

CYP-450 ENZİMİ SINIFLARINI İNHİBE EDEN İLAÇLARIN, DİĞER İLAÇLARIN METABOLİZMİNE ETKİSİ

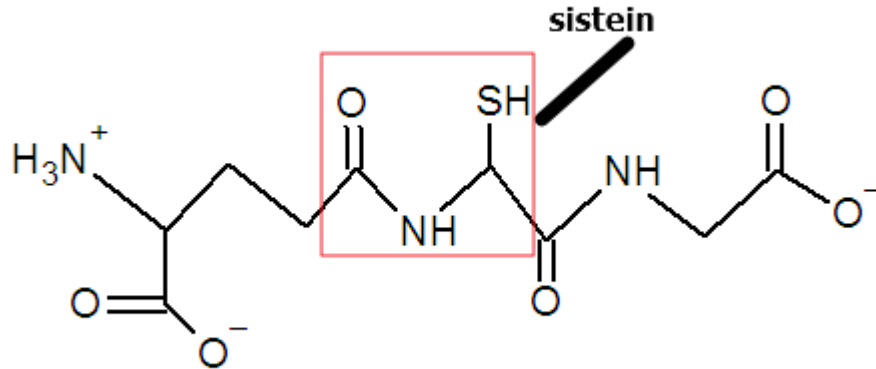
Kimyager Ahmet KÜÇÜKÇALIK

Sitokrom (cytochrome-CYP) 450 enzimleri karaciğerin, ilaçları faz-1 yükseltgemesine yarayan oksidatif (yükseltgen) mühimmatını oluşturlar. Yani bu CYP-450 enzimleri sayesinde ilaçlar elektron vermeye zorlanırlar.

Normalde ilaçların proteinlerle kolay etkileşebilmeleri ve bağlanabilmeleri için zaten elektrofilik yapıda yani (+) yapıda olmaları gerekir. Bu durumda (+) olan ilaçlara tekrar elektron verdirmek aslında ilaçları çok daha fazla elektrofilik yapıya sokmak anlamına geliyor. Bu da vücut için çok fazla reaktif oldukları ve toksik yapıya sahip bir yapıya gelmeleri demek.

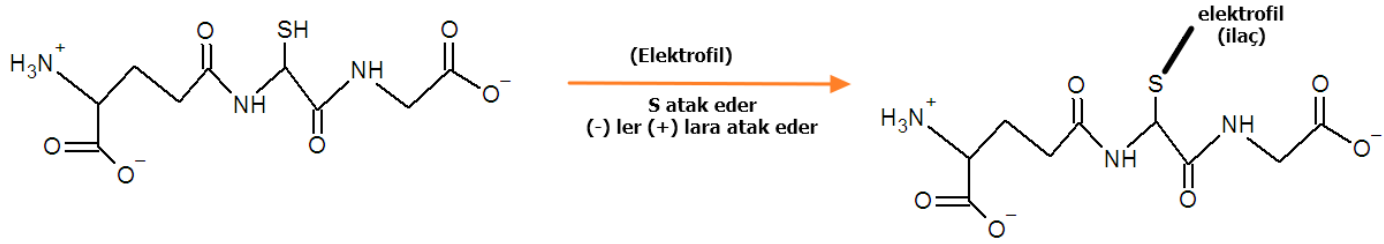
Bu noktada glutatyon imdada yetişiyor. Karaciğeri bu elektron fakiri ve dolayısıyla elektron sevdalısı yapılardan korumak için karaciğerin deposunda bulunan ikinci bir karşı mühimmat bu.

Yapısı nedir dersiniz; Glutatyon bir tripeptittir. Tripeptit yapısı içinde sistein kısmını bulundurur. Sistein yapısında ise kükürt mevcuttur.



Kükürtler fazlaca nükleofildirler [(+) severler] ve elektrofillerle reaksiyon verirler. Hatırlarsanız yazının baş taraflarında ilaçların proteinlerle etkileşimleri için (+) yapıda olmaları gerektiğini söylemiştim. Çünkü proteinler aminoasitlerden oluşur ve yapıları peptit yapıları gibidir.

Karaciğerdeki elektrofil yapılar, işte bu glutatyonun –SH ucundan bağlanarak zararsız hale getirilir ve karaciğere zarar vermesi engellenir.

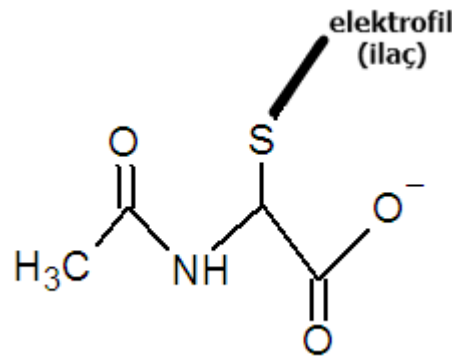


Bunu kısaltarak şu biçimde de göstermemiz mümkün;

G: Glutatiyon

El: Elektrofil

$G-SH + El \rightarrow G-S-El$ konjugatı oluşur. Bu konjugat (ikili bileşim) daha sonra, iki peptit grubunun kopması ve asetilleme (acetylation) sonucu modifikasyona uğrayarak olarak aşağıdaki yapıya dönüşüyor.



Bu da reaktifliğini yani ilacın başlangıçtaki güçlü elektrofilik yapısını (toksisitesini) kaybettiğini izah ediyor.

Şimdi gelelim tekrar CYP-450 enzimleri konusuna. Bu arkadaşların insan vücudunda yaklaşık 57 tipi mevcut. Her biri farklı sayı-kelime-sayı şeklinde kodlamaya sahip. CYP-2C19, CYP-3A4 ve CYP-3A5 bazı önemli olanları. 1A2, 2C9, 2D6 örnekler arttırılabilir.

Bu enzimler yukarıda bahsettiğim gibi ilaçların vücutta metabolize olması (parçalanması) açısından öneme sahip. Yani **ksenobiyotikleri** (vücuda yabancı maddeler) kısacası ilaçları ve zararlı katkı maddeleri içeren besinleri parçalamaya çalışıyor bu enzimler yükseltgeyerek.

CYP-450 enzimlerine aktif tarafından bağlanan tüm moleküller aslında bağlandıkları bu enzimleri inhibe ediyor denir. Çünkü aktif tarafını kapatarak başka bir yapının bağlanmasını engelliyorlar.

İşte tam da bu noktada CYP-450 ye bağlanan ve bu enzimleri bloke eden ilaçlar, bu enzimler tarafından parçalanacak olan başkaca ilaçların vücuttaki etkilerini değiştirirler.

Hadi müşahhaslaştıralım: Diyelim ki, **İLAÇ A**'nın CYP-1A2 enzimi tarafından parçalandığını varsayalım. Diğer taraftan **İLAÇ B**'nin ise CYP-1A2 enzimini bloke ederek bu enzimin A ilacını parçalamasını engellediğini düşünelim. Bu durumda doktor hastaya iyi gelen A ilacının yanında B'yi de veriyor ki A'nın etkisi daha fazla olsun. Çünkü A ilacının hepatik temizlenmesi düşecek ve aktivitesi, etki süresi ve dozajı fazla olarak seyredecektir.

İşte bunun gibi bir ilacın bir başka ilacın aktivitesini değiştirmesine **ilaç etkileşimi (drug interaction)** denilir. Bu durumlara muhatap olan ilaçlar genelde prospektüste yazılır. İlaç bilgi kağıdında yerini alır.

İlaç araştırma-geliştirmede bazı aktif molekülleri tespit edebilmek için, ilaç olmaya aday moleküllerin CYP-450 enzimlerini engelleyip engellemedikleri araştırılır. İlaç firmaları geliştirmeye çalıştıkları moleküllerin hangi tip CYP-450 tarafından metabolize olduğunu buluyorlar öncelikle.

Örneğin genetik varyasyonlarla yani insandan insana değişen enzim aktivitesinde örneğin X ülkesinde yaşayan insanların %10 u CYP-2C9 enzimine karşı düşük aktivite gösteriyorsa, bu durumda, bu enzim tarafından parçalanan bir molekül ilaç olarak rafa dahil olamayacak demektir. Çünkü her on kişiden birinde bu ilacın

parçalanması yavaş oluyor ve bu ilaçtan aldıkları takdirde hastaların kanlarında bu ilaç yüksek konsantrasyonda bulunacaktır.

Kısacası CYP enzimlerini inhibe eden ilaçlar, diğer ilaçların parçalanmasını engellediği için güvenlik problemleri var denir ve markete girmesi zorlaşır.

4 Mart 2019