

# Kemijski spojevi u okolini

04.04.2014.

Ksenija Durgo, izv.prof.

# Vrste spojeva prisutne u vodi, hrani, lijekovima i zraku

- Pesticidi
- Teški metali
- Organski spojevi
- Policiklički aromatski ugljikovodici
- Nano čestice
- Otrovnici plinovi

# Pesticidi

- Prirodna ili sintetizirana sredstva namjenjena uništavanju biljnih i životinjskih štetnika
  - Selektivna toksičnost
  - toksični efekti i kod čovjeka u ovisnosti o dozi
  - Mehanizmi djelovanja:
    - neurotoksini- inhibicija Na/K pumpe pa djeluju na razini sinapse
    - inhibicija razgradnje acetil-kolina zbog inhibicije acetil-kolin esteraze
    - antimetaboliti-inhibicija sinteze ATP (inhibicija ATP-aza)
- različitost metaboličkih procesa između vrsta

# Pesticidi

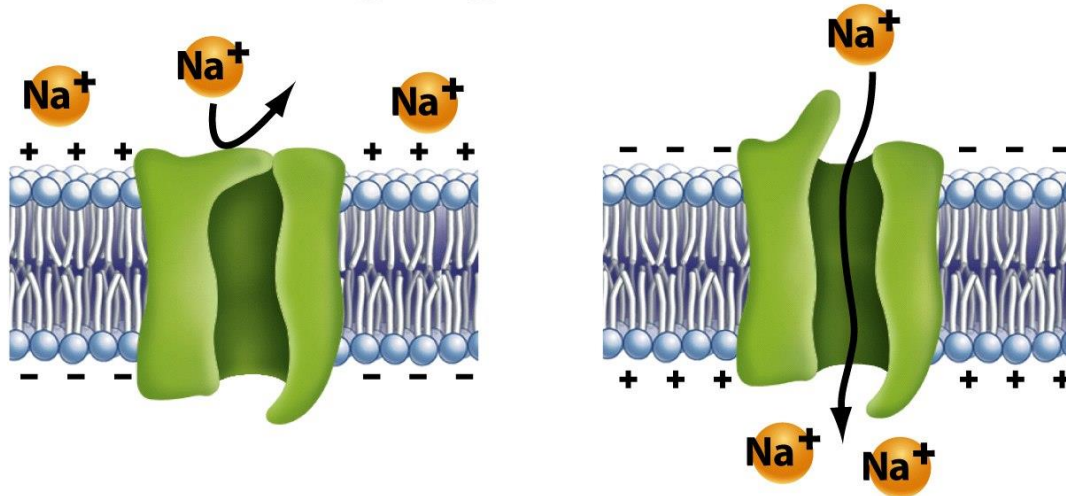
- Vrlo postojani-razgradnja u biosferi 2 god
- Najveća otpornost - organizmi koji se razmnožavaju brzo i u velikom broju
- Problem razvoja rezistentnosti različitih vrsta kao genetičke promjene=mutacije, a ne trenutna prilagodba
- Ptice među ugroženijim vrstama
- Posljedice: deformacija kljuna pelikana  
neovapnjivanje ljuske jaja  
nemogućnost kalcifikacije

# Signalizacija u neuronima

- neurotransmiteri: ekscitacijski ili inhibitorni
  - ekscitacijski: glutamat, serotonin, acetil-kolin
  - inhibitorni: GABA, glicin
  - sinteza u somi neurona; transport do malih vezikula na kraju neurona
  - ekscitacijski neurotransmiteri izazivaju depolarizaciju neurona što znači da uzrokuju da unutrašnja strana membrane postane pozitivnija u odnosu na vanjsku stranu membrane
  - inhibicijski neurotransmiteri izazivaju hiperpolarizaciju-unutrašnja strana neurona postaje negativnija u odnosu na vanjsku stranu



# How voltage-gated channels work

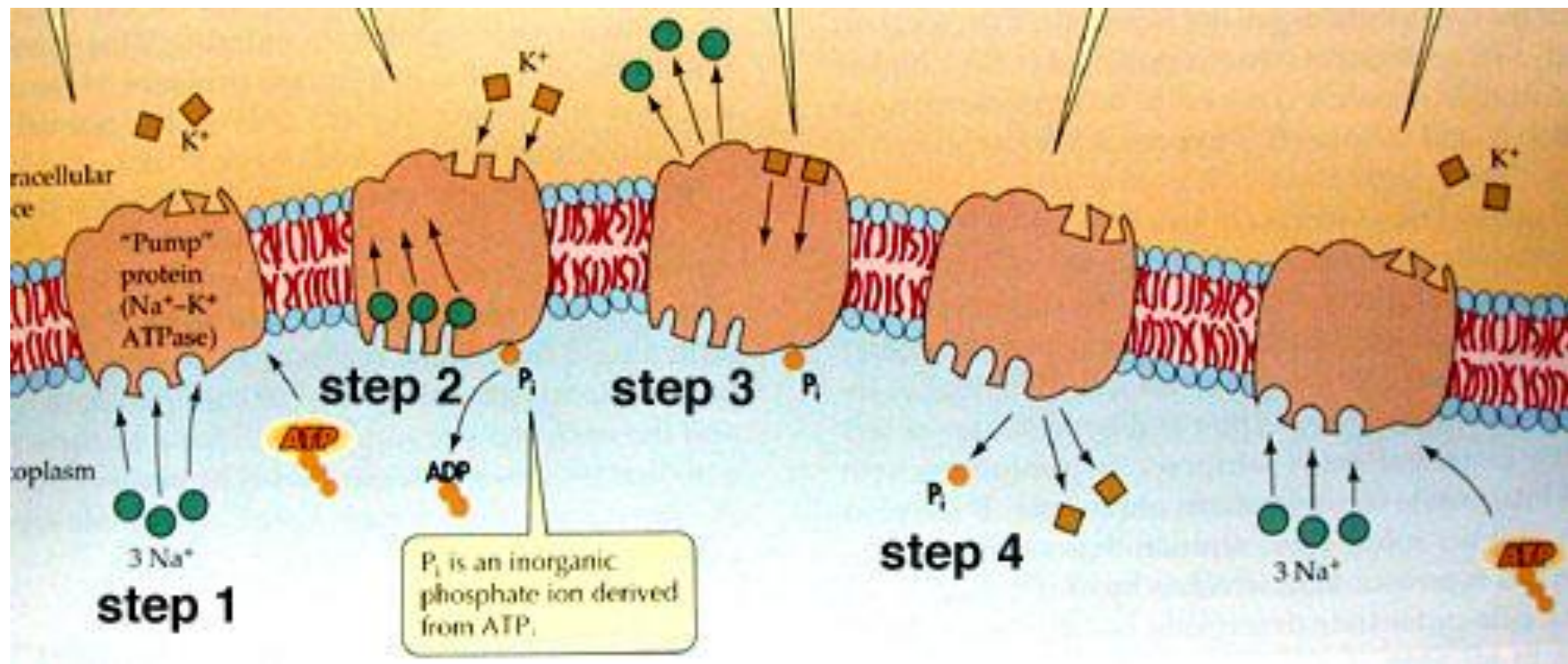


**At the resting potential, voltage-gated Na<sup>+</sup> channels are closed.**

**When the membrane is depolarized, conformational changes open the voltage-gated channel.**

# Akcijski potencijal

- potencijal u mirovanju-3 natrijeva iona u okolini, 2 kalijeva iona u stanici
- potencijal stanice u mirovanju - -70 mV
- nakon vezanja neurotransmitera, natrijevi kanali se otvaraju-natrij ulazi u stanicu – depolarizacija membrane
- unutrašnjost stanice postaje pozitivnija u odnosu na okolinu
- inaktivacijom natrijevih kanala, otvaraju se kalijevi kanali kojima kalij izlazi iz stanice – unutrašnjost opet postaje negativnija - repolarizacija membrane
- ravnoteža se ponovno uspostavlja djelovanjem pumpe

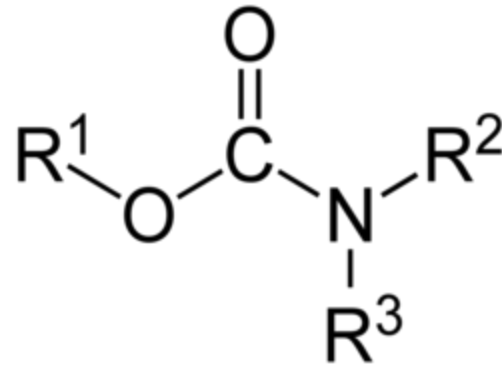
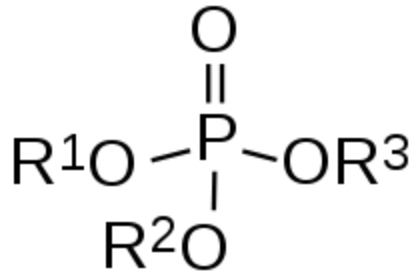




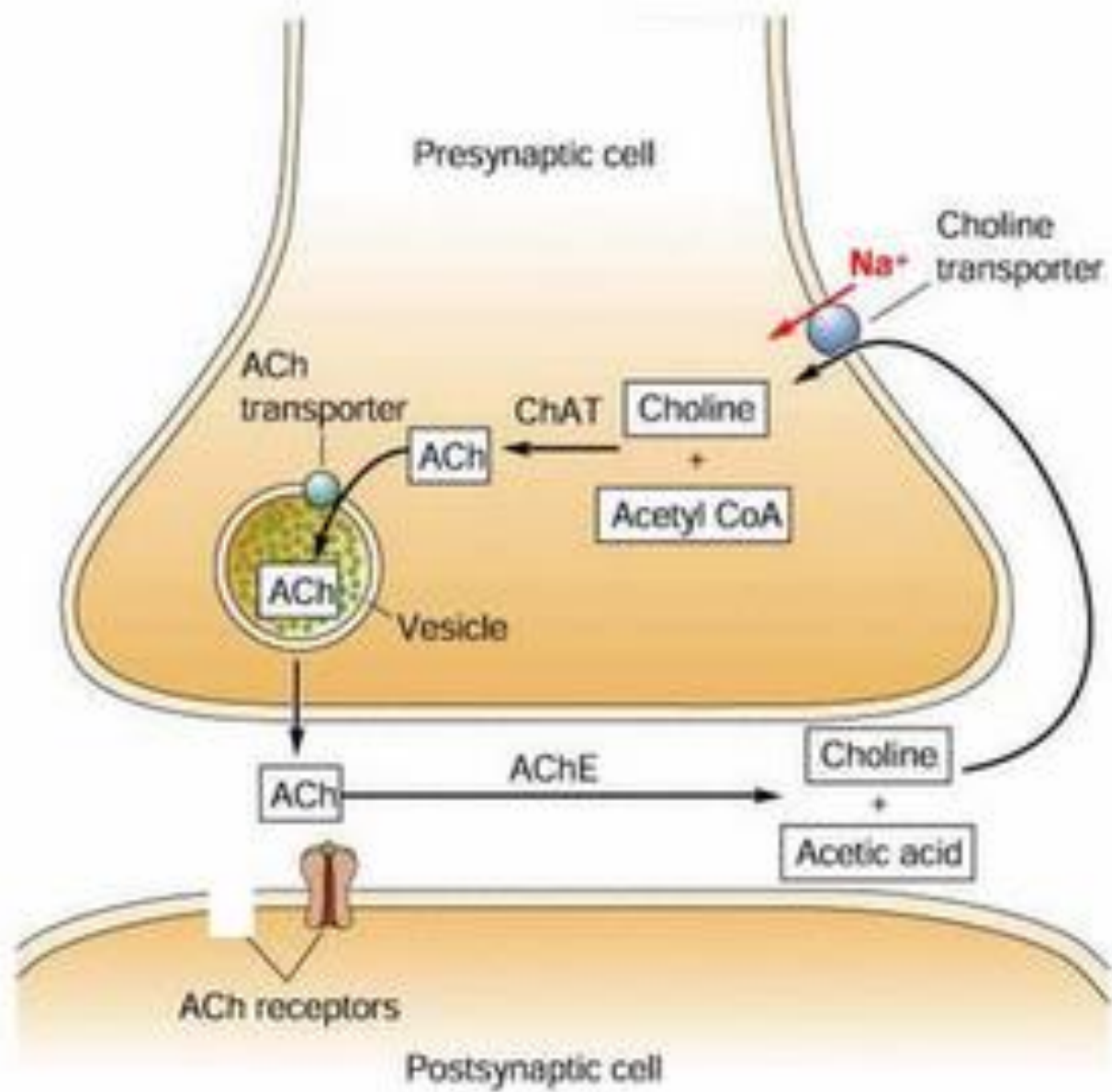
# Kemizam – inhibitori Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pumpe

- diklordifeniletani(DDT) ciklodieni, klorirani spojevi benzena ili cikloheksana (lindan)
- kemijski stabilni, spora biotransformacija, lipofilni
- metabolizam steroida, izlazak kalcija, tumorogenost

# Kemizam-inhibitori kolinesteraze



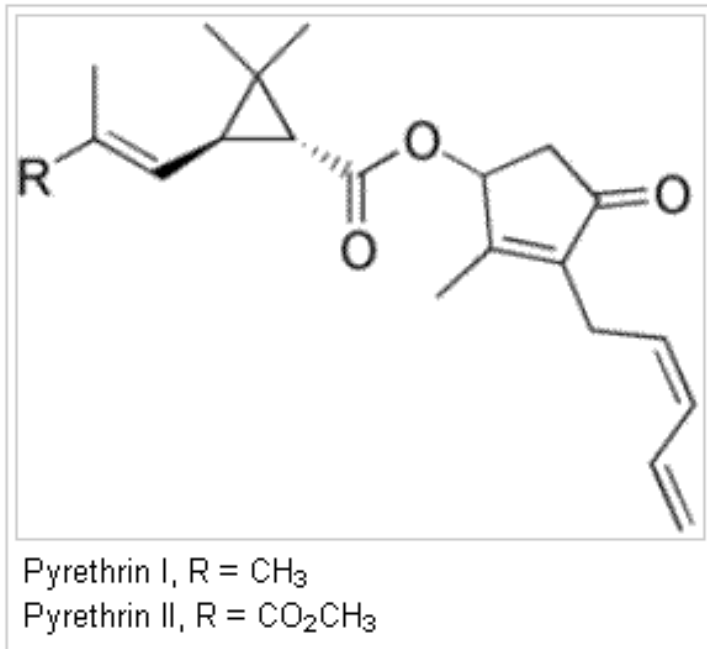
- organofosfati i karbamati



# Inhibitori sinteze ATP-a (inhibitori ATP-aza)

- inhibicija  $\text{Na}^+$  i  $\text{K}^+$ ATPaza i  $\text{Ca}^{2+}$  i  $\text{Mg}^{2+}$  ATPaza neurona (repolarizacija)
- usporavanje zatvaranja  $\text{Na}^+$  kanala
- smanjeni transport  $\text{Ca}^{2+}$
- povećana osjetljivost prema malim stimulansima iz okoliša
- nekontrolirana ekscitacija

# Kemizam-piretroidi



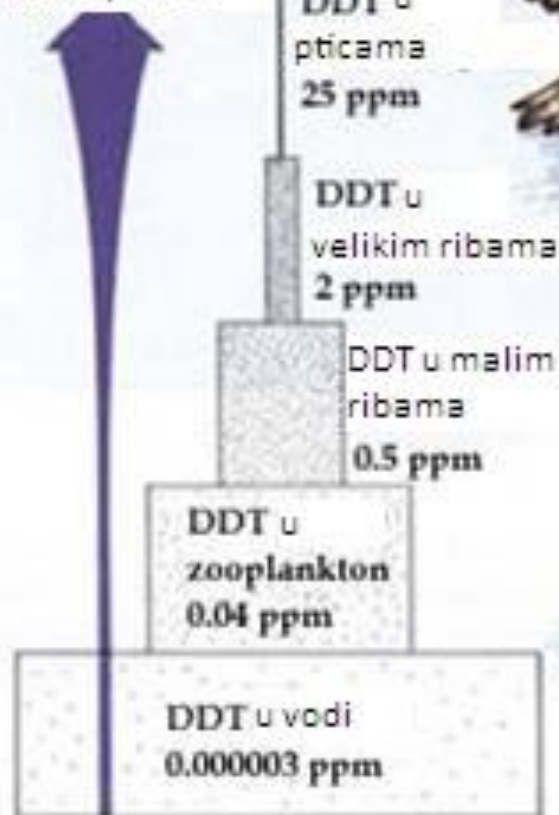
- Inhibicija repolarizacije membrane
- sisavci-brzi metabolizam hidroliza esterske veze i aromatska hidroksilacija

# Herbicidi i fungicidi

- inhibicija fotosinteze, inhibicija sinteze ATP-a, inhibicija stanične diobe, sinteze proteina
- djelovanje: selektivno, kontaktno ili translocirano
- put unosa-apsorpcija putem kože
- dermatitis, crvenilo, alergijske reakcije, anafilaksija
- Fungicidi-često sadrže metale

Bioakumulacija/biomagnifikacija

DDT koncentracija  
povećanje 10  
miliona puta!!!



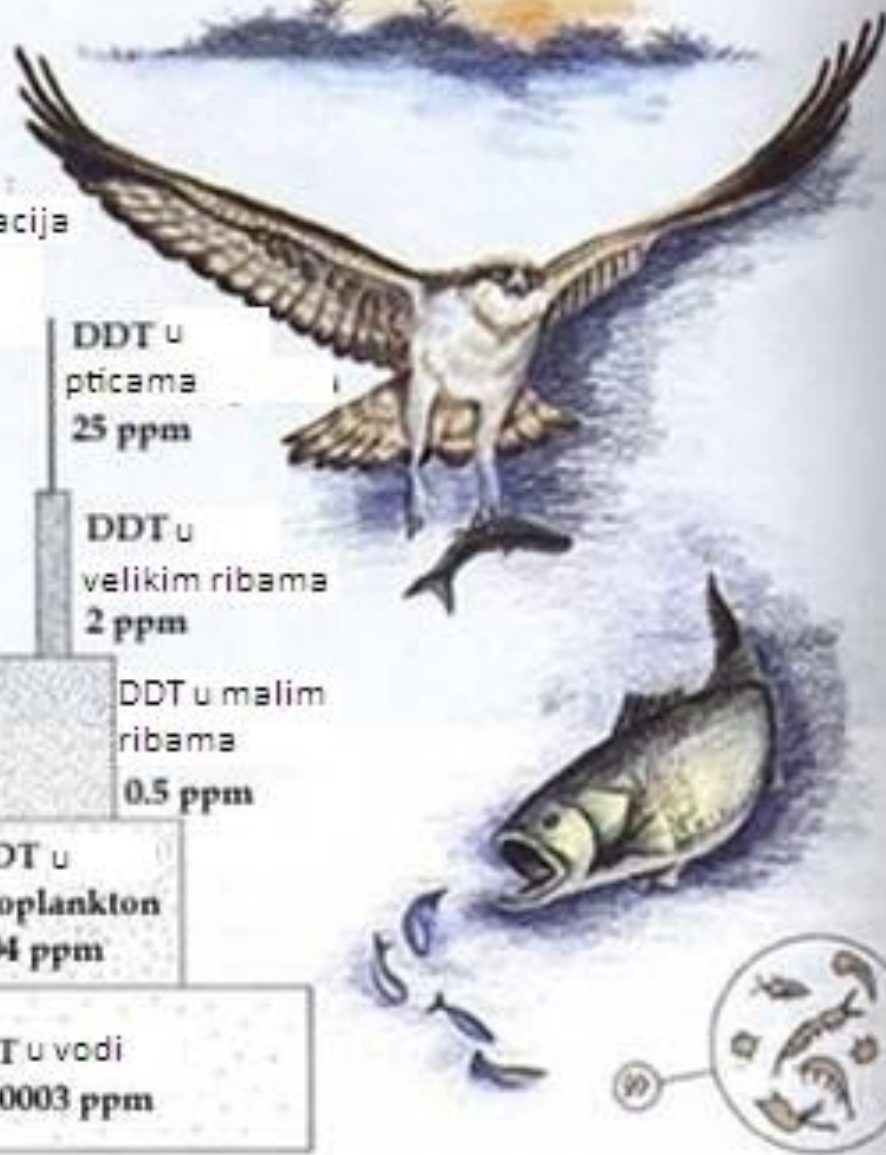
DDT u  
pticama  
25 ppm

DDT u  
velikim ribama  
2 ppm

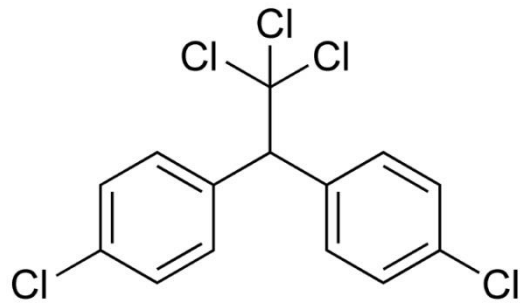
DDT u malim  
ribama  
0.5 ppm

DDT u  
zooplankton  
0.04 ppm

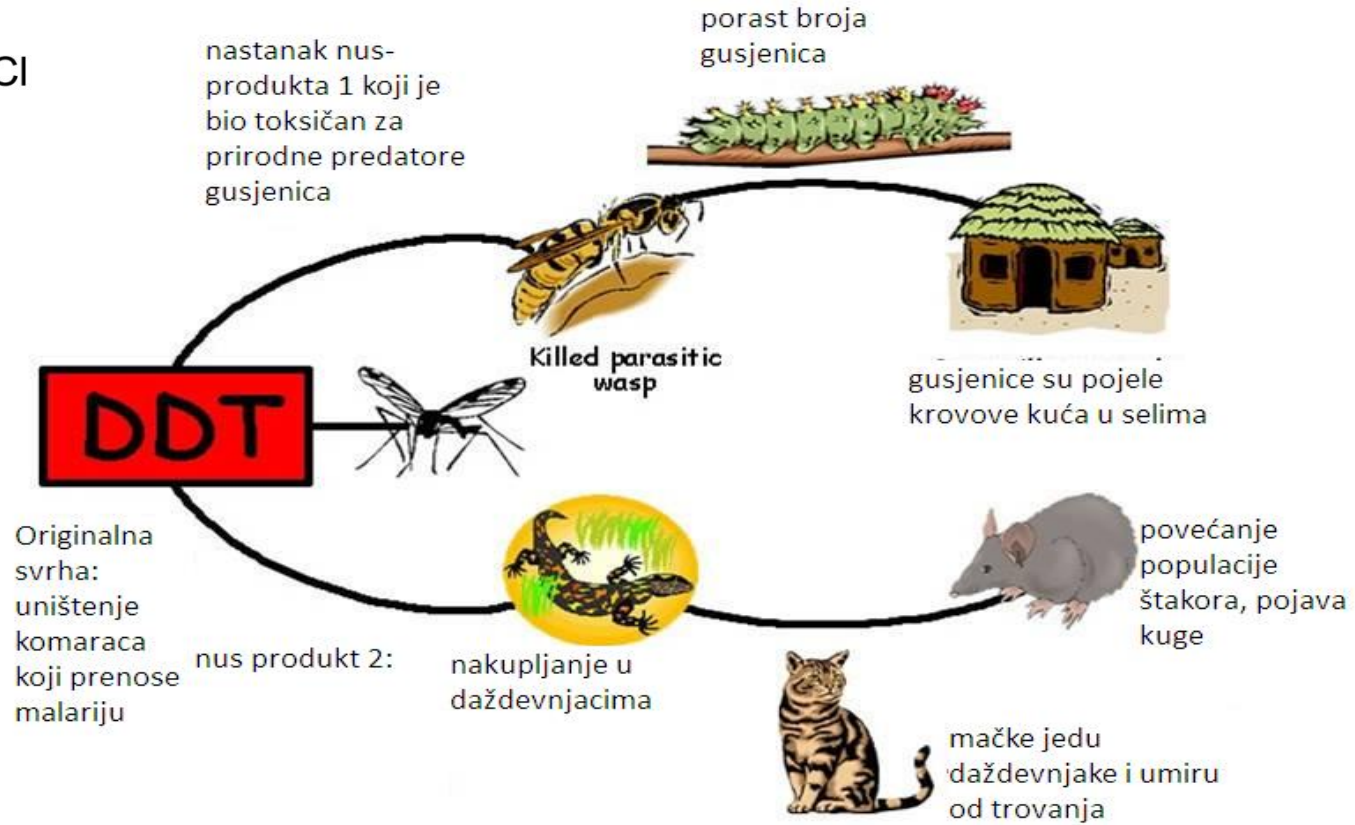
DDT u vodi  
0.000003 ppm







Ranih 50-tih godina prošlog stoljeća na Borneu je bilo puno komaraca koji su prenosili malariju. WHO je riješenje našla u primjeni velikih količina DDT-a; Ovo su posljedice



# Metali

- Živa
- Aluminij
- Arsen
- Barij
- Berilij
- Kadmij
- Kobalt
- Olovo
- Nikal
- Selen
- Cink
- Krom

# Izvori

- Tvornički nus proizvodi
- Premazi za brodove-rijeke, jezera, mora
- Sagorjevni produkti ugljena
- Nus produkti naftnih bušotina
- Odlagališta otpada
- Pirotehničke naprave
- Erupcije vulkana, zemljotresi, udari meteora

# Teški metali

- faktori koji utječu na toksičnost metala:
  - interakcije s esencijalnim metalima
  - nastanak kompleksa protein-metal (sulfhidrilne skupine metalotioneina-kompleksi s kadmijem, cinkom, bakrtom, živom i srebrom; transferin i feritin-kompleksi s željezom)
  - starost jedinke (djeca bolje asorbiraju metale, izraženiji genotoksični učinak metala zbog brzog rasta, metabolizma)
  - navike (pušenje, alkohol)
  - kemijski oblik metala
  - imunološki status jedinke (hipersenzitivnost)

Biološko poluvrijeme zadržavanja metala u tijelu  
obično jako dugo

- Kao i pesticidi, akumuliraju se u organizmu i lako ulaze u hranidbeni lanac
- Skladište se u mekim organima i kostima
- S obzirom da su pozitivno nabijeni imaju afinitet prema većini bioloških molekula koje su negativno nabijene čime dolazi do nastanka kompleksa
- Svojstvo keliranja-vezanje organskih molekula na dva ili više mjesta na metal
- Keliranje ponekad dovodi do smanjenja toksičnog učinka nekog metala (As)

- Nakupljanjem teških metala u koronarnim arterijama dolazi do smanjivanja nivoa NO koji je nužan za relaksaciju krvnih žila
- Nakupljanjem u žlijezdama dolazi do smanjene produkcije hormona-rano starenje, menopauzalni simptomi, osteoporoza, hipotireoidizam
- Kod dijabetičara, dolazi do neodgovarajućeg odgovora na terapiju
- Neurološki poremećaji (depresija, moć razmišljanja)

- Teški metali su sistemski toksini s direktnim utjecajem na živce, urinarni sustav, razvoj embrija, mijenjaju metaboličke procese, uzrokuju izlazak kalcija iz kostiju kako bi se održao pH sustava jer sami izazivaju povećani aciditet, uzrokuju upale arterija i tkiva, otvrdnuće arterija. Prolaze kroz placentu, ulaze u majčino mlijeko. Ruše antioksidacijski balans stanice, uzrokujući prooksidativni učinak ROS

# Nanočestice

- CDNP (“combustion-derived nanoparticles”) grupa spojeva nano dimenzija oslobođena u zrak izgaranjem različitih materijala, sklone aglomeraciji, a u sustav ulaze preko zraka u dišni sustav
- Vrlo često uzrok alergijskih reakcija do kojih dolazi po slijedećoj shemi:
- CDNP → oksidacijski stres → aktivacija signalnih puteva → ekspresija inflamatornih gena



- Svakodnevna izloženost sagorjevnim produktima ugljena, pepela i dizela
- Proces sagorjevanja dovodi do koncentriranja metala prisutnih u fosilnim gorivima predstavljajući dodatni biohazard za okoliš
- Piroliza organske materije dovodi do nastanka drugih kompleksnih organskih molekula koje ostaju duže vremena stabilne zajedno s jednostavnim ugljikovim nanočesticama
- Velika površina aglomerata nanočestica osigurava čitavi niz katalitičkih reakcija koje neminovno dovode do nastanka slobodnih radikala

Crni  
ugljen

Velika površina



Čestice nastale sagorjevanjem  
dizelskog goriva

Organski spojevi, metali,  
velika površina



Pepeo ugljena

Velika površina



Oksidacijski stres



Signalni MAPK putevi



Ekspresija transkripcijskih faktora NF-kB, AP1



inflamacija

# Ugljik-monoksid

- plin bez boje, okusa i mirisa
- nepotpuno sagorjevanje organske materije
- donji slojevi zraka
- toksični efekti zbog nastanka hemoglobin-CO kompleksa
- inhibicija oslobađanja O<sub>2</sub> iz oksihemoglobina
- direktna toksičnost: vezanje za citokrom i mioglobin, smanjivanje nastanka ATP-a, apoptoza stanica moždanog tkiva

# Sumpor-dioksid

- sagorjevanje fosilnih goriva koja sadrže sumpor
- vodotopljiv
- u zraku i u prisustvu vlage prelazi u sulfatnu kiselinu i soli sulfata (Fe ili Mn)
- zadebljanje sluznice traheja, bronhitis, bronhokonstrikcija
- kisele kiše

# Ozon

- kratkovalno UV zračenje-nastanak ozona
- jaki oksidans koji oksidira nezasićene veze
- nastanak slobodnih radikala
- nastanak aldehida-destabilizacija stanične membrane i povećana propustljivost
- aktivacija fosfolipaza-upalni procesi
- iritans pluća

Primjeri iz svakodnevnog života

# **Heterociklički amini**

**Imidazolni prsten**

**Metilacija ključna za genotoksičnost**

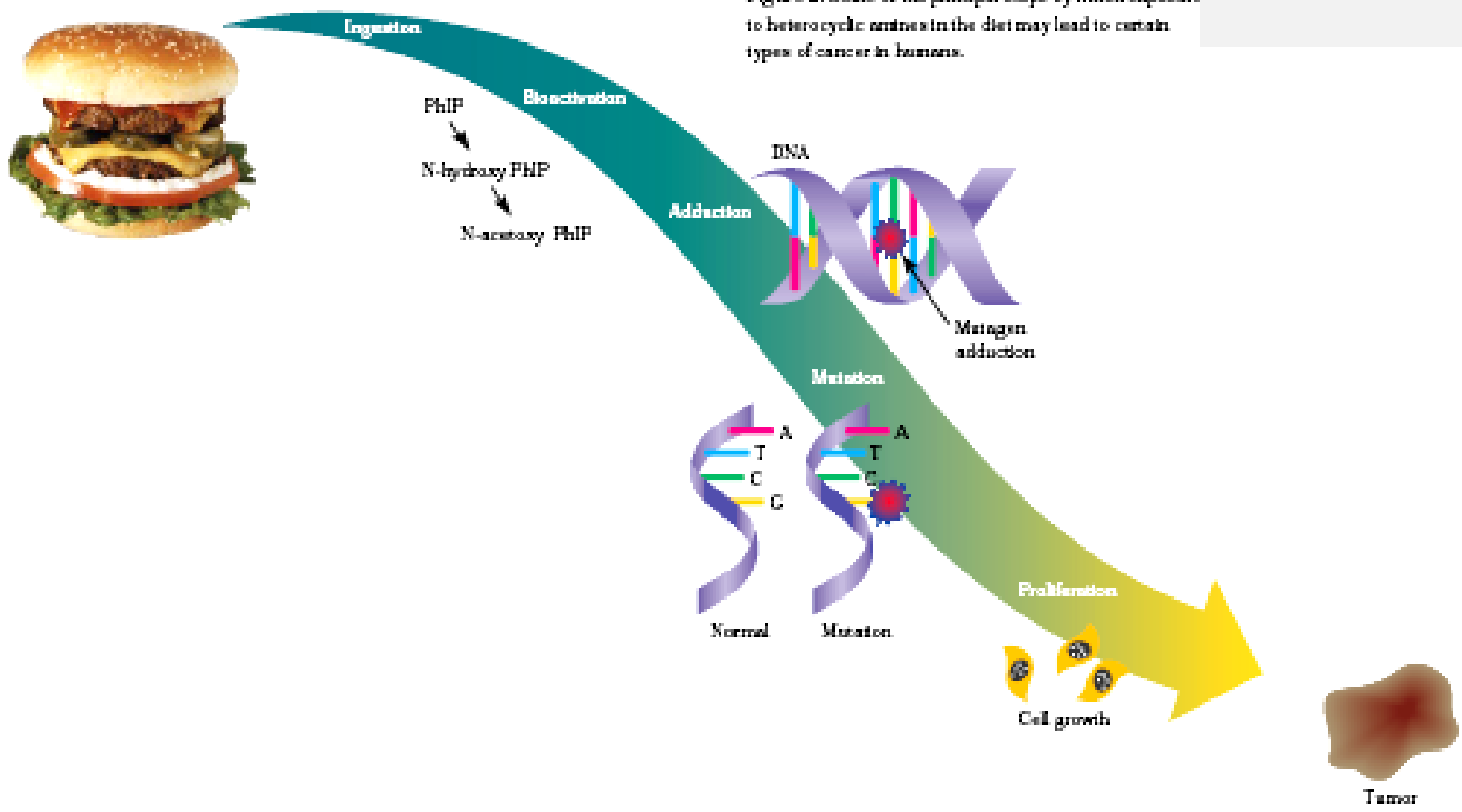
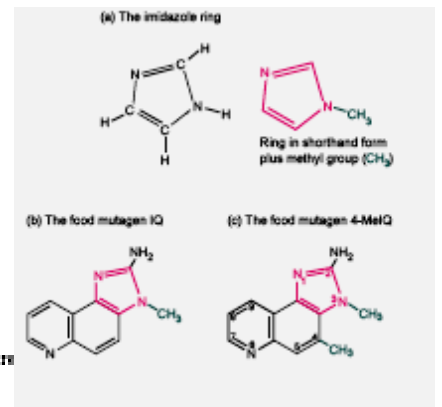


Figure 2. Some of the principal steps by which exposure to heterocyclic amines in the diet may lead to certain types of cancer in humans.

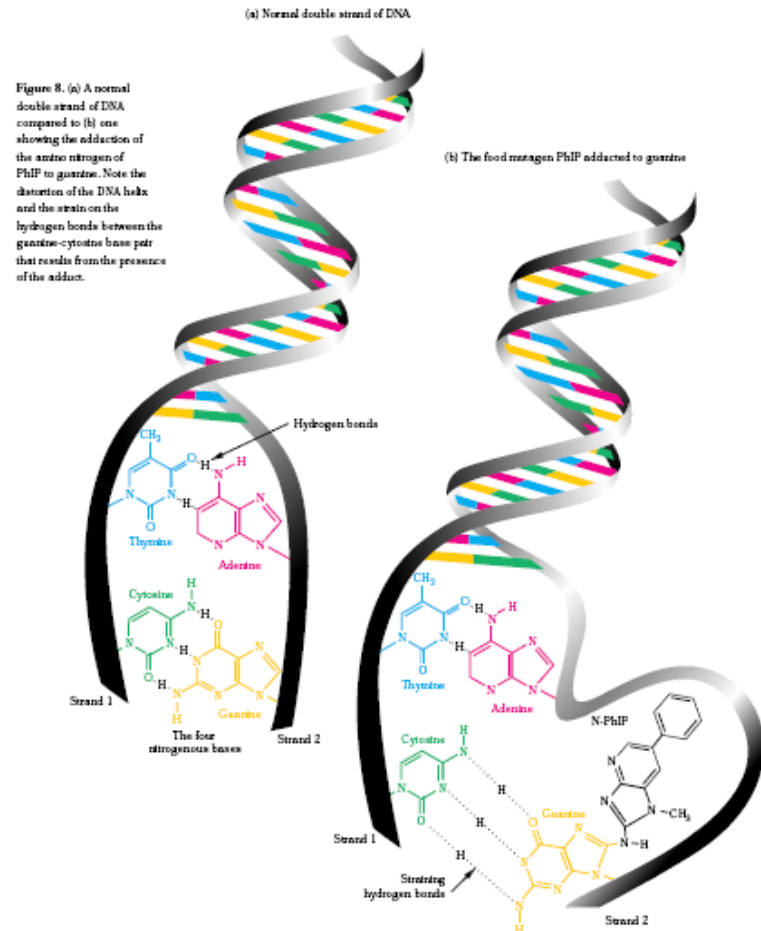




# Heterociklički amini

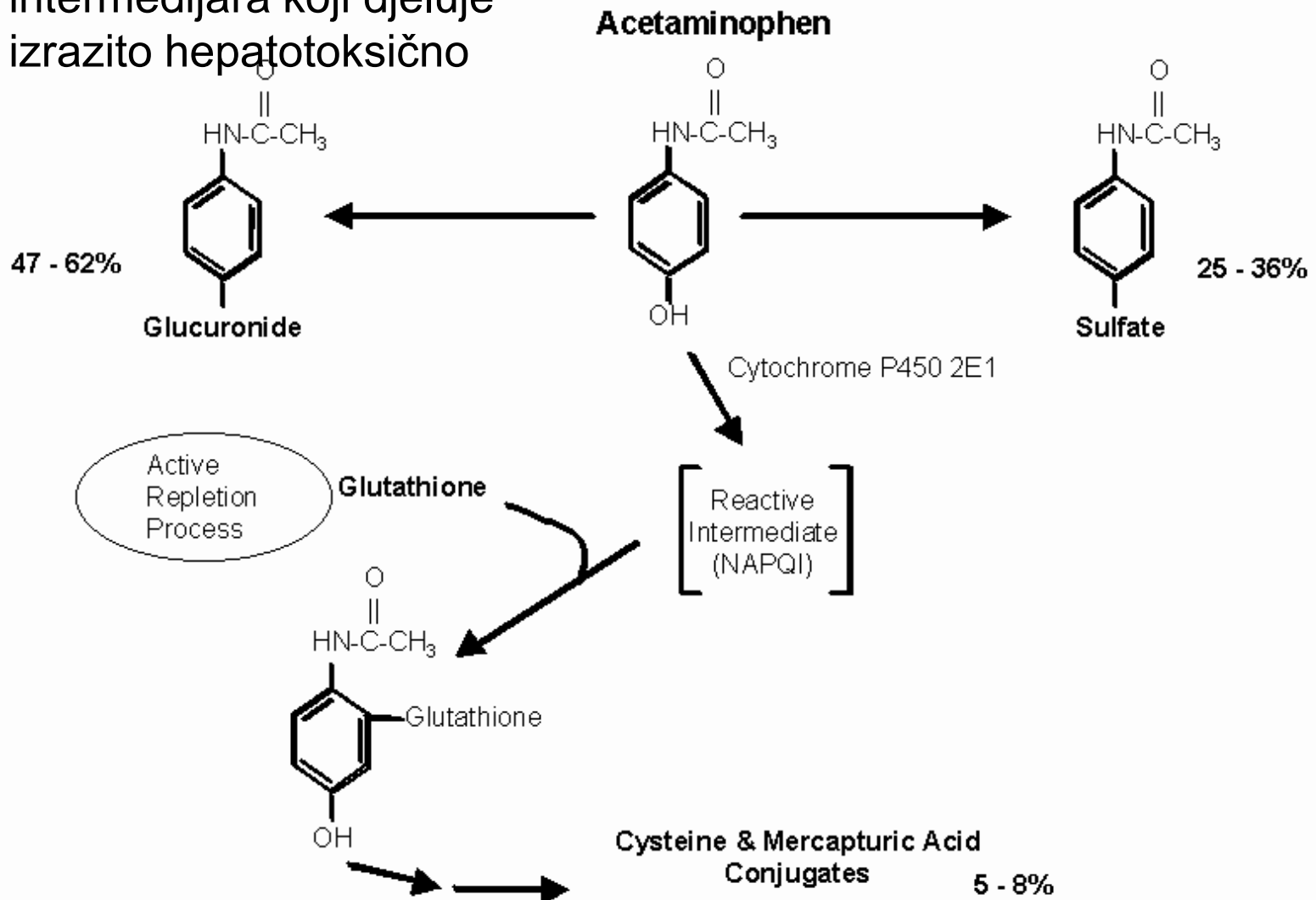
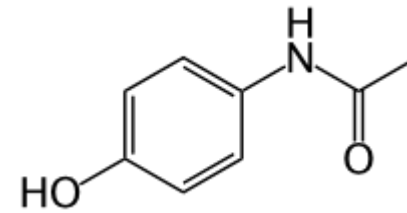
- Stvaranje DNA adukata
- Mutacije prilikom replikacije ili onemogućavanje replikacije
- Problem niskih doza i kontinuirane izloženosti

Food Mutagens



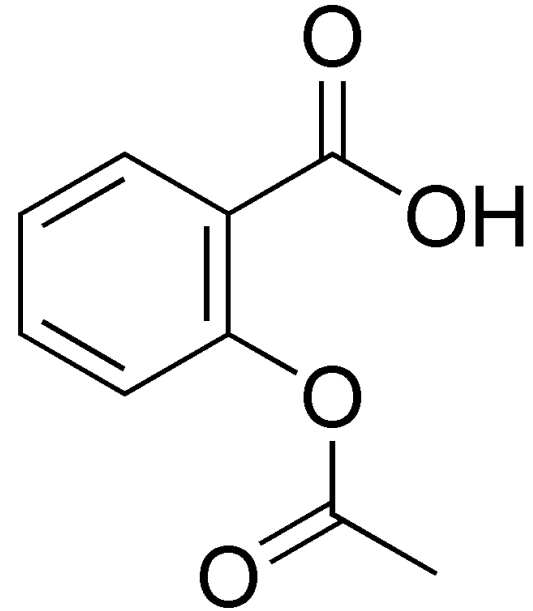
Paracetamol

- Paracetamol-glukuronidacija i sulfatacija u jetri, predoziranje-metabolizam putem CYP450 i nastanak reaktivnog intermedijara koji djeluje izrazito hepatotoksično



Acetil-salicilna kiselina

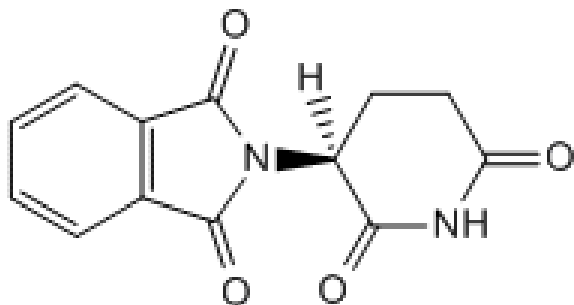
- Nakon apsorpcije hidrolizira se do salicilne kiseline, a u stanicama onemogućuje kompletnu oksidativnu fosforilaciju uzrokujući hipertenziju, nastanak  $\text{CO}_2$ , povećanu potrebu za kisikom i ubrzanje metabolizma.



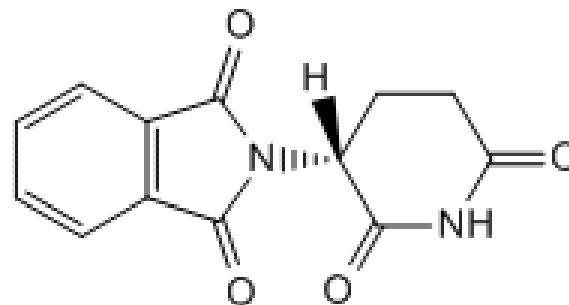
Ulaskom salicilata u CNS stimulira se respiratorni centar te dolazi do ubrzanja disanja i dubine udisaja. Nivo  $\text{CO}_2$  u krvi pada jer je permeabilnost  $\text{CO}_2$  u alveolama veća od kisika

- Zbog smanjenja koncentracije  $\text{CO}_2$  u krvi dolazi do metaboličke alkaloze
- U svrhu očuvanja homeostaze, dolazi do stimulacije bubrega koji izlučuju velike količine bikarbonata. Uz to, urinom se izlučuju i velike količine natrijevih i kalijevih iona-dehidracija
- Time pada pH i javlja se acidoza
- Inhibicija krebsovog ciklusa, gomilanje organskih kiselina, razgradnja ATP-a
- Početak glikolize kako bi se nadoknadila energija
- Acidoza omogućuje daljnji ulazak neioniziranog salicilata u CNS uzrokujući još veću acidozu, i u konačnici smrt.

Talidomid



S-thalidomide - a teratogen



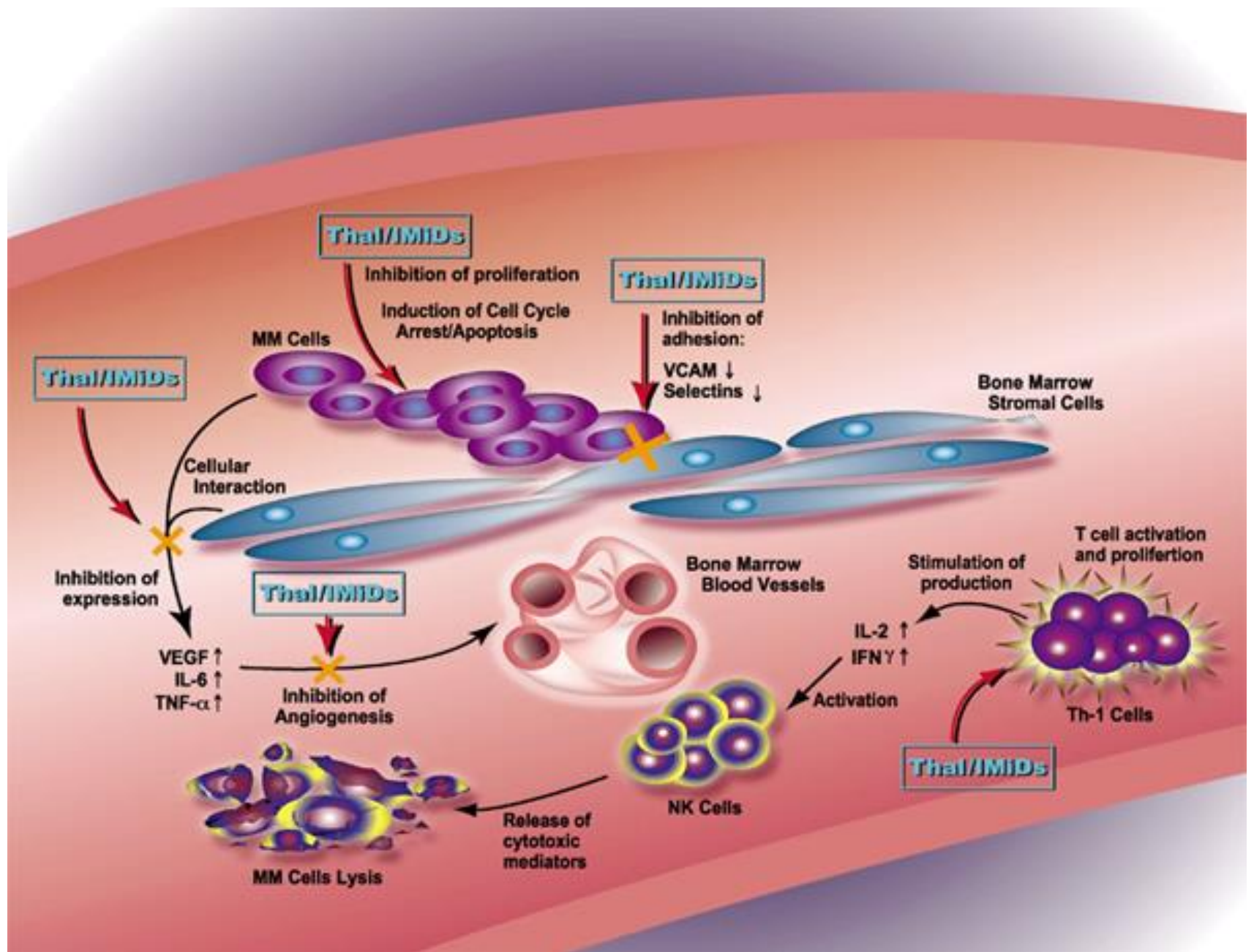
R-thalidomide - a sedative

Nakon apsorpcije, podliježe metabolizmu putem CYP 2B  
Jedan od reaktivnih oblika za koje se smatra da djeluju teratogeno je ftalilglutaminska kiselina.

Teratogeni učinak se postiže ukoliko se uzima između 3 i 8 tjedna trudnoće

Najčešće posljedice: neformiranje udova, neformiranje vanjskog uha, no ne izaziva embrioletalan učinak







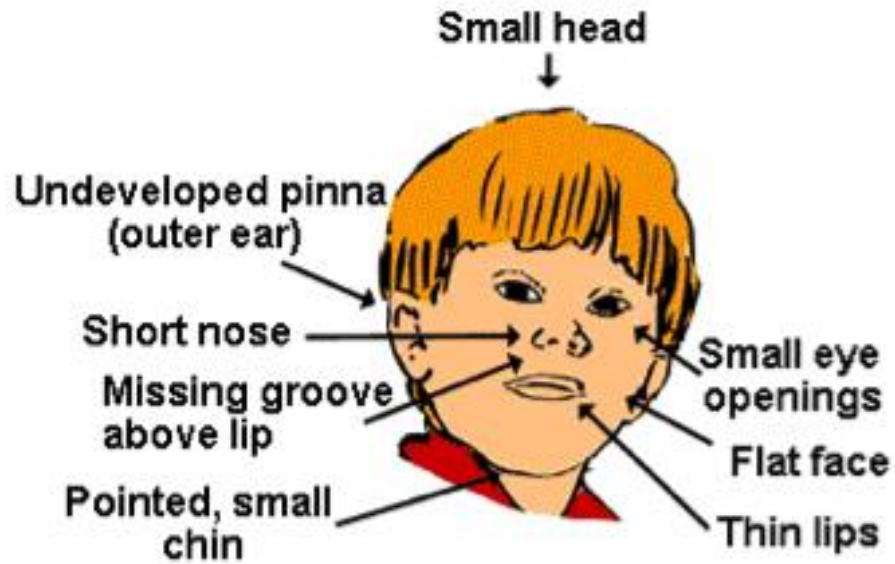
Etanol

- Lako se otapa u vodi
- zbog hidrofobnog karaktera lako prelazi u stanicu kroz membranu
- brzo se uspostavlja ravnoteža u koncentraciji s obe strane membrane
- apsorpcija: 70% u želucu; 25% u duodenumu; ostatak se može pronaći u ostalom dijelu probavnog trakta
- metabolizam alkohola započinje u želucu djelovanjem želučane alkohol-dehidrogenaze (ADH) – 10%
- 90% etanola dolazi krvotokom do jetre
- razgradnja do acetaldehida putem tri sustava:
  - jetrena ADH (90%)
  - mikrosomalni oksidacijski sustav CYP 2E1 (10%)
  - katalaza (0-2%)

- acetaldehid dehidrogenaza razgrađuje acetaldehid do acetata
- 50% Azijata nema funkcionalnu ALDH-disulfiram-antabus
- acetaldehid odgovoran za nastanak tumora gornjih dišnih organa; mutageni efekt na DNA
- veže se za DNA stvarajući stabilne adukte, a ROS-ovi uzrokuju lipidnu peroksidaciju i nastanak produkata koji također stvaraju DNA adukte
- koncentracije acetaldehida koje su mutagene (50-100  $\mu\text{M}$ ) nastaju nakon popijenih 0.5 L vina
- hepatokarcinogeneza: indukcija ciroze jetre, povećani oksidacijski stres izazvan alkoholom, promjenjena metilacija
- aldehid-dehidrogenaza-deficijentne jedinice-povećani rizik of raka jednjaka
- pušenje, slaba oralna higijena, nedovoljan unos vitamina-povećani rizik od nastanka tumora

# Utjecaj etanola i acetaldehida na estrogene

- unos alkohola uzrokuje povećanu koncentraciju estrogena u krvi žena u predmenopauzi
- steroidni hormoni mogu se metabolizirati putem alkohol-dehidrogenaze pa se javlja kompeticija između estrogena i alkohola za aktivno mjesto alkohol-dehidrogenaze i povećanja koncentracije estrogena
- uzrokuje fetalni poremećaj-facijalne promjene oko očiju i usta, poremećaje CNS, probleme s pamćenjem i ovisnost
- utjecaj estrogena na proliferaciju stanica?
- utjecaj acetaldehida na nastanak raka?



# Etanol i mozak

- CNS depresant koji izaziva sve faze anestezije
- usporenost, zamućen vid, slaba koordinacija
- nemogućnost govora, hipoglikemija
- mišićna nekoordiniranost, hipotermija, povraćanje, konvulzije
- koma i smrt



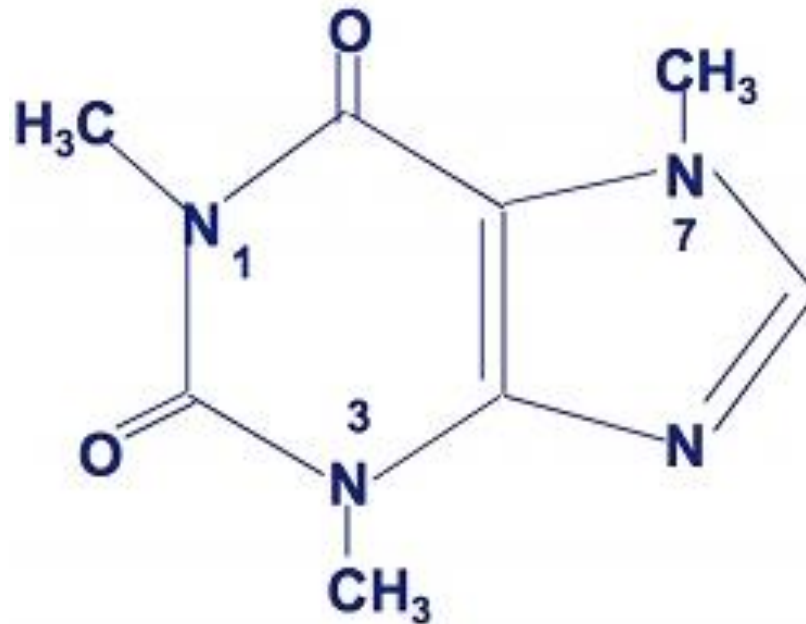
# Etanol i jetra

- akumulacija masti kao posljedica metabolizma etanola
- pojava lokalnih upala koje uslijed daljnje konzumacije etanola rezultiraju cirozom i nefunkcionalnošću jetre-uzrok: acetaldehid

**Kafein**

# Kafein-općenito

- neuroaktivna tvar, izvori: čaj, kava, kola, čokolada...
- vrlo rano navikavanje na kafein-gazirana pića

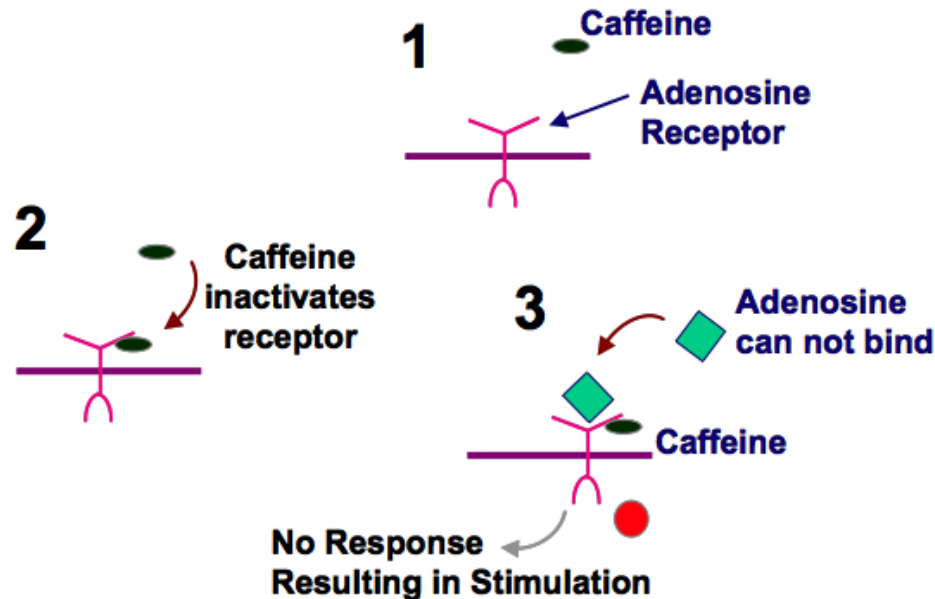


# Kafein-općenito

- potpuna apsorpcija iz tankog crijeva
- distribuira se u tjelesnu tekućinu-ista koncentracija u krvi, urinu ili mlijeku
- poluvrijeme eliminacije: 4-5 sati, u pušača 3 sata, a djeca uopće ne metaboliziraju kafein-poluvrijeme eliminacije traje danima
- metabolizam u jetri, uklanjanje jedne ili dvije metilne skupine
- stimulacija CNS-a, relaksacija mišića bronhija, blaga stimulacija srčanog mišića, diuretički učinak

# Kafein-biološki efekt

- inhibicija adenozin receptora
- adenozin-neurotransmitter koji izaziva opuštajući efekt
- neuroni uslijed dugotrajne izloženosti kafeinu povećavaju broj adenzinskih receptora



**Nikotin**

# Nikotin-općenito

- apsorpcija: pluća, crijeva, koža, želudac (slaba apsorpcija jer se ponaša kao jaka baza)
- ovisnost
- akutno trovanje: vrtoglavica, povraćanje, proljev, dezorjentiranost, slinjenje
- od pluća do mozga nikotin putuje 7 sec
- svaki udah pojačava efekt
- pozitivni efekt: ravnoteža između stimulacije i opuštanja
- ovisno o dozi-ubrzan ili usporeni rad srca

# Nikotin-biološki efekt

- stimulacija centralnog i perifernog živčanog sustava
- učinak na receptore koji su slični acetilkolinским (nikotinski receptori)
- metabolizam u jetri, plućima i bubrezima-kotinin metabolički produkt dužeg vremena poluživota
- poluživot 2 sata i potreba za ponovnim unosom
- akutna toksičnost-slična onoj izazvana acetilkolinom
- mutageni učinak-?n