



1

### Interazione tra uno xenobiotico e un organismo

- **Processi:**
  - **Assorbimento e distribuzione**
    - Il composto entra e si localizza nell'organismo in organi e/o tessuti.
  - **Biotrasformazione**
    - Il composto viene (eventualmente) modificato, si formano metaboliti.
  - **Escrezione**
    - Il composto e/o i suoi metaboliti vengono eliminati.

gs © 2001-2019 ver 4.5 S03 - Interazione tra xenobiotici ed organismi - 2 -

2

## La tossicità di un composto dipende:

- dalla sua concentrazione nell'ambiente,
- dalla durata dell'esposizione dell'organismo alla sostanza, quindi
  - **dalla velocità dell'assorbimento e quantità di materiale assorbito,**
- dalla distribuzione nell'organismo e localizzazione in particolari distretti,
- dall'efficienza della biotrasformazione e natura dei metaboliti,
- dalla capacità della sostanza o dei suoi metaboliti di giungere in contatto con particolari strutture cellulari (*DNA*),
- dalla quantità e durata dell'immagazzinamento della sostanza o di suoi metaboliti nell'organismo,
- dalla velocità e sito di escrezione.

3

## Per esempio:

- **Assorbimento:**
  - Una sostanza molto tossica, ma poco assorbita, può essere meno pericolosa di una sostanza poco tossica ma ad alto assorbimento.
- **Biotrasformazione:**
  - Due sostanze ad uguale tossicità ed assorbimento possono essere diversamente tossiche a secondo della natura della biotrasformazione. Una può essere trasformata in un metabolita più tossico (*bioattivata*) mentre l'altra può essere trasformata in un metabolita meno tossico (*bioinattivata*).

4

## Difese cellulari

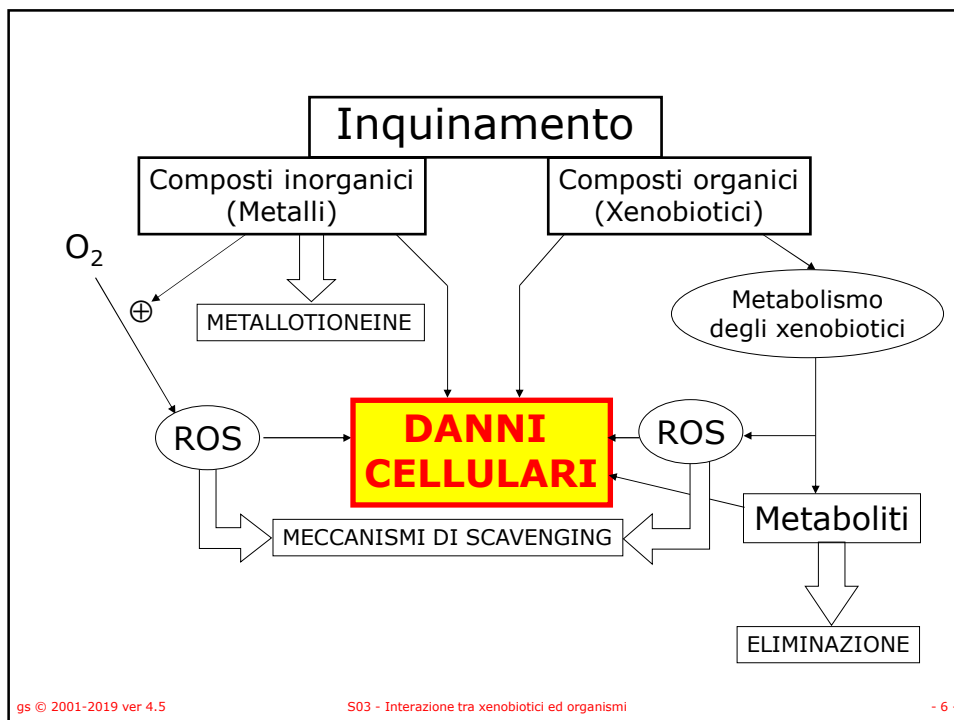
- Limitazione dell'assorbimento
- Blocco della disponibilità per il tessuto
- Conversione ad un prodotto meno tossico (metabolismo)
- Escrezione del prodotto (e/o del metabolita)
- Riparazione del danno

gs © 2001-2019 ver 4.5

S03 - Interazione tra xenobiotici ed organismi

- 5 -

5

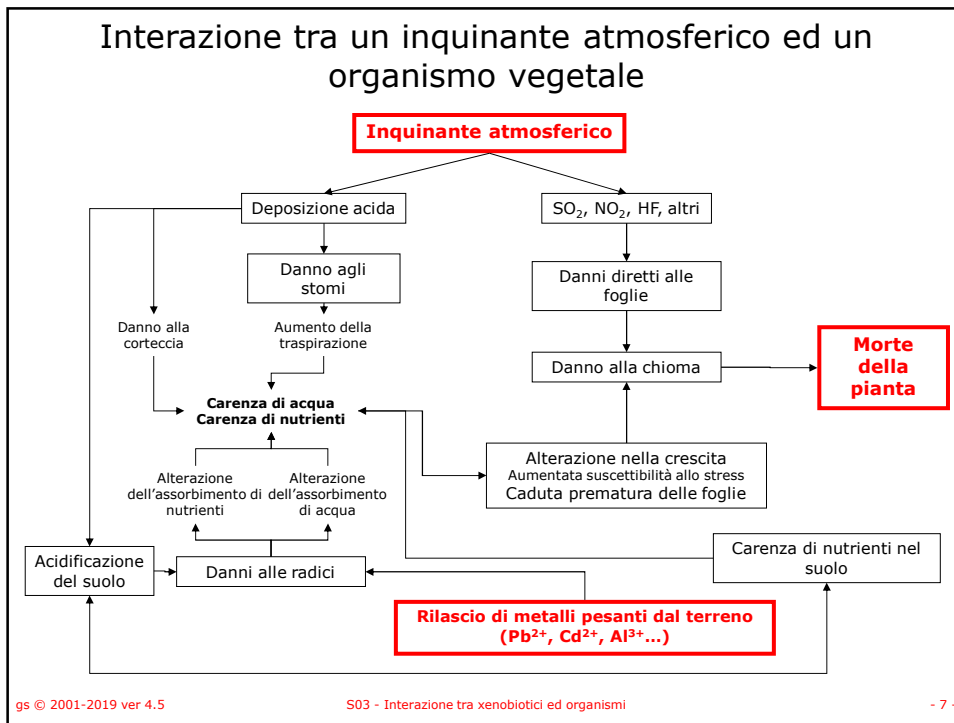


gs © 2001-2019 ver 4.5

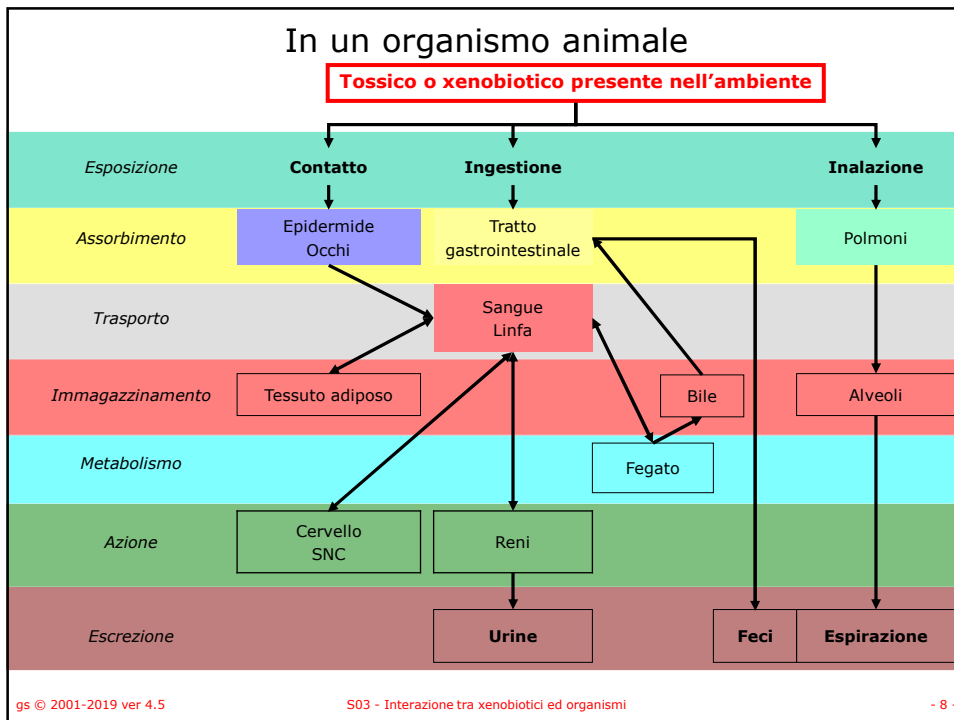
S03 - Interazione tra xenobiotici ed organismi

- 6 -

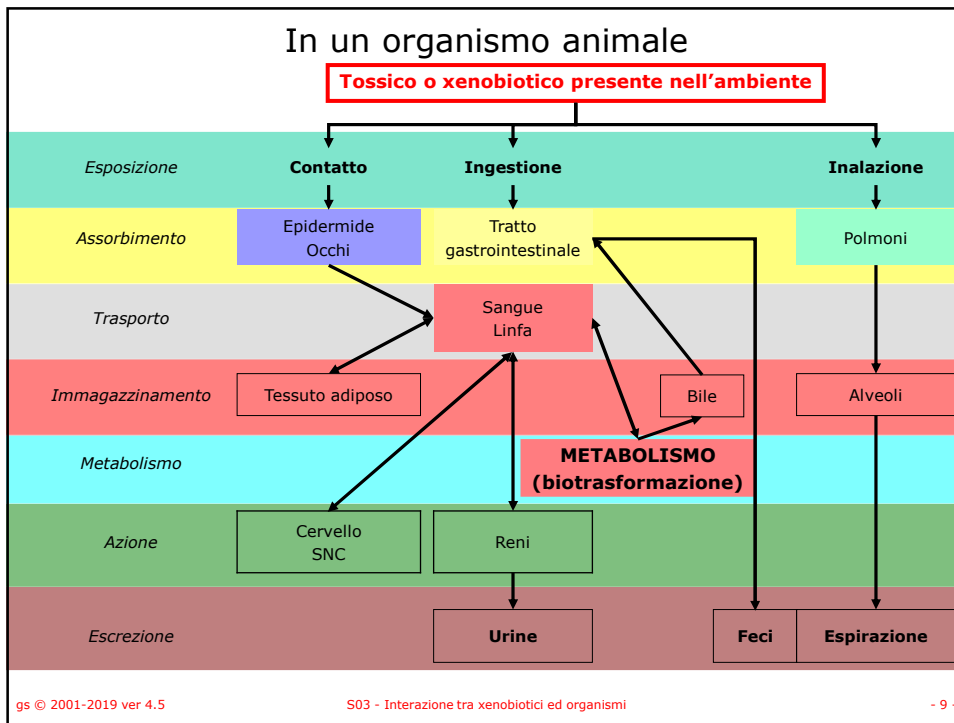
6



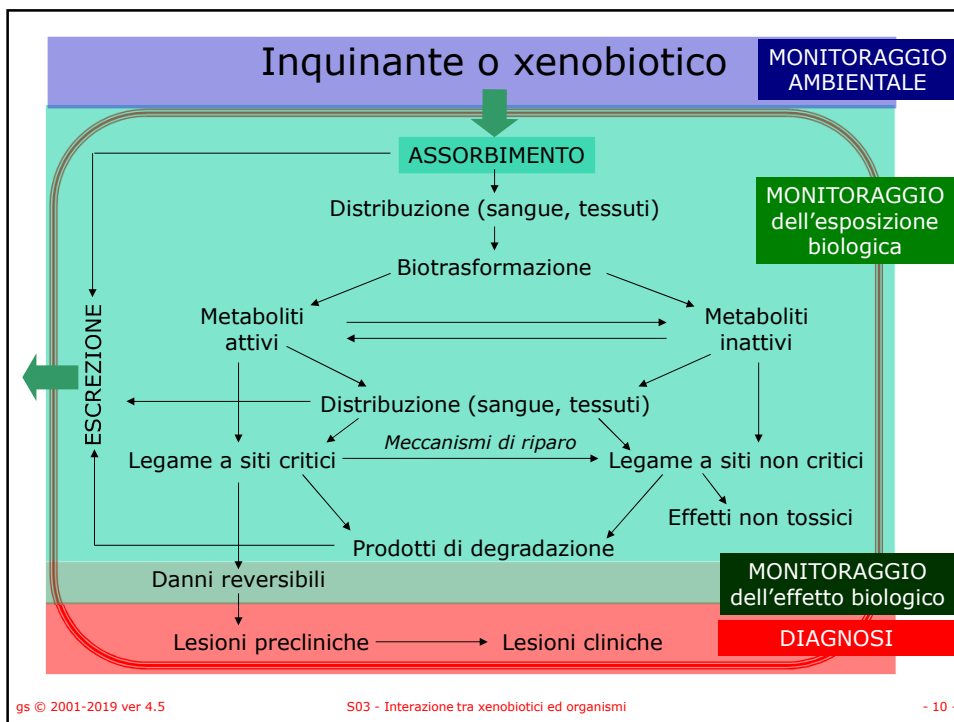
7



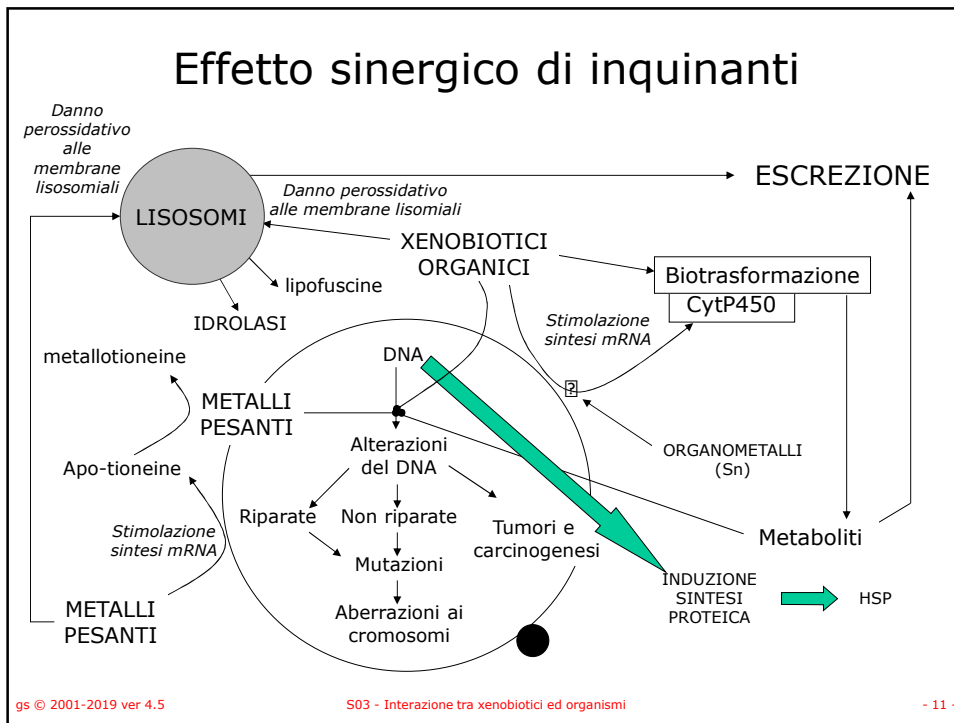
8



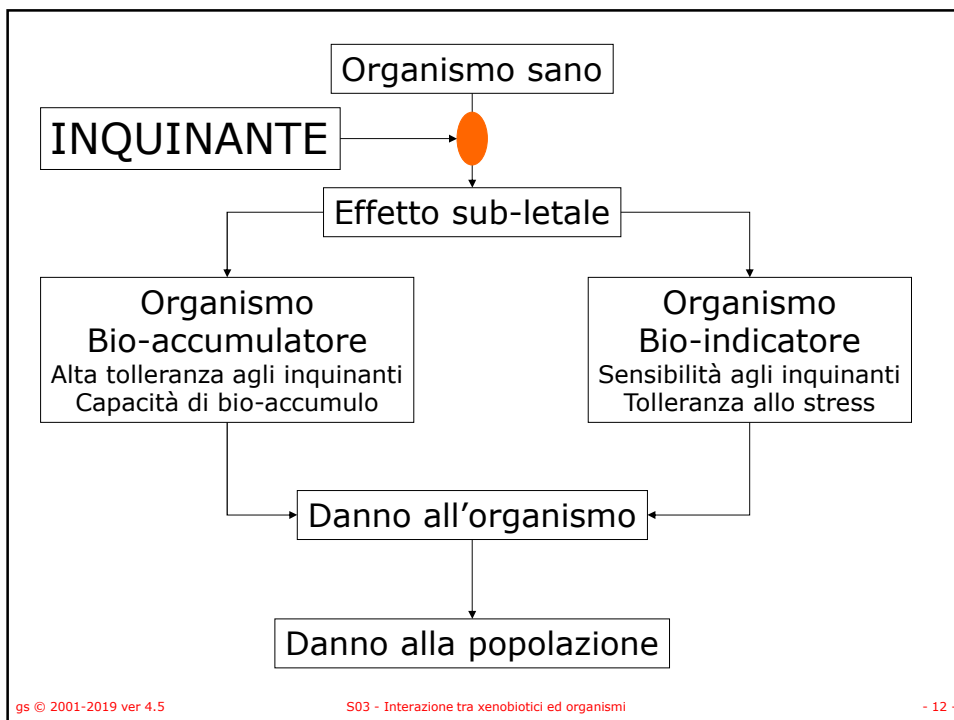
9



10



11



12

## Fattori che influenzano l'assorbimento

- Via di esposizione alla sostanza
- Concentrazione della sostanza nella zona di contatto
- Proprietà chimiche e fisiche della sostanza

13

## Principali vie di esposizione

- Tratto gastrointestinale
  - Esposizioni ad inquinanti contenuti nei cibi e nell'acqua.
- Sistema respiratorio
  - Esposizioni a inquinanti aeriformi o contenuti nell'aria.
- Pelle
  - Esposizioni ad inquinanti liquidi e solidi contenuti sia nell'aria che nell'acqua.
- Altre vie
  - Usate anche per la somministrazione di farmaci.

14

## Rapidità ed efficacia dell'esposizione

- Endovenosa
  - Inalazione
  - Intraperitoneale
  - Sottocutanea
  - Intramuscolare
  - Intradermica
  - Orale
  - Cutanea
- Più veloce
- Più lenta
- 

gs © 2001-2019 ver 4.5

S03 - Interazione tra xenobiotici ed organismi

- 15 -

15

## Rapidità ed efficacia dell'esposizione

- Endovenosa
  - **Inalazione**
  - Intraperitoneale
  - Sottocutanea
  - Intramuscolare
  - Intradermica
  - **Orale (alimenti)**
  - **Cutanea**
- Più veloce
- Più lenta
- 

gs © 2001-2019 ver 4.5

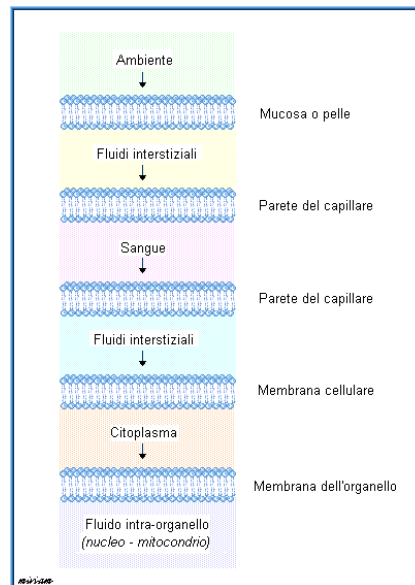
S03 - Interazione tra xenobiotici ed organismi

- 16 -

16

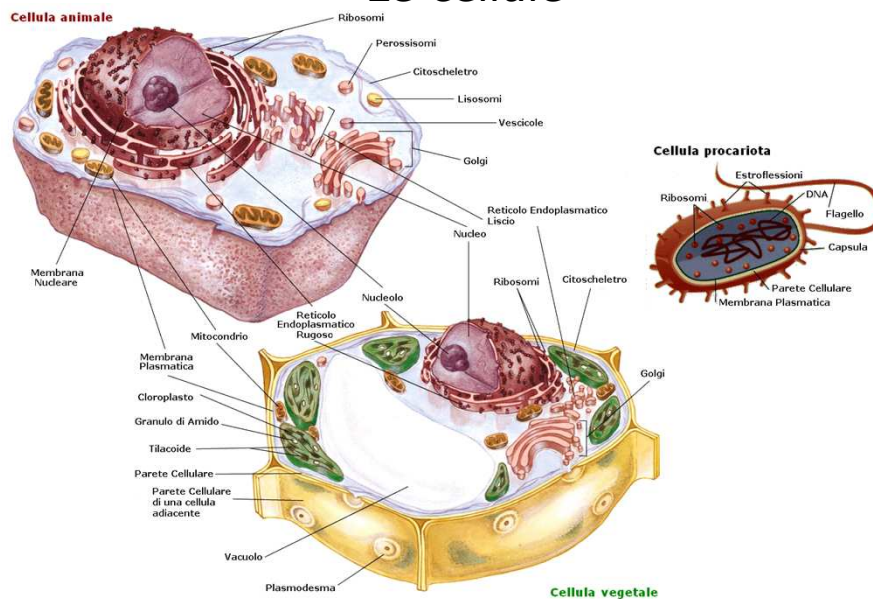


Un composto per entrare in un organismo deve passare attraverso una serie di barriere



17

## Le cellule



18

# Trasporto

19

## Diffusione passiva

- Solo molecole non cariche passano attraverso la membrana.
- La diffusione passiva richiede un gradiente di concentrazione.
- La velocità di diffusione dipende ed è limitata da:
  - gradiente di concentrazione
  - superficie disponibile

20

## Diffusione facilitata

- Permette il trasporto di molecole cariche.
- Bi-direzionale.
- Richiede uno specifico trasportatore.
- Non richiede energia (ATP).
- Richiede un gradiente di concentrazione.
- Non può funzionare contro gradiente.
- Saturabile (numero limitato di trasportatori).
- Può essere inibito competitivamente da inibitori (o modulatori) endogeni o esogeni.

## Trasporto attivo

- Meccanismo che permette il passaggio di grosse molecole che non possono utilizzare canali.
- Unidirezionale.
- Richiede uno specifico trasportatore.
- Richiede energia (ATP).
- Può lavorare contro gradiente.
- Saturabile (numero limitato di trasportatori).
- Può essere inibito competitivamente da inibitori (o modulatori) endogeni o esogeni.

## Endocitosi

- Meccanismo utilizzato per trasportare molecole cariche e/o di grandi dimensioni attraverso una membrana
- Il trasporto avviene attraverso la formazione di vescicole che possono incapsulare la molecola e muoverla attraverso la membrana.
  - Fagocitosi - movimento di particelle
  - Pinocitosi - movimento di liquidi

gs © 2001-2019 ver 4.5

S03 - Interazione tra xenobiotici ed organismi

- 23 -

23

## Metabolismo degli xenobiotici

- Rendere le molecole idrofobiche più idrofile e quindi più facilmente eliminabili:
  - dai reni
  - dai polmoni
- Legame con proteine

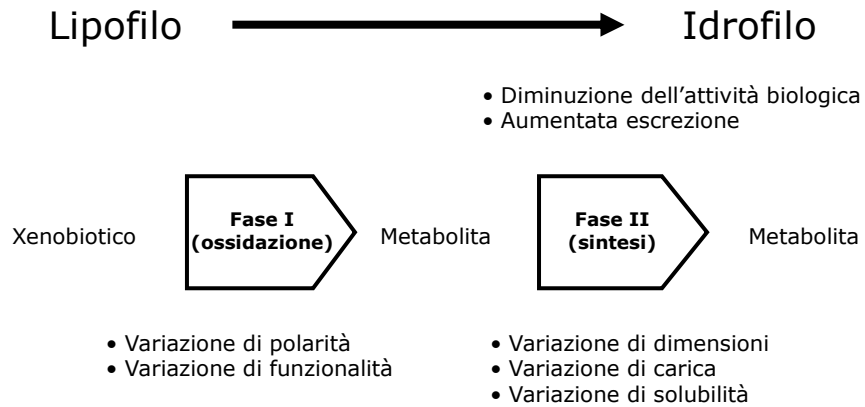
gs © 2001-2019 ver 4.5

S03 - Interazione tra xenobiotici ed organismi

- 24 -

24

## Schema generale del metabolismo degli xenobiotici



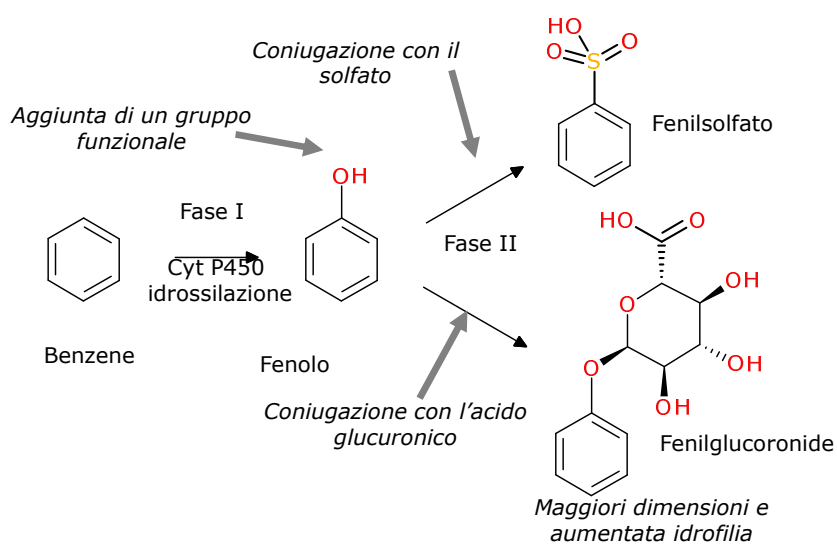
gs © 2001-2019 ver 4.5

S03 - Interazione tra xenobiotici ed organismi

- 25 -

25

## Per esempio...



gs © 2001-2019 ver 4.5

S03 - Interazione tra xenobiotici ed organismi

- 26 -

26

## Vie di escrezione

- Eliminazione renale
- Escrezione biliare (fegato)
- Altre vie o fluidi
  - Intestino
  - Polmoni
  - Sudore
  - Saliva
  - Latte
- Gli stessi meccanismi che regolano l'assorbimento regolano anche l'escrezione.

27

## Metabolismo ed escrezione sono interconnessi

- Spesso i composti idrofili sono escreti non modificati, i composti lipofili vengono invece accumulati e rimossi solo se convertiti in metaboliti idrofili
- Le trasformazioni avvengono in genere nel fegato anche se il metabolismo extraepatico (*polmoni* e *reni* per esempio) svolge una funzione importante.

28

## Meccanismi generali di azione degli inquinanti

- Alterazione o distruzione della struttura cellulare
- Reazione chimica con biomolecole
- Inibizione enzimatica
  - inattivazione di un cofattore
  - competizione con un cofattore
  - inibizione competitiva
  - effetto di metaboliti tossici
- Reazioni secondarie
  - riposte allergiche
- Reazione mediate da radicali liberi
- Alterazione di funzioni riproduttive (endocrine disruption)

## Riferimenti

- Handbook of Ecotoxicology
  - David J. Hoffman, Barnett A., Rattner G., Allen Burton, Jr., John Cairns, Jr. Eds. - LEWIS PUBLISHERS - 2003
- Environmental Toxicology - Biological and health effect of pollutants - II Edition
  - Ming-Ho Yu - CRC Press - 2005
- Environmental Stressors in Health and Disease
  - Jurgen Fuchs and Lester Packer Eds. - Marcel Dekker, Inc. 2001
- Toxins in Food
  - Waldemar M. Dabrowski and Zdzislaw E. Sikorski - CRC PRESS 2005
- Food Safety and Toxicity
  - John de Vries - CRC PRESS 1997
- BIOLOGICALLY ACTIVE NATURAL PRODUCTS: Agrochemicals
  - Horace G. Cutler and Stephen J. Cutler - CRC PRESS 1999
- **WEB**
  - Vie metaboliche:
    - KEGG: <http://www.genome.ad.jp/kegg/>
    - Degradazione degli xenobiotici: <http://www.genome.ad.jp/kegg/pathway/map/map01196.html>
  - Struttura delle proteine:
    - Protein data bank (Brookhaven): <http://www.rcsb.org/pdb/>
    - Hexpasy <http://us.expasy.org>
    - Expert Protein Analysis System: <http://us.expasy.org/sprot/>
    - Prosite (protein families and domains): <http://www.expasy.org/prosite/>
    - Enzyme (Enzyme nomenclature database): <http://www.expasy.org/enzyme/>
    - Scop (famiglie strutturali): <http://scop.berkeley.edu/>
  - Enzimi:
    - Nomenclatura - IUBMB: <http://www.chem.qmw.ac.uk/iubmb/>
    - Proprietà - Brenda: <http://www.brenda.uni-koeln.de/>
    - Expasy (Enzyme nomenclature database): <http://www.expasy.org/enzyme/>
  - Database di biocatalisi e biodegradazione: <http://umbdb.ahc.umn.edu/>
  - Citocromo P450: <http://www.icgeb.org/~p450srv/>
  - Metalloioneine: <http://www.unizh.ch/~mtpage/MT.html>
  - Tossicità degli xenobiotici: Agency for Toxic Substances and Disease Registry <http://www.atsdr.cdc.gov>

## Crediti e autorizzazioni all'utilizzo

- **Grazie a ...**
  - ... Bruna Gravina, Irene Tamburin, Christian Asirelli, Federico Caselli, Francesco Ferretti, Giuseppe Giammanco che, nell'ambito delle loro tesi di laurea in Scienze Ambientali, hanno prodotto testi, immagini, figure e diapositive, utilizzate in questa presentazione.
- Questo ed altro materiale può essere reperito a partire da:  
**[http://www.gsartor.org/pro/didattica/materiale\\_bta.html](http://www.gsartor.org/pro/didattica/materiale_bta.html)**
- Il materiale di questa presentazione è di libero uso per didattica e ricerca e può essere usato senza limitazione, purché venga riconosciuto l'autore usando questa frase:

**Materiale ottenuto dal Prof. Giorgio Sartor**  
Università di Bologna – Alma Mater

Giorgio Sartor - [giorgio.sartor@unibo.it](mailto:giorgio.sartor@unibo.it)

*Data ultima versione: 21/01/2020 11:07*