

# **XENOBIOCHEMIE - SYLLABUS VÝBĚROVÝCH PŘEDNÁŠEK**

**Miroslav Machala**

**Výzkumný ústav veterinárního lékařství**

**Hudcova 70**

**62132 Brno**

**tel. 533331813, 533331010**

**[machala@vri.cz](mailto:machala@vri.cz)**

# Úvod, jednotlivé třídy cizorodých látek

## PŘÍRODNÍ LÁTKY

- ❑ biogenní aminy, heterocyklické aminy, alkaloidy, peptidy, polyfenoly, přírodní barviva, terpenoidy;
- ❑ bakteriální toxiny, toxiny sinic, mykotoxiny

## ANTROPOGENNÍ LÁTKY

- ❑ průmyslové kontaminanty (PCDD/Fs, PCB, PAHs, ftaláty, detergenty), pesticidy (herbicidy, insekticidy), anorganické polutanty;
- ❑ aditiva v potravinách, xenobiotika vzniklá úpravou a skladováním potravin (heterocyklické aminy, biogenní aminy);
- ❑ farmaka a jejich rezidua

# Principy metabolické regulace, modulace cizorodými látkami

- indukce biosyntézy enzymů, aktivace, inhibice, fosforylace / defosforylace, stabilizace a degradace proteinů;
- hormony, růstové faktory a další cytokiny, neurotransmitery, buněčná interkomunikace (endokrinní, parakrinní, autokrinní signály; gap junction, tight junction; adheze); funkce povrchových bun. receptorů, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> pumpy);
- intracelulární signální transdukce (proteinkinázy, fosfatázy, lipázy), intracelulární receptory; steroidní hormony a steroidní „superrodina“ receptorů, eikosanoidy a enzymy kaskády kyseliny arachidonové (PLA<sub>2</sub>, LOX, COX, CYP);
- modulace komponent buněčného cyklu, proliferace, diferenciace, apoptóza, nekróza

# Principy metabolické regulace, modulace cizorodými látkami

- XENOBIOTIKA OVLIVŇUJÍ REGULACI BUNĚČNÝCH, BIOCHEMICKÝCH A MOLEKULÁRNĚ BIOLOGICKÝCH PROCESŮ
- JEDNOTLIVÉ CIZORODÉ LÁTKY PŮSOBÍ ŘADOU MECHANISMŮ TOXICITY
- EXPOZICE VŽDY VELMI KOMPLEXNÍ SMĚSÍ DIETÁRNÍHO, ENVIRONMENTÁLNÍHO EVENT. MEDICÍNSKÉHO PŮVODU

# Expozice a metabolismus xenobiotik

- farmakokinetika, příjem a vylučování xenobiotik;
- základní reakce metabolismu cizorodých látek (oxidace, redukce, hydrolýza, štěpení aromatických jader, cyklizace, konjugační reakce); 1., 2., 3. fáze biotransformace - monooxygenázy (cytochromy P450, flavinmonooxygenázy, reakční mechanismy); metody studia CYP enzymů, evoluce a polymorfismus CYP, klasifikace CYP enzymů a mezidruhové rozdíly v substrátové specifitě; význam CYP ve farmakologii, toxikologii a ekotoxikologii; reductázy, esterázy
- UDP-glukuronyltransferázy, glutathion-S-transferázy a další konjugační enzymy (sulfatace, acetylace, methylace, tvorba kyseliny merkapturové);
- „multidrug resistance“ systémy

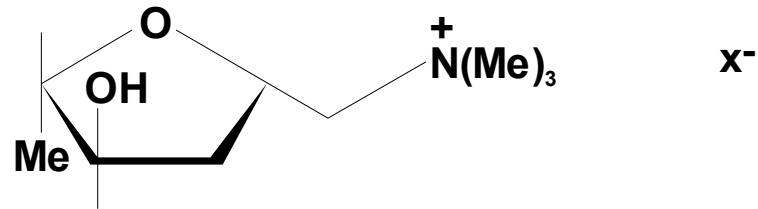
# Hlavní mechanismy toxicity xenobiotik

- genotoxicita - metabolická aktivace promutagenů, vznik aduktů DNA; chromosomální aberace;
- Ah receptorem-mediovaná „dioxinová“ toxicita;
- oxidativní stres (reaktivní formy kyslíku, redoxní cyklování semichinonů, peroxidace lipidů; oxidativní poškození DNA, proteinů a cytoskeletonu);
- další receptor-dependentní mechanismy toxicity (peroxisomální proliferace, endokrinní disruptory - estrogeny, androgeny aj.);
- inhibice mitochondriálních funkcí, apoptotické procesy;
- hlavní mechanismy neurotoxicity a imunotoxicity ( $\text{Ca}^{2+}$ , AChE, apoptóza);
- poruchy metabolismu endogenních látek po expozici xenobiotiky

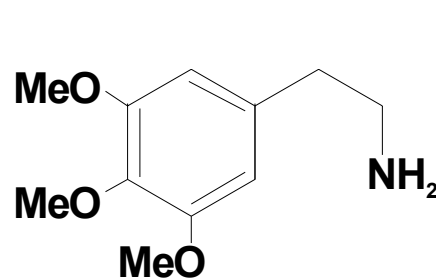
# Chemická karcinogeneze, cytostatika, chemoprotektivní látky

- ❑ iniciace (genotoxické efekty), promoce karcinogeneze, biomarkery karcinomů;
- ❑ cytostatika - mechanismy účinku (antimetabolity aj. inhibitory syntézy nukleových kyselin, poškození DNA, inhibitory proteosyntézy, protinádorové účinky hormonů a jejich analogů);
- ❑ další xenobiotika v léčbě rakoviny (inhibitory signální transdukce, induktory diferenciacce a apoptózy, modulátory buněčného cyklu, inhibitory aromatázy, inhibitory získané resistance buněk, supresory imunity, chemosensibilizátory aj.);
- ❑ chemoprotektivní látky (inhibitory enzymů metabolické aktivace, antioxidanty aj.);

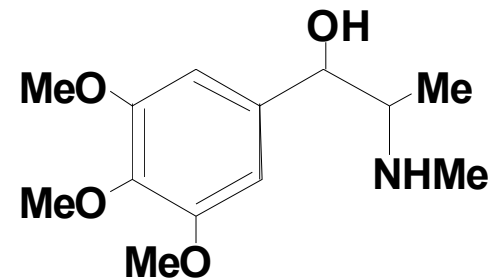
# Protoalkaloidy (modifikované biogenní aminy)



muskarin



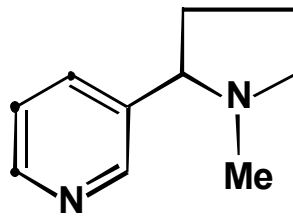
meskalin



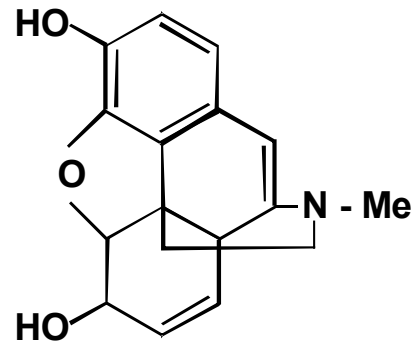
D(-)efedrin  
(redukcí OH: pervitin)



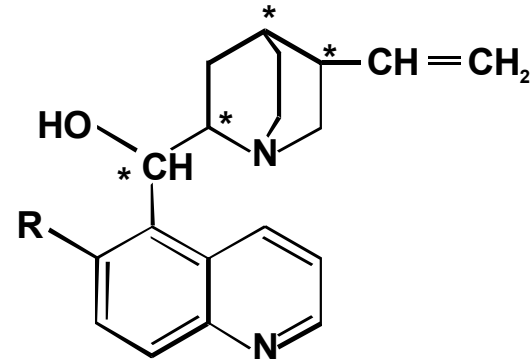
# Alkaloidy



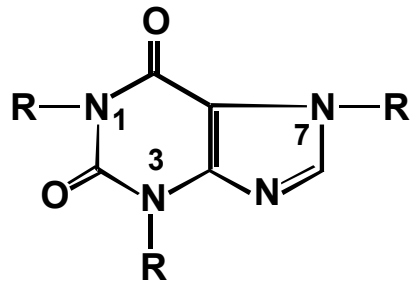
nikotin



morfin

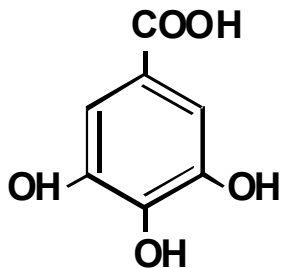


chinin (R=OMe)

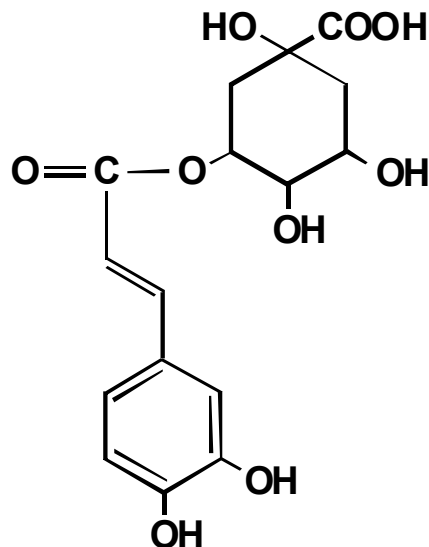


xanthiny (kofein, 1,3,7-trimethyl; theofylin, 1,3-diMe; theobromin, 3,7-diMe)

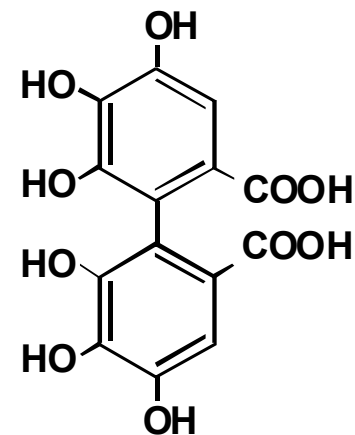
# Polyfenoly



kys. gallová

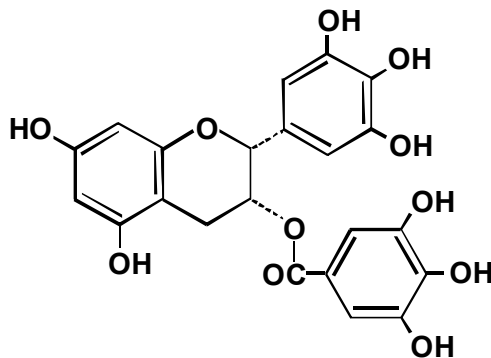


kys. chlorogenová  
(depsid kys. chinové  
a 3,4-dihydroxiskořicové)

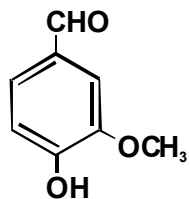


kys. ellagová  
(váz. na cukry tvoří  
gallotaniny)

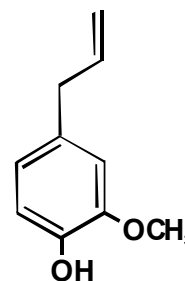
# Polyfenoly



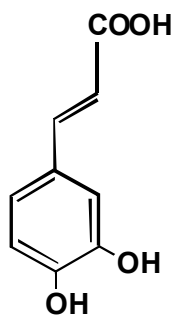
(-)-epigalokatechingalát (EGCG).



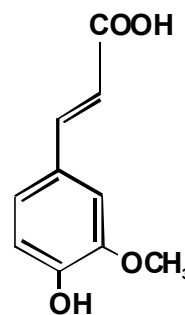
Vanilin



Eugenol

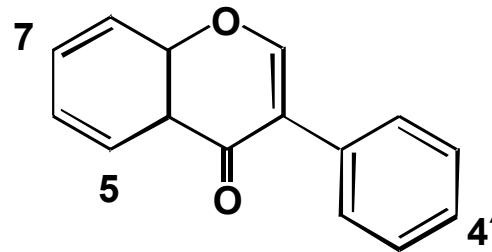


Kyselina  
kofeinová

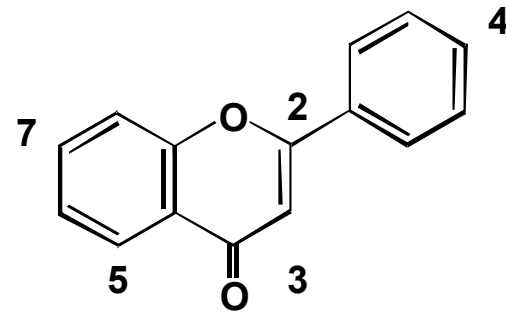


Kyselina  
ferulová

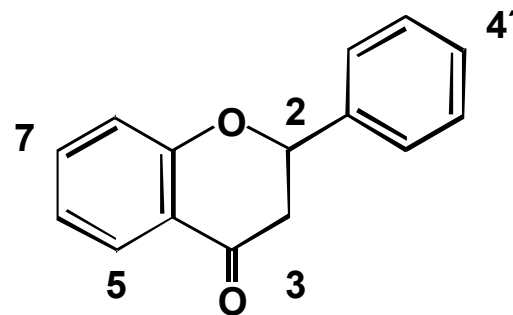
## Polyfenoly: flavonoidy



Isoflavon

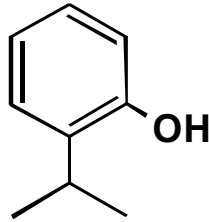


Flavon

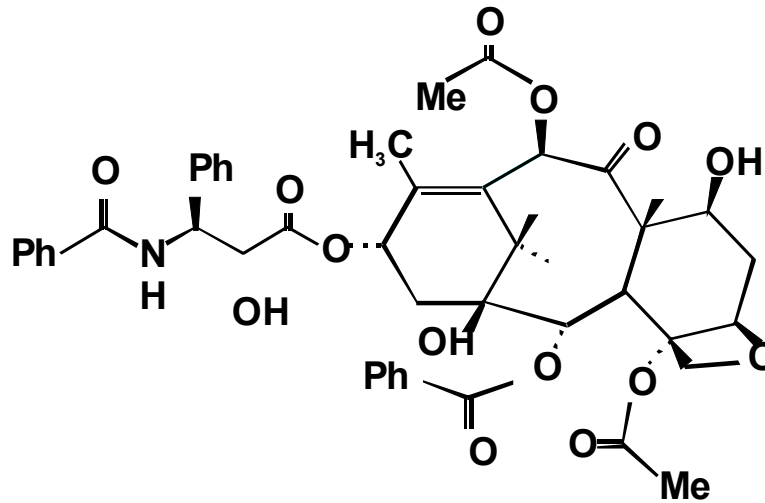


Flavanon

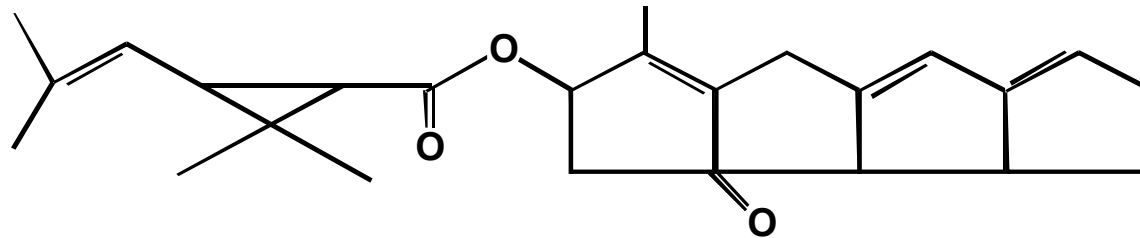
# Terpenoidy



Mentol

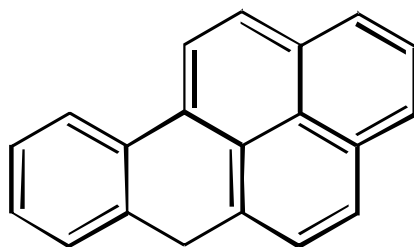


Taxol

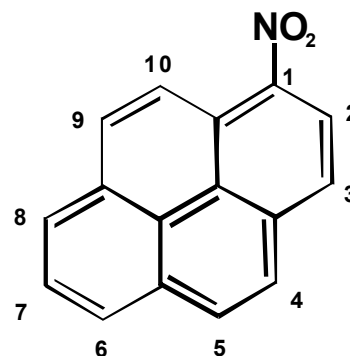


Pyrethriny

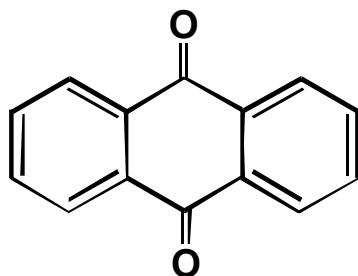
# Polycyklické aromatické uhlovodíky a jejich deriváty



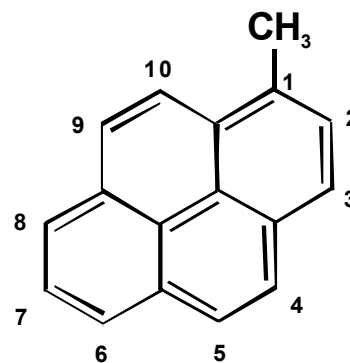
benzo[a]pyren



1-Nitropyren

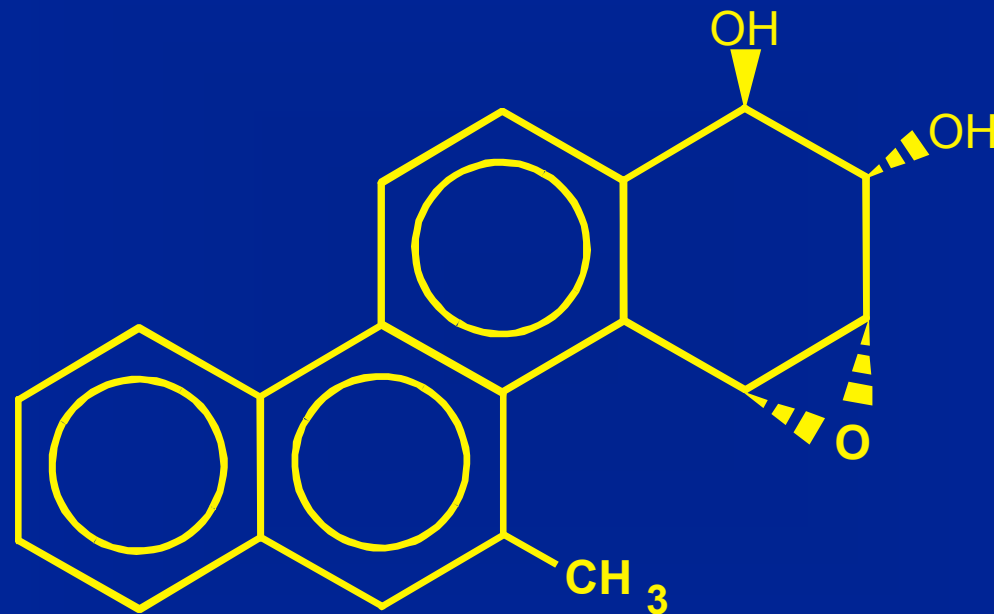


Antrachinon



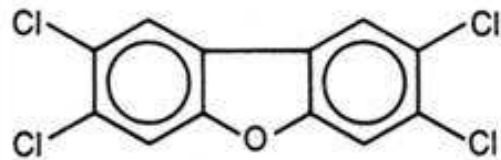
1-Methylpyren

## GENOTOXICKÝ METABOLIT 5-METHYLCHRYSENU:

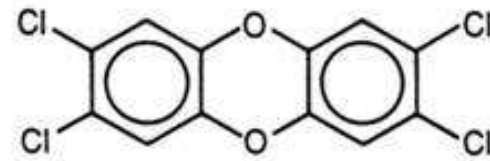


1,2-DIHYDROXY-3,4-EPOXY-5-METHYLCHRYSENE

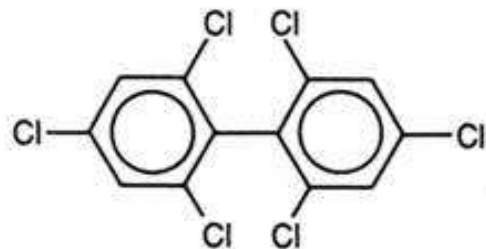
## Polychlorované dibenzo-p-dioxiny, dibenzofurany a bifenyly



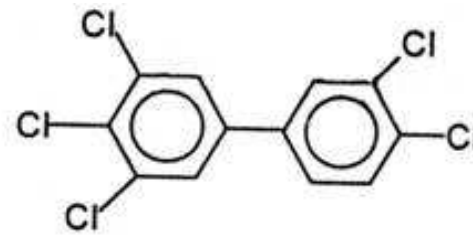
2,3,7,8-tetra-chlorodibenzofuran  
(TCDF)



2,3,7,8-tetra-chlorodibenzodioxin  
(TCDD)



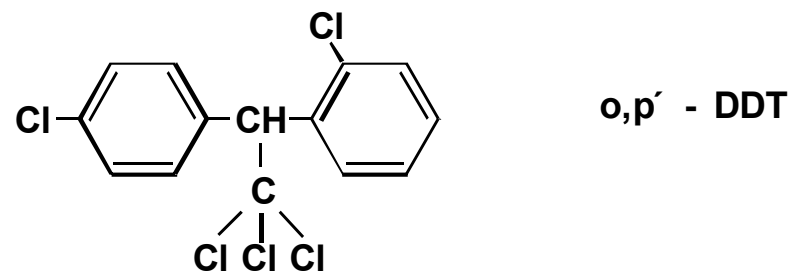
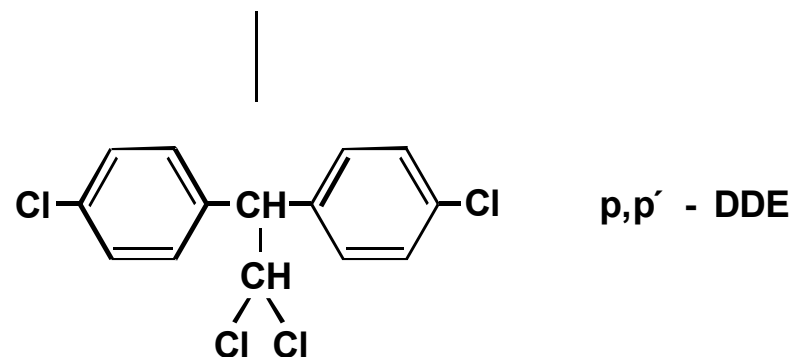
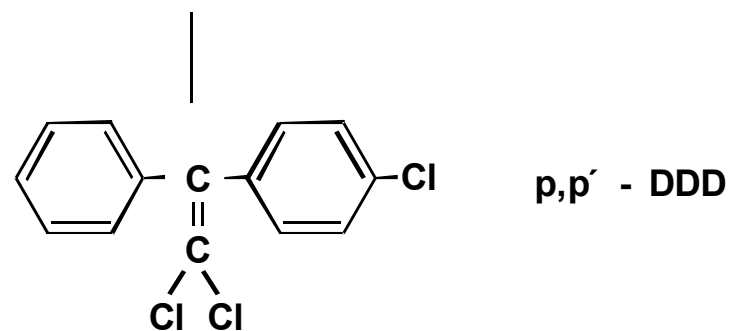
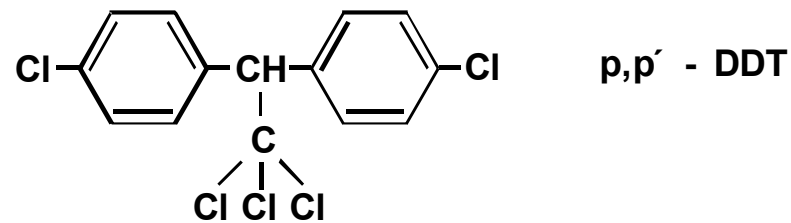
2,2',4,4',6,6'-Hexachlorobiphenyl  
(Not coplanar)



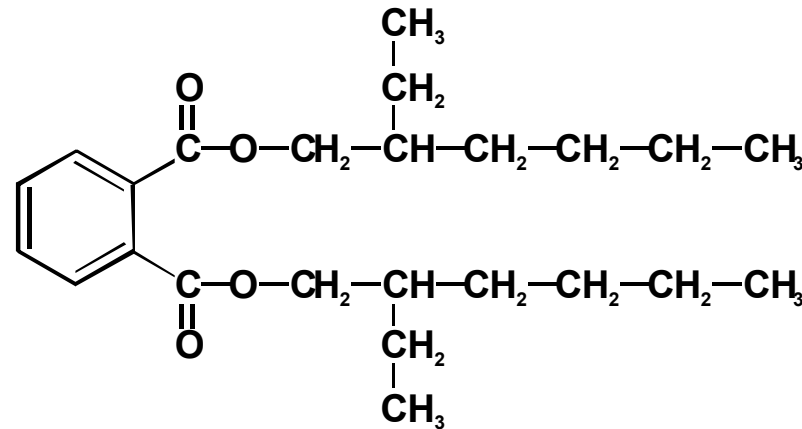
3,4,5,3',4'-pentachlorbifenyl  
(PCB)



## Organochlorové pesticidy a jejich residua

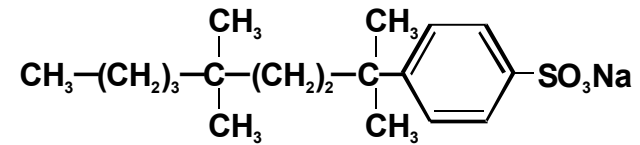


## Dialkylestery kyseliny ftalové (semipersistentní sloučeniny)

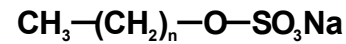


Di(2-ethylhexyl)ftalát (DEHP)

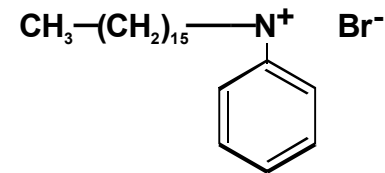
# Detergenty



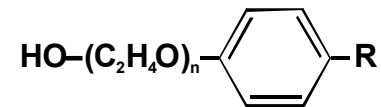
Tetrapropylénbenzensulfonan sodný



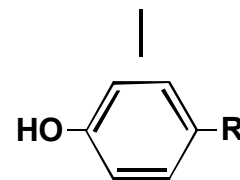
Alkylsulfonan sodný



Cetylpyridiumbromid

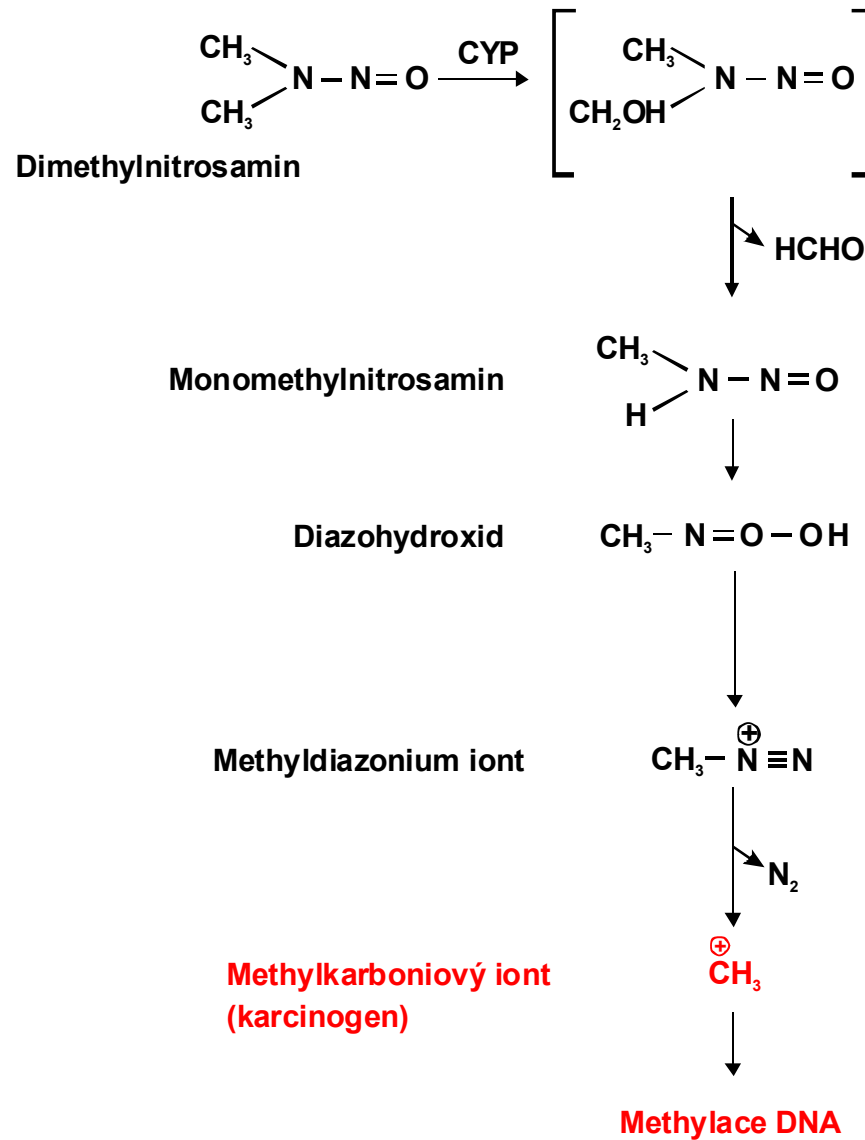


Polyglykolétery alkylovaných fenolů

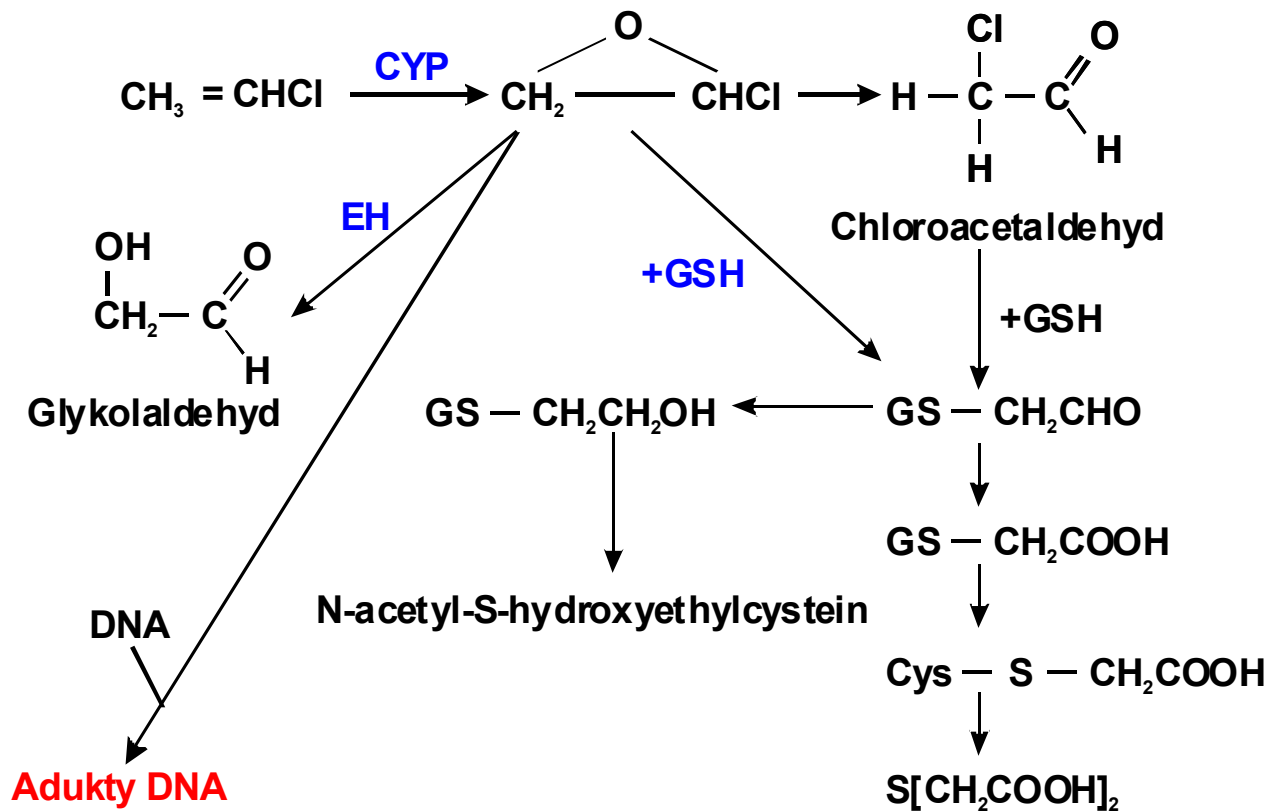


Alkylfenoly

# METABOLICKÁ AKTIVACE DIMETHYLNITROSAMINU (vznik alkylačního činidla)

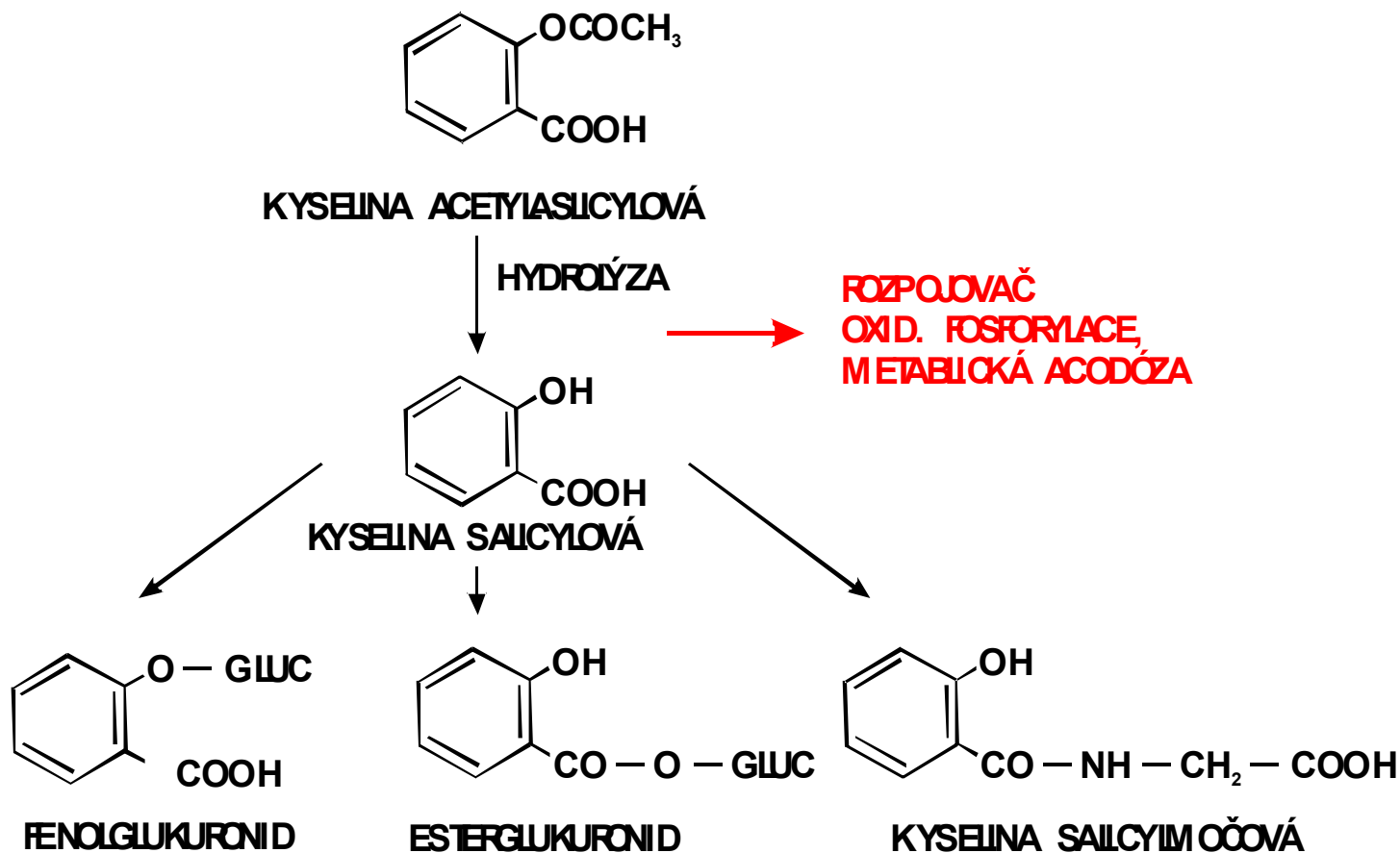


# METABOLISMUS VINYLCHLORIDU



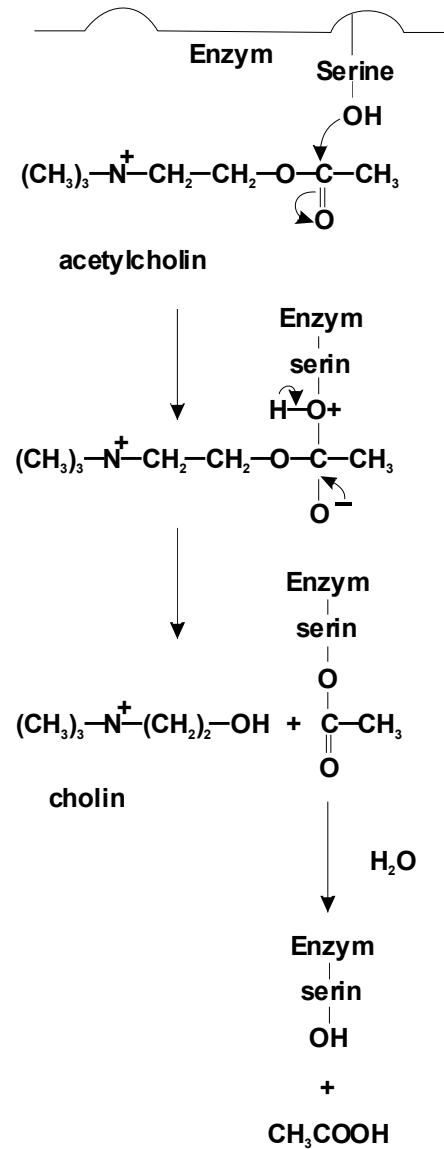
# METABOLISMUS ASPIRINU

(TOXICITA PŘI KONCENTRACI > 300MG/L V KRM)

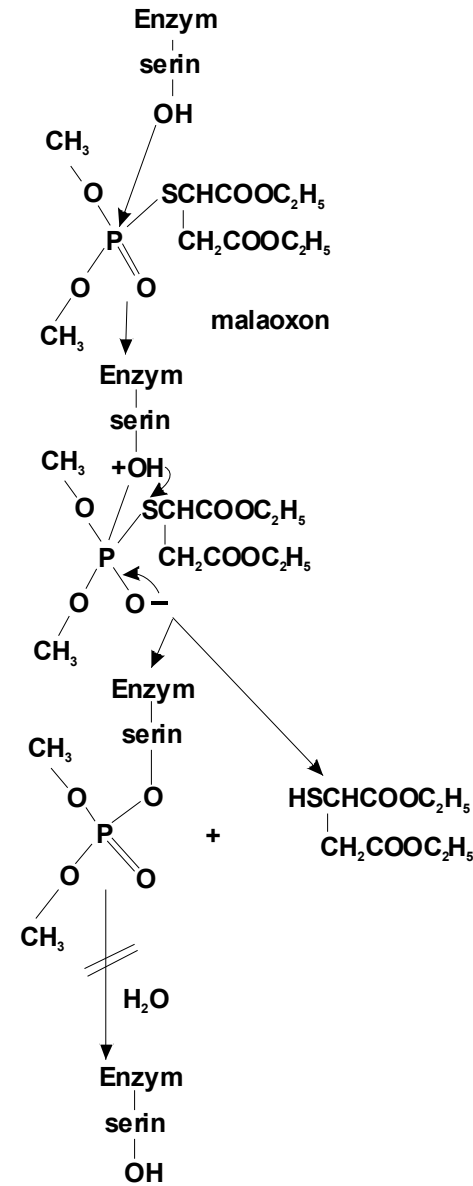


# ACETYLCHOLINESTERÁZY

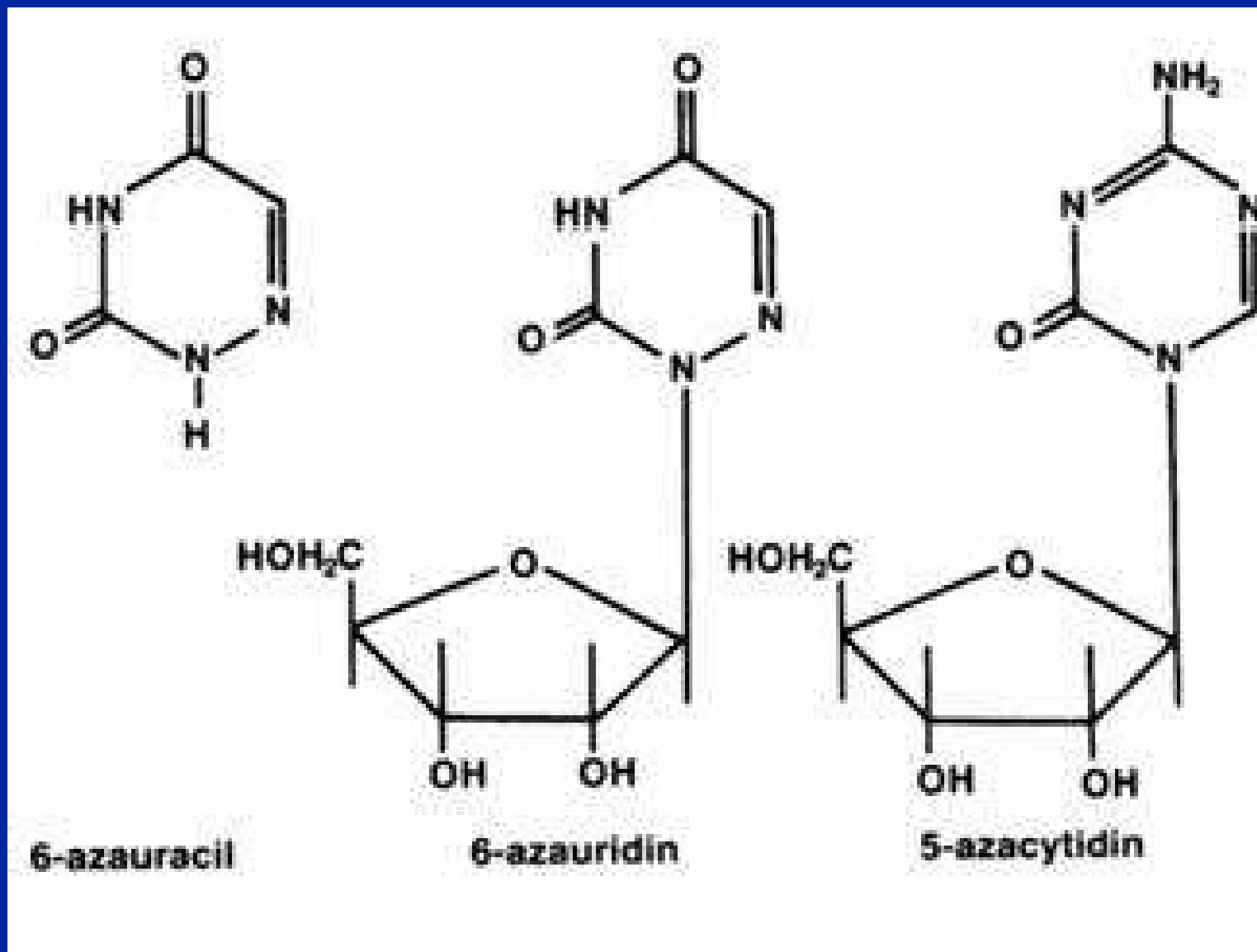
mechanismus hydrolyzy  
acetylcholinu



inhibice malaoxenem

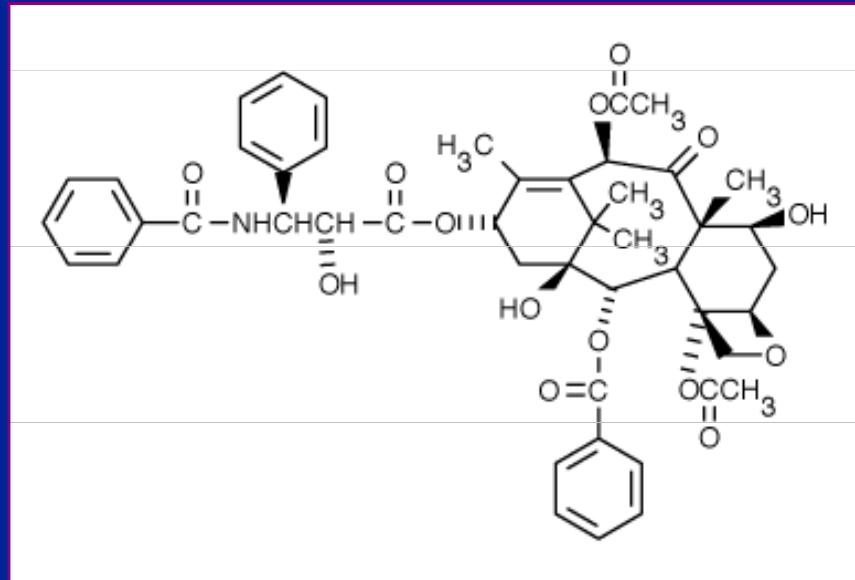


## Příklady farmak: cytostatika („antimetabolity“)



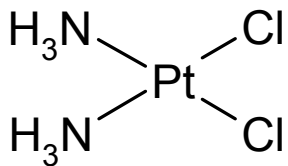


# CYTOSTATIKA: PACLITAXEL

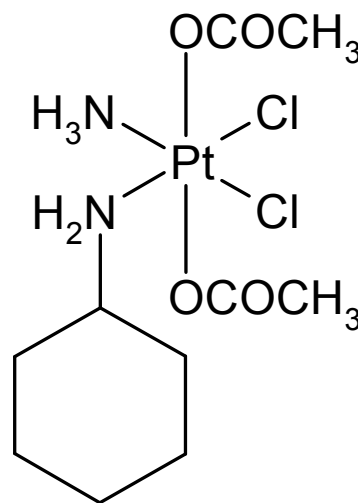


PACLITAXEL

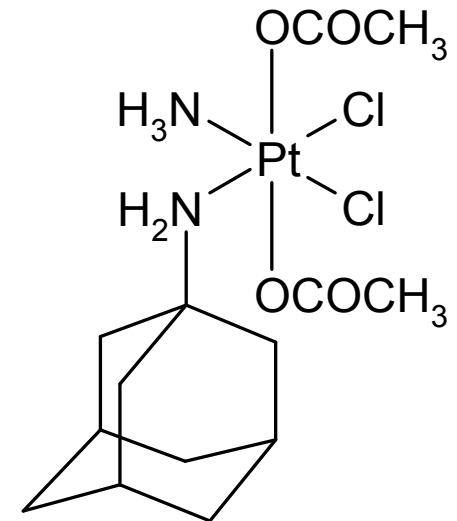
# CYTOSTATIKA: DERIVÁTY CISPLATINY



cisplatin

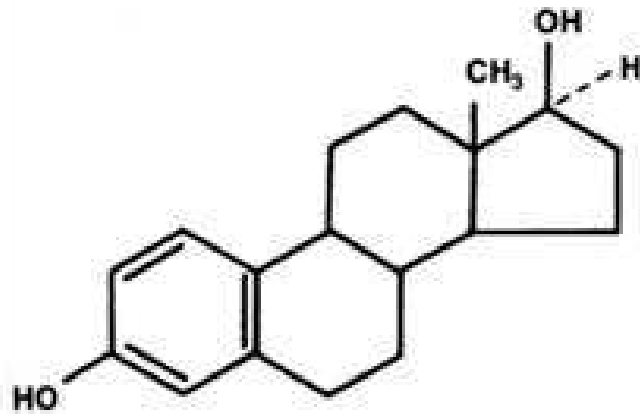


LA-2

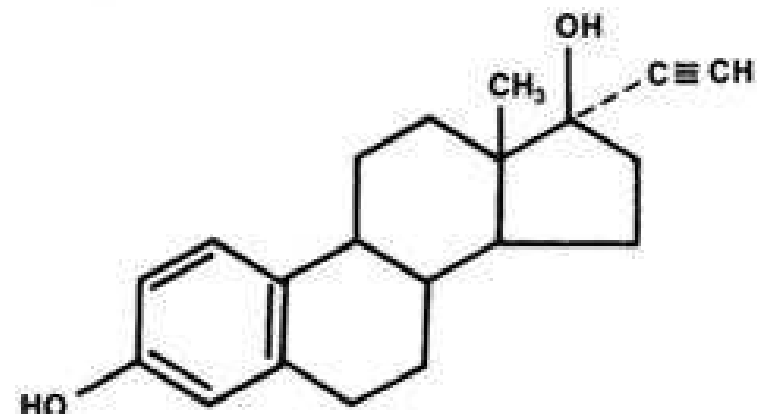


LA-12

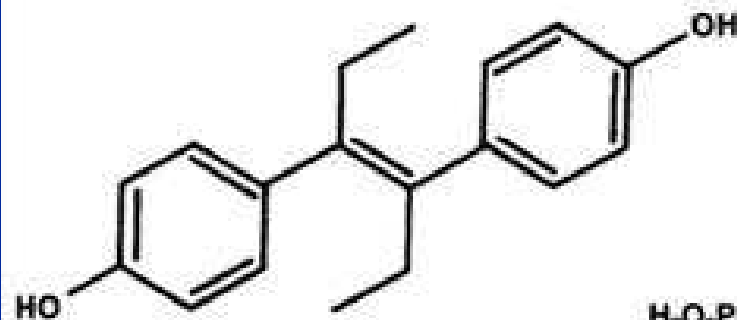
## Příklady farmak: estrogeny



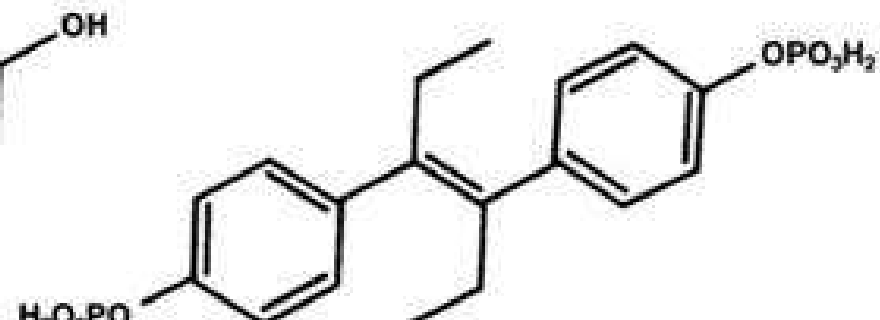
estradiol



ethinylestradiol

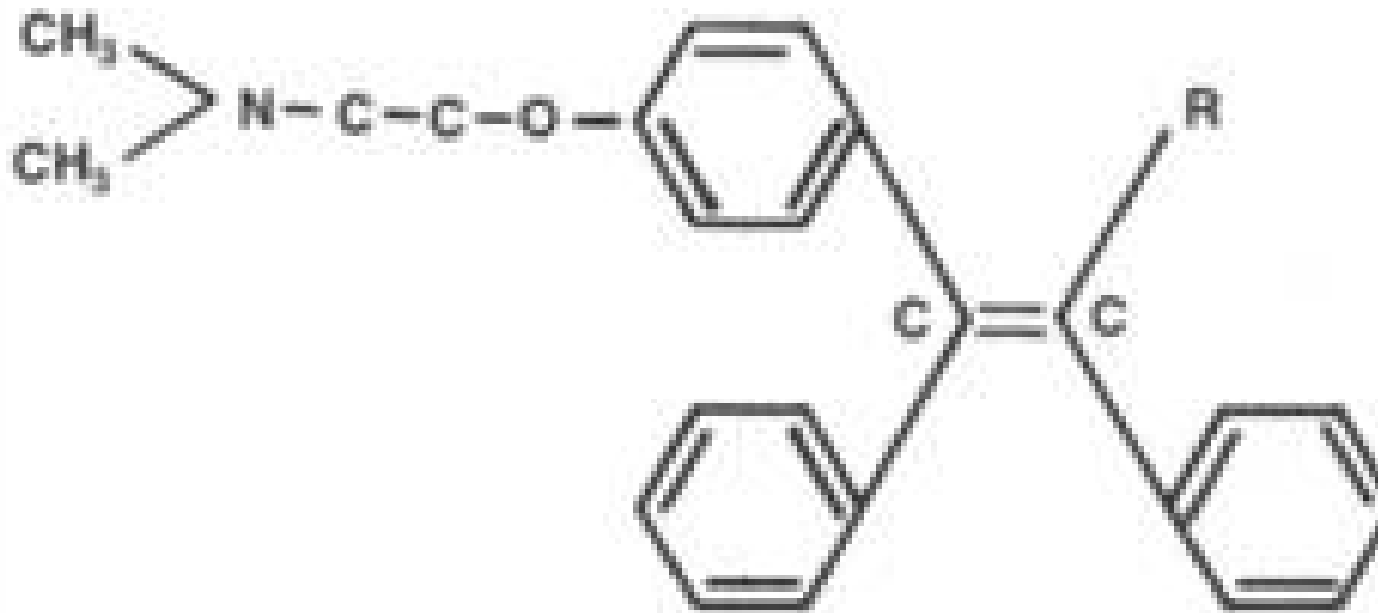


diethylstilbestrol



diethylstilbestroldifosfát

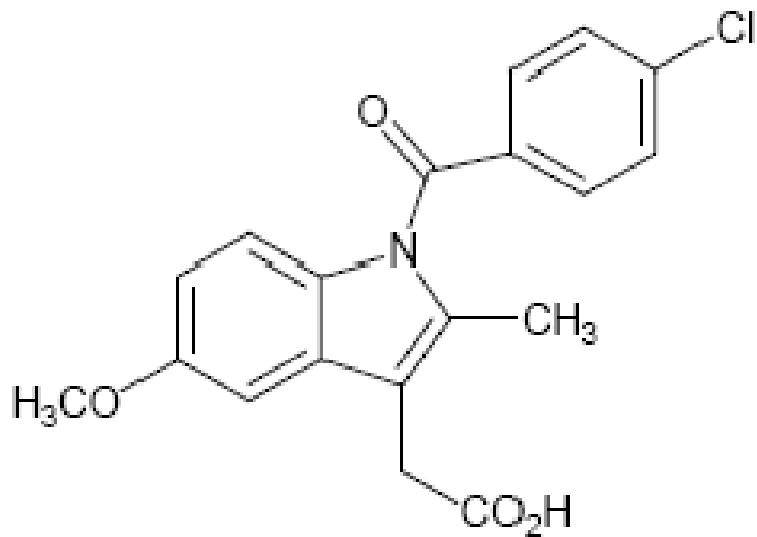
## Příklady farmak: antiestrogeny



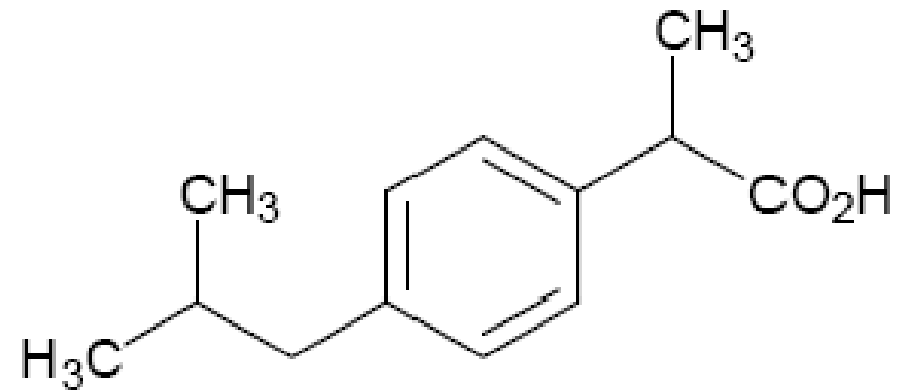
R = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> – tamoxifen

R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl – toremifen

## INHIBITORY CYKLOOXYGENÁZ (NSAID)

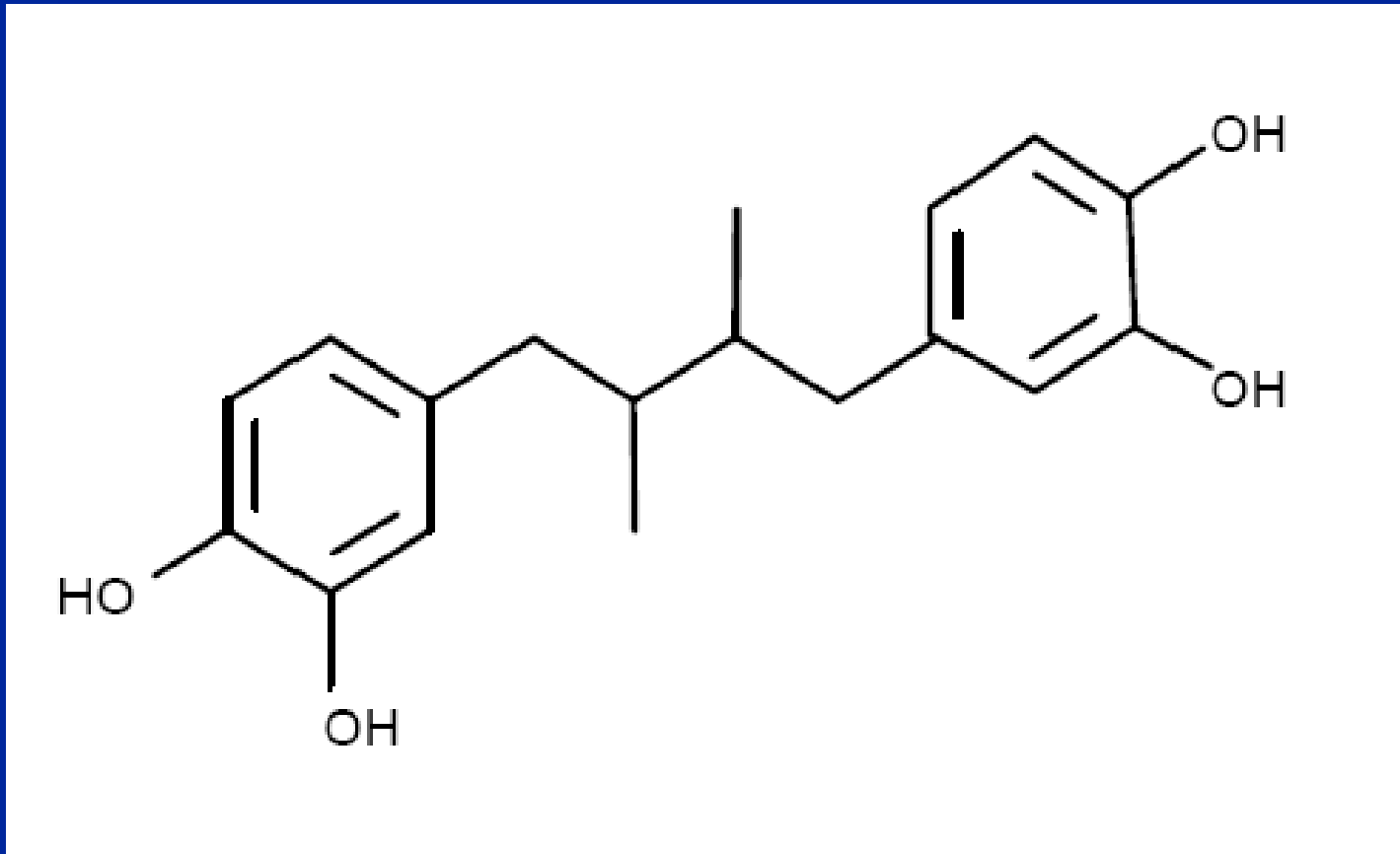


Indomethacin



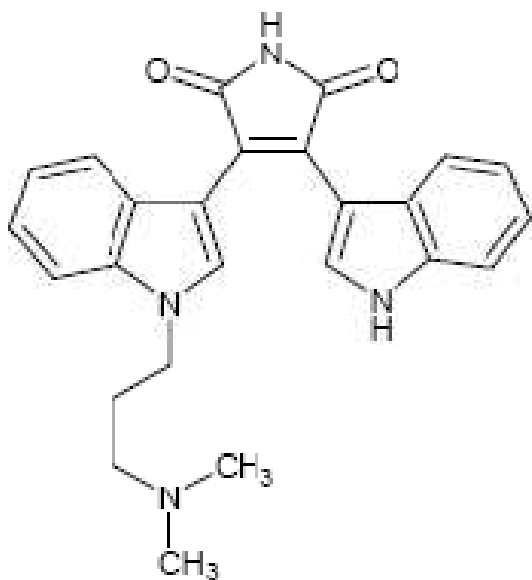
Ibuprofen

# INHIBITORY LIPOXYGENÁZ

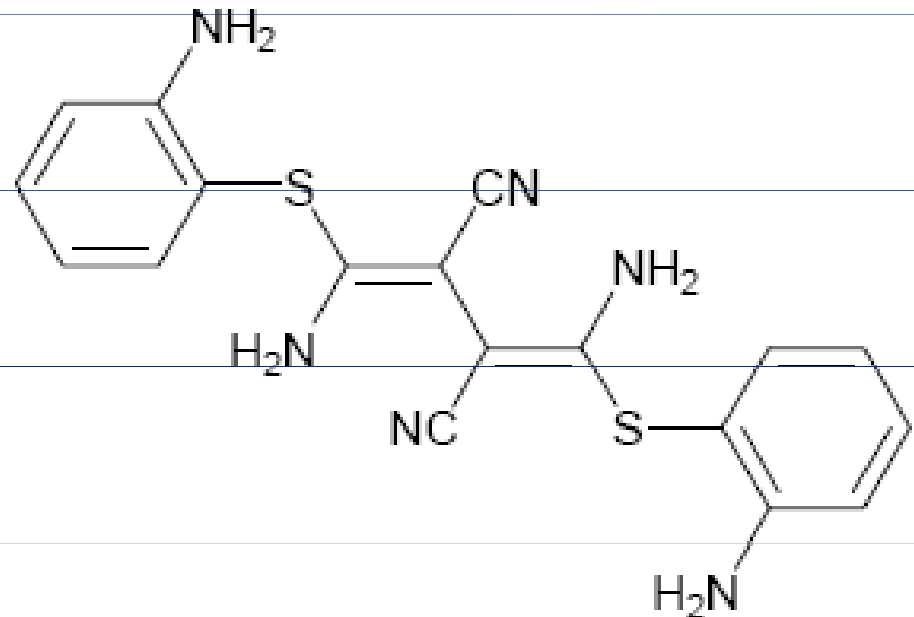


Nodihydroguaiaretic acid (NDGA)

# POTENCIÁLNÍ LÉČIVA: INHIBITORY PROTEINKINÁZ



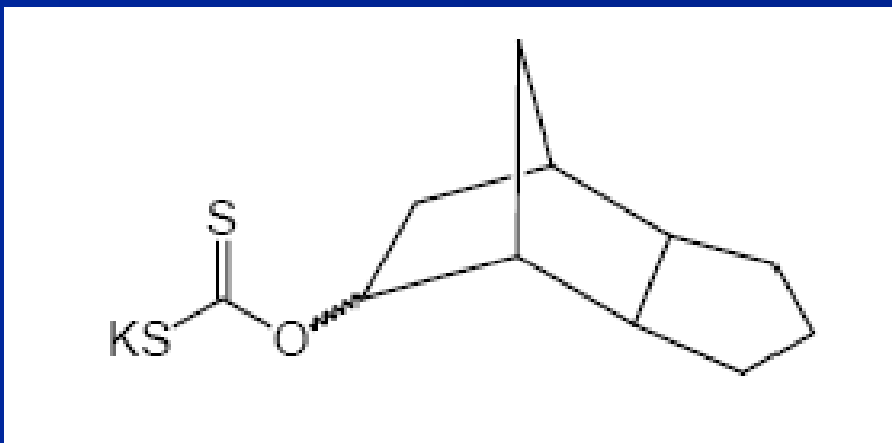
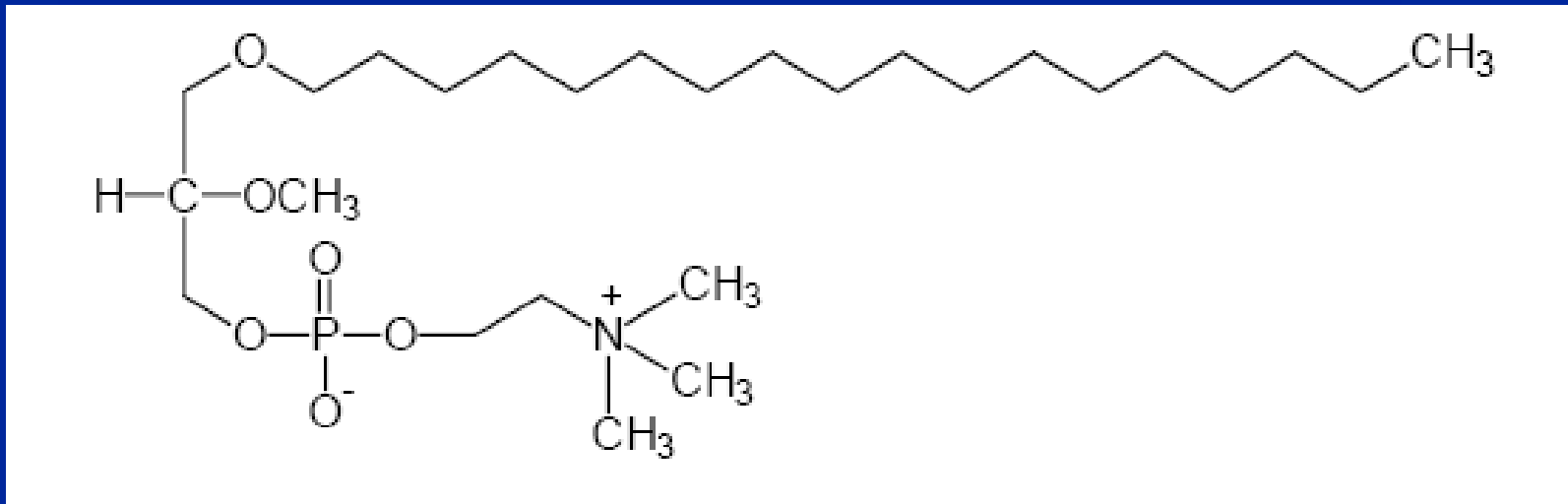
GF109203X (inhibitor PKC)



U0126 (inhibitor MEK1/2)

# INHIBITORY FOSFOLIPÁZ

ET-18-OCH<sub>3</sub> (1-O-octadecyl-2-O-methyl-rac-glycero-3-phosphorylcholine)



D-609

(tricyclodecan-9-yl-xanthate)