

Lenka Skálová
a kolektiv

METABOLISMUS
LÉČIV
A JINÝCH
XENOBIOTIK

Metabolismus léčiv a jiných xenobiotik

Lenka Skálová a kolektiv

Recenzovali:

prof. RNDr. Zdeněk Dvořák, Ph.D.

doc. MUDr. Alena Stoklasová, CSc.

Autorský kolektiv:

doc. PharmDr. Iva Boušová, Ph.D.

RNDr. Miroslav Machala, CSc.

Ing. Petra Matoušková, Ph.D.

prof. PharmDr. Petr Pávek, Ph.D.

RNDr. Radka Podlipná, Ph.D.

prof. RNDr. Lenka Skálová, Ph.D.

doc. RNDr. Pavel Souček, CSc.

PharmDr. Hana Svobodová, Ph.D.

prof. Ing. Barbora Szotáková, Ph.D.

doc. PharmDr. František Trejtnar, CSc.

prof. RNDr. Jan Vondráček, Ph.D.

prof. Ing. Vladimír Wsól, Ph.D.

Vydala Univerzita Karlova

Nakladatelství Karolinum

jako učební text pro FaF UK v Hradci Králové

Sazba autoři

Druhé, upravené a rozšířené vydání

© Univerzita Karlova, 2017

© Lenka Skálová a kolektiv, 2017

ISBN 978-80-246-3733-4

ISBN 978-80-246-3762-4 (online : pdf)



Univerzita Karlova
Nakladatelství Karolinum 2018

www.karolinum.cz
ebooks@karolinum.cz

Obsah

1. Úvod	5
2. Xenobiotika a jejich osud v organismu (<i>L. Skálová, H. Svobodová</i>)	7
3. Vztah struktury xenobiotika a jeho metabolismu (<i>L. Skálová</i>)	13
4. Přehled základních biotransformačních reakcí xenobiotik (<i>L. Skálová</i>)	15
5. Enzymy metabolizující xenobiotika	22
5.1 Enzymy 1. fáze biotransformace	22
5.1.1 Cytochromy P450 (<i>L. Skálová</i>)	22
5.1.2 Flavinové monooxygenasy a další oxidasy xenobiotik (<i>L. Skálová</i>)	35
5.1.3 Reduktasy xenobiotik (<i>V. Wsól</i>)	40
5.1.4 Hydrolasy xenobiotik (<i>B. Szotáková</i>)	49
5.2 Konjugační enzymy	59
5.2.1 Glukurodinace (<i>L. Skálová</i>)	60
5.2.2 Konjugace s glutathionem (<i>I. Boušová</i>)	64
5.2.3 Sulfonace (<i>L. Skálová</i>)	70
5.2.4 Konjugace s aminokyselinami (<i>L. Skálová</i>)	73
5.2.5 Acetylace (<i>L. Skálová</i>)	75
5.2.6 Methylace (<i>L. Skálová</i>)	78
5.3 Přenašeče (transportéry) xenobiotik (<i>P. Pávek, F. Trejtnar</i>)	81
6. Regulace enzymů metabolizujících xenobiotika	93
6.1 Inhibice a její důsledky (<i>B. Szotáková</i>)	93
6.2 Indukce biotransformačních enzymů a lékových transportérů (<i>B. Szotáková</i>)	97
6.2.1 Indukce a její důsledky (<i>B. Szotáková</i>)	97
6.2.2 Nukleární receptory PXR, CAR, GR (<i>P. Pávek</i>)	98
6.2.3 Ah-receptor (<i>J. Vondráček, M. Machala</i>)	105
6.3 Epigenetické regulace biotransformačních enzymů a transportérů (<i>P. Matoušková</i>)	112
7. Faktory ovlivňující metabolismus xenobiotik	120
7.1 Interindividuální faktory	121
7.1.1 Mezdruhové rozdíly (<i>B. Szotáková</i>)	121
7.1.2 Genový polymorfismus (<i>B. Szotáková</i>)	123
7.1.2.1 Hlavní polymorfní enzymy metabolizující xenobiotika	125
7.1.2.2 Metody studia genových polymorfismů	131
7.1.2.3 Význam genetických polymorfismů enzymů metabolizujících léčiva u nádorových onemocnění (<i>P. Souček</i>)	132

7.1.3 Vliv pohlaví (<i>B. Szotáková</i>)	136
7.2 Intraindividuální faktory (<i>B. Szotáková</i>)	137
8. Extrahepatální metabolismus (<i>B. Szotáková</i>)	142
8.1 Střevní mikrobiota a metabolismus xenobiotik (<i>H. Svobodová</i>)	145
9. Význam enzymů metabolizujících léčiva v lékové rezistenci (<i>L. Skálová</i>)	149
10. Základní mechanismy toxicity cizorodých látek (<i>J. Vondráček, M. Machala</i>)	151
11. Metabolismus cizorodých látek u rostlin (<i>R. Podlipná</i>)	156
12. Seznam zkratk	167

1. Úvod

Všechny živé organismy se neustále dostávají do kontaktu s xenobiotiky, tj. s cizorodými látkami, které neslouží organismu ani jako zdroj energie, ani pro syntézu biomolekul. Typickými xenobiotiky jsou léčiva, potravinová barviva a aditiva, kosmetické přípravky a kontaminanty životního prostředí. Každé xenobiotikum, ať už je přijaté záměrně či nechtěně, představuje pro organismus potenciální zátěž a nebezpečí. Proto mají organismy vyvinuté systémy, kterými xenobiotika metabolizují. Obecným principem metabolismu xenobiotik je změna struktury xenobiotika s cílem omezit jeho vstup do dalších orgánů a tkání, snížit jeho potenciální toxicitu a usnadnit jeho eliminaci. Změnou struktury xenobiotika vznikají v organismu nové látky (metabolity), které mají odlišné fyzikálně-chemické vlastnosti, jinou biologickou aktivitu a jiné chování v organismu. Identifikace vznikajících metabolitů je nezbytná u každého léčiva a potravinového aditiva a velmi prospěšná u dalších xenobiotik, se kterými lidé (a další organismy) mohou přijít do kontaktu. Poznání enzymů, které jsou za metabolismus xenobiotik zodpovědné, a faktorů, které tyto enzymy ovlivňují, má velký význam pro předpověď nežádoucích účinků a interakcí i pro eventuální cílené využití metabolismu např. pro aktivaci pro-léčiv či enzymovou detoxikaci kontaminantů životního prostředí.

Cílem předkládaného textu je poskytnout základní informace o významu studia metabolismu léčiv a jiných xenobiotik, o metabolických přeměnách xenobiotik, o hlavních enzýmech, které xenobiotika metabolizují, a o faktorech, které tento metabolismus ovlivňují. Primárně je text koncipován jako studijní materiál pro studenty Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy. Věříme však, že může být dobrým zdrojem základních informací pro studenty i pracovníky z jiných medicínsko-biologických oborů.

Autoři se při sepisování této učebnice řídili konzervativním pravopisem při psaní názvů chemických sloučenin (např. xanthin, ether a methyl) a progresivním pravopisem u obecně používaných pochodů (difuze, apoptóza atd.). V textu používají název sulfonace, což je novější označení pro sulfataci. Zkratky názvů proteinů jsou uvedeny obyčejným písmem a názvy genů kurzívou.

Poděkování

Autoři tímto děkují nestorkám české xenobiochemie prof. RNDr. Evě Kvasničkové, CSc., a prof. RNDr. Marii Stiborové, CSc., za jejich vědecké zapálení a nezměrné nadšení, jež autory dovedlo ke studiu metabolismu léčiv i motivovalo k sepsání této práce.

Zvláštní poděkování patří paní Aleně Pakostové za všestrannou technickou pomoc při přípravě této učebnice.

2. Xenobiotika a jejich osud v organismu

Organismus je otevřeným systémem, který přijímá velké množství látek ze svého okolí. Většina přijatých látek slouží organismu jako zdroj energie nebo jako „stavební materiál“ pro tvorbu sloučenin organismu vlastních. Tyto látky se nazývají **eobiotika**. Do skupiny eobiotik patří z okolí přijaté živiny, voda, vzduch, minerály, vitaminy a všechny látky organismu vlastní.

Některé látky vstupující do organismu však nemají žádnou fyziologickou funkci, tj. neslouží ani jako zdroj energie, ani pro výstavbu endogenních látek. Tyto cizorodé látky se označují jako **xenobiotika**. Xenobiotika jsou látky jak přírodního, tak i syntetického původu. Velké množství přírodních cizorodých látek se vyskytuje v naší potravě (rostlinná barviva, aromatické látky atd.) i v přírodních léčivých či kosmetických přípravcích. i některé polutanty jsou přírodního původu (např. sopečný prach), mnohem více jsou však v našem prostředí zastoupeny kontaminanty syntetické (agrochemikálie, průmyslové zplodiny atd.).

Syntetického původu je také velké množství léčiv, kosmetických přípravků a potravinových aditiv. Xenobiotika lze kromě původu (přírodní vs. syntetická) dělit dle dalších kritérií: dle chemické struktury (např. polychlorované bifenyly, polycyklické aromatické uhlovodíky, organokovové sloučeniny, polyfenoly), skupenství či dle cílového orgánu, na který působí. Dalšími možnostmi dělení xenobiotik jsou míra jejich toxicity (od látek vysoce toxických po látky netoxické), způsob přijetí xenobiotik (záměrné vs. neúmyslné pozření) a cesta expozice (xenobiotika ve vzduchu, ve vodě, půdě, pracovním prostředí). Používaná je i klasifikace xenobiotik podle způsobu jejich použití. Na základě této klasifikace se rozlišuje několik skupin, jako jsou léčiva, návykové látky, kosmetické přípravky, potravinářské přísady a kontaminanty, nenutriční složky potravy, pesticidy, toxiny a průmyslové chemikálie, kam patří např. rozpouštědla, produkty spalování a kovy.

Léčiva mají kromě terapeutického efektu, který je hlavně náplní farmakologie, i toxický efekt a vždy je nutné zvážit prospěch daného léčiva a jeho potenciální riziko. Použití léčiv s úzkým terapeutickým indexem (tj. úzká hranice mezi terapeutickým a toxickým efektem) je opodstatněné u závažných onemocnění, kde nejsou bezpečnější léčiva k dispozici. Nežádoucími účinky léčiv může být karcinogeneze (př. protinádorová léčiva), teratogeneze (př. thalidomid), krevní malignity (př. methotrexát, methyldopa) či dermatitidy (př. topické kortikosteroidy). **Návykové látky** na rozdíl od léčiv nemají terapeutickou funkci, nebo ji mají, ale jsou užívány ve vyšších dávkách, než je potřeba k terapii. Zahrnují látky tlumící či stimulující cen-

trální nervovou soustavu, opioidy a halucinogeny. Kromě samotného užívání návykových látek je nepříznivé i to, že tyto látky jsou často syntetizovány v nelegálních laboratořích bez kontroly kvality a hrozí kontaminace neznámými sloučeninami. Dalším výrazným zdrojem xenobiotik je **kosmetika**. Její používání je však považováno za bezpečné, protože dříve používané karcinogenní a výrazně toxické organokovové sloučeniny, azobarviva a aromatická aminobarviva již nejsou používány. Rovněž absorbované množství xenobiotik z kosmetiky není nijak výrazné.

Jeden z hlavních zdrojů cizorodých sloučenin v lidském prostředí představují **potravinářská aditiva**. Přísady mohou být jak přírodního původu, tak syntetického. i když jsou látky přírodní, často jsou použity v jiné formě, než se přirozeně vyskytují (např. ve směsi přirozeného a nepřirozeného optického či geometrického izomeru, nebo jako soli a estery s jinými sloučeninami). Obecně jsou přísady v potravinách považovány za bezpečné a bez chronické toxicity, i když u mnohých z nich chybí dostatečné údaje o jejich vlivu při dlouhodobé, v podstatě téměř každodenní, expozici. Aditiva se do potravin přidávají za mnohými účely: ke konzervaci se používají látky s antibakteriálními, antifungálními či antioxidačními účinky, další látky mění chuť, barvu, či vůni, jiné slouží jako stabilizátory. Na rozdíl od aditiv, která se do potravin přidávají záměrně, se **kontaminanty do potravin** dostávají neúmyslně. Mohou být syntetického či přírodního původu, k nimž patří toxické metabolity mikroorganismů jako enterotoxiny nebo mykotoxiny. Nejčastějšími mykotoxiny jsou aflatoxiny produkované rodem *Aspergillus* spp. Syntetické kontaminanty pochází z průmyslového zpracování, obalových materiálů či dalších často používaných látek (stabilizátory polymerů, změkčovadla, čisticí a dezinfekční prostředky). Potravinu mohou být také kontaminovány veterinárními léčivými či látkami vznikajícími až v průběhu přípravy jídla. Aromatické uhlovodíky se dostávají do masa a ryb grilováním na dřevěném uhlí či jejich konzervací uzením. Kromě záměrně přidaných aditiv a kontaminantů může potrava obsahovat **další látky bez nutriční hodnoty**. Jedná se o přirozeně se vyskytující látky v určitých typech potravin, nejčastěji v ovoci, zelenině, nápojích i bylinkách. Mnohým z těchto látek se říká bioaktivní složky potravy, protože se jedná o látky s prokázanými pozitivními účinky na lidský organismus. Narůstající evidence o blahodárných účincích vedla k tomu, že lidé mají větší snahu dostávat je do svého organismu. Proto jsou tyto látky součástí řady potravních doplňků, které obsahují extrakty rostlin či izolované účinné látky nebo jejich směsi. Jelikož přípravky obsahují tyto látky v poměrně vysoké koncentraci, která často řádově překračuje jejich běžný příjem, je nutné mít na paměti, že mohou mít i potenciálně neblahý vliv, obzvláště při současném podání s dalšími léčivými.

Příkladem bioaktivních složek potravy mohou být katechiny, anthokyanidiny a isoflavony patřící do flavonoidů, které se vyznačují polyfenolickou strukturou.

Rozsáhlou skupinu xenobiotik tvoří **pesticidy**, látky využívané převážně v zemědělství proti různým škůdcům. Důležitými skupinami jsou insekticidy proti hmyzu, herbicidy proti plevelu a fungicidy proti plísním. Kromě toho existují látky ke kontrole roztočů (akaricidy), červů a hlístic (nematocidy), měkkýšů (moluskocidy) a hlodavců (rodenticidy). Hlavním rizikem těchto látek je znečištění životního prostředí, jejich rozšíření do vzdálenějších oblastí a vstup do potravního řetězce. Problémová je zejména jejich perzistence v prostředí a potenciál pro bioakumulaci. Kromě pesticidů jsou významnými xenobiotiky pocházejícími z průmyslu **rozpouštědla, produkty spalování, kovy, detergenty, bělicí prostředky a ropné produkty**. Tyto chemikálie přispívají ke znečištění životního prostředí a mohou představovat přímé ohrožení nejen v pracovním prostředí, kde jsou produkovány či využívány, ale i v domácnostech. Kovy zase našly uplatnění kromě průmyslu i v zemědělství a v medicíně. Ačkoli jsou hladiny xenobiotik v prostředí obvykle kontrolovány přípustnými limity, při dlouhodobé expozici mohou být škodlivé. Příkladem jsou polycyklické aromatické uhlovodíky, které vznikají neúplným spalováním organických materiálů (dřevo, uhlí, ropa, tabák) a jsou karcinogenní stejně jako řada kovů. Kovy dále ovlivňují biochemické pochody (aktivují/ inhibují enzymy), subcelulární orgány a membrány, což může vést k poškození řady soustav a orgánů. Kromě chronické expozice se mohou u průmyslových xenobiotik objevit i případy akutní toxicity v důsledku nehod.

Přírodní zdroj xenobiotik představují **toxiny**. Jsou produkovány živými organismy jako metabolické produkty, které slouží k obraně, nejčastěji k odpuzování či zabíjení nepřítelů. Mohou být klasifikovány dle řady kritérií, nejběžnějším je klasifikace na základě jejich zdroje. Mikrobiální toxiny zahrnují nejznámější toxické látky, jako je tetanotoxin, botulotoxin a difterický toxin. z mykotoxinů jsou rozšířené aflatoxiny, z nichž aflatoxin B1 je po metabolické aktivaci v organismu karcinogenní. Nebezpečí toxinů z řas je v jejich akumulaci v rybách, měkkýších a korýších. Tyto toxiny se také na rozdíl od mikrobiálních toxinů nedeaktivují zvýšenou teplotou. z rostlin rovněž pochází řada toxinů, některé z nich jsou zneužívanými návykovými látkami (kofein, kokain, nikotin, morfin a kanabinoidy). Mezi živočišnými toxiny lze nalézt enzymy, neurotoxické a kardiotoxické peptidy, proteiny, biogenní aminy, alkaloidy, glykosidy, terpeny. Příkladem je tetrodotoxin z ryb (čterzubci) či hadí jedy. Toxiny se do organismu mohou dostat v důsledku kontaminace potravy, neúmyslného požití jedovaté rostliny či živočicha, či kousnutím nebo uštknutím. Řada toxinů našla i své využití, např. jako antibiotika.

Z výše uvedeného výčtu je patrné, že člověk může být vystaven řadě xenobiotik. Samotná expozice však ještě neznamená, že se projeví jejich účinek. Nutné totiž je, aby se tyto látky dostaly do těla. Látky při vstupu do organismu a cestě organismem musí překonávat řadu bariér. V rámci působení látek v organismu rozlišujeme dvě fáze. První fází je (farmako/toxiko)kinetická fáze, která zahrnuje absorpci, distribuci, akumulaci, metabolismus (biotransformace a transport látek a jejich metabolitů) a exkreci xenobiotik z organismu. Druhá fáze se týká interakcí látky či jejího metabolitu s cílovou strukturou na povrchu či uvnitř buňky a označuje se jako (farmako/toxiko)dynamická fáze. Všechny kinetické i dynamické procesy probíhají na molekulárně buněčné úrovni. Tyto procesy mohou být ovlivněny fyzikálně-chemickými a chemickými vlastnostmi xenobiotika a strukturou buněk, zejména vlastnostmi a funkcí membrán.

Cizorodé látky se do organismu dostávají nejčastěji gastrointestinálním traktem, dýchacími cestami, v menší míře kůží. z gastrointestinálního traktu procházejí samovolnou difúzí přes mebrány lipofilní xenobiotika, aktivně jsou absorbována xenobiotika strukturně připomínající některé živiny (např. 5-fluorouracil, methyldopa). Dýchacím traktem vstupují do organismu těkavé látky a aerosoly. Velmi lipofilní sloučeniny mohou prostupovat do organismu i kůží.

Absorbované xenobiotikum se dostává do tělní cirkulace a je distribuováno v organismu. Distribuce cizorodé látky v organismu závisí na jejích fyzikálně-chemických vlastnostech (zejména na ionizaci a lipofilitě), které určují např. její vazebnost na plasmatické bílkoviny, tkáňové proteiny či deponaci v tukové tkáni. Xenobiotika jsou nejčastěji z živočišného organismu eliminována močí nebo fekáliemi. Některé cizorodé látky mohou být vyloučeny z těla potem nebo dechem, nezanedbatelná může být eliminace některých látek mateřským mlékem.

Obecně představuje xenobiotikum pro organismus potenciální riziko, protože může interagovat s endogenními látkami a narušit fyziologické pochody. Jaké jsou možnosti obrany?

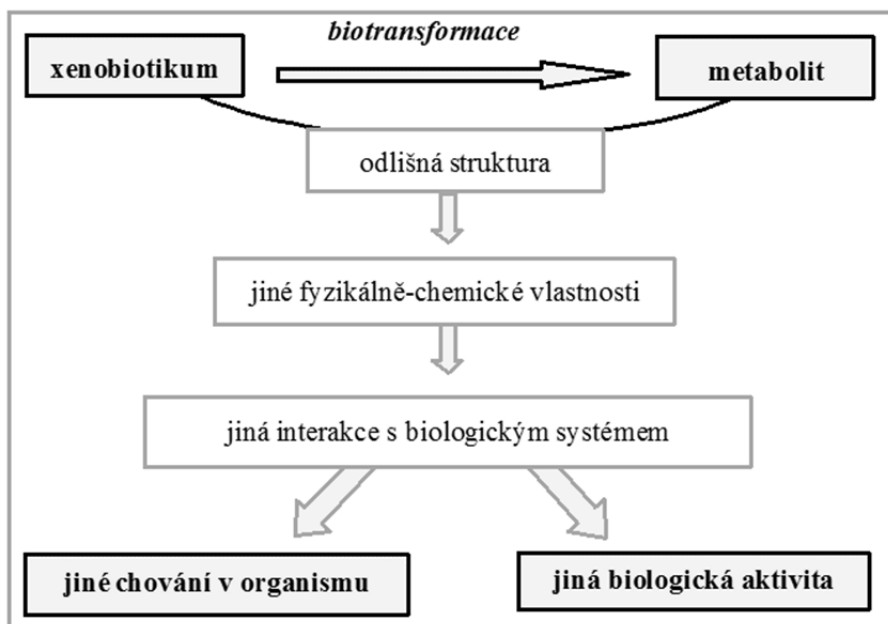
- 1) Omezení vstupu
- 2) Omezení biologické aktivity a toxicity
- 3) Urychlení eliminace

Vstup xenobiotik je omezen různými bariérami (kůže, membrány, hematoencefalická bariéra). Mnoho cizorodých látek neprojde kůží, ani nemůže prostoupit střevní nebo plicní mukózou. Pasivní ochranný systém však nedokáže zabránit vstupu lipofilních sloučenin, které procházejí přes membrány samovolnou difúzí a takto pronikají do organismu.

Velký význam v obraně před takovými potenciálně nebezpečnými látkami mají **enzymy metabolizující xenobiotika**, tj. transportní proteiny a biotransformační enzymy. Transportní proteiny v plasmatických membránách významně regulují prostup xenobiotik do různých orgánů a tkání. Například transportní proteiny ve střevní stěně aktivně „vyhazují“ xenobiotika, která pronikla difúzí do střevní buňky, zpět do lumen střeva, a tak omezují vstup lipofilních látek do organismu. Biotransformační enzymy mění chemickou strukturu xenobiotika s cílem omezit jeho vstup do dalších tkání a orgánů, omezit jeho interakci s biomakromolekulami a urychlit jeho eliminaci. Vzniklý metabolit tak bývá většinou hydrofilnější než parentní látka. Bývá také lépe rozeznatelný pro transportní a exkreční systémy, čímž většinou dochází k urychlení eliminace. Ta lipofilní xenobiotika, která nepodléhají biotransformaci, jsou z organismu jen obtížně eliminována a zůstávají v organismu deponována nejčastěji v tukové tkáni. Velmi reaktivní xenobiotika či reaktivní metabolity se také obtížně eliminují, protože vytvářejí kovalentní vazby s biomakromolekulami.

Míra i způsob absorpce, distribuce, metabolismu i eliminace každého xenobiotika v organismu závisí na struktuře xenobiotika a na enzymové výbavě organismu. Nejen samotná struktura xenobiotika, ale i afinita a aktivita příslušných transportních proteinů a biotransformačních enzymů určuje, jaké množství xenobiotika do organismu vstoupí, jak bude distribuováno, biotransformováno i eliminováno.

Osud xenobiotika v organismu je také rozhodující pro biologický účinek xenobiotika v organismu. Míra absorpce, distribuce, metabolismu a eliminace určuje, jaké množství xenobiotika a na jak dlouhou dobu může reagovat s příslušnými receptory či jinými makromolekulami. Biotransformační enzymy, měnící chemickou strukturu xenobiotika, nejen snižují koncentraci přijatého xenobiotika v celém organismu a/nebo v určité tkáni, ale vytvářejí v organismu další xenobiotické sloučeniny. Činností biotransformačních enzymů vzniká z původně přijatého xenobiotika nová sloučenina s odlišnou chemickou strukturou, tzv. **metabolit**. Protože metabolit má jinou strukturu než původní (parentní) látka, má obecně i jiné fyzikálně-chemické vlastnosti, a tudíž lze očekávat i odlišnou interakci s biologickým systémem. Parentní látka a metabolit se obecně odlišují jak ve své biologické aktivitě, tak ve svém chování v organismu. V případě léčiv hovoříme o odlišném farmakodynamickém účinku i farmakokinetickém chování léčiva a jeho metabolitů.



Studium struktury a vlastností metabolitů je nezbytnou součástí preklinického výzkumu každého potenciálního léčiva. Úkolem tzv. **biotransformační studie** je identifikovat hlavní metabolity a stanovit jejich toxicitu, biologickou aktivitu, event. farmakokinetiku. Rovněž je důležité zjistit, které enzymy tvorbu hlavních metabolitů katalyzují, a také to, zda léčivo či jeho metabolity některé biotransformační enzymy neovlivňují (neinhibují či neindukují), aby se odhalily případné interakce s jinými současně či následně podanými léčivy.

Použitá literatura

Hodgson, E.: *a textbook of modern toxicology. Classes of Toxicants: Use Classes*. Third edition. Hoboken: John Wiley & Sons, 2004.

Jovdijová, A. – Bencko, V.: Potential risk of exposure to selected xenobiotic residues and their fate in the food chain – part I: Classification of xenobiotics. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 17: 183–192, 2010.

3. Vztah struktury xenobiotika a jeho metabolismu

Stejně jako všechny ostatní interakce xenobiotik s biologickým systémem je metabolismus xenobiotik závislý na jejich chemické struktuře. Zatímco pasivní procesy jako absorpce a distribuce jsou nejvíce determinovány lipofilitou a velikostí molekul, metabolismus je významně ovlivňován všemi aspekty molekulární struktury včetně geometrických a elektrochemických vlastností. Lipofilita, distribuce elektronů a ionizace hrají zásadní úlohu při vazbě xenobiotika na transportní systémy a biotransformační enzymy. Elektrochemické vlastnosti, konfigurace a konformace xenobiotika jsou určující pro vlastní enzymovou katalýzu. Někdy i velmi malá změna ve struktuře xenobiotika může být příčinou zcela zásadní změny v metabolismu xenobiotika. Proto i strukturně podobné látky mohou mít značně odlišné metabolické cesty.

Velký význam přesné prostorové struktury xenobiotika pro interakci s biotransformačními enzymy a transportními systémy dokládají rozdíly nalezené v metabolismu chirálních látek.

Jako **chirální** se označuje takový objekt, který není totožný se svým zrcadlovým obrazem, nemá střed ani rovinu symetrie. u organických látek platí, že chirální látky obsahují aspoň jedno chirální centrum (většinou atom uhlíku se čtyřmi různými substituenty). Sloučenina s jedním chirálním centrem existuje ve dvou formách, nazývaných **enantiomery**, které jsou vzájemnými zrcadlovými obrazy. Enantiomery mají shodné fyzikální i chemické vlastnosti s výjimkou těch, které vyplývají z interakce s jinými chirálními faktory (kruhově polarizované světlo, adsorpce na chirálních nosičích, reakce s chirálními činidly).

Organismus jako celek, i prakticky všechny jeho složky (buňky, receptory, makromolekuly), představují chirální, asymetrické prostředí. Enantiomery xenobiotika tedy s biologickým systémem interagují odlišně. Obecně tedy lze u enantiomerů předpokládat rozdílnou biologickou aktivitu i rozdílné chování (absorpci, distribuci, metabolismus i eliminaci). Pokud enzym (makromolekula či jiný biologický systém) upřednostňuje pro interakci jeden z enantiomerů více než druhý, označujeme tuto vlastnost jako stereoselektivitu. Biotransformační enzym je tedy **stereoselektivní**, pokud přednostně využívá jako substrát jeden z enantiomerů xenobiotika. Transportní protein se chová stereoselektivně, pokud jeden z enantiomerů transportuje ochotněji než ten druhý. Při některých biotransformačních reakcích vzniká ve sloučenině nové chirální centrum, vznikají tedy dva enantiomery produktu. Pokud je při biotransformaci tvořen jeden enantiomer produktu ve větší míře než druhý, reak-

ce je označována jako **stereospecifická**. Stereospecifita tedy označuje schopnost enzymu specificky (přednostně) tvořit jeden z enantiomerů produktu.

Studium chirálních aspektů metabolismu je velmi významné u léčiv, protože mnoho léčiv obsahuje ve své molekule chirální centrum/centra, a vyskytují se proto ve dvou či více enantiomerních formách. Rozdílné enantiomery téhož léčiva mají většinou nejen rozdílný farmakodynamický účinek, ale i rozdílnou farmakokinetiku. u většiny chirálních léčiv je jeden z enantiomerů farmakologicky výhodnější (např. účinnější) než druhý. Proto sílí v posledních dvou desetiletích snaha o vývoj léků obsahujících pouze jeden čistý enantiomer léčiva.

Výzkum vztahů mezi strukturou xenobiotika a jeho metabolismem je velmi důležitý pro designování nových léčiv i odhad potenciálních rizik lékových interakcí i interakcí léčiv s jinými xenobiotiky v potravě či životním prostředí. Strukturální obměnami potenciálního léčiva je možno docílit změny jeho metabolismu.

Metabolická stabilizace, částečně či úplně omezující biotransformaci, je žádoucí u léčiv s příliš rychlou deaktivací a eliminací. Lze jí docílit nahrazením labilní funkční skupiny skupinou méně reaktivní (např. záměna labilní esterové vazby za amidovou) nebo chráněním obvyklého místa ataku biotransformačního enzymu vhodnou substitucí (např. ochrana aromatického kruhu před hydroxylací pomocí substituce silně elektrofilními skupinami jako CF_3 , SO_3^-).

Zvýšení určité metabolické přeměny je cílem u tzv. proléčiv, která jsou podávána v neaktivní formě a stávají se aktivní teprve po určité metabolické přeměně. Hlavní motivací pro designování proléčiv bývá lepší stabilita, biologická dostupnost, orgánová či buněčná selektivita, delší doba působení nebo omezení nežádoucích účinků. Proléčiva spojená s nosičem (polymer, peptid, protilátka atd.) se aktivují enzymovou nebo neenzymovou hydrolyzou. Jako bioprekurzory bývají označována proléčiva metabolicky aktivovaná oxidací, redukcí či cyklizací v cílové tkáni.

K cílené změně směru metabolismu se přistupuje u potenciálního léčiva, ze kterého se tvoří toxický metabolit, nebo u léčiva s úzkým terapeutickým indexem, jehož hlavní biotransformace je katalyzována enzymem s velkou interindividuální variabilitou.

4. Přehled základních biotransformačních reakcí

Metabolismus xenobiotik zahrnuje transportní procesy a biotransformační reakce. Biotransformační reakce bývají rozčleňovány do dvou fází. První fáze biotransformace se označuje jako konverze a zahrnuje hlavně reakce oxidační, redukční a hydrolytické. Během první fáze jsou do struktury xenobiotika vneseny či jsou odkryty funkční skupiny. Druhou fází biotransformace představují reakce konjugační, při kterých xenobiotikum nebo konverzí vzniklý metabolit reaguje s endogenní sloučeninou. Transport xenobiotika a jeho metabolitů bývá označován jako třetí fáze metabolismu xenobiotik.

Tab. 4.1 Základní reakce 1. a 2. fáze biotransformace

1. fáze biotransformace	2. fáze biotransformace
oxidace	glukuronidace
redukce	sulfonace
hydrolýza	methylace
hydratace	acetylace
izomerace	konjugace s glutathionem
	konjugace s aminokyselinami

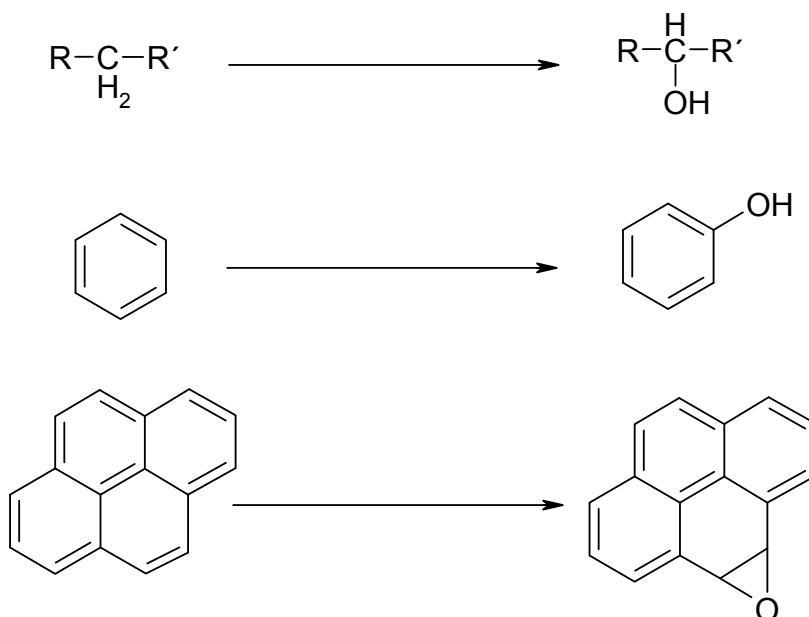
První fáze biotransformace

Oxidace

V aerobních vyšších organismech je velké množství xenobiotik přeměňováno oxidační cestou. Mezi oxidační biotransformace řadíme hydroxylace, dealkylace, oxidační deaminace, oxidační dehalogenace, *N*- a *S*-oxidace, oxidace alkoholů a aldehydů.

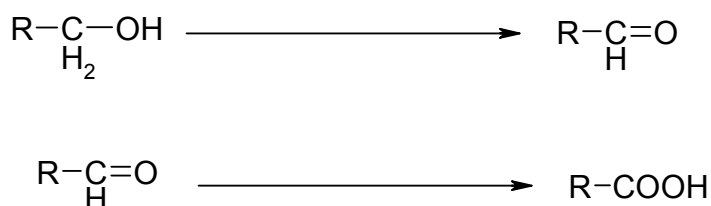
Hydroxylace

Hydroxylace jsou jednou z nejběžnějších biotransformací xenobiotik s alifatickým řetězcem nebo aromatickým kruhem. Vnesením hydroxylové skupiny se snižuje lipofilita xenobiotika a navíc vzniklé hydroxyderiváty mohou snadno podléhat dalším konverzním nebo konjugacím reakcím. V některých případech však vznikají silně reaktivní sloučeniny, které jsou toxičtější než původní xenobiotikum. Příkladem může být tvorba epoxidů polycyklických aromatických uhlovodíků.



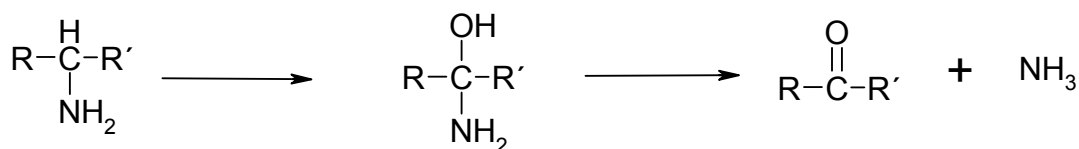
Oxidace alkoholů, aldehydů

Řada různých enzymů je schopna katalyzovat oxidace xenobiotických alkoholů a aldehydů. z alkoholů vznikají aldehydy, z aldehydů pak odpovídající karboxylové kyseliny. Reaktivní xenobiotické aldehydy jsou pro organismus potenciálně toxické.



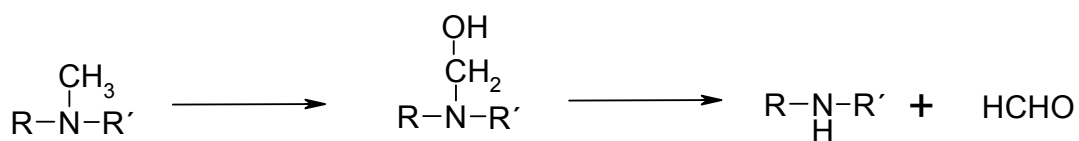
Oxidační deaminace

Aminoskupina primárních aminů může být nahrazena oxoskupinou reakcí označovanou jako oxidační deaminace. Reakce probíhá ve dvou krocích zahrnujících tvorbu nestabilního hydroxylovaného intermediátu. z aminu vzniká příslušný keton a je uvolněn amoniak.



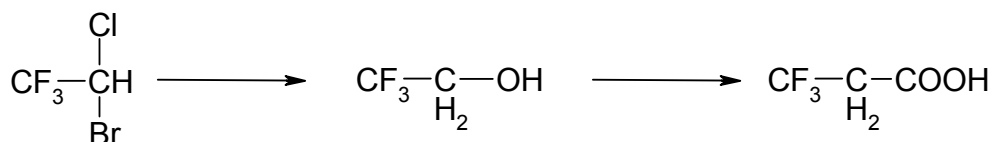
Dealkylace

Dealkylační transformaci podléhají sekundární a terciární aminy nebo xenobiotika obsahující alkoxy- a alkylthiolovou skupinu. Podle heteroatomu nesoucího alkylovou skupinu rozlišujeme *N*-dealkylaci, *O*-dealkylaci a *S*-dealkylaci. Dealkylační reakce probíhá také ve dvou krocích: v prvním kroku je alkylová skupina hydroxylována, v druhém kroku dochází k rozštěpení nestabilního intermediátu za vzniku dealkylovaného produktu a příslušného aldehydu.



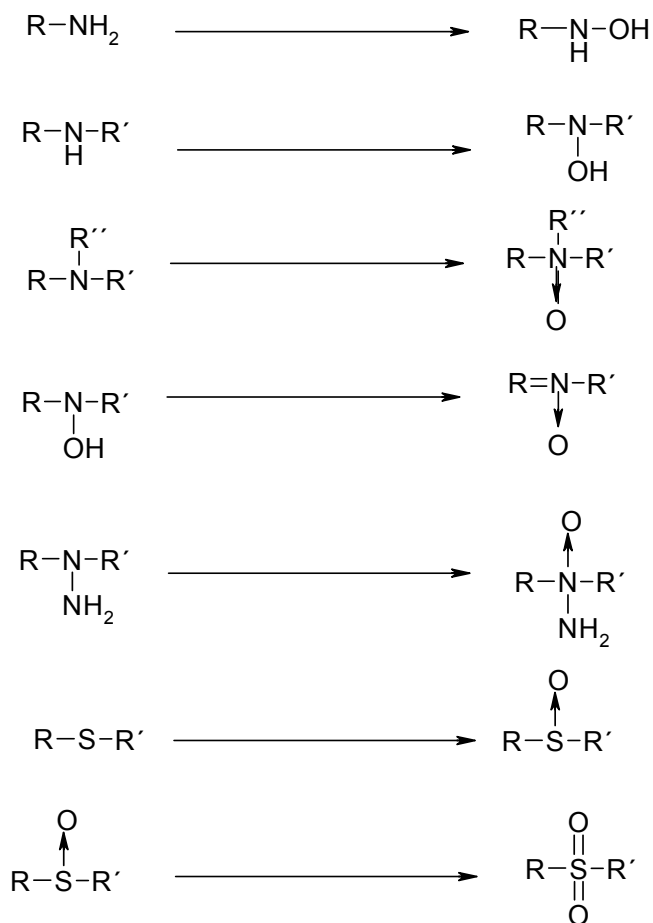
Dehalogenace

Oxidační cestou může být z xenobiotika odstraněn halogen. Např. anestetikum halothan je oxidačně zbaveno chloru i bromu za vzniku alkoholu a následně karboxylové kyseliny.



N-oxidace, S-oxidace

Biotransformační enzymy *N*-oxidují xenobiotické aminy, amidy, iminy, hydraziny i heterocyklické sloučeniny. Xenobiotika obsahující síru mohou podléhat *S*-oxidaci za vzniku sulfoxidů a sulfonů.

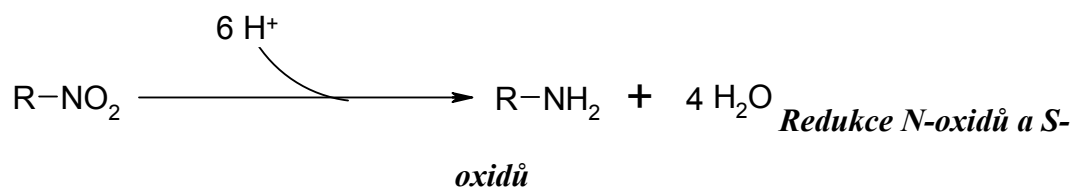


Redukce

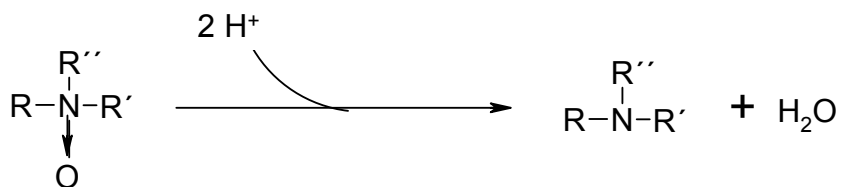
Přestože z kvantitativního hlediska jsou redukční biotransformační reakce méně významné než oxidační, pro určité strukturální typy xenobiotik jsou hlavní metabolickou cestou.

Redukce nitrosloučenin, azosloučenin

Nitrosloučeniny se redukují na příslušné aminy. Aminy také vznikají redukčním rozštěpením azosloučenin.

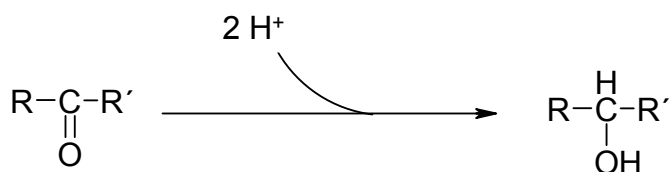


N-oxidy terciárních aminů, organické sulfoxidy a sulfony podléhají v organismu redukci za vzniku příslušných aminů či sulfidů. V některých případech může reakce probíhat i neenzymově.



Redukce karbonylových sloučenin a chinonů

Reaktivní, tudíž potenciálně nebezpečná, xenobiotika s karbonylovou skupinou jsou v organismu redukována velkou škálou enzymů metabolizujících karbonyly. Vzniklé hydroxyderiváty jsou eliminovány nebo podléhají následným konjugacním reakcím. z xenobiotických chinonů vznikají redukcí semichinony a hydrochinony.



Hydrolýza

Estery, epoxidy, amidy, hydrazidy a karbamáty mohou být v organismu biotransformačně hydrolyzovány. Reakce může probíhat i neenzymově, častěji je však katalyzována různými více či méně specifickými hydrolasami. Některé hydrolasy (např. epoxidhydrolasa) jsou schopné katalyzovat i hydrataci (tj. adici vody). Hydrolýze také podléhají některé konjugáty xenobiotik.

