

BEITRÄGE ZUR ÖKOLOGISCHEN CHEMIE XXIV<sup>1)</sup>

METABOLISMUS VON ENDRIN-<sup>14</sup>C IN PERFUNDIERTEN RATTENLEBERN

G. Altmeier, W. Klein und F. Korte

Institut für ökologische Chemie, Schloß Birlinghoven

(Received in Germany 2 September 1969; received in UK for publication 17 September 1969)

Zur Sicherstellung der Vermutung, daß der Metabolismus von Cyclodieninsektiziden durch Enzyme der Leber erfolgt, sind zahlreiche in-vitro-Versuche mit Leberhomogenaten und Mikrosomenfraktionen durchgeführt worden. Die Epoxidierung von Aldrin zu Dieldrin erfolgt leicht durch Leberhomogenate<sup>2)</sup>, ebenso von Aldrin zu Isodrin durch Rattenlebermikrosomen in Gegenwart von NADPH und Sauerstoff<sup>3)</sup>. Eine Umwandlung von Dieldrin konnte unter diesen Bedingungen bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden. Bei Inkubation von Endrin mit Rinder- und Schweineleberhomogenaten über mehrere Stunden in Gegenwart von NADH<sup>4)</sup> sowie mit Ratten- und Schweinelebermikrosomen in Gegenwart von NADPH<sup>5)</sup> waren Metaboliten des Endrins nachweisbar. Versuche, in denen nach intravenöser Applikation von Aldrin und Dieldrin-<sup>14</sup>C die aus dem Ductus hepaticus abfließende Galle analysiert wurde, zeigten, daß eine Umwandlung zu hydrophilen Produkten erfolgt.<sup>6)</sup> Da jedoch frühere Leberperfusionsexperimente mit Dieldrin-<sup>14</sup>C nicht zu einer Umwandlung des Insektizids führten, wurde das durch Warmblüter leicht metabolisierbare Endrin als Modellsubstanz zunächst untersucht.

Aus narkotisierten männlichen und weiblichen Albino-Ratten wurde die Leber herauspräpariert. Bei 37°C perfundierten wir die Leber kontinuierlich dem normalen Blutstrom folgend (Vena portae - Vena cava inf.) mit einer Lösung, die 8 ml Ringerlösung, 4 ml Blut

einer Ratte gleichen Geschlechts, 4 ml 5,25%iger Glucoselösung, 200 IE Heparin und 40  $\mu\text{g}$  Endrin- $^{14}\text{C}$  enthielt und außerhalb der Leber kontinuierlich oxigeniert wurde.

Die Analyse erfolgte durch Homogenisation, getrennte Dünnschichtchromatographie eines kleinen Teils des Homogenats und Bluts, gemeinsame erschöpfende Extraktion der Hauptmenge von Homogenat und Blut zur quantitativen Auswertung.

Die Dünnschichtchromatogramme in verschiedenen Lösungsmittelsystemen zeigten neben Endrin- $^{14}\text{C}$  einen stark hydrophilen Metaboliten. Die durch Szintillationszählung ausgewerteten DC-Chromatogramme lieferten den prozentualen Umsatz von Endrin- $^{14}\text{C}$ . Die in der folgenden Abb. 1 dargestellten Ergebnisse geben den Umsatz von Endrin- $^{14}\text{C}$ , bezogen auf ein mittleres Lebergewicht von 15 g, für verschiedene Versuchsdauer an.

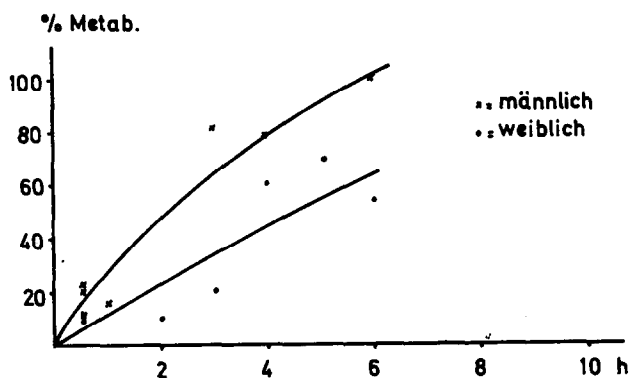


Abb. 1

Besonders bemerkenswert erscheint uns, daß bei diesen Versuchen mit isoliert perfundierten Lebern qualitativ der gleiche Sex-Unterschied in der Metabolisierungsaktivität wie nach oraler Applikation bei lebenden Ratten gefunden wurde.

Durch Blindversuche über 6 bis 7 Stunden, in denen die Leber durch ein Stück PVC-Schlauch ersetzt war, ist sichergestellt, daß die gemessene Umwandlung tatsächlich in der Leber und nicht durch Reaktionen in der benutzten Apparatur, z.B. beim Oxigenieren des Blutes, erfolgte.

Während bei den Versuchen, die nur zu einer geringen Umwandlung führten (kurze Versuchsdauer), die Hauptmenge der Radioaktivität in der Leber nachgewiesen wurde, stieg mit größerer Metabolismusrate auch der Anteil der Radioaktivität im Blut an (Abb. 2), woraus zu schließen ist, daß hydrophile Metaboliten in den Blutkreislauf abgegeben werden können (bei in-vitro-Versuchen ist bisher die Eliminierung über die Galle nachgewiesen).

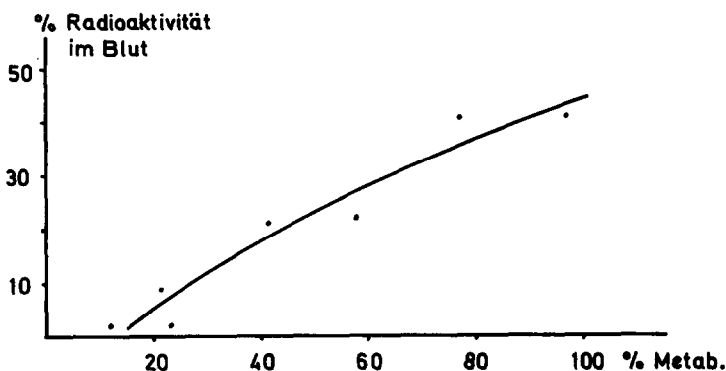


Abb. 2

Es entstand ein Hauptmetabolit, der sich dünnschichtchromatographisch wie der aus Rattenkot isolierte Hauptmetabolit des Endrins verhält.

#### LITERATURVERZEICHNIS

1. XXIII. Mitteilung  
D. Bieniek, F. Korte : Synthese eines Dielndrinmetaboliten durch Photoisomerisierung  
Tetrahedron letters, im Druck
2. F. Korte, G. Ludwig, J. Vogel, Liebigs Ann. Chem. 656, 135 (1962)
3. D. T. Wong, L. C. Terriere, Biochem. Pharmacol. 14, 375 (1965)
4. W. Klein, W. Müller, F. Korte, Liebigs Ann. Chem. 713, 180 (1968)
5. G. T. Brooks, Library of Congress, Cat. No. 68-27527 (1968)
6. K. Mörsdorf, G. Ludwig, J. Vogel, F. Korte, Med. Exp. 8, 90 (1963)