



# Aspect moléculaire du métabolisme

Pr Delphine JOSEPH

1

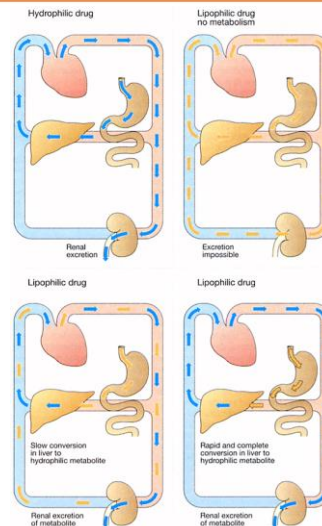
## Introduction



### 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, -NH<sub>2</sub>, -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

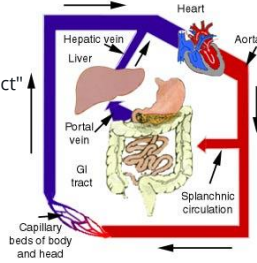


## Définition

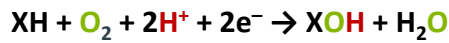
### Métabolisme des médicaments

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



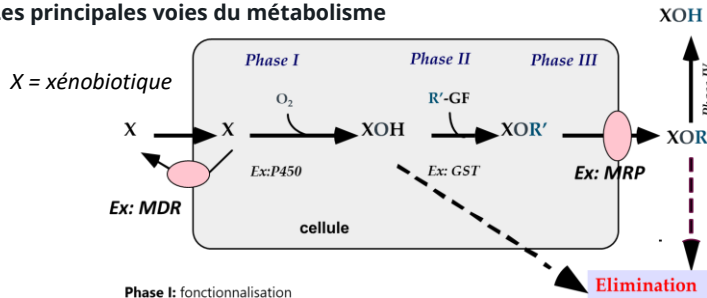
*X = xénobiotique*

3

# Introduction

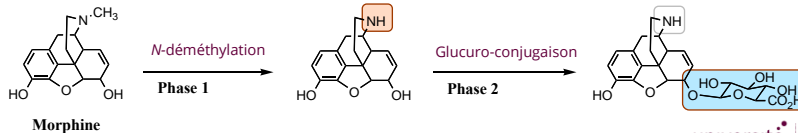


## Les principales voies du métabolisme



**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

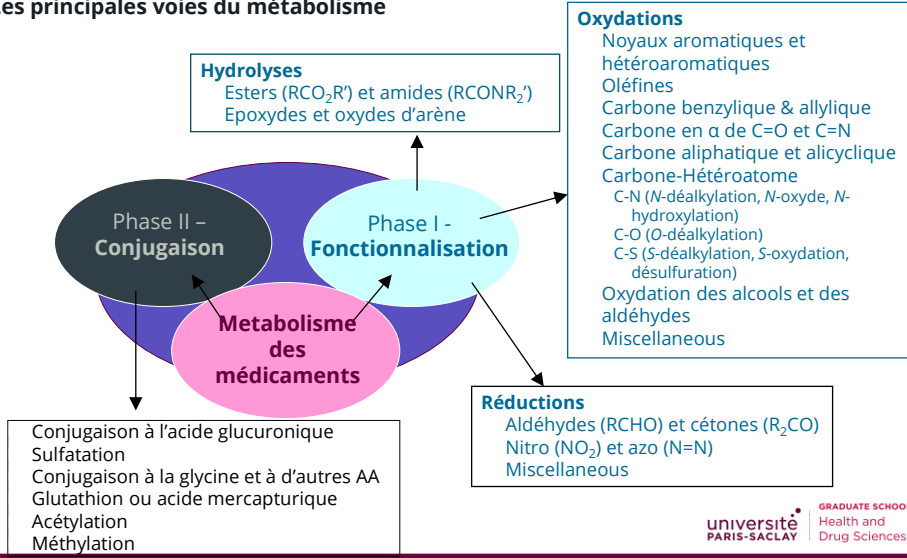


4

# Introduction

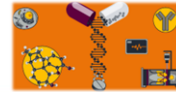


## Les principales voies du métabolisme

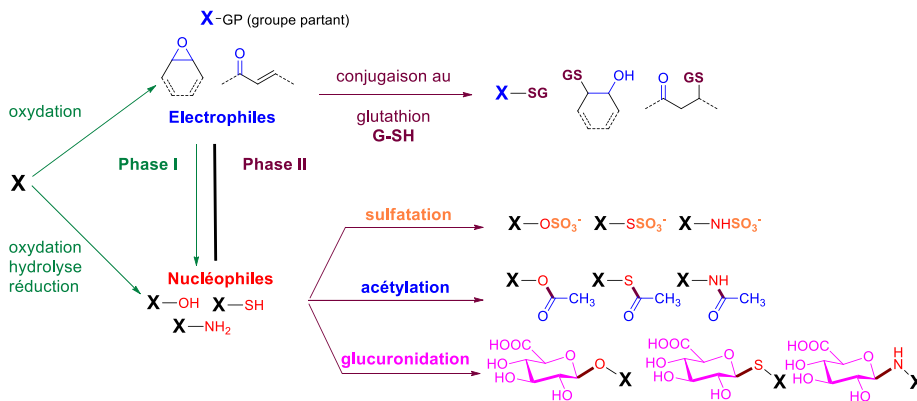


5

# Introduction



## Les principales voies du métabolisme



6

# Les réactions de phase I

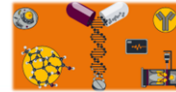


## 1. Les enzymes

- a. **Oxydation**
  - ✓ Les déshydrogénases
  - ✓ Les oxydases
  - ✓ Les monooxygénases 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"
- "Monooxygénases" 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

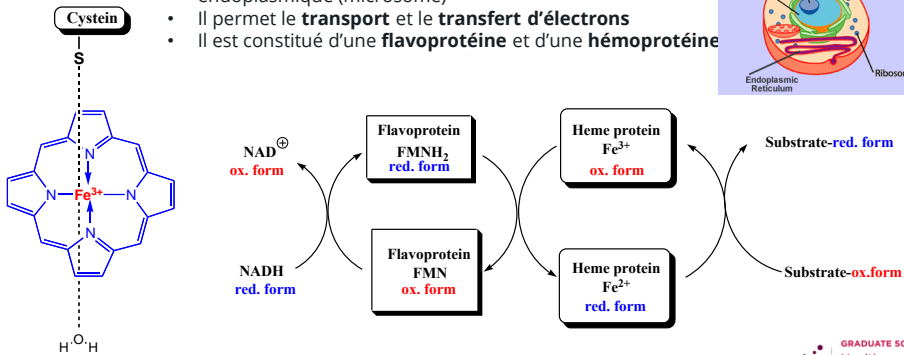
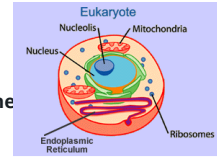


## 1. Les réactions d'oxydation de phase I

### 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

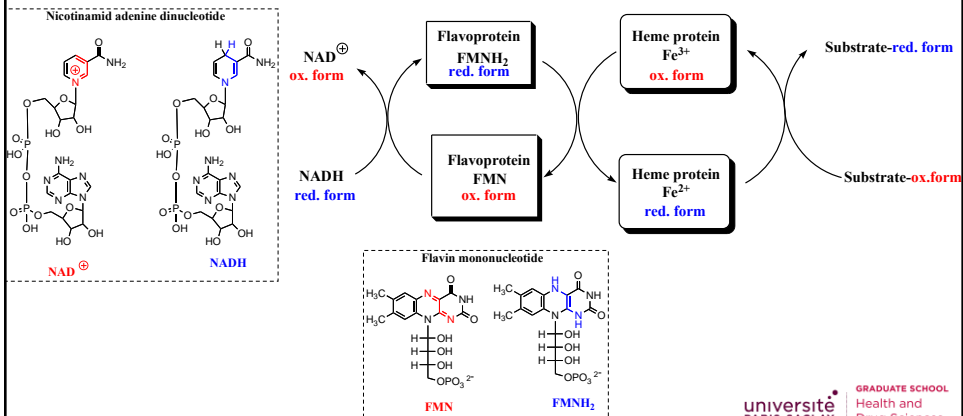
# Les réactions de phase I



## 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



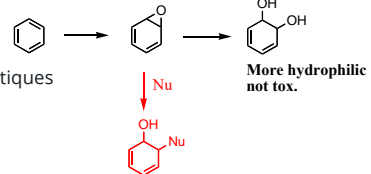
## 1. Les réactions d'oxydation de phase I

### 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

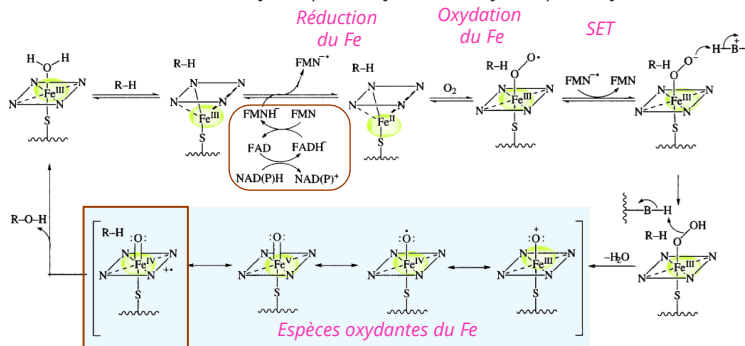
# Les réactions de phase I



## 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
$ArCH_2R$ benzyle	alcool benzilyque
allyle	alcool allylique
carbonyle	$\alpha$ -hydroxy cétone
$RCH_2R'$ aliphatique	alcool hémi-aminol hémi-acétal hémi-thioacétal
$RCH_2-X-R'$ (X = N, O, S, halogène) amine, éther oxyde, sulfure	$RCHO + R'XH$ aldéhyde + amine eau thiol
$R-X-R'$ (X = NR, S) amine, sulfure	$R-X^+-R'$ N-oxyde, sulfoxyde

Substrats de la **flavine monooxygénase**

Substrats	Produits
$R-NR_2$ amine tertiaire	N-oxyde
$R-NHR'$ amine secondaire	N-hydroxylamine
$R-NR'$ N-hydroxylamine	N-oxyde
imine	N-hydroxyl énamine
$R-N-NHR'$ R''	N-oxyde
$R-NH_2$	$R-CNH_2^+$ N-oxyde
$RNH-SH$ thiol	$RNH-SO_2$ sulfonamide
$2RSH$ thiol	$RSSR$ disulfure
$RSSR$ disulfure	$R_2SO_2$ sulfoxyde

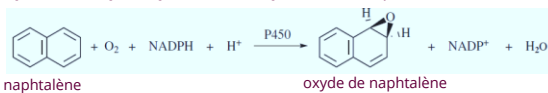
13

# Les réactions de phase I

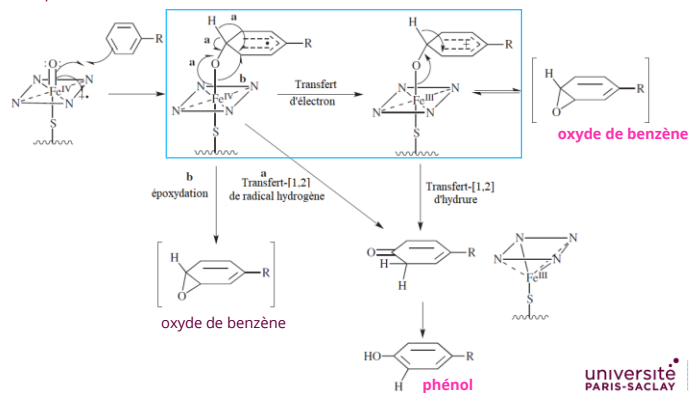


## 1. Les réactions d'oxydation de phase I

### b. Oxydation : Hydroxylation de noyau aromatique



Mécanisme



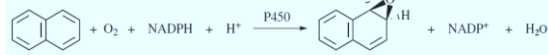
14

# Les réactions de phase I

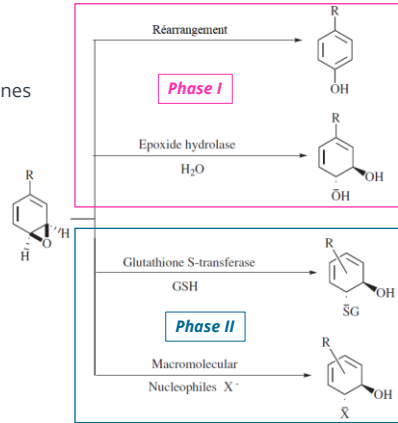


## 1. Les réactions d'oxydation de phase I

### b. Oxydation : Hydroxylation de noyau aromatique

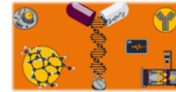


Réactivité des oxydes d'arènes



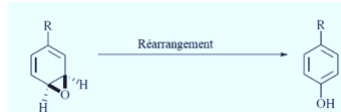
15

# Les réactions de phase I

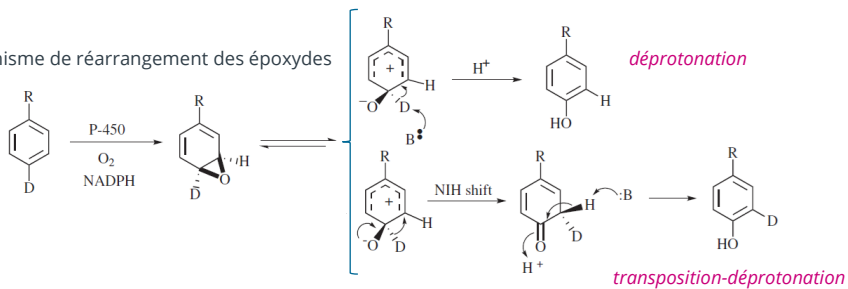


## 1. Les réactions d'oxydation de phase I

### b. Oxydation : Hydroxylation de noyau aromatique



Mécanisme de réarrangement des époxydes



16

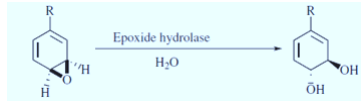


# Les réactions de phase I

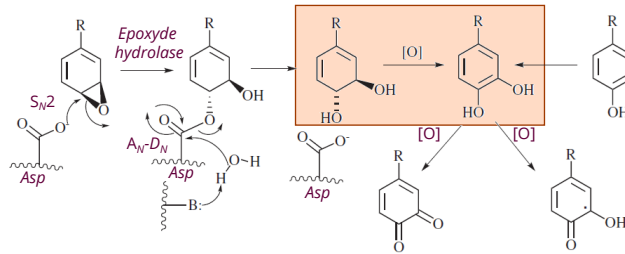


## 1. Les réactions d'oxydation de phase I

### b. Oxydation : Hydroxylation de noyau aromatique

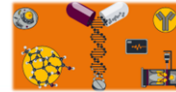


Mécanisme de formation des catéchols



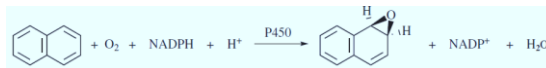
17

# Les réactions de phase I

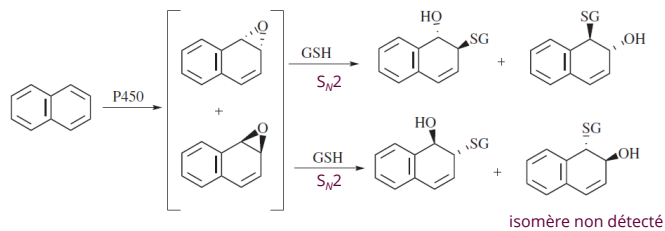


## 1. Les réactions d'oxydation de phase I

### b. Oxydation : Hydroxylation de noyau aromatique



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



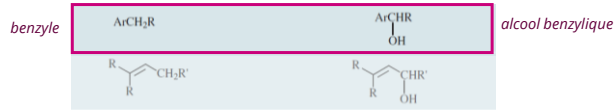
18

# Les réactions de phase I

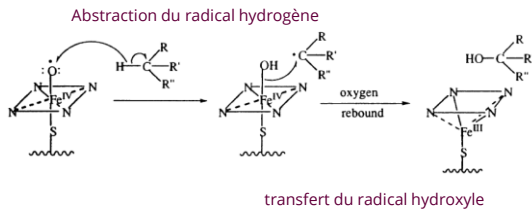


## 1. Les réactions d'oxydation de phase I

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

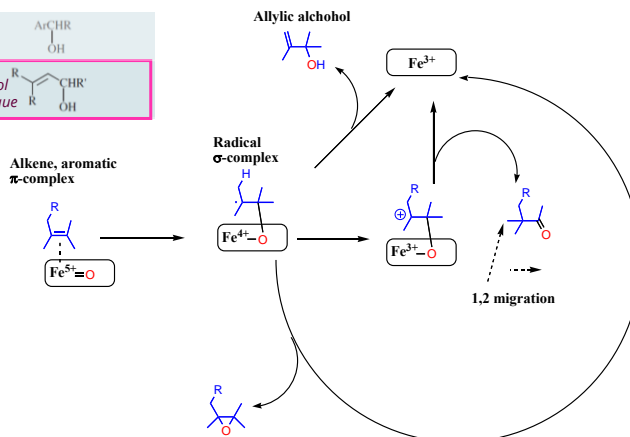


## 1. Les réactions d'oxydation de phase I

c. Oxydation : Hydroxylation en position benzylique ou allylique



Mécanisme



20

# Les réactions de phase I

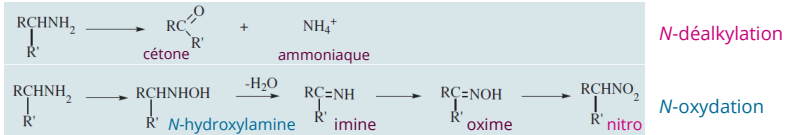


## 1. Les réactions d'oxydation de phase I

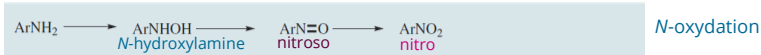
### d. Oxydation des amines et amides primaires

**Rappels :** Amine  
primaire R-NH<sub>2</sub>    secondaire R-NH-R'    tertiaire RR'R''N

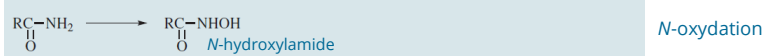
#### Amine primaire



#### Amine aromatique primaire = aniline



#### Amide primaire



21

# Les réactions de phase I

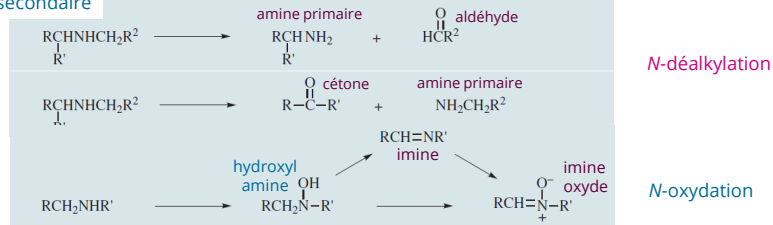


## 1. Les réactions d'oxydation de phase I

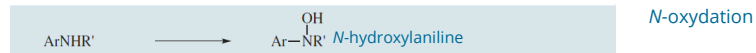
### d. Oxydation des amines et amides secondaires

**Rappels :** Amine  
primaire R-NH<sub>2</sub>    secondaire R-NH-R'    tertiaire RR'R''N

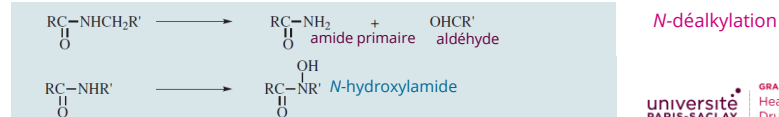
#### Amine secondaire



#### Amine aromatique secondaire = aniline



#### Amide secondaire



22

# Les réactions de phase I

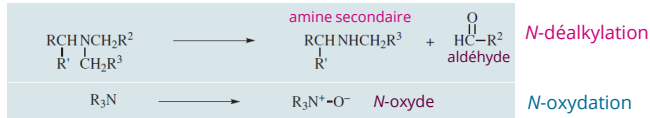


## 1. Les réactions d'oxydation de phase I

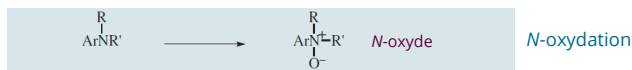
### d. Oxydation des amines et amides tertiaires

Rappels : Amine  
primaire R-NH<sub>2</sub>    secondaire R-NH-R'    tertiaire R'R''N

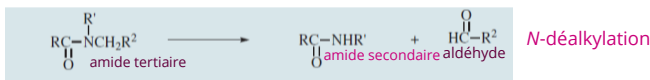
#### Amine tertiaire



#### Amine aromatique tertiaire = aniline



#### Amide tertiaire



23

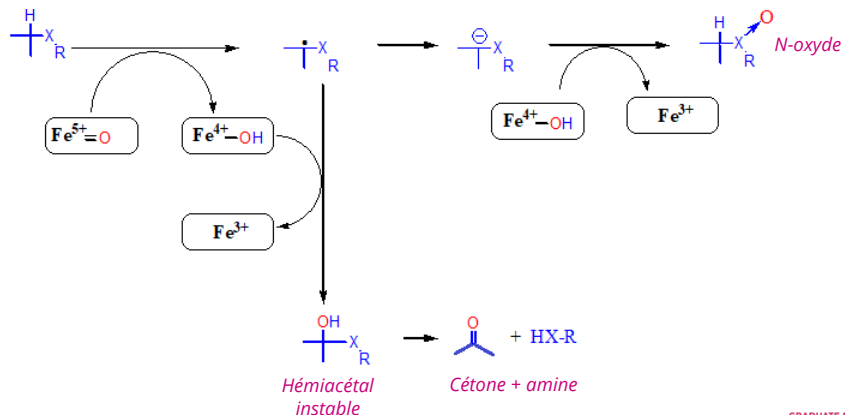
# Les réactions de phase I



## 1. Les réactions d'oxydation de phase I

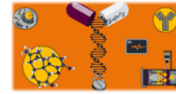
### d. Oxydation des amines et amides

Rappels : Amine  
primaire R-NH<sub>2</sub>    secondaire R-NH-R'    tertiaire R'R''N



24

# Les réactions de phase I

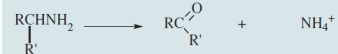
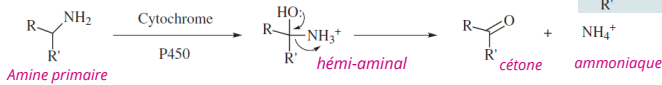


## 1. Les réactions d'oxydation de phase I

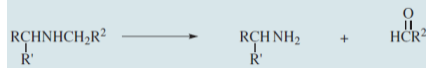
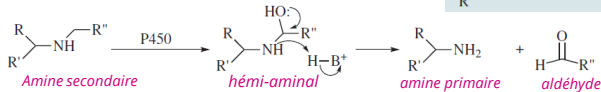
### d. Oxydation des amines et amides

**Rappels :** Amine  
primaire R-NH<sub>2</sub>    secondaire R-NH-R'    tertiaire RR'R''N

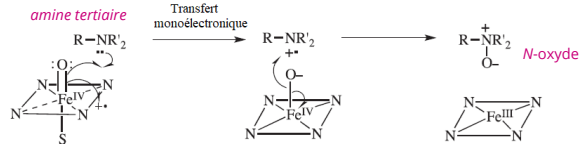
Mécanisme de **N-déalkylation oxydante** des amines **primaires**



Mécanisme de **N-déalkylation oxydante** des amines **secondaires**



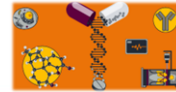
Mécanisme de **N-oxydation** des amines **tertiaires**



université PARIS-SACLAY GRADUATE SCHOOL Health and Drug Sciences

25

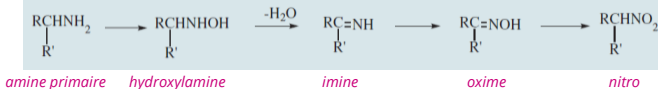
# Les réactions de phase I



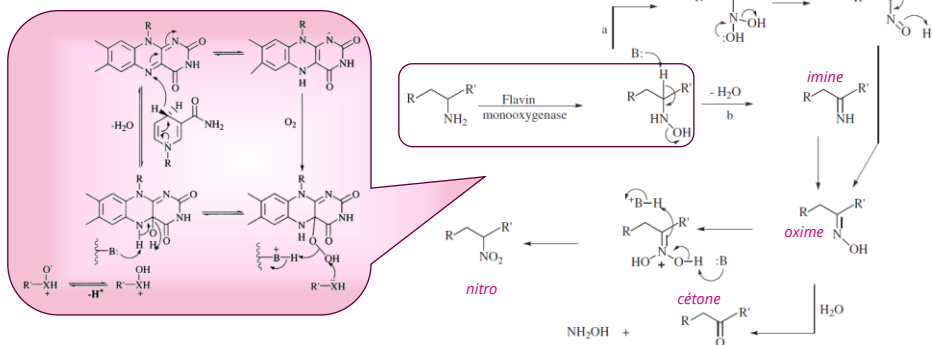
## 1. Les réactions d'oxydation de phase I

### d. Oxydation des amines et amides primaires

**Rappels :** Amine  
primaire R-NH<sub>2</sub>    secondaire R-NH-R'    tertiaire RR'R''N



Mécanisme de **N-oxydation des amines primaires**



26

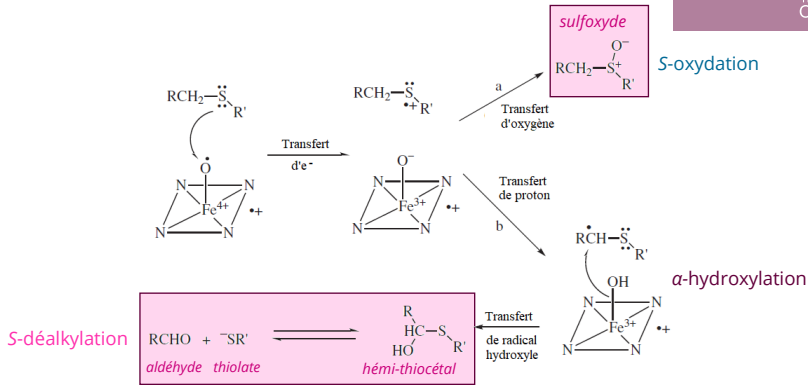
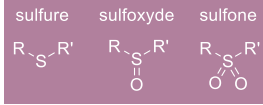
# Les réactions de phase I



## 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

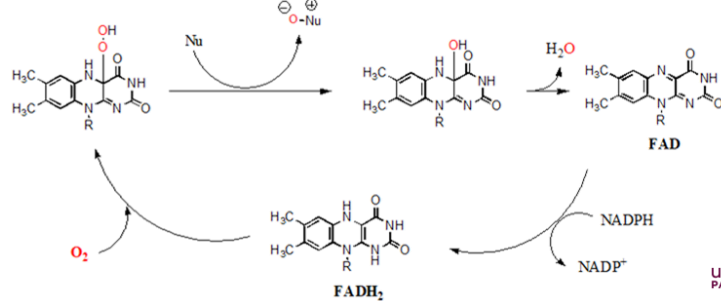
# Les réactions de phase I



## 2. Les réactions de réduction de phase I

### f. Oxydation par d'autres enzymes microsomiales

- ✓ Azoréductase  $\text{R}_1-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_2 \rightarrow \text{R}_1-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2 + \text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_2$
- ✓ Nitroréductase  $\text{R}-\text{NO}_2 \rightarrow \text{R}-\text{NH}_2$   
nitro                    amine
- ✓ Peroxidasés
- ✓ Flavine monooxygénase-FMO (N et S-oxydation)



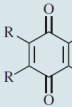
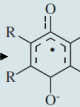
28

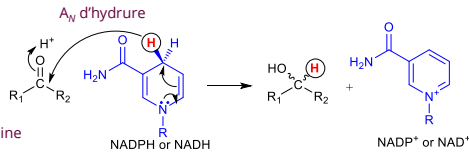
# Les réactions de phase I



## 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

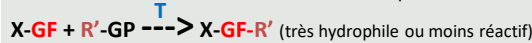
29

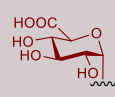
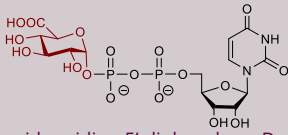
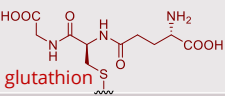
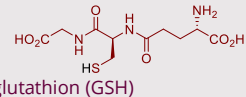
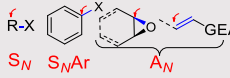
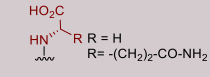
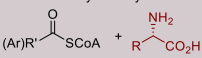
# Les réactions de phase II



**Transférases (T)** Nombreuses isoformes, superfamilles d'enzymes

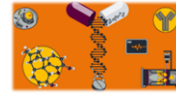
## 2. Conjugaison



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

30

# Les réactions de phase II



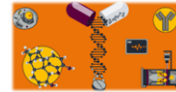
## 2. Conjugaison

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 <sub>2</sub>
<chem>CC~</chem> méthyl	<chem>C[S+](C)(C)C[C@H]1O[C@@H](COP(=O)([O-])OP(=O)([O-])OP(=O)([O-])O[C@H]1N2=NC=NC(=N2)N</chem> S-adosyl méthionine (SAM)	Méthyl-T (MT)	-OH, -SH, -NH <sub>2</sub> , hétérocycles azotés
<chem>[O-]S(=O)(=O)~</chem> sulfate	<chem>[O-]S(=O)(=O)OP(=O)([O-])OP(=O)([O-])OP(=O)([O-])O[C@H]1O[C@@H](COP(=O)([O-])OP(=O)([O-])OP(=O)([O-])O[C@H]1N2=NC=NC(=N2)N</chem> (PAPS) 3'-phosphoadénosine-5'-phosphosulfate	Sulfo-T (ST)	-OH, -NH <sub>2</sub>

PARIS-SACLAY | Drug Sciences

31

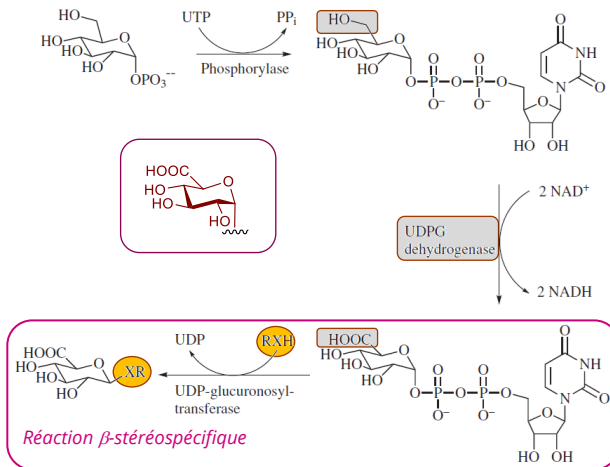
# Les réactions de phase II



## 2. Conjugaison

### b. Glucuronidation

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



université PARIS-SACLAY | GRADUATE SCHOOL Health and Drug Sciences

32



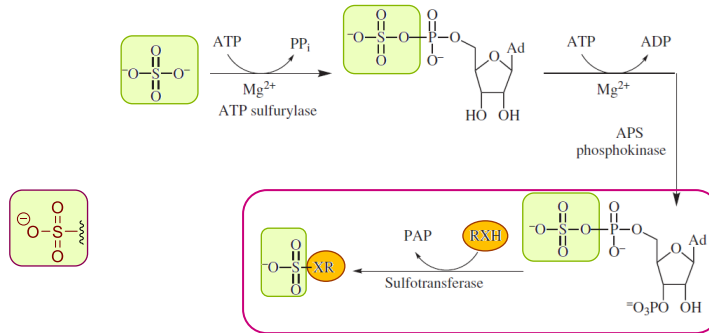
# Les réactions de phase II



## 2. Conjugaison

### c. Sulfatation

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



33

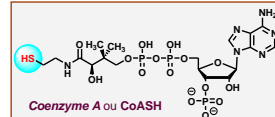
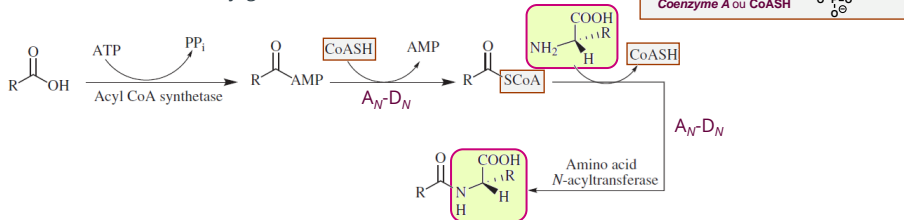
# Les réactions de phase II



## 2. Conjugaison

### d. Transfert d'acide aminé

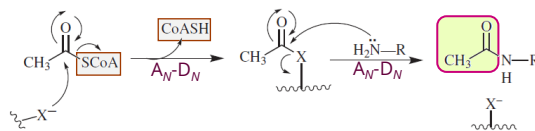
Mécanisme de conjugaison à des **aminoacides**



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

### e. Acétylation

Mécanisme d'**acétylation**



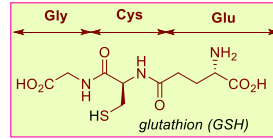
34

# Les réactions de phase II

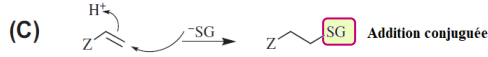
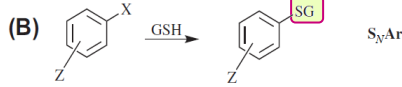
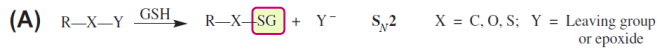


## 2. Conjugaison

f. Conjugaison par le glutathion

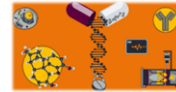


Mécanismes impliqués



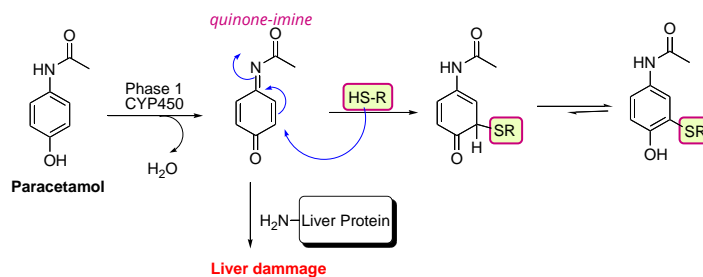
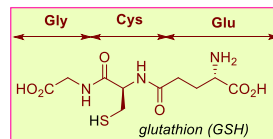
35

# Les réactions de phase II



## 2. Conjugaison

f. Conjugaison par le glutathion



36

# Les réactions de phase II

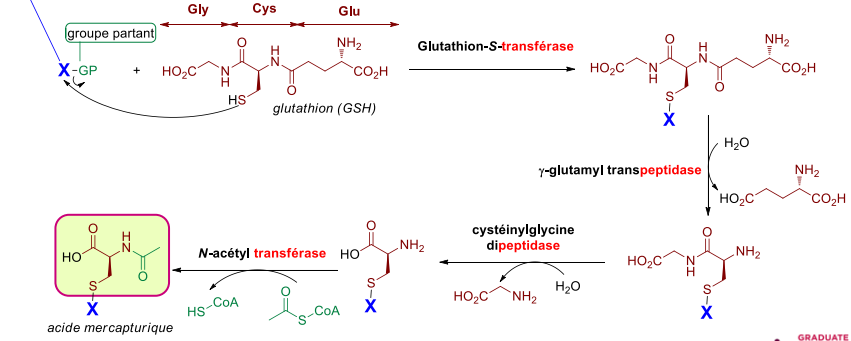


## 2. Conjugaison

### 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

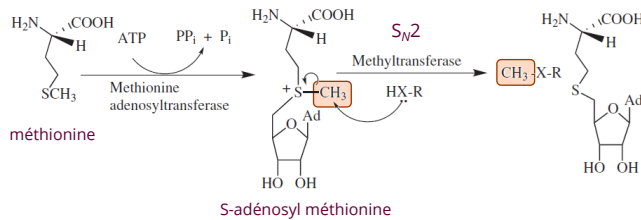
# Les réactions de phase II



## 2. Conjugaison

### g. La méthylation

Mécanisme de méthylation

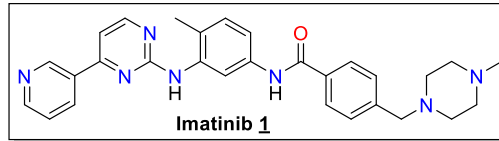


38

# Exemples



## 1. Métabolisme de l'imatinib



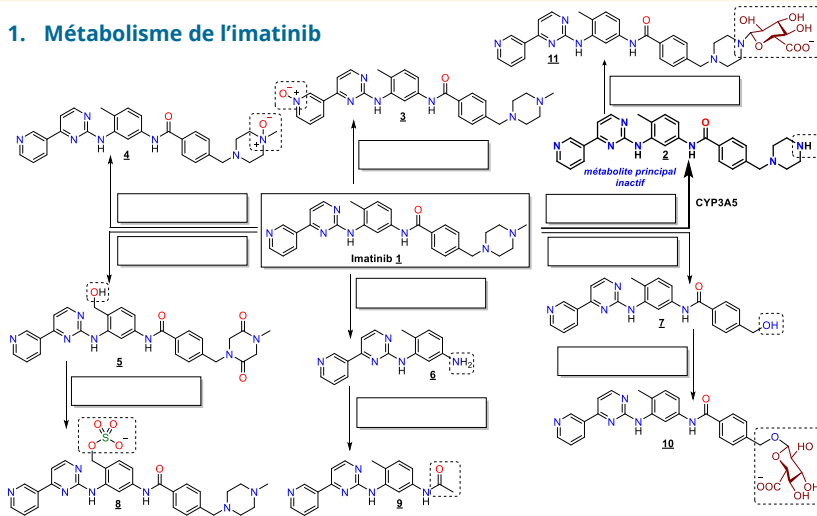
- a) Indiquer, directement sur le schéma et dans l'étiquette prévue à cet effet, la réaction de métabolisation mise en jeu. Préciser, sur le schéma, la phase à laquelle appartient cette transformation.
- a) Proposer d'autres métabolisations de phase II possibles au départ du métabolite 5 et représenter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

39

# Exemples



## 1. Métabolisme de l'imatinib

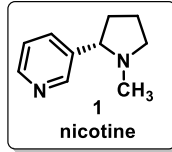


40

# Exemples



## 2. Métabolisme de la nicotine



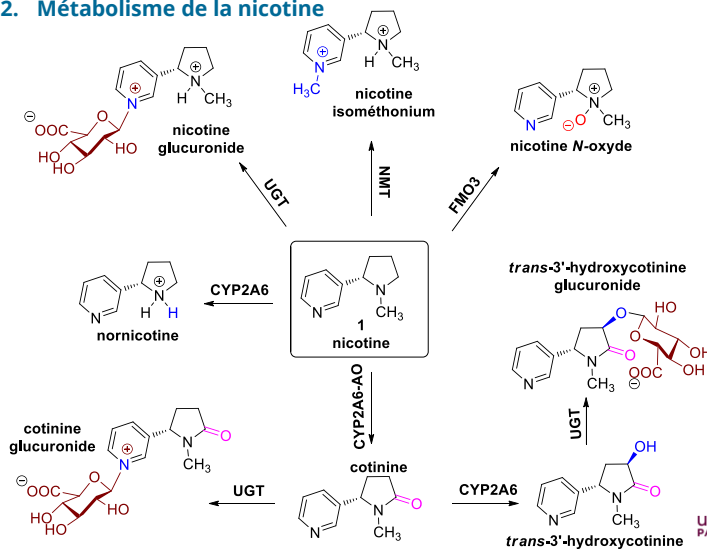
- 1) Identifier et nommer les fonctions chimiques présentes sur la nicotine **1**.
- 2) Quelle propriété physico-chimique est associée à ces fonctions ? Représenter la structure de la nicotine à pH physiologique.
- 3) Sur la base des métabolites principaux présentés ci-après,
  - a. identifier les métabolites 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



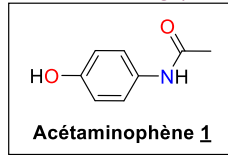
42

# Exemples



## 3. Métabolisme de l'acétaminophène

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



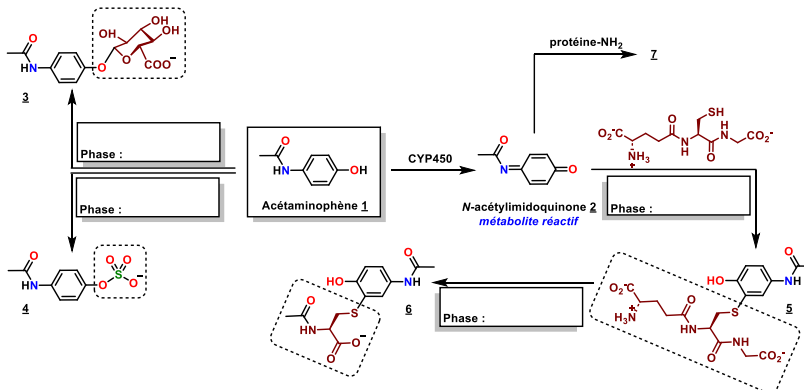
- Indiquez, directement sur la figure 1,
  - la réaction de métabolisation mise en jeu ;
  - la phase à laquelle appartient cette transformation.
- En vous inspirant de la structure du conjugué au glutathion, représentez la structure chimique de **Z** résultant de la conjugaison d'une protéine au métabolite 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

