

Prof. Giorgio Sartor

Enzimi di fase I - Citocromo P450

Copyright © 2001-2008 by Giorgio Sartor.
All rights reserved.

Versione 3.6 - oct 2008

Citocromo P450 (CYP)

- Enzima microsomiale, il più versatile tra gli enzimi di fase I.
- Inducibile.
- Anche conosciuto come ossidasi a funzioni miste (MFO).
- Proteina che contiene un gruppo eme
 - Il complesso formato dal Fe^{2+} e CO ha uno spettro di assorbimento con massimo centrato a 450 nm (447-452) nm.

CYP

- Ossida gli xenobiotici usando il NADPH come cofattore e O₂
- La reazione procede come ciclo catalitico:
$$\text{RH} + \text{O}_2 + \text{H}^+ + \text{NADPH} \longrightarrow \text{ROH} + \text{H}_2\text{O} + \text{NADP}^+$$
- Non è attivo contro tutti i contaminanti (specialmente gli alogeni)
- In alcuni casi genera prodotti tossici (epossidi)
- L'induzione delle MFO è un sistema di biomarcatura

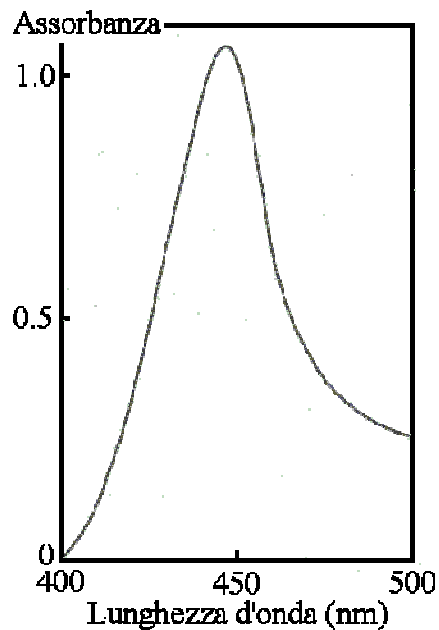
gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 3 -

Assorbimento del gruppo eme

- Tipo I: ferro ad alto spin (385-394 nm)
- Tipo II: ferro a basso spin, legame diretto al ferro (416-420 nm), shiftato spesso a lunghezze d'onda maggiori (CO: 450 nm)

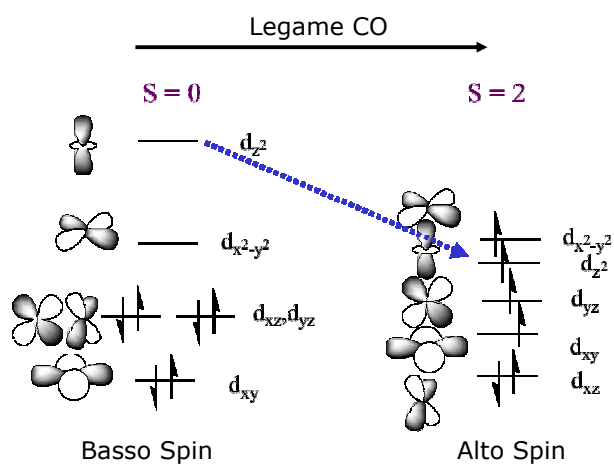


gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 4 -

Configurazione elettronica del Fe(II)

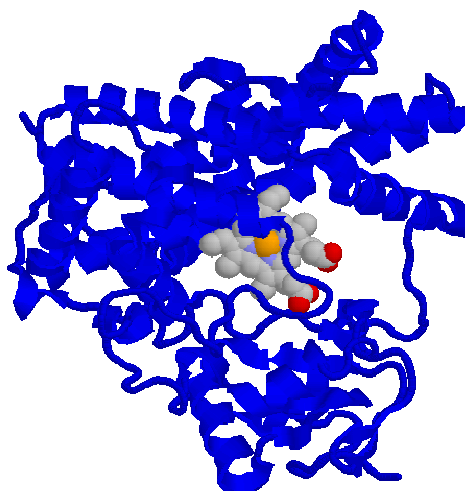


gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 5 -

Struttura del CYP (1PO5)

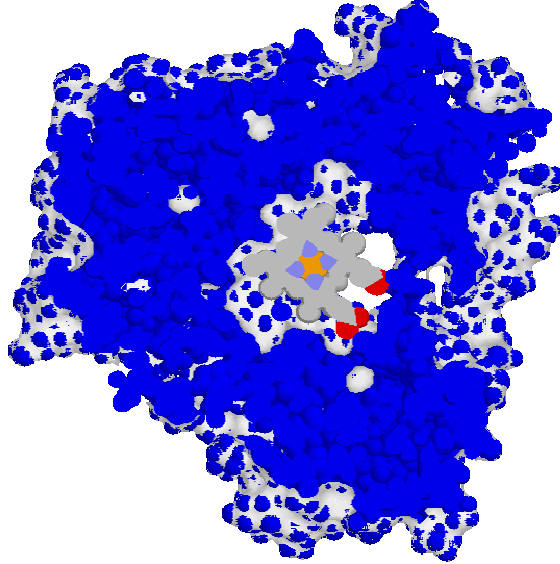


gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 6 -

Struttura del CYP (1P05)

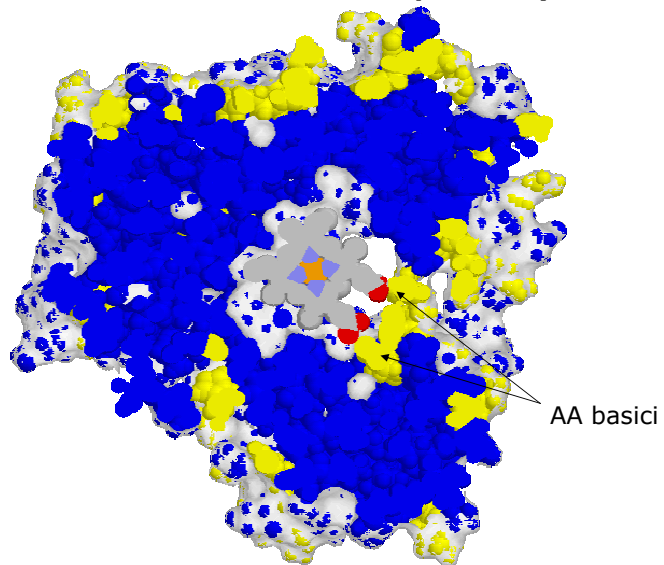


gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 7 -

Struttura del CYP (1P05)

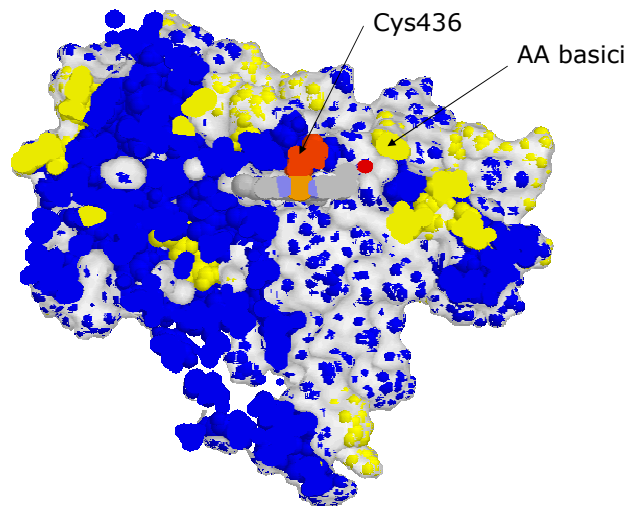


gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 8 -

Struttura del CYP (1PO5)

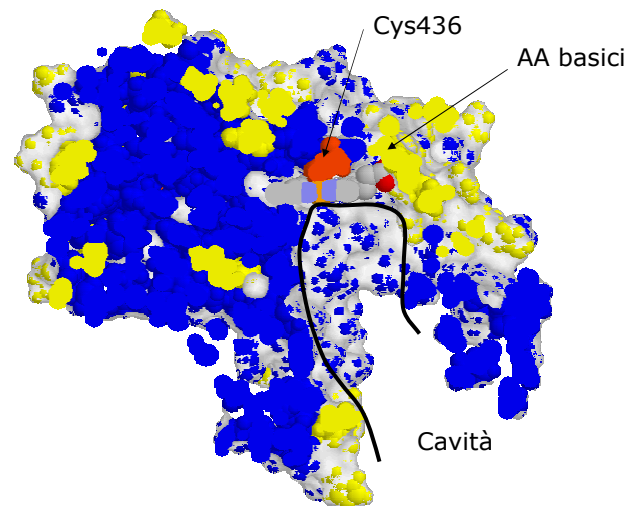


gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 9 -

Struttura del CYP (1PO5)

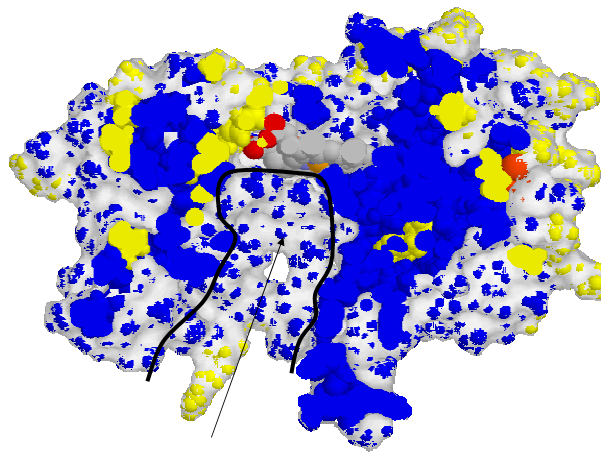


gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 10 -

Struttura del CYP (1PO5)



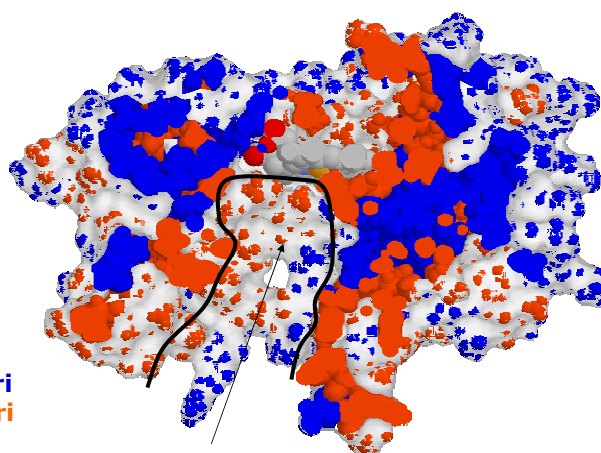
Cavità

gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 11 -

Struttura del CYP (1PO5)



AA polari
AA neutri

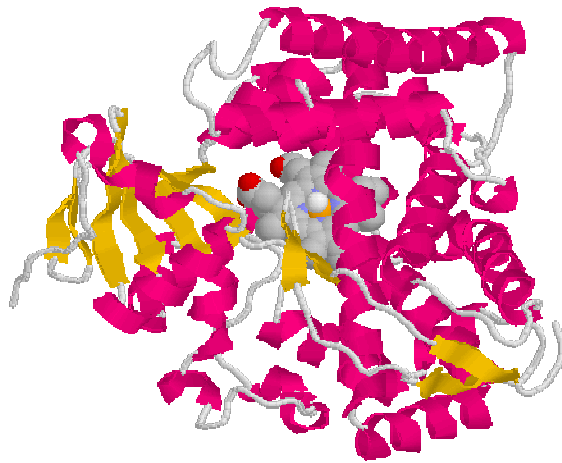
Cavità

gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 12 -

Struttura del CYP

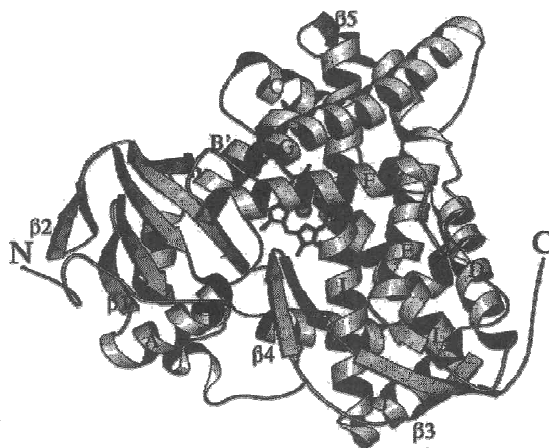


gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 13 -

Struttura del CYP

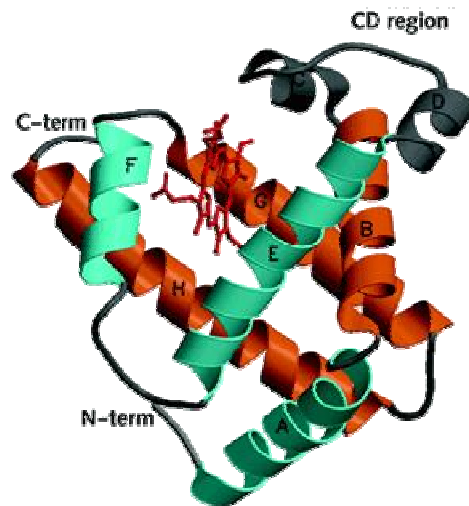


gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 14 -

Struttura del CYP

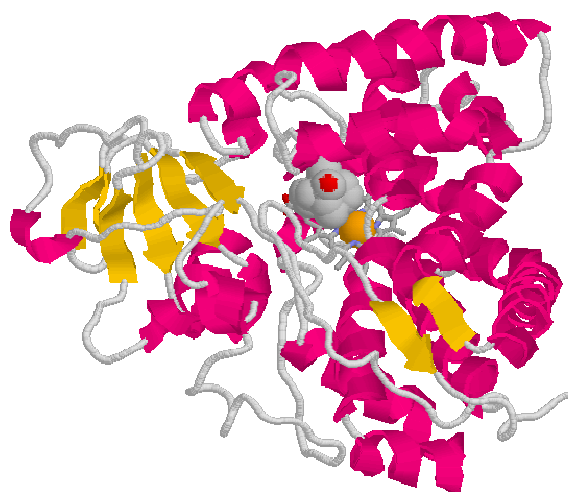


gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 15 -

Struttura del CYP

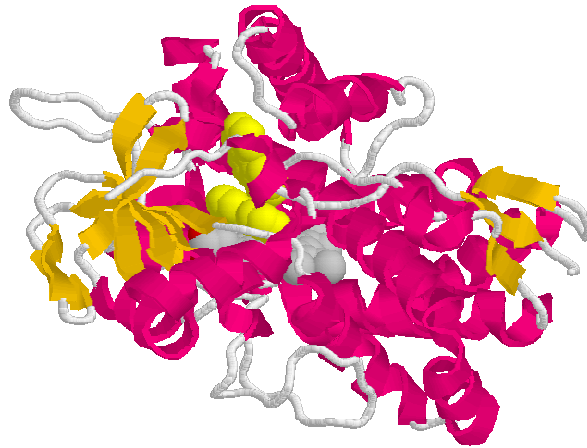


gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 16 -

Struttura del CYP

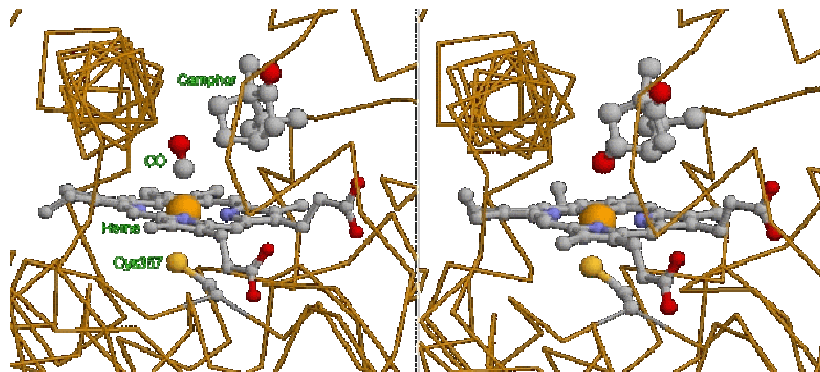


gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 17 -

Sito di legame

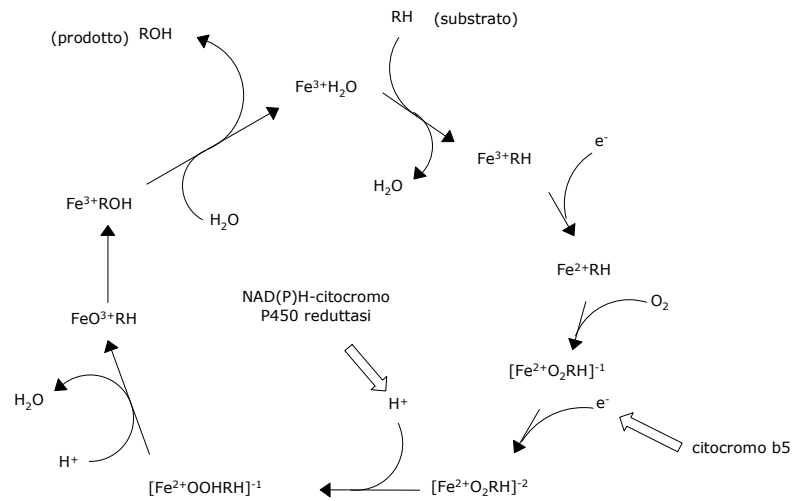


gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 18 -

Ciclo semplificato del CYP

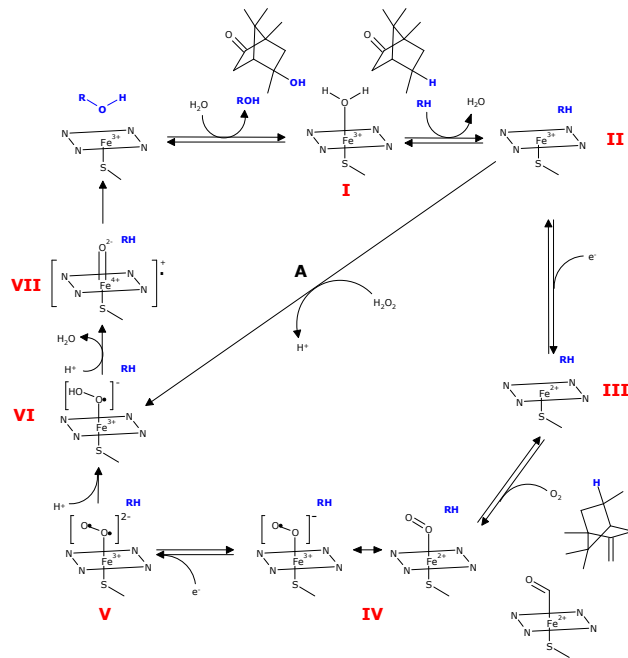


gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 19 -

Meccanismo ciclico del CYP



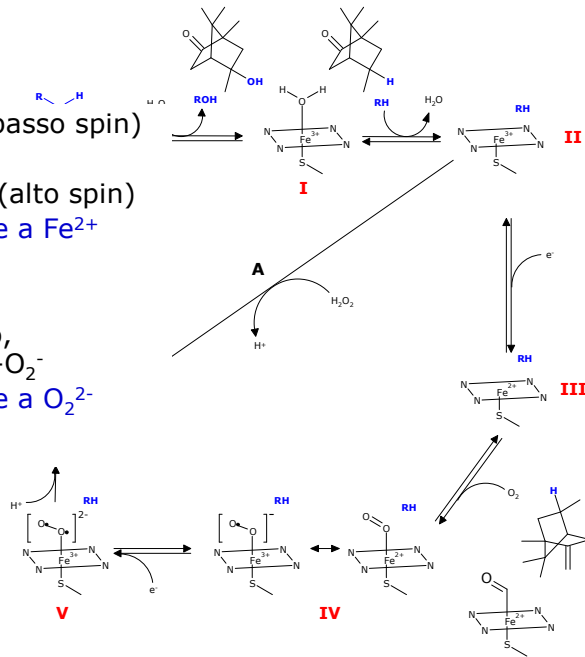
gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 20 -

Meccanismo ciclico del CYP

- I. P450 acquo Fe^{3+} (basso spin)
Lega RH
- II. P450 canfora Fe^{3+} (alto spin)
entra $1e^-$, riduzione a Fe^{2+}
- III. P450 canfora Fe^{2+}
Lega O_2
- IV. P450 con O_2 legato,
equivalente a $\text{Fe}^{3+}-\text{O}_2^-$
entra $1e^-$, riduzione a O_2^{2-}
- V. P450 perossido



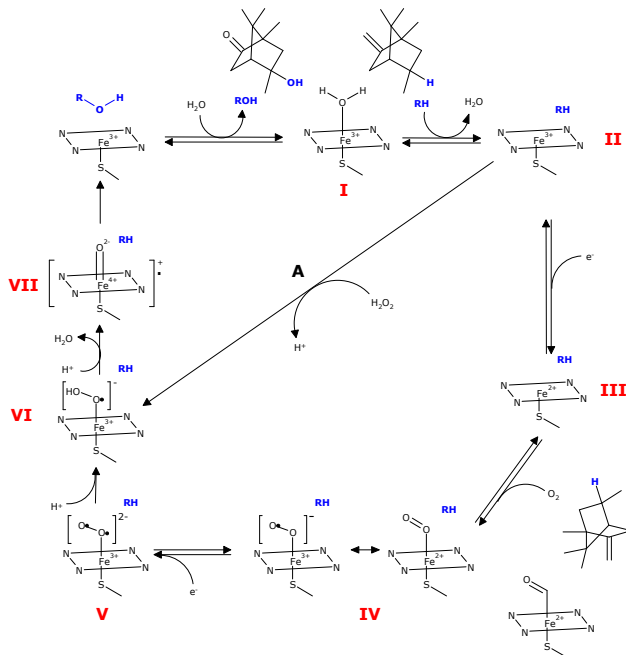
gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 21 -

Meccanismo ciclico del CYP

- VI. P450 idroperossido
Entra 1H^+ esce H_2O
- VII. P450 $\text{Fe}^{4+} \text{O}_2^-$
catione radicale sulla proteina
si forma ROH
- A. L'idroperossido VI
si può formare per reazione di II
con H_2O_2

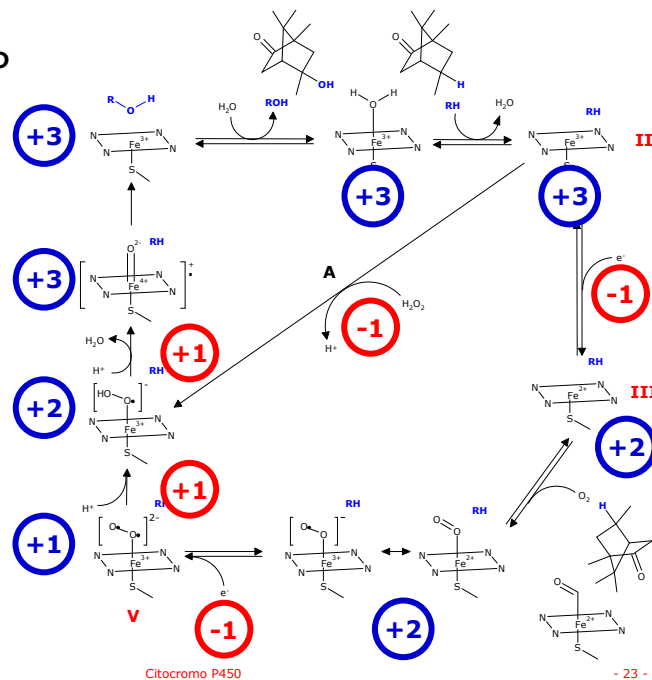


gs © 2001-2008 ver 3.6

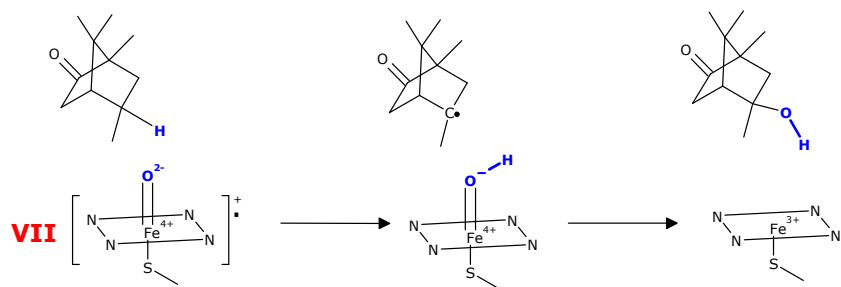
Citocromo P450

- 22 -

Meccanismo ciclico del CYP



Meccanismo ciclico del CYP



Meccanismo

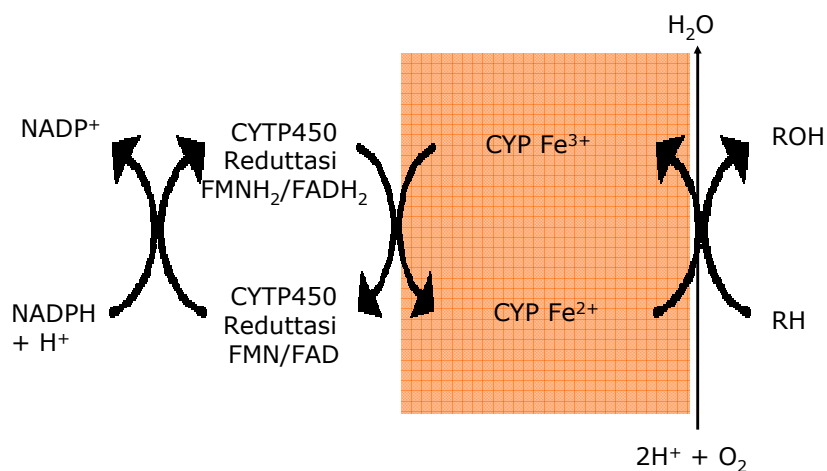
- L'ossigeno è legato non ad angolo 180° .
- Il legame dell'ossigeno allontana il ligando (RH) solo dopo che i due atomi di ossigeno si sono ridotti il ligando si riavvicina. Ciò previene la formazione di ROS.
- Gli elettroni per la riduzione dell'ossigeno sono forniti da una proteina Fe-S (P450 batterica o mitocondriale) o da una NADPH-citocromo P450 ossidoreduttasi FAD/FMN dipendente (microsomi).

gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 25 -

Meccanismo generale del CYP



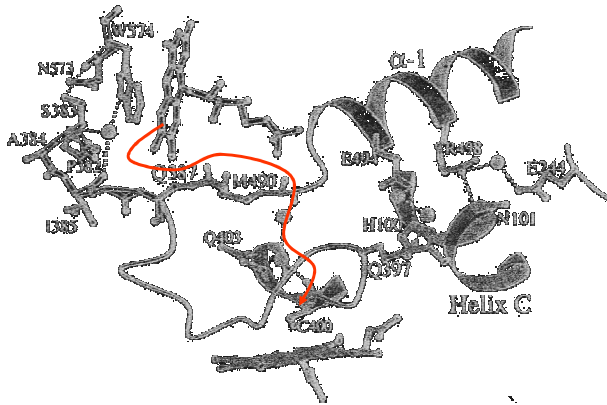
gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 26 -

Meccanismo

- Nel complesso con la NADPH-citocromo P450 ossidoredutta si l'elettrone si muove attraverso lo scheletro della proteina

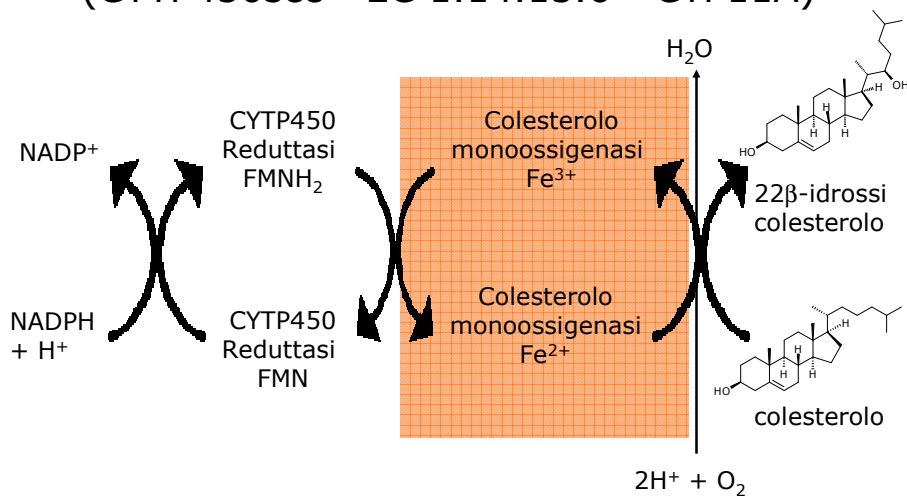


gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 27 -

Colesterolo monoossigenasi (CYTP450scc - EC 1.14.15.6 - CYP11A)



gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 28 -

Reazioni catalizzate dal citocromo P450

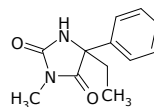
- Idrossilazione di aromatici
- Epossidazione di aromatici
- Idrossilazione di alifatici
- Epossidazione di alcheni
- N-dealchilazione
- O-dealchilazione
- S-dealchilazione
- N-ossidazione
- N-idrossilazione
- S-ossidazione
- Ossidazione di aldeidi
- Aromatizzazione di androgeni
- Ossidazione dell'alotano
- Riduzione dell'alotano
- Ossidazione dell'arginina
- Taglio della catena laterale del colesterolo
- Deidrogenazione
- Dealogenazione
- Azoriduzione
- Deaminazione
- Desolforazione
- Idrolisi di ammidi
- Idrolisi di esteri
- Perossidazione
- Denitrizzazione

Più almeno altre 20

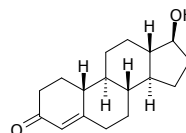
Reazioni catalizzate dal citocromo P450

- Idrossilazione di atomi di carbonio alifatici o aromatici

- Da (S)-mefentoina a 4'-idrossi-(S)-mefentoina (CYP2C19)



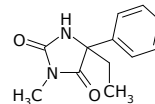
- Da testosterone a 6 α -idrossitestosterone (CYP3A4)



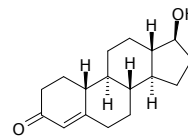
Reazioni catalizzate dal citocromo P450

- Idrossilazione di atomi di carbonio alifatici o aromatici

– Da (*S*)-mefentoina a 4'-idrossi-(*S*)-mefentoina (CYP2C19)



– Da testosterone a 6 α -idrossitestosterone (CYP3A4)



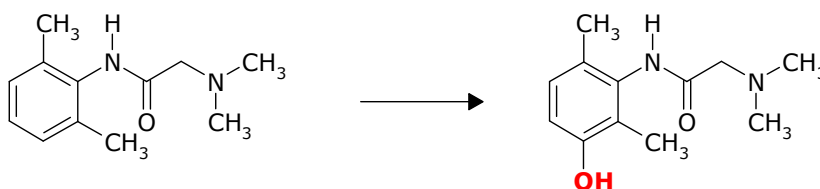
gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 31 -

Reazioni catalizzate dal citocromo P450

- Idrossilazione di atomi di carbonio aromatici
 - Idrossilazione della linocaina



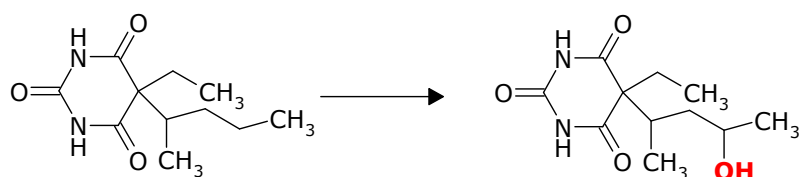
gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 32 -

Reazioni catalizzate dal citocromo P450

- Idrossilazione di atomi di carbonio alifatici
 - Idrossilazione del pentobarbitone



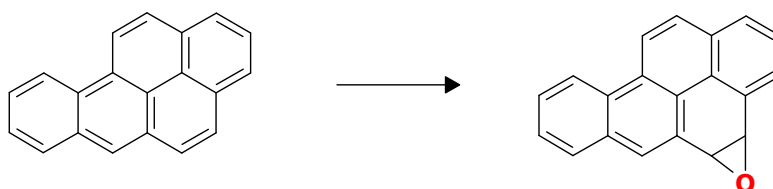
gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 33 -

Reazioni catalizzate dal citocromo P450

- Epossidazione
 - Formazione di benzo[α]pirene-4,5,epossido



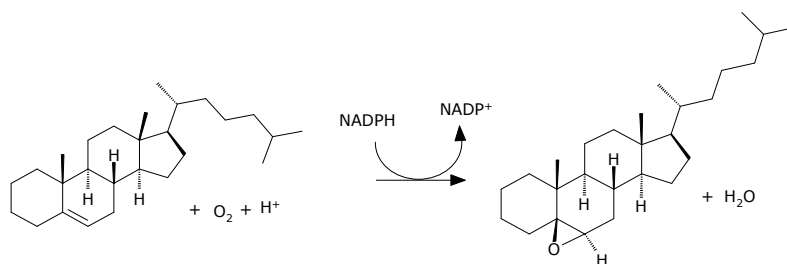
gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 34 -

Reazioni catalizzate dal citocromo P450

- Epossidazione
 - Da 5-colestene a 5,6 β -epossi-5 β -colestano



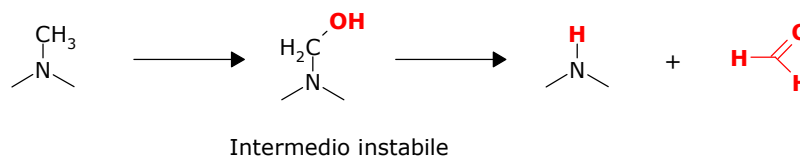
gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 35 -

Reazioni catalizzate dal citocromo P450

- Dealchilazione
 - Meccanismo della dealchilazione



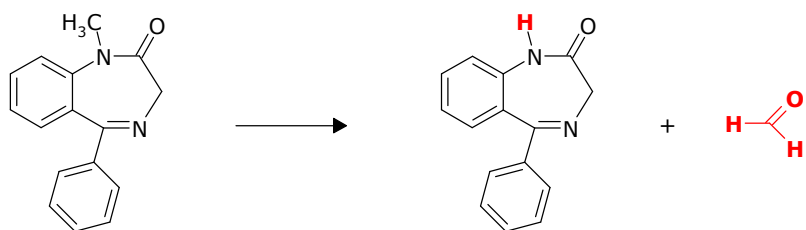
gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 36 -

Reazioni catalizzate dal citocromo P450

- Dealchilazione
 - N-demetilazione del diazepam



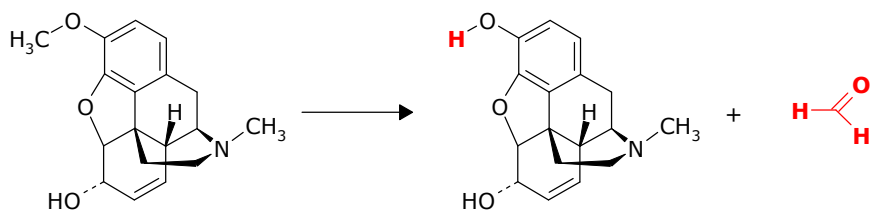
gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 37 -

Reazioni catalizzate dal citocromo P450

- Dealchilazione
 - O-demetilazione della codeina



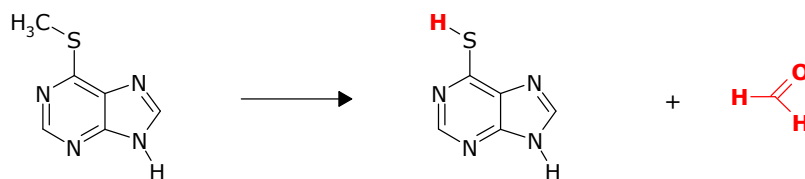
gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 38 -

Reazioni catalizzate dal citocromo P450

- Dealchilazione
 - S-demetilazione della S-metiltiopurina



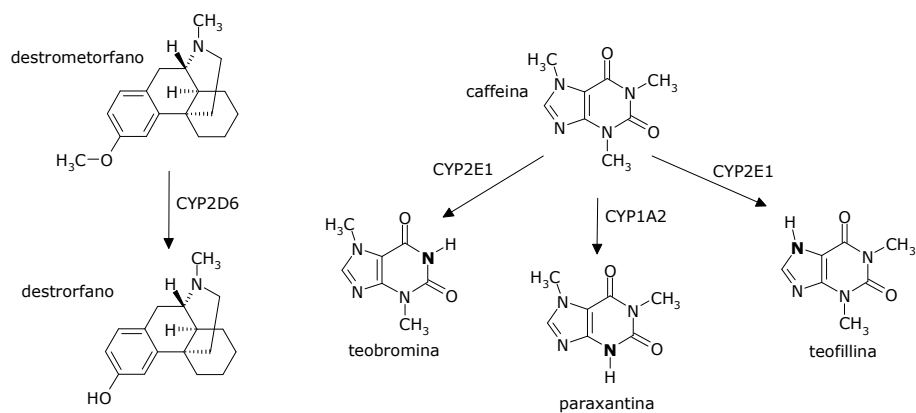
gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 39 -

Reazioni catalizzate dal citocromo P450

- Dealchilazione di eteroatomi
 - O-dealchilazione (da destrometorfano a destrorfano)
 - N-demetilazione della caffeina



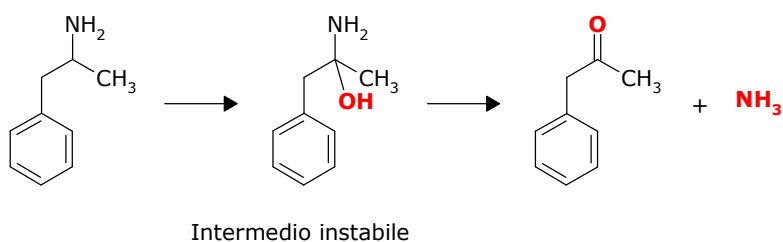
gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 40 -

Reazioni catalizzate dal citocromo P450

- Deaminazione ossidativa
 - Meccanismo di deaminazione dell'anfetamina



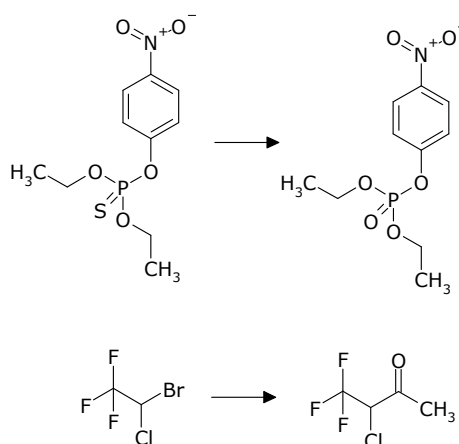
gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 41 -

Reazioni catalizzate dal citocromo P450

- Trasferimento di gruppo per via ossidativa
 - N, S, X rimpiazzato con O
 - Da parathion a paroxon (da S a O)
 - Attivazione dell'alotano a trifluoroacetilcloruro



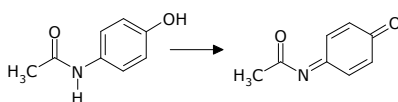
gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 42 -

Reazioni catalizzate dal citocromo P450

- Scissione di esteri
 - Scissione del gruppo funzionale con O nel gruppo uscente
 - Da loratadina a lorantadina desacetilata (CYP3A4, 2D6)
- Deidrogenazione
 - Astrazione di due H con formazione di C=C
 - Attivazione di acetaminofene al metabolita epatotossico *N*-acetilbenzochinoneimina



gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 43 -

Varietà

- Oltre 4000 isoforme di CYP sono state identificate nella biosfera.
- Il genoma umano contiene 60 distinti geni CYP che sono stati raggruppati in base alla similarità di sequenza in
 - 18 famiglie geniche suddivise a loro volta in
 - 42 sottofamiglie

gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 44 -

Varietà

- Le famiglie di CYP:
- 1-3: coinvolte nel metabolismo di xenobiotici
 - Delle 22 isoforme delle famiglie 1, 2 e 3 solo 6 isoforme sono interessate al metabolismo di fase I
- Le altre sono coinvolte nel metabolismo di composti endogeni: steroidi, eicosanoidi ecc.
- Spesso la stessa trasformazione è catalizzata da diverse isoforme, nel caso predomina quella con Km minore.

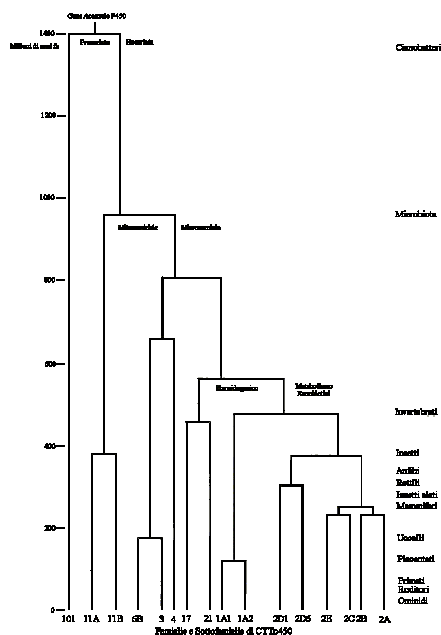
gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 45 -

La famiglia del Citocromo P450

- Ha molti membri:
 - 450 nel riso, 57 nell'uomo, 84 nel topo, 10 nella *Chlamydomonas*
- Filogenesi



qs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 46 -

Una classificazione degli isoenzimi

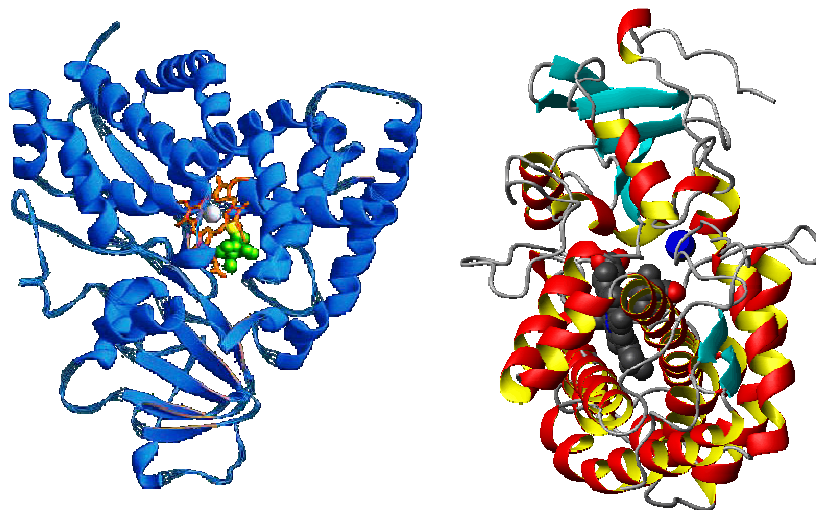
Classe	Caratteristiche
1	In mitocondri di cellule eucariote e batteriche. Associato con una proteina Fe-S e assistito da una reduttasi NADH dipendente che contiene FAD o FMN.
2	Nel reticolo endoplasmatico (microsomi) di cellule eucariote. Implicato nel metabolismo di composti esogeni. Il partner redox di questa classe è una NADPH-citocromoP450 reduttasi.
...	

gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 47 -

Citocromo P450 classe 1

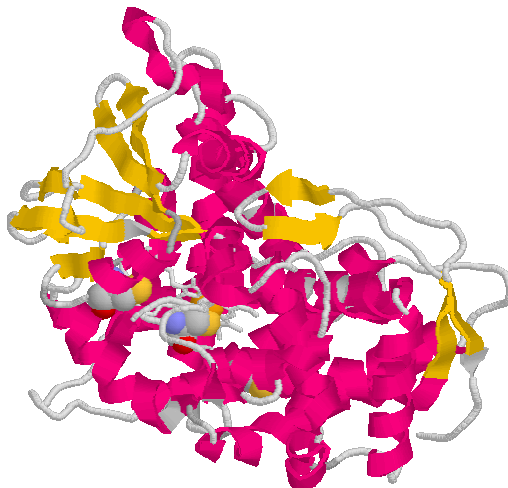


gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 48 -

Citocromo P450 classe 1

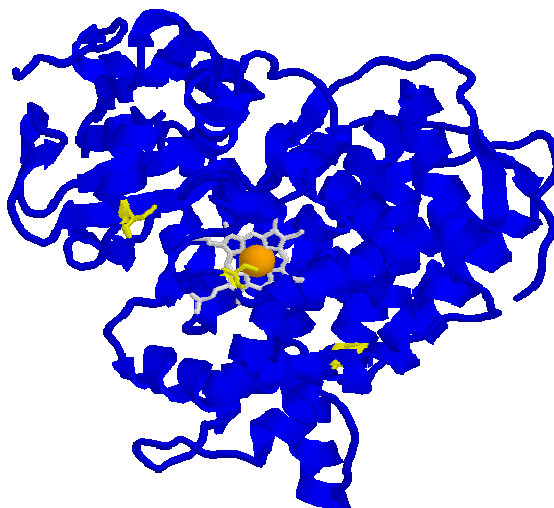


gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 49 -

Citocromo P450 classe 1

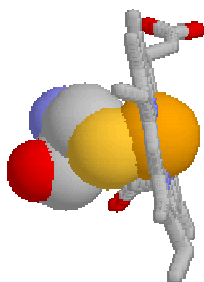


gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 50 -

Citocromo P450 classe 1

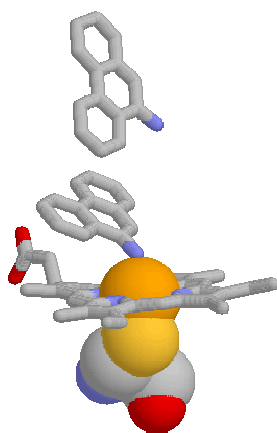


gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 51 -

Citocromo P450 classe 1



gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 52 -

Una classificazione degli isoenzimi

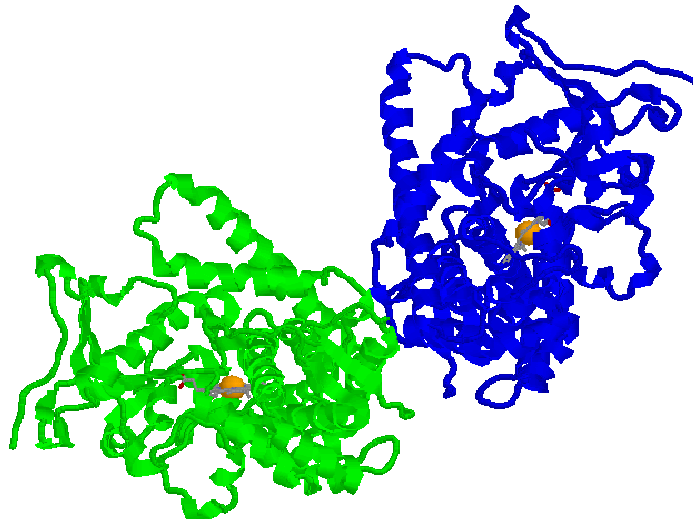
Classe	Caratteristiche
1	In mitocondri di cellule eucariote e batteriche. Associato con una proteina Fe-S e assistito da una reduttasi NADH dipendente che contiene FAD o FMN.
2	Nel reticolo endoplasmatico (microsomi) di cellule eucariote. Implicato nel metabolismo di composti esogeni. Il partner redox di questa classe è una NADPH-citocromo P450 reduttasi.
...	

gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 53 -

Citocromo P450 classe 2

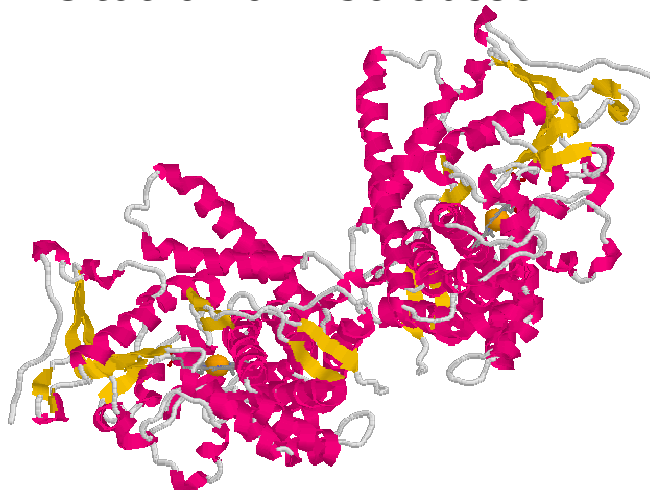


gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 54 -

Citocromo P450 classe 2

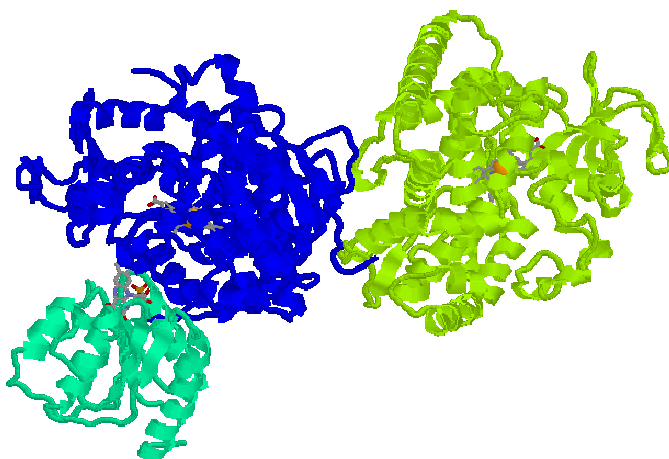


gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 55 -

Citocromo P450 classe 2 e dominio legante FMN della NADPH reduttasi

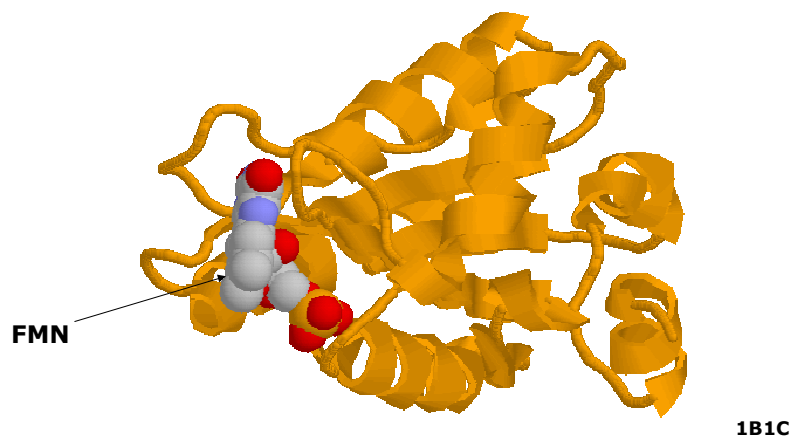


gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 56 -

Citocromo P450 Reduttasi (EC: 1.6.2.4)

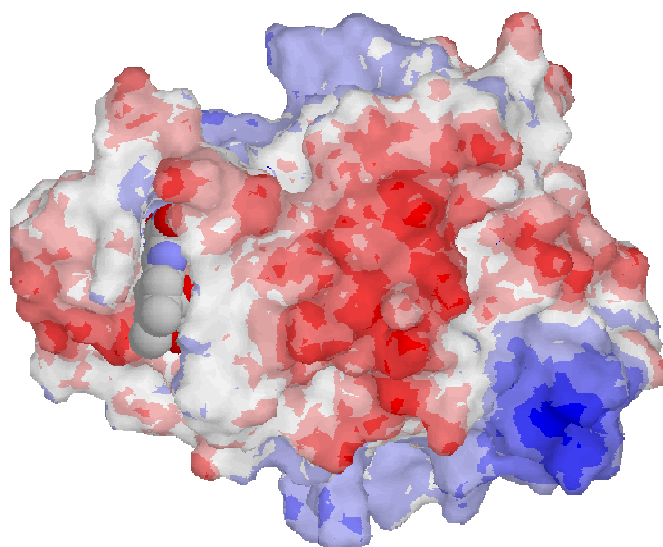


gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 57 -

Citocromo P450 Reduttasi (EC: 1.6.2.4)

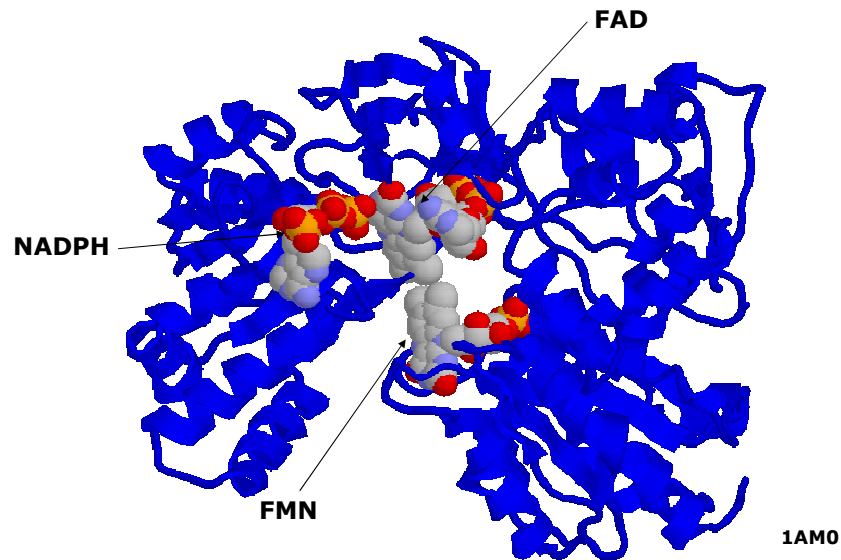


gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 58 -

NADPH-Citocromo P450 Reduttasi (EC: 1.6.2.4)



gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 59 -

Gli isoenzimi

- A. **Degradano xenobiotici:** CYP1, CYP2A..2E, CYP3
- B. **Coinvolti nel metabolismo degli steroidi:** CYP2G1, CYP7, CYP8B1, CYP11, CYP17, CYP19, CYP21, CYP27A1, CYP46, CYP51
- C. **Metabolismo degli acidi grassi** (specialmente arachidonato e suoi metaboliti): CYP2J2, CYP4, CYP5, CYP8A1
- D. **Altri substrati:** CYP2R1 (?), CYP2S1 (?), CYP24 (Vitamina D), CYP26 (acido retinoico), CYP27B1 (Vitamina D), CYP39 (?)

gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 60 -

Famiglie nell'uomo

- 18 famiglie geniche suddivise a loro volta in
 - CYP1, CYP2, CYP3, CYP4, CYP5, CYP7, CYP8, CYP11, CYP17, CYP19, CYP21, CYP24, CYP26, CYP27, CYP39, CYP46 e CYP51
 - 42 sottofamiglie
- http://www.ebi.ac.uk/interpro/potm/2006_10/Table.htm
- Strutture

gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 61 -

Alcuni componenti nell'uomo

Denominazione	Espresso in	Substrati	Induttori	Inibitori	Polimorfismo genetico
CYP1A1/2	Fegato Polmoni Pelle Placenta	Caffeina Teofillina	Fumo di sigarette Carne alle braci	Furafilline α -naftoflavone (reversibile)	
CYP2B6	Fegato	Diazepam Fenantrene	?	Orfenandrina	
CYP2C19		Fenitoina Piroxicam Tolbutamide Warfarin	Rifampin	Sulfafenazolo	Si

gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 62 -

Alcuni componenti nell'uomo

Denominazione	Espresso in	Substrati	Induttori	Inibitori	Polimorfismo genetico
CYP2D6		Propafenone Desipramine Propanololo Codeine Destrometorfano	Nessuno conosciuto	Fluoxetine Quinidine	Si
CYP2E1	Fegato Polmoni Rene Linfociti	Etanolo Caffeine Teofilline Benzene	Etanolo Isoniazide	Disulfiram	

gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 63 -

Alcuni componenti nell'uomo

Denominazione	Substrati	Induttori	Inibitori
CYP3A4	Acetaminofene, Carbamazepina Ciclosporina, Dapsone, Digitossina, Diltiazem, Diazepam, Eritromicina, Etoposide, Lidocaina, Loratadina, Midazolam, Lovastatina, Nifedipina, Rapamicina, Taxolo, Verapamil	Rifampin Carbamazepine Fenobarbitale Fenitoina	Fluoxetina Quinidina
CYP4A9/11	Acidi grassi e derivati		

gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 64 -

Nomenclatura CYP ed EC

EC	Nome	Famiglia/Gene
1.3.3.9	secologanina sintasi	CYP72A1
1.14.13.11	trans-cinnamato 4-monossigenasi	CYP73
1.14.13.12	benzoato 4-monossigenasi	CYP53
1.14.13.13	calcidiol 1-monossigenasi	CYP27
1.14.13.15	colestanetriolo 26-monossigenasi	CYP27
1.14.13.17	colesterolo 7alfa-monossigenasi	CYP7
1.14.13.21	flavonoide 3'-monossigenasi	CYP75
1.14.13.28	3,9-diidrossipterocarpano 6alfa-monossigenasi	CYP93A1
1.14.13.30	leukotriene-B4 20-monossigenasi	CYP4F
1.14.13.37	metiltetraidroprotoberberina 14-monossigenasi	CYP93A1
1.14.13.41	tirosina N-monossigenasi	CYP79
1.14.13.42	idrossifenilacetone nitrile 2-monossigenasi	-

gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 65 -

Nomenclatura CYP ed EC

EC	Nome	Famiglia Gene
1.14.13.47	(-)-limonene 3-monossigenasi	-
1.14.13.48	(-)-limonene 6-monossigenasi	-
1.14.13.49	(-)-limonene 7-monossigenasi	-
1.14.13.52	isoflavone 3'-idrossilasi	-
1.14.13.53	isoflavone 2'-idrossilasi	-
1.14.13.55	protopine 6-monossigenasi	-
1.14.13.56	diidrosanguinarina 10-monossigenasi	-
1.14.13.57	diidrochelinubina 12-monossigenasi	-
1.14.13.60	27-idrossicolesterolo 7alfa-monossigenasi	-
1.14.13.70	sterolo 14-demetilasi	CYP51
1.14.13.71	N-metilcodaaurina 3'-monossigenasi	CYP80B1
1.14.13.73	tabersonina 16-idrossilasi	CYP71D12

gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 66 -

Nomenclatura CYP ed EC

EC	Nome	Famiglia Gene
1.14.13.74	7-deossiloganina 7-idrossilasi	-
1.14.13.75	vinorina idrossilasi	-
1.14.13.76	taxano 10beta-idrossilasi	CYP725A1
1.14.13.77	taxano 13alpha-idrossilasi	CYP725A2
1.14.13.78	ent-kaurene ossidasi	CYP701
1.14.13.79	acido ent-kaurenoico ossidasi	CYP88A
1.14.14.1	monossigenasi aspecifica	multipla
1.14.15.1	canfora 5-monossigenasi	CYP101
1.14.15.3	alcano 1-monossigenasi	CYP4A
1.14.15.4	steroidi 11beta-monossigenasi	CYP11B
1.14.15.5	corticosterone 18-monossigenasi	CYP11B
1.14.15.6	colesterolo monossigenasi (clivaggio della catena laterale)	CYP11A

gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 67 -

Nomenclatura CYP ed EC

EC	Nome	Famiglia/Gene
1.14.21.1	(S)-stilopina sintasi	-
1.14.21.2	(S)-cheilantifolina sintasi	-
1.14.21.3	berbamunina sintasi	CYP80
1.14.21.4	salutaridina sintasi	-
1.14.21.5	(S)-canadina sintasi	-
1.14.99.9	steroidi 17alfa-monossigenasi	CYP17
1.14.99.10	steroidi 21-monossigenasi	CYP21
1.14.99.22	ecdione 20-monossigenasi	-
1.14.99.28	linaloolo 8-monossigenasi	CYP111
4.2.1.92	idroperossido deidratasi	CYP74
5.3.99.4	prostaglandina 1-monossigenasi	CYP8
5.3.99.5	trombossano-A sintasi	CYP5

gs © 2001-2008 ver 3.6

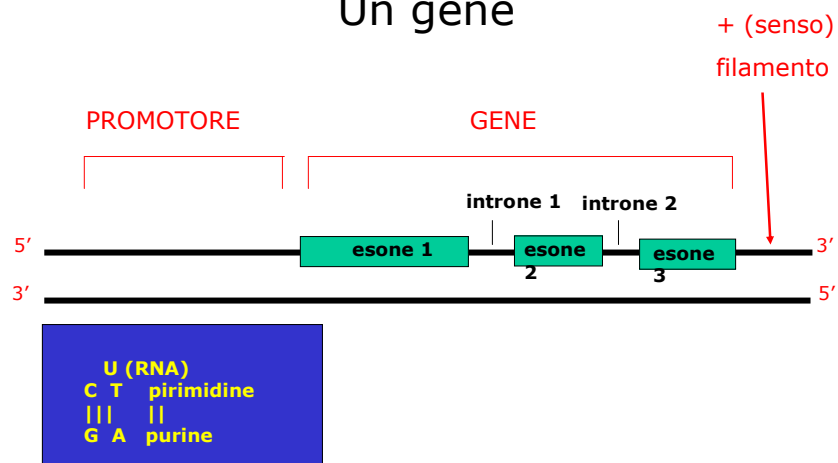
Citocromo P450

- 68 -

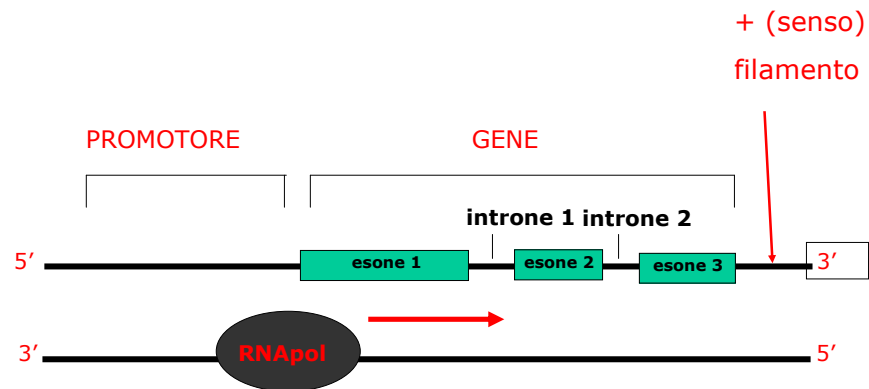
Induzione

- Meccanismo attraverso il quale uno stimolo esterno alla cellula provoca come risposta la produzione di una o più proteine o, comunque, una attivazione della sintesi proteica:
 - HSP
 - Stress
 - CYP

Un gene



Il DNA fa RNA che fa PROTEINA

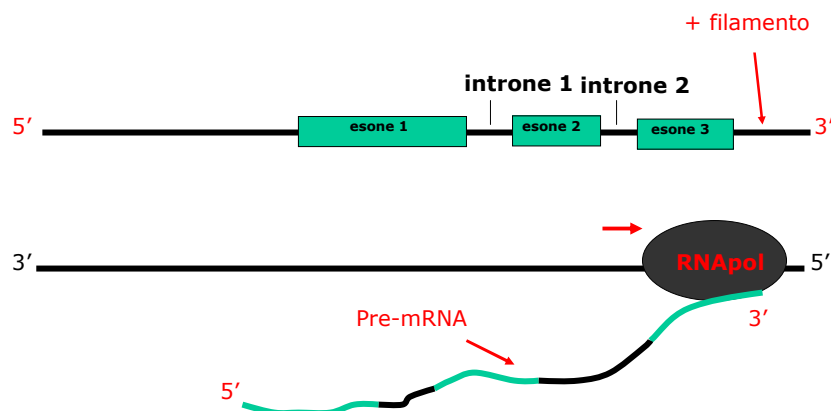


gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 71 -

Trascrizione



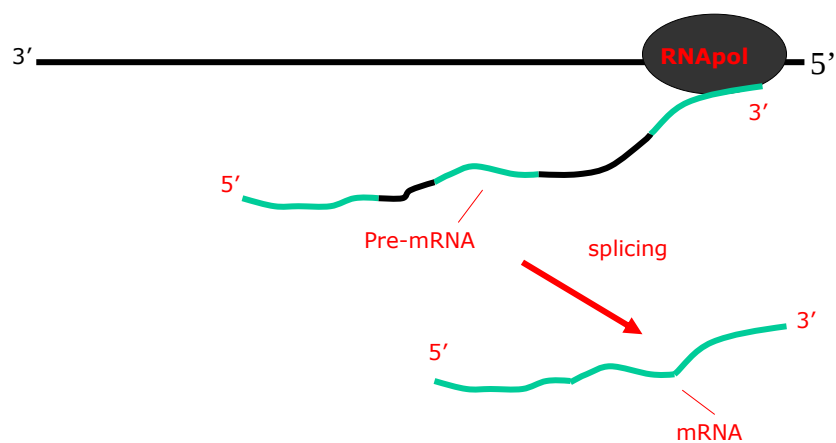
Il filamento complementare dà una COPIA del GENE.

gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 72 -

Splicing

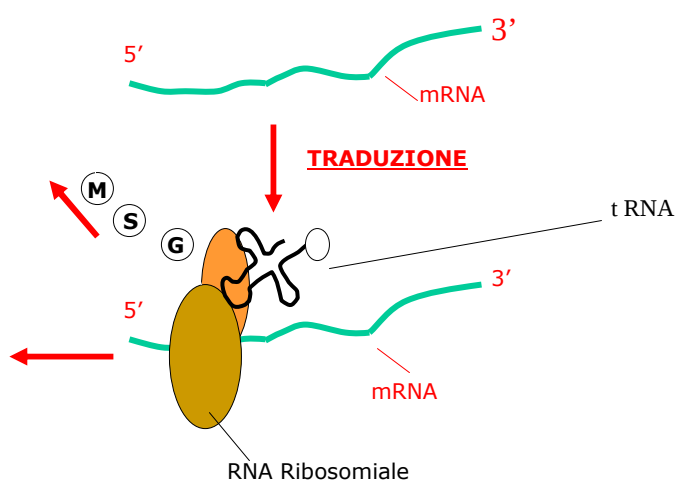


gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 73 -

Traduzione

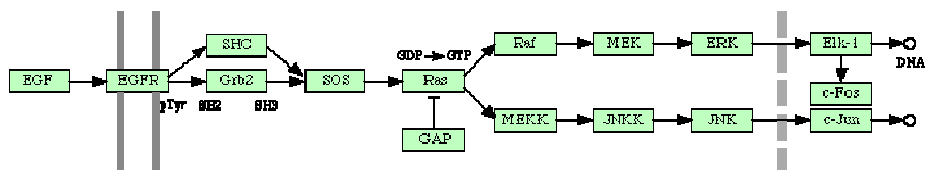


gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 74 -

MAPK

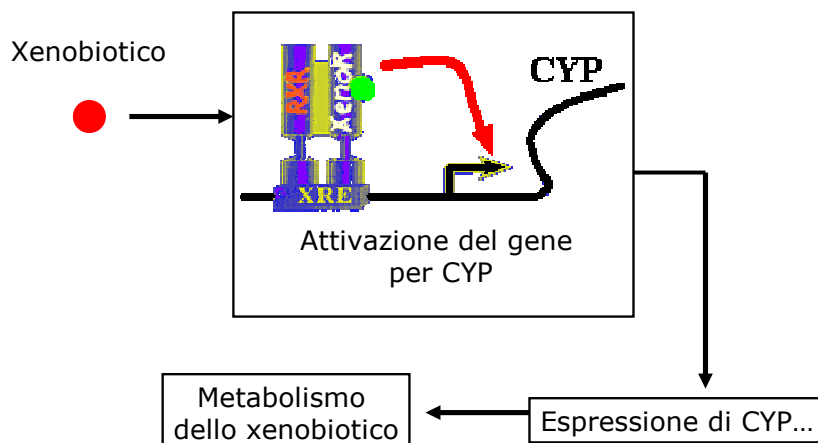


gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 75 -

Il paradigma



gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

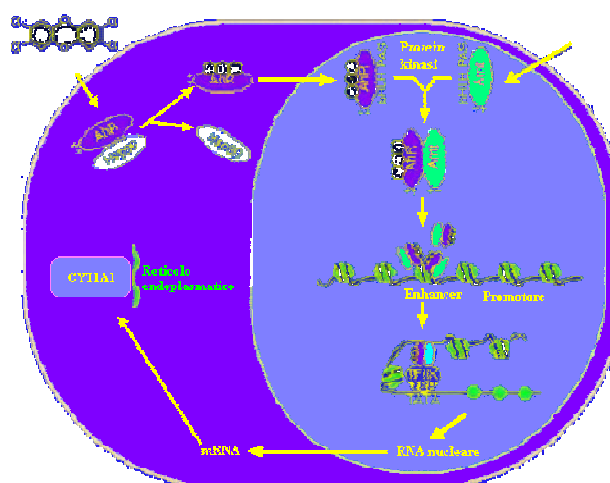
- 76 -

CYP1A1 e recettori per idrocarburi aromatici

- CYP1A1 non è espressa costitutivamente nel fegato di ratto.
- CYP1A1 è indotta da idrocarburi policiclici
 - Benzo(α)pirene, TCDD (diossine).
 - Farmaci (omeprazolo, inibitore delle pompe protoniche).
- Meccanismo – up-regulation trascrizionale.

- 77 -

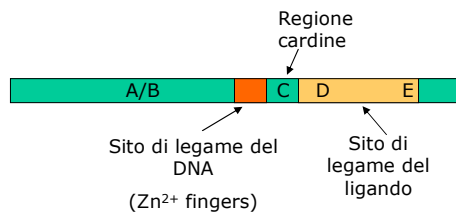
Induzione CYP1



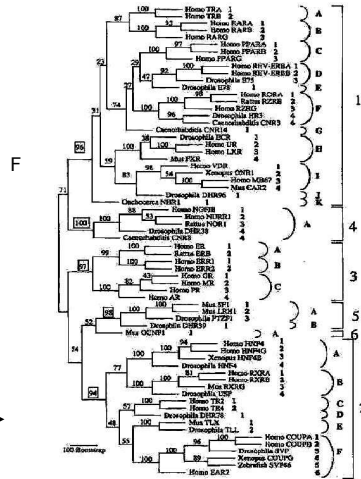
- 78 -

Induzione CYP2-4 (e 7)

Regolata da recettori nucleari



I recettori nucleari sono una superfamiglia di proteine

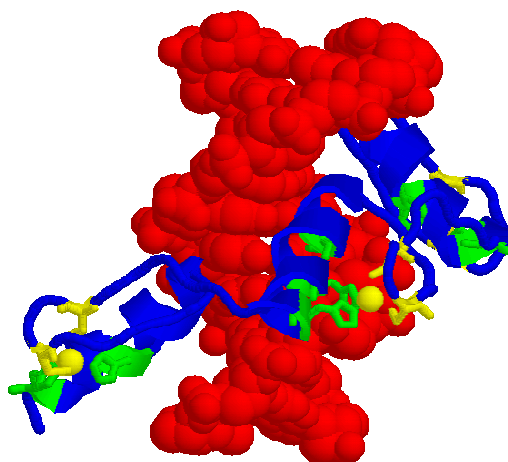


gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 79 -

Dominio zinc-fingers

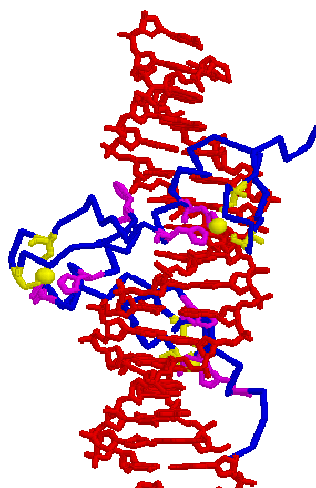


gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 80 -

Dominio zinc-fingers

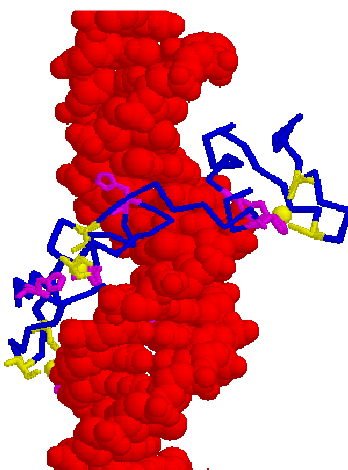


gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 81 -

Dominio zinc-fingers



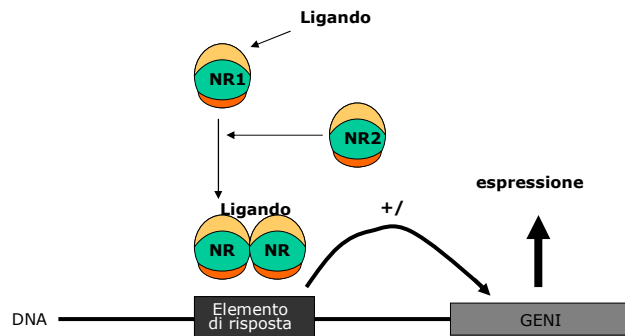
gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 82 -

Recettori nucleari

I recettori nucleari sono fattori di trascrizione attivati dai ligandi



gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 83 -

Recettori nucleari

- Recettori per gli steroidi
 - GR: recettore per i glucocorticoidi
 - MR: recettore per i mineralocorticoidi
 - AR: recettore per gli androgeni
 - ER: recettore per gli estrogeni
- Recettori per altri ligandi
 - RXR: recettore per X retinoide
 - RAR: recettore per acido retinoico
 - TR: recettore per l'ormone tiroideo
 - VDR: recettore per la vitamina D
- ?
 - PXR: recettore per X pregnano
 - CAR: recettore costitutivo attivato

gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 84 -

Recettori nucleari

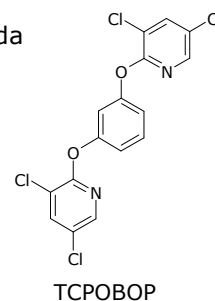
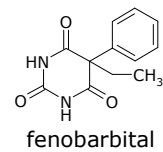
- I recettori nucleari si legano ad uno specifico elemento di risposta
- Generalmente 2 mezzi siti di legame correlati con AGGTCA
- Sono i recettori per gli ormoni steroidei (GR, MR ecc...)
- Si lega come omodimero
- Sequenza palindromica imperfetta
- Separati da 3bp

AGGACANNTGTACC

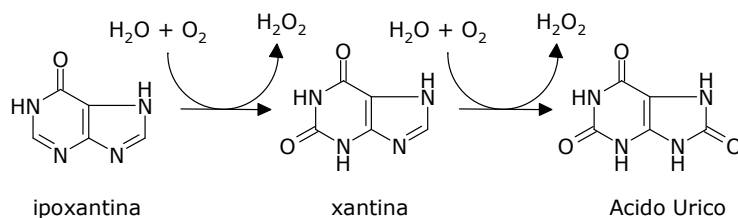
TCCTGTNNACATGG

CYP2B e CAR

- Ratti – CYP2B1 e CYP2B2
- Umani CYP2B6
- L'espressione di CYP2B1 non è misurabile in ratti non trattati
- CYP2B1/2 è indotta da farmaci (fenobarbital) o da altre molecole (TCPOBOP)
- Meccanismo – up-regulation trascrizionale.



Xantina ossidasi



- **Xantina ossidasi (EC 1.17.3.2)**

- Catalizza la formazione di Xantina e acido urico nel metabolismo delle purine.
- Coinvolto anche in altri sistemi ossidativi
- Metallo proteina (Fe Mo) contiene un centro ferro zolfo 2Fe-2S
- Produce H₂O₂
- In alcuni casi può produrre anione superossido
 - $RH + H_2O + 2 O_2 = ROH + 2 O_2^{\cdot -}$

gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 87 -

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>

gs © 2001-2008 ver 3.6

Citocromo P450

- 88 -

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 a Ravenna

Giorgio Sartor - giorgio.sartor@unibo.it