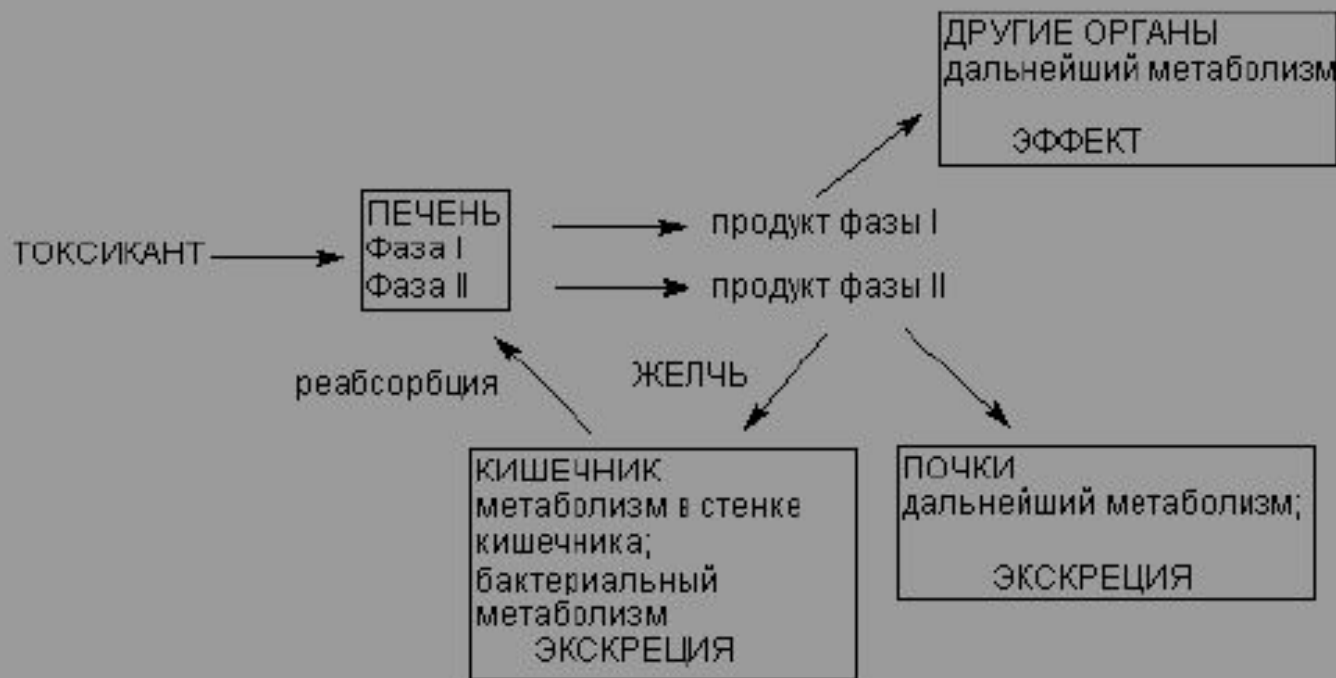


**БИОХИМИЧЕСКАЯ
ТРАНСФОРМАЦИЯ ВЕЩЕСТВ
(2)**

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-gp];
```

Реакции 1-й фазы

-гидролиз,
-восстановление,
-окисление

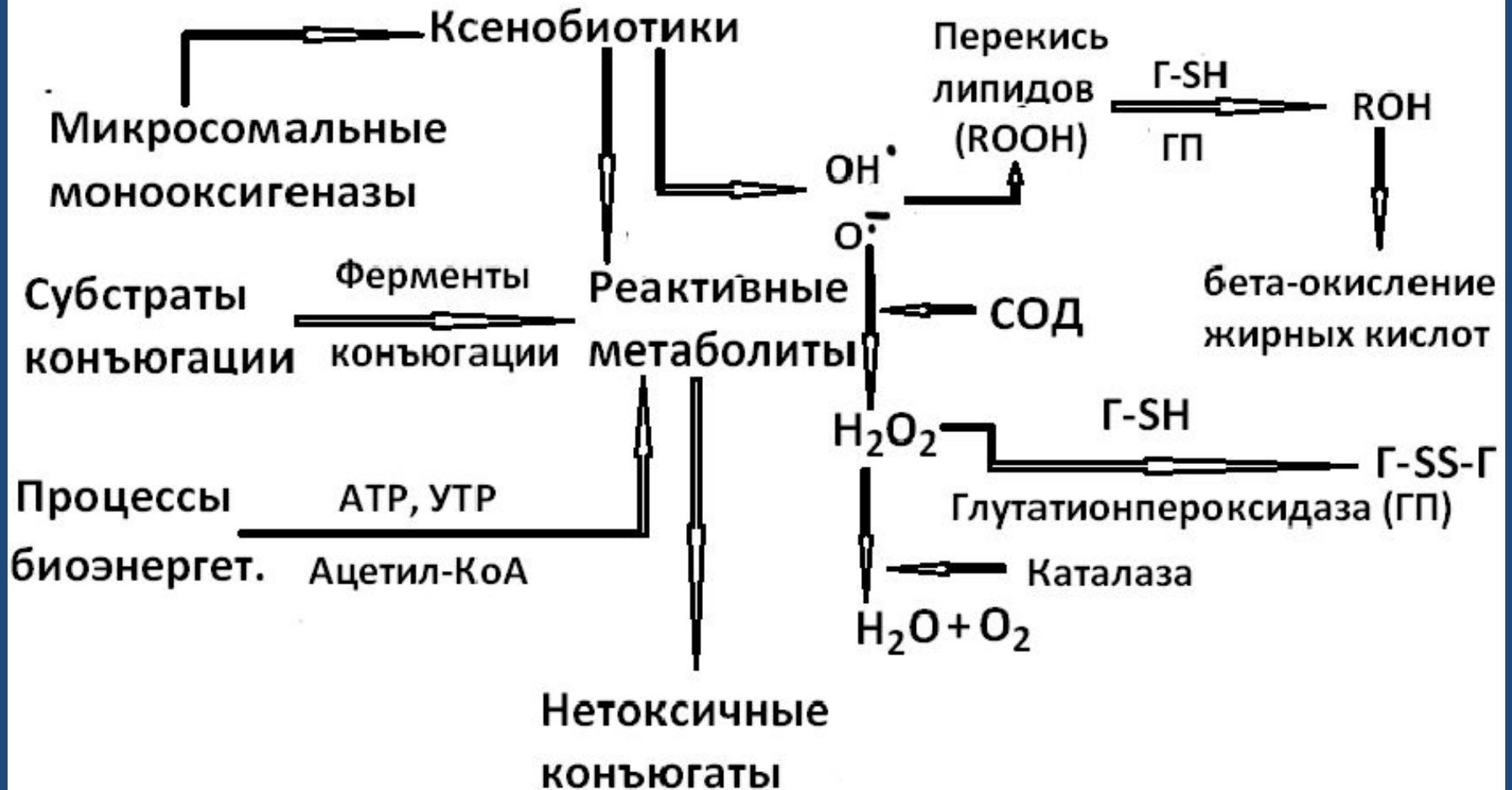
Реакции 2-й фазы (реакции синтеза) конъюгация

Конъюгация с
эндогенными
субстратами

Реакции 3-й фазы

Связывание с
транспортными
белками Р-gp

СИСТЕМА ОБЕЗВРЕЖИВАНИЯ ЛИПОФИЛЬНЫХ КСЕНОБИОТИКОВ



Основные пути биотрансформации чужеродных соединений.

I ФАЗА

Окисление:

1. а) *микросомальное*

- алифатическое или ароматическое гидроксילирование,
- эпоксидирование,
- N-гидроксילирование,
- 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)

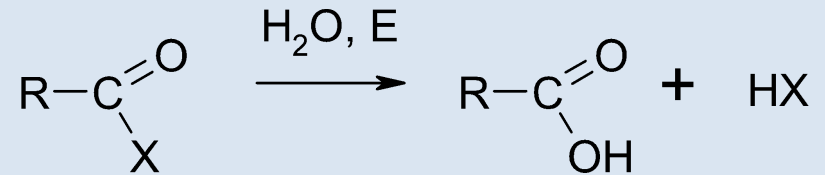
б) аминокислотами (глицином, таурином и глутаминовой кислотой).

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

карбоксильные эфиры, карбаматы, эфиры фосфорной кислоты

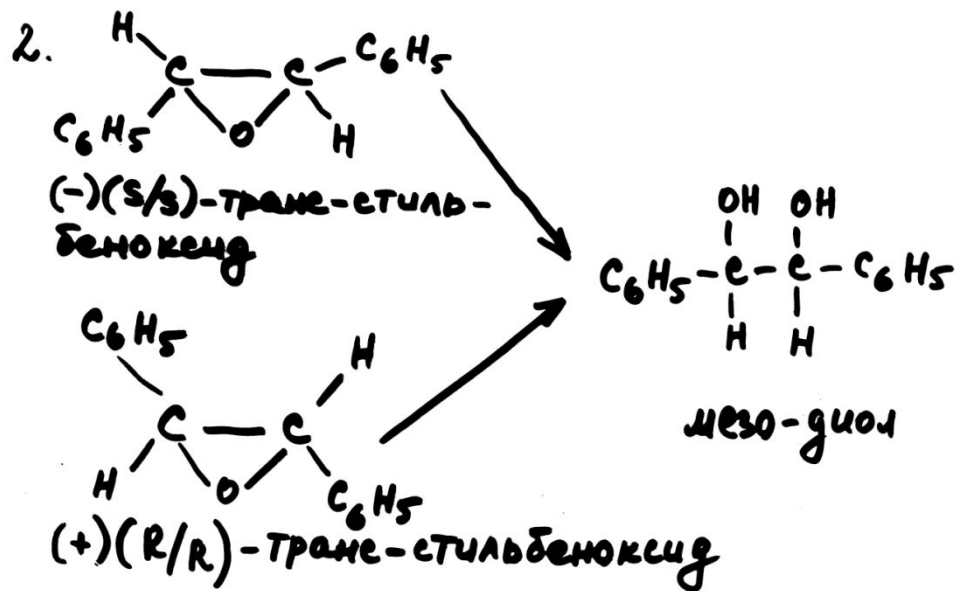
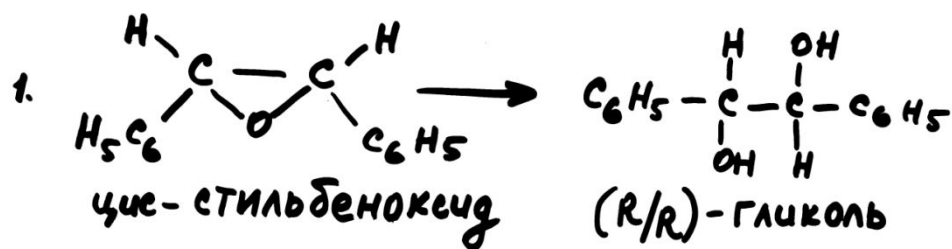
пептидазы

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)

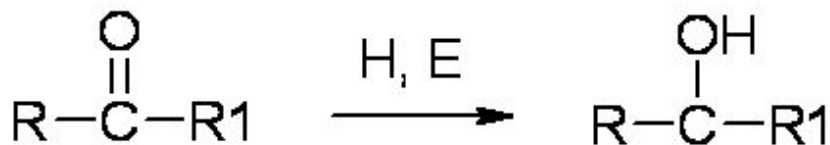
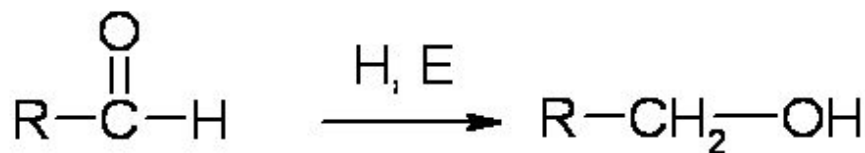


2 . Реакции восстановления.

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

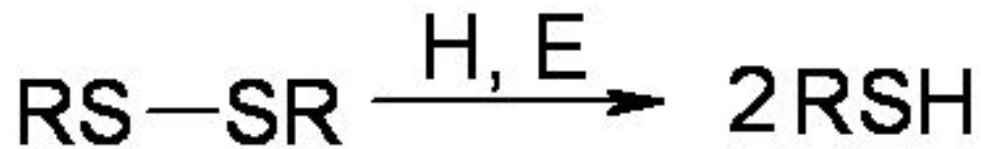
Коферменты — НАД⁺/НАДН и НАДФ⁺/НАДФН;
(ФАД/ФАДН₂).

Восстановление карбонильных соединений
Алкогольдегидрогеназа,
группа ферментов — карбонильные
редуктазы



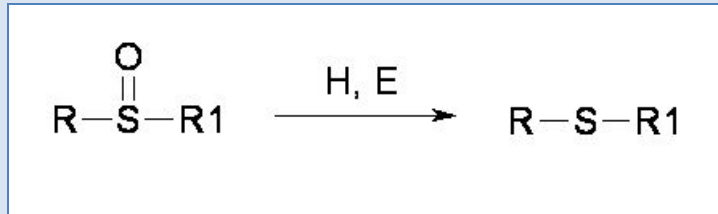
**Восстановление
дисульфидов – ферменты:**

глутатионредуктаза,
глутатион - S-
трансфераза, или
неферментативно



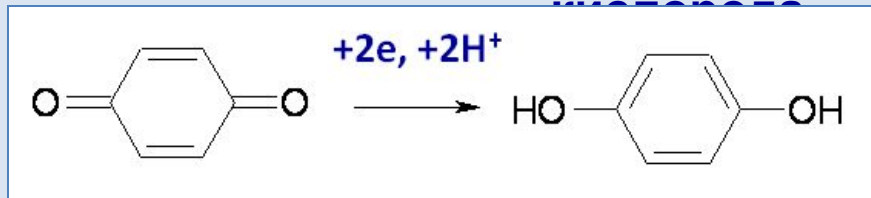
Восстановление сульфоксидов – осуществляют

цитохром Р450,
необходим НАДФН

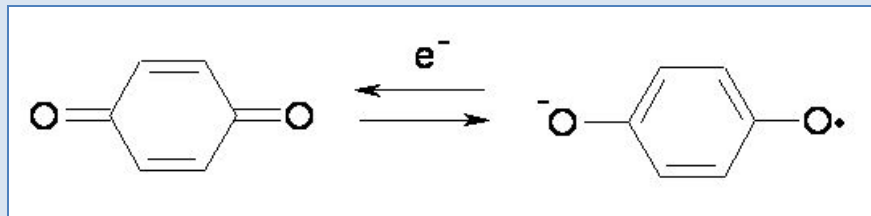


Восстановление хинонов - ферменты:

НАДФН-хиноноксидоредуктаза,
необходимы
флавопротеины цитозоля в отсутствие



микросомальная НАДФН-цитохром Р450
редуктаза



Дегалогенирование

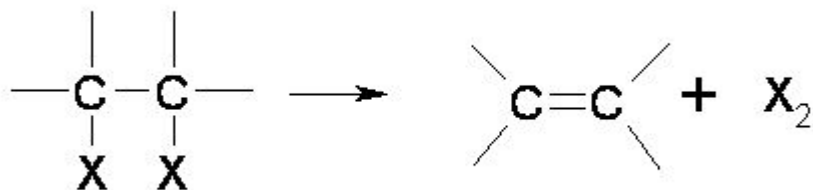
окислительное
дегалогенирование



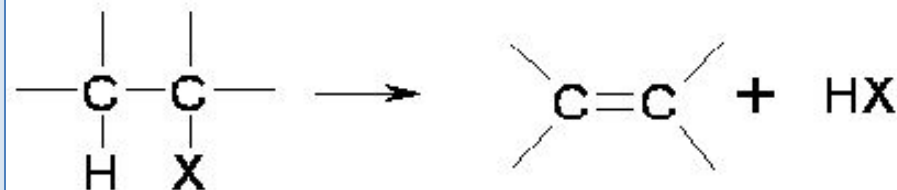
ХЛОРОФОР
М

ФОСГЕ
Н

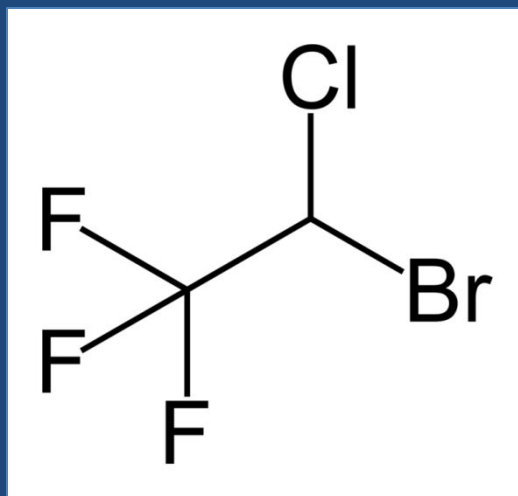
двойное дегалогенирование



дегидрогалогенирование



Галотан (фторотан) – высокоактивное ингаляционное средство для наркоза, подвергается различным метаболическим 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⁺).

Дигидродиолдегидрогеназы - окисление полициклических ароматических углеводов.

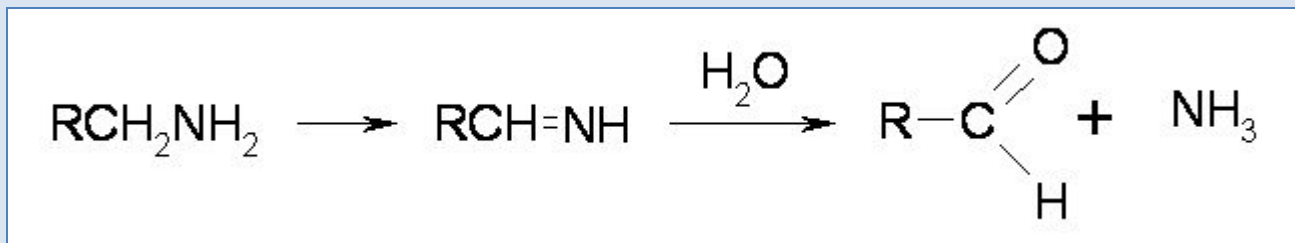
Молибденовые гидроксилазы:

сульфитоксидаза – окисляет токсичный сульфит до относительно безопасного сульфата;

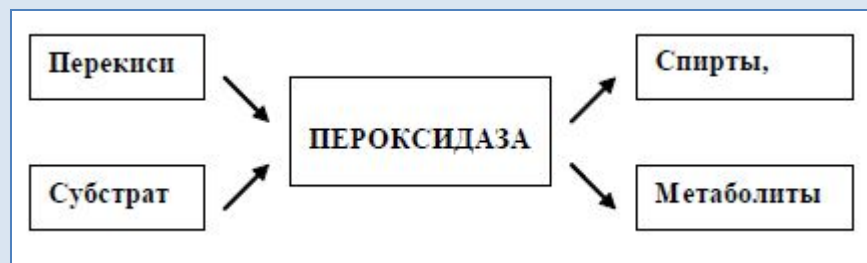
ксантиндегидрогеназа (XD) и **ксантинооксидаза (XO)** — участвуют в процессах, связанных с оксидативным стрессом, пероксидном окислении липидов;

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

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

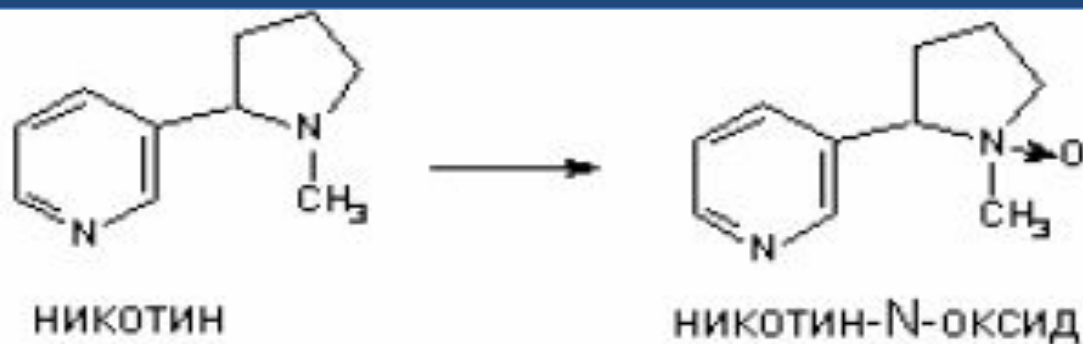


Пероксидазы



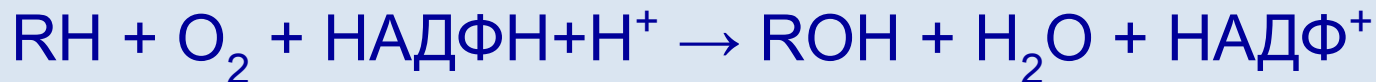
- 1) обезвреживают пероксиды;
- 2) могут превращать ксенобиотики в токсичные метаболиты;
- 3) могут осуществлять прямой перенос пероксидного кислорода к ксенобиотику $\text{To-x} \rightarrow \text{To-xO}$;
- 4) амины или фенолы окисляются пероксидом водорода в присутствии пероксидаз с образованием свободных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

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

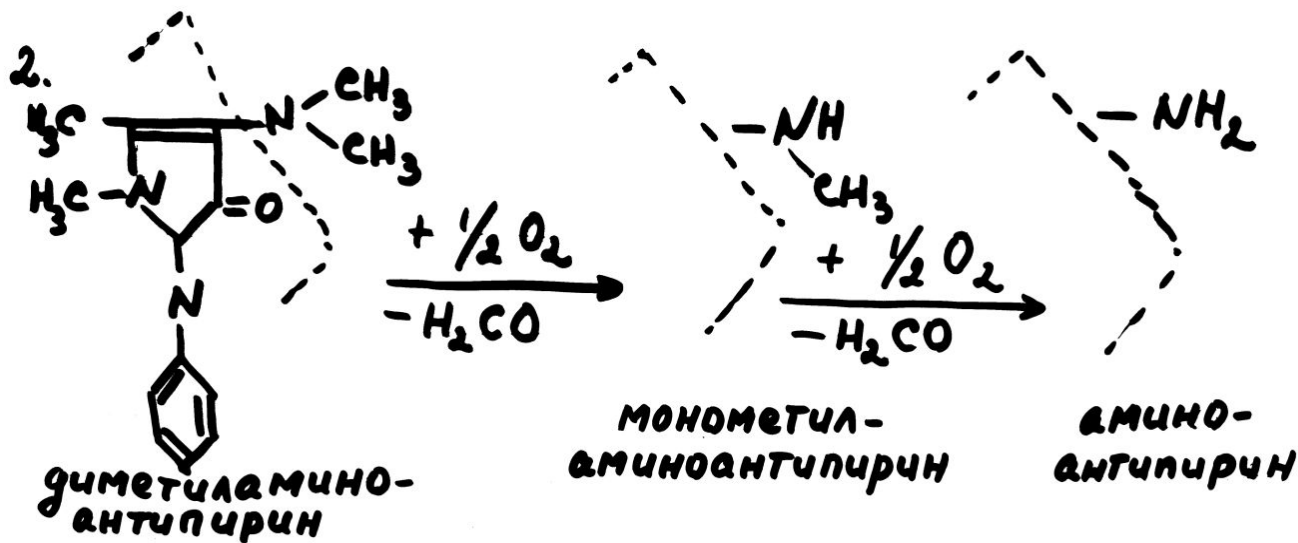
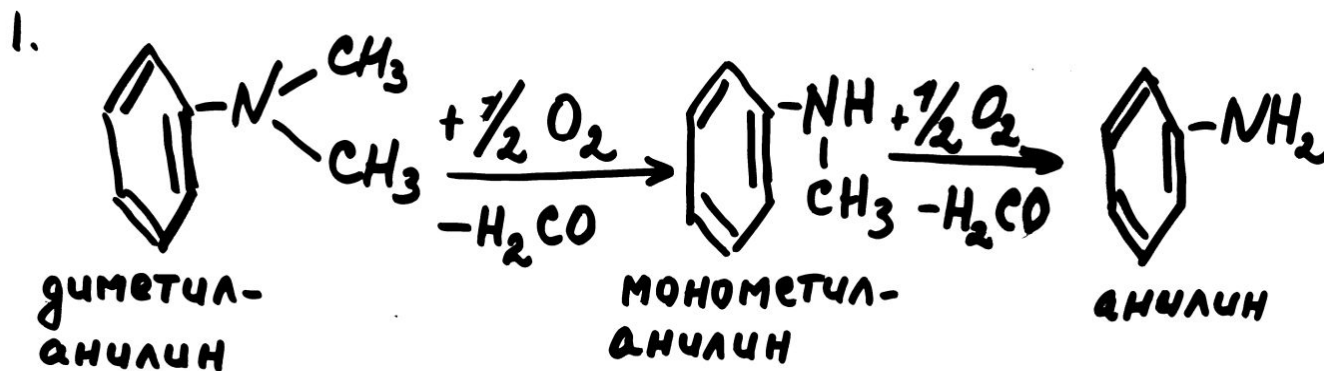


Цитохром Р450 катализирует реакции окисления:

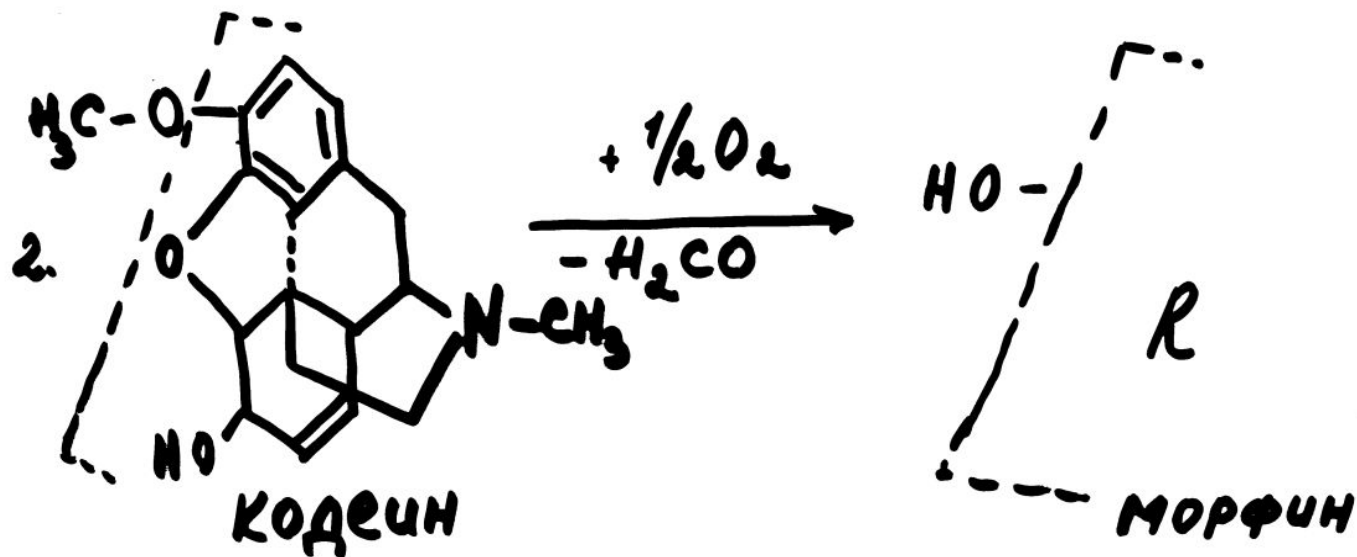
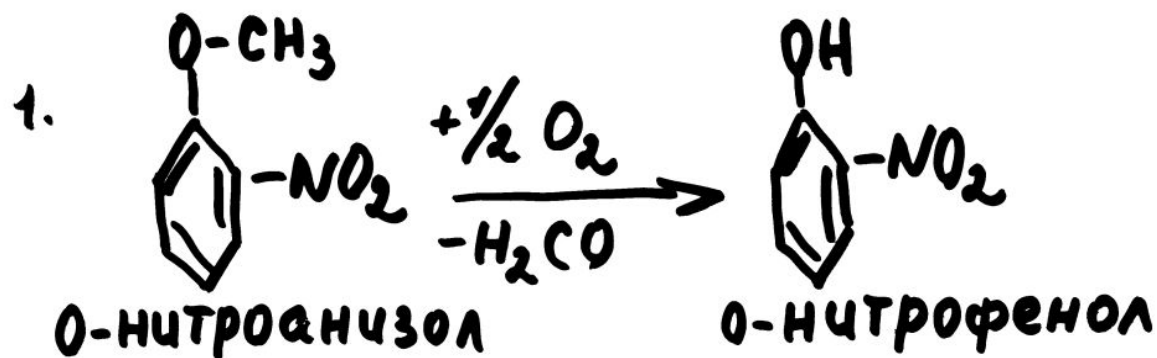
- гидроксилирование алифатических и ароматических углеводородов;
- эпоксидование двойной связи;
- окисление гетероатомов (O-, S-, N-, Si-)
- N-гидроксилирование;
- деалкилирование гетероатомов (O-, S-, N-, Si-),
- окислительный перенос группы;
- разрыв сложноэфирной связи;
- дегидрирование.



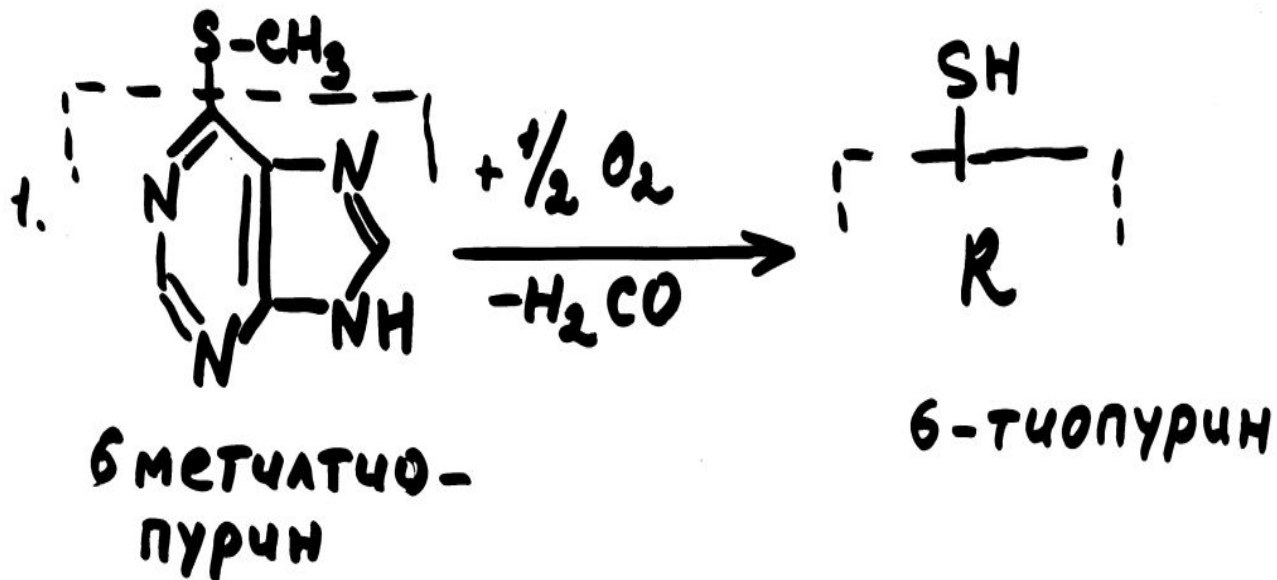
Реакции N-деалкилирования



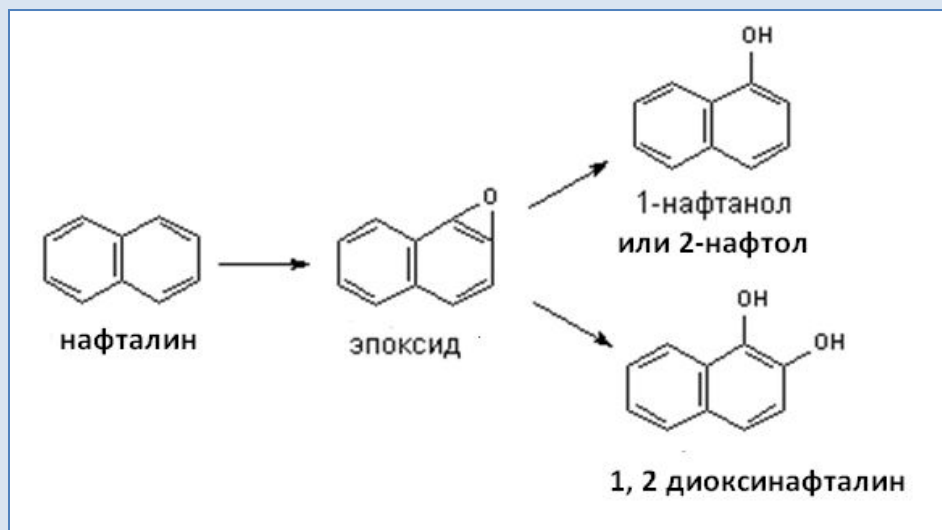
Реакции O-деалкилирования



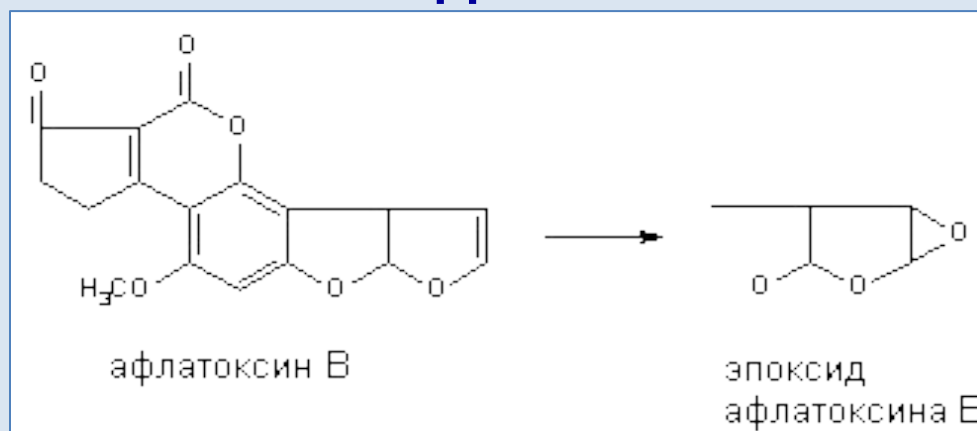
Реакции S-деалкилирования



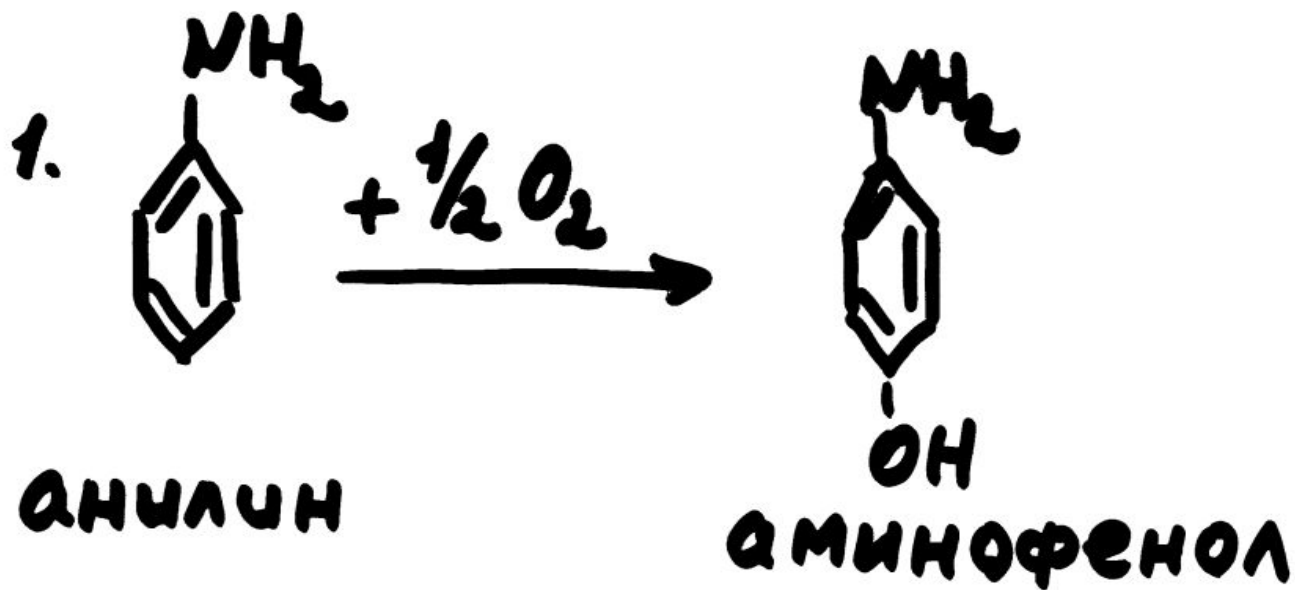
Эпоксидирование и гидроксילирование ароматических соединений



Эпоксидирование алифатических и алициклических соединений

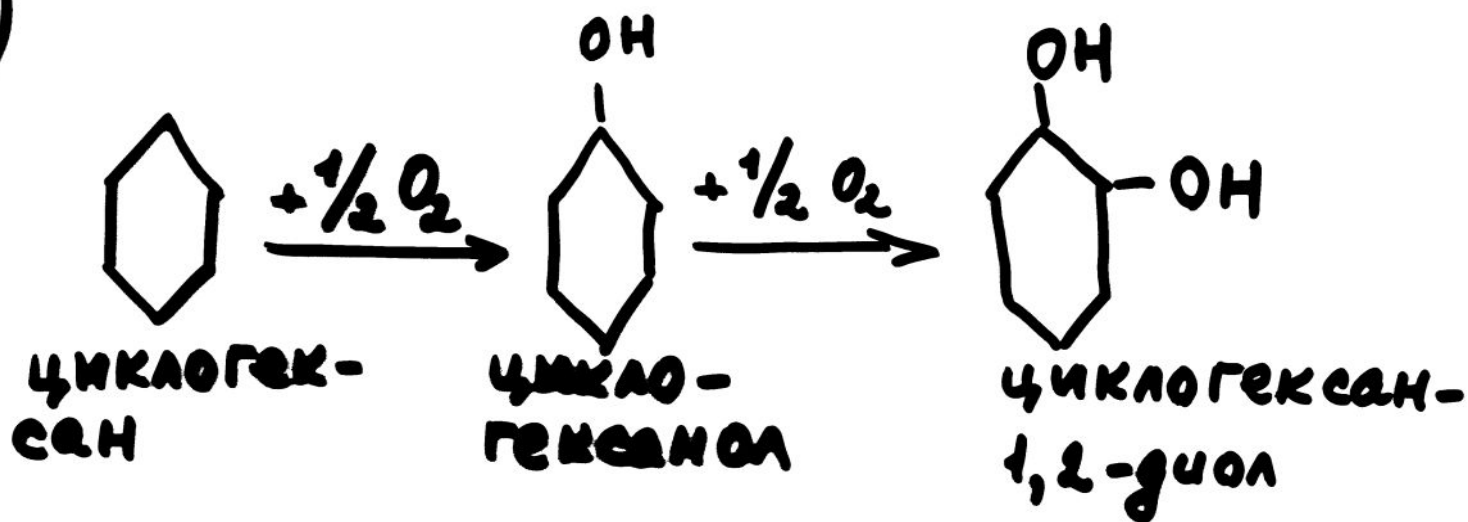


Гидроксилирование циклических ароматических углеводородов



Гидроксирование циклических предельных углеводородов

б)

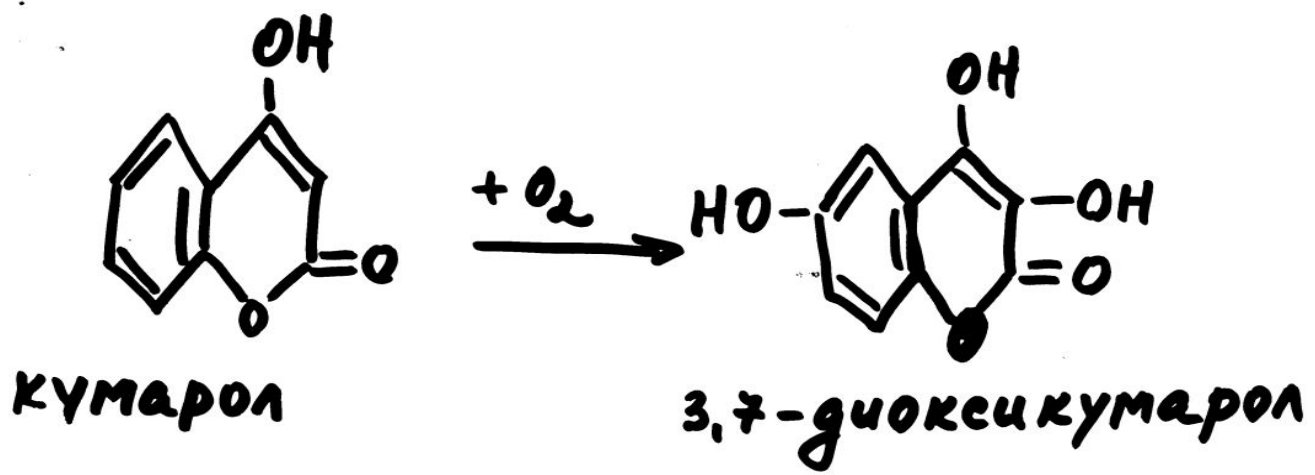


Гидроксилирование гетероциклических углеводородов

б) 1.

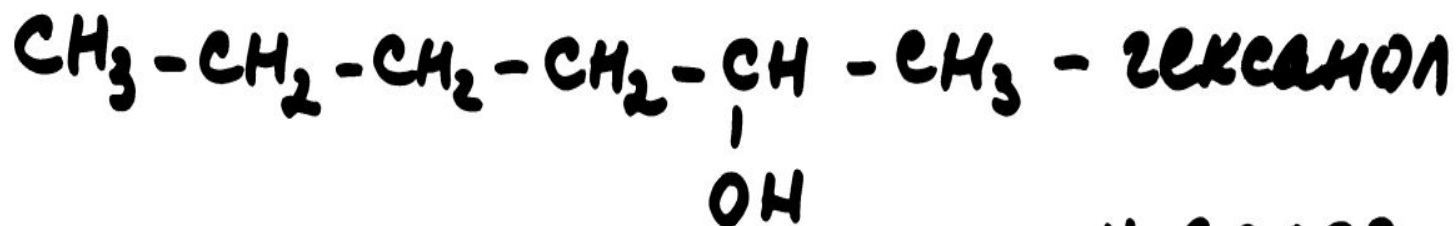
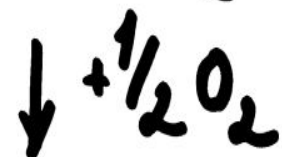
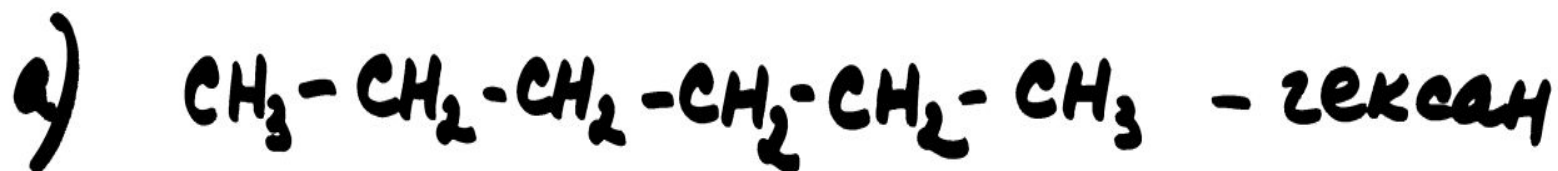


2.



Гидроксирование алифатических соединений:

а) предельных углеводородов

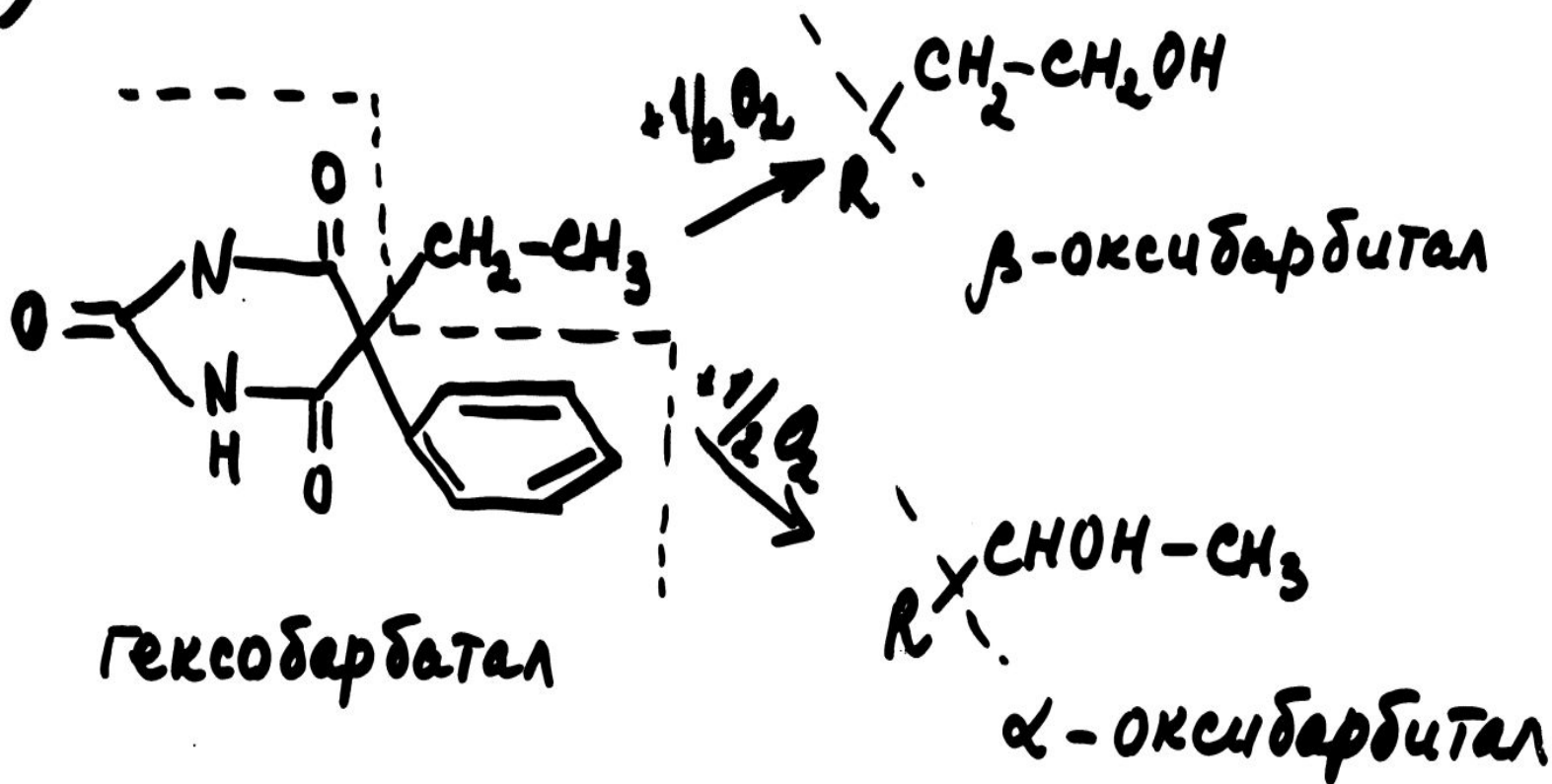


(по 1-му атому не идет)

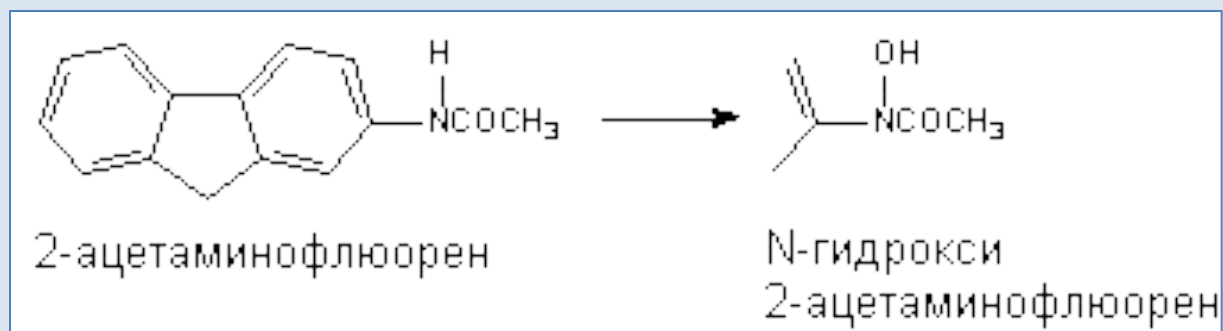
и далее...

б) алкильной боковой цепи

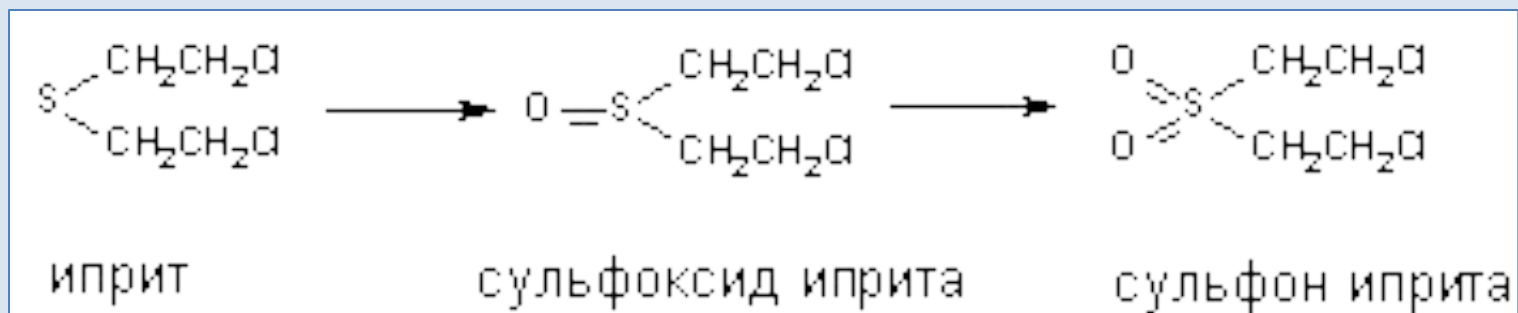
б)



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⁺ 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 (α -АДГ, β - АДГ и γ - АДГ) – окисление этанола и других алифатических спиртов небольших размеров.

Класс II АДГ (π -АДГ) (в печени) - окисление более крупных алифатических и ароматических спиртов.

Класса III АДГ (χ -АДГ) - длинноцепочечные алифатические спирты (начиная от пентанола) и ароматические спирты.

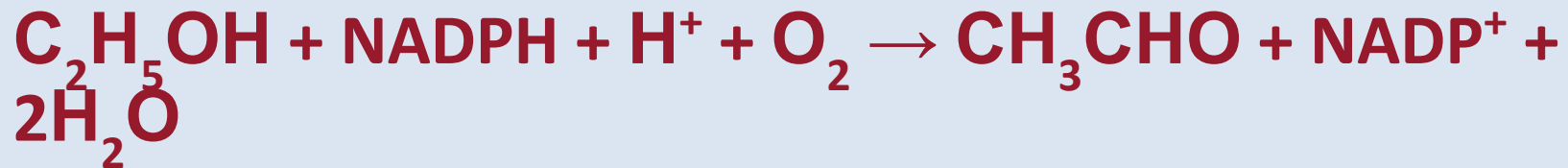
Класс IV АДГ (σ - или μ -АДГ) — окислению ретинола.

2. Окисление этанола при участии цитохром P₄₅₀ - зависимой микросомальной этанолокисляющей системы

Цитохром P₄₅₀-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 P₄₅₀ II E₁.

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, H_2O_2 , другие активные формы кислорода, что приводит к усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ).

2) **Ацетальдегиддегидрогеназа (АлДГ) – окисляет субстрат при участии кофермента NAD^+ .**



В разных тканях организма человека встречаются полиморфные варианты АлДГ.

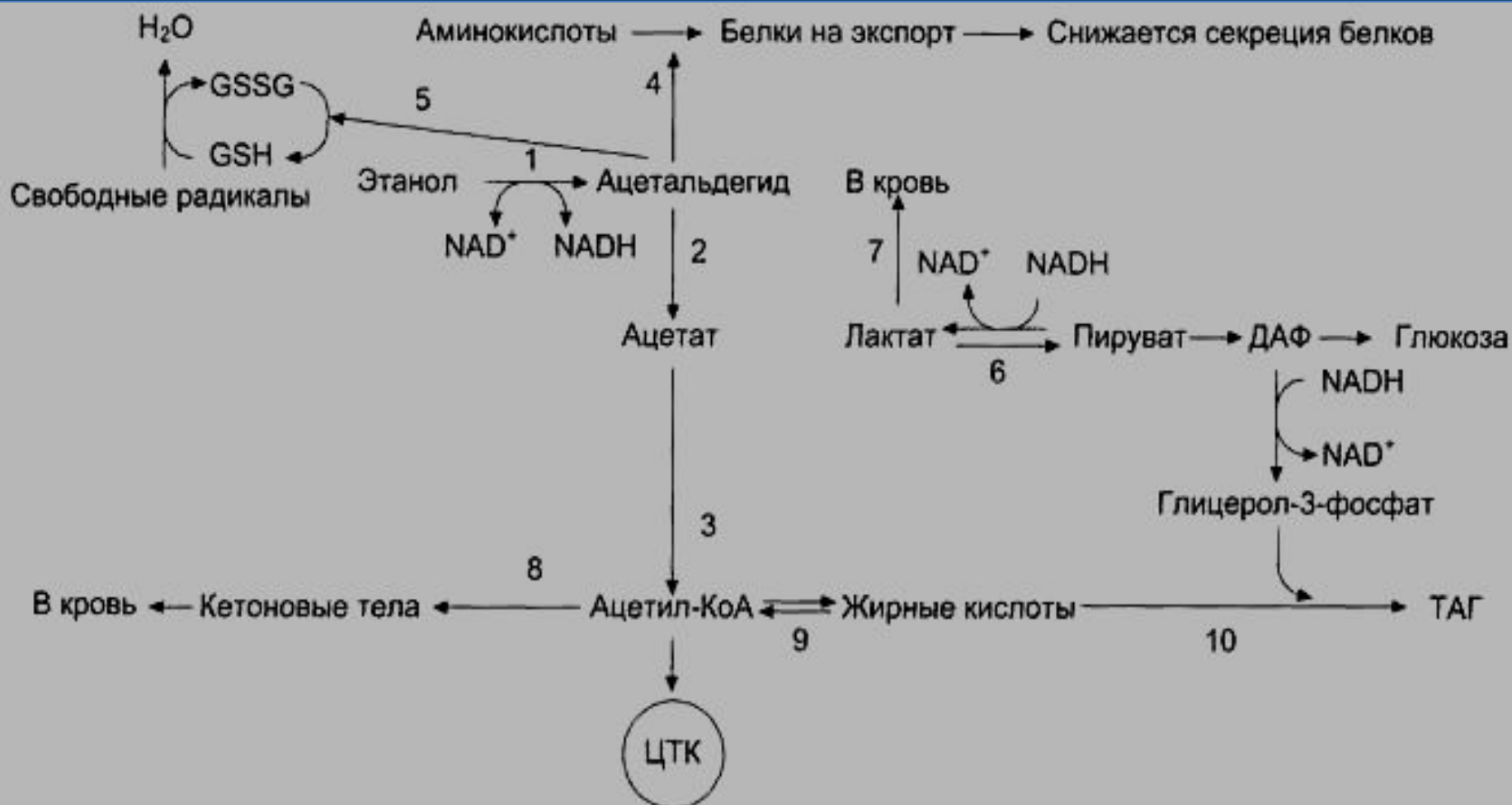
Они характеризуются широкой субстратной специфичностью, разным распределением по клеткам тканей (почки, эпителий, слизистая оболочка желудка и кишечника) и в компартментах клетки – митохондриях и цитозоли.

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.

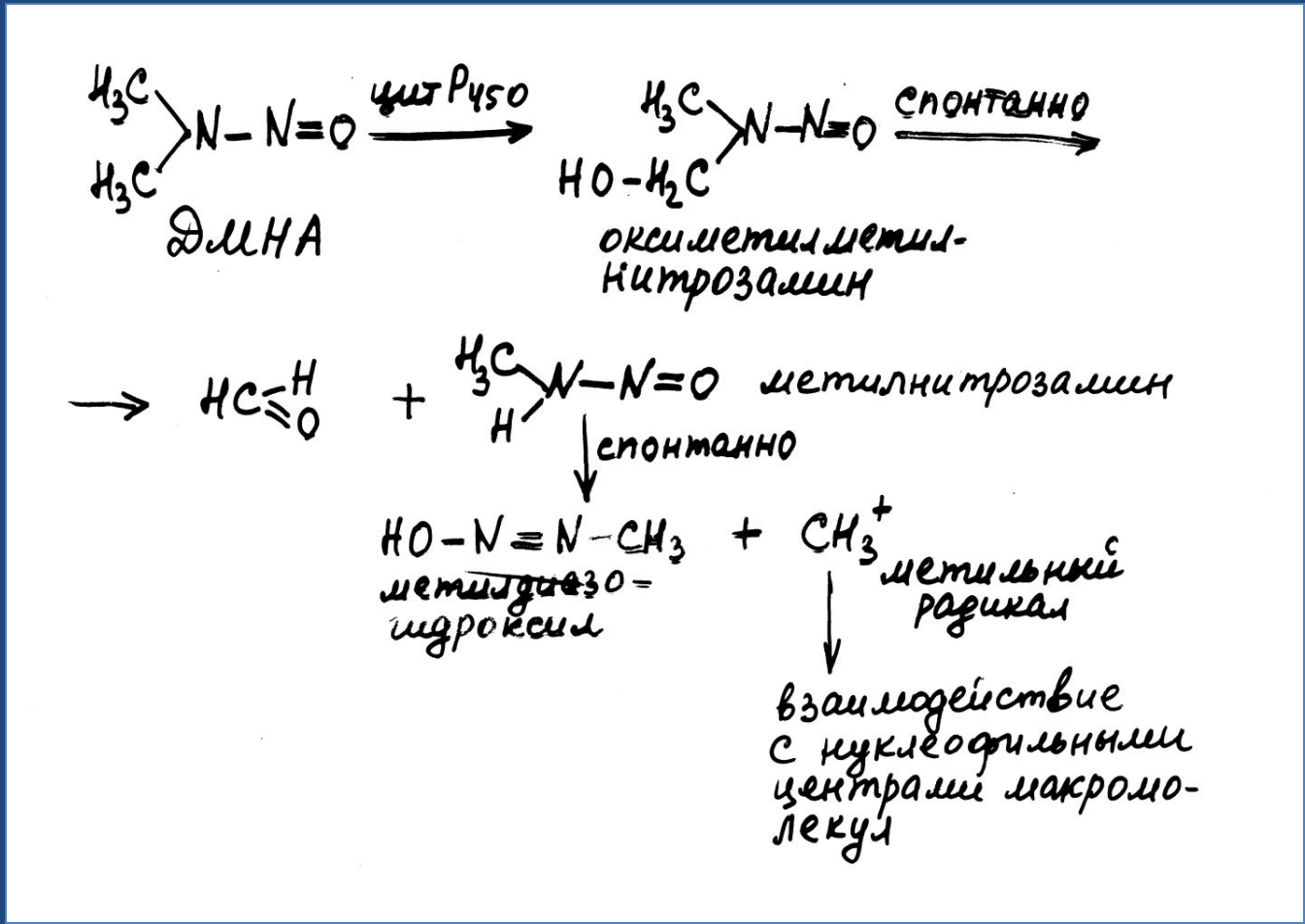
Например, в ходе биологического окисления образуются ареноксиды, нитрозамины, гидроксиламины, нафтанол и др., являющиеся канцерогенами и мутагенами.

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 P₄₅₀** (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 P₄₅₀, вызывают опухоли пищевода, легких, трахеи и др.

