

التحولات الحيوية للأدوية Drug Biotransformation

معظم المركبات الكيميائية تحدث لها تحولات ميتابولزمية داخل الجسم, حيث تؤثر هذه التحولات على مدى التأثير الصيدلاني وعلى الخاصية الكيميائية الفيزيائية للدواء وكذلك تسهل من عملية الانتقال عبر الأغشية أي أنها تؤثر على عمليتي التوزيع والإخراج.

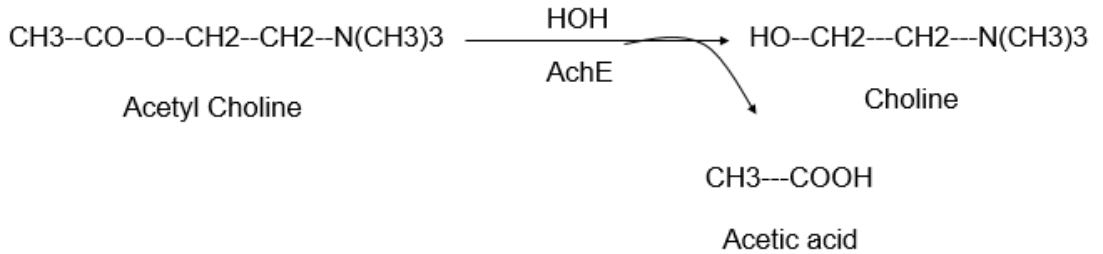
أهم التفاعلات الميتابولزمية

بعض الأدوية تعبر الجسم دون أن تتعرض لعمليات الميتابولزم مثل البروم والبعض الآخر يرتبط مع نظام الشبكة الأندوبلازمية المحببة مثل المعادن الثقيلة.

إلا أن معظم الأدوية تتعرض للتفاعلات الميتابولزمية التي تتم بواسطة الإنزيمات التي تتحكم في سير تفاعلات الميتابولزم الوسطي .

1- الإماهة Hydrolyse

هو المسار المعتاد لعمليات وقف نشاط الأسترات والأميدات مثل Acetyl choline الذي يحلل مائيا بواسطة إنزيم Acetyl Choline Esterase (ACh.E) البلازمي أو النسيجي الى Choline & Acetic Acid .

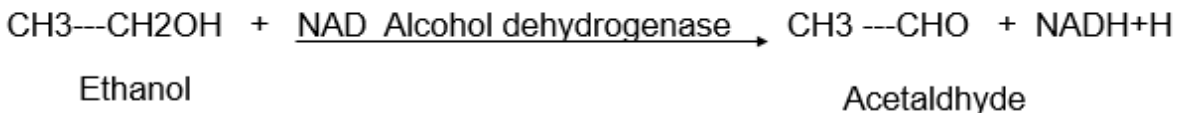


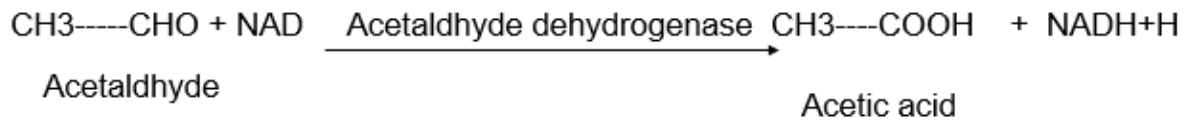
2- الأكسدة Oxydation

عمليات الأكسدة تؤدي عادة الى خفض نشاط الأدوية، كما أنها في بعض الحالات تؤدي الى زيادة نشاط أدوية أخرى. وتتم عمليات الأكسدة وفق المسارات التالية :

1-2 نزع الهيدروجين Deshydrogenation

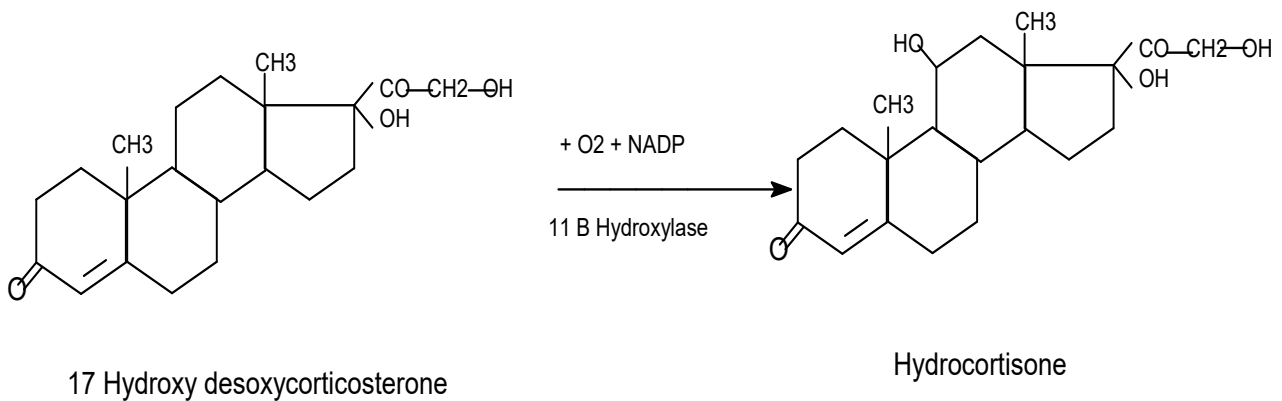
الإيثانول الى Acetaldehyde ثم الى Acetic acid





2-2 تكوين مجموعة هيدروكسيل Hydroxylation

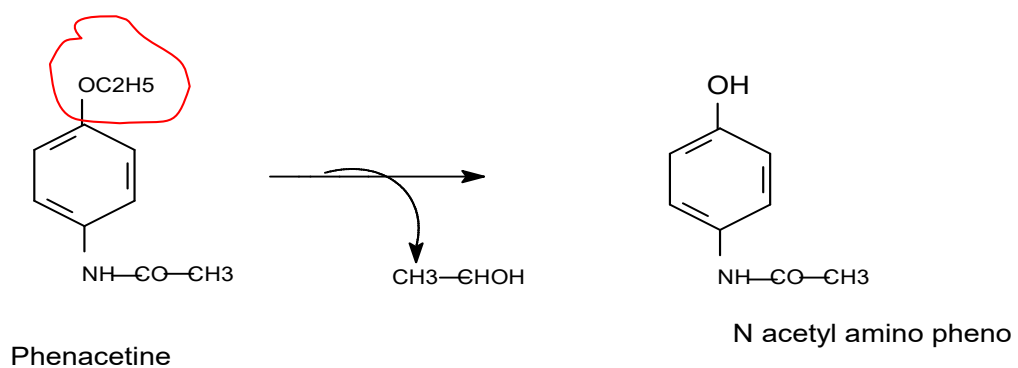
وهي تكوين مجموعة هيدروكسيل في الجزئ وذلك في وجود O₂



3-2 نزع مجموعة المثيل Demethylation

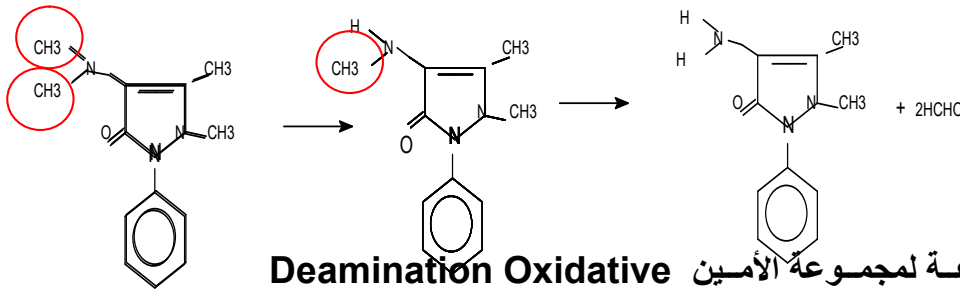
وتتم هذه العملية بالنسبة لمجموعة (O) أو مجموعة (N) أو (S) حيث يتم تحويل مركبات الى أخرى من خلال هذه العملية.

-O-Demethylation 1-3-2



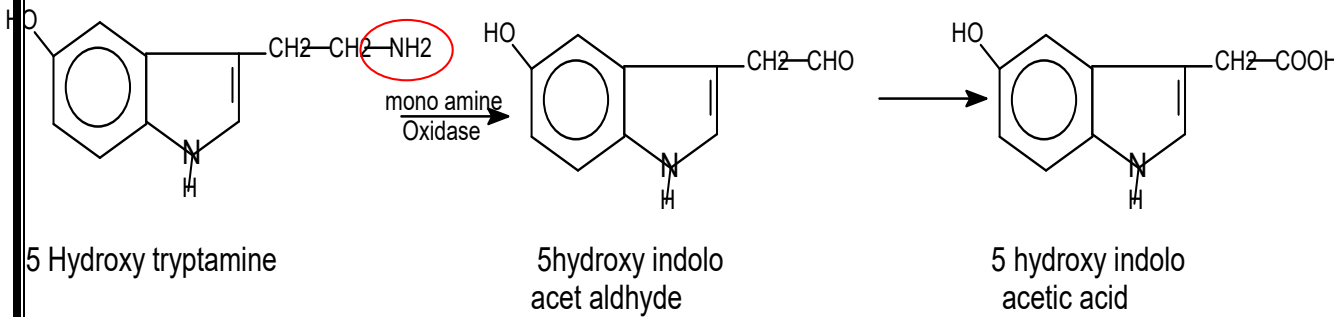
-N- Demethylation 2-3-2

وفي حالات أخرى تتم عملية نزع مجموعة الميثيل من على ذرات النيتروجين , ويرافق هذه التفاعلات Folic acid الذي سوف يحمل مجاميع الميثيل المنزوعة أو أنها تنتج كمركبات حرة الدهيدية.



4-2 الأكسدة النازعة لمجموعة الأمين Deamination Oxidative

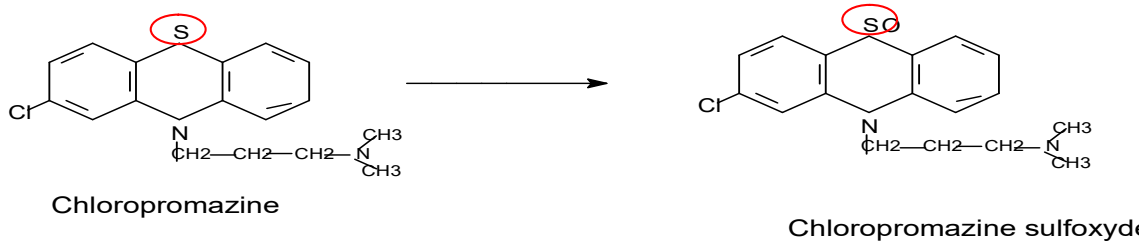
حيث تقوم بوقف نشاط المركبات الأمينية وتحويلها الى مركبات أدهيدية ثم الى أحماض أو كحولات



5-2 تثبيت الأوكسجين على ذرة الكبريت (أكسدة مجموعة الكبريت) Sulfoxide formation

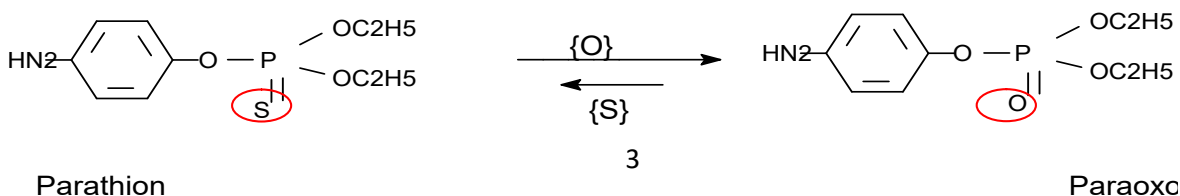
formation

حيث يتم تثبيت ذرة أوكسجين على ذرة كبريت



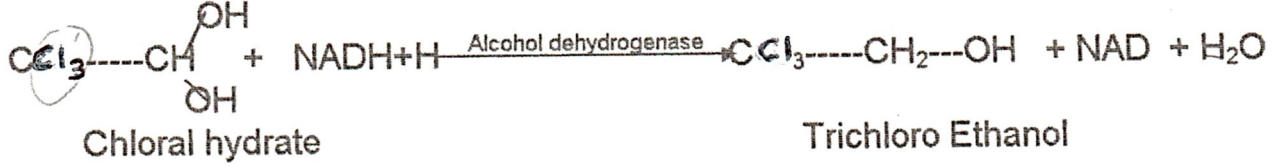
6-2 تفاعلات نزع ذرة الكبريت Desulfuration

حيث تحل ذرة أوكسجين محل ذرات أخرى مثل الكبريت ويمكن أن يطلق عليها تفاعلات الإستبدال

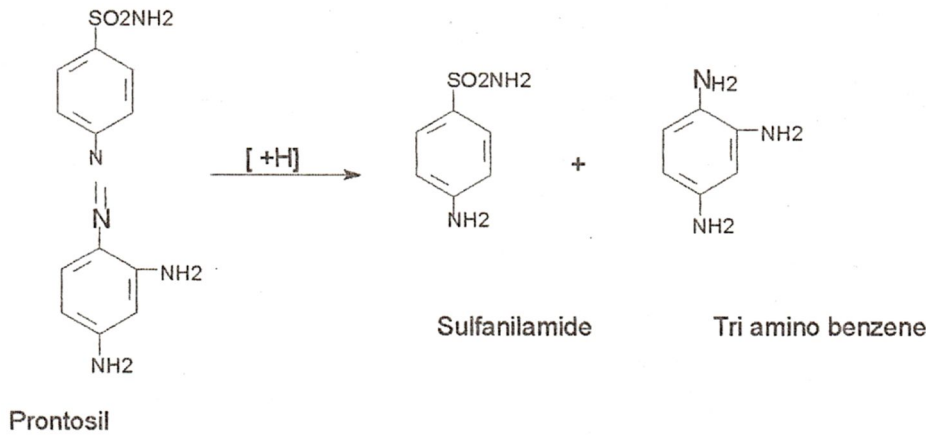


3-تفاعلات الإختزال Reduction reaction

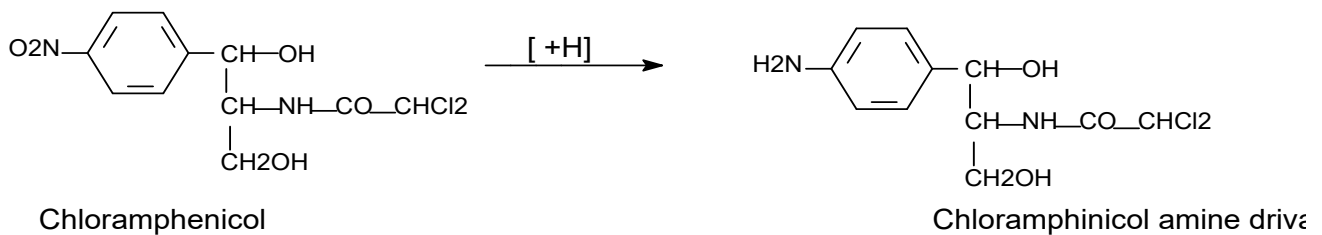
ويتم من خلال هذه التفاعلات تحويل الأدوية الى مركبات أفضية قد تكون نشطة ، ويمكن تحويل مركب الى آخر بإدخال ذرات الهيدروجين.



وفي تفاعلات أخرى تؤدي عمليات الاختزال إلى كسر الروابط وشرط المركب إلى نواتج بسيطة، (قد يكون لها نشاط فعال في عمليات حيوية مثل مركب Sulfanilamide الذي له دور في علاج الإصابة الرئوية العسوية Pneumo Cocal Infection) الذي ينتج نتيجة شرط المركب الأصلي Prontosil.



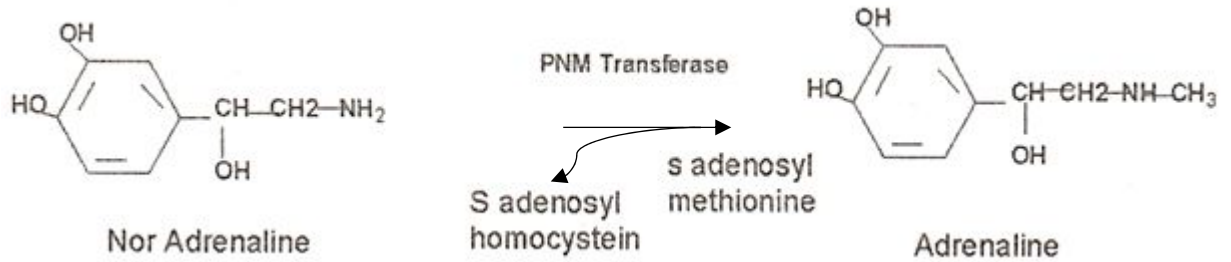
وقد تجرى تفاعلات الإختزال على مجموعة النيتريت ويتم تحويلها الى مجموعة أمين, وهي تفاعلات تجرى داخل الكبد أو الكلى , منها تحويل المضاد الحيوي Chloramphenicol بواسطة الأنظمة الإنزيمية المختزلة للنيتريت سواء البكتيرية منها أو عند الحيوانات الثديية مما يفقد المضاد حيويته.



4- تفاعلات إضافة مجموعة الميثيل Methylation

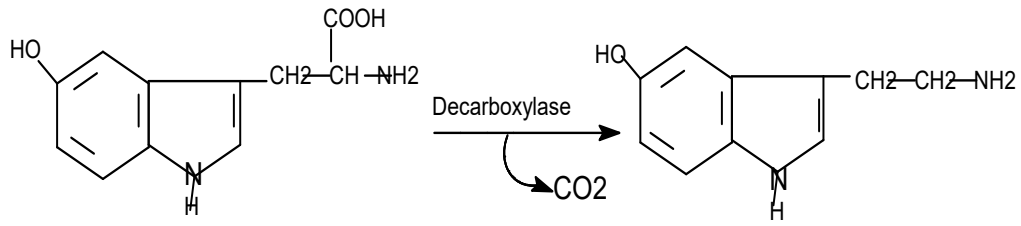
يلاحظ في تفاعلات إضافة الميثيل أن المركب المعطي لهذه المجموعة هو S-adenosyl methionine حيث يوجد عدد كبير من الإنزيمات التي تقوم بتحويل ونقل مجموعة الميثيل وتسمى Methyl transferase منها إنزيم COMT° Catechol –O- Methyl transferase حيث يقوم بإدخال مجموعة الميثيل إلى ذرة الأكسجين في حلقة الفينول لمركب Epinephrine ويعتمد هذا التفاعل على Mg^{2+} ومركب S-adenosyl Methionine.

إنزيم آخر يقوم بإدخال مجموعة الميثيل على ذرة الأمين ويسمى N-methyltransferase مثل إنزيم Phenyl ethanolamine -N-methyltransferase (PNMT). حيث ينتج في بعض الحالات مركبات ذات نشاط أعلى، خاصة على بعض الأعضاء، وهذا الإنزيم في فصوص غدة الأدرينالين، كما يوجد بنسب قليلة في المخ والقلب حيث يقوم بلامسة تفاعل تحويل Noradrenaline إلى Adrenaline ويكون مركب S-Adenosyl Methionine هو المعطي لمجموعة الميثيل.



- نزع مجموعة الكربوكسيل Decarboxylation

يتم هذا التفاعل بنزع مجموعة الكربوكسيل خاصة من بعض الأحماض الأمينية وتحويلها إلى الأمينات المقابلة ذات النشاط الصيدلاني الكبير، ويقوم بها مجموعة من إنزيمات Decarboxylase ذات المرافق الإنزيمي Pyrodoxal phosphate ومن أهم هذه التفاعلات هو تحويل مركب 5 hydroxy tryptophane (Serotonine) الذي يعتبر مادة تساعد على انقباض الأوعية الدموية، وبالتالي تسهيل عملية سريان الدم.



5 hydroxy tryptophane

5 hydroxy tryptamine (Serotonin)

ملاحظة: هذه التفاعلات السابقة كلها يطلق عليها بالتفاعلات غير التخليقية Non Synthetic Reactions

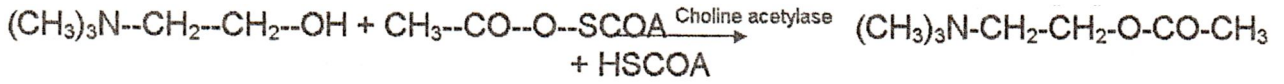
تفاعلات التزاوج Conjugation reaction

تكثر هذه التفاعلات في الكبد حيث تعطي أدوية غير نشطة ويحدث التزاوج لمجاميع الفينول والكحول والكربوكسل في الأدوية مع Sulfuric acid, Acetic acid ,

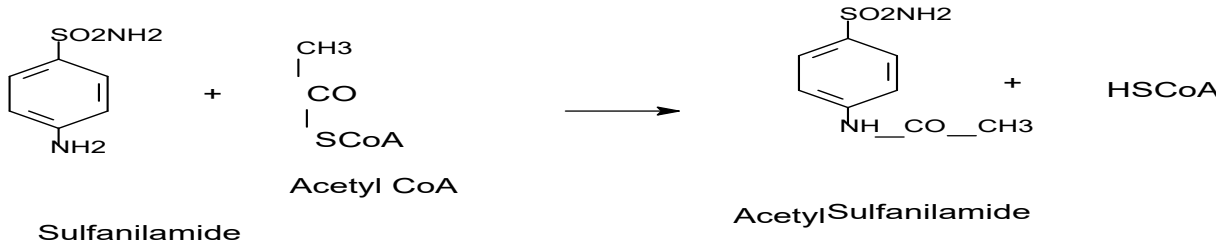
Glucuronic acid . يطلق على هذه التفاعلات التخليقية Synthetic Reactions

1- التزاوج مع Acetic acid (Acetylation).

في بعض الحالات فإن إضافة جزئ حمض الخل Acetic acid يؤدي الى تكوين مركبات نشطة مثل إضافته الى مركب Choline وفي وجود إنزيم Choline acetylase فيتكون مركب Acetyl choline ذو النشاط العالي في الجهاز العصبي كناقل كيميائي.



وفي المقابل فإن إضافة حمض الخل الى مركب Sulfanilamide يؤدي الى حرمان هذا المركب من الخصائص الصيدلانية المضادة للبكتريا .



فهذان التفاعلات أحدهما أعطى نواتج نشطة والآخر كان الناتج غير نشط.

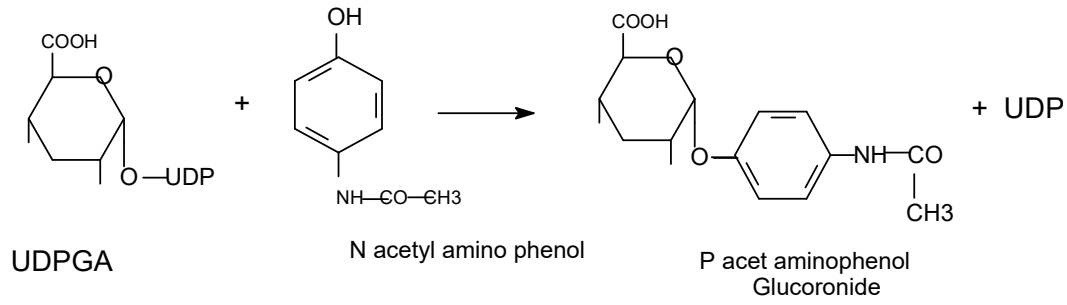
ويكون هذا التفاعل المرافق الإنزيمي HSCoA هو المعطي لحمض الخل.

2- التزاوج مع Glucuronic acid

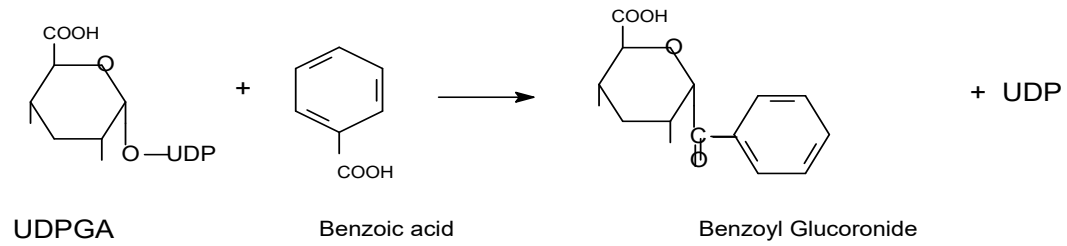
هذا التفاعل يستخدم جزيئة Uridine Tri Phosphate وجزيئة جلوكوز -1- فوسفات، حيث ينتج المعقد Uridine di Phosphate Glucuronic acid (UDPGA).

يتحد هذا المعقد مع مجموعة الهيدروكسيل في حلقات الفينول أو الكحولات فيعطي مركبات

. Glucoronide



وقد يتحد UDPGA مع مجاميع الكربوكسيل للمركبات مكونا المعقدات المقابلة

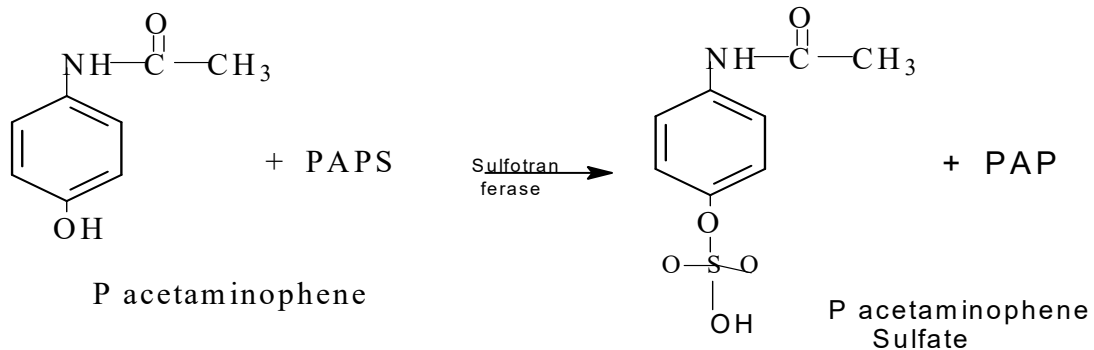


أو يتحد مع مركبات حلقيه تحمل مجاميع الأمين أو السلفات لكن هذه التفاعلات لا تكون مستقرة بعكس الرابطة الأوكسجينية التي تكون أكثر إستقرارا.

3- التزاوج مع Sulfuric acid

يتم إتحاد حمض الكبرتيك مع مجاميع الفينول ومجاميع الهيدروكسيل وبعض مجاميع الأمين، ووجد أن هذا التفاعل لا يتم إلا إذا كانت مجموعة الكبريت في صورة نشطة أي في صورة

Phospho Adenosine 5/ Phospho Sulfate (PAPS) وبذلك يتم تفاعل التزاوج مع حمض الكبرتيك، ويكون الناتج هو مركبات السلفات R-Sulfate في وجود إنزيم الناقل لمجموعة السلفات وهو Sulfotransferase ST.

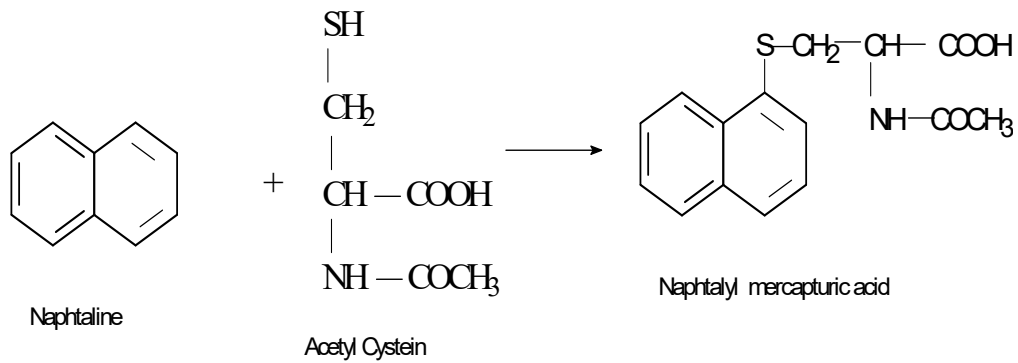


ويكون الناتج بدخول مجموعة الكبريت على المركب بينما تخرج جزيئة 3 phospho adenosine 5 phosphate (PAP). وقد وجد أن جميع مركبات Salicylates وكذلك الهرمونات الجنسية يحدث لها تزاوج مع حمض الكبرتيك .

4- التزاوج مع مركب Acetyl Cysteine

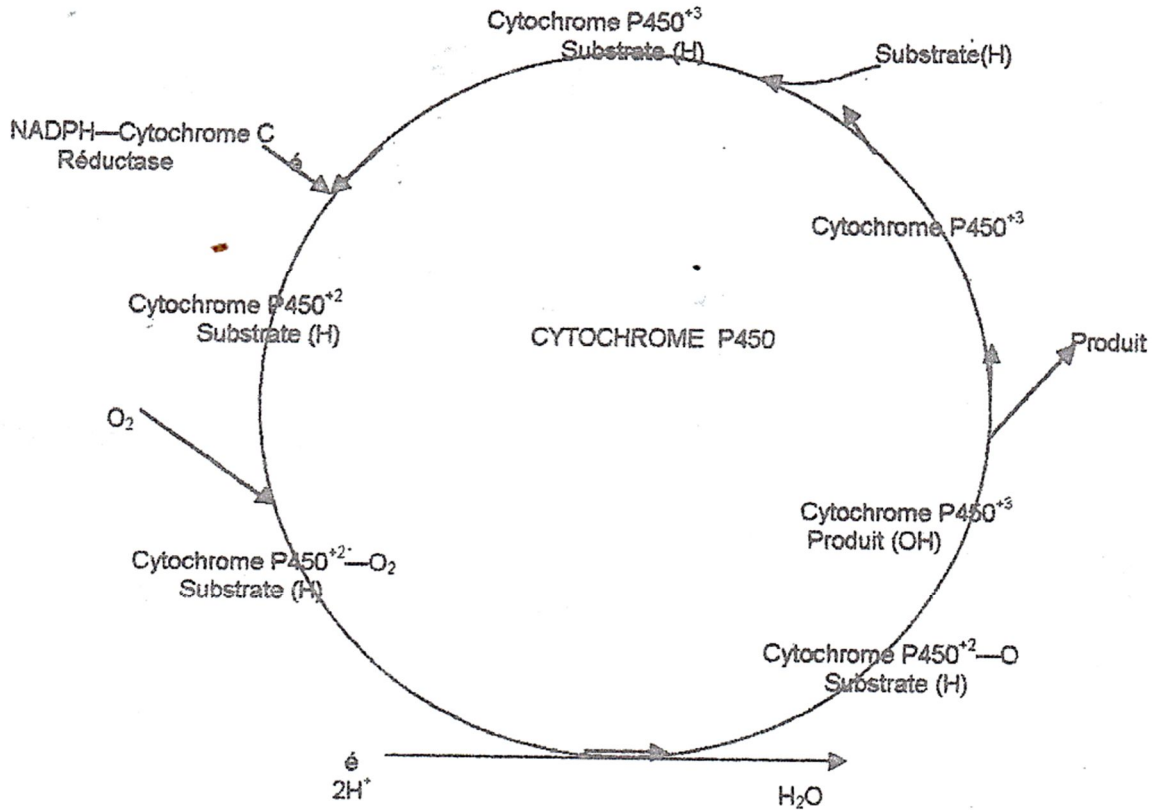
يتم تفاعل التزاوج مع الوظيفة الكبريتيدية لمركب Acetyl Cysteine ليكون مشتقات

Mercapturic acid



أماكن حدوث عمليات الميتابوليزم :Metabolism Site

يمكن أن تجري عمليات الميتابوليزم عند أخذ الدواء عن طريق الفم في الجهاز الهضمي مثل تحليل البكتريونات إلى غاز الكربون بواسطة حموضة العصارة المعدية، كما أنه يمكن ان تحدث هذه العمليات في الدم حيث يتم إماهة بعض الادوية بواسطة إنزيمات الإستراز مثل تحليل مركب Acetyl Salicylic Acid إلى أستات، ومركب Salicylic Acid كما أن بعض المركبات يتم هدمها في أماكن عملها، كما هو الحال بالنسبة إلى مركب Acetyl Choline في مراكز التشابك العصبي. إلا أن العضو الذي يلعب أكبر دور في عمليات الهدم هو الكبد لما يحتويه من نظم إنزيمية جد نشطة، حيث يتم فيه هدم أكبر كمية من الأدوية وتحويلها إلى المشتقات الأيضية بواسطة عمليات الإماهة والأكسدة ونزع الأمين أو نزع المثيل، وقد وجد أن السلسلة التنفسية (سلسلة نقل الإلكترونات) في نظام الميكروزمات الكبدية يحتوي على سيتوكروم جـ خاص يدعى Cytochrome P450 وقد سمي بهذا الاسم لأنه يعطي امتصاص أعظمي عند الموجة الضوئية طولها 450 نانومتر، عندما يكون متحدا بأول أكسيد الكربون (CO)، قد وجد أن تركيز Cytol P450 يختلف من نوع لآخر، وحتى داخل السلالة ليتعدى من فرد لآخر، وهذا ما يفسر الاختلافات الملاحظة في ميتابولزم الأدوية بين مختلف الحيوانات والأفراد، و Cytol P450 لا يقوم فقط بميتابولزم الأدوية والسموم التي تدخل إلى الجسم Exogenous، بل أنه يشارك في عمليات إيقاف نشاط المركبات الحيوية الداخلية Endogenous أي التي تنتج داخل الخلية مثل الهرمونات الستيرويدية والأحماض الدهنية.



شكل () يوضح دور CYTOCHROME P450 في أكسدة المواد