

Univerzita Karlova

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie



Lucie Hradecká

Vliv endokrinních disruptorů na stav mitochondrií v buňce
Effect of endocrine disruptors on mitochondrial status in the cell

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Ing. Lucie Němcová, Ph.D.

Praha, 2025

Ráda bych touto cestou poděkovala jmenovitě své školitelce Ing. Lucii Němcové, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady a vřelou podporu při psaní této práce. Velmi si vážím její ochoty věnovat mi čas a odpovídat na mé dotazy i během jejího volna. Její přístup a vstřícnost mi psaní práce velmi zpříjemnily. Dále bych chtěla poděkovat svému příteli Tomášovi Kazdovi za jeho trpělivost, bezpodmínečnou podporu a motivaci a hlavně za kontrolu textu. Zvláštní poděkování patří mým rodičům, bez jejichž morální a finanční podpory by mé studium nebylo možné. Mé díky má i pes Noe, který mě během psaní práce udržoval v kondici.

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 30. 4. 2025

Lucie Hradecká

Abstrakt

Tato bakalářská práce se zaměřuje na shrnutí současných poznatků o vlivu endokrinních disruptorů (ED) na mitochondriální funkce v buňkách a jejich možné důsledky. ED jsou exogenní chemické látky, toxické pro člověka i živočichy. Tento fakt je obecně známý a diskutovaný. Konkrétní molekulární mechanismy působení ED, v tomto případě na úrovni mitochondrií, zůstávají ale mnohdy nejasné. Předložená práce dostupné odborné poznatky o těchto skrytých procesech na úrovni mitochondrií sbírá a třídí do souvislých kapitol. Na základě prezentovaných informací pak vyvozuje, že ED jako ftaláty, bisfenoly, polycyklické aromatické uhlovodíky (PAHs) a další, negativně – a mnohdy nenávratně – ovlivňují základní mitochondriální funkce, mezi které patří produkce ATP, řízení oxidačního stresu nebo regulace apoptózy. Způsobené mitochondriální poškození pak může mít v přesahu zásadní dopad na rozvoj celé řady onemocnění, včetně neurodegenerativních, kardiovaskulárních, metabolických a reprodukčních poruch, stejně jako některých typů rakoviny. Tento fakt činí další výzkum perspektivním, protože lepší porozumění mechanismům probíhajícím uvnitř mitochondrií může v budoucnu vést k nalezení případných terapeutických metod.

Klíčová slova

Mitochondrie, endokrinní disruptor, oxidační stres, ROS

Abstract

This bachelor's thesis aims to summarize current findings regarding the effects of Endocrine Disruptors (EDs) on mitochondrial functions in cells and their potential consequences. EDs are exogenous chemical substances known to be toxic to humans and animals. Even though their harmful nature is widely recognized and discussed, the specific molecular mechanisms by which they act — particularly at the mitochondrial level — often remain unclear. The presented thesis collects and organizes available scientific knowledge on these frequently hidden mitochondrial processes into coherent chapters. Based on the acquired information, it concludes that EDs, such as phthalates, bisphenols, polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), and others, negatively — and often irreversibly — affect key mitochondrial functions, including ATP production, oxidative stress regulation, and apoptosis control. Such mitochondrial damage may, in turn, have a significant impact on the development of a wide range of diseases, including neurodegenerative, cardiovascular, metabolic, and reproductive disorders, as well as certain types of cancer. This highlights the need for further research, as a deeper understanding of mitochondrial mechanisms could eventually lead to the development of potential therapeutic approaches.

Key words

Mitochondrion, endocrine disruptor, oxidative stress, ROS

Obsah

Seznam zkratek	7
1 Úvod	8
2 Endokrinní disruptory	9
2.1 Definice	9
2.2 Typy, dělení a zdroje endokrinních disruptorů	9
2.3 Mechanismy působení	10
3 Mitochondrie	11
4 Biomarkery pro detekci mitochondriálního poškození	12
4.1 Počet kopií mitochondriální DNA	12
4.2 Heteroplazmie	13
4.3 Změny v aktivitě komplexů dýchacího řetězce	13
4.4 Hladiny prvků biochemických procesů	13
4.5 Volná mtDNA cirkulující v krvi	15
4.6 Metylace mtDNA	15
5 Interakce endokrinních disruptorů a mitochondrií	16
5.1 Princip zranitelnosti mitochondrií působením ED	16
5.2 Vybrané ED a jejich vliv na mitochondrie	18
5.2.1 PAHs	18
5.2.2 Ftaláty	19
5.2.3 Bisfenoly	20
5.2.4 Pesticidy	22
5.2.5 Zpomalovače hoření	24
5.3 Další mitochondriální toxikanty	25
5.3.1 Nanomateriály	25
5.3.2 Těžké kovy	25
5.3.3 Kyanid	26

5.3.4	Azidothymidin.....	26
5.3.5	Doxorubicin.....	26
5.3.6	Benzen.....	27
6	Rozdíly v citlivosti na ED mitochondrií různých buněčných typů	27
7	Patologie, poruchy, následky	29
8	Závěr.....	31
	Použitá literatura	32

Seznam zkratek

ZKRATKA	ČESKÝ NÁZEV	ANGLICKÝ NÁZEV
5hmC	5-hydroxymethylcytosin	5-hydroxymethylcytosine
5mC	5-methylcytosin	5-methylcytosine
8-OHdG	8-hydroxy-2'-deoxyguanosin	8-hydroxy-2'-deoxyguanosine
ATP	adenosintrifosfát	adenosine triphosphate
AZT	azidothymidin	azidothymidine
Bax	protein asociovaný s Bcl-2 X	Bcl-2-associated X protein
Bcl-2	B-buněčný lymfom 2	B-cell lymphoma 2
BDE-47	bromdifenylether 47	brominated diphenyl ether 47
BPA	bisfenol A	bisphenol A
Ca ²⁺	vápníkový kationt	calcium cation
DEHP	di(2-ethylhexyl) ftalát	di(2-ethylhexyl) phthalate
DDT	dichlordifenyltrichlorethan	dichlordifenyltrichlorethan
DOX	doxorubicin	doxorubicin
DRP1	s dynaminem příbuzný protein 1	dynamamin-related protein 1
ED	endokrinní disruptor	endocrine disruptor
ETC	elektronový transportní řetězec	electron transport chain
HIF-1, HIF-1 α , HIF-1 β	hypoxií indukovatelný faktor 1 a jeho podjednotky alfa a beta	hypoxia-inducible factor 1, alpha and beta subunit
HSP-6, HSP-60, HSP-70	proteiny tepelného šoku 6, 60, 70	heat shock proteins 6, 60, 70
MDA	malondialdehyd	malondialdehyde
MMP	mitochondriální membránový potenciál	mitochondrial membrane potential
mPTP	mitochondriální pór propustnosti	mitochondrial permeability transition pore
mtDNA	mitochondriální DNA	mitochondrial DNA
mtDNAcn	počet kopií mitochondriální DNA	mtDNA copy number
NRF1, NRF2	nukleární respirační faktor 1 a 2	nuclear respiratory factor 1 a 2
OPA1	optický atrofický protein 1	optic atrophy protein 1
OPFRs	organofosfátové zpomalovače hoření	organophosphate flame retardants
OXPPOS	oxidační fosforylace	oxidative phosphorylation
PAHs	polycyklické aromatické uhlovodíky	polycyclic aromatic hydrocarbons
PBDE	polybromované difenyletery	polybrominated diphenyl ethers
PGC-1 α	koaktivátor 1 alfa receptoru aktivovaného proliferátory peroxizomů gama	peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha
PHD	prolyl hydroxyláza	prolyl hydroxylase
ROS	reaktivní formy kyslíku	reactive oxygen species
SOD2	superoxid dismutáza 2	superoxide dismutase 2
STAR	steroidogenní akutní regulační protein	steroidogenic acute regulatory protein
TFAM	mitochondriální transkripční faktor	transcription factor A, mitochondrial
TSPO	transportní protein	translocator protein

1 Úvod

Endokrinní disruptory (ED) jsou exogenní chemické látky, které se mohou dostávat do organismu a pro svou podobnost s organismu vlastními molekulami interferovat s hormonálním systémem. ED jsou v poslední době palčivým tématem, protože se vyskytují v celé řadě produktů, se kterými člověk i další organismy denně přichází do styku. Často se v těchto diskuzích skloňují plasty, dětské hračky, kosmetické i farmaceutické produkty, do nichž se při jejich výrobě látky působící jako ED přidávají. Konkrétním příkladem jsou ftaláty, propůjčující plastovým výrobkům průhledné a pružné vlastnosti. Dále sem patří polycyklické aromatické uhlovodíky, bisfenoly, pesticidy či tzv. zpomalovače hoření. ED se mohou uvolňovat do okolního prostředí, obzvláště, pokud jsou předměty s těmito látkami vystaveny světlu a teple – ohříváním jídla v plastových nádobách, spalováním nebo hořením. Člověk je expozici ED pak vystaven nejčastěji inhalací kontaminovaného vzduchu, konzumací kontaminovaných potravin či vody nebo absorpcí kůží.

Protože ED mají často lipofilní charakter, zabudovávají a ukládají se v buněčných strukturách, které mají vysoký obsah lipidů. Riziku jsou z toho důvodu vystaveny také mitochondrie. Mitochondrie představují klíčové buněčné organely, které zajišťují nejen produkci energie ve formě ATP, ale také regulaci buněčné smrti, udržování redoxní rovnováhy a signalizační procesy nezbytné pro správné fungování organismu. Jejich poškození proto může vést k řadě patologických stavů. Nejčastěji je narušení mitochondriální integrity spojováno se zvýšenou produkcí reaktivních forem kyslíku (ROS), oxidačním stresem, změnami v mitochondriálním membránovém potenciálu (MMP) nebo změnami v biogenezi a dynamice mitochondrií.

K detekci mitochondriálního poškození je potřeba využití vhodného biomarkeru, který je měřitelný a analyzovatelný. Správná diagnóza poškození může pomoci v terapii mnoha chorob a onemocnění, jejichž základní podstatou by mohla být mitochondriální dysfunkce. Mezi v poslední době zkoumané poruchy v kontextu s mitochondriálním poškozením patří metabolické, kardiovaskulární, reprodukční i neurodegenerativní onemocnění nebo nějaké typy rakoviny. Ačkoliv jsou ED spojovány s vývojovými vadami, poruchami v reprodukci a hormonální signalizace i rozvojem mnoha onemocnění, konkrétní mechanismy jejich působení zůstávají nejednoznačné. Cílem této práce je shrnout dosavadní poznatky o nejčastějších poškozeních – molekulárních i strukturálních – ke kterým v mitochondriích po expozici ED dochází.

2 Endokrinní disruptory

2.1 Definice

Jako endokrinní disruptory se označují chemické látky, které interferují s endokrinním (hormonálním) systémem. Svým působením ovlivňují syntézu, sekreci, transport, metabolismus, receptorovou vazbu nebo eliminaci tělu vlastních hormonů, zodpovědných za udržování homeostáze, regulaci reprodukce, vývoje či chování (Kavlock et al., 1996). Tyto látky mohou být původu přírodního (např. fytoestrogeny) nebo syntetického – ty se nacházejí v běžných produktech jako jsou plasty, pesticidy, kosmetika, farmaceutika, průmyslové chemikálie, ale bohužel už i v některých potravinách, půdě či pitné vodě. Lidskou činností se totiž čím dál častěji dostávají do životního prostředí, kde navíc působí na volně žijící živočichy.

Většina ED je lipofilní, rozpouští a ukládá se v tukách, je stabilní a má schopnost bioakumulace. Jejich vylučování je proto velmi omezené. Hromadí se v organismu a přenáší se do dalších generací i v potravním řetězci (Bendlová et al., 2013). Organismus je expozici ED vystaven nejčastěji jejich požitím, vdechnutím nebo kožní absorpcí (Yang et al., 2006). I malé dávky ED mají z dlouhodobého hlediska negativní dopad na různé funkce organismu. Zásadní je také věk, ve kterém je jedinec ED vystaven. Nejnebezpečnější jsou pro jedince v prenatálním a neonatálním období, raném dětství a pubertě, kdy dochází například k vývoji orgánů a nervového systému. ED také působí s velkou latencí, tedy častokrát až po mnoha letech od expozice. Jsou spojovány s poruchami reprodukce, vývojovými vadami i zvýšeným rizikem vzniku některých druhů rakoviny (Bendlová et al., 2013).

Existuje téměř 85 000 syntetických chemikálií, se kterými lidé denně přichází do kontaktu (Endocrine Society, [bez data]). Z hlediska bezpečnosti bylo testováno pouze jedno procento z nich a alespoň 1000 těchto látek může potenciálně způsobovat endokrinní disrupci (Gore et al., 2014).

2.2 Typy, dělení a zdroje endokrinních disruptorů

Plastové obaly, kosmetika, farmaceutika, čisticí prostředky, dětské hračky, elektronika, pesticidy, zpomalovače hoření – to vše je jen malý výčet námi denně využívaných produktů, z nichž všechny obsahují látky fungující jako ED. Lze je dělit do tří kategorií: pesticidy, chemikálie v produktech, materiály v kontaktu s jídlem. K ED jsou nejvíce náchylné malé děti, které mají tendence vkládat si hračky i jiné věci do úst, na jednotku hmotnosti přijmou větší množství ED než dospělý jedinec a jejich mozek i nervová soustava se stále vyvíjí a vlivem ED mohou být pozměněny (Gore et al., 2014). ED mohou být také jednoduše rozděleny do těch,

kteří existují přirozeně, například fytoestrogeny (genistein a coumestrol), a těch syntetických, kam patří různé chemikálie z průmyslových produktů (Diamanti-Kandarakis et al., 2009).

Některé endokrinní disruptory podléhají rozkladu vlivem slunečního záření, bakteriální aktivity či chemických reakcí, zatímco jiné zůstávají zachovány různě dlouho, v závislosti na jejich vlastnostech a podmínkách prostředí (Kidd et al., 2012). Typicky ve vodě se ED rozkládají rychle, ale protože jsou do ní uvolňovány neustále, je voda, ze stejného důvodu jako půda, jedním z hlavních zdrojů ED a vodní a půdní ekosystémy jsou permanentně vystavovány jejich působení. Do vody i půdy se chemikálie uvolňují čištěním odpadních vod, městskými, zemědělskými a průmyslovými odtoky, z transportních lodí, nárazově při úniku ropy a během těžby paliv (Kidd et al., 2012). Tam jsou přijímány mikroorganismy a rostlinami, které jsou zase přijímány živočichy a dostávají se tak do celého potravního řetězce. Konzumací ryb žijících v kontaminované vodě, masa živočichů pasoucích se na zasažené půdě nebo plodin v takové půdě pěstovaných se pak tyto látky dostávají také do člověka (Gore et al., 2014).

2.3 Mechanismy působení

Endokrinní systém je složitá síť sestávající z několika orgánů a tkání, které pomocí molekul, jež samy produkují, běžně zvaných hormony, a jejich receptorů komunikují navzájem mezi sebou i se zbytkem těla. Takto ovlivňují celou škálu procesů od dělení buněk nejranějšího vývoje až po funkce orgánů v dospělosti. Hormony mohou krví cestovat celým tělem až do mnohdy vzdáleného místa účinku (Heindel et al., 2012).

Endokrinní disruptory ovšem vykazují velmi podobné charakteristiky jako hormony a mohou se tak jako hormony i chovat. Mímikují přirozené hormony, vážou se na jejich receptory a aktivují nebo inhibují další dráhy. Výsledkem toho může být narušení funkce v podstatě jakéhokoliv orgánu nebo tkáně, která je hormony ovlivňována (Heindel et al., 2012).

ED mohou působit přímo přes komplex hormon-receptor nebo nepřímo přes specifické proteiny řídící transport hormonů na konkrétní místa v těle (Heindel et al., 2012). Mechanismy, kterými ED mohou interagovat s endokrinním systémem popisuje National Institute of Environmental Health Sciences (2024). ED mohou imitovat tělu vlastní hormony jako estrogény, androgeny a thyroïdní hormony. Dále se umí chovat jako antagonisté – obsadit a blokovat receptor endogenního hormonu. Ten se pak nemá kam navázat a nedojde k přenosu signálu. Příkladem antagonistů jsou anti-estrogeny a anti-androgeny. ED mohou také interferovat s přirozenými hormony nebo jejich receptory, například změnou jejich metabolismu v játrech, a tím je zablokovat. Poslední dobou se pozornost obrací

i na endokrinními disruptory vyvolané změny v genové expresi a epigenetice, které se mohou přenášet mezi generacemi (Zhou et al., 2020).

3 Mitochondrie

Mitochondrie jsou malé buněčné organely, kterým se někdy právem přezdívá „elektrárny buňky“. Zajišťují totiž buňce energii v podobě ATP (adenosintrifosfát), nezbytnou pro biochemické reakce. Mitochondrie jsou ohraničeny dvěma membránami – vnější a vnitřní – které definují tzv. mezimembránový prostor, zásadní pro některé biochemické procesy. Pod vnitřní membránou se nachází mitochondriální matrix, výplň mitochondrií, která je též místem důležitých dějů (Biology dictionary, 2017). Mitochondriální DNA (mtDNA) je uspořádána ve formě kruhových molekul – nukleoidů (Kukat et al., 2011).

Mitochondrie jsou signální organely, regulují mnoho biochemických procesů, včetně buněčné smrti (apoptózy), produkce a odstraňování reaktivních forem kyslíku (ROS) a udržování homeostáze vápníku. Mají vlastní mitochondriální DNA, která je děděna maternálně a kóduje důležité proteiny pro jejich funkci. Mitochondriální genom je však velice náchylný na vznik mutací, už pro absenci histonů a těsnou blízkost zdroje ROS, a navíc má omezené reparační mechanismy. Mutace mtDNA mohou vznikat například oxidačním poškozením, způsobeným právě ROS, jejichž zvýšená produkce může být reakcí na některé ED (Meyer et al., 2013).

Pro svůj vysoký lipidový obsah a negativně nabitě membrány jsou právě mitochondrie vystaveny nebezpečí často lipofilních a pozitivně nabitých ED (Backer & Weinstein, 1980).

4 Biomarkery pro detekci mitochondriálního poškození

Aby bylo možné detekovat mitochondriální poškození, je potřeba mít vhodný biomarker – měřitelný ukazatel funkce mitochondrií, případně odpovědi na vystavení toxickým látkám. Biomarkery slouží k měření a hodnocení biologických parametrů, které je pak možné analyzovat. Nejprve je ale vždy potřeba zvolit vhodný biomarker pro sledování konkrétního prvku mitochondriálních procesů (Reddam et al., 2022).

Mitochondriální poruchy obecně není snadné diagnostikovat a často zůstávají nerozpoznány, obzvláště v jejich raných nebo naopak pozdních stádiích (Finsterer & Zarrouk-Mahjoub, 2018). Důvodem je právě i nedostatečná citlivost či specifita biomarkerů. Problém také nastává při jejich standardizaci – sjednocení metod, postupů a parametrů tak, aby výsledky byly srovnatelné a reprodukovatelné (Reddam et al., 2022). Nynější biomarkery mají svá úskalí. Hledání dalších, vhodnějších, biomarkerů pro monitorování patologických stavů mitochondrií je proto klíčové.

4.1 Počet kopií mitochondriální DNA

Příkladem biomarkeru používaného k detekci mitochondriální dysfunkce jsou změny v počtu kopií mtDNA (mtDNA_{cn}). Jde o přesné množství mitochondriálního genomu v buňce, které pozitivně koreluje s velikostí a počtem mitochondrií (Lee & Wei, 2000). To, jak je buňka vybavená mitochondriemi a jaké tedy bude její mtDNA_{cn}, záleží na energetických potřebách a metabolické aktivitě dané buňky. Srdeční nebo kosterní svalová buňka, velmi náročná na energii, obsahuje několik tisíc kopií mtDNA (Miller et al., 2003). U buněk s nižšími energetickými nároky, jako jsou třeba buňky sleziny nebo jater, se mtDNA_{cn} pohybuje okolo pár set kopií na buňku (Kelly et al., 2012).

Změny v těchto počtech lze sledovat a vyhodnocovat. Poškození, ať už způsobené disruptorem, mutací nebo přirozeným stárnutím organismu, se mitochondrie pravděpodobně snaží kompenzovat replikací mtDNA, výsledkem toho je pak zvýšení celkového mtDNA_{cn} (Lee & Wei, 2005). Pokud je mitochondriální integrita narušena příliš, mitochondrie už svá poškození kompenzovat nedokážou, dochází ke zvýšení propustnosti mitochondriální membrány a apoptóze. To se pak zase projeví snížením mtDNA_{cn} (Lee & Wei, 2005).

Atraktivita využití mtDNA_{cn} jako biomarkeru spočívá v relativně neinvazivním odběru vzorku, nejčastěji vzorku periferní krve, případně tkáně, a nižších nákladech na analýzu (Castellani et al., 2020). Tento biomarker má ale i své nedostatky. Přesný mechanismus změn

v mtDNAcn nebyl zatím objasněn, a protože odrazet mitochondriální poškození může zvýšené i snížené mtDNAcn, směr účinku a získané výsledky nejsou dobře srovnatelné napříč studiemi. (Reddam et al., 2022). Nicméně, sledovat obsah mtDNA v buňce za různých stavů může mít velký potenciál v diagnostice a léčbě mnoha poruch a je potřeba lépe porozumět tomuto procesu.

4.2 Heteroplazmie

Dalším potenciálním biomarkerem je tzv. heteroplazmie. Jde o podíl mutované mtDNA v buňce. Malé množství mutací (pod 1 %) v mtDNA je normální. Poškození mtDNA, způsobené například oxidačním stresem, může pozměnit expresi některých mitochondriálních genů a zvýšit výskyt mutací mtDNA, tedy heteroplazmii, která je následně měřitelná (Canter et al., 2005). K detekci defektu je ale nutné překročit určitý threshold, který je navíc poměrně vysoký (60–80 %), jak ukazují studie na cybridních buněčných liniích (hybridní buňky s jádrem z jedné buňky a cytoplazmou, včetně mitochondrií, z jiné buňky) nebo na izolovaných buňkách z tkáňových vzorků (King & Attardi, 1989; Boulet et al., 1992). Nedostatkem heteroplazmie jako biomarkeru je nejednotnost právě v tomto thresholdu. Každá buňka, tkáň, orgán i jedinec má jiný, a výsledky jsou tak velmi těžko srovnatelné (Reddam et al., 2022). Příkladem je 5,1% heteroplazmie v kostní dřeni a 62% v močovém měchýři v jednom jedinci (Krijtškov et al., 2013). Tento biomarker se proto k měření ED ve většině studií nevyužívá (Reddam et al., 2022).

4.3 Změny v aktivitě komplexů dýchacího řetězce

Elektronový transportní řetězec (ETC) je podstatou mitochondriálního energetického metabolismu, v níž dochází k přenosu elektronů a tvorbě ATP. Jde o složitou síť pěti transmembránových komplexů, mnoha proteinů a kofaktorů, přičemž změny v jejich aktivitě nebo vznikající membránový potenciál lze sledovat při hodnocení zdraví mitochondrií (Reddam et al., 2022). Nízké hodnoty NADH dehydrogenázy například signalizují poruchu v komplexu I, cytochrom c oxidázy zase v komplexu IV (Frazier & Thorburn, 2011). Taková měření ale vyžadují velké množství čerstvých vzorků. Další limitací je také skutečnost, že sondy využívané k měření těchto změn mohou být ovlivněny také změnami membránového potenciálu buňky, pH v mitochondriích nebo změnami v ATP produkci (Reddam et al., 2022).

4.4 Hladiny prvků biochemických procesů

Jako biomarkery mohou sloužit i hladiny různých molekul, genů nebo proteinů, jejichž produkce závisí na mitochondriálních pochodech.

Vysoká koncentrace vápníkového kationtu (Ca^{2+}) značí oxidační stres, kolaps mitochondriálního membránového potenciálu (MMP) nebo aktivaci apoptózy (Duchen 2000). Koncentrace Ca^{2+} se ale liší u mitochondrií různých buněčných typů, což je náročnější pro měření jedním typem senzoru (Fernandez-Sanz et al., 2019). Navíc není možné rozeznat, zda toxické účinky byly příčinou nebo následkem fenotypu (Brand a Nicholls 2011).

Oxidovaná forma nukleosidu deoxyguanosinu – 8-hydroxy-2'-deoxyguanosin (8-OHdG) – vzniká při oxidaci guaninu v mtDNA a jeho vysoká koncentrace je známým indikátorem poškození mtDNA volnými radikály. Oxidační poškození mtDNA a následná akumulace 8-OHdG byly pozorovány například v ledvinách diabetických potkanů (Kakimoto et al., 2002). Testy používané k měření 8-OHdG jsou již dobře zavedené, proto je tento biomarker široce využíván. Výhodou je i možnost neinvazivního měření z moči, kromě často využívaného vzorku krve nebo tkáně. Limitací může být nutnost separace mtDNA z důvodu přítomnosti 8-OHdG také v jaderné DNA a s tím související možné ztráty (Valavanidis et al., 2009).

Malondialdehyd (MDA) je produkt peroxidace lipidů. Vzniká, když reaktivní formy kyslíku (ROS) poškozují nenasycené mastné kyseliny v buněčných membránách. Jeho zvýšené množství svědčí o poškození lipidů volnými radikály, a je tedy užitečným biomarkerem oxidačního stresu. Lze ho měřit v séru, krevní plazmě, tkáních i moči (Nielsen et al., 1997).

HSP-60 a HSP-70 (proteiny tepelného šoku 60 a 70) jsou chaperony podílející se na mtUPR (mitochondriální odpověď na nesbalené proteiny) – opravném mechanismu nesbalených nebo špatně složených proteinů. Vadné proteiny se mohou v buňce akumulovat následkem oxidačního poškození a aktivovat transkripční faktory, které spustí expresi chaperonů a proteáz k jejich opravě (Aldridge et al., 2007). Zvýšená exprese HSP-60 a HSP-70 signalizují tento stav a jejich měřením se tak stávají potenciálními biomarkery mitochondriálního poškození (Katiyar et al., 2020).

Dále lze sledovat například expresi genů regulujících biogenezi mitochondrií, jako jsou TFAM (mitochondriální transkripční faktor), PGC-1 α (koaktivátor 1 alfa receptoru aktivovaného proliferátory peroxizomů gama), NRF1 a NRF2 (nukleární respirační faktor 1 a 2), nebo proteinů řídících dynamiku (fúzi a splývání) mitochondrií, například MFN1, MFN2 (mitofusin 1 a 2), OPA1 (optický atrofický protein 1) a DRP1 (s dynaminem příbuzný protein 1), a vyhodnocovat abnormality v některých z těchto procesů (Li et al., 2022).

V neposlední řadě lze hodnotit i poměr ATP/ADP (adenosintrifosfát/adenosindifosfát), který, pokud je snížený, značí obecně poruchu OXPHOS (oxidační fosforylace). Hladina ATP

ale určitě není dostatečnou informací ohledně mitochondriálních poruch (Brand & Nicholls, 2011).

4.5 Volná mtDNA cirkulující v krvi

Mitochondriální DNA uvolněná do krevního oběhu z poškozených nebo stresovaných buněk – ccf-mtDNA (z anglického circulating cell-free mitochondrial DNA) – může sloužit jako dobře detekovatelný biomarker mitochondriálního poškození. Pomocí qPCR (kvantitativní řetězová reakce) lze snadno určit množství a fragmentace cf-mtDNA z plazmy nebo séra a využít to v diagnostice různých onemocnění (Daubermann et al., 2025).

4.6 Metylace mtDNA

Poškození mitochondrií například endokrinními disruptory se může projevit i v epigenetických změnách jako je metylace DNA. Měření metylovaných cytosinů – 5mC (5-metylcytosin) a 5hmC (hydroxymetylcytosin) – nebo enzymů metylace a demethylace, např. DNMT1 (DNA-metyltransferáza 1) a TET (ten-eleven translokáza), má velký diagnostický potenciál. Globální měření metylace mtDNA je již možné, ale detailní mapování 5mC a 5hmC na mtDNA je zatím technologicky náročné, zvláště při práci s malým množstvím vzorku (např. z krve). Tento biomarker má ale velký potenciál i v případné terapii mitochondriálních onemocnění a je potřeba, aby byly mechanismy mitochondriální epigenetiky (mitoepigenetiky) dále zkoumány (Iacobazzi et al., 2013).

5 Interakce endokrinních disruptorů a mitochondrií

5.1 Princip zranitelnosti mitochondrií působením ED

Mitochondrie jsou náchylné na poškození, a to hned z několika důvodů. Především jsou samy zdrojem ROS a jsou v těsné blízkosti jejich toxických vlivů. Zdravé mitochondrie mají mechanismy, kterými produkci ROS umí regulovat a chránit sebe i buňky. Pokud je ale tato rovnováha narušena, jako se děje po expozici ED, produkce ROS je příliš vysoká a dochází k oxidačnímu poškození blízkých mitochondriálních komponent – membrán, krist nebo mtDNA. Mitochondrie mají navíc vysoký obsah lipidů, včetně membránových fosfolipidů, do kterých se lipofilní ED zabudovávají a akumulují se v nich. Mitochondriální DNA má omezené reparační mechanismy a na rozdíl od nukleární DNA postrádá histony, které přispívají ke stabilitě (Meyer et al., 2013). Oxidační poškození mtDNA či epigenetické změny jako metylace tak indukují poruchy v expresi mitochondriálních genů a vytváří základ pro rozvoj různých onemocnění (Zhou et al., 2020).

Oxidační stres je typickým jevem při mitochondriálním poškození. Vzniká, když produkce reaktivních forem kyslíku (ROS), které v malém množství mitochondrie běžně vytvářejí při buněčném dýchání nebo při zánětlivých reakcích, převládá nad antioxidanty. ROS jsou nestabilní molekuly obsahující kyslík, které snadno reagují s jinými molekulami v buňce a poškozují buněčné struktury, včetně mtDNA (Preiser, 2012). Působení různých toxinů může vyvolat jejich nadprodukcí a spustit řetězec dalších problémů, které často začínají právě oxidačním stresem (Reddam et al., 2022). Stresované mitochondrie mohou uvolňovat cytochrom c, aktivovat kaspázy a spouštět apoptózu. K tomu může dojít také narušením membránového potenciálu a otevřením mitochondriálního póru propustnosti (mPTP) (Wallace et al., 2020).

Endokrinní disruptory mohou dále inhibovat aktivitu různých komplexů v ETC, tím narušit kontinuitu v přenosu elektronů a snižovat tvorbu ATP (Wang et al., 2019). Po expozici mitochondriálních toxikantů se někdy také pozoruje vakuolizace a otok mitochondrií, deformace nebo ztráta krist (Nguyen et al., 2015).

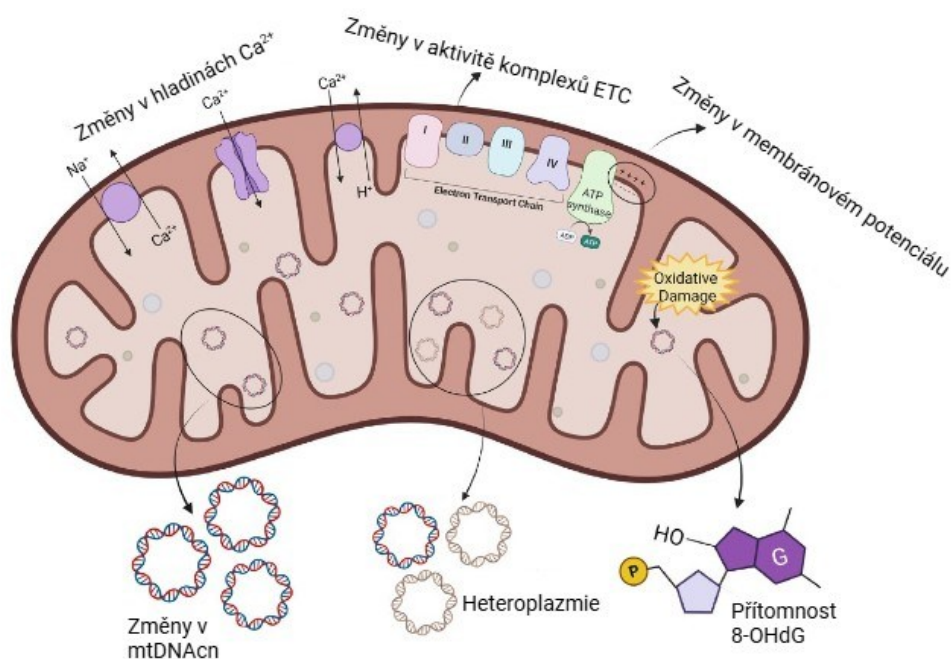
ED mohou také narušovat mitochondriální dynamiku – fúzi a dělení, prostřednictvím změn v expresi důležitých genů a proteinů. Těmi buňka reguluje množství a distribuci mitochondrií. Poruchy v této oblasti znamenají většinou nesprávné fúzování mitochondrií, fragmentace nebo protáhlé neoddělené mitochondrie (Cui et al., 2023).

Další z mitochondriálních funkcí a riziko jejího narušení představuje steroidogeneze. ED mohou inhibovat steroidogenní enzymy nebo prostřednictvím disrupce v cholesterol-

transportujících proteinech STAR (steroidogenní akutní regulační protein) a TSPO (transportní protein) snižovat dostupnost cholesterolu v mitochondriích (Schang et al., 2016). Výsledkem je snížená tvorba hormonů, jako jsou estrogen, progesteron, testosteron nebo kortizol, což má dopady na reprodukční i jiné hormony ovlivněné procesy.

Také mitochondriální biogeneze – vysoce regulovaný proces, při kterém buňka zvyšuje množství mitochondrií – je další z mitochondriálních dějů, který může být působením ED narušen. Zahrnuje syntézu mitochondriálních proteinů, replikaci mtDNA i tvorbu celých nových mitochondrií. Může být vyvolána fyziologickými podněty, jako je dělení buněk, fyzickou aktivitou nebo třeba hladověním, chladem i často zmiňovaným oxidačním stresem (Popov, 2020). Je řízena řadou transkripčních faktorů a koaktivátorů (např. PGC-1 α , NRF1, TFAM) a výsledkem jejich snížené exprese, kterou ED vyvolávají, je snížený počet a kvalita mitochondrií (Zhang et al., 2022).

Poškození ED mohou být přímá (poškození membrán, interference s ETC, narušení ATP produkce) i nepřímá (změny v expresi genů důležitých pro mitochondrie, chronický oxidační stres). Všechna se však navzájem ovlivňují a vznik jednoho poškození znamená narušení mitochondriální homeostázy a vede ke vzniku dalšího.



Obr. 1: Schematické znázornění některých mitochondriálních poškození a příslušných biomarkerů pro jejich detekci (převzato a upraveno z Reddam et al., 2022).

5.2 Vybrané ED a jejich vliv na mitochondrie

Endokrinní disruptory jsou exogenní chemické látky schopné narušovat hormonální rovnováhu organismu. Kromě známých účinků na endokrinní systém byly v posledních letech opakovaně popsány i jejich vlivy na mitochondrie, kdy mohou způsobovat oxidační stres, poruchy bioenergetiky, biogeneze a dynamiky, změny v expresi mitochondriálních genů, poškození mitochondriální DNA či spuštění apoptózy (Reddam et al., 2022). Tato kapitola se zaměřuje na pět vybraných skupin ED – polycyklické aromatické uhlovodíky (PAHs), ftaláty, bisfenoly, pesticidy a zpomalovače hoření – a popisuje jejich mechanismy poškození mitochondrií na buněčné úrovni.

Podobně jako ED mohou působit i některé látky, které se obvykle mezi ED neřadí, ty budou dále popsány v kapitole 4.3 *Další mitochondriální toxikanty*.

5.2.1 PAHs

PAHs z anglického polycyclic aromatic hydrocarbons (polycyklické aromatické uhlovodíky) jsou aromatické uhlovodíky s nejméně dvěma benzenovými jádry, které vznikají během nedokonalého spalování organických látek, například uhlí, dřeva, ropy, plynu nebo tabáku. Je známo přes 100 různých PAHs, které se typicky vyskytují jako směsi. Jednotlivě jde o bezbarvé, bílé nebo světle žlutozelené pevné látky se slabou vůní. PAHs se využívají pro výrobu plastů, barev, pesticidů, jsou obsaženy v asfaltu a využití mají i v medicíně. V životním prostředí se vyskytují ve vzduchu, často na povrchu prachových nebo jiných pevných částic, ve vodě i v půdě. Podle Agency for Toxic Substances and Disease Registry jsou největšími zdroji PAHs sopky, lesní požáry a automobilová doprava (ATSDR, 1995).

PAHs jsou látky velmi lipofilní a mitochondrie zase organely s vysokým lipidovým obsahem. PAHs se v nich proto akumuluje (Backer & Weinstein, 1980). PAHs navíc vykazují výrazně preferenční vazbu na mtDNA než na jadernou DNA (Backer & Weinstein, 1980). V organismu jsou PAHs metabolizovány na jiné, často i reaktivnější a toxičtější, látky. Jejich přeměna pomocí enzymů jako jsou cytochrom P450, aldo-keto reduktáza nebo superoxid dismutáza způsobí produkci ROS. ROS z PAHs metabolitů pak dále narušují ETC a poškozují mtDNA (Pavanello et al., 2013). Obsah mtDNA, tedy mtDNAcn, v buňce se pak může měnit. Příkladem jsou pracovníci s asfaltem, u nichž bylo naměřeno zvýšené mtDNAcn v periferní krvi a současně detekovány metabolity PAHs v jejich moči (Xu et al., 2018). Podobné výsledky odhalila studie zkoumající zvýšené mtDNAcn v leukocytech pracovníků u koksovacích pecí, opět spojeným s metabolity PAHs v jejich moči (Pavanello et al., 2013). U těhotných žen s PAHs v moči bylo detekováno zvýšené mtDNAcn v pupečnickové krvi (Cao et al., 2020).

Některé studie však poukazují na snížené mtDNAcn v souvislosti s vyšším obsahem PAHs v moči. Příkladem je skupina studentů, u nichž bylo naměřeno snížené mtDNAcn ve spermiích (Ling et al., 2017). Data bohužel není možné přímo srovnávat, protože měření bylo prováděno z různých typů vzorků a míra expozice PAHs u vybraných skupin účastníků studií se mohla lišit.

5.2.2 Ftaláty

Ftaláty jsou skupinou asi 40 látek. Jde o estery kyseliny ftalové, typicky bezbarvé tekutiny, používané hlavně jako změkčovadla plastů, kterým dodávají pružné vlastnosti, odolnost a průhlednost. Jsou součástí výrobků s měkčeným PVC (polyvinylchlorid), jedním z nejčastěji používaných plastů. Nalézt je kromě plastových výrobků můžeme i v kosmetice, barvách či pesticidech. Protože ftaláty nejsou vázané v polymerovém řetězci, který tvoří plasty, jednoduše se uvolňují do prostředí (ATSDR, 2022b). Z plastových obalů a lahví se dostávají do potravin, a protože ftaláty jsou lipofilní, nejčastěji do těch s vyšším obsahem tuků. Do organismu se pak dostávají respiračním traktem vdechováním, konzumací kontaminovaných potravin, absorpcí kůže a sliznicemi. Nebezpečí expozice ftalátům jsou vystavené hlavně malé děti. Ftaláty se totiž vyskytují v hračkách, které často vkládají do úst, v podlaze, po které se plazí, i v mateřském mléce, prostřednictvím něhož je může vylučovat tělo matky. V poměru k malé hmotnosti dětí se tak do jejich těla dostává nadměrné množství ftalátů (ATSDR, 2022b).

Existuje korelace mezi metabolity ftalátů, konkrétně MCNP (monokarboxyisononylftalát), v moči a zvýšeným mtDNAcn ve spermiích mužů podstupujících IVF (*in vitro* fertilizaci) se svými partnerkami (Huffman et al., 2018). Jednou z látek s prokázanými toxickými účinky je i DEHP (di(2-ethylhexyl) ftalát). Jeho metabolit MEHP (mono(2-ethylhexyl) ftalát) narušuje transport cholesterolu do mitochondrií (Tripathi et al., 2019). Ten mitochondrie potřebují pro syntézu steroidů (např. kortizol, aldosteron, estradiol, testosteron). Transport cholesterolu je řízen například proteiny STAR a TSPO (Schang et al., 2016). Je-li tento transport narušen, cholesterol se může hromadit v buňce, ale do mitochondrie se nedostává. Výsledkem toho je snížená produkce hormonů a následné poruchy širokého spektra funkcí spojených s hormonální rovnováhou (poruchy reprodukce, vývoje, metabolismu, imunitní odpovědi a dalších) (Tripathi et al., 2019). DEHP navíc způsobuje oxidační stres skrze nadprodukcí ROS, které vedou ke zvýšené expresi proapoptických proteinů Bax (protein asociovaný s Bcl-2 X), cytochromu c a kaspázy-3 a naopak snížené expresi antiapoptického proteinu Bcl-2 (B-buněčný lymfom 2) (Tripathi et al., 2019).

I u ptačího modelu, nutno podotknout, že ptačí mitochondrie i jejich mechanismy se mohou lišit od savčích, byly ověřeny negativní vlivy DEHP na mitochondrie (Zhang et al., 2019). Podáváním DEHP křepelkám (*Coturnix japonica*) žaludeční sondou po dobu 45 dní byly prokázány dokonce strukturální abnormality jaterních mitochondrií. Po expozici DEHP došlo ke zvětšení a deformaci mitochondrií, vakuolizaci, ztrátě krist a membrán, až úplné destrukci mitochondrií a autofagii. DEHP na jednu stranu narušuje redoxní rovnováhu a způsobuje oxidační stres, současně však také indukuje změny v antioxidantním systému, který mitochondrie využívají k ochraně před dalším poškozením. Mitochondrie mají k dispozici opravný mechanismus – mtUPR. DEHP tento opravný systém u křepelk nejprve aktivoval, po delší expozici nebo vyšší dávce DEHP ale došlo k obratu, kdy byl mtUPR zablokován a celkové poškození se zvýšilo (Zhang et al., 2019).

DEHP také snižuje hladiny klíčových regulátorů biogeneze (PGC-1 α , NRF1, TFAM) (Zhang et al., 2022). Zatímco již existující mitochondrie jsou poškozovány, tvorba nových je limitována. Výsledkem je ještě méně funkčních mitochondrií. Nastává také rozvrat mitochondriální dynamiky. Je zvýšena exprese genů pro fúzi (MFN1, MFN2, OPA1), zatímco množství dělicích proteinů, jako jsou FIS1 (mitochondriální fúzní protein 1) a DRP1, je sníženo (Cui et al., 2023). Důkazem zvýšeného oxidačního stresu v buňce po vystavení DEHP je i naměřená zvýšená exprese NRF2 – transkripčního faktoru aktivujícího antioxidantní mechanismus pomocí aktivace genů HO-1 (hemoxygenáza 1), SOD2 (superoxid dismutáza 2), NQO1 (NAD(P)H:chinonoxidoreduktáza 1) a GPX4 (glutathionperoxidáza 4). Ty dále kódují antioxidantní enzymy a detoxikační proteiny (Cui et al., 2023)

DEHP už naštěstí podléhá přísným regulacím. Jeho použití v množství vyšším než 0,1 % v hračkách, lahvích a dalších předmětech určených pro děti do tří let věku bylo v roce 2008 dle zákona The Consumer Product Safety Improvement Act (2008) trvale zakázáno. Výrobci nyní musí používat jiné alternativy.

5.2.3 Bisfenoly

Bisfenol A (BPA) a příbuzné fenolické ED (např. BPS, BPF) – další průmyslově důležité chemikálie, využívané na výrobu plastu a pryskyřice – které prosluly svými estrogen-mimikujícími účinky. Toxické jsou ale také pro mitochondrie. Do těla se dostávají inhalací, absorpcí přes kůži (nebezpečný je například termopapír účtenek) a převážně pozřením. Největší riziko expozice BPA totiž představují potraviny a voda, konzervované a balené v plastových obalech a lahvích (Nayak et al., 2022).

BPA prokazatelně indukuje oxidační stres. Zvýšené hladiny ROS potom způsobují strukturální a funkční poškození mitochondrií. Dochází ke změnám v mitochondriální signalizaci, poklesu MMP a tím i narušení bioenergetiky a nižší produkci ATP, potřebného pro další buněčné procesy. Zvýšení permeability mitochondriální membrány vede k uvolnění cytochromu c a aktivaci apoptické dráhy. Hlavními protagonisty apoptické signalizace jsou Bax (pro-apoptický) a Bcl-2 (anti-apoptický) proteiny. Regulují uvolnění cytochromu c, který aktivuje kaspázy. Převaha jednoho, nebo druhého znamená buď indukci, nebo inhibici apoptózy (Nayak et al., 2022). Po kontaktu buněk s BPA, BPB i BPS se rovnováha těchto proteinů vychýlila směrem k Bax, jehož exprese byla zvýšená, zatímco exprese Bcl-2 se snížila, což vedlo k apoptóze (Wang et al., 2021). Riziko oxidačního poškození se týká i DNA. BPA indukuje oxidační poškození a způsobuje delece mtDNA (Lee et al., 2019). Z jaterních vzorků myši krměných krmivem s obsahem BPA byly zjištěny zvýšené hladiny ROS a zároveň nižší kapacita antioxidantů, snížená aktivita všech komplexů ETC (I-V), tedy i produkce ATP, a zvýšená exprese genů souvisejících s mitochondriální apoptickou dráhou (kaspáza-3, -8, -9 a -10) (Wang et al., 2019). Podobných výsledků dosáhly i další studie (Nayak et al., 2022). BPA tedy prokazatelně indukuje apoptózu změnami v mitochondriální signalizaci. Tyto mechanismy ale ještě vyžadují detailnější prozkoumání (Nayak et al., 2022).

BPA také narušuje mitochondriální biogenezi změnami exprese regulačních faktorů (např. PGC-1 α , TFAM, NRF1 a NRF2) (Nayak et al., 2022). Snížená exprese genů zásadních pro biogenezi byla potvrzena u novorozenech potkanů, prenatálně vystavovaných BPA (Jiang et al., 2014). Dlouhodobá expozice (50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$ po 48 týdnů) navíc způsobila hypermetylaci promotoru PGC-1 α a následnou redukcii jeho exprese (Jiang et al., 2015). DRP1, OPA1, MFN1 a MFN2 jsou značně studované proteiny v souvislosti s mitochondriální dynamikou a expozicí BPA (Nayak et al., 2022). Udržují rovnováhu mezi dělením a splýváním mitochondrií a buňka pomocí nich reguluje množství mitochondrií, jejich rozložení v buňce a zachování zdravé populace mitochondrií. Pokud dojde k narušení v některém z důležitých genů nebo proteinů, mohou vzniknout protáhlé mitochondrie (porucha v dělení mitochondrií) nebo fragmentace (porucha ve splývání mitochondrií) (Nayak et al., 2022). Zvýšená exprese DRP1 po expozici BPA byla pozorována v játrech a ledvinách potkanů (Peerapanyasut et al., 2019) nebo v lidských embryonálních kardiomyocytech (Cheng et al., 2020).

BPA se měří v různých tkáních, moči, krevním séru a plazmě. Kromě toho byl ale BPA naměřen také v placentě, mateřském mléce, plodové vodě, pupečnickové krvi a krvi novorozenců, což poukazuje na přenos z matky na dítě (Vandenberg et al., 2007). Pro nevyvinutý organismus to může znamenat vznik závažných defektů.

5.2.4 Pesticidy

Jako pesticidy jsou označovány různé látky, používané na hubení škůdců, nejčastěji hmyzu, hlodavců a plevelů (CDC). Lze je dělit podle cílového organismu na insekticidy (hmyz), herbicidy (rostlinný plevel), fungicidy (houby a plísně) a další. Dále se pak klasifikují na základě chemického složení a účinných látek na 4 hlavní skupiny: organofosfáty (OP), organochlorované pesticidy (OC), karbamáty a pyretroidy (Ahmad et al., 2024). Pesticidy představují další významnou skupinu environmentálních kontaminantů s potenciálem narušovat mitochondriální funkce.

Jedním z nejvíce používaných OC pesticidů 20. století je DDT (dichlordifenyltrichlorethan), hojně využívaný v boji proti malárii. Ve většině států je už DDT zakázáno. V zemích třetího světa, kde jsou malárie a další hmyzem přenášené nemoci problémem se, ač kontrolovaně a výjimečně, stále používá. Pro jeho vysokou stabilitu navíc může docházet k expozici i desítky let po poslední aplikaci (ATSDR, 2022a). DDT, konkrétně jeho metabolit DDE (dichlordifenylidichlorethylen), indukuje oxidační stres a vyvolává nadprodukcí ROS (Ayala et al., 2014). Zatímco produkce ROS po expozici DDT vzrůstá, dochází navíc k poklesu hladin antioxidantních enzymů, jako jsou SOD (superoxid dismutáza) a CAT (kataláza), což vytváří podmínky pro další oxidační poškození (Marouani et al., 2017). Mezi vznikající ROS patří také hydroxylový a hydroperoxylový radikál, které mají jako velmi silné oxidanty zásadní roli v lipidové peroxidaci – poškození lipidů v membránách prostřednictvím ROS. ROS napadají nenasycené mastné kyseliny fosfolipidů. Protože fosfolipidy jsou základní složkou membrán, dochází tak k narušení membránové permeability, což může vyústit v apoptózu. Produktem poškozených lipidů je malondialdehyd (MDA), pomocí něhož se dá oxidační stres také detekovat. MDA dále reaguje s amino skupinami proteinů a nukleových kyselin a způsobuje mutace a fragmentace DNA (Ayala et al., 2014). DDT také patří k látkám, u nichž byla prokázána indukce změn v epigenetice (metylace DNA) a transgenerační přenos těchto změn, a to až na několikátou generaci potomků jedince vystaveného DDT (Skinner et al., 2013).

Další zajímavou skupinou pesticidů jsou i triaziny, do kterých se řadí například atrazin. Efekt atrazinu na oxidační stres byl pomocí měření produkce ROS a obsahu MDA sledován u *C. elegans* (Zhou et al., 2021). Měření bylo prováděno pro různé koncentrace atrazinu. Při koncentraci 0.001 mg/l nevyvolal atrazin ještě žádné změny. Při zvyšujících se koncentracích (0.01–10 mg/l) se úměrně zvyšovaly hladiny ROS i obsah MDA. Efekt atrazinu je tedy závislý na koncentraci. Měření hladin exprese HSP-6 a HSP-60 proteinů výzkumníci dále zjišťovali

efekt atrazinu na aktivaci mtUPR – odpovědi na špatně sbalené mitochondriální proteiny. Zvýšení exprese HSP-6 a HSP-60 značí mitochondriální poškození a aktivaci opravného systému mtUPR. Při koncentraci atrazinu 0.001–0.01 mg/l došlo k nárůstu HSP-6 a HSP-60. Při koncentraci 0.1–10 mg/l už se ale množství HSP-6 a HSP-60 snižovalo a při koncentraci 1–10 mg/l bylo dokonce nižší než u atrazinu nevystavených jedinců. To nasvědčuje tomu, že nízká koncentrace toxikantu může aktivovat opravný mechanismus mtUPR. Pokud jsou ale dávky příliš vysoké, dojde k potlačení této obranné odpovědi.

Rotenon, přírodní insekticid, přímo inhibuje Fe-S centra v komplexu I dýchacího řetězce. Dochází k narušení toku elektronů, následkem toho snížené produkci až vyčerpání ATP a naopak zvýšené tvorbě ROS a vyvolání oxidačního stresu. Po vystavení myši rotenonu byla v játrech zjištěna zvýšená exprese genů kódujících proteiny mitochondriální biogeneze a podjednotky komplexu I, pravděpodobně jako kompenzační odpověď na inhibici komplexu I a sníženou produkci ATP. V játrech, srdci a mozkovém kmeni se zvýšila i exprese genů odpovědných za reakci na oxidační stres (Heinz et al., 2017).

Rotenon také vyvolává určitý paradox. Při hypoxii (nedostatek kyslíku) nebo hypoxii podobnému stavu, který může být vyvolán poškozením mitochondrií (např. ROS), dochází k aktivaci ochranného mechanismu, který pomáhá buňkám v adaptaci na omezený kyslík. Inhibitory komplexu I, včetně rotenonu, tento mechanismus ale paradoxně blokuje. Princip mechanismu spočívá v tom, že při normoxii (dostatek kyslíku) prolyl hydroxylázy (PHD) využívají kyslík a hydroxylují HIF-1 α (podjednotka 1 alfa hypoxií indukovatelného faktoru). Hydroxylovaný HIF-1 α je degradován. Při hypoxii ale PHD nemají dostatek kyslíku, nefungují, HIF-1 α se nedegraduje a hromadí se v cytoplazmě. HIF-1 α se pak váže na HIF-1 β (podjednotka 1 beta hypoxií indukovatelného faktoru) a vytváří aktivní HIF-1 (hypoxií indukovatelný faktor 1), který už spouští adaptační mechanismy. Podobná dráha funguje i při mitochondriálním poškození, kdy buňka sice má dostatek kyslíku, ale nedokáže ho efektivně využívat. Produkce ROS normálně také pomáhá stabilizovat HIF-1 α a aktivuje HIF-1. Obdobný mechanismus bychom proto očekávali i u poškození rotenonem. Po expozici rotenonu byla ale zjištěna zvýšená exprese genu kódujícího Sat2 (diaminacetyltransferáza 2), který má důležitou roli v degradaci HIF-1 α , a zároveň snížená exprese cílových genů aktivovaných HIF-1 a genu Hyou1 (hypoxií up-regulovaná protein 1). To by mohlo být způsobeno zpomalením toku elektronů a sníženou spotřebou kyslíku, který se hromadí v cytosolu a je dostupný pro PHD, a tedy degradaci HIF-1 α (Heinz et al., 2017).

5.2.5 Zpomalovače hoření

Zpomalovače hoření jsou syntetické látky zpomalující nebo zabraňující hoření, přidávané do nábytku, textilií, elektroniky, izolačních pláštů kabelů vedoucích elektrinu, stavebních materiálů i dalších lidmi využívaných předmětů (EPA, 2014). Tyto chemikálie se podobně jako jiné ED uvolňují a přetrvávají v okolí, často vázané na prach, vodu i půdu, odkud hrozí jejich expozice živočichům a lidem, z nichž nejvíce jsou ohroženy malé děti s ještě nedokončeným vývojem (NIH, 2025). Patří mezi ně například polybromované difenylethery (PBDE), přidávané do nábytku. PBDE nejsou pevně vázané v produktu a velmi snadno se uvolňují do ovzduší (NIH, 2025).

Konkrétním a často studovaným příkladem je BDE-47 (bromdifenylether 47). Ačkoliv nebyl ještě přesně popsán molekulární mechanismus působení BDE-47 ani jiných PBDE, BDE-47 prokazatelně indukuje oxidační stres, vyčerpává buněčné zásoby klíčového buněčného antioxidantu glutathionu a vyvolává apoptotickou buněčnou smrt neuronů v mozku (Costa et al., 2015). BDE-47 aktivuje apoptické kaspázy-3-7, přičemž nejvýraznější změna je pozorovatelná u jedinců s absencí dvou důležitých antioxidantů – glutathionu a melatoninu. Měřeny byly také hladiny MDA a výsledky ukazují negativní vliv BDE-47 na lipidovou peroxidaci v mozečku i játrech (Costa et al., 2015). Zajímavé je, že při jednorázové dávce BDE-47 novorozenejším myším byly obdobné efekty (oxidační stres a apoptóza v mozku) pozorovány pouze u jedinců s oslabeným antioxidantním systémem (knockout genu pro glutamát-cystein ligázu). To naznačuje, že antioxidantní kapacita organismu hraje roli v obraně proti mitochondriální toxicitě PBDE (Costa et al., 2015). Ukázalo se, že BDE-47 má vliv i na epigenetiku mtDNA. Potomci exponovaných potkanů vykazovali sníženou hladinu methylcytosinu v mtDNA v mozku (Byun et al., 2015).

Jiným příkladem PBDE je BDE-49 (bromdifenylether 49). Už při nízkých koncentracích působí jako tzv. uncoupler („odpojovač“) oxidativní fosforylace. Znamená to, že odpojuje elektronový transport od syntézy ATP. Je velmi lipofilní a může narušit lipidovou strukturu membrány. Při vyšších dávkách inhibuje komplexy IV a V v ETC, narušuje morfologii a polarizaci mitochondrií, zvyšuje oxidační stres, vyvolává nárůst mtDNAcn a mtDNA mutací (Napoli et al., 2013).

Dalším typem zpomalovačů hoření jsou organofosfátové zpomalovače (OPFRs), používané jako alternativy za bromované, které jsou pro své toxické účinky už regulovány. OPFRs ale také zvyšují produkci superoxidu a dalších ROS, snižují mitochondriální aktivitu, mění expresi některých klíčových genů steroidogeneze a narušují tak produkci steroidů, tím

například i biosyntézu progesteronu. V porovnání s BDE-47 dokonce vykazují OPFRs ještě vyšší cytotoxicitu (Schang et al., 2016). To je problém mnoha ED a jejich alternativ. Po odhalení toxických účinků jedné látky a zákazu jejího používání je látka často nahrazena jinou, u níž ale potřebné testy ještě nebyly provedeny.

5.3 Další mitochondriální toxikanty

5.3.1 Nanomateriály

Mezi mitochondriální toxikanty patří například nanomateriály vyskytující se v elektronice, pneumatikách, ale třeba i kosmetice. Jde spíše o fyzické než chemické stresory, často označované termínem endocrine-disrupting elements (Reddam et al., 2022). Díky své malé velikosti (1–100 nm) pronikají přes buněčné membrány. Tak jako některé ED se hromadí v mitochondriích a vedou k celé řadě patologií. Nanočástice oxidu titaničitého (TiO_2) prokazatelně zvyšují produkci ROS (Naratajan et al., 2015). Při expozici nanočástic teluridu kademnatého (CdTe) jaterním buňkám také dochází k poškození struktury mitochondrií, včetně otoků, deformace a vymizení krist, zvýšení propustnosti vnitřní mitochondriální membrány, a tím k poklesu MMP. Naměřil se i nanočásticemi vyvolaný vzrůst hladin Ca^{2+} v intracelulárním prostoru. Dopad na buněčné dýchání byl měřen hodnocením rychlosti spotřeby kyslíku – ta byla po expozici těmito nanočásticím výrazně snížena (Nguyen et al., 2015).

Také byly potvrzeny nanomateriály-indukované změny v mitochondriální dynamice hepatocytů. Hladiny proteinů OPA1 a MFN1 byly značně snižené, mitochondrie nesprávně fúzovaly a vznikaly fragmentace (Natarajan et al., 2015). Kromě škod v morfologii mitochondrií došlo také ke ztrátě MMP a supresi v aktivitě SOD2, která má v mitochondriích zásadní funkci v ochraně před oxidačním stresem. Nanomateriály tedy potenciálně vedou až k vývoji jaterních poruch (Natarajan et al., 2015).

5.3.2 Těžké kovy

Na základě své podobnosti s Ca^{2+} ionty jsou přes transportéry vápníku do mitochondrií přenášeny i těžké kovy (Belyaeva et al., 2012). V porovnání s jinými organelami mají mitochondriální membrány vyšší obsah nenasycených lipidů, což je vystavuje nebezpečí poškození kovy jako je arsen (Prakash et al., 2016). Expozice těžkým kovům, konkrétně olova (Sanchez.Guerra et al., 2019), manganu (Kupsco et al., 2019) a hliníku (Liu et al., 2019), v prenatálním období je spojována se zvýšeným mtDNAcn v pupečnickové krvi. Zcela naopak bylo popsáno snížené mtDNAcn v leukocytech pupečnickové krve po vystavení se thaliu (Wu et al., 2019). To stejné bylo prokázáno i v případě arsenu (Song et al., 2020). Toxický účinek

kadmia byl odhalen prostřednictvím zvýšených hladin 8-OHdG a citrátu (Ellise et al., 2012). Společnými narušeními téměř všech těžkých kovů jsou zvýšená produkce ROS, narušení membránového potenciálu a syntézy ATP, změny v ETC, popřípadě nakonec apoptóza mitochondrií jako výsledek úplné ztráty membránového potenciálu, uvolnění cytochromu c a aktivace kaspáz (Belyaeva et al., 2012).

5.3.3 Kyanid

Silným mitochondriálním jedem je kyanid, který se váže na COX1 (Podjednotka 1 cytochrom c oxidázy), podjednotku cytochrom c oxidázy v komplexu IV dýchacího řetězce. V katalytickém centru obsadí vazebné místo mezi atomy železa (hem a₃) a mědi (Cu_B), běžně určené pro kyslík. Kyslík se nemá kam navázat, nedochází k přenosu elektronů a syntéze ATP (Caito et al., 2015).

5.3.4 Azidothymidin

Inhibitorem mitochondriálních funkcí je i AZT (azidothymidin) – lék užívaný ve vysokých dávkách v 80. letech 20. století proti HIV. V moderní medicíně se jeho dávky sice výrazně snížily, při dlouhodobé léčbě HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy – vysoce účinná antiretrovirová terapie) se však mitochondriální toxicita u pacientů objevuje (Samuels, 2006). AZT je syntetický analog thymidinu. Chová se jako falešný nukleotid a inhibuje reverzní transkriptázu, která přepisuje virovou RNA do DNA, čímž zpomaluje množení viru HIV. Stejně tak však může inhibovat mitochondriální DNA polymerázu γ . AZT je trifosforylován a zařazen do nově vznikajícího virového nebo mitochondriálního DNA řetězce. Kvůli absenci 3'OH skupiny na molekule AZT dojde k ukončení replikace (Scruggs and Dirks Naylor, 2008). Postupně tak dojde k vyčerpání mtDNA, což se u pacientů nejčastěji projeví jako myopatie (Arnaudo et al., 1991). AZT způsobuje celkovou mitochondriální dysfunkci, zvyšuje produkci ROS a narušuje rovnováhu mitochondriálního systému kontroly kvality (Nomura et. al, 2017).

5.3.5 Doxorubicin

Dalším lékem s vedlejšími účinky na mitochondrie se ukázal být doxorubicin (DOX), používaný jako chemoterapeutikum k léčbě některých typů rakoviny. DOX inhibuje DNA topoizomerázu II a zamezuje tak replikaci a rychlému dělení nádorových buněk (Zhu et al., 2016). DNA topoizomerázu II mají ale samozřejmě i nenádorové buňky. DOX tak narušuje i transkripci genů důležitých pro mitochondriální biogenezi a funkci. Poškozením DNA prostřednictvím DOX dojde k aktivaci p53. Ten umlčuje PGC-1 α a PGC-1 β – koaktivátory

transkripčních faktorů (např. NRF1, NRF2,) – které zvyšují transkripci genů jako jsou Ndufa3 (podjednotka 3 alfa podkomplexu NADH dehydrogenázy), Sdha (flavoproteinová podjednotka A sukcinátdehydrogenázy) a Atp5a1 (Alfa podjednotka F1 ATP syntázy). Tím je narušen přenos elektronů v ETC a tvorba ATP (Zhang et al., 2012). Díky svému kationtovému charakteru a hydrofobicitě se DOX navíc v mitochondriích hromadí.

DOX má navíc vysokou afinitu ke kardiolipinu – fosfolipidu výhradně vnitřní mitochondriální membrány, který slouží k ukotvení cytochromu c. Cytochrom c přenáší elektrony z komplexu III na komplex IV a při poškození mitochondrií se může uvolnit do cytoplazmy, kde aktivuje kaspázovou kaskádu vedoucí k apoptóze. Když se cytochrom c nemá kam navázat, protože jeho místo na kardiolipinu blokuje DOX, přispívá to k poklesu účinnosti OXPHOS, dochází k otevření mPTP, úniku proapoptických proteinů (např. právě cytochromu c) a aktivaci buněčné smrti. Nejvíce ohrožené jsou kardiomyocyty, velmi závislé na mitochondriích. Pacienti léčení pomocí DOX se proto často potýkají s kardiomyopatií (Wallace et al., 2012).

5.3.6 Benzen

Benzen je bezbarvá kapalina s charakteristickou ropnou vůní a je další z látek, které mohou působit jako ED. V přírodě vzniká benzen hořením dřeva nebo sopečnou činností. Lidmi je běžně využíván v průmyslu k výrobě plastů, léků, kosmetiky a dalších produktů. Přidává se do benzínu, je obsažen v cigaretovém kouři (ATSDR, 2024). Benzen zvyšuje mtDNAcn a působí změny v mitochondriálních drahách (Carugno et al., 2012). Počet kopií mitochondriální DNA se zvyšuje s úrovní expozice benzenu. Zvýšené množství mtDNA může kompenzovat pokles funkce dýchacího řetězce, ale zároveň vede ke zvýšené tvorbě ROS, které dále poškozují mitochondrie a mtDNA (Shen et al., 2008). Metabolity benzenu zvyšují propustnost mitochondriální membrány a do cytosolu se uvolňuje cytochrom c. Tam reaguje s Apaf-1 a přiměje ho ke spojení s prokaspázou-9, čímž se aktivuje kaspáza-9 a spustí se proteolytická kaskáda vedoucí k apoptóze (Green a Reed, 1998).

6 Rozdíly v citlivosti na ED mitochondrií různých buněčných typů

Endokrinní disruptory negativně ovlivňují různé buňky a jejich funkce. Jejich účinek však není univerzální: různé buněčné typy vykazují odlišnou citlivost na mitochondriální dysfunkci indukovanou ED.

Pohlavní buňky jsou na mitochondriální poškození extrémně citlivé kvůli vysokým energetickým nárokům zrání, oplození a raného embryonálního vývoje. Spermie má okolo 100 mitochondrií, které má uložené v krčku a potřebuje je pro energii k pohybu. Jejich poškození se projevuje sníženou motilitou spermií (Mundy et al., 1995). Oocyt však obsahuje kolem sta tisíc mitochondrií, s až 1,5 milionem mtDNAcn, které jsou zásadním zdrojem energie v počátku embryonálního vývoje (Monnot et al., 2013). Poškození mitochondrií oocyty, asociované s oxidačním stresem, může znamenat neschopnost formace blastocysty (Igosheva et al., 2010) a být tak jednou z příčin ženské neplodnosti. Roli v kvalitě mitochondrií oocytů hraje i diabetes (Wang et al., 2009), k jehož vzniku přispívají i ED (Moon et al., 2015). Oocyty diabetických myší vykazovaly ultrastrukturální poškození, změny funkcí a zvýšené mtDNAcn (Wang et al., 2009). Abnormality u mitochondrií oocytů byly pozorovány i u jedinců s tučnou stravou a obezitou (Igosheva et al., 2010). Vývoj blastocysty byl v těchto případech výrazně snížený, doprovázený hyperpolarizací mitochondriální membrány, oxidačním stresem, pozměněnou distribucí mitochondrií a zvýšenou biogenezí jako výsledek vyššího mtDNAcn a tím i NRF1 a TFAM transkriptů (Igosheva et al., 2010). Defekty se násobí s expozicí ED, především BPA, DEHP a dalším ftalátům, ukládajících se v tukách a majících škodlivý vliv na mitochondrie.

Citlivost mitochondrií na endokrinní disruptory se liší také v závislosti na schopnosti buněk chránit své mitochondrie, například rozdílnou aktivitou antioxidantních mechanismů nebo mírou produkce ROS. V tomto ohledu jsou na tom nejlépe hepatocyty, které jsou evolučně připravené na kontakt s toxiny, mají robustní antioxidantní systém a rychlou regeneraci. Naopak velkému riziku působení ED jsou vystaveny oocyty, které mají sice velmi omezenou produkci ROS, ale také nízkou antioxidantní kapacitu (nízká hladina glutathionu), takže při zvýšené produkci ROS vlivem ED jsou vystaveny velkému riziku poškození. Výrazně ohrožené jsou také neurony – ty mají velmi pomalou nebo téměř žádnou regeneraci a při své vysoké aktivitě produkují velké množství ROS. Nadměrná produkce ROS v mitochondriích neuronů může vést k poškození mitochondriální DNA a přispívat k neurodegenerativním onemocněním (Reddam et al., 2022).

Obzvlášť u neuronů také závisí na věku jedince, ve kterém byl působení ED vystaven. Nejzávažnější následky má expozice v prenatálním nebo neonatálním věku, kdy nervová soustava ještě není plně vyvinuta (Gore et al., 2014). Ve stáří také ubývá antioxidantních mechanismů – u starších myší (31 měsíců) byly naměřeny nižší hodnoty glutathionu v játrech (o 30%), ledvinách (o 34%), srdcích (o 20 %) a mozku (o 30 %) než u mladších myší (17–23 měsíců) (Aversa et al., 2016). Endokrinními disruptory indukovaná zvýšená produkce ROS tak potenciálně může přispívat k rozvoji neurodegenerativních poruch.

7 Patologie, poruchy, následky

Endokrinními disruptory vyvolaný oxidační stres a další poškození v mitochondriálních funkcích mohou vyústit v systémovou nebo orgánovou poruchu. Dysfunkce mitochondrií znamená nedostatek energie pro buňky, narušení buněčné homeostáze a selhávání buněčných populací, tkání a orgánů, nejčastěji těch na energii náročných – neuronů, myokardu, ledvin. Mitochondriální dysfunkce tak představuje základní podstatu mnoha onemocnění (Reddam et al., 2022).

Jedním typem aktuálně studovaných mitochondriálních onemocnění v souvislosti s endokrinními disruptory jsou metabolické poruchy. Mitochondrie jsou centrem metabolismu na organelové úrovni, na orgánové jsou to játra, kterým také hrozí riziko selhání po expozici ED. Jmenovitě BPA narušuje dráhu lipidové biosyntézy a způsobuje hromadění triglyceridů v játrech (Marmugi et al., 2012). To přispívá ke vzniku steatózy – ztučnění jater (Jiang et al., 2014). Steatóza vzniká, když do jater přichází větší množství mastných kyselin, než jsou játra a jejich mitochondrie schopny metabolizovat. To lze přivodit velkou konzumací alkoholu nebo právě vysokým příjmem mastných kyselin a glukózy, ať už z tukové tkáně při obezitě, inzulinovou rezistencí při diabetu nebo poškozením mitochondrií endokrinními disruptory. Takové steatóze a vzniklému onemocnění se pak říká nealkoholické tukové onemocnění jater (NAFLD) (Marmugi et al., 2012). Poškozením mitochondrií ED může steatóza, obezita i diabetes také vzniknout a vyústit až ve fibrózu nebo cirhózu jater. Alarmující je ovšem zjištění, že tyto účinky má BPA hlavně v malých dávkách, odpovídajících těm, kterým je člověk běžně vystavován ve svém okolí (Marmugi et al., 2012).

Mitochondriální DNA uvolněnou z poškozených buněk rozpoznávají složky imunitního systému a indukují zánět. Protože mtDNA je prokaryotického původu, je rozeznávána podobně jako bakterie a může mimikovat sepsi. Následkem traumatu (např. expozice ED) často dochází k uvolňování nejen mtDNA, ale i jiných mitochondriálních molekul, které se pak vrozené imunitě jeví jako tzv. DAMPs (s poškozením asociované molekulární vzory), endogenní molekuly, které signalizují poškození buněk a aktivují imunitní odpověď (Zhang et al., 2010).

Jmenovitě neurony jsou na správné funkci mitochondrií velmi závislé. Produkce ROS, často vyvolaná expozicí ED, narušuje mitochondriální membránový potenciál a vede k apoptóze. Velká ztráta neuronů progresivně přispívá k rozvoji neurodegenerativních onemocnění jako jsou Alzheimerova či Parkinsonova choroba (Reddam et al., 2022).

Zvýšení produkce ROS, oxidační poškození, narušení činnosti komplexů ETC a s tím spojená snížená mitochondriální energetika nebo apoptózu – to vše mohou vyvolávat ED,

přičemž velmi citlivé na tyto změny jsou i kardiomyocyty, náročné na energii. Konkrétně poškození bisfenolem S vede k energetickému selhání, hypertrofii a remodelaci srdce, přičemž tučná strava hypertrofický profil ještě zhoršuje (Alexandre-Santos et al., 2024). ED mohou ale způsobovat také epigenetické modifikace mtDNA, tím ovlivňovat expresi genů a dát vznik různým onemocněním (Zhou et al., 2020). Například bisfenol A může indukovat hypermetylaci genů regulujících mitochondriální biogenezi, to vede k narušení energetického metabolismu a zvýšenému riziku vzniku kardiomyopatie (Jiang et al., 2015). Epigenetické změny mohou být trvalé a přenášet se na další generace (Zhou et al., 2020), což zvyšuje význam ED v kontextu veřejného zdraví.

ED mohou vyvolávat změny v apoptických procesech a zatímco nadměrná apoptóza může znamenat neurodegenerativní onemocnění, nedostatečně citlivá detekce poškozených buněk umožňuje jejich přežívání a vede ke vzniku různých druhů nádorů. ED tedy mohou mít na svědomí i některé typy rakoviny (Modica et al., 2023)

8 Závěr

Mitochondrie jsou neodmyslitelnou součástí buněk, které by bez nich neměly dostatek energie na životně důležité funkce. Narušení jejich integrity endokrinními disruptory znamená řadu patologických stavů. Tato bakalářská práce shrnula poznatky o vlivu endokrinních disruptorů na mitochondriální funkce a poukázala na skutečnost, že mitochondrie představují významný cíl působení těchto látek. Na základě odborné literatury bylo ukázáno, že expozice endokrinním disruptorům, jako jsou ftaláty, bisfenoly, polycyklické aromatické uhlovodíky, pesticidy či zpomalovače hoření, může vést k celé řadě poškození mitochondrií na strukturální i funkční úrovni.

Konkrétně dochází ke snížení produkce ATP v důsledku narušené oxidační fosforylace, k narušení mitochondriálního membránového potenciálu, zvýšení produkce reaktivních forem kyslíku a následnému oxidačnímu stresu. Dále byly popsány změny v expresi genů a proteinů zajišťujících dynamiku mitochondrií – fúzi a dělení – a rovněž poruchy v regulaci apoptotických drah. Některé ED mohou rovněž ovlivnit mitochondriální DNA a transkripci genů, tím narušit mitochondriální biogenezi a rovnováhu v mitochondriální populaci.

Ačkoliv se v posledních letech objevuje rostoucí množství studií zabývajících se tímto tématem, práce byla do jisté míry ovlivněna skutečností, že mnohé hlubší biochemické a molekulární mechanismy působení ED dosud nejsou plně objasněny. V mnoha případech jsou mechanismy pouze navrhovány nebo odvozovány z nepřímých pozorování. Ověřovat vliv jednoho typu ED na člověka je navíc velmi komplikované, protože lidé jsou denně vystavováni malým dávkám různorodé směsi disruptorů.

Současná literatura i přesto naznačuje, že mitochondriální dysfunkce indukovaná endokrinními disruptory minimálně přispívá k rozvoji celé řady onemocnění, včetně metabolických, neurodegenerativních, reprodukčních a nádorových poruch. Poškození mitochondrií může zakládat podstatu vzniku některých z nich. Bližší porozumění těmto procesům by mohlo znamenat zásadní terapeutický pokrok.

Použitá literatura

- ADDABBO, Francesco; MONTAGNANI, Monica a GOLIGORSKY, Michael S. (2009). Mitochondria and Reactive Oxygen Species. *Hypertension*. Roč. 53, č. 6, s. 885-892. ISSN 0194-911X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.130054>.
- AHMAD, Md Faruque; AHMAD, Fakhruddin Ali; ALSAYEGH, Abdulrahman A.; ZEYULLAH, Md.; ALSHAHRANI, Abdullah M. et al. (2024). Pesticides impacts on human health and the environment with their mechanisms of action and possible countermeasures. *Heliyon*. Roč. 10, č. 7. ISSN 24058440. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29128>.
- ALDRIDGE, Jonathan E.; HORIBE, Tomohisa; HOOGENRAAD, Nicholas J. a HERMAN, Christophe (2007). Discovery of Genes Activated by the Mitochondrial Unfolded Protein Response (mtUPR) and Cognate Promoter Elements. *PLoS ONE*. 2007-9-12, roč. 2, č. 9. ISSN 1932-6203. Dostupné z: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000874>.
- ALEXANDRE-SANTOS, Beatriz; REIS, Guilherme dos Santos; MEDEIROS, Gabriela Rodrigues; STOCKLER-PINTO, Milena Barcza; OLIVEIRA, Nathalia Silva Carlos et al. (2024). Bisphenol S exposure induces cardiac remodeling and aggravates high-fat diet-induced cardiac hypertrophy in mice. *Environmental Research*. Roč. 261. ISSN 00139351. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2024.119781>.
- ARNAUDO, E.; SHANSKE, S.; DIMAURO, S.; SCHON, E.A.; MORAES, C.T. et al. (1991). Depletion of muscle mitochondrial DNA in AIDS patients with zidovudine-induced myopathy. *The Lancet*. Roč. 337, č. 8740, s. 508-510. ISSN 01406736. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91294-5](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91294-5).
- ATSDR (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY) (1995). Toxicological profile for polycyclic aromatic hydrocarbons. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp69.pdf>.
- ATSDR (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY) (2022a). Toxicological Profile for DDT, DDE, and DDD. Dostupné z: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp35.pdf>.
- ATSDR (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY) (2022b). Toxicological Profile for Di(2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP). <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp9.pdf>.
- ATSDR (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY) (2024). Toxicological Profile for Benzene. Dostupné z: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp3.pdf>.
- AVERSA, Raffaella; PETRESCU, Rely Victoria V.; APICELLA, Antonio a PETRESCU, Florian Ion T. (2016). One Can Slow Down the Aging through Antioxidants. *American Journal of Engineering and Applied Sciences*. Roč. 9, č. 4, s. 1112-1126. ISSN 1941-7020. Dostupné z: <https://doi.org/10.3844/ajeassp.2016.1112.1126>.
- AYALA, Antonio; MUÑOZ, Mario F. a ARGÜELLES, Sandro (2014). Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Roč. 2014, s. 1-31. ISSN 1942-0900. Dostupné z: <https://doi.org/10.1155/2014/360438>.
- BACKER, J. M. a WEINSTEIN, I. B. (1980). Mitochondrial DNA Is a Major Cellular Target for a Dihydrodiol-Epoxy Derivative of Benzo[*a*]pyrene. *Science*. Roč. 209, č. 4453, s. 297-299. ISSN 0036-8075. Dostupné z: <https://doi.org/10.1126/science.6770466>.
- BIOLOGY DICTIONARY (2020). Mitochondria. *Biologydictionary.net*. Dostupné z: <https://biologydictionary.net/mitochondria/> [cit. 2025-04-29].
- BELIAEVA, Elena A.; SOKOLOVA, Tatyana V.; EMELYANOVA, Larisa V. a ZAKHAROVA, Irina O. (2012). Mitochondrial Electron Transport Chain in Heavy Metal-Induced Neurotoxicity: Effects of Cadmium, Mercury, and Copper. *The Scientific World Journal*. Roč. 2012, s. 1-14. ISSN 1537-744X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1100/2012/136063>.
- BENDLOVÁ, B. (2013). Endokrinní disruptory-neviditelná hrozba. *Vnitřní lékařství*, Roč. 59, č. 5: 334-336, Endokrinologický ústav Praha, Dostupné z: <https://casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2013/05/01.pdf>.
- BOHR, Vilhelm A. (2002). Repair of oxidative DNA damage in nuclear and mitochondrial DNA, and some changes with aging in mammalian. *Free Radical Biology and Medicine*. Roč. 32, č. 9, s. 804-812. ISSN 08915849. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(02\)00787-6](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(02)00787-6).
- BOULER, L.; KARPATI, G. a SHOUBRIDGE, E. A. (1992). Distribution and threshold expression of the tRNA(Lys) mutation in skeletal muscle of patients with myoclonic epilepsy and ragged-red fibers (MERRF). *The*

American Journal of Human Genetics. Roč. 51, č. 6, s. 187-200. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1334369/>.

BRAND, Martin D. a NICHOLLS, David G. (2011). Assessing mitochondrial dysfunction in cells. *Biochemical Journal*. 2011-04-15. Roč. 435, č. 2, s. 297-312. ISSN 0264-6021. Dostupné z: <https://doi.org/10.1042/BJ20110162>.

BYUN, Hyang-Min; BENACHOUR, Nora; ZALKO, Daniel; FRISARDI, Maria Chiara; COLICINO, Elena et al. (2015). Epigenetic effects of low perinatal doses of flame retardant BDE-47 on mitochondrial and nuclear genes in rat offspring. *Toxicology*. Roč. 328, s. 152-159. ISSN 0300483X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2014.12.019>.

CAITO, Samuel W. a ASCHNER, Michael (2015). Mitochondrial Redox Dysfunction and Environmental Exposures. *Antioxidants & Redox Signaling*. Roč. 23, č. 6, s. 578-595. ISSN 1523-0864. Dostupné z: <https://doi.org/10.1089/ars.2015.6289>.

CANTER, Jeffrey A.; ESHAGHIAN, Alex; FESSEL, Joshua; SUMMAR, Marshall L.; ROBERTS, Jackson L. et al. (2005). Degree of heteroplasmy reflects oxidant damage in a large family with the mitochondrial DNA A8344G mutation. *Free Radical Biology and Medicine*. Roč. 38, č. 5, s. 678-683. ISSN 08915849. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.11.031>.

CAO, Xiaomin; LI, Jinyu; CHENG, Lin; DENG, Yunjun; LI, Yanning et al. (2020). The associations between prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites, umbilical cord blood mitochondrial DNA copy number, and children's neurobehavioral development. *Environmental Pollution*. Roč. 265. ISSN 02697491. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114594>.

CARUGNO, Michele; PESATORI, Angela Cecilia; DIONI, Laura; HOXHA, Mirjam; BOLLATI, Valentina et al. (2012). Increased Mitochondrial DNA Copy Number in Occupations Associated with Low-Dose Benzene Exposure. *Environmental Health Perspectives*. Roč. 120, č. 2, s. 210-215. ISSN 0091-6765. Dostupné z: <https://doi.org/10.1289/ehp.1103979>.

CASTELLANI, Christina A.; LONGCHAMPS, Ryan J.; SUN, Jing; GUALLAR, Eliseo a ARKING, Dan E. (2020). Thinking outside the nucleus: Mitochondrial DNA copy number in health and disease. *Mitochondrion*. Roč. 53, s. 214-223. ISSN 15677249. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.mito.2020.06.004>.

COSTA, Lucio G.; PELLACANI, Claudia; DAO, Khoi; KAVANAGH, Terrance J. a ROQUE, Pamela J. (2015). The brominated flame retardant BDE-47 causes oxidative stress and apoptotic cell death in vitro and in vivo in mice. *NeuroToxicology*. Roč. 48, s. 68-76. ISSN 0161813X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2015.03.008>.

CONSUMER PRODUCT SAFETY IMPROVEMENT ACT (2008). In: *Public and Private Laws*. Dostupné z: <https://www.govinfo.gov/app/details/PLAW-110publ314>.

CUI, Ling-Ge; LIU, Lin; LI, Mu-Zi; ZHU, Yu; MA, Xiang-Yu et al. (2023). Phthalate induces mitochondrial injury in cerebellum through Sirt1-PGC-1 α and PINK1/Parkin-mediated signal pathways. *Life Sciences*. Roč. 316. ISSN 00243205. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121378>.

DARBRE, Philippa D. (2015). *Endocrine Disruption and Human Health*. Academic Press. ISBN 978-0-12-801139-3.

DAUBERMANN, Carina; HERHAUS, Benedict; NEUBERGER, Elmo W. I.; SIMON, Perikles a PETROWSKI, Katja (2025). Methodological influences on circulating cell-free-mitochondrial and nuclear DNA concentrations in response to chronic stress. *Molecular Biology Reports*. Roč. 52, č. 1. ISSN 0301-4851. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s11033-025-10369-7>.

DIAMANTI-KANDARAKIS, Evanthia; BOURGUIGNON, Jean-Pierre; GIUDICE, Linda C.; HAUSER, Russ; PRINS, Gail S. et al. (2009). Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews*. Roč. 30, č. 4, s. 293-342. ISSN 0163-769X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1210/er.2009-0002>.

DUCHEN, Michael R. (2000). Mitochondria and calcium: from cell signalling to cell death. *The Journal of Physiology*. Roč. 529, č. 1, s. 57-68. ISSN 0022-3751. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00057.x>.

ELLIS, James K; ATHERSUCH, Toby J; THOMAS, Laura DK; TEICHERT, Friederike; PÉREZ-TRUJILLO, Miriam et al. (2012). Metabolic profiling detects early effects of environmental and lifestyle exposure to cadmium in a human population. *BMC Medicine*. Roč. 10, č. 1. ISSN 1741-7015. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-61>.

- ENDOCRINE SOCIETY (bez data). Common EDCs and Where They Are Found. [cit. 2025-02-22]. Dostupné z: <https://www.endocrine.org/topics/edc/what-edcs-are/common-edcs>.
- FERNANDEZ-SANZ, Celia; DE LA FUENTE, Sergio a SHEU, Shey-Shing (2019). Mitochondrial Ca²⁺ concentrations in live cells: quantification methods and discrepancies. *FEBS Letters*. Roč. 593, č. 13, s. 1528-1541. ISSN 0014-5793. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13427>.
- FINSTERER, Josef a ZARROUK-MAHJOUR, Sinda (2018). Biomarkers for Detecting Mitochondrial Disorders. *Journal of Clinical Medicine*. Roč. 7, č. 2. ISSN 2077-0383. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/jcm7020016>.
- GEAR, Robin; KENDZIORSKI, Jessica A. a BELCHER, Scott M. (2017). Effects of bisphenol a on incidence and severity of cardiac lesions in the NCTR-Sprague-Dawley rat: a CLARITY-BPA study. *Toxicology Letters*. Roč. 275, s. 123-135. ISSN 03784274. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.05.011>.
- GORE, Andrea C.; CREWS D.; DOAN, Loretta L.; LA MERRILL, Michele; PATISAUL, Heather et al. (2014). Introduction to Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) – a Guide for Public Interest Organizations and Policy-makers. *Endocrine Society*. Dostupné z: <https://ipen.org/documents/introduction-endocrine-disrupting-chemicals-edcs>.
- GREEN, Douglas R. a REED, John C. (1998). Mitochondria and Apoptosis. *Science*. Roč. 281, č. 5381, s. 1309-1312. ISSN 0036-8075. Dostupné z: <https://doi.org/10.1126/science.281.5381.1309>.
- HEINDEL, Jerrold.; ZOELLER, R. Thomas; JOBLING, Susan; IGUCHI, Taisen; VANDENBERG, Laura et al. (2012). What is endocrine disruption all about?. In: BERGMAN, Åke; HEINDEL, Jerrold J.; JOBLING, Susan; KIDD, Karen A. a ZOELLER, R. Thomas (ed.). *Endocrine Disrupting Chemicals 2012*. World Health Organization, UNEP, Switzerland, s. 1-22.
- HEINZ, Sabrina; FREYBERGER, Alexius; LAWRENZ, Bettina; SCHLADT, Ludwig; SCHMUCK, Gabriele et al. (2017). Mechanistic Investigations of the Mitochondrial Complex I Inhibitor Rotenone in the Context of Pharmacological and Safety Evaluation. *Scientific Reports*. Roč. 7, č. 1. ISSN 2045-2322. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/srep45465>.
- CHANDEL, Navdeep S. (2021). Mitochondria. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. Roč. 13, č. 3. ISSN 1943-0264. Dostupné z: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a040543>.
- CHENG, Wei; YANG, Shoufei; LI, Xiaolan; LIANG, Fan; ZHOU, Ren et al. (2020). Low doses of BPA induced abnormal mitochondrial fission and hypertrophy in human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes via the calcineurin-DRP1 signaling pathway: a comparison between XX and XY cardiomyocytes. *Toxicology and Applied Pharmacology*. Roč. 388. ISSN 0041008X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114850>.
- IACOBACCI, Vito; CASTEGNA, Alessandra; INFANTINO, Vittoria a ANDRIA, Generoso (2013). Mitochondrial DNA methylation as a next-generation biomarker and diagnostic tool. *Molecular Genetics and Metabolism*. Roč. 110, č. 1-2, s. 25-34. ISSN 10967192. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.07.012>.
- IGOSHEVA, Natalia; ABRAMOV, Andrey Y.; POSTON, Lucilla; ECKERT, Judith J.; FLEMING, Tom P. et al. (2010). Maternal Diet-Induced Obesity Alters Mitochondrial Activity and Redox Status in Mouse Oocytes and Zygotes. *PLoS ONE*. Roč. 5, č. 4. ISSN 1932-6203. Dostupné z: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010074>.
- JIANG, Ying; LIU, Juan; LI, Yuanyuan; CHANG, Huailong; LI, Gengqi et al. (2014). Prenatal exposure to bisphenol a at the reference dose impairs mitochondria in the heart of neonatal rats. *Journal of Applied Toxicology*. Roč. 34, č. 9, s. 1012-1022. ISSN 0260-437X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/jat.2924>.
- JIANG, Ying; XIA, Wei; YANG, Jie; ZHU, Yingshuang; CHANG, Huailong et al. (2015). BPA-induced DNA hypermethylation of the master mitochondrial gene PGC-1 α contributes to cardiomyopathy in male rats. *Toxicology*. Roč. 329, s. 21-31. ISSN 0300483X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2015.01.001>.
- KAKIMOTO, Maiko; INOBUCHI, Toyoshi; SONTA, Toshiyo; YU, Hai Yan; IMAMURA, Minako et al. (2002). Accumulation of 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine and Mitochondrial DNA Deletion in Kidney of Diabetic Rats. *Diabetes*. Roč. 51, č. 5, s. 1588-1595. ISSN 0012-1797. Dostupné z: <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.5.1588>.
- KATIYAR, Arpit; FUJIMOTO, Mitsuaki; TAN, Ke; KURASHIMA, Ai; SRIVASTAVA, Pratibha et al. (2020). HSF1 is required for induction of mitochondrial chaperones during the mitochondrial unfolded protein response. *FEBS Open Bio*. Roč. 10, č. 6, s. 1135-1148. ISSN 2211-5463. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12863>.
- KAVLOCK, R. J.; DASTON, G. P.; DEROSA, C.; FENNER-CRISP, P.; GRAY, L.E. et al. (1996). Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-

sponsored workshop. *Environmental Health Perspectives*. Roč. 104, č. suppl 4, s. 715-740. ISSN 0091-6765. Dostupné z: <https://doi.org/10.1289/ehp.96104s4715>.

KELLY, Richard D. W.; MAHMUD, Arsalan; MCKENZIE, Matthew; TROUNCE, Ian A. a ST JOHN, Justin C. (2012). Mitochondrial DNA copy number is regulated in a tissue specific manner by DNA methylation of the nuclear-encoded DNA polymerase gamma A. *Nucleic Acids Research*. Roč. 40, č. 20, s. 10124-10138. ISSN 1362-4962. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/nar/gks770>.

KIDD, Karen A.; BECHER, Georg; BERGMAN, Åke; MUIR, Derek C.G a WOODRUFF, Tracey J (2012). Human and wildlife exposures to EDCs. In: BERGMAN, Åke; HEINDEL, Jerrold J.; JOBLING, Susan; KIDD, Karen A. a ZOELLER, R. Thomas (ed.). *Endocrine Disrupting Chemicals 2012*. World Health Organization, UNEP, Switzerland, s. 189-250.

KIM, Jin Taek a LEE, Hong Kyu (2014). Metabolic syndrome and the environmental pollutants from mitochondrial perspectives. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. Roč. 15, č. 4, s. 253-262. ISSN 1389-9155. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s11154-014-9297-5>.

KING, Michael P. a ATTARDI, Giuseppe (1989). Human Cells Lacking mtDNA: Repopulation with Exogenous Mitochondria by Complementation. *Science*. Roč. 246, č. 4929, s. 500-503. ISSN 0036-8075. Dostupné z: <https://doi.org/10.1126/science.2814477>.

KUKAT, Christian; WURM, Christian A.; SPÅHR, Henrik; FALKENBERG, Maria; LARSSON, Nils-Göran et al. (2011). Super-resolution microscopy reveals that mammalian mitochondrial nucleoids have a uniform size and frequently contain a single copy of mtDNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Roč. 108, č. 33, s. 13534-13539. ISSN 0027-8424. Dostupné z: <https://doi.org/10.1073/pnas.1109263108>.

KUPSCO, Allison; SANCHEZ-GUERRA, Marco; AMARASIRIWARDENA, Chitra; BRENNAN, Kasey J.M.; ESTRADA-GUTIERREZ, Guadalupe et al. (2019). Prenatal manganese and cord blood mitochondrial DNA copy number: Effect modification by maternal anemic status. *Environment International*. Roč. 126, s. 484-493. ISSN 01604120. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.02.029>.

LEE, Hsin-Chen a WEI, Yau-Huei (2005). Mitochondrial biogenesis and mitochondrial DNA maintenance of mammalian cells under oxidative stress. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. Roč. 37, č. 4, s. 822-834. ISSN 13572725. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2004.09.010>.

LEE, Hsin-Chen a WEI, Yau-Huei. (2000) Mitochondrial Role in Life and Death of the Cell. *Journal of Biomedical Science*. Roč. 7, č. 1, s. 2-15. ISSN 1423-0127. Dostupné z: <https://doi.org/10.1159/000025424>.

LEE, Ching-Tien; WANG, Jiz-Yuh; CHOU, Kuang-Yi a HSU, Ming-I. (2019). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates the effects of sublethal BPA on mitochondrial function via activating PI3K-Akt pathway and 17 β -estradiol secretion in rat granulosa cells. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. Roč. 185, s. 200-211. ISSN 09600760. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.09.002>.

LI, Lanqi; CAI, Donghong; ZHONG, Huiya; LIU, Fengbin; JIANG, Qilong et al. (2022). Mitochondrial dynamics and biogenesis indicators may serve as potential biomarkers for diagnosis of myasthenia gravis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. Roč. 23, č. 4. ISSN 1792-0981. Dostupné z: <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11236>.

LING, Xi; ZHANG, Guowei; SUN, Lei; WANG, Zhi; ZOU, Peng et al. (2017). Polycyclic aromatic hydrocarbons exposure decreased sperm mitochondrial DNA copy number: a cross-sectional study (MARHCS) in Chongqing, China. *Environmental Pollution*. Roč. 220, s. 680-687. ISSN 02697491. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.10.026>.

LIU, Bingqing; SONG, Lulu; ZHANG, Lina; WU, Mingyang; WANG, Lulin et al. (2019). Prenatal aluminum exposure is associated with increased newborn mitochondrial DNA copy number. *Environmental Pollution*. Roč. 252, s. 330-335. ISSN 02697491. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.05.116>.

MARMUGI, Alice; DUCHEIX, Simon; LASSERRE, Frédéric; POLIZZI, Arnaud; PARIS, Alain et al. (2012). Low Doses of Bisphenol a Induce Gene Expression Related to Lipid Synthesis and Trigger Triglyceride Accumulation in Adult Mouse Liver. *Hepatology*. Roč. 55, č. 2, s. 395-407. ISSN 0270-9139. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/hep.24685>.

MAROUANI, Neila; HALLEGUE, Dorsaf; SAKLY, Mohsen; BENKHALIFA, Moncef; BEN RHOUMA, Khémis et al. (2017). P,p'-DDT induces testicular oxidative stress-induced apoptosis in adult rats. *Reproductive Biology and Endocrinology*. Roč. 15, č. 1. ISSN 1477-7827. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s12958-017-0259-0>.

MEYER, Joel N.; LEUNG, Maxwell C. K.; ROONEY, John P.; SENDOEL, Ataman; HENGARTNER, Michael O. et al. (2013). Mitochondria as a Target of Environmental Toxicants. *Toxicological Sciences*. Roč. 134, č. 1, s. 1-17. ISSN 1096-6080. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kft102>.

MILLER, Francis. J., RODENFELD, Franklin. L., ZHANG, Chunfang., LINNANE, Anthony W., NAGLEY, Phillip (2003). Precise determination of mitochondrial DNA copy number in human skeletal and cardiac muscle by a PCR-based assay: lack of change of copy number with age. *Nucleic Acids Research*. Roč. 31, č. 11, article number 61. ISSN 13624962. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/nar/gng060>.

MODICA, R.; BENEVENTO, E. a COLAO, A. (2023). Endocrine-disrupting chemicals (EDCs) and cancer: new perspectives on an old relationship. *Journal of Endocrinological Investigation*. Roč. 46, č. 4, s. 667-677. ISSN 1720-8386. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01983-4>.

MONNOT, Sophie; SAMUELS, David C.; HESTERS, Laetitia; FRYDMAN, Nelly; GIGAREL, Nadine et al., (2013). Mutation dependence of the mitochondrial DNA copy number in the first stages of human embryogenesis. *Human Molecular Genetics*. Roč. 22, č. 9, s. 1867-1872. ISSN 1460-2083. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt040>.

MOON, Min Kyong; JEONG, In-Kyong; JUNG OH, Tae; AHN, Hwa Young; KIM, Hwan Hee et al. (2015). Long-term oral exposure to bisphenol A induces glucose intolerance and insulin resistance. *Journal of Endocrinology*. Roč. 226, č. 1, s. 35-42. ISSN 0022-0795. Dostupné z: <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0714>.

MUNDY, A.J.; RYDER, T.A. a EDMONDS, D.K. (1995). Asthenozoospermia and the human sperm mid-piece. *Human Reproduction*. Roč. 10, č. 1, s. 116-119. ISSN 0268-1161. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/humrep/10.1.116>.

NAPOLI, Eleonora; HUNG, Connie; WONG, Sarah a GIULIVI, Cecilia (2013). Toxicity of the Flame-Retardant BDE-49 on Brain Mitochondria and Neuronal Progenitor Striatal Cells Enhanced by a PTEN-Deficient Background. *Toxicological Sciences*. Roč. 132, č. 1, s. 196-210. ISSN 1096-6080. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfs339>.

NATARAJAN, Vaishaali; WILSON, Christina L.; HAYWARD, Stephen L.; KIDAMBI, Srivatsan a LÓPEZ LLUCH, Guillermo (2015). Titanium Dioxide Nanoparticles Trigger Loss of Function and Perturbation of Mitochondrial Dynamics in Primary Hepatocytes. *PLOS ONE*. Roč. 10, č. 8. ISSN 1932-6203. Dostupné z: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134541>.

NAYAK, Divyani; ADIGA, Divya; KHAN, Nadeem G.; RAI, Padmalatha S.; DSOUZA, Herman Sunil et al., 2022. Impact of Bisphenol a on Structure and Function of Mitochondria: a Critical Review. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*. Roč. 260, č. 1. ISSN 0179-5953. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s44169-022-00011-z>.

NGUYEN, Kathy C.; RIPPSTEIN, Peter; TAYABALI, Azam F. a WILLMORE, William G. Mitochondrial (2015). Toxicity of Cadmium Telluride Quantum Dot Nanoparticles in Mammalian Hepatocytes. *Toxicological Sciences*. Roč. 146, č. 1, s. 31-42. ISSN 1096-6080. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfv068>.

NATIONAL INSTITUTE OF ENVIRONMENTAL HEALTH SCIENCES (2023). Endocrine disruptors. Research Triangle Park (NC) [cit. 2025-04-29]. Dostupné z: https://www.niehs.nih.gov/sites/default/files/health/materials/endocrine_disruptors_508.pdf.

NIELSEN, Flemming; MIKKELSEN, Bo Borg; NIELSEN, Jesper Bo; ANDERSEN, Helle Raun a GRANDJEAN, Philippe (1997). Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clinical Chemistry*. Roč. 43, č. 7, s. 1209-1214. ISSN 0009-9147. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/clinchem/43.7.1209>.

NOMURA, Ryosuke; SATO, Takeya; SATO, Yuka; MEDIN, Jeffrey A.; KUSHIMOTO, Shigeki et al. (2017). Azidothymidine-triphosphate impairs mitochondrial dynamics by disrupting the quality control system. *Redox Biology*. Roč. 13, s. 407-417. ISSN 22132317. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.06.011>.

PAVANELLO, Sofia; DIONI, Laura; HOXHA, Mirjam; FEDELI, Ugo; MIELZYNSKA-ŠVACH, Danuta et al., (2013). Mitochondrial DNA Copy Number and Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. Roč. 22, č. 10, s. 1722-1729. ISSN 1055-9965. Dostupné z: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0118>.

PRAKASH, Chandra; SONI, Manisha a KUMAR, Vijay (2016). Mitochondrial oxidative stress and dysfunction in arsenic neurotoxicity: a review. *Journal of Applied Toxicology*. Roč. 36, č. 2, s. 179-188. ISSN 0260-437X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/jat.3256>.

- PREISER, Jean-Charles (2012). Oxidative Stress. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. Roč. 36, č. 2, s. 147-154. ISSN 0148-6071. Dostupné z: <https://doi.org/10.1177/0148607111434963>.
- REDDAM, Aalekhya; MCLARNAN, Sarah a KUPSCO, Allison (2022). Environmental Chemical Exposures and Mitochondrial Dysfunction: a Review of Recent Literature. *Current Environmental Health Reports*. Roč. 9, č. 4, s. 631-649. ISSN 2196-5412. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s40572-022-00371-7>.
- SAMUELS, David (2006). Mitochondrial AZT metabolism. *IUBMB Life (International Union of Biochemistry and Molecular Biology: Life)*. Roč. 58, č. 7, s. 403-408. ISSN 1521-6543. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/15216540600791571>.
- SANCHEZ-GUERRA, Marco; PENG, Cheng; TREVISI, Letizia; CARDENAS, Andres; WILSON, Ander et al. (2019). Altered cord blood mitochondrial DNA content and pregnancy lead exposure in the PROGRESS cohort. *Environment International*. Roč. 125, s. 437-444. ISSN 01604120. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.01.077>.
- SHEN, Min; ZHANG, Luoping; BONNER, Matthew R.; LIU, Chin-San; LI, Guilan et al. (2008). Association between mitochondrial DNA copy number, blood cell counts, and occupational benzene exposure. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. Roč. 49, č. 6, s. 453-457. ISSN 0893-6692. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/em.20402>.
- SCHANG, Gauthier; ROBAIRE, Bernard a HALES, Barbara F. (2016). Organophosphate Flame Retardants Act as Endocrine-Disrupting Chemicals in MA-10 Mouse Tumor Leydig Cells. *Toxicological Sciences*. Roč. 150, č. 2, s. 499-509. ISSN 1096-6080. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw012>.
- SKINNER, Michael K; MANIKKAM, Mohan; TRACEY, Rebecca; GUERRERO-BOSAGNA, Carlos; HAQUE, Muksitul et al. (2013). Ancestral dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) exposure promotes epigenetic transgenerational inheritance of obesity. *BMC Medicine*. Roč. 11, č. 1. ISSN 1741-7015. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-228>.
- SONG, Lulu; LIU, Bingqing; WANG, Lulin; WU, Mingyang; ZHANG, Lina et al. (2020). Exposure to arsenic during pregnancy and newborn mitochondrial DNA copy number: a birth cohort study in Wuhan, China. *Chemosphere*. Roč. 243. ISSN 00456535. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.125335>.
- TRIPATHI, Anima; PANDEY, Vivek; SAHU, Alok N.; SINGH, Alok a DUBEY, Pawan K. (2019). Di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) inhibits steroidogenesis and induces mitochondria-ROS mediated apoptosis in rat ovarian granulosa cells. *Toxicology Research*. Roč. 8, č. 3, s. 381-394. ISSN 2045-452X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1039/C8TX00263K>.
- VALAVANIDIS, Athanasios; VLACHOGIANNI, Thomais a FIOTAKIS, Constantinos (2009). 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): a Critical Biomarker of Oxidative Stress and Carcinogenesis. *Journal of Environmental Science and Health, Part C*. Roč. 27, č. 2, s. 120-139. ISSN 1059-0501. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/10590500902885684>.
- VANDENBERG, Laura N.; HAUSER, Russ; MARCUS, Michele; OLEA, Nicolas a WELSHONS, Wade V. (2007). Human exposure to bisphenol a (BPA). *Reproductive Toxicology*. Roč. 24, č. 2, s. 139-177. ISSN 08906238. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.07.010>.
- WALLACE, Kendall B.; SARDÃO, Vilma A. a OLIVEIRA, Paulo J. (2020). Mitochondrial Determinants of Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *Circulation Research*. Roč. 126, č. 7, s. 926-941. ISSN 0009-7330. Dostupné z: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.314681>.
- WANG, Kai; ZHAO, Zhenguo a JI, Wu (2019). Bisphenol a induces apoptosis, oxidative stress and inflammatory response in colon and liver of mice in a mitochondria-dependent manner. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. Roč. 117. ISSN 07533322. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109182>.
- WANG, Qiang; RATCHFORD, Ann M.; CHI, Maggie M.-Y.; SCHOELLER, Erica; FROLOVA, Antonina et al. (2009). Maternal Diabetes Causes Mitochondrial Dysfunction and Meiotic Defects in Murine Oocytes. *Molecular Endocrinology*. Roč. 23, č. 10, s. 1603-1612. ISSN 0888-8809. Dostupné z: <https://doi.org/10.1210/me.2009-0033>.
- WU, Daming; MA, Ying; CAO, Yuna a ZHANG, Ting (2020). Mitochondrial toxicity of nanomaterials. *Science of The Total Environment*. Roč. 702. ISSN 00489697. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134994>.
- WU, Mingyang; SHU, Yanling; SONG, Lulu; LIU, Bingqing; ZHANG, Lina et al. (2019). Prenatal exposure to thallium is associated with decreased mitochondrial DNA copy number in newborns: Evidence from a birth cohort study. *Environment International*. Roč. 129, s. 470-477. ISSN 01604120. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.05.053>.

- XU, Yiyi; LINDH, Christian H.; JÖNSSON, Bo A. G.; BROBERG, Karin a ALBIN, Maria (2018). Occupational exposure to asphalt mixture during road paving is related to increased mitochondria DNA copy number: a cross-sectional study. *Environmental Health*. Roč. 17, č. 1. ISSN 1476-069X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s12940-018-0375-0>.
- YANG, MIHI; PARK, MI SEON a LEE, HO SUN (2006). Endocrine Disrupting Chemicals: Human Exposure and Health Risks. *Journal of Environmental Science and Health, Part C*. Roč. 24, č. 2, s. 183-224. ISSN 1059-0501. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/10590500600936474>.
- ZHANG, Hao; ZHAO, Yi; CUI, Jia-Gen; LI, Xue-Nan a LI, Jin-Long (2022). DEHP-induced mitophagy and mitochondrial damage in the heart are associated with dysregulated mitochondrial biogenesis. *Food and Chemical Toxicology*. Roč. 161. ISSN 02786915. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.112818>.
- ZHANG, Qi; ZHAO, Yi; TALUKDER, Milton; HAN, Yu; ZHANG, Cong et al. (2019). Di(2-ethylhexyl) phthalate induced hepatotoxicity in quail (*Coturnix japonica*) via modulating the mitochondrial unfolded protein response and NRF2 mediated antioxidant defense. *Science of The Total Environment*. Roč. 651, s. 885-894. ISSN 00489697. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.09.211>.
- ZHANG, Qin; RAOOF, Mustafa; CHEN, Yu; SUMI, Yuka; SURSAL, Tolga et al. (2010). Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*. Roč. 464, č. 7285, s. 104-107. ISSN 0028-0836. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/nature08780>.
- ZHANG, Sui; LIU, Xiaobing; BAWA-KHALFE, Tasneem; LU, Long-Sheng; LYU, Yi Lisa et al. (2012). Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nature Medicine*. Roč. 18, č. 11, s. 1639-1642. ISSN 1078-8956. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/nm.2919>.
- ZHOU, Rong; LIU, Ru; LI, Weixin; WANG, Yixuan; WAN, Xiang et al. (2021). The use of different sublethal endpoints to monitor atrazine toxicity in nematode *Caenorhabditis elegans*. *Chemosphere*. Roč. 274. ISSN 00456535. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.129845>.
- ZHOU, Zheng; GOODRICH, Jaclyn M a STRAKOVSKY, Rita S (2020). Mitochondrial Epigenetics and Environmental Health: Making a Case for Endocrine Disrupting Chemicals. *Toxicological Sciences*. Roč. 178, č. 1, s. 16-25. ISSN 1096-6080. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa129>.
- ZHU, Hong; SARKAR, Soumyadeep; SCOTT, Laura; DANELISEN, Igor; TRUSH, Michael et al. (2016). Doxorubicin Redox Biology: Redox Cycling, Topoisomerase Inhibition, and Oxidative Stress. *Reactive Oxygen Species*. Roč. 1, č. 3, s. 189-198. Dostupné z: <https://doi.org/10.20455/ros.2016.835>.