

Prof. Giorgio Sartor

Interazione tra xenobiotici ed organismi

Copyright © 2001-2012 by Giorgio Sartor.
All rights reserved.

Versione 4.2 - nov 2012

Interazione tra un composto inquinante (xenobiotico) e un organismo

- Assorbimento e distribuzione
 - Il composto entra e si localizza nell'organismo.
- Biotrasformazione
 - Il composto viene modificato, si formano metaboliti.
- Escrezione
 - Il composto e/o i suoi metaboliti vengono eliminati.

La tossicità di un composto dipende:

- dalla sua concentrazione nell'ambiente,
- dalla durata dell'esposizione dell'organismo alla sostanza, quindi
 - **dalla velocità dell'assorbimento e quantità di materiale assorbito,**
- dalla distribuzione nell'organismo e localizzazione in particolari distretti,
- dall'efficienza della biotrasformazione e natura dei metaboliti,
- dalla capacità della sostanza o dei suoi metaboliti di giungere in contatto con particolari strutture cellulari (*DNA*),
- dalla quantità e durata dell'immagazzinamento della sostanza o di suoi metaboliti nell'organismo,
- dalla velocità e sito di escrezione.

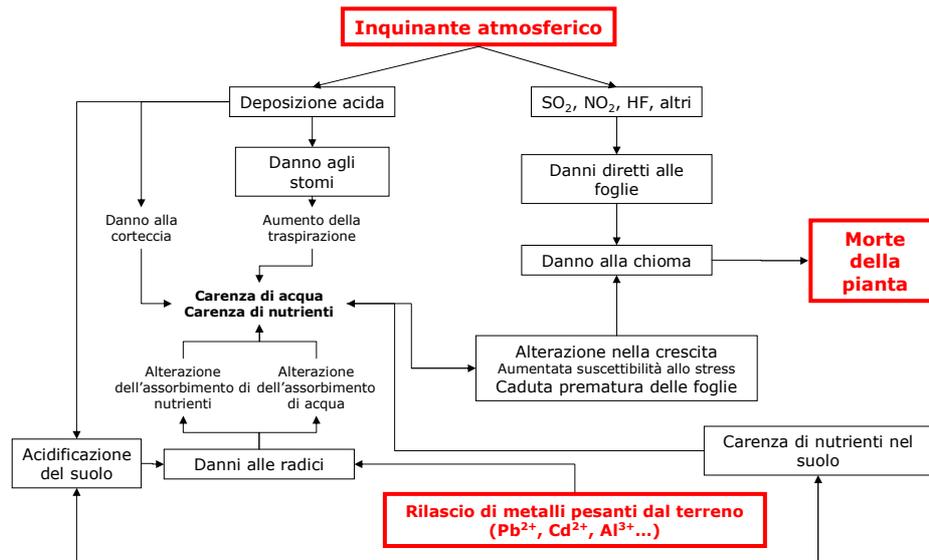
Per esempio:

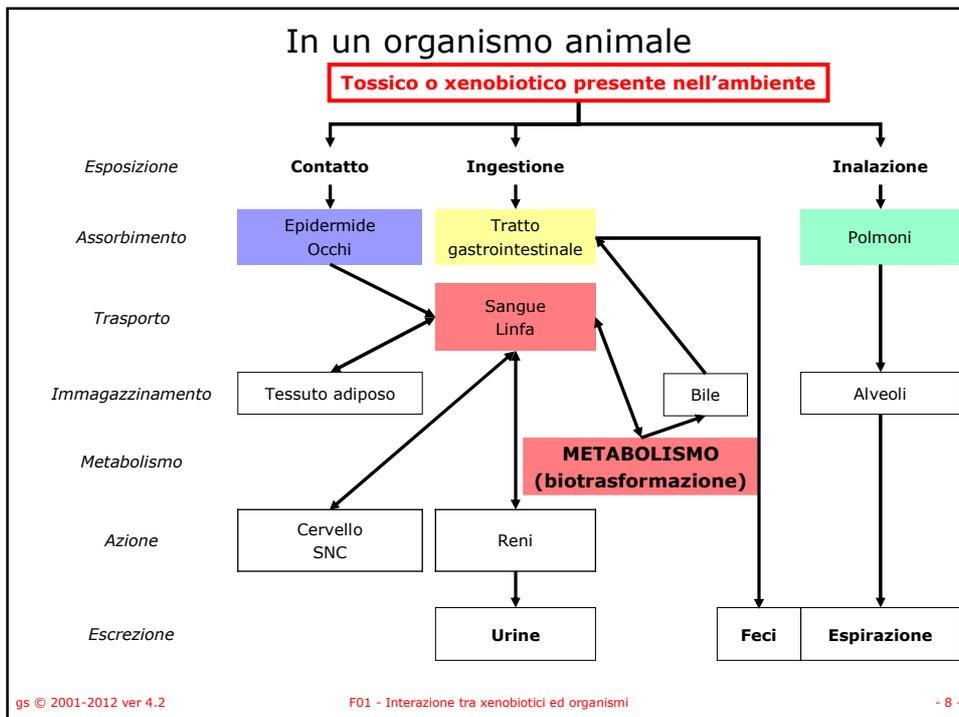
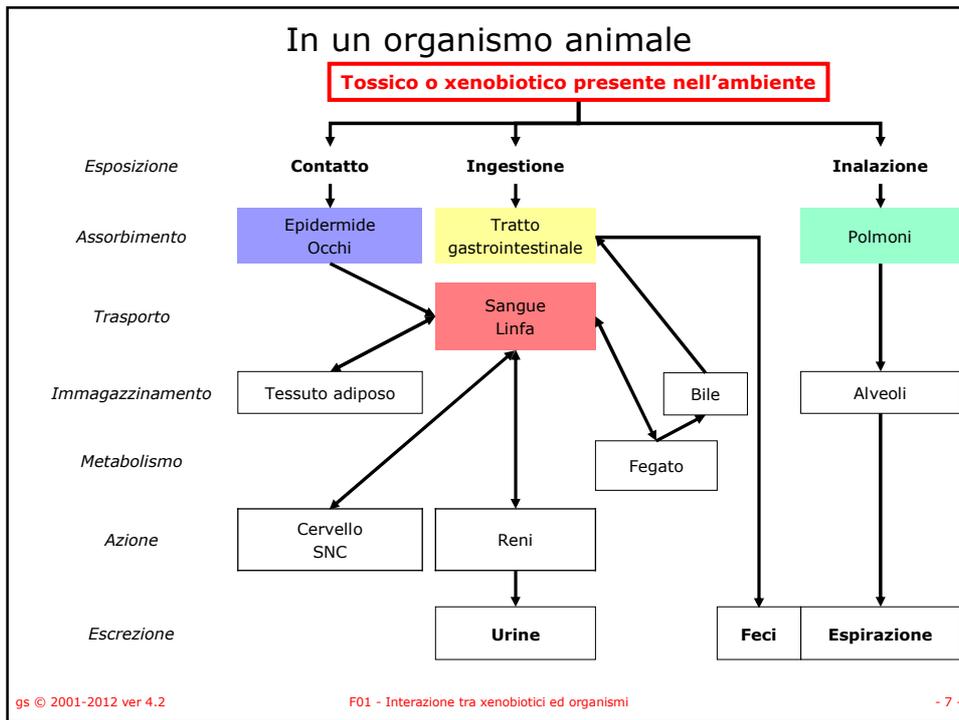
- **Assorbimento:**
 - Una sostanza molto tossica, ma poco assorbita, può essere meno pericolosa di una sostanza poco tossica ma ad alto assorbimento.
- **Biotrasformazione:**
 - Due sostanze ad uguale tossicità ed assorbimento possono essere diversamente tossiche a seconda della natura della biotrasformazione. Una può essere trasformata in un metabolita più tossico (*bioattivata*) mentre l'altra può essere trasformata in un metabolita meno tossico (*bioinattivata*).

Difese cellulari

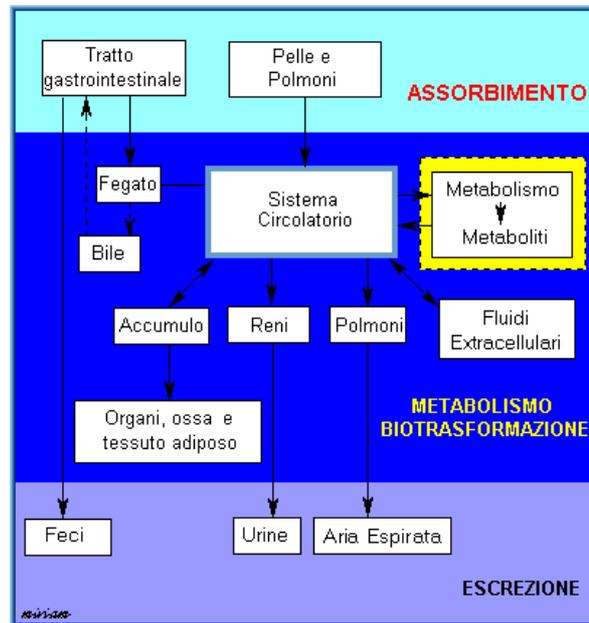
- Limitazione dell'assorbimento
- Bloccare la disponibilità per il tessuto
- Metabolizzare ad un prodotto meno tossico
- Escrezione del prodotto o del metabolita
- Riparare il danno

Interazione tra un inquinante atmosferico ed un organismo vegetale





Schema generale delle interazioni tra uno xenobiotico ed un organismo animale



Fattori che influenzano l'assorbimento

- Via di esposizione alla sostanza
- Concentrazione della sostanza nella zona di contatto
- Proprietà chimiche e fisiche della sostanza

Principali vie di esposizione

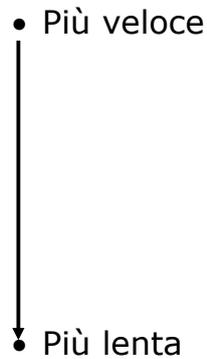
- Tratto gastrointestinale
 - Esposizioni ad inquinanti contenuti nei cibi e nell'acqua.
- Sistema respiratorio
 - Esposizioni a inquinanti aeriformi o contenuti nell'aria.
- Pelle
 - Esposizioni ad inquinanti liquidi e solidi contenuti sia nell'aria che nell'acqua.
- Altre vie
 - Usate anche per la somministrazione di farmaci.

Rapidità ed efficacia dell'esposizione

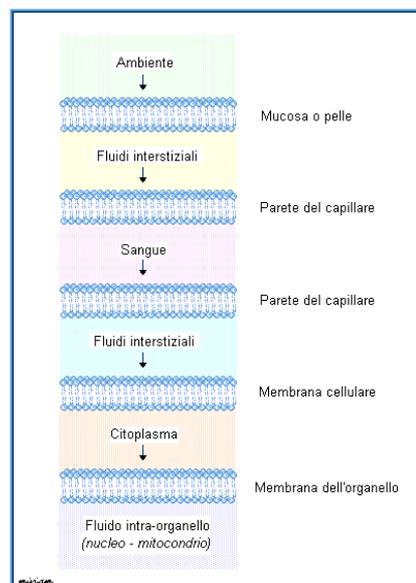
- Endovenosa
 - Inalazione
 - Intraperitoneale
 - Sottocutanea
 - Intramuscolare
 - Intradermica
 - Orale
 - Cutanea
- Più veloce
- 
- Più lenta

Rapidità ed efficacia dell'esposizione

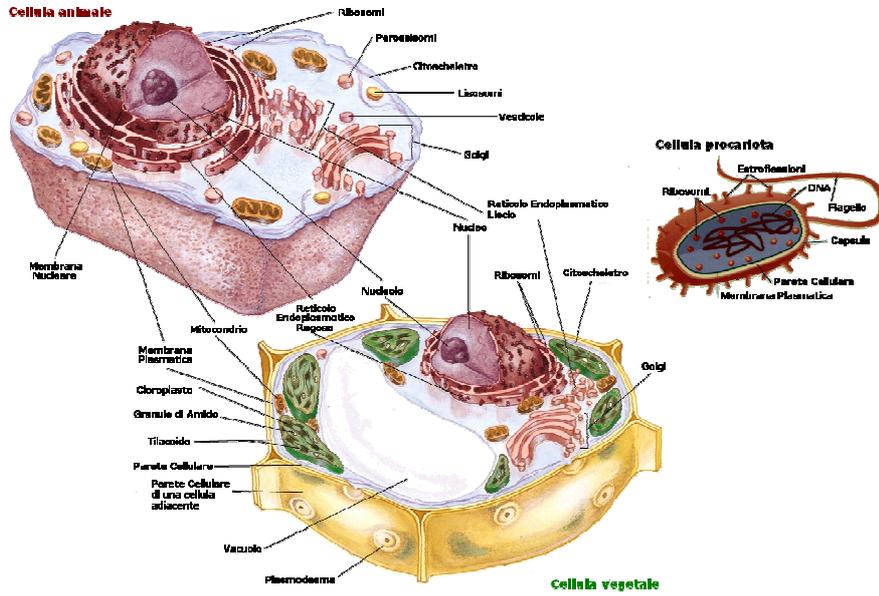
- Endovenosa
- **Inalazione**
- Intraperitoneale
- Sottocutanea
- Intramuscolare
- Intradermica
- **Orale**
- **Cutanea**



Un composto per entrare in un organismo deve passare attraverso una serie di barriere



Le cellule



Trasporto

Diffusione passiva

- Solo molecole non cariche passano attraverso la membrana.
- La diffusione passiva richiede un gradiente di concentrazione.
- La velocità di diffusione dipende ed è limitata da:
 - gradiente di concentrazione
 - superficie disponibile

Diffusione facilitata

- Permette il trasporto di molecole cariche.
- Bi-direzionale.
- Richiede uno specifico trasportatore.
- Non richiede energia (ATP).
- Richiede un gradiente di concentrazione.
- Non può funzionare contro gradiente.
- Saturabile (numero limitato di trasportatori).
- Può essere inibito competitivamente da inibitori (o modulatori) endogeni o esogeni.

Trasporto attivo

- Meccanismo che permette il passaggio di grosse molecole che non possono utilizzare canali.
- Unidirezionale.
- Richiede uno specifico trasportatore.
- Richiede energia (ATP).
- Può lavorare contro gradiente.
- Saturabile (numero limitato di trasportatori).
- Può essere inibito competitivamente da inibitori (o modulatori) endogeni o esogeni.

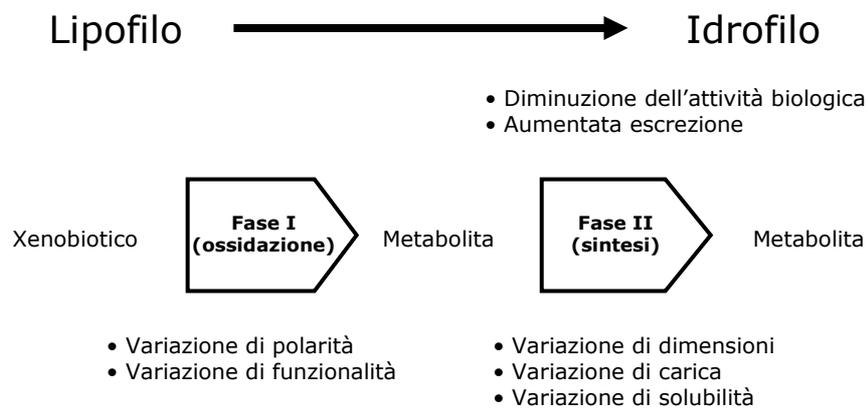
Endocitosi

- Meccanismo utilizzato per trasportare molecole cariche e/o di grandi dimensioni attraverso una membrana
- Il trasporto avviene attraverso la formazione di vescicole che possono incapsulare la molecola e muoverla attraverso la membrana.
 - Fagocitosi - movimento di particelle
 - Pinocitosi - movimento di liquidi

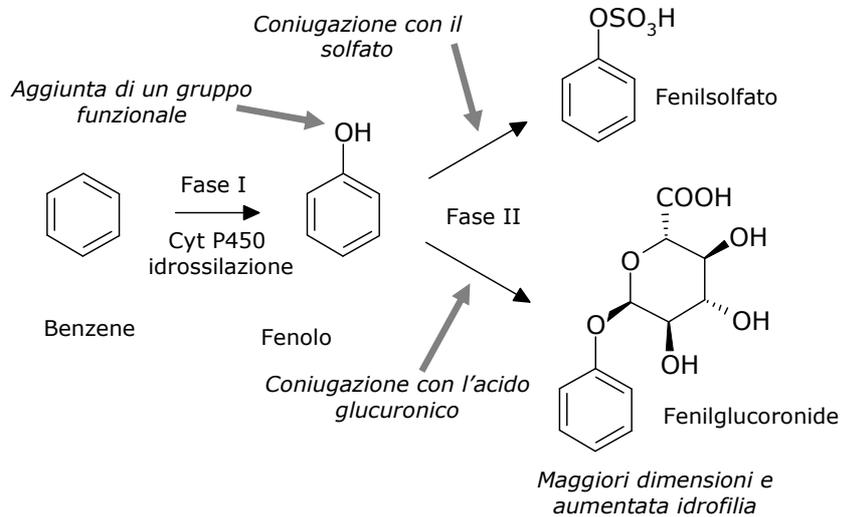
Metabolismo degli xenobiotici

- Rendere le molecole idrofobiche più idrofile e quindi più facilmente eliminabili:
 - dai reni
 - dai polmoni
- Legame con proteine

Schema generale del metabolismo degli xenobiotici



Per esempio...



gs © 2001-2012 ver 4.2

F01 - Interazione tra xenobiotici ed organismi

- 23 -

Vie di escrezione

- Eliminazione renale
- Escrezione biliare (fegato)
- Altre vie o fluidi
 - Intestino
 - Polmoni
 - Sudore
 - Saliva
 - Latte
- Gli stessi meccanismi che regolano l'assorbimento regolano anche l'escrezione.

gs © 2001-2012 ver 4.2

F01 - Interazione tra xenobiotici ed organismi

- 24 -

Metabolismo ed escrezione sono interconnessi

- Spesso i composti idrofili sono escreti non modificati, i composti lipofili vengono invece accumulati e rimossi solo se convertiti i metaboliti idrofili
- Le trasformazioni avvengono in genere nel fegato anche se il metabolismo extraepatico (*polmoni* e *reni* per esempio) svolge una funzione importante.

Meccanismi generali di azione degli inquinanti

- Alterazione o distruzione della struttura cellulare
- Reazione chimica con biomolecole
- Inibizione enzimatica
 - inattivazione di un cofattore
 - competizione con un cofattore
 - inibizione competitiva
 - effetto di metaboliti tossici
- Reazioni secondarie
 - riposte allergiche
- Reazione mediate da radicali liberi
- Alterazione di funzioni riproduttive (endocrine disruption)

Riferimenti

- Handbook of Ecotoxicology –
 - David J. Hoffman, Barnett A., Rattner G., Allen Burton, Jr., John Cairns, Jr. Eds. - *LEWIS PUBLISHERS* - 2003
- Environmental Toxicology - Biological and health effect of pollutants - II Edition
 - Ming-Ho Yu - *CRC Press* – 2005
- Environmental Stressors in Health and Disease
 - Jurgen Fuchs and Lester Packer Eds. - *Marcel Dekker, Inc.* - 2001
- **WEB**
 - Vie metaboliche:
 - KEGG: <http://www.genome.ad.jp/kegg/>
 - Degradazione degli xenobiotici:
<http://www.genome.ad.jp/kegg/pathway/map/map01196.html>
 - Struttura delle proteine:
 - Protein data bank (Brookhaven): <http://www.rcsb.org/pdb/>
 - Hexpasy <http://us.expasy.org>
 - Expert Protein Analysis System: <http://us.expasy.org/sprot/>
 - Prosite (protein families and domains): <http://www.expasy.org/prosite/>
 - Enzyme (Enzyme nomenclature database): <http://www.expasy.org/enzyme/>
 - Scop (famiglie strutturali): <http://scop.berkeley.edu/>
 - Enzimi:
 - Nomenclatura - IUBMB: <http://www.chem.qmw.ac.uk/iubmb/>
 - Proprietà - Brenda: <http://www.brenda.uni-koeln.de/>
 - Expasy (Enzyme nomenclature database): <http://www.expasy.org/enzyme/>
 - Database di biocatalisi e biodegradazione: <http://umbbd.ahc.umn.edu/>
 - Citocromo P450: <http://www.icgeb.org/~p450srv/>
 - Metallotioneine: <http://www.unizh.ch/~mtpage/MT.html>
 - Tossicità degli xenobiotici: Agency for Toxic Substances and Disease Registry
<http://www.atsdr.cdc.gov>

Crediti e autorizzazioni all'utilizzo

- Questo ed altro materiale può essere reperito a partire da:
<http://www.ambra.unibo.it/giorgio.sartor/>
- Il materiale di questa presentazione è di libero uso per didattica e ricerca e può essere usato senza limitazione, purché venga riconosciuto l'autore usando questa frase:

Materiale ottenuto dal Prof. Giorgio Sartor

Università di Bologna – Alma Mater

Giorgio Sartor - giorgio.sartor@unibo.it