

# Commercial Box

## Metabolismo

procedo di Biotrasformazione  
 VENDITA SCATOLE E CARTONI PER IMBALLAGGIO

drogico -> lo inaltera  
 profarmaco -> lo altera  
 Farmaco attivo -> inaltera

**Tipo?** -> Degregativo. -> **Perché?** -> ha lo **SCOPO** trasformando sostanze estranee in  $\uparrow$  Polari  $\uparrow$  Idrosolubili favorendo **Escrez.**

**A cosa porta?**

- 1 Metaboliti Inattivi (~~+~~)
- 2 // Attivi ( $\checkmark$ ) con spettro Farmacologico (=) a quello di partenza.

es. **DIAZEPAM** (Benzodiazep.) -> 2 Metab. -> **OXA** ? **AZEPAM** **NORDA**  
 ha  $\frac{1}{2}$   $\times$  2 volte Oxazep.  
 quindi DURATA di Azione di Diazepam dipende da quelli dei 2 metab. si genera da parenti

3 // Attivi ( $\checkmark$ ) -> con spettro ( $\neq$ ).

4 // **TOSSICI** ( $\text{skull}$ ) -> es. **PARACETAMOLO** -> Analgesico / Antipiret.

metab. tossico: **PARA** Benzochinone  
 - se paracetam. viene dato a Dosi **Terapeutiche** -> para B.K. viene coniugato con Glutathione e eliminato.  
 - // **Erropo elevate** -> p.B.K. dopo aver saturato Glutat. si lega a **P** di Epatoцитi e causa **EPATO** tossicità.

## Profarmaci

->  $\text{\textcircled{P}}$  di per se non attivo, ma si diventa dopo Metabolismo (Metab.  $\checkmark$ ).

es. Statine, ipocolesterolemizzanti.

- inventato per  $\uparrow$  **Biodispon.** sfrutt. M. 1<sup>o</sup> passaggio.

- Attivita Farmacologica dipende da capacita Metaboliche dell'individuo.

**Dove Avviene?**

- Fegato**  $\checkmark$
- polmoni, intestino e Rene (poco)
- ogniterreno e dotato di una certa capacita.

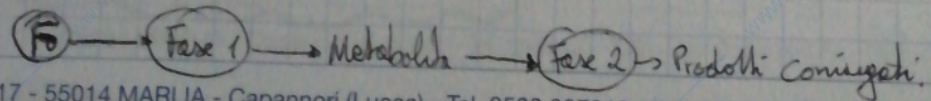
**Dove trov Enzimi?**

- Citosole
- Mitocondri
- Microsomi -> sono artefatti di tecnica e derivano da REL o Golgi.
- di tutti gli Organi ma in particol. -> **Fegato**  $\checkmark$  **Polmoni**  $\checkmark$

NON sono osservabili ma sono il risultato di manipolazione fatta al computer

**Come si Suddivide?**

- di
- Fase 1 (Microsomale / NON M.)
- Fase 2 (//)



# Commercial Box

di Matteucci Alessandro

VENTITA SCATOLE E CARTONI PER IMBALLAGGIO

## Metabolismo NON Microsomiale

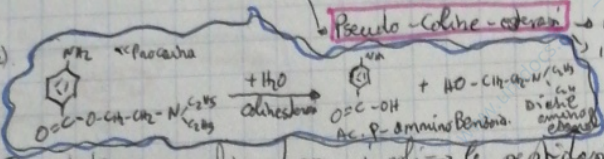
M. Fase 1  $\begin{cases} \text{Microsomiale} \\ \text{NON Microsom.} \end{cases}$

-> avviene nel Citosol, mitocondri ecc. NO microsomi.  
-> avviene prevalentemente su strutture chimiche simile a sost. Endogene (esteri, eteri...)

① **IDROLISI** -> Enzimi idrolitici agiscono su  $\begin{cases} \text{Esteri (esterasi)} \\ \text{Amidi (peptidasi)} \end{cases}$  [Enzima] a determinata specificità + 1/2 dipende da questi fattori  $\neq$  in persone  $\neq$

Ⓐ **Esterasi** - Es. ACh -> N.T. subisce idrolisi -> viene scissa da **ACh Esterasi** -> scinde ACh e lo inattiva.  $\begin{matrix} O \\ | \\ C-O-R \\ | \\ O-C-O-H \end{matrix}$

NO via orale perché si distruggono (es. Procaina -> via locale)



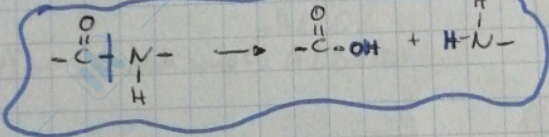
Ⓔ simili di succinil-colina (es. LIDOCAINA (anestetico))

Ⓑ **Leg. Peptidici** -> peptidi -> insulina / ormoni peptidici metabolizzano in peptidi -> AA  
-> peptidasi -> ormoni naturali di natura proteica.

Ⓔ peptidici NO via orale perché vengono scissi (es. insulina).

si differenziano per il tipo leg. che attaccano

Carbossi pep. -> lib. AA. con gr. COOH libero  
Amino pep. -> gr. amminico



② **N-Acetilazioni** -> N-Acetilasi (o Trasferasi o Coniuganti) -> Acetilano i gruppi Amminici. Favorisce escrezione Renale (alcuni Sulfamidici possono ppt nei tubuli Renali)

es. Isoniazide, Dapsone, Sulfamidici, Antitubercolosi.

• C'è anche Reax. OPPOSTA ( $\rightleftharpoons$ ) (deacetilaz.) -> quindi quota di sost. acchet. dipende da Bilancio totale di 2. Reax.

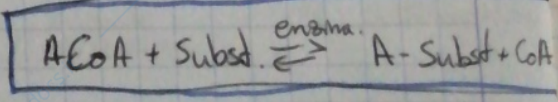
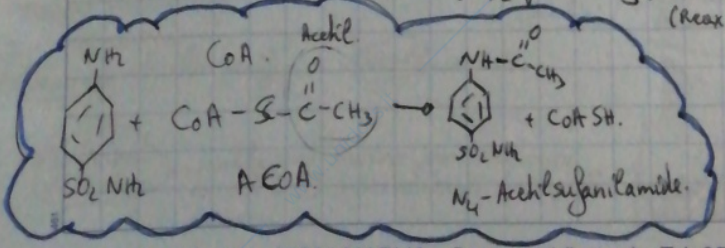
-> Avviene grazie enzima: **ACoA** - (Coenzima A dovrà essere.  $\checkmark$  a ACoA)

-> Esistono nella popolaz. Umana. 2 ISOFORME di N-Acetiltrasferasi  $\begin{cases} \text{NAT 1} \\ \text{NAT 2} \end{cases}$  (polimorfismo genetico)

**NAT 1** ->  $\uparrow$  attività Specifica. -> Soggetti Veloci Acetilanti. (Giappone 50%)

**NAT 2** ->  $\downarrow$  -> Lenti Acetilanti. (+1/2 più lunga) [E]p  $\uparrow\uparrow\uparrow$  (Reax. idiosincrasia) -> verrà dato dose. più bassa.

-> Polim. Genetico fa sì che non tutti rispondiamo ugualmente ed un  $\text{Ⓔ}$  o tossico. (Risposte Farmacologiche  $\neq$  in persone  $\neq$ ) -> Tossicolog.



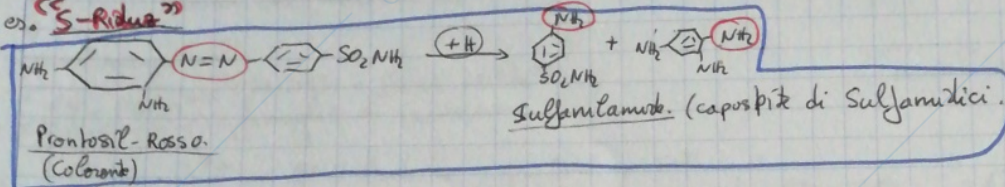


VENDITA SCATOLE E CARTONI PER IMBALLAGGIO

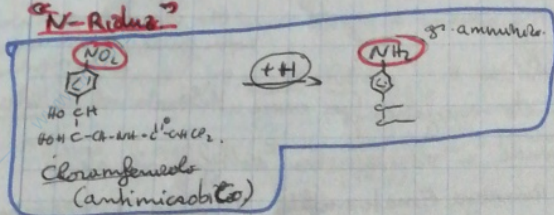
3) Riduzioni

↳ "REDUTTASI" (NADH e NADPH dipendenti) → coenzimi che cedono H<sup>+</sup>.

es. "S-Riduzione"



"N-Riduzione"

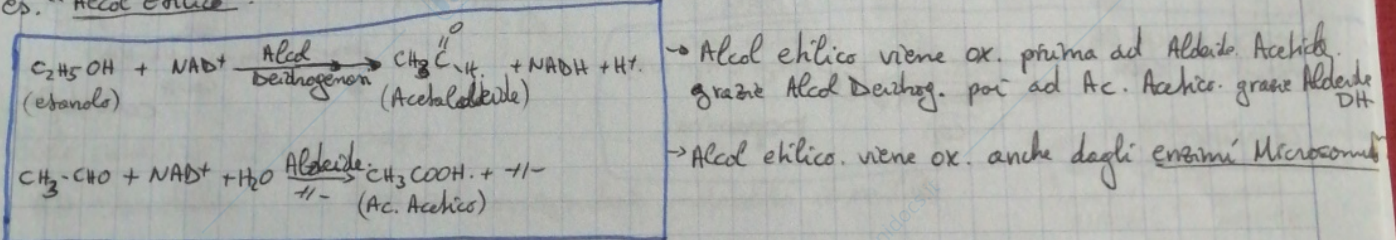


4) OSSIDAZIONI

↳ "OSSIDASI" (NAD o NADP) → substrati sono ALCOL e ALDEIDI.

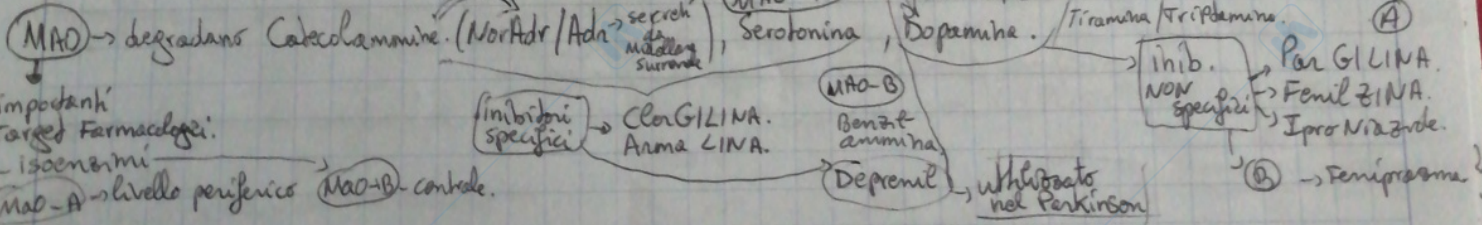
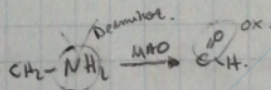
"Xantrossidasi" → ossidaz. xantine. (es. purine).

es. "Alcol Etilico"



5) Deaminasi = Ossidativa

↳ "AMINOSSIDASI" (MAO/DAO/SSAO) → substrati sono Ammine Aromatiche, Alifatiche, Catecolammine. Vengono deaminate e ossidate ad ALDEIDI con produz. NH<sub>3</sub> (ammoniac) e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (H<sub>2</sub>O ossigenata).



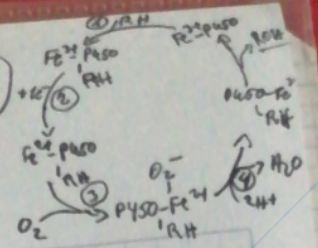
↳ Inibitori di Enzimi → modificano destino farmacologico di altri (metabolizzati da questi enzimi).

(F) che inibiscono MAO NON sono Selettivi → si provoca ↑ Serotonina (↑ Ach/Norad) → portando così ad effetti collaterali (↑ che inibiscono MAO NON sono Selettivi → si provoca ↑ Serotonina (↑ Ach/Norad) → portando così ad effetti collaterali).

(F) Sono ancora utilizzati perché nonostante siano tossici per i neuroni sono quelli che funzionano meglio.



**Metabolismo MICROSOMIALE**

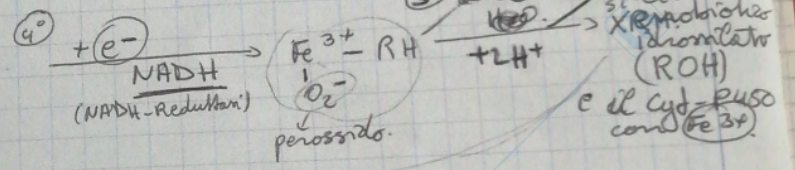


**Microsomi** → NON sono entità cellulari individuali al Microscopio Elettronico, ma artefatti di tecnica che derivano da REL.

**CYT-P450** → famiglia di isoenzimi.  
 è un EMO-Proteina → gr. Em. con  $Fe^{2+}$ .  
 Non lavorano da sole → hanno cofattore NADPH dipendente → fornisce potere RIDUCENTE.  
 hanno bisogno di enzima NADPH-reductasi e di  $O_2$ .

**Compiuto** → introdurre  $O_2$  nella molecola di F facente il piacere.  
 $RH + O_2 \xrightarrow{P450 Reductasi} R-OH + H_2O$   
**Perché 450?** → quando si lega el substrate da uno spettro di Assorbimento a 450 nm.  
**CO** →  $Fe^{2+} - CO$ .

- $RH \rightarrow$  si lega al  $Fe^{3+}$  (P450) → Ferro è come  $Fe^{3+}$ .
- $RH - P450 \rightarrow$  acquisisce un  $e^-$  dato da NADPH (forma a NADPH) grazie NADPH reductasi.
- $Fe^{3+} + e^- \xrightarrow{si riduce} Fe^{2+}$
- $Fe^{2+}$  può legare  $O_2 \rightarrow RH - Fe^{2+} - O_2$



acido catalitico di Cyt-P450.  
 $RH \rightarrow$  xenobiotico  $\rightarrow$  ROH  $\rightarrow$  il corrispondente metabolico idrossilato.

questi sistemi si rigenerano grazie **FAD** che riduce  $NAD^+ \rightarrow NADH$  e  $FAD \rightarrow FADH$ .

**Superfamiglia di Cyt-P450** → evoluzione ha sviluppato molte tipologie di citocromi.  
 codificata da più di 150 geni.  
 ubiquitaria sia animali che vegetali.  
 Isoforme → sono estremamente specifiche (Nomenclatura NON identifica il Cyt, ma il gene).

Classificaz. si basa su un nr. **romano** → indica la FAMIGLIA. (es. CYP450 I).  
 poi lettera **Maiuscola** → **Subfamiglia** (es. CYP450 IA) >60%.  
 n° **Arabo** → Specifico Isoenzima (specifico gene).  
 mentre il gene che codifica per isoforma contiene un nr. **arabo** → es. CYP450 I **1A1** e CYP450 I **2E1**.

Famiglia	Subfam.	Reaz.
P450 I	P450 IA	idrossil. Benz(A)pirene
P450 II	P450 IIA	1- Sieroidi
	IB	Demetilaz. Benzofenone (Vietato)
	IC	idrossilaz. Sieroidi
	IE	OX. Etanolo
P450 III	IIA	idross. Sieroidi

**Quelli sono i Citocromi che più metabolizzano i F?**  
 CYP3A → >50% di F → perché non è affatto specifico → i F entrano in competizione fra loro dentro l'enzima.  
 CYP2D6 → solo 1/2/3 correnti nel metab. F.  
 CYP2C → geni che codificano per isoenzimi microsomiali che ossidano Alcol etilico.  
 CYP1A2, CYP2E1, etanolo → sono coinvolte nella cronica tossicità in particolare **carcinogeni** (Benz(a)pirene).

Via Pettinaia, 17 - 55014 MARLIA - Capannori (Lucca) - Tel. 0583 307819 - Fax 0583 30249 - Cell. 336 604084 - caterina@cbox191.it

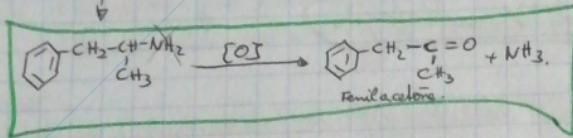
Reax di Fase I  
Catalizzate da CYP-450.



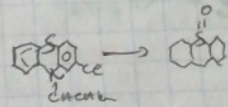
VENDITA SCATOLE E CARTONI PER IMBALLAGGIO

1) **Deaminazione Ossidativa**

dell' **ANFETA** Ammina (P → si' ox.) → così com'è non è molto dannosa ma metabolizzata in  
→ psicotropante (da Abuso) → Vietata perché ↑ rischio  
Schizofrenia per la forma di (4-OH- amfetamina) da  
metabolismo → al SNC



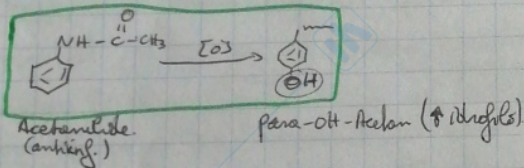
→ del **Clorpromazina** → (S → si' ox.) si forma un **Solfossido** (S=O)



→ **Pentobarbital** (anestico Verkenner) (suicidio Assisito) → nella catena laterale ad → Alcol + ↓ % Ac. Carbossilica.  
NON si usa sostituito da Benzodiazepine.

2) **Ossid. Aromatica**

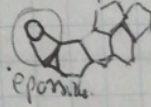
→ gli anelli aromatici di Xenobiotici vengono ossidati prima nell'anello (in PARA) poi catene laterali.



6) **Idroli. Epossidi**

→ durante OXIDAZ. fase I microsomiali (di TONICI) si possono formare **Epossidi**  
Epossidi → molto **reattivi** → si legano al DNA. → citotossici / mutageni

es. da Metabolismo **Benzo(a)pirene** si forma un epossido (concerogeno) EPOSSIDI



Esistono nell'organismo enzimi «**EPOSSIDO IDRATASI**» → idrolizzano Epossidi svlgendo così

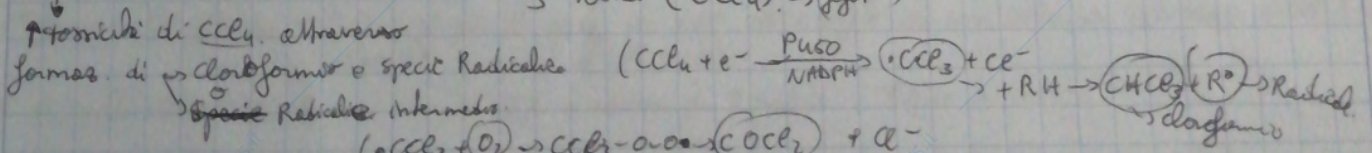
↳ funzione defossigenante  
Bloccano formazione Radicale formante ↓ danno

3) **N-Dealcolata.**

↳ di **etil Morfina** → catalizzata da ossidasi microsomiali prodotto è **Aldeide formica**

4) **Dealogenaz.**

→ molto importante per i P che contengono Alogeni (Clorpromazina)  
→ TONICI (CCl<sub>4</sub>) → (tonico) fegato



Metabolismo di Fase 2.

Commercial Box  
di Matteucci Alessandro  
VENDITA SCATOLE E CARTONI PER IMBALLAGGIO

Spesso il Metab. di Fase 1 NON è sufficiente a rendere composto idrosolubile → quindi una parte di (E) sarà eliminata, mentre un'altra parte dello stesso NON può essere escreta dopo fase 1, ma passa in una 2° fase di Metab. → dove si ↑ idrofilità così da eliminare con Urine.

\* I (E) devono essere eliminati completamente perché altrimenti si raggiunge un accumulo → risultare Danno. in tess. adipos.  
→ Reax. di F. 2. sono Catalizzate da enzimi coniuganti detti "CONIUGASI"

Coniugasi → si trovano nel CITOSOL eccetto glucoroniltransferasi → è microsomiale. (RE)  
per lo più avvengono nei gr. ossidati in Fase 1.

catalizzano una Reax. tramite la quale si attacca una molecola molto idrosolubile.

4 tipi → principale coniugasi è quella ad opera di "Glucoronil-UDP-transferasi" → coniugasi con acido glucoronico

**GLUCORAZIONE** → enzima: Glucoronil(UDP)transferasi / reattivo endogeno: Ac. Glucoronico-UDP / substrati: fenoli, alcoli, ac. Carbossilici, OH-ammine, Sulfonamidi, es. Farmaci: Morfina, Difenidramina, Sulfamidici, Nitroglicerina (sost. farmacia)

Perché? → Ac. Glucoronico per attivarsi dev'essere attivato e ciò avviene grazie UDP (Uridin difosfato) con formazione di UDP-ac. glucoronico (UDPG) → è un Coenzima.

Ac. Glucoronico → diacido → molti OH idrosolub.

serve ATP.

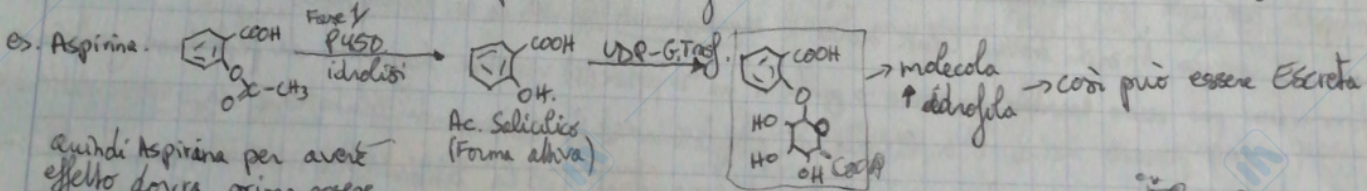
→ Ogni (E) viene escreto attraverso formazione di più metaboliti, metaboliti coniugati con Ac. Glucor sono presenti per la maggior parte di xenobiotici.

UDP-glucuronato → UDP-glucuroniltransferasi (E) → Glucuronato

→ esistono ISOFORME anche di questa Enzima. → 1 → più affine a Gruppo 1 (composti tossici) (Amin) o 2 (es. Nitroglicerina, Morfina, Clozapina, Esradolo) se (VITA) o (strongly) (Amin) o 2 (es. Nitroglicerina, Morfina, Clozapina, Esradolo)

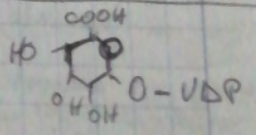
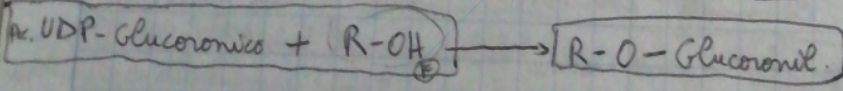
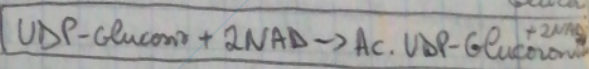
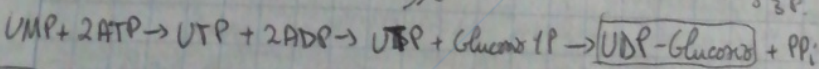
→ può essere INDOTTA (da Fenobarbital, glucocorticoidi) 4-Cl-Benzene (CP) Morfina, Clozapina, Esradolo

→ c'è possibilità che alcuni metaboliti coniugati (es. Antinf. NON steroidi) → in alcuni soggetti "allergici" si legni con (P) perdono Ac. glucoronico e forma addotti che possono indurre IMMUNOTOSSICITÀ d'organo (Epatica) oppure perdono direttamente ACILE, apertura anello ac. glucoronico →

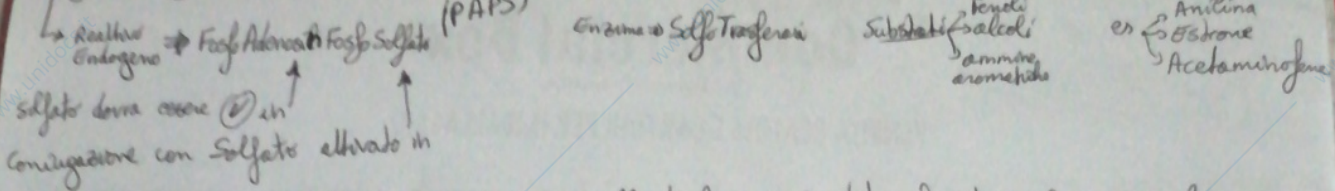


quindi Aspirina per avere effetto dovrà prima essere metabolizzata (quindi è un Profarmaco)

→ (nucleotide pirimidinici) → base azotata: Uracile (RAN) → Ribosio → 3P.



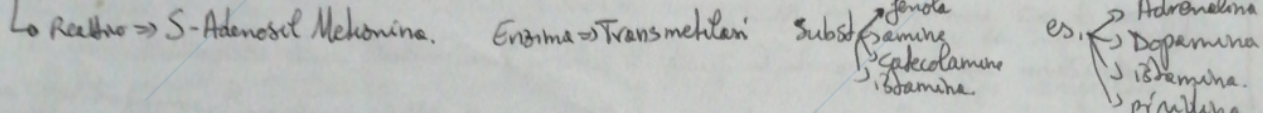
**S-Glo-Coniugazione**



→ Generalmente il Metabolismo, in particolare quello di fase 2, è detossificante e favorisce eliminaz. Xenobiotico.

Esistono anche esempi dove Xenobiotico diventa Biologicamente attivo, Mutageno o Cancerogeno proprio mediante la Coniugazione catalizzata dalla Solfotrasferasi.

**Metilazione**

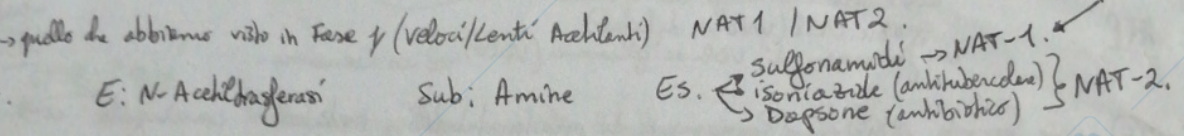


Prevede addizione di 1 Metile che però ↓ idrosolubilità

→ è più usato per formare dei composti partendo dai Nor-composti (es. Adrenalina) più che per scopi eliminaz.

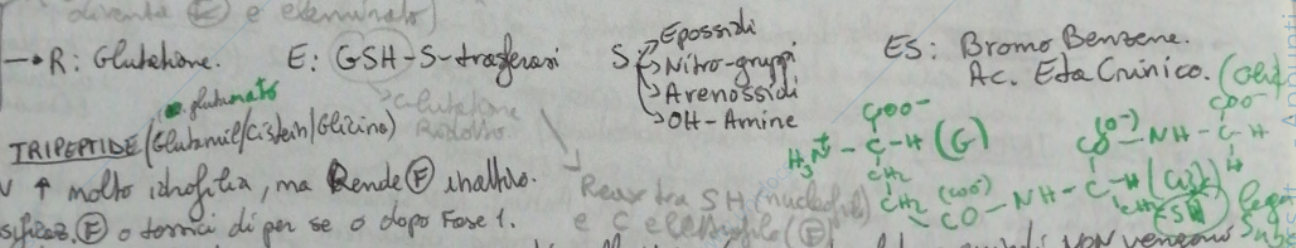
→ è coinvolta anche nel Metabolismo di Catecolamine (catecol-O-metiltransferasi)

**Acetilazione**



Acetile → non confusa. idrofila, ma disattiva sostanza.

**Coniugazione con GLUTATIONE**



Glutathione → NON ↑ molto idrofila, ma rende (P) inattivo.

→ detossifica (P) o torce di per se o dopo Fase 1.

→ 3 composti coniugati con Glutathione → sono poco presenti nelle Urine. (es. paracetamolo) → quindi non vengono eliminati coniugati.

A livello di vescica Anziché trovare Glut. trovo i Mercapturati (derivati di Ac. Mercapturici)

• Glutathione → non può essere Assorbito per bocca → perché è un Tripeptide (P) verrebbe degradata da peptidasi gastrica →

→ 3AA passano memb e a livello di citoplasma si fa sintesi di Glutathione da 3AA (Ac. glut/Cist/Gli):

→ Poi a livello di VESCICA ho formaz. di Ac. Mercapturico ⇒ la sintesi ha inizio grazie all'enzim "Glutathione-S-transferasi" → attacca 1 glutathione ad un substrato poi tramite

"Glutamyl-Transpeptidasi" → si ha uscita di Ac. Glutammico tramite Addizione di H<sub>2</sub>O. poi

"Amino-Transpeptidasi" → esce GLKINA (con ammina) poi "N-acetil transferasi" → aggiunge ACoA → formando così un derivato di Ac. Mercapturico che viene eliminato con URINE.

Una v.a alternativa prevede intervento di "Citocromo P-450" → scinde Cisteina lasciando sul substrato un gr. solfidrilico (-SH) → **R-SH** → che può essere utilizzato per Glucosazione ed ↑ così idrosolubilità → eliminaz.