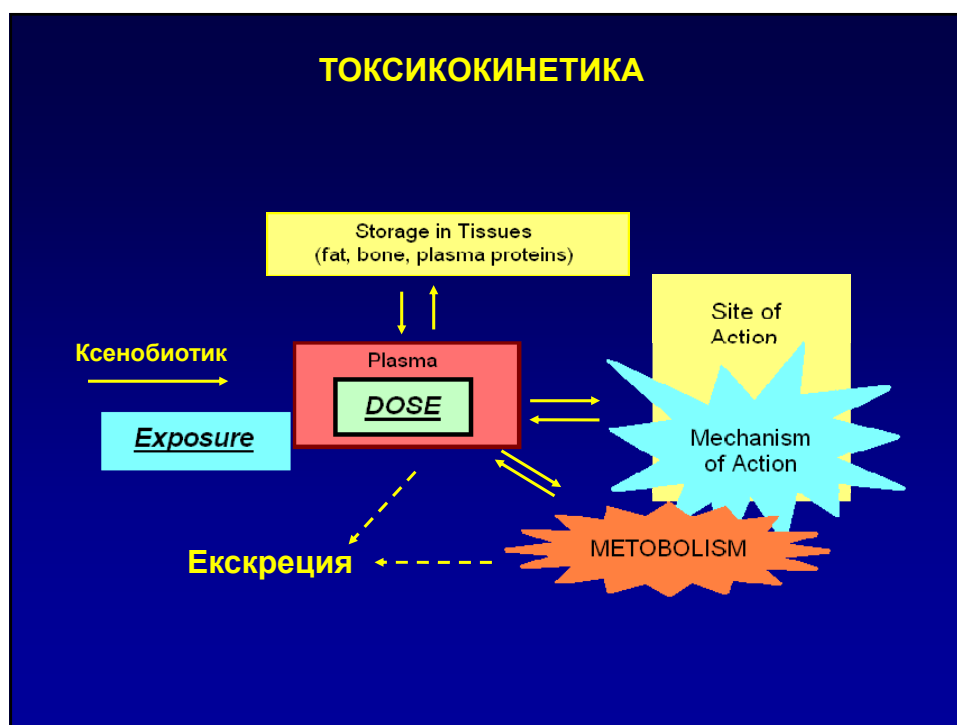


## 7. Биотрансформация – значение и функции, фази (I и II), локализация – хепатална и екстрахепатална

Доц. д-р М. Мичева дм

7.1.

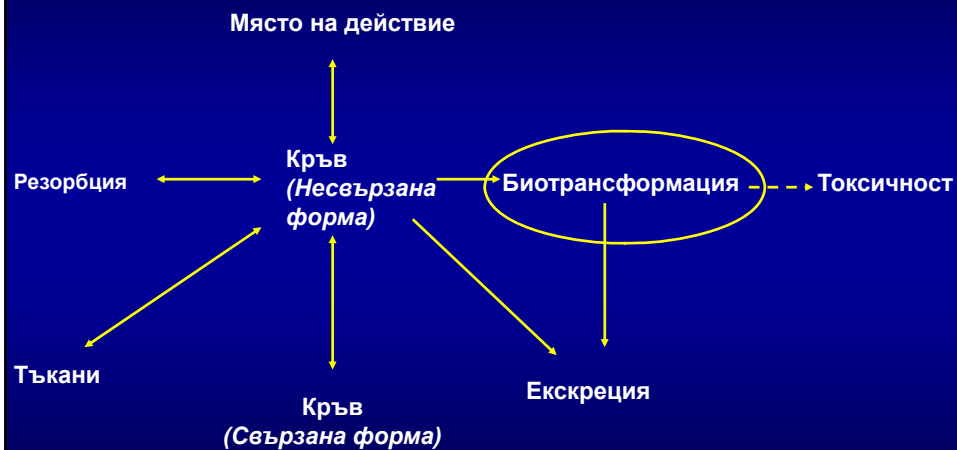


## Схема на метаболизма на ксенобиотиците

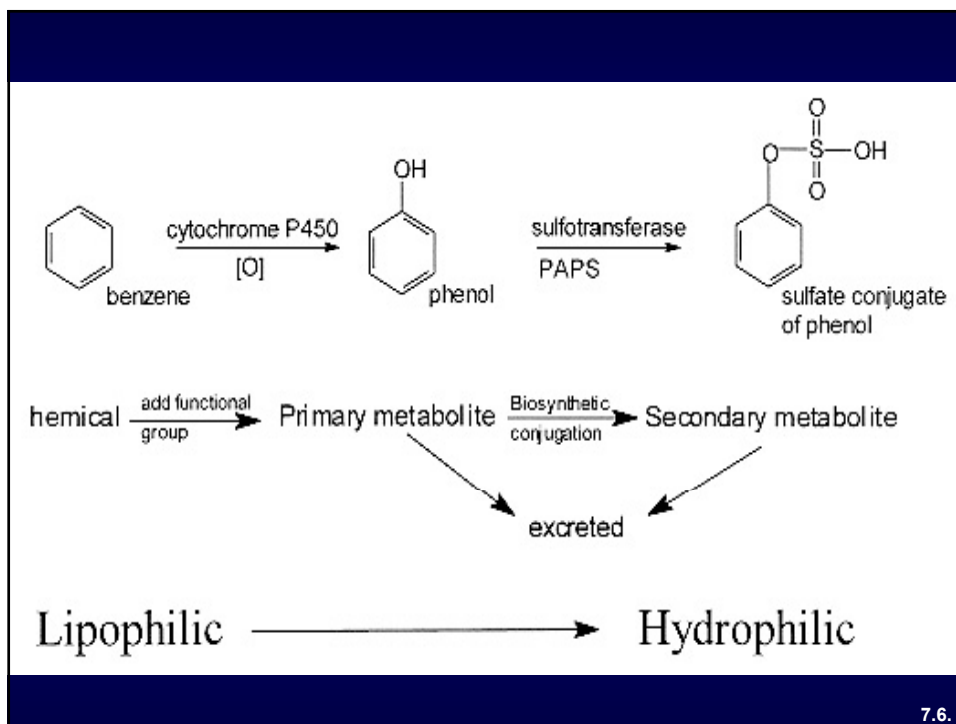


7.3.

## ДВИЖЕНИЕ НА КСЕНОБИОТИКА В ОРГАНИЗМА



7.4.



# БИОТРАНСФОРМАЦИЯ

7.7.

1. Ксенобиотиците са: екзогенни молекули, включително лекарства, които попадат в организма. Те се биотрансформират в организма:
  - не всички
  - частично или тотално
2. Биотрансформация – химически процеси, настъпили в организма с чужди и с ендogenous съединения, с цел улесняване на тяхната екскреция чрез превръщането им в по-водоразтворими метаболити
3. Функции на биотрансформацията:
  - Намалява биологичната активност на лекарства и ксенобиотици.
  - Превръща предлекарството в лекарство.
  - Превръща активно вещество в активно.
  - Генерира токсични и/или карциногенни метаболити.
4. Място на лекарствения метаболизъм – интестинална стена, черен дроб, органи
5. Места на лекарствено елиминиране – бъбреци (полярни съединения), жлъчка, faeces, бял дроб

7.8.

## Фактори, повлияващи БИОТРАНСФОРМАЦИЯТА

1. Възраст
2. Пол
3. Раса
4. Здравословно състояние
5. Генетична вариабилност
6. Процеси на индукция и инхибиция
7. Вид
8. Хранителен режим
9. Входна врата

7.9.

## Примери:

- **възраст (редуцирани, метаболитни възможности при възрастни пациенти & деца)**
- **пол (жените са по-чувствителни към етанол?)**
- **вид (фенилбутазон 3h зайци, 6h коне, 8h маймуни, 18h мишки, 36h човек); пътят на биотрансформация може също да варира**
- **раса (бързи и бавни изониазид-ацетилатори, бързи = 95% ескимоси; 50% британци; 13% финландци; 13% египтяни).**
- **клинични или физиологични състояния**
- **пресистемно метаболизиране**

7.10.

## Развитие на избрани физиологични процеси (възрастова зависимост)

Процеси	Възраст
Чернодробен метаболизъм	
I Фаза	5 месец - 5 година
II Фаза	3 - 6 месец
Екскреция	
Гломерулна филтрация	3 - 5 месец
Тубулна секреция	6 - 9 месец

7.11.

## $T_{1/2}$ на избрани лекарства (метаболизираци в черния дроб) при млади и възрастни пациенти

Drug	Plasma or Serum $t_{1/2}$	
	Young (20 - 30 Yr)	Elderly (65 - 80 Yr)
Penicillin G	20.7 min	39.1 min
Tetracycline	3.5 hr	4.5 hr
Aminopyrine	3 hr	10 hr
Diazepam	20 hr	80 hr
Lidocaine	81 min	140 min
Chlordiazepoxide	8.9 hr	16.7 hr
Antipyrine	12.0 hr	17.4 hr
Isoniazid	1.4 hr	1.5 hr
Warfarin	37 hr	44 hr

7.12.

## МЕТАБОЛИТНИ ПЪТИЦА НА БИОТРАНСФОРМАЦИЯТА (ФАЗИ)

- **I Фаза** – окислителни, редукиционни и хидролизни реакции
- **II Фаза** – реакции на конюгиране с малки ендogenous молекули
- Лекарства/метаболити могат да бъдат елиминирани чрез транспортни системи – транспортери (P-glycoprotein) (условно дефинирана III Фаза)

7.13.

Особености на I Фаза (функционализираща фаза) – включва и най-важната група ензими – **Цитохром P450 ензими (CYPs)**

Ефект на първото преминаване (first-pass):  
– екстензивен метаболизъм и/или билиарно елиминиране на лекарства (ксенобиотици):

- с липофилен характер, с ММ >500-600
- със специфичен афинитет към транспортери

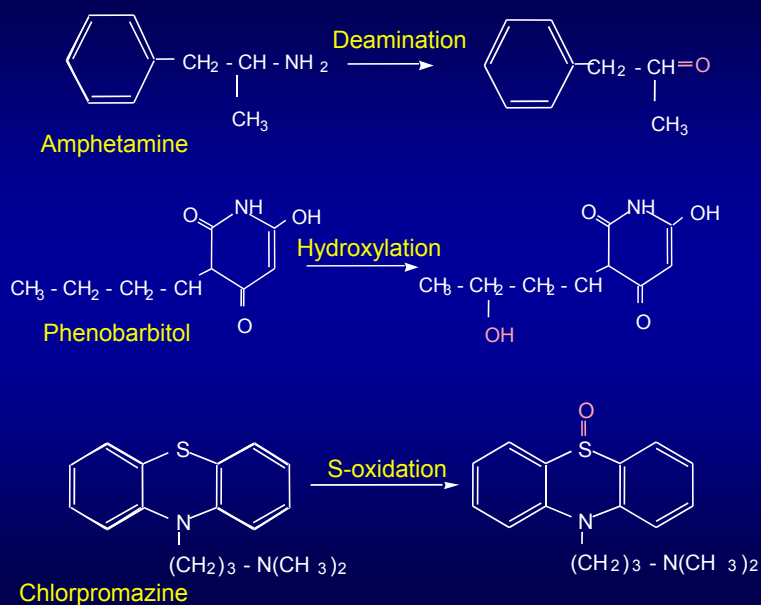
7.14.

## Функции на биотрансформацията:

1. Намалява биологичната активност на лекарства и ксенобиотици.
2. Превръща активното вещество в активен метаболит или метаболит с друга активност.
3. Превръща предлекарството в лекарство.
4. Генерира токсични и/или карциногенни метаболити (ПРОЦЕС НА ТОКСИКАЦИЯ).

7.15.

### 1. Фармакологично инактивиране на лекарства



7.16.

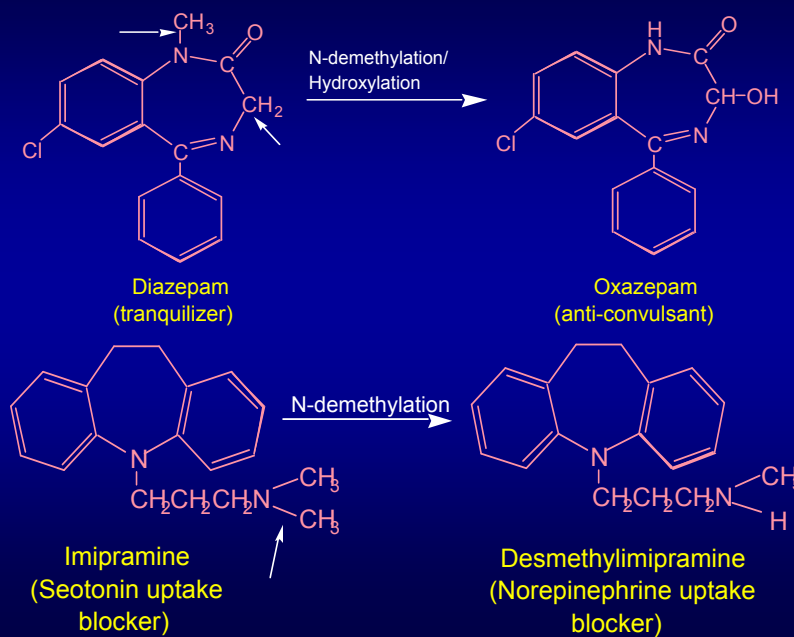


## 2. Фармакологично активиране на лекарства

Prodrug Drug/Metabolite	Clinical Use	Metabolic Conversion	Active
Azathioprine Mercaptopurine	Immunosuppressant	Thio-ether hydrolysis	
Chloral hydrate Trichloroethanol	Sedative hypnotic	Reduction	
Chlofibrate acid	Hypolipidemic	Ester hydrolysis	Clofibrac
Primaquine Primaquine quinone	Antimalarial	Demethylation & Oxidation	
Primidone Phenobarbitne	Anti-epileptic	Oxidation	
Prontosil Sulfanilamide	Antibiotic	Reduction	

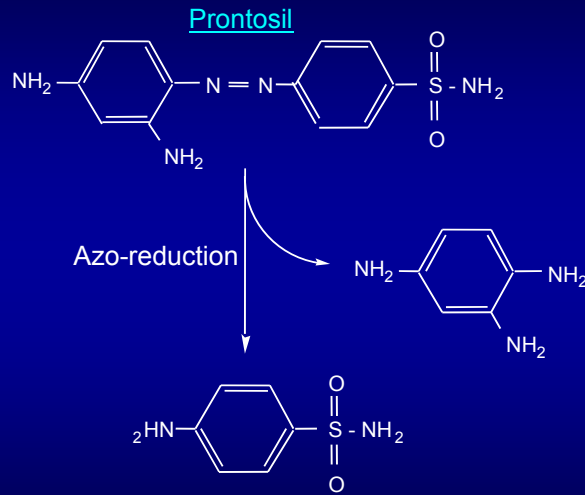
7.17.

## 2. Превръщане на активното вещество в активен метаболит с друга активност



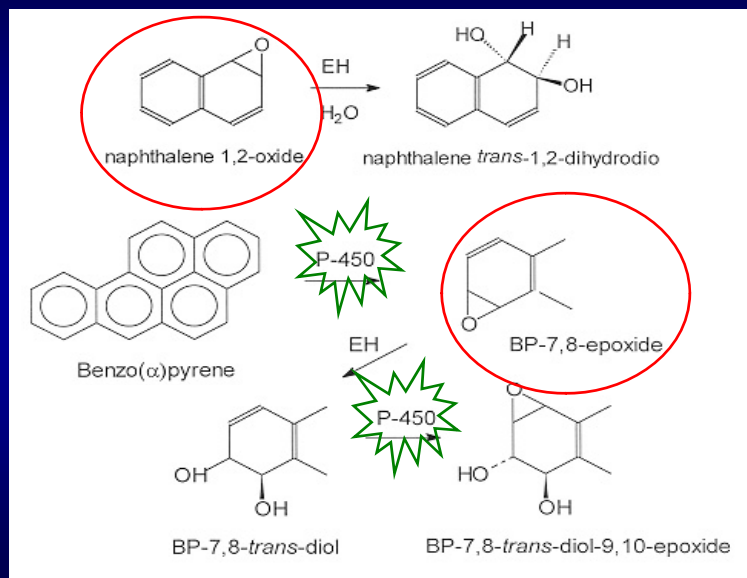
7.18.

### 3. Превръщане на предлекарство (prodrug) в лекарство

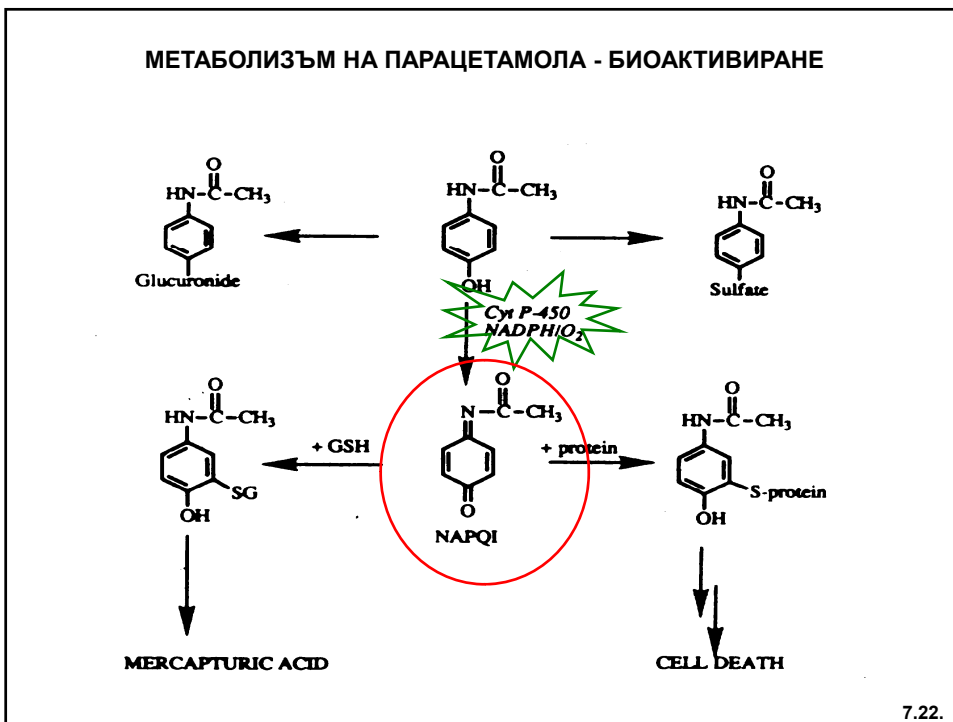
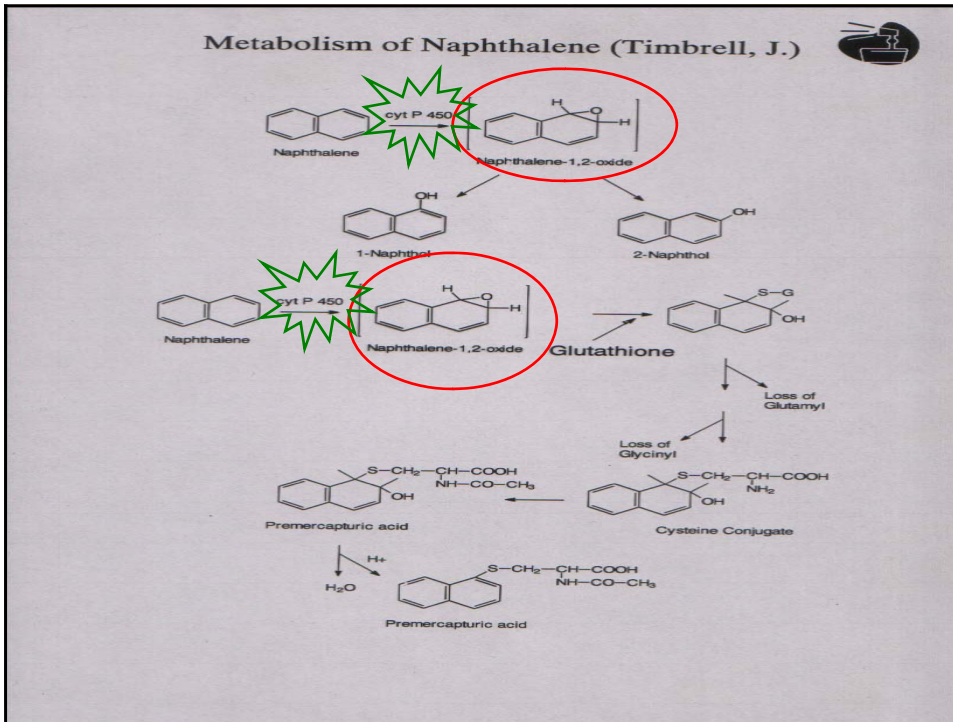


Аналоги на *p*-аминобензоената киселина,  
прекурсор за синтеза на фолиева киселина 7.19.

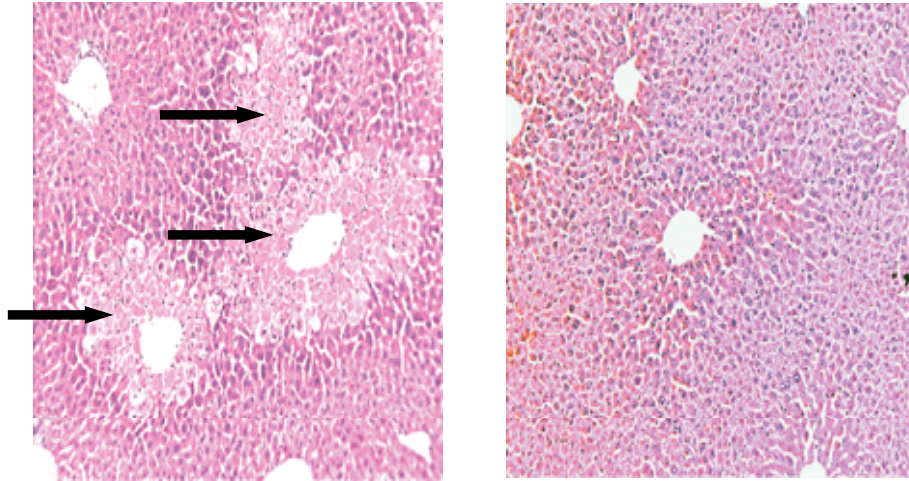
### 4. ПРОЦЕС НА БИОАКТИВИРАНЕ (ТОКСИКАЦИЯ)!



7.20.



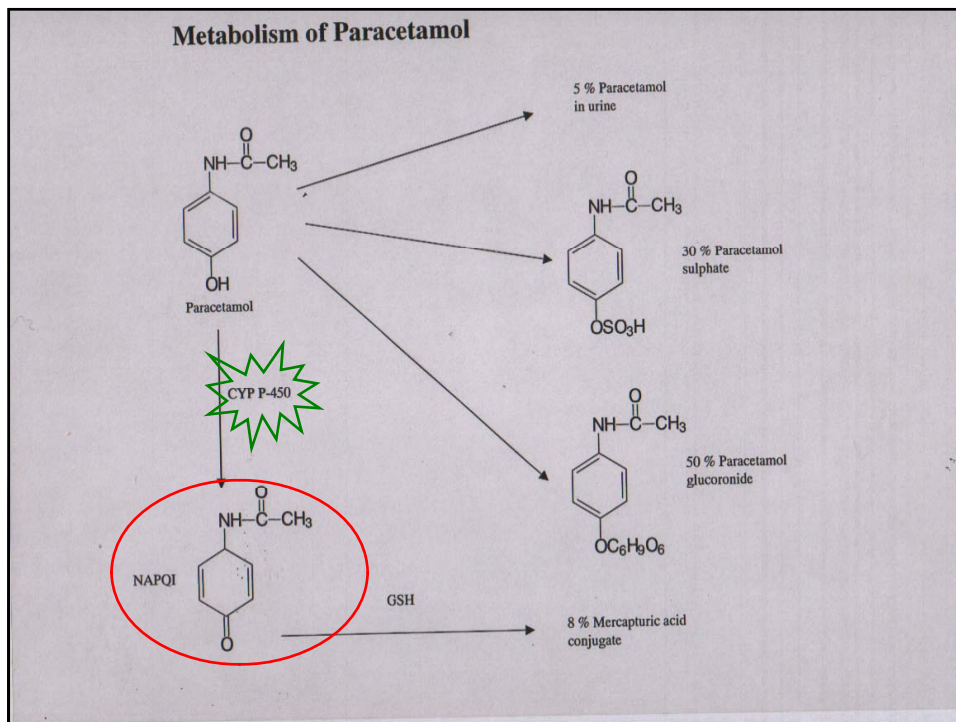
7.22.



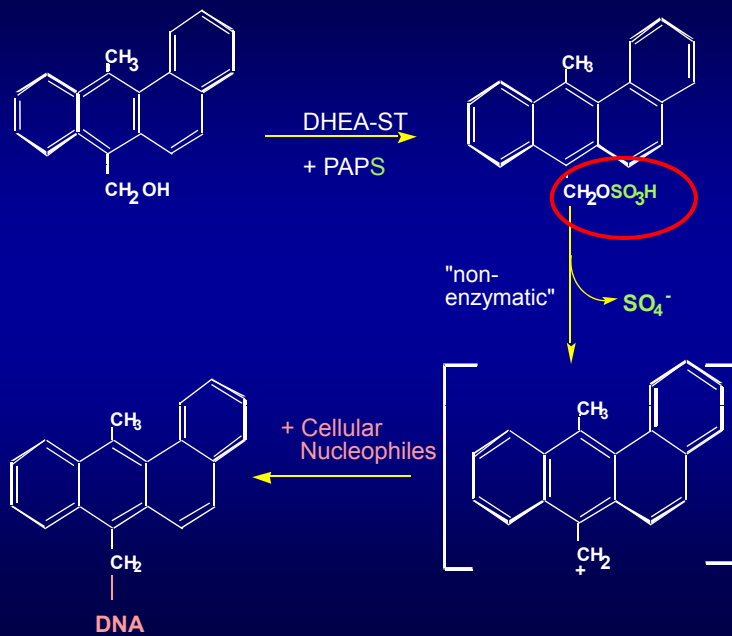
Ляво – черен дроб, експозиран на високи дози парацетамол.  
 Дясно – протективен ефект на ензимен инхибитор.

Jun Zhang,\* Wendong Huang,\* Steven S. Chua, Ping Wei, David D. Moore  
*Science*, October 11, 298:422, 2002

7.23.



4. Биоактивиране на хидроксиметил-РАН (полицикличесен въглеродород) чрез сулфатиране (II фаза)

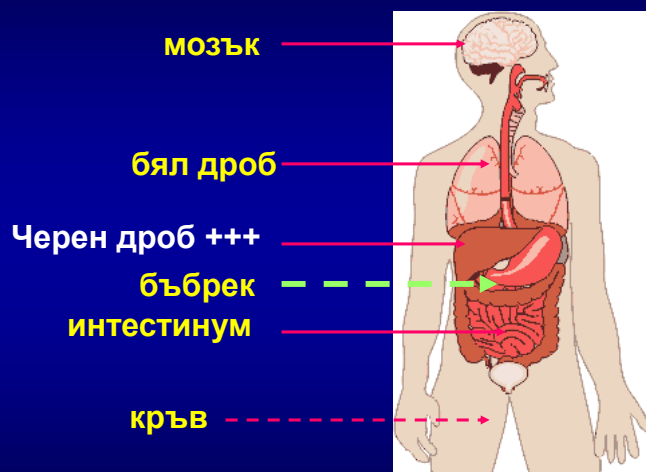


7.25.

ЕКСТРАХЕПАТАЛЕН  
МЕТАБОЛИЗЪМ

7.26.

## Основни места на биотрансформацията



7.27.

## CYPs, локализирани в екстрахепатални тъкани...

- 1A1** – бял дроб, бъбрек, ГИТ, кожа, плацента и др.
- 1B1** – кожа, бъбрек, простата, млечни жлези и др.
- 2A6** – бял дроб, назална мембрана и др.
- 2B6** – ГИТ, бял дроб
- 2C** – ГИТ (интестинална мукоза), ларинкс, бял дроб
- 2D6** – черен дроб, мозък
- 2E1** – бял дроб, плацента и др.
- 2F1** – бял дроб, плацента
- 2J2** - сърце

S. Rendic & F.J. DiCarlo, *Drug Metab Rev*, 29: 413-80, 1997

7.28.

## CYPs, локализирани в екстрахепатални тъкани

**3A4** – черен дроб, тънко черво

**3A5** – черен дроб, бъбрек, левкоцити

**3A7** – плацента, фетален черен дроб

**4B1** – бял дроб, плацента

**4A11** - бъбрек

S. Rendic & F.J. DiCarlo, *Drug Metab Rev*, 29: 413-80, 1997

7.29.

## Тъканна локализация на ЛМЕС

*Ниво*

*Тъкан*

**високо**

черен дроб

**средно**

бял дроб, бъбрек, интестинум

**ниско**

кожа, тестиси, плацента, адренали

**МНОГО НИСКО**

нервна система

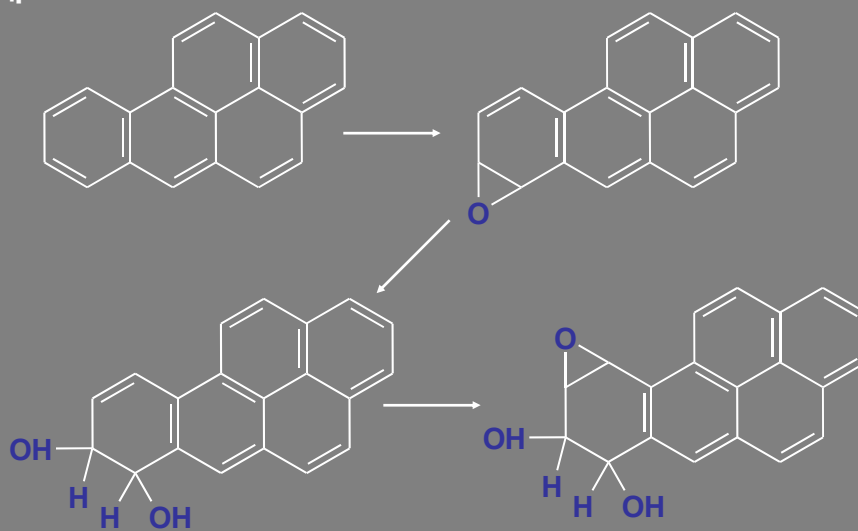
7.30.

## Органно разпределение на Цитохром Р450 МО

Тъкан	Цитохром Р450 съдържание	
	nmol/g тъкан	nmol/g орган
Черен дроб	15,00	15,00
Бял дроб	0,30	0,30
Бъбрек	1,50	1,50
Интестинум	0,05	-

7.31.

## Метаболитно биоактивиране на Benzo(a)pyrene в бял дроб

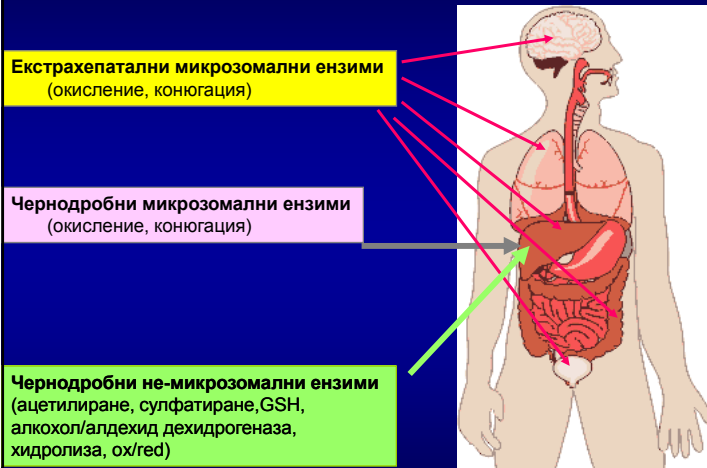


Рак на бял дроб

7.32.



## ОСНОВНИ ФАЗИ НА БИОТРАНСФОРМАЦИЯТА

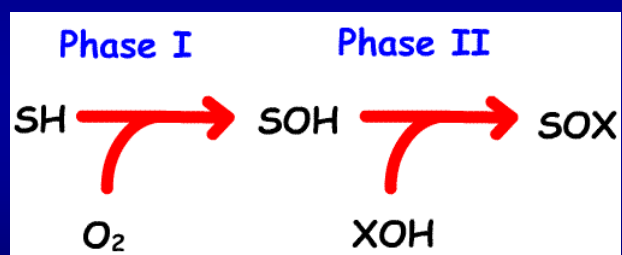


7.33.

## ФАЗИ НА БИОТРАНСФОРМАЦИЯТА

I Фаза – реакции на функционализиране (окисление, редукция, хидролиза)

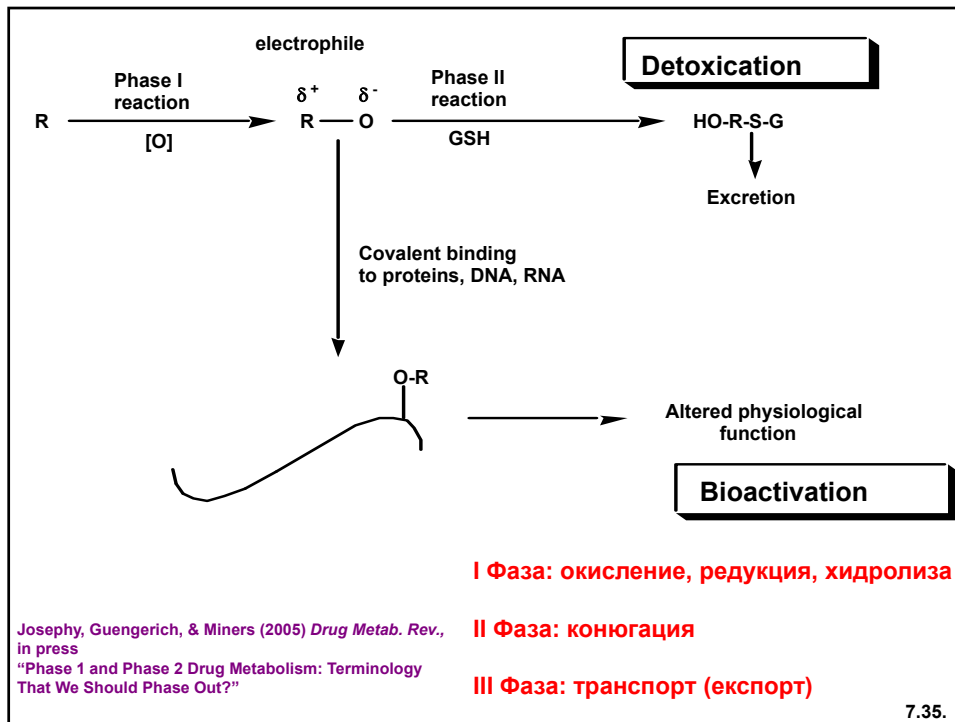
II Фаза – реакции на конюгиране



III Фаза - Транспорт (Експорт) (по *Guengerich, 2005*)

- Ентеро-хепатален цикъл (по *Ivery, 1998*)

7.34.



## Какво прави лекарственият транспортер?

- **PGP: Широк обхват от функции и субстрати (противоположен на повечето транспортери)..той е "efflux" - транспортер**
- **Функционира като "помпа" в червата, действа като транспортер - улеснител (локализиран в тапициращите епителни клетки, по протежение на червата). Активирането му задържа лекарствата в червата.**
  - **Свързан е с развитието на процесите на резистентност**
  - **Участва в екскрецията на лекарствата по посока на жлъчката**
  - **Функционира като помпа и в други области на организма**

7.36.