

## VLIV PERZISTENTNÍCH ORGANICKÝCH POLUTANTŮ NA MITOCHONDRIÁLNÍ FUNKCE A VZNIK METABOLICKÉHO SYNDROMU

JANA DVOŘÁKOVÁ<sup>a</sup>, MICHAELA KRIPNEROVÁ<sup>b</sup>, MIROSLAVA ČEDÍKOVÁ<sup>c,d</sup>, VÁCLAV BABUŠKA<sup>e</sup>, VLASTIMIL KULDA<sup>e</sup>, MARTIN PEŠTA<sup>b,d</sup>, MILENA KRÁLÍČKOVÁ<sup>c,d</sup> a DANA MÜLLEROVÁ<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Ústav hygieny a preventivní medicíny, <sup>b</sup> Ústav biologie,

<sup>c</sup> Ústav histologie a embryologie,

<sup>d</sup> Biomedicínské centrum, <sup>e</sup> Ústav lékařské chemie a biochemie, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze, Karlovarská 48, 301 00 Plzeň

miroslava.cedikova@lfp.cuni.cz

Došlo 20.2.14, přijato 27.6.14.

Klíčová slova: perzistentní organické polutanty, mitochondrie, diabetes mellitus, obezita, metabolický syndrom

### Obsah

1. Úvod
2. Perzistentní organické polutanty
3. Mitochondrie a její funkce
4. Mitochondriální dysfunkce a s nimi asociovaná onemocnění
5. Závěr

### 1. Úvod

Perzistentní organické polutanty (POP) jsou bioakumulativní látky, toxické pro organismy<sup>1</sup>. Jejich degradace v životním prostředí je pomalá – poločas rozpadu v půdě se pohybuje v řádu několika roků až desítek let. Jsou součástí herbicidů, insekticidů, průmyslových výrobků či průmyslových odpadů. Jsou odolné vůči fotolytické degradaci či jiné chemické nebo biologické přeměně a produkty vznikající jejich rozkladem jsou rovněž perzistentní a toxické. Do lidského organismu se dostávají především potravou. Protože jsou lipofilní, jsou transportovány krví ve vazbě na lipoproteiny a ukládány do tukové tkáně člověka. Byly provedeny studie, které dokládají, že vznik některých onemocnění souvisí se sérovou koncentrací těchto toxických látek<sup>2</sup>. Mezi tato onemocnění řadíme i diabetes mellitus 2. typu (DM2T), spojený s obezitou. Jedná se o civilizační onemocnění, jehož výskyt celosvětově vzrůstá nejen u dospělých, ale stále častěji postihuje i mladé jedince a dokonce děti. Za hlavní příčiny nárůstu obezity a meta-

bolických onemocnění se v současné době považuje obezigení životní prostředí a životní styl člověka, charakterizovaný sníženou fyzickou aktivitou a relativním nadbytkem kaloricky denzní potravy. Obezita je často sdružena i s dalšími doprovodnými onemocněními jako je hypertenze, dyslipidemie, kardiovaskulární onemocnění, v klinické medicíně souhrnně označované jako kardio-metabolický syndrom<sup>3</sup>. V současné době jsou však stále více diskutovány i další hypotézy vlivu tzv. obezogenů či metabolických disruptorů, tedy chemických látek ze zevního prostředí, které se mohou spolupodílet jak na adipogenezi, tak na metabolických poruchách ať již ve vlastní tukové tkáni, ve svalu, játrech a dalších orgánech. Mezi tyto látky patří i perzistentní organické polutanty.

### 2. Perzistentní organické polutanty

Do skupiny perzistentních organických polutantů (POP) se řadí velké množství látek, jako jsou: *i*) polychlorované pesticidy (OCP), *ii*) polychlorované bifenyly (PCB), *iii*) polychlorované dioxiny a dibenzofurany (PCDD a PCDF), *iv*) bromované zhášeče hoření (BFR), a *v*) další nezařazené POP, kam patří i některé polyaromatické uhlovodíky (PAU), polychlorované *n*-alkany (LCCP) používané od 80. let 20. století jako náhražka PCB, některé organocínité látky (tributyltin, trifenylytin), perfluorooctansulfonylfluorid a jeho soli<sup>4</sup>.

Jedná se o látky lipofilního charakteru, které se váží v tukové tkáni organismů, přičemž vzhledem k jejich bioakumulativním vlastnostem jsou nejvíce ohroženi predátoři, tedy organismy na vrcholu potravního řetězce. V lidském těle se POP nachází nejvíce v tukové tkáni (tab. I), v mateřském mléce, mozku, nadledvinách a játrech<sup>5</sup>. V rostlinách se ve větší míře nekonzcentrují, nadzemní části rostlin však mohou být znečištěny půdou, dešťovou vodou nebo pesticidy<sup>6,7</sup>.

Hlavní cestou příjmu POP je pro člověka kontaminovaná potrava. Jedná se zejména o potravu živočišného původu – tučné ryby, maso, mléko, mléčné výrobky a vejce<sup>8</sup>. Na obsah POP jsou hygienickými normami kladena velmi přísná kritéria. Mezi další možné vstřebávací cesty patří inhalace a dermální cesta.

POP řadíme mezi látky označované jako tzv. endokrinní disruptory (modulátory). Jejich účinkem je poškozování fyziologický embryonální vývoj. U dospělého člověka narušují jeho reprodukční schopnosti<sup>9</sup>, ovlivňují zejména procesy řízené estrogeny a androgeny tím, že agonizují nebo naopak antagonistizují jejich fyziologické funkce. V současné době se také zvažuje jejich možné působení jako obezogenů a metabolických disruptorů, tj. látek podílejících se na vzniku obezity a jejich komorbidit, zejména v podobě poruchy inzulinové rezistence a vývoje DM2T.

Tabulka I

Přehled skupin perzistentních organických polutantů a jejich obsah v bílé tukové tkáni

Skupina POP	Nacházené koncentrace		Lit.
	median [ng/g tuku]	rozmezí [ng/g tuku]	
<i>Polychlorované bifenyly (PCB)</i>			
PCB (suma 35 kong.)	841	286–1802	39
PCB 153	438	–	40
<i>Organochlorované pesticidy (OCP)</i>			
OCP (suma 7 pesticidů) <sup>a</sup>	1008	–	41
4,4'DDE	567	3,5–3229	41
DDT	290	47–2802	39
<i>Bromované zhášeče hoření (BFR)</i>			
PBDEs (polybromované difenylethery)	2,6/2,7 viscerální /subkutánní tuk	–	42
HBCD (hexabromcyklododekan)	4,0/3,7 viscerální /subkutánní tuk	–	42
<i>Polychlorované dioxiny a dibenzofurany (PCDD a PCDF)</i>			
PCDDs a PCDF	0,0146	0,0033–0,0554	43

<sup>a</sup> 4,4'DDE, hexachlorobenzen, 4,4'DDT, 4,4'DDD, pentachlorobenzen, beta a gamma-hexachlorocyklohexan

Jednou z nových hypotéz možného působení je ovlivnění enzymu gama-glutamyltransferasy (GGT), který se podílí na přenosu aminokyselin z extracelulárního prostoru do buňky<sup>10</sup> za využití glutathionu (obr. 1). Gama-glutamyltransferasa je enzym zprostředkovávající transport aminokyselin a některých peptidů přes buněčnou membránu z extracelulární tekutiny do buněk. Nachází se ve tkáních, které se podílejí na absorpci a sekreci. Uplatňuje se při degradaci karcinogenů a xenobiotik. Donorem gama-glutamyllového zbytku je tripeptid glutation, který chrání organismus před oxidačním stresem.

Některé studie popisují u obézních lidí vztah mezi zvýšenou sérovou hladinou GGT a vznikem DM2T, zatímco nízké nebo normální hladiny GGT vznik DM2T nepředpovídají. Pokud jde o předpověď DM2T vzhledem k sérové aktivitě GGT, zdá se, že zvýšená hladina POP má na tuto skutečnost vyšší vliv než vlastní obezita, a tedy že POP uložené v tukové tkáni mohou mít zásadní význam k pochopení patogeneze DM2T a vzniku inzulinové rezistence (obr. 2, cit.<sup>11</sup>).

Mezi další rizika spojovaná s působením POP patří i některé další civilizační choroby jako jsou nádorová onemocnění, hypertenze, kardiovaskulární nemoci<sup>12</sup>, ale i atopická dermatitida nebo revmatoidní artritida<sup>13</sup>.

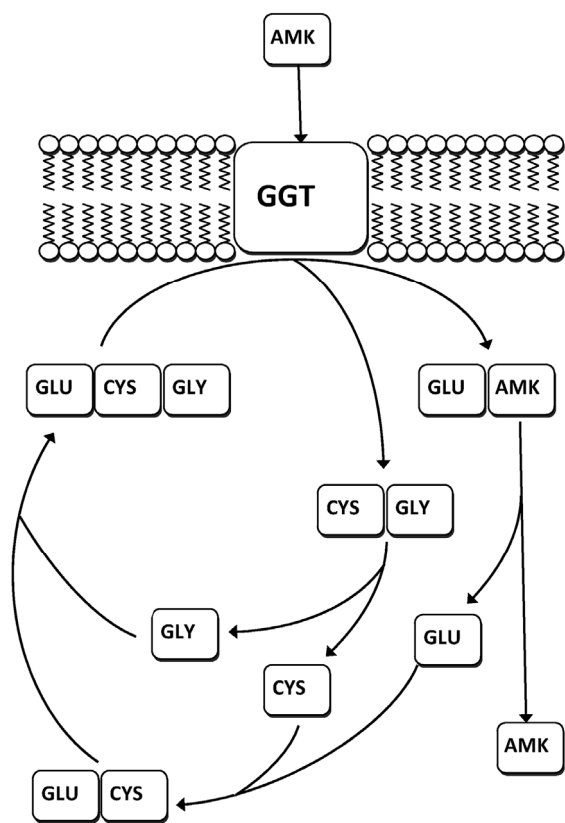
Vzhledem k tomu, že tyto látky jsou dálkově transportovány ovzduším přesahujícím hranice států, jsou detegovány i v Arktidě a Antarktidě, tedy v oblastech tisíce kilo-

metrů vzdálených od původního zdroje znečištění, má jejich výskyt závažné dopady na životní prostředí celé planety<sup>8</sup>. Z ovzduší, kde se vyskytují adsorbované na prachové nebo aerosolové částice, se dostávají do půdy a do vody, čímž kontaminují potravní řetězce<sup>6,7</sup>.

Jejich toxicita závisí na mnoha proměnných, včetně typu, struktury, dávky a cestě expozice. Výzkum naznačuje, že mechanismy toxicity jsou multifaktoriální a využívají jak aktivaci přes Ah receptor (AhR), tak i další nezávislé mechanismy působení. AhR je ligandem aktivovaný transkripční faktor podílející se na regulaci genové exprese, která může být při vazbě POP na tento receptor narušena. Předpokládá se, že POP se váže na receptor a poté je transportován do jádra, kde indukuje změny v genové expresi. Bylo zjištěno, že tak dochází k indukci např. CYP450 nebo glukuronyltransferasy či glutathiontransferasy<sup>14–16</sup>.

Protože se jedná o látky vysoce toxické, je snaha o jejich eliminaci v životním prostředí. Z tohoto důvodu byla 23. 5. 2001 podepsána závazná mezinárodní dohoda, Stockholmská konvence, která vstoupila v účinnost v roce 2004. Jejím cílem je omezování a snižování vypouštění emisí vybraných POP. Úmluvu ratifikovalo 178 zemí světa a Evropská unie<sup>17</sup>. V současné době je na seznamu této dohody 23 perzistentních látek.

Polychlorované pesticidy byly využívány pro své biocidní účinky v zemědělství po řadu let. Přestože bylo jejich používání zakázáno ve většině zemí v 70. letech



Obr. 1. Nová hypotéza působení enzymu gama-glutamyltransferasy (GGT) na přenos aminokyselin z extracelulárního prostoru do buňky za využití glutathionu. AMK – aminokyselina nebo peptid, GGT – gama-glutamyltransferasa, GLU-CYS-GLY – glutathion, GLU-AMK – gama-glutamylaminokyselina, CYS-GLY – cysteinylglycin, GLU-CYS – gama-glutamylcystein, GLU – glutamová kyselina, CYS – cystein, GLY – glycin

minulého století, jejich rezidua jsou dosud přítomna v prostředí ve velkém množství, jedná se zejména o DDE (2,2-bis(4-chlorfenyl)-1,1-dichlorethan), který je metabolitem DDT (2,2-bis(4-chlorfenyl)-1,1,1-trichlorethan). Tento metabolit se stále vyskytuje ve vysokém zastoupení i v tukové tkáni člověka. PCB byly široce využívány v nejrůznějších technických aplikacích, těchto látek je přes 200 různých kongenerů, které se podle své toxicity dělí na látky bez anebo s dioxinovým účinkem. V současné době mezi nejvíce zastoupené kongenery v tukové tkáni člověka i hospodářského dobytka patří: PCB 153, 138, 180, 170, 118, 156. Vysoký počet analytických záchytů je dále zaznamenáván rovněž u *p,p'*-DDT, *o,p*-DDE a hexachlorbenzenu<sup>18</sup>. PCB vykazují neurotoxické, teratogenní a karcinogenní účinky.

Dioxiny a dibenzofurany vznikají nejčastěji při spalovacích procesech. Jejich průmyslová výroba byla již zakázána. Z 210 kongenerů jich 29 vykazuje podobnou chemickou strukturou a toxické vlastnosti jako dioxin (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin, TCDD).

Mezi hlavní nežádoucí účinky dioxinové toxicity pro člověka patří poškození vývoje plodu, zhoršení imunity, endometrióza a karcinogeneze. Podle Evropského úřadu pro bezpečnost potravin (EFSA – European Food Safety Authority) vykazují také zvýšené riziko vzniku DM2T a kardiovaskulárních onemocnění. V těchto případech se jedná o rizika spojená s chronickou expozicí nízkým dávkám. Na druhé straně akutní expozice vysoké dávky vede k akutní otravě s projevy dramatického poklesu tělesné hmotnosti, kožními projevy, jako je hyperpigmentace a chlorakne, ev. až k úmrtí.

Bromované zpomalovače hoření kontaminovaly prostředí teprve nedávno. Jsou přidávány do mnoha výrobků s cílem zabránit hoření.

### 3. Mitochondrie a její funkce

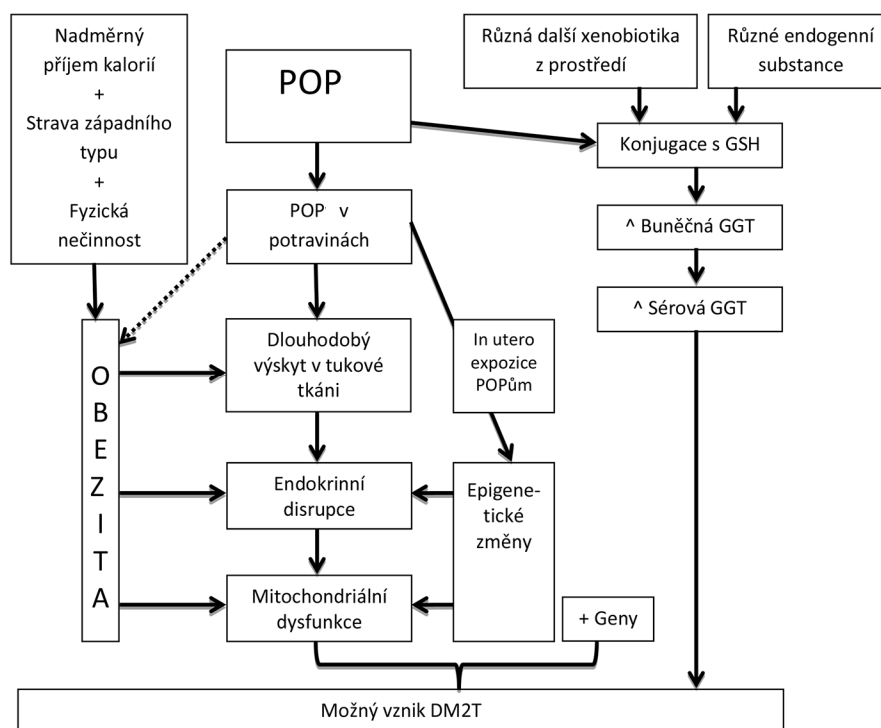
Mitochondrie je konstantní membránová organela všech živočišných buněk. Jejich počet a velikost souvisí s typem buňky a intenzitou funkcí, kterou v buňce vykonávají, mohou tak zaujímat až 20 % objemu buňky. Jejich původ není dosud zcela jednoznačně objasněn<sup>19</sup>. Převažuje však názor, že vznikají samostatně a jsou v symbióze s ostatními částmi eukaryotické buňky, protože obsahují malé množství vlastní kruhové DNA a vykazují rysy podobné bakteriím<sup>20,21</sup>. Přestože je tvar a velikost mitochondrií značně různorodý, jejich vnitřní struktura je stále stejná. Je tvořena čtyřmi kompartmenty – vnější membránou, mezimembránovým prostorem, vnitřní membránou a matrix<sup>22</sup>.

Z hlediska funkce lze považovat tuto organelu jako jednu z nepostradatelných. Mitochondrie má v buňce řadu funkcí, ale nejdůležitější je získání a uvolňování energie pro činnost buňky. Tvorba energie probíhá systémem biologické oxidace substrátů (převážně oxidací pyruvátu, mastných kyselin) a oxidativní fosforylací. Vodík uvolňující se v citrátovém cyklu je v dýchacím řetězci oxidován na vodu a energii, která je získána při přenosu elektronů a je akumulována do energeticky bohaté molekuly ATP<sup>23</sup>. Přednost molekuly ATP spočívá v její univerzálnosti a tedy možnosti vstoupit do všech buněčných pochodů.

Další a velmi důležitou funkcí mitochondrie je schopnost reagovat na aktuální stav, ve kterém se buňka nachází. V případě nutnosti spustí sebevražednou kaskádu procesů, která vyústí v zánik buňky bez negativní reakce vnějšího prostředí. Tato destrukce může být spuštěna i v důsledku vnějšího vražedného proapoptotického signálu s naprosto stejným výsledným efektem<sup>24,25</sup>.

### 4. Mitochondriální dysfunkce a s nimi asociovaná onemocnění

Mitochondriální dysfunkce může vést k akutnímu buněčnému a následně k orgánovému nebo systémovému selhání. Vzhledem k tomu, že jsou mitochondriální protei-



Obr. 2. Nová hypotéza o vzájemných vztazích mezi sérovou GGT, perzistentními organickými polutanty a diabetem mellitem 2. typu (upraveno podle Lee a spol.<sup>11</sup>).

ny kódovány jak mitochondriální DNA (mtDNA kóduje 13 genů zapojených v oxidační fosforylaci), tak jadernou nDNA, může být mitochondriální onemocnění následkem mutace v obou genomech, v jaderném i mitochondriálním genomu (mikrodelece, duplikace, rozsáhlá delece)<sup>26,27</sup>. Míra možných mutací je ale u mitochondriální DNA vyšší, protože se molekula vyskytuje ve velmi blízkém kontaktu s reaktivními formami kyslíku (ROS) produkovanými oxidační fosforylací, kde není chráněna pomocí historických proteinů<sup>28</sup>. Nejnáchylnější k poškození jsou tkáně, které jsou na správné funkci mitochondrií zvláště závislé, tedy tkáně s vysokou spotřebou energie, jako je např. srdeční sval, mozek, kosterní svaly či žlázy s vnitřní sekrecí zejména pankreas, ledviny, tuková tkáň nebo štítná žláza<sup>29</sup>.

V posledních letech bylo prokázáno, že snižující se mitochondriální hustota a oxidační metabolismus v různých tkáních mohou vést ke komplikacím spojených s nadváhou, obezitou a možným rozvojem DM2T či metabolického syndromu<sup>30,31</sup>. Kromě porušení rovnováhy v energetickém metabolismu může za onemocněním stát řada jiných faktorů např. špatná funkce orgány, která má za následek modifikaci v metabolismu lipidů, genetické faktory, oxidační stres či redukovaná biogeneze mitochondrií v důsledku stárnutí<sup>27</sup>. Byla nalezena jasná souvislost mezi DM2T a mitochondriální dysfunkcí, kdy díky

mutaci v mtDNA  $\beta$  buněk pankreatu došlo ke zhoršení sekrece inzulínu, apoptóze buněk a následnému snížení počtu  $\beta$  buněk<sup>32</sup>.

Zásadní poznatek dokládající rozhodující úlohu mitochondriální dysfunkce při vzniku DM2T *in vivo* je skutečnost, že rozvoj inzulínové rezistence je často pozorován u starších lidí s omezenou činností oxidační fosforylace a u obézních jedinců se zvýšeným rizikem DM2T, které je způsobeno vysokou hladinou volných mastných kyselin, které tak negativně ovlivňují glukosový metabolismus a navozují inzulínovou rezistenci<sup>31,33,34</sup>. Inzulínová rezistence adipocytů a změny v metabolismu tukové tkáně se pak propagují do dalších tkání a potencují rozvoj DM2T a metabolického syndromu<sup>2,5</sup>.

Účinkem perzistentních látek může docházet ke zvýšení oxidačního stresu, zvýšení hladin zánětlivých cytokinů a následně vzniku prooxidativních podmínek, což jsou hlavní mechanismy v patogenezi chorob spojených s obezitou. Jedná se o začarovaný kruh, protože zvýšení hladin zánětlivých cytokinů je spojeno s dalším nárůstem oxidačního stresu<sup>35,36</sup>. Takovéto narušení mitochondriálního systému se obvykle projeví patologickým fenotypem, jakým je obezita, hypertenze, dyslipidémie (zvýšená koncentrace lipidů nebo lipoproteinů v krvi), metabolický syndrom nebo nádorové onemocnění. Selháním správně

mitochondriální oxidace tuků může také docházet ke zvýšení oxidačního stresu, zánětlivých cytokinů a vzniku nadbytku reaktivních forem kyslíku, ty pak mohou poškodit buněčné struktury a podílet se zpětně na spuštění zánětlivé reakce spojené s inzulínovou rezistencí či metabolickým syndromem<sup>37</sup>. Tyto poznatky vedly k vyslovení hypotézy, že oxidační stres by mohl být iniciální událostí v patologii těchto onemocnění<sup>38</sup>. K potvrzení této hypotézy přispívají i výsledky práce<sup>15</sup>, která potvrdila zhoršení mitochondriální funkce vlivem POP s dioxinovou aktivitou a dále, že cirkulující ligandy aryluhlovodíkových receptorů (AhR) v lidském séru jsou asociovány s parametry metabolického syndromu a mitochondriální funkcí. Zvýšení hodnot 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin ekvivalentu (TCDD ekv) bylo pozitivně korelováno s obezitou, krevním tlakem, sérovými triacylglyceroly a lačnou glykemií<sup>15</sup>.

## 5. Závěr

Řada epidemiologických studií prokazuje asociaci mezi plazmatickými hladinami POP a výskytem metabolických komplikací obezity, zejména výskytem DM2T. Tato asociace má tvar křivky „U“, kdy nízké a vysoké koncentrace POP a jejich směsí vykazují zvýšené riziko.

Mezi možné mechanismy, které by tento vztah mohly vysvětlovat, patří i vliv POP na mitochondriální dysfunkci, jež je iniciována zvýšením oxidačního stresu buněk účinkem POP. Tuto hypotézu potvrzuje zatím omezená řada prací. Jednou z nich je nalezení nepřímé závislosti mezi sérovou koncentrací TCDD ekvivalentů navázaných na AhR a ATP produkcí myocytů inkubovaných v tomto médiu. Abnormální oxidativní fosforylace, společně se sníženým počtem mitochondrií, jejich abnormální morfologií a sníženou mitochondriální genovou expresí je charakteristická pro inzulínovou rezistenci a vznik DM2T. Zda se kromě zvýšené nabídky metabolických substrátů a přepnutí metabolických drah na něm podílí i zvýšená zátěž lipofilními toxickými látkami typu perzistujících organických polutantů zůstává stále předmětem dalšího výzkumu.

*Tato studie je podporována projektem IGA MZ NT 14330-3/2013, operačním programem VaVpI PO 2 Biomedicínské centrum ED2.1.00/03.0076, programem rozvoje vědních oblastí Univerzity Karlovy (projekt P36) a grantem GA UK 696212.*

## LITERATURA

- Kallenborn R.: *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 63, 100 (2006).
- Mullerova D., Kopecky J., Matejkova D., Muller L., Rosmus J., Racek J., Sefrna F., Opatrna S., Kuda O., Matejovic M.: *Int. J. Obes.* 32, 1875 (2008).
- Després J. P., Lemieux I.: *Nature* 444, 881 (2006).
- Kotyza J., Soudek P., Kafka Z., Vaněk T.: *Chem. Listy* 103, 540 (2009).
- Müllerová D., Kopecký J.: *Physiol. Res.* 56, 375 (2007).
- Holoubek I.: *Cent. Eur. J. Public Health* 8 *Suppl.* 4 (2000).
- Holoubek I., Kocan A., Holoubková I., Hilscherová K., Kohoutek J., Falandysz J., Roots O.: *Arh. Hig. Rada Toksikol.* 52, 239 (2001).
- Xu W., Wang X., Cai Z.: *Anal. Chim. Acta* 790, 1 (2013).
- Gregoraszcuk E. L., Ptak A.: *Int. J. Endocrinol.* 2013, 828532 (2013).
- Lee D. H., Jacobs D. R. Jr.: *Clin. Chem.* 52, 1825 (2006).
- Lee D. H., Steffes M. W., Jacobs D. R. Jr.: *Diabetologia* 51, 402 (2008).
- Ha M. H., Lee D. H., Jacobs, D. R.: *Health Perspect.* 115, 1204 (2007).
- Ochiai S., Shimojo N., Yuka I., Watanabe M., Matsuno Y., Suzuki S., Kohno Y., Mori C.: *Chemosphere* 94, 48 (2014).
- Kim J. T., Kim S. S., Jun D. W., Hwang H. Y., Park W. H., Pak Y. K., Lee H. K.: *J. Diabetes Investig.* 4, 483 (2013).
- Park W. H., Jun D. W., Kim J. T., Jeong J. H., Park H., Chang Y. S., Park K. S., Lee H. K., Pak Y. K.: *BioFactors Oxf. Engl.* 39, 494 (2013).
- Zhou H., Wu H., Liao C., Diao X., Zhen J., Chen L., Xue Q.: *Toxicol. Mech. Methods* 20, 279 (2010).
- Shegunova P., Klánová J., Holoubek I.: *Environ. Pollut. Barking Essex* 146, 257 (2007).
- Ruprich J.: *Dietární expozice člověka [Elektronická kniha]*. Státní zdravotní ústav, Praha, 2009. Staženo 3. června 2014.
- Palovičová V., Obernauerová M.: *Chem. Listy* 107, 936 (2013).
- Margulis L.: *Symp. Soc. Exp. Biol.* 29, 21 (1975).
- Gray M. W.: *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 4, a011403 (2012).
- Benard G., Rossignol R.: *Antioxid. Redox Signaling* 10, 1313 (2008).
- Goldenthal M. J., Marín-García J.: *Mol. Cell. Biochem.* 262, 1 (2004).
- Galluzzi L., Kepp O., Kroemer G.: *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 13, 780 (2012).
- Sinha K., Das J., Pal P. B., Sil P. C.: *Arch. Toxicol.* 87, 1157 (2013).
- Wallace D. C.: *Science* 283, 1482 (1999).
- Kim J. A., Wei Y., Sowers J. R.: *Circ. Res.* 102, 401 (2008).
- Kujoth G. C., Bradshaw P. C., Haroon S., Prolla T. A.: *PLoS Genet.* 3, e24 (2007).
- Chan D. C.: *Cell* 125, 1241 (2006).
- Heilbronn L. K., Gan S. K., Turner N., Campbell L. V., Chisholm D. J.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92, 1467 (2007).
- De Pauw A., Tejerina S., Raes M., Keijer R., Arnould T.: *Am. J. Pathol.* 175, 927 (2009).

32. Parish R., Petersen K. F.: *Curr. Diabetes Rep.* 5, 177 (2005).
33. Petersen K. F., Befroy D., Dufour S., Dziura J., Ariyan C., Rothman D. L., DiPietro L., Cline G. W., Shulman G. I.: *Science* 300, 1140 (2003).
34. Yokono K.: *Nihon Rinsho Jpn. J. Clin. Med.* 64, 39 (2006).
35. Gregor M. F., Hotamisligil G. S.: *Annu. Rev. Immunol.* 29, 415 (2011).
36. Hotamisligil G. S.: *Nature* 444, 860 (2006).
37. Rogge M. M.: *Biol. Res. Nurs.* 10, 356 (2009).
38. Lubrano C., Genovesi G., Specchia P., Costantini D., Mariani S., Petrangeli E., Lenzi A., Gnessi L.: *Oxid. Med. Cell. Longevity* 2013, 640673 (2013).
39. Covaci A., de Boer J., Ryan J. J., Voorspoels S., Schepens P.: *Environ. Res.* 88, 210 (2002).
40. Černá M., Malý M., Grabic R., Batáriová A., Šmíd J., Beneš B.: *Chemosphere* 72, 1124 (2008).
41. Smeds A., Saukko P.: *Chemosphere* 44, 1463 (2001).
42. Malarvannan G., Dirinck E., Dirtu A. C., Pereira-Fernandes A., Neels H., Jorens P. G., Gaal L. V., Blust R., Covaci A.: *Environ. Int.* 55, 33 (2013).
43. Nadal M., Domingo J. L., García F., Schuhmacher M.: *Chemosphere* 74, 1471 (2009).

**J. Dvořáková<sup>a</sup>, M. Kripnerová<sup>b</sup>, M. Čedíková<sup>c,d</sup>, V. Babuška<sup>c</sup>, V. Kulda<sup>e</sup>, M. Pešta<sup>b,d</sup>, M. Králíčková<sup>c,d</sup>, and D. Müllerová<sup>a</sup>** (<sup>a</sup> *Department of Public Health and Preventive Medicine*, <sup>b</sup> *Institute of Biology*, <sup>c</sup> *Department of Histology and Embryology*, <sup>d</sup> *Biomedical Centre*, <sup>e</sup> *Institute of Medical Chemistry and Biochemistry, Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University in Prague*): **The Influence of Persistent Organic Pollutants on Mitochondrial Functions and origin of Metabolic Syndrome**

Persistent organic pollutants are bioaccumulative and toxic to living organisms. Persistent substances may increase oxidative stress and start inflammatory processes, which are the major factors in the pathogenesis of obesity-related diseases. A clear link was found between mitochondrial dysfunction and the type 2 diabetes mellitus. A mutation in mitochondrial DNA  $\beta$ -cells of pancreas leads to the worsening of insulin secretion, cell apoptosis and subsequent reduction of  $\beta$ -cells.