

XENOBIOTICI

Composti estranei all'organismo

**Contaminanti ambientali assorbiti attraverso la pelle, i polmoni
o introdotti con l'alimentazione**

Prodotti chimici industriali (pesticidi, inquinanti)

Prodotti di pirolisi della cottura dei cibi

Alcaloidi

(metaboliti secondari delle piante)

(sostanze azotate prodotte a partire da amminoacidi aromatici)

Tossine prodotte da funghi, piante, animali

Farmaci

Gli xenobiotici sono SOSTANZE LIPOFILE

BIOTRASFORMAZIONE degli XENOBIOTICI

ASSORBIMENTO

METABOLISMO

**E
L
I
M
I
N
A
Z
I
O
N
E**

Fase I

Fase II

Xenobiotico

Coniugato

Xenobiotico

**Metabolita
con attività diversa**

Coniugato

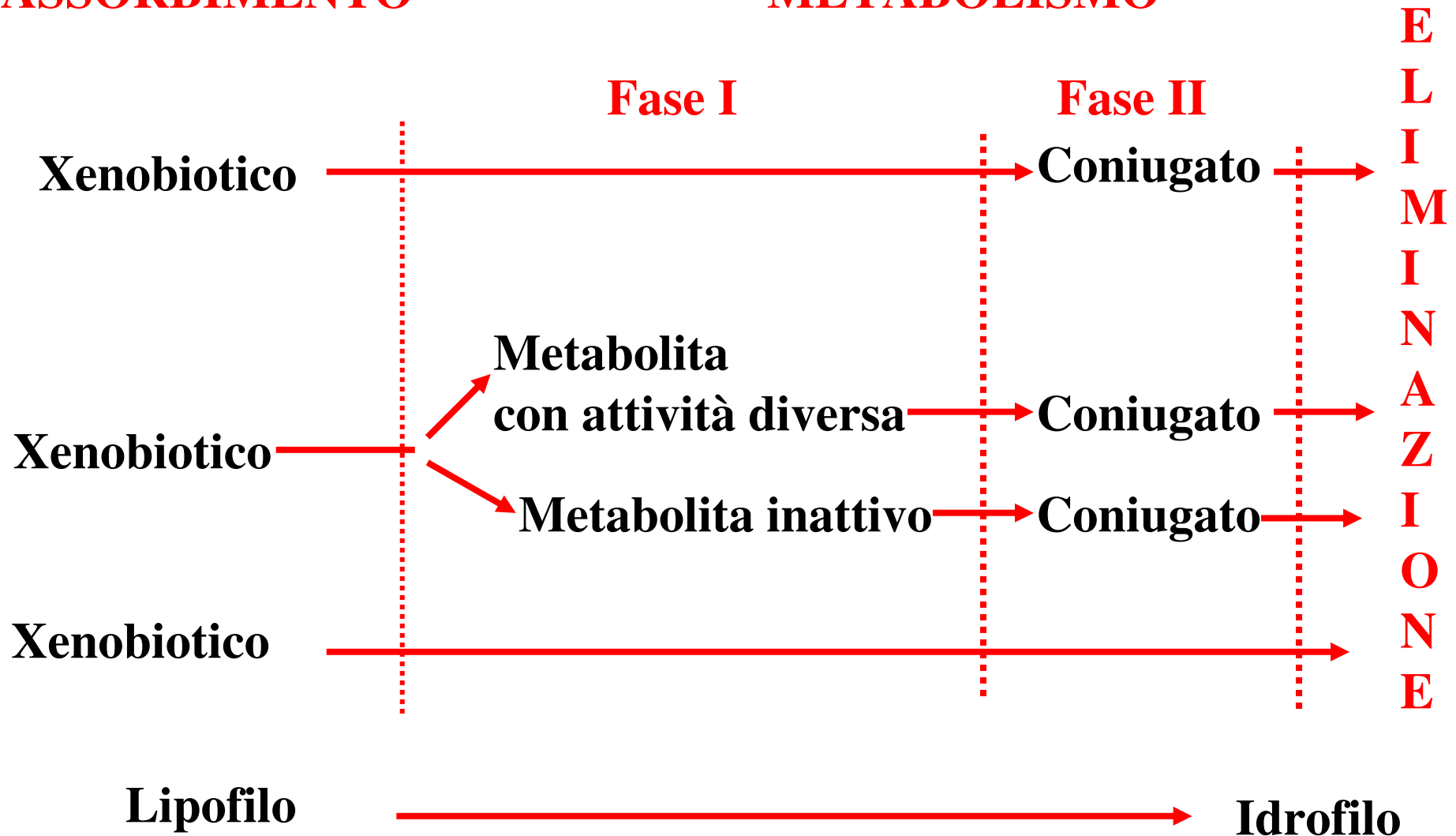
Metabolita inattivo

Coniugato

Xenobiotico

Lipofilo

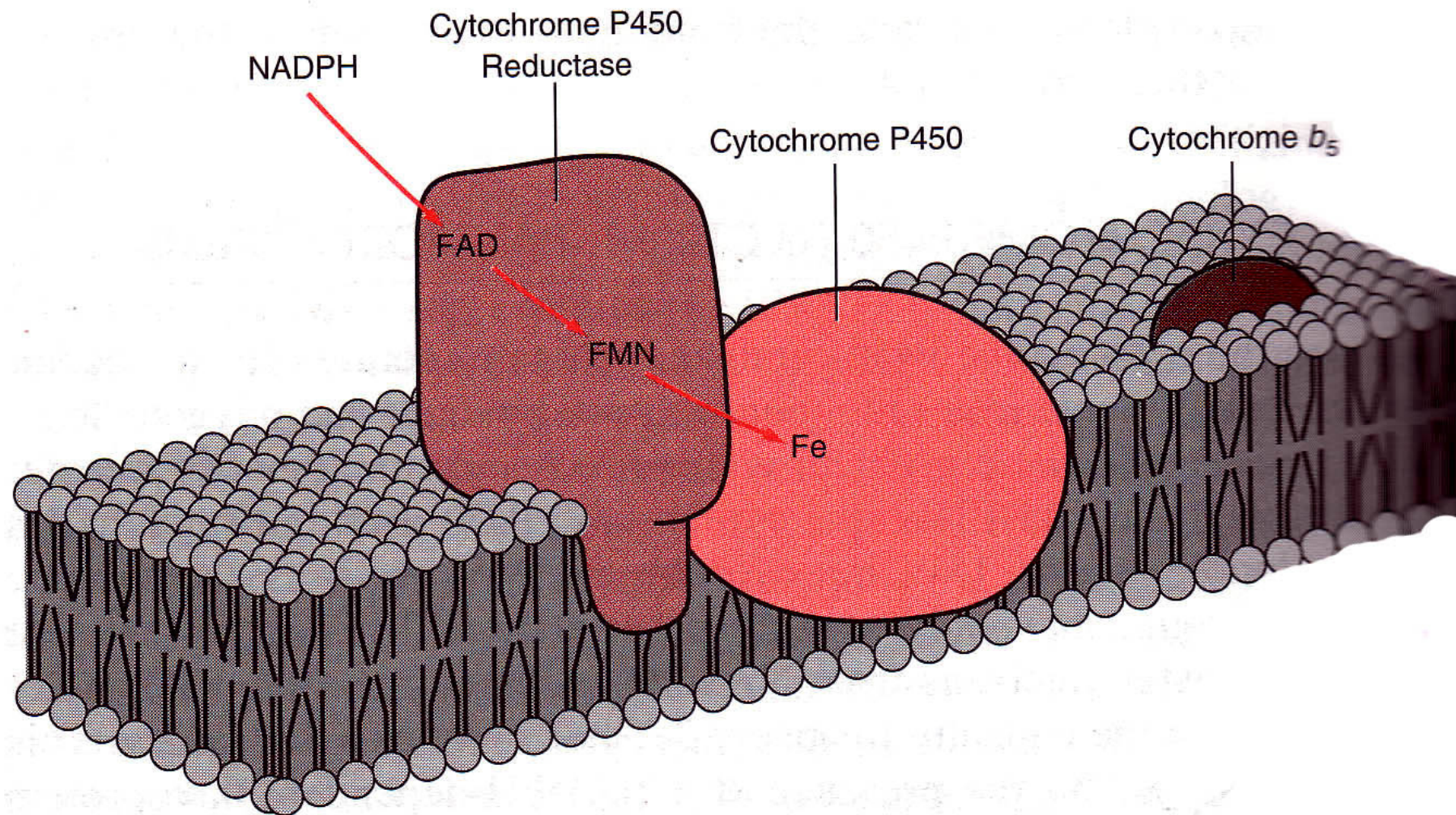
Idrofilo



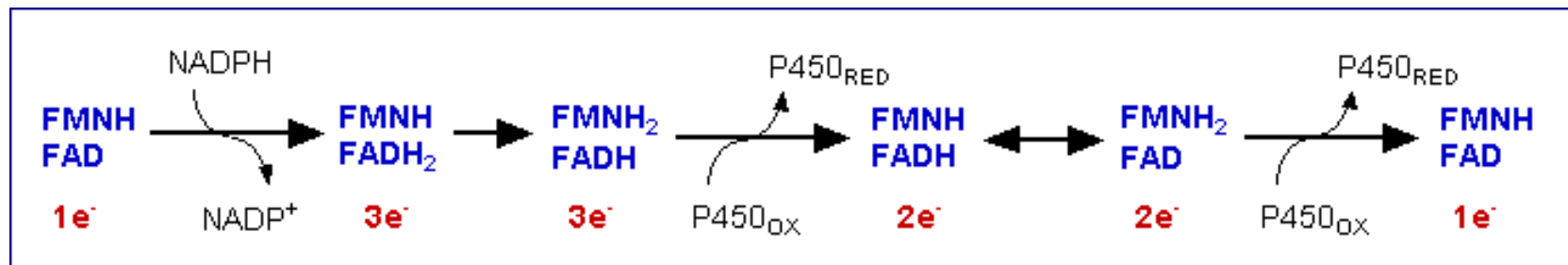
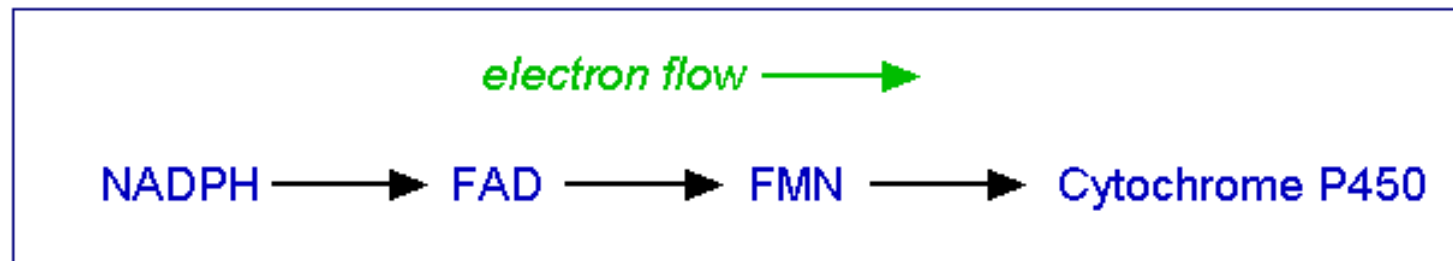
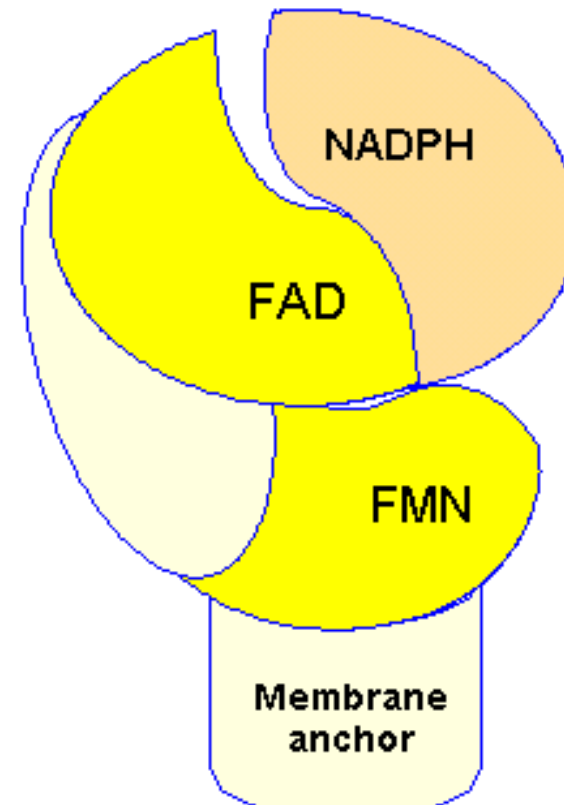
Enzimi del metabolismo degli xenobiotici

Tipi di reazioni	Enzima
Fase I Ossidazione	Citocromo P450 Alcol deidrogenasi Aldeide deidrogenasi Monossigenasi flaviniche Monoaminossidasi
Riduzione	Chinone reductasi (DT diaforasi) Citocromo P450 reductasi
Idrolisi	Epossido idrolasi
Fase II Coniugazione	UDP glucuronil transferasi Solfotransferasi N-acetil transferasi Metiltransferasi Coniugazione con amminoacidi Glutathione transferasi

Sistema del citocromo P450



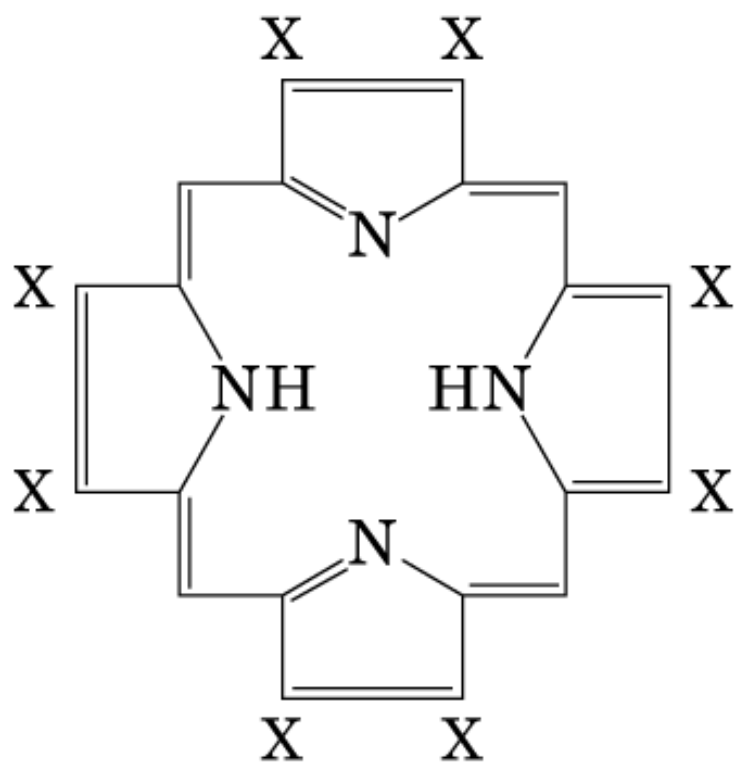
Citocromo P450 reduttasi



CITOCROMO P450

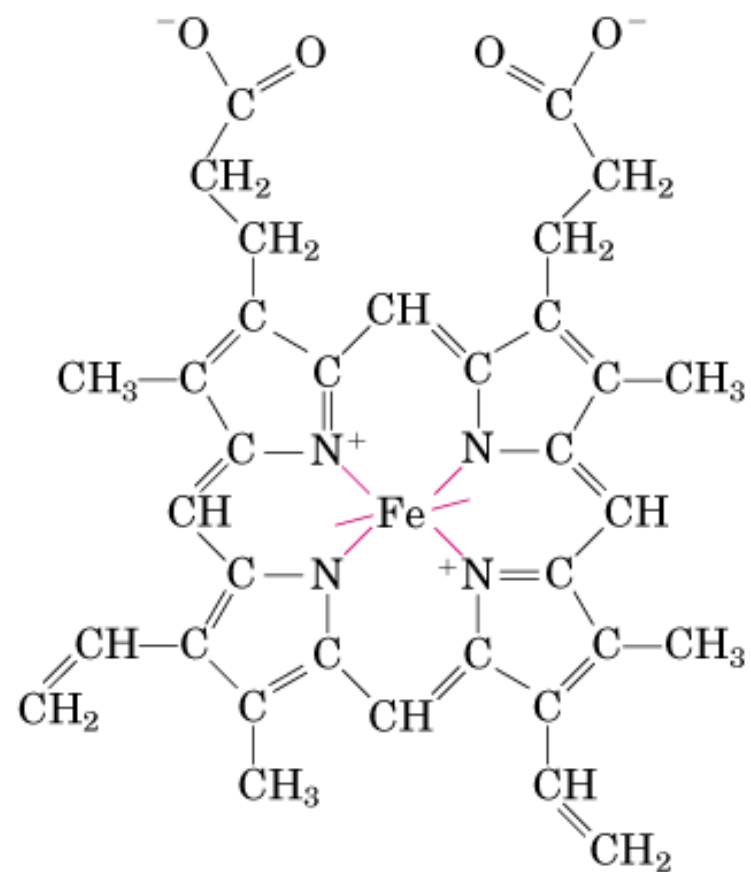
emoproteina





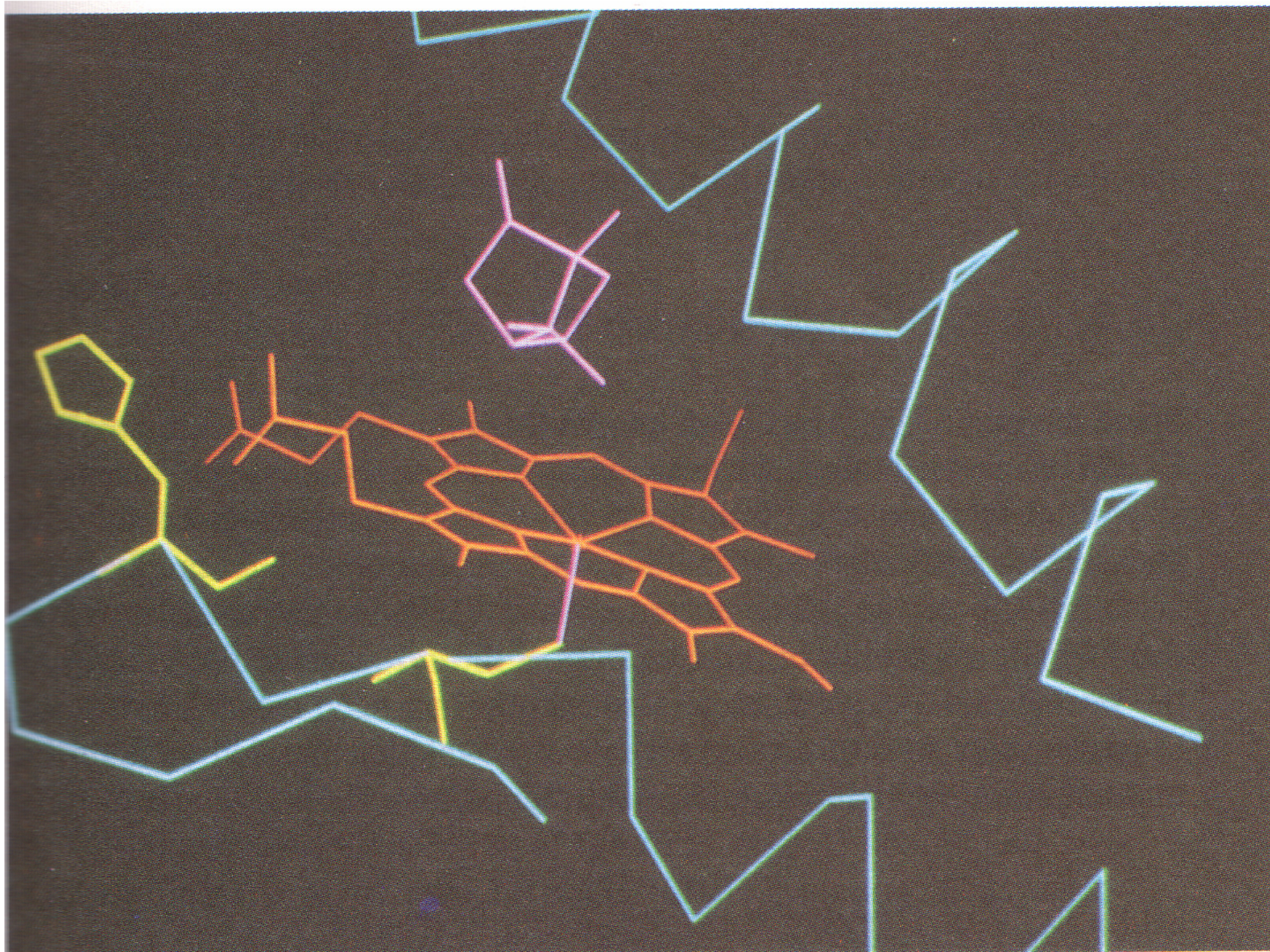
(a)

Protoporfirina: anello tetrapirrolico



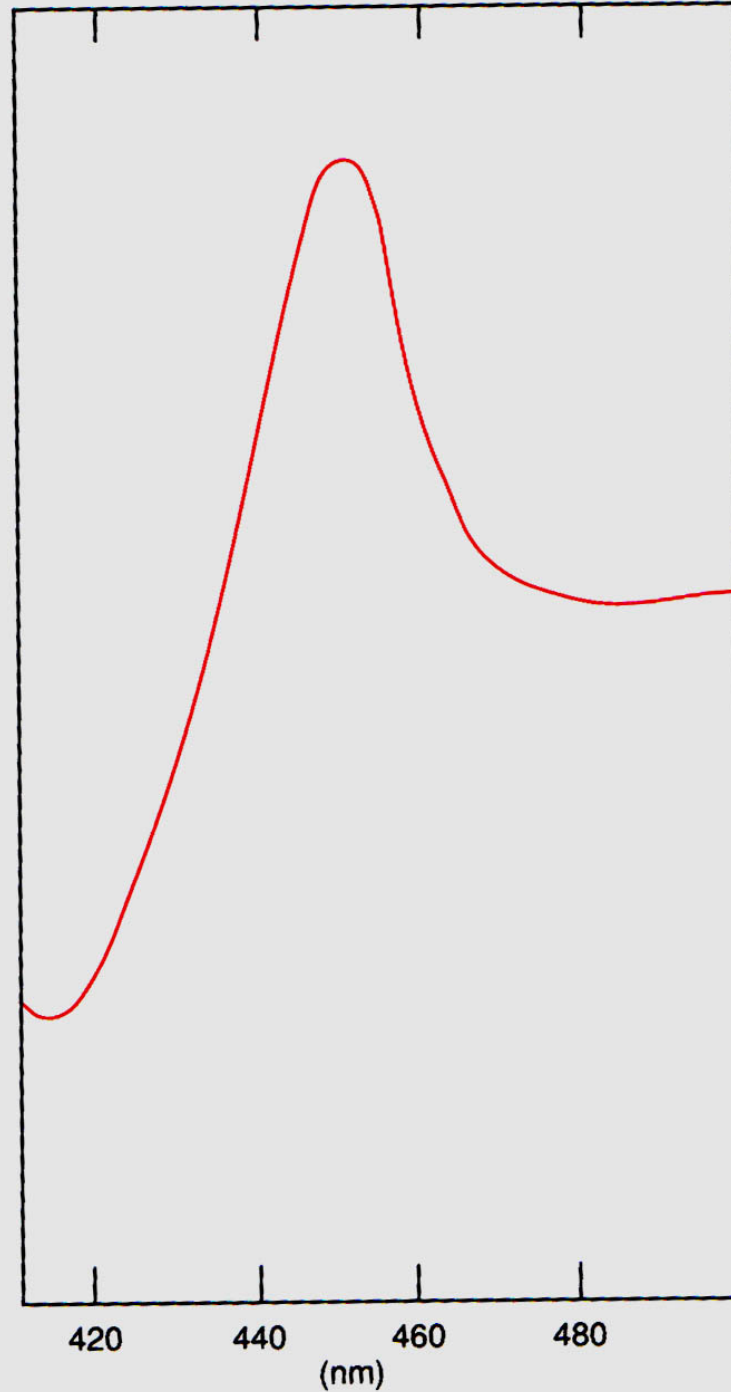
(b)

Protoporfirina IX + Fe = Eme



**Il Cyt P450 assorbe a 450 nm
quando il Ferro è nello stato
ridotto (Fe^{2+})
e legato al CO
(monossido di carbonio)**

Absorbance



Reazione catalizzata dal P450

Il citocromo P450 è una ossidasi a funzione mista (monossigenasi)



X = Substrato

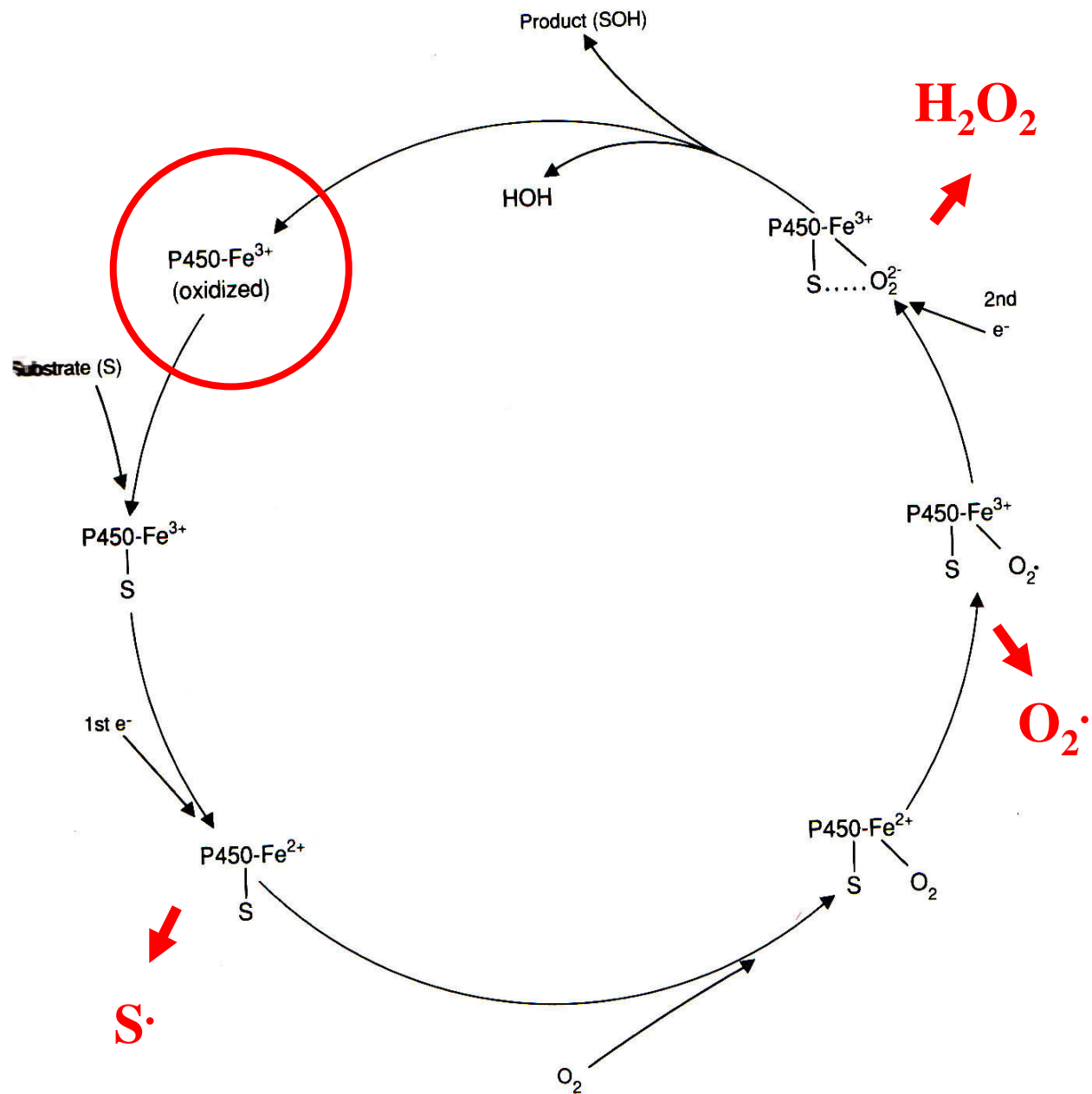
SUBSTRATI DEL CITOCROMO P450

Xenobiotici

Farmaci, inclusi antibiotici
Carcinogeni
Antiossidanti
Solventi
Anestetici
Coloranti
Pesticidi
Derivanti del petrolio
Alcol
Odori

Composti di origine fisiologica

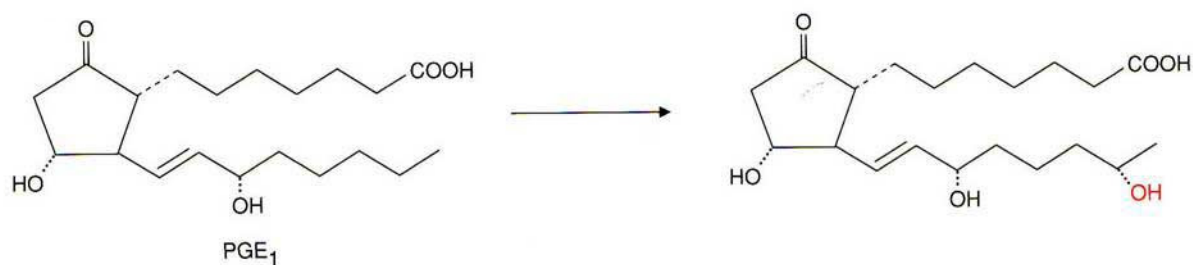
Colesterolo, Steroidi
Eicosanoidi (leucotrieni, prostaglandine)
Acidi grassi
Idroperossidi dei lipidi
Retinoidi (vitamina A)
Acetone



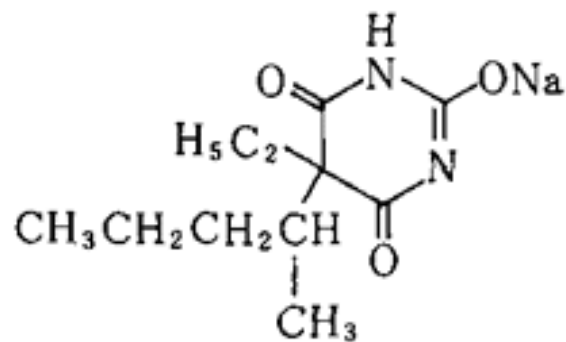
Xenobiotici metabolizzati dal citocromo P450

<i>Reazione</i>	<i>Esempi</i>
Ossidrilazione comp. alifatici Ossidrilazione comp. aromatici Formazione di epossidi Dealchilazioni ossidative Deaminazione ossidativa Ossidazione di N o S o P Rimozione di alogeni Ossidazione di alcoli	Acido valproico, pentobarbital Benzopirene, fenobarbital Benzene, benzopirene Fenacetina, morfina, caffeina Anfetamina Cloropromazina, paracetamolo Alotano Alcol etilico
Riduzione (bassa [O₂])	Alotano, CCl₄

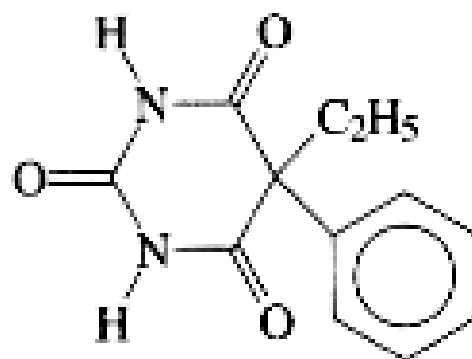
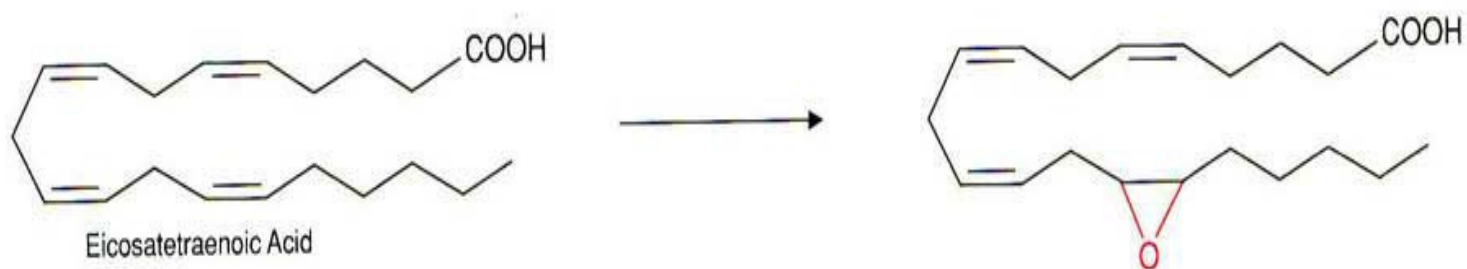
Ossidrilazione composti alifatici



Pentobarbital

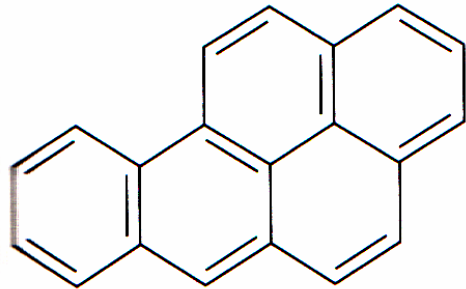


EPOSSIDAZIONE

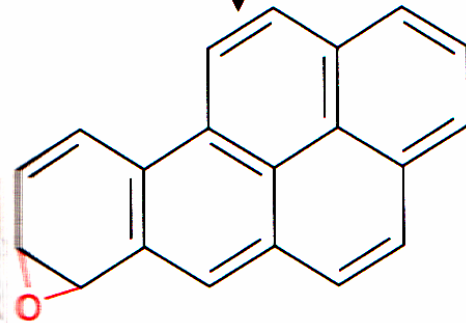


Fenobarbital (sedativo, analgesico)

Benzo[a]pyrene

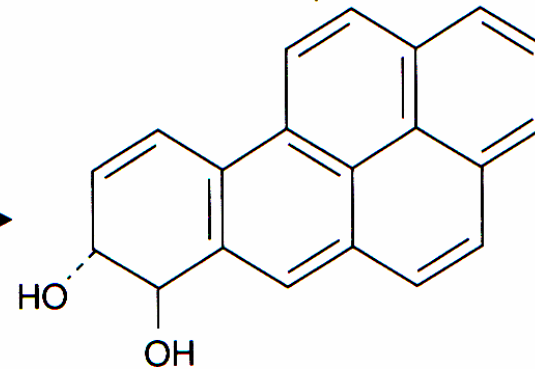


P450 O_2



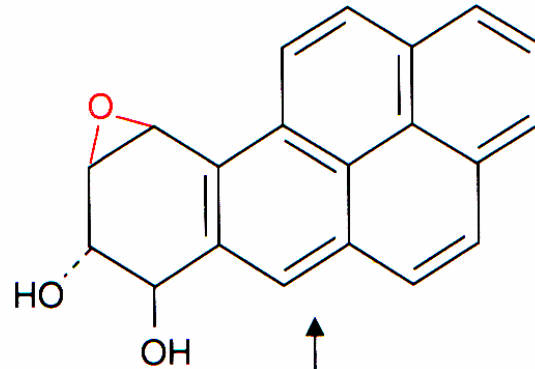
Benzo[a]pyrene-7,8-epoxide

epoxide
hydrolase



Benzo[a]pyrene-7,8-dihydrodiol

Benzo[a]pyrene-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide

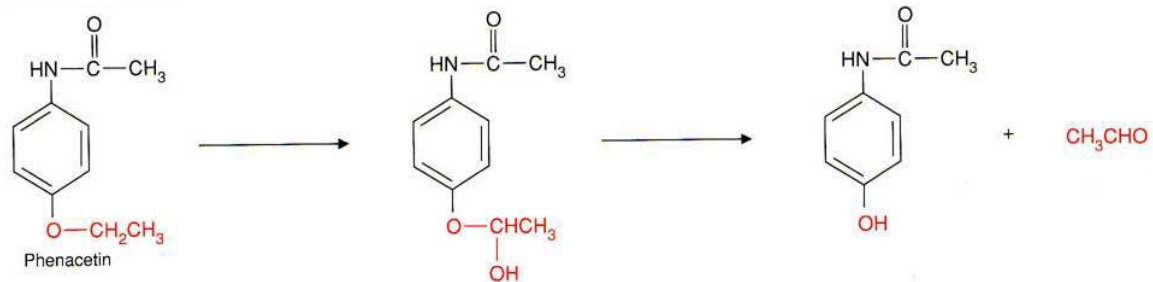


cancerogeno

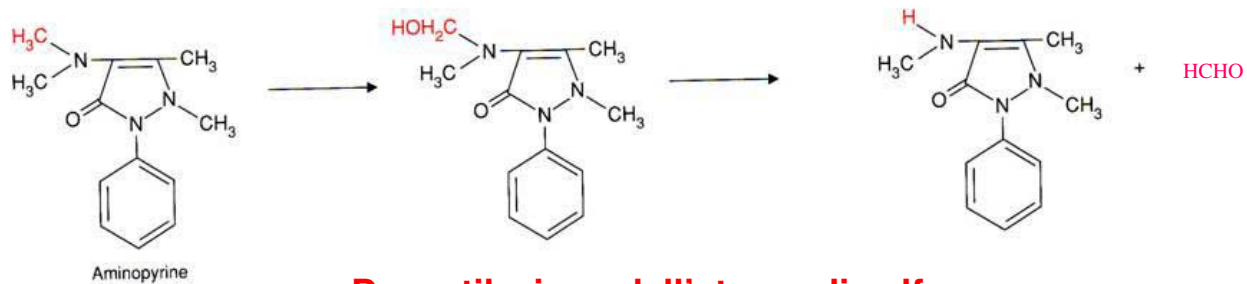
P450 O_2

Reazioni di dealchilazione

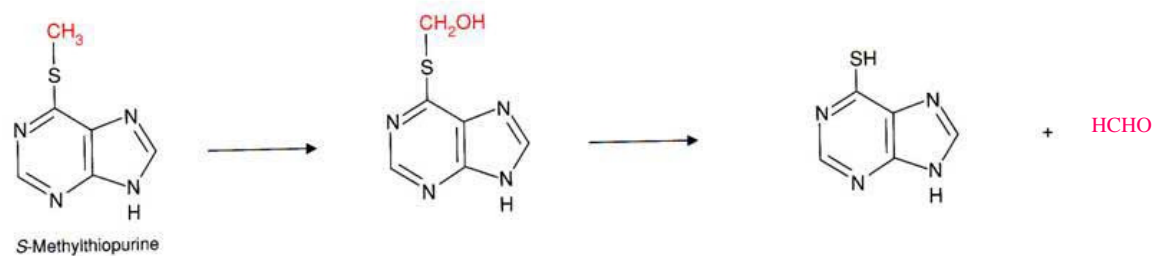
Dealchilazione dell'atomo di ossigeno



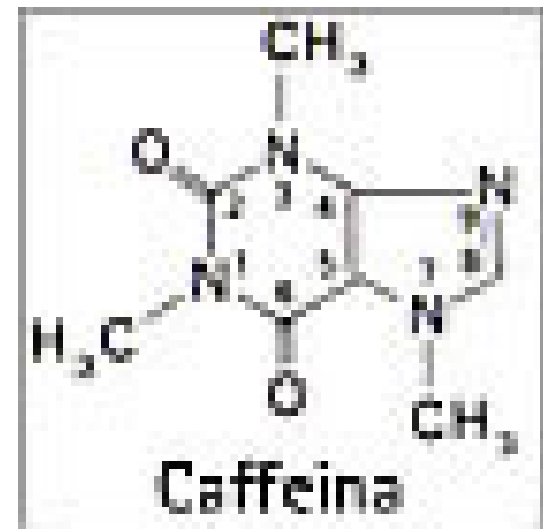
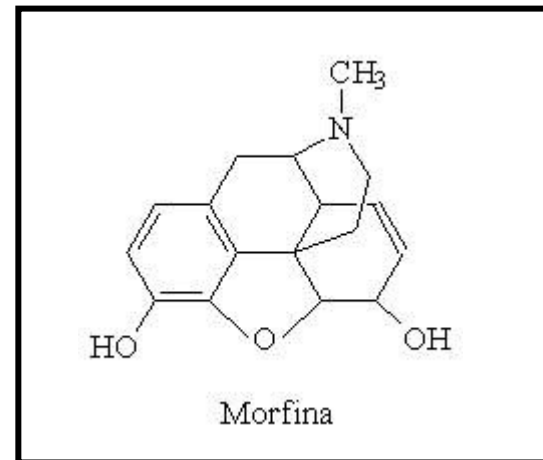
Deacetilazione dell'atomo di azoto



Deacetilazione dell'atomo di zolfo



Dealchilazione sull'atomo di azoto

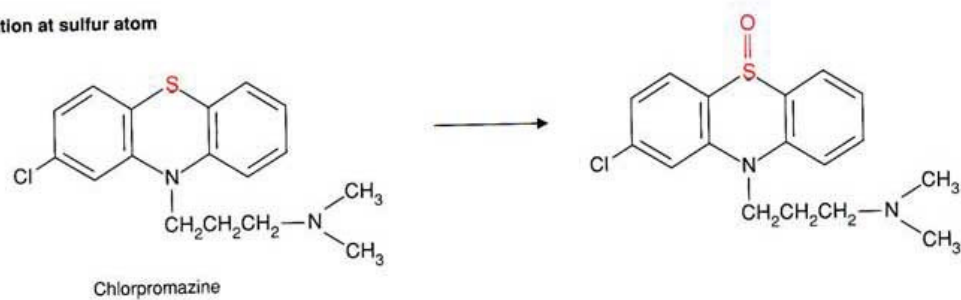


REAZIONI DI OSSIDAZIONE

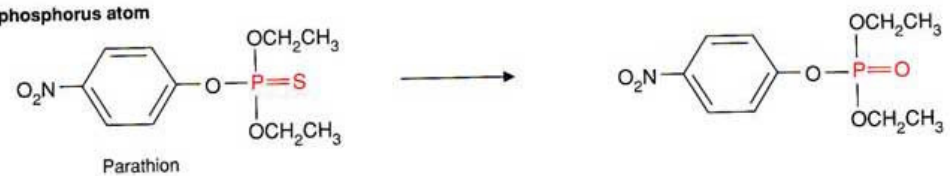
Oxidation at nitrogen atom



Oxidation at sulfur atom

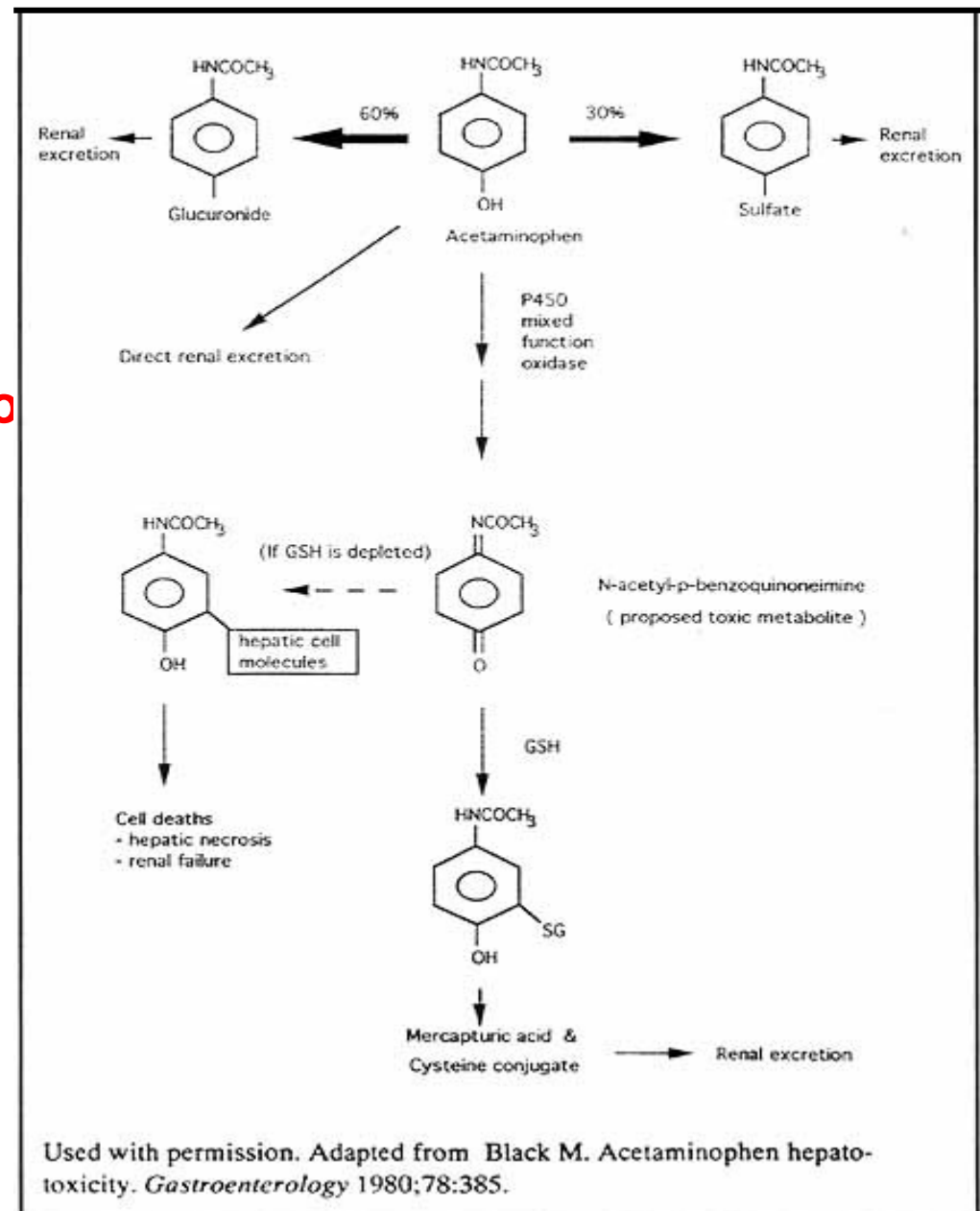


Oxidation at phosphorus atom



Acetaminophen = Paracetamolo

Analgesico, antipiretico

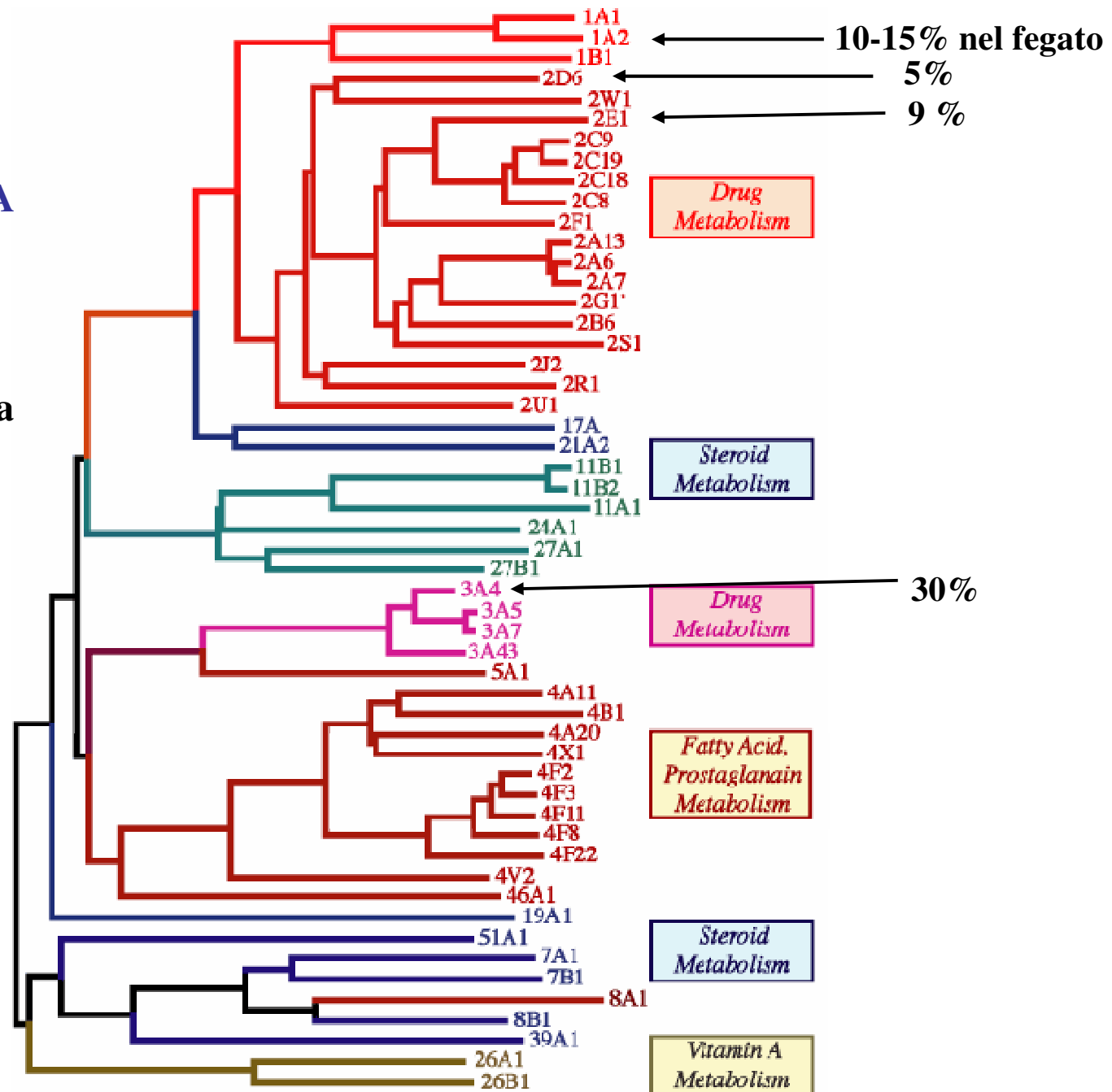


CYP...

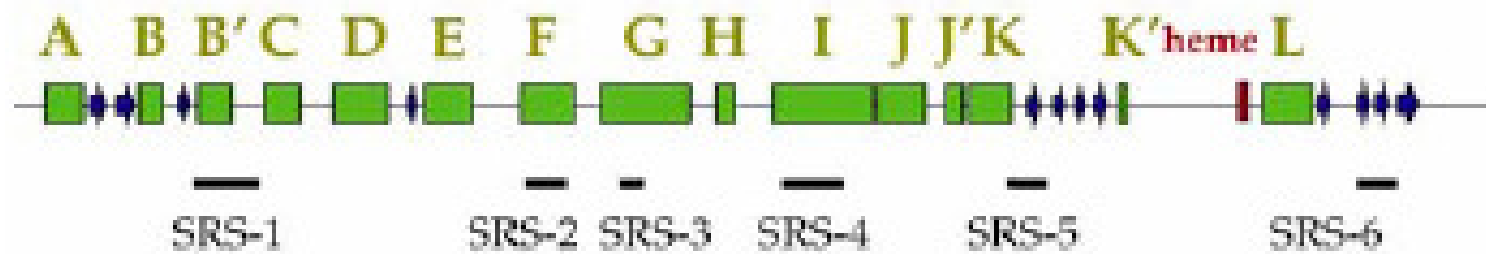
SUPERFAMIGLIA

Circa 150 geni

Cyp 3A4 metabolizza
circa il 60% dei
farmaci



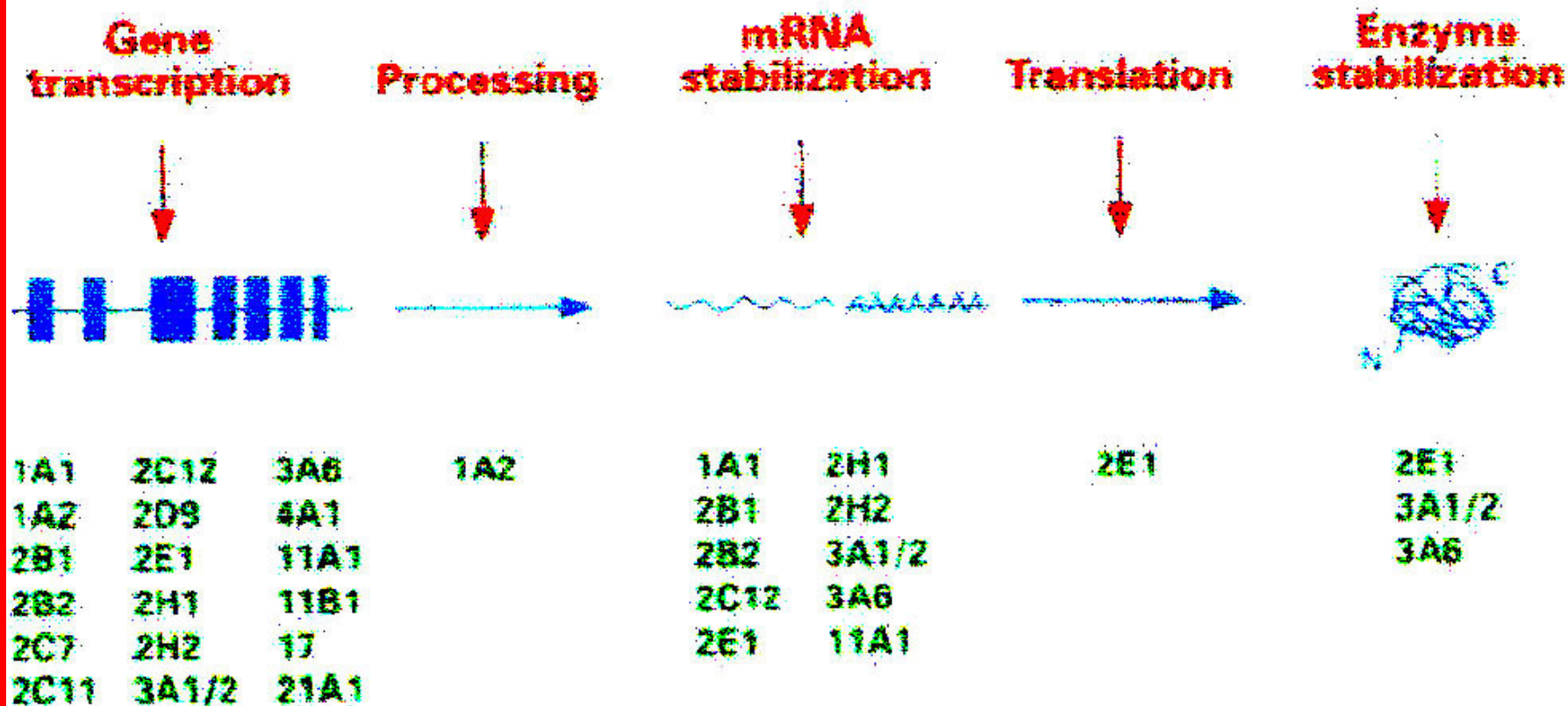
CYP2D6: siti di riconoscimento per i diversi substrati

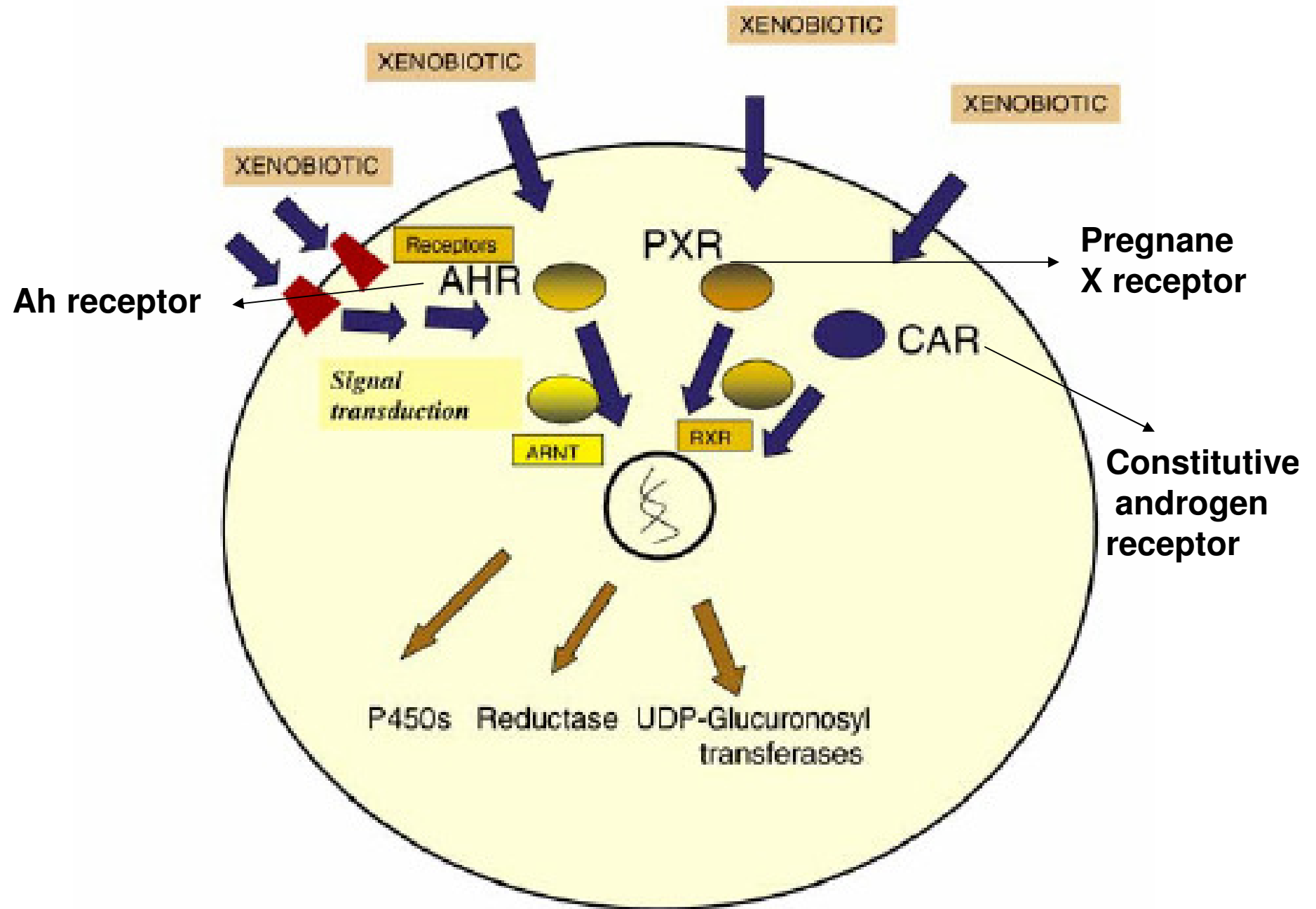


Induttori del P450: appartengono a 5 classi, con diverso meccanismo d'azione

- 3- metilcolantrene, benzopirene, diossina, fumo
alimenti cotti a carbone, crocifere → CYP1A1, CYP1A2
- Fenobarbital, DDT → CYP2B1, CYP2B2
- Isoniazide, etanolo → CYP2E1
- Steroidi, antibiotici → CYP3A1, CYP3A2
- Clofibrato, plastificanti → CYP4A1, CYP 4A2, CYP4A3

Modalità di regolazione dell'espressione dei citocromi P450





INIBITORI DEL CITOCROMO P450

Inibitori competitivi **SKF 525 A**
sostanze contenenti imidazolo

Substrati suicidi	trioleandomicina	→	Si lega al ferro
	cloramfenicolo	→	Si trasforma in un prodotto che alchila la proteina e la inattiva



Piante di patata transgeniche per CYP1A1(dai mammiferi)
diventano resistenti all'erbicida clortorulon

