

Prof. Giorgio Sartor

# Metabolismo degli xenobiotici

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

Versione 3.3 - oct 2012

## Metabolismo degli xenobiotici

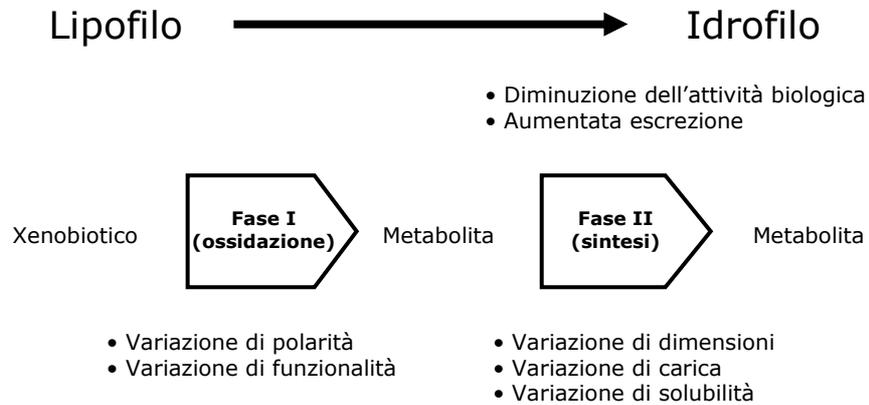
- Scopo
  - Convertire sostanze lipofile in idrofile
  - Facilitare l'escrezione
- Conseguenze
  - Cambio di pK
  - Detossificazione
  - Attivazione metabolica

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

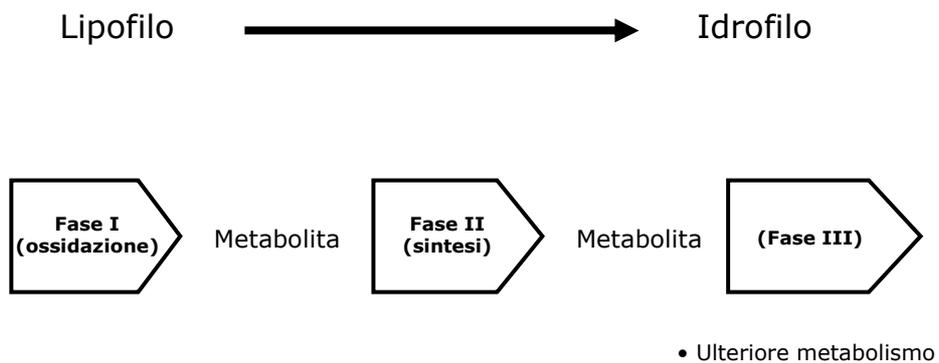


gs © 2001-2012 ver 3.3

F03 - Metabolismo degli xenobiotici

- 3 -

# Schema generale del metabolismo degli xenobiotici...

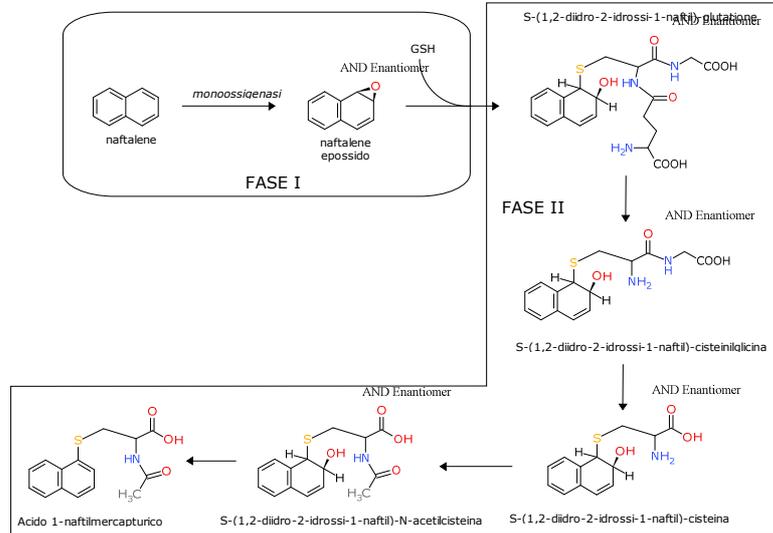


gs © 2001-2012 ver 3.3

F03 - Metabolismo degli xenobiotici

- 4 -

# Metabolismo del naftalene



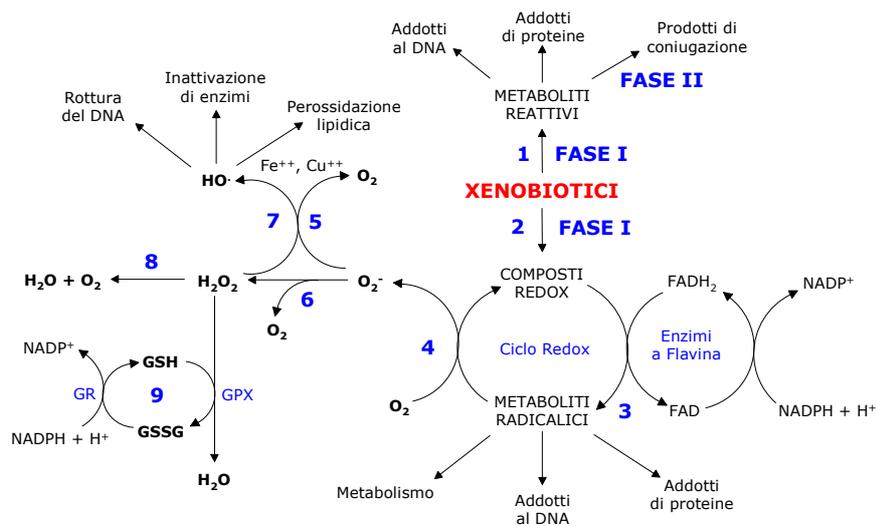
## Fase I e Fase II

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

## Formazione di radicali dell'ossigeno

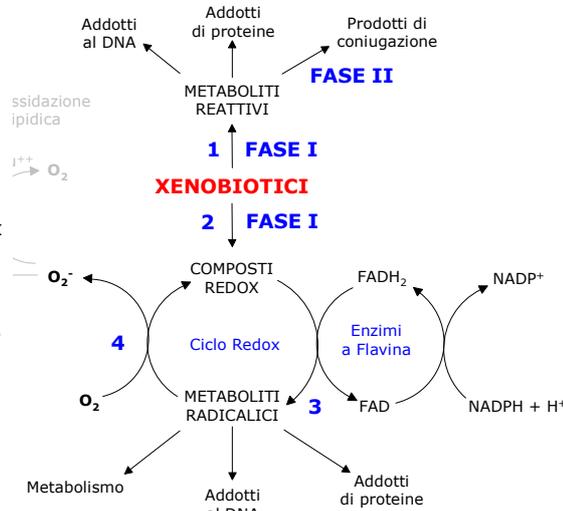
- Le reazioni di ossidoriduzione che coinvolgono l'ossigeno possono portare alla produzione di radicali (specie reattive dell'ossigeno, ROS):
  - anione superossido ( $O_2^{\cdot-}$ )
  - radicale idrossido ( $OH^{\cdot}$ )
  - acqua ossigenata ( $H_2O_2$ )
  - esistono sistemi di protezione (SOD, catalasi,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

## Vie metaboliche e radicali dell'ossigeno



# 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.

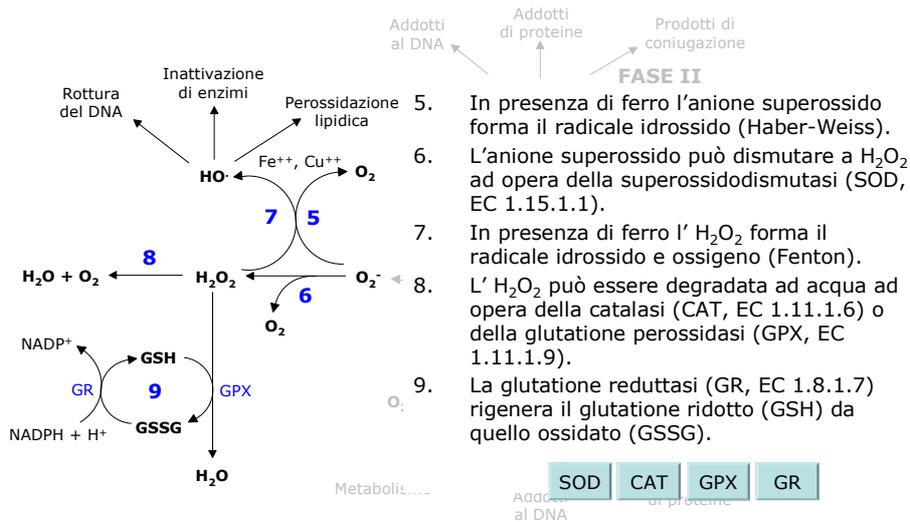


gs © 2001-2012 ver 3.3

F03 - Metabolismo degli xenobiotici

- 9 -

# Vie metaboliche e radicali dell'ossigeno



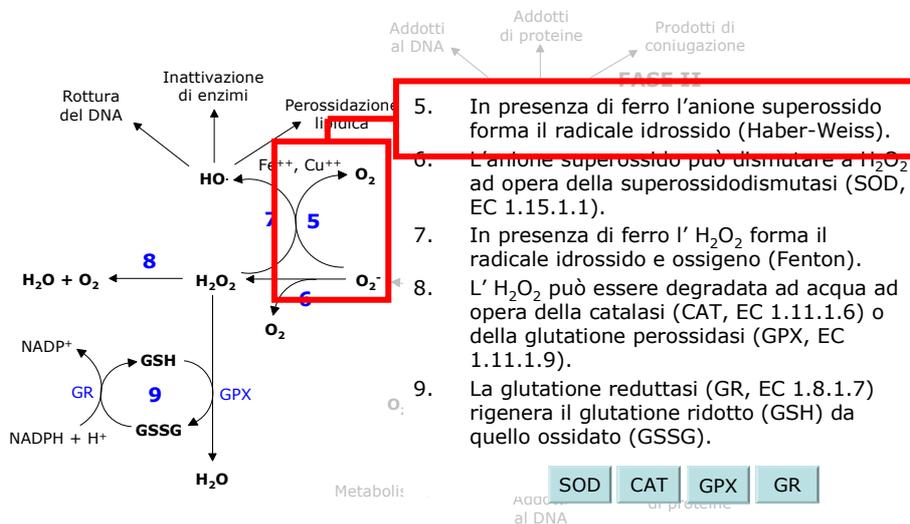
5. In presenza di ferro l'anione superossido forma il radicale idrossido (Haber-Weiss).
6. L'anione superossido può dismutare a  $H_2O_2$  ad opera della superossidodismutasi (SOD, EC 1.15.1.1).
7. In presenza di ferro l' $H_2O_2$  forma il radicale idrossido e ossigeno (Fenton).
8. L' $H_2O_2$  può 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).

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).

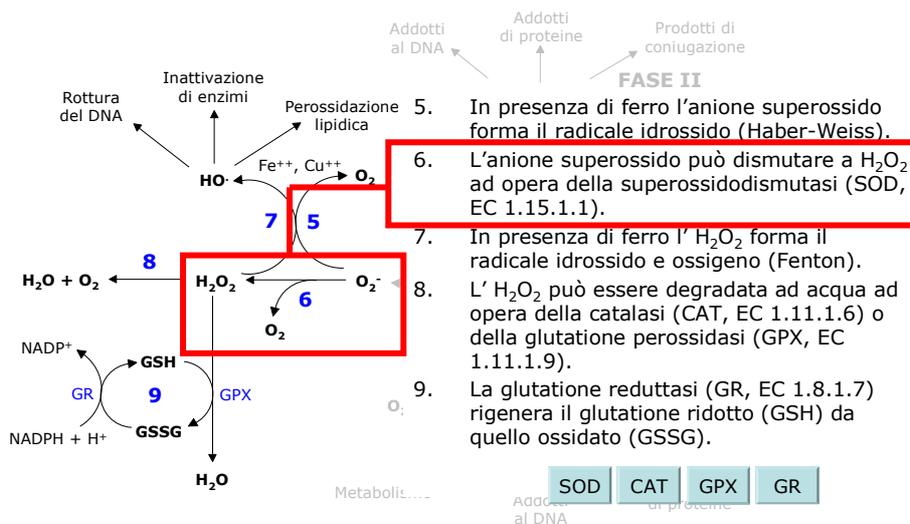
6. L'anione superossido può dismutare a  $H_2O_2$  ad opera della superossidodismutasi (SOD, EC 1.15.1.1).

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).

## Vie metaboliche e radicali dell'ossigeno



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

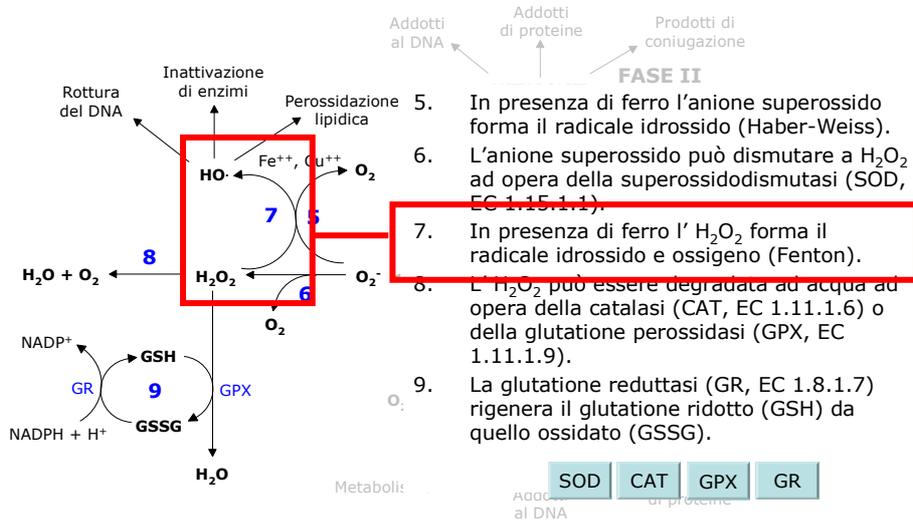
6. L'anione superossido può dismutare a  $H_2O_2$  ad opera della superossidodismutasi (SOD, EC 1.15.1.1).

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).

## Vie metaboliche e radicali dell'ossigeno

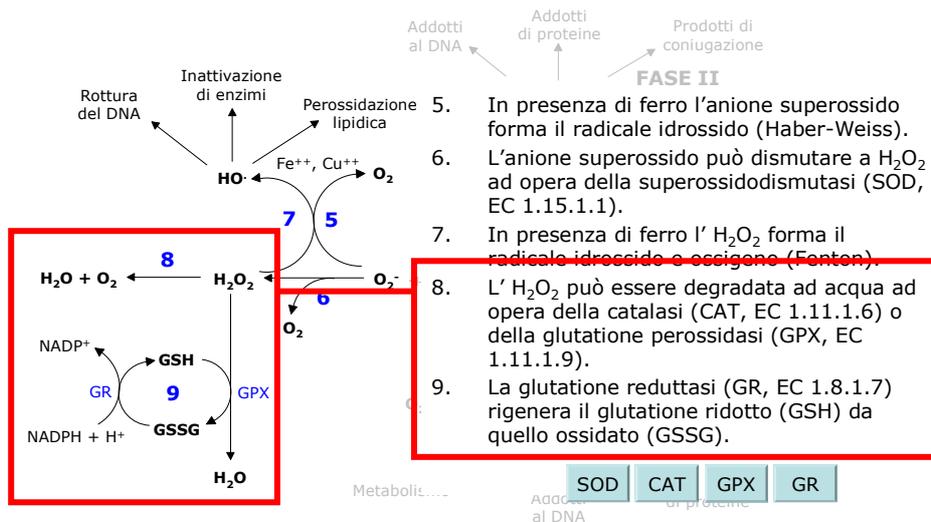


gs © 2001-2012 ver 3.3

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**
  - H<sub>2</sub>O addizionata ad un epossido

## Fase I : Riduzione

- Azo riduzione
  - Gruppi N=N a due gruppi -NH<sub>2</sub>
- Nitro riduzione
  - Gruppo N=O ad un gruppo -NH<sub>2</sub>
- 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 (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>)
    - Attivazione metabolica del paraquat

## Fase I : Riduzione

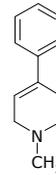
- Dealogenazione
  - Riduttiva (H rimpiazza X)
    - Aumenta la tossicità del  $\text{CCl}_4$  formando radicali liberi
  - Ossidativa (X e H rimpiazzati da =O)
    - Causa epatiti da alotano per formazione di acilalidi intermedie
  - Deidroclorazione (2 X rimossi, si forma  $\text{C}=\text{C}$ )
    - 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 reazione 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/>
- 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](mailto:giorgio.sartor@unibo.it)