

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

ИНТЕГРИСАНЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ ФАРМАЦИЈЕ

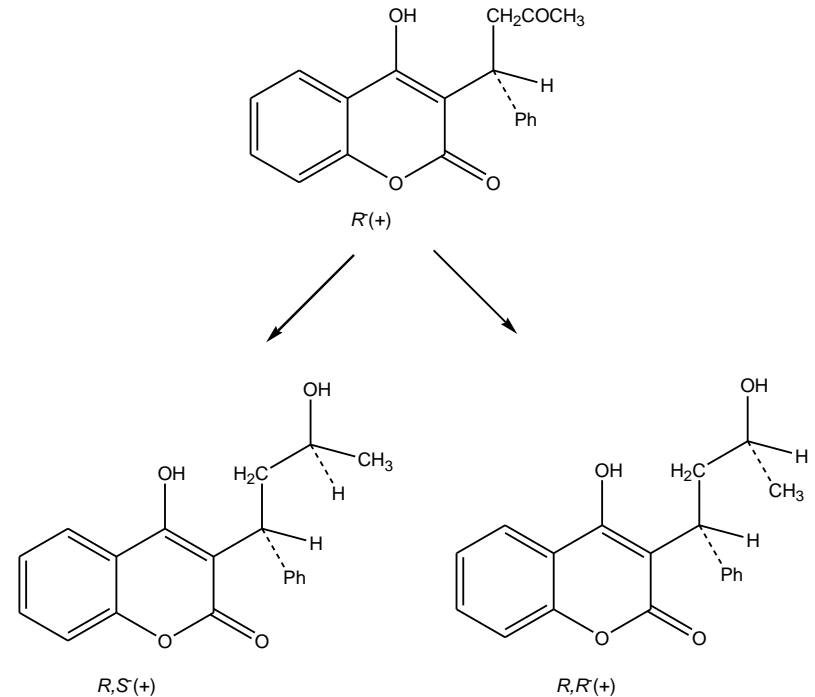
Б13 - Медицинска хемија 1

Биотрансформација молекула лекова

Шеста недеља наставе

Метаболизам (биотрансформација)

- Метаболизам лекова подразумева биохемијске реакције које превode лекове у метаболите (облик погодан за елиминацију). Метаболизам се одвија пре, у току и након испољавања дејства лекова у организму.
- Биотрансформација представља почетак процеса елиминације лекова. Овај вишестепени процес се састоји од ензим-катализованих биохемијских реакција.
- Крајњи производи (метаболити) се лакше излучују.



Метаболизам варфарина.
Главном рутом добија се $R,S(+)$, а
споредном $R,R(+)$ дериват.

Метаболизам (биотрансформација)

- У оквиру процеса биотрансформације разликују се две категорије:
 - реакције I фазе и
 - реакције II фазе.
- Реакције I фазе биотрансформације обухватају супституције или трансформације функционалних група и називају се реакције функционализације.
- У реакције I фазе убрајају се:
 - оксидационе,
 - редукционе и
 - хидролитичке биотрансформације.

Метаболизам (биотрансформација)

- Реакције II фазе обухватају реакције коњугације које се одвијају везивањем малог ендогеног молекула за функционалне групе непромењеног (полазног) молекула лека или за његове метаболите из I фазе.
- Реакције II фазе су:
 - глукуронидација,
 - сулфокоњугација,
 - коњугација са глицином, глутамином или другим аминокиселинама,
 - синтеза меркаптурних киселина,
 - ацетиловање и
 - метиловање.

Метаболизам (биотрансформација)

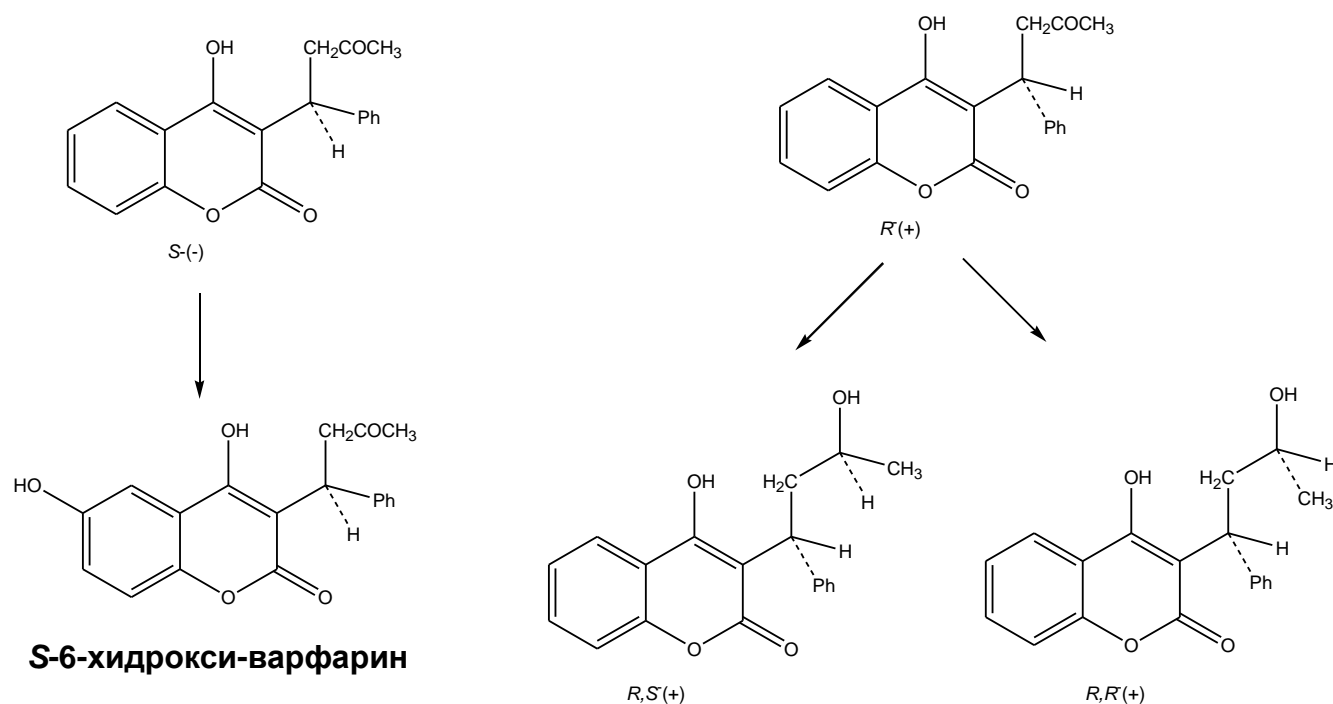
- Метаболизам утиче на дужину и интензитет дејства лекова тако што утиче на количину лека која доспева до циљног места дејства лека. С обзиром да метаболити могу потпуно различито да делују у организму, приликом дизајнирања нових лекова, потребно је испитати и њихов утицај на организам (идентификација метабофоре).
- Неадекватан метаболизам и акумулација лека у организму продужавају дејство лека, али и повећавају ризик за настанак нежељених ефеката.

Метаболизам (биотрансформација)

- Реакције биотрансформације се одвијају у многим ткивима, међутим јетра се издваја као најважнији орган за метаболизам и детоксикацију ендогених и егзогених једињења; међутим, не сме се занемарити ни интестинална мукоза за лекове који се примењују *per os*.
- Људски организам садржи бројне ензиме који учествују у метаболизму лекова. Ензими катализују метаболизам оних лекова чија је структура слична структури ендогених лиганата.

Метаболизам енантиомера

- Метаболизам лекова који се примењују у облику рацемске смеше (модификације) мора добро да се проучи, јер се енантиомери могу метаболисати различитим метаболичким путевима, при чему настају различити метаболити.
- Метаболизам рацемске модификације одвија се попут метаболизма два различита лека.



Метаболизам варфарина

Биолошки фактори који утичу на метаболизам лекова

- Различити организми могу имати другачији одговор на лек.
⇒ Анестетик хексобарбитон примењен у дози од 50 mg/kg ТТ, код људи испољава ефекат неколико сати, док код мишева, примењен у истој дози ефекат испољава свега неколико минута. Разлике у дужини дејства лека су највероватније последица различитог метаболизма.
- На метаболизам лекова утичу индивидуалне карактеристике пацијената, као што су: придружена обољења, пол, старост и многи други биолошки фактори.

Биолошки фактори који утичу на метаболизам лекова

- С обзиром да је јетра најважнији орган у метаболизму лекова, обољења јетре значајно утичу на метаболизам. Такође, обољења бубрега и плућа утичу на екскрецију метаболита.
- Сходно томе, приликом тестирања нових лекова, од суштинског значаја је да се испитају сви аспекти метаболизма.
- Метаболички пут лекова је најчешће исти код оба пола, мада постоје извесне разлике у метаболизму појединих лекова. Нпр.:
 - Клиренс оланзапина и клозапина је значајно спорији код жена јер је активност и/или експресија CYP1A2 преко којих се ови лекови примарно метаболишу већа код мушкараца.
 - Ренална и гломеруларна филтрација је већа код мушког у односу на женски пол, па је клиренс лекова који се примарно метаболишу путем бубрега значајно успорен код жена.

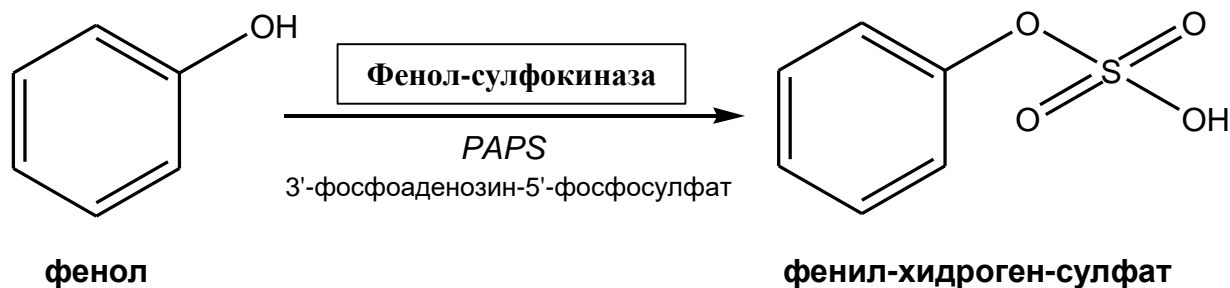
Биолошки фактори који утичу на метаболизам лекова

- Капацитет метаболизма лекова смањен је код деце (испод 5 година) и код старијих (преко 60 година). Код фетуса и новорођенчади многи метаболички путеви нису у потпуности развијени јер већина ензима настаје у довољним количинама тек неколико месеци након рођења.
 - Примена хлорамфеникола код новорођенчади (посебно код недоношчади) повезана је са повећаном стопом морталитета услед недостатка ензима глукуронил-трансферазе који катализује реакцију конверзије хлорамфеникола до хидросолубилних метаболита који се лакше излучују и неадекватног излучивања некоњугованог облика хлорамфеникола путем бубрега.
- Метаболизам зависи и од индивидуалних карактеристика и самог начина живота пацијената. Стил живота, исхрана, самомедикација, конзумирање алкохола и/или дувана, злоупотреба психоактивних супстанци утичу на метаболизам лекова.

Активност метаболита

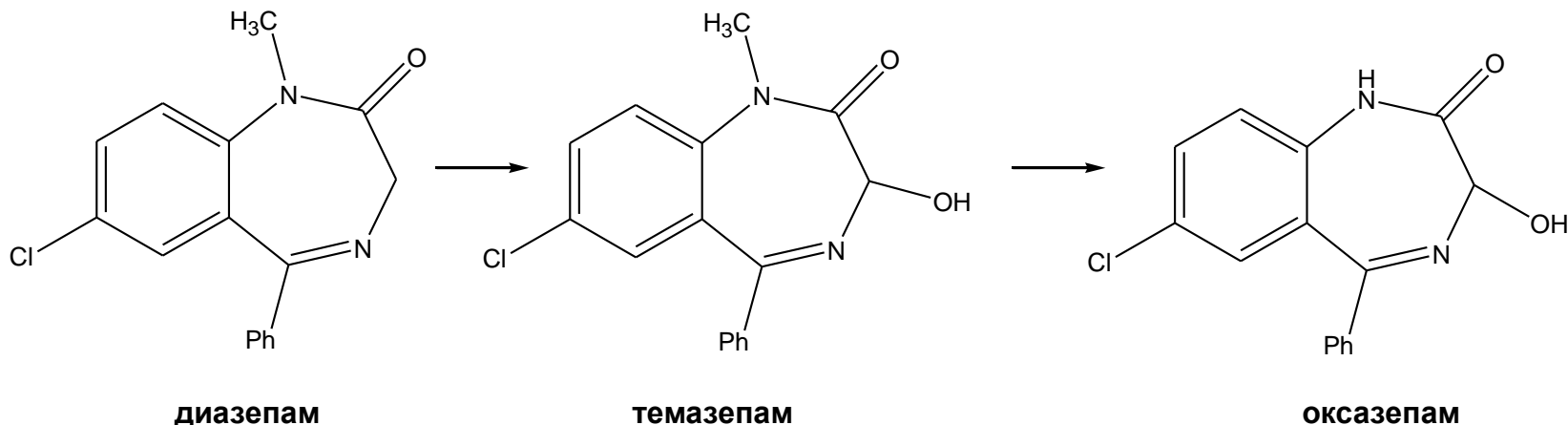
- Метаболити могу бити фармаколошки **активни** или **неактивни**.
- Процесима детоксикације настају **неактивни метаболити**.

⇒ Детоксикација фенола доводи до настанка фенил-хидроген-сульфата, који је фармаколошки неактиван и излучује се путем бубрега, с обзиром да је хидросолубилан.



Активност метаболита

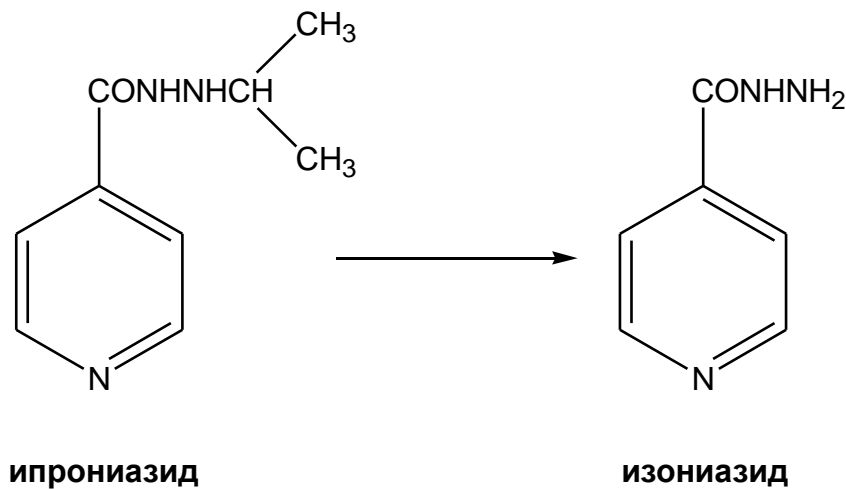
- **Активни метаболити** могу имати сличну или потпуно различиту активност од лека, а могу бити и токсични.
- Метаболити који имају сличну активност као и лек могу имати различиту јачину или дужину дејства.
 - ⇒ Диазепам (анксиолитик) се метаболише до темазепама који има кратко време деловања. Он се даље метаболише до оксазепама који такође има кратко време деловања.



Активност метаболита

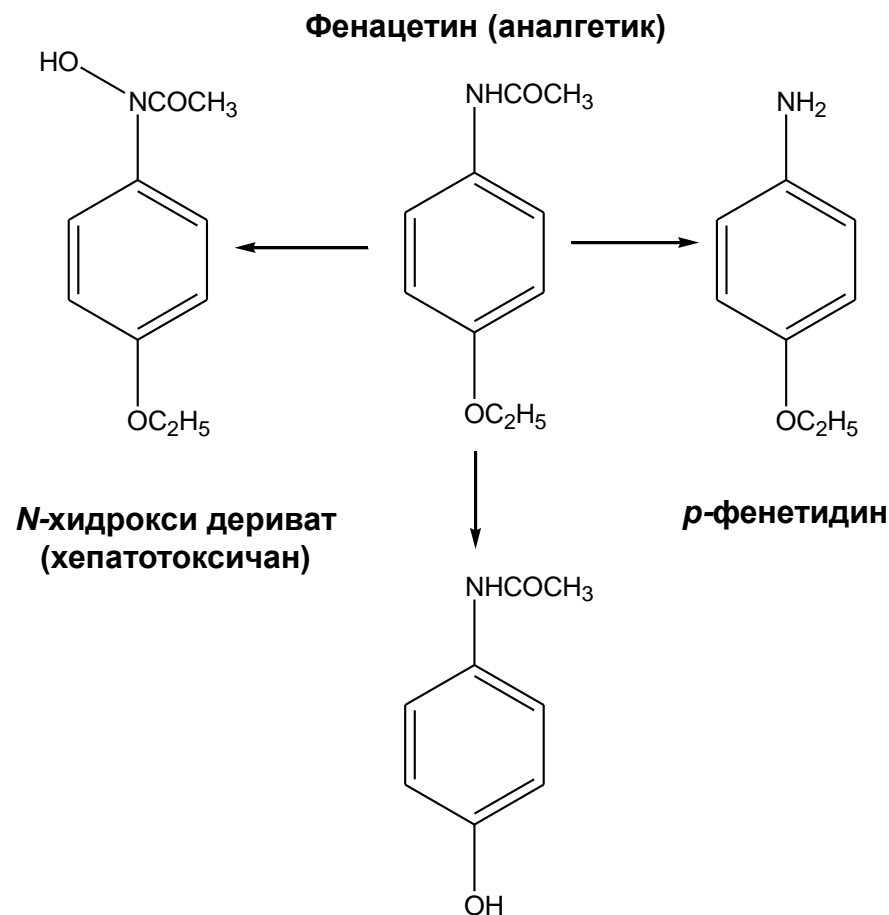
- Метаболити могу имати потпуно различиту активност од самог лека.

⇒ Ипрониазид (антидепресив) се метаболише деалкиловањем до изониазида (антитуберкулотик).



Активност метаболита

- Токсично дејство настаје јер метаболити активирају алтернативне рецепторе или делују као прекурзори за друга токсична једињења.
- ⇒ Деациловањем фенацетина (аналгетик) настаје *p*-фенетидин који се даље биотрансформише до метаболита који изазива метхемоглобинемију. Са друге стране, фенацетин се метаболише и до хепатотоксичног *N*-хидрокси деривата.

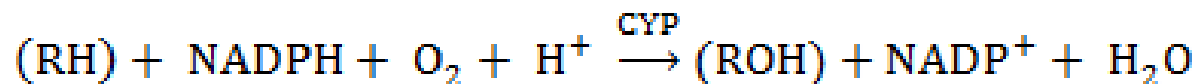


Реакције I фазе биотрансформације

- Реакције I фазе биотрансформације зависе од природе слободних ензима, угљоводоничног скелета и функционалних група молекула лека.
- Познавање структурних карактеристика лека омогућава предвиђање метаболичких реакција и настанак метаболита, али узимајући у обзир комплексност организма веома је тешко прецизно предвидети метаболизам лекова.
- У пракси, идентификација метаболита и њихове карактеристике испитују се у преклиничким и у I фази клиничких испитивања.

Улога цитохрома Р450 у оксидационим биотрансформацијама

- Реакције биооксидације су најзаступљенији и најважнији процеси у метаболизму лекова. Општа реакција оксидације већине лекова (R-H) до њихових одговарајућих метаболита (R-OH) представљена је једначином:



- Главни ензими који учествују у реакцијама биооксидације су монооксигеназе, које су најчешће локализоване у ендоплазматском ретикулуму јетре.

Улога цитохрома Р450 у оксидационим биотрансформацијама

- *CYP* 450 представља ензимски систем монооксигеназа у који се убраја више од 50 ензима. Ова велика фамилија сродних, али различитих ензима се на основу хомологије аминокиселинских секвенци разврстава у одговарајуће фамилије и субфамилије.
- У номенклатури *CYP* 450 налази се дефинисан низ арапских цифара и слово.
 - *CYP* означава цитохром;
 - арапски број на почетку означава одговарајућу фамилију (*CYP*1, *CYP*2);
 - велико слово означава одговарајућу субфамилију (*CYP*1A, *CYP*2C);
 - на самом крају може се наћи још један арапски број који означава специфичност ензима према одређеној реакцији (нпр., *CYP*1A2, *CYP*2C9, *CYP*2C19).

Улога цитохрома Р450 у оксидационим биотрансформацијама

- *CYP* ензими су одговорни за биосинтезу и метаболизам већине ендогених молекула.
- Свега шест ензима је одговорно за метаболизам 90% лекова:

CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A5,

- Већина лекова се метаболички трансформише учешћем више од једног *CYP* ензима.

Реакције биооксидације

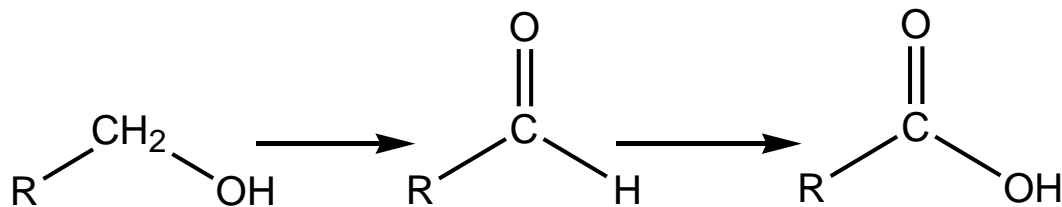
1. Биооксидација алкохолне, карбонилне и карбоксилне функционалне групе;
2. Биооксидација алифатичних C-атома;
3. Биооксидација алицикличних C-атома;
4. Биооксидација ароматичних C-атома;
5. Биооксидација функционалних група које садрже азот;
6. Биооксидативно N-деалкиловање;
7. Биооксидативно O- и S- деалкиловање;
8. Биооксидативна деаминација.

1) Биооксидација алкохолне, карбонилне и карбоксилне функционалне групе

- У већини оксидационих процеса органских једињења (нпр. хидроксиловање бензилних, алилних, алицикличних и алифатичних група) настају алкохоли или интермедијери (метаболити карбинола).
- Уколико се ови производи не коњугују, онда се даље оксидују до алдехида (примарни алкохоли) или до кетона (секундарни алкохоли).

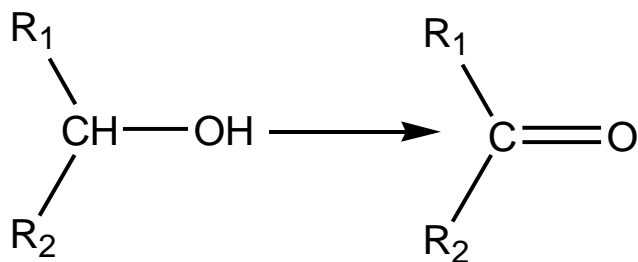
1) Биооксидација алкохолне, карбонилне и карбоксилне функционалне групе

- Алдехидни метаболити настали од примарних алкохола, као и алдехидни метаболити настали деаминацијом примарних алифатичних амина подлежу даљој оксидацији, при чему настају одговарајуће поларне карбоксилне киселине.



1) Биооксидација алкохолне, карбонилне и карбоксилне функционалне групе

- Кетони који настају као последица оксидације секундарних алкохола се веома лако редукују, при чему опет настају секундарни алкохоли.
- Секундарни алкохоли су доста поларнији од кетона па је већа вероватноћа да се они метаболишу коњугацијом, него да се коњугују кетони настали оксидацијом.



1) Биооксидација алкохолне, карбонилне и карбоксилне функционалне групе

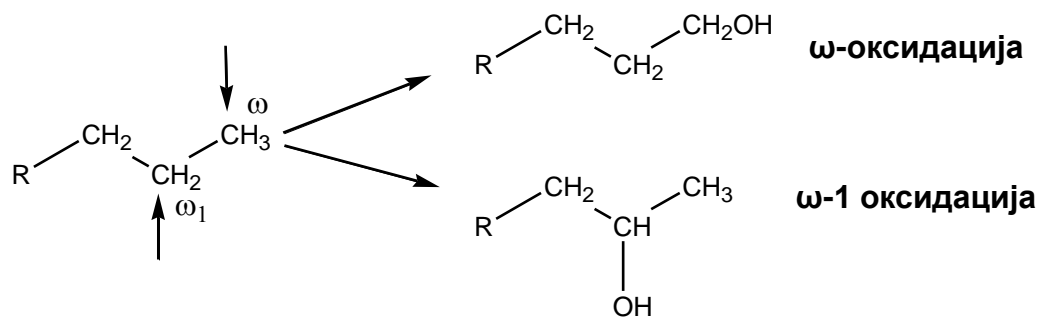
- Биоконверзија алкохола до алдехида и кетона је катализована ензимом алкохол-дехидрогеназом (налази се у јетри и другим ткивима). NAD^+ је коензим у овој реакцији, а такође значајну улогу може да има и коензим NADP^+ .
- Реакција катализована алкохол-дехидрогеназом је реверзибилна, али је најчешће померена у десно јер ће се настали алдехид у присуству алдехид-оксидазе и ксантин-оксидазе даље оксидовати до карбоксилне киселине.

1) Биооксидација алкохолне, карбонилне и карбоксилне функционалне групе

- Биооксидација терцијарних алкохола, кетона и карбоксилних киселина подразумева дубље структурне промене, јер подразумева цепање C-C веза.
- Лекови који у својој структури имају терцијарну алкохолну, кето и/или карбоксилну групу су веома стабилни према оксидацији јер су за овакве реакције неопходне високе енергије активације које су врло ретке код метаболизма лекова.
- Најстабилнији на оксидацију су терцијарни алкохоли, потом кетони, а најмање су стабилне карбоксилне киселине, што се може објаснити утицајем стерних ометања.

2) Биооксидација алифатичних С-атома

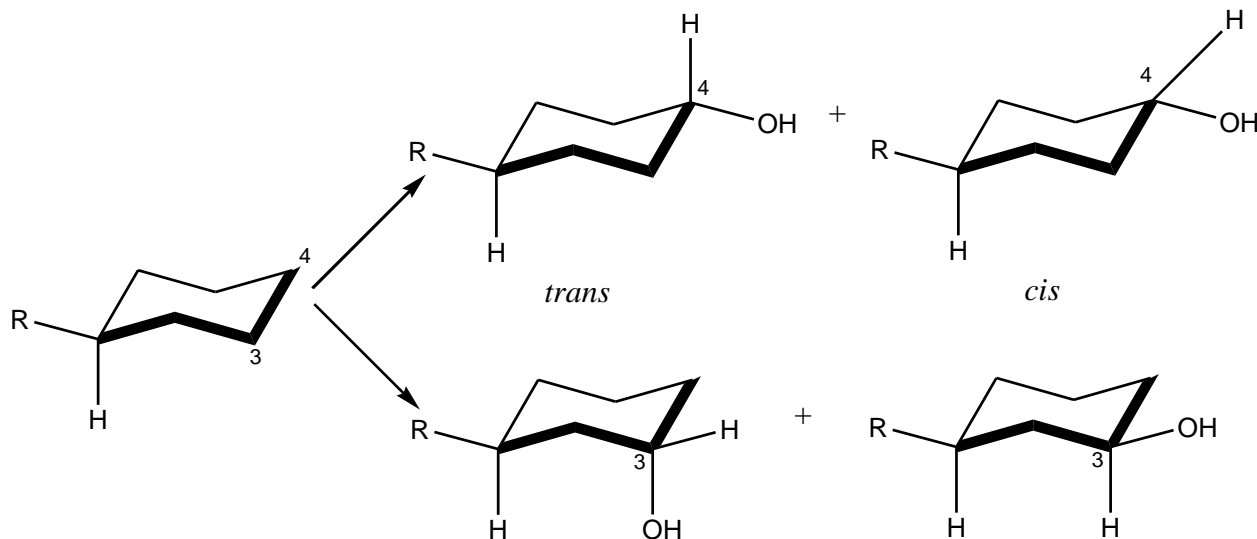
- Биооксидација алифатичних С-атома подразумева оксидацију С атома терминалне метил-групе (ω -оксидација) у алифатичном ланцу или С атома из метиленске-групе која се налази до терминалног С-атома ($\omega-1$ оксидација).



- ⇒ Производи ω и $\omega-1$ оксидације су алкохоли који даље оксидују до одговарајућих алдехида, кетона или карбоксилних киселина.
- ⇒ Настали алкохоли могу подлећи процесу глюкуронидације, уместо даље оксидације.

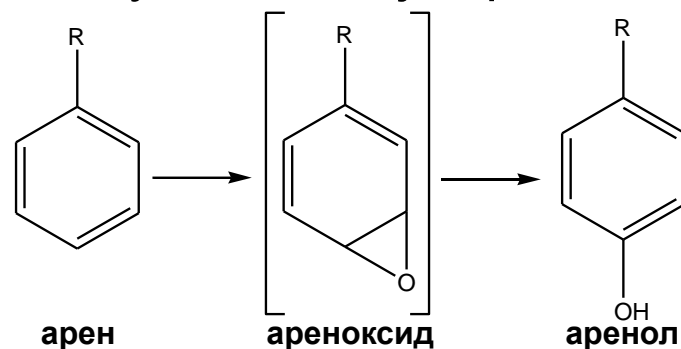
3) Биооксидација алицикличних C-атома

- Циклохексил група је често саставни део структуре лекова и подложна је различитим типовима оксидације (алициклична хидроксилација).
 - ⇒ Ензим-катализована хидроксилација моносупституисаног циклохексана подразумева увођење хидроксилне групе на позицију C-3 или C-4, при чему настају *cis*- и *trans*- конформери.

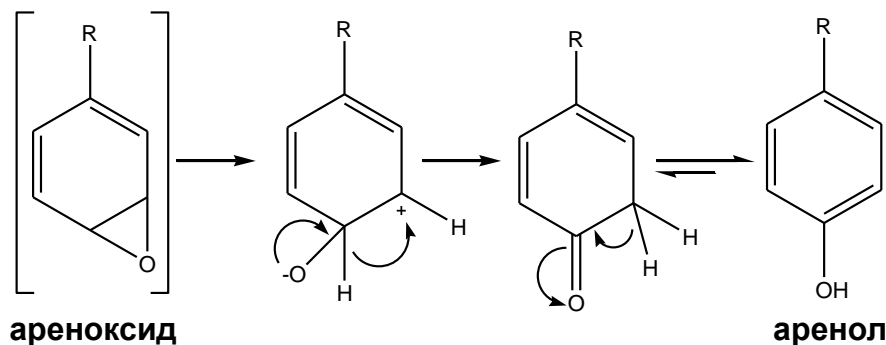


4) Биооксидација ароматичних С-атома

- Биоксидацији ароматичног С-атома подлежу лекови који у својој структури садрже ароматични прстен (арен).
- Оксидацијом арена настаје настаје електрофилан и хемијски реактиван епоксидни интермедијер - ареноксид, који се спонтано преводи у стабилнији аренол.



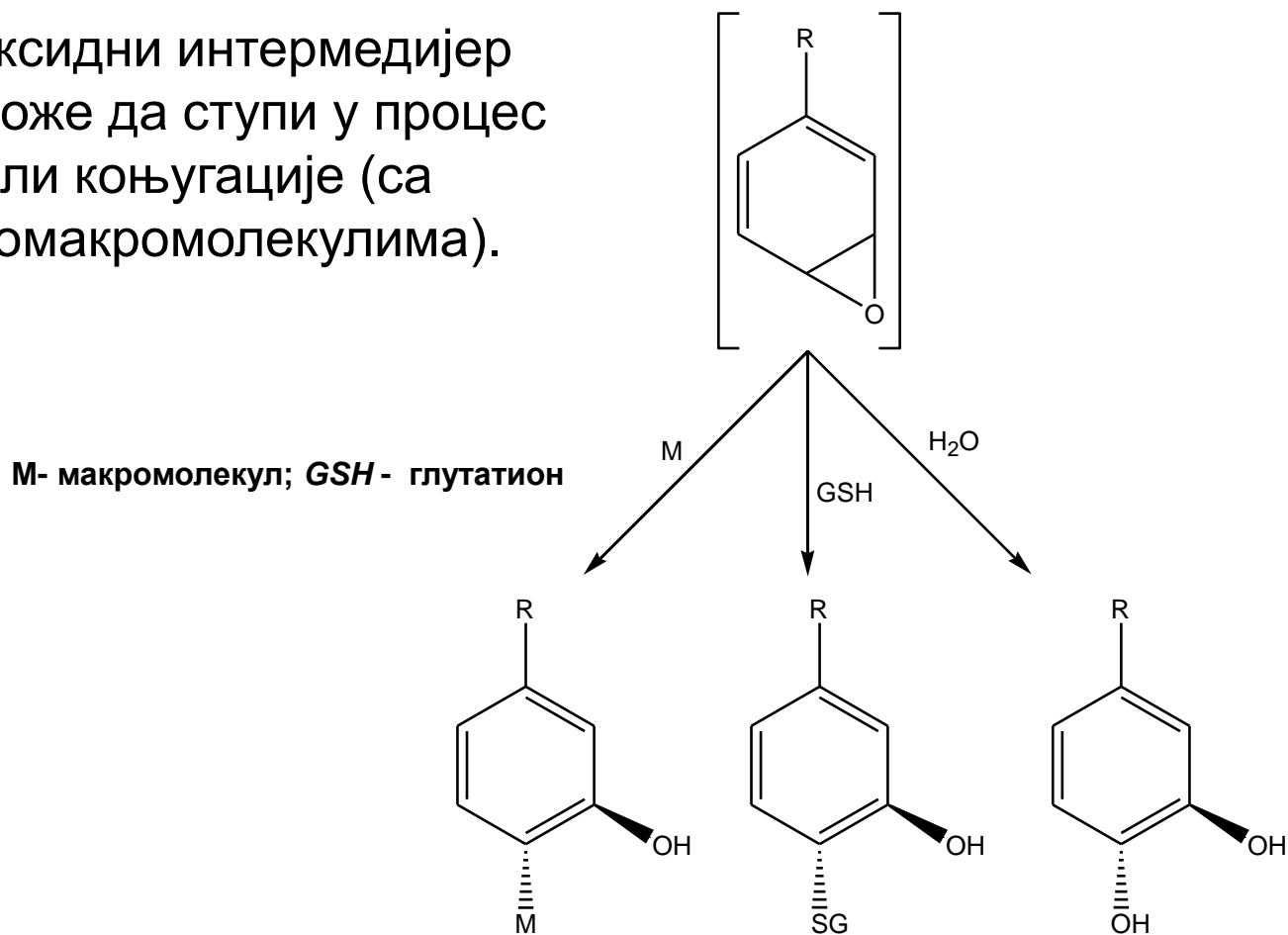
Механизам превођења ареноксида у аренол



Ова биооксидација се најчешће
одвија у *пара*- положају.

4) Биооксидација ароматичних С-атома

- Међутим, епоксидни интермедијер (ареноксид) може да ступи у процес хидратације или коњугације (са ендогеним биомакромолекулима).



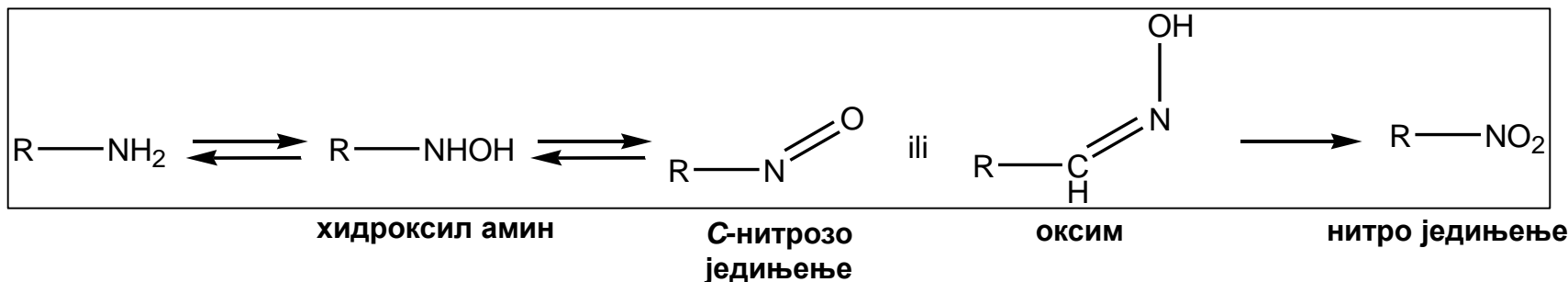
4) Биооксидација ароматичних С-атома

- Ареноли подлежу процесу глюкуронидације при чему настају молекули који су поларнији и растворљивији у води тако да се лакше елиминишу из организма.
- Супституција електрон-донорским групама у *пара*-положају бензеновог прстена фаворизује процес оксидације, док супституција електрон-акцепторским групама (Cl, $-N^+R_3$, $-COOH$, $-SO_2NHR$) у *пара*-положају дефаворизује процес (одвија се спорије или се уопште не одвија).

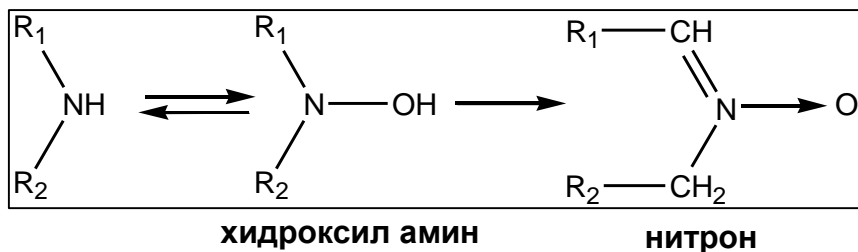
5) Биооксидација функционалних група које садрже азот

- Слободни електронски пар на атому азота амино-групе, је мета за електрофилне ензимске активности у реакцијама биооксидације амина. Углавном настају амино-оксиди и хидроксиламини.

Примарни амини



Секундарни амини



Терцијерни амини

