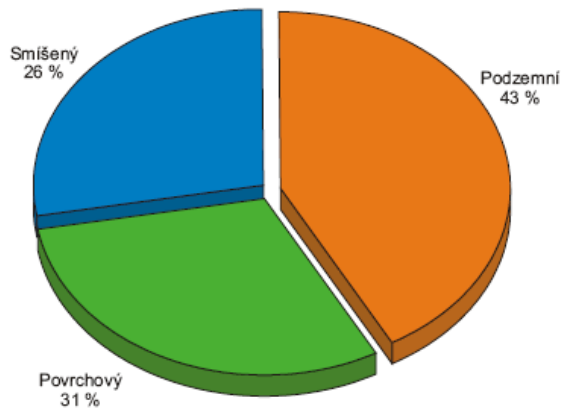
Kontaminace vody genotoxickými látkami

- **povrchová voda** – kontaminace dusíkatými hnojivy, pesticidy, herbicidy, insekticidy, fungicidy a jinými chemickými látkami (až 2000 org. látek)
- desinfekce pitné vody **chlorováním** – vznik chlororganických **nízkomolekulárních látek** – **trihalomethany** - (**chloroform, tetrachloretylen, trichloretylen, chlorbenzen, dibromchlormetan, heptachlor, PCB aj.**)
- možný vznik nádorů **trávicího traktu** a **močového měchýře**

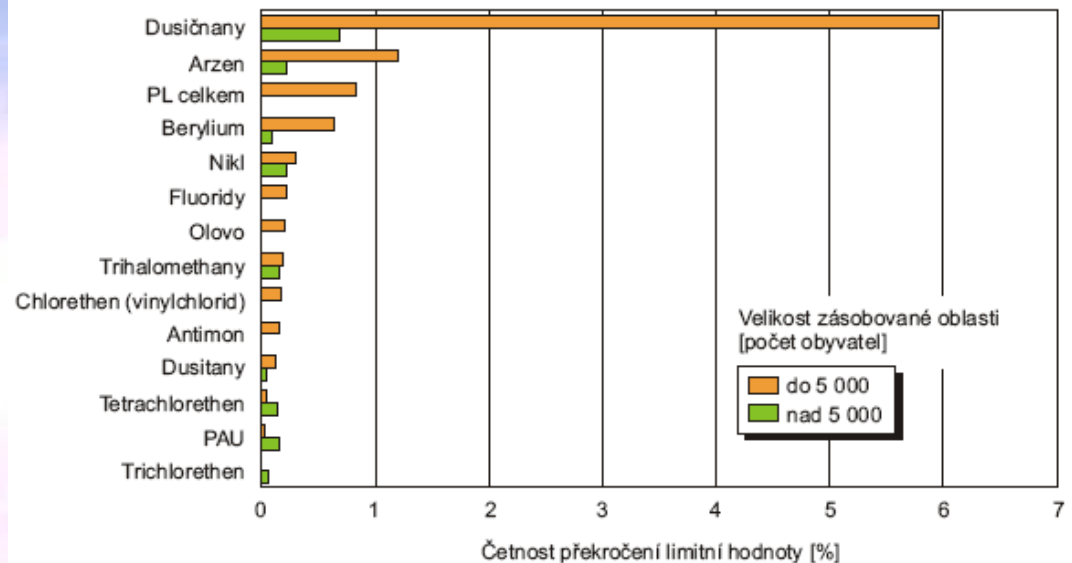


Mutageny a pitná voda

Obr. 5.3 Rozdělení obyvatel podle typu zdroje surové vody, 2006



Obr. 5.4c Četnost překročení nejvyšší mezní hodnoty pro chemické a fyzikální ukazatele jakosti pitné vody, 2006

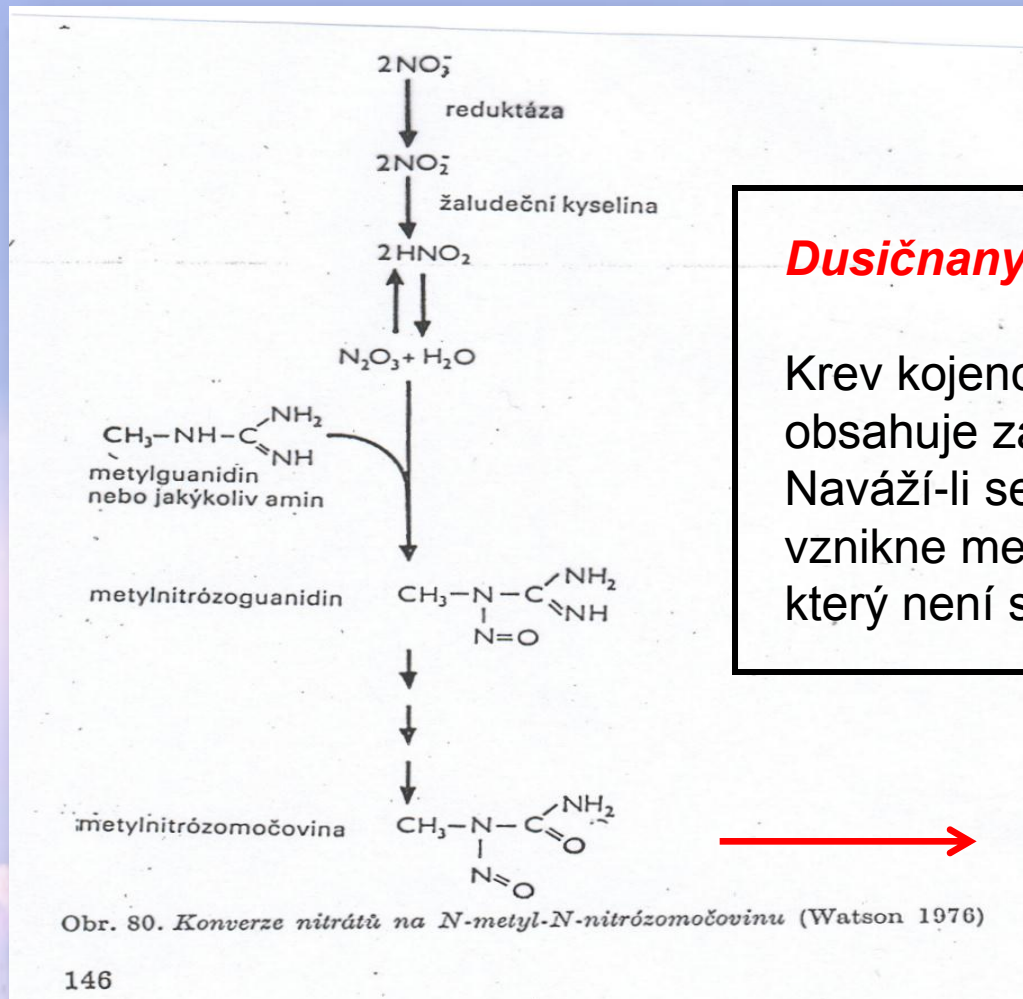


Žádné překročení limitních hodnot u obou typů oblastí v roce 2006: 1,2-dichlorethan, bor, chrom, kadmium, kyanidy celkové, měď, microcystin-LR, stříbro. Žádné překročení nejvyšší mezní hodnoty u oblastí nad 5 000 obyvatel a četnost překročení do 0,1 % u oblastí do 5 000 obyvatel v roce 2006: benzen, benzo[*a*]pyren, bromičnany, rtuť, selen.

Konzumace pitné vody - riziko

- V zátěži obyvatelstva ČR z konzumace pitné vody dominuje **expozice dusičnanům**, která dosahuje průměrné hodnoty 6 % celkového denního expozičního limitu pro větší a 6,6 % pro menší zásobované oblasti. **Exp. limit = 50mg/l**
 - Hodnotu 1 % expozičního limitu přesáhl ve větších zásobovaných oblastech také přívod **chloroformu**. Akutní poškození zdraví obyvatelstva sledovanými kontaminanty nebylo zjištěno
 - Podle výpočtu teoretického **zvýšení pravděpodobnosti vzniku nádorových onemocnění** v důsledku chronické expozice karcinogenním organickým látkám z příjmu pitné vody může **konzumace pitné vody z veřejného vodovodu** teoreticky přispět k ročnímu zvýšení pravděpodobnosti vzniku nádorových onemocnění přibližně **dvěma přídatnými případy na 10 milionů obyvatel**
-

Příklady metabolické aktivace promutagenů - dusičnany



Obr. 80. Konverze nitrátů na N-metyl-N-nitrózomočovinu (Watson 1976)

Dusičnany- limit pro kojence 10 mg/l

Krev kojenců právě do tří měsíců obsahuje zárodečný **hemoglobin**. Naváží-li se dusitany na krevní barvivo, vznikne methemoglobin, který není schopen přenášet kyslík

alkylační látky

Pitná voda poráží balenou?

Tabulka srovnání kvality vody z vodovodu a vody balené

	Pražské vodárny	Dobrá voda přírodní minerální voda nesycená	DH = doporučená hodnota MH = mezní hodnota
cena za 1,5 l	0,06 Kč	9,90 Kč	
tvrdost celková mmol/l	1,41	0,52	DH 2-3,5
vápník mg/l	44,4	7	MH min. 30
hořčík mg/l	7,4	8,4	MH min. 10
železo mg/l	0,04	0,22	MH max. 0,2
mangan mg/l	< 0,02	< 0,02	MH max. 0,05
celková mineralizace mg/l	259	145	
dusičnany mg/l	25,4	< 0,1	MH max. 50

Červeně vyznačené hodnoty neodpovídají vyhlášce pro pitnou vodu

Zdroj: Instinkt, 31.5.2007

dTest 10/2009



PREALPI

přírodní minerální voda
minimální trvanlivost:
14/05/10

Z deklarace: vhodná
pro přípravu kojenecké stravy

Chuť: přijatelná, ale nepříjemná

Pach: přijatelný

TEST komentář: nadlimitní
obsah sodíku, nevhodná
pro přípravu kojenecké stravy;
zvýšený obsah barya



AQUILA AQUALINEA

pramenitá voda
minimální trvanlivost: 08.07.10

Z deklarace: pouze 0,002 % sodíku; doporučeno
ČLK pro přípravu kojenecké stravy; značka KLASA

Chuť: přijatelná; příjemná

Pach: přijatelný

TEST komentář: obsahuje dvě nedovolené
cizorodé organické látky – benzo(ghi)perylen
(polycyklický aromatický uhlovodík)
a chloroform; nejvyšší obsah sodíku
z testovaných vod; zavádějící doporučení České
lékařské komory – doporučuje vodu pro kojence,
ale výrobce ji neuvádí jako „vhodnou pro
přípravu kojenecké stravy“



BONNY

pramenitá voda
minimální trvanlivost:
23.04.10

Chuť: přijatelná; příjemná

Pach: přijatelný

TEST komentář: vysoké
počty organotrofních
bakterií

Kontaminace ovzduší a půdy genotoxickými látkami

Ovzduší:

- **oxid siřičitý** (HSO_3 a SO_3 – vysoce mutagenní), **oxidy dusíku**, CO - automobily
- **výskyt PAU, PCB, DDT, toxafen, těžké kovy** (Be, Cr, Cd, Ni, As)

Průmyslové oblasti: emise **benzenu, formaldehydu, vinylchloridu, trichloretylenu, tetrachloretylenu, benzínu**

- **přízemní ozon, polétavý prach**

Důsledky: brochnitidy, bronchiální astma, alergická onemocnění, nádory plic

Půda:

- víceuhlíkaté uhlovodíky, PAU, rezidua **pesticidů, herbicidů, insekticidů, fungicidů**, růstových regulátorů, deriváty organických nitroslooučenin
- **DDT (dichlordifenyiltrichloretan, lindan, aldrin, dieldrin, heptachlor)**
- **těžké kovy**



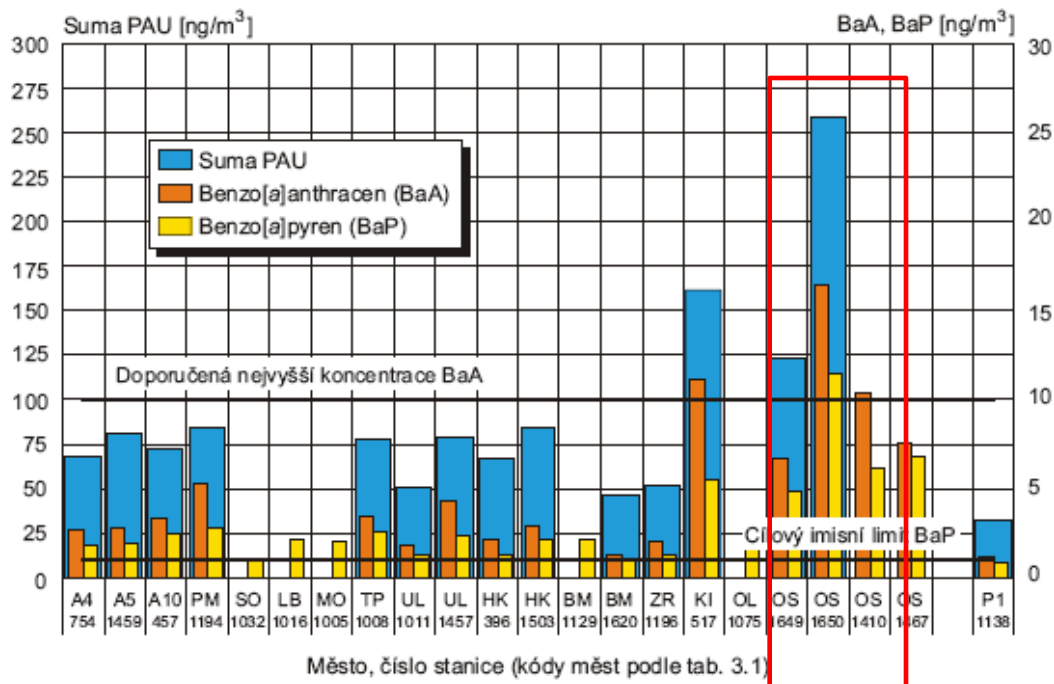
Příčiny znečištění ovzduší

Index kvality ovzduší zastupuje komplexní hodnocení stavu ovzduší, vychází z imisních limitů (IL) a cílových imisních limitů (CIL) stanovených přílohou č. 1 Nařízení vlády č. 597/2006 Sb. Do výpočtu byly zahrnuty roční aritmetické průměry oxidu dusičitého, arzenu, kadmia, niklu, olova, benzenu a benzo[a]pyrenu.

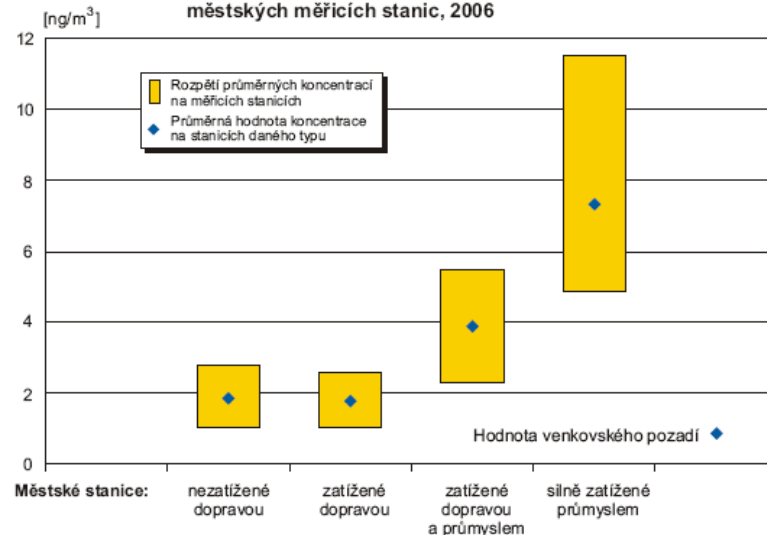
- **narůstá negativní vliv spalování tuhých paliv v domácích topeništích v okrajových městských lokalitách.** Úroveň znečištění ovzduší se zde pohybuje již na hranici druhé a třetí třídy kvality ovzduší
- **narůstá vliv postupné intenzifikace městské dopravy na kvalitu ovzduší v sídlech.** Hodnoty úrovně znečištění spočtené pro jednotlivé městské lokality plynule rostou v závislosti na intenzitě dopravy. Do druhé třídy kvality ovzduší patří městské lokality s nízkou až střední zátěží z dopravy (2 až 10 tis. vozidel/24 hodin). Ve třetí třídě kvality ovzduší jsou místa s **dopravní zátěží nad 10 tis. vozidel za 24 hodin** a s omezenou výměnou vzduchu (**uliční kaňony**)
- **významný podíl na znečištění ovzduší mají velké průmyslové zdroje v kombinaci s vlivy dopravy a emisemi z malých zdrojů** – příkladem je ostravsko-karvinská oblast, kde vypočtená střední hodnota IKOR již spadá do klasifikace čtvrté třídy tj. do znečištěného ovzduší.

Přítomnost PAU v ovzduší – průmysl, doprava

Obr. 4.6a Polyaromatické uhlovodíky (PAU) v ovzduší
aritmetický roční průměr 2006



Obr. 4.6c Průměrné roční koncentrace benzo[a]pyrenu podle typu
městských měřicích stanic, 2006



Znečištění ovzduší - riziko

- Kvalita ovzduší ve sledovaných sídlech se v roce 2006 ve srovnání s rokem předchozím **mírně zhoršila**, zvláště ve znečištění látkami, **jejichž emise do ovzduší jsou přímo svázány s narůstající dopravní zátěží: suspendovanými částicemi s navázanými polycyklickými aromatickými uhlovodíky, a oxidem dusičitým.**
 - Cílový imisní limit stanovený pro karcinogenní **polyaromatický uhlovodík benzo[a]pyren je dlouhodobě a často významně překračován na většině měřicích stanic.** Významně vyšší zátěž byla prokázána na průmyslovými zdroji ovlivněných stanicích v ostravsko-karvinské aglomeraci.
 - U těžkých kovů byly potvrzeny dlouhodobě sledované trendy, a to víceméně stabilizovaný stav **u olova, kadmia, chrómu a arzenu v období 1995 až 2006 bez významnějších výkyvů.** Ze spektra měřených kovů vystupují hodnoty kadmia a arzenu na lokálním zdrojem zatížené stanici v Tanvaldu a hodnoty všech kovů na ostravských průmyslem exponovaných stanicích, které v případě arzenu překročily i cílový imisní limit.
 - **Podle vyhodnocení zdravotních rizik pro látky s potenciálním karcinogenním účinkem byly zjištěny nejvyšší hodnoty individuálního rizika zvýšení pravděpodobnosti vzniku nádorového onemocnění v důsledku expozice polyaromatickým uhlovodíkům, a to průměrně zhruba o 2 případy na 10 tisíc obyvatel.**
-

Smog



- **Smog** (kombinace anglických slov "**smoke**" a "**fog**", tedy **kouř a mlha**) je obecně vžitě označení pro silné znečištění vzduchu **chemickými látkami**, které se v ní přirozeně nevyskytují.
- **Jejich zdrojem je automobilová doprava a různé průmyslové činnosti, zejména v oblasti hutnictví a energetiky**

Mlha potom obsahuje, mimo jiné, **různé sloučeniny síry a další látky**, jako například **aromatické uhlovodíky** (mezi které patří třeba rakovinotvorný **benzpyren**). Jejich pronikání do těla je usnadněno přítomností **popílku a velkých prachových částic ve vzduchu**.

Dlouhodobé působení této směsi může být důvodem vzniku a rozvoje rakovin

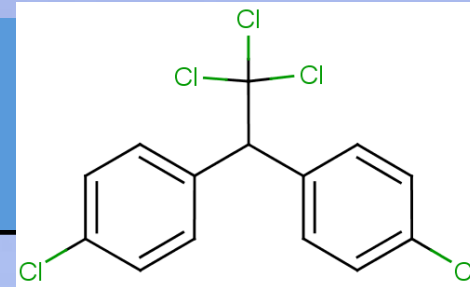


Pesticidy a jejich riziko

Název **pesticidy** se používá jako souhrnné označení pro látky používané k ničení, zabíjení organismů, které člověk z určitého důvodu chce zničit nebo potlačit. Liší se jak svým chemickým složením, tak cílovými skupinami organismů, proti kterým jsou určeny.

- **herbicidy** - proti plevelům
 - **insekticidy** - proti hmyzu
 - **fungicidy** - proti houbám
 - **akaracidy** - proti roztočům
 - **neumaticidy** - proti červům
 - **moluskocidy** - proti hlemýždům a měkkýšům
 - **rodenticidy** - proti hlodavcům
-

Kontaminace DDT



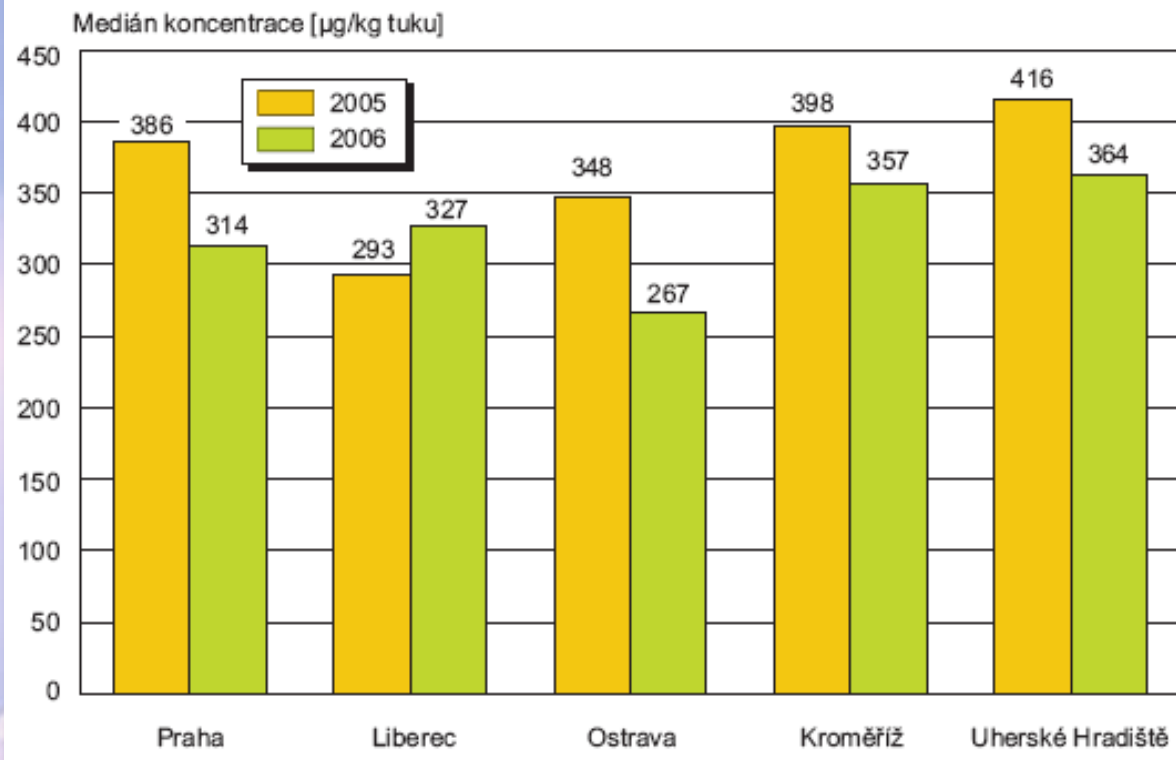
- **DDT** je zkratkou méně přesné formulace **dichlordifenyltrichloretan** (přesnější chemický název je: 1,1,1-trichloro-2,2-bis (p-chlorfenyl) ethan).
- DDT se i v České republice používalo jako insekticid. Na hmyz působí jako **kontaktní a požerový nervový jed**. Většina organických **pesticidů jako DDT, dieldrin a dalších byla již v Evropě a USA zakázána**, ovšem v řadě rozvojových zemí se DDT stále používá. Je jednou z historicky nejúčinnějších zbraní proti malárii, která účinně hubí přenašeče nemoci - komára *Anopheles funestus*.
- **DDT se do těla české populace dostává převážně potravou**. Vystavení DDT můžeme být při jídle dovážených jídel ze surovin z oblastí, kde bylo DDT aplikováno jako pesticid, či konzumací kontaminovaných živočichů, při jedení plodin rostoucích v kontaminované půdě. **Kojenci mohou DDT do svého těla dostávat prostřednictvím mateřského mléka.**

DDT je pravděpodobný lidský karcinogen. Poškozuje játra a může zapříčinit jejich rakovinu. Způsobuje dočasné poškození nervového systému. Poškozuje **reprodukční systém (vazba na hormonální receptor)**, čímž omezuje schopnost jedinců mít děti – **snížená pobylivost spermíí.**

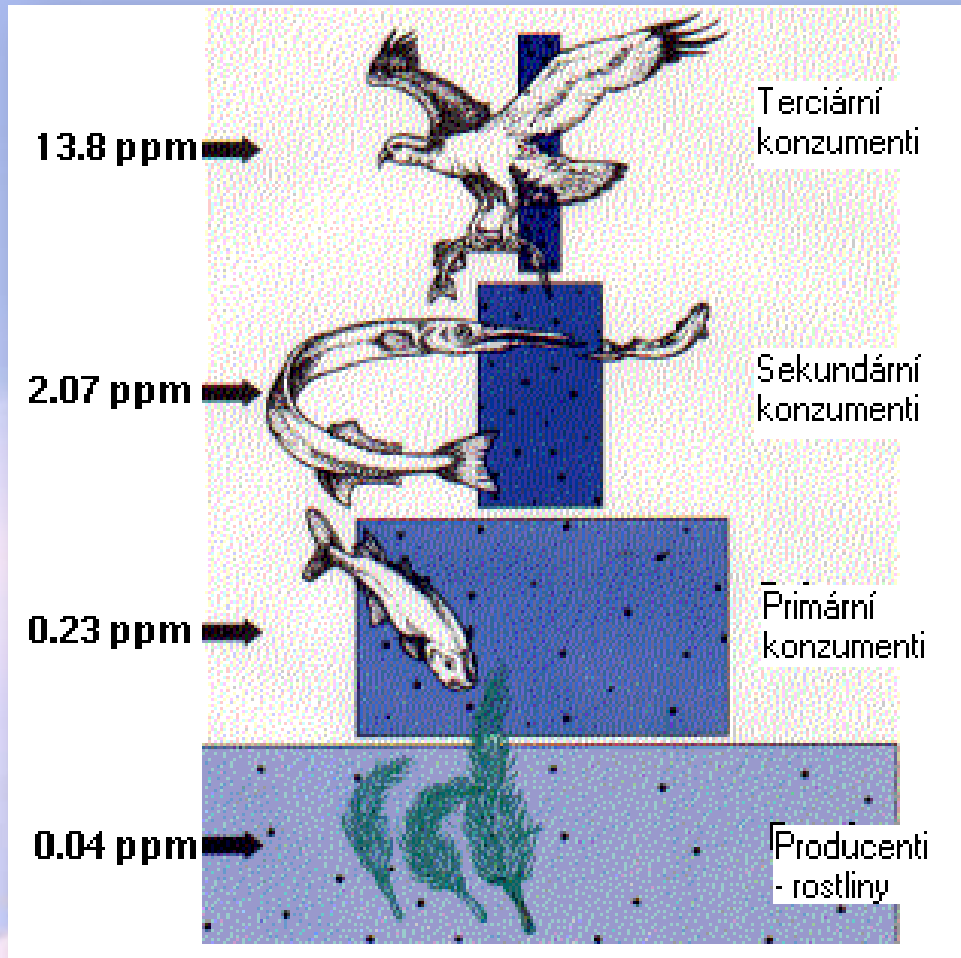
- Vysoké koncentrace DDT byly naměřeny například v bývalém skladu pesticidů v [Klatovech-Lubech](#) anebo v chemických závodech [Spolana Neratovice](#) a [Spolchemie Ustí nad Labem](#) a v jejich okolí. Nejvyšší koncentrace DDT z českých řek byly zjištěny v Bílině při jejím ústí do Labe pod Spolchemií. **Vysoké koncentrace v rybách z Labe byly zjištěny v Děčíně a v Obříství (pod Spolanou).**

DDT v mateřském mléce

Obr. 8.3b Chlorované pesticidy v mateřském mléce, 2005–2006
suma DDT

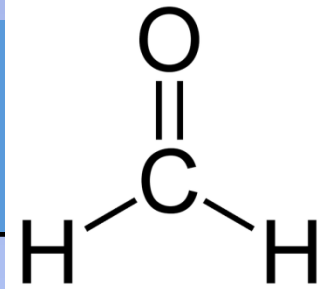


Kumulace DDT v rámci potravního řetězce



**Zeslabení
skořápky,
vymírání
druhů**

Formaldehyd



- **Formaldehyd** je **aldehydem kyseliny mravenčí**. Je nejhojněji zastoupenou karbonylovou sloučeninou v atmosféře.
- **Je obsažen v syntetických pryskyřicích, lepidlech a v některých mořidlech na dřevo, ale i v oblečení, čisticích prostředcích, kosmetice, dokonce i v některých nekvalitních plyšových hračkách. Dezinfekční prostředek - formalín je 40% roztok formaldehydu.**
- Největšími antropogenními zdroji znečištění ovzduší formaldehydem jsou **exhaláty dopravních prostředků** (automobilová, lodní a letecká doprava) a **průmyslové spalovací procesy (zpracování ropy, chemický a hutní průmysl)**.
- **Dalšími zdroji znečištění ovzduší formaldehydem jsou spalovací procesy při vytápění budov, spalování odpadů a různé biochemické procesy využívané v zemědělství.** V ČR se v roce 2003 spotřebovalo přes 8,5 tisíce tun formaldehydu. Močovinoformaldehydové pryskyřice v ČR vyrábí firma Dukol s.r.o. Ostrava (do roku 2003 byla součástí BorsodChem MCHZ, s.r.o.).

Formaldehyd - riziko

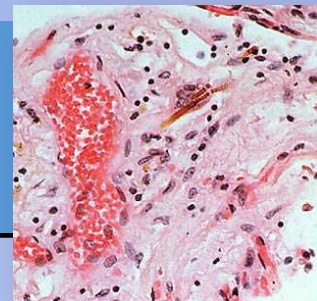
- **Formaldehyd je typický zástupce tzv. problematiky uzavřených prostor.**
- Ve venkovním prostředí se formaldehyd vyskytuje v koncentracích v rozmezí **10 - 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$** (znečištěný městský vzduch). Ve vnitřním prostředí bývají koncentrace formaldehydu zpravidla vyšší a mohou přesáhnout hodnoty až **370 $\mu\text{g}/\text{m}^3$** , **například v domech s novým nábytkem.**
- Může se uvolňovat z nábytku v bytech (viz níže). Vzniká také při nedokonalém spalování fosilních paliv či odpadů a je obsažen v cigaretovém kouři. **Vykouření šesti cigaret v nevětraném prostoru ne větším než 50 metrů krychlových již vede k měřitelným hladinám ve vzduchu.** Doporučení Světové zdravotnická organizace je, že by dlouhodobé koncentrace formaldehydu neměla dlouhodobě překračovat 60 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.
- **Je karcinogenní při inhalaci !**



Formaldehyd – genetické účinky

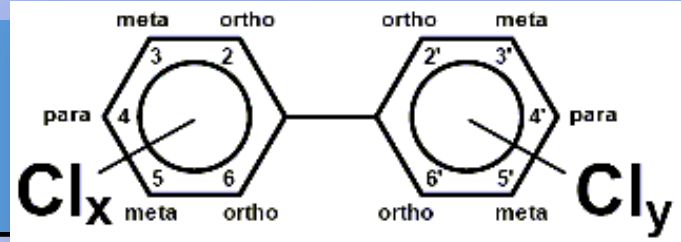
Formaldehyd je přímo genotoxicky účinkující sloučenina, která zasahuje mnoho cest genové exprese, včetně těch, které se účastní syntézy a opravy DNA a regulace buněčného dělení. ... studie in vitro se savčími a lidskými buňkami demonstrovaly vazby s DNA, můstky mezi DNA a bílkovinami, můstky DNA-DNA, neočekávanou syntézu DNA, zlomy vláken DNA, mutace a cytogenetické účinky (aberrace chromozomů, výměnu sesterských chromatid a indukci mikrojadra).

Azbest



- **Azbest** je název pro skupinu šesti různých **fibrózních materiálů** (amosit, chryzotil, krokydolit, a fibrózní druhy tremolitu, actinolitu a antofylitu), které se přirozeně vyskytují v životním prostředí – **nehořlavý !**
 - Lidé jsou působení azbestu vystaveni nejpravděpodobněji **vdechováním azbestových vláken** rozptýlených ve vzduchu. Tato vlákna mohou pocházet z přírodních odkryvů azbestu anebo z umělých produktů jako je izolace budov, stropy či podlahy, střešní tašky, cement a brzdy.
 - Mezi zdravotní následky polykání azbestu patří **zvýšená úmrtnost na rakovinu plic, jícnu, žaludku a střev u lidí, kteří pili vodu obsahující azbestová vlákna.**
-

PCB



- **Polychlorované bifenyly (PCB)** byly vyráběny od roku 1929 jako chemické látky pro průmyslové využití. Jsou to velice stabilní **chlororganické látky**. Téměř se nerozpouštějí ve vodě, zato se **vážou na tuky**. Používaly se do transformátorových a kondenzátorových olejů, do barev, plastifikátorů, ale třeba také **na propisovací papíry a do inkoustů. Dokonce i do rtěnek**. Poté, co byl zjištěn jejich negativní vliv na lidské zdraví, byla v roce 1984 zakázána jejich výroba i v tehdejší Československu. Dodnes jsou přítomny především **v transformátorech a kondenzátorech** a jsou nejspíše nejproblematictější látkou v odpadech.
- I když karcinogenita PCB nebyla v plném rozsahu prokázána, je známa a potvrzena souvislost například **s rakovinou tlustého střeva**. Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny již v roce 1978 doporučila, aby se s PCB zacházelo, jako by byly karcinogenní a teratogenní. **Varovným signálem jsou i mutagenní účinky PCB na bakterie**.

PCB

- Z vody a říčních sedimentů jsou PCB akumulovány řasami a planktonem a dostávají se tak do potravních řetězců. Ryby žijící po delší dobu ve vodě kontaminované stopovými koncentracemi PCB v sobě tyto látky zakonzentrovaly až **tisíckrát**. Distribuce PCB v tělech ryb přitom není rovnoměrná. U kaprů se např. hromadí hlavně v **tukových tkáních**, hlavě, centrální nervové soustavě, žlučníku a dalších vnitřních orgánech, přičemž koncentrace v krvi a hladkém **svalstvu jsou významně nižší**.



Kouření a zhoubné bujení

Kouření – 33 % všech nádorů

Tabák - 5000 chem. látek - kumulativní účinky !

Hlavní proud tabákového kouře (vdechovaný):

4-aminobifenyly, arzen, benzen, benzidin, **benzpyren**, **benzantracen**, beryllium, kadmium, chrom, 2-naftylamin, **nitrosaminy**, polonium, PAU, vinylchlorid ...



Vedlejší proud tabákového kouře (vydechovaný): koncentrace karcinogenů mnohonásobně vyšší !

Metabolickou aktivaci karcinogenů přítomných v tabákovém kouři může ovlivňovat **genetický polymorfismus** genů pro enzymy **cytochromů P450 (CYP1A1, CYP2D6)** a genů pro enzym **glutathion-S-transferázu** →

- **pomalí metabolizátoři (PM)**
- **extenzivní metabolizátoři (EM)**

NK=nekuřáci, EXK=bývalí kuřáci, K=kuřáci

NÁDOR	NK	EXK	K(CIG/DEN)				DÝMKA DOUTNÍK
			1-9	10-19	20-39	>40	
Plíce	1,0	5,0	4,6	11,5	22,4	30,0	7,0
Hltan	1,0	2,5	2,5	5,4	9,9	13,0	3,5
Jícen	1,0	2,0	1,8	3,4	5,9	7,7	3,0
Hrtan	1,0	2,0	1,6	2,9	4,9	6,3	3,5
Ústa a jazyk	1,0	2,0	1,6	2,9	4,9	6,3	3,5
Slinivka břišní	1,0	1,0	1,2	1,6	2,1	2,5	1,0
Močový měchýř	1,0	1,5	1,5	2,5	4,0	5,0	1,5
Ledviny	1,0	1,0	1,2	1,5	1,9	2,2	1,0

Tab. 1: Relativní riziko nádorů, které mají kauzální vztah ke kouření

Mutagenní látky v bytovém interiéru

- bytový interiér – mikroklima

Možné kontaminace:

- a) radioaktivita (radon)
 - b) formaldehyd (dřevotříska)
 - c) azbestová vlákna
 - d) pevné i plynné produkty vznikající při vaření
 - e) biologické znečištění (bakterie, plísně, viry)
 - f) aktivní či pasivní kouření
 - g) zpomalovače hoření, ftaláty
-

Mutagenní látky v potravě

- rostliny produkují **toxiny** – ochrana před cizopasnými houbami, hmyzem a animálními predátory
 - odhaduje se, že v normální stravě je asi **5–10 000** různých přírodních chemických látek (pesticidů)
 - chemické látky vykazující karcinogenní účinky byl nalezeny např. v **kořeni** (anýz, kmín, bazalka) ovoci, zelenině, kávě, čaji, medu či v houbách
 - průměrně se živící obyvatel přijme denně asi **1500 mg** biologicky aktivních přírodních látek (hlodavčích karcinogenů) a asi **2000 mg** látek vzniklých při nevhodné kulinářské úpravě
-

Genotoxické látky přítomné v potravě

- **benzpyren a jiné PAU**
(opékání masa nad otevřeným ohněm)
- **mutagenní sloučeniny vznikající při pyrolýze proteinů a aminokyselin (heterocyklické aminy vznikající při pečení a grilování masa – vysoké teploty !!!)**
- **nitrozosloučeniny**
(tepelná úprava masa obsahujícího dusitany)
- **aflatoxiny** (plesnivění potravin)



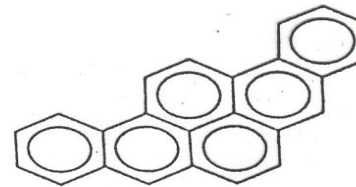
PAU vznikající při tepelném zpracování potravin

Toxic Compounds Produced During Cooking and Meat Processing

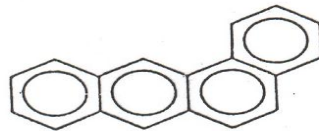
107



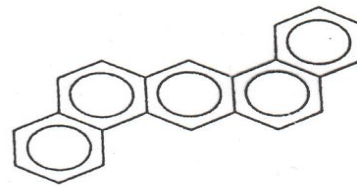
BENZO (A) PYRENE
(3,4-BENZOPYRENE)



DIBENZO (A, I) PYRENE



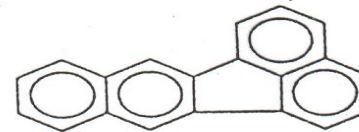
BENZO (A) ANTHRACENE



DIBENZO (A, H) ANTHRACENE



DIBENZO (A, H) PYRENE



BENZO (K) FLUORANTHENE

FIG. 5-1. Structures of some polynuclear aromatic hydrocarbons which can be found in foods.

Příklady mutagenních heterocyklických aminů vznikajících působením tepla na proteiny a AMK

120

Joseph H. Hoitchkiss and Robert S. Parker

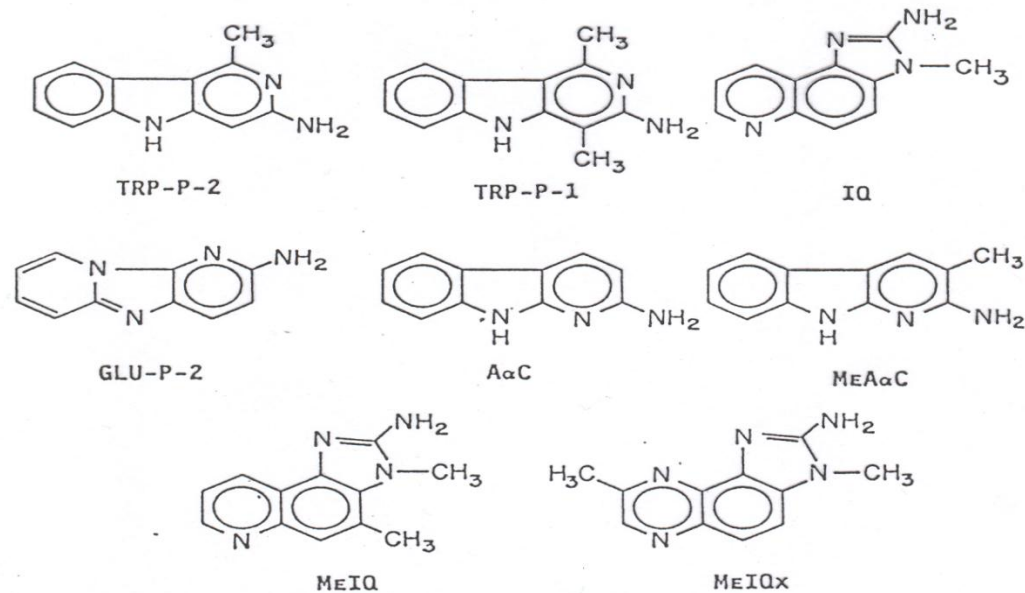


FIG. 5-5. Structures of some heterocyclic amines which are formed by heating proteins and amino acids.

Trp-P-2 = 3-Amino-1-methyl-5H-pyrido(4,3-b)indole.

Trp-P-1 = 3-Amino-1,4-dimethyl-5H-pyrido(4,3-b)indole.

IQ = 2-Amino-3-methylimidazo(4,5-f)quinoline.

Glu-P-2 = 2-Aminodipyrido(1,2- α' :3',2'- d')imidazole.

A α C = 2-Amino-9H-pyrido(2,3-b)indole.

MeA α C = 2-Amino-3-methyl-9H-pyrido(2,3-b)indole.

MeIQ = 2-Amino-3,4-dimethylimidazo(4,5-f)quinoline.

MeIQx = 2-Amino-3,8-dimethylimidazo(4,5-f)quinoxaline.

PAU vznikající při tepelném zpracování masa – závislost na množství tuku a teplotě

TABLE 5-1
PAH CONCENTRATION IN LABORATORY COOKED MEATS
(Adapted from Lijinsky and Ross, 1967)

Food	Parts per billion			
	BaA	BaP	F	BaF
<i>Charcoal broiled</i>				
Hamburger, fat, ^a hot ^b	2.7	2.6	13.3	—
Hamburger, fat, ^a cool ^b	—	—	6.4	—
Hamburger, lean, ^a hot ^b	—	—	0.3	—
Hamburger, lean, ^a cool ^b	—	—	1.3	—
Hamburger, no-drip pan	—	—	0.2	—
Hamburger (frozen), hot ^b	4.5	11.2	4.9	—
Pork chop, hot ^b	8.2	7.9	22.5	—
Chicken, hot ^b	3.2	3.7	1.1	—
Sirloin steak, hot ^b	10.3	11.1	12.6	4.3
T-bone steak, hot ^b	31.0	50.4	19.8	5.7
<i>Flame broiled</i>				
T-bone steak, hot ^b	3.9	4.4	19.0	—

^a Fat = 21% fat, lean = 7% fat.

^b Cool = 25 cm from heat source, hot = 7 cm from heat source.

PAH = polycyclic aromatic hydrocarbons.

BaA = benzo(a)anthracene.

BaP = benzo(a)pyrene.

F = fluorene.

BaF = benzo(a)fluorene.

Genotoxické látky přítomné v potravě

- **kofein ?**
 - umělá sladidla (cyklamáty, sacharin)
 - konzervační látky (nitrofurany)
 - rezidua herbicidů, pesticidů, těžkých kovů
 - mykotoxiny (aflatoxin B1, aflatoxin M1-
aflatoxiny v mléku)
 - **aditiva do potravin?**
-

Aditiva v potravinách – stanovení ADI (přijatelný denní příjem)

- **antioxidanty - prodlužují životnost potravin tím, že brání jejich oxidaci a oddalují tak např. žluknutí tuků, barevné změny potravin apod. (např. E321....butylhydroxytoluen)**
 - **aromatizující přísady** - mění nebo zvýrazňují existující chuť nebo vůni potravin
 - **balicí plyny** - se zavádějí do obalu potravin s cílem prodloužit jejich životnost
 - **barviva** - vylepšují barvu potravin
 - **emulgátory** - vytvářejí či udržují stejnorodou směs nemísitelných kapalin v potravine (např. voda a tuk)
 - **konzervanty** - prodlužují životnost ochranou proti působení mikroorganismů
 - **kypřicí látky** - vytvářejí plyny, a tím zvyšují objem těsta
 - **kyseliny** - zvyšují kyselost potravin
 - **lešticí látky** - zajišťují lesklý vzhled nebo vytvářejí ochranný povlak potravin
 - **nosiče a rozpouštědla** - slouží k rozpouštění nebo ředění jiných aditiv (např. barviv, aromatizujících látek, konzervantů), usnadňují jejich použití
-

Aditiva v potravinách a stanovení ADI (přijatelný denní příjem)

- **ADI - množství potravinářského aditiva (v miligramech na kg tělesné hmotnosti), kterému může být člověk každodenně po celý život vystaven, aniž by to pro něj představovalo zdravotní riziko.**
- **ADI se stanovuje tak, že při laboratorních experimentech na zvířatech se stanoví nejvyšší dávka chemické látky, při které se ještě neprojeví nežádoucí účinek.**

Ta se označuje zkratkou NOAEL (z anglického termínu - No Observed Adverse Effect Level) a dělí se bezpečnostním faktorem; obvykle se používá právě faktor sto.

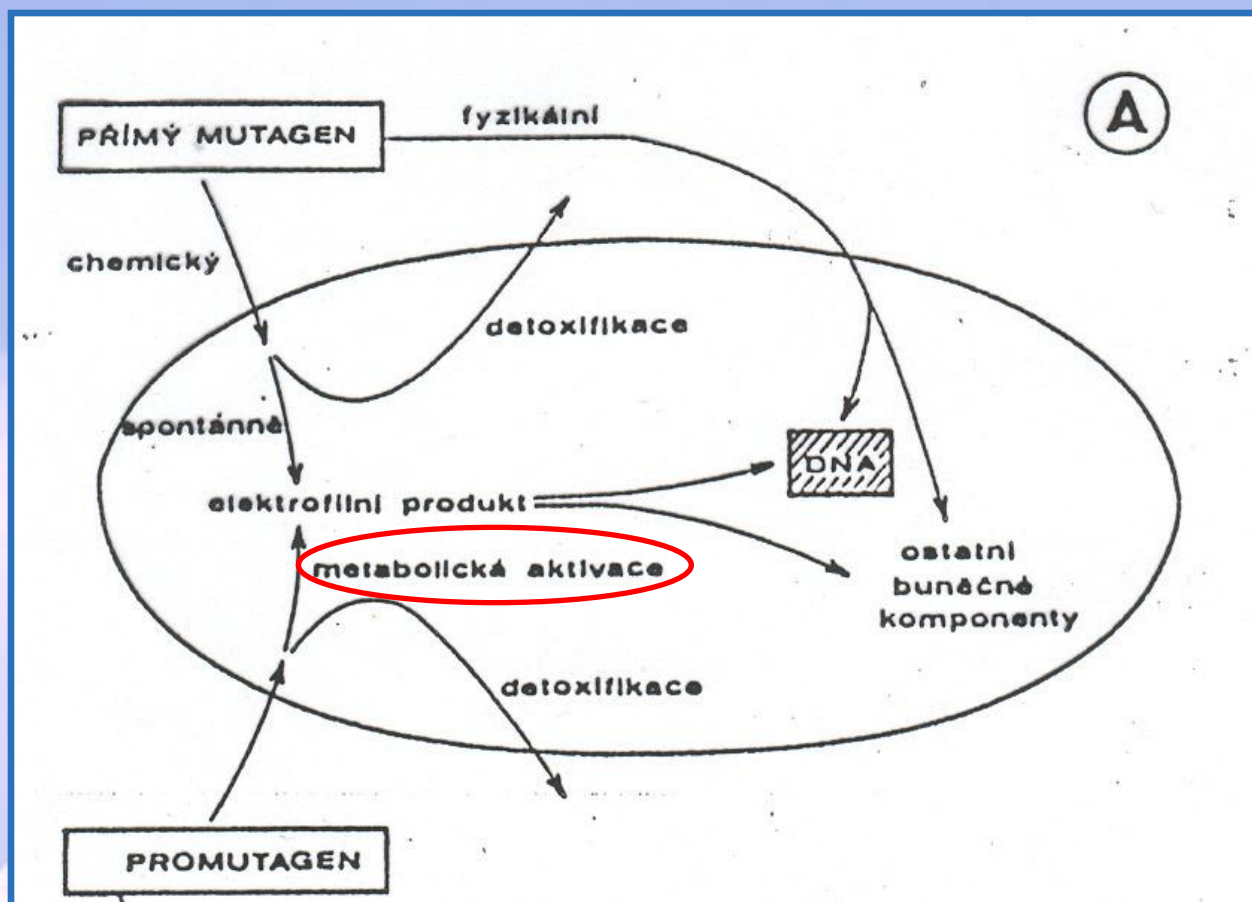
Příklady genotoxických látek ve vztahu k profesní expozici

- A) průmysl:** vinylchlorid – angiosarkom (zhoubný nádor jater)
trichloretylen a perchloretylen – v organismu přeměna na epoxidy
chloropren, epichlorhydrin – poškození jater, rakovina kůže a plic
černouhelný dehet – zdroj PAU, azbest
- B) zemědělství:** pesticidy, organofosfáty, biostimulátory
- C) zdravotnictví:** inhalační anestetika, **cytostatika**,
imunopresiva, ionizující záření, biologické faktory
- D) laboratoře ?**
-



Promutageny

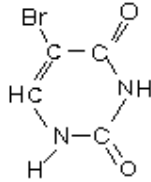
Chemické mutageny a jejich rozdělení



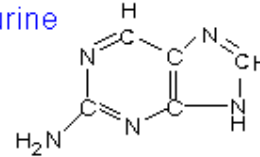
Přímé chemické mutageny a jejich příklady

I. Base analogs

5-Bromouracil

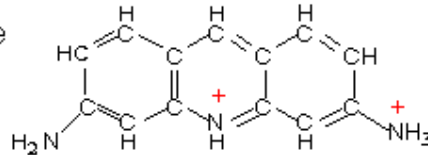


2-Aminopurine



II. Acridines

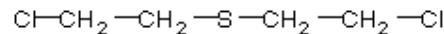
2,8,-Diamino acridine
(Proflavin)



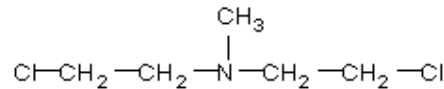
1) Látky vyvolávající mutace pouze při replikaci DNA

III. Alkylating agents

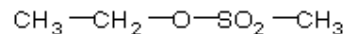
Di-(2-chloroethyl)sulfide (Sulfur mustard)



Di-(2-chloroethyl)methylamine
(Nitrogen mustard)



Ethylmethane sulfonate (EMS)



2) Látky vyvolávající mutace jak při replikaci, tak i v nereplikující se DNA

IV. Deaminating agents

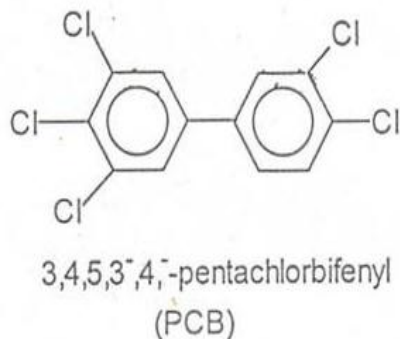
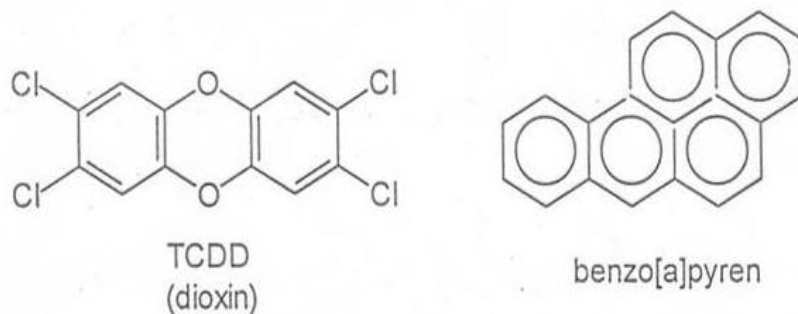
Nitrous acid HNO_2

V. Miscellaneous

Hydroxylamine NH_2OH

Free radicals

Xenobiotika jsou látky různých chemických struktur, zpravidla lipofilního charakteru, takže snadno pronikají membránami. Jsou to léky, součásti potravin (konservační látky, potravinářská barviva, umělá sladidla, kontaminanty půdy a vody), znečištěniny vzduchu jako výfukové plyny, kouř z cigaret a nejrozličnější druhy sloučenin z chemického i farmaceutického průmyslu, které vznikají i jako vedlejší produkty a objevují se v zevním prostředí. Organizace pro ekonomickou spolupráci a rozvoj eviduje ročně 1.500 nových chemických sloučenin, z nichž mnohé se dostávají do životního prostředí jako znečištění. Naštěstí většina z nich je pomocí obranných mechanismů buňky zneškodněna, některé však mohou znamenat nebezpečí pro zdraví lidí i živočichů. K nejznámějším patří polyhalogenované bifenylly (PCB), polycyklické aromatické uhlovodíky (PAH) a dioxiny (obr.1), které jsou v organismu aktivovány na kancerogenní, mutagenní a toxické produkty. Příklady některých:



Obr. 1. Příklady některých xenobiotik z prostředí

„Metabolism usually results in the inactivation of the parent compound, but **some of the metabolites generated are more toxic (genotoxic) than the parent compound“**

Příklady a rozdělení promutagenů

- **polyaromatické a heterocyklické uhlovodíky** (benzpyren, benzantracen, dimethylbenzantracen)
 - **aromatické a heterocyklické primární, sekundární a terciální aminy a azobarviva** (2-acetylaminofluoren, 2-aminofluoren, benzidin)
 - **nitroarylové a nitrofuranové sloučeniny** (furylfuramin, AF-2)
 - **nitrosaminy a nitrokarbamáty** (N-nitrosodomethylamin)
 - **allyltriaziны a dialkylhydraziny**
 - **acetamidy, thioamidy a karbamáty**
 - **některé chlorované uhlovodíky**
 - **přírodní produkty** jako cykasin, safrol, **mykotoxiny**, pyrrolizidinové alkaloidy)
-

Příklady promutagenů v životním prostředí

table 11.4

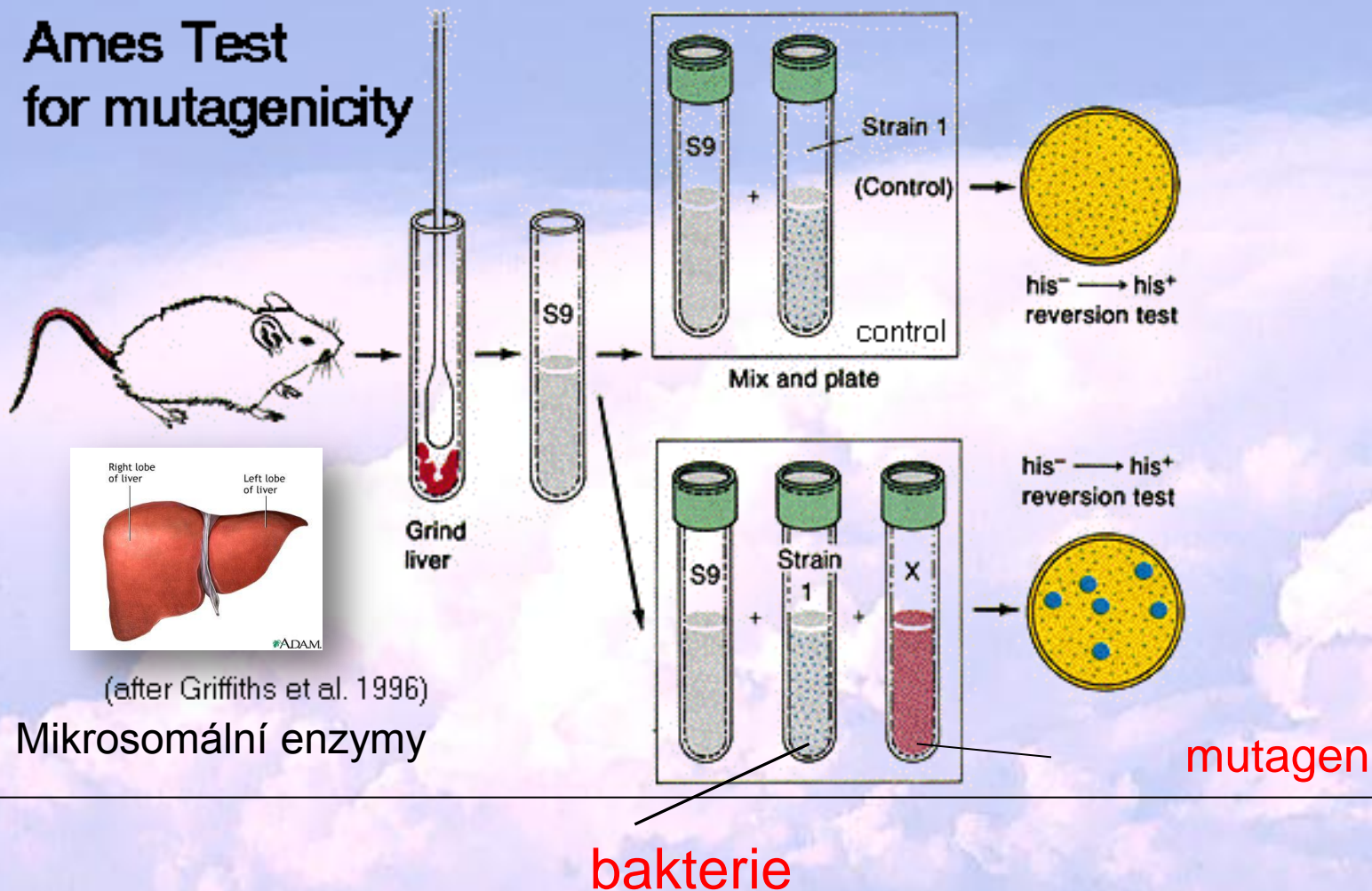
Commonly Encountered Mutagens

Mutagen	Source
Aflatoxin B	Fungi growing on peanuts and other foods
2-amino 5-nitrophenol	Hair dye components
2,4-diaminoanisole	"
2,5-diaminoanisole	"
2,4-diaminotoluene	"
p-phenylenediamine	"
Furylfuramide	Food additive
Nitrosamines	Pesticides, herbicides, cigarette smoke
Proflavine	Antiseptic in veterinary medicine
Sodium nitrite	Smoked meats
Tris (2,3-dibromopropyl phosphate)	Flame retardant in children's sleepwear

Detekce a zjišťování promutagenů

- 1. *In vitro* homogenát z jater + detekční systém** (např. Amesův test + S9 frakce)
 - 2. Hostitelem zprostředkovaná aktivace** (tzv. host mediated assay)
 - 3. Testování mutagenity tělních tekutin** (moč, krev)
 - 4. Transgenní organismy** (např. *Drosophila melanogaster* nesoucí geny pro glutathion-S-transferázu)
-

Detekce promutagenů- Amesův test s metabolickou aktivací – přidává se homogenát z jater (*Salmonella typhimurium*)



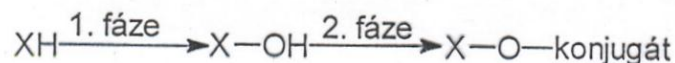
Promutageny – látky vyžadující metabolickou aktivaci

Jednotlivé etapy metabolické aktivace promutagenů

1. Tranformační reakce

2. Konjugační reakce

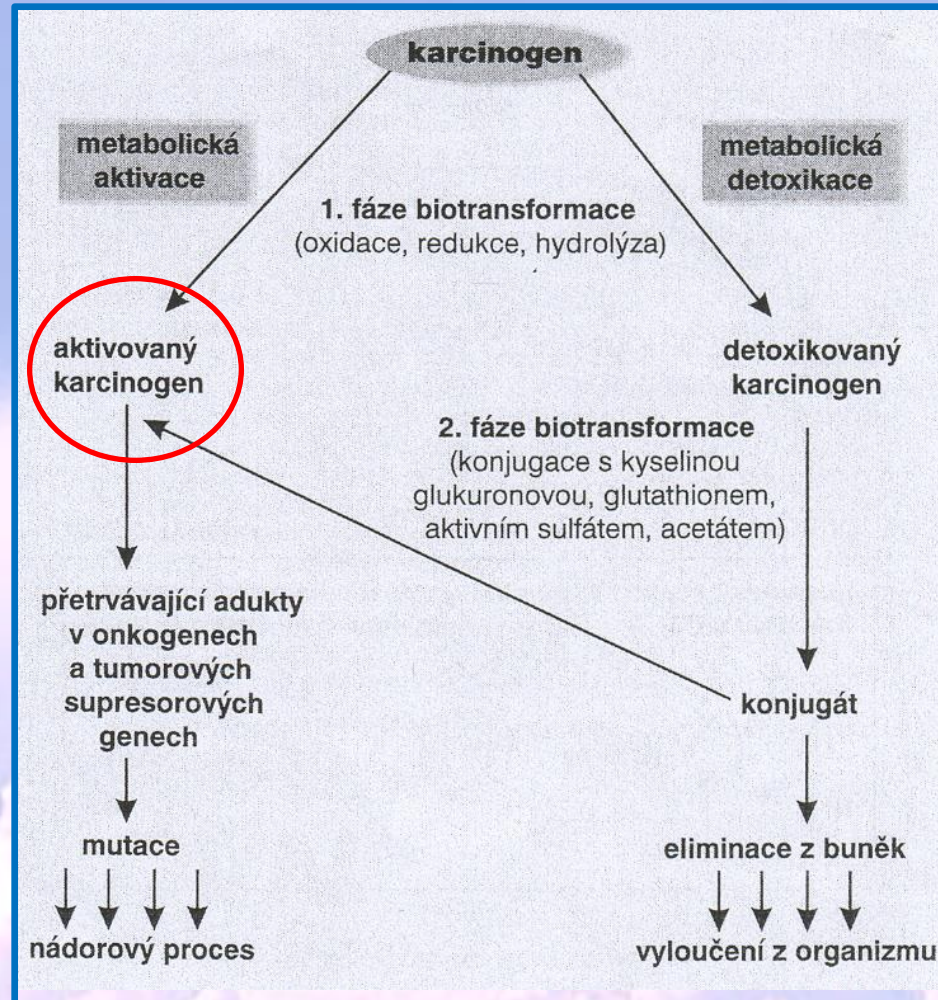
3. Procesy ukládání (jen u rostlin)



Obr. 3. Xenobiotikum X je přeměněno enzymy hydrolytickými, redukčními nebo oxidačními na polárnější metabolit X-OH, který se stává substrátem pro enzymy konjugační.

Je zvykem řadit enzymy hydrolytické, redukční a oxidační do tzv. 1. fáze metabolismu, kde vzniká polárnější produkt zavedením nebo odkrytím substituentů, které jsou schopny reagovat s konjugačními enzymy, které tvoří 2. fázi metabolismu. Vzniklý konjugát je zpravidla látka velmi polární, disociovaná v pH prostředí, není schopna se resorbovat a je proto vylučována z organismu. Je samozřejmé, že každé xenobiotikum nemusí procházet oběma fázemi. Některá mají ve své molekule skupiny schopné konjugace, nepotřebují proto 1. fází enzymových přeměn, nebo produkty 1. fáze jsou natolik polární, že mohou být vylučovány bez konjugace.

Vznik aktivních mutagenů/karcinogenů v průběhu metabolické aktivace



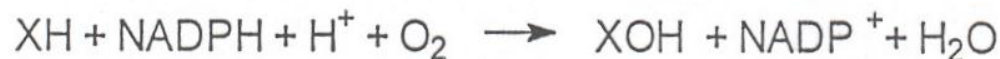
Transformační reakce

- většina enzymů je uložena v **endoplazmatickém retikulu buněk**
 - katalyzují vložení $-OH$, $-O$ skupiny do lipofilní molekuly prostřednictvím **hydrolytické** (arylesterázy, karboxyesterázy, acetylesterázy) **redukční, oxidativní** reakce
 - př. mikrozomální **epoxydhydroláza** katalyzuje přeměnu epoxidů na dihydrodioly !!!
-

Transformační reakce – oxidační enzymy

2.1.3. Oxidační enzymy

Enzymy oxidující xenobiotika tvoří početnou skupinu enzymů, z nichž největší roli hrají mikrosomální **monooxygenasy** a proto je probereme jako první. Jsou to membránové enzymy, které jsou lokalizovány na hladkém endoplasmatickém retikulu buněk různých tkání, zvláště jater, plic, ledvin, kůže, mozku, placenty a j., kde se projevují větší či menší aktivitou. Je možné říci, že většina xenobiotik je mikrosomálními monooxygenasami metabolizována a že produkty biotransformačních změn nejsou vždy látky inaktivní, jak již bylo upozorněno. Dělíme je na **monooxygenasy, které jsou závislé na cytochromu P-450 a flavinové monooxygenasy**. Pro svoji aktivitu potřebují donor vodíku, kterým je **redukovaný nikotinamid adenin dinukleotid fosfát (NADPH) a molekulární kyslík**. Jeden atom kyslíku inkorporují do molekuly substrátu (odtud název monooxygenasy) a druhý redukují na vodu, jak je znázorněno na následujícím schématu.

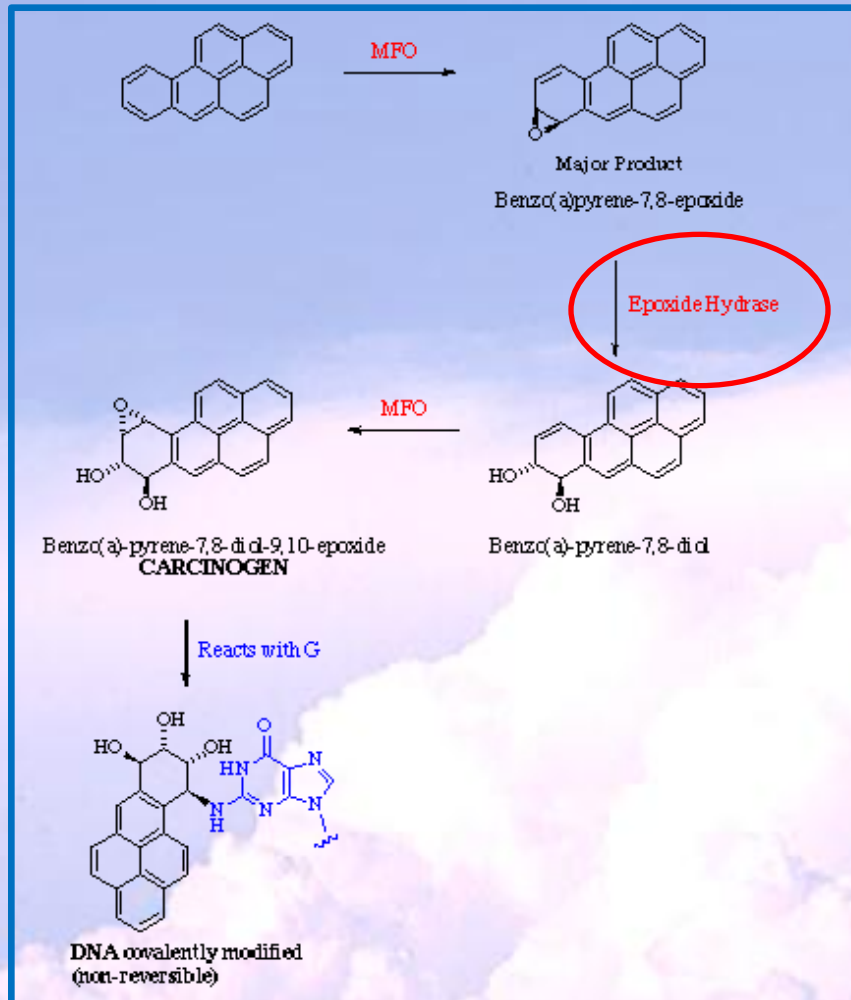


Obr 7. Schema aktivity monooxygenas

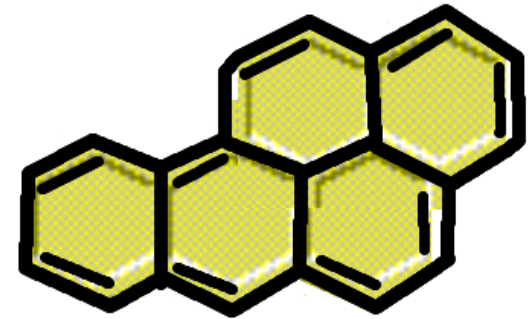
Table 5.3. Nomenclature and chromosomal localization of human P450 genes involved in xenobiotic metabolism

Gene family	No. of genes	Chromosomal location	Regulated by
CYP1A	2	15q22-qter	Polycyclic aromatic hydrocarbons, dioxins
CYP1B	>1	–	Steroid hormones (?)
CYP2A	2 or 3	19q13.1–13.3	Pyrazole, ethanol, hormones
CYP2B	2 or 3	19q13.1–13.3	Phenobarbital, PCBs, dexamethasone
CYP2C	5–10	10q24.1–24.3	Hormones, phenobarbital
CYP2D	3 or 4	22q11.2-qter	Unknown
CYP2E	1	10	Ethanol, diabetes, starvation, solvents
CYP2F	1 or 2	19	Unknown
CYP3A	3–5	7q21.3–q22	Hormones
CYP4A	2–4	1	Phenobarbital, clofibrate, fatty acids
CYP4B	1	1p12–q34	Phenobarbital

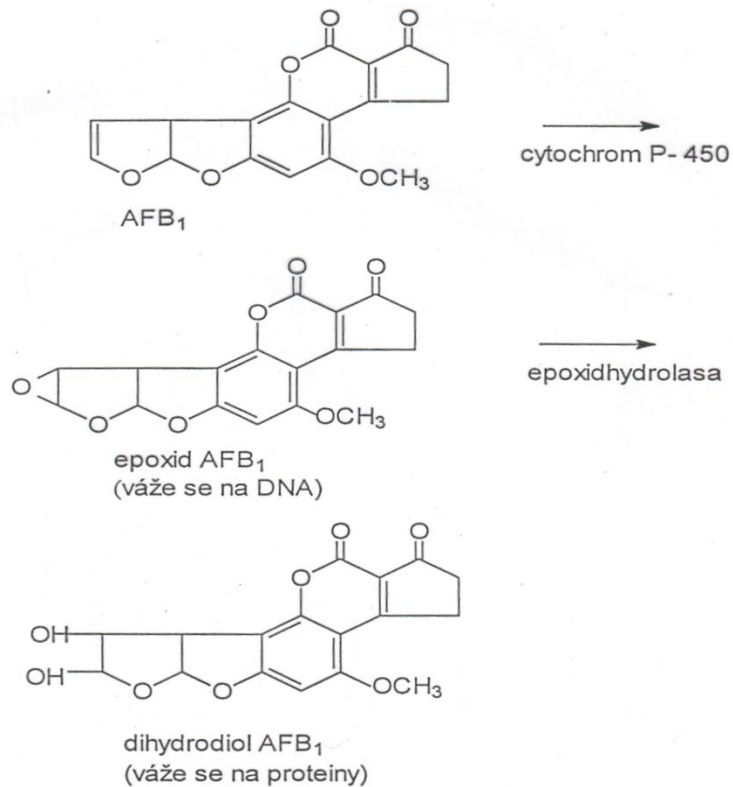
Metabolická aktivace benzpyrenu



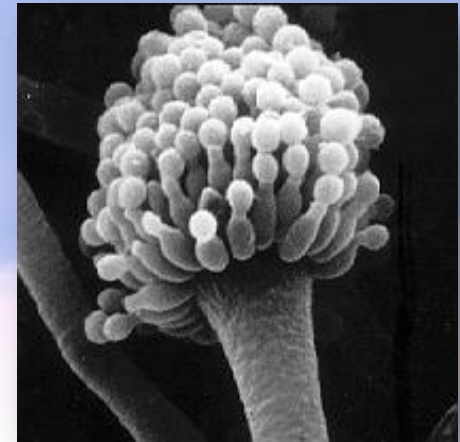
3,4 Benzpyren



Příklady metabolické aktivace promutagenů - aflatoxiny

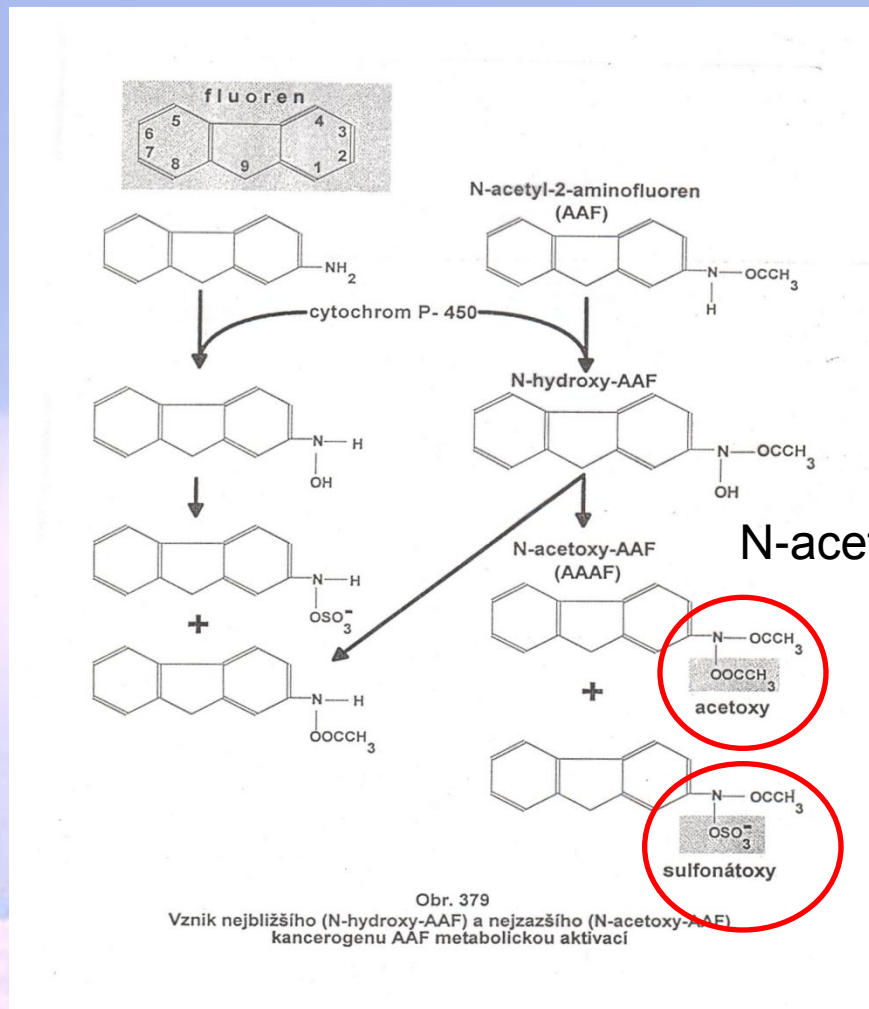


Obr. 5. Tvorba dihydrodiolu aflatoxinu AFB₁ aktivitou epoxidhydrolasy



Aspergillus

Příklady metabolické aktivace promutagenů – aromatické aminy



Příklady dalších oxidoredukčních enzymů

- **Alkoholy** – alkoholdehydrogenázy (játra, ledviny, střevo, plíce)
 - **Aldehydy**- aldehyddehydrogenázy
 - **Biogenní aminy** – monoaminoxigenázy
 - **Rostliny** – peroxydázy a peroxygenázy
-

37 Etanol

Etanol, etylalkohol, C_2H_5OH , je bezbarvá kapalina s charakteristickou vůní. Při požití ve vyšší koncentraci způsobuje pálení v ústech a jícnu. Obsah etanolu v alkoholických nápojích²⁸ je v různé výši, u 12% piva²⁹ činí nejméně 15,4 g absolutního etanolu na 1/2 litru, u vína 15,8 g/200 ml, u koncentrátů u obsahu etanolu 40 % je 15,8 g/50 ml (jde o objemová procenta, proto při přepočtu je nutno vycházet z hustoty etanolu) a výjimečně i více (např. 80% rum).

37.1 Vstřebávání etanolu

Etanol se může do krevního oběhu dostat prakticky všemi cestami, tedy nejenom gastrointestinálním traktem (GIT), ale také inhalací, sliznicí močového měchýře, spojivkou či perkutánně. Cesta **inhalační**, tedy vdechování etanolových par, se dříve používala při alkoholizování experimentálních zvířat. Pro forenzní praxi nemá prakticky žádný význam. Cesta **perkutánní**, tedy neporušenou pokožkou, existuje, ale množství vstřebaného etanolu touto cestou je natolik zanedbatelné, že se v praxi také neuplatňuje.

V důsledku toho, že etylalkohol má malou molekulu a dobře se rozpouští ve vodě, velmi snadno prochází přes biologické membrány. Při pití se etanol začíná vstřebávat již sliznicí dutiny ústní. V žaludku je situace složitější a záleží na tom, zda je žaludek naplněný či prázdný. V prázdném žaludku nedochází k promísění s potravou a etanol přichází přímo do styku s žaludeční sliznicí. Vzhledem k velké ploše a dobré vstřebávací schopnosti této sliznice prochází etanol celkem rychle cestou gastrických věn a dolní duté žíly do krevního oběhu. Část etanolu, která se vstřebala již v žaludku, se tedy v první fázi vyhne oběhu portálnímu, a tím i průchodu játry. Může tedy velmi rychle ovlivňovat CNS. Při naplněném žaludku se alkoholický nápoj částečně promísí s žaludečním obsahem a část prochází, stejně jako každá jiná tekutina, podél malého zakřivení do střeva. Promísěním s potravou nedochází k okamžitému a bezprostřednímu styku celého množství požitého etanolu s žaludeční sliznicí a jeho vstřebávání je tedy značně zpomaleno. Převážná část požitého etanolu (až 80 %) prochází do střeva, je vstřebána do portálního oběhu a dostává se přímo do jater. Časové rozdíly v rychlosti pronikání etanolu do krevního oběhu z různých druhů alkoholických nápojů při různé náplni žaludku jsou uvedeny

²⁸ § 1 odst. 2 Zákona č. 37/89 Sb., o ochraně před alkoholismem a jinými toxikomaniami: Alkoholickými nápoji podle tohoto zákona jsou lihoviny, destiláty, víno, pivo a jiné nápoje, které obsahují více než 0,75 objemového procenta alkoholu.

²⁹ Procentnost piva udává procento pevných látek v mladině, s obsahem etanolu souvisí jen nepřímo.

v tabulce znázorňující časový úsek, za který je skončeno vstřebávání etanolu do krevního oběhu z GIT (tab. 56). Nápoje obsahující CO_2 a teplé alkoholické nápoje se vstřebávají rychleji. Do krevního oběhu se nevstřebává veškerý vypitý etanol. Je tedy nutné vždy rozlišovat mezi množstvím etanolu *požitého* a množstvím etanolu *vstřebaného*. Tento rozdíl se nazývá **vstřebávací deficit etanolu** a činí u koncentrátů a vína průměrně 10 %. U piva do zkonsumovaného množství 5 piv (2,5 l) činí 10 %, při požití 6–10 piv (3–5 l) 20 % a při požití 11 piv a více až 30 %.

Tab. 56. Trvání vstřebávací - resorpční fáze požívání etanolu

Náplň žaludku	Koncentráty a víno	Pivo
na lačno	do 30 minut	do 60 minut
lehká náplň	do 60 minut	do 90 minut
střední náplň	do 90 minut	do 120 minut
nadměrná náplň	do 120 minut	do 150 minut

37.2 Metabolismus etanolu

Znalost metabolismu etanolu je klíčem k porozumění biochemickým, klinickým a forenzně patomorfologickým procesům při alkoholismu. Etanol může být syntetizován endogenně ve stopovém množství bakteriální fermentací ve střevě, ale jde o zcela zanedbatelné množství. Zástupci rodu *Candida* mohou endogenně syntetizovat ve střevě množství etanolu zapříčiňující koncentraci etanolu v krvi většinou nepřesahující řádově tisíce g/kg. Hlavní množství etanolu tedy přichází do gastrointestinálního traktu, ze kterého je absorbováno, exogenně. Ze vstřebaného etanolu se přibližně 2–10 % vyloučí dechem a močí, zbytek se metabolizuje, převážně v játrech. Proto je rychlost poklesu hladiny etanolu v krvi při jejich poškození zpomalena. Predominantní úloha jater při metabolismu etanolu je přímo prokázána i u jedinců s porto-kaválním shuntem. Extrahepatální metabolismus etanolu je zanedbatelný. Hepatocyt obsahuje tři hlavní cesty pro metabolizaci etanolu a každá z nich je vázána na rozdílné subcelulární struktury.

ADH (alkoholdehydrogenáza) oxiduje 2/3–3/4 vstřebaného etanolu, je vázána na cytozol nebo rozpustné frakce v buňce a její aktivita se s chronickou konzumací nezvyšuje.

MEOS (mikrozomální etanol oxidující systém) oxiduje 1/4–1/3 vstřebaného etanolu, je lokalizovaný na endoplazmatickém retikulu a jeho aktivita se s chronickou konzumací zvyšuje 2–3x.

Kataláza oxiduje maximálně 2 % vstřebaného množství etanolu, lokalizovaná je na peroxizomech a její aktivita se s chronickou konzumací nezvyšuje.

Metabolitem etanolu je acetaldehyd, z něhož za přispění aldehyddehydrogenázy vzniká acetat a dále přes Szentgyorgyiho-Krebsův cyklus trikarboxylových kyselin v konečné fázi H_2O a CO_2 . Oxidace etanolu na acetaldehyd je poměrně rychlý proces. Některá léčiva (např. Disulfiram) mají schopnost inhibovat aktivitu aldehyddehydrogenázy, a tím výrazně zvyšovat obsah acetaldehydu v krvi.

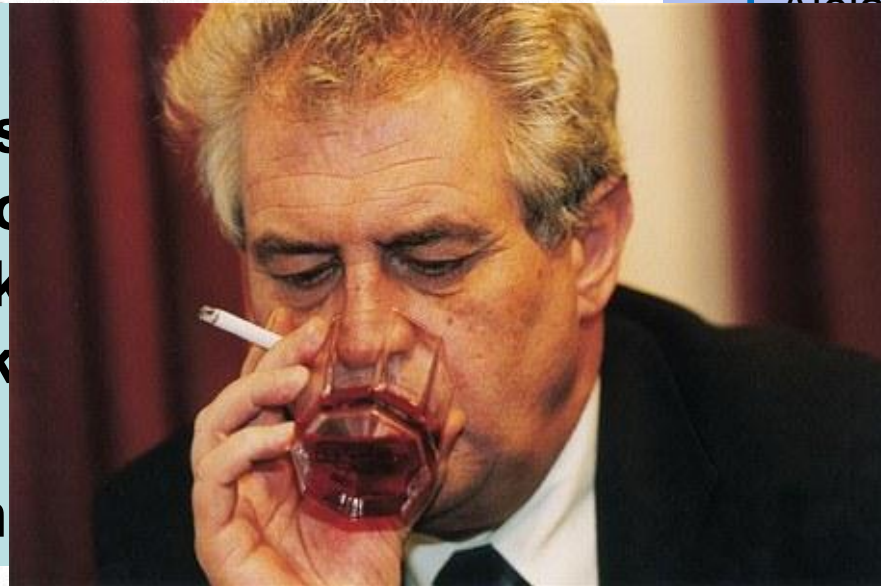
Pravidelní pijáci alkoholických nápojů jsou schopni tolerovat vyšší množství etanolu hlavně z důvodu adaptace jejich CNS. Navíc se u nich v důsledku zvýšené aktivity MEOS zrychluje metabolizace etanolu.

37.3 Odbourávání a vylučování etanolu

Alkoholdehydrogenáza

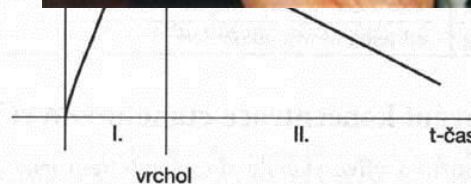
Alkohol sám o sobě je neškodný, zejména ve spojení s vodou některé karcinogeny pronikne do mozku.

an



em. Rizikový je kouření, protože kouření dýchá lépe než pití. Kouření dýchá lépe než pití. Kouření dýchá lépe než pití. Kouření dýchá lépe než pití.

!!

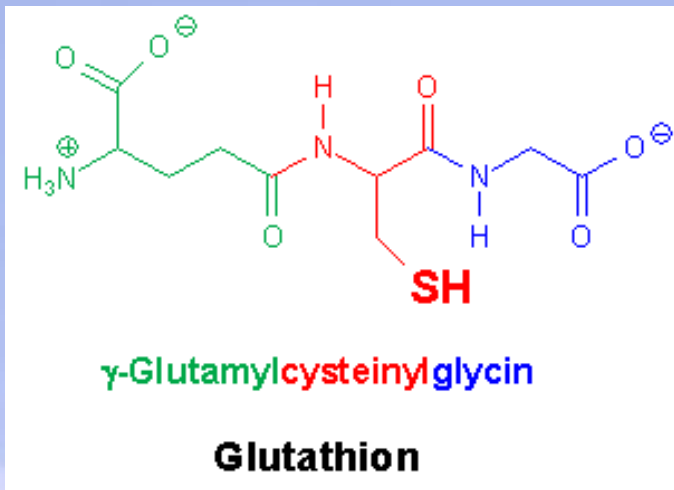


Obr. 107. Křivka vývoje koncentrace etanolu v krvi po jednorázovém napění
I. - fáze vstřebávací (resorpce)
II. - fáze vylučovací (eliminace)

Konjugační reakce

- slouží ke konjugaci s endogenními konjugačními činidly, jimiž jsou produkty metabolismu buňky (**např. kyselina glukuronová, aktivní sulfát, aktivní methionin, aminokyseliny** atd.) a následnému **vyloučení** z organismu
 - reakce jsou zprostředkovány řadou enzymů (transferázami **např. glutathion S-transferáza (GSTs), sulfotransferáza, N-acetyltransferáza, UDP-glukuronyl transferázou** aj.)
 - **genetický polymorfismus !!!**
-

Konjugace s glutathionem

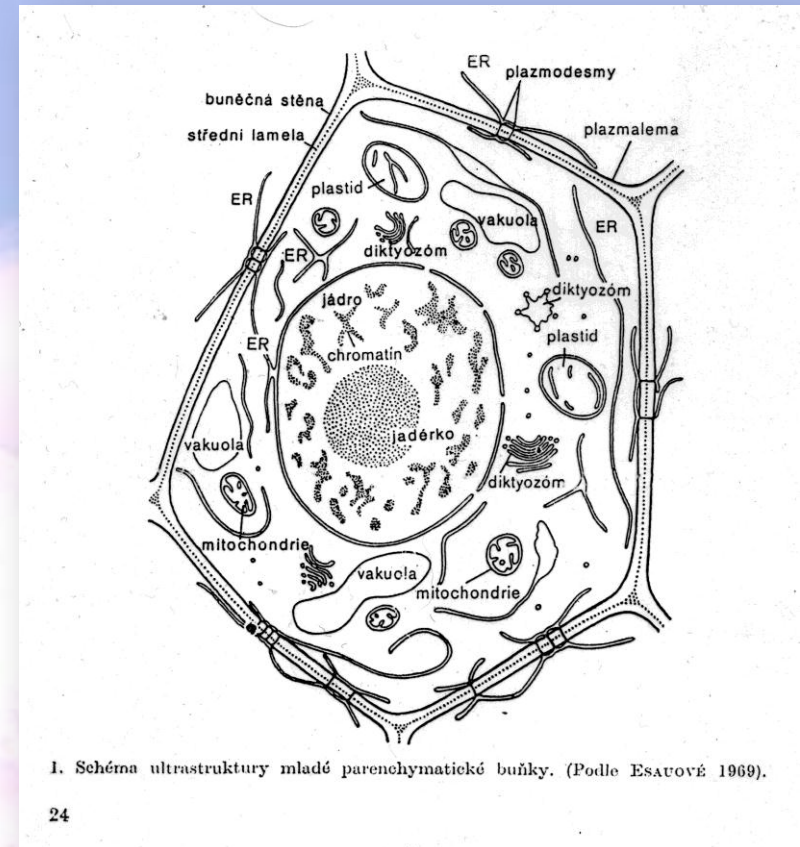


GST (glutathion S transferáza) – katalyzuje reakci glutathionu s celou řadou organických sloučenin:

- eliminace vysoce reaktivních sloučenin
 - zvyšuje solubilitu lipofilních sloučenin
 - zvýšená exprese izoenzymů GST v nádorech – rezistence k chemoterapeutikům !!!**
 - 4 hlavní slupiny cytosolické GST– alfa, mu, pí, theta – kódována řadou genů – **polymorfní výskyt alel** (např. GSTM1, GSTM2, GSTM3, GSTM4)
-

Procesy ukládání - rostliny

- export chemických látek do vakuol a mezibuněčného prostoru, zabudování do ligninu
- možnost uchovávat zabudovaná xenobiotika v ligninu – **riziko pro živočichy a člověka !!!**



Rostlinné promutageny - příklady

Tyto promutageny nevykazují mutagenní aktivitu při použití **Amesova testu s metabolickou aktivací** (homogenát z jater), ale jsou aktivovány rostlinným metabolismem !!!

- a) maleinhydrazid a jeho soli - herbicid
- b) atrazin a jiné s-triaziny - herbicid
- c) 1,2 - dibromethan - aditivum do benzínu
- d) azid sodný - fungicid, herbicid

V testech mutagenity musíme použít k aktivaci homogenát z rostlin (mladé listy)

Různé typy rostlin mohou aktivovat různé promutageny !!!!

TABLE 3
MUTAGENIC ACTIVITY OF PROMUTAGENS IN VARIOUS PLANT IN VIVO ASSAYS

Assay	Endpoint	Mutagenic	Nonmutagenic
Arabidopsis	p.m.	NDMA, NMEA, NMBA, NMBaA, BaP ±, benzidine, aflatoxins	NDEA, NDMA, NMPhA, NP, NM, 2-AAF, EtOH, azide, M1
Tradescantia	p.m.	NDMA, NDEA, FDB, BaP ±, vinylchloride, diallate, MH, DMBA ±, atrazine	Azide, simazine
Barley	mn.	BaP, EDB, azide, MH	Benzidine, atrazine, NDEA
	p.m.	Azide, atrazine ±, simazine ±, EDB, MH	NDMA
	c.a.	NDMA ±, NDEA ±, NDMA ±, atrazine ±, simazine ±, EDB	
Soybean	p.m.	NDMA, AF-2, EDB, azide	BaP
Maize	waxy	Atrazine, simazine, cyanazine	Procyanazine, alochlor, propachlor
	Yg ₂	AF-2	Azide
<i>N. tabacum</i>	p.m.	NDMA, NDEA, MH	
<i>Vicia faba</i>	c.a.	NMPhA, 2-AAF, aflatoxin, EtOH, AF-2, atrazine, simazine, MH, pyrroliz. alkal.	NDMA, NDEA
<i>Allium cepa</i>	c.a.	Benzidine, aflatoxin, pyrroliz. alkal., styrene, EtOH, cycasin	EDB, BaP

Abbreviations: ±, both positive and negative results were published; c.a., chromosomal aberrations; mn., micronuclei in pollen tetrads; p.m., point mutations; pyrroliz. alkal., pyrrolizidine alkaloids.

Faktory ovlivňující aktivitu biotransformačních reakcí organismu

- **mezidruhové rozdíly** (nízké aktivity některých enzymů, jiné cesty zpracování substrátu)
 - **vnitrodruhové rozdíly** (endogenní vlivy – polymorfismus, exogenní vlivy – **dieta, hladovění**)
 - **pohlaví** (pohlavně ovlivněné izoformy enzymů)
 - **věk** (ve stáří klesá celkové množství P450 závislých monooxygenáz, postupný úbytek buněk ER)
 - **genetické faktory.....alelové série....**
-

Fenotypová variabilita v metabolismu mnoha významných chemických látek je důsledkem geneticky determinovaných rozdílů v **aktivitě metabolizačních enzymů**.

Genetickou podstatou této variability je **mnohonásobný alelismus** a **polymorfismus** alel genů podmiňujících zpracování a přeměny chemických látek v lidském organismu

Table 5.1. Some enzymes involved in drug metabolism in man

Phase I: functionalization reactions	Phase II: conjugation reactions
<i>P450 monooxygenases</i>	<i>Glutathione S-transferases</i>
<i>Flavoprotein monooxygenases</i>	<i>N-acetyl transferases</i>
Monoamine oxidases	<i>N-acyl transferases</i>
<i>Alcohol dehydrogenases</i>	<i>UDP-glucuronyl transferases</i>
<i>Aldehyde dehydrogenases</i>	<i>Sulphotransferases</i>
<i>Arylesterases</i>	<i>Methyl transferases</i>
<i>Cholinesterases</i>	<i>Epoxide hydrolases</i>
<i>Epoxide hydrolases</i>	
Amidases	
Nitroreductases	

Enzymes in italic have been shown to, or are thought to, exhibit genetic polymorphism in man.

The existence of multiple alleles at loci which encode drug-metabolizing enzymes can result in differential susceptibilities of individuals within a population to the mutagenic or carcinogenic effects of drugs or environmental chemicals. For example, the ability to metabolize the antihypertensive drug debrisoquine to its 4-OH metabolite shows a bimodal distribution within the population (*Figure 5.1*), which has been shown to result from the polymorphic expression of the cytochrome P450 gene active in its metabolism, *CYP2D6* (Mahgoub *et al.*, 1977). The majority of individuals (extensive metabolizers, EM) have at least one intact copy of the *CYP2D6* gene and can metabolize debrisoquine efficiently, resulting in most, if not all of the administered drug being converted to its primary (4-OH) metabolite. The metabolic ratio for debrisoquine (i.e. the ratio of the concentration of unchanged drug to the concentration of the 4-OH metabolite) is therefore low. Individuals with a mutated, inactive form of *CYP2D6* (poor metabolizers, PM), are unable to metabolize the drug, and have a correspondingly high metabolic ratio.

Poymorfizmus alel genu CYP2D6

Table 5.4. Alleles at the human *CYP2D6* gene locus

Allèle	<i>Xba</i> I RFLP	Mutation	Functional significance
<i>CYP2D6 wt</i>	29 kb	–	Wild-type allele
<i>CYP2D6-A</i>	29 kb	A2637 deletion (exon 5)	Inactive
<i>CYP2D6-B</i>	29, 44, 9 + 16 kb	G→A (intron 3/exon 4)	Inactive
<i>CTP2D6-C</i>	29 kb	Lys 281 deletion	Decreased activity
<i>CYP2D6-Ch1</i>	29, 44 kb	–	Decreased activity
<i>CYP2D6-D</i>	11.5, 13 kb	Gene deletion	Inactive
<i>CYP2D6-E</i>	29 kb	–	Inactive
<i>CYP2D6-F</i>	29 kb	–	Inactive
<i>CYP2D6-G</i>	29 kb	–	Inactive
<i>CYP2D6-J</i>	29, 44 kb	C→T (exon 1) G→C (exon 9)	Decreased activity
<i>CYP2D6-L</i>	29 kb	–	Wild-type activity
<i>CYP2D6-L2</i>	42 kb	Gene amplification	Increased activity
<i>CYP2D6-L12</i>	175 kb	–	Increased activity
<i>CYP2D6-T</i>	–	Base deletion T ¹⁷⁹⁵ , exon 3	Inactive
<i>CYP2D6-W</i>	29, 44 kb	–	Decreased activity

Bimodální distribuce genu CYP2D6 v populaci a vylučování debrisochinu z těla

alespoň jedna funkční alela genu CYP2D6

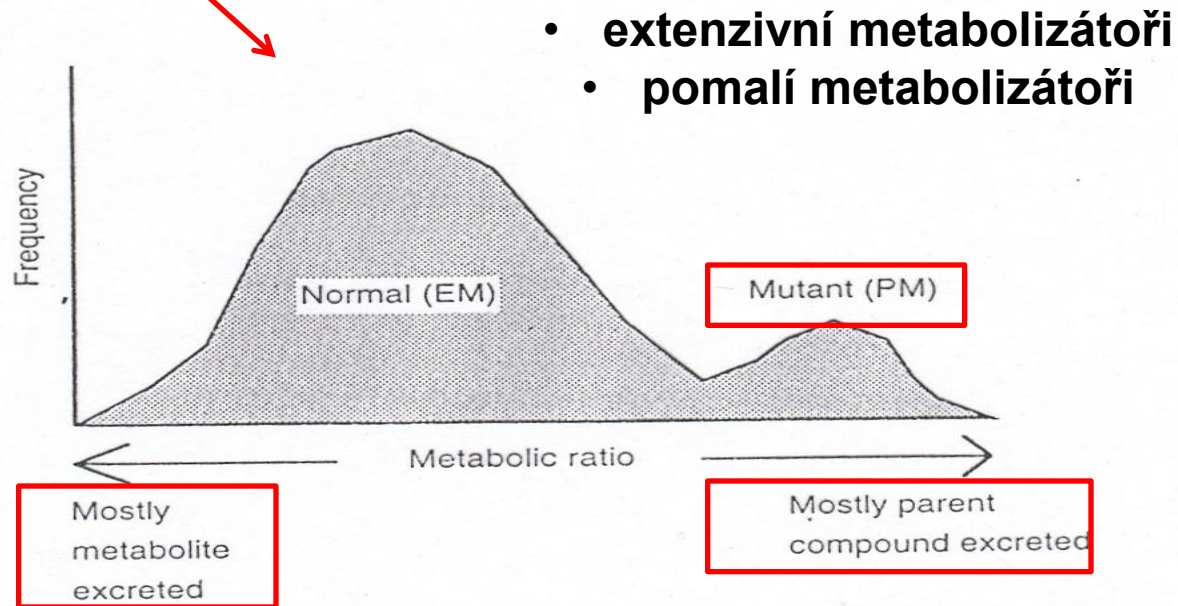


Figure 5.1. Bimodal distribution of drug clearance by CYP2D6 in a population study.

Příklad – polymorfismus enzymů GST a kouření

- **glutathion S-transferázy (GST)** představují rodinu proteinů, které katalyzují konjugaci redukovaného **glutathionu** s řadou hydrofobních látek obsahujících elektrofilní centrum- **podílí se na odstraňování mutagenů z buněk**
- GST – podílí se např. na biotransformaci aflatoxinu B1, Polycklických Aromatických Uhlovodíků (PAU)
- **nositelé nulové alely GSTM1** (homozygoti 40-50 % bělošské populace)- vyšší pravděpodobnost **vzniku nádoru plic u kuřáků !!!**

