**Лекция:** 4

Метаболизм лекарственных средств, взаимосвязь

«структура-активность»

**Метаболизм лекарств**

 Лекарства претерпевают химические изменения в организме под действием различных факторов, что носит название **метаболизм** или биотрансформацией.

 **Метаболизм** (греческое слово «метабол»-— превращение, изменение) или биотрансформация (латинское слово «transformorre» — изменение, имитация) - комплекс физико-химических и биохимических процессов, протекающих в организме. Метаболиты в той или иной степени в конечном итоге выводятся из организма. Изучая метаболизм, можно определить механизм действия лекарственных средств, фармакологическую активность и токсическое действие метаболитов, а также продолжительность их накопления или выведения в организме.

 Независимо от пути поступления в организм все вещества, в том числе и лекарственные, подвергаются метаболизму. Полученные продукты трансформации **метаболиты** называются. Метаболиты фармакологически и токсически активны или, в большинстве случаев, малоактивны или вообще неактивны.

 Все лекарства, которые принадлежат организму, а также те, которые являются чужеродными для организма, метаболизируются ферментами и химическими реакциями. Вещества, принадлежащие организму - аутобиогены, такие как гормоны, витамины, моноамины (серотонин, гистамин, ацетилхолин, норадреналин, дофамин, тирамин), аминокислоты, сахара, жирные кислоты, нуклеозиды, полинуклеотиды (ДНК, РНК), простагландины. Метаболизируется специфическими ферментными системами, обеспечивающими нормальную работу организма.

 Большинство органических и неорганических синтетических лекарств и растительных лекарственных средств, а также некоторые минералы считаются чужеродными для организма. Такие вещества являются чужеродными для организма человека и животных. И называются **ксенобиотиками** (греч. «ксенос» - яд, «биос» - жизнь).

 К чужеродным для организма веществам относятся неспецифические ферменты, в том числе трансферазы и др. метаболизируются в клеточных микросомах. Жирорастворимые ксенобиотики накапливаются в организме, поскольку поздно выводятся из организма и поздно метаболизируются. Металлы (ртуть, мышьяк, свинец и др.) также накапливаются в организме, так как образуют прочную ковалентную связь с белками.

 Метаболизм лекарственных средств происходит в присутствии кислорода и различных неспецифических окислительных ферментов в микросомах клеток печени, эндоплазматическом ретикулуме, митохондриях и лизосомах и других тканях.

 Биотрансформация лекарств **катаболизм** и анаболические процессы.

 Катаболизм – это распад сложных молекул на отдельные части. Анаболизм – это образование или формирование более сложных молекул, требующих дополнительной энергии.

 Одно из направлений метаболизма лекарств в организме основано на различных реакциях синтеза, к которым относится образование более полярных, менее токсичных и более сложных молекул, легко растворимых в воде и легко выводимых из организма. Этот тип синтеза**спряжение**(латинское слово «conjugatio» - соединение), а продукты синтеза называются конъюгатами. По механизму конъюгации метаболизируются многие органические вещества. Например: кислоты (салициловая, бензойная) и другие вещества соединяются с глюкуроновой кислотой и таким образом выводятся из организма.

 Конъюгация с глюкуроновой кислотой *уридинфосфатглюкуронилтрансфераза* из с помощью клеток печени. Этот фермент осуществляет конъюгацию гормонов, серотонина и других эндогенных аминов, а также позволяет образовывать конъюгаты с различными лекарственными средствами. Аденозиновые коферменты участвуют в конъюгации веществ с серной кислотой, а кофермент А – в конъюгации с уксусной кислотой.

 Многие чужеродные соединения настолько похожи на нормальные эндогенные соединения, что участвуют в обмене веществ и накапливаются в тканях. Последний процесс также вызывает отравление **смертельный синтез** называется. Другие чужеродные соединения взаимодействуют с тканями, вызывая алкилирование и арилирование белков и аминокислот; Считается, что этот процесс вызывает аллергию и канцерогенез. Сама по себе нетоксичная фторидная кислота метаболизируется в циркуляции трикарбоновых кислот у млекопитающих, а токсичное вещество, действующее как антиметаболит для лимонного сока, превращается в фтористую кислоту.

 Другой этап метаболизма лекарств в организме основан на многоступенчатых реакциях превращения, ведущих к деградации молекул. При этом лекарство может претерпевать все известные в химии превращения: окисление, восстановление, гидролиз, различные замещения, потери радикалов и элементов, реакции разрыва цепи и замещения молекул. Лишь некоторые препараты выводятся из организма в неизмененном виде. Образовавшиеся метаболиты могут быть активными, неактивными и в некоторых случаях токсичными. В большинстве случаев принимается не лекарство, а продукт его метаболизма. Препарат, применяемый в таких случаях**"Лекарство"** Считается.

 Процесс превращения лекарств в метаболиты протекает по-разному. В то время как некоторые вещества метаболизируются полностью, некоторые из них метаболизируются в зависимости от дозы. Препарат может образовывать несколько, иногда десятки, метаболитов. Образовавшиеся метаболиты либо выводятся из организма, либо подвергаются трансформации.

 Согласно современным представлениям, обменные процессы делятся на 2 фазы:

1. I фаза - реакции метаболической трансформации;
2. II фаза - реакции конъюгации - в результате которых метаболиты образуют конъюгаты, которые также выводятся из организма через мочевыводящие, желчные и дыхательные пути. В таблице 6 показаны различные реакции метаболизма лекарств.

 Реакции I и II фаз метаболизма лекарственных средств

 **Таблица 6.**

|  |  |
| --- | --- |
| Типы реакций | Примеры лекарств |
| 1 | 2 |
| I фаза-реакции метаболической трансформации(несинтетические реакции) |
| 1. **Окисление**
2. алифатическая часть боковой цепи

гидроксилирование или окисление1. ароматическая цепь

гидроксилирование1. O-опреснение
2. N-опреснение
3. N-окисление
4. S-окисление
5. дезаминирование
6. Десульфатация
7. Дегалогенирование
8. **Снижение**
9. азогруппы
10. нитрогруппы
11. угольные кислоты
12. с помощью алкогольдегидрогеназы
13. **Гидролиз**
14. эфирный гидролиз
15. гидролиз амида
 | тиопентал, метогекситал, пентазоцинаминазин, бутадион, лидокаин, салициловая кислота, фенамин кодеин морфин, кодеин, атропин, имизин, изадрин, кетамин, фентаниламиназин, имизин, морфинаминазин фенамин, гистаминтиобарбитураты, тиоридазингалотан, энфлураншаг в сторону нитразепам, хлорамфениколпреднизолонэтанол, хлоралгидратацетилсалициловая кислота, кокаинлидокаин, пилокарпин, изониазид, фентанил, прокаинамид |
| 1 | 2 |
| Реакции конъюгации фазы II(синтетические реакции) |
| 1. Конъюгация с глюкуроновой кислотой
2. Сульфатная конъюгация
3. Конъюгация с аминокислотами
4. с глицином
5. с глутатионом
6. с глютамином
7. ацетилирование
8. Метилирование
 | салициловая кислота, морфин, парацетамол, налофрин, сульфаниламидыпарацетамол, морфин, салициламид, изадринсалициловая кислота, никотиновая кислотаизоникотиновая кислотапарацетамолновокаинамид, сульфаниламидынорадреналин, гистамин, никотиновая кислота |

Реакции окисления делятся на 2 группы по ферментам, которые катализируют:

а) Микросомальный метаболизм (осуществляется микросомальными смешанно-функциональными оксидазами).

а) Немикросомальный метаболизм (осуществляется другими ферментами из группы смешанных функциональных оксидаз (алкоголдегидрогеназа, альдегиддегидрогеназа, ксантиноксидаза, аминооксидаза, ароматаза и др.).

Ароматическое гидроксилирование



Ароматические ядра оказывают направляющее действие в реакциях гидроксилирования:

1. В случае контрольной группы реакция гидроксилирования протекает в основном в о- и р-состояниях.

2. В случае эталонной группы реакция гидроксилирования протекает во всех 3-х направлениях, но о-изомеры находятся в виде следов.



р-ист Когда молекула, несущая группу конденсации, подвергается гидроксилированию и заменяется п-положение, эта группа меняет положение с ведущей группой гидроксилирования (мета). Эта реакция привела к сокращенному «смещению NIH» рабочего места исследователей (Национальный институт здоровья - Национальный институт здравоохранения).



 На первой фазе в результате процессов окисления, гидролиза и синтеза молекула препарата, содержащая активные атомы водорода, изменяется с образованием функциональных групп. Целью I фазы реакций метаболизма лекарственных средств является исключение из молекулы полярных функциональных групп, таких как гидроксильная, карбоксильная, аминная или тиоловая. Это происходит в результате введения в молекулу новой функциональной группы или изменения какой-либо функциональной группы в молекуле (гидролиз сложных эфиров до кислот и оснований, окисление спиртов до кислот, восстановление альдегидов и кетонов до спиртов). В результате молекула становится более полярной и легко усваивается организмом. Метаболиты, образующиеся в результате реакций фазы I, служат субстратами для реакций фазы II.

Гидроксилирование ароматических бензольных ядер метильной и метиленовой группами.

**Окислительные реакции.**



Реакция эпоксидирования.



Реакция N-деалкилирования.



Реакция О-деалкилирования.



Реакция S-деалкилирования.



***Реакция окислительного дезаминирования***



***Реакция N-окисления.***



 ***реакция S-окисления***



***Реакция дегалогенирования.***



Немикросомальный метаболизм.





**Редукционные реакции.**

Азосоединения



Нитросоединения



Гетероциклические соединения



Двойные соединения



Дисульфидные связи



**Реакции гидролиза**

Гидролиз эфиров



Гидролиз амидов



II фаза метаболизма называется реакцией конъюгации.

 На второй фазе образующиеся функциональные группы конъюгируют с высокополярными глюкуронидными, сульфатными и некоторыми аминокислотными остатками. В результате этого процесса гидрофильность молекул метаболитов возрастает до такой степени, что они легко выводятся из организма с мочой. Не все лекарства метаболизируются по этой двухфазной системе. Некоторые первыеОни образуют конъюгаты непосредственно, не участвуя в фазе, а часть из них выводится почками после первой фазы.

Реакции глюкуронирования.

О-глюкурониды



N-глюкурониды



Реакции сульфатации



Реакции метилирования



Реакции ацетилирования



Конъюгация аминокислот



 Биотрансформация лекарственных средств зависит от возраста, пола, условий жизни, питания, заболеваний и др. оказывать воздействие. Помимо влияния различных заболеваний, возможно также влияние на биотрансформацию индивидуальной кинетики метаболизма и индукции метаболизируемых ферментов.

 Из всего этого можно сделать вывод, что метаболизм лекарственных средств представляет собой очень сложный процесс, зависящий от различных эндогенных и экзогенных факторов.

**Их химическое строение и свойства веществ**

**связь между биологической активностью (связи SAR и QSAR)**

Известно, что биологическая активность веществ широкого спектра действия тесно связана с их химической структурой, а также некоторыми физико-химическими свойствами. Поэтому установление связи между структурными свойствами и физико-химическими свойствами веществ и их биологической активностью является одной из важных задач фармацевтической химии. Отношения «структура-деятельность» (САР-**Связь структура-деятельность**) будет предшествовать целенаправленному синтезу новых лекарств с какой-либо фармакологической активностью. Следует отметить, что хотя история представления «структура-деятельность» восходит к концу XIX века, за последние сто лет были выявлены некоторые нежелательные закономерности в этой области.

 Было обнаружено, что насыщенные соединения менее активны, чем ненасыщенные соединения, с точки зрения фармакологической активности. Включение галогенов в молекулы алифатических и ароматических соединений усиливает их фармакологическую активность и токсическое действие. Производные йода менее активны, но обладают значительным антисептическим действием. Производные брома и хлора не только обладают наркотическим действием, но и снижают артериальное давление.

 Включение в молекулу спирта гидроксила, альдегида или кетогруппы усиливает фармакологический эффект. Таким образом, карбоксильная группа усиливает растворимость, ослабляет токсическое действие. Окисление фенолов, спиртов и аминов может привести к полному изменению фармакологического действия.

 Наличие в молекуле аминогруппы увеличивает его токсичность. Включение в молекулу нитрогруппы усиливает действие на удлиненный мозг. Соединения аммиачного ряда раздражают нервные центры и мышцы, вызывая спазмы и судороги. Включение фенольной гидроксильной или карбоксильной группы в молекулу анилина снижает токсичность.

 В органических соединениях большое значение имеет связь между стереохимической структурой молекулы и фармакологической активностью. В гетероциклических соединениях, наряду с самой гетероциклической системой, влияние на фармакологическую активность оказывают и различные заместители. В гетероциклической или ароматической системе замена атома углерода на гетероатом либо удлинение или разветвление алифатической цепи, связанной с системой, вызывает изменение стереохимической структуры молекулы.

 Пространственная структура веществ влияет как на степень растворимости, так и на биологическую активность. Биологическая активность*сис-транс*, зависит от трео-эритро- и оптической изомерии. Например, мета-изомеры менее токсичны в двухатомных фенолах. Оптические изомеры с одинаковой химической структурой и физическими свойствами, отличающиеся только направлением поляризации, могут обладать разной или даже противоположной фармакологической активностью. В большинстве случаев один из энантиомеров (эутомер) отличается своей фармакологической активностью, а другой (дистомер) фармакологически не активен. В целом левые изомеры проявляют более высокую биологическую активность. Например, левый изомер адреналина в 17 раз активнее правого, а левый изомер тироксина в 4 раза активнее. Смесь различных типов изомеров влияет на фармакологическую активность. Например, левый D-треоизомер хлорамфеникола более активен.

 Наряду с химической структурой молекулы на фармакологическое действие биологически активного вещества влияют и ее сложные физико-химические свойства. Так что дажеДоставка вещества с оптимальной химической структурой к биологическому субстрату и его взаимодействие с ним зависят от наличия у него определенных физико-химических свойств.

 Из физико-химических свойств, влияющих на фармакологическую активность препарата, растворимость вещества, рН среды, молекулярную массу, поверхностное натяжение и др. можно показать.

 Растворимость лекарственного средства определяет его фармакокинетические свойства, а также обеспечивает его распределение в организме. Помимо раствора, важно также распределение препарата между водой и липидами. Коэффициент распределения является показателем способности препарата проходить от мембран к клеткам тканей. Скорость всасывания препарата тканями в организме зависит также от рН среды. Таким образом, регулируя рН среды, можно усилить или ослабить процесс проникновения лекарства в клетку. Влияние молекулярной массы на фармакологическую активность препарата более выражено у полимерных соединений.

 Индекс поверхностного натяжения, который позволяет лекарству перемещаться в межклеточных жидкостях и всасываться из мембран, также играет важную роль в определении фармакодинамических свойств лекарств.

 Связь между химическим строением и биологической активностью лекарств разъясняется в отдельных разделах учебника.

Количественные отношения «структура-активность» (QSAR-**Количественная связь структура-свойство**) - модели для прогнозирования физических и физико-химических свойств органических веществ.

QSAR - изучает количественную связь между химическими свойствами веществ (структурными/физико-химическими) и биологической активностью математическими методами. Методы КСАР в виде различных математических и статистических моделей изучают взаимосвязь между структурой химических веществ и их биологическими свойствами. Если прогноз основан на изучении качественных свойств вещества (например, будет ли исследуемое вещество обладать определенной биологической активностью), то решается задача классификации, если это случайное предсказание свойств, то решение проблемы регрессии. Описание структур веществ может быть векторным или не векторным.

Основные задачи метода QSAR:

1. Создание новых веществ с более высокой активностью.

2. Снижение токсического действия существующих веществ.

3. Оптимизация липофильных свойств вещества, повышение его способности преодолевать различные барьеры (например, гематоэнцефалический барьер).

Основные направления анализа QSAR.

Количественное определение связи между молекулярными свойствами химических веществ и их биологическими эффектами.

Открытие новых ведущих препаратов, которые в будущем могут стать компонентами идеальных лекарств.

Биологические ответы, используемые в исследованиях QSAR:

- Исследование аффинности - Возможности связывания субстрата с рецепторами.

- Коэффициенты скорости - ассоциация, диссоциация

- Коэффициент ингибирования: IC50, показатели ингибирования ферментов

- Фармакокинетические параметры: всасывание, распределение, метаболизм, выведение.

Данные о биологической активности in vitro и in vivo

- Фармакодинамические свойства лекарств - Взаимоотношения лекарство-рецептор

- параметры токсического воздействия

С 1960 года для выполнения анализа QSAR использовались два разных метода:

- Ханш и Фудзита

- Фри и Уилсон (аддитивная модель)

**Метод анализа Ханша:**

Между биологической активностью гомологичных веществ и их физико-химическими свойствами существует функциональная связь, которая выражается следующей формулой:

**Биологический эффект = f (гидрофобный) + f (электронный) + f (стерический) + c (коэффициент)**

Математическое определение:

**журнал 1 / С =ƒч (х) ч + ƒе (х) е + ƒс (х) с + с**

здесь,

ƒh(x)h - Гидрофобные (липофильные) свойства

ƒe (x) e - Электронные свойства

ƒs(x)s - Стерические свойства

в - Коэффициент корреляции

log 1 / C - обратный логарифм биологического эффекта, указывающий дозы при C = I50, LD50, ED50 или молярных концентрациях MIC.



**Формула Хэммета.**

Формула Гаммета - изменение суммы реакционных свойств одной реакции коррелирует с изменением суммы свойств другой реакции.

С аналитической точки зрения формула выражается так



Здесь,

k - коэффициент скорости двух реакций;

ρ - параметр чувствительности к изменению заменителя реакции;

σ - параметр заменителя.

**Молекулярные дескрипторы** - числовые значения, характеризующие молекулу или химическое вещество. Его формы:

Дескрипторы фрагментов - характеризуют отдельные фрагменты в структуре вещества.

Физико-химические дескрипторы - это числовые значения, полученные путем моделирования физико-химических свойств химических веществ. Используется как дескриптор: липофильный (LogP), молярная рефракция, молекулярная масса, дескрипторы водородных связей, молекулярный объем, молекулярная поверхность.

Квантово-химические дескрипторы - полученные в результате квантово-химических расчетов. являются числовыми значениями.

Дескрипторы молекулярного поля представляют собой рассчитанное численное значение энергии связи атома образца, помещенного в клетку исследуемого вещества.

Коэффициенты замещения представляют собой числовые величины, объединяющие коэффициенты скорости химических реакций с коэффициентом химического равновесия.

Дескрипторы фармакофоров представляют собой числовые значения возможности присутствия фармакофорных групп в составе различных анализируемых молекул.

Дескрипторы молекулярного сходства представляют собой числовые значения, указывающие на сходство изучаемого вещества с известным веществом.

**Методы построения моделей «структура-деятельность»**

*Методы, используемые при решении регрессионных задач:*

1. [Многочисленные](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A0%D0%B5%D0%B3%D1%80%D0%B5%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B9_%D0%B0%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D0%B8%D0%B7) линейная регрессия
2. Метод частично малых квадратов ([Частичные наименьшие квадраты - PLS](https://en.wikipedia.org/wiki/Partial_least_squares_regression%22%20%5Co%20%22en%3APartial%20least%20squares%20regression))
3. Искусственные нейронные сети
4. Регрессия на векторах
5. [Случайный](https://ru.wikipedia.org/wiki/Random_forest) лесной метод
6. K - метод близких соседей

*Для решения задач двухклассовой (многоклассовой) классификации:*

1. Метод байесовской классификации
2. Линейный дискриминантный анализ ([Линейный дискриминантный анализ - LDA](https://en.wikipedia.org/wiki/Linear_discriminant_analysis%22%20%5Co%20%22en%3ALinear%20discriminant%20analysis))
3. Искусственные нейронные сети
4. Векторный метод
5. Метод случайного леса
6. [Закрывать](https://ru.wikipedia.org/wiki/Random_forest) метод соседей K

*Чтобы решить задачи классификации одного класса:*

1. Автокодированная нейронная сеть
2. Векторный метод (1-SVM)

 Интернет-ресурсы, позволяющие строить новые модели структура-деятельность:

[Химическое моделирование онлайн (OCHEM)](http://ochem.eu/) - как информационно-вычислительный ресурс, имеет базу данных органических соединений через веб-интерфейс, обеспечивает ее постоянное обновление, имеет широкий набор молекулярных дескрипторов, используется для прогнозирования новых веществ.

[Чембенч](http://chembench.mml.unc.edu/) - ресурс, предоставляющий возможность построения моделей структура-деятельность и возможности прогнозирования.

**Примеры прогнозирования физико-химических свойств органических веществ:**

1. Физические свойства веществ с отдельными малыми молекулами
	1. [Температура кипения (Ткв)](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D0%B5%D0%BC%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B0%D1%82%D1%83%D1%80%D0%B0_%D0%BA%D0%B8%D0%BF%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F)
	2. [Критический](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D1%80%D0%B8%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D1%82%D0%B5%D0%BC%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B0%D1%82%D1%83%D1%80%D0%B0) температура (Ткр)
	3. Заболачивание
	4. Давление насыщенного пара
	5. Утечка
	6. Индикатор поломки
	7. Температура [плавления](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D0%B5%D0%BC%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B0%D1%82%D1%83%D1%80%D0%B0_%D0%BF%D0%BB%D0%B0%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F) (пот)
	8. Показатели времени удерживания газовой хроматографии
	9. Функция полярности
	10. Энтальпия сублимации
2. Физические свойства низкомолекулярных веществ в зависимости от условий
	1. Температуры кипения углеводородов в зависимости от давления
	2. Динамическая вязкость углеводородов в зависимости от температуры
	3. Плотность углеводородов в зависимости от температуры
3. Спектроскопические свойства
	1. Симметричные полосы поглощения цианинового красителя
	2. 1H Химическое смещение в спектрах ЯМР
	3. 13С Химическое смещение в спектрах ЯМР
	4. 31P Химическое смещение в спектрах P ЯМР
4. Физико-химические свойства малых молекул
	1. Октановые числа углеводородов
	2. Коэффициент ионизации (кислотность и щелочность)
5. Физические свойства, обусловленные межмолекулярными взаимодействиями разных типов молекул
	1. Водный раствор (LogSw)
	2. Коэффициент распределения в смеси н-октанол/вода [(ЛогП)](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9B%D0%B8%D0%BF%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C%22%20%5Co%20%22%D0%9B%D0%B8%D0%BF%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C)
	3. Вода и [плюроник](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%BB%D1%8E%D1%80%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D0%BA%D0%B8%22%20%5Co%20%22%D0%9F%D0%BB%D1%8E%D1%80%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D0%BA%D0%B8) Коэффициент распределения низкомолекулярных веществ между мицеллами Р85
	4. Энергия сольватации различных растворителей органических веществ
6. Реакционные свойства органических веществ
	1. Коэффициент кислотного гидролиза сложных эфиров
7. Физические свойства поверхностно-активных веществ
	1. Критическая концентрация образования примера
	2. Температура размытия
8. Физические и физико-химические свойства полимеров
	1. Температура остекления
	2. Показатель преломления полимеров
9. Физические свойства ионных растворов
	1. Температура плавления

**Прогнозирование фармакокинетических свойств веществ**

1. Фармакокинетические свойства
	1. Гематоэнцефалические барьерные свойства
	2. Скорость через кожу
2. Метаболизм
	1. Ароматическое гидроксилирование во время метаболизма цитохрома Р450
3. Токсичность
	1. Канцерогенность
	2. Эмбриотоксичность

**Прогноз биологической активности органических веществ**

1. Спектр биологической активности
2. Не относятся к фармакологическим группам