

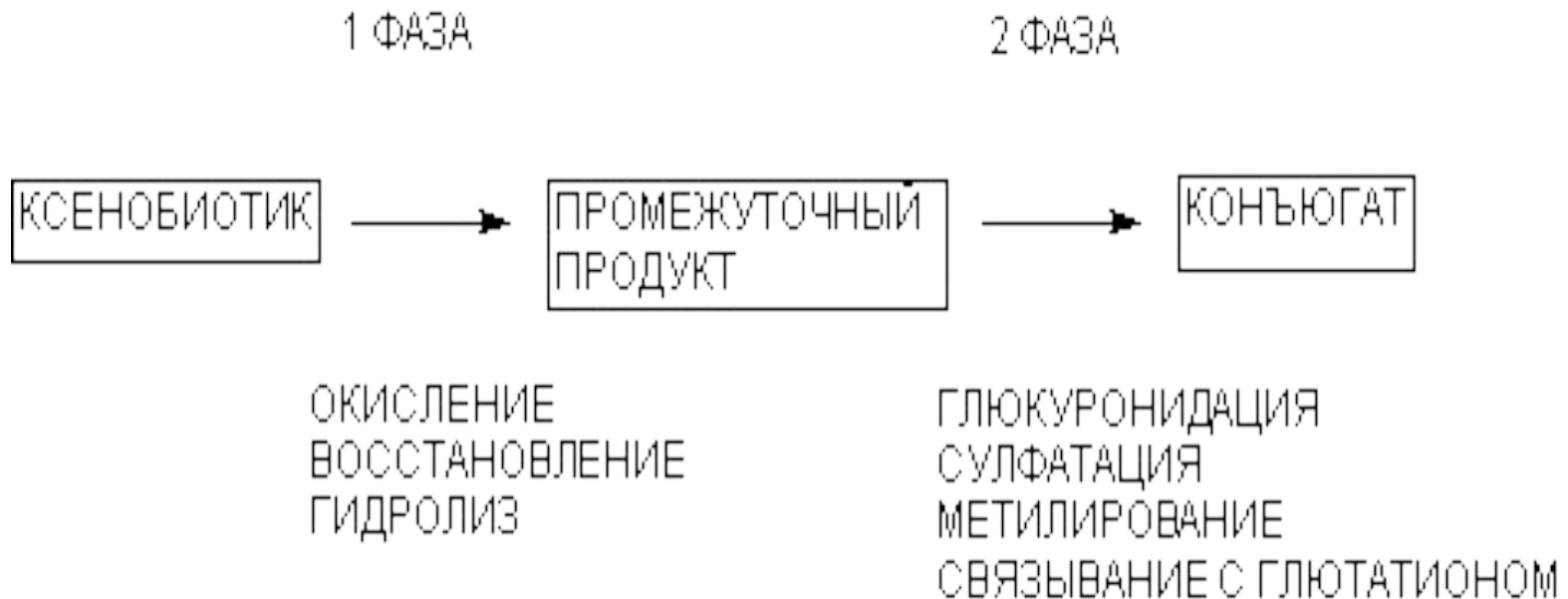
# БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЯДОВ

1. Общая характеристика метаболизма ядов.
2. Первая фаза метаболизма ксенобиотиков.
3. Вторая фаза метаболизма. Конъюгация.
4. Активные метаболиты и их роль в инициации токсического процесса

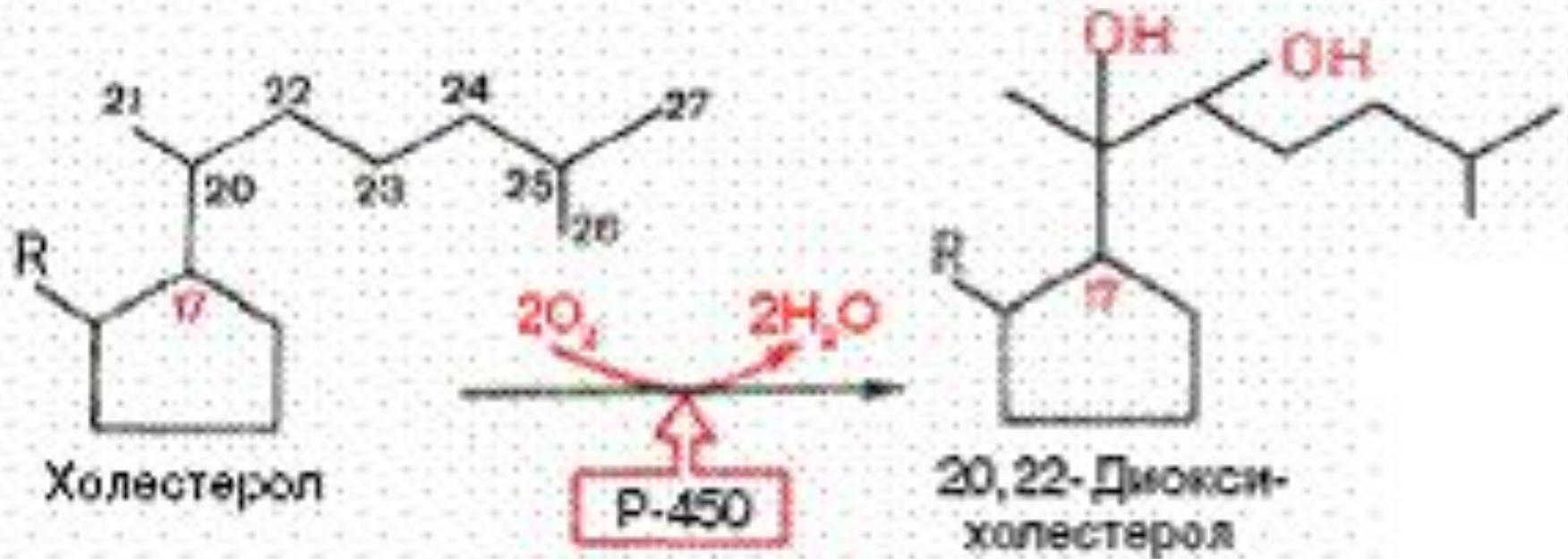
# 1. Общая характеристика метаболизма ядов.

Многие ксенобиотики, попав в организм, подвергаются биотрансформации и выделяются в виде метаболитов. В основе биотрансформации по большей части лежат ферментатические преобразования молекул. Биологический смысл явления - превращение химического вещества в форму, удобную для выведения из организма, и тем самым, сокращение времени его действия.

Метаболизм ксенобиотиков проходит в две фазы (рисунок 1).

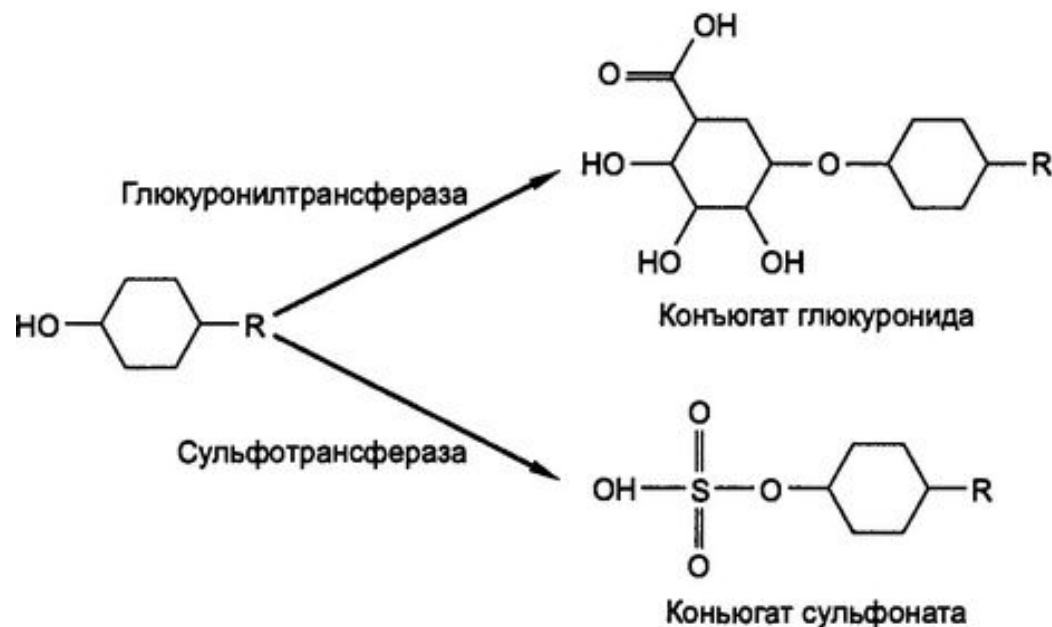


В ходе первой фазы окислительно-восстановительного или гидролитического превращения молекула вещества обогащается полярными функциональными группами, что делает ее реакционно-способной и более растворимой в воде.



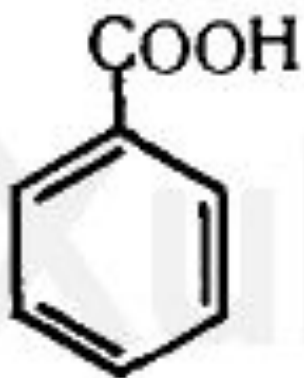
Во второй фазе проходят синтетические процессы конъюгации промежуточных продуктов метаболизма с эндогенными молекулами, в результате чего образуются полярные соединения, которые выводятся из организма с помощью специальных механизмов экскреции.

Разнообразие каталитических свойств ферментов биотрансформации и их низкая субстратная специфичность позволяет организму метаболизировать вещества самого разного строения. Вместе с тем, у животных разных видов и человека метаболизм ксенобиотиков проходит далеко не одинаково, поскольку ферменты, участвующие в превращениях чужеродных веществ, часто видоспецифичны.

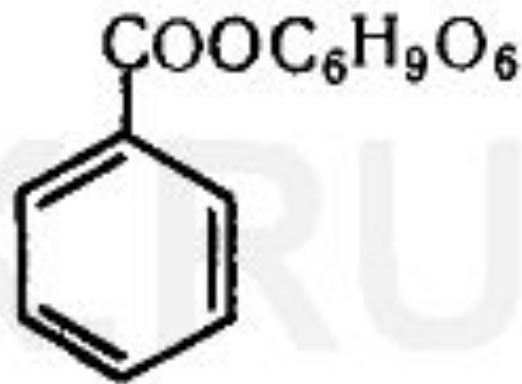


Следствием химической модификации молекулы ксенобиотика могут стать:

1. Ослабление токсичности

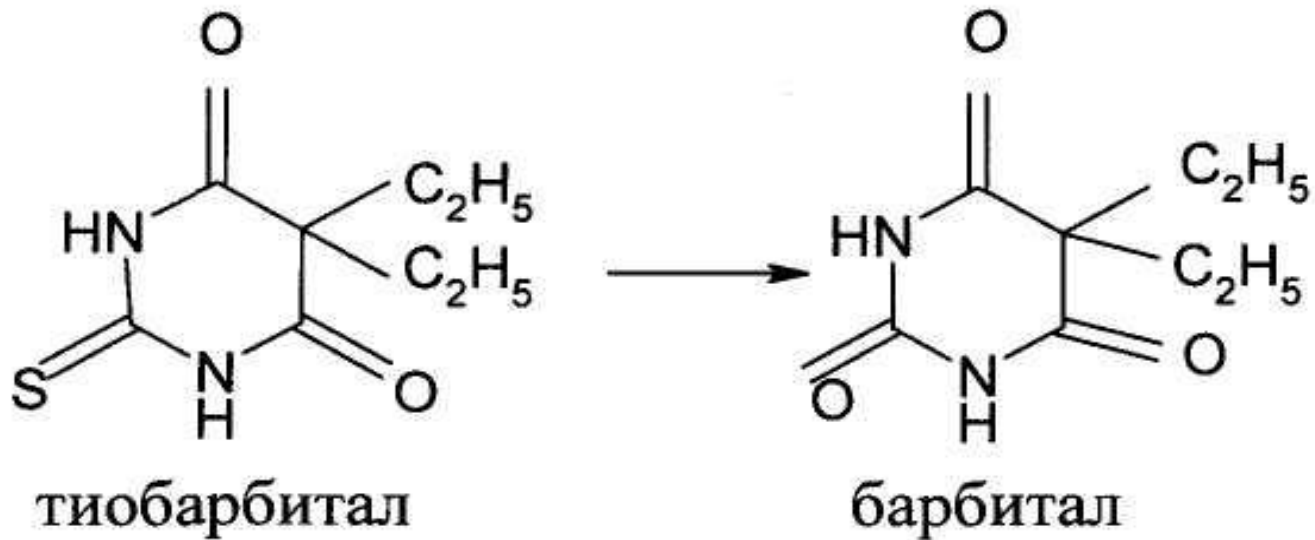


Бензойная кислота



Бензоилглюкуронид

## 2. Усиление токсичности



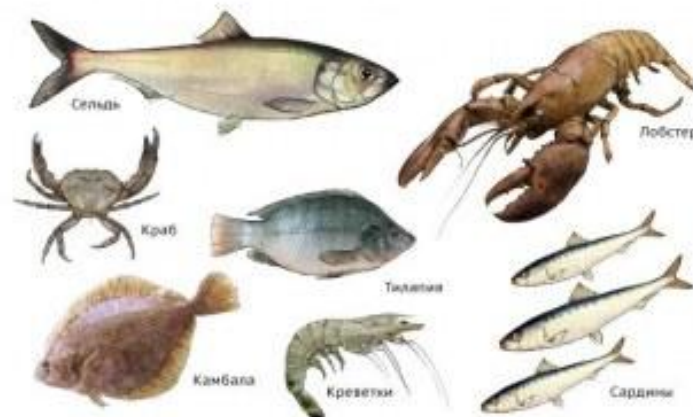
# Ртуть в рыбе и морепродуктах



Практически все морепродукты способны накапливать в своих тканях ртуть и метилртуть – высокотоксичное соединение, способное вызывать тяжелые болезни с поражением нервной системы. Способность к накоплению соединений ртути у разных морепродуктов не одинакова. Долгоживущие рыбы и хищники содержат в себе больше ртути, чем, например, моллюски.

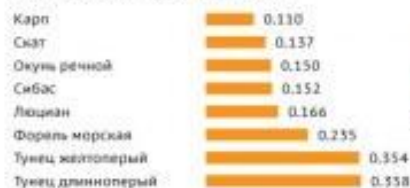
Старайтесь употреблять в пищу наиболее безопасные по содержанию ртути морепродукты. Особенное внимание следует уделять рыбному меню детей, а также беременных и кормящих женщин.

## 2-3 порции в неделю



\* Миллионной доля, 1 нд = 0,0001%

## Не чаще одной порции в неделю

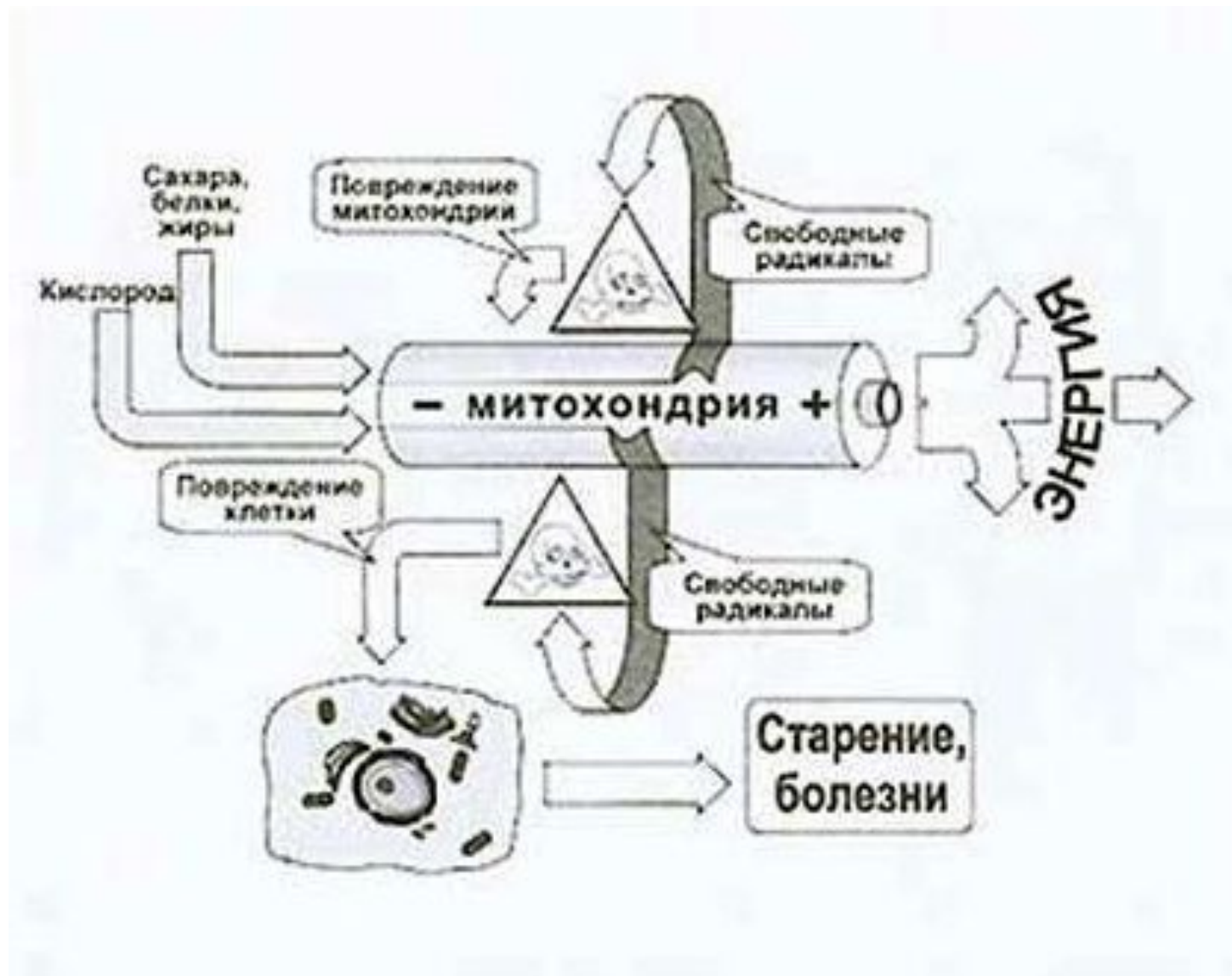


## Не рекомендуются к употреблению



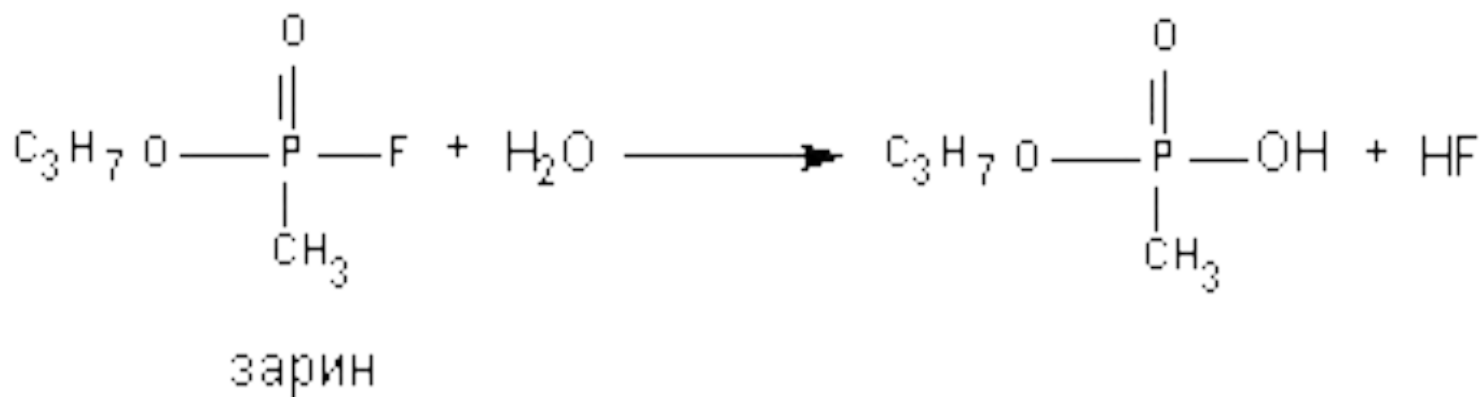
## 3. Изменение характера токсического действия

#### 4. Инициация токсичного процесса





Метаболизм многих ксенобиотиков сопровождается образованием продуктов существенно уступающих по токсичности исходным веществам. Гидролитическое отщепление от молекул зарина, зомана, диизопропилфторфосфата иона фтора, приводит к утрате этими веществами способности угнетать активность ацетилхолинэстеразы и существенному понижению их токсичности. **Процесс утраты токсикантом токсичности в результате биотрансформации обозначается как "метаболическая детоксикация".**

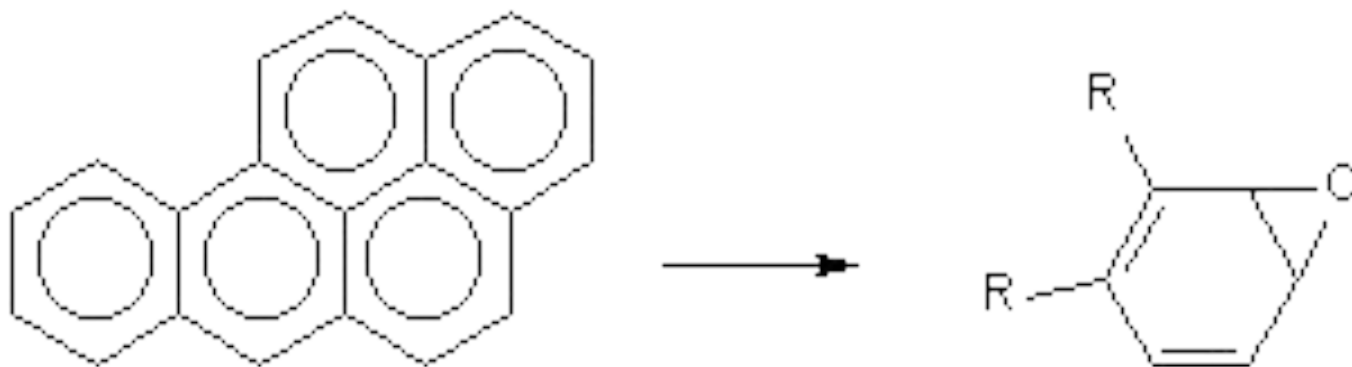


В процессе метаболизма других веществ образуются более токсичные соединения. Примером такого рода превращений является, в частности, образование в организме фторуксусной кислоты при интоксикации фторэтанолом.

В ряде случаев в ходе биотрансформации ксенобиотиков образуются вещества, способные совершенно иначе действовать на организм, чем исходные агенты. Так, некоторые спирты (этиленгликоль), действуя целой молекулой, вызывают седативно-гипнотический эффект (опьянение, наркоз). В ходе их биопревращения образуются соответствующие альдегиды и органические кислоты (щавелевая кислота), способные повреждать паренхиматозные органы и, в частности, почки.

Многие низкомолекулярные вещества, являющиеся факультативными аллергенами, подвергаются в организме метаболическим превращениям с образованием реакционноспособных промежуточных продуктов. Так, соединения, содержащие в молекуле амино- или нитрогруппу в ходе метаболизма превращаются в гидроксиламины, активно взаимодействующие с протеинами крови и тканей, формируя полные антигены. При повторном поступлении таких веществ в организм помимо специфического действия развиваются аллергические реакции.

Порой сам процесс метаболизма ксенобиотика является пусковым звеном в развитии интоксикации. Например, в ходе биологического окисления ароматических углеводородов инициируются свободно-радикальные процессы в клетках, образуются ареноксиды, формирующие ковалентные связи с нуклеофильными структурами клеток (белками, сульфгидрильными группами, нуклеиновыми кислотами и т.д), активирующие перекисное окисление липидов биологических мембран (рисунок). В итоге инициируется мутагенное, канцерогенное, цитотоксическое действие токсикантов.



**Образование ареноксидов в процессе метаболизма ароматических полициклических углеводородов при участии оксидаз смешанных функций (ОСФ)**

Процесс образования токсичных продуктов метаболизма называется "токсификация", а продукты биотрансформации, обладающие высокой токсичностью - токсичными метаболитами. Во многих случаях токсичный метаболит является не стабильным продуктом, подвергающимся дальнейшим превращениям. В этом случае он также называется промежуточным или реактивным метаболитом. Реактивные метаболиты это как раз те вещества, которые часто и вызывают повреждение биосистем на молекулярном уровне. Общим свойством практически всех реактивных метаболитов является их электродефицитное состояние, т.е. высокая электрофильность. Эти вещества вступают во взаимодействие с богатыми электронами (нуклеофильными) молекулами, повреждая их. К числу последних относятся макромолекулы клеток, в структуру которых входят в большом количестве атомы кислорода, азота, серы. Это, прежде всего, белки и нуклеиновые кислоты. Реактивные метаболиты либо присоединяются к нуклеофильным молекулам, образуя с ними ковалентные связи, либо вызывают их окисление. В обоих случаях структура макромолекул нарушается, следовательно, нарушаются и их функции.

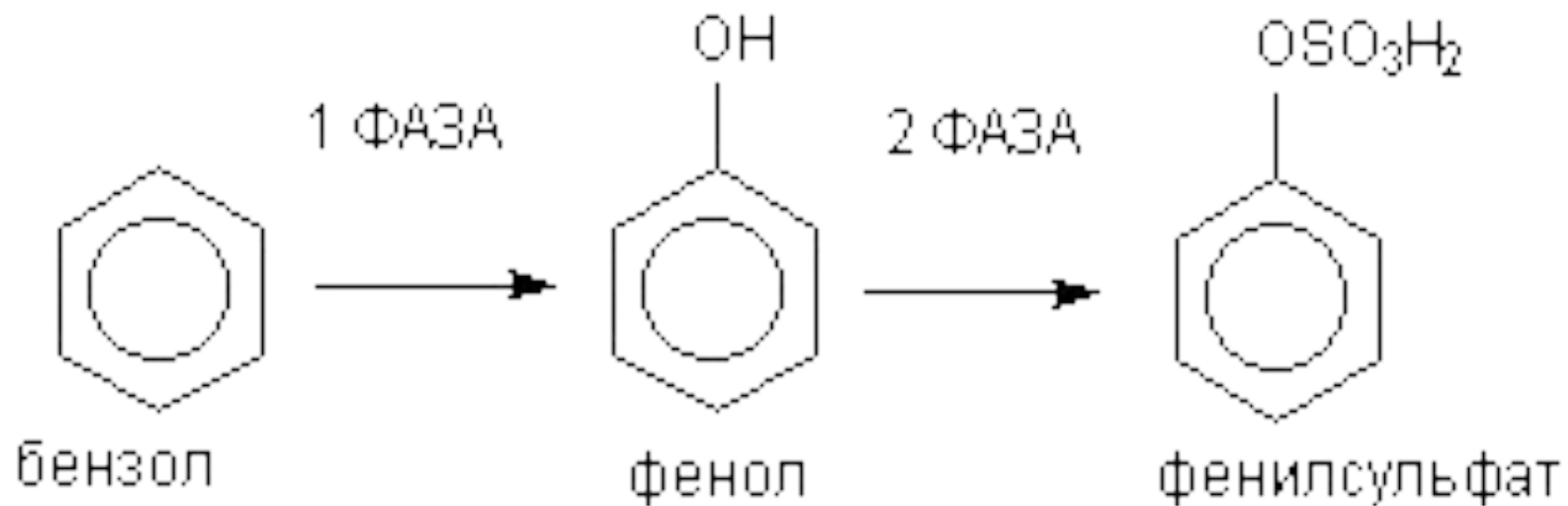
Биоактивация далеко не всегда сопровождается повреждением биосубстрата, поскольку одновременно в организме протекают процессы детоксикации и репарации. Интенсивность этих процессов может быть достаточной для компенсации ущерба, связанного с образованием реактивных метаболитов. Тем не менее при введении высоких доз токсиканта, повторном воздействии защитные механизмы могут оказаться несостоятельными, что и приведет к развитию токсического процесса.

## 1. Концепция I и II фазы метаболизма ксенобиотиков

**Фаза I** метаболизма в широком смысле может быть определена, как этап биотрансформации, в ходе которого к молекуле соединения либо присоединяются полярные функциональные группы, либо осуществляется экспрессия таких групп, находящихся в субстрате в скрытой форме. Это достигается либо путем окисления или (значительно реже) восстановления молекул с помощью оксидоредуктаз, либо путем их гидролиза эстеразами и амидазами.

**Фаза II** - этап биологической конъюгации промежуточных продуктов метаболизма с эндогенными молекулами, такими как глутатион, глюкуроновая кислота, сульфат и т.д. Специфические системы транспорта конъюгированных дериватов обеспечивают их выведение из организма.

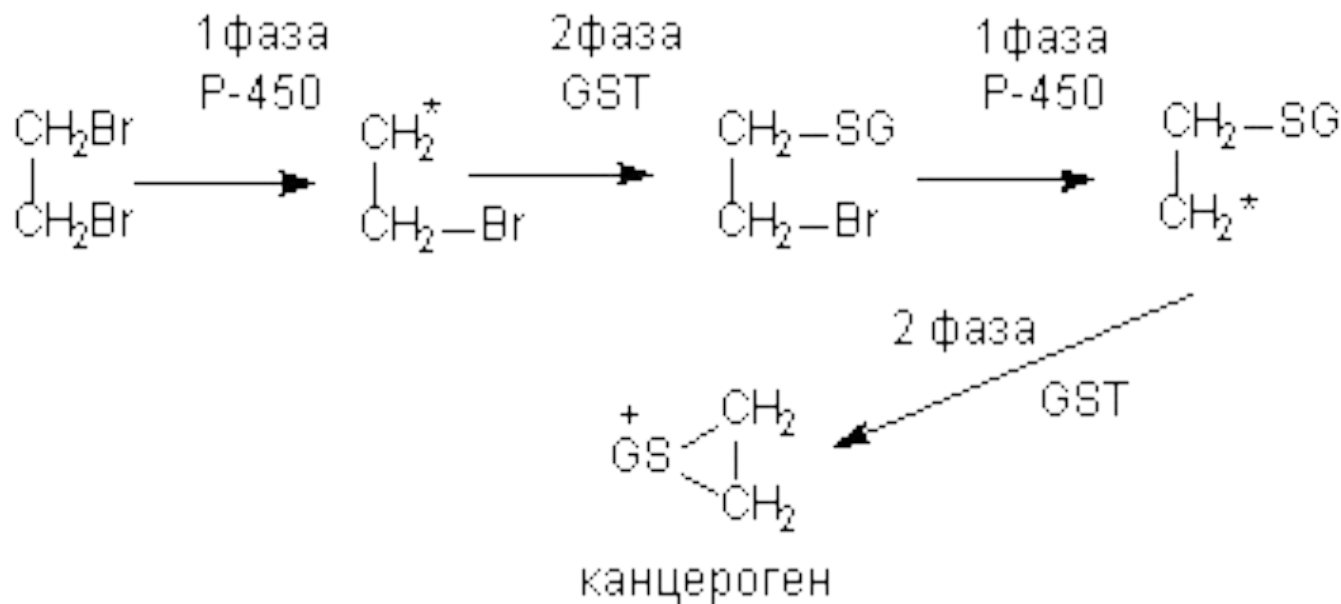
В ходе биопревращений липофильный и, следовательно, трудновыводимый ксенобиотик становится гидрофильным продуктом, что обуславливает возможность его быстрой экскреции.



### Метаболизм бензола

В ходе I фазы метаболизма обеспечивается превращение жирорастворимого субстрата в полярный продукт путем включения в молекулу гидроксильной группы. В ходе II фазы образовавшийся фенол взаимодействует с эндогенным сульфатом, в результате полярность образующегося продукта еще более возрастает. Фенилсульфат прекрасно растворяется в воде и легко выделяется из организма.

Далеко не всегда преобразования молекулы представляет собой простое чередование 1 и 2 фаз метаболизма. Возможна и более сложная последовательность реакций биопревращений (рисунок).

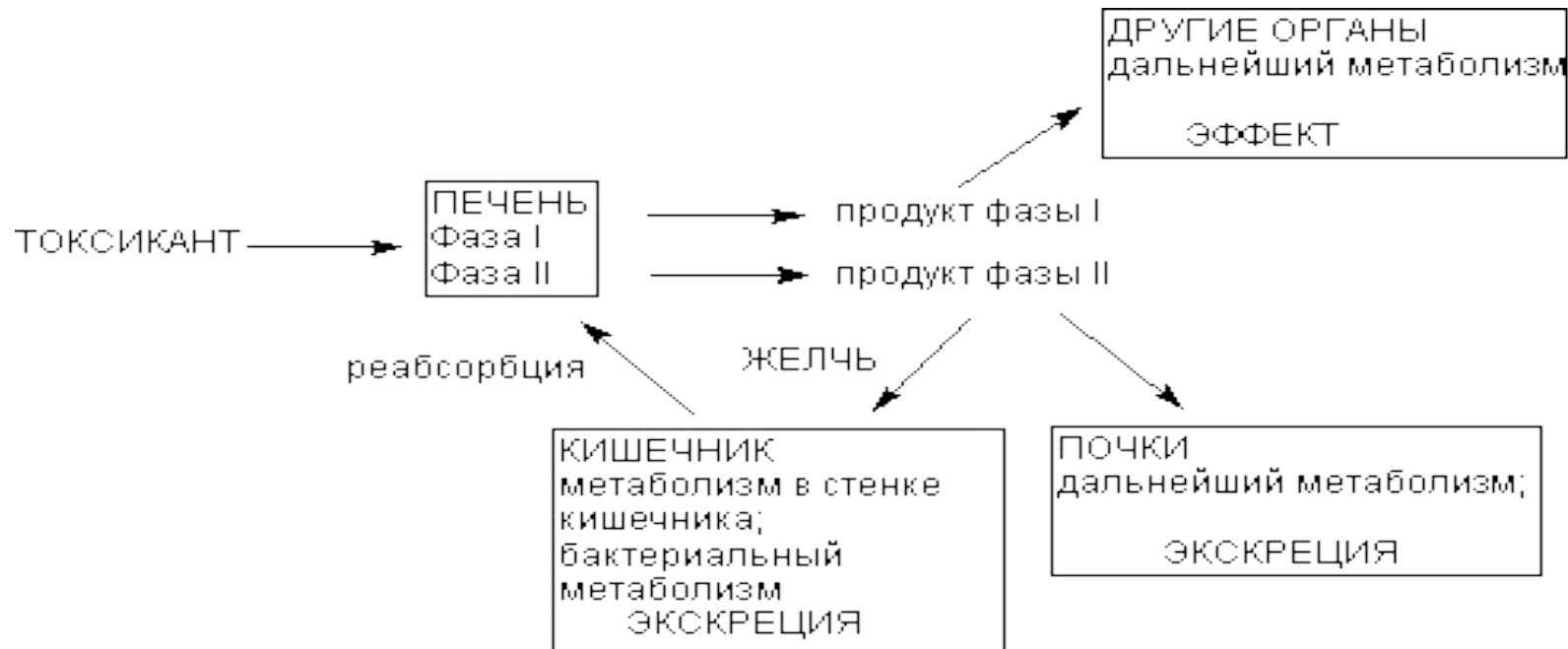


**Схема последовательности метаболических превращений дибромэтана (GST - глутатион-S-трансфераза; GS- глутатион)**



## 2. Локализация процессов биотрансформации

Основным органом метаболизма ксенобиотиков в организме человека и млекопитающих является печень, главным образом благодаря разнообразию и высокой активности здесь ферментов биотрансформации. Тончайшая сеть печеночных капилляров, огромная площадь контакта между кровью и поверхностью гепатоцитов, обеспечиваемая микроворсинками базальной поверхности печеночных клеток, обуславливают высокую эффективность печеночной элиминации токсиканта на клеточном уровне.



Продукты I фазы метаболизма поступают в общий кровоток и могут оказывать действие на органы и системы. Печень выбрасывает в кровь и продукты II фазы метаболизма. Из крови продукты превращения могут захватываться почками, легкими, другими органами, повторно печенью для экскреции с желчью. С желчью метаболиты поступают в кишечник, где частично реабсорбируются и повторно поступать в печень (цикл печеночной рециркуляции).

Несмотря на доминирующую роль печени в метаболизме ксенобиотиков, другие органы также принимают участие в этом процессе. Почки и легкие содержат ферменты и I и II фаз метаболизма. Особенно велика роль почек, поскольку в этом органе имеется специфическая система захвата и катаболизма продуктов конъюгации, образующихся в печени. Активность других органов, таких как кишечник, селезенка, мышечная ткань, плацента, мозг, кровь - значительно ниже, однако наличие ферментов, катализирующих процессы биотрансформации, при отравлении токсифицирующимися ксенобиотиками, имеет ключевое значение в развитии патологических процессов в этих органах. В процессе внепеченочного метаболизма могут образовываться продукты, как аналогичные продуктам печеночного происхождения, так и отличные от них.

Энзимы, участвующие в метаболизме ксенобиотиков, локализованы в основном внутриклеточно. Небольшое их количество определяется в растворимой фракции цитозоля, митохондриях, большинство же связаны с гладким эндоплазматическим ретикулумом (таблица 1). Методом ультрацентрифугирования гладкий эндоплазматический ретикулум выделяется из исследуемых клеток в виде фрагментов мембранных структур, называемых микросомами. Поэтому основная группа ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков, получила название "микросомальные энзимы".

Таблица 1. Энзиматические реакции метаболизма ксенобиотиков и локализация энзимов внутри гепатоцита (Первая фаза).

| ТИП РЕАКЦИИ                                                                                                                                                                  | ЛОКАЛИЗАЦИЯ                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. Окисление:</b><br>Гидроксилирование<br>Декарбоксилирование<br>Образование оксидов<br>Десульфуривание<br>Дегалогенирование<br>Окисление спиртов<br>Окисление альдегидов | микросомы<br>микросомы<br>микросомы<br>микросомы<br>микросомы<br>микросомы, цитозоль<br>цитозоль |
| <b>2. Восстановление:</b><br>Восстановление альдегидов<br>Восстановление нитросоединений                                                                                     | цитозоль<br>микросомы, цитозоль                                                                  |
| <b>3. Гидролиз:</b><br>Расщепление эфиров<br>Расщепление амидных связей                                                                                                      | микросомы, цитозоль<br>микросомы, цитозоль                                                       |

Таблица 1. Энзиматические реакции метаболизма ксенобиотиков и локализация энзимов внутри гепатоцита (Вторая фаза).

| ТИП РЕАКЦИИ                                                                                                                                      | ЛОКАЛИЗАЦИЯ                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Конъюгация с глюкуроновой кислотой</p> <p>Конъюгация с сульфатом</p> <p>Ацилирование</p> <p>Конъюгация с глутатионом</p> <p>Метилирование</p> | <p>микросомы</p> <p>цитозоль</p> <p>микросомы, цитозоль</p> <p>цитозоль</p> <p>цитозоль</p> |

# 1. Первая фаза метаболизма

Энзимы I фазы, участвующие в процессе биотрансформации ксенобиотиков, можно классифицировать в соответствии с типом активируемой ими реакции:

- 1. Оксидазы смешанной функции: цитохром P-450 (P-450) и флавинсодержащие монооксигеназы (ФМО);**
- 2. Простогландинсинтетазы - гидропероксидазы (ПГС) и другие пероксидазы;**
- 3. Алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы;**
- 4. Флавопротеинредуктазы;**
- 5. Эпоксидгидролазы;**
- 6. Эстеразы и амидазы.**

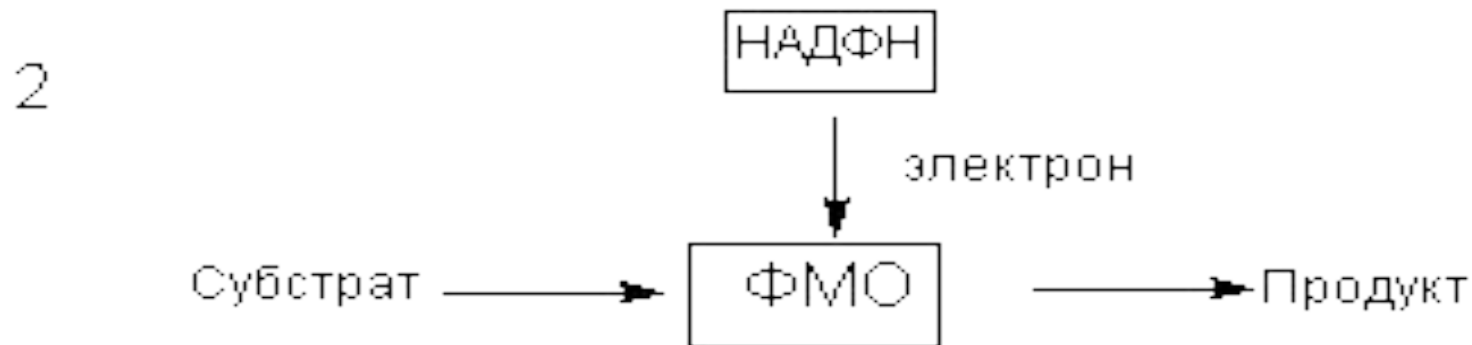
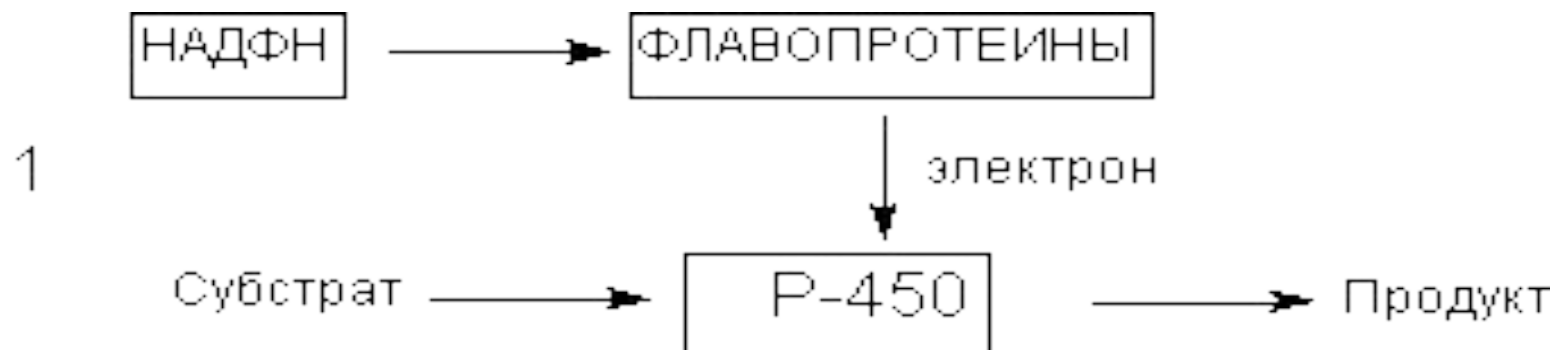
**Таблица 2. Примеры веществ, подвергающихся  
биотрансформации при участии энзимов I фазы**

| Энзимы и реакции                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Вещества                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>1. ЦитохромР-450</b><br/>           -N,O,S-деалкилирование<br/>           -N,S,P-окисление<br/>           -десульфурация<br/>           -дегалогенирование<br/>           -нитро-восстановление</p> <p><b>2. ФМО</b><br/>           -N,S,P-окисление<br/>           -десульфурация</p> <p><b>3. Простогландинсинтетаза</b><br/>           -дегидрирование<br/>           -N-деалкилирование<br/>           -эпоксид/гидроксилирование<br/>           -окисление</p> <p><b>4. Алкогольдегидрогеназа</b><br/>           -окисление<br/>           -восстановление</p> <p><b>5. Альдегиддегидрогеназа</b><br/>           -окисление</p> <p><b>6. Эстеразы, амидазы</b><br/>           -гидролиз</p> <p><b>7. Эпоксидгидролазы</b><br/>           -гидролиз</p> | <p>Этилморфин, метилмеркаптан<br/>           Тиобензамид, 2-ацетиламинофторид<br/>           Паратион, сероуглерод<br/>           CCl<sub>4</sub>, хлороформ<br/>           Нитробензол</p> <p>Никотин, тиомочевина</p> <p>Ацетаминофен<br/>           Диметиланилин<br/>           Бенз(а)пирен<br/>           Билирубин</p> <p>Метанол, этанол, гликоли<br/>           Альдегиды, кетоны</p> <p>Альдегиды</p> <p>Зарин</p> <p>Ареноксины</p> |

Особое значение для биотрансформации ксенобиотиков имеют микросомальные ферменты. Как уже указывалось, морфологическим эквивалентом микросом в интактных клетках является гладкий эндоплазматический ретикулум. Ферменты микросом не принимают участие в окислении большинства эндогенных соединений, таких как аминокислоты, нуклеотиды, сахара и т.д., для которых существуют специфические пути превращения.

Однако в метаболизме некоторых эндогенных соединений (например, стероидов) микросомальные оксидазы принимают участие наряду со специфическими ферментными комплексами. Под влиянием этих ферментов могут метаболизировать некоторые жирные кислоты, простагландины и т.д. Кофакторы микросомальных монооксигеназ, принимающих участие в метаболических превращениях ксенобиотиков, представлены на рисунке 6.





Кофакторы энзимов I фазы метаболизма ксенобиотиков: (1) цитохром P-450 зависимые оксидазы (P-450); (2) флавинсодержащие монооксигеназы (ФМО)

| Исходное вещество                                      | Продукт реакции                                                    | Класс соединения      | Энзимы                          |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| хлороформ<br>$\text{CHCl}_3$                           | фосген<br>$\text{ClCOCl}$                                          | ацилгалоген           | P-450                           |
| аллиловый спирт<br>$\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OH}$ | акролеин<br>$\text{CH}_2\text{CHCHO}$                              | ненасыщенный альдегид | алкоголь дегидрогеназа          |
| дихлорэтан<br>$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$      | хлорацетальдегид<br>$\text{ClCH}_2\text{CHO}$                      | альдегид              | P-450                           |
| диметил нитрозамин<br>$(\text{CH}_3)_2\text{NNO}$      | ион метилдiazония<br>$\text{CH}_3\text{N}_2^+$                     | алкил diaзониум       | P-450                           |
| гексан<br>$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$      | гександион<br>$\text{CH}_3\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{COCH}_3$   | дикетон               | P-450<br>алкоголь дегидрогеназа |
| винилхлорид<br>$\text{ClCH=CH}_2$                      | хлорэтиленэпоксид<br>$\text{ClCH}-\overset{\text{O}}{\text{CH}_2}$ | эпоксид               | P-450                           |

**Таблица 3. Примеры биотрансформации ксенобиотиков с образованием активных промежуточных продуктов в ходе I фазы метаболизма**

## **Окислительно-восстановительные превращения**

### **Оксидазы смешанной функции**

#### **ЦитохромР-450-зависимая монооксигеназная система**

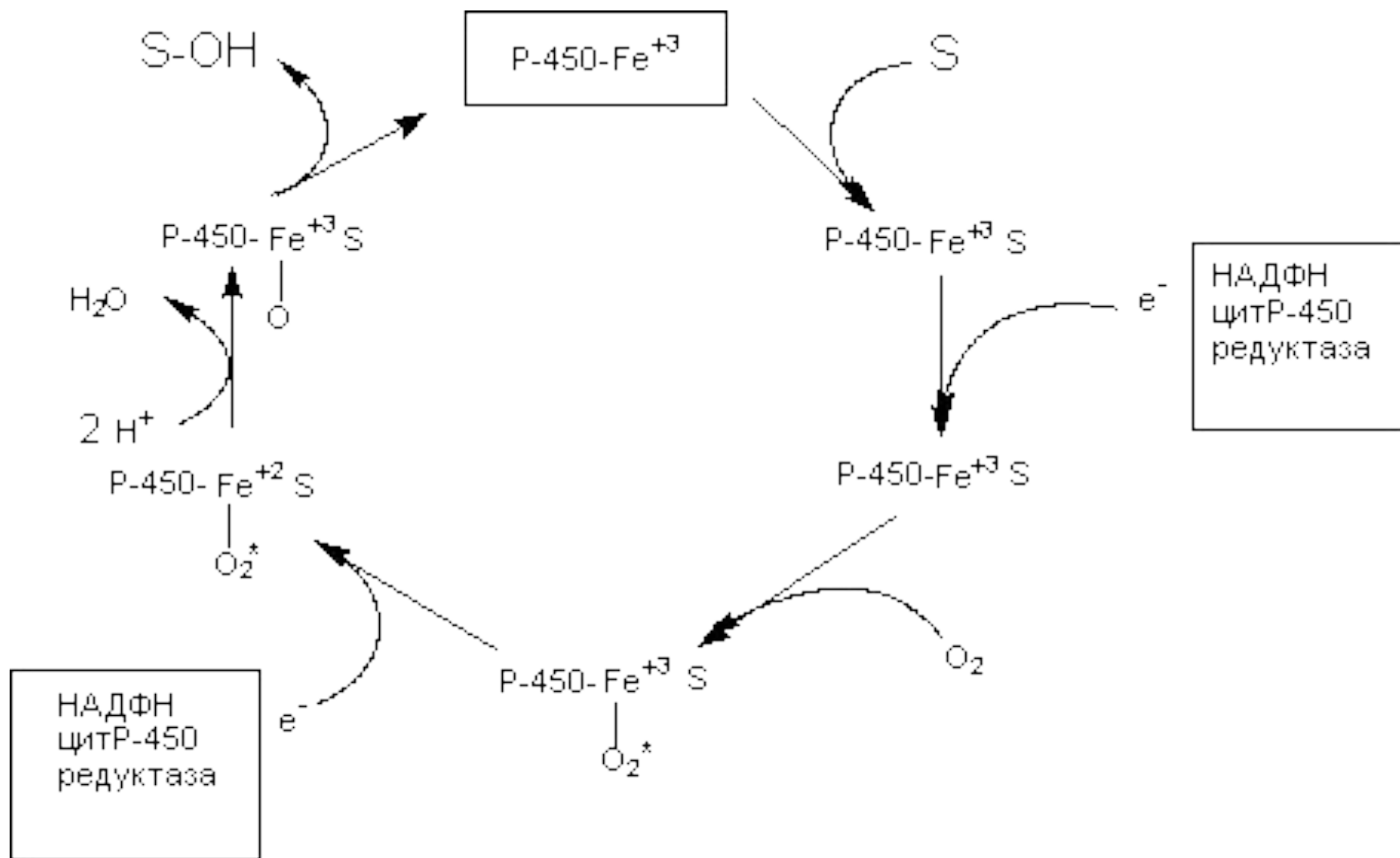
Энзимы рассматриваемой группы, цитохромР-450 зависимые оксидазы (Р-450), как правило, обладают низкой субстратной специфичностью, вызывая превращения веществ самого разного строения, и потому часто называются оксидазами смешанной функции (ОСФ). Р-450 относятся к группе гемопротеинов типа цитохромов b - пигментов, активно связывающих монооксид углерода. Название "цитохромР-450" энзимы получили в силу того, что максимум поглощения света пигментом, связанным с СО, осуществляется при длине волны 450 нм.

P-450 представляют собой семейство энзимов, локализующихся в эндоплазматическом ретикулуме, которые могут быть разделены с помощью иммунологических и иных методов на несколько подсемейств. Отдельные ткани содержат несколько различных изоформ P-450. Встречаются тканеспецифичные формы энзимов. Изоферменты P-450 часто проявляют перекрестную субстратную специфичность, таким образом, как правило, более чем один изофермент принимает участие в метаболизме ксенобиотика. Наличие специфических форм энзимов обусловлено генетическими механизмами, а повышение содержания в тканях различных изоферментов индуцируется действием на организм различных ксенобиотиков: лекарств, ядов, экотоксикантов. P-450 подвержены не только активации, но и инактивации, как исходными ксенобиотиками, так и их реактивными метаболитами.

Реакции микросомального окисления, протекающие при участии Р-450, как правило, зависят от содержания  $O_2$  и НАДФН в среде. Молекулярный кислород активируется цитохромом Р-450 (или другими цитохромами, например, Р-448). Активация осуществляется с помощью НАДФН при участии флавин-содержащего фермента НАДФН-цитохром Р-450 редуктазы. Поскольку донором электронов в превращениях субстратов, катализируемых этими ферментами, является НАДФН, суммарное уравнение реакции может быть записано следующим образом:



Цитохром Р-450, НАДФН-цитохром Р-450 редуктаза и фосфолипиды биологических мембран, в которые встроены оба фермента, образуют микросомальный монооксигеназный комплекс. Несмотря на то, что ферменты комплекса связаны с биологическими мембранами



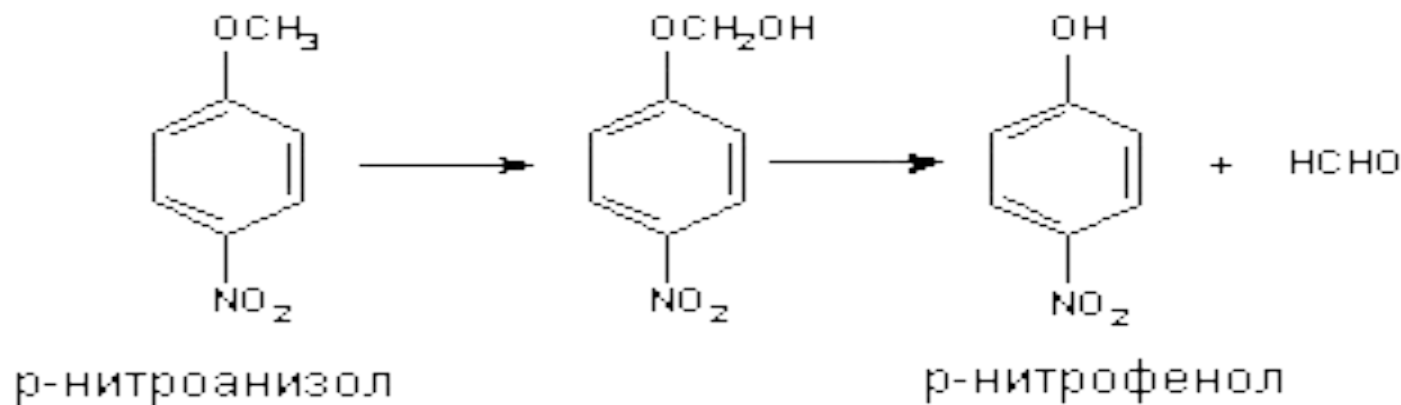
Упрощенная схема превращения субстрата при участии P-450

Как видно из рисунка на начальном этапе ксенобиотик (S) вступает во взаимодействие с окисленной формой цитохрома P-450. Затем к этому комплексу с помощью НАДФН-зависимой цитохром P-450 редуктазы присоединяется электрон, донором которого является восстановленный НАДФН. После этого комплекс взаимодействует с кислородом. После взаимодействия со вторым электроном (донор - НАДФН) происходит активация связанного с цитохромом кислорода, который приобретает способность связывать протоны и образовывать воду. Образовавшаяся при этом форма цитохрома P-450 гидроксилирует субстрат.

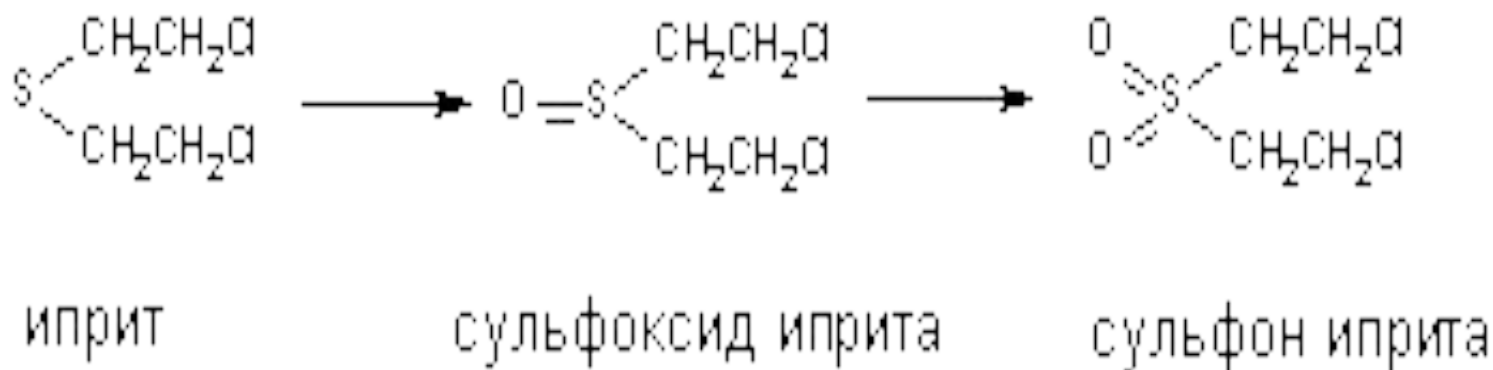
Метаболизируемое вещество не связывается непосредственно с геминовой группой цитохрома P-450. Оно присоединяется к белковой части цитохрома. Процесс превращения ксенобиотиков чувствителен к СО, поскольку это вещество вытесняет кислород из связи с железом геминовой группы цитохрома P-450. Некоторые оксидазы резистентны к СО (образование N-оксидов).

Поскольку P-450 - гемопротенины, их активность отчасти регулируется процессами синтеза гема, т.е. связана с метаболизмом железа. Нарушение метаболизма, голодание, понижение соотношения НАДФН/НАДФ<sup>+</sup> могут приводить к снижению активности P-450.

Классическим примером превращения данного типа является О-деалкилирование р-нитроанизола. Поскольку продукт превращения легко определяется, реакцию нередко используют для оценки активности Р-450:



Этот вид превращения характерен также для метаболизма сернистого иприта:

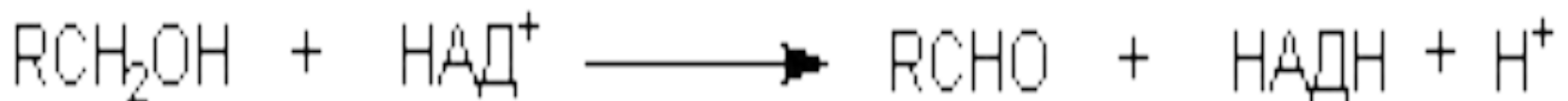




## Дегидрогеназы

Помимо микросом, энзимы, участвующие в окислении ксенобиотиков, выявляются также в митохондриях и растворимой фазе цитозоля. Процесс дегидрирования ксенобиотиков проходит в организме чаще в форме гидроксилирования. Среди прочих веществ такому превращению подвергаются многочисленные спирты и альдегиды при участии алкоголь- и альдегиддегидрогеназ. Благодаря высокой активности этих энзимов, печень - основной орган метаболизма спиртов. Энзимы идентифицированы также в почках и легких.

НАД-зависимая алкогольдегидрогеназа печени обладает невысокой субстратной специфичностью. Так, под влиянием этого энзима метаболизируют не только первичные и вторичные алифатические спирты, но и ароматические спирты, а также такие соединения, как р-нитробензиловый спирт и т.д. В результате окисления образуются соответствующие альдегиды:



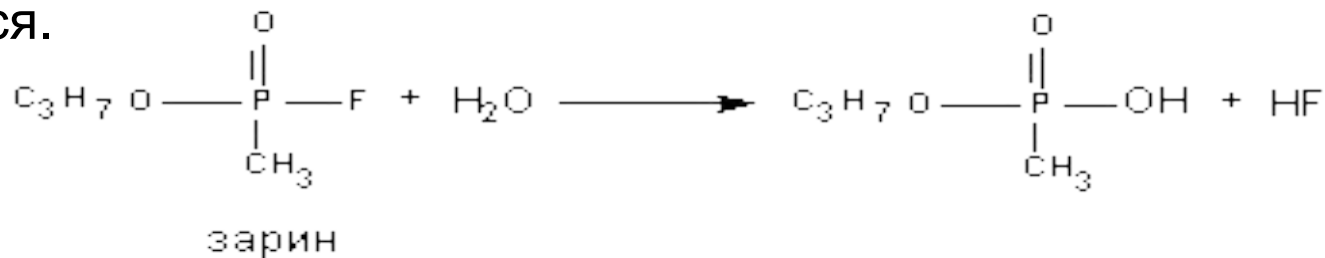
Среди веществ, метаболизируемых при участии рассматриваемых энзимов наибольшее токсикологическое значение имеют метанол, этиленгликоль. В процессе метаболизма этих веществ образуются высоко токсичные промежуточные (формальдегид, гликолиевый альдегид) и конечные (муравьиная кислота, оксалат) продукты.

Процесс дегидрирования лежит в основе превращений целого ряда ароматических соединений. Так, в ходе метаболизма бензойной кислоты образуется гиппуровая кислота. Участвующие в превращении энзимы локализуются в митохондриях.

## Гидролитические превращения

В тканях человека и животных, а также в жидкостях организма, например крови, содержатся энзимы, обладающие эстеразной активностью. Их низкая специфичность обеспечивает гидролиз эфиров различного строения. Так, в плазме крови содержатся эстеразы, разрушающие эфиры холина, прокаина, производных прокаина и др. Среди наиболее изученных: карбоксилэстераза и арилэстераза. Эфиры фосфорной кислоты в крови и тканях также расщепляются эстеразами. Гидролиз эфиров изменяет биологическую активность веществ.

В 1955 году Мюнтер с сотрудниками (Mounter et al.) обнаружили в разных тканях и крови млекопитающих энзим (флюорогидролаза), активирующий отщепление от атома фосфора высокотоксичных фосфорорганических соединений (ДФФ, зарин, зоман и т.д.) атом фтора. Токсичность веществ, в процессе такого превращения, резко снижается.



### **3. Вторая фаза метаболизма. Конъюгация**

Превращение молекул в первой фазе биотрансформации усиливает их полярность, уменьшает способность растворяться в липидах. Уже только благодаря этому целый ряд чужеродных соединений лучше выделяется с мочой. Эффект еще более усиливается, когда к образовавшимся в ходе 1 фазы метаболизма продуктам присоединяются такие эндогенные вещества, как ацетат, сульфат, глюкуроновая кислота, глутатион и т.д. Как и ферменты I фазы метаболизма ксенобиотиков, ферменты II фазы обладают слабой субстратной специфичностью и участвуют в превращениях большой группы химических веществ.

Рассматриваемую группу энзимов можно классифицировать следующим образом:

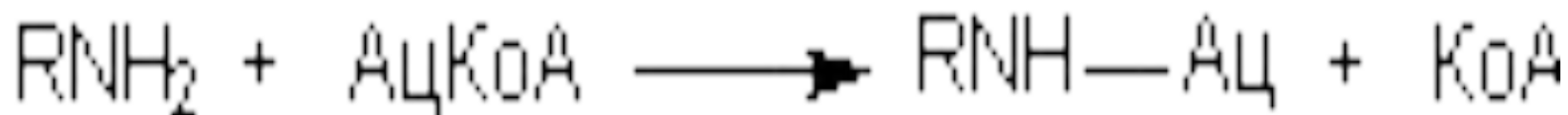
1. Энзимы, формирующие эфирные или амидные связи с промежуточными метаболитами:
  - ацетил КоА: амин N-ацетилтрансфераза;
  - сульфотрансфераза;
  - УДФ-глюкуронозилтрансфераза.
2. Энзимы, активирующие конъюгацию веществ с глутатионом:
  - глутатион S-трансферазы.
3. Энзимы, активирующие конъюгацию веществ с цистеином:
  - цистеин-конъюгирующие  $\beta$ -лиазы.

# Таблица 4. Характеристика основных реакций конъюгации ксенобиотиков

| Реакция                                                                        | Присоединяемый агент                                                                          | Функциональная группа ксенобиотика                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| А. Реакции, протекающие при участии активированных форм присоединяемых агентов |                                                                                               |                                                                             |
| Конъюгация<br>глюкуроновой<br>кислотой                                         | с<br>УДФ-глюкуроновая<br>кислота                                                              | -OH; -COOH; NH <sub>2</sub> ;<br>-NR <sub>2</sub> ; -SH; -CH                |
| Конъюгация<br>глюкозой                                                         | с<br>УДФ-глюкоза                                                                              | -OH; -SH; COOH; =NH                                                         |
| Метилирование                                                                  | S-аденозилметионин                                                                            | -OH; -NH <sub>2</sub>                                                       |
| Ацетилирование                                                                 | Ацети КоА                                                                                     | -OH; -NH <sub>2</sub>                                                       |
| Детоксикация<br>цианида                                                        | Сульфон-сульфид                                                                               | -CN <sup>-</sup>                                                            |
| Б. Реакции, протекающие при участии активированных форм ксенобиотиков          |                                                                                               |                                                                             |
| Конъюгация<br>глутатионом                                                      | с<br>Глутатион                                                                                | Ареноксида; эпоксида; галогенированные<br>алкильные и арильные углеводороды |
| Конъюгация<br>аминокислотами                                                   | с<br>Глицин;                      глутамин;<br>орнитин;                    таурин;<br>цистеин | -COOH                                                                       |

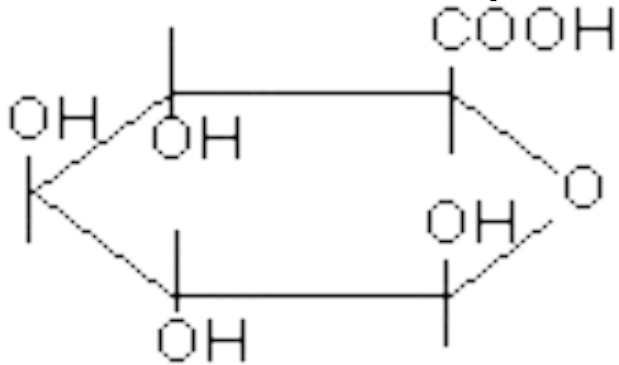
## Ацетилирование

Аминогруппы ароматических соединений часто подвергаются ацетилированию. Уксусная кислота переносится на аминогруппу в форме ацетил-КоА с помощью соответствующих трансфераз, в частности - ацетил-КоА:амин-N-ацетилтрансферазы.



Ацетилированию могут подвергаться сульфамидные группы, алифатические амины, группы гидразина. У людей выражены генетически обусловленные различия в способности к реакции N-ацетилирования. Замедленное ацетилирование отмечается у гомозиготных по рецессивному аллелю индивидов. Высокая активность ацетилирования отмечается у гетерозиготных индивидов или людей, гомозиготных по доминантному аллелю.

## Конъюгация с глюкуроновой кислотой

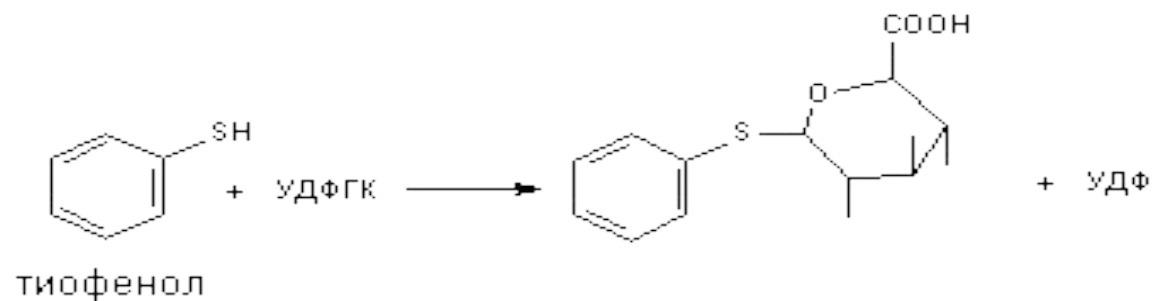
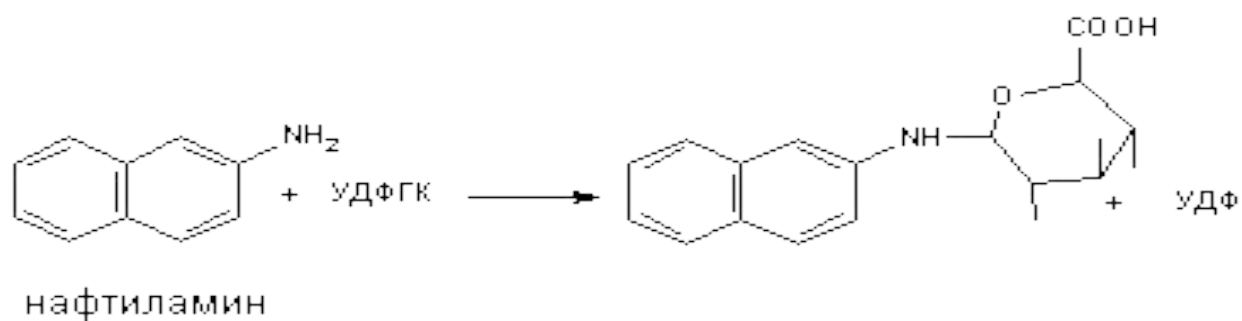
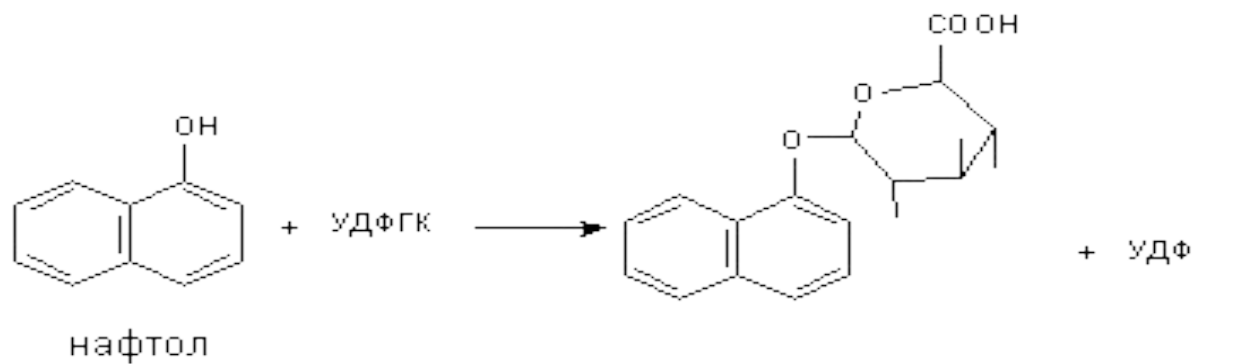


Глюкуроновая кислота

Она активно присоединяется к молекулам алифатических и ароматических спиртов, органических кислот, серосодержащих соединений. Процесс конъюгации приводит к образованию эфиров глюкуроновой кислоты - глюкуронидов.

В реакцию конъюгации глюкуроновая кислота вступает в активной форме уридиндифосфоглюкуроновой кислоты (УДФГК) и переносится на молекулу-акцептор с помощью соответствующей трансферазы: УДФ-глюкуронозилтрансферазы (УДФ-ГТ). Энзим идентифицирован в микросомальной фракции клеток печени, почек, других органов. УДФГК образуется в процессе взаимодействия глюкозо-1-фосфата с уридинтрифосфорной кислотой (УТФ) в растворимой фракции цитозоля клеток. УДФ-ГТ индуцируется при поступлении в организм таких веществ, как фенобарбитал, ПАУ, диоксины, полигалогенированные бифенилы.



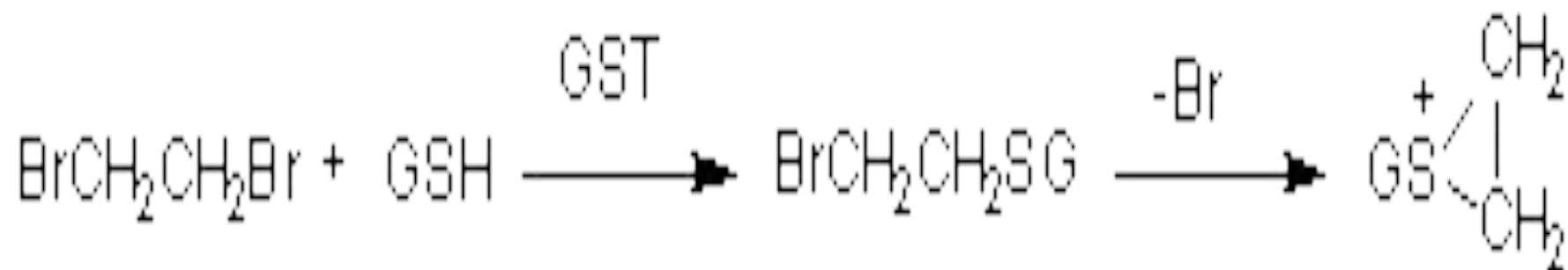


**Некоторые реакции глюкуронидирования ксенобиотиков**

## Конъюгация с глутатионом и цистеином

Органические вещества, содержащие в молекуле лабильные атомы водорода, галогенов и др., в организме могут взаимодействовать с SH-содержащими эндогенными соединениями: цистеином, ацетилцистеином, глутатионом и т.д.

Реакции конъюгации восстановленного глутатиона с электрофильными субстратами катализируют энзимы глутатион-S-трансферазы (GST). Хотя GST обнаружены практически во всех тканях организма млекопитающих, уровень энзимов в печени - максимален. В этом органе GST составляет до 10% общего количества цитозольных протеинов. GST - большое семейство энзимов, в котором набор изоформ часто специфичен для отдельных тканей. Их активность индуцируется при поступлении в организм различных ксенобиотиков. В подавляющем большинстве случаев взаимодействие ксенобиотиков с глутатионом приводит к их детоксикации. Однако известны примеры биоактивации. Так, конъюгация глутатиона с 1,2-дигалогеналканами (дихлорэтан, дибромэтан) приводит к образованию продукта: S-(2-галогеналкан), который в дальнейшем превращается в активный циклический эписульфониум-ион (см. след. слайд)

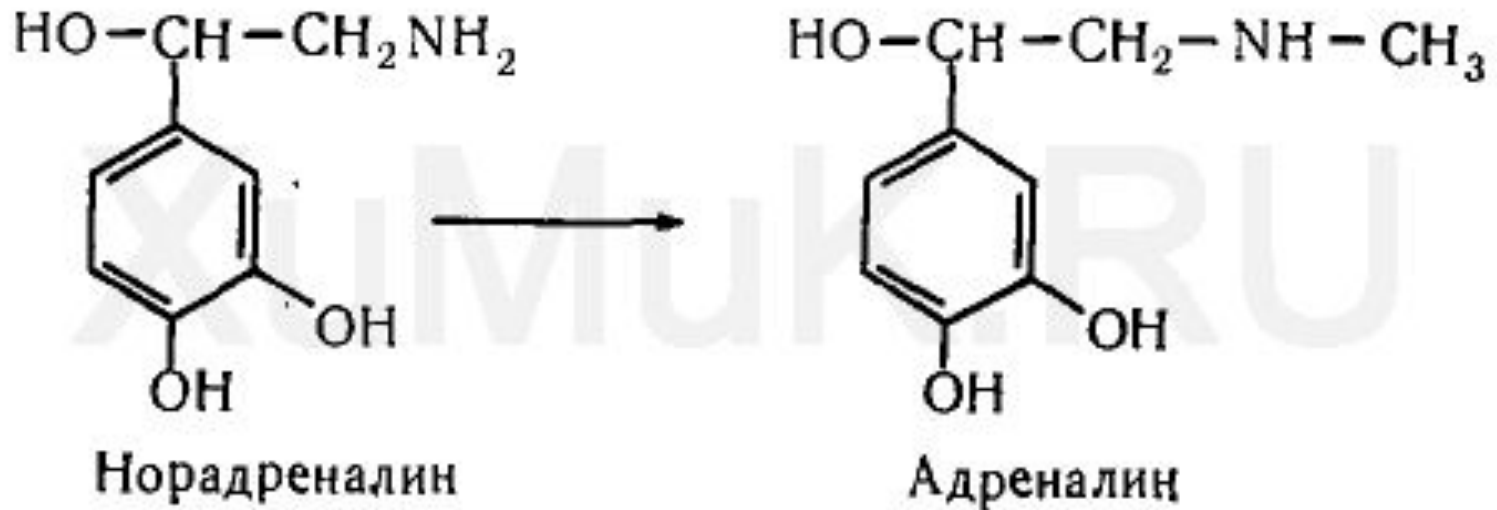


**Биоактивация дибромэтана при участии глутатион-S-трансферазы**

# Метилирование

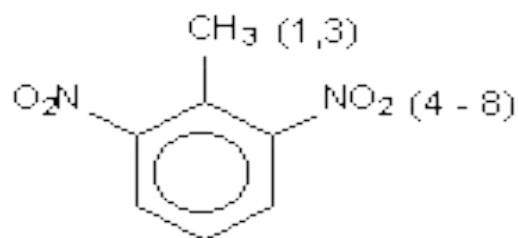
Для многих веществ, процесс превращения завершается этапом метилирования молекулы.

Метилированию могут подвергаться молекулы, содержащие гидроксильные, сульфгидрильные и аминогруппы в структуре. Перенос радикала осуществляют соответствующие O-, S-, N-метилтрансферазы.



## Энзимы кишечной флоры

При участии кишечной флоры также возможен метаболизм химических соединений. Действие бактериальных энзимов сопровождается расщеплением продуктов II фазы метаболизма, поступающих в кишечник с желчью, и образованием исходных метаболитов. Этот процесс проходит при участии гидролаз, разрушающих глюкурониды и сульфаты. Реабсорбция образовавшихся веществ замыкает цикл внутрипеченочной рециркуляции ксенобиотиков. Кроме того, анаэробная среда кишечника обеспечивает возможность восстановления некоторых химических веществ бактериями. Например, восстановление нитроароматических соединений сопровождается образованием аминов, которые, поступая в печень, вновь подвергается метаболизму. Бактериальная  $\beta$ -глюкуронидаза и нитроредуктаза играют исключительно важную роль в процессе многоэтапной биоактивации 2,6-динитротолуола



**Взаимодействие печеночных энзимов и энзимов флоры кишечника в процессе биоактивации канцерогена 2,4-динитротолуола**

## 4. Факторы, влияющие на метаболизм ксенобиотиков

### Генетические факторы

Особи одного и того же вида живых существ порой значительно различаются по способности метаболизировать ксенобиотики. Это во многом детерминировано генетически. Так, в популяции людей выявляются лица, обладающие пониженной активностью цитохромР-450 зависимых оксидаз. "Слабые метаболизанты" могут отличаться отсутствием некоторых изоэнзимов, необходимых для катализа ряда превращений ксенобиотиков.

Полиморфизм метаболизма ксенобиотиков отмечен для процессов ацетилирования ароматических веществ, содержащих amino-, сульфо-, амидную группу. Лица со слабым напряжением процессов ацетилирования более подвержены некоторым аллергическим реакциям, вызываемым химическими веществами. С другой стороны, излишне напряженный процесс ацетилирования ксенобиотиков может иметь пагубные последствия в результате биоактивации арилгидразинов.

## Пол и возраст

В опытах на лабораторных животных, в основном грызунах, показано, что половые гормоны принимают участие в регуляции активности энзимов метаболизма ксенобиотиков и прежде всего монооксигеназ. Так, взрослые самцы крыс быстрее метаболизируют такие вещества, как гексабарбитал, аминопирин, аминофенол и т.д. Вместе с тем анилин и его аналоги подвергаются биопревращению в организме самцов и самок с одинаковой скоростью. Кастрация нередко сопровождается снижением скорости метаболизма ксенобиотиков. У человека половые различия выражены не столь существенно.

Отличия метаболизма ксенобиотиков, обусловленные возрастом, наиболее отчетливо проявляются у новорожденных и лиц пожилого возраста. Хорошо известно, что недостаточно развитая система метаболизма ксенобиотиков у новорожденных делает их особенно чувствительными к ряду токсикантов. Токсический процесс может стать следствием как накапливающихся в организме исходных продуктов, так и промежуточных метаболитов, не подвергающихся дальнейшей биотрансформации.

В старческом возрасте наблюдается снижение клиренса ксенобиотиков отчасти обусловленное понижением интенсивности метаболизма. Нарушение метаболизма ксенобиотиков печенью в старческом возрасте может являться следствием уменьшения интенсивности печеночного кровотока, хронических патологических процессов в печени, связанного с возрастом снижения активности ферментов.



## **Влияние химических веществ**

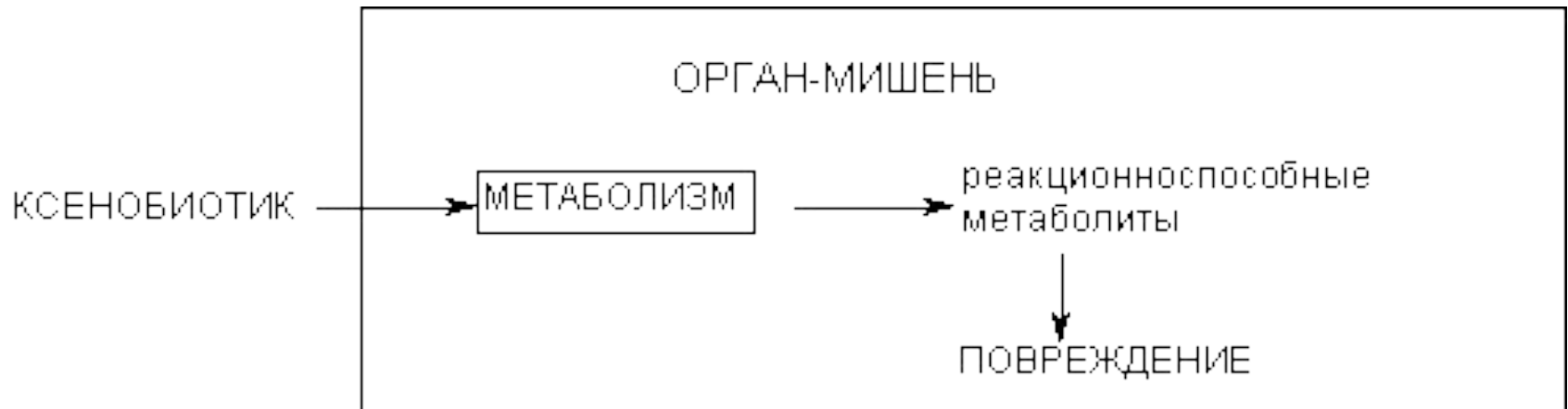
Ксенобиотики, поступающие в организм, могут оказывать влияние на процессы метаболизма как самих этих веществ, так и других соединений, поступающих в организм одновременно или вслед за ними. Теоретически можно выделить три группы химических соединений, по-разному влияющих на метаболизм чужеродных веществ:

1. Практически не влияющие на активность энзимов метаболизма;
2. Повышающие активность энзимов - индукторы;
3. Угнетающие активность энзимов - ингибиторы.

Важно иметь в виду, что одно и то же вещество может выступать и как индуктор и как ингибитор метаболизма другого вещества, в зависимости от того в каком порядке ксенобиотики поступают в.

# Активные метаболиты и их роль в инициации токсического процесса

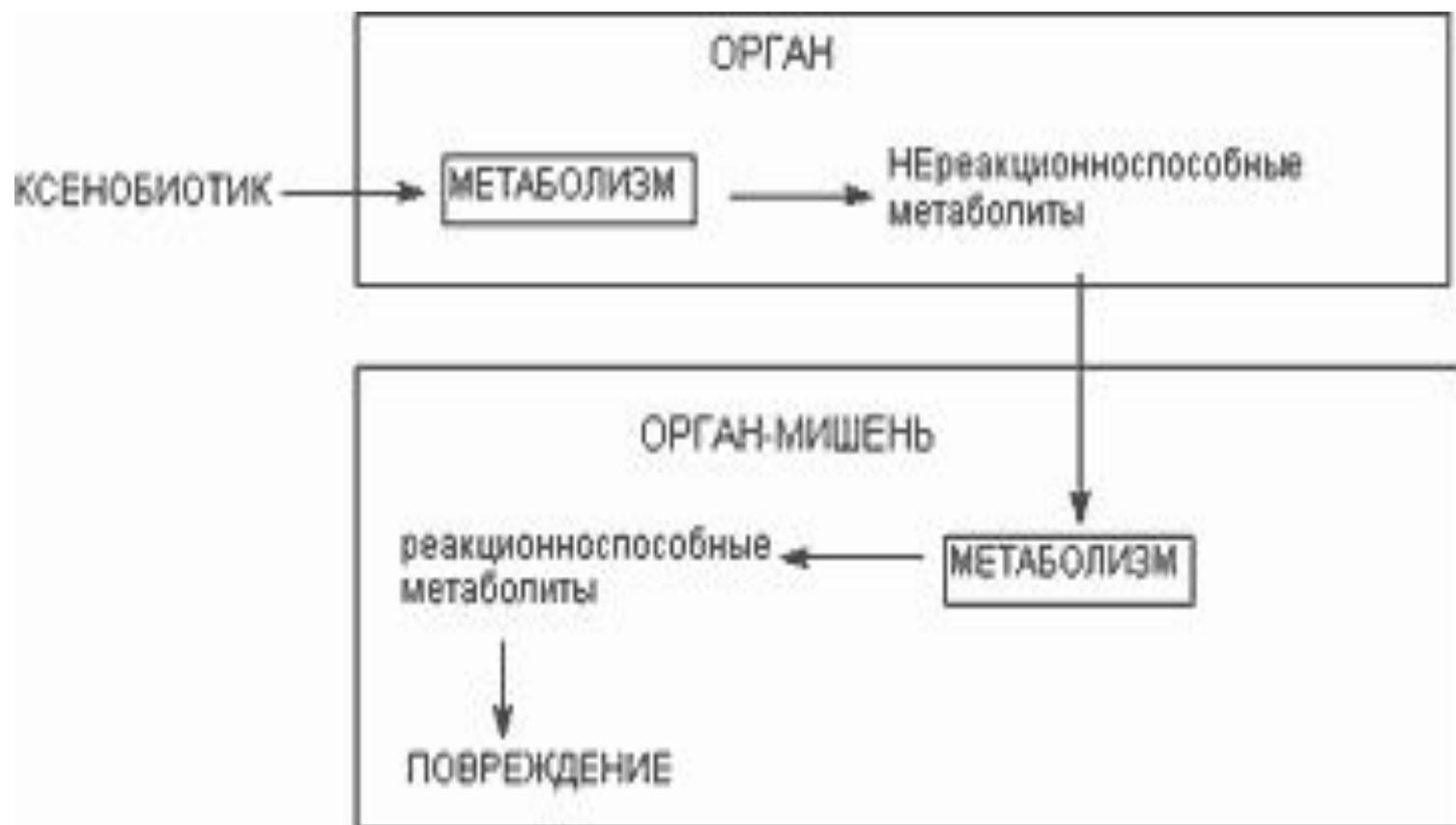
**Модель N1.** Эта модель является наиболее простой. Орган - мишень действия токсиканта содержит весь набор ферментов, необходимых для биоактивации ксенобиотика. В результате действия этих ферментов образуется реактивный метаболит, который и вызывает повреждение органа. Как правило, таким образом действуют чрезвычайно активные метаболиты (производные галогеналкенов, ароматических соединений, нитроароматических соединений и др.) не способные к диффузии за пределы клеток, в которых они образовались.



**Модель N1**

**Модель N2.** Орган мишень не в состоянии биотрансформировать исходный токсикант в реакционноспособный метаболит, но может участвовать в биоактивации промежуточных продуктов, образовавшихся в других органах. Эта модель применима к веществам, первично метаболизируемым в печени (производные бензола, фенола, нитроароматических соединений).

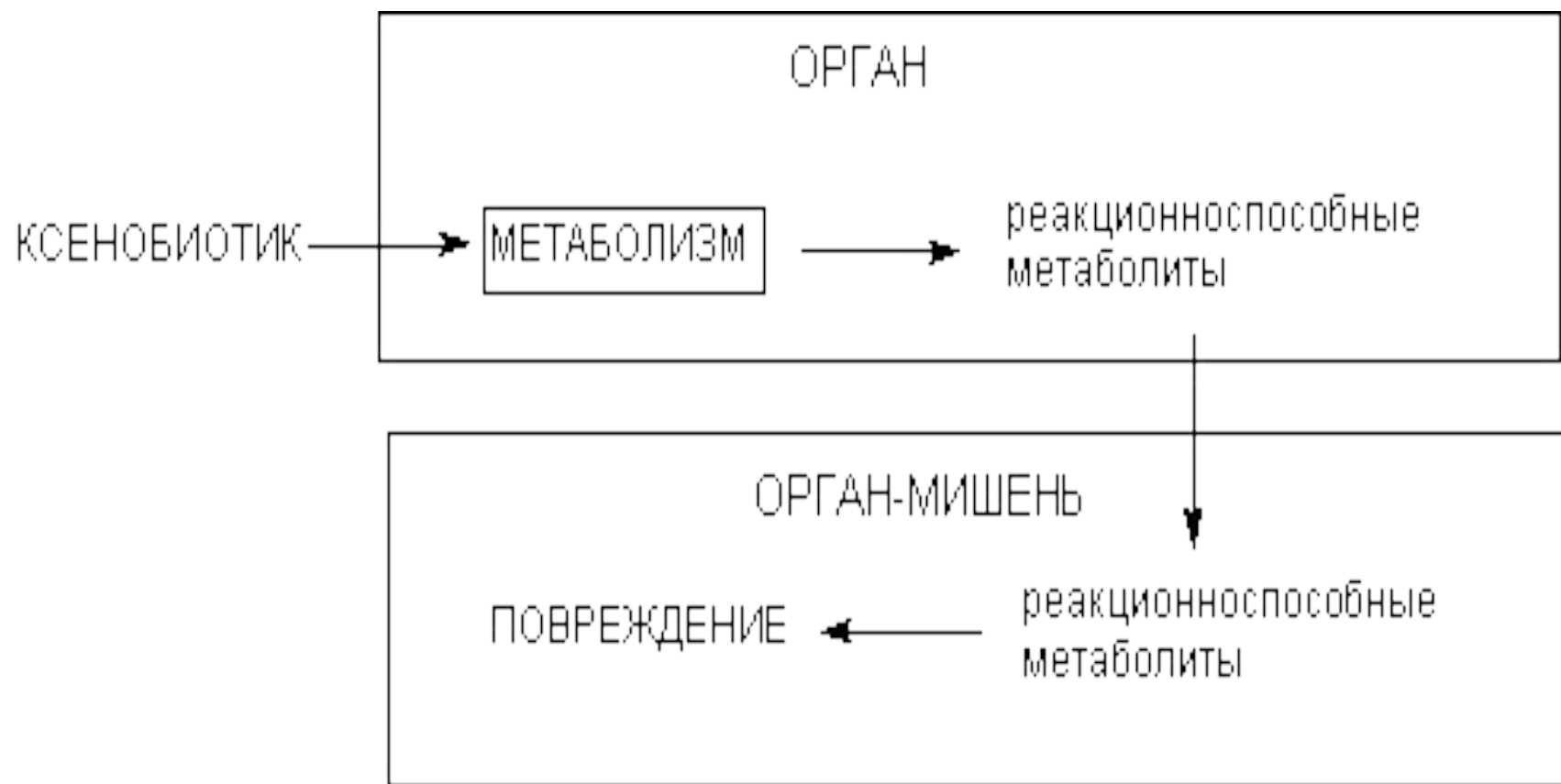
Однако обязательным этапом их метаболизма является превращение в других органах, например кишечнике и т.д. Орган-мишень содержит ферменты, отсутствующие в печени, например, ферменты катаболизма конъюгатов глутатиона (почки), пероксидазы (почки, лейкоциты, костный мозг), некоторые подтипы цитохромР-450. Первичные метаболиты - химически инертные вещества, вторичные - обладают высокой реакционной способностью, достаточной для того, что бы вызывать повреждение органа в котором они образуются.



**Модель N2**

**Модель N3.** Орган-мишень может вообще не участвовать в процессе биоактивации токсиканта, но обладает при этом высокой чувствительностью к образующемуся в других органах метаболиту. Эта модель приложима к химическим соединениям, вызывающим повреждение органов и тканей либо вообще не участвующих, либо участвующих в минимальной степени, в биоактивации ксенобиотиков (многоатомные спирты, алканы, ароматические амины и др).

Органами-мишенями могут быть и периферические нервные стволы, практически не содержащими энзимов метаболизма ксенобиотиков, и легкие, отличающиеся достаточно высокой метаболической активностью, и др. Общим между ними является то, что они не в состоянии метаболизировать конкретное химическое вещество, вызывающее их повреждение. Основой для развития токсического процесса являются: поступление большого количества метаболита с притекающей кровью, активный захват метаболитов, недостаточность механизмов детоксикации, высокая чувствительность клеток органа к метаболиту, недостаточность механизмов репарации повреждений. Установление такого механизма действия токсикантов требует проведения глубоких исследований.



**Модель N3**