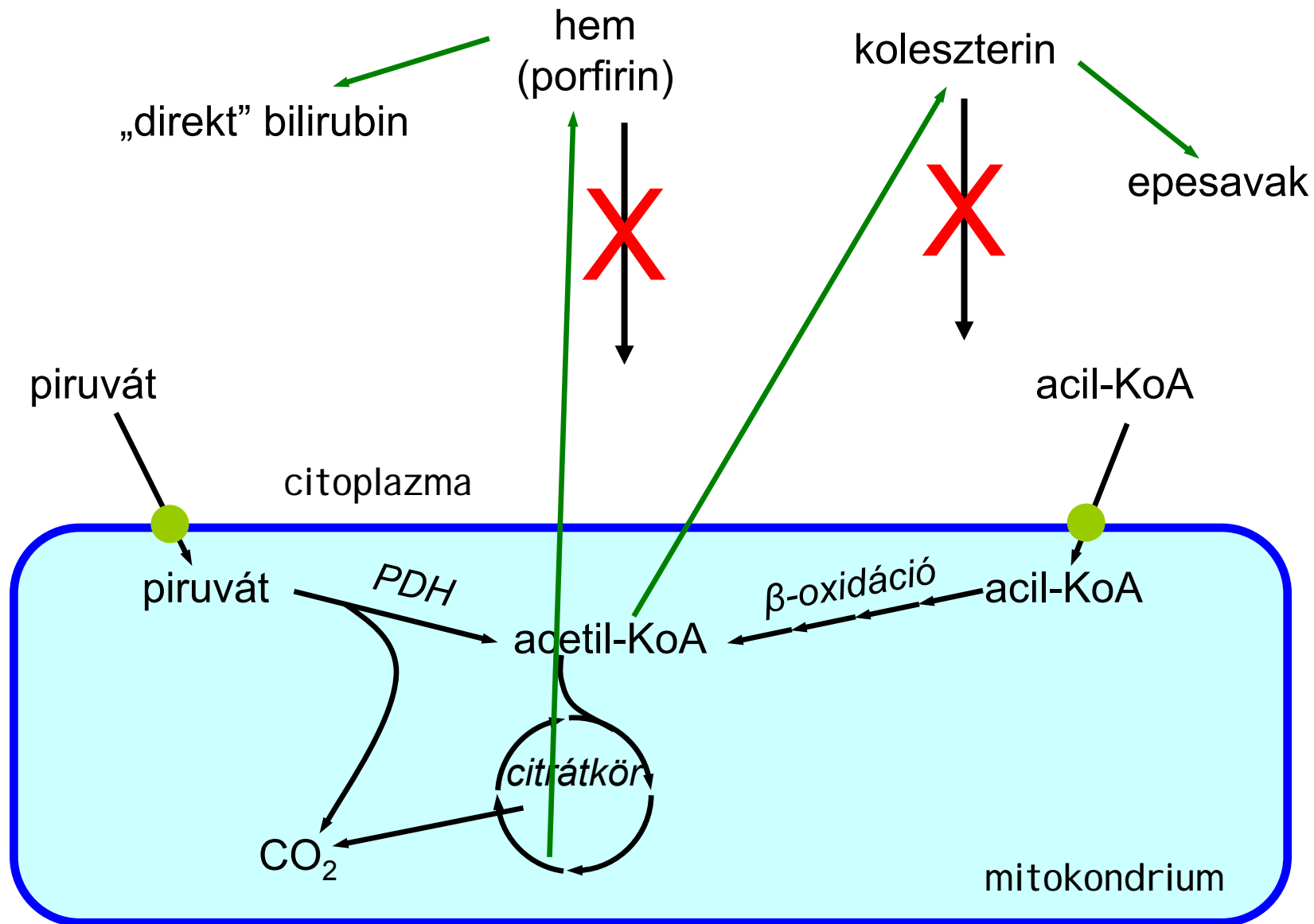


Biotranszformáció

Csala Miklós

Semmelweis Egyetem

Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai
Intézet



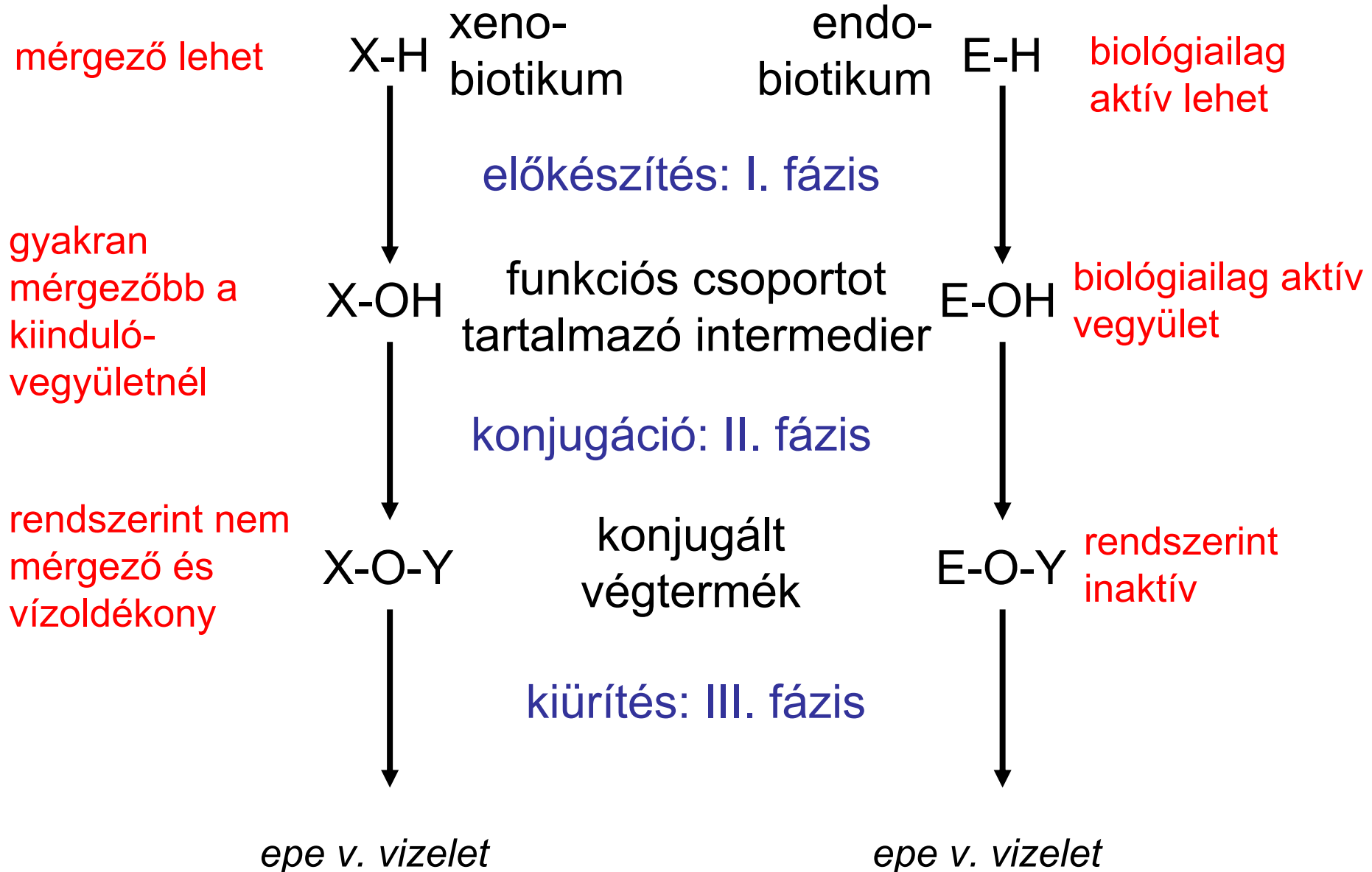
Endobiotikumok: endogén vegyületek, amelyek nem tudnak lebomlani és energiát szolgáltatni a sejtben. Rendszerint hidrofób, kis vízoldékonyságú anyagok, ezért könnyen felhalmozódnak és mérgezővé válnak. (pl. koleszterin, szteroid hormonok, katekolaminok, hem, eikozanoidok stb.)

Xenobiotikumok: hasonló természetű exogén vegyületek.

(pl. a táplálék természetes – főleg növényi eredetű összetevői; tartósítószeres, rovarirtó-, növényvédőszeres, gyógyszerek, környezetszennyező anyagok stb.)

Biotranszformáció: azon biokémiai reakciók és transzport folyamatok összessége, amelyek a xeno/endobiotikumokat inaktív és rendszerint vízoldékonyabb – kiürítésre alkalmas – molekulákká alakítják.

A biotranszformáció fázisai



Előkészítés – I. fázis

cél: funkciós csoportok (-OH, -NH₂, -SH, -COO⁻ stb.) létrehozása

oxidáció

- hidroxiláció
aromás, alifás, nitrogén
- dezalkiláció (N-, S-, P)
- dezamináció
- N-, S-, P- oxidációk
- S-kicserélés
- epoxidáció
- egyebek

redukció

- azo redukció
- nitro redukció
- diszulfid redukció
- egyebek

hidrolízis

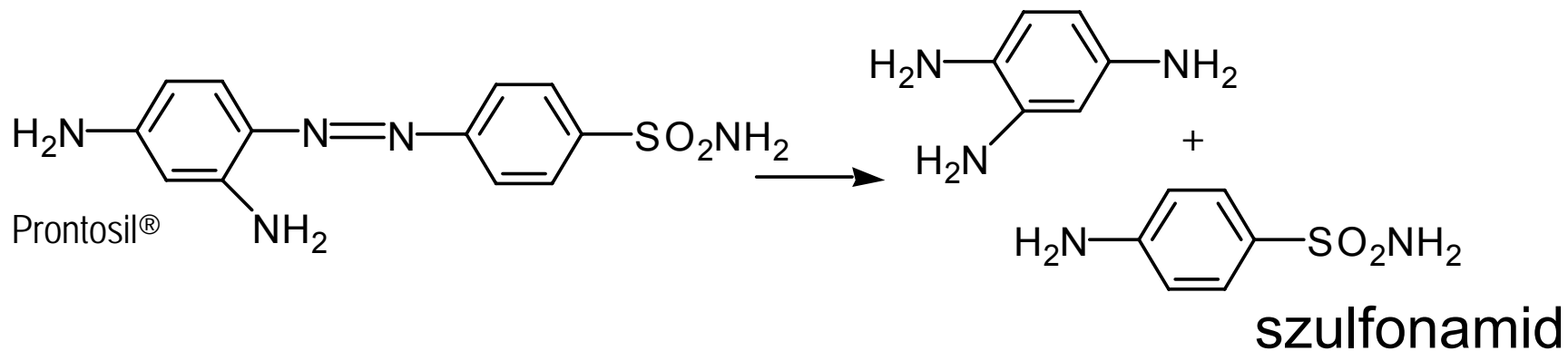
- észterek
- amidok

Enzimek:

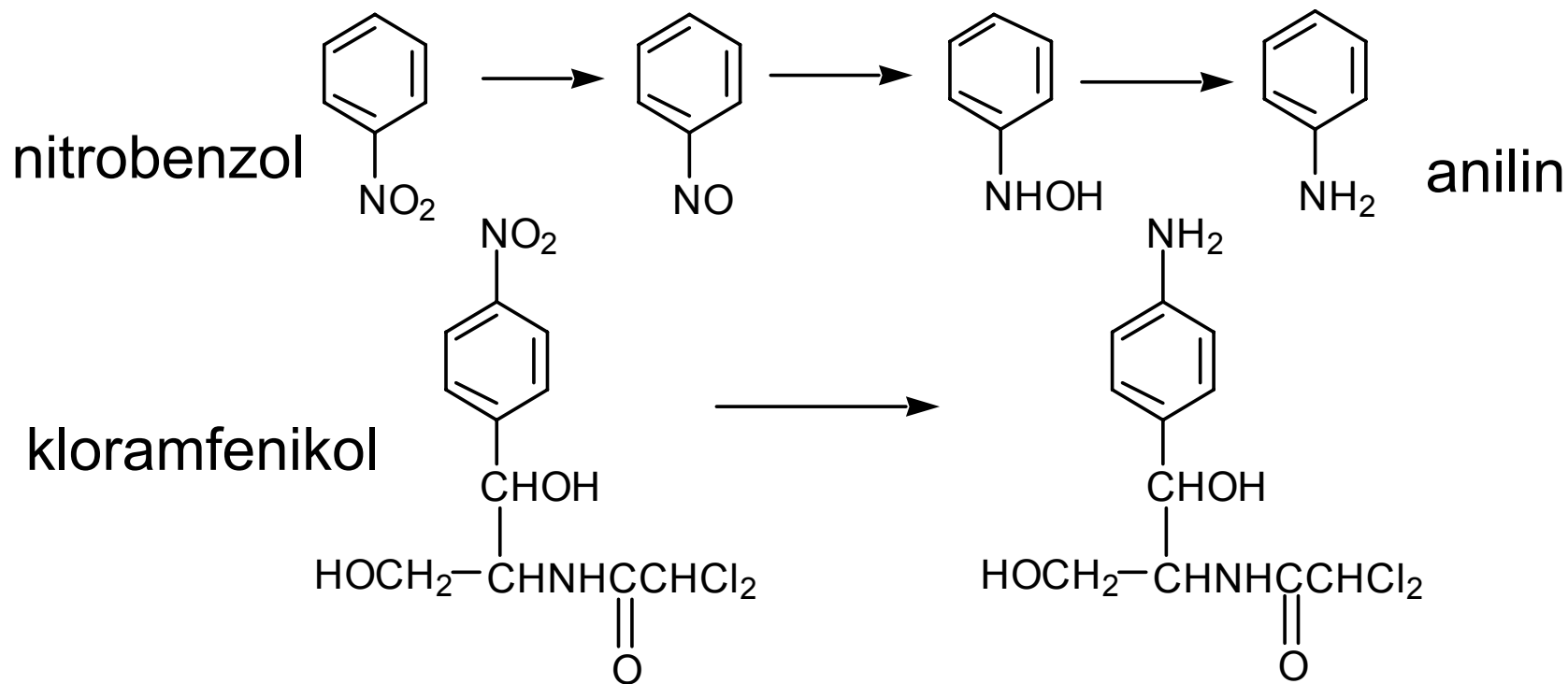
monooxygenázok
dioxigenázok
dehidrogenázok
hidrolázok

I. fázis reakciói

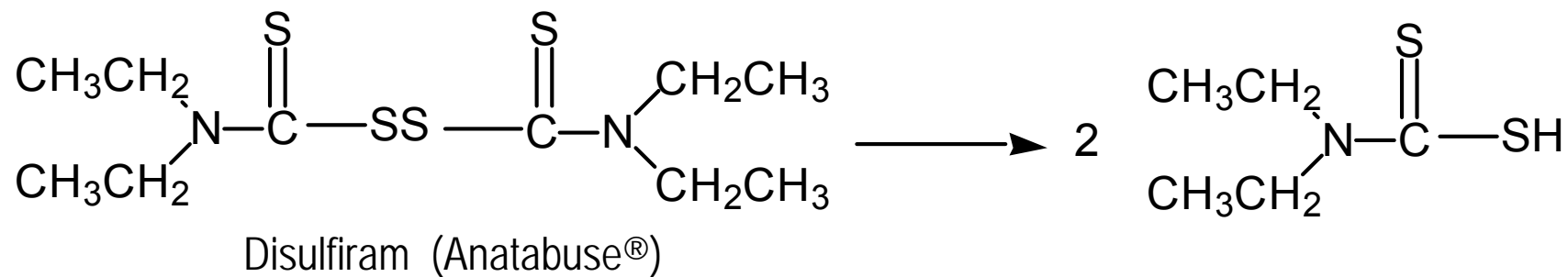
Azo-redukció



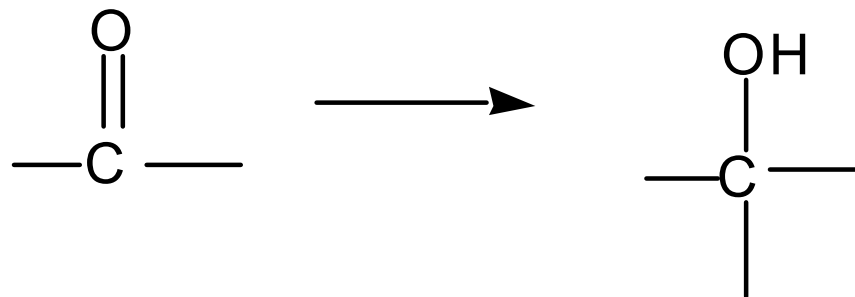
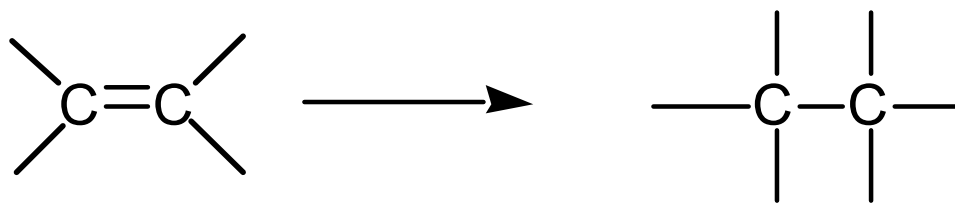
Nitro-redukció



Diszulfid-redukció

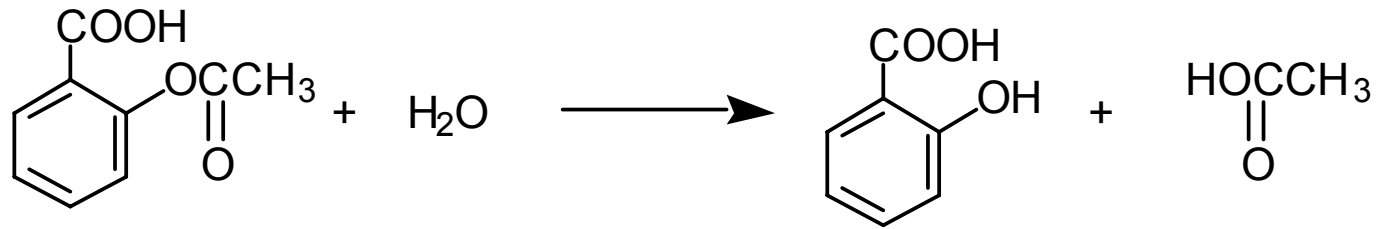


Egyéb redukciók



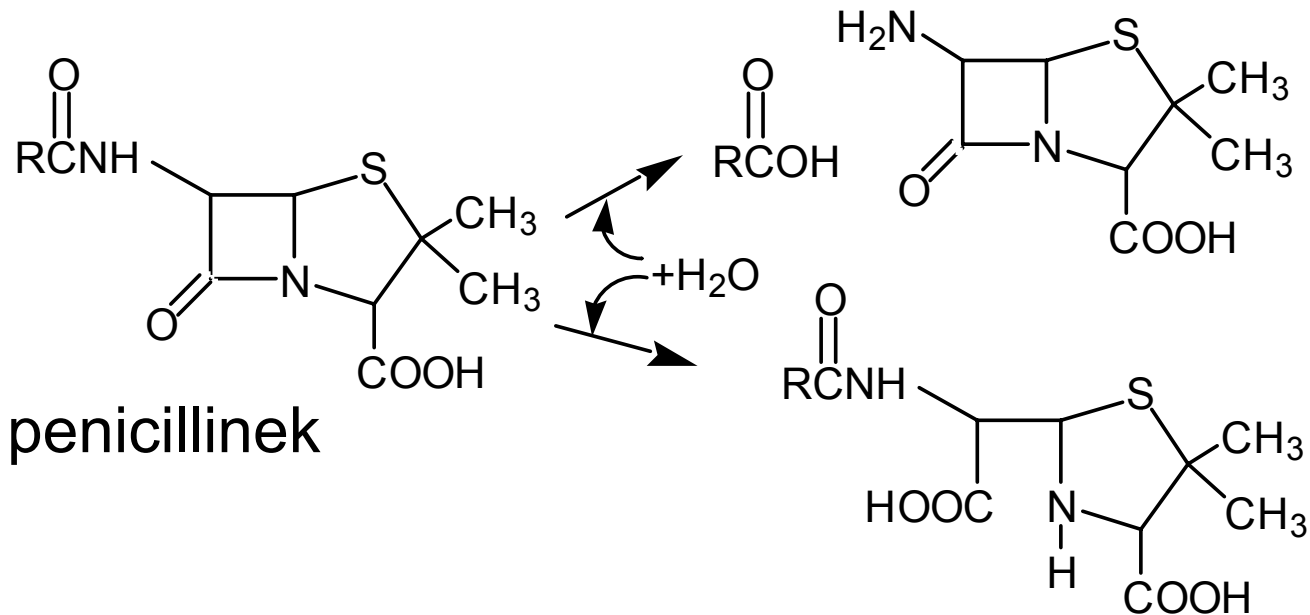
Hidrolízis

észterek



acetil-szalicilsav

amidok



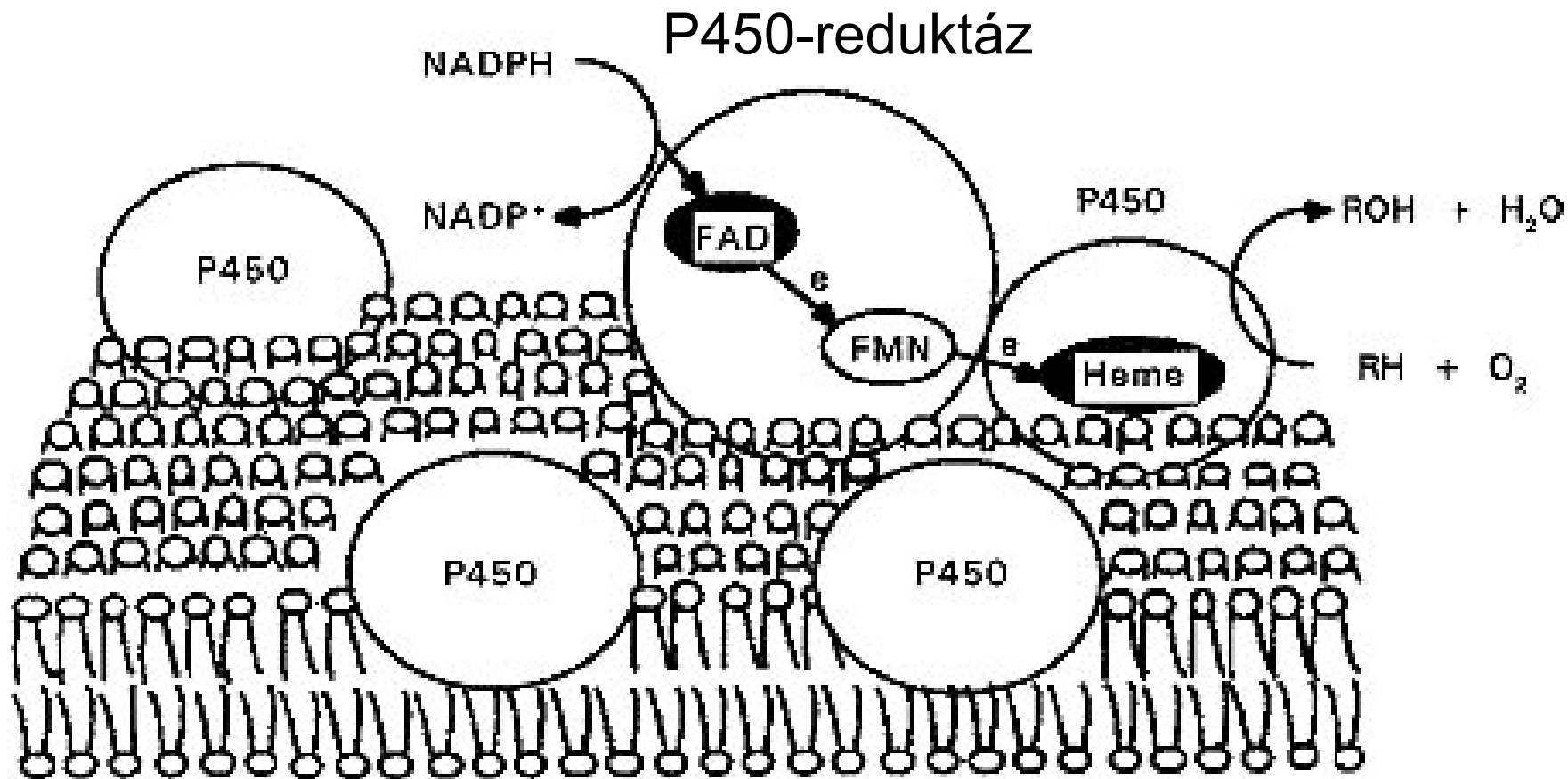
penicillinek

Monooxygenálás

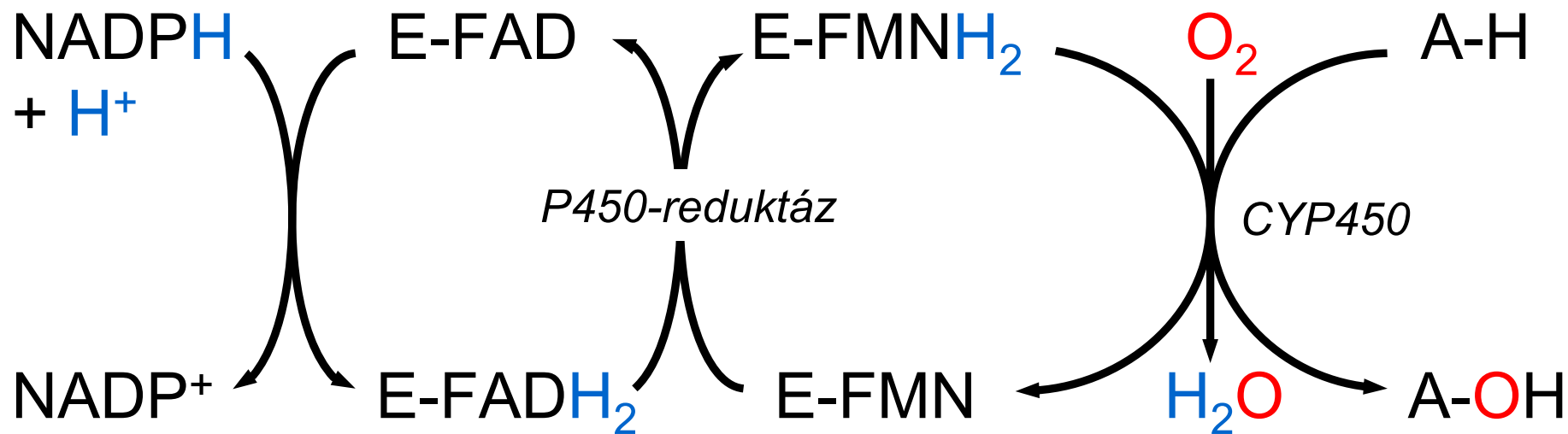
Citokróm P450 enzimek

- heme tartalmazó fehérjék
- a kevert funkciójú oxigenáz elektron-transzfer rendszer terminális tagjai
- a sima felszínű endoplazmás retikulumban találhatóak (minden sejtípusban)
- NADPH-t használnak monooxigenáláshoz
- széles a szubsztrátskálájuk (csekély a specificitásuk)
- jelentős polimorfizmust mutatnak
- indukálhatóak

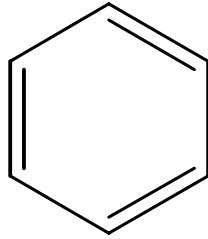
P450-reduktáz



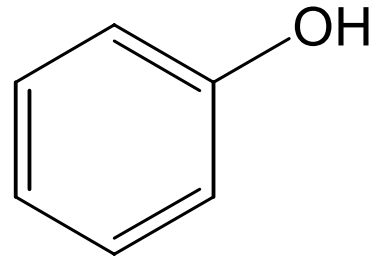
Citokróm P450 monooxigenáz és P450-reduktáz



Hidroxiláció

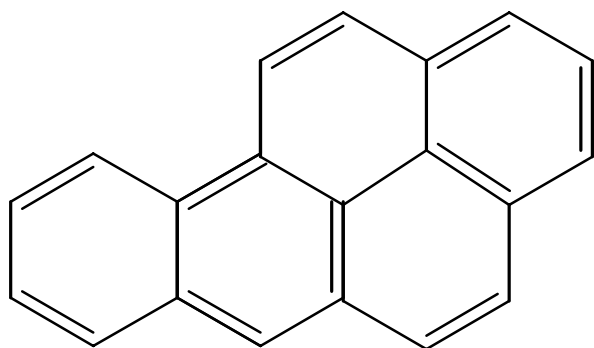


benzol

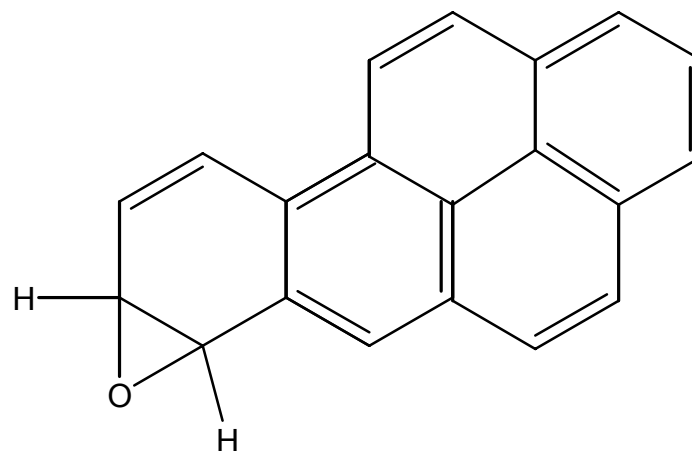


fenol

Epoxidáció

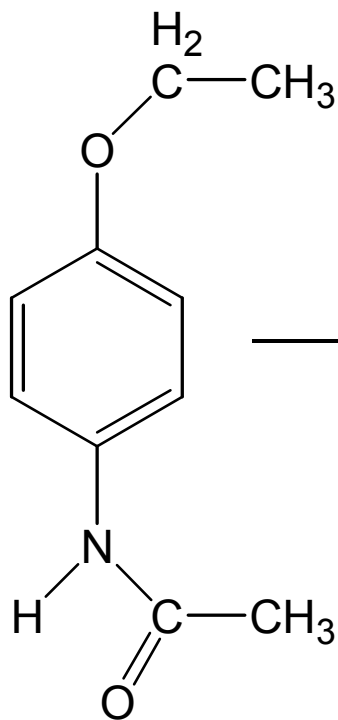


benzo[a]pirén

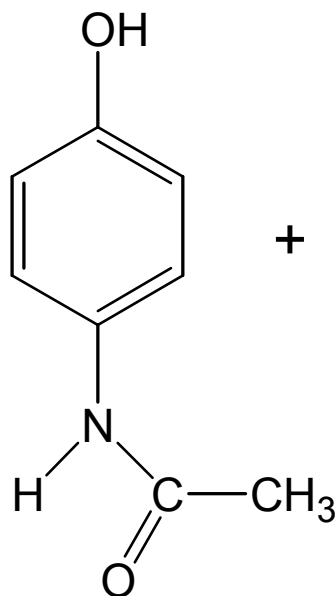


benzo[a]pirén-
7,8-epoxid

Dezalkilálás

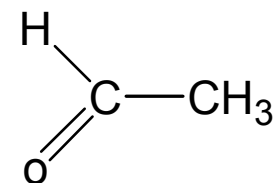


fenacetin



acetaminofen

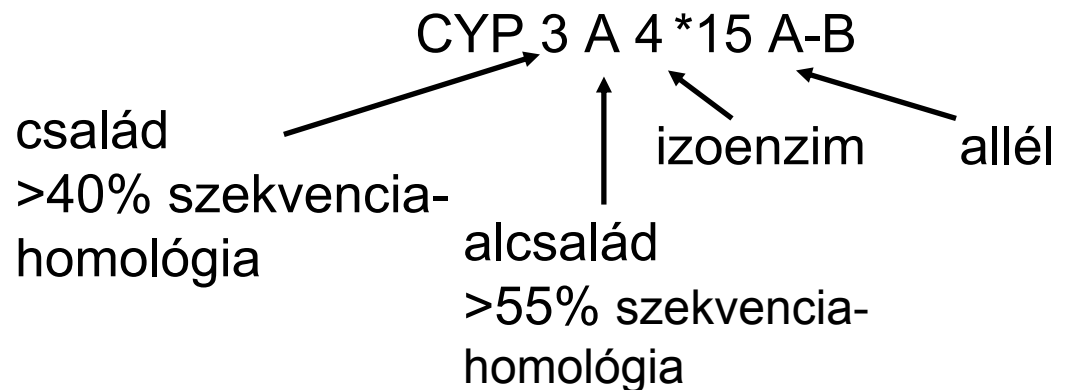
+



acetaldehid

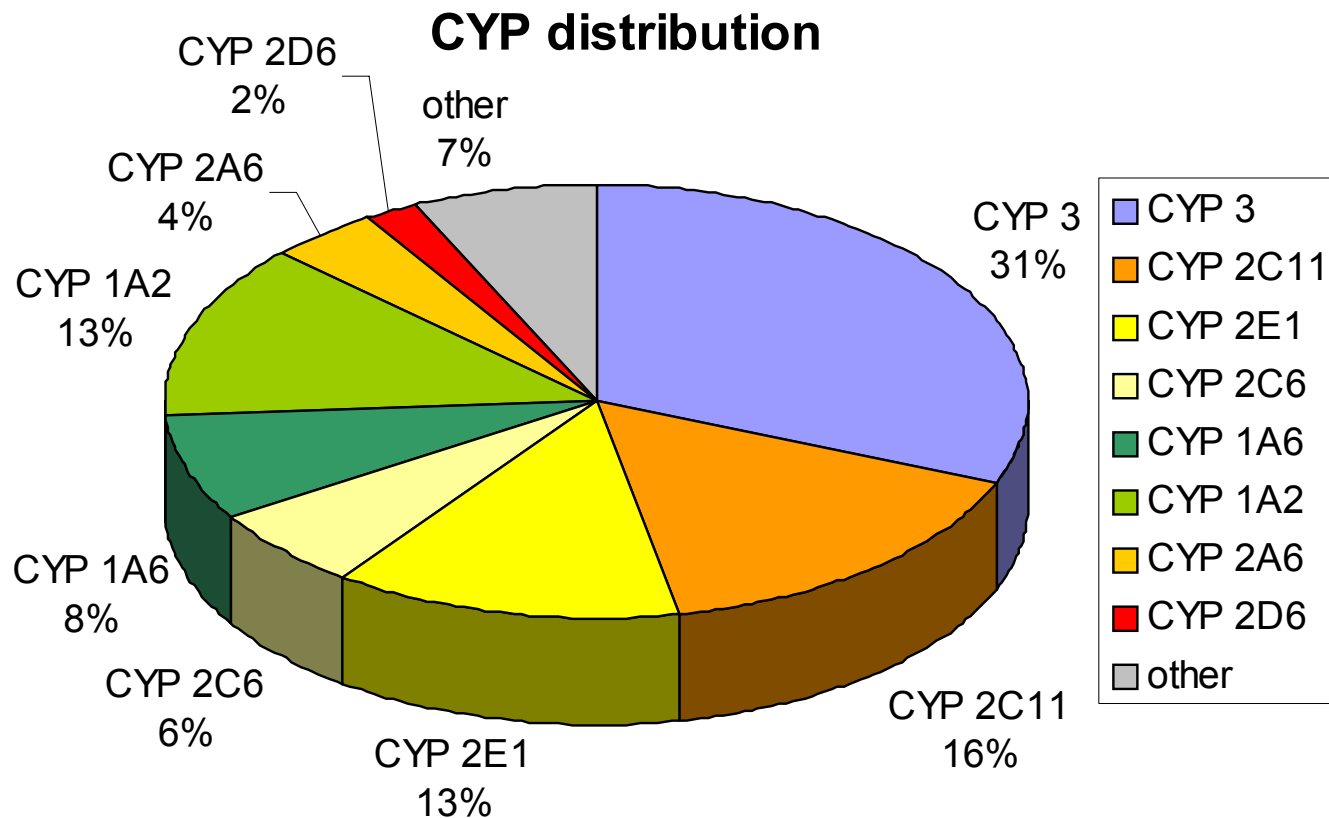
A P450 gén szupercsalád

- Nomenklatúra:
CYPCsalád/Alcsalád/Gén
- Család = 1, 2, ...150
 - ~40% aa hasonlóság
- Alcsalád = A, B,...H...
 - 55-65% aa hasonlóság
- Gén = 1, 2..10.....
 - >97% aa hasonlóság (polimorfizmus)

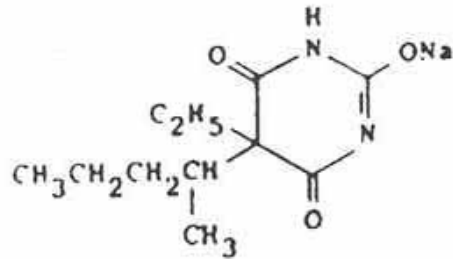


Citokróm P450 enzimek

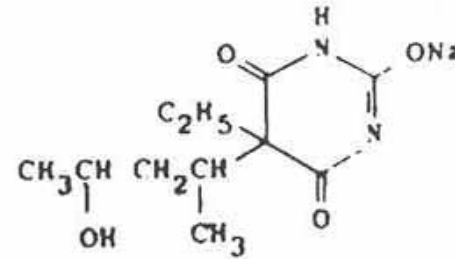
A CYP izoenzimek főleg a májban expresszálódnak



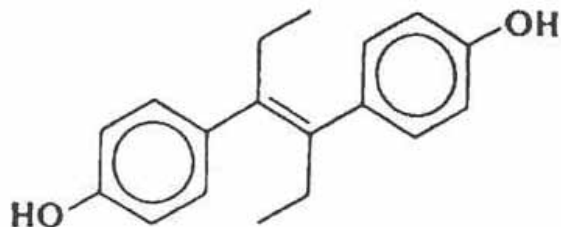
Az első fázis biológiai/farmakológiai hatása



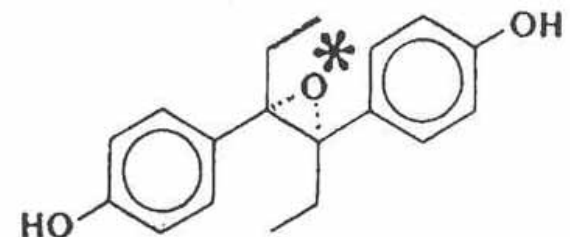
pentobarbitál
(aktív)



hidroxi-pentobarbitál
(inaktív)



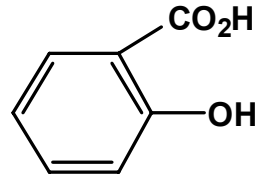
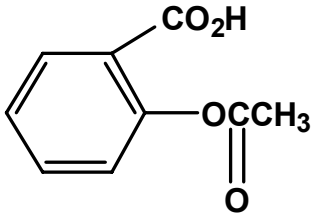
dietil-stilbösztrol



karcinogén epoxid

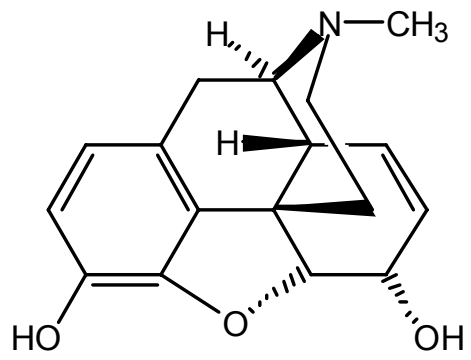
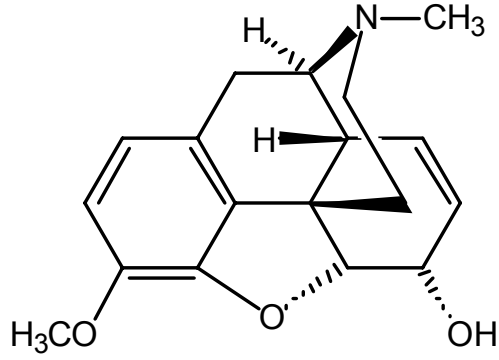
acetil-szalicilsav
(aktív) ----->

szalicilsav
(aktív)



kodein
(aktív kábító fájdalomcsillapító)

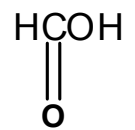
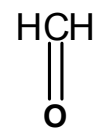
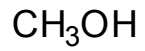
-----> morfin
(még aktívabb kábító fájdalomcsillapító)



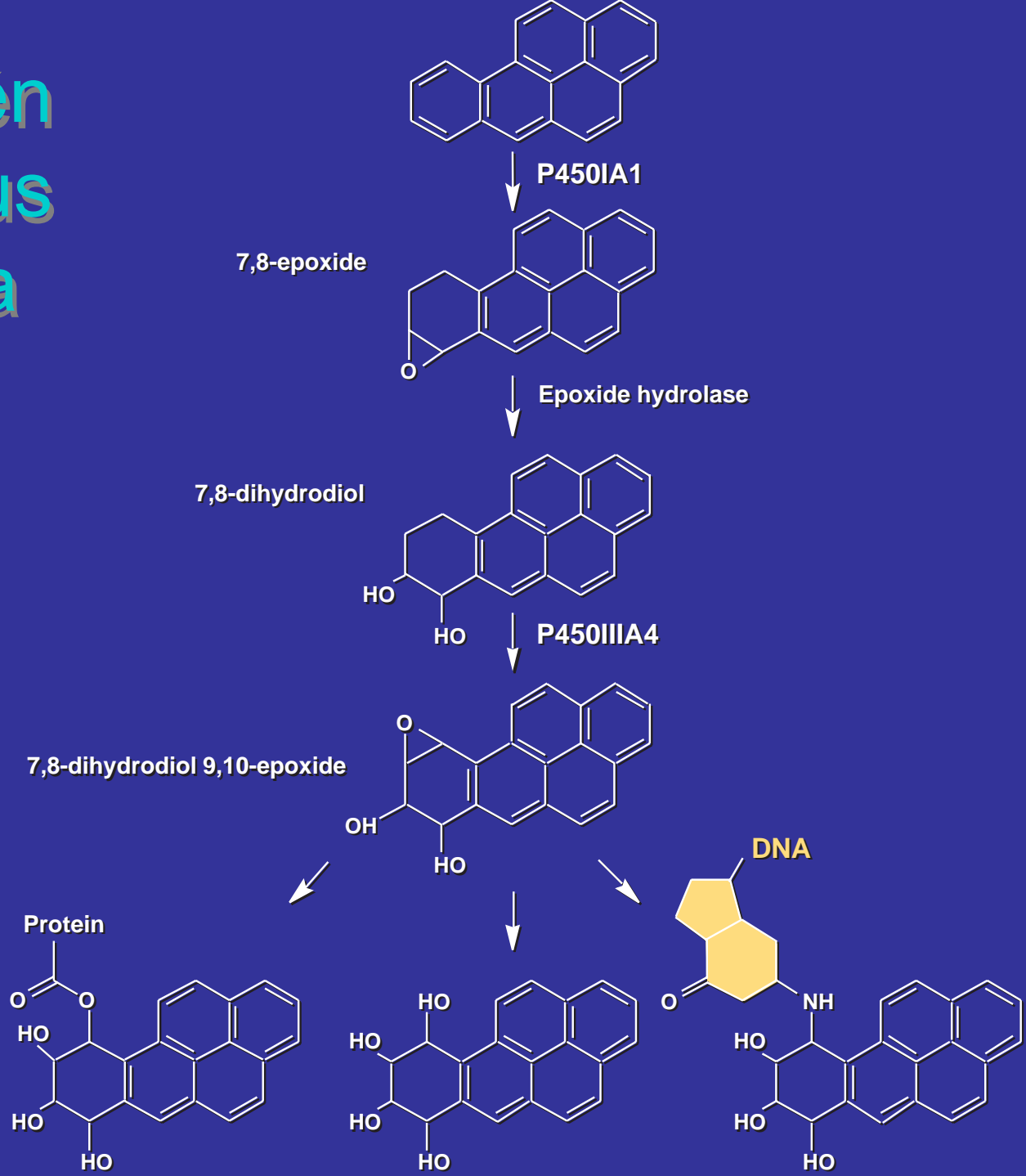
metanol
(aktív depresszáns)

-----> formaldehid
(méreg)

-----> hangyasav
(méreg)



A benzpirén metabolikus aktiválása



II. Fázis

Konjugáció

Glukuronidáció

UGT: UDP-glukuronozil-transferáz

glukóz-1-foszfát

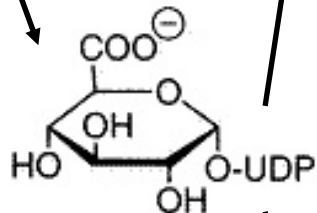
UTP

PP_i

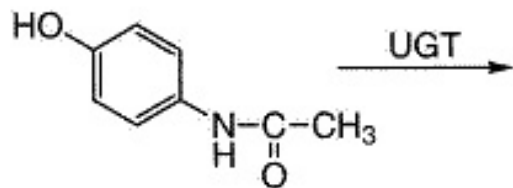
UDP-glukóz

2NAD⁺

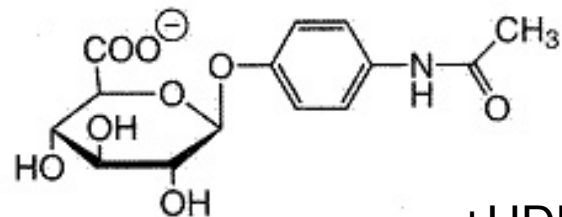
2NADH
+ 2H⁺



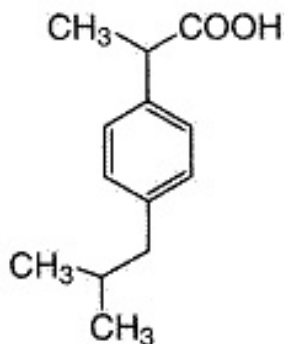
UDP-glukuronsav



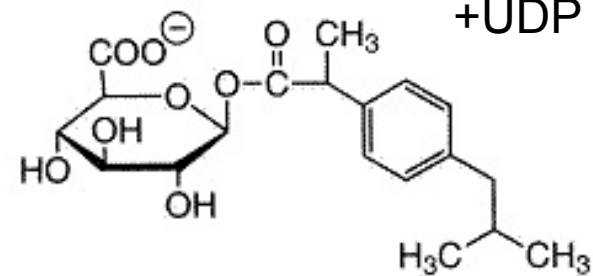
acetaminofen



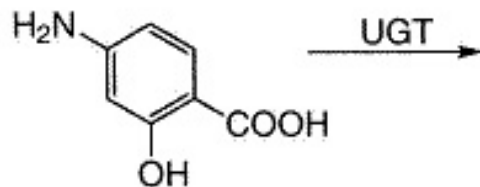
+UDP



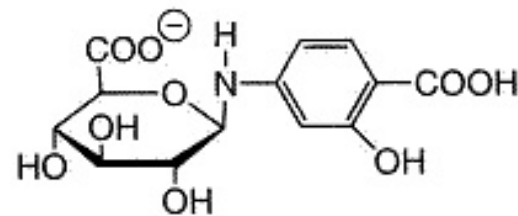
ibuprofen



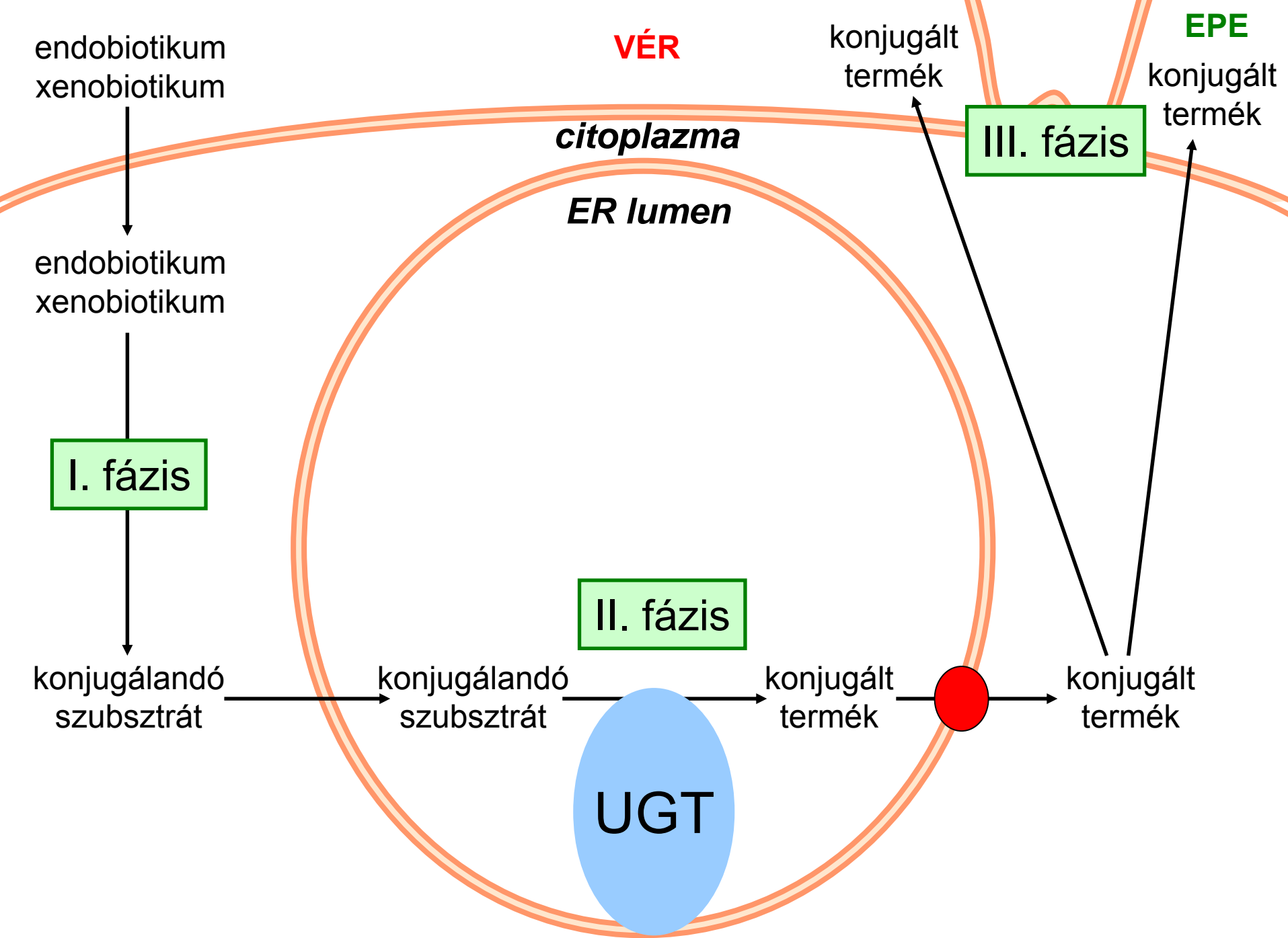
+UDP



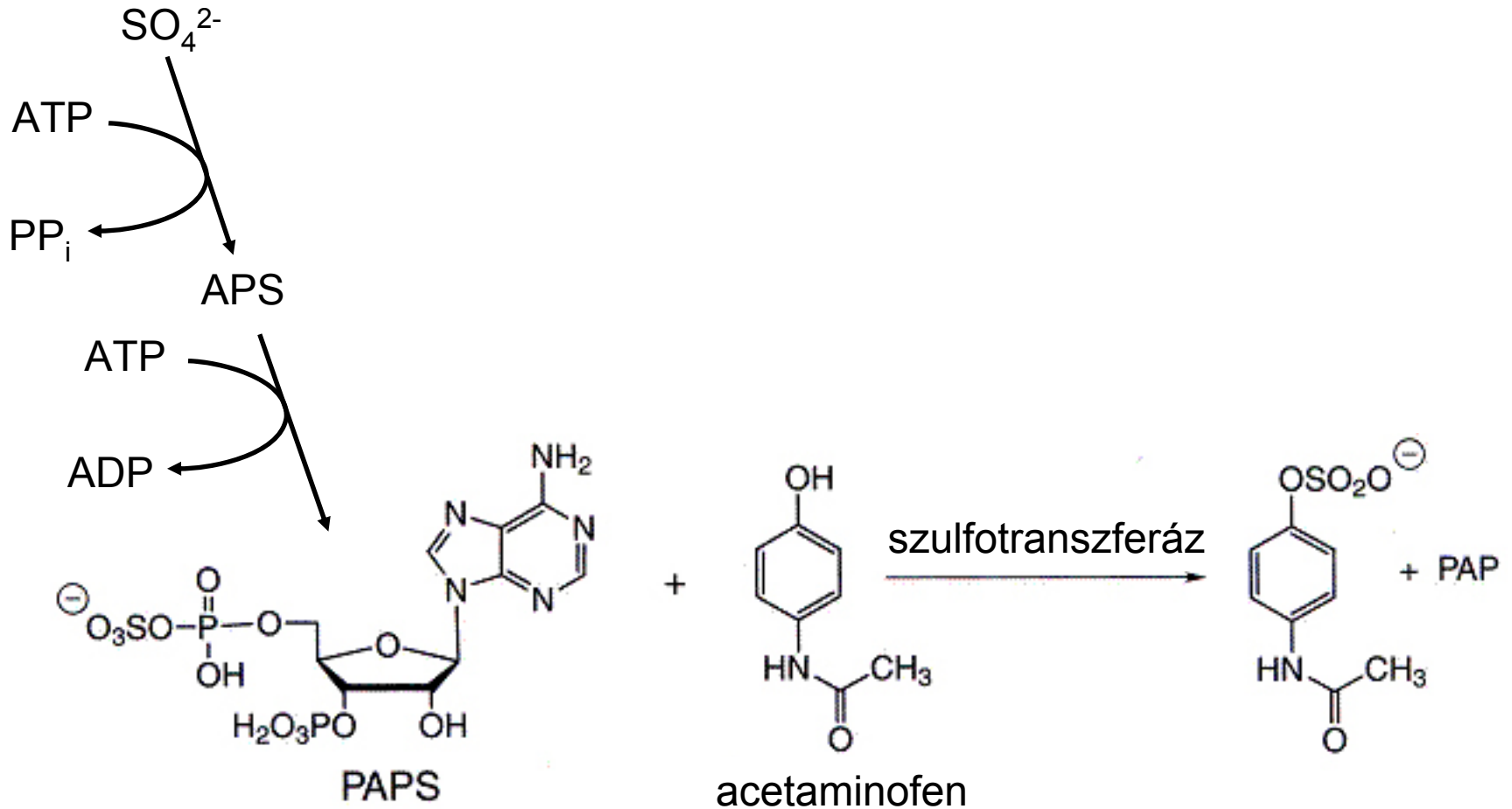
p-aminoszalicilsav



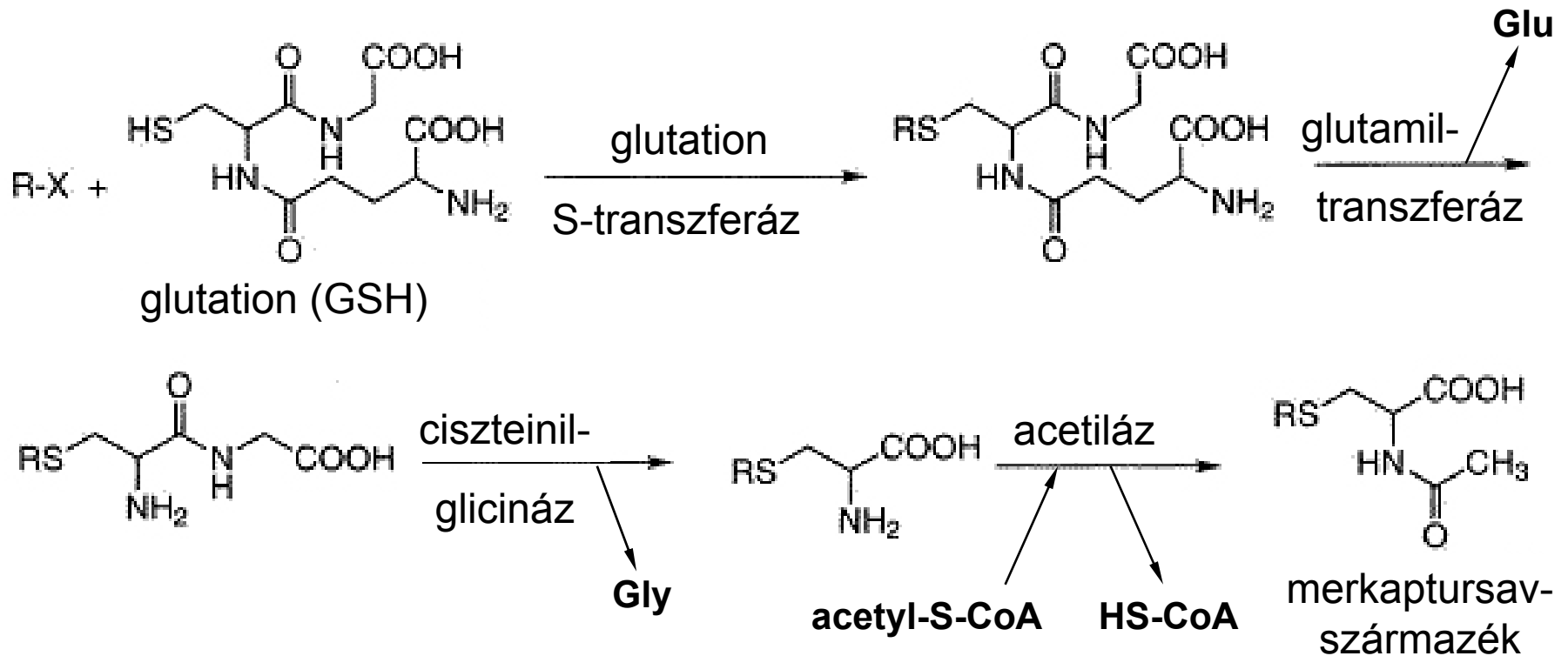
+UDP



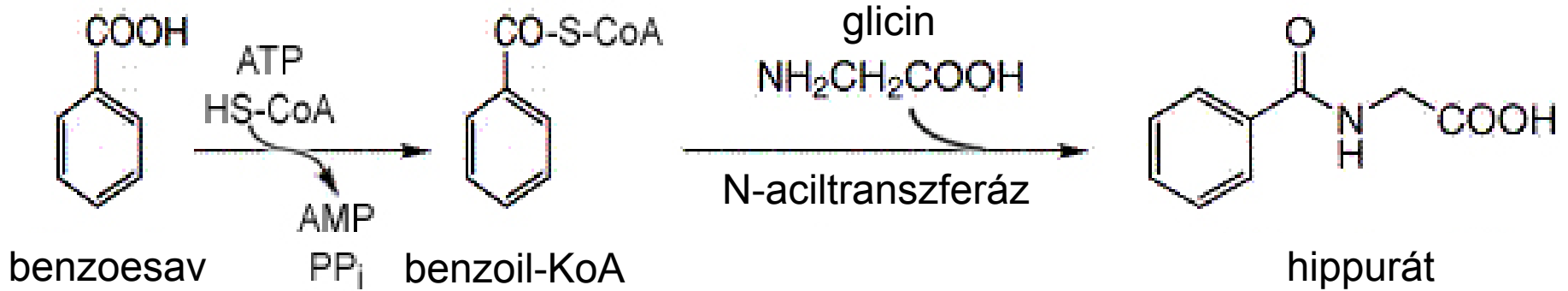
Szulfatálás



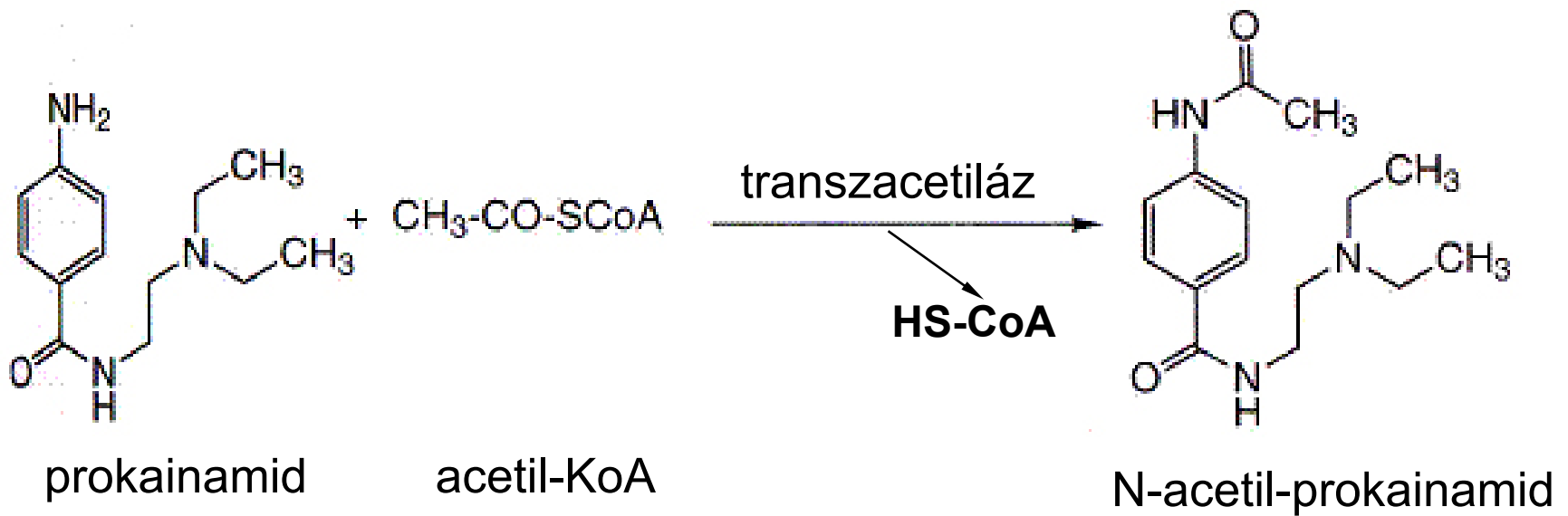
Glutathionos konjugáció



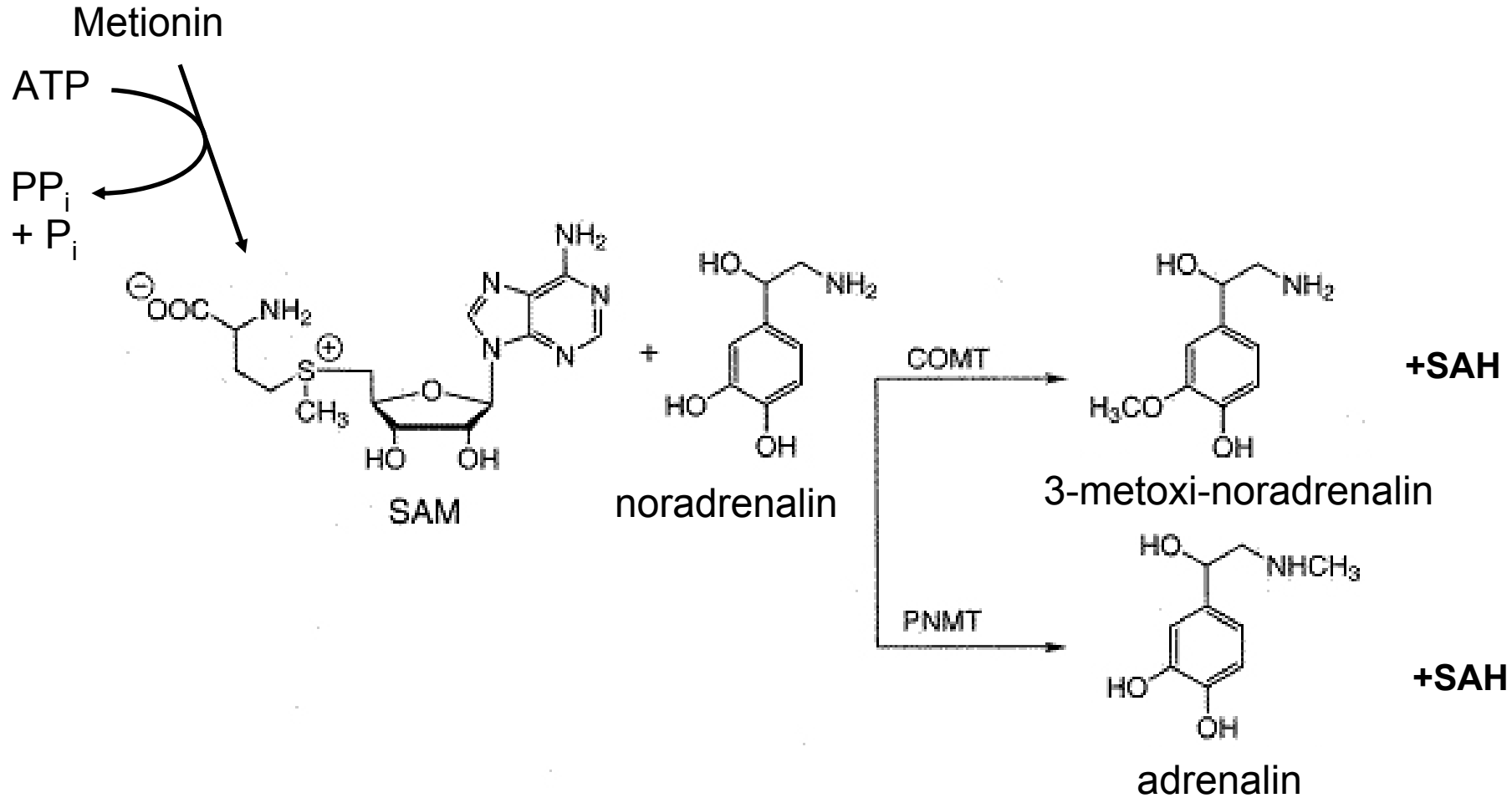
Aminosavas konjugáció



Acetilálás



Metilálás



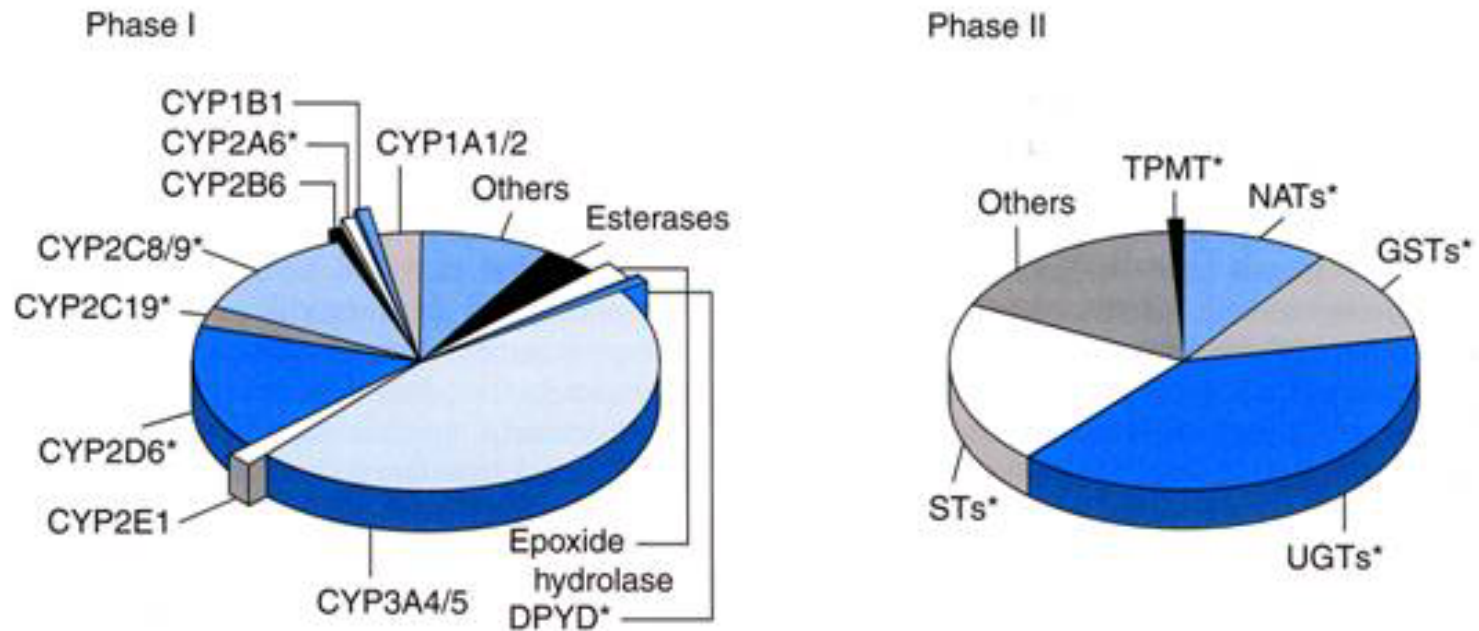


Figure 1-3. *The proportion of drugs metabolized by the major phase I and phase II enzymes.*

The relative size of each pie section indicates the estimated percentage of phase I (*left panel*) or phase II (*right panel*) metabolism that each enzyme contributes to the metabolism of drugs based on literature reports. Enzymes that have functional allelic variants are indicated by an asterisk. In many cases, more than one enzyme is involved in a particular drug's metabolism: CYP, cytochrome P450; DPYD, dihydropyrimidine dehydrogenase; GST, glutathione S-transferases; NAT, N-acetyltransferases; ST, sulfotransferases; TPMT, thiopurine methyltransferase; UGT, UDP-glucuronosyltransferases.

III. Fázis

kiürítés

endobiotikum
xenobiotikum
"X"

HEPATOCITA

MRP1/3/6 *vér*

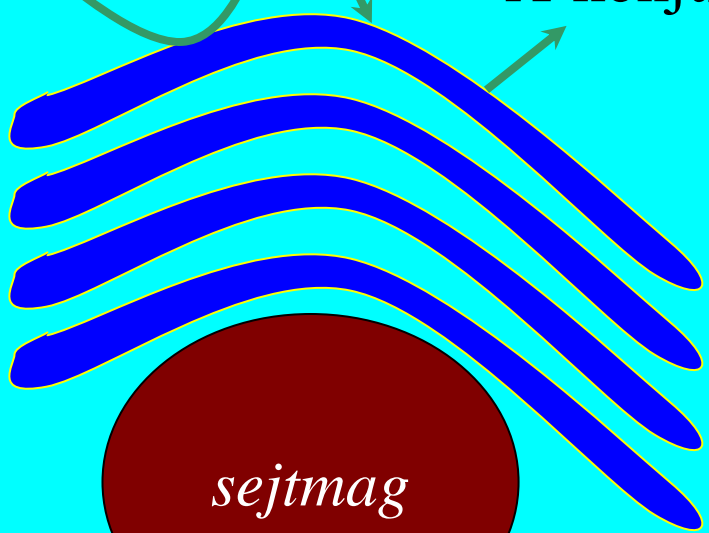
OATPA/B/C/8
PGT
hOCT1
NTCP

X

X-OH

X-konjugátum

*endoplazmás
retikulum*

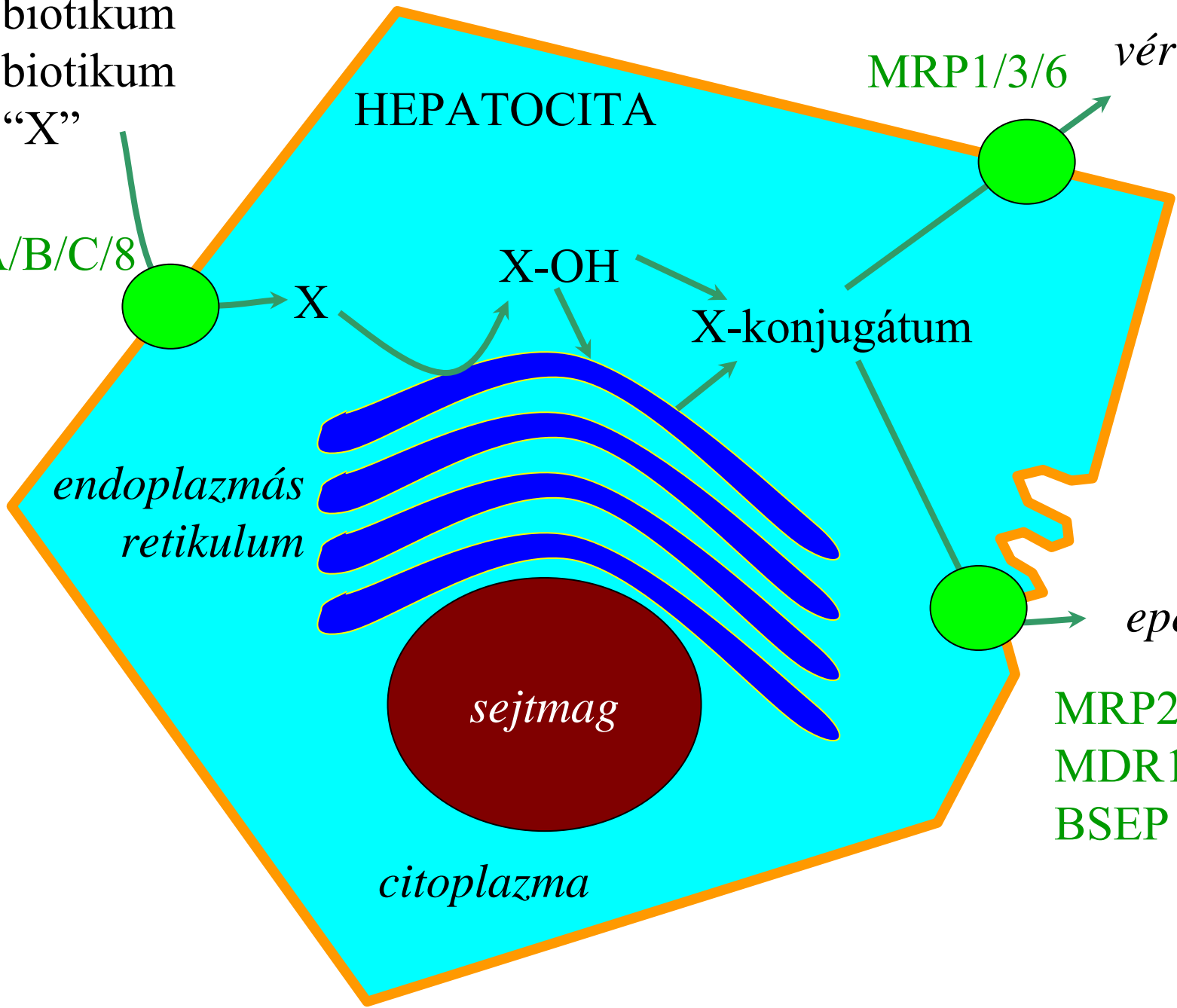


sejtmag

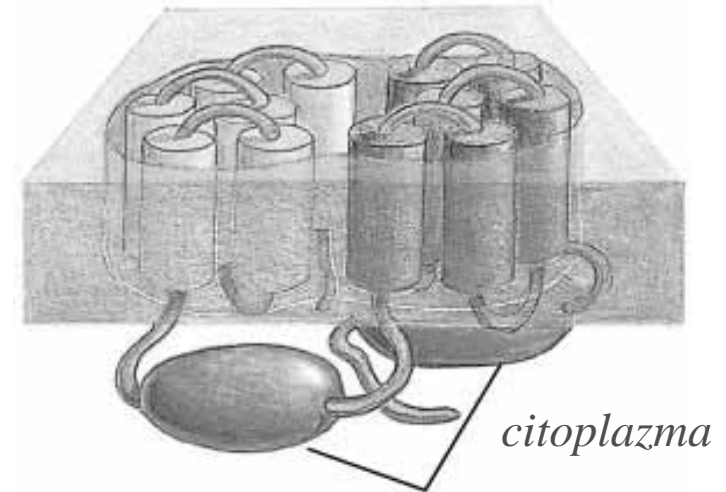
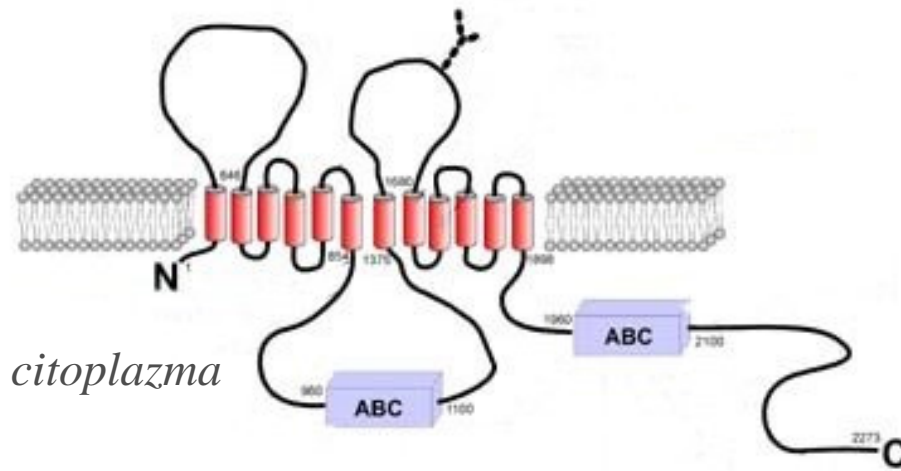
citoplazma

epe

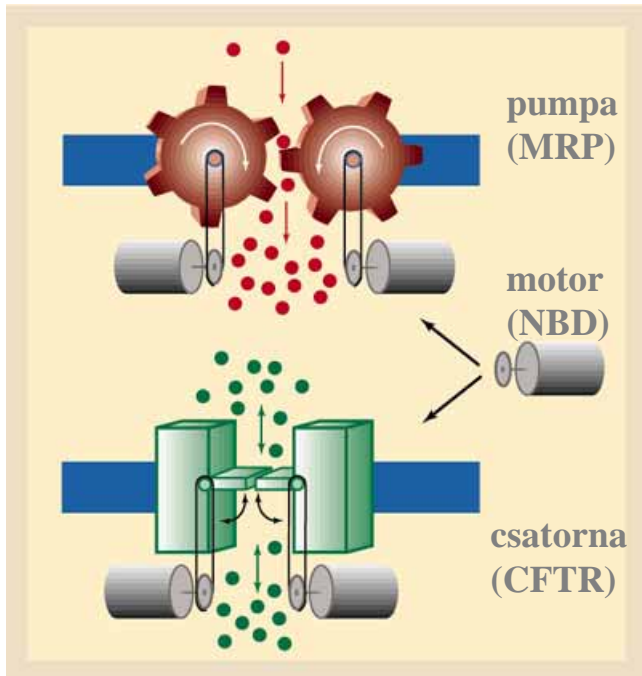
MRP2
MDR1/3
BSEP



ABC transzporterek

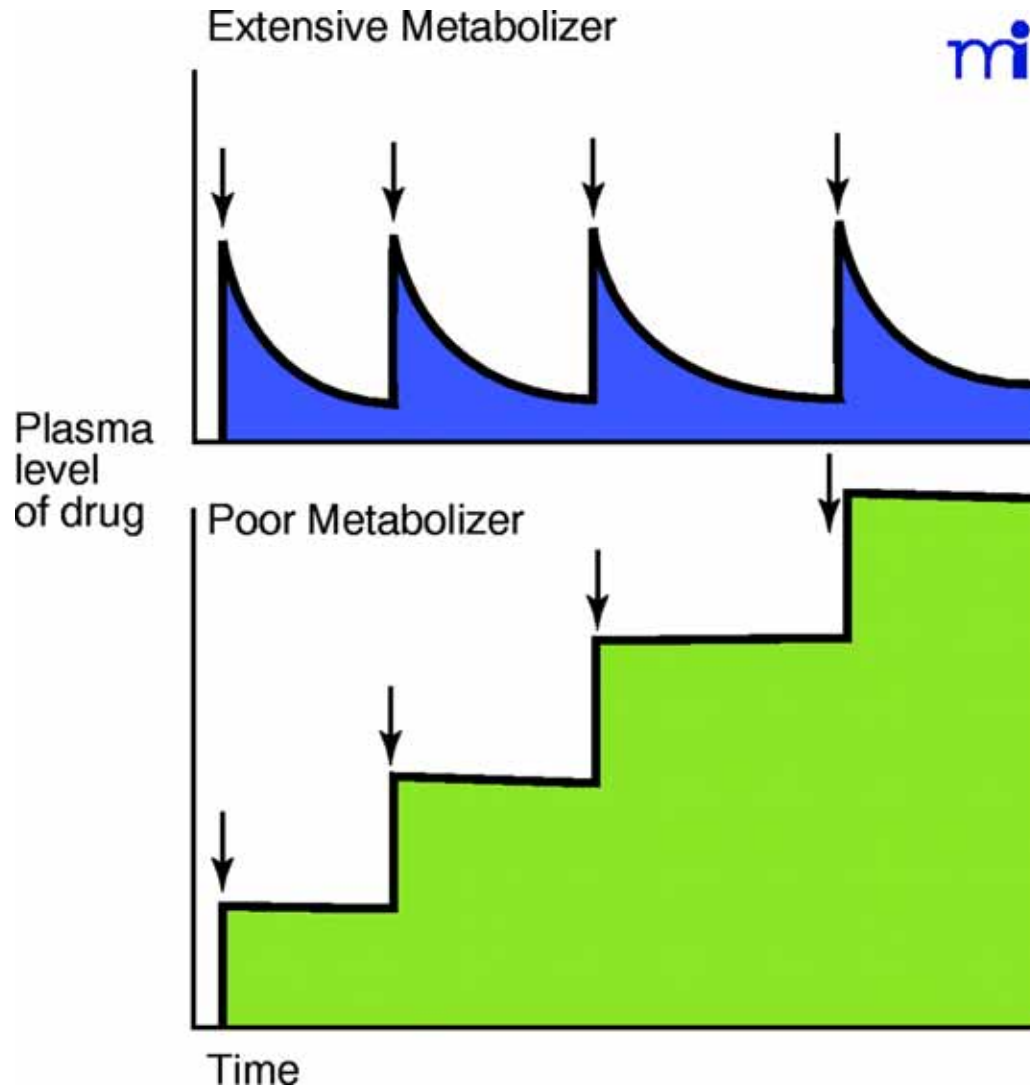


nukleotidkötő domének (NBD)



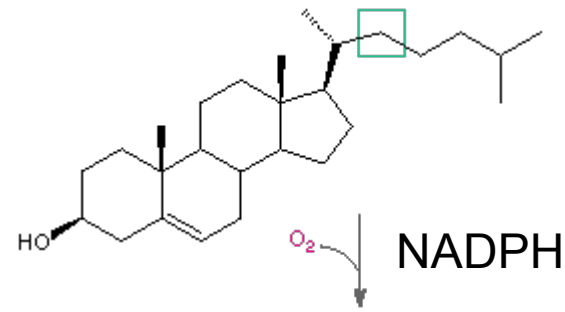
ABC: ATP-binding cassette

A gyógyszermetabolizáló enzimek polimorfizmusáról

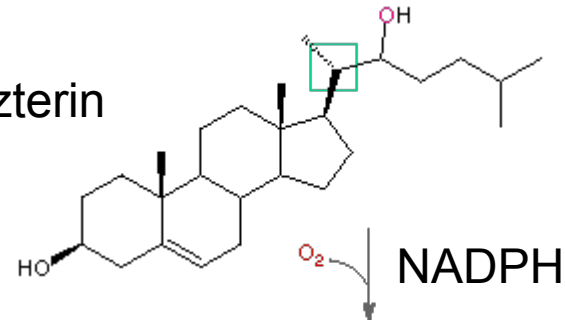


A koleszterin mint endobiotikum

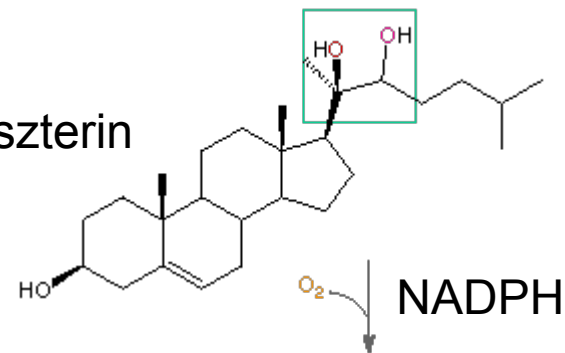
koleszterin



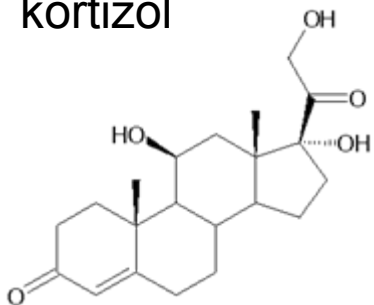
22-hidroxi-koleszterin



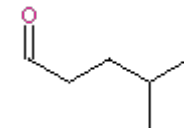
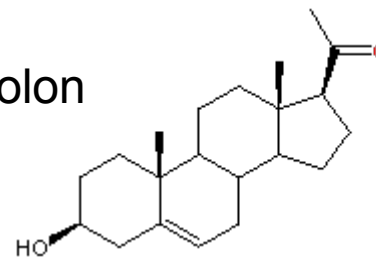
20,22-dihidroxi-koleszterin



kortizol

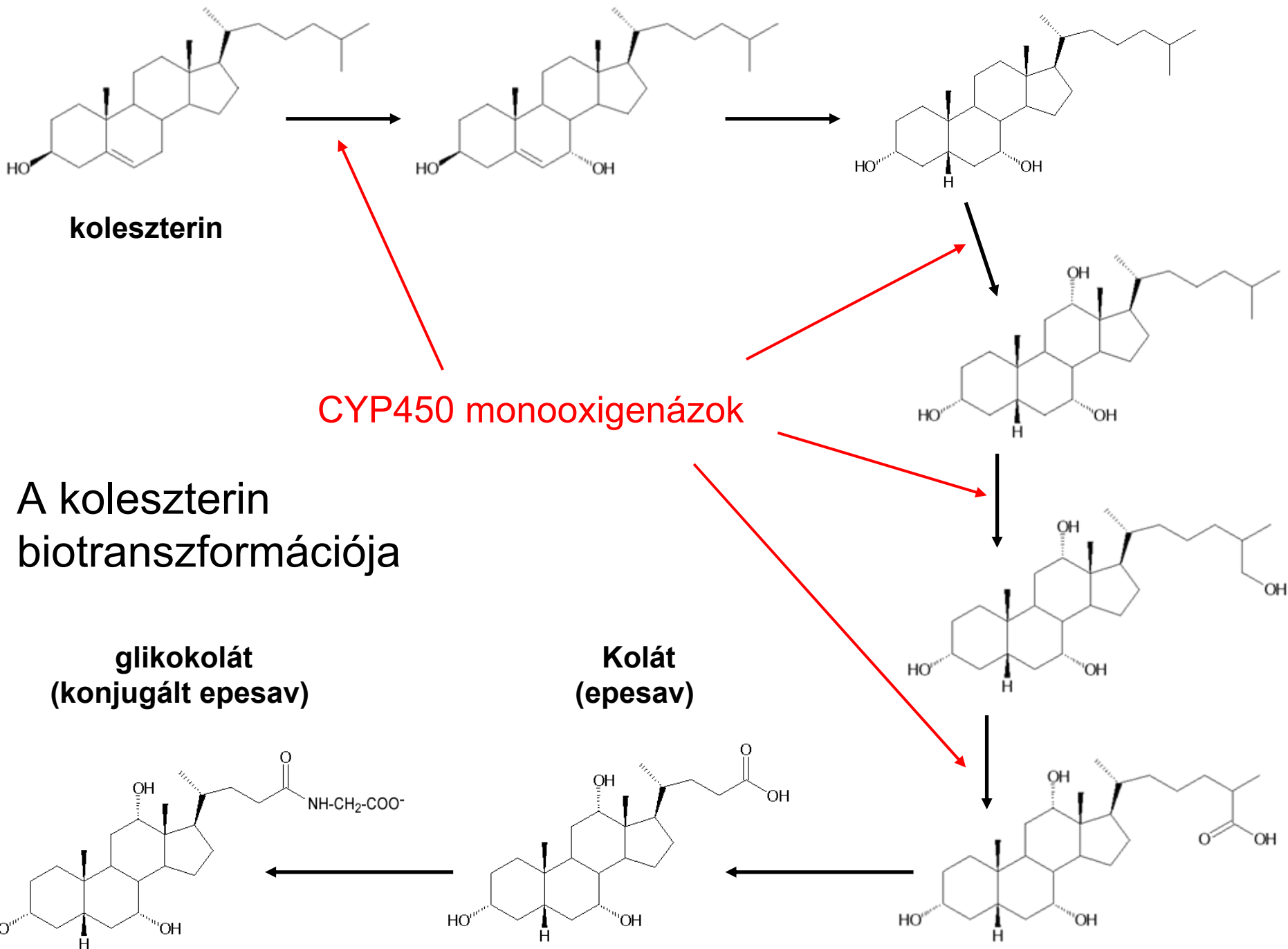


pregnenolon



Izokaproaldehid



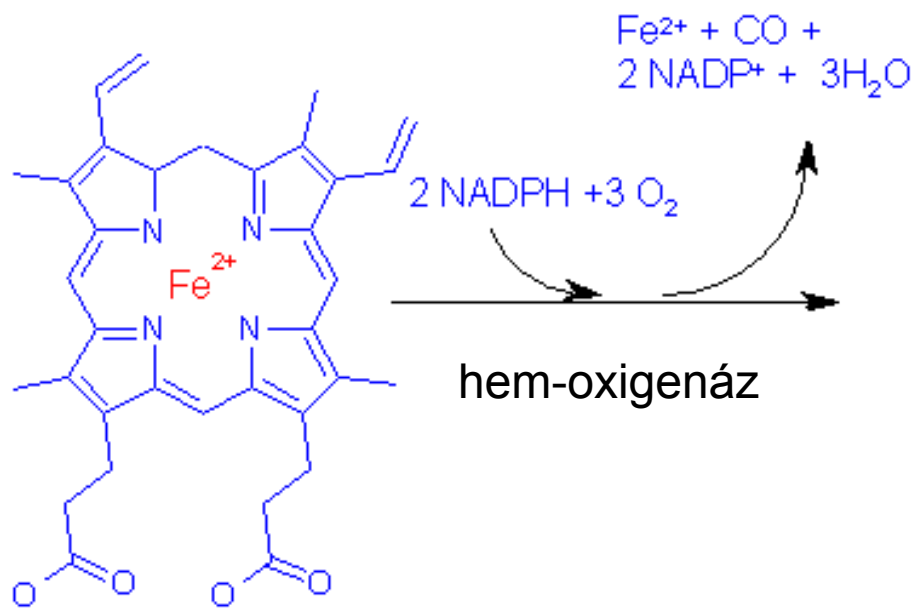


A koleszterin biotranszformációja

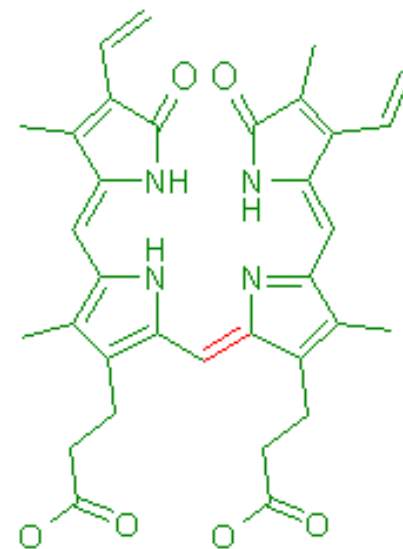
CYP450 monooxygenázok

glikokolát (konjugált epesav)

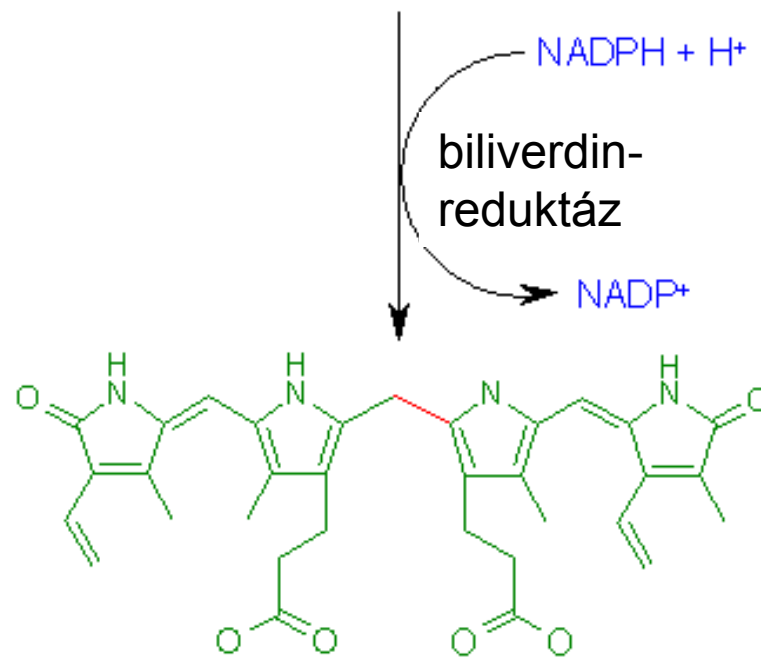
Kolát (epesav)



hem



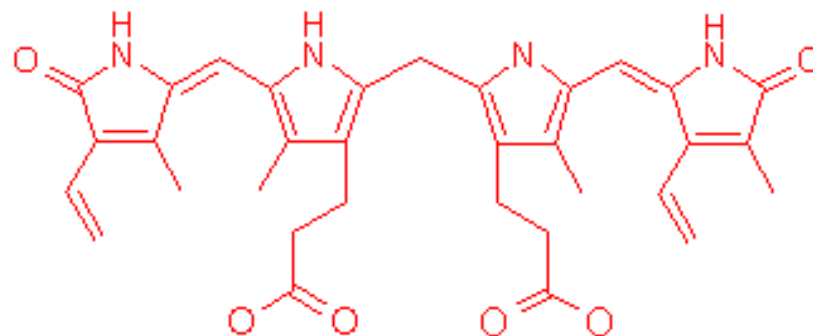
biliverdin



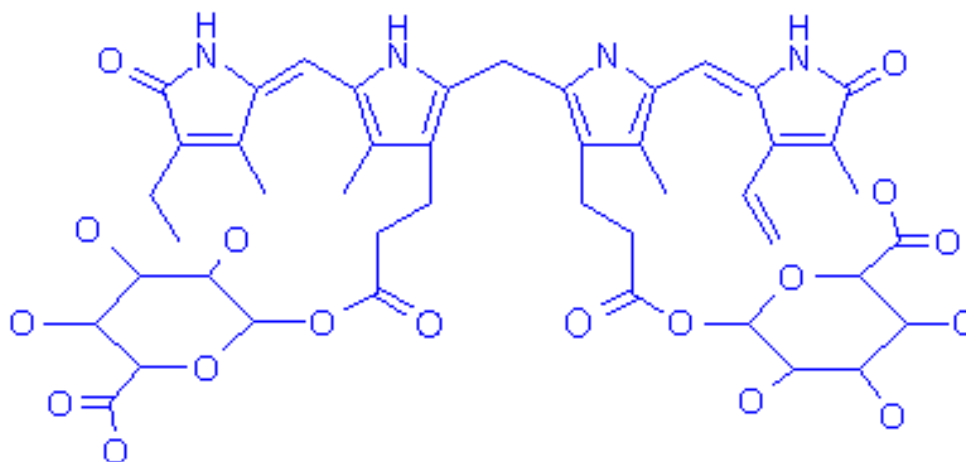
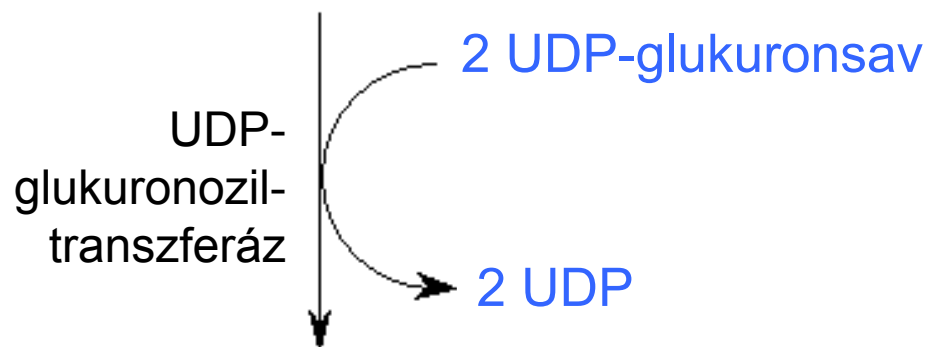
bilirubin

A hem biotranszformációja

A hem biotranszformációja



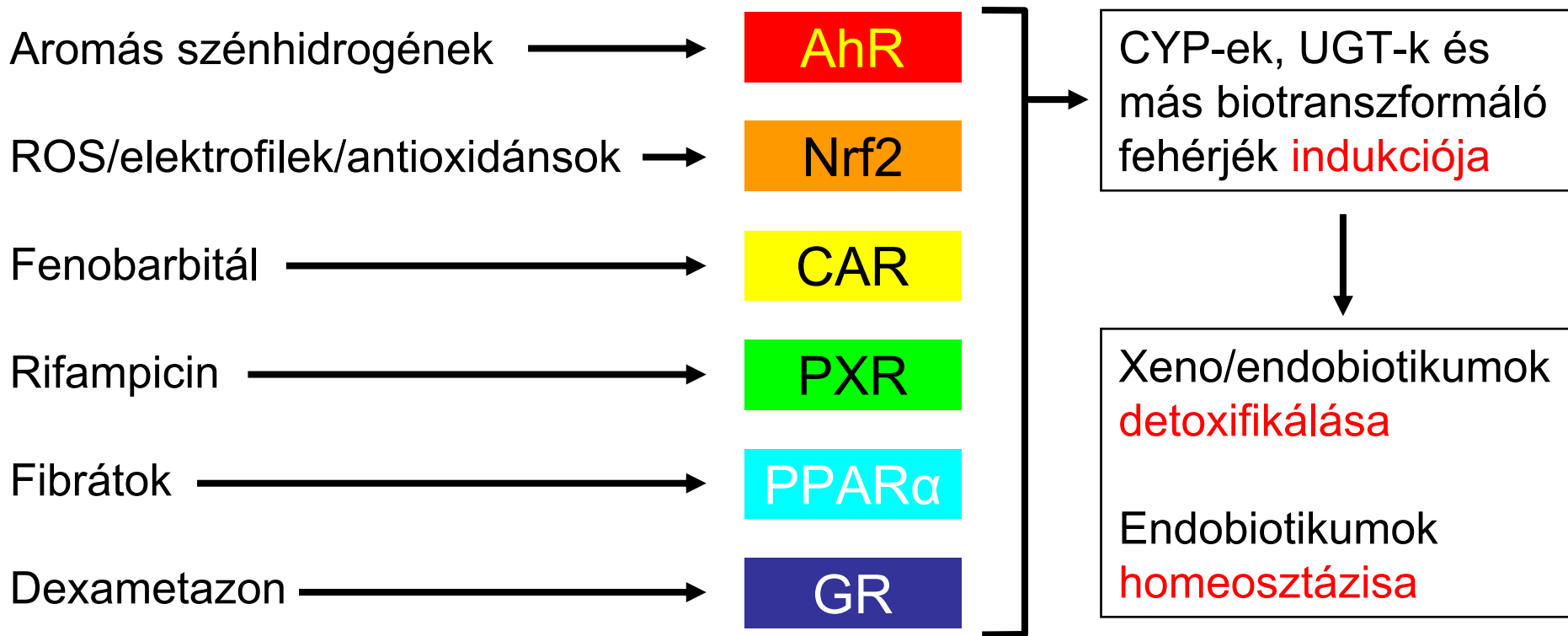
bilirubin



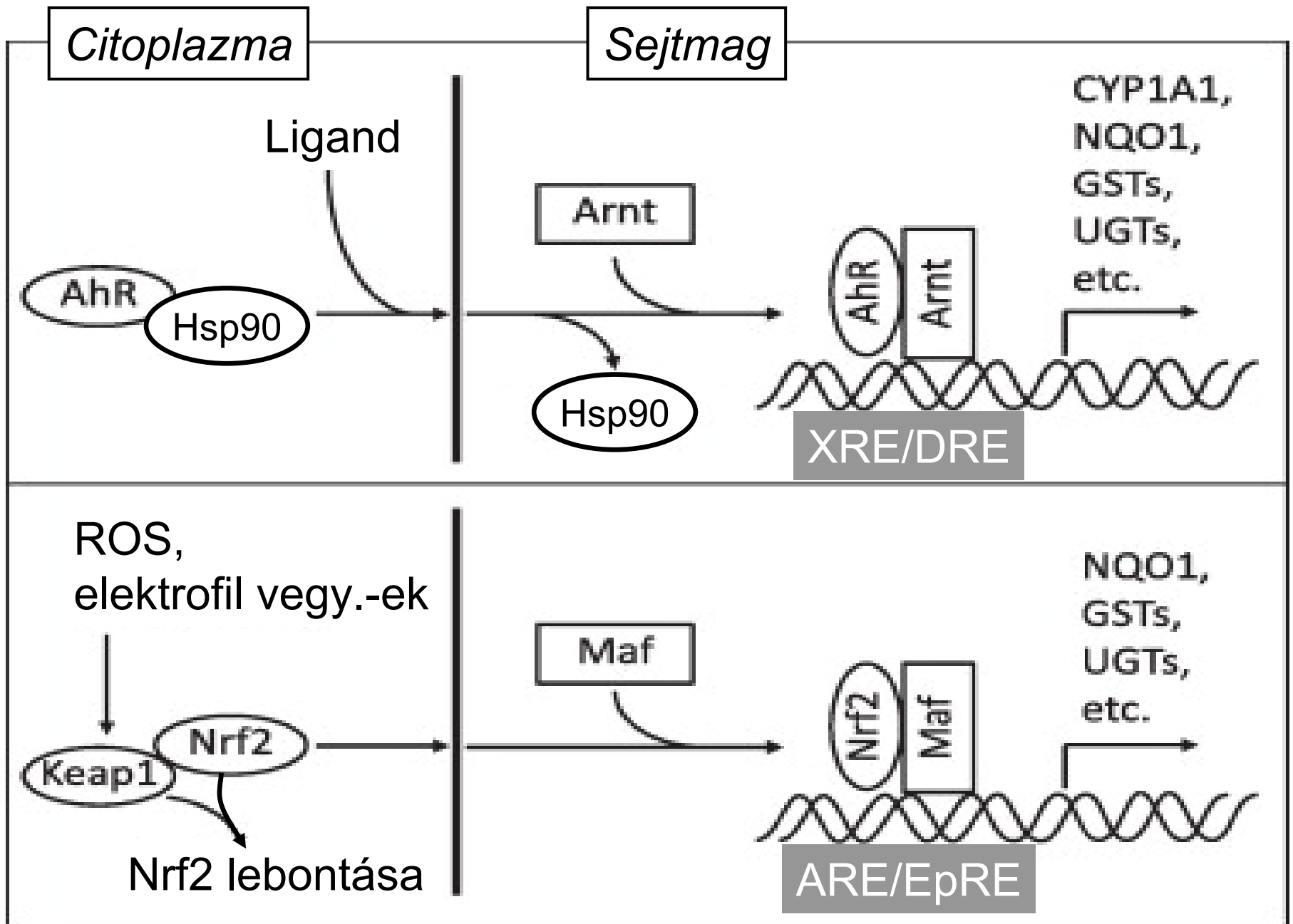
bilirubin-diglukuronid

A biotranszformációs enzimek transzkripciós szintű szabályozása

Ligand által aktivált transzkripciós faktor



AhR, Ah-receptor; CAR, konstitutív androsztánreceptor; GR, glukokortikoidreceptor;
Nrf2, magi „erythroid-related” faktor 2; PXR, pregnán X receptor;
PPAR α , peroxiszómaproliferátor-aktivált receptor α

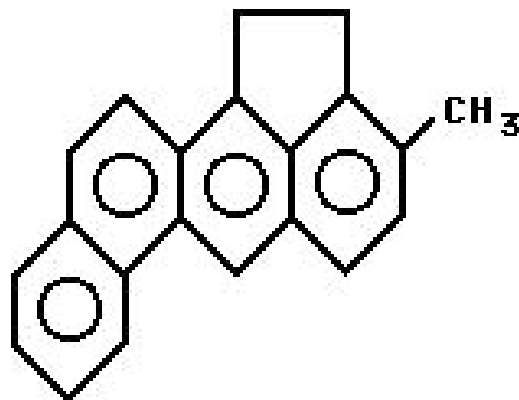


ARE/EpRE: „antioxidant/electrophile response element”,

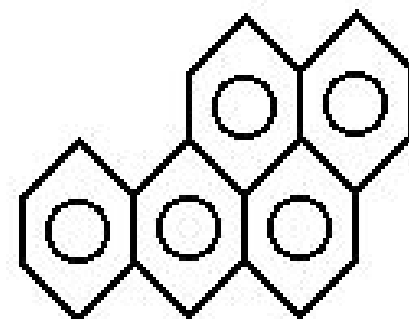
XRE/DRE: „xenobiotic/dioxin response element”

NQO: NAD(P)H:kinon oxidoreduktáz

AH: poliaromás szénhidrogén



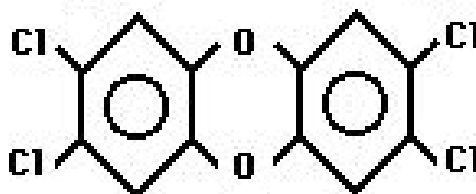
metilkolantrén (MC)



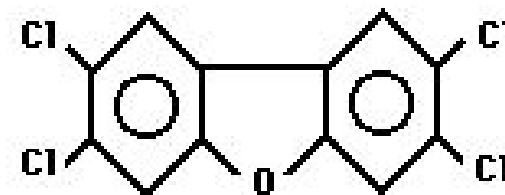
benz[a]pirén (BaP)

halogénezett AH

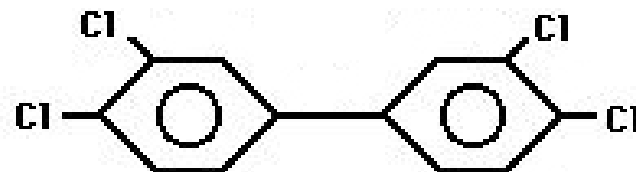
(Ezek némelyikét nem tudják átalakítani a biotranszformációs enzimek.)



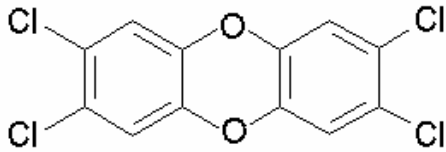
TCDD (dioxin)



TCDF



tetraklorobifenil (PCB)



Dioxin

Először szennyeződésként fedezték fel a lombirtó vegyi fegyverben (Agent Orange), a vietnámi háborúban (1964-73).

teratogén

anenkefáliát, száypadhasadékot, gerinczáródási zavart, abortuszt okoz, ami a reténsav-metabolizmus zavarának következménye

antiösztrogén

felgyorsítja az ösztrogénlebontást



<http://markmyprofessor.com/tanar/adatlap/21777.html>