

Obremenitve okolja 5

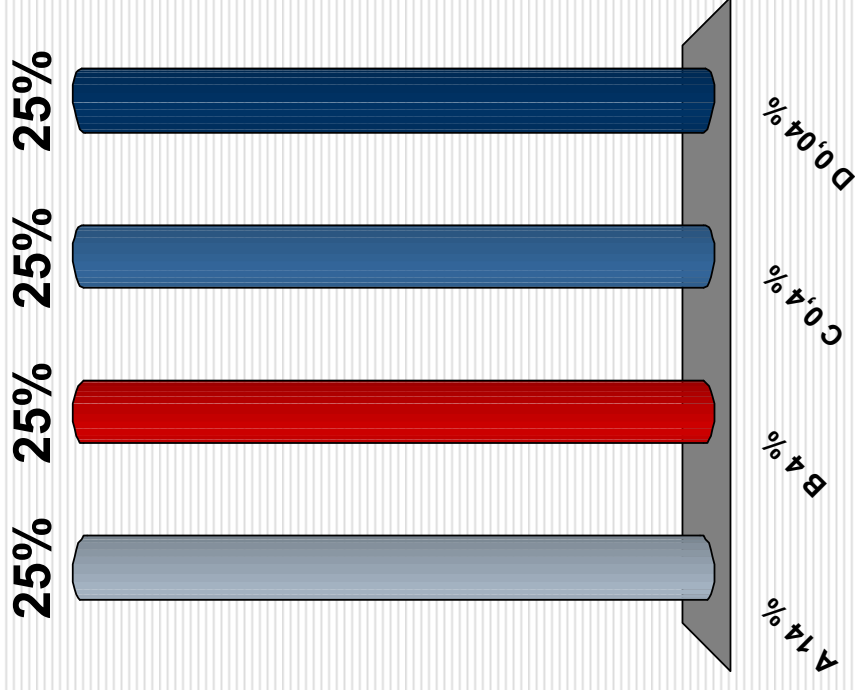
Iztok Devetak in Saša A. Glažar

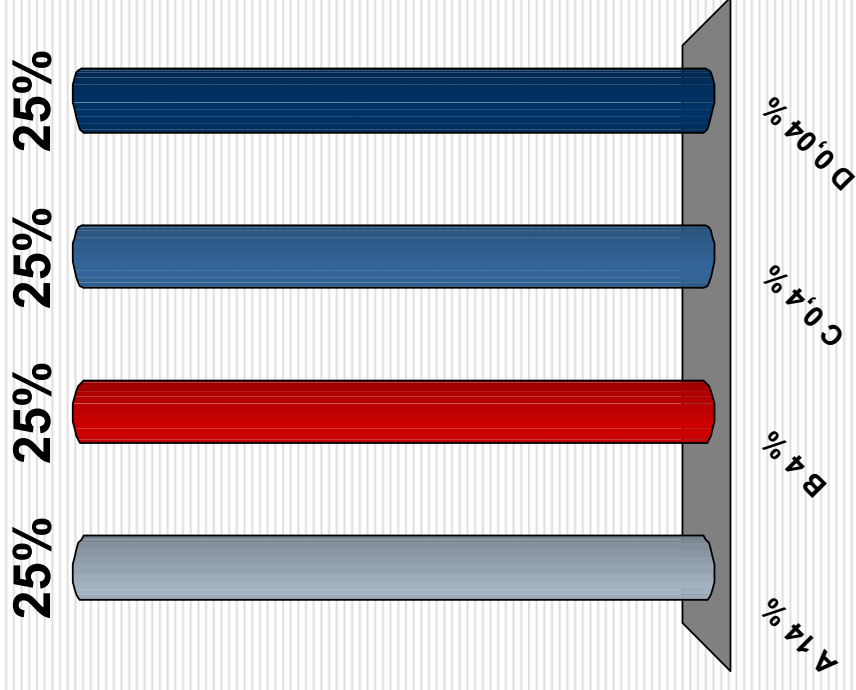
Osnove toksikologije

Marec 2010

Kaj obravnava toksikologija?

- A Strupe.
- B Strupe, ki vplivajo negativno na okolje.
- C Strupe, ki vplivajo negativno na organizme.
- D Strupe, ki vplivajo na človeka.



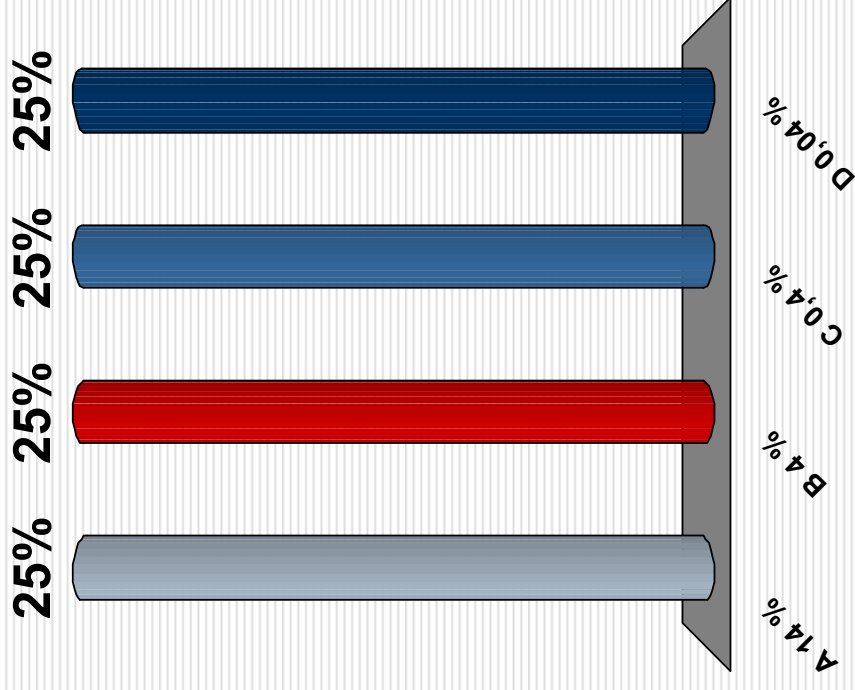


Definicija: veda o toksinih; njihov vpliv škodljiv za organizme

- ☐ Vplivi majhnih koncentracij snovi na organizme.
 - ☐ Relativna strupenost snovi – pomembna od načrtovanja novega zdravila do vplivov polutanta na okolje.
 - ☐ Primarni pomen je poznavanje kemije snovi – topnost, reaktivnost, predvidevanje na produkte biotransformacije, izbor medija za vnos toksina v testni organizem.
 - ☐ Kemija majhnih molekul je relativno enostavna.
 - ☐ Kemija makromolekul (proteini, lipidi ...) kompleksnejša.
-

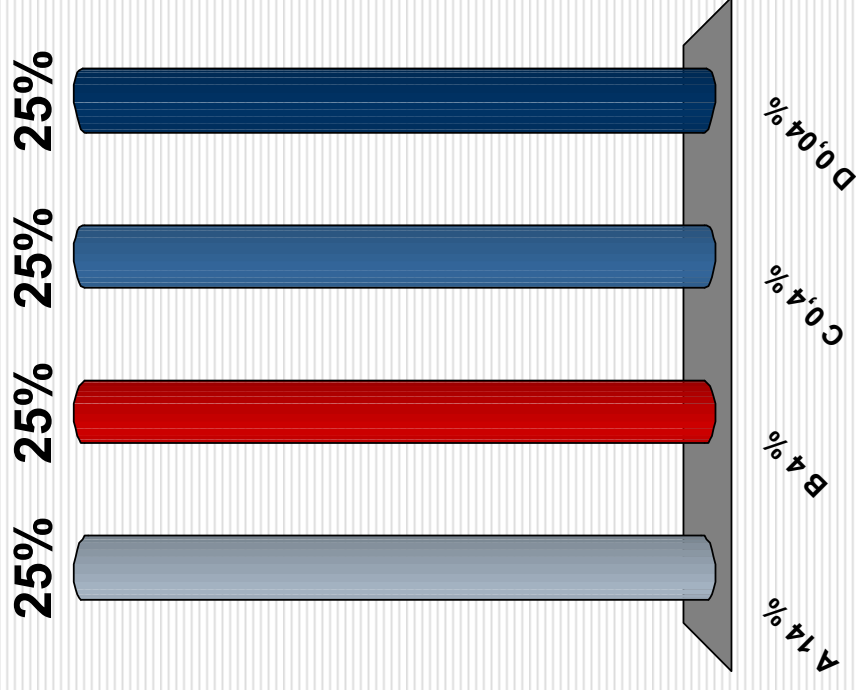
Kaj so glavni rezultati preučevanja strupenosti neke snovi za organizem?

- A Poznavanje mehanizma delovanja toksina na organizem in vplivov toksina na organizem.
- B Poznavanje mehanizma vstopa toksina v telo.
- C Poznavanje mehanizmov spreminjanja toksina v organizmu.
- D Poznavanje vplivov toksina na okolje v katerem organizme živi.



Kako poteka preučevanje strupenosti neke snovi za organizem?

- A Poteka na testnih živalih pri kontroliranih pogojih.
- B Poteka le v kemijskem laboratoriju.
- C Poteka le na prostovoljcih, ki želijo sodelovati v raziskavah.
- D Poskusov ne delajo na živalih in ne na ljudeh.



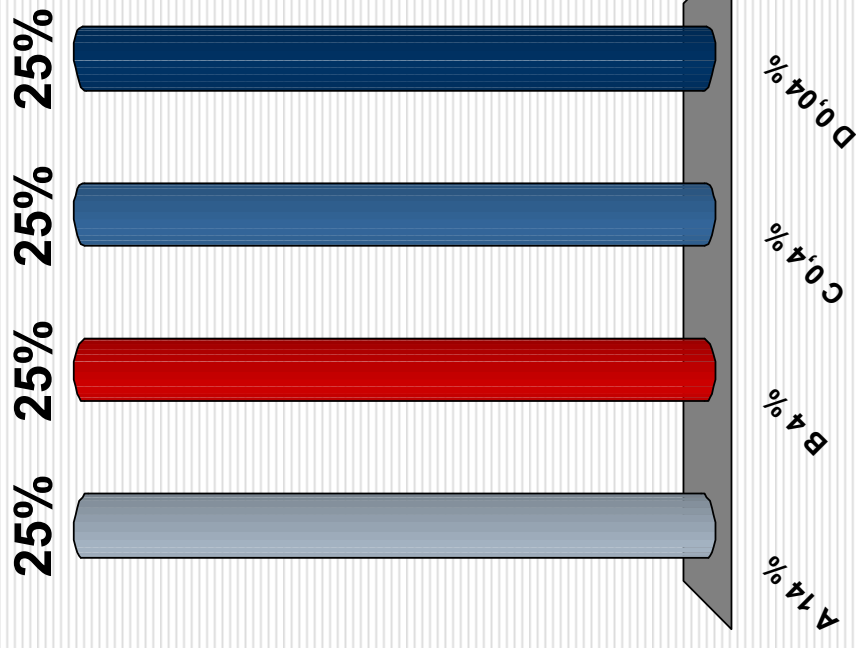
Preučevanje strupenosti snovi

☐ Rezultati:

- mehanizem delovanja toksina
- ugotavljanje vplivov toksinov na fiziologijo, organe, tkiva ...

☐ Protokol raziskave

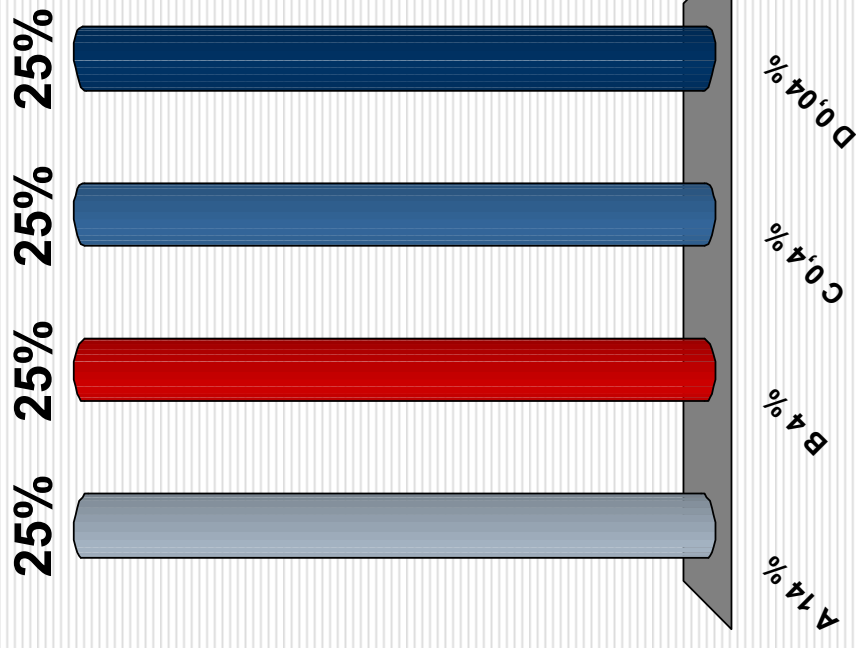
- humana obravnava testnih živali
- kontrolna in eksperimentalna skupina
- kontrolirani pogoji življenja (poseben kletke)
- meritve telesnih parametrov (masa)
- opažanja: obnašanje, simptomi (znaki zastrupitev)
- končna humana usmrtitev; pregled organov – iskanje znakov zastrupitev
- histopatološki in biokemični pregled tkiv in/ali celic



❑ **odmirjanje** (količina aplicirane snovi na enoto telesne mase prejemnika – mg / kg telesne mase)

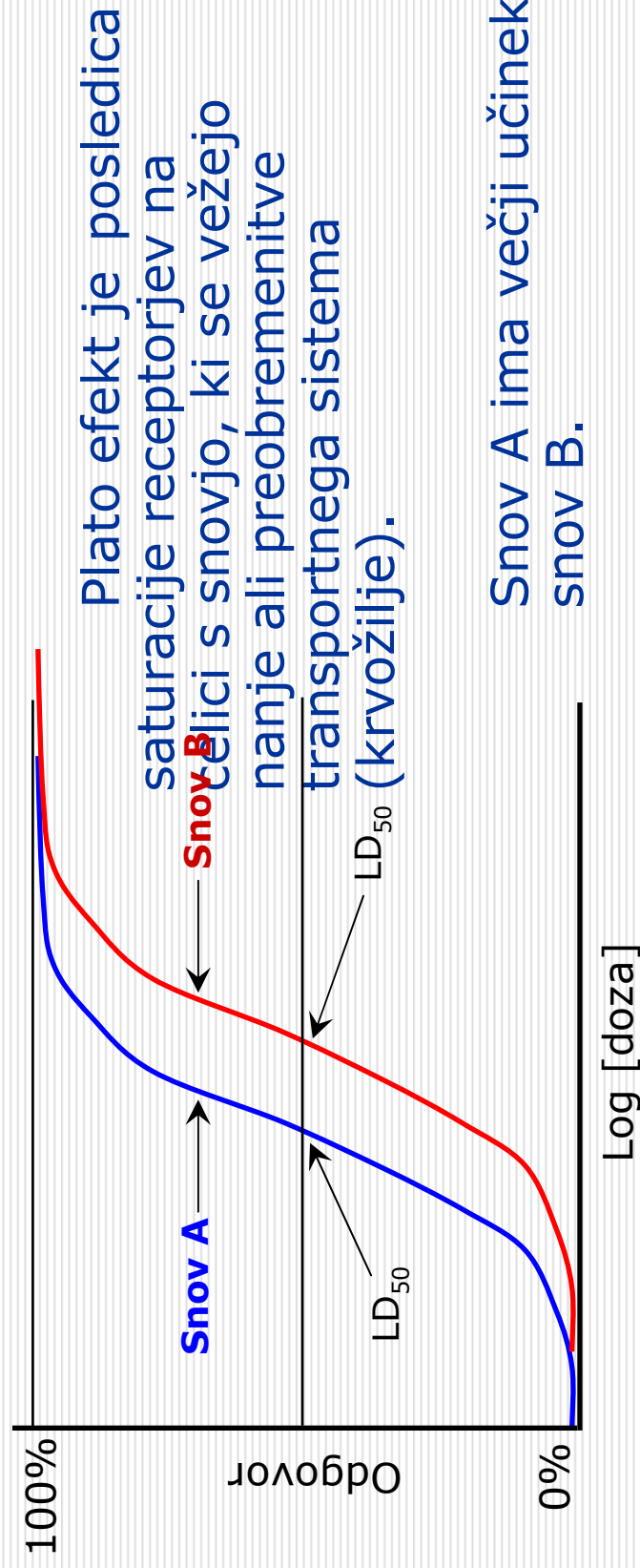
Preučevanje strupenosti snovi

- ☐ OSNOVNO NAČELO TOKSIKOLOGIJE: odgovor se proporcionalno spreminja z naraščanja aplicirane doze testirane snovi na osnovi geometrijskega zaporedja (1, 2, 4, 8, 16 ... mg/kg)
 - ☐ Vsaka snov ima svoj doza-odgovor odnos.
 - ☐ Običajno predstavljanje rezultatov v grafični obliki.
-



Preučevanje strupenosti snovi

□ Odvisnost odgovora od doze (doza-odgovor krivulja)

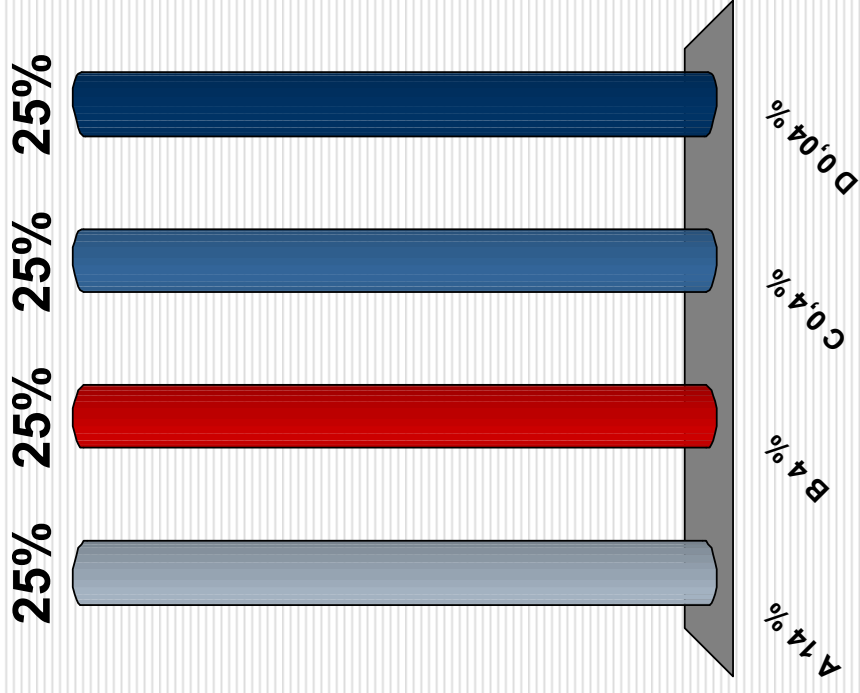


Snov A ima večji učinek kot snov B.

Letalna doza snovi A je manjša kot letalna doza snovi B.

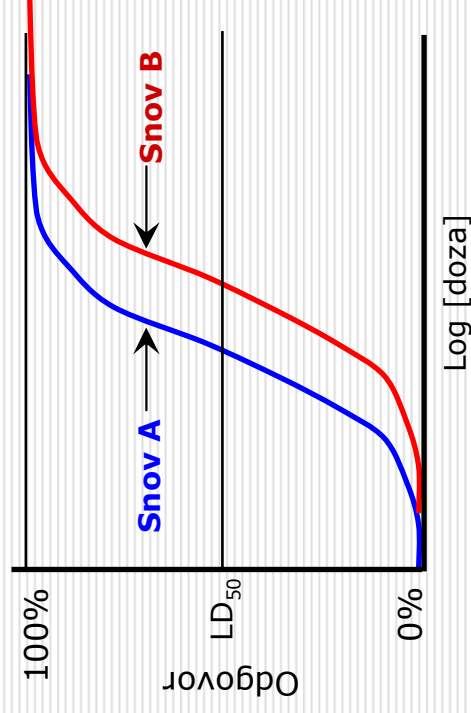
Kaj je plato efekt pri delovanju neke snovi na organizem?

- a Koncentracije snovi v telesu organizma.
- b Posledica nasičenja receptorskih mest za vezavo snovi.
- c Posledica preobremenitve krvožilnega sistema.
- d Posledica pogina organizma.

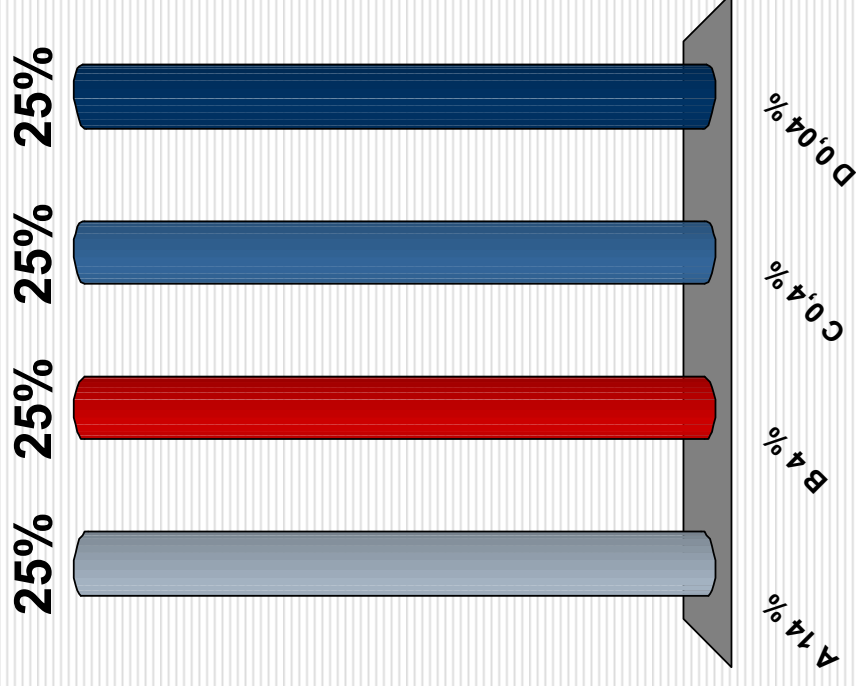


- A a, b
- B b, c
- C b, d
- D c, d

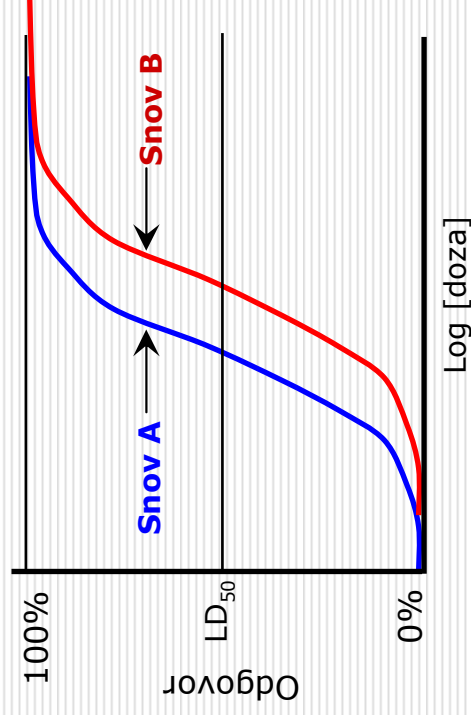
Katera snov pri manjši dozi doseže plato efekt?



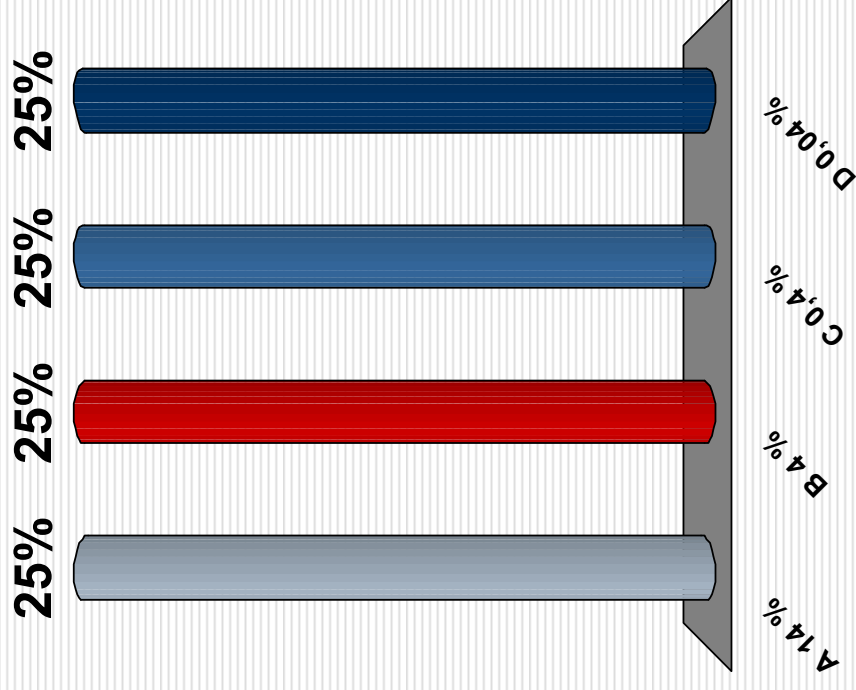
- A Snov A.
- B Snov B.
- C Obe snovi pri isti dozi.



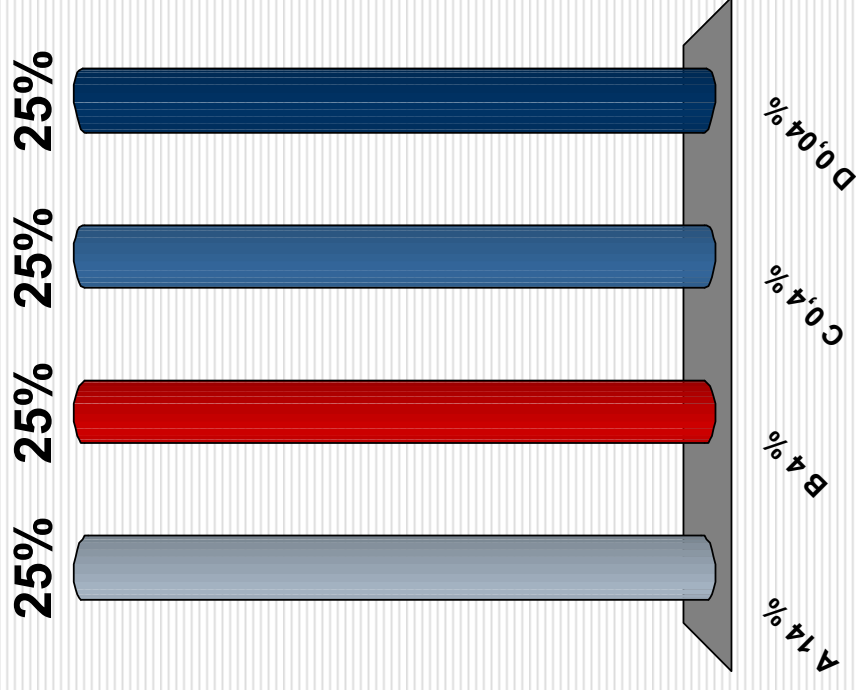
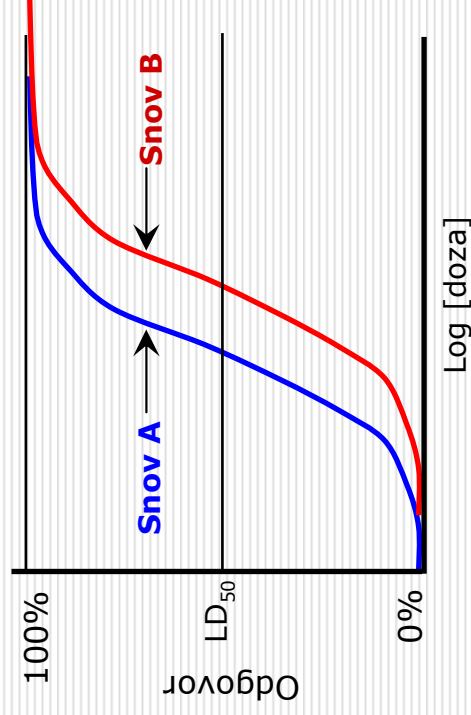
Katera snov ima večjo dozo, pri kateri pogine 50 % poskusnih živali?



- A Snov A.
- B Snov B.
- C Obe snovi pri isti dozi.
- D Tega ne moremo določiti.



Katera snov ima manjši učinek na organizem?



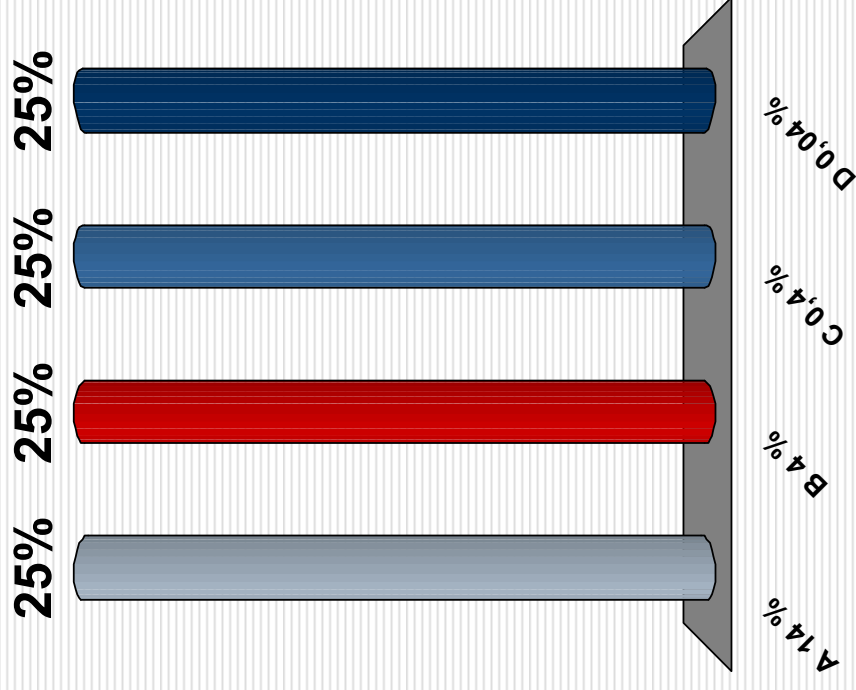
- A Snov A.
- B Snov B.
- C Obe snovi pri isti dozi.
- D Tega ne moremo določiti.

Preučevanje strupenosti snovi

- ❑ Smrtnost določa LETALNA DOZA snovi.
- ❑ Uporaba vrednosti LD₅₀ – mediana letalne doze (mera akutne toksičnosti neke snovi)
- ❑ LD₅₀ eksperiment
 - Zapleten kontroliran eksperiment na živalih.
 - Več skupin izenačenih testnih živali (skupina maksimalne doze tista, ko pogine vsaj 90% vseh živali).
 - Uporaba šestih eksperimentalnih skupin (šest različnih doz testirane snovi) po 10 živali (5 samcev in 5 samic) in kontrolne skupine.
 - Zagotovljena tehnična čistost testirane snovi (95 % čistost).
 - Uporaba ustrezne pomožne snovi za aplikacijo.
 - Alternativni poskusi (cenejši, humanejši do lab. živali)

Kaj predstavlja LD₅₀?

- A Dozo snovi zaradi katere pogine manj kot 50 % poskusnih živali.
- B Je mera akutne toksičnosti neke snovi, pogine pa 50 % poskusnih živali.
- C Je mera akutne toksičnosti neke snovi, pogine pa več kot 50 % poskusnih živali.
- D Vse tri trditve so pravilne.



Preučevanje strupenosti snovi

Letalne doze nekaterih snovi.

<i>Snov</i>	<i>LD₅₀ [mg/kg]</i>
etanol	10000
Natrijev klorid	4000
Železov sulfat(VI)	1500
Morfin sulfat	900
Strihnin sulfat	150
Nikotin	1
Strup črne vdove	0,55
Kurare	0,50
Strup klopotače	0,24
Dioxin	0,001
Butulin	0,0001

Interakcija med toksinom in organizmom

☐ **Izpostavljenost;** kontakt med toksinom in telesom organizma

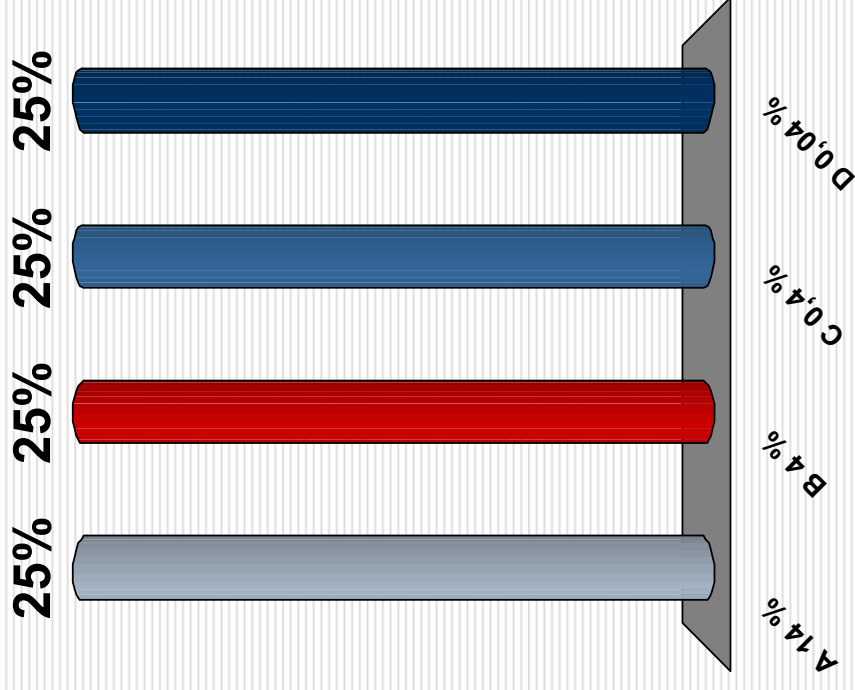
☐ **Toksikokinetika;** absorpcija toksina v kardiovaskularni sistem, migracija toksina po telesu, distribucija v tkiva in eliminacija iz telesa

☐ **Toksikodinamika;** vpliv toksina na tarčne celice

Vse tri faze se po izpostavljenosti toksinu prekrivajo.

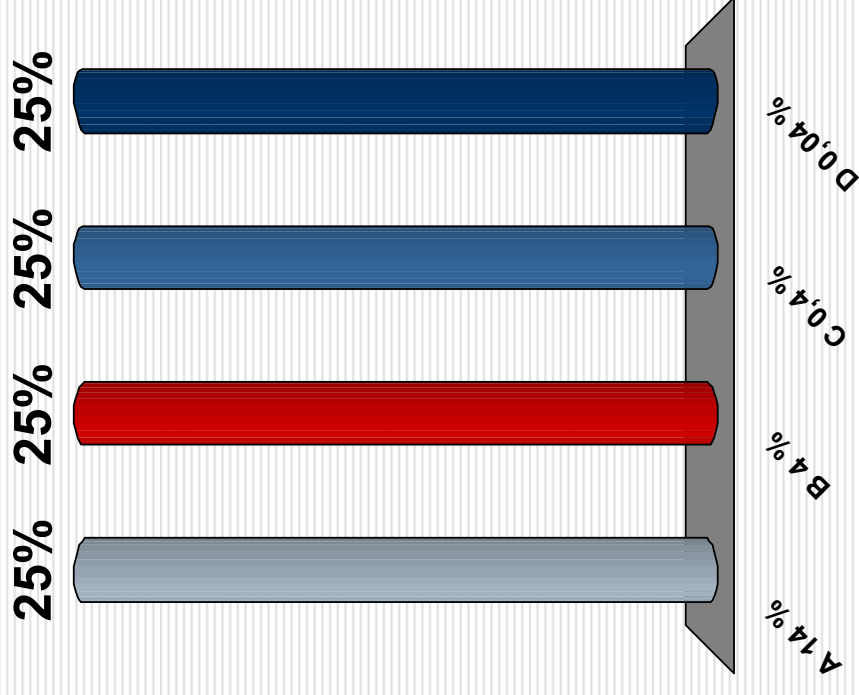
Kaj je toksikokinetika?

- A Vstop toksina v organizem.
- B Distribucija toksina po organizmu.
- C Vstop v krvnižilje, distribucije do vseh celic in eliminacija iz telesa organizma .
- D Vpliv toksina na tarčne celice v organizmu.



Od česa je odvisen odgovor organizma na toksin glede na izpostavljenost?

- a Glede na pot vstopa toksina v organizem.
- b Glede na vrsto toksina.
- c Glede na pogostnost izpostavljenosti toksinu.
- d Glede na trajanje izpostavljenosti toksinu.



- | | |
|---|---------|
| A | a, b |
| B | a, b, c |
| C | a, c, d |
| D | b, c, d |

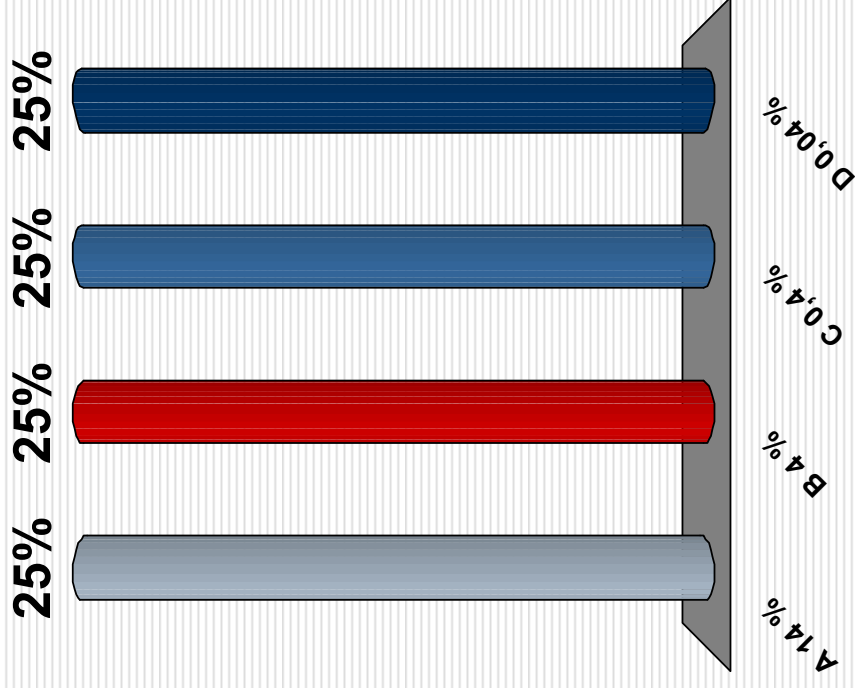
100

Poti izpostavljenosti.

■ **Frekvenci** izpostavljenosti; prispeva k prejeti dozi.

Kaj pomeni akutna izpostavljenost toksinu?

- A Trenutna (manj kot 24 urna) izpostavljenost toksinu.
- B Več kot 24 urna izpostavljenost toksinu.
- C Ponavljajoča se (do 30 dni) kratka izpostavljenost toksinu.
- D Vse tri trditve opisujejo akutno izpostavljenost toksinu.



Izpostavljenost

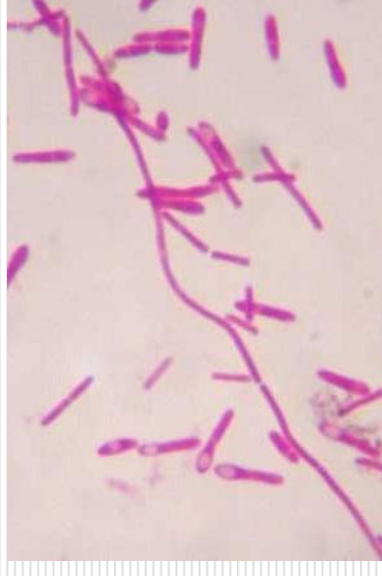
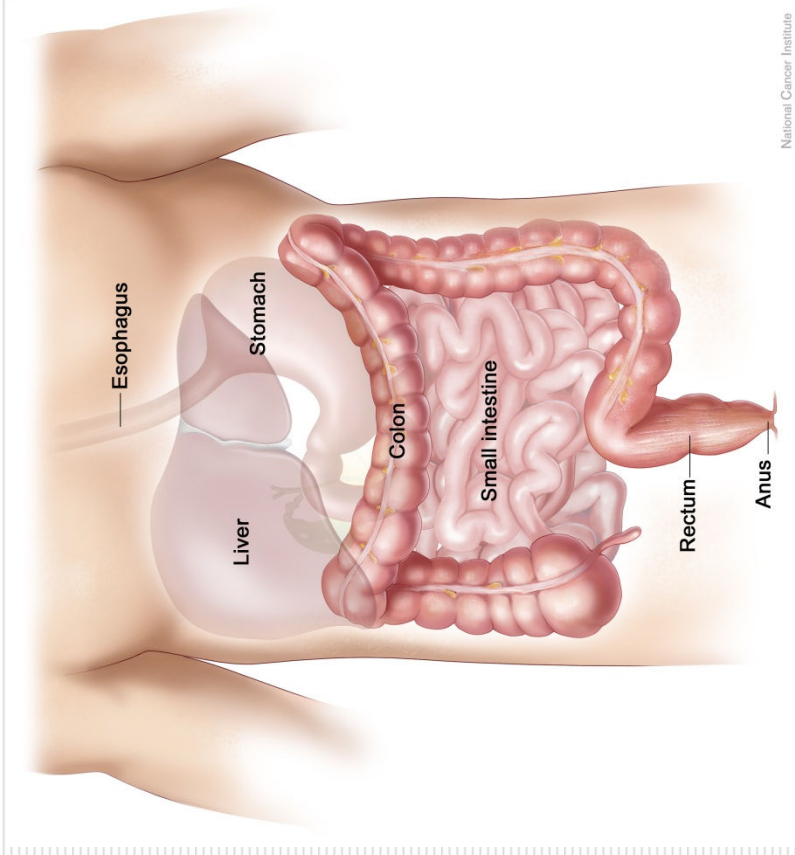
- ❑ **Akutna izpostavljenost** - manj kot 24 ur;
ponavadi enkratna izpostavljenost toksinu
- ❑ **Ponavljajoča izpostavljenost:**
 - Subakutna – ponavljajoča se do 30 dni
 - Subkronična - ponavljajoča se od 30 do 90 dni
 - Kronična - ponavljajoča se več kot 90 dni
- ❑ Viri: nenamerna in namerna izpostavljenost toksinom v širšem okolju, delovnem okolju, posledica terapije, prehrane ...

Absorpcija – vstop toksina v telo

- ☐ Celična bariera; toksin jo mora premagati, da vstopi v krvni obtok
 - ☐ Enostavna difuzija ali aktivni transport preko celične membrane; lipofilnost toksina, velikost molekule, nevtralnost (brez naboja) molekule
 - ☐ Pot absorpcije; oralna, respiratorna, dermalna
 - ☐ Injiciranje; intramuskularno, intraperitonealno, intravenozno, subkutano
-

Absorpcija – vstop toksina v telo

☐ Oralna pot



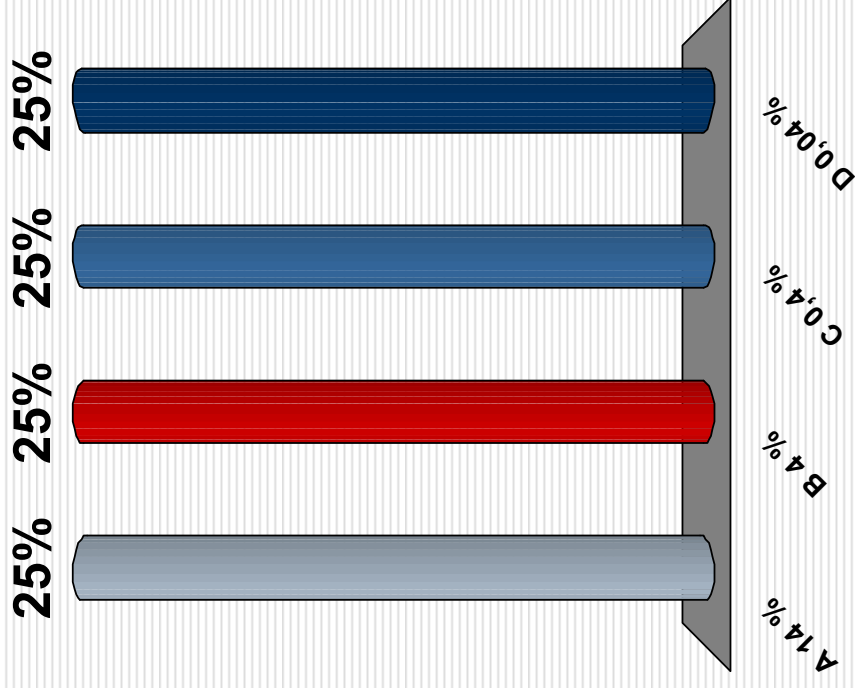
Clostridium butulinum
Polipeptid, nevrotoksin
70 ng / človeka

<http://www.bact.wisc.edu/themicrobialworld/C.bot.Spores.jpg>

<http://www.meb.uni-bonn.de/cancer.gov/Media/CDR0000415499.jpg>

Kje v prebavilih se najverjetneje najhitreje absorbirajo toksini?

- A V ustih.
- B V želodcu.
- C V ozkem črevesu.
- D V širokem črevesu.



Absorpcija – vstop toksina v telo

□ Oralna pot

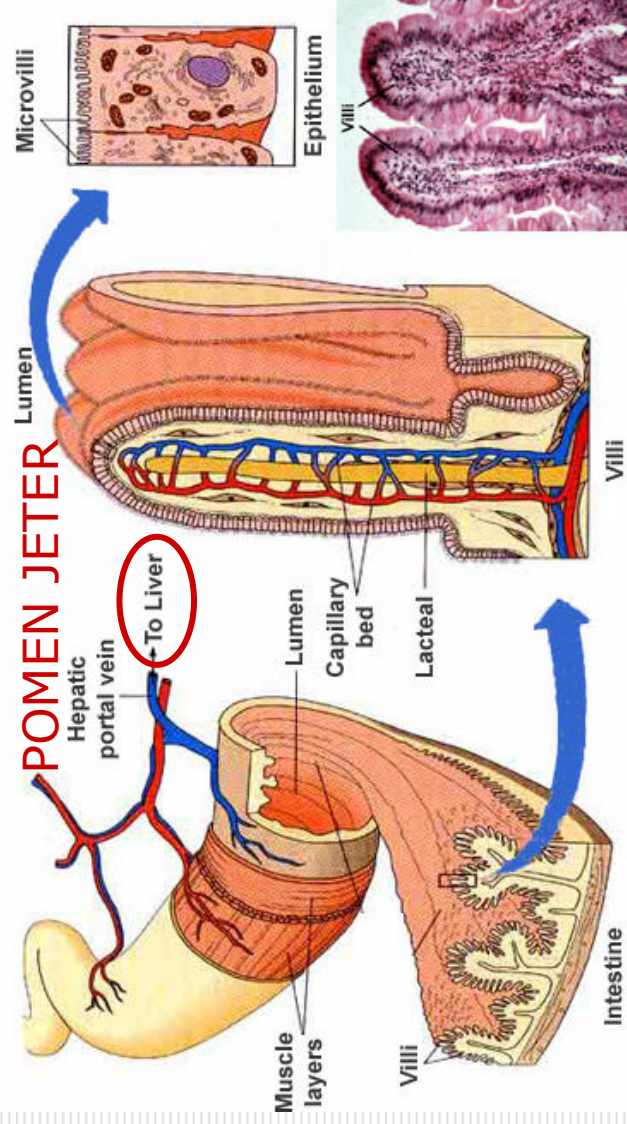
- Najhitrejša absorpcija v ozkem črevesu; velika površina, močno ožiljeno, pH okoli 6

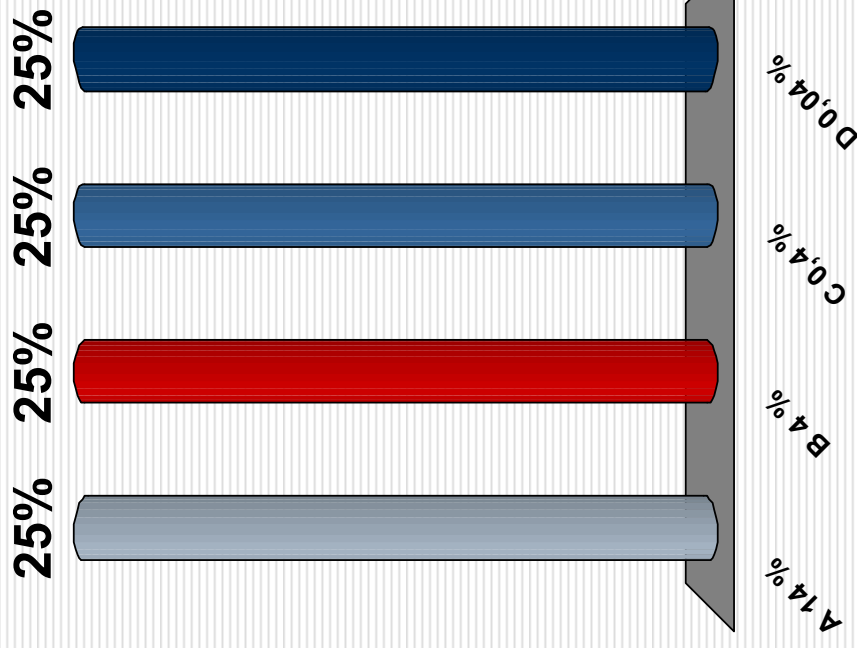
↓ pH; ionizirajo šibke baze
↑ pH; ionizirajo šibke kisline

ionizacija ↓ verjetnost
absorpcije



šibke baze se bodo
absorbirale kjer je višji
pH (ozko črevo)

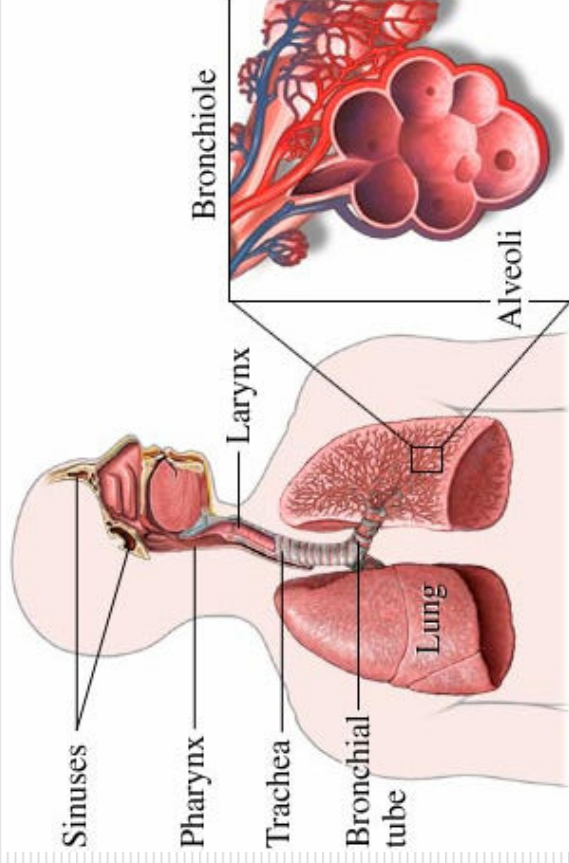




Absorpcija – vstop toksina v telo

☐ Respiratorna pot

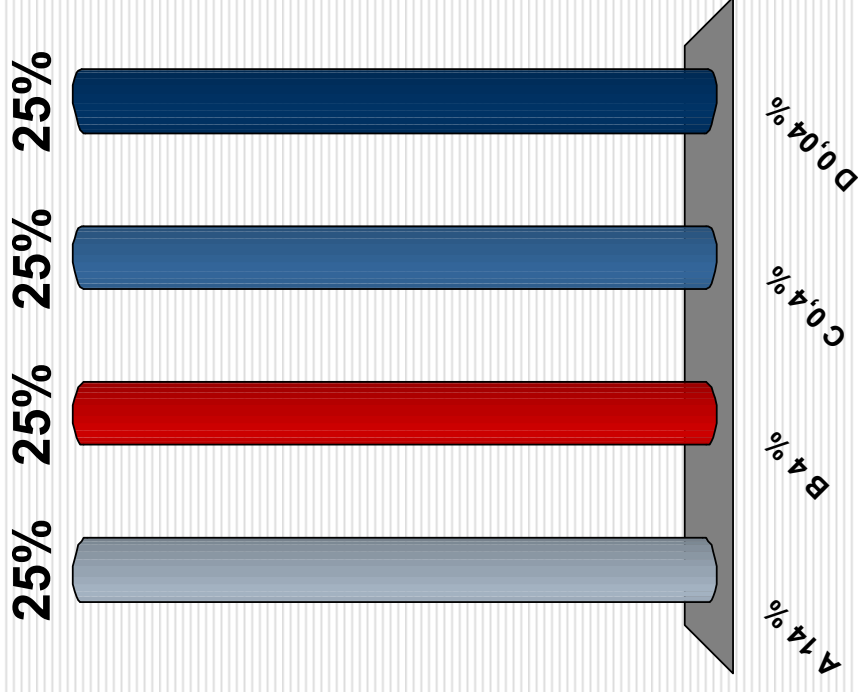
- Pot plina ali aerosola do pljuč
 - Vodotopni plini, raztopijo se v sluzi
- zgornjih dihal, manj topni gredo dlje v dihal
- Velikost delcev;
večje ujamejo cilije
in sluz zgornjih dihal
 - Dobra difuzija snovi
v alveolah (tanek
epitel, velika gostota
žilja)



Zakaj se toksini dobro absorbirajo v pljučih?

- a Ker je v alveolah tanek epitel.
- b Ker so pljuča dobro prekrvljena.
- c Ker imajo pljuča veliko površino.
- d Ker so pljuča blizu srca.

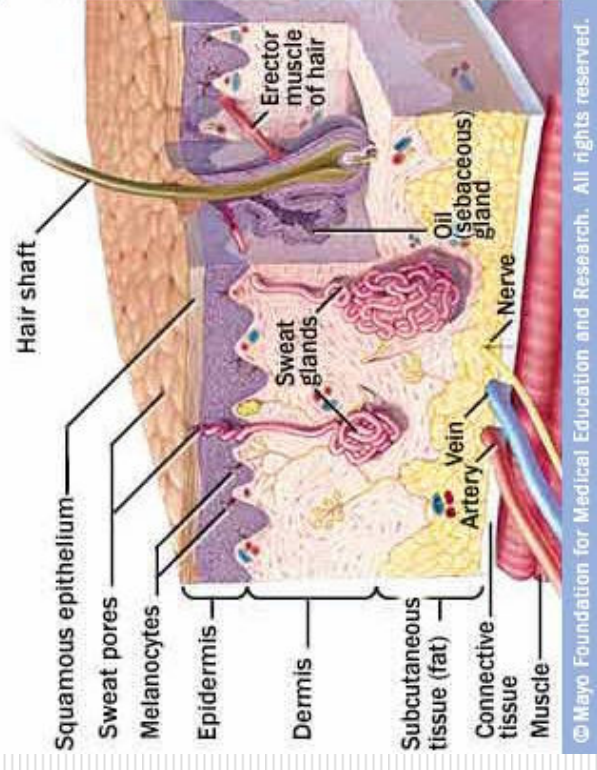
- A a, b
- B a, b, c
- C b, c, d
- D a, b, c, d



Absorpcija – vstop toksina v telo

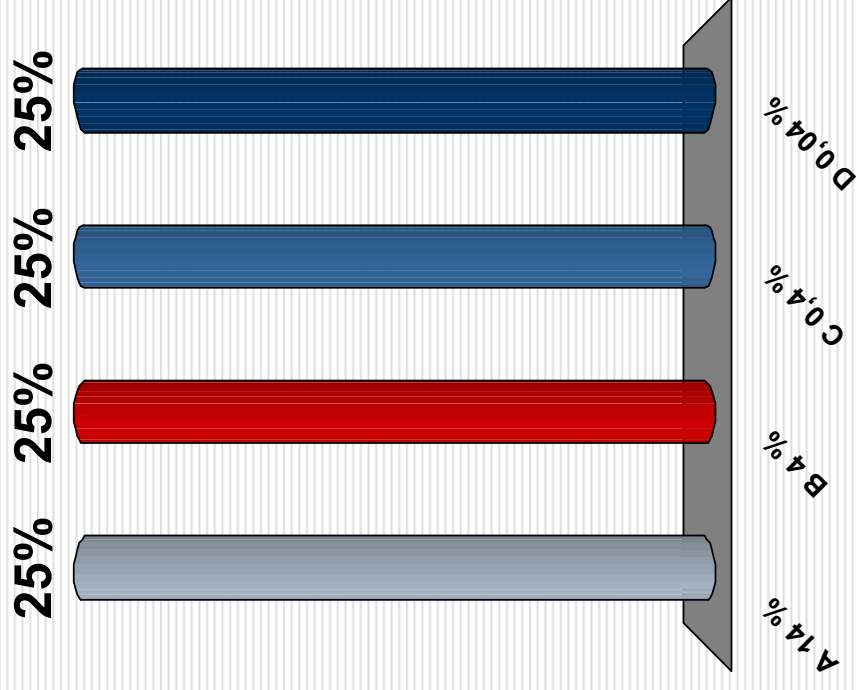
□ Dermalna pot

- Najboljša celična bariera
- Debel večplastni epidermis
- Slaba difuzija;
zadebeljena plazmalema,
v kateri je keratin
- Absorpcija le najbolj
lipidotopnih snovi



Kakšne kemijske lastnosti morajo imeti toksini, ki se absorbirajo skozi kožo?

- A Morajo imeti majhne molekule.
- B Morajo biti topni v maščobah.
- C Morajo biti hidrofilni.
- D Morajo imeti polarno ali ionsko zgradbo.



Absorpcija – vstop toksina v telo

- ❑ Poškodbe kože (rana, pik, ugriz) pomembno povečajo absorpcijo toksinov



Avstralski celinski taipan (*Oxyuranus microlepidotus*); **peptidi**; pre- in post sinaptični neurotoksini (paraliza, odpoved dihanja); prokoagulanti (razgradnja fibrinogena – krvavitve); miolizini (razgradnja mišičja)

En ugriz: max. 110 mg toksina (1,1 mg / človeka)



Zlata strupena žaba
(*Phylllobates terribilis*)

Batrahotoksin;
0,07 mg / človeka

Distribucija – prenos toksina po telesu

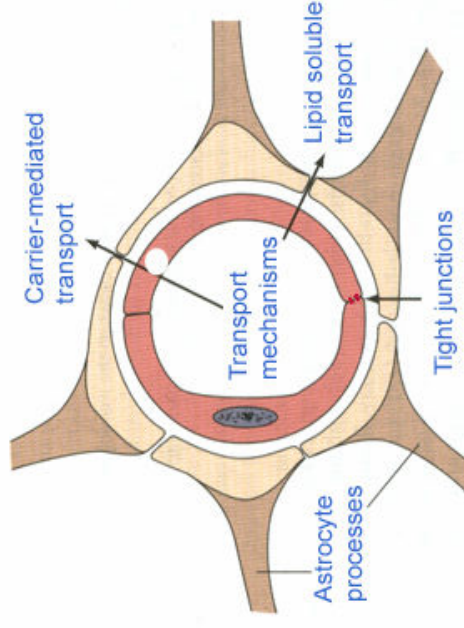
Krvožilni sistem

- Hitrost prenosa; hitrost preskrbe organa s krvjo
- Večja perfuzija (srce, jetra, ledvica), večji prinos toksina

- Nekateri organi so posebej

zaščení:

- ❑ Možgansko-žilna bariera
- ❑ Tesni stiki med celicami endotela žil in izrastki astrocit
- ❑ Vstop v živčni sistem imajo le zelo lipidotopni toksini

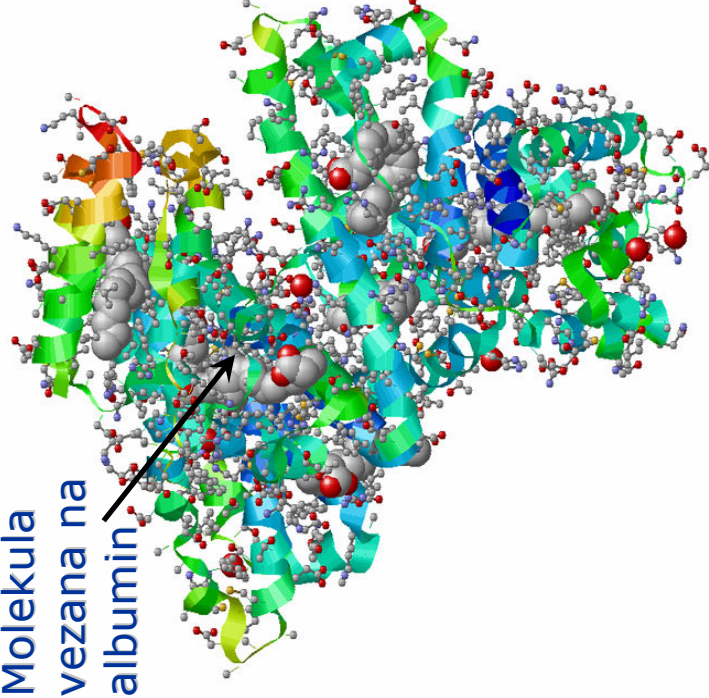


Distribucija – prenos toksina po telesu

❑ Zadrževanje toksinov v telesu

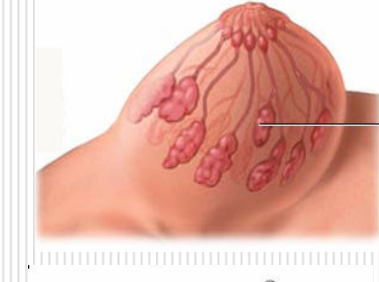
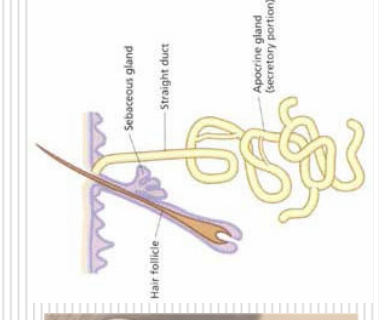
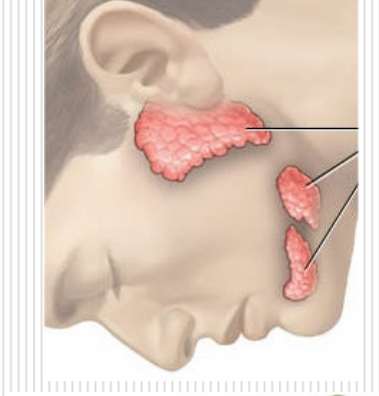
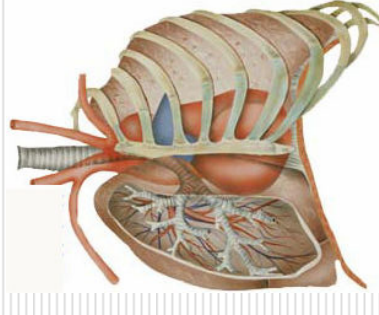
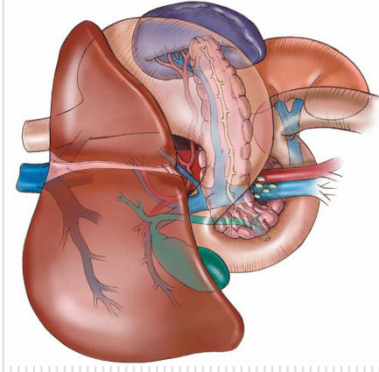
- Afiniteta vezave nekaterih toksinov na albumine krvne plazme.
- Metalotioneini jeter in ledvic vežejo nekatere kovine (Cd, Zn, Cu).
- Težke kovine se kopičijo v kostnem tkivu.
- Lipidotopne snovi se kopičijo v adipocitih.

Molekula vezana na albumin



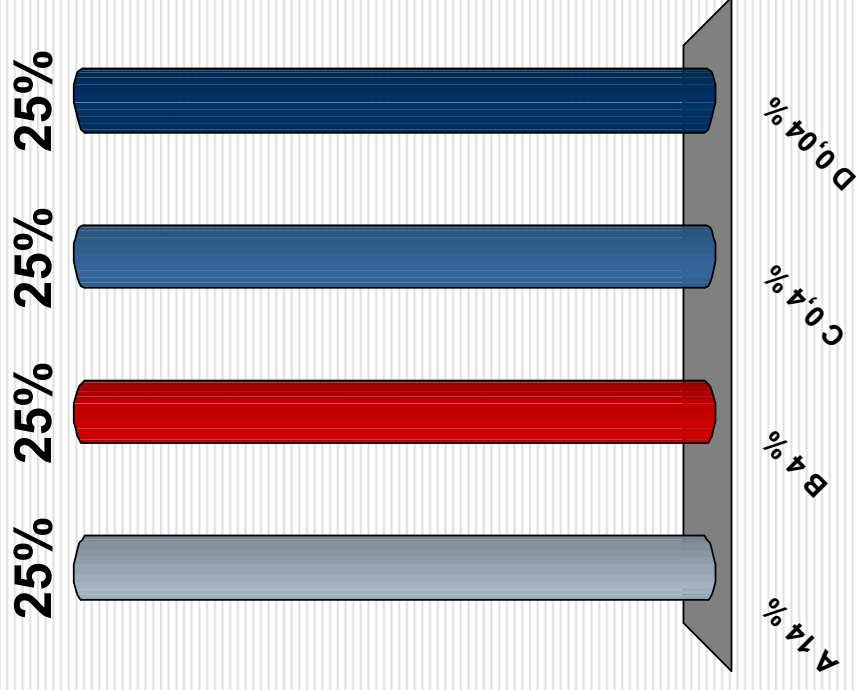
Eliminacija – izločanje toksina iz telesa

- ❑ Pretvorba prvotne snovi (toksina) z BIOTRANSFORMACIJO v metabolite ter izločanje iz telesa.
- ❑ Najpomembnejša pot ekskrecije toksina vodi preko ledvic; jeter, žolča in črevesa; dihal; ustnih žlez slinavk, znojnih žlez in mlečnih žlez.



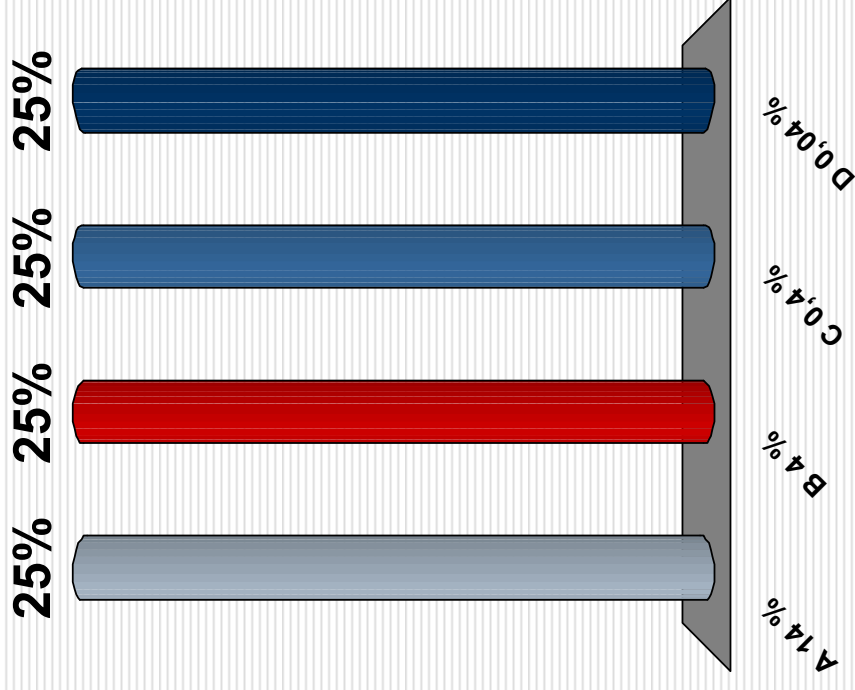
Kaj predstavlja proces eliminacije toksina?

- A Izločanje toksina iz prebavil ali dihal v krvni obtok.
- B Izločanje toksina ali njegovih metabolitov iz telesa.
- C Izločanje toksina iz krvnega obtoka v tkiva.
- D Izločanje toksina ali njegovih metabolitov iz celic v krvni obtok.



Kaj predstavlja proces biotransformacije toksina?

- A Pretvorba toksina v manj strupene metabolite.
- B Pretvorba toksina v bolj strupene metabolite.
- C Pretvorba toksina v bolj ali manj strupene metabolite.
- D Pretvorba toksina v ogljikov dioksid in vodo.



Biotransformacija

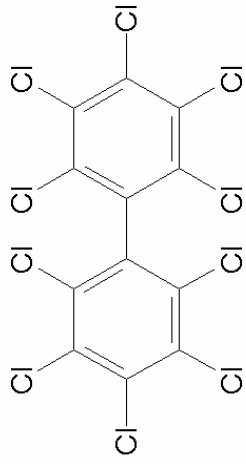
- ❑ Metaboliti nastanejo s encimsko katalizo in so različno toksični:
 - DETOKSIKACIJA; manj toksični metaboliti od prvotnega toksina
 - INTOKSIKACIJA (bioaktivacija); bolj toksični metaboliti od prvotnega toksina; nastanek **hidrofilnega** (ni lipofilen, da bi prečkal plazmalemo), **velikega** (le manjše molekule lahko prečkajo plazmalemo) in **nabitega** delca metabolita (nevtralni delci lažje prečkajo plazmalemo)
-

Biotransformacija

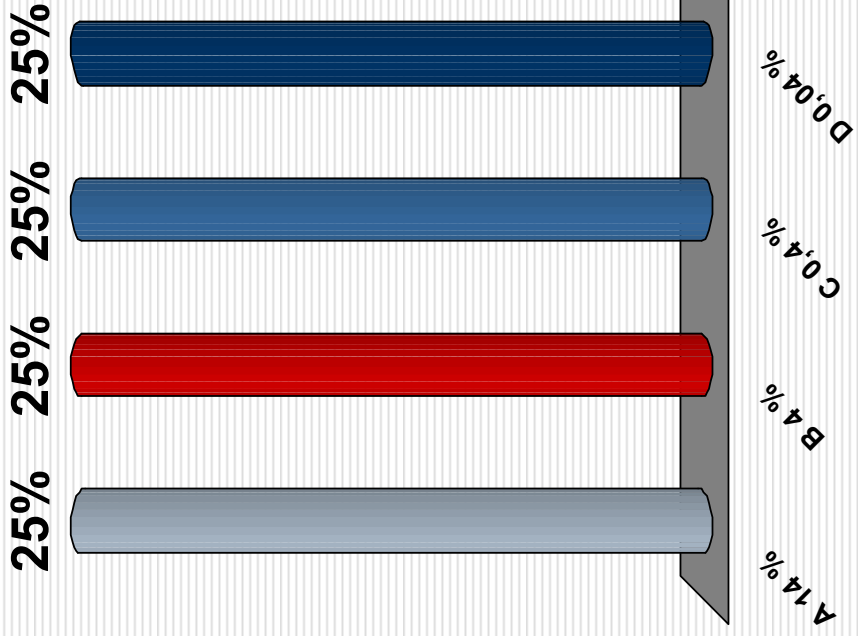
☐ Poteka v dveh fazah:

- REAKCIJE I. FAZE; prvotni toksin hidrolizira ali oksidira (redkeje reducira) – nastanek določene funkcionalne skupine (potrebna za vezavo na druge molekule)
 - REAKCIJE II. FAZE; metabolit toksina se veže na večjo hidrofilno in nabito molekulo
-

Ali poteka hidroliza toksina, ki ga predstavlja formula?

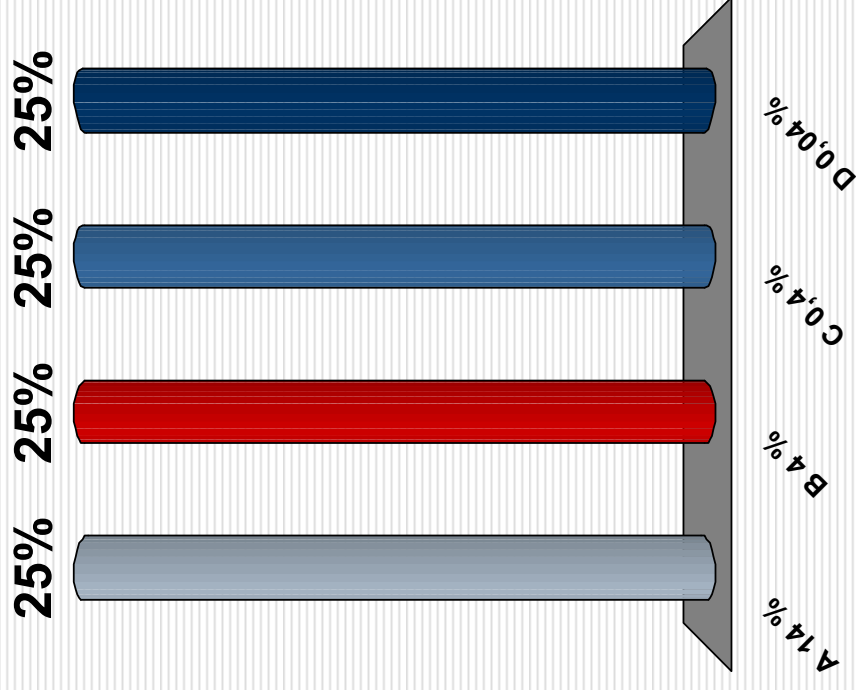


- A Da.
- B Ne.
- C Ne vem.



Kakšno zgradbo mora imeti molekula toksina, da poteka njegova hidroliza?

- A Vsebovati mora atome halogenov.
- B Vsebovati mora estersko skupino.
- C Vsebovati mora hidroksilno skupino.
- D Vsebovati mora dvojne in/ali trojne vezi med ogljikovimi atomi.

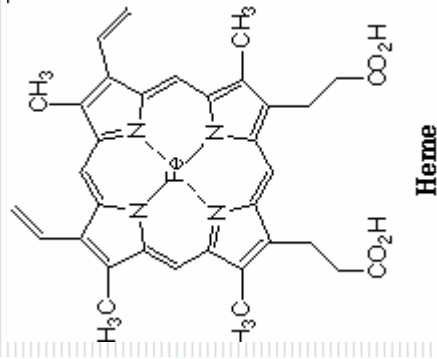
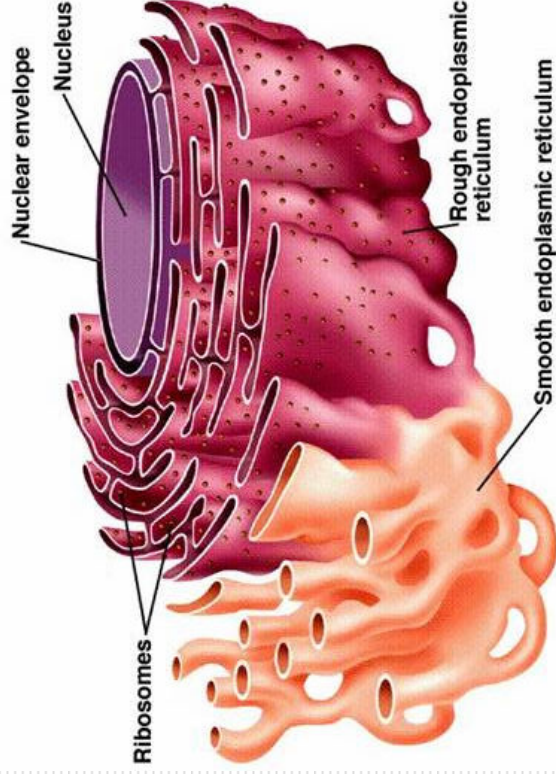


Biotransformacija

□ Reakcije I. faze; oksidacija:

- Oksidacijo vršijo encimi iz skupine citokromov P450 (absorpcijski vrh svetlobe 450 nm) predvsem v jetrih.
- Največ encima v gladkem endoplazmatskem retikulumu.

- Vsebujejo hem.
- Molekula O_2 sprejme dva elektrona.
- En atom kisika tvori novo funkcionalno skupino prvotnega toksina, drug pa tvori vodo.
- Potrebna je redukcija encima s pomočjo $NADPH + H^+$.



<http://www.daviddarling.info/images/heme.gif>
http://www.ccs.k12.in.us/chsBS/kons/eukaryotic%20cell/cytoplasm_and_its_associated_str_files/image002.jpg

Biotransformacija

□ Drugi encimi oksidacije:

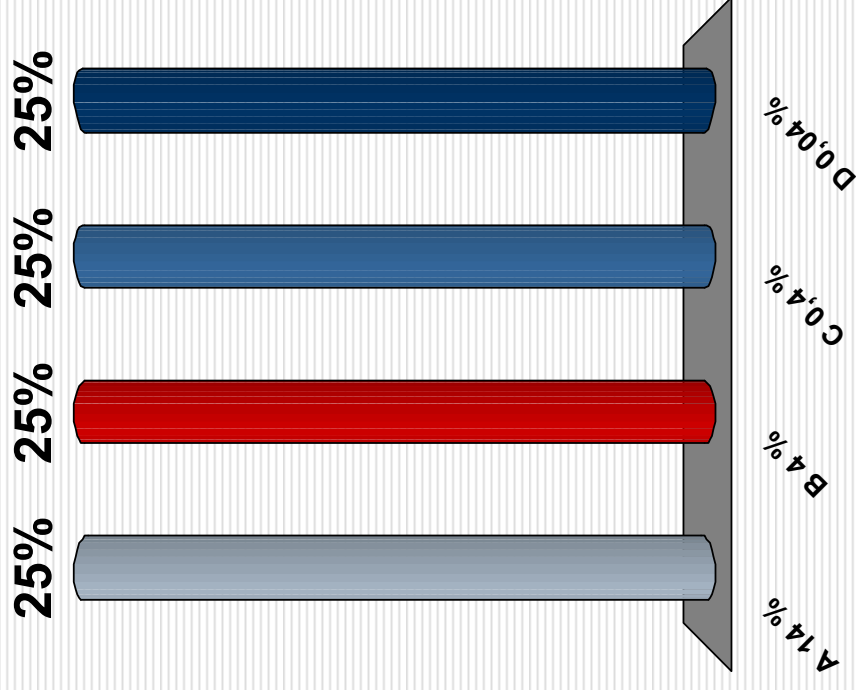
- **Alkoholne dehidrogenaze** (ADH razreda 1, 2, 3 in 4) oksidirajo nižje alkohole v aldehide.
 - Etanol (ADH razreda 4 – nahaja se tudi v gastrointestinalnem traktu) \Rightarrow etanal; rakotvoren – odgovoren za pojav raka v zgornjem GI pri alkoholikih.
 - Aldehidna dehidrogenaza (ALDH) oksidira aldehide v karboksilne kisline (*aldehidi se tudi oksidirajo preko Acetil-CoA v Krebsovem ciklu do ogljikovega dioksida*).
-

Biotransformacija

□ Reakcije I. faze; redukcija:

Primera:

- NO_3^- (bakterije GI trakta) $\Rightarrow \text{NO}_2^-$ (abs. v kri)
Hb: $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$ (methemoglobinemija)
- dehalogenizacija – odstranjevanje halogenov iz ogljikovih halogenidov \Rightarrow njihova zamenjava z vodikom ali kisikom \Rightarrow nastanek prostih radikalov \Rightarrow vezava na celične makromolekule



Biotransformacija

☐ Reakcije II. faze (sekundarni metabolizem); v te reakcije vstopajo produkti I. faze

- Ogljikovi hidrati pogosto sodelujejo v tem procesu.
- Ogljikovi hidrati so večinoma dobro topni v vodi.

Toksini se konjugirajo na ogljikov hidrat.



Nastali konjugat je topen v vodi.



Ne more prehajati skozi plazmalemo (fosfolipidi) celice.



Lažje se izloči z urinom.

Biotransformacija

**Lipofilna snov
(prvotni toksin)**

**Hidrofilna snov
(metabolit)**

Metabolizem

- 1) Zmanjšana biološka aktivnost
- 2) Povečano izločanje

**I. faza
(oksidacija)**

Metaboliti

**Bioaktivacija
Detoksikacija**

**Polarnost
Funkcionalna
skupina**

**II. faza
(sinteza)**

Metaboliti

**Velikost
Ionizacija**

Detoksikacija

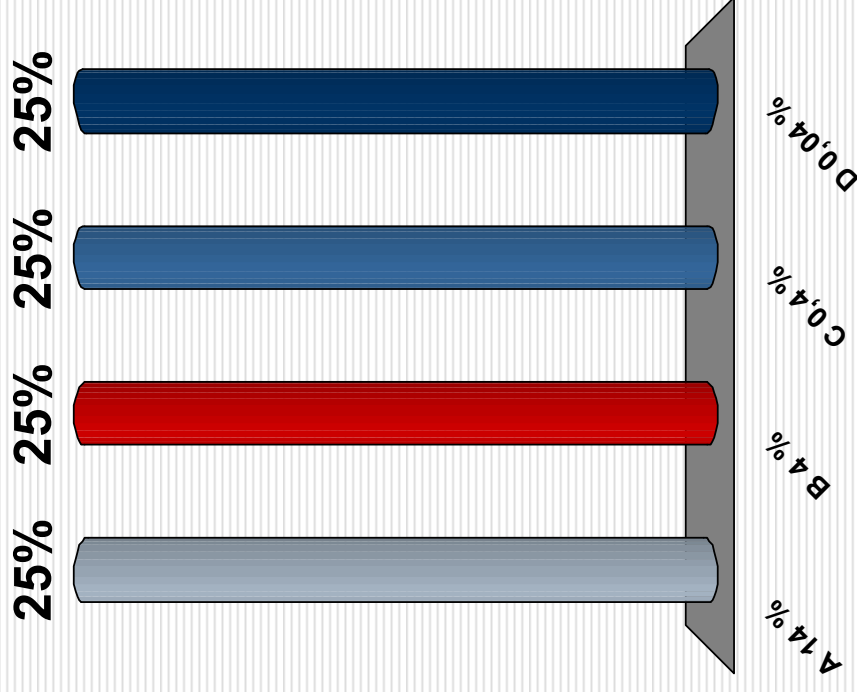
**Povečana topnost v
vodi**

**Povečana sposobnost
izločanja**

Kakšne kemijske lastnosti naj bi imel metabolit, ki nastane pri reakcijah II. faze metabolizma toksina?

- a Metabilit je velika molekula.
- b Metabilit je hidrofobna molekula.
- c Metabilit je polarna molekula.
- d Metabilit je lipofobna molekula.

- A a, b, c
- B a, c, d
- C b, c, d
- D a, b, d

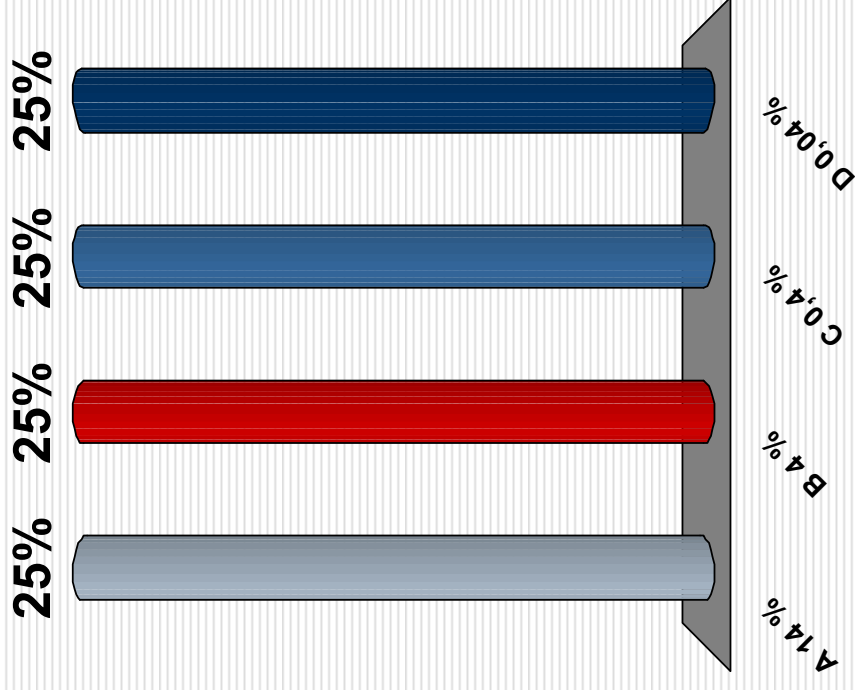


Vpliv toksinov v celici

- ❑ Verižni proces z vezavo toksina na točno določeno mesto v/na celici; proteini, lipidi, nukleinske kisline \Rightarrow (1) povzroči spremembe v celici; (2) sekundarni procesi povzročijo fiziološke spremembe v celici
 - ❑ Vezava toksina na biomakromolekulo
 - Kovalentna \Rightarrow dolgotrajna ali stalna sprememba v celici
 - Nekovalentna (ionska, vodikova) \Rightarrow bolj reverzibilna sprememba
-

Katera sprememba, ki jo v celici povzroči toksin, je trajnejša?

- A Če se na neko makromolekulo v celici toksin vezan z ionsko vezjo.
- B Če se na neko makromolekulo v celici toksin vezan s kovalentno vezjo.
- C Če se na neko makromolekulo v celici toksin vezan z vodikovo vezjo.
- D Če se na neko makromolekulo v celici toksin veže z molekulskimi vezmi.



Vpliv toksinov v celici

- ❑ Interakcija s proteini
 - Strukturna vloga (tubulin, aktin – citoskelet)
 - Funkcijska vloga (hormoni, receptorji, ionski kanački, transportni proteini – Hb, protitelesa, encimi)
 - ❑ Vpliv toksinov na: receptorje, encime, ionske kanalčke in transportne proteine.
-

Vpliv toksinov v celici – ENCIMI

□ Inhibicija

- reverzibilna – nekovalentna vezava inhibitorja na encim
- ireverzibilna – kovalentna vezava inhibitorja na encim

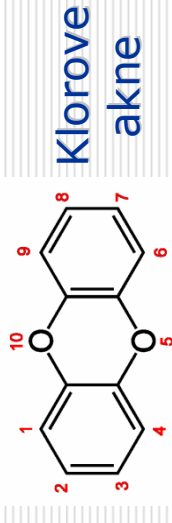
□ *Kompetitivna inhibicija* – inhibitor tekmuje s substratom, da se veže na aktivno mesto encima ⇒ potrebna večja koncentracija substrata za doseg iste hitrosti kemijske reakcije – možen način zdravljenja pri zastrupitvi

- **PRIMER:** zaužitje metanola – zdravljenje z oralno in/ali intravenozno aplikacijo etanola – kompeticija med metanolom in etanolom za aktivno mesto na alkoholni dehidrogenazi; produkti kataliza etanola manj nevarni
-

Vpliv toksinov v celici – RECEPTORJI in IONSKI KANALI

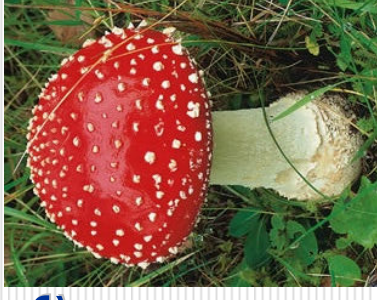
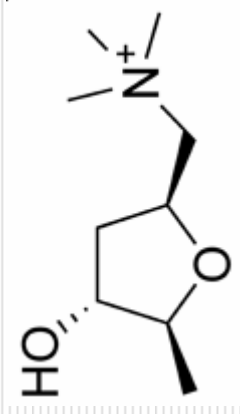
- Delovanje toksina kot:
 - **Antagonist** – vezava na receptor odziva NI
 - **Agonist** – oponašanje delovanja liganda → kompleks encim-toksin aktivira kaskado intracelularne signalne poti

- PRIMER: delovanje dioksina;
indukcija sinteze P450 z vezavo na Cy receptor ⇒ prenos v jedro ⇒ aktivacija genov za P450, ki oksidira dioksin

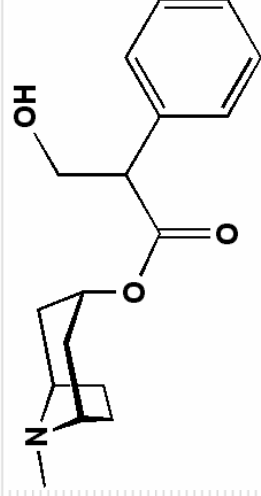


Vpliv toksinov v celici – RECEPTORJI in IONSKI KANALI

- PRIMER: muskarinski acetilholinski receptor
(parasimpatikus-gladka mišica, žleza) vezan na G-protein
- agonist: **muskarin** rdeče mušnice



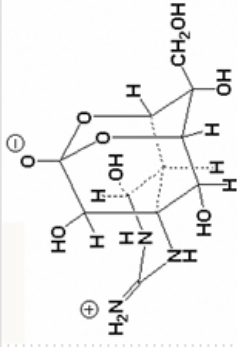
- antagonist: **atropin** volčje česnje



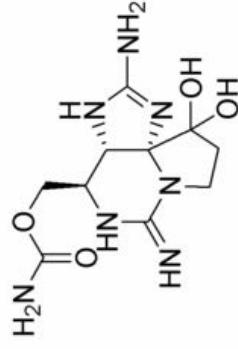
Vpliv toksinov v celici – RECEPTORJI in IONSKI KANALI

- Kanali odvisni od spremembe membranskega potenciala (natrijevi, kalijevi, kalcijevi kanali)

■ Tetrodotoksin



■ Saksitoksin



Blokirajo natrijeve kanalčke – ena najbolj toksičnih znanih snovi LD₅₀ miši: 10 mg/kg intraperitonealno injiciranje



Dinoflagelat

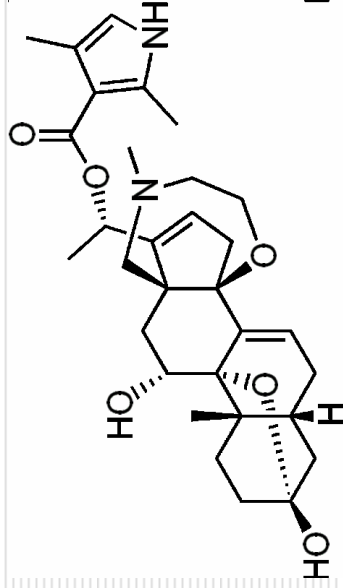
http://en.wikipedia.org/wiki/Image:Taricha_granulosa.jpg
http://www.tokyocube.com/img/lifestyle/food/cuisines/fugu_article.jpg
http://www.umwelttoxikologie.uni-konstanz.de/Forschung/Cyanobacterial_toxins/body_cyanobacterial_toxins.html

Vpliv toksinov v celici – RECEPTORJI in IONSKI KANALI

□ Kanali odvisni od spremembe membranskega potenciala (natrijevi, kalijevi, kalcijevi kanali)

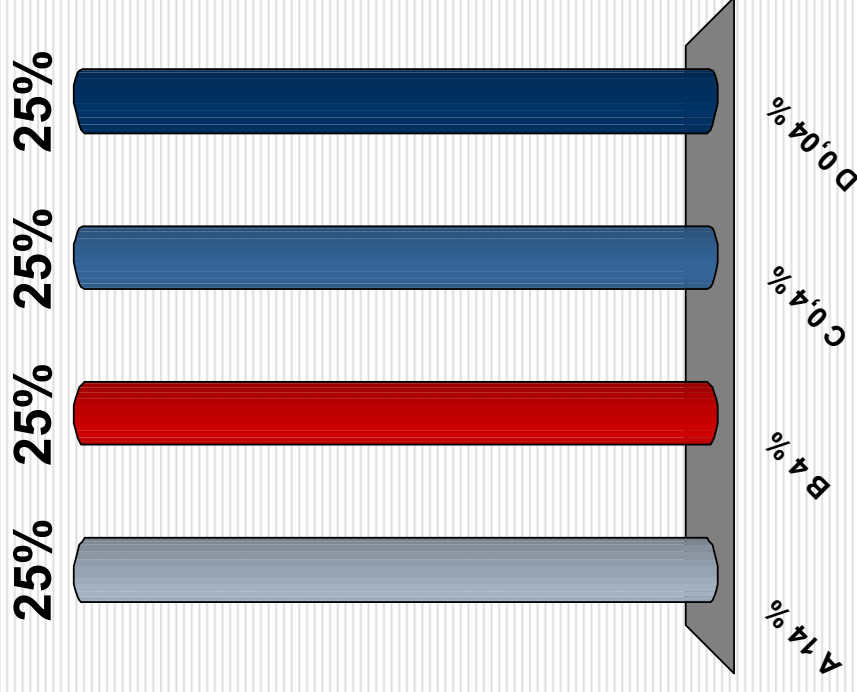
■ Poveča prepustnost natrijevih kanalčkov

Batrahotoksin (žabji strup)



<http://chemweb.calpoly.edu/cbailey/377/PapersF2000/Caroline/blowgun.jpg>

<http://www.herpetologie.naturkundemuseum-bw.de/froesche.php?welt=froesche&bereich=gifte>

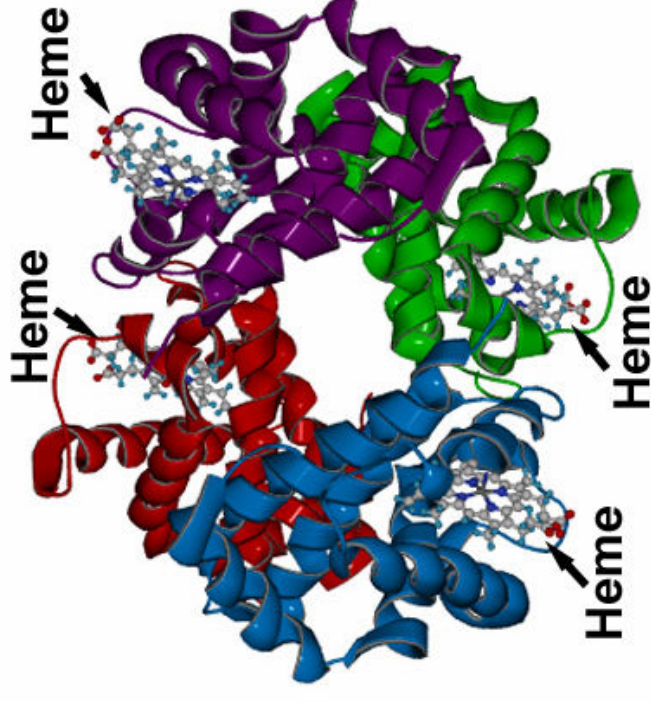


Vpliv toksinov v celici – TRANSPORTNI PROTEINI

- Nepopolno gorenje – nastanek CO
- Hemoglobin; prenos kisika po krvi (98 %)

1. PRIMER: ogljikov oksid

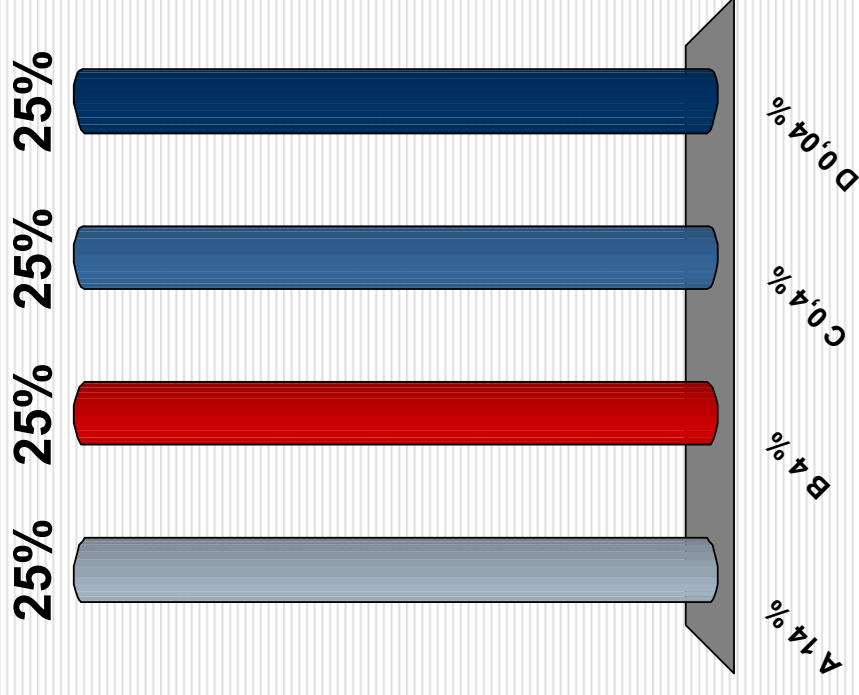
- Tekmuje s kisikom za vezavo na hem.
- CO ima do 200x večjo afiniteto za vezavo na Hb.
- Ob zastrupitvi ni znakov dušenja, ampak počasna izguba zavesti.
- Okoli 1 % Hb saturiranega s CO, pri kadilcih 5 - 10 %.



Zakaj se lahko poveča koncentracija nitratnih(V) ionov v podtalnici, ki služi kot pitna voda?

- a Pri prekomernem gnojenju kmetijskih površin z naravnimi gnojili.
- b Pri prekomernem gnojenju kmetijskih površin z umetnimi gnojili.
- c Pri prekomerni uporabi detergentov v gospodinjstvu.
- d Pri prekomerni uporabi pesticidov v kmetijstvu.

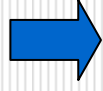
- A a, b, c
- B a, c, d
- C b, c, d
- D a, b, d



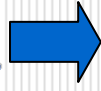
Vpliv toksinov v celici – TRANSPORTNI PROTEINI

2. PRIMER: **nitrat(V)**

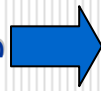
Spiranje NO_3^- v podtalnico



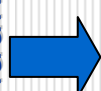
v prebavilih reducirajo bakterije nitrate(V) (NO_3^-) v nitrate(III) (NO_2^-)



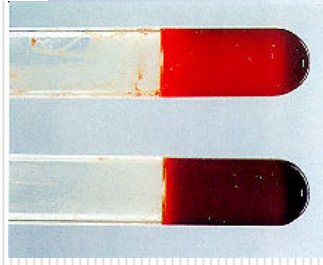
oksidira Fe^{2+} v Fe^{3+} v hemoglobinu



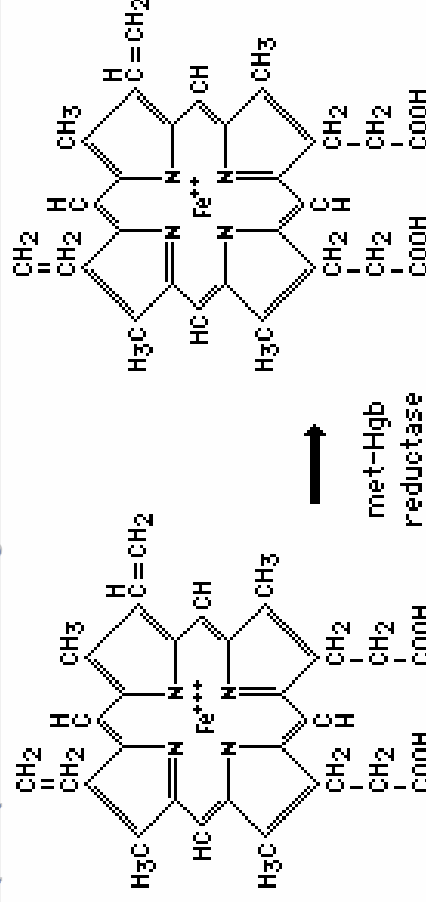
methemoglobinemija (kri čokoladne barve)



↓ $[\text{O}_2]$ v tkivih, hipoksija



Zdravljenje z metilenskim modrim – pospeši redukcijo Fe^{3+} v Fe^{2+}



met-Hgb
reductase



Ferrous Heme

Ferric Heme

odrasli imamo ta encim, novorojenčki pa NE

Toksikologija organskih sistemov

Kardiovaskularna toksikologija

- ❑ **Halogenirani ogljikovodiki**; zmanjšajo aktivnost celic srca; zmanjšajo refraktarno periodo Purkinijeveh celic; večji vpliv simpatičnega živčevja, povzročijo tahikardijo (več kot 100 utripov / min) in aritmije.
-

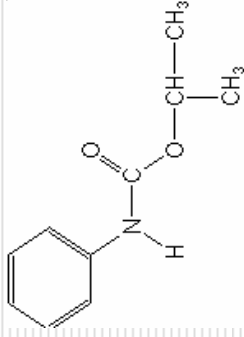
Toksikologija organskih sistemov

Neurotoksikologija

❑ **Tetrodotoksin, saksitoksin, batrahotoksin; blokada** prenosa akcijskega potenciala po nevronu.

❑ **Butulinum toxin; blokada** sprostitve ACh iz presinaptične membrane nevrona.

❑ **Karbamati (pesticidi); inhibicija** ACh esteraze.



ClC1=CC(=C2C(=C1)C(=C(C=C2)Cl)Cl)Cl

Toksikologija organskih sistemov

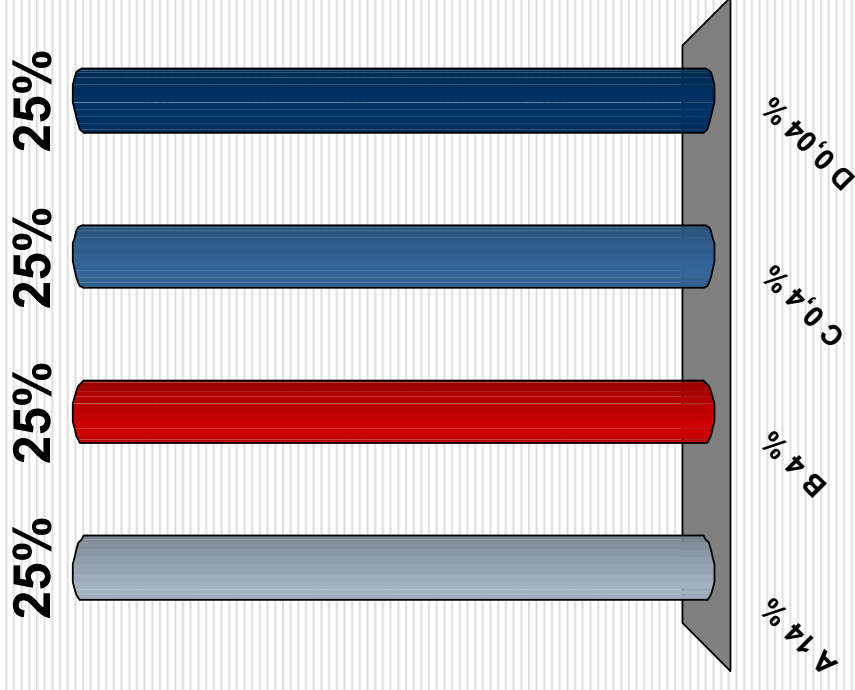
Toksikologija izločal

- ☐ **Težke kovine (Hg, Cd);** nekroza epitelnih celic proksimalnega tubusa nefrona, vezava na encime v celici
 - pomen metalotioneinov, ki vežejo kadmij
 - ☐ **Halogenirani ogljikovodiki;** metaboliti poškodujejo plazmaleme celic epitela proksimalnega tubusa
-

Toksikologija organskih sistemov

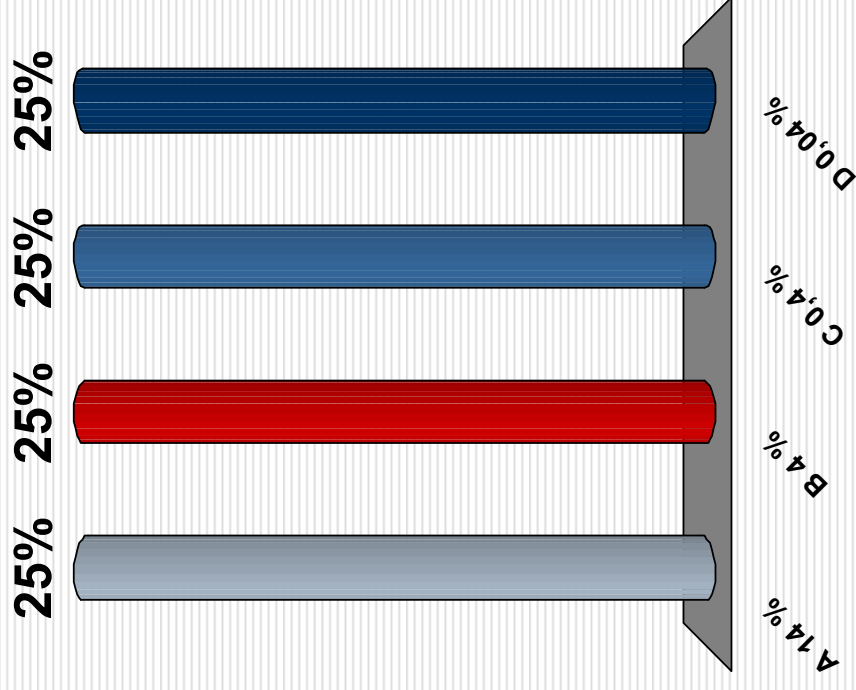
Imunotoksikologija

- ❑ **Benzen**; metaboliti citotoksični za celice kostnega mozga, ki proizvajajo levkocite
 - ❑ **Poliklorirani bifenili**; zmanjšanje koncentracije protiteles
 - ❑ **Težke kovine (Pb, Cd, Hg)**; vpliv na funkcijo makrofagov
-



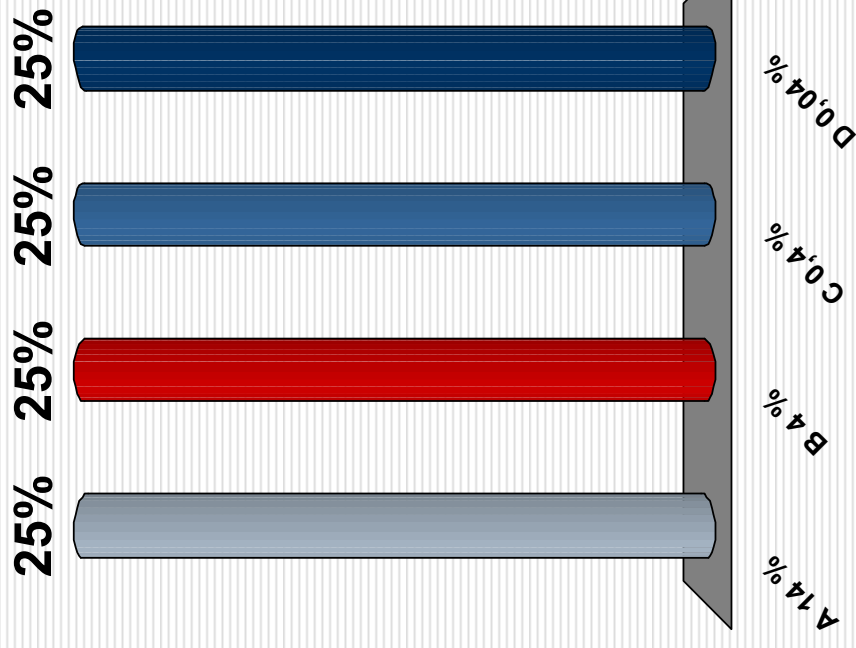
2. Kako poteka preučevanje strupenosti neke snovi za organizem?

- A Poteka na testnih živalih pri kontroliranih pogojih.
- B Poteka le v kemijskem laboratoriju.
- C Poteka le na prostovoljcih, ki želijo sodelovati v raziskavah.
- D Poskusov ne delajo na živalih in ne na ljudeh.



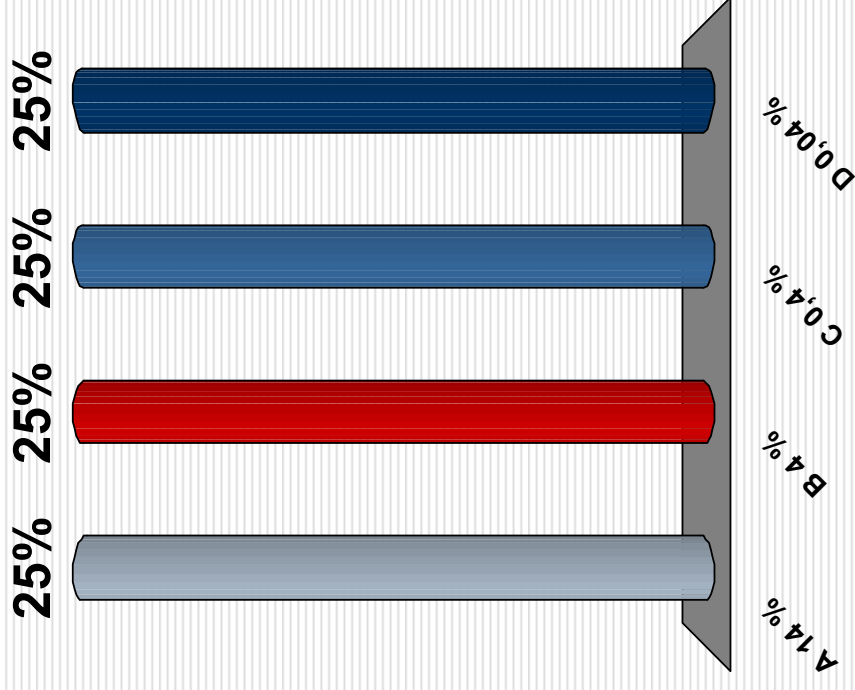
3. Kdo je oče toksikologije?

- A Alkimisti.
- B Lavosier.
- C Paracelzus.
- D Bohr.



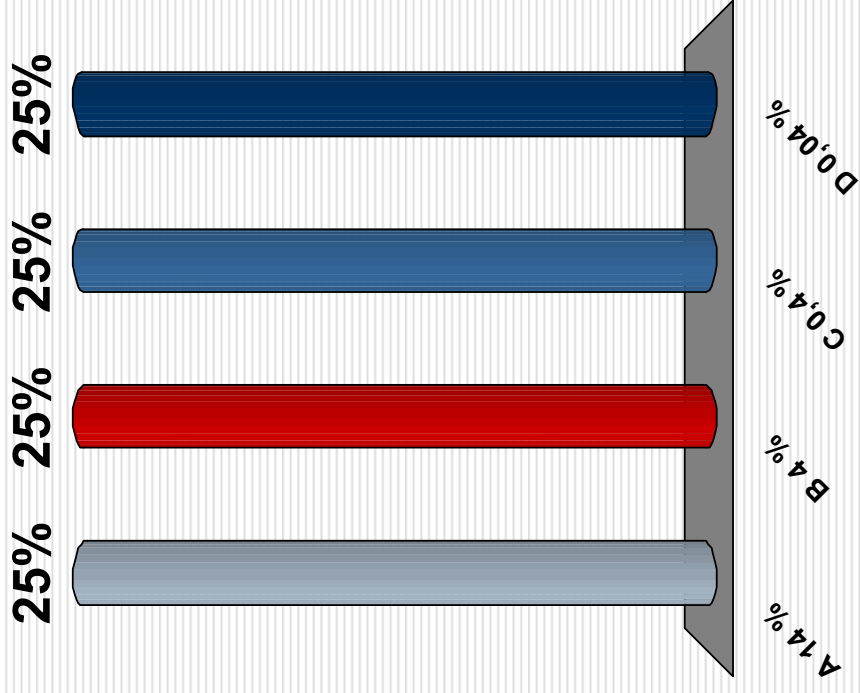
4. Kdo je ksenobiotik?

- A Telesu neuporabna snov.
- B Telesu strupena snov v večjih količinah.
- C Telesu strupena snov v manjših količinah.
- D Telesu tuja snov.



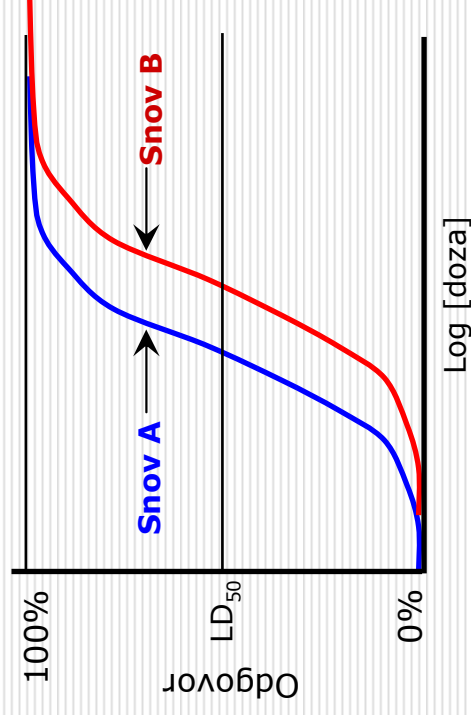
5. Kaj je plato efekt pri delovanju neke snovi na organizem?

- a Koncentracije snovi v telesu organizma.
- b Posledica nasičenja receptorskih mest za vezavo snovi.
- c Posledica preobremenitve krvožilnega sistema.
- d Posledica pogina organizma.

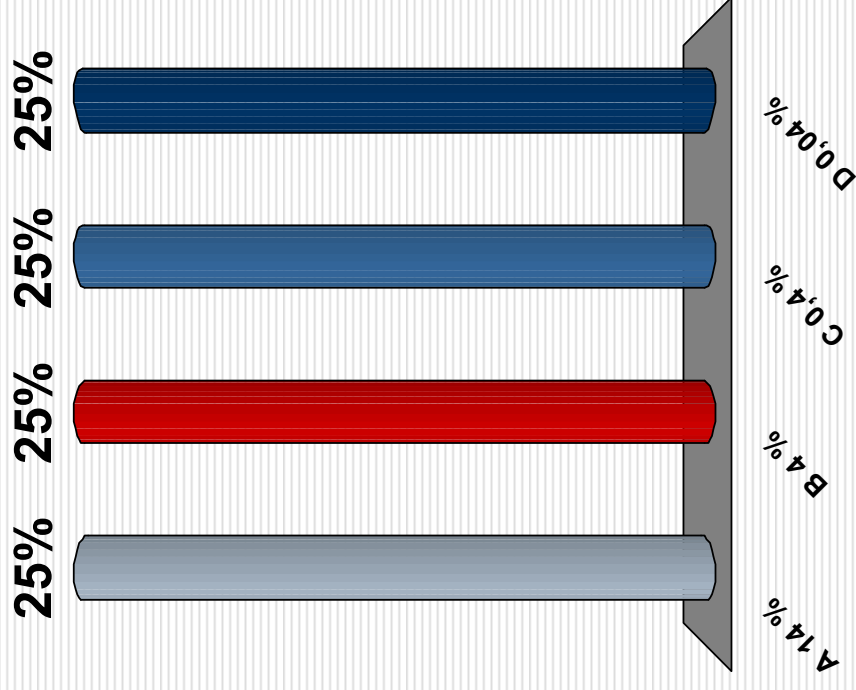


- A a, b
- B b, c
- C b, d
- D c, d

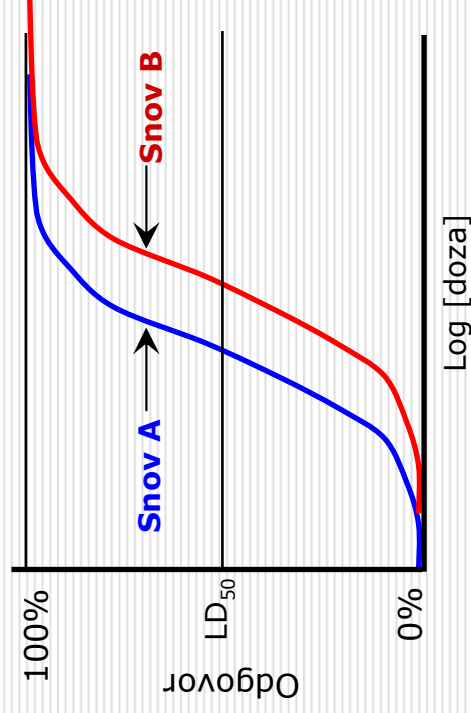
6. Katera snov pri večji dozi doseže plato efekt?



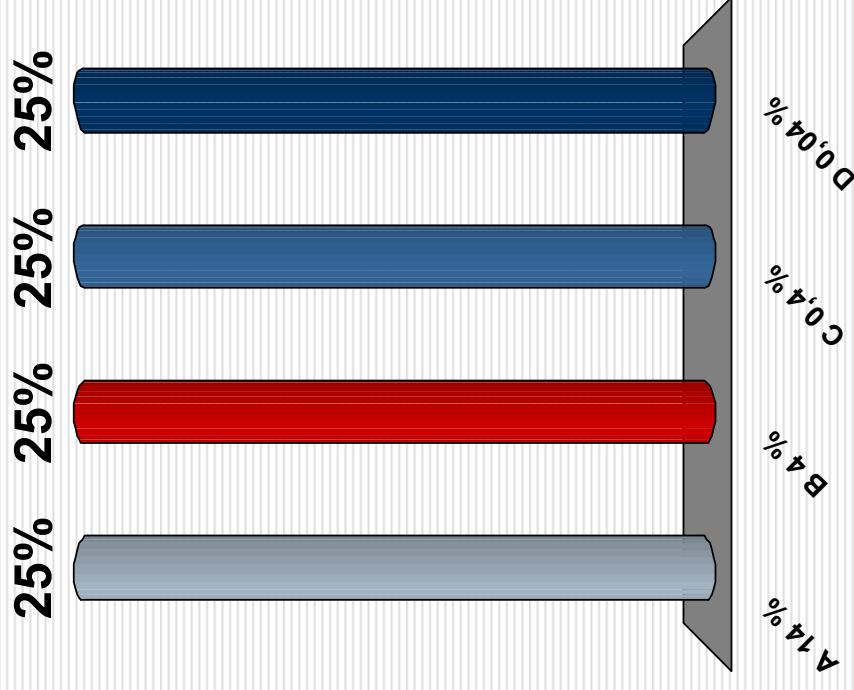
- A Snov A.
- B Snov B.
- C Obe snovi pri isti dozi.



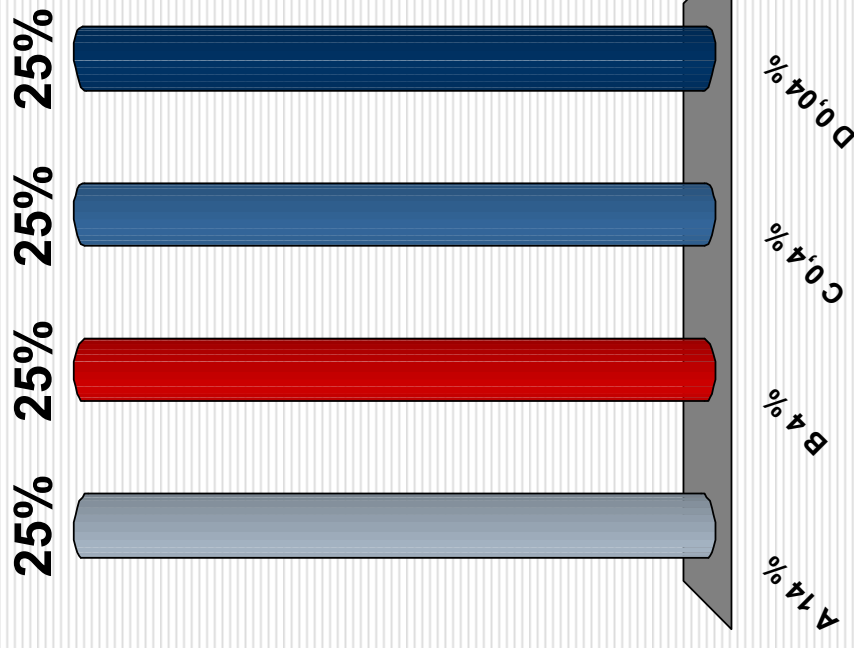
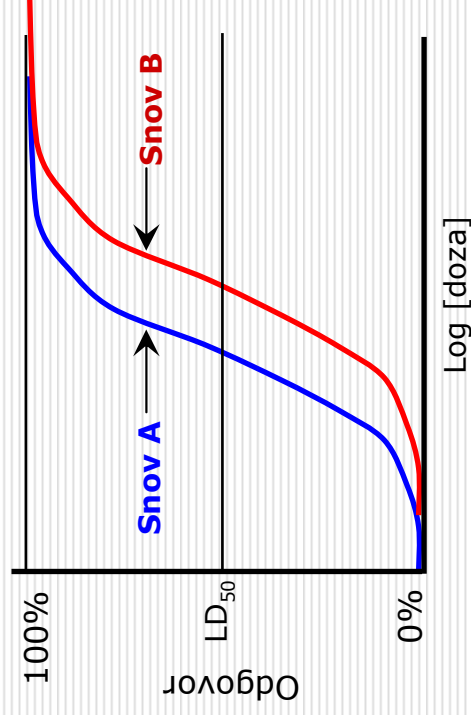
7. Katera snov ima manjšo dozo, pri kateri pogine 50 % poskusnih živali?



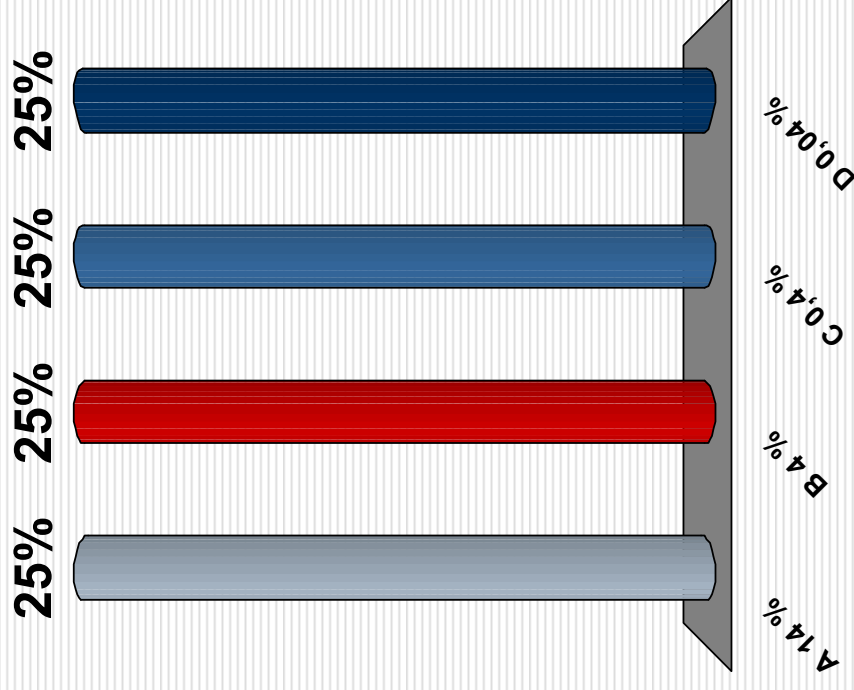
- A Snov A.
- B Snov B.
- C Obe snovi pri isti dozi.
- D Tega ne moremo določiti.



8. Katera snov ima večji učinek na organizem?

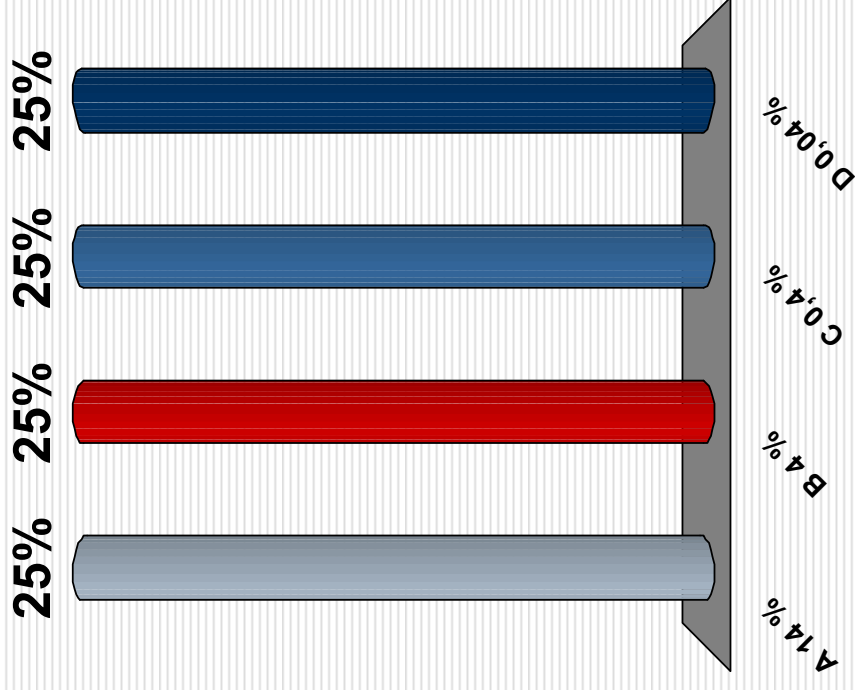


- A Snov A.
- B Snov B.
- C Obe snovi pri isti dozi.
- D Tega ne moremo določiti.



10. Kaj je toksikokinetika?

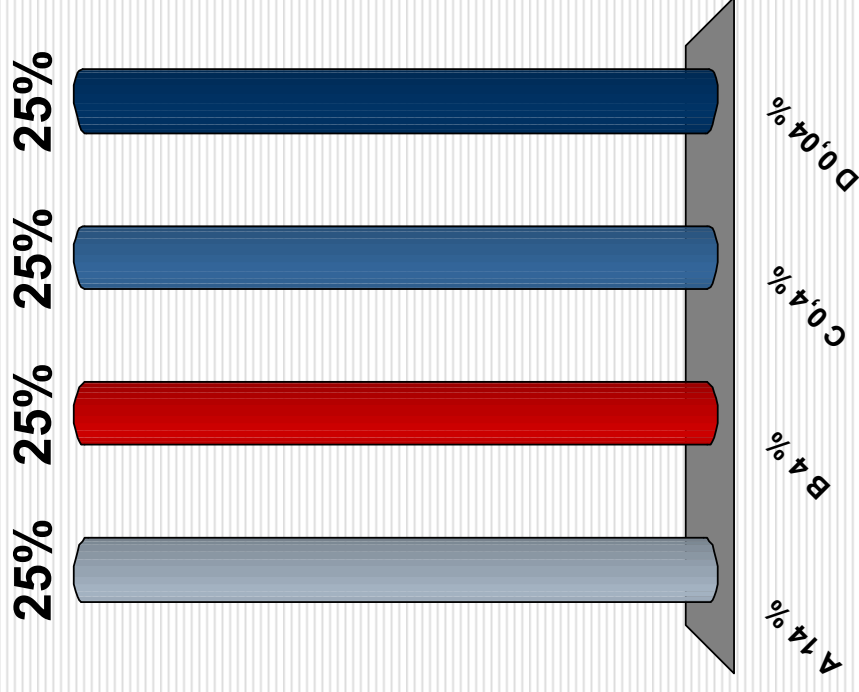
- A Vstop toksina v organizem.
- B Distribucija toksina po organizmu.
- C Vstop v krvnožilje, distribucije do vseh celic in eliminacija iz telesa organizma .
- D Vpliv toksina na tarčne celice v organizmu.

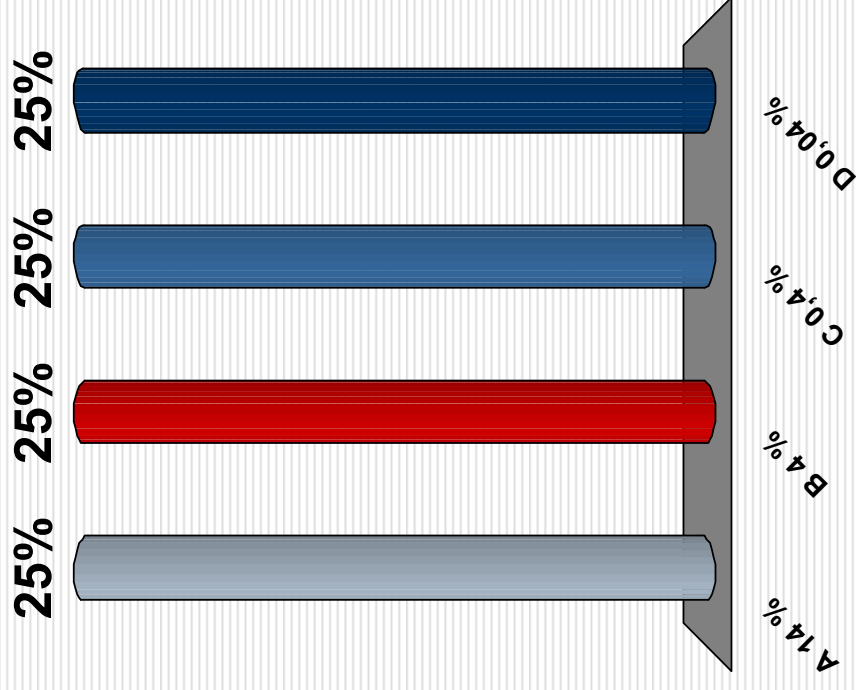


11. Od česa je odvisen odgovor organizma na toksin glede na izpostavljenost?

- a Glede na pot vstopa toksina v organizem.
- b Glede na vrsto toksina.
- c Glede na pogostnost izpostavljenosti toksinu.
- d Glede na trajanje izpostavljenosti toksinu.

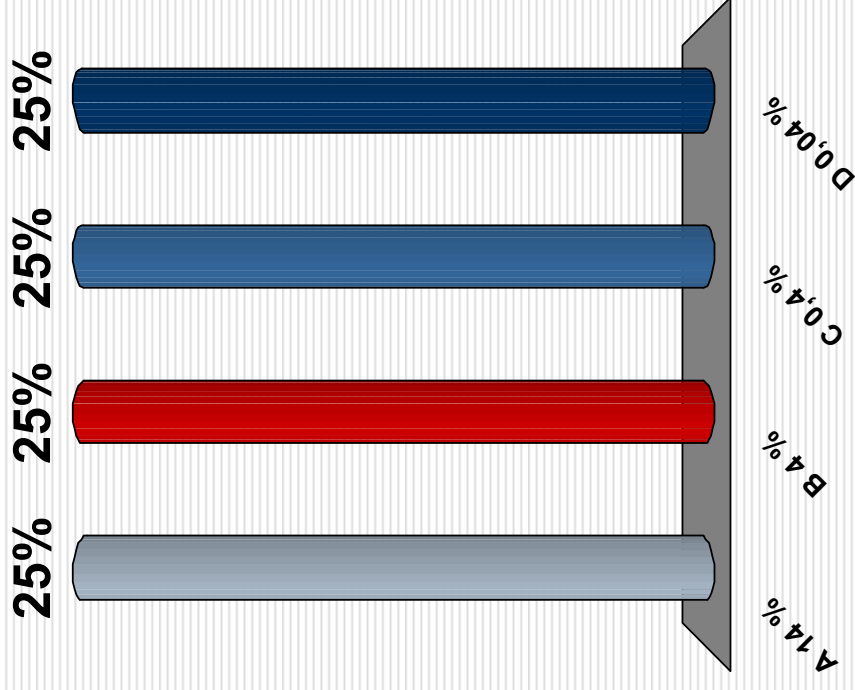
- A a, b
- B a, b, c
- C a, c, d
- D b, c, d





13. Kje v prebavilih se najverjetneje najhitreje absorbirajo toksini?

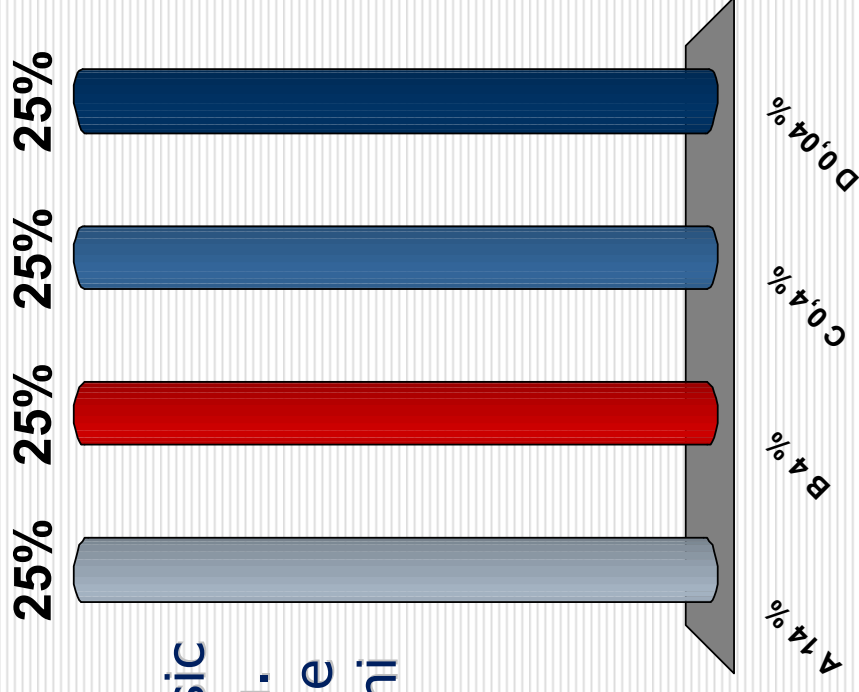
- A V ustih.
- B V želodcu.
- C V ozkem črevesu.
- D V širokem črevesu.



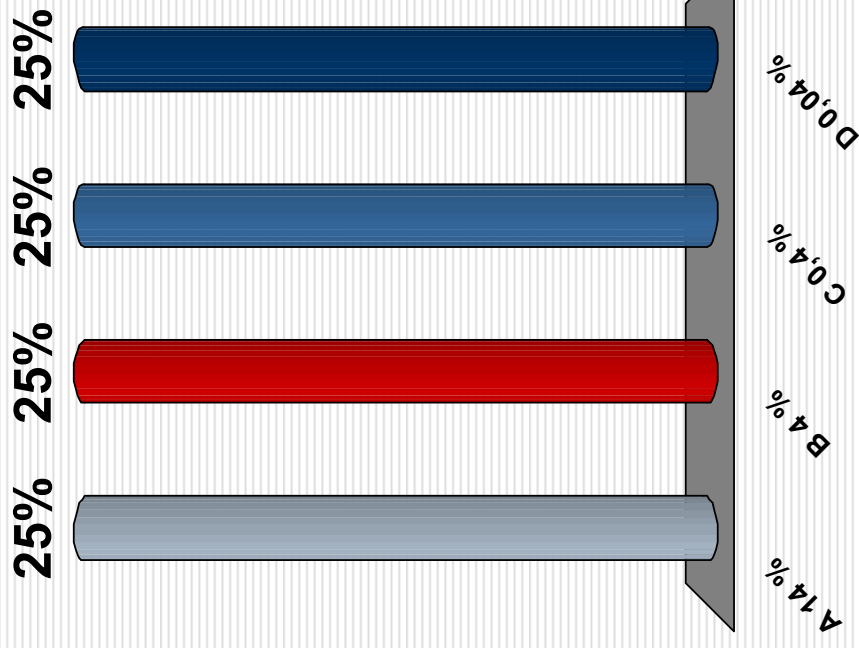
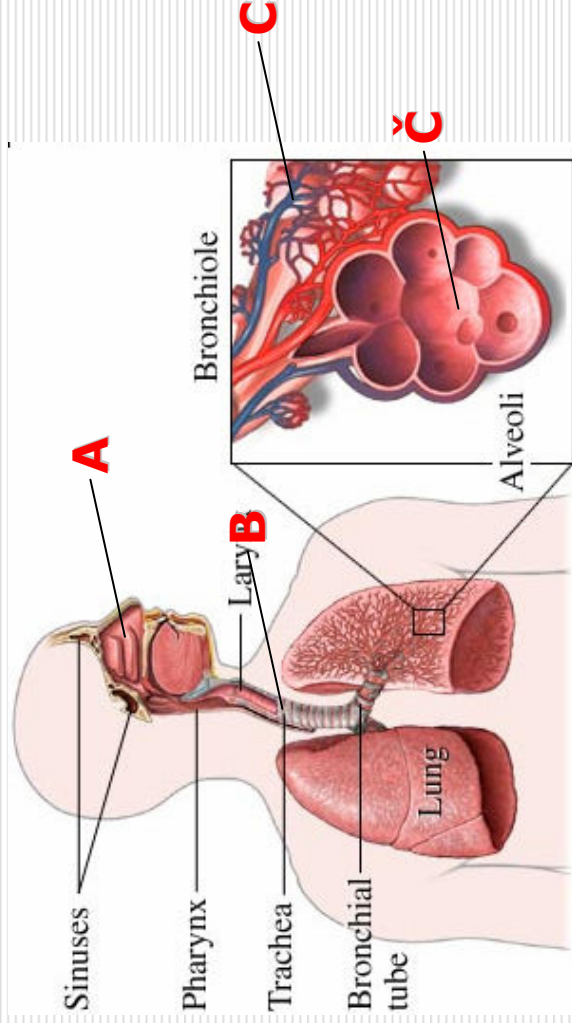
14. Zakaj se v prebavilih toksini hitro absorbirajo?

- a Zaradi velike nagubanosti sluznice ozkega črevesa.
- b Glede velikega števila črevesnih resic na enoto površine v ozkem črevesu.
- c Zaradi močno nagubane plazmaleme celic črevesnega epitela na luminalni strani.
- d Zaradi velike prekrvitve prebavil.

A a, b
B a, b, c
C a, c, d
D b, c, d



15. Kateri del slike (od A do Č) prikazuje strukture, ki omogočajo dobro absorbirajo toksinov v dihalih?



- A A, B
- B C, Č
- C A, B, Č
- D A, C, Č

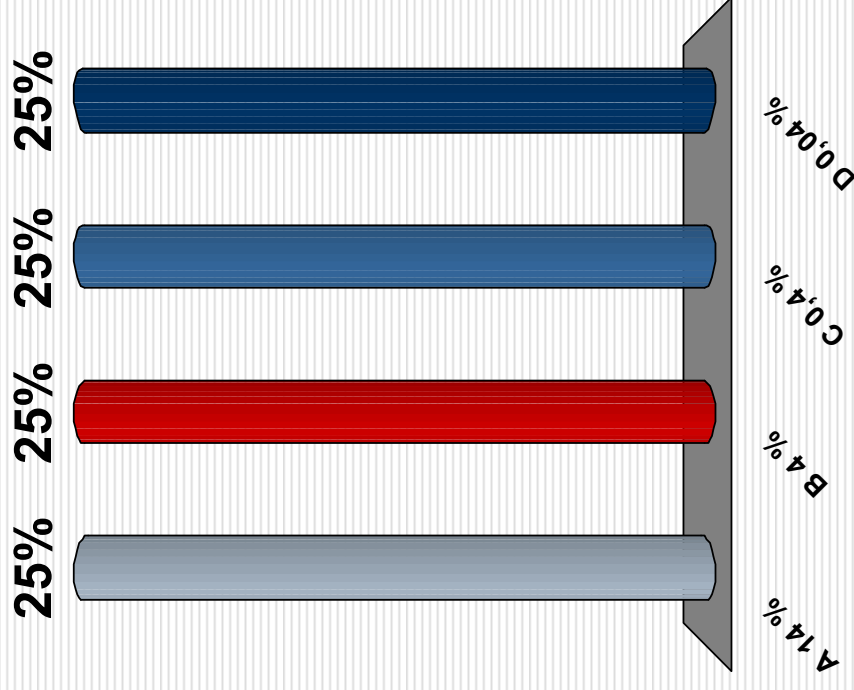
16. Zakaj se toksini težko absorbirajo skozi kožo?

- Koža predstavlja dobro celična bariera.
- V koži se absorbirajo le hidrofilne molekule toksinov.
- Debel večplastni epidermis kože preprečuje učinkovito absorpcijo toksinov.
- Difuzija molekul toksina je skozi kožo slaba, ker je zadebeljena plazmalema, v kateri je keratin.



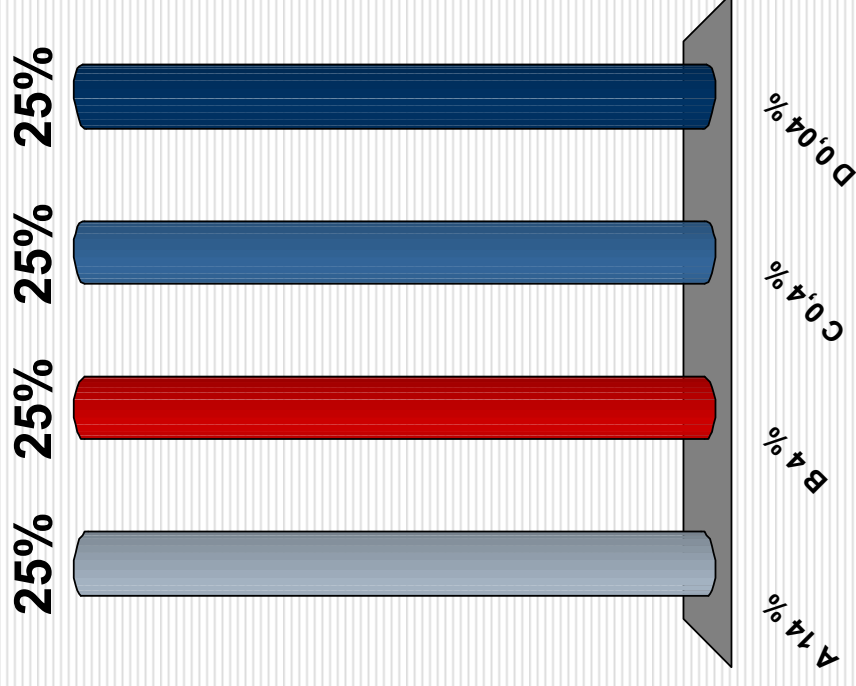
17. Kaj predstavlja proces eliminacije toksina?

- A Izločanje toksina iz prebavil ali dihal v krvni obtok.
- B Izločanje toksina ali njegovih metabolitov iz telesa.
- C Izločanje toksina iz krvnega obtoka v tkiva.
- D Izločanje toksina ali njegovih metabolitov iz celic v krvni obtok.



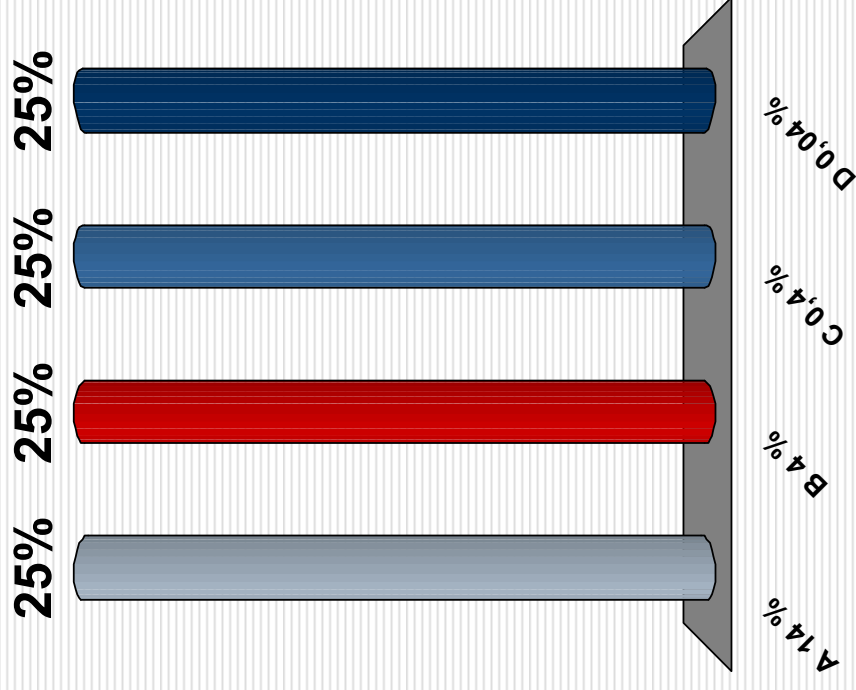
18. Kaj predstavlja proces biotransformacije toksina?

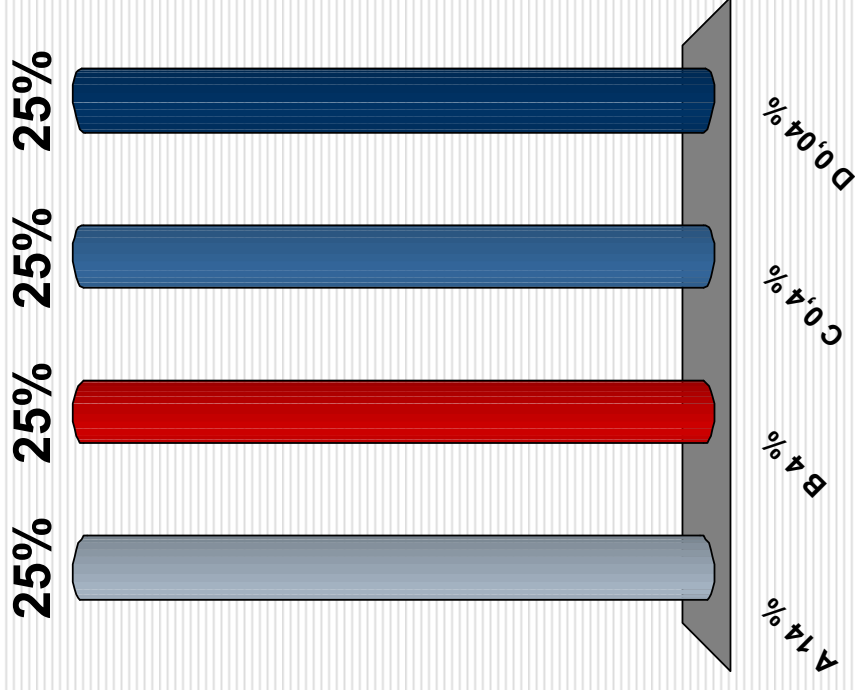
- A Pretvorba toksina v manj strupene metabolite.
- B Pretvorba toksina v bolj strupene metabolite.
- C Pretvorba toksina v bolj ali manj strupene metabolite.
- D Pretvorba toksina v ogljikov dioksid in vodo.



19. Kaj predstavlja proces bioaktivacije toksina?

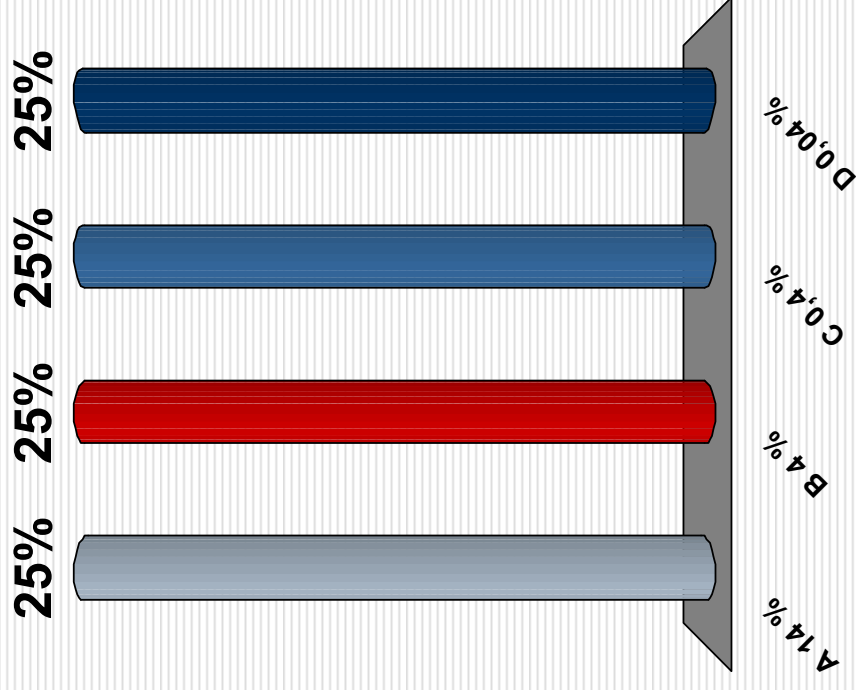
- A Pretvorba toksina v manj strupene metabolite.
- B Pretvorba toksina v bolj strupene metabolite.
- C Pretvorba toksina v bolj ali manj strupene metabolite.
- D Pretvorba toksina v ogljikov dioksid in vodo.





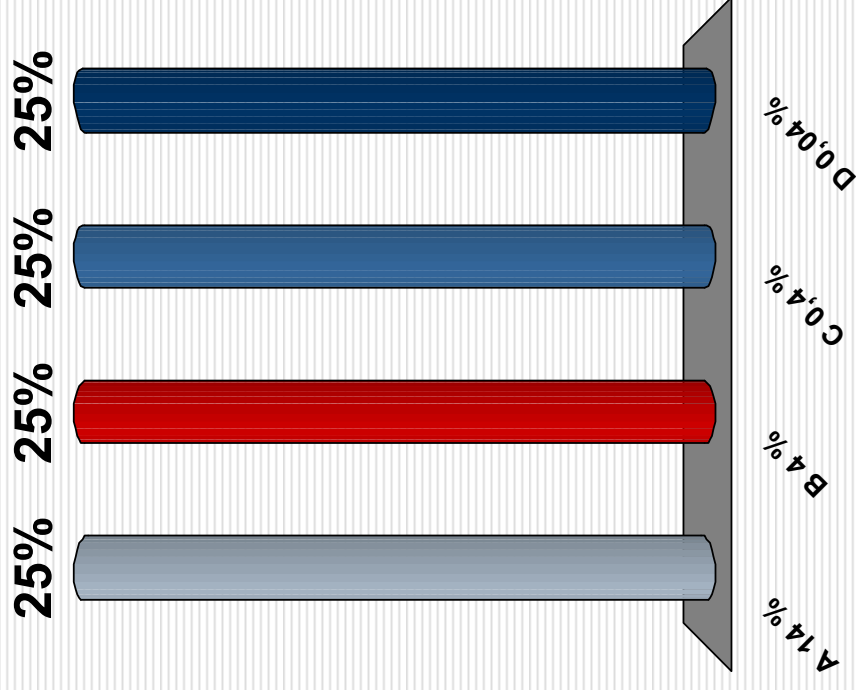
21. Kaj se zgodi z molekulo toksina v reakcijah II. faze metabolizma?

- A Metabolit nastali v I. fazi se razgradi do ogljikovega dioksida in vode.
- B Metabolit nastali v I. fazi se dokončno oksidira s kisikom in citokromom P450.
- C Metabolit nastali v I. fazi se veže na neko drugo polarno in hidrofilno molekulo.
- D Metabolit nastali v I. fazi se izloč iz telesa skozi ledvice ali jetra.



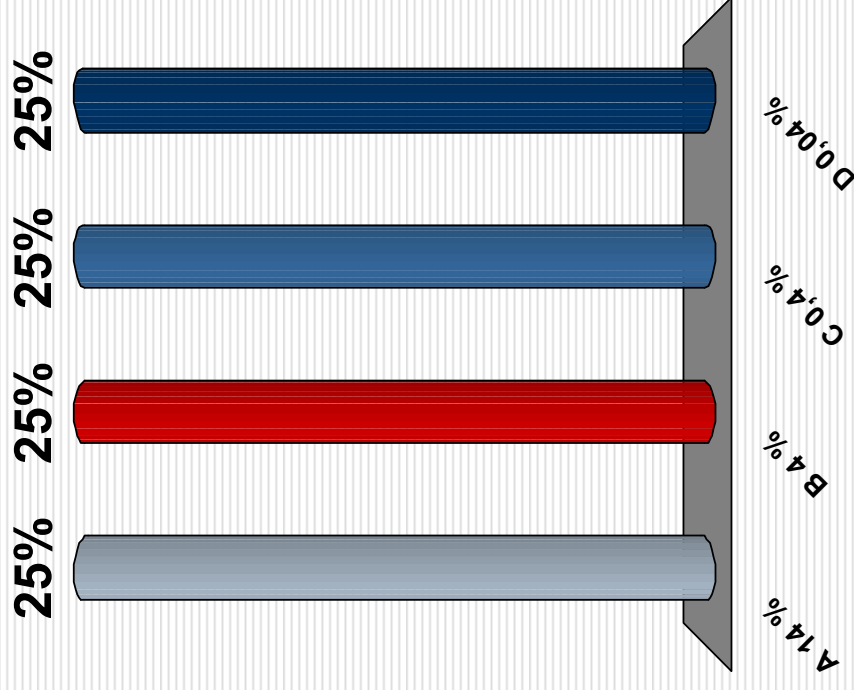
22. Kakšno zgradbo mora imeti molekula toksina, da poteka njegova hidroliza?

- A Vsebovati mora atome halogenov.
- B Vsebovati mora estersko skupino.
- C Vsebovati mora hidroksilno skupino.
- D Vsebovati mora dvojne in/ali trojne vezi med ogljikovimi atomi.



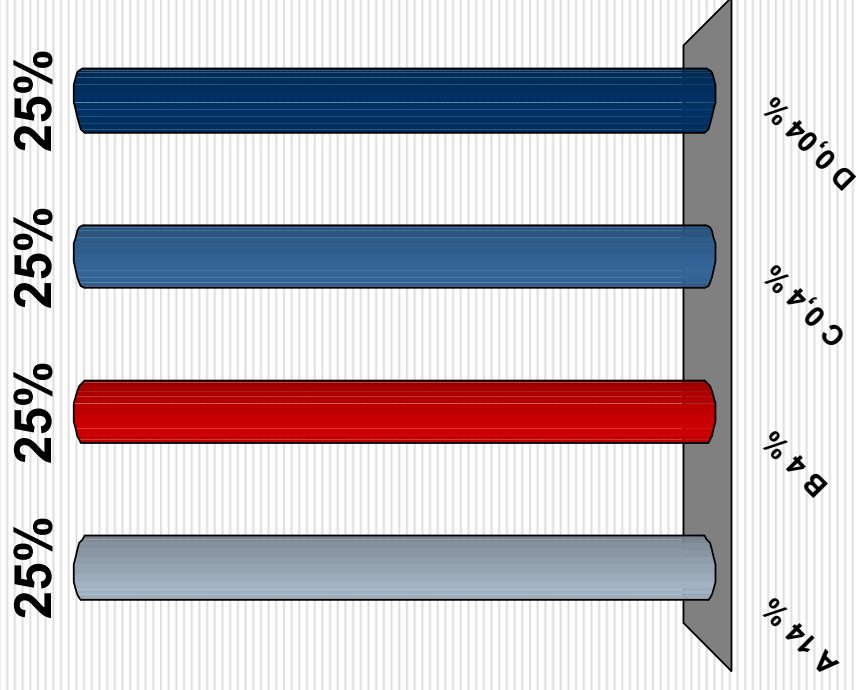
23. Kakšne vrste reakcija poteka v endoplazmatskem retikulumu jetrne celice s citokromom P450?

- A Redukcija.
- B Oksidacija.
- C Hidroliza.
- D Kopičenje toksina v celici.



24. Kakšne vrste biotransformacija I. faze reakcij poteka v GIT v primeru nitratnih(V) ionov?

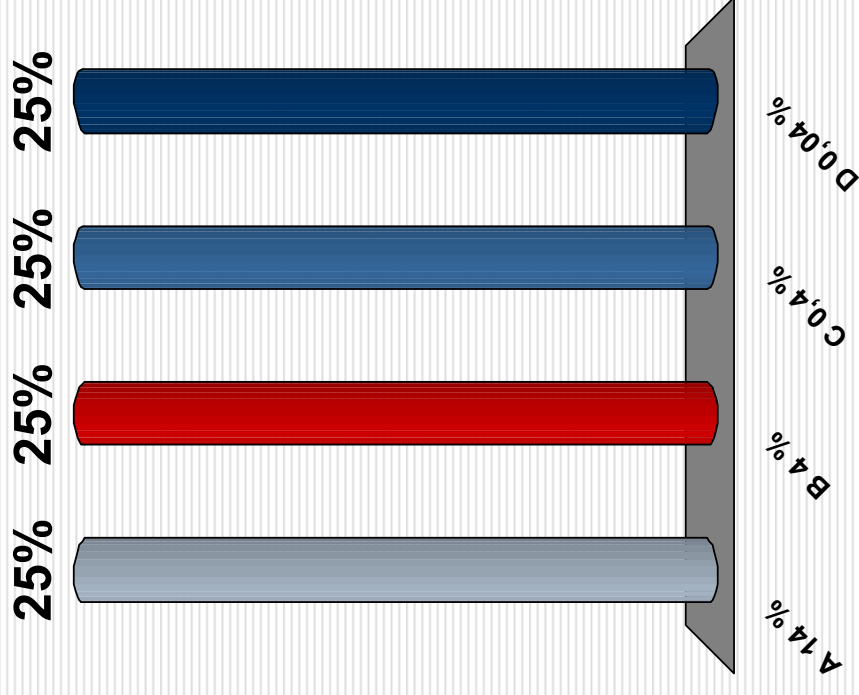
- A Bioaktivacija.
B Detoksikacija.
C Hidroliza.
D Reakcija oksidacije s citokromom P450.



25. Kakšne kemijske lastnosti naj bi imel metabolit, ki nastane pri reakcijah II. faze metabolizma toksina?

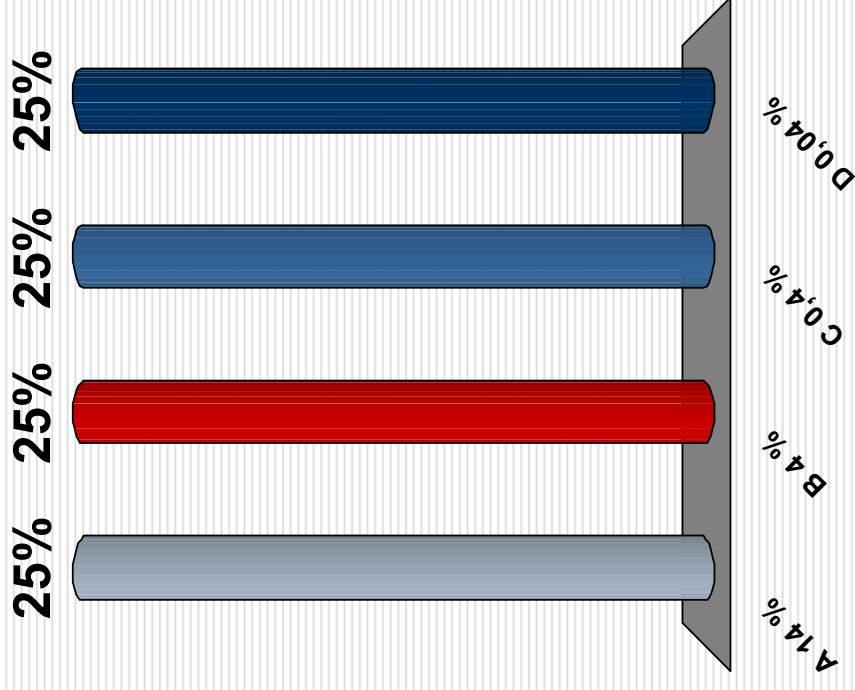
- a Metabolit je velika molekula.
- b Metabolit je hidrofozna molekula.
- c Metabolit je polarna molekula.
- d Metabolit je lipofobna molekula.

- A a, b, c
- B a, c, d
- C b, c, d
- D a, b, d



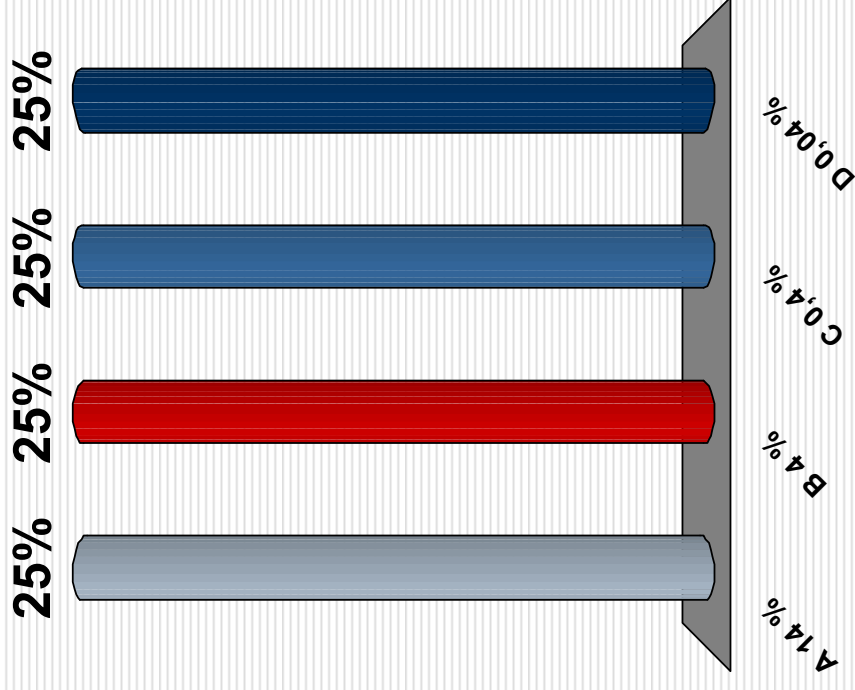
26. Katera sprememba, ki jo v celici povzroči toksin, je trajnejša?

- A Če se na neko makromolekulo v celici toksin vezan z ionsko vezjo.
- B Če se na neko makromolekulo v celici toksin vezan s kovalentno vezjo.
- C Če se na neko makromolekulo v celici toksin vezan z vodikovo vezjo.
- D Če se na neko makromolekulo v celici toksin veže z molekulskimi vezmi.

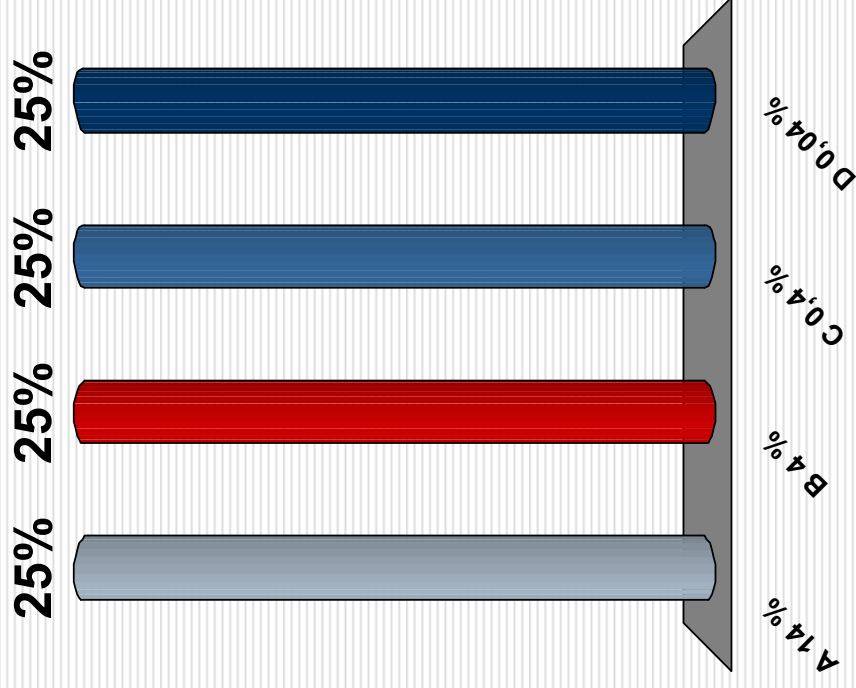
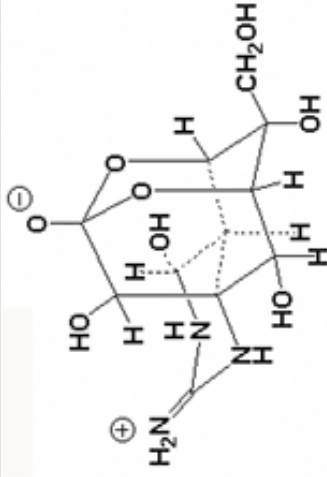


27. Na kaj delujejo toksin bodisi kot agonis ali antagonist?

- A Na celično jedro.
- B Na encime v citoplazmi celice.
- C Na ionske kanalčke in receptorje v plazmalem celice.
- D Na transportne proteine v krvi.



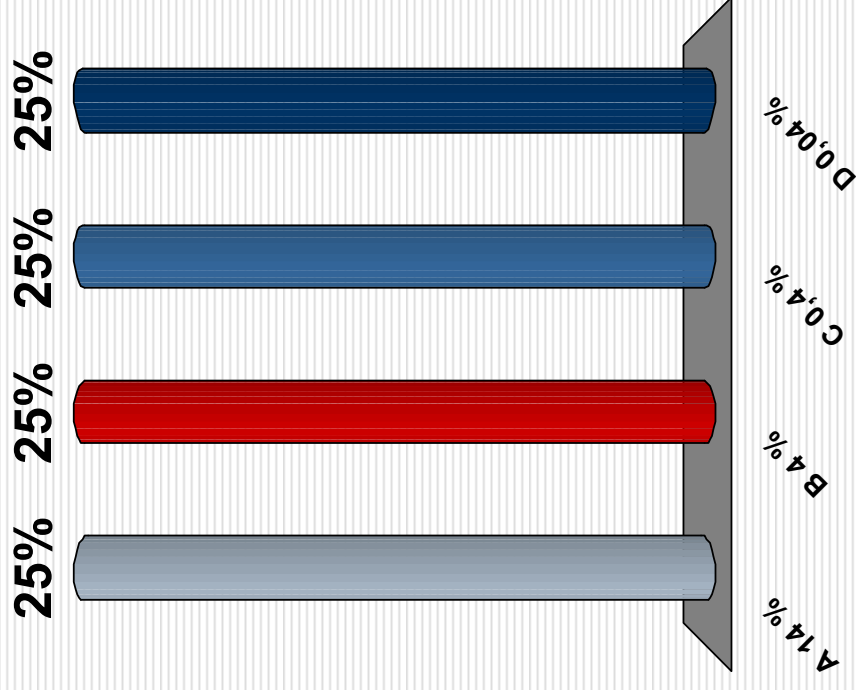
28. Kako vpliva tetrodotoksin, ki ga prikazuje formula na živčno celico?



- A Blokira natrijeve kanalčke, ki omogočajo nastanek akcijskega potenciala na plazmalemni celici.
- B Inhibira encime v celici, ki sintetizirajo nevrotransmiterje.
- C Je antagonist acetilholinskih receptorjev postsinaptične membrane.
- D Kompetitivno inhibira receptorje za natrijeve ione na plazmalemni celici.

29. Na kaj vpliva ogljikov oksid?

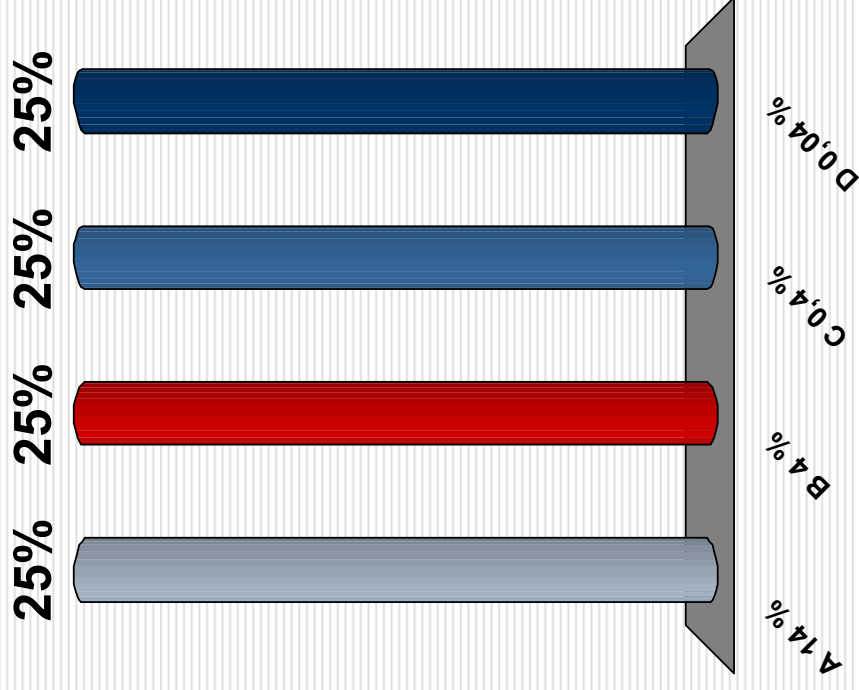
- A Poškoduje pljučni epitel.
- B Inhibira encime v krvi, tako da ne morejo prenašati kisika.
- C Veže se na receptorje na plazmalemi epitelnih celic v pljučnih alveolah.
- D Komeptitivno se veže na transportno beljakovino v krvi.



30. Zakaj se lahko poveča koncentracija nitratnih(V) ionov v podtalnici, ki služi kot pitna voda?

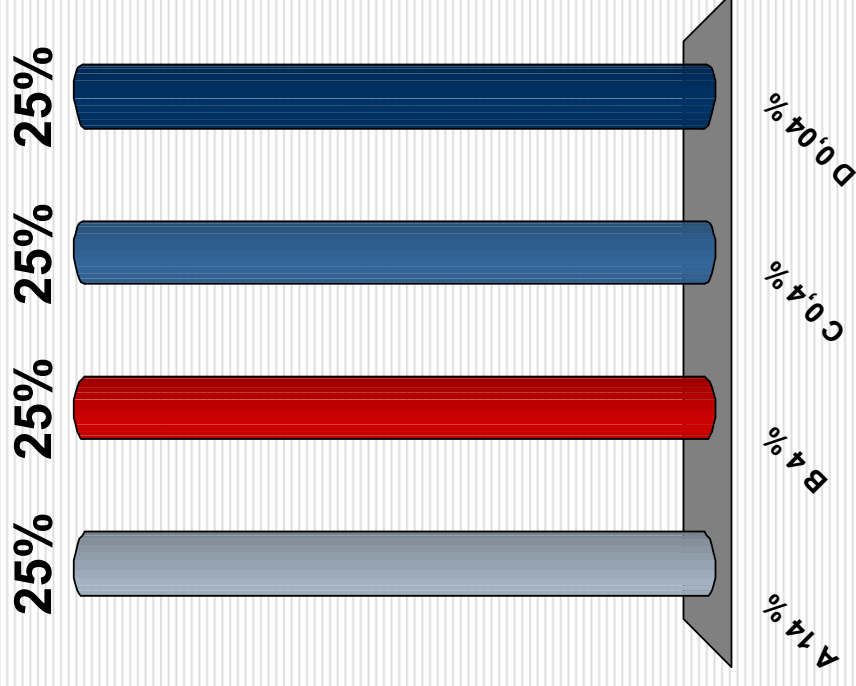
- a Pri prekomernem gnojenju kmetijskih površin z naravnimi gnojili.
- b Pri prekomernem gnojenju kmetijskih površin z umetnimi gnojili.
- c Pri prekomerni uporabi detergentov v gospodinjstvu.
- d Pri prekomerni uporabi pesticidov v kmetijstvu.

- A a, b, c
- B a, c, d
- C b, c, d
- D a, b, d

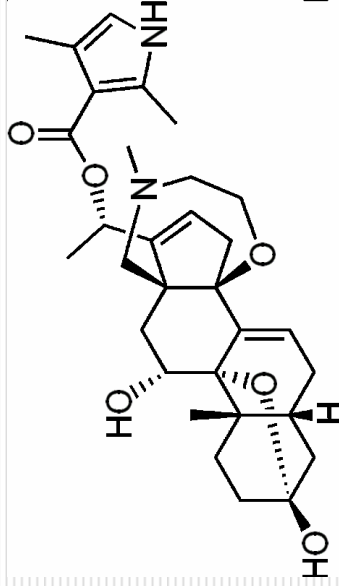


31. Kaj povzroči velika koncentracija nitratnih(III) ionov v krvi?

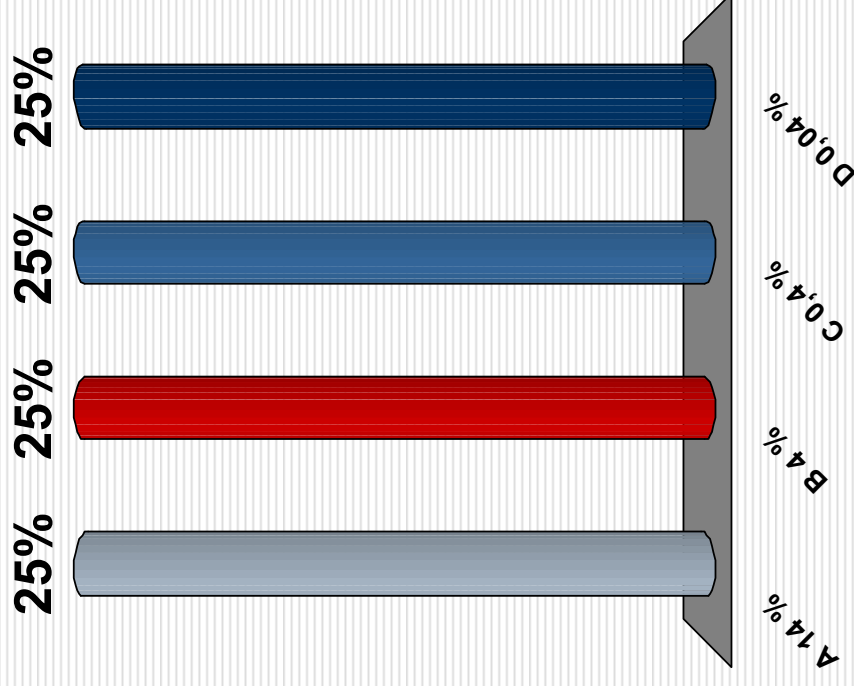
- A Reducirajo hemoglobin, ki postane nefunkcionalen.
- B Oksidirajo železo Fe^{2+} v Fe^{3+} tako, da nastane nefunkcionalne hemoglobin.
- C Nastane methemoglobin z železom Fe^{2+} .
- D Inhibira encim hemoglobin, ki prenaša kisik od pljuč do ostalih celic.



32. Analiziraj formulo žabjega toksina batrahotoksina in ugotovi katera pot biotransformacije je najverjetnejša?



- A Oksidacija s citokromom P450.
- B Redukcija v prebavilih z bakterijami v manj strupen metabolit.
- C Hidroliza s hidrolazo.
- D Toksin se kopiči v maščevju saj je lipofilan.



33. Kaj velja za zdravljenje zastrupitve z metanolom, če je zdravilo etanol?

- A Inhibitivna kompeticija etanola za encim za razgradnjo metanola.
- B Inhibicija encima z metanolom, tako da etanol ne more delovati.
- C Agonistično delovanje etanola na encim, ki razgrajuje metanol.
- D Antagonistično delovanje etanola na encim, ki razgrajuje metanol.

