

Метаболизам на ксенобиотици

Проф. Јасна Богданска

jasna.bogdanska@medf.ukim.edu.mk

КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

- Харперова илустрирана биохемија

Стр:609-615

Ксенобиотици

Ксенобиотици-*хено-туѓ*, *biotic*- жив систем.

- лекови;
- индустриски земјоделски хемикалии;
- хемикалии за домашна употреба;
- хранителни адитиви;
- козметички состојки;
- алкохол (во ресорпција на канцерогените) и наркотици;
- растителни продукти;
- компоненти на пушењето;
- супстанции кои се создаваат при готвење;
- надворешни полутанти;
-

Биомедицинско значење

- **ВАЖНО:** да се разбере нивната судбината на ниво на клетка заради справување на штетноста
- **ТОГАШ:** се модифицираат микроорганизмите со додавање гени што кодираат различни ензими кои ги претвораат во безопасни продукти
- Модифицираните организми би се користеле за отстранување различни загадувачи кои ја контаминираат планетата
- Метаболизмот на ксенобиотици – основа за разбирање на фармакологијата и лековите, фармацијата, токсикологијата, лекување малигни болести и зависност од наркотици

Својства на ксенобиотиците

- растворливи во масти;
- нерастворливи во вода;
- хемиски инертни;

Зошто се опасни ксенобиотиците?

1. Влегуваат брзо во телото преку сите места кои се во контакт со околината (кожа, бели дробови).
2. Тешко се елиминираат од телото (липосолубилни).
3. Се акумулираат во масните делови на телото, причина за сериозни здравствени проблеми.

Механизам на дејство на ксенобиотиците

- дел стануваат активни по метаболирањето;
- метаболно активираните ксенобиотици се **електрофилни**;
- ковалентно се поврзуваат со ДНА, РНА, протеините и разни ниско молекуларни соединенија;
- ковалентното поврзување доведува до зголемена метилација на ДНА и до мутација на генот;

МЕТАБОЛИЗАМ НА КСЕНОБИОТИЦИ

Фаза 1

- ❑ Хидроксилација – главна реакција
- ❑ Катализирани од монооксигенази или цитохром Р450
 - Деаминација
 - Дехалогенација
 - Десулфурација
 - Епоксидација
 - Пероксигенација
 - Редукција

Со овие реакции ксенобиотиците од неактивни поминуваат во биолошки активни форми

МЕТАБОЛИЗАМ НА КСЕНОБИОТИЦИ

фаза 2 - конјугација

- **Хидроксилираните или други соединенија од фаза 1 се конјугираат со:**
 - Глукуронска киселина
 - Сулфат
 - Ацетат
 - Глутатион
 - Одредени аминокис. или со метилација

МЕТАБОЛИЗАМ НА КСЕНОБИОТИЦИ

- Преку овие два процеса ксенобиотиците стануваат порастворливи во вода и се излучуваат од телото

МЕТАБОЛИЗАМ НА КСЕНОБИОТИЦИ

- ❑ Во реакциите на конјугација, метаболитите од фаза 1 стануваат помалку активни или неактивни
- ❑ Во одредени случаи ксенобиотиците од фаза 1:
 - Стануваат од неактивни - биолошки активни, токсични
 - Од активни во помалку активни или неактивни

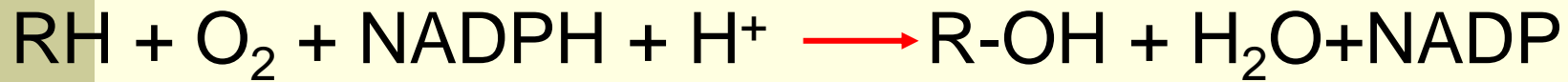
Поимот „детоксикација“ кај се користи и за реакциите на ксенобиотиците не е секогаш точен?

ЗОШТО?

Затоа што во некои реакции, се зголемува биолошката активност и токсичност на ксенобиотиците

Хидроксилација

- Реакција катализирана од цитохром P450:

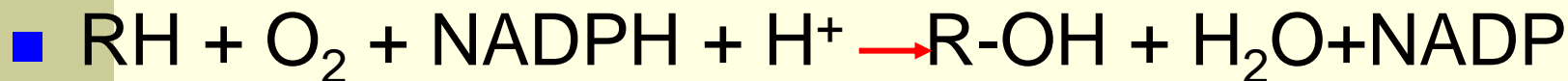


RH — лекови, канцерогени пестициди, производи од нафта,
ендогени соединенија: стероиди, еикозаноиди, масни кис., и
ретиноиди

Сите се липофилни, по хидроксилација стануваат
похидросолубилни

Механизам на делување на P450

- Откриен кога редуцираниот цитохром P450 бил изложени на јаглерод моноксид и гради комплекс кој макс. апсорбира светлина на 450 nm
- Докажано со радиоактивен $^{18}\text{O}_2$ дека:

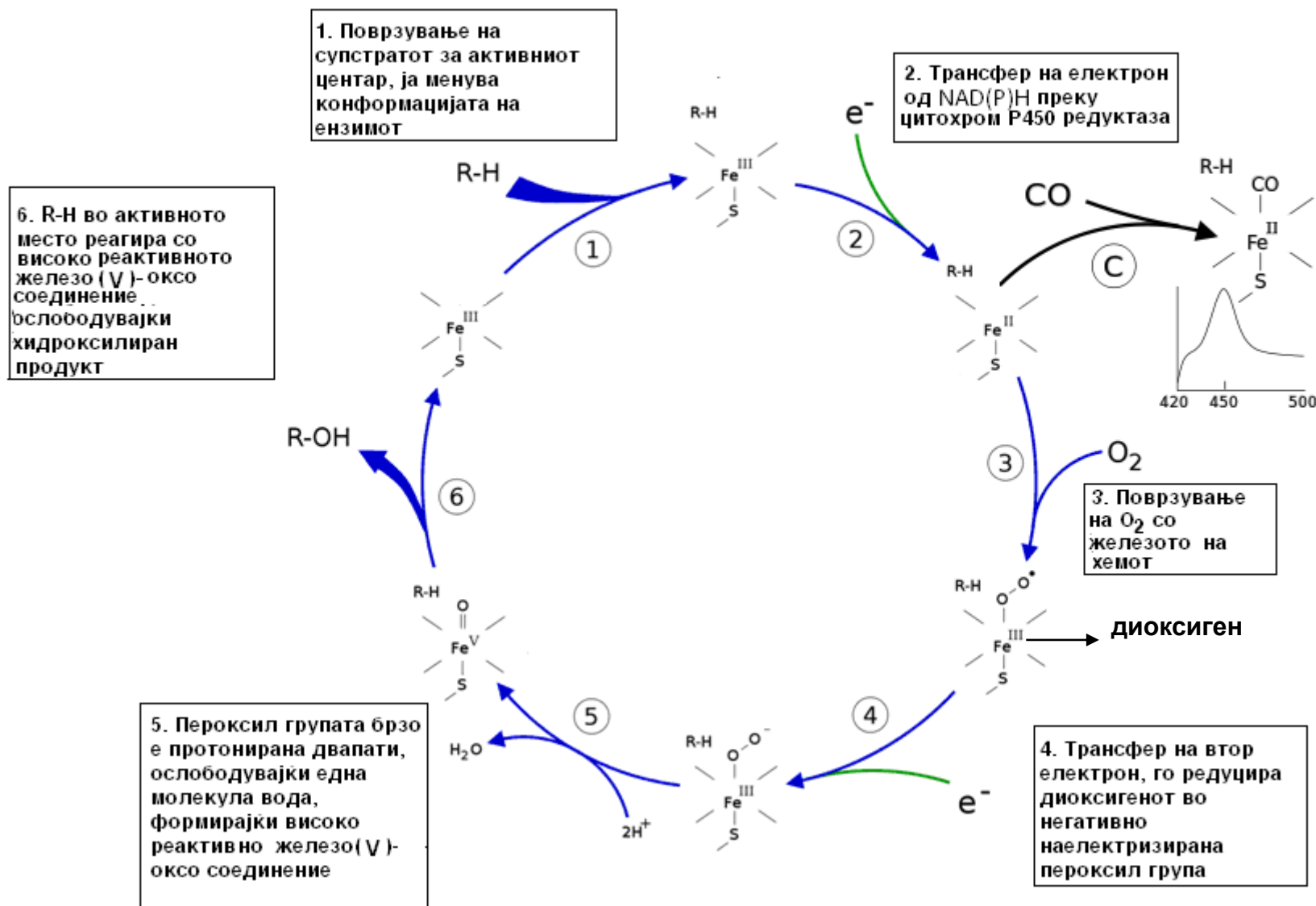


- Редуциран цитохром P450 \rightarrow оксидиран цитохром P450



- Еден атом кислород навлегува во супстратот и дава R-OH
- Вториот кислород дава молекула вода

Каталитички циклус на хидроксилација на цитохром P450



Изоформи на цитохром P450

- Постојат 150 изоформи
- Постои системска номенклатура за изоформите и нивните гени
 - Скратен симбол – CYP – означува цитохром P450
 - Следи арапски број – означува **фамилија**
 - **Иста фамилија 40% или повеќе идентични аминокиселински секвенци**

-По арапскиот број следи голема буква – означува **подфамилија**

- **иста подфамилија – 55% идентични секвенци**

-Одделните P450 арбитрарно се означуваат со арапски бројки

- Генот кој го кодира **CYP1A1** е **CYP1A1** (исто само италик)

Пр. **CYP1A1** – цитохромP450 член на фамилија **1** и подфамилија **A** и е прв,**1**, член на фамилијата **1** и подфамилијата **A**

Својства на цитохромите P450 кај ЧОВЕКОТ

- Вклучени во метаболизмот на ксенобиотици
- Вклучени во метаболизмот на ендогени соединенија (пр.стероиди)
- Сите се хромопротеини
- Често покажуваат широка супстратна специфичност
- Многустрани биокатализатори на над 60 типови реакции
- **Катализираат вметнување еден кислород во супстрат и друг во вода**
- Нивните хидроксилирани продукти се хидросолубилни
- Најмногу ги има во црн дроб, помалку во црева, мозок, бели дробови
- Лоцирани во мазниот ЕПР или во митохондрии

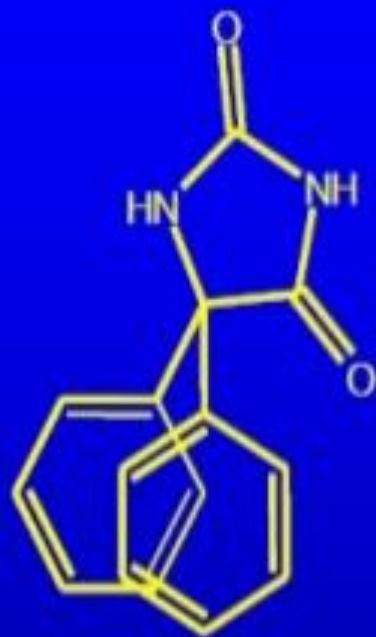
Својства на цитохромите P450 кај ЧОВЕКОТ

- Во некои случаи нивните продукти: мутагени или канцерогени
- Многу од нив имаат ММ околу 55 kDa
- Многу од нив индуцибилни, причина за интеракции со лекови
- Многу од нив се инхибираат од различни лекови или нивни метаболити, причина за интеракции на лековите
- Нивните активности може да се променат во заболени ткива (пр.цироза) влијаат врз метаболизмот на лековите
- Генотипизирањето на P450 профилот кај пациентите може, во иднина, да овозможи индивидуализација на терапијата со лекови

МЕТАБОЛИЗАМ НА КСЕНОБИОТИЦИ

фаза 2 - конјугација

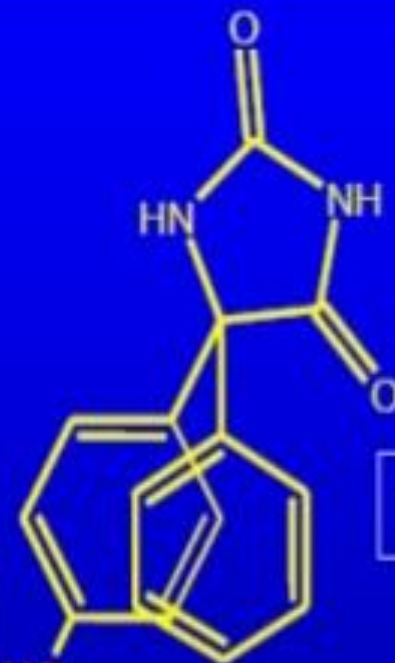
- **Глукуронизација** – најчеста реакција
 - UDP – глукуронска кис. донор на глукуронил
 - Катализирани од многу глукуронил трансфери се присутни во ендоплазматскиот ретикулум
 - Билирубин, 2-ацетиламинофлуорен, анилин, бензоева кис., фенол, стероиди се излачуваат како глукурониди
 - Глукуронидот може да се поврзе на:
 - Кислородот
 - Азотот
 - Сулфурните групи на супстратите



Phase 1



Hydroxylation by
CYP P450



Slightly
soluble
in water

Inactive

Phase 2

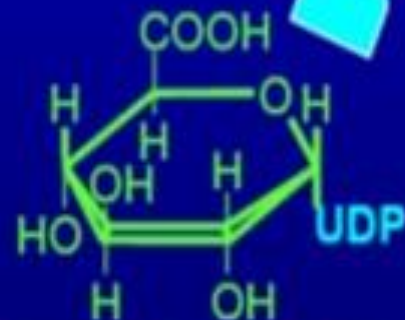


Conjugation by UDP glucuronosyl
transferase



Highly lipophilic

Very
soluble
in water



Uridine diphosphate glucuronide

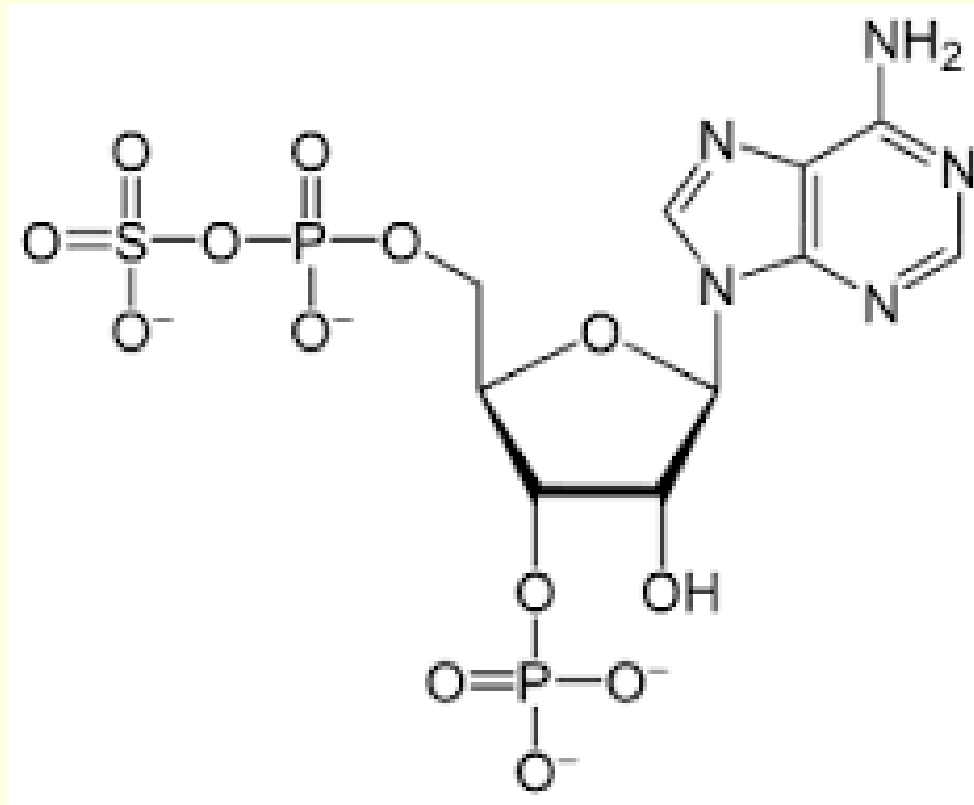
МЕТАБОЛИЗАМ НА КСЕНОБИОТИЦИ

фаза 2 - конјугација

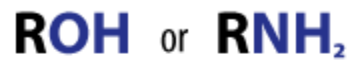
- **Сулфатирање** – многу лекови, феноли, алкохоли, стероиди, гликозамингликани, и гликопротеини
 - Донор на сулфатот – аденозин-3-фосфат-5-фосфосулфат, PAPS, “активен сулфат“

Биотрансформација

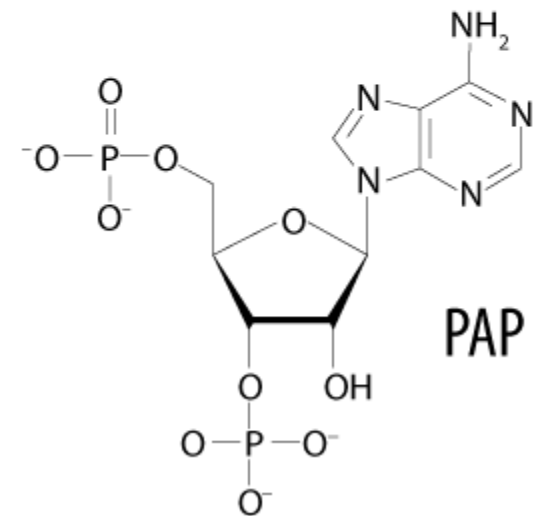
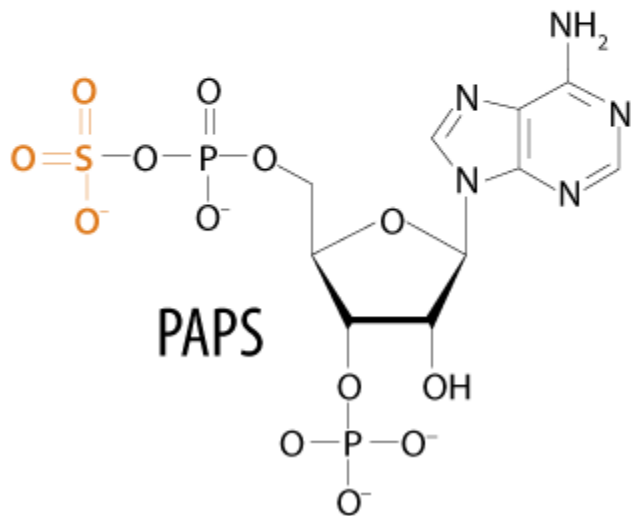
Фаза 2



Аденозин-3-фосфат-5-фосфосулфат, PAPS, "активен сулфат"



Сулфотрансфер



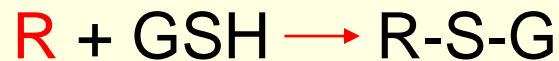
© R&D Systems, Inc.

Се детоксицираат токсични метаболити на лекови, ксенобиотици (феноли, амини и др.) кои стануваат хидросолубилни и се излучуваат преку урината

МЕТАБОЛИЗАМ НА КСЕНОБИОТИЦИ

фаза 2 – конјугација со глутатион

- Реакции на конјугација на електрофил и GSH



R – електрофилен ксенобиотик

- Катализирани од ензими глутатион S-трансферази
- Конјугатите понатаму се метаболираат и излучуваат

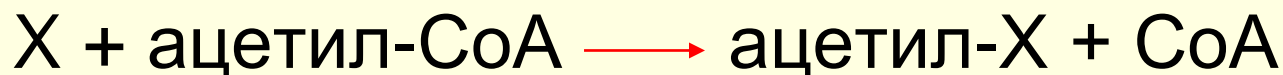
Ако нема конјугација со GSH – ксенобиотиците ковалентно се поврзуваат со ДНК и РНК

GSH е значаен одбрамбен механизам против токсични соединенија

МЕТАБОЛИЗАМ НА КСЕНОБИОТИЦИ

фаза 2 – други реакции

□ Ацетилирање



- Ацетил-СоА – активен ацетат –донор на ацетилни групи
- Катализирани од ацетилтрансферази

□ Метилирање – мал број ксенобиотици се подложни на оваа конјугација

- S-аденозилметионин – донор на метилни групи
- Катализирани од ензимот метилтрансферази

Фактори кои влијаат врз метаболизмот на ксенобиотиците

- Возраст
- Пол
- Генетски фактори
- Внес на различни ксенобиотици

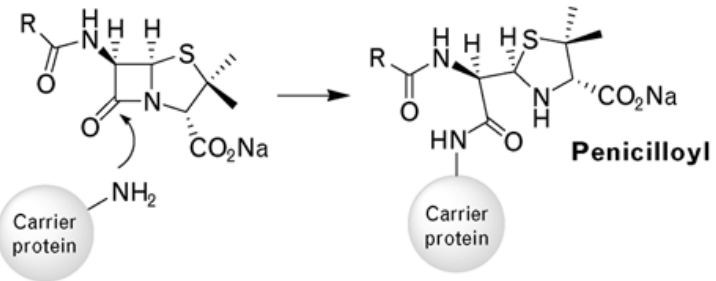
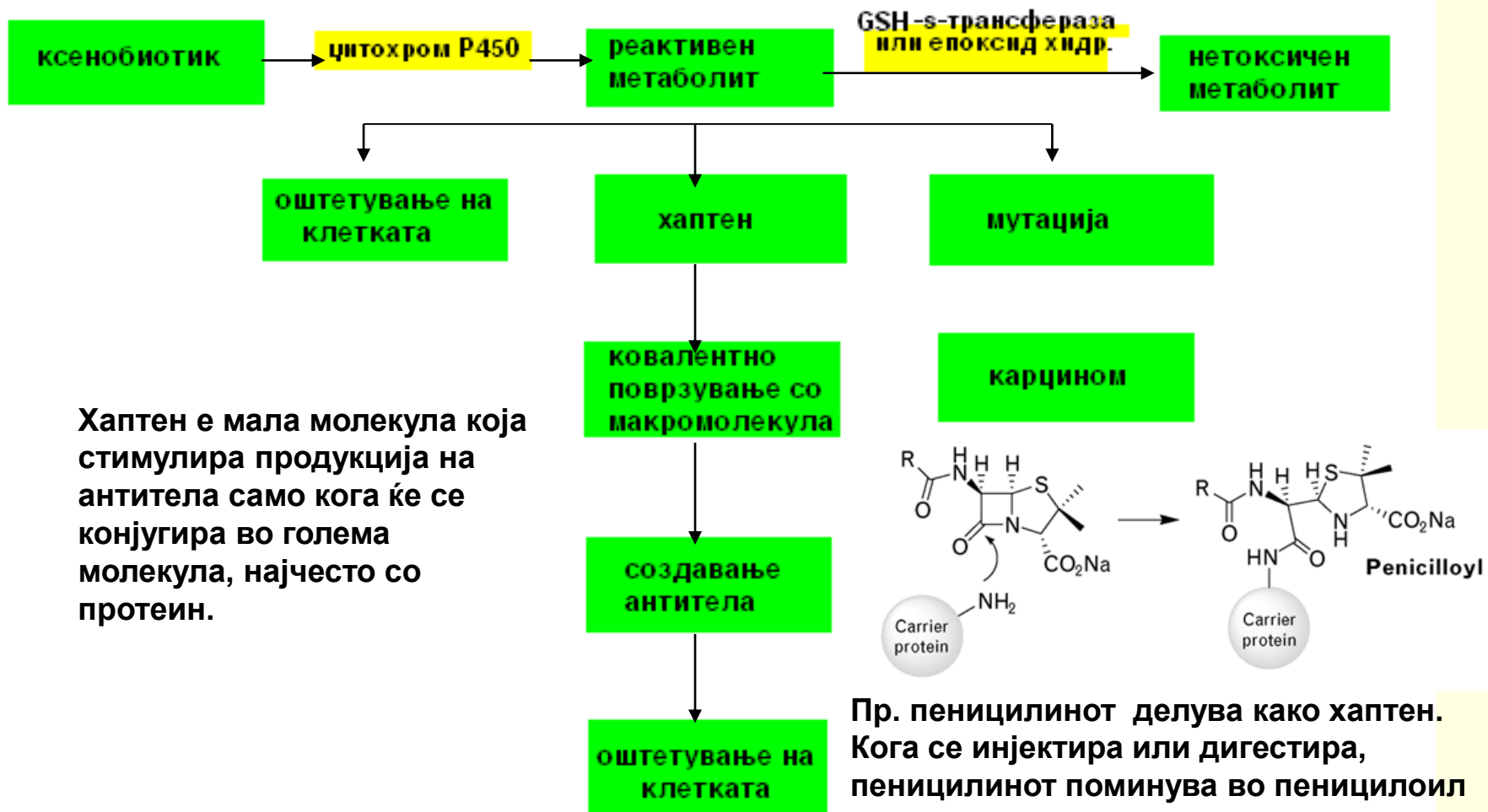
Пр. **фенобарбитон**: врши индукција на синтеза на цитохром P450 ензимите

Некои метаболити на ксенобиотиците – ги инхибираат или ги стимулираат ензимите

Оштетување на клетката - ЦИТОТОКСИЧНОСТ

- Ковалентно поврзување со ДНА и РНА –мутација на генот
- Поврзување со протеини и ензими вклучени во:
 - Оксидативна фосфорилација
 - Регулмирање на пропустливоста на клеточната мембрана
- ШТЕТНОТО ВЛИЈАНИЕ СЕ ГЛЕДА ЗА МНОГУ КУСО ВРЕМЕ

Метаболизам на ксенобиотици што може да ја оштети клетката



Фармакогеномика

- Го проучува придонесот на генетските фактори во различниот одговор на токсичноста на терапијата со лекови
- Напредок во испитувањето на човечкиот геном

ОВОЗМОЖУВА

- Подобрување на дејството на лековите
- Создавање индивидуална терапија
- Надеж за можноста за развој на низа нови рационално осмислени и посигурни лекови