Лекция №8

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.

Основные закономерности метаболизма ксенобиотиков

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

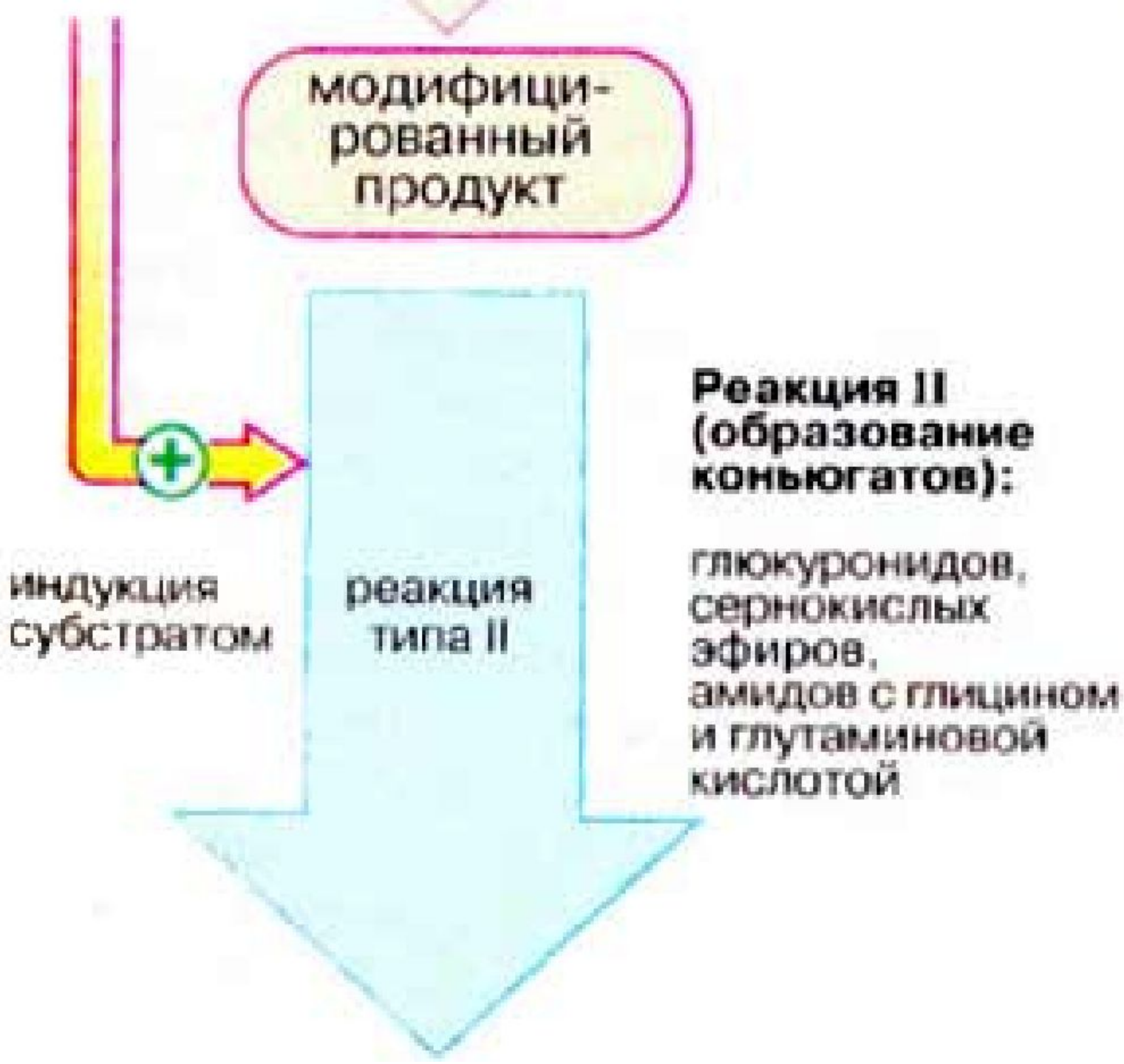
Различают две фазы биотрансформации:

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), гидроксилирование, эпоксидирование, дезалкилирование, дезаминирование, восстановление, метилирование, десульфирование


модифици-
рованный
продукт
индукция
субстратом
реакция
типа II
Реакция II
(образование
коньюгатов):
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, миохондриях 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 D3, 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 покоящемся состоянии, 3+ при активности).

Структура P450-х цитохромов

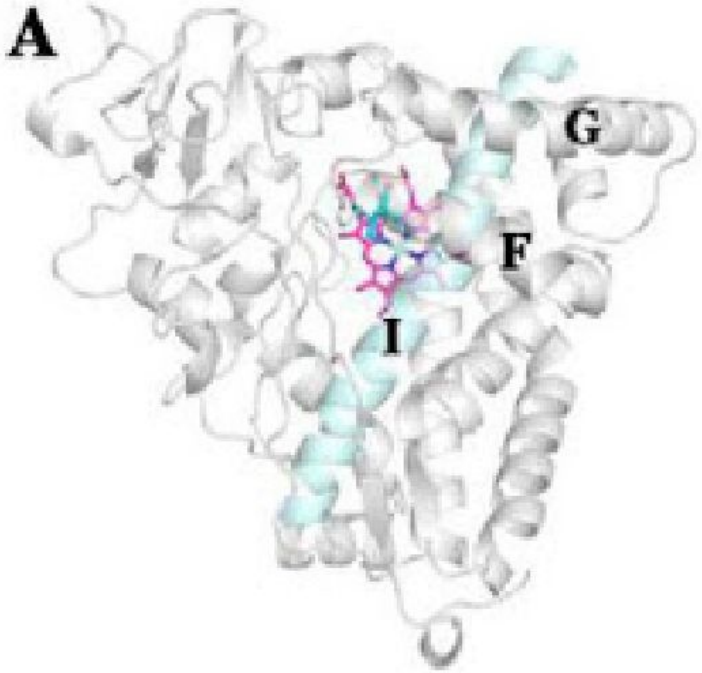


Рисунок 1 – Кристаллическая структура цитохрома P450cam

- 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

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

$$НАДФН + 2O2 = НАДФ^+ + H^+ + 2\ O_2^-$$

2) реакция дисмутации O_2^- с образованием пероксидного аниона

$$O_2^- + O_2^- = O_2 + O_2^{2-}$$

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-)

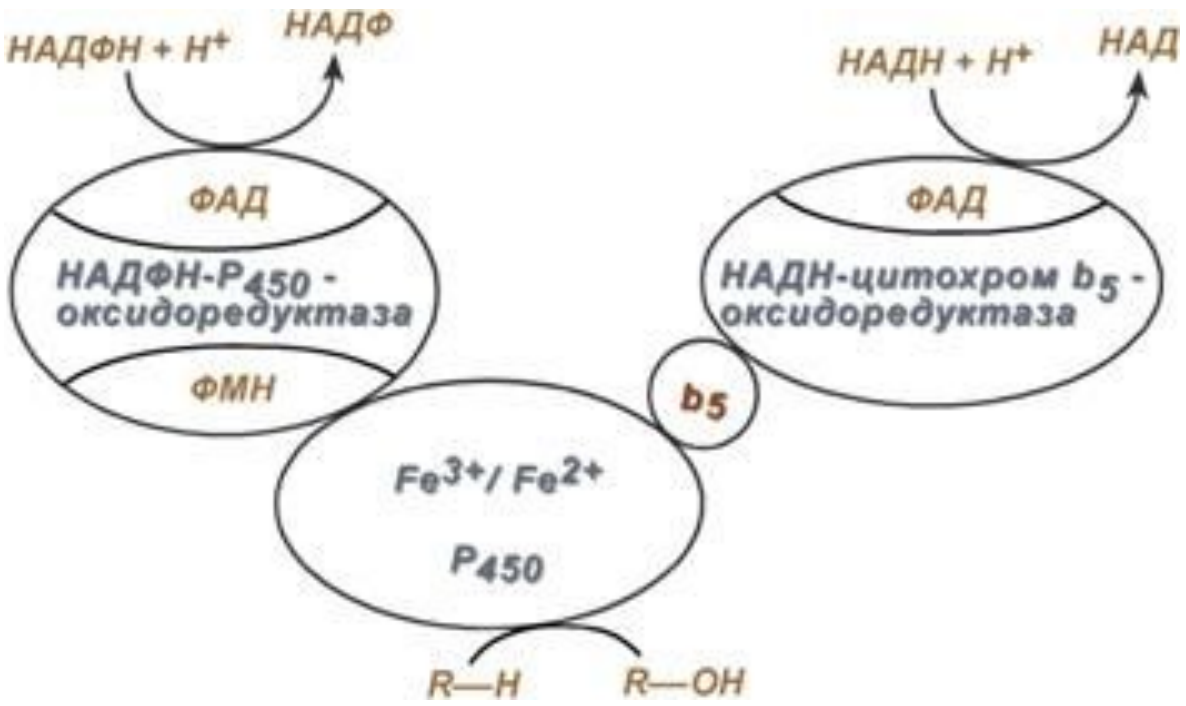
$$O_2^{2-} + R\text{-}CH = HO_2^- + R\text{-}C$$

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.

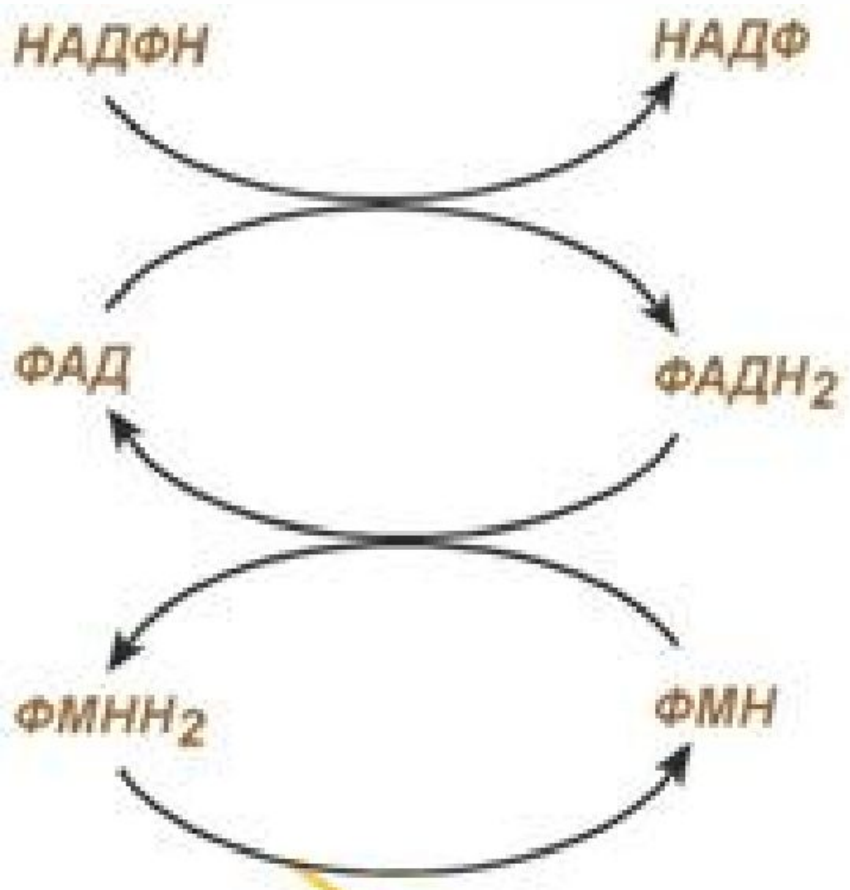
Работа цитохрома P_{450} обеспечивается двумя ферментами:

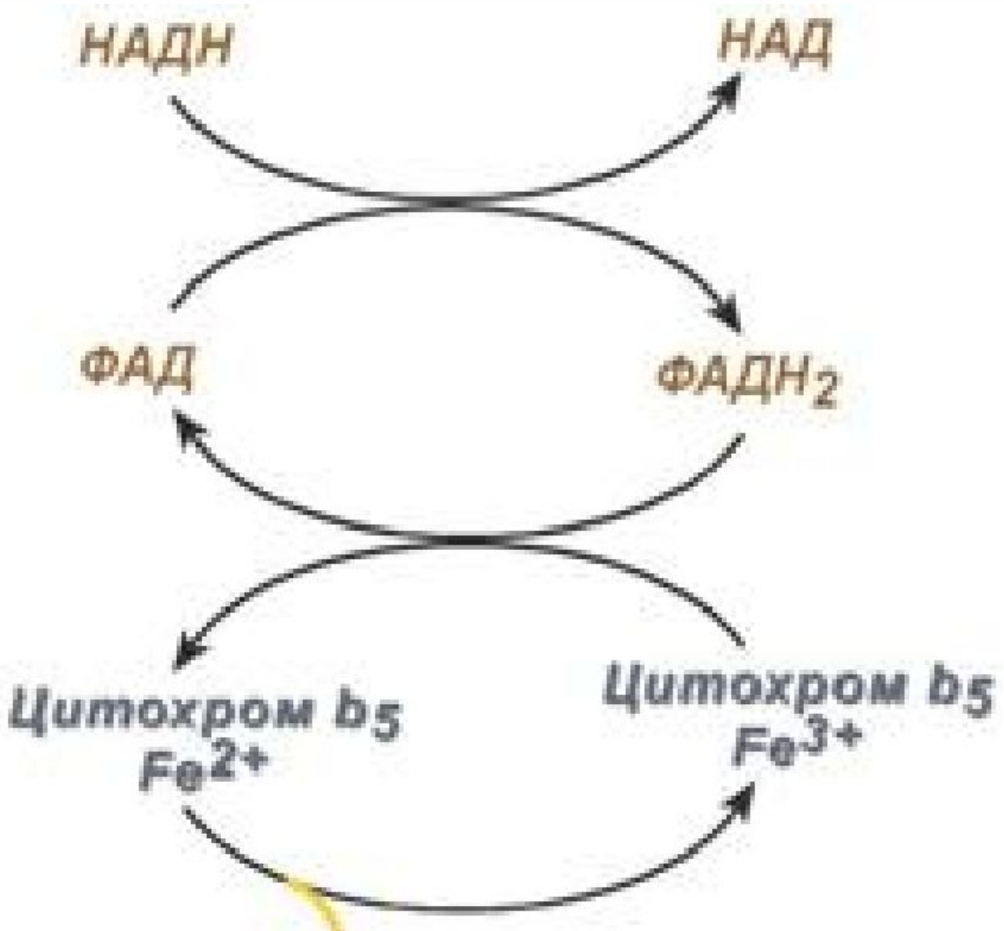
НАДНцитохром b_5-оксидоредуктаза, содержит **ФАД**,

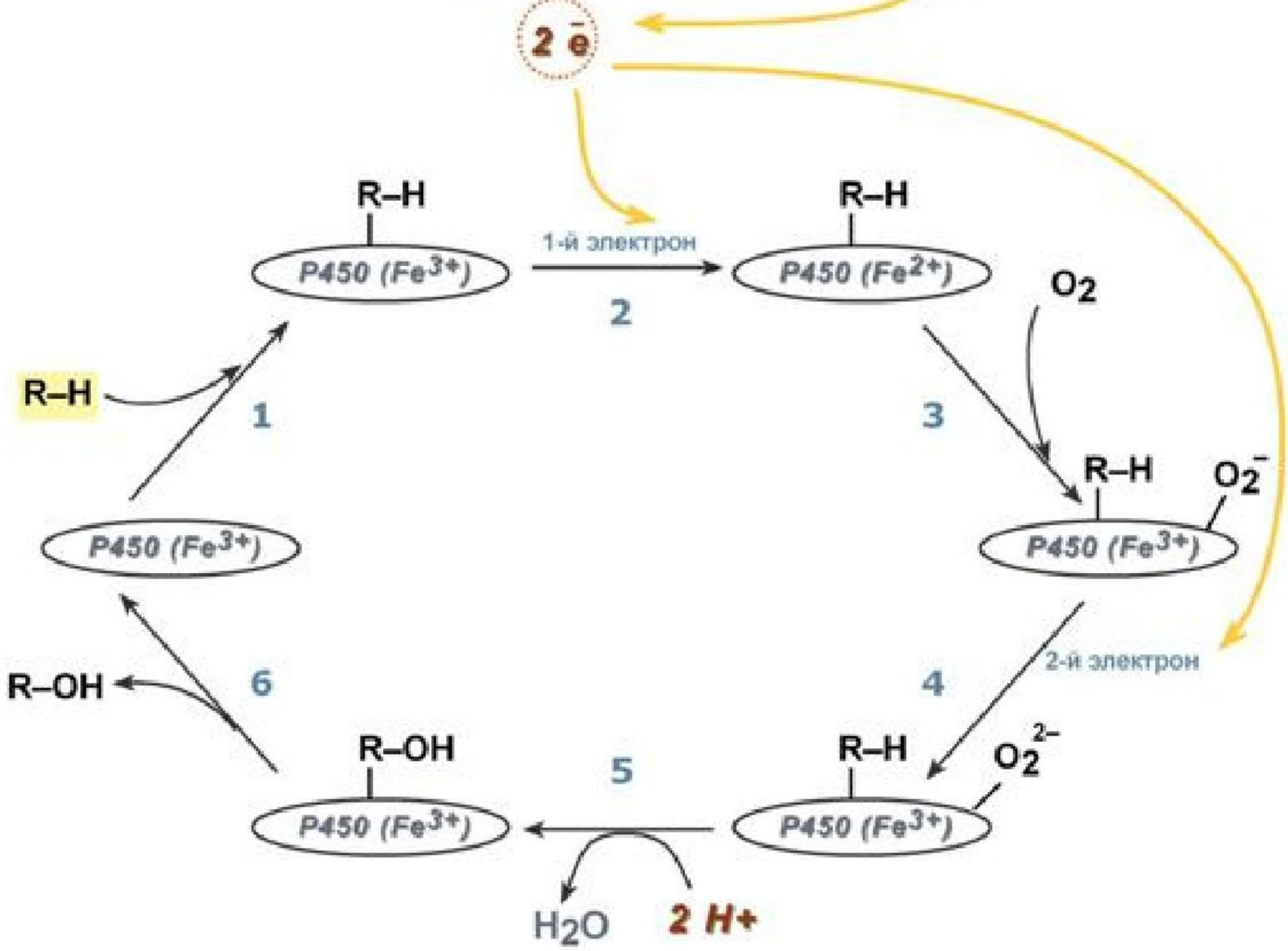
НАДФНцитохром P_{450}-оксидоредуктаза, содержит **ФМН** и **ФАД**.



Последовательность реакций гидроксилирования субстратов с участием цитохрома Р450






2 ē
R–H
P450 (Fe3+)
1-й электрон
2
R–H
P450 (Fe2+)
O2
3
R–H
O2−
P450 (Fe3+)
2-й электрон
4
R–H
O2 2−
P450 (Fe3+)
5
H2O
2 H+
R–OH
P450 (Fe3+)
6
R–OH
P450 (Fe3+)
1
R–H

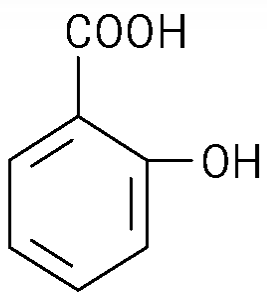
Основные реакции превращений лекарств в организме

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.).

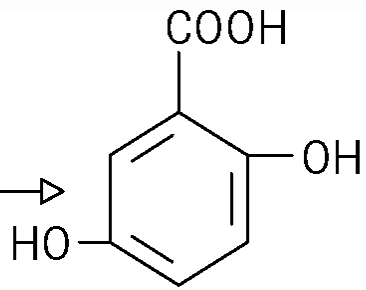
Гидроксилированию ароматических соединений

Метаболизацию салициловой кислоты:



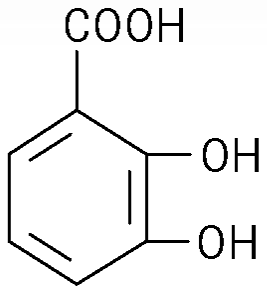
салициловаякислота
(антисептик)

гидроксилирование →



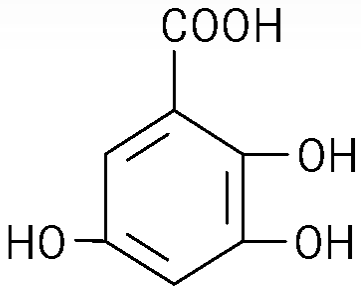
гентизиновая
кислота

+



2,3-диоксибензойная
кислота

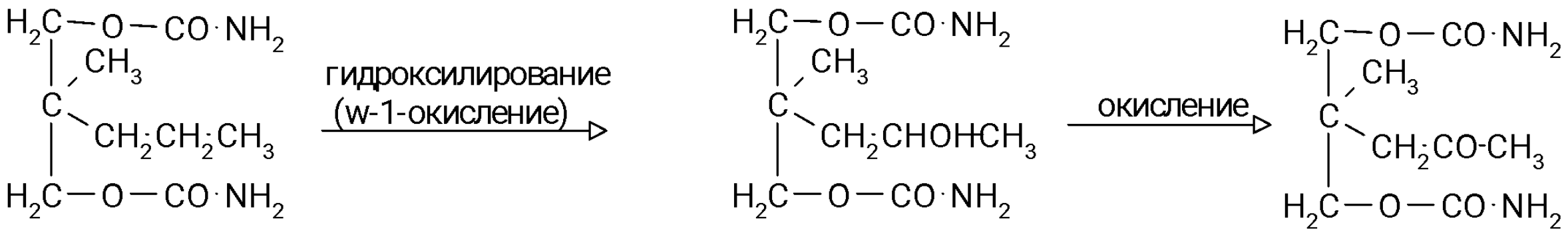
+



2,3,5-триоксибензойная
кислота

Гидроксилированию алифатических соединений

Превращением мепробамата:



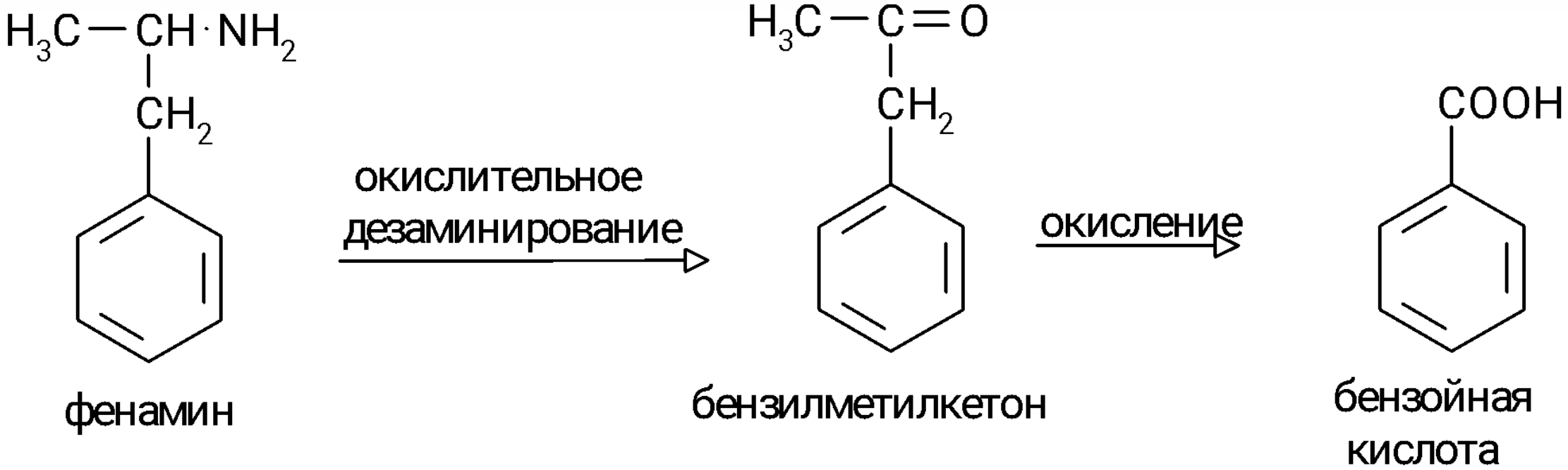
мепробамат
(мепротан)
транквилизатор

оксимепробамат

кетомепробамат

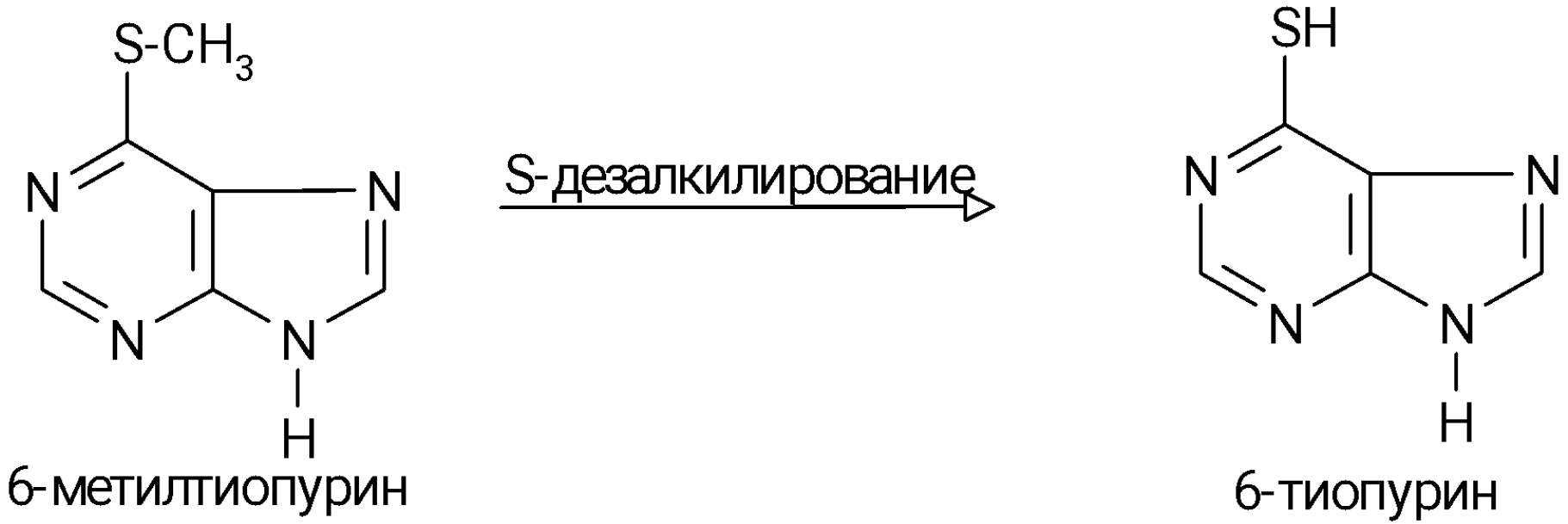
Окислительное дезаминирование:

Превращения фенамина:



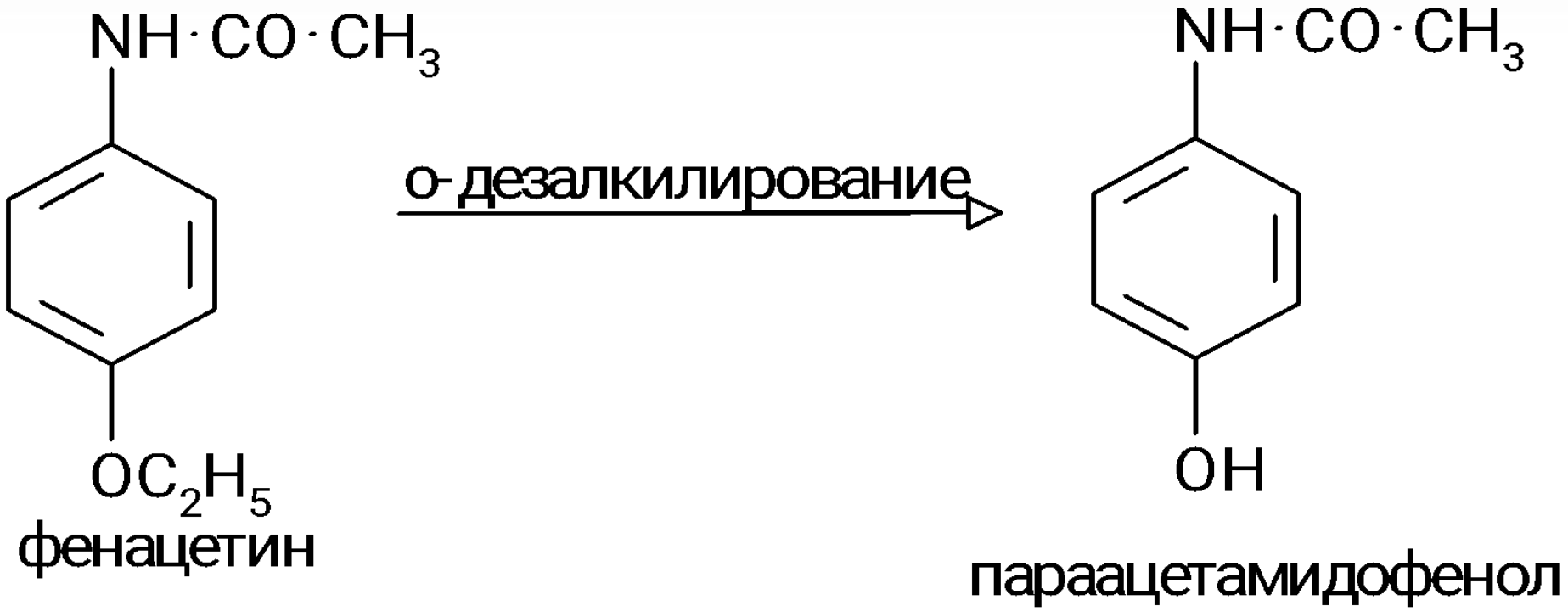
S-дезалкилирование

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



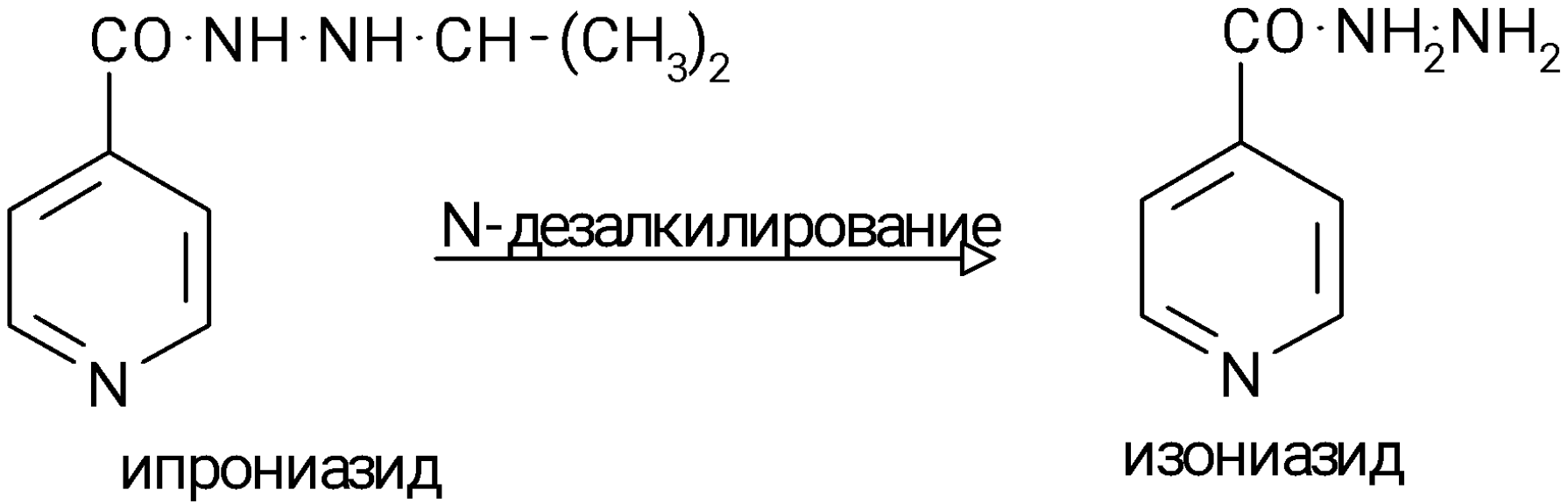
О-дезалкилирование

Метаболизм фенацетин:



N-дезалкилирование

Частичное превращение ипрониазид:



Сульфоокисление

Сульфоокисление может быть проиллюстрировано превращениями тиобарбитала и хлорпромазина:

тиобарбитал (снотворное)

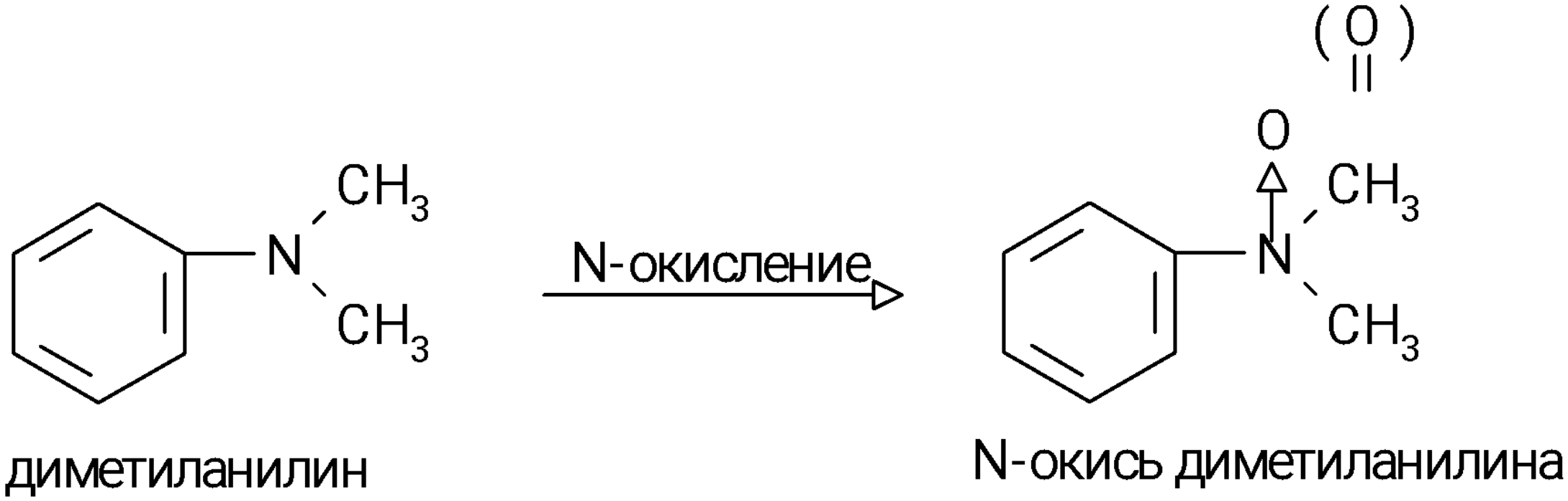
барбитал (веронал)

хлорпромазин

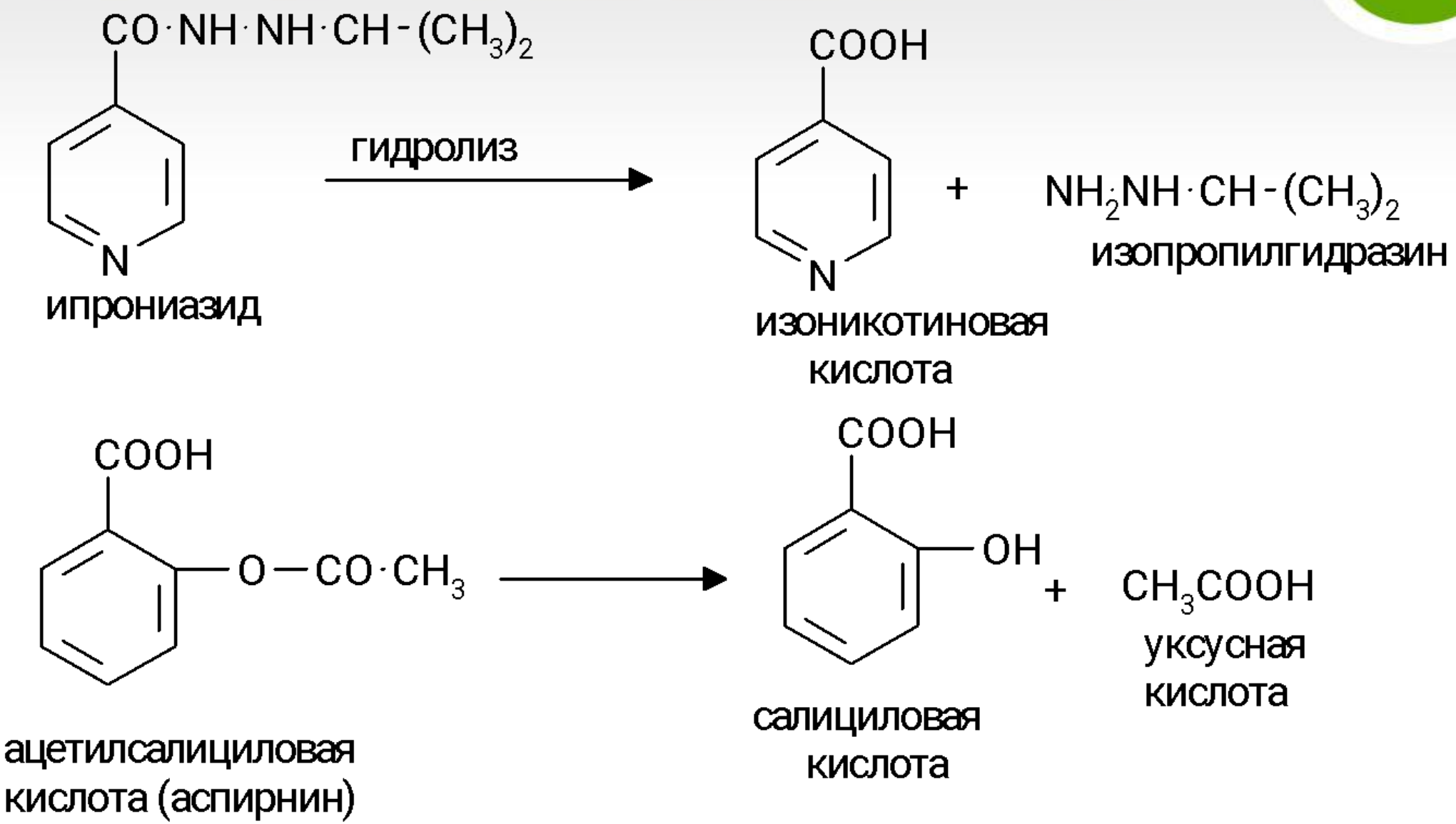
хлорпромазинсульфоксид

N-окисление

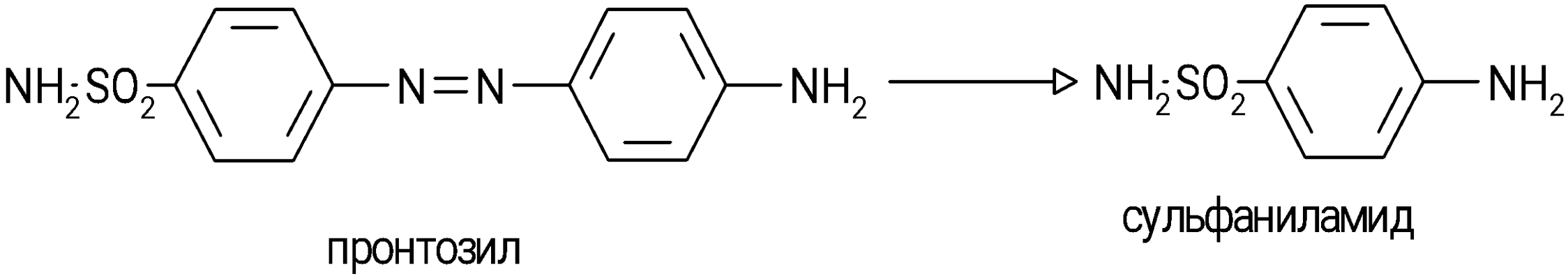
Метаболизм гидроксиламинов



Пример гидролиза:



Пример реакции восстановления



Конъюгационные реакции превращения лекарств в организме

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**.

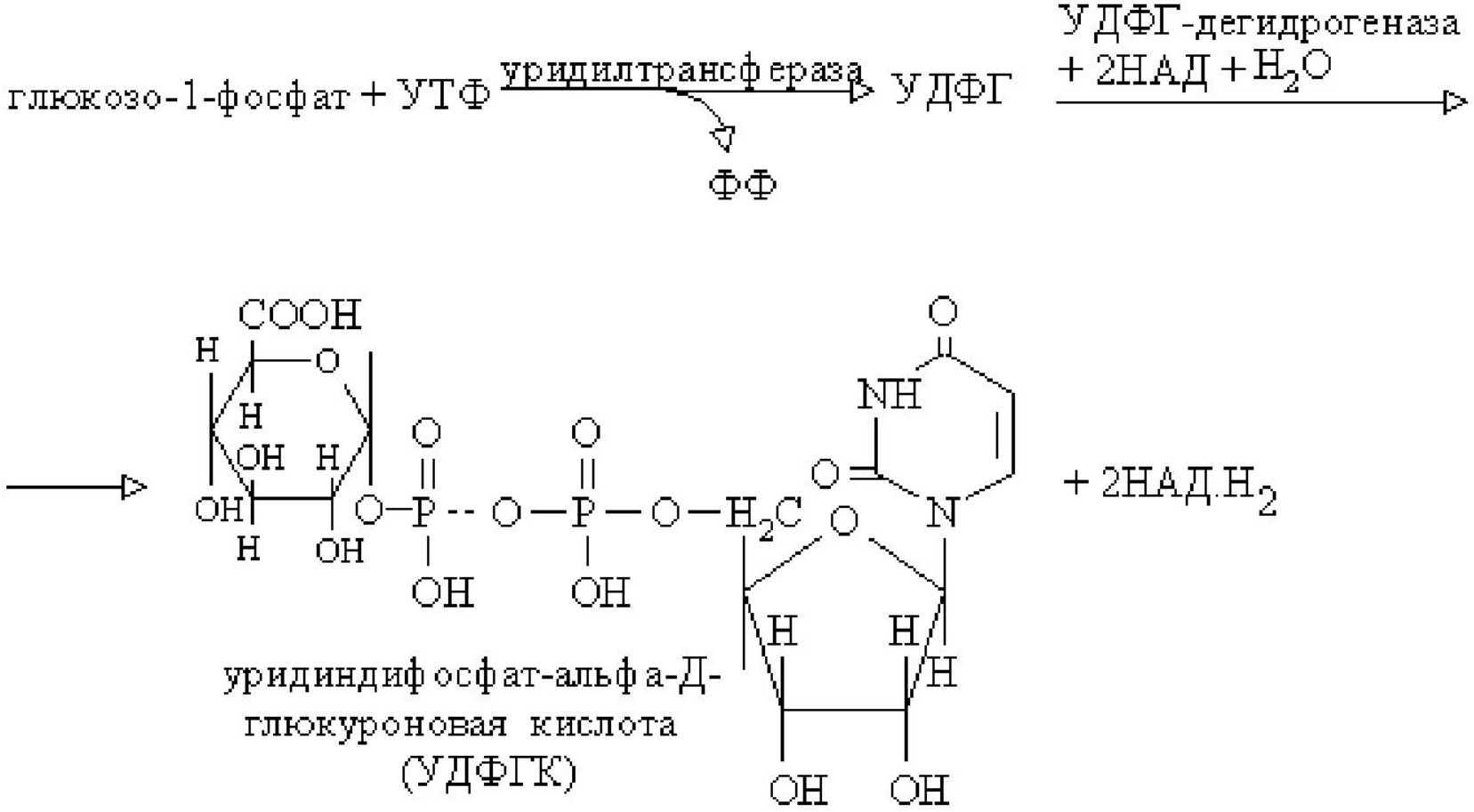
Последние в клетках часто находятся в связанном состоянии, например:

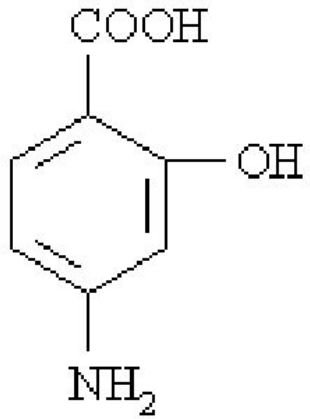
- серная кислота связана с 3'-фосфоаденозин-5'-фосфатом и образует фосфоаденозинфосфосульфат (ФАФС),
- глюкуроновая кислота связана с уридилдифосфорной кислотой и образует уридилдифосфоглюкуроновую кислоту (УДФГК),
- уксусная кислота находится в виде ацетил-S-KoA.

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 глюкуронидных и гликозидных (редко) коньюгатов. Уридиндифосфатглюкуроновая кислота (UDP-GlcUA) - **активная форма глюкуроновой кислоты.**

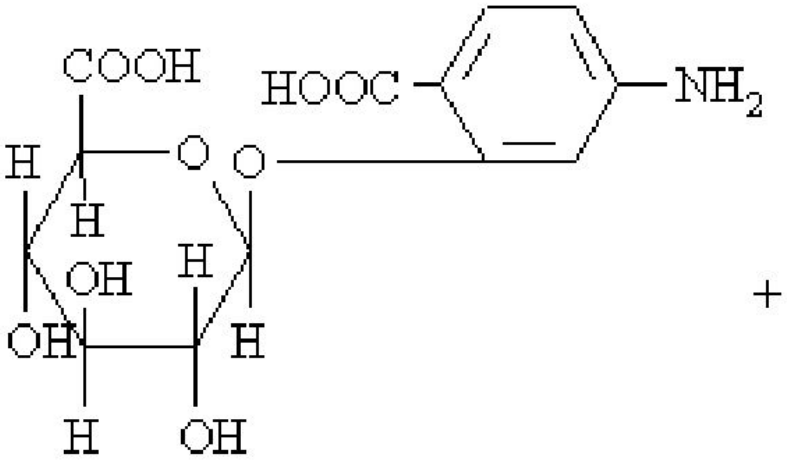




+ УДФГК

трансглюкуронидаза

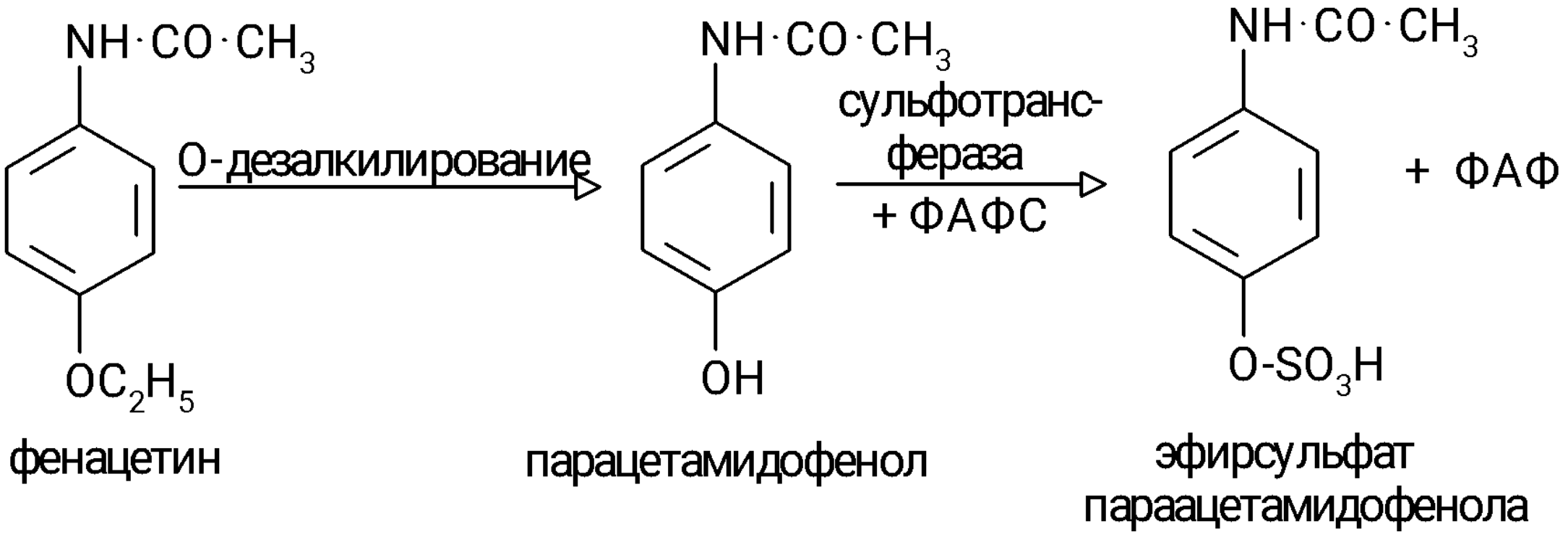
парааминосалициловая кислота (ПАСК, 4-амино-2-окси--бензойная кислота)



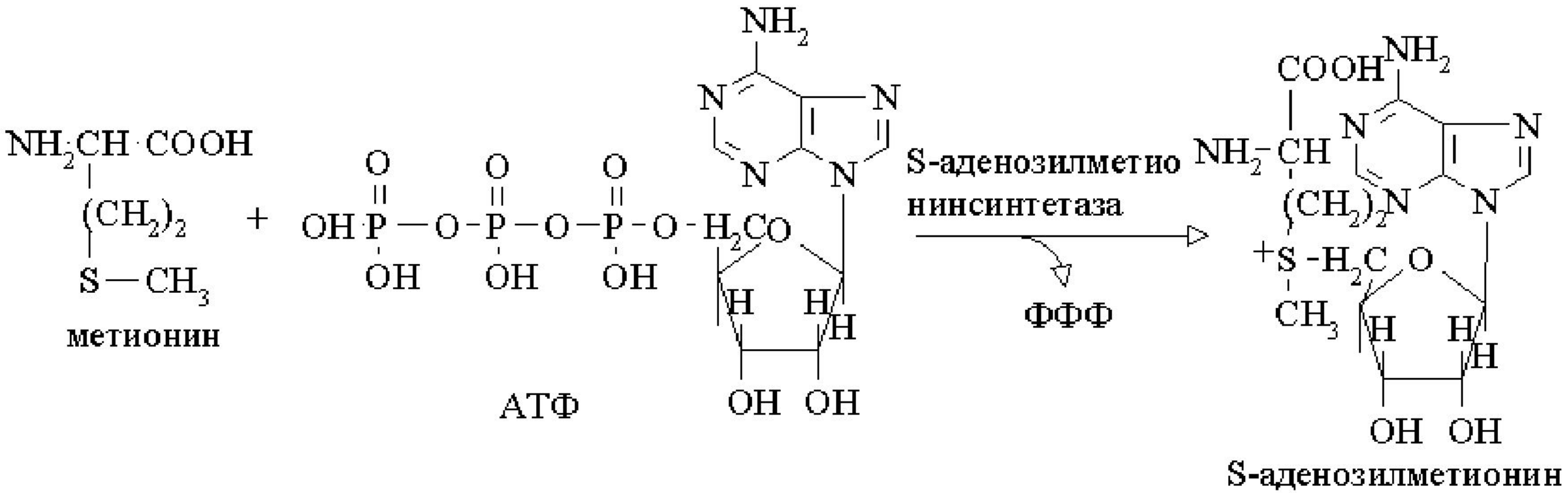
+ УДФ

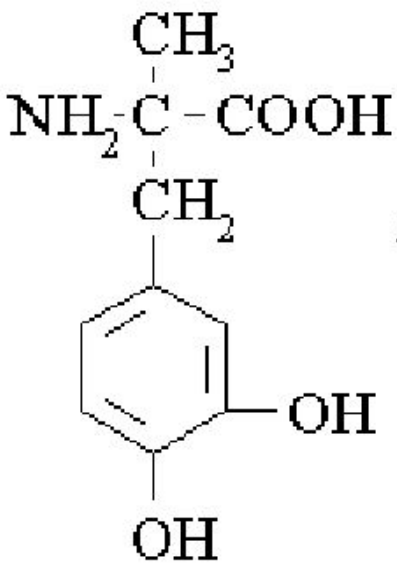
парааминосалициловый глюкуронид (бетта-конфигурация)

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



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

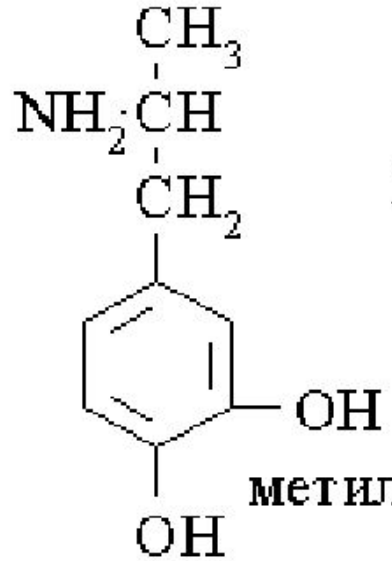




метилдофа

декарбоксилирование

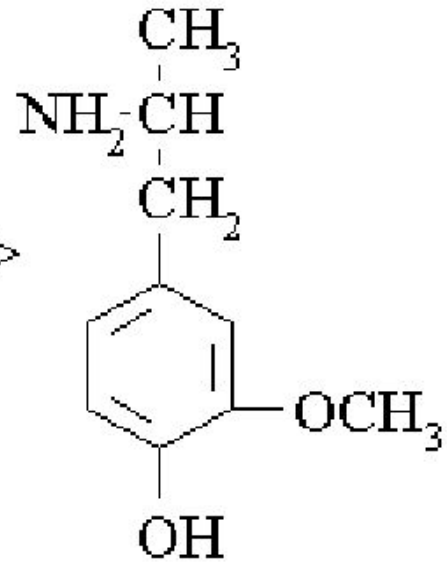
CO_2



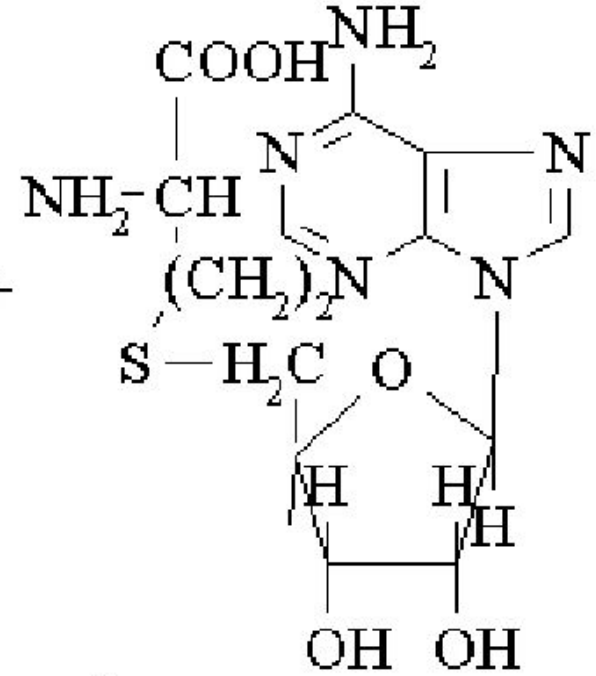
+ S-аденозилметионин

метилтрансфераза

метилдофамин



+



3-О-метилметилдофамин

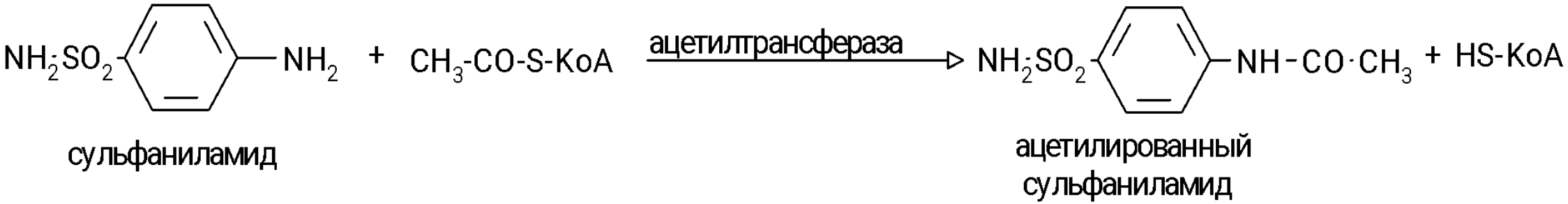
S-аденозилгомоцистеин

Как пример инактивации лекарственных веществ с помощью ацетил-КоА можно привести реакцию ацетилирования сульфаниламидов.

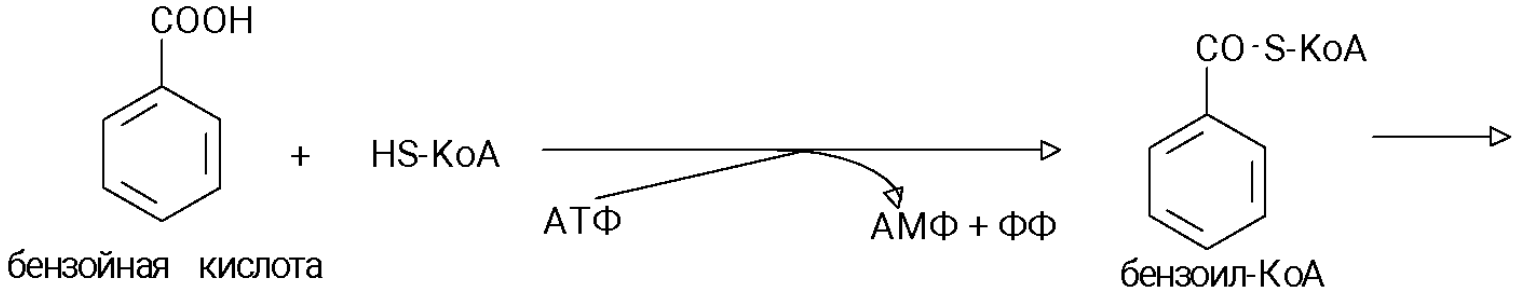
$$CH_3COOH + HS\text{-}KoA + АТФ \longrightarrow CH_3\text{-}CO\text{-}S\text{-}KoA + АМФ + ФФ$$

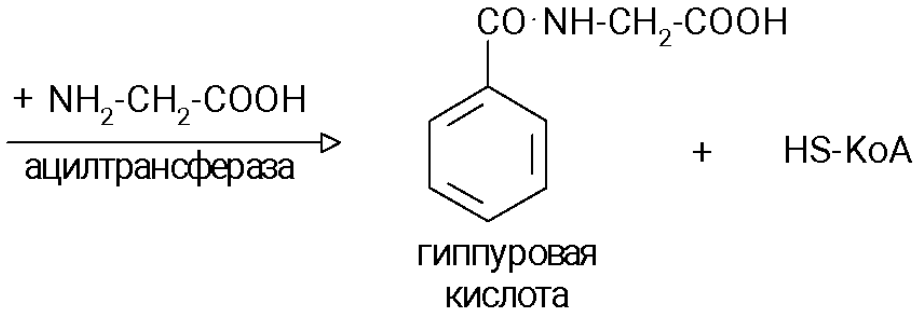
уксусная кислота

ацетил-КоА

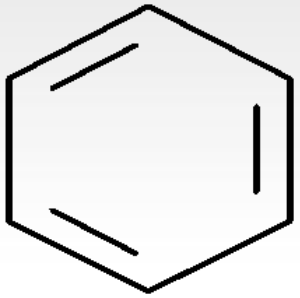


Механизм **пептидной конъюгации**, заключающийся в образовании коэнзим-А-производных чужеродных карбоновых кислот (первый этап) и с помощью реакций с глицином (второй этап), можно проследить на примере образования гиппуровой кислоты в процессе метаболизма бензойной кислоты, являющейся метаболитом некоторых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



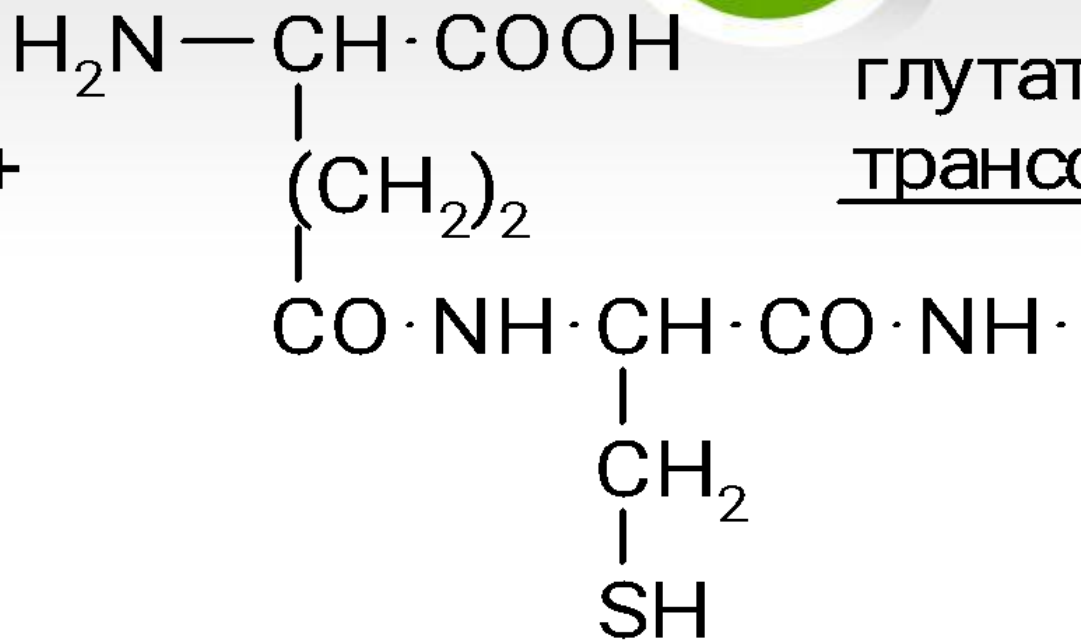


Система глутатиона, наряду с глюкуронидной и сульфатной конъюгацией, составляет основу биохимических механизмов поддержания гомеостаза при действии на организм лекарственных веществ.



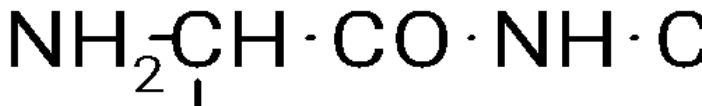
бензол

+



глутатион

глутат
транс



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 Р450 и транскрипцию соответствующих мРНК. Они бывают:

1. **Широкого спектра действия**: обладают способностью стимулировать синтез цитохрома Р450, НАДФН-цитохром Р450-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 Р450 – 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 (CO), антиоксиданты,
- непрямого действия, т.е. влияют через промежуточные продукты своего метаболизма, которые образуют комплексы с цитохромом P450 – эритромицин.

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

Нормальный метаболизм парацетамола и причины его токсичности

Спасибо за внимание!