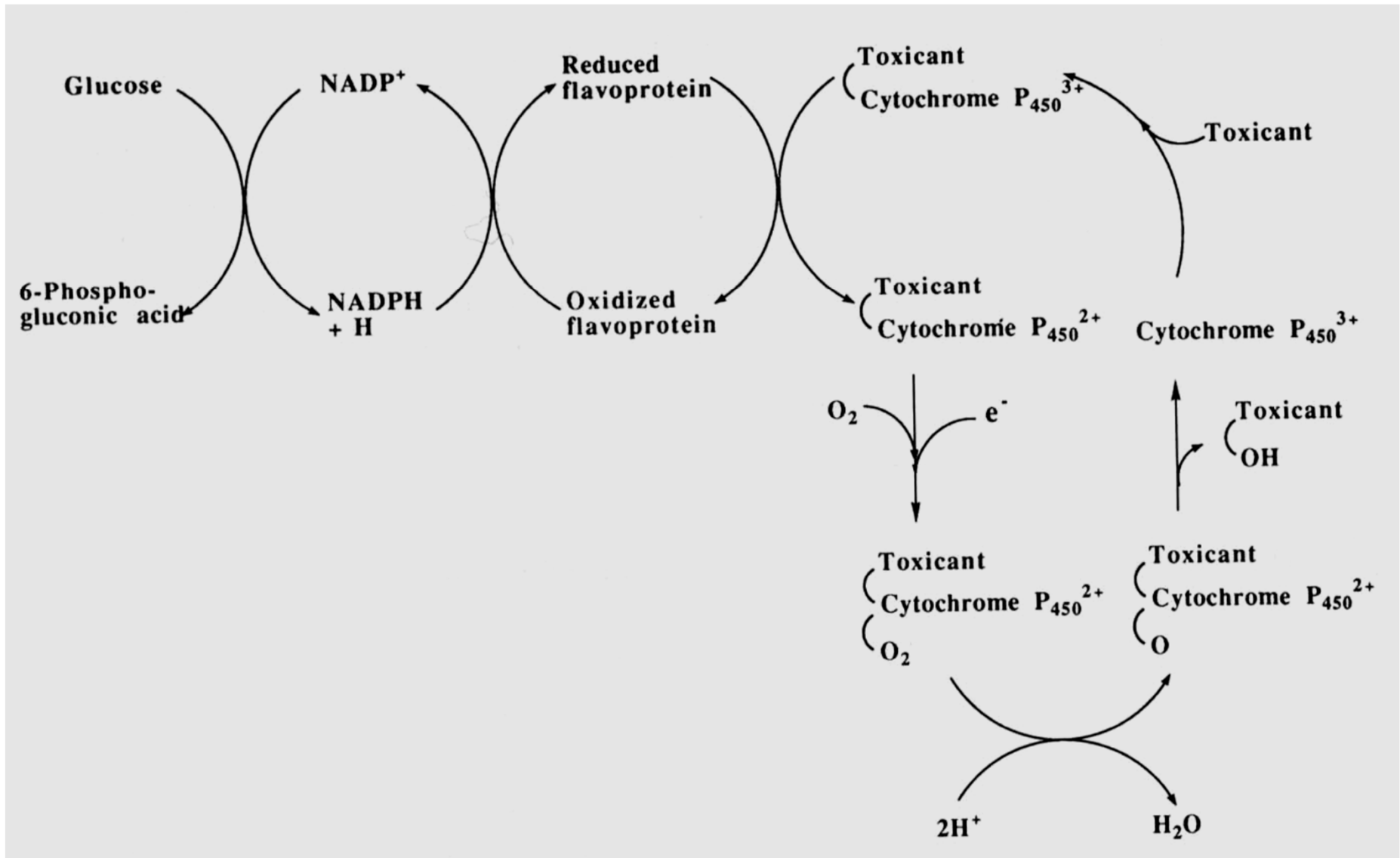

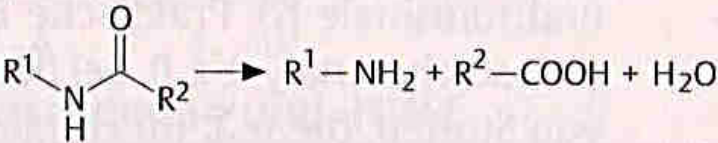


I.d – 3.3

Biotransformation: Phase I = Funktionalisierung durch CYPs

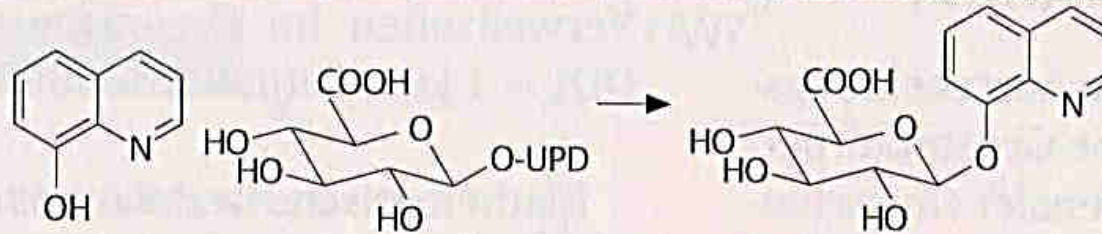


Phase-I-Reaktionen (Funktionalisierung)

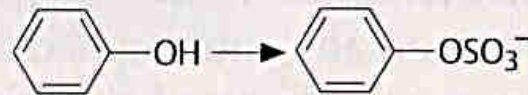
Oxidation	 $R-CH_2OH \longrightarrow R-CHO$	Cytochrom-P450-Familien Aldehyd- und Alkohol- dehydrogenasen
Reduktionen	$(H_3C)_3C-OOH \longrightarrow (H_3C)_3COH + H_2O$	Glutathionperoxidase
Hydrolysen	 $R^1-NH-C(=O)-R^2 \longrightarrow R^1-NH_2 + R^2-COOH + H_2O$	Glucosidasen Peptidasen Esterasen

<u>Enzym</u>	<u>Organ</u>	<u>Substratbeispiel</u>
CYP1A1	Lunge, Leber, alle Organen	PAK
CYP1A2	Leber	Aromatische und heterozyklische Amine
CYP2A6	Leber	Diethylnitrosamin
CYP2B6	Leber	Cyclophosphamid
CYP2E1	Leber, Niere, Darm, Leukozyten	Kleine Moleküle: Ethanol, Paracetamol
CYP3A4	Leber, Darm	Aflatoxin, viele Verbindungen

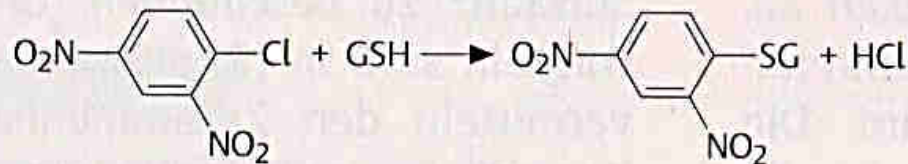
Phase-II-Reaktionen (Konjugation)

Glucuroni-
dierungUDP-Glucuronyltrans-
ferasen

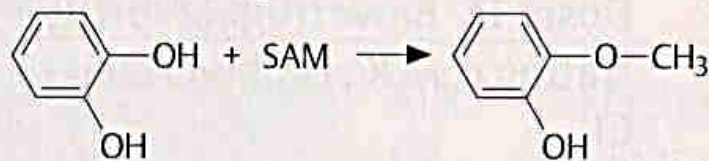
Sulfatierung



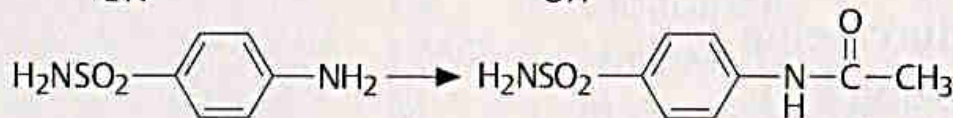
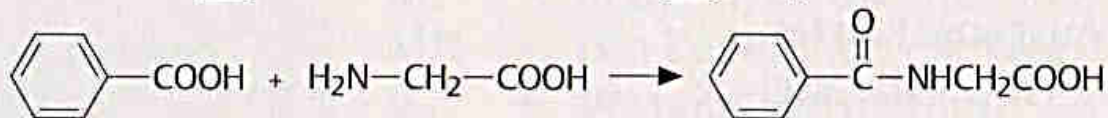
Sulfotransferasen

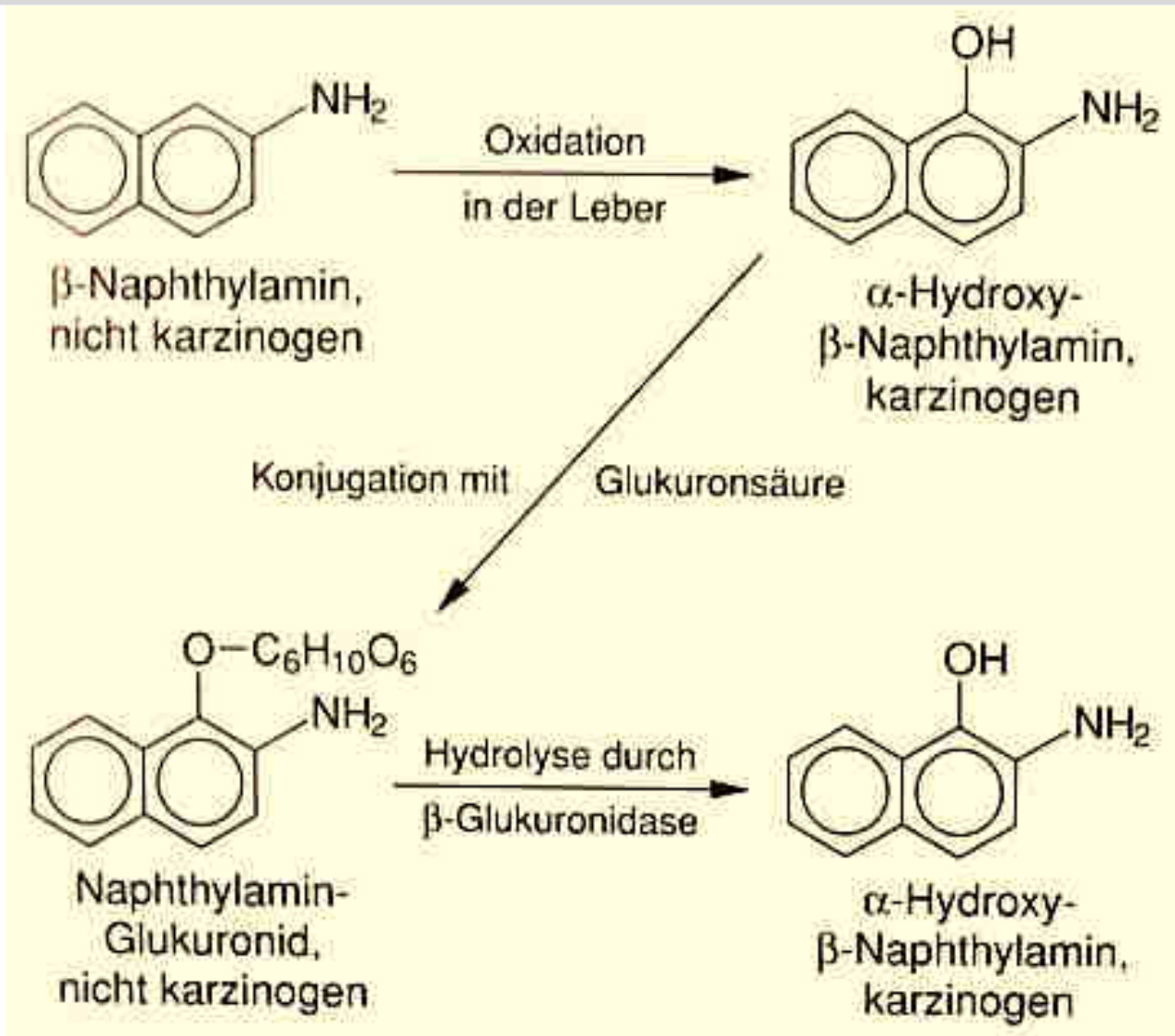
Glutathiony-
lierungGlutathion-S-Trans-
ferasen

Methylierung

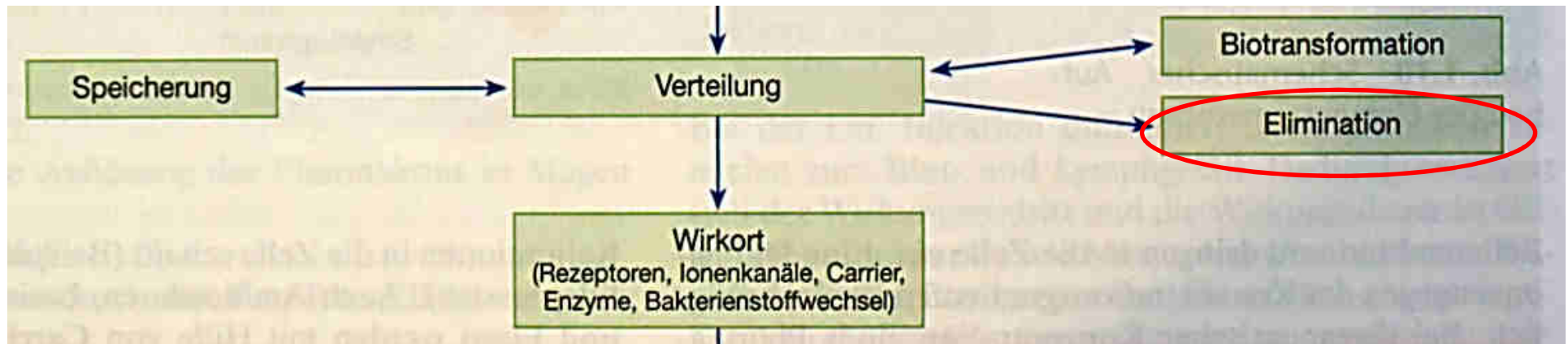
Catechol-O-Methyl-
transferase

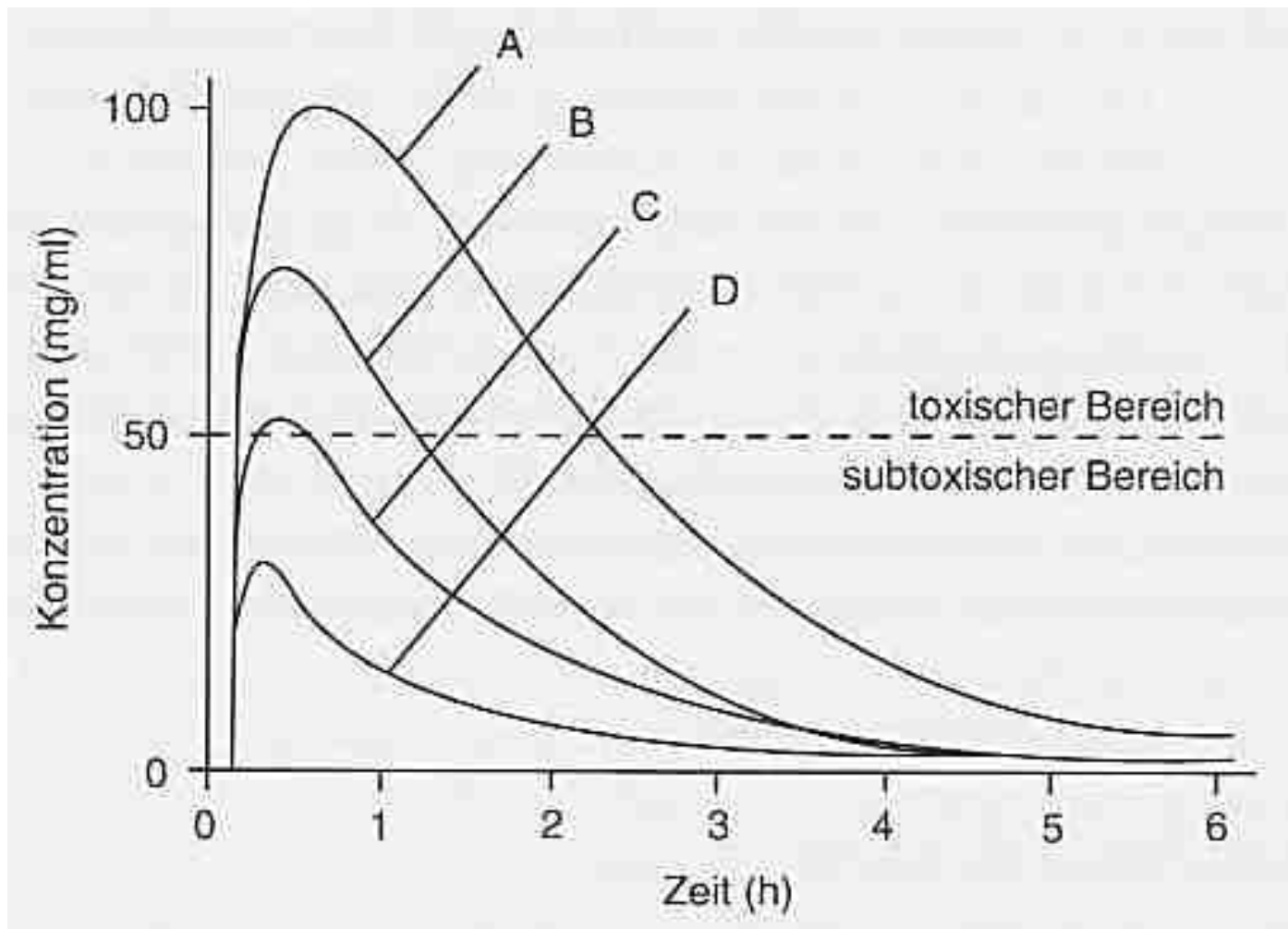
Acetylierung

Acetyltransferase
1 und 2Aminoacety-
lierungAminosäure-N-Acetyl-
transferase

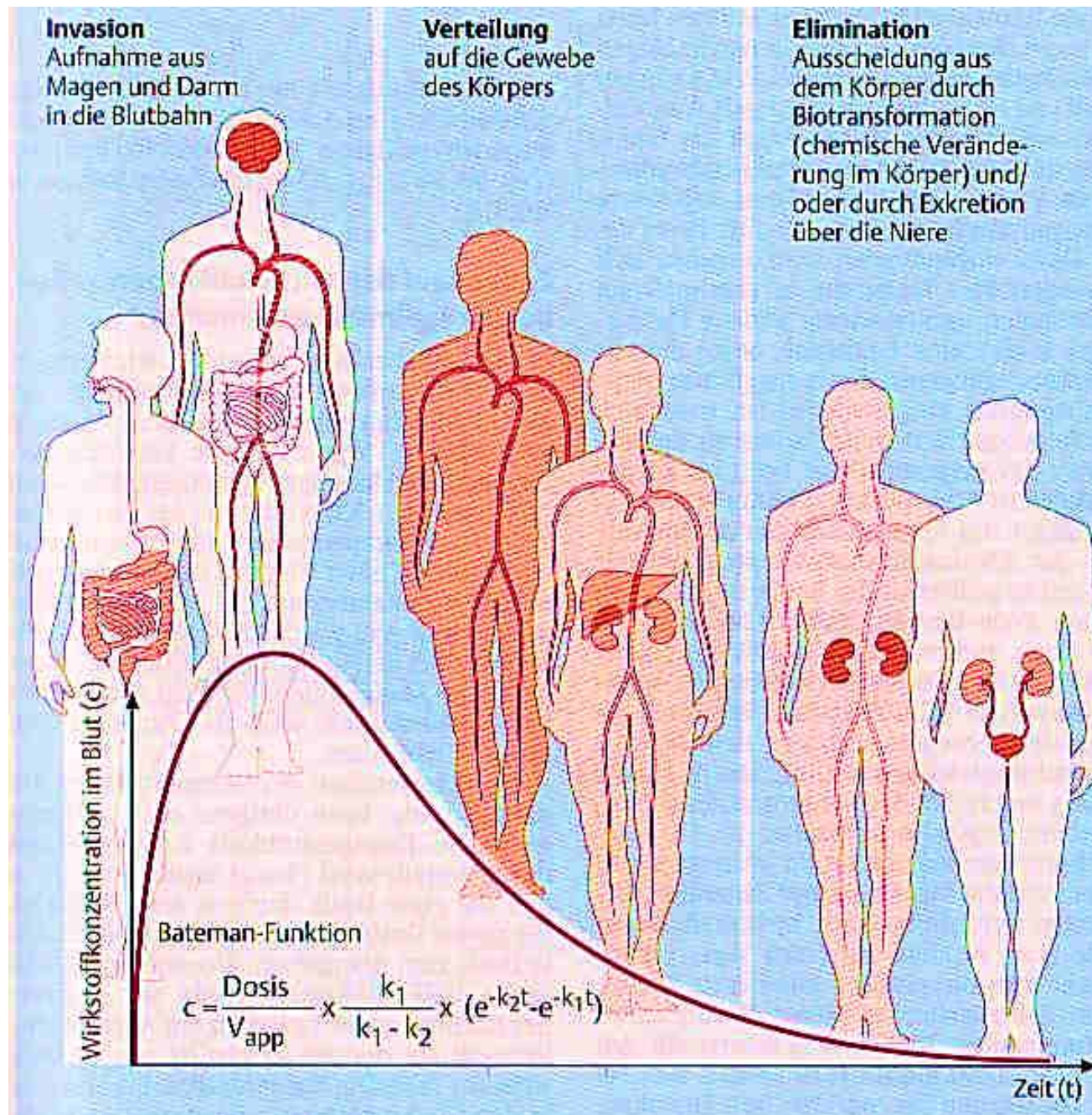


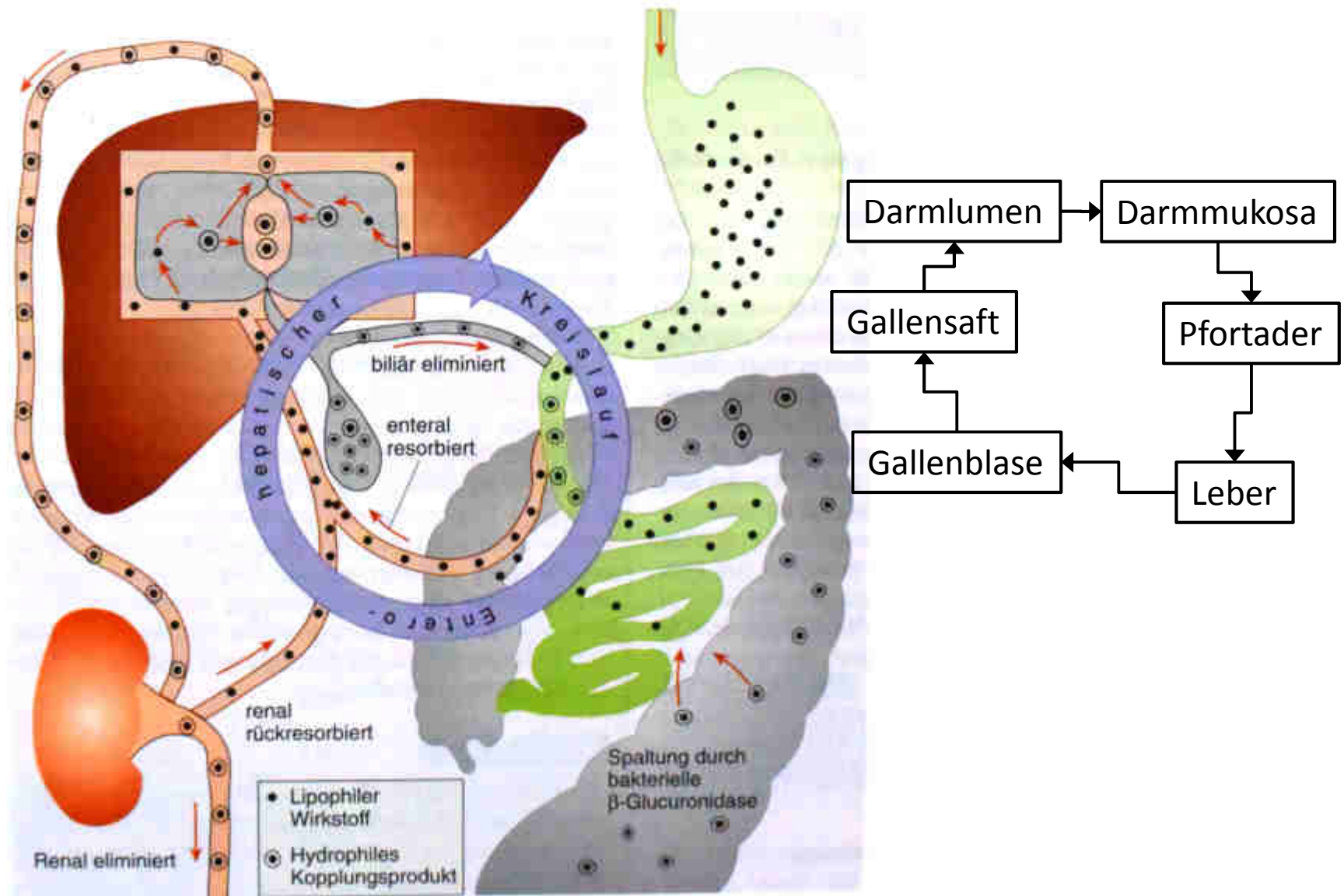
Das biotransformierte Glukuronid-Naphtylamin soll mit dem Urin ausgeschieden werden, wird dort jedoch zum lipophilen 1-Hydroxy-Naphtylamin hydrolysiert, das in die Blasenwand eindringt und Blasenkrebs verursachen kann.



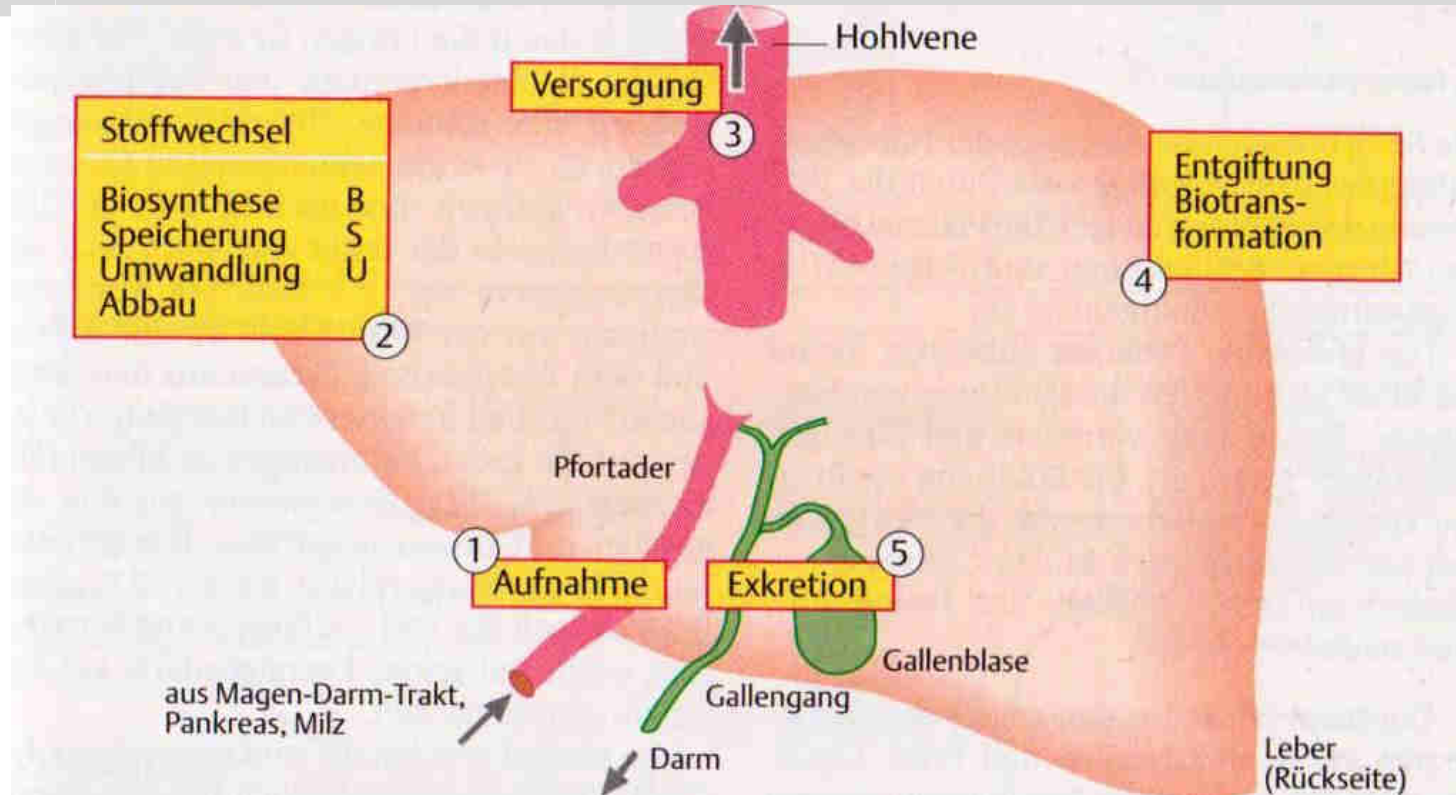


Die Eliminationsgeschwindigkeit bestimmt ebenfalls das Ausmaß der toxischen Wirkungen. Stoffe, die langsam eliminiert werden, führen bei gleicher Dosis und gleicher Resorptionsrate jedoch unterschiedlichen Eliminationsgeschwindigkeiten zu verschieden starken und unterschiedlich lang anhaltenden toxischen Wirkungen.



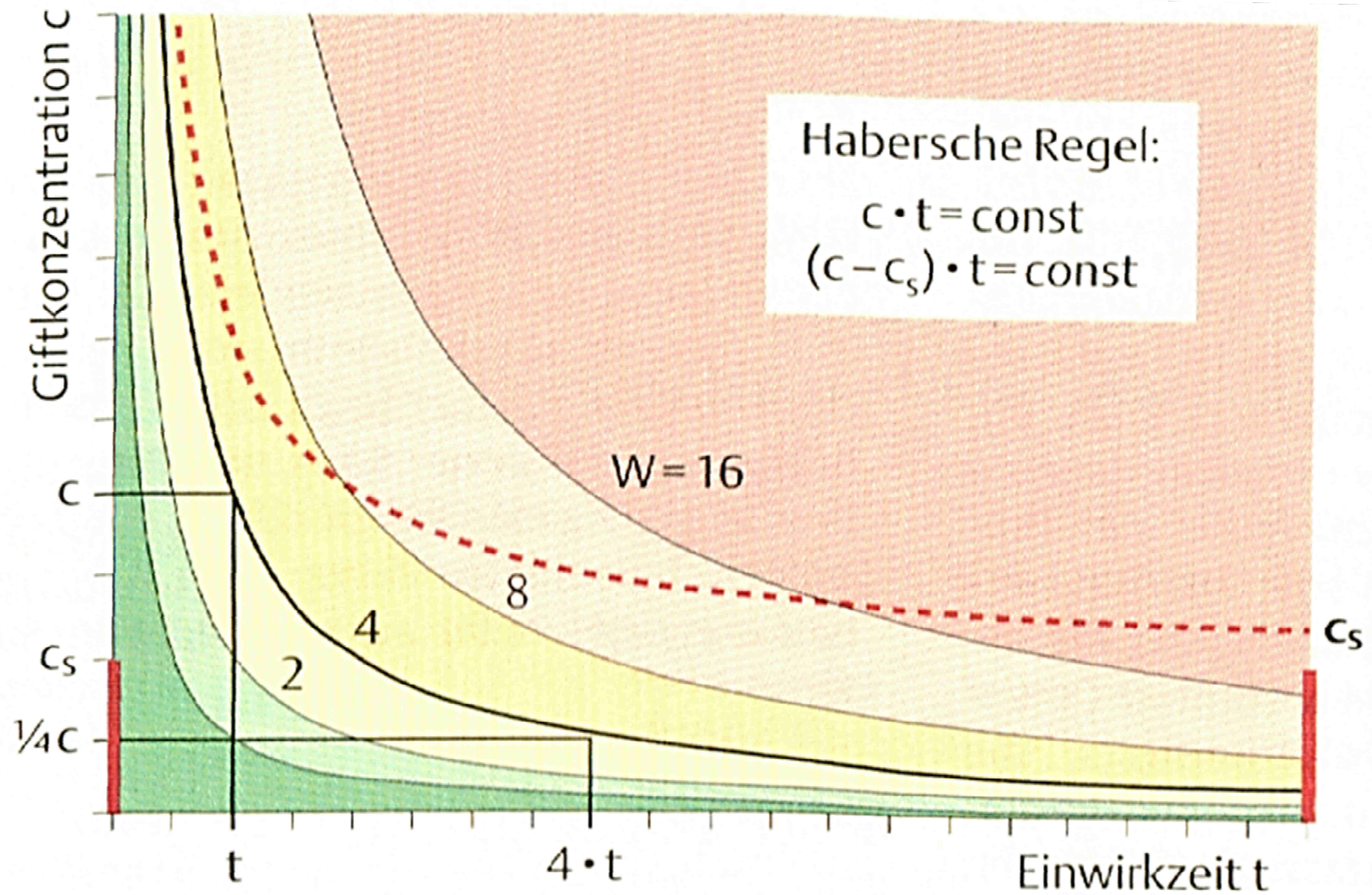


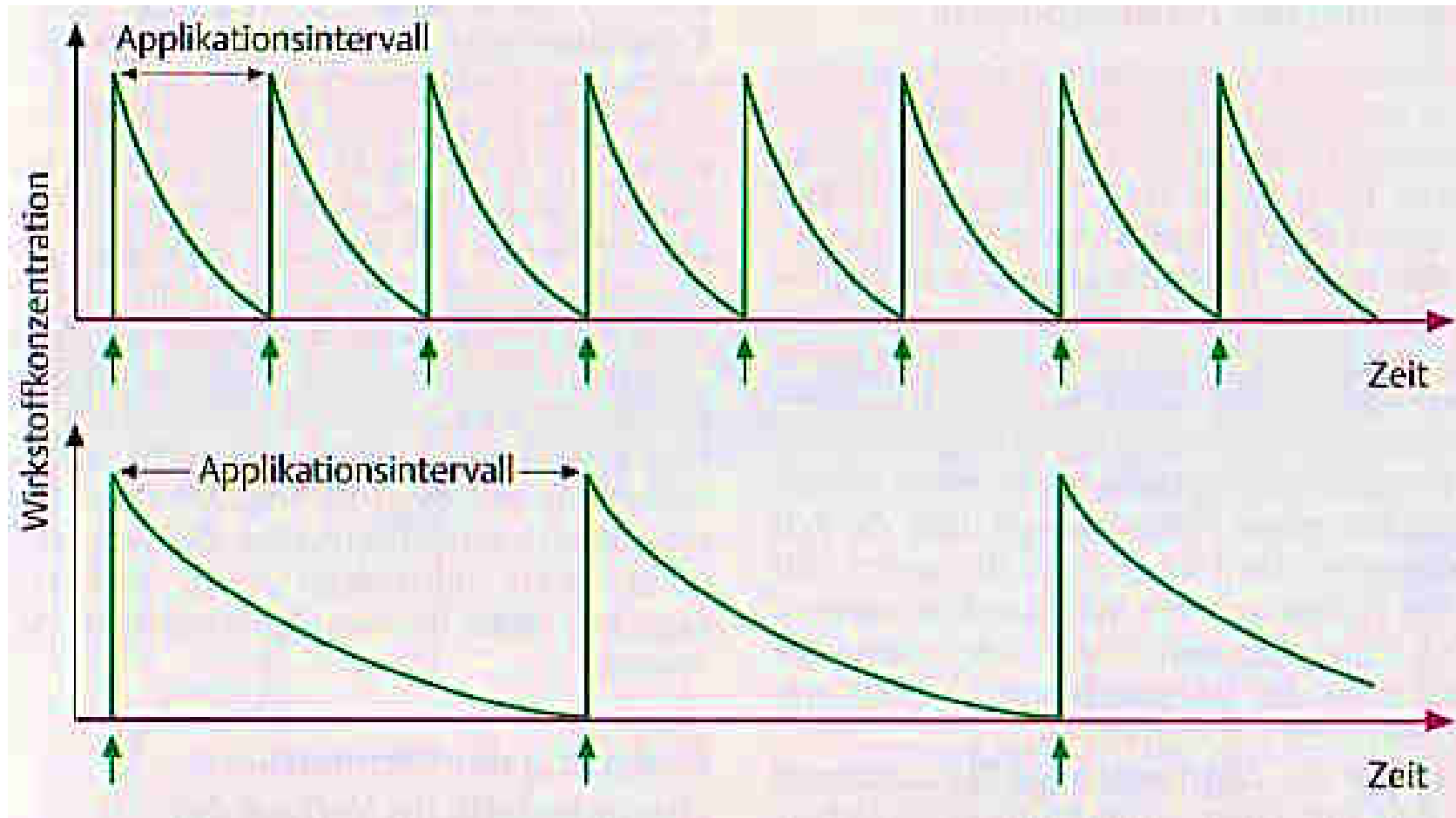
Merke: Bei transdormaler, rektaler, sublingueller und intravenöser Applikation (Exposition) kann der First-Pass-Effekt umgangen werden.

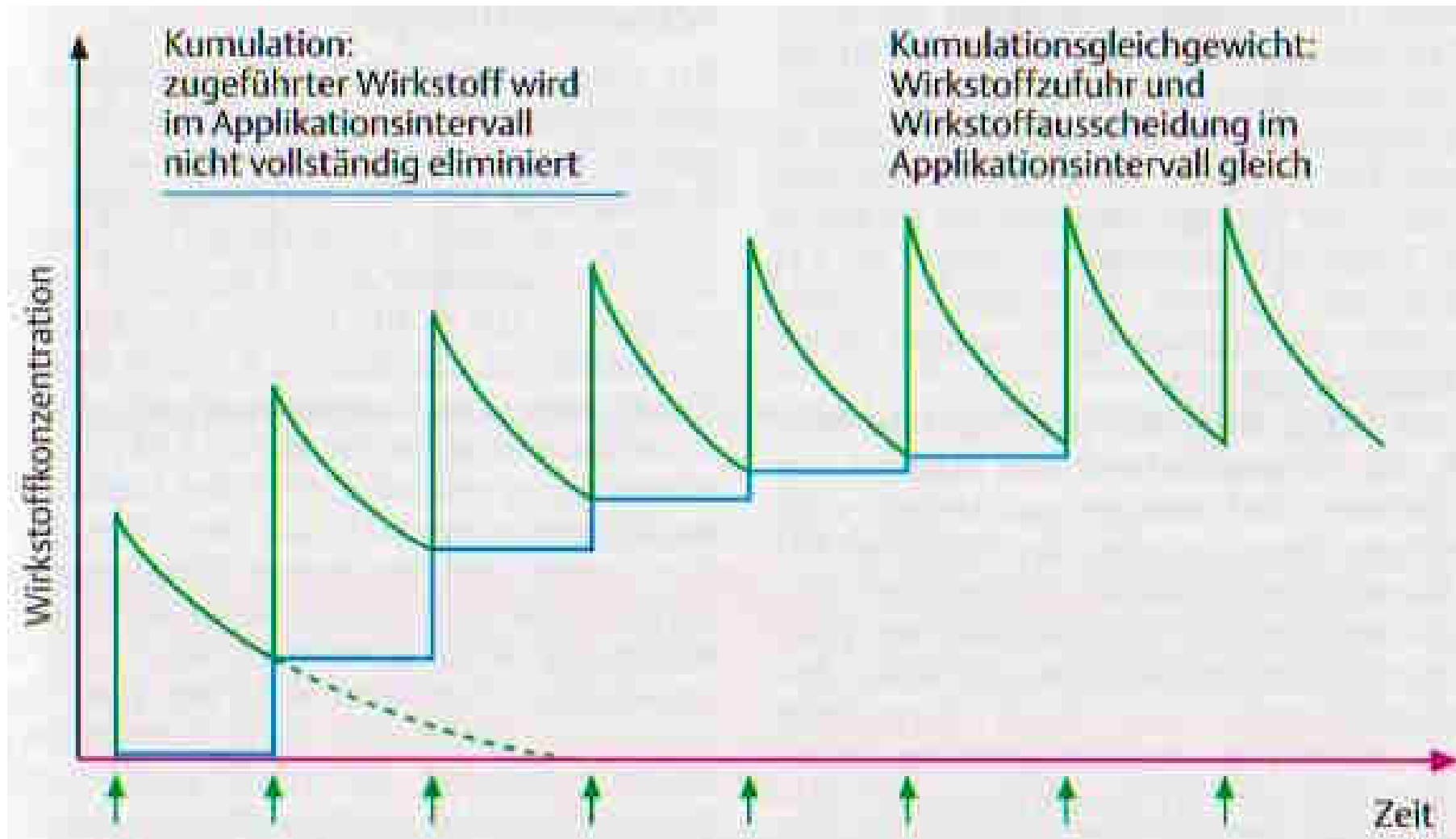


Kohlenhydrat-Stoffwechsel	Lipid-Stoffwechsel	Aminosäure-Stoffwechsel	Biotransformation
Glucose BSU	Fettsäuren BU	Aminosäuren BU	Steroidhormone EU
Galactose U	Fette BU	Harnstoff B	Gallenfarbstoffe EU
Fructose U	Ketonkörper B		Ethanol U
Mannose U	Cholesterol BEU		Pharmaka EU
Pentosen BU	Gallensäuren BE		
Lactat U	Vitamine SU		
Glycerol BU		Plasma-proteine	
Glycogen BSU		Lipoproteine BU	
		Albumin BU	
		Gerinnungs-faktoren BU	
		Hormone BU	
		Enzyme BU	

B	Biosynthese
E	Exkretion
S	Speicherung
U	Umwandlung und Abbau







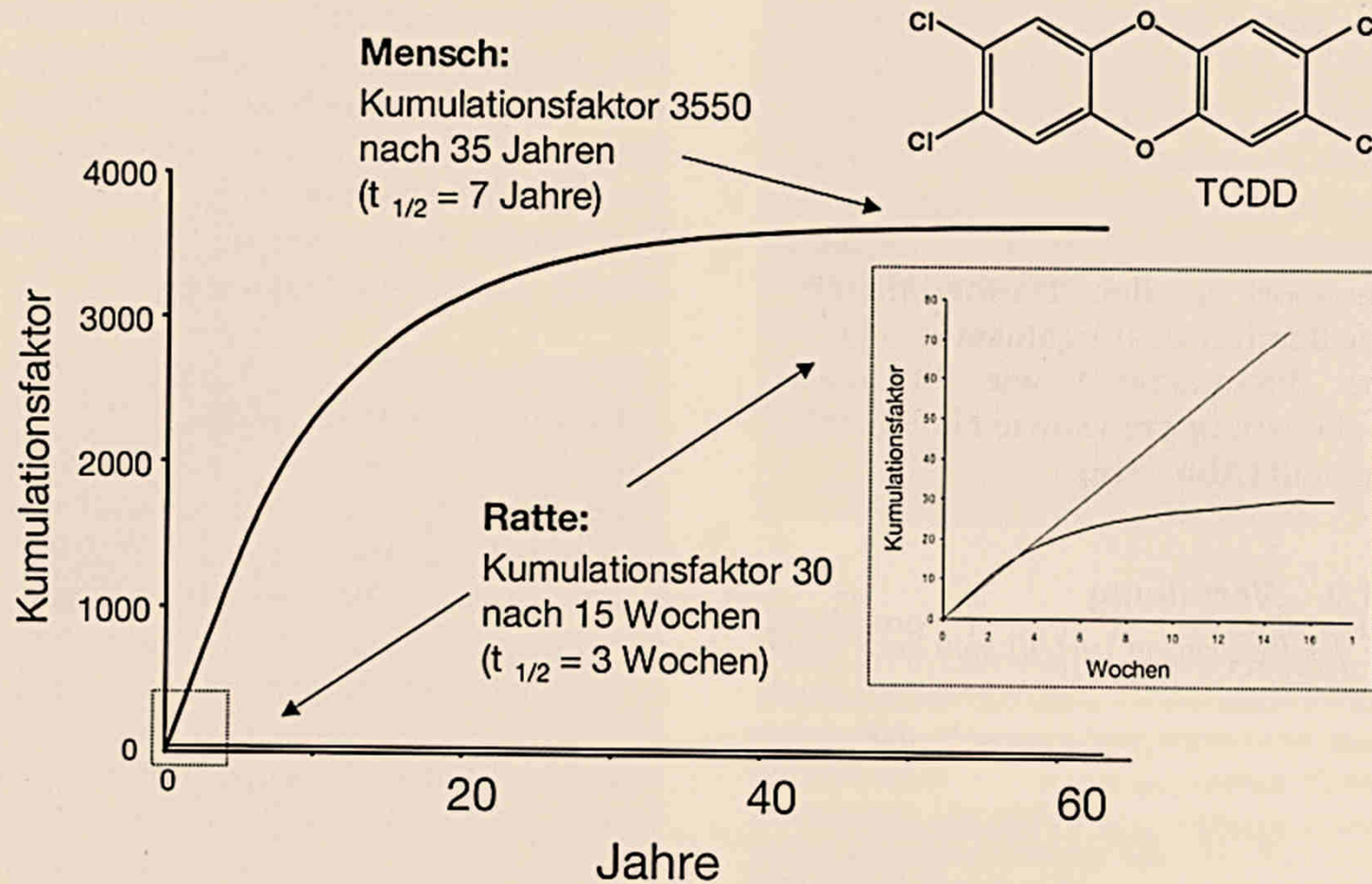
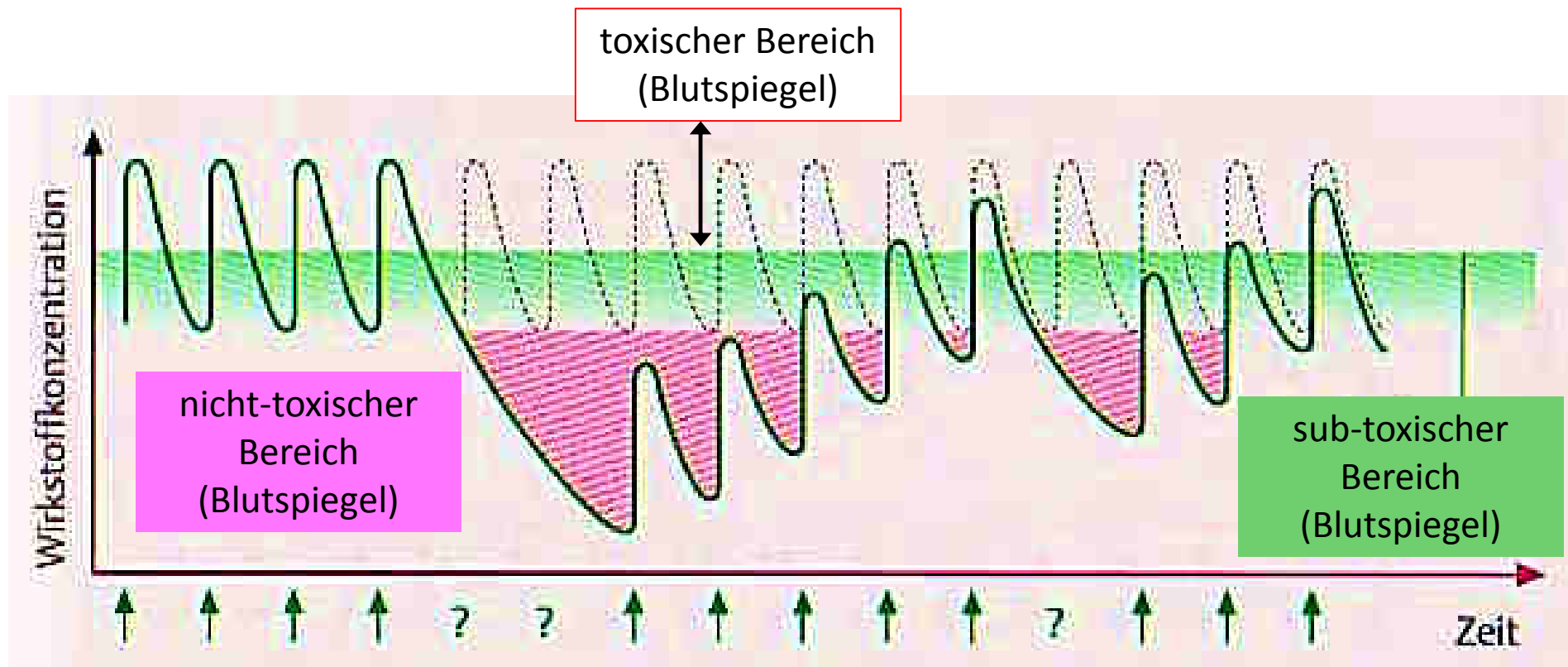
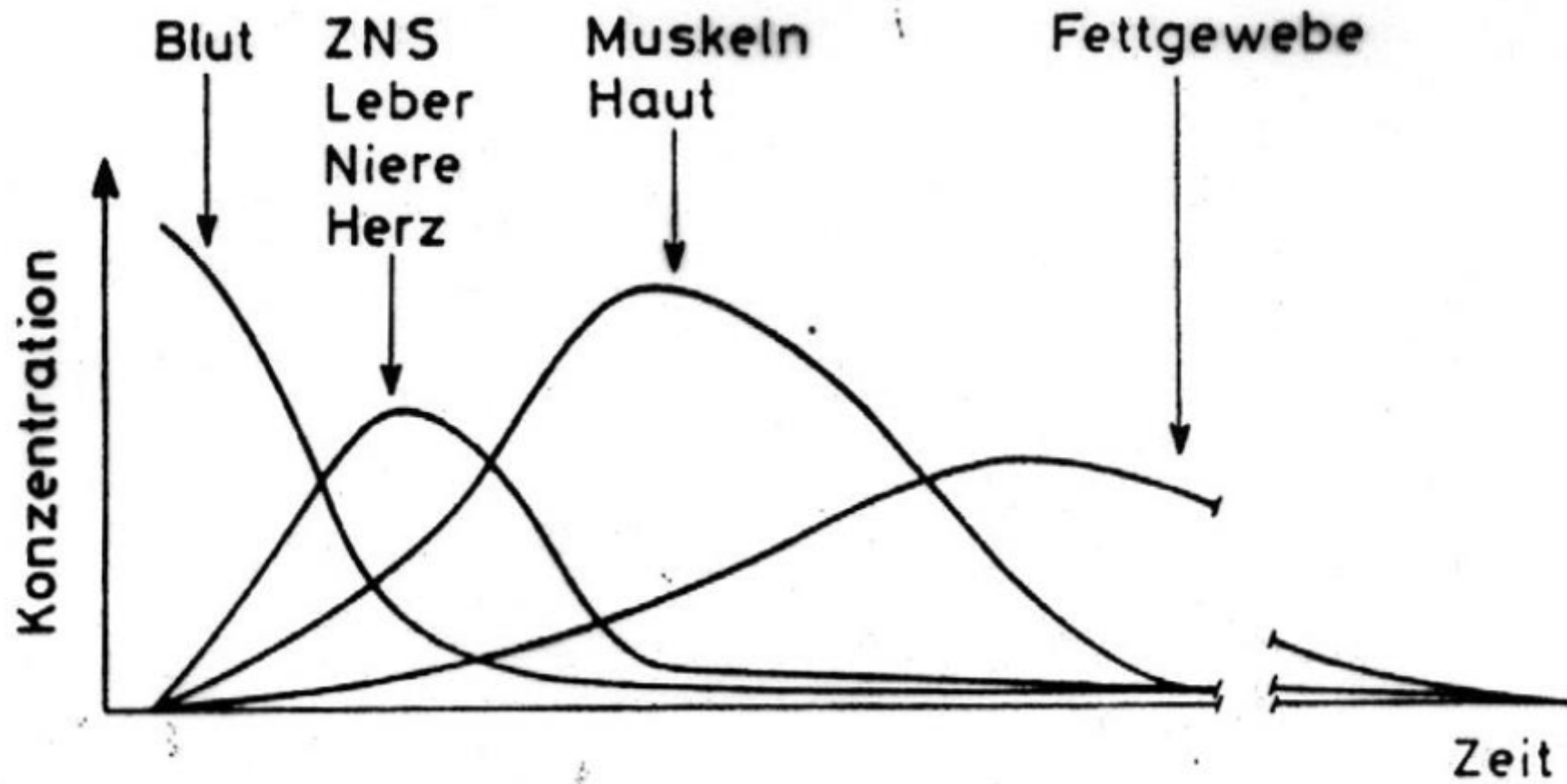
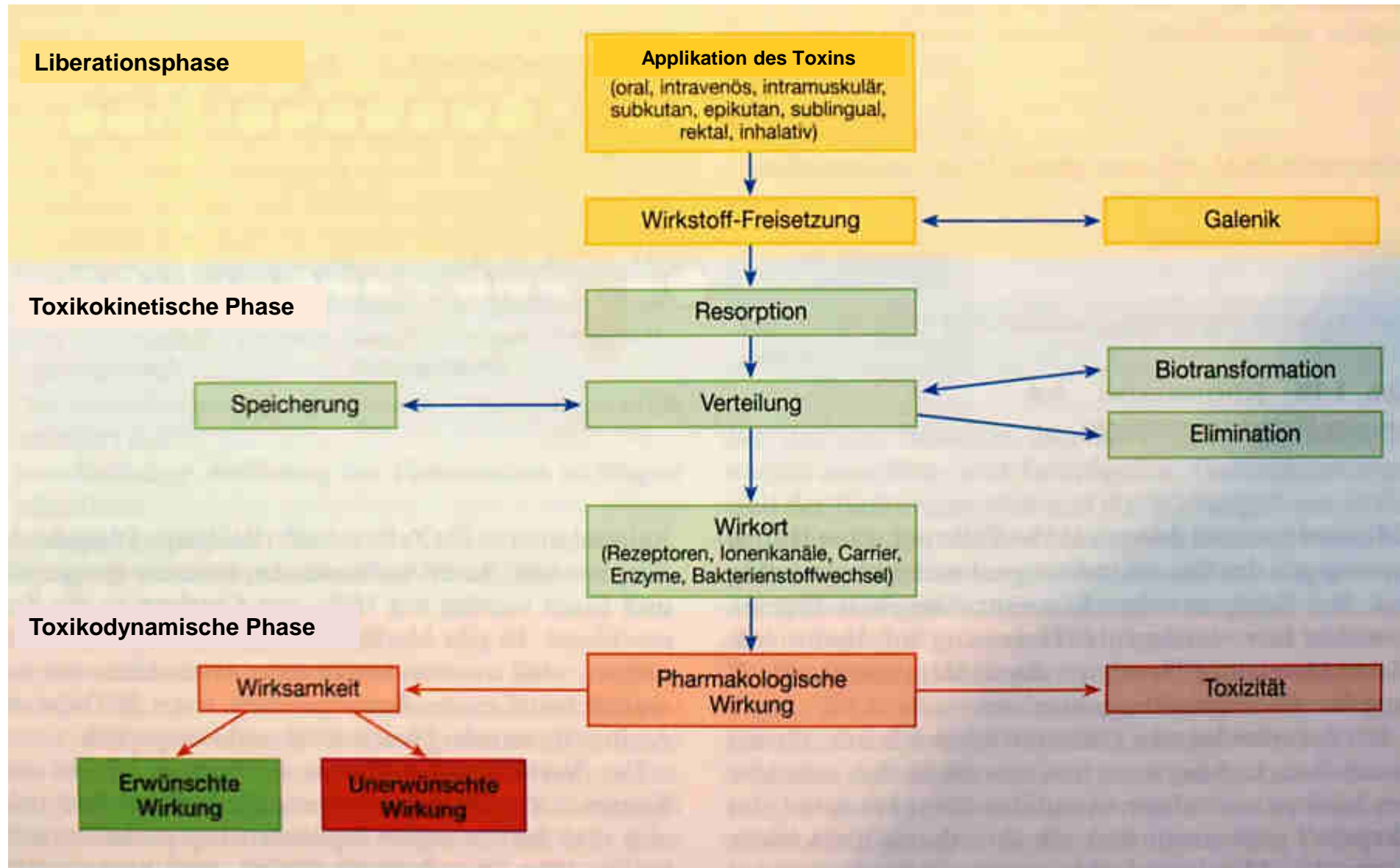


Abbildung 1-17 Kumulation von TCDD nach täglicher Exposition in Ratte und Mensch. Nach der 5fachen Halbwertszeit wird ein *steady-state* erreicht: wegen der sehr langen Halbwertszeit beim Menschen erst nach 35 Jahren, bei der Ratte schon nach 15 Wochen (Insert). Der Kumulationsfaktor ist beim Menschen 100mal höher als bei der Ratte, da er direkt proportional zur Halbwertszeit ist



Merke: Bei Toxinen aus Lebensmitteln sind die Verzehrsgewohnheiten häufig ausschlaggebend für eine Intoxikation.





Toxikodynamik: die schädigende Wirkung eines Toxikons/Toxins auf einen lebenden Organismus (entspricht den Wirkmechanismen des Toxins im Körper). Das Toxikon bzw. Toxin ist dabei die biologisch aktive Substanz.



Merke: Die Toxikodynamik beschreibt die Wechselwirkungen einer Substanz mit molekularen Strukturen des Organismus und damit spezifische Stoffwirkungen. Damit ist die Toxikodynamik das, „was das Toxin mit dem Organismus macht“.

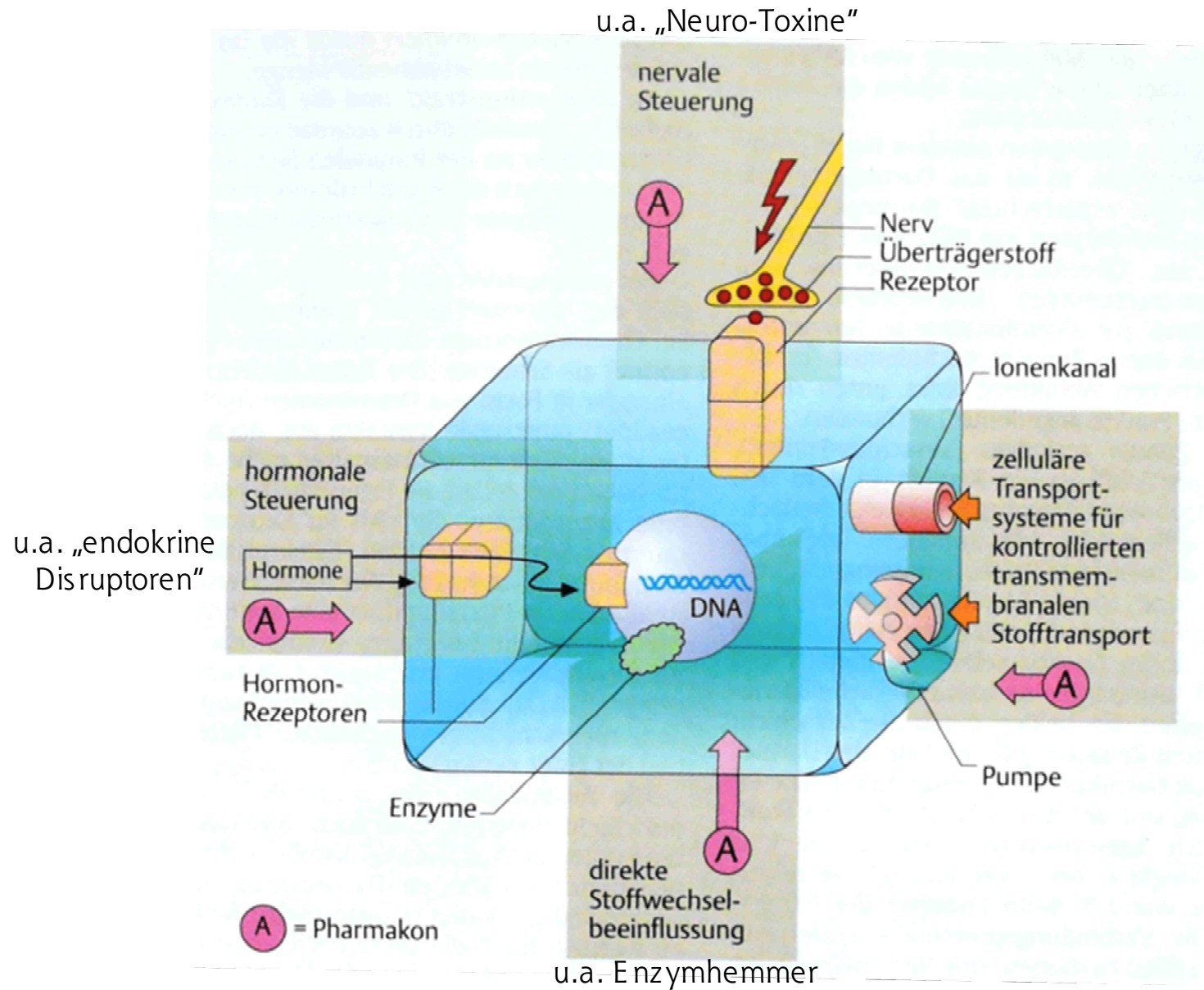
Es gibt prinzipiell („nur“) zwei grundsätzliche Mechanismen, wie ein Toxin seine toxische Wirkung entfalten kann

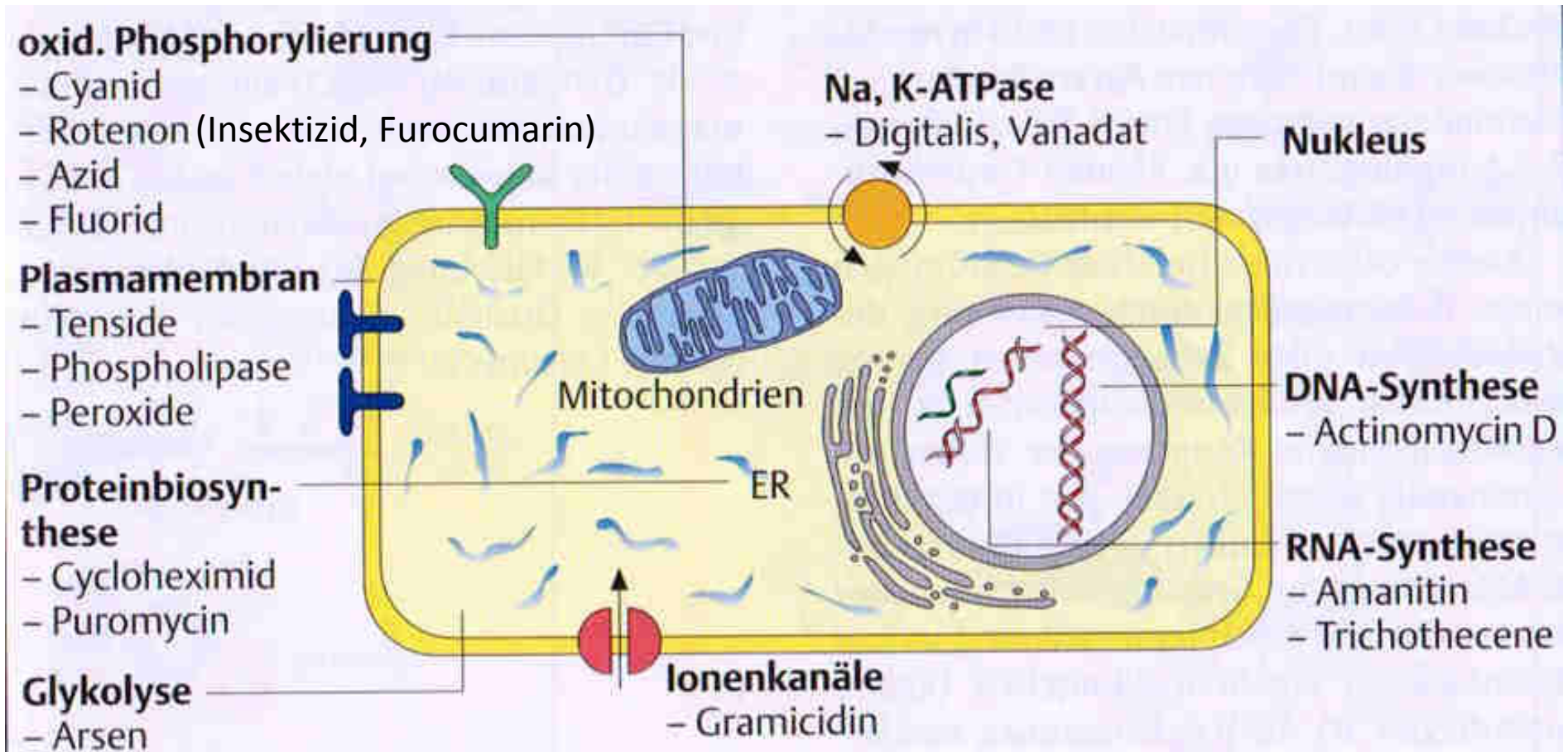
a) Vermittelt über einen „sogenannten“ Rezeptor



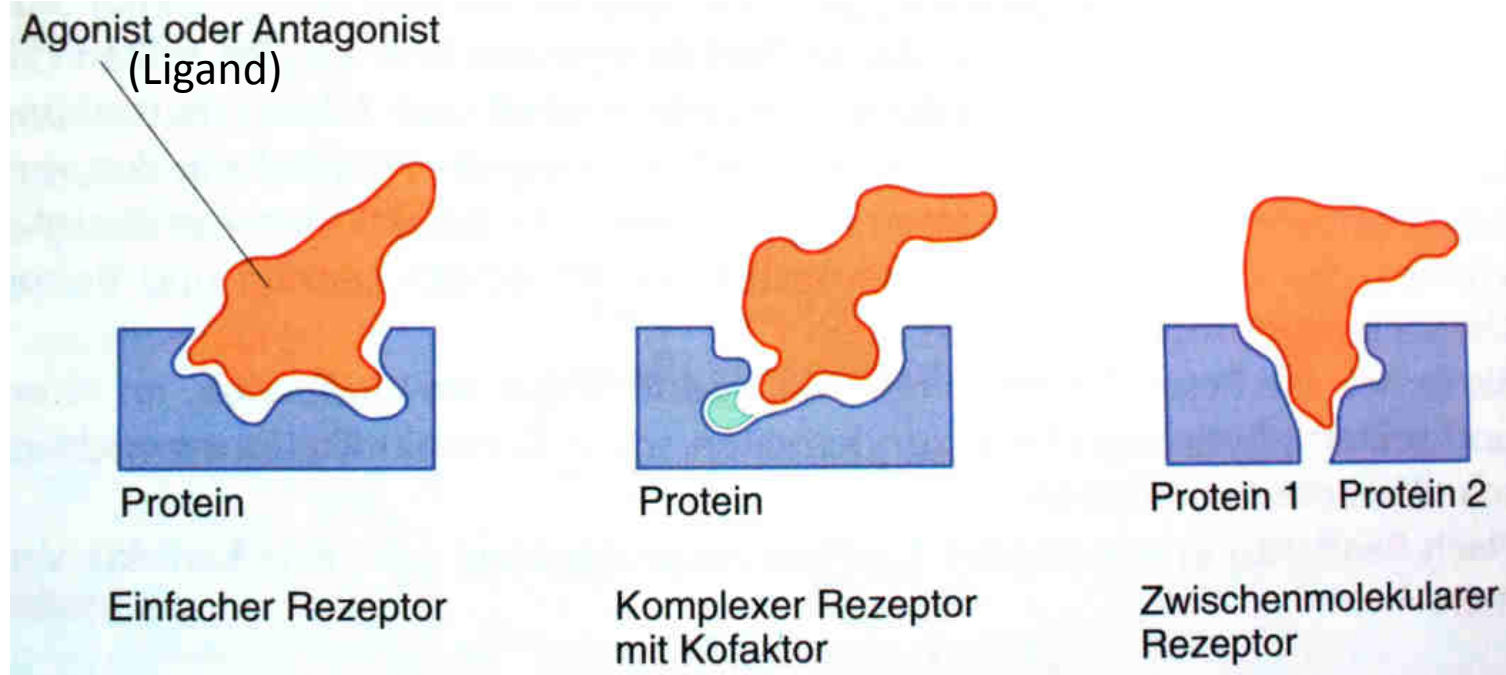
b) Nicht-rezeptorvermittelt

- a) Membran Interaktionen
- b) Änderung von pH Werten von Blut oder Körperflüssigkeiten
- c) DNA Interaktionen
- d) AG-AK Reaktionen immunologisch
- e) Enzym-Interaktionen (Enzymhemmung)



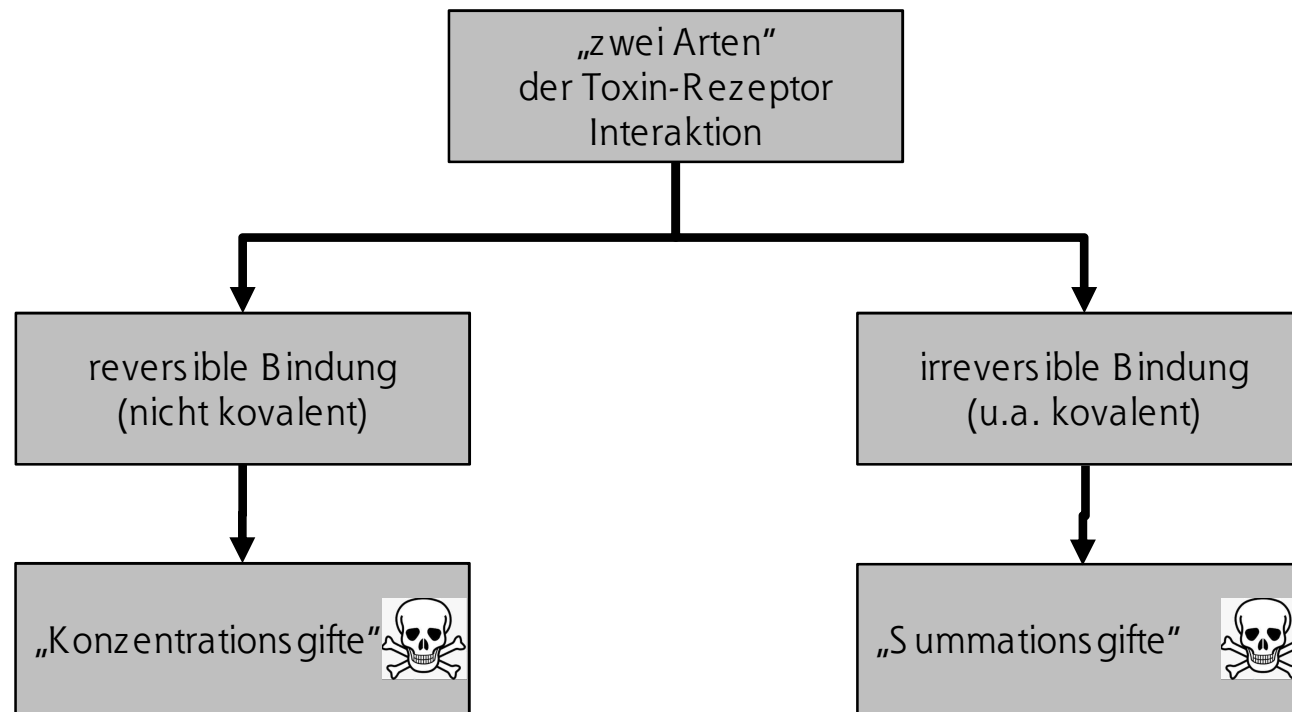


Rezeptoren sind membranständige oder intrazelluläre physiologische Proteine, die spezifische Bindungsstellen für sog. Liganden besitzen und nach Bindung eines Liganden spezifische physiologische Wirkungen auslösen.



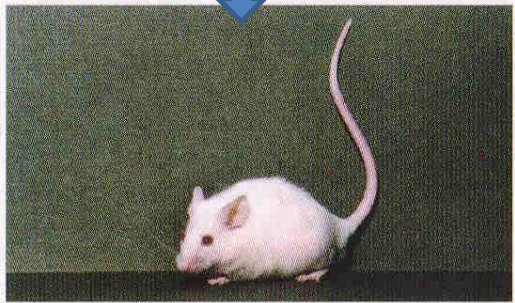
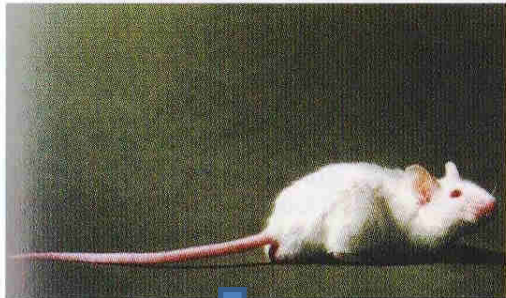
Jeder Rezeptor hat einen physiologischen Liganden (z.B. Transmitter), welcher immer reversibel an den Rezeptor bindet, d.h. nach einer gewissen Zeit (meist Sekunden bis Minuten) wird die Bindung zwischen den beiden wieder gelöst und der Ausgangszustand des Systems wird wiederhergestellt.

Ein künstlicher Agonist (u.a. Toxin) kann den Rezeptor hingegen tagelang blockieren (z.B. E650) oder die Struktur und Funktionalität des Rezeptors schädigen (z.B. Kanzerogene). Deshalb unterscheidet man auch zwischen „Konzentrationsgiften“ und „Summationsgiften“

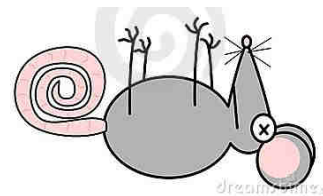
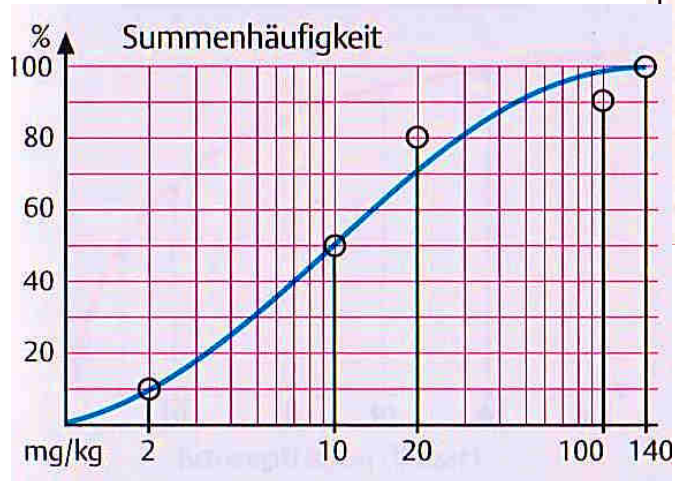
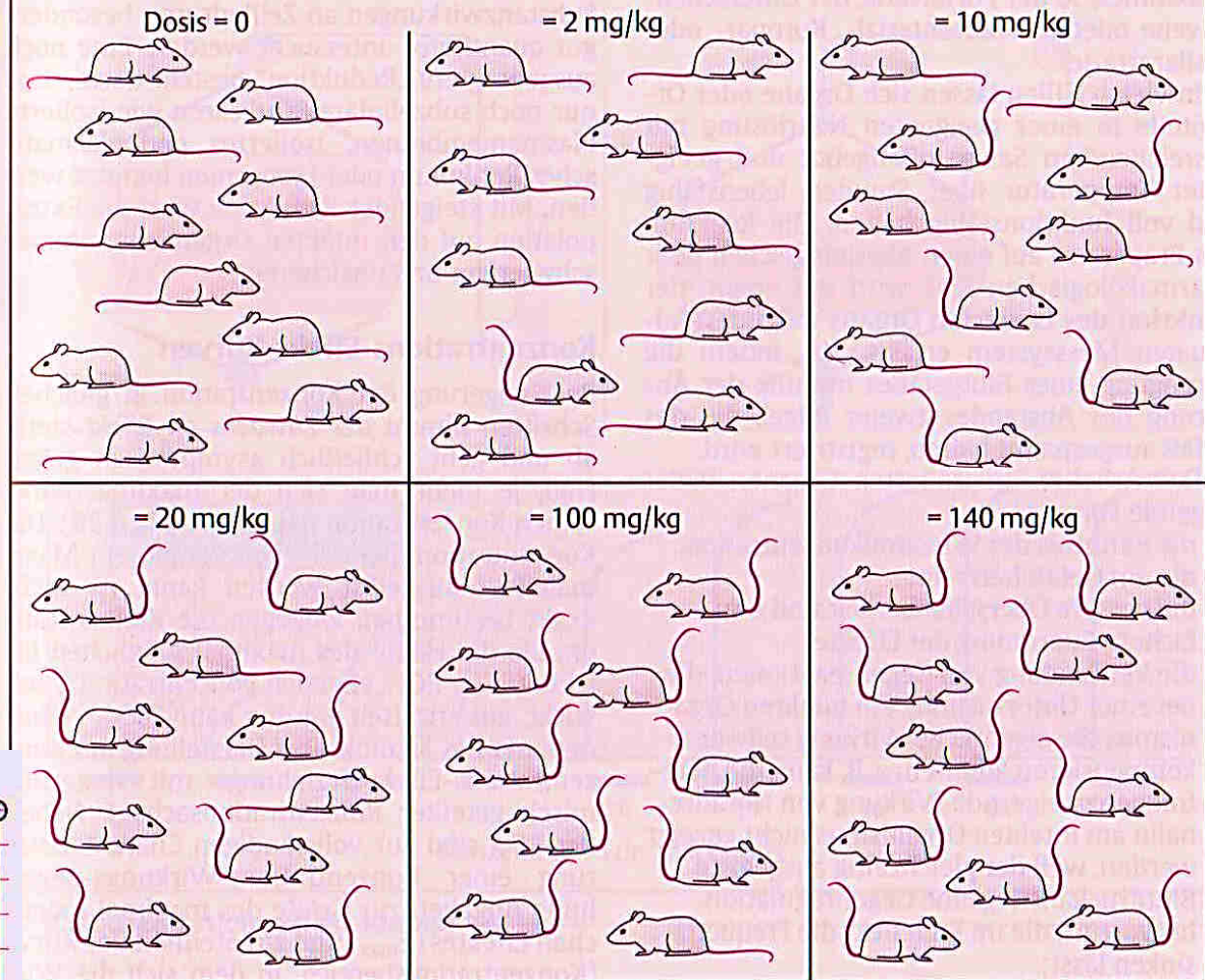


- Wirkung nimmt mit zunehmender Konzentration des Giftstoffes an den Rezeptoren zu
- wird der Giftstoff, beispielsweise durch Stoffwechselfvorgänge oder Ausatmen, wieder vollständig – ohne die blockierten Rezeptoren geschädigt zu haben – abgebaut, so klingt auch die Wirkung wieder vollständig ab
- z.B. Nicotin und Mutterkorn-Alkaloide

- Giftstoff bewirkt irreversible Veränderung der Rezeptoren
- Wirkung bleibt nach der Ausscheidung des Wirkstoffs bestehen
- bei weiterer Gabe können Giftstoffmoleküle den Teil der noch verbliebenen intakten Rezeptoren wieder irreversibel schädigen
- => Einzelwirkungen summieren sich auf
- z.B. E 650 und Benzo[a]pyren



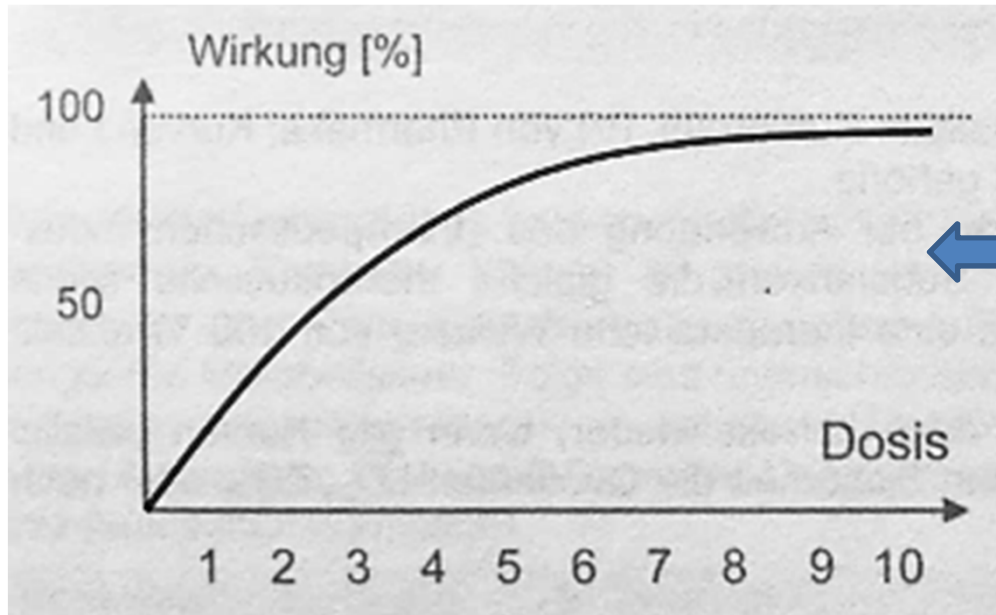
B. Häufigkeit des Effektes in Abhängigkeit von der Dosis



Kurvenverlauf ?

I.e. – 1.7

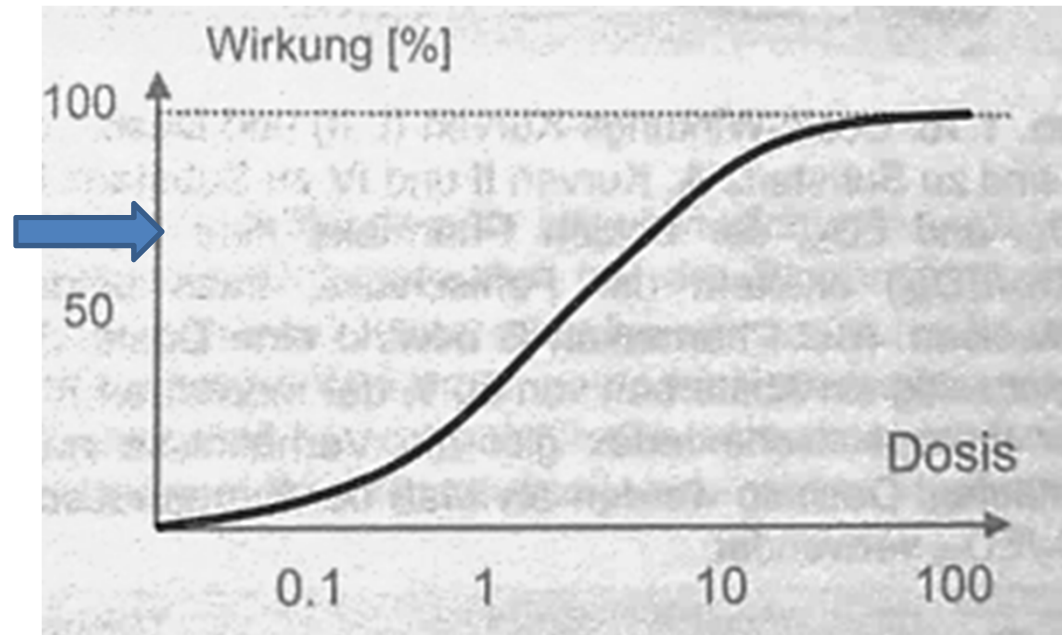
Toxikodynamik: Dosis-Wirkungs-Beziehungen – Einführung ED_{50} und LD_{50}



Die Toxikodynamik wird durch Dosis-Wirkungs-Beziehungen charakterisiert. Dosis-Wirkungs-Beziehungen: beschreiben dabei den Zusammenhang zwischen aufgenommener Dosis und dem Ausmaß der toxischen Wirkung.

Der nach der Gabe eines Fremdstoffes resultierende toxische Effekt ist dabei sowohl Dosis als auch zeitabhängig. Um eine zeitunabhängige Darstellung für die Toxikodynamik zu erhalten wird der beobachtete Effekt als Funktion der Dosis dargestellt.

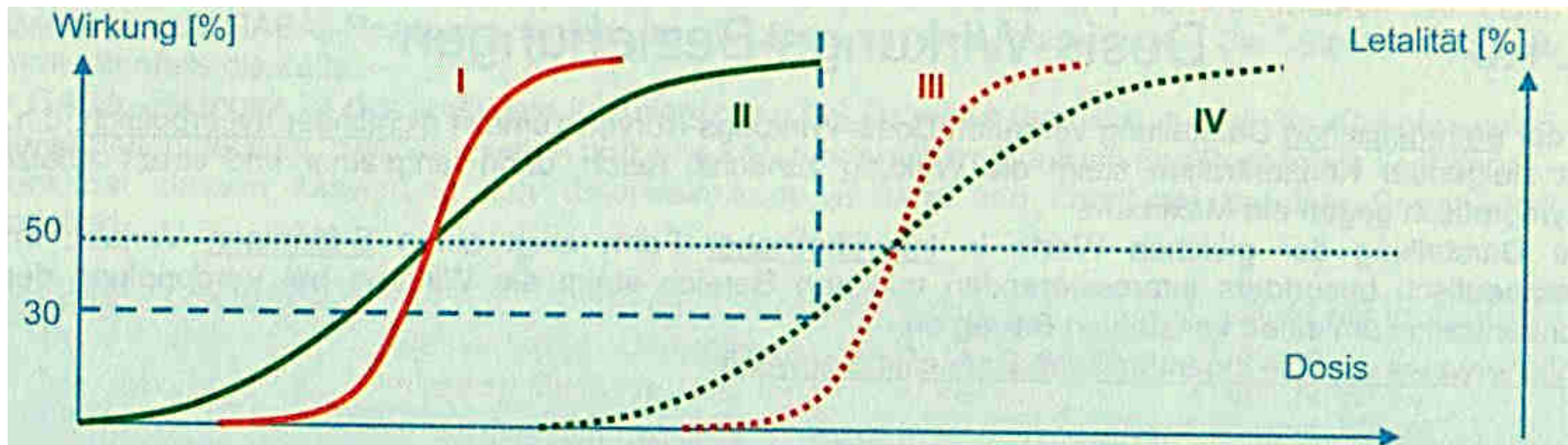
Eine wichtige Kenngröße ist die Dosis, bei der der halbmaximale Effekt zu beobachten ist. Dazu wird die Dosis logarithmisch dargestellt (sog. halb-logarithmische Darstellung).

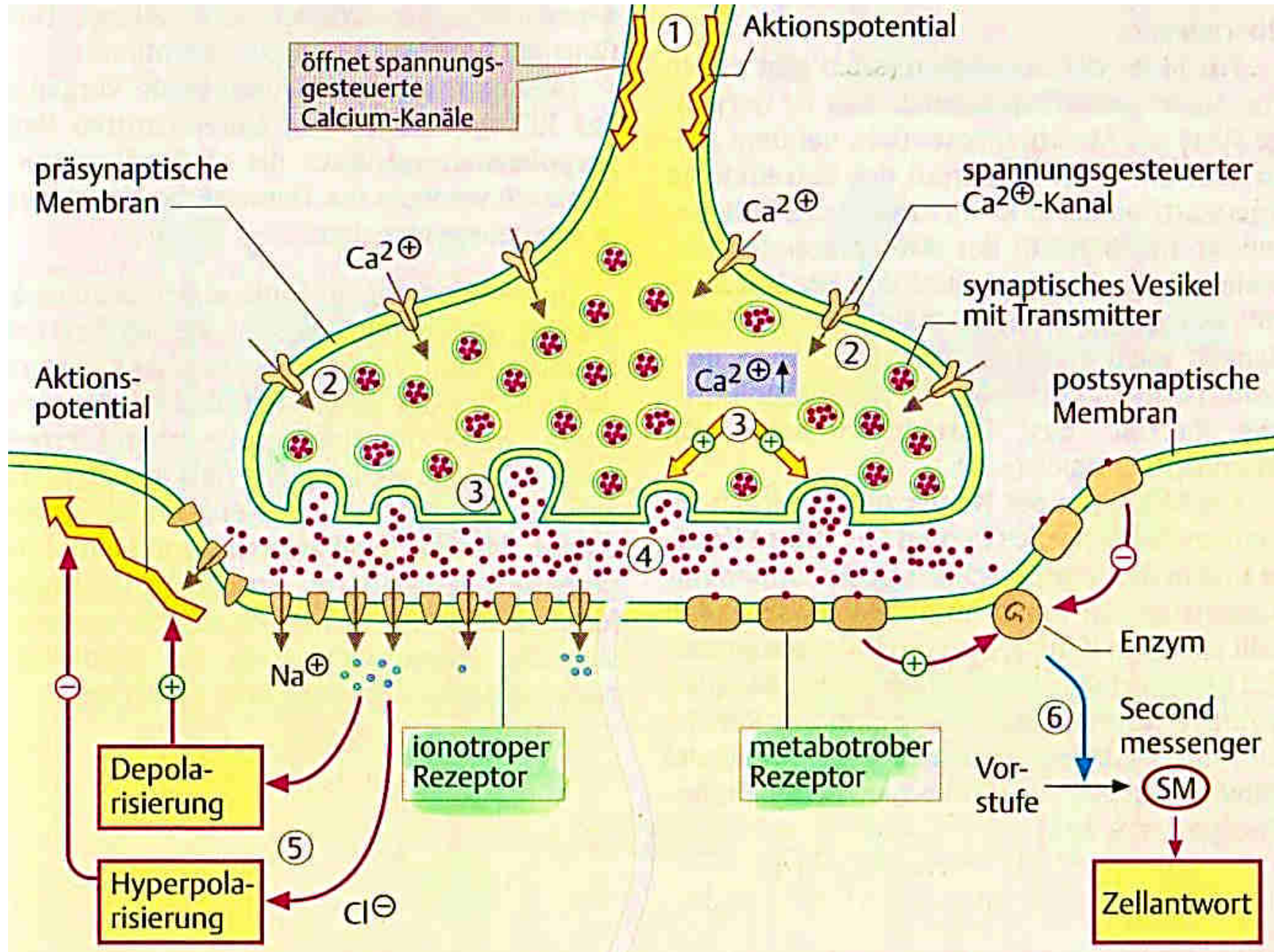


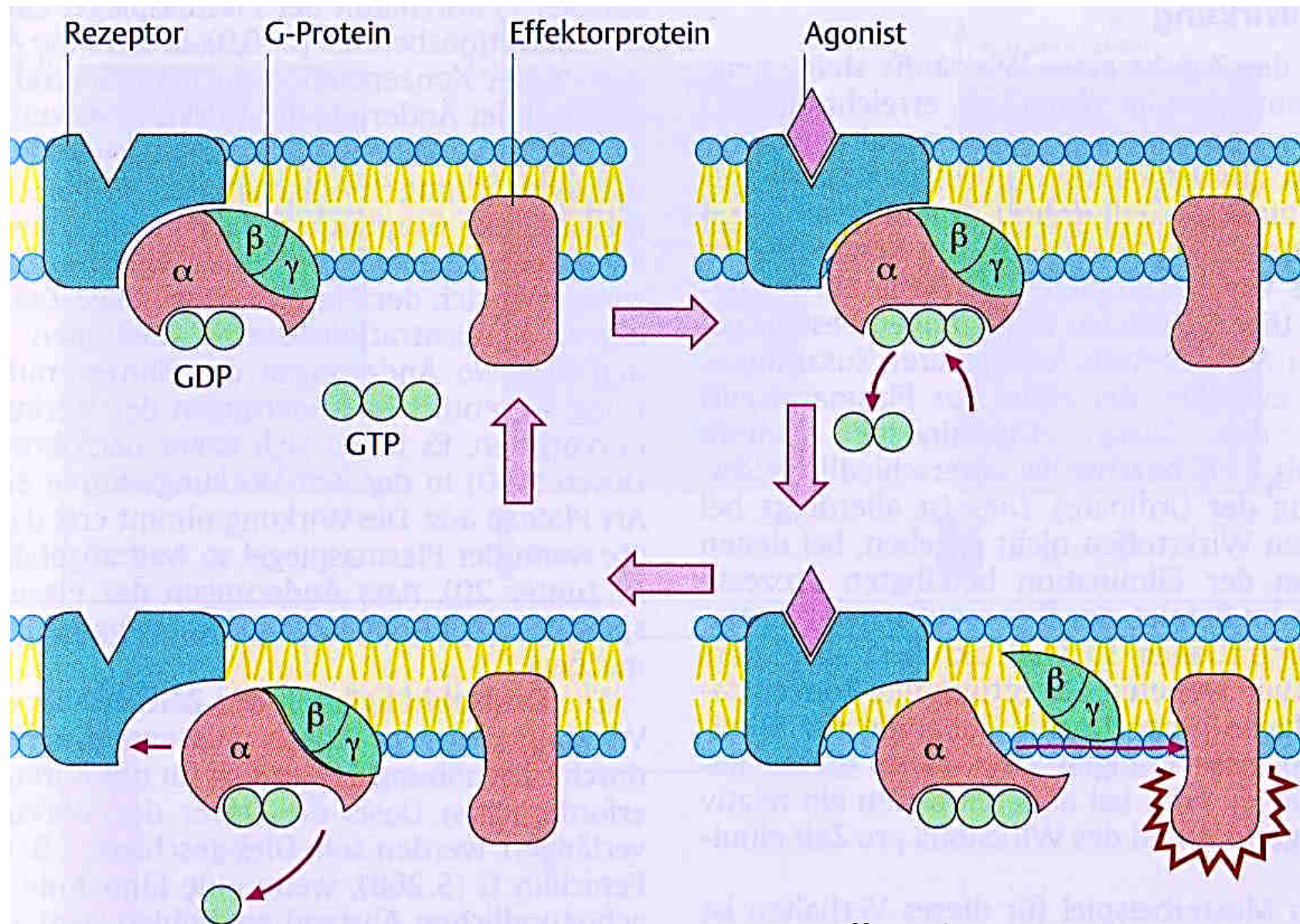
Dosis-Wirkungs-Beziehungen (und ED_{50} sowie LD_{50}) können sinnvollerweise nur unter folgenden Annahmen betrachtet für toxikologische Beurteilungen herangezogen werden:

- (1) Es findet eine Wechselwirkung statt mit einem biologischen Kompartiment/Makromolekül (z.B. Rezeptor).
- (2) Das Ausmaß der toxischen Wirkung ist abhängig von der Konzentration des Toxins am Kompartiment (z.B. Rezeptor).
- (3) Die Konzentration des Toxins am Kompartiment (z.B. Rezeptor) ist abhängig von der Dosis.

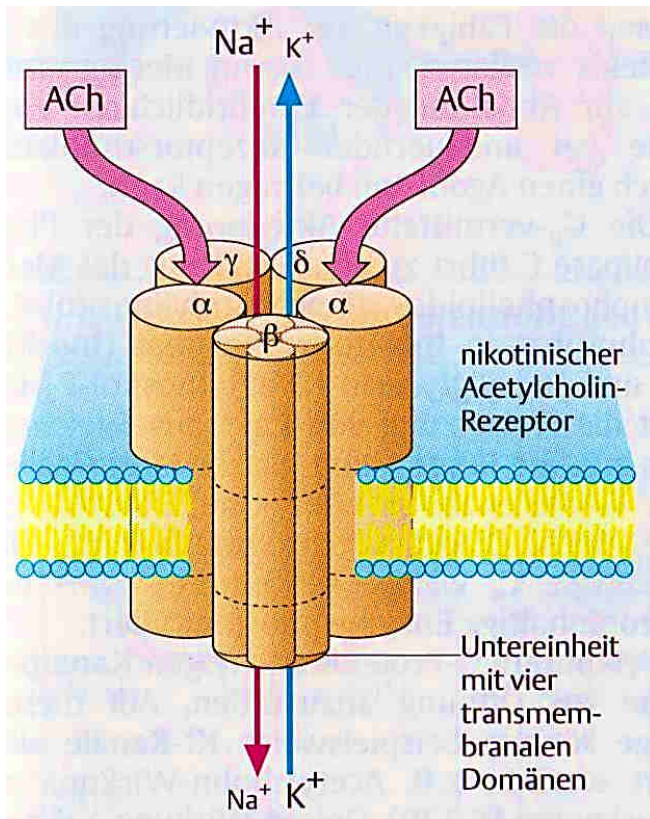
=> Für die Beurteilung der akuten Toxizität (des akuten toxischen Potentials) wird die LD_{50} und nicht die ED_{50} herangezogen. Warum?





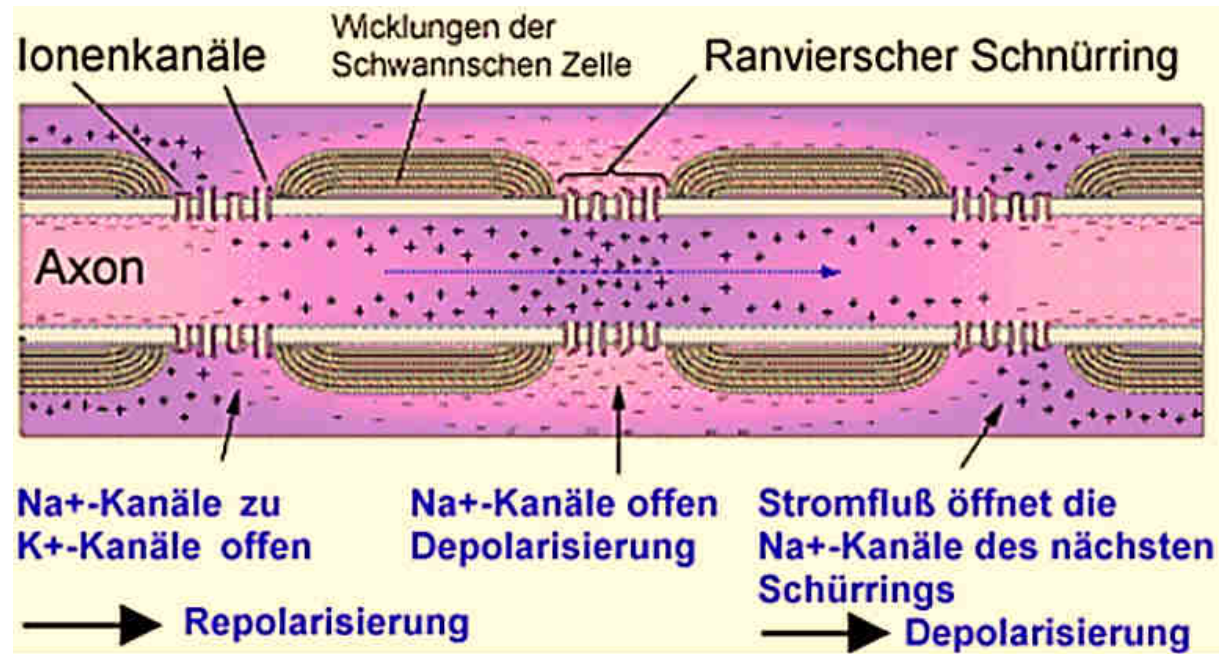


z.B. Histamin-Angriffspunkt



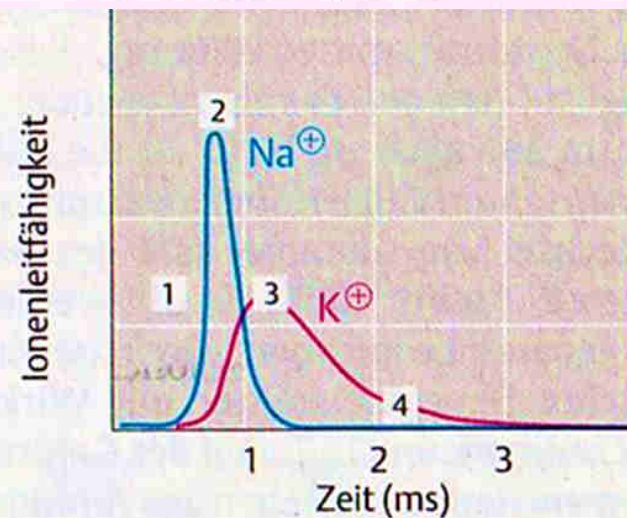
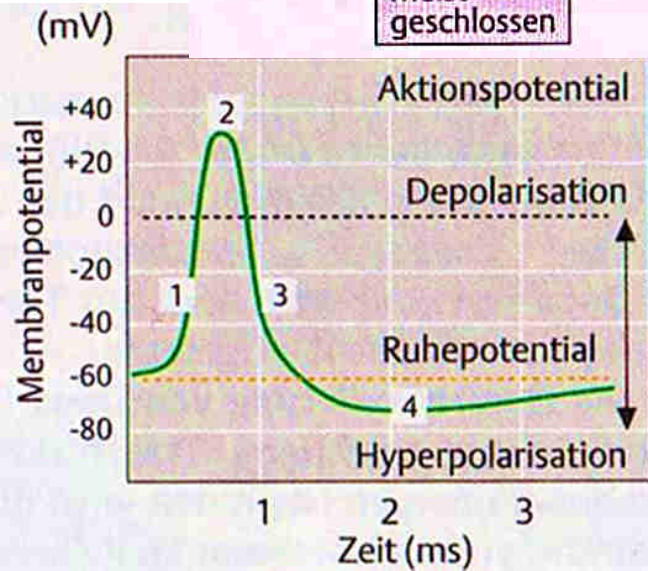
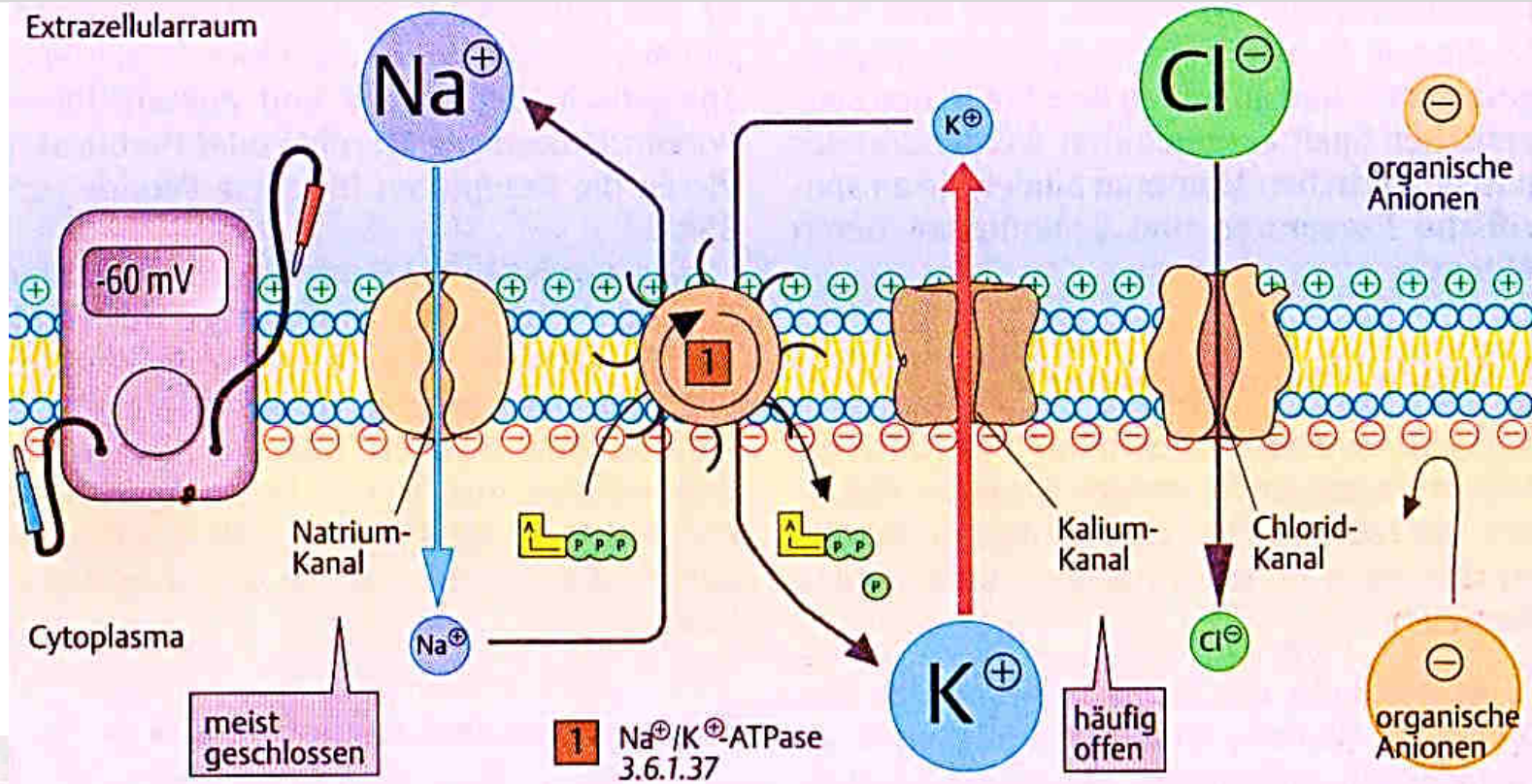
Angriffspunkt z.B. von:

- Nicotin
- Atropin
- Glutamat
- Ergotamine

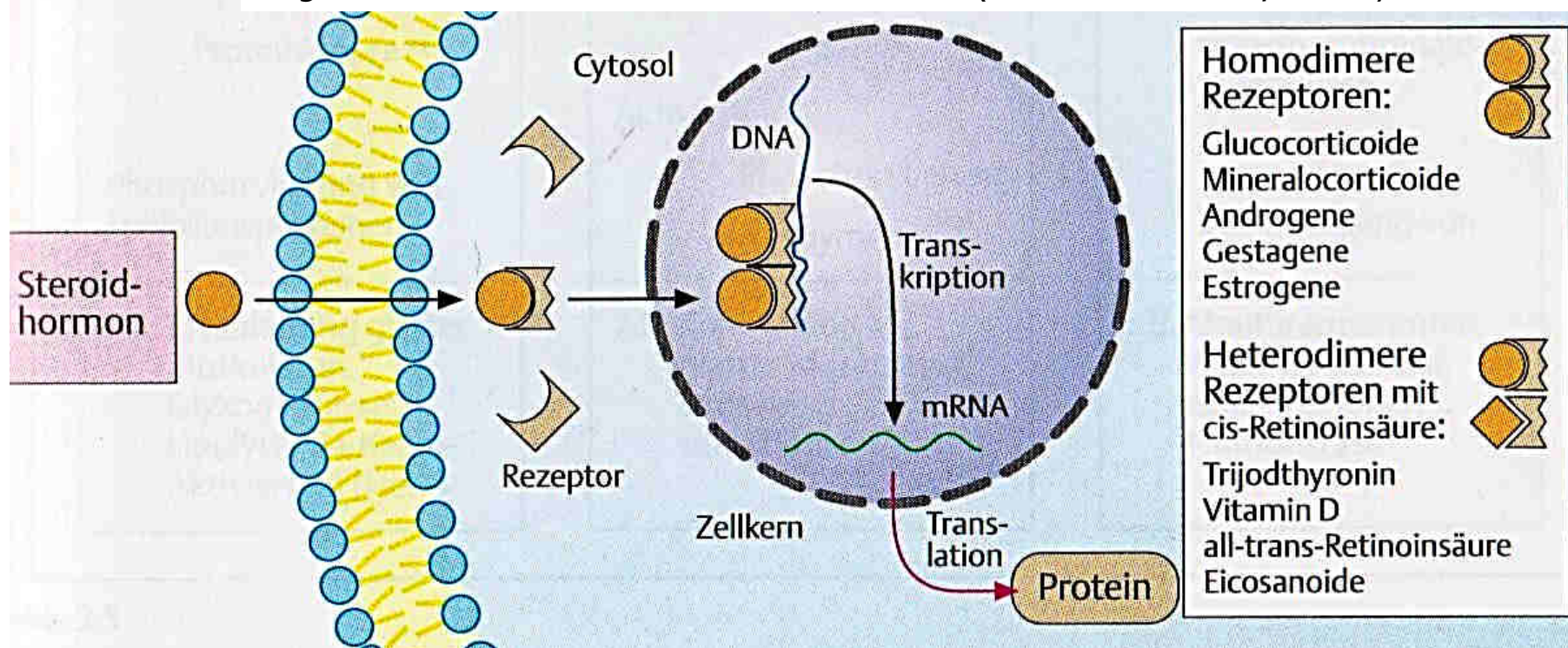


I.e. – 1.12

Membranständige Rezeptoren: Angriffspunkt Ionenkanal – Änderung der Membranpolaritäten



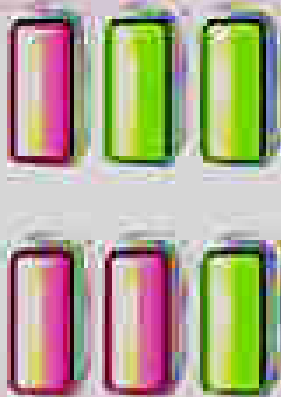
sog. endokrin aktive S ubstanzen in/aus LM („endokrine Disruptoren“)



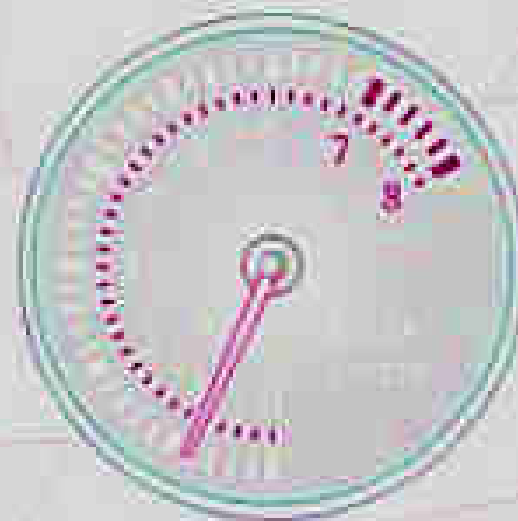
=> Ungleichgewicht oder Fehlfunktion(en) im Hormonsystem kann Krankheiten wie Diabetes und Übergewicht, Unfruchtbarkeit und bestimmte Arten von Krebs bedingen/fördern

- Mechanismen: Nachahmen, Verstärken und/oder Blockieren von Hormon Rezeptoren
=> Einfluss auf Hormonsynthese und Hormonabbau (Wirk-Verstärkung oder -Verminderung)
- sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe wie z.B. die Isoflavone (Soyabohne) wechselwirken mit dem Östrogenrezeptor (werden daher z.T. auch als AZM eingesetzt)
- Bisphenol A hat u.a. östrogenähnliche Wirkungen
- Phthalate bedingen mögliche Störung der Testosteron Bildung
- einige PSM, Dioxine und PCBs sind ebenfalls hormonell aktiv
- => Exposition (Zeit, Dosis, Intervall) entscheidend für die gesundheitliche Bewertung

Partielle Agonisten/Antagonisten bewirken zwar eine deutliche Drehzahlsteigerung, stoßen aber nicht in den maximalen Bereich vor. Vom Leerlauf aus gesehen sind sie **partielle Agonisten**, da sie die Drehzahl erhöhen. Von der Vollast aus gesehen sind sie **partielle Antagonisten**, da sie das System abbremsen.



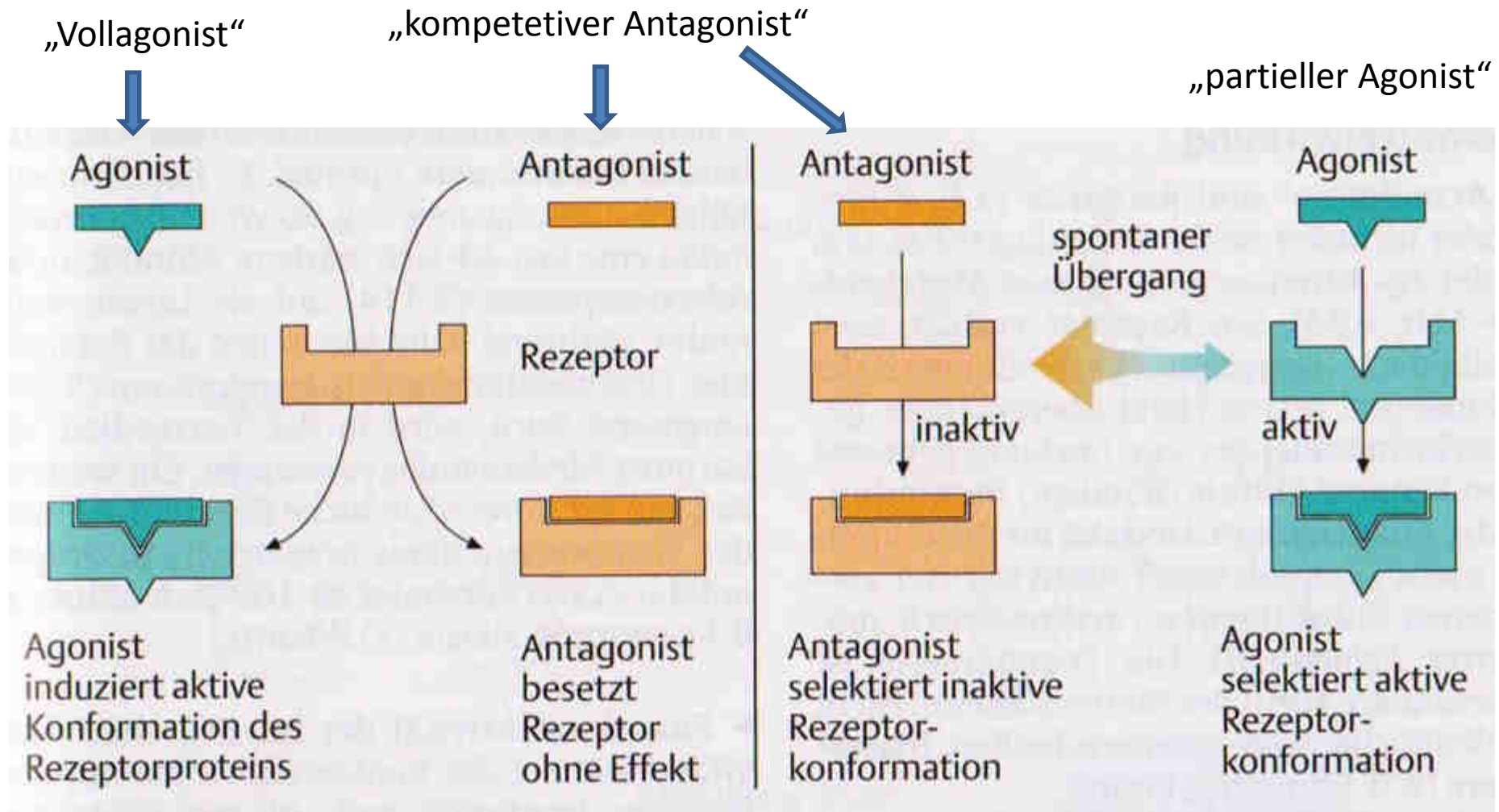
Kein Bindungspartner oder reine Antagonisten lassen den Rezeptor im „Leerlauf“ (Grundtonus) laufen.



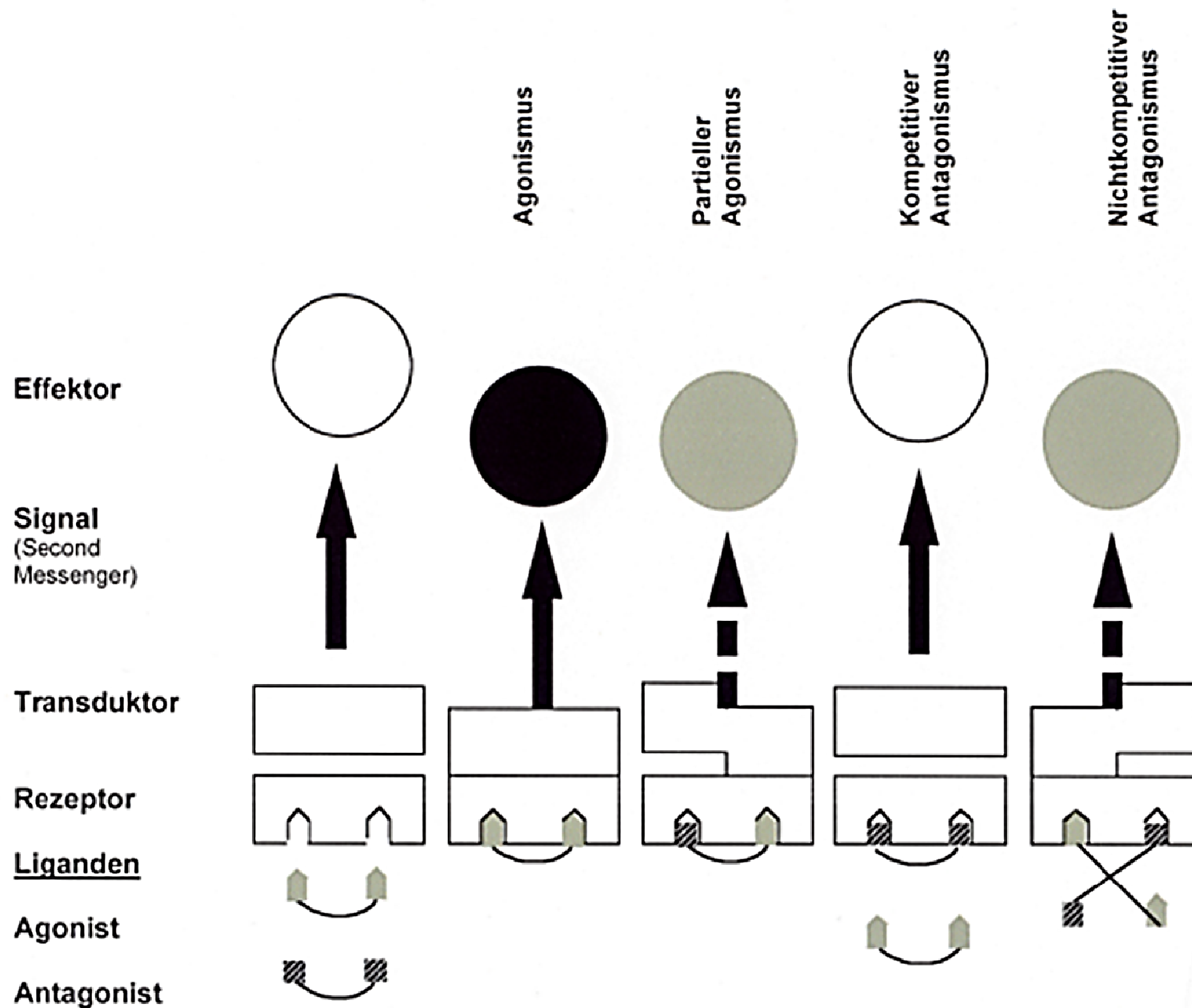
Reine Agonisten bringen das System auf maximale Drehzahl.

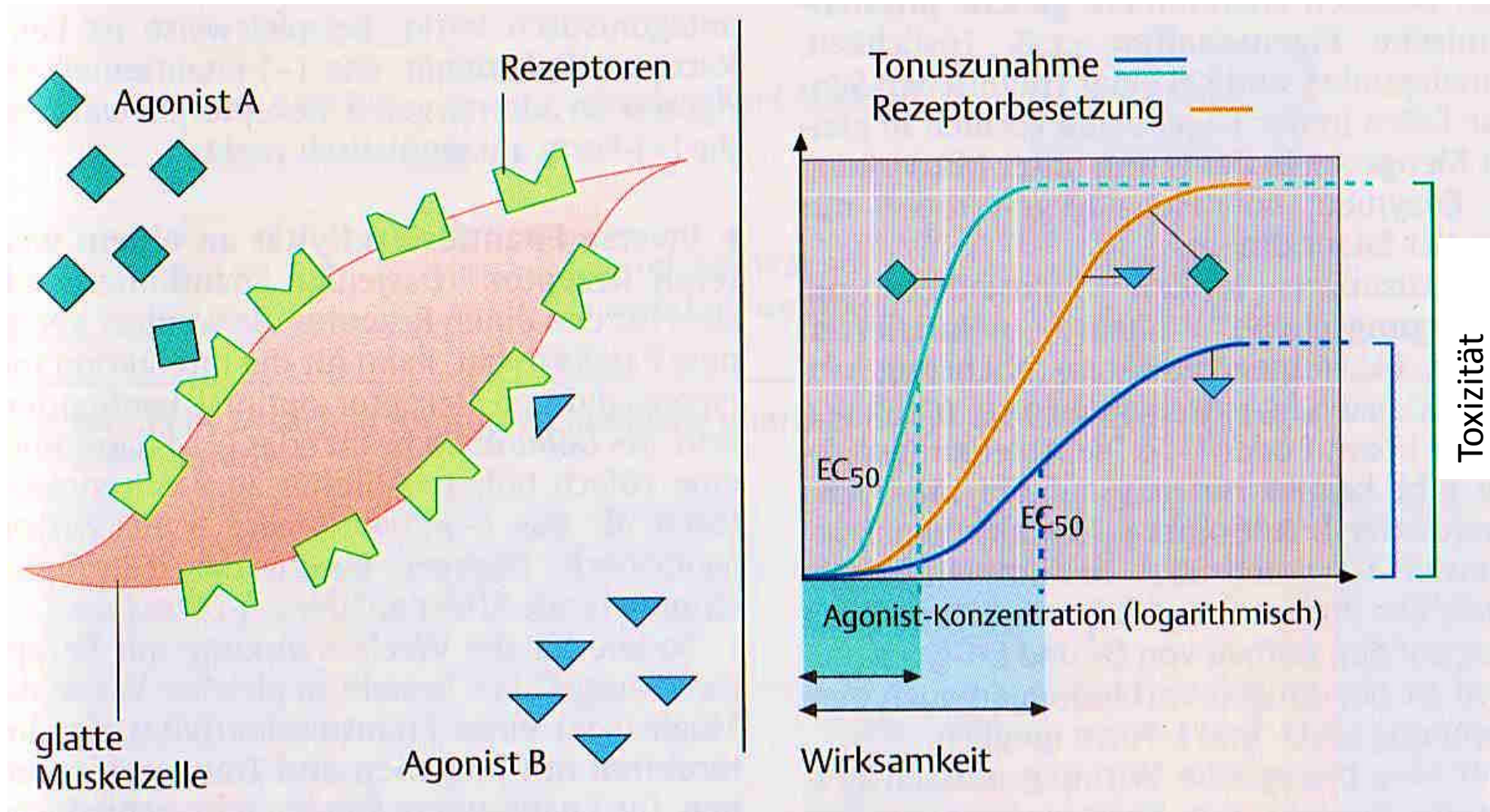


Inverse Agonisten senken die Aktivität der Zielstruktur sogar unter den „Leerlauf“ (Grundtonus), so dass der Motor still steht.



Was macht ein „nicht-kompetetiver“ Antagonist ?

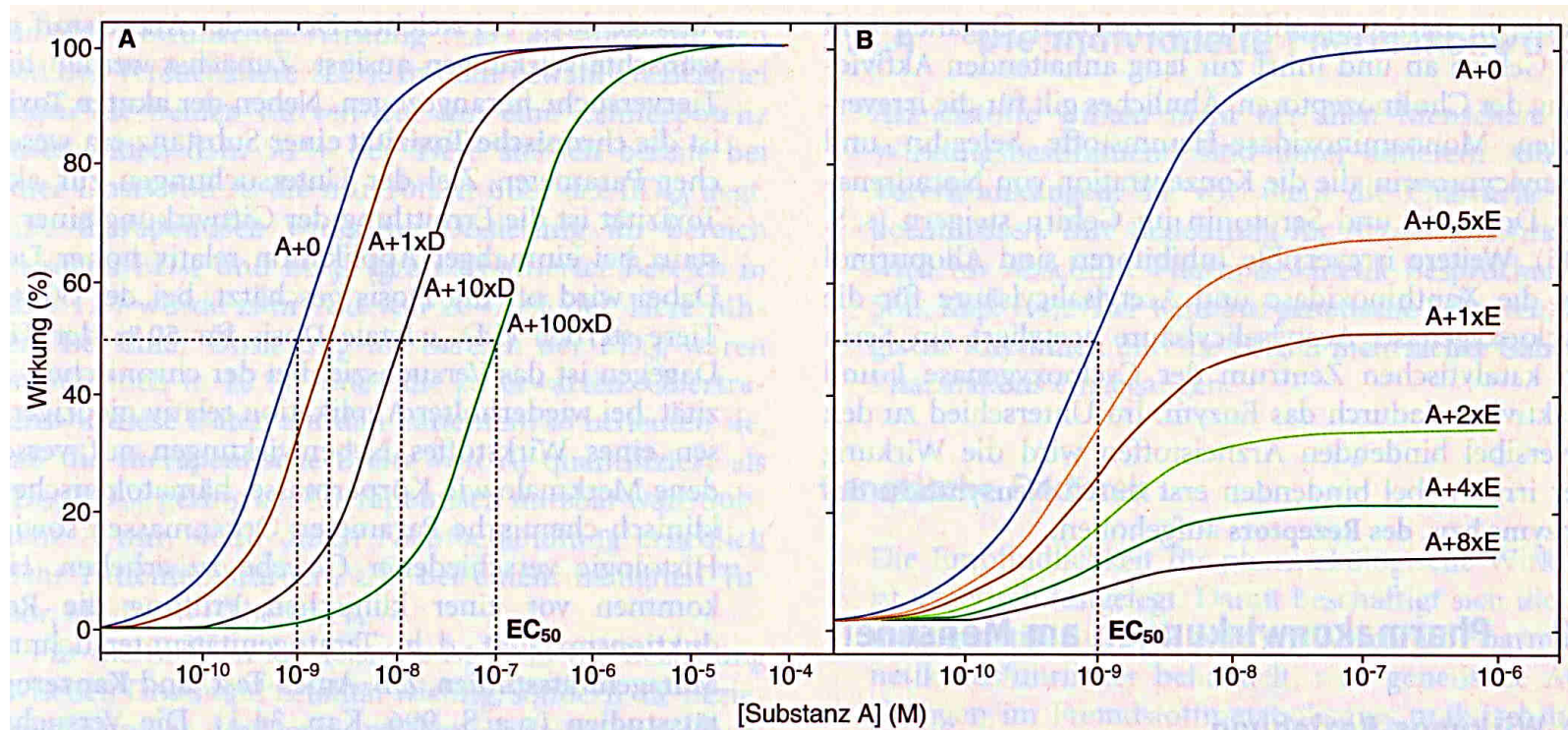
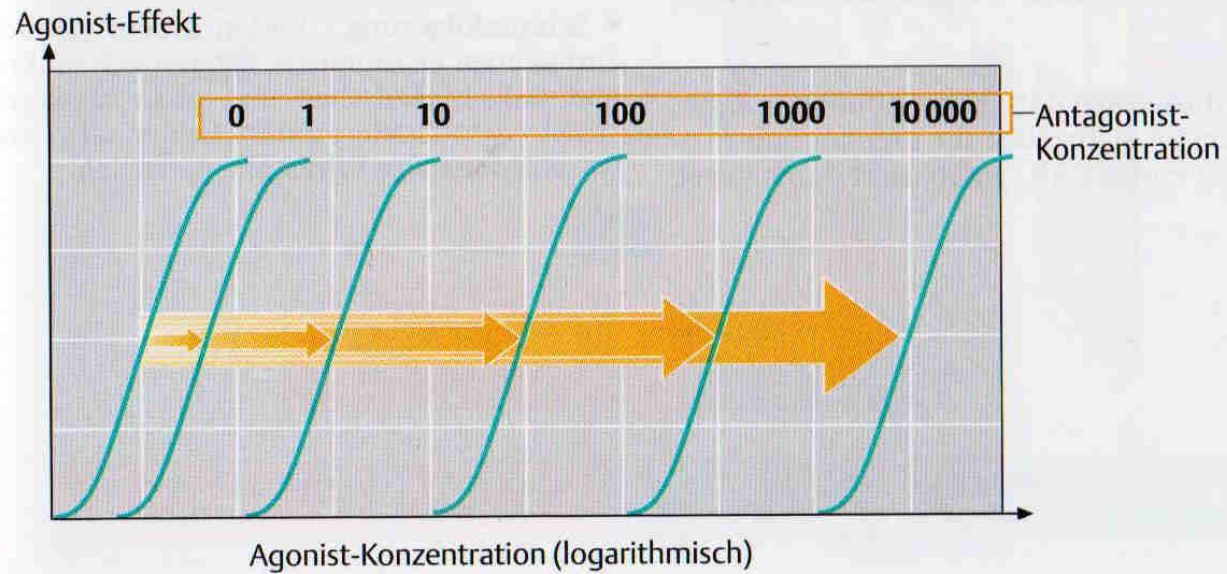


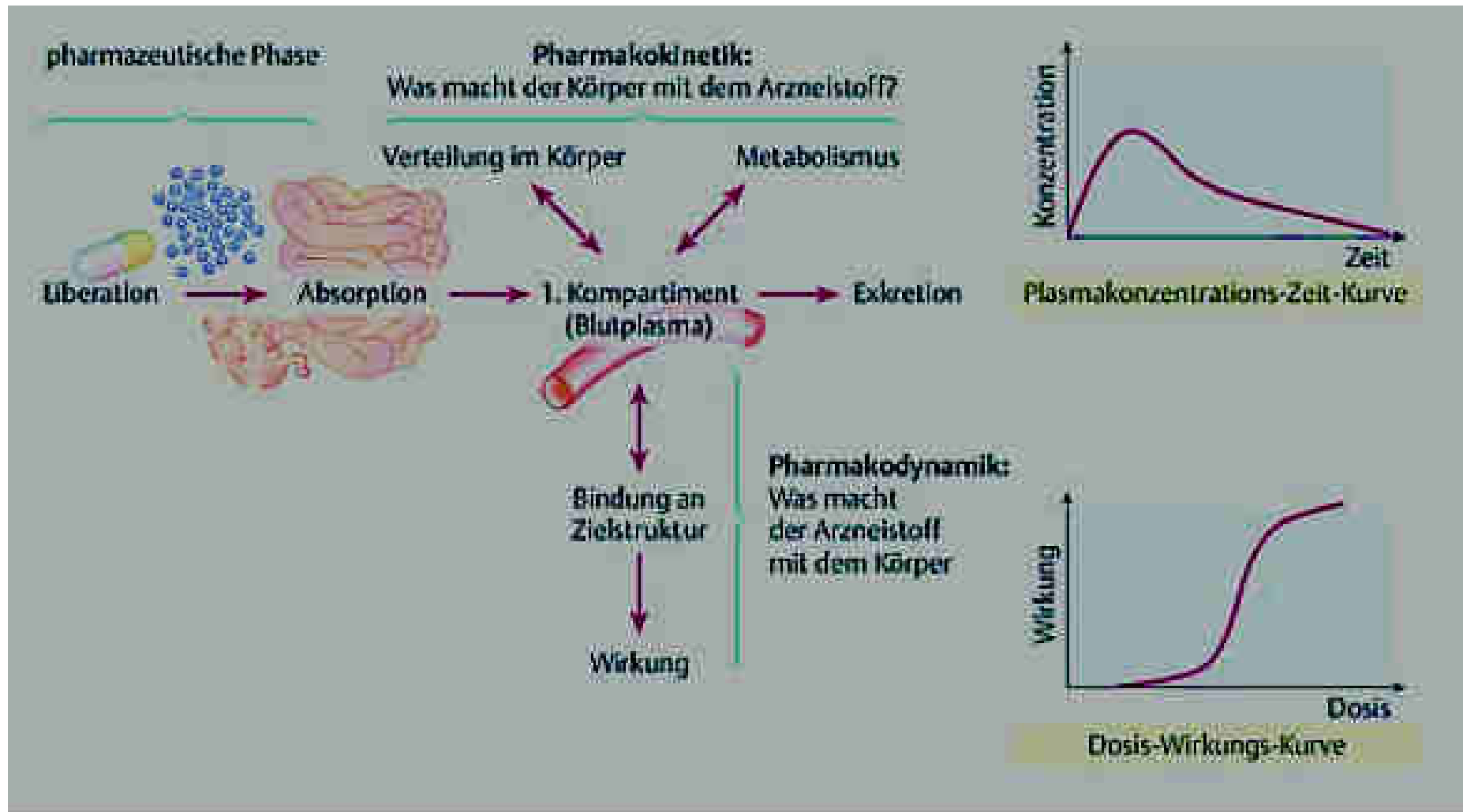


„giftig“ ... und ... „sehr giftig“
 „letale“ und „nicht-letale“ Wirkungen
 (z.B. Morphin und Benzodiazepine)

I.e. – 1.18

Eigenschaften von kompetitiven und nicht-kompetitiven toxischen Antagonisten







Mutagenese = Entstehung von Mutationen, das heißt Veränderungen in der Nukleotidsequenz der DNA.

Mechanismen:

- Replikationsfehler
- spontaner Zerfall der DNA
- Genotoxizität: DNA-Schädigung durch chemische oder physikalische Agentien (auch durch Viren möglich!)

Karzinogenese = Entstehung von benignen und malignen Tumoren (=Krebs).

Faktoren:

- Initiatoren (genotoxisch)
- Promotoren (nicht genotoxisch)
- „komplette“ Kanzerogene (=Initiator +Promotor in „Einem“)

