



УДК 615.277.3

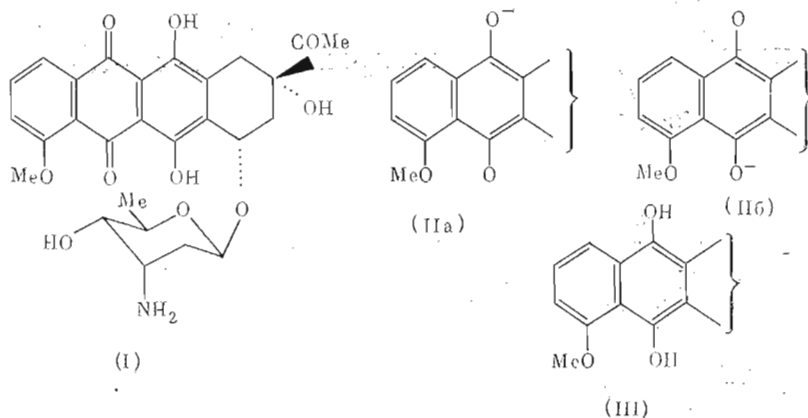
НОВОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О МИКРОСОМНОМ МЕТАБОЛИЗМЕ
АНТИБИОТИКА АДРИАМИЦИНА

Богуш Т. А., Доненко Ф. В., Гордеев С. А., Сыркин А. Б.

*Всесоюзный онкологический научный центр
Академии медицинских наук СССР, Москва*

Антрациклиновые антибиотики — высокоэффективные противоопухолевые препараты, среди которых наибольшее распространение в онкологической клинике получил адриамицин (I). Однако в литературе до сих пор нет единого мнения ни о механизме его лечебного эффекта, ни о механизмах токсических воздействий этого антибиотика, среди которых наиболее серьезным является кардиотоксичность. Много неясного остается также и в проблеме метаболических превращений адриамицина.

В 1975 г. Ханда и Сато впервые показали, что адриамицин метаболизируется с образованием семихинонов (IIa) или (IIб) при участии двух компонентов микросомной цепи переноса электронов: NADPH- и NADPH-зависимой цитохром-P-450-редуктазы [1]. Позднее это было подтверждено в работах Башура, который сформулировал представление о том, что адриамицин шунтирует микросомный перенос электронов, принимая их с флавопротеида (E-FADH·FMNH') [2, 3]. Схематически путь метаболизма адриамицина с образованием семихинонов (II), которые в присутствии кислорода индуцируют образование супероксидных радикалов, изображен на схеме 1.



Однако ряд экспериментальных данных, полученных в последние годы, не укладывается в это представление, которое исключает участие в процессе цитохрома P-450. Так, прямым доказательством отсутствия шунтирования на уровне флавопротеида служат как литературные, так и наши данные о том, что адриамицин не влияет на восстановление цитохромов P-450, b_5 и c в микросомах в присутствии NADPH [4, 5]. В то же время об участии цитохрома P-450 в метаболизме адриамицина свидетельствуют результаты опытов со специфическим ингибитором этого фермента SKF525-A, который изменяет токсическое и лечебное действие антибиотика [6, 7]. Кроме того, методом дифференциальной спектрофотометрии с использованием четырехкюветной схемы мы показали, что адриамицин

связывается с цитохромом P-450 как типичный субстрат первого рода ($K_s=56$ мкМ), что указывает на возможность метаболизма адриамицина с участием этого фермента. Схема Башура оставляет без объяснения также описанную в работах многих авторов очень высокую скорость окисления NADPH в микросомах в присутствии адриамицина.

Основным фактом, который позволяет представить новую схему метаболизма адриамицина (схема 2), является обнаруженная нами способность адриамицина неферментативно взаимодействовать с NADPH. Такое взаимодействие приводит к изменению электронных спектральных характеристик адриамицина и к окислению NADPH, которое сопровождается уменьшением поглощения нуклеотида при 340 нм. Образование свободных радикалов методом ЭПР при этом нам зарегистрировать не удалось, но ИК-спектроскопия показала, что у адриамицина (и митомицина С) взаимодействие с NADPH приводит к изменению характерных полос поглощения хиноидной группировки.

Схема 1

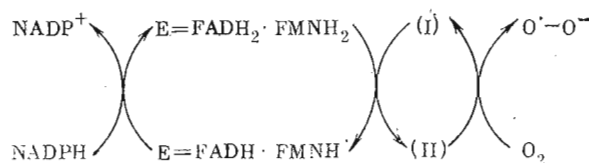
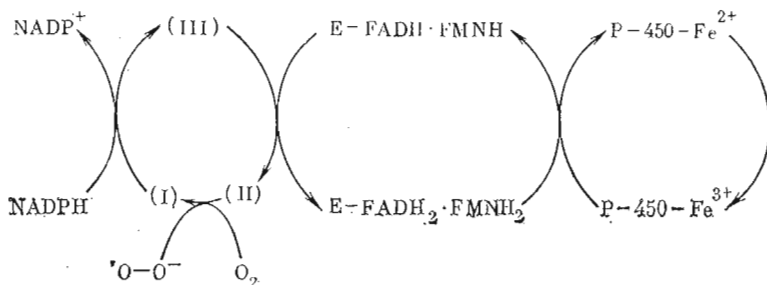


Схема 2



По нашей схеме гидрохинон адриамицина (III), который образуется при передаче двух электронов с NADPH на молекулу антибиотика, включается в цепь переноса электронов на участке от NADPH к флавопротеиду. Семихинон (II) образуется как промежуточный продукт при передаче одного электрона с гидрохинона на флавопротеид, а при окислении семихинона (II) до адриамицина (I) в присутствии кислорода могут образоваться супероксидные радикалы $\cdot\text{O}-\text{O}^-$. Принципиальным отличием от рассмотренной схемы Башура является то, что при этом не нарушается одноэлектронный перенос на цитохром P-450.

Такая схема не только делает понятными перечисленные выше экспериментальные факты, которые трудно объяснить, исходя из представлений о шунтировании адриамицином цепи переноса электронов на уровне флавопротеида, но и, кроме того, хорошо объясняет наблюдаемую в эксперименте высокую скорость окисления NADPH, так как для инициирования метаболизма 1 моль адриамицина необходимо окисление 2 моль NADPH.

Предложенная схема включения адриамицина в микросомную цепь переноса электронов может быть применена и для других хинонсодержащих соединений. Так, нами показано аналогичное неферментативное взаимодействие с NADPH антрациклиновых антибиотиков карминомицина

и рубомицина, а также митомицина С и физиологического переносчика электронов — убихинона Q_9 .

Авторы выражают глубокую благодарность проф. М. Н. Преображенской за помощь в обсуждении представленных результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Handa K., Sato S. *Cann*, 1975, v. 66, p. 43—47.
2. Bachur N. R., Gordon S. L., Gee M. V. *Mol. Pharmacol.*, 1977, v. 13, № 5, p. 901—910.
3. Bachur N. R. *Cancer Treatment Rep.*, 1979, v. 63, № 5, p. 817—820.
4. Boxtel C. J., Chrastil J., Wilson Y. T. *Pharmacology*, 1979, v. 19, № 1, p. 5—11.
5. Minnaugh E. G., Trush M. A., Ginsburg E., Gram T. E. *Cancer Res.*, 1982, v. 42, № 9, p. 3574—3582.
6. Богущ Т. А., Сыркин А. Б., Бухны А. Ф., Дурнов Л. А., Доненко Ф. В., Салганов А. П., Цейтлин Г. Я. *Вест. АМН СССР*, 1981, № 7, с. 34—41.
7. Богущ Т. А., Сыркин А. Б., Доненко Ф. В. *Бюл. exper. биол. и мед.*, 1981, № 10, с. 458—460.

Поступило в редакцию
8.I.1985

NEW CONCEPTION OF MICROSOMAL METABOLISM OF ANTHRACYCLINE QUINONE-CONTAINING ANTITUMOUR ANTIBIOTIC ADRIAMYCIN

BOGUSH T. A., DONENKO F. V., GORDEEV S. A., SYRKIN A. B.

*All-Union Cancer Research Centre, Academy of Medical Sciences
of the USSR, Moscow*

Experimental and literary data are presented which are at variance with the known conception of adriamycin (AD) shunting the chain of microsomal electron transfer. AD, carminomycin, rubomycin, mytomycin C, and coenzyme Q_9 are shown to interact with NADPH, in the absence of enzymes, with the nucleotide oxidation. A new scheme of AD metabolism is suggested, according to which AD in the hydroquinone form enters the chain of electron transfer in microsomes between NADPH and flavoprotein.

Технический редактор Кузьмишкина Е. С.

Сдано в набор 20.03.85	Подписано к печати 12.05.85	Т-04411	Формат бумаги 70×108 ^{1/16}
Высокая печать	Усл. печ. л. 12,6	Усл. кр.-отг. 11,6 тыс.	Уч.-изд. л. 13,0
	Бум. л. 4,5	Тираж 900 экз. Зак. 1184	

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Наука»,
103717 ГСП, Москва, К-62, Подсосенский пер., 21

2-я типография издательства «Наука», 121099, Москва, Шубинский пер., 6