Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Michał Cichocki

Biochemiczne i molekularne podstawy biotransformacji ksenobiotyków

Poznań 2015

SPIS TREŚCI

1. PROCESY BIOTRANSFORMACJI 11

2. REAKCJE I FAZY 18
2.1. Enzymy procesów I fazy 18
2.2. Cytochrom P450 – główny bohater reakcji I fazy 19
2.3. Historia odkrycia CYP 22
2.4. Budowa i mechanizm działania CYP. 25
2.4.1. Miejsce CYP w klasyfikacji enzymów 25
2.4.2. Mechanizm przenoszenia elektronów 26
2.4.3. Systemy transportu elektronów dla CYP 28
2.4.4. CYP – aktywator czy deaktywator ksenobiotyków? 31
2.4.5. Lokalizacja CYP 32
2.5. Nomenklatura i klasyfikacja superrodziny CYP 33
2.6. Specyficzność substratowa CYP 35
2.6.1. CYP3A4, 5, 7 37
2.6.2. CYP2D6 38
2.6.3. CYP2C9 38
2.6.4. CYP1A1, 2 38
2.6.5. CYP2C19 40
2.6.6. CYP2E1 40
2.6.7. CYP2A6 42
2.7. Mechanizmy regulacji ekspresji i aktywności CYP 45
2.7.1. Mechanizmy regulacji ekspresji genów *CYP* 45
2.7.2. Regulacja aktywności P450 poprzez modyfikacje potranslacyjne 52
2.7.3. Liczba kopii genu a poziom białka 54
2.7.4. Aspekt kliniczny indukcji aktywności CYP 56
2.7.5. Hamowanie aktywności CYP 59
2.7.6. Aspekt kliniczny inhibicji aktywności CYP 61
2.8. Polimorfizm P450 64
2.8.1. Polimorfizm CYP2D6 67
2.8.2. Polimorfizm CYP2C9 69
2.8.3. Polimorfizm CYP2C19 72
2.9. Czynniki endogenne i egzogenne a aktywność CYP. 78
2.9.1. Różnice międzygatunkowe metabolizmu 79
2.9.2. Wpływ wieku organizmu na metabolizm 79
2.9.3. Płeć i hormony a metabolizm 81
2.9.4. Wpływ diety i środowiska na metabolizm 81

2.10. Wywiad z rodziną CYP 87
2.11. Cytochromy P450 i ich powiązania z nowotworami 89
2.11.1. CYP2W1 92
2.11.2. CYP1B1 93
2.11.3. CYP2S1 95
2.12. Do czego jeszcze może przydać się CYP? Zastosowania w biotechnologii, projektowaniu i badaniach leków 97
2.13. Inne enzymy I fazy: hydrolazy epoksydów 104

3. REAKCJE II FAZY 106
3.1. Regulacja procesów II fazy. 108
3.2. Sprzęganie z glukuronianem 111
3.3. Sprzęganie z kwasem siarkowym 115
3.4. Sprzęganie z glutationem. 116
3.5. NQO1 – enzym I czy II fazy? 120
3.6. Acetylacja. 122
3.7. Metylacja 124
3.7.1. *S*-metylotransferaza tiopurynowa (TPMT) 124
3.7.2. *O*-metylotransferaza katecholowa (COMT) 125
3.8. Inne reakcje II fazy 126

4. PROCESY III FAZY I SYNDROM OPORNOŚCI WIELOLEKOWEJ 128
4.1. Zjawisko oporności wielolekowej 128
4.2. Rodzaje transporterów III fazy 129
4.2.1. Glikoproteina P 130
4.2.2. Białka ABCC (MRP/CFTR) 133
4.2.3. Białko ABCG2 (MXR/BCRP) 136
4.3. Inne mechanizmy oporności wielolekowej 137

5. PRZYPADKI KLINICZNE I ZADANIA 139

Rozwiązania 142

SKOROWIDZ 143