

**8. Биотрансформационни процеси, реакции,
ензими, субстрати, включени в
I фаза**

Доц. д-р М. Мичева дм

8.1.

**I Фаза метаболизъм - химически процеси с участието на
ензими – “Лекарство-метаболиращи ензимни системи
(ЛМЕС)”**

I Фаза (функционализиране)

Окисление

Редукция

Хидратиране

Хидролиза

8.2.

I Фаза метаболитни процеси

1. Окисление

1.1. микрозомално

1.1.1. цитохром P450-медирано (CYPs)

- ароматно хидроксилиране (лидокаин)
- алифатно хидроксилиране (фенобарбитал, пентобарбитал, алкохол)
- епоксидиране (епоксиди – нестабилни метаболити) (бензен, нафтаден, бензпирен, винилхлорид)
- окислително деалкилиране
 - N-деметилиране (дiazepam – десметил diazepam)
 - O-деметилиране (кодеин - морфин)
 - S-деметилиране (S-метил-тиопурин – S-меркапто-пурин-тиоурацил)
- окислително деаминиране (амфетамин)
- окислително десулфориране (тиопентал)
- фосфотионатно окисление (паратрион)
- дехалогениране (халотан)
- окисление на третични амини
- окисление на сулфиди

8.3.

Реакции, катализирани от ЦИТОХРОМ P450 (чернодробни, микрозомални оксидази със смесена функция)

Реакция	Субстрат
Ароматно хидроксилиране	Лидокаин
Алифатно хидроксилиране	Пентобарбитал
Епоксидиране	Benz(a)pyrene
N-деалкилиране	Диазепам
O-деалкилиране	Кодеин
S-деалкилиране	6-methylthiopurine
Окислително деаминиране	Амфетамен
N-окисление	3-methylpyridine
S-окисление	Хлорпромазин
Фосфотионатно окисление	Паратион
Дехалогениране	Халотан
Алкохолно окисление	Етанол

8.4.

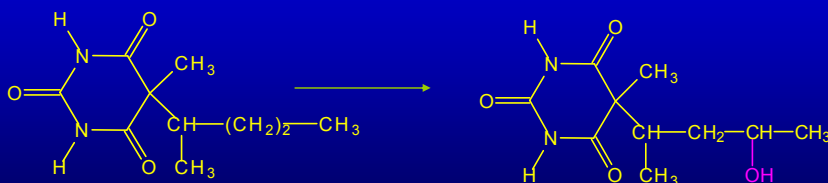
Хидроксилиране

Ароматно



Лидокаин

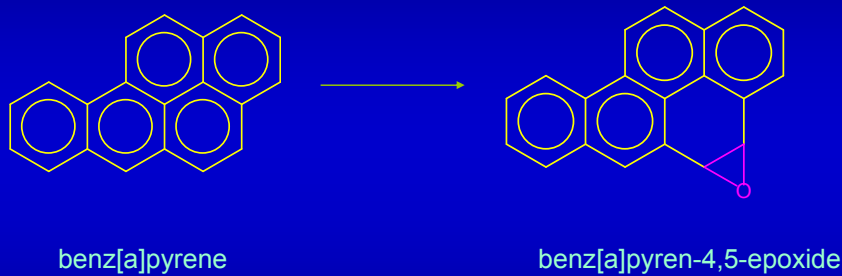
Алифатно



Пентобарбитал

8.5.

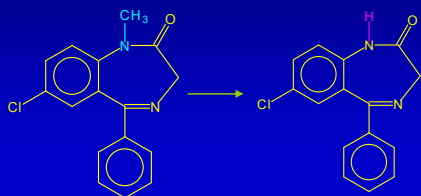
Епоксидиране



8.6.

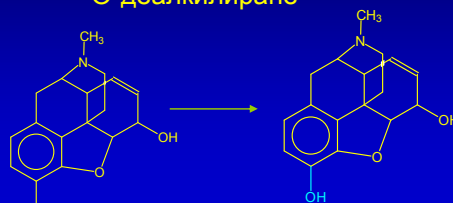
N-, O-, S- Деалкилиране

N-деалкилиране



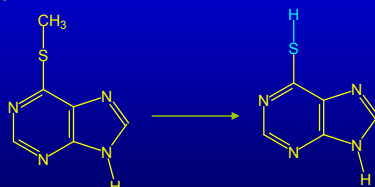
Диазепам

O-деалкилиране



Кодеин

S-деалкилиране

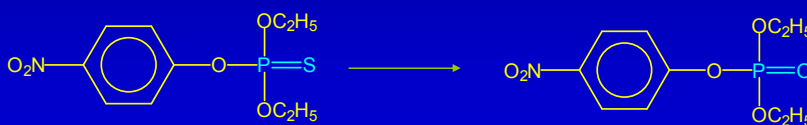


S-метилтиопурин

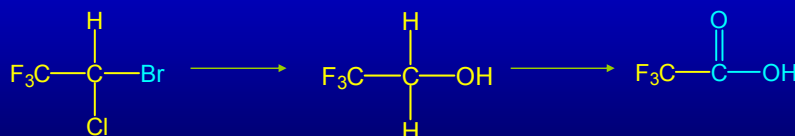
8.7.

ФОСФОТИОНАТНО ОКИСЛЕНИЕ И ОКСИДАТИВНО ДЕХАЛОГЕНИРАНЕ

Фосфотионатно окисление



Окислително дехалогениране



8.8.

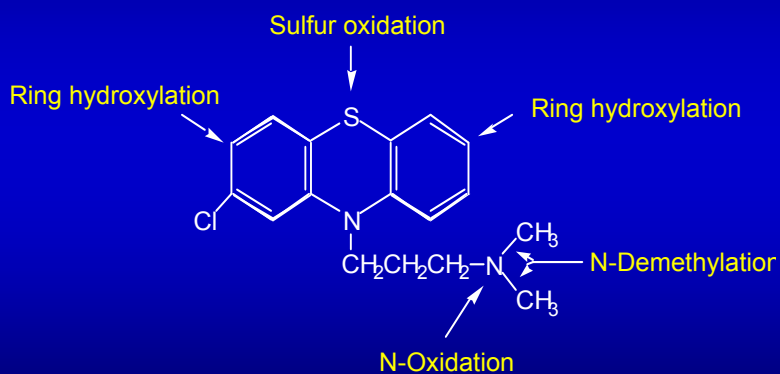
Окислително дехалогениране на Халотан



8.9.

МЕТАБОЛИЗЪМ НА ХЛОПРОМАЗИН

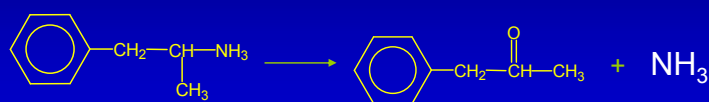
Multiple Phase I Metabolic Pathways for Chlopromazine



8.10.

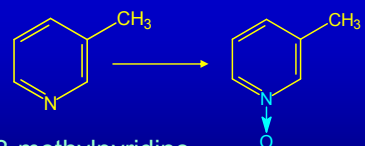
ОКИСЛИТЕЛНО ДЕАМИНИРАНЕ; N-, S- ОКИСЛЕНИЕ

Oxidative Deamination



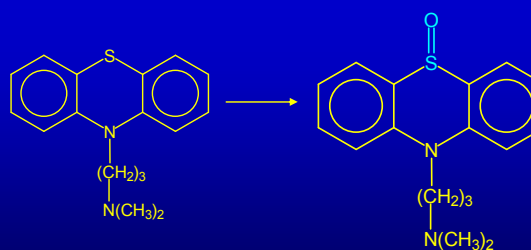
Amphetamine

N-oxidation



3-methylpyridine

S-oxidation



chlorpromazine

8.11.

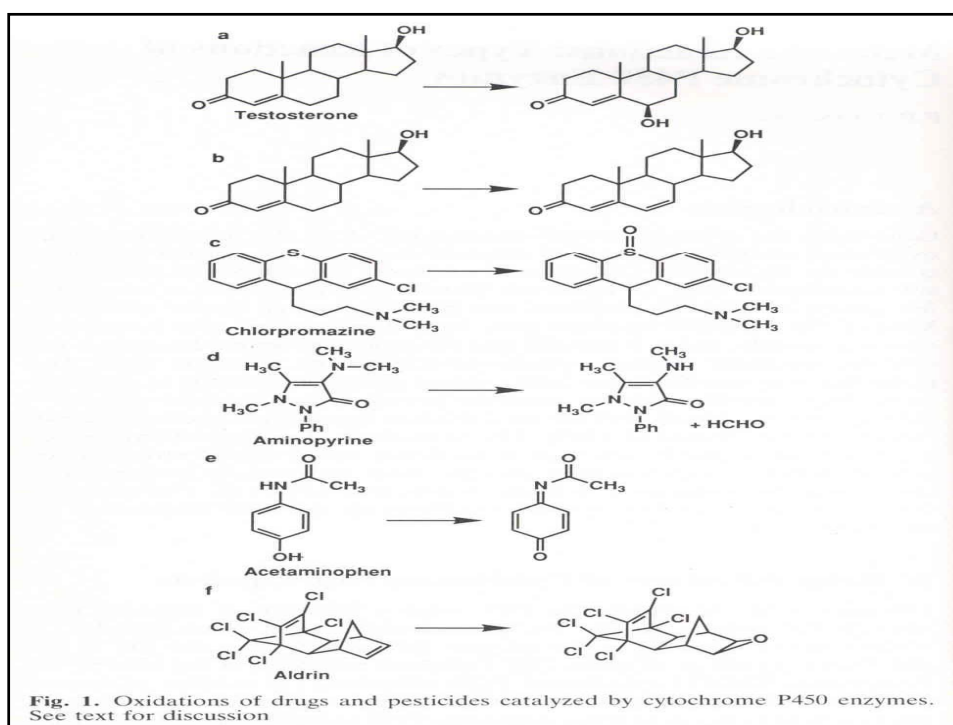


Fig. 1. Oxidations of drugs and pesticides catalyzed by cytochrome P450 enzymes. See text for discussion

I Фаза метаболитни процеси

1.1.2. микрозомална флавин-съдържаща монооксигеназа (FMOs) – фамилия от 5 изоформи, с преобладаване на FMO3

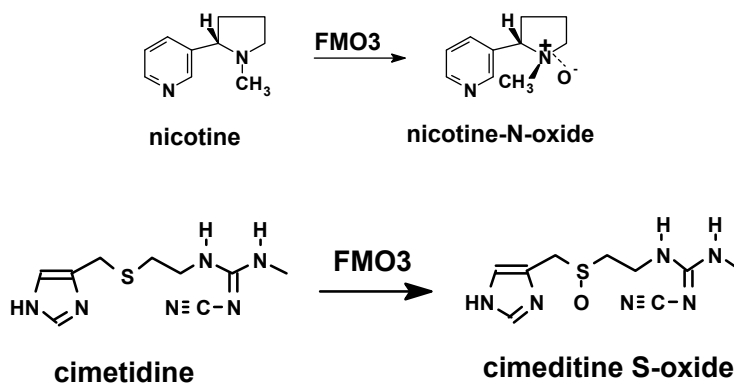
За разлика от CYPs, тя не съдържа метал и е топлинно лабилна.

Както CYPs, за своята активност тя също изисква NADPH и O₂, съдържа FAD (ди- моно- нуклеотиди). Намира се в микрозомалната фракция и е с ММ около 65 000.

При индивиди с генетично детерминирана липса на FMO3 се наблюдава “*fish-odor*” синдром, поради невъзможност да се разгради триметиламин, съдържащ се в храната. Неразграден той се елиминира чрез потта, урината и експирирания въздух.

8.13.

FMO Окислителни реакции



8.14.

I Фаза метаболитни процеси

1.1.3. Простагландин синтаза – ензим, който катализира окислението на арахидоновата киселина до простагландин H_2 – прекурсор на други простагландини, тромбосани, простаглицлини.

Служи като алтернативен на монооксигеназите ензим за окислителното метаболизиране на редица ксенобиотици, вкл. лекарства, основно в екстрахепаталните тъкани.

Тъкани, богати на простагландин синтаза – бъбреци, пикочен мехур, кожа, бял дроб.

Субстрати: аминопирин, оксифенбутазон, полициклични въглеводороди (бензпирен), парацетамол и др. (Moldeus et al., 1982).

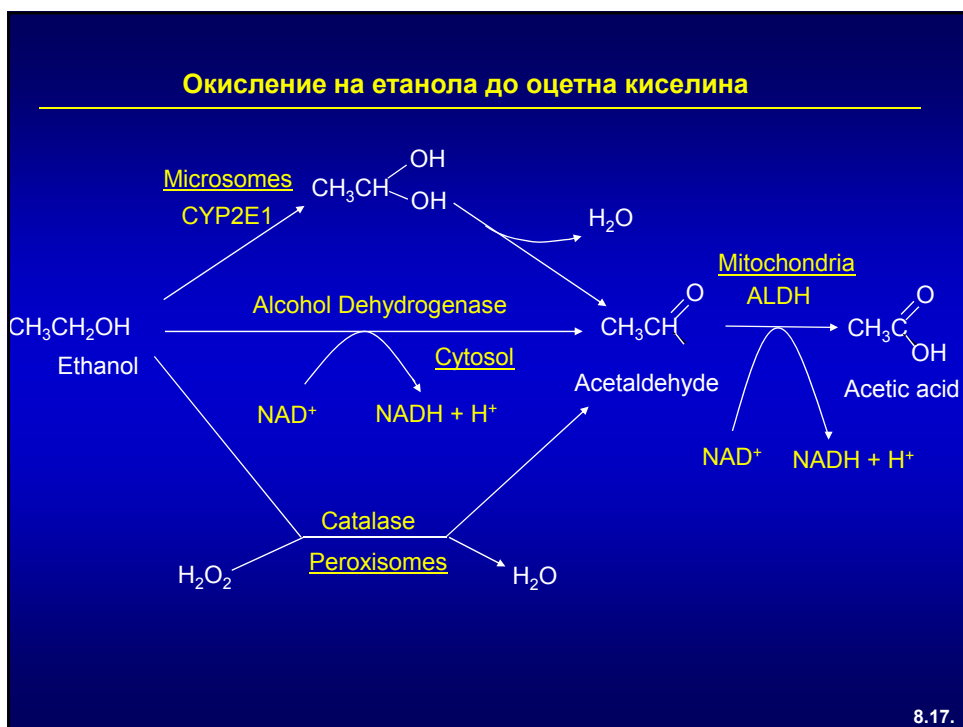
8.15.

I Фаза метаболитни процеси

1.2. немикрозомално окисление

- MAO - аминно окисление (MAO окисление – 5-OH-триптамин). Локализация: **митохондрии**
- Алкохолдехидрогеназа (**в цитозол**) и алдехиддехидрогеназа (**митохондрии, цитозол**) - алкохол и алдехид окисление
- Ксантин оксидаза (**цитозол**) - 6-меркаптопурин, продукция на пикочна киселина
- Пероксидази (**цитозол**) - ко-окисление на простагландин

8.16.



I Фаза метаболитни процеси

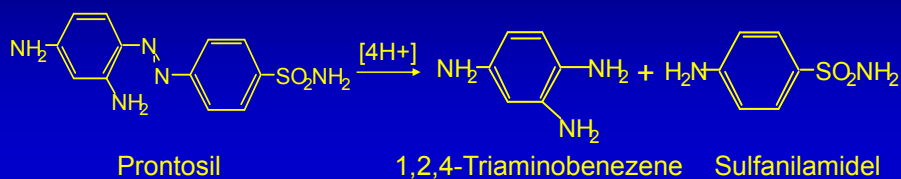
2. Редукция

- Микрофлора - азо редукция (пронтозил - сулфаниламид)
- нитро редукция (микросоми, цитозол)
-нитробензен - анилин
- епоксидна редукция (бензантрацен)
- редуктивно дефлуориране (микросоми)
-халотан

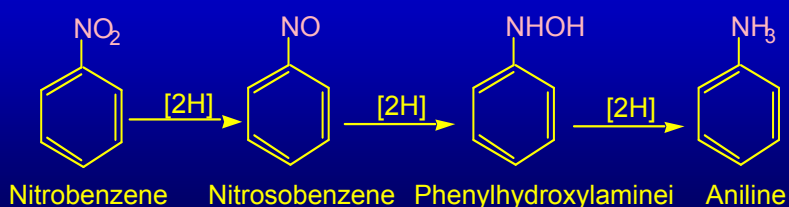
8.19.

РЕДУКЦИЯ

Азо-редукция



Нитро-редукция



8.20.

I Фаза метаболитни процеси

3. Хидратиране

Епоксид хидролаза (микрозоми, цитозол) -
 епоксидно хидратиране (бензпирен епоксид –
 транс-диол)

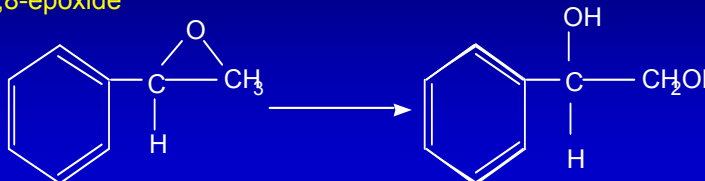
4. Хидролиза

- естерна хидролиза (микрозоми, цитозол)
 прокаин – р-аминобензоена киселина
- amidна хидролиза (прокаинамид)
- хидразин хидролиза (изониазид - хидразин)

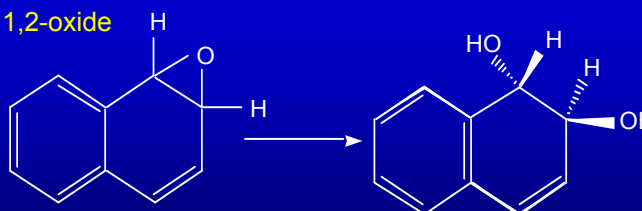
8.21.

Епоксидно хидратиране

Styrene 7,8-epoxide

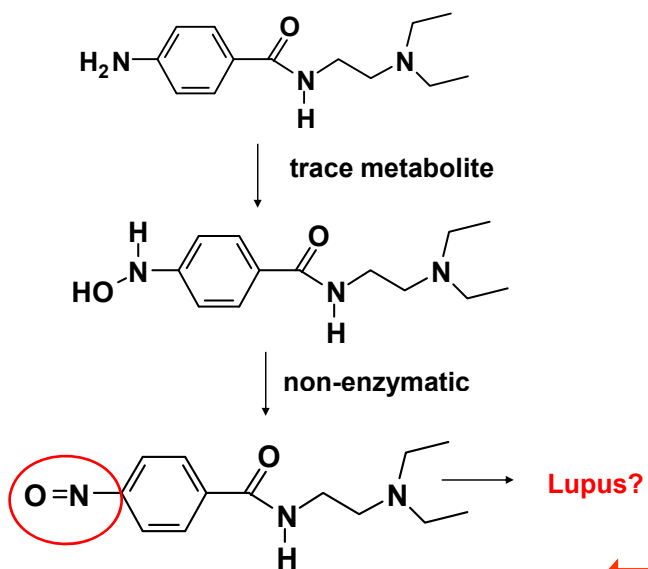


Naphthalene 1,2-oxide



8.22.

Хидролиза на прокаинамид



8.23.