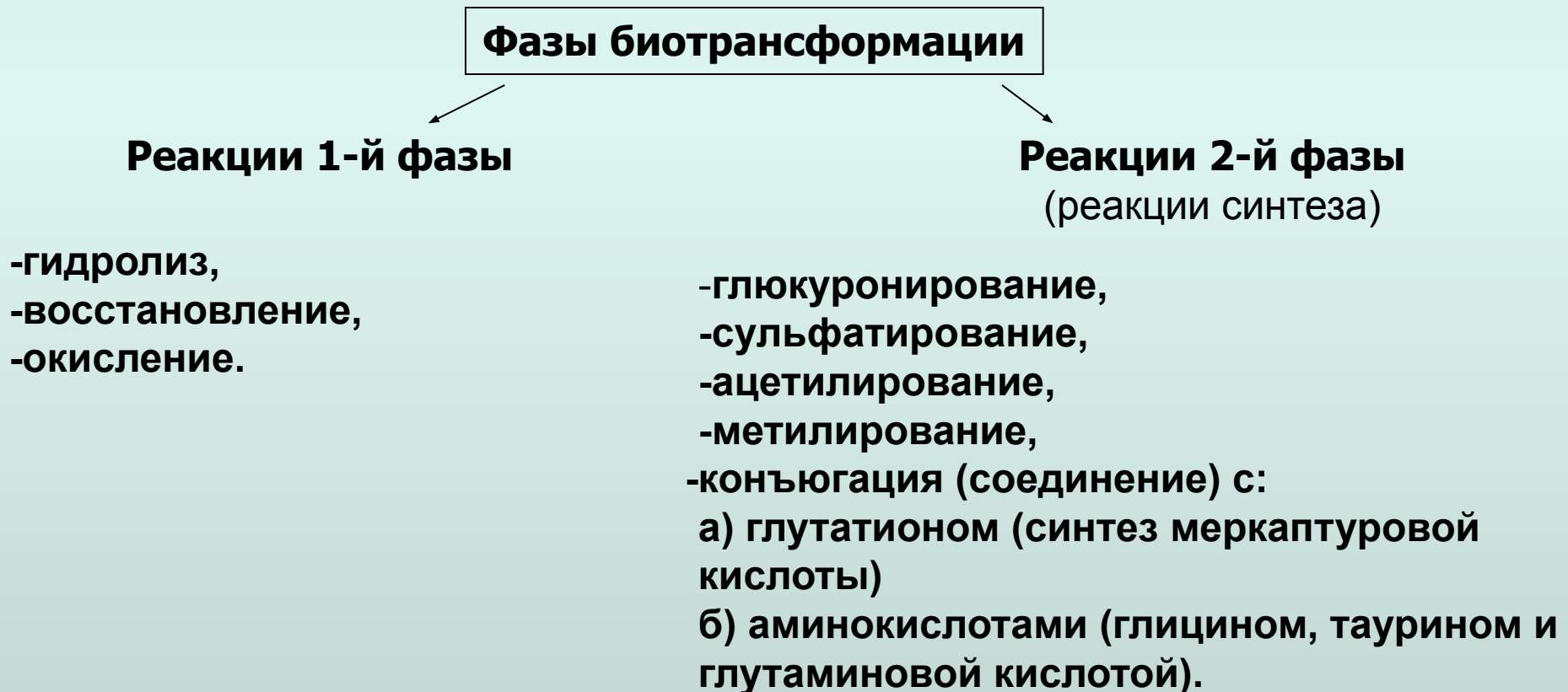


ЛЕКЦИЯ № 5.

Биотрансформация чужеродных соединений в организме. Этапы и основные пути биотрансформации. Факторы, влияющие на метаболизм чужеродных соединений. Метаболиты и токсичность. Представление о вторичном метаболизме. Экскреция чужеродных соединений и их метаболитов.

Биотрансформация — метаболическое превращение эндогенных и экзогенных химических веществ в более полярные (гидрофильные) соединения.



Основные пути биотрансформации чужеродных соединений.

1. Окисление:

а) микросомальное

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

б) немикросомальное

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

2. Восстановление:

а) восстановление нитросоединений, азотсоединений микросомальными ферментами;

б) микросомальное восстановительное галогенирование;

в) немикросомальное восстановление.

3. Гидролиз с участием микросомальных и немикросомальных ферментов.

4. Синтез (реакции конъюгирования):

а) образование конъюгатов с глюкуроновой кислотой;

б) образование сложных эфиров с серной и фосфорной кислотами;

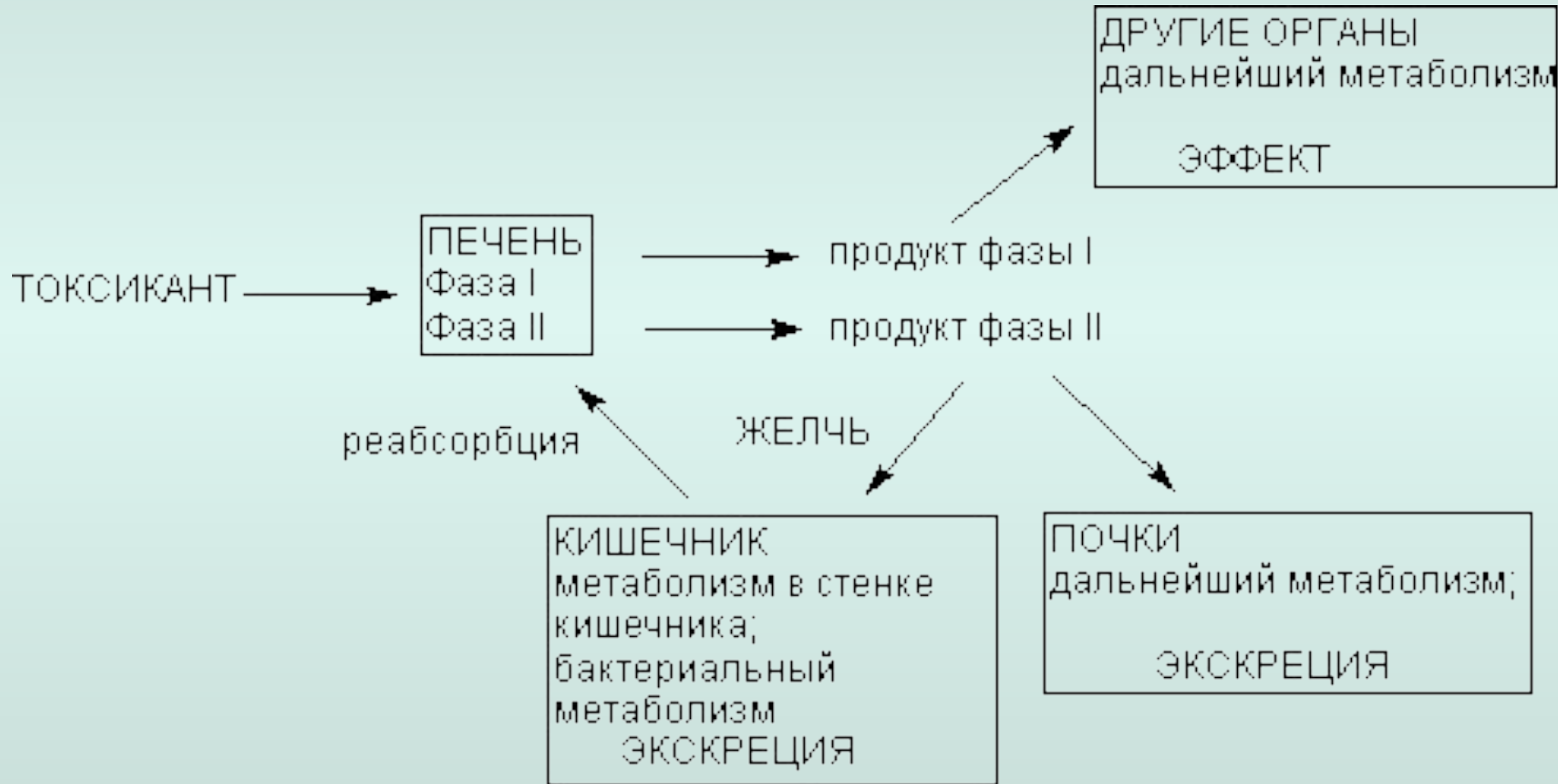
в) метилирование;

г) ацетилирование;

д) пептидная конъюгация.

Биотрансформация ксенобиотиков осуществляется преимущественно в печени

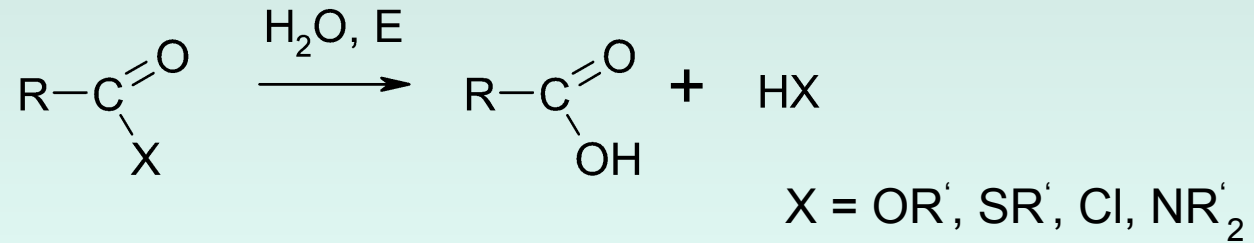
Ферменты биотрансформации ксенобиотиков присутствуют в основном в микросомах и в цитозоле и незначительная часть – в митохондриях, ядре и лизосомах



Ферментативные реакции 1-й фазы биотрансформации ксенобиотиков

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

1. Гидролиз при биотрансформации



карбоксилэстераза,
ацетилхолинэстераза
псевдохолинэстераза

→ эфиры карбоновых кислот, амидов и тиоэфиров

параоксаназа

→ эфиры фосфорной кислоты

пептидазы

→ амидная связь между аминокислотами в пептидах, рекомбинантных пептидных гормонах, факторах роста, цитокинах, растворимых рецепторов и моноклональных антител.

эпоксидная гидролаза

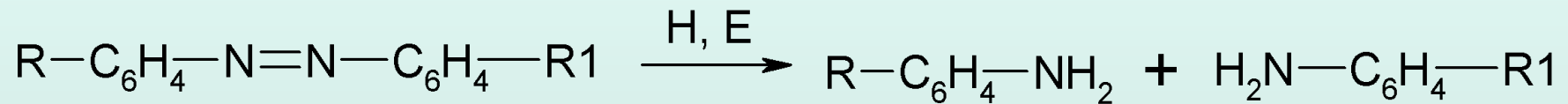
→ присоединение воды к эпоксидам алкенов и оксидам аренов

2. Восстановление при биотрансформации

Некоторые металлы альдегиды, кетоны, дисульфиды, сульфоксиды, хиноны, алкены, азо- и нитросоединения

Коферменты — никотинамидадениндинуклеотид (НАД⁺/НАДН, НАДФ⁺/НАДФН)
флавинадениндинуклеотид (ФАД/ФАДН₂).

Восстановление азо- и нитросоединений - цитохром Р450
НАДФН-хинон оксидоредуктазы

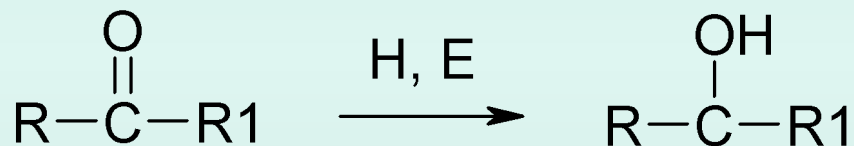
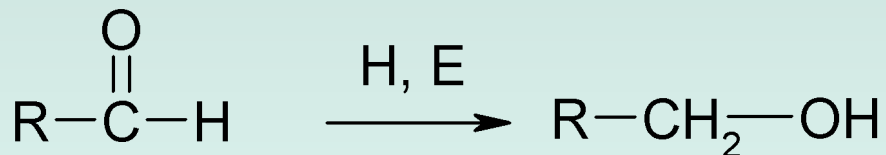


реакция ингибируются кислородом

Восстановление карбонильных соединений -

алкогольдегидрогеназа

группа ферментов — карбонильные редуктазы

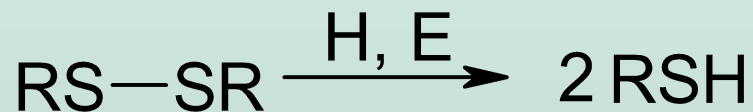


Восстановление дисульфидов -

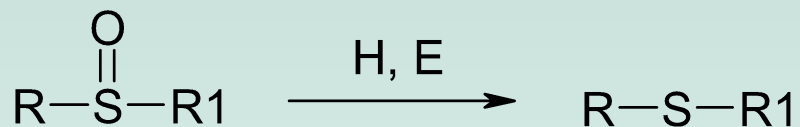
глутатионредуктаза,

глутатион - S-трансфераза

неферментативно

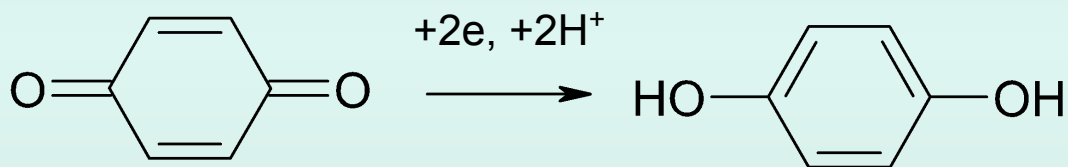


Восстановление сульфоксидов - цитохром Р450 и НАДФН

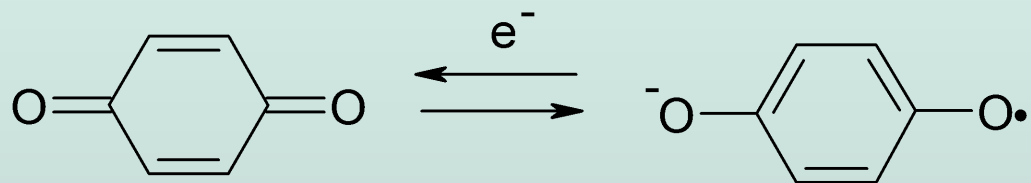


Восстановление хинонов -

НАДФН-хиноноксидоредуктаза,
флавопротеины цитозоля в отсутствие кислорода



микросомальная НАДФН-цитохром Р450
редуктазой



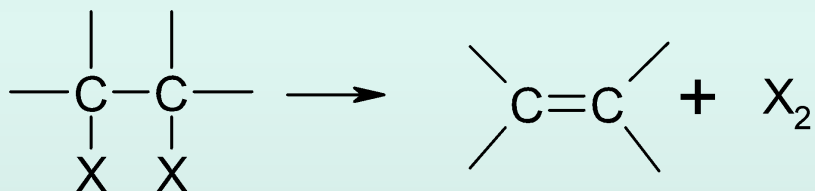
Дегалогенирование:

окислительное дегалогенирование

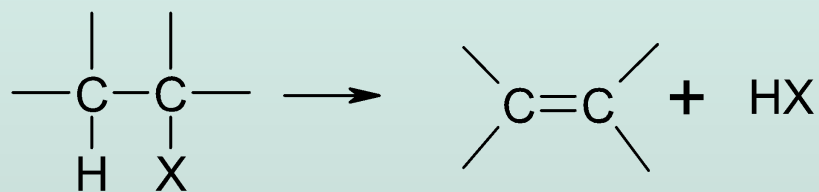


ХЛОРОФОРМ ФОСГЕН

двойное дегалогенирование



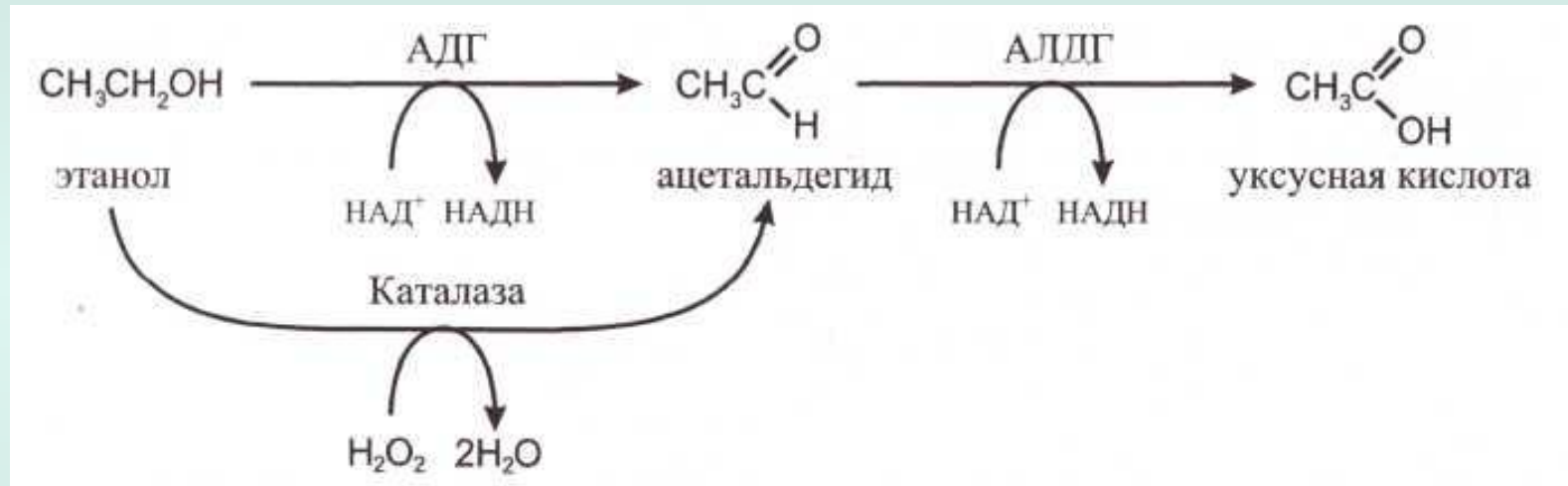
дегидрогалогенирование



3. Окисление при биотрансформации

Алкогольдегидрогеназа (АДГ) — цитозольный фермент

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.

Альдегид-дегидрогеназа (АЛДГ) - окисления альдегидов до карбоновых кислот (кофактор НАД⁺).

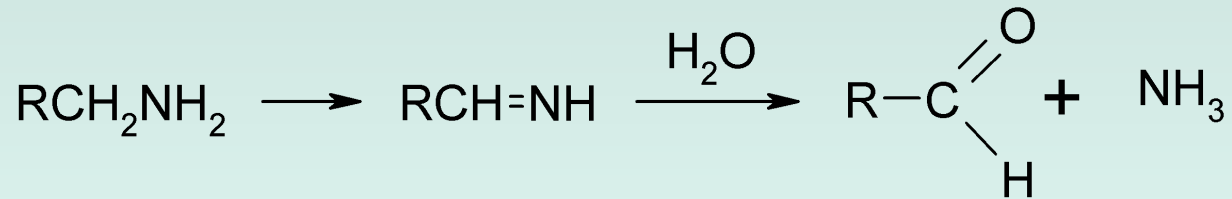
Дигидродиолдегидрогеназа - окисление полициклических ароматических углеводов.

Молибденовые гидроксилазы – альдегидоксидаза и ксантиндегидрогеназа / ксантиноксидаза, сульфитоксидаза - окисляет токсичный сульфит до относительно безопасного сульфата.

Ксантиндегидрогеназа (XD) и ксантиноксидаза (XO) — участвуют в процессах связанных с оксидативным стрессом, пероксидном окислении липидов.

Альдегидоксидаза - пероксидное окисление липидов, катаболизм биогенных аминов и катехоламинов.

Моноаминоксидаза - окислительное дезаминирование первичных, вторичных и третичных аминов, включая серотонин.



Пероксидаза-зависимое окисление

превращение ксенобиотиков в токсичные метаболиты

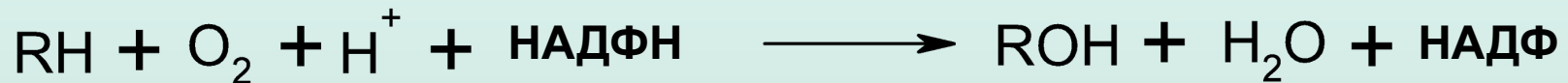
прямой перенос пероксидного кислорода к ксенобиотику $\text{Tox} \rightarrow \text{ToxO}$

амины или фенолы окисляются пероксидом водорода в присутствии пероксидаз с образованием свободных радикалов

Флавиномоноксигеназа - окисляет нуклеофильный азот, серу и фосфор в молекулах ксенобиотиков

Цитохром P450 катализирует реакции окисления:

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



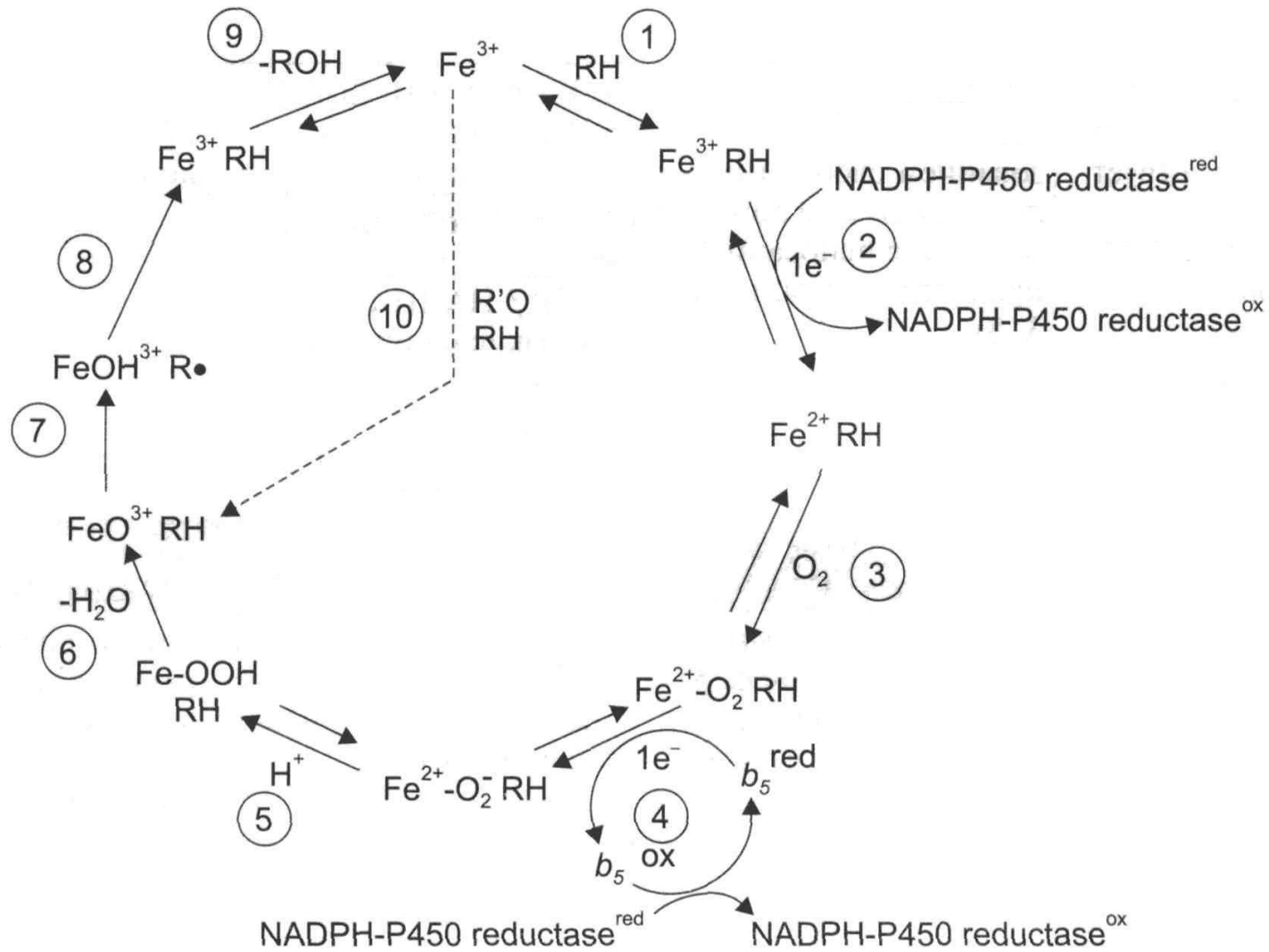
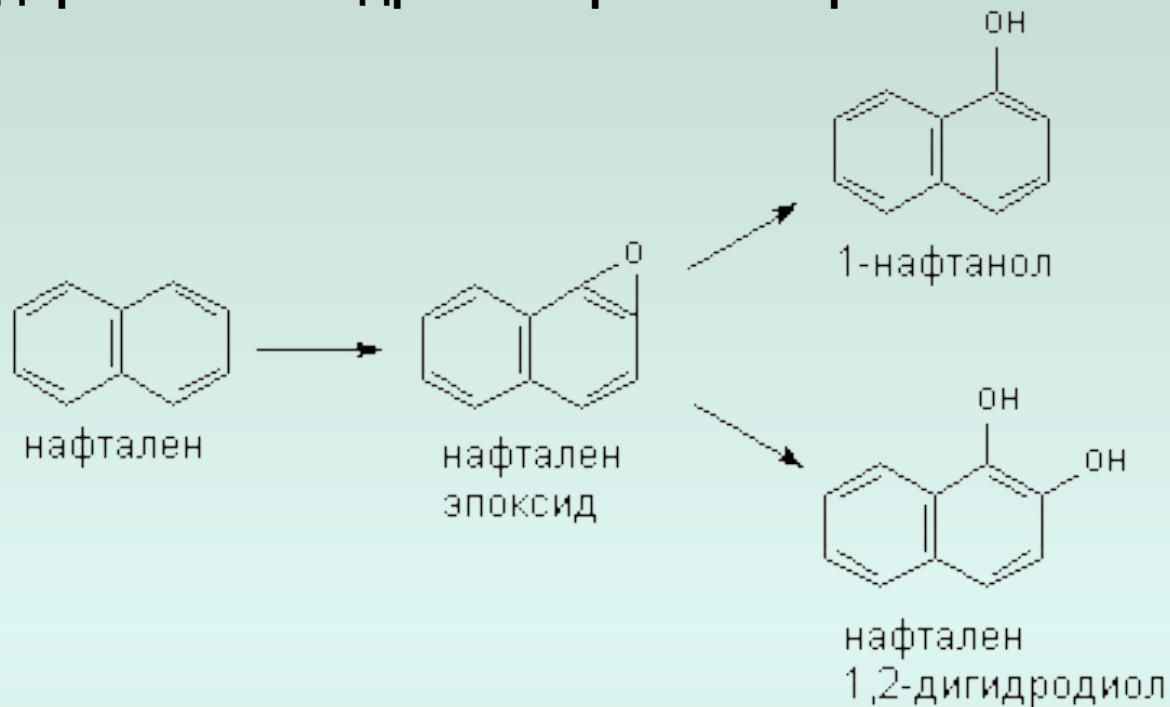
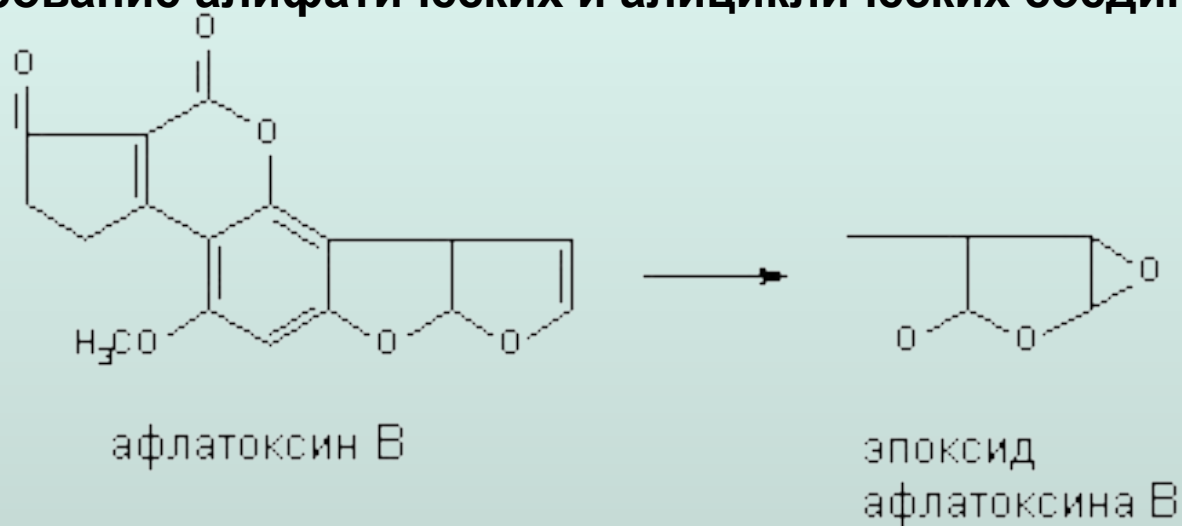


Рисунок. Упрощенная схема превращения субстрата при участии P-450

Эпоксидование и гидрокселирование ароматических соединений



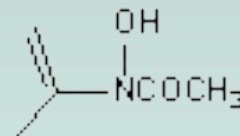
Эпоксидование алифатических и алициклических соединений



N-окисление.

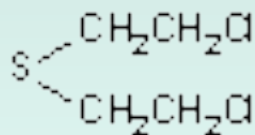


2-ацетаминофлюорен

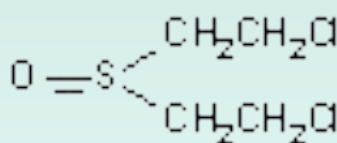


N-гидрокси
2-ацетаминофлюорен

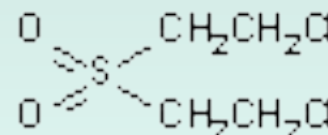
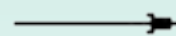
Окисление тиоэфиров.



иприт

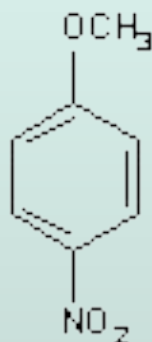


сульфоксид иприта

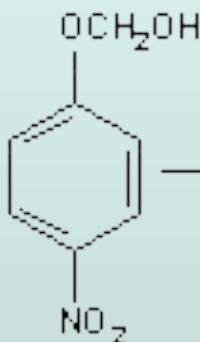


сульфон иприта

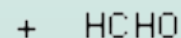
Окислительное деалкилирование



p-нитроанизол



p-нитрофенол



Ферментативные реакции 2-й фазы биотрансформации

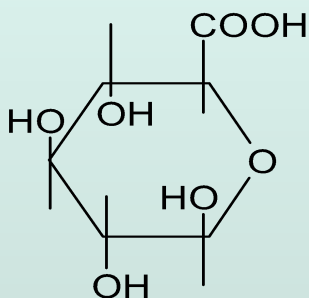
Фаза II метаболизма - этап биологической конъюгации промежуточных продуктов метаболизма с эндогенными молекулами, такими как глутатион, глюкуроновая кислота, сульфат и т.д.

Глюкуронирование, сульфатирование, ацетилирование и метилирование протекают с участием высокоэнергетических косубстратов.

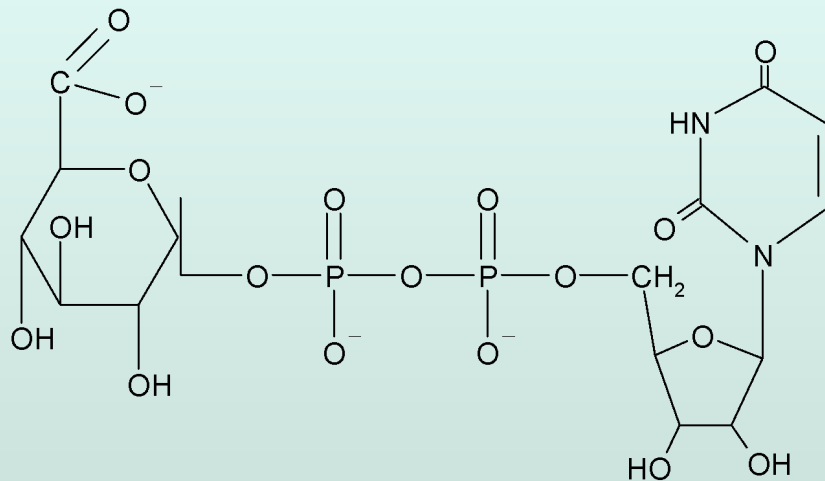
Конъюгация (соединение) с аминокислотами или глутатионом проходит с участием активированных молекул ксенобиотиков.

Большинство ферментов 2-й фазы биотрансформации локализованы в цитозоле.

1. Глюкуронирование

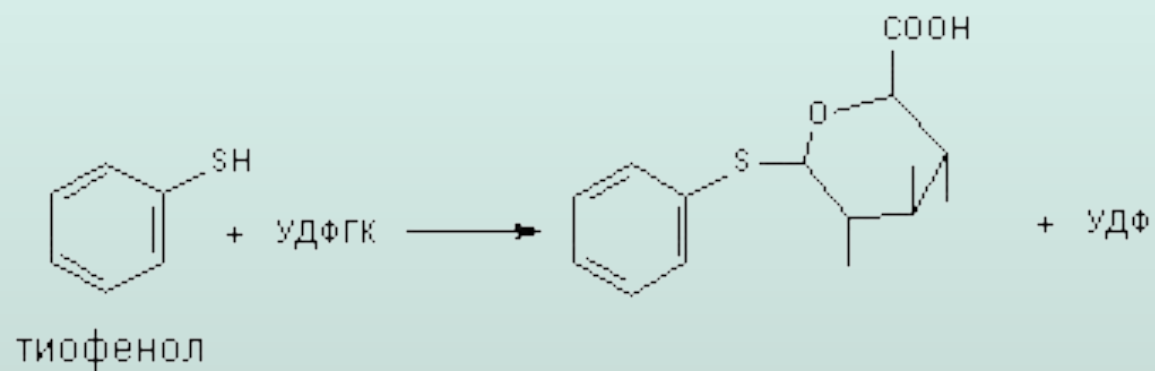
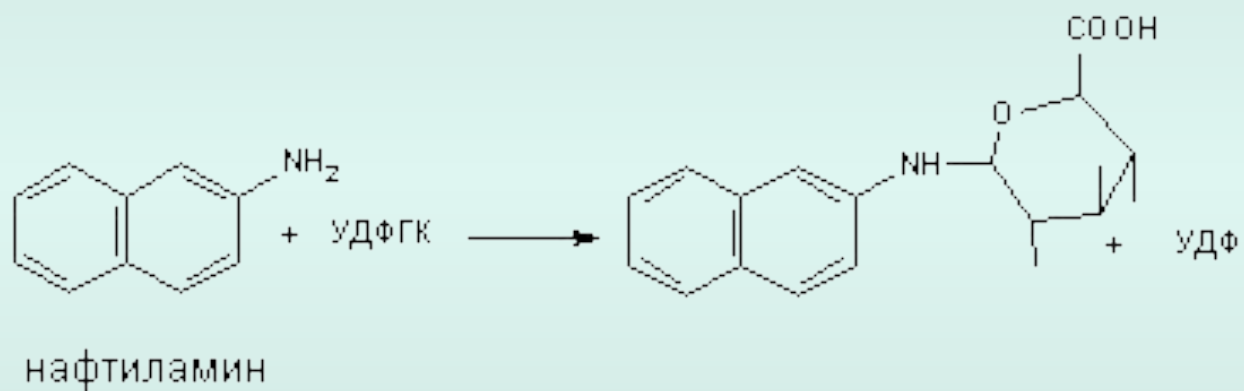
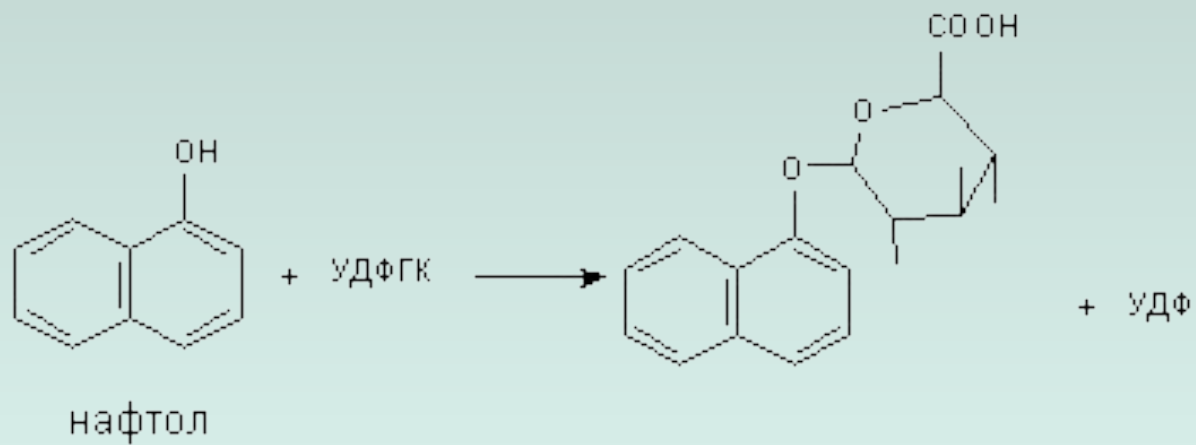


глюкуроновая кислота



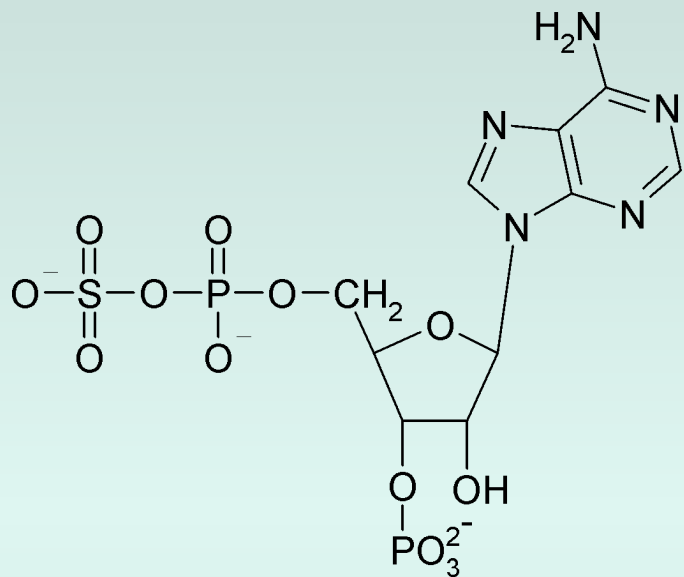
Уридин-5'-дифосфо- α -D-глюкуроновая кислота

Фермент- УДФ-глюкуронозилтрансфераза

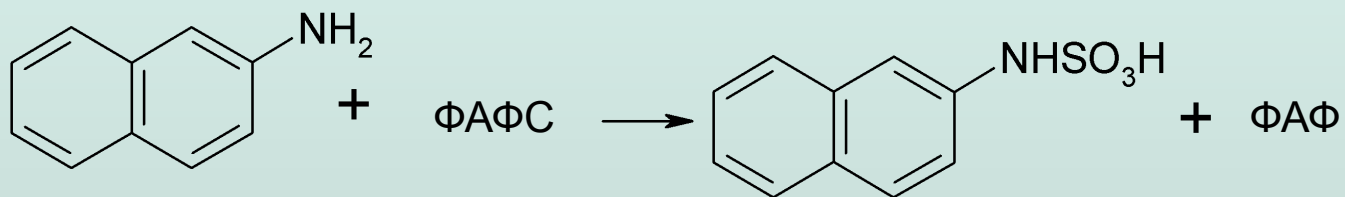


2. Сульфатирование

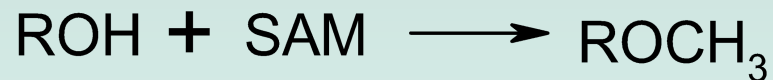
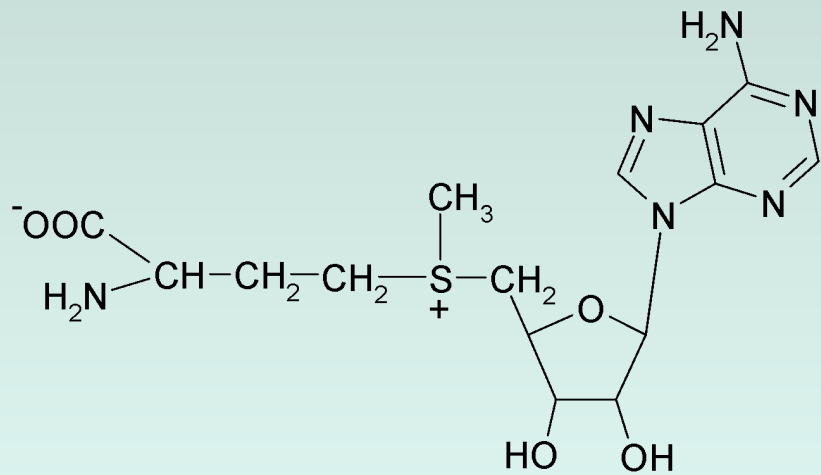
Фермент - сульфотрансфераза



3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат

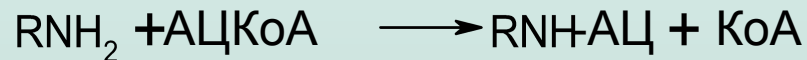


3. Метилирование



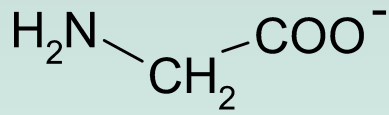
S-аденозилметионин

4. Ацетилирование

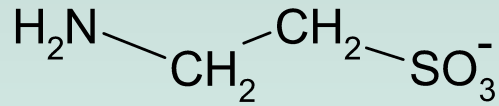


Ацетил коэнзим А

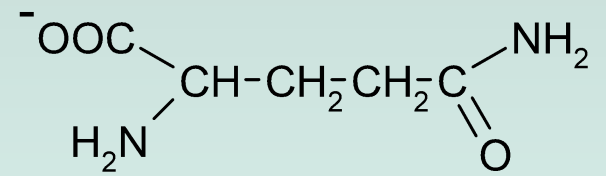
5. Конъюгация с аминокислотами



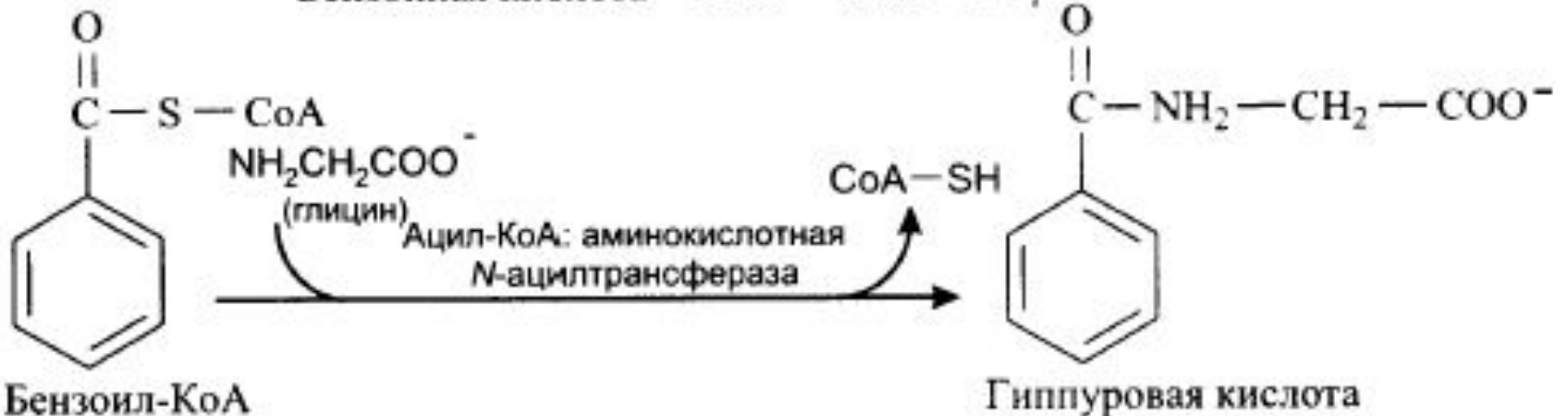
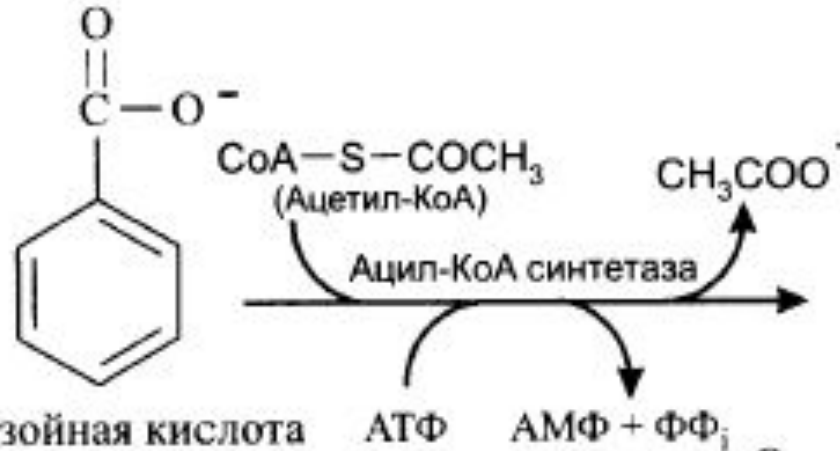
глицин



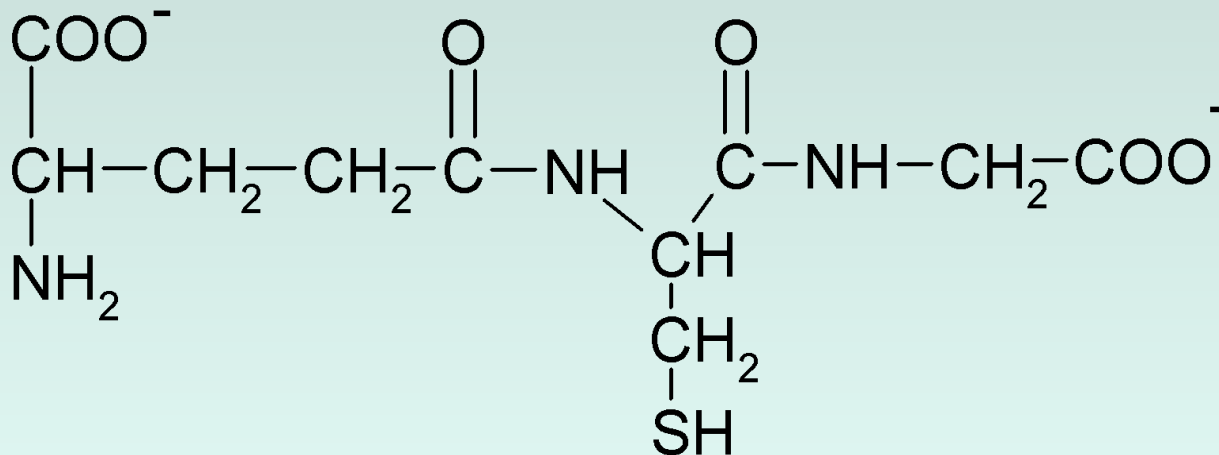
таурин



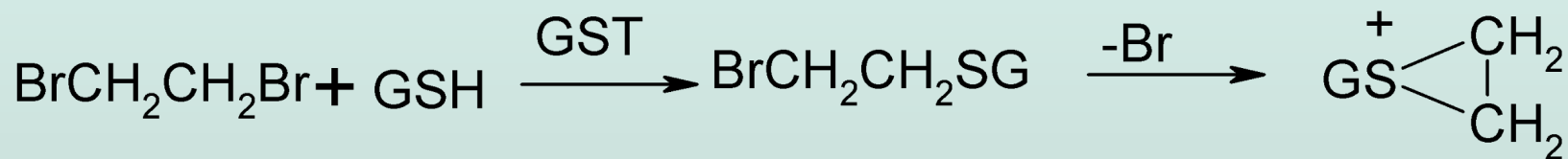
глутамин

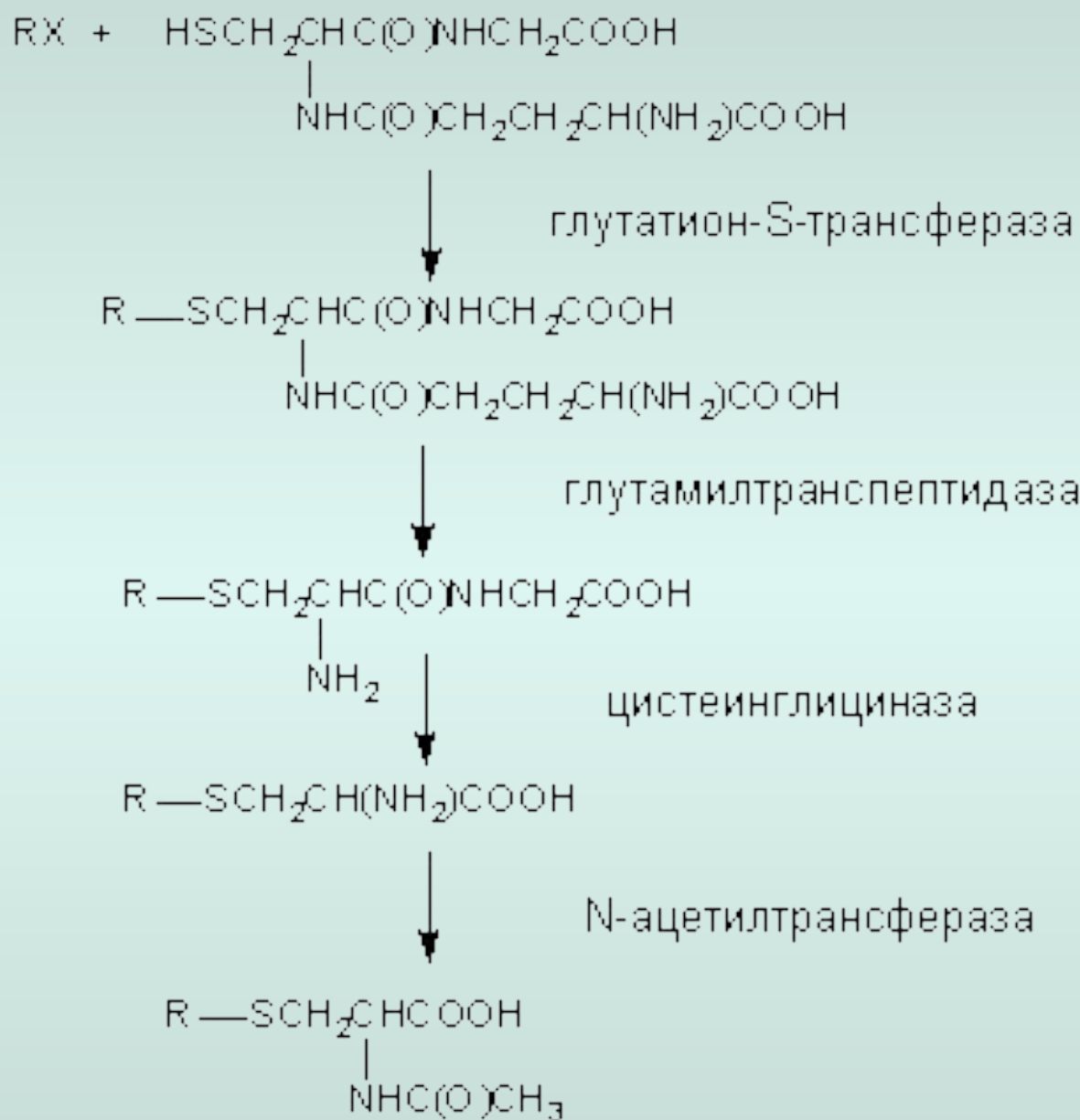


6. Конъюгация с глутатионом



глутатион





Факторы, влияющие на метаболизм чужеродных соединений.

1. Генетические факторы и внутривидовые различия (возможны генетические дефекты ферментов, их изучением занимается фармакогенетика).

2. Физиологические:
 - возраст и развитие ферментных систем;
 - половые различия;
 - гормональный фон;
 - беременность;
 - питание;
 - патологические состояния, заболевания;
 - длительное применение лекарств.

3. Факторы окружающей среды:
 - стресс;
 - ионизирующая радиация;
 - стимулирование метаболизма чужеродными соединениями;
 - ингибирование метаболизма чужеродными соединениями.

Вторичный метаболизм - посмертные метаболические процессы