

Intracelluláris hormonreceptorok szerepe egyes tápanyagok és környezetszennyező anyagok hatásának közvetítésében

Dudutz Gyöngyi¹, Kincses Ajtay Mária², Csép Katalin³

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, ¹Gyógyszeripar és Biotechnológia Tanszék, ²Toxicológia Tanszék, ³Genetika Tanszék

Rolul receptorilor intracelulari hormonal in medierea efectului unor substante nutritive si al unor poluanti

În ultimele decenii cercetările științifice evidențiază faptul că o serie de substanțe chimice de sinteză, poluanții antropogeni și unele substanțe de origine vegetală generează efecte dăunătoare semnificative asupra sănătății umane, prin perturbarea funcțiilor sistemului endocrin, precum și asupra mediului înconjurător. Substanțele cu potențial de disruptor endocrin (EDCs - Endocrine Disruptive Chemicals) interferează cu receptorii nucleari, care sunt factori de transcripție și se găsesc în citosol și în nucleu. Acțiunea xenobioticelor disruptoare endocrine este foarte complexă. Acestea intervin la diferite nivele în interacțiunea receptor nuclear – ligand, și modifică efectele naturale hormonale, care mențin homeostaza organismului și reglează procesele de dezvoltare.

Cuvinte cheie: disruptor endocrin, receptor nuclear

The role of intracellular hormone receptors in the mediation of the effect of certain nutrients and pollutants

In the last decades, scientific research has revealed that several synthetic chemical substances, pollutants and certain plant derived substances generate significant harmful effects on human health by disturbing the function of the endocrine system and on the environment, respectively. Endocrine Disruptive Chemicals (EDC) interfere with the function of the nuclear receptors, which are transcription factors and can be found in the cytosol and the nucleus. The effect of the endocrine disruptive xenobiotics is very complex. They may intervene at different levels of the nuclear receptor ligand, interacting and thus modifying the normal hormone function responsible for maintaining homeostasis in the body and controlling processes of development.

Keywords: endocrine disruptive chemical, nuclear receptor

Orvostudományi Értesítő, 2009, 82 (4): 222-227

www.orvutudert.ro

Az utóbbi években derült ki, hogy számos exogén eredetű természetes (növényi) és szintetikus anyag képes befolyásolni – megszakítani – az endokrin szabályozás köreit, és ezáltal súlyos zavarokat idézhet elő az érintett egyén szervezetében, a leszármazottaiban illetve egy egész populációban. Gyűjtőnéven ezeket az anyagokat endokrin diszruptoroknak (ED) nevezik. Egyre több endokrin diszruptor hatással rendelkező környezetszennyező anyag (Endocrine Disruptive Chemicals – EDCs) kerül a természetbe és onnan az emberi szervezetbe. Ezek az anyagok származhatnak az iparból, a mezőgazdaságból, a közlekedésből, a hulladékok tárolásából és megsemmisítéséből [8, 11, 19, 24, 25].

Az endokrin diszruptorok kémiai szerkezetüket tekintve kismolekulájú, mono- illetve policiklusos vegyületek, valamint organikus fémvegyületek. Nagy lipofilitású, nagy stabilitású és kumulatív anyagok (POPs – Persistent Organic Pollutants), amelyek a környezetben és az élő szervezetekben (zsírszövetben) koncentrálnak, felhalmozódhatnak, és a táplálékláncban feldúsulnak. Az emlősöknél könnyen áthatolnak a placentán, kiválasztódnak a tejben, és így toxikus hatásukat kifejthetik a magzatban és az újszülöttben-csecsemőben is [6, 18, 19].

A XX. század közepétől a tudósok felfigyeltek arra is, hogy az étrendünk részét képező számos növényi vegyület is rendelkezik endokrin diszruptor hatással. Ezek a vegyületek képezik a fitoösztrogének csoportját [14].

Az endokrin diszruptorok által kifejttet hatás a nukleáris receptorokon

A receptorok elhelyezkedésük és működésük alapján négy csoportba sorolhatók: ionotrop (ioncsatorna alkotó) receptorok, G-protein-kapcsolt receptorok, enzim-kapcsolt receptorok és sejtmag receptorok (nukleáris receptorok, RN) [3,19]. A négy receptor nagycsalád közül három a sejtmembránban és egy a sejt belsejében helyezkedik el. A sejtfelszíni plazmamembrán receptorokhoz a hidrofil ligandumok kötődnek, míg a hidrofób ligandumok átdiffundálnak a plazmamembránon és a citoplazmában vagy a sejtmagban lévő intracelluláris receptorokhoz kötődnek [21].

Az endokrin diszruptorok hatásukat a magreceptorok nagy családjába tartozó intracelluláris receptorokon fejtik ki. A magreceptorok a citoszólban vagy a sejtmagban inaktív formában található ligand-aktivált transzkripciósfaktorok (TF), amelyeket kismolekulájú liposzolubilis anyagok aktiválnak. Ezek lehetnek a sejten belül keletkező endogén ligandumok – hormonok, egyes metabolitok (1. ábra), valamint egyes exogén eredetű xenobiotikumok [1, 2, 21].

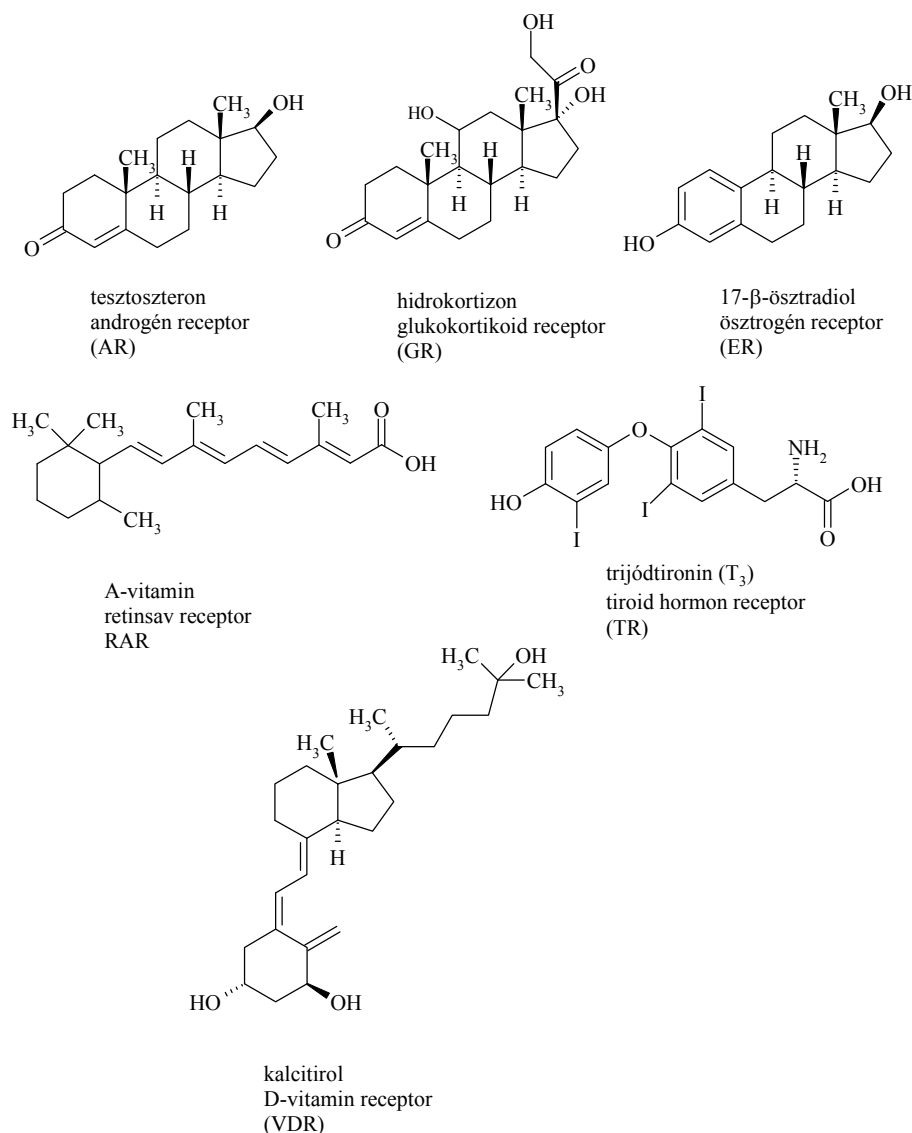
Az emlősökben közel 50 féle magreceptort írtak le, amelyek életfontosságú funkciókban játszanak szerepet. Endogén ligandumaik egy részét már azonosították, másrésze azonban még ismeretlen (Orphan Nuclear Receptors – árva magreceptorok), [4, 22], (1. táblázat). Amennyiben később felfedezik az árva receptor ligandját, a receptort „adoptált-örökbe fogadott árva” receptor névvel illetik.

A nukleáris receptorok 400-1000 aminosavból álló monomerek, amelyek jól körülhatárolt funkciójú szerkezeti elemeket tartalmaznak (2. ábra) [10].

A magreceptorok részei és funkciójuk [10, 13, 23]:

- A ligandkötő egység – E domain (ligand binding domain, LBD) a centrumtól a C terminális felé helyezkedik el.
- A DNS kötő egység – C domain (DNA binding domain,

Dr. Dudutz Gyöngyi
e-mail: dgyongyi@umftgm.ro



1. ábra. Endogén hidrofób ligandok

DBD) – a receptorfehérje központi része, tetrahedron formába rendeződő cink ionokat kötő kilenc cisztein egységet tartalmaz. Ezek a cink ujjak képezik azt az alapstruktúrát, amellyel a receptor specifikusan felismeri a hormonválaszért felelős nukleinsav szekvenciát (hormon-responsive elements, HRE), és kialakítja a kötődést. A Zn ujjaknak a receptor dimerizációban is szerepe van. A Zn-ujjas DNS-kötő domén az evolúció során konzerválódott (3. ábra).

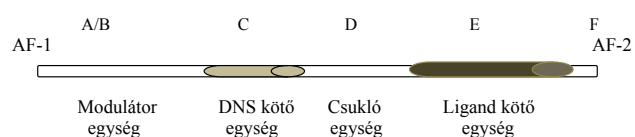
- A csukló egység – D domain (Hinge domain) – a ligandkötő és DNS kötő egység között található változókéony zsanér, amely a receptor konformáció változásáért valamint nuk-

leáris lokalizációjáért felel.

- A modulátor egység – A/B domain – a gén átíródását szabályozó régió, az N terminális vég felé helyezkedik el, és növeli a receptor specificitását.
- A receptor két átíródást aktiváló funkciója a C és N terminális részen található AF-1 és AF-2 részhez köthető.

A magreceptorok hatásmechanizmusukat tekintve lehetnek:

- I. típusú receptorok – klasszikus szteroid hormon receptorok, a citoszólban található, és a megfelelő ligandummal kötődve komplex formában, transzlokáció révén jutnak a magba. Az aktiváló ligandjaiknak megfelelően osztályozhatók: GR – Glükokortikoid receptor, MR – Mineralokortikoid receptor, ER – Ösztrogén receptor, PR – Progeszteron receptor, AR – Androgén receptor pl. Tesztoszteron receptor, AhR – aromás szénhidrogén receptor (Aryl Hydrocarbon Receptors).



2. ábra. A magreceptorok szerkezeti elemei

- II. típusú receptorok – nem szteroid hormon receptorok,

1. táblázat. Endokrin receptorok családja (Drug Discovery Today)

Endokrin receptorok		Adoptált árva receptorok		Árva receptorok
Receptor	Ligandum	Receptor	Ligandum	Receptor
AR	Androgén	CAR	Androsztán	COUP-TF-ek
ER	Ösztrogén	ERR	Dietilsztilbösztrol	GCNF
GR	Glukokortikoid	FXR	Epesavak	NOR1
MR	Mineralokortikoid	HNF4	Zsírsavak	NURR1
PR	Progeszteron	LXR-ek	Oxizsterol	NURR77
RAR	All transz - retinsav	PPAR α	Zsírsavak	PNR
TR	T ₃	PPAR γ	15d-PGJ ₂	Rev-Erb-ek
VDR	D ₃ -vitamin	PPAR δ	cPG1	TLX
		PXR	PCN	TR2,4
		ROR-ek	Koleszterin/ Sztearinsav	
		RXR-ek	9-cisz retinoidsav	
		SF-1	Foszfolipidek	
		SXR	Rifampicin	

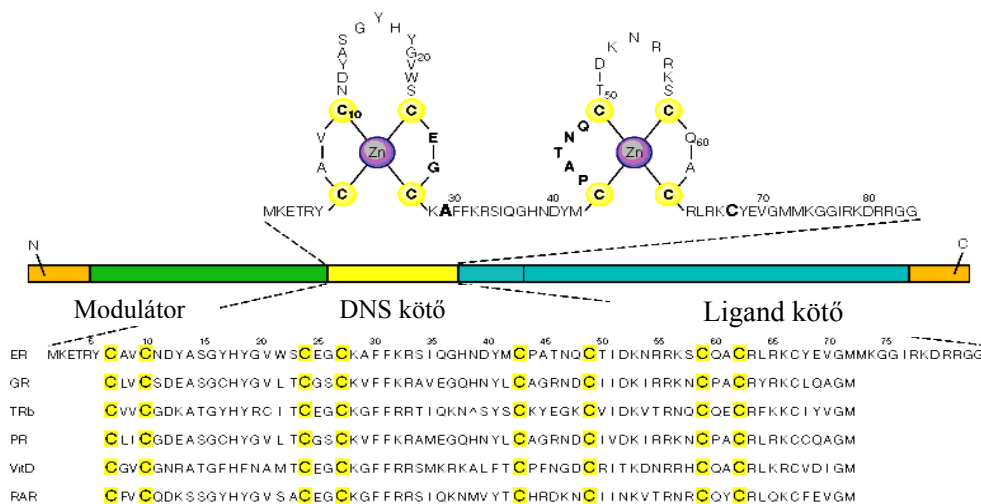
a sejtmagban található. Ligandumaik citoszól receptorhoz történő kötődés nélkül, közvetlenül jutnak a magba. Ide sorolhatók a TR – Tiroxin receptor, VDR – D-vitamin receptor, RAR – Retinsav receptor, RXR – Retinoid X receptor, PPAR – Peroxiszóma sokszorozódását aktiváló receptor, LXR – Máj X receptor.

Az I. típusú klasszikus szteroid hormonreceptorokhoz nyugalmi állapotban dajkafehérjék (chaperon molekulák: immunophilin, hsp56, hsp70, hsp90; hsp – heat shock protein) kötődnek, amelyek megátolják a receptor aktív konfigurációjának kialakulását. A ligandum kapcsolódása pillanatában fellépő konformációváltozás következtében a hsp disszociál. A ligandum-receptor komplex aktivációját homodimer képződés jellemzi. Az aktív homodimer kom-

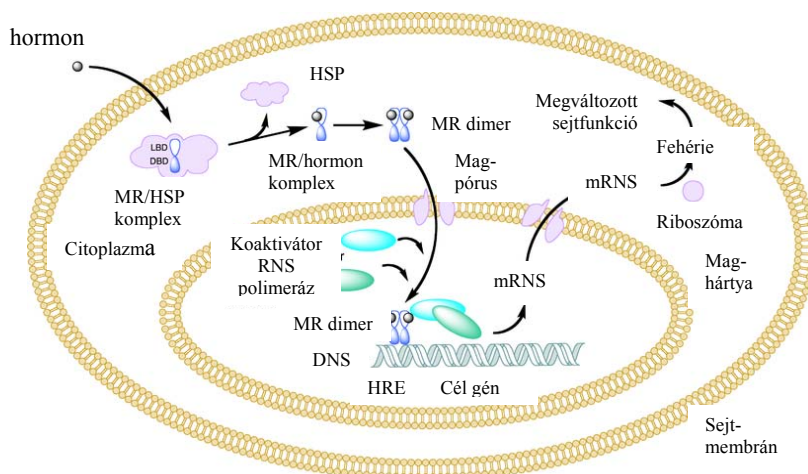
plex képes bejutni a magba, ahol a DNS hormon-reszponzív elemeihez (HRE) kötődik, amely elindítja a hormonhatásért felelős gén transzkripcióját (4. ábra) [3, 14, 15, 16, 17].

A II. típusú nukleáris receptorok esetében a ligandumok a sejtmagban található receptorokhoz kötődnek. A receptor-ligandum komplexek transzkripció faktorokkal heterodimer képeznek, és a DNS szekvenciához, a megfelelő hormon-reszponzív elemhez kötődnek, majd elindítják a génexpressziót (5. ábra). Az aktivált receptor kötődése a hormon-reszponzív elemhez lehet közvetlen, vagy közvetett protein-protein interakció [5].

A hormonválaszért felelős DNS szekvenciák (HRE) ligandspecifikusak (pl. ösztrogén-reszponzív elem – ERE, tiroxin-reszponzív elem – TRE, xenobiotikum-reszponzív



3. ábra. Nukleáris receptorok funkcionális alegységei



4. ábra. I. típusú magreceptorok működési elve

elemek – XRE, dioxin-reszponzív elemek – DRE).

A genomiális szabályozás mechanizmusában szerepet játszhat még a receptoroknak különböző transzkripció koregulátorokkal (koaktivátorokkal illetve korepresszorokkal) történő együttműködése. A transzkripció eredményeként képződő mRNS a citoplazmában – a riboszómában – beindítja a hormonválaszt létrehozó protein szintézisét.

Az endokrin diszruptorok támadáspontjai

Az endokrin diszruptorok molekuláris szinten a következőképpen fejthetik ki hatásukat [12, 16]:

- közvetlenül a hormonreceptorral való kapcsolódás útján (agonista, antagonistá vagy szelektív moduláló hatás).
- közvetett úton:
 - a hormon metabolizmusának módosításával (pl. Citokróm P450 enzimek indukciója révén, amely

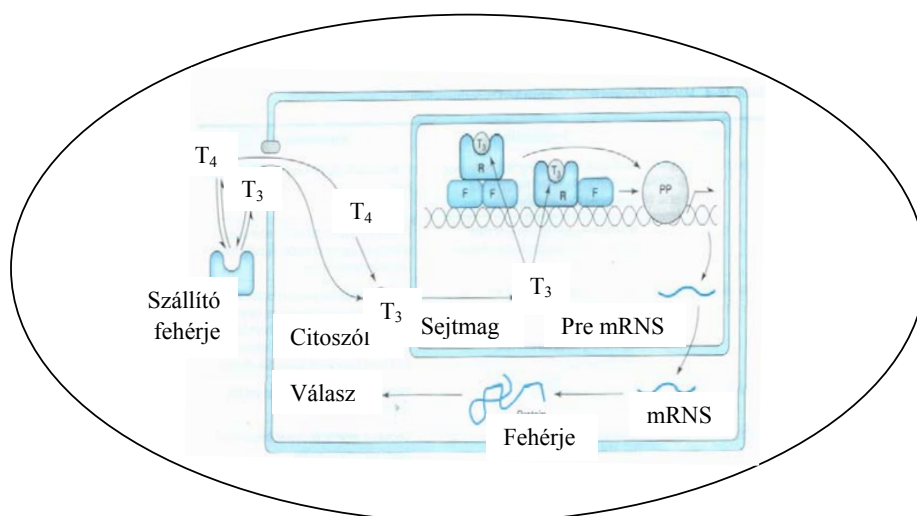
mind a hormon mind a xenobiotikum metabolizmusát befolyásolhatja),

- a hormonreceptorok számának befolyásolásával,
- a hormon kinetikájának módosítása révén (szintézis, leadás, szállítás, raktározás és kiürülés),
- a transzport fehérjék valamint a korepresszorok/koaktivátorok (pl. ARNT – AhR Nuclear Transporter) kompetitív gátlásával.

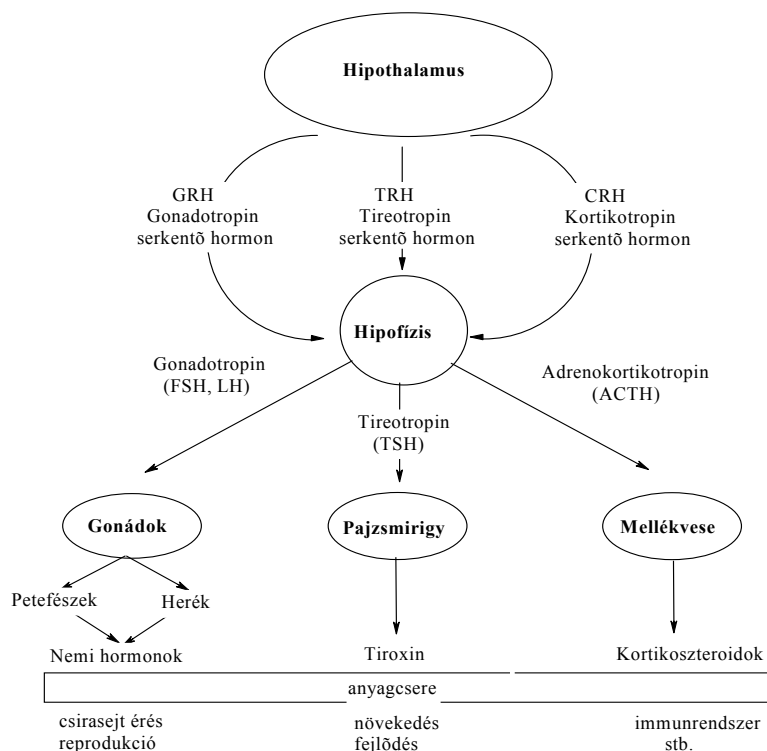
A magreceptorokon ható xenobiotikumok endokrin rendszert befolyásoló hatása összetett, interferálnak a szervezet homeosztázisát fenntartó, valamint a fejlődési folyamatokat szabályozó természetes hormonhatásokkal (6. ábra) [9].

A magreceptorok eloszlása a szervezetben változó, ennek megfelelően az endokrin diszruptor hatás is különböző erősségű. A 2. táblázatban az ösztrogén receptorok szervi lokalizációját mutatjuk be.

Az endokrin diszruptorok a magreceptor-ligand kölcsönhatásokba illetve a hormonhatás kialakulásába több



5. ábra. II. típusú magreceptorok működési elve (R – receptor; T₃, T₄ – pajzsmirigy hormonok; F – kofaktorok; PP – promóterhez kötődő fehérje)



2. táblázat. Az ERα és ERβ receptorok lokalizációja

Szerv	ERα	ERβ
Hypothalamusz	++	+
Hipofízis	+++	+
Timusz	++	++
Szív-érrendszer	++	+
Tüdő	+	+++
Emlőmirigy	++++	+
Máj	++	-
Vese	+++	+
Húgyhólyag	+	+++
Reproduktív szervek:		
Méh	++++	+
Herék	+++	++
Petefészek	++++	++++
Prostata	++	++++
Csont	++	++

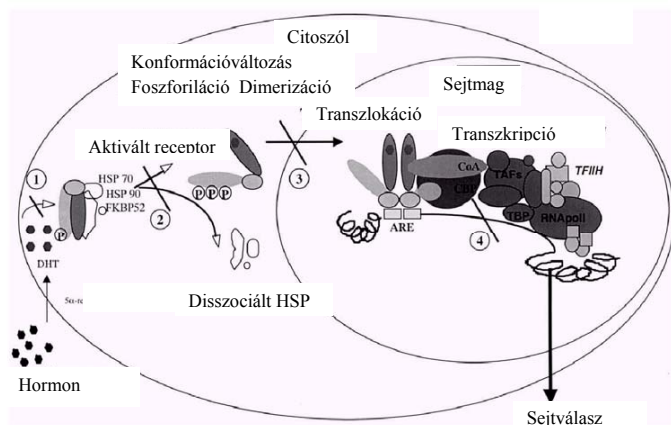
6. ábra. A neuroendokrin szabályozás szintjei

helyen is beavatkozhatnak, módosítva a válaszreakciót, a 7. ábrán bemutatott vázlat szerint.

A magreceptorokon ható exogén ligandumok – endokrin diszruptorok – főleg a környezetszennyező anyagok csoportjából (peszticidok, fenolszármazékok, poliklórozott difenilek/PCB, ftalátok) [7] valamint a fitoösztrogének [14] köréből származnak. Jellemző rájuk, hogy mint ligand-aktivált receptorok – serkentő és gátló hatású koregulátor molekulák közreműködésével – szabályozzák a génátírási folyamatát (megváltoztatják a fehérjeszintézist, módosítják az enzimműködést).

A környezetszennyező szintetikus anyagok fontosabb aktív endokrin hatásai a reproduktív rendszerben (androgén, ösztrogén agonista/antagonista) a pajzsmirigy működésében (hipotireózis), a metabolikus folyamatok egyensúlyának megbomlásában (elhízás, diszlipidémia, magas vérnyomás, II. típusú cukorbetegség), az immun- és idegrendszer zavarai-ban jelentkeznek [20].

A fitoösztrogének (izoflavonok, kumesztrólok, lignánok, mikoösztrogének) elsősorban az ERβ receptorokon fejtenek ki agonista/antagonista hatást. Számos kutatási eredmény valószínűsíti kedvező befolyásukat rákos, valamint



7. ábra. Endokrin diszruptorok lehetséges támadáspontjai androgén célsejtekben:

1. Kompetitív kapcsolódás a receptorhoz.
2. A receptor konformációváltozása.
3. A receptor-ligand komplex transzlokációja a magba.
4. Kötődés a DNS-hez és a transzkripció aktiválása

degeneratív megbetegedésekben (pl. érelmeszesedés), csontritkulásban, allergiában. Nem szabad megfeledkeznünk azonban arról, hogy az exogén fitoösztrogének módosítják az endogén hormonok hatását (receptor szinten versengenek az endogén ösztrogénnel, mennyiségük függvényében gátolják vagy fokozzák a hormonhatást), és ezáltal felboríthatják az egészséges szervezet homeosztázisát.

Számos megbetegedés incidenciájának nagymértékű növekedése az utóbbi évtizedekben, főleg a fejlett ipari államokban, statisztikailag kimutatható összefüggést mutat a környezetben felszaporodó endokrin diszruptor hatású kemikáliák jelenlétével (pl. hormon-dependens rákok, malformációk, reprodukció zavarok, a termékenység csökkenése állatoknál és embernél).

Irodalom

- Chrousos G.P. – *Adrenocorticosteroids & Adrenocortical Antagonists*, In: Katzung B.G.: *Basic & Clinical Pharmacology*, McGraw-Hill, Boston, 2004, 642-645.
- Dalló J. – *Nemi hormonok és rokon vegyületek*, In: Fürst Zs.: *Farmakológia*, Medicina, Budapest, 2001, 695-704.
- Dinya E. – *Humán gyógyszerfejlesztés*, Medicina, Budapest, 2006, 209-210.
- Giguère V. – *Orphan Nuclear Receptors: From Gene to Function*, *Endocrine Reviews*, 1999, 20 (5): 689-725.
- Greenspan F.S., Dong J.B. – *Thyroid & Antithyroid Drugs*, In: Katzung B.G.: *Basic & Clinical Pharmacology*, McGraw-Hill, Boston, 2004, 630-632.
- Gregus Z., Klaasen C.D. – *Mechanisms of Toxicity*, In: Klaasen C.D.: *Toxicology*, The McGraw-Hill, New York, 2001, 49-51.
- Harris A.C., Sumpter P.J. – *The Endocrin Disrupting Potential of Phthalates*, In: Metzler M.: *The Handbook of Environmental Chemistry*, Vol. 3. Part L Endocrine Disruptors, Part I , Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2001, 171-200.
- Hotchkiss A.K., Rider C.V., Blystone C.R. et al. – *Fifteen years after „Wingspread” – environmental endocrine disrupters and human and wildlife health: where we are today and where we need to go*. *Toxicol Sci.* 2008 Oct;105(2):235-259.
- Kime D.E. – *Environmentally Induced Endocrine Abnormalities in Fish*, In: Hester R.E., Harrison R.M.: *Endocrin Disrupting Chemicals*, The Royal Society Chemistry, Cambridge, 1999, 27-47.
- Kun I.Z. – *Klinikai endocrinológia*, EME Kiadó, Kolozsvár, 2000, 19-21.
- Lathers C.M. – *Endocrine disruptors: a new scientific role for clinical pharmacologists? Impact on human health, wildlife, and the environment*, *J Clin Pharmacol.* 2002 Jan; 42(1): 7-23.
- LeBlanc G.A. – *Endocrine System*, In: Hodgson E.: *A Testbook of Modern Toxicology*, Wiley-Interscience, USA, 2004, 306-312.
- Liposits Zs. – *Szteroid hormonhatások a központi idegrendszerben: az új, b-típusú ösztrogénreceptor szerepe fiziológiás és kóros folyamatok szabályozásában*, <http://www.chemonet.hu/>.
- Liu Z.H., Kanjo Y., Mizutani S. – *A review of phytoestrogens: Their occurrence and fate in the environment*, *Water Res.* 2009 Mar 24, PMID: 19375769.
- Loose D.S., Stancel G.M. – *Estrogens and progestins*, In: *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed. 11, McGraw-Hill, New-York, 2006, 1541-1571.
- Mueller O.S., Korach S.K. – *Mechanisms of Estrogen Receptor-Mediated Agonistic and Antagonistic Effects*, In: Metzler M.: *The Handbook of Environmental Chemistry*, Vol. 3. Part L Endocrine Disruptors, Part I , Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2001, 1-25.
- Oesch F. – *Fremdstoffmetabolismus*, In: Marquardt H., Schafer S.G.: *Lehrbuch der Toxicologie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg Berlin, 1997, 90-93.
- Parkinson A. – *Biotransformation of Xenobiotics*, In: Klaasen C.D.: *Toxicology*, The McGraw-Hill, New York, 2001, 192-195.
- Philips B., Harrison P. – *Overview of the Endocrin Disrupters Issue*, In: Hester R.E., Harrison R.M.: *Endocrin Disrupting Chemicals*, The Royal Society Chemistry, Cambridge, 1999, 1-25.
- Phillips K.P., Foster W.G., Leiss W. et al. – *Assessing and managing risks arising from exposure to endocrine-active chemicals*, *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2008 (3-4): 351-372.
- Rónai A. – *A farmakodinámia alapjai*, In: Fürst Zs.: *Farmakológia*, Medicina, Budapest, 2001, 45-47, 68-69.
- Shi Y. – *Orphan nuclear receptors in drug discovery*, *Drug Discovery Today*, 2007, 12, 11/12: 440-445.
- Timár J. – *Hormonok*, In: Fürst Zs.: *Farmakológia*, Medicina, Budapest, 2001, 765-766.
- Ungváry Gy. – *A munkakörnyezeti kóros tényezők, baleseti és egészségkárosító kockázatok*, In: Ungvári Gy. – *Munkaegészségtan*, Medicina, Budapest, 2000, 493-495.
- Williams P.L. – *Principles of Toxicology*, John Wiley and Sons Inc., New York, 2000, 231-235.