

# Μεταβολισμός Ξενοβιοτικών

Στάγκος Δημήτριος  
Επίκουρος Καθηγητής

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας  
Τμήμα Βιοχημείας & Βιοτεχνολογίας  
Εργαστήριο Φυσιολογίας Ζωικών Οργανισμών



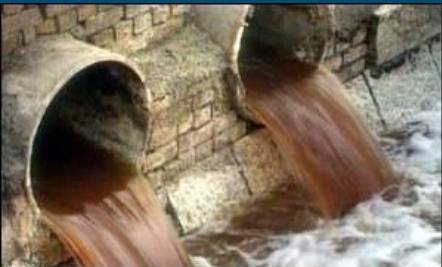
- Ορισμούς σχετικά με τον ξενοβιοτικό μεταβολισμό.
- Γενικές αρχές του ξενοβιοτικού μεταβολισμού.
- Αντιδράσεις του μεταβολισμού των ξενοβιοτικών.

# ΞΕΝΟΒΙΟΤΙΚΑ (XENOBIOTICS)

- Ξενοβιοτικά είναι οι χημικές ενώσεις που δεν παράγονται από έναν οργανισμό αλλά τις προσλαμβάνει μέσω του περιβάλλοντος στο οποίο ζει.



- **Οι ξενοβιοτικές ουσίες περιλαμβάνουν:**
  - **Συνθετικές χημικές ενώσεις (π.χ. φάρμακα, χημικά που χρησιμοποιούνται στις βιομηχανίες, εντομοκτόνα, χημικές ενώσεις που ρυπαίνουν το περιβάλλον, χημικές ενώσεις που παράγονται κατά το μαγείρεμα των τροφών).**





- Οι ξενοβιοτικές ουσίες περιλαμβάνουν:

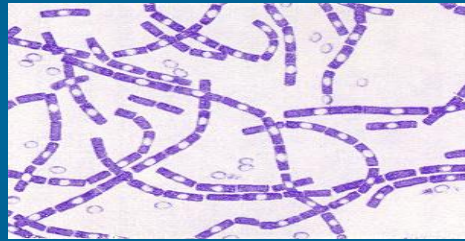
- Φυσικά χημικά (π.χ. χημικές ενώσεις που παράγονται από φυτά, ζώα, μύκητες, βακτήρια).



ΦΥΤΟΤΟΞΙΝΕΣ



ΖΩΟΤΟΞΙΝΕΣ



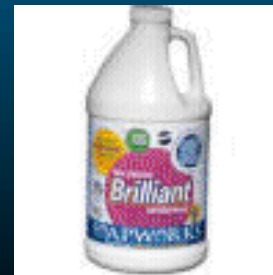
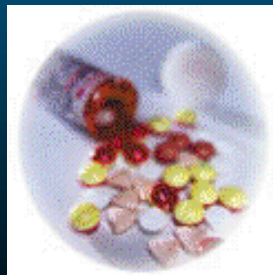
ΒΑΚΤΗΡΙΟΤΟΞΙΝΕΣ

Τα δηλητήρια είναι ξενοβιοτικές ουσίες αλλά οι ξενοβιοτικές ουσίες δεν είναι όλες δηλητήρια.

Αντιθέτως ορισμένα ξενοβιοτικά μπορεί να έχουν θετική επίδραση στον ανθρώπινο οργανισμό (π.χ. φάρμακα)

## Η έκθεση σε ξενοβιοτικά μπορεί να οφείλεται:

- Φυσικό περιβάλλον
- Εργασιακό περιβάλλον
- Φαρμακευτικές θεραπείες
- Διατροφή
- Ατυχήματα
- Εσκεμμένες ενέργειες



**COCA-COLA**  
SYRUP \* AND \* EXTRACT.

For Soda Water and other Carbonated Beverages.

This "INTELLECTUAL BEVERAGE" and TEMPERANCE DRINK contains the valuable TONIC and NERVE STIMULANT properties of the Coca plant and Cola (or Kola) nuts, and makes not only a delicious, exhilarating, refreshing and invigorating Beverage, (dispensed from the soda water fountain or in other carbonated beverages), but a valuable Brain Tonic, and a cure for all nervous affections — SICK HEAD-ACHE, NEURALGIA, HYSTERIA, MELANCHOLY, &c.

The peculiar flavor of COCA-COLA delights every palate; it is dispensed from the soda fountain in same manner as any of the fruit syrups.

*J. S. Pemberton,*  
Chemist,  
Sole Proprietor, Atlanta, Ga.





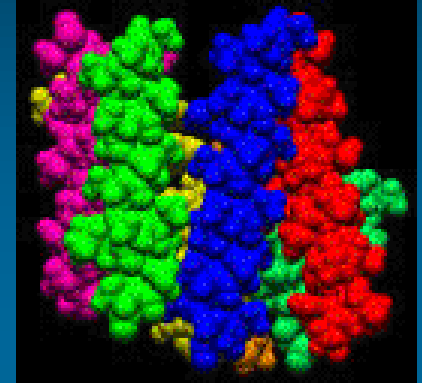
- **Οι ξενοβιοτικές ουσίες προσλαμβάνονται μέσω:**
  - του δέρματος (τσιμπήματα, αμυχές)
  - των πνευμόνων (χημικές ενώσεις που βρίσκονται στην ατμόσφαιρα)
  - της γαστρεντερικής οδού (τροφές, ποτά)



## Με ποιο τρόπο τα ξενοβιοτικά προκαλούν τοξικότητα;

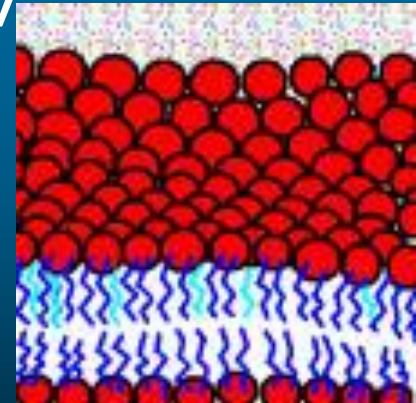
Ορισμένα ξενοβιοτικά προκαλούν βλάβες σε βασικές κυτταρικές λειτουργίες:

- Συνδέονται με πρωτεΐνες (δομικές και ένζυμα) και προκαλούν βλάβες σε αυτές

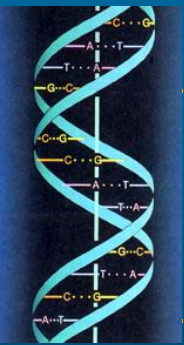


Συνδέονται στο DNA (DNA adducts) και προκαλούν μεταλλάξεις

Συνδέονται με τα λιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών και προκαλούν βλάβες σε αυτά



- Προκαλούν το σχηματισμό ελευθέρων ριζών που προκαλούν βλάβες στις πρωτεΐνες, το DNA και τα λιπίδια





# Αποτελέσματα τοξικής δράσης ξενοβιοτικών

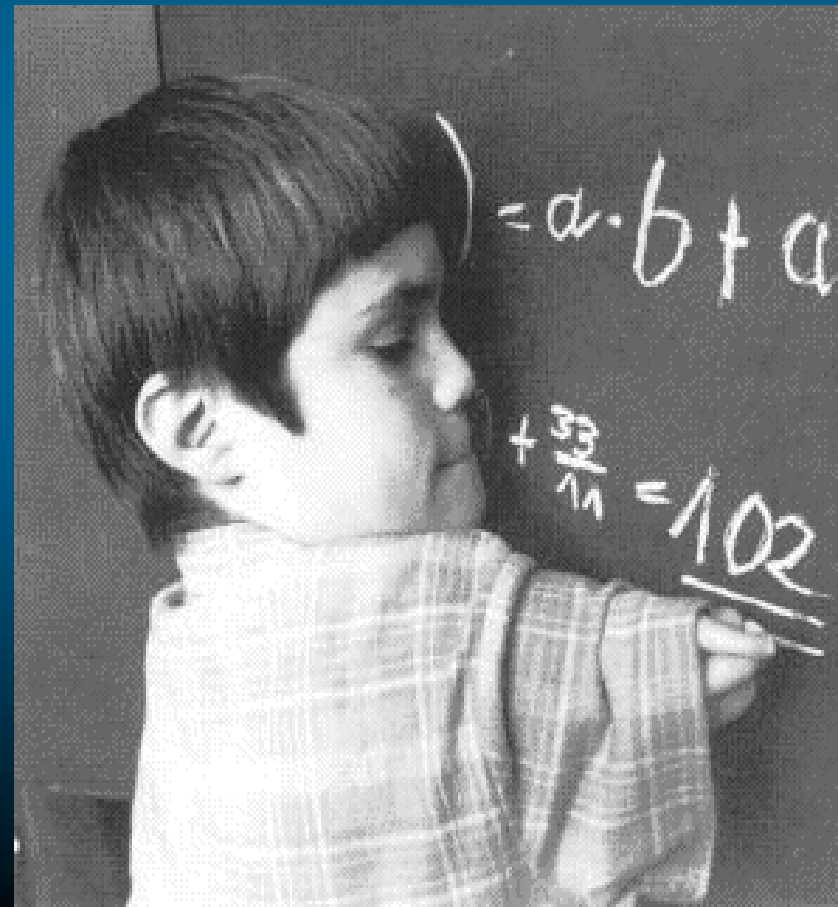
Μεταλλαξιγένεση

Καρκινογένεση - βενζίνη, αμίαντος

Βλάβες σε όργανα – όζον, μόλυβδος

Τερατογένεση – θαλιδομίδη

Θάνατος - αρσενικό, κυάνιο



# Όργανα στα οποία προκαλείται τοξικότητα από ξενοβιοτικά

Ήπαρ – αιθανόλη, ακεταμινοφαίνη

Πνεύμονες – καπνός του τσιγάρου, άσβεστος, όζον



# Όργανα στα οποία προκαλείται τοξικότητα από ξενοβιοτικά

Δέρμα - χρυσός, νικέλιο  
Μάτι

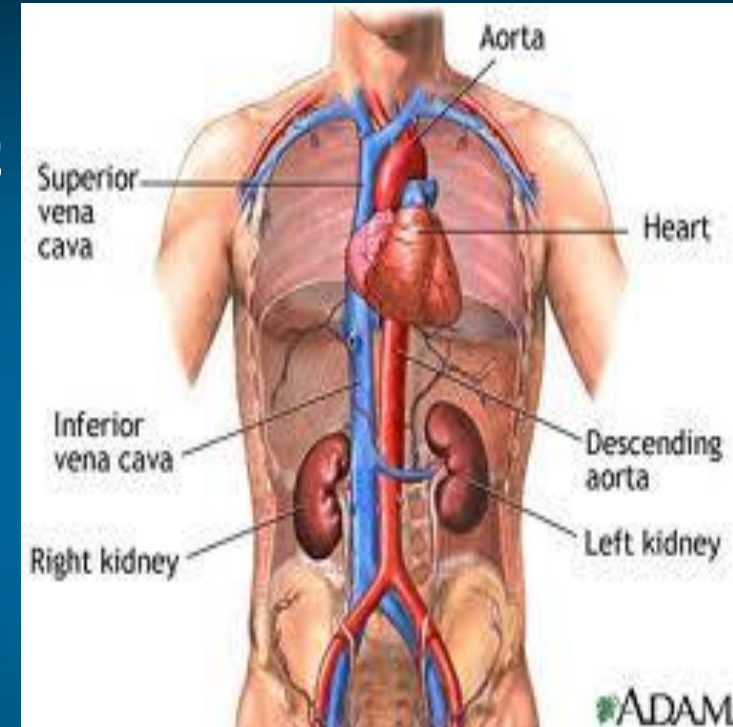


# Όργανα στα οποία προκαλείται τοξικότητα από ξενοβιοτικά

Νεφρά - μέταλλα

Κεντρικό Νευρικό Σύστημα – μόλυβδος

Αναπαραγωγικό σύστημα



- **Ξενοβιοτικές ενώσεις (φυσικές και συνθετικές) βρίσκονται παντού στο περιβάλλον.**
- **Οι άνθρωποι μπορούν να προστατευτούν από τις ξενοβιοτικές ενώσεις μπλοκάροντας την είσοδό τους στον ανθρώπινο οργανισμό.**



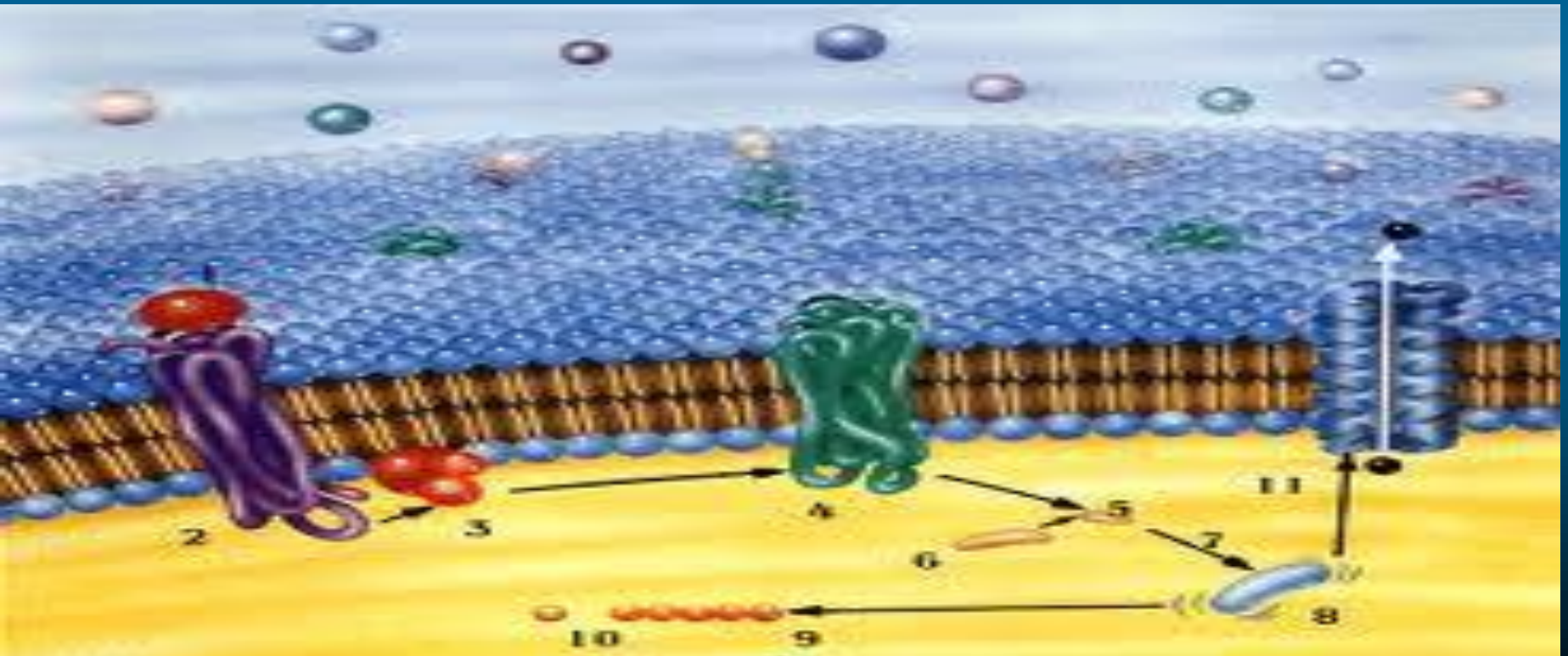
## Με ποιους τρόπους ο ανθρώπινος οργανισμός εμποδίζει την τοξική δράση των ξενοβιοτικών;

- Με την **Ανακατανομή** τους.
- Την **Απέκκρισή** τους - (κυρίως υδατοδιαλυτών ουσιών – νεφρά, ήπαρ)
- Τη **Βιομετατροπή (Μεταβολισμό)** τους – ο κυριότερος μηχανισμός εξουδετέρωσης της δράσης των ξενοβιοτικών, και συνήθως ο μοναδικός και πιο σημαντικός παράγοντας που καθορίζει την ένταση και τη διάρκεια της τοξικής απόκρισης ενός ξενοβιοτικού – (ΗΠΑΡ, νεφρά, πνεύμονες, γαστρεντερικό σύστημα κ.α.).
- Η Ανακατανομή και η Απέκκριση των ξενοβιοτικών συνήθως εξαρτάται από το Μεταβολισμό τους.
- Ο μεταβολισμός είναι ο βασικός μηχανισμός για τη διατήρηση της **ομοιόστασης** κατά τη διάρκεια έκθεσης ενός οργανισμού στα ξενοβιοτικά.



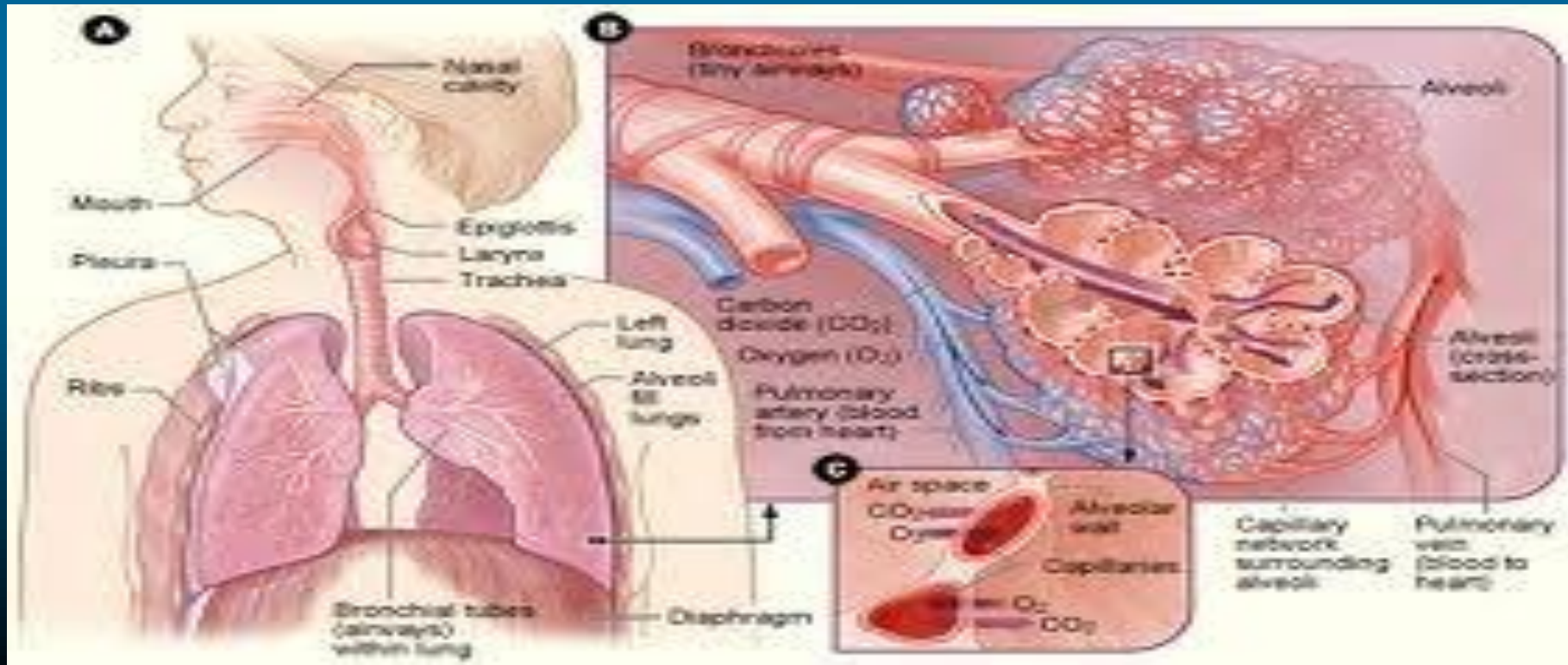
# ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΞΕΝΟΒΙΟΤΙΚΩΝ

- Ο μεταβολισμός των ξενοβιοτικών είναι η διαδικασία με την οποία **λιπόφιλες χημικές ενώσεις**, που μπορούν να απορροφηθούν εύκολα από το γαστρεντερικό σύστημα και από άλλους ιστούς, **μετατρέπονται σε υδρόφιλες** που μπορούν να απεκκριθούν εύκολα με τα ούρα ή την χολή.



# ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΞΕΝΟΒΙΟΤΙΚΩΝ

- Εξαίρεση από τον κανόνα ότι οι υδρόφιλες ενώσεις απομακρύνονται πιο εύκολα αποτελούν οι εξής περιπτώσεις:
  - Η απομάκρυνση των **πηκτικών ξενοβιοτικών** μέσω της εκπνοής. Στην περίπτωση αυτή τα υδατοδιαλυτά ξενοβιοτικά απομακρύνονται πιο δύσκολα.

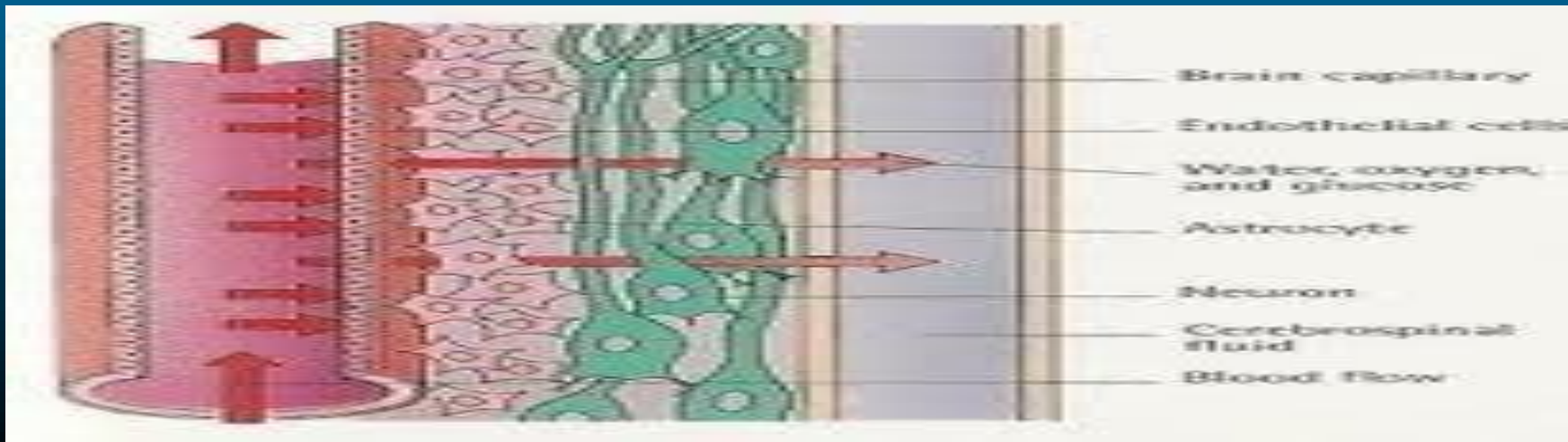


# ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΞΕΝΟΒΙΟΤΙΚΩΝ

-Η βιομετατροπή ορισμένων ξενοβιοτικών παράγει μεταβολίτες που απομακρύνονται δύσκολα από τον εγκέφαλο και τους όρχεις γιατί δεν μπορούν να διαπεράσουν τον **αιματοεγκεφαλικό φραγμό** και τον **αιματορχικό φραγμό** αντίστοιχα.

Ο **αιματοεγκεφαλικός φραγμός** προστατεύει τον εγκέφαλο από την τοξική δράση των ξενοβιοτικών.

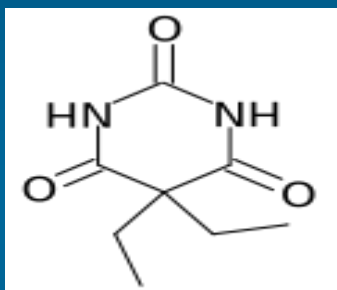
Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός παρεμποδίζει το πέρασμα των ξενοβιοτικών λόγω της **στενής σύνδεσης των ενδοθηλιακών κυττάρων** του κεντρικού νευρικού συστήματος.



## ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΞΕΝΟΒΙΟΤΙΚΩΝ

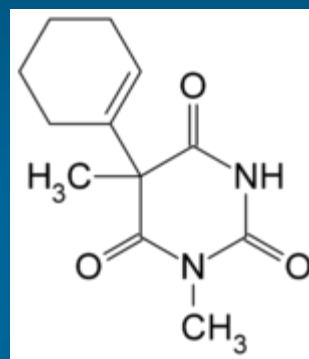
- Τα γεννητικά κύτταρα στους **όρχεις** προστατεύονται από τα ξενοβιοτικά από την ύπαρξη ενός **φραγμού** ανάμεσα στους όρχεις και το αίμα και από τον **υψηλό ρυθμό αντικατάστασης** των κυττάρων που έχουν υποστεί βλάβες.
- Στην **ωοθήκη** υπάρχει υψηλή συγκέντρωση **γλουταθειόνης** (>8mM) που προστατεύει από το οξειδωτικό στρες.

- Χωρίς μεταβολισμό τα λιπόφιλα ξενοβιοτικά απεκκρίνονται με πολύ αργό ρυθμό με αποτέλεσμα τη συσσώρευσή τους στον οργανισμό και την πρόκληση θανάτου.
- Παράδειγμα της σημασίας της μετατροπής των λιπόφιλων ξενοβιοτικών σε υδρόφιλα για την απέκκρισή τους:



**Barbital**  
(υδατοδιαλυτή)

- Θεωρητικός χρόνος ημιζωής: 55-75 ώρες
- Πραγματικός χρόνος ημιζωής: 55-75 ώρες



**Hexobarbital**  
(λιπόφιλη)

- Θεωρητικός χρόνος ημιζωής: 2-5 μήνες
- Πραγματικός χρόνος ημιζωής: 5-6 ώρες



# ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΞΕΝΟΒΙΟΤΙΚΩΝ

- Ο μεταβολισμός των ξενοβιοτικών καταλύεται από διάφορα ένζυμα τα οποία χωρίζονται σε 4 κατηγορίες με βάση το είδος της αντίδρασης που καταλύουν:
  1. Υδρόλυση
  2. Αναγωγή
  3. Οξειδωση
  4. Σύζευξη
- Υπάρχουν όμως και αντιδράσεις ξενοβιοτικών που δεν καταλύονται από ένζυμα, όπως:
- Η υδρόλυση εστέρων των καρβοξυλικών και φωσφορικών οξέων (π.χ. η υδρόλυση εστέρων από γαστρικά οξέα).
- Η σύνδεση ορισμένων ξενοβιοτικών με την γλουταθειόνη (GSH).



# Αντιδράσεις μεταβολισμού ξενοβιοτικών

- Οι αντιδράσεις μεταβολισμού των ξενοβιοτικών διακρίνονται σε δύο κατηγορίες:
  - Στις αντιδράσεις της **Φάσης I**.
  - Στις αντιδράσεις της **Φάσης II**.
- Οι αντιδράσεις της **Φάσης I** περιλαμβάνουν τις αντιδράσεις **υδρόλυσης, αναγωγής και οξειδωσης**.
- Οι αντιδράσεις υδρόλυσης, αναγωγής και οξειδωσης **εισάγουν ή έχουν ως αποτέλεσμα την έκθεση μιας λειτουργικής ομάδας** (-OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -COOH), η οποία μπορεί να μετατραπεί με μια αντίδραση σύζευξης σε μια υδατοδιαλυτή ένωση.
- Οι αντιδράσεις της φάσης I συνήθως **οδηγούν σε μικρή αύξηση της υδροφιλικότητας**.
- Οι αντιδράσεις της Φάσης I, ιδιαίτερα αυτές που καταλύονται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450, οδηγούν πολλές φορές στην **μετατροπή ενός ξενοβιοτικού σε καρκινογόνο**.
- Οι αντιδράσεις της **Φάσης II** περιλαμβάνουν τις **αντιδράσεις σύζευξης**.
- Στις αντιδράσεις σύζευξης γίνεται προσθήκη γλυκουρονικών ομάδων,θειικών ομάδων, σύνδεση με γλουταθειόνη (GSH), σύνδεση με αμινοξέα ακετυλίωση, μεθυλίωση.
- Οι αντιδράσεις της Φάσης II καταλήγουν σε **μεγάλη αύξηση της υδροφιλικότητας** των ξενοβιοτικών και διευκολύνουν την **απέκκρισή τους**.

# Μεταβολισμός Ξενοβιοτικών

Λιπόφιλο  
(αρχικό ξενοβιοτικό)

Υδρόφιλο  
(μεταβολίτης)

Μεταβολισμός

Αυξάνει την απέκκριση

Φάση I

Μεταβολίτες

Φάση II

Μεταβολίτες

Βιοενεργοποίηση

Προσθήκη

λειτουργικών  
ομάδων

(-OH, NH<sub>2</sub>, -SH, -  
COOH)

Προσθήκη  
γλυκουρονικών,  
θειικών,  
GSH

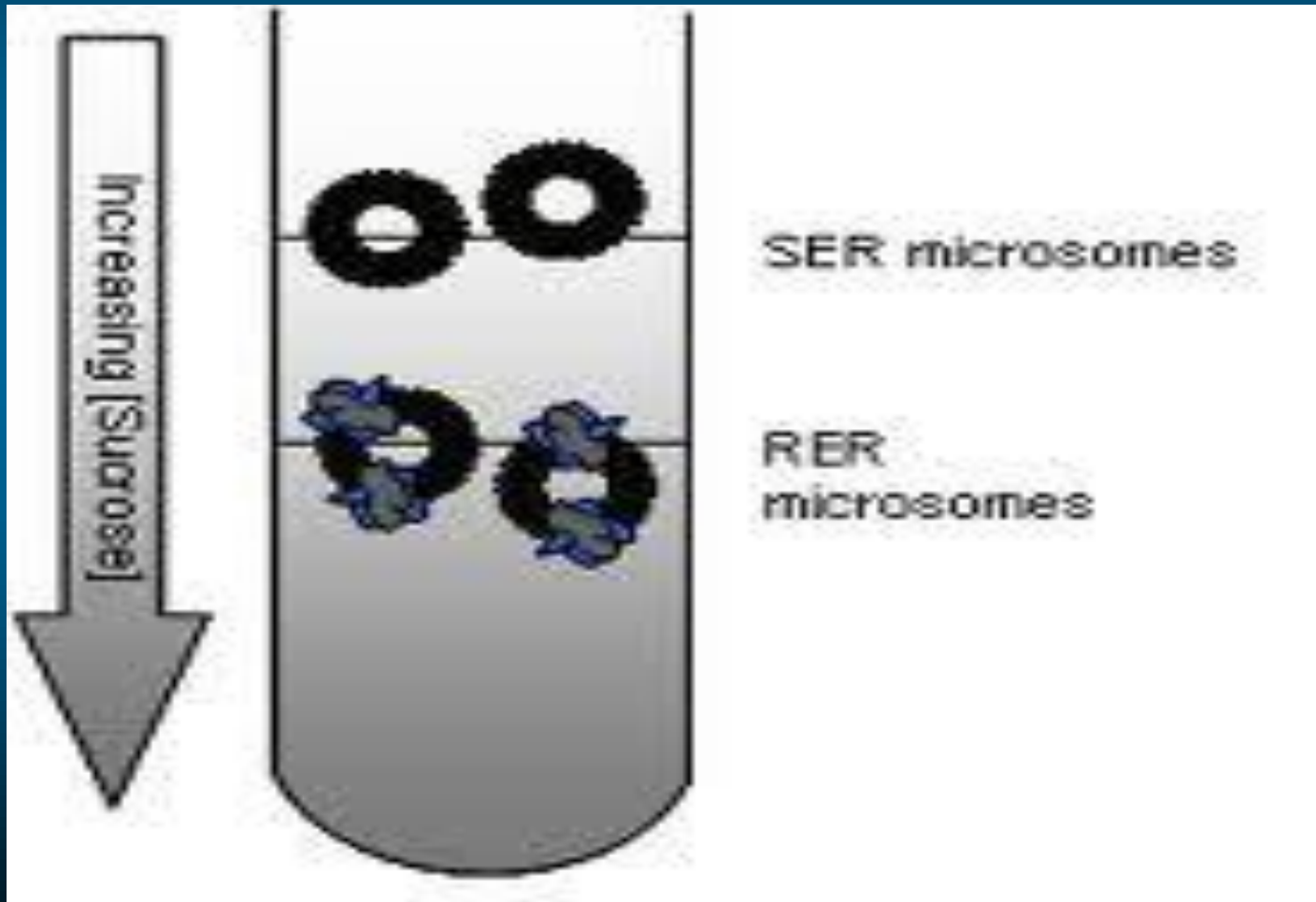
Αυξάνεται η

υδροφιλικότητα

Αυξάνεται η απέκκριση

<b>Αντίδραση</b>	<b>Ένζυμα Φάσης I</b>	<b>Κυτταρική θέση</b>
<b>Υδρόλυση</b>	Εστεράσες	Μικροσ., κυτταρ., λυοσ., αίμα
	Πεπτιδάσες	Αίμα, μικροσώματα
	Υδροξυλάση του εποξειδίου	Μικροσώματα, κυτταρόπλ.
<b>Αναγωγή</b>	Αζο- και νιτρο-αναγωγάση	Μικροσ., κυτταρ., μικροχλ.
	Καρβονυλική αναγωγάση	Κυτταρ., αίμα, μικροσ.
	Δισουλφιδική αναγωγάση	Κυτταρόπλασμα
	Θειϊκή αναγωγάση	Κυτταρόπλασμα
	Αναγωγάση κινόνης	Κυτταρόπλασμα, Μικροσώμ.
	Αναγωγάση αποαλογονοποίησης	Μικροσώματα
<b>Οξειδωση</b>	Αλκοολική δεϋδρογονάση	Κυτταρόπλασμα
	Αλδεϋδική δεϋδρογονάση	Μιτοχόνδρια, κυτταρόπλασμα
	Αλδεϋδική οξειδάση	Κυτταρόπλασμα
	Οξειδάση της ξανθίνης	Κυτταρόπλασμα
	Μονοαμινική οξειδάση	Μιτοχόνδρια
	Κυτόχρωμα P450	Μικροσώματα
	Μονο-οξυγενάσες φλαβινών	Μικροσώματα

# ΦΥΓΟΚΕΝΤΡΗΣΗ ΣΕ ΔΙΑΒΑΘΜΙΣΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΤΟΥ ΚΛΑΣΜΑΤΟΣ ΤΩΝ ΜΙΚΡΟΣΩΜΑΤΩΝ



<b>Αντιδράσεις ενζύμων Φάσης II</b>	<b>Κυτταρική θέση</b>
Προσθήκη γλυκουρονικών ομάδων	Μικροσώματα
Προσθήκη σουλφιδικών ομάδων	Κυτταρόπλασμα
Προσθήκη γλουταθειόνης	Μικροσώματα, κυτταρόπλ.
Προσθήκη αμινοξέων	Μιτοχόνδρια, μικροσώματα
Ακυλίωση	Μιτοχόνδρια, κυτταρόπλασμα
Μεθυλίωση	Κυτταρ., μικροσώμ., αίμα

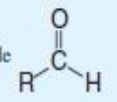
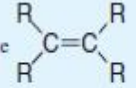
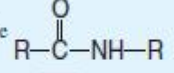
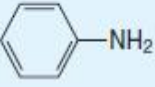
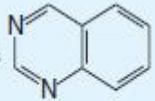
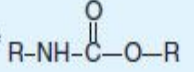
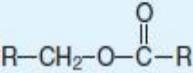
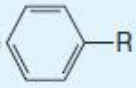
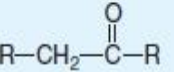
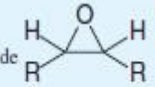
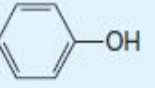
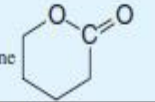
# ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΞΕΝΟΒΙΟΤΙΚΩΝ

- Γενικά, τα ξενοβιοτικά ένζυμα βρίσκονται σε συγκεκριμένα κυτταρικά οργανίδια.
- Υπάρχουν ξενοβιοτικά ένζυμα που μπορεί να βρίσκονται σε δύο ή περισσότερα οργανίδια, αλλά σε αυτή την περίπτωση συνήθως πρόκειται για προϊόντα διαφορετικών γονιδίων ή για διαφορετικά μεταγραφήματα.
- Για παράδειγμα, η υδρολάση του εποξειδίου μπορεί να βρίσκεται στα μικροσώματα ή στο κυτταρόπλασμα.



Table 6-2

## Common Chemical Groups and Enzymes Possibly Involved in Their Metabolism

CHEMICAL GROUP	ENZYME(S)	REACTION(S)	CHEMICAL GROUP	ENZYME(S)	REACTION(S)
Alkane $R-CH_2-R$	CYP	Hydroxylation, dehydrogenation	Aldehyde 	CYP, ALDH	Oxidative de-formylation, oxidation to carboxylic acid
Alkene 	CYP, GST	Epoxidation, glutathione adduct formation	Amide 	Amidase (esterase)	Hydrolysis
Alkyne $R-C\equiv C-R$	CYP	Oxidation to carboxylic acid	Aniline 	CYP, NAT, UGT, peroxidase, SULT	N-Hydroxylation, N-acetylation, N-glucuronidation, N-oxidation, N-sulfonation
Aliphatic alcohol $R-CH_2-OH$	CYP, ADH, catalase, UGT, SULT	Oxidation, glucuronidation, sulfonation	Aromatic azaheterocycles 	UGT, CYP, aldehyde oxidase	N-Glucuronidation, hydroxylation, N-oxidation, ring cleavage, oxidation
Aliphatic amine $R-NH_2$	CYP, FMO, MAO, UGT, SULT, MT, NAT, peroxidase	N-Dealkylation, N-oxidation, deamination, N-glucuronidation, N-carbamoyl glucuronidation, N-sulfonation, N-methylation, N-acetylation	Carbamate 	CYP, esterase	Oxidative cleavage, hydrolysis
Amidine $HN=CR-NH_2$	CYP	N-Oxidation	Ester 	CYP, esterase	Oxidative cleavage, hydrolysis
Arene 	CYP	Hydroxylation and epoxidation	Ether $R-CH_2-O-CH_2-R$	CYP	O-Dealkylation
Carboxylic acid $R-COOH$	UGT, amino acid transferases	Glucuronidation, amino acylation	Ketone 	CYP, SDR, AKR	Baeyer-Villiger oxidation, reduction
Epoxide 	Epoxide hydrolase, GST	Hydrolysis, glutathione adduct formation	Phenol 	CYP, UGT, SULT, MT	Ips0-substitution, glucuronidation, sulfonation, methylation
Lactone 	Lactonase (paraoxonase)	Hydrolysis (ring opening)	Thioether $R-CH_2-S-CH_2-R$	CYP, FMO	S-Dealkylation, S-oxidation

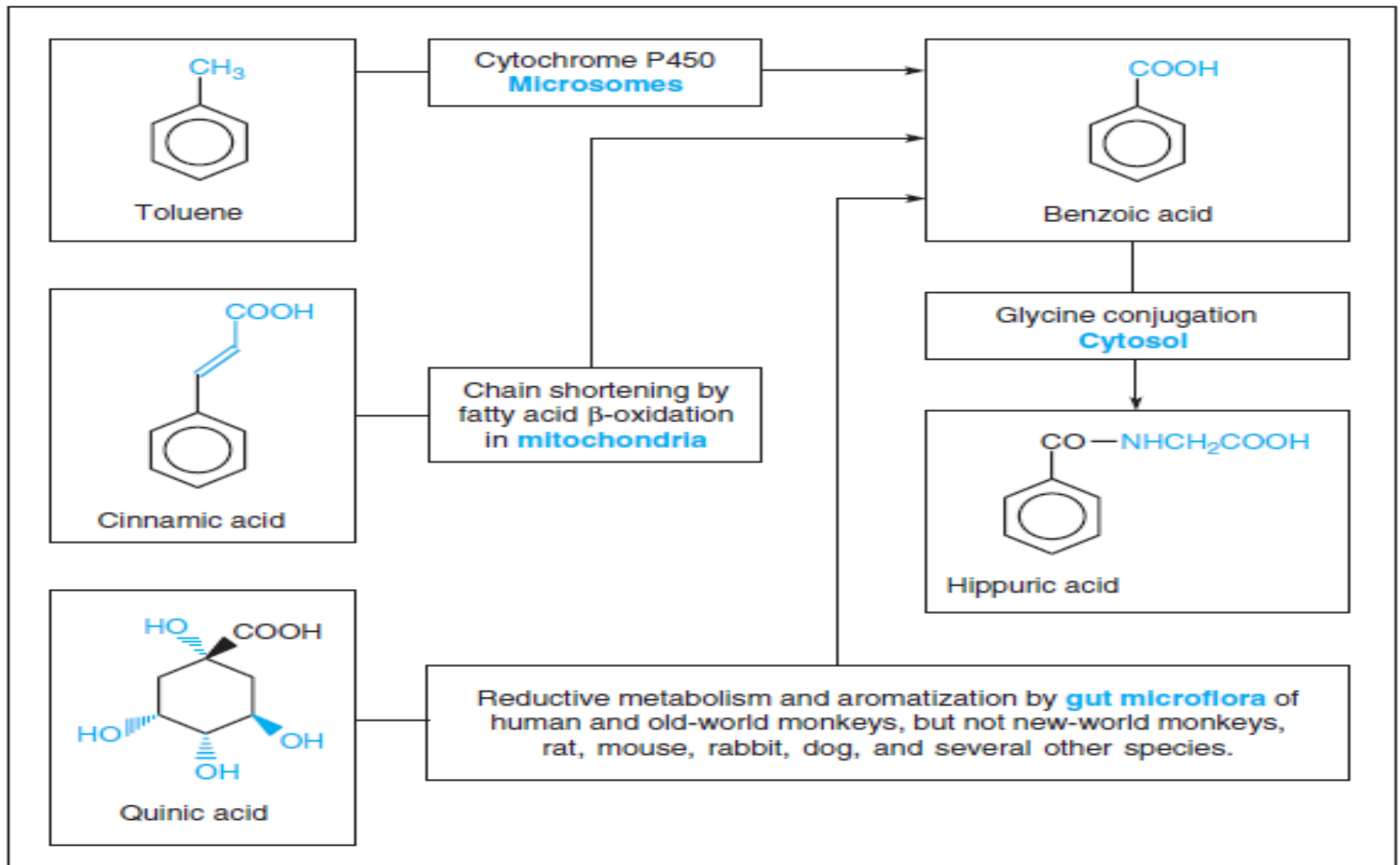
ADH, alcohol dehydrogenase; ALDH, aldehyde dehydrogenase; AKR, aldo-keto reductases; FMO, flavin monooxygenase; GST, glutathione transferase; MAO, monoamine oxidase; MT, methyltransferase; SDR, short-chain dehydrogenases/reductases; NAT, N-acetyltransferase; SULT, sulfotransferase; UGT, UDP-glucuronosyltransferase.

SOURCE: Data adapted from Williams JA, Hurst SI, Bauman J, *et al.*: Reaction phenotyping in drug discovery: moving forward with confidence? *Curr Drug Metab* 4:527-534, 2003b.

# ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΞΕΝΟΒΙΟΤΙΚΩΝ

- Γενικά, ο μεταβολισμός των ξενοβιοτικών γίνεται από **περιορισμένο αριθμό ενζύμων** που μπορούν να καταλύουν ένα **μεγάλο αριθμό υποστρωμάτων**.
- Για παράδειγμα, δύο από τα ένζυμα του συστήματος P450, **το CYP2D6 και CYP3A4**, μεταβολίζουν περισσότερα από τα μισά φάρμακα που προσλαμβάνονται από το στόμα.

Οι αντιδράσεις μεταβολισμού των ξενοβιοτικών σε έναν οργανισμό μπορεί να καταλύονται από **ένζυμα της μικροχλωρίδας του εντέρου** (κυρίως αναερόβια βακτήρια) ή από **ένζυμα του ενδοβιοτικού μεταβολισμού**.



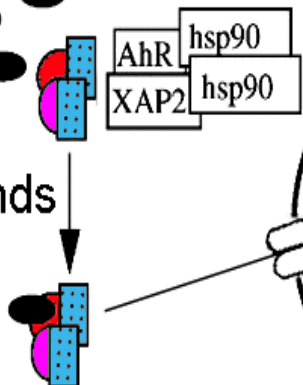
# ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΞΕΝΟΒΙΟΤΙΚΩΝ

- Η έκφραση αρκετών από τα ξενοβιοτικά ένζυμα **επάγεται από το ίδιο το ξενοβιοτικό** (στις περισσότερες όμως περιπτώσεις η σύνθεσή τους είναι **συνεχής**).
- Η επαγωγή τους γίνεται μέσω κυτταρικών υποδοχέων που ονομάζονται **ξενοϋποδοχείς (xenosensors)**.
- Οι κυριότεροι ξενοϋποδοχείς είναι:
- Ο υποδοχέας των αρυλ-υδρογονανθράκων (**Aryl hydrocarbon Receptor** ή **AhR**) που επάγει τα ένζυμα CYP1 του συστήματος P450.
- Ο συστατικός υποδοχέας των ανδροστανίων (**Constitutive Androstane Receptor** ή **CAR**) που επάγει τα ένζυμα CYP2B, CYP2C και τα CYP3A.
- Ο υποδοχέας X του πρεγνάνιου (**Pregnane X Receptor** ή **PXR**) που επάγει τα ένζυμα CYP2B, CYP2C και τα CYP3A.
- Ο υποδοχέας άλφα που ενεργοποιείται από τα υπεροξειδιοσώματα (**Peroxisome Proliferator Activated Receptor alpha** ή **PPARα**) που επάγει τα ένζυμα CYP4.

Ligands enter cell



Receptor binds ligand



Proteasome

Degradation

DREs CYP1A1

ARNT

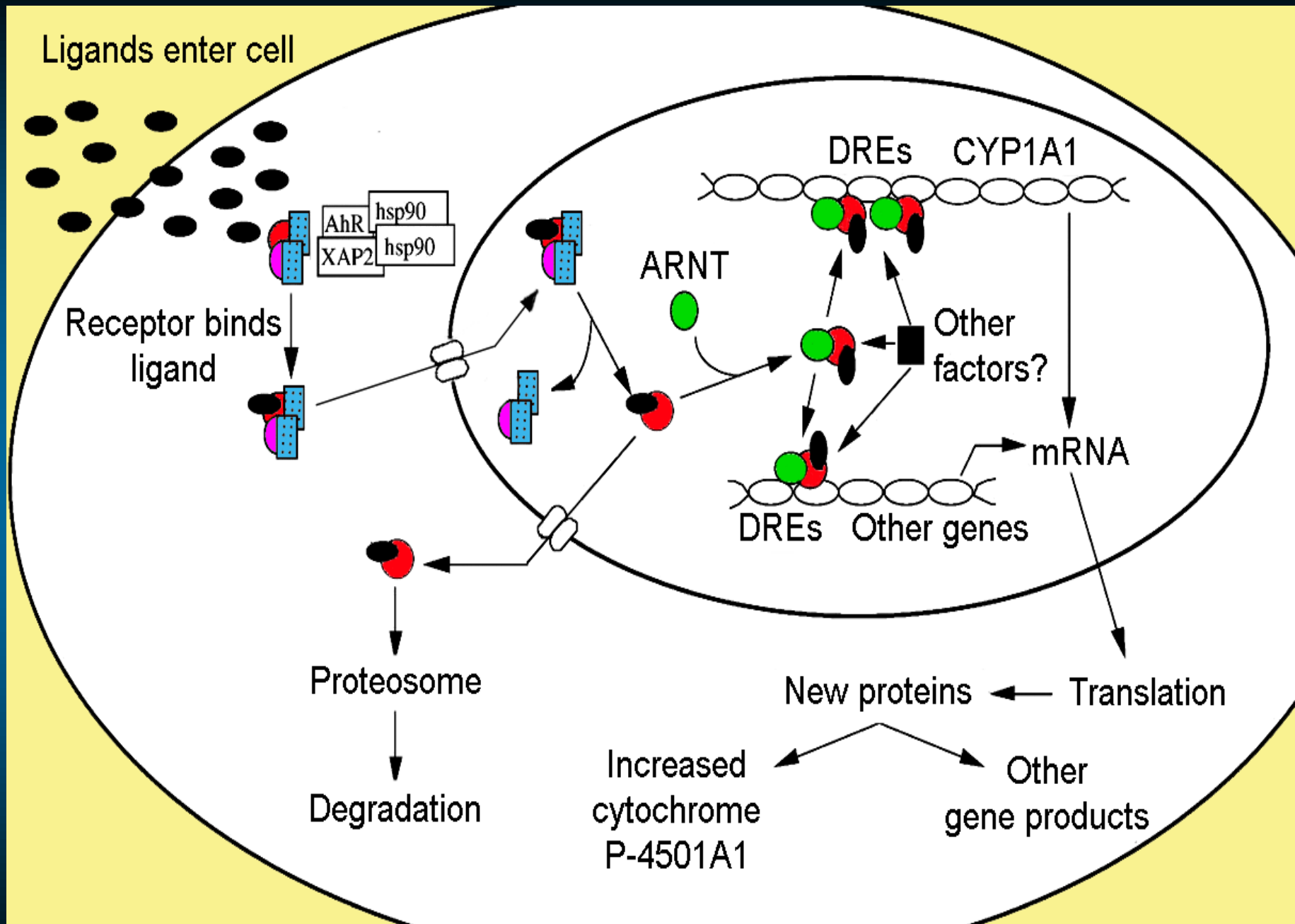
Other factors?

DREs Other genes mRNA

New proteins ← Translation

Increased cytochrome P-4501A1

Other gene products



- Η επαγωγή των ξενοβιοτικών ενζύμων είναι **αντιστρεπτή** διαδικασία.
- Τα ξενοβιοτικά μπορεί να επάγουν την έκφραση πρωτεϊνών **που δεν τα μεταβολίζουν**.
- Γενικά, η ενεργοποίηση της γονιδιακής έκφρασης από τα ξενοβιοτικά είναι **πλειοτροπική**, δηλαδή επηρεάζεται η έκφραση περισσότερων του ενός γονιδίων (η έκφραση κάποιων αυξάνεται, ενώ άλλων μειώνεται).



# ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΞΕΝΟΒΙΟΤΙΚΩΝ

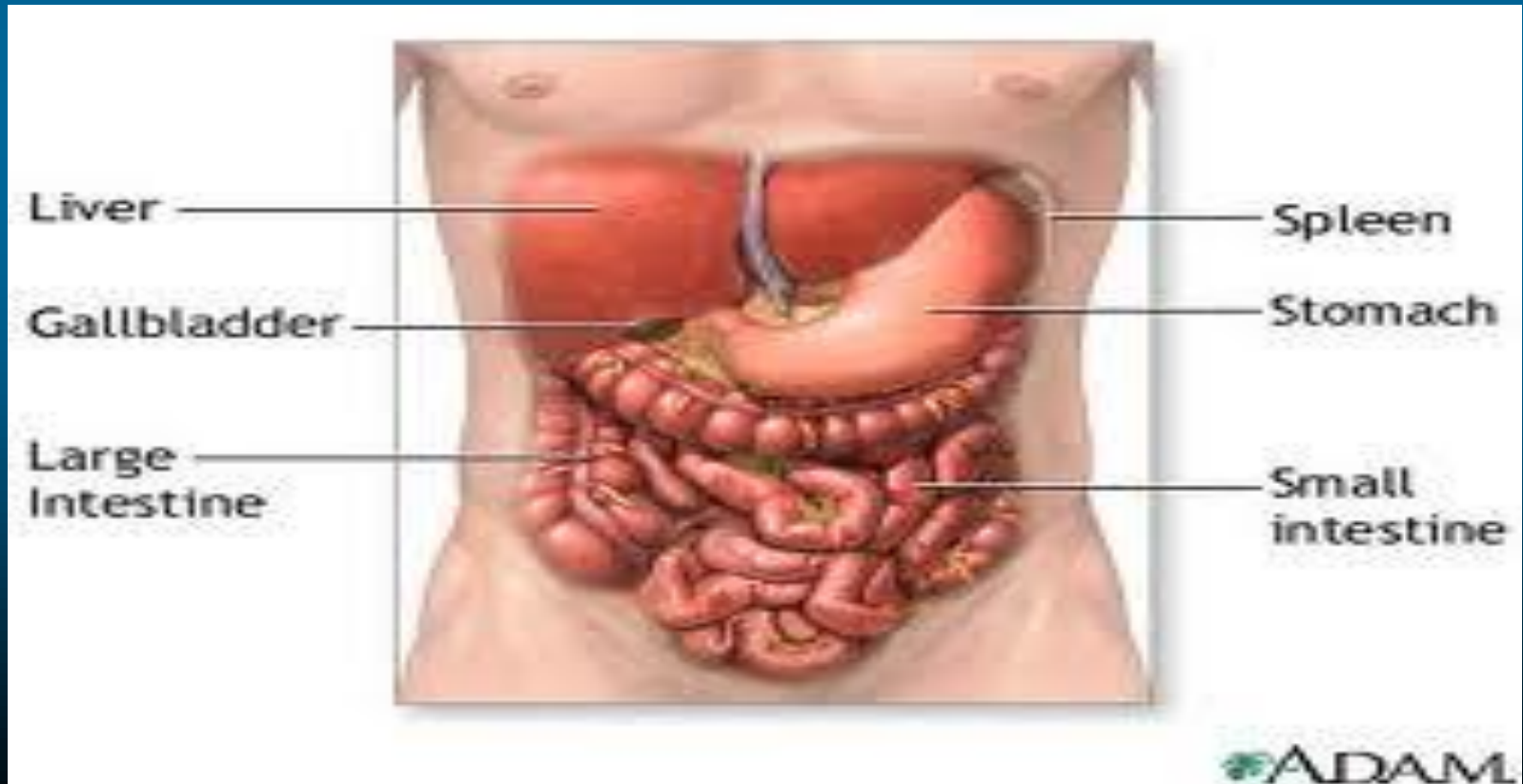
- Ο μεταβολισμός των ξενοβιοτικών δεν αλλάζει μόνο την **φαρμακοκινητική τους συμπεριφορά ΑΛΛΑ** και τη **δράση τους**.
- Ο μεταβολισμός των ξενοβιοτικών μπορεί να:
  - **τερματίζει τη φαρμακολογική δράση** ενός φαρμάκου,
  - **μην προκαλεί καμία αλλαγή** στη δράση του φαρμάκου,
  - **αυξάνει** τη φαρμακολογική δράση.
- Ο μεταβολισμός τερματίζει την **τοξική δράση επιβλαβών ξενοβιοτικών**
- Υπάρχουν χημικές ενώσεις που είναι **αδρανείς** αλλά όταν μεταβολίζονται **μετατρέπονται σε καρκινογόνες**.

## ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΞΕΝΟΒΙΟΤΙΚΩΝ

- Η **ισορροπία** ανάμεσα στην μετατροπή ενός ξενοβιοτικού σε ένα τοξικό μεταβολίτη και στην αποτοξίνωση του καθορίζει αν θα έχει τοξικότητα.
- Για παράδειγμα, η **αφλατοξίνη** μετατρέπεται σε έναν ηλεκτρονιόφιλο μεταβολίτη στο ήπαρ. Η αντίδραση αυτή γίνεται με μεγαλύτερη ταχύτητα στα **ποντίκια** από ότι στους **αρουραίους**.
- Ωστόσο, η αφλατοξίνη είναι λιγότερο τοξική στα ποντίκια γιατί η αποτοξίνωσή της μέσω της GSH γίνεται γρηγορότερα από ότι στους αρουραίους.

# ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΞΕΝΟΒΙΟΤΙΚΩΝ

- Η πρόσληψη των περισσότερων ξενοβιοτικών γίνεται μέσω της **στοματικής οδού**.
- Για το λόγο αυτό, το **λεπτό έντερο** και το **ήπαρ** είναι πολύ αναπτυγμένα για να περιορίζουν την συστηματική έκθεση στα ξενοβιοτικά. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται **`απέκκριση πρώτου περάσματος'**.



- Το ήπαρ έχει το μεγαλύτερο αριθμό αλλά και τη μεγαλύτερη συγκέντρωση ξενοβιοτικών ενζύμων.
- Ωστόσο, και το λεπτό έντερο παίζει σημαντικό ρόλο (και ορισμένες φορές σημαντικότερο ρόλο) στην `απέκκριση του πρώτου περάσματος`.
- Για παράδειγμα, όταν η **midazolam** χορηγείται **ενδοφλέβια** (οπότε ο μεταβολισμός της γίνεται κυρίως από το **ήπαρ**) απεκκρίνεται 3 φορές πιο αργά σε σύγκριση με τη στοματική χορήγηση.
- Στο λεπτό έντερο και το ήπαρ έχουν αναπτυχθεί μηχανισμοί για να τα προστατεύουν από τη μεγάλη έκθεση στα ξενοβιοτικά.
- Τα **εντεροκύτταρα στις άκρες των λαχνών** του λεπτού εντέρου αντικαθίστανται με γρήγορο ρυθμό.
- Η **υψηλή συγκέντρωση GSH (5-10mM)**, η **ικανότητα αναγέννησης** και η **απόπτωση** των ηπατοκυττάρων που έχουν υποστεί βλάβες προστατεύουν το ήπαρ από την έκθεση στα ξενοβιοτικά.

## ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΞΕΝΟΒΙΟΤΙΚΩΝ

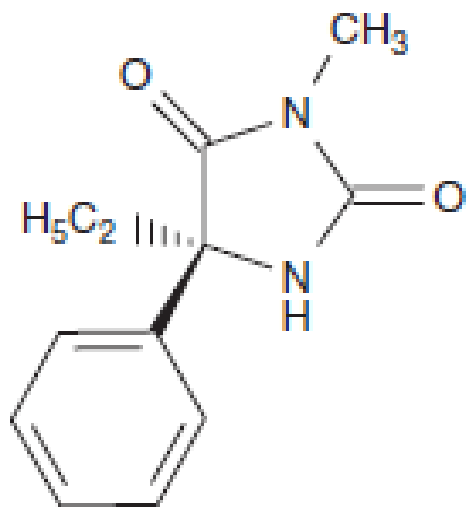
- Μια συγκεκριμένη δόση ενός ξενοβιοτικού μπορεί να παρουσιάζει **μεγάλες διαφορές από άτομο σε άτομο** όσον αφορά τη δράση της.
- Αυτό μπορεί να οφείλεται σε **γενετικές διαφορές**, δηλαδή σε διαφορετικούς πολυμορφισμούς στα γονίδια που κωδικοποιούν ένα ξενοβιοτικό ένζυμο ή μια πρωτεΐνη μεταφορέα που απεκκρίνει το ξενοβιοτικό.
- Για παράδειγμα, σε γενετικούς πολυμορφισμούς στα γονίδια που κωδικοποιούν τα ένζυμα που συμμετέχουν στο μεταβολισμό της αιθανόλης οφείλεται η μειωμένη ανθεκτικότητα των Ασιατών στα αλκοολούχα ποτά.

- Μεταξύ των διαφορετικών μορφών ενός ξενοβιοτικού ενζύμου αυτό που βρίσκεται στη μεγαλύτερη συχνότητα αποτελεί το **φυσιολογικό τύπο (wild type)** ενώ οι υπόλοιπες μορφές ονομάζονται **αλληλόμορφα (ή αλληλοένζυμα)**.
- Συνήθως ο φυσιολογικός τύπος έχει την μεγαλύτερη ενζυμική δραστηριότητα.
- Η μελέτη των αιτιών, του αποτελέσματος και της συχνότητας κληρονομικών διαφορών στα ένζυμα του ξενοβιοτικού μεταβολισμού γίνεται από τη **Φαρμακογενετική**.
- Μπορεί επίσης να οφείλεται σε **περιβαλλοντικές διαφορές** (διαφορετικά άτομα μπορεί να εκτίθενται σε διαφορετικά ξενοβιοτικά οπότε υπάρχουν διαφορετικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους).

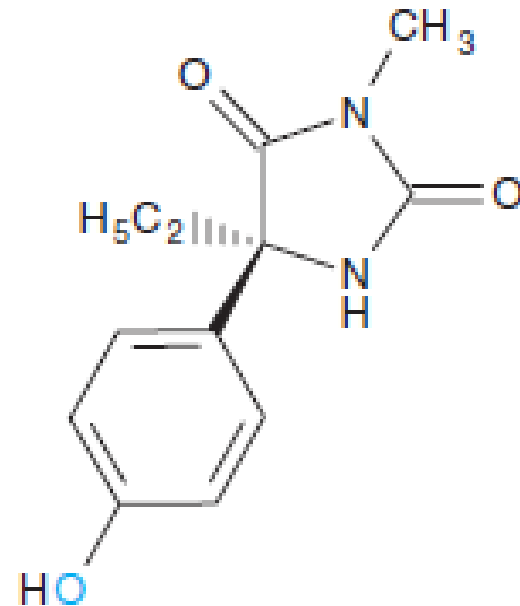


# ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΞΕΝΟΒΙΟΤΙΚΩΝ

- Ο μεταβολισμός ορισμένων ξενοβιοτικών που έχουν στερεοϊσομερείς μορφές μπορεί να παρουσιάζει στερεοεπιλεκτικότητα.
- Για παράδειγμα, η *S*-mephenytoin υδροξυλιώνεται και άρα απεκκρίνεται πιο γρήγορα από την *R*-mephenytoin.



(*S*)-Mephenytoin



4'-Hydroxy-(*S*)-mephenytoin

# ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΞΕΝΟΒΙΟΤΙΚΩΝ

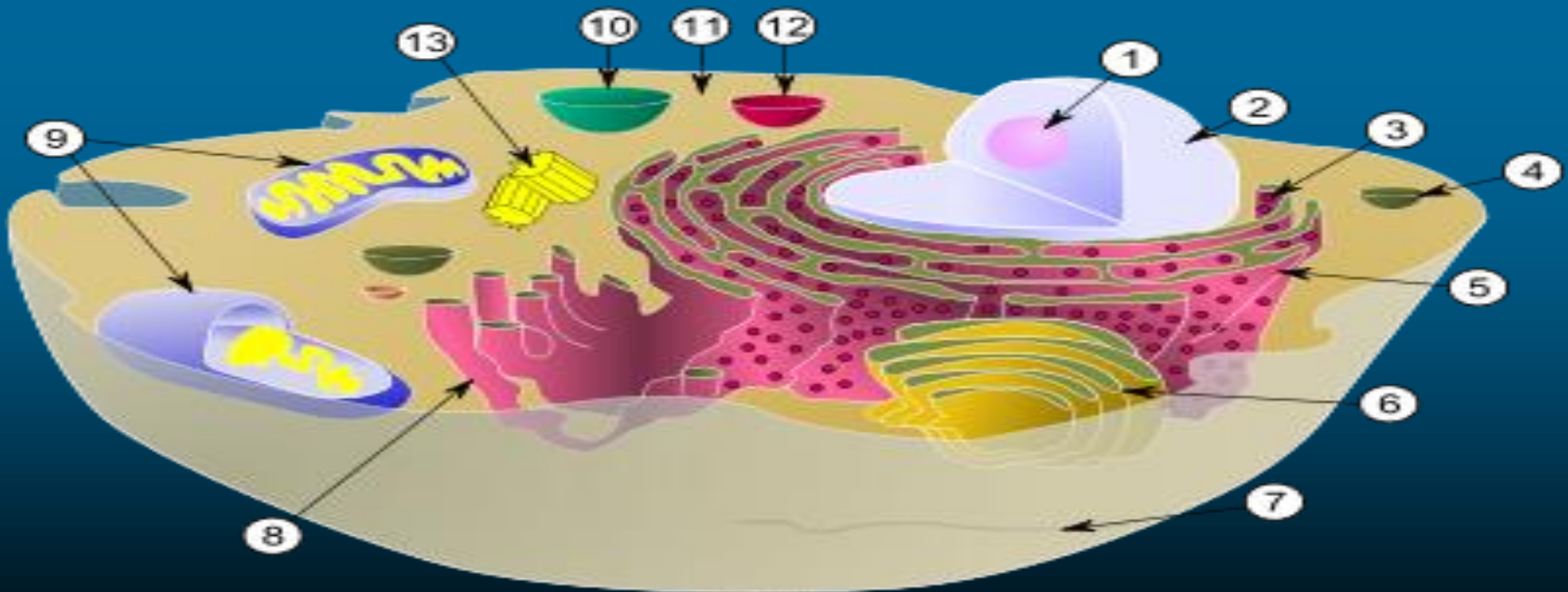
## ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΞΕΝΟΒΙΟΤΙΚΩΝ ΕΝΖΥΜΩΝ

- Στα σπονδυλωτά τα ξενοβιοτικά ένζυμα βρίσκονται κυρίως:
  - Ήπαρ (η σημαντικότερη θέση ξενοβιοτικών ενζύμων)
  - Δέρμα, πνεύμονες, ρινικό βλεννογόνο, μάτι, γαστρεντερική οδό (σημεία εισόδου των ξενοβιοτικών στον οργανισμό),
  - Νεφρά, πάγκρεας, σπλήνα, καρδιά, εγκέφαλο, επινεφρίδια, όρχεις, ωοθήκη, πλακούντα, πλάσμα, ερυθροκύτταρα, αιμοπετάλια, λεμφοκύτταρα, αορτή.

# ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΞΕΝΟΒΙΟΤΙΚΩΝ

## ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΞΕΝΟΒΙΟΤΙΚΩΝ ΕΝΖΥΜΩΝ

- Στο εσωτερικό των κυττάρων τα ξενοβιοτικά ένζυμα βρίσκονται κυρίως:
  - Στο ενδοπλασματικό δίκτυο (μικροσώματα)
  - Στο διαλυτό κλάσμα του κυτταροπλάσματος
  - Μικρά ποσά ενζύμων βρίσκονται στα μιτοχόνδρια, στα λυοσώματα, στον πυρήνα.

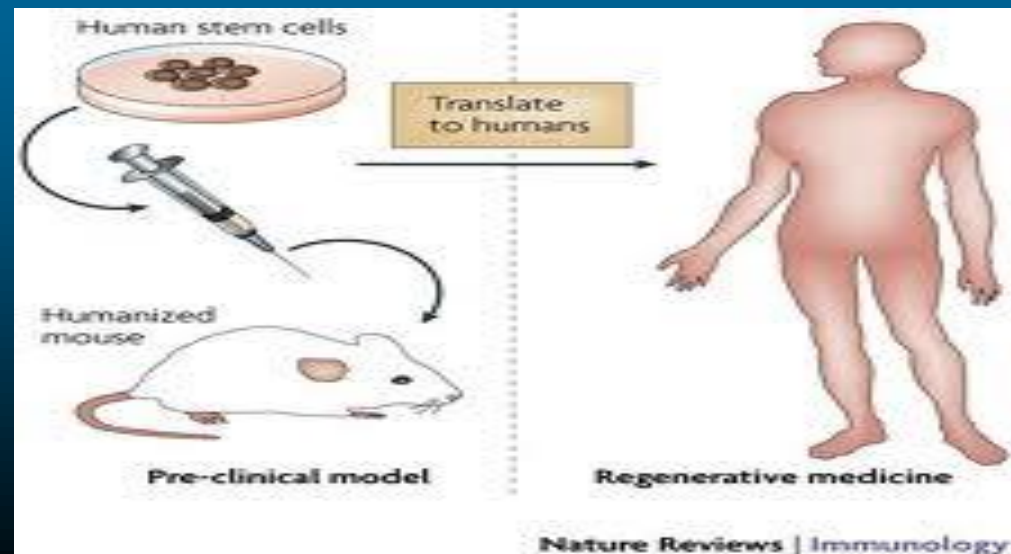


## ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΞΕΝΟΒΙΟΤΙΚΩΝ

- Η διαφορετική κατανομή των ξενοβιοτικών ενζύμων μεταξύ των διαφόρων οργάνων καθορίζει σε σημαντικό βαθμό σε ποια όργανα θα παρουσιάσει τοξική δράση ένα ξενοβιοτικό
  - π.χ. η ακεταμινοφαίνη και ο τετραχλωράνθρακας παρουσιάζουν ηπατοτοξική δράση λόγω της ενεργοποίησής τους από ξενοβιοτικά ένζυμα του ήπατος.
- Η διαφορετική κατανομή των ξενοβιοτικών ενζύμων μεταξύ των διαφορετικών κυττάρων ενός οργάνου έχει επίσης τοξικολογικές συνέπειες
  - π.χ. τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 που μεταβολίζουν την ακεταμινοφαίνη και τον τετραχλωράνθρακα βρίσκονται στην κεντρική λοβοειδή περιοχή του ήπατος και έτσι προκαλείται νέκρωση αυτής της περιοχής.

# ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΞΕΝΟΒΙΟΤΙΚΩΝ

- Τα ξενοβιοτικά ένζυμα μπορεί να παρουσιάζουν διαφορετική δράση (ποιοτική ή/και ποσοτική) μεταξύ των διαφόρων ειδών.
- Αυτό δημιουργεί προβλήματα όσον αφορά την τοξική δράση ξενοβιοτικών ουσιών με τη χρήση πειραματόζων.
- Αυτό το πρόβλημα οδήγησε στη δημιουργία **'διαγονιδιακών'** πειραματόζων. Δηλαδή, πειραματόζων στα οποία έχει γίνει αντικατάσταση των γονιδίων τους που κωδικοποιούν τα ξενοβιοτικά ένζυμα με τα αντίστοιχα ανθρώπινα.



## ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΞΕΝΟΒΙΟΤΙΚΩΝ

- Τα ξενοβιοτικά ένζυμα μπορεί να παρουσιάζουν διαφορετική δράση μεταξύ των δύο φύλων σε ορισμένα είδη.
- Στον άνθρωπο εκτός από κάποιες εξαιρέσεις δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην δράση των ξενοβιοτικών.
- Ωστόσο, οι γυναίκες συνήθως παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία στην τοξική δράση φαρμάκων.





# ΕΝΖΥΜΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΥΤΟΧΡΩΜΑ P450

- Το ενζυμικό σύστημα P450 ή κυτόχρωμα P450 (**CYTOCHROME P450** ή **CYP450**) είναι το σημαντικότερο των αντιδράσεων της **Φάσης I** αλλά και γενικότερα του ξενοβιοτικού μεταβολισμού.
- Τα ένζυμα του CYP450 είναι αιμοπρωτεΐνες. Όταν ο σίδηρος της αίμης είναι  $Fe^{2+}$  τότε το κυτόχρωμα P450 μπορεί να συνδέεται με CO και να σχηματίζει ένα σύμπλοκο το οποίο απορροφάει στα 450 nm.
- Το κυτόχρωμα P450 βρίσκεται σε όλους σχεδόν τους ιστούς αλλά σε μεγαλύτερη συγκέντρωση υπάρχει στο **ενδοπλασματικό δίκτυο των κυττάρων του ήπατος**.
- Το κυτόχρωμα P450 παίζει σημαντικό ρόλο στην ένταση και στη διάρκεια **δράσης των φαρμάκων**.

## Ενζυμικό σύστημα P450

- Χαρακτηριστικά του ενζυμικού συστήματος P450:
  - Διαφορετικά ένζυμα του P450 μπορεί να επιδρούν στα **ίδια υποστρώματα**.
  - Ένα ένζυμο P450 μπορεί να καταλύει **δύο διαφορετικά μεταβολικά μονοπάτια** για ένα ξενοβιοτικό.
  - Ορισμένα ισοένζυμα του P450 δεν συμμετέχουν μόνο στο μεταβολισμό ξενοβιοτικών αλλά και ενώσεων που παράγονται **ενδογενώς** κατά το μεταβολισμό του οργανισμού (π.χ. βιοσύνθεση στεροειδών ορμονών, εικοσανοειδούς κ.α.).
  - Το σύστημα P450 παίζει σημαντικό ρόλο στην απομάκρυνση των ξενοβιοτικών αλλά μπορεί να **μετατρέψει ξενοβιοτικά σε τοξικές και καρκινογόνες ενώσεις**.

# ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΣΗΣ Ι

## Ενζυμικό σύστημα P450

- **Χαρακτηριστικά του ενζυμικού συστήματος P450:**
  - Η δράση των ενζύμων P450 μπορεί να διαφέρει από άτομο σε άτομο λόγω γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.
  - Περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα διαφορετική δράση του ενζύμου στο ίδιο άτομο.
- **Η μειωμένη δράση ενός ενζύμου P450 μπορεί να οφείλεται:**
  - Σε μία **μετάλλαξη** που αναστέλλει τη σύνθεση ή την καταλυτική δράση του ενζύμου.
  - Στην έκθεση σε ένα **περιβαλλοντικό παράγοντα** (π.χ. ξενοβιοτικό) που αναστέλλει τη σύνθεση του ενζύμου.
  - Στην έκθεση σε ένα ξενοβιοτικό που αναστέλλει τη δράση του ενζύμου.
- **Η αυξημένη δράση ενός ενζύμου P450 μπορεί να οφείλεται:**
  - Στο διπλασιασμό του γονιδίου με αποτέλεσμα να υπερεκφράζεται το ένζυμο.
  - Στην έκθεση σε ένα ξενοβιοτικό που επάγει τη σύνθεση του ενζύμου.
  - Στην έκθεση σε ένα ξενοβιοτικό που επάγει τη δράση του ενζύμου.

## Ενζυμικό σύστημα P450

- Τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 που έχουν ομοιότητα >40% (όσον αφορά την ακολουθία των αμινοξέων τους) ανήκουν στην ίδια οικογένεια.
- Τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 που έχουν ομοιότητα >55% ανήκουν στην ίδια υποοικογένεια.
- Για την ονοματολογία αυτών των ισοενζύμων χρησιμοποιούνται τα αρχικά CYP (**CYTOCHROME P450**).
  - Οι διαφορετικές οικογένειες υποδηλώνονται με έναν αριθμό (**CYP1, CYP2, CYP3** κλπ.)
  - Οι διαφορετικές υποοικογένειες υποδηλώνονται με ένα γράμμα (π.χ. **CYP1A, CYP1B**).
  - Τα διαφορετικά γονίδια κάθε υποοικογένειας υποδηλώνονται με έναν αριθμό (π.χ. **CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1**).

- Στον άνθρωπο το κυτόχρωμα P450 περιλαμβάνει **57** διαφορετικά ένζυμα.

### Classification of the 57 Human CYP Enzymes

XENOBIOTICS	STEROIDOGENIC	FATTY ACIDS/ EICOSANOIDS	UNKNOWN
CYP1A1	CYP11A1	CYP4A11	CYP2A7
CYP1A2	CYP11B1	CYP4B1	CYP2S1
CYP1B1	CYP11B2	CYP4F2	CYP2U1
CYP2A6	CYP17A1	CYP4F8	CYP2W1
CYP2A13	CYP19A1	CYP4F12	CYP3A43
CYP2B6	CYP21A2	CYP5A1 <sup>a</sup>	CYP4A22
CYP2C8 <sup>b</sup>		CYP8A1 <sup>c</sup>	CYP4F11
CYP2C9 <sup>b</sup>	BILE ACID		CYP4F22
CYP2C18	CYP7A1	VITAMIN D	CYP4V2
CYP2C19	CYP7B1	CYP24A1	CYP4X1
<b>CYP2D6</b>	CYP8B1	CYP26C1 <sup>d</sup>	CYP4Z1
CYP2E1	CYP27A1 <sup>e</sup>	CYP27B1	CYP20A1
CYP2F1	CYP39A1	CYP2R1	CYP27C1
CYP2J2 <sup>b</sup>	CYP46A1		
<b>CYP3A4</b>	CYP51A1 <sup>g</sup>	RETINOIC ACID	
CYP3A5		CYP26A1	
CYP3A7		CYP26B1	
CYP4F3 <sup>b</sup>			

# ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΣΗΣ Ι

## Ενζυμικό σύστημα P450

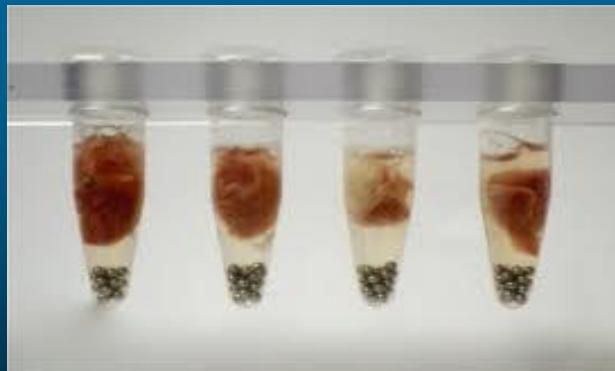
- Οι κυριότερες οικογένειες ενζύμων P450 στο ήπαρ του ανθρώπου είναι:
  - CYP1 (CYP1A, CYP1B).
  - CYP2 (CYP2A, CYP2B, CYP2C, CYP2D, CYP2E).
  - CYP3 (CYP3A).



## ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΣΗΣ I

### Ενζυμικό σύστημα P450

- Για να προσδιοριστεί ποιο από τα ηπατικά ένζυμα P450 συμμετέχει στο μεταβολισμό ενός συγκεκριμένου υποστρώματος (η διαδικασία αυτή ονομάζεται ενζυμική χαρτογράφηση) χρησιμοποιούνται 3 μέθοδοι (συντά σε συνδυασμό η μία με την άλλη):
  - 1) **Ανάλυση συσχέτισης.** Περιλαμβάνει τη μέτρηση του ρυθμού με τον οποίο μεταβολίζεται ένα ξενοβιοτικό από αρκετά δείγματα μικροσωμάτων ήπατος που προέρχονται από διαφορετικά άτομα. Στη συνέχεια γίνεται συσχέτιση του μεταβολικού ρυθμού με τα σχετικά επίπεδα των P450 ενζύμων κάθε δείγματος. Η μέθοδος αυτή είναι αποτελεσματική γιατί τα επίπεδα των ενζύμων P450 διαφέρουν από άτομο σε άτομο έως και 100 φορές.

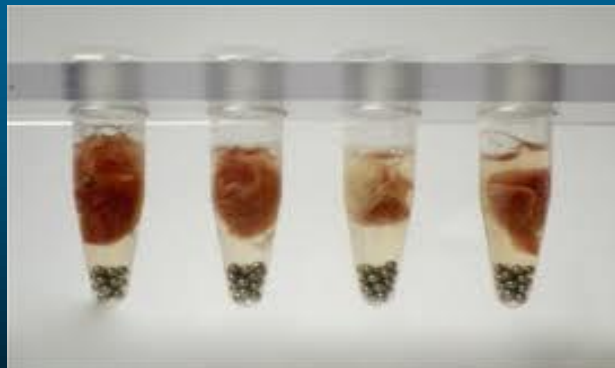


# ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΣΗΣ Ι

## Ενζυμικό σύστημα P450

- Για να προσδιοριστεί ποιο από τα ηπατικά ένζυμα P450 συμμετέχει στο μεταβολισμό ενός συγκεκριμένου υποστρώματος (η διαδικασία αυτή ονομάζεται ενζυμική χαρτογράφηση) χρησιμοποιούνται 3 μέθοδοι (συνχνά σε συνδυασμό η μία με την άλλη):

**2) Αναστολή της δράσης των ενζύμων με τη χρήση χημικών ενώσεων και αντισωμάτων.** Βασίζεται στο πως επηρεάζεται ο μεταβολισμός ενός ξενοβιοτικού από δείγματα μικροσωμάτων ήπατος όταν ανασταλεί ένα συγκεκριμένο P450 ένζυμο χρησιμοποιώντας ως αναστολείς είτε χημικές ενώσεις είτε αντισώματα. Μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι μια χημική ένωση μπορεί να αναστείλει περισσότερα από ένα P450 ένζυμα.

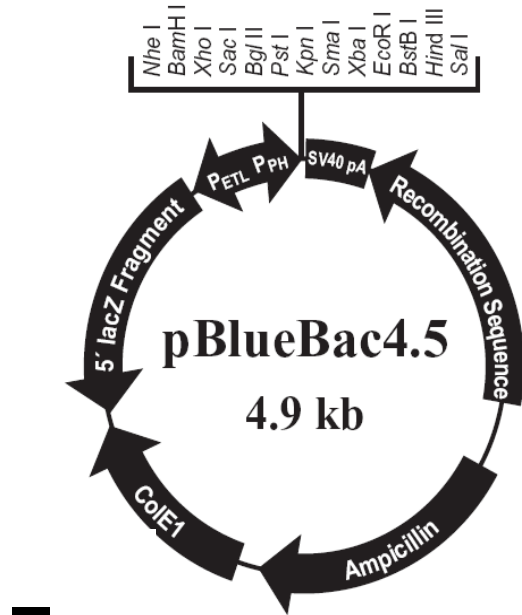


## ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΣΗΣ Ι

### Ενζυμικό σύστημα P450

**3) Η χρησιμοποίηση καθαρών ή ανασυνδυασμένων P450 ενζύμων μπορεί να δείξει αν ένα P450 ένζυμο μεταβολίζει ένα συγκεκριμένο ξενοβιοτικό. Μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι δεν υπολογίζει τη συγκέντρωση του συγκεκριμένου ενζύμου στο ήπαρ. Μερικά P450 ένζυμα μπορούν να μεταβολίσουν ένα ξενοβιοτικό in vitro αλλά η συγκέντρωσή τους είναι τόσο μικρή στο ήπαρ που πρακτικά δεν επιδρούν στο μεταβολισμό του in vivo.**

cDNA του ανθρώπινου γονιδίου **P450**



Καθαρισμός της  
ανθρώπινης πρωτεΐνης

**P450**



κύτταρα

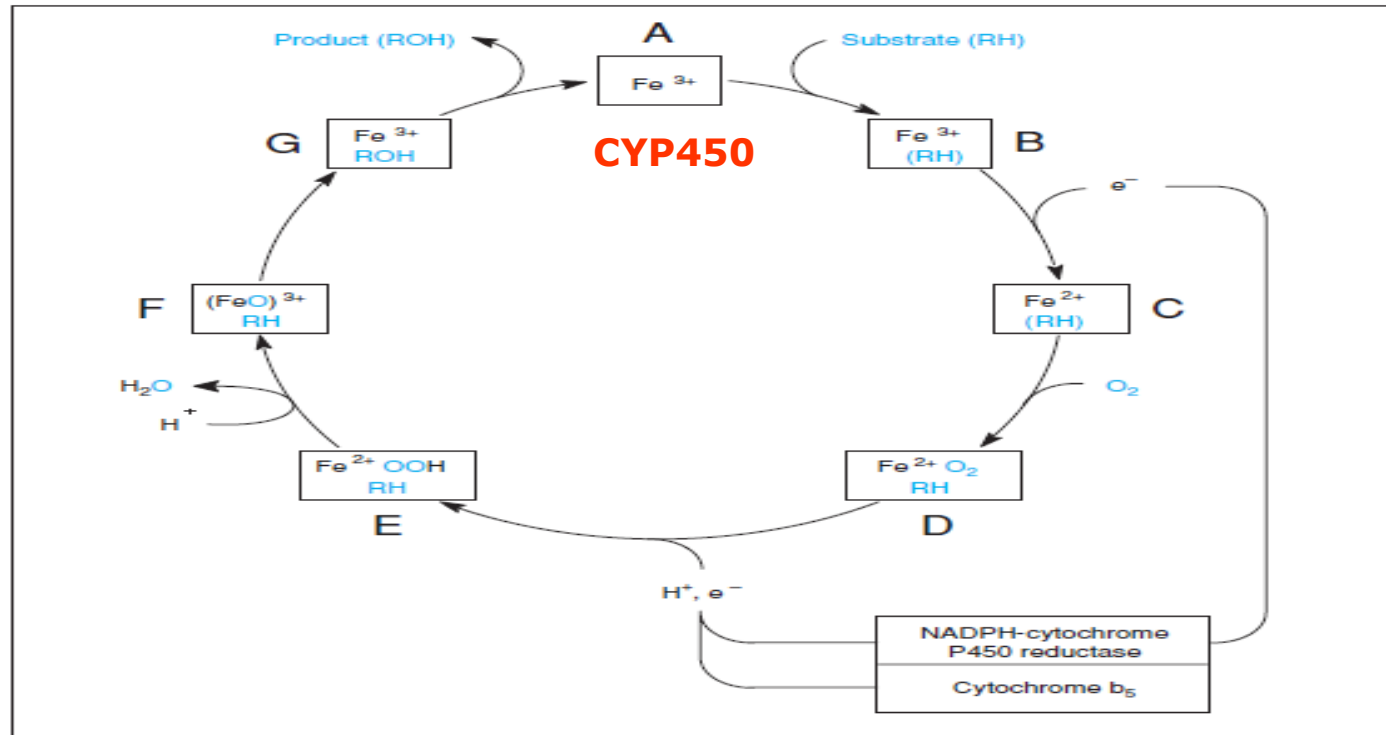
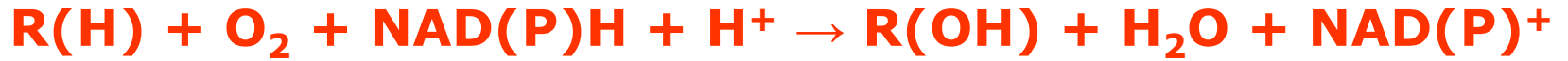


κυτταρόλυμα



Χρωματογραφία συγγένειας

Η βασική αντίδραση που καταλύεται από τα ένζυμα του CYP450 είναι μια μονο-οξυγόνωση:



**Other reactions**

One-electron reduction	<b>C</b> ( $Fe^{2+}RH$ )	$\longrightarrow$	<b>A</b> ( $Fe^{3+}$ ) + $RH^-$
Superoxide anion production	<b>D</b> ( $Fe^{2+}O_2RH$ )	$\longrightarrow$	<b>B</b> ( $Fe^{3+}RH$ ) + $O_2^-$
Hydrogen peroxide production	<b>E</b> ( $Fe^{2+}OOH(RH)$ ) + $H^+$	$\longrightarrow$	<b>B</b> ( $Fe^{3+}RH$ ) + $H_2O_2$
Peroxide shunt	<b>B</b> ( $Fe^{3+}RH$ ) + $XOOH$	$\longrightarrow$	<b>F</b> ( $(FeO)^{3+}RH$ ) + $XOH$

Figure 6-39. Catalytic cycle of cytochrome P450.

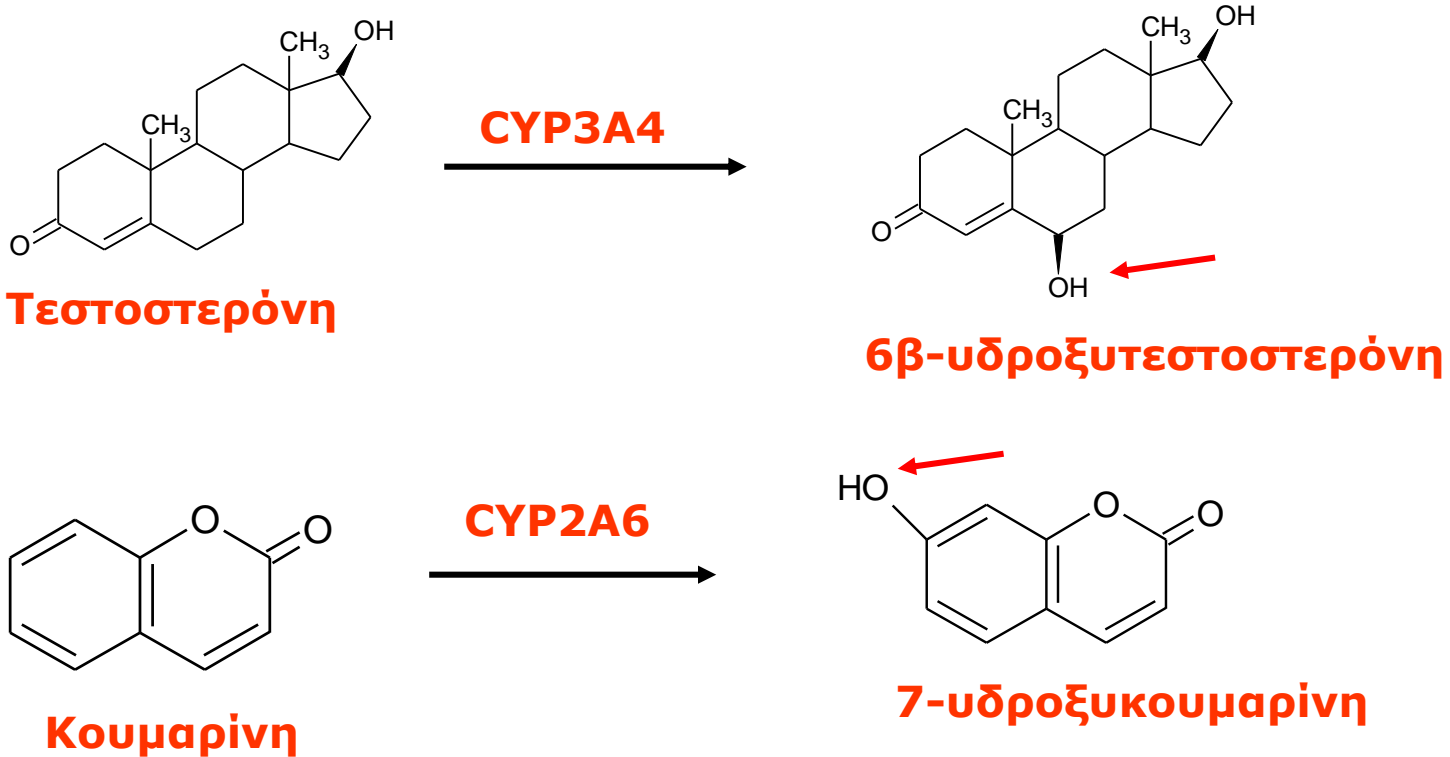
# ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΣΗΣ Ι

## Ενζυμικό σύστημα P450

- Οι κυριότερες αντιδράσεις που καταλύονται από το ενζυμικό σύστημα P450 είναι οι εξής:
  1. Οξυγόνωση ετεροατόμων (S-, N-, και I-) και N-υδροξυλίωση.
  2. Υδροξυλίωση αλειφατικών ή αρωματικών υδρογονανθράκων.
  3. Μετατροπή ενός διπλού δεσμού σε εποξειδίο.
  4. Αφαίρεση αλκυλικών ομάδων από ετεροάτομα (O-, S-, N-).
  5. Μεταφορά οξειδωτικών ομάδων.
  6. Διάσπαση εστέρων.
  7. Αφυδρογονώσεις.
- Σε ορισμένες συνθήκες το σύστημα P450 μπορεί να καταλύσει και αναγωγικές αντιδράσεις.

# ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΣΗΣ I

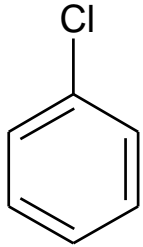
- **Ενζυμικό σύστημα P450: Υδροξυλίωση αλειφατικού και αρωματικού άνθρακα**



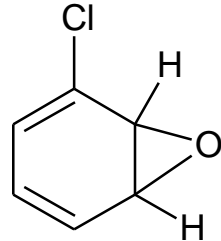
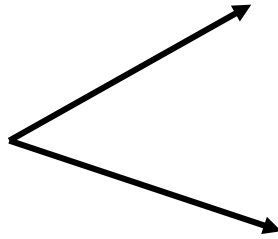


# ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΣΗΣ I

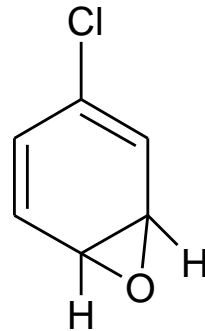
- Ενζυμικό σύστημα P450: **Εποξειδωση**



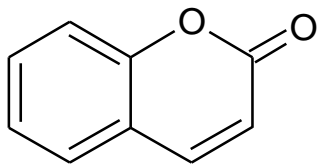
**Χλωροβενζόλιο**



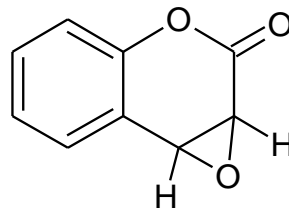
**2,3-εποξειδιο**



**3,4-εποξειδιο**



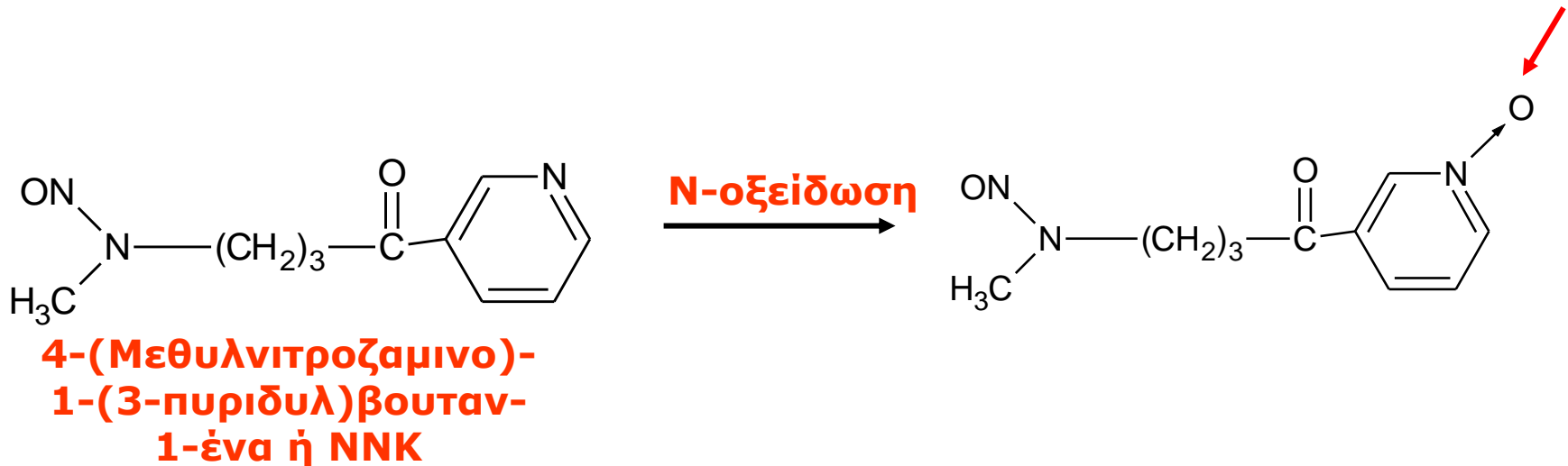
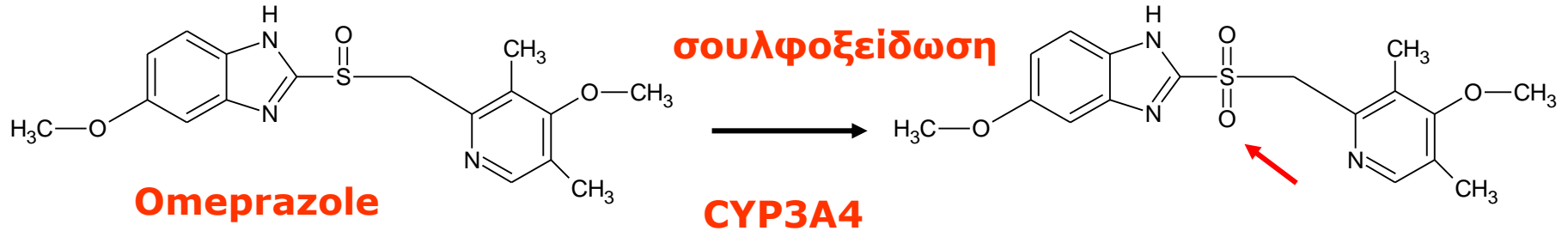
**Κουμαρίνη**



**Κουμαρίνη-3,4-εποξειδιο**

# ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΣΗΣ Ι

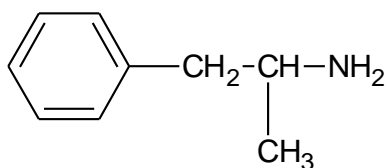
- Ενζυμικό σύστημα P450: **Οξυγόνωση ετεροατόμων**



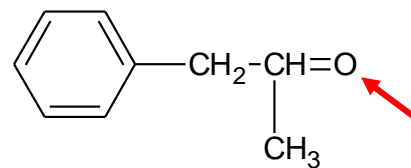
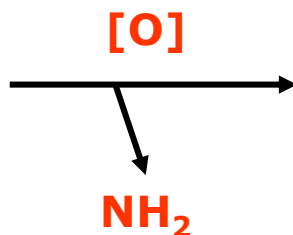
Η ένωση αυτή βρίσκεται  
στον καπνό του τσιγάρου

## ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΣΗΣ I

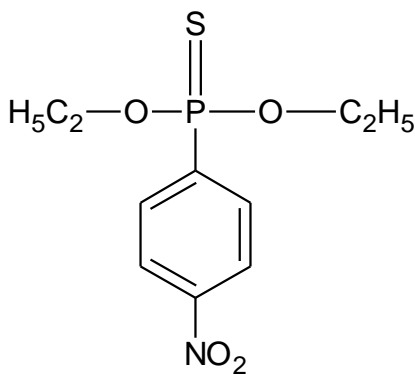
- **Ενζυμικό σύστημα P450: Μεταφορά οξειδωτικών ομάδων**
- **Σε αυτές τις αντιδράσεις ένα ετεροάτομο (S-, N-, ή αλογόνο) αντικαθίσταται από ατομικό οξυγόνο.**



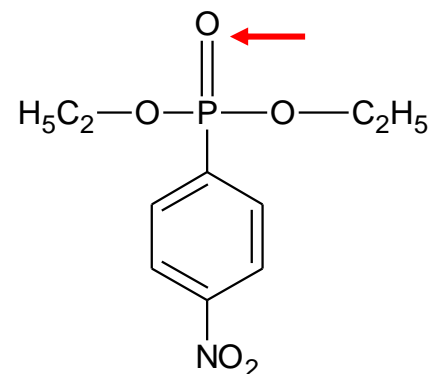
**Αμφεταμίνη**



**Φαινυλακετόνη**



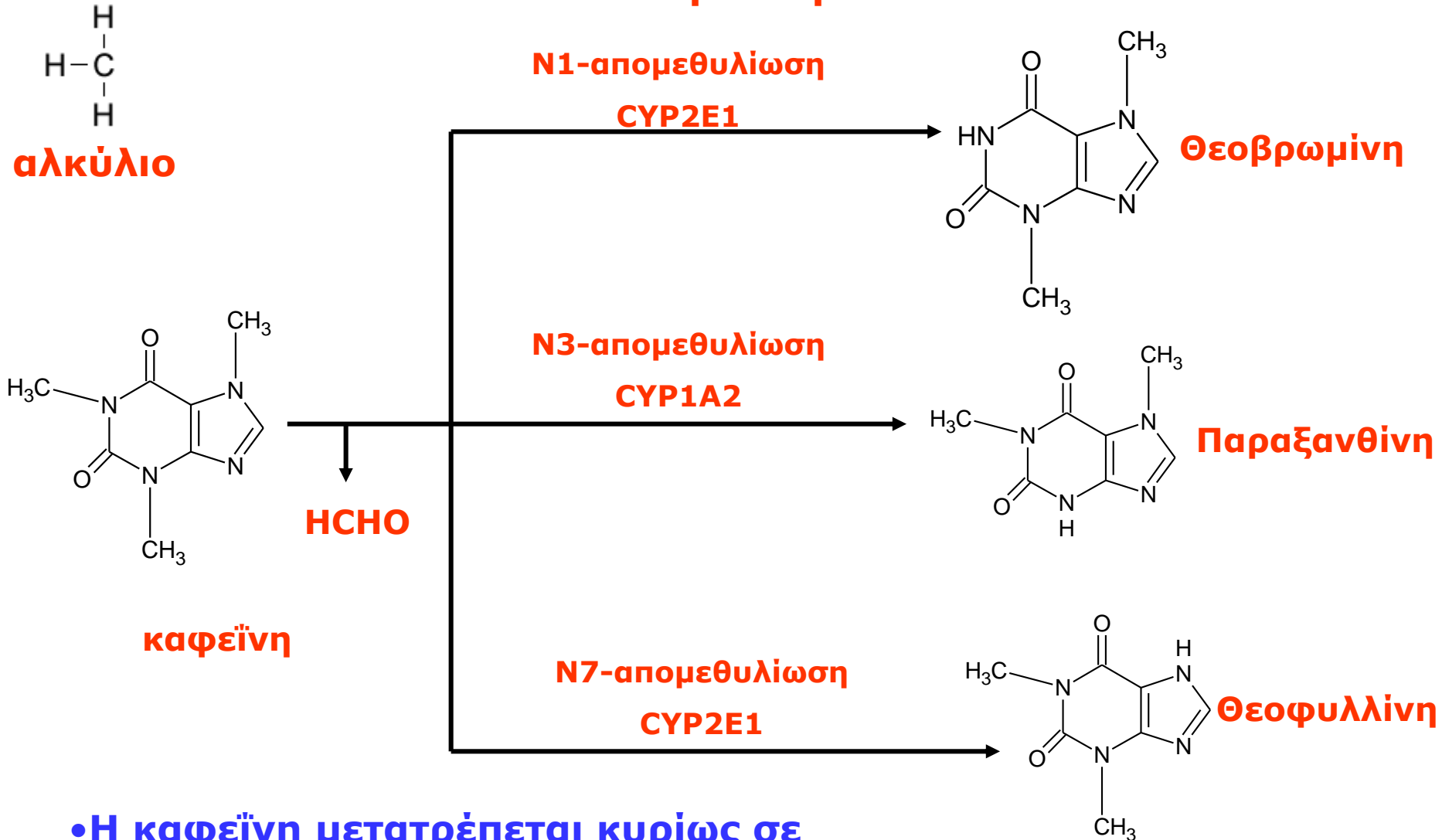
**Παραθειο**



**Παραοξόνιο**

# ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΣΗΣ I

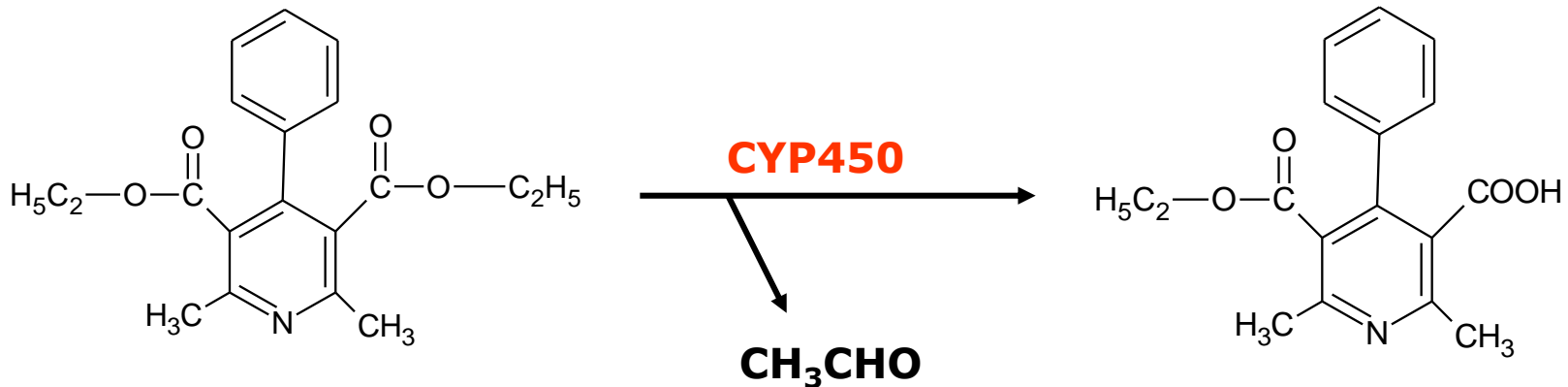
- **Ενζυμικό σύστημα P450: Αφαίρεση αλκυλικών ομάδων από ετεροάτομα**



- Η καφεΐνη μετατρέπεται κυρίως σε παραξανθίνη

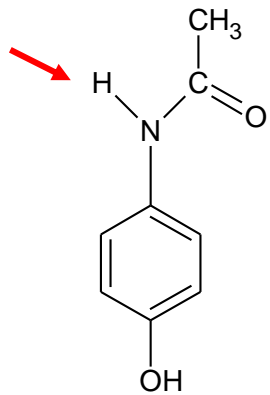
## ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΣΗΣ I

- **Ενζυμικό σύστημα P450: Διάσπαση εστέρων.**
- **Οι καρβοξυλεστεράσες συνήθως διασπούν τους εστέρες των καρβοξυλικών οξέων σχηματίζοντας μια αλκοόλη (RCOH) και ένα οξύ (RCOOH).**
- **Το σύστημα P450 διασπά τους εστέρες σχηματίζοντας μια αλδεΐδη (RCHO) και ένα οξύ.**

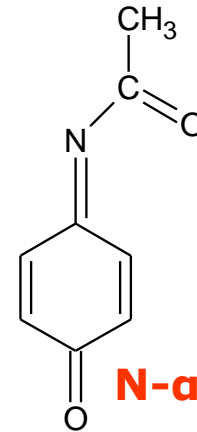


# ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΣΗΣ Ι

- **Ενζυμικό σύστημα P450: Αφυδρογόνωση.**

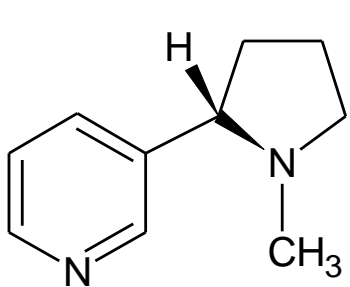


**Ακεταμινοφαίνη**

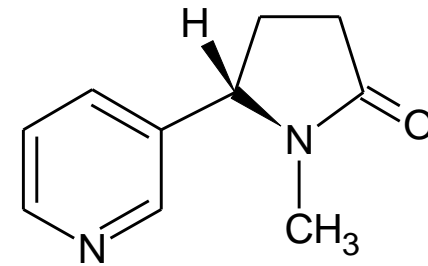
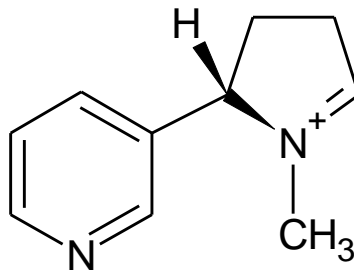


**N-ακετυλβενζοκινονεΐμινη**  
(ηπατοτοξικός μεταβολίτης)

**+ H<sub>2</sub>O**



**Νικοτίνη**

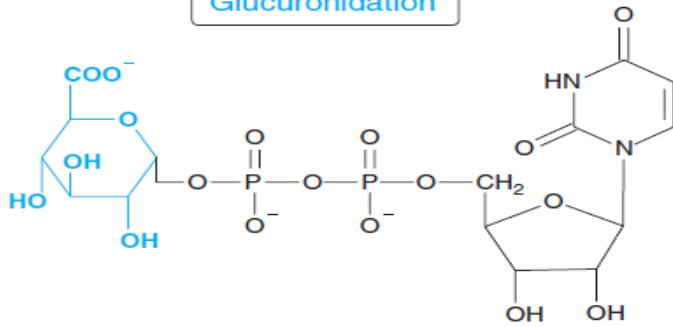


**Κοτινίνη**

## ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΣΗΣ II

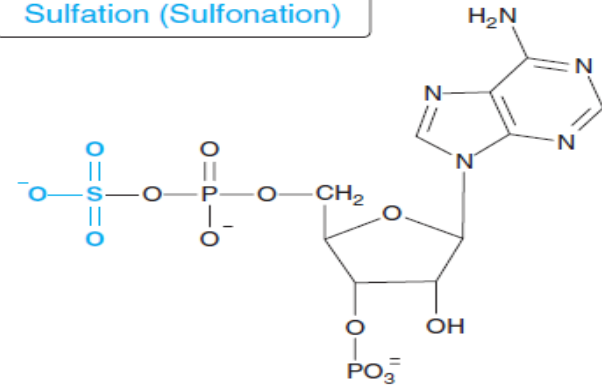
- Οι αντιδράσεις της φάσης II περιλαμβάνουν:
  - Προσθήκη γλυκουρονικών ομάδων
  - Προσθήκηθειικών ομάδων
  - Σύνδεση με γλουταθειόνη
  - Σύνδεση με αμινοξέα
  - Ακετυλίωση
  - Μεθυλίωση
- Οι χημικές ομάδες που προστίθενται σε αυτή τη φάση αντιδρούν με λειτουργικές ομάδες των ξενοβιοτικών που είτε προϋπάρχουν είτε προστίθενται κατά τη φάση I.
- Εκτός από τη μεθυλίωση και την ακετυλίωση, οι υπόλοιπες αντιδράσεις της φάσης II καταλήγουν σε αύξηση της υδροφιλικότητας των ξενοβιοτικών η οποία διευκολύνει την απέκκρισή τους.

### Glucuronidation



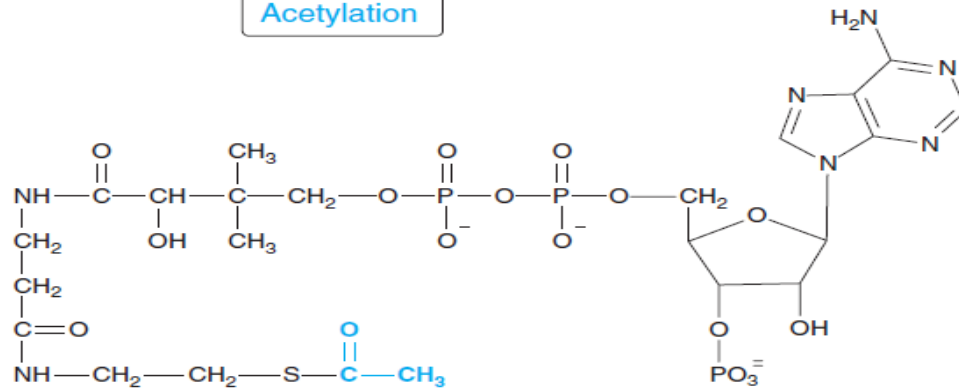
Uridine-5'-diphospho-α-D-glucuronic acid (UDP-GA)

### Sulfation (Sulfonation)



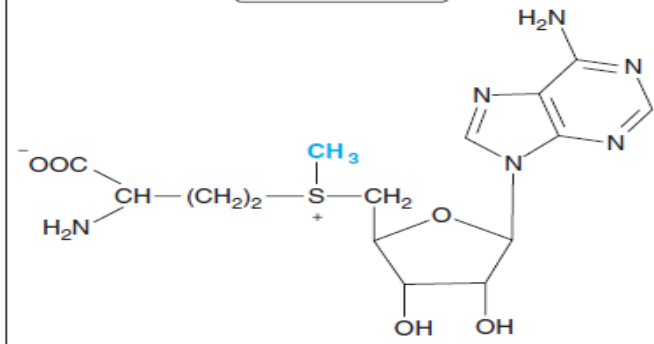
3'-Phosphoadenosine-5'-phosphosulfate (PAPS)

### Acetylation



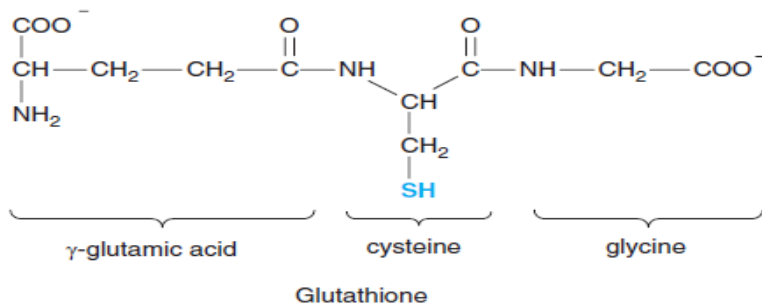
Acetyl coenzyme A

### Methylation



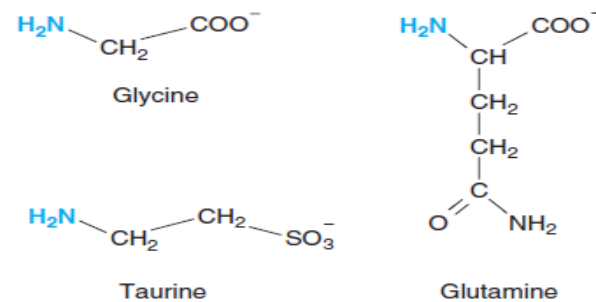
S-Adenosylmethionine (SAM)

### Glutathione Conjugation



Glutathione

### Amino Acid Conjugation

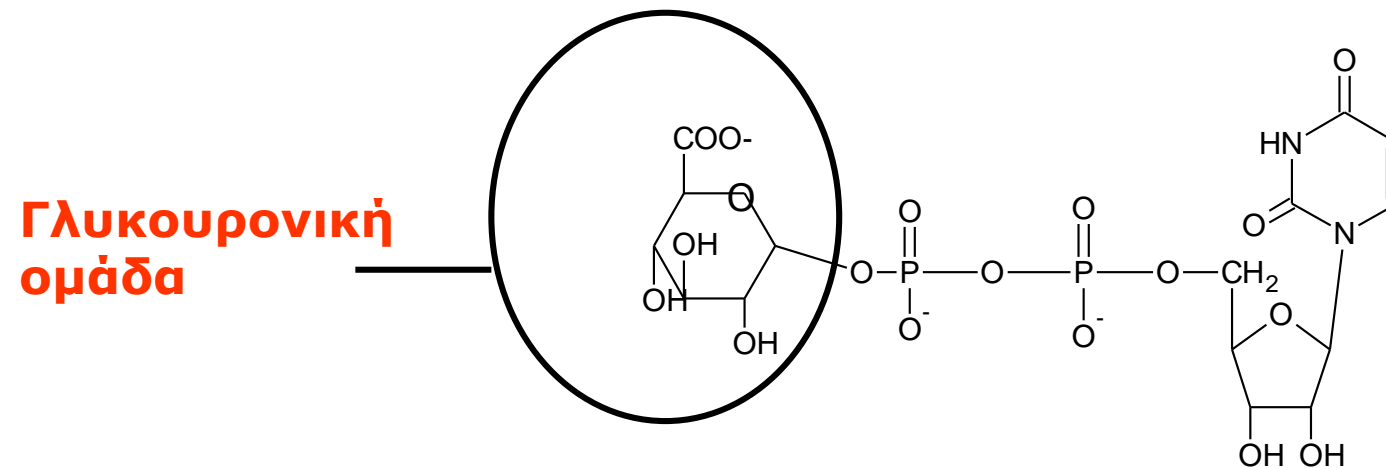




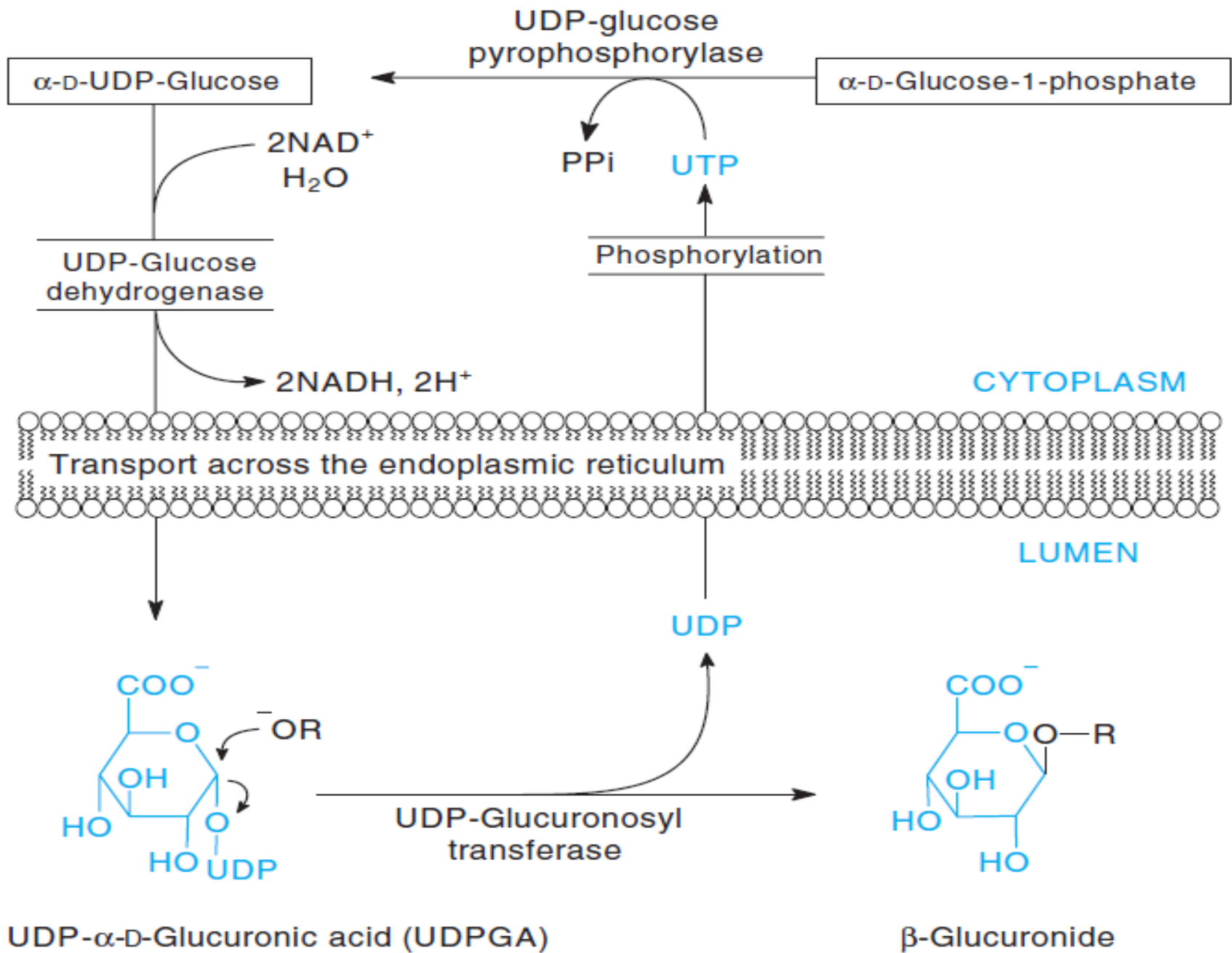
- Τα περισσότερα ένζυμα της Φάσης II βρίσκονται στο **κυτταρόπλασμα**.
- Οι αντιδράσεις της Φάσης II γίνονται πιο γρήγορα σε σχέση με τις αντιδράσεις της Φάσης I. Συνεπώς ο ρυθμός απομάκρυνσης των ξενοβιοτικών καθορίζεται κυρίως από τις αντιδράσεις I.

## ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΣΗΣ ΙΙ – Γλυκουρονοποίηση

- Κατά τη γλυκουρονοποίηση, συνένζυμο είναι το **ουριδίνη διφωσφορικό-γλυκουρονικό οξύ (UDP-γλυκουρονικό οξύ)** και η αντίδραση καταλύεται από τη **UDP-γλυκουρονυλτρανσφεράση**.
- Η UDP-γλυκουρονυλτρανσφεράση βρίσκεται στο **ενδοπλασματικό δίκτυο** των κυττάρων του ήπατος, των νεφρών, του εντέρου, του εγκεφάλου, της σπλήνας και άλλων ιστών.



**UDP-γλυκουρονικό οξύ (UDPGA)**

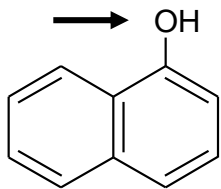


## ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΣΗΣ ΙΙ – Γλυκουρονοποίηση

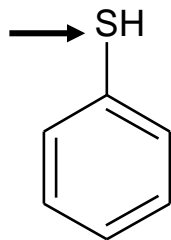
- Οι θέσεις της γλυκουρονοποίησης είναι συνήθως πυρηνόφιλα ετεροάτομα (O, N και S).
- Οι χημικές ενώσεις που γλυκουρονοποιούνται είναι:
  - αλειφατικές αλκοόλες, και φαινόλες που σχηματίζουν O-γλυκουρονικούς αιθέρες.
  - καρβοξυλικά οξέα, που σχηματίζουν O-γλυκουρονικούς εστέρες.
  - πρωτοταγείς και δευτεροταγείς αμίνες, αρωματικές και αλειφατικές αμίνες που σχηματίζουν N-γλυκουρονίδια.
  - ελεύθερες σουλφυδρυλικές ομάδες που σχηματίζουν S-γλυκουρονίδια.

## ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΣΗΣ ΙΙ – Γλυκουρονοποίηση

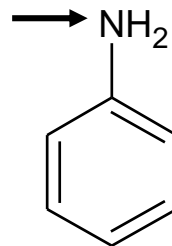
• Παραδείγματα ενώσεων που γλυκουρονοποιούνται (τα βέλη δείχνουν θέσεις γλυκουρονοποίησης).



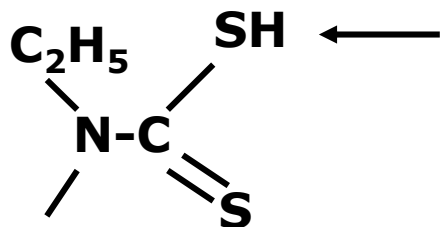
ναφθόλη



θειοφαινόλη



ανιλίνη

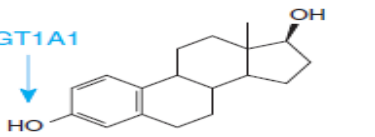


C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

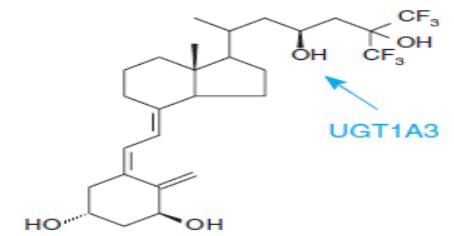
δαιθυλθειοκαρβαμίδιο

## O-Glucuronides (ethers)

UGT1A1

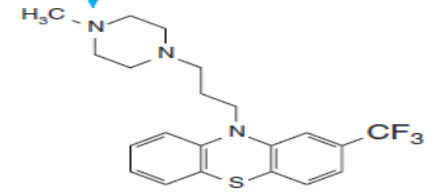


17β-Estradiol



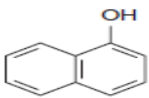
26,26,26,27,27,27,-hexafluoro-1α,23,25-trihydroxyvitamin D3

UGT1A4



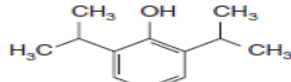
Trifluoperazine

UGT1A6



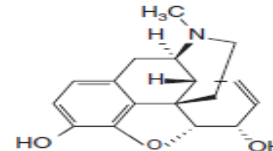
1-Naphthol

UGT1A9



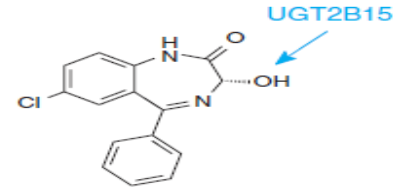
Propofol

UGT2B7



Morphine

UGT2B7



S-Oxazepam

### Other Examples

Acetaminophen  
Codeine  
Dextrophan  
Diethylstilbestrol

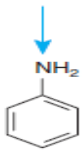
Estrone  
Hexobarbital  
Methylphenylcarbinol

Naloxone  
4-Nitrophenol  
Phenolphthalein

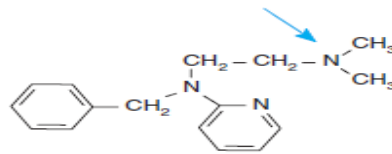
Progesterone  
Propranolol  
Temazepam

Testosterone  
Thyroxine  
Trichloroethanol

## N-Glucuronides



Aniline



Tripelennamine

### Other Examples

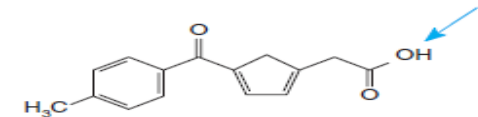
Amitriptyline  
Benzidine  
Ciclopiroxolamine  
Cyclobenzaprine

Cyproheptadine  
N-Hydroxyarylamines  
Imipramine  
Lamotrigine

Meprobamate  
Sulfadimethoxine  
Sulfathiazole  
Sulfisoxazole

## Acyl-glucuronides

### O-Glucuronides (esters)



Tolmetin

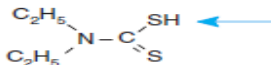
### Other Examples

Benoxaprofen  
Bilirubin  
Diclofenac  
Diflunisal  
Trifluoperazine

Etodolac  
Gemfibrozil  
Ketoprofen  
Lopanoic acid

Naproxen  
Suprofen  
Valproic acid  
Zomepirac

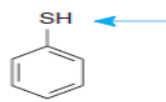
## S-Glucuronides



Diethyldithiocarbamate

### Other Examples:

Disulfiram



Thiophenol

Methimazole

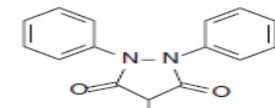
## C-Glucuronides

Phenylbutazone  
Sulfinpyrazone

### Other Examples:

R = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>  
R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

Suxibuzone Ethchlorvynol Δ<sup>6</sup>-THC



UGT1A9

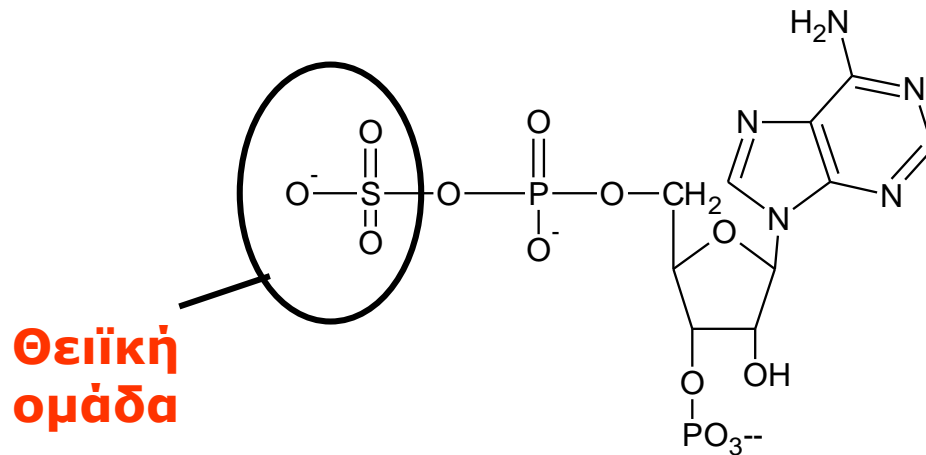


- Σε ορισμένες περιπτώσεις η γλυκουρονοποίηση έχει ως αποτέλεσμα τη μετατροπή ξενοβιοτικών (π.χ. αρωματικών αμινών) σε καρκινογόνα.



# ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΣΗΣ ΙΙ – Προσθήκη θειϊκών ομάδων

- Η προσθήκη θειϊκών ομάδων καταλύεται από τις **θειοτρανσφεράσες**.
- Το συνένζυμο της αντίδρασης είναι το **3'-φωσφοαδενοσίνη-5'-φωσφοθειϊκό (PAPS)**.
- Σε πολλά από τα ξενοβιοτικά που γλυκορουνολιώνονται προστίθενται θειϊκές ομάδες με αποτέλεσμα το σχηματισμό υδατοδιαλυτών **εστέρων θειϊκού οξέος**.

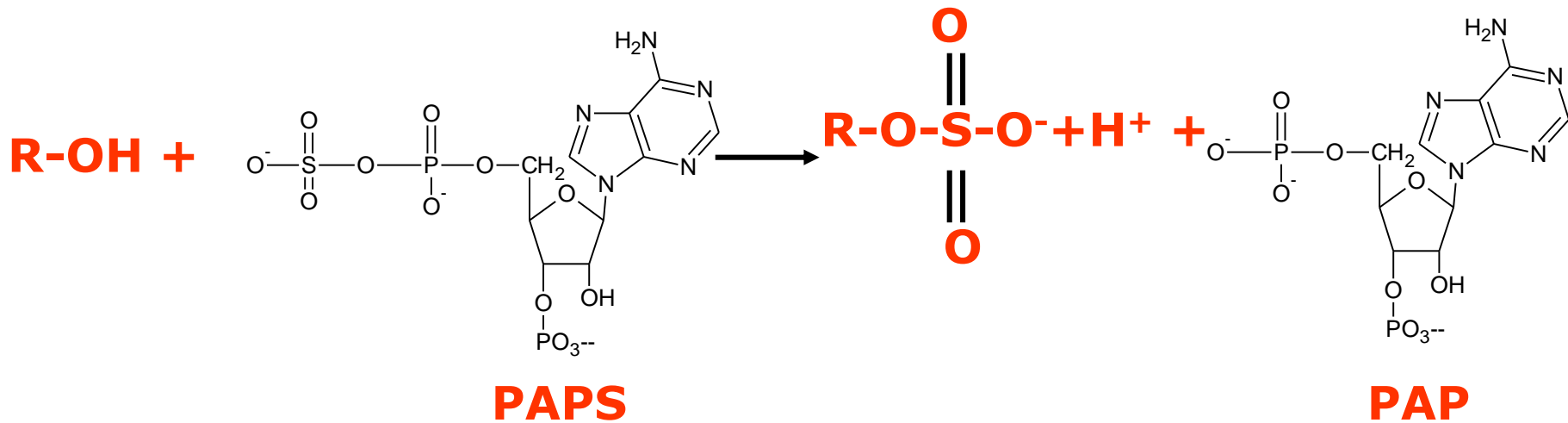


**PAPS**

- **Στους ανθρώπους υπάρχουν 2 ειδών SULTs:**
- **1) οι SULTs που είναι συνδεδεμένες με τη μεμβράνη της συσκευής Golgi.**
- **2) οι SULTs που βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα.**
- **Οι κυτταροπλασματικές θειοτρανσφεράσες είναι βρίσκονται κυρίως στο ήπαρ, στα νεφρά, στο έντερο, στους πνεύμονες, και στον εγκέφαλο.**

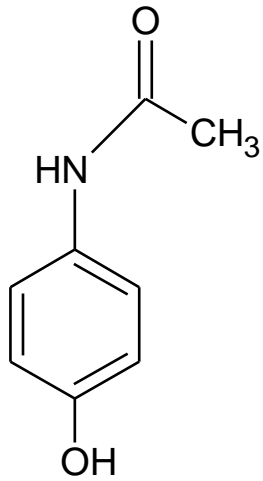
# ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΣΗΣ ΙΙ – Προσθήκη θειϊκών ομάδων

- Η προσθήκη θειϊκών ομάδων γίνεται κυρίως σε φαινόλες και αλειφατικές αλκοόλες που αποτελούν και τα κύρια προϊόντα των αντιδράσεων της φάσης Ι. Η προσθήκη γίνεται ως εξής:

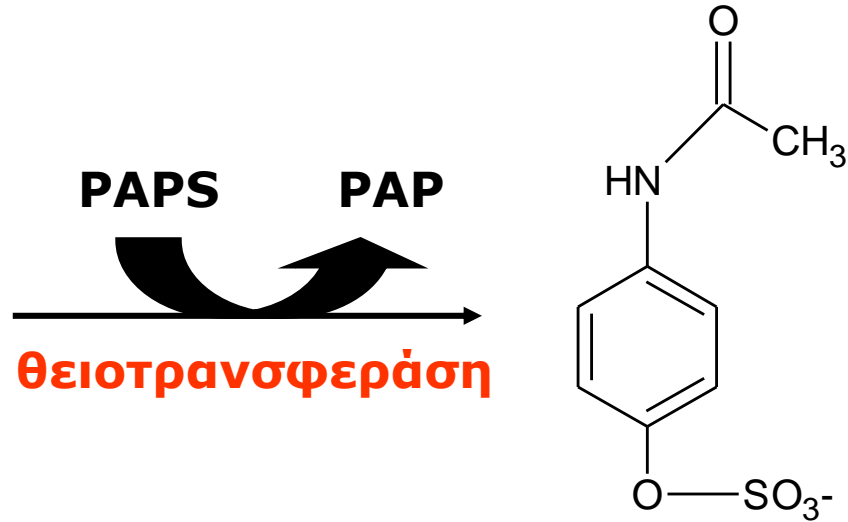


# ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΣΗΣ ΙΙ – Προσθήκη θειϊκών ομάδων

## • Παράδειγμα:

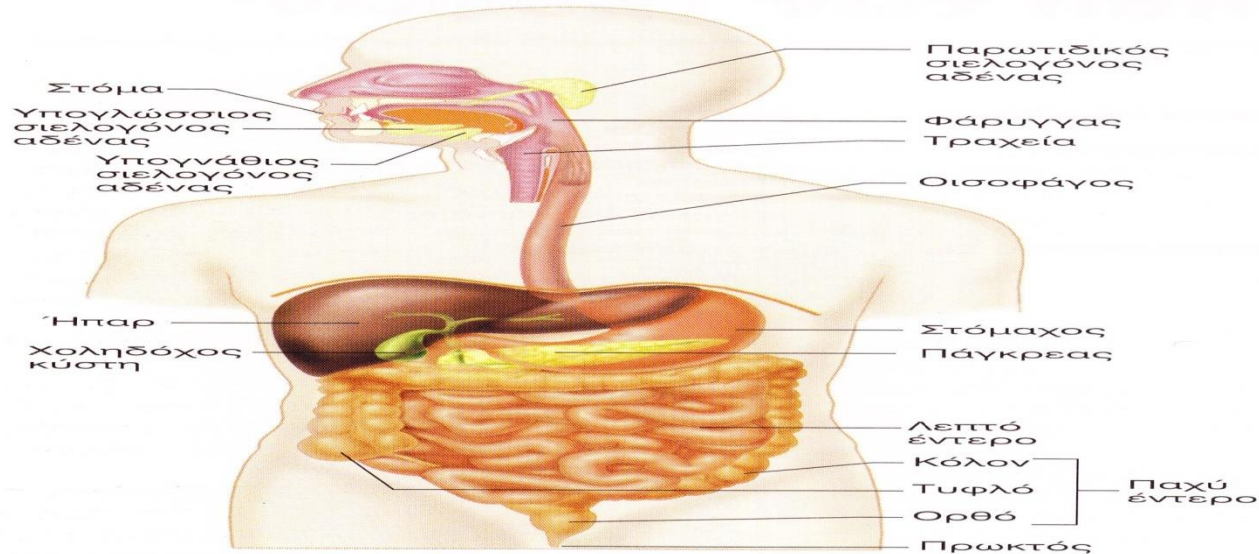


**ακεταμινοφαΐνη**



**Θειϊκή  
ακεταμινοφαΐνη**

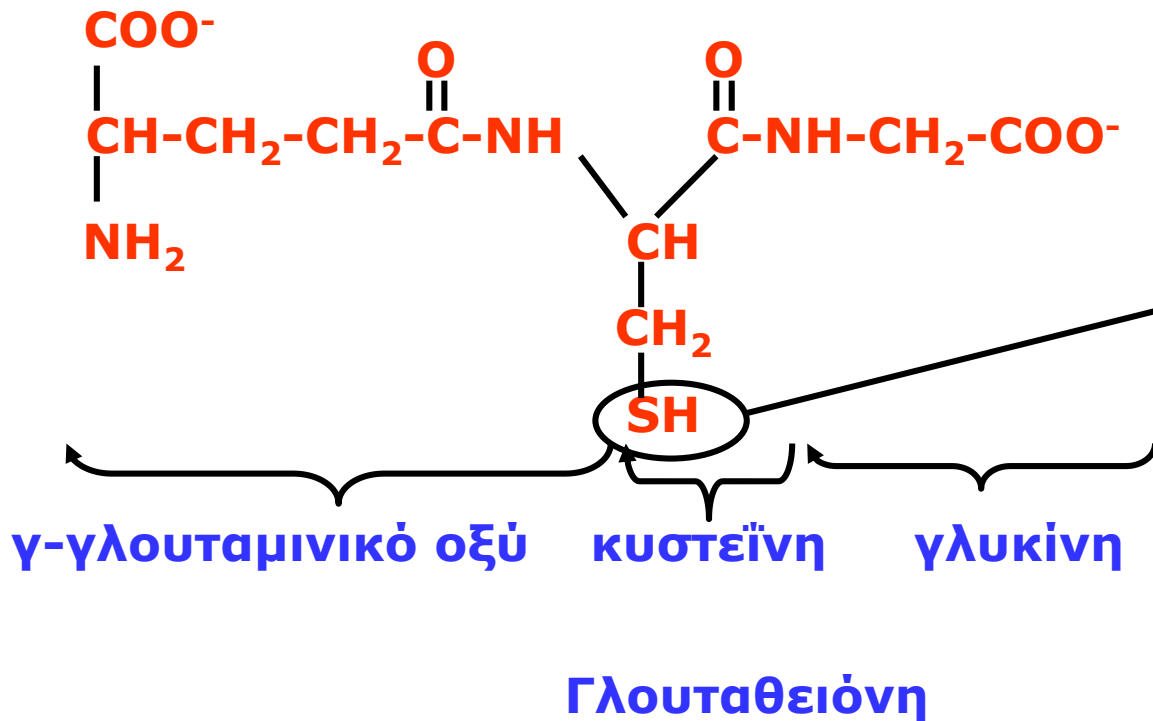
- Η προσθήκη θειϊκών ομάδων είναι μονοπάτι μεταβολισμού των ξενοβιοτικών με υψηλή συγγένεια αλλά μικρή αποδοτικότητα σε αντίθεση με την προσθήκη γλυκουρονικών ομάδων.
- Τα ξενοβιοτικά στα οποία έχουν προστεθεί θειϊκές ομάδες απεκκρίνονται κυρίως με τα ούρα.
- Όσα απεκκρίνονται με τη χολή μπορεί να υδρολυθούν από **αρυλ-σουλφατάσες** που εκκρίνονται από την εντερική χλωρίδα με αποτέλεσμα να εισέρχονται στην εντεροηπατική κυκλοφορία.



- Σε ορισμένες περιπτώσεις η προσθήκη θειϊκών ομάδων αυξάνει την τοξικότητα ξενοβιοτικών όταν η προσθήκη θειϊκών ομάδων οδηγεί στο **σχηματισμό ασταθών ενώσεων** που διασπώνται και σχηματίζουν ηλεκτρονιόφιλες ενώσεις που συνδέονται με το DNA.

# ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΣΗΣ ΙΙ – ΣΥΝΔΕΣΗ ΜΕ ΓΛΟΥΤΑΘΕΙΟΝΗ (GSH)

- Η γλουταθειόνη (GSH) είναι ένα τριπεπτίδιο που αποτελείται από τα αμινοξέα γλυκίνη, κυστεΐνη και γλουταμινικό οξύ.



• Η σύνδεση της GSH με τα ξενοβιοτικά γίνεται μέσω του S.

## ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΣΗΣ ΙΙ – ΣΥΝΔΕΣΗ ΜΕ ΓΛΟΥΤΑΘΕΙΟΝΗ (GSH)

- Η GSH συνδέεται κυρίως με **ηλεκτρονιόφιλα ξενοβιοτικά** ή με ξενοβιοτικά που μπορούν να μετατραπούν σε ηλεκτρονιόφιλα.
- Η GSH όμως μπορεί να συνδέεται με ξενοβιοτικά και **χωρίς τη μεσολάβηση ενζύμων**.
- Η GSH αποτελεί συνένζυμο αντίδρασης για τις **υπεροξειδάσες της GSH (GPX)** που προστατεύουν τα κύτταρα από τη λιπιδιακή υπεροξειδωση.
- Η σύνδεση της GSH με ξενοβιοτικά καταλύεται από ένζυμα, τις **τρανσφεράσες της γλουταθειόνης (GST)**.
- Οι **GSTs** βρίσκονται στο **κυτταρόπλασμα (95%)** και το **ενδοπλασματικό δίκτυο (5%)**. Υπάρχουν στους περισσότερους ιστούς αλλά κυρίως στο ήπαρ, στο έντερο, στα νεφρά, στους όρχεις, στην υπόφυση και στους πνεύμονες.
- Η συγκέντρωση της GST (όπως και της GSH) είναι ιδιαίτερα μεγάλη στο **ήπαρ** όπου αποτελεί το **10%** περίπου των συνολικών **κυτταρικών πρωτεϊνών**.



## ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΣΗΣ ΙΙ – ΣΥΝΔΕΣΗ ΜΕ ΓΛΟΥΤΑΘΕΙΟΝΗ (GSH)

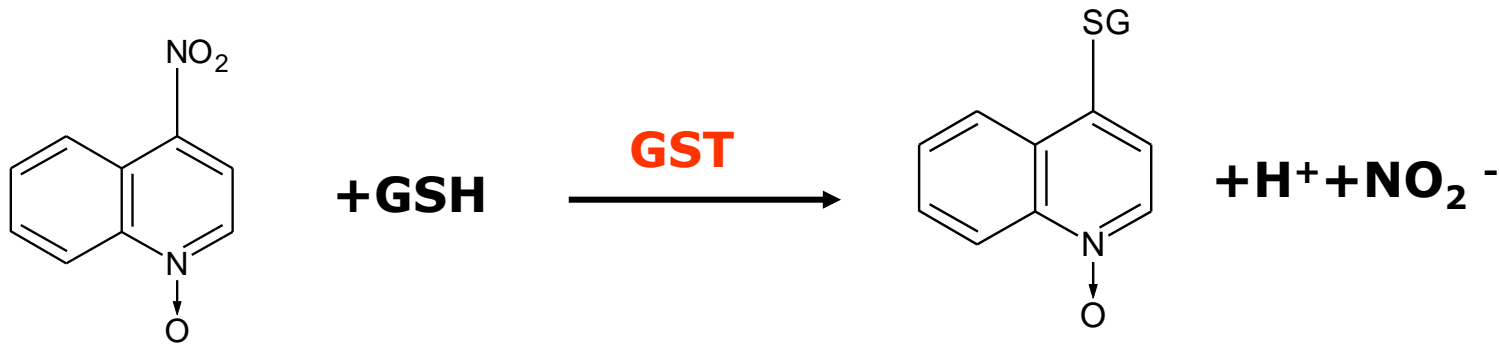
- Η σημασία της GSH στο μεταβολισμό ξενοβιοτικών φαίνεται από το γεγονός ότι **όλα τα ένζυμα του μεταβολισμού των ξενοβιοτικών παράγουν μεταβολίτες** οι οποίοι μπορούν να συνδεθούν σε κάποιο βαθμό με τη GSH.
- Οι αντιδράσεις της GSH με τα ξενοβιοτικά (που καταλύονται από τη GST) διακρίνονται σε 2 κατηγορίες.
  - 1) Αντιδράσεις αντικατάστασης.
  - 2) Αντιδράσεις προσθήκης.

# ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΣΗΣ ΙΙ – ΣΥΝΔΕΣΗ ΜΕ ΓΛΟΥΤΑΘΕΙΟΝΗ (GSH)

- **Αντιδράσεις αντικατάστασης. Η GSH αντικαθιστά μια χημική ομάδα και συνδέεται με άτομο άνθρακα.**



**1,2-διχλωρο-4-νιτροβενζόλιο**



**4-νιτροκινολίνη 1-οξειδίο**

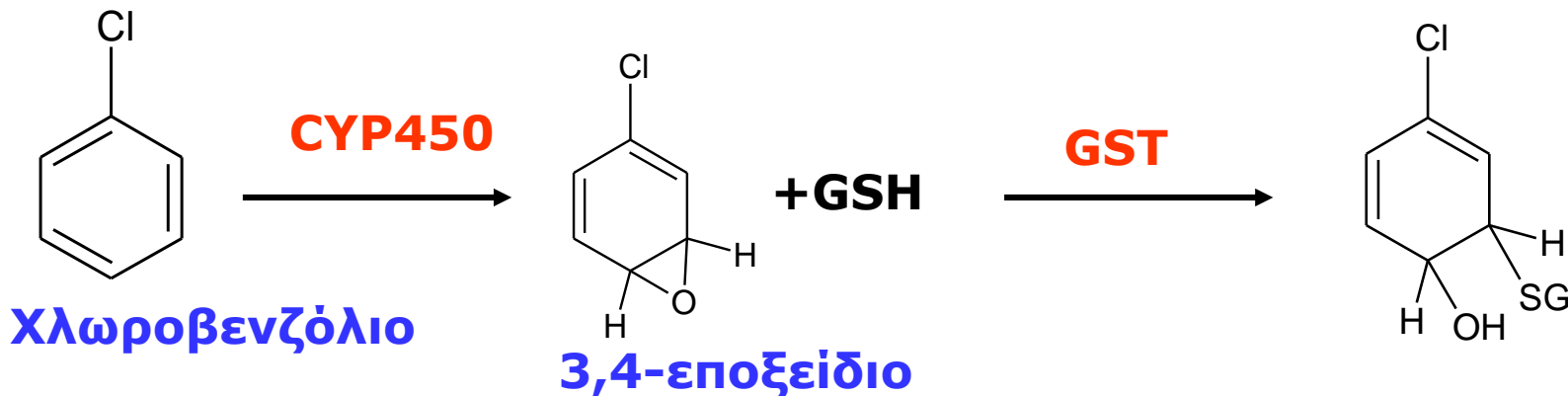
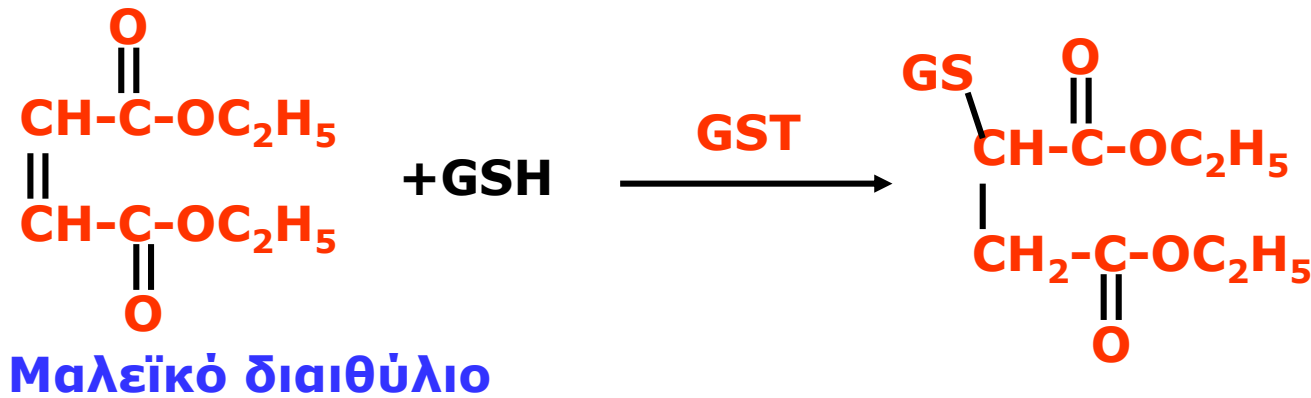
## ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΣΗΣ ΙΙ – ΣΥΝΔΕΣΗ ΜΕ ΓΛΟΥΤΑΘΕΙΟΝΗ (GSH)

- **Αντιδράσεις αντικατάστασης.** Η GSH αντικαθιστά μια χημική ομάδα και συνδέεται με ετεροάτομο (O, N, S).
- Σε αυτή την περίπτωση γίνονται 2 αντιδράσεις.
  - Στην 1η αντίδραση η GSH αντικαθιστά μια χημική ομάδα και η αντίδραση καταλύεται από τη GST.
  - Η 2η αντίδραση, η οποία οδηγεί στο σχηματισμό **οξειδωμένης γλουταθειόνης (GSSG)**, γίνεται μη ενζυματικά.



# ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΣΗΣ ΙΙ – ΣΥΝΔΕΣΗ ΜΕ ΓΛΟΥΤΑΘΕΙΟΝΗ (GSH)

- **Αντιδράσεις προσθήκης.** Η GSH προστίθεται σε έναν διπλό δεσμό ατόμων άνθρακα ή σε ένα κυκλικό δακτύλιο.
- Σε αυτές τις αντιδράσεις, το ξενοβιοτικό μπορεί να μεταβολίζεται αρχικά από ένζυμα της φάσης I ή II.



## ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΣΗΣ ΙΙ – ΣΥΝΔΕΣΗ ΜΕ ΓΛΟΥΤΑΘΕΙΟΝΗ (GSH)

- Έχουν αναγνωριστεί διάφορες μεταλλάξεις στο γονίδιο της τρανσφεράσης της γλουταθειόνης (GST).
- Έχει βρεθεί ότι άτομα που είναι ομόζυγα για μια μετάλλαξη που απενεργοποιεί τη GST εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του πνεύμονα λόγω καπνίσματος. Υπολογίζεται ότι το 22% του πληθυσμού είναι ομόζυγα για αυτή τη μετάλλαξη.
- Έχουν αναφερθεί και άλλες μεταλλάξεις που αυξάνουν τον κίνδυνο για μηνιγγίωμα και μυελώδη δυσπλασία και αστεροειδές γλοιώμα.
- Συνήθως οι επιπτώσεις από αυτές τις μεταλλάξεις αυξάνονται δραματικά όταν συνδυάζονται με άλλες μεταλλάξεις σε γονίδια ξενοβιοτικών ενζύμων ή με έκθεση σε καρκινογόνα.

## ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΣΗΣ ΙΙ – ΣΥΝΔΕΣΗ ΜΕ ΓΛΟΥΤΑΘΕΙΟΝΗ (GSH)

- Σε ορισμένες περιπτώσεις η σύνδεση ενός ξενοβιοτικού με τη GSH αυξάνει την τοξικότητα του ξενοβιοτικού.
- Παράδειγμα: Το διχλωρομεθάνιο συνδέεται με τη GSH αλλά στη συνέχεια διασπάται σε φορμαλδεΐδη που είναι τοξική ουσία.

