

## 15. Fejezet

# XENOBIOTIKUMOK TOXICITÁSÁNAK MECHANIZMUSAI

Áttekintő fejezet érdeklődőknek

### I. A MÉRGEZŐ HATÁSHOZ VEZETŐ FŐ LÉPÉSEK (1-4) és MECHANIZMUSAIK

#### 1. Az invázió mechanizmusai – az expozíció helyétől a célmolekuláig

a. Az inváziót elősegítő és hátráltató folyamatok: Felszívódás *versus* preszisztémás elimináció, megoszlás a támadáspont irányába *versus* megoszlás más irányba, kiválasztás *versus* visszaszívódás, toxikálás *versus* detoxikálás – az utóbbi lejjebb részletezve.

#### b. Xenobiotikumok toxikálása: *toxikus metabolitok képzése*

- Elektrofil vegyületek mint toxikus metabolitok
  - *Nem-ionos* elektrofilek: 1. táblázat
  - *Kationos* elektrofilek: 2. táblázat
- Szabadgyökök mint toxikus metabolitok
- Nukleofil vegyületek mint toxikus metabolitok – ritkán képződnek

#### c. Xenobiotikumok detoxikálása: inaktív, atoxikus metabolit képződése

- Funkciós csoport nélküli vegyületek detoxikálása
- Funkciós csoportot hordozó vegyületek detoxikálása
- Elektrofil vegyületek detoxikálása
- Nukleofil vegyületek detoxikálása
- Szabadgyökök detoxikálása

#### 2. Az endogén célmolekulával történő reakció mechanizmusai

a. A reakció módjai: Nem kovalens kötődés, kovalens kötődés, H-atom absztrakció (szabadgyökök által), oxidáció, hidrolízis (egyes fehérje-toxinok által)

#### b. A reakció következményei

- A célmolekula funkciójának változása – aktiválás vagy gátlás
- A célmolekula destrukciója
- A fehérje célmolekula antigénné válik (neoantigén képződés)

#### 3. A celluláris funkciózavar és károsodás mechanizmusai

a. A celluláris szabályozás toxikus zavarai

b. A celluláris *létfenntartó* működések toxikus károsodása

c. A celluláris *szolgáltató* működések toxikus károsodása

#### 4. A sejtkárosodás progressziójának mechanizmusai: elégtelen adaptáció és/vagy reparáció

a. Adaptív mechanizmus SH-reaktív xenobiotikumok citotoxikus hatása ellen: elektrofil stressz válasz

b. Reparációs mechanizmusok DNS-reaktív (genotoxikus) xenobiotikumok daganatkeltő hatása ellen

c. Nem-genotoxikus (epigenetikus) karcinogének és hatásmechanizmusuk

### II. ÖSSZEFOGLALÁS ÉS KÖVETKEZETÉSEK

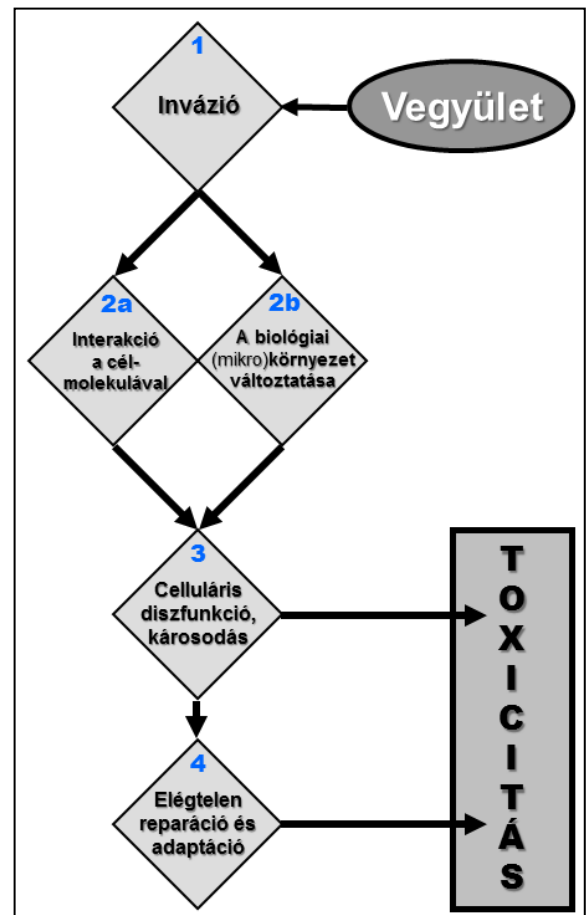
A szövegben zárójelbe írt számokkal utalunk az adott téma bővebb ismertetésének helyére az 1-14 fejezetekben. A törtjel előtti szám a fejezetet, az azt követő szám az oldalt jelöli.

## I. A MÉRGEZŐ HATÁSHOZ VEZETŐ FŐ LÉPÉSEK (1-4) és MECHANIZMUSAIK

A xenobiotikumok óriási száma és a lehetséges károsodások sokfélesége miatt a vegyülettel történő expozíciótól a károsodás manifesztációjáig tartó – a toxicitás mechanizmusait felölelő – eseménysorozat rendkívül változatos lehet. A legösszetettebb mérgezési folyamat leegyszerűsítve négy fázisra bontható (lásd jobbra – 1. ábra):

1. A vegyület az expozíció helyéről – pl. tápcsatorna, tüdő, bőr – aktív formában támadáspontjára jut (invázió).
2. Az aktív mérgező reagál az endogén célmolekulával – pl. receptorral, enzimmel, a DNS-el (2a) –, vagy esetleg megváltoztatja a biológiai (mikro)környezetet (2b).
3. A célmolekulával történő reakció és/vagy a biológiai (mikro)környezet megváltozásának hatására elsődleges celluláris funkciózavar és/vagy szerkezeti károsodás lép fel.
4. Ha az elsődleges funkciózavarhoz történő adaptáció és/vagy a primer károsodás reparációja elégtelen vagy hibás, akkor a zavar/lézió kiterjed, és végső formájában manifesztálódik.

Az alábbiakban e négy fázisban szerepet játszó fontosabb mechanizmusokat tekintjük át.



### 1. Az invázió mechanizmusai: az expozíció helyétől a célmolekuláig

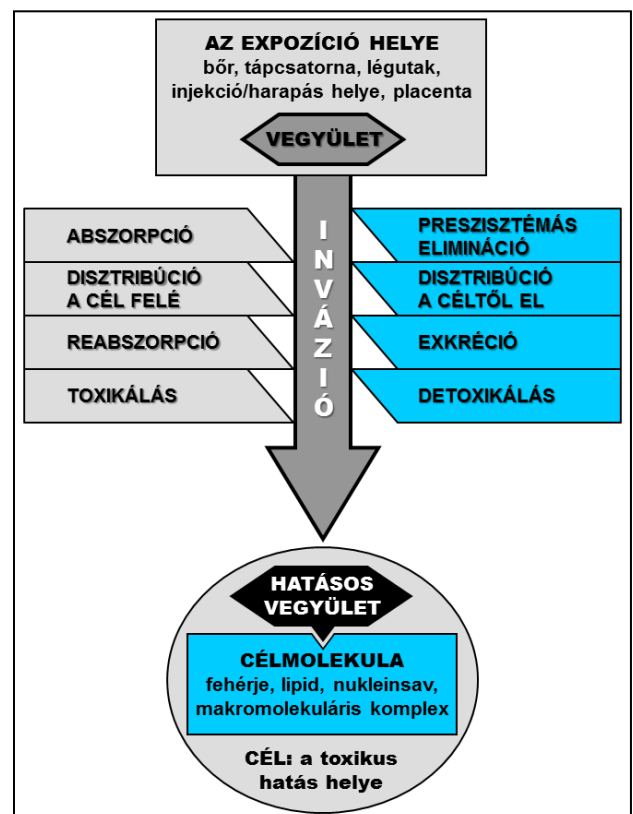
**a. Az inváziót elősegítő és hátráltató folyamatok.** A toxikus hatás mértékét elsősorban az határozza meg, hogy **támadáspontja környezetében mekkora koncentrációt ér el, és meddig tartózkodik ott az aktív mérgező vegyület.** A külső expozíció mértékén és tartósságán kívül ezt egymással ellentétes folyamatok határozzák meg (lásd jobbra – 2. ábra).

A hatásos vegyület (aktív mérgező) jelenlétét a hatáshelyen (a célmolekula környezetében) az alábbi folyamatok növelik:

- Felszívódás (abszorpció): a vegyületnek a külső vagy belső testfelszínről a vérbe, illetve a szisztémás keringésbe történő jutása.
- Támadáspont irányába történő szöveti megoszlás (disztribúció).
- A vérből a bélbe vagy a vesetubulusokba jutott vegyület visszaszívódása a keringésbe (reabszorpció).
- Bioaktiválás (más néven toxikálás).

A fentiekkel szemben ható folyamatok:

- Preszisztémás elimináció: a vegyület eliminációja még mielőtt az expozíció helyéről (pl. a bélből) a szisztémás keringésbe jutna (pl. biotranszformációval a bélmukózában és a májban).
- A támadásponttól eltérő irányba történő szöveti megoszlás (pl. felhalmozódás a zsírszövetben).
- Kiválasztás (exkréció).
- Méregtelenítés (detoxikálás).



A mérgező vegyületek **felszívódásának**, **preszisztémás eliminációjának**, **disztribúciójának** és **exkréciójának** mechanizmusai elvileg nem különböznek azoktól, amelyek a gyógyszervegyületek szervezetben belüli sorsát meghatározzák. Ezeket farmakológiai tanulmányaik során megismerhették. Számos speciális mechanizmus is közrejátszik azonban a mérgező vegyületek toxikálásában és detoxikálásában, ezért ezeket a következőkben taglaljuk.

### b. Xenobiotikumok toxikálása: toxikus metabolitok képzése

Sok xenobiotikum – mint például a szén-monoxid, a nikotin, a dioxin (TCDD) és a merkuri-sók – maga idézi elő a mérgező hatást. Más mérgezésekben azonban a károsodást nem (vagy nem csak) a szervezetbe jutott vegyület váltja ki, hanem annak metabolitja vagy esetleg a hatására képződött oxigén szabadgyök. A mérgező metabolit képződéséhez vezető biotranszformációs folyamatot toxikálásnak nevezzük. A toxikálás leggyakrabban kémiai reakciók metabolitok képzését jelenti, amelyek fő formái az elektrofil metabolitok és a szabadgyökök. Nukleofil reaktív metabolitok ritkán képződnek.

#### • Elektrofil vegyületek mint toxikus metabolitok

Az *elektrofil vegyületek* olyan molekulák, amelyek elektronhiányos – vagyis részleges vagy teljes pozitív töltéssel bíró – atomot tartalmaznak. A részleges pozitív töltéssel bíró atomot zárójelbe tett pozitív jellel (+) jelölik; az ilyen vegyület nem-ionos elektrofilnek nevezhető. A *teljes* pozitív töltéssel bíró atomot pozitív jellel jelölik; az ilyen vegyületet pedig kationos elektrofilnek nevezik. Az elektrofil vegyületek a részleges vagy teljes pozitív töltésű atomjukon keresztül kovalens kötés kialakulását eredményező reakcióba léphetnek olyan molekulákkal, amelyek nukleofil (azaz elektrondús) atomokat (pl. S, N, O) tartalmaznak.

#### 1. Táblázat. Nem-ionos elektrofilek mint toxikus metabolitok

<b>Nem-ionos elektrofil metabolit</b>	<b>ANYA-VEGYÜLET</b>	<b>ENZIM, amely a metabolitot képzí</b>	<b>TOXIKUS HATÁS</b>	<b>Fejezet oldal</b>
<b>Aldehidek, ketonok</b>				
acetaldehid	etanol	ADH	Daganatképződés	7/13
2,5-hexándion	hexán	CYP	Perifériás neuropátia	7/7
<b><math>\alpha</math>, <math>\beta</math>-telítetlen aldehidek és ketonok</b>				
akrolein	ciklofoszfamid	CYP	Hemorrágiás cisztitis, SOS	GYT
2-fenil-akrolein (atropaldehyd)	felbamát	Észteráz $\rightarrow$ ADH	Csontvelő- és májkárosodás	GYT
4-hidroxiionenal	endogén zsírsav	Lipid peroxidáció	Sejtkárosodás	7/21
<b>Kinonok, kinoniminek</b>				
NAPBQI	paracetamol	CYP	Májnekrózis	3/18
p-benzokinon	benzol	CYP	Csv-károsodás, AML	7/4
<b>Epoxidok</b>				
aflatoxin B <sub>1</sub> 8,9-epoxid	aflatoxin B <sub>1</sub>	CYP	Primer májkarcinóma	7/6
benzpirén-diol-epoxid	benzpirén	CYP $\rightarrow$ EH $\rightarrow$ CYP	Daganatképződés	7/7
vinilklorid-epoxid	vinilklorid	CYP	Máj angioszarkóma	7/6
<b>Sav-halidok, tiosav-halidok és tio-ketének</b>				
karbonil-klorid (foszgén)	kloroform	CYP	Májnekrózis	7-22
trifluoroacetyl-klorid	halotán	CYP	Neoantigén-képződés $\rightarrow$ immunhepatitisz	GYT
egy tiosav-klorid	triklóretilén	GST $\rightarrow$ CC $\beta$ L	Vesekárosodás	7/25
egy tioketén	triklóretilén	GST $\rightarrow$ CC $\beta$ L	Vesekárosodás	7/25
<b>Nitrozo-vegyületek</b>				
nitrozo-szulfametoxazol	szulfametoxazol	CYP	Neoantigén képződés	GYT
nitrozo-benzokain	benzokain	CYP	$\rightarrow$ allergiás reakció	7/22
<b>Foszfónátok</b>				
paration	paraoxon	CYP	Irrev. kolinészteráz gátlás	4/7

*Rövidítések:* ADH, alkohol-dehidrogenáz; CC $\beta$ L, cisztein-konjugátum  $\beta$ -liáz; CYP, citokróm P450; EH, epoxid-hidroláz; GYT, a gyógyszeres tananyagban; NAPBQI, N-acetyl-p-benzokinonimin; SOS, sinusoidal obstruction syndrome (a máj-szinusziódokban bekövetkező endotél-károsodás és trombózis okozza).

Elektrofil metabolitok számos xenobiotikum károsító hatásáért felelősek. Például az elektrofil 2,5-hexándion – és nem az anyavegyület – okozza az ismételt n-hexán expozíció után fellépő perifériás axonopátiát. A paracetamol májkárosító hatásáért a belőle keletkező N-acetil-p-benzokinonimin felelős; a vinilklorid, a benzpirén és az aflatoxin karcinogén hatásáért pedig epoxidjaik. Reaktív elektrofil metabolitok a kloroformból és a halotánból képződő savkloridok, a foszgén (karbonil-klorid), illetve a trifluoroacetyl-klorid is. Az elektrofil metabolitok képződését rendszerint a citokróm P450 (CYP) enzimsalád egy vagy több tagja katalizálja, mert ezek gyakran építenek a molekulába egy O atomot, amelynek elektronszívó hatása a szomszédos C-atomot (ritkábban N- és P-atomot) elektronhiányossá teszi. Az 1. és 2. táblázat példákat tüntet fel a nem-ionos vagy kationos elektrofil metabolitok képződésére, megadva az anyavegyületüket, a képző enzime(ke)t, a fő toxikus hatást, és bővebb tárgyalásuk helyét a Toxikológia jegyzetben.

## 2. Táblázat. Kationos elektrofilek mint toxikus metabolitok

Kationos elektrofil metabolit	ANYA-VEGYÜLET	ENZIM, amely a metabolitot képi	TOXIKUS HATÁS	Fejezet oldal
<b>Karbónium ionok</b>				
egy benziles karbokation	7,12-DMBA	CYP → SULT	Daganatképződés	11/9
metilkarbónium ion	DMNA	CYP	Daganatképződés	11/9
metilkarbónium ion	NNK	CYP	Daganatképződés	11/13
piridil-oxibutil KI	NNK	CYP	Daganatképződés	11/13
metilkarbónium ion	temozolomid	spontán reakció	Tumorsejt-pusztulás	11/43
<b>Nitrénium ionok</b>				
egy aril-nitrénium ion	AAF, DMAB	CYP → SULT	Daganatképződés	11/10
egy aril-nitrénium ion	2-naftilamin	CYP → UGT	Daganatképződés	11/10
egy aril-nitrénium ion	4-AB, HAA	CYP → NAT	Daganatképződés	11/10
<b>Szulfónium ionok</b>				
egy fél kénmustár-eredetű episzulfónium ion	1,2-dibróm-etán	GST	Vesekárosodás	4/36
egy fél kénmustár-eredetű episzulfónium ion	1,2-diklór-propán	GST	Máj kolangioszarkóma	7/27 11/11
<b>Fémionok</b>				
metil-Hg ion, CH <sub>3</sub> -Hg <sup>+</sup>	dimetil higany	?	KIR-i károsodás	6/21
trimetil-Pb ion, (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -Pb <sup>+</sup>	tetraetil-ólom	?	KIR-i károsodás	6/5
merkuri ion, Hg <sup>2+</sup>	fém-higany	Kataláz	KIR-i károsodás	6/6

*Rövidítések:* AAF, acetilaminofluorén; 4-AB, 4-aminobifenil; DMAB, dimetilamino-azobenzol (vajsárga); CYP, citokróm P450; 7,12-DMBA, 7,12-dimetilbenzantracén; DMNA, dimetilnitrozamin; GST, glutation-S-transzferáz; HAA, heterociklusos aromás aminok; KI, karbónium ion; KIR, központi idegrendszer; NAT, N-acetyl-transzferáz; SULT, szulfotranszferáz; UGT, UDP-glukuronozil-transzferáz.

### • Szabadgyökök mint toxikus metabolitok

A *szabadgyökök* olyan molekulák vagy molekulafragmentumok, amelyek külső elektronhéjukon párosítatlan elektront tartalmaznak. A szabadgyököt a párosítatlan elektron jelenlétére utaló ponttal jelölik, feltüntetve az esetleges töltését is. A következő módon képződhetnek szabadgyökök:

- Egy elektron felvételével:  $X + e^- \rightarrow X^\bullet$
- Egy elektron veszteséssel:  $X - e^- \rightarrow X^{+\bullet}$ , vagy  $X^- - e^- \rightarrow X^\bullet$
- Egy kovalens kötés homolitikus hasadásával:  $X:Y \rightarrow X^\bullet + Y^\bullet$

Elektronfelvétellel képez például szabadgyököt a tüdőkárosító gyomirtó, a **paraquat**. Ez a biszkvaterner vegyület a pneumocitákban kumulálódik, majd a citokróm P450 reduktáztól elektront felvéve monokation-gyökké alakul. A paraquat monokation-gyök a felvett elektront továbbadhatja egy oxigénmolekulának; ezzel szuperoxid anion-gyököt (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>) képez és visszaalakul paraquattá (4/22). Az így folyó ún. redox körforgás során egy paraquatmolekula sok O<sub>2</sub><sup>•-</sup>-t termelhet. A következő oldalon látható, hogy a O<sub>2</sub><sup>•-</sup> prekursora a hidrogén-peroxidnak, majd a szuper-reaktív hidroxil szabadgyöknek (HO<sup>•</sup>), amely szövetkárosodást képes okozni. Hasonló mechanizmus lehet felelős a doxorubicin kardiotoxikus hatásáért is (5/16).



Elektronrúdus atomot tartalmazó (nukleofil) vegyületek – mint a tiolok, aromás aminok, hidrazinok, fenolok és hidrokinnok – elektronvesztés révén alakulhatnak reaktív szabadgyökké. Ezt az átalakulást jellemzően peroxidázok katalizálják. A granulociták *mieloperoxidáz* enzime például így toxikálhat gyógyszereket (pl. propiltiouracilt, metimazolt, prokainamidot, hidralazint) és más xenobiotikumokat (pl. fenolt, a benzol egyik metabolitját; ld. 7/4). A képzett szabadgyökök (pl. tiil-, fenoxil-, és amin-kation-gyökök) szerepet játszhatnak e vegyületek által okozott agranulocitózisban és lupusban (SLE). Peroxidázaktivitású a vese medullájában nagy mennyiségben jelen lévő *prostaglandin-H-szintetáz* is. Ennek az enzimnek szerepe lehet a fenacetin-nefropátia előidézésében, mert reaktív szabadgyököt képez a fenacetin metabolitjaiból, a paracetamolból és a p-aminofenolból. A húgyhólyag urotelsejtjeiben lévő *prostaglandin-H-szintetáz* pedig a hólyagba jutott monoacetyl-benzidint képes DNS-reaktív szabadgyökké alakítani, amely a benzidin hólyagrakot keltő hatásáért felelős (ld. 11/12).

A kovalens kötés homolitikus hasadását rendszerint redukció (elektronfelvétel) indukálja. Így bioaktiválódik például a szén-tetraklorid (CCl<sub>4</sub>) és a hidrogén-peroxid (HOOH). A CCl<sub>4</sub> (vagy Cl<sub>3</sub>C:Cl, a homolitikusan hasadó kötés elektronpárját kettősponttal jelezve) redukcióját CYP katalizálhatja:

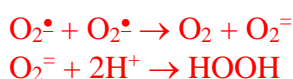


A keletkező triklorometil szabadgyök (Cl<sub>3</sub>C<sup>•</sup>) molekuláris oxigénhez történő addíciójával még reaktívabb triklorometilperoxi-gyökké (Cl<sub>3</sub>COO<sup>•</sup>) alakul, amely lipidperoxidációt és végül májnekrozist idézhet elő (ld. 7/20).

A HOOH redukatív hasítását átmeneti fémionok – kiváltképp az Fe<sup>2+</sup> – idézhetik elő:



Ez az ún. *Fenton-reakció* (ld. 3/22), amely a rendkívül reaktív hidroxilgyök (HO<sup>•</sup>) képződéséhez vezet. A HO<sup>•</sup> képzése így nem csak a katalizáló átmeneti fémionok toxikálásának mechanizmusa (pl. a vasé), hanem a hidrogén-peroxidé is. Számos enzim termel melléktermékként hidrogén-peroxidot (3/23). A paraquat redox körforgásában is előbb két negatív töltést hordozó peroxid-anion (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>), majd HOOH képződik az O<sub>2</sub><sup>•-</sup> gyökökből, spontán vagy szuperoxid-dizmutáz által katalizált módon (4/22-23):



Hasonlóan alakul hidrogén-peroxiddá (majd HO<sup>•</sup> gyökké) az aktivált fagociták NAD(P)H-oxidáz (NOX) enzime által termelt O<sub>2</sub><sup>•-</sup> is az ún. respiratory burst során (3/21, 11/28). A képződött HO<sup>•</sup> „vegyi fegyverként szolgál” élő kórokozók ellen, de a környező sejtek károsodását is okozhatja.

#### • Nukleofil vegyületek mint toxikus metabolitok – ritkán képződnek

Nukleofil (elektronrúdus) atomot (N, O) hordozó vegyületek reagálhatnak elektrofil, pozitív töltésű fém-iont tartalmazó endogén komplexekkel, mint pl. a hem-tartalmú citokróm-oxidáz (Fe<sup>3+</sup>), a hemoglobin (Hb) és az oxihemoglobin (Fe<sup>2+</sup>), ezekhez kötődve, vagy elektront adva le részükre. Reaktív nukleofil metabolitok ritkán képződnek. A kivételes példák közé tartozik a HCN képződése amigdalinból vagy linamarinból a bélben (bakteriális β-glukozidáz hatására), akrilnitrilből CYP-katalizált epoxidációt majd glutationnal történő konjugációt követően, valamint nitroprusszidból, annak tiolok hatására történő bomlása révén (8/12-14). A cianid-ion kötődve a citokróm-oxidáz ferri-ionjához, bénítja ezt az enzimet és gátolja a mitokondriális légzést (azaz az elektrontranszportot a molekuláris oxigénre). A hemoglobin ferro-ionjához erősen kötődő szén-monoxid a dihalometánok toxikus metabolitja, amely CYP-katalizált oxidatív dehalogénálásával képződik (8/4). Hidrogén-szelenid (H<sub>2</sub>Se) – a kén-hidrogénnél (H<sub>2</sub>S) erősebb nukleofil – képződhet a szelenit glutationnal (vagy más tiollal) történő spontán reakciójával (ezért vezethet mérgezéshez a szelenit túlzott bevitele). Methemoglobin-képző nukleofil metabolitok – pl. fenolok és hidroxilaminok – keletkezhetnek aromás szénhidrogének (pl. naftalin) C-hidroxilációjával és aromás aminok (pl. anilin, dapszon, benzokain) N-hidroxilációjával. Ezek a vörösvérsejtben elektront adhatnak le az Fe<sup>2+</sup>-tartalmú oxihemoglobinnak, ezzel elindítva a folyamatot, melynek egyik terméke Fe<sup>3+</sup>-tartalmú hemoglobin (azaz methemoglobin), a másik terméke pedig az oxihemoglobin oxigénmolekulájából képződő peroxid-anion (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>), amelyből előbb HOOH, majd pedig membránkárosító HO<sup>•</sup> gyök képződik (ld. az 5. oldalon). Így okoznak ezek a methemoglobin-képzők hemolízist is (8/7-9).

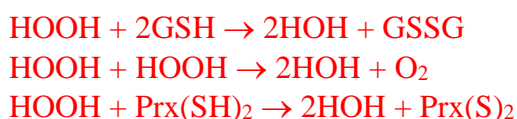
### c. Xenobiotikumok detoxikálása: inaktív, atoxikus metabolit képződése

Méregtelenítésnek tekintjük azt a biotranszformációt, amely eliminálja az aktív mérgező vegyületet (a mérgező anyavegyületet vagy reaktív metabolitját), vagy a reaktív metabolit képződését az anyavegyület más irányú biotranszformálásával megelőzi. A detoxikálás mindkét “stratégiáját” példázza a paracetamol biotranszformációja (3/18): a paracetamol glukuronidációval és szulfát-konjugációval eliminálódik, toxikus metabolitja – az NAPBQI – pedig glutationnal történő konjugációval. A méregtelenítés mechanizmusát a xenobiotikum kémiai tulajdonságai határozzák meg.

- Funkciós csoport nélküli vegyületek – mint pl. a benzol – detoxikálása két fázisban történik. Először egy funkciós csoport (pl. -OH) kerül a molekulára, majd a metabolit ezen keresztül konjugálódik egy endogén savval (pl. szulfonsavval, glukuronsavval), a konjugátum pedig kiválasztódik.
- Funkciós csoportot eleve hordozó xenobiotikumok (pl. paracetamol, amelynek fenolos -OH csoportja van) közvetlenül konjugálódhatnak. Így detoxikálódnak a fenolok és a hidrokinonok az -OH csoportjukon történő szulfonálás vagy glukuronidálás révén, valamint az aromás aminok (pl. szulfonamidok, dapszon, benzidin – 11/12) és a hidrazinok (pl. isoniazid, a giromitrin hidrazin-metabolitjai – 10/4) az -NH<sub>2</sub> csoportjuk acetilálása útján, ezzel megelőzve azt, hogy a peroxidázok ezeket a nukleofil vegyületeket reaktív szabadgyökökké alakíthassák, vagy más módon okozhassanak káros hatást (pl. az isoniazid a piridoxál depléciójával konvulziót – 3/4, vagy a dapszon hidroxilaminná oxidálódva methemoglobinémiát – 8/8).
- Az elektrofil vegyületek méregtelenítésének legáltalánosabb módja a glutationnal történő konjugáció. A tripeptid glutation (Glu–Cys–Gly) a sejtekben 2–10 mM koncentrációban előforduló tiol-csoportot hordozó nukleofil (7/28). Reakcióját elektrofil vegyületekkel glutation-S-transzferázok katalizálhatják (bár spontán is megtörténhet). A glutationkonjugátumok általában atoxikusak (azok kivételével, amelyek spontán intramolekuláris gyűrűképzéssel szulfónium iont képeznek – példák a 2. táblázat tartalmaz) és gyorsan kiválasztódnak. Az epoxidok és a kinonok speciális módon is detoxikálódhatnak; az előbbieket az epoxid-hidroláz diollá, az utóbbiakat a NADPH-kinon-reduktáz (NQO1, régi nevén DT-diaforáz) hidrokinonná alakítja (ld. pl. a benzol metabolizmusában, 7/4).
- A nukleofil cianid (CN<sup>-</sup>) detoxikálásának sajátos módja a rodaniddá (SCN<sup>-</sup>) történő biotranszformáció, amelyet a rodanáz és a 3-merkaptopiruvát-szulfurtranszferáz katalizál (8/15).
- A szabadgyököket antioxidánsok (pl. α-tokoferol, aszkorbinsav, glutation) méregteleníthetik. A gyökök H-atomot absztrahálhatnak antioxidánsokból, így gyökjellegük és reaktivitásuk megszűnik. A triklorometilgyök például reagálhat glutationnal (GSH), majd a keletkező glutationilgyökök (GS•) glutation-diszulfidot (GSSG) képeznek az alábbi reakciók szerint, majd glutation-diszulfidot a glutation-reduktáz 2 molekula glutationná (2 GSH) redukálja NADPH felhasználásával.



A toxikológiai szempontból rendkívül fontos hidroxilgyök (HO•) azonban olyan reaktív (féléletideje 10<sup>-9</sup> s), hogy “képtelen várni”, amíg antioxidánsal “találkozik”, így más endogén molekulákat is “megtámad”. Ennek kivédésének egyetlen módja képződésének megelőzése, ami prekursorának, a hidrogén-peroxidnak az eliminációjával lehetséges, három módon. Az első reakciót a szeléntartalmú glutation-peroxidáz, a másodikat a kataláz katalizálja, a harmadikban pedig egy ditiol-fehérje, a peroxiredoxin (Prx) vesz részt:



Minden méregtelenítési mechanizmus kapacitása véges, kimeríthető. Nagyfokú xenobiotikum-expozíció esetén a detoxikáló enzimek telítődhetnek, koszubsztrátjaik (pl. UDP-glukuronsav, glutation), valamint az antioxidánsok felhasználódhatnak, ezért az aktív mérgező vegyület kritikus koncentrációt érhet el támadáspontján. A paracetamol például csak azután károsítja a májat, miután toxikus metabolitja (az NAPBQI) a hepaticus glutationt depletálta az NAPBQI glutationnal történő konjugációjával (3/18).

## 2. Az endogén célmolekulával történő reakció mechanizmusai

A legtöbb xenobiotikum károsító hatását egy- vagy többféle endogén molekulával (célmolekula) történő reakciója váltja ki (1. ábra, 2a lépés). A reakció során az aktív mérge nem-kovalens vagy kovalens módon kötődhet a célmolekulához, vagy H-absztrakcióval, elektronelvonással, esetleg enzimatis módon megváltoztathatja azt. Ezeket a lehetőségeket példákkal mutatjuk be az alábbiakban.

- **Nem kovalens kötődés** játszik szerepet általában xenobiotikumok receptorokkal, ionszarnakkal és egyes enzimekkel történő többnyire specifikus reakciójában. Így kötődik például a sztrichnin (4/29) a gerincvelői motoneuronok glicinreceptorához, a TCDD (4/19) az intracelluláris arilhidrokarbon- (Ah-) receptorhoz, a szaxitoxin a feszültségfüggő Na<sup>+</sup>-csatornához, a forbolészterek (11/24) pedig a proteinkináz C-hez (PKC). A doxorubicin (5/16) és az akridinvegyületek beékelődése (interkalációja) a DNS-bázispárok közé is nem-kovalens kötődéssel történik. A mevalonsav-útvonal kulcsenzimének (HMG-CoA redukáz) gátlásával a sztatinok nem csak a koleszterin szintézisét csökkentik (ami terápiás hatású), hanem pl. az ubiquinonét és szeloenzimekét is, ami szerepet játszhat a miotoxikus hatásukban (ld. a gyógyszerterében).
- A **kovalens kötődés** toxikológiai jelentősége nagy, hiszen a célmolekulák tartós módosulását eredményezi. Elektrofil vegyületek endogén molekulák nukleofil csoportjaihoz kötődnek – pl. az NAPBQI fehérjék -SH csoportjához (3/18), egyes epoxidok pedig a DNS-bázisok -NH<sub>2</sub>, =NH, vagy =O csoportjához (11/14-15). Ezzel szemben a nukleofil CO és CN<sup>-</sup> a hem-fehérjék (pl. hemoglobin, ill. citokróm-oxidáz) elektrofil Fe-ionjával létesítenek koordinatív-kovalens kötést (8/3, ill. 8/12). Szabadgyökök is addicionálódhatnak endogén molekulákhoz. Így például a DNS guaninból 8-hidroxi-guanin képződhet HO• hatására (11/16).
- Szabadgyökök (pl. Cl<sub>3</sub>COO•, HO•) **H-atomot is vonhatnak el** endogén vegyületekből, így azokat alakítva gyökké. Ez a reakció vezethet a telítetlen zsírsavakat tartalmazó lipidek peroxidációjához (7/21), fehérjék SH-csoportjainak diszulfidárá történő oxidációjához és a DNS-ben a foszfodiészter kötés hasadásához (11/7).
- Egyes vegyületek – mint például a nitrit-ion (8/6) és a dapszon hidroxilamin-metabolitja (8/8-9) – a hemoglobin Fe<sup>2+</sup> ionját **oxidálják**, és methemoglobinképződést indukálnak. Néhány toxin **enzimként** viselkedik. Ilyen például a ricin (9/20), amely a riboszóma-RNS hidrolitikus fragmentációját idézi elő, valamint a botulinum toxin (9/21), amely hidrolizálja az ún. fúziós fehérjéket, amelyek révén a kolinerg neuronok vezikulumai kapcsolódhatnak a neuron preszinaptikus membránjához, hogy azután acetilkolin tartalmukat exocitózissal a szinaptikus részbe üríthessék.

A toxin – célmolekula reakciónak több hatása lehet magára a célmolekulára:

- megváltoztathatja funkcióját
- destrukcióját idézheti elő – példa erre a peroxidált lipidek fragmentációja (7/21)
- Antigénvé teheti – így pl. a halotán narkózis során a májban keletkező trifluoroacetilált fehérjék immunválaszt – halotán-hepatitist – indukálhatnak, a Ni<sup>2+</sup> ionok pedig kontakt dermatitist (5/6).

Ha a xenobiotikum hasonló a célmolekula endogén aktivátorához, akkor **fokozhatja** a célmolekula funkcióját. Ezért aktiválja a nikotin az N-típusú acetilkolin-receptort (4/15), a domoát (algák által termelt, tengeri kagylókban és rákokban felhalmozódó és azokat mérgezővé tevő toxin) a glutamát-receptort, az Pb<sup>2+</sup> ion és a forbolészterek (pl. forbol-mirisztát-acetát, PMA) pedig a proteinkináz C-t (11/24).

Gyakoribb azonban, hogy a xenobiotikum **gátolja** a célmolekulák működését. A gömbhalban (fugu) lévő tetrodotoxin (8/2) és a szaxitoxin (ún. paralytic shellfish toxin) pl. akadályozza a feszültségfüggő Na<sup>+</sup>-csatornák nyitását, a DDT (4/5) és a piretroid inszekticidek (4/16) pedig gátolják ezek záródását. Fehérjékhez kovalensen kötődő vagy SH-csoportjukat oxidáló xenobiotikumok inaktíválhatnak enzimeket, transzportereket, citoszkeletális fehérjéket. DNS-hez kötött vegyületek (adduktok) a DNS templát-funkcióját zavarva hibás bázispárosítást okozhatnak (11/14). Ezzel járhat a 8-hidroxi-guanin képződése is (11/16).

Xenobiotikumok nem mindig célmolekulán hatva váltják ki a toxikus hatást, egyesek a *biológiai (mikro)környezet* megváltoztatásával is árthatnak (1. ábra, 2b lépés). Példaként említhetők az ún. szétkapcsolószerek, mint a dinitrofenol gyomirtók (4/21) és a fungicid pentaklorfenol (4/26). Ezek a lipofil vegyületek az enyhén bázikus mitokondriális mátrixterbe diffundálva ott disszociálják fenolos protonjukat, és így lerombolják azt a belső membrán két oldala között fennálló, befelé irányuló protongradienst, amely a mitokondriális ATP-szintézis feltétele (3/23). Az etilén-glikol-mérgezett beteg vesetubulusaiban képződő Ca-oxalát-kristályok eltömeszelik a tubulusokat (7/17). A szén-dioxid fulladást okoz, mert csökkenti az oxigén koncentrációját a belélegzett levegőben (8/2).



### 3. Az elsődleges celluláris funkciózavar és károsodás mechanizmusai

A xenobiotikum és az endogén célmolekula reakciójának következményét az határozza meg, hogy a célmolekula milyen szerepet tölt be a sejt működésében – szabályozó, fenntartó vagy szolgáltató funkciót.

**a. A celluláris szabályozás toxikus zavarai.** Egy *sejt sorsát*, vagyis azt, hogy speciális működésre differenciálódik, osztódik, vagy apoptózissal elhal, főként a génextpressziót (tehát fehérjék szintézisét) szabályozó rendszerek befolyásolják. Számos xenobiotikum transzkripciós faktorokat, vagy más intracelluláris jelátvivő fehérjéket aktiválva módosítja a génextpressziót.

A lipidcsökkentő *fibrátészterek* például a patkány – de nem az emberi – májsejtek abnormális differenciálódását (a peroxiszómák proliferációját) és mitózisát indukálják egy sajátos transzkripciós faktorhoz – a májbeli peroxiszóma proliferátor-aktivált receptorhoz (PPAR- $\alpha$ ) kötődve (11/47). Egy másik transzkripciós faktoron – az Ah-(arilhidrokarbon-) receptoron – keresztül vált ki a TCDD apoptózist a timocitákban (4/19-21). A *forbolészterek* a diacilglicerolt utánozva aktiválják a proteinkináz C-t (11/24), amely viszont egy mitózishoz nélkülözhetetlen transzkripciós faktort (AP1) aktivál, és így fokozza a sejtosztódást. A gyorsult mitózis a daganatképződésben (11/23-25), az apoptózis pedig a szövetinvolúcióban játszik szerepet. Mindkét változás zavarhatja a magzati szövetfejlődést. A retinoidok (pl. isotretinoin) és a TCDD teratogén hatása is vélhetően ilyen mechanizmuson alapul (12/14-15).

Számtalan xenobiotikum, növényi, állati és mikrobiális toxin azokra a mechanizmusokra hat, amelyek neuronok, izmok és mirigyek, vagyis az ún. excitábilis sejtek *pillanatnyi aktivitását* szabályozzák. Ezek az ágensek befolyásolhatják például a *neurotranszmitterek koncentrációját* – így hat pl. a botulinum toxin (9/21), a kolinészteráz-gátló inszekticidek és a harci mérgek (4/7, 9/7), valamint a kokain (3/7). Mások *sejtfelszíni receptorokat aktiválhatnak*; így hat pl. a nikotin az N-típusú acetilkolin-receptoron (3/15), a muscimol a GABA<sub>A</sub>-receptoron (10/6), vagy *membrán-receptorokat gátolhatnak*; az ólom például a neuronális N-típusú acetilkolin-receptort (6/2), a ciklodién inszekticidek a GABA<sub>A</sub>-receptort (4/5), a sztrichnin pedig a glicinreceptort gátolja (4/29). Ismét mások *ioncsatornákat nyithatnak meg* (vagy tartanak nyitva) – pl. az akonitin és a DDT a feszültségfüggő Na<sup>+</sup>-csatornát (4/29), a könnyfakasztók és más SH-reaktív irritánsok pedig a kation-csatornaként működő TRPA1 receptort (9/19), vagy *ioncsatornákat zárhatnak* (illetve blokkolhatnak) – pl. a tetrodotoxin a feszültségfüggő Na<sup>+</sup>-csatornát (8/2), a Ba<sup>2+</sup> ion pedig a K<sup>+</sup>-csatornát (6/15). A szabályozó mechanizmusok szerepétől függően a hatások izgató (pl. remegés, konvulzió, spazmus, szívritmus-fokozódás, szekréciónövekedés), vagy gátló (pl. bénulás, érzékszavar, aluszékonyság, kóma) jellegűek. Az így ható vegyületek közül azokat, amelyek biztonságosan alkalmazhatók, gyógyszerként használjuk (ilyenek pl. a benzodiazepinek, a helyi érzéstelenítők és az izomrelaxánsok).

**b. A celluláris önfenntartó működések toxikus károsodása.** Azok a mérgező vegyületek, amelyek a celluláris energiatermelésben, az ionháztartásban és a szintetikus funkciókban kulcsszerepet játszó célmolekulákat inaktíválnak, a sejt önfenntartását (housekeeping) veszélyeztetik, és végső soron sejthalált eredményezhetnek.

Számos lézió vezethet letális sejtkárosodáshoz. Ilyen például a fehérjeszintézis gátlása – pl.  $\alpha$ -amanitin (10/3) és ricin (9/20) hatására –, a sejtmembrán-károsodása (pl. detergensnek és lipidperoxidáció hatására), a lizoszómák ruptúrája (pl. aminoglikozid okozta vesekárosodás során). A mitokondriális *ATP-szintézis zavara* és az intracelluláris (i.c.) Ca<sup>2+</sup>-szint tartós emelkedése azonban különösen fontos, esetleg végső közös mechanizmusnak látszanak. Az oxidatív foszforiláció leállása (pl. cianidmérgezésben, toxikus hypoxiában) különösen a neuronokat károsítja, mert az idegsejtekben a membránpotenciált fenntartó Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPáz a termelt ATP mintegy 70%-át igényli. Az *i.c. Ca<sup>2+</sup>-szint tartós emelkedése* több okból veszélyes (7/21). Ilyenkor ugyanis a mitokondriumok Ca<sup>2+</sup>-t vesznek fel, ami felemészti belső negatív membránpotenciáljukat, az ATP-szintézis hajtóerejét. Emellett a Ca<sup>2+</sup> hidrolitikus enzimeket (endonukleázokat, foszfolipázokat, proteázokat) is aktivál, amelyek celluláris makromolekulákat degradálnak. Számos hepatotoxikus ágens – pl. a CCl<sub>4</sub> (7/20-21) és a paracetamol (3/18) – okoz i.c. hiperkalcémiát a Ca<sup>2+</sup>iont a citoplazmából kipumpáló Ca<sup>2+</sup>-ATPázok inaktíválásával. Az ún. excitotoxinok – pl. a domoát – idegsejt-károsító hatásáért pedig az extracelluláris Ca<sup>2+</sup> fokozott beáramlását tartják felelősnek a domoát által aktivált glutamát-receptorokon keresztül, amelyek Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>-csatornák.

**c. A celluláris szolgáltató működések toxikus károsodása.** Xenobiotikumok zavarhatnak szolgáltató sejtfunkciókat is. Az emlős szervezet egyik fő szolgáltató szerve a máj, amely például glukózt biztosít az agynak, epesavakat juttat a bélbe, alvadási faktorokat a vérbe. Az ilyen működések zavara ezért nem korlátozódik a májra. – A hepatikus K-vitamin-epoxid-reduktázt gátló vegyületek (pl. kumarinok és egyes cefalosporinok) az alvadási faktorok szintézisének csökkentésével generalizált vérzést eredményezhetnek (4/28). E káros hatás megfigyelése vezetett a gyógyszerként használt kumarinok felfedezéséhez, és ez képezi rodenticidként történő alkalmazásuk alapját is. – A vörösvérsejtek a hemoglobinhoz kötve oxigént szállítanak a szöveteknek; ezt gátolják a szén-monoxid (8/3) és a methemoglobin-képző vegyületek (8/6).



#### 4. Az elsődleges sejtkárosodás progressziójának mechanizmusai – elégtelen adaptáció és/vagy elégtelen reparáció

A mérsékelt kémiai ártalmat sejtszintű adaptív és reparációs mechanizmusok ellensúlyozhatják, így megakadályozva a károsodás progresszióját, és kivédve például a károsodott sejt elpusztulását (nekrózis), illetve a DNS károsodást elszenvedett sejt átalakulását daganatsejtté. Ilyen védő mechanizmusokat mutatnak be alábbi példák.

**a. Adaptív mechanizmus tiol-reaktív elektrofil xenobiotikumok citotoxikus hatása ellen: az elektrofil stressz válasz** (bővebben kifejtve és illusztrálva lásd 11/43-44). Az SH-reaktív vegyületek, mint pl. a paracetamolból képződő N-acetil-p-benzokinonimin (3/18), vagy a háromértékű arzénvegyületek (6/11-14), nemcsak enzimek, transzporterek és struktúrfehérjék SH-csoportjaival reagálhatnak, ezzel citotoxikus hatást okozva, hanem egy ciszteinben gazdag citoplazma fehérje – a **Keap1** – tiol-csoportjaival is, így inaktíválva ezt a fehérjét is. Mivel a Keap1 az **Nrf2 transzkripció faktor** proteosomális degradációját kezdeményezi, a Keap1 inaktíválásával az Nrf2 szintje nő a sejtben, így a sejtumba transzlokálódva fokozottan aktiválja azon gének transzkripcióját, amelyek Nrf2-kötő elemet – ún. „electrophile response element” (EpRE) – tartalmaznak. Ilyen elemet hordoznak többek között azok a gének, amelyek kódolják a *glutation* szintézisét elindító enzimet és a glutation-reduktázt, számos *detoxikáló enzimet* (pl. a glutation-S-transzferázt, epoxid-hidrolázt, NADPH-kinon-oxidoreduktázt, glutation-peroxidázt, katalázt), a *hem-oxigenázt és a vasat kötő ferritint*, oxidált fehérjéket *reparáló enzimeket* (pl. tioredoxin-reduktázt), valamint egyes MRP-típusú aktív (ATP-igényes) *transzportereket* (amelyek a sejtbe jutott xenobiotikumot, vagy metabolitját exportálhatják). Ezek fokozott expressziója növeli a sejt tűrőképességét a reaktív, toxikus elektrofil xenobiotikumokkal szemben. Az elektrofil stressz válasz kiváltható viszonylag atoxikus, gyengén elektrofil jellegű, ún. **kemopreventív vegyületekkel** is (11/44). Az így ható kemopreventív vegyületek lehetnek szintetikus szerek (pl. oltipraz) és növényi eredetű vegyületek is (pl. sulforafan, rezveratrol, kurkumin).

**b. Reparációs mechanizmusok DNS-reaktív (genotoxikus) elektrofil xenobiotikumok daganatkeltő hatása ellen.** A kémiai DNS-károsodás (pl. kovalens adduktképződés, oxidatív lézió) legfőbb veszélye a szervezetre a normális sejt átalakulása korlátlanul szaporodó tumorsejtté. Két reparációs stratégia akadályozhatja meg ezt a kimenetelt. Az egyik a DNS-károsodás korrekciója, pl. a megváltozott bázis vagy nukleotid enzimatisz excíziójával, majd pótlásával. A másik lehetőség a genetikusan károsodott sejtek aktív önpusztítása, az apoptózis. Ha azonban a sejt túlél, és a DNS reparációja is elégtelen, akkor a fennmaradó DNS-lézió átörökíthető változást – mutációt – idézhet elő a DNS-replikáció nyomán létrejövő új DNS-láncban. Például az aflatoxin-epoxid (11/6) kovalens kötődése a guanin bázisokhoz azt eredményezheti, hogy az addukthordozó guanin nem citozinnal, hanem – tévesen – adeninnel párosul a replikáció során, ezáltal mutáns DNS-t képezve (11/14). Úgy látszik, hogy az ép sejt daganatsejtté történő átalakulását *kétféle gén mutációja* indukálhatja. Ezek a sejtosztódási ciklust serkentő fehérjéket kódoló *protoonkogének* (ha a mutáns fehérje permanensen aktívvá válik; 11/20), és/vagy a ciklust késleltető fehérjéket kódoló *tumorszuppresszor gének* (ha a mutáns fehérje inaktívvá válik; 11/22).

Számos karcinogén – mint a policiklikus aromás szénhidrogének és a benzidin – például egy G-proteint kódoló gén, a **ras protoonkogén** mutációját idézi elő (11/21). A mutáns ras onkogén protein azonban elveszti GTP-áz aktivitását, így GTP-vel asszociált – ezért aktív – formában marad. Így a mutáns ras protein folyamatosan mitózisra serkentő jelzést továbbít a MAP-kináz kaszkádon át a sejtumba felé, attól függetlenül, hogy kap-e ilyen szignált a növekedési faktor receptorok felől vagy nem.

Ezzel szemben az aflatoxin a **p53 tumorszuppresszor gén** mutációját okozhatja (11/22). Az ép p53 fehérje (amely egy transzkripció faktor) fontos szerepet játszik a karcinogenezis gátlásában, mert egyrészt késlelteti a DNS-replikációt, így lehetővé téve a DNS reparációját a replikáció előtt, másrészt pedig apoptózist indukál, ha a DNS-lézió kijavíthatatlan marad (11/18-19). Mivel a mutáns p53-as protein inaktív, utat enged a sejtben a genetikai hibák halmozódásának és a mutációt hordozó sejtek szaporodásának. Kína és Afrika egyes területein a primer hepatokarcinómák gyakoriságát összefüggésbe hozzák az élelmiszer aflatoxin-szennyezettségével. Az ilyen karcinómákban gyakran kimutatható a p53 gén jellemzően aflatoxin- okozta inaktíváló mutációja, a 249-es kodon változása AGG-ről AGT-re.

DNS-károsító fizikai hatások (pl. UV- vagy ionizáló sugárzás) és kémiai ágensek az érintett sejtek apoptotikus aktivitását jelentősen fokozzák. Ez is egy adaptív folyamat, amelyet **DNS-károsodás válasznak** nevezünk, és amelyben rendszerint szerepet játszik a fent említett pro-apoptotikus hatású *p53 fehérje aktiválódása és stabilizálódása*. Ezen alapul a DNS-reaktív **daganatellenes kemoterápiás szereknek** a daganatsejtek apoptózist serkentő – ezzel a tumor növekedését gátló – hatása, de az általuk okozott nem kívánt bélnyálkahártya- és csontvelő-károsodás is.

**c. Nem-genotoxikus (epigenetikus) karcinogének és hatásmechanizmusuk.** Azokat a xenobiotikumokat, amelyek DNS-léziót, majd a DNS bázissorrendjének megváltozását (mutációt) indukálva vezetnek daganatképződéshez (mint pl. a feljebb leírt aflatoxin B1), *DNS-reaktív vagy genotoxikus karcinogéneknek* nevezik. Ezek a vegyületek jellemzően pozitív eredményt adnak a genotoxicitási tesztekben, mint amilyen az Ames-teszt (egy baktériumokon végzett mutagenitási teszt; 11/34). Ezzel szemben azokat az ágenseket, amelyek tartós expozíció után daganatot indukálnak kísérleti állatokban, azonban bizonyíthatóan közvetlenül nem okoznak DNS-léziót és a DNS bázissorrendjének megváltozását (mutációt), *nem-genotoxikus vagy epigenetikus karcinogéneknek* nevezik (11/24-26). Ezek a normális protoonkogén-fehérjék túltermelődését és/vagy a normális tumorszuppresszor-fehérjék csökkent képződését váltják ki, és végső soron a mitózis fokozásával és/vagy az apoptózis gátlásával növelik a spontán mutációk gyakoriságát.

**Az epigenetikus karcinogének példái.** A nem-genotoxikus karcinogének *egyrészt* lehetnek mitogén hatású (és jellemzően egyben apoptózist gátló) vegyületek (11/24-26). Ilyenek pl. (1) mitogén hatású hormonok, pl. TSH, LH, ösztrogének; (2) növekedési faktorok, pl. TGF- $\alpha$ ; (3) a mitogén intracelluláris jelátvitelt direkt vagy indirekt módon fokozó vegyületek, pl. forbolészterek (amelyek aktiválják a PKC enzimet) és arzénvegyületek (amelyek inaktíválják a protein-foszfataz enzimeket); (4) mitogén hatású ligand-aktivált transzkripciós faktorokat (i.e. receptorokat) aktiváló vegyületek, pl. TCDD (Ah-receptor aktiváló), a CAR aktiváló fenobarbitál és DDT, valamint a PPAR- $\alpha$  aktiváló fibrát-észterek (11/25). Az utóbbiak daganatkeltő hatása azonban csak rágszálókban igazolt, emberben nem releváns.

*Másrészt*, sejtkárosító vegyületek hosszan tartó adagolása (pl. kloroform tartós adása rágszálóknak) – amelyek folyamatos szöveti regenerációt és ún. regeneratív hiperpláziát idéznek elő – is nem-genotoxikus módon lehet daganatkeltő hatású, a krónikusan regenerálódó szövetben képződő mitogén növekedési faktorok (pl. TGF- $\alpha$ , EGF, HGF) közvetítésével (11/24-26). Felmerül, hogy a vesekárosító triklóretilénnel történő tartós foglalkozási expozíció vesekarcinómát indukáló hatása is részben ilyen módon jön létre (7/25-26).

**Az epigenetikus karcinogének hatásmódja.** Az epigenetikus karcinogének a normális protoonkogén-fehérjék túltermelődését és/vagy a normális tumorszuppresszor fehérjék csökkent képződését váltják ki; ezt többféle ún. *epigenetikai molekuláris változás* előidézésével tehetik. Ilyenek pl. (1) a metiláció változása a DNS promoter régiójában, valamint (2) a mikro-RNS-ek (miRNS) képződésének változása (11/46). A fokozott DNS metiláció a kapcsolt gén *transzkripcióját* csökkenti (DNS-ről messenger-RNS-re), a fokozott miRNS képződés pedig a messenger-RNS proteinné történő *transzlációját* csökkenti. Ezekkel ellentétes hatású a csökkent DNS metiláció, ill. a csökkent miRNS képződés a transzkripcióra, ill. transzlációra.

**Ad 1. A protoonkogének promoter szakaszának csökkent metilációja és/vagy a tumorszuppresszor gének fokozott metilációja mint a daganatképződést előmozdító epigenetikus mechanizmusok** (11/46). A DNS promoter szakaszok bizonyos citozinjainak enzimatis metilációja (DNS-metiltransferázok hatására) azt eredményezi, hogy a metilált promoterhez nem képesek kötődni a transzkripciós faktorok, így azok a gén átírását nem képesek fokozni. Ez az ún. gén-silencing egyik módja. A DNS fokozott metilációja másodlagosan is elősegítheti a gén-silencinget: kiváltva a DNS-hez kapcsolódó hisztonfehérjék N-terminális lizin-NH<sub>2</sub> csoportjainak deacetilációját (hiszton-deacetilázok hatására) és metilációját (hiszton-metiltransferázok hatására). Ezek a poszttranszlációs változások ugyanis tömörebbé teszik a hisztonfehérjéket, ezzel nehezítve a transzkripciós faktorok hozzáférését a DNS-hez.

**Ad 2. A protoonkogének által kódolt messenger RNS-t gátló miRNS csökkent képződése és/vagy a tumorszuppresszor gének által kódolt messenger-RNS-t gátló miRNS fokozott képződése mint a daganatképződést előmozdító epigenetikus mechanizmusok** (11/46). A fehérje-kódoló gének messenger-RNS molekulákat, a köztes DNS szekvenciák pedig rövid, ún. mikro-RNS molekulákat (miRNS) kódolnak. A miRNS bázispárosodással kötődik a párosodásra alkalmas szekvenciát tartalmazó messenger-RNS-hez (ún. cél-messenger-RNS) és gátolja a cél-messenger-RNS transzlációját fehérjévé (11/46, lásd az ábrát). Patkányban a tartósan adagolt lipidcsökkentő fibrátok májtumort keltenek. A PPAR- $\alpha$  intracelluláris receptorhoz kötődve a fibrát ugyanis csökkenti (represszálja) egy olyan miRNS (neve let-7) képződését, amely gátolni képes egy mitogén hatású transzkripciós faktort (c-Myc) kódoló messenger-RNS-t. A fibrát hatására ezért a c-Myc messenger-RNS – a let-7 okozta gátlás alól felszabadulva – fokozottan transzlálódik cMyc fehérjévé, ami gyorsult májsejt-osztódáshoz (és csökkent apoptózishoz) vezet, és – ha ez az állapot tartósan fennáll – daganatképződést eredményez a májban. Ez a hatásmód rágszálókban igazolt, emberben azonban nem érvényes – a humán PPAR- $\alpha$  eltérő szerkezete és működése miatt (11/47).

## II. ÖSSZEFOGLALÁS és KÖVETKEZETÉSEK

Egy leegyszerűsített sémát követve (lásd az ábrát a 2. oldalon felül) a fentiekben módszeresen áttekintettük azokat a mechanizmusokat, amelyek a vegyülettel történő expozíciótól kezdődően hozzájárulhatnak a toxicitás kialakulásához. A valóságban a toxikus hatás megjelenéséhez vezető folyamat sokrétűbb és összetettebb lehet. Például egy vegyületből több ún. végső toxikus metabolit is képződhet (ld. pl. az akrilnitril átalakulását epoxiddá és hidrogén-cianiddá a 8. fejezet 13. oldalán), egy végső toxikus metabolit többféle célmolekulán hathat (pl. az aflatoxin B1 epoxidja kovalensen reagálhat fehérjékkel és DNS-el is; ld. a 11. fejezet 6. oldalán), továbbá a célmolekulákkal történő reakciónak többféle káros következménye lehet (pl. az aflatoxin B1 epoxidja kiválthat májnekrozist és daganatképződést is). Így egy vegyület toxicitásában számos mechanizmus játszhat szerepet, amelyek egymással is kölcsönhatásba léphetnek.

Ez a fejezet hangsúlyozza vegyületek **kémiai** sajátosságainak döntő szerepét az invázió mechanizmusában (melynek során a vegyület végső toxikus formában eljut az expozíció helyétől a célmolekuláig), valamint a célmolekulával történő reakciójukban.

Kiemeljük továbbá a vegyület által befolyásolt szervezet **biokémiai, molekuláris és sejtbiológiai, immunológiai és fiziológiai** működéseinek szerepét a szervezetnek a toxikus ártalomra bekövetkező válaszában. A szervezetben működnek olyan mechanizmusok, amelyek (1) az invázió ellen hatnak (pl. detoxikálás), (2) visszafordítják a toxikus károsodást (pl. reparációs mechanizmusok), illetve (3) mérsékelik a működési zavart (pl. adaptációs mechanizmusok). A toxikus hatás ezek miatt nem elkerülhetetlen következménye a mérgező vegyülettel történő expozíciónak, mert a károsodást a tárgyalt mechanizmusok kivédhetik, visszafordíthatják, illetve kompenzálhatják. Toxikus hatás akkor lép fel, ha a mérgező vegyület kimeríti vagy károsítja a szervezet védő vagy adaptációt szolgáló mechanizmusait.

---

*A Toxikológia jegyzet 15. Fejezete az alábbi könyvfejezet rövid összefoglalása:*

**Zoltán Gregus: Mechanisms of toxicity. In: Klaassen, C.D. (ed.): Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons. Eighth Edition. McGraw-Hill, Inc., New York, NY. pp. 49-122, 2013.**

Az érdeklődő olvasó, amennyiben igényét a [zoltan.gregus@aok.pte.hu](mailto:zoltan.gregus@aok.pte.hu) e-mail címen jelzi, megkaphatja a *Mechanisms of toxicity* c. tankönyvfejezetet pdf file formátumban.

---