

**Основные закономерности метаболизма биогенных и чужеродных лекарственных средств. Роль микросомальных ферментов в метаболизме лекарств. Микросомальная монооксигеназная система. Основные реакции превращений лекарств в организме. Конъюгационные реакции превращения лекарств в организме. Факторы, влияющие на метаболизм лекарств.**



**Лектор: проф. Василенко Ю.К.**

# План лекции:



1. Основные закономерности метаболизма ксенобиотиков.
2. Микросомальная монооксигеназная система.
3. Основные реакции превращений лекарств в организме.
4. Конъюгационные реакции превращения лекарств в организме.
5. Факторы, влияющие на метаболизм лекарственных средств.



Большинство лекарственных средств является для организма чужеродными веществами - ксенобиотиками, не входящими в биотический круговорот и способными, наряду с нормализацией физиологических процессов, оказывать токсический эффект. Вследствии этого они подвергаются метаболическим превращениям и выведению из организма. В метаболизме ксенобиотиков выделяют три основные фазы:

1. Всасывание
2. Биотрансформация
3. Выведение



Различают две фазы биотрансформации:

1. Реакции **окисления, восстановления, гидролиза;**

2. **Реакции конъюгации** – взаимодействие ксенобиотиков или их метаболитов с различными эндогенными гидрофильными молекулами.

Основной целью приведенных выше реакций является снижение липофильности (повышение растворимости в воде) ксенобиотиков для последующего выведения.

**Чужеродные вещества:**

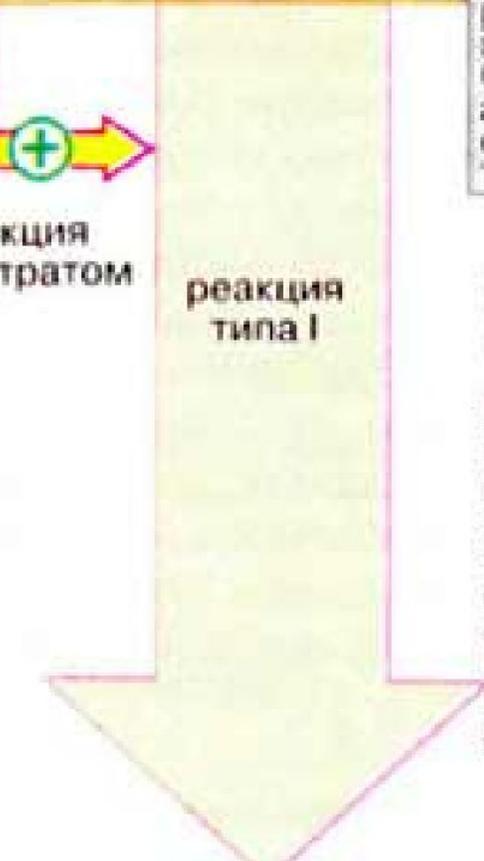
ксенобиотики, лекарственные вещества, консерванты, средства смягчения воды, красители, пестициды и др.

**Эндогенные вещества:**

стероидные гормоны и др. низкомолекулярные сигнальные вещества, желчные пигменты

плохо растворимы в воде, биологически активны, отчасти токсичны

индукция субстратом



реакция типа I

**Реакция I (модификация):**

гидролитическое расщепление (гидролиз), гидроксילирование, эпоксилирование, дезалкилирование, дезаминирование, восстановление, метилирование, десульфирование

модифици-  
рованный  
продукт

+

индукция  
субстратом

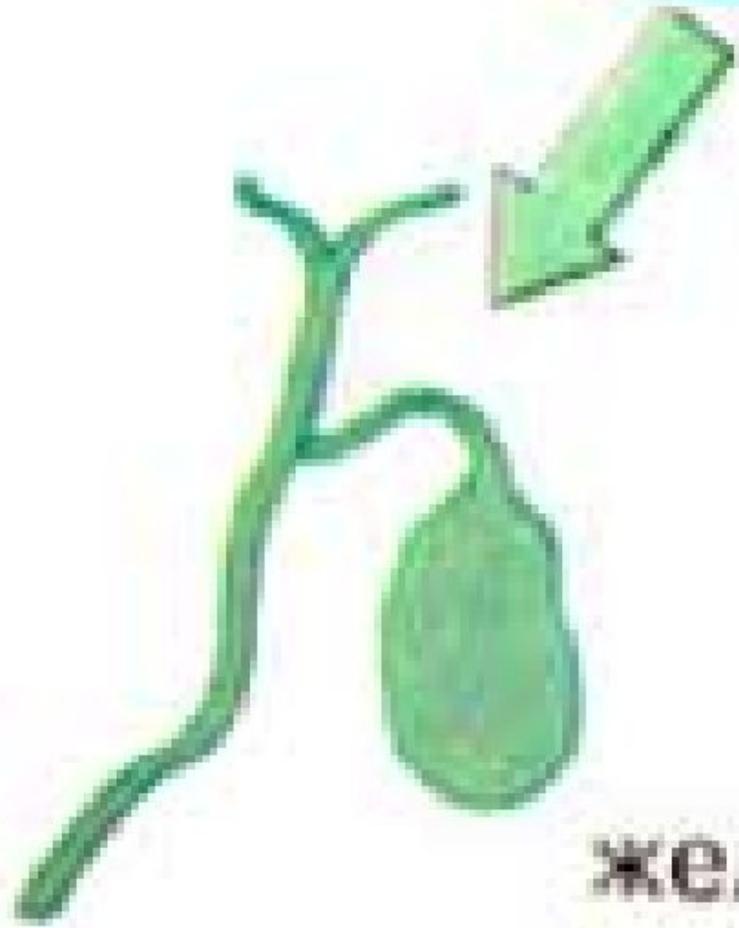
реакция  
типа II

**Реакция II  
(образование  
конъюгатов):**

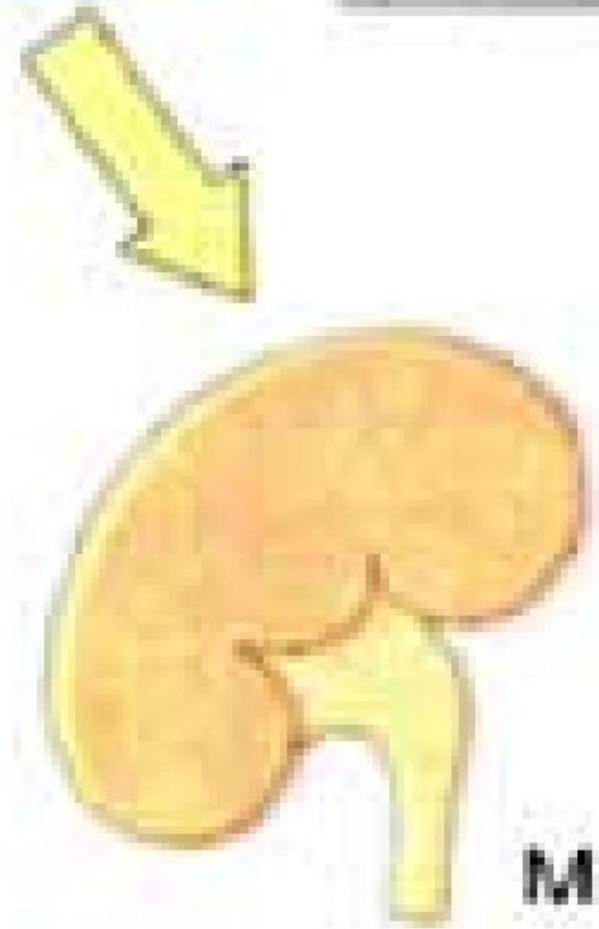
глюкуронидов,  
сернокислых  
эфиров,  
амидов с глицином  
и глутаминовой  
кислотой

**КОНЬЮГАТ**

водорастворимы, неактивны, нетоксичны



**ЖЕЛЧЬ**



**МОЧА**

# Микросомальная монооксигеназная система



Микросомальное окисление – это последовательность реакций с участием **оксигеназ** и **НАДФН**, приводящих к внедрению атома кислорода в состав неполярной молекулы и появлению у нее гидрофильности и повышает ее реакционную способность. Окислительный метаболизм липофильных субстратов, происходящий в мембранах животных клеток (эндоплазматическом ретикулуме, митохондриях и других мембранах), играет ключевую роль во многих метаболических и регуляторных процессах и является биохимической основой многих клеточных функций: среди них такие, как синтез холестерина, десатурация жирных кислот, перекисное окисление мембранных липидов, синтез стероидных гормонов, витамина D<sub>3</sub>, метаболизм простагландинов, тироксина, метаболизм огромного числа ксенобиотиков, включая лекарства и химические канцерогены.

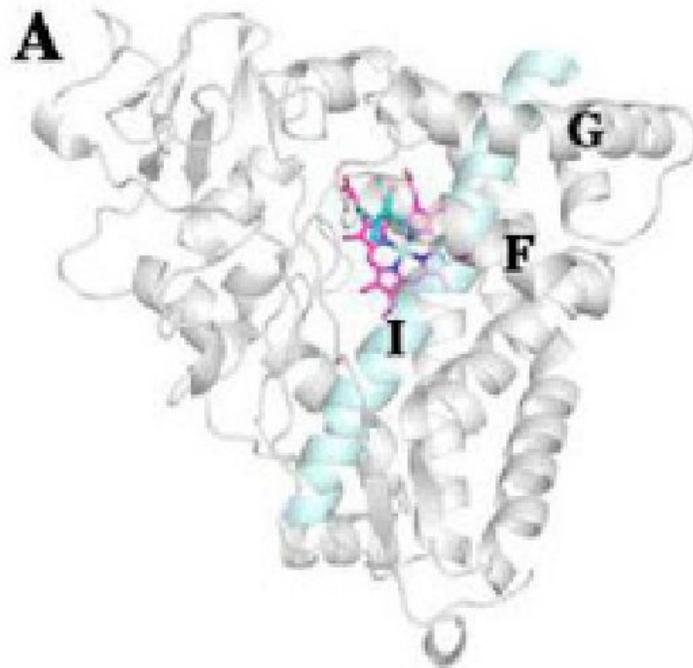


Окислительные реакции этого типа осуществляются мультиферментной системой(ферменты организуют короткие цепи, которые заканчиваются цитохромом Р450), главными компонентами которой считаются содержащая флавин НАДФН-цитохром Р-450 редуктаза и обширное семейство гомологичных гем-содержащих белков, объединяемых под именем цитохрома Р-450. Цитохром Р-450 является хромопротеином, в структуре которого заключено железо с переменной валентностью (2+ в покое, 3+ при активности).





## Структура Р450-х цитохромов



- Масса 40—55 кДа
- Бывает водорастворимым и встроенным в мембрану
- Длинная спираль I пронизывает цитохром насквозь и помогает взаимодействию с субстратом и кислородом
- Спирали F и G обуславливают подвижность цитохрома

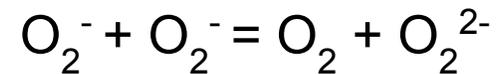
Рисунок 1 – Кристаллическая структура цитохрома P450cam



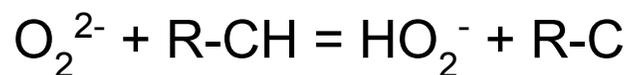
1) восстановления кислорода до супероксидного радикала, катализируемое НАДФН:цитохром Р-450-редуктазой внутри мембраны, где концентрация  $O_2$  в 4-5 раз больше, чем в окружающей мембрану водной фазе



2) реакция дисмутации  $O_2^-$  с образованием пероксидного аниона



В водных растворах (где достаточно высока концентрация протонов и где обычно изучаются реакции с участием радикалов кислорода) эта реакция высокоэкзотермична и идет с огромной скоростью, но в апротонной среде (внутри мембраны) эта реакция должна быть резко сдвинута влево, поскольку анион перекиси водорода  $O_2^{2-}$  нестабилен и для его стабилизации требуется присоединение протона. Энергия, выделяемая при присоединении  $H^+$  к  $O_2^{2-}$ , сравнима с энергией, необходимой для отрыва протона от окисляемого субстрата и поэтому в присутствии липофильных субстратов (R-CH) становится возможной реакция, приводящая к образованию соответствующих карбанионов (R-C-)



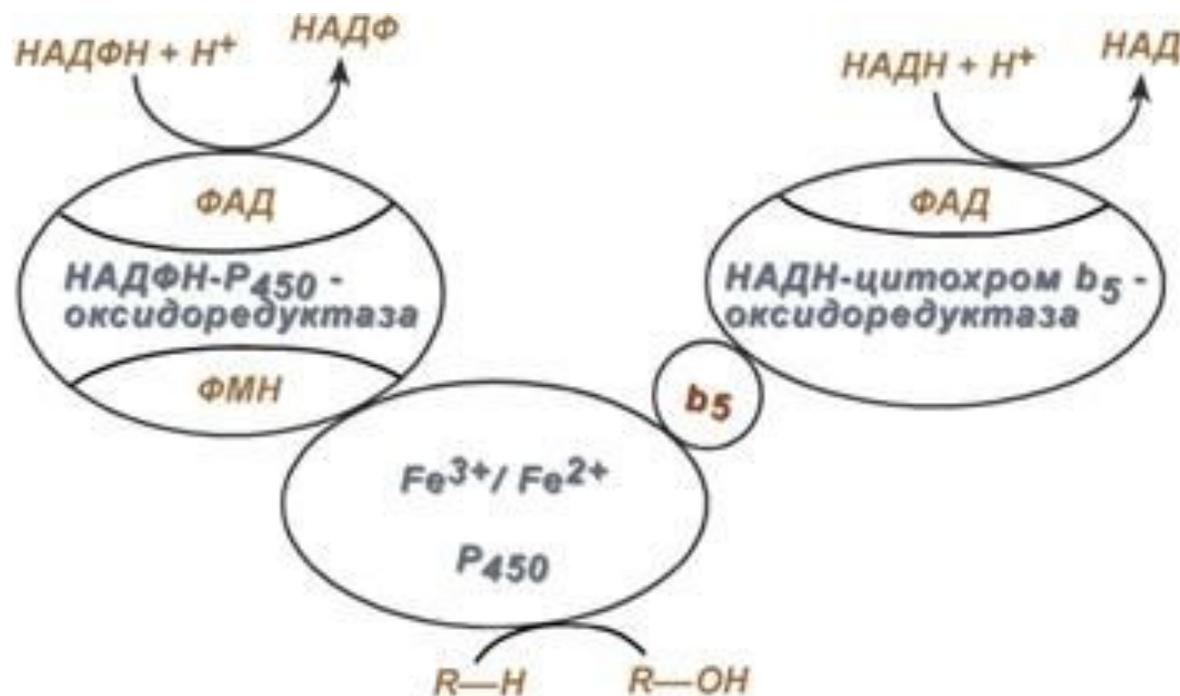


Цитохром  $P_{450}$  взаимодействует с молекулярным кислородом и включает один атом кислорода в молекулу субстрата, способствуя появлению (усилению) у нее гидрофильности, а другой – в молекулу воды.

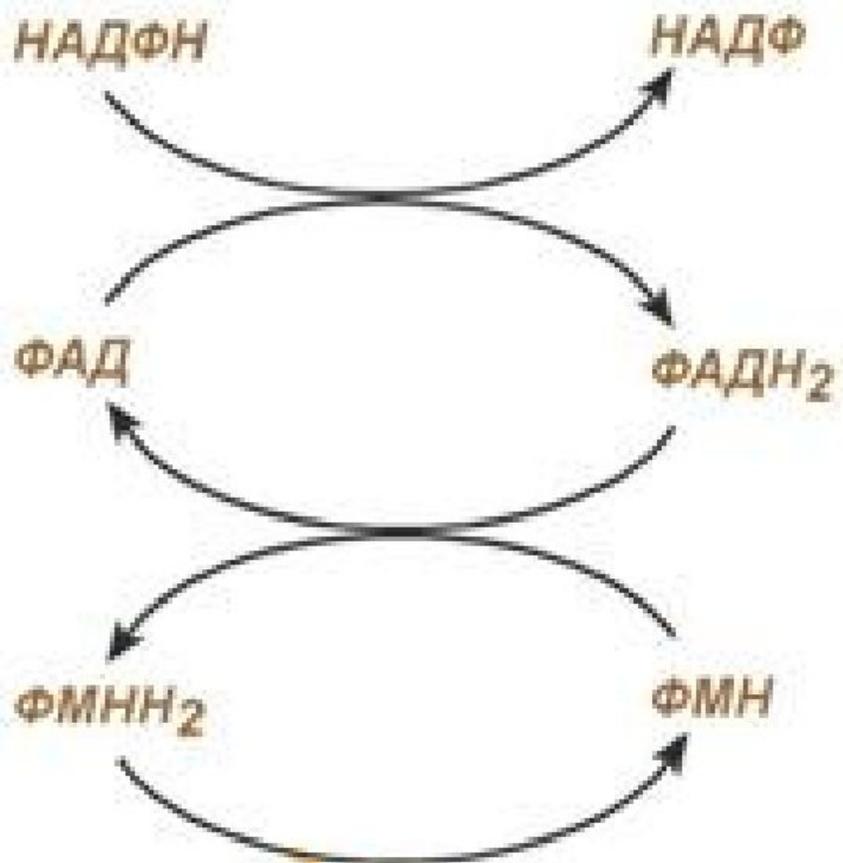
Работа цитохрома  $P_{450}$  обеспечивается двумя ферментами:

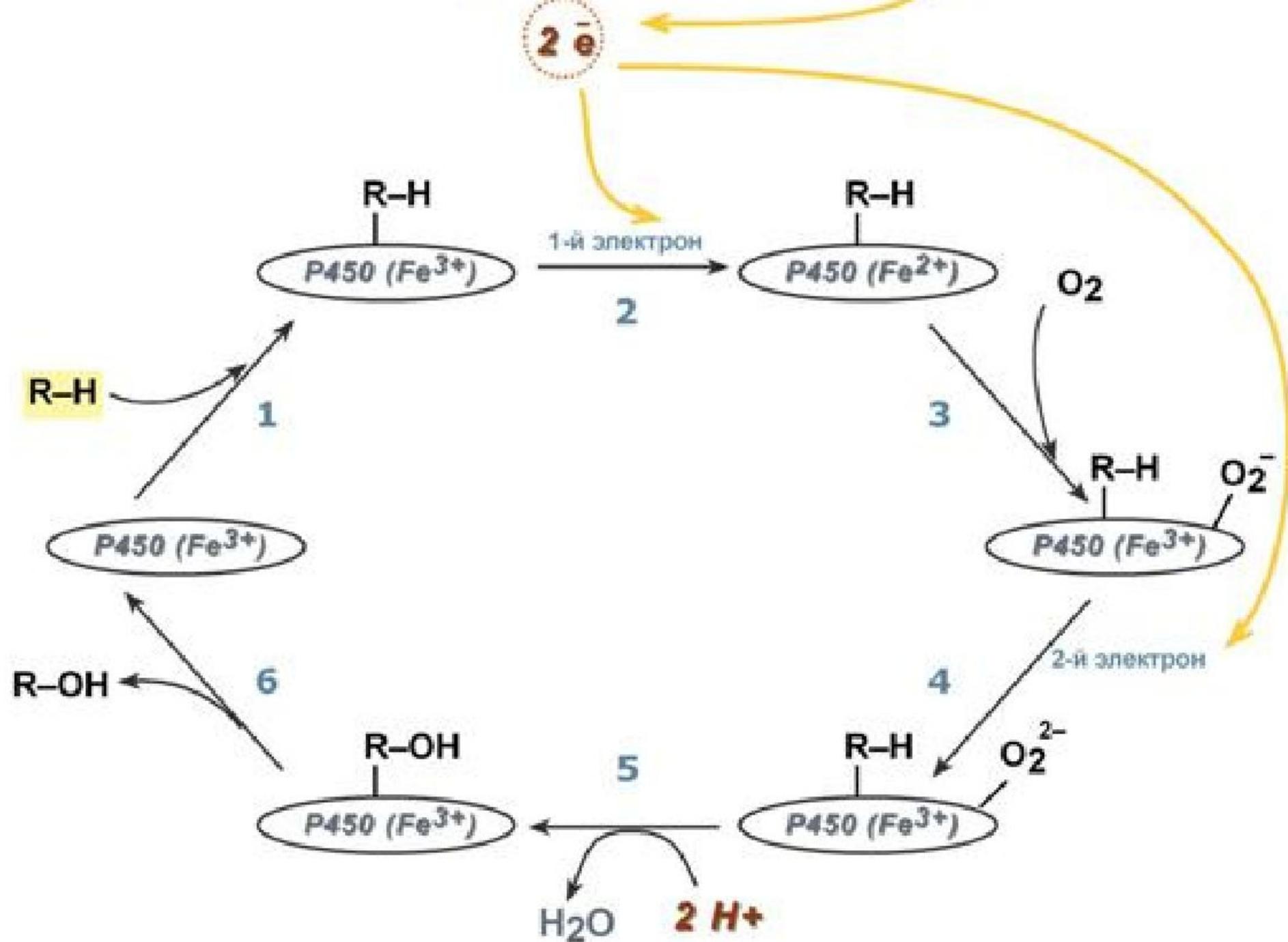
**НАДНцитохром  $b_5$ -оксидоредуктаза**, содержит **ФАД**,

**НАДФНцитохром  $P_{450}$ -оксидоредуктаза**, содержит **ФМН** и **ФАД**.



# Последовательность реакций гидроксилирования субстратов с участием цитохрома Р450







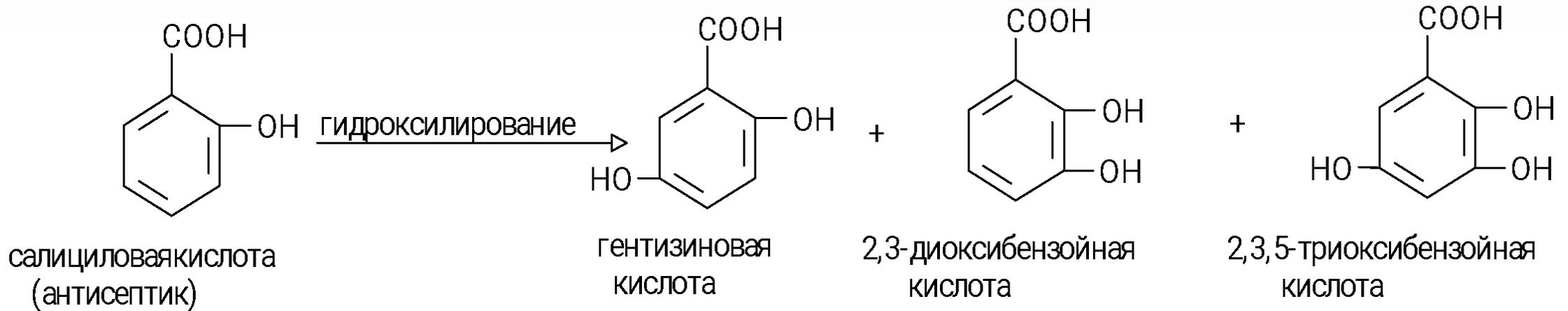
Наибольшее значение придается следующим реакциям превращения лекарственных средств:

- 1) гидроксилированию ароматических соединений (салициловая кислота и др.);
- 2) гидроксилированию алифатических соединений (мепробамат и др.);
- 3) окислительному дезаминированию (фенамин и др.);
- 4) S-дезалкилированию (6-метилтиопурин и др.);
- 5) O-дезалкилированию (фенацетин и др.);
- 6) N-дезалкилированию (ипрониазид и др.);
- 7) сульфоокислению (тиобарбитал и др.);
- 8) N-окислению (диметиланилин и др.).

# Гидроксилированию ароматических соединений



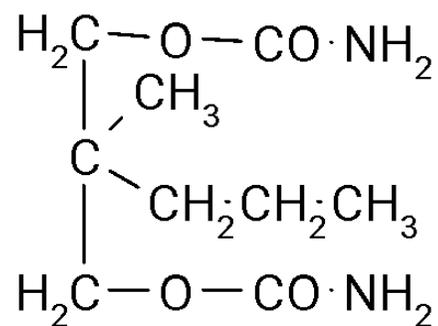
## Метаболизацию салициловой кислоты:



# Гидроксированию алифатических соединений

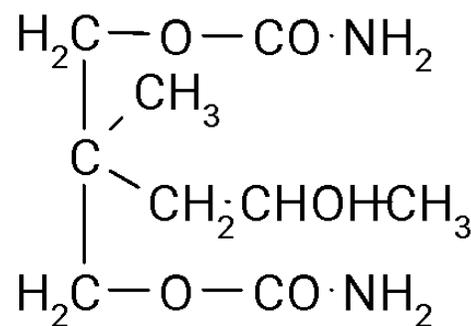


Превращением мепробамата:



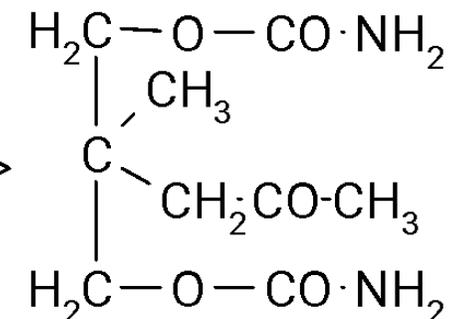
мепробамат  
(мепротан)  
транквилизатор

гидроксирование  
(ω-1-окисление) →



оксимепробамат

→ окисление →

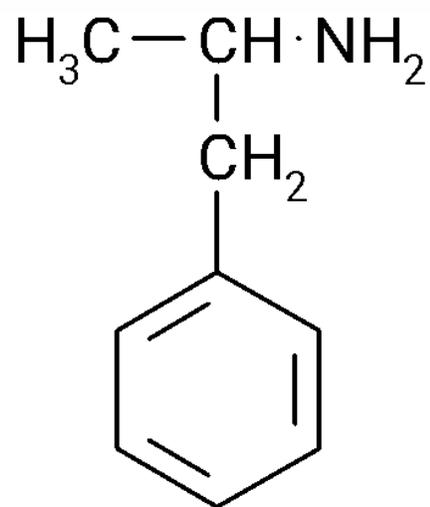


кетомепробамат

# Окислительное дезаминирование:

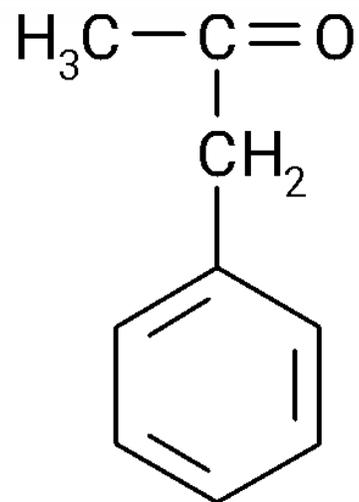


## Превращения фенамина:



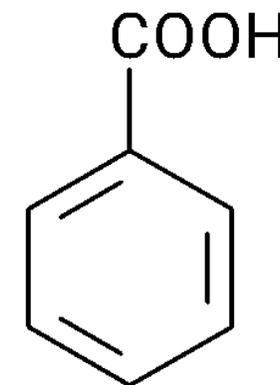
фенамин

окислительное  
дезаминирование



бензилметилкетон

окисление

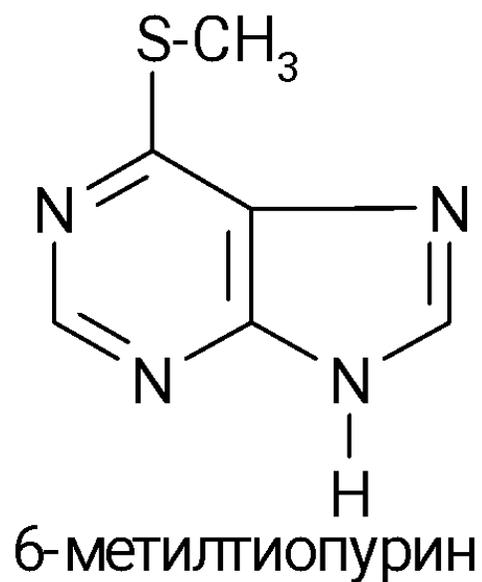


бензойная  
кислота

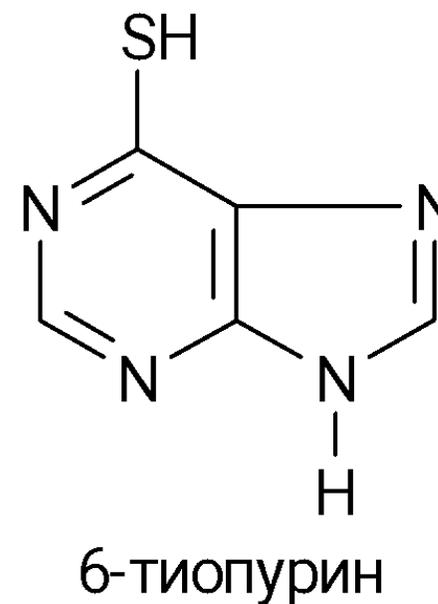
# S-дезалкилирование



Метаболизм метилтиопурина, метилмеркаптан, S-метилцистеин, S-метилтиобензтиазол, метитурал и др.



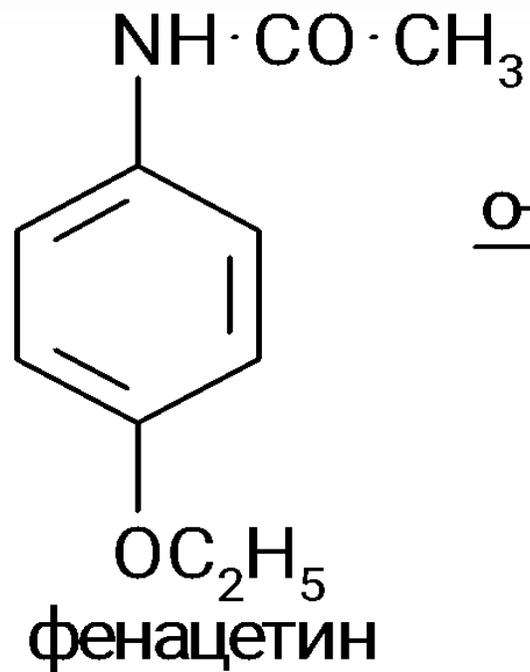
S-дезалкилирование →



# О-дезалкилирование



Метаболизм фенацетин:



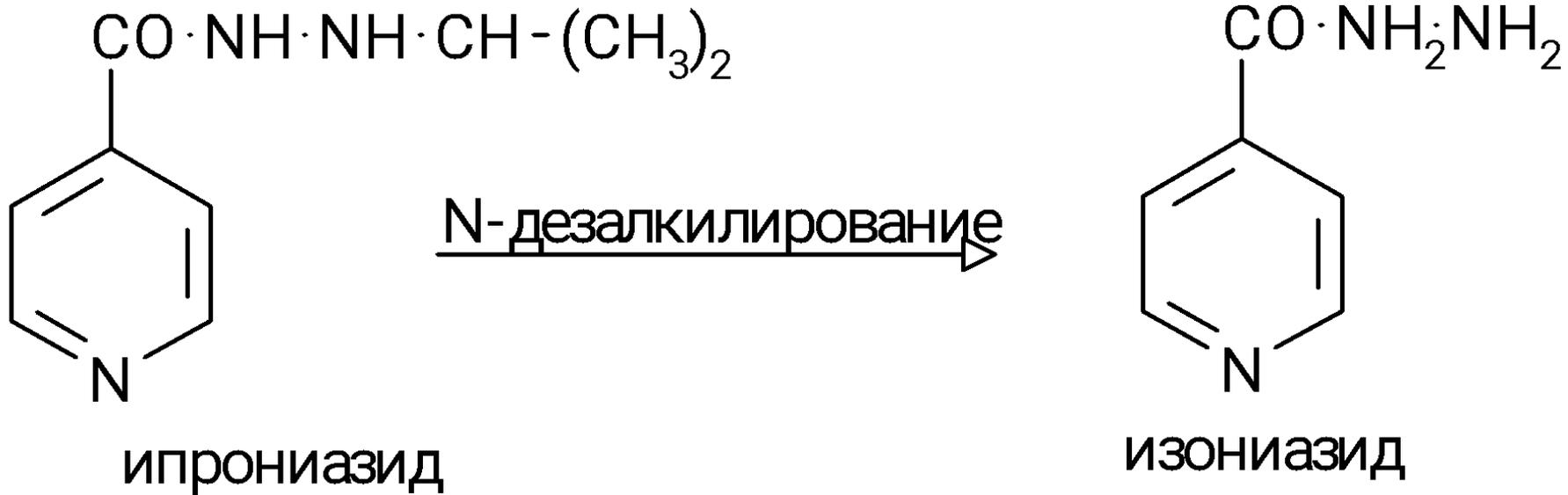
о-дезалкилирование →



# N-дезалкилирование



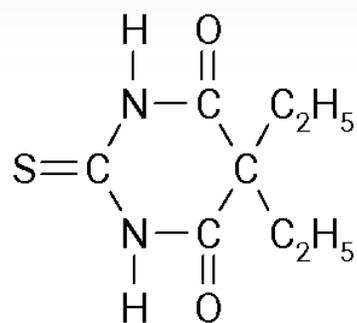
Частичное превращение ипрониазид:



# Сульфоокисление

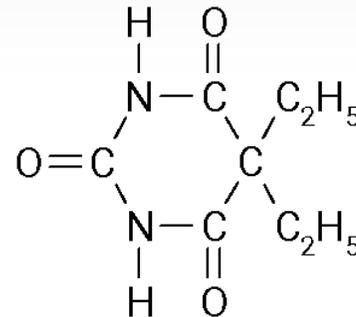


Сульфоокисление может быть проиллюстрировано превращениями тиобарбитала и хлорпромазина:

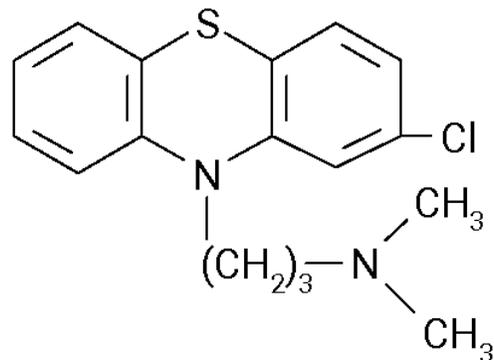


тиобарбитал  
(снотворное)

сульфоокисление →

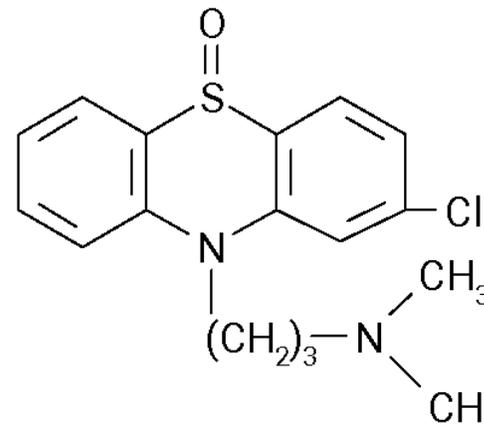


барбитал (веронал)



хлорпромазин

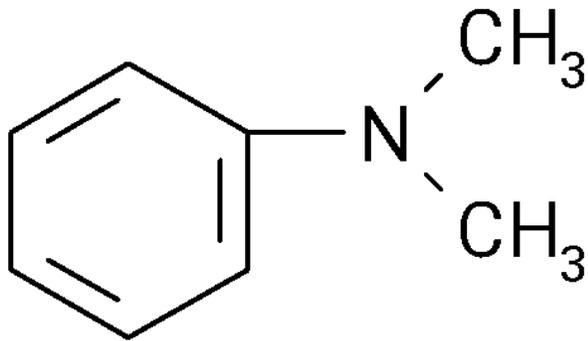
сульфоокисление →



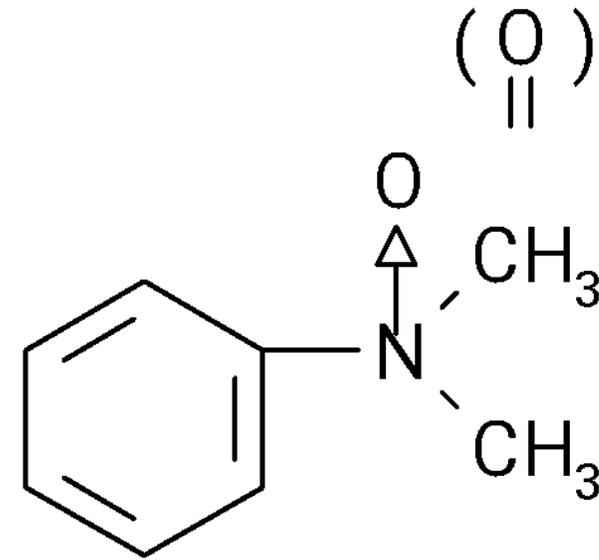
хлорпромазинсульфоксид



## Метаболизм гидроксиламинов

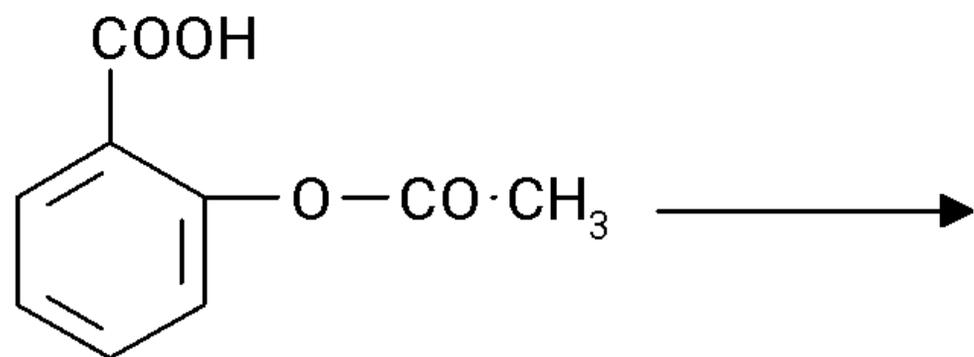
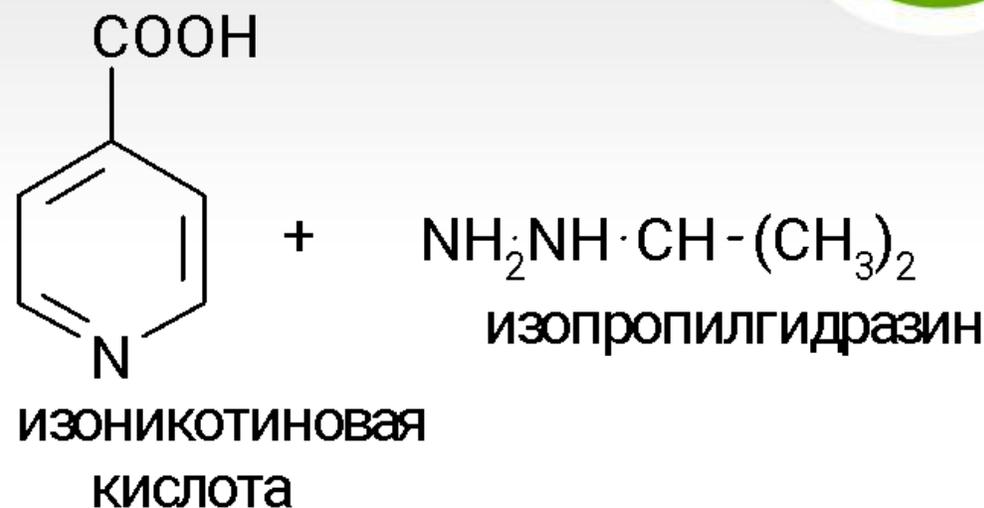
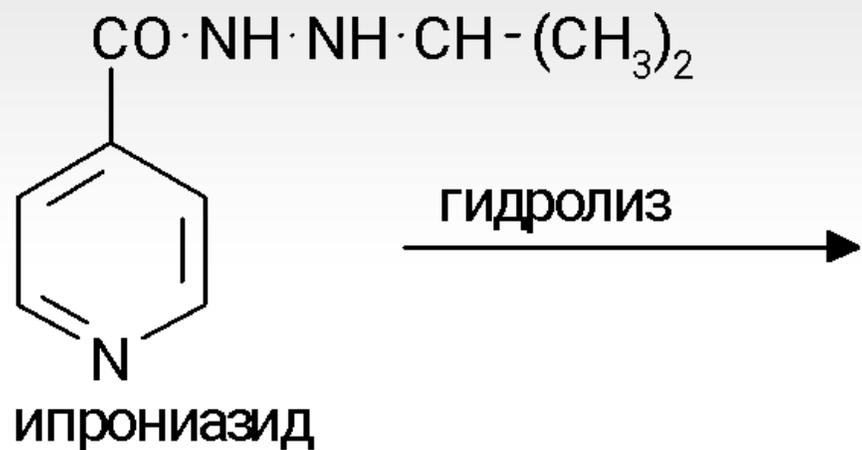


диметиланилин

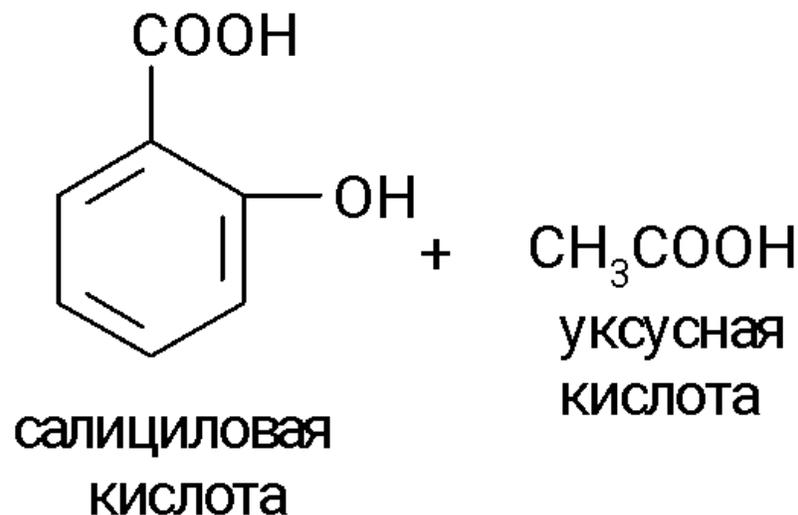


N-окись диметиланилина

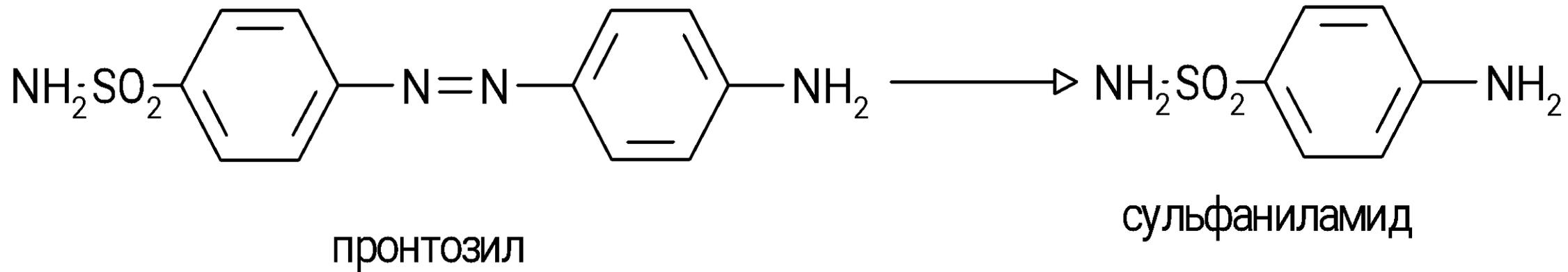
# Пример гидролиза:



ацетилсалициловая  
кислота (аспирин)



# Пример реакции восстановления





Продукты метаболизма чужеродных веществ, образовавшихся в первой фазе биотрансформации, подвергаются дальнейшей детоксикации в результате каскада биохимических реакций. При этом, в реакциях первой фазы помимо повышения гидрофильности веществ происходит их активация и повышение реакционной способности перед реакциями второй фазы. Конечная цель этих реакций – маскировка токсичных групп в составе молекулы и придание ей большей гидрофильности. Соединения, обладающие активными группами, в гепатоцитах могут метилироваться при участии **S-аденозилметионина**, могут связываться с **глицином** и **глутамином**, с **глутатионом**, с **глюкуроновой**, **серной** и **уксусной кислотами**.



Последние в клетках часто находятся в связанном состоянии, например:

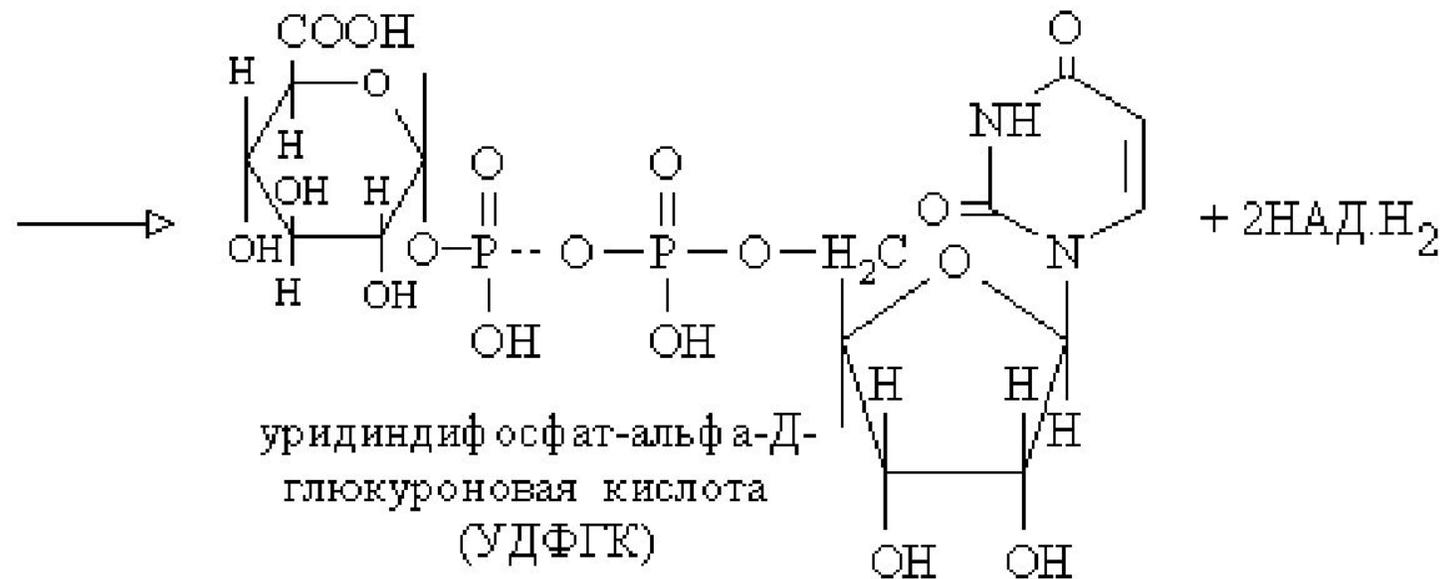
- серная кислота связана с 3'-фосфоаденозин-5'-фосфатом и образует фосфоаденозинфосфосульфат (ФАФС),
- глюкуроновая кислота связана с уридилдифосфорной кислотой и образует уридилдифосфоглюкуроновую кислоту (УДФГК),
- уксусная кислота находится в виде ацетил-S-КоА.

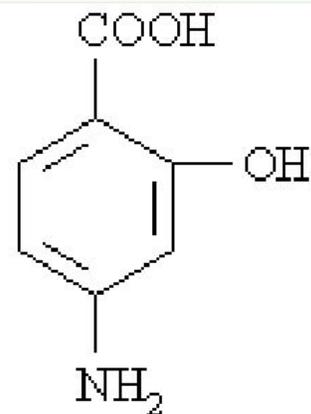
Наиболее активны в печени реакции конъюгации, катализируемые **глутатион-S-трансферазой**, **сульфотрансферазой** и **УДФ-глюкуронилтрансферазой**. Конъюгаты веществ с глутатионом, серной и глюкуроновой кислотами выводятся из организма преимущественно с **мочой**.

ТИП РЕАКЦИИ	ЛОКАЛИЗАЦИИ
Конъюгация с глюкуроновой кислотой	Микросомы
Конъюгация с сульфатом	Цитозоль
Ацилирование	Микросомы
Конъюгация с глутатионом	Цитозоль
Метилирование	Цитозоль



**Уридиндифосфатные коферменты участвуют в образовании глюкуроноидных и гликозидных (редко) конъюгатов. Уридиндифосфатглюкуроновая кислота (UDP-GlcUA) - активная форма глюкуроновой кислоты.**

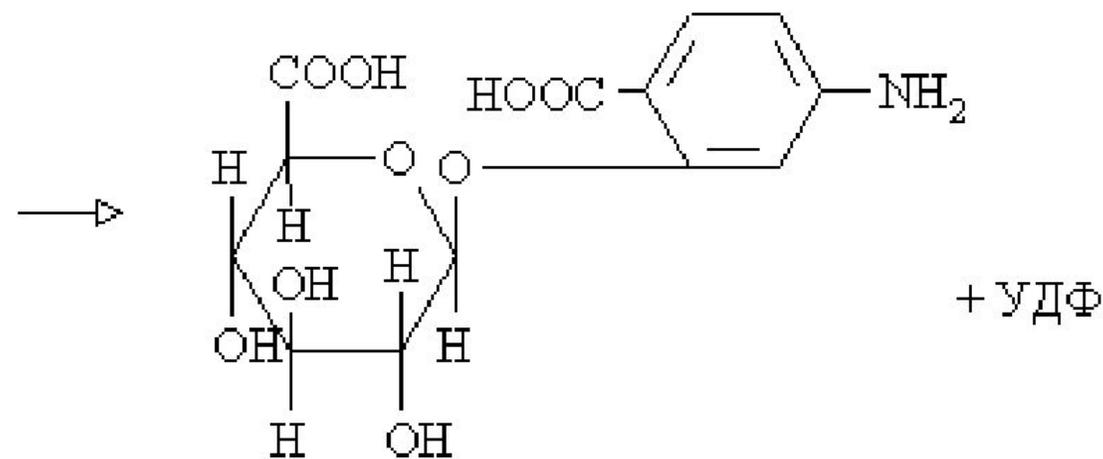




+ УДФГК

трансглюкуронидаза

парааминосалициловая  
кислота (ПАСК, 4-амино-2-окси-  
-бензойная кислота)

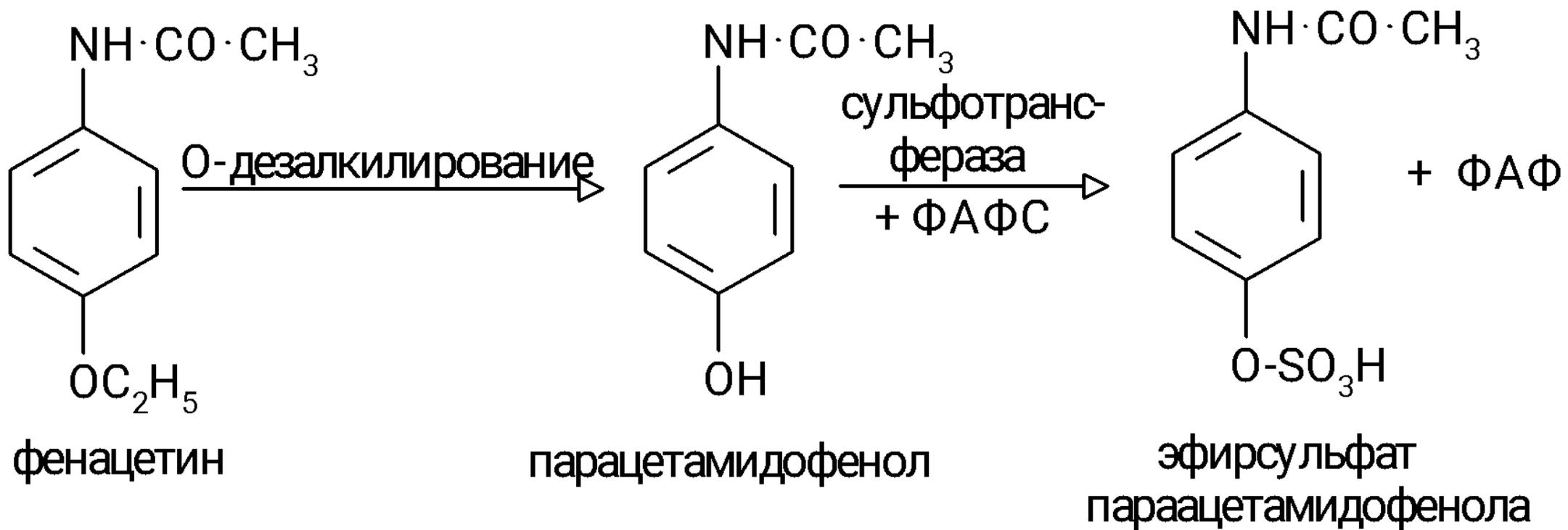


+ УДФ

парааминосалициловый глюкуронид  
(бета-конфигурация)

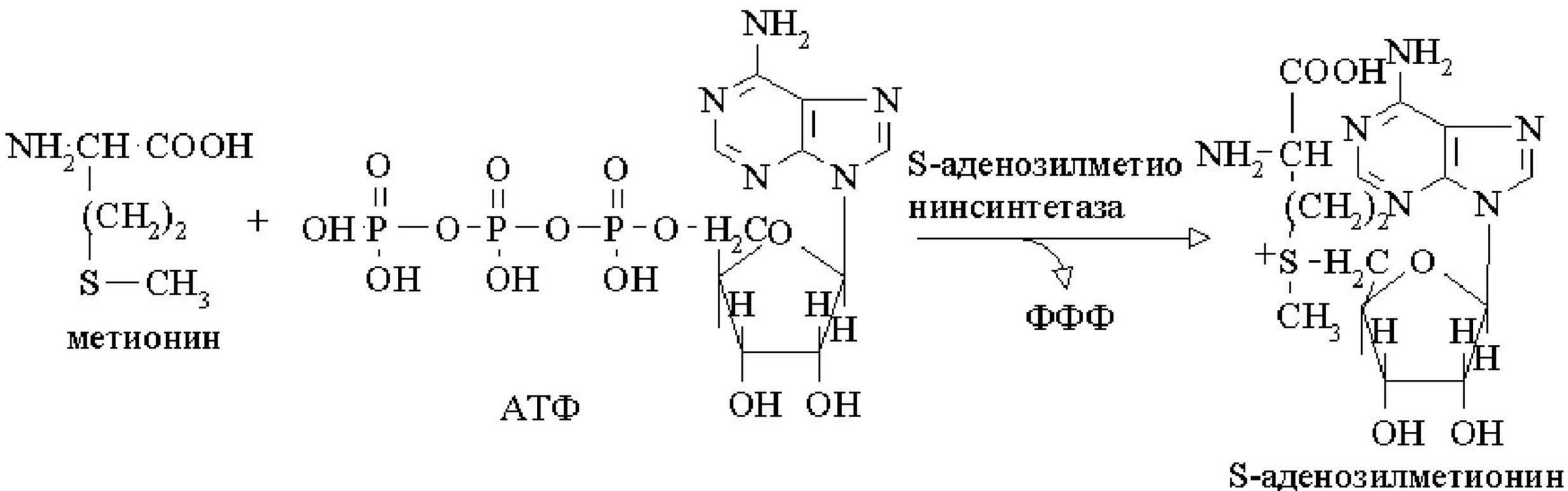


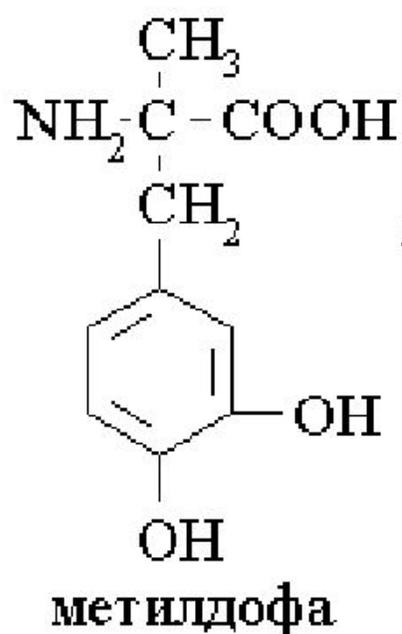
В качестве примера конъюгации с образованием коферментного комплекса и конъюгата может служить конечный этап метаболизма фенацетина.



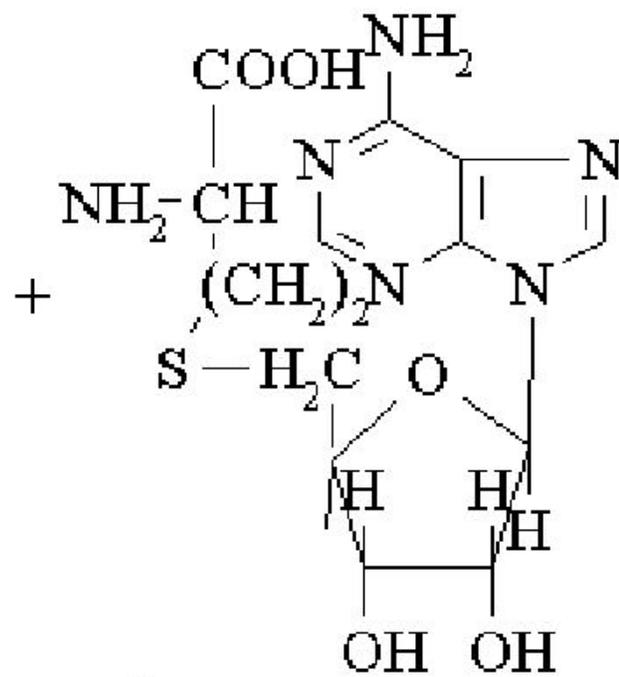
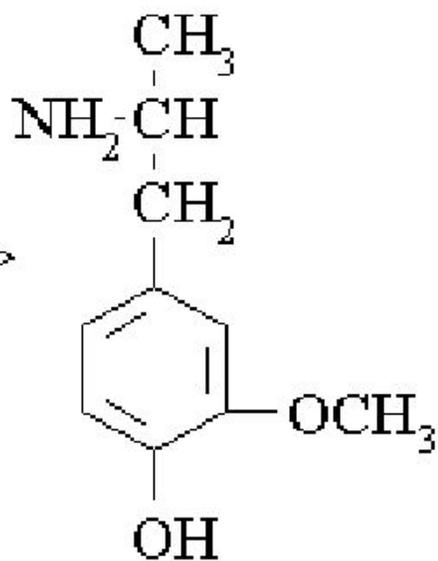
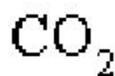


В качестве примера O-метилирования лекарства можно привести один из этапов метаболизма метилдофа – вещества, нарушающего образование адренергического медиатора и применяемого как гипотензивное средство.





декарбоксилирование



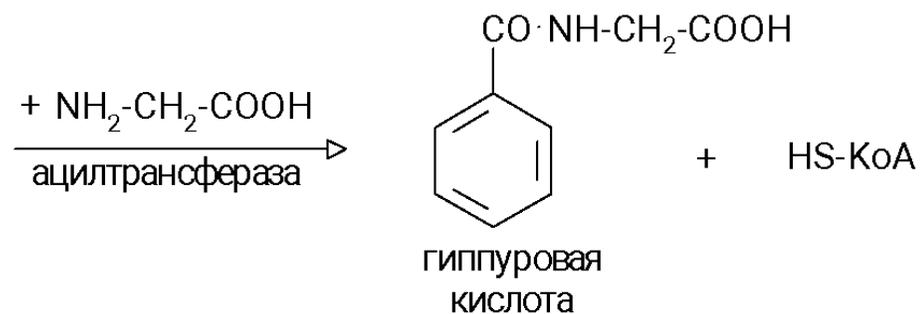
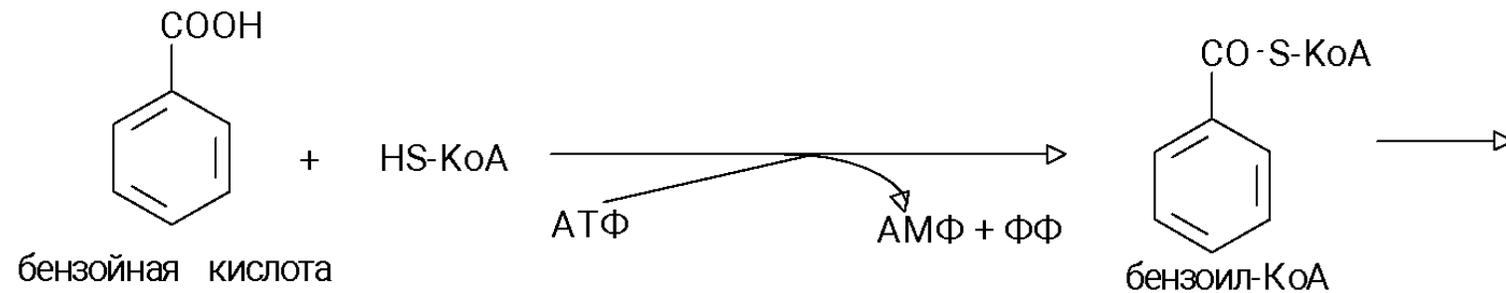
3-O-метилметилдофамин

S-аденозилгомоцистеин



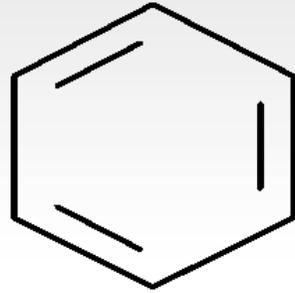


Механизм **пептидной конъюгации**, заключающийся в образовании коэнзим-А-производных чужеродных карбоновых кислот (первый этап) и с помощью реакций с глицином (второй этап), можно проследить на примере образования гиппуровой кислоты в процессе метаболизма бензойной кислоты, являющейся метаболитом некоторых лекарственных веществ (к примеру, фенамина).

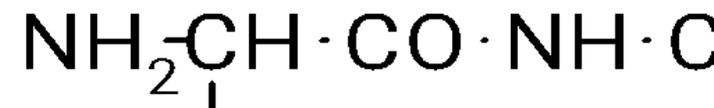
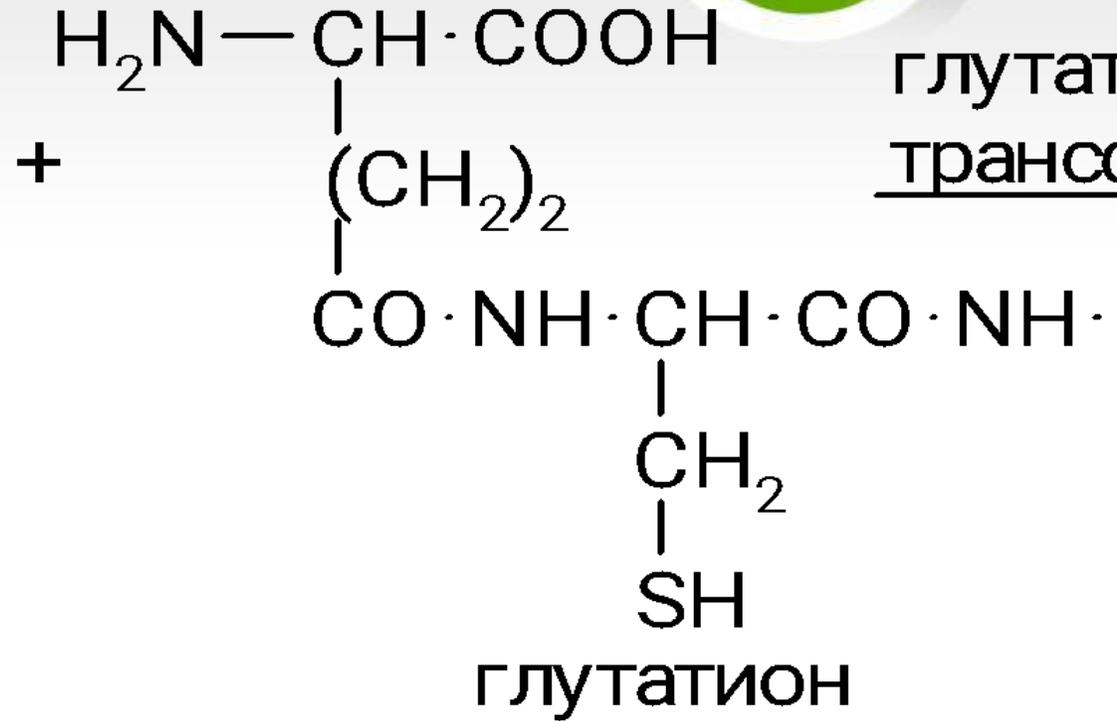




Система глутатиона, наряду с глюкуронидной и сульфатной конъюгацией, составляет основу биохимических механизмов поддержания гомеостаза при действии на организм лекарственных веществ.



бензол



# Факторы, влияющие на метаболизм лекарственных средств.



Существенной особенностью микросомального окисления является способность к индукции или ингибированию, т.е. к изменению мощности процесса.

Индукторами являются вещества, активирующие синтез цитохрома P450 и транскрипцию соответствующих мРНК. Они бывают:

- 1. Широкого спектра действия:** обладают способностью стимулировать синтез цитохрома P450, НАДФН-цитохром P450-оксидоредуктазы и глюкуронилтрансферазы. Классическим представителем являются производные барбитуровой кислоты – барбитураты, также в эту группу входят диазепам, карбамазепин, рифампицин и др.
- 2. Узкого спектра действия:** стимулируют одну из форм цитохрома P450 – ароматические полициклические углеводороды (метилхолантрен, спиронолактон), этанол.



Ингибиторы микросомального окисления связываются с белковой частью цитохрома или с железом гема. Они делятся на:

1. Обратимые:

- прямого действия – угарный газ (СО), антиоксиданты,
- непрямого действия, т.е. влияют через промежуточные продукты своего метаболизма, которые образуют комплексы с цитохромом Р450 – эритромицин.

2. Необратимые ингибиторы – аллопуринол, аминазин, прогестерон, оральные контрацептивы, тетурам, фторурацил,

# Нормальный метаболизм парацетамола и причины его токсичности





**Спасибо за внимание!**