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.

Фазы биотрансформации

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).

Основные пути биотрансформации чужеродных соединений.

1. Окисление:

а) микросомальное

– алифатичекое или ароматическое гидроксилирование,

– эпоксидирование,

– N-гидроксилирование,

– 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) немикросоальное восстановление.

3. Гидролиз с участием микросомальных и немикросомальных ферментов.

4. Синтез (реакции коньюгирования):

а) образование коньюгатов с глюкуроновой кислотой;

б) образование сложных эфиров с серной и фосфорной кислотами;

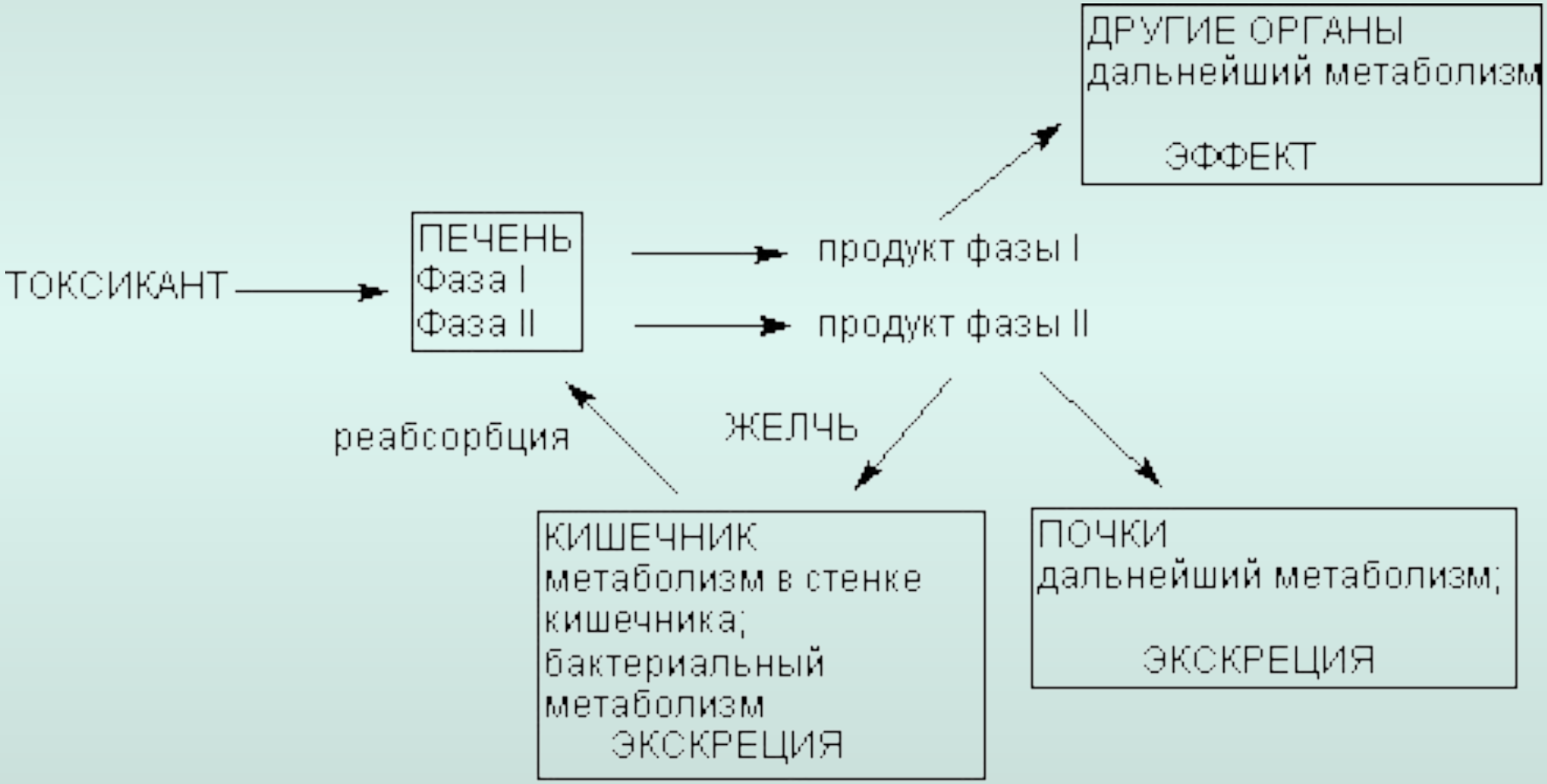
в) метилирование;

г) ацетилирование;

д) пептидная коньюгация.

Биотрансформация ксенобиотиков осуществляется преимущественно в печени

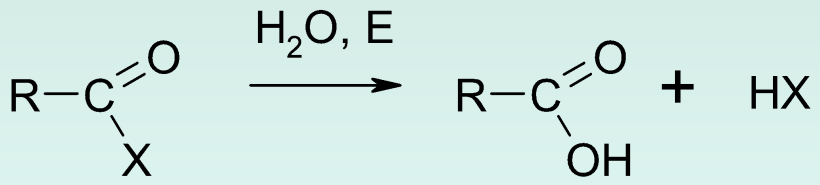
Ферменты биотрансформации ксенобиотиков присутствуют в основном в микросомах и в цитозоле и незначительная часть – в митохондриях, ядре и лизосомах



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



X = OR', SR', Cl, NR'$_2$

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 нитросоединеня

Коферменты — никотинамидадениндинуклеотид ($НАД^+$/НАДН, $НАДФ^+$/НАДФН)
флавинадениндинуклеотид (ФАД/$ФАДН_2$).

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

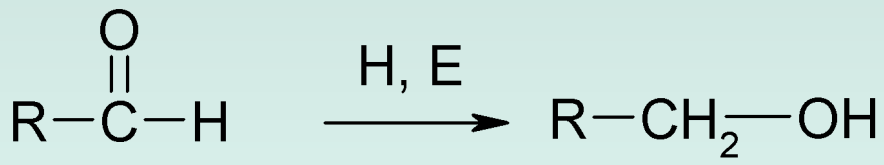
$$R-C_6H_4-N=N-C_6H_4-R1 \xrightarrow{H,\ E} R-C_6H_4-NH_2 + H_2N-C_6H_4-R1$$

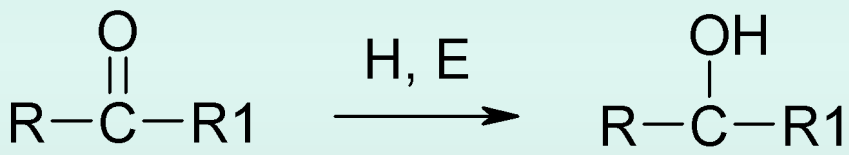
$$C_6H_5-NO_2 \xrightarrow{H,\ E} C_6H_5-NH_2$$

реакция ингибируются кислородом

Восстановление карбонильных соединений -

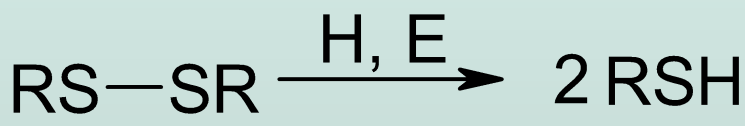
алкогольдегидрогеназа
группа ферментов — карбонильные редуктазы





Восстановление дисульфидов -

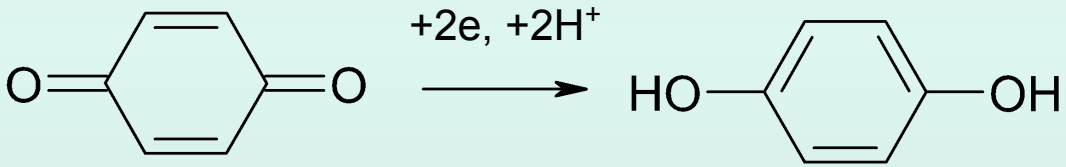
глутатионредуктаза,
глутатион - S-трансфераза
неферментативно



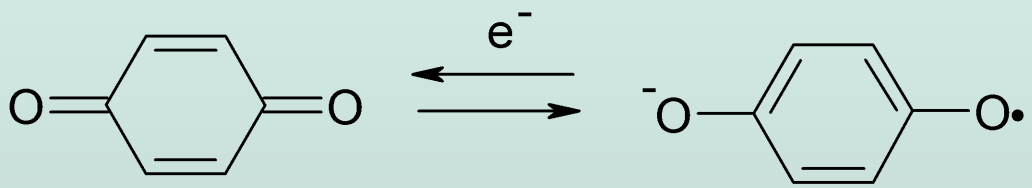
Восстановление сульфоксидов - цитохром Р450 и НАДФН

Восстановление хинонов -

НАДФН-хиноноксидоредуктаза,
флавопротеины цитозоля в отсутствие кислорода



микросомальная НАДФН-цитохром Р450
редуктазой



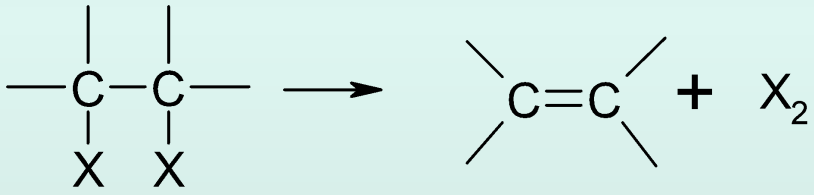
Дегалогенирование:

окислительное дегалогенирование

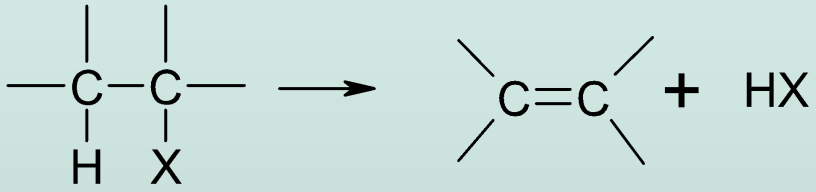
$$CHCl_3 \rightarrow ClCOCl + HCl$$

ХЛОРОФОРМ ФОСГЕН

двойное дегалогенирование



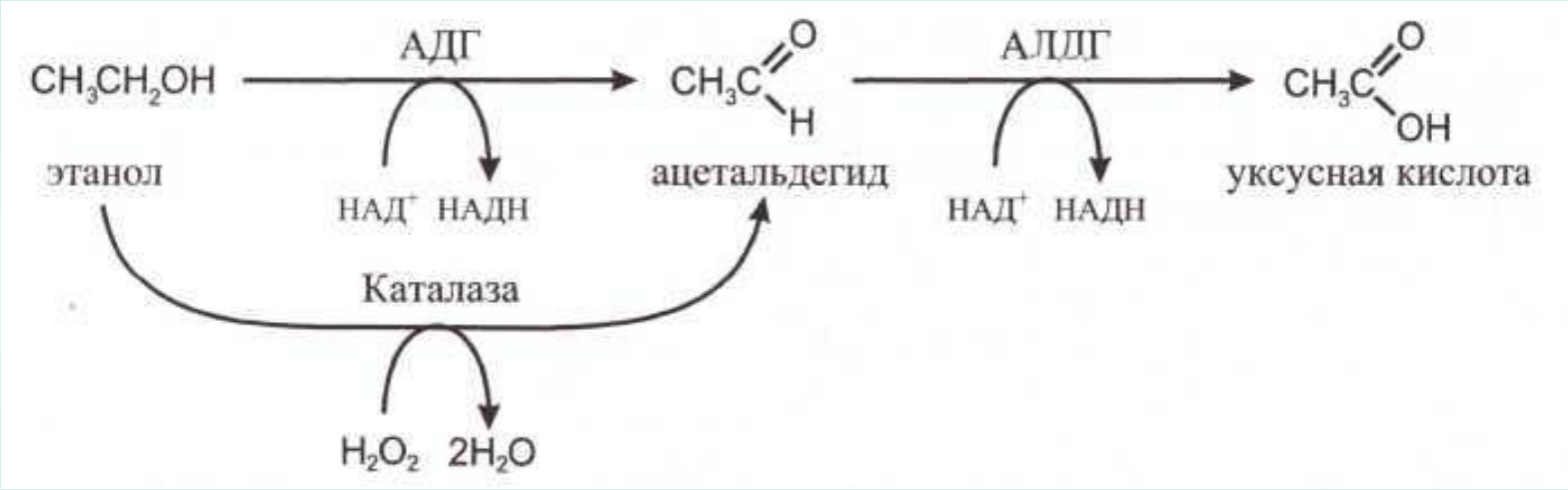
дегидрогалогенирование



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) — окислении ретинола.

Альдегид-дегидрогеназа (АЛДГ) - окислении альдегидов до карбоновых кислот (кофактор НАД$^+$).

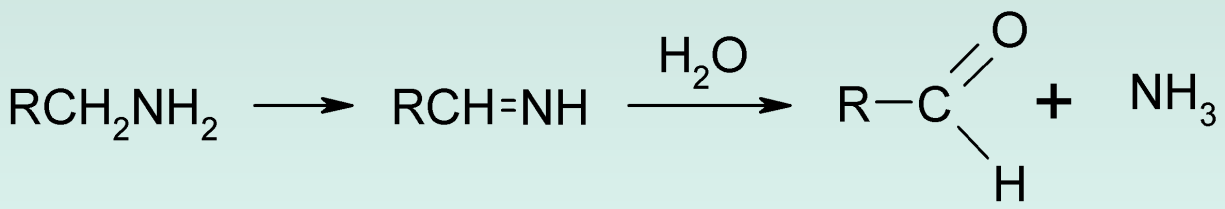
Дигидродиолдегидрогеназа - окисление полициклических ароматических углеводородов.

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 дезаминировании первичных, вторичных и третичных аминов, включая серотонин.



Пероксидаза-зависимое окисление

превращение ксенобиотиков в токсичные метаболиты

прямой перенос пероксидного кислорода к ксенобиотику Tox → ToxO

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

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

Цитохром Р450 катализирует реакции окисления:

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

$$RH + O_2 + H^+ + \text{НАДФН} \longrightarrow ROH + H_2O + \text{НАДФ}$$

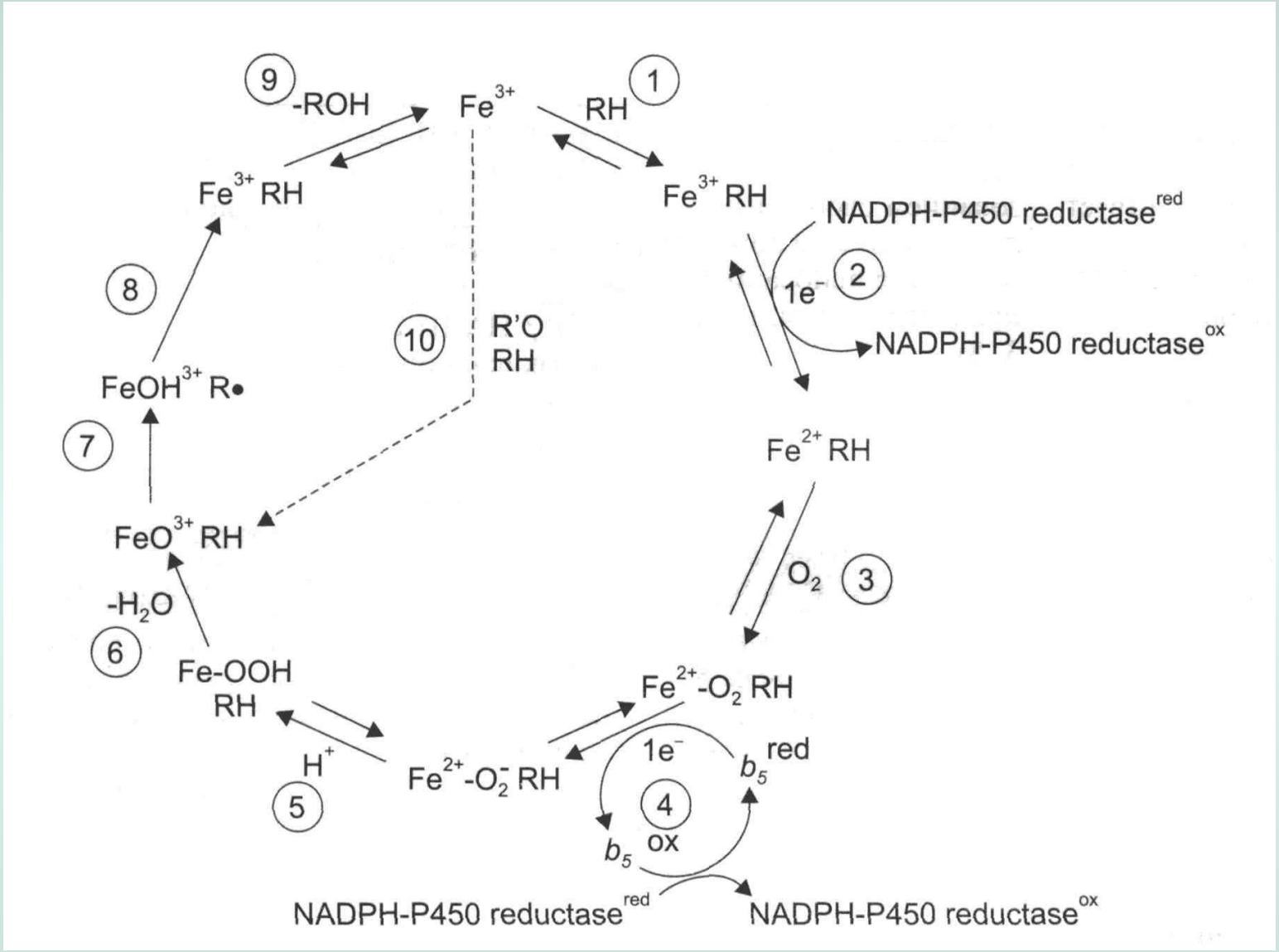
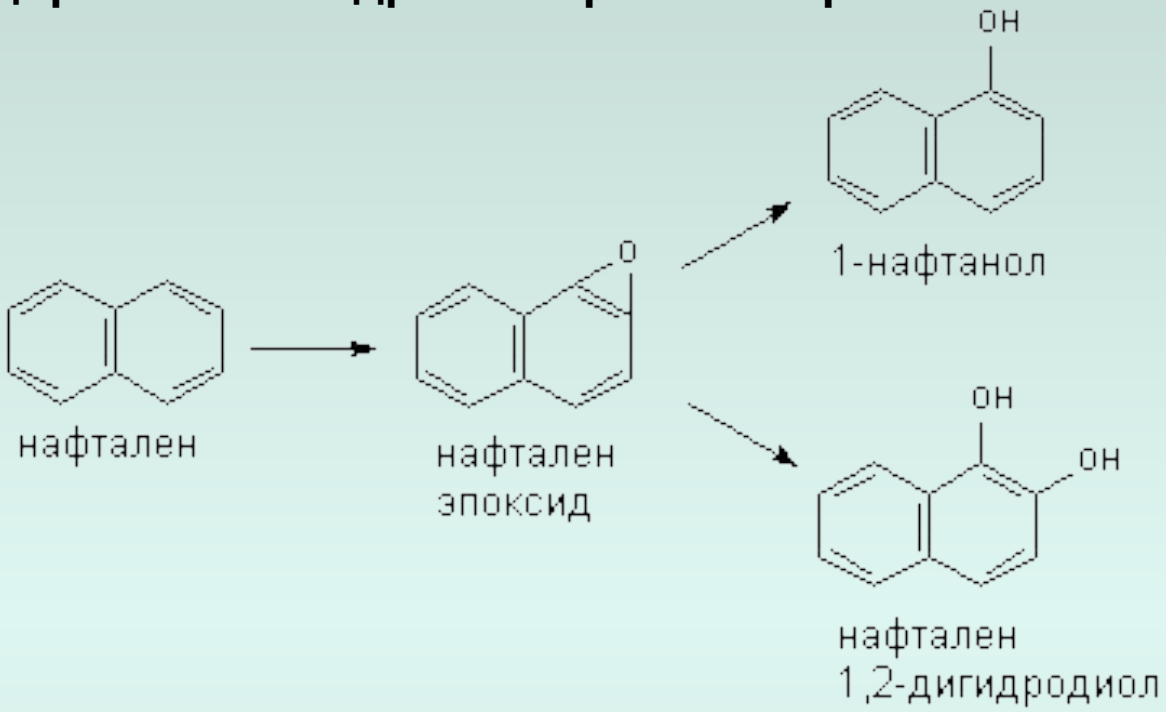
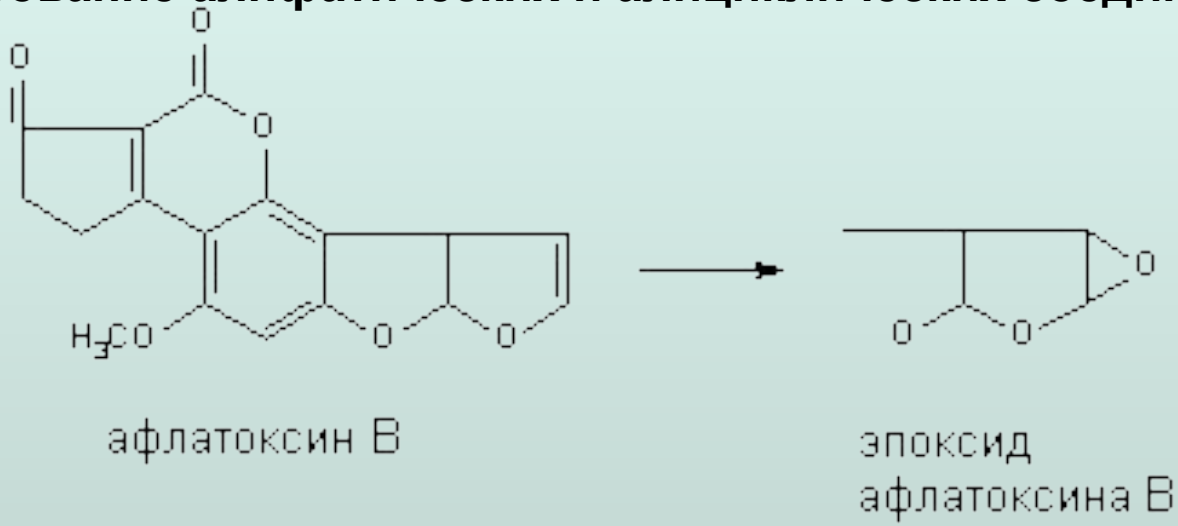


Рисунок. Упрощенная схема превращения субстрата при участии Р-450

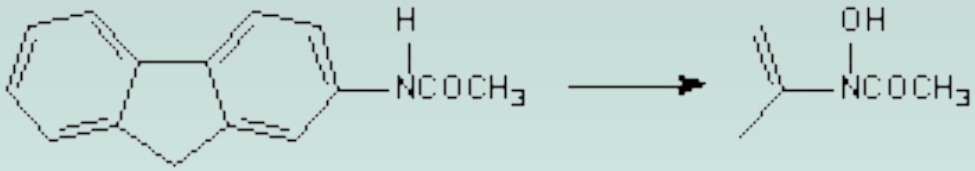
Эпоксидирование и гидроксилирование ароматических соединений



Эпоксидирование алифатических и алициклических соединений



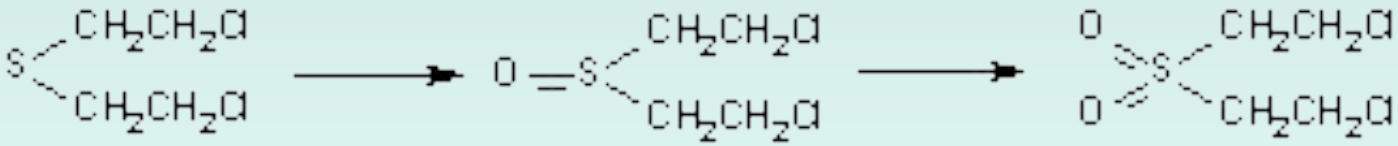
N-окисление.



2-ацетаминофлюорен

N-гидрокси 2-ацетаминофлюорен

Окисление тиоэфиров.

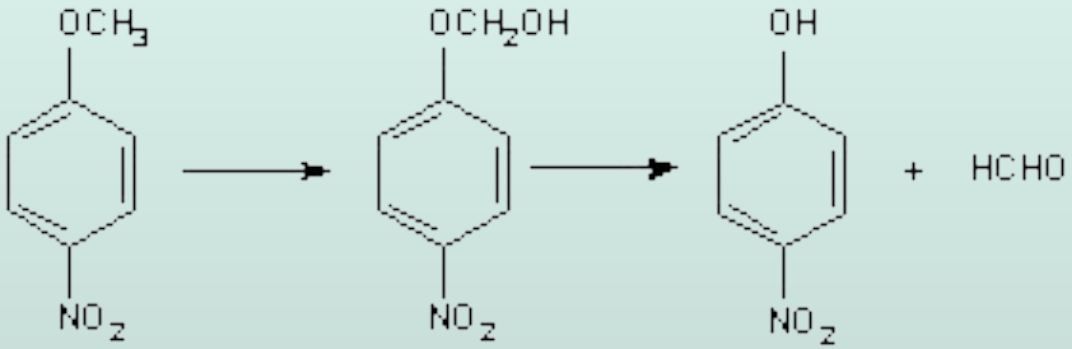


иприт

сульфоксид иприта

сульфон иприта

Оксилительное деалкилирование



р-нитроанизол

р-нитрофенол

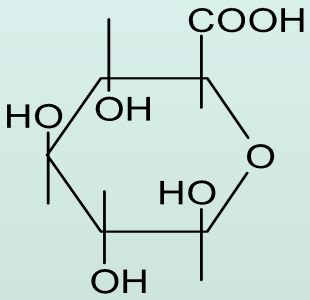
Ферментативные реакции 2-й фазы биотрансформации

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

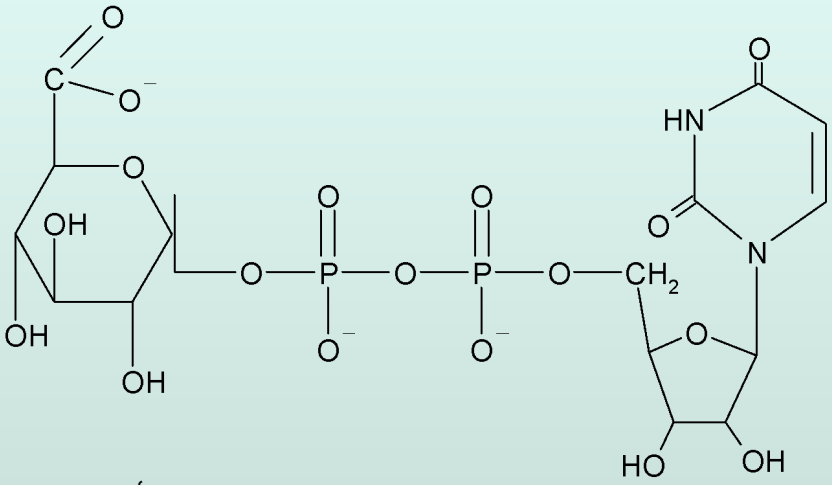
Глюкуронирование, сульфатирование, ацетилирование и метилирование протекают с участием высокоэнергетических косубстратов.
Конъюгация (соединение) с аминокислотами или глутатионом проходит с участием активированных молекул ксенобиотиков.

Большинство ферментов 2-й фазы биотрансформации локализованы в цитозоле.

1. Глюкуронирование

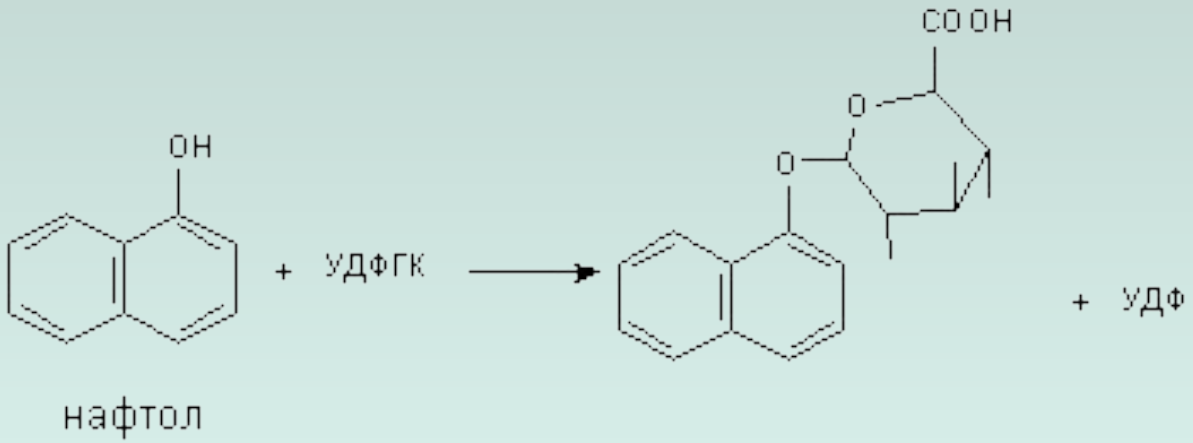


глюкуроновая кислота

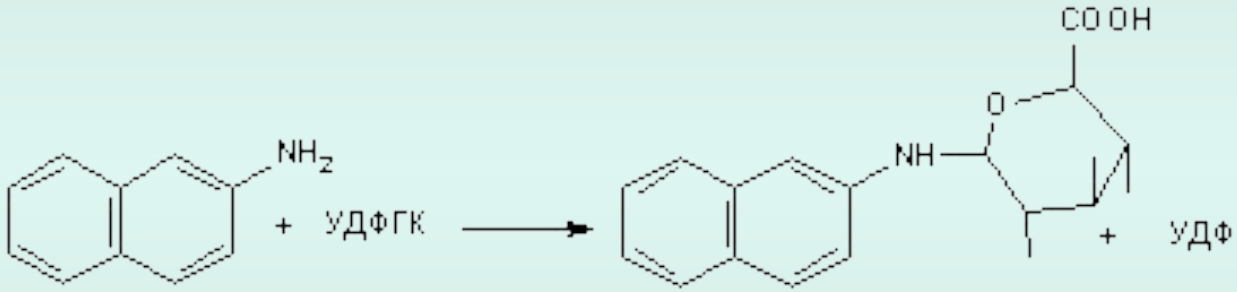


Уридин-5'-дифосфо-α-D-глюкуроновая кислота

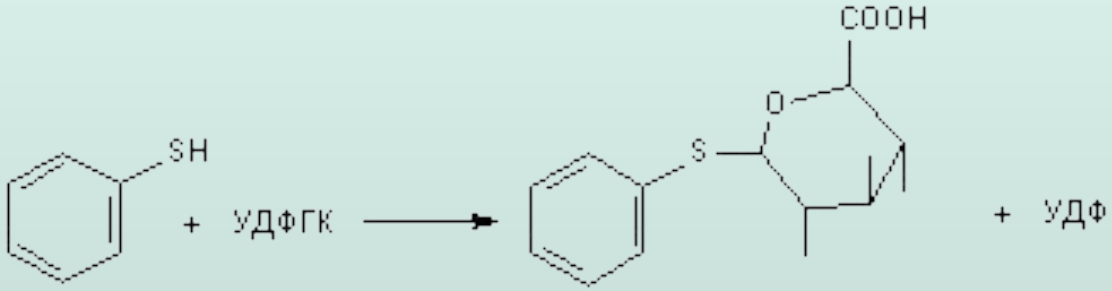
Фермент- УДФ-глюкуронозилтрансфераза



нафтол



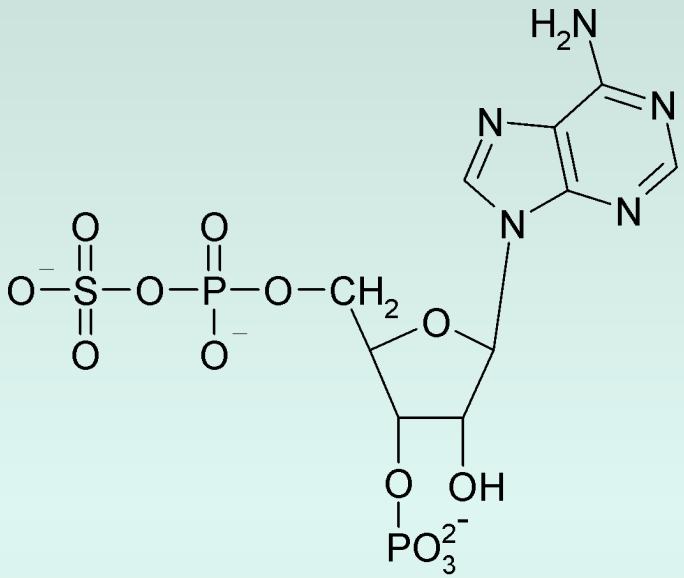
нафтиламин



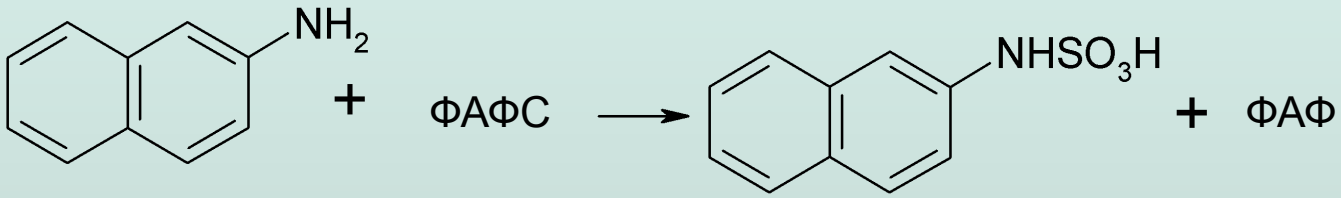
тиофенол

2. Сульфатирование

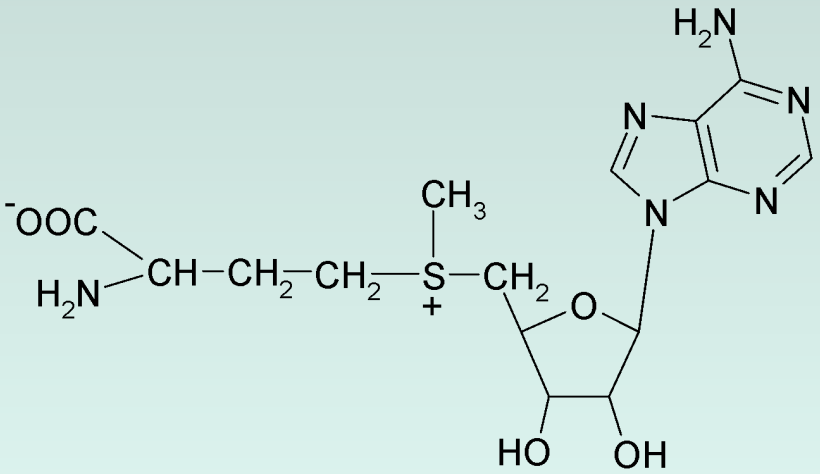
Фермент - сульфотрансфераза



3‘-фосфоаденозин-5‘-фосфосульфат



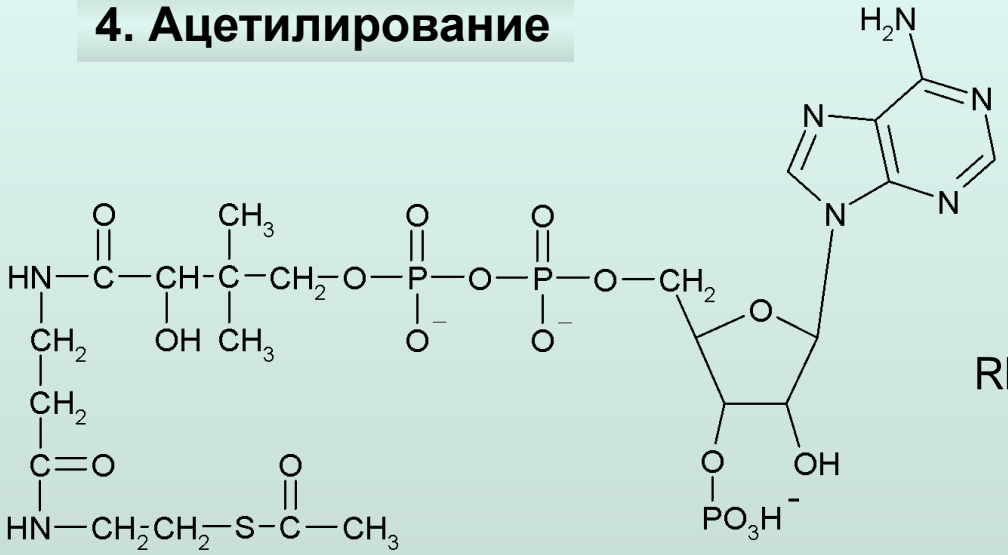
3. Метилирование



$$ROH + SAM \longrightarrow ROCH_3$$

S-аденозилметионин

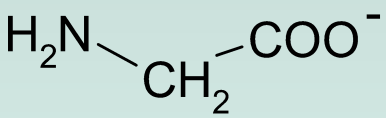
4. Ацетилирование



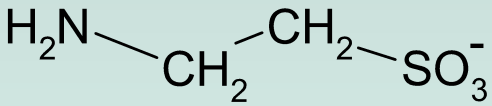
$$RNH_2 + АЦКоА \longrightarrow RNH\text{-}АЦ + КоА$$

Ацетил коэнзим А

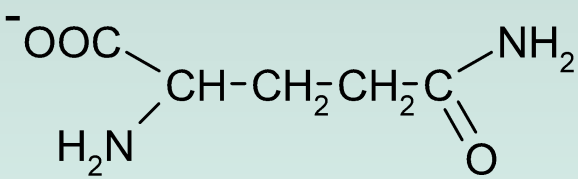
5. Конъюгация с аминокислотами



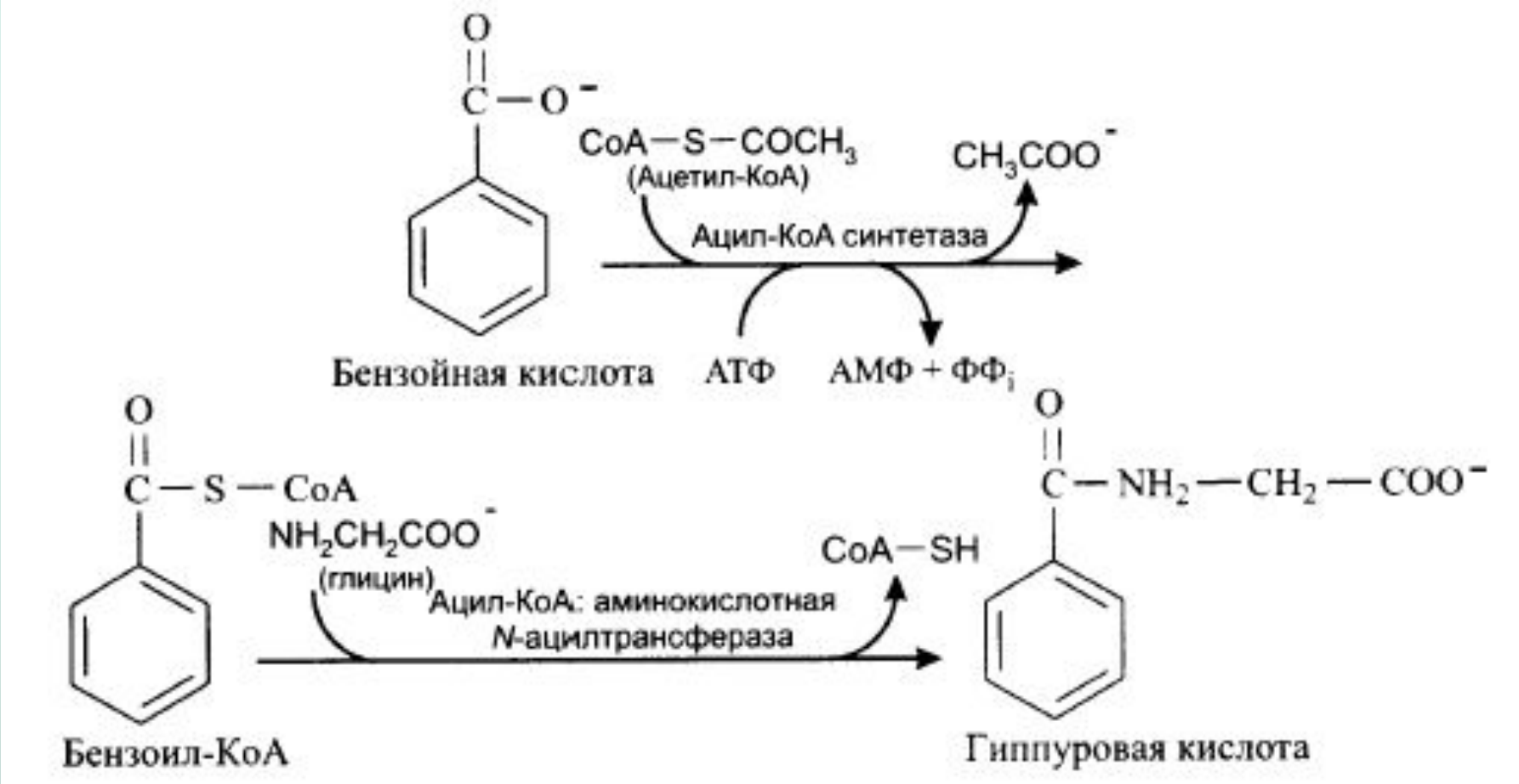
глицин



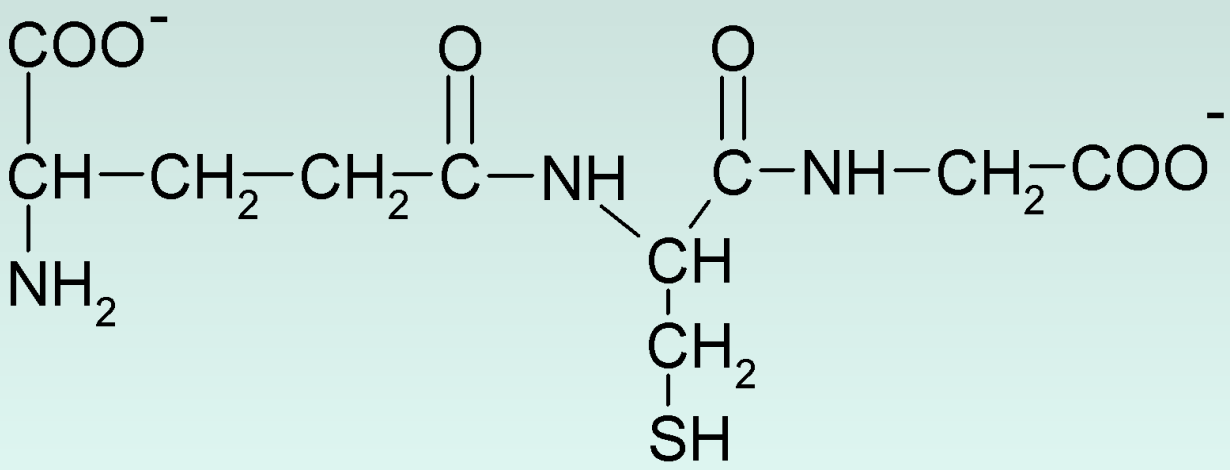
таурин



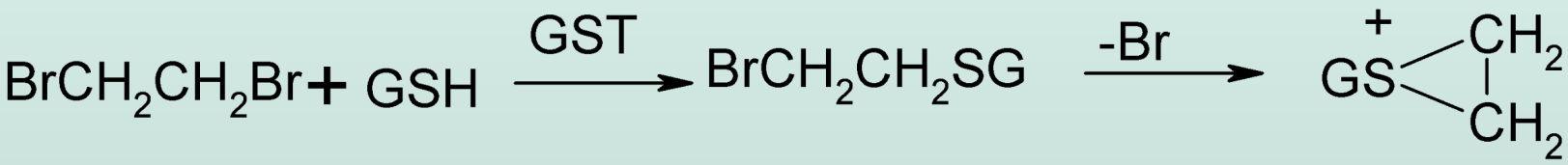
глутамин

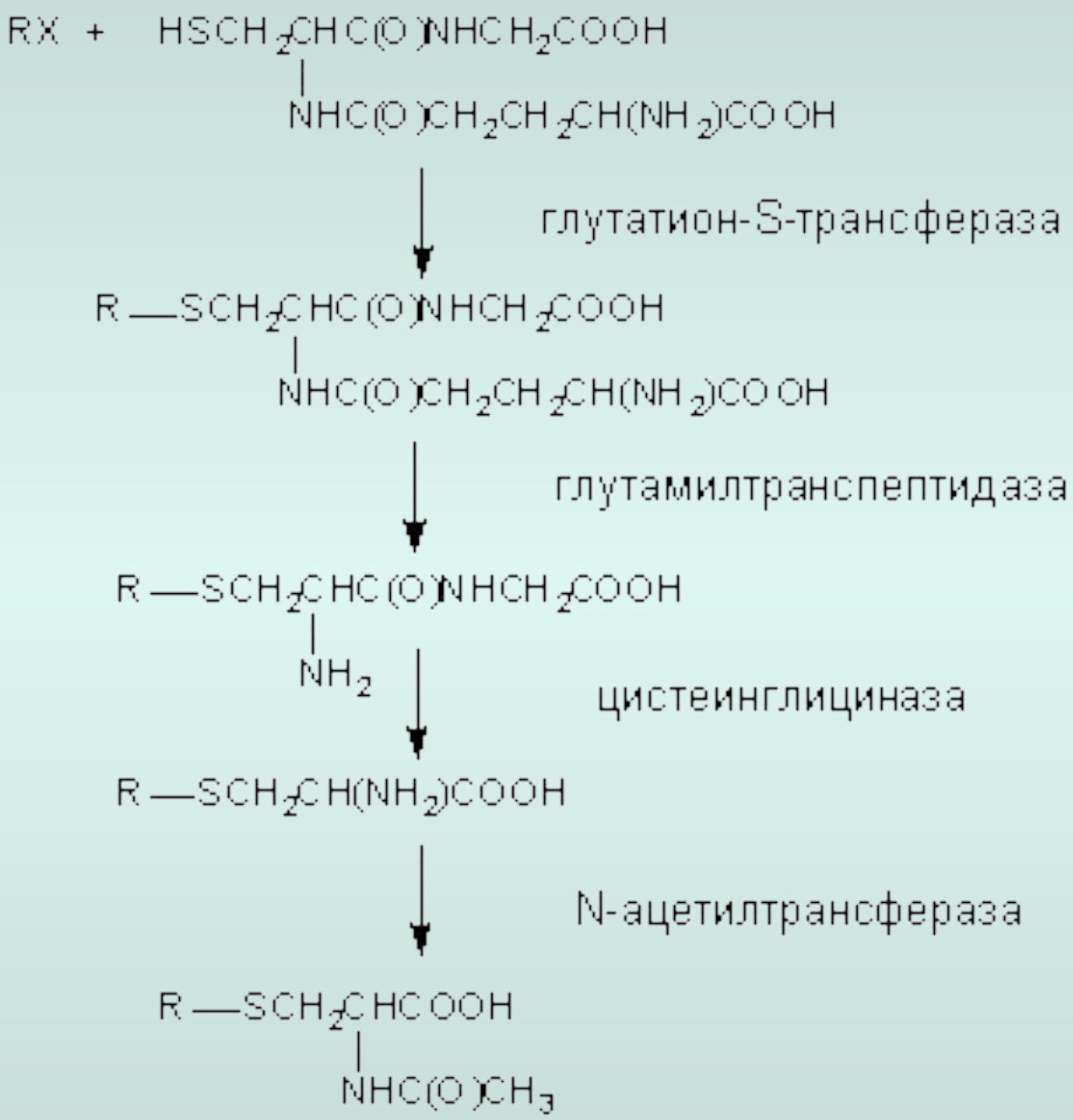


6. Конъюгация с глутатионом



глутатион




RX + HSCH2CH(NHC(O)CH2CH2CH(NH2)COOH)C(O)NHCH2COOH
глутатион-S-трансфераза
R—SCH2CH(NHC(O)CH2CH2CH(NH2)COOH)C(O)NHCH2COOH
глутамилтранспептидаза
R—SCH2CH(NH2)C(O)NHCH2COOH
цистеинглициназа
R—SCH2CH(NH2)COOH
N-ацетилтрансфераза
R—SCH2CH(NHC(O)CH3)COOH

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