

## Хімічні основи дії ліків

**Медична хімія** являє собою синтетичну дисципліну, яка поєднує в собі усі хімічні знання, необхідні для розуміння механізму дії лікарських засобів.

Медична хімія готує спеціаліста до вирішення таких найважливіших питань, як створення нових лікарських засобів, до розуміння хімічних основ дії ліків, питань фармакокінетики та метаболізму лікарських засобів у організмі, що дозволить забезпечити раціональну та кваліфіковану фармацевтичну опіку хворих.

**Дія лікарських засобів залежить від їх фізико-хімічних властивостей.** Здебільшого цими властивостями є:

- Розчинність і ліпофільність;
- Кислотно-основні властивості;
- Розмір молекули та її просторова будова;
- Наявність поверхневої активності молекули.

### Розчинність та ліпофільність молекули

Під час взаємодії між біологічно активною речовиною з клітиною організму ця речовина може в той чи іншій мірі розчинятися у водному або ліпідному шарі біологічних мембран. Від цього залежить взаємодія між біологічно активною сполукою і клітинними та субклітинними структурами, що містять біологічні мішені. Розчинність біологічно активної сполуки залежить від великої кількості факторів: молекулярної структури, спосібності до іонізації, розміру молекули, стереохімічних особливостей, типу кристалічної решітки та ін.

Для нерозчинних у воді речовин важливою характеристикою є ліпофільність – один з факторів, що визначає розподілення в організмі молекул біологічно активних речовин.

**Ліпофільність** являє собою спорідненість сполук або частин їх молекул до вуглеводнів, жироподібних речовин, масел та їх здатність розчинятися в цих сполуках.

Ліпофільність визначають за розподілом речовини в двофазній системі вода – *n*-октанол (ліпофільні речовини переходитимуть в октанольний шар, гідрофільні залишатимуться у воді) або тверде тіло— рідина (методом високо-ефективної рідинної хроматографії).

Показником, який характеризує ліпофільність речовин, є **коефіцієнт ліпофільності (коефіцієнт розподілу) P**.

Експериментально значення коефіцієнта ліпофільності (*P*) визначається за допомогою стандартної системи *n*-октанол - вода.

*P* визначають як відношення рівноважних концентрацій речовини у цих розчинниках:

$$P = \frac{[SOLUTE]_{octanol}}{[SOLUTE]_{water}},$$

де SOLUTE – речовина.

Чим вища ліпофільність, тим вище коефіцієнт *P*. На коефіцієнт розподілу не впливає температура. Для визначення коефіцієнту розподілу використовують метод інтенсивного збовтування двох розчинників, які не змішуються (найчастіше – *n*-октанолу та фосфатного буферу з рН=7.4). Після центрифугування або струшування в обох розчинниках визначають концентрацію речовини, і знаходять співвідношення.

На практиці більшого значення набув логарифм цього показника:

$$\log P_{oct/wat} = \log \left( \frac{[solute]_{octanol}}{[solute]_{water}} \right)$$

Коефіцієнти розподілу привернули увагу вчених після того, як на початку століття *Overton* та *Meyer* при вивченні наркотичних властивостей хімічних сполук різних класів виявили кореляцію між наркотичною дією та тенденцією речовин у системі масло-вода розподілятися переважно у ліпідному шарі.

Деякі автори використовують для також коефіцієнти утримання, які отримують при застосуванні метода ВЕРХ, які добре корелюють з коефіцієнтами розподілу.

Згідно до *pH-парціальної гіпотези*, тільки неіонізована форма сполуки здатна переходити до неводної фази. Для речовин, які хоча б частково іонізовані, при певних значеннях рН, коефіцієнт розподілу визначають з певною поправкою:

$$P = \frac{[SOLUTE]_{octanol}}{[SOLUTE]_{water}} \cdot (1 - \alpha)$$

де  $\alpha$  – ступінь іонізації, який можна розрахувати.

**Коефіцієнт ліпофільності** можна порахувати за допомогою таблиць і правил, однак, результат залежить від врахування здатності молекули приймати різні просторові конфігурації і точність розрахунків знижується для більш складних молекул. Існують електронні бази і програми для розрахунку коефіцієнта ліпофільності.

**Зростання ліпофільності лікарської сполуки** корелює з збільшенням її біологічної активності, зниженням розчинності у воді, збільшенням ступеня зв'язування з білками плазми, прискоренням метаболізму, швидкості проникнення через шкіру, прискоренням настання піку активності, і, в деяких випадках, зменшенням тривалості дії.

### **Кислотно-основні властивості**

Кислотність і основність сполуки є дуже важливими для визначення можливої взаємодії ліків між собою, нейтралізації отрут, можливої взаємодії з соляною кислотою шлункового соку. У залежності від цих властивостей відбувається всмоктування речовин у тому чи іншому відділі організму.

Неіонізовані форми можуть взаємодіяти за рахунок дисперсійних сил, водневих зв'язків, в той час як іонізовані приймають участь в передачі ефектів за рахунок утворення сольових мостів та іон-діпольної взаємодії.

Здатність до дисоціації часто є визначною при застосуванні солей органічної та неорганічної природи.

Здатність до комплексоутворення дає можливість хелатуючим агентам бути застосованими у якості антидотів, призначених для “маскування” та видалення з організму токсичних металів, які випадково потрапили до організму. Але іноді здатність до комплексоутворення є дуже небезпечною. Наприклад, синильна кислота пов'язує вільні валентності заліза у цитохромоксидазі гемоглобіну, не зачіпляючи при цьому його зв'язків з порфіриновим кільцем. Таким чином, фермент втрачає можливість поєднуватися зі своїм субстратом, і дихання неможливе. Це призводить до неминучої загибелі організму.

## **Розмір молекули та її просторова будова;**

**Оптична ізомерія, геометрична ізомерія, та конфірмаційна ізомерія** як стереохімічні аспекти мають дуже важливе значення для фармакологічної активності сполуки.

Лікарські речовини, як і всі інші ксенобіотики, які потрапляють до організму, окрім біогенних речовин, підлягають метаболізму.

**Метаболізмом** називають перетворення речовин в процесі їх обміну в живому організмі, які здійснюються за допомогою різноманітних ферментних та хімічних взаємодій. Для позначення явищ метаболізму в організмі використовують також термін **“біотрансформація”**. Продукти, які утворюються в результаті таких перетворень, називаються **метаболітами**.

Організм намагається усіма способами позбавитися від чужорідних сполук, які потрапляють до організму ззовні. Тому зусилля метаболізму направлені на те, щоб перетворити речовини у такі сполуки, які б могли легко бути виведеними з організму. Тобто метаболізм є захисною хімічною функцією організму, спрямованою на підтримання хімічного гомеостазу. Закономірності виведення є майже протилежними закономірностям всмоктування. Так, речовини, добре розчинні у воді, легко виводяться нирками з сечею. Виведення може здійснюватися також через секрет травних залоз у ШКТ, з потом – на шкіру, леткі речовини виводяться з легенів з повітрям, яке видихається.

Деякі сполуки є метаболічно інертними, тобто в організмі вони не підлягають перетворенню і можуть бути виведеними у незмінному вигляді. Не обов'язково вони будуть гідрофільними. Хімічно інертні ліпофільні неполярні галогенпохідні вуглеводнів виводяться дуже важко і накопичуються у жирових тканинах організму.

Метаболічні зміни лікарських засобів зводяться здебільшого до утворення або розриву ковалентних зв'язків, з чого можна зробити висновок, що ці реакції є незворотними.

## **Локалізація метаболізму в організмі**

У залежності від локалізації метаболічний процесів виділяють метаболізм

- 1. Порожнинний (ентеральний)**
- 2. Позаклітинний (гуморальний)**
- 3. Внутрішньоклітинний**

Оскільки більшість лікарських засобів приймається перорально, важливу роль відіграє **ентеральний** метаболізм. Він здійснюється у результаті дії гідролітичних ферментів, які секретуються в порожнину ШКТ ендокринними залозами. Ці ферменти мають відносну групову специфічність і здатні гідролізувати сполуки, які мають в своїй будові складноефірні, амідні, пептидні, глікозидні зв'язки. Естерази та ліпази, які присутні в шлунку, можуть приймати участь в гідролізі складноефірних угруповань (аспірин). Іноді можливі і неферментативні перетворення в ШКТ (гідроліз пеніцилінів під дією *HCl*). Бактеріальна флора відіграє значну роль у відновленні деяких ароматичних аза- та нітросполук. Ферменти  $\beta$ -глюкуронідази здатні гідролізувати кон'югати глюкуронової кислоти, які потрапляють у жовч. Таким чином, вони вивільнюють лікарський препарат або його метаболіт з кон'югата для можливої реадсорбції (ентерогепатична циркуляція).

**Гуморальний** метаболізм ксенобіотиків здійснюється у внутрішньоклітинних рідинах (крові, лімфі та ін.) В основному цей вид метаболізму обмежується гідролізом ксенобіотиків під дією гідролаз, а також окисненням спиртів, альдегідів, амінів під дією оксиредуктаз. Роль гуморальної ланки у загальному обсязі метаболізму невелика, однак його необхідно приймати до уваги, якщо гідроліз препаратів має значення в інактивації лікарського засобу.

**Внутрішньоклітинний метаболізм.** Основні метаболічні перетворення ксенобіотиків відбуваються у клітинах печінки, яка представлена набором ферментних систем великої потужності і відносно невеликої специфічності. Печінка анатомічно розташована таким чином, що вона здатна захоплювати і метаболізувати речовини, які приймають перорально і які потрапляють з портальної вени, і в меншій мірі – ксенобіотики, які вводять парентерально. Водорозчинні сполуки метаболізуються переважно з участю ферментів, локалізованих у мітохондріях та лізосомах. Ліпотропні сполуки в основному метаболізуються за участю монооксигеназних систем ендоплазматичного ретикулула.

Найбільш важливу роль в метаболізмі відіграють такі ферментні системи: оксиредуктази (окислювальний метаболізм), трансферази (реакції кон'югації) та гідролази (гідроліз).

Серед оксиредуктаз особливе місце займає система цитохром Р-450, функція якої – збільшення полярності молекул і полегшення їх виведення нирками.

Оскільки печінка є основним органом, у якому перебігають метаболічні процеси, захворювання печінки можуть приводити до порушення процесів метаболізму ксенобіотиків, і це слід урахувати при виборі дози препарату і термінів його застосування. Захворювання печінки можуть вплинути на час напіввиведення певних препаратів. Збільшення цього часу може привести до передозування лікарських препаратів.

### **Фактори, які впливають на метаболізм:**

1. **Генетичні.** Людина може мати генетичні особливості в активності ферментних систем.
2. **Фізіологічні.** Головний з них – вік. У більшості новонароджених недорозвинуті ферменти, які відповідають за окислювальний метаболізм і кон'югацію. Неонатальна гіпербілірубінемія є результатом неспроможності організму новонароджених кон'югувати білірубін. У подальшому здатність до метаболічних процесів швидко зростає і досягає нормального рівня у віці 1-2 місяців. У людей похилого віку активність метаболізму знижується, але кількісної оцінки цього зниження поки що не існує. Також до фізіологічних факторів відноситься і гормональний, статеві особливості, зміни кишкової мікрофлори, захворювання (у першу чергу – печінки), якість харчування.
3. **Фармакодинамічні фактори.** На метаболізм лікарських препаратів безпосередньо впливають їх доза, чистота, шлях введення, розподіл у тканинах, здатність сполук зв'язуватися з білками.
4. **Фактори навколишнього середовища.** Лікарські препарати та інші ксенобіотики конкурують за активні центри ферментів, що знижує метаболізм. Крім того, токсичні хімічні речовини (пестициди, окис вуглецю) “отруюють” ферменти, знижуючи їх метаболізм.

## Фази метаболізму

У метаболізмі ліків існують певні закономірності. Основні процеси, які при цьому відбуваються, умовно ділять на процеси I та II фази.

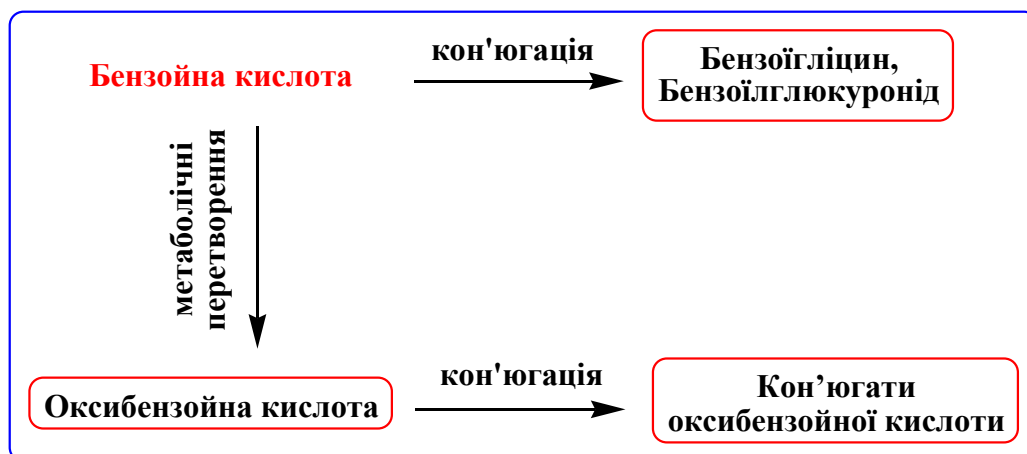
**I фаза - фаза функціоналізації** - складається з процесів окислення, відновлення та гідролізу. При цьому в молекулі з'являються нові функціональні групи або модифікуються ті, що є в молекулі. В результаті сполуки стають більш полярними та гідрофільними, тобто вони можуть бути легше виведені з організму

**II фаза - фаза кон'югації** - включає реакції взаємодії ксенобіотиків або їх метаболітів, які мають активні функціональні групи, з гідрофільними ендogenous молекулами (глюкуроною, сірчаною, оцтовою кислотами, амінокислотами та ін.) Це ще збільшує гідрофільність ксенобіотику і полегшує його виведення нирками.

*Приклад:* бензол в організмі людини окислюється до фенолу (I фаза метаболізму), а потім останній взаємодіє з глюкуроною та сірчаною кислотами, і у вигляді кон'югатів виводиться з сечею.

Якщо в молекулі ксенобіотику є реакційно здатні групи, він може одразу вступати у реакції кон'югації. У цьому випадку реакції кон'югації передують хімічній модифікації. У інших випадках ці процеси відбуваються паралельно і можуть конкурувати один з одним.

*Приклад:* бензойна кислота майже повністю метаболізується кон'югацією з глюкуроною кислотою та гліцином, і лише незначна її кількість зазнає окислювального перетворення з утворенням ізомерних оксибензойних кислот, які потім приймають участь у кон'югації:



В ході метаболізму лікарських засобів відбувається зміна їх фармакологічної активності та токсичності.

Реакції I фази зазвичай приводять до введення нових полярних функціональних груп, які можуть посилювати або послаблювати активність та токсичність сполук.

*Приклад:* метаболіти барбітуратів, мепробамата, фенотіазина та інших є біологічно неактивними. Прикладом підвищення активності і токсичності є деацетилювання фенацетину з утворенням *n*-фенетидину, який викликає гіпоксію за рахунок окислення гемоглобіну та утворення метгемоглобіну.

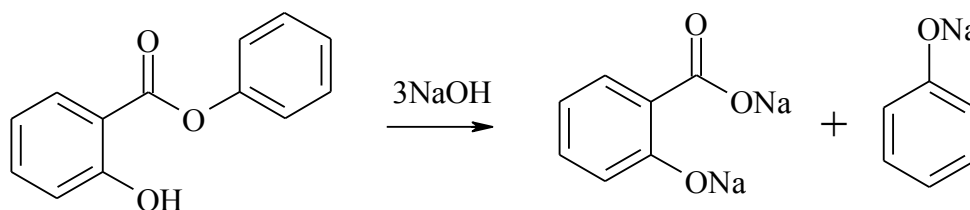
Активація стосується перш за все попередників ліків, **проліків**. Ці сполуки спеціально синтезовано таким чином, щоб у процесі їх біотрансформації утворилась фармакологічно активна речовина.

*Приклад:* салазоніридазин у результаті відновлювального розщеплення азоредуктазами мікроорганізмів утворює у кишечнику сульфопіридазин та 5-аміносаліцилову кислоту. Комбінована дія сполук, які утворюються, дозволяють вельми ефективно лікувати неспецифічний виразковий коліт.

Гідроліз ефірів травними ферментами дозволяє створити лікарські препарати з урахуванням того, що їх активний метаболіт вивільнюється в результаті гідролізу в шлунково-кишковому тракті.

*Приклад:* левоміцетину стеарат – складний ефір левоміцетину та стеаринової кислоти, який широко застосовується у педіатрії, не має антибактеріальної дії, але на відміну від гіркомого левоміцетину є позбавленим смаку. Препарат стає активним під дією кишкової ліпази та ферментів мікрофлори.

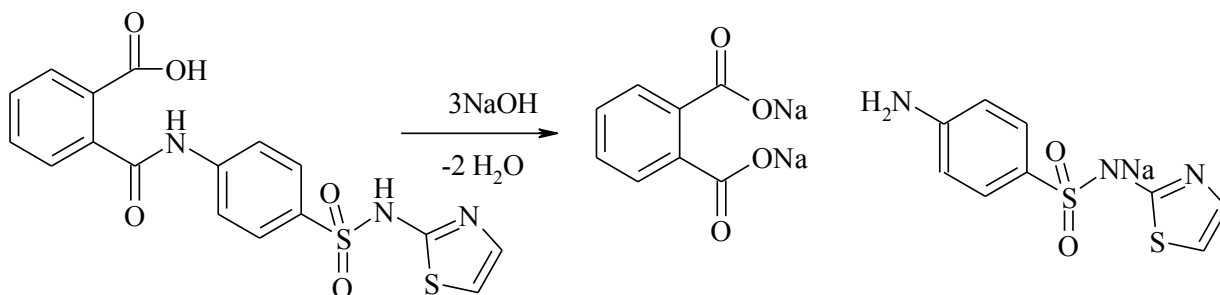
*Приклад:* фенілсаліцилат – складний ефір фенолу і саліцилової кислоти, після прийому всередину не піддається впливу кислого середовища шлунка. Розщеплюється в лужному середовищі тонкого кишечника. Частково всмоктується в кров.





Фармакологічна дія обумовлена дезінфікуючою та бактеріостатичною дією фенолу в кишечнику й у сечовивідних шляхах при виведенні нирками, та протизапальною, анальгетичною та жарознижуючою дією саліцилової кислоти.

*Приклад: фталазол* - при прийомі всередину препарат повільно абсорбується з травного тракту, в результаті чого виникає висока концентрація його в просвіті товстої кишки, де під впливом мікроорганізмів молекула фталазолу піддається розщепленню. Норсульфазол, що утворюється, має бактеріостатичну дію на збудників кишкових інфекцій.



*Приклад: гексаметилентетрамін (уротропін).*

Механізм його дії - розщеплення з виділенням активного формальдегіду, відбувається тільки в кислому середовищі. При цьому препарат впливає на бактерії-збудники захворювань сечовивідних шляхів, осередки запалень з високим вмістом кислих продуктів розпаду тканин.



**Основні типи реакцій, які відбуваються під час I фази метаболізму:**

- ✓ Окислення
- ✓ Відновлення
- ✓ Гідроліз

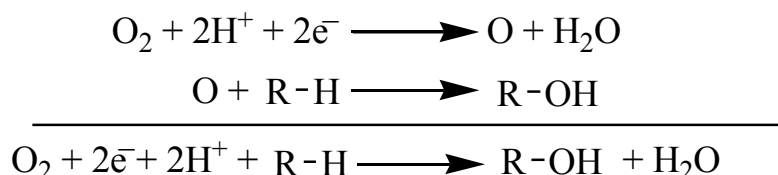
### **Основні закономірності метаболічного окислення**

**Окислення** - найбільш загальна реакція в процесі метаболізму. Вона каталізується оксидазами ендоплазматичного ретикулуму печінки і інших тканин. Їх загальна назва – цитохром P-450 монооксигенази. Її функції – реакції окислювального метаболізму різних ендогенних субстратів – стероїдів, жирних кислот, простагландинів, жовчних кислот – та екзогенних сполук – ксенобіотиків, у тому числі лікарські препаратів.

Різноманітні реакції, які каталізуються цією системою, включають окислення алканів та ароматичних сполук, епоксидування алкенів, поліциклічних вуглеводнів та

галогенпохідних бензолу, деалкілювання вторинних та третинних амінів, перетворення амінів у N-оксиди, гідроксиламін та нітрозосполуки, дегалогенування галогенвуглеводнів. Також він каталізує окислювальне розщеплення органічних тіофосфатів та відновлення азота нітрозосполук у первинні ароматичні аміни.

Найбільш важлива функція цієї системи – активування молекулярного кисню. При цьому один атом кисню вбудовується у молекулу гідрофобного субстрату, а інший атом приймає участь в утворенні молекулі води:



Введення гідроксильної групи у молекулу гідрофобного субстрату приводить до появи реакційного центра для подальшої кон'югації (2 фаза біотрансформації). З іншого боку, збільшується розчинність речовини у воді (гідрофільність), внаслідок чого полегшується її транспорт та виведення з організму.

*Система цитохром P450* каталізує біотрансформацію ксенобіотиків, зазвичай приводячи їх до детоксикації. Інший фермент цієї системи – мікросомальна флавопротеїнмонооксигеназа (ФАД) відповідає за окислення певних азот та сірковмісних сполук.

Активний центр цитохрома P450 складається з гідрофобного протопорфірину – гема. У відновленій формі  $\text{Fe}^{2+}$  утворюється 4 зв'язки з атомами азота порфіринового кільця, п'ятий – з залишком цистеїна, шостий – з молекулою води. Вода може бути легко витіснена більш сильним лігандом –  $\text{CN}^-$ , амінами, похідними імідазолу та піридину. Окислена форма  $\text{Fe}^{3+}$  втрачає молекулу води, валентність, яка лишається вільною, відкрита для утворення зв'язків з такими лігандами як  $\text{O}_2$  і  $\text{CO}$ .

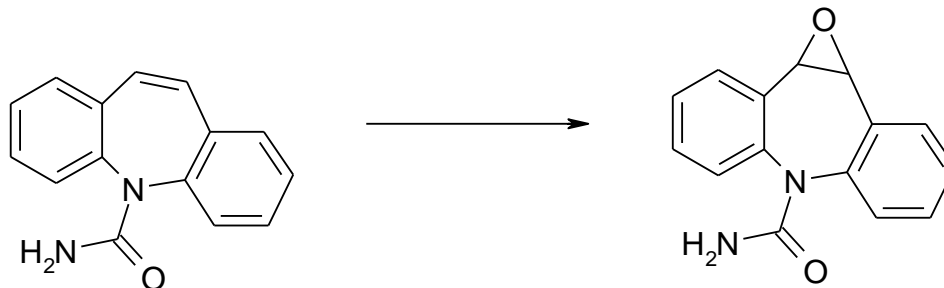
### Гідроксилування

**Алкани** окислюються у гідроксиметилпохідні, які потім можуть бути перетворені на карбонові кислоти. Якщо в сполуці декілька метильних груп, зазвичай окислюється тільки одна з них. Гідроксилування бокового алкільного ланцюжка може перебігати по кінцевому атому, по передкінцевому або по іншим вуглецевим атомам.

Метиленові групи **аліциклів** легко гідроксильються, особливо в активованих положеннях:  $\alpha$ -положенню до карбонільної групи,  $\alpha$ -положенню до подвійного

зв'язку,  $\alpha$ -положенню до бензольного кільця. Якщо сполука містить аліцикл та ароматичне кільце, легше гідроксильюється насичене кільце.

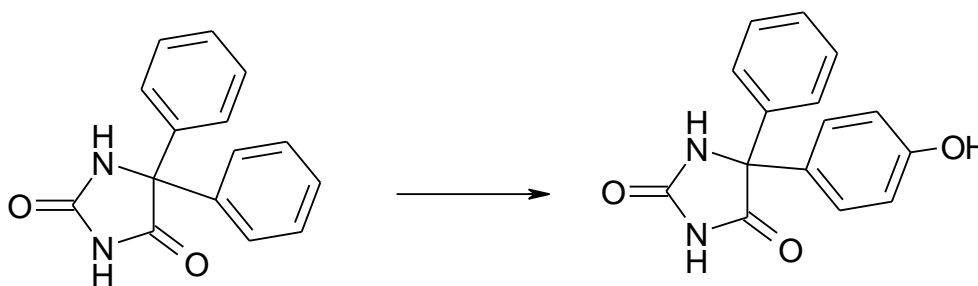
Окислення **алкенів** веде до утворення епоксидів, деякі з яких є достатньо стабільними, але більшість – піддаються гідролізу під дією епоксидгідраз з утворенням трансдіолів. Так, наприклад перебігає окислення *карбамазепіну* – протисудомного препарату.



Гідроксильювання **ароматичних** сполук може перебігати за двома механізмами:

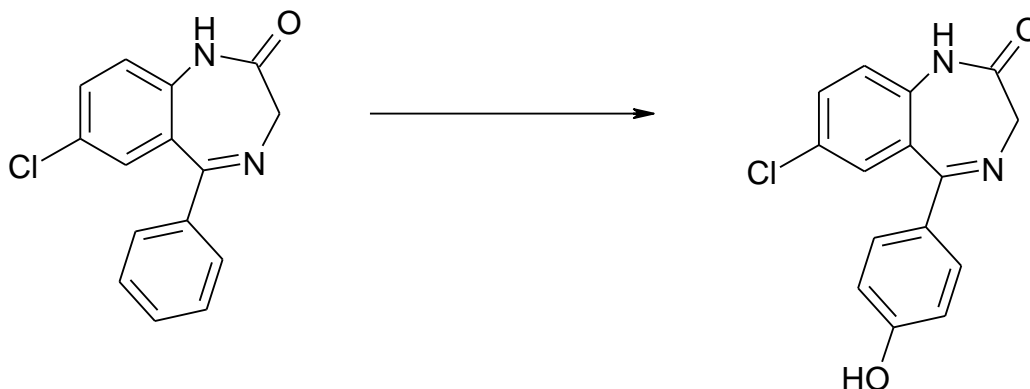
1. Гідроксильювання вільним радикалом або через утворення епоксиду з наступним внутрішньомолекулярним перегрупуванням його у фенол;
2. Утворення 1,2-дигідроарен-1,2-діолів або 1,2-дигідроаренмоноолів, загальним попередником яких є (вірогідно) епоксид.

Якщо в молекулі є декілька ароматичних кілець, гідроксильюється, як правило, одне з них. *Приклад – фенітоїн*



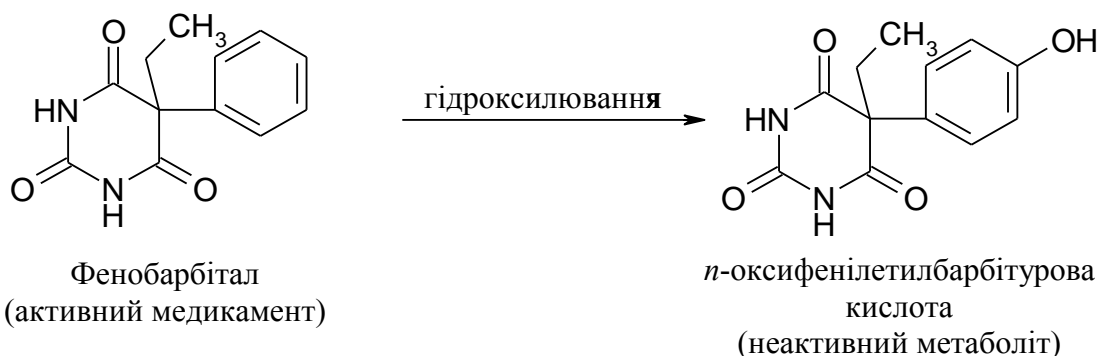
Орієнтація гідроксильювання монозаміщених бензолів визначається, головним чином, природою замісника. Сполуки, які містять електродонорні замісники, гідроксильюються легко, переважно в *p*-положення. Гідроксильювання речовин, які містять електроакцепторні замісники перебігає важче (в *m*- та *p*-положення). У деяких випадках за наявності таких замісників гідроксильювання взагалі неможливе.

Якщо в молекулі два ароматичні замісники, реакція іде по кільцю, де електронна густина є вищою. *Наприклад, гідроксильювання діазепаму* іде переважно по кільцю, яке не містить електроакцепторних замісників.



Поліциклічні ароматичні вуглеводні піддаються епоксидуванню з наступним утворенням транс-діолів.

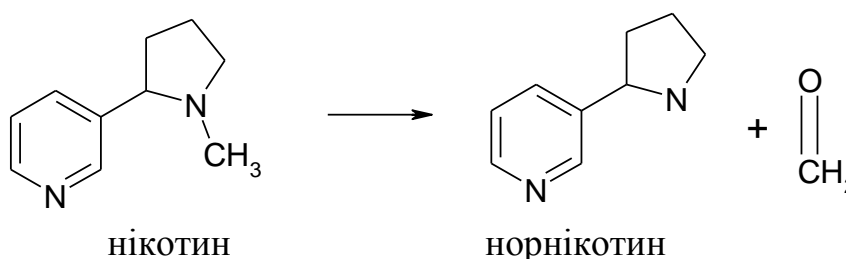
### Метаболізм фенобарбіталу



### Окислювальне дезалкілювання

Більшість ксенобіотиків метаболізується в організмі шляхом видалення N-, O-, S-алкільних груп з утворенням відповідних амінів, фенолів або тіолів. Ферментні системи дезалкілювання локалізовані у мікросомах печінки. Для їх роботи необхідні НАДФН<sub>2</sub> та кисень.

Однією з найбільш важливих є дезалкілювання вторинних та третинних амінів з утворенням первинних. Механізм цієї реакції полягає у ферментативному утворенні N-оксиду або нестійкого карбіноламіну, який зазнає ферментативного або самодовільного перегрупування і розпадається на амін та оксосполуку:

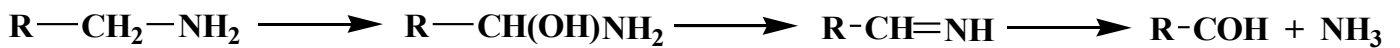


В процесі дезалкілування зазвичай утворюються сполуки, які є більш токсичними. Наприклад, норкодеїн у 6 разів токсичніший за кодеїн.

Механізми O- та S-дезалкілування є подібними і приводять до утворення вільних спиртів (фенолів) та тіолів відповідно і альдегідів.

### Окислювальне дезамінування

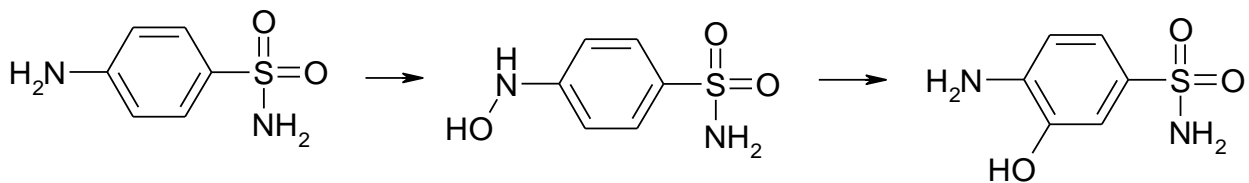
Первинні аміни метаболізуються шляхом окислювального дезамінування під дією амінооксидази у присутності НАДФН<sub>2</sub> та кисню, утворюючи відповідний амін та аміак:



Така реакція призводить до повної втрати біологічної активності.

### N-окислення амінів

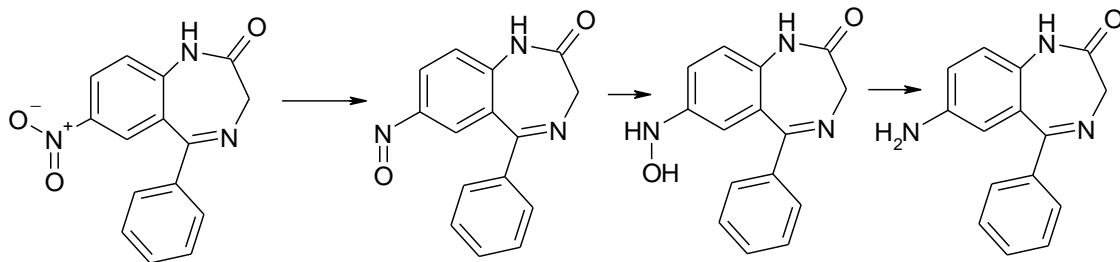
Продуктами окислення є гідроксиламіни, які є більш токсичними ніж аміни. Є думка, що гідроксиламіни є попередниками o-гідроксилування:



Таким чином, аміни метаболізуються за рахунок N-дезалкілування, окислювального дезамінування та N-окислення.

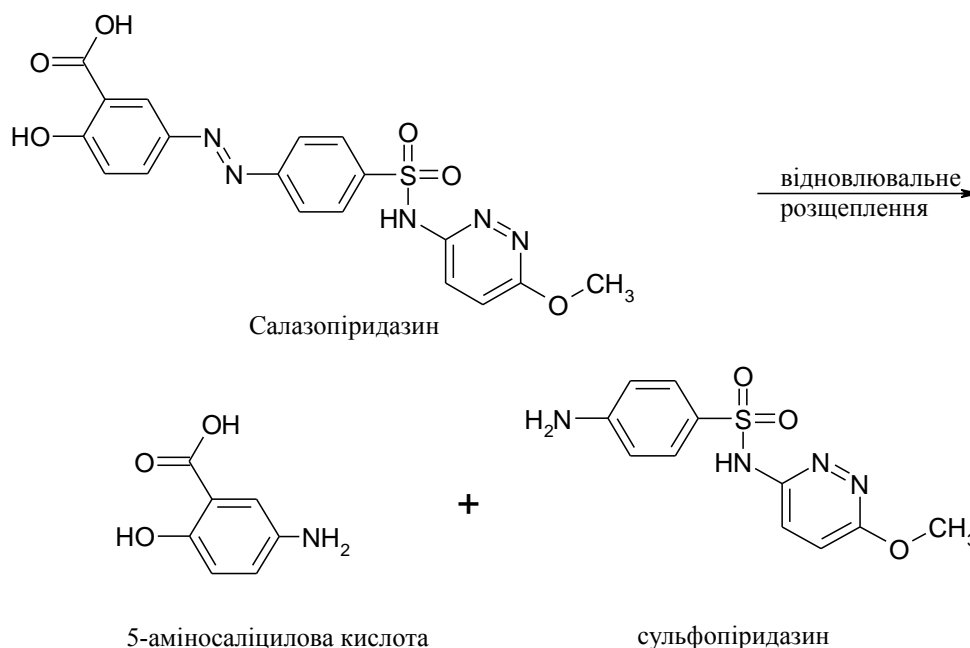
### **Основні закономірності метаболічного відновлення**

Крім окислювальної системи в мікросомах печінки містяться ферменти-редуктази, які каталізують відновлення азо- та нітросполук до первинних амінів. Ароматичні нітросполуки спочатку відновлюються до нітрозосполук, похідних гідроксиламіну, а потім – до ароматичних амінів:



Відновлення азосполук перебігає через стадію утворення гідразосполук, потім зв'язок розривається і утворюються два ароматичних аміни.

### Метаболізм салазопіридазину



Ми з вами говорили про процеси мікросомального перетворення ксенобіотиків. Останні можуть метаболізуватися також і немікросомальними ферментними системами. Приклад цих перетворень – окислення спиртів у альдегіди алкогольдегідрогеназою, для дії якої необхідний кофермент НАД або НАДФ. В нормі 2/3 алкоголю метаболізується таким чином, а 1/3 – з участю мікросомальних ферментів. При алкогольних інтоксикаціях вклад мікросомальних ферментів в метаболізм збільшується, тобто вони відволікаються від метаболізму інших ксенобіотиків. Цим можна пояснити підвищену чутливість питущих до анестетиків, анальгетиків та інших ліків.

Деякі лікарські препарати блокують альдегіддегідрогеназу, блокуючи метаболізм етанолу на стадії утворення токсичного ацетальдегіду. При цьому спостерігаються токсичні явища. Цей принцип покладений в основу лікування алкоголізму.

### Основні закономірності метаболічного гідролізу

Метаболічні перетворення складних ефірів та амідів каталізуються гідролітичними ферментами, які містяться в різних тканинах та плазмі. Продукти метаболізму (карбонові кислоти, спирти, феноли, аміни) є більш полярними і краще здатні до утворення кон'югатів і до виведення. Класичний приклад – гідроліз аспірину.

## **Основні типи реакцій, які відбуваються під час II фази метаболізму:**

Більшість лікарських засобів є досить ліпофільними, тому вони важко виводяться з організму. При кон'югації вони взаємодіють з певними ендogenous молекулами (глюкуроною кислотою, гліцином та ін), в результаті чого стають більш гідрофільними і в такому вигляді виводяться з організму. Іноді це відбувається після реакцій I фази метаболізму. Звичайно реакції кон'югації приводять до детоксикації та зниження або повної втрати активності лікарської сполуки. Таким чином, II фазу можна розглядати як фазу детоксикації та втрати активності.

Найбільш розповсюджений шлях у метаболізмі – **глюкуронування**. Причин для цього декілька:

1. доступність глюкуронової кислоти (похідне глюкози);
2. велика кількість функціональних груп, які можуть взаємодіяти з глюкуроною кислотою в присутності ферментів;
3. сильне підвищення розчинності продукту кон'югації у воді.

Глюкуронування однієї функціональної групи приводить до достатнього підвищення екскреції, тому диглюкуронування спостерігається рідко.

У залежності від функціональної групи субстрату, яка приймає участь у реакції, глюкуроніди можуть бути O-, N-, S- та C-глюкуронідами.

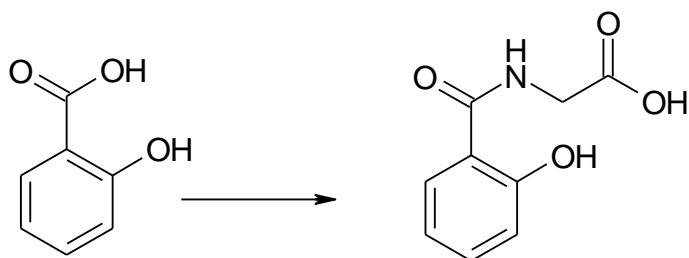
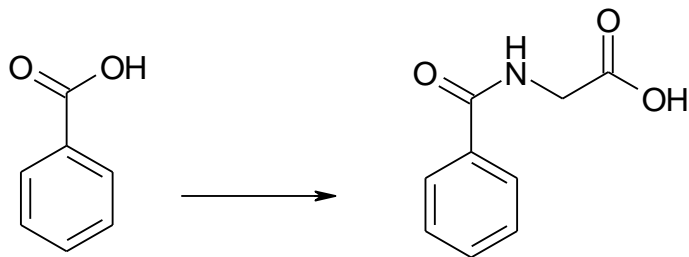
**Кон'югація з сульфатом** більш характерна для фенолів, іноді – для спиртів та амінів. На відміну від глюкуроніду, кількість сульфату в організмі є обмеженою, і він у першу чергу використовується для кон'югації ендogenous сполук.

Сульфатування включає в себе активацію неорганічного сульфату за допомогою АТФ-сульфурилази з утворенням коензиму 3'-фосфоаденозин-5'фосфосульфата (ФАФС), від якого сульфатна група може легко перенестись до сульфату.

### **Кон'югація з амінокислотами**

Цей шлях метаболізму в II фазі спостерігається для органічних кислот. Кон'югація з амінокислотами конкурує з глюкуронуванням, оскільки кількість амінокислот в організмі є обмеженою. На відміну від двох перших шляхів, амінокислоти (гліцин та глутамін) вступають у реакції без попередньої активації в коензими. Навпаки, активується субстрат за рахунок взаємодії з АТФ та коензимом А.

Обидві реакції перебігають в мітохондріях клітин печінки та нирок. Продукти кон'югації бензойної та саліцилової кислоти з гліцином добре відомі і визначені у якості їх метаболітів:



Для сполук, які містять первинну аміногрупу, важним шляхом метаболізму також є ацетилювання. Постачальник ацетильної групи – ацетил-КоА. Перенос ацетильної групи відбувається N-ацетилтрансферазами. (приклад – продукт відновлення нітразепаму, стрептоцид)

### Література

1. Граник В.Г. Основы медицинской химии. – М.: Вузовская книга, 2001. – 384 с. ISBN 5-89522-167-X
2. Орлов В.Д., Липсон В.В., Иванов В.В. Медицинская химия / Худож.-оформитель А.С. Ленчик. – Харьков: Фолио, 2005. – 461 с. – ISBN 966-03-3119-3
3. Солдатенков А.Т. Основы органической химии лекарственных веществ / А.Т. Солдатенков, Н.М. Колядина, И.В. Шендрик. – 3-е изд. – М.: мир; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. – 191 с.: ил. – ISBN 978-5-94774-640-2 (БИНОМ. ЛЗ); ISBN 5-03-003794-2 (Мир)