

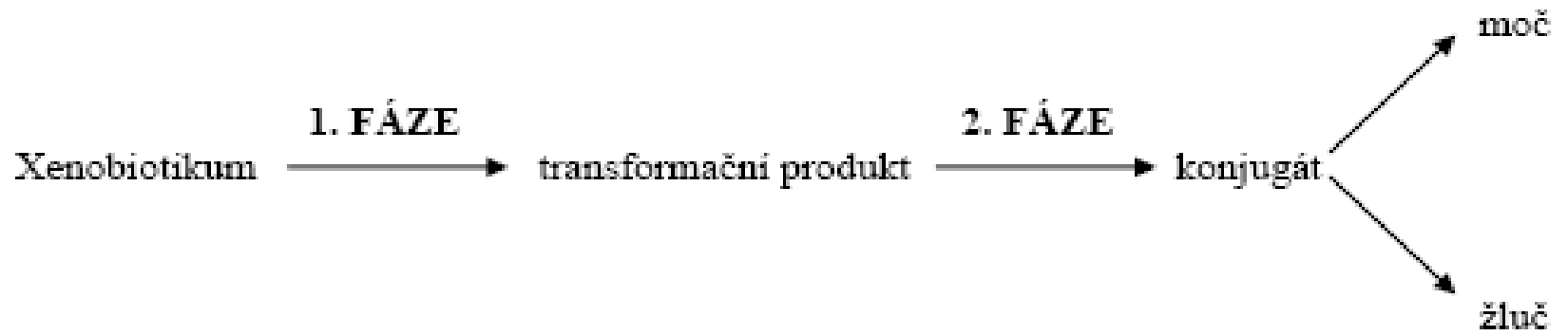
Xeno- a farmako- biochemie

© Biochemický ústav LF MU (V.P.) 2012

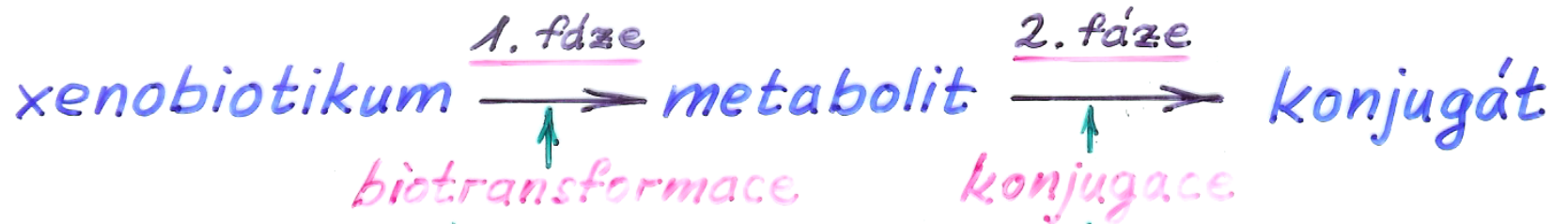
Biodostupnost

(4 fáze):

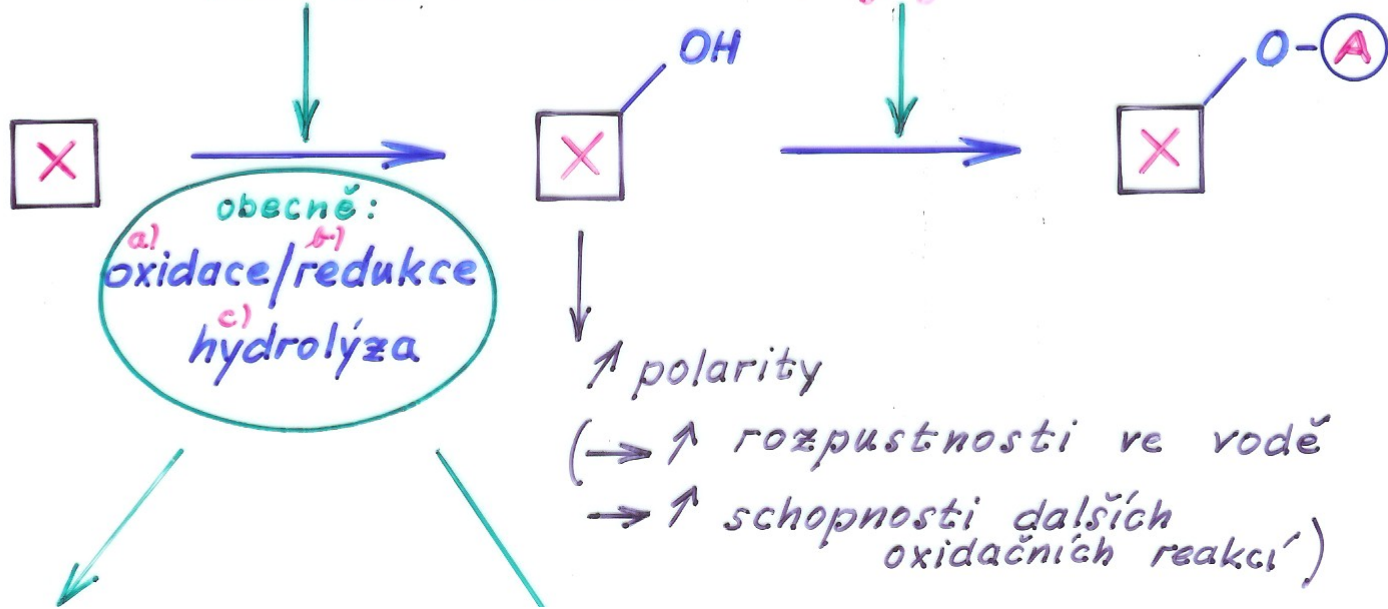
- 1) absorpce
- 2) distribuce
- 3) metabolismus
- 4) exkrece



XENOBIOCHEMIE



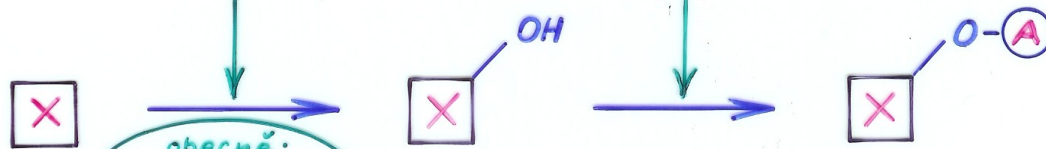
XENOBIOCHEMIE



xenobiotikum $\xrightarrow{1. \text{ fáze}}$ metabolit $\xrightarrow{2. \text{ fáze}}$ konjugát

biotransformace

konjugace



obecně:
a) oxidace/redukce
c) hydrolyzá

↑ polarity

(→ ↑ rozpustnosti ve vodě
→ ↑ schopnosti dalších
oxidačních reakcí)

1 "mikrosomální"
enzymy (přv.
membrána ER):

a) oxidace: hydroxylace
epoxidace

N-oxidace deaminace
S-oxidace desulfurace

b) redukce:
- nitrosloučenin
- azosloučenin

c) hydrolyzá:
- esterů
- amidů

2 enzymy mimo
"mikrosomy":

a) oxidace:
- alkoholů
- aldehydů
- alicyklických slouč.
deaminace

b) redukce:
- aldehydů
- ketonů

c) hydrolyzá:
- esterů
- amidů

Oxygenasy

katalyzují přímou reakci substrátu s molekulárním kyslíkem – O₂ (dikyslíkem).

Dioxygenasy

- reakce 2 atomů kyslíku se substrátem:

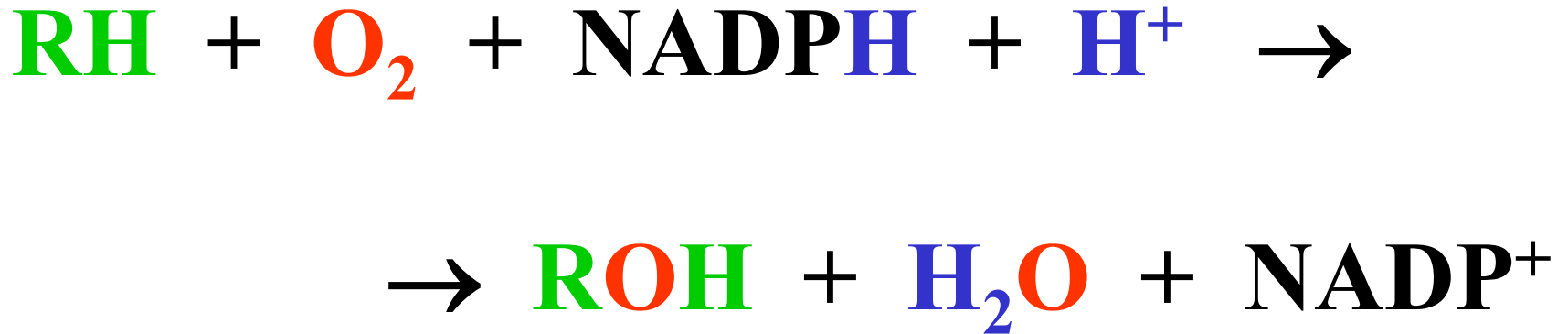


- neuplatňují se

Monooxygenasy

- jen jeden atom z dikyslíku reaguje se substrátem, druhý kyslíkový atom je redukován na vodu a to vodíky, které poskytne NADPH + H⁺.

Monooxygenasy



Monooxygenasy = „oxygenasy se smíšenou funkcí“

Smíšená funkce: **oxygenace** substrátu RH
oxidace NADPH

(Monooxygenasy se uplatňují v hydroxylacích
v 1. fázi metabolismu xenobiotik).

Pentosafošfátová dráha

jako zdroj NADPH + H⁺

Pentosafofátový cyklus, lokalizace :

játra

varlata

tuková tkáň

mléčná žláza
(jen v období laktace)

nadledviny

erythrocyty

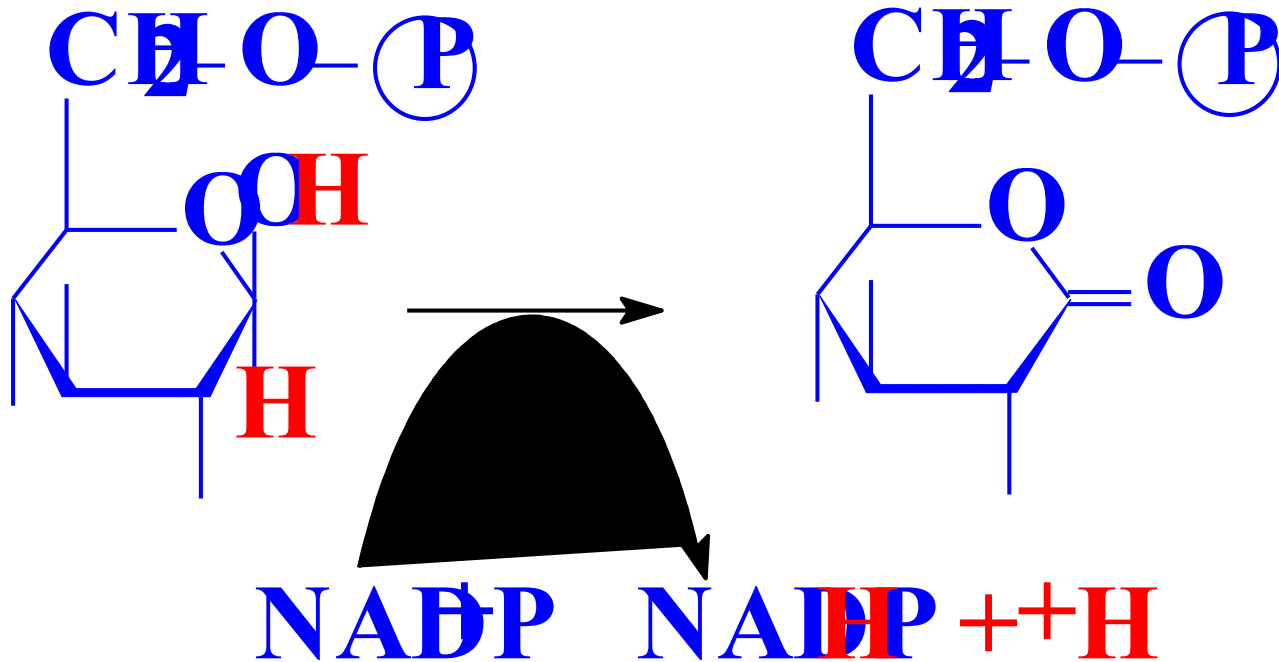
štítná žláza

lokalizace v buňkách: cytosol

oxidační část pentosafofátové dráhy je zdrojem redukované formy NADP^+
(tj. **$\text{NADPH} + \text{H}^+$** , *nezaměňovat s redukovanou formou NAD^+ !!*)

oxidační fáze cyklu je nevratná, neoxidační fáze vratná je a funguje i v jiných orgánech
(zdroj ribosa-fosfátů)
syntézy dehydrogenas jsou indukovatelné insulinem

Pentosafosfátový cyklus, oxidační část (1) :

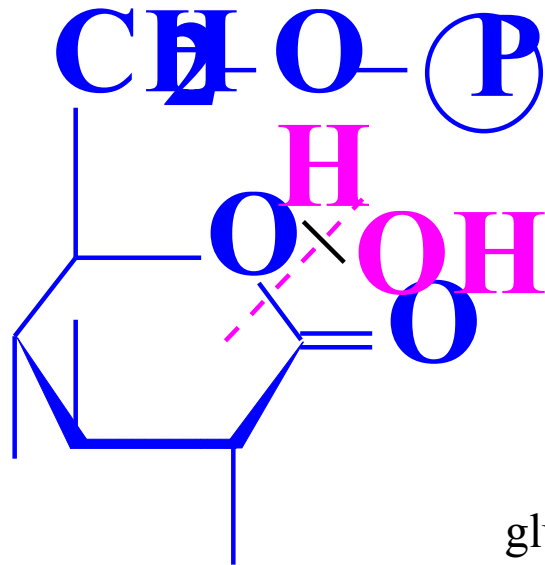


Glc-6-P-dehydrogenasa

β -D-Glc-6-P

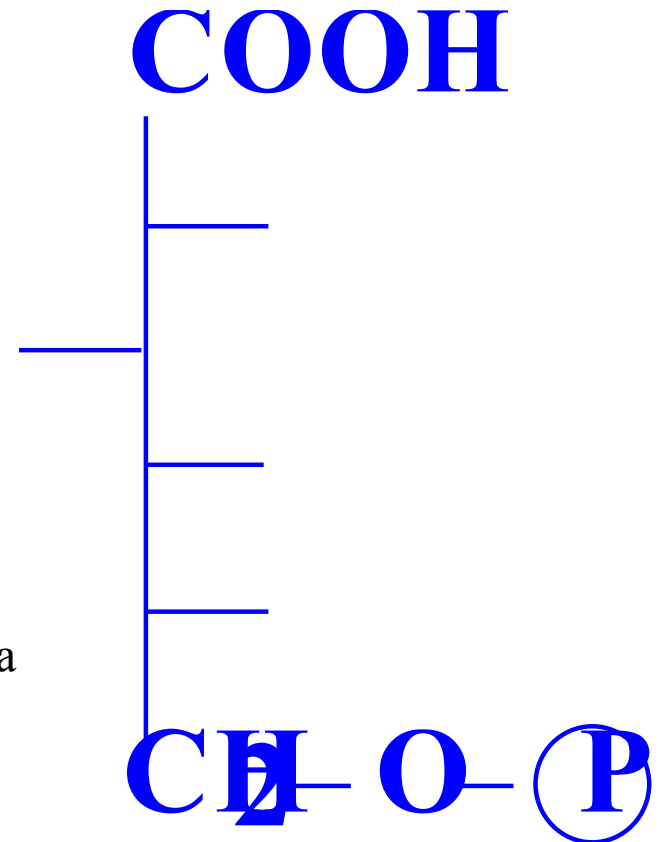
lakton 6-P-glukonové kys.

Pentosafosfátový cyklus, oxidační část (2) :



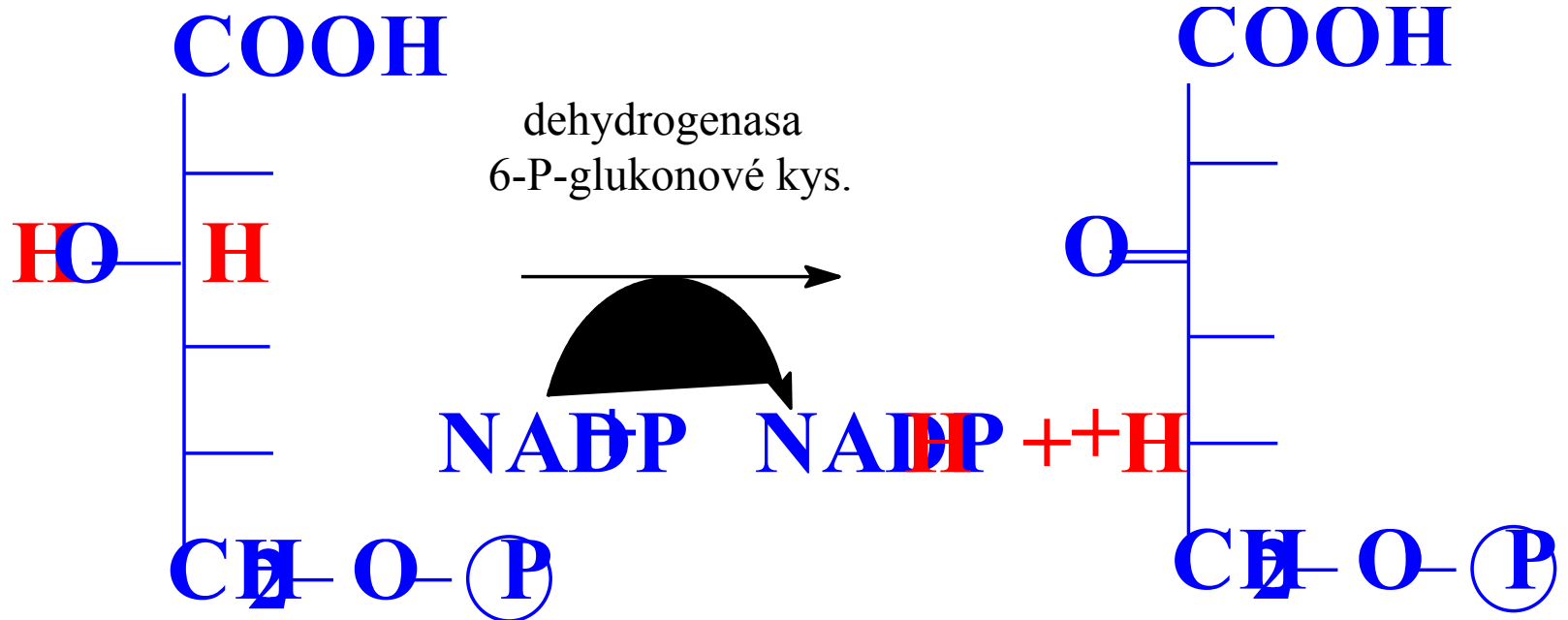
hydrolýza laktonu
(= cyklického esteru)

glukonolakton hydrolasa



6-P-glukonová kys

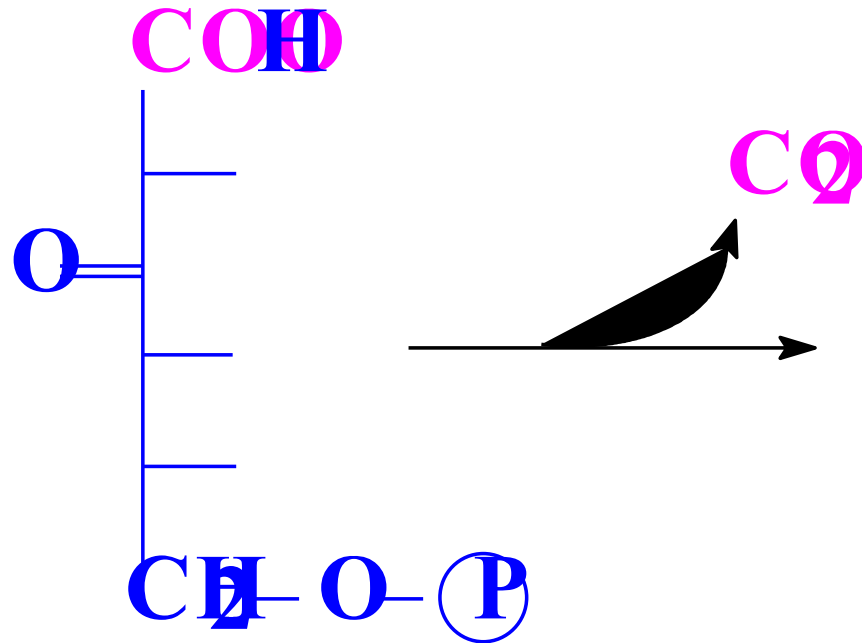
Pentosafosfátový cyklus, oxidační část (3) :



3-oxo-6-P-glukonová kys.

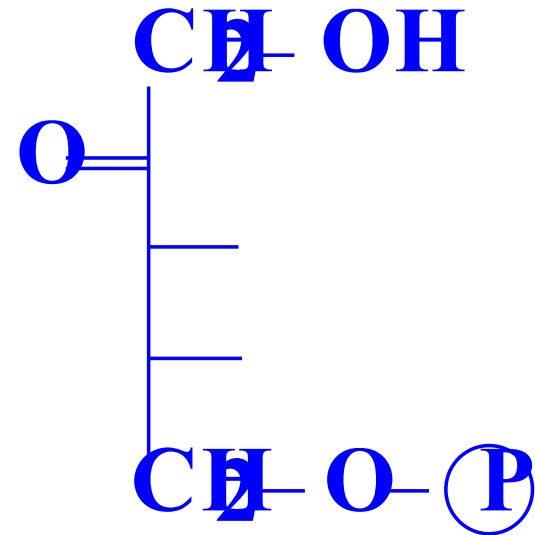
„Cílem“ reakce je získat β -keto- (= 3-oxo-) kyselinu.
Ta spontánně dekarboxyluje, produktem reakce je pak pentosa.

Pentosafosfátový cyklus, oxidační část (4) :



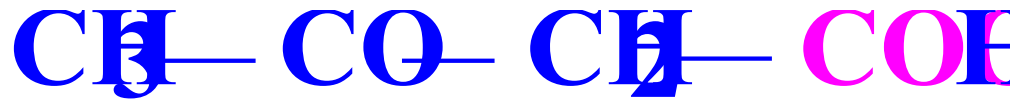
spontanní dekarboxylace β -ketokyseliny

(viz též dále: acetoctová kys. \rightarrow aceton,
oxaljantarová kys. \rightarrow 2-oxoglutarová)



ribuloso-5-P

Příklady jiných spontanních dekarboxylací β -ketokyselin :

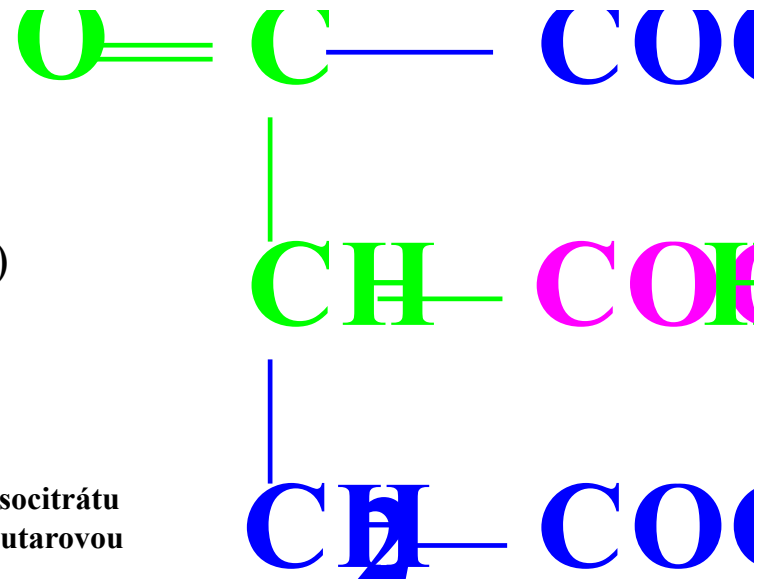


acetocetová kys. \rightarrow aceton

oxaljantarová kys. \rightarrow 2-oxoglutarová
(α -ketoglutarová)

Řetězec β -ketokyseliny je zde „schován“
ve struktuře (zeleně).

Kys. oxaljantarová vzniká dehydrogenací isocitrátu
a po dekarboxylaci (fialově) skýtá 2-oxoglutarovou
kyselinu (Krebsův cyklus).



Monooxygenasy a cytochrom P450:

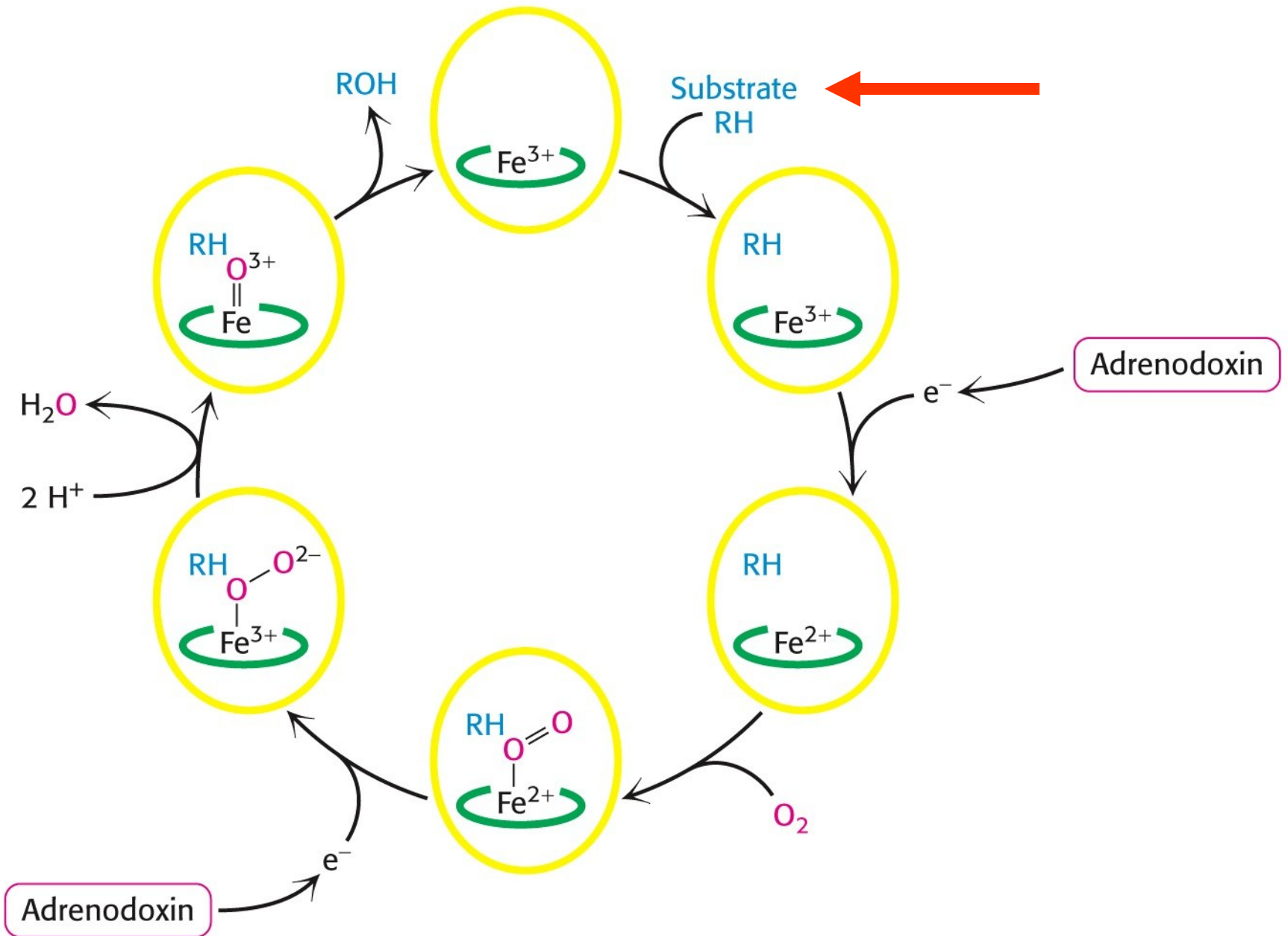
Hydroxylace vyžaduje aktivaci dikyslíku. Tu zprostředkuje cytochrom P450.

(Název: cytochromy P450 absorbují světlo s absorpčním maximem při 450 nm, když je na ně vázán CO. „P“ = pigment).

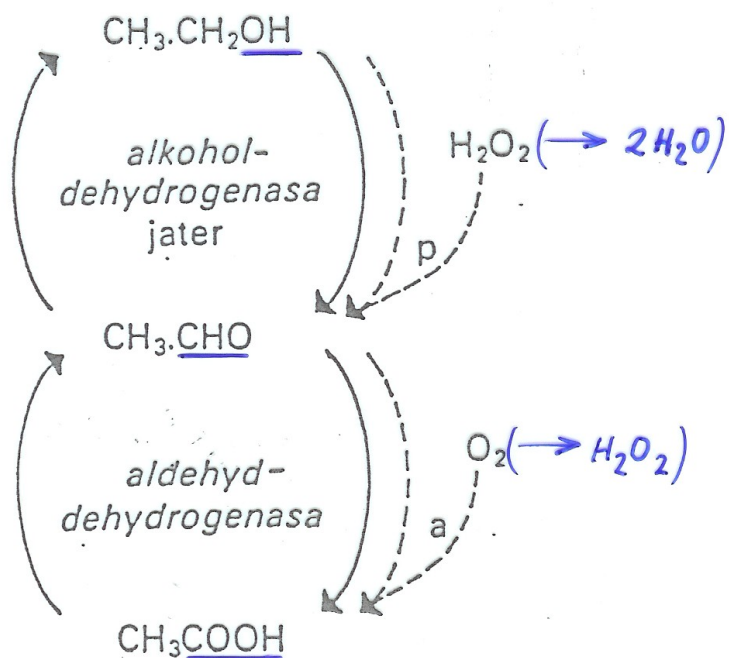
Jsou to v membráně ER zakotvené bílkoviny, zajišťující přenos elektronů z vodíků NADPH + H⁺.

NADPH → flavoprotein → adrenodoxin → cyt P450

Adrenodoxin je protein s nehemovým železem. Přijetí elektronu cyt P450 vyvolá změnu Fe³⁺ → Fe²⁺. Jedině tento oxidační stav Fe je schopen vázat dikyslík (shodné u Hb!!). Druhý přenesený elektron slouží k rozvolnění dvojné vazby již navázaného dikyslíku. Vznikají radikály: R• ze substrátu RH (odnětím vodíku) a •OH z původního dikyslíku. Následuje vytvoření –OH skupiny z obou radikálů.

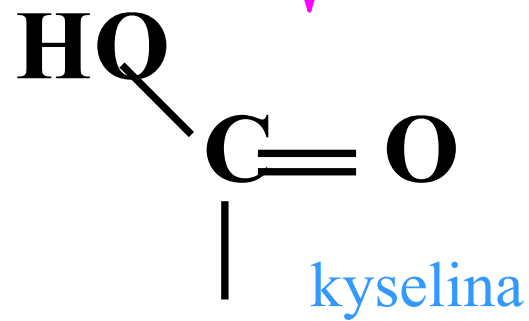
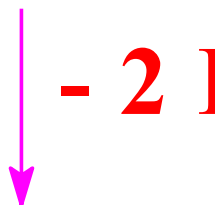
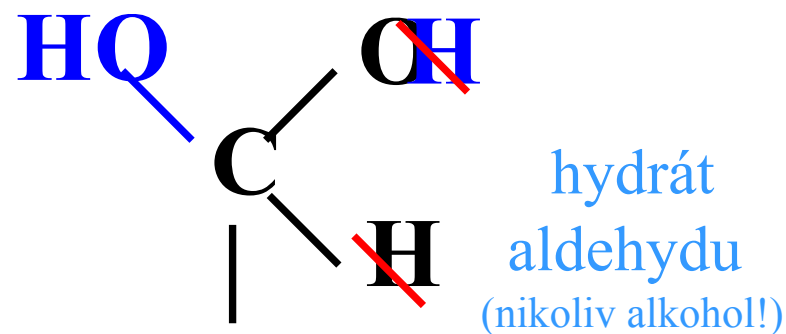
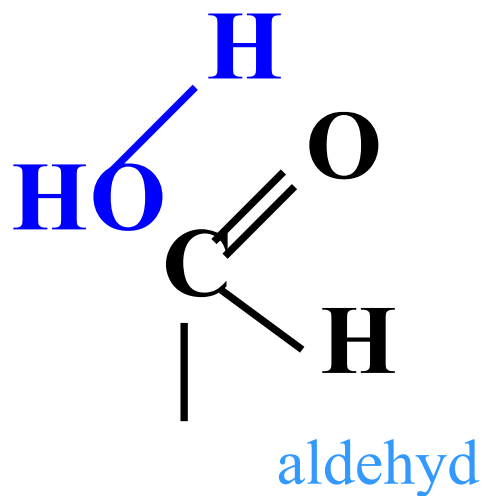


oxidace alkoholů a aldehydů



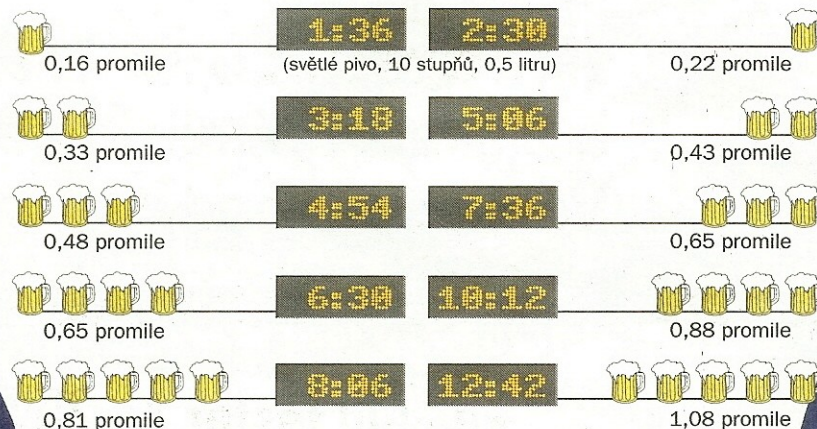
Postup oxidace ethanolu (vedlejší cesty:
p = peroxidasa, a = aldehydoxidasa)

Oxidace aldehydu na kyselinu :



Odbourání alkoholu :

Pohlaví: muž
Váha: 80 kilogramů



Pohlaví: žena
Váha: 60 kilogramů



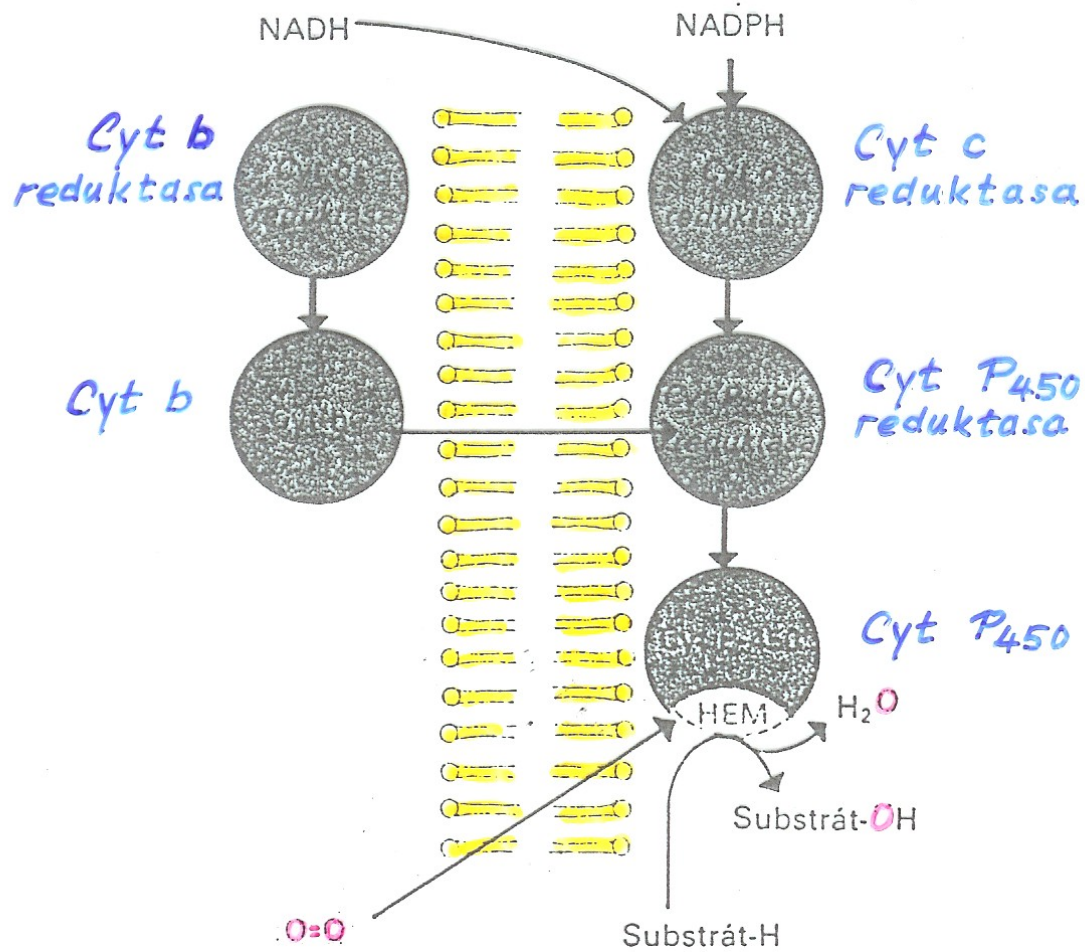
muž:
~ 0,1 g EtOH . h⁻¹ . kg⁻¹

žena:
~ 0,085 g EtOH . h⁻¹ . kg⁻¹

oxid uhličitý:
vasodilatace,
zvýšení resorpce

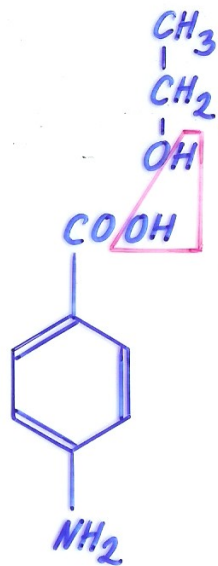
cukr / slad:
snížení resorpce

aromatické látky /
hořčiny / byliny:
zvýšení resorpce

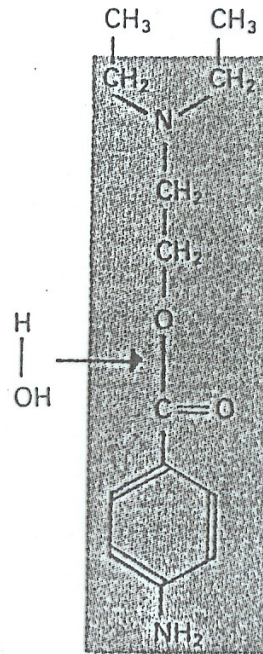


Systém monooxygenas se smíšenou funkcí a transport elektronů v mikrosomech

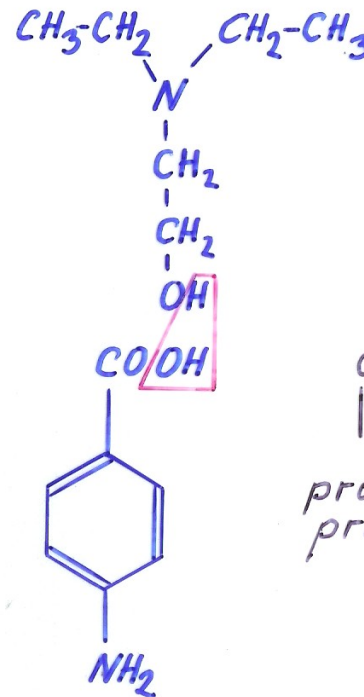
~~ER~~



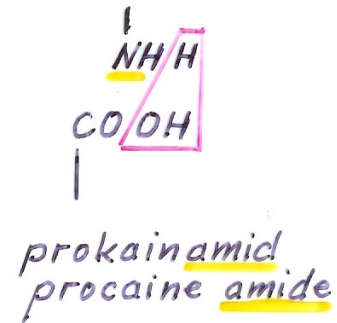
benzokain
benzocaine



Hydrolýza prokainu esterasou
(v rámečku je anesteticky působící struktura)





prokain
procaine
„Novocain/e“





prokainamid
procaine amide

Typy reakcí katalyzovaných cytochromy P 450

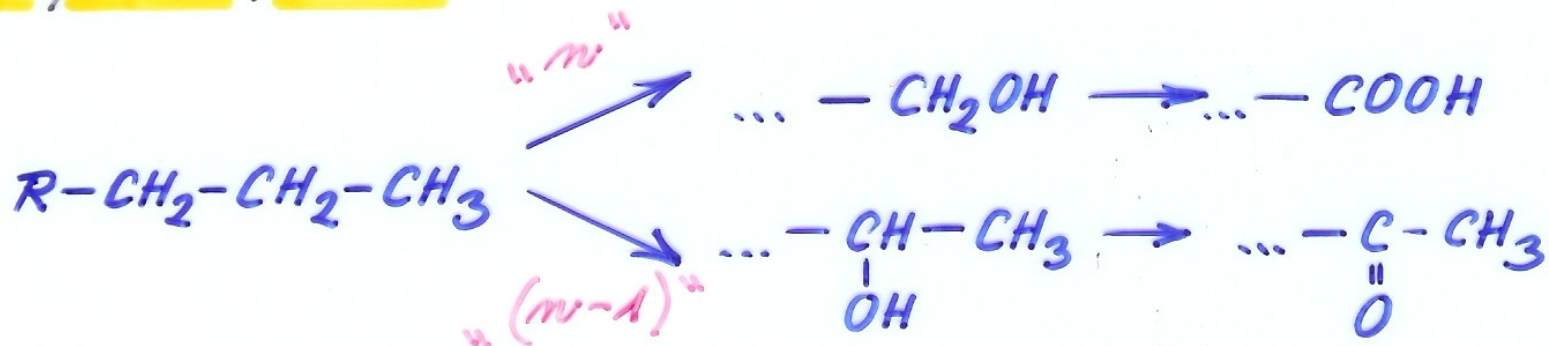
Typ reakce	Popis reakce
Alifatická hydroxylace	$R-CH_2-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2OH$ $R-CH_2-CH_3 \rightarrow R-CH(OH)-CH_3$
Aromatická hydroxylace	
Epoxidace	
Dealkylace	$R-CH_2-CH_2NH-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2NH-CH_2OH \rightarrow R-CH_2-CH_2NH_2 + HCHO$ $R-CH_2-CH_2-O-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2-O-CH_2OH \rightarrow R-CH_2-CH_2-OH + HCHO$ $R-CH_2-CH_2-S-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2-S-CH_2OH \rightarrow R-CH_2-CH_2-SH + HCHO$
N-oxidace	$R-CH_2-CH_2NH_2 \rightarrow R-CH_2-CH_2NH-OH$
Sulfoxidace	$R-CH_2-CH_2-S-CH_2R' \rightarrow R-CH_2-CH_2-SO-CH_2R'$
Dehalogenace	$F_3CHBrCl \rightarrow F_3C-COOH + HCl + HBr$

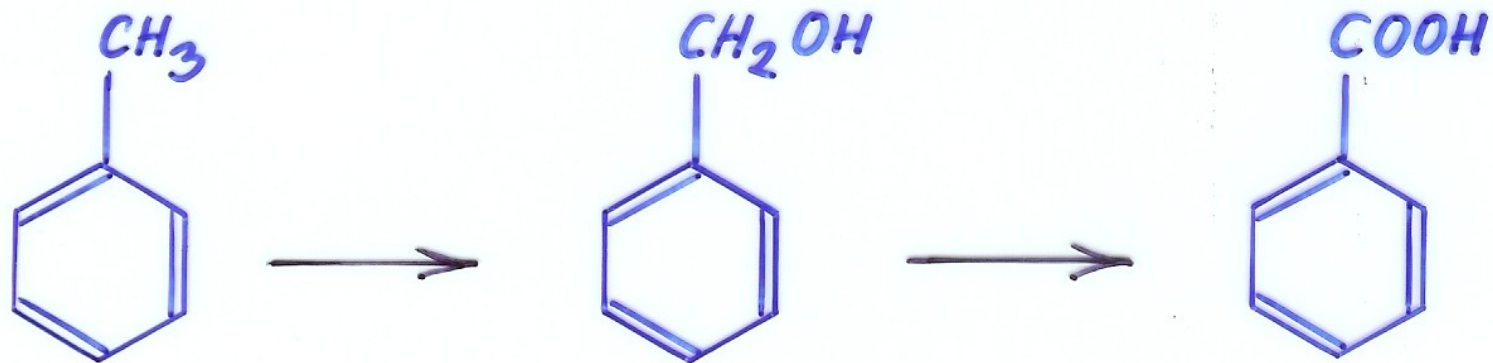
Typy reakcí katalyzovaných cytochromy P 450

1



Typ reakce	Popis reakce
Alifatická hydroxylace	$R-CH_2-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2OH$ $R-CH_2-CH_3 \rightarrow R-CH(OH)-CH_3$
Aromatická hydroxylace	
Epoxidace	
Dealkylace	$R-CH_2-CH_2NH-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2NH-CH_2OH \rightarrow R-CH_2-CH_2NH_2 + HCHO$ $R-CH_2-CH_2-O-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2-O-CH_2OH \rightarrow R-CH_2-CH_2-OH + HCHO$ $R-CH_2-CH_2-S-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2-S-CH_2OH \rightarrow R-CH_2-CH_2-SH + HCHO$
N-oxidace	$R-CH_2-CH_2NH_2 \rightarrow R-CH_2-CH_2NH-OH$
Sulfoxidace	$R-CH_2-CH_2-S-CH_2R' \rightarrow R-CH_2-CH_2-SO-CH_2R'$
Dehalogenace	$F_3CHBrCl \rightarrow F_3C-COOH + HCl + HBr$

hydroxylase







Typy reakcí katalyzovaných cytochromy P 450

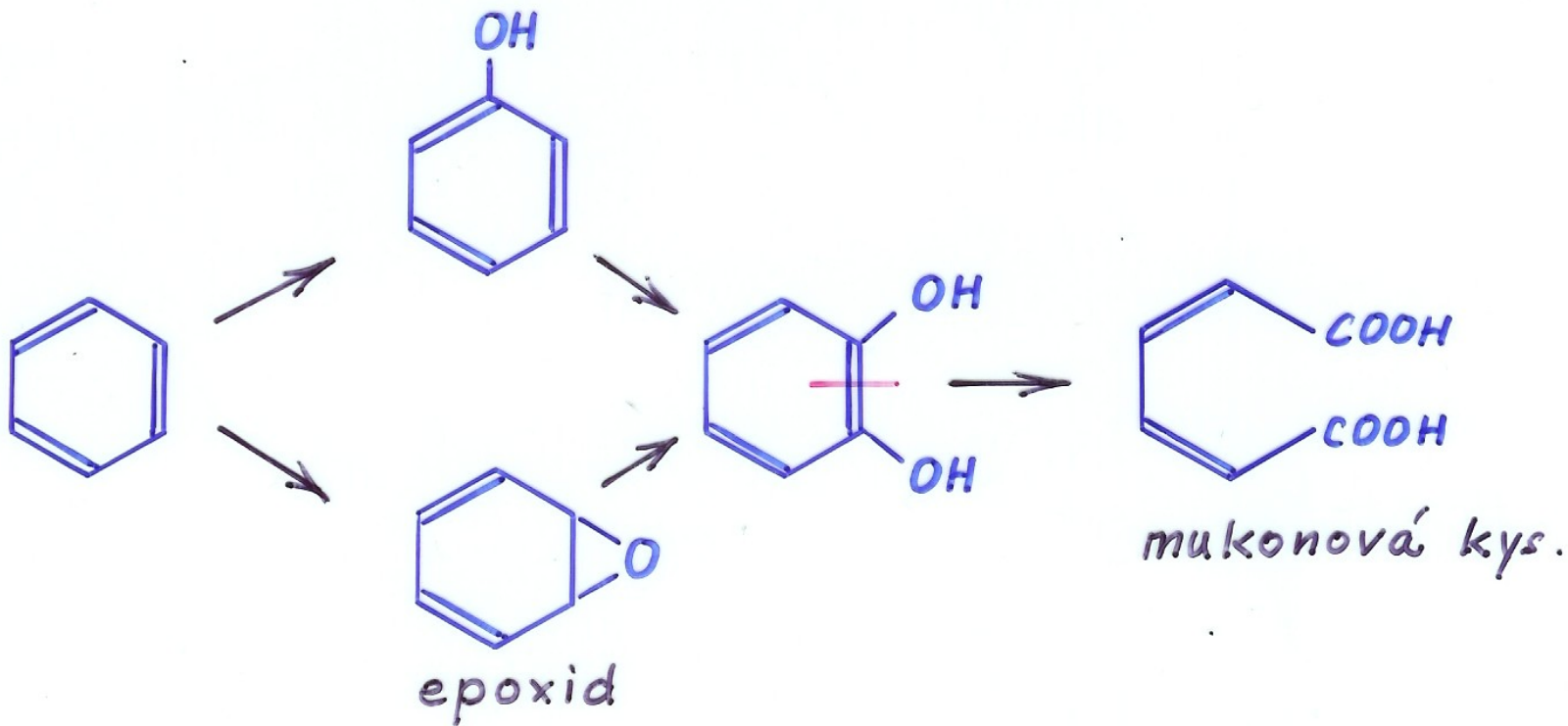
Typ reakce	Popis reakce
Alifatická hydroxylace	$R-CH_2-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2OH$ $R-CH_2-CH_3 \rightarrow R-CH(OH)-CH_3$
Aromatická hydroxylace	
Epoxidace	
Dealkylace	$R-CH_2-CH_2NH-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2NH-CH_2OH \rightarrow R-CH_2-CH_2NH_2 + HCHO$ $R-CH_2-CH_2-O-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2-O-CH_2OH \rightarrow R-CH_2-CH_2-OH + HCHO$ $R-CH_2-CH_2-S-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2-S-CH_2OH \rightarrow R-CH_2-CH_2-SH + HCHO$
N-oxidace	$R-CH_2-CH_2NH_2 \rightarrow R-CH_2-CH_2NH-OH$
Sulfoxidace	$R-CH_2-CH_2-S-CH_2R' \rightarrow R-CH_2-CH_2-SO-CH_2R'$
Dehalogenace	$F_3CBrCl \rightarrow F_3C-COOH + HCl + HBr$

2



Typy reakcí katalyzovaných cytochromy P 450

Typ reakce	Popis reakce
Alifatická hydroxylace	$R-CH_2-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2OH$ $R-CH_2-CH_3 \rightarrow R-CH(OH)-CH_3$
Aromatická hydroxylace	
Epoxidace	
Dealkylace	$R-CH_2-CH_2NH-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2NH-CH_2OH \rightarrow R-CH_2-CH_2NH_2 + HCHO$ $R-CH_2-CH_2-O-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2-O-CH_2OH \rightarrow R-CH_2-CH_2-OH + HCHO$ $R-CH_2-CH_2-S-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2-S-CH_2OH \rightarrow R-CH_2-CH_2-SH + HCHO$
N-oxidace	$R-CH_2-CH_2NH_2 \rightarrow R-CH_2-CH_2NH-OH$
Sulfoxidace	$R-CH_2-CH_2-S-CH_2R' \rightarrow R-CH_2-CH_2-SO-CH_2R'$
Dehalogenace	$F_3CHBrCl \rightarrow F_3C-COOH + HCl + HBr$

3

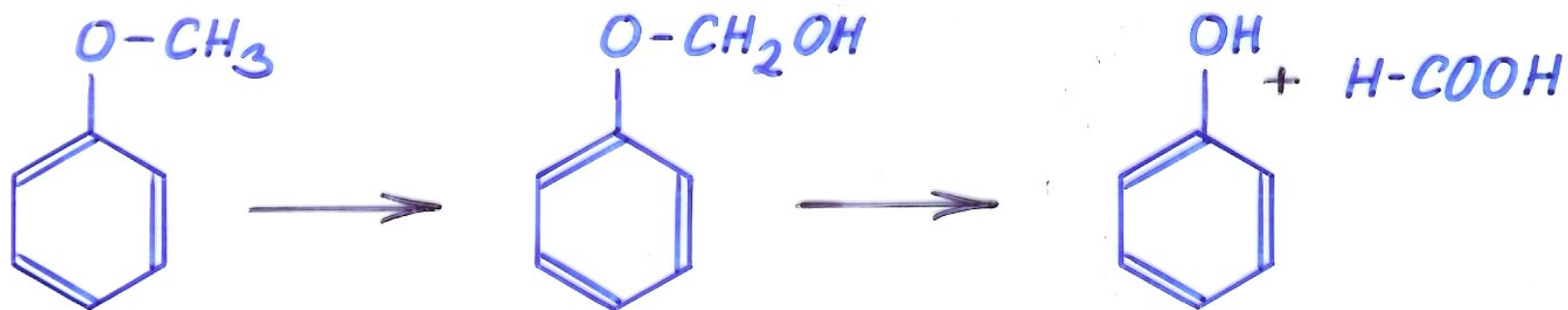


Typy reakcí katalyzovaných cytochromy P 450



Typ reakce	Popis reakce
Alifatická hydroxylace	$R-CH_2-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2OH$ $R-CH_2-CH_3 \rightarrow R-CH(OH)-CH_3$
Aromatická hydroxylace	
Epoxidace	
Dealkylace	$R-CH_2-CH_2NH-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2NH-CH_2OH \rightarrow R-CH_2-CH_2NH_2 + HCHO$ $R-CH_2-CH_2-O-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2-O-CH_2OH \rightarrow R-CH_2-CH_2-OH + HCHO$ $R-CH_2-CH_2-S-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2-S-CH_2OH \rightarrow R-CH_2-CH_2-SH + HCHO$
N-oxidace	$R-CH_2-CH_2NH_2 \rightarrow R-CH_2-CH_2NH-OH$
Sulfoxidace	$R-CH_2-CH_2-S-CH_2R' \rightarrow R-CH_2-CH_2-SO-CH_2R'$
Dehalogenace	$F_3CBrCl \rightarrow F_3C-COOH + HCl + HBr$

4

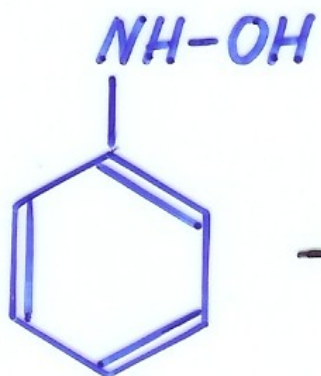
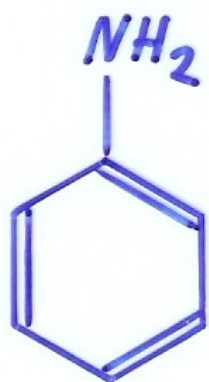
dealkylate



Typy reakcí katalyzovaných cytochromy P 450

Typ reakce	Popis reakce
Alifatická hydroxylace	$R-CH_2-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2OH$ $R-CH_2-CH_3 \rightarrow R-CH(OH)-CH_3$
Aromatická hydroxylace	
Epoxidace	
Dealkylace	$R-CH_2-CH_2NH-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2NH-CH_2OH \rightarrow R-CH_2-CH_2NH_2 + HCHO$ $R-CH_2-CH_2-O-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2-O-CH_2OH \rightarrow R-CH_2-CH_2-OH + HCHO$ $R-CH_2-CH_2-S-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2-S-CH_2OH \rightarrow R-CH_2-CH_2-SH + HCHO$
N-oxidace	$R-CH_2-CH_2NH_2 \rightarrow R-CH_2-CH_2NH-OH$
Sulfoxidace	$R-CH_2-CH_2-S-CH_2R' \rightarrow R-CH_2-CH_2-SO-CH_2R'$
Dehalogenace	$F_3CHBrCl \rightarrow F_3C-COOH + HCl + HBr$

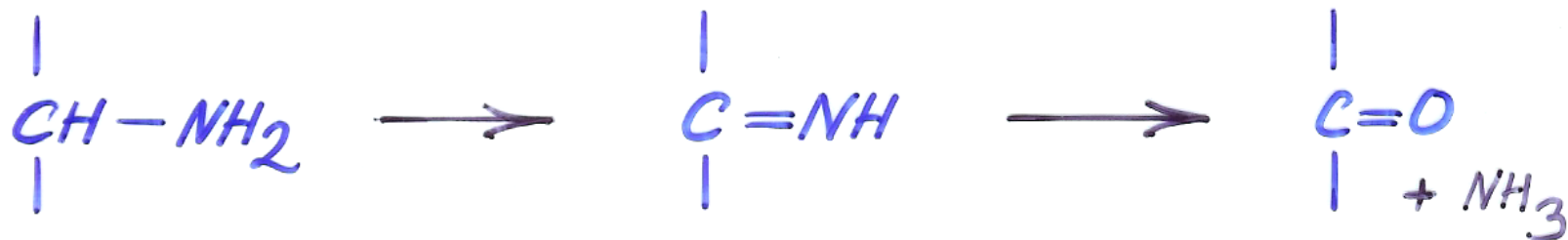
5



fenyl-
hydroxylamin

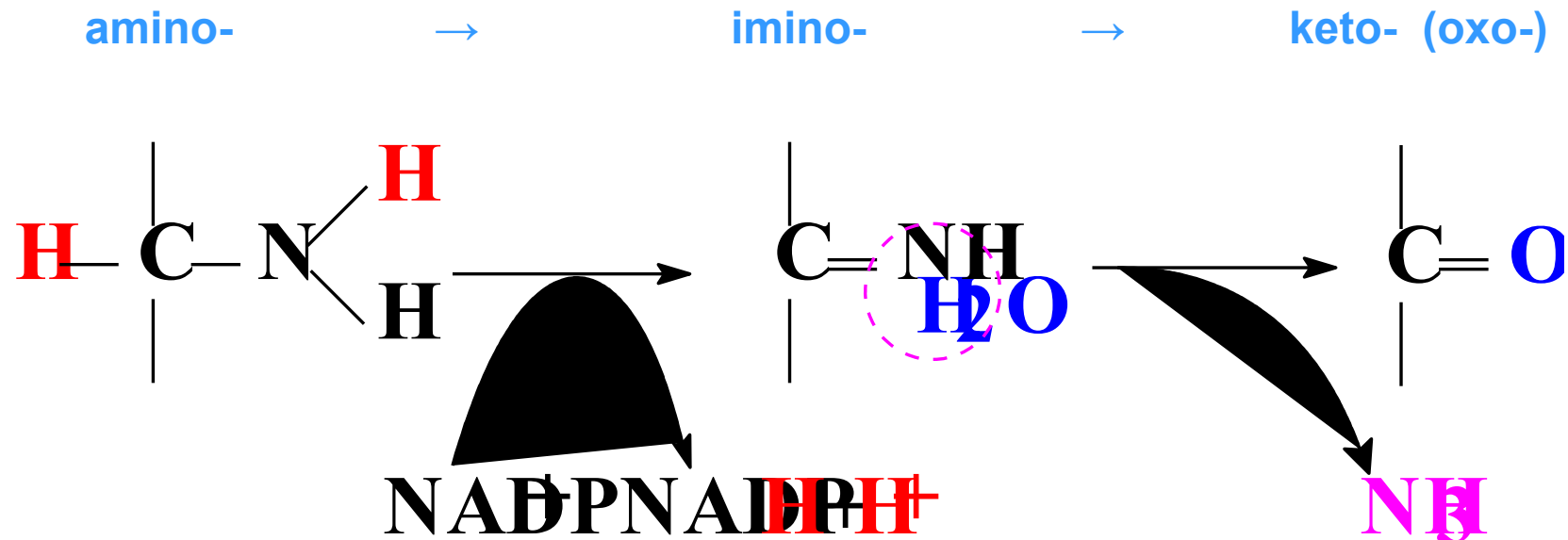
nitroso-
benzen

oxidační deaminace



Dehydrogenační deaminace :

GMD = glutamát.dehydrogenasa (mitochondrie)



Cílem transaminací je vytvořit kys. glutamovou, tj. látku vhodnou pro odbourání aminoskupiny. Na transaminaci tedy navazuje „dehydrogenační deaminace“: dehydrogenací (za účasti NAD⁺ neb NADP⁺) se vytvoří iminoskupina, její hydrolyza poskytne amoniak a 2-oxoglutarovou kys.



Poznámka: rozdělování názvů enzymů tečkami je použito úmyslně pro lepší čitelnost.

Doporučené pracovní názvy pro české/slovenské názvosloví (SI-systém, 1980) takové dělení neznají.

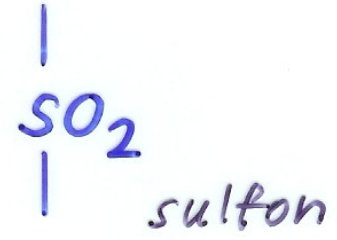
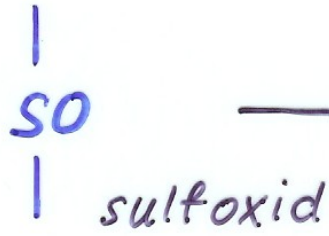
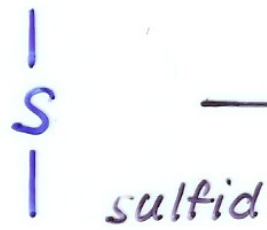
V ostatním názvy i zkratky enzymů zcela odpovídají oficiálním doporučením.

„amino, imino, keto, 41
ach, jak snadné je to !“

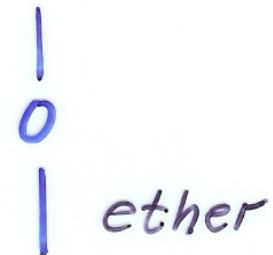
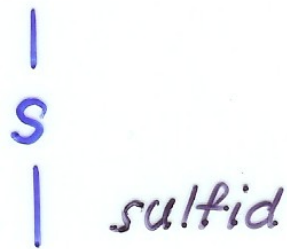
Typy reakcí katalyzovaných cytochromy P 450

Typ reakce	Popis reakce
Alifatická hydroxylace	$R-CH_2-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2OH$ $R-CH_2-CH_3 \rightarrow R-CH(OH)-CH_3$
Aromatická hydroxylace	
Epoxidace	
Dealkylace	$R-CH_2-CH_2NH-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2NH-CH_2OH \rightarrow R-CH_2-CH_2NH_2 + HCHO$ $R-CH_2-CH_2-O-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2-O-CH_2OH \rightarrow R-CH_2-CH_2-OH + HCHO$ $R-CH_2-CH_2-S-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2-S-CH_2OH \rightarrow R-CH_2-CH_2-SH + HCHO$
N-oxidace	$R-CH_2-CH_2NH_2 \rightarrow R-CH_2-CH_2NH-OH$
6 Sulfoxidace	$R-CH_2-CH_2-S-CH_2R' \rightarrow R-CH_2-CH_2-SO-CH_2R'$
Dehalogenace	$F_3CBrCl \rightarrow F_3C-COOH + HCl + HBr$



oxidace sulfidů



desulfurace



Typy reakcí katalyzovaných cytochromy P 450

Typ reakce	Popis reakce
Alifatická hydroxylace	$R-CH_2-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2OH$ $R-CH_2-CH_3 \rightarrow R-CH(OH)-CH_3$
Aromatická hydroxylace	
Epoxidace	
Dealkylace	$R-CH_2-CH_2NH-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2NH-CH_2OH \rightarrow R-CH_2-CH_2NH_2 + HCHO$ $R-CH_2-CH_2-O-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2-O-CH_2OH \rightarrow R-CH_2-CH_2-OH + HCHO$ $R-CH_2-CH_2-S-CH_3 \rightarrow R-CH_2-CH_2-S-CH_2OH \rightarrow R-CH_2-CH_2-SH + HCHO$
N-oxidace	$R-CH_2-CH_2NH_2 \rightarrow R-CH_2-CH_2NH-OH$
Sulfoxidace	$R-CH_2-CH_2-S-CH_2R' \rightarrow R-CH_2-CH_2-SO-CH_2R'$
Dehalogenace	$F_3CHBrCl \rightarrow F_3C-COOH + HCl + HBr$

7

Nejběžnější konjugační reakce:

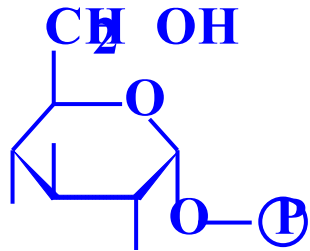
Typ konjugace	Konjugační činidlo	Skupina v xenobiotiku
Glukuronidace	UDP-glukuronát	-OH, -COOH, -NH ₂
Sulfatace	PAPS	-OH, -NH ₂ , -SH
Methylace	SAM	-OH, -NH ₂
Acetylace	Acetyl-CoA	-OH, -NH ₂
Konjugace glutathionem	Glutathion	Ar-Hal, Ar-epoxydy
Konjugace aminokyselinou	Glycin, taurin	-COOH

Nejběžnější konjugační reakce:

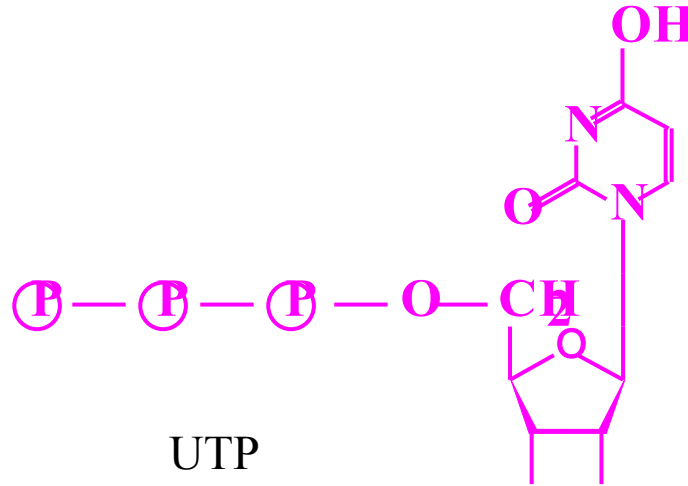
1

Typ konjugace	Konjugační činidlo	Skupina v xenobiotiku
Glukuronidace	UDP-glukuronát	-OH, -COOH, -NH ₂
Sulfatace	PAPS	-OH, -NH ₂ , -SH
Methylace	SAM	-OH, -NH ₂
Acetylace	Acetyl-CoA	-OH, -NH ₂
Konjugace glutathionem	Glutathion	Ar-Hal, Ar-epoxydy
Konjugace aminokyselinou	Glycin, taurin	-COOH

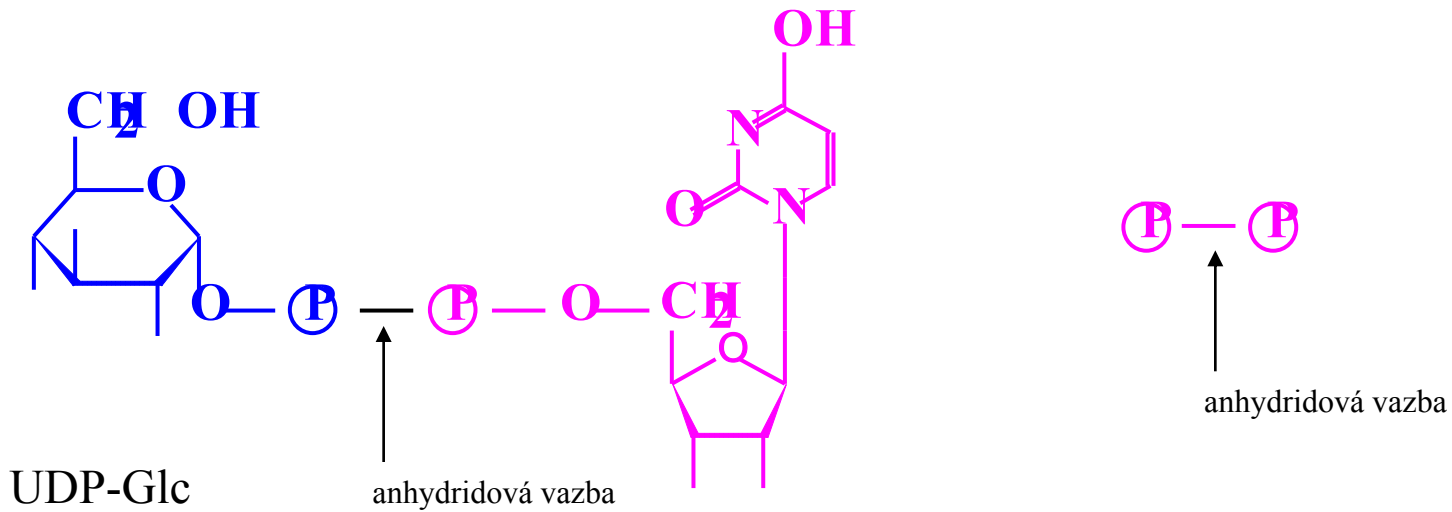
Vznik UDP-Glc :



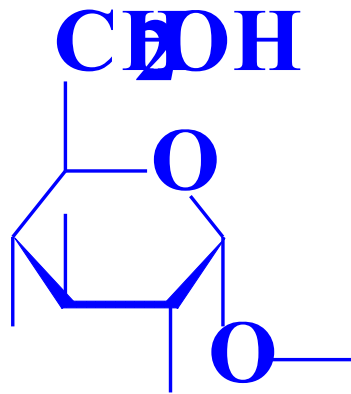
Glc-1-P



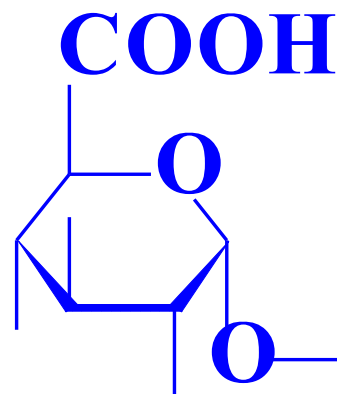
UTP



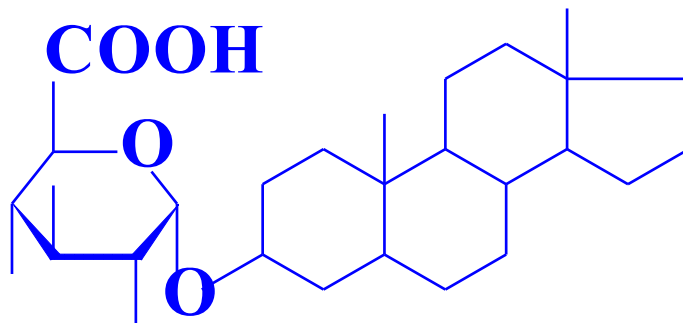
Konjugace s kys. glukuronovou („GlcUA“):



UDP-Glc

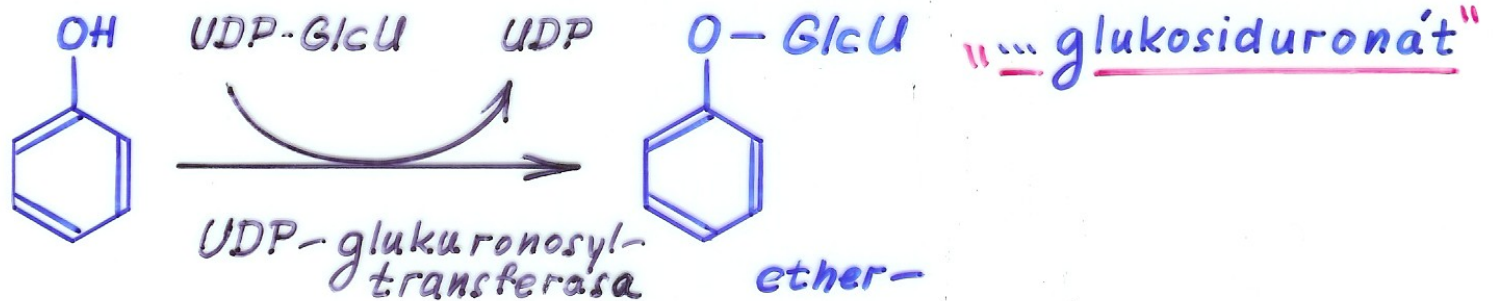


UDP-GlcUA

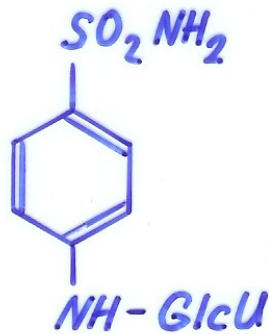


steroid-3-glucosiduronát
(schematicky)

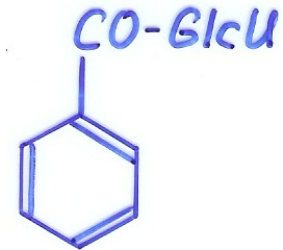
KONJUGACE



anilin -



sulfonamid-
-glukosiduronát

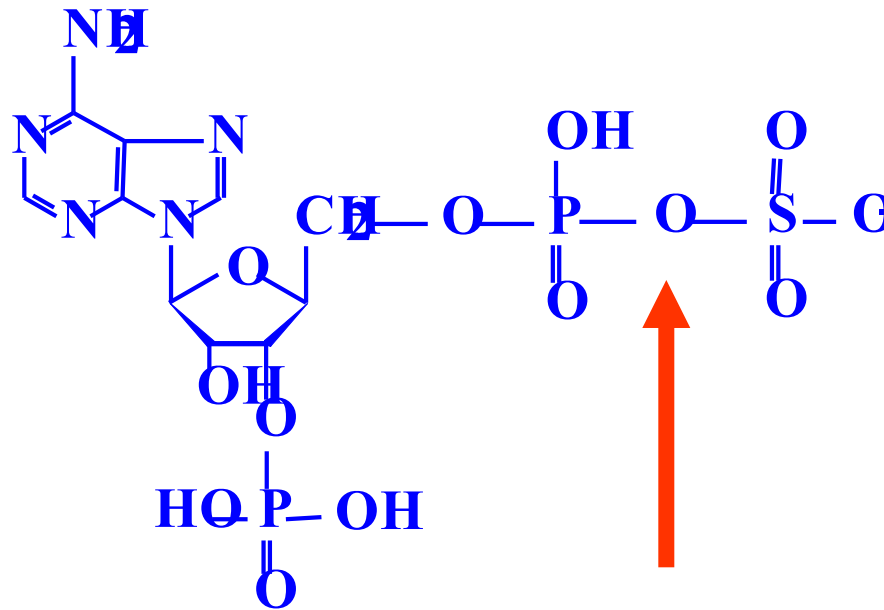


ester-

Nejběžnější konjugační reakce:

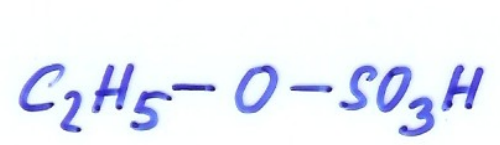
Typ konjugace	Konjugační činidlo	Skupina v xenobiotiku
Glukuronidace	UDP-glukuronát	-OH, -COOH, -NH ₂
2 Sulfatace	PAPS	-OH, -NH ₂ , -SH
Methylace	SAM	-OH, -NH ₂
Acetylace	Acetyl-CoA	-OH, -NH ₂
Konjugace glutathionem	Glutathion	Ar-Hal, Ar-epoxydy
Konjugace aminokyselinou	Glycin, taurin	-COOH

„PAPS“ :

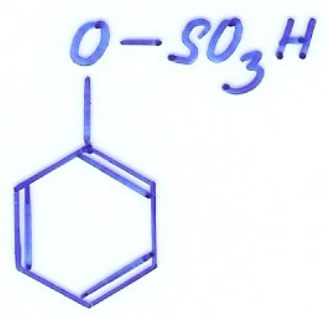


anhydridová
vazba

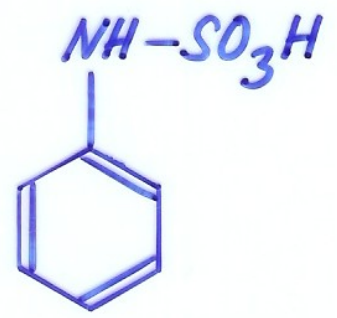
= 3'- fosfoadenosin - 5'- fosfosulfát = „aktívni sulfát“



alkyl-

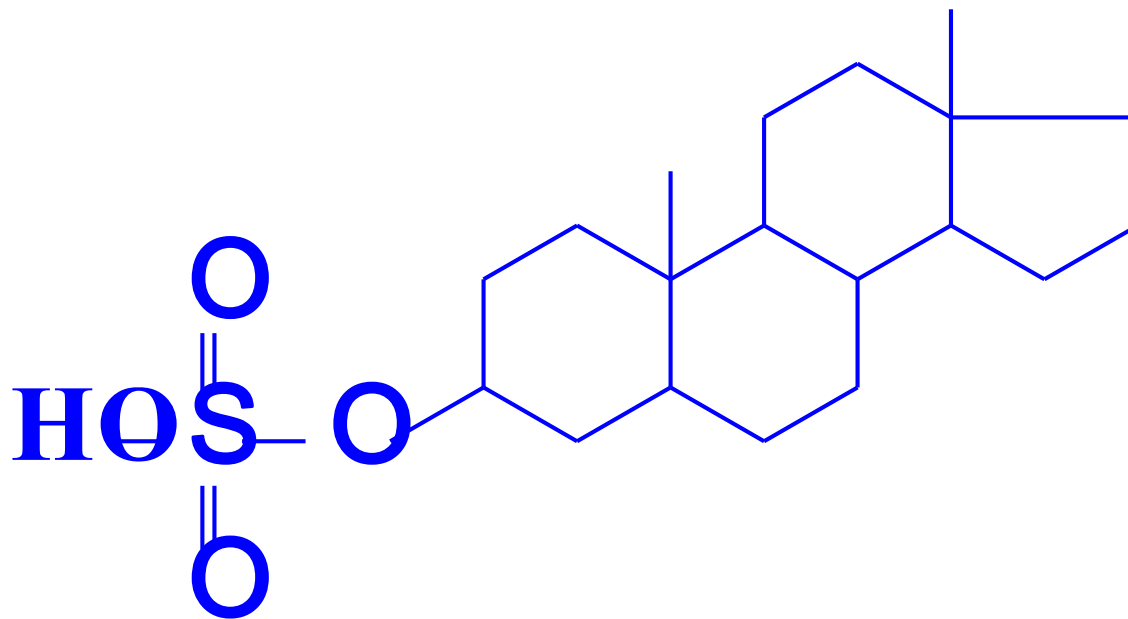


aryl-
-hydrogensulfát



N-aryl-amino-

Konjugace s kys. sírovou :



Schématicky je znázorněn **alkylsulfát** tj. ester kys sírové a 3 β -OH steroidu.
Tento typ konjugátů je u steroidů méně častý než **glukosiduronát**.

Nejběžnější konjugační reakce:

Typ konjugace	Konjugační činidlo	Skupina v xenobiotiku
Glukuronidace	UDP-glukuronát	-OH, -COOH, -NH ₂
Sulfatace	PAPS	-OH, -NH ₂ , -SH
Methylace	SAM	-OH, -NH ₂
Acetylace	Acetyl-CoA	-OH, -NH ₂
Konjugace glutathionem	Glutathion	Ar-Hal, Ar-epoxydy
Konjugace aminokyselinou	Glycin, taurin	-COOH

3

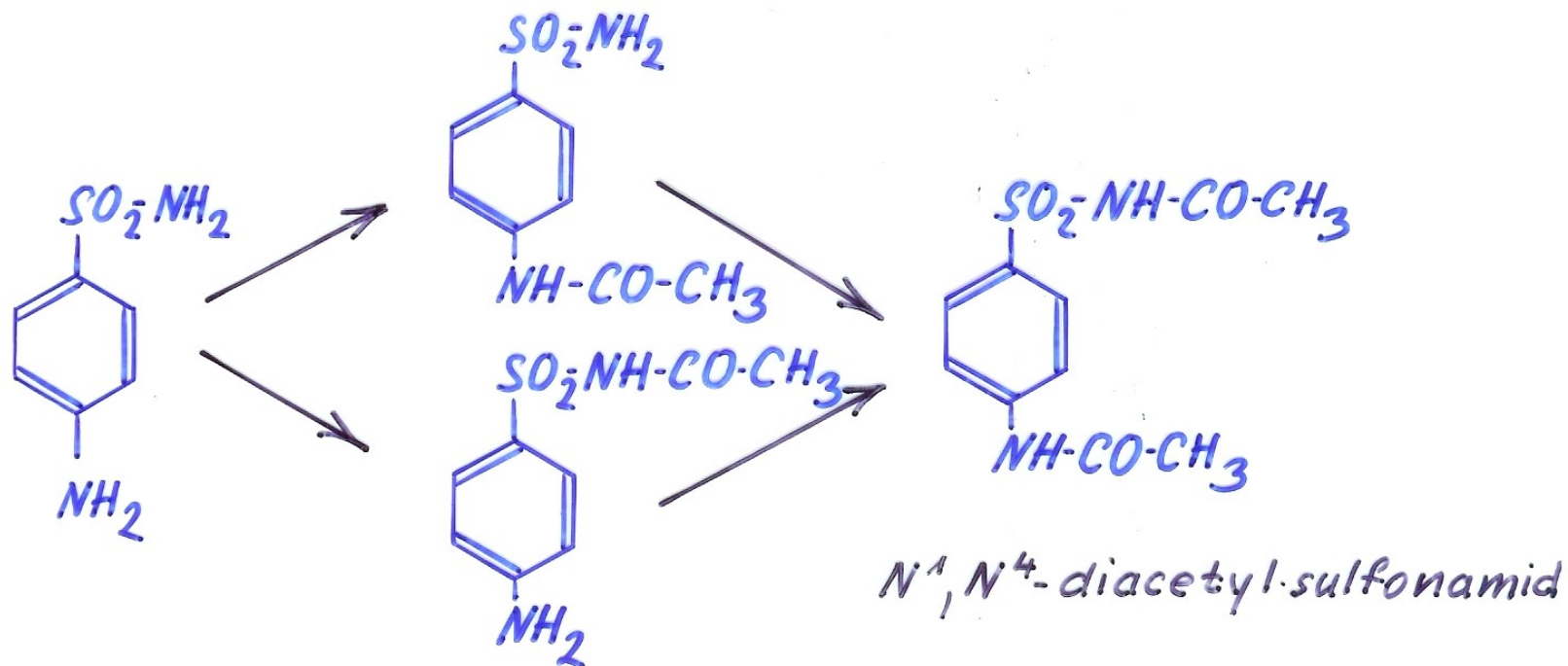
ALKYLACE



Nejběžnější konjugační reakce:

Typ konjugace	Konjugační činidlo	Skupina v xenobiotiku
Glukuronidace	UDP-glukuronát	-OH, -COOH, -NH ₂
Sulfatace	PAPS	-OH, -NH ₂ , -SH
Methylace	SAM	-OH, -NH ₂
4 Acetylace	Acetyl-CoA	-OH, -NH ₂
Konjugace glutathionem	Glutathion	Ar-Hal, Ar-epoxydy
Konjugace aminokyselinou	Glycin, taurin	-COOH

ACYLACE

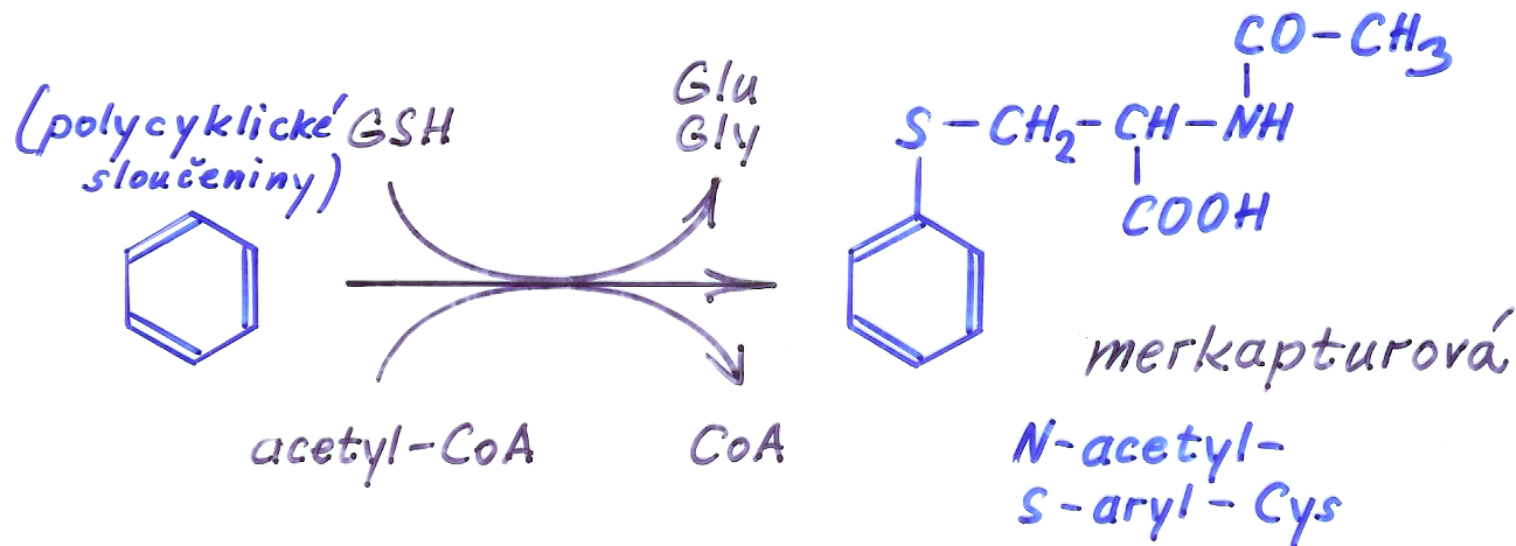


Nejběžnější konjugační reakce:

Typ konjugace	Konjugační činidlo	Skupina v xenobiotiku
Glukuronidace	UDP-glukuronát	-OH, -COOH, -NH ₂
Sulfatace	PAPS	-OH, -NH ₂ , -SH
Methylace	SAM	-OH, -NH ₂
Acetylace	Acetyl-CoA	-OH, -NH ₂
Konjugace glutathionem	Glutathion	Ar-Hal, Ar-epoxydy
Konjugace aminokyselinou	Glycin, taurin	-COOH

5

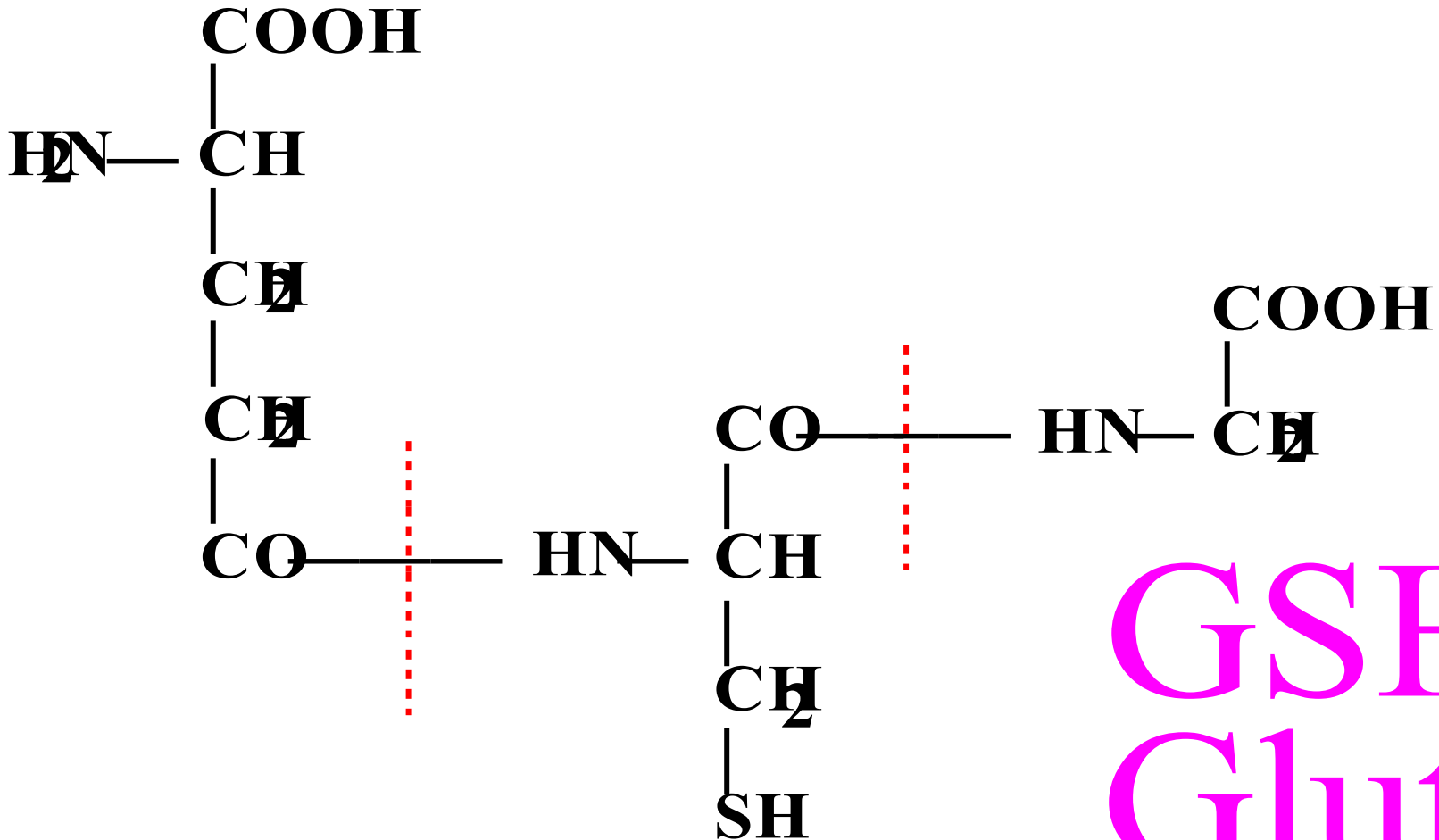
Reakce s GSH (s glutathionem) :



konjugace s GSH :

1/ využít je pouze Cys,
Glu + Gly se odštěpí

2/ současnou reakcí s acetyl-CoA:
→ event. vznik N-acetyl- derivátu



GSH
Glutat

- LTC: GSH
- LTD: Cys-Gly
- LTE: Cys

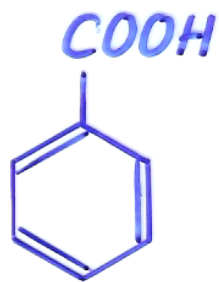


Nejběžnější konjugační reakce:

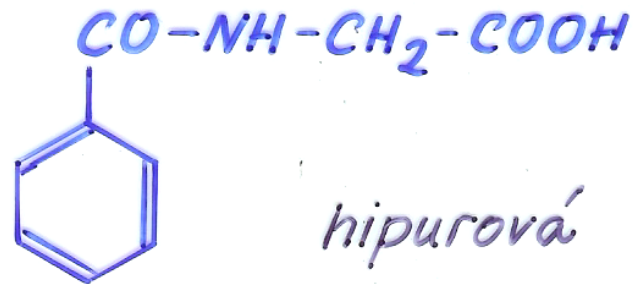
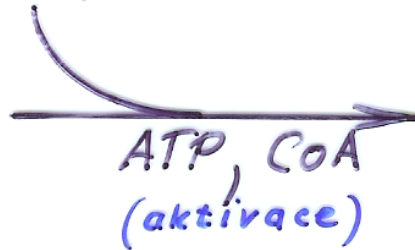
Typ konjugace	Konjugační činidlo	Skupina v xenobiotiku
Glukuronidace	UDP-glukuronát	-OH, -COOH, -NH ₂
Sulfatace	PAPS	-OH, -NH ₂ , -SH
Methylace	SAM	-OH, -NH ₂
Acetylace	Acetyl-CoA	-OH, -NH ₂
Konjugace glutathionem	Glutathion	Ar-Hal, Ar-epoxydy
Konjugace aminokyselinou	Glycin, taurin	-COOH

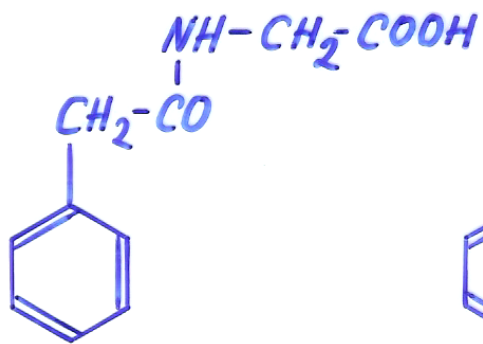
6

KONJUGACE S AMINOKYSELINAMI

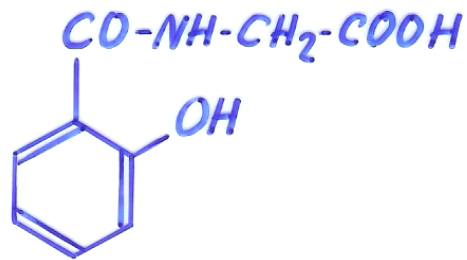


Gly

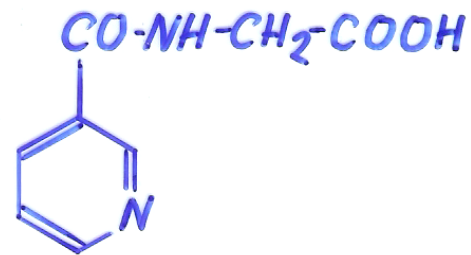




fenaceturová



salicylurová



nikotinurová

Relativní kapacity
některých konjugačních reakcí

Kapacita	Reakce
Vysoká	Tvorba glukosiduro- nátů
Střední	Acetylace, konjugace s aminokyselinami
Nízká	Sulfatace, konjugace s glutathionem

Reakce 1. fáze metabolismu xenobiotik u člověka

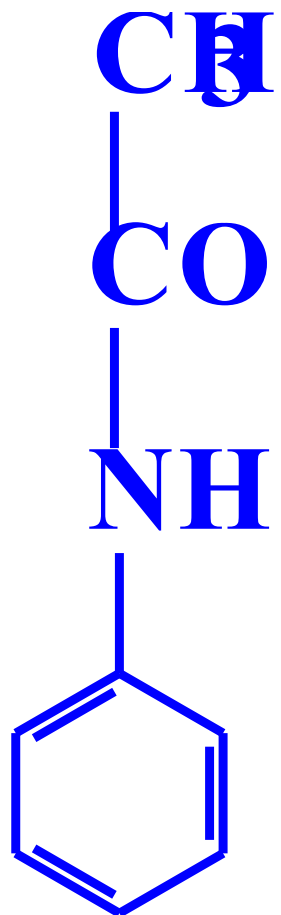
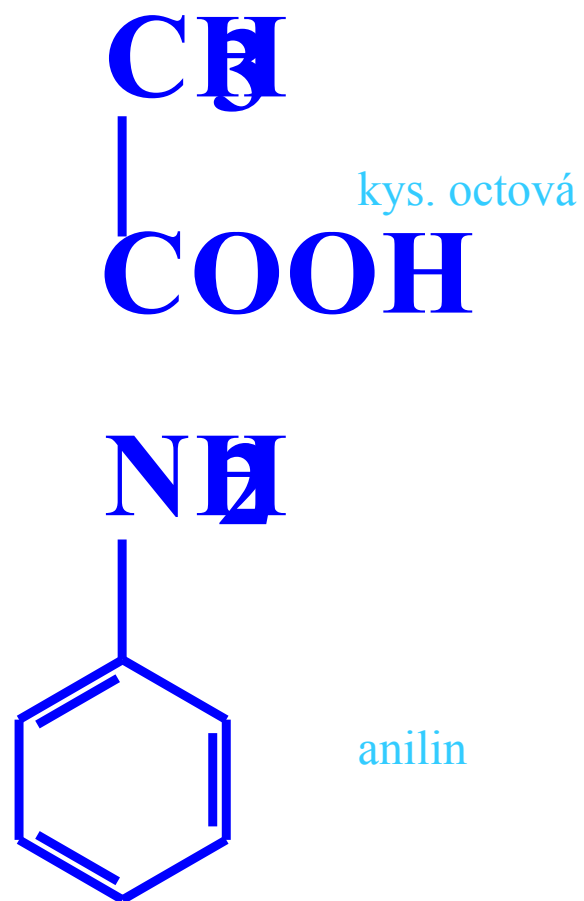
Reakce	Subcelulární lokalizace enzymu a koenzymu
Oxidace:	
C- a N-hydroxylace	mikrosomy (NADPH)
N- a S-oxidace	mikrosomy (NADPH)
Dealkylace	mikrosomy (NADPH)
Deaminace	mikrosomy, mitochondrie
Sulfoxidace a desulfurace	mikrosomy
Oxidace alkoholů	cytosol (NAD ⁺), mikrosomy (NADPH)
Oxidace aldehydů	cytosol (NAD ⁺)
Redukce:	
Nitro- a azoredukce	mikrosomy, cytosol
Hydrolýza:	
Deesterifikace	mikrosomy, cytosol
Deamidace	mikrosomy, cytosol

2. fáze Přehled konjugačních mechanismů xenobiotik u člověka

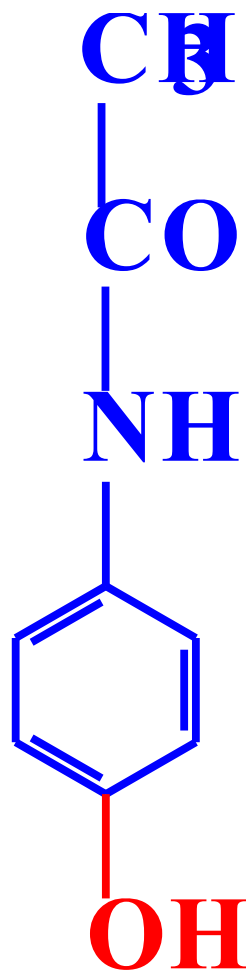
Konjugační činidlo (endogenní)	Aktivované konjugační činidlo	Xenobiotikum podléhající konjugaci	Produkt konjugace
glukuronát	UDP-glukuronát	Mnoho látek, obsahujících -OH, -COOH, -NH ₂ , =NH, -SH	glukosiduronáty
H ₂ SO ₄	„aktivní sulfát“ PAPS	aromat. -OH a -NH ₂ heterocyklické -OH	aryl-, alkyl-sulfáty
(methionin)	S-adenosylmethionin	aromatické látky s -OH, -NH ₂ , -SH	O-methylderiváty (N-, S-)
glukosa	UDP-glukosa	aromat. -OH, -COOH	O-glukosidy ¹⁾
acetát	acetyl-CoA	sloučeniny s -NH ₂	N-acetylderiváty
glycin	—	aromat. a heterocyklické kyseliny	hippurová kys. a obdobné látky
glutamin	—	aryloctové kyseliny	deriváty glutaminu
glutathion	—	polycyklické aromatické sloučeniny	merkapturová kyselina

¹⁾ na člověka v nepatrné míře

Acetanilid :

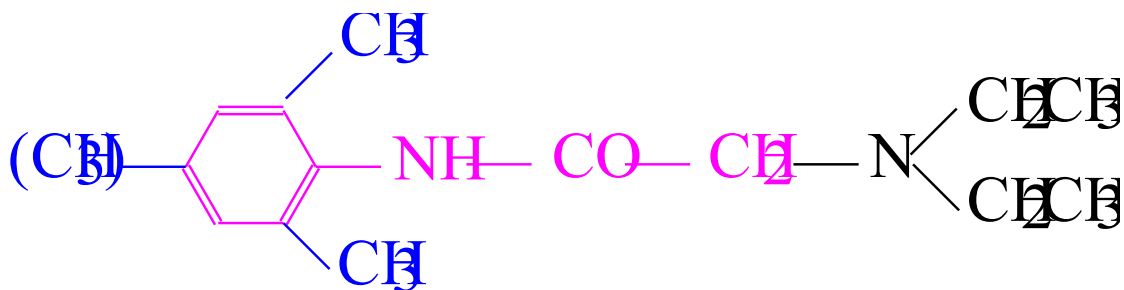


Paracetamol, acetaminophen :



p-hydroxy.acet.anilid, („Paralen“, „Panadol“)
správně: *N*-(4-hydroxyfenyl)acetamid

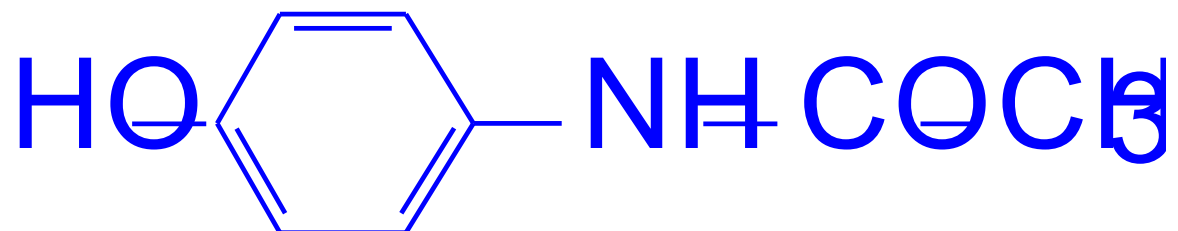
od acetanilidu jsou odvozena také
„lokální anestetika amidového typu“



„Lidokain“ je di.methyl-
„Trimekain“ tri.methyl- derivátem 2-(diethylamino)acetanilidu

Paracetamol, acetaminophen :

„Paralen“ tbl. 500 mg



„p-hydroxy.acet.anilid“

0,5 – 1,0 g 3-4 x denně

Paracetamol se stává výrazně hepatotoxickým,
pokud je užíván ve větších dávkách/a nebo dlouhodobě:

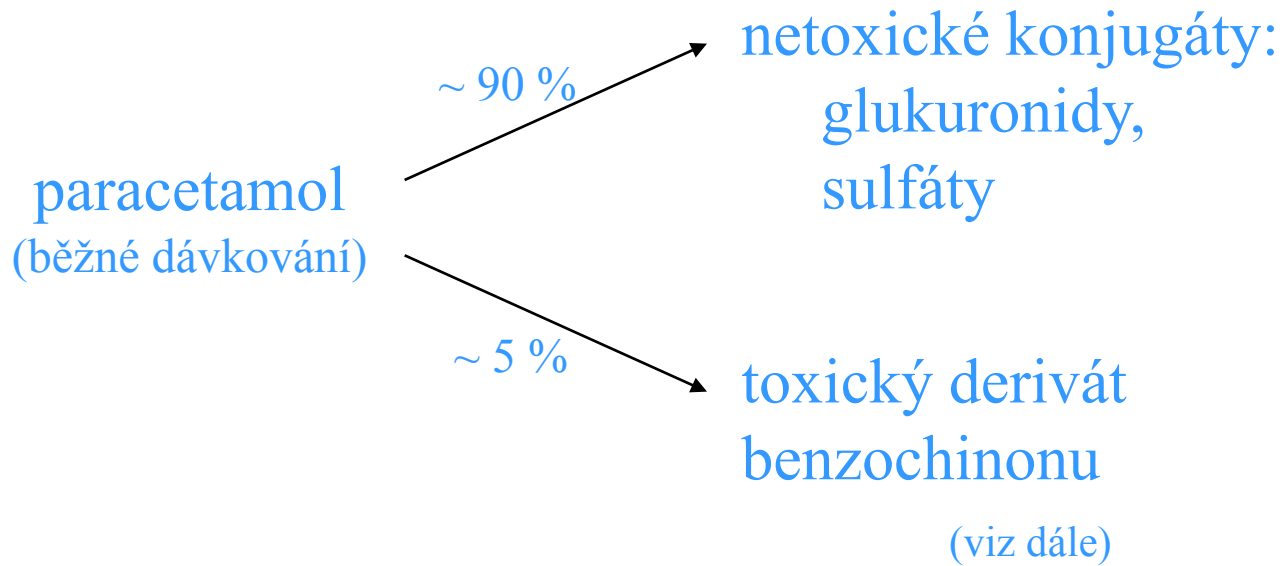
maximální denní dávka 4 g (dospělý)

maximální jednotlivá dávka 1 g (pro hmotnost \geq 60 kg)

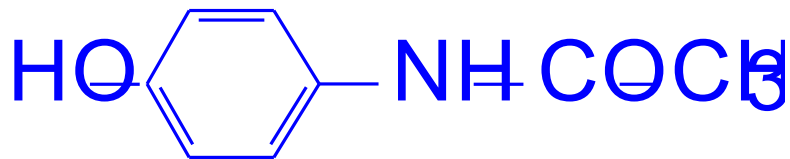
0,5 g (pro hmotnost \leq 60 kg)

odstup jednotlivých dávek: min. 4 h

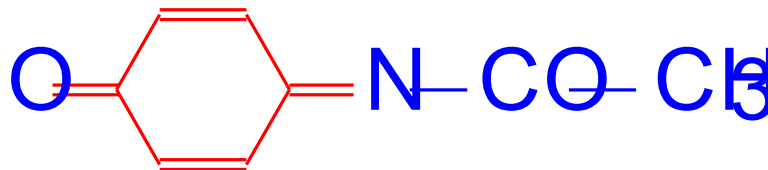
Paracetamol – metabolismus v játrech :



Hepatotoxicita paracetamolu :



CYP 2E1



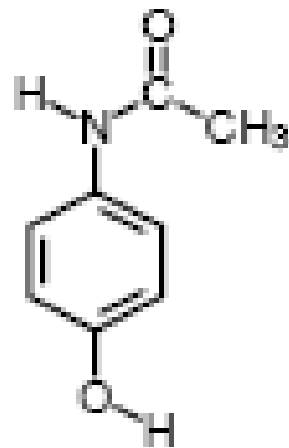
N-acetyl-p-benzo.chinon.imin
(hepatotoxická látka)

konjugace
s GSH

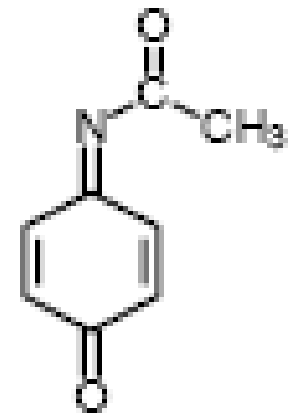
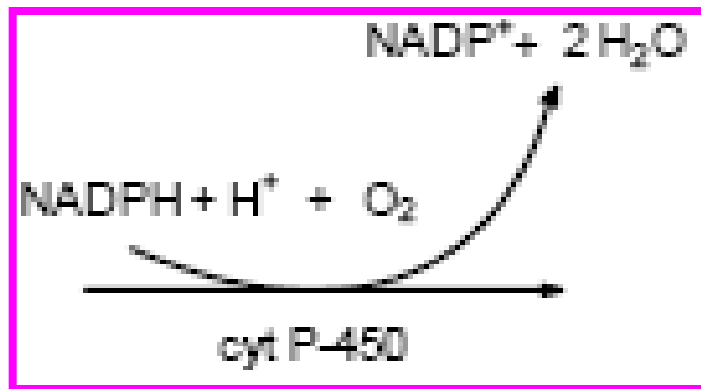
moč

předávkování → vyčerpání GSH
→ metabolit nelze z jater vyloučit
→ poškození jater

antidotum: N-Ac-Cys



paracetamol



N-acetylbenzochinonimin
(hepatotoxický)

