



Сессия 1. Дизайн фармакологического эксперимента. Внедрение принципов ARRIVE в работу исследовательских центров

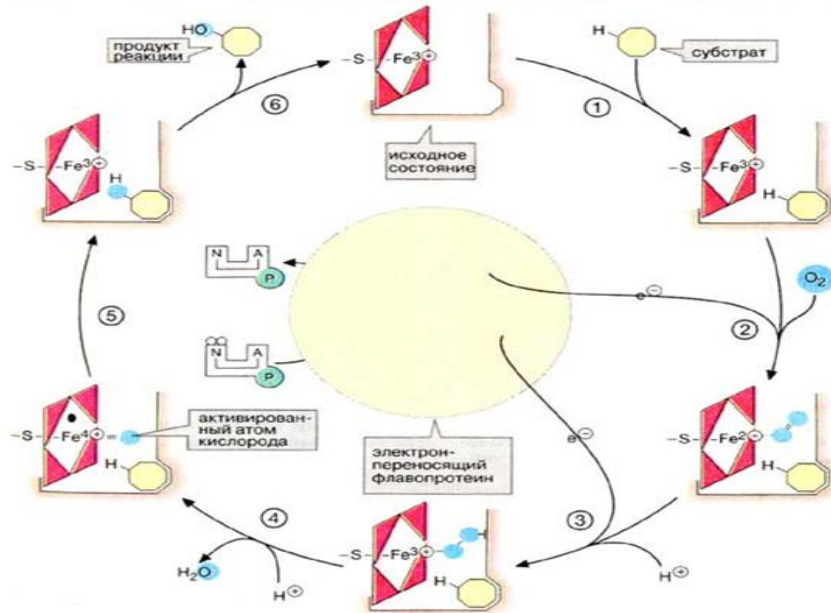
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ОБЗОР АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ СИСТЕМЫ ЦИТОХРОМА P450 ПЕЧЕНИ ЧЕЛОВЕКА И ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ДОКЛИНИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ IN VIVO

Мирошников М.В.

Руководитель отдела лабораторной диагностики

Ленинградская область, 2023

Цитохром Р450 представляет собой большое суперсемейство гемсодержащих ферментов, встречающихся в организмах животных, растений, грибов, простейших, бактерий и вирусов. Такое название ферментам Р450 было дано, поскольку, они связаны с мембранами внутри клетки (цито) и содержат гемовый пигмент (хром и фосфор), который поглощает свет с длиной волны 450 нм при воздействии монооксида углерода

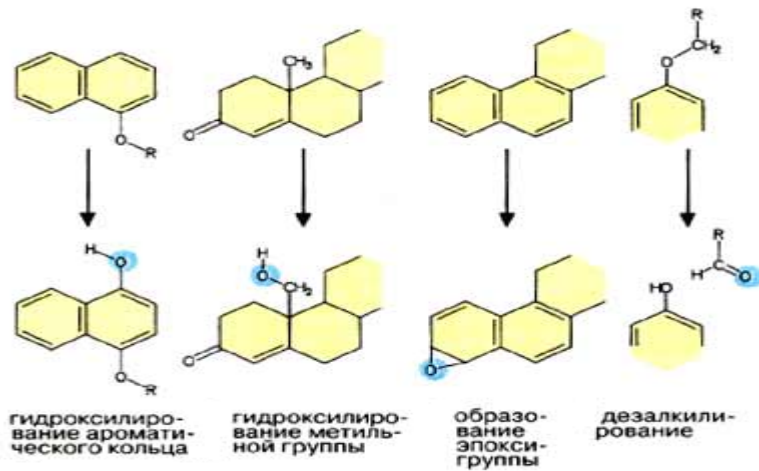


Каталитический цикл
цитохрома Р450

Ферменты CYP обозначаются буквами "CYP" и арабской цифрой, обозначающей семейство CYP (например, CYP1, CYP2, CYP3 и так далее). Затем следует буква, обозначающая подсемейство (например, CYP1A) и еще одна арабская цифра, обозначающая индивидуальный изофермент/изоформу

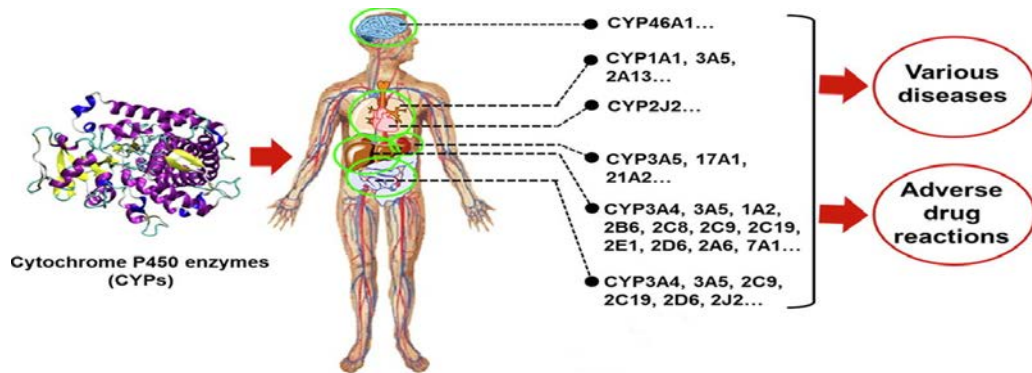


Ферменты цитохрома Р450 ответственны за метаболизм многочисленных экзогенных и эндогенных соединений, включая стероиды, полиненасыщенные жирные кислоты, лекарственные препараты. Как гемопротеины, СYP часто катализируют различные виды окислительных реакций, такие как гидроксилирование, сульфоксидирование, деметилирование и деалкилирование, дезаминирование, дегалогенирование, эпоксицирование и пероксицирование субстратов



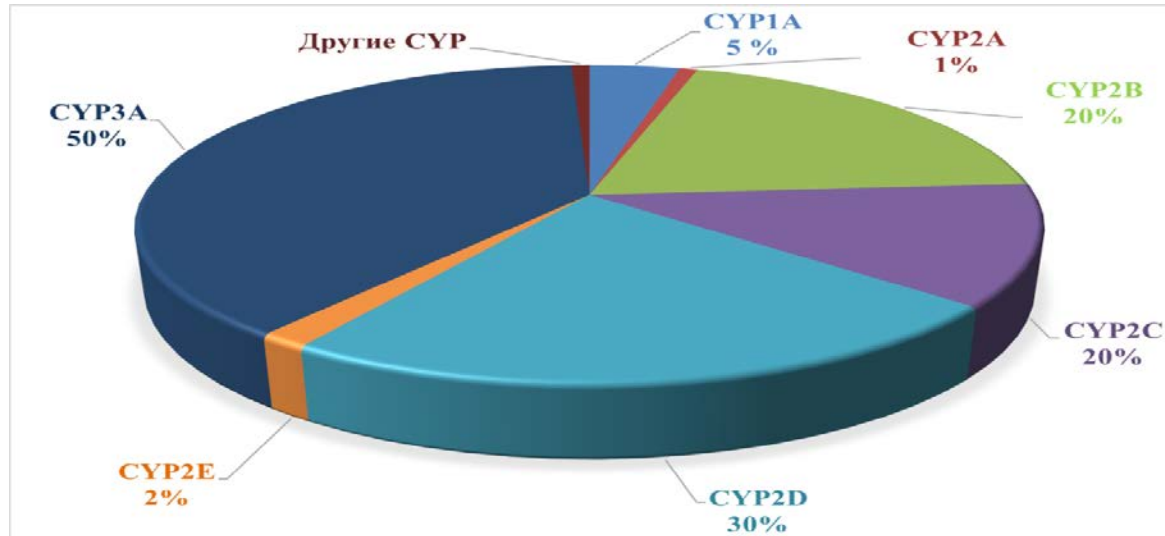
Некоторые реакции, катализируемые системой цитохром Р450

Из 57 изоформ CYP, описанных у человека, большинство экспрессируется в печени. Также некоторые CYP экспрессируются в легких, почках, головном мозге, тонком кишечнике, периферических клетках крови, тромбоцитах, нейтрофилах. CYP присутствуют во внутренних мембранах митохондрий стероидогенных тканей, таких как кора надпочечников, семенники, яичники, молочная железа и плацента



Изоформы CYP в печени у человека	% содержание
1A1	1%
1A2	16%
2A6	14%
2B6	5%
2C8	7,5%
2C9	29%
2C19	до 4%
2D6	до 4%
2E1	до 16%
2J2	до 1%
3A4	до 37%
3A5	до 1%

Роль таких ферментов как CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5 в метаболизме лекарств заслуживает особого внимания, поскольку эти ферменты метаболизируют более 90% всех представленных на рынке лекарств. Более 50% всех известных препаратов метаболизируются у человека одним или несколькими CYP, более трети посредством CYP3A4, ~ 30% – CYP2D6, ~ 20% – CYP2C8/9 и CYP2B6, ~ 5% – CYP1A2



Подсемейства системы цитохрома P450, участвующие в биотрансформации лекарственных препаратов в печени у человека

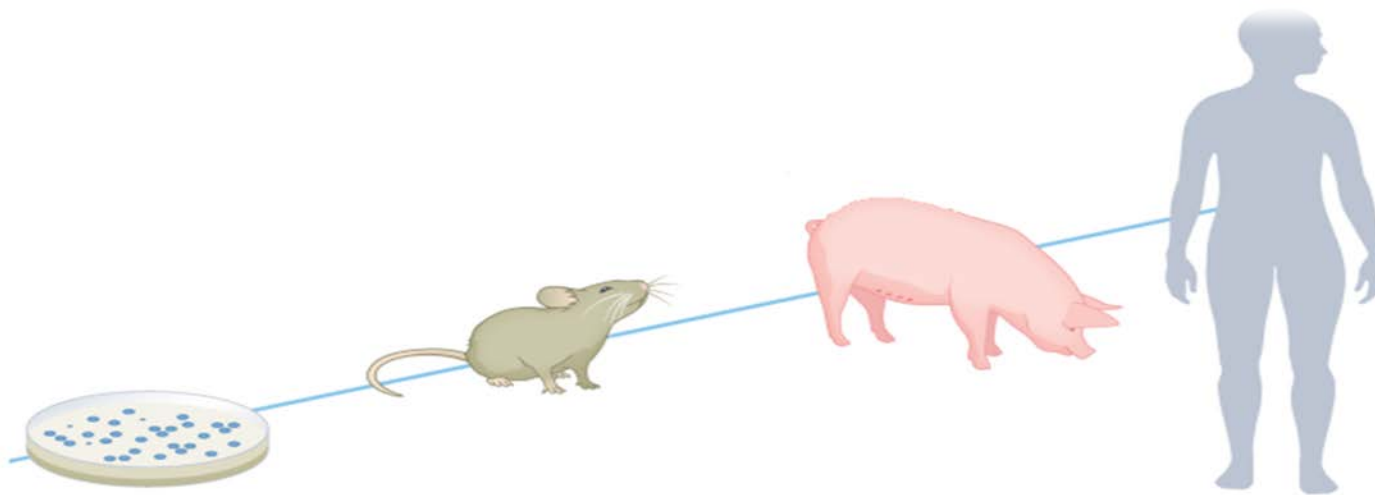
Детальное понимание того, как ксенобиотики и лекарственные вещества воздействуют на организм посредством системы цитохрома P450, необходимо в таких областях как токсикология, экспериментальная и клиническая фармакология

Характеристика основных изоферментов цитохрома P450 печени человека

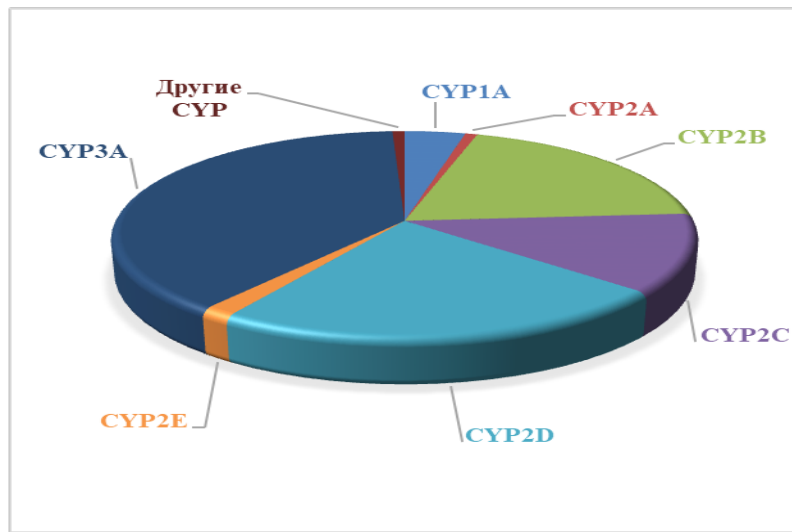
Изофермент	Субстраты	Индукторы	Ингибиторы
CYP1A2	парацетамол, теофиллин, варфарин	омепразол, рифампицин, фенитоин, фенобарбитал	фторхинолоны, дилтиазем, кларитромицин, эритромицин, дилтиазем
CYP2C9	диазепам, фенитоин, ибупрофен, карведилол, варфарин	дексаметазон, фенобарбитал	амиодарон, циметидин
CYP2D6	β-адреноблокаторы, омепразол, трициклические антидепрессанты, морфин, кодеин	-	дезипрамин, пароксетин, флуоксетин, тиоридазин, хинидин
CYP2E1	парацетамол, этанол, галотан, тамоксифен	этанол, изониазид	дисульфiram
CYP3A4	варфарин, верапамил, диазепам, дилтиазем, итраконазол, кортикостероиды, ловастатин, симвастатин, макролиды, мидазолам, нифедипин, половые гормоны, теофиллин, циклоспорин, эналаприл	карбамазепин, глюкокортикоиды, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин	верапамил, итраконазол, макролиды, нифедипин, циметидин

Определяющим фактором в доклинических исследованиях, при разработке безопасных и высокоэффективных лекарственных средств является **подбор релевантного вида животного.**

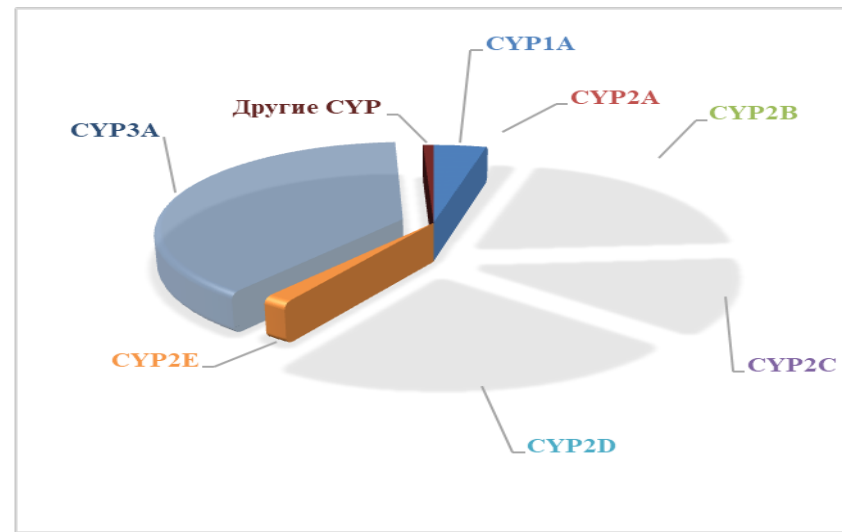
В случае правильного и обоснованного выбора данные могут быть корректно экстраполированы на людей с достаточной точностью. Экстраполяция является одним из основных критериев оценки достоверности научных исследований. Результаты, полученные на животных в ходе доклинического этапа разработки лекарственного препарата, должны быть применимы и к клиническим условиям, а сходимость имеет первостепенное значение



Вовлеченность подсемейств системы цитохрома Р450 в биотрансформацию большинства лекарственных веществ в печени человека (А) и **мышей** (Б)



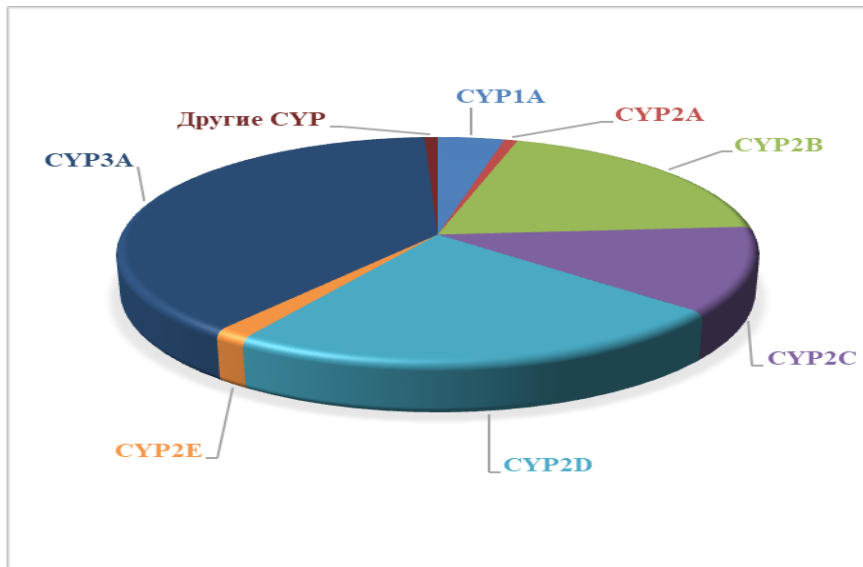
А



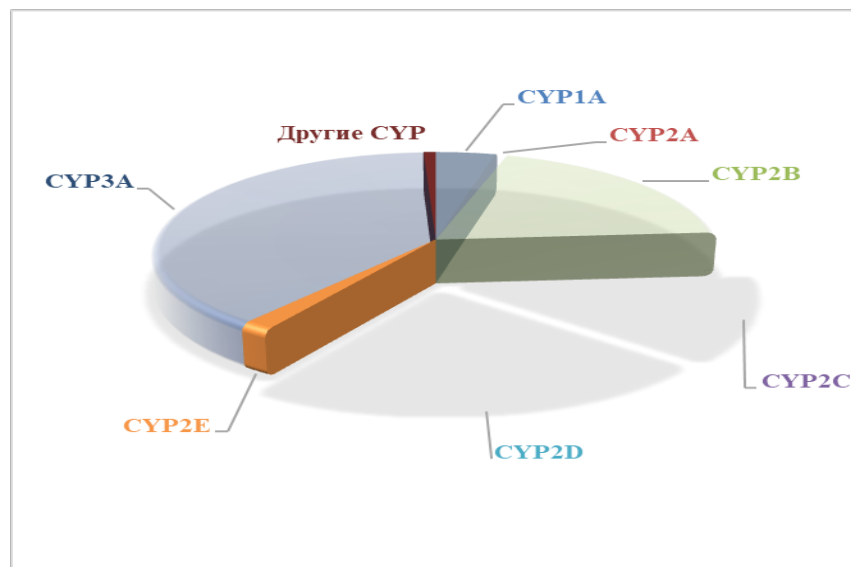
Б

Цветом выделены подсемейства СУР проявляющие схожую функциональную активность в отношении лекарственных средств. Прозрачные доли диаграммы соответствуют подсемействам СУР, проявляющим определенные видовые различия в метаболизме лекарственных средств. Серым цветом выделены подсемейства СУР, чья функциональная активность имеет значительные отличия между рассматриваемыми видами.

Вовлеченность подсемейств системы цитохрома Р450 в биотрансформацию большинства лекарственных веществ в печени человека (А) и крыс (Б)



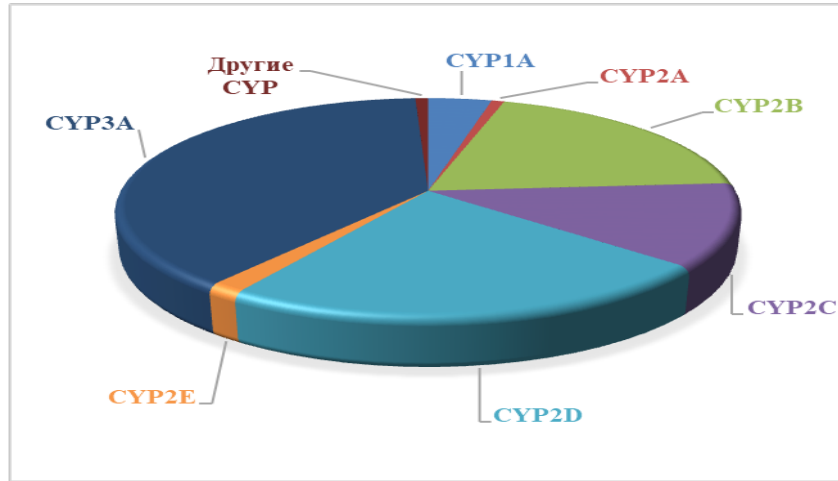
А



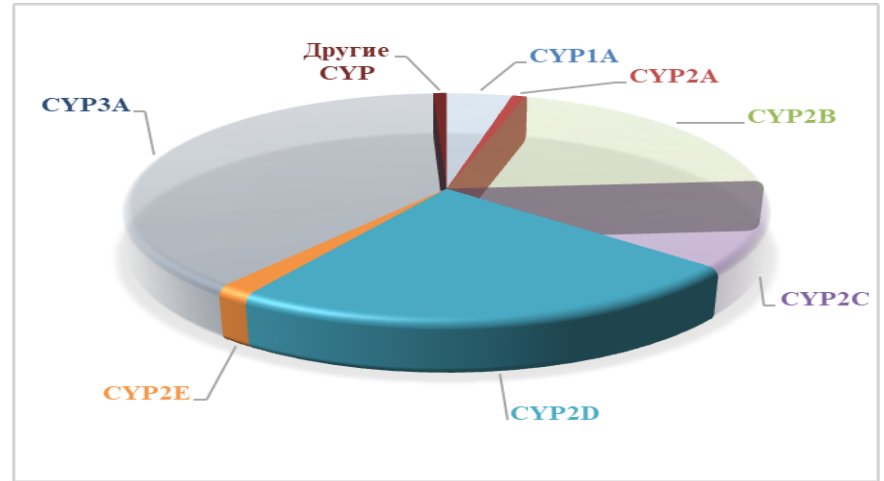
Б

Цветом выделены подсемейства CYP проявляющие схожую функциональную активность в отношении лекарственных средств. Прозрачные доли диаграммы соответствуют подсемействам CYP, проявляющим определенные видовые различия в метаболизме лекарственных средств. Серым цветом выделены подсемейства CYP, чья функциональная активность имеет значительные отличия между рассматриваемыми видами.

Вовлеченность подсемейств системы цитохрома Р450 в биотрансформацию большинства лекарственных веществ в печени человека (А) и морских свинок (Б)



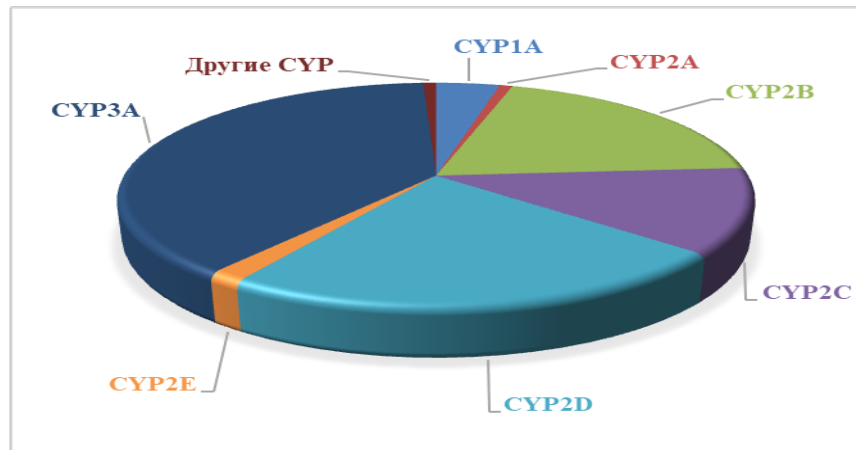
А



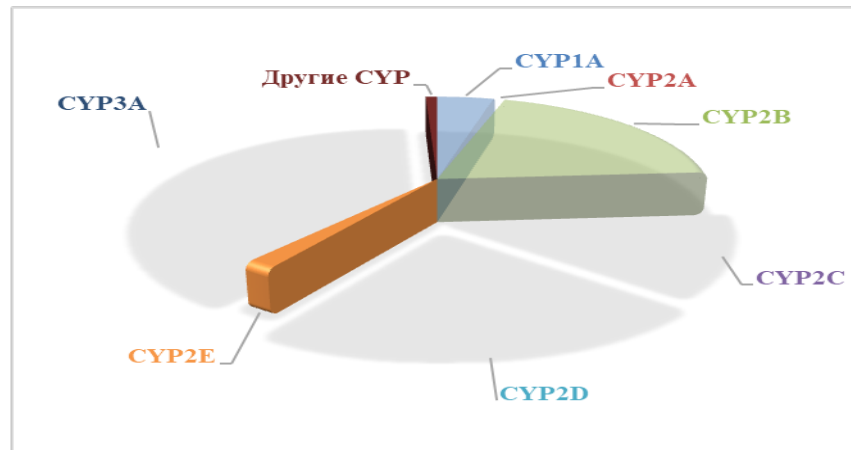
Б

Цветом выделены подсемейства СУР проявляющие схожую функциональную активность в отношении лекарственных средств. Прозрачные доли диаграммы соответствуют подсемействам СУР, проявляющим определенные видовые различия в метаболизме лекарственных средств. Серым цветом выделены подсемейства СУР, чья функциональная активность имеет значительные отличия между рассматриваемыми видами.

Вовлеченность подсемейств системы цитохрома Р450 в биотрансформацию большинства лекарственных веществ в печени человека (А) и кроликов (Б)



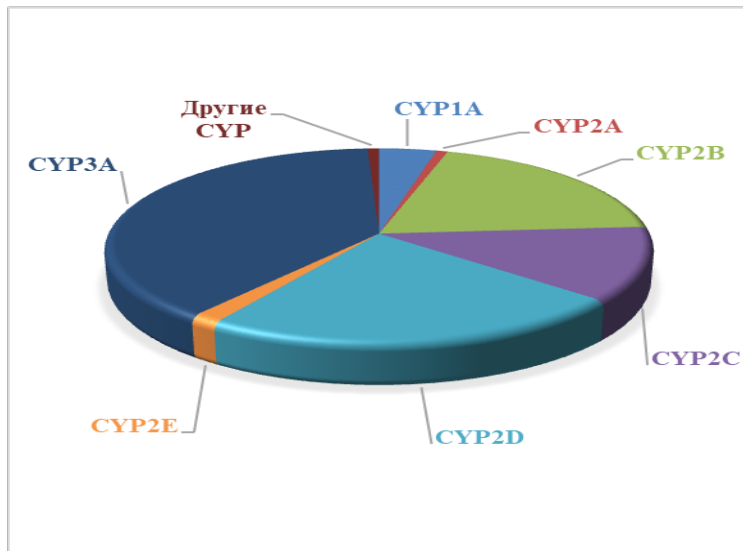
А



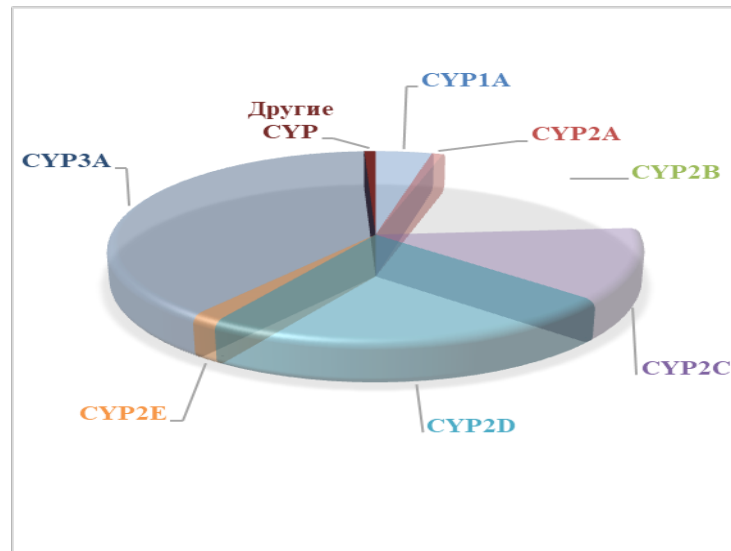
Б

Цветом выделены подсемейства CYP проявляющие схожую функциональную активность в отношении лекарственных средств. Прозрачные доли диаграммы соответствуют подсемействам CYP, проявляющим определенные видовые различия в метаболизме лекарственных средств. Серым цветом выделены подсемейства CYP, чья функциональная активность имеет значительные отличия между рассматриваемыми видами.

Вовлеченность подсемейств системы цитохрома Р450 в биотрансформацию большинства лекарственных веществ в печени человека (А) и кошек (Б)



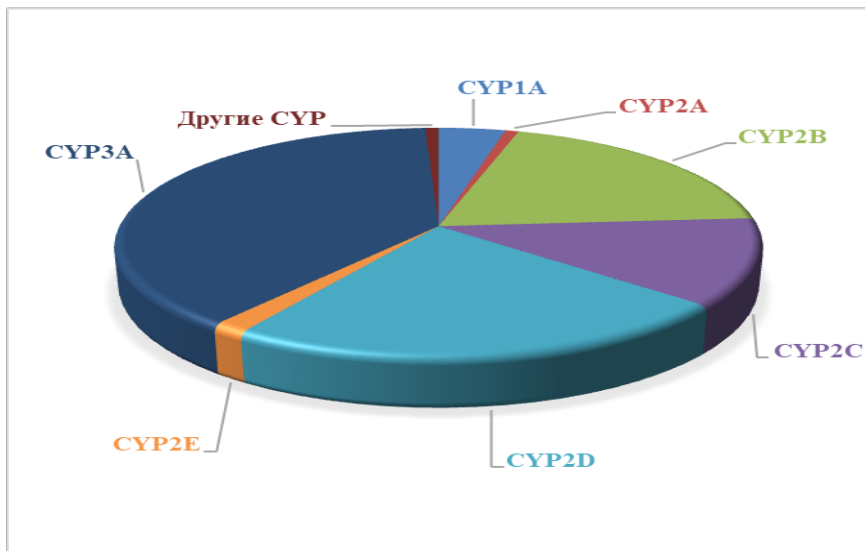
А



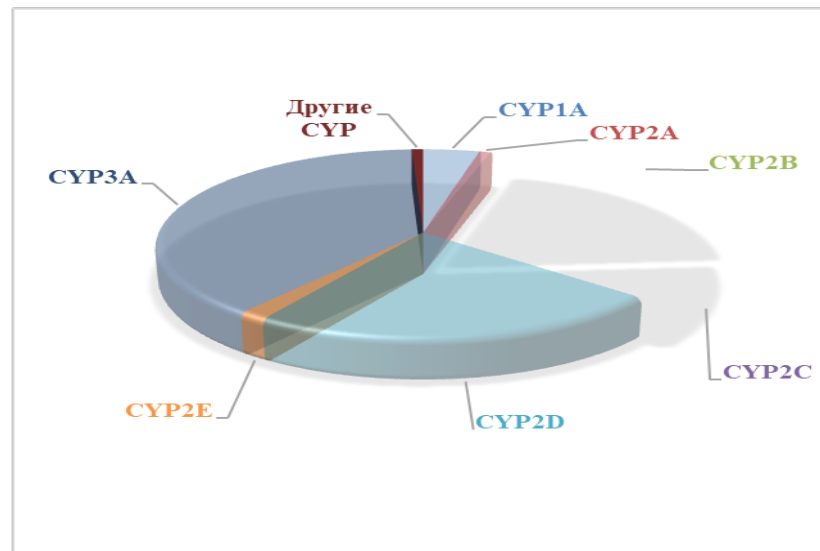
Б

Цветом выделены подсемейства СУР проявляющие схожую функциональную активность в отношении лекарственных средств. Прозрачные доли диаграммы соответствуют подсемействам СУР, проявляющим определенные видовые различия в метаболизме лекарственных средств. Серым цветом выделены подсемейства СУР, чья функциональная активность имеет значительные отличия между рассматриваемыми видами.

Вовлеченность подсемейств системы цитохрома P450 в биотрансформацию большинства лекарственных веществ в печени человека (А) и собак (Б)



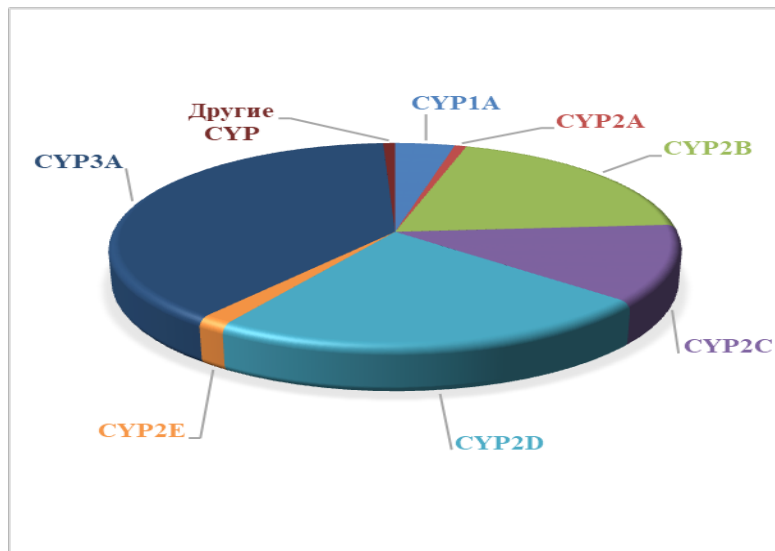
А



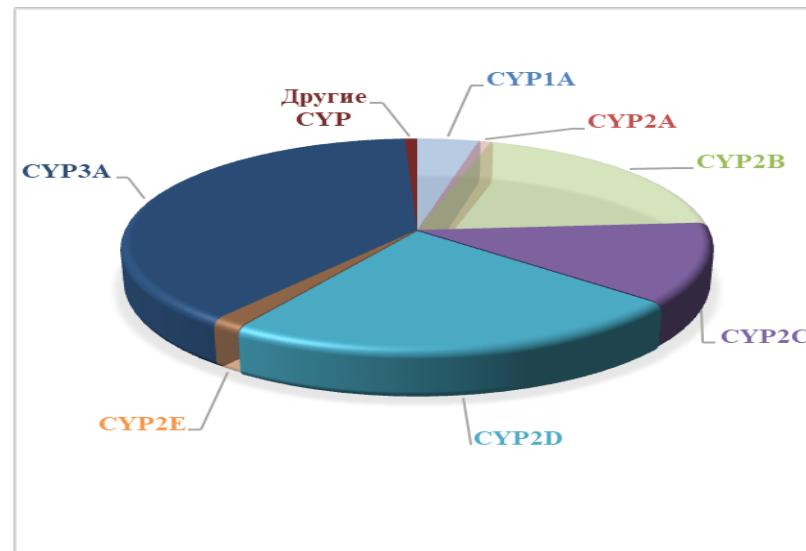
Б

Цветом выделены подсемейства CYP проявляющие схожую функциональную активность в отношении лекарственных средств. Прозрачные доли диаграммы соответствуют подсемействам CYP, проявляющим определенные видовые различия в метаболизме лекарственных средств. Серым цветом выделены подсемейства CYP, чья функциональная активность имеет значительные отличия между рассматриваемыми видами.

Вовлеченность подсемейств системы цитохрома Р450 в биотрансформацию большинства лекарственных веществ в печени человека (А) и свиньи (Б)



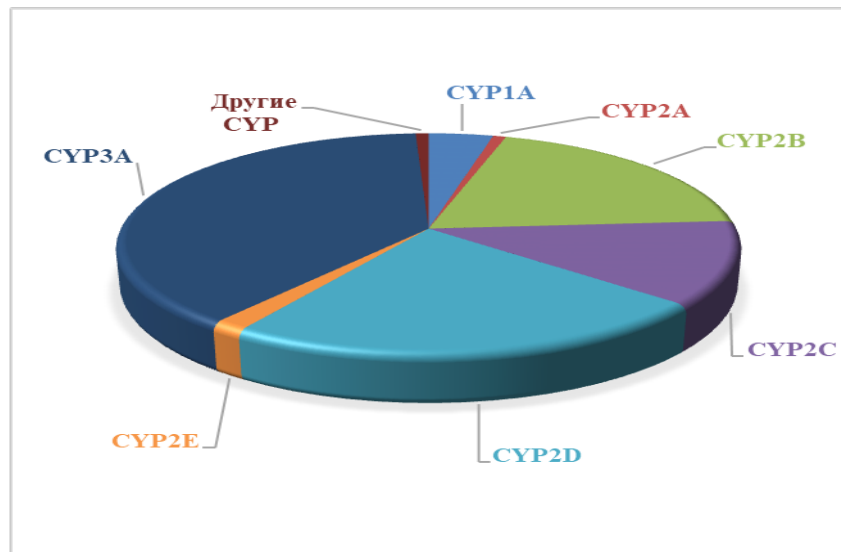
А



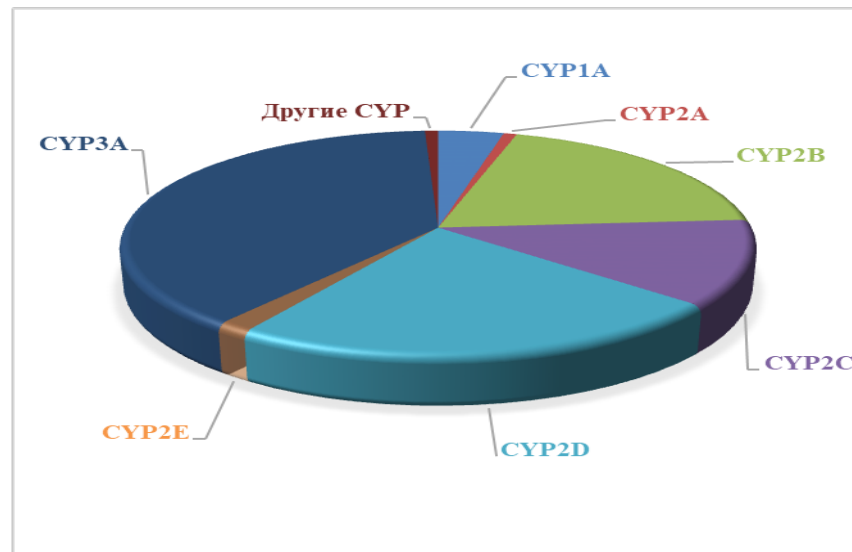
Б

Цветом выделены подсемейства СУР проявляющие схожую функциональную активность в отношении лекарственных средств. Прозрачные доли диаграммы соответствуют подсемействам СУР, проявляющим определенные видовые различия в метаболизме лекарственных средств. Серым цветом выделены подсемейства СУР, чья функциональная активность имеет значительные отличия между рассматриваемыми видами.

Вовлеченность подсемейств системы цитохрома Р450 в биотрансформацию большинства лекарственных веществ в печени человека (А) и приматов (Б)



А



Б

Цветом выделены подсемейства СYP проявляющие схожую функциональную активность в отношении лекарственных средств. Прозрачные доли диаграммы соответствуют подсемействам СYP, проявляющим определенные видовые различия в метаболизме лекарственных средств. Серым цветом выделены подсемейства СYP, чья функциональная активность имеет значительные отличия между рассматриваемыми видами.

Сопоставление некоторых изоферментов цитохрома Р450 животных в сравнении с их ортологами человека

СУР	Вид животного							
	Мыши	Крысы	Морские свинки	Кролики	Кошки	Собаки	Свиньи	Приматы
1A	+	+/-	+/-	+↓	+↑	+/-	+↓	+
2A	-	-	+	+/-	+↓	+↓	+/-	+
2B	-	+	+↑	+	-	-	+/-	+
2C	-	-	+/-	-	+↓	-	+	+↑
2D	-	+/-	+/-	-	+/-	+/-	+	+↑
2E	+	+	+/-	+	+/-	+/-	+/-	+/-
3A	+/-	+/-	+/-↑	+/-	+/-↓	+/-	+	+↑

Примечания

“+” – общая активность ферментов подсемейства, сопоставима с активностью ортолога человека;

“-” – общая активность ферментов подсемейства, не сопоставима с активностью ортолога человека;

“+/-” – общая активность ферментов подсемейства, сопоставима приблизительно на 50% с активностью ортолога человека;

“↑” – общая активность фермента превосходит активность ортолога у человека;

“↓” – общая активность фермента уступает активности ортолога человека.

Выводы

- Ни один из видов животных не является полностью схожим с человеком в отношении активности всех ферментов СYP
- Сходство между видами в доклинических исследованиях стоит искать не в полной совокупности всей системы цитохрома P450, а отдельных, наиболее важных подсемейств или играющих значительную роль ферментов в метаболизме конкретного соединения в конкретной моделируемой ситуации
- Оценка абсолютного количества изоформ СYP у разных животных и в разных органах поможет выявить и понять видовые различия с точки зрения органной специфичности и каталитической активности, а также предсказать метаболический клиренс у человека
- Полученная информация об отсутствии схожести с человеком активности ферментов СYP не ограничивает выбор лабораторного животного в доклинических исследованиях, а является еще одним дополнительным фактором, который необходимо учитывать

Спасибо за внимание!