

Autoren:

Prof. Dr. Volker Schubert

Dr. Jürgen Hollmann

Dr. Susanne Katharina Hemschemeier

Stoffwechsel von Fremdstoffen

Einleitung

Neben den lebensnotwendigen Nährstoffen nimmt der Mensch mit der Nahrung eine große Zahl an nicht verwertbaren chemischen Stoffen (**Fremdstoffe oder Xenobiotika**) auf, die aus natürlichen oder anthropogenen Quellen, z.B. der chemischen Industrie, der Landwirtschaft oder aus der Umwelt (KFZ-Abgase, Haushaltschemikalien) stammen können. Im besten Fall werden diese Xenobiotika unverändert ausgeschieden, mitunter wirken sie aber im Körper als Giftstoff und können dann eine Gesundheitsgefährdung für den Organismus darstellen. Allein mit einer Tasse Kaffee werden ca. 300 verschiedene Substanzen aufgenommen, deren Wirkung zum großen Teil nicht bekannt ist.



Abb.1
Schierling (*Conium maculatum*)

Definition

Xenobiotika (*griech.* xenos bios für "der Natur fremd") sind natürliche oder chemische Substanzen, die in biologischen Systemen fremd und wenig abbaubar sind.

Sekundäre Metaboliten des Pflanzenstoffwechsels

Der Hauptanteil natürlich aufgenommenen Xenobiotika stammt aus der Nahrung. Vor allem Pflanzen produzieren eine enorme Zahl an [sekundären Stoffwechselverbindungen](#). Einige dieser Verbindungen sind für die menschliche Ernährung bzw. Gesundheit wichtig, da sie als Antioxidanzien, Radikalfänger oder sekundär antioxidativ wirken (siehe Lerneinheit [Antioxidatives Schutzsystem](#)) oder sich positiv auf den Stoffwechsel insgesamt, das Blutgefäßsystem oder das [Immunsystem](#) auswirken.

Da Pflanzen diese sekundären Stoffwechselmetaboliten aber u.a. auch als Gift gegen mikrobielle Invasoren oder gegen Fraßfeinde einsetzen, wundert es nicht, dass viele dieser Verbindungen für den Menschen schädlich oder sogar tödlich sein können. Dazu gehören beispielsweise Verbindungen aus der Klasse der [Alkaloide](#) wie beispielsweise Morphin, Mutterkornalkaloide oder [Coffein](#), viele [Pseudoalkaloide](#) wie das [Schierlingsgift](#) oder auch [Glycoside](#) wie das Digitalis-Gift [Digitoxin](#). Viele dieser sekundären Pflanzenstoffe sind [lipophil](#) und werden im Magen-Darm-Trakt des Menschen gut resorbiert, d.h. sie treten schnell ins Blut über, werden in bestimmte Organe transportiert und könnten dort potenziell Schaden anrichten.



Abb.2
Fingerhut
(*Digitalis spec.*)

Fremdstoff-metabolisierende Enzyme gegen Giftstoffe

Im Verlaufe der Evolution haben alle Lebewesen **Enzysysteme** entwickelt, die Schadstoffe mehr oder weniger wirkungsvoll inaktivieren können. Enzyme verändern die Gifte durch eine **Biotransformation** derart, dass sie - jedenfalls in den meisten Fällen - in weniger toxische Metaboliten überführt, leichter ausgeschieden bzw. bei Pflanzen auch in bestimmten Teilen der Pflanze deponiert werden können.

Toxintransport und Speicherung

Fremdstoffe können nach ihrer Aufnahme über den Gastrointestinaltrakt, die Haut oder die Lungen im Blut transportiert werden. **Lipophile** Stoffe werden an Plasmaproteine gebunden. Menschliches Blut enthält etwa 65-85 g/L Protein, knapp die Hälfte davon entfällt auf das Transportprotein Albumin mit ca. 35-50 g/L.

Aber auch die Proteine des **Blutgerinnungssystems**, **Immunglobuline**, **Proteaseinhibitoren**, **Lipoproteine** und Proteine des **Komplementsystems** können Fremdstoffe binden und transportieren. Neben dem Serum-Albumin sind die **Lipoproteine** (**LDL**, **VLDL**, **HDL**) und das saure α 1-**Glycoprotein** für die Bindung von lipophilen Fremdstoffmolekülen verantwortlich, die so mit dem Blut in alle Organe gelangen.

In bestimmten Geweben können toxische Fremdstoffe bevorzugt aufgenommen und angereichert werden (Depotbildung). Im Speichergewebe erfolgt eine Konzentrierung, ohne dass der Fremdstoff hier zwingend toxisch wirken muss - der Wirkort für diese Stoffe sind oft ein ganz anderes Organ. Die Bindung der in den Speichergeweben akkumulierten Fremdstoffe ist reversibel, so dass diese im Gleichgewicht mit der freien Fraktion im Blutplasma stehen. Sinkt die Blutplasmakonzentration eines Fremdstoffes infolge von Metabolisierung oder Ausscheidung, wird durch Verschiebung des Gleichgewichtes erneut Fremdstoff aus dem Speicher ins Blut abgegeben. Die Folge einer Depotbildung ist immer eine Verlängerung der Halbwertszeit.

Vor allem die Leber und die Nieren, aber auch Fettgewebe und Knochen zählen zu den Organen mit der höchsten Speicherkapazität für Fremdstoffe. Viele Umweltgifte sind sehr lipophil und werden daher bevorzugt im Fettgewebe gespeichert. Dort lösen sich im neutralen Fett, das etwa 20-50 % der Körpermasse eines Menschen ausmachen kann. Dadurch wird die Konzentration des Fremdstoffs in den Zielgeweben und folglich auch die toxische Wirkung verringert. Aber bei einem beschleunigten Abbau des Fettgewebes, zum Beispiel infolge einer schweren Erkrankung oder einer radikalen Diät, werden die gespeicherten Fremdstoffe in großem Umfang freigesetzt und im Körper verteilt. Dies kann dann toxische Organschäden zur Folge haben.

Die Biotransformation von Fremdstoffen

Viele der Fremdstoffe, die über die Nahrung oder auf anderen Wegen in den Körper gelangen, werden im Blut reversibel an Plasmaproteine gebunden transportiert und können so verschiedene Organe erreichen. Diese oft **lipophilen** Stoffe können den Körper praktisch nicht verlassen. Um derartige Schadstoffe über eine Exkretion im Harn aus dem Körper entfernen zu können, ist eine gewisse Wasserlöslichkeit der betreffenden Substanzen erforderlich, die über eine enzymatische Modifikation der lipophilen Fremdstoffe erreicht wird.

Fast alle fettlöslichen Stoffe unterliegen einer **Biotransformation**. Unter diesem Begriff versteht man eine



Abb.1
Auch viele Medikamente werden über eine Biotransformation entgiftet

enzymatisch katalysierte Umwandlungen von lipophilen Stoffen im Organismus unter Bildung von wasserlöslichen Produkten. Die toxischen Eigenschaften des Metaboliten unterscheiden sich von der des Ausgangsproduktes. Oft ist das wasserlösliche Produkt weniger toxisch, das ist aber nicht immer so. Mitunter wird ein harmloses Ausgangsprodukt durch diese Enzyme erst in einen sehr reaktiven und toxischen Metaboliten umgewandelt.

Hinweis

Biotransformation ist nicht gleichbedeutend mit Entgiftung (Detoxifizierung)!

Diese so genannten Fremdstoff-metabolisierenden Enzyme bauen auf die gleiche Art und Weise auch andere Schadstoffe wie Medikamente, Drogen, Konservierungsmittel oder Pestizide ab und spielen daher eine sehr wichtige Rolle für die Entgiftung des Körpers. Je nachdem, auf welchem Prinzip die Detoxifizierung beruht, wird dabei nach Phase-I-Reaktionen und nach Phase-II-Reaktionen unterschieden.

Wo findet die Biotransformation statt?

Fast alle Biotransformationsreaktionen laufen intrazellulär ab und werden durch [Enzyme](#) katalysiert, die in vielen Organen vorkommen. Die Leber ist das wichtigste Organ für die Biotransformation, aber auch in anderen Organen wie Haut, Lunge, Magen-Darm-Trakt, Niere, Gehirn, Hoden, Eierstock und Nasenschleimhaut werden Fremdstoffe umgewandelt, wenn auch in geringerem Maße als in der Leber.

Die metabolisierenden Enzyme sind in den meisten Fällen im [endoplasmatischen Retikulum](#) oder der löslichen Fraktion des [Cytoplasmas](#) (Cytosol) lokalisiert. Auch die Enzyme der bakteriellen Dickdarm-Flora spielen eine beträchtliche Rolle bei der Biotransformation bestimmter Fremdstoffe.

Reaktionen der Biotransformation von Fremdstoffen

Die große Zahl enzymatisch katalysierter Umwandlungen von lipophilen Fremdstoffen ([Biotransformation](#)) wird in zwei Phasen eingeteilt. Im Phase-I-Metabolismus wird in das lipophile Fremdstoffmolekül durch Oxidation, Reduktion oder Hydrolyse (Funktionalisierung) eine polare Gruppe eingeführt. Diese Transformation führt in den meisten Fällen zu einem Stoff mit geringerer Toxizität und erhöhter Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln wie Wasser. Typische Beispiele für Reaktionen des Phase-I-Metabolismus sind die Einführung oder Freisetzung von funktionellen Gruppen wie Hydroxy-Gruppen (OH-), SH-, NH₂- oder auch COOH-Gruppen.

Diejenigen Metaboliten, die noch nicht wasserlöslich genug sind, um ausgeschieden zu werden, sind dann Substrate für Enzyme des Phase-II-Metabolismus, die alle zu den Transferasen gehören. In der Phase II wird der Metabolit mit einem körpereigenen, aus dem Zellstoffwechsel stammenden wasserlöslichen Stoff gekoppelt (Konjugation), so z.B. einem [Zucker](#), einer [Aminosäure](#), einer [Schwefelsäure](#) oder [Glutathion](#), so dass ein gut wasserlösliches, leicht ausscheidbares Produkt entsteht. Für eine effiziente Entgiftung von Schadstoffen ist das Zusammenspiel beider Detoxifikationssysteme notwendig.

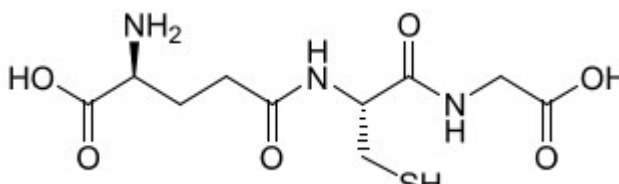


Abb.1 Glutathion

Tab.1 Reaktionen bei der Biotransformation

Phase I	Phase II
Oxidation	Glucuronidierung
Reduktion	Sulfatierung
Dehalogenierung	Acetylierung
Hydrolyse	Glutathion-Konjugation
	Aminosäure-Konjugation
	Methylierung

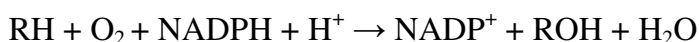
Phase-I-Metabolismus

Definition

Phase-I-Reaktionen führen funktionale Gruppen in das lipophile Fremdstoffmolekül ein oder verändern allgemein das Molekül enzymatisch in einer Art und Weise, dass die Wasserlöslichkeit steigt.

Typische Phase-I-Reaktionen sind z.B. [mikrosomale](#) Monooxygenierungen, [cytosolische](#) und [mitochondriale](#) Oxidationsreaktionen, Reduktionen, Epoxidhydroxylierungen und Hydrolysen. All diese Reaktionen führen eine polare Gruppe in das Fremdstoffmolekül ein. [Acetylsalicylsäure](#) (Aspirin) wird beispielsweise über eine hydrolytische Spaltung entgiftet, während die Catechyl-O-Methyl-Transferase [Noradrenalin](#), [Adrenalin](#) und [Dopamin](#) methyliert.

Die wichtigsten Phase-I-Enzyme gehören alle zur großen Gruppe der Cytochrom P450-Monooxygenasen. Monooxygenasen, die auch als mischfunktionelle Oxidasen bezeichnet werden, fügen ein Sauerstoff-Atom in das xenobiotische Substrat ein. Der Elektronendonator in dieser Reaktion ist [NADPH](#), die ein Atom aus dem Sauerstoff-Molekül auf das Substrat übertragen, während das andere Atom zu Wasser reduziert wird:



Arzneimittel-Metabolismus und Phase-I-Enzyme

Die wichtigsten Phase-I-Enzyme für den Abbau von Arzneimitteln beim Menschen gehören ebenfalls zur Familie der Cytochrom P450-Enzyme (CYP450), vor allem die CYP1A-, CYP2C-, CYP2D- und CYP3A-Familie. Die Abkürzung CYP steht für Cytochrom P450. Die dann folgende Zahlen- und Buchstabenkombination kennzeichnet die Cytochromfamilie und das jeweilige [Isoenzym](#). CYP2C9 ist beispielsweise für die Entgiftung des Schmerz- und Entzündungshemmers Diclofenac verantwortlich, CYP2C19 metabolisiert das Psychopharmakon und Schlafmittel Diazepam und das Magenmittel Opremazol. Mitunter wird die Wirksubstanz erst durch den Phase-I-Metabolismus selbst freigesetzt; die analgetische Wirkung von Codein beruht auf der Umsetzung von Codein zu Morphin (Spaltung des Methylethers) durch das CYP2D6-Enzymsystem in der Leber.

Neben den CYP-Enzymen existieren noch eine Reihe anderer Phase-I-Enzyme, die für den Arzneimittelmetabolismus von Bedeutung sind, wie beispielsweise die Aldehyd-Dehydrogenase (ALDH), die Alkohol-Dehydrogenase (ADH), die Dihydropyridin-Dehydrogenase (DPD) oder die NADPH-Quinon-Oxidoreduktase (NQO1).

Cytochrom P450

Hinweis

Der Nachweis eines CO-bindenden Pigmentes in Lebermikrosomen wurde unabhängig von Garfinkel und Klingenberg 1958 entdeckt und erhielt später den Namen Cytochrom P450. Diese Bezeichnung ist historisch bedingt und leitet sich von der Lichtabsorption des Kohlenmonoxid-Komplexes des Cytochroms in der reduzierten Form (Fe^{2+}) ab, der im UV-Licht bei 450 nm ein Absorptionsmaximum zeigt.

Cytochrom P450-Enzyme sind die wichtigsten Enzyme des Phase-I-Metabolismus zur Entgiftung von Fremdstoffen. Diese Enzyme mit molekularen Massen zwischen 44 und 55 kDa gehören zu einer großen Gruppe von Häm-Proteinen, die Eisen-[Protoporphyrin IX](#) als [prosthetische Gruppe](#) enthalten. Cytochrom P450 kommt ubiquitär in Bakterien, Pflanzen und Tieren vor und ist in der Phospholipidmatrix des [endoplasmatischen Retikulums eukaryontischer](#) Zellen lokalisiert.

Im Säugerorganismus besitzt die Leber den höchsten Cytochrom P450-Gehalt und damit auch die höchste Aktivität an P450. P450-katalysierte Oxidationen werden aber auch in anderen wichtigen Eintrittspforten für Fremdstoffe wie z.B. der Haut, der Lunge, dem Magen-Darm-Trakt und in vielen anderen Geweben nachgewiesen. Typisch für die gesamte Enzymklasse ist die geringe Umsatzgeschwindigkeit für Fremdstoffe, die jedoch durch hohe Enzymkonzentrationen in den metabolisierenden Geweben, vor allem in der Leber, kompensiert wird.

Das Cytochrom P450-Enzymsystem besteht neben dem Cytochrom P450 noch aus der NADPH-abhängigen Cytochrom P450-Reduktase, einem Flavoprotein mit einem [Flavin-Adenin-Dinucleotid](#) (FAD) und einem [Flavin-Mononucleotid](#) (FMN) als Cofaktor. Das Enzym mit einer molekularen Masse von 78 kDa katalysiert den separaten Transfer von zwei Elektronen im Verlauf des Reaktionszyklus. Für die Aktivität der Cytochrom P450-Enzyme sind zudem Phospholipide notwendig - dieses zeigt bereits, dass diese Enzyme in der Phospholipid-haltigen Membran lokalisiert sind.

Weitere Informationen zu P450-Enzymen: drnelson.uthsc.edu.

Die Cytochrom P450-Enzymfamilie

Die enorme Variationsbreite der Cytochrom P450-Enzymfamilie ist der Grund für die große Vielfalt der katalysierten Reaktionen und für die breite Palette an Substraten - mittlerweile sind ca. 60 verschiedene Reaktionstypen bekannt. Ein Substrat kann durch verschiedene [Isoenzyme](#) zu ganz unterschiedlichen Produkten umgesetzt werden; manche Isoenzyme können ein Substrat auch in mehr als ein Produkt umwandeln.

Bisher sind mehr als 500 verschiedene Cytochrom P450-Enzyme (abgekürzt mit CYP) identifiziert worden, davon allein 50 Isoenzyme beim Menschen mit CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 und vor allem CYP3A4 mit dem breitesten Substratspektrum als wichtigste Vertreter. Man nimmt an, dass sich die Gene aus einem gemeinsamen Vorläufergen herleiten, das vor ca. 3 bis 3,5 Milliarden Jahren entstanden sein soll. Diese Isoenzyme unterscheiden sich in vielen biochemischen

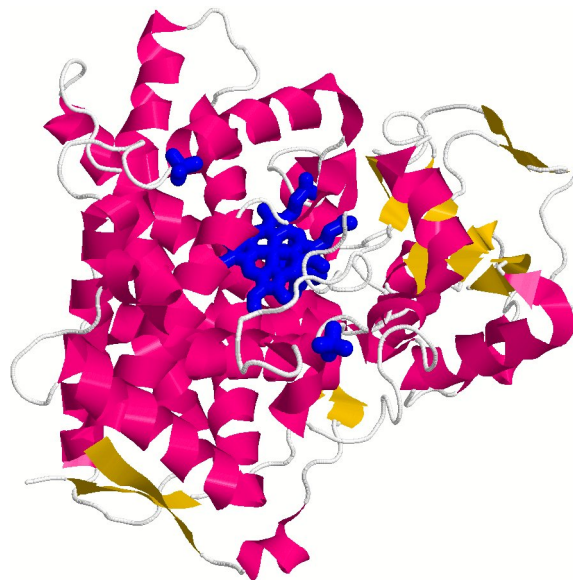


Abb.1
Mikrosomaler Cytochrom P450 2C5-Komplex mit dem Arzneimittel Diclophenac und Sulfat-Ionen (alle Liganden und die Häm-Gruppe in blau). PDB-Code: 1NR6. Zugang zur PubMed-Datenbank: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

Eigenschaften wie der [gelelektrophoretischen](#) Beweglichkeit, der molekularen Masse oder der Substratspezifität, benötigen aber alle die Cytochrom P450-Reduktase und Phospholipide wie z.B. Phosphatidylcholin für ihre Aktivität.

Je nach Zelle variiert auch das Isoenzymmuster. Durch die Aufnahme von bestimmten Fremdstoffen wird die Genexpression verschiedener Cytochrom P450-Gene selektiv erhöht (Enzyminduktion), so beispielsweise auch durch Stoffe im Tabakrauch. Die Folge ist eine verstärkte Biosyntheserate der jeweiligen P450-Isoenzyme und eine verstärkte Biotransformation des (induzierenden) Fremdstoffes. Dies kann bei der so beschleunigten Detoxifizierung einer toxischen Substanz vorteilhaft sein. Entstehen aber bei der Biotransformation reaktive Produkte, so sind die Folgen ungünstig, falls nicht ebenfalls gleichzeitig Phase-II-Enzyme induziert werden. Das spezifische CYP-Isoenzymmuster eines Menschen hat auch Auswirkungen auf die Wirkung von Arzneimitteln.

Einige Cytochrom P450-Reaktionen

Tab.1 Cytochrom P450: ausgewählte Substrate und katalysierte Reaktion

P450	Reaktion	Substrat
CYP1A1	Hydroxylierung	Benzo[<i>a</i>]pyren
CYP1A2	N-Hydroxylierung	Acetylaminofluoren
CYP2A1	7 α -Hydroxylierung	Testosteron
CYP2A2	15 α -Hydroxylierung	Testosteron
CYP2B1	Hydroxylierung	Hexobarbital
CYP2B2	12-Methyl-Hydroxylierung	7,12-Dimethylbenzanthracen
CYP2D6	Hydroxylierung	Debrisoquin
CYP2E1	Hydroxylierung	Anilin
CYP3A4	Epoxidierung	Aflatoxin B ₁

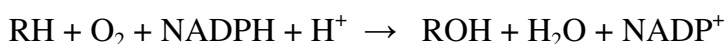
Mit zunehmendem Alter des Menschen nimmt die Fähigkeit zum Abbau von Xenobiotika erheblich ab. Die Konzentration an P450-Enzymen und auch die Enzymgeschwindigkeit bleibt zwar ein Leben lang mehr oder weniger konstant, aber da das Lebertvolumen und auch der Blutfluss durch die Leber mit dem Alter um etwa 30 % abnimmt, sinkt auch die Kapazität des Fremdstoff-Metabolismus.

Hinweis

Ein Beispiel zur Nomenklatur der Cytochrom P450-Enzyme: bei CYP2C5 nennt die erste Zahl die Familie (2), der Buchstabe die Unterfamilie (C) und die letzte Zahl das Isoenzym (5). Die Aminosäure-Sequenzen der einzelnen Mitglieder einer Genfamilie besitzen 40 % oder weniger Ähnlichkeit mit denen einer anderen Genfamilie, innerhalb von Unterfamilien liegt die Ähnlichkeit über 55 %.

Cytochrom P450: Enzymmechanismus

Die von allen Cytochrom P450-Isoenzymen katalysierte Reaktion ist formal die für alle Monooxygenasen spezifische Reaktion:



Der Katalysemechanismus ist sehr komplex und noch nicht in allen chemischen Details aufgeklärt, nicht zuletzt auch aufgrund der kurzen Halbwertszeit einiger Intermediate. Die Reaktion läuft in einem vierstufigen Prozess ab:

- Der Eisen-Cofaktor liegt im Häm in seiner oxidierten Form Fe^{3+} vor und hat nur eine geringe Tendenz, Sauerstoff zu binden. Zu Beginn des Reaktionszyklus bindet das Substrat an den oxidierten Cofaktor im aktiven Zentrum des Enzyms. Der Eisen-Cofaktor geht von einer *low spin*- in eine *high spin*-Form über; dieses erleichtert die nun folgende Reduktion von Fe^{3+} zu Fe^{2+} .
- Jetzt folgt ein durch die NADP-abhängige Cytochrom P450-Reduktase katalysierter Transfer eines Elektrons - das Eisen wird zu Fe^{2+} reduziert.
- Der nächste Schritt ist die Anlagerung des Sauerstoff-Moleküls an das Cytochrom P450. Der Oxidationszustand des Eisens und der des Sauerstoffs sind nicht genau bekannt: Der Sauerstoff könnte sowohl in der Peroxid-Form (O_2^{2-}) oder in der Superoxid-Form ($\text{O}_2^{\bullet-}$) vorliegen.
- Anschließend erfolgt der Transfer eines zweiten Elektrons vom NADPH durch die NADP-abhängige Cytochrom P450-Reduktase. Der nun hoch reaktive Komplex lagert sich um, die O-O-Bindung wird gespalten. Ein Sauerstoff-Atom wird formal zu Wasser reduziert, das andere in die C-H-Bindung des Substrats R-H eingeschoben. Das oxidierte Substrat ROH diffundiert ab und der katalytische Zyklus kann von neuem beginnen.

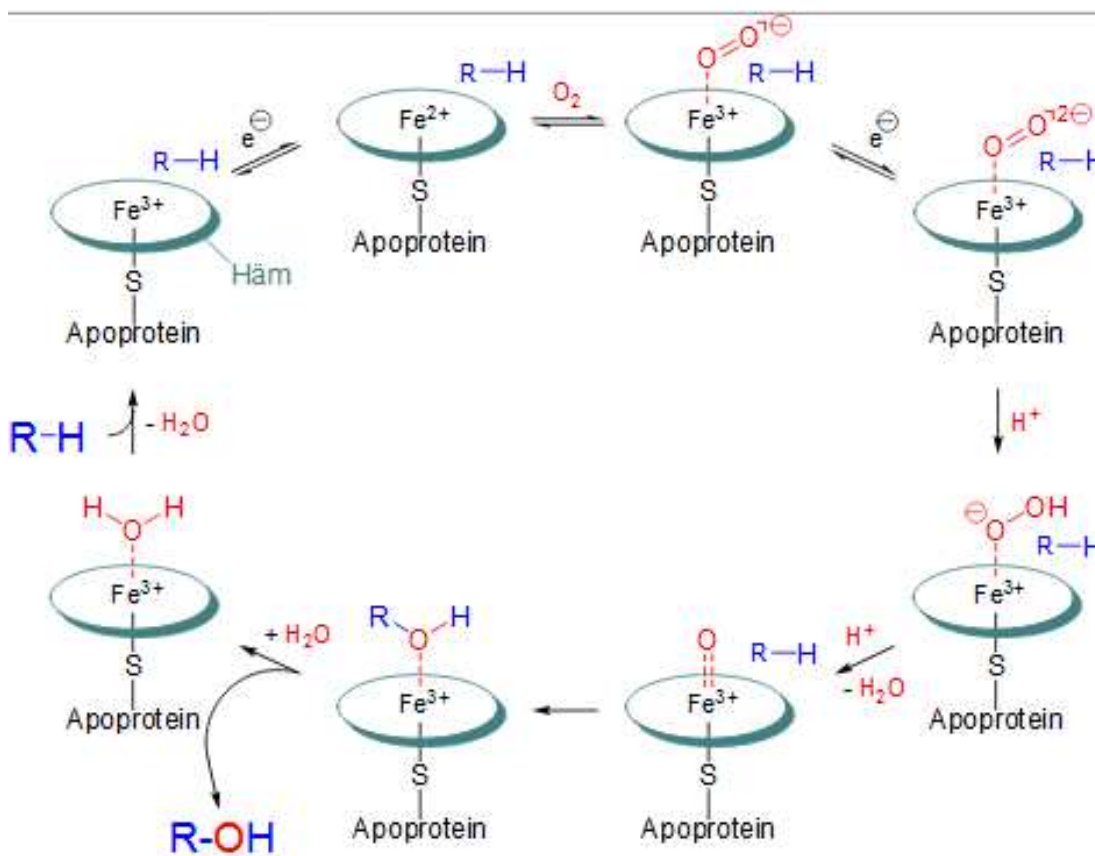


Abb.1 Katalysemechanismus des Cytochrom P450-Monooxygenase-Systems
© Wiley-VCH

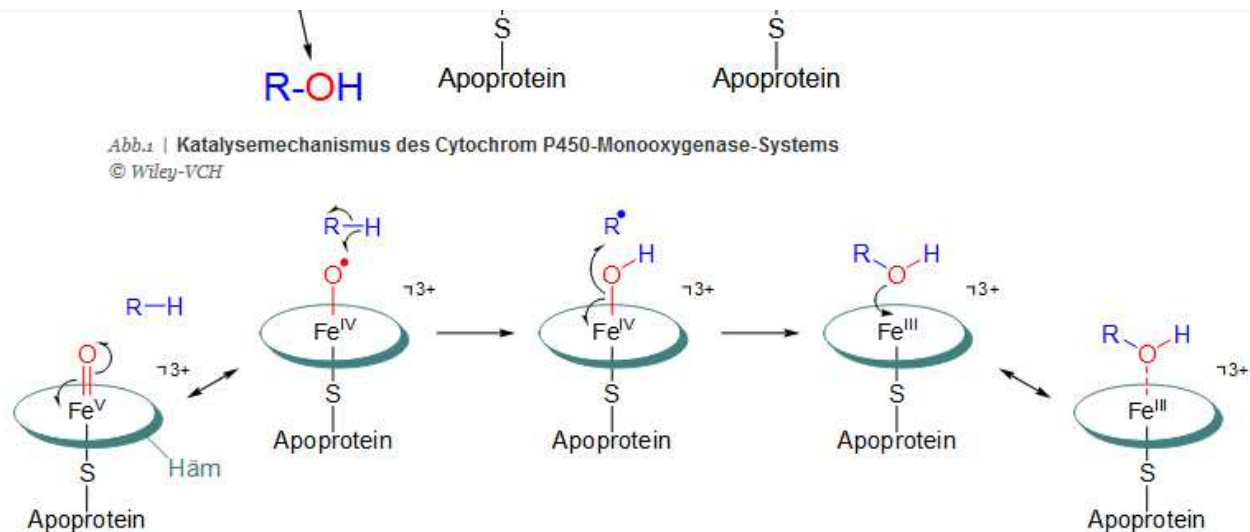


Abb.2 Vorgeschlagener Rebound-Mechanismus der Cytochrom P450-C-H-Oxidation
 © Wiley-VCH

Beim radikalischen Rebound-Mechanismus wird von einem Sauerstoff-Atom ausgegangen, das an das im Häm komplexierte Eisen gebunden ist. Im ersten Schritt entzieht es dem Substrat R-H ein H-Atom. Das radikalische Substrat R• spaltet anschließend homolytisch die Fe-O-Bindung. Auf diese Weise kehrt das Eisen aus seiner intermediären Oxidationsstufe IV in die Oxidationsstufe III zurück und der Alkohol ROH wird als Ligand an den Eisen-Komplex gebunden^{1, 2)}.

- 1) Meunier, B.; de Visser, S. P.; Shaik, S. (2004): *Mechanism of oxidation reactions catalyzed by cytochrome p450 enzymes.. In: Chem. Rev.. 104 (9)* , 3947-3980
- 2) Shaik, S.; Kumar, D.; de Visser, S. P.; Thiel, D. (2005): *Theoretical perspective on the structure and mechanism of cytochrome P450 enzymes.. In: Chem. Rev.. 105 (6)* , 2279-2328

Cytochrom P450: Beispielreaktionen

Cytochrom P450-Enzyme katalysieren eine Vielzahl von Reaktionen.

Aromatische Hydroxylierung und Epoxidierung

Aus aromatischen Verbindungen entstehen [Phenole](#), Catechole und [Chinone](#) als Reaktionsprodukte. Als Intermediate entstehen [Epoxide](#), die sich nichtenzymatisch umlagern können oder auch durch eine Epoxidhydrolase in 1,2-Diole überführt werden. Ein typisches Beispiel ist die Oxidation von [Naphthalin](#) zu 1-Naphthol. Bei dieser Reaktion entsteht auch Naphthalin-1,2-dihydrodiol als Nebenprodukt.

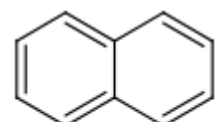


Abb.1 | Naphthalin

Ein gefährliches Reaktionsprodukt entsteht bei der Oxidation von Benzo[a]pyren. Benzo[a]pyren kommt im Steinkohleteer, aber auch in Tabakrauch, zu stark erhitzten Grillprodukten oder Schwarzgeräuchertem vor und kann Mutationen in den Zellen verursachen. Das eigentliche mutagene Agens ist hier ein Metabolit des Polycyclus, das 7,8-Diol-9,10-epoxid des Benzo[a]pyrens, das mit den [Nucleobasen](#) der DNA im Zellkern reagieren und Mutationen auslösen kann.

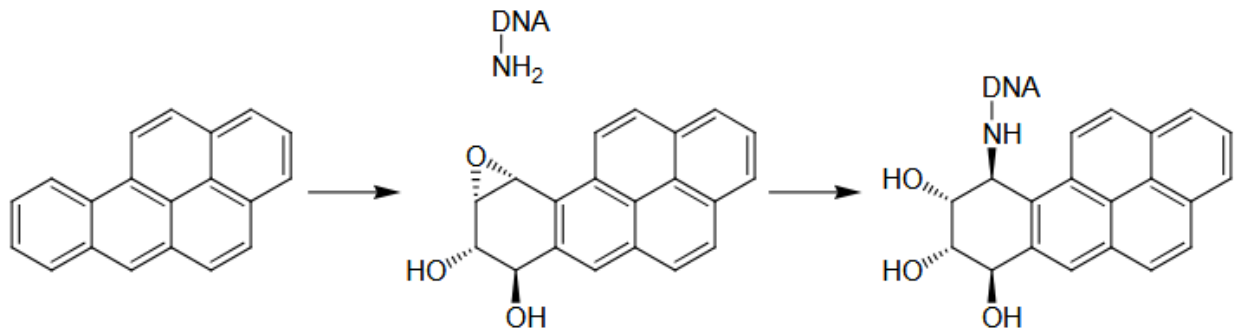
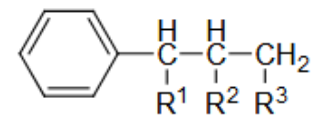


Abb.2 | Benzo[a]pyren bildet mutagene Epoxide, die an DNA binden

Aliphatische Hydroxylierung

Aliphatischen Verbindungen und Alkylseitenketten von Aromaten werden von P450-Enzymen in primäre und sekundäre Alkohole überführt; besonders die Alkylseitenketten von Aromaten werden sehr leicht oxidiert. Verschiedene P450-Isoenzyme oxidieren an unterschiedlichen C-Atomen einer aliphatischen Kette. So kann aus *n*-Propyl-benzol 3-Phenyl-propan-1-ol, 1-Phenyl-propan-2-ol (1-Methyl-2-phenyl-ethan-1-ol) und 1-Phenyl-propan-1-ol gebildet werden. Aus Cyclohexan entsteht Cyclohexanol und *trans*-Cyclohexan-1,2-diol. Auch Vinylchlorid oder Tolbutamid werden über eine aliphatische Hydroxylierung metabolisiert.



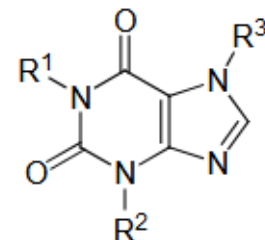
	R ¹	R ²	R ³
3-Phenyl-propan-1-ol	H	H	OH
1-Phenyl-propan-2-ol	H	OH	H
1-Phenyl-propan-1-ol	OH	H	H

Abb.3 | Phenylpropanole

Heteroatom-Desalkylierungen

Bei den durch Cytochrom P450 katalysierten Desalkylierungen werden Alkyl-Gruppen von Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefel-Atomen abgespalten. Der α -Kohlenstoff in Nachbarschaft zum Heteroatom wird oxidiert. Als Intermediate werden Hydroxyalkyl-Verbindungen gebildet, die oft instabil sind und unter Bildung von Aldehyden oder Ketonen zerfallen.

S-Alkyle werden seltener desalkyliert als N- und O-Alkyle. Ephedrin, Methadon oder Imipramin werden durch N-Desalkylierung; Codein und Phenacetin durch O-Desalkylierung entgiftet. [Coffein](#) (1,3,7-Trimethyl-xanthin) wird durch eine Desalkylierungsreaktion in Theophyllin (1,3-Dimethyl-xanthin) überführt.



	R ¹	R ²	R ³
Coffein	CH ₃	CH ₃	CH ₃
Theobromin	H	CH ₃	CH ₃
Theophyllin	CH ₃	CH ₃	H
Paraxanthin	CH ₃	H	CH ₃

Abb.4 | Coffein und andere Methylxanthine

Heteroatom-Oxidation

Neben C-Atomen können P450-Enzymsysteme auch S- und N-Atome oxidieren. Aus stickstoffhaltigen Verbindungen entstehen so stabile N-Oxide. Anilin und β -Naphthylamin werden so metabolisiert. Das potente Cancerogen *N*-Acetylaminofluoren wird im Verlauf einer Oxidation durch CYP1A2 zu einem sehr reaktiven *N*-Hydroxy-2-acetylaminofluoren umgewandelt, das nach Abspaltung der Hydroxy-Gruppe als Elektrophil mit der DNA reagieren kann. Thioether (Sulfide) werden durch Monooxygenasen zu [Sulfoxiden](#) oxidiert, die zu Sulfonen oxidiert werden können.

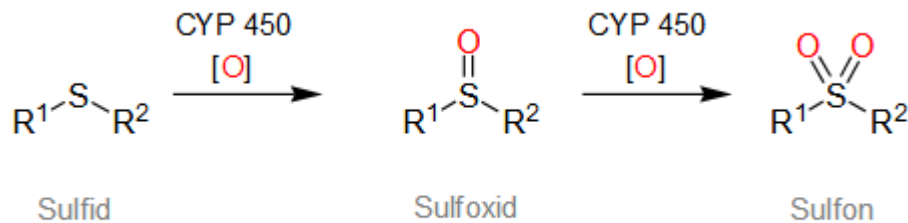


Abb.5 | Enzymatische Oxidation vom Sulfid zum Sulfon

Oxidative Desaminierung, Desulfurierung und Dehalogenierung

Primäre Amine können unter Freisetzung von Ammoniak und der Bildung eines Aldehyds oder Ketons desaminiert werden. Als Intermediat bildet sich bei primären Aminen ein instabiles Halbaminal, bei sekundären Aminen kann intermediär auch ein Hydroxylamin-Derivat ($\text{R}_1\text{NH}(\text{OH})\text{R}_2$) entstehen. Desaminiert werden beispielsweise Amphetamin ("Speed"), Ephedrin (Arzneimittel, aber auch Partydroge und Appetitzügler) oder das halluzinogene [Alkaloid](#) Mescaline.

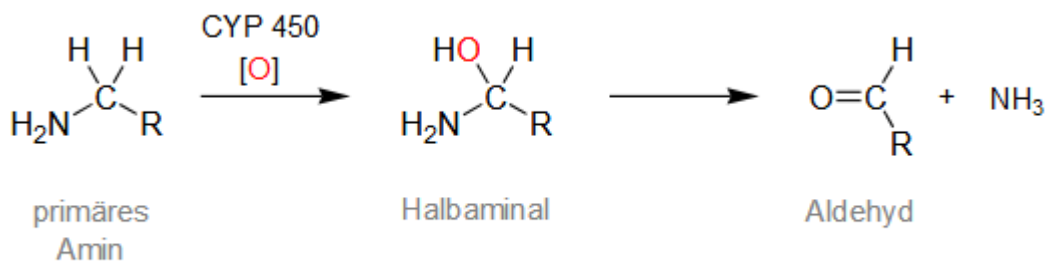


Abb.6 | Enzymatische Oxidation eines primären Amins zum Aldehyd

Reduktionsreaktionen unter Sauerstoff-armen Bedingungen

Cytochrom P450-Enzyme sind zwar eigentlich Oxidasen, können unter experimentellen anaeroben Bedingungen auch Nitro-Reduktionen (Nitro-Derivate bis zu Amino-Derivaten), Diazo-Reduktionen (Bildung der Amine), Arenoxid-Reduktionen und reduktive Dehalogenierungen (Bildung von Halogenidanionen) katalysieren. Ob diese Reaktionen *in vivo* bei der Biotransformation der genannten Verbindungsklassen eine Rolle spielen, ist nicht vollständig aufgeklärt. Bekannt ist aber die so genannte Halothan-Hepatitis, die ebenfalls auf einer Reduktionsreaktion beruht. Halothan ist ein Narkosemittel, das zu einem großen Teil in der Leber von Enzymen der CYP2B-Subfamilie verstoffwechselt wird und heute aufgrund seiner zellschädigenden Eigenschaften kaum noch in Gebrauch ist. Aus der reduktiven Dehalogenierung von Halothan in den Sauerstoff-armen inneren Bereichen der Leber entstehen Radikale, die mit Lipiden, Proteinen und der DNA reagieren und die Zellen so schädigen können.

Andere Phase-I-Enzyme: Nicht-mikrosomale Oxidationsreaktionen

Am Phase-I-Stoffwechsel sind auch eine ganze Reihe oxidativer Enzyme beteiligt. Viele dieser Enzyme fallen in die Gruppe der [nicht-mikrosomalen](#) Phase-I-Enzyme, da sie nicht im [endoplasmatischen Retikulum](#), sondern frei in [Cytoplasma](#) vorkommen. Dazu zählen vor allem Alkohol-Dehydrogenasen, Aldehyd-Dehydrogenasen, Xanthin-Oxidasen und Amin-Oxidasen, die vorwiegend am Metabolismus endogener Substraten beteiligt sind. Die Flavin-abhängige Monooxygenase (FMO) ist allerdings ebenso wie Cytochrom P450 ein mikrosomales Protein.

Alkohol- und Aldehyd-Dehydrogenasen

Die [Alkohol-Dehydrogenasen](#) (ADH) sind Enzyme, die vor allem im [Cytosols](#) von Leber-, Nieren- und Lungenzellen vorkommen. Diese dimeren Enzyme enthalten Zink im [aktiven Zentrum](#) und oxidieren reversibel [NAD](#)-abhängig primäre und sekundäre Alkohole zu Acetaldehyd und NADH. Acetaldehyd wird dann von der Aldehyd-Dehydrogenase (ALDH) weiter zu Acetat abgebaut. Unter dem allgemeinen Begriff "Alkohol" wird oft nur Ethanol (Ethylalkohol) verstanden, obwohl es auch eine große Zahl anderer Alkohole wie z.B. Methanol oder Ethylenglycol (HO-CH₂-CH₂-OH) gibt, die die ADH-Enzyme umsetzen können. Tertiäre Alkohole kann die ADH allerdings nicht oxidieren.



Abb.1 Rotwein enthält Substrate für die ADH und die DAO

Der größte Teil des Ethanol-Abbaus findet in der Leber statt. Da sich die [Isoenzyme](#) der ADH und der ALDH im Hinblick auf ihre Abbaukinetik stark unterscheiden können, erklären sich auch individuelle Unterschiede im Bezug auf den Alkoholabbau und damit der Alkoholverträglichkeit beim Menschen (z.B. der *no fun/high headache*-Phänotyp).

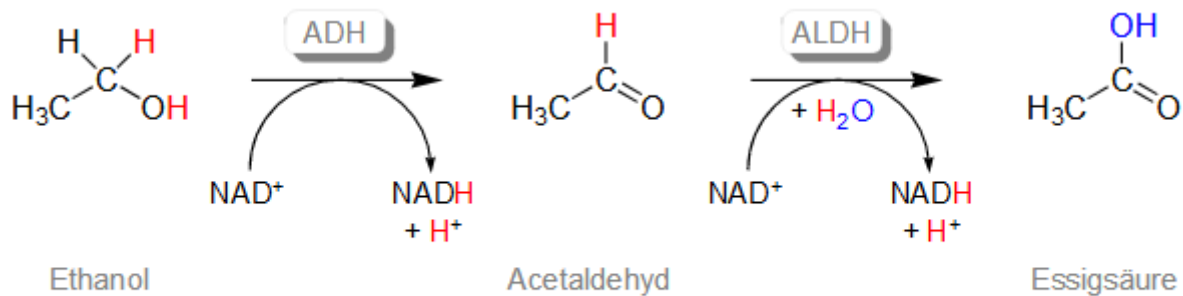


Abb.2 | Abbau von Ethanol über Acetaldehyd zu Essigsäure
© Wiley-VCH

Die Reaktionen werden von den Enzymen Alkohol-Dehydrogenase (ADH) und Aldehyd-Dehydrogenase (ALDH) katalysiert. Pro Mol Ethanol entstehen dabei 2 Mole [NADH](#) + H⁺. Als Endprodukt wird im menschlichen Körper keine freie Essigsäure gebildet, sondern das Acetat (CH₃CO), gebunden an Coenzym A: das [Acetyl-Coenzym A](#) (AcCoA, "aktivierte Essigsäure").

Die Aldehyd-Dehydrogenasen zeichnen sich durch eine breite Substratspezifität aus und oxidieren aliphatische und aromatische Aldehyde, die in den meisten Fällen in die jeweilige Carbonsäure überführt werden.

Auch hier gibt es mehrere Isoenzyme, die z.B. im Cytoplasma (ALDH1, ALDH2) oder in [Mitochondrien](#) (ALDH3) lokalisiert sind. Bestimmte genetische Variaten der ALDH, die bei fast der Hälfte der asiatischen Bevölkerung vorkommen, sind für das so genannte Flush-Syndrom verantwortlich: Übelkeit nach Alkoholgenuss, Rötungen der Haut, Schweißausbrüche.

Xanthin-Oxidase und Amin-Oxidasen

Substrate mit Xanthin-Struktur werden im Phase-I-Metabolismus durch die Xanthin-Oxidase umgesetzt. Dazu zählen z.B. [Coffein](#), Theophyllin und Theobromin ebenso wie die endogen produzierten [Purine](#), die in die entsprechenden Harnsäure-Derivate umgesetzt werden.

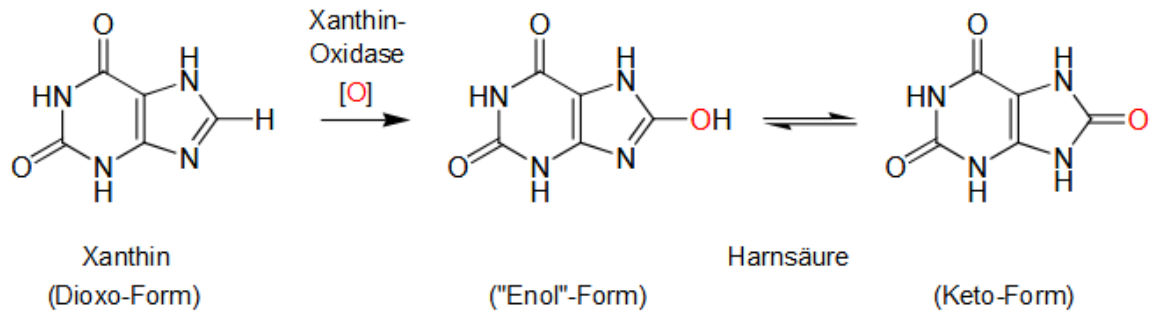


Abb.3 | Oxidation des Xanthins zur Harnsäure durch die Xanthin-Oxidase

Die biologische Rolle der sehr heterogenen Gruppe der Amin-Oxidasen liegt primär in dem oxidativen Abbau von biogenen Aminen wie [Neurotransmittern](#).

- Monoamin-Oxidasen (MAO) sind mitochondriale [Flavoproteine](#), die in Leber, Niere, Darm und Gehirn nachgewiesen wurden und neben endogenen ([Catecholamine](#) und [Serotonin](#)) auch exogene Substrate aus der Nahrung oxidieren.
- Diamin-Oxidasen (DAO) sind Kupfer-haltige Enzyme, die [Pyridoxalphosphat](#) als Coenzym benötigen und fast ausschließlich endogene Substrate (z.B. [Histamin](#)) oxidieren.

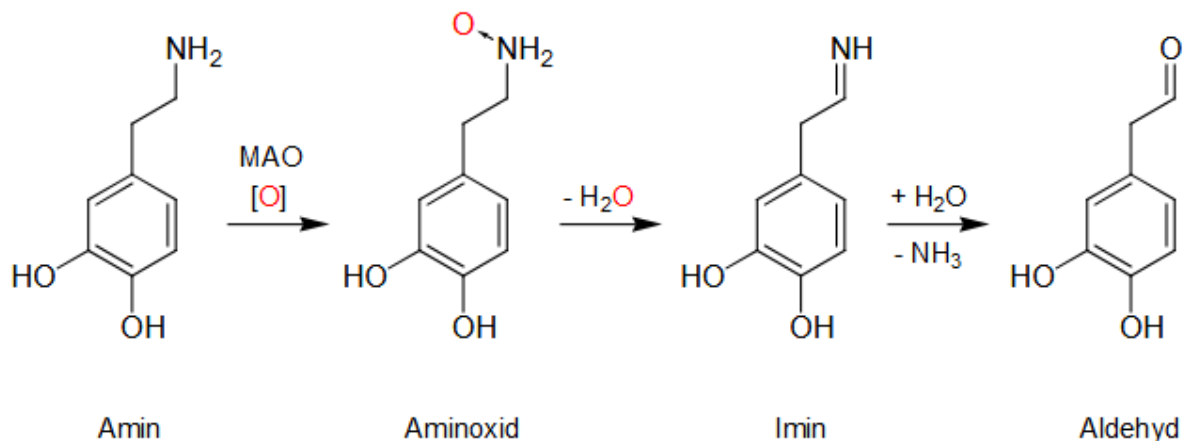


Abb.4 | Oxidation eines primärenamins zum Aldehyd durch die Monoamin-Oxidase am Beispiel des Dopamins

Flavinabhängige Monooxygenase

Neben den Cytochrom P450-Enzymsystemen gibt es noch andere [mikrosomale](#) Enzyme für die oxidative Biotransformationen von Fremdstoffen im Phase-I-Metabolismus wie die Flavin-abhängigen Monooxygenasen (FMO). Diese Enzyme mit breitem Substratspektrum sind vor allem für die Entgiftung von Arzneistoffen und anderen Xenobiotika (u.a. Ephedrin, Imipramin, Methamphetamin) relevant. Die [FAD](#)-haltige FMO ist kein [Häm](#)-Protein, ähnelt aber trotzdem den Cytochrom P450-Enzymen in vielerlei Hinsicht: beide sind membrangebundene Enzyme des [endoplasmatischen Retikulums](#), und beide benötigen Sauerstoff und NADPH für ihre katalytische Reaktion. Oft können Fremdstoffe sowohl von Cytochrom P450 als auch von den FMOs umgesetzt werden. Die FMO hat allerdings ein kleineres Substratspektrum und kann im Gegensatz zum Cytochrom P450 keine C-H-Bindungen oxidieren.

Bisher wurden fünf [Isoenzyme](#) der Flavin-abhängigen Monooxygenase (FMO1 bis FMO5) beschrieben, die eine Genfamilie bilden. Diese Enzyme werden in verschiedenen Geweben gebildet. FMO3 und FMO5 kommen hauptsächlich in der Leber vor. Ein seltener genetischer Defekt der FMO3 ist für das so genannte *fish odor*-Syndrom verantwortlich. Diese Menschen

können das nach Fisch riechende Trimethylamin, das aus der Nahrung stammt oder im Körper gebildet wird, nicht metabolisieren und geben es mit Atemluft und Schweiß in die Umgebung ab.



Abb.1 | Trimethylamin-Oxidation durch die Flavin-abhängige Monooxygenase 3

Substrate Flavin-abhängiger Monooxygenasen

Die FMOs reagieren primär mit Verbindungen, die Schwefel, Stickstoff, Phosphor als Heteroatome enthalten. Aus tertiären [Aminen](#) werden N-Oxide gebildet, primäre und sekundäre Amine werden zu Hydroxylaminen oxidiert. Primäre Amine können auch zu Oximen und weiter zu Nitronen oxidiert werden, während aus Thiolen und Thioethern Sulfoxide entstehen können.

Tab.1

Verbindungsklasse	Beispiel für Substrate
anorganische Verbindungen	HS-, J-, IO-, CNS-
organische Stickstoff-Verbindungen	N-Alkyl- und N,N-Dialkylarylamine Hydrazine primäre Amine
organische Schwefel-Verbindungen	Thiole und Thioether
organische Phosphor-Verbindungen	Phosphine, Phosphonate
andere Verbindungen	Boronsäuren, Selenide, Selenocarbamate

Esterasen und Epoxid-Hydrolasen im Phase-I-Metabolismus

Esterasen

Im [endoplasmatischen Retikulum](#) der Leber sind eine Reihe von Enzymen lokalisiert, die [Ester](#), [Epoxide](#) und [Amide](#) hydrolysieren. Diese Hydrolasen mit breiter Substratspezifität wurden im Blutplasma, in der Leber, in der Darmwand, in der Niere und im Nervengewebe nachgewiesen. Eines dieser Enzyme ist die Pseudocholin-Esterase (auch Butyrylcholin-Esterase genannt), die außer in der Leber auch noch im Blutplasma zu finden ist. Dieses im Gegensatz zur [Acetylcholin-Esterase](#) relativ unspezifische Enzym metabolisiert im Plasma neben Acetylcholin u.a. auch das Lokalanästhetikum Novocain (Procain) und das Schmerzmittel Aspirin ([Acetylsalicylsäure](#)).

Die heterogene Gruppe der Esterasen wird oft in A- und B-Esterasen eingeteilt; A-Esterasen hydrolysieren Organophosphate wie z.B. E605, während B-Esterasen wie die Pseudocholin-Esterase von Organophosphaten gehemmt werden.

Epoxid-Hydrolasen

Epoxid-Hydrolasen katalysieren die *trans*-Addition von Wasser an Epoxide von Alkenen oder Arenen. Die Reaktion, die diese Enzyme katalysieren, ist eigentlich eine Hydratisierung und keine Hydrolyse, da das Molekül nach dem Einbau von Wasser nicht gespalten wird.

Diese Enzyme können cytosolisch oder mikrosomal vorliegen, wobei die mikrosomale Epoxid-Hydrolase der Leber vorwiegend im Komplex mit **Cytochrom P450** zu finden ist. Die Nähe dieser beiden Enzyme ist sinnvoll, denn Epoxide, die bei der Cytochrom P450-katalysierten Oxidation von aliphatischen Alkenen und aromatischen Kohlenwasserstoffen entstehen, werden so schnell und effektiv inaktiviert, bevor diese die Zelle schädigen könnten. **Benzo[a]pyren** wird beispielsweise vom Cytochrom P450 in ein 7,8-Diol-9,10-Epoxid überführt, ein sehr reaktives Intermediat mit hochgespanntem Oxiranring. Dieses Epoxid kann mit den Basen der DNA reagieren und ist daher potenziell mutagen, während die nicht-nucleophilen Diole aus der Epoxid-Hydrolase-Reaktion weniger reaktiv sind.

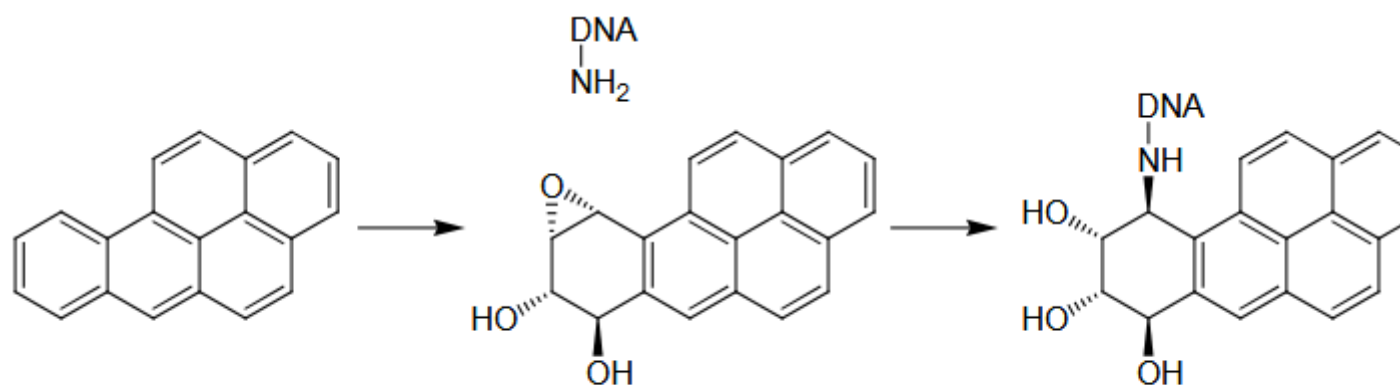


Abb.1 | Bildung des Benzo[a]pyren-Epoxids und Addition an die DNA

Weitere Substrate für die Epoxid-Hydrolasen sind im Phase-I-Stoffwechsel gebildete Epoxide von Arzneimitteln wie z.B. **Carbamazepin-epoxid**.

Phase-II-Metabolismus

Definition

In Phase-II-Reaktionen werden polare, negativ geladene körpereigene Moleküle an das lipophile Fremdstoffmolekül gebunden (Konjugationsreaktion). Durch diese Kopplung steigt die Wasserlöslichkeit des Fremdstoffs erheblich an.

Dieser Phase-II-Metabolismus erhält vor allem dort eine enorme Bedeutung, wo im Phase-I-Metabolismus reaktive Produkte entstanden sind, die der Organismus aber aufgrund einer noch immer zu geringen Wasserlöslichkeit nicht entsorgen kann. Das Cytochrom P450-Enzymsystem ist zwar eigentlich ein Entgiftungssystem, erzeugt aber trotzdem auch zahlreiche reaktive Metaboliten, die potenziell Proteine, die DNA oder andere Zellstrukturen schädigen könnten. Durch die Phase-II-Kopplungsreaktionen werden diese reaktiven Metaboliten unschädlich gemacht und aus dem Organismus entfernt.

Von besonderer Bedeutung für die Medikamentenentgiftung im Phase II-Metabolismus sind die Glutathion-S-Transferasen (GSTs) und die N-Acetyltransferase 2 (NAT2).

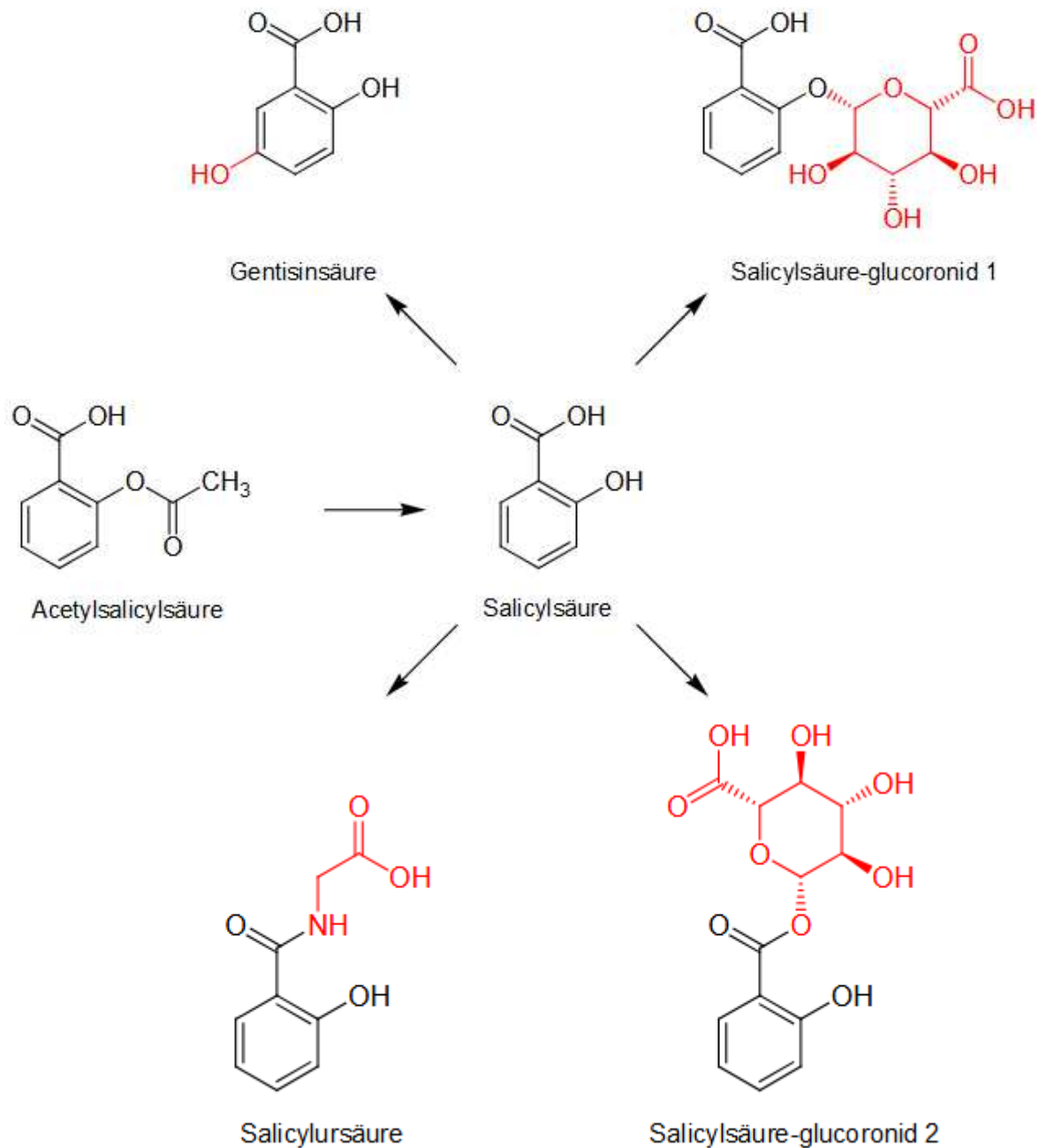


Abb.1 | Metabolismuspfade des Ausscheidung von Acetylsalicylsäure (ASS)

Nach der Abspaltung des Acetats durch die Pseudocholin-Esterase wird die Salicylsäure pH-abhängig für die renale Ausscheidung weiter verstoffwechselt. Hauptausscheidungsprodukt ist das Glycin-Konjugat, die Salicylursäure, gefolgt vom Ester- und Ether-gluconid. Nur etwa 1 % des ASS wird als Gentisinsäure ausgeschieden.

Mechanismus der Phase-II-Reaktionen

Bei Phase-II-Reaktionen werden Fremdstoffe oder Phase-I-Metabolite mit funktionellen Gruppen wie Hydroxy-Gruppen oder Carboxy-, [Epoxid](#)- oder Halogen-Gruppen in so genannten Konjugationsreaktionen mit körpereigenen Stoffen verknüpft, was in den meisten Fällen die Wasserlöslichkeit erhöht. Als Konjugate können die Fremdstoffe dann über die Nieren oder die Gallenflüssigkeit ausgeschieden werden. Die beteiligten zelleigenen Stoffe sind Monosaccharide, [Aminosäuren](#), Sulfat, [Glutathion](#) und andere Verbindungen.

Hinweis

Das Ziel der Phase-I- und Phase-II-Reaktionen ist es, eine höhere Wasserlöslichkeit des betreffenden Metaboliten zu erreichen. Dieses Ziel wird nicht immer erreicht. Die Methylierung, Acetylierung oder eine Konjugation mit [Fettsäuren](#) im Phase-II-Metabolismus kann auch eine polare Gruppe maskieren, so dass die Wasserlöslichkeit der gebildeten Konjugate gegenüber ihren Substraten sogar noch vermindert ist und sich die Ausscheidung verzögert.

Damit die Konjugationsreaktionen thermodynamisch möglich werden, muss einer der beteiligten Reaktionspartner in aktivierter Form vorliegen (zum Beispiel als Thioester oder [Anhydrid](#)). Beispiele sind die Uridin-diphosphat-glucuronsäure (UDPGA), 3'-Phospho-adenosin-5'-phosphosulfat (PAPS), [Acetyl-Coenzym A](#) (Acetyl-CoA) und S-Adenosyl-methionin (SAM), die bereits in aktivierter Form aus dem Zellstoffwechsel stammen.

Bei Konjugationsreaktionen von [Carboxy-Gruppen](#) tragenden Fremdstoffen bzw. Metaboliten wird zuerst unter ATP-Verbrauch ein CoA-Thioester der zu konjugierenden Fremdstoffe durch die CoA-[Ligase](#) gebildet. Die Thioester werden dann mit der [Amino-Gruppe](#) der Aminosäuren (oft mit der Aminosäure Glycin) verbunden und so zu Aminosäurekonjugaten umgesetzt.

Tab.1 Konjugationsreaktionen

Reaktion	Enzym	Übertragung von	auf das Fremdstoff-Substrat
Glucuronidierung	UDP-Glucuronosyl-Transferase (UGT)	Glucuronsäure aus Uridin-diphosphat-glucuronsäure	-OH, -NH ₂ , -SH, -COOH
Sulfatierung	Sulfotransferase (SulT)	Sulfat-Gruppe aus 3'-Phospho-adenosin-5'-phosphosulfat	-OH, -NH ₂
Methylierung	Methyltransferase (MT)	Methyl-Gruppe aus S-Adenosyl-methionin	-OH, -NH ₂
Acetylierung	N-Acetyltransferase (NAT)	Acetyl-Rest aus Acetyl-CoA	-OH, -NH ₂
Aminosäure-Konjugation	Aminosäuren-N-Acyltransferasen	Glycin oder Glutamin (Amino-Gruppe)	-COOH-Gruppe, mit Acetyl-CoA als Thioester aktiviert
Glutathion-Konjugation	Glutathion-S-Transferase (GST)	Glutathion; Glutamin und Glycin wird später abgespalten und das Cystein acyliert	Epoxide, halogenierte und ungesättigte Verbindungen
Fettsäure-Konjugation	Acyltransferasen	Fettsäure, mit Acetyl-CoA als Thioester aktiviert	-OH
Glycosidierung	UDP-Glycosyl-Transferase	Glucose aus Uridin-diphosphat-glucose	-OH

Enzyme des Phase-II-Metabolismus

Glucuronosyl-Tranferasen

Die ubiquitär in Tieren, Pflanzen und Bakterien vorkommenden UDP¹-Glucuronosyl-Tranferasen (UGT) bilden eine große Superfamilie von Enzymen, die aktivierte Glucuronsäure (α -D-UDP-Glucuronsäure oder UDPGA) auf ein nucleophiles Substrat wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino- oder SH-Gruppen übertragen. Durch diese Enzyme werden z.B. Medikamente wie Paracetamol,

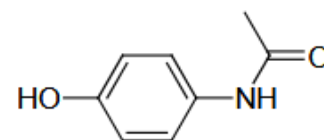


Abb.1 | Paracetamol

Phenylbutazon oder Thyroxin entgiftet, aber auch [Steroidhormone](#), [Gallensäuren](#) oder fettlösliche [Vitamine](#). Das Produkt aus dieser Reaktion ist fast immer biologisch inaktiv und wird schnell ausgeschieden. UGT-Enzyme kommen vorwiegend im [endoplasmatischen Retikulum](#) der Leber vor, finden sich aber auch in Darm-, Nieren-, Lungen- und Hautzellen. Kleinkinder haben nur geringe Konzentration an Glucuronosyl-Transferasen und reagieren daher empfindlicher auf Paracetamol.

Die Glutathion-abhängigen Enzyme sind besonders wichtig für die Verstoffwechslung von Umweltgiften im Phase-II-Metabolismus. Menschen, bei denen die Enzymaktivität einer oder sogar mehrerer Glutathion-S-Transferasen genetisch bedingt fehlt oder reduziert ist, akkumulieren elektrophile Metaboliten aus dem Phase-I-Metabolismus in ihren Zellen. Bei diesen Personen treten häufig Multiorgan- oder Krebserkrankungen auf.

Die Nomenklatur der UGT entspricht der Nomenklatur der Cytochrom P450-Enzyme. UGT1A5 ist beispielsweise eine UGT aus der Genfamilie 1, Subfamilie A und das [Isoenzym](#) 5. Bisher sind 17 menschliche UGT-Enzyme identifiziert worden, die alle in die Genfamilien 1 und 2 fallen. Mutationen in der UGT1A1 verursachen das so genannte Meulengracht-Gilbert-Syndrom und das schon bei Säuglingen zum Tod führende Crigler-Najjar-Syndrom, beides Störungen im Bilirubin-Stoffwechsel, die zur Hyperbilirubinämie führen.

Glutathion-S-Transferasen

Glutathion-S-Transferasen (GST) sind zumeist [cytosolische](#) Enzyme, die in fast allen Geweben vorkommen. Sie konjugieren verschiedene elektrophile Substrate mit dem endogenen Tripeptid [Glutathion](#). Oft werden die entstehenden Glutathion-Konjugate weiter enzymatisch verändert, indem der Glutamat-Anteil durch eine γ -Glutamyltranspeptidase und Glycin durch eine Aminopeptidase wieder abgespalten wird. Die Amino-Gruppe des verbleibenden Cysteins wird im letzten Schritt durch eine N-Acetylase acetyliert, so dass nun ein Mercaptursäure-Derivat entstanden ist. Für die löslichen GST sind beim Menschen sechs Familien beschrieben. Enzyme der π -Familie kommen dabei am häufigsten vor.

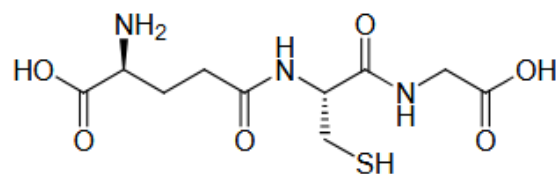


Abb.2 | Glutathion

Typische Substrate dieser Enzyme sind u.a. auch die potenziell mutagenen Aflatoxin-B₁-exo-8,9-epoxide, 1,2-Dichlor-4-nitrobenzol oder Benzo[*a*]pyren-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxid. Defekte in GST-Genen sind beim Menschen dementsprechend oft mit einem erhöhten Risiko für bestimmte Krebsarten verbunden, da solche potenziell mutagenen Metabolite dann akkumulieren können. Die Resistenz einiger Tumore gegen alkylierende Chemotherapeutika wie z.B. Cyclophosphamid oder Busulfan kann auf der gesteigerten Expression bestimmter GST-Enzyme beruhen, die diese Therapeutika schnell abbauen.

N-Acetyltransferasen

Die N-Acetyltransferasen (NATI und NATII) sind [cytosolische](#) Enzyme, die vor allem in der Leber vorkommen. Sie katalysieren die Übertragung des Acetyl-Restes vom [Cofaktor](#) Acetyl-CoA auf nucleophile Substrate. Damit sind diese Enzyme vor allem für die Entgiftung von aromatischen Aminen und Sulfonamiden von Bedeutung.

Typische Substrate sind *p*-Aminobenzoesäure oder *p*-Aminosalicylsäure (NATI) und [Coffein](#), das Anti-Bluthochdruckmittel Hydralazin, das Tuberkulostatikum Isoniazid oder das Antiarrhythmikum Procainamid (NATII).

Sulfotransferasen

Sulfotransferasen (SulT) katalysieren die Übertragung einer Sulfonyl-Gruppe von 3'-Phospho-adenosin-5'-phosphosulfat (PAPS) auf nucleophile Substrate wie Phenole, Alkohole und Amine. Die Enzyme kommen in vielen Geweben vor, besonders im Cytosol von Leber- und Nierenzellen und im Gastrointestinaltrakt. Metabolisiert werden u.a. endogene Substrate wie die [Androgene](#) Androsteron und Testosteron oder [Schilddrüsenhormone](#), aber auch Paracetamol oder Nitrophenol.

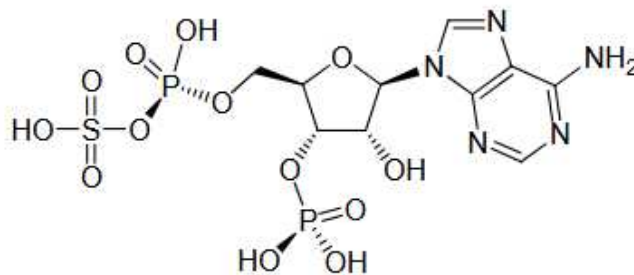


Abb.3 | 3'-Phospho-adenosin-5'-phosphosulfat (PAPS)

Methyltransferasen

Methyltransferasen katalysieren S-, O- oder N-Methylierungen. Dabei werden die aktivierten Methyl-Reste in Form von S-Adenosyl-methionin auf nucleophile Substrate wie aliphatische oder aromatische Amine, [Phenole](#), [Catechine](#) oder Thiole übertragen, so z.B. auch auf Nicotin oder N-Methylnicotinium. Methyltransferasen werden aufgrund der unterschiedlichen Substrate benannt, also z.B. Catechol-O-Methyltransferase (COMT), Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) oder Histamin-N-Methyltransferase.

Ein genetischer Defekt in der TPMT ist mit dem Auftreten einer oft lebensbedrohlichen Veränderung des Blutbildes (Pancytopenie) assoziiert, wenn die betroffenen Menschen Thiopurin-Medikamente wie Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zu sich nehmen.

Der Phase-III-Metabolismus

Was geschieht nun mit den Produkten des Phase-I- und Phase-II-Metabolismus in den Zellen? Für alle nachfolgenden Schritte hat sich der Begriff "Phase-III" eingebürgert. Als Phase-III-Reaktion wird sowohl der **Export der Fremdstoff-Konjugate** mit Hilfe von Transportproteinen oder Effluxpumpen aus der Zelle gemeint sein, aber auch der finale Export aus dem Organismus wird so bezeichnet. Bei Pflanzen ist die Phase-III-Reaktion eine Ablagerung der gebildeten Konjugate in Kompartimenten (**lokale Exkretion**), während Tiere eine **direkte Exkretion** über verschiedene Wege erreichen können:

- Exkretion über die **Niere** (renal) durch glomeruläre Filtration, tubuläre Sekretion oder Resorption bei wasserlöslichen, polaren Stoffen
- Exkretion über die **Galle** (biliär) bei wasserlöslichen, polaren Stoffe
- **intestinale Sekretion**
- **Atemluft-Exkretion** bei flüchtigen Stoffen
- Exkretion mit der **Muttermilch** bei fettlöslichen Stoffen

Für den Export aus der Zelle sind [ABC-Transporter](#), die so genannten ABC-Exportpumpen, verantwortlich. Diese membrangebundenen Proteine oder Proteinkomplexe können ungeladene [lipophile](#) Substrate transprotieren ([MDR1/P-Glycoproteine](#)) oder auch anionische Konjugate (*multidrug resistance protein* oder MRP1, MRP2 oder MRP3).