

Biotranszformáció

Drug metabolism

Xenobiotics



- biotranszformáció egyik szerepe: az élőlény számára idegen anyag (xenobiotikum) vízoldhatóvá, ezért kiüríthetővé tétele
- biotranszformáció másik szerepe: szabályozó molekula, hormon, ingerületátvivő anyag, parakrin hormon szintézise és lebontása
- energiát nem termel
- minden élőlényben fontos, már a baktériumokban is van
- minden sejtben van biotranszformációs reakció, több is (ER, mt. nukl, lizosz., cp)
- az intermediér anyagcsere által létrehozott vegyületeket használja: NADPH, UDP-glukuronsav, glutation, PAPS, SAM, acetil-KoA, taurin, glicin
- 3 fázisa van:

I. fázis

oxidáció

redukció

hidrolízis

reaktív OH, COOH,
NH₂, SH csoportok
keletkeznek

II. fázis

konjugáció:

glukuronsavas

szulfáttal

glutathionnal (+ acetiláció)

aminosavakkal

metiláció

reaktív csoportok lekötve

III. fázis

transzport sejtből vérbe,

epébe,

vizeletbe

szervezetből kiürülnek a

molekulák, mert nincs

specifikus visszaszívódásuk

Biotranszformáció nélkül az idegen anyagok és endogén szabályozó molekulák felhalmozódnak (kumulálódnak), toxikussá válnak.

oxidation:

alcohol dehydrogenation

aldehyde dehydrogenation

alkyl/acyclic hydroxylation

aromatic hydroxylation

Followed by:

deamination

desulfuration

N-dealkylation

N-hydroxylation

N-oxidation

O-dealkylation

sulphoxidation

reduction:

azo reduction to amine

dehalogenation

disulfide reduction to SH

nitro reduction to NH₂

N-oxide reduction

sulfoxide reduction

hidrolízis:

észter → sav + alkohol

savamid → sav + amin

Citokróm P450 (CYP) enzimrendszer

Elnevezés aminosavsorrend egyezése = homológia alapján:

alcsalád: legalább 55% homológia



CYP 1A1 ← izoenzim (egy fehérje)



családnév: legalább 40% homológia

családok származása:

- 1- magasabb rendű állat, ember
- 51- alacsonyabb rendű állat és gomba
- 71- növény
- 101- baktérium

11 géncsalád képviselői minden emlősben, emberben

össességében mintegy 60-féle reakciót katalizálnak

emlősben, emberben membránköti: ER és mitokondrium

1-4 géncsalád enzimeinek szubsztrátspecifitása elképzelhetetlenül széles

és átfedő (több enzim alakítja át a szubsztrátot, esetleg többféleképpen)

ezek az enzimek reagálnak a növényi mérgekkel, a vegyszerekkel,

a gyógyszerekkel

5-51 géncsalád enzimeit specifikusak, mert endogén szubsztrátokat alakítanak át
enzimek fő előfordulási helyei:

máj, vese, tüdő, bél, bőr (de minden ER-ben vannak)

gyakori a **genetikai polimorfizmus**: az apró eltérések az aminosavsorrendben
a hatékonyság, stabilitás, szubsztrátspecifitás és affinitás
eltéréseihez vezetnek, ezért különböző a vegyszer-gyógyszertűrő
képességünk

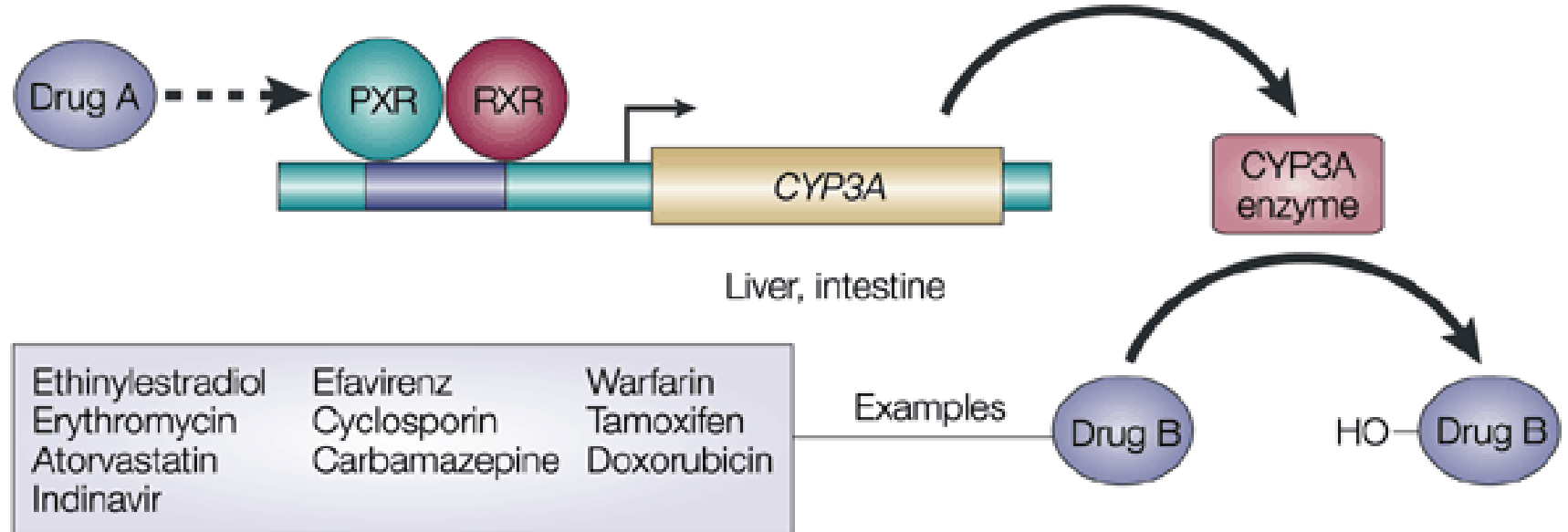
májelégtelenség a gyógyszerlebontást rontja, lehetetlenné teszi, a szokásos dózis
mérgezővé válik

az enzimek szabályozása génszinten történik: indukció-represszió, mRNS
stabilitás vagy fehérjestabilitás változik

a **növényi hatóanyagok**, mérgek (az állatok és ember számára), az endogén
szubsztrátok, a nem rég előállított vegyszerek, gyógyszerek garmadája
egyrészt szubsztrátként, másrészt induktorként/represszorként hat a
citokróm P450 enzimekre, ezért a táplálkozás, környezetből származó
kemikáliák, növényvédőszer, szennyezőanyagok, (dohány)füst,
együtt és nemrég adott gyógyszerek befolyásolják egymás átalakítását,
lebomlását; mérgezések, gyógyszerkölcsonhatások jönnek létre

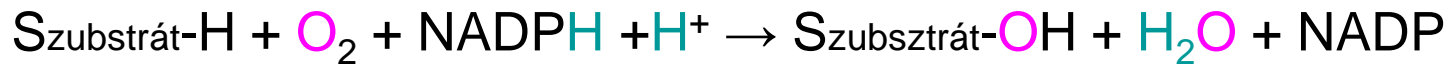
Gyógyszerkölcsönhatások enzimindukció miatt

Az egyik gyógyszer: **drug A**, transzkripciós faktorokhoz kötődve indukálja gyógyszermetabolizáló enzim expresszióját, amely más gyógyszerek: **drug B**, átalakítását, hatásosabb, vagy hatástalanabb formává alakítását katalizálja



A citokróm P450 enzimrendszer monooxygenáz (1 atom oxigén épül be) = kevert funkciójú oxigenáz (másik atomból víz lesz)

Legfontosabb reakciótípus (a 60-féléből) a hidroxiláció,
ezt követheti dezalkiláció, deszulfuráció, vízelimináció stb.
lehet még: epoxidáció, dehidrogenálás, dehalogenálás, oxocsoporttá ox.



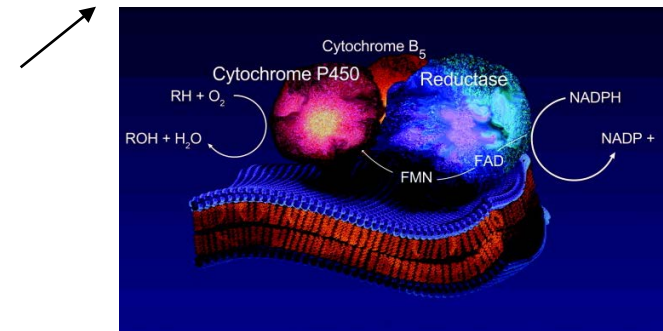
Komponensek az ER-ban = mikroszomális elektrontranszportlánc

NADPH → citokróm P450 reduktáz FAD → és FMN → cit. P450 izoenzim

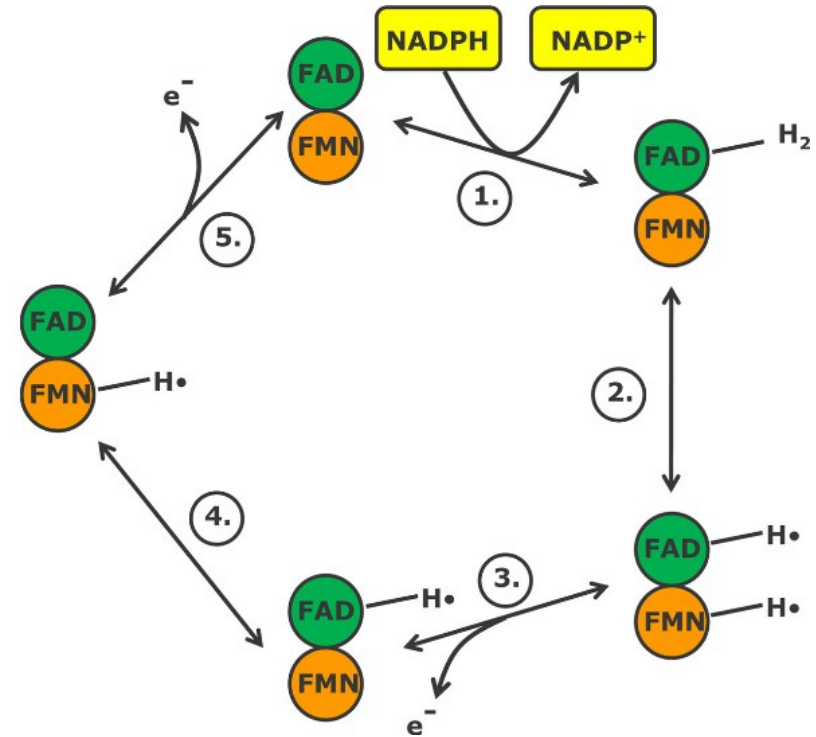
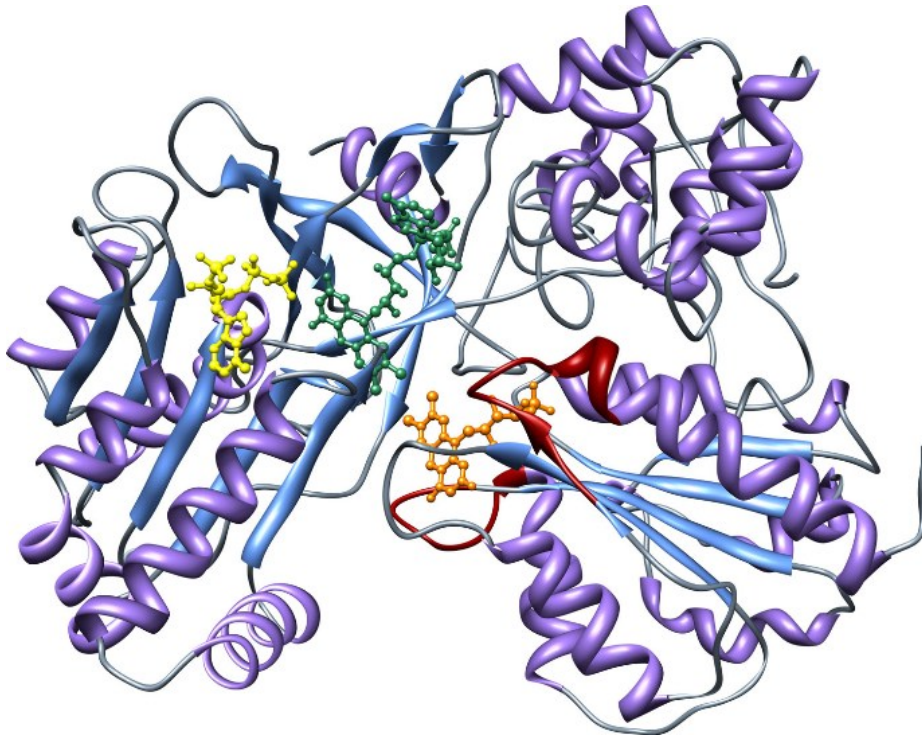
NADH → citokróm b5 reduktáz FAD → citokróm b5

Komponensek a mitokondriumban:

NADPH → ferredoxin reduktáz FAD → ferredoxin FeS → CYP izoenzim
= adrenodoxin reduktáz = adrenodoxin



FAD és FMN koenzimek egyenként tudnak elektront felvenni a citokróm-P450 reduktáz enzimben. A végső elektron donor a NADPH



NADPH

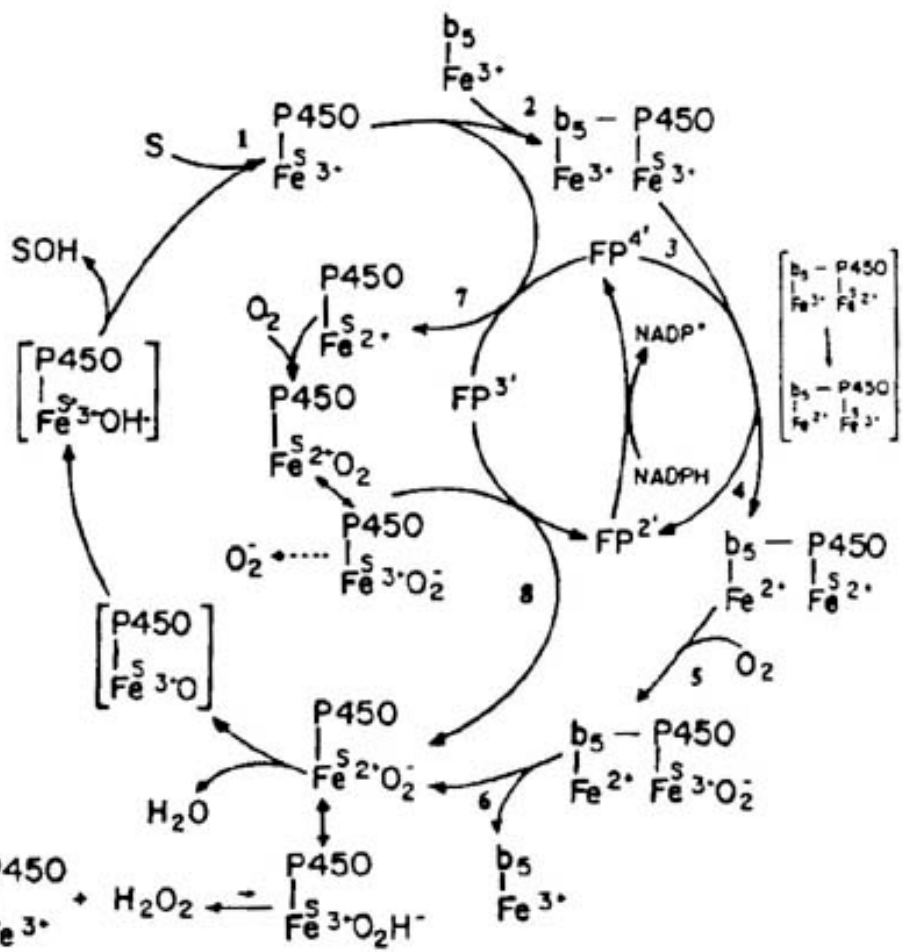
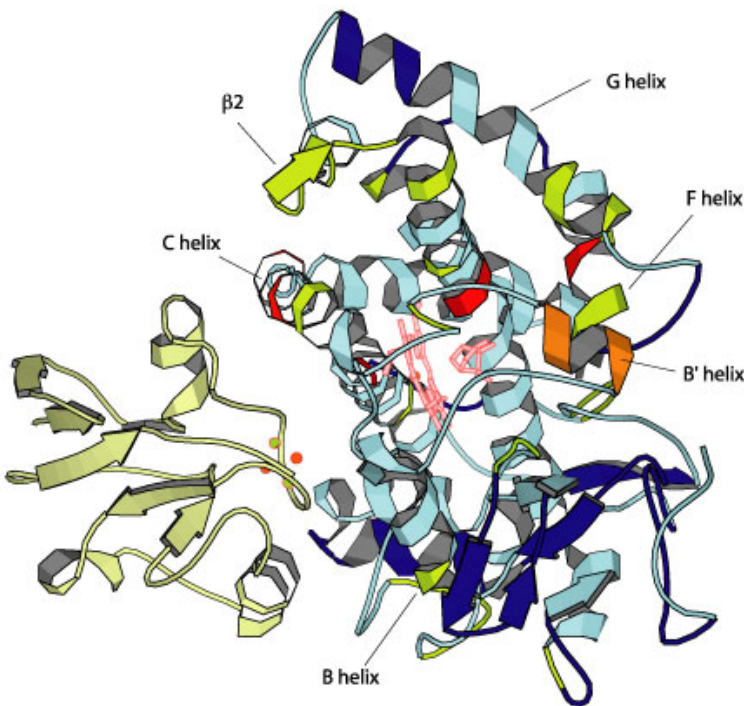
FAD

FMN

A FAD és FMN képesek lépésenként 1-1 H-atom felvételére, leadására, sőt protont és elektront különböző forrásból vehetnek fel és adhatnak le, ez a különlegességük.

Cytochrome p450 reductase- cytochrome P450- cytochrome b5- cytochrome b5 reductase complex

S = substrate
 FP = flavoprotein = cyt. P450 reductase
 b5-Fe³⁺ = cytochrome b5 hemoprot.
 b5-F³⁺-P450-Fe(S)3+ = cytochrome b5 reductase
 P450-Fe³⁺ = cytochrome P450 hemoprot.



SCHEME I. Proposed cytochrome P450 monooxygenase cycle exhibiting a role for cytochrome b₅ in converting the monooxygenase from a one-electron acceptor to a two-electron acceptor. Redox states for the heme iron of cytochromes P450 and b₅ are indicated.

Humans have 18 families of cytochrome P450 genes and 43 subfamilies

CYP1 drug metabolism (3 subfamilies, 3 genes, 1 pseudogene)

CYP2 drug and steroid metabolism (13 subfamilies, 16 genes, 16 pseudogenes)

CYP3 drug metabolism (1 subfamily, 4 genes, 2 pseudogenes)

CYP4 arachidonic acid or fatty acid metabolism (5 subfamilies, 11 genes, 10 pseudogenes)

CYP5 Thromboxane A2 synthase (1 subfamily, 1 gene)

CYP7A bile acid biosynthesis 7-alpha hydroxylase of steroid nucleus (1 subfamily member)

CYP7B brain specific form of 7-alpha hydroxylase (1 subfamily member)

CYP8A prostacyclin synthase (1 subfamily member)

CYP8B bile acid biosynthesis (1 subfamily member)

CYP11 steroid biosynthesis (2 subfamilies, 3 genes)

CYP17 steroid biosynthesis (1 subfamily, 1 gene) 17-alpha hydroxylase

CYP19 steroid biosynthesis (1 subfamily, 1 gene) aromatase forms estrogen

CYP20 Unknown function (1 subfamily, 1 gene)

CYP21 steroid biosynthesis (1 subfamily, 1 gene, 1 pseudogene)

CYP24 vitamin D degradation (1 subfamily, 1 gene)

CYP26A retinoic acid hydroxylase important in development (1 subfamily member)
CYP26B probable retinoic acid hydroxylase (1 subfamily member)
CYP26C probable retinoic acid hydroxylase (1 subfamily member)
CYP27A bile acid biosynthesis (1 subfamily member)
CYP27B Vitamin D3 1-alpha hydroxylase activates vitamin D3 (1 subfamily member)
CYP27C Unknown function (1 subfamily member)
CYP39 7 alpha hydroxylation of 24 hydroxy cholesterol (1 subfamily member)
CYP46 cholesterol 24-hydroxylase (1 subfamily member)
CYP51 cholesterol biosynthesis (1 subfamily, 1 gene, 3 pseudogenes)
lanosterol 14-alpha demethylase

Humans have 57 sequenced CYP genes and 58 pseudogenes.

only full length functional genes are named below

1A1, 1A2, 1B1,
2A6, 2A7, 2A13, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 2F1, 2J2, 2R1, 2S1, 2U1, 2W1,
3A4, 3A5, 3A7, 3A43,
4A11, 4A22, 4B1, 4F2, 4F3, 4F8, 4F11, 4F12, 4F22, 4V2, 4X1, 4Z1
5A1, 7A1, 7B1, 8A1, 8B1, 11A1, 11B1, 11B2, 17, 19, 20, 21A2, 24,
26A1, 26B1, 26C1, 27A1, 27B1, 27C1, 39, 46, 51

Endogén szubsztrátok reakciói citokróm P450 enzimekkel

CYP51= lanoszterin-demetiláz (ER)

szkvalén → szkvalén-epoxid →→ lanoszterin → koleszterin

CYP11A1=lánchasító

CYP21A2= 21-hidroxiláz

koleszterin → 20,22-dihidrokoleszterin → pregnenolon →→ 11-dezoxikortikoszteron

CYP11B1= 18-hidroxiláz és dehidrogenáz

MITOKONDRIUMBAN

→ aldoszteron

CYP17A1= 17alfa-hidroxiláz CYP21A2

CYP11B1=11-hidroxiláz

progeszteron → 17-OH-progeszteron → 11-dezoxikortizol → kortizol

CYP17A1

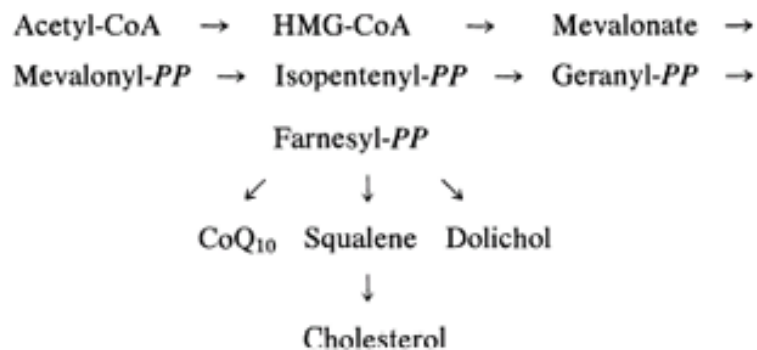
progeszteron → 17 OH-progeszteron → androszténdion → tesztoszteron

↓ CYP19=aromatáz ↓

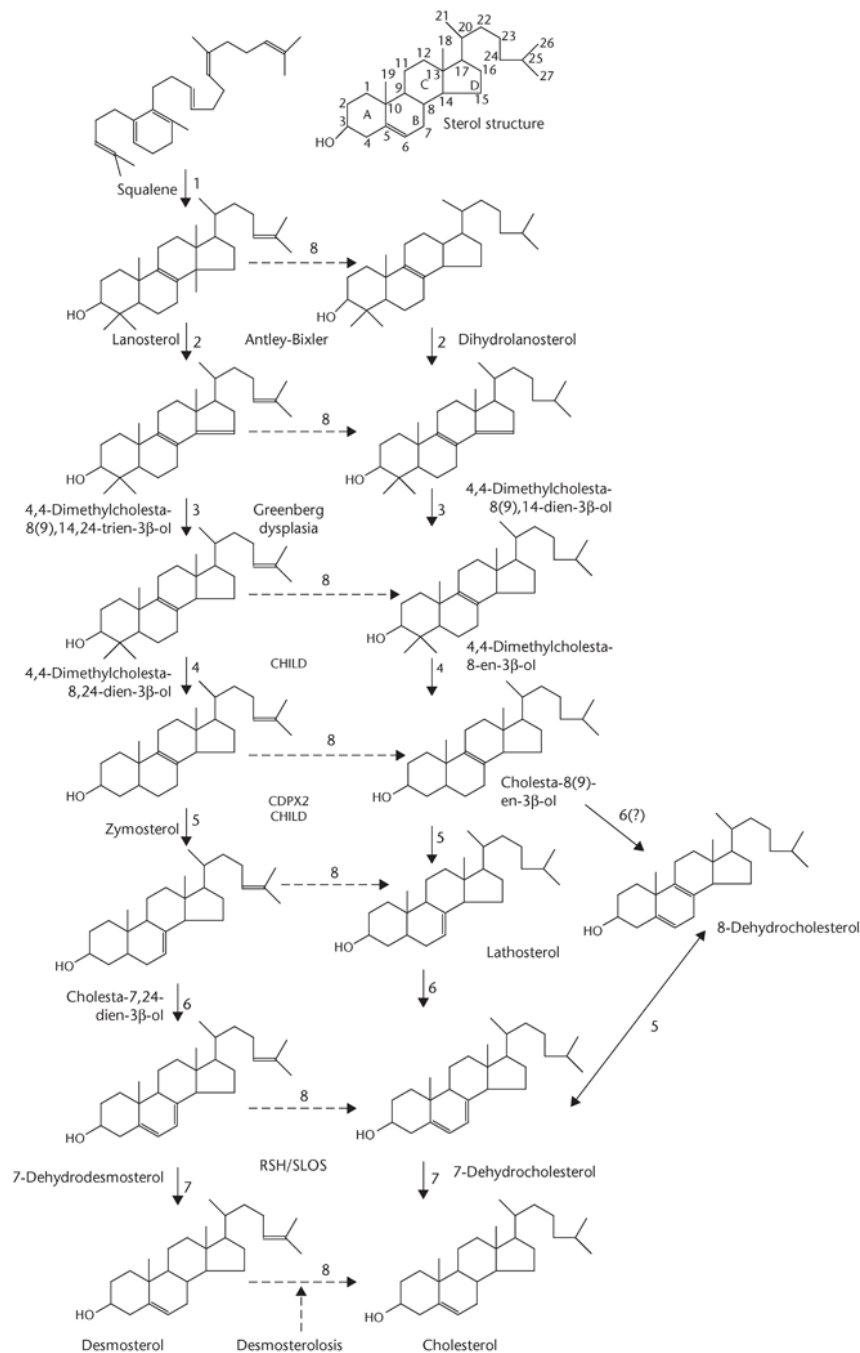
ösztroon

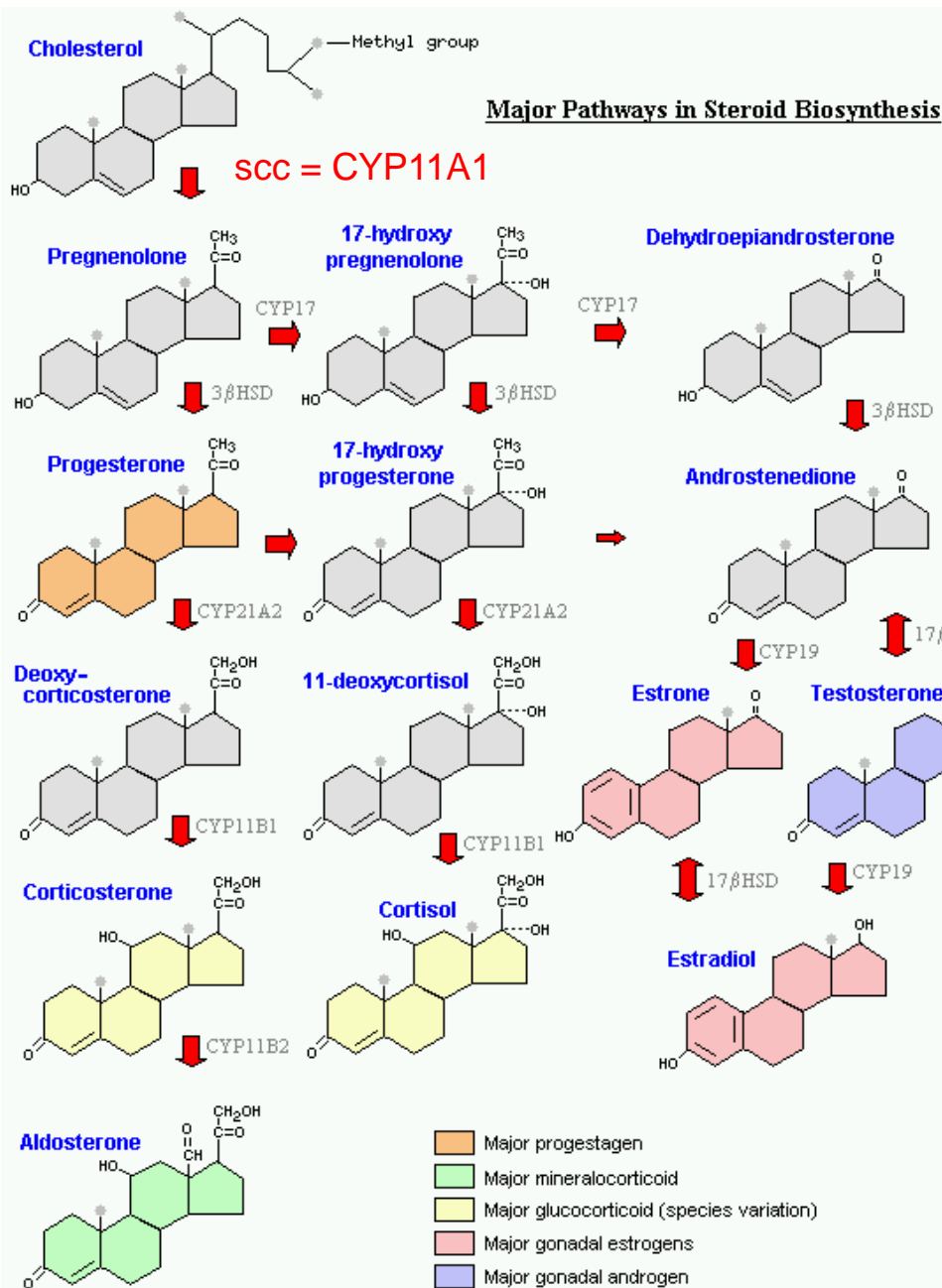
ösztrodiol

Koleszterinszintézis



Tilos megtanulni az ezen az ábrán látható lépéseket !





Szteroidhormonok szintézise

Ez az oldal tanulandó.

Common name	"Old" name	Current name
Side-chain cleavage enzyme; desmolase	P450 _{SCC}	CYP11A1
3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase	3 beta-HSD	3 beta-HSD
17 alpha-hydroxylase /17,20 lyase	P450 _{C17}	CYP17
21-hydroxylase	P450 _{C21}	CYP21A2
11 beta-hydroxylase	P450 _{C11}	CYP11B1
Aldosterone synthase	P450 _{C11AS}	CYP11B2
Aromatase	P450 _{aro}	CYP19

CYP7A1 vagy 7B

CYP27A1 és CYP8B1

koleszterin → 7alfa-hidroxi-koleszterin → kólsav, kenodezoxikólsav (epesavak)

CYP46

CYP39

koleszterin → 24-OH-koleszterin → 7alfa,24-OH-koleszterin → kólsav, kenodezoxikólsav

CYP27B1

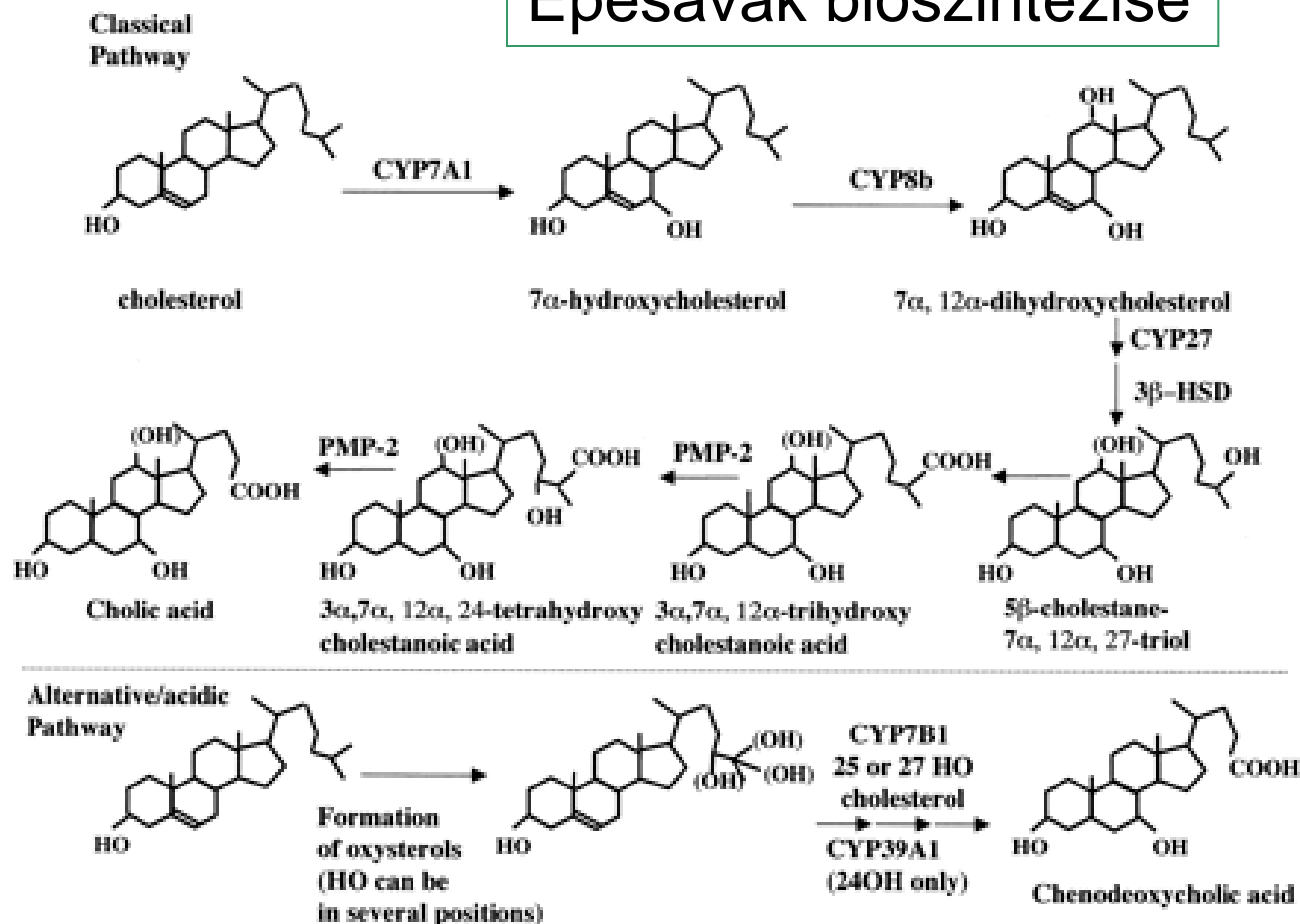
kolekalciferol = D3-vitamin → 25-OH-kolekalciferol → 1,25-dihidroxi-kolekalciferol =
máj vese, csont, placenta kalcitriol (hormon)

CYP4 = deszaturázok

CYP8A1 = prosztaciklin-szintáz

linolsav → arachidonsav → prosztaglandin H₂ → prosztaciklin
↓ CYP5A1 = tromboxán-szintáz
tromboxán

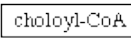
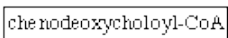
Epesavak bioszintézise



Bile acid biosynthetic pathways. Bile acids are either synthesized from cholesterol [the classical bile acid synthetic pathway regulated by cholesterol-7 α -hydroxylase (CYP7A1)] or by the alternative/acidic pathway regulated by either CYP7B1, which 7 α -hydroxylates several different oxysterols, and CYP39A1, which appears to react only with 24-hydroxycholesterol (formed mainly in the brain). The 12 α -hydroxyl group is placed on 7 α -hydroxycholesterol via microsomal CYP8B1.

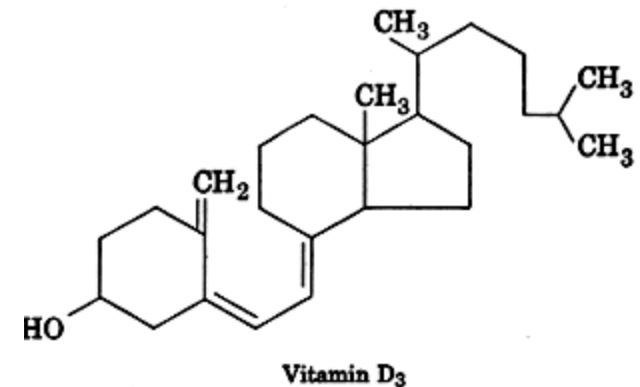
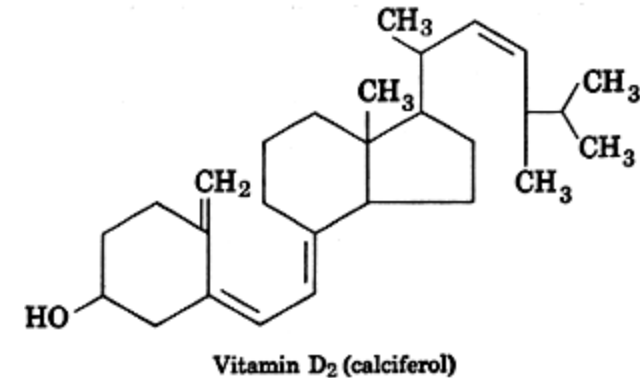
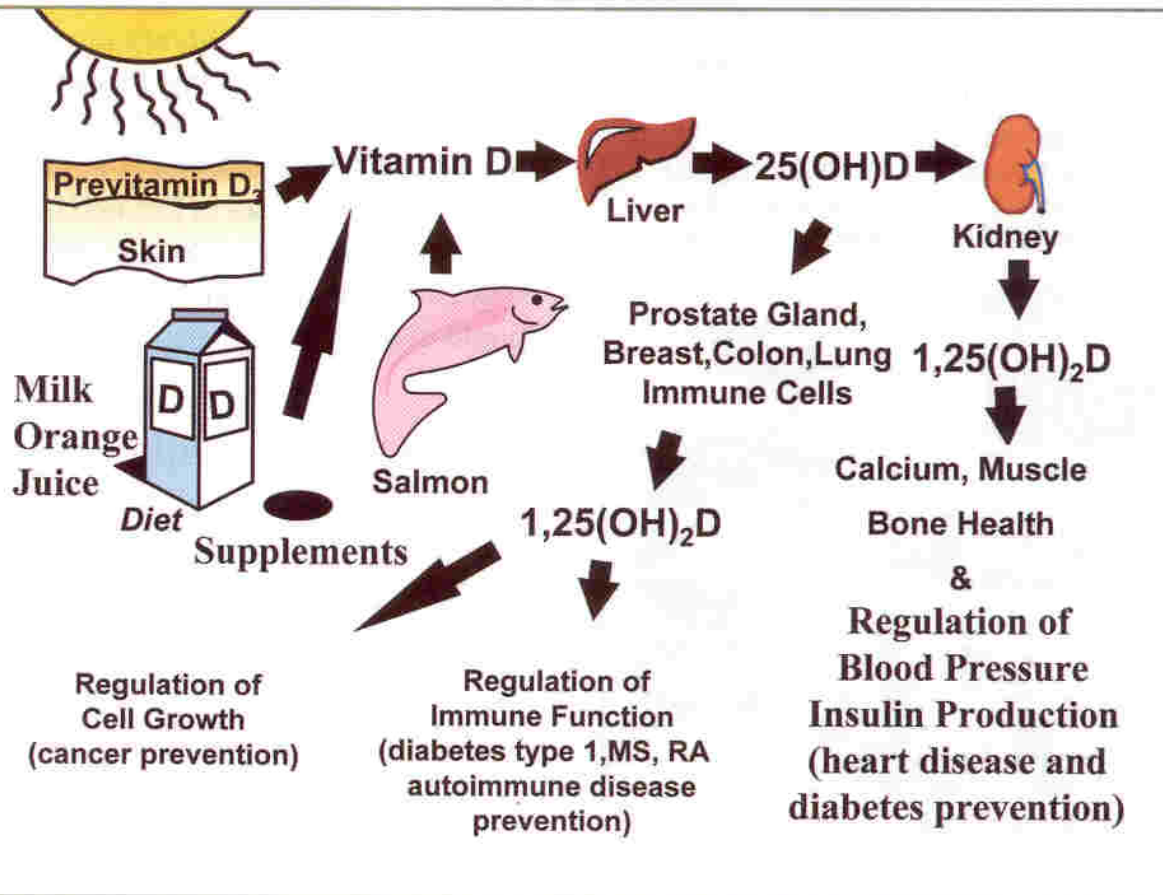
April 2002 The Journal of Lipid Research, 43, 533-543.

Nemmegtanulandó!

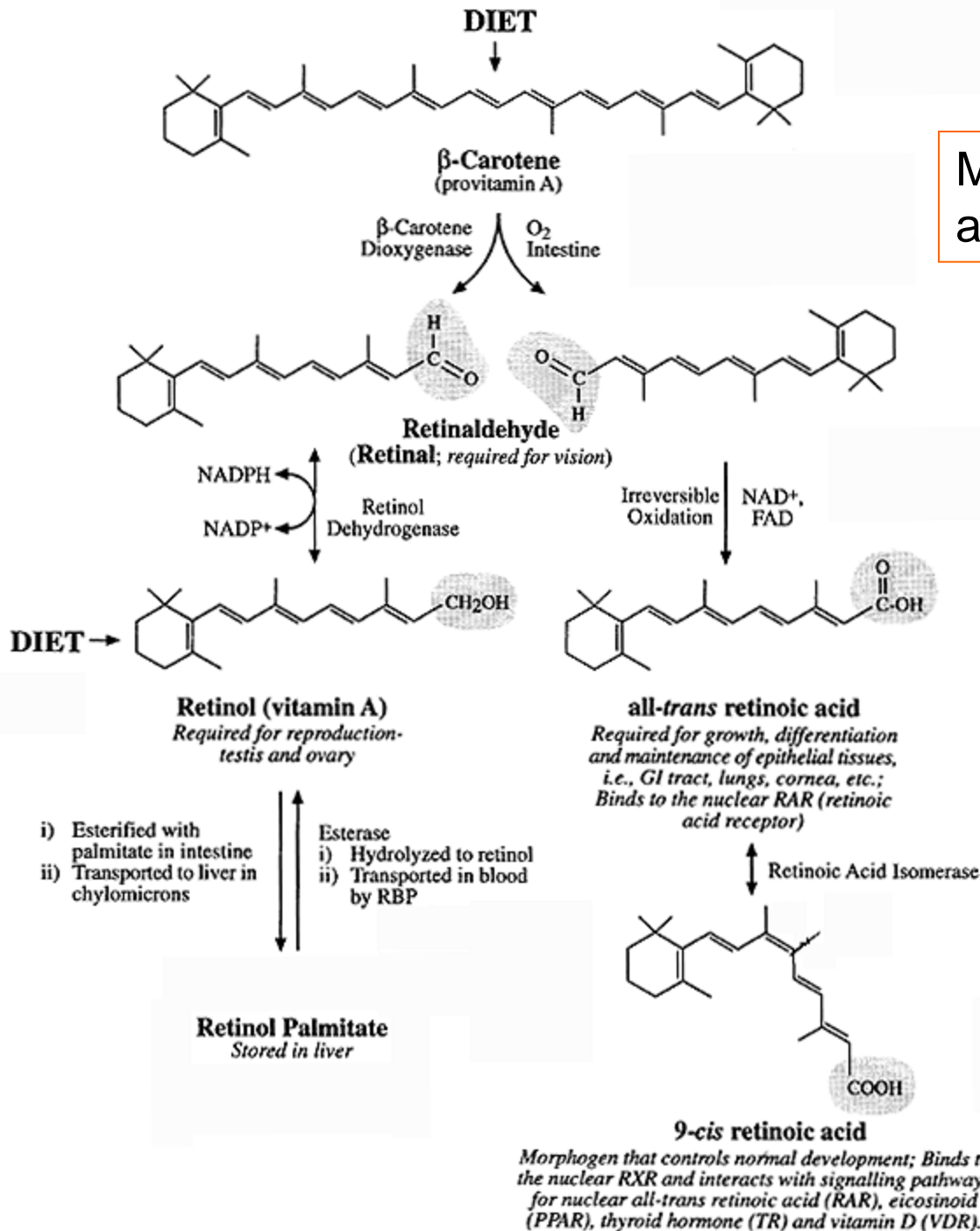


Vitamin D metabolism

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ is a ligand of VDR transcription factor, so it can cause induction of several proteins



Metabolism of β -carotenes and vitamin A



Gyógyszerek, xenobiotikumok átalakítása, lebontása

A gyógyszerek lebomlásáért felelős CYP enzimek:

50 % - 3A4

20 % - 2D6

15 % - 2C9, 2C19

15 % - 1A2, 2A6, 2B6 ...

CYP3A4 előfordulása:

máj, oesophagustól colonig, vesetubulusok, tüdő, orrnyálkahártya, vérsejtek, bőr, ovarium teka-sejtek, here Leydig-sejtek, mellékvesekéreg zona glomerulosa, parathyroid mirigy, adenohypophysis

Szintézisének szabályozása indukcióval:

induktor (gyógyszer, vegyszer stb.)

kötődik transzkripciós faktorhoz (CAR, PXR, VDR) ,

komplexet képez másik transzkripciós faktoral (RXR),

amihez saját ligandja kötődik (retinsav)

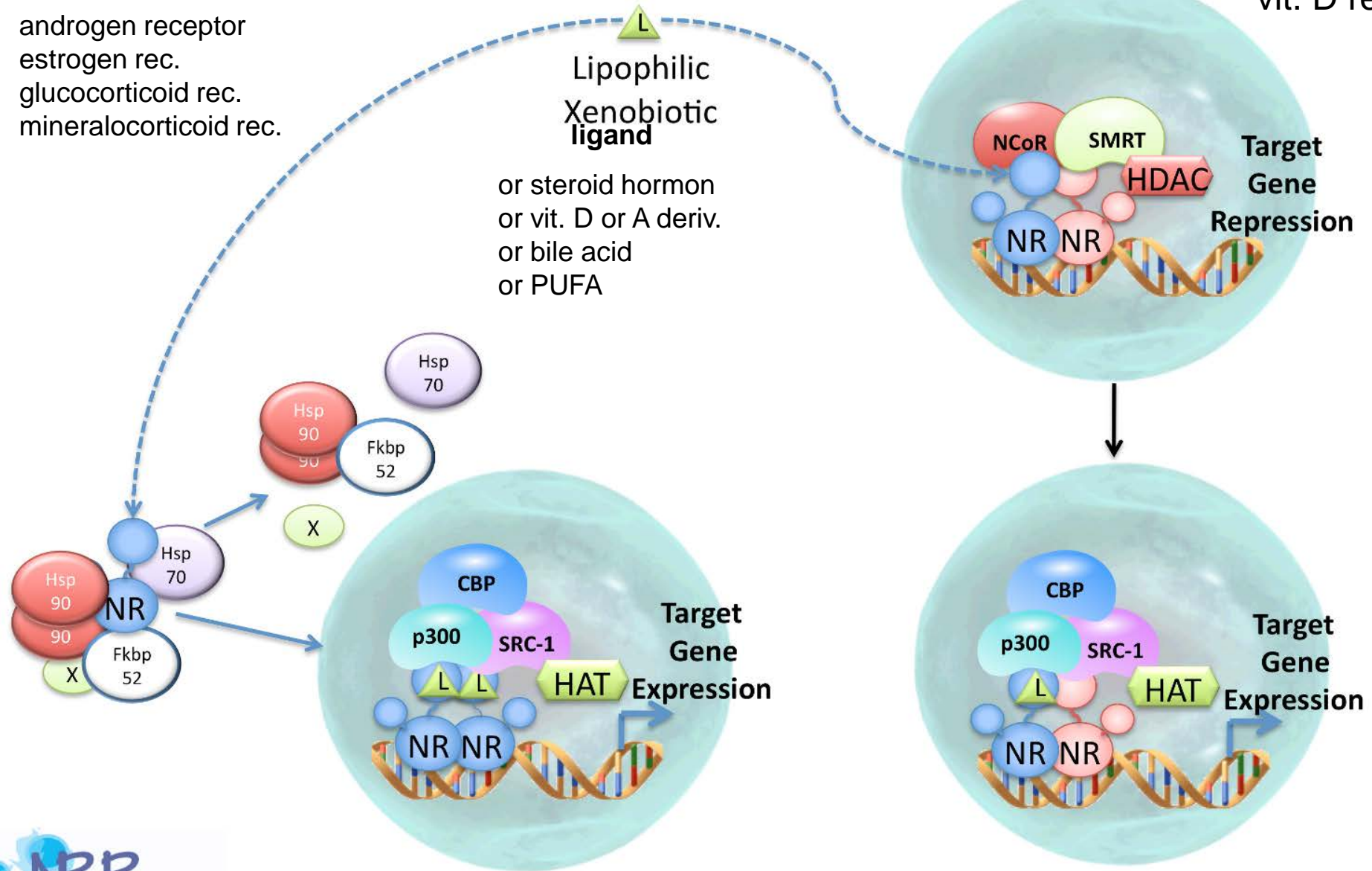
A. Steroid hormone receptors (AR, ER, GR, MR)

androgen receptor
estrogen rec.
glucocorticoid rec.
mineralocorticoid rec.

NR = nuclear receptors

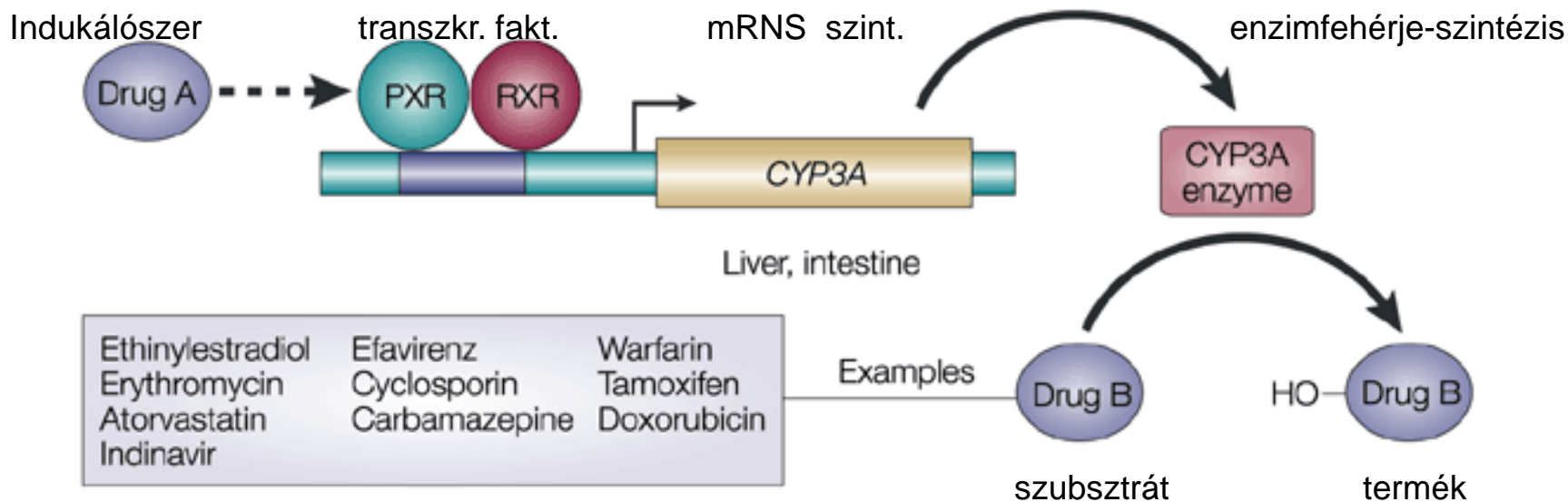
B. Heterodimeric nuclear receptors (LXR, FXR, PPAR, RAR, PXR, VDR)

vit. D rec

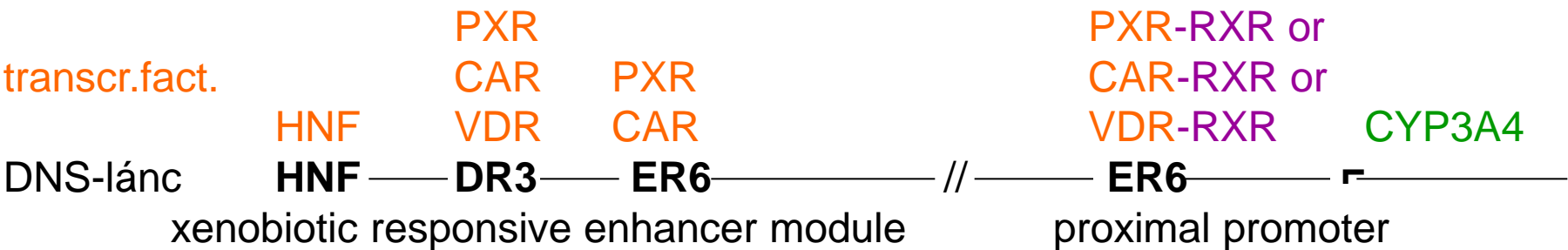


NR = nuclear receptor = transcription factor protein that binds ligand

Emberben több transzkripció faktor kötődik a promoter és enhancer régióhoz enzimindukció során



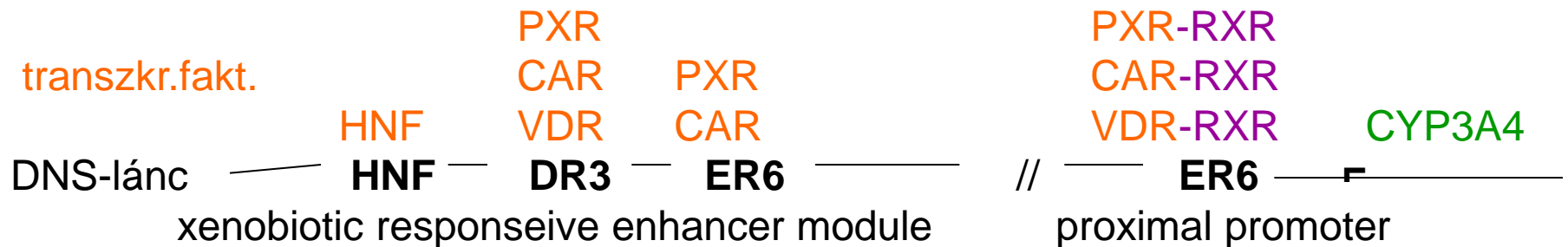
CAR= constitutive androstane receptor
PXR= pregnane X receptor (inducers: phenobarbital, androstanol)
VDR= vitamin D receptor (inducer: vit. D)



HNF = hepatic nuclear factor
RXR = retinoid X receptor
drug = gyógyszer

DR = direct repeat = azonos irányú ismétlés 3 bázis szünettel
ER = everted repeat = ellenkező irányú ismétlés 6 bázis kihagyással
VDR = vitamin D receptor

a dimer transzkripciós faktor a sejtmagban a DNS bizonyos szekvenciájához kötődik (ER6, DR3 boxok)
 aktiválja a CYP3A4 gén transzkripcióját mRNS-sé, melyről több fehérje képződik
 minden CYP3A4 szubsztrát átalakulása gyorsul,
 egymással versengenek az enzimért, a gyógyszerkoncentráció elégtelen



Amennyiben represszor kötődik a transzkripciós faktorhoz, a CYP izoenzim transzkripciója csökken, minden szubsztrát lebomlása gátlódik, mérgezővé válnak a le nem bontott anyagok.

CYP3A4 inhibitor a grape-fruitban a furanokumarin bergamottin és a flavonon naringin, tehát megváltozik a következő dián levő gyógyszerek metabolizmusa.

(A máj CYP enzimek 30%-a ez az izoenzim.)

CAR= constitutive androstane receptor

PXR= pregnane X receptor (inducers: phenobarbital, androstanol)

VDR= vitamin D receptor (inducer: vit. D)

Substrates

Amitriptyline* (Elavil)
Benzodiazepines
 Alprazolam (Xanax)
 Triazolam (Halcion)
 Midazolam (Versed)
Calcium blockers
Carbamazepine (Tegretol)
Cisapride (Propulsid)
Dexamethasone (Decadron)
Erythromycin
Ethinyl estradiol (Estraderm, Estrace)
Glyburide (Glynase, Micronase)
Imipramine* (Tofranil)
Ketoconazole (Nizoral)
Lovastatin (Mevacor)
Nefazodone (Serzone)
Terfenadine (Seldane)
Astemizole (Hismanal)
Verapamil (Calan, Isoptin)
Sertraline (Zoloft)
Testosterone
Theophylline*
Venlafaxine (Effexor)
Protease inhibitors
 Ritonavir (Norvir)
 Saquinavir (Invirase)
 Indinavir (Crixivan)
 Nelfinavir (Viracept)

Inhibitors

Antidepressants
 Nefazodone > fluvoxamine (Luvox) > fluoxetine
 (Prozac) > sertraline
 Paroxetine (Paxil)
 Venlafaxine
Azole antifungals
 Ketoconazole (Nizoral) > itraconazole (Sporanox)
 > fluconazole (Diflucan)
Cimetidine (Tagamet)â❖
Clarithromycin (Biaxin)
Diltiazem
Erythromycin
Protease inhibitors

Inducers

Carbamazepine
Dexamethasone
Phenobarbital
Phenytoin (Dilantin)
Rifampin (Rifadin, Rimactane)

CYP3A4 (a gyógyszerek felét bontja)

Nemmegtanulandók a gyógyszerek most biokémián!

CYP2D6 SUBSTRATES AND INHIBITORS

Substrates

Antidepressants*

Amitriptyline (Elavil)
Clomipramine (Anafranil)
Desipramine (Norpramin)
Doxepin (Adapin, Sinequan)
Fluoxetine (Prozac)
Imipramine (Tofranil)
Nortriptyline (Pamelor)
Paroxetine (Paxil)
Venlafaxine (Effexor)

Antipsychotics

Haloperidol (Haldol)
Perphenazine (Etrafon, Trilafon)
Risperidone (Risperdal)
Thioridazine (Mellaril)

Beta blockers

Metoprolol (Lopressor)
Penbutolol (Levatol)
Propranolol (Inderal)*
Timolol (Blocadren)

Narcotics

Codeine, tramadol (Ultram)

Inhibitors

Antidepressants

Paroxetine > fluoxetine >
sertraline (Zoloft) > fluvoxamine
(Luvox),
Nefazodone (Serzone),
Venlafaxine > clomipramine
(Anafranil) > amitriptyline

Cimetidine (Tagamet)

Fluphenazine (Prolixin)

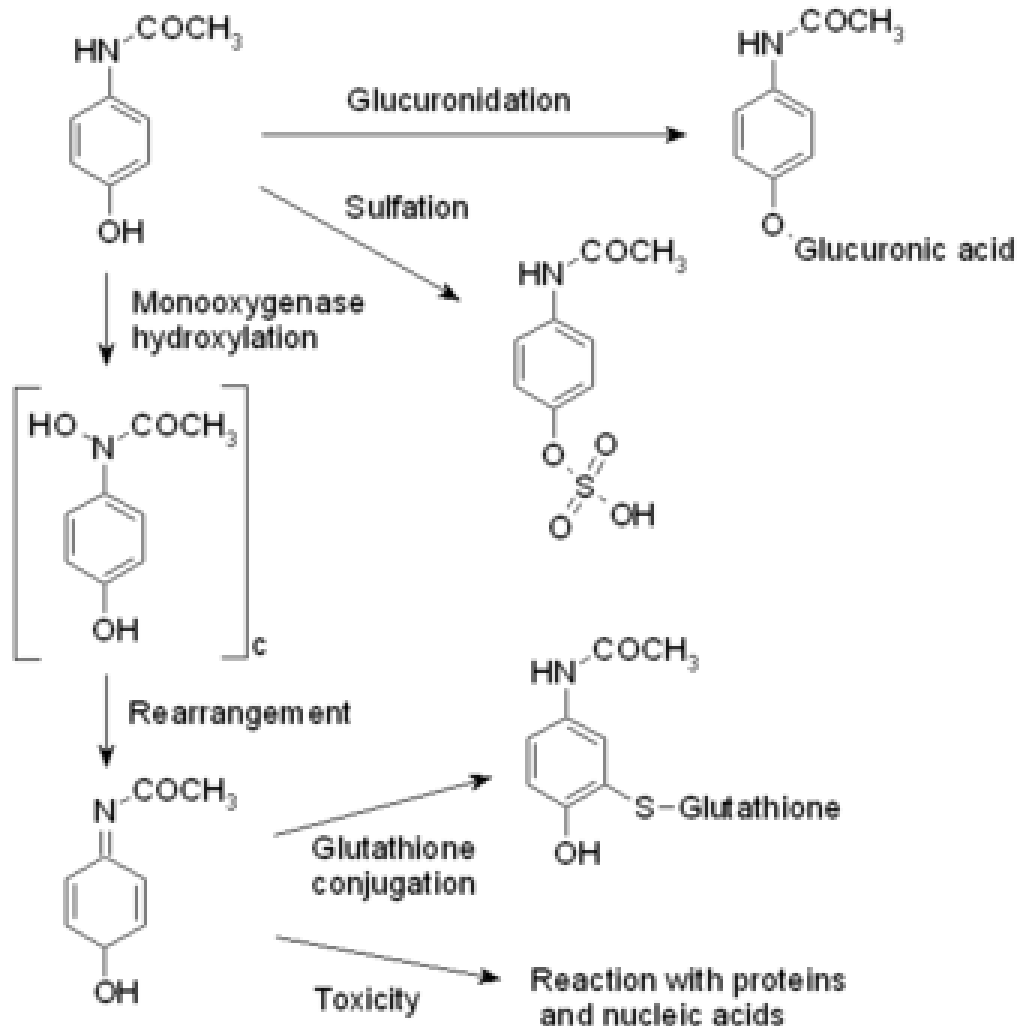
Antipsychotics

Haloperidol
Perphenazine
Thioridazine

Nemmegtanulandók a gyógyszerek most biokémián!

Klinikai vonatkozások

1.) Paracetamol = acetaminophen metabolizmusa, CYP2E1 segítségével

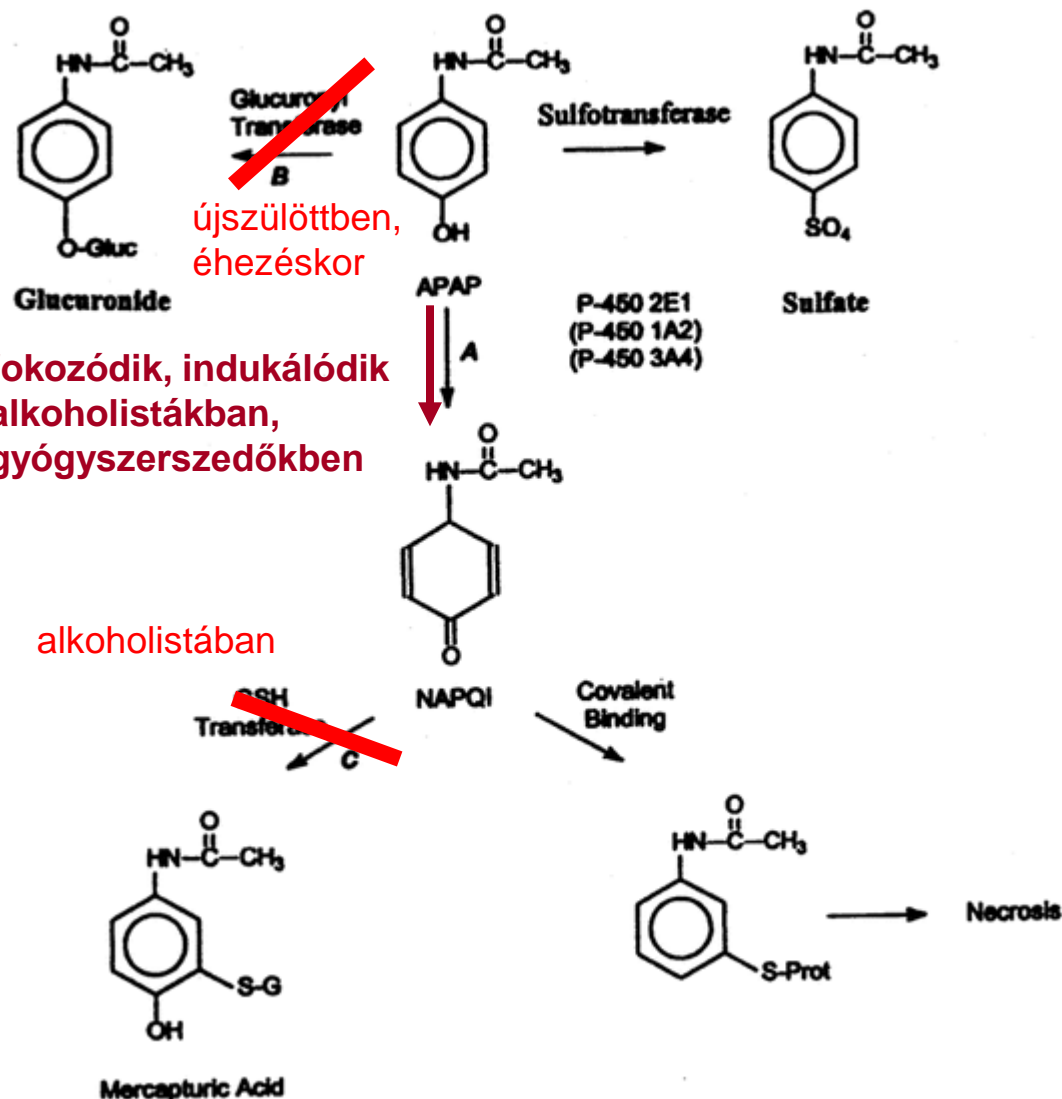


Monooxygenáz hidroxilálás enzimei:
CYP2E1, az alkoholt is oxidáló enzim,
melynek induktora is az alkohol
CYP1A2, CYP3A4

USA-ban, statisztikai adatok szerint, az **összes akut májkárosodást okozó hatás** (méreg, vírus, egyéb szerv károsodása, gomba, alkohol, gyógyszer stb.) **közül az esetek több, mint egyharmadáért egyedül az acetaminophen felelős.**

A benzokinonimin-fehérjeadduktum test-idegenként immunválaszt produkál NK-sejtek részvételével, a metabolit nukleinsavhoz kötődve mutációt és sejthalált eredményez, lipidekkel reagálva lipidperoxidációt okoz.

Nagyon szűk a terápiás szélessége: kis dózisban nem hat, nagyobb dózisban mérgező, ha a konjugációs enzimrendszer nem működik megfelelően.

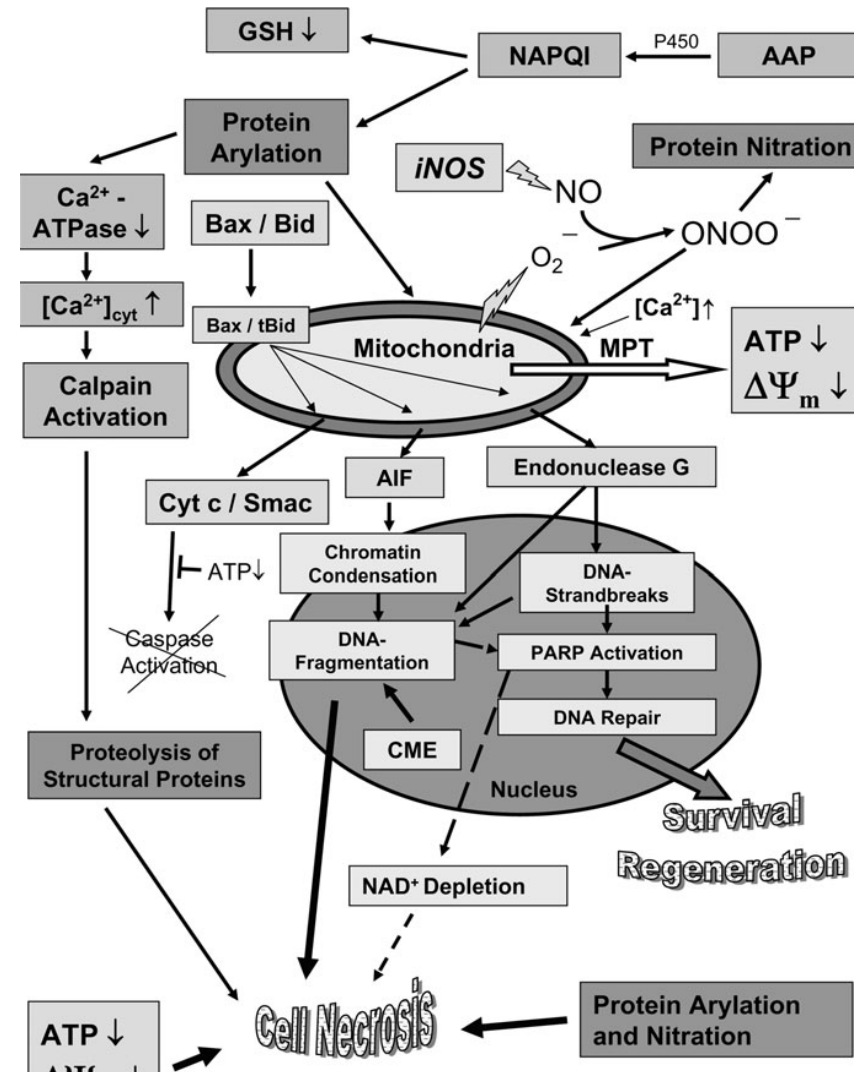
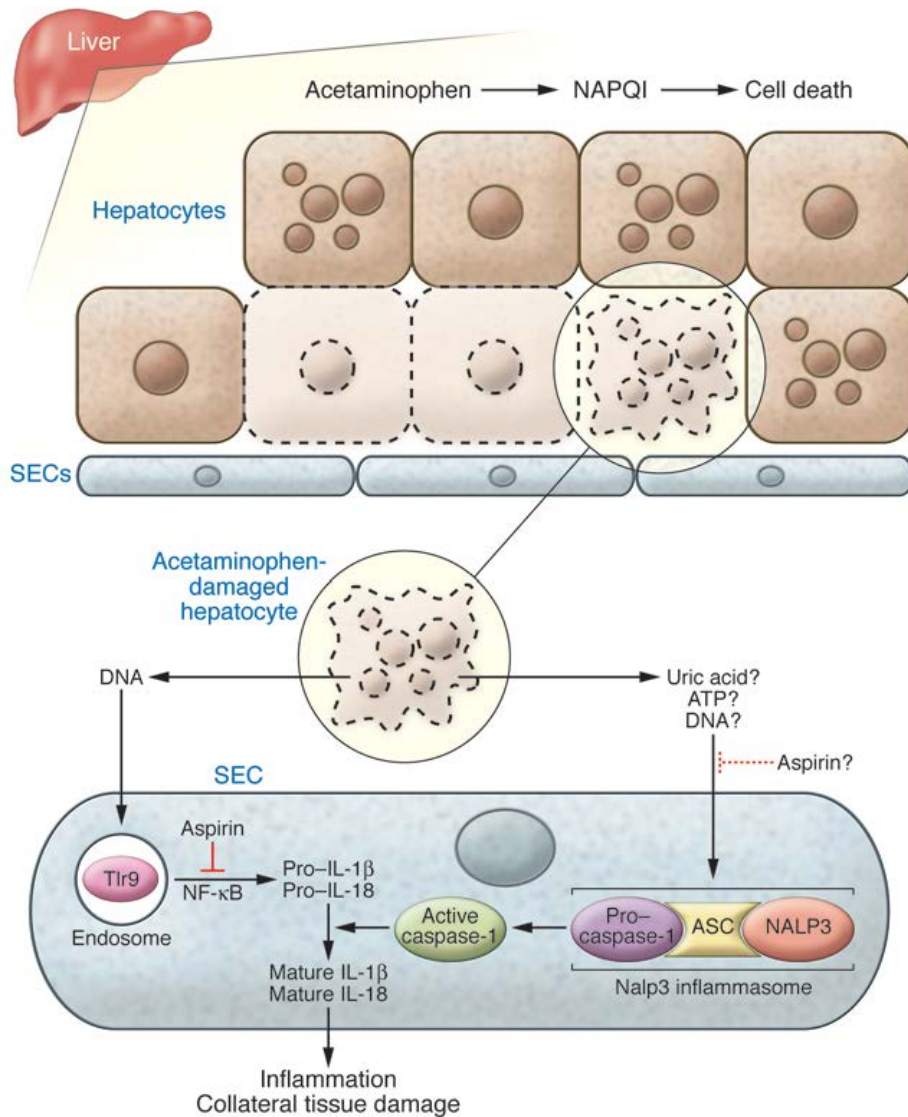


Metabolism of acetaminophen, including identification of metabolic sites affected by factors enhancing toxicity. A, Enhanced by increased dose, P450 induction by alcohol, isoniazid, phenobarbital, and possibly phenytoin. Also by inhibition of glucuronidation, by fasting. B, inhibited by fasting and glucuronyl transferase deficiency (Gilbert syndrome). C, Inhibited by glutathione deficiency due to fasting or inhibited synthesis by alcohol intake (adapted from Zimmerman HJ. Acetaminophen toxicity. Clin Liver Dis 1998;2:52

Acetaminophen crosses the placenta and is detectable in the neonatal serum after birth.[14] Human fetal microsomes and isolated fetal hepatocytes have been shown to be able to metabolize acetaminophen into NAPQI, although at a slower rate than adults.[17] Glucuronidation, the main metabolic pathway to safely metabolize acetaminophen in adults, is markedly reduced in the neonate, leaving sulfation as the major fetal pathway for acetaminophen metabolism.[17,27] If the fetal circulation becomes saturated with acetaminophen as a result of maternal overdose, oxidation of acetaminophen through the P450 cytochrome system may produce sufficient toxic intermediary to cause hepatic injury in the neonate

Other factors that modulate the toxicity of APAP ingestion include acute or chronic alcohol ingestion, the use of medications that affect the P450 cytochrome system, and the age of the patient, with children appearing to be less susceptible

A paracetamol májkárosító patomechanizmusa



gyulladás, környező sejtek károsodása a májban

BEN-U-RON

Coldrex Broncho szirup (guaifenezin, melasz, glükóz-szirup)

Coldrex citrom ízű por forró italhoz (paracetamol, fenilefrin, aszkorbinsav = C-vitamin)

Coldrex feketeribizli ízű por forró italhoz (paracetamol, fenilefrin, aszkorbinsav = C-vitamin)

Coldrex tabletta (paracetamol, fenilefrin, koffein, terpin, aszkorbinsav = C-vitamin)

Efferalgan 500 mg pezsgőtabletta (paracetamol)

Efferalgan paracetamol 500 mg tabletta (paracetamol)

Efferalgan szirup gyermekeknek (paracetamol)

Efferalgan C pezsgőtabletta (paracetamol, aszkorbinsav = C-vitamin)

Grippostad C kapszula (paracetamol, C-vitamin, koffein, chlorphenamin)

Grippostad Hot Drink por oldathoz (paracetamol, aszkorbinsav = C-vitamin)

Mexalen 500 mg tabletta, 125 mg végbélkúp csecsemőknek, 250 mg végbélkúp kisgyermeknek, 500 mg végbélkúp iskolásgyermeknek, 1000 mg végbélkúp felnőtteknek (paracetamol)

Miralgin tabletta (paracetamol, koffein)

Neo Citran por felnőtteknek, gyermekeknek

Neo Citran por gyermekeknek (fenilefrin, feniramin, paracetamol, C-vitamin)

Panadol Baby Infant szuszpenzió, Panadol Junior por,

Panadol Soluble pezsgőtabletta, Panadol tabletta,

Panadol Extra filmtabletta (paracetamol)

Panadol Baby szuszpenzió (paracetamol)

Panadol filmtabletta, Panadol Rapide filmtabletta,

Panadol Soluble pezsgőtabletta Panadol Extra filmtabletta (500 mg paracetamol)

Paracetamol Pharmavit 500 mg tabletta (paracetamol)

Rhinoval C pezsgőtabletta (paracetamol, aszkorbinsav = C-vitamin, dextrometorfan)

Rubophen 100, 500 mg tabletta, 125 mg végbélkúp gyermekeknek (paracetamol)

Saridon tabletta (paracetamol, koffein, propifenazon)

Vicetamol pezsgőpor (paracetamol, aszkorbinsav = C-vitamin)

Nemmegtanulandók a gyógyszerek most biokémián!

Klinikai vonatkozások

**2.) terfenadin antihisztamin + ketokonazol gombaölő, CYP3A4 represszor →
terfenadin toxikus cc. szívben K⁺ csatornát gátol, arritmia, szívmegállás
(gyógyszerkivonás)**

Klinikai vonatkozások:

összefüggés a növényvédőszer, hormonok és gyógyszerek metabolizmusa között

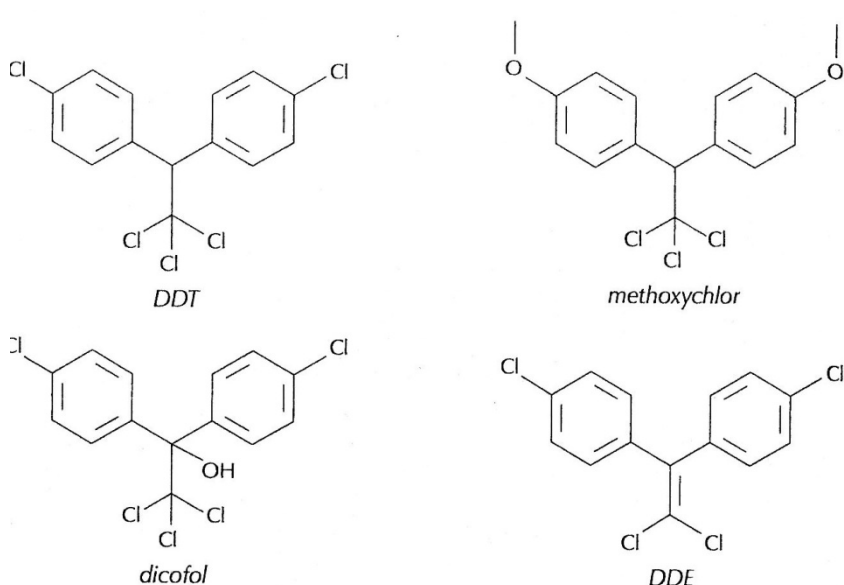
3.) **DDT** = diklórdifenil-triklóretán lebonthatatlan rovarölő növényvédőszer DDE –vé dehalogenálódik, ami

a.) aromatázt indukál → tesztoszteron ösztradiollá alakul

b.) CYP2B és 3A enzimek indukálódnak → tesztoszteron hidroxilálás és inaktiválódás, gyógyszerek gyorsan lebomlanak, hatástalanodnak

c.) szulfotranszferáz enzim indukálódik → tesztoszteron és más szteroidok szulfatálódnak és inaktiválódnak

d.) direkt androgénreceptor antagonistá hatású



Ezek miatt az embrióban a belső hím nemi szervek kialakulása zavart (emberben és állatban), felnőtt hímben androgén hormon inaktiválódik, a férfi femininizálódik, impotenssé válik, a gyógyszerek pedig hatástalanná válnak

A DDT-t 1968-ban a világon elsőként Magyarországon vonták ki a forgalomból. Védett nevei: Gesarol, Neocid, Supracid Combi, Ultracid Combi, Matador, Nikerol, Pernit)
A II. világháború után a kiütéses tífuszt, pestist, maláriát, sárgalázat akadályozták meg vele, a bolhákat és teveket, később a kolorádóbogarat (krumplibogár) irtották.

Vízben, talajban, élőlényben bomlása évi 0-5% a DDT-nek és rokonainak.

A hasonló szerkezetű dicofol, endosulfan és methoxychlor ma is forgalomban van az USA-ban is.

DDT-t ma is nagy mennyiségben használnak a trópusi országokban: Afrikában, Ázsiában a szúnyogok és más betegségterjesztő rovarok ellen.

A növényvédőszermaradékot visszkapja Európa és É-Amerika pl.

a brazil nyers kávéval

az afrikai kakaóbabbal, tehát csokoládéval, kakaóporral és kakaóvajjal

a Kínából származó amerikai mogyoróval

a spanyol és görög narancshéjjal (a régen használt szer még a földben van)

Az állatok, emberek zsírszövetében és tejében feldúsul, akkumulálódik, a csúcsragadozóknak magnifikálódik. Sterilitást okoz, madarak, bálnák stb. fogynak, fajok kipusztulnak.

A legszennyezettebb országok:

Costa Rica, Zaire, India, Mexikó, Pakisztán, Kína

CYP1A2 SUBSTRATES, INHIBITORS AND INDUCERS

Substrates

Amitriptyline* (Elavil) antidepressant

Clomipramine (Anafranil)*

Clozapine (Clozaril)*

Imipramine (Tofranil)*

Propranolol (Inderal)* beta-blocker

R-warfarin* (= kumarin = Syncumar)

Theophylline*

Tacrine (Cognex)

Inhibitors

Fluvoxamine (Luvox) antidepressant

Grapefruit juice

Quinolones - antibiotics

Ciprofloxacin (Cipro)

Enoxacin (Penetrex) > norfloxacin (Noroxin) >

ofloxacin (Floxin) > lomefloxacin (Maxaquin)

Inducers

Omeprazole (Prilosec)

Phenobarbital antiepileptic

Phenytoin (Dilantin)

Rifampin (Rifadin, Rimactane)

Smoking =dohányzás

Charcoal-broiled meat* = faszénen sült hús

TCCD dioxintípusú szennyezőanyag

Smokers requier higher dose of

theophylline and other drug

in war in VIETNAM 1962-1971

agent orange = phenoxy-acetate the herbicide

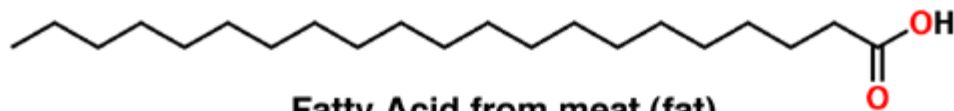
+ TCCD as contaminant

TCCD is strong CYP1A inducer,
the strongest carcinogen

A trombinszintézisgátló kumarinszármazék
adagolása rendszeres protrombinidő meg-
határozás mellett is nehéz, mert lebomlását
sok egyéb tényező befolyásolja:

a CYP1A2 gátlók emelik a koncentrációját,
a sebesült vérzése nem csillapodik, ellenben az
indukálók gyorsítják a lebomlását a
CYP1A2 enzimrendszer által, újabb thrombosis
következhet be.

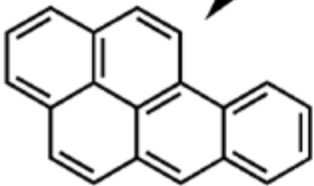
Nemmegtanulandók a gyógyszerek (most biokémián), de kumarin gyógyszerkölsönhatásait tanulják meg!



Fatty Acid from meat (fat)

Hits hot coals, gets partially oxidized to various aromatic molecules

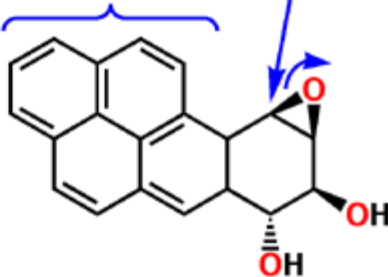
Aromatics get back into cooking meat through the smoke



Benzo[A]Pyrene

CYP1A2

Oxidation by our liver (P₄₅₀ enzyme)



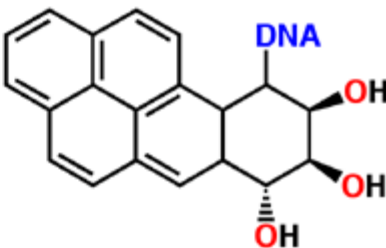
Benzo[A]Pyrene Diol Epoxide

This epoxide reacts with nucleophiles on DNA

This part fits between DNA base pairs in double helix

Dohányfüstben is van

Accumulation of these in your DNA can lead to cancer (but it takes a lot of them since they are constantly being removed by enzymes in our body)

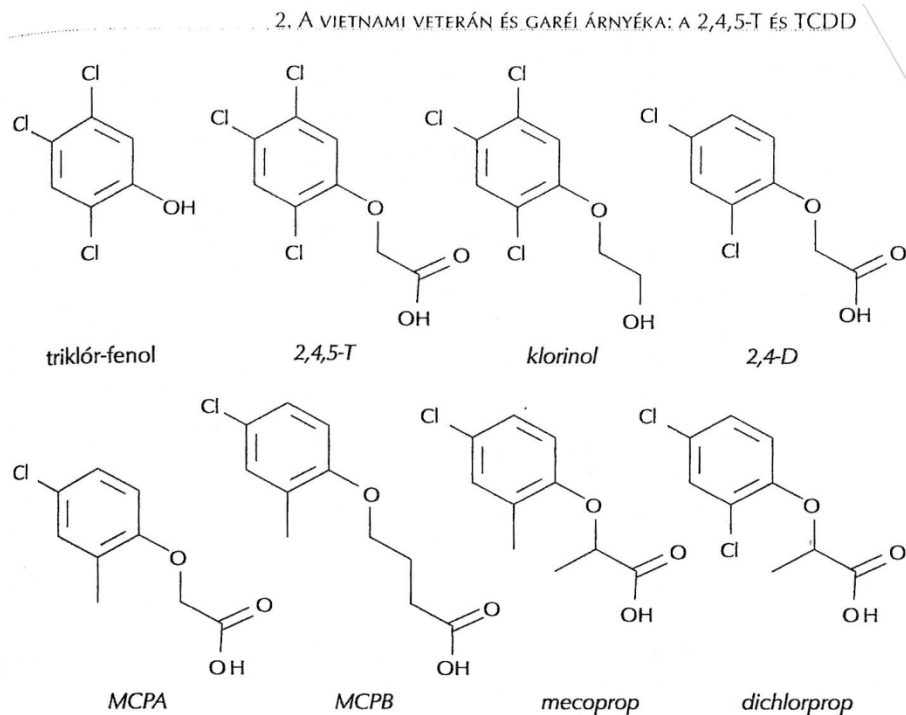
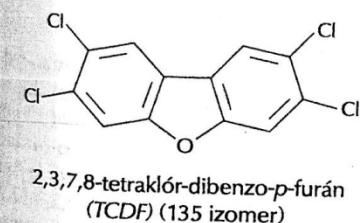
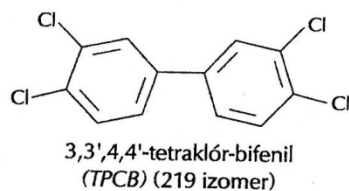
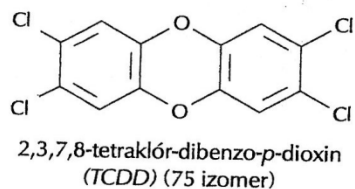
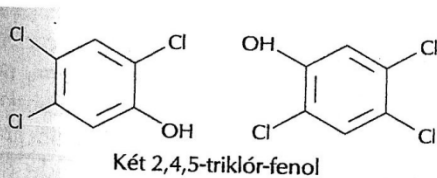


Benzo[A]Pyrene Diol Epoxide Adduct with DNA

Klinikai vonatkozás

4.) A fenoxiecetsav-származék növényvédőszer (gyomirtók, herbicidek) előállítása során dioxinszármazékok, pl. TCCD keletkeznek

dioxin:
TCCD



32. ábra: Fenoxi-ecetsav herbicidek és társaik

Nemmegtanulandó!

Agent Orange: 2,4,5-T és 2,4-D keveréke

dioxinok szennyezésével

Agent Orange

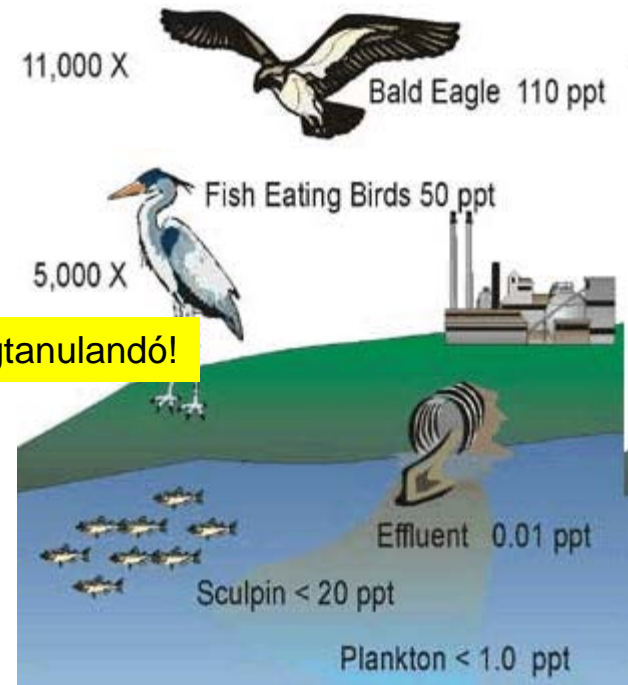
Agent Orange is the code name for one of the herbicides and defoliants used by the U.S. military as part of its herbicidal warfare program, Operation Ranch Hand, during the Vietnam War from 1961 to 1971. Vietnam estimates 400,000 people being killed or maimed, and 500,000 children born with birth defects.^[1]

A 50:50 mixture of 2,4,5-T and 2,4-D, it was manufactured for the U.S. Department of Defense primarily by Monsanto Corporation and Dow Chemical. The 2,4,5-T used to produce Agent Orange was later discovered to be contaminated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin, an extremely toxic dioxin compound. It was given its name from the color of the orange-striped 55 US gallon (200 L) barrels in which it was shipped, and was by far the most widely used of the so-called "Rainbow Herbicides".^[2]

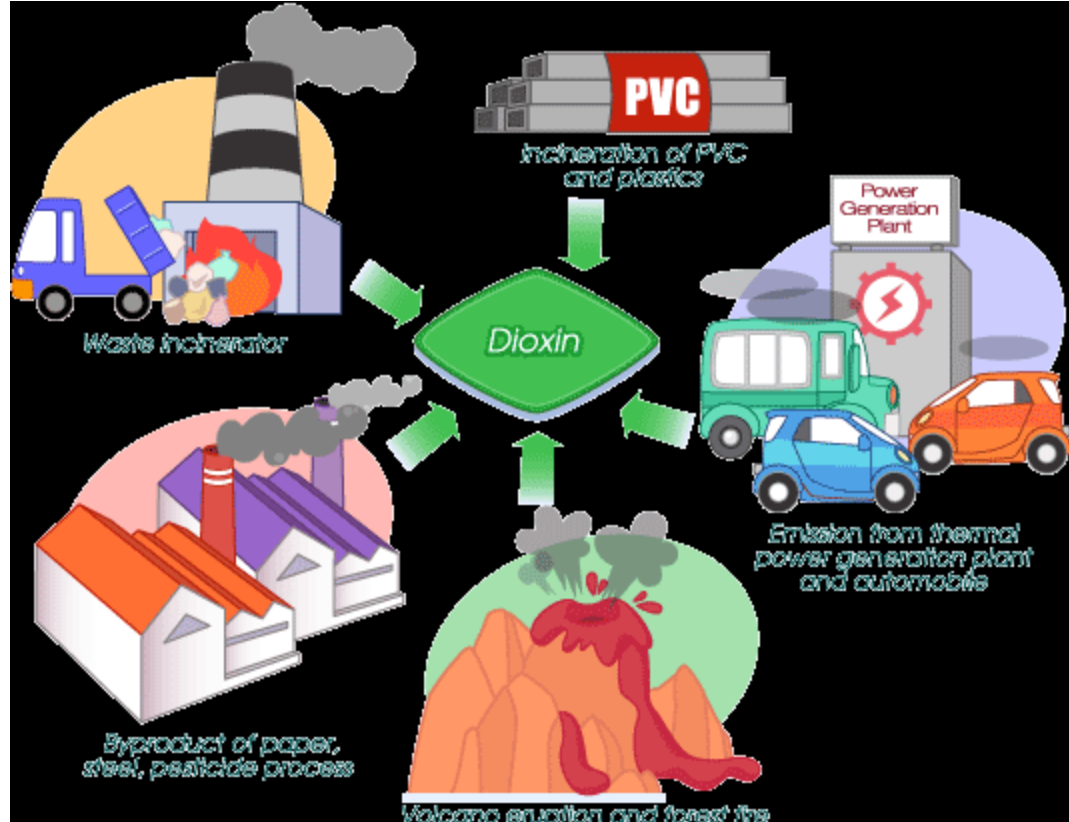
During the Vietnam War, between 1962 and 1971, the United States military sprayed 12,000,000 US gallons (50,000,000 L) of chemical herbicides and defoliants in Vietnam, eastern Laos and parts of Cambodia, as part of Operation Ranch Hand.^[3] The program's goal was to defoliate forested and rural land, depriving guerrillas of cover; another goal was to induce forced draft urbanization, destroying the ability of peasants to support themselves in the countryside, and forcing them to flee to the U.S. dominated cities, thus depriving the guerrillas of their rural support base and food supply



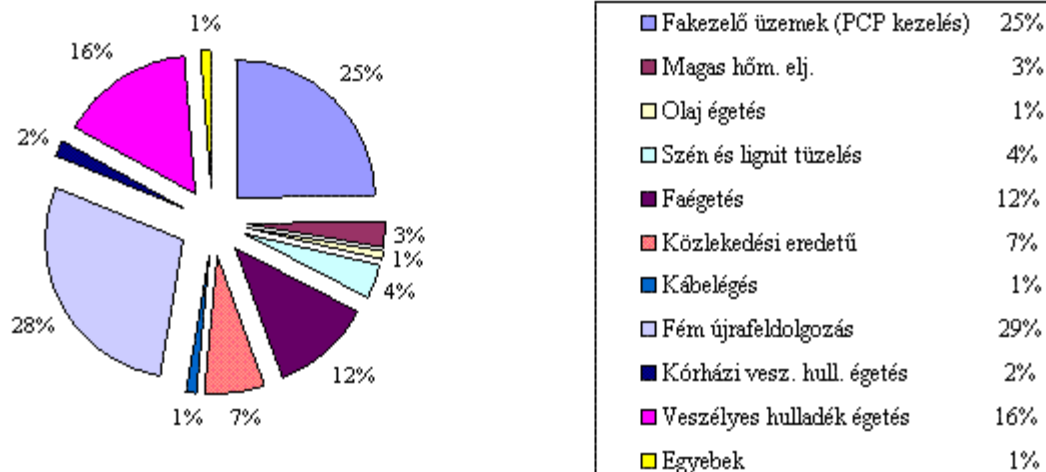
Bioaccumulation of TCDD in Food Chain



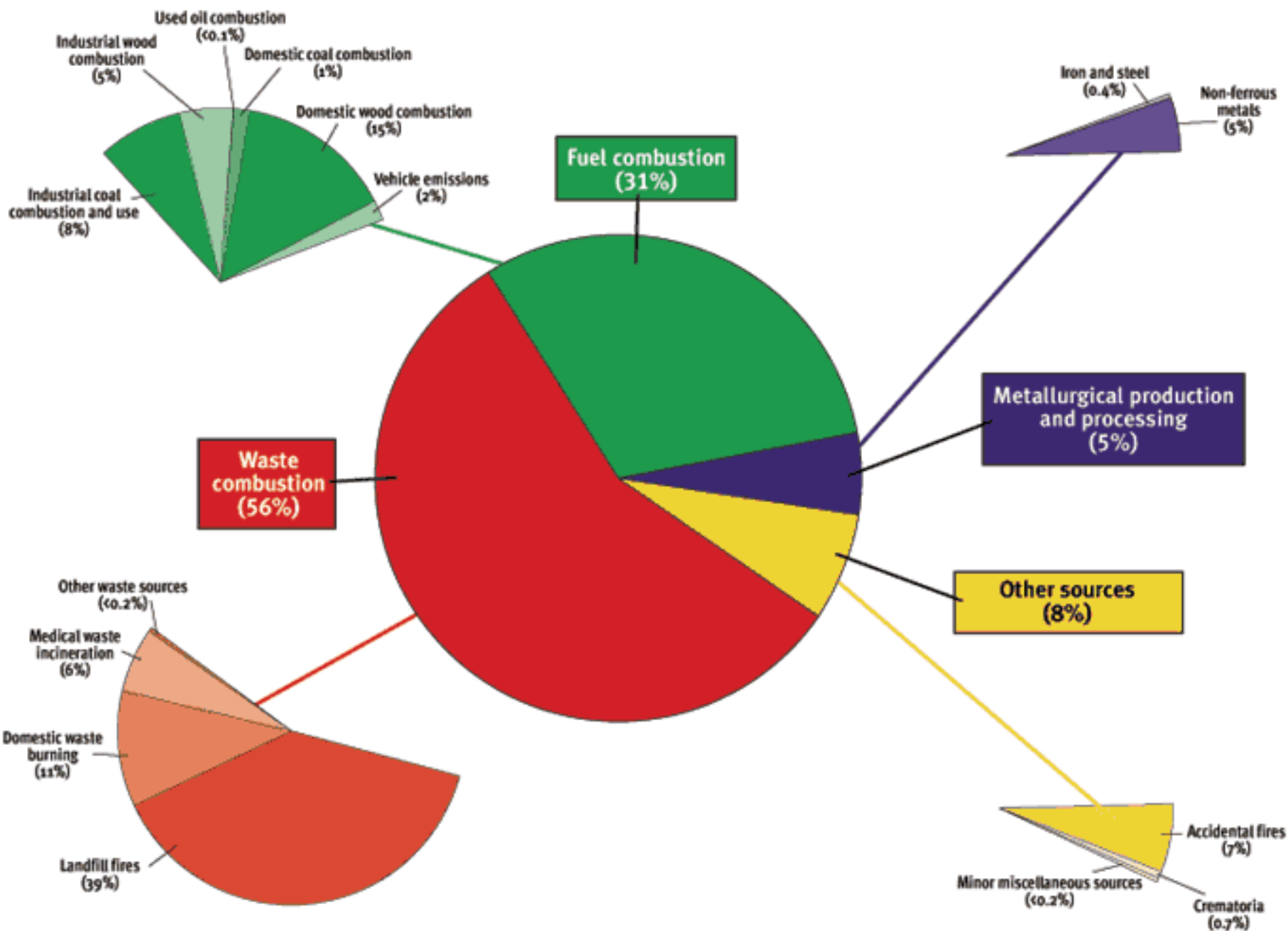
180 millió \$ kártérítés 45%-át a Monsato fizette a 210 000 veteránnak.



A 21%-nyi egyéb dioxin, furán kibocsátó forrás megoszlása



Nemmegtanulandó!



A dioxinok

A 'dioxinok' egy hasonló kémiai felépítésű klóratomokat és aromás gyűrűket tartalmazó szerves vegyületcsoport neve. 75 poliklórozott dibenzo-p-dioxin (PCDD) és 135 poliklórozott dibenzofurán (PCDF) rokon vegyületekből álló csoport. Ugyanazon kémiai struktúrán belül többféle variáció is lehetséges, a legveszélyesebb 2,3,7,8-tetraklór-dibenzo-p-dioxint (rövidítése TCDD) szokták egyszerűen »dioxin«-nak hívni.

Dioxin termelődik vulkánkitöréskor vagy erdőtüzekkor, de olyan, emberi tevékenységek során is, mint például a kipufogógáz-kibocsátás, legjelentősebb forrása a hulladékégetés. A dioxinok ipari folyamatok – pl. növényvédő szer-, papír-, PVC-gyártás – melléktermékeként is keletkeznek.

Bekerülhetnek a levegőbe, a talajba, a vizekbe, a táplálékláncba. A dioxinok közé tartoznak a legveszélyesebb vegyületek, amelyeket az ember valaha kibocsátott a környezetébe. Azért különösen veszélyes anyagok, mert nagyon kis mennyiségben toxikusak és nem ürülnek ki, hanem a zsírtartalmú szövetekben raktározódva felhalmozódnak a szervezetben. Az anyatejben is feldúsulnak. Rendkívül sokféle egészségügyi problémát okozhatnak.

Számos tanulmány foglalkozik a dioxinok egészségügyi hatásával, amely megállapítja, hogy a dioxinok rákkeltőek, születési rendellenességet és zavart szexuális fejlődést eredményeznek, felborítják a hormonháztartást, roncsolják az idegrendszert és viselkedési rendellenességeket okoznak (pl.: hiperaktivitás), csökkentik az intelligencia szintet. A szervezetben lévő dioxin károsítja az immunrendszert, szív- és érrendszeri katasztrófákat okoz.

A védekezési rendszer meggyengülése következtében gyakoribbak és súlyosabb lefolyásúak a fertőzőes betegségek. A májtoxicitás jelei: a máj súlyának csökkenése, zsírmáj, a májfunkció zavara, amit emelkedett SGOT, SGPT, hyperbilirubinaemia, hypercholesterinaemia, hyperproteinaemia jellemez.

A dioxinok nehezen bomlanak le a környezetben, ennek következtében hosszú ideig jelen vannak.

Felezési ideje a levegőben kb. 9 nap, vízben > 5 év, talajban 10 év, üledékben > 1 év, emberi szervezetben 7 év.

A TCCD akut mérgezési tünete a klorakne
krónikus hatásai: karcinogén, immunotoxikus, neurotoxikus, terratogén

Viktor Juscenko 2004-ben és előtte



Vietnamban 1962-1971 között 2,4 millió hektár erdőt permeteztek 44 millió l
agent orange-dzsal

Eva Cheng Vietnamban

normálisan metabolizálódó induktorokkal
with metabolizable inducers :

aromatic hydrocarbones
dietary plant constituents
tryptophan derivatives

↓
AhR = aromatic hydrocarbhone receptor (transcription factor)

↓
forms heterodimer with Arnt = aromatic hydrocarbon receptor nuclear translocator

↓
AhR-Arnt translocation to nucleus and reacts with XREs =xenobiotic response elements =
AhREs = aromatic hydrocarbon responsive elements in the DNA

↓
biotransformation enzymes induced
antioxidant enzymes induced
cdk inhibitors induced (cell cycle inhibited)
proapoptotic Bax induced
IL-2 for T-cells

állandóan jelenlévő, nem lebomló induktorral
with permanently present inducers = TCCD

TCCD = terachlorodibenzo-p-dioxin (inducers)

↓
skin toxicity: chloracne (Viktor Juscenko)
teratogenic response
immunosuppression
carcinogenesis
activation of MAPK cascade and
cell proliferation

Nemmegtanulandó!

dioxin keletkezik a PVC és cement gyártásakor, kohászatban, klóros papírfehérítéskor, hulladék, főleg fa égésekor
dibenzo-dioxinok → kötőszöveti-, légzőszervi-, prosztatata-, nyirok-, méh-, emlőrák

Az aflatoxinok az *Aspergillus* penészgombák (*Aspergillus flavus* és az *Aspergillus parasiticus*) által termelt mérgező vegyületek. Főként meleg égővi, csapadékos éghajlatú országokban fordul elő **azaflatoxin szennyezés**, nálunk ugyan nem található meg a természetben, de az import élelmiszerek szennyezőjeként igen.

Elsősorban a dióféléken, a földimogyorón, a kukoricán, és más gabonafélékben – szójában, rizsben, kölesben, zabban, babban, és a kávéban – fordul elő.

Bár heveny mérgezést csak nagy dózisban vált ki, a legnagyobb veszélyt rákkeltő hatása jelenti, ami éppen kis dózisaihoz köthető.

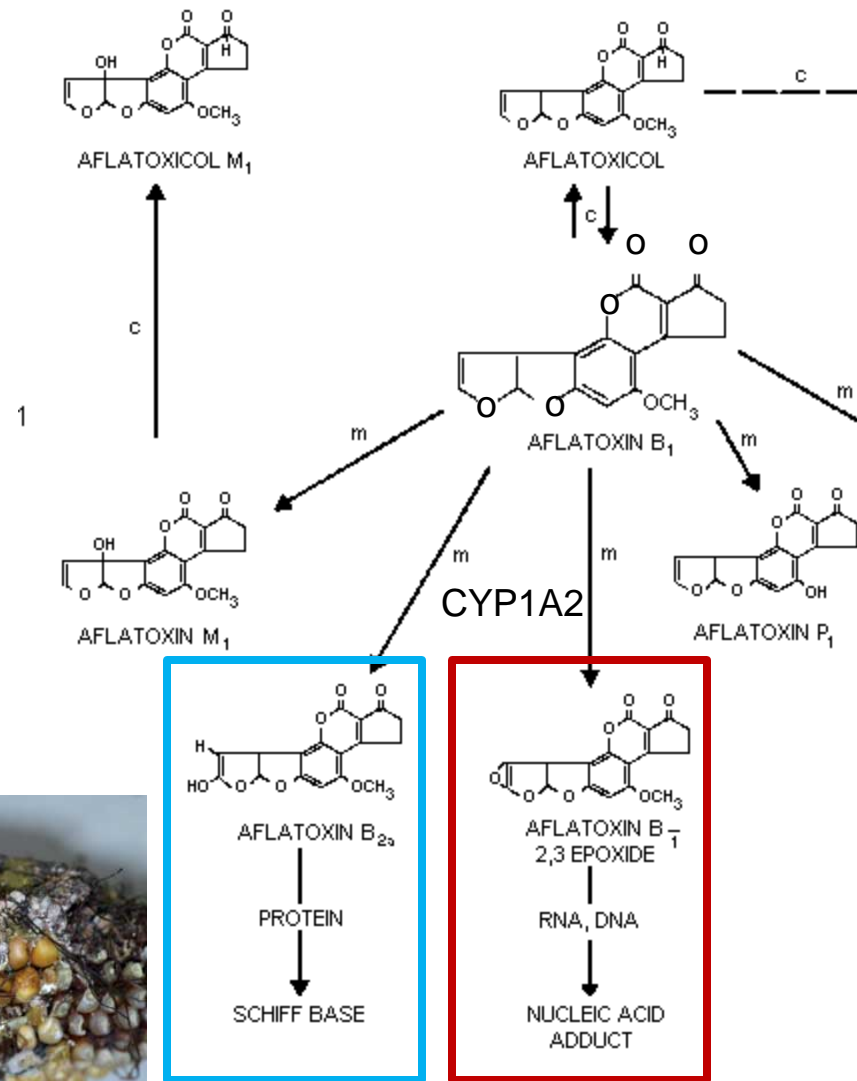
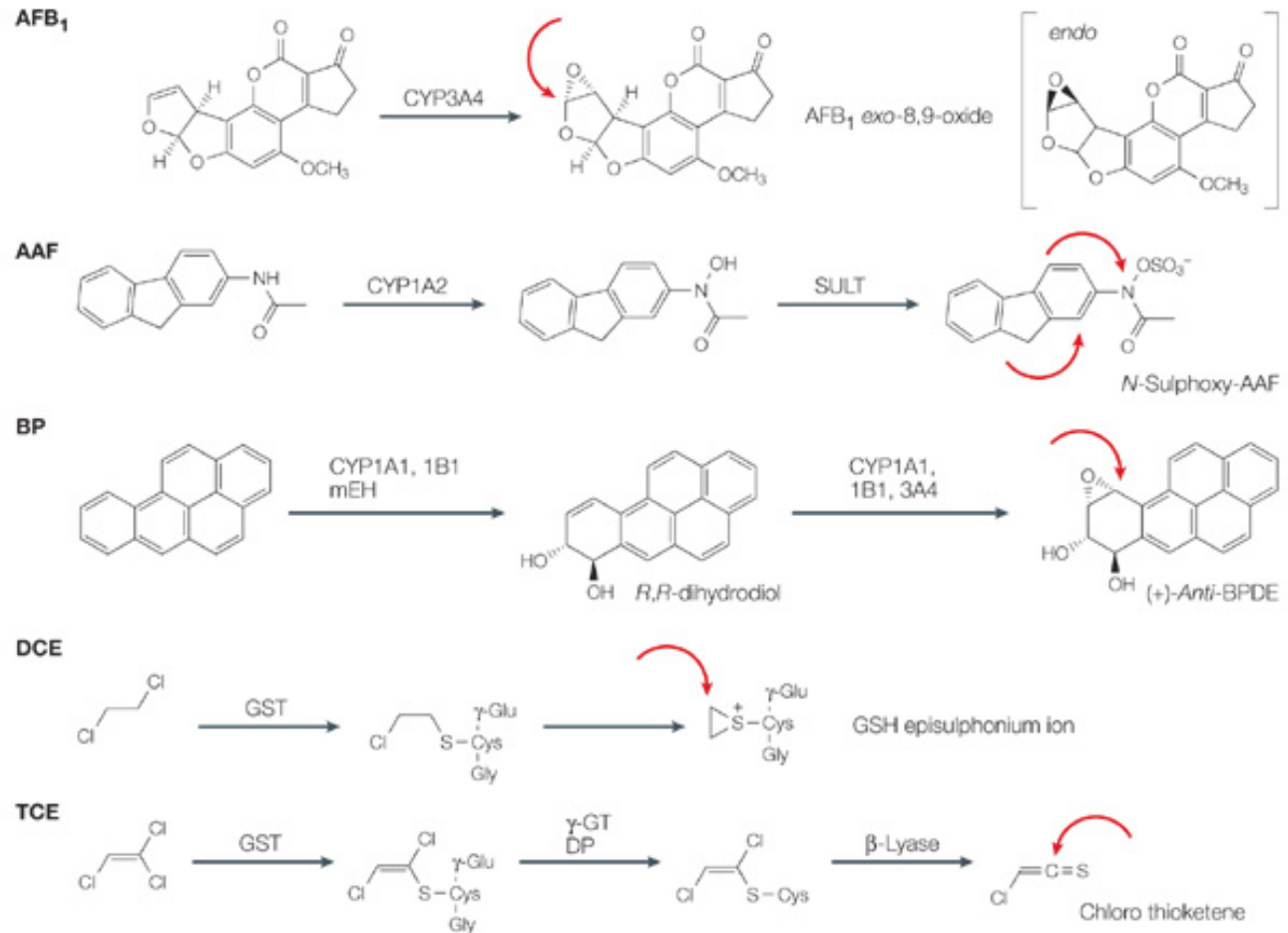


Fig. 2. Aflatoxin B₁ metabolism in the liver.



Enzymatic conversion of some selected human carcinogens towards their ultimate DNA-reactive metabolites. *Nature Reviews Cancer* **5**, 113-125



Nemmegtanulandó!

Conjugation reactions

1.) glucuronidation by UDP-glucuronyl transferases

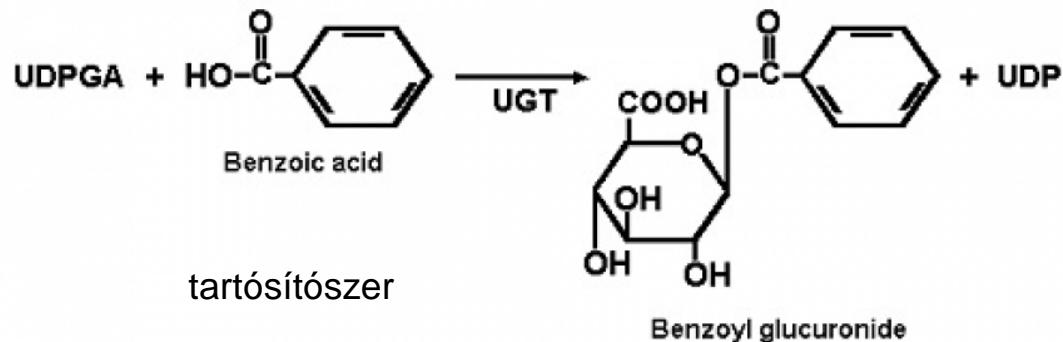
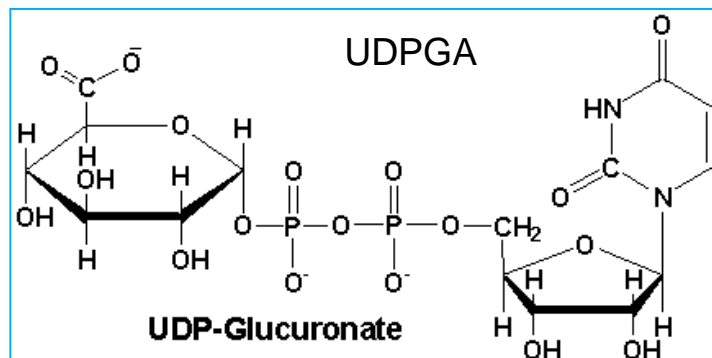
UDP-glucuronidate + drug = drug-glucuronidate + UDP
(OH, NH₂, COOH group)

UGT1 formed by alternative splicing – bilirubin, amines, phenols are substrates

UGT2 formed by different genes – steroids, bile acids, opioids are substrates

Most frequent conjugation reaction. Enzymes are in ER and cytoplasm of liver, skin, breast, prostate, adipose tissue...

Can be induced by xenobiotics, drugs



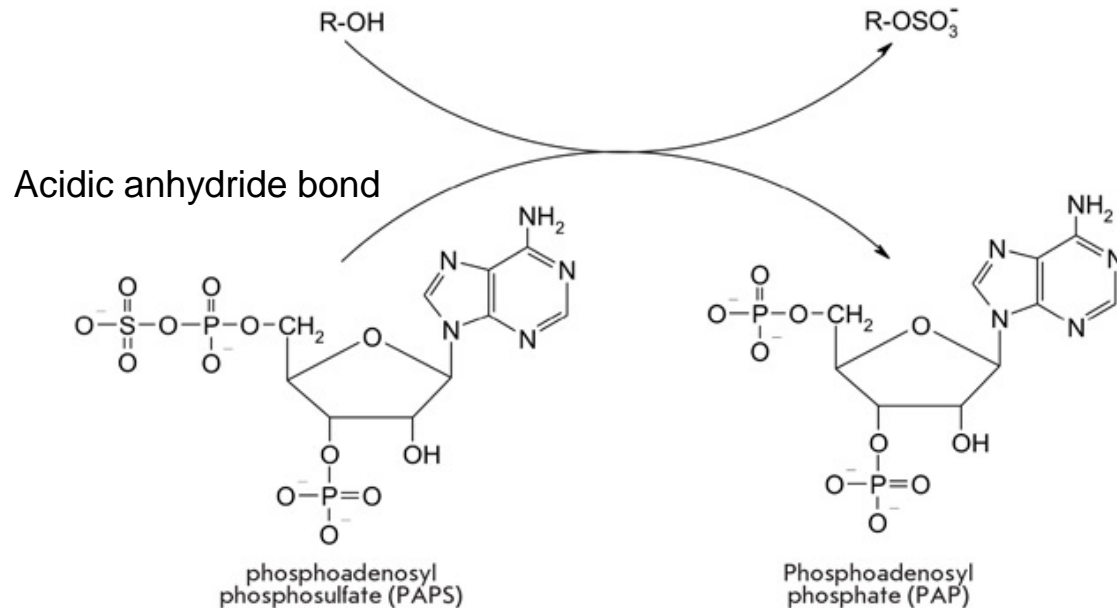
2.) Sulfatation by sulfotransferases

PAPS + drug = drug-sulfate + PAP

(3'-foszfoadenozil-5'-foszfoszulfát= PAPS)

alcohols, phenols, arylamines are exogenous , foreign substrates,
steroids, heteropolysaccharides, glycolipids, glycoproteins, thyroid hormones are
endogenous substrates, the hormones are inactivated

in cytoplasm and Golgi apparatus



SZULFORTANSZFERÁZOK SZABÁLYOZÁSA HORMONNAL,
GYÓGYSZERREL ÉS NÖVÉNYVÉDŐSZERREL

cortisol-CR-CRE → **HSST** = hydroxysteroid sulfotransferase induction
(steroid and thyroid hormon inactivation becomes faster)



DNA response element-PXR transcription factor-**phenobarbital** drug or instead

DDE = 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene = **DDT derivative**

causes androgen degradation and impotence

CR = corticoid receptor (transcript. fact.) **ER** = everted repeat in DNA promoter region

CRE = corticoid responsive element = in promoter region of DNA

Amikor a konjugáció kivételesen aktivációt eredményez:

*adrenalis androgen dihidroepiandroszteron = DHEA + hydroxysteroid sulfotransferase
szteroid célsejtekben



dehidroepiandroszteron-szulfát aktív metabolit

Klinikai vonatkozások 5.) -6.)

*17-alfa-etinilösztadiol fogamzásgátló + rifampicin antituberkulotikum HSST induktor



szulfonált és hatástalan ösztrogén májban, terhesség lehet

*bilirubin hem-lebontási termék újszülöttben + még nem eléggé indukálódott
glukuronil-transzferáz a májban



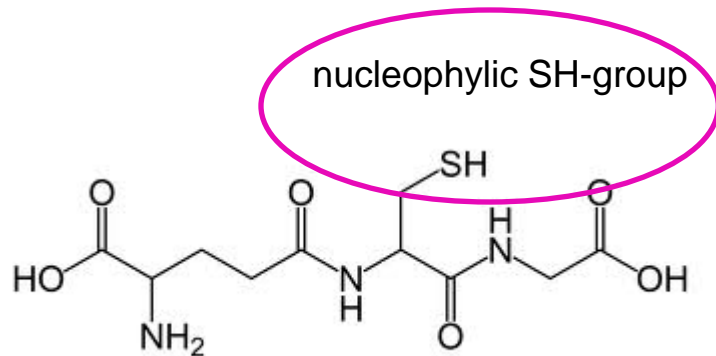
bilirubin-diglukuronid nem keletkezik a májban, nem tud kiürülni, lerakódik a szabad
bilirubin a bőrben, nyálkahártyákban, sárgaság

3-4.) glutathion-conjugation by glutathione S-transferase + acetylation with acetyl-CoA by acetyltransferase

GSH + drug = drug-S-glutathione → Gly + Glu + drug-S-Cys → acetyl-cysteinyldrug

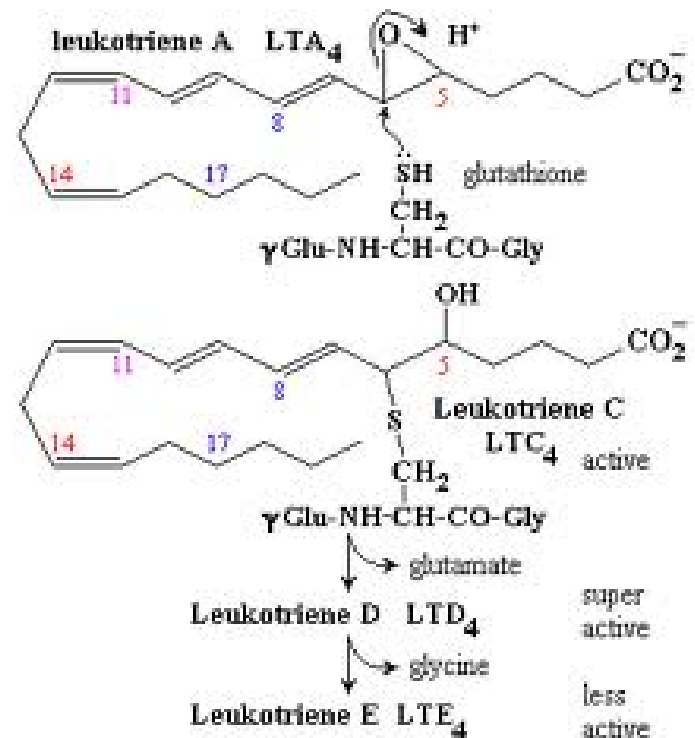
slow and fast acetylators according to enzyme polymorphism

isoniazid, an antituberculotic agent can be toxic



GSH = glutathione = γ -glutamyl-cysteinyl-glycine tripeptide

Leukotrienes are formed by leukocytes, take part in inflammation.

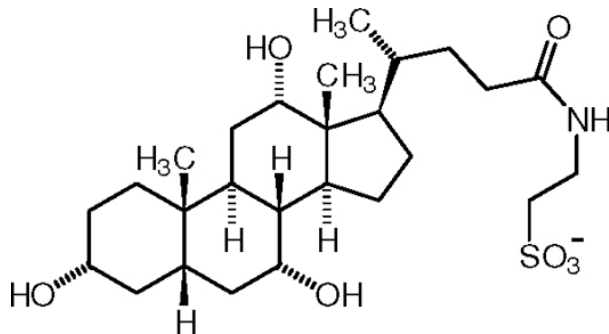


5.) amino acid conjugation by: glycine, taurine, glutamine

Benzoyl-CoA + Gly = hippurate (way of elimination of N) + CoA

chenodeoxycholate + taurine = taurochenodeoxycholate primary bile acid

cholate + Gly = glycocholate primary bile acid

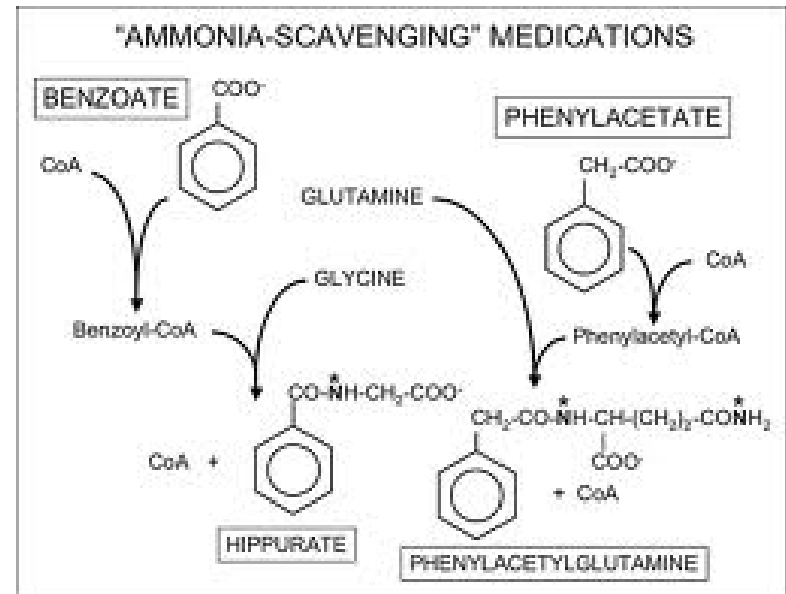


6.) methylation by methyltransferase

dopamine + SAM = methyl-dopamine (inactive) + SAH

by catechol-oximethyltransferase = COMT in catecholamine degradation

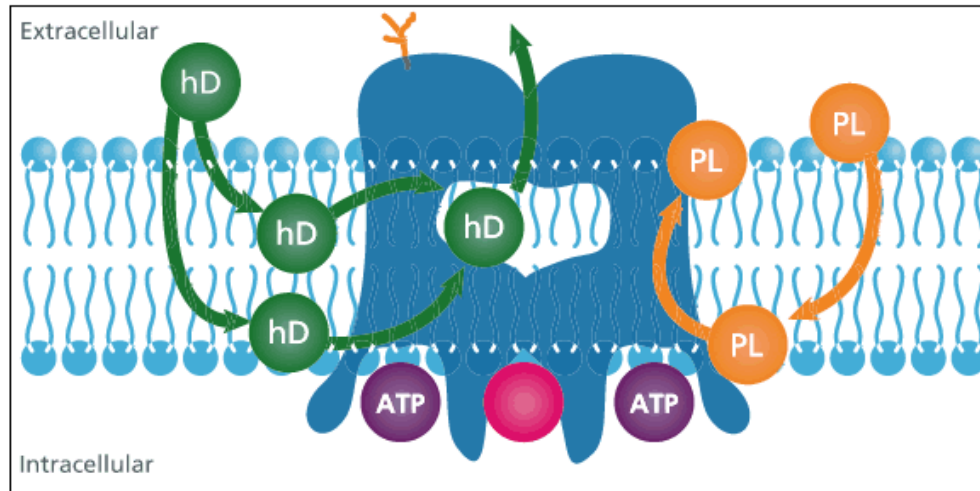
noradrenalin + SAM = adrenalin + SAH



3. fázis: lipofil molekulák kijuttatása a sejtplazmából és membránból MDR1-P és MRP által

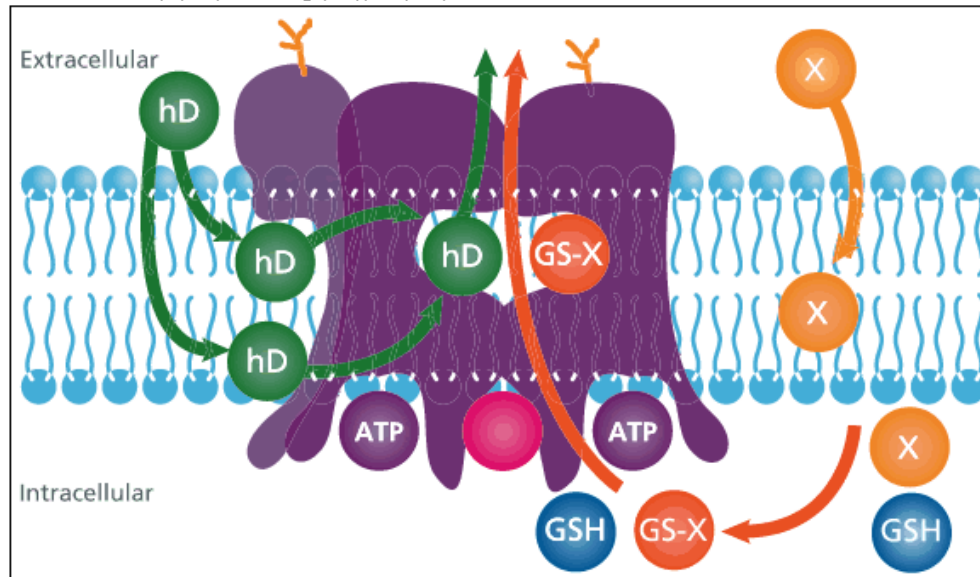
ABC-transzporterek

Figure 5. Possible model for the molecular mechanism of multidrug transporters.



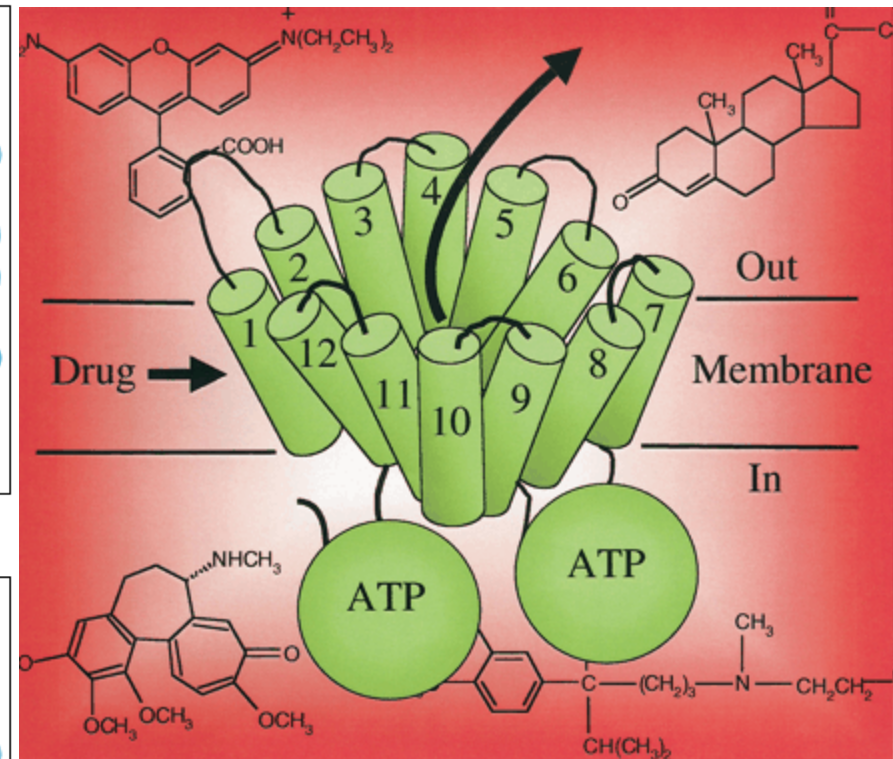
5A: MDR1-P-glycoprotein (substrates are recognized in, or near to the membrane lipid phase).

Abbreviations: hD, hydrophobic drugs; PL, phospholipid



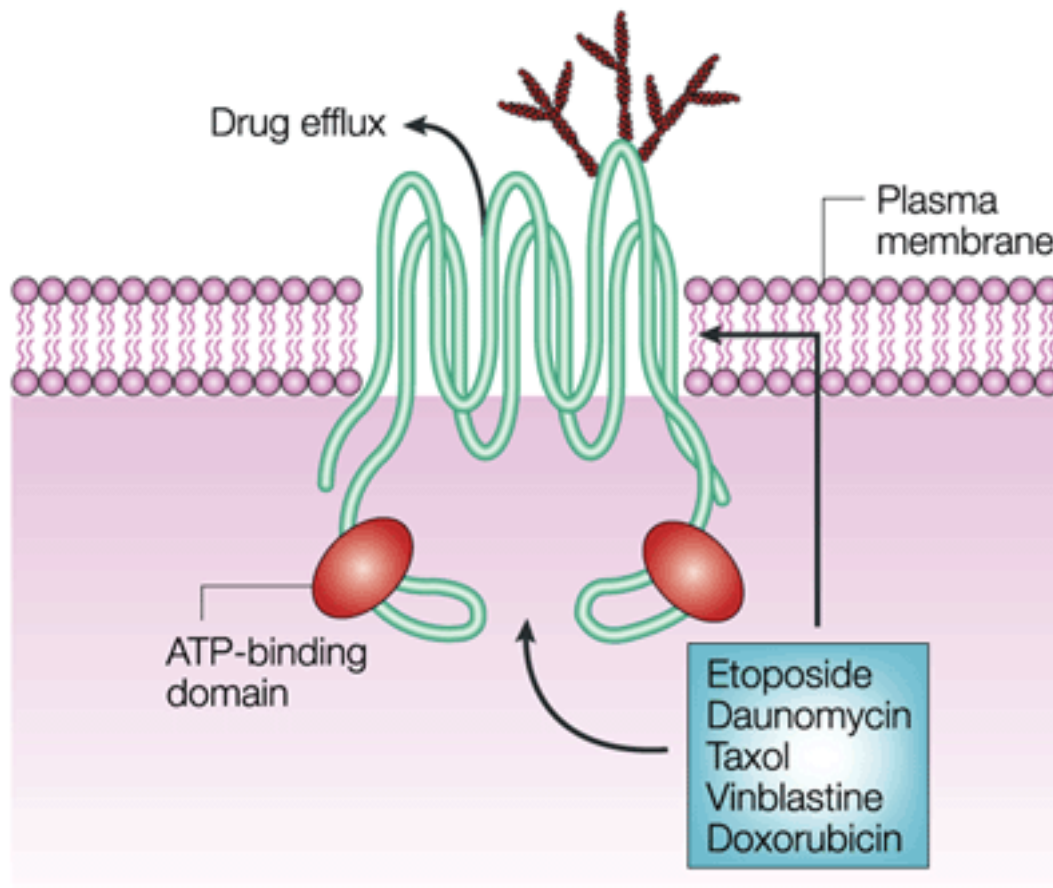
5B: MRP1

Both hydrophobic drugs and anionic conjugates, such as glutathione conjugates, are transported. The transport of some hydrophobic drugs may be coupled to reduced glutathione (GSH) as GS-X molecules.



The cover shows the human **multidrug resistance P-glycoprotein** and some compounds with diverse structures and sizes. P-glycoprotein belongs to the ABC (ATP-binding cassette) family of transporters. In the article Loo *et al.* show that the protein binds such structurally diverse compounds through rearrangement of the transmembrane segments ("substrate-induced fit" mechanism).

Multidrug resistance gene (MDR1) kódolja a P-glikoprotein (PGP) ABC transzportert



The multidrug resistance gene MDR1, which encodes the cell-surface molecule P-glycoprotein (PGP), can confer resistance to a wide variety of drugs. PGP transports drugs out of the cell, which is a process that requires the presence of two ATP-binding domains. These domains are a defining characteristic of this family of ATP-binding cassette (ABC) transporters. The exact mechanism of drug efflux is not well understood, but might involve either direct transport out of the cytoplasm or redistribution of the drug as it transverse the plasma membrane. Some cytotoxic drugs that are known substrates for PGP include etoposide, daunomycin, taxol, vinblastine and doxorubicin. PGP is modified by sugar moieties (black) on the external surface of the protein.

Nature Reviews | Cancer

[Gene therapy to protect haematopoietic cells from cytotoxic cancer drugs](#)

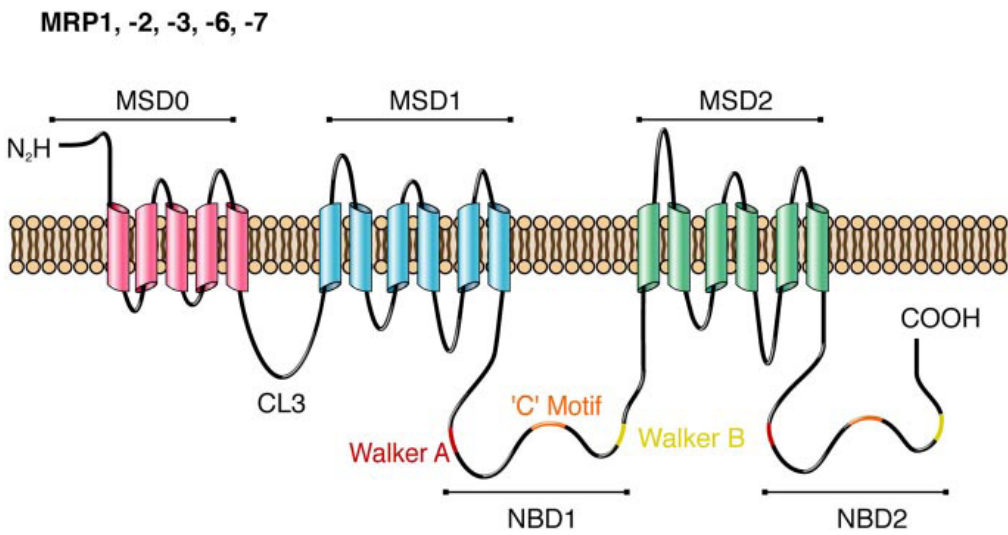
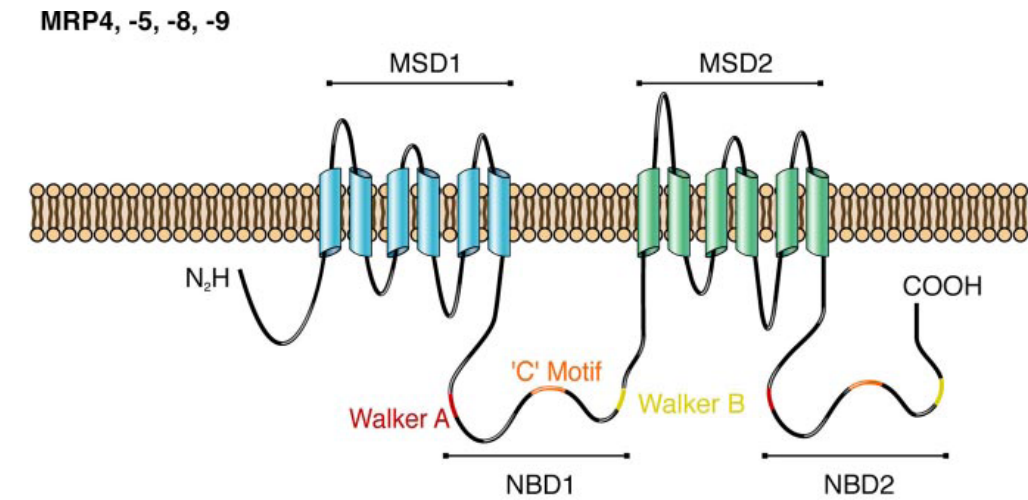
Brian P. Sorrentino

Nature Reviews Cancer 2, 431-441 (June 2002)

Nemmegtanulandó!

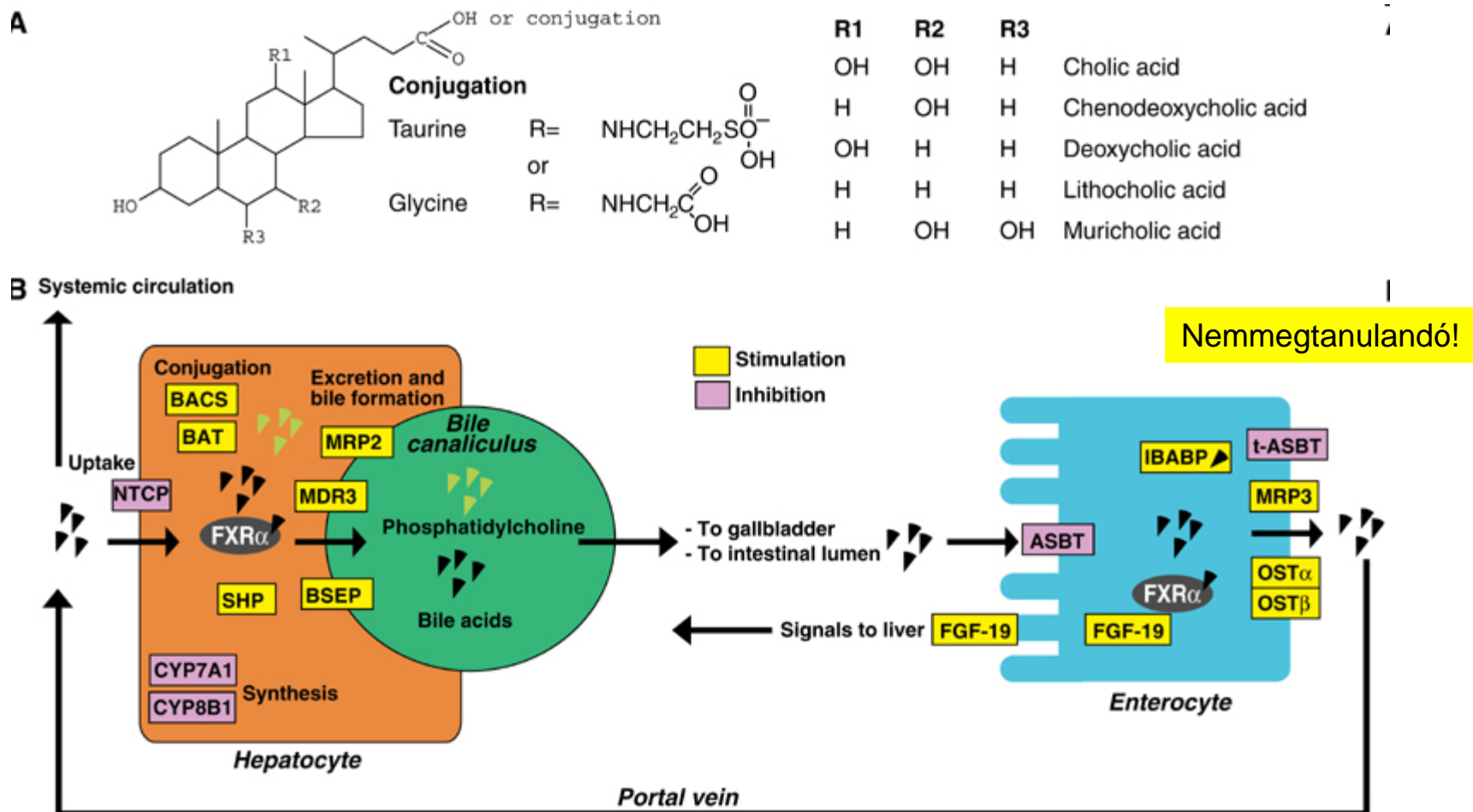
MRP 1-7 = multidrug resistance proteins = sok gyógyszer hatástalanságáért felelős fehérjék

Nemmegtanulandó!



Transmembrane Transport of Endo- and Xenobiotics by Mammalian ATP-Binding Cassette Multidrug Resistance Proteins

Különböző MRP transzporterek szállítják az epe összetevőit a májsejtől az epekanalikulusba, valamint veszik fel az epesavakat az enterocitából a vérbe



Endocrine functions of bile acids

Sander M Houten, Mitsuhiro Watanabe and Johan Auwerx
 The EMBO Journal (2006) 25, 1419 - 1425

A biotranszformáción átesett gyógyszerek az epébe majdan a bélbe és székletbe, vagy a szűrletbe, így a vizeletbe kerülnek és kiürülnek.

Transmembrane Transport of Endo- and Xenobiotics by Mammalian ATP-Binding Cassette Multidrug Resistance Proteins *Physiol Rev* 86: 849–899, 2006

