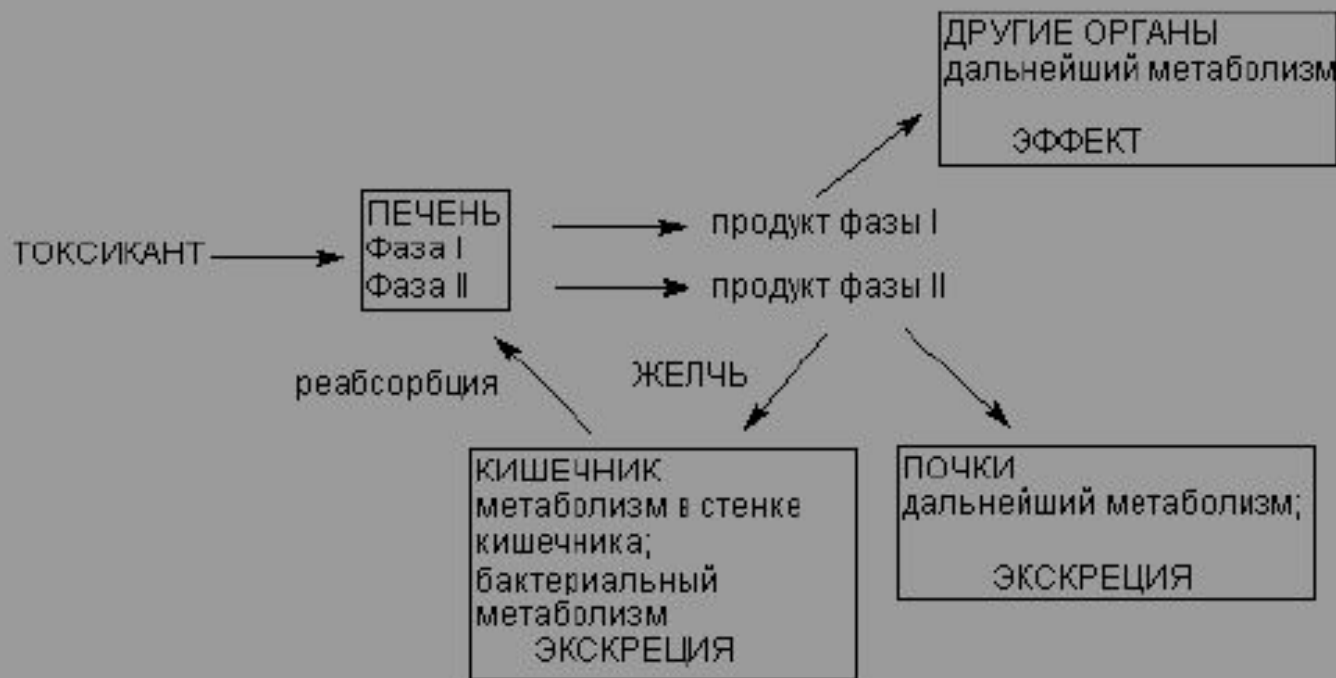


**БИОХИМИЧЕСКАЯ  
ТРАНСФОРМАЦИЯ ВЕЩЕСТВ  
(2)**

**Биотрансформация** чужеродных соединений происходит во всех биосистемах (органоид, клетка, ткань, орган, организм, надорганизменные биосистемы – биогеоценозы, биосфера). Основными органами метаболизма ксенобиотиков в организме животных являются печень, почки, эпителий желудочно-кишечного тракта, легкие, мозговая ткань.

### Локализация этапов метаболических превращений ксенобиотиков в организме



# Фазы биотрансформации



```
graph TD; A[Фазы биотрансформации] --> B[Реакции 1-й фазы]; A --> C[Реакции 2-й фазы (реакции синтеза) конъюгация]; A --> D[Реакции 3-й фазы]; B --> E["-гидролиз, -восстановление, -окисление"]; C --> F[Конъюгация с эндогенными субстратами]; D --> G[Связывание с транспортными белками Р-гр];
```

## Реакции 1-й фазы

-гидролиз,  
-восстановление,  
-окисление

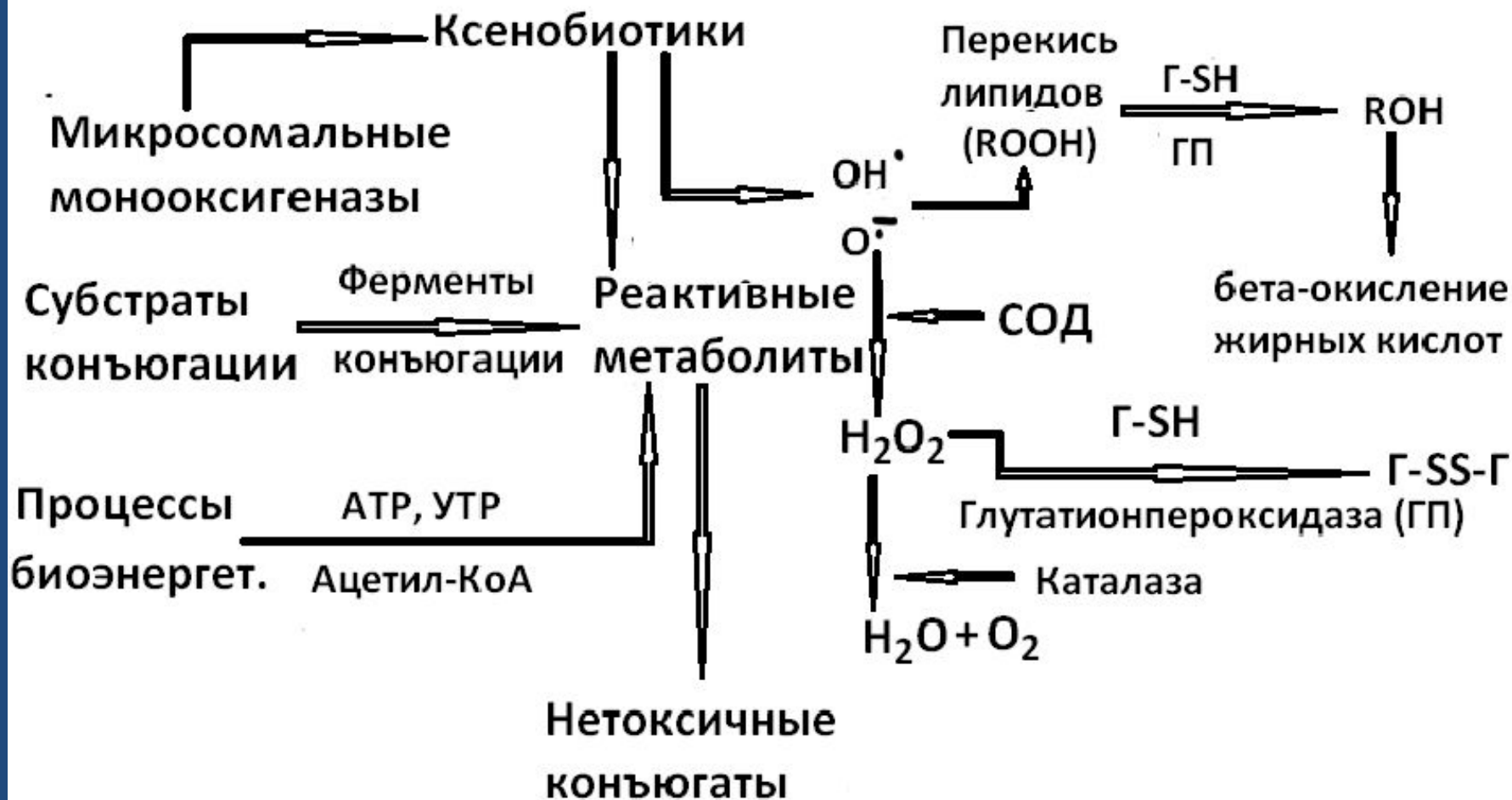
## Реакции 2-й фазы (реакции синтеза) конъюгация

Конъюгация с  
эндогенными  
субстратами

## Реакции 3-й фазы

Связывание с  
транспортными  
белками Р-гр

# СИСТЕМА ОБЕЗВРЕЖИВАНИЯ ЛИПОФИЛЬНЫХ КСЕНОБИОТИКОВ



# Основные пути биотрансформации чужеродных соединений.

## I ФАЗА

### Окисление:

#### 1. а) *микросомальное*

- алифатическое или ароматическое гидроксилирование,
- эпоксидирование,
- N-гидроксилирование,
- N, S-окисление,
- дезалкилирование,
- дезаминирование,
- десульфирование;

#### б) *немикросомальное*

- окислительное дезаминирование,
- окисление спиртов, альдегидов,
- ароматизация алициклических соединений.

## **Восстановление:**

- а) восстановление нитросоединений, азосоединений микросомальными ферментами;
- б) микросомальное восстановительное галогенирование;
- в) немикросомальное восстановление.

**Гидролиз** с участием микросомальных и немикросомальных ферментов.

## **II ФАЗА**

**Синтез** (реакции конъюгации):

глюкуронирование,

сульфатирование,

ацетилирование,

метилирование,

конъюгация (соединение) с:

а) глутатионом (синтез меркаптуровой кислоты)

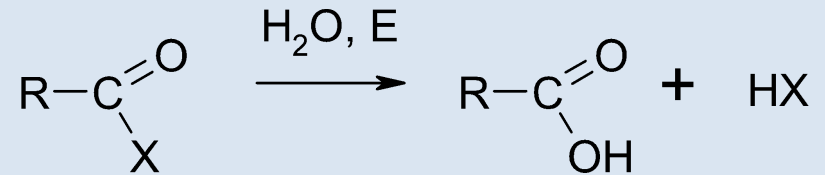
б) аминокислотами (глицином, таурином и глутаминовой кислотой).

**Ферменты биотрансформации ксенобиотиков присутствуют, в основном, в микросомах и в цитозоле, незначительная часть – в митохондриях, ядре и лизосомах.**

# Ферментативные реакции 1-й фазы биотрансформации

I фаза метаболизма - этап биотрансформации, в ходе которого к молекуле либо присоединяются полярные функциональные группы, либо осуществляется экспрессия таких групп, находящихся в субстрате в скрытой форме.

## 1. Реакции гидролиза



карбоксиэстераза,  
ацетилхолинэстераза

эфиры карбоновых кислот, амидов и тиоэфиров

арилэстераза или параоксоназа

карбоксовые эфиры, карбаматы, эфиры фосфорной кислоты

пептидазы

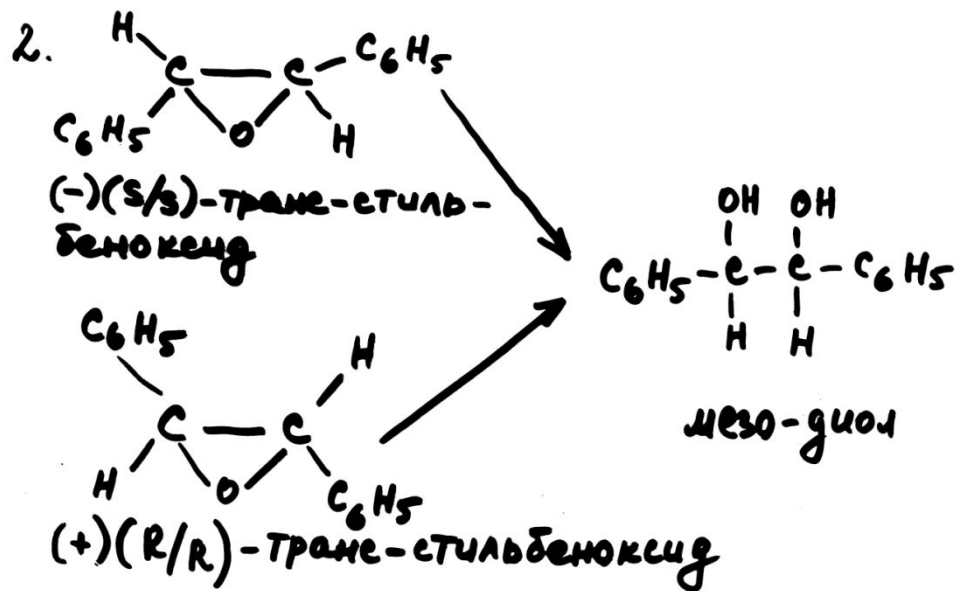
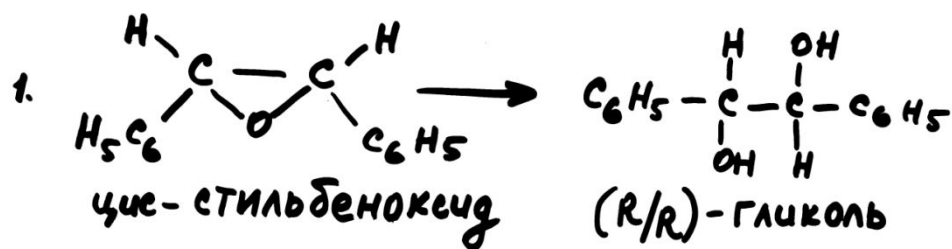
амидная связь между аминокислотами в пептидах, рекомбинантных пептидных гормонах, факторах роста, цитокинах, растворимых рецепторах и моноклональных антителах.

эпоксидная гидролаза

присоединение воды к эпоксидам алкенов и оксидам аренов



**Пример. Гидролиз эпоксидов (связи углерод-кислород в оксирановом кольце) осуществляется эпоксидгидратазой. В результате реакции образуются дигидродиолы. (Стильбеноксид используется в хроматографии)**



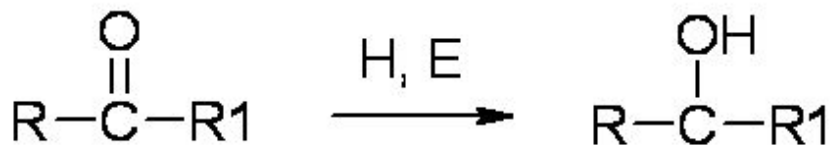
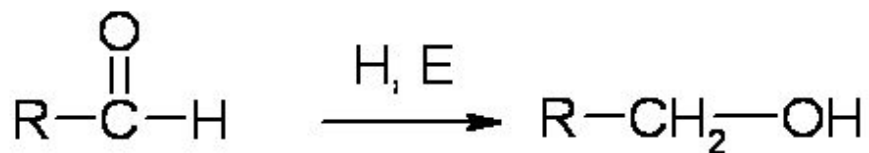
## *2 . Реакции восстановления.*

Восстанавливаются некоторые металлы, альдегиды, кетоны, дисульфиды, сульфоксиды, хиноны, алкены, азо- и нитросоединения.

Коферменты — НАД<sup>+</sup>/НАДН и НАДФ<sup>+</sup>/НАДФН;  
(ФАД/ФАДН<sub>2</sub>).

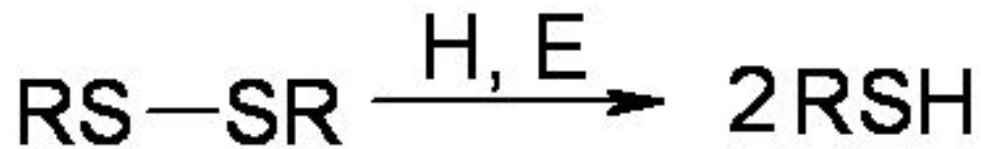


*Восстановление карбонильных соединений*  
Алкогольдегидрогеназа,  
группа ферментов — карбонильные  
редуктазы



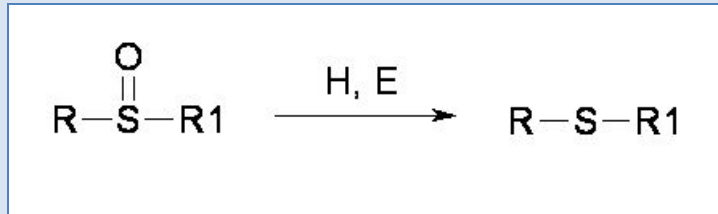
**Восстановление  
дисульфидов – ферменты:**

глутатионредуктаза,  
глутатион - S-  
трансфераза, или  
неферментативно



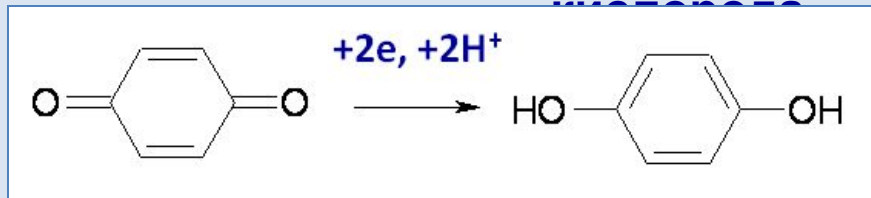
## Восстановление сульфоксидов – осуществляют

цитохром Р450,  
необходим НАДФН

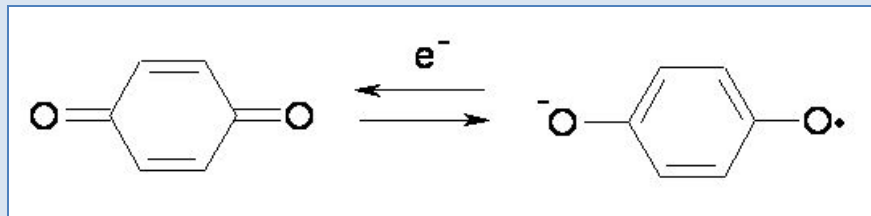


## Восстановление хинонов - ферменты:

НАДФН-хиноноксидоредуктаза,  
необходимы  
флавопротеины цитозоля в отсутствие



микросомальная НАДФН-цитохром Р450  
редуктаза



# Дегалогенирование

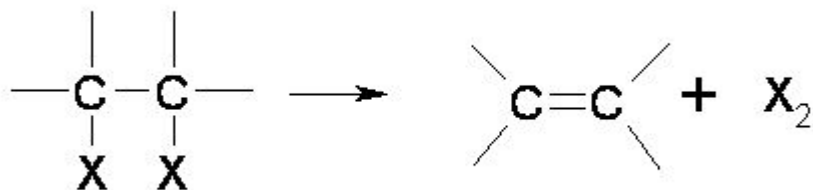
окислительное  
дегалогенирование



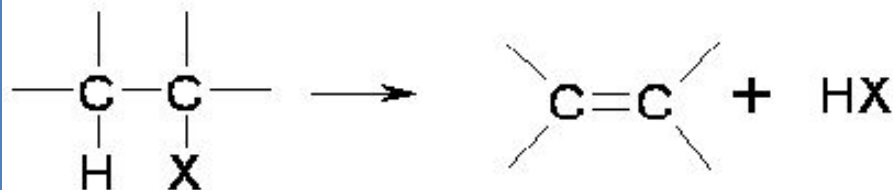
ХЛОРОФОР  
М

ФОСГЕ  
Н

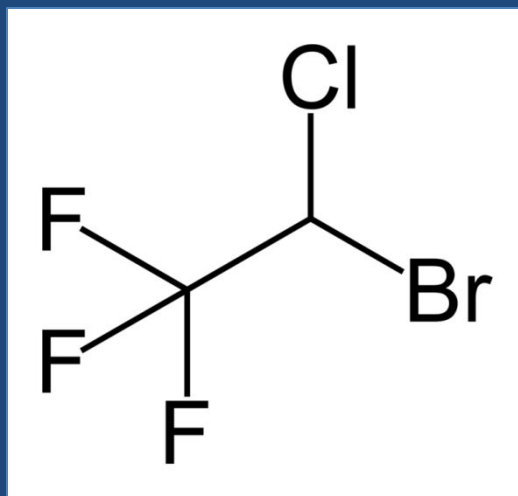
двойное дегалогенирование



дегидрогалогенирование



**Галотан (фторотан)** – высокоактивное ингаляционное средство для наркоза, подвергается различным метаболитическим превращениям в организме животных и человека, но в основе лежит **восстановительное дегалогенирование**. Долгое время считалось, что связь фтор—углерод не разрывается в процессе метаболизма. Однако в качестве метаболита галотана обнаружили N-ацетил-5-(2-бром-2-хлор-1,1-дифторэтил)-L-цистеина.





Последние данные указывают, что **метаболизм галотана условно делится на два пути:**

- 1) включает окисление молекулы с образованием трифторуксусной кислоты и отщепление галогенов Cl и Br;
- 2) восстановительное дегалогенирование, в результате чего элиминирует атом фтора.

Вероятно, обе реакции протекают в микросомах и зависят от цитохрома P450, так как для них необходимы НАДФН и цитохром P450. Более того, они индуцируются фенобарбиталом и бифенилами.

### **3. Реакции окисления.**

**Альдегиддегидрогеназы (АлДГ)** - окисление альдегидов до карбоновых кислот (кофактор НАД<sup>+</sup>).

**Дигидродиолдегидрогеназы** - окисление полициклических ароматических углеводов.

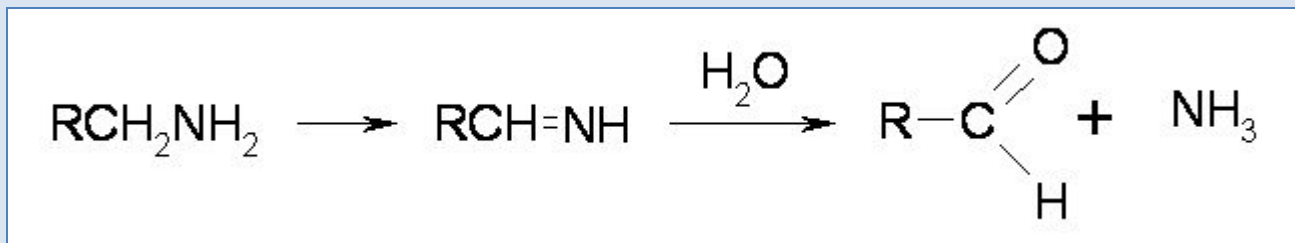
#### **Молибденовые гидроксилазы:**

**сульфитоксидаза** – окисляет токсичный сульфит до относительно безопасного сульфата;

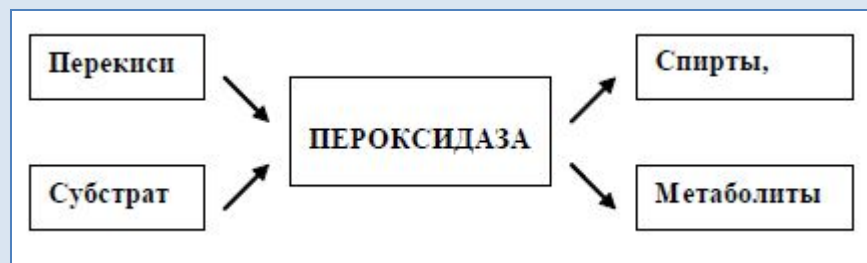
**ксантиндегидрогеназа (XD)** и **ксантинооксидаза (XO)** — участвуют в процессах, связанных с оксидативным стрессом, пероксидном окислении липидов;

**альдегидоксидаза** — пероксидное окисление липидов, катаболизм биогенных аминов и катехоламинов.

**Моноаминоксидазы** - окислительное дезаминировании первичных, вторичных и третичных аминов, включая эндогенные.

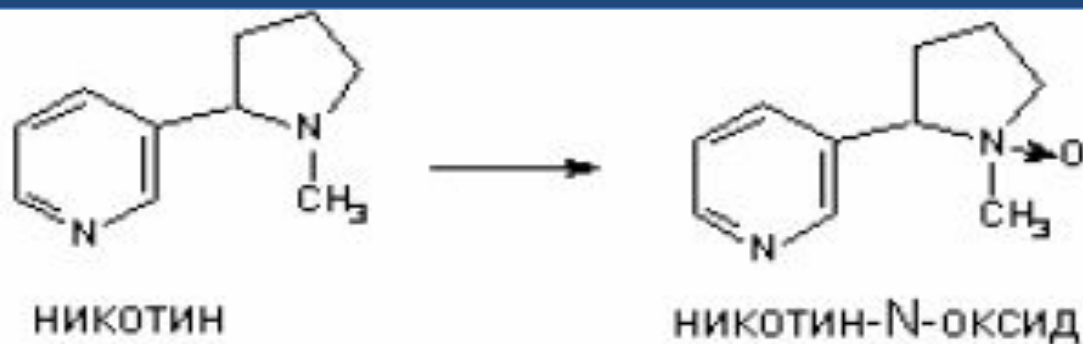


## Пероксидазы



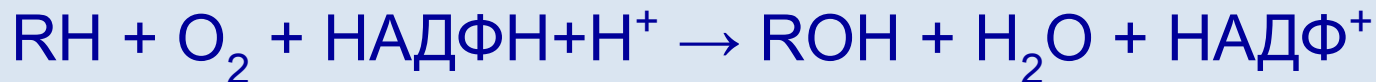
- 1) обезвреживают пероксиды;
- 2) могут превращать ксенобиотики в токсичные метаболиты;
- 3) могут осуществлять прямой перенос пероксидного кислорода к ксенобиотику  $\text{To-x} \rightarrow \text{To-xO}$ ;
- 4) амины или фенолы окисляются пероксидом водорода в присутствии пероксидаз с образованием свободных радикалов.

**Флавиномонооксигеназы** - окисляют нуклеофильный азот, серу и фосфор в молекулах ксенобиотиков.

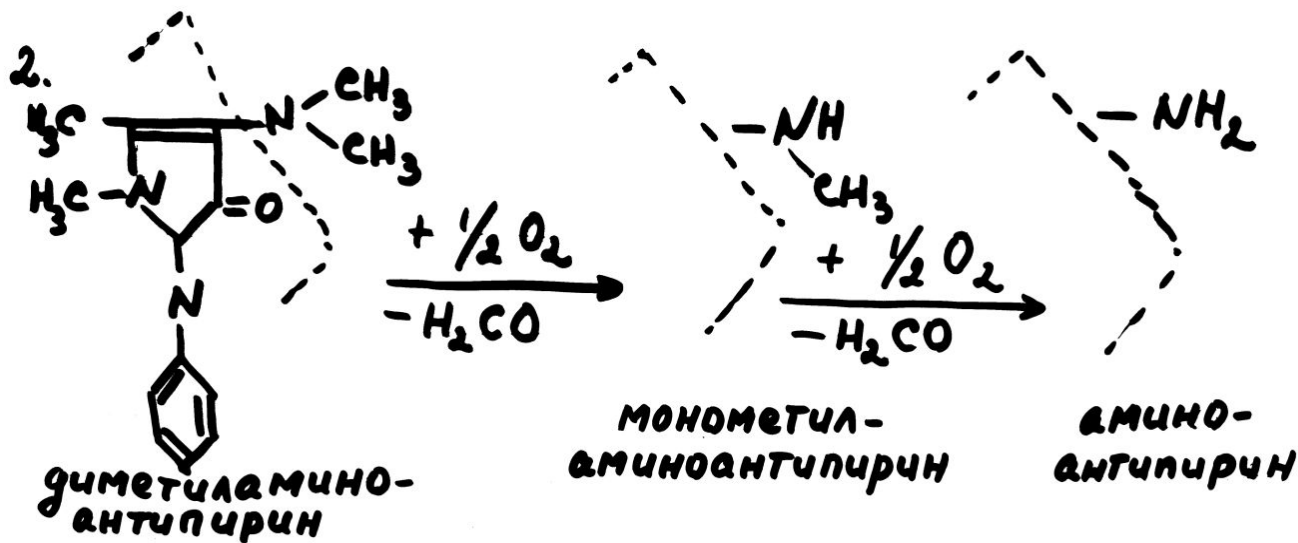
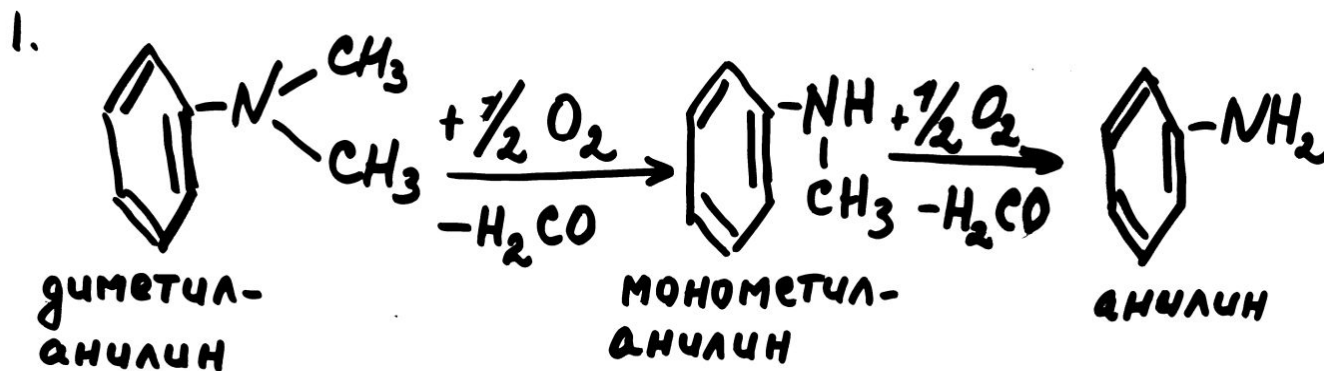


## Цитохром Р450 катализирует реакции окисления:

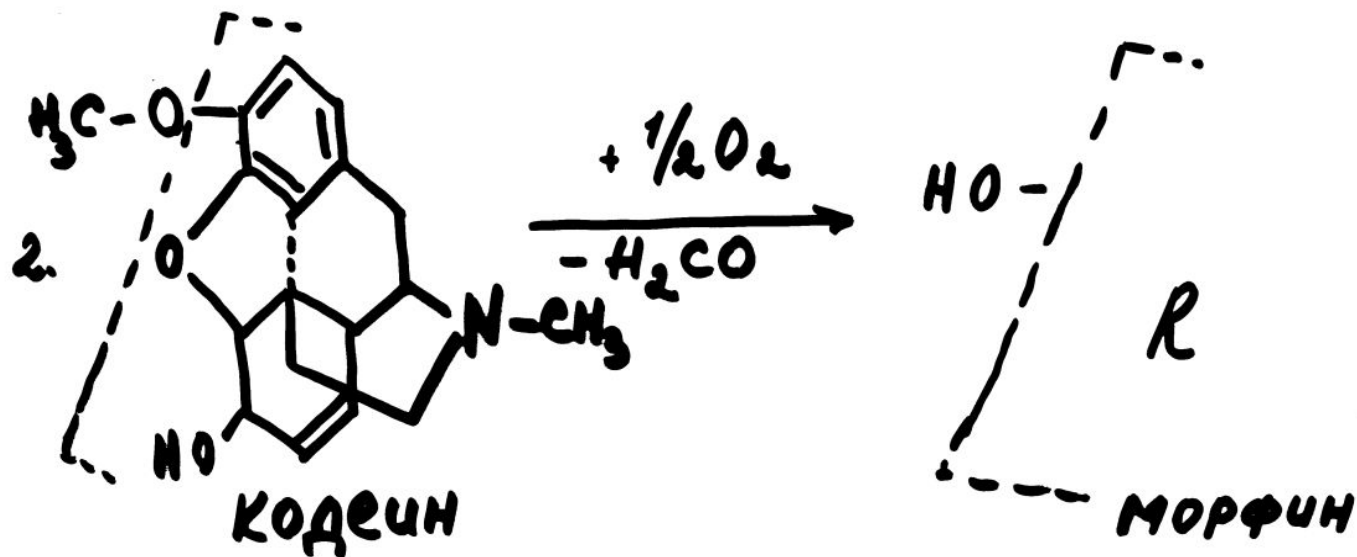
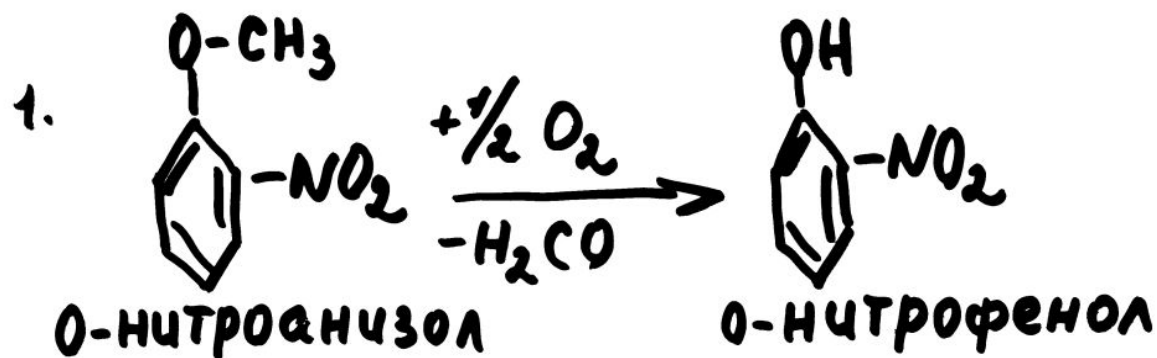
- гидроксилирование алифатических и ароматических углеводородов;
- эпоксидование двойной связи;
- окисление гетероатомов (O-, S-, N-, Si-)
- N-гидроксилирование;
- деалкилирование гетероатомов (O-, S-, N-, Si-),
- окислительный перенос группы;
- разрыв сложноэфирной связи;
- дегидрирование.



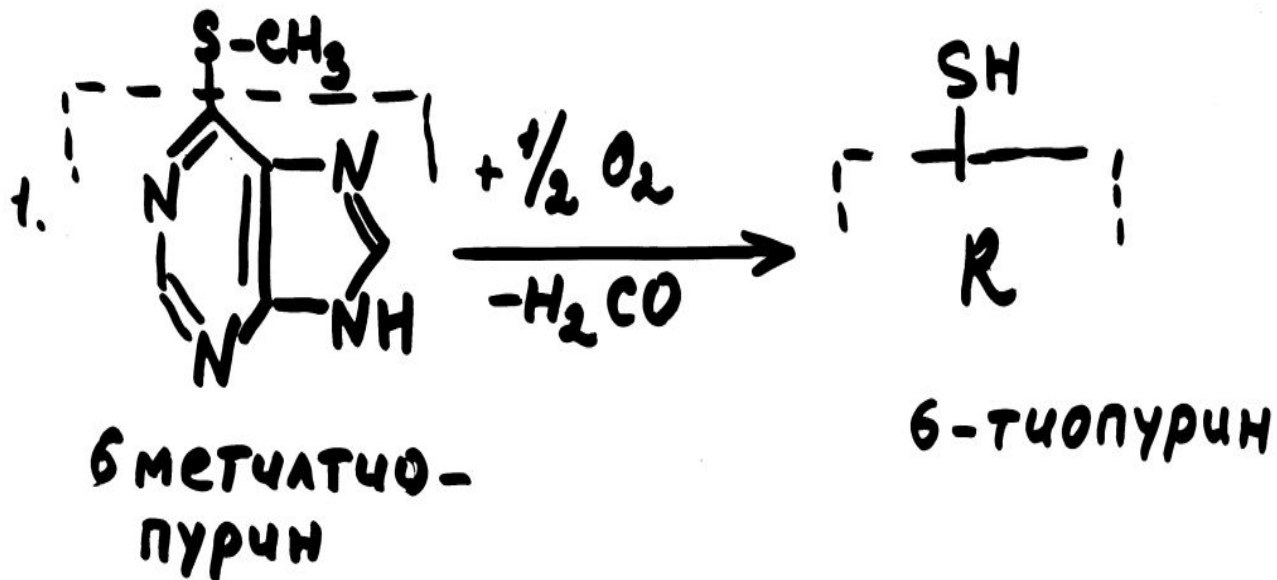
# Реакции N-деалкилирования



# Реакции O-деалкилирования

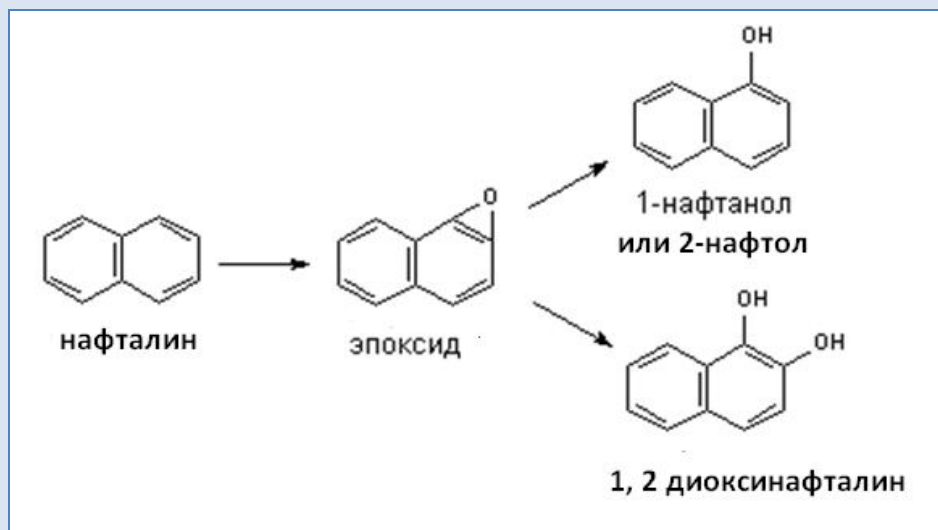


# Реакции S-деалкилирования

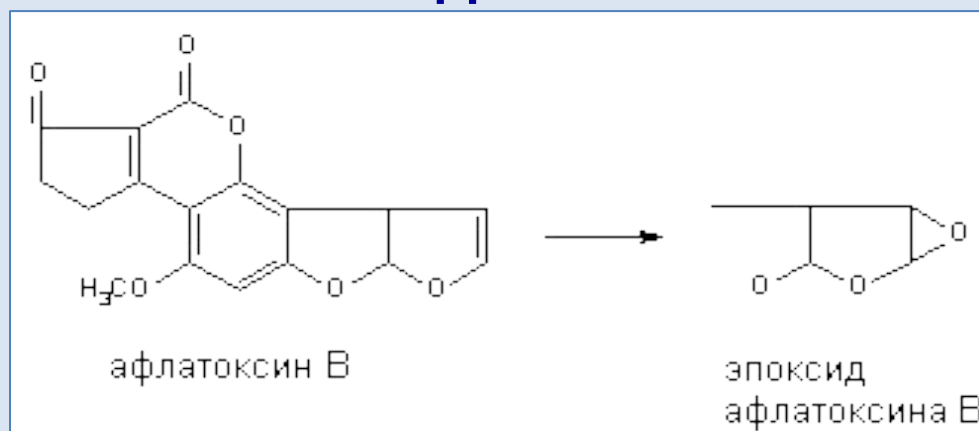




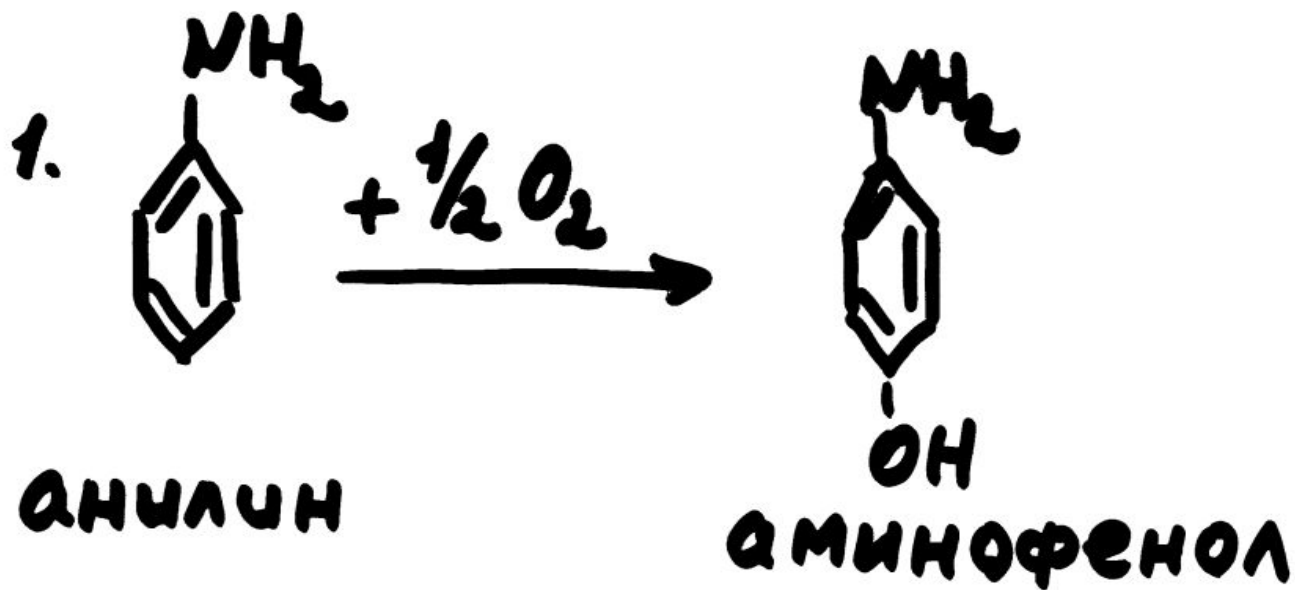
## Эпоксидирование и гидроксילирование ароматических соединений



## Эпоксидирование алифатических и алициклических соединений

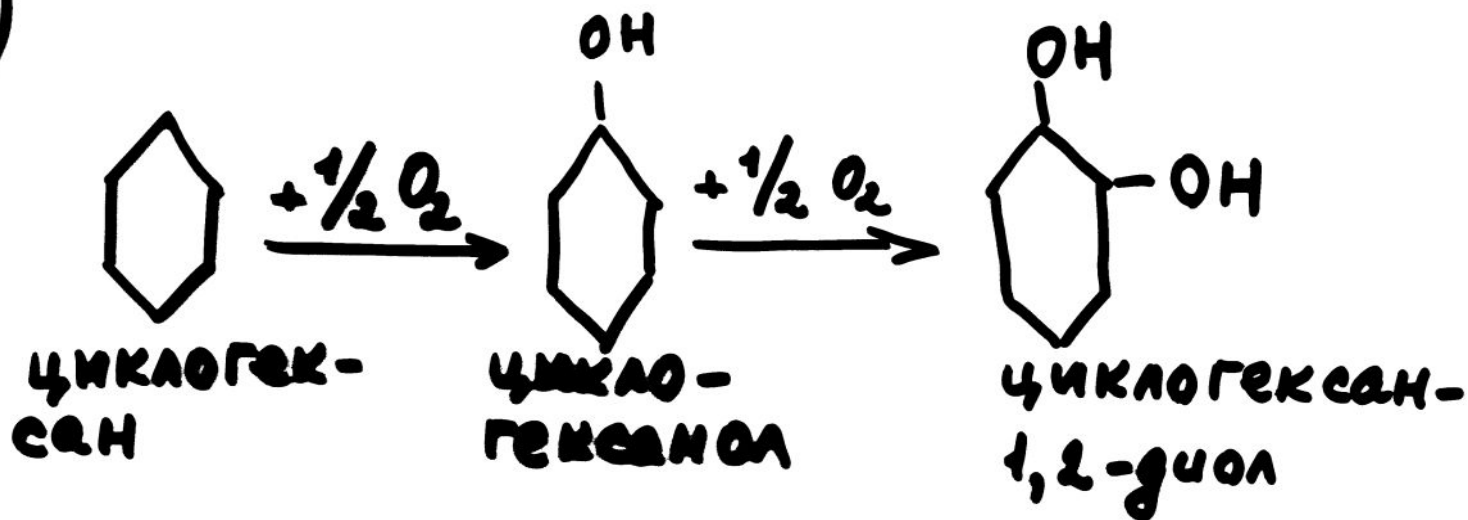


# Гидроксилирование циклических ароматических углеводородов



# Гидроксирование циклических предельных углеводородов

б)

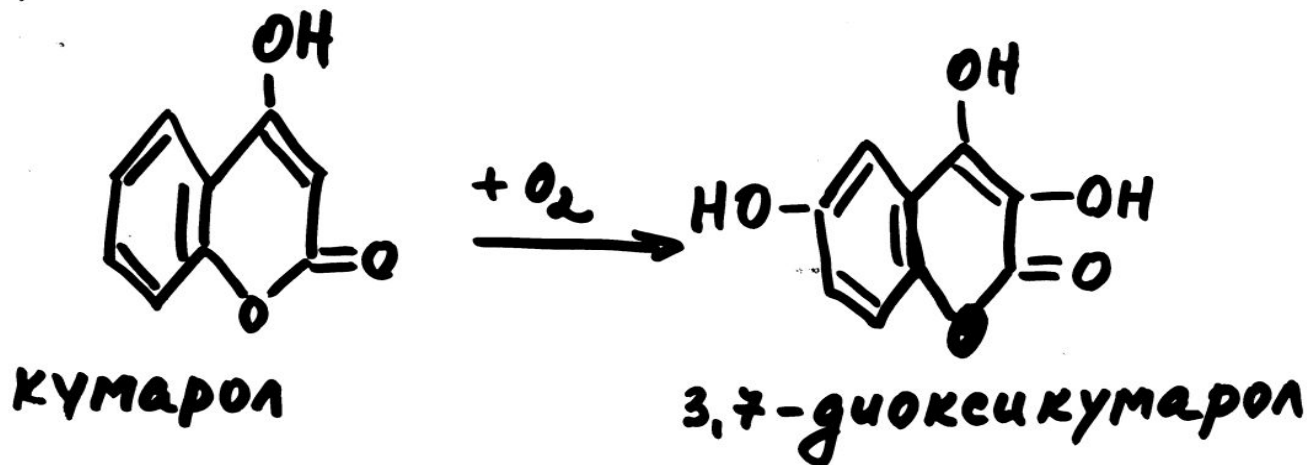


# Гидроксилирование гетероциклических углеводородов

б) 1.

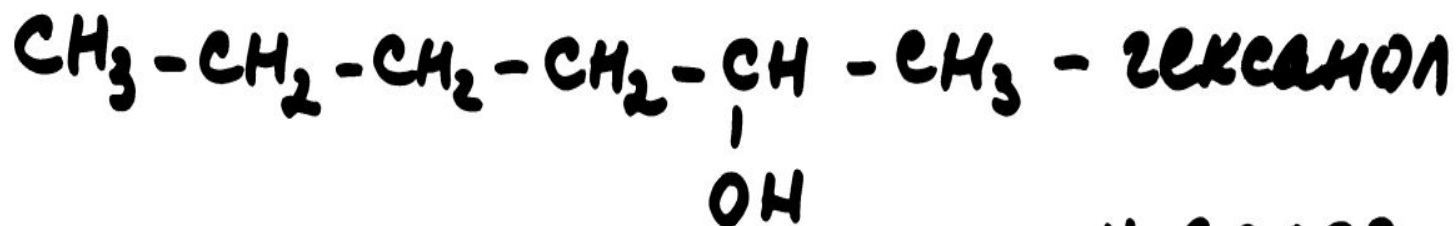
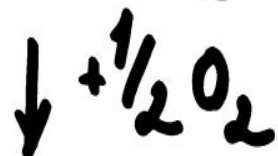
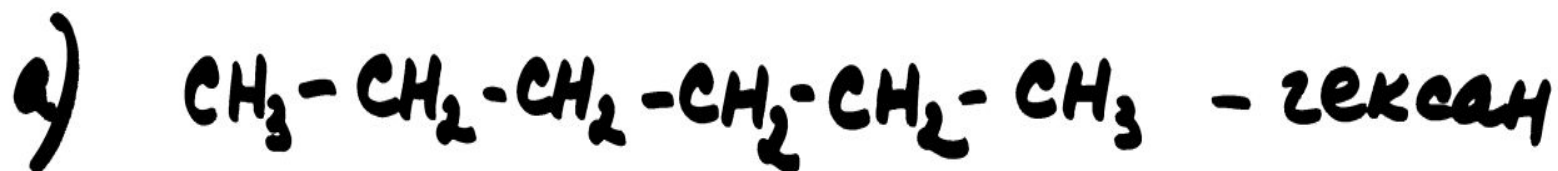


2.



# Гидроксирование алифатических соединений:

## а) предельных углеводородов

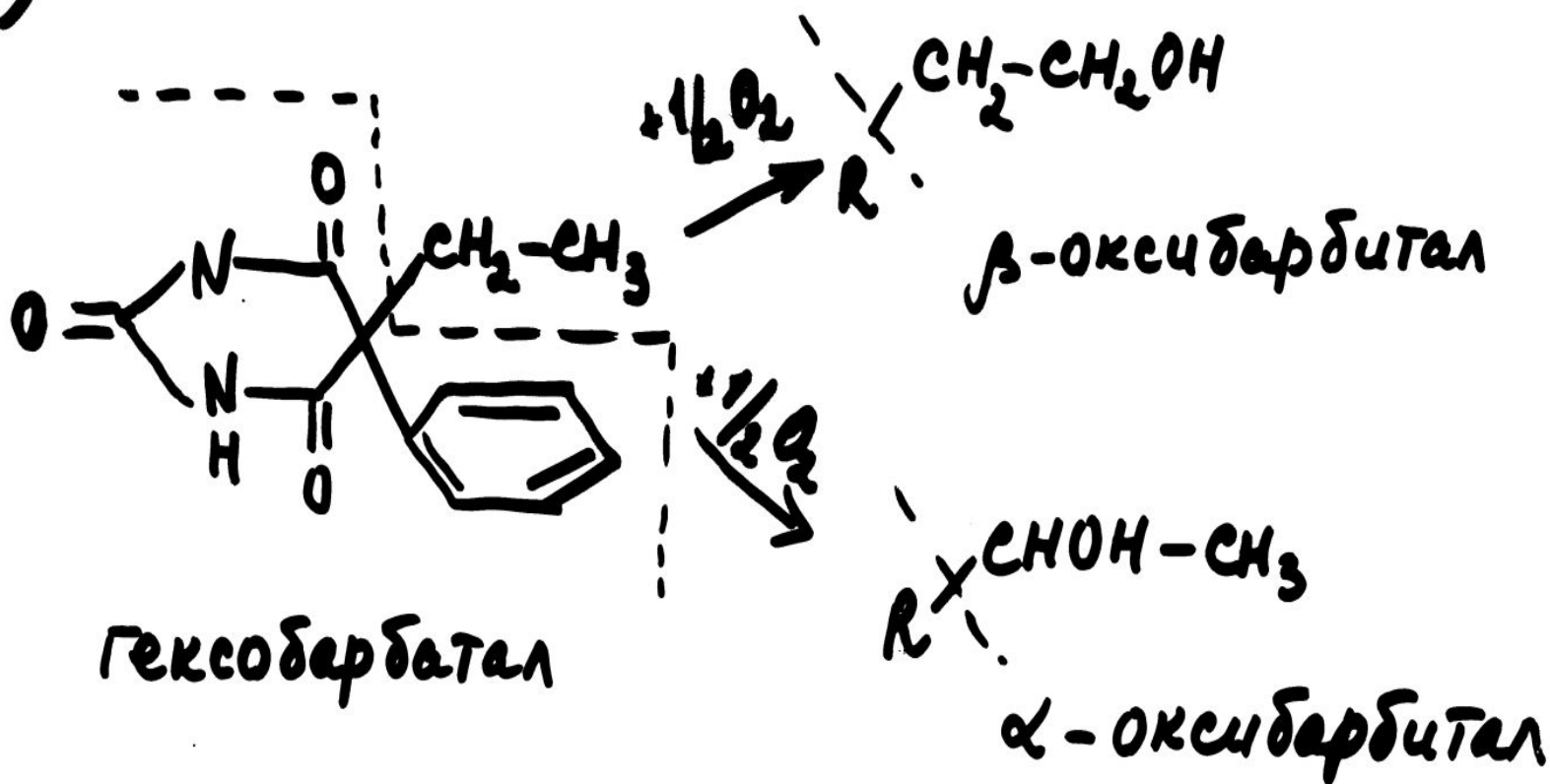


(по 1-му атому не идет)

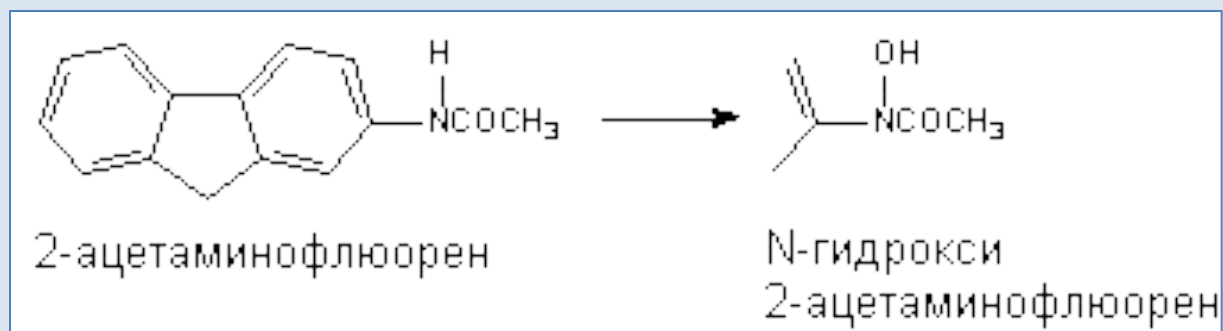
и далее...

## б) алкильной боковой цепи

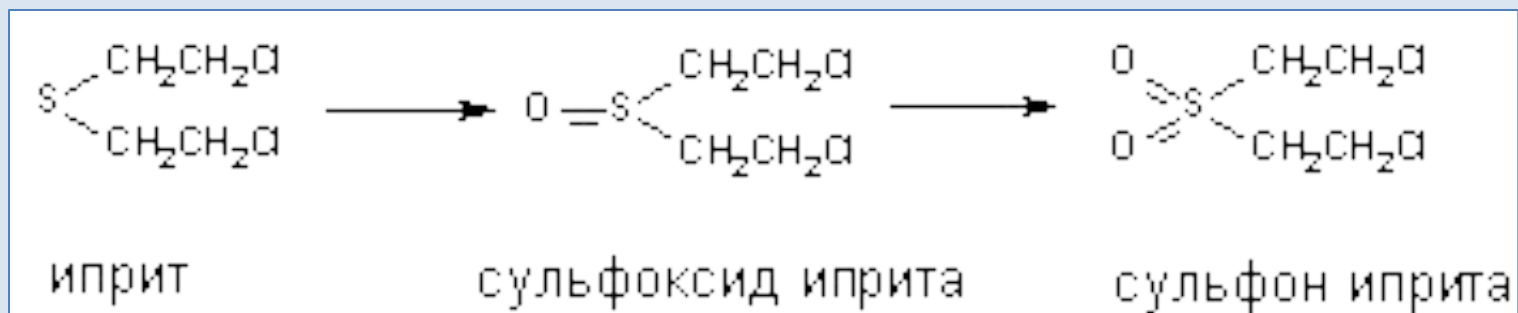
б)



## N-окисление (N-гидроксилирование)



## Окисление тиоэфиров



## Обезвреживание этанола

Поступивший в организм этанол кровью переносится во все органы и ткани организма. Его катаболизм осуществляется главным образом в печени (от 75 % до 98 % поступившего в организм этанола).

Превращение этанола в печени происходит **тремя путями** с образованием токсического метаболита – ацетальдегида.



# 1. Окисление этанола NAD-зависимой алкогольдегидрогеназой

Алкогольдегидрогеназа катализирует обратимую реакцию, направление которой зависит от концентрации ацетальдегида и соотношения NADH/NAD<sup>+</sup> в клетке.

Алкогольдегидрогеназа (АДГ) — цитозольный фермент.



При хроническом алкоголизме количество фермента в печени не увеличивается, т.е. он не является индуцируемым ферментом.

## **Изоферменты алкогольдегидрогеназы.**

**Класс I АДГ-изоферментов ( $\alpha$ -АДГ,  $\beta$ - АДГ и  $\gamma$  - АДГ)** – окисление этанола и других алифатических спиртов небольших размеров.

**Класс II АДГ ( $\pi$ -АДГ)** (в печени) - окисление более крупных алифатических и ароматических спиртов.

**Класса III АДГ ( $\chi$ -АДГ)** - длинноцепочечные алифатические спирты (начиная от пентанола) и ароматические спирты.

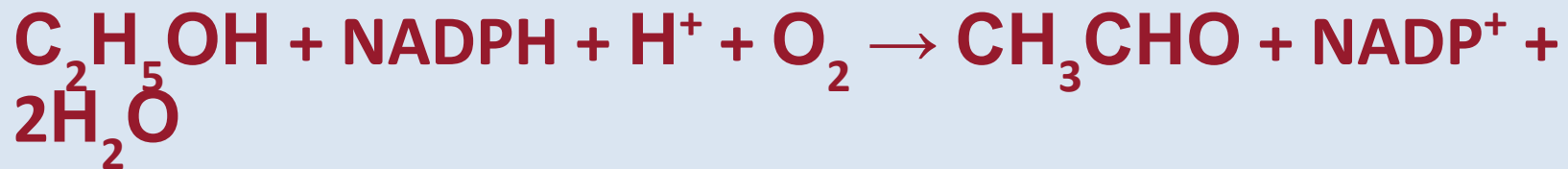
**Класс IV АДГ ( $\sigma$ - или  $\mu$ -АДГ)** — окислению ретинола.

## 2. Окисление этанола при участии цитохром P<sub>450</sub> - зависимой микросомальной этанолокисляющей системы

Цитохром P<sub>450</sub>-зависимая микросомальная этанолокисляющая система локализована в мембране гладкого ЭР гепатоцитов.

Она индуцируется этанолом, другими спиртами и приобретает существенное значение при поступлении больших доз этанола и при злоупотреблении алкоголем. Окисление этанола происходит при участии изофермента P<sub>450</sub> II E<sub>1</sub>.

При хроническом алкоголизме окисление этанола ускоряется на 50 – 70 % за счёт гипертрофии ЭР и индукции цитохрома  $P_{450}^{IIE_1}$ .



Кроме основной реакции, цитохром  $P_{450}$  катализирует образование активных форм кислорода ( $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ ), которые стимулируют ПОЛ в печени и других органах.

### 3. Окисление этанола каталазой

Второстепенную роль в окислении этанола играет каталаза, находящаяся в пероксисомах. Этот фермент расщепляет примерно 2 % этанола, при этом одновременно разлагается пероксид водорода.



Образующийся в этих реакциях ацетальдегид – очень токсичен и поэтому в тканях он превращается в нетоксичный ацетат.

**Ацетальдегид, образовавшийся из этанола, окисляется до уксусной кислоты. Работают два фермента:**

**1) FAD -зависимая альдегидоксидаза:**



**Повышение концентрации ацетальдегида в клетке вызывает индукцию фермента альдегидоксидазы. В ходе реакции образуются уксусная кислота,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , другие активные формы кислорода, что приводит к усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ).**

2) **Ацетальдегиддегидрогеназа (АлДГ) – окисляет субстрат при участии кофермента NAD<sup>+</sup>.**



**В разных тканях организма человека встречаются полиморфные варианты АлДГ.**

**Они характеризуются широкой субстратной специфичностью, разным распределением по клеткам тканей (почки, эпителий, слизистая оболочка желудка и кишечника) и в компартментах клетки – митохондриях и цитозоли.**

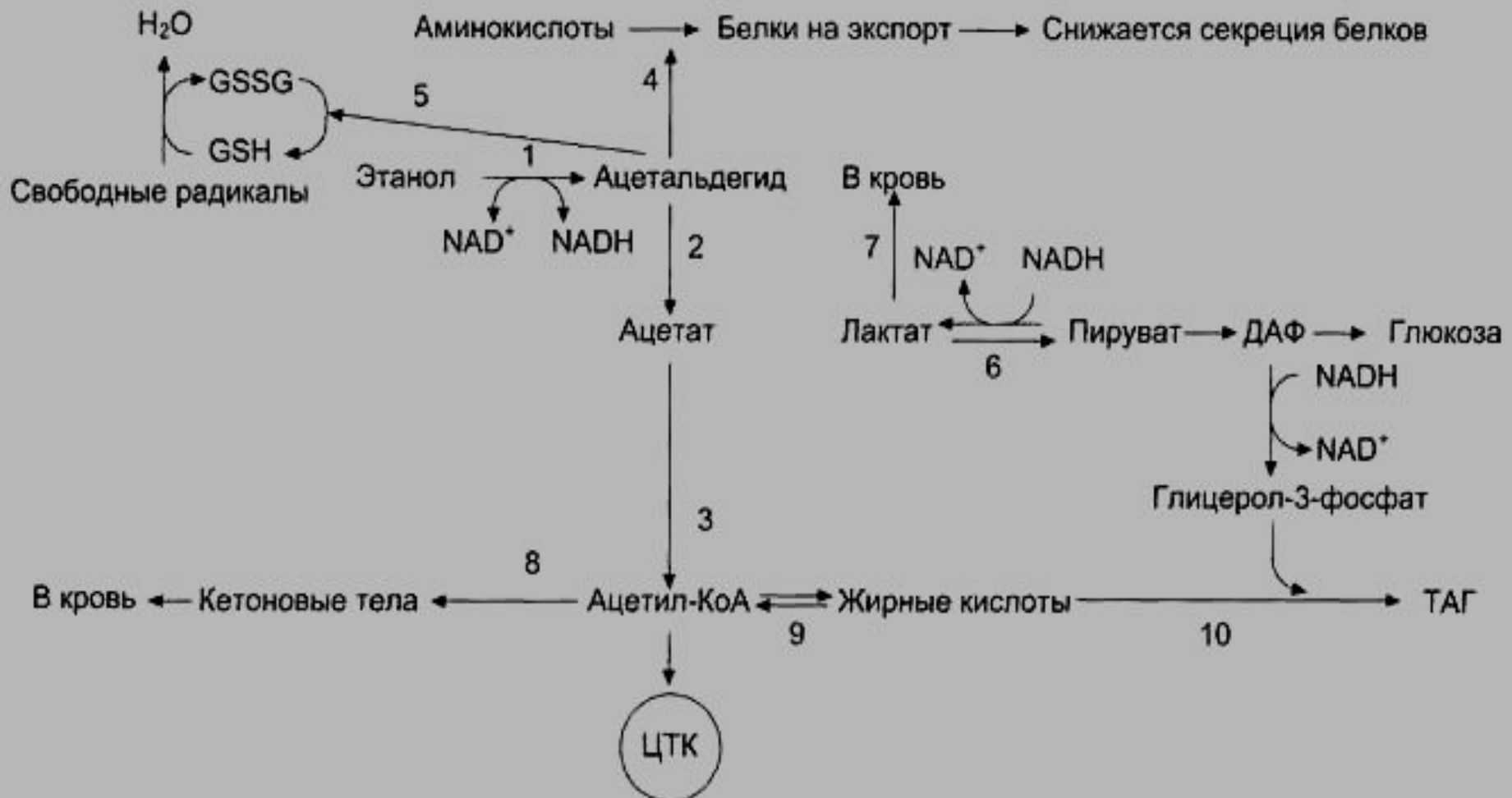
Например, **митохондриальная изоформа АлДГ** гепатоцитов, обладает более высоким сродством к ацетальдегиду (имеет низкую константу Михаэлиса  $K_M$ ), **чем цитозольная** ( $K_M$  существенно выше).

У некоторых жителей Японии и Китая после употребления очень небольших доз алкоголя происходит расширение сосудов и увеличение частоты сердечных сокращений. Эти же дозы алкоголя у европейцев не вызывают такого действия.

Наблюдаемый физиологический эффект обусловлен тем, что у вышеупомянутых жителей присутствует только цитозольная АлДГ, а митохондриальная форма отсутствует поэтому ацетальдегид медленно превращается в нетоксичный ацетат.



# Эффекты этанола в печени



**Эффекты этанола в печени (пояснение схемы).**

**1 → 2 → 3 - окисление этанола до ацетата и превращение его в ацетил-КоА (1 - реакция катализируется алкогольдегидрогеназой, 2 - реакция катализируется АлДГ).**

**Скорость образования ацетальдегида (1) часто при приёме большого количества алкоголя выше, чем скорость его окисления (2), поэтому ацетальдегид накапливается и оказывает влияние на синтез белков (4), ингибируя его, понижает концентрацию восстановленного глутатиона (5), в результате чего активируется ПОЛ.**

**Скорость глюконеогенеза (6) снижается, так как высокая концентрация NADH, образованного в реакциях окисления этанола (1, 2), ингибирует глюконеогенез (6).**

**Лактат выделяется в кровь (7), и развивается лактоацидоз. Увеличение концентрации NADH замедляет скорость ЦТК; ацетил-КоА накапливается, активируется синтез кетоновых тел (кетоз) (8).**

**Окисление жирных кислот также замедляется (9), увеличивается синтез жира (10), что приводит к ожирению печени и гипертриацилглицеролэмии.**

# Следствия химической модификации молекулы ксенобиотика

**Ослабление токсичности – метаболическая детоксикация.**

Например, роданиды, образующиеся в ходе биопревращения цианидов, в несколько сот раз **менее** токсичны, чем цианиды.

Гидролитическое отщепление от молекул зарина и зомана иона фтора приводит к утрате способности угнетать активность ацетилхолинэстеразы и существенно **понижает** их токсичность.

**Усиление токсичности – метаболическая токсификация.**

В процессе метаболизма **образуется токсичный метаболит**, который в дальнейшем может образовать промежуточный или реактивный метаболит.

Общее свойство реактивных метаболитов – высокая электрофильность. Вступают во взаимодействие с нуклеофильными молекулами (белками, нуклеиновыми кислотами, в структуру которых входят атомы кислорода, азота, серы) повреждая их.

# Следствия химической модификации молекулы ксенобиотика

## **Изменение характера токсического действия.**

Образование веществ, способных иначе действовать на организм, чем исходные агенты.

Например, некоторые спирты (этиленгликоль) вызывают седативно-гипнотический эффект (опьянение, наркоз).

Низкомолекулярные факультативные аллергены превращаются в антигены, при повторном поступлении их в организм развиваются аллергические реакции.

## **Инициация токсического процесса.**

Метаболизм ксенобиотика может быть пусковым звеном в развитии интоксикации.

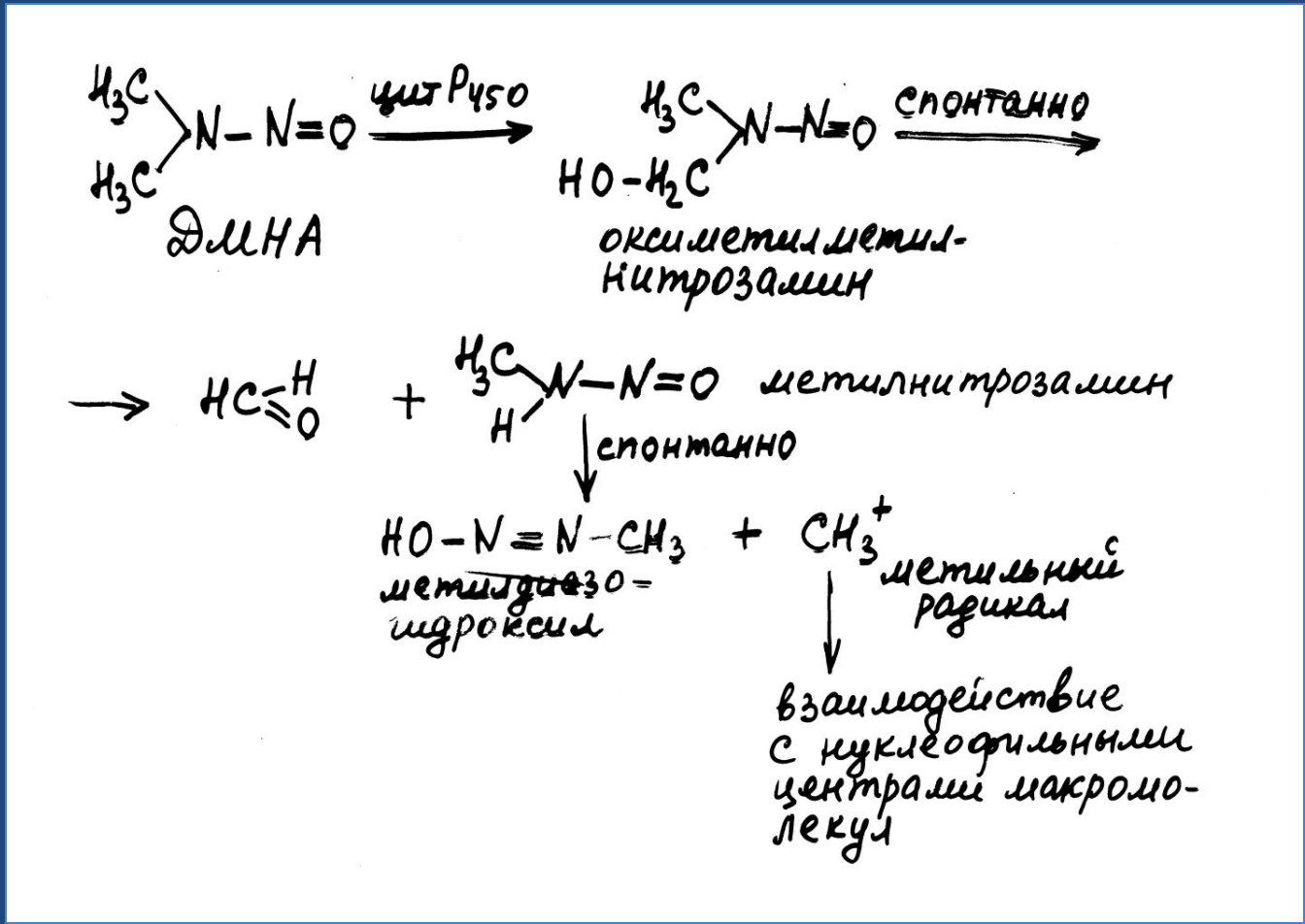
Например, в ходе биологического окисления образуются ареноксиды, нитрозамины, гидроксилламины, нафтанол и др., являющиеся канцерогенами и мутагенами.

За возможность образования легко выводимого из организма вещества путем окисления моноаминоксидазами клетка «платит» образованием в ряде случаев активного **токсичного, мутагенного или канцерогенного вещества** (например, непрямые канцерогены превращаются в конечные канцерогены).

В условиях увеличивающегося загрязнения окружающей среды **количество поступающих в организм канцерогенов** (и прямых, и непрямы) **возрастает**, это превышает стационарную концентрацию конечных канцерогенов, с которой справляется организм, и увеличивает таким образом вероятность заболевания раком.

Механизм активации канцерогенов **цитохромами P<sub>450</sub>** (подсемейство II В) в организме изучен на примере нитрозаминов. Конечные канцерогены образуются при α-окислении алкильной группы.

## Активация диметилнитрозамина (ДМНА)



**«Табачные» нитрозосоединения (ННК, ННА, ННН), образующиеся из никотина при участии цитохрома P<sub>450</sub>, вызывают опухоли пищевода, легких, трахеи и др.**

