

Biotransformace II: metabolismus cizorodých látek a regulace hladin biotransformačních enzymů

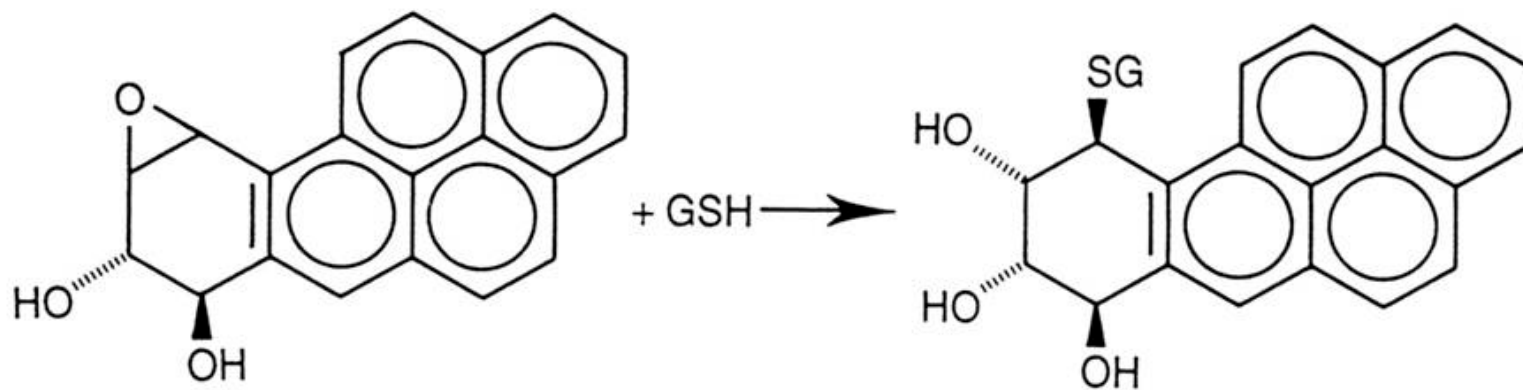
Enzymy metabolismu cizorodých látek

- ▶ **Enzymy 1. fáze biotransformace xenobiotik, steroidních hormonů a mastných kyselin** – monooxygenázy (CYP, AKR, FMO), reduktázy (AKR, NQO), hydrolázy (esterázy, epoxidhydrolázy); další reakce: hydratace, isomerace.
- ▶ **2. fáze biotransformace** – transferázy (GST, UDPGT, SULF, acetylázy aj.); antioxidační enzymy (SOD, CAT, GPx, GR).
- ▶ **3. fáze biotransformace** (ABC transportéry)

Enzymy 2. fáze biotransformace:

- Glutathion-S-transferázy (GST)
 - Uridindifosfoglukuronyltransferázy (UDPGT)
 - Sulfotransferázy (SULF)
 - N-, O-acetyltransferázy (NAT, OAT)
 - Methyltransferázy
 - Enzymy syntézy kyseliny merkapturové
-
- Antioxidační enzymy - NQO, GST, GSPx, GR, CAT, SOD

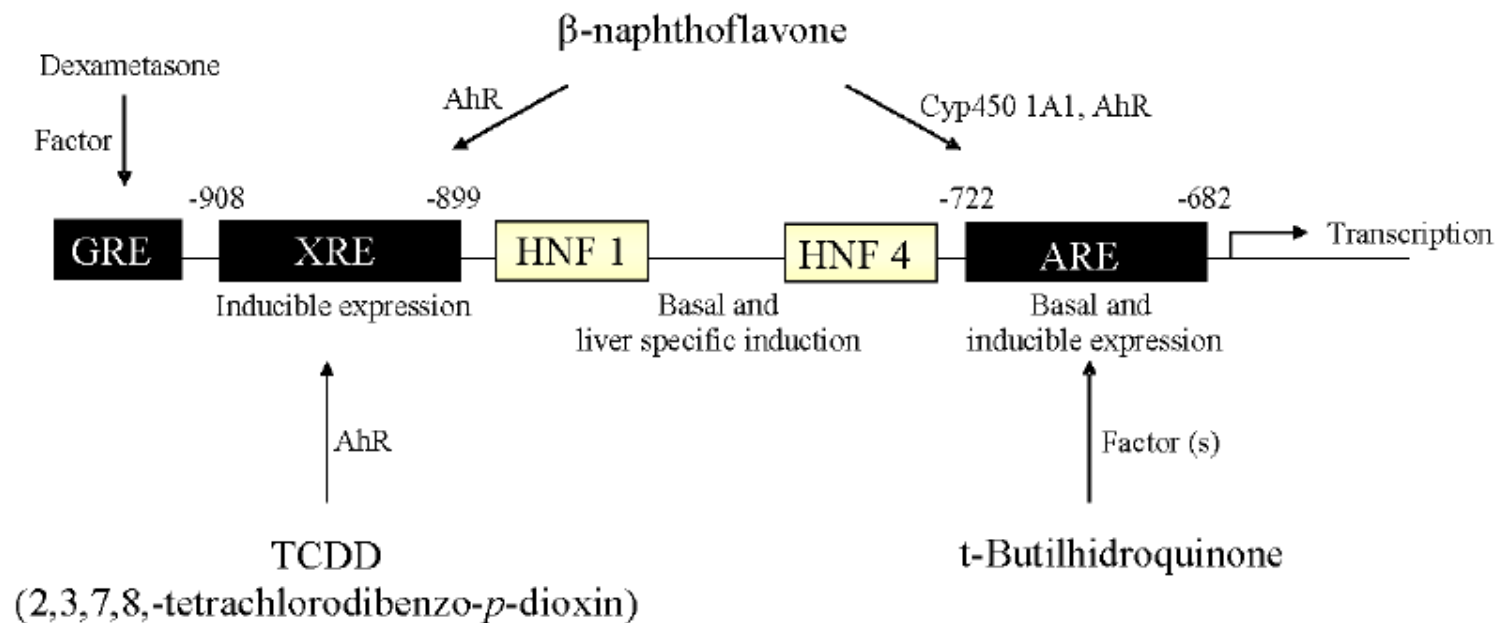
Glutathion-s-transferázy – typické schéma konjugační reakce



Reaktivní intermediát
BaPDE
(příklad elektrofilního
substrátu)

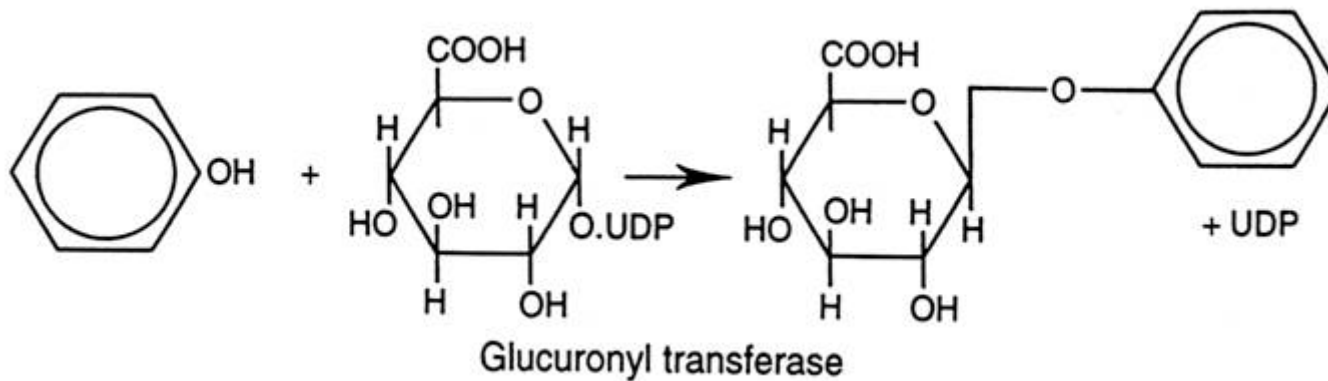
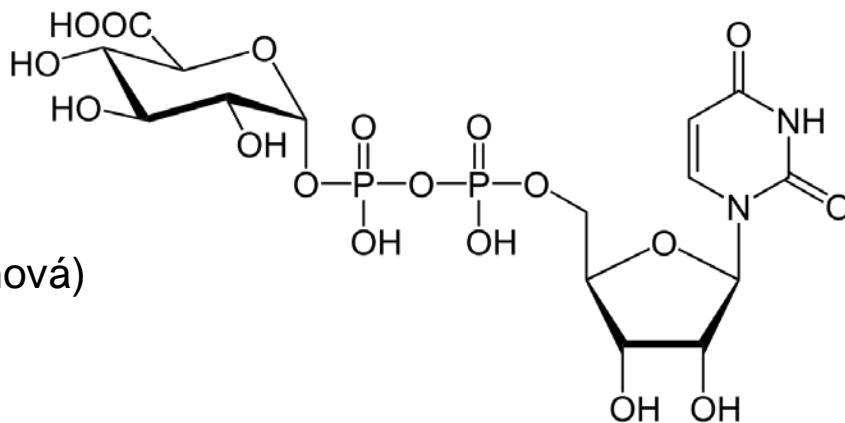
Konjugát

Regulace genové exprese isoenzymů GST



UDP-Glukuronyltransferázy

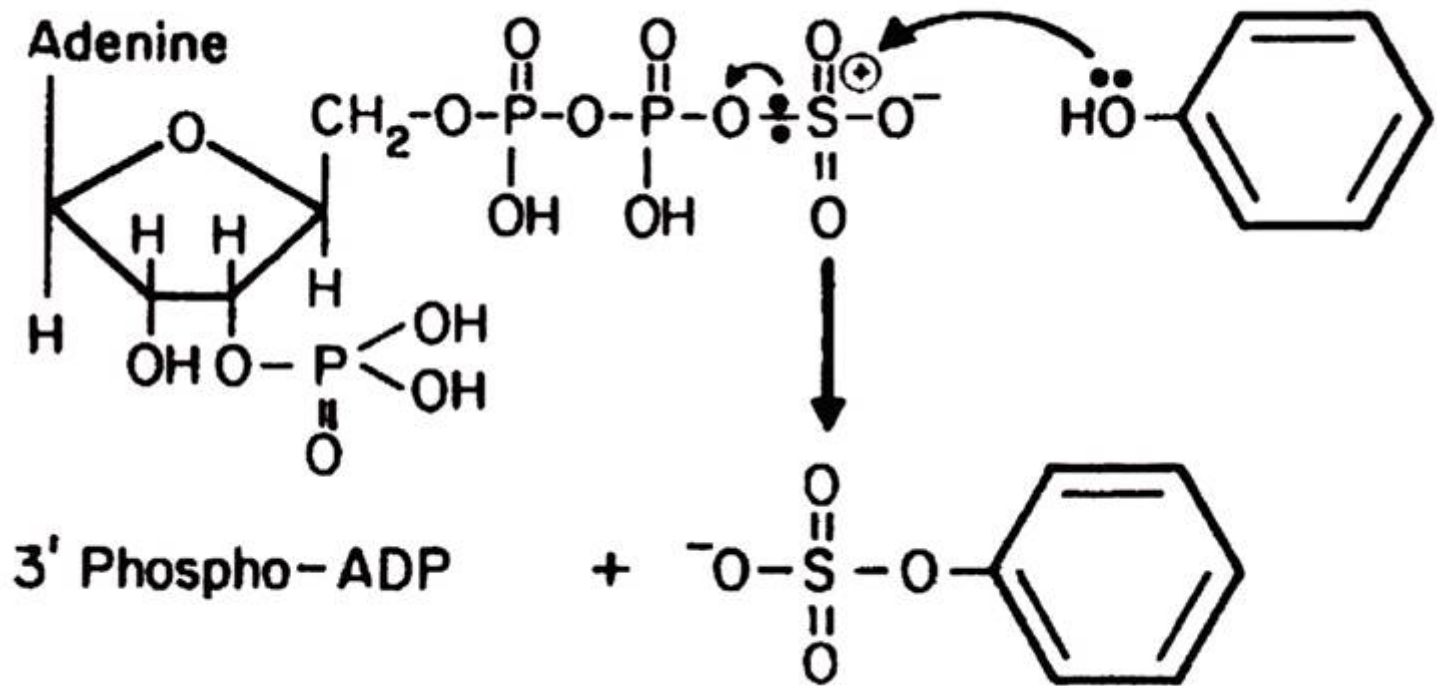
Elektrofilní kyselina UDP-glukuronová)



- substráty jsou nukleofilní xenobiotika / intermediáty (fenoly, alkoholy, aminy, karboxylové kyseliny)

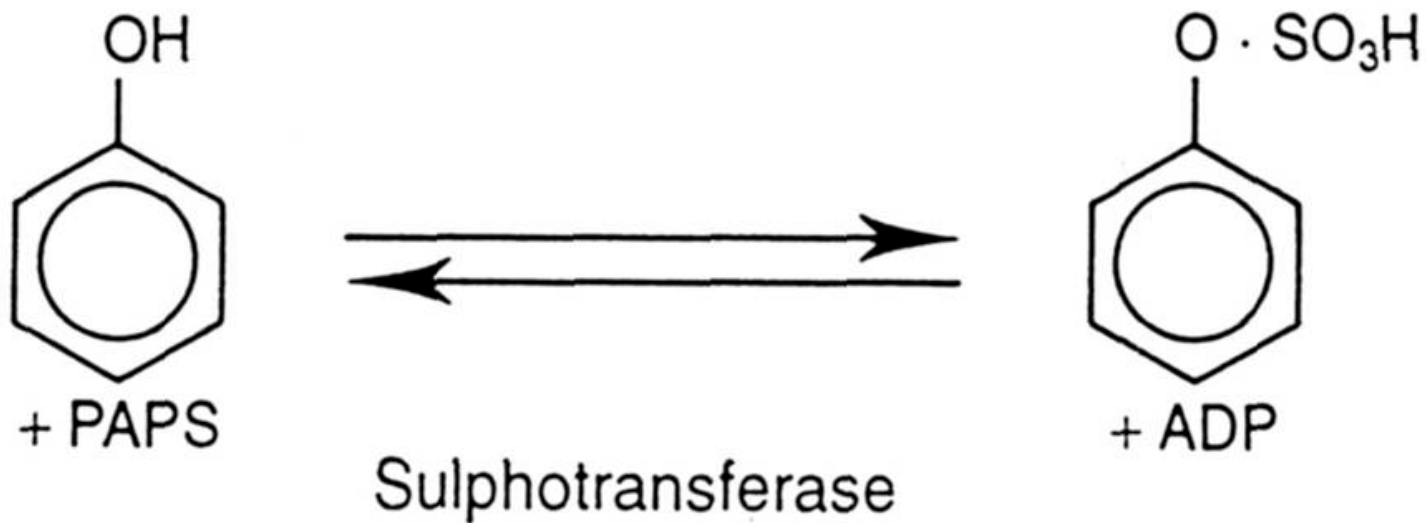
Sulfotransferázy

- ▶ elektrofilní konjugační agens 3'-fosfoadenosin-5'-fosfosulfát (PAPS) reaguje s fenolem aj. nukleofily



Sulfotransferázy

Sumární rovnice



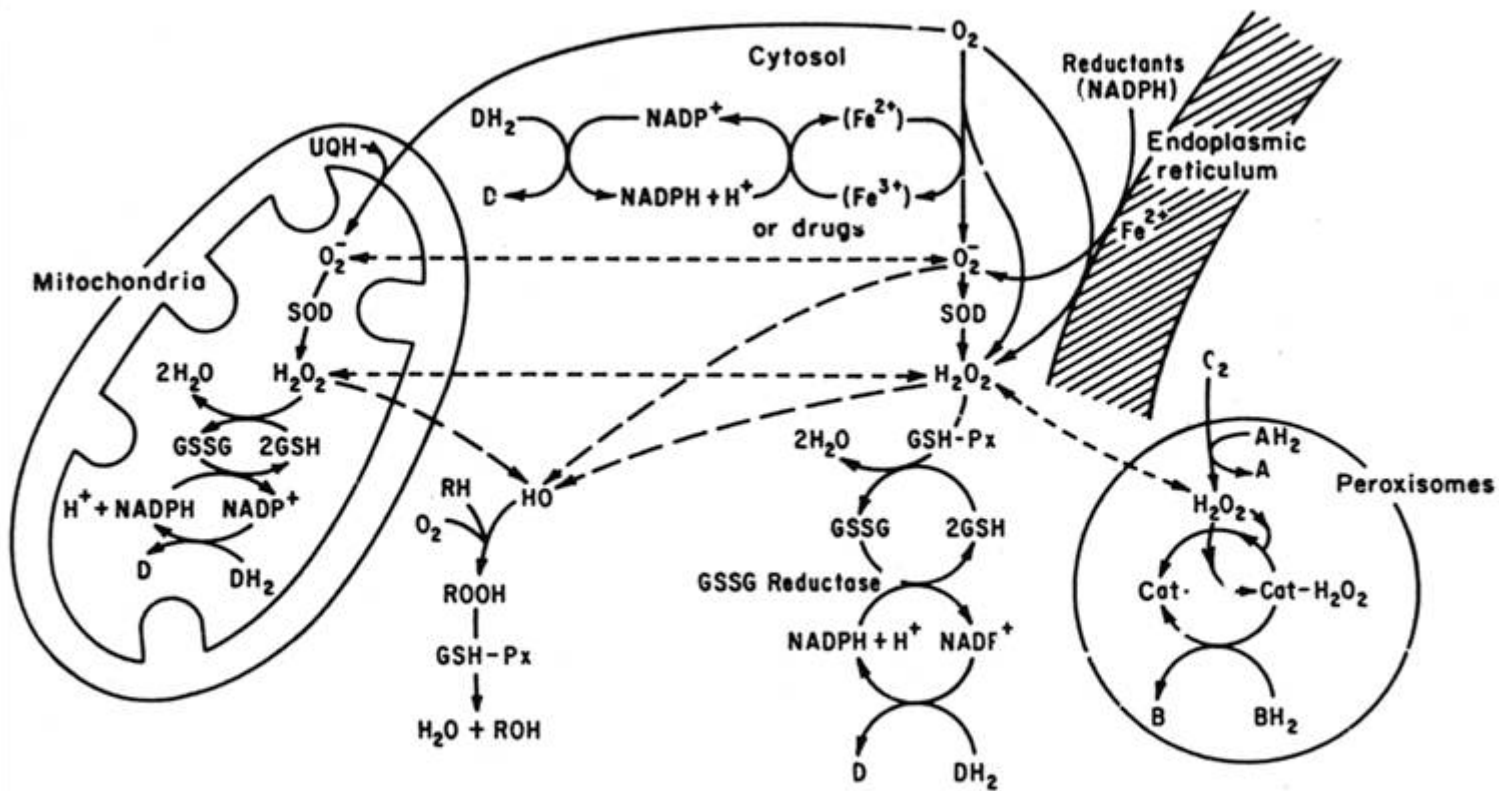
ANTIOXIDAČNÍ OBRANNÉ SYSTÉMY

- ▶ Nízkomolekulární antioxidanty (lipofilní a hydrofilní)
- ▶ Antioxidační enzymy (NQO, GST, GSPx, GR, CAT, SOD)

Antioxidační obranné systémy (enzymy):

- **Superoxiddismutázy** katalyzují dismutaci O_2^- na H_2O_2 - Cu/Zn SOD (cytosol, jádro), Mn SOD (mitochondrie), CuSOD (primárně plasma)
- **Kataláza** katalyzuje dismutaci H_2O_2 , redukuje methyl- a ethylhydroperoxydy; tetramerní hemoprotein (peroxisomy)
- **Glutathionperoxidáza** katalyzuje redukci H_2O_2 a dalších hydroperoxidů (včetně lipidperoxidů); selenoprotein (výskyt primárně v cytosolu, také v mitochondriích)
- **Glutathion-S-transferázy** redukují hydroperoxydy, výskyt v cytosolu, existuje také „mikrosomální“ GST v bun. membránách
- **Glutathionreduktáza** katalyzuje redukci nízkomolekulárních disulfidů, hlavně oxidovaný glutathion („GSH cyklus“)
- **NADPH/chinonoxidoreduktázy** (NQO) redukuje chinony na katecholy

Antioxidační enzymy vs. ROS

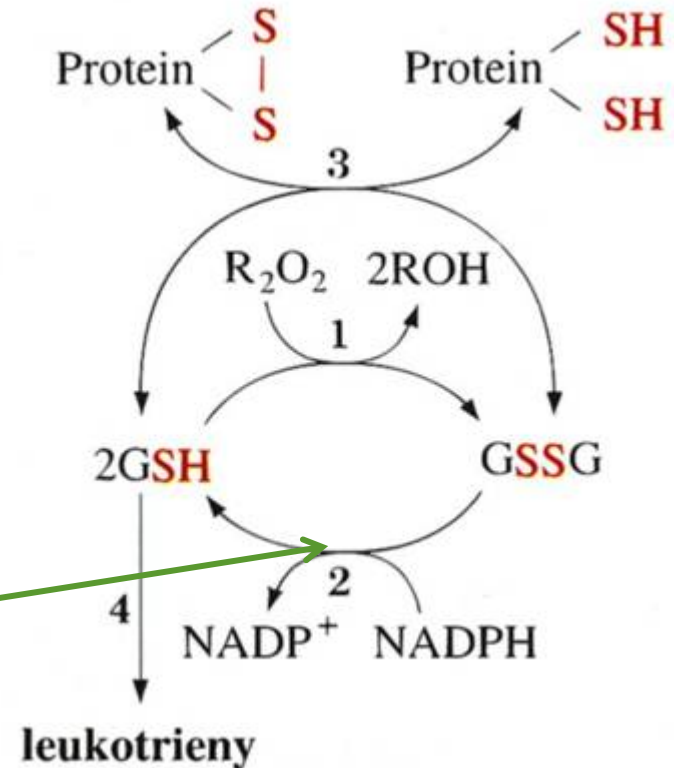
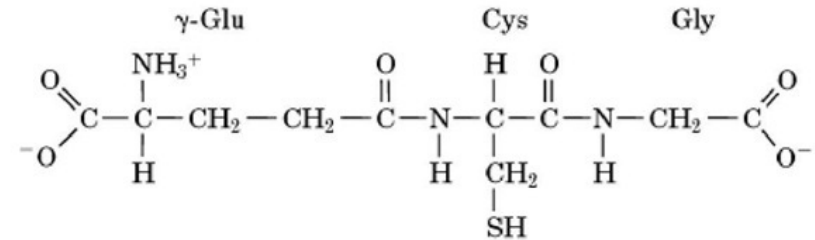


Glutathion jako antioxidant

- ▶ **Funkce GSH:**
 - redukce disulfidických můstků
 - přímá reakce s ROS a kyslík. metabolity (lipid. peroxidy...)
 - kofaktor glutathionperoxidáz (Se-dependentních GPx, GST)

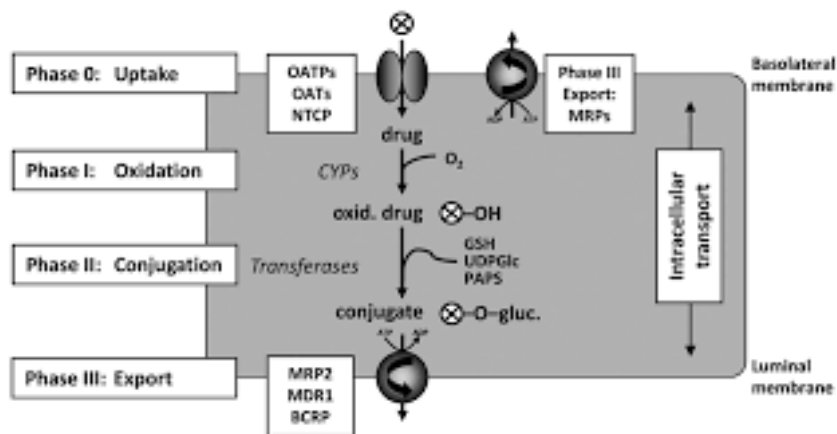
- ▶ **Další funkce:**
 - kofaktor konjugačních reakcí katalyzovaných GST, např. s fenoly
 - účast v biosyntéze leukotrienů

- ▶ **Redukce GSSG na GSH pomocí GR**



3. FÁZE BIOTRANSFORMACE

3. Fáze biotransformace (ABC transportéry)



Phase 0 and phase III transport in various organs: Combined concept of phases in xenobiotic transport and metabolism, Döring 2014

3. Fáze biotransformace (ABC transportéry)

- ▶ Nejvýznamnější zástupci ABC (ATP Binding Cassette) transportérů:
- ▶ **ABCC** – transport aniontů včetně S-glutathionyl- a sulfátových konjugátů
MRP1 (ABCC1, *mrp1* gen) transportuje přes membránu LTC₄, D₄, E₄; komplexuje oxidovaný glutathion (GSSG)
- ▶ **ABCB** – transport peptidů, transmembránový transport xenobiotik v játrech, placentální bariéry aj.
P-glykoprotein (P-gp = ABCB1, *mdr1* gen) odstraňuje Vinca alkaloidy (vincristine, vinblastine), anthracykliny (doxorubicin, daunorubicin), taxoly (paclitaxel)

Chemosensitizers: calcium channel blockers (verapamil), antagonisté calmodulinu (chlorpromazine), steroidy (prog., kortisol, tamoxifen), xanthiny (pentoxyphiline)
- ▶ **ABCG2** (**BCRP**, breast cancer resistance protein) – velmi častá „overexprese“ v karcinomu prsu;