

# BİYOTRANSFORMASYON I

- İlaçların ve ksenobiyotiklerin çeşitli doku ve organlarda enzimler aracılığıyla uğradıkları kimyasal değişime “Biyotransformasyon” , oluşan yeni maddeye “metabolit” denir.
- Metabolit, genellikle ana maddeden farklı farmakokinetik ve fizikokimyasal özelliklere sahiptir.
- Biyotransformasyonda amaç, ilacın polaritesini (sudaki çözünürlüğünü) artırarak atılmasını kolaylaştırmaktır.
- Biyoinaktivasyon / Detoksifikasyon

Biyoaktivasyon / toksifikasyon

- **Toksik etkili bir kimyasal toksik olmayan metabolitlere dönüşebilir;**  
Epoksitler -----Dihidrodiol türevleri
- **Farmakolojik bakımdan farklı etkili ksenobiyotik/metabolit ;**
- Daha **güçlü** farmakolojik etkiye sahip,
- Kodein-----morfin
- Tamamen **etkisiz** metabolitlere dönüşebilir.
- Fenitoin -----p-hidroksi difenil hidantoin

- **Toksik etkisi olmayan** bir ksenobiyotik toksik metabolitlere dönüşebilir.

Metanol ---Formaldehit, formik asit

- **Etkisiz bir madde** ( prodrug) farmakolojik bakımdan etkili metabolitlere dönüşebilir.
- L-DOPA ---Dopamin

## Biyotransformasyon Enzimleri ;

- \* Karaciğerde parankimal hücrelerde (hepatositlerde)
- \* İntestinde mukoza hücreleri
- \* Akciğerde Clara hücreleri , tip II hücreler
- \* Böbrek proksimal tubulus hücrelerinde

- **Diğer yapılar:** Cilt, santral sinir sistemi, plazma, eritrositler, ağız mukozası, diş etleri, plasenta gibi yapılarda da ilaç metabolize eden enzimler bulunur.

- **BİYOTRANSFORMASYON**
- **A) FAZ I reaksiyonları**
- Mikrozomal enzimler
- Mikrozomal olmayan enzimler (Alkol ve aldehit dehidrojenazlar, MAO)
- **FAZ I reaksiyonları (karma fonksiyonlu oksidazlar)**
- **(Sitokrom P450 enzimleri)**
- -Oksidasyon (oksidazlar, monooksijenazlar, dioksijenazlar..)
- -Redüksiyon (aldehitler-alkole, azo –primer aminlere; polarite artar)
- -Hidroliz-kopma (ester ve eter bağı kopar)

# B)FAZ II reaksiyonları-Konjugasyon

Glutasyon konj.  
Glukuronik asit konj.  
Sülfat konj.  
Aminoasit konj.  
Asetilasyon  
Metilasyon

**C) FAZ III reaksiyonları**  
(transport proteinleri=taşıyıcı  
proteinler) **ATP dependent**  
**transporter (e.g. MRP2)**



## **1.Oksidasyon Reaksiyonları :**

Toksifikasyon ve biyoaktivasyon açısından en önemli reaksiyonlardır. (örn; barbitüratlar sadece oksidasyon ile detoksifiye olurlar. Bu yararlı bir sonuçtur. Bu arada birçok ksenobiyotik, biyoaktivasyona uğrayabilir.

Faz I'in en önemli reaksiyonları oksidasyon reaksiyonlarıdır.

1. Mikrozomal enzimler

2. Sitolitik enzimler

**Mikrozomal enzimler**, o organı oluşturan hücrelerin düz endoplazmik retikulumunda yerleşmişlerdir. Doku homojenatına çeşitli devirlerde santrifüj işlemi uygulanarak, endoplazmik retikulumun çöktürülmesiyle elde edilen pellete mikrozom denir. Mikrozom, hangi doku olursa olsun elde edilebilir. (karaciğer, böbrek, beyin v.b.).

- **SER**:smooth endoplazmik retikulum
- **RER**:rough endoplazmik retikulum
- ✓ Ultrasantrifüj /  $\text{CaCl}_2$  ile çöktürülerek 10.000 devir/dak ile elde edilebilir.
- ✓ Sitozolik enzimler, örneğin; alkol, aminler, ksantinleri okside eden enzimler gibi olabilir.
- ✓ Biyotransformasyon % 90 mikrozomal enzimlerle olur.
- ✓ % 10 sitozolik enzimlerle olur.

# 1.Mikrozomal Enzimler Aracılıklı Oksidasyon :

En önemli enzim sistemi sitokrom P450 enzim sistemidir. Bu sistemin karaciğer dışında , insan vücudunda yüzlerce tip izozimi mevcuttur. Hem proteindir ve  $Fe^{+3}$  içerir. Bunun yanında bir de FMO (flavin mono oksijenaz) enzim sistemi vardır.

## Mikrozomal enzimler ;

\*CYP

\*FMO

# P<sub>450</sub>'ler

## Endojen madde

- Steroid
- Prostaglandin
- Lökotrien

## SİTOKROM P450 (CYP450) ENZİMLERİ

CYP-450 enzimleri, çok sayıda enzimden ve onların izozimlerinden oluşan geniş bir enzim ailesidir. Ökaryot (gelişmiş organizmalar: bitki, hayvan, fungus..) ve prokaryot ( bakteriler, mavi-yeşil algler) canlı türlerinde 150 den fazla P-450 geninin varlığı saptanmıştır.

### İsimplendirme:

CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2D6, CYP 3A4...CYP, sitokrom P-450'yi ifade eder.

Sonraki sayı familya numarası

Bunu izleyen harf alt familyayı

Daha sonraki sayı bu alt familyadaki bireysel enzimlerin numarasını gösterir.

## Neden Sitokrom P

Karbon monoksit, CYP-450 enzimlerinin indirgenmiş şekline kovalan olarak bağlanır ve oksidasyonu inhibe eder. Bu kompleks, absorpsiyon spektrumunda 450nm'de bir pik spektrum gösterir.

### İlaç metabolizmasında önemli CYP450'ler:

CYP 3A4

CYP 2D6

CYP 2C9, CYP 19

CYP 1A1/2, CYP 2E1

**CYP 1A2** :Antidepresanlar, ksantinler (teofilin, kafein), Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), parasetamol, varfarin

**CYP 2C9** :Oral antidiyabetikler, NSAIDs, fenitoin

**CYP 3A4** :Antiandrojenler, antiaritmikler, antihistaminikler, anti neoplastikler, benzodazepinler, eritromisinler, ergot bileşikleri, hipolipidemikler, glukokortikoidler, kalsiyum kanal blokerleri, opioid analjezikler, HIV proteaz inhibitörleri, testosteron, varfarin....



3A4 izozimi karaciğerde çok önemlidir.

2C19'da ise genetik mutasyon olma sıklığı çok fazladır.

Kişilere göre ilaç etkilerinin farklılıkları bu şekilde ortaya çıkmaktadır.

Alkol, sitozolik enzimlerce yıkıma uğrar. (Alkol oksidaz) Alkol, akut alınırsa CYP 2E1 inhibisyonu yapar. Kronik alkolizmde ise 2E1 indüklenir. Böylece alkoliklerde ilaçlara karşı tolerans çok iyidir.

ÖRN: Japonlarda genetik olarak CYP2E1 polimorfizmi olduğu için alkole karşı tolerans azdır.

Eğer kişi toksik bir madde almışsa vücutta enzim indüksiyonu istenir. (Alınan toksik madde kısa sürede metabolize olup vücuttan atılsın diye)

Ancak vücutta toksik ürün oluşuyorsa, enzim indüksiyonu istenmez. Aksine **inhibisyon** istenir. (örn; metanol zehirlenmesinde etil alkol verilerek metanolün metabolizması inhibe edilmeye çalışılır. Böylece, körlük ve ölüme neden olabilen formik asit gibi bir ürünün oluşumu engellenmeye çalışılır. Son zamanlarda 4-metil pirazol de tedavide kullanılmaktadır.

**İnsanlar ilaç metabolizma hızları açısından 3'e ayrılırlar.**

**1.Normal**

**2.Hızlı**

**3.Yavaş**

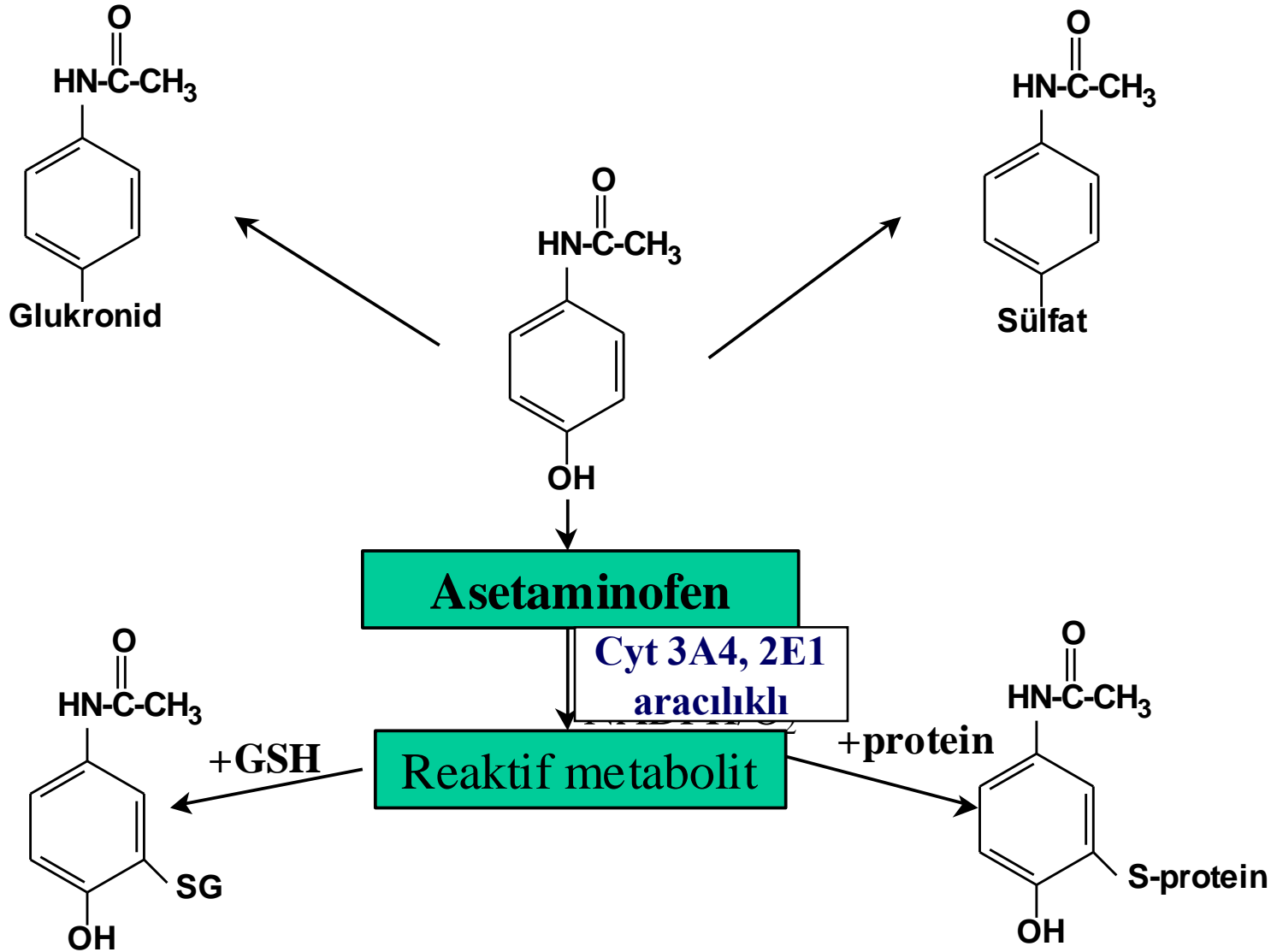
İlk kez Tbc tedavisi esnasında dikkat çekmiştir. (Bazı hastalar verilen doza çok iyi cevap verirken bazıları daha az cevap veriyorlardı.) Türk popülasyonu yavaş metabolize edicidir, en hızlı metabolize edici Japonlardır.

- 2D6, 2C19,2C9 izozimlerinde polimorfizme çok rastlanmıştır. Bunun sonucu olarak ilaca aşırı reaksiyon veya cevapsızlık görülebilmektedir.
- Antiepileptik fenitoin, antikoagölan varfarin ve antihipertansif losartan 2C9'un substratı olduğu ve eksikliğinde aşırı reaksiyonlar görüldüğü gözlenmiştir.

# P450 Bağımlı Monooksijenaz reaksiyonları

- 1- Epoksidasyon, aromatik hidroksilasyon
- 2- Alifatik hidroksilasyon
- 3- Dealkilasyon
- 4- N-oksidasyon
- 5- Oksidatif deaminasyon
- 6- S-oksidasyon
- 7- P-oksidasyon
- 8- Desülfürasyon

# Karaciğerde Asetaminofen Metabolizması



Karaciğer başta olmak üzere hasara neden olurlar. Buna neden ara ürün **benzokinonimin**dir ve aynen epoksit gibi organizma için tehlikelidir. Benzokinonimin, glutasyonu tüketir ve karaciğer yetmezliği oluşur.

Metilkolantren, fenantrenler, benzoalfapiren, antrasen (kömürün yanma ürünü) gibi maddeler epoksit oluşturdukları için kanserojendirler ve reepoksit oluşumu ile daha aktif hale geçebilirler. .

# Ksenobiyotik

(PAH; polisiklik aromatik hidrokarbon)

KFO

AHH

Epoksit

Hücre makromolekülleri ile kovalan bağlanır. **TOKSİSİTE**

EH

GSH

(diol)

konjugatları ile itrah

non-enzimatik yolla **İTRAH**

SO<sub>4</sub>, GSH, UDPG konjugatları ile itrah

**Faz II reaksiyonları**

reepoksidasyon





# FMO (flavin içeren monooksijenazlar)

- ↪ P<sub>450</sub>'ye benzer
- ↪ ER'da yerleşim gösterir
- ↪ S, P, N heteroatom içeren ksenobiyotik oksidasyonu ve bazı inorganik iyonların oksidasyonunu yürütürler. C oksidasyon yapmazlar
- ↪ P<sub>450</sub>'ye benzer substratları var.
- ↪ Yaygın dağılım gösterir. Akciğer, cilt
- ↪ İndüklenmez.

# Mikrozomal olmayan Oksidasyon:

- Alkol dehidrojenazlar
- Aldehit dehidrojenazlar
- Amin oksidazlar; MAO, DAO

# KO-Oksidasyon

Ekstrahepatik oksidasyondur. PG sentetaz ile miyeloperoksidaz gibi peroksidazlar aracılığıyla olan oksidasyon.

Önem sırasına göre bulunduğu yerler;

- Böbrek
- Akciğer
- İntestin

## Prostaglandin Sentetaz yoluyla aktive olan kimyasallar

<b>Kimyasal grup</b>	<b>Örnek</b>
<b>Polisiklik aromatik hidrokarbonlar</b>	<b>Benzo(a)piren-7,8-diol</b>
<b>Aromatik aminler</b>	<b>Benzidin 2-Aminofluren 2-Naftilamin 4-Aminobifenil</b>
<b>Aromatik amidler</b>	<b>2-Asetilaminofluren FANFT</b>
<b>Mikotoksinler</b>	<b>Aflatoksin B<sub>1</sub></b>
<b>İlaçlar</b>	<b>Asetaminofen Dietilstilbestrol</b>

# II- Redüksiyon

- ❖  $\text{NO}_2$  redüksiyon
- ❖ Azo redüksiyon
- ❖ Disülfid redüksiyon
- ❖ (=) bağ redüksiyonu
- ❖ Sülfoksit, N-Oksit redüksiyonu
- ❖ Keton, aldehit redüksiyonu
- ❖  $\text{As}^{+5} \quad \text{As}^{+3}$
- ❖ Dehalojenizasyon (redüktif)

## III. Hidroliz (kopma):

Bu reaksiyonlar esterazlarca olur ve türler arasında farklılıklar gösterirler.

(Kopma olayları) Ester yapısına sahip yapılar hidrolize olur. (parçalanır)

**Esterazlar**, detoksifikasyon açısından çok yararlı reaksiyonlara neden olurlar. Esterazların türler arasında çalışma hızları farklı olduğundan selektif toksisite olayları gelişir. Yani, bazı maddeler bazı türler için toksik etki gösterirken, bazı türler için zararsızdır. Örn; atropin tavşanda atropinaz isimli esteraz tarafından hızla hidrolize edilir. Böylece toksifikasyon görülmez. (Atropine rezistandırlar.)

# Esterazların Sınıflandırılması;

**A-esterazlar**

**(arilesterazlar).....Aromatik esterler**

**B-esterazlar**

**(karboksilesterazlar).....Alifatik esterler**

**C-esterazlar**

**(asetilesterazlar).....Asetil esterler  
(ASA)**

**Kolinesterazlar.....Kolin esterler**



# Hidroliz (kopma) reaksiyon örnekleri

Esterazlarla olur

## 1. Hidroliz

Atropin  $\longrightarrow$  tropin + tropik asit

Prokain  $\longrightarrow$  PABA + dietilaminoetanol

Skopolamin  $\longrightarrow$  skopin + tropik asit

## 2. Dekarboksilleme

Histidin  $\rightarrow$  histamin

5-hidroksitriptamin  $\rightarrow$  serotonin