

Xeno- a farmako- biochemie

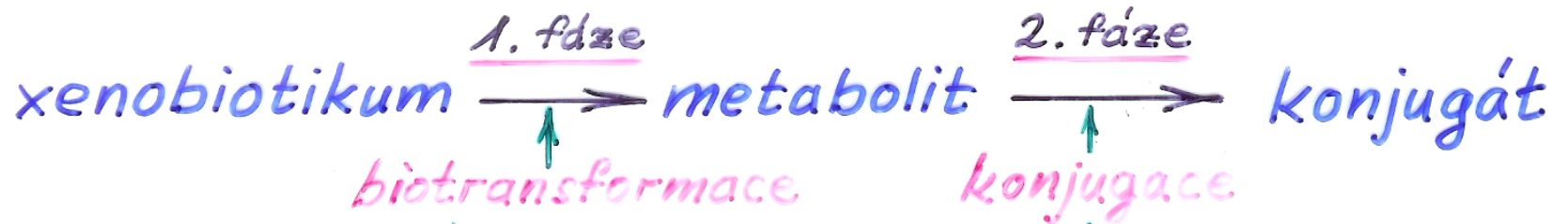
© Biochemický ústav LF MU (V.P.) 2010

Biodostupnost

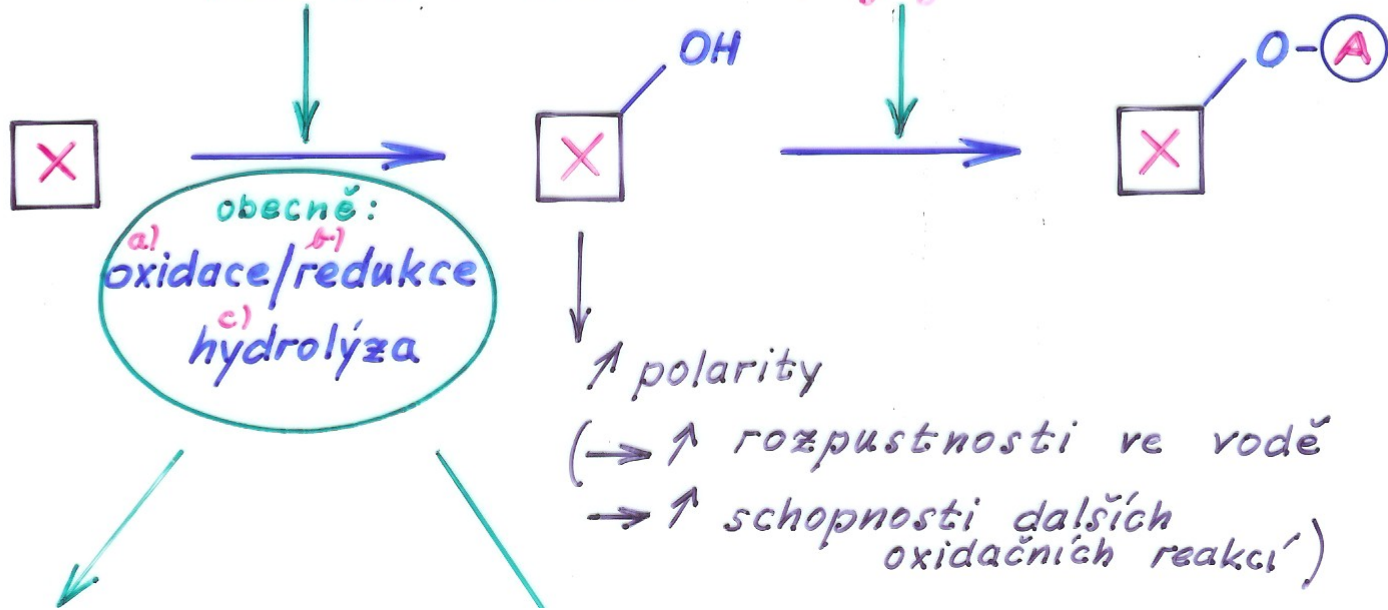
(4 fáze):

- 1) absorpce
- 2) distribuce
- 3) metabolismus
- 4) exkrece

XENOBIOCHEMIE



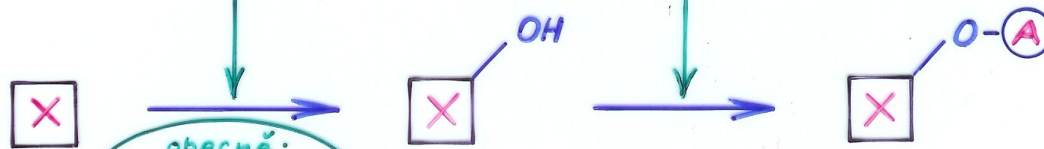
XENOBIOCHEMIE



xenobiotikum $\xrightarrow{1. \text{ fáze}}$ metabolit $\xrightarrow{2. \text{ fáze}}$ konjugát

biotransformace

konjugace



obecně:
a) oxidace/redukce
c) hydrolyza

↑ polarity

(→ ↑ rozpustnosti ve vodě
→ ↑ schopnosti dalších
oxidačních reakcí)

1 "mikrosomální"
enzymy (přív.
membrána ER):

a) oxidace: hydroxylace
epoxidace

N-oxidace deaminace
S-oxidace desulfurace

b) redukce:
- nitrosloučenin
- azosloučenin

c) hydrolyza:
- esterů
- amidů

2 enzymy mimo
"mikrosomy":

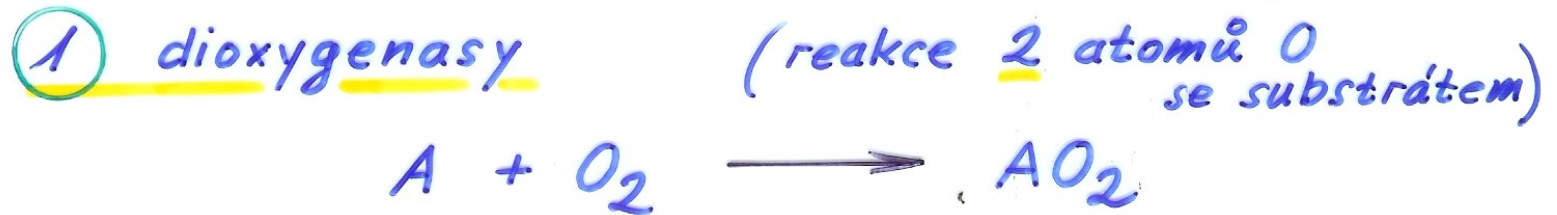
a) oxidace:
- alkoholů
- aldehydů
- alicyklických slouč.
deaminace

b) redukce:
- aldehydů
- ketonů

c) hydrolyza:
- esterů
- amidů

Oxygenasy

katalyzují přímou reakci substrátu s molekulárním kyslíkem (O_2):



② monooxygenasy (reakce 1 atomu O se substrátem)

(= oxidasy se „smíšenou“ funkcí)



„smíšená“ funkce → oxygenace (substrátu A)
→ oxidace (NADPH)

Oxygenasy

katalyzují přímou reakci substrátu s molekulárním kyslíkem – O₂ (dikyslíkem).

Dioxygenasy

- reakce 2 atomů kyslíku se substrátem:

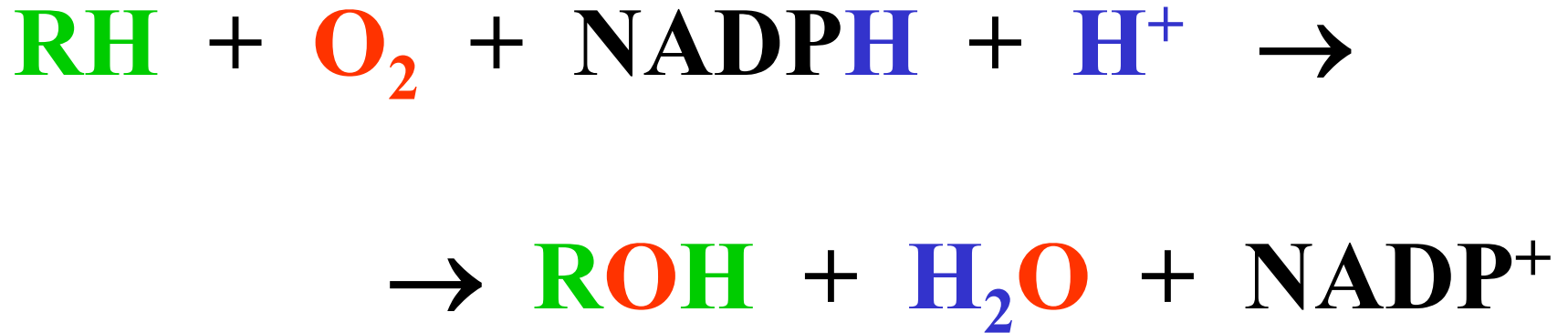


- neuplatňují se

Monooxygenasy

- jen jeden atom z dikyslíku reaguje se substrátem, druhý kyslíkový atom je redukován na vodu a to vodíky, které poskytne NADPH + H⁺.

Monooxygenasy



Monooxygenasy = „oxygenasy se smíšenou funkcí“

Smíšená funkce: **oxygenace** substrátu RH
oxidace NADPH

(Monooxygenasy se uplatňují v hydroxylacích
v 1. fázi metabolismu xenobiotik).

Pentosafošfátová dráha

jako zdroj NADPH + H⁺

Pentosafofosfátový cyklus, lokalizace :

játra

varlata

tuková tkáň

mléčná žláza
(jen v období laktace)

nadledviny

erythrocyty

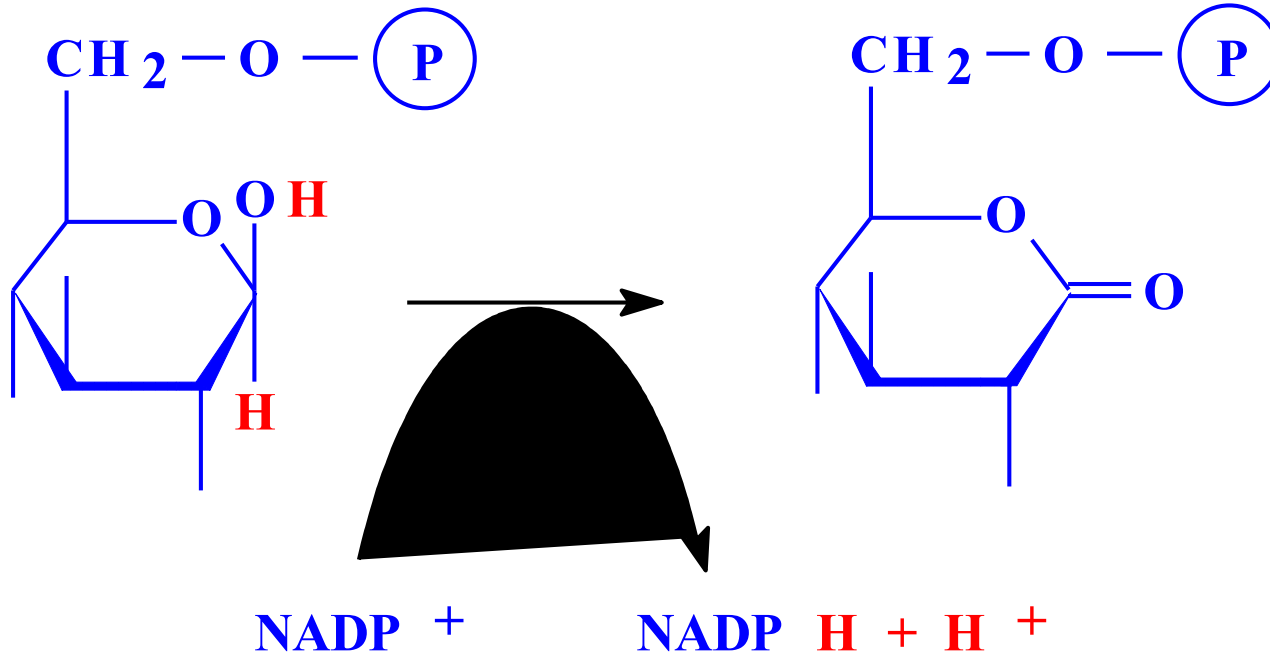
štítná žláza

lokalizace v buňkách: cytosol

oxidační část pentosafofosfátové dráhy je zdrojem redukované formy NADP^+
(tj. **$\text{NADPH} + \text{H}^+$** , *nezaměňovat s redukovanou formou NAD^+ !!*)

oxidační fáze cyklu je nevratná, neoxidační fáze vratná je a funguje i v jiných orgánech
(zdroj ribosa-fosfátů)
syntézy dehydrogenas jsou indukovatelné insulinem

Pentosafosfátový cyklus, oxidační část (1) :

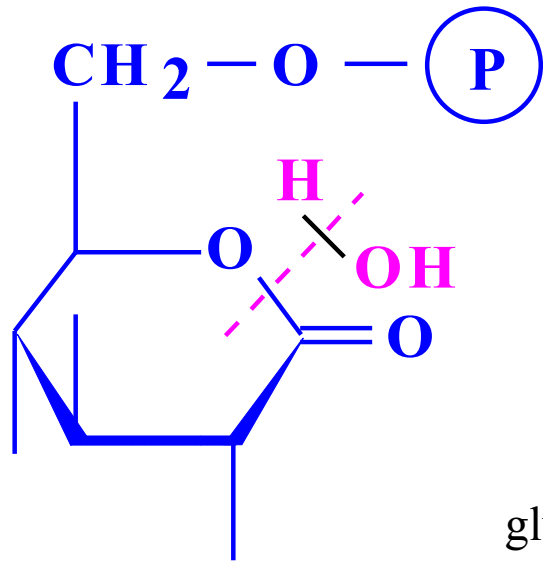


β -D-Glc-6-P

Glc-6-P-dehydrogenasa

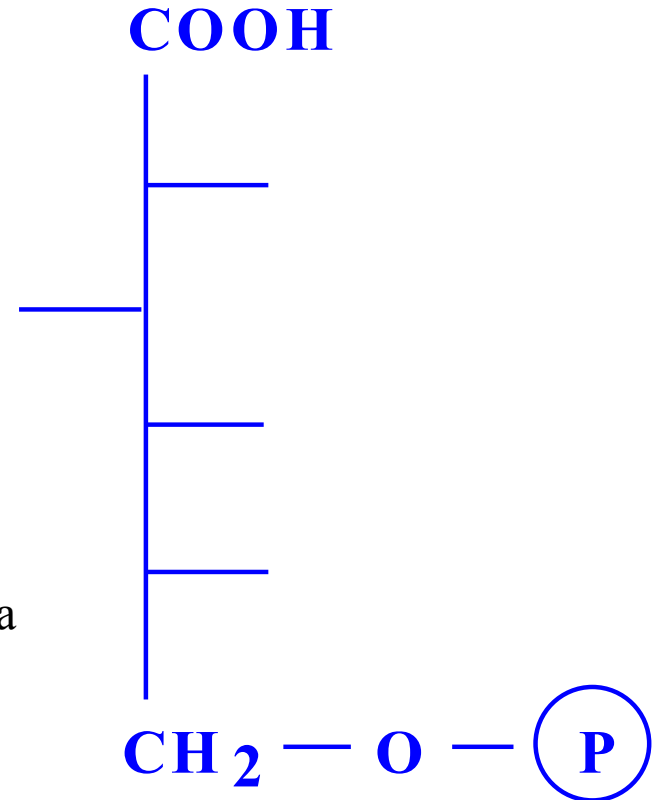
lakton 6-P-glukonové kys.

Pentosafosfátový cyklus, oxidační část (2) :



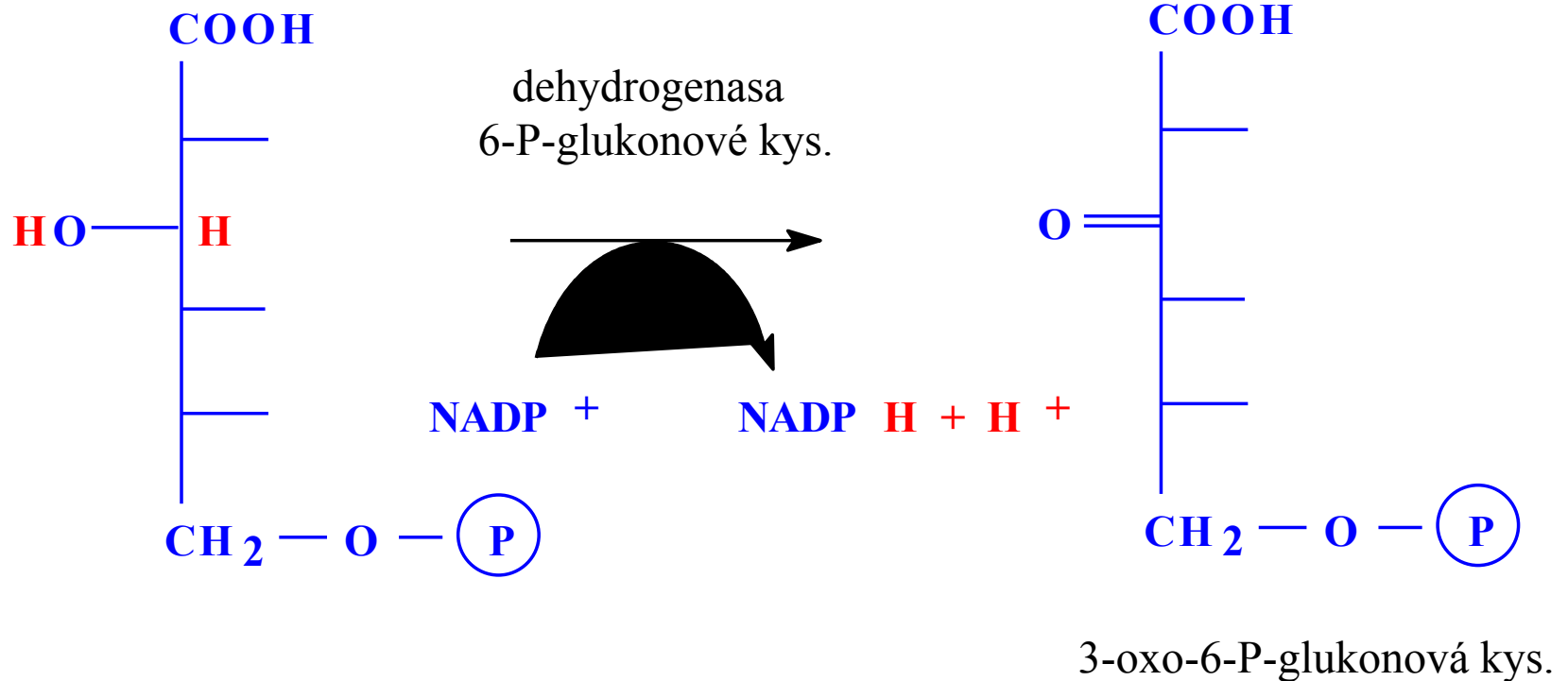
hydrolýza laktonu
(= cyklického esteru)

glukonolakton hydrolasa



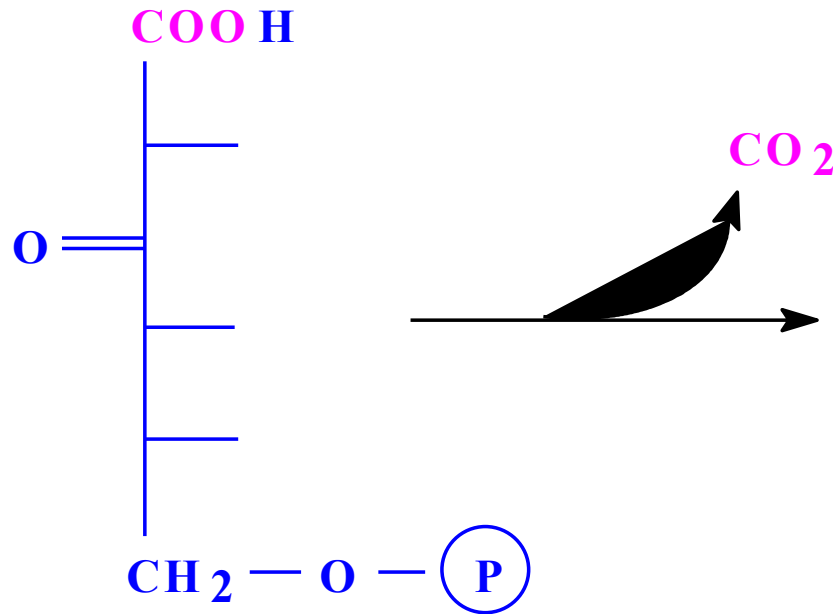
6-P-glukonová kys

Pentosafosfátový cyklus, oxidační část (3) :



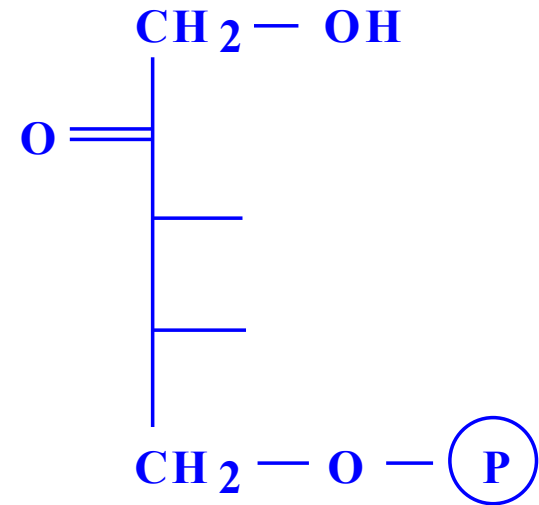
„Cílem“ reakce je získat β -keto- (= 3-oxo-) kyselinu.
Ta spontánně dekarboxyluje, produktem reakce je pak pentosa.

Pentosafosfátový cyklus, oxidační část (4) :



spontanní dekarboxylace β -ketokyseliny

(viz též dále: acetoctová kys. \rightarrow aceton,
oxaljantarová kys. \rightarrow 2-oxoglutarová)



ribuloso-5-P

Příklady jiných spontanních dekarboxylací β -ketokyselin :

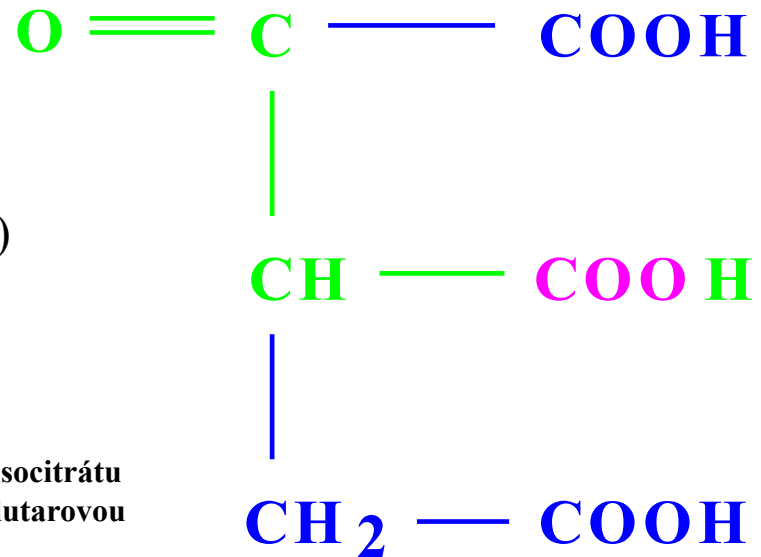


acetocetová kys. \rightarrow aceton

oxaljantarová kys. \rightarrow 2-oxoglutarová
(α -ketoglutarová)

Řetězec β -ketokyseliny je zde „schován“
ve struktuře (zeleně).

Kys. oxaljantarová vzniká dehydrogenací isocitrátu
a po dekarboxylaci (fialově) skýtá 2-oxoglutarovou
kyselinu (Krebsův cyklus).



Monooxygenasy a cytochrom P450:

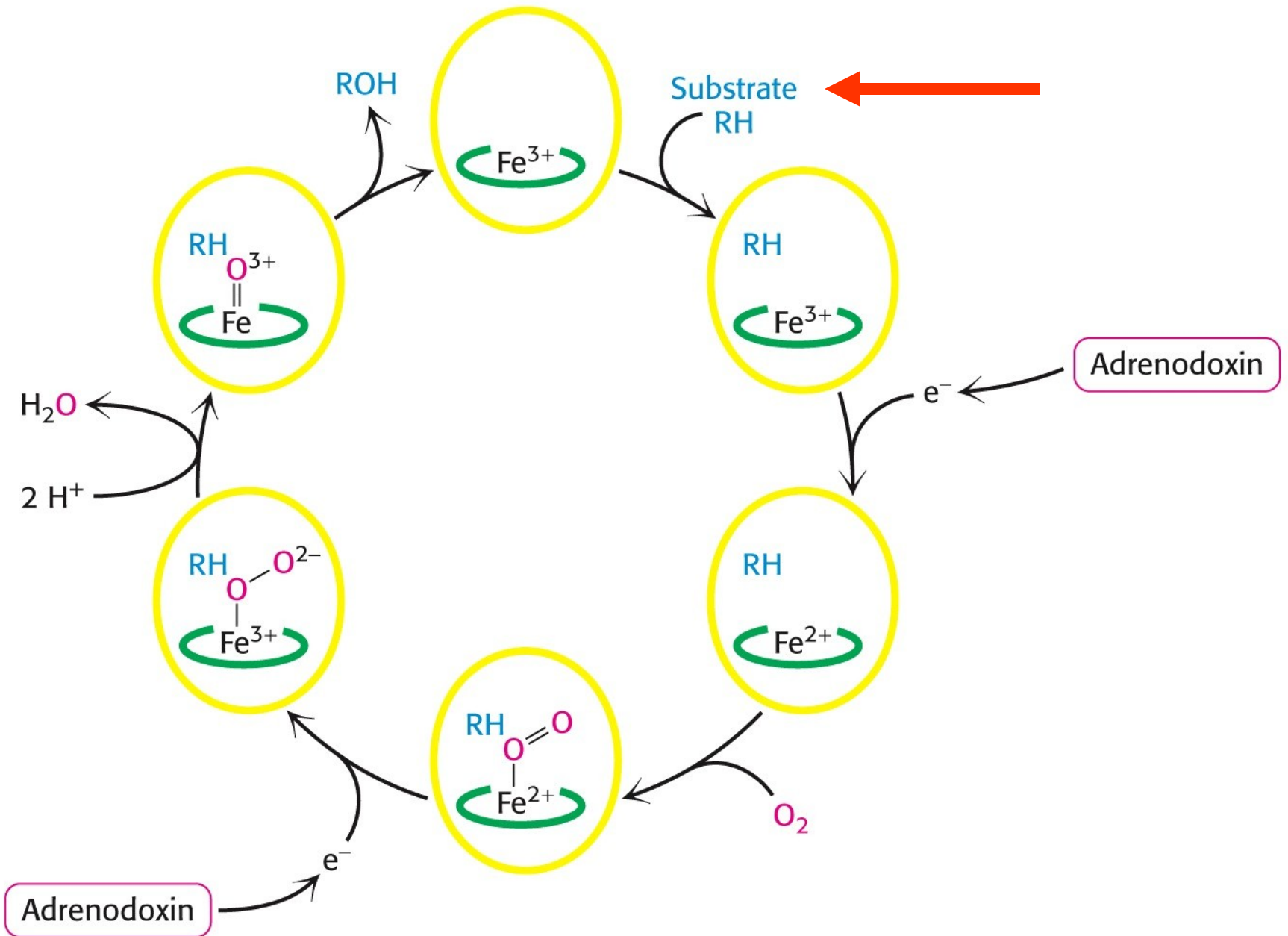
Hydroxylace vyžaduje aktivaci dikyslíku. Tu zprostředkuje cytochrom P450.

(Název: cytochromy P450 absorbují světlo s absorpčním maximem při 450 nm, když je na ně vázán CO. „P“ = pigment).

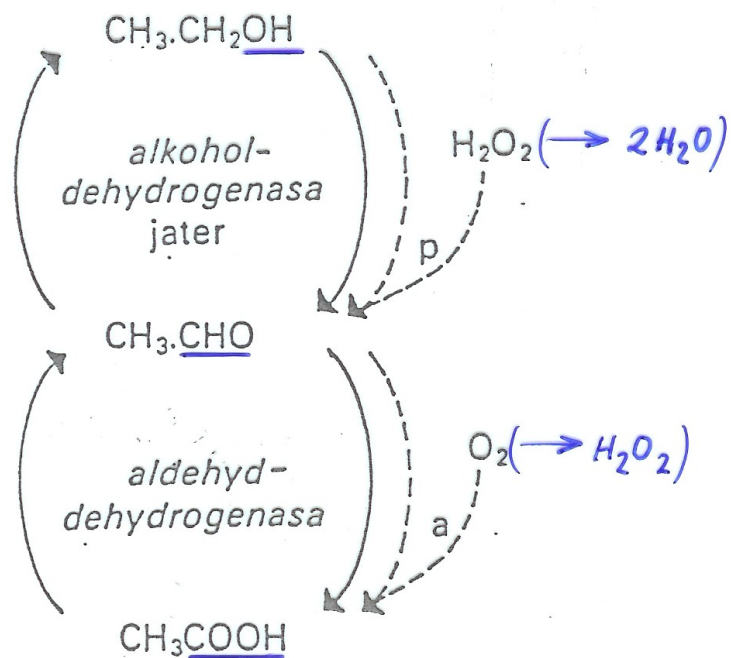
Jsou to v membráně ER zakotvené bílkoviny, zajišťující přenos elektronů z vodíků NADPH + H⁺.

NADPH → flavoprotein → adrenodoxin → cyt P450

Adrenodoxin je protein s nehemovým železem. Přijetí elektronu cyt P450 vyvolá změnu Fe³⁺ → Fe²⁺. Jedině tento oxidační stav Fe je schopen vázat dikyslík (shodné u Hb!!). Druhý přenesený elektron slouží k rozvolnění dvojné vazby již navázaného dikyslíku. Vznikají radikály: R• ze substrátu RH (odnětím vodíku) a •OH z původního dikyslíku. Následuje vytvoření –OH skupiny z obou radikálů.

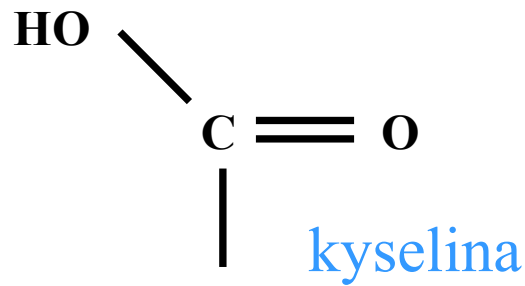
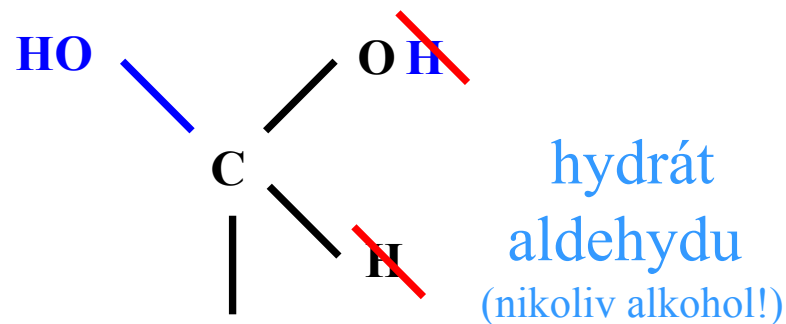
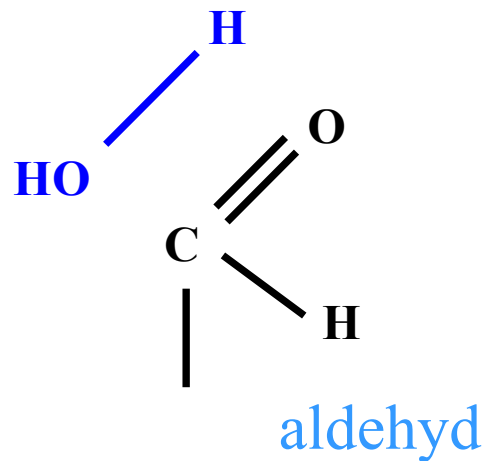


oxidace alkoholů a aldehydů



Postup oxidace ethanolu (vedlejší cesty:
p = peroxidasa, a = aldehydoxidasa)

Oxidace aldehydu na kyselinu :



Odbourání alkoholu :

Pohlaví: muž
Váha: 80 kilogramů

Pohlaví: žena
Váha: 60 kilogramů

muž:

~ 0,1 g EtOH . h⁻¹ . kg⁻¹

žena:

~ 0,085 g EtOH . h⁻¹ . kg⁻¹

oxid uhličitý:

vasodilatace,
zvýšení resorpce

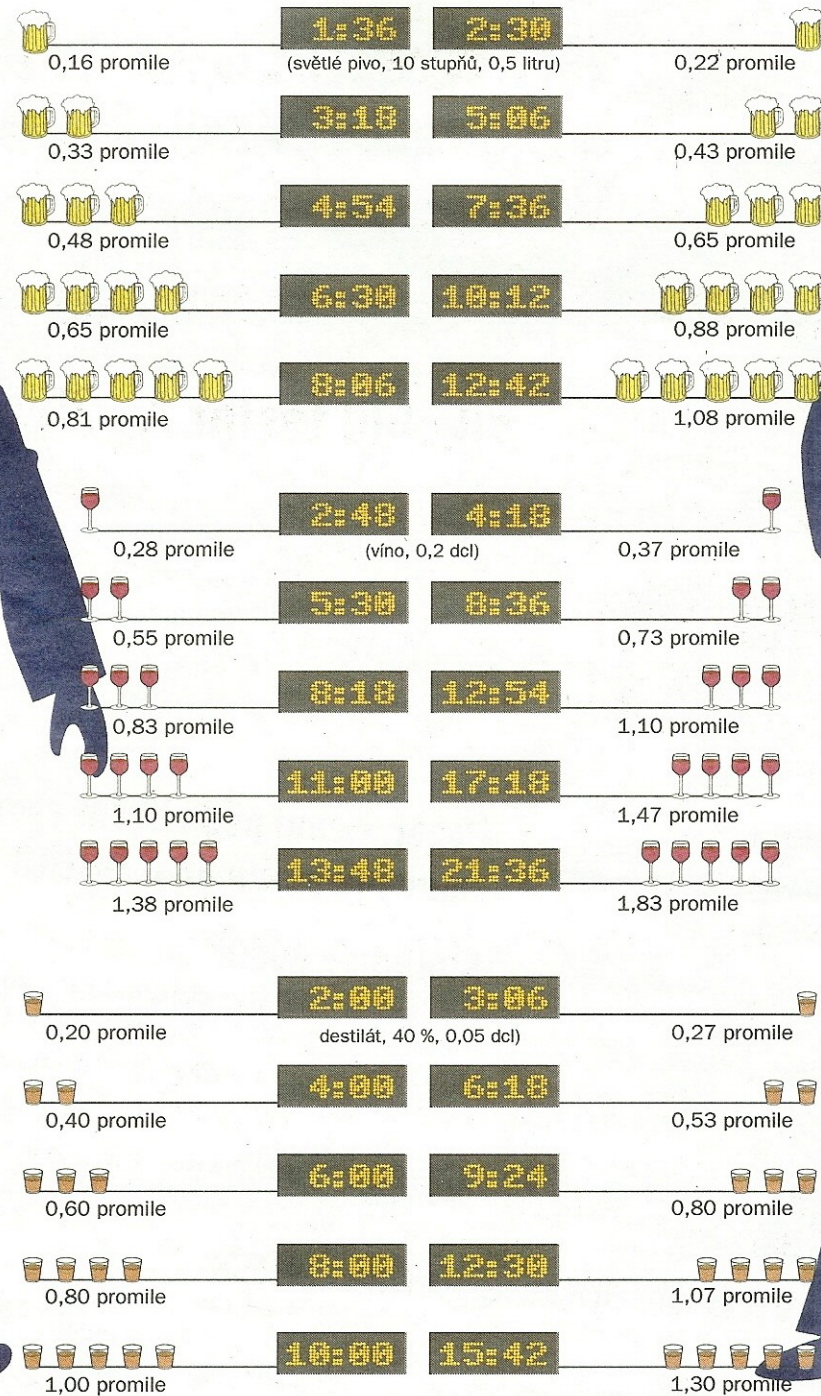
cukr / slad:

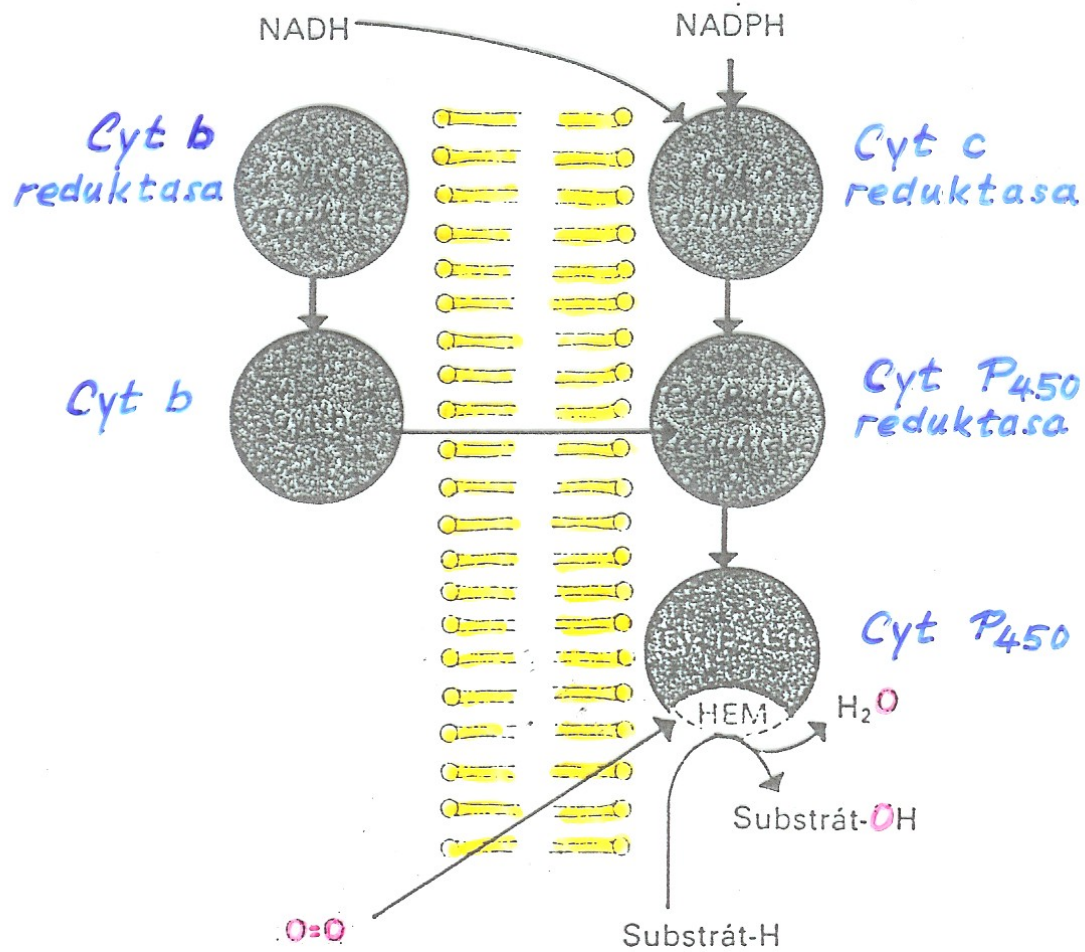
snížení resorpce

aromatické látky /

hořčiny / byliny:

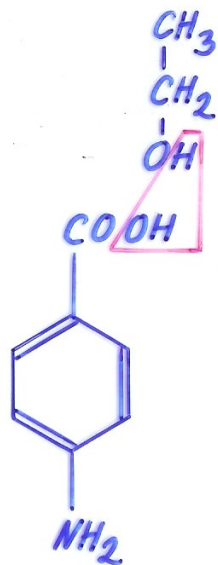
zvýšení resorpce



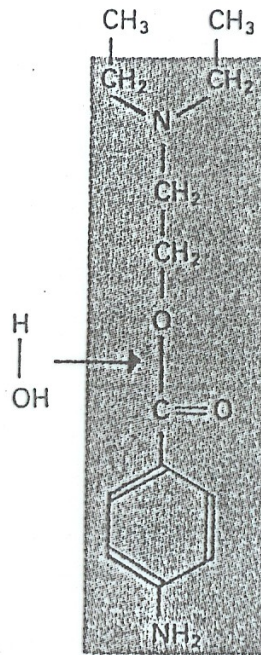


Systém monooxygenas se smíšenou funkcí a transport elektronů v mikrosomech

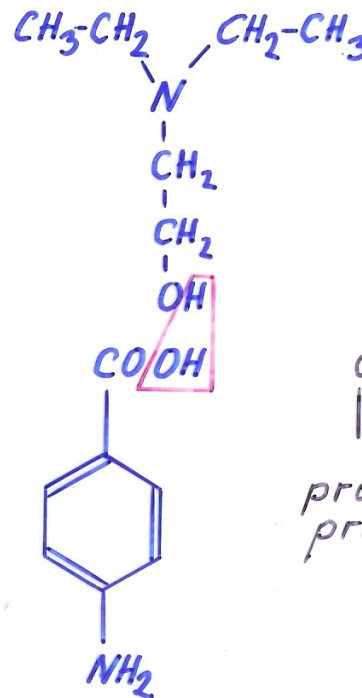
~~ER~~



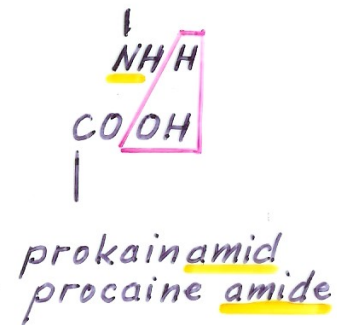
benzokain
benzocaine



Hydrolýza prokainu esterasou
(v rámečku je anesteticky působící struktura)

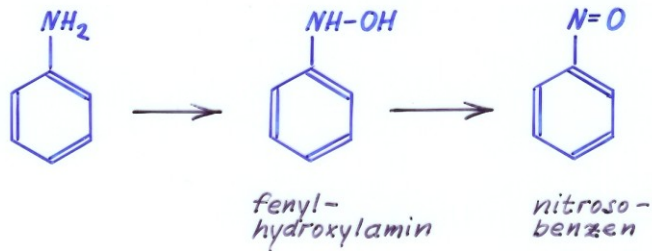
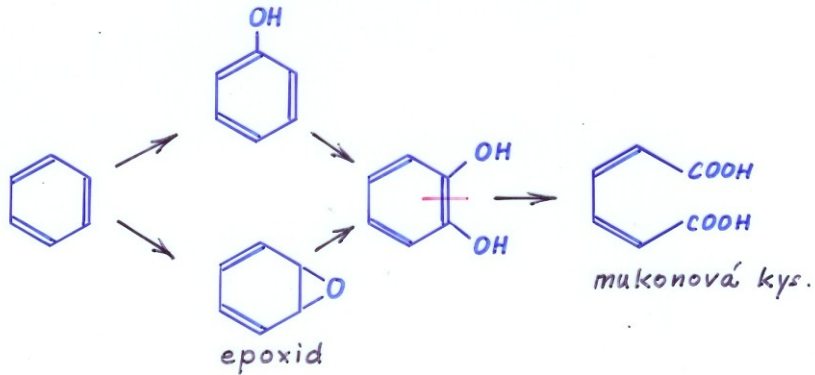
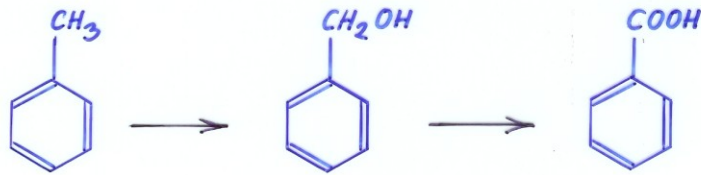
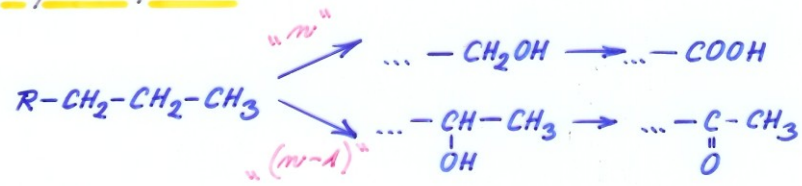


prokain
procaine
„Novocain/e“

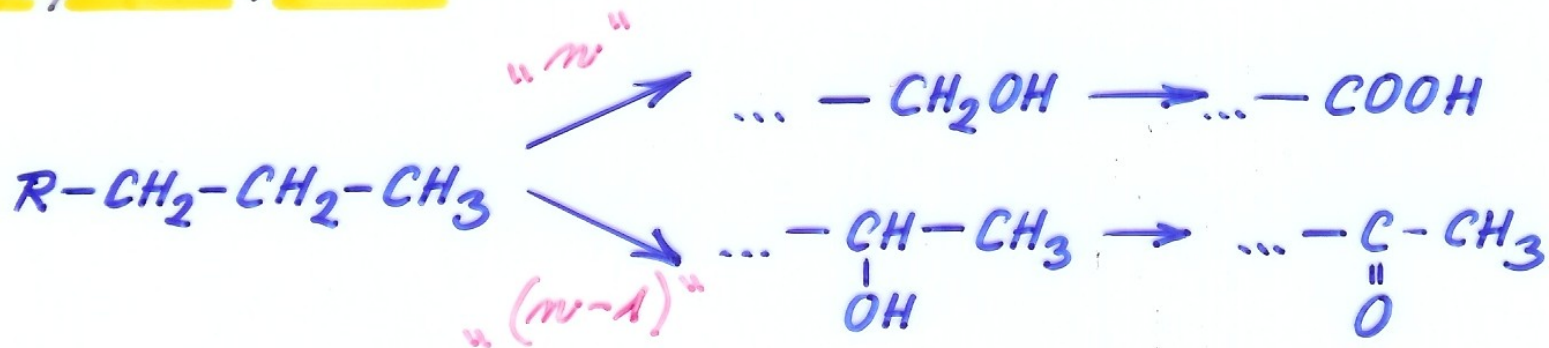


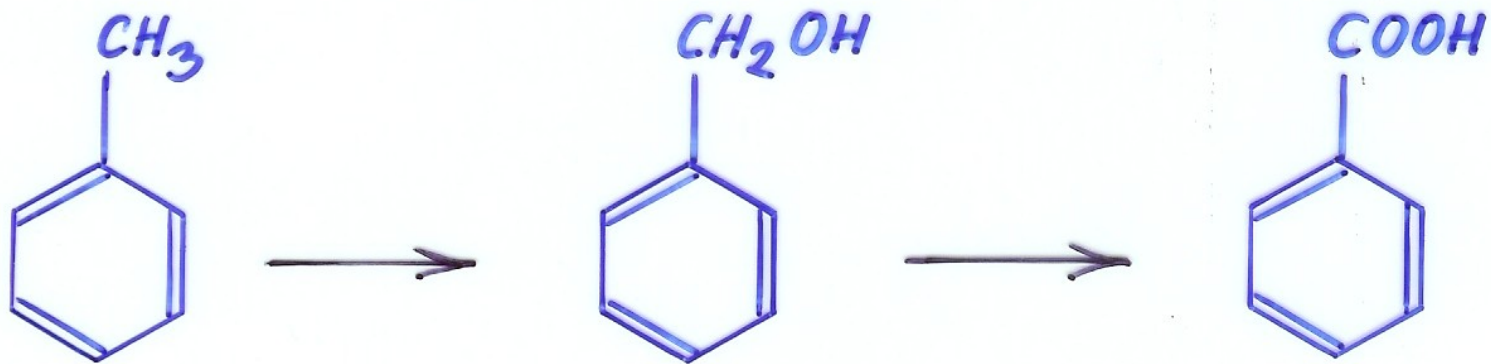
prokainamid
procaine amide

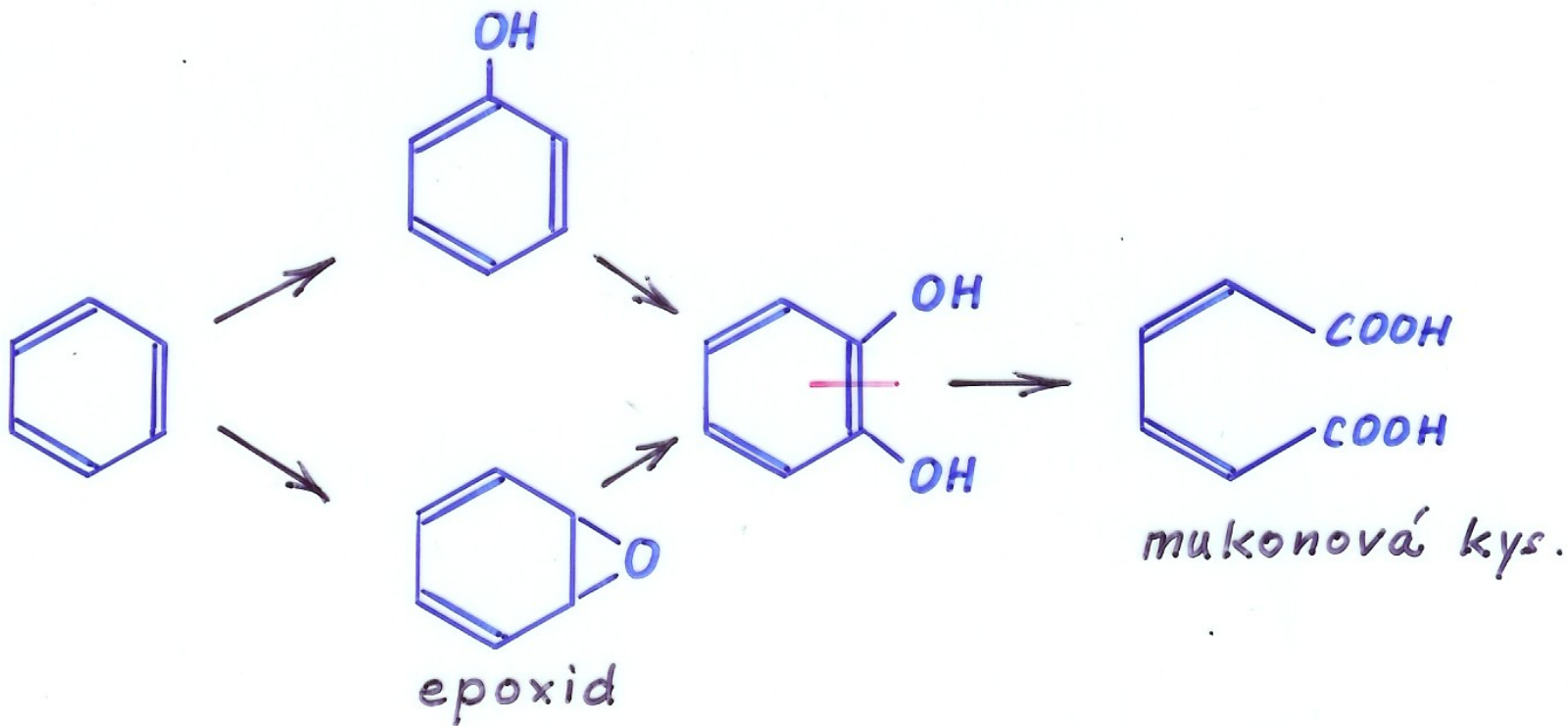
hydroxylace

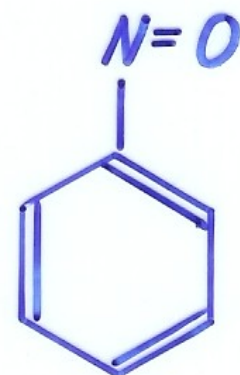
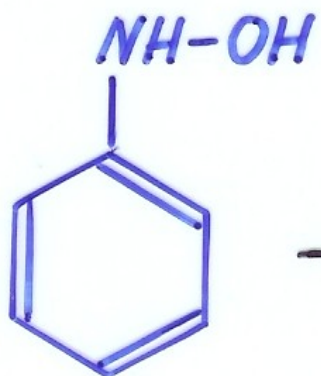
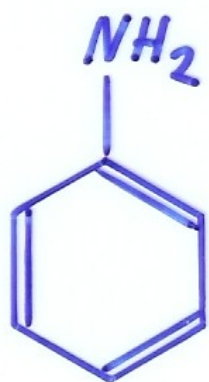


hydroxylase





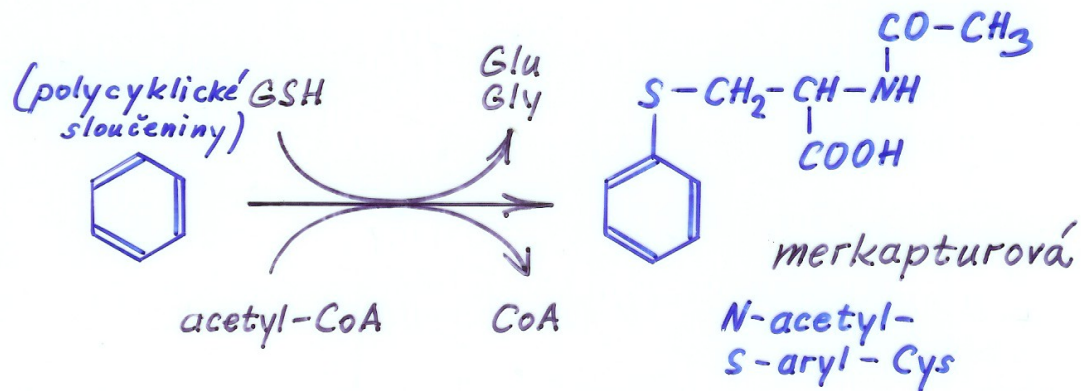
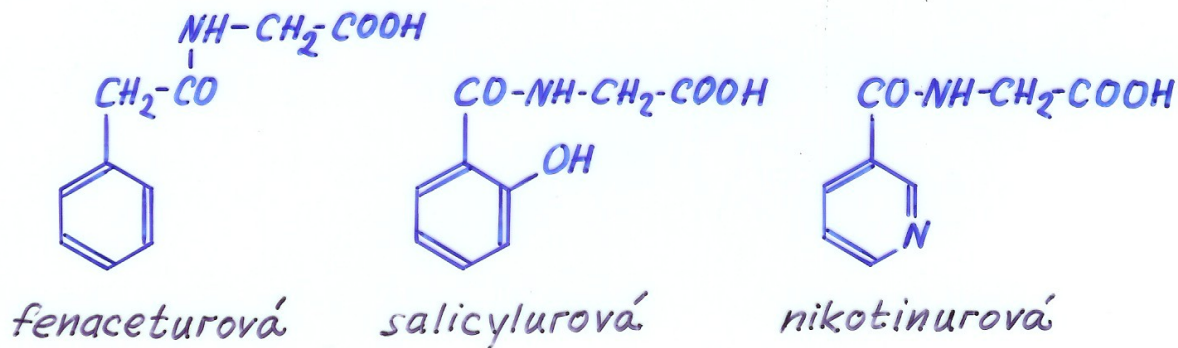
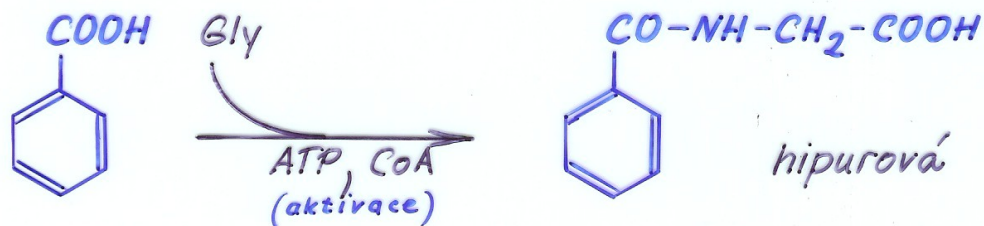




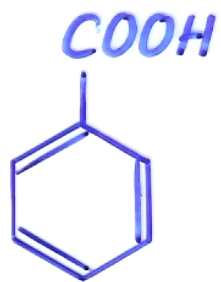
fenyl-
hydroxylamin

nitroso-
benzen

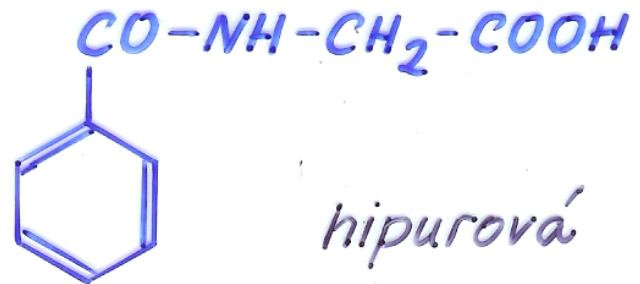
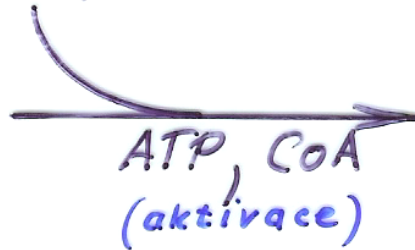
KONJUGACE S AMINOKYSELINAMI



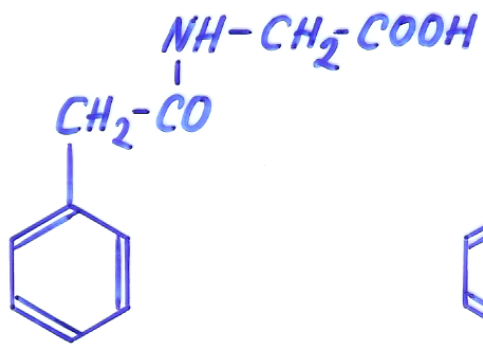
KONJUGACE S AMINOKYSELINAMI



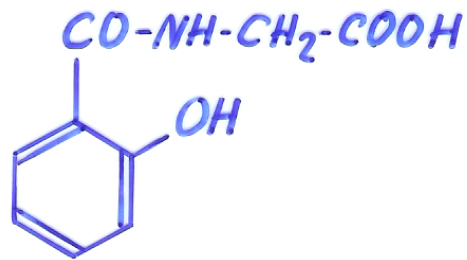
Gly



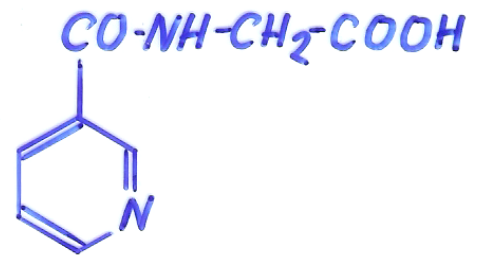
hipurová



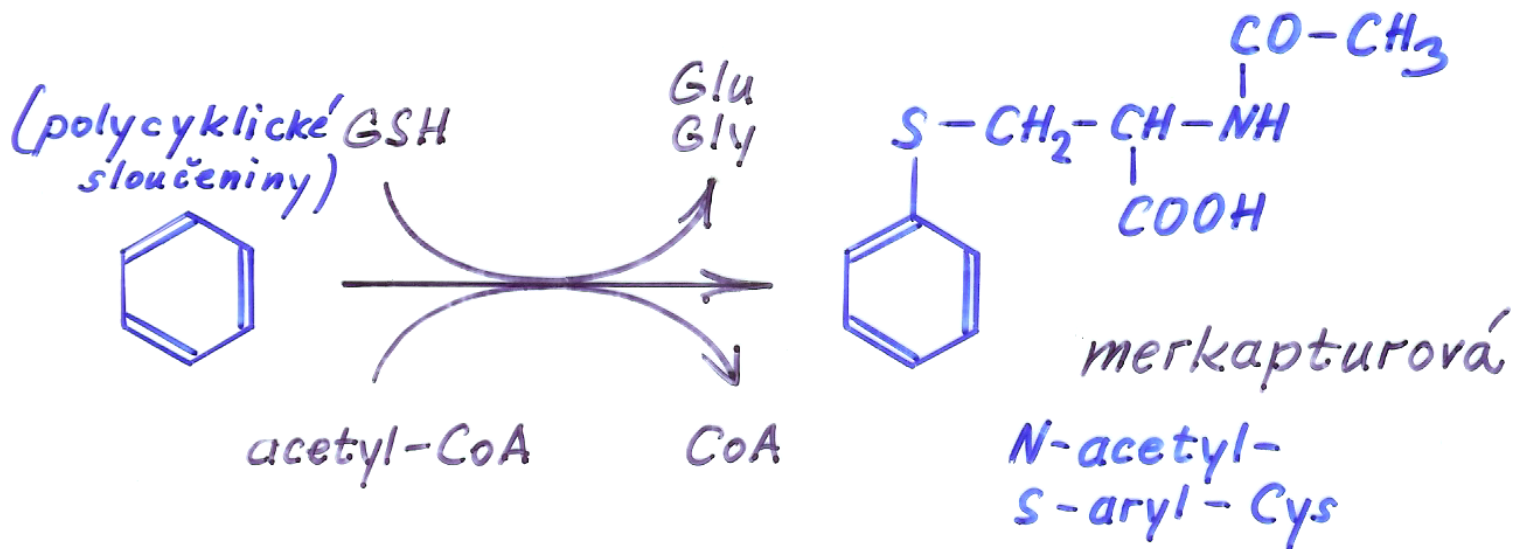
fenaceturová



salicylurová



nikotinurová



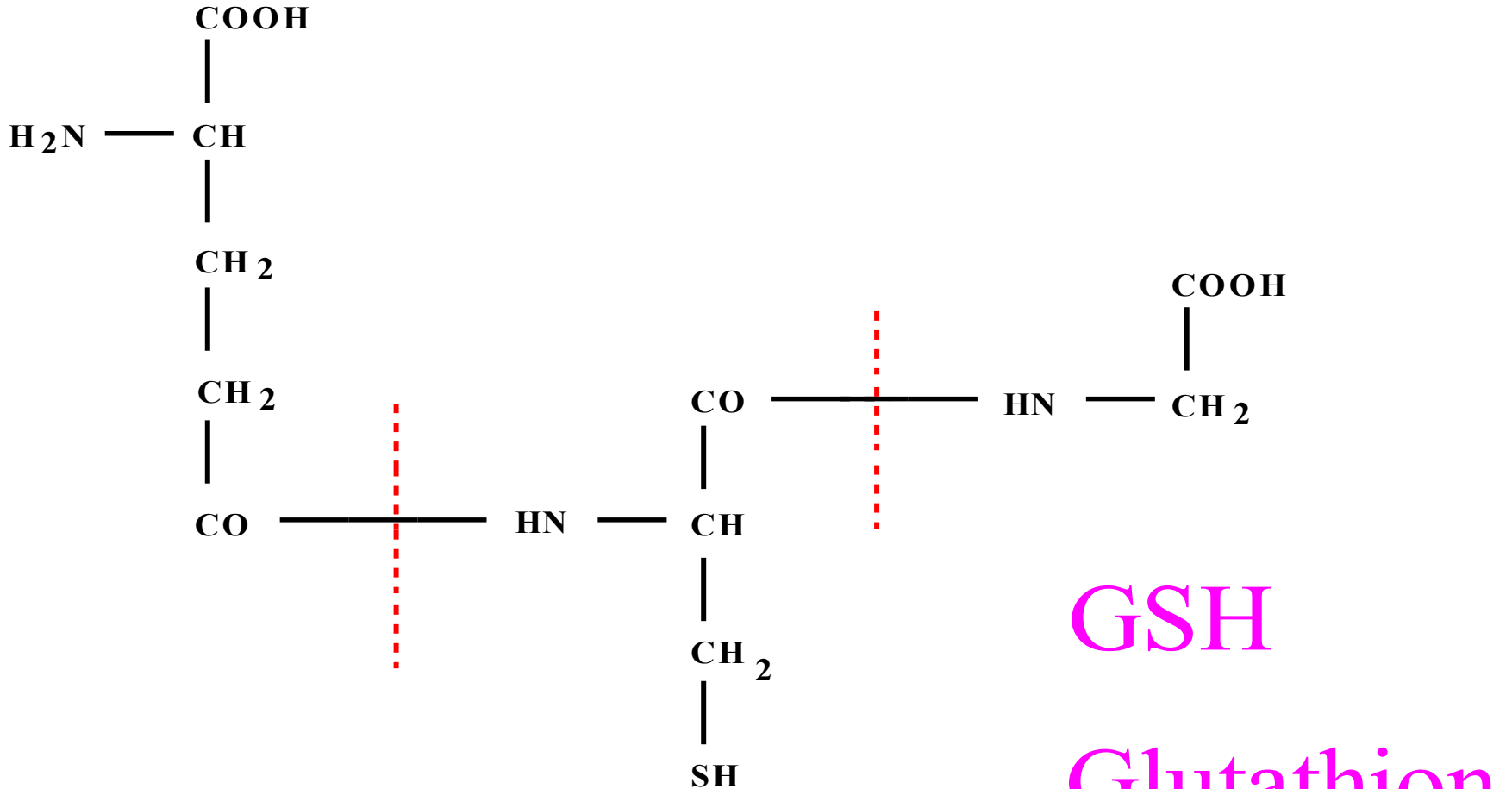
γ -Glu



Cys



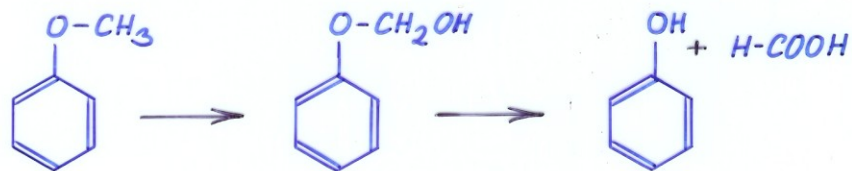
Gly



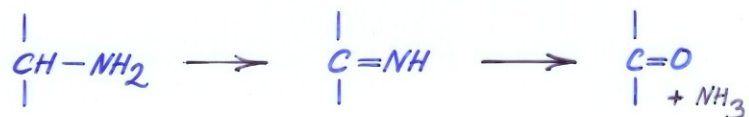
- LTC: GSH
- LTD: Cys-Gly
- LTE: Cys



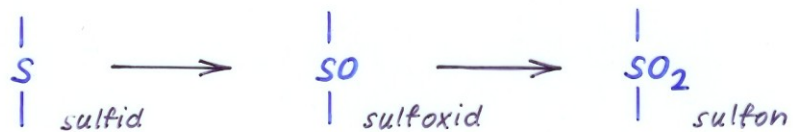
dealkylace



oxidační deaminace



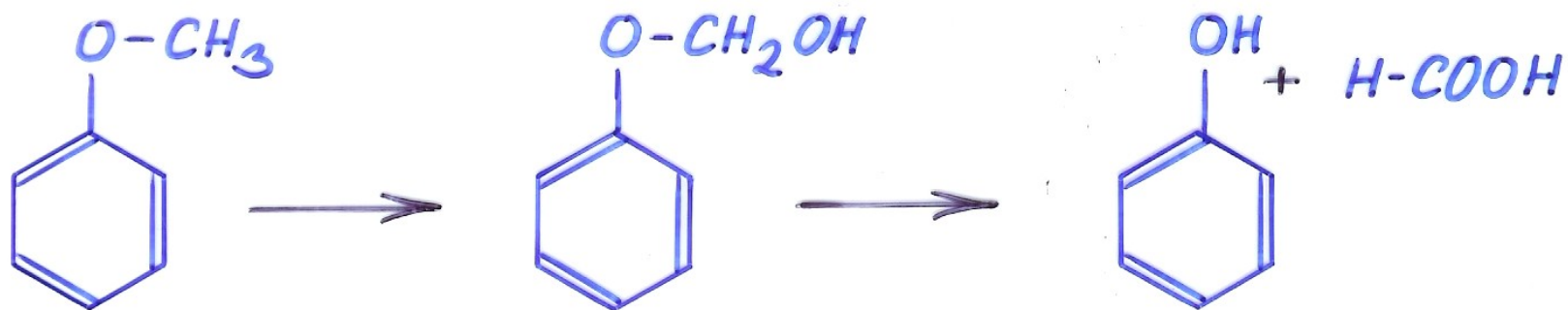
oxidace sulfidů



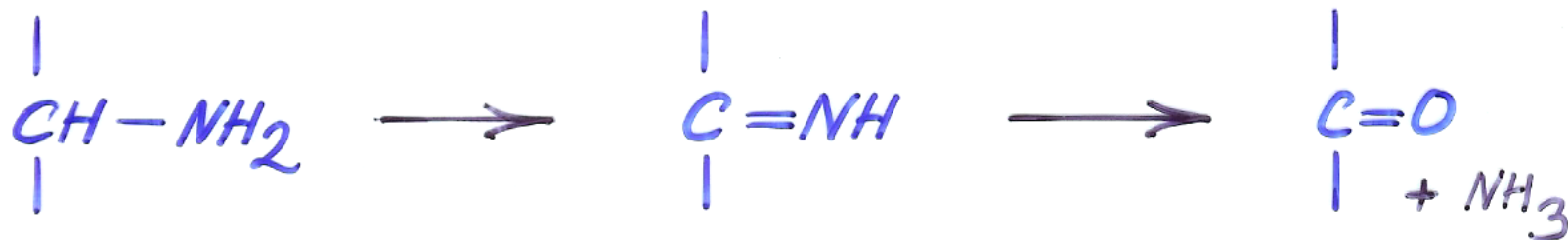
desulfurace



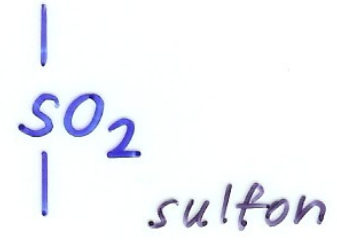
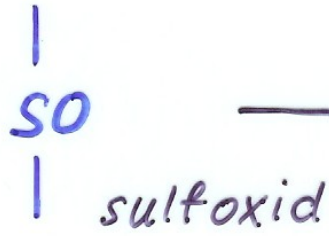
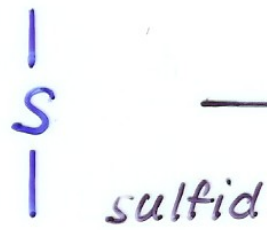
dealkylate



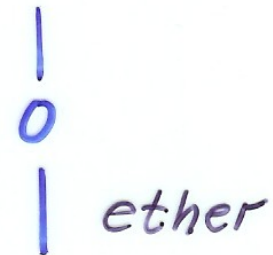
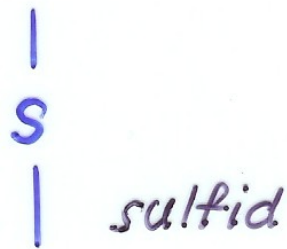
oxidační deaminace



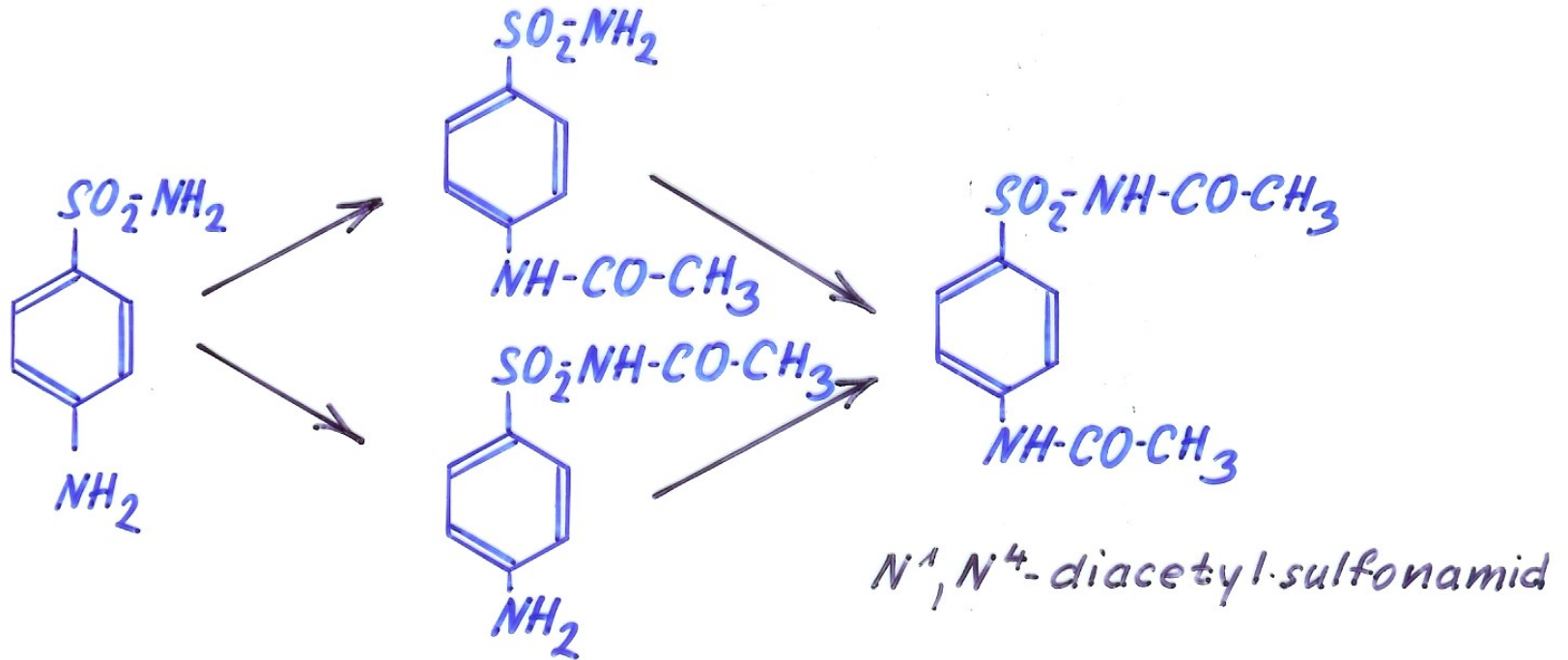
oxidace sulfidů



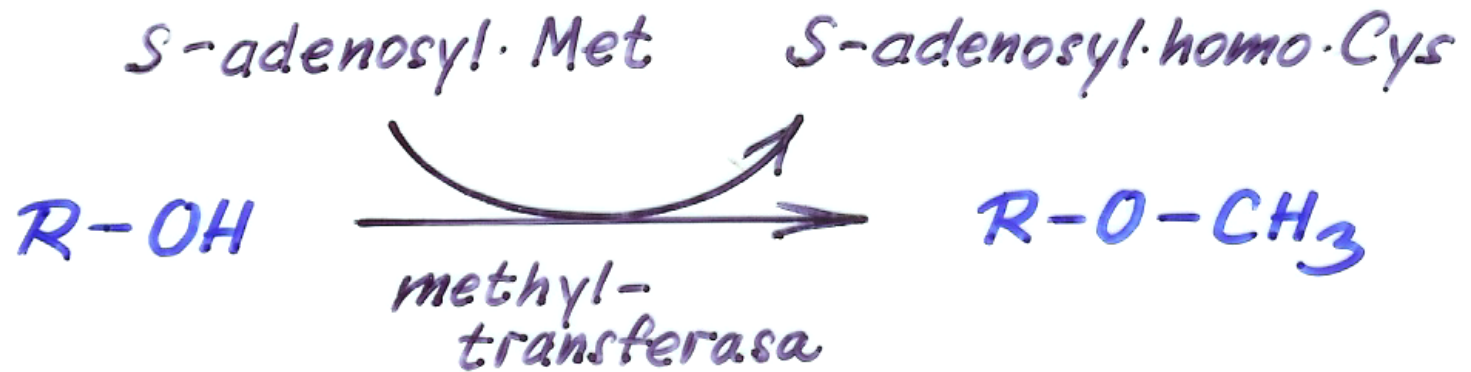
desulfurace



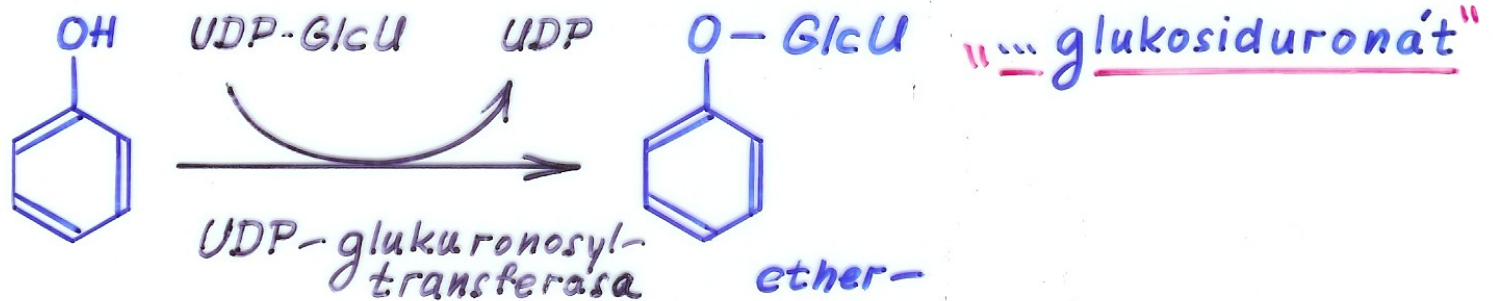
ACYLACE



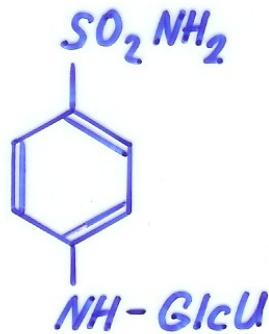
ALKYLACE



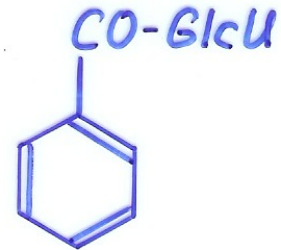
KONJUGACE



anilin -

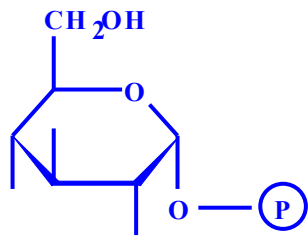


sulfonamid-
-glukosiduronát

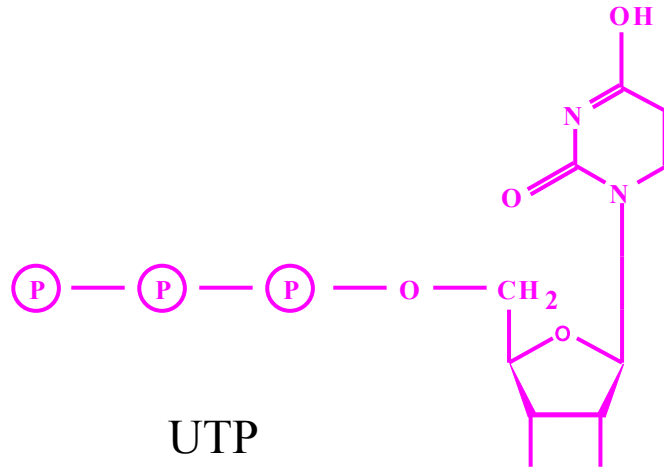


ester-

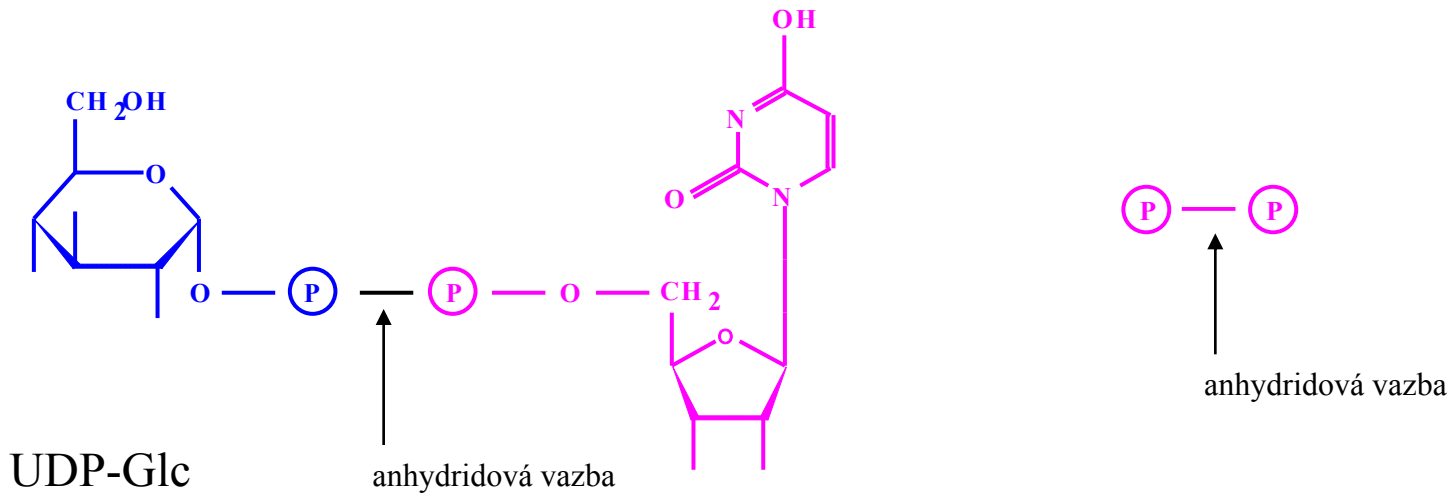
Vznik UDP-Glc :



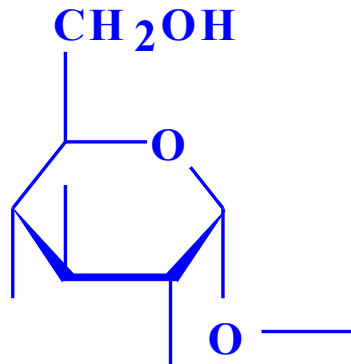
Glc-1-P



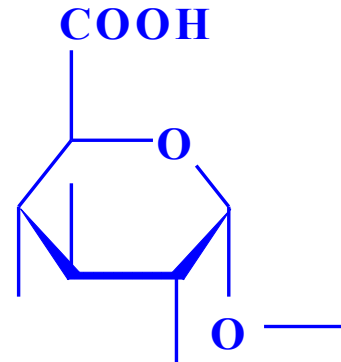
UTP



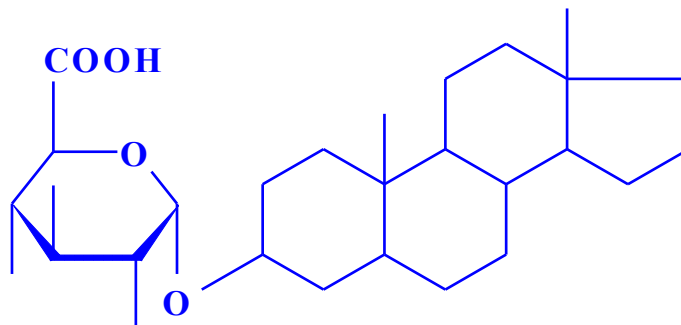
Konjugace s kys. glukuronovou („GlcUA“):



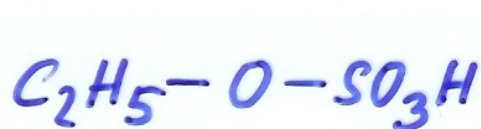
UDP-Glc



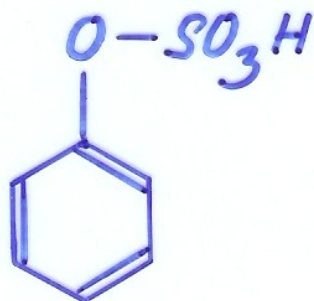
UDP-GlcUA



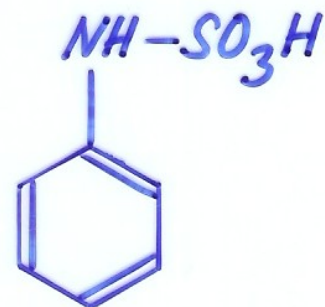
steroid-3-glukosiduronát
(schematicky)



alkyl-

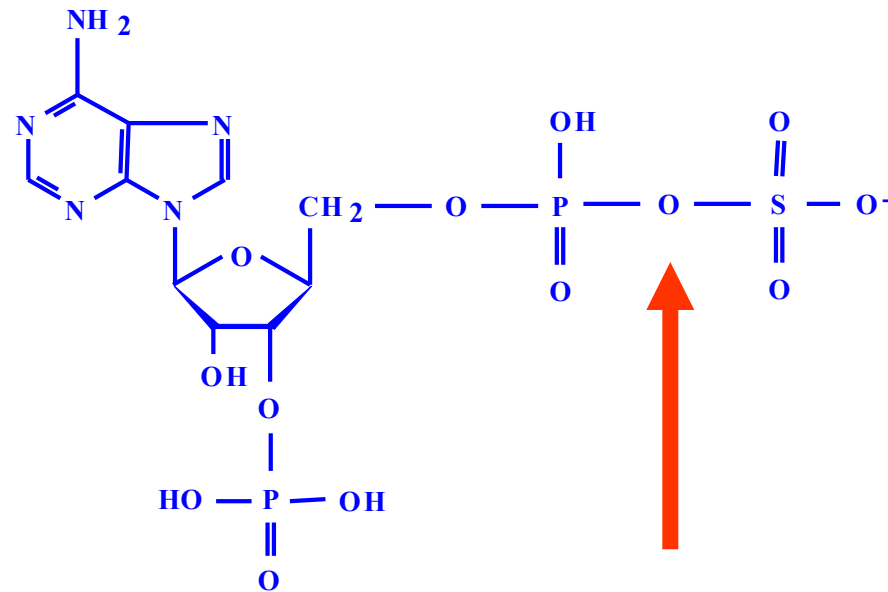


aryl-
-hydrogensulfát



N-aryl-amino-

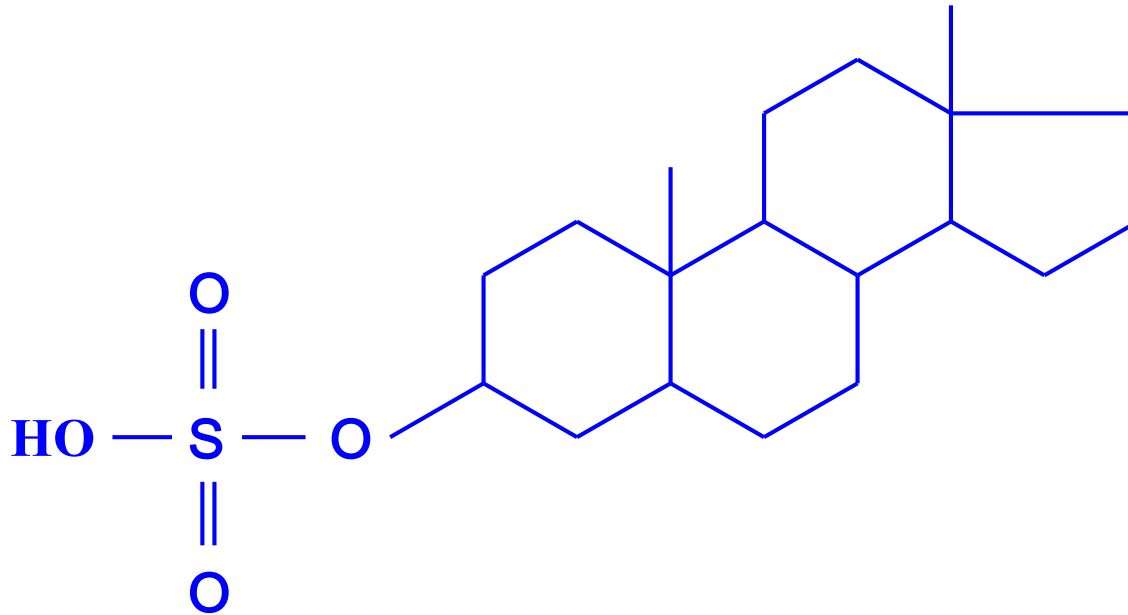
„PAPS“ :



**anhydridová
vazba**

= 3'- fosfoadenosin - 5'- fosfosulfát = „aktivní sulfát“

Konjugace s kys. sírovou :



Schématicky je znázorněn **alkylsulfát** tj. ester kys sírové a 3β-OH steroidu.
Tento typ konjugátů je u steroidů méně častý než **glukosiduronát**.

Relativní kapacity
některých konjugačních reakcí

Kapacita	Reakce
Vysoká	Tvorba glukosiduro- nátů
Střední	Acetylace, konjugace s aminokyselinami
Nízká	Sulfatace, konjugace s glutathionem

Reakce 1. fáze metabolismu xenobiotik u člověka

Reakce	Subcelulární lokalizace enzymu a koenzymu
Oxidace:	
C- a N-hydroxylace	mikrosomy (NADPH)
N- a S-oxidace	mikrosomy (NADPH)
Dealkylace	mikrosomy (NADPH)
Deaminace	mikrosomy, mitochondrie
Sulfoxidace a desulfurace	mikrosomy
Oxidace alkoholů	cytosol (NAD ⁺), mikrosomy (NADPH)
Oxidace aldehydů	cytosol (NAD ⁺)
Redukce:	
Nitro- a azoredukce	mikrosomy, cytosol
Hydrolýza:	
Deesterifikace	mikrosomy, cytosol
Deamidace	mikrosomy, cytosol

2. fáze Přehled konjugačních mechanismů xenobiotik u člověka

Konjugační činidlo (endogenní)	Aktivované konjugační činidlo	Xenobiotikum podléhající konjugaci	Produkt konjugace
glukuronát	UDP-glukuronát	Mnoho látek, obsahujících -OH, -COOH, -NH ₂ , =NH, -SH	glukosiduronáty
H ₂ SO ₄	„aktivní sulfát“ PAPS	aromat. -OH a -NH ₂ heterocyklické -OH	aryl-, alkyl-sulfáty
(methionin)	S-adenosylmethionin	aromatické látky s -OH, -NH ₂ , -SH	O-methylderiváty (N-, S-)
glukosa	UDP-glukosa	aromat. -OH, -COOH	O-glukosidy ¹⁾
acetát	acetyl-CoA	sloučeniny s -NH ₂	N-acetylderiváty
glycin	—	aromat. a heterocyklické kyseliny	hippurová kys. a obdobné látky
glutamin	—	aryloctové kyseliny	deriváty glutaminu
glutathion	—	polycyklické aromatické sloučeniny	merkapturová kyselina

¹⁾ na člověka v nepatrné míře

