

# Chemické mutageny a promutageny v životním prostředí



# Poškození genofondu v důsledku působení vnějších mutagenů

**A) fyzikální faktory (10 - 15 %)**

**B) chemické faktory (70 - 80 %)**

**C) viry (10 - 20 %)**

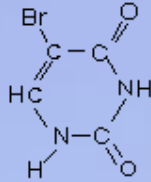
**Genetické riziko – schopnost chemických látek indukovat takové genetické změny v buňkách člověka, které jsou škodlivé pro organismus na jeho potomstvo**

---

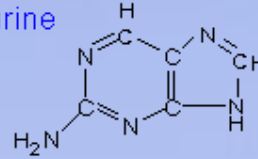
# Příklady chemických mutagenů používaných v laboratořích

## I. Base analogs

5-Bromouracil  
párování  
A, G



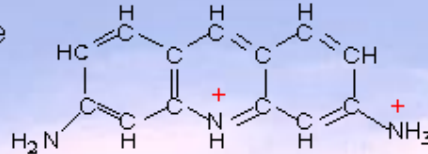
2-Aminopurine



párování T, C

## II. Acridines

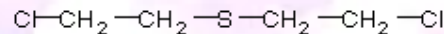
2,8,-Diamino acridine  
(Proflavin)



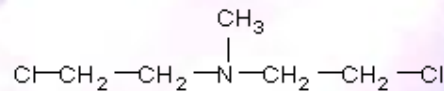
1) Látky vyvolávající mutace pouze při replikaci DNA

## III. Alkylating agents

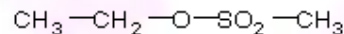
Di-(2-chloroethyl)sulfide (Sulfur mustard)



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  $\text{HNO}_2$

## V. Miscellaneous

Hydroxylamine  $\text{NH}_2\text{OH}$

Free radicals

# 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
- **2017 – doba jedová ? 128 000 000 chem. látek !**
- **chemické látky, které se nevyskytují v přírodě (DDT, PVC, PCB, freony...)**

## Důsledky:

- **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**
-

# Chemické karcinogenní látky nebo látky podezřelé z karcinogenity

- 1,2-dichlorethan (DCE), arsen, **azbest, benzen**, chloralkany (C10 - 13; SCCP), chlordan, chlordekon, **chrom, dichlordifenyltrichloretan (DDT)**, dichlormethan (DCM), dichlorvos, dioxiny (PCDD/PCDF), epichlorhydrin, ethylbenzen, ethylenoxid, **formaldehyd**, heptachlor, hexabromcyklododekan (HBCD), hexachlorbenzen (HCB), hexachlorcyklohexan (HCH), izobutylnitrit, **kadmium**, lindan ( $\gamma$ -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**
-

# Látky ohrožující rozmnožování (reprotoxické)

- arsen, atrazin, benzen, chlordan, chlordekon, chrom, di(2-ethylhexyl) ftalát (DEHP), dichlordifenyltrichloretan (DDT), **dioxiny** (PCDD/PCDF), endrin, epichlorhydrin, ethylenoxid, fenthion, **ftaláty**, hexachlorbenzen (HCB), hexachlorcyklohexan (HCH), kadmium, kyselina (4-chlor-2-methylfenoxy)octová (MCPA), malation, mirex, nikl, nonylfenol ethoxyláty (NPE), olovo, organické sloučeniny cínu, oxid uhelnatý, paraquat, parathion, pentachlorbenzen, **polychlorované bifenyly (PCB)**, **polycyklické aromatické uhlovodíky (PAHs)**, rtuť, simazin, tetrachlorethylen (perchlor), toluen, toxafen, xyleny
-

# 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 spermií**
- v současné době je podle Světové zdravotnické organizace pro splnění normálního počtu pouze **15 miliónů spermií** 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 sidebar advertisement for "Nápomocný alkohol tester" is visible on the right. The browser's address bar shows the URL "http://www.novinky.cz/domaci/".

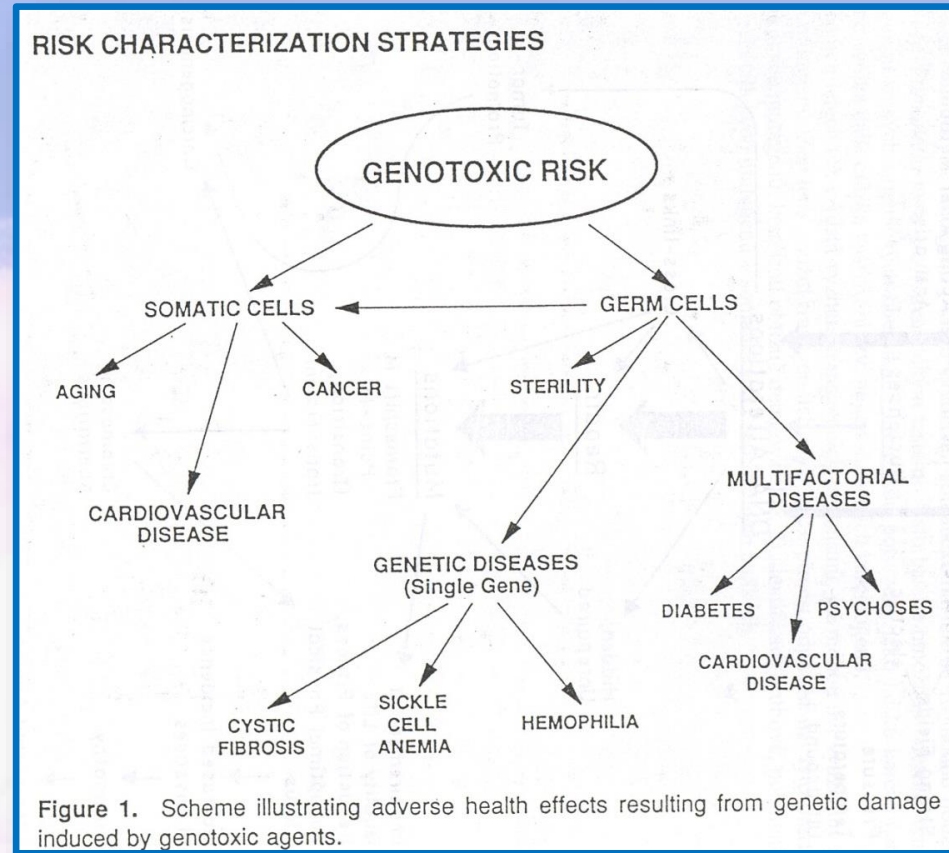
The screenshot shows a web browser window displaying a news article on the Novinky.cz website. The article title is "Hrozivý trend: Muži budou v roce 2060 neplodní". The text below the title states: "Za uplynulých 25 let se počet spermií u mužů snížil o více než šedesát procent. Podle lékařů jde doslova 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 sidebar advertisement for "ČESKÁ SPORITELNA" is visible on the right. The browser's address bar shows the URL "http://www.novinky.cz/veda-skoly/".

# Zdravotní rizika vyplývající z genetického poškození mutagenními látkami

- **99,9 % mutací škodlivých**

## Následky mutací:

- **VVV**
- **aborty**
- **neplodnost**
- **genetické nemoci**
- **snížení životaschopnosti**
- **stárnutí**
  
- **nádory**
- **smrt**





# 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.
-

# Informace z webu - berte s rezervou !!!

A DOST!

Zavřít ✕



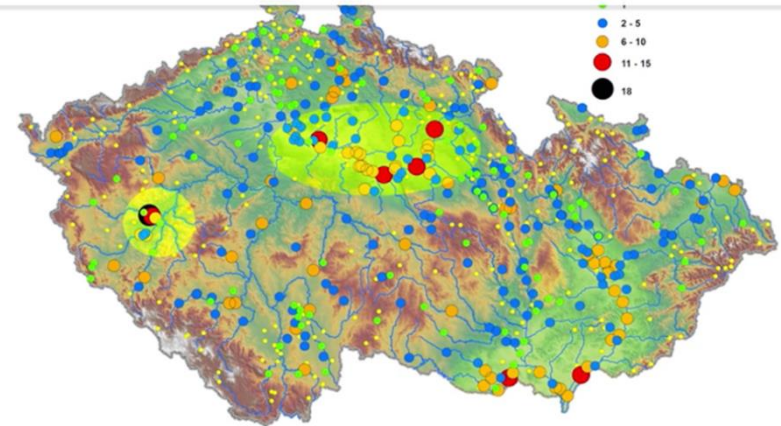
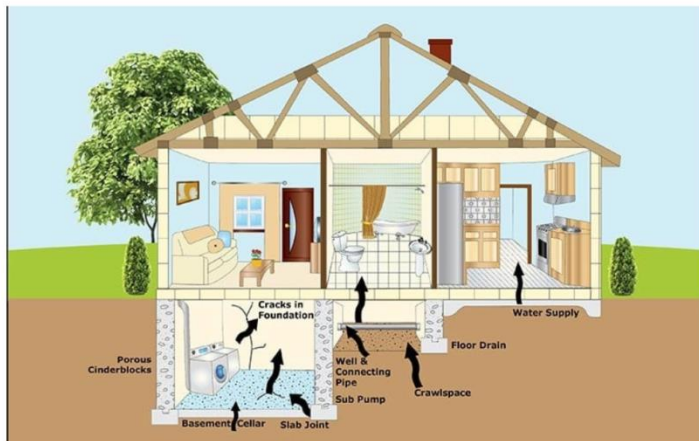
## Rakovinotvorné látky útočí na každého z nás

Jak se vyhnout škodlivým chemickým sloučeninám, které nás všude obklopují? Jde o zdraví. A o život

## Plíživý zabiják Čechů jménem radon. Některé domácnosti jsou horší než uranové doly

AKTUÁLNĚ

14. 11. 2019 Tereza Vávrová



## Otrávená voda. Alarmující výsledky testů vody v Česku

 A DOST! na Facebooku



**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

V IRZ je evidováno celkem **93 různých znečišťujících látek** sledovaných ve všech typech úniků a přenosů, a to podle stanovené prahové hodnoty, což je množství látky v kilogramech za jeden kalendářní rok

## SOUHRNNÁ ZPRÁVA za rok 2013

INTEGROVANÝ REGISTR ZNEČIŠŤOVÁNÍ  
ŽIVOTNÍHO PROSTŘEDÍ

### OBSAH

SOUHRN .....	5
HLAVNÍ ZJISTENÍ – PROVOZOVATELE OHLASUJÍCÍ DO IRZ .....	5
ÚVOD .....	8
<b>1. OHLASOVÁNÍ DO IRZ ZA ROK 2013 .....</b>	<b>9</b>
1.1 Právní předpisy pro ohlašování údajů do IRZ za rok 2013 .....	9
Nařízení EP a Rady (ES) č. 166/2006 .....	9
Zákon č. 25/2008 Sb. ....	9
Nařízení vlády č. 145/2008 Sb. ....	9
1.2 Rozsah IRZ pro rok 2013 .....	10
1.3 Vznik ohlašovací povinnosti za rok 2013 .....	11
Ohlašující subjekty .....	11
1.4 Rozsah ohlašovací povinnosti za rok 2013 .....	11
1.5 Rozsah údajů požadovaných pro ohlašování .....	12
1.6 Forma ohlašování .....	12
1.7 Termín plnění ohlašovací povinnosti .....	12
1.8 Zveřejnění údajů ohlášených do integrovaného registru znečišťování za rok 2013 .....	13
1.9 Národní geoportál INSPIRE .....	13
<b>2. POČET PROVOZOVATELŮ OHLASUJÍCÍCH DO IRZ ZA ROK 2013 .....</b>	<b>14</b>
2.1 Počet provozovatelů s činností podle přílohy I nařízení o E-PRTR .....	15
2.2 Ekonomická činnost ohlašujících provozoven .....	19
<b>3. HLASENÍ DO IRZ ZA ROK 2013 PODLE TYPU ÚNIKU A PŘENOSU LÁTEK .....</b>	<b>20</b>
<b>4. HODNOCENÍ OHLAŠENÝCH ÚDAJŮ PODLE SKUPIN LÁTEK .....</b>	<b>26</b>
4.1 Anorganické látky .....	27
Azbest .....	29
Celkový dusík a celkový fosfor .....	30
Fluoridy (jako celkové F) .....	30
Chloridy (jako celkové Cl) .....	31
Kyanidy (jako celkové CN) .....	31
Polévatý prach (PM <sub>10</sub> ) .....	31
Anorganické látky – významné zdroje .....	32
4.2 Ostatní plyny .....	38
Tabulka 14: Ostatní plyny v únicích do ovzduší – přehled počtu provozoven za jednotlivé činnosti .....	39
Amoniak (NH <sub>3</sub> ) .....	41
Fluor a anorganické sloučeniny (jako HF) .....	42
Hydrochlorofluoruhlodíky (HCFC) .....	42
Chlor a anorganické sloučeniny (jako HCl) .....	42
Nemethanové těkavé organické sloučeniny (NMVOC) .....	43
Oxid uhelnatý (CO) .....	43
Oxidy dusíku (NO <sub>x</sub> /NO <sub>2</sub> ) .....	43
Oxidy síry (SO <sub>2</sub> /SO <sub>x</sub> ) .....	43
Ostatní plyny – významné zdroje .....	44
4.3 Ostatní organické látky .....	51
Celkový organický uhlík (TOC) (jako celkové C nebo COD/3) .....	55
Fenoly (jako celkové C) .....	56
Formaldehyd .....	56
Polycyklické aromatické uhlovodíky (PAH/PAL) .....	56
Styren .....	57
4.4 Těžké kovy .....	65
Arsen a sloučeniny (jako As) .....	68
Chrom a sloučeniny (jako Cr) .....	69

# System monitorování zdravotního stavu obyvatelstva České republiky ve vztahu k životnímu prostředí

## Environmental Health Monitoring System in the Czech Republic

Souhrnná zpráva za rok 2014  
Summary Report, 2014



### Státní zdravotní ústav



Státní zdravotní ústav  
National Institute of Public Health

Praha, srpen 2015  
Prague, August 2015

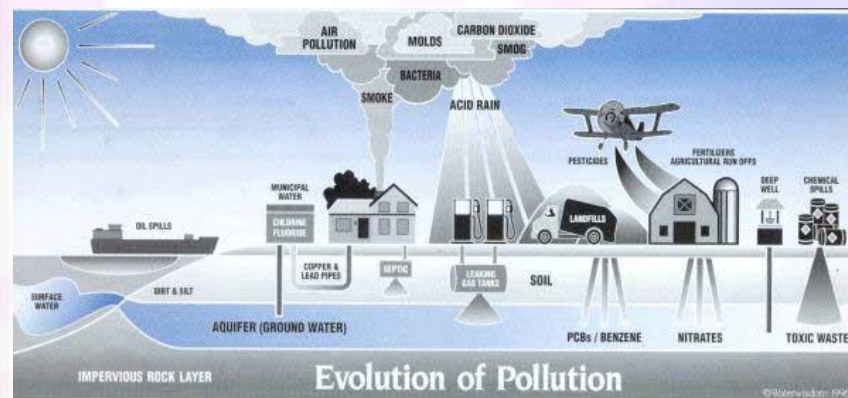
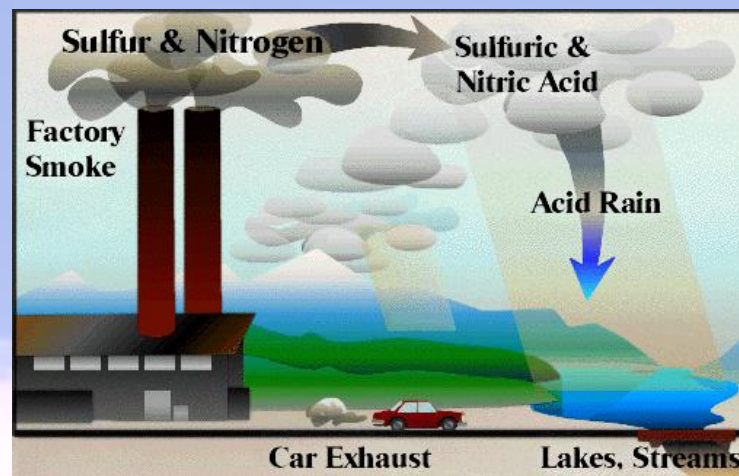
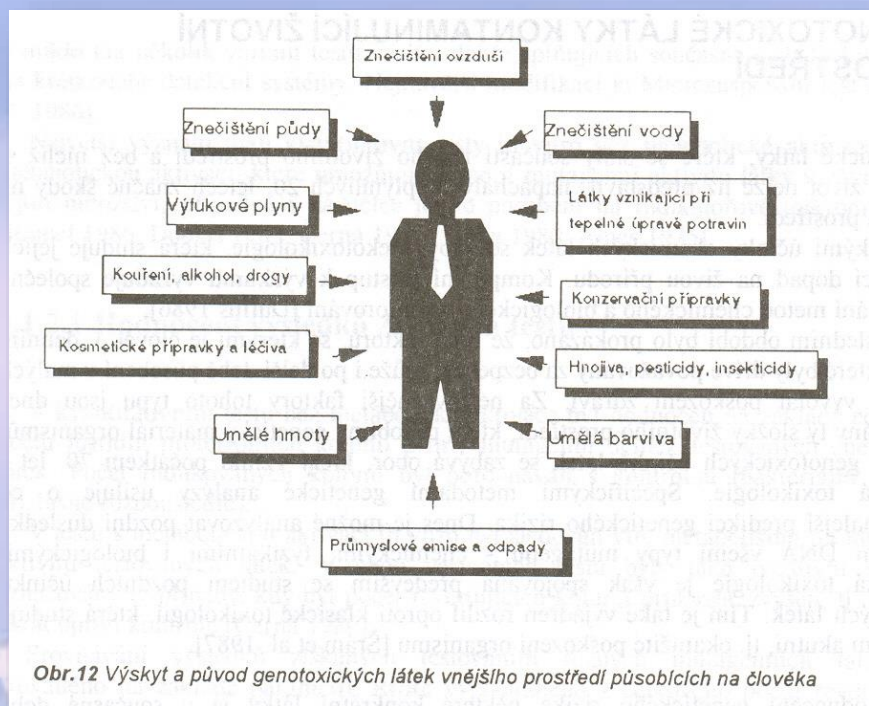
[WWW.SZU.CZ](http://WWW.SZU.CZ)

1. ÚVOD	5
2. ZDRAVOTNÍ DŮSLEDKY A RIZIKA ZNEČIŠTĚNÍ OVZDUŠÍ	8
2.1 Znečištění ovzduší měst	8
2.2 Vliv znečištěného ovzduší na zdraví	20
3. ZDRAVOTNÍ DŮSLEDKY A RIZIKA ZNEČIŠTĚNÍ PITNÉ A REKREAČNÍ VODY	32
3.1 Kvalita pitné vody	32
3.2 Expozice kontaminantům z pitné vody	35
3.3 Karcinogenní riziko z pitné vody	36
3.4 Jakost vody ve veřejných a komerčně využívaných studnách	37
3.5 Ukazatele přímého poškození zdraví z pitné vody	38
3.6 Monitoring kvality rekreačních vod ve volné přírodě	38
4. ZDRAVOTNÍ DŮSLEDKY A RUŠIVÉ ÚČINKY HLUKU	43
4.1 Metoda monitorování hluku	43
4.2 Hlučnost v lokalitách	44
5. ZDRAVOTNÍ DŮSLEDKY ZÁTĚŽE LIDSKÉHO ORGANISMU CIZORODÝMI LÁTKAMI Z POTRAVINOVÝCH ŘETĚZCŮ, DIETÁRNÍ EXPOZICE	47
5.1 System vzorkování potravin reprezentujících obvyklou dietu populace v ČR	47
5.2 Hodnocení přívodu nutrientů	48
5.3 Cílený monitoring hygienické a zdravotní nezávadnosti potravin v ČR	51
5.4 Dietární expozice škodlivým chemickým látkám	54
6. BIOLOGICKÝ MONITORING	58
6.1 Organické látky v mateřském mléce	58

# Mutageny přítomné v životním prostředí

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

**B) profesní expozice** (mutageny jen  
v některých provozech)



# Kontaminace vody genotoxickými látkami

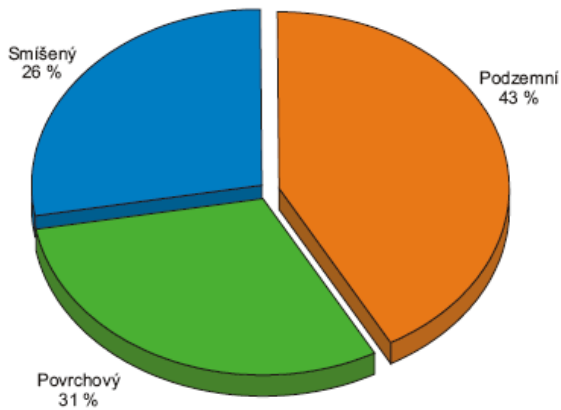
- **povrchová voda** – kontaminace **dusíkatými hnojivy, pesticidy, herbicidy, insekticidy, fungicidy** a jinými chemickými látkami (až 2000 org. látek)
  - **radon**
  - desinfekce pitné vody **chlorováním (volný chlor)** – vznik chlororganických **nízkomolekulárních látek** – **trihalomethany** - (**chloroform**,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



# Mutageny a pitná voda

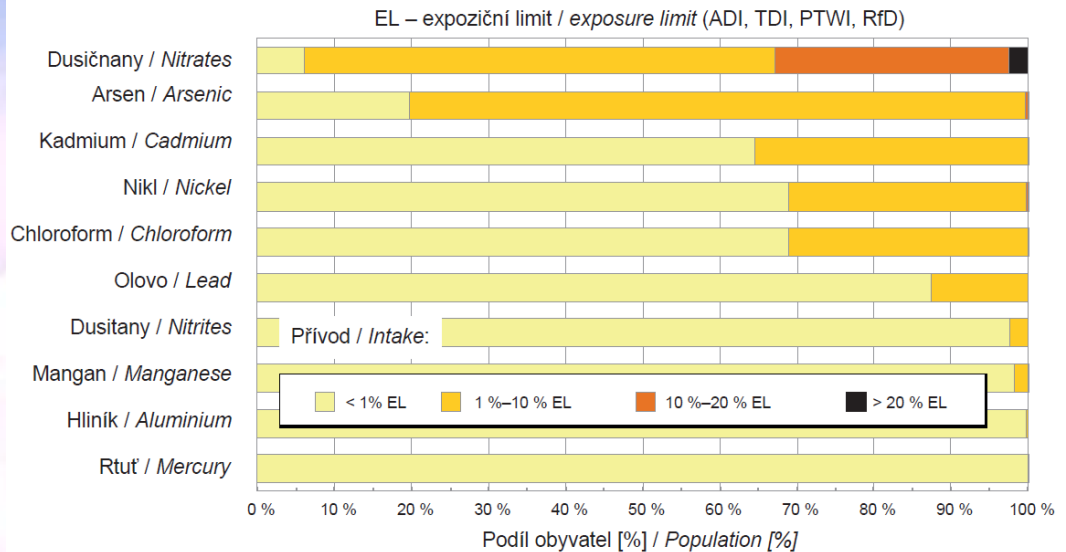
93,7 % obyvatel ČR – pitná voda z veřejných vodovodů

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



Obr. 3.5 Rozdělení obyvatel podle expozice chemickým látkám z pitné vody, 2018

Fig. 3.5 Distribution of the population by exposure to chemicals from drinking water, 2018



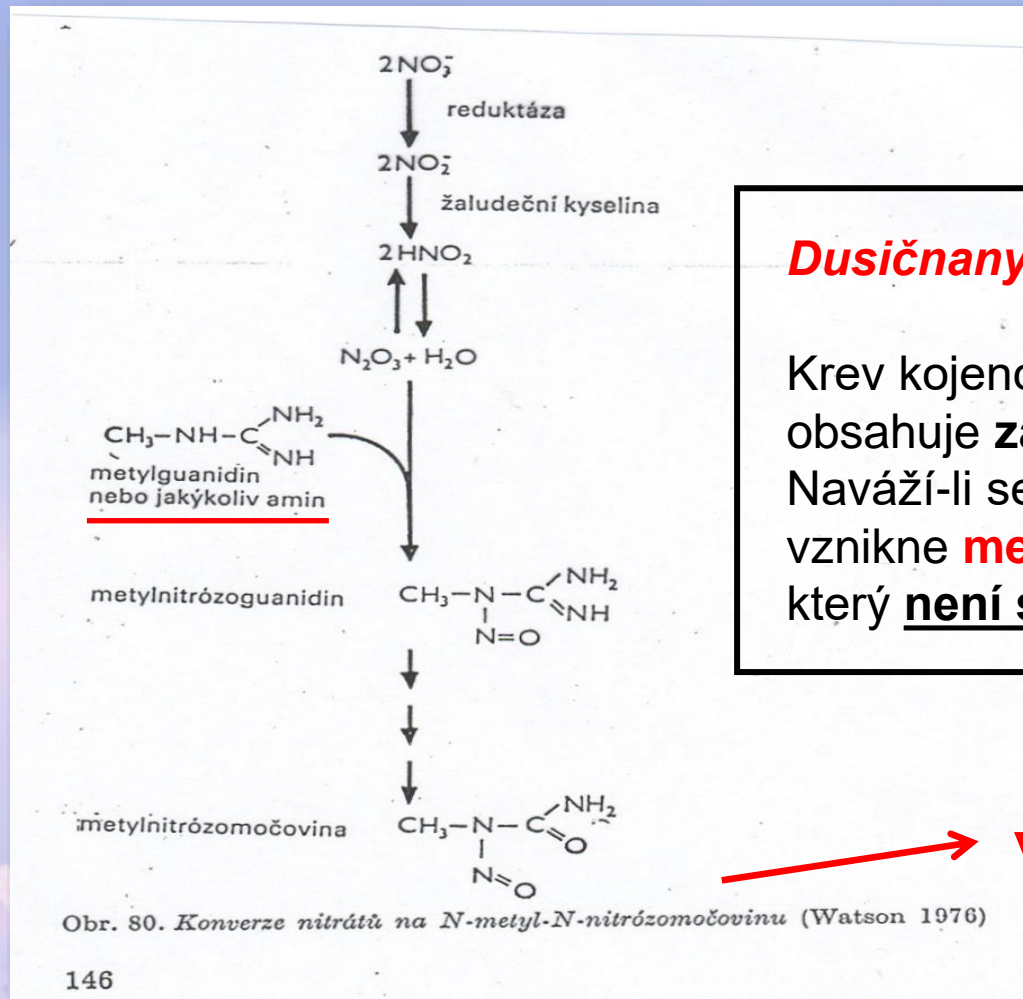
Expozice vypočtena pro denní konzumaci 1,5 litru pitné vody z vodovodní sítě.  
Exposure estimate based on daily ingestion of 1.5 liter of tap water.



# Konzumace pitné vody - riziko

- v roce 2018 – cca 33 000 kontrolních odběrů/1668 překročení limit. hodnot
  - v zátěži obyvatelstva ČR z konzumace pitné vody dominuje **expozice dusičnanům**, překročení expozičního limitu – **1,7 % případů !** **Exp. limit = 50 mg/l**
  - **1,0 %** případech byl překročen expozičního limit u **chloroformu**. Akutní poškození zdraví obyvatelstva sledovanými kontaminanty nebylo zjištěno.
  - **ve 13 %** byla nalezena zvýšená míra **radonu**
  - **pesticidy....přes 200 látek (acetochlor..)**
  - 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**
-

# Dusičnany – mohou být metabolizovány na dusitany



Obr. 80. Konverze nitrátů na N-metyl-N-nitrozomočovinu (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 !**

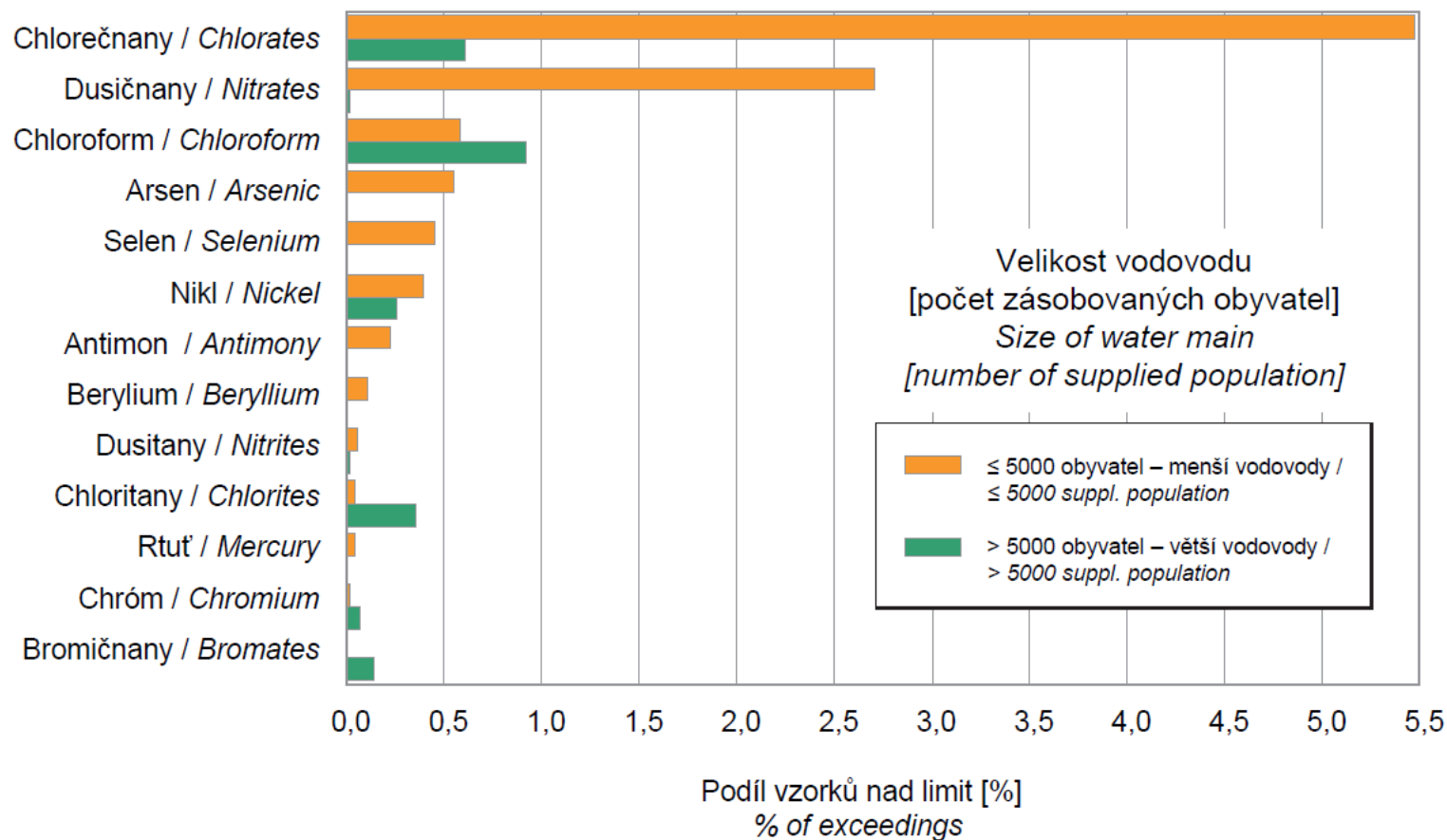
**Nitrosaminy**

**vznik alkylační látky**

**$\text{CH}_3$  – skup. - alkylace DNA**

**Obr. 3.3 Četnost nedodržení nejvyšší mezní hodnoty pro chemické látky, 2018**

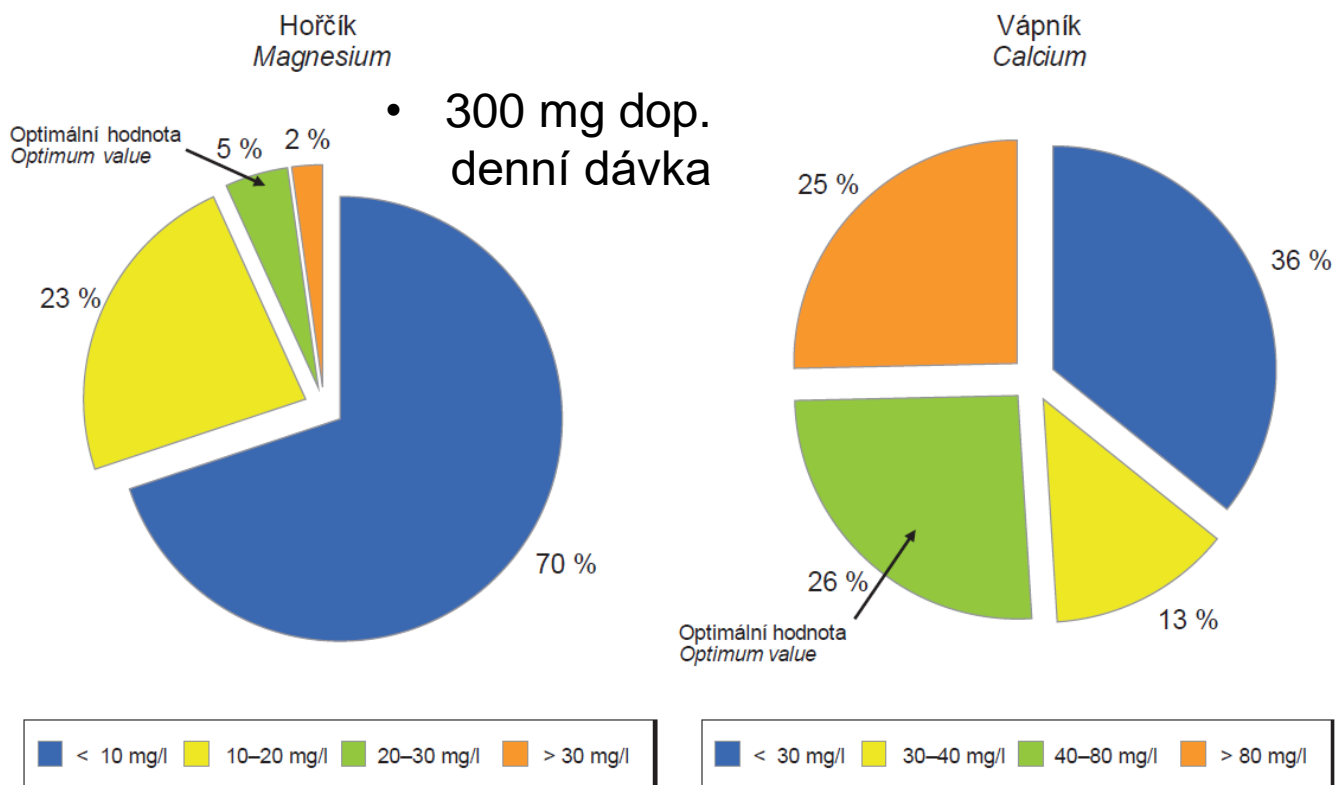
**Fig. 3.3 Exceedance of the maximum limit value for chemicals, 2018**



# Obecně máme málo hořčíku a vápníku !!!

Obr. 3.4 Rozdělení obyvatel podle obsahu hořčíku a vápníku v dodávané pitné vodě, 2018

Fig. 3.4 Distribution of the supplied population by Mg and Ca content in the tap water, 2018



# 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	<b>1,41</b>	<b>0,52</b>	DH 2-3,5
vápník mg/l	44,4	<b>7</b>	MH min. 30
hořčík mg/l	<b>7,4</b>	<b>8,4</b>	MH min. 10
železo mg/l	0,04	<b>0,22</b>	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 deklaráce:** 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 deklaráce:** 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



**Velké nezávislé testy balených vod. Některé obsahují pesticidy, bakterie a látky z plastů**



### PŘÍRODNÍ MINERÁLNÍ VODY

obchodní název	celk. min	rozp. látky	vápník	hořčík	sodík	draslík	dušičnany	síraný	chloridy	fluoridy	hydrogenu hlíčitany	jiné významné součásti
Aqua Bohemica	2397											
Dobrá voda		104-108	5,0-6,0	7,7-8,6	11,3-13,3	10,4-10,7	< 0,5	1,7-2,0	0,9-1,0	0,7	105-111	
Hanácká kyselka	2984	1975	175	122	323	24,5	25	< 5	188	0,5	2135	jodidy
Korunni	878,4	580	70	26	96	23,6	2	50,8	12,7	1,2	540	
Magnesia	1375	788	37,4	170	6,2	1,4	0,3	11,1	3,7	< 0,2	970	
Mattoni	962	520	74	22,3	70	18-19	0,5	41,9	11,2	1,4	498	
Ondrašovka	946,3	651	210	24,8	29,5	1,6	< 0,5	12,7	6,3	1,3	827	
Poděbradka	2052	1520	158	63	464	58,5		79,3	400	1,2	1320	



# Voda v Brně

dezinfekce ClO<sub>2</sub>

## Proč pít vodu z kohoutku

V městě Brně teče ve vodovodu velmi kvalitní pitná voda. Důvody jsou tři:

1. kvalitní zdroje vody,
2. úprava vody nejmodernější technologií,
3. spolehlivá a udržovaná vodovodní síť.

Město Brno a další města a obce napojené na Brněnskou vodárenskou soustavu jsou vzhledem k velmi dobrým hydrologickým podmínkám zásobovány především především podzemní vodou z Březové nad Svitavou a upravovanou vodou z úpravny vody Švařec. Voda je do města Brna a jeho okolí přiváděna z Březové n. S. přivaděči I. a II. březovského vodovodu. Z úpravny vody Švařec, která upravuje vodu z Vířské přehradní nádrže, se voda dopravuje přivaděčem Vířského oblastního vodovodu. Úpravna vody Švařec používá nejmodernější světové technologie, a to jak filtraci přes granulované aktivní uhlí, tak ozonizaci. Ve vodojemu Čebín jsou obě vody smíchány a desinfikovány jedním z nejmodernějších desinfekčních prostředků – chlordioxidem (oxid chloričitý), který má řadu příznivějších účinků než chlor.

### Dávkování dezinfekčního činidla

Od 15.9.2016 dávkovala společnost Brněnské vodárny a kanalizace, a.s., jako jedno z preventivních opatření, zvýšenou dávkou dezinfekčního činidla - oxidu chloričitého dávkovaného do pitné vody v hodnotě 0,2 mg/l volného chlóru (dle vyhlášky č.252/2004 Sb. je mezní hodnota volného chlóru 0,3 mg/l).

Od 27.9.2016 byla dávka snížena na 0,1 mg/l volného chlóru. K dalšímu snížení dávky došlo dne 8.11. 2016, kdy byla dávka snížena na 0,07 mg/l volného chlóru. Jedná se o minimální možnou dávku dezinfekčního činidla na odtoku z vodojemu Čebín.

děláme vodu vodou

MAPA JAKOSTI VODY

MAPA HAVÁRIÍ A ODSTAVĚK

ZÁKAZNICKÝ ÚČET

— 24H HAVÁRIE 543 212 537 —

O společnosti   Zákazníkům   Akcionářům   Služby   Vyjadřování k PD

Důležitá upozornění   Brněnské vodárny a kanalizace

Ukázáním do mapy zobrazíte údaje o jakosti vody v daném místě.

**Jakost vody**

**Brno, Bohunice  
Kamenice 32**

Ukazatel	Hodnota	Limit	Jednotka
Barva	5	20	mg Pt/l
Zákal	0	5	NTU
Železo	0,04	0,2	mg/l
pH	7,45	6,5-9,5	
Celková tvrdost	2,39	2-3,5	mmol/l
Amonné ionty	< 0,01	0,5	mg/l
Dusičnany	30,73	50	mg/l
Dusitany	< 0,00	0,5	mg/l
Chloridy	18,97	100	mg/l
TOC	2,35	5	mg/l
Volný chlor	< 0,03	0,3	mg/l
Koliformní bakterie	0	0	KTJ/100ml
Escherichia coli	0	0	KTJ/100ml

**19.11.2019**



# Kontaminace ovzduší a půdy genotoxickými látkami

## Ovzduší:

- **oxid siřičitý – dříve** ( $\text{HSO}_3$  a  $\text{SO}_3$  – vysoce mutagenní – deaminace C na U, párování s A)
- **oxidy dusíku, CO, CO<sub>2</sub>** - automobily
- **výskyt PAU - benzopyren, PCB, DDT, toxafen, těžké kovy (Be, Cr, Cd, Ni, As), formaldehyd**

- elektrárny
- doprava
- spalování uhlí
- průmysl

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

- **přízemní ozon, poléťavý prach - limit 50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (v Ostravě přes 100 dní/rok !)**

**Důsledky:** respirační onemocnění - bronchitidy, bronchiální astma, alergická onemocnění, **nádory plic**

## Půda:

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



# Příčiny znečištění ovzduší

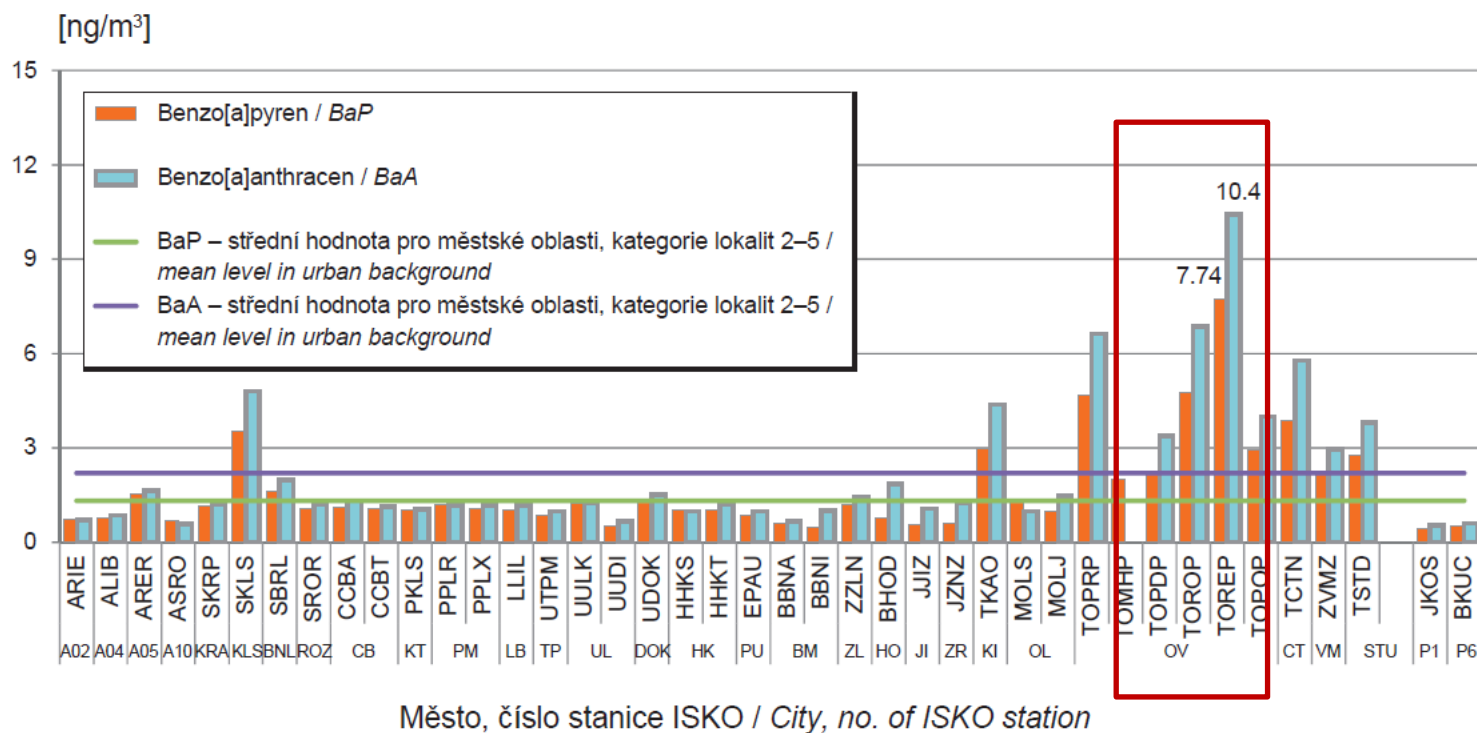
**Index kvality ovzduší zastupuje komplexní hodnocení stavu ovzduší, vychází z imisních limitů (IL) a cílových imisních limitů (CIL) stanovených přílohou č. 1 Nařízení vlády č. 597/2006 Sb. Do výpočtu byly zahrnuty roční aritmetické průměry oxidu dusičitého, arzenu, kadmia, niklu, olova, benzenu a benzo[a]pyrenu.**

- **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
- **města – doprava !!! 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 – nejvíce města: průmysl + doprava

Obr. 2.6 Průměrné roční koncentrace polycyklických aromatických uhlovodíků, 2018 porovnání s odhadem střední hodnoty pro městské pozadí

Fig. 2.6 Annual mean concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons, 2018 comparison with a mean value estimate for the urban background



A02 - Praha 2, A04 - Praha 4, A05 - Praha 5, A10 - Praha 10, KRA - Kralupy, KLS - Kladno Švermov, BNL - Brandýs N/L, ROZ - Rožďalovice, CB - České Budějovice, KT - Klatovy, PM - Plzeň, LB - Liberec, TP - Teplice, UL - Ústí n/L, HK - Hradec Králové, PU - Pardubice, BM - Brno, ZL - Zlín, HO - Hodonín, JI - Jihlava, ZR - Žďár n/S, KI - Karviná, OL - Olomouc, OV - Ostrava, CT - Český Těšín, VM - Valašské Meziříčí, STU - Studénka, republikové pozadí/national background : P1 - Košetice a P6 - Kuchařovice)

# Znečištění ovzduší – karcinogenní riziko

Tab. 2.2.3.2 Odhad individuálního rizika expozice karcinogenním látkám ve venkovním ovzduší, v počtech případů onemocnění rakovinou na 1 milion obyvatel, 2016

Tab. 2.2.3.2 Estimate of the individual risk from exposure to airborne carcinogens, in number of cancer cases per 1 mil. population, 2016

Škodlivina Pollutant	Republikové pozadí Rural background	Městské prostředí / Urban environment		
		Minimální hodnota Minimum value	Průměrná hodnota Mean value	Maximální hodnota Maximum value
Arzen / Arsenic	0.86	0.74	1.95	7.61
Nikl / Nickel	0.09	0.12	0.27	1.30
Kadmium / Cadmium	0.02	0.02	0.06	0.66
Benzen / Benzene	3.60	4.20	7.80	19.80
Benzo[a]pyren / Benzo[a]pyrene	41.76	51.33	155.73	783.00

- 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

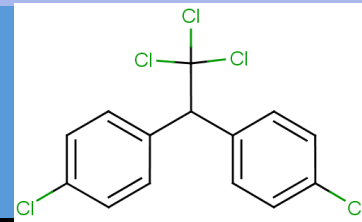


# Pesticidy a jejich riziko

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



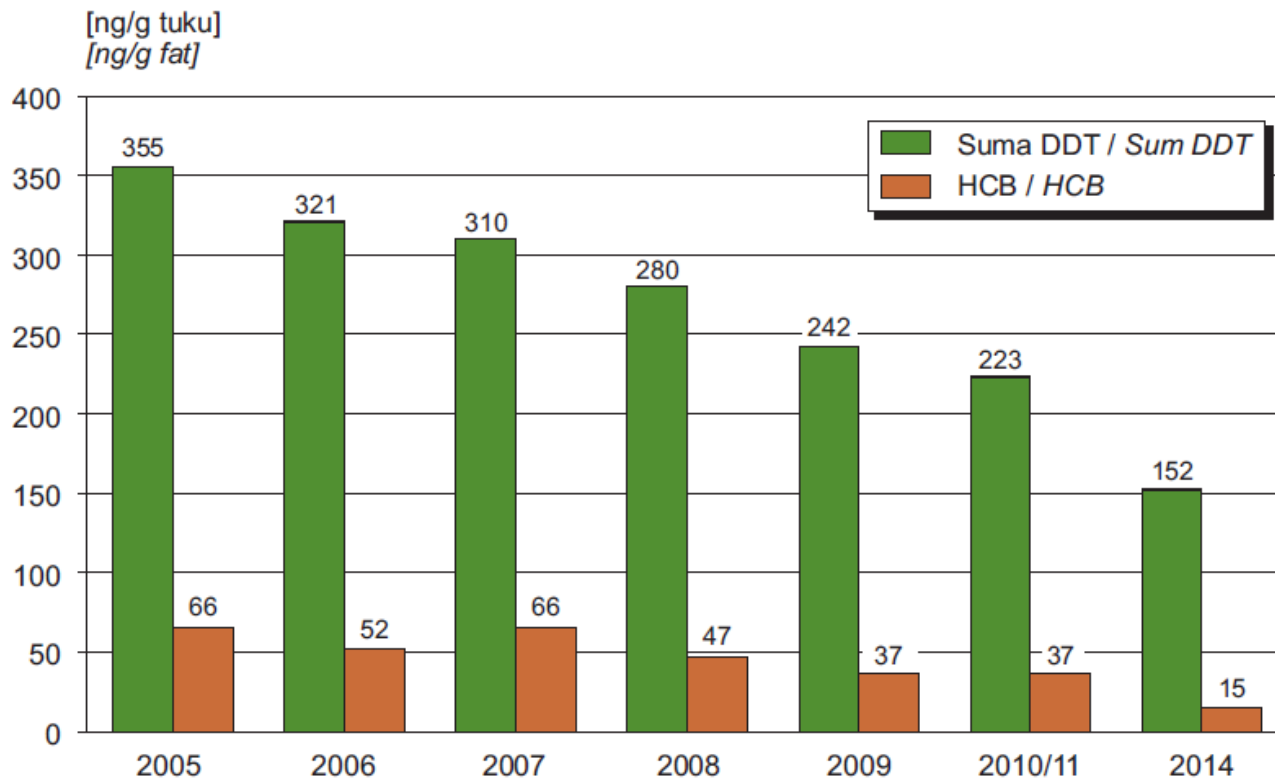
- **DDT** je zkratkou méně přesné formulace **dichlordifenyltrichloretan** (přesnější chemický název je: 1,1,1-trichloro-2,2-bis (p-chlorfenyl) ethan) - **organochlorid rozp. v tucích, poločas rozpadu je 2 – 20 let**
- DDT se i v České republice používalo **jako insekticid**. Na hmyz působí jako **kontaktní a požerový nervový jed**. Většina organických **pesticidů jako DDT, dieldrin a dalších byla již v Evropě a USA zakázána**, ovšem v řadě rozvojových zemí (Afrika, Asie) 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 spermií, vystavení během puberty – rakovina prsu.**

# DDT v mateřském mléce v ČR

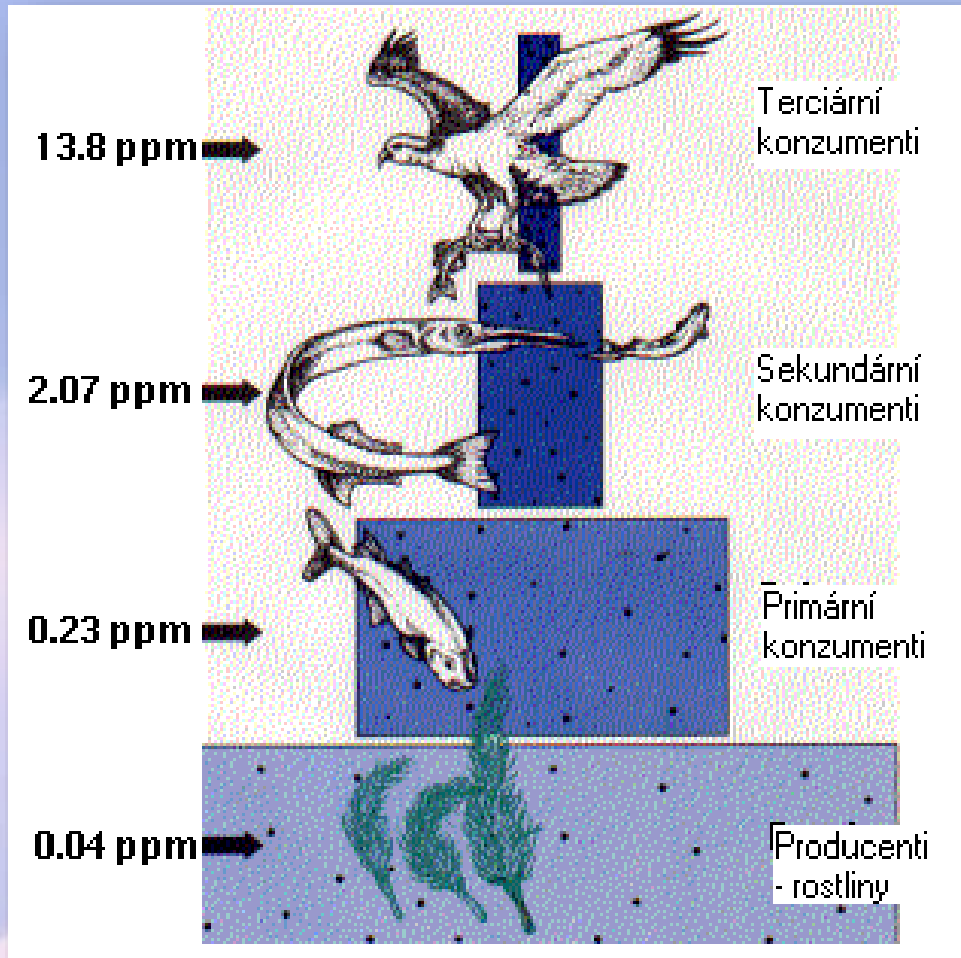
Obr. 6.2 Chlorované organické látky v mateřském mléce, medián koncentrace sumy DDT a hexachlorbenzenu, 2005–2014

Fig. 6.2 Chlorinated organic compounds in human milk, median value of the sum DDT and hexachlorobenzene, 2005–2014





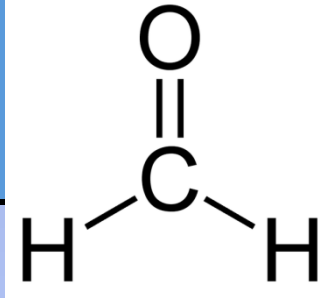
# Kumulace DDT v rámci potravního řetězce



**Ptáci -  
zeslabení  
skořápky,  
vymírání  
druhů**

Bioakumulace

# 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)**.

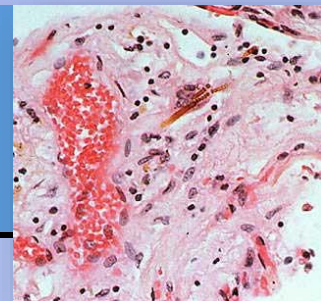
- **Dalšími zdroji znečištění ovzduší formaldehydem jsou spalovací procesy při vytápění budov, spalování odpadů a různé biochemické procesy využívané v zemědělství.**
-

# 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, křížové vazby** mezi DNA a bílkovinami či DNA-DNA, neočekávanou syntézu DNA, **zlomy vláken DNA, mutace a cytogenetické změny** (aberrace chromozomů, výměnu sesterských chromatid a indukci mikrojader.

---

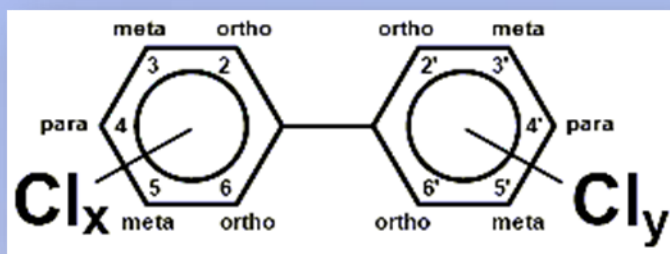
# Azbest



**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 !**

- **Minerál ze skupiny silikátů (křemičitanů) – eternit**
  - 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.**
-

# Polychlorované bifenyly - PCB



PCB Homolog	CAS	Počet atomů chlóru	Počet kongenerů
Bifenyly	92-52-4	0	1
Monochlor(o)bifenyly	27323-18-8	1	3
Dichlor(o)bifenyly	55512-42-9	2	12
Trichlor(o)bifenyly	25323-68-6	3	24
Tetrachlor(o)bifenyly	26914-33-0	4	42
Pentachlor(o)bifenyly	25429-29-2	5	46
Hexachlor(o)bifenyly	26601-64-9	6	42
Heptachlor(o)bifenyly	28655-71-2	7	24
Oktachlor(o)bifenyly	55722-26-4	8	12
Nonachlor(o)bifenyly	53742-07-7	9	3
Dekachlor(o)bifenyly	2051-24-3	10	1

# 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, nátěrových hmotách** a jsou nejspíše nejproblematictější látkou v odpadech.
  - **Zdroj - 90 % potrava ...mateřské mléko....**
  - **podle prof. Ivana Holoubka mají české ženy nejvíce polychlorovaných bifenyly v mateřském mléku stále z celé Evropy**
  - Je známa a potvrzena souvislost například **s rakovinou tlustého střeva, jater a slivky břišní**. 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**



Zemplínská šírava

# Kadmium

- toxický kov, který má schopnost bioakumulace a hromadí se proto v potravním řetězci
  - zdrojem pro běžnou populaci je převážně dietární expozice, dále kouření tabáku a znečištěné ovzduší (ze spalování uhlí a z průmyslové výroby)
  - **prokázaný karcinogen !**
  - **Vyšší koncentrace v moči kuřáků !!!**
-



## Holubinky a kumulace toxických prvků, železa a zinku

Doc. MVDr. Vladimír Ostrý, CSc.

Houbařská sezóna je v plném proudu a probíhá i v polovině měsíce října. Vzhledem k tomu, že je sběr hub v ČR populární a má dlouhou tradici, dostáváme občas dotazy k jejich bezpečnosti od laické i odborné veřejnosti.

V poslední době se objevují dotazy, vyvolané zprávami na různých serverech, **zda je pravda, že holubinky nekumulují těžké kovy, ale kumulují naopak jen železo a zinek**.

Při studiu odborných podkladů na internetu jsme tato tvrzení na několika webech skutečně dohledali.



Tab. Obvyklá koncentrace Cd, Hg a Pb v holubinkách.

Druh	Cd (mg/kg sušiny)	Hg (mg/kg sušiny)	Pb (mg/kg sušiny)
Holubinka trávozelená	0,5-1	<0,5	2-10
Holubinka namodralá	1-5	0,5-1	1-2

### Závěr

Na základě uvedených údajů je možné uvést, že holubinky mohou akumulovat toxické prvky Cd, Hg, Pb i když v menší nebo stejné míře než je tomu u jiných druhů hub.

Jeden druh holubinek - holubinka černonachová (*Russula atropurpurea*) má vysokou schopnost akumulovat Zn.

Vybrané holubinky - holubinka jitřenková, holubinka azurová a v holubinka tečkovaná mají schopnost akumulovat Fe.

Na každý pád, údajů, které by bez pochyb podporovaly hypotézu, že holubinky nekumulují těžké kovy a naopak kumulují železo a zinek je tak malé množství, že se tvrzení blíží spíše spekulaci. Je potřeba taková tvrzení potvrdit více dobře založenými vědeckými studiemi.

# Kouření a zhoubné bujení

**Kouření – 33 % všech nádorů**

**Tabák - 5000 chem. látek**

**- 60 karcinogenů kumulativní účinky !**

**Hlavní proud tabákového kouře (vdechovaný):**

4-aminobifenyl, 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 – ultra rychlí metabolizátoři (EM) ... rychlá přeměna na mutagenní metabolity ..... nádory**



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

NÁDOR	NK	EXK	K(cig/den)				DÝMKA DOUŇNÍK
			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

17 typů nádorů !

# 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.....
  - **normální strava - 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

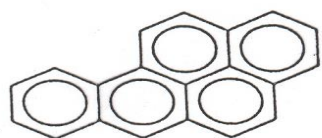
- **benzpyren a jiné PAU**  
(opékání masa nad otevřeným ohněm)
- **mutagenní sloučeniny vznikající při pyrolýze proteinů a aminokyselin (heterocyklické aminy)**  
vznikající při pečení a grilování masa – **vysoké teploty !!!**)
- **nitrozosloučeniny**  
(tepelná úprava masa obsahujícího dusitany)
-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



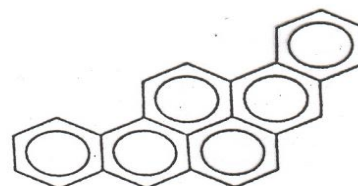
# PAU vznikající při tepelném zpracování potravin

*Toxic Compounds Produced During Cooking and Meat Processing*

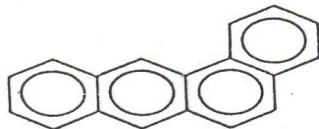
107



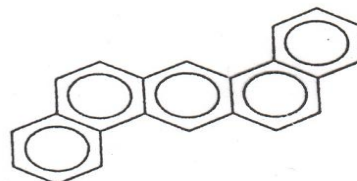
**BENZO (A) PYRENE**  
(3,4-BENZOPYRENE)



**DIBENZO (A, I) PYRENE**



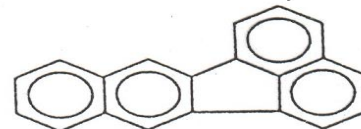
**BENZO (A) ANTHRACENE**



**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. Hoichkiss and Robert S. Parker

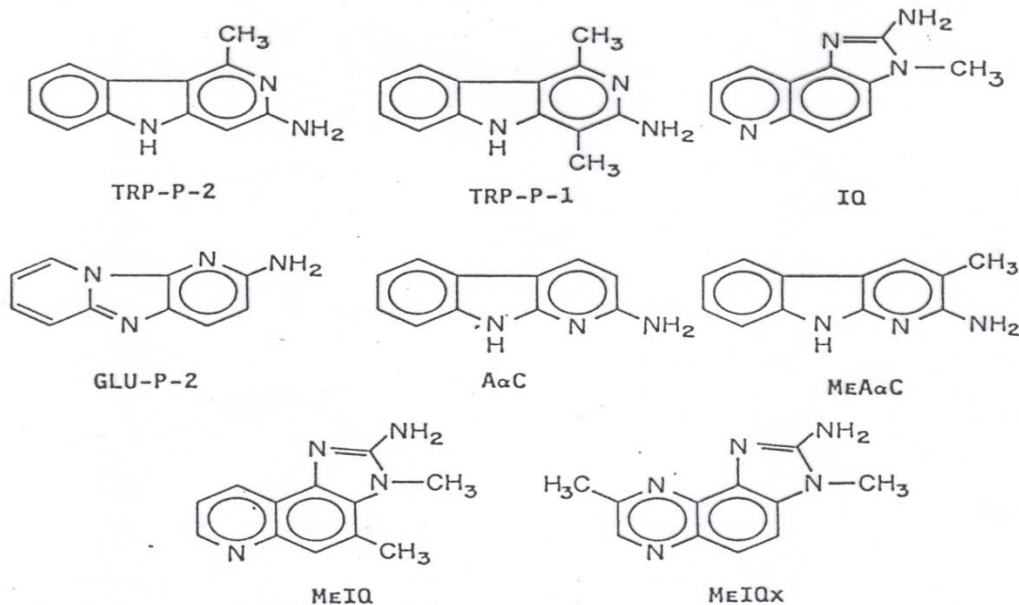


FIG. 5-5. Structures of some heterocyclic amines which are formed by heating proteins and amino acids.

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-a:3',2'-d)imidazole.

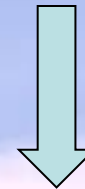
AαC = 2-Amino-9H-pyrido(2,3-b)indole.

MeAαC = 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.

- u člověka při západních stravovacích podmínkách je denní příjem asi 3,5µg



dávat přednost vaření, dušení a mikrovlnnému ohřevu; grilovat, smažit a péci maso a ryby při teplotě pod 180 °C; odstraňovat povrchovou „kůrku“ a především připálené části smaženého, grilovaného a pečeného masa, drůbeže a ryb...

# PAU vznikající při grilování - 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, <sup>a</sup> hot <sup>b</sup>	2.7	2.6	13.3	—
Hamburger, fat, <sup>a</sup> cool <sup>b</sup>	—	—	6.4	—
Hamburger, lean, <sup>a</sup> hot <sup>b</sup>	—	—	0.3	—
Hamburger, lean, <sup>a</sup> cool <sup>b</sup>	—	—	1.3	—
Hamburger, no-drip pan	—	—	0.2	—
Hamburger (frozen), hot <sup>b</sup>	4.5	11.2	4.9	—
Pork chop, hot <sup>b</sup>	8.2	7.9	22.5	—
Chicken, hot <sup>b</sup>	3.2	3.7	1.1	—
Sirloin steak, hot <sup>b</sup>	10.3	11.1	12.6	4.3
T-bone steak, hot <sup>b</sup>	31.0	50.4	19.8	5.7
<i>Flame broiled</i>				
T-bone steak, hot <sup>b</sup>	3.9	4.4	19.0	—

<sup>a</sup> Fat = 21% fat, lean = 7% fat.

<sup>b</sup> 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 ?** ...v jednom šálku ho bývá obvykle 60-120 miligramů
  - 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) ...užitečné !**
  - **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 (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****

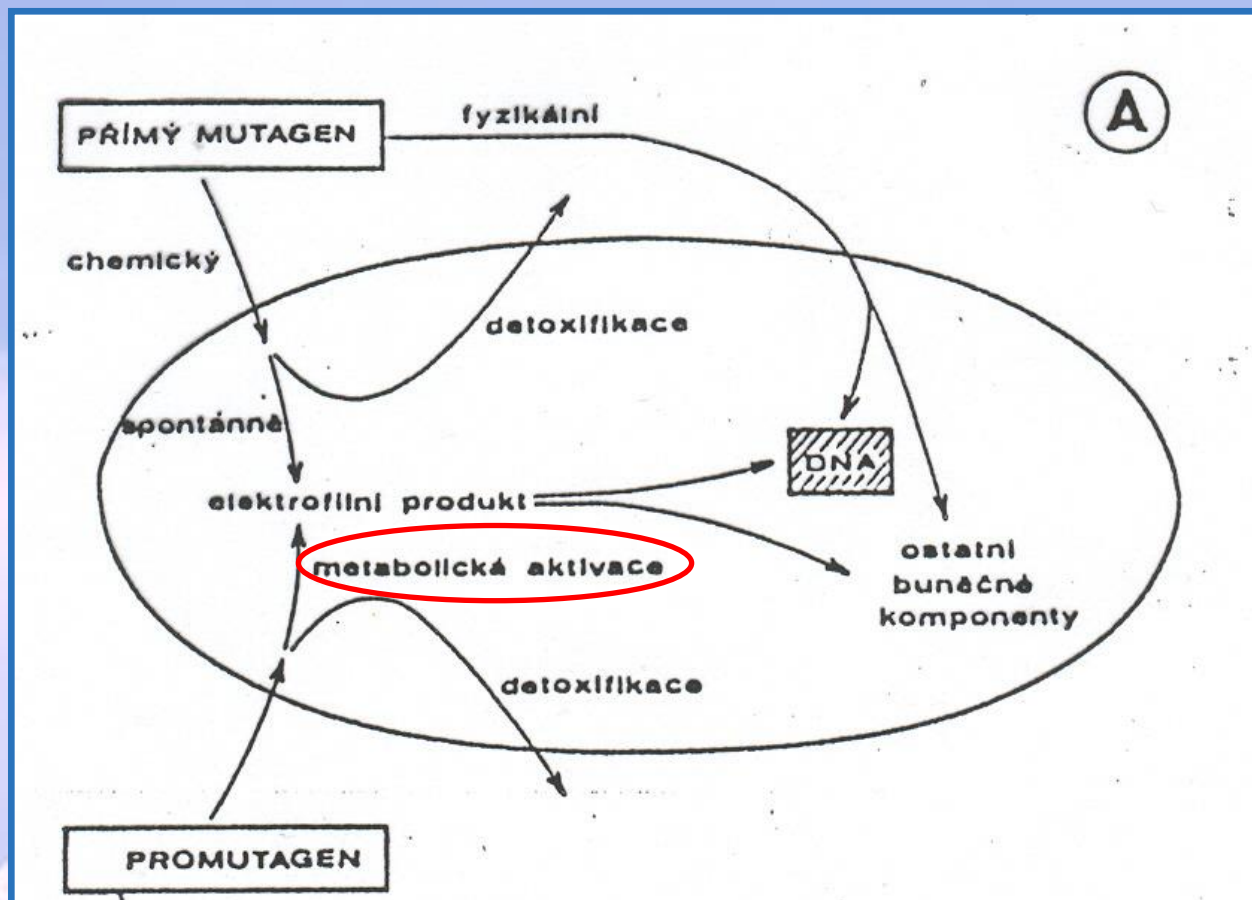
---

# Příklady genotoxických látek ve vztahu k profesní expozici

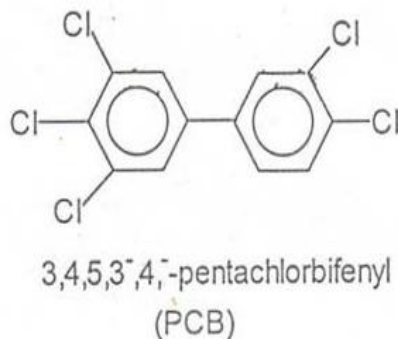
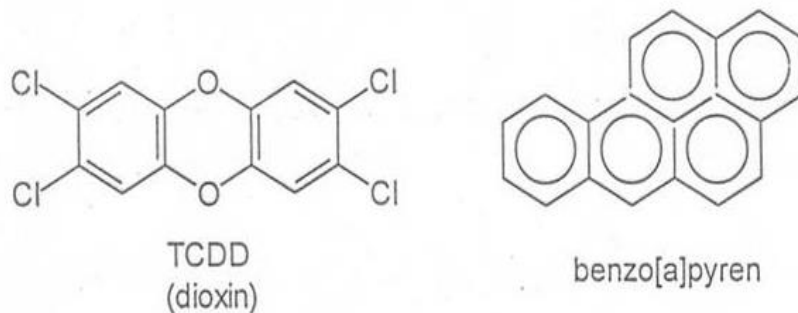
- A) průmysl: vinylchlorid** – angiosarkom (zhoubný nádor jater)  
**trichloretylen a perchloretylen** – v organismu přeměna na epoxidy  
**chloropren, epichlorhydrin** – poškození jater, rakovina kůže a plic  
**černouhelný dehet** – zdroj PAU, azbest
- B) zemědělství:** pesticidy, organofosfáty, biostimulátory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

# Promutageny

# Chemické mutageny a jejich rozdělení



Xenobiotika jsou látky různých chemických struktur, zpravidla lipofilního charakteru, takže snadno pronikají membránami. Jsou to léky, součásti potravin (konzervační látky, potravinářská barviva, umělá sladidla, kontaminanty půdy a vody), znečištěniny vzduchu jako výfukové plyny, kouř z cigaret a nej-různější 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 znečištěniny. Naštěstí většina z nich je pomocí obranných mechanismů buňky zneškodněna, některé však mohou znamenat nebezpečí pro zdraví lidí i živočichů. K neznámějším 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

**Xenobiotika !**

**„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**

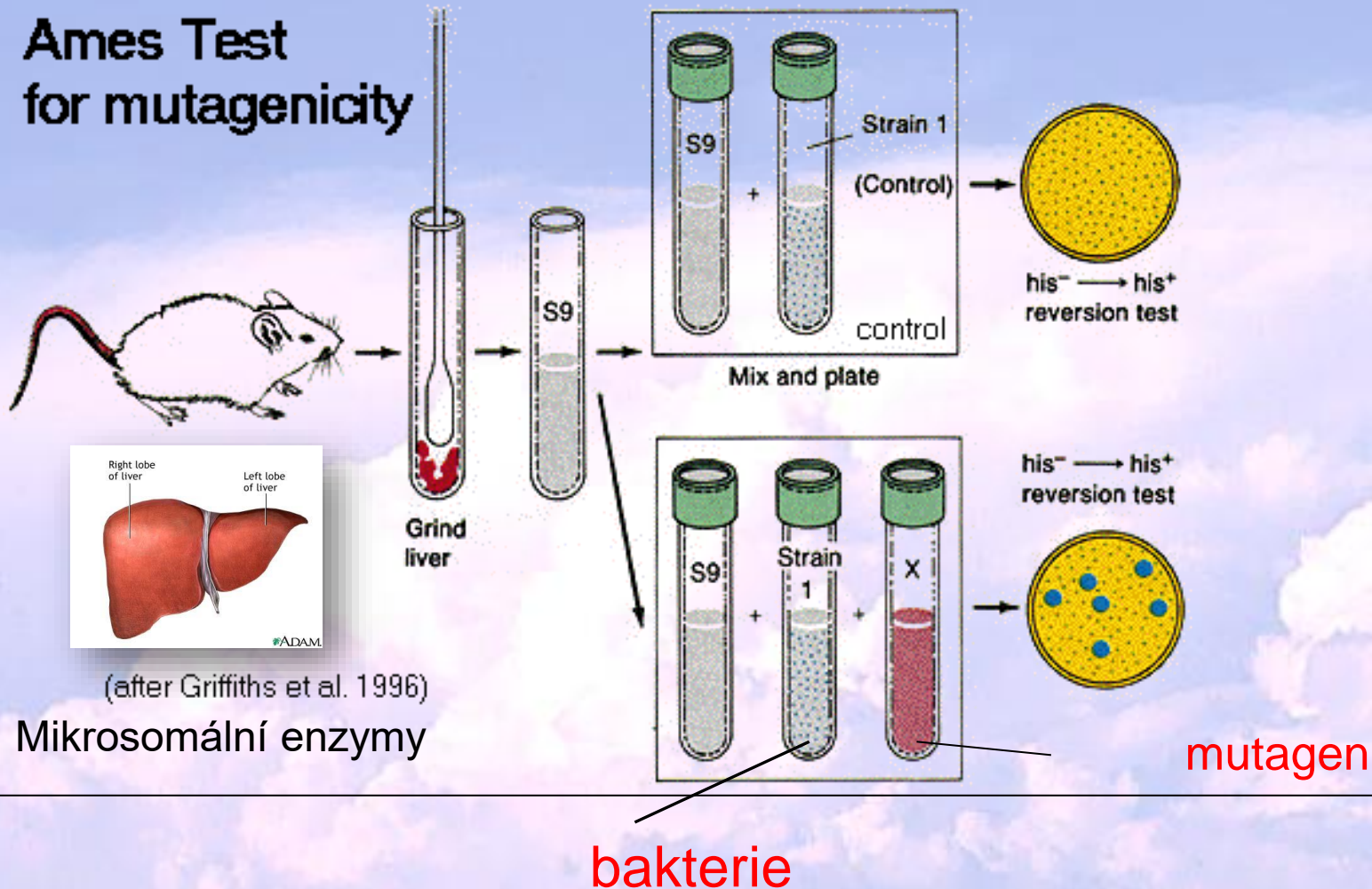
**Commonly Encountered Mutagens**

<b>Mutagen</b>	<b>Source</b>
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*)



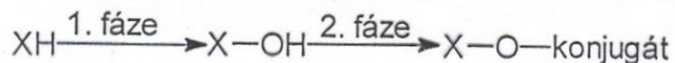
# Promutageny – látky vyžadující metabolickou aktivaci

## Jednotlivé etapy metabolické aktivace promutagenů

1. fáze - transformační reakce

2. fáze - konjugační reakce

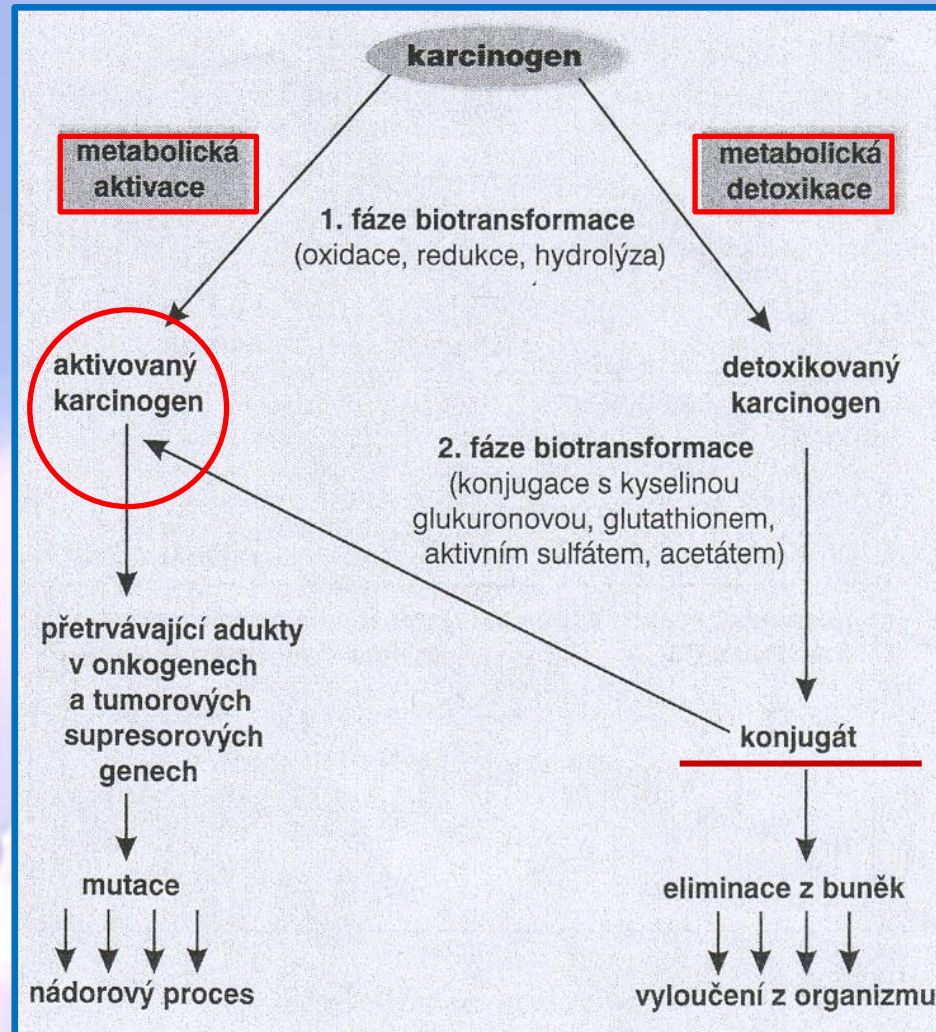
3. procesy ukládání (jen u rostlin)



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. fázi enzymových přeměn, nebo produkty 1. fáze jsou natolik polární, že mohou být vylučovány bez konjugace.

# Vznik aktivních mutagenů/karcinogenů v průběhu metabolické aktivace



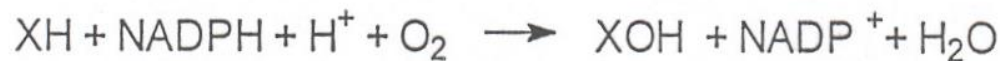
# Transformační reakce

- 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 - monooxygenázy

## 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

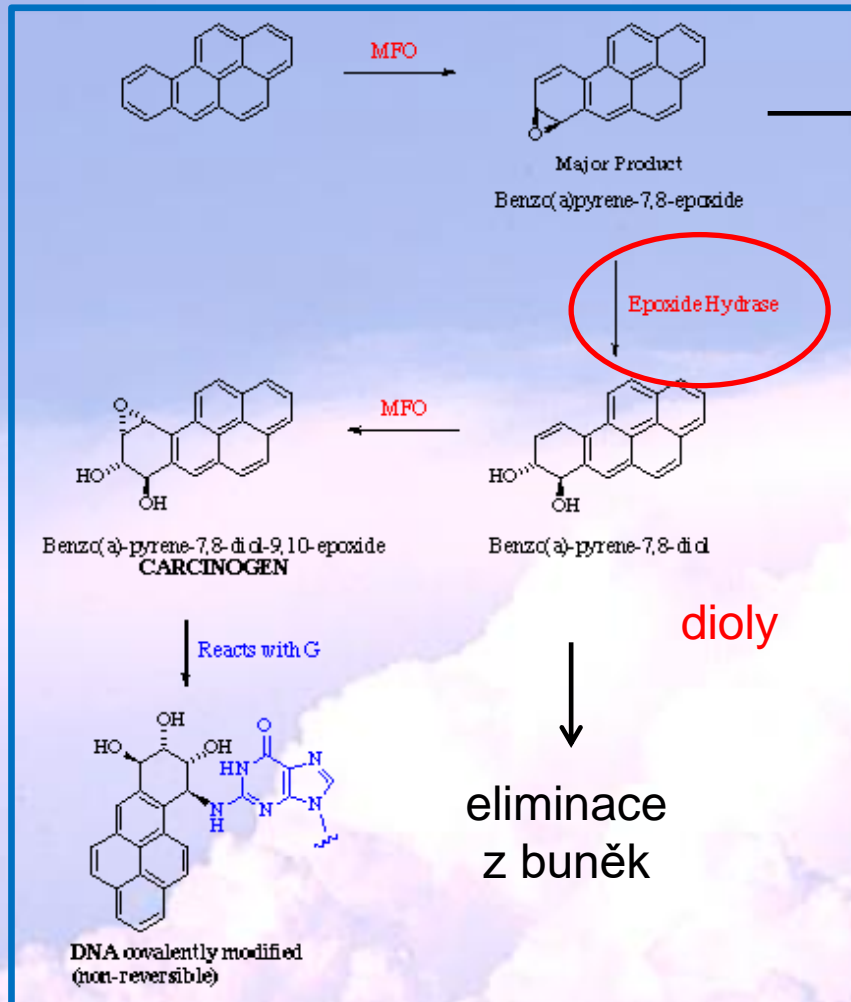


Lidský genom obsahuje 57 genů cytochromu P450, organizmus exprimuje kolem 100 izoformem, převážně v játrech

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

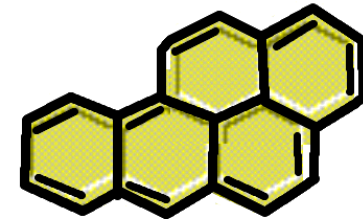
Gene family	No. of genes	Chromosomal location	Regulated by
CYP1A	2	15q22–qter	Polycyclic aromatic hydrocarbons, dioxins
CYP1B	>1	–	Steroid hormones (?)
CYP2A	2 or 3	19q13.1–13.3	Pyrazole, ethanol, hormones
CYP2B	2 or 3	19q13.1–13.3	Phenobarbital, PCBs, dexamethasone
CYP2C	5–10	10q24.1–24.3	Hormones, 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



reagují s DNA

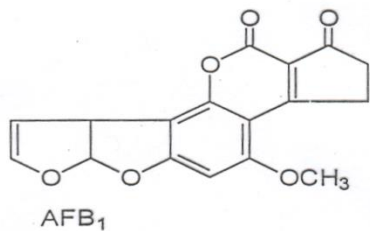
3,4 Benzpyren



- v uhelném dehtu, v automobilových výfukových plynech (zvláště ze vznětových motorů), v každém kouři vzniklém při spalování organických materiálů (včetně listů tabáku při kouření), grilované potraviny

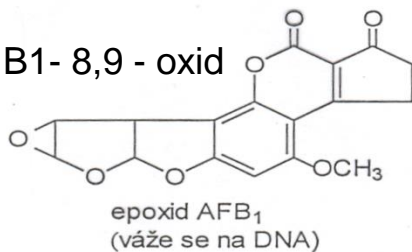
**DETOXIKAČNÍ ENZYMY V DOSTATEČNÉM MNOŽSTVÍ ?**

# Příklady metabolické aktivace promutagenů - aflatoxiny

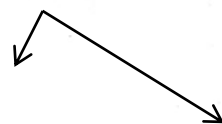
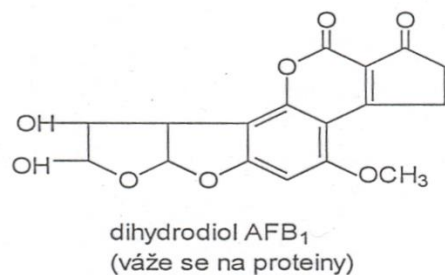


→  
cytochrom P- 450

aflatoxin B1- 8,9 - oxid



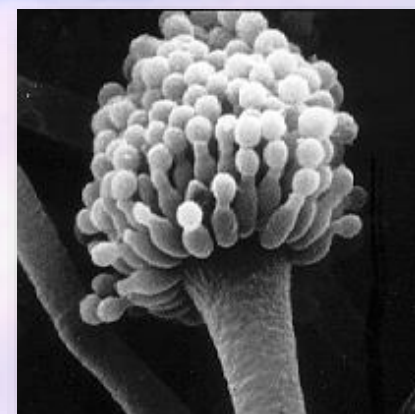
→  
epoxidhydrolasa



glutathion S transferáza – konjugát s glutathionem – odstranění z **BUNĚK**

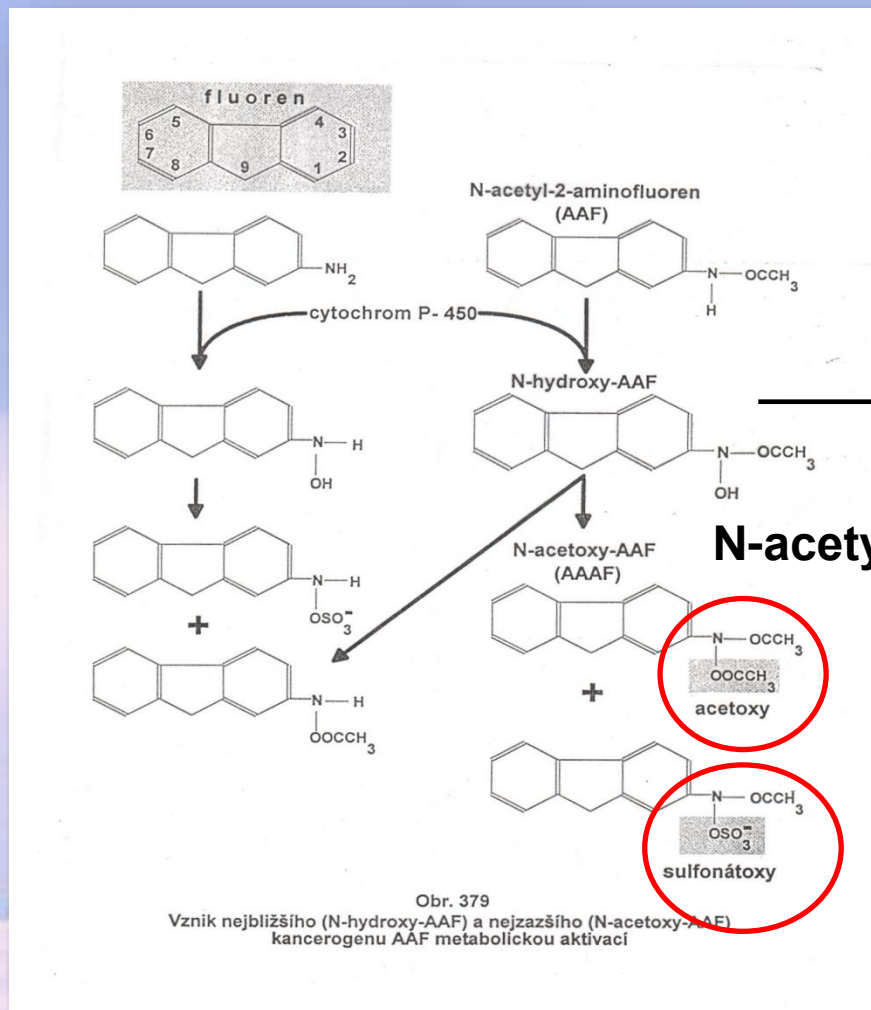
Obr. 5. Tvorba dihydrodiolu aflatoxinu AFB<sub>1</sub> aktivitou epoxidhydrolasy

- obilniny
- olejninny - burské oříšky, ořechy
- kořeni



*Aspergillus flavus*

# Příklady metabolické aktivace promutagenů – aromatické aminy



- Insekticidy !

N hydroxylace  
→ inertní k DNA

N-acetyltransferáza

→  
**SULFÁTOVÉ NEBO  
ACETÁTOVÉ ESTERY  
- působí na DNA jako  
silná alkylační látka !**

# Příklady dalších oxidoredukčních enzymů

- **Alkoholy** – **alkoholdehydrogenázy**  
(játra, ledviny, střevo, plíce)
  - **Aldehydy**- aldehydehydrogenázy
  - **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 nápojích<sup>28</sup> je v různé výši, u 12% piva<sup>29</sup> činí nejméně 15,4 g absolutního etanolu na 1/2 litru, u vína 15,8 g/200 ml, u koncentrátů o 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

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

<sup>29</sup> 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.

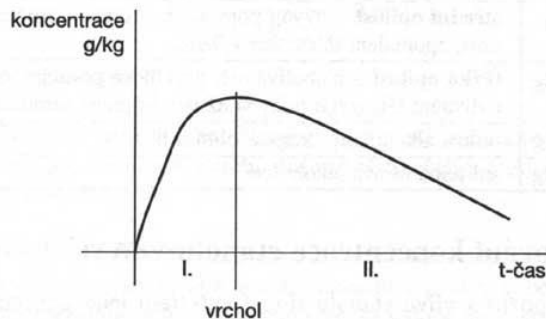
**Kataláza** oxiduje maximálně 2 % vstřebaného množství etanolu, lokalizovaná je na peroxizomech a její aktivita se s chronickou konzumací nezvyšuje.

Metabolitem etanolu je acetaldehyd, z něhož za přispění aldehyddehydrogenázy vzniká acetyl 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

Vstřebaný etanol se odbourává především v játrech. Jakkoliv jsou v tomto procesu individuální rozdíly, bylo stanoveno jisté biologické rozmezí v rychlosti poklesu koncentrace etanolu v krvi. Prakticky není spolehlivý způsob, jak tuto rychlost podstatně nebo účinně zvýšit. Metabolismus etanolu začíná prakticky okamžitě s jeho požitím. Rychlost vstřebávání etanolu je vyšší než rychlost vylučování. Proto v resorpční (vstřebávací) fázi jeho koncentrace v krvi stoupá. Po jednorázovém napití (obr. 107) je vzestup křivky v podstatě pravidelný (na obrázku označeno I.). Při opakovaném pití vzhled vzestupné části křivky záleží nejen na množství a koncentraci alkoholického nápoje, ale i na frekvenci konzumace jednotlivých dávek. Po skončení pití ještě po nějakou dobu hladina etanolu v krvi stoupá. Tato doba závisí na druhu alkoholického nápoje (pivo, víno a destiláty) a na náplni žaludku, jak je detailně uvedeno v tabulce 56. Po dosažení vrcholu počíná hladina etanolu v krvi klesat (sestupná část křivky na obrázku označená II.), a to rychlostí  $0,12-0,2$  g/kg za 1 hodinu (tzv. faktor  $\beta_{60}$ ) až k hladině nulové.



Obr. 107. Křivka vývoje koncentrace etanolu v krvi po jednorázovém napití

## Alkoholdehydrogenáza

Alela **ADH1/2** – u většiny populace

Alela **ADH 2/2** – u 6% evropské a 85 % mongoloidní rasy – vyšší aktivita - vyšší koncentrace acetaldehydu v krvi – **otrava alkoholem**

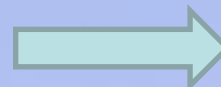
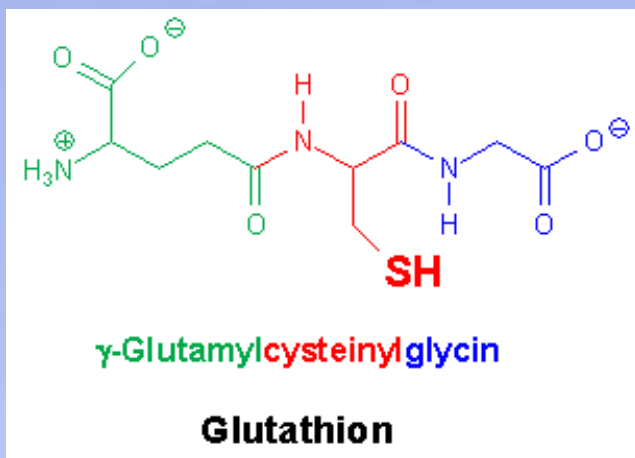
Alkohol sám o sobě není silným karcinogenem. Rizikový je zejména ve spojení s kuřáctvím, neboť rozpouští lépe než voda některé karcinogeny z kouře a tak usnadňuje jejich pronikání ke kmenovým buňkám sliznic.

# 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



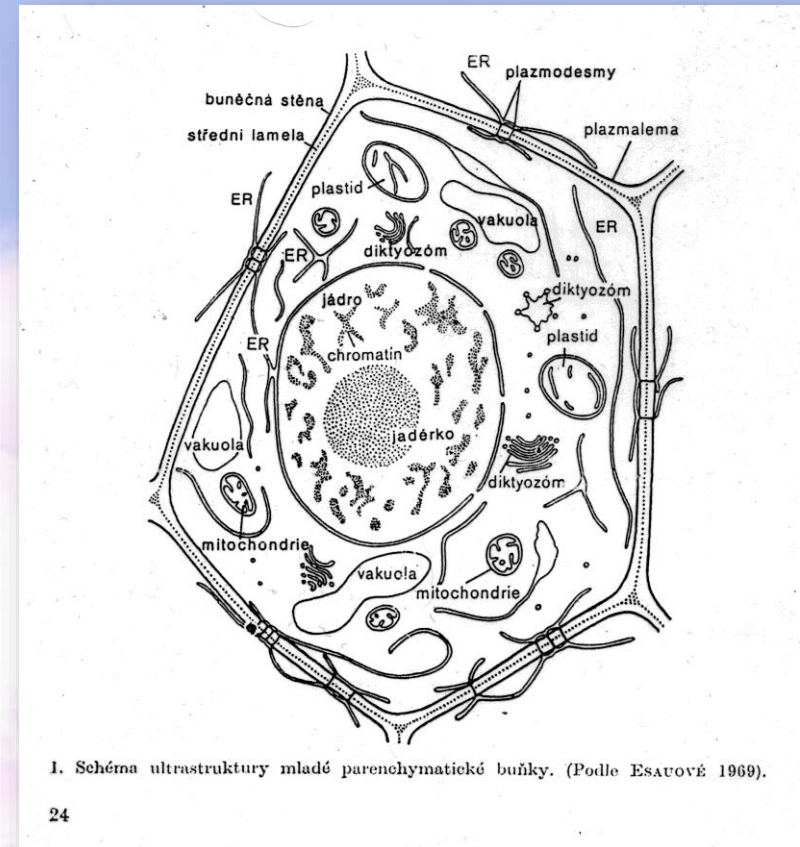
- **GST (glutathion S transferáza) – katalyzuje reakci glutathionu s celou řadou cizorodých organických sloučenin:**

**GST - cytosolické, mitochondriální a mikrozosomální**

- a) eliminace vysoce reaktivních sloučenin (alkyl sloučeniny, epoxidy...)
  - b) zvyšuje solubilitu lipofilních sloučenin
  - c) **zvýšená exprese izoenzymů GST v nádorech – rezistence k chemoterapeutikům !!!**
  - d) **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 při konzumaci !!!**



# Rostlinné promutageny - příklady

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

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

- **maleinhydrazid a jeho soli – herbicid**  
(4 metabolity – hydrazin mutagenní)
  - **atrazin a jiné s-triaziny - herbicid**
  - **1,2 – dibromethan – aditivum do benzínu**  
(přeměna na alkylační mutagen)
  - **azid sodný – fungicid, herbicid**
-

# 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 <sub>2</sub>	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 biotransformační reakce 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...geny kódující enzymy - ..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

---

# Příklad polymorfismus alel genu *CYP2D6*

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

Allèle	<i>Xba</i> I RFLP	Mutation	Functional significance
<u><i>CYP2D6 wt</i></u>	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 <sup>1795</sup> , exon 3	Inactive
<i>CYP2D6-W</i>	29, 44 kb	–	Decreased activity

## Příklad EM a PM u debrisochinu

**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	

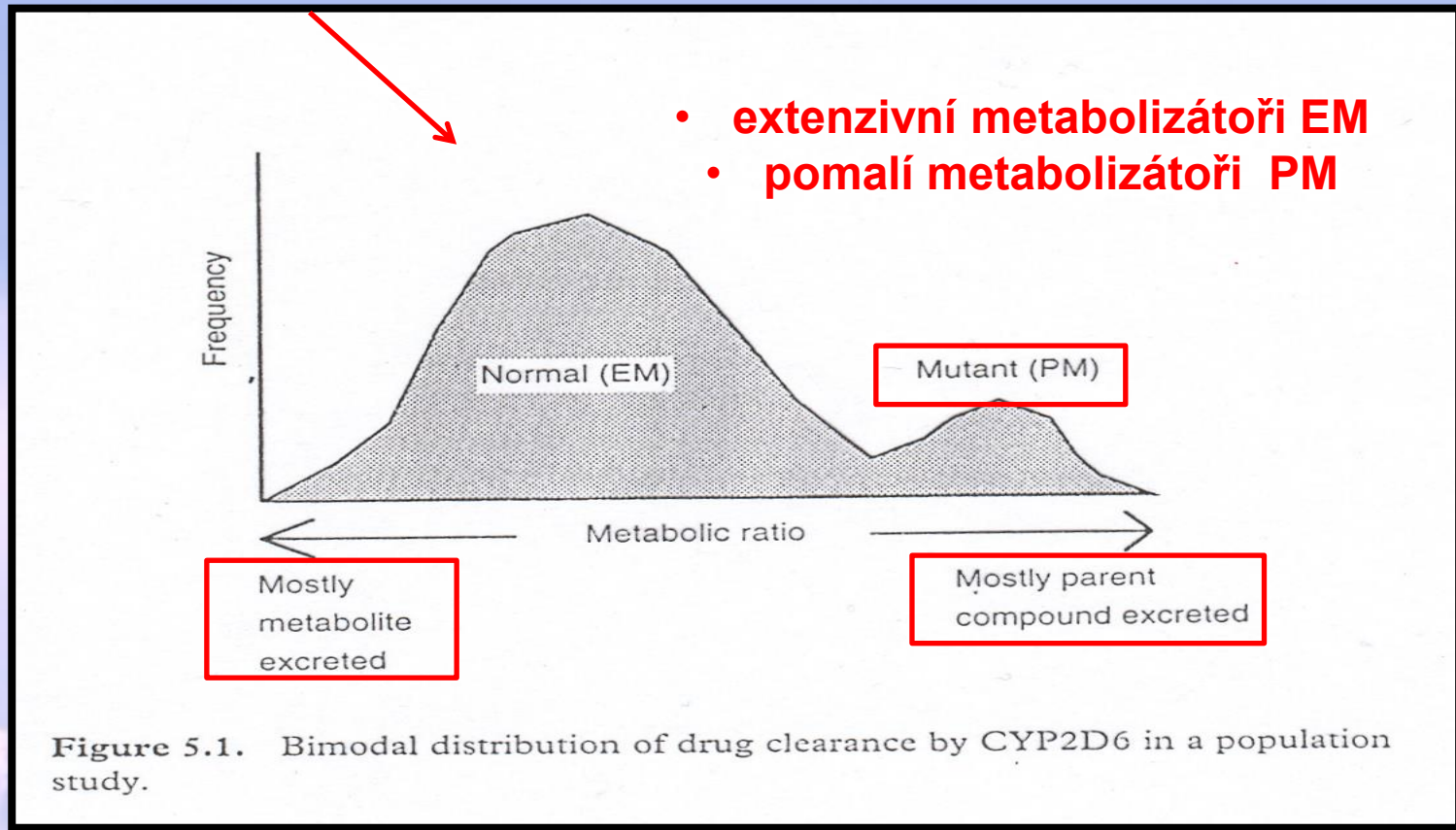
Enzymes in italic have been shown to, or are thought to, exhibit genetic polymorphism in man.

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.



# Bimodální distribuce genu CYP2D6 v populaci a vylučování debrisochinu z těla

alespoň jedna funkční alela genu CYP2D6



# Příklad – polymorfismus enzymů GST a kouření

- **glutathion S-transferázy (GST)** představují rodinu proteinů, které katalyzují **konjugaci redukováného 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 !!!**



# Farmakogenetika

- obor na pomezí farmakologie a genetiky, který studuje dědičně podmíněnou variabilitu odpovědi organismu na léky, které jsou klinicky významné
  - procesy, spojené se vstřebáváním léků, jejich vazbou na proteiny, distribucí v organismu, přenosem přes buněčnou membránu, interakce s buněčnými receptory, biotransformace i vylučování z organismu jsou u většiny podávaných léků ovlivněny v různé míře genetickými faktory
  - Viz. přednáška v kurzu **Molekulární genetik člověka**
-

W03.2 - Pharmacogenomics from lab to clinic: Pharmacogenomics passport

09:00 - 10:00, 06.06.2020 On-Demand Session

W03 - Pharmacogenomics in Practice

•[Ron Van Schaik](#)

ESHG

ESHG 2020.2 – LIVE IN YOUR LIVING ROOM.

Virtual Conference | June 6 – 9, 2020



# PHARMACOGENETICS

*Do you have your DNA passport?*



**Prof Dr Ron van Schaik**

International Expertcenter Pharmacogenetics

Dept. Clinical Chemistry

Erasmus MC Rotterdam

The Netherlands

Erasmus MC  
University Medical Center Rotterdam

## Here is my sequence...

(The New Yorker, 2000)



## Here is my DNA passport...

