

آنزیم P450 در داروسازی

زهرا استوان، یونس قاسمی، عبدالعلی محقق زاده

گروه فارماکوگنوزی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

■ مقدمه

آنزیم‌های سیتوکروم P450 یک خانواده بزرگ از هموپروتئین‌های منواکسیژناز در پروکاریوت‌ها و یوکاریوت‌ها می‌باشند که به عنوان اکسیداز نهایی در زنجیره‌های انتقال الکترون موسوم به "سیستم‌های منواکسیژناز محتوی P450" شرکت دارند.

این آنزیم‌ها در پستانداران نقش بسیار مهمی در متابولیسم اکسیداتیو گروه گسترده‌ای از مواد برون‌زا و درون‌زا، سمیت‌زدایی مواد خارجی، متابولیسم داروها، تداخلات دارویی، بیوسنتز استروئیدها، ایجاد بسیاری از بیماری‌ها و درمان آن‌ها دارند. تاکنون بیش از

۲۳۰ ژن و شبه ژن P450 مجزا شناخته شده است.

ساختمان و مکانیسم همه‌آنزیم‌های P450 انسانی به طور دقیق شناخته نشده است. از آنجا که شناسایی ساختمان آنزیمی و محل‌های اتصال سوبسترا در طراحی داروها بسیار مورد توجه است، می‌توان با کمک آنزیم‌های P450 پروکاریوتی که شباهت بسیار زیاد با همتای یوکاریوتی خود دارند (CYP 102 در Eubacteria و CYP110 سیانوباکتریایی) ساختمان و مکانیسم عمل پروتئین‌های انسانی را طراحی کرد. همچنین می‌توان از بسیاری آنزیم‌های P450 باکتریایی در تخریب زیستی

ترکیبات پیچیده شیمیایی و آلوده کننده های محیطی استفاده کرد.

امروزه از این آنزیم ها به طور وسیعی در مطالعات فارماکوکینتیک، بررسی متابولیسم داروها، پیش بینی تداخلات دارویی، بررسی احتمال بروز عوارض جانبی وابسته به تنوع ژنتیکی، درمان بیماری ها و طراحی و توسعه داروها استفاده می شود.

■ علت نامگذاری P450

پروتئین های P450 پستانداران که برای اولین بار در میکروزوم های کبدی یافت شدند، به غشا اتصال دارند. استخراج بخش میکروزمی آن ها سوسپانسیون نسبتاً کدری را ایجاد می کند که نور را متفرق کرده و در تشخیص با اسپکتروفتومتر مشکل به وجود می آورد. جهت تشخیص ترکیب سیتوکروم P450، محلول محتوی میکروزوم به دو قسمت تقسیم می شود: یک قسمت از محلول در مجاورت CO قرار می گیرد که این محلول در مقایسه با محلول قبلی نور را در طول موج ۴۵۰ نانومتر جذب می کند. حلقه "هم" ۴ لیگاند نیتروژن دارد اما در P450 لیگاند پنجمی هم دیده می شود که مربوط به اتم گوگرد با بار منفی است. CO به آهن گروه "هم" متصل شده و در این طول موج اختلاف در جذب ایجاد می کند. علت این نامگذاری وجود یک گروه "هم" با جذب غیر معمول در طول موج ۴۵۰ نانومتر است. P در P450 از واژه pigment به معنای رنگدانه آمده است.

■ نامگذاری

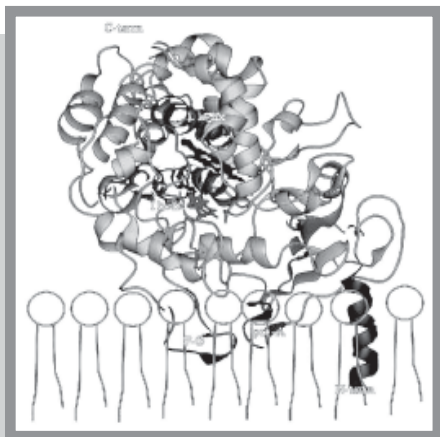
بر اساس میزان شباهت توالی ها، این پروتئین ها در یک خانواده یا زیر خانواده قرار می گیرند: توالی هایی که بیش از ۴۰ درصد شباهت دارند در یک خانواده قرار گرفته با یک عدد بیان می شوند، اگر شباهت بیش از ۶۰ درصد باشد، در یک زیر خانواده قرار گرفته و با یک حرف بیان می شوند. شماره های ۴۹ - ۱ برای خانواده های P450 پستانداران و حشرات، ۹۹ - ۵۰ برای گیاهان و قارچ ها و بالای ۱۰۰ برای پروکاریوت ها استفاده می شود.

■ نقش آنزیم های P450

این آنزیم ها در پستانداران مسوول متابولیسم داروها و ترکیبات درون زا و برون زا، سنتز استروئیدها و هموئوستاز خون می باشند. همچنین بسیاری از بیماری ها در ارتباط با این سیستم است. در گیاهان مسوول سنتز هورمون ها، فیتوالکسین، رنگدانه گل ها و احتمالاً هزاران عملکرد ناشناخته دیگر هستند. در قارچ ها از طریق تولید ارگوسترول و ایجاد بیماری در گیاهان به وسیله خنثی کردن سموم دفاعی میزبان، عمل می کنند. P450 های باکتریایی بازیگرهای اساسی در بیوسنتز آنتی بیوتیک ها بوده و بهترین کاتالیست ها در اکسیداسیون ترکیبات زنبوبیوتیک می باشند.

■ پراکنش

این آنزیم ها تقریباً در همه جا حضور دارند. در طبیعت از Archebacteria تا انسان گسترده



شکل ۱- دنباله هیدروفوب آنزیم یوکاریوتی که در غشا فسفولیپیدی قرار گرفته است

شده اند (به استثنای انتروباکترهایی مانند *E. coli*).

از آنجا که متابولیسم بیشتر ترکیبات شیمیایی در کبد انجام می‌گیرد، قسمت عمده این آنزیم‌ها در کبد قرار دارند. بعضی از آن‌ها به طور اختصاصی در کبد بیان می‌شوند مانند CYP1A2. انواعی از این آنزیم‌ها در طیف وسیعی از بافت‌های خارج کبدی مانند ریه، مغز، کلیه، جفت، روده و لکوسیت‌ها یافت می‌شوند. تاکنون ۵۳ ایزوآنزیم مختلف در انسان شناسایی شده است.

■ تفاوت P450 در پروکاریوت‌ها و یوکاریوت‌ها

پروتئین‌های باکتریایی محلول بوده و در حدود ۴۰۰ اسید آمینه دارند. تاکنون ساختار کریستالی ۶ آنزیم باکتریایی توسط اشعه ایکس شناسایی شده است.

آنزیم‌های یوکاریوتی بزرگ‌تر بوده در حدود ۵۰۰ اسید آمینه دارند، ساختمان این پروتئین‌ها بسیار شبیه پروکاریوت‌هاست با این تفاوت که یک انتهای هیدروفوب (انتهای -N) دارند که به غشا متصل می‌باشد (شکل ۱). این دنباله هیدروفوب کار شناسایی ساختمان کریستالی پروتئین‌های یوکاریوتی را با مشکل مواجه کرده است. دو محل قرارگیری این دسته از پروتئین‌ها شامل غشای داخلی میتوکندری و شبکه اندوپلاسمی است. آنزیم‌های P450 یوکاریوتی به دو صورت میتوکندریایی و میکروزومی وجود دارند.

■ ساختار

تاکنون ساختار ۸ نوع، P450 مختلف شناخته شده است. شناسایی ساختمان کریستالی P450 با اشعه ایکس انجام می‌گیرد. اولین ساختار پروکاریوتی شناخته شده مربوط به P450 cam (CYP110) می‌باشد که از *putida Pseudomonas* به دست آمده است. ساختار این پروتئین‌ها به شکل مثلث است. نصف ساختار پروتئینی از مارپیچ‌های آلفا و نصف دیگر از صفحات بتا تشکیل شده است. گروه "هم" درون این ساختار قرار گرفته است (شکل ۲). در بسیاری از این آنزیم‌ها سوبسترا به طور کامل توسط پروتئین محصور می‌شود و یک نوآرایی بزرگ جهت ورود و خروج سوبسترا ضروری است. ماهیت هیدروفوب آنزیم‌های P450 یوکاریوتی مانع از شناسایی آن‌ها با اشعه ایکس شده است. دو ساختار P450 یوکاریوتی از

طریق جداسازی انتهای هیدروفوب و ایجاد تغییراتی در این ساختار شناسایی شده اند. اولین ساختار یوکاریوتی شناخته شده مربوط به P450 2C5 خرگوش می باشد (شکل ۳).

این ساختارها و ساختارهای پروکاریوتی مانند CYP102 که شباهت بسیاری با آنزیم های P450 یوکاریوتی نشان می دهند، برای مقایسه و مدل سازی CYP پروتئین های انسانی اهمیت بسیاری دارد. همه این پروتئین ها به صورت تاخوردگی ها و مارپیچ های مشابه قرار می گیرند و تنها تفاوت های بسیار جزئی در ساختار این پروتئین ها، اختصاصی بودن آن ها را جهت سوبستراهای خاص تعیین می کند. شش توالی تشخیص سوبسترا در همه این پروتئین ها شناسایی شده است.

■ تقسیم بندی

بر اساس تشابه توالی همه P450 ها به دو



شکل ۲- ساختار آنزیم پروکاریوتی CYP110

دسته اصلی تقسیم می شوند:

دسته B: P450 های پروکاریوتی سه جزئی و 450 های یوکاریوتی قارچی به جز CYP55 به این دسته تعلق دارند.

دسته E: سایر ایزوفرم های شناخته شده دیگر جزو این دسته قرار دارند. این دسته خود به پنج گروه تقسیم می شود. که گروه دوم این دسته بسیار گسترده بوده شامل (CYP102) Eubacteria، سیانوباکترها (CYP110)، قارچ ها (CYP52, 53, 56)، حشرات (CYP6, 4) و پستانداران (CYP3, 4, 5) می باشد.

حضور دو P450 پروکاریوتی در این گروه تکامل این پروتئین ها و تبدیل گروه B به E را قبل از به وجود آمدن یوکاریوت ها نشان می دهد.

در روش دسته بندی، دسته بندی بر اساس اجزای احیاکننده از آنجایی که این آنزیم ها به عنوان اکسیداز نهایی در زنجیره انتقال الکترون نقش دارند، بر اساس اجزای دهنده الکترون به دو دسته تقسیم می شوند:

□ گروه اول

شامل آنزیم های میتوکندریایی و بیشتر پروتئین های باکتریایی می شود. انتقال الکترون به P450 از طریق FAD یا FMN ردوکتاز وابسته به NADH انجام می شود. این سیستم ها به صورت سه جزئی عمل می کنند.

Mitochondrial: NADPH - adrenodoxin reductase - adrenodoxin - P450

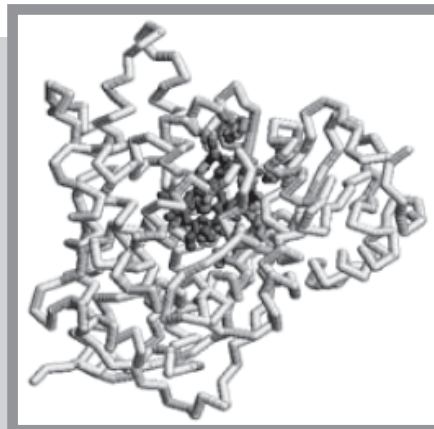
Most Bacterial P450: NADH - Ferredoxin reductase - Ferredoxin - P450

اپوکسیداسیون، N و S و O - دآلکیلاسیون و پراکسیداسیون می باشد.

مکانیسم واکنش اکسیداسیون در بیشتر آنزیم های P450 به صورت زیر می باشد: سوبسترا به فرم فریک ۶ وجهی با اسپین پایین (I) متصل شده باعث تبدیل آن به کمپلکس فریک ۵ وجهی می شود (II) که پس از احیا توسط الکترون به کمپلکس فرس پنج وجهی با اسپین بالا تبدیل می گردد (III). سپس اکسیژن به کمپلکس (III) متصل شده و ساختار نیمه پایدار ۶ وجهی با اسپین پایین به وجود می آید (VI). سپس کمپلکس فریک (VI) و حد واسط (VII) تشکیل می شوند. اتم اکسیژن از (VII) به سوبسترا متصل شده و (I) دوباره تشکیل می گردد (شکل ۴).

■ نقش در بیماری ها و درمان

جهش در ژن های سیتوکروم P450 یا کمبود آنزیم های آن مسؤول بسیاری از بیماری ها در انسان است. همچنین این آنزیم با حضور گسترده در بخش های مختلف بدن و نقش بسیار مهمی که در اکسیداسیون دارد، می تواند در تولید ترکیبات مضر که منجر به بروز انواع اختلالات می شود یا برعکس در غیر فعال کردن ترکیبات مضر یا تولید ترکیبات مفید نقش داشته باشد. مشکلات مربوط به P450 اغلب مسؤول اختلالاتی از نوع پورفیریا است. سایر اختلالاتی که مربوط به این آنزیم است شامل بیماریهای دستگاه عصبی، کبدی، قلبی - عروقی و انواع سرطان ها می باشند.



شکل ۳- آنزیم یوکاریوتی CYP2C5

□ گروه دوم

شامل آنزیم هایی است که در شبکه اندوپلاسمی یوکاریوت ها قرار دارند (آنزیم های P450 میکروزومی). این آنزیم ها تنها به یک جز احیاکننده نیاز دارند. در این ها سیتوکروم b5 به عنوان دهنده الکترون عمل می کند. (Cytochrome P450 BM3 (P102) پروکاریوتی هم در این دسته قرار دارد.

NADH - Cytochrome b5 Reductase -
Cytochrome b5 - P450

■ واکنش ها

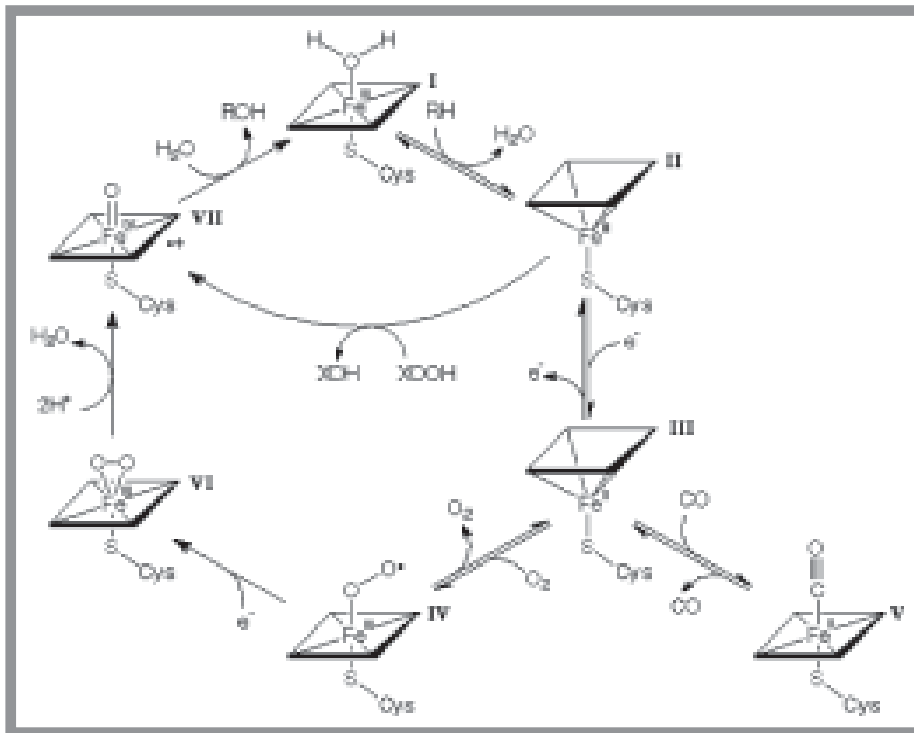
مشهورترین واکنشی که توسط این آنزیم ها کاتالیز می شود، هیدروکسیلاسیون سوبستراهای لیپوفیل است. علاوه بر این، پروتئین های P450 قادر به انجام طیف وسیعی از واکنش های دیگر هم هستند. این واکنش ها شامل N - اکسیداسیون، سولفوکسیداسیون،

الف - بیماری‌های عصبی

بافت عصبی سری ژن های P450 منحصر به فرد خود را دارد که متفاوت با سایر بافت‌ها بیان می‌شود. این P450ها و متابولیت‌های آنها مسؤول بسیاری از اعمال حیاتی در مغز می‌باشد. این آنزیم‌ها و سوبستراهای متابولیک آنها در بیماری‌زایی و درمان اختلالات سیستم عصبی مرکزی از جمله آسیب‌های حاد عروق مغزی، آلزایمر، پارکینسون، صرع، MS و اختلالات روانی از جمله اضطراب و افسردگی نقش دارد.

ب - بیماری‌های کبدی

CYPهای کبدی در آسیب‌زایی بسیاری از بیماری‌های کبدی از جمله تبدیل دارو به متابولیت‌های سمی و بروز سمیت کبدی (مانند هالوتان و استامینوفن) و فعال کردن ترکیبات کارسینوژن نقش دارند. اتصال کووالان متابولیت‌های سمی به CYP باعث تشکیل آنتی‌بادی‌های ضد CYP شده و مسمومیت کبدی وابسته به فعال شدن پاسخ ایمنی را سبب می‌شود. از طرف دیگر، متابولیسم داروها در بیماران کبدی مختل شده



شکل ۴- مکانیسم واکنش اکسیداسیون

و باعث بروز مشکلات زیادی از جمله تشدید عوارض جانبی و افزایش فراهمی زیستی مخصوصاً در مورد داروهایی که پنجره درمانی باریکی دارند، می شود.

ج - بیماریهای قلبی - عروقی

طبق مطالعات به عمل آمده به نظر می رسد سیستم های آنزیمی داخل سلولی از جمله خانواده P450 منبع تولید رادیکال های فعالی باشند که مسوول اکسیداسیون LDL که یک مرحله اولیه در ایجاد آترواسکلروز است، می باشد. نقش عواملی مانند دیابت و سیگار در تنظیم این دسته از آنزیم های P450 آئورتی در حال بررسی است. از طرف دیگر، مطالعاتی که روی مدل های موش ترانسژن انجام گرفته نشان داده که CYP2J2 (که در قلب فراوان است) و محصولات ایکوزانوئیدی آن نقش حیاتی در میوسایت های قلبی و عملکرد اندوتلیال بازی کرده، احتمالاً مسوول کاهش التهاب عروقی و بهبود عملکرد قلبی پس از ایسکمی می باشد.

د - سرطان

خصوصیات سمیت زدایی این آنزیم کمک می کند که ترکیب سیتوتوکسیک قبل از ایجاد سمیت برگشت ناپذیر از بدن خارج شود و از طرف دیگر، باعث فعال شدن سیستمی بسیاری از داروهای سیتوتوکسیکی که امروزه تجویز می شوند، گردیده و عوارض جانبی مربوط به این داروها را موجب می شود. بسیاری از آنزیم های P450 ترکیبات پیش کارسینوژن را به حد واسطه های genotoxic تبدیل می کنند. همچنین شواهدی از نقش پلی مورفیسم در

استعداد ابتلا به انواعی از سرطان ها در دسترس است. بسیاری از تومورها در مقایسه با بافت معمولی ایزوفرم های خاص P450 را بیان می کنند. بر این اساس نسل جدیدی از داروهای ضد سرطانی طراحی و وارد فاز بالینی شده است. این پیش داروها توسط ایزوفرم هایی که بیان آن ها یا فعالیت کاتالیز اختصاصی آن ها به سلول های سرطانی محدود می گردد، فعال شده شیمی درمانی هدفمند با حداقل سمیت را امکان پذیر می کند.

■ نقش P450 در تداخل های دارویی

از آنجایی که طیف وسیعی از داروها توسط این آنزیم ها متابولیزه شده و به ترکیبات محلول و قابل حذف از بدن و یا ترکیبات فعال و موثر تبدیل می شوند، تداخل های دارویی بسیاری با دخالت P450 اتفاق می افتند. تداخلات دارویی اغلب حاصل مهار و القای آنزیمی است. با آگاهی از داروهای مهار کننده و القا کننده ایزوآنزیم های P450 و سوبستراهای آن ها می توان بسیاری از تداخل های دارویی را پیش بینی کرده و از وقوع آن ها جلوگیری کرد.

الف - مهار کننده ها

مهار کننده P450 ترکیبی است که متابولیسم سوبسترای آنزیم را از طریق کاهش میزان یا فعالیت آنزیم، کاهش می دهد. این روند معمولاً رقابتی و برگشت پذیر است. مدت زمان مهار آنزیم به نیمه عمر داروی مهار کننده وابسته است. اثر مهار کننده به نوع سوبسترا بستگی دارد. از آنجایی که معمولاً این مهار کننده ها برای

یک ایزوفرم خاص از P450 اختصاصی تر عمل می‌کنند، اگر داروی مصرفی سوبسترای همان ایزوفرم باشد، اثر بسیار مشهودتر است.

ب - القا کننده‌ها

القا کننده‌ها میزان آنزیم را افزایش می‌دهد و این عمل را از طریق اتصال مستقیم به قسمتی از DNA که مسؤول بیان ژن است انجام داده، باعث افزایش رونویسی ژن و میزان آنزیم می‌شود. افزایش میزان آنزیم به معنای افزایش سرعت متابولیسم سوبستراهای آن آنزیم است. بر خلاف مهار آنزیمی، القا حتی پس از متوقف کردن مصرف دارو چندین روز باقی می‌ماند. بعضی از القاکننده‌ها قادرند چندین ژن را با هم فعال کنند. ریفامپین و فنوباربیتال دو مورد از قوی‌ترین القاکننده‌های P450 هستند.

■ نقش P450 در طراحی و توسعه دارو و صنایع داروسازی

از آنجا که آنزیم‌های P450 در متابولیسم طیف وسیعی از داروها نقش دارند، فعالیت این آنزیم‌ها بر روی این سوبستراها، معیاری از رفتار فارماکوکینتیک بیشتر ترکیبات دارویی است. طی ۱۵ - ۱۰ سال اخیر روش‌های برون‌تنی با استفاده از آنزیم‌های P450 نقش بسیار مهمی در مطالعات توسعه دارویی پیدا کرده است و جهش سریعی در آزمایش‌های درون‌تنی حیوانی به سمت روش‌های آنزیمی صورت گرفته است. با این روش‌ها می‌توان شرایط درون‌تنی را در بدن پیشگویی کرد. استفاده از آنزیم‌های P450 در شرایط برون‌تنی جهت بررسی الگوی

متابولیسم و غربال‌گری داروها بر اساس میزان فراهمی زیستی، سمیت محصولات متابولیسم، خصوصیات شیمیایی محصولات، القای آنزیمی و پیش‌بینی تداخلات دارویی از طریق بررسی نوع آنزیم‌های P450 دخیل در متابولیسم به کار می‌رود. این مدل‌ها بسیار مورد توجه شرکت‌های داروسازی قرار دارند. این شرکت‌ها بر اساس این روش‌ها ترکیباتی را که توسط CYP‌های پلی‌مورف متابولیزه شده و در نتیجه عوارض جانبی متفاوتی بر اساس تنوع ژنتیکی در جمعیت نشان داده و تنظیم دوز و مطالعات فارماکوکینتیک را مشکل می‌کنند، حذف می‌کنند. همچنین این مدل‌ها در نبود مدل‌های حیوانی مناسب اطلاعاتی را قبل از تنظیم دوز در انسان و انتخاب مناسب‌ترین مطالعات بالینی در اختیار این شرکت‌ها قرار می‌دهند.

این روش‌ها شامل "سیستم‌های سلولی"، "میکروزوم‌ها" و "محصولات نوترکیب" می‌باشد. در "سیستم سلولی" از تکه‌هایی از کبد انسان و یا سلول‌های کبد انسان استفاده می‌شود. در این روش همه آنزیم‌های P450 و سایر آنزیم‌های میکروزومی و سیتوزولی دخیل در متابولیسم نقش دارند.

"میکروزوم‌ها" از بافت کبد منجمد شده به دست می‌آیند. با کمک این‌ها می‌توان مدل تبدیل زیستی مناسبی برای سوبسترای خاص P450 به دست آورد.

بسیاری از مطالعات با آنزیم‌های خالص شده از کبد انسان انجام می‌گیرد اما به دلیل مشکلات تکنیکی در خالص‌سازی، بیان هترولوگ این

نداشته است. خالص سازی این پروتئین ها در حال انجام است. این پروتئین ها همراه با NADPH-P450 Reductase و در صورت نیاز Cytochrome b5 جهت واکنش های کاتالیک استفاده می شوند. تلاش هایی جهت بیان هم زمان P450، NADPH-P450 Reductase و Cytochrome b5 در حامل های باکتریایی در حال انجام است، اگرچه در تلاش های اولیه سطح بیان بسیار پایین بوده است.

شناسایی ساختار کریستالی P450 و محل های اتصال دارو در طراحی داروهای کاندید بررسی های بالینی، بسیار مورد توجه صنایع داروسازی است. برای مثال شرکت Astrazenca که یکی از ۵ شرکت بزرگ داروسازی در دنیا می باشد، از این روش در طراحی سریع ترکیبات خود استفاده می کند. این ساختارهای فضایی می توانند جهت تغییر دادن داروهای موجود به سمت سوبستراهای ضعیف تر یا سوبستراهای بهتری برای مهم ترین ایزوآنزیم های متابولیزه کننده (3A4 و 2C9) به کار روند. سوبستراهای ضعیف P450 قبل از حذف، مدت بیشتری در بدن می مانند که این مساله می تواند برای صنایع داروسازی بسیار ایده آل باشد.

■ کاربرد آنزیم های P450 باکتریایی

آنزیم های P450 در باکتری ها مسئول تجزیه هیدروکربن های متعدد و بیوسنتز آنتی بیوتیک هایی از جمله اریترومايسين و مایسینامایسین هستند. این آنزیم ها در

ژن ها در رده های سلولی مختلف انجام شده است. از جمله، این ژن ها در رده های سلولی لئفوبلاستویید انسان و VC9 همستر چینی بیان شده که هر دو به صورت تجاری قابل دسترسی است. گرچه این سلول ها خود دارای پروتئین های لازم برای فعالیت این آنزیم (Cytochrome b5, NADPH-P450 Reductase) هستند، سطح بیان این ژن ها پایین بوده، هزینه بر هستند و نیاز به آنالیزهای دقیق دارند. بنابراین، بیان این ژن ها در سیستم های ساده تر مانند مخمر، Baculovirus و باکتری انجام شده است. سلول های مخمر این دو دسته پروتئین را خود تولید می کنند اما این دو آنزیم با P450 پستانداران جفت نشده و سطح بیان پایین است. بنابراین، امروزه از مخمرها استفاده چندانی نمی شود. بیان Baculovirus در سلول های حشره بسیار مورد توجه است. سیستم هایی طراحی شده اند که هم NADPH-P450 Reductase و هم یک ایزوآنزیم خاص P450 را بیان کرده و میکروزوم های جدا شده از سلول های حشره قادر به اکسیداسیون سوبستراهای P450 با سرعت قابل قبول هستند. موانع موجود شامل گران بودن محیط کشت و نیاز به "هم" یا پیش سازهای خاص می باشد. گرچه تلاش های اخیر برای بیان P450 پستانداران در باکتری ها ناامیدکننده بوده، به کمک یک سری تغییرات تکنیکی تاکنون ۲۵، P450 در E.coli بیان شده که در همه موارد یک سری تغییرات در انتهای N لازم بوده است. طبق مطالعاتی که تاکنون انجام گرفته این تغییر اثری در فعالیت کاتالیک

باکتریایی می باشد که در گروه ۲ از دسته E قرار می گیرند. بنابراین، شناسایی ساختمان این آنزیم ها در شناسایی ساختار سه بعدی آنزیم های یوکاریوتی که متصل به غشا بوده و تعیین ساختار سه بعدی آن ها امکان پذیر نیست، بسیار کمک کننده خواهد بود. احتمالاً از این آنزیم ها می توان در مدل سازی متابولیسم ترکیبات دارویی توسط آنزیم های انسانی استفاده کرد. همچنین با شناسایی نقش این آنزیم ها و واکنش های اختصاصی کاتالیز شونده توسط آن ها می توان در بیوترانسفرماسیون سوپستراهای اختصاصی از آن ها استفاده کرد.

منابع

1. Feiters MC. Rowan AE. Nolte RJM. From simple to supramolecular cytochrome P450 mimics. *Chem Soc Rev.* 2000; 29: 375-384.
2. Rooney PH. Telfer C. Mcfadyen MC. Melvin WT. Murray GI. The Role of Cytochrome P450 in Cytotoxic Bioactivation: Future Therapeutic Directions. *Curr Cancer Drug Targets.* 2004; 4: 257-265.
3. Rodrigues AD. Rushmore TH. Cytochrome P450 Pharmacogenetics in Drug Development: In Vitro Studies and Clinical Consequences. *Curr Drug Metab.* 2002; 3: 289-303.



سمیت زدایی اکسیداتیو و حذف مواد شیمیایی آب گریز مضر و کاتالیز واکنش های کلیدی در تخریب زیستی ترکیبات سنگین توسط میکروارگانیزم ها نقش دارند. اگرچه دانسته های اندکی در مورد ساختار و خصوصیات بیشتر P450 های باکتریایی وجود دارد، نقش اکثر این آنزیم ها ناشناخته است. به هر حال چون این آنزیم ها بهترین کاتالیزست ها در اکسیداسیون ترکیبات زئوبیوتیک می باشند، پتانسیل قابل ملاحظه ای برای جداسازی آنزیم های P450 باکتریایی جدید و آنزیم های اختصاصی جهت کاتالیز سوپستراهای خاص وجود دارد.

همچنین پیشرفت های قابل ملاحظه ای در زمینه بیان پروتئین های P450 پستانداران در میکروارگانیزم ها و استفاده از آن ها در تجزیه ترکیبات پیچیده شیمیایی انجام گرفته است.

■ P450 در سیانوباکترها

سیانوباکترها ساده ترین موجودات پروکاریوت فتوسنتزکننده اند که بعضی در محیط پیرامون قادر به تولید سلول های هتروسیست در شرایط کمبود نیتروژن هستند. هتروسیست ها سلول هایی با دیواره زخیم و تثبیت کننده نیتروژن می باشند. تاکنون ۲۸، P450 در سیانوباکترها شناسایی شده است. بعضی از این پروتئین ها مانند CYP110 که در *Anabaena* شناسایی شده توالی مشابه پروتئین های یوکاریوتی دارد و از این نظر حائز اهمیت است که از محدود سیتوکروم های