

МЕТАБОЛИЗАМ ХАЛОГЕНИХ ДЕРИВАТА УГЉОВОДОНИКА

Поповић М.¹, Тривић С.¹, Злинска Ј.², Војновић В.³, Бан М.⁴

¹Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду

²Универзитет централне Европе, Скалица, Словачка

³Дом здравља, Нови Сад, Република Србија

⁴Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду

METABOLISM OF HALOGEN DERIVATIVES OF HYDROCARBONS

Поповић М.¹, Тривић С.¹, Злинска Ј.², Војновић В.³, Бан М.⁴

¹Faculty of Science, University of Novi Sad

²University of Central Europe in Skalica, Slovakia

³The Health Center Novi Sad

⁴Faculty of Medicine, University of Novi Sad

SUMMARY

In this review paper, metabolism of halogen derivatives of hydrocarbons (chloroform, polychlorinated biphenyls, freons) is shown. They are metabolized similar by mixed function oxidases (reductive or oxidative pathways). Their metabolites are toxic.

Key words: chloroform; polychlorinated biphenyls; freons; cytochrome P450

САЖЕТАК

У овом прегледном раду приказан је метаболизам халогених деривата угљоводоника: хлороформа, полихлорованих бифенила и фреона. Они се метаболишу слично оксидазама мешовитих функција оксидативним и редуктивним путем. Метаболити су им најчешће токсични.

Кључне речи: хлороформ; полихлоровани бифенили; фреони; цитохром P450

УВОД

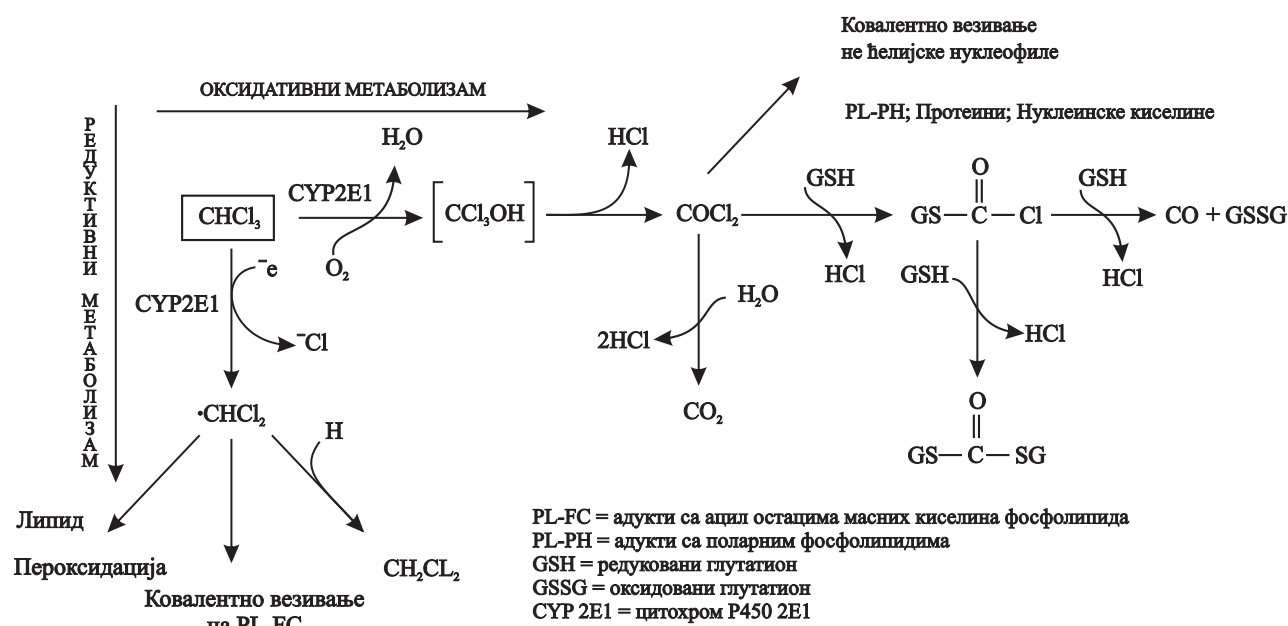
Хлороформ, органски растварач, један од првих анестетика, у организму се метаболише оксидазама мешовитих функција (ОМФ, цитохром P450) било оксидативним (доминантан) или редуктивним путем. У оба метаболичка пута настају радикали и реактивни метаболити (слика 1). Токсичност и канцерогеност хлороформа повезана је са његовим оксидативним метаболизмом путем, P450 2E1. У оксидативном метаболизму први метаболит је трихлоретанол, који се спонтано деградирала до фозгена, који разара глутатион, формира реактивни хлорид (који се излучује урином), CO₂ (који се издише) и веже се ковалентно за многа једињења у јетри. Редуктивни метаболизам укључује настајање радикала CCl₂ и CHCl₂, који индукују липидну пероксидацију. Оба метаболичка пута продукују цитотоксичне метаболите.

Полихлоровани бифенили (PCBs) су класа органских једињења који садрже 1 до 10 атома хлора везаних за бифенил. Хлоровањем бифенила може да се формира 209 конгенера, класификованих према степену хлоровања у 10 хомологих редова. Полихлоровани бифенили се користе у индустрији али због њихове токсичности и дуготрајне биорасположивости (велика стабилност) њихова употреба је ограничена.

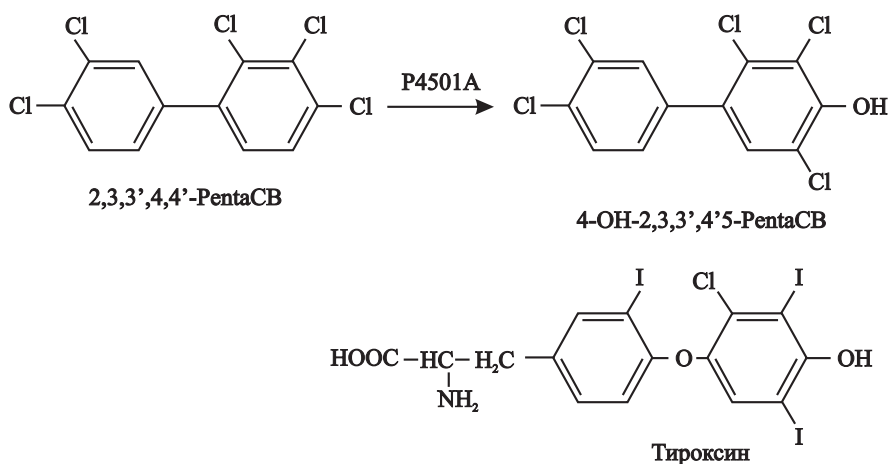
Полихлоровани бифенили показују широк спектар токсичних ефеката. Сматра се да је токсичност копланарних РСВ-а и моно-орто РСВ-а, пре свега посредована везивањем на арил угљоводоничне рецепторе (АНР). Пошто је АНР транскрипциони фактор, абнормална активација може да доведе до прекида ћелијске функције, мењајући транскрипцију гена. Полихлоровани бифенили утичу на ниво и активност великог броја ензима, посебно P450 зависних ензима.

Утичу и на активност антиоксидативних ензима и изазивају оксидативни стрес. У већини метаболичких путева формира се прво хидрокси метаболит (ОН-РСВ) (слика 2). Ако је ОН група у пара- положају и има суседни атом хлора, структура је слична прохормону тироксину (Т4), што омогућава ОН-РСВ да се вежу високим афинитетом на транститерин (ТТР).

Јетра је примарни орган метаболизма РСВ, где долази до њихове хидроксилације и коњугације са глукуронском киселином и сулфатима. Уколико садрже више од пет атома хлора и атоме хлора у пара- позицији мање су подложни хидроксилацији и показују најдужи полу-живот. Ови РСВ могу се биоакмулирати у организму. Хидроксилација се дешава на несупституисаним пара и мета позицијама, преко интермедијерног епокси-



Слика 1. Метаболизам хлороформа путем P450 2E1



Слика 2. Формирање метаболита 4-ОН-2,3,3',4',5-пентахлоро бифенила из 2,3,3',4,4'-пентахлоро бифенила, катализовано цитохромом P4501A (P4501A) и структурна сличност са тироксином.

да, посредством цитохрома P450 (CYP450). Интермедијерни епоксид се потом преводи у ОН метаболит, отварањем еоксида и формирањем ОН групе (слика 3).

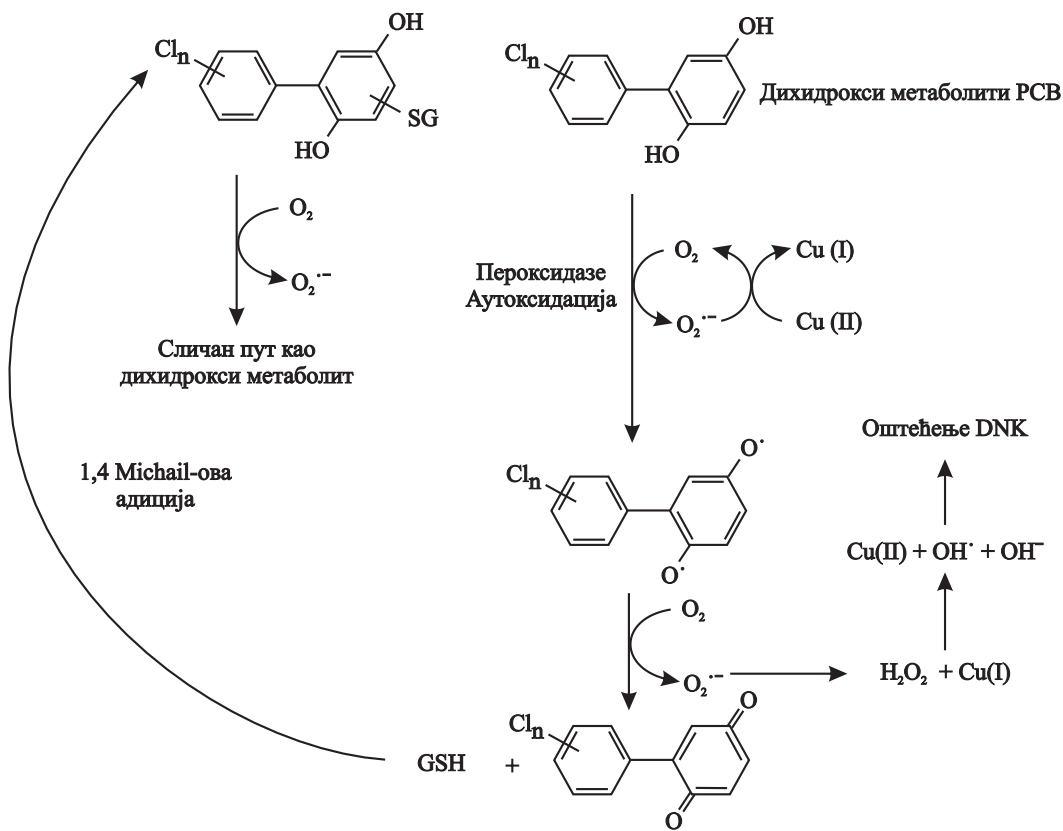
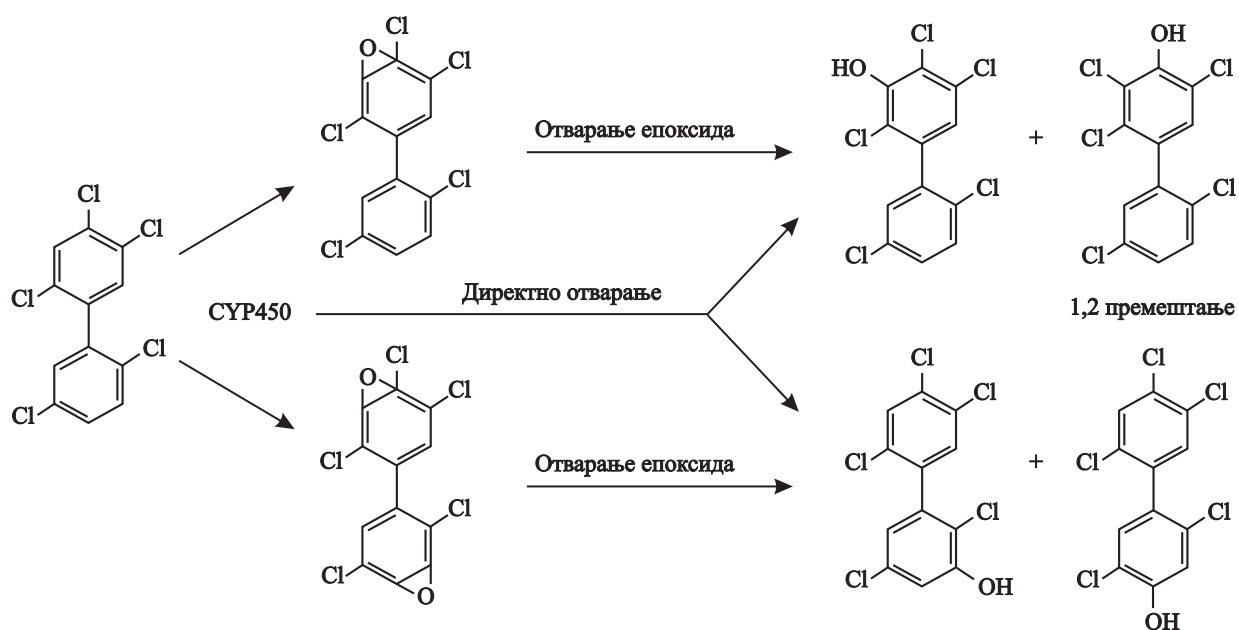
Даљом хидроксилацијом, монохидрокси РСВ преводе се у дихидрокси РСВ метаболите, чијом оксидацијом настају хинони. У току редокс циклуса РСВ хинона троши се кисеоник и NADPH, и формирају се супероксиданјон радикал и водоник-пероксид (реактивне кисеоничне врсте (ROS)) који могу довести до оксидативног стреса (слика 4).

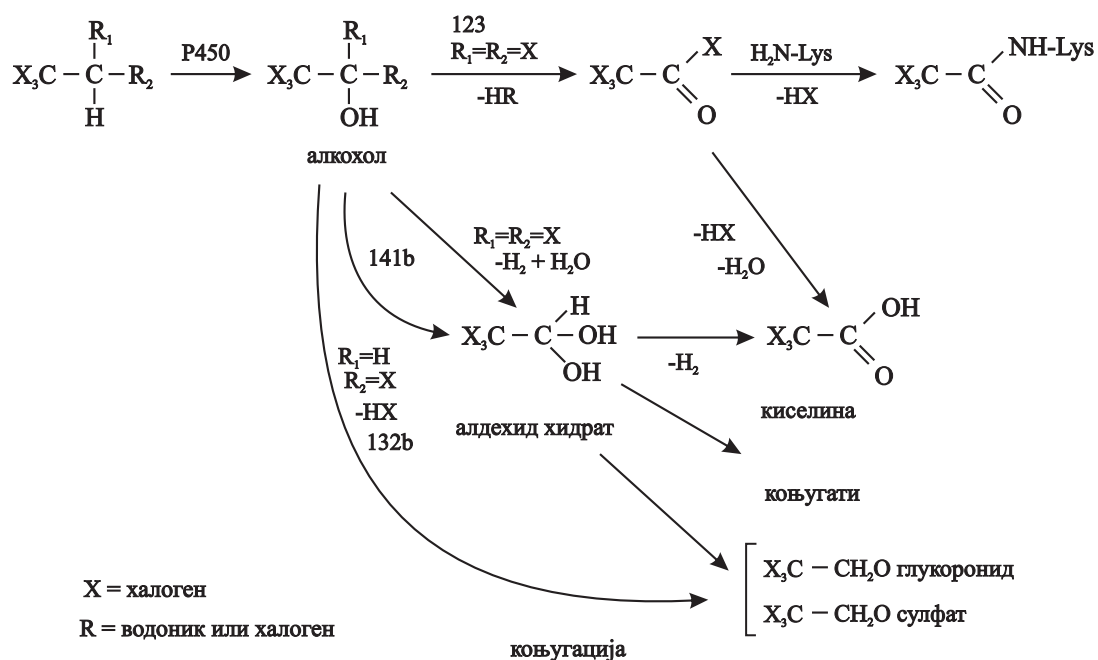
Неки РСВ метаболити задржавају се у организму, метаболишу се даље и испољавају токсичне ефекте. Код људи изложених високом нивоу РСВ јављају се кожна обољења (хлоракне, осип, необични чиреви на кожи); очне лезије, неправилан менструални циклус, сма-

њен имунитет, промене у крви и урину, које указују на оштећење јетре. При дужем излагању РСВ може доћи до канцера јетре, жучних путева и дојке.

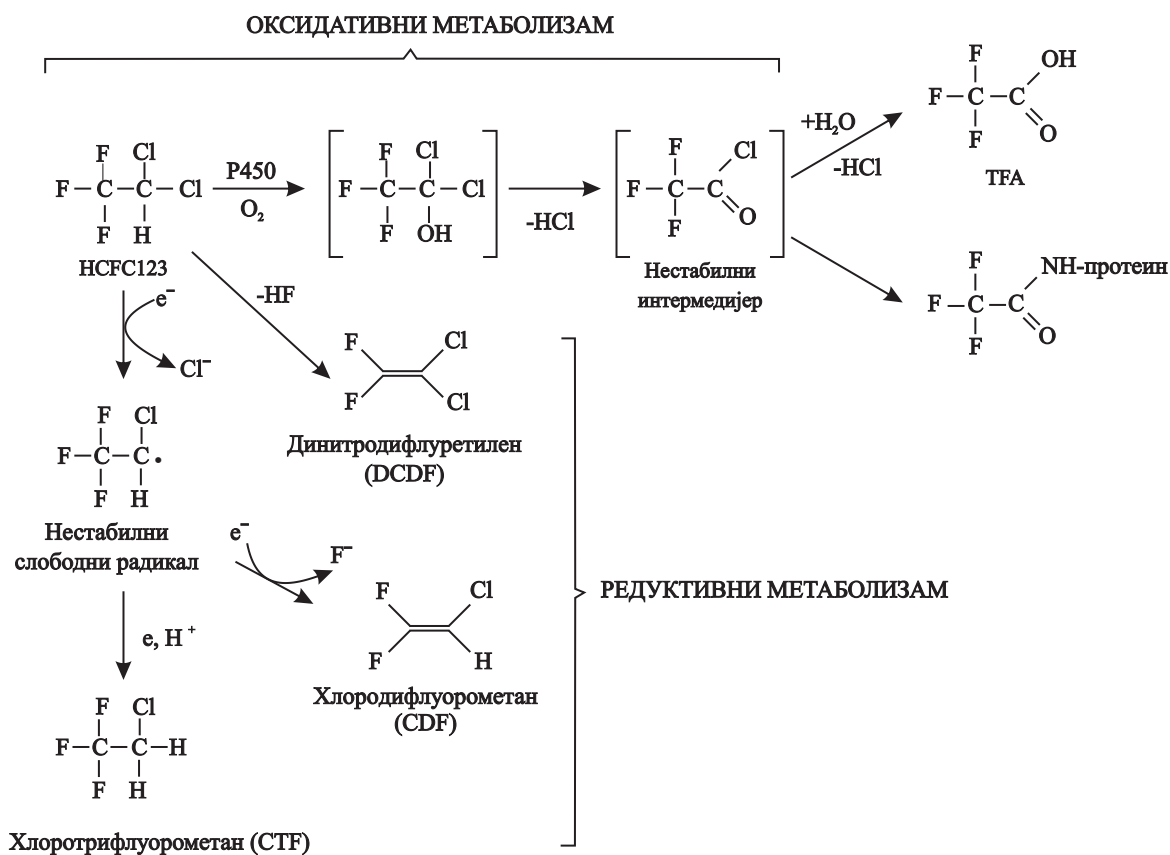
Полихлоровани бифенили су идентификовани као потенцијални ризик за животну средину и здравље животиња и хумане популације и зато се елиминису из употребе.

Фреони, халогеновани деривати угљоводоника, користе се у расхладним уређајима, као носачи у аеросолима и као растварачи. Њихова производања и употреба се ограничава због оштећивања озонског омотача. У организму се метаболишу посредством цитохрома P450 2E1. Метаболизам може бити оксидативан или редукиван, што зависи од броја халогена. Оба метаболчка пута доводе до стварања реактивних метаболита





Слика 5. Метаболички путеви деградације неких фреона.



Слика 6. Метаболизам HCFC 123 фреона.

који су токсични и канцерогени Њихов метаболизам сличан је метаболизму осталих халогених деривата угљоводоника.

Оксидација и редукција HCFC-123 фреона катализована је цитохромом P450 2E1 (слика б).

На основу напред изложеног метаболизам хлороформа, РСВа и фреона, као и њихова деактивација, елиминација, физиолошки и токсични ефекти могу се приказати заједничком шемом (Схема 1). У *in vivo* системима метаболизам ксенобиотика, у које спадају и једињења наведена у овом раду, је веома комплексан, јер у њему учествују различити изоензими цитохрома P450 као и многи други ензими.

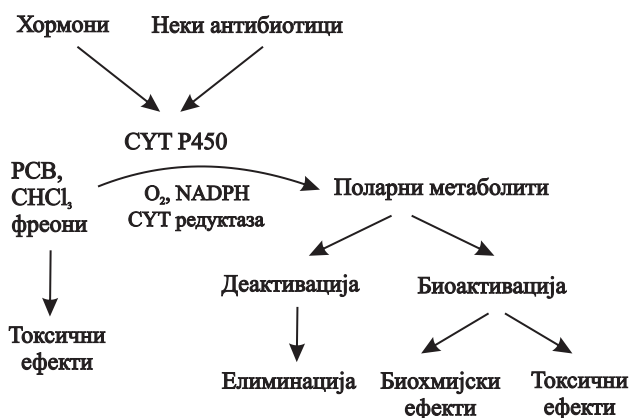


Схема 1. Метаболизам хлороформа, РСВа и фреона, као и њихова деактивација, елиминација, физиолошки и токсични ефекти

Захваљујемо се Покрајинском секретаријату за науку и технолошки развој као и Републичком министарству за науку и технолошки развој Републике Србије, који су омогућили ову студију.

ЛИТЕРАТУРА

1. Constan A.A., Sprankle C.S., Peters J.M., Kedderis G.L., Everitt J.I., Wong B.A., Gonzalez F.L., Butterworth B.E.: Metabolism of chloroform by cytochrome P450 2E1 is required

for induction of toxicity in the liver, kidney, and nose of male mice. *Toxicol Appl Pharmacol.*, 1999, 160: 120-26.

2. Vittozzi L., Gemma S., Sbraccia M., Testai E.: Comparative characterization of chloroform metabolism and toxicokinetics in rodent strains differently susceptible to chloroform carcinogenicity. *Environ Toxicol Pharmacol.*, 2000, 8: 103-110.

3. Gemma S., Vittozzi L., Testai E.: Metabolism of Chloroform in the Human Liver and Identification of the Competent P450s. *Drug metabolism and disposition*, 2003, 31(3) 266-27.

4. Safe S., Hutzinger O.: Polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated biphenyls (PBBs): biochemistry, toxicology, and mechanism of action. *Crit. Rev. Toxicol.*, 1984, 13 (4): 319-95.

5. Van den Berg M.: Toxic Equivalency Factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for Humans and Wildlife. *Environ Health Perspect*, 1998, 106(12): 775-792.

6. The handbook of environmental chemistry, (Otto Hutzinger and Jaakko Paasivirta, eds.) Vol. 3, Springer-Varlag, Berlin, Heidelberg, 2000.

7. Simon T., Britt J.K., James R.C. "Development of a neurotoxic equivalence scheme of relative potency for assessing the risk of PCB mixtures". *Regulatory toxicology and pharmacology*, 2007, 48 (2): 148-70.

8. Wang S.L., Chang Y.C., Chao H.R., Li C.M., Li L.A., Lin L.Y., Pöpke O.: Body burdens of polychlorinated dibenzop-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls and their relations to estrogen metabolism in pregnant women. *Environ Health Perspect.*, 2006, 114(5): 740-5.

9. Chauhan K.R., Kodavanti P.R., McKinney J.D.: Assessing the role of ortho-substitution on polychlorinated biphenyl binding to transthyretin, a thyroxine transport protein. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 162 (1): 10-21.

10. Woods S.L., Trobaugh D.J.: Polychlorinated Biphenyl Reductive Dechlorination by Vitamin B12s: Thermodynamics and Regiospecificity. *Environ. Sci. Technol.*, 1999, 33: 857-863.

11. Miller-Perez, C. et al. The polychlorinated biphenyls (PCBS) environmental pollutants and their effects on the Nervous System and health. *Salud Ment.*, 2009, 32(4), 335-346.

12. Dekant W.: Toxicology of Chlorofluorocarbon Replacements. *Environ Health Perspect.* 1996 104(Suppl 1): 75-83.

13. <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad23.htm>

14. Cytochrome P450. Structure, Mechanism, and Biochemistry, Ortiz de Montellano, Paul R. (Ed.), Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, London, 2004.