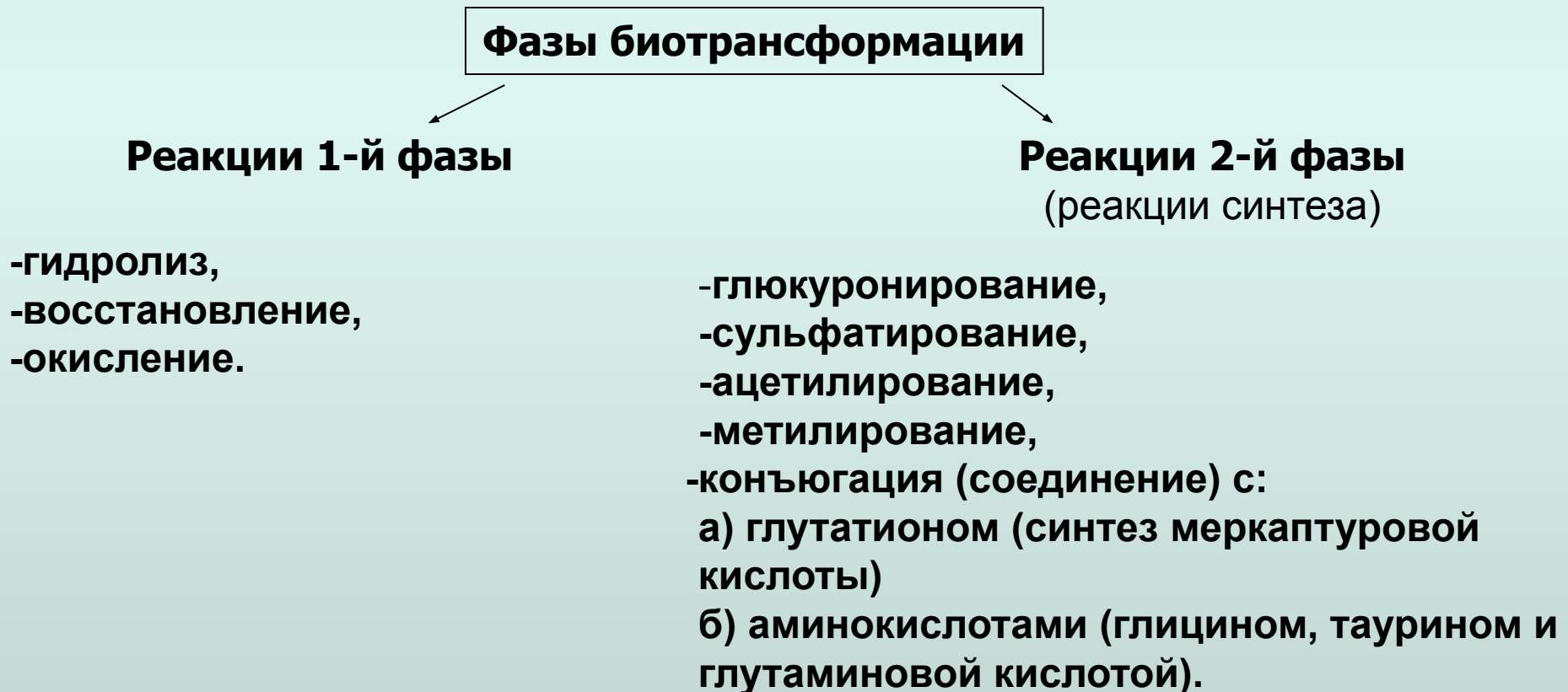


## ЛЕКЦИЯ № 5.

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;

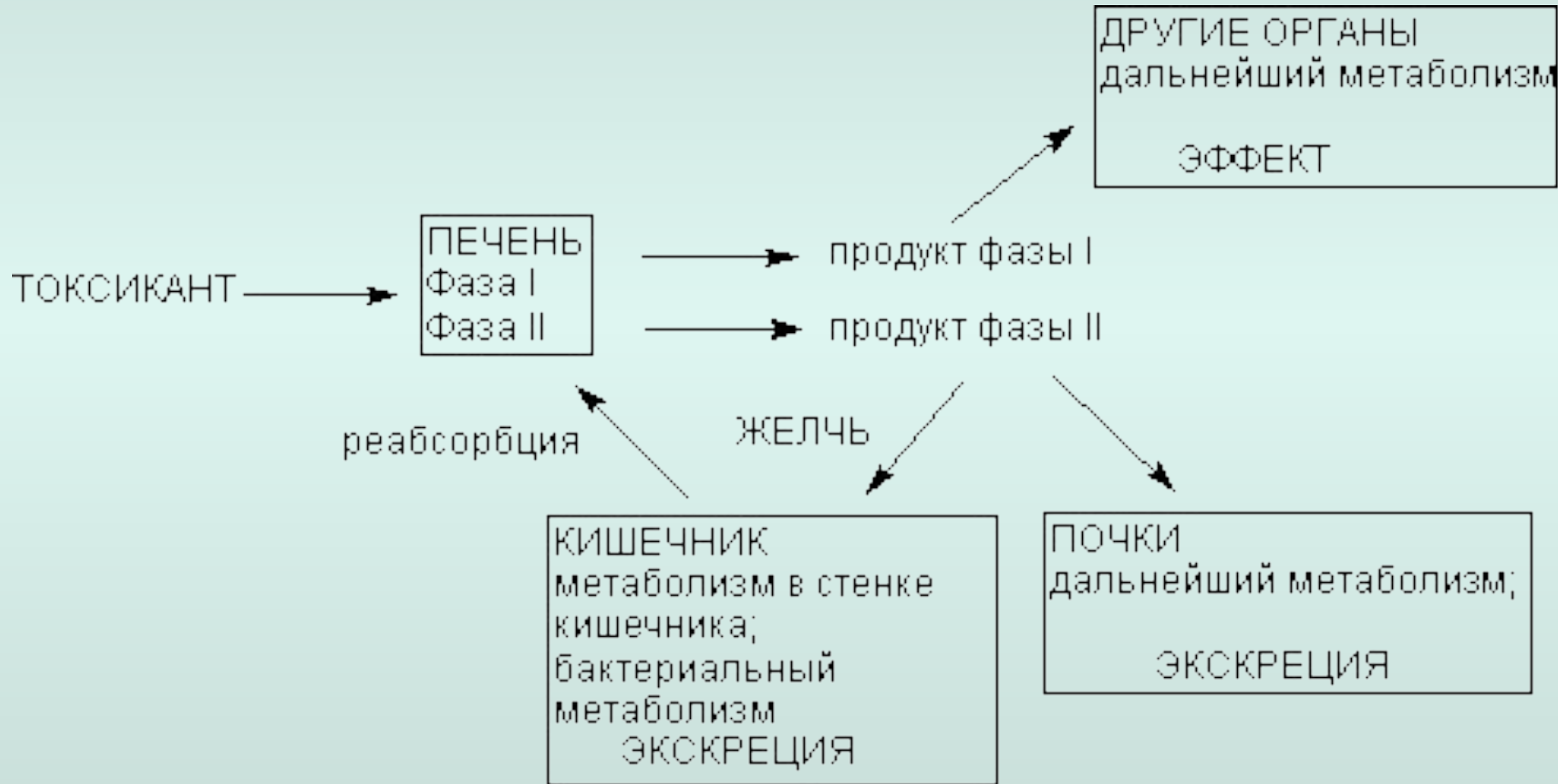
в) метилирование;

г) ацетилирование;

д) пептидная конъюгация.

# Биотрансформация ксенобиотиков осуществляется преимущественно в печени

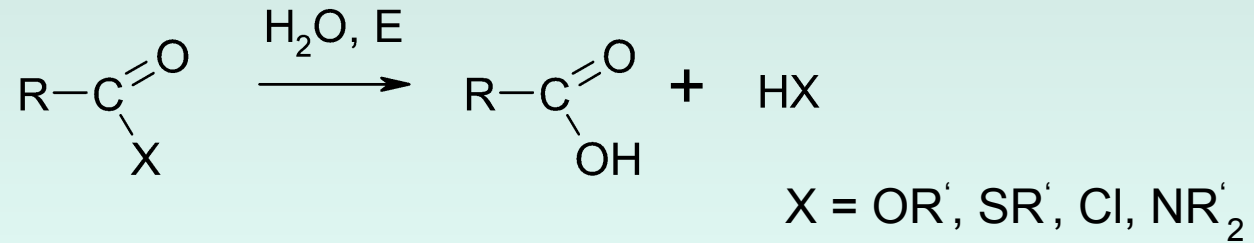
Ферменты биотрансформации ксенобиотиков присутствуют в основном в микросомах и в цитозоле и незначительная часть – в митохондриях, ядре и лизосомах



# 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

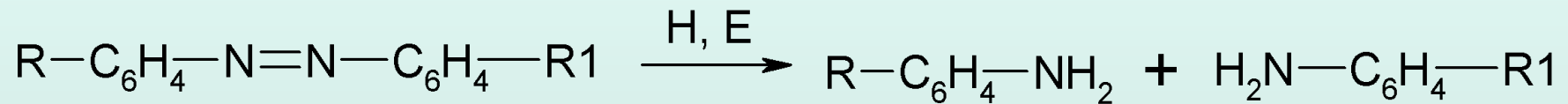
→ присоединение воды к эпоксидам алкенов и оксидам аренов

## 2. Восстановление при биотрансформации

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

**Коферменты** — никотинамидадениндинуклеотид (НАД<sup>+</sup>/НАДН, НАДФ<sup>+</sup>/НАДФН)  
флавинадениндинуклеотид (ФАД/ФАДН<sub>2</sub>).

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

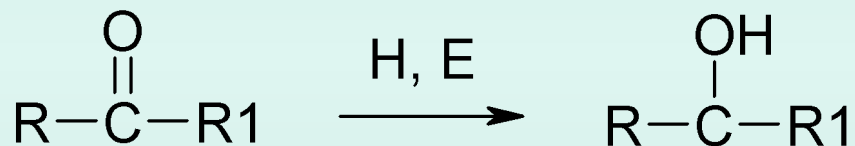
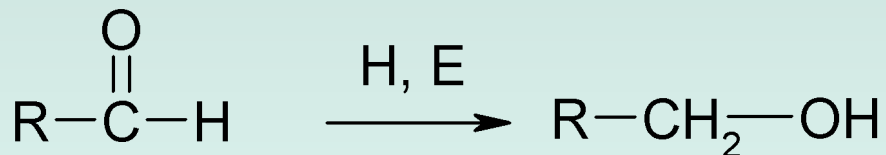


реакция ингибируются кислородом

## Восстановление карбонильных соединений -

алкогольдегидрогеназа

группа ферментов — карбонильные редуктазы

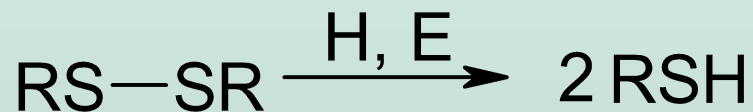


## Восстановление дисульфидов -

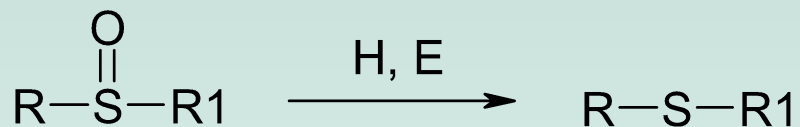
глутатионредуктаза,

глутатион - S-трансфераза

неферментативно

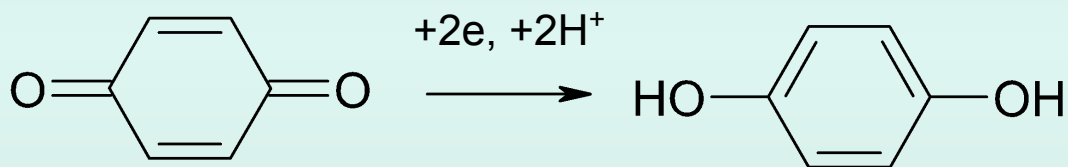


## Восстановление сульфоксидов - цитохром Р450 и НАДФН

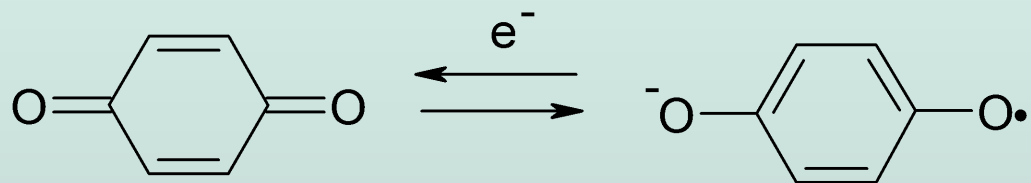


## Восстановление хинонов -

НАДФН-хиноноксидоредуктаза,  
флавопротеины цитозоля в отсутствие кислорода



микросомальная НАДФН-цитохром Р450  
редуктазой



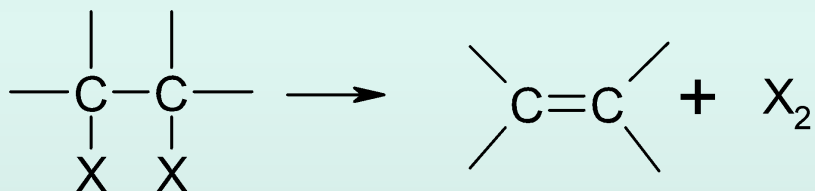
## Дегалогенирование:

### окислительное дегалогенирование

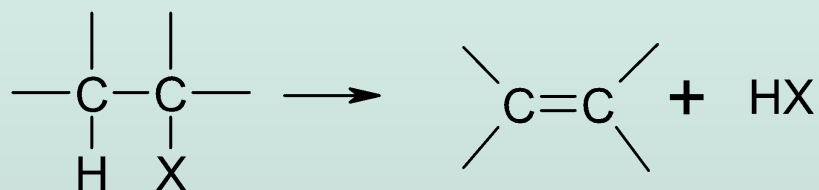


ХЛОРОФОРМ      ФОСГЕН

### двойное дегалогенирование



### дегидрогалогенирование

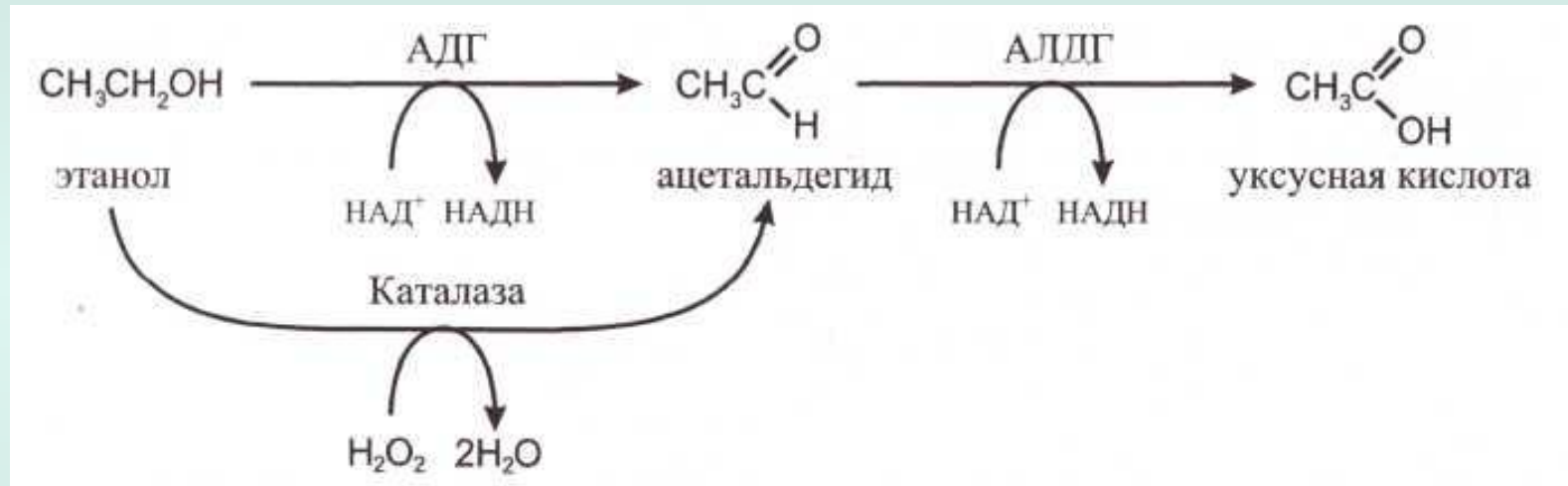




### 3. Окисление при биотрансформации

**Алкогольдегидрогеназа (АДГ) — цитозольный фермент**

**Класс I АДГ-изоферментов ( $\alpha$ -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.

**Альдегид-дегидрогеназа (АЛДГ)** - окисления альдегидов до карбоновых кислот (кофактор НАД<sup>+</sup>).

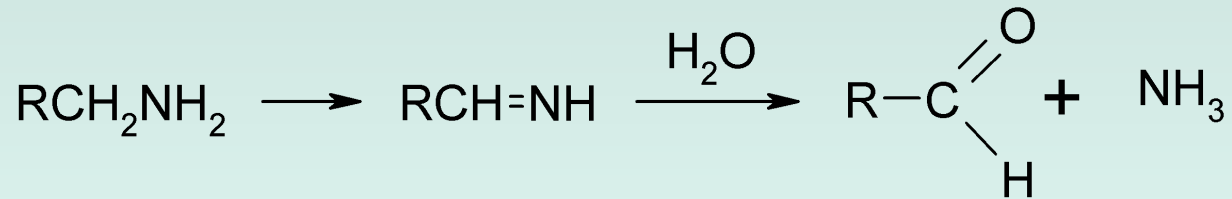
**Дигидродиолдегидрогеназа** - окисление полициклических ароматических углеводов.

**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

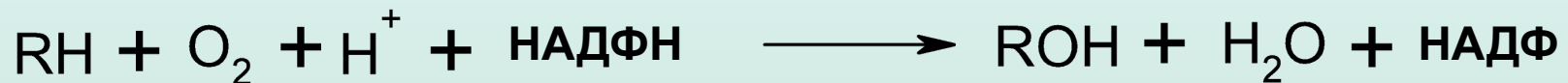
прямой перенос пероксидного кислорода к ксенобиотику  $\text{Tox} \rightarrow \text{ToxO}$

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.



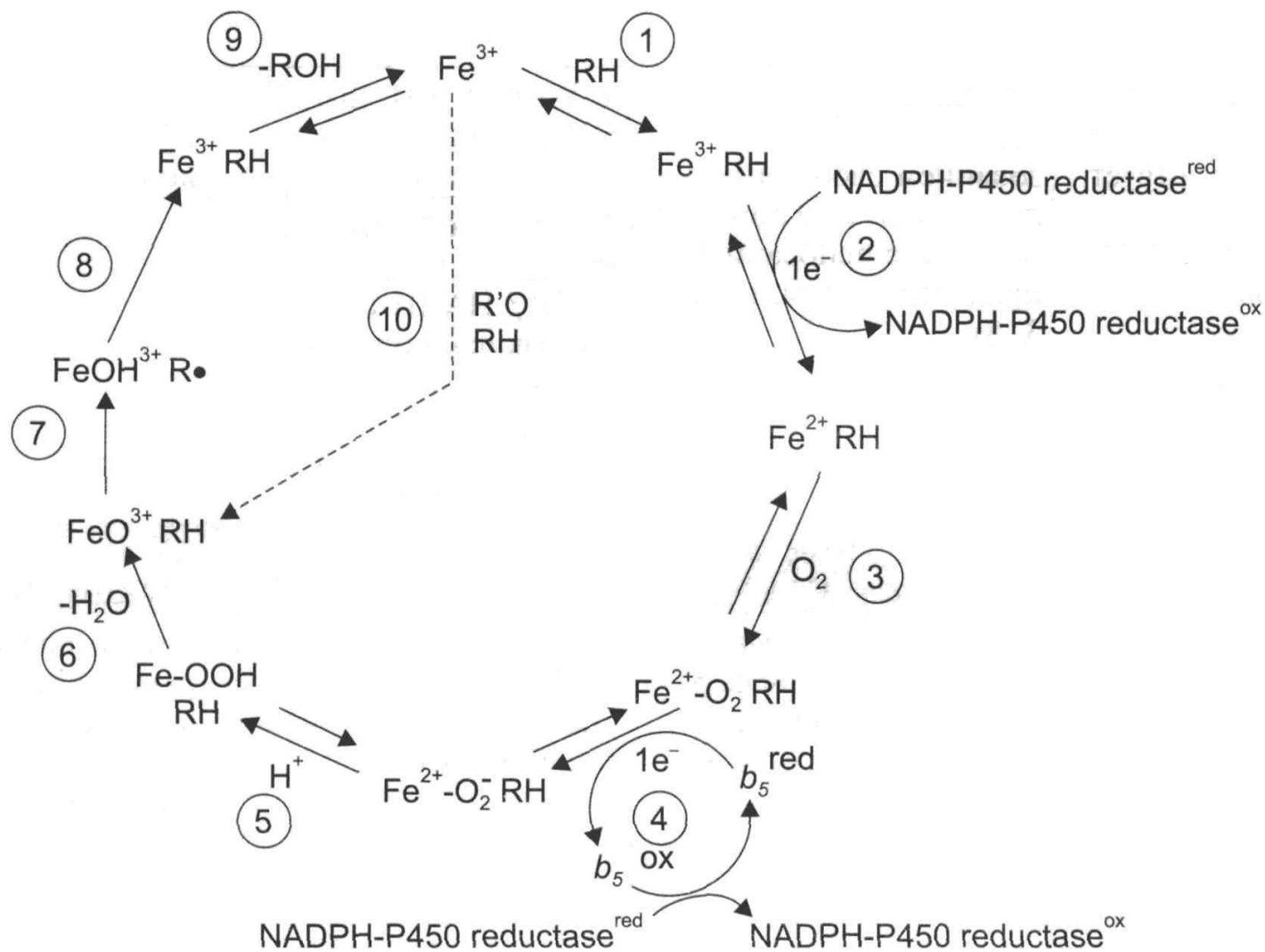
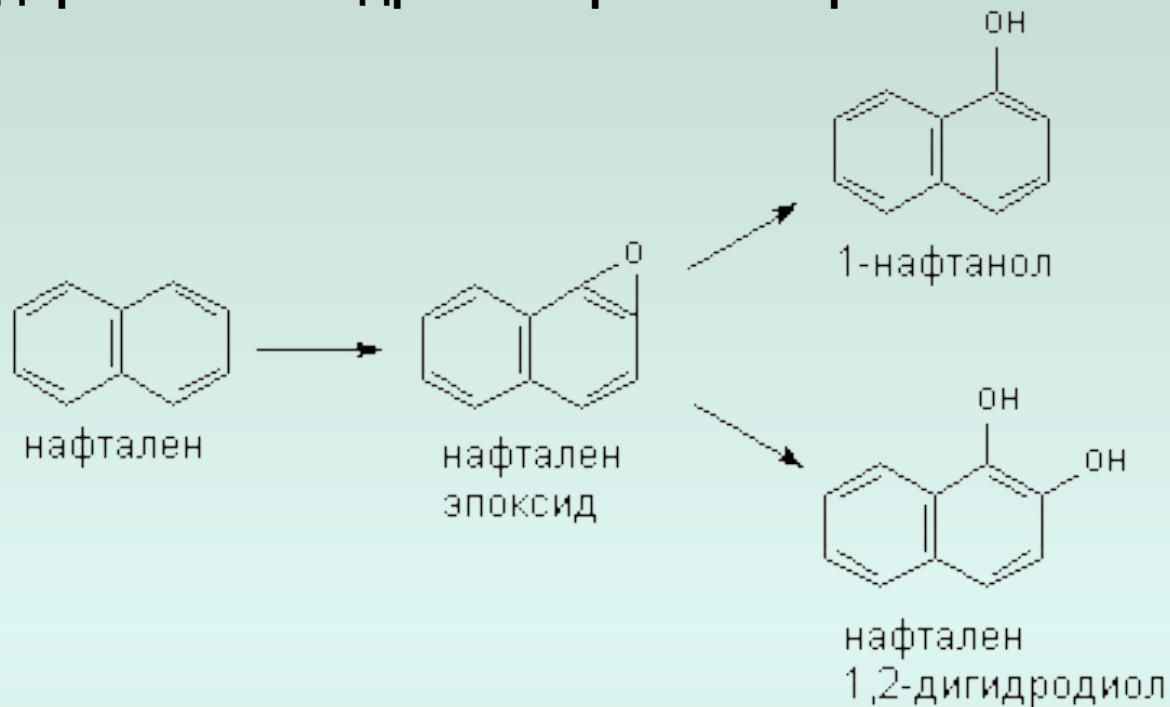
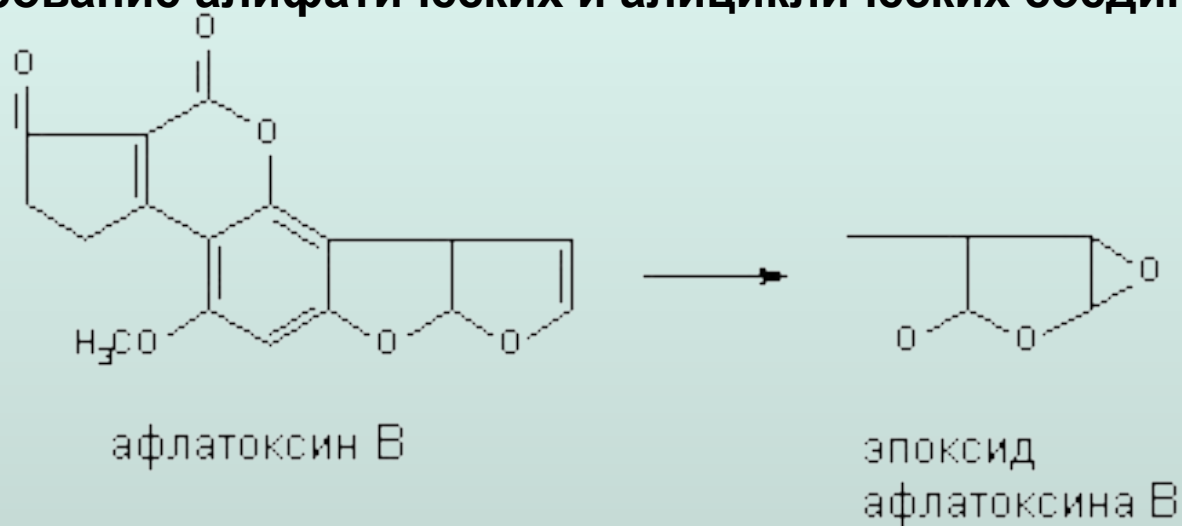


Рисунок. Упрощенная схема превращения субстрата при участии P-450

## Эпоксидование и гидрокселирование ароматических соединений



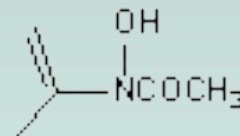
## Эпоксидование алифатических и алициклических соединений



## N-окисление.

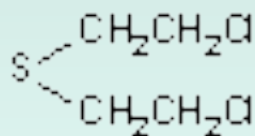


2-ацетаминофлюорен

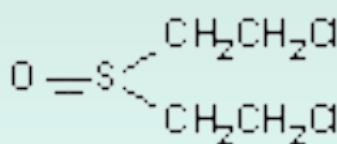


N-гидрокси  
2-ацетаминофлюорен

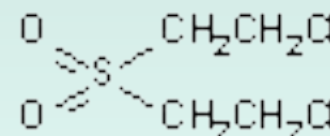
## Окисление тиоэфиров.



иприт

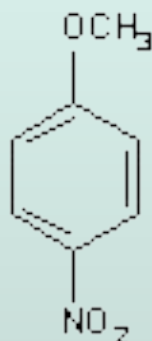


сульфоксид иприта

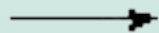
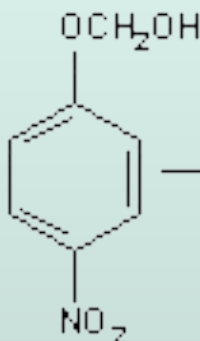


сульфон иприта

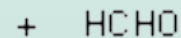
## Окислительное деалкилирование



p-нитроанизол



p-нитрофенол



## Ферментативные реакции 2-й фазы биотрансформации

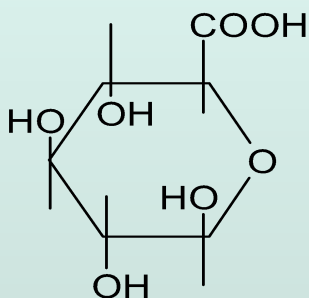
**Фаза II метаболизма** - этап биологической конъюгации промежуточных продуктов метаболизма с эндогенными молекулами, такими как глутатион, глюкуроновая кислота, сульфат и т.д.

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

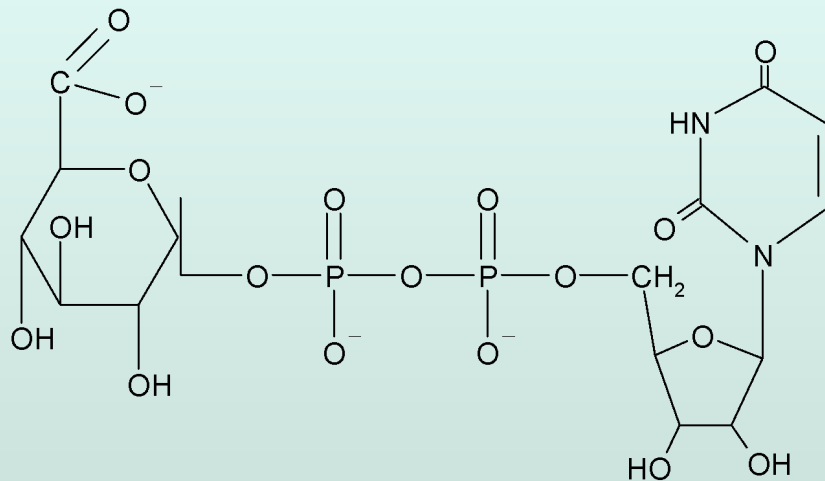
**Конъюгация (соединение)** с аминокислотами или глутатионом проходит с участием активированных молекул ксенобиотиков.

Большинство ферментов 2-й фазы биотрансформации локализованы в цитозоле.

### 1. Глюкуронирование



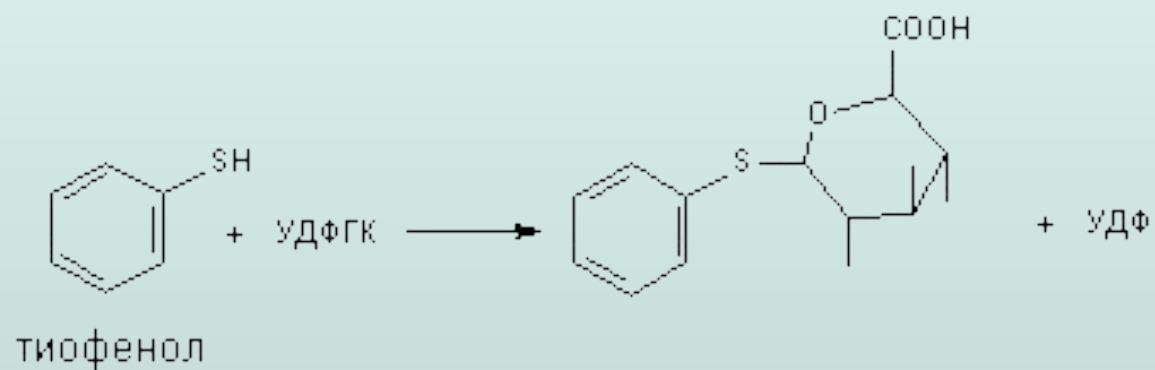
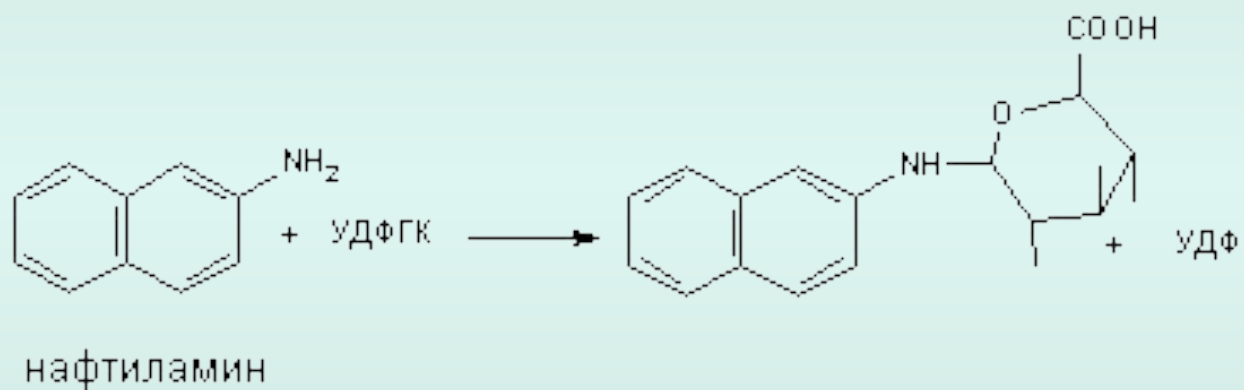
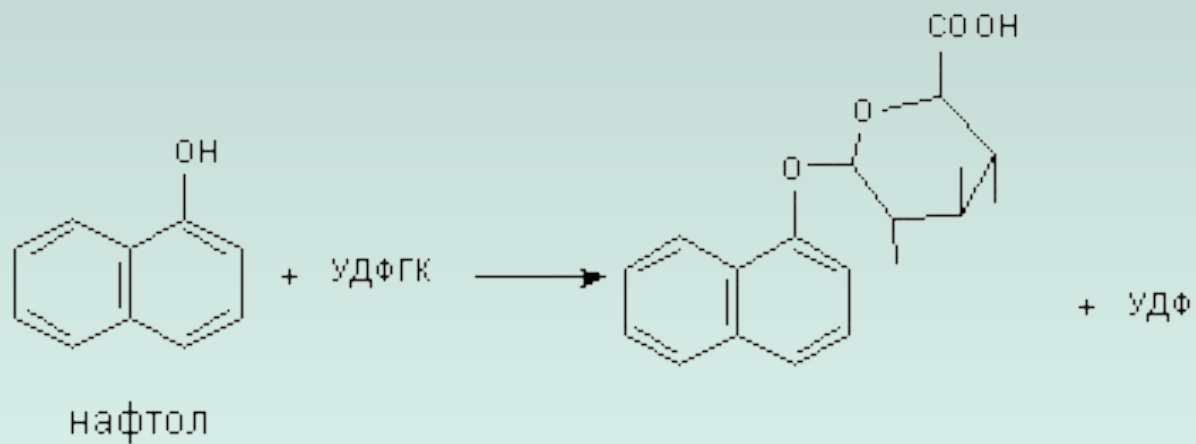
глюкуроновая кислота



Уридин-5'-дифосфо- $\alpha$ -D-глюкуроновая кислота

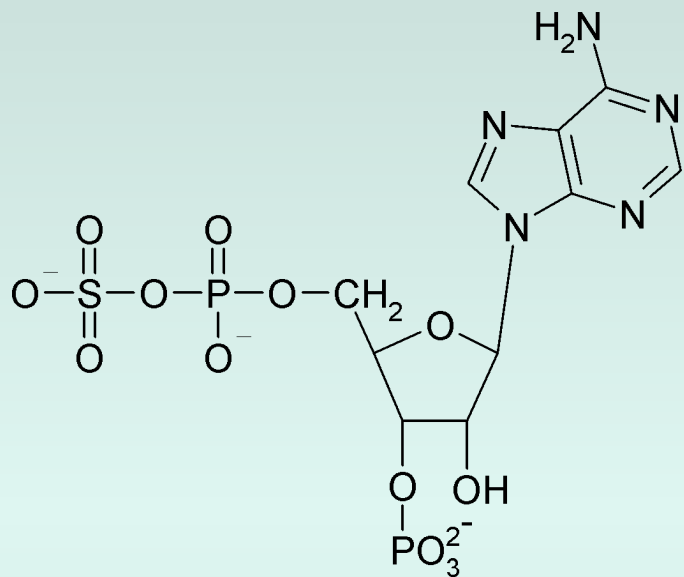
Фермент- УДФ-глюкуронозилтрансфераза



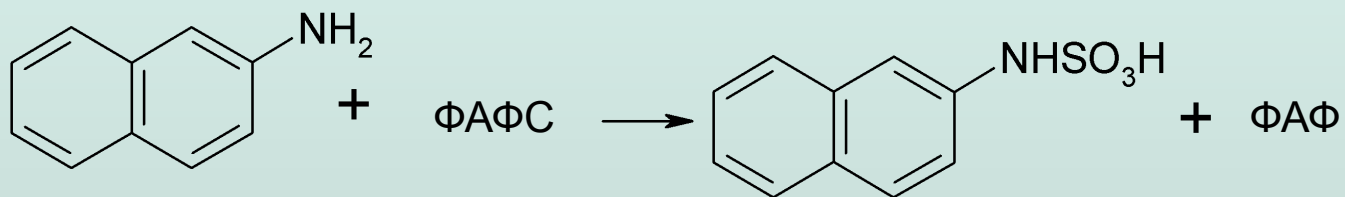


## 2. Сульфатирование

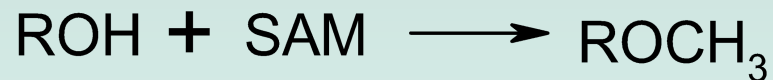
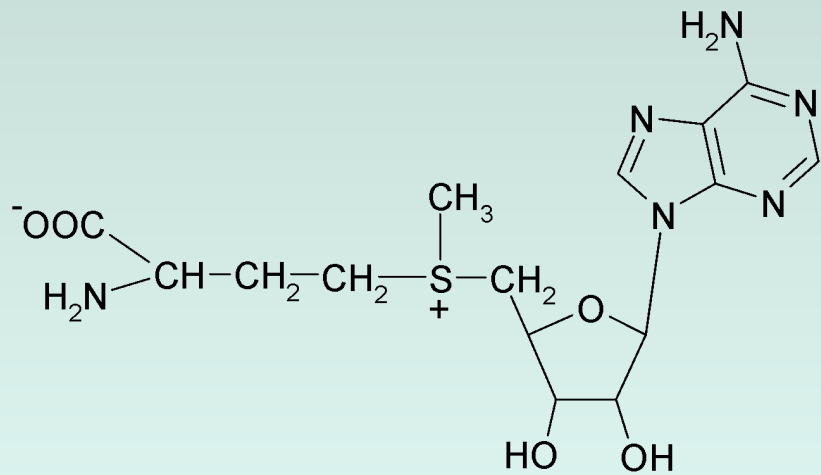
## Фермент - сульфотрансфераза



3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат

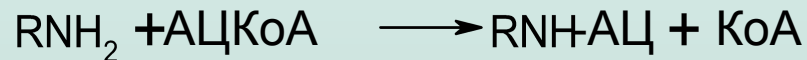


### 3. Метилирование



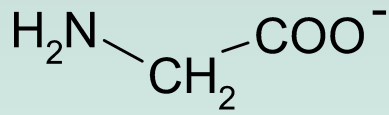
**S-аденозилметионин**

### 4. Ацетилирование

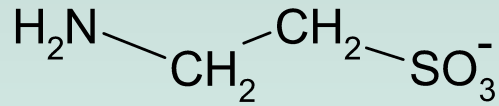


**Ацетил коэнзим А**

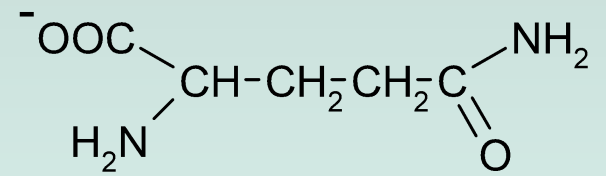
## 5. Конъюгация с аминокислотами



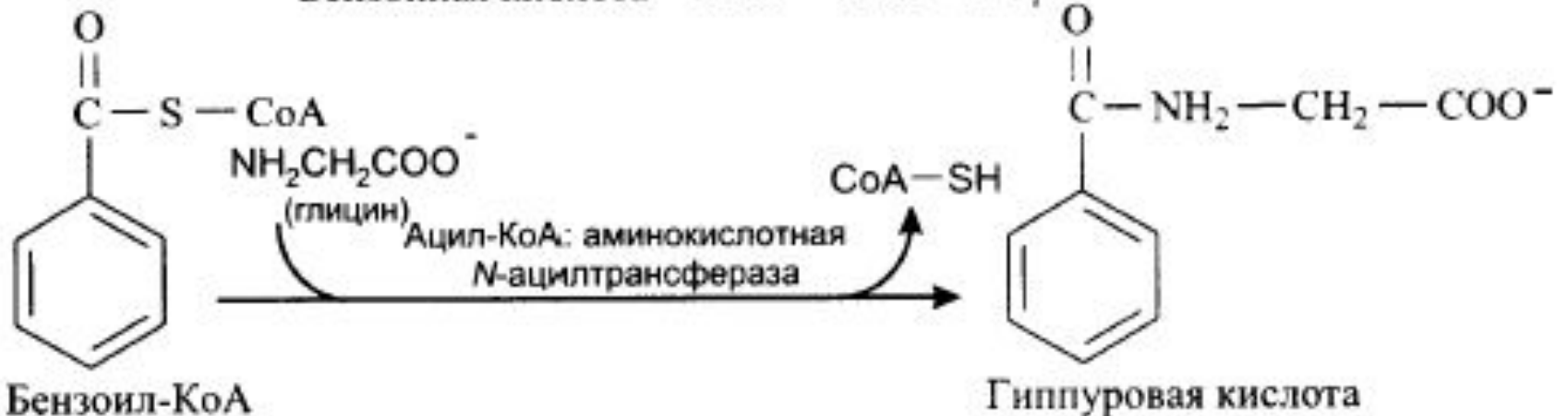
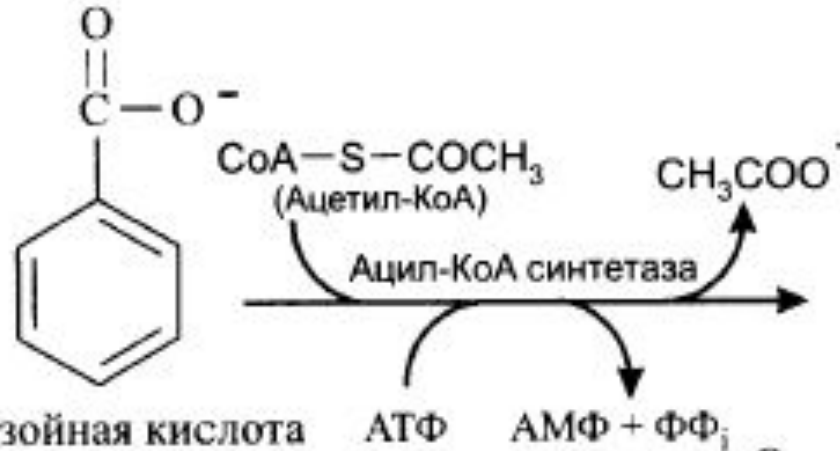
глицин



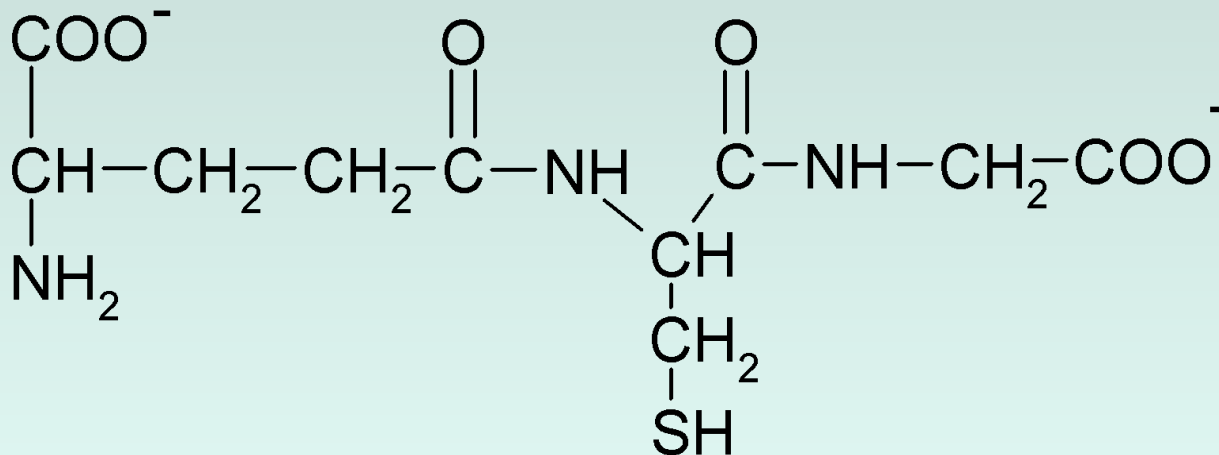
таурин



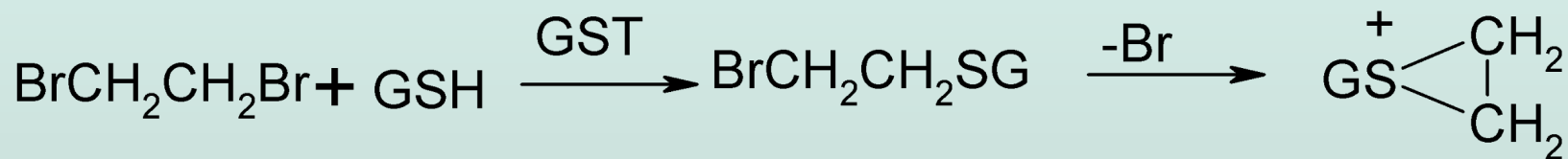
глутамин

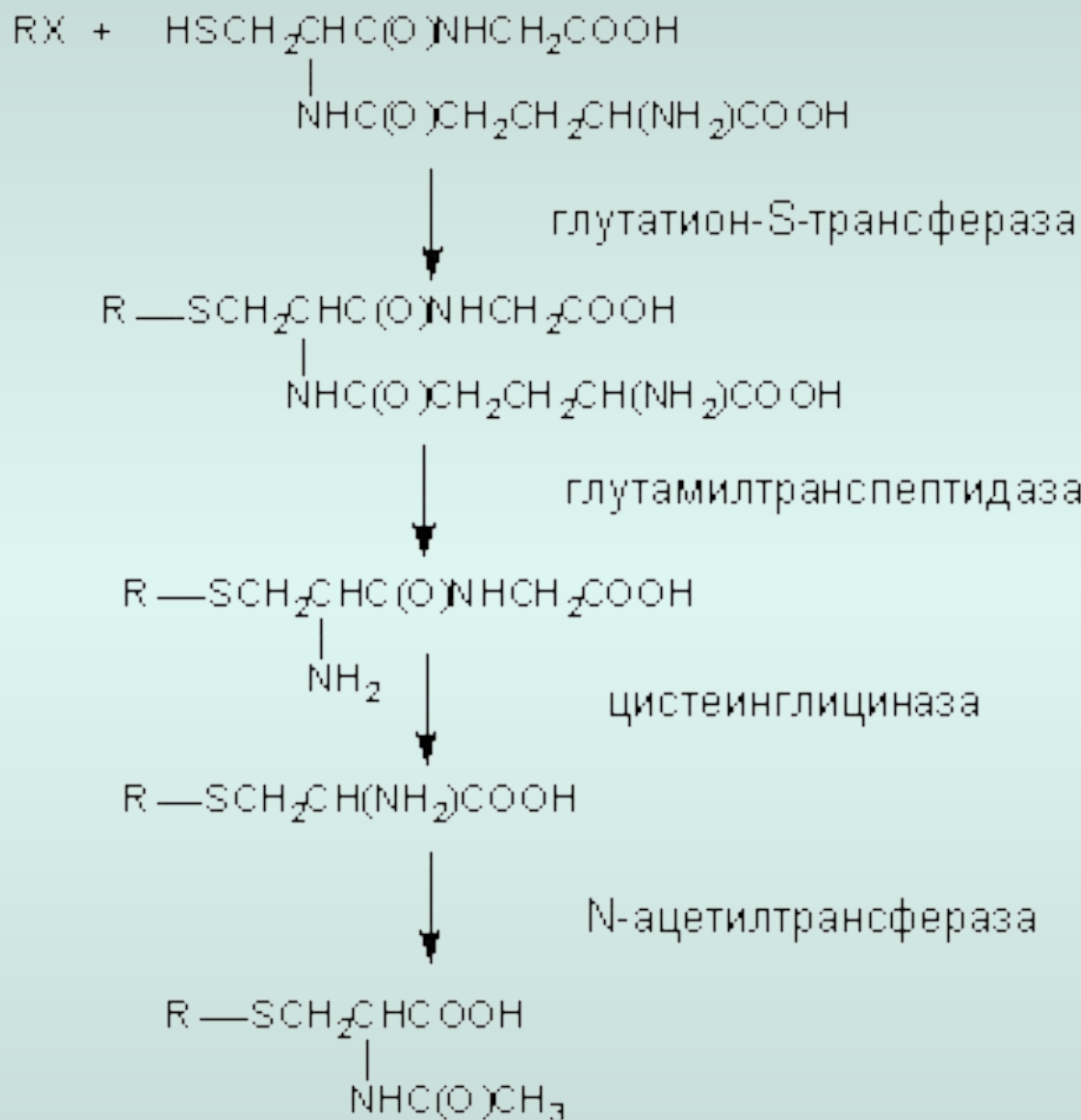


## 6. Конъюгация с глутатионом



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**