



بیوترانسفورماسیون داروها به وسیله سیستم آنزیمی سیتوکروم P - 450

ترجمه: دکتر غلامرضا کریمی

مرکز اطلاعات دارویی و سموم

مقدمه

متابولیسم داروها نقش مهمی در فعالیت یا سمیت آنها دارد. مقداری از داروی فعال که به متابولیت‌های غیر فعال تبدیل می‌شود یا پیش داروی غیر فعال که به ترکیبات فعال متابولیزه می‌شود در اثر بخشی آن دارو موثر است. تداخل بین داروها و آنزیم‌هایی که آنها را متابولیزه می‌کنند، مشخص می‌کند که دارو و یا عامل همراه آن، غیر موثر، فعال، سمی و یا سرطان‌زا است. این مقاله، مروری است بر خانواده‌های آنزیم سیتوکروم P - 450 که در متابولیسم داروها نقش مهمی ایفا می‌کنند.

آنزیم‌های سیتوکروم P - 450

داروها عمدتاً به وسیله آنزیم‌هایی که در کبد، سیستم گوارشی، پوست و ریه‌ها قرار دارند، متابولیزه می‌شوند. آنزیم‌های متابولیزه‌کننده در شبکه آندوپلاسمی سلول‌های این بافت‌ها قرار گرفته و به عنوان آنزیم‌های میکروزمال شناخته می‌شوند. ۲ گروه آنزیم‌های متابولیزه‌کننده دارو وجود دارند: آنزیم‌های فاز I که غالباً اکسیداسیون، احیا و هیدرولیز می‌کنند و آنزیم‌های فاز II که استیلیاسیون، سولفات‌شدن و گلوکوروئیداسیون را کاتالیز می‌کنند. قسمت

اعظم متابولیسم فاز ۱ به وسیله آنزیم‌های سیتوکروم P-450 انجام می‌شود که پروتئین‌های حاوی هم (heme) و متصل به غشاء هستند این آنزیم‌ها که به مقدار زیادی در کبد یافت می‌شوند، داروهای لیپوفیل را به ترکیبات قطبی‌تر تبدیل می‌کنند، که به سهولت از کلیه دفع می‌شوند. متابولیت‌ها معمولاً نسبت به ترکیب اولیه از فعالیت کمتری برخوردار هستند، اگر چه بعضی داروها به مواد فعال‌تر تبدیل می‌شوند، در بعضی موارد هم متابولیت‌ها ممکن است سمی، سرطان‌زا یا ناهنجاری‌زا باشند.

حداقل ۱۲ خانواده ژنی سیتوکروم P-450 در انسان شناسایی شده است، که ۳ تا از آنها در متابولیسم بسیاری از داروها دخیل هستند. این‌ها سیتوکروم P-450، ۱، ۲، ۳، هستند. (CYP1, CYP2, CYP3) این آنزیم‌ها بر اساس ترتیب اسیدهای آمینه به خانواده‌هایی تقسیم می‌شود. هر خانواده دارای زیر گروه‌هایی است که با حروف بزرگ به دنبال نام خانواده مشخص می‌شود (CYP3A). هر آنزیم اختصاصی نیز با یک شماره مشخص می‌شود (CYP3A4). یک سلول کبدی دارای گونه‌های مختلفی از آنزیم سیتوکروم P-450 است. یک آنزیم اختصاصی می‌تواند داروهای مختلفی را متابولیزه نماید. اما یک دارو به وسیله یک آنزیم خاص بیشتر متابولیزه می‌شود. (جدول ۱)

خانواده ژنی CYP1 به نظر می‌رسد که در انسان دارای ۲ ژن است: CYP1A1 و CYP1A2. CYP1A1 در کبد انسان یافت نمی‌شود اما CYP1A2 در کبد انسان آشکار می‌شود و به وسیله سیگار، غذاهای کباب شده و بعضی داروها القاء می‌شود. CYP1A2 بزرگترین

خانواده آنزیمی محسوب می‌شود و از ۵ زیر گروه (زیر خانواده) تشکیل شده است. CYP1A2 B یکی از زیر مجموعه‌هایی است که در گونه‌های آزمایشگاهی به مقدار زیادی مورد مطالعه قرار گرفته است، ولی نقش آن در بیوترانسفورماسیون کبدی داروها در انسان محدود است. هر یک از ۴ آنزیمی که در زیر مجموعه CYP2C قرار دارند و همچنین CYP2D6 به دو شکل در انسان وجود دارند. که البته از نظر قدرت آنزیمی با یکدیگر متفاوت هستند. تفاوت در قدرت آنزیمی باعث می‌شود تا افراد در متابولیسم داروها با هم اختلافاتی داشته باشند. CYP2E1 بیشتر از همه آنزیم‌ها به وسیله اتانول القا می‌شود. CYP3A4 بیشتر از انواع دیگر در کبد افراد بالغ وجود دارد و قسمت اعظم داروها را متابولیزه می‌کند. این آنزیم نه تنها در کبد، بلکه در دستگاه گوارش نیز وجود دارد. تصور بر این است که حضور این آنزیم در دستگاه گوارش نقش مهمی در فراهمی زیستی بعضی داروها مانند سیکلوسپورین دارد. پلی مورفیسم ژنتیکی، مصرف هم‌زمان دیگر داروها، بیماری‌ها و سن از مهم‌ترین عواملی هستند که در بیوترانسفورماسیون داروها دخالت دارند. این عوامل نقش خود را در اثرات فارماکولوژیک و سمیت داروها اعمال می‌کنند.

پلی مورفیسم ژنتیکی

تفاوت‌های ژنتیکی عامل مهمی در ایجاد اختلاف متابولیسمی در افراد یک جمعیت است. این اختلاف را پلی مورفیسم ژنتیکی می‌نامند. منظور از پلی مورفیسم این است که در یک جمعیت حداقل ۲ گروه وجود دارند که از لحاظ قدرت

Table I - Characteristics of the Major Human Liver Cytochrome P-450 Enzymes*

Enzyme	Substrates	Inducers	Inhibitors
CYP1A2	Acetaminophen, theophylline	Cigarette smoke, charcoal-broiled foods, omeprazole	Ciprofloxacin, enoxacin, norfloxacin
CYP2C	Dapsone, diazepam, phenytoin	Dexamethasone, phenobarbital	Amiodarone, cimetidine
CYP2D6	Beta blockers, debrisoquine, dextromethorphan, omeprazole, tricyclic antidepressants	None identified	Clomipramine, desipramine, fluoxetine, paroxetine, quinidine, sertraline, thioridazine
CYP2E1	Acetaminophen, ethanol	Ethanol, isoniazid	Disulfiram
CYP3A4	Cisapride, corticosteroids, cyclosporine, dapsone, dextromethorphan, diazepam, diltiazem, enalapril, itraconazole, ketoconazole, lovastatin, macrolides, midazolam, nifedipine, quinidine, sex hormones, tacrolimus (FK506),	Carbamazepine, glucocorticoids, phenobarbital, phenytoin, rifampin	Cimetidine, itraconazole, ketoconazole, macrolides, nifedipine, verapamil

<http://www.medscape.com/SCP/IIM/1996/v13.n06/m1739.rodvold/m1739.rodvold.html> 01/11/1998

متابولیسم، گونه‌های فعال باشند. مهار آنزیم‌های سیتوکروم P - 450 باعث افزایش غلظت دارو، اثرات فارماکولوژیک و احتمال بروز سمیت دارو می‌شود. تفاوت‌های فردی در مقدار تحریک و مهار آنزیم‌ها وجود دارد. دوز عامل القاء کننده، سن، ژنتیک، مصرف داروهای همراه و بیماری‌های کبدی همگی نقش مهمی را ایفا می‌کنند.

القاء یا تحریک

القاء، افزایش ساخت یک آنزیم است زمانی که در معرض داروها، آلوده کننده‌های محیط (مثل هیدروکربن‌های پلی سیکلیک آروماتیک) و سیگار قرار گیرند. عوامل القاء کننده معمولاً یک خانواده خاص سیتوکروم P - 450 را فعال می‌کنند. گاهی اوقات یک دارو متابولیسم خود را نیز تحریک می‌کند. برای مثال ریفامپین یک القاکننده قوی CYP3A4 در کبد و روده است. در بسیاری مواقع دوز داروی همراه باید افزایش یابد.

در طی ۲ روز اول درمان القا آنزیمی دیده می‌شود ولی بیشتر از یک هفته طول می‌کشد تا آنزیم‌های جدید ساخته شوند و حداکثر اثر بروز نماید. شروع القاء نیز بستگی به نیمه عمر دارو دارد. وقتی دارو از بدن دفع یا فعالیت آنزیماتیک کبد متوقف گردد، القاء از بین می‌رود.

مهار

وقتی دو یا چند دارو برای یک آنزیم رقابت کنند، مهار اتفاق می‌افتد. اهمیت بالینی یک تداخل مهاری به غلظت داروها و عوامل خاص بیمار

متابولیسم داروها با هم تفاوت دارند. افراد را معمولاً به دو گروه متابولیزه کننده سریع و کند تقسیم می‌کنند. شیوع عوارض جانبی در افراد کند متابولیزه کننده بیشتر است. اولین پلی مرفسیم ژنتیکی در متابولیسم داروها در رابطه با N - استیل‌اسیون ایزونیاژید توضیح داده شد. این راه متابولیسم جدا از سیر اکسیداتیو سیتوکروم P - 450 است.

متابولیسم دبریزوکینون نیز بیانگر پلی مورفسم در سیستم سیتوکروم P - 450 است. نقص در فعالیت هیدروکسیلاز دبریزوکینون به خاطر تغییر فعالیت آنزیم CYP2D6 است. ۱۰-۷ درصد قفقازی‌ها دچار اختلال در این آنزیم هستند و بنابراین متابولیزه کننده‌های کند محسوب می‌شوند بسیاری از داروها (بتابلاکرها، آنتی آریتمی‌ها، ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای و نروپتیک‌ها) سوبسترای CYP2D6 هستند. یک پلی مرفسیم ژنتیکی در هیدروکسیلاسیون فنی توپین نیز کشف شده است. این آنزیم در ۵-۲ درصد قفقازی‌ها، ۲۲-۱۸ درصد ژاپنی‌ها و ۴/۱۷-۵ درصد چینی‌ها غیر فعال است. مقداری از امپرازول و لانسوپرازول نیز از طریق همین آنزیم متابولیزه می‌شود.

داروهای همراه

القاء و مهار آنزیمی ۲ عاملی هستند که باعث تغییر در متابولیسم داروها به وسیله آنزیم‌های سیتوکروم P - 450 می‌شوند. القاء معمولاً باعث افزایش متابولیسم و کاهش غلظت دارو می‌شود که کاهش اثرات فارماکولوژیک را به دنبال دارد. افزایش سمیت مربوط به زمانی است که حاصل

بستگی دارد. به عنوان مثال کینیدین می‌تواند به‌طور موقتی یک فرد متابولیزه کننده قوی دبریزکینون را به یک متابولیزه کننده ضعیف تبدیل نمایند. داروها می‌توانند به صورت برگشت پذیر به آنزیم‌ها متصل شده و جلوی اتصال دیگر داروها را بگیرند. در حالت غیر برگشت پذیر، داروهای خاصی به وسیله سیتوکروم P-450 به متابولیت‌های فعال تبدیل می‌شوند که به آنزیم متصل شده و آن را از کار می‌اندازند. فعالیت، زمانی به حالت اول برمی‌گردد که آنزیم‌های جدید ساخته شوند این امر ممکن است چند روز طول بکشد. کلرامفنیکل مثالی از این نوع است که به وسیله CYP2B1 متابولیزه شده و سپس این آنزیم را غیر فعال می‌کند. مهار برگشت پذیر در بعضی از فلوروکینولون‌ها اتفاق می‌افتد. انوکساسین و سیپروفلوکسازین وقتی با تئوفیلین به طور همزمان مصرف شوند، کلیرنس تئوفیلین را کاهش می‌دهند. تئوفیلین به وسیله سیستم CYP3A4 و CYP1A2 متابولیزه می‌شوند. به نظر می‌رسد فلوروکینولون‌ها متیله شدن تئوفیلین از طریق CYP1A2 را مهار می‌کنند. وقتی سایمتیدین که مهار کننده انتخابی CYP1A2 است با سیپروفلوکسازین و تئوفیلین همراه شود نتیجه آن مهار متابولیسمی بسیار قوی‌تر است. اریترومايسين به وسیله CYP3A4 به متابولیتی تبدیل می‌شود که به این آنزیم متصل می‌شود. تئوفیلین به وسیله CYP3A4 اکسیده می‌شود، اما وقتی این مسیر در دسترس نیست متابولیسم به سمت CYP1A2 منحرف می‌شود. اریترومايسين این آنزیم را می‌تواند مهار نماید. اما فعالیت CYP1A2 در بین افراد متفاوت

است و افراد با فعالیت آنزیمی کمتر، در معرض خطر افزایش غلظت تئوفیلین و بروز اثرات سمی آن هستند.

اریترومايسين می‌تواند متابولیسم کاربامازپین را نیز مهار نماید و این واکنش در طی ۲۴ ساعت بعد از اولین دوز اریترومايسين اتفاق می‌افتد و غلظت خونی کاربامازپین زیاد می‌شود. برخلاف القاء به محض آن که غلظت کافی از داروی مهارکننده در کبد حاصل شود، مهار آنزیمی آغاز می‌شود و معمولاً در طی ۲۴ ساعت از تجویز دارو به حداکثر می‌رسد.

مهار آنزیمی معمولاً خیلی سریع‌تر از القاء به حالت اول برگشت می‌یابد.

بیماری‌ها

نارسایی عملکرد کبدی که بر اثر بعضی بیماری‌ها به وجود می‌آید منجر به کاهش بیوترانسفورماسیون داروها می‌شود. هپاتیت، هپاتوکارسینوما، سیروز کبدی و بیماری‌های الکلیک کبدی، بیماری‌هایی هستند که عملکرد کبد را مختل می‌نمایند. شواهد نشان می‌دهد، سیروز کبدی بیان ژن‌های CYP1A2 و CYP2E1 را کاهش می‌دهد. در کارسینوم هپاتوسلولار، این آنزیم‌ها تغییری نمی‌یابند، ولی CYP3A تا حدودی کاهش می‌یابد. در حالی که مقدار CYP2C افزایش می‌یابد. عفونت‌ها نیز متابولیسم داروها را تغییر می‌دهند. اختلال حذف داروها با عفونت‌های ویروسی مانند آنفلوانزا، رینوویروس‌ها، آدنوویروس‌ها و هرپس سیمپلکس گزارش شده است. تصور می‌شود القاء اینترفرون‌ها به وسیله ویروس‌ها مسئول

کاهش در بیوترانسفورماسیون داروها باشد. عفونت‌های باکتریایی نیز ممکن است متابولیسم داروها را مختل نماید. در طی فاگوسیتوز، فاکتورهای آزاد می‌شود که متابولیسم را در سلول‌های کبدی مهار می‌کند.

سن

نوزادان تا ۲ هفته بعد از تولد نمی‌توانند یک سیستم آنزیمی کامل را توسعه دهند. در کهن‌سالان نیز توده کبدی، فعالیت آنزیمی و جریان خون کبدی کاهش می‌یابد. به علاوه ظرفیت متابولیک نیز کم می‌شود، اختلافات بین فردی که وابسته به سن و بیماری‌ها است، تفاوت‌هایی را در عملکرد ارگان به وجود می‌آورد که مطرح کردن یک قاعده عمومی را برای همه افراد مشکل می‌سازد.

آینده

باید آنزیم‌هایی که مسئول متابولیسم هستند قبل از این که داروهای جدید وارد بازار شوند، شناخته گردند. این اطلاعات به پیش‌بینی تداخلات دارویی به خصوص در زمینه القاء و مهار آنزیمی کمک می‌نماید. این تحقیقات در رابطه با اثر فاکتورهای ژنتیکی روی متابولیسم

دارویی کمک می‌کند. داروهای جدید به خصوص آنهایی که دارای ایندکس درمانی پایینی هستند از لحاظ پلی مورفیسم ژنتیکی آنزیم سیتوکروم P-450 در جمعیت‌ها، مورد ارزیابی قرار گیرند. باید بیشتر روی داروهای تاکید شود که از طریق آنزیم سیتوکروم P-450 متابولیزه می‌شوند، زیرا که یک راه متابولیک کوچک نیز دارای اهمیت است. اگر یک داروی جدید به وسیله CYP2D6 یا CYP2C2C متابولیزه می‌شود، حدود ۱۰-۴٪ افراد ممکن است هیچ اثر درمانی را تجربه نکنند، در حالی که از عوارض جانبی رنج ببرند. بسیاری از مطالعات روی متابولیسم داروها در حیوانات انجام شده است در حالی که، ممکن است تفاوت‌های کاملی با مسیر متابولیسمی در انسان داشته باشد. در حال حاضر روش‌های *in vitro* وجود دارد که بافت کبدی انسان برای بررسی متابولیسم داروها به کار گرفته می‌شود. محققین می‌کوشند. از روش‌هایی استفاده نمایند که مدل‌های بهتری برای سلول‌های کبدی در حالت *in vivo* باشند.

منبع:

INTERNET. med scape. 1998.

