

Metabolismus a design léčiv

2018

ADME - Metabolismus

Organismy jsou vybaveny rozsáhlou sadou enzymů schopných reagovat s xenobiotiky

Původním úkolem je ochránit vnitřní prostředí před toxickými látkami

Látky jsou obecně převedeny na více hydrofilní deriváty, což usnadňuje jejich renální a hepatobiliární exkreci

ADME - Metabolismus

Důkladná znalost metabolismu každého léčiva je klíčová

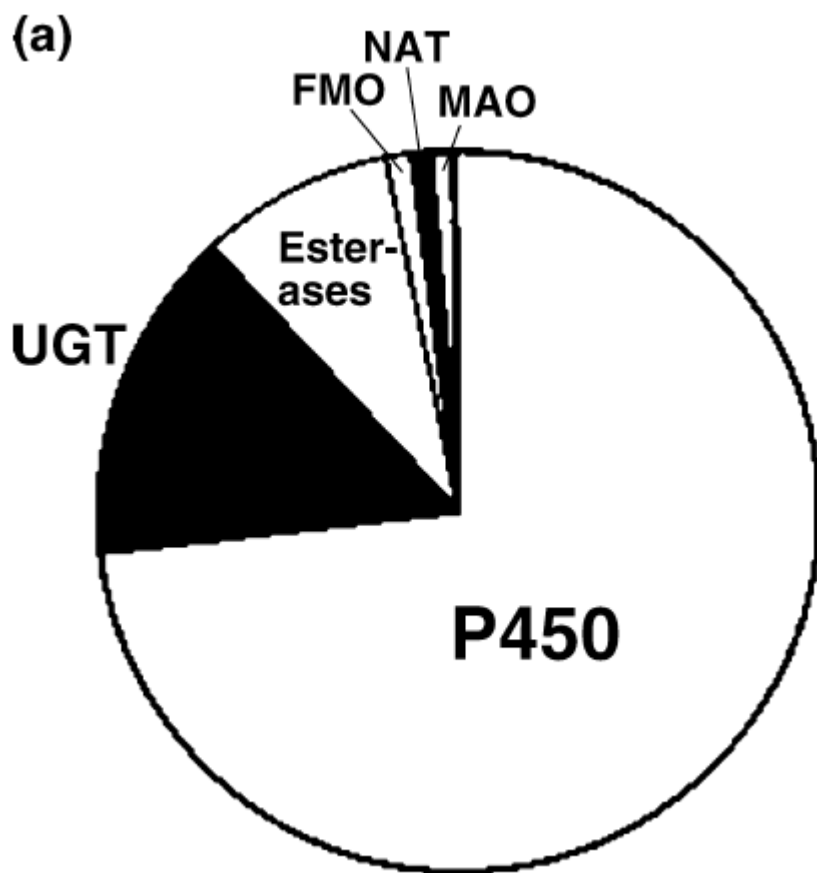
Metabolismem může být látka

- deaktivována (většina metabolitů je neaktivních)
- přeměněna na účinnější látku (proléčiva)
- přeměněna na reaktivní formu (toxicita)

Může soutěžit o určitý enzym s endogenními látkami nebo jinými léčivy (lékové interakce)

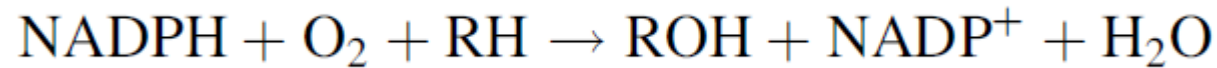
Enzymové systémy v metabolismu

Podíl různých systémů na metabolismu léčiv



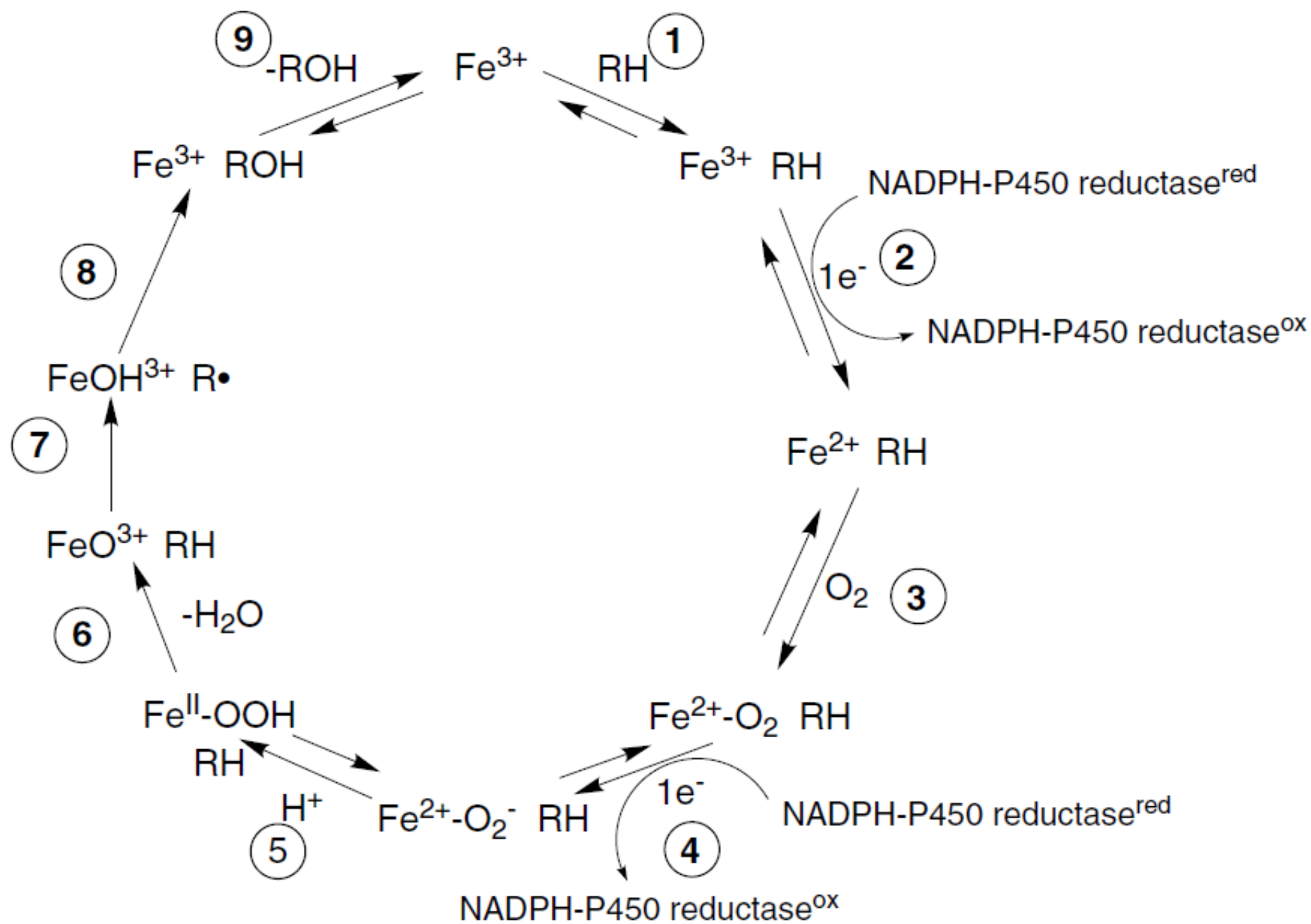
Oxidační enzymy

Cytochrom P450 (CYP, P450)

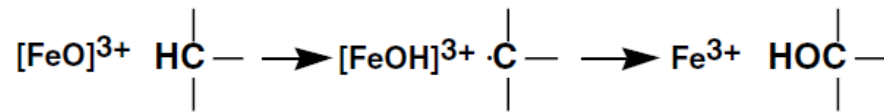


Po primární oxidaci často následují různé přesmyky

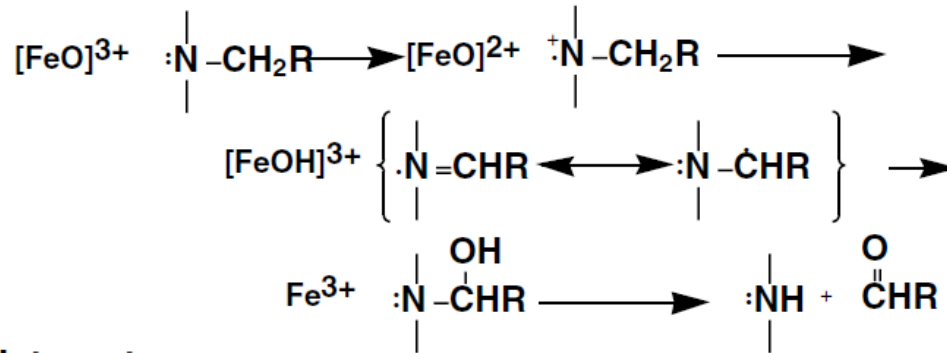
V mechanismu je klíčové velmi silné oxidační činidlo FeO^{3+}



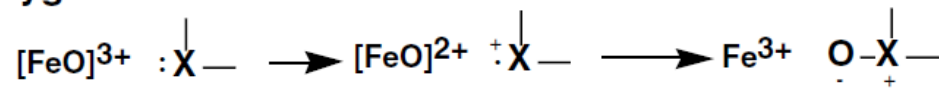
Carbon hydroxylation:



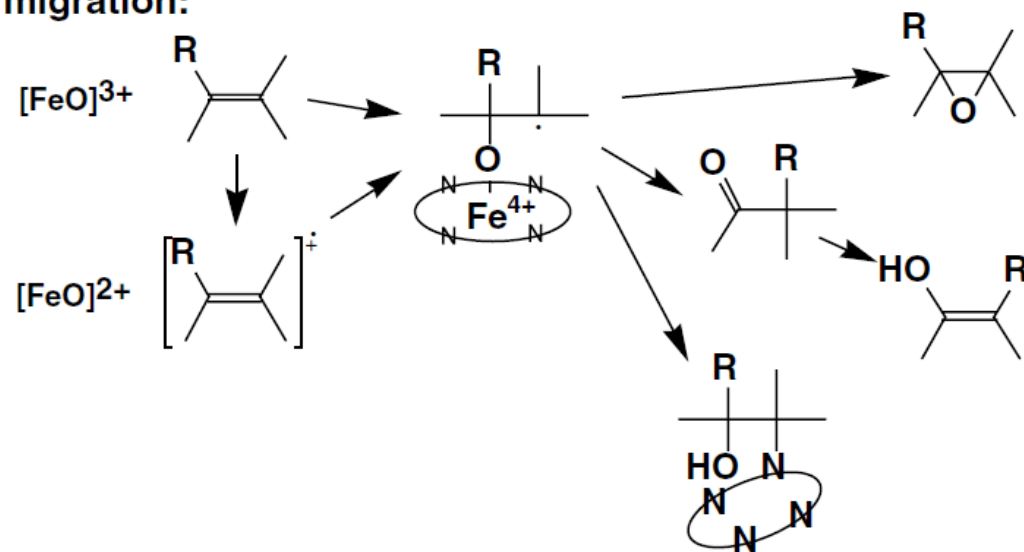
Heteroatom release:



Heteroatom oxygenation:



Epoxidation and Group migration:



Oxidační enzymy

Cytochrom P450 (CYP, P450)

Lidský genom obsahuje 57 genů pro P450

TABLE 2.1 Classification of human P450s based on major substrate class (Guengerich, 2005; Guengerich et al., 2006).

Sterols	Xenobiotics	Fatty acids	Eicosanoids	Vitamins	Unknown
1B1	1A1	2J2	4F2	2R1	2A7
7A1	1A2	4A11	4F3	24A1	2S1
7B1	2A6	4B1	4F8	26A1	2U1
8B1	2A13	4F12	5A1	26B1	2W1
11A1	2B6		8A1	26C1	3A43
11B1	2C8			27B1	4A22
11B2	2C9				4F11
17A1	2C18				4F22
19A1	2C19				4V2
21A2	2D6				4X1
27A1	2E1				4Z1
39A1	2F1				20A1
46A1	3A4				27C1
51A1	3A5				
	3A7				

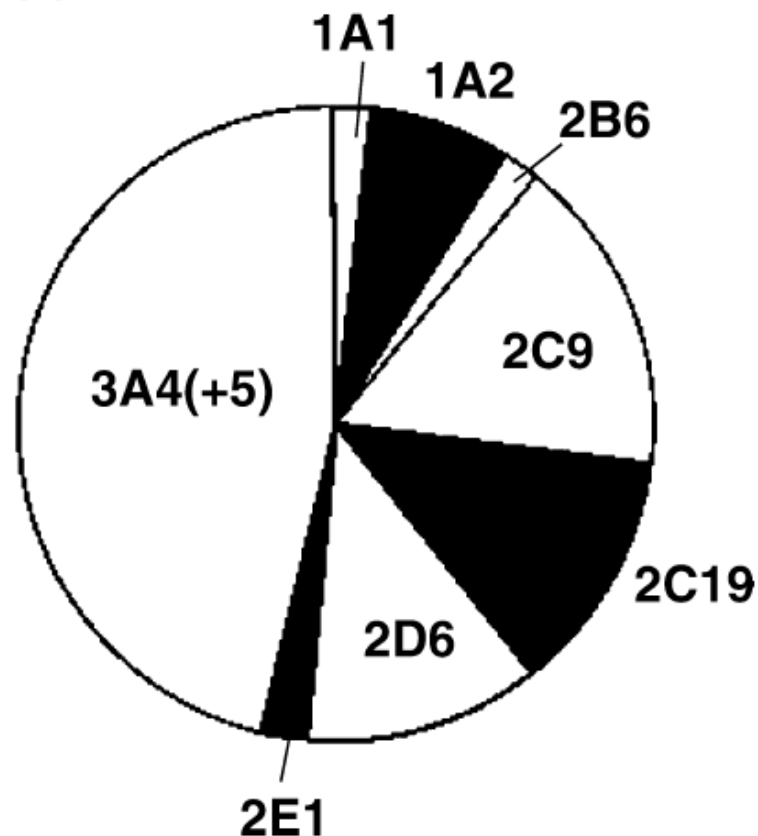
Oxidační enzymy

Cytochrom P450 (CYP, P450)

Ne všechny podtypy mají stejný význam

Podíly jednotlivých typů na metabolismu léčiv:

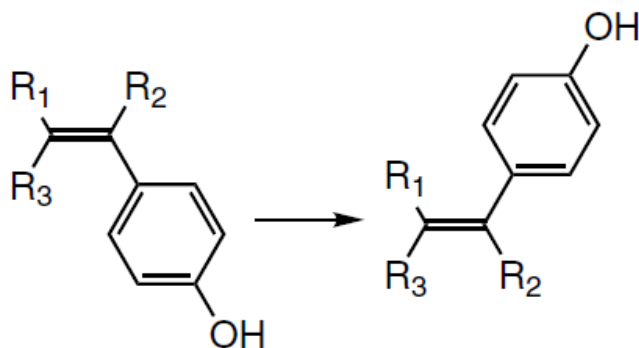
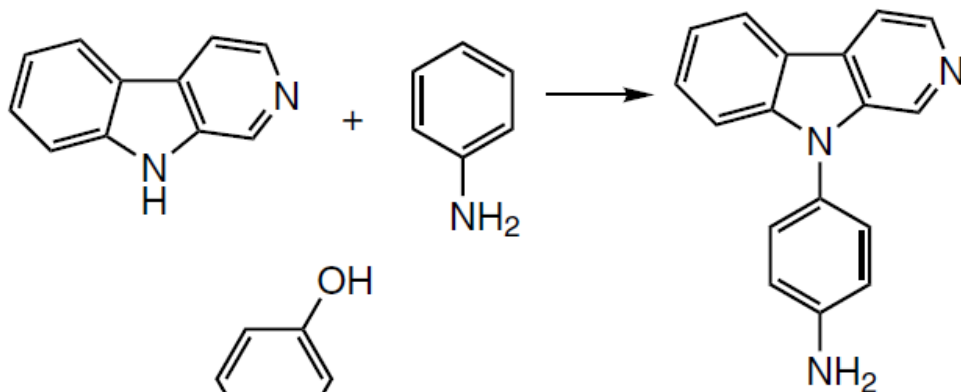
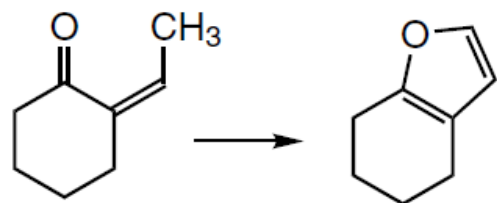
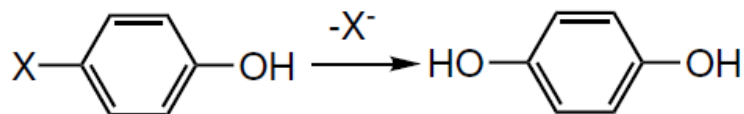
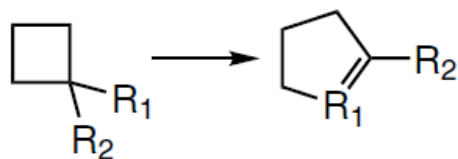
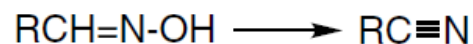
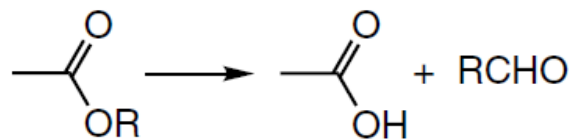
(b)



Oxidační enzymy

Cytochrom P450 (CYP, P450)

Některé speciální reakce:



Oxidační enzymy

Cytochrom P450 (CYP, P450)

Reaction	Product	Typical example
Aromatic hydroxylation	Phenyl to phenol	Phenytoin
Aliphatic hydroxylation	Methyl to carbinol	Ibuprofen
<i>N</i> -dealkylation	Tertiary to secondary amine	Lidocaine
<i>O</i> -dealkylation	Ether to alcohol	Naproxen
<i>S</i> -dealkylation	Thioether to thiol	6-methylthiopurine
<i>N</i> -oxidation	Pyridine to pyridine <i>N</i> -oxide	Voriconazole
<i>S</i> -oxidation	Sulphoxide to sulphone	Omeprazole
Alcohol oxidation	Alcohol to carboxylic acid	Losartan

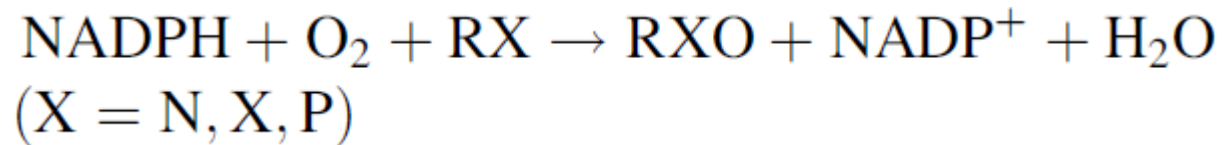
Oxidační enzymy

Flavin-obsahující Monooxygenasa (FMO)

Existuje 7 forem FMO

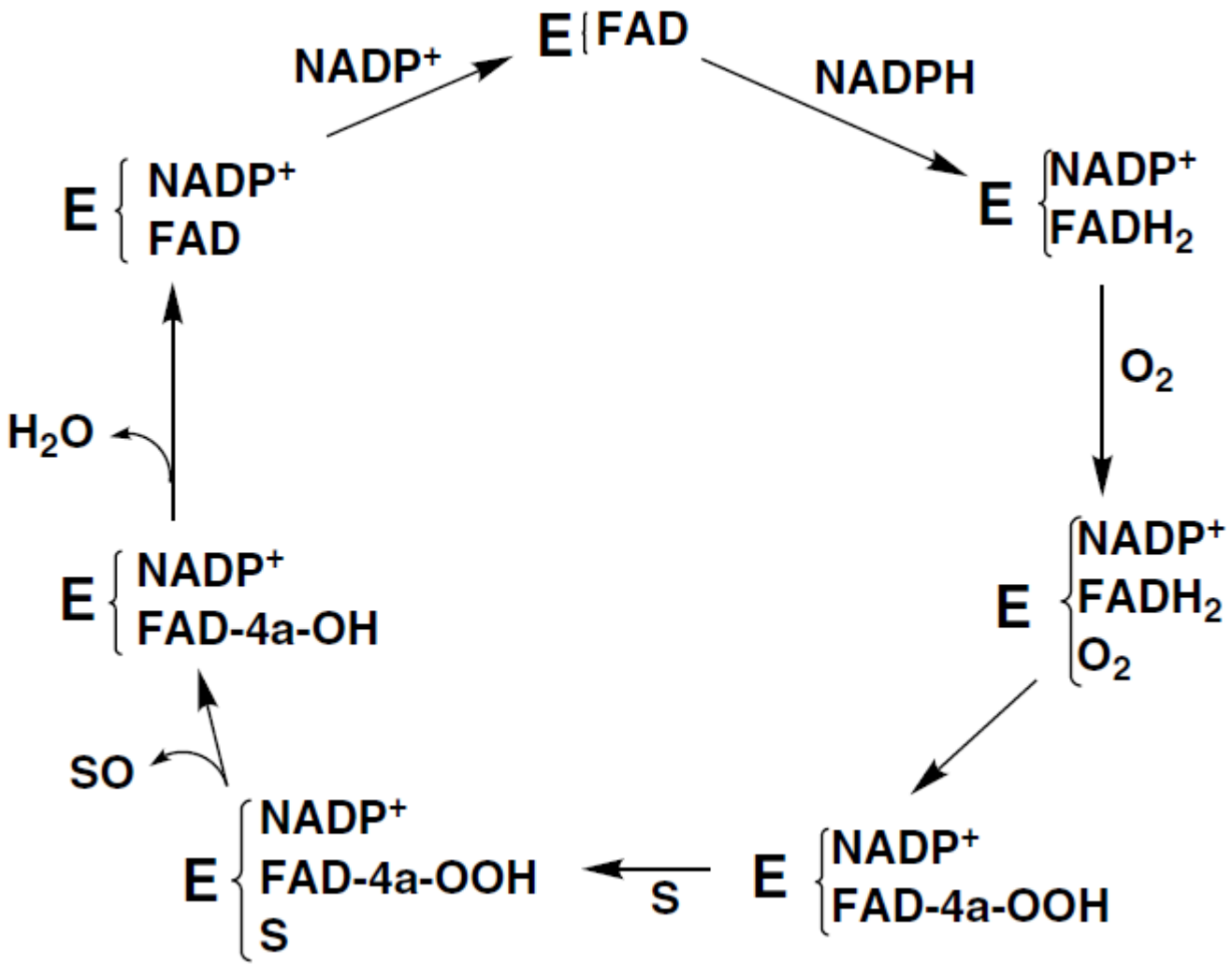
lokalizována v endoplasmatickém retikulu

Na rozdíl od CYP P450 jsou substrátem pouze měkké elektrofilny (N, S, P ve fosfinech)



Oxidační enzymy

Flavin-obsahující Monooxygenasa (FMO)



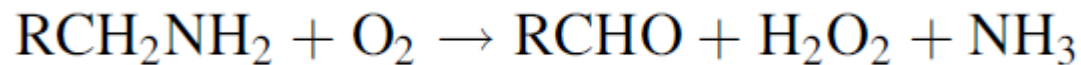
Oxidační enzymy

Monoamin Oxidasa (MAO)

dvě formy - MAO A a MAO B

přítomny v mitochondriální membráně hepatocytů a neuronů

jsou to flavoprotein oxidasové proteiny podobně jako FMO, ale působí odlišným mechanismem za vzniku amoniaku a peroxidu vodíku

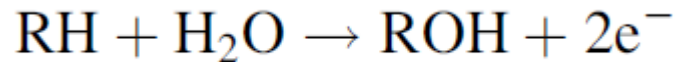


Oxidační enzymy

Aldehyd Oxidasa

Xanthin Dehydrogenasa

obsahují v aktivním centru molybden a železo
vyskytují se v cytosolu, zejména v hepatocytech



elektrony můžou být přeneseny buď na oxidovaný pyridinový nukleosid nebo na kyslík za vzniku H_2O_2

substráty jsou: různé aldehydy
heterocykly obsahující N
(puriny jsou substrát pro oba enzymy)

Oxidační enzymy

Peroxidasy

podobný mechanismus jako CYP za účasti FeO,
vzniká peroxidový radikál

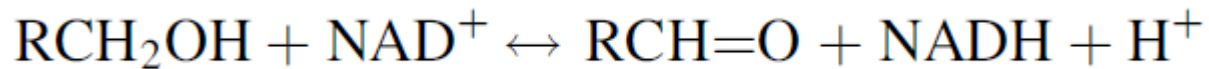


radikál dále reaguje: propagace, tvorba dimerů nebo dealkylace

Oxidační enzymy

Alkohol Dehydrogenasy (ADH)

nachází se převážně v játrech, specifita pro primární a některé sekundární alkoholy

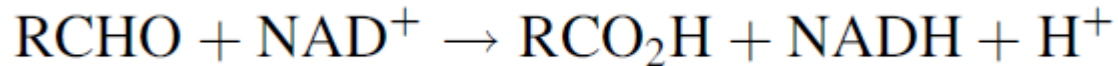


je nejméně 7 různých genů pro ADH

Oxidační enzymy

Aldehyd Dehydrogenasa (ALDH)

obsažena v játrech, zejména v mitochondriích

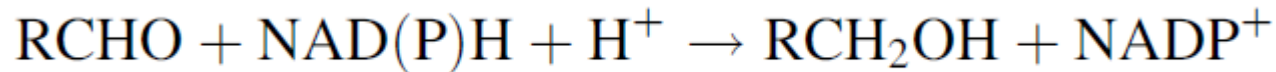


je známo 19 různých genů pro ALDH

Redukční enzymy

CYP P450, ADH

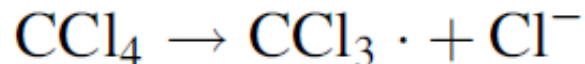
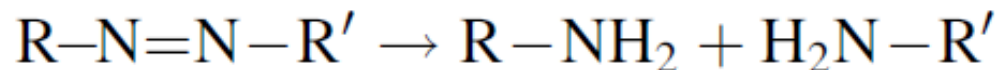
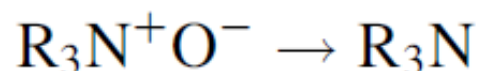
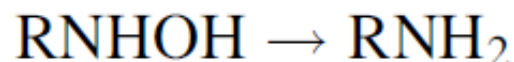
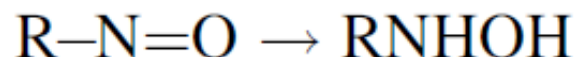
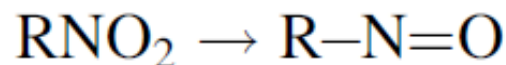
oba systémy mohou katalyzovat i redukce aldehydů a iminů



tyto reverzní reakce probíhají zejména v prostředí s nízkou saturací O_2 (např. žilní část jaterní tkáně)

Redukční enzymy

CYP P450, ADH



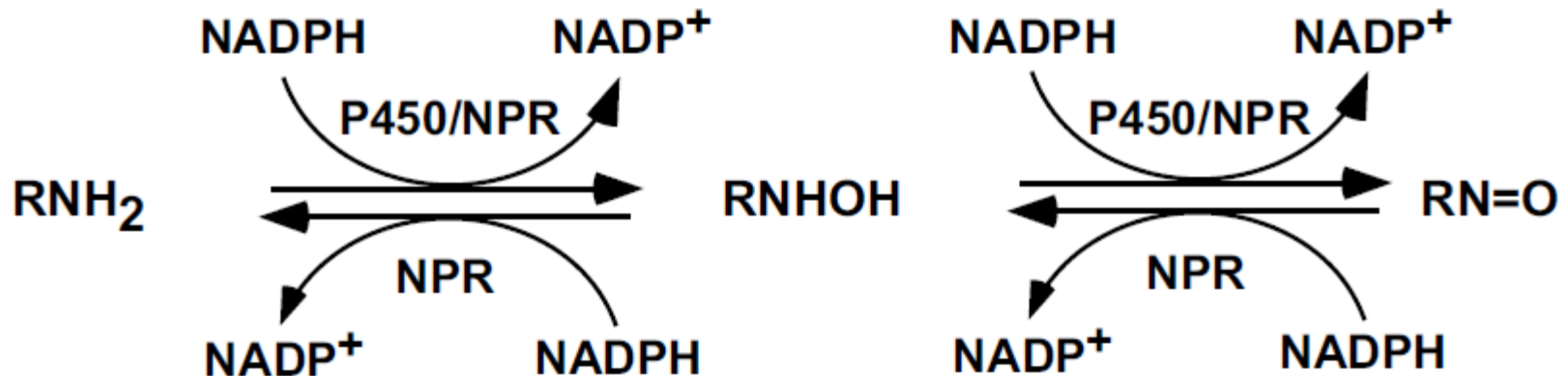
Benzo[*a*]pyrene 4,5-oxide \rightarrow benzo[*a*]pyrene

Halothane \rightarrow 2-Cl-1,1,1-F₃ ethane + 2-Cl-1,1-F₂ ethylene

Redukční enzymy

NADPH-P450 Reduktasa

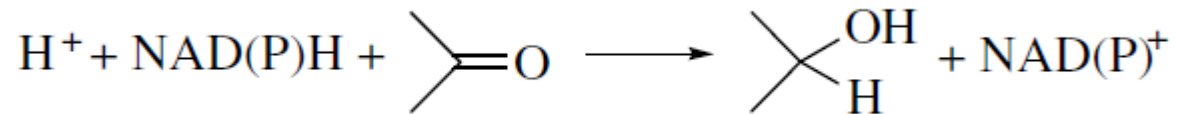
hlavní funkcí v organismu je obnova oxidované formy systému P450, ale sama také vykazuje enzymatickou aktivitu i pro některé substráty cytochromu P450



Redukční enzymy

Aldo-Keto Reduktasa (AKR)

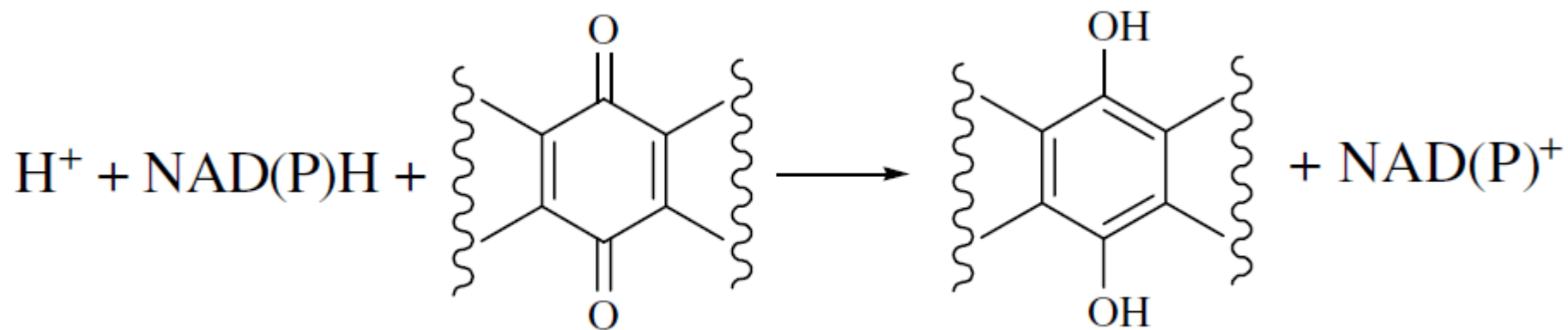
substrátem jsou zejména cukerné aldosity a ketosy, dále steroidy a prostaglandiny



Redukční enzymy

Chinon Reduktasa (NQO)

cytosolický enzym, substrátem jsou chinony (ortho- i para-), iminochinony, nitro- a azo- sloučeniny



Redukční enzymy

Glutathion Peroxidas (GPX)

redukuje organické peroxidy i H_2O_2

šest různých enzymů, většina obsahuje selenocystein
v aktivním místě



glutathion se regeneruje GSH reduktasou



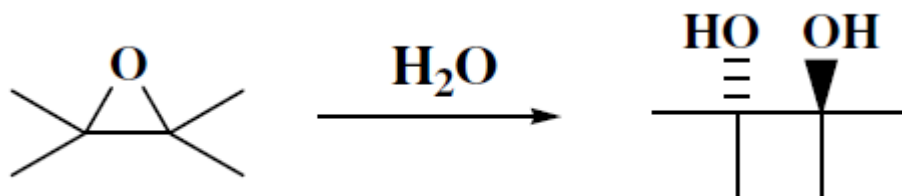
celková reakce může tedy být:



Hydrolytické enzymy

Epoxid Hydrolasa (GPX)

obsažena v mikrosomech a endolasmatickém retikulu
katalyzuje jednoduchou adici vody na epoxid:



Hydrolytické enzymy

Esterasy a Amidasy

heterogenní skupina enzymů se stejným mechanismem účinku – bazickou hydrolýzou přítomny v e všech součástech organismů

nejdůležitější:

lipasy

acetylcholin esterasy (ACHE)

butylcholin esterasey

Konjugační enzymy

UDP-Glukuronosyl Transferasy (UGT)

konjugace glukuronové kyseliny a různých funkčních skupin:

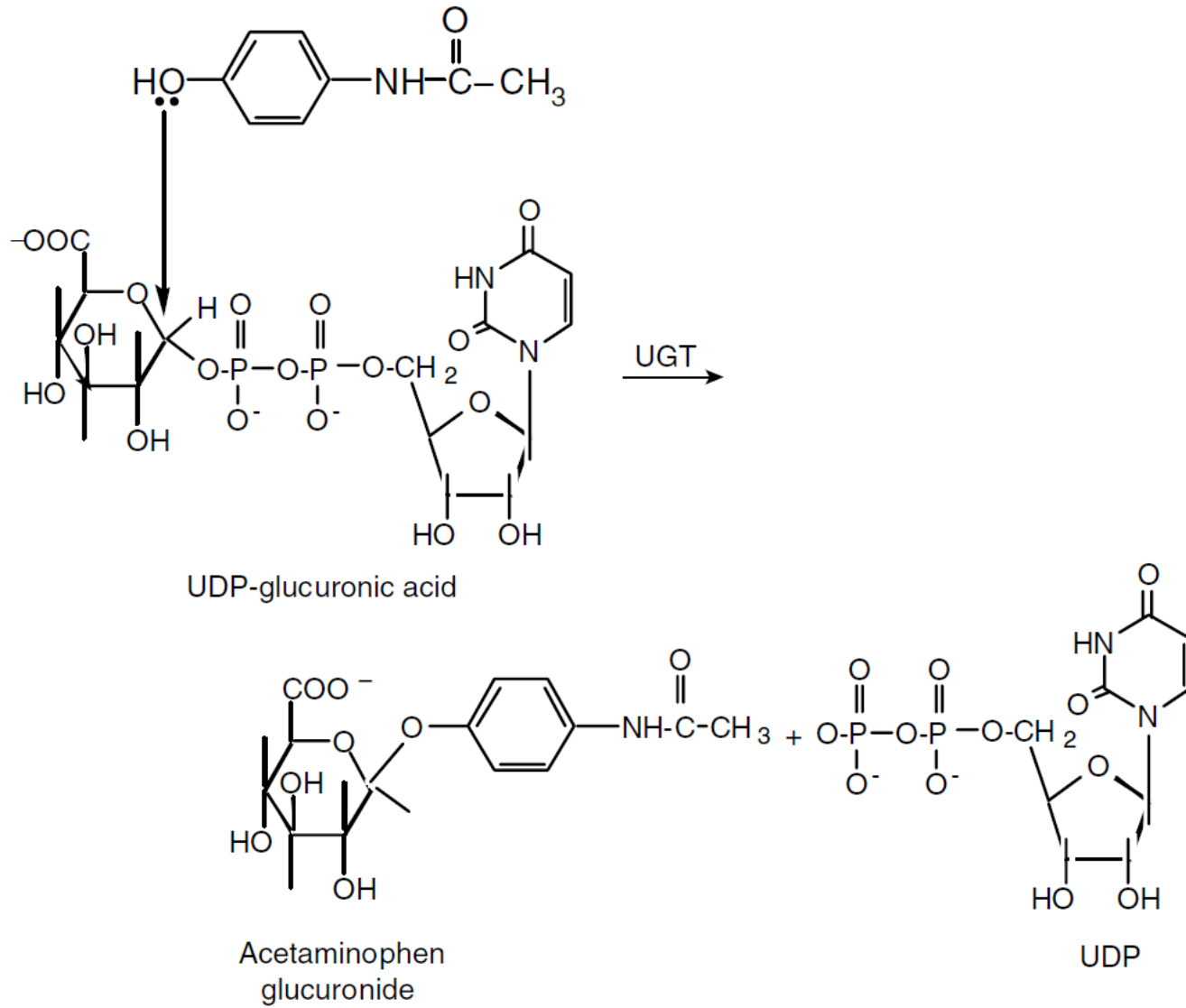
alkoholy, fenoly, aminy, heterocyklické dusíky, amidy, thioly, karboxylové kyseliny

konjugáty jsou:

- polárnější
- ionizované při fyziologickém pH
- mají vyšší Mr
- jsou aktivně vylučovány přenašeči v játrech a ledvinách

Konjugační enzymy

UDP-Glukuronosyl Transferasy (UGT)



Konjugační enzymy

UDP-Glukuronosyl Transferasy (UGT)

endogenní substráty:

bilirubin, steroidy, lipidy, leukotrieny, thyroïdní hormony, vitaminy A, D

tři hlavní genové rodiny:

- UGT1—various forms catalyze conjugation of planar phenols, bulky phenols, amines, tertiary amines, and bilirubin. (Nine active human forms now cloned are expressed, i.e., 1A1, 1A3–1A10).
- UGT2A—olfactory (nasal) UGTs.
- UGT2B—xenobiotics, steroids and bile acids (≥ 4 human active enzymes, i.e., 2B4, 2B7, 2B10, 2B15, 2B17).

Konjugační enzymy

UDP-Glukuronosyl Transferasy (UGT)

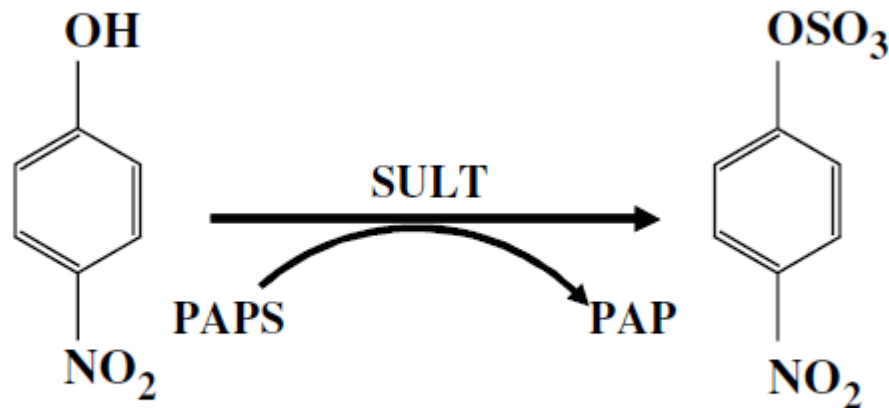
Function	Typical example
Aliphatic hydroxyl	Tiaramide
Phenol	Morphine
Aromatic carboxyl	Furosemide
Aromatic tetrazole	Losartan
Aliphatic carboxyl	Benoxaprofen
Imidazole	Tioconazole
Aromatic amine	Dapsone
Tertiary amine	Chlorpromazine
Triazine	Lamotrigine

Konjugační enzymy

Cytosolické Sulfotransferasy (SULT)

fungují s kosubstrátem PAPS (3-phosphoadenosin-5-phosphosulfate)

vytváří jak O-sírany tak N-sírany



p-Nitrophenol (*p*NP)

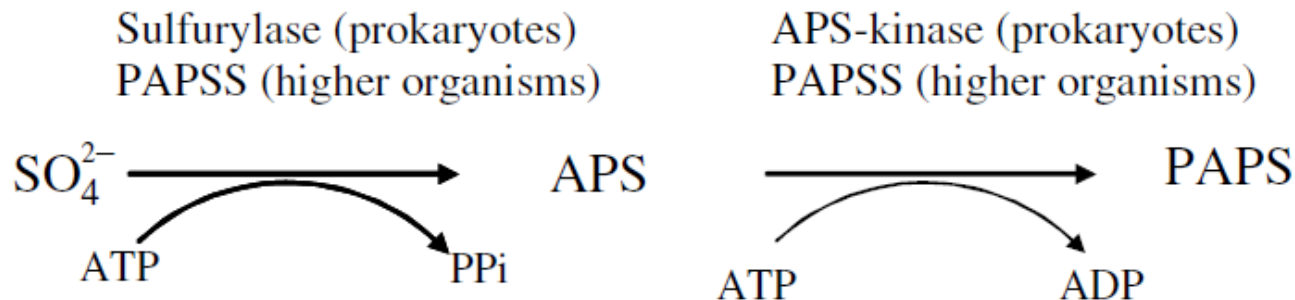
*p*NP-sulfate

Konjugační enzymy

Cytosolické Sulfotransferasy (SULT)

fungují s kosubstrátem PAPS (3-phosphoadenosin-5-phosphosulfate)

PAPS formation



Inorganic sulfate

Adenosine 5'-phosphosulfate

3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate

Konjugační enzymy

Cytosolické Sulfotransferasy (SULT)

Human SULT cDNA	Substrates	Human SULT cDNA	Substrates
SULT1A1	Simple phenols 17 β -estradiol Iodothyronines Acetaminophen Minoxidil 17 α -ethinylestradiol Isoflavones Hydroxy-tamoxifen	SULT1C2 SULT1C4 SULT1E1	<i>N</i> -hydroxy-2-acetylaminofluorenc <i>N</i> -hydroxy-2-acetylaminofluorenc Estrone 17 β -Estradiol 17 α -Ethinylestradiol Equilenin Diethylstilbestrol
SULT1A2	Catecholestrogens Simple phenols		Thyroxine 0-desmethylnaproxen
SULT1A3	Dopamine (catecholamines) Tyramine Serotonin Salbutamol Isoprenaline Dobutamine Hydroxylated tibolone 4-Hydroxypropranalol	SULT2A1	3-OH-benzo[<i>a</i>]pyrene Phytoestrogens DHEA Pregnenolone Cholesterol Cortisol Testosterone Bile salts PAHs (benzylic alcohols) Hydroxy-tamoxifen
SULT1B1	Simple phenols Catechols Iodothyronines 0-desmethylnaproxen	SULT2B1_v1 SULT2B1_v2	DHEA Pregnenolone 3 β -Hydroxy steroids DHEA Pregnenolone 3 β -Hydroxy steroids

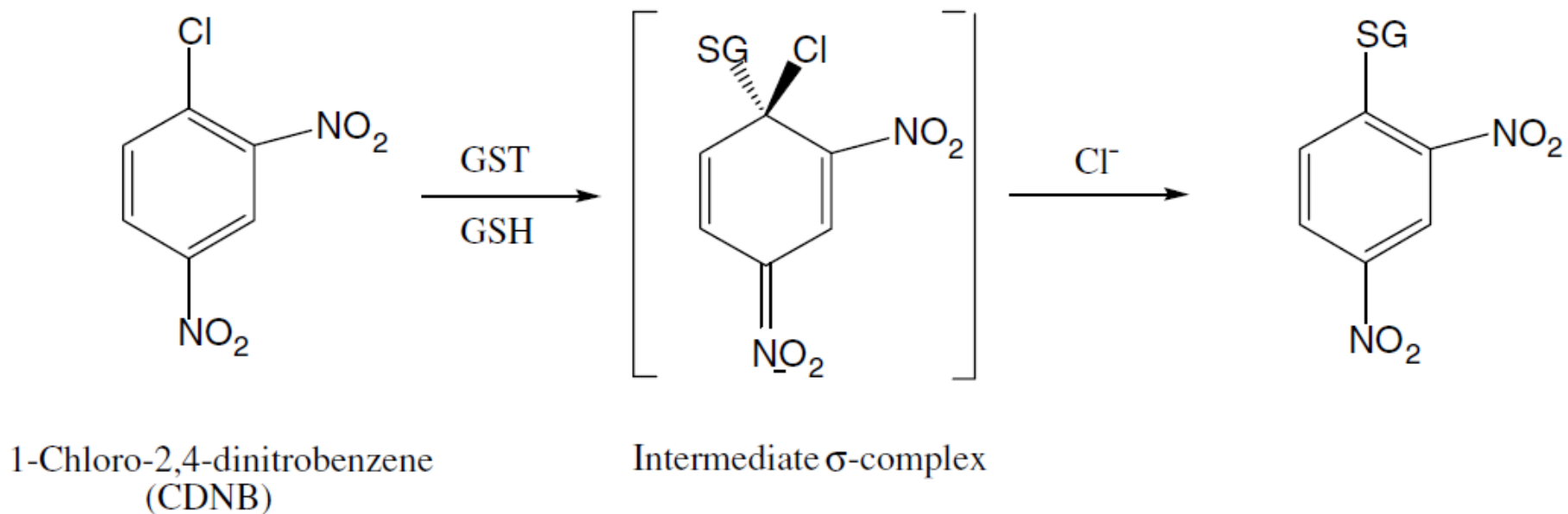
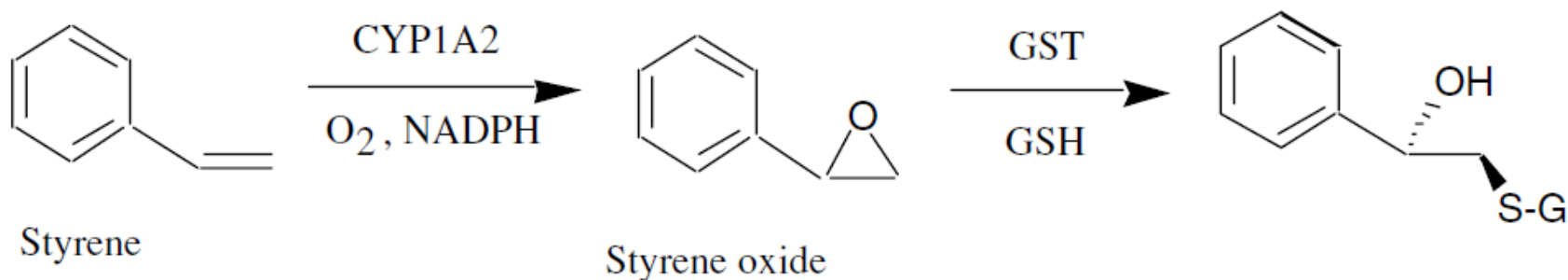
Konjugační enzymy

Glutathione-S-Transferasy (GTS)

- glutathione je endogenní nukleofil
- atakuje elektrofilní molekuly
- konjugáty s glutathionem jsou vylučovány specifickými transportéry do žluči
- existuje šest hlavních skupin GTS

konjugační enzymy

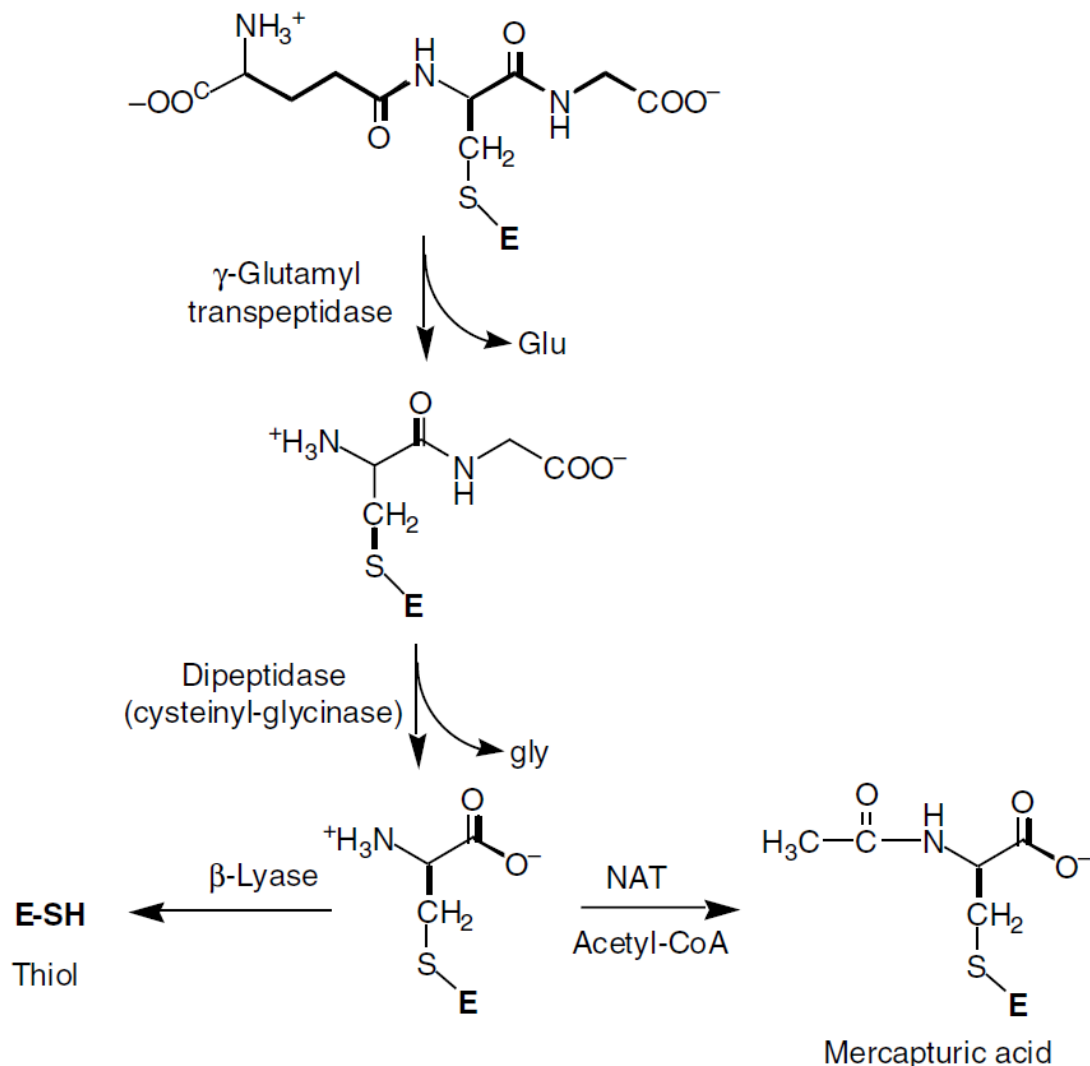
Glutathione-S-Transferasy (GTS)



Konjugační enzymy

Glutathione-S-Transferasy (GTS)

konjugáty můžou
být dále
metabolizovány na
N-acetylcysteinové,
mercaptourové
nebo thiolové
deriváty
a vyloučeny močí




Metabolismem vyvolaná toxicita

část molekuly je přeměněna oxidací, redukcí nebo konjugací na reaktivní elektrofil

elektrofil reaguje s endogenními nukleofily (proteiny, nukleovými kyselinami, malými peptidy)

Alkylace těchto struktur může způsobit orgánovou toxicitu a kancerogenitu

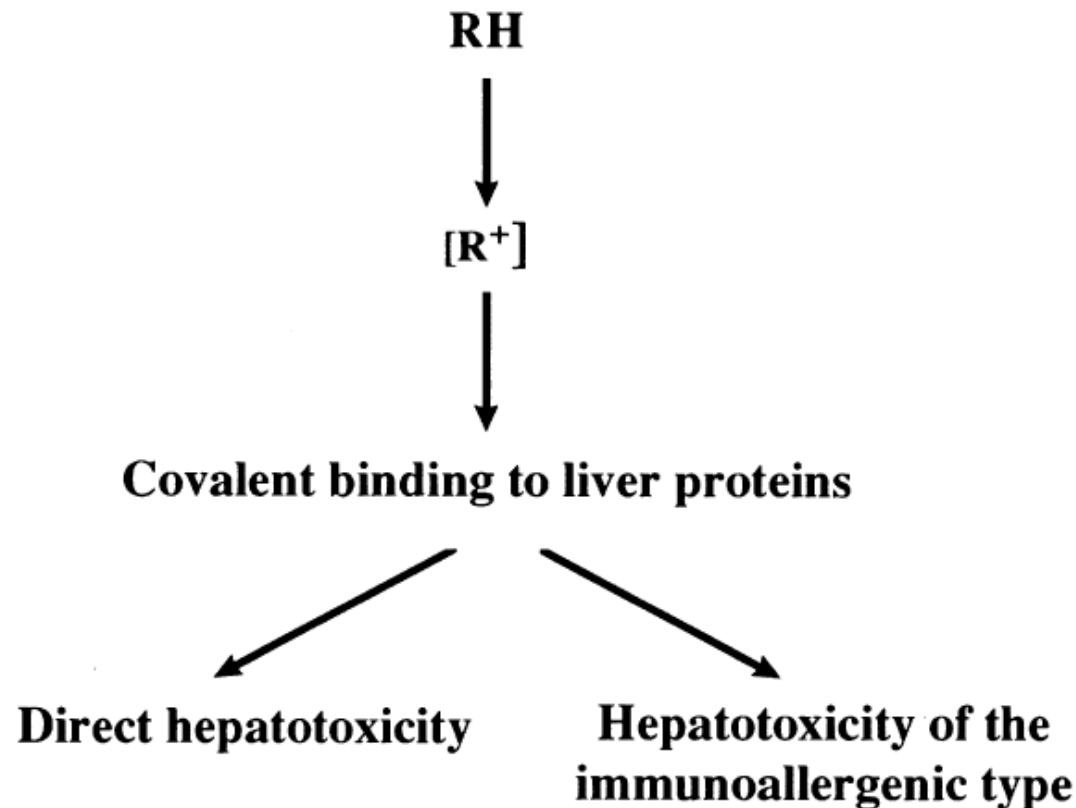
Metabolismem vyvolaná toxicita

Nucleophiles	Electrophiles	Soft
<ul style="list-style-type: none">● Sulfhydryl of cysteine or glutathione	<ul style="list-style-type: none">● α,β-unsaturated carbonyl compounds, quinones and quinone imines.	
<ul style="list-style-type: none">● Sulfur of methionine	<ul style="list-style-type: none">● Epoxides, alkyl sulphates and halides	
<ul style="list-style-type: none">● Primary or secondary amino of lysine, arginine or histidine	<ul style="list-style-type: none">● Aryl carbonium and nitrenium ions	
<ul style="list-style-type: none">● Amino groups of purine bases in RNA and DNA	<ul style="list-style-type: none">● Benzylic carbonium ions	
<ul style="list-style-type: none">● Oxygen of purines and pyrimidines in DNA and RNA	<ul style="list-style-type: none">● Alkyl carbonium ions	
		Hard

Metabolismem vyvolaná toxicita

dvě cesty vyvolání toxicity

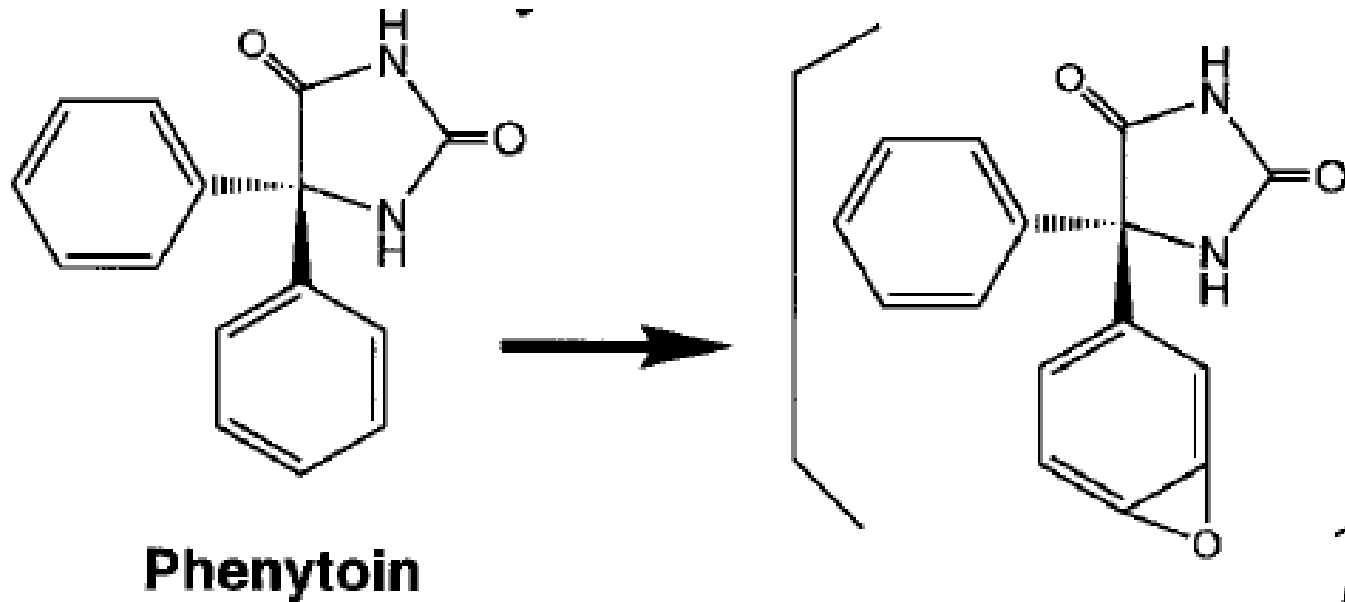
- změna funkce proteinů ústí v apoptózu / nekrózu
- změna proteinů vyvolá autoimunní reakci



Toxikofory

Epoxidy

Fenytoin je metabolizován P450 na epoxidový metabolit, který způsobuje jaterní nekrózu a aplastickou anémii



Epoxidy

epoxidový metabolit karbamazepinu způsobuje teratogenicitu a kožní vyrážku

oxkarmazepin je podstatně méně toxický

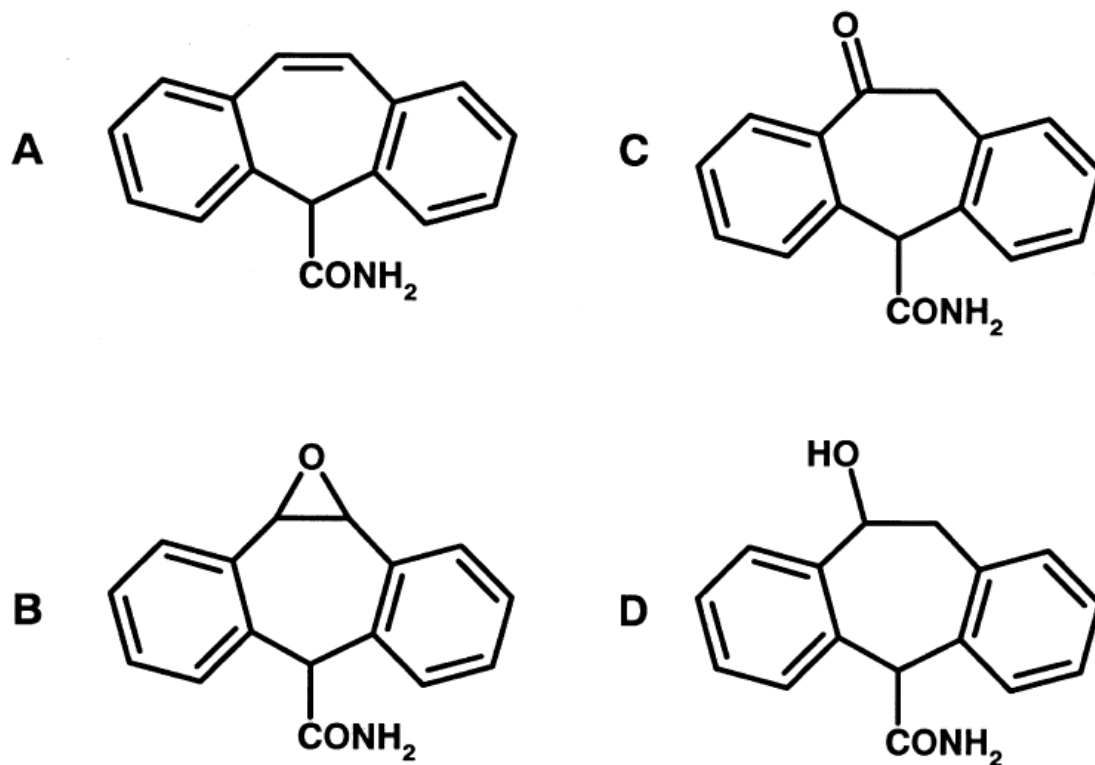
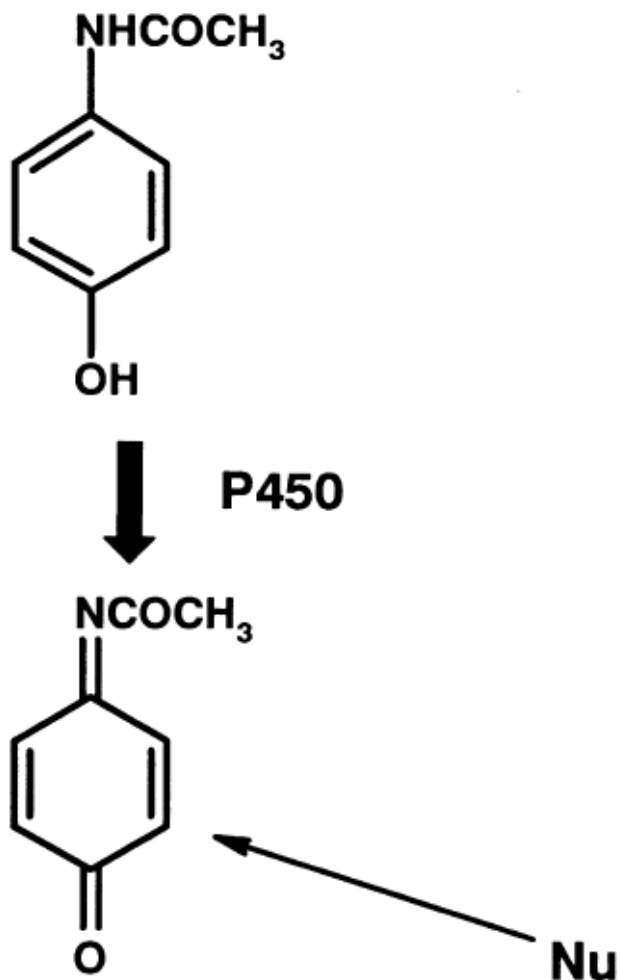


Fig. 8.7 Structures of carbamazepine (A), its 10-11-epoxide metabolite (B), and oxcarbazepine (C) and its hydroxyl metabolite (D).

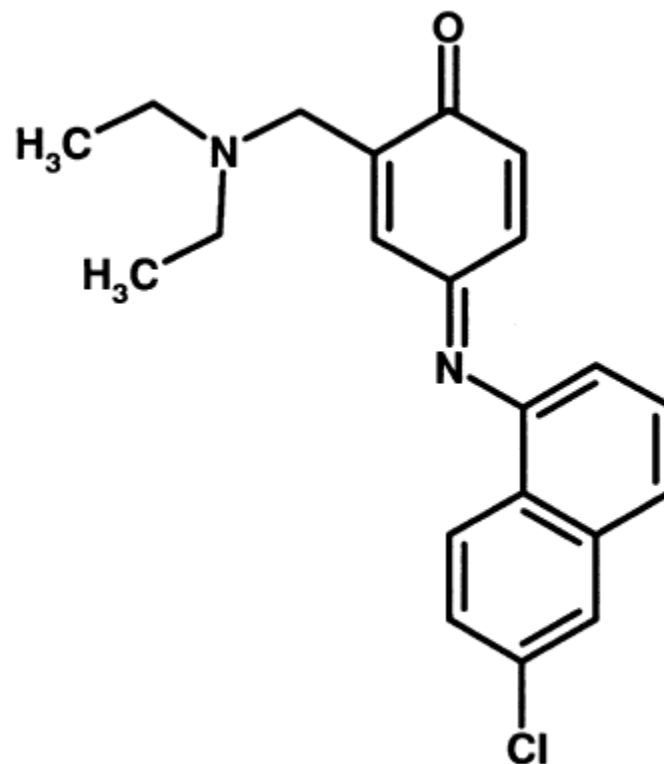
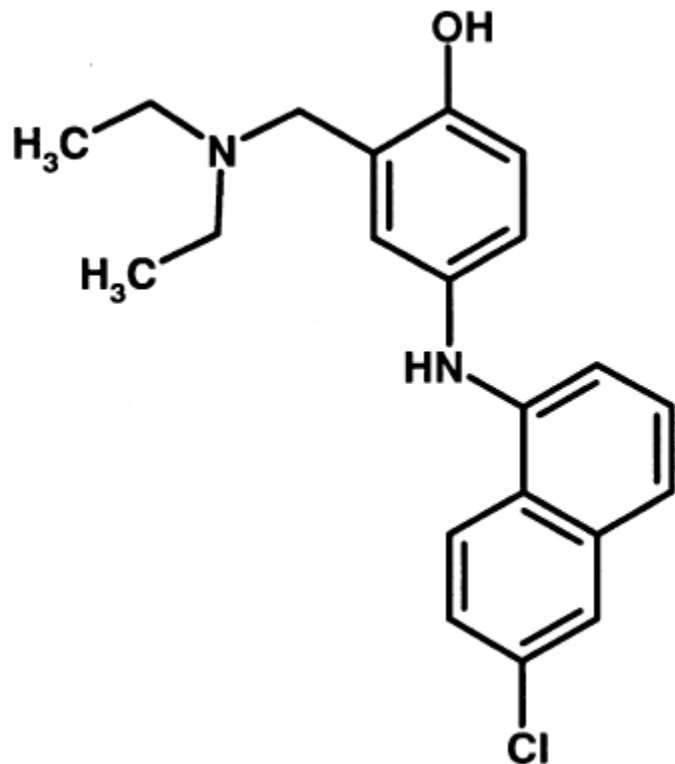
Chinon-iminy

Fenacetin je oxidován P450 a způsobuje buněčnou hepatotoxicitu



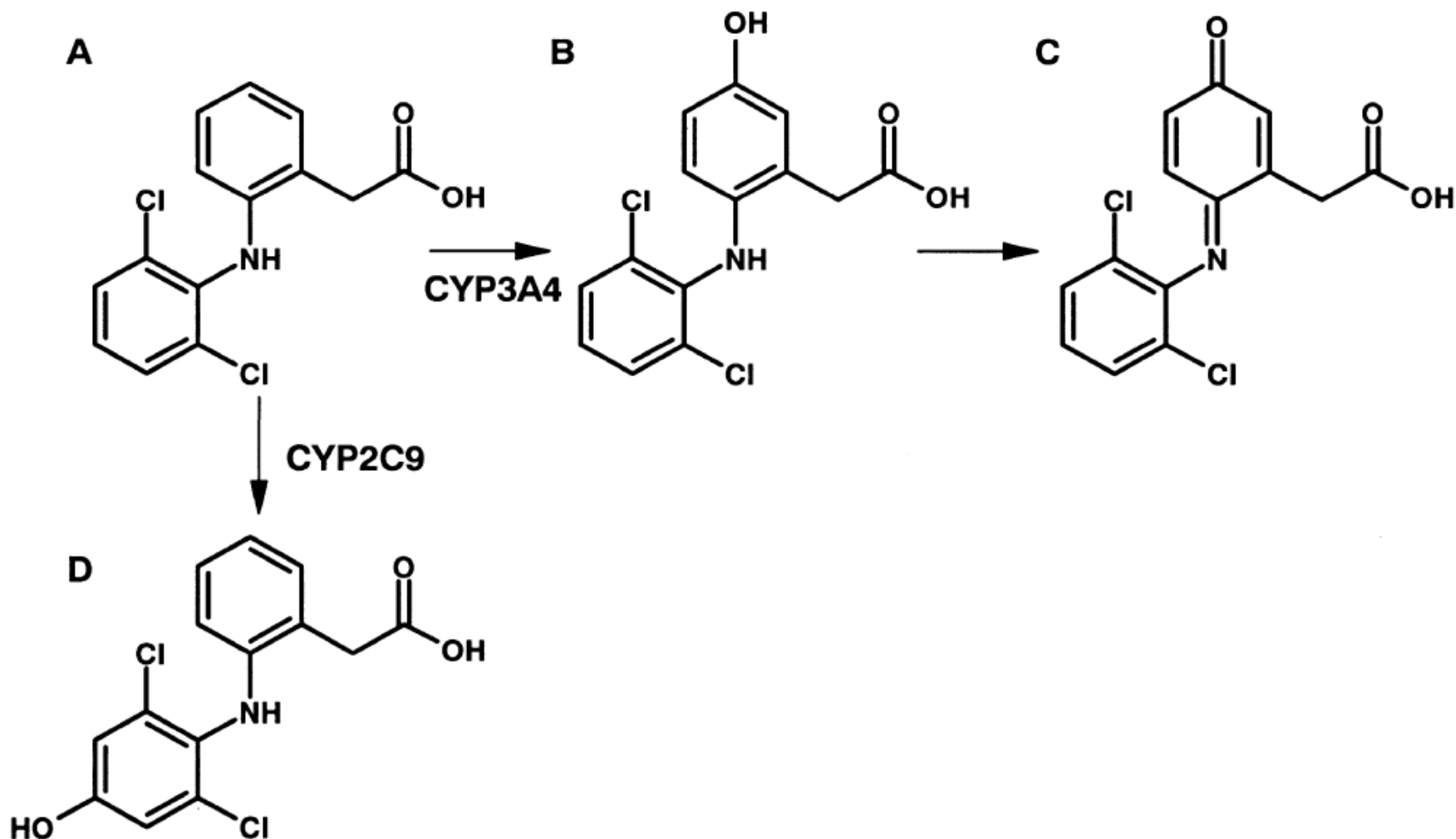
Chinon-iminy

Antimalarikum Amodiachin má hepatotoxický metabolit



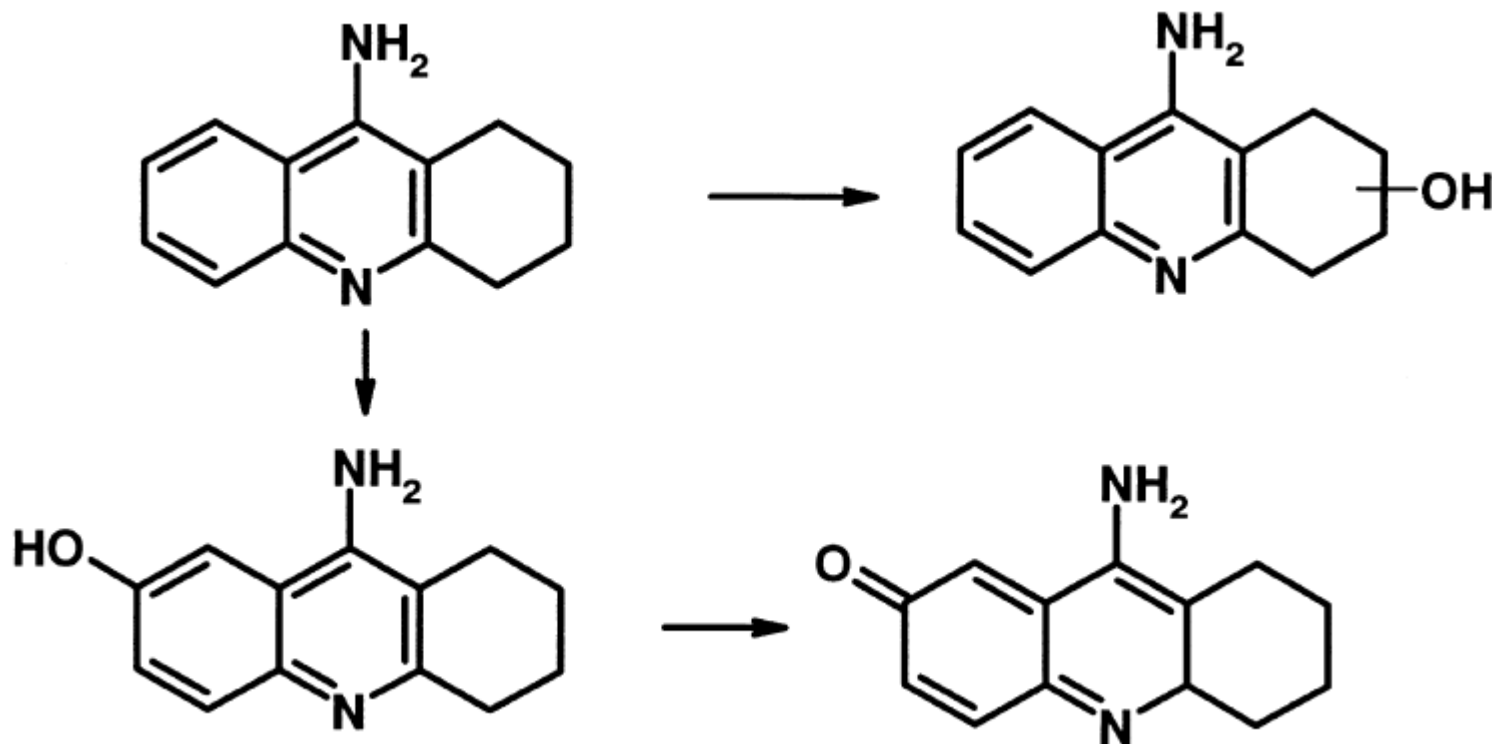
Chinon-iminy

Jedna metabolická cesta diklofenaku vede k hepatotoxickému metabolitu



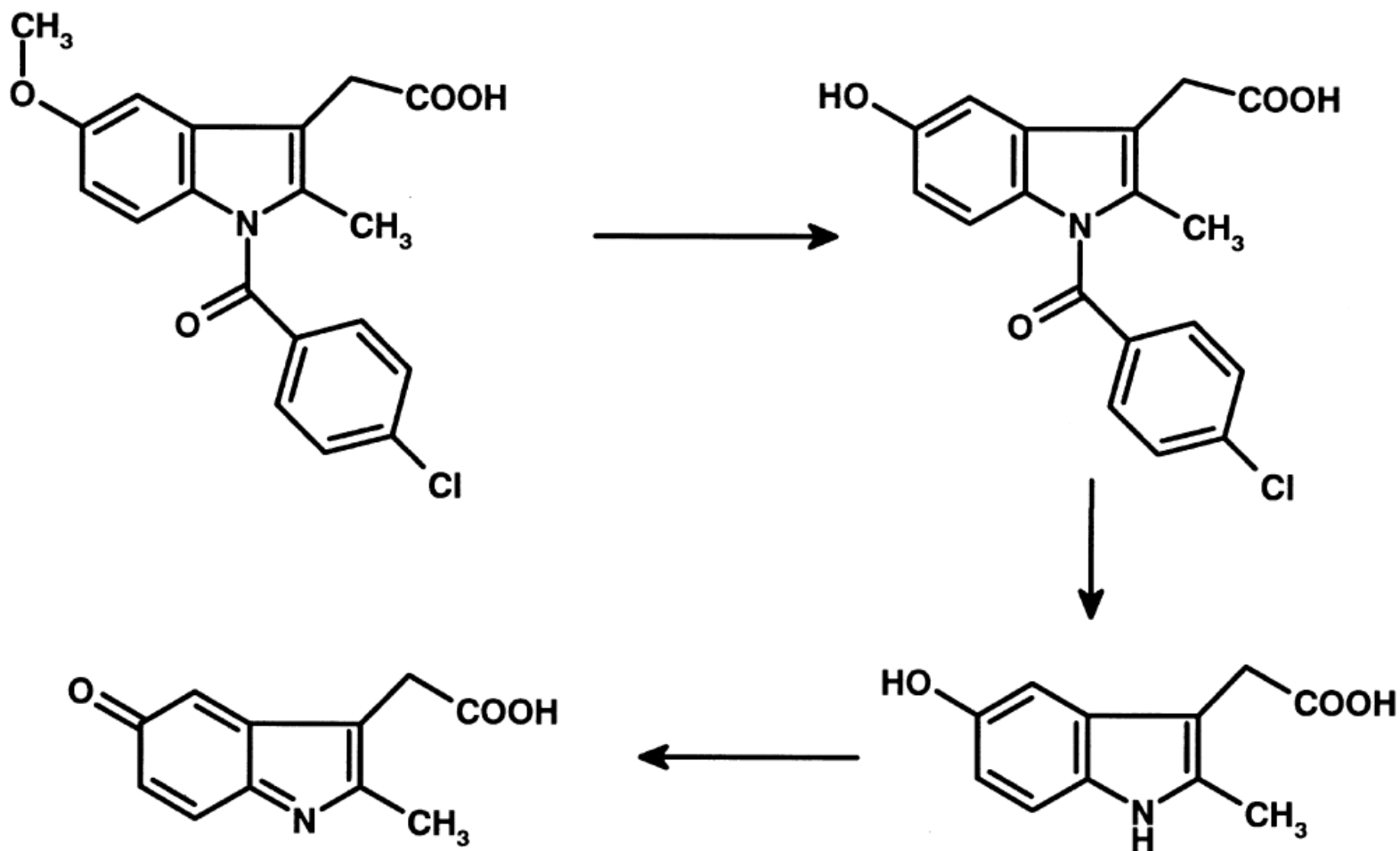
Chinon-iminy

Inhibitor ACHE tacrin má také hepatotoxický metabolit



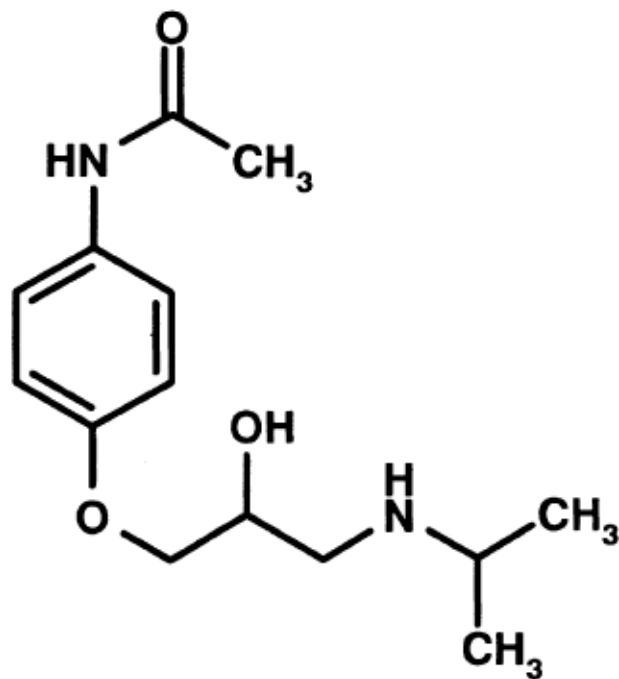
Chinon-iminy

Metabolit indometacinu vyvolává agranulocytózu

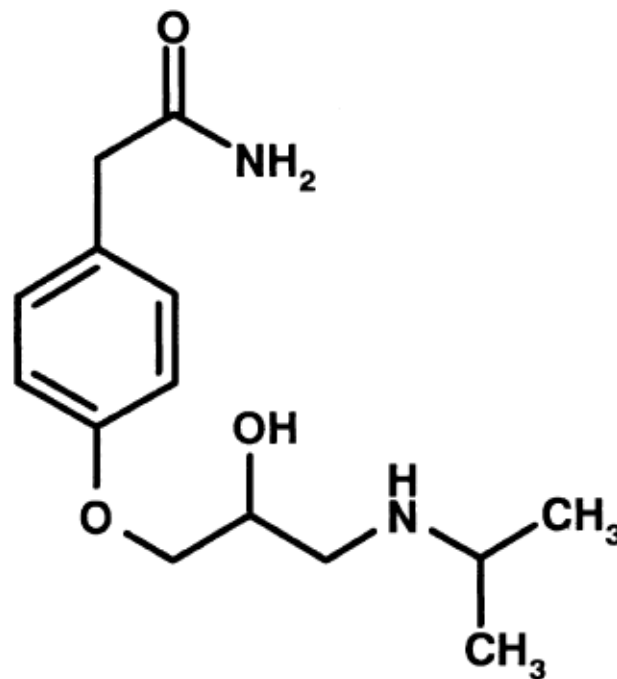


Chinon-iminy

První selektivní betablokátor Practolol musel být stažen z používání kvůli kožním a očním lézím. Analog Atenolol má stejné fyzikálně-chemické vlastnosti, avšak bez těchto NÚ



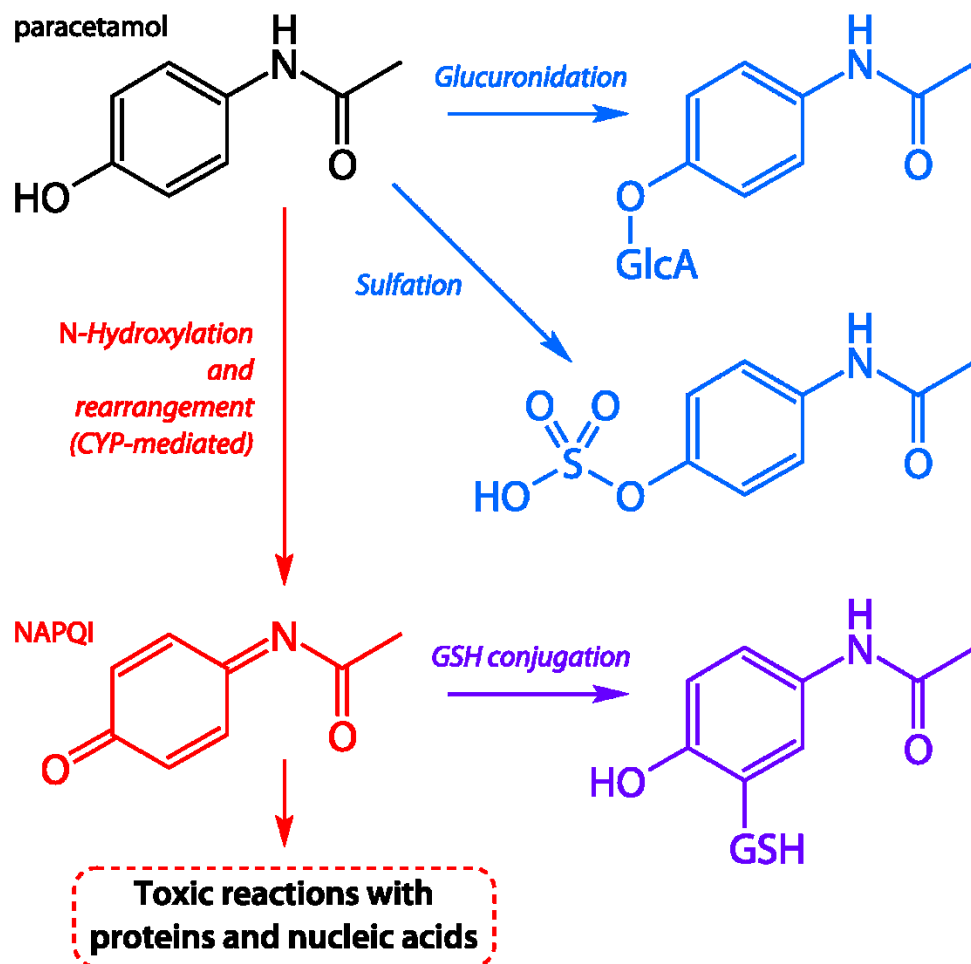
practolol



atenolol

Chinon-iminy

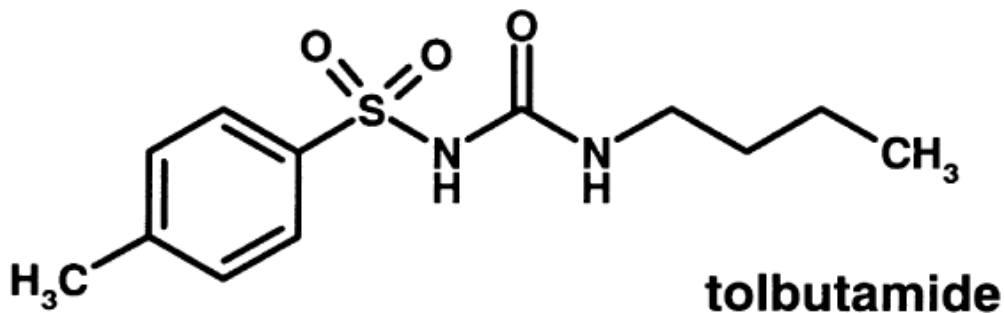
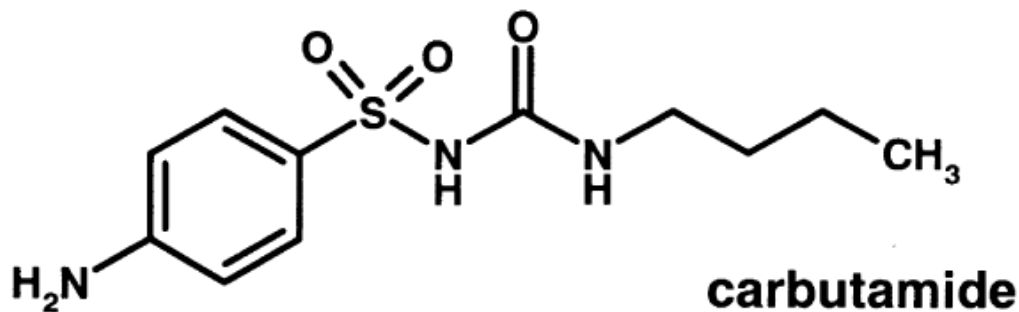
Vzácně se vyskytující hepatotoxicita Paracetamolu má stejné příčiny



Chinon-iminy

Původně používaný Carbutamid musel být stažen kvůli toxicitě kostní dřeni

Analogický Tolbutamid nemá tento problém

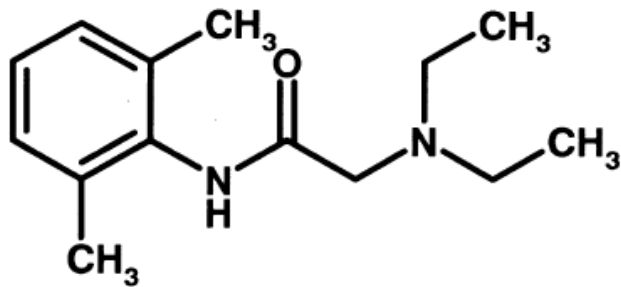


Chinon-iminy

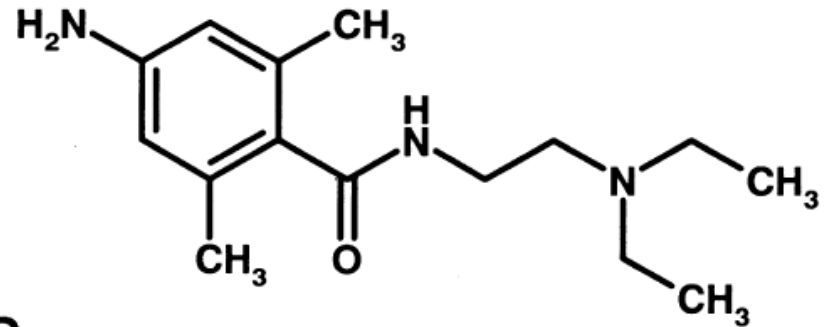
Lidokain jako antiarytmikum má velice krátký biologický poločas.

Déle působící analoga prokainamid a tokainid jsou hepatotoxické, flekainid není

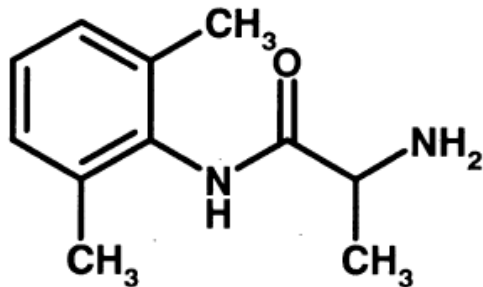
A



B



C



D

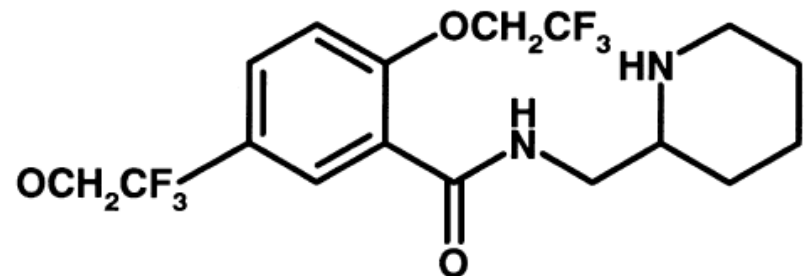
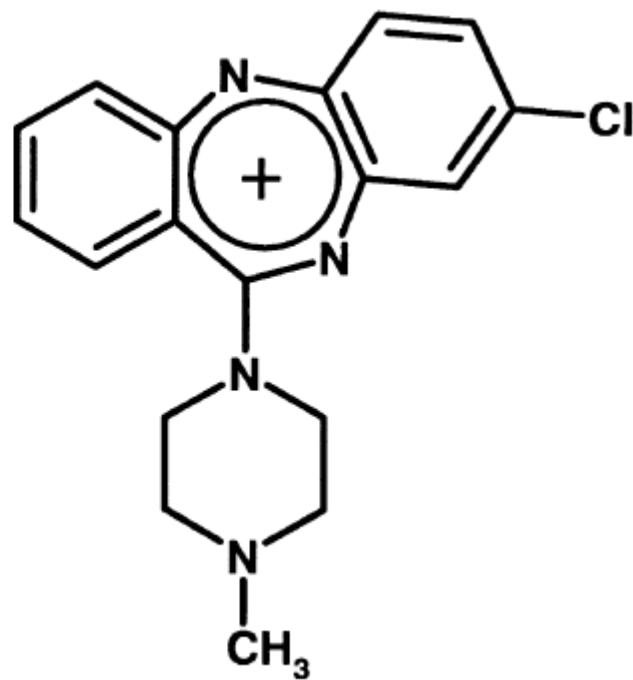
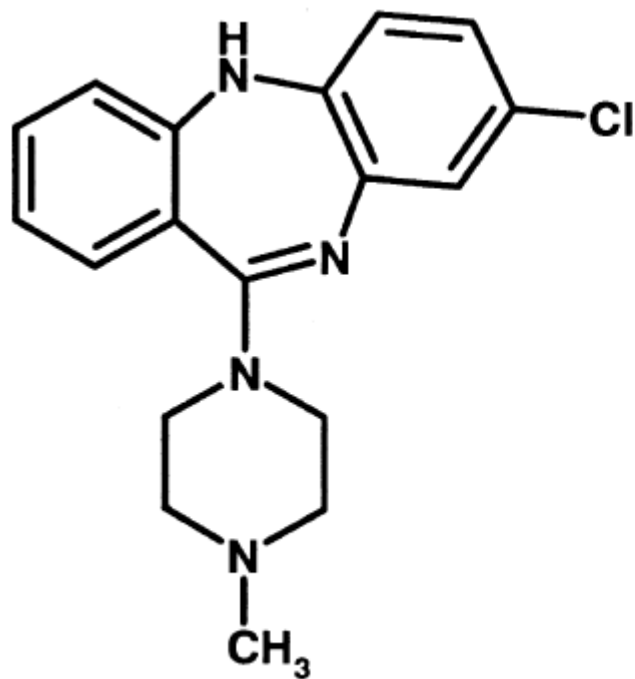


Fig. 8.16 Structures of Na^+ channel blocker antiarrhythmics: lidocaine (A), procaineamide (B), tocainide (C) and flecainide (D).

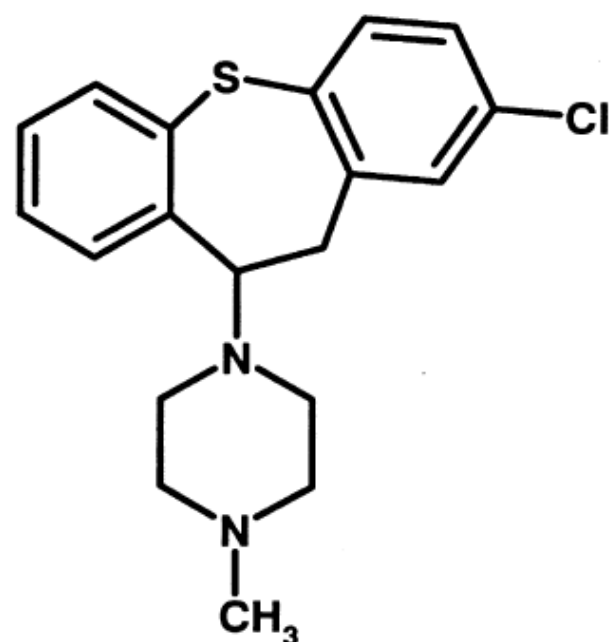
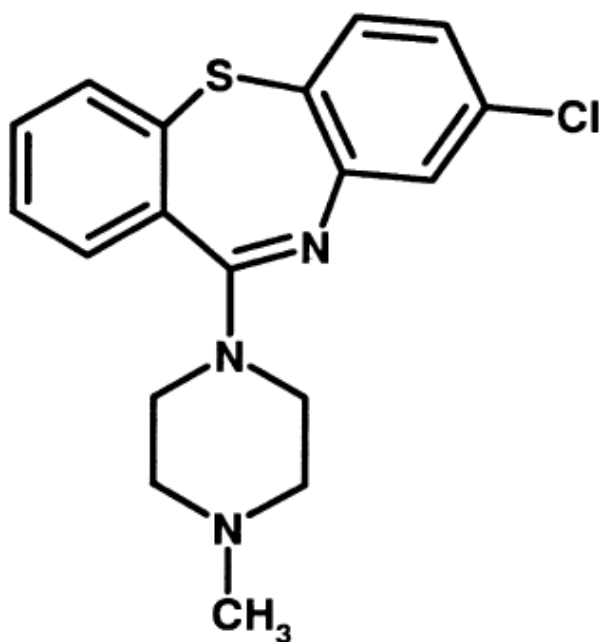
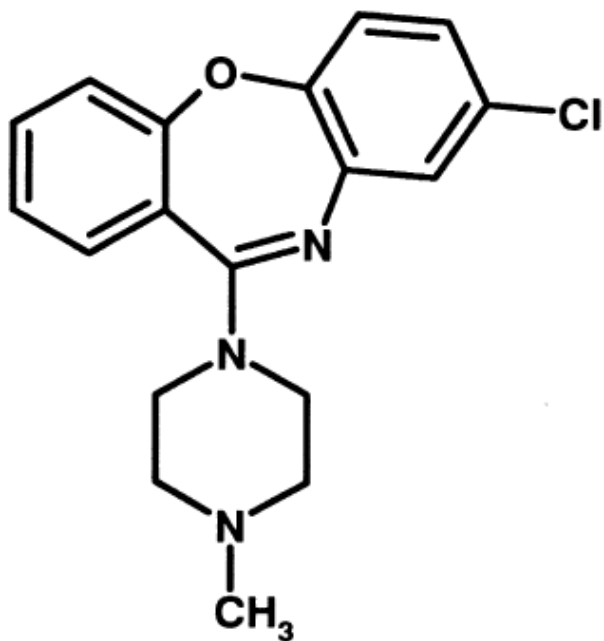
Nitrenium

Klozapin tvoří reaktivní nitreniové ionty způsobující agranulocytózu



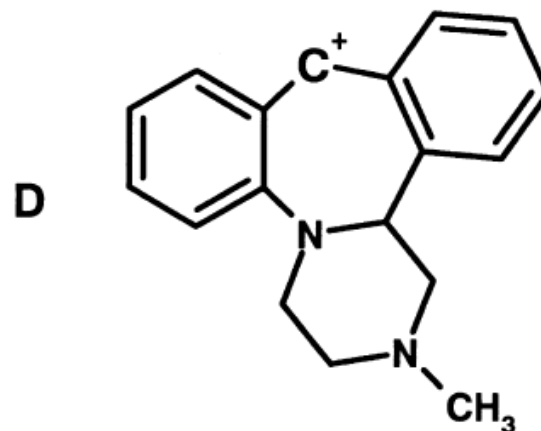
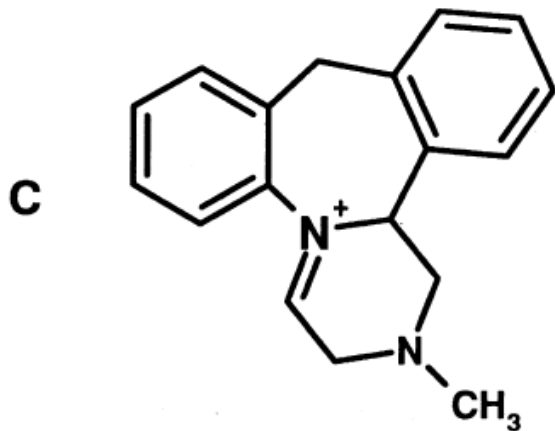
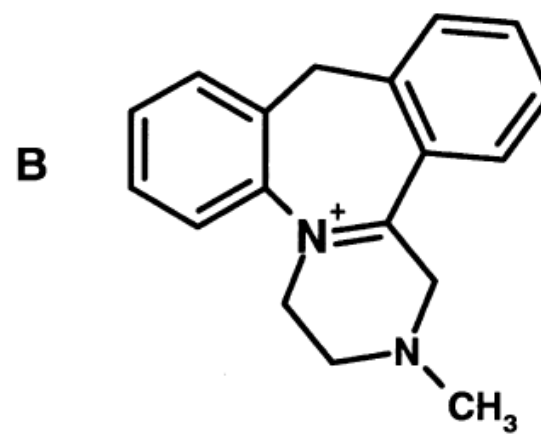
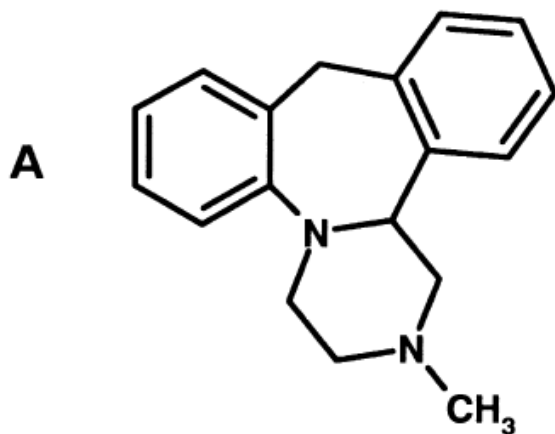
Nitrenium

Modifikace kruhu přinesla netoxická analoga, která netvoří nitreniový ion.



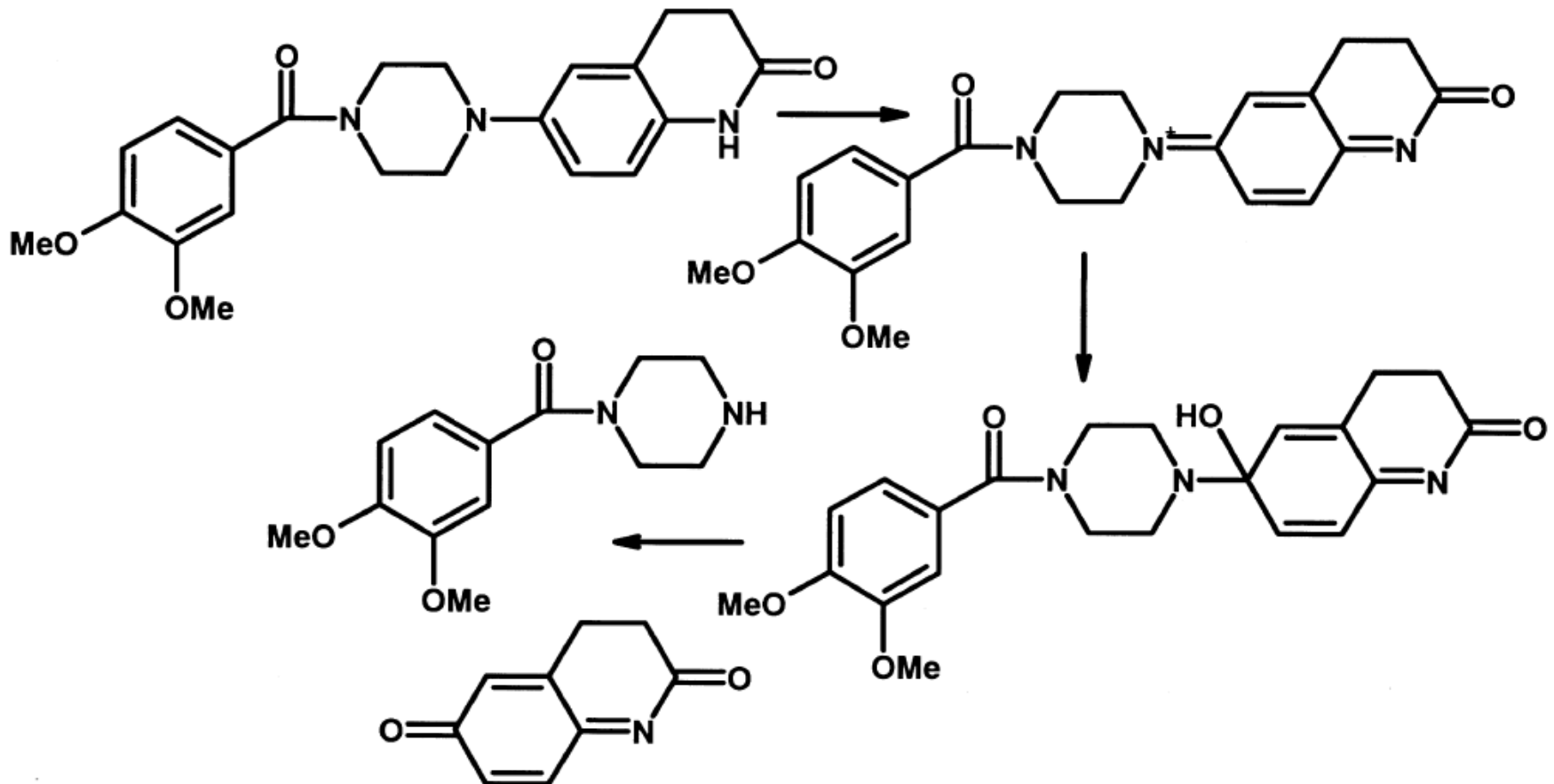
Iminium

Antidepressivum Mianserin může vyvolat agranulocytózu.



Iminium

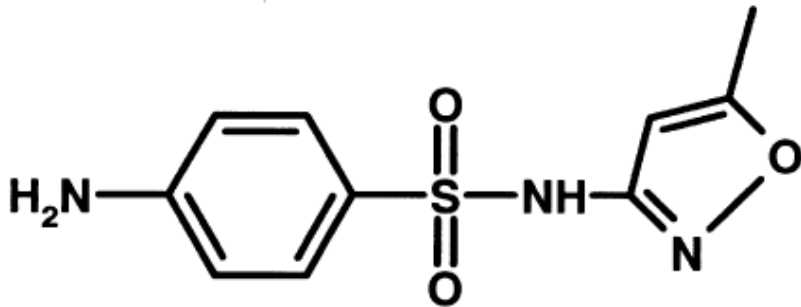
Kardiotonikum Vesnarinon může způsobit agranulocytózu prostřednictvím jak iminiového iontu, tak chinon iminem



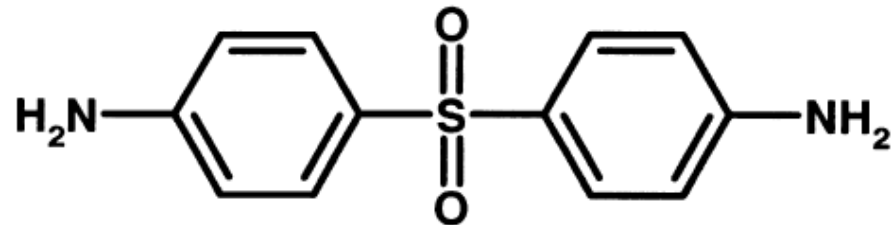
Hydroxylaminy

hydroxylaminy jsou dále oxidovány na reaktivní nitroso-deriváty

Sulfonamidy a Dapson jsou metabolizovány touto cestou, což může vyvolat agranulocytózu a kožní hypersenzitivitu



Sulphamethoxazole



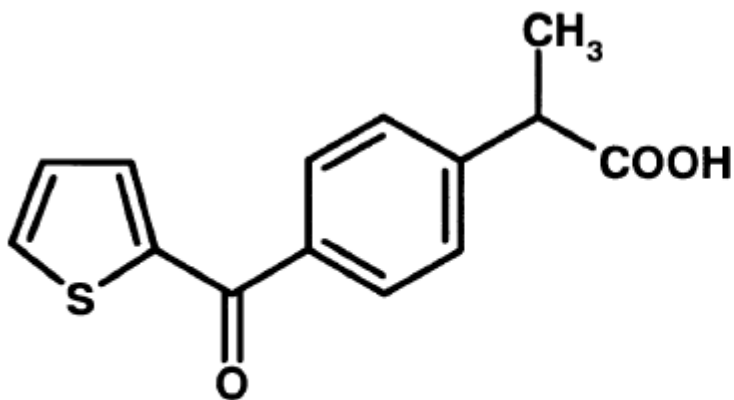
Dapsone

Thiofen

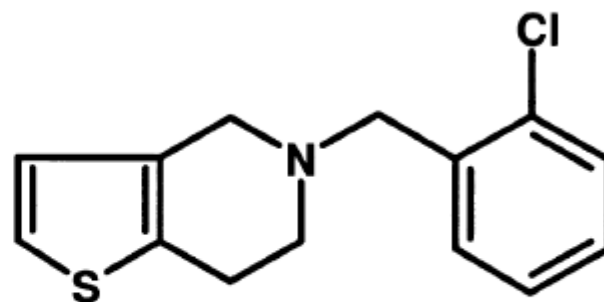
Thiofen S-oxidy a S-chloridy způsobují kovalentní vazbu na proteiny

agranulocytóza Tiklopidinu (antiagregans)

nefrotoxicita Suprofenu (NSA, staženo z trhu)



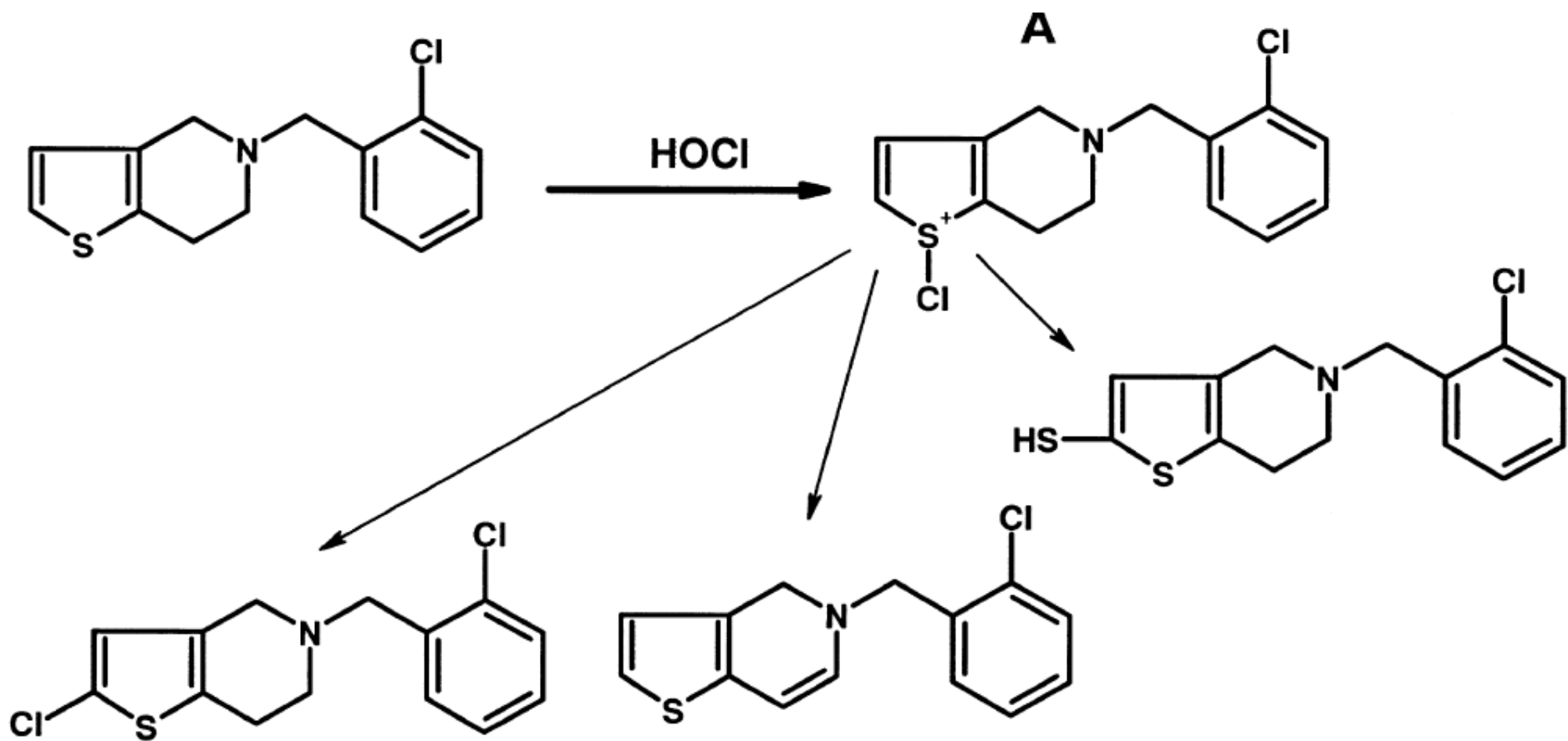
Suprofen



Ticlopidine

Thiofen

Metabolismus Tiklopidinu v bílých krvinkách
(reaktivní S-chlorid)



Thiomočovina

Thiomočoviny jsou metabolizovány na sulfonové kyseliny.

Metiamid musel být stažen kvůli výskytu agranulocytózy

Analogický Cimetidin nemá tento problém

