

Prof. Giorgio Sartor

Metabolismo degli xenobiotici

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

Versione 3.3 - oct 2012

Metabolismo degli xenobiotici

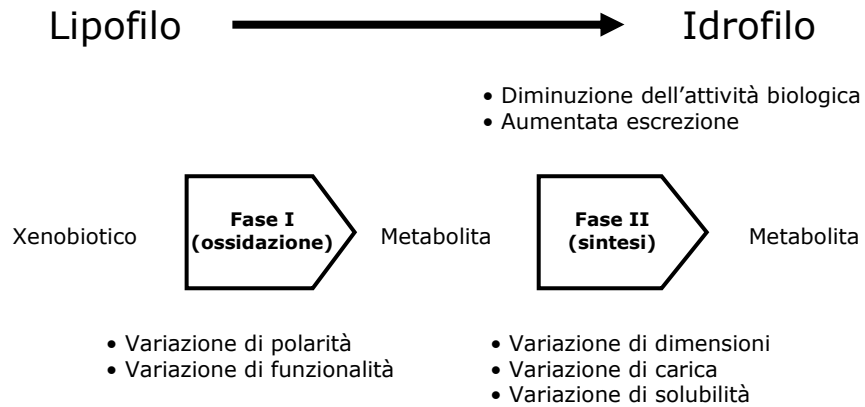
- Scopo
 - Convertire sostanze lipofile in idrofile
 - Facilitare l'escrezione
- Conseguenze
 - Cambio di pK
 - Detossificazione
 - Attivazione metabolica

gs © 2001-2008 ver 3.2
gs © 2001-2012 ver 3.3

Metabolismo degli xenobiotici
F03 - Metabolismo degli xenobiotici

- 2 -
- 2 -

Schema generale del metabolismo degli xenobiotici

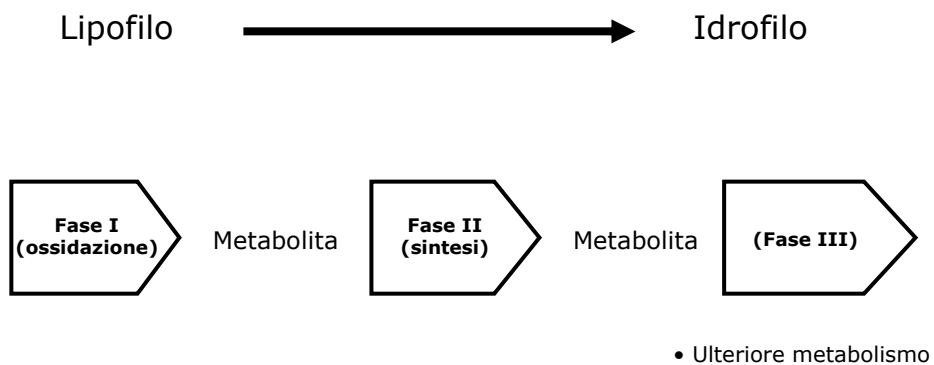


gs © 2001-2012 ver 3.3

F03 - Metabolismo degli xenobiotici

- 3 -

Schema generale del metabolismo degli xenobiotici...

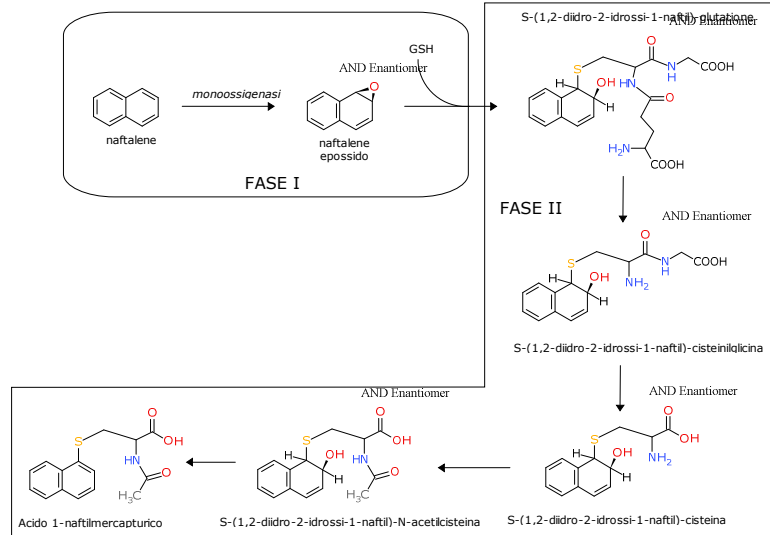


gs © 2001-2012 ver 3.3

F03 - Metabolismo degli xenobiotici

- 4 -

Metabolismo del naftalene



Fase I e Fase II

	FASE I	FASE II
Tipo di reazione	Idrolisi Ossidazione Riduzione Metilazione	Coniugazione
Aumento di idrofilia	Piccolo	Grande
Meccanismo generale	Esposizione di gruppi funzionali	Addizione di un composto polare ad un gruppo funzionale
Conseguenze	Può portare all'attivazione metabolica	Facilita l'escrezione

Formazione di radicali dell'ossigeno

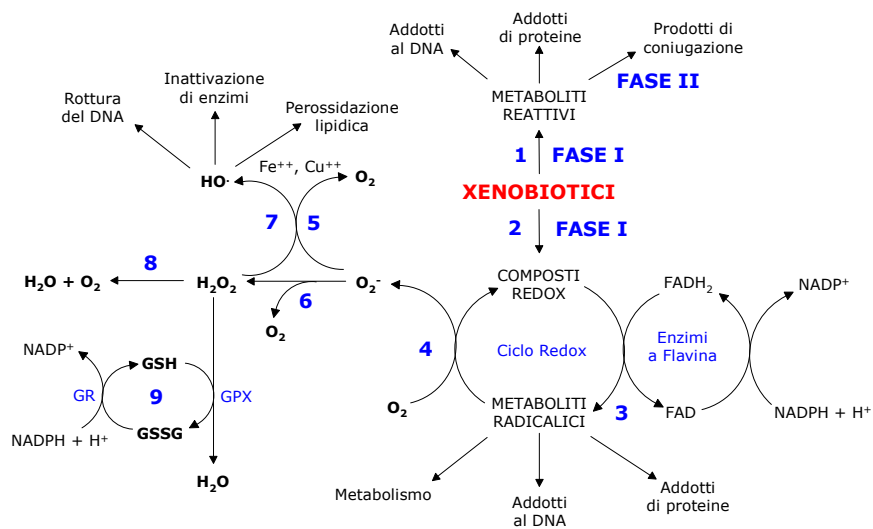
- Le reazioni di ossidoriduzione che coinvolgono l'ossigeno possono portare alla produzione di radicali (specie reattive dell'ossigeno, ROS):
 - anione superossido ($O_2^{\cdot-}$)
 - radicale idrossido (OH^{\cdot})
 - acqua ossigenata (H_2O_2)
 - esistono sistemi di protezione (SOD, catalasi, perossidasi)
- Alcuni contaminanti possono interagire con la luce per formare radicali (IPA)

gs © 2001-2012 ver 3.3

F03 - Metabolismo degli xenobiotici

- 7 -

Vie metaboliche e radicali dell'ossigeno



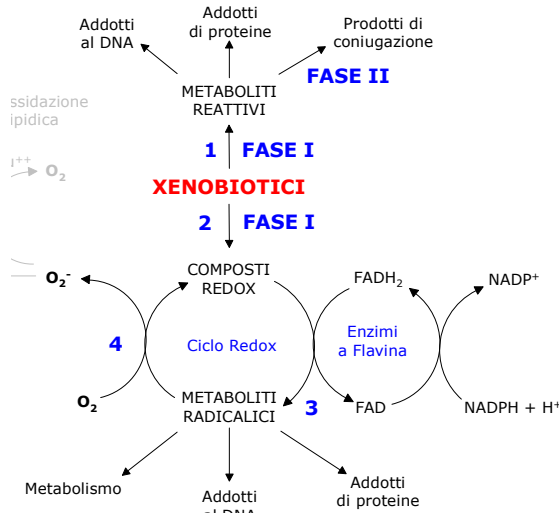
gs © 2001-2012 ver 3.3

F03 - Metabolismo degli xenobiotici

- 8 -

Vie metaboliche e radicali dell'ossigeno

1. Il metabolismo di fase I (incluso ossidazione da Citocromo P450) può formare metaboliti reattivi.
2. Il metabolismo di fase I può formare specie redox che possono subire un ciclo redox.
3. Ciclo redox che comprende flavoproteine.
4. Per completare il ciclo redox si forma anione superossido ($O_2^{\cdot-}$) e si rigenera il composto di partenza.

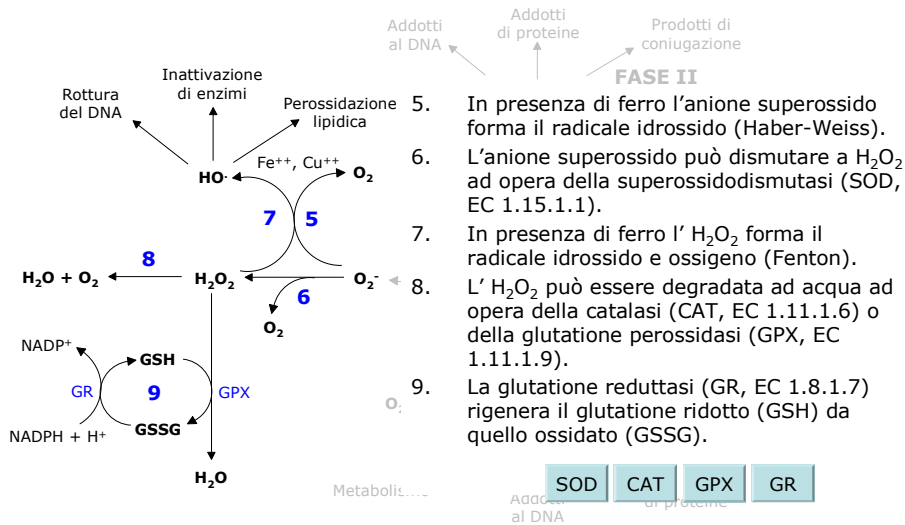


gs © 2001-2012 ver 3.3

F03 - Metabolismo degli xenobiotici

- 9 -

Vie metaboliche e radicali dell'ossigeno



5. In presenza di ferro l'anione superossido forma il radicale idrossido (Haber-Weiss).
6. L'anione superossido può dismutare a H_2O_2 ad opera della superossidodismutasi (SOD, EC 1.15.1.1).
7. In presenza di ferro l' H_2O_2 forma il radicale idrossido e ossigeno (Fenton).
8. L' H_2O_2 può essere degradata ad acqua ad opera della catalasi (CAT, EC 1.11.1.6) o della glutazione perossidasi (GPX, EC 1.11.1.9).
9. La glutazione reduttasi (GR, EC 1.8.1.7) rigenera il glutatione ridotto (GSH) da quello ossidato (GSSG).

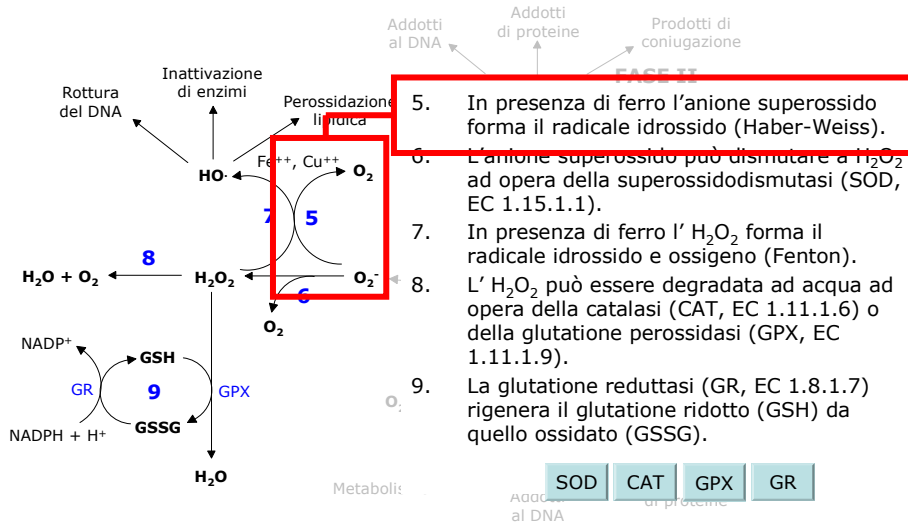
SOD CAT GPX GR

gs © 2001-2012 ver 3.3

F03 - Metabolismo degli xenobiotici

- 10 -

Vie metaboliche e radicali dell'ossigeno



5. In presenza di ferro l'anione superossido forma il radicale idrossido (Haber-Weiss).

6. L'anione superossido può dismutare a H_2O_2 ad opera della superossidodismutasi (SOD, EC 1.15.1.1).

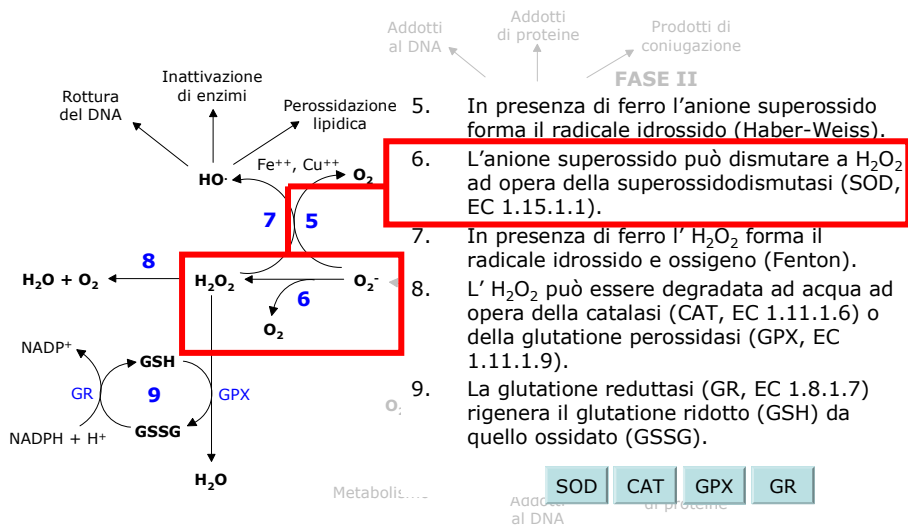
7. In presenza di ferro l' H_2O_2 forma il radicale idrossido e ossigeno (Fenton).

8. L' H_2O_2 può essere degradata ad acqua ad opera della catalasi (CAT, EC 1.11.1.6) o della glutatione perossidasi (GPX, EC 1.11.1.9).

9. La glutatione reduttasi (GR, EC 1.8.1.7) rigenera il glutatione ridotto (GSH) da quello ossidato (GSSG).

SOD CAT GPX GR

Vie metaboliche e radicali dell'ossigeno



5. In presenza di ferro l'anione superossido forma il radicale idrossido (Haber-Weiss).

6. L'anione superossido può dismutare a H_2O_2 ad opera della superossidodismutasi (SOD, EC 1.15.1.1).

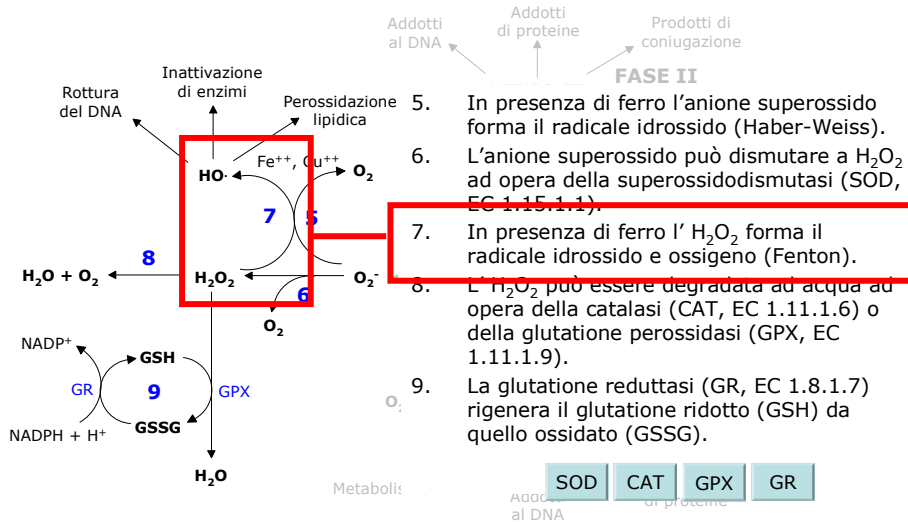
7. In presenza di ferro l' H_2O_2 forma il radicale idrossido e ossigeno (Fenton).

8. L' H_2O_2 può essere degradata ad acqua ad opera della catalasi (CAT, EC 1.11.1.6) o della glutatione perossidasi (GPX, EC 1.11.1.9).

9. La glutatione reduttasi (GR, EC 1.8.1.7) rigenera il glutatione ridotto (GSH) da quello ossidato (GSSG).

SOD CAT GPX GR

Vie metaboliche e radicali dell'ossigeno

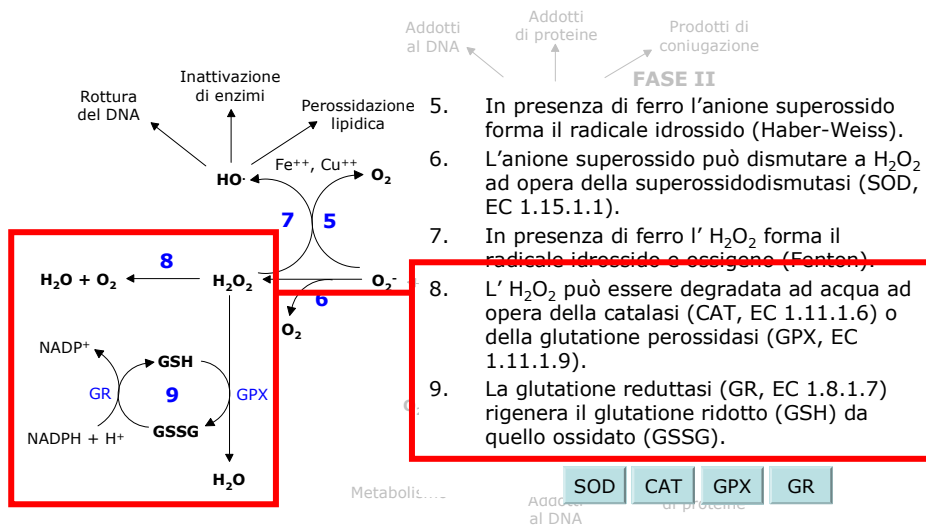


gs © 2001-2012 ver 3.3

F03 - Metabolismo degli xenobiotici

- 13 -

Vie metaboliche e radicali dell'ossigeno



gs © 2001-2012 ver 3.3

F03 - Metabolismo degli xenobiotici

- 14 -

Enzimi di Fase I

Catalizzano reazioni di:

- Idrolisi
- Riduzione
- Ossido-riduzione
- Monoossigenasi

Fase I: Idrolisi

- Esterasi e peptidasi
 - idrolisi di esteri **EC 3.1.1.1**
 - idrolisi di legami peptidici **EC 3.4.13.X**
- Idrolasi ad epossido **EC 3.3.2.9**
 - H₂O addizionata ad un epossido

Fase I : Riduzione

- Azo riduzione
 - Gruppi N=N a due gruppi -NH₂
- Nitro riduzione
 - Gruppo N=O ad un gruppo -NH₂
- Riduzione del carbonile
- Alcool deidrogenasi (ADH)
- Riduzione dei disolfuri
- Riduzione solfato

Fase I : Riduzione

- Riduzione dei chinoni **EC 1.1.3.4**
 - Chinone ossidoreduttasi citosolica
 - Riduzione a due elettroni, non si formano ROS
 - FMN P450-reduttasi
 - Riduzione a un elettrone si possono formare ROS (O₂^{•-})
 - Attivazione metabolica del paraquat

Fase I : Riduzione

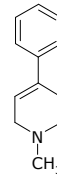
- Dealogenazione
 - Riduttiva (H rimpiazza X)
 - Aumenta la tossicità del CCl_4 formando radicali liberi
 - Ossidativa (X e H rimpiazzati da =O)
 - Causa epatiti da alotano per formazione di acilalidi intermedie
 - Deidroclorazione (2 X rimossi, si forma $\text{C}=\text{C}$)
 - Da DDT a DDE

Fase I: Ossido-riduzione

- Alcool deidrogenasi
 - Da alcool ad aldeide
 - Polimorfismo genetico: gli asiatici metabolizzano l'alcool più rapidamente
 - Inibita da ranitidina, cimetidina e aspirina
- Aldeide deidrogenasi
 - Da aldeide a acido carbossilico

Fase I: Monoossigenasi

- Monoamino ossidasi
- Perossidasi accoppiate alle reazioni redox della H_2O_2 e idroperossidasi lipidiche
 - Attiva il 1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetraidropiridina (MPTP) ad un composto neurotossico nel tessuto nervoso che dà sintomi simili al Parkinsonian
 - Prostaglandina H sintetasi (metabolismo delle prostaglandine), Lattoperossidasi (ghiandole mammarie), Mieloperossidasi (midollo osseo)



Metabolismo dell'arachidonato

Perossidasi

gs © 2001-2012 ver 3.3

F03 - Metabolismo degli xenobiotici

- 21 -

Fase I: Monoossigenasi

- Monoossigenasi a flavina
 - Enzimi microsomiali
 - Coinvolte nella detossificazione

Cyt P450

gs © 2001-2012 ver 3.3

F03 - Metabolismo degli xenobiotici

- 22 -

Referenze sul 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
 - 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/>
- Metallotioneina: <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