

Wpływ ksenobiotyków na ekspresję genów

- [Wprowadzenie](#)
- [Przeczytaj](#)
- [Symulacja interaktywna](#)
- [Sprawdź się](#)
- [Dla nauczyciela](#)



Wpływ ksenobiotyków na ekspresję genów

Termin „ksenobiotyk” pochodzi od greckiego słowa *xenos*, oznaczającego 'obcy'. Ksenobiotykiem nazywamy każdą substancję, która nie jest naturalnym składnikiem żywego organizmu i jako substancja dla niego obca może stwarzać zagrożenie toksyczne. Do ksenobiotyków zaliczane są m.in. antybiotyki.

Źródło: Jerzy Górecki, Pixabay, domena publiczna.

Ekspresja genów jest regulowana w komórkach nie tylko przez czynniki wewnętrzne, lecz także przez czynniki zewnętrzne. W środowisku znajduje się wiele substancji niewystępujących naturalnie w organizmie, które po dostaniu się do jego komórek mogą wpłynąć na ich funkcjonowanie. Zaliczane są do nich m.in. leki, pestycydy, dodatki do żywności, a także zanieczyszczenia środowiska.

Twoje cele

- Wyjaśnisz, czym są ksenobiotyki.
- Opisziesz źródła ksenobiotyków w środowisku.
- Opisziesz, jak ksenobiotyki wpływają na ekspresję genów.
- Omówisz mechanizm działania antybiotyków na ekspresję genów u bakterii.

Czym są ksenobiotyki?

Ksenobiotyki to substancje chemiczne, które mogą występować w organizmach, jednak nie są przez nie naturalnie produkowane. Związki chemiczne naturalnie syntetyzowane przez organizmy również mogą być uznawane za ksenobiotyki, jeśli zostaną zaabsorbowane przez inne organizmy, czego przykładem jest obecność ludzkich hormonów w ciałach ryb żyjących przy ujściu ścieków. Jednak do ksenobiotyków są zazwyczaj klasyfikowane substancje sztuczne, które nie istniały w naturze, dopóki nie zostały wytworzone przez człowieka.

Ksenobiotyki w środowisku

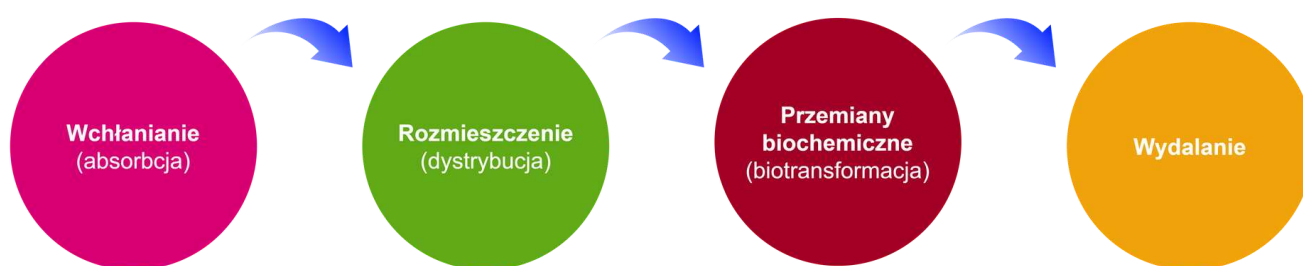
Działalność gospodarcza człowieka prowadzi do przedostania się wielu związków chemicznych do środowiska naturalnego. Przyczyną może być niedostateczne oczyszczanie ścieków wprowadzanych z powrotem do wód, zanieczyszczenia pochodzące z przemysłu farmakologicznego, kopalnianego czy też z aktywności rolniczej. Niektóre z ksenobiotyków nie ulegają degradacji, przez co mogą się kumulować w środowisku, stanowiąc zagrożenie dla organizmów. Przykładem takiej substancji są polichlorowane bifenyle (PCBs), stosowane jako smary odporne na wysoką temperaturę oraz komponenty farb, tuszy i klejów. Ze względu na ich toksyczne właściwości, zagrażające życiu człowieka, ich użycie zostało w Polsce zabronione w 2010 roku.

Ciekawostka

W 1968 r. w Japonii podczas produkcji oleju ryżowego doszło do jego zanieczyszczenia przez PCBs. Olej ten był masowo wykorzystywany jako pasza dla drobiu oraz do konsumpcji przez człowieka. Spowodowało to śmierć ok. 400 tys. ptaków oraz 500 osób. Natomiast ok. 14 tys. osób uległo zatruciu, objawiającemu się m.in. uszkodzeniami skóry i oczu, osłabieniem odpowiedzi immunologicznej, a u kobiet także rozregulowaniem cyklu menstruacyjnego.

Metabolizm ksenobiotyków

Organizm jest w stanie usunąć ksenobiotyki wraz z moczem, kałem, wydychanym powietrzem czy potem. Rozkładane są one wcześniej do mniej szkodliwych produktów z wykorzystaniem odpowiednich enzymów, a ich metabolizm zachodzi zazwyczaj w wątrobie. Niestety niektóre ksenobiotyki są przekształcane w związki jeszcze bardziej toksyczne w procesie **bioaktywacji**, co może wywołać strukturalne i funkcjonalne zmiany w komórkach.



Etapy metabolizmu ksenobiotyków w organizmach żywych.

Źródło: Englishsquare.pl Sp. z o.o.

Przykłady modyfikacji ekspresji genów przez ksenobiotyki

- Arsen – ekspozycja na ten związek chemiczny powoduje zmniejszenie **metylacji DNA** poprzez obniżenie poziomu donora grup metylowych oraz zatrzymanie ekspresji genów odpowiedzialnych za kodowanie enzymów zaangażowanych w metylację DNA. Podobny efekt niesie za sobą długotrwała ekspozycja na chrom oraz nikiel.
- Parakwat – czyli wysoce toksyczny **herbicyd** o szybkiej wchłanialności, wywołuje degenerację **neuronów dopaminergicznych** oraz wykazuje ogólną neurotoksyczność. Wpływ parakwatu na układ nerwowy powiązано z rozwojem choroby Parkinsona (poprzez niedobory dopaminy). Herbicyd ten wpływa na stopień **acetylacji histonów**, co prowadzi do zahamowania proliferacji komórek lub indukcji apoptozy.
- Dichlorvos – ekspozycja na ten związek o charakterze owadobójczym hamuje proliferację komórek poprzez zmianę ekspresji mikroRNA (miRNA). Gdy jest ono

regulowane przez dichlorvos, wpływa na poziom mRNA genów odpowiedzialnych za podziały komórkowe i procesy apoptotyczne.

Antybiotyki jako ksenobiotyki

Niektóre ksenobiotyki są toksyczne dla bakterii, dzięki czemu mogą być wykorzystane jako leki przeciwbakteryjne. Takie **antybiotyki** w różny sposób wpływają na aktywność metaboliczną bakterii, w tym na ekspresję ich informacji genetycznej. Kilka przykładowych mechanizmów przedstawiono poniżej.

Hamowanie syntezy białka w wyniku blokowania funkcji rybosomów:

- Trwałe wiązanie do małej (30S) podjednostki rybosomu bakteryjnego powoduje blokowanie przyłączenia aminoacylo-tRNA do miejsca akceptorowego A w kompleksie mRNA-rybosom (np. **tetracykliny**).
- Wiązanie do 16S rRNA w małej (30S) podjednostce rybosomu bakteryjnego hamuje translację. Przyłączenie antybiotyku powoduje błędne odczytywanie sekwencji mRNA, skutkujące zatrzymaniem translacji, a w konsekwencji śmierć komórki (np. **streptomycyna**).
- Wiązanie do białka w dużej (50S) podjednostce rybosomu bakteryjnego, co powoduje blokowanie miejsca P rybosomu, uniemożliwiając dokończenie translacji (np. **erytromycyna**).

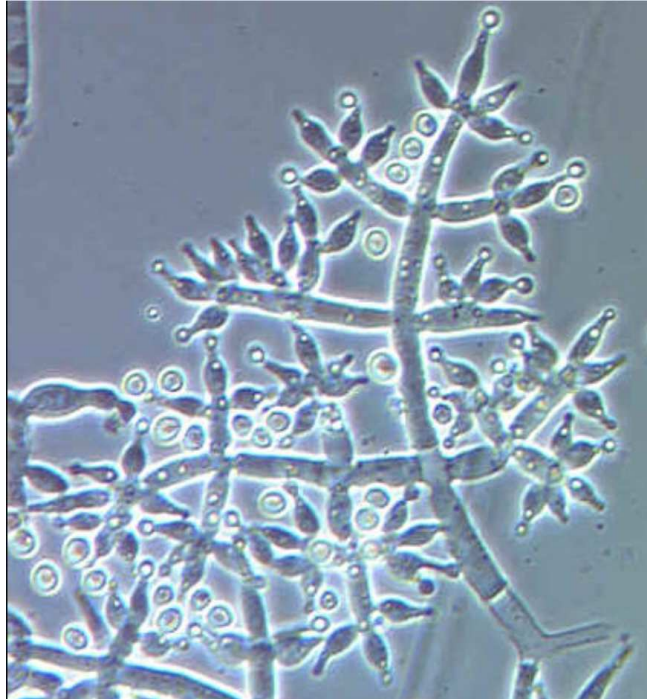
Hamowanie syntezy białka w wyniku blokowania syntezy tRNA:

- Blokowanie syntezy niektórych rodzajów tRNA hamujące syntezę białka (np. **mupirocyna**).

Bioremediacja jako sposób walki z ksenobiotykami w środowisku

W związku z tym, że mikroorganizmy mogą się przystosować do metabolizmu ksenobiotyków, są użyteczne w walce z zanieczyszczeniami środowiska. Niektóre naturalnie występujące mikroorganizmy lub szczepy wytworzone technikami inżynierii

genetycznej są zdolne do rozkładu toksycznych cząsteczek zawartych w wodzie czy glebie w procesie zwanym **bioremediacją**.



Grzyb *Trichoderma harzianum*, występujący m.in. w glebie, potrafi wiązać rozpuszczalny w wodzie i toksyczny dla ludzi chrom sześciowartościowy, a następnie przekształcać go w nierozpuszczalny i nietoksyczny chrom trójwartościowy. Zdjęcie spod mikroskopu świetlnego, powiększenie 400×.

Źródło: Wikimedia Commons, domena publiczna.

Słownik

acetylacja histonów

modyfikacja potranslacyjna histonów, polegająca na przyłączeniu reszty acetylowej ($-COCH_3$) do lizyny znajdującej się na N-końcu wystającym z rdzenia nukleosomu

antybiotyki

substancja wytwarzana przez mikroorganizmy takie jak bakterie i grzyby, hamująca rozmnażanie innych drobnoustrojów w ich sąsiedztwie lub zabijająca je

bioaktywacja

proces przekształcania ksenobiotyków na drodze metabolizmu organizmów żywych w formy wysoce reaktywne

bioremediacja

proces oczyszczania środowiska, np. wody czy gleby, poprzez wprowadzenie do niego mikroorganizmów rozkładających zanieczyszczenia

herbicydy

(łac. *herba* – trawa, ziele, *caedo* – zabijam) środki chwastobójcze, substancje stosowane do selektywnego lub całkowitego hamowania rozwoju bądź niszczenia roślin występujących tam, gdzie są niepożądane

ksenobiotyk

(*xenos*- obcy, *bios* - życie); związek chemiczny obecny w organizmie, który nie jest w nim naturalnie produkowany

metylacja DNA

modyfikacja DNA polegająca na dołączeniu grupy metylowej ($-CH_3$) do adeniny lub cytozyny w łańcuchu DNA

neurony dopaminergiczne

komórki nerwowe zaangażowane w produkcję oraz uwalnianie dopaminy; biorą udział m.in. w procesach związanych z ruchem, procesach emocjonalnych i kontroli wydzielania hormonów

Symulacja interaktywna

Symulacja 1

Źródło: Englishsquare.pl Sp. z o.o., licencja: CC BY-SA 3.0.

Polecenie 1

Wyjaśnij, dlaczego bleomycyna jest stosowana w terapii przeciwnowotworowej.

W odpowiedzi uwzględnij mechanizm jej działania.

Polecenie 2

Wyjaśnij, dlaczego przedwczesne zakończenie translacji ma zgubny wpływ na funkcjonowanie bakterii. W odpowiedzi uwzględnij enzymatyczną i strukturalną rolę białek.

Sprawdź się

Pokaż ćwiczenia:   

Ćwiczenie 1



Zaznacz związki zaliczane do ksenobiotyków.

☐ Kwasy nukleinowe

☐ Wirusy

☐ Pestycydy

☐ Antybiotyki

☐ Hormony

☐ Bakterie

Ćwiczenie 2



Określ, czy poniższe zdania są prawdziwe czy fałszywe.

Zdanie	Prawda	Fałsz
Ksenobiotyki występują w organizmach i są przez nie naturalnie produkowane.	☐	☐
Przeciwwirusowe antybiotyki mogą wykazywać właściwości ksenobiotyczne.	☐	☐
Związki chemiczne naturalnie syntetyzowane przez organizmy mogą być uważane za ksenobiotyki.	☐	☐

Ćwiczenie 3



Uzupełnij poniższy tekst, wybierając odpowiednie sformułowania.

Antybiotyki mogą hamować biosyntezę białka w blokowaniu funkcji aparatu Golgiego . Wiążąc się trwale do małej podjednostki rybosomu, blokują przyłączenie aminoacylo-tRNA do miejsca akceptorowego w kompleksie mRNA-rybosom. Wiążąc się natomiast do białka w dużej podjednostce rybosomu, blokują miejsce rybosomu, co uniemożliwia dokończenie translacji.

Ćwiczenie 4



Zaznacz prawidłowe dokończenie zdania.

Niektóre ksenobiotyki są przekształcane w związki jeszcze bardziej toksyczne w procesie:

☐ detoksykacji.

☐ bioremediacji.

☐ bioaktywacji.

☐ translacji.

Ćwiczenie 5



Podaj dwa argumenty za ograniczeniem wykorzystania związków chemicznych w gospodarce człowieka.

Ćwiczenie 6



Wskaż różnice między antybiotykami a ksenobiotykami.

Ćwiczenie 7



Na przykładzie ludzkich hormonów wykaż, w jaki sposób naturalna substancja chemiczna może się stać ksenobiotykiem.

Ćwiczenie 8



„Dioksyny wykazują zróżnicowaną siłę działania toksycznego. Jest to uzależnione od liczby atomów chloru w cząsteczce poszczególnych kongenerów oraz wrażliwości gatunkowej organizmu, który podlega ich działaniu. Działanie toksyczne dioksyn może objawiać się po latach kumulacji w organizmie w postaci złożonego uszkodzenia narządów wewnętrznych, upośledzenia układu hormonalnego, immunologicznego, rozrodczego, a także działania genotoksycznego, wpływając na strukturę DNA (Fiedler 2003). Jak podają Grochowalski i Chrzęszcz (2000), średni czas połowicznego trwania w organizmie ludzkim PCDD i PCDF szacuje się na 7-10 lat, co powoduje, że wielokrotne narażenie nawet na małe stężenia dioksyn może negatywnie wpływać na zdrowie człowieka, a przenikanie do płodu oraz mleka matki powoduje przekazanie tych związków potomstwu i wydłużenie okresu narażenia”.

Jacek Cybulski i in., *Wybrane ksenobiotyki organiczne w wodzie pitnej a zagrożenie zdrowia*, „Kosmos” 2019, artykuł dostępny na stronie internetowej: www.kosmos.ptpk.org.

Na podstawie przedstawionego fragmentu tekstu naukowego o związkach dioksynopodobnych (stanowiących grupę ksenobiotyków) oraz własnej wiedzy wyjaśnij, dlaczego konieczne jest monitorowanie ilości ksenobiotyków w środowisku.

Dla nauczyciela

Autor: Anna Juwan

Przedmiot: Biologia

Temat: Wpływ ksenobiotyków na ekspresję genów

Grupa docelowa: uczniowie III etapu edukacyjnego – kształcenie w zakresie rozszerzonym

Podstawa programowa:

Zakres rozszerzony

Treści nauczania – wymagania szczegółowe

XIII. Ekspresja informacji genetycznej. Uczeń:

9) przedstawia istotę regulacji ekspresji genów u organizmów eukariotycznych.

Kształtowane kompetencje kluczowe:

- kompetencje cyfrowe;
- kompetencje osobiste, społeczne i w zakresie umiejętności uczenia się;
- kompetencje matematyczne oraz kompetencje w zakresie nauk przyrodniczych, technologii i inżynierii.

Cele operacyjne (językiem ucznia):

- Wyjaśnisz, czym są ksenobiotyki.
- Opiszysz źródła ksenobiotyków w środowisku.
- Opiszysz, jak ksenobiotyki wpływają na ekspresję genów.
- Omówisz mechanizm działania antybiotyków na ekspresję genów u bakterii.

Strategie nauczania:

- konstruktywizm;
- konektywizm.

Metody i techniki nauczania:

- z użyciem komputera;
- ćwiczenia interaktywne;
- symulacja;
- śniegowa kula;
- gwiazda pytań;

- analiza tekstu źródłowego.

Formy pracy:

- praca indywidualna;
- praca w parach;
- praca w grupach;
- praca całego zespołu klasowego.

Środki dydaktyczne:

- komputery z głośnikami, słuchawkami i dostępem do internetu;
- zasoby multimedialne zawarte w e-materiale;
- tablica interaktywna/tablica, pisak/kreda;
- telefony z dostępem do internetu;
- arkusze papieru A3 z ilustracją gwiazdy.

Przed lekcją:

1. **Przygotowanie do zajęć.** Nauczyciel loguje się na platformie i udostępnia uczniom e-materiał „Wpływ ksenobiotyków na ekspresję genów”. Prosi uczestników zajęć o rozwiązanie ćwiczenia nr 1 (polegającego na wskazaniu, które z wymienionych związków należą do ksenobiotyków) z sekcji „Sprawdź się” na podstawie treści w sekcji „Przeczytaj”.

Przebieg lekcji

Faza wstępna:

1. Uczniowie z pomocą nauczyciela formułują cele lekcji oraz określają kryteria sukcesu.
2. **Wprowadzenie do tematu.** Nauczyciel sprawdza poprawność wykonania przez uczniów ćwiczenia nr 1. Następnie uczniowie łączą się w pary i formułują po trzy pytania dotyczące tematu zajęć, na które odpowiedzą w fazie podsumowującej, pracując metodą gwiazdy pytań.

Faza realizacyjna:

1. **Kula śniegowa.** Nauczyciel informuje uczniów, że będą pracować metodą kuli śniegowej, opracowując odpowiedzi do ćwiczeń od 6 do 8:
 - Wskaż różnice między antybiotykami a ksenobiotykami.
 - Na przykładzie ludzkich hormonów wykaż, w jaki sposób naturalna substancja chemiczna może się stać ksenobiotykiem.
 - Wyjaśnij, dlaczego konieczne jest monitorowanie ilości ksenobiotyków w środowisku (na podstawie tekstu źródłowego).
 Nauczyciel objaśnia wspomnianą wyżej metodę i wynikające z niej kolejne etapy pracy:

- 1) Najpierw uczniowie będą indywidualnie opracowywać odpowiedzi na polecenia.
 - 2) Potem połączą się w pary i porównają swoje propozycje, a na osobnej kartce zapiszą wspólne odpowiedzi.
 - 3) Kolejnym krokiem będzie połączenie się par w czwórki, które – jak poprzednio – skonfrontują swoje odpowiedzi.
 - 4) Uczniowie utworzą 8-osobowe zespoły i znów porównają swoje propozycje.
 - 5) Przedstawiciele poszczególnych zespołów 8-osobowych prezentują na forum klasy uzgodnione w grupie odpowiedzi.
2. **Praca z multimediami („Symulacja interaktywna”).** Nauczyciel wyświetla symulację interaktywną i wspólnie z uczniami dokonuje jej analizy. Prosi podopiecznych, by pracując w parach, wyjaśnili, dlaczego bleomycyna jest stosowana w terapii przeciwnowotworowej, uwzględniając w odpowiedzi mechanizm jej działania. (polecenie nr 1). Następnie uczniowie konsultują swoje rozwiązania z inną, najbliższą siedzącą parą. Wybrane osoby przedstawiają odpowiedź na forum klasy.
3. Nauczyciel czyta polecenie nr 2: „Wyjaśnij, dlaczego przedwczesne zakończenie translacji ma zgubny wpływ na funkcjonowanie bakterii. W odpowiedzi uwzględnij enzymatyczną i strukturalną rolę białek”. Prosi uczniów, aby wykonali je w parach. Następnie wybrana osoba prezentuje swoją odpowiedź, a pozostali uczniowie ustosunkowują się do niej. Nauczyciel w razie potrzeby uzupełnia ją, wyjaśnia wątpliwości uczniów.

Faza podsumowująca:

1. **Gwiazda pytań.** Nauczyciel dzieli klasę na trzy grupy. Każdy zespół otrzymuje arkusz papieru A3 z ilustracją gwiazdy. Zadaniem uczniów jest wylosowanie pięciu pytań spośród tych, które zostały sformułowane we wstępnej fazie lekcji, i umieszczenie ich na ramionach gwiazdy.
Każdy zespół po napisaniu pytań przekazuje gwiazdę innej grupie, zgodnie z kierunkiem wskazówek zegara. Teraz zadaniem uczniów jest udzielenie odpowiedzi na zadane pytania na podstawie wiadomości znajdujących się w e-materiale. Uczniowie swoje odpowiedzi zapisują na otrzymanym arkuszu papieru A3. Po upływie wyznaczonego czasu grupy prezentują swoje gwiazdy. Nauczyciel w razie potrzeby uzupełnia informacje, wyjaśnia wątpliwości.
2. Nauczyciel wyświetla treści zawarte w sekcji „Wprowadzenie” i na ich podstawie dokonuje podsumowania najważniejszych informacji przedstawionych na lekcji. Wyjaśnia także wątpliwości uczniów.

Praca domowa:

1. Wykonaj ćwiczenia od 2 do 5 z sekcji „Sprawdź się”.

Materiały pomocnicze:

- Jane B. Reece i in., „Biologia Campbella”, tłum. K. Stobrawa i in., Dom Wydawniczy REBIS, Poznań 2021.
- „Encyklopedia szkolna. Biologia”, red. Marta Stęplewska, Robert Mitoraj, Wydawnictwo Zielona Sowa, Kraków 2006.

Dodatkowe wskazówki metodyczne:

- Multimedia zamieszczone w sekcji „Symulacja interaktywna” można wykorzystać w fazie wstępnej zajęć, w celu wzbudzenia zaciekawienia uczniów.