



Aspect moléculaire du métabolisme

Pr Delphine JOSEPH

1

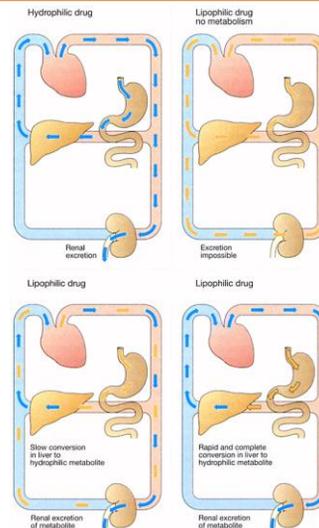
Introduction



Définition

Métabolisme des médicaments : un médicament est biotransformé et converti en un autre composé pour le rendre plus ou moins actif, puis inactif et pour éliminer de l'organisme.

- **Réactions de Phase I**
 - ✓ Les composés parents sont transformés en des composés (métabolites) **plus polaires** (=hydrophiles) en ajoutant ou en démasquant les groupements fonctionnels (-OH, -SH, -NH₂, -COOH, etc.).
 - ✓ Les métabolites sont inactifs.
 - ✓ Les métabolites sont suffisamment **polaires pour être excrétés**.
- **Réactions Phase II**
 - ✓ La phase I précède généralement les réactions de phase II.
 - ✓ **Conjugaison avec des substrats endogènes** pour augmenter leur solubilité.
 - ✓ Conjugaison avec un glucuronide, un sulfate, un acétate, un amino-acide
- Le principal organe du métabolisme : le **foie**
- D'autres organes sont impliqués :
 - ✓ la muqueuse intestinale,
 - ✓ les poumons,
 - ✓ la peau,
 - ✓ et les reins.



2

Introduction

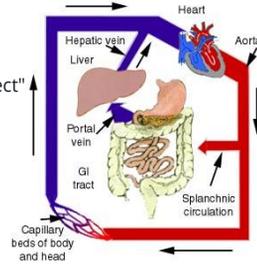


Définition

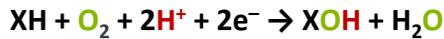
Métabolisme des médicaments

Pour les composés administrés par voie orale, on parle de "First Pass Effect" (effet de premier passage)

- Métabolisme intestinal
- Métabolisme hépatique
- Recyclage entéro-hépatique
- Micro-organismes intestinaux - glucuronidases



But : formation de dérivés hydrosolubles peu ou pas actifs avec élimination dans les urines et la bile



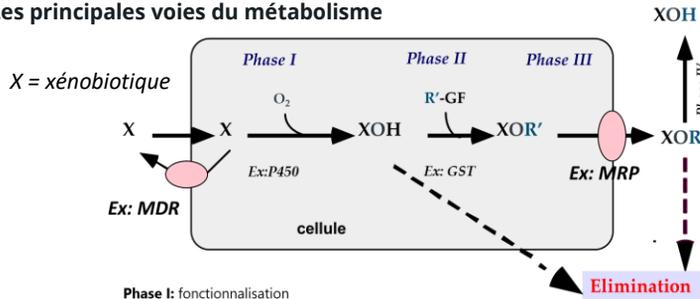
X = xénobiotique

3

Introduction

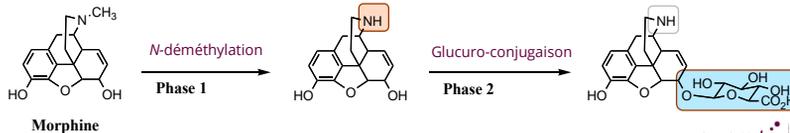


Les principales voies du métabolisme



Phase I: fonctionnalisation
Phase II: conjugaison (+ hydrophile)
Phase III: expulsion de conjugués ou du produit parent (ex: mdr, MRP)

○ : expulsion du xénobiotique inchangé ou conjugué

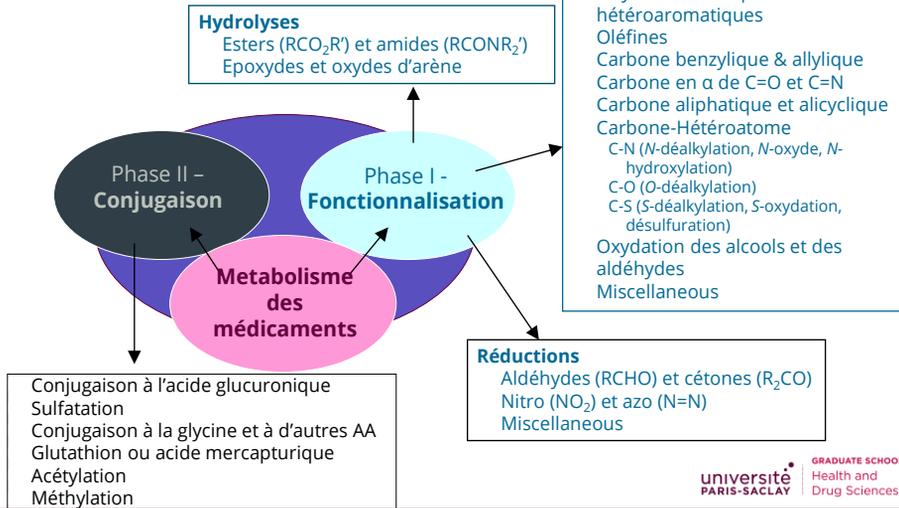


4

Introduction



Les principales voies du métabolisme

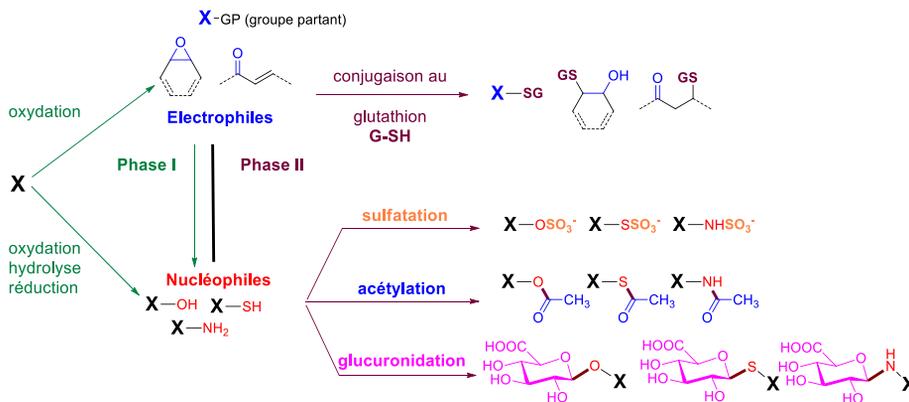


5

Introduction



Les principales voies du métabolisme



6

Les réactions de phase I



1. Les enzymes

- a. **Oxydation**
 - ✓ Les déshydrogénases
 - ✓ Les oxydases
 - ✓ Les monoxygénases à flavine
 - ✓ Les cytochromes P450
- b. **Hydrolyse**
 - ✓ Les carboxyestérases
 - ✓ Les peptidases
 - ✓ Les époxyde-hydrolases
- c. **Réduction**
 - ✓ CYP450
 - ✓ Déshydrogénases
 - ✓ Réductases

7

Les réactions de phase I



1. Les réactions de phase I

a. Oxydation

2 types de réaction d'oxydation :

- Incorporation d'oxygène (ex. hydroxylation)
- Oxydation par perte d'une partie de la molécule (ex. déamination oxydante, déalkylation, défluoration oxydante)

2 grandes familles d'oxydases microsomiales à fonctions mixtes (MFOs)

- "Microsomes"
- "Monoxygénases" ou "oxydases à fonctions mixtes"

Ces enzymes requièrent des agents de réduction-cofacteurs (NADPH) et de l'oxygène moléculaire (un des atomes d'oxygène est transféré sur le produit et l'autre est éliminé sous forme d'eau)



X = xénobiotique

8

Les réactions de phase I

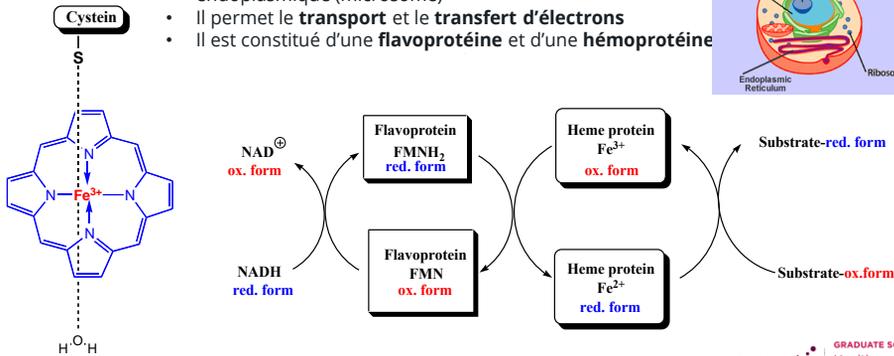
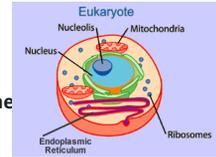


1. Les réactions d'oxydation de phase I

a. Généralités

Le métabolisme de **phase I** est pris en charge par le système enzymatique à **cytochrome P450 (CYP450)**

- Ce système enzymatique est localisé dans le réticulum endoplasmique (microsome)
- Il permet le **transport** et le **transfert d'électrons**
- Il est constitué d'une **flavoprotéine** et d'une **hémoprotéine**



9

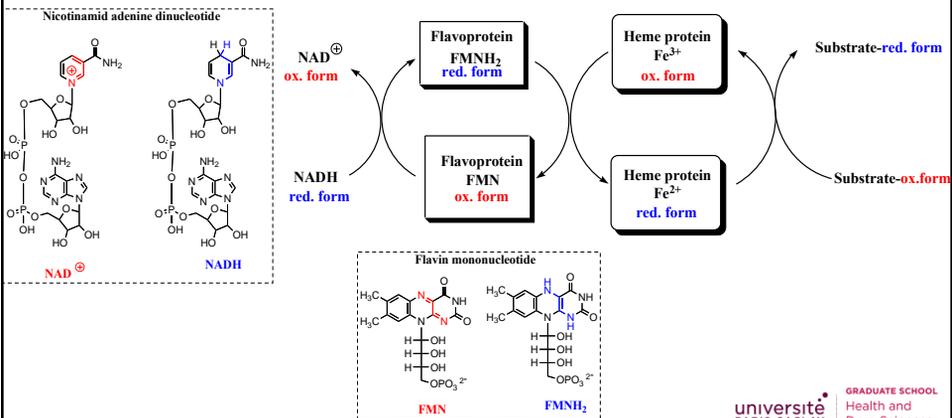
Les réactions de phase I



1. Les réactions d'oxydation de phase I

a. Généralités

Le métabolisme de phase I est pris en charge par le système enzymatique à cytochrome P450 (**CYP450**)



10

Les réactions de phase I



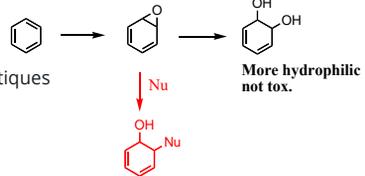
1. Les réactions d'oxydation de phase I

a. Généralités

Les enzymes à cytochrome P450 (CYP450) sont répartis en familles et sous familles d'enzymes en fonction de leur homologie de séquences.

• Famille 1 :

- ✓ CYP1A1 : hydroxylation des systèmes aromatiques



- ✓ CYP1A2 : Oxydation des arylamines, nitrosamines, aromatiques

• Famille 2 :

- ✓ CYP2A6
- ✓ CYP2B6
- ✓ CYP2C
- ✓ CYP2D6: oxydation énantiosélective, amines lipophiles
- ✓ CYP2E1: organochlorés

• Famille 3 :

- ✓ CYP3A4

11

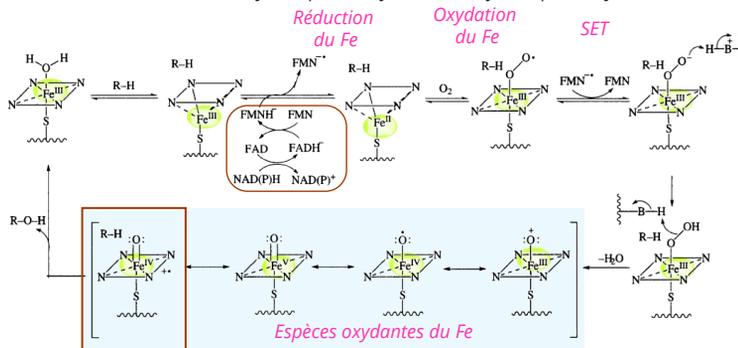
Les réactions de phase I



1. Les réactions d'oxydation de phase I

a. Généralités

Mécanisme des transformations catalysées par les systèmes enzymatiques à cytochrome P450 (CYP450)



12

Les réactions de phase I



1. Les réactions d'oxydation de phase I

a. Généralités

Substrats des **cytochromes P450**

Substrats	Produits
benzène	phénol
alcène	époxyde oxirane
benzyle	alcool benzilyque
allyle	alcool allylique
carbonyle	alpha-hydroxy cétone
aliphatique	alcool
amine, éther oxyde, sulfure	aldéhyde + aldéhyde + aldéhyde + aldéhyde +
amine, sulfure	N-oxyde, sulfoxyde

Substrats de la **flavine monooxygénase**

Substrats	Produits
amine tertiaire	N-oxyde
amine secondaire	N-hydroxyl amine
amine primaire	N-hydroxyl amine
imine	N-hydroxyl énamine
amine	N-oxyde
sulfure	sulfoxyde
thiol	disulfure
disulfure	sulfinate ²⁻ RSO ₂ ⁻

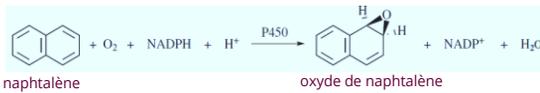
13

Les réactions de phase I

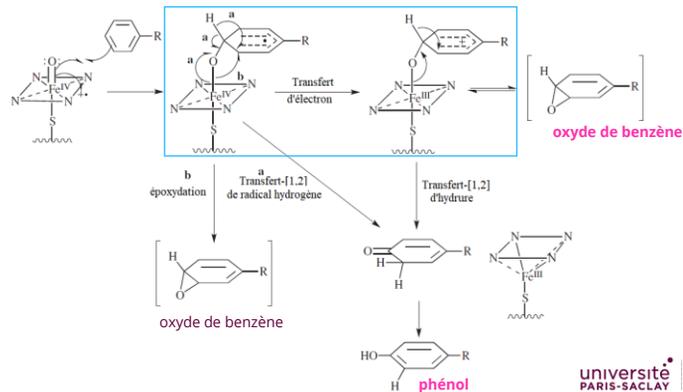


1. Les réactions d'oxydation de phase I

b. Oxydation : Hydroxylation de noyau aromatique



Mécanisme



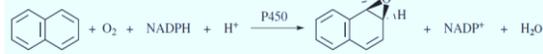
14

Les réactions de phase I

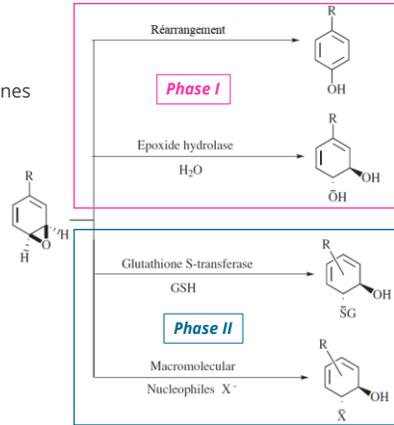


1. Les réactions d'oxydation de phase I

b. Oxydation : Hydroxylation de noyau aromatique



Réactivité des oxydes d'arènes



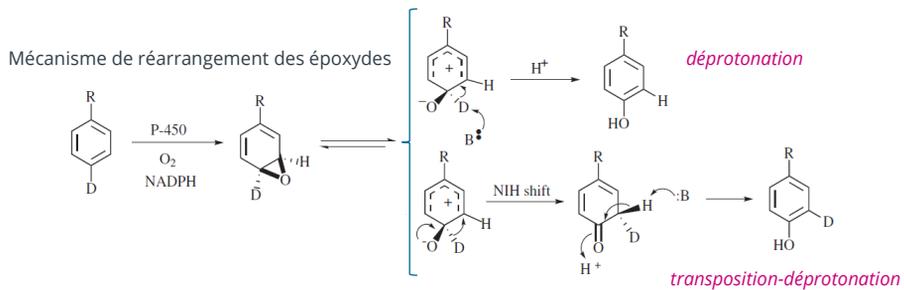
15

Les réactions de phase I



1. Les réactions d'oxydation de phase I

b. Oxydation : Hydroxylation de noyau aromatique



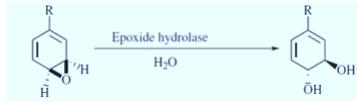
16

Les réactions de phase I

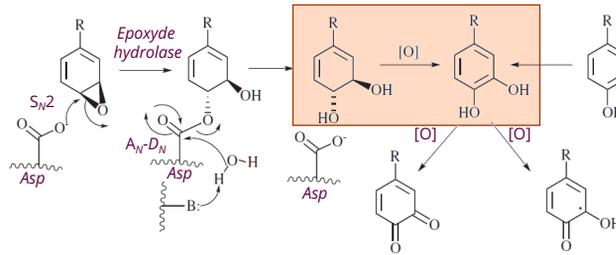


1. Les réactions d'oxydation de phase I

b. Oxydation : Hydroxylation de noyau aromatique



Mécanisme de formation des catéchols



17

Les réactions de phase I

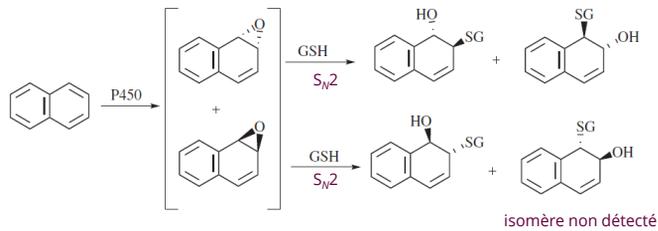


1. Les réactions d'oxydation de phase I

b. Oxydation : Hydroxylation de noyau aromatique



Mécanisme de formation d'**adduit glutathion (Phase II)**



18

Les réactions de phase I

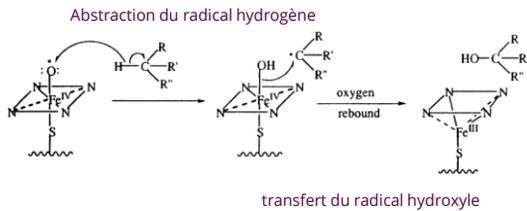


1. Les réactions d'oxydation de phase I

c. Oxydation : Hydroxylation en position benzylique ou allylique



Mécanisme



Rappels : Stabilisation des radicaux et des carbocations

- Par résonance
- Par effet électronique donneur

Passage par un radical carboné stabilisé, allylique ou benzylique

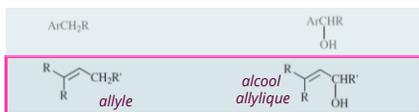
19

Les réactions de phase I



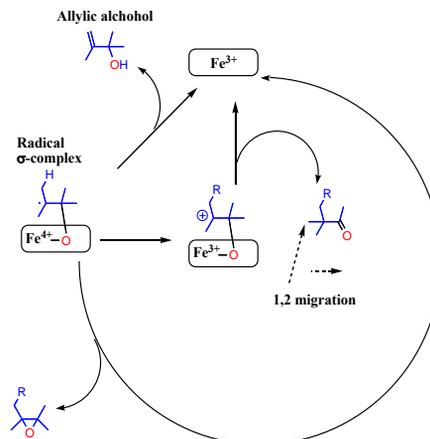
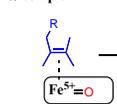
1. Les réactions d'oxydation de phase I

c. Oxydation : Hydroxylation en position benzylique ou allylique



Mécanisme

Alkene, aromatic π -complex



20

Les réactions de phase I

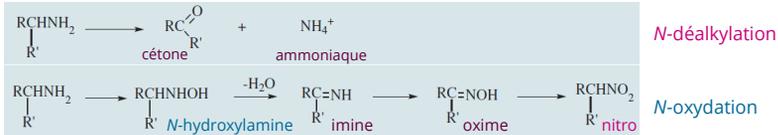


1. Les réactions d'oxydation de phase I

d. Oxydation des amines et amides primaires

Rappels : Amine
primaire R-NH₂ secondaire R-NH-R' tertiaire RR'R''N

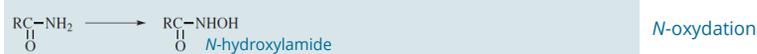
Amine primaire



Amine aromatique primaire = aniline



Amide primaire



21

Les réactions de phase I

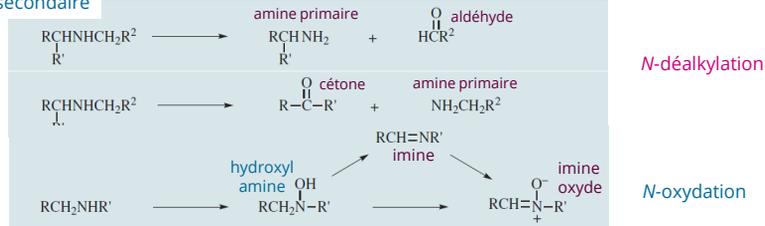


1. Les réactions d'oxydation de phase I

d. Oxydation des amines et amides secondaires

Rappels : Amine
primaire R-NH₂ secondaire R-NH-R' tertiaire RR'R''N

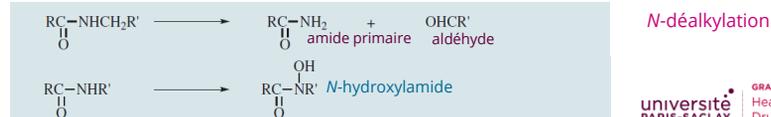
Amine secondaire



Amine aromatique secondaire = aniline



Amide secondaire



22

Les réactions de phase I

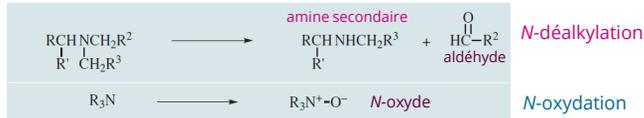


1. Les réactions d'oxydation de phase I

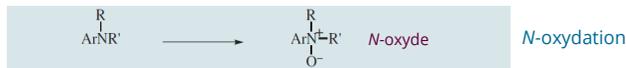
d. Oxydation des amines et amides tertiaires

Rappels : Amine
primaire R-NH₂ secondaire R-NH-R' tertiaire RRR'N

Amine tertiaire



Amine aromatique tertiaire = aniline



Amide tertiaire



23

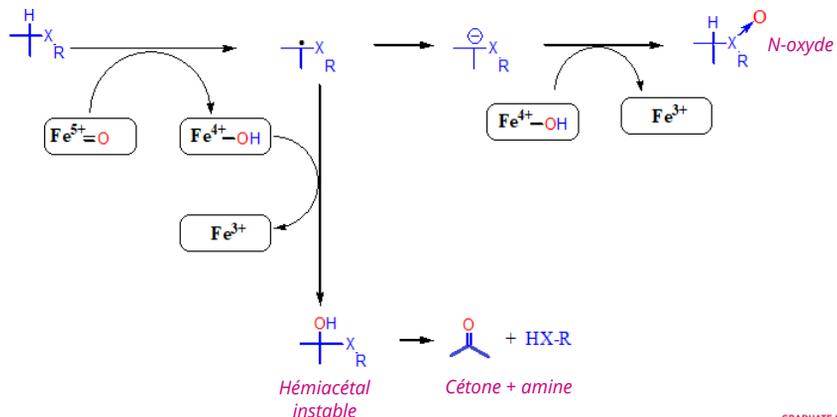
Les réactions de phase I



1. Les réactions d'oxydation de phase I

d. Oxydation des amines et amides

Rappels : Amine
primaire R-NH₂ secondaire R-NH-R' tertiaire RRR'N



24

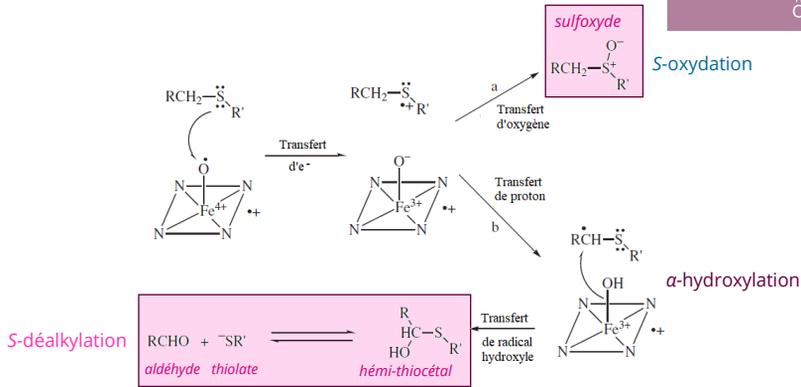
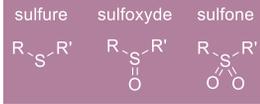
Les réactions de phase I



1. Les réactions d'oxydation de phase I

e. Oxydation des dérivés soufrés

Rappels : le soufre peut étendre sa couche électronique aux OA d



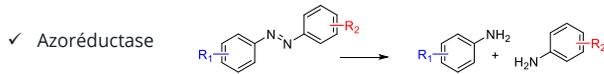
27

Les réactions de phase I



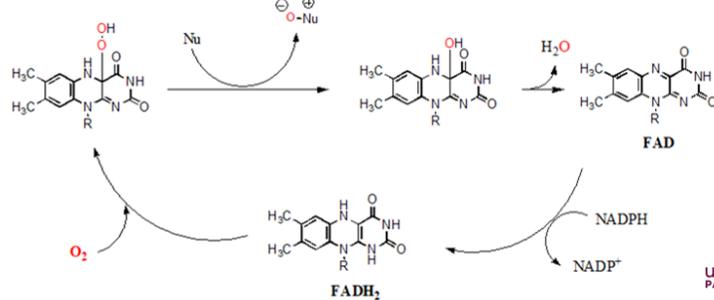
2. Les réactions de réduction de phase I

f. Oxydation par d'autres enzymes microsomiales



✓ Peroxidasés

✓ Flavine mono-oxygénase-FMO (N et S-oxydation)



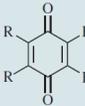
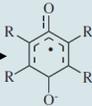
28

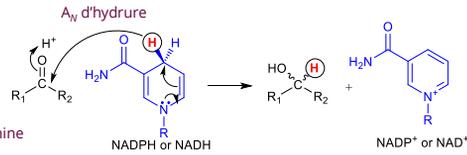
Les réactions de phase I



2. Les réactions de réduction phase I

Réductases à coenzyme NADH ou NaDPH

Substrats	Produits
$R-C(=O)-R'$ cétone	$R-CH(OH)-R'$ alcool
RNO_2 nitro	$RNHOH$ <i>N</i> -hydroxylamine
RNO nitroso	$RNHOH$ <i>N</i> -hydroxylamine
$RNHOH$ <i>N</i> -hydroxylamine	RNH_2 amine primaire
$RN=NR'$ azo	$RNH_2 + R'NH_2$ amine primaire
$R_3N^+-O^-$ <i>N</i> -oxyde	R_3N amine tertiaire
 quinone	
$R-X$ halogénés	$R^+ + X^-$



université PARIS-SACLAY GRADUATE SCHOOL Health and Drug Sciences

29

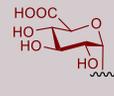
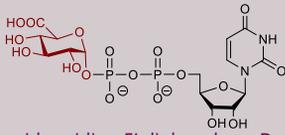
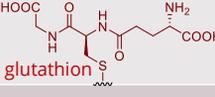
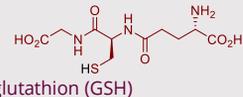
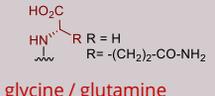
Les réactions de phase II



Transférases (T) Nombreuses isoformes, superfamilles d'enzymes

2. Conjugaison



Conjugués	Coenzyme	Transférases	Fonctions concernées
 glucuronide	 acide uridine-5'-diphospho- α -D-glucuronique (UDPGA)	UDP-Glucuronosyl-T (UGT)	-OH, -SH, -NR ₂ , -NH ₂ , -COOH, C-H
 glutathion	 glutathion (GSH)	Glutathion S-T (GST)	$R-X$ S _N S _N Ar A _N GEA
 glycine / glutamine	Activated acyl or aroyl CoA $(Ar)R'-SCoA + R'-CO_2H$	Glycine <i>N</i> -acyl-T (GLYAT) Glutamine <i>N</i> -acyl-T (GLNAT)	-COOH

30

Les réactions de phase II



2. Conjugaison

Conjugués	Coenzyme	Transférase s	Fonctions concernées
<chem>CC(=O)~</chem> acétyl	<chem>CC(=O)SCoA</chem> acétyl coenzyme A (Acétyl-CoA)	Acétyl-T (AT)	-OH, -NH ₂
<chem>CC~</chem> méthyl	<chem>C[S+](C)(C)C[C@H]1O[C@@H](COP(=O)([O-])N2C=NC=NC=C2N)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem> S-adosyl méthionine (SAM)	Méthyl-T (MT)	-OH, -SH, -NH ₂ , hétérocycles azotés
<chem>[O-]S(=O)(=O)~</chem> sulfate	<chem>[O-]S(=O)(=O)OP(=O)([O-])OP(=O)([O-])OC[C@H]1O[C@@H](COP(=O)([O-])N2C=NC=NC=C2N)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem> (PAPS) 3'-phosphoadénosine-5'-phosphosulfate	Sulfo-T (ST)	-OH, -NH ₂

PARIS-SACLAY | Drug Sciences

31

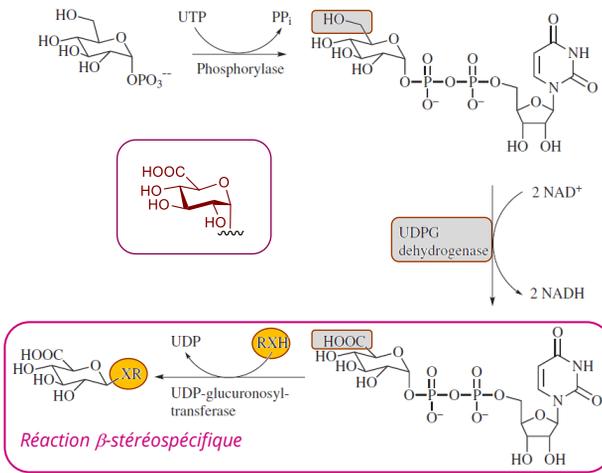
Les réactions de phase II



2. Conjugaison

b. Glucuronidation

Biosynthèse de l'acide UDP-glucuronique et **réaction de conjugaison**



université PARIS-SACLAY | GRADUATE SCHOOL Health and Drug Sciences

32

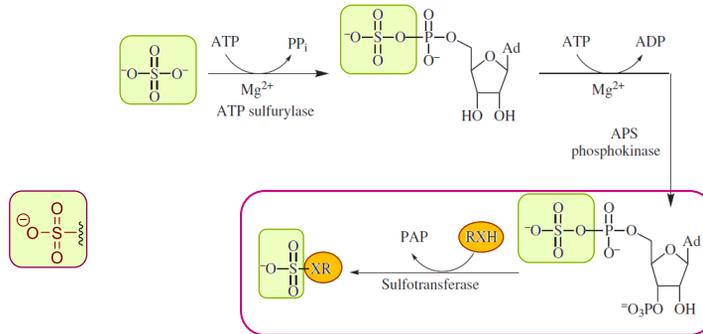
Les réactions de phase II



2. Conjugaison

c. Sulfatation

Biosynthèse de 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate et **réaction de sulfatation**



33

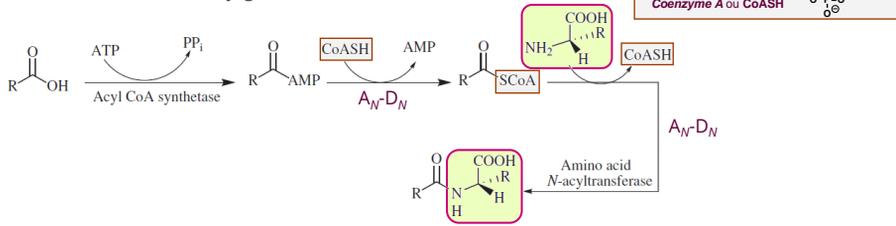
Les réactions de phase II



2. Conjugaison

d. Transfert d'acide aminé

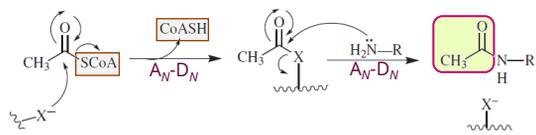
Mécanisme de conjugaison à des **aminoacides**



glycine, L-glutamine >> taurine, arginine, asparagine, histidine, lysine, glutamate, aspartate, alanine, sérine

e. Acétylation

Mécanisme d'**acétylation**



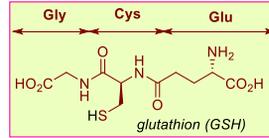
34

Les réactions de phase II

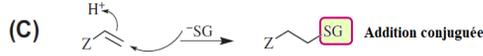
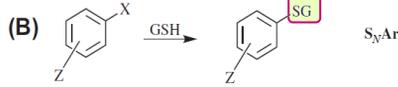


2. Conjugaison

f. Conjugaison par le glutathion



Mécanismes impliqués



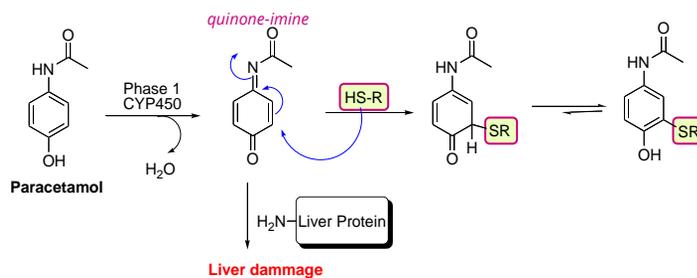
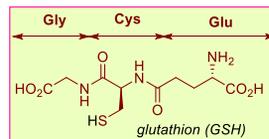
35

Les réactions de phase II



2. Conjugaison

f. Conjugaison par le glutathion



36

Les réactions de phase II

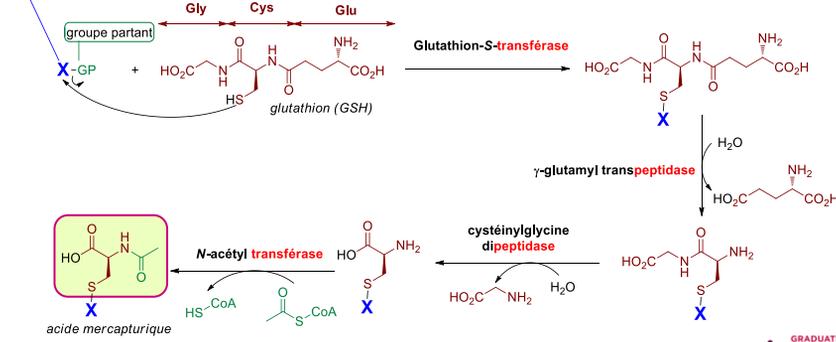


2. Conjugaison

f. Conjugaison par le glutathion

hydrocarbures aromatiques, hydrocarbures halogénés ou nitrés, amines aromatiques, époxydes sulfonamides

Métabolisme des conjugués glutathion en conjugués d'acide mercapturique (Phase III)



37

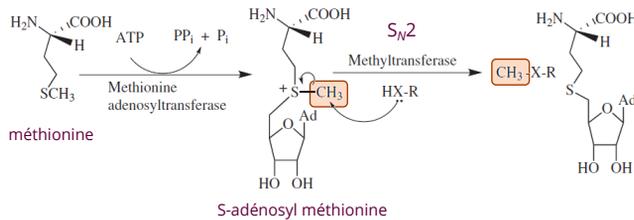
Les réactions de phase II



2. Conjugaison

g. La méthylation

Mécanisme de méthylation

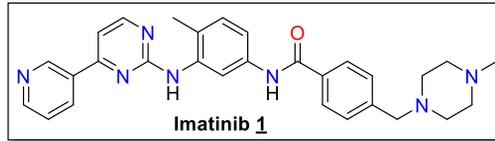


38

Exemples



1. Métabolisme de l'imatinib



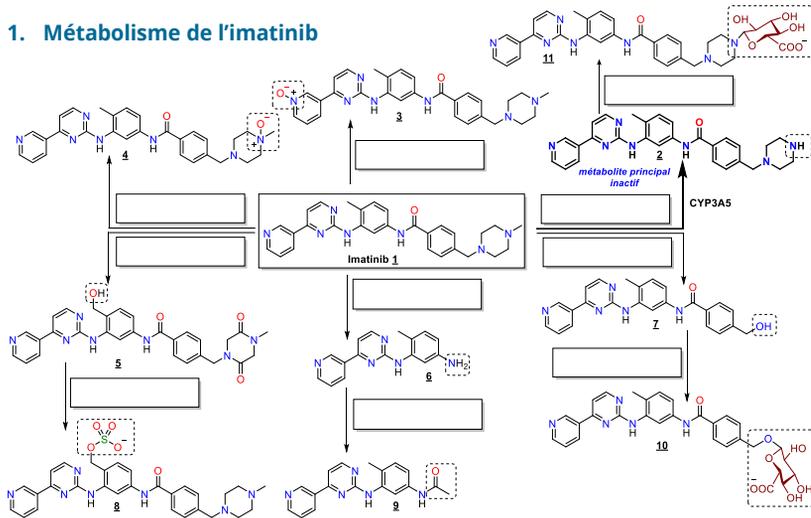
- a) Indiquer, directement sur le schéma et dans l'étiquette prévue à cet effet, la réaction de métabolisation mise en jeu. Préciser, sur le schéma, la phase à laquelle appartient cette transformation.
- a) Proposer d'autres métabolisations de phase II possibles au départ du métabolite **5** et représenter les structures chimiques des composés correspondants.

39

Exemples



1. Métabolisme de l'imatinib

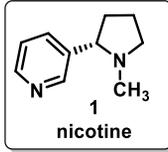


40

Exemples



2. Métabolisme de la nicotine



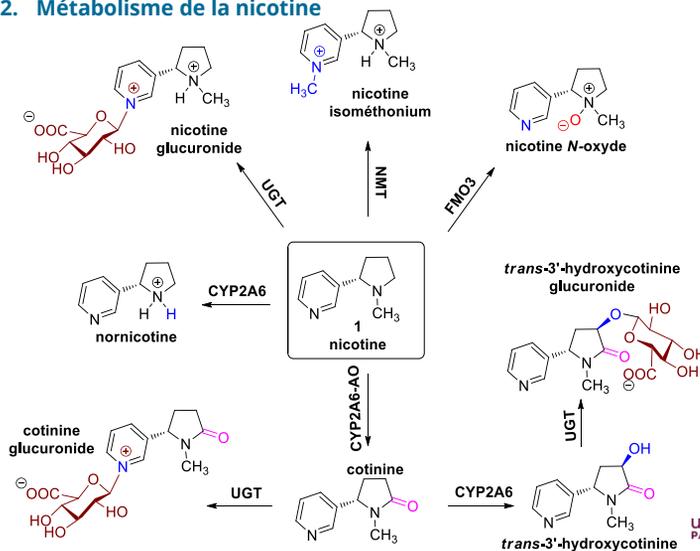
- 1) Identifier et nommer les fonctions chimiques présentes sur la nicotine **1**.
- 2) Quelle propriété physico-chimique est associée à ces fonctions ? Représenter la structure de la nicotine à pH physiologique.
- 3) Sur la base des métabolites principaux présentés ci-après,
 - a. identifier les métabolites de phase I et ceux de phase II.
 - b. Identifier les enzymes impliquées.
- 4) en vous appuyant sur les documents de cours,
 - a. représenter le mécanisme la transformation de la nicotine en nicotine isométhonium
 - b. proposer un métabolite intermédiaire expliquant transformation de la nicotine en nornicotine et, de la nicotine en cotinine.

41

Exemples



2. Métabolisme de la nicotine



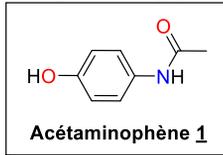
42

Exemples



3. Métabolisme de l'acétaminophène

Le **paracétamol** ou **acétaminophène 1**, est l'antalgique et l'antipyrétique le plus utilisé et le plus prescrit.



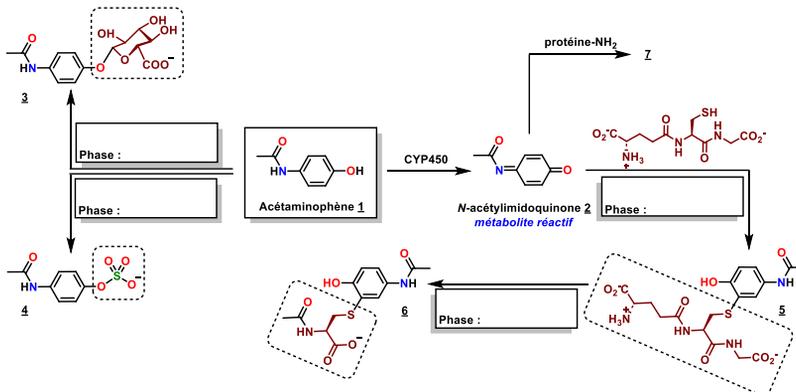
- Indiquez, directement sur la figure 1,
 - la réaction de métabolisation mise en jeu ;
 - la phase à laquelle appartient cette transformation.
- En vous inspirant de la structure du conjugué au glutathion, représentez la structure chimique de **7** résultant de la conjugaison d'une protéine au métabolite réactif **2**.
- Sachant que la quinonimine **2** est un accepteur de Michael (addition conjuguée-1,4), proposez le mécanisme de la réaction de formation de **5**.

43

Exemples



3. Métabolisme de l'acétaminophène



44

Exemples



3. Métabolisme de l'acétaminophène

