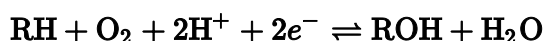


Cytochrom P450

Úvod

Cytochromy P450 (CYP) jsou enzymy z rodiny cytochromů, tedy enzymů původně objevených jako buněčné pigmenty (odtud název ^[&dag; 1]), které obsahují porfyrin s atomem železa jako centrálním atomem s koordinačním číslem 6 (narozdíl od hemoglobinu^[&dag; 2]), který přechodem mezi stavy $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ provádí transfer elektronů a tím **oxidačně-redukční reakce** ^[&dag; 3] ^[1] (často monooxygenaci). Účastní se jak metabolismu některých endogenních metabolitů, tak biotransformace většiny xenobiotik^[2]. Lidský genom obsahuje 57 genů cytochromu P450^[3], organismus exprimuje kolem 100 izoform^[2], převážně v játrech.

Katalyzují reakci



k čemuž využívají jako zdroj elektronů kofaktor NADPH zprostředkovaných pomocí cytochrom P450 reduktázy^[2].

Rodiny 1, 2 a 3 cytochromu P450 se účastní hlavně v metabolismu xenobiotik, zatímco rodiny 4–51 se účastní hlavně metabolismu endogenních látek jako steroly, steroidy, žlučové a mastné kyseliny^[3].

Metabolismus xenobiotik

Polymorfismus

Cytochromy P450 vykazují neobvyklý polymorfismus. V populaci se může vyskytnout pro daný gen kódující enzym z rodiny cytochromu P450 několik situací^[3]:

- alely nesou kopie genu, takže na obou alelách je více dvě kopií – *ultrarapid metabolizer*, riziko nežádoucích polékových reakce na metabolit, nedostatek reakce na farmakum
- zvýšená exprese genu – *ultrarapid metabolizer*, stejné jako předchozí případ
- na každé alele je jeden aktivní gen – *extensive metabolizer*, normální stav
- jedna defektní alela – *intermediate metabolizer*, zvýšená koncentrace farmaka, snížená produkce metabolitu
- obě částečně defektní alely – *intermediate metabolizer*, stejné jako předchozí případ
- obě alely úplně defektní – *poor metabolizer*, velmi zvýšená koncentrace farmaka, riziko nežádoucích polékových reakce

Lékové interakce

Zpomalení metabolismu

V případě, že jsou dva různé léky metabolizovány cytochromem P450 a navzájem se tak *kompetitivně* či jinak *inhibují*, může při jejich současném užívání jejich koncentrace překročit hladinu, kterou by měli, kdyby byly užívány každý zvlášť. To má význam obzvláště u farmak s nízkým terapeutickým indexem^[2].

Zrychlení metabolismu

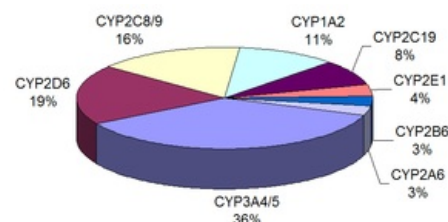
Často také může nastat situace, že jeden z léků zvyšuje expresi cytochromu P450, takže druhý je pak zvýšeně metabolizován a jeho koncentrace se sníží. To bylo pozorováno například při současném užívání některých antibiotik a hormonální antikoncepce. Pokud je navíc produktem metabolismu toxická látka, může docházet k nežádoucím reakcím^[2].

Mezi látky, které zvyšují expresi CYP patří například látky znečišťující životní prostředí jako cyklické aromatické uhlovodíky a polychlorované bifenoly.

Záleží také na případných onemocněních jater a dalších vlivech.



Cytochrom P450



Procentuální účast cytochromů na metabolismu farmak

Odkazy

Související články

- Biotransformace

Poznámky

1. Ve stavu Fe^{2+} s koordinovanou molekulou CO mají v absorpčním spektru charakteristické maximum při 450 nm (VOET, Donald a Judith G VOET. *Biochemistry*. 3. vydání. United States of America : Wiley, John Wiley & Sons, Inc, 2004. 1591 s. s. 533–534. ISBN 0-471-19350--x(cloth) 0-471-39223-5 (Wiley International Edition).)
2. Od toho se odvíjí jiná reaktivita, hemoglobin je pouze transportní protein, cytochromy fungují jako enzymy
3. Rychlý přesun elektronů je umožněn blízkostí t_{2g} orbitalů železa v oktaedrickém ligandovém poli a překryvem vazebných π a protivazebných π^* porfyrinu. (Shiver & Atkins. . *Inorganic Chemistry*. 4. vydání. Oxford University Press, 2006. 822 s. s. 731. ISBN 0-19-926463-5 (978-0-19-926463-6).)

Externí odkazy

- Cytochrom P450 (česká wikipedie)
- Cytochrome P450 (anglická wikipedie)

Zdroj

1. Shiver & Atkins. . *Inorganic Chemistry*. 4. vydání. Oxford University Press, 2006. 822 s. s. 731. ISBN 0-19-926463-5 (978-0-19-926463-6).
2. VOET, Donald a Judith G VOET. *Biochemistry*. 3. vydání. United States of America : Wiley, John Wiley & Sons, Inc, 2004. 1591 s. s. 533–534. ISBN 0-471-19350--x(cloth) 0-471-39223-5 (Wiley International Edition).
3. INGELMAN-SUNDBERG, Magnus a Sarah C SIM. Pharmacogenetic biomarkers as tools for improved drug therapy; emphasis on the cytochrome P450 system. *Biochemical and Biophysical Research Communications* [online]. 2010, roč. 51, vol. 396, no. 1, s. 90-95, dostupné také z <<http://www.sciencedirect.com/science/journal/0006291X>>. ISSN 0006-291X. PMID: 20494117 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20494117>).

Použitá literatura

Vizte reference