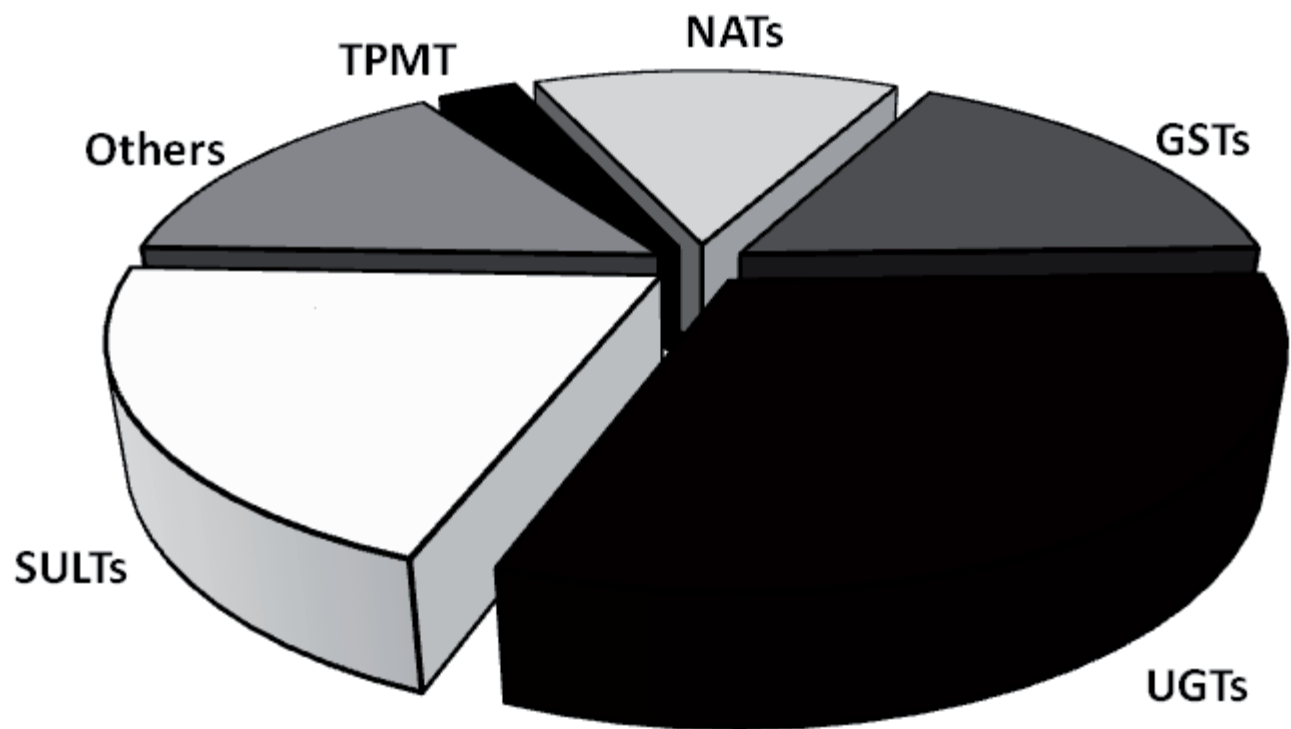


BİYOTRANSFORMASYON II

FAZ II REAKSİYONLARI:

Çoğunlukla konjugasyon reaksiyonlarıdır. Konjugasyon; bazı endojen maddelerin ya doğrudan ksenobiyotiğin kendisine veya Faz I reaksiyonları sonucu ortaya çıkan herhangi bir metabolitine kovalent (sağlam, açılmayan) bağlarla bağlanarak geçirdiği reaksiyonların tümüne konjugasyon, oluşan ürüne de konjugat denir. Faz II reaksiyonları genellikle daha polar, suda çözünür bileşikler meydana getirir. Bu reaksiyonlar genellikle detoksifikasyona yöneliktir. Alınan ilaçların atılmasında önemli rolleri vardır.



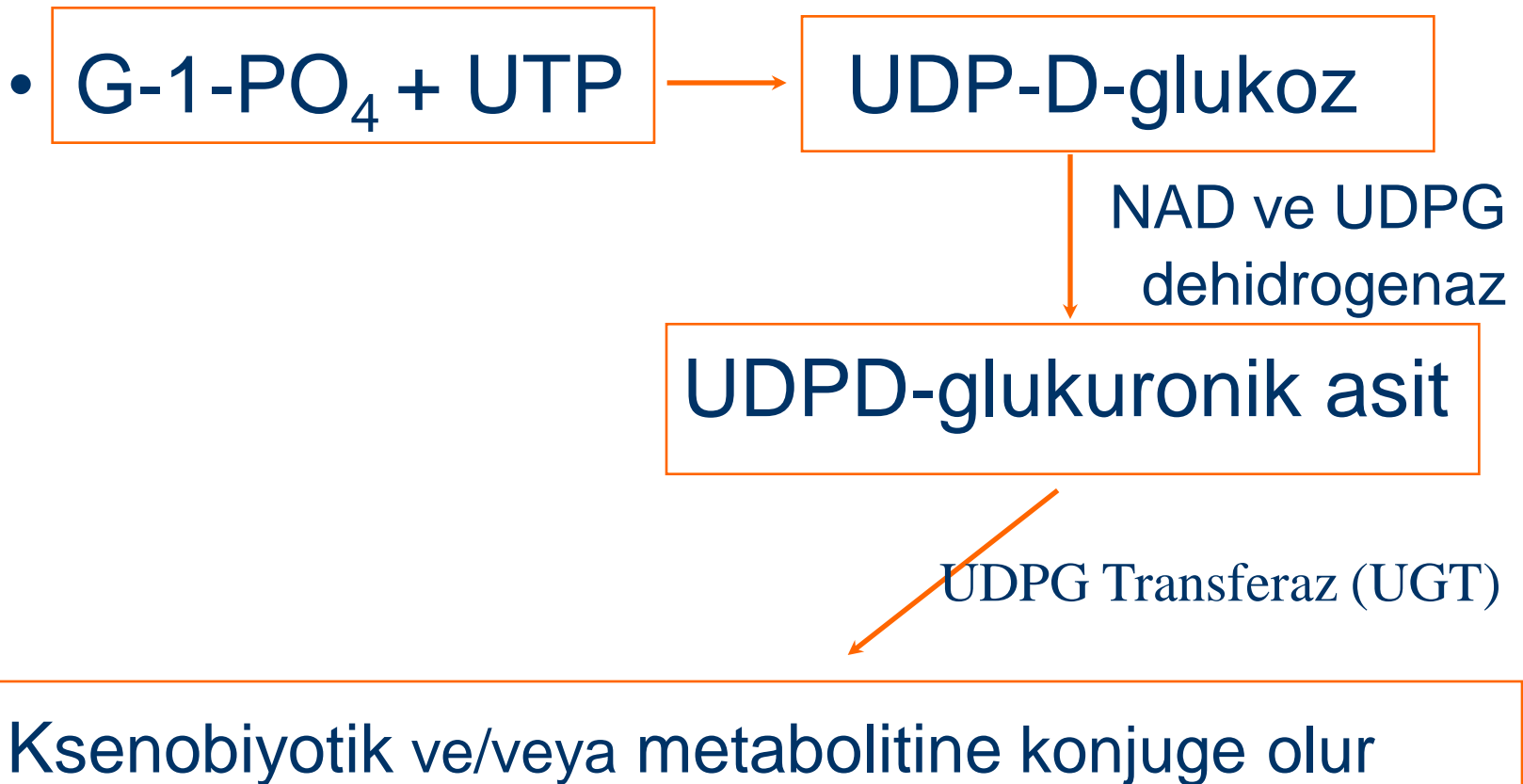
1-Glukuronidasyon

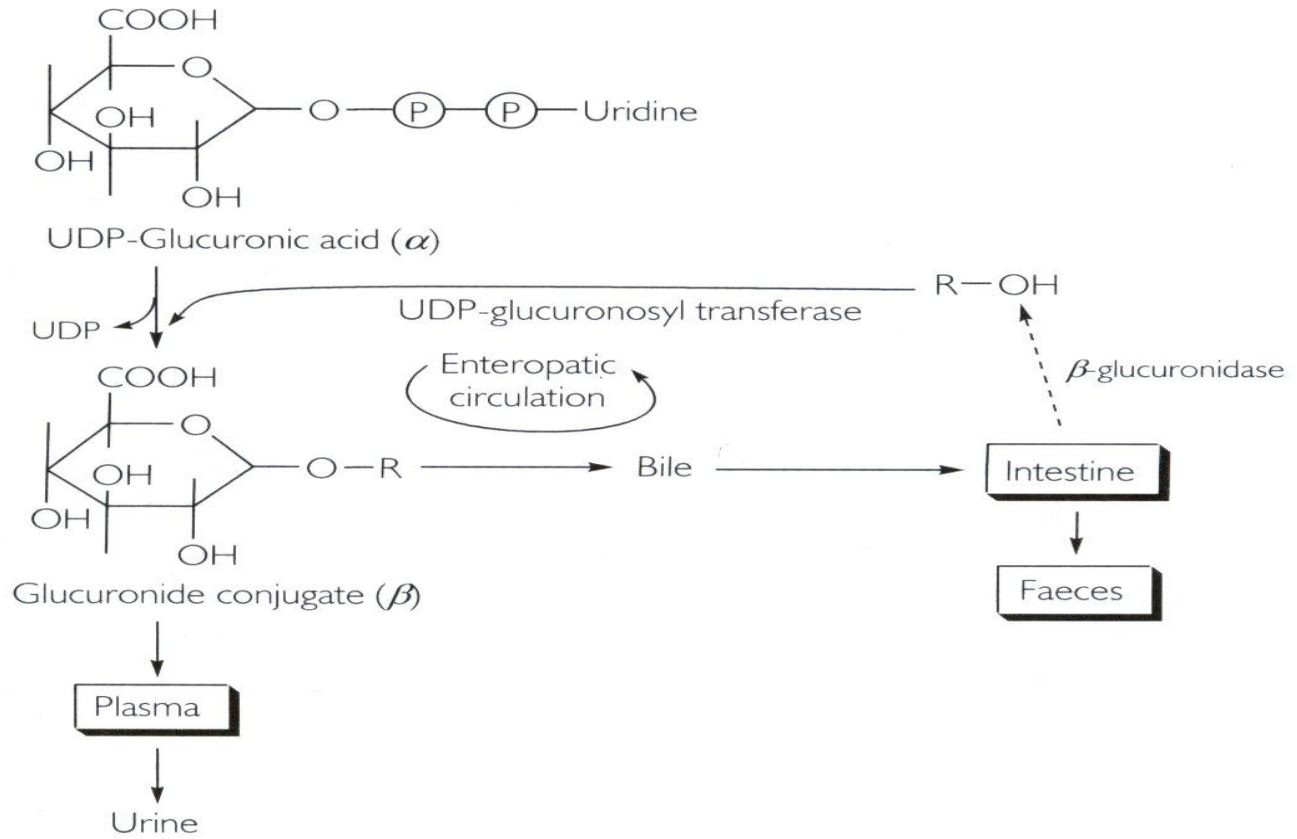
Glukozun fosforilasyonu ile elde edilen madde glukuronik asiddir (UDPGA)

UGT

- D-glukuronik asit

D-glukozun oksidasyon ürünüdür.





ester tipi– karboksilik asit
eter tipi - fenol - alkohol

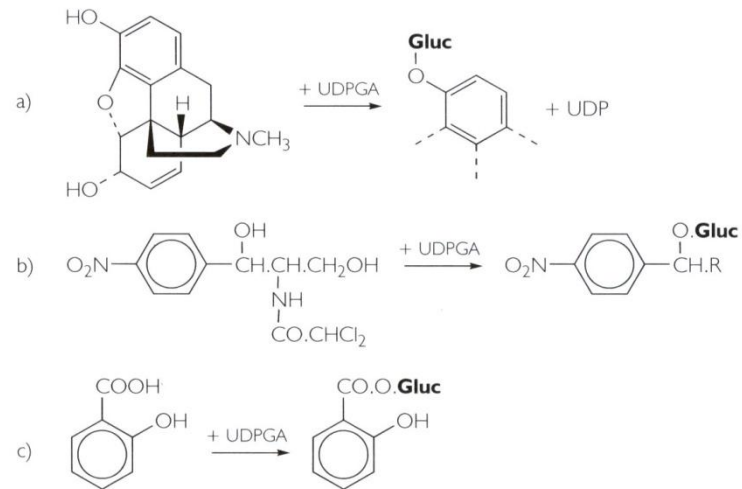


Figure 1.31 The glucuronidation of (a) morphine, (b) chloramphenicol and (c) salicylic acid.

Substrate	UGT activity ^a									
	IA1	IA3	IA4	IA6	IA8	2A1	2B4	2B7	2B15	2B17
Simple phenols	1900	239	30	2400	5300	735	0.4	5	167	38
Bilirubin	400	0	2	0	0	nd	0	0	0	0
Carboxylic acids	0	121	0	nd	170	68	0	2	0	nd
Primary amines	1	84	540	10600	1800	22	nd	3	0	nd
Opioids	0	130	0	0	0	73	0	3462	0	nd

^aData are maximum specific enzyme activities (pmol/min/mg protein). nd, not determined. Adapted from Tukey and Strassburg (2000) *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **40**, 581–616. Note that these substrate specificities have yet to be further refined (see text).

Crigler Najjar ve Gilbert Sendromlarında UGT

enzim eksikliği mevcuttur. Bilirubin itrahındaki problem tek doz verilen bir ilaçla ortaya çıkıp şiddetli sarılık olabilir. Böyle hastalara ilaç verirken dikkatli olunmalıdır.

3.Sülfatasyon:

Sodyum tiyo sülfattan ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) sülfatı alır. Sülfon transferaz aracılığıyla gerçekleşir. (SO_4 ; sülfat)

PAPS, SULT



Substratlar: fenoller, steroidler

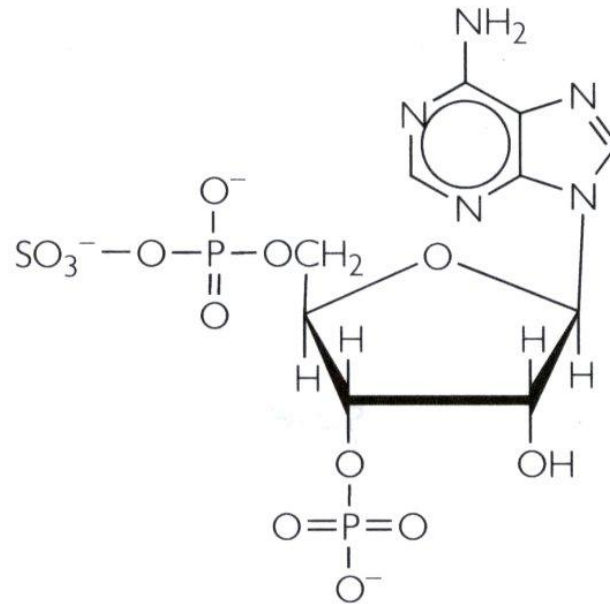


Figure 1.35 The structure of PAPS.

4.Asetilasyon:

Asetil grubu **Asetil-CoA**'dan alınır. N-asetil transferaz enzimi aracılığıyla primer amin(NH_2) ve sülfonil amid (SO_2NH_2) grubuna bağlanır.

NAT 1 ve NAT 2 enzimi vardır. Genetik polimorfizm , asetilasyon reaksiyonlarında fark edilmiştir. (Tbc tedavisinde ilk kez görülmüştür.) Türk ırkı % 60 (yavaş) asetilleyicidir.

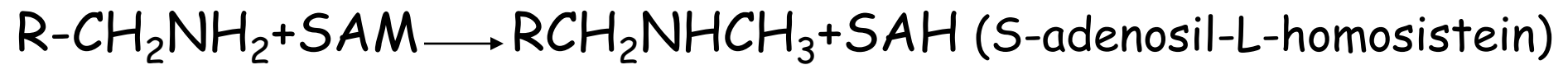
5.Metilasyon:

Metil transferaz, metil grubunu metiyoninden alır.
Detoksifikasyona yardımcıdır.

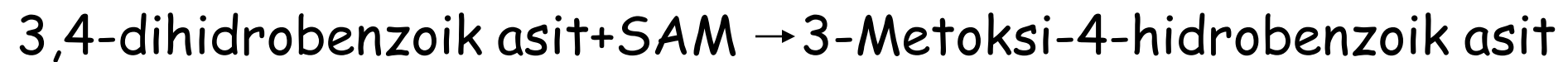
SAM,MT

Oksijen, nitrojen ve sülfür nükleofilleri içeren ksenobiyotiklerin metilasyonunda SAM (S-adenozilmetionin) en önemli koenzimdir. SAM ATP:L-metionin S-adenosiltransferaz aracılığıyla ATP ve L-metioninden sentezlenir.

N-metilasyon:



O-metilasyon:



S-metilasyon:



Merkaptoetanol

S-Metiltioetanol

6.Glutasyon Konjugasyonu:

Vücutun antioksidan molekülüdür. 3'lü bir tripeptittir.
(organizmanın en önemli tiyolüdür.)

“ γ - Glutamil Sisteinil Glisin” yapısında atipik bir Tripeptittir.

İndigenmiş Form (GSH)

Okside Form (GSSG)

Glutasyon, hayvan dokularında, bitkilerde ve bakterilerde bulunur. Yaşayan hücrelerin karakteristik bir bileşenidir. 0.1-10 mM konsantrasyonda, sıçan karaciğerinde ise 5-10 mM düzeylerinde bulunur.

İçerdiği bir çok hidrofilik gruplar ve düşük molekül ağırlığı glutasyonun suda çözünürlüğünü kolaylaştırır.

Vücudu tüm elektrophilik, halojenli yapılar, epoksitlere karşı korur. Milimolar düzeyde karaciğerde, nanomolar düzeyde karaciğer dışı dokularda bulunur.

Glutatyon-S-Transferaz

Family

- α
- Mü
- Π (Pi)
- teta
- Rho
-
-

Tümör hücrelerinde çok önemli oranda vardır.
Sitostatik ilaçlara rezistans yanıtta rolü vardır.

Etilen bromidin glutatyon konjugasyonu ile aktivasyonu

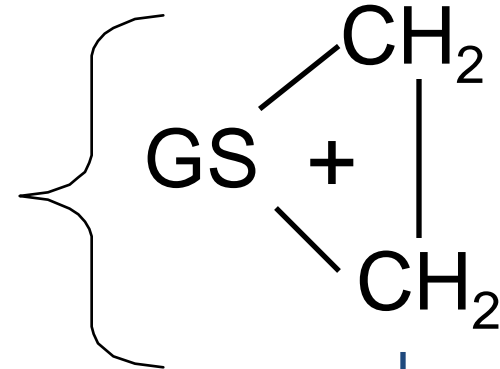
GSH



Glutatyon
S-transferaz

Spontan olarak

episülfonyum (yarı hardal)
reaktif ara ürün



DNA'ya kovalan bağlanır
?? Mutasyon, Kanser