

Biotranszformáció

A biotranszformáció folyamata

- I. Előkészítő 1. fázis: konjugációra alkalmas molekulák kialakítása, 90 %-ban monooxygenázok katalizálják**
- II. Konjugációs 2. fázis: a reaktív molekulákhoz valamely általában vízoldható molekula kötése**
- III. Transzport 3. Fázis: a vízoldékonyá tett molekula transzportja a sejtből**

A már vízoldékony molekula a vérpályán keresztül a vesébe jut, majd a vizelettel ürül, vagy a bélbe jut és a széklettel ürül.

Természetes szubsztrátok?

Feltehetően szignálmolekulák



A gyógyszerek a szignáltranszdukciót is befolyásolják

Transzkripciósan aktiválódó enzimrendszer (alacsony K_m)

Enzimindukció alapja: **növényvilág**

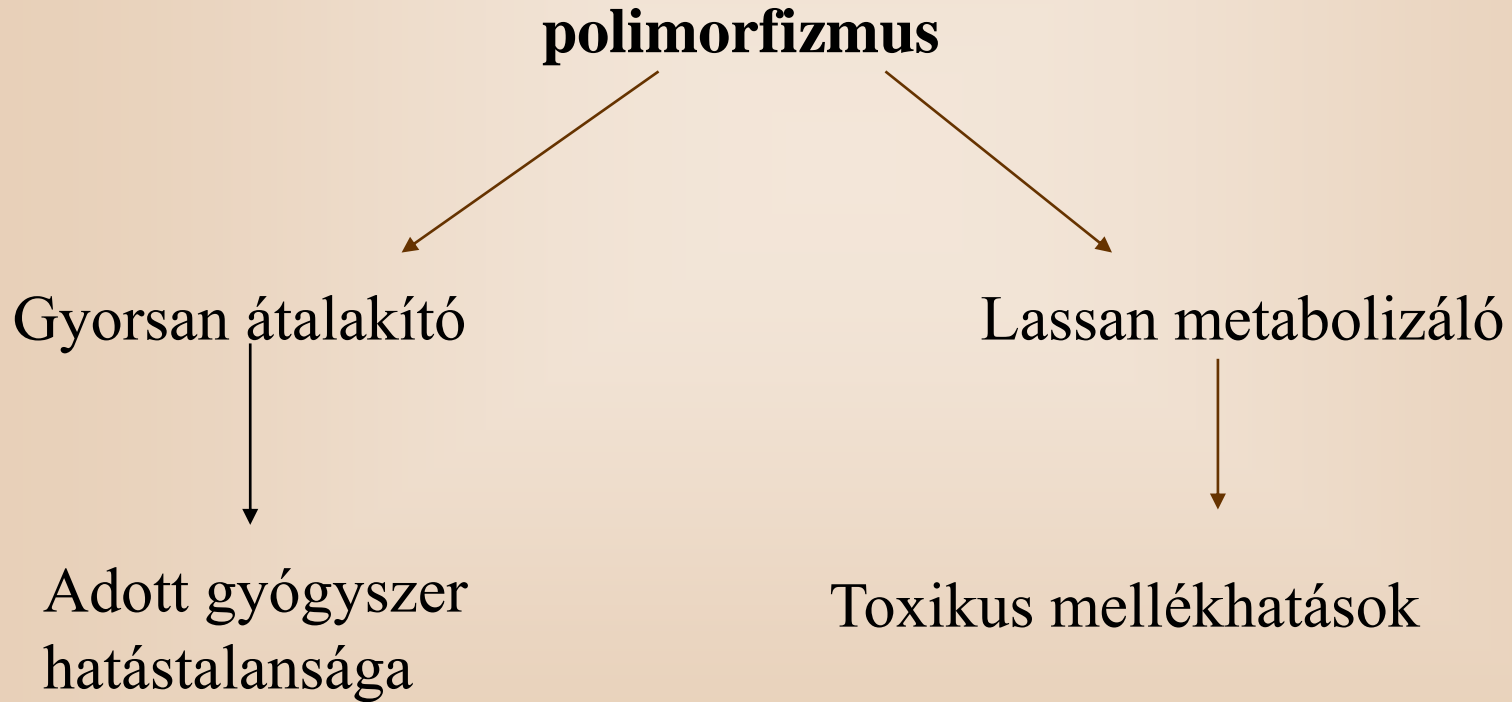
Sok gyógyszer növényi eredetű

Kaktuszok és muslicák a Sonora sivatagban

Koordinált enzimindukció

Biotranszformációs enzimek polimorfizmusa

1. Reakciósebesség (gyógyszer inaktiválódás)
2. Gyógyszer-enzim komplex létrejötte (vagy létre nem jötte)



Új gyógyszerek fejlesztésénél szempont, hogy polimorf módon bomlik-e le?

-Ultrarapid (UM)

-Extensive (EM)

-Intermediate (IM)

-Poor (PM)

fenotípus

hatástalan



toxikus

Adverz (ellentétes) gyógyszerhatások

100 000 beteg/év adverz drog halálozás

1994 USA-ban 5. vezető halálok

Reaktív intermedier képződés

1. Fokozott CYP aktivitás
2. Csökkent konjugáció

Sok CYP ismert, de a gyógyszerek 95%-a 5 enzimen keresztül bomlik le. A CYP-ek 40%-ának polimorfizmusa ismert

-CYP3A4/5

-CYP2E1

-CYP2D6

-CYP2C19

-CYP2C9

CYP2D6, triciklusos antidepresszánsok (haloperidol)

PM esetén: 44% adverz hatás

EM esetén: 20% adverz hatás

CYP2C19, K-vitamin cilust gátló antikoagulánsok (omeprazol, diazepam származékok)

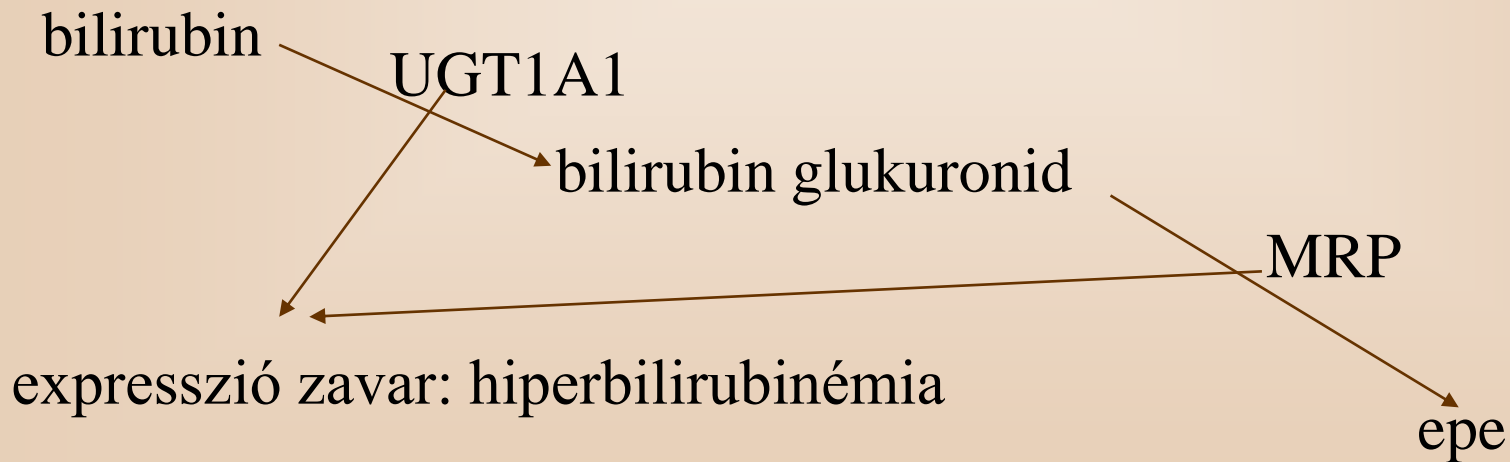
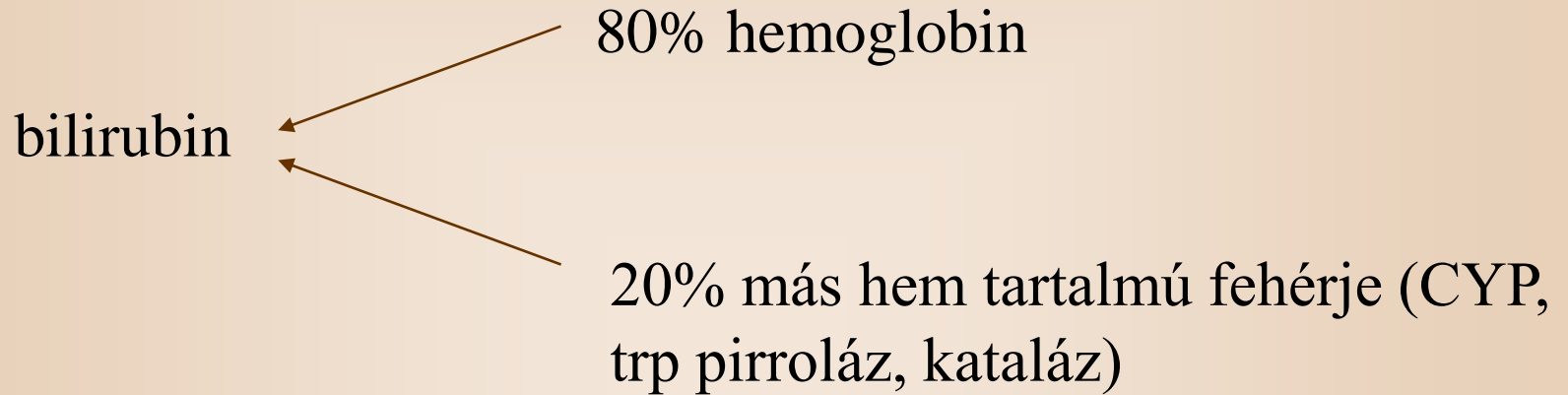
PM gyakorisága

ázsiaiaknál 20%

kaukázusiaknál 2%

2. Fázis enzimzavarok

Legnagyobb jelentőség: UGT1A1



Albuminhoz kötődve szállítódik → albumin telítődik
(300 μM)

vérszintje megnő

→
vér-agy gáton átjut

↓
agysejt, gliasejt károsodása:
kernikterusz

1. Gilbert-kór

Populáció 5-6%-a érintett, szérumbilirubin: $60 \mu\text{M}$ alatt.

2. Crigler-Najjar szindróma

Két eltérő klinikai forma

I. bilirubin $340 \mu\text{M}$ felett: azonnali májtranszplantáció a születést követően

II. bilirubin $60\text{-}340 \mu\text{M}$ kezelhető UGT induktorokkal: pl. fenobarbitállal

3. Dubin-Johnson szindróma

Harmadik fázis betegség: MRP2 hiánya okozza

Biotranszformáció és kémiai karcinogenezis

A fázis I intermedierk nem mindig alakulnak tovább: konjugálódnak

A két fázis egyensúlyának megbomlása miatt

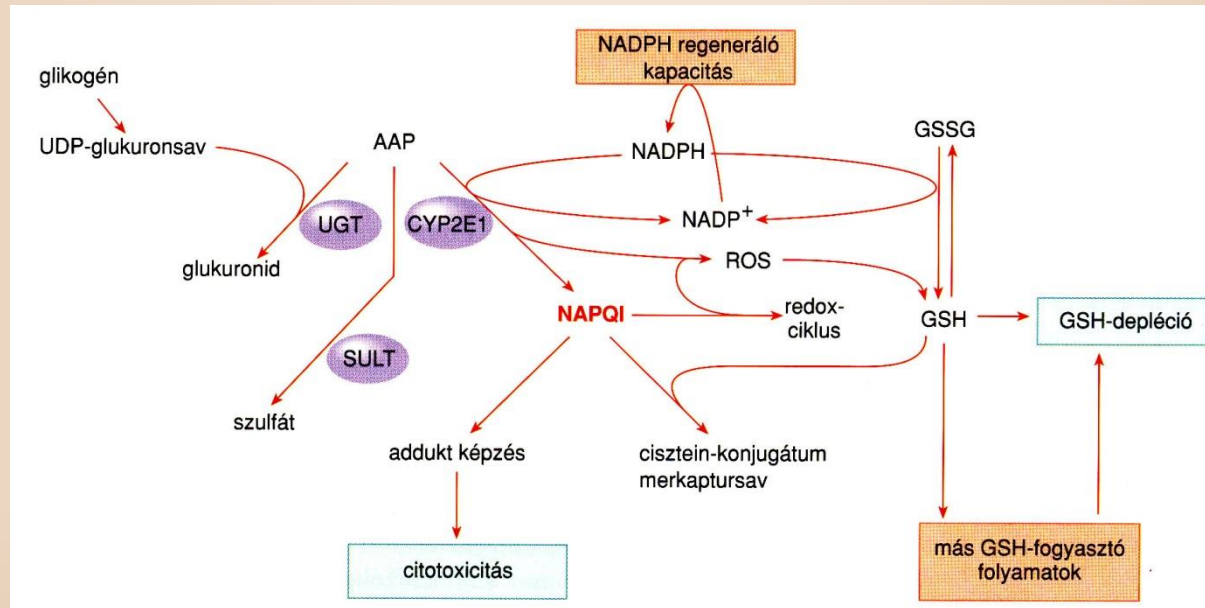
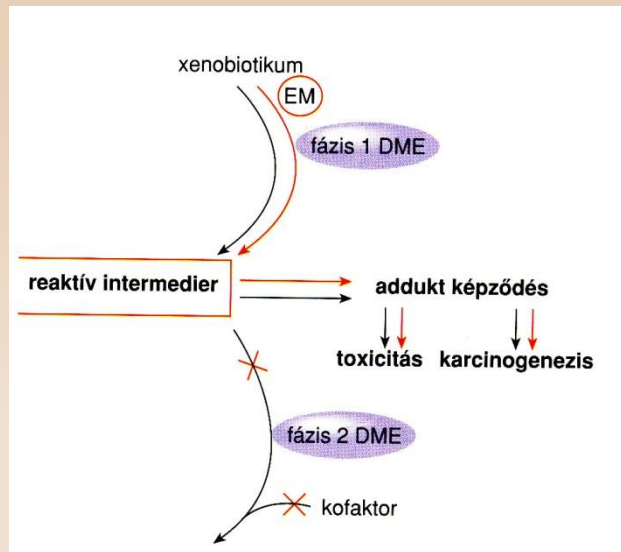
↓
Drogmetabolizmus enzimek indukciós zavara

↓
Konjugációs zavarok: pl. kofaktorellátás zavara miatt

↓
Intermedier anyagcsere kapcsolat: glukuronidáció a glikogénszinttől függ

GSH ellátás: fontos fázis I reakciók során képződő elektrofil intermedierek esetén

↘
Ha nincs GSH: adduktképzés (DNS, RNS, fehérje)

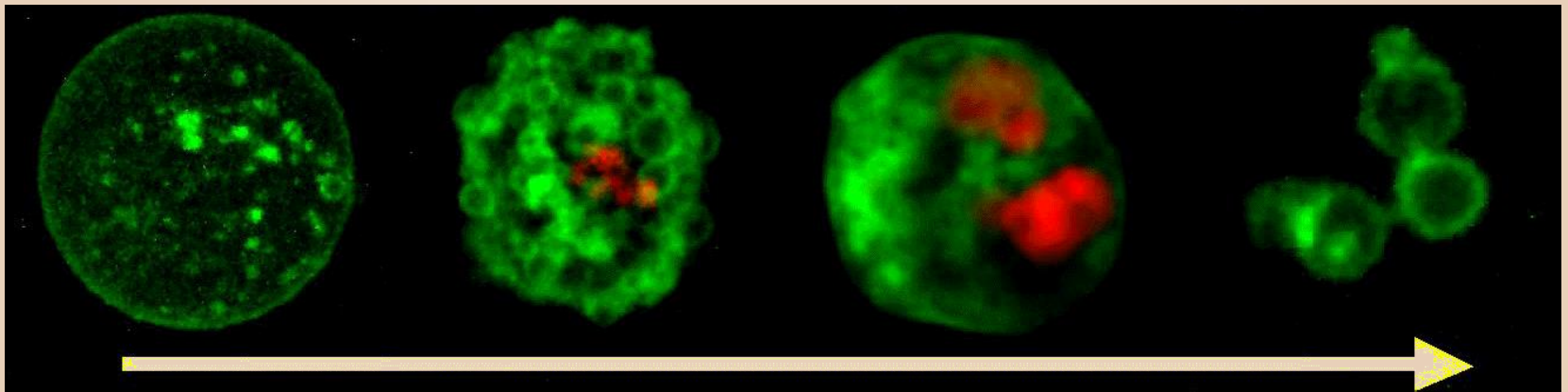


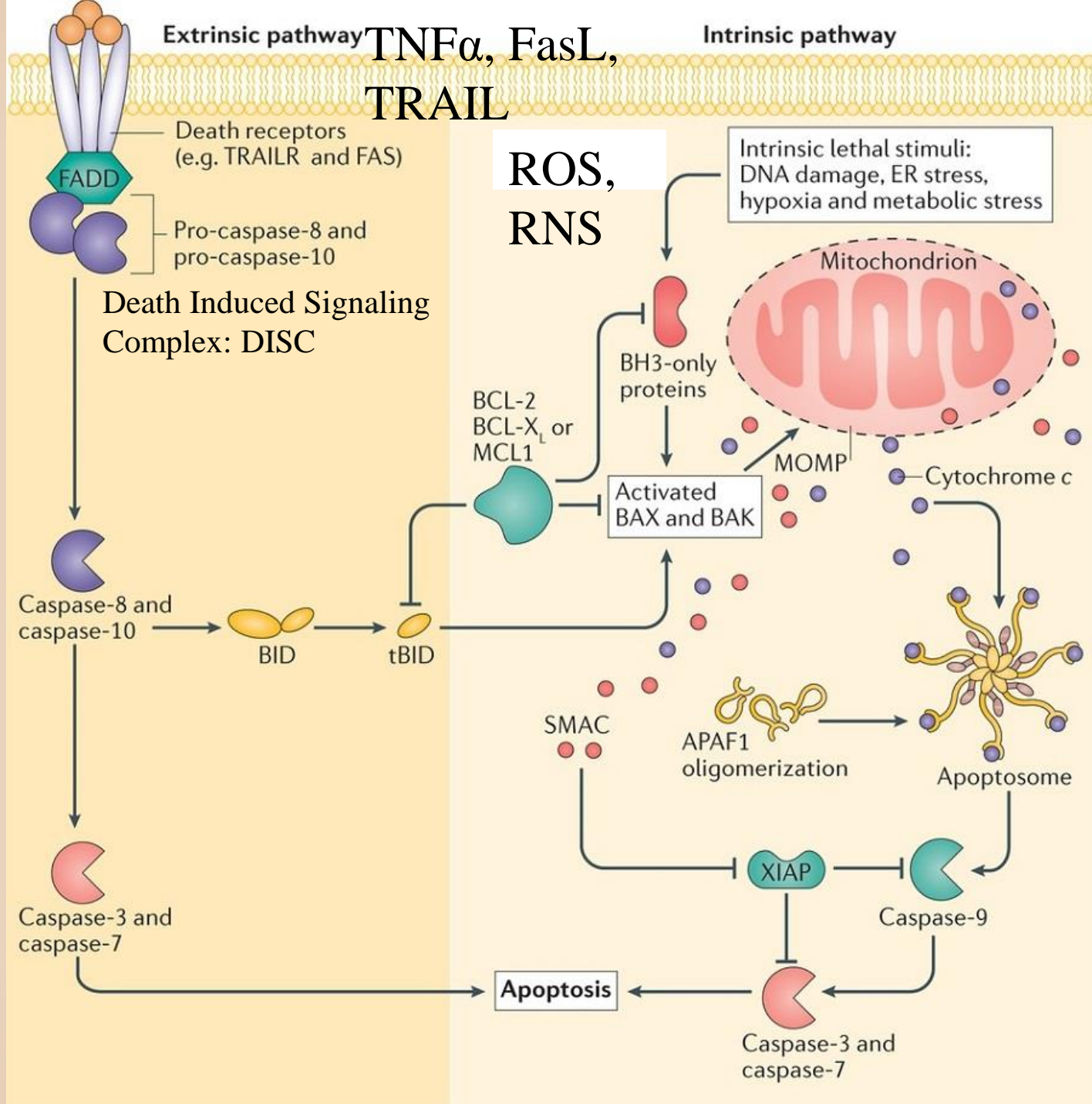
Apoptózis: lehull (falevél, virágszirom)

1. A sejt zsugorodik, felszíne felhólyagosodik
2. Magja kisebbedik, kromatinállománya kondenzálódik
3. Sejtmaghártya redőződik, majd feltöredezik

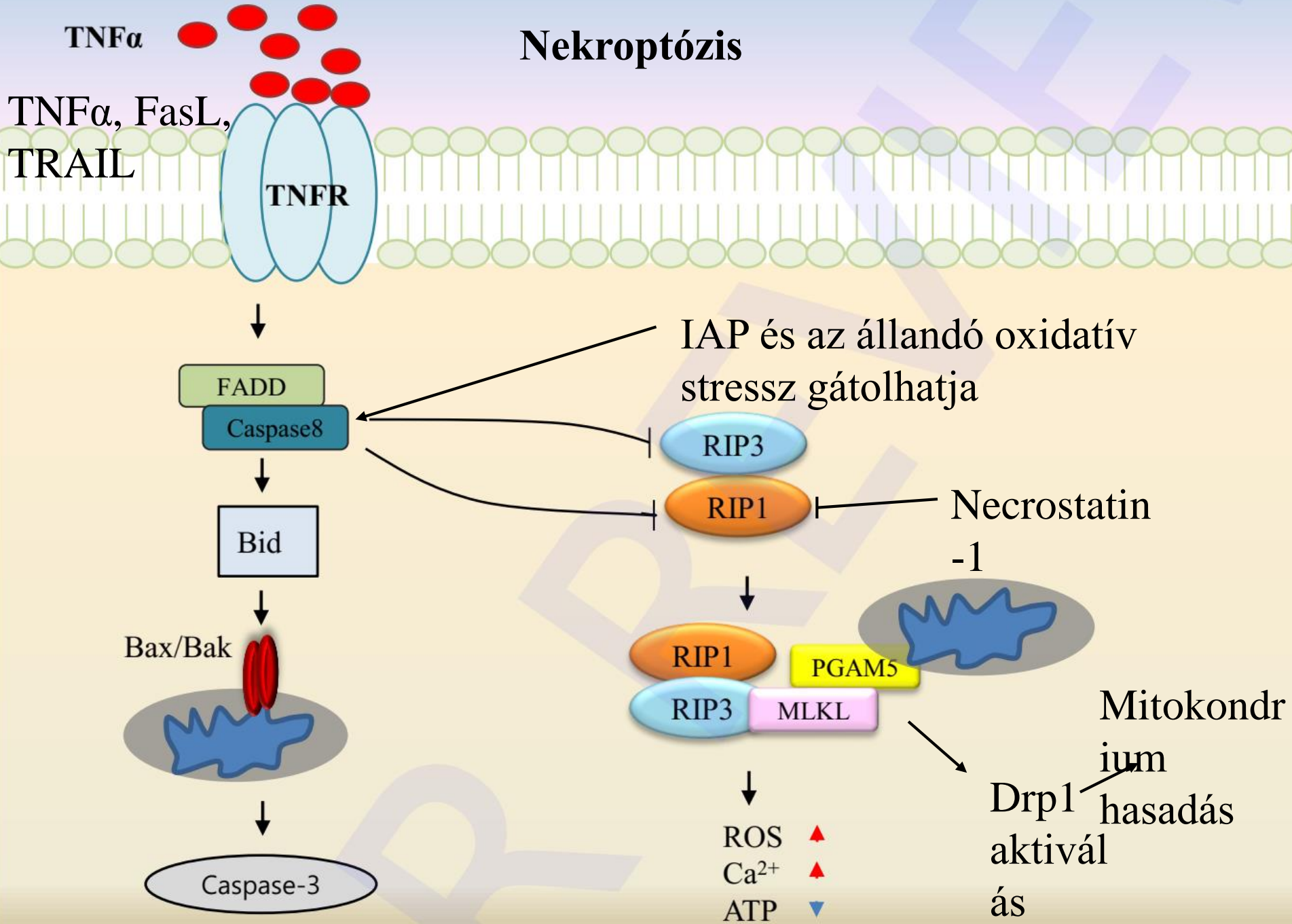
Közben a sejtmembrán és az organelumok épen maradnak

4. Sejtmembránnal határolt apoptotikus testekre esnek szét

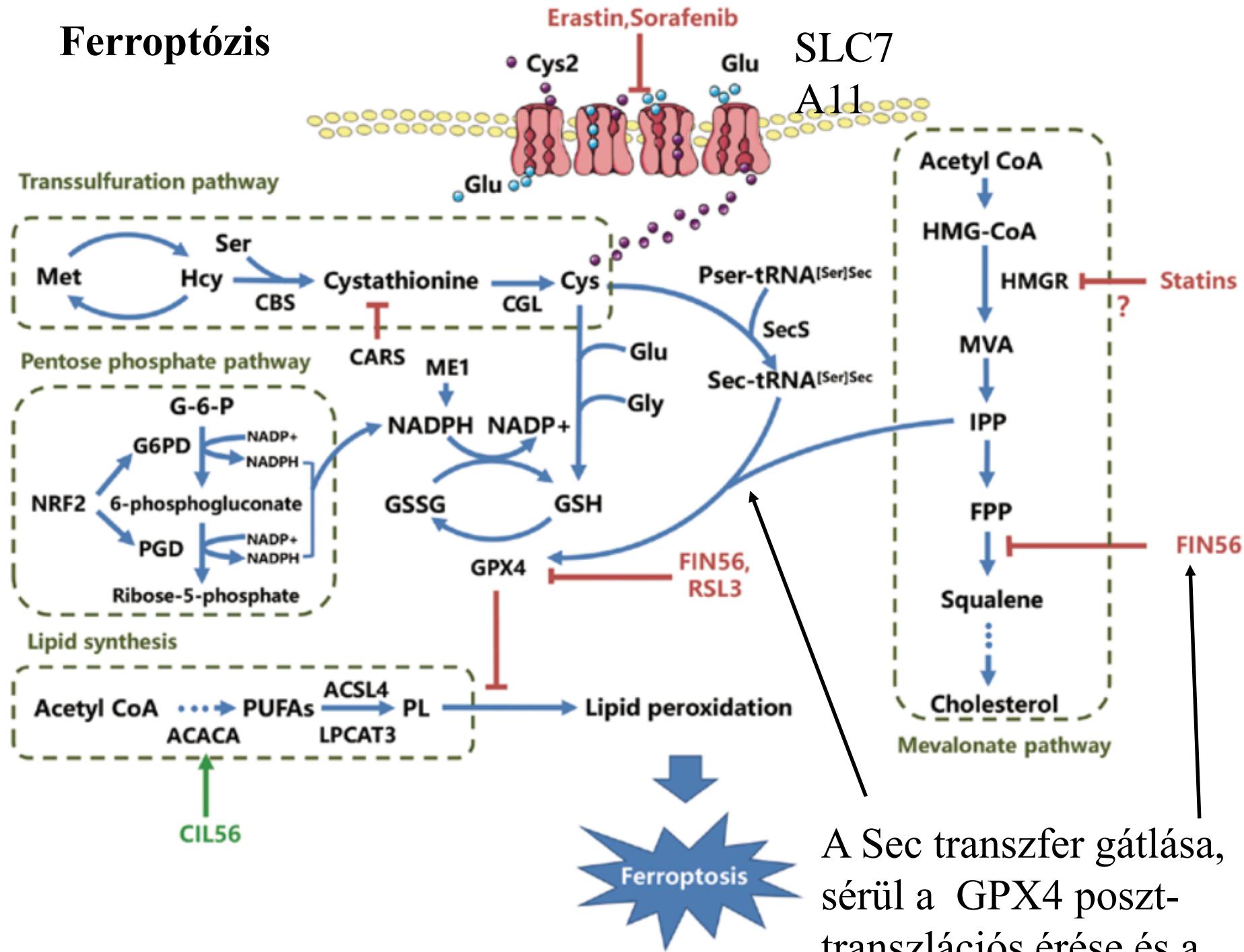




Nekroptózis

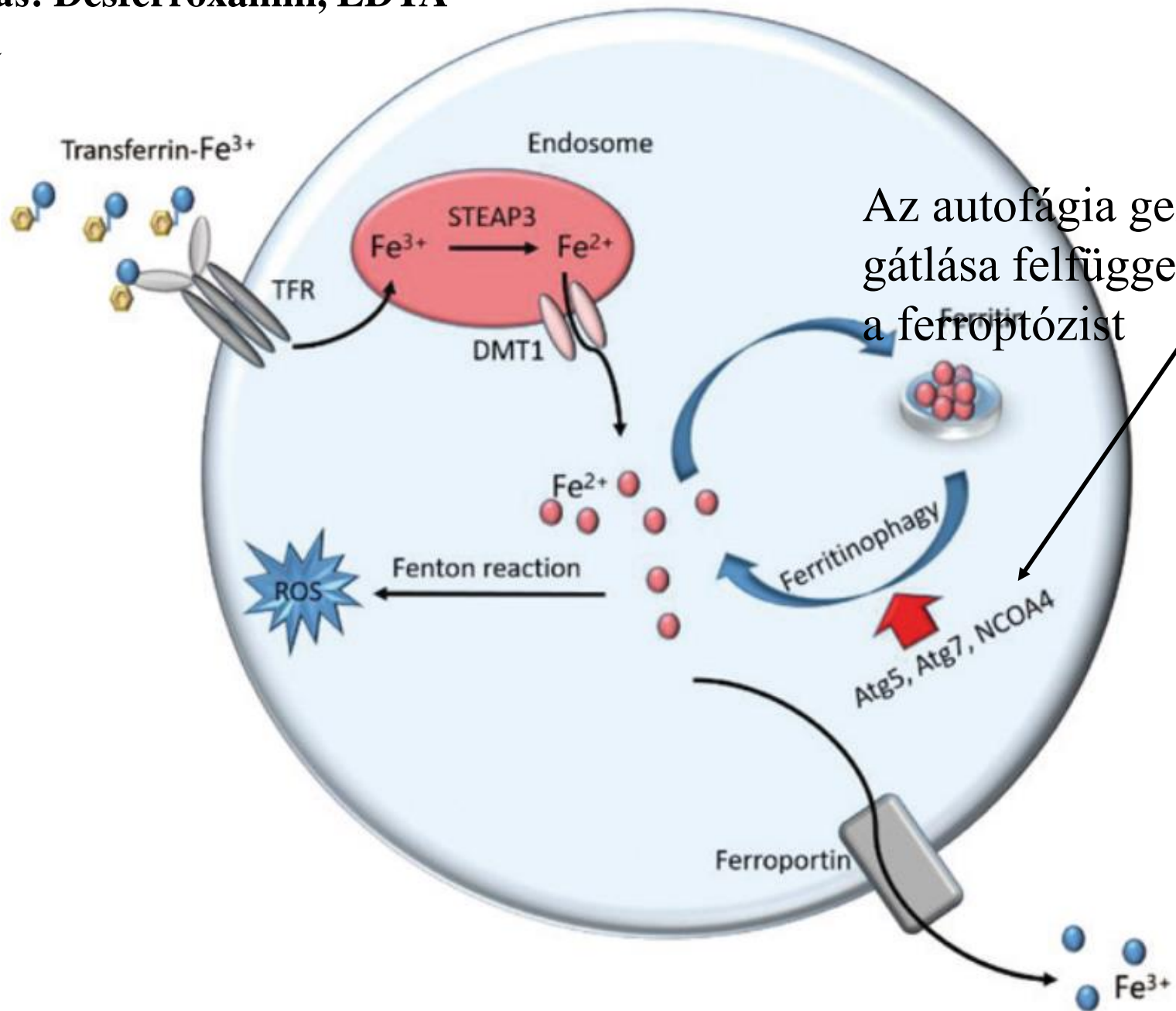


Ferroptózis



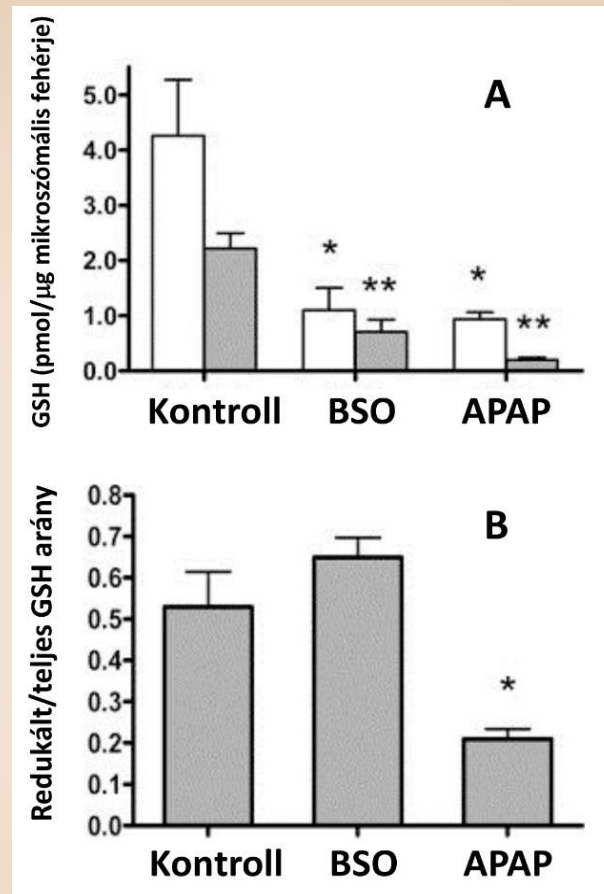
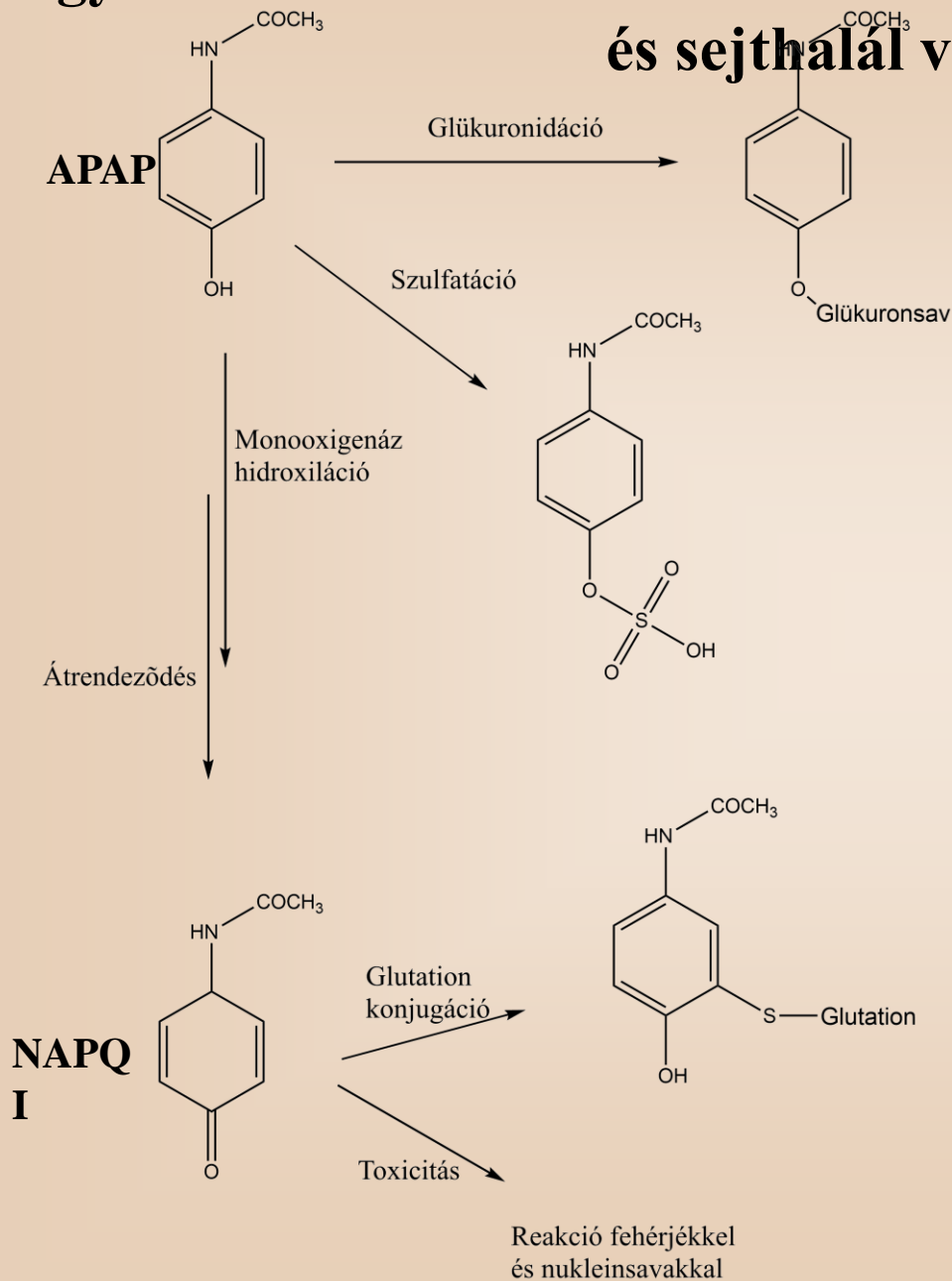
A Sec transfer gátlása, sérül a GPX4 poszt-transzlációs érése és a

Névadás: Desferroxamin, EDTA gátolta

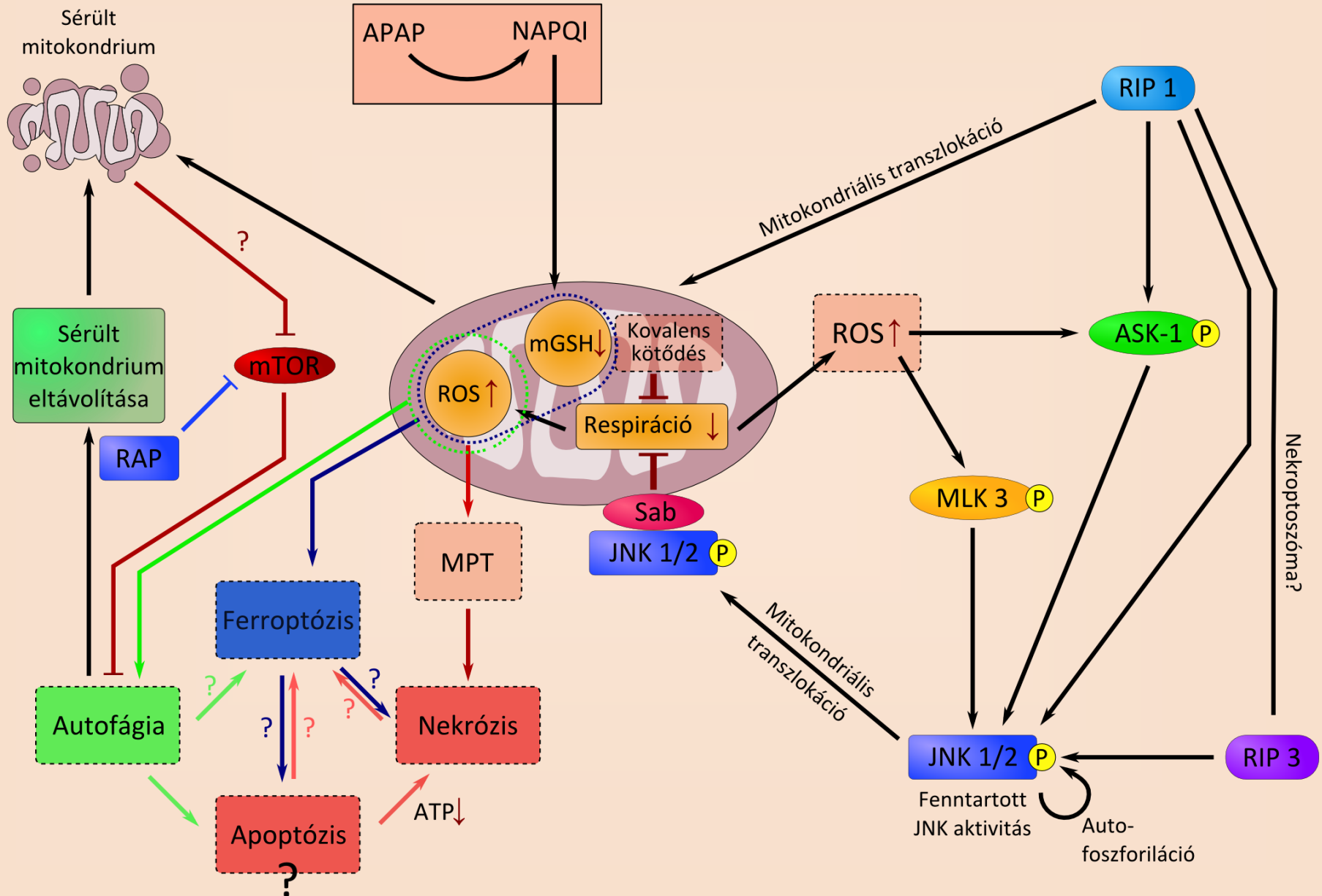


Az autofágia genetikai gátlása felfüggesztette a ferroptózist

Nagy dózisú acetaminofen kezelés kiváltotta extrém GSH csökkenés és sejthalál vizsgálata



Apoptózis
Nekrózis



Nagy dózisú APAP kezelés

- Jelentős GSH depléció
- Megelőzhető N-acetil cisztein kezeléssel
- APAP, NAPQI fehérje addukt képződés (mitokondriális fehérjék)
- 60%-kal csökkent GPX aktivitás
- Kaszpáz független sejthalál

Ferroptózis

- Erastin kezelés - jelentős GSH depléció
- Megelőzhető N-acetil cisztein kezeléssel
- Markáns lipidperoxidáció
- GPX4 kiütése kiváltja
- Kaszpáz független sejthalál

Különböző ferroptózis, nekroptózis gátlószerek és antioxidánsok hatása acetaminofen kezelt primer egér hepatociták életképességére

