

# LÄKEMEDELS metabolism

Hur läkemedel och xenobiotika förvandlas i celler. Vad är syftet med metabolismen? Vilka blir konsekvenserna av met.?

Kunna till denna kurs: större delen av häftet.

## Indelning

★ **Kemiska reaktioner**

★ **Biokemi**, vilka enzymfamiljer driver reaktionerna

Enzymer som metaboliserar läkemedel avviker från övriga, genom att de har bred specificitet.

★ **Evolutionsbiologi**

Individuell variabilitet som leder till stor variabilitet i farmakologiska effekter.

★ **Konsekvenser**

## Introduktion

Vad är LM?

Inte bara kliniska lm utan alla främmande substanser, i praktiken främst fettlösliga.

Varför behöver levande organismer LM?

Utan LM skulle alla främmande substanser lagras upp till toxiska nivåer. Detta motarbetas med LM.

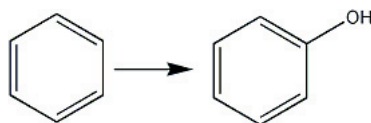
## Typer av reaktioner

Fas I

Fas II

Syftet är att öka vattenlösligheten hos främmande ämnen.

Betydelse av syre: ökar polariseringen o därmed vattenlösligheten:



OH-grupp är ett bra "hantag" där fas II-reaktioner kan ske.

Fas II: vanligtvis en glukonylsyra där OH-gruppen sitter.

Levern har hög nivå av LM enzym. Leverns kapacitet är enorm tack vare sin **storlek, höga enzymkoncentration** och **många** enzymer.

Metabolism sker även i tunntarm, lungor och i huden. Omkring 90% av alla främmande ämnen når oss via födan. Den viktiga skillnaden mellan levern o andra metaboliserande organ är att tunntarm/lungor bara har ett fåtal celler på organets yta, men totalt sett är kapaciteten betydligt mindre.

Exempel: metaboliskt aktiverat toxin, kan få lokal effekt i tunntarmen eller i lungorna. Detta gör att vissa toxiska ämnen kan vara carcinogena i lungor men ingen annanstans.

MDR Multi Drug Resistance complex, pumpar ut de metaboliter som cellerna bildat (eftersom de inte själva kan tar sig genom cellmembranet igen)

# NÅGRA OLIKA sköna enzymer

Fas II enzymerna tillsätter en endogen vattenlöslig molekyl på substratet för att substratet ska bli ordentligt vattenlösligt. Esteras och epoxidhydras (EH) räknas till fas II-enzym, eller som hydrolasenzym. Vatten används i reaktionen.

## Esteras

Bryter ner en ester på substratet. s 26, första bilden.

Ester → karboxylsyra + alkohåål mha H<sub>2</sub>O

Esteras känner igen estrar, aminoestrar och sulfatestrar och metaboliserar dessa till två komponenter. Detta är exempel på en snäv specificitet.

Av denna anledning är estrar i lm väldigt kortlivade.

I nervceller spelar ester den viktiga rollen att den bryter ner ACh i synapsen. Kolinesteras som utför denna nedbrytning kan hämmas med toxiner som nervgaser och vissa ormgift.

## Epoxidhydras s 27

10-tal olika former av e.hydras finns. De har delvis överlappande specificitet. Uttrycks i olika vävnader.

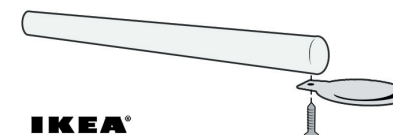
Epoxid + H<sub>2</sub>O → dihydroxid

## Vanlig kronologi

Substrat (alifat eller ring) → fas I\* skapar en epoxid → fas II

\* vanligen ett CYP 450-enzym

## Krackpipan Helge



**Benspyren** finns i rökiga saker (cigarettrök, rökt korb, rökt kött, avgaser, förmodligen i crackrök mm). Det är ett polycykliskt aromatiskt kolväte och ett miljögift. Genotoxisk metabolit. Ger cancer i lungor, lever och andra organ.

**Epoxidhydras är ett skyddssystem mot toxiska epoxider, som annars vill attackera nukleofila strukturer i cellerna.**

Epoxiderna är alltid elektrofila, vissa mer aggressiva än andra. För låg aktivitet av epoxidhydras (kan uppkomma pga. ärftliga faktorer) ger en högre cancer risk.

## De riktiga fas II enzymerna

s 28

UDP-glukonorylsyra + (se lista nedan) =

UDP-glukonorylsyra är en högenergetisk form av glukonylsyra.

Vilka grupper i en molekyl kan glukonsyra fästas vid? Fortsätt läs på nesta side.

# DE RIKTIGA fas II enzymerna

Grupper som UDP-glukonorylsyra kan binda till

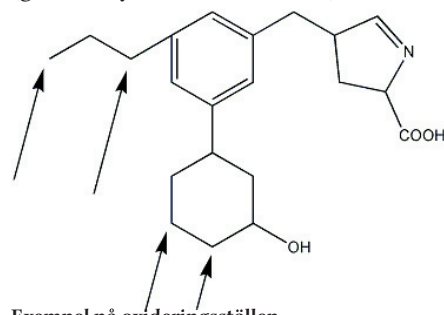
- hydroxylgrupp,
- karboxylgrupp eller
- aminogrupp

Acetylcoenzym A går denna metabolismväg.

Viktigaste fas II-enzymssystemet: glukonorydering. Nästa av lika stor betydelse som CYP-arna har i fas I.

## Transferas

På ER finns ett kluster av viktiga enzymer (glukonoryltransferas, CYP'ar).



Exempel på oxideringsställen

## Sulfatisering

Allt som kan sulfateras kan även glukonoryderas. Allt som kan glukonoryderas kan även sulfateras. (hydroxigrupper, karboxylgrupper, aminer.)

Förmodligen finns de två systemen för att kompletteravaran. Glukonoryltransferas sitter på ER, men sulftransferas finns i cytosolen. För en viss molekyl går förmodligen reaktionen olika snabbt m de två olika systemen.

## Metyltransferaser

Aminer, hydroxigrupper och sulfatgrupper.

Eftersom syftet för LM är att göra ämnet mer vattenlösligt, framstår inte metylering som någon bra väg.

Rent allmänt biokemiskt, är metylering viktigt. Proteiner, DNA mm ska metyleras för att bibehålla cellens funktion.

Metylering sker, och är viktigt farmakologiskt/toxikologiskt, men är inte nödvändigtvis en 'av cellen önskad effekt'.

## Acetyltransferaserna

Acetyltransferas I = NAT-1  
Acetyltransferas II = NAT-2

Acetylering ökar inte vattenlösligheten särskilt mycket. Däremot kan metaboliterna bli toxiska. Vilken toxicitet som uppnås beror på molekylstrukturen (döh!).

Biologiskt är acetylering viktigt, så förmodligen är det en 'slump' att lm molekyler

## Glutationkonjugering s 31

En nukleofil tripeptid som binder till elektrofila grupper (halogener, epoxider, nitrogrupper, mfl). Glutation finns i extremt höga konc. intracellulärt. Kaffe på det..?



# DEN OKRISTLIGA evolutionen

## Utgångspunkt

Genetiska varianter (bytype genes) och muterade former blir tillsammans enorma siffror. Krafter i naturen måste driva denna utveckling från ett fåtal gener.

Tre processer som är avgörande i molekylär evolution

- 1 slumpmässiga mutationer sker med viss hastighet som kan beräknas
- 2 genetisk rekombination  
Transposomer. En spontan/slumpmässig process, men det finns även en enzymatisk variant.
- 3 Deletering

CYP450 och några andra gener har muterats med 'nästan våldsam' hastighet. Raka motsatsen till välkonserverade gener (konservativa pga att dess substrat el. liknande är desamma genom historien).

Varför finns så stor individuell skillnad? Vi lever i ungefär omgivning! NEJ! Människorna har utsatts för väldigt olika toxiner pga geografisk utspridning, förändrade kostvanor mm. Vegetarisk mat är farlig.

## Det långa kriget Mellan djur och växter

### The war begins

Växterna började med att producera gifter. "Istället för att använda strålning blev vissa djur växtätare"

M Lang

## The struggle continues

Djuren utvecklade enzym som gör att de kan handskas med toxiska alkaloider Växterna syntetiserar nya alkaloider för att skrämma bort djuren

I lappland är naturen enklare än i en djungel. Det innebär bland annat att djur kan var beroende av en enda växt – exempelvis brysselkål.

## Trolig utveckling

Vi har en situation i Lappland där det bara finns en enda växt. Några individer av något slumpvis valt växtätande djur har rätt mutationer, vilket gör att de överlever och alla deras kompisar dör.

Asiater, kaukasier och afrikaner har stora skillnader i CYP-genotypen. Analys visar att subpopulationer finns och slutligen är alla individer har olika genotyp.



## Hur snabbt kan en evolutionsprocess gå? s 34

Försök med möss har visat över 10-50 generationer kan genotypen för någon kritisk gen ändras.

# GENETIKS VARIATION HOS människan

Genetisk polymorfism >1% av los population

Alla dessa CYP'ar är inducerbara förutom 2D6. Samtliga är polymorfa. Polymorfismen kan även ligga i promoterregionen.

**CYP 2D6** – viktig och problemskapande

Polymorfism. Går ej att inducera. Metaboliserar 30% av de lm som CYP'arna kan metabolisera.

När ett lm företag ser att en candidate drug metaboliseras av 2D6 utvärderar man noggrant om man ska gå vidare med substansen. Etiskt dilemma; 1 av 1.000.000 dör eller 1 av 10.000 kan behandlas.

## CYP 2A6

Viktig toxikologiskt enzym. Ävenkänd som nikotinhydroxylas. Kan styra rökvanor. Rökare med högaktivt CYP 2A6 kommer sannolikt att röka mer än rökaren med mindre aktivt CYP 2A6.

## CYP 3A

Metaboliserar 50% av alla lm.

Tre olika former 4, 5, 7.

CYP 3A4 är viktigast under denna kurs (se äv Brittebos del).

4 finns hos alla, men aktiviteten kan variera mycket

5 finns hos 20% av befolkningen

7 hepatiskt enzym hos foster. försvinner efter födseln.

## CYP 1A2

Vissa carcinogena substanser i kosten metaboliseras (aktiveras) av detta enzym.

## CYP 2E1

Benzyl. Kallas även NOS.

Kan komplettera alkoholdehydrogenas när det gäller att metabolisera etanol.

## Kliniska tester

CYP 2C, 3A, 2D6 är ett "kliniskt paket" som man alltid testar mot i fas I-studier CYP 2C9 och 2C19

## Vad bollarna vill berätta

sidan 40 → bara bollarna. Substraten, inducerarna och inducerarna är oviktiga.

Bollarnas storlek visar hur mycket enzym