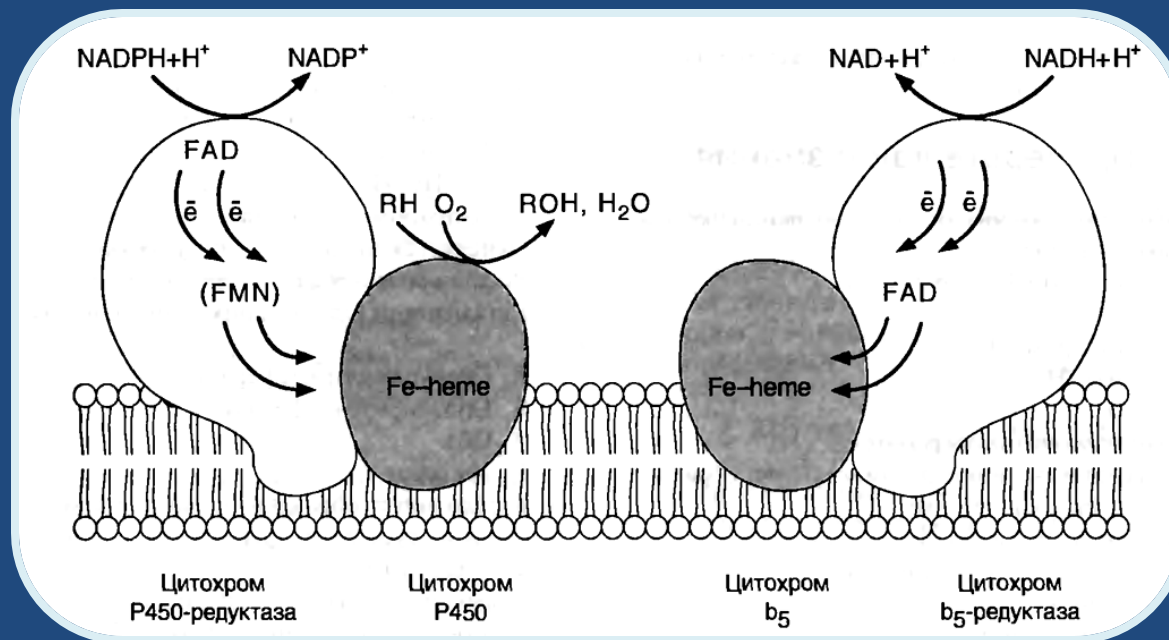
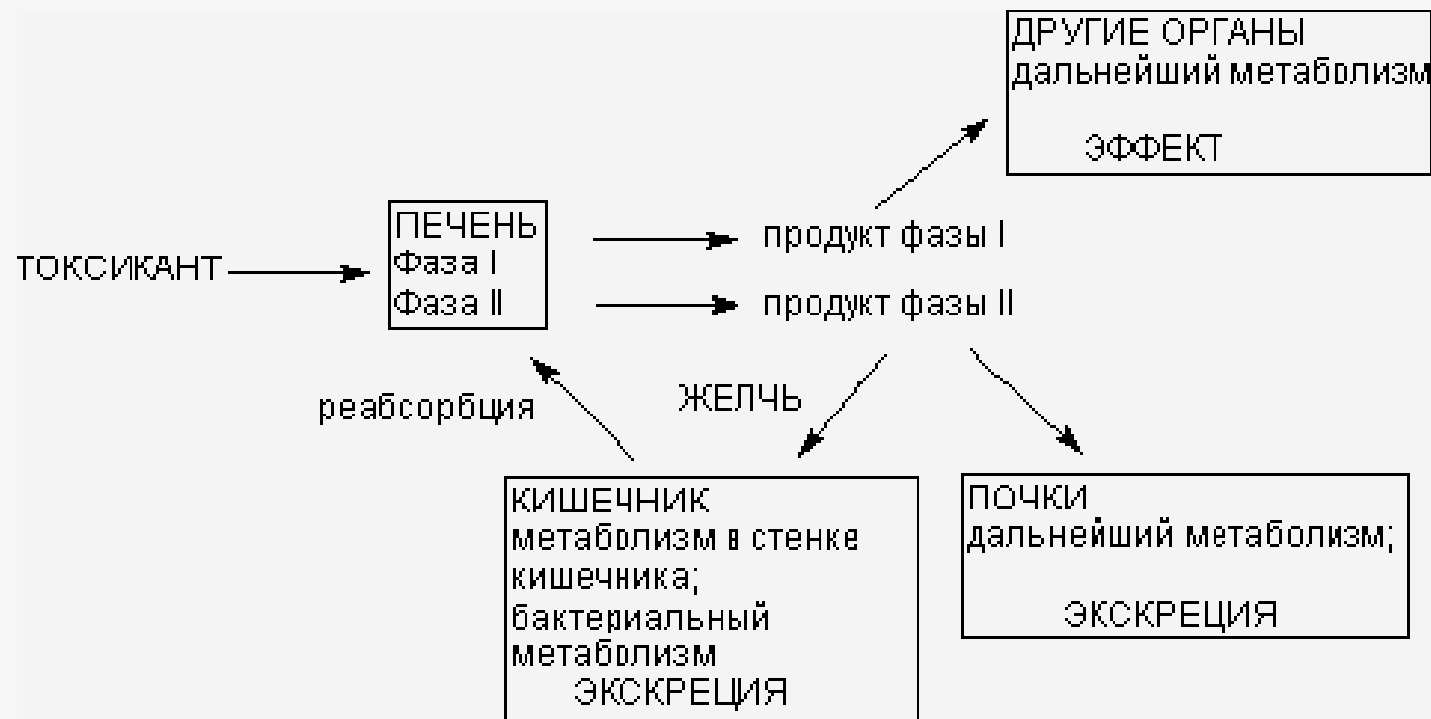


БИОХИМИЧЕСКАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ ВЕЩЕСТВ (лекция 2)



Биотрансформация чужеродных соединений происходит во всех биосистемах (органоид, клетка, ткань, орган, организм, надорганизменные биосистемы – биогеоценозы, биосфера).
Основным органом метаболизма ксенобиотиков в организме животных является печень.

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)]; B --- D["-гидролиз, -восстановление, -окисление."]; C --- E["-глюкуронирование, -сульфатирование, -ацетилирование, -метилирование, -конъюгация (соединение) с: а) глутатионом (синтез меркаптуровой кислоты) б) аминокислотами (глицином, таурином и глутаминовой кислотой)."]
```

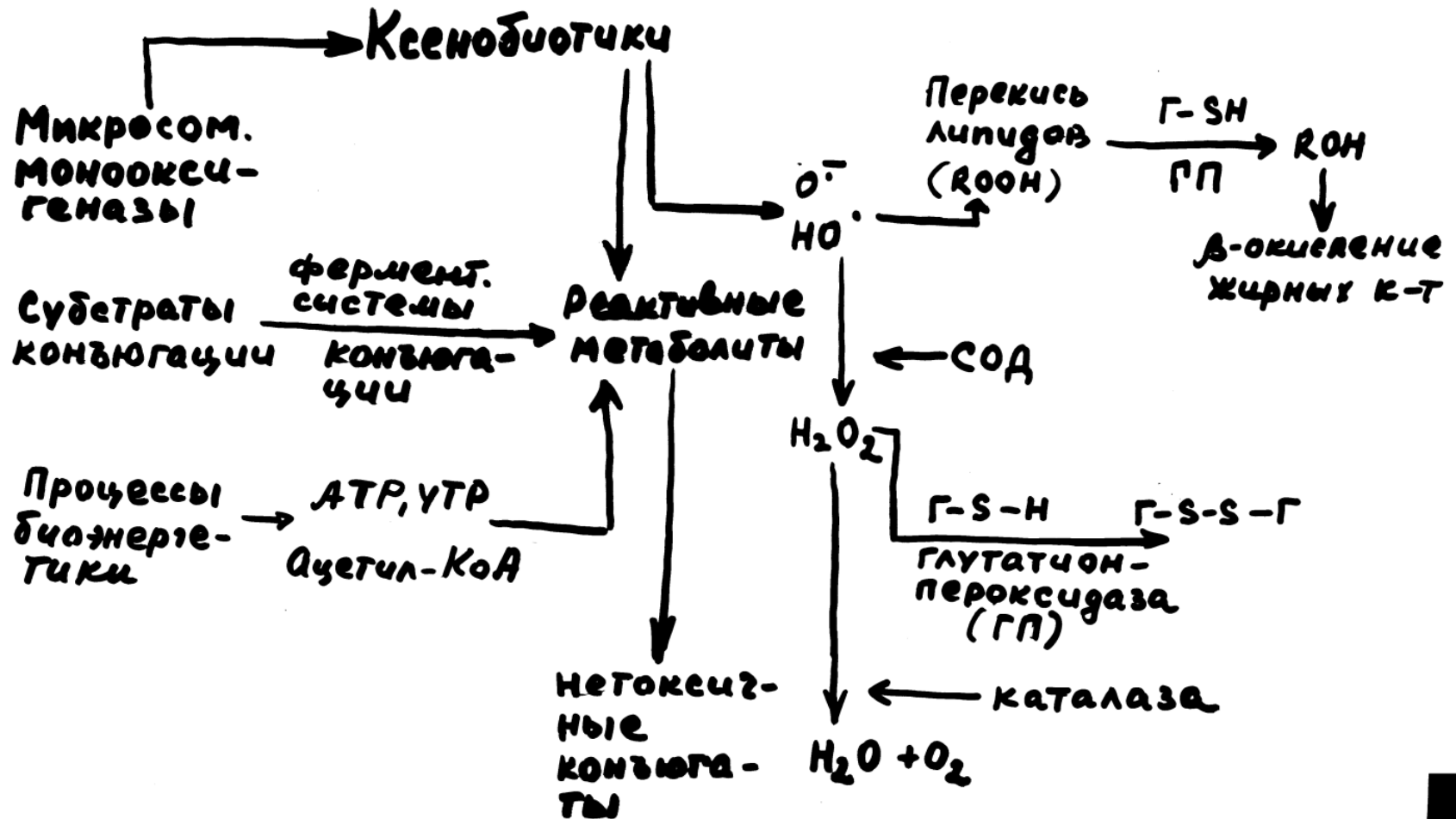
Реакции 1-й фазы

-гидролиз,
-восстановление,
-окисление.

Реакции 2-й фазы (реакции синтеза)

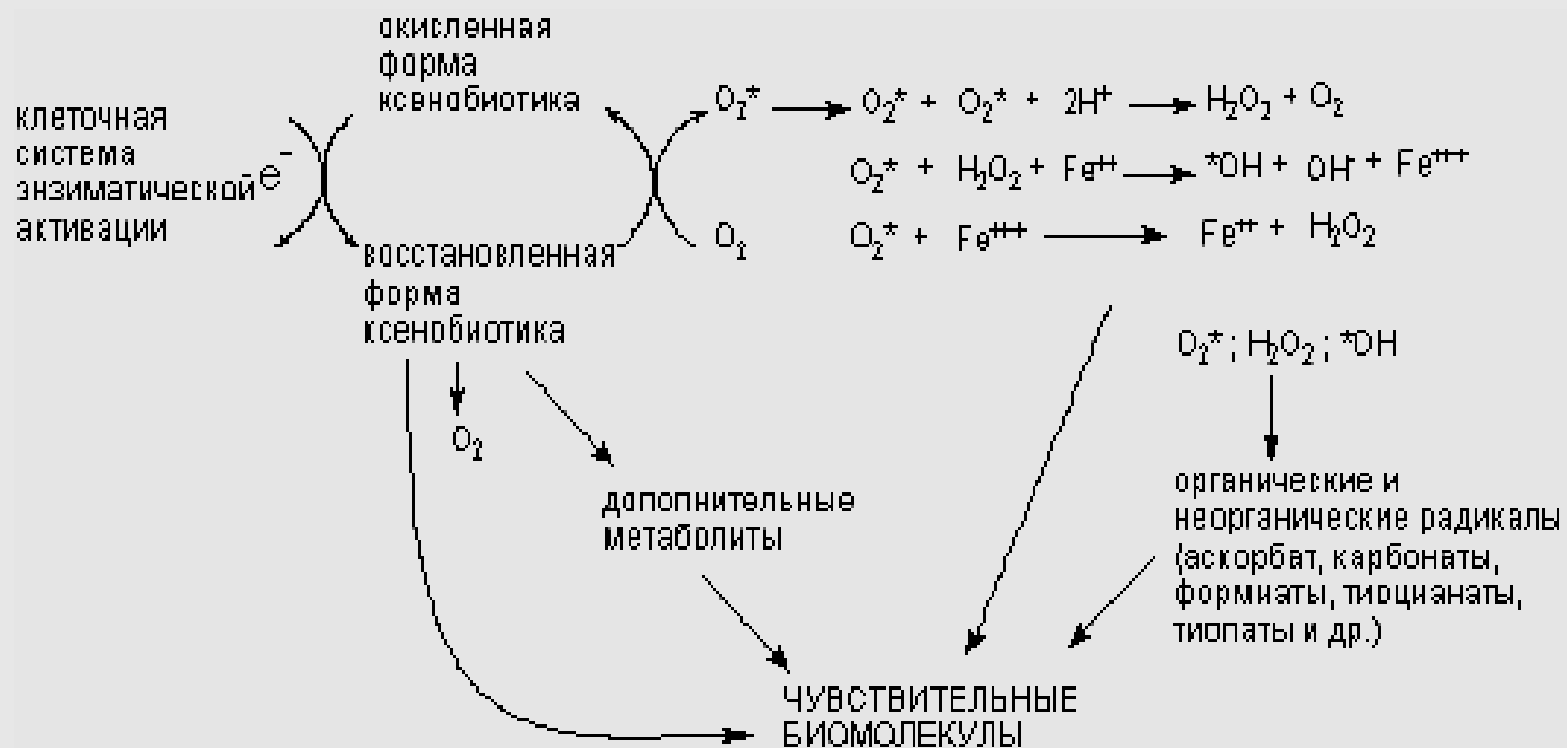
-глюкуронирование,
-сульфатирование,
-ацетилирование,
-метилирование,
-конъюгация (соединение) с:
а) глутатионом (синтез меркаптуровой кислоты)
б) аминокислотами (глицином, таурином и глутаминовой кислотой).

СИСТЕМА ОБЕЗВРЕЖИВАНИЯ ЛИПОФИЛЬНЫХ КСЕНОБИОТИКОВ



Окислительно-восстановительный цикл трансформации ксенобиотиков, сопровождающийся активацией свободнорадикальных процессов в клетке:

O_2^* – супероксидный анион; *OH – гидроксильный радикал



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:

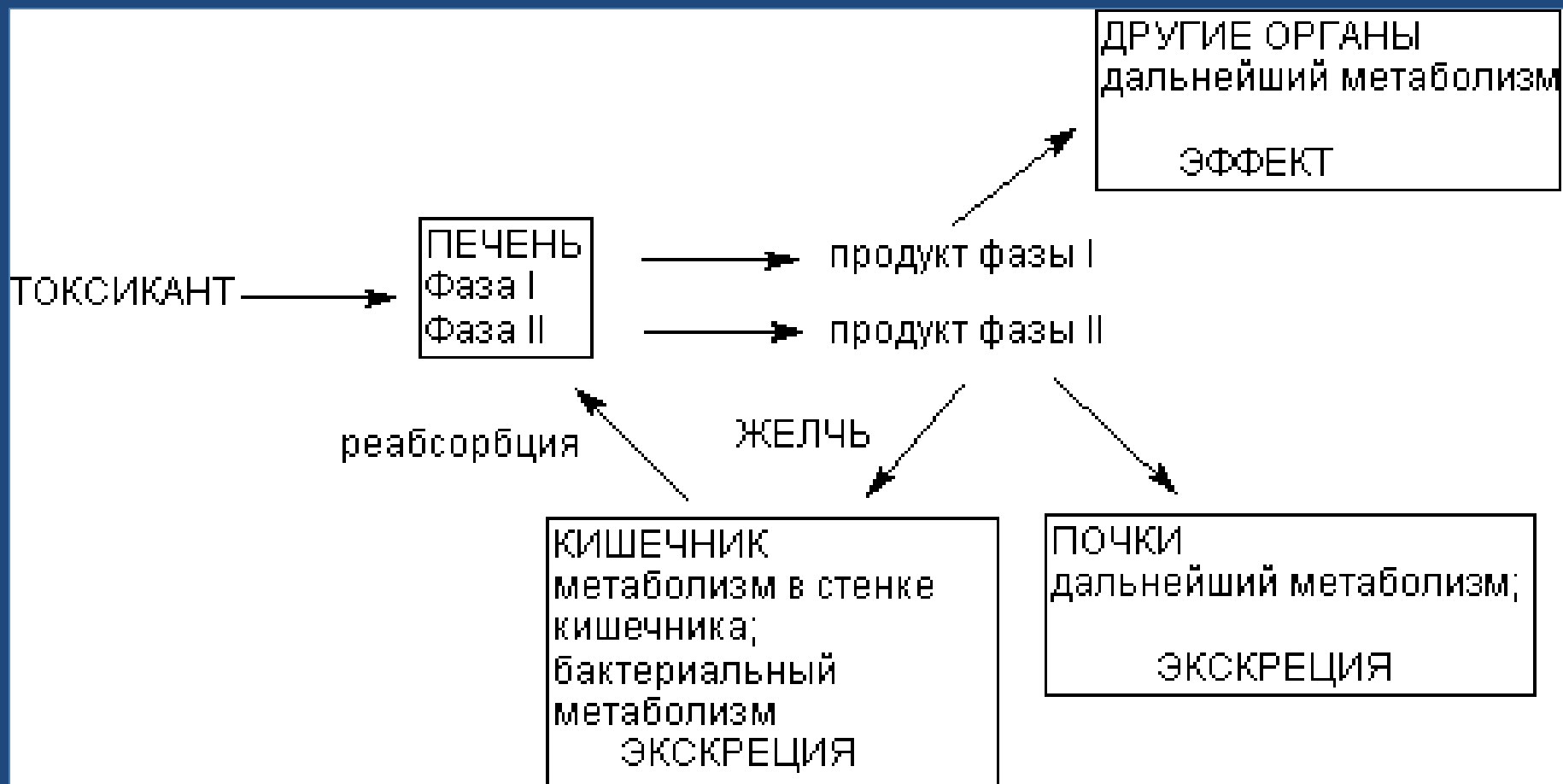
- а) восстановление нитросоединений, азотсоединений микросомальными ферментами;
- б) микросомальное восстановительное галогенирование;
- в) немикросомальное восстановление.

3. Гидролиз с участием микросомальных и немикросомальных ферментов.

4. Синтез (реакции конъюгации):

- а) образование конъюгатов с глюкуроновой кислотой;
- б) образование сложных эфиров с серной и фосфорной кислотами;
- в) метилирование;
- г) ацетилирование;
- д) пептидная конъюгация.

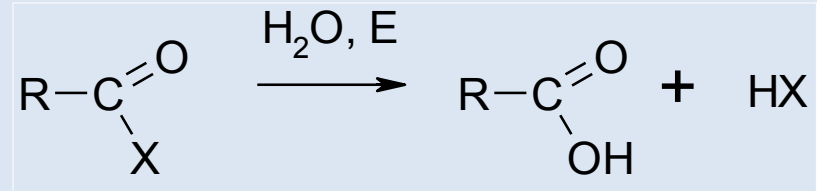
Ферменты биотрансформации ксенобиотиков присутствуют в основном в микросомах и в цитозоле и незначительная часть – в митохондриях, ядре и лизосомах



Ферментативные реакции 1-й фазы биотрансформации

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



карбоксилэстераза,
ацетилхолинэстераза
псевдохлинэстераза

эфиры карбоновых кислот, амидов и тиоэфиров

параоксаназа

эфиры фосфорной кислоты

пептидазы

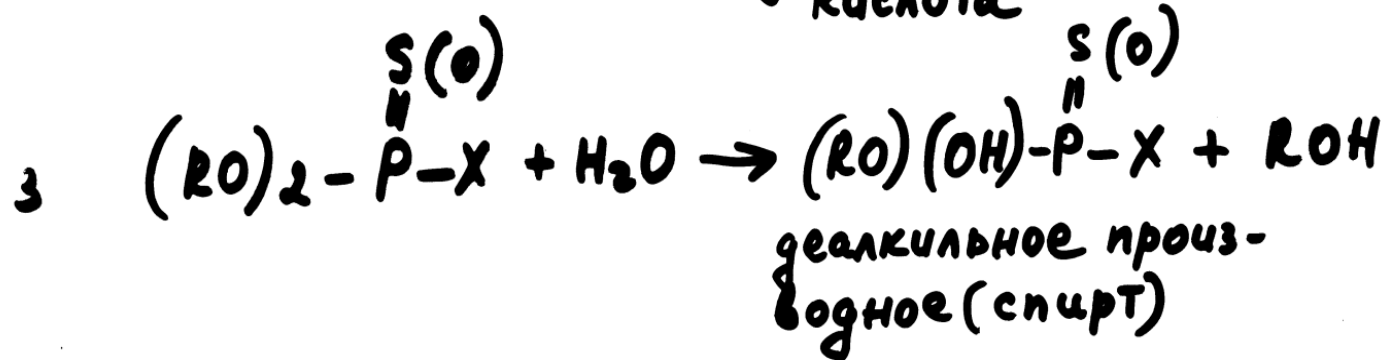
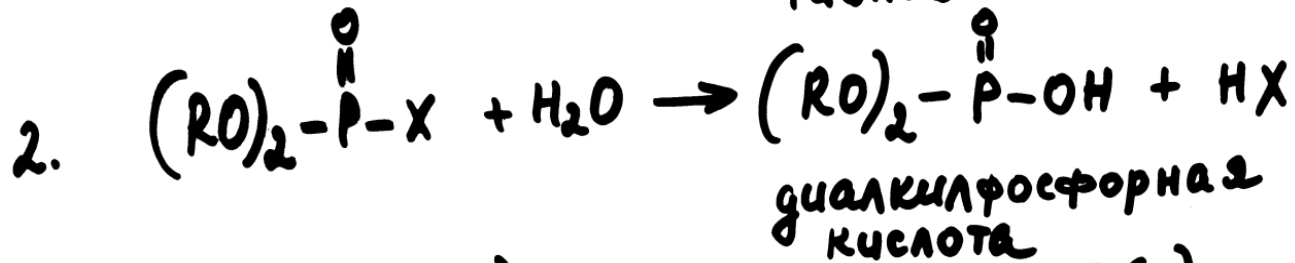
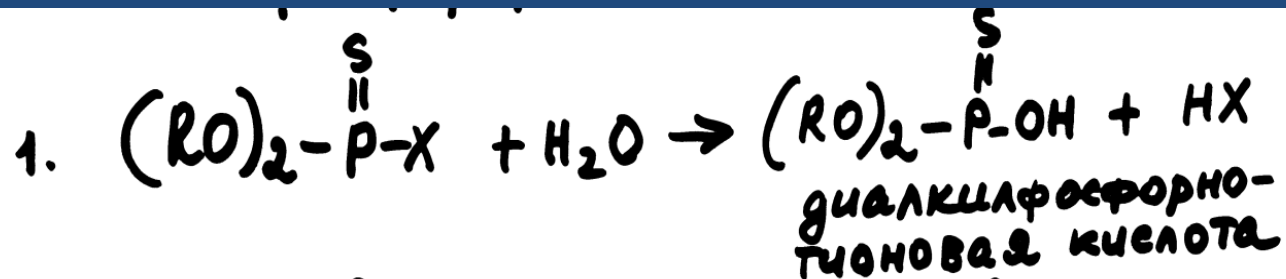
амидная связь между аминокислотами в пептидах, рекомбинантных пептидных гормонах, факторах роста, цитокинах, растворимых рецепторах и моноклональных антителах.

эпоксидная гидролаза

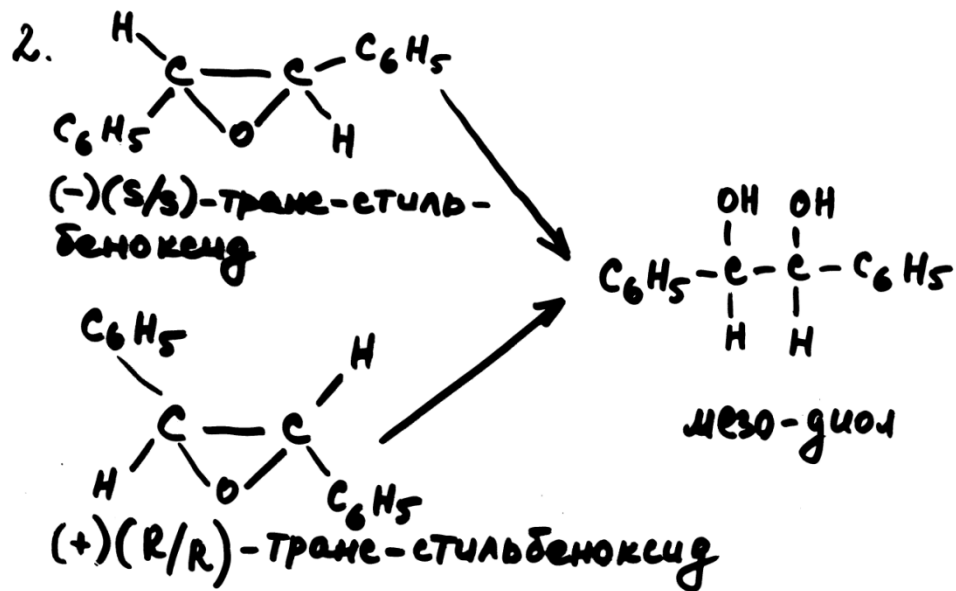
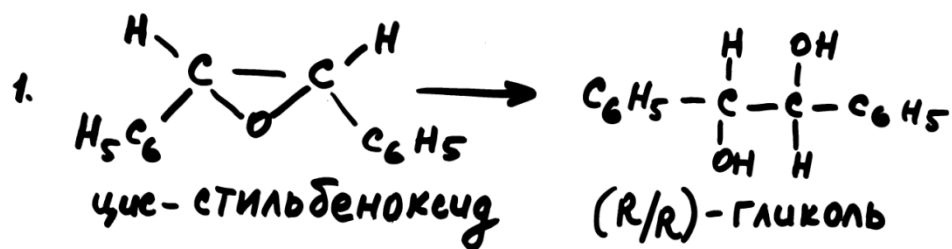
присоединение воды к эпоксидам алкенов и оксидам аренов

Пример. Фосфорорганические вещества гидролизуются с помощью алк- и арилэстераз, атакующих эфирные связи или действующих на ангидриды кислот.

3 типа превращений:



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



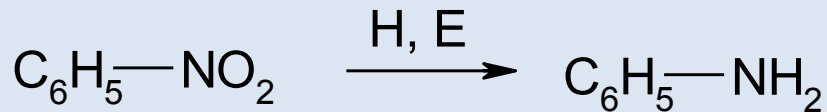
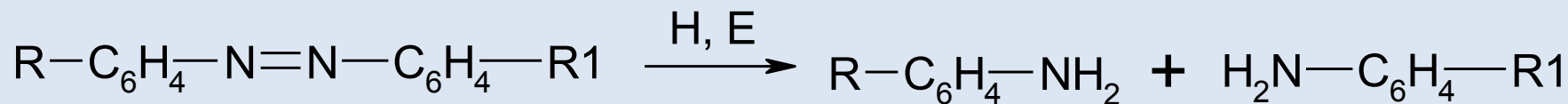
2. Реакции восстановления.

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

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

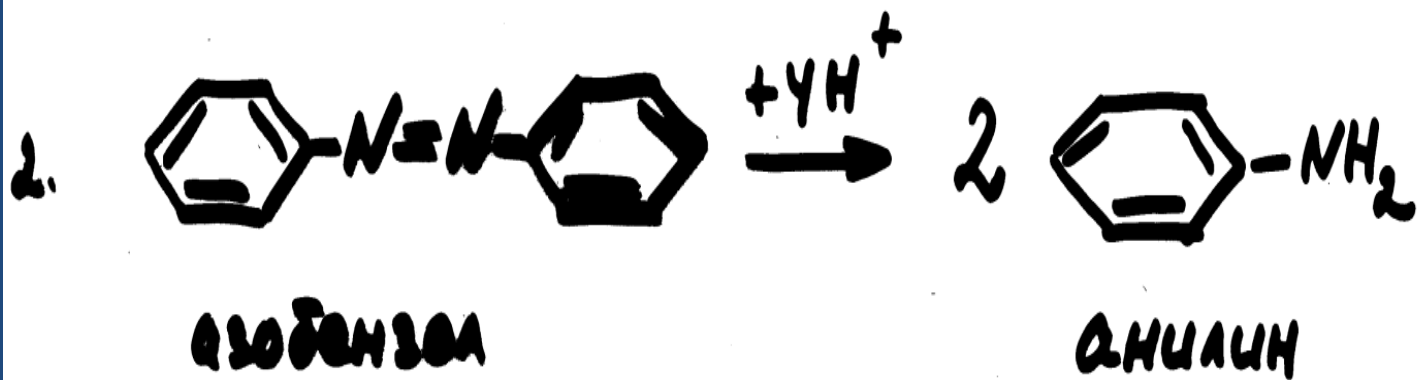
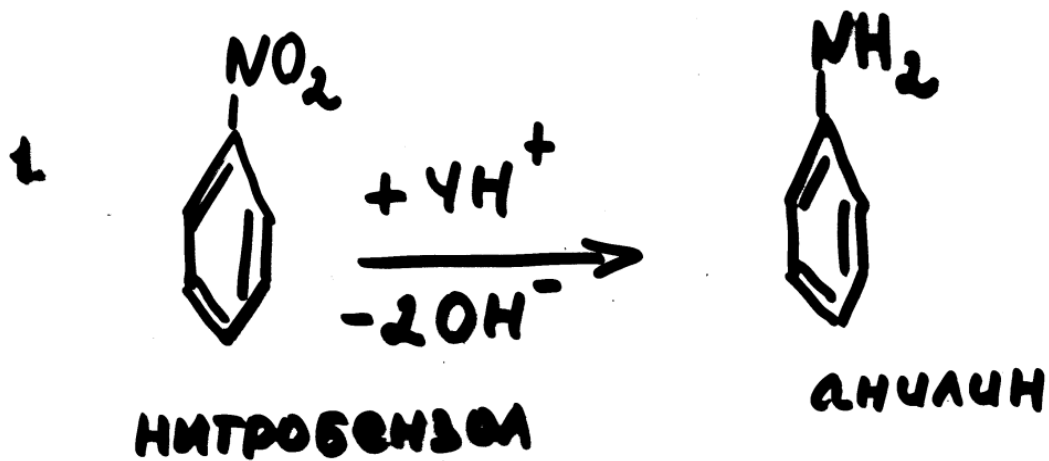
Восстановление азо- и нитросоединений - цитохром Р450

НАДФН-хинон оксидоредуктазы



Реакции ингибируются кислородом

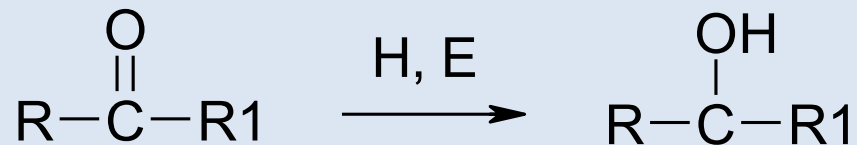
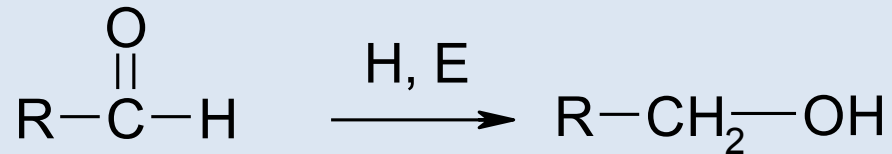
Пример.



Восстановление карбонильных соединений

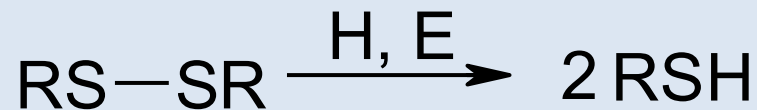
алкогольдегидрогеназа

группа ферментов — карбонильные редуктазы

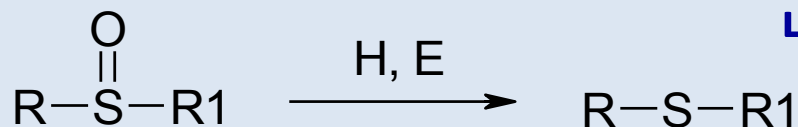


**Восстановление
дисульфидов -**

глутатионредуктаза,
глутатион - S-трансфераза
неферментативно

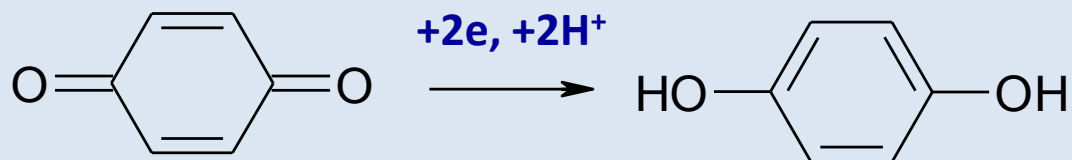


Восстановление сульфоксидов –



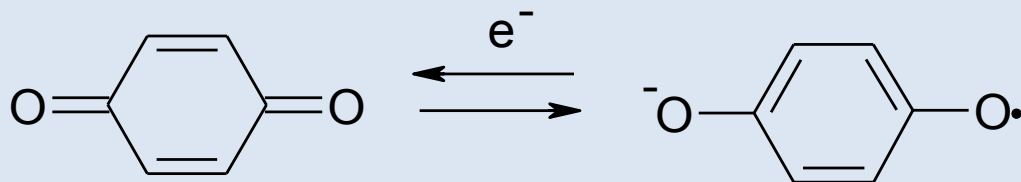
цитохром P450 и НАДФН

Восстановление хинонов -



НАДФН-хиноноксидоредуктаза,
флавопротеины цитозоля в отсутствие кислорода

микросомальная НАДФН-цитохром P450 редуктаза



Дегалогенирование:

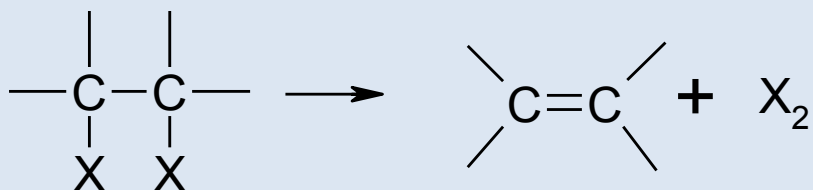
окислительное дегалогенирование



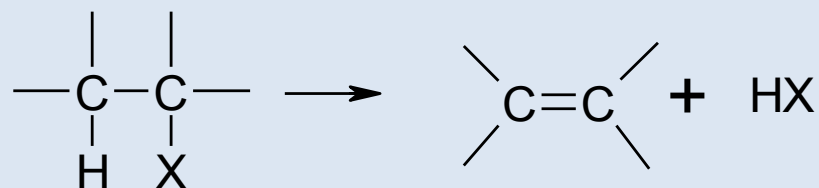
ХЛОРОФОРМ

ФОСГЕН

двойное дегалогенирование



дегидрогалогенирование



3. Реакции окисления.

Альдегиддегидрогеназы (АлДГ) - окисление альдегидов до карбоновых кислот (кофактор НАД⁺).

Дигидродиолдегидрогеназы - окисление полициклических ароматических углеводов.

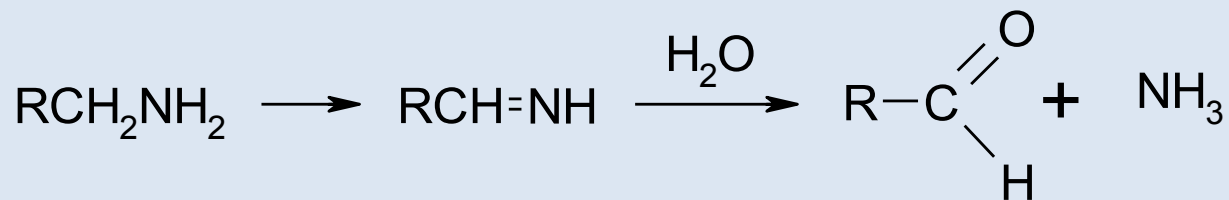
Молибденовые гидроксилазы:

сульфитоксидаза — окисляет токсичный сульфит до относительно безопасного сульфата;

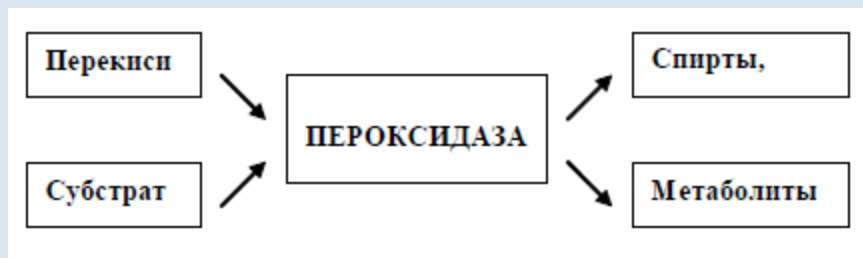
ксантиндегидрогеназа (XD) и **ксантинооксидаза** (XO) — участвуют в процессах, связанных с оксидативным стрессом, пероксидном окислении липидов;

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

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

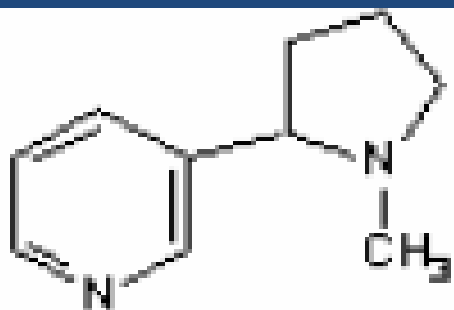


Пероксидазы

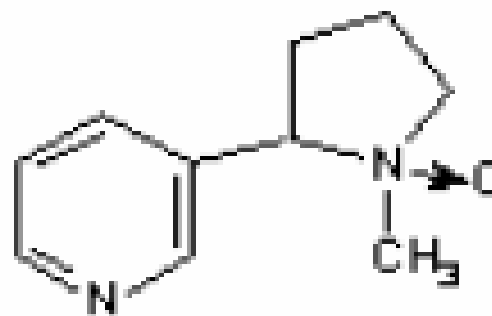


- 1) обезвреживают пероксиды;
- 2) могут превращать ксенобиотики в токсичные метаболиты;
- 3) могут осуществлять прямой перенос пероксидного кислорода к ксенобиотику $\text{To-x} \rightarrow \text{To-xO}$;
- 4) амины или фенолы окисляются пероксидом водорода в присутствии пероксидаз с образованием свободных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

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



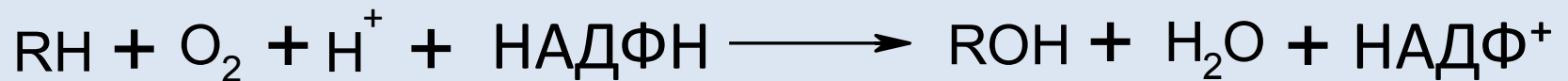
НИКОТИН



НИКОТИН-N-ОКСИД

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.



Цитохром P₄₅₀



Молекула P₄₅₀eryF

Цитохром P_{450} (*цитохром P450-зависимая монооксигеназа*, англ. Cytochrome P_{450} , CYP) — общее название ферментов семейства P_{450} . Входят в класс гемопротеинов, относятся к цитохромам типа b.

Цитохром P_{450} , связанный с монооксидом углерода, имеет максимум поглощения света при длине волны 450 нм, что определило его название (Гарфинкель, Клингинбирг, 1958).

Цитохромы P_{450} обнаружены во всех без исключения царствах живых существ — у животных, растений, грибов, бактерий, архей. Эти белки отсутствуют только у облигатно анаэробных организмов.

Описано около 11 500 белков системы СУР.

P_{450} бактерий и архей растворён в цитоплазме.

У эукариотических организмов цитохромы P_{450} являются мембранными белками.

Система цитохрома P₄₅₀ участвует в окислении многочисленных соединений, как эндогенных, так и экзогенных.

Ферменты этой группы играют важную роль в обмене стероидов, желчных кислот, ненасыщенных жирных кислот, а также в нейтрализации ксенобиотиков (лекарств, ядов, наркотиков).

Цитохром P₄₅₀-зависимые монооксигеназы катализируют расщепление различных веществ с участием донора электрона НАДФН и молекулярного кислорода. В этой реакции один атом кислорода присоединяется к субстрату, а второй восстанавливается до воды.

Ферменты семейства цитохрома P₄₅₀, в отличие от остальных гемопротеинов, обладающих одним типом активности и строго определённой функцией, разнообразны:

- ✓ по функциям,
- ✓ типам ферментативной активности,
- ✓ обладают малой субстратной специфичностью,
- ✓ могут проявлять как монооксигеназную, так и оксигеназную активность.

Цитохромы P_{450} катализируют ω -окисление насыщенных жирных кислот, перекисное окисление ненасыщенных жирных кислот, гидроксилирование стероидных гормонов, желчных кислот и холестерина, биосинтез простагландинов.

Цитохромы P_{450} микросом участвуют в нейтрализации ксенобиотиков (лекарств, ядов, наркотических веществ).

Гены цитохрома P₄₅₀ человека

У человека выявлено 57 генов и более 59 псевдогенов системы цитохрома P₄₅₀.

Они подразделяются на 18 семейств и 43 подсемейства. Номенклатура генов цитохромов P₄₅₀ человека описана подробно.

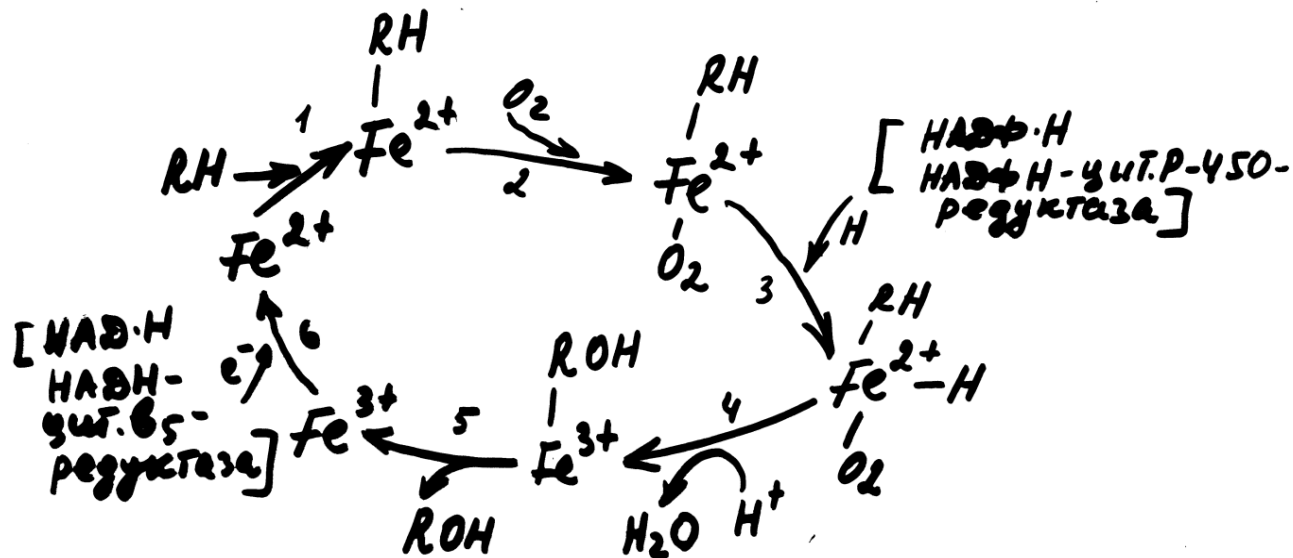
Индукция систем, обеспечивающих защиту от ксенобиотиков

Ферменты	Индуктор	Индуктор	Индуктор	Индуктор
	Фенобарбитал	Тяжелые металлы	Противо-опухолевые лекарства	Метил-холантрен
Система цитохрома P ₄₅₀	↑			
Система цитохрома P ₄₄₈				↑
Эпоксид-гидролазы	↑			
Глутатион и УДФ-глюкуронил-трансферазы	↑			
Синтез GSH		↑	↑	
Металло-тионеины		↑		
P-гликопротеин			↑	

Лекарственное вещество **фенобарбитал** активирует синтез цитохрома P₄₅₀, УДФ-глюкуронилтрансферазы и эпоксид гидролазы.

Например, у животных, которым вводили индуктор фенобарбитал, увеличивается площадь мембран ЭР, которая достигает 90% всех мембранных структур клетки, и, как следствие, - увеличение количества ферментов, участвующих в обезвреживании ксенобиотиков или токсических веществ эндогенного происхождения.

Одновременный прием фенобарбитала и некоторых лекарственных препаратов, метаболизирующих при участии цитохрома P₄₅₀, приводит к снижению эффективности последних за счет трансформации молекулы в процессе биотрансформации или быстрого их удаления из организма.



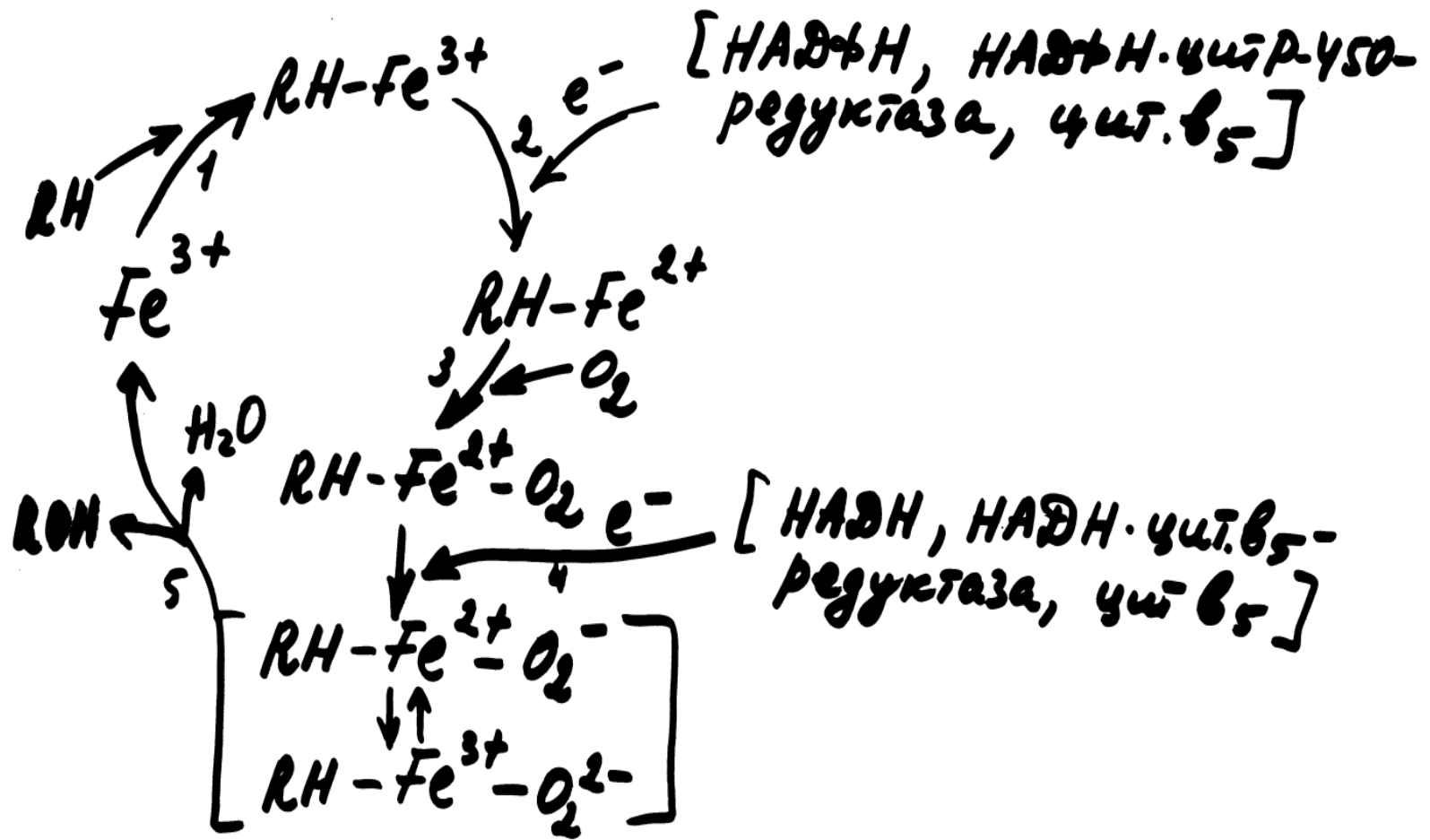
Fe^{2+} - восстановл. форма
цит. Р-450

Fe^{3+} - окислен. форма цит. Р-450

RH - в-во, подвергающееся
биотрансформации

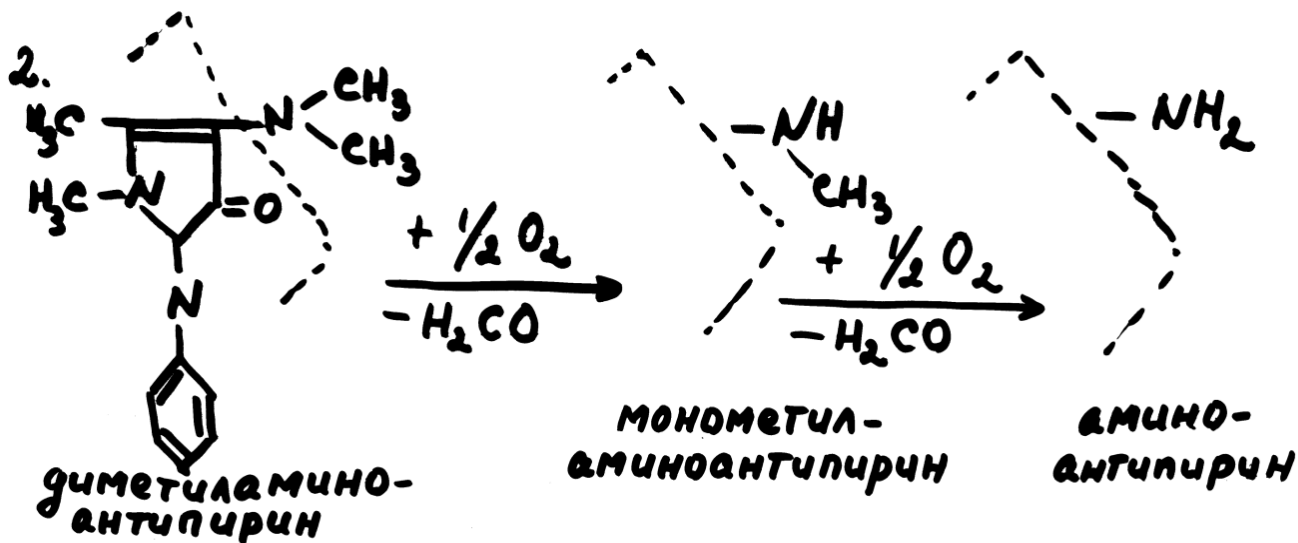
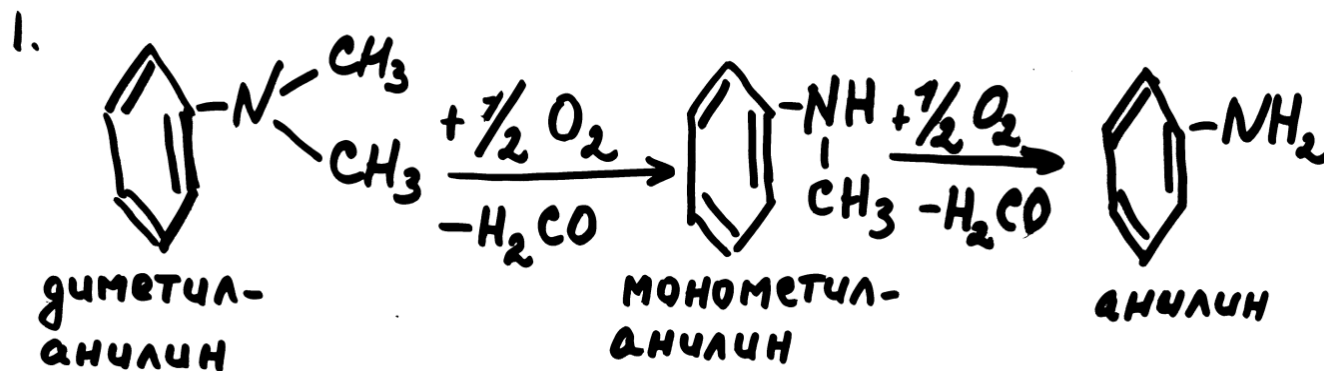
ROH - гидроксилир. в-во

МОДЕЛЬ 1. Упрощенная схема гидроксилирования ксенобиотиков
микросомальными монооксигеназами (цитохром Р-450)

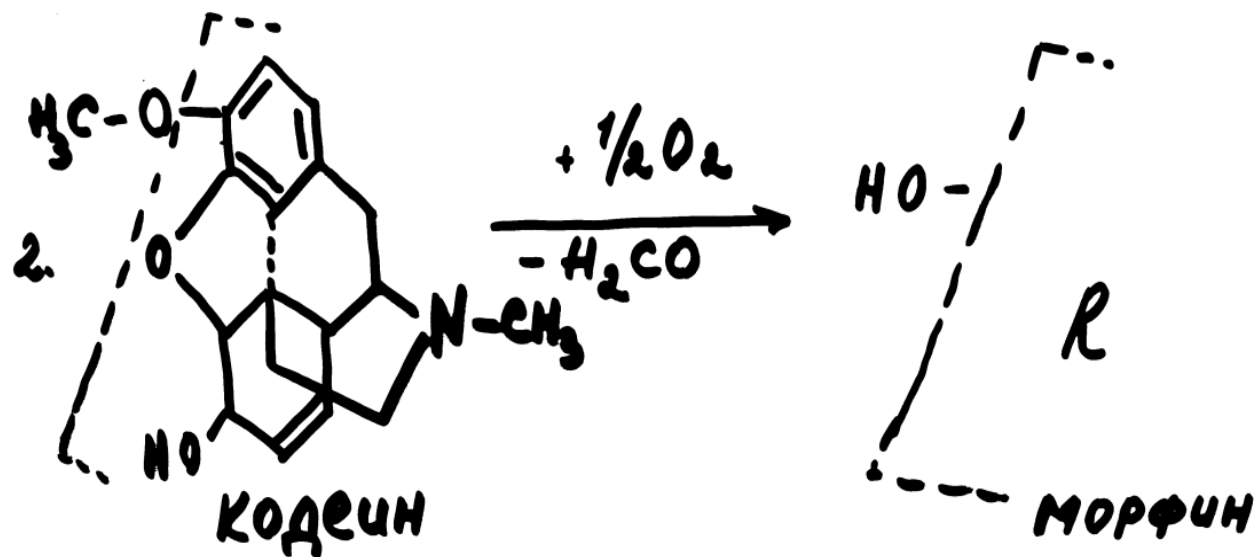
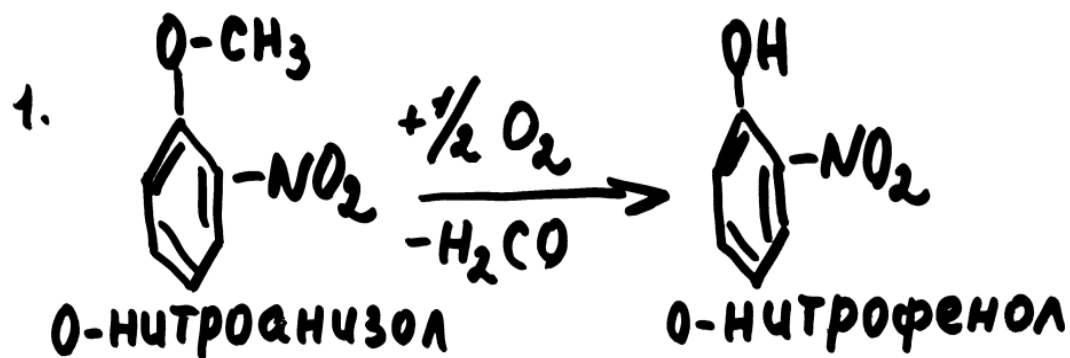


МОДЕЛЬ 2. Упрощенная схема гидроксилирования ксенобиотиков микросомальными монооксигеназами (цитохром Р-450)

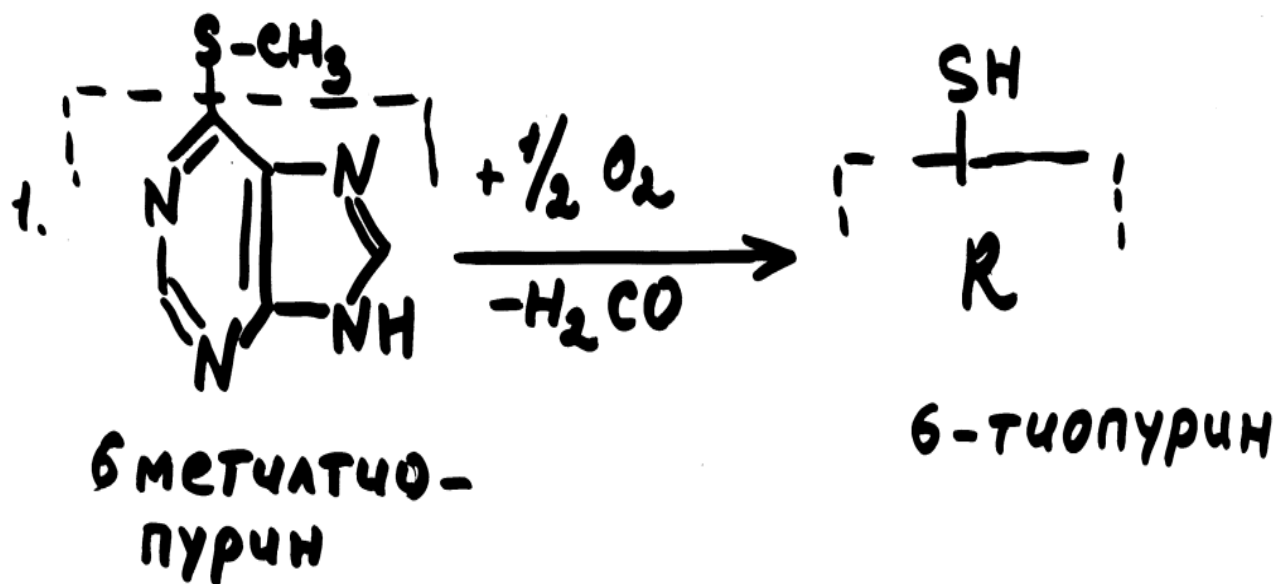
Реакции N-деалкилирования



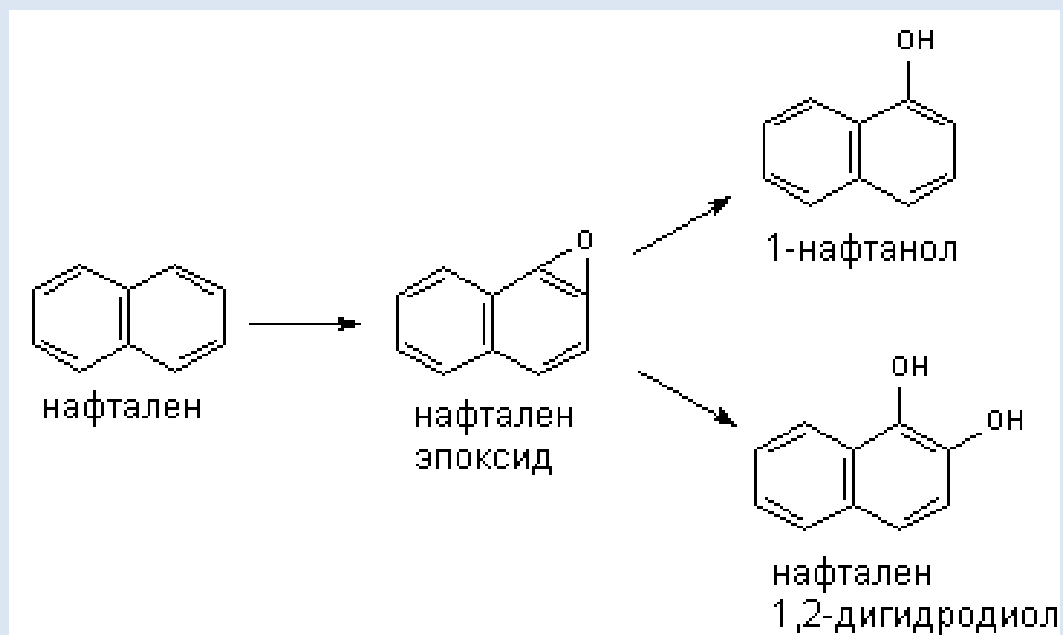
Реакции O-деалкилирования



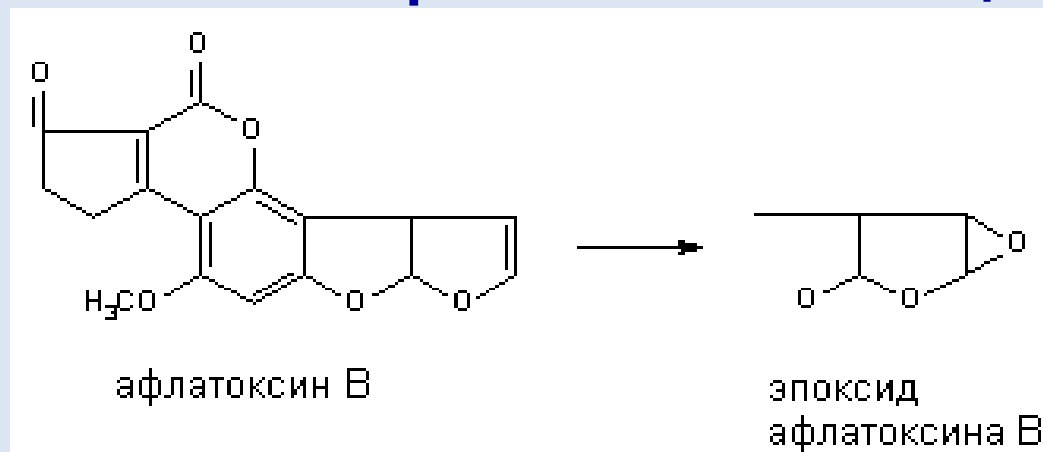
Реакции S-деалкилирования



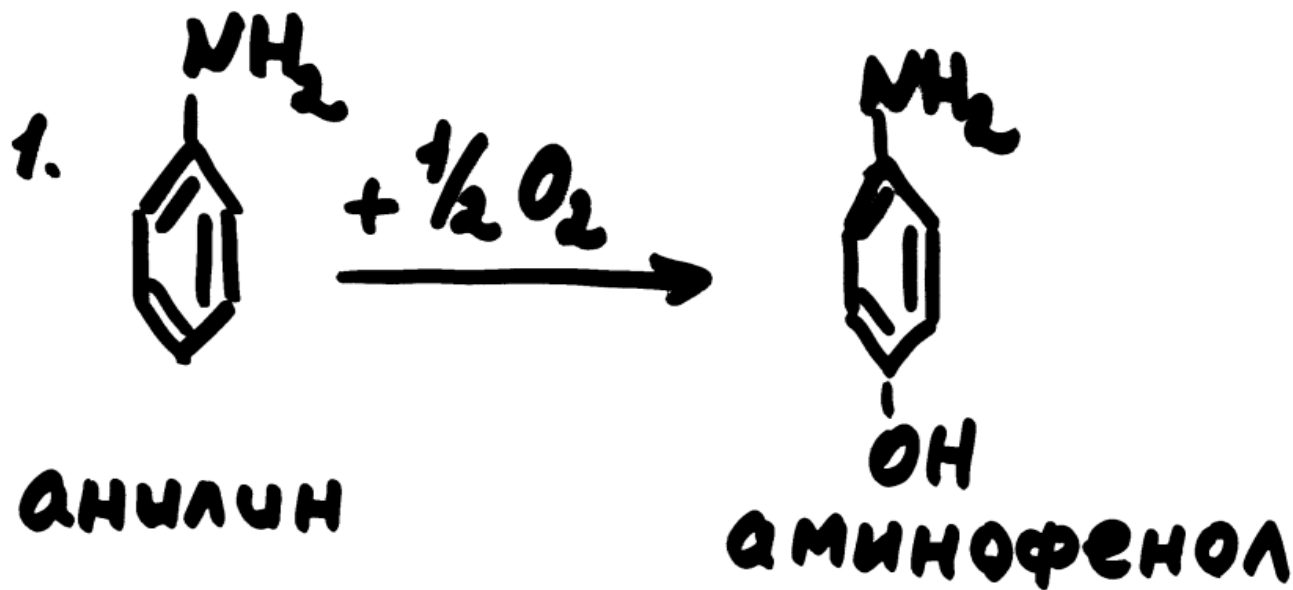
Эпоксидирование и гидроксילирование ароматических соединений



Эпоксидирование алифатических и алициклических

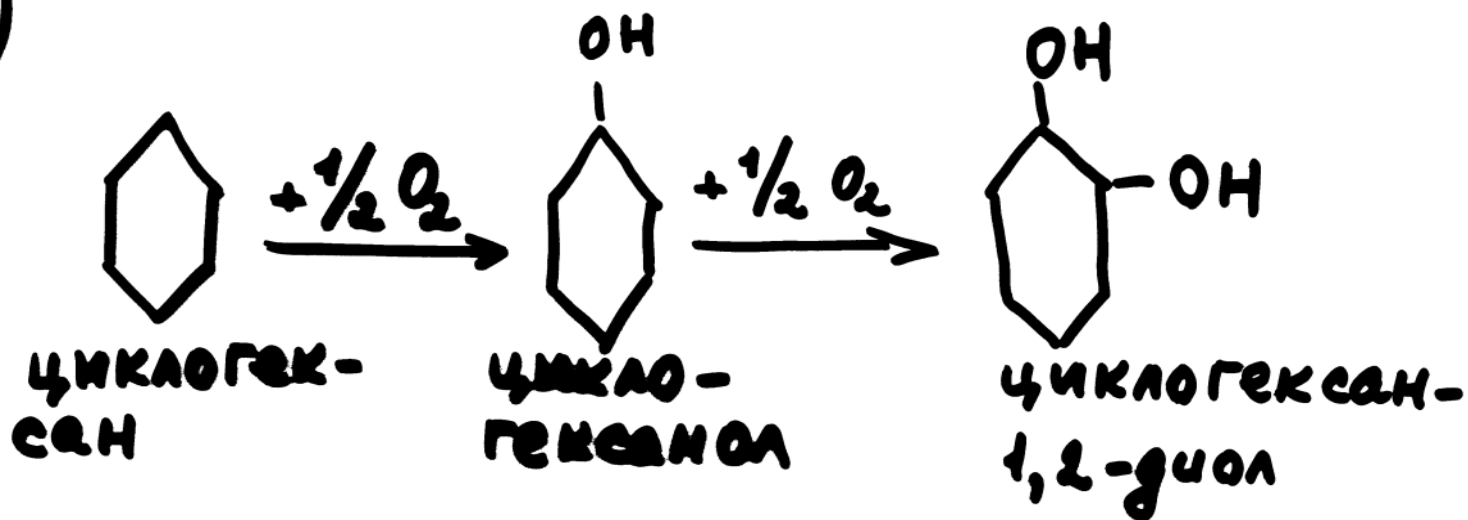


Гидроксилирование циклических ароматических углеводородов



Гидроксилирование циклических предельных углеводородов

б)

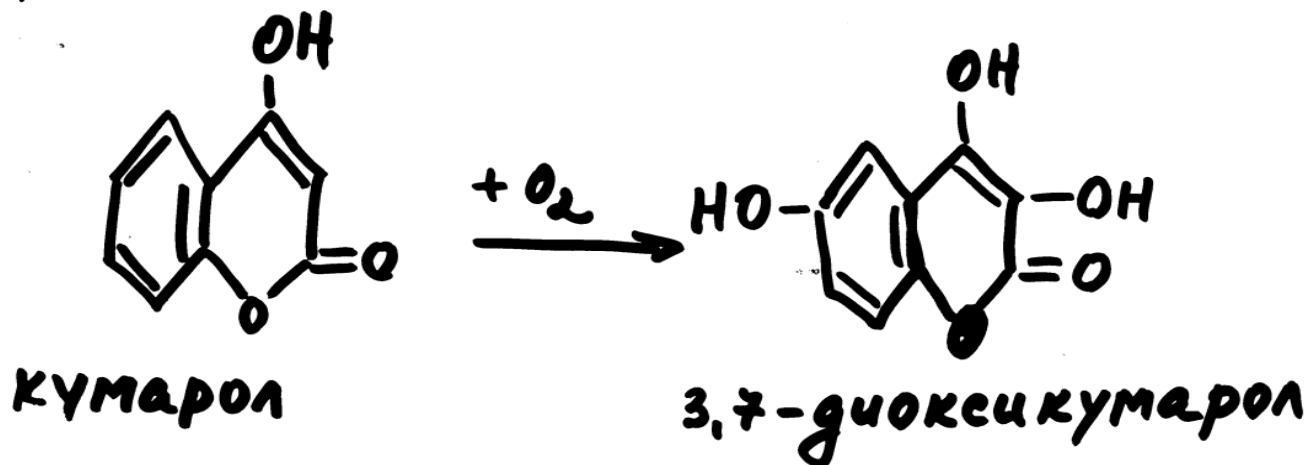


Гидроксилирование гетероциклических углеводородов

б) 1.

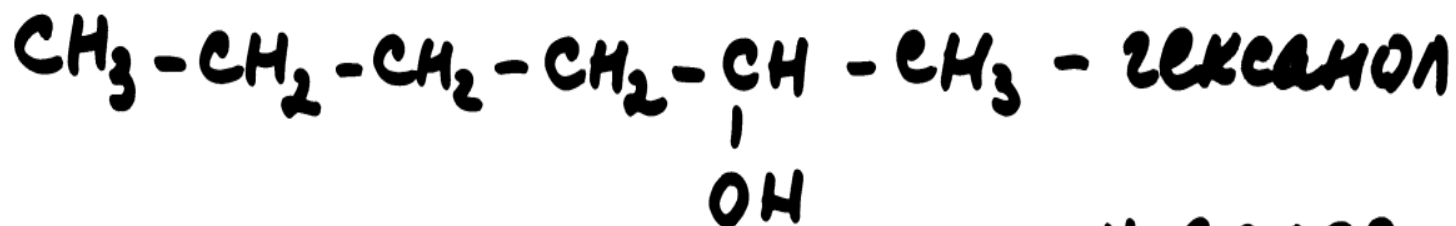
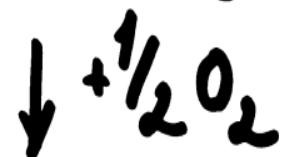
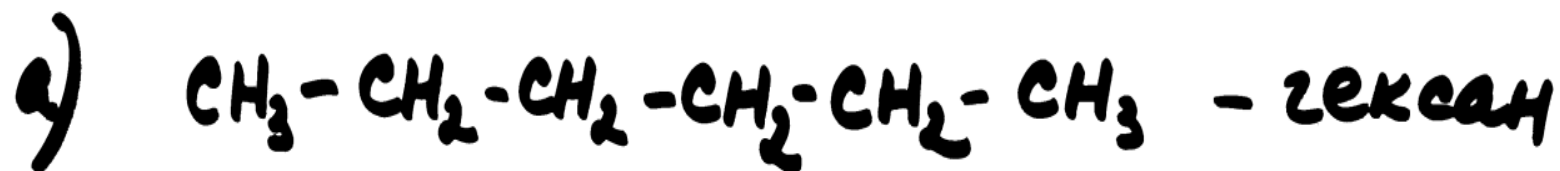


2.



Гидроксилирование алифатических соединений:

а) предельных углеводородов

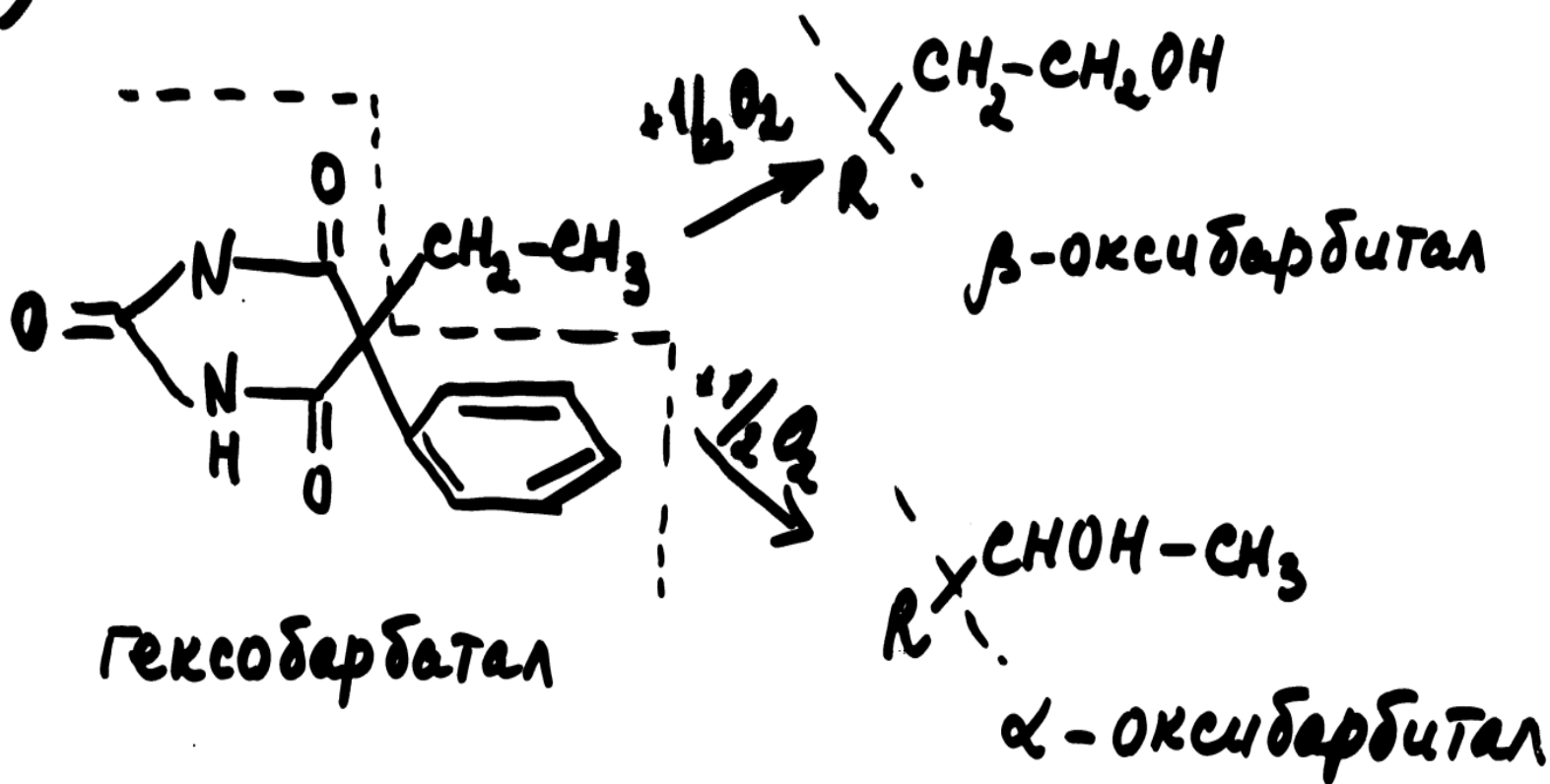


(по 1-му атому не идет)

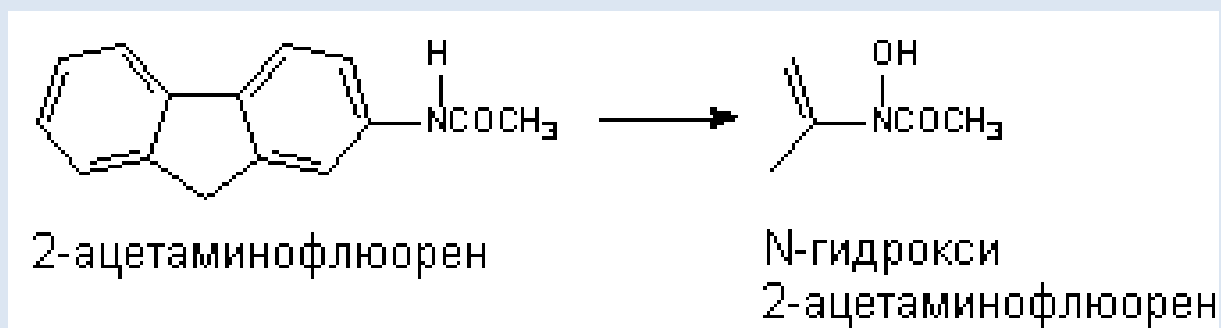
и далее...

б) алкильной боковой цепи

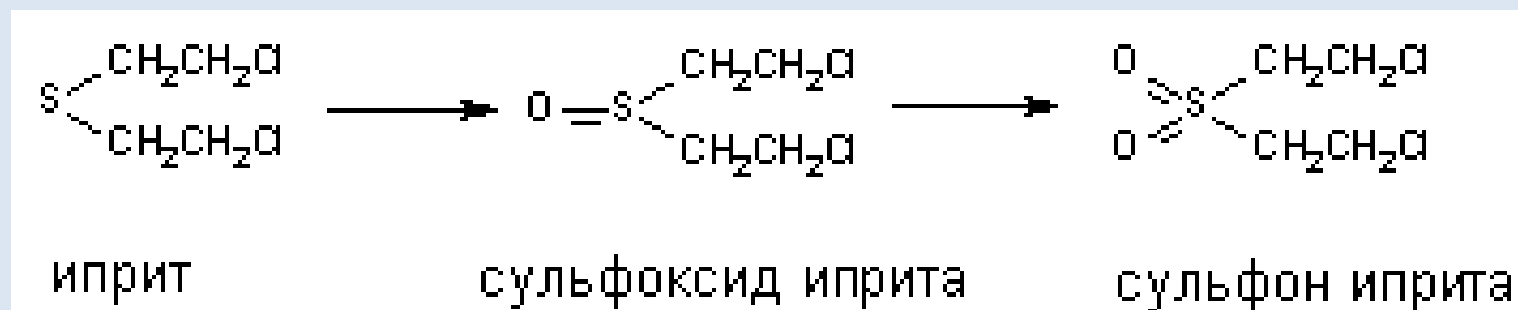
б)



N-окисление (N-гидроксилирование)



Окисление тиоэфиров



Следствия химической модификации молекулы ксенобиотика

Ослабление токсичности – метаболическая детоксикация.

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

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

Усиление токсичности – метаболическая токсификация.

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

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

Следствия химической модификации молекулы ксенобиотика

Изменение характера токсического действия.

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

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

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

Инициация токсического процесса.

Метаболизм ксенобиотика может быть пусковым звеном в развитии интоксикации.

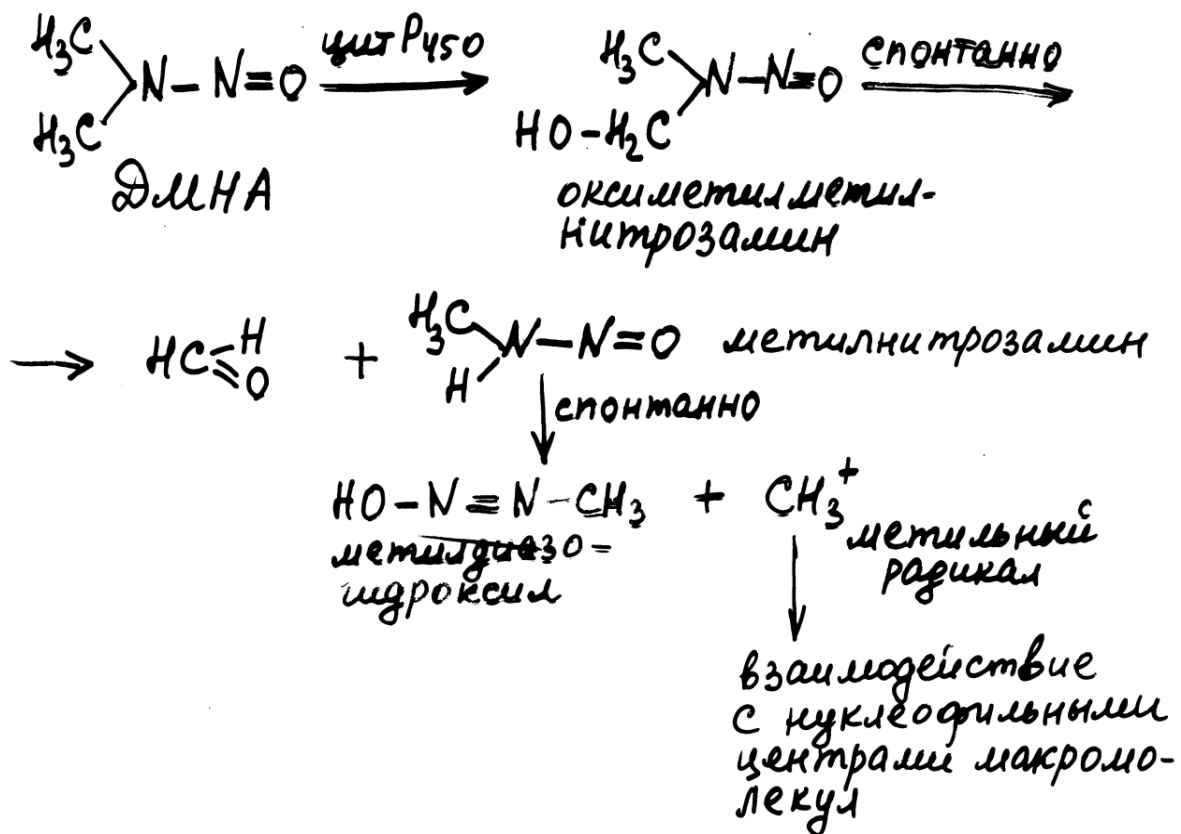
Например, в ходе биологического окисления образуются ареноксиды, нитрозамины, гидроксилламины, нафтанол и др., являющиеся канцерогенами и мутагенами.

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

В условиях увеличивающегося загрязнения окружающей среды **количество поступающих в организм канцерогенов** (и прямых, и непрямых) **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 B) 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.

