

# БИОХИМИЧЕСКАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ ВЕЩЕСТВ

## **Биотрансформация**

(био... и позднелат. transformatio — преобразование), биохимическое превращение проникающих в организм чужеродных веществ (ксенобиотиков), в результате чего образуются либо менее токсические вещества (обезвреживание, или детоксикация), либо соединения более токсичные, чем исходное вещество.

**Биотрансформация** – комплекс физико-химических и биохимических превращений ксенобиотиков, в процессе которых образуются полярные водорастворимые вещества (метаболиты), легче выводимые из организма.

**Биотрансформация** – высокоспецифичные реакции, осуществляемые в организме как с естественными для них, так и с чужеродными веществами.

Многие из органических соединений, не используемые на пластические и энергетические нужды, по различным причинам попадают в живые организмы, вызывая всевозможные последствия.

Химические вещества, не входящие в состав живых организмов, относят к чужеродным, или **ксенобиотикам**.

Прежде чем оказать положительное или отрицательное действие на организм, химическое вещество претерпевает ряд превращений, которые могут быть решающими в проявлении эффекта.

**Ферментативное превращение большинства ксенобиотиков называют по аналогии с процессами классической биохимии метаболическим.**

**Метаболизм, или биотрансформация ксенобиотиков** — самостоятельный раздел биохимии. Исследования в этой области имеют свою теоретическую базу и технические приемы.

Развитие ксенобиохимии ведется по двум направлениям.

**В задачу первого (статическая ксенобиохимия)** входит установление структуры метаболитов ксенобиотиков, образующихся в организме, их распределение в органах и тканях, формы и способы выведения.

Это направление также исследует **структуру** образующихся в организме **метаболитов из веществ**, которые апробируются как лекарственные, проверяет их активность, токсичность, канцерогенность или мутагенность. Оно возникло в результате практической деятельности фармакологов и

токсикологов

Для решения задач статической ксенобиохимии используются сложные и многостадийные приемы физико-химических методов анализа.

Они направлены на извлечение метаболитов из биологических жидкостей, их хроматографическое разделение, идентификация и количественное определение.

**Второе направление (динамическая ксенобиохимия)** занимается вопросами механизмов реакций метаболизма ксенобиотиков.

Наибольший объем информации о метаболических процессах дают результаты изучения их кинетики, установления природы промежуточных и конечных продуктов биотрансформации.

**Характер структурной избирательности, стереохимические изменения, сопровождающие реакцию, служат ценным критерием при установлении ее механизма.**

Исследования структуры и каталитических свойств ферментов, их специфичность, локализация, кинетика помогают понять не только пути метаболизма ксенобиотиков, а и

**Биотрансформация осуществляется на всех уровнях организации живого: субклеточном, клеточном, органно-тканевом, организменном, надорганизменных – биогеоценоз, биосфера.**

# Значение исследований биотрансформации ксенобиотиков для биологии, химии, медицины.

**Для биологии** важны данные по биотрансформации веществ антропогенного происхождения у микроорганизмов, растений и животных, так как органические соединения и их метаболиты могут передаваться по трофической цепи питания, что приводит к чрезмерной их аккумуляции.

Данные по адаптации организмов к условиям среды, зависящей от набора и мощности ферментов, метаболизирующих ксенобиотики, имеют первостепенное значение **для экологии** при проведении мероприятий по охране окружающей среды, разработке способов



**В химии** с успехом используются принципы метаболизма ксенобиотиков и ферменты, принимающие участие в этих процессах, **для синтеза органических веществ.**

В настоящее время известны ферментативные реакции превращения большинства классов органических соединений. Разрабатываются и используются модельные системы, имитирующие ферментативные процессы.

**Специфичность и эффективность** делают их более выгодными по сравнению с химическим синтезом.

**В медицине, ветеринарии** создание новых лекарственных средств невозможно без всестороннего знания механизмов их действия и биотрансформации (фармакокинетика и фармакодинамика). Этим достигается безопасность лечения.

Активность ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты при длительном их введении, определяют такие явления, как **толерантность и привыкание.**

В связи с изложенным особенно актуален систематический анализ процессов метаболизма различных ксенобиотиков в филогенетическом и онтогенетическом аспектах, и метаболизма лекарственных веществ в органах и тканях человека и животных.

**В организм поступают:**

**1) жизненно необходимые соединения:**

- **используются организмом для синтеза полимеров (НК, белков, олиго- и полисахаридов, биорегуляторов и др.),**
- **служат источником энергии, требуемой для осуществления процессов жизнедеятельности.**

**В организме в процессе метаболизма образуются конечные продукты, одни из них удаляются из организма без изменений ( $\text{CO}_2$ ), другие – (могут быть токсичными) подвергаются биотрансформации и, затем, удаляются.**

**2) Ксенобиотики – чужеродные соединения не используются организмом.**

**Они могут выводиться:**

- **в неизменном виде,**
- **подвергаться модификации – биохимической трансформации (метаболизму ксенобиотиков), затем удаляться из организма.**

**Таким образом, обезвреживанию подвергаются:**

- **образующиеся в организме вещества -** (аммиак, пептидные и стероидные гормоны, катехоламины, продукты катаболизма гема, продукты гниения аминокислот в кишечнике);
- **чужеродные соединения экзогенного происхождения, поступившие в организм.**

## ***1. Чрескожное поступление:***

- а) через эпидермис;**
- б) через сальные и потовые железы;**
- в) через волосяные фолликулы.**

**Для водорастворимых веществ кожа представляет практически непреодолимый барьер.**

**Низкомолекулярные липидорастворимые и липофильные соединения могут поступать трансэпителиальным путем.**

**На процесс резорбции через кожу в наибольшей степени влияют физико-химические свойства ксенобиотика, прежде всего, его липофильность.**

**Метаболизм некоторых ксенобиотиков осуществляется в эпидермальном слое.**

**Общая активность процессов составляет 2 - 6 % по сравнению с метаболической активностью печени.**

**Однако площадь кожных покровов большая, у взрослого человека составляет в среднем 1,6 м<sup>2</sup>, у пятилетнего ребенка — 0,8 м. Поэтому метаболизм в коже вносит вклад в общие механизмы обезвреживания или проявления токсичности ксенобиотиков.**

**При поступлении ксенобиотиков через кожу проявляется их высокая токсичность даже в низких дозах.**

**Например, мыши, получающие 0,3 мкг диоксина на килограмм массы при нанесении на кожу, поглощали 40 % апплицированной дозы. А мыши, получающие от 32 до 320 мкг диоксина на килограмм массы перорально, накапливали меньше 20 % дозы.**

**В отношении дермального действия чужеродных химических веществ в низких концентрациях важно учитывать длительность и частоту периодов воздействия.**

**Пример – поступление алюминия через кожу за счет использования дезодорантов в аэрозольных баллончиках из этого металла.**



## ***2. Резорбция через слизистые оболочки.***

**Слизистые оболочки лишены рогового слоя и жировой пленки.**

**Резорбция веществ через слизистые оболочки определяется следующими факторами:**

- 1) агрегатным состоянием вещества;**
- 2) дозой и концентрацией ксенобиотика;**
- 3) видом слизистой оболочки, её толщиной;**
- 4) продолжительностью контакта;**
- 5) интенсивностью кровоснабжения анатомической структуры.**

### *3. Пероральное поступление.*

**Основным механизмом поступления является пассивная диффузия веществ через эпителий ЖКТ.**

**Некоторые ксенобиотики поступают в организм при помощи активного транспорта.**

**Таким способом, например, проникают гликозиды, среди которых немало высокотоксичных веществ (амигдалин, дигитоксин, буфотоксин и др.).**

**Токсичные белки и пептиды – эндоцитозом.**

#### ***4. Ингаляционное поступление.***

**Кроме вдыхаемого кислорода в кровоток через легкие могут легко проникать и другие вещества, находящиеся в газообразном или парообразном состоянии.**

**Благоприятным условием всасывания веществ является большая площадь поверхности легких, составляющая, например, у взрослого человека в среднем  $70 \text{ м}^2$ , у четырехлетнего ребенка -  $22 \text{ м}^2$ .**

При ингаляции аэрозолей **глубина проникновения в дыхательные пути зависит от размера частиц.**

Аэрозоли представляют собой фазовые смеси, состоящие из воздуха и мелких частиц жидкости (туман) или твердого вещества (дым).

Обычно размеры частиц в аэрозоли колеблются от 0,5 до 15 мкм.

Чем выше концентрация в воздухе распыляемого вещества, тем крупнее частицы.

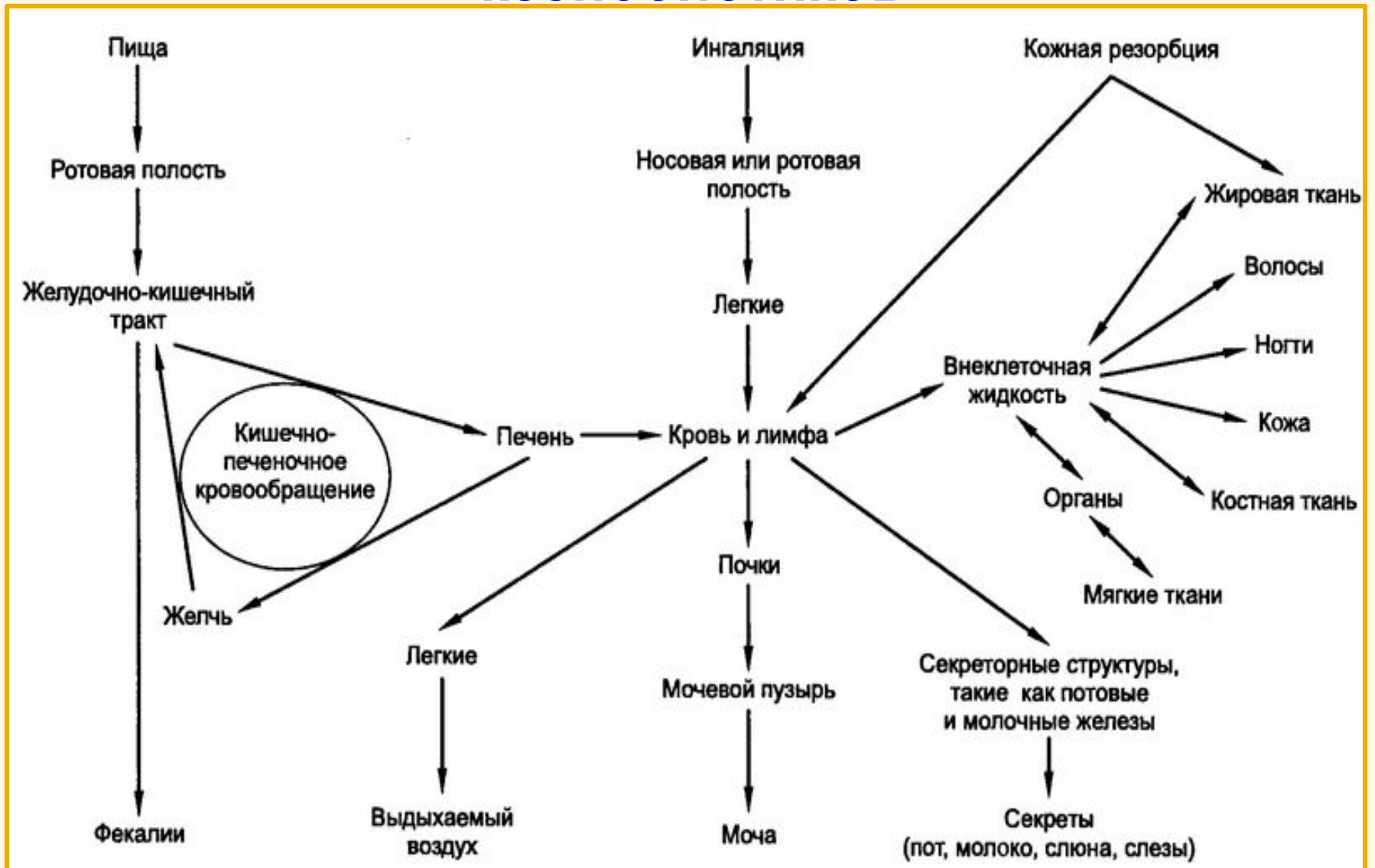


**Глубокому проникновению частиц в дыхательные пути препятствует их седиментация на слизистые оболочки.**

**Крупные** частицы накапливаются на слизистой верхних отделов дыхательных путей, **средние** – в более глубоких отделах, **мельчайшие** – могут достичь поверхности альвеол.

**Лекарственные препараты могут вводиться в организм и другими способами (инъекционным, ректальным, вагинальным, нозальным, электрофоретическим, лазерофоретическим, с помощью ультразвука и др.)**

# Пути поступления и распределения ксенобиотиков



**После резорбции в кровь вещества в соответствии с градиентом концентрации распределяются по всем органам и тканям.**

**Распределение неравномерное.**

**Некоторые избирательно накапливаются в том или ином органе, ткани, клетках определенного типа.**

**Различные ксенбиотики могут образовывать с биомолекулами ковалентные связи и таким образом накапливаться в тканях, приводить к мутациям, например, афлатоксины.**



- **Например:** свинец, стронций – остеотропны и депонируются, в основном, в костях. Мышьяк вследствие высокого сродства к кератину депонируется в ногтях.
- Многие ксенобиотики жирорастворимы и могут накапливаться в биологических мембранах клеток органов и тканей, в жировых депо, **например**, полициклические ароматические углеводороды, пестициды, некоторые хлорорганические вещества.

**Поступившие в кровь ксенобиотики транспортируются в свободной и связанной форме.**

**Способностью связывать ксенобиотики обладают альбумины, гликопротеины (кислый  $\alpha_1$ -гликопротеин) и липопротеины плазмы крови.**

**Альбумины** – основные белки плазмы крови, связывающие различные гидрофобные вещества. Они могут функционировать в качестве белков-переносчиков билирубина, ксенобиотиков, лекарственных веществ.

**$\alpha_1$ -Гликопротеин** – является индуцируемым белком, связывая ксенобиотики, он их инактивирует и переносит в печень, где комплекс с белком распадается, чужеродные вещества обезвреживаются и выводятся из организма.

**В основе связывания ксенобиотиков с белками лежит образование между ними слабых гидрофобных, водородных и ионных связей, реже ковалентные.**

**Связанные соединения приобретают характеристики распределения, свойственные белкам. Сильные связи белок – ксенобиотик затрудняют отток вещества в ткани.**

**Кровь обеспечивает снижение токсичности поступивших в нее веществ.**

***1. Пассивное обезвреживание:***

- **за счет разведения токсичных веществ,**
- **за счет связывания с белками плазмы и др., что снижает возможность проникновения в ткани и облегчает выведение из организма.**

**Некоторые вещества могут надолго задерживаться в крови.**

**Например, положительно заряженные ксенобиотики способны адсорбироваться на отрицательно заряженной мембране эритроцитов, находиться на мембране вплоть до конца жизни эритроцита, изменять ее свойства.**

**Липофильные вещества проникают через эритроцитарную мембрану и взаимодействуют с гемоглобином.**

**Связавшийся с гемоглобином ксенобиотик не всегда диффундирует из клетки, а может длительно циркулировать в крови.**

## ***2. Активное обезвреживание:***

**с помощью ферментов плазмы и клеток крови (путем микросомального окисления и образования конъюгатов; работы аминоксидаз, алкогольдегидрогеназы, холинэстеразы и др.).**

**Поступление и накопление  
ксенобиотика в ткани зависит от:**

- **кровоснабжения и массы органа,**
- **особенностей организации эндотелия капиллярного русла (например, гемато-энцефалического, плацентарного барьеров).**



## Сравнительная характеристика скорости кровотока в различных органах человека (массой 70 кг)

№	Органы	Скорость кровотока (мл/мин)	Скорость кровотока (в %)	Масса (в г)	Масса (в %)
1	Органы брюшной области (желудочно-кишечный тракт, печень, селезенка)	1400	24	2800	4,0
2	Скелетные мышцы	1200	21	30 000	43,0
3	Почки	1100	19	300	0,4??
4	Головной мозг	750	13	1500	2,0
5	Кожа	500	9	5000	7,0
6	Сердце	250	4	300	0,4??

**Площадь капиллярного русла различных органов собаки, см<sup>2</sup>/г ткани**

<b>Мозг</b>	<b>Почки</b>	<b>Печень</b>	<b>Легкие</b>	<b>Мышцы</b>
<b>240</b>	<b>350</b>	<b>250</b>	<b>250</b>	<b>70</b>

Важным элементом распределения в организме некоторых ксенобиотиков является **депонирование** – накопление и длительное сохранение химического вещества в относительно высокой концентрации в одном или нескольких органах (или тканях).

Депонирование может сопровождаться или не сопровождаться повреждением биологически значимых молекул-мишеней (т. е. токсический процесс или формируется, или не формируется).

**Ряд ксенобиотиков депонируются в тканях настолько прочно, что выведение их из организма существенно затруднено или практически невозможно.**

**Например, период полуэлиминации кадмия из организма человека составляет 15-20 лет и более.**

# ОБЕЗВРЕЖИВАНИЕ ЭНДОГЕННЫХ ТОКСИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

## Катаболизм гема

В клетках селезенки, костного мозга и печени происходит распад гемоглобина при участии ферментов гемоксигеназной системы.

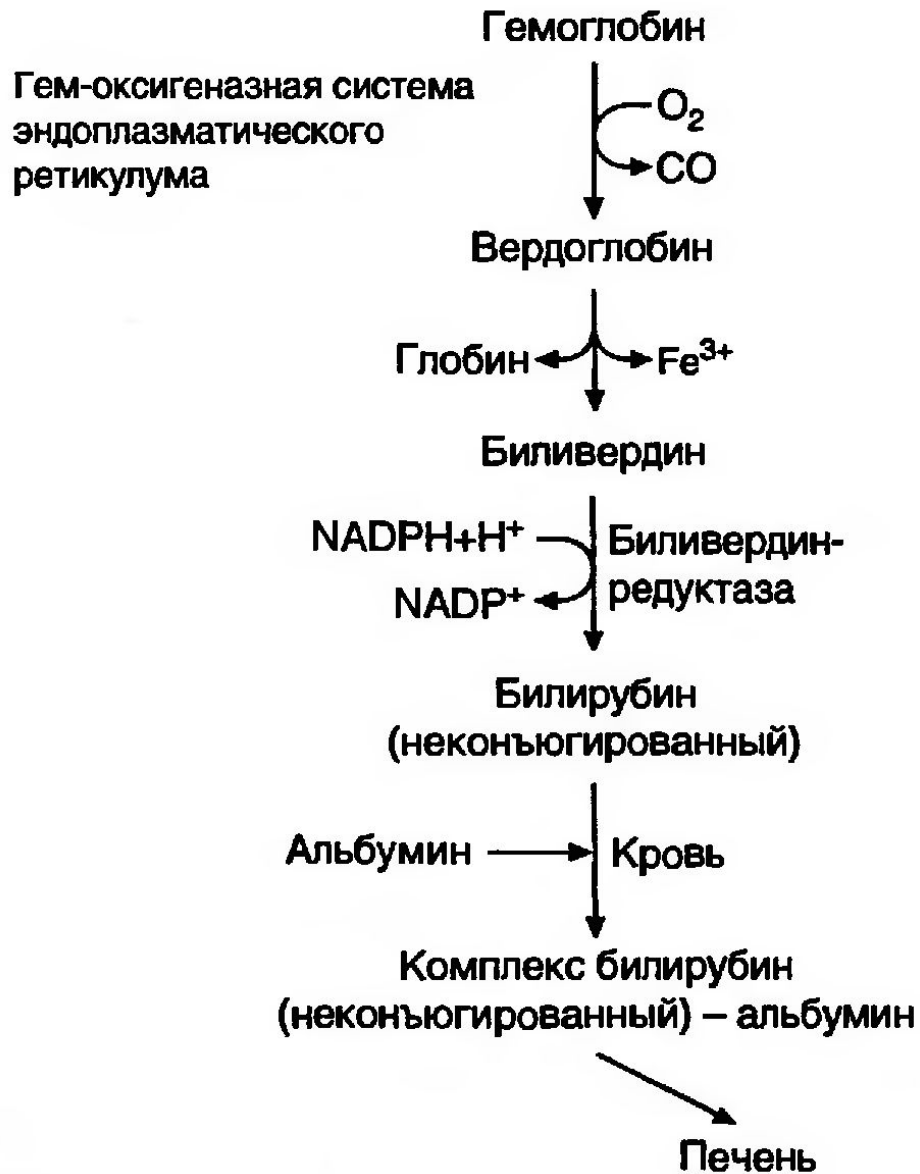
Образовавшийся из гема билирубин (непрямой или неконъюгированный), не дающий прямой реакции с диазореактивом, поступает в кровь и транспортируется в комплексе с альбуминами.

Концентрация билирубина в крови человека в норме 1,7-17 мкмоль/л.

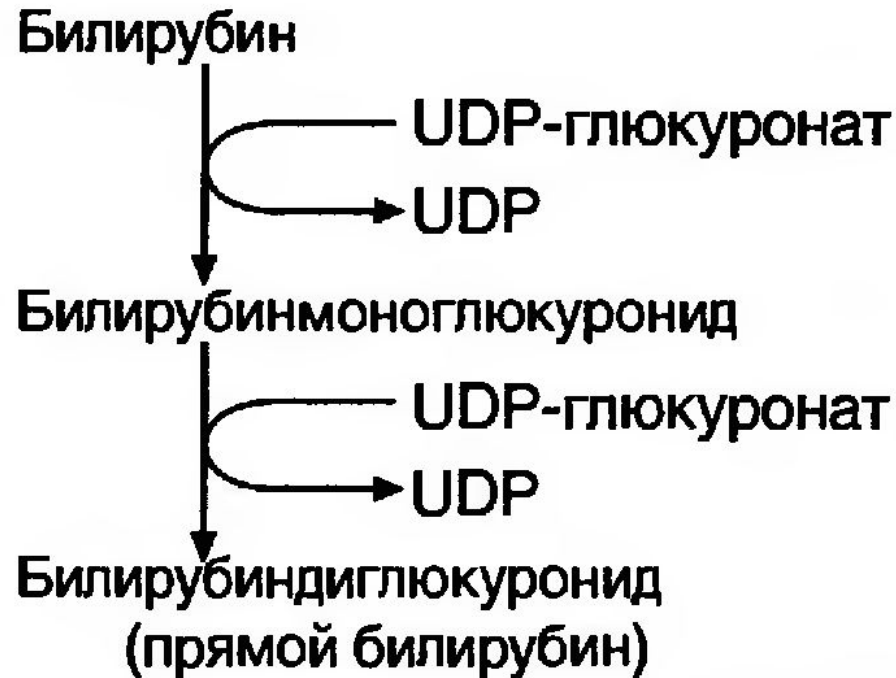
Затем непрямой билирубин путем облегченной диффузии переносится в гепатоциты.

В ЭПР печени под действием УДФ-глюкуронилтрансферазы образуется конъюгированный (прямой) билирубин.

# Катаболизм гема в



# Образование билирубиндиглюкуронида (прямого гемоглобина)



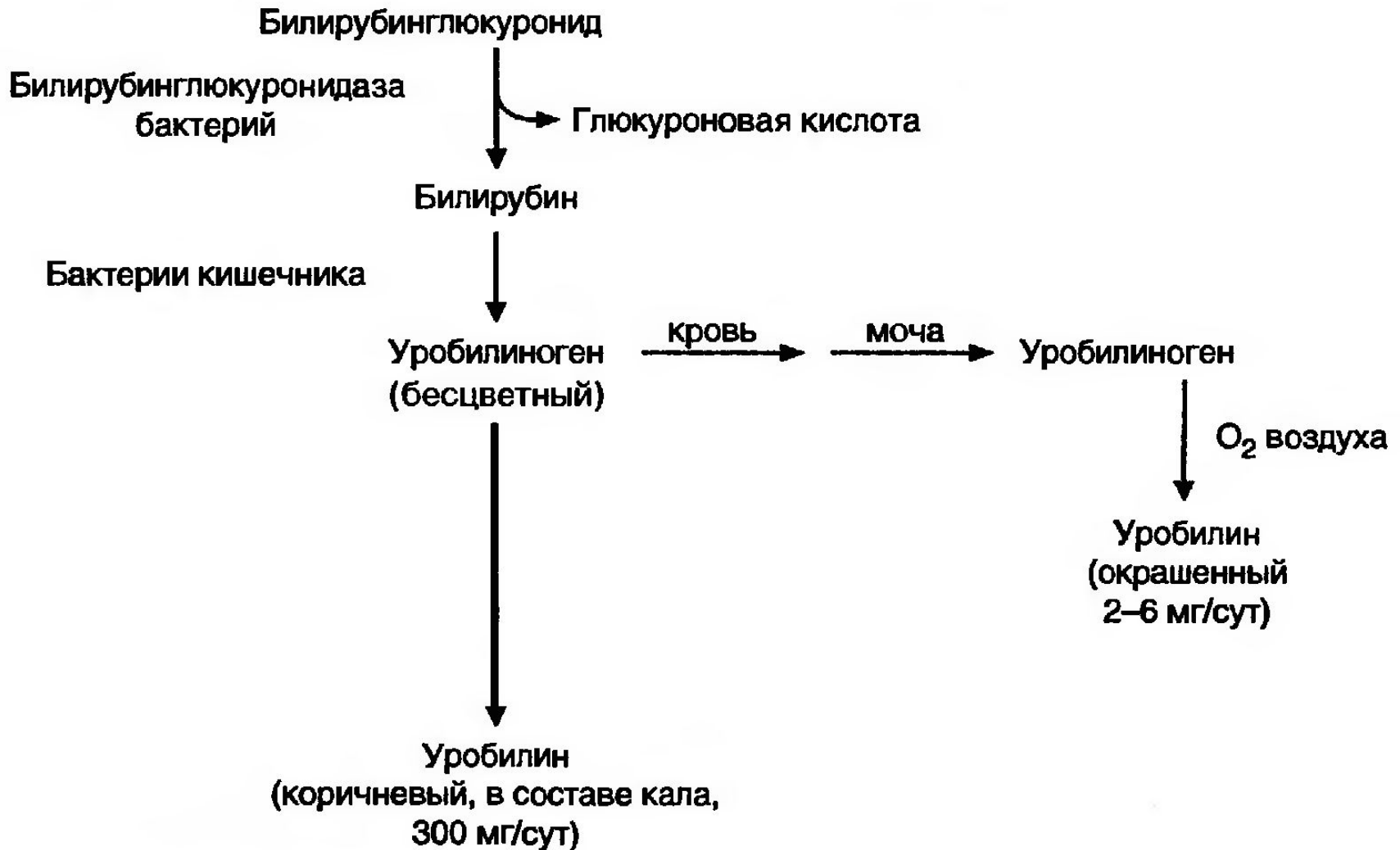
**Из печени в составе желчи прямой билирубин секретруется в двенадцатиперстную кишку и далее в толстый кишечник.**

**Там под действием гидролаз бактерий происходит его деконъюгация на глюкуроновую кислоту и непрямой билирубин, последний при участии бактерий превращается в уробилиноген.**

**Образованные продукты в основном выводятся с калом, небольшая часть – с мочой.**



# Катаболизм билирубинглюкуронида в кишечнике



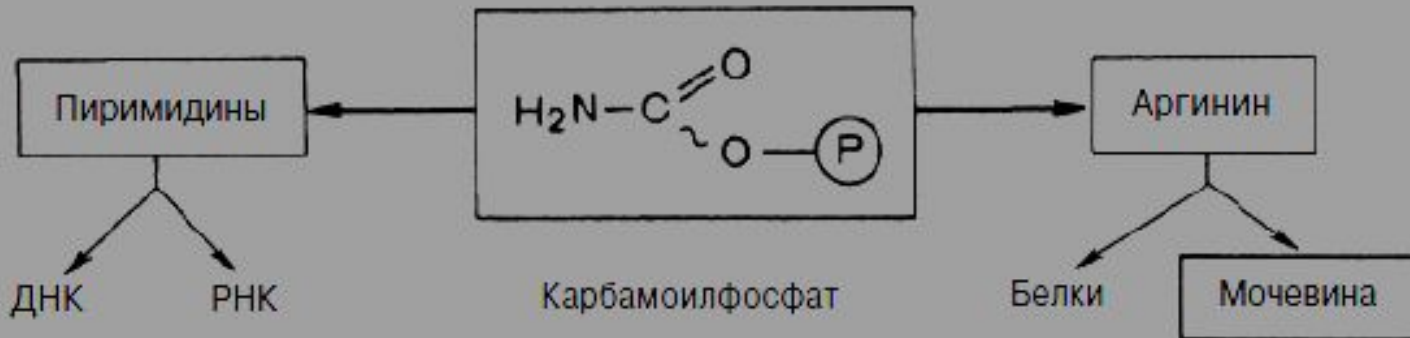
## Обезвреживание аммиака

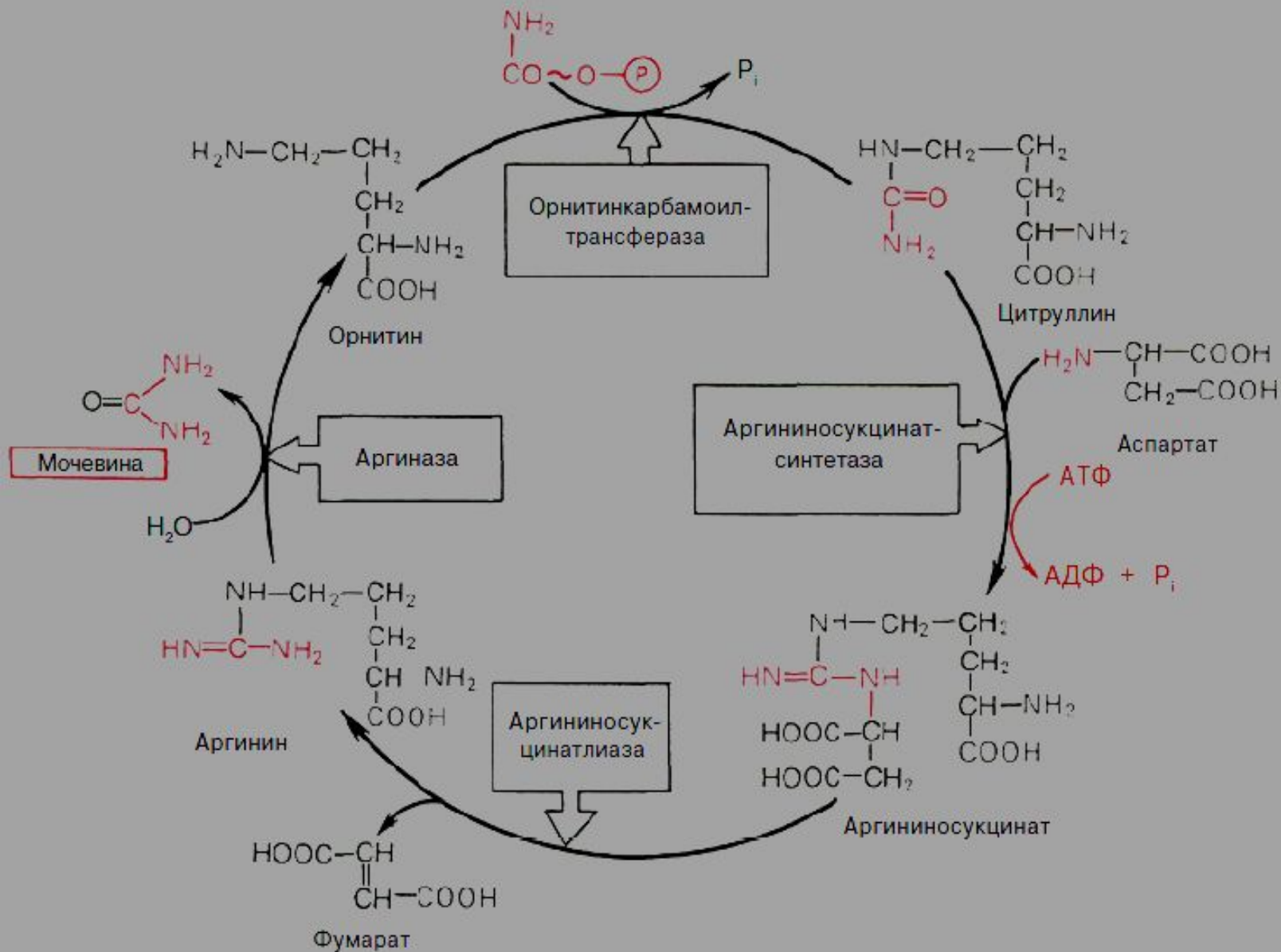
В сутки подвергается распаду 70 г аминокислот, при этом освобождается  $\text{NH}_3$ . Норма  $\text{NH}_3$  в крови не превышает 60 мкмоль/л (3 ммоль/л – летальна).

**Механизм обезвреживания  $\text{NH}_3$  (биосинтез мочевины в орнитиновом цикле) происходит в основном в печени.**

На образование 1 моль мочевины расходуется 4 эквивалента АТФ).

Вначале из аммиака и бикарбоната (с затратой 2 АТФ) синтезируется карбамоилфосфат – активная форма аммиака, макроэрг, участвует в синтезе пиримидинов, аргинина и др.





## Орнитиновый цикл синтеза мочевины в печени

Орнитиновый цикл мочевинообразования поддерживает концентрацию аммиака на стационарном уровне и удаляет метаболический бикарбонат.

При синтезе 1 моля мочевины выводится 2 моль  $\text{HCO}_3^-$ . Один ион  $\text{HCO}_3^-$  включается в молекулу мочевины, другой –протонируется с образованием  $\text{CO}_2$ .

## Обезвреживание гормонов

Гормоны после выполнения своих функций в организме инактивируются в печени.

### Стероидные гормоны:

Молекулы стероидных гормонов подвергаются восстановлению или гидроксилированию (цит. Р-450), а затем переводятся в конъюгаты. Восстановление идет по оксогруппе и двойной связи кольца А. Биосинтез конъюгатов заключается в образовании сернокислых эфиров или глюкуронидов и приводит к водорастворимым соединениям.

При инактивации стероидных гормонов образуются разнообразные производные с существенно более низкой гормональной активностью. Основные метаболиты – **17-кетостероиды (17-КС)**. Организм млекопитающих лишен способности разрушать углеродный скелет молекул стероидов.

17-КС выводятся из организма с мочой и частично с желчью. Содержание стероидов в моче используется в качестве критерия при изучении их метаболизма.



**17-КС – конечные продукты обмена гормонов коры надпочечников и половых гормонов.**

**17-КС в зависимости от структуры окисляемого гормона отличаются наличием или отсутствием функциональных групп у 11-го атома углерода, либо ароматичной структурой кольца А.**



**У женщин** источником основной массы 17-КС, удаляющихся с мочой, является кора надпочечников.

**У мужчин** источником около 1/3 общего количества экскретирующихся с мочой 17-КС являются половые железы.

До 10 % 17-КС образуются из глюкокортикоидов коры надпочечников.

Количественно основным андрогеном надпочечников в плазме крови является **дегидроэпиандростерон**, действующий, в основном, как прогормон. На периферии он преобразуется в **тестостерон, эстрогены, андростендион и андростендиол**.

**Уровень андрогенов в плазме значительно варьирует, они секретируются эпизодически, секреция зависит от циркадных ритмов.**

**Исключением является дегидроэпиандростерон-сульфат. Его уровень достаточно точно отражает продукцию этого гормона.**

## Обезвреживание катехоламинов

Только 5 % адреналина непосредственно удаляется с мочой (у человека), остальной подвергается распаду.

В органах катехоламины вступают в соединение с различными белками, образуя комплексные соединения. Образование комплексов имеет большое значение в стабилизации и временной инактивации гормона.

К числу наиболее вероятных путей ферментативных изменений структуры катехоламинов относятся **хиноидное окисление, окислительное дезаминирование, метилирование.**

Хиноидное окисление, вероятно, осуществляется катехолоксидазой, цитохромоксидазой, в результате образуются вещества индольной структуры типа адренолютина и аденохрома. Эти продукты обладают выраженной биологической активностью.

В моче здорового человека продукты хиноидного окисления почти не обнаруживаются.

Распад протекает, главным образом, под влиянием двух ферментных систем: катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) и моноаминоксидазы (МАО).

Под действием КОМТ в присутствии донора метиловых групп S-адренозилметионина катехоламины превращаются в норметанефрин и метанефрин (3-О-метил-производные норадреналина и адреналина), которые под влиянием МАО переходят в альдегиды, и далее (в присутствии альдегидоксидазы) в ванилилминдальную кислоту (ВМК) — основной продукт распада норадреналина и адреналина.

Если катехоламины вначале подвергаются действию MAO, а не КОМТ, они превращаются в 3,4-диоксиминдалевый альдегид, а затем под влиянием альдегидоксидазы и КОМТ — в 3,4-диоксиминдальную кислоту и ВМК.

В присутствии алкогольдегидрогеназы из катехоламинов может образовываться 3-метокси-4-оксифенилгликоль, являющийся основным конечным продуктом деградации адреналина и норадреналина в ЦНС.



Распад дофамина происходит аналогично, отличие в том, что его метаболиты лишены гидроксильной группы у  $\beta$ -углеродного атома, поэтому вместо ВМК образуется гомованилиновая (ГВК) или 3-метокси-4-оксифенилуксусная кислота.

Образующиеся под действием цитозольных ферментов норадреналин и адреналин в синаптических окончаниях симпатических нервов и мозговом слое надпочечников поступают в секреторные гранулы, что предохраняет их от действия ферментов деградации.