

# БИОХИМИЯ ЯДРОВ

Невзорова Татьяна Александровна  
Кафедра биохимии КФУ

Токсикология (от греч. *toxicon* – яд, *logos* - учение) – наука, изучающая свойства ядов и физических факторов, механизмы их действия на организм человека и разрабатывающая методы диагностики, лечения и профилактики отравлений.

*Токсикология – наука о ядах*



Токсиколог изучает токсические вещества, их эффекты и возможные последствия этих эффектов. Будет ли вещество ядом зависит от организма, количества вещества и времени воздействия.

# Уровни биологической организации и методы исследования токсичности веществ

*Токсико-эпидемиологические*

Популяции

*Клинические (лекарственные средства)*

Пациенты

Добровольцы

*Физиологические*

Экспериментальные животные

Ткани и органы

*Химические, биологические*

Клетки

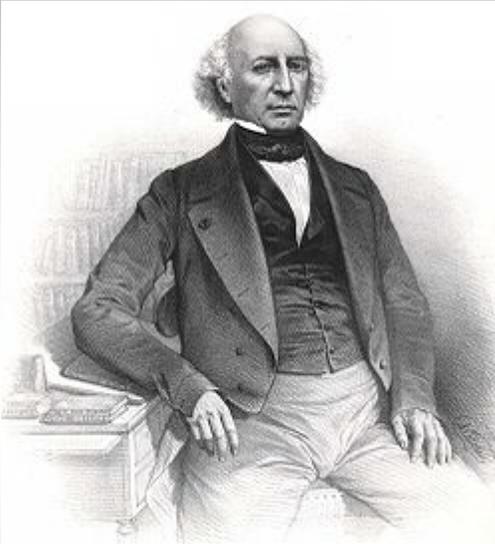
Молекулы

# История токсикологии

- ☺ Период до н.э. – рукописи и сведения об использовании ядов животных и растений для лечения раненых на войне или охоте (Гиппократ, Теофраст и др.)
- ☺ I в. н.э. Диоскорид классифицировал яды: животные, растительные и минеральные
- ☺ Средневековье (V – XV вв.) Багдад – первая аптека; Маймонид в 1198 г. трактат о лечении отравлений, вызванных насекомыми, змеей и бешеными собаками «Яды и их противоядия»
- ☺ Позднее Средневековье (конец XIV – начало XVI вв.) Екатерина Медичи – контролировала приготовление ядовитых смесей; Парацельс (Теодор фон Гогенгейм) – классификация болезней и факторов, влияющих на здоровье человека: «Все есть яд, одна лишь доза делает вещество или ядом, или лекарством»

# История токсикологии

☺ М.Ж.В. Орфила (1787–1853)



В 1815 г Орфила опубликовал классическую книгу, в которой впервые описал эффекты ядов на организмы.

Основатель токсикологии как науки.

Orfila, M.J.V., *Traité des Poisons Tiré s des Règnes Minéral, Végétal, et Animal, ou, Toxicologie Générale Considérée sous les Rapports de la Physiologie, de la Pathologie, et de la Médecine Légale*, Crochard, Paris, 1815.

☺ XIX в. Клод Бернард (1813 - 1878) – открыл механизм действия яда кураре

Биохимия ядов Невзорова Т.А.

# ТЕРМИНЫ и ОПРЕДЕЛЕНИЯ

**Яд** – вещество, вызывающее отравление (болезнь) или смерть при попадании в организм.

**Интоксикация** (лат. *in* - в, внутрь, греч. *toxikon* - яд) – патологическое состояние, вызванное общим действием на организм токсичных веществ эндогенного или экзогенного происхождения.

**Отравление** – заболевание химической этиологии – нарушение функций организма под влиянием яда

**Токсин** – вещество бактериального, растительного или животного происхождения, способное при попадании в организм человека или животных вызывать заболевание или гибель.

**Токсикант** – яд антропогенного происхождения.

**Толерантность** (лат. *tolerantia* – способность переносить, терпеливость; переносимость) – способность организма переносить воздействие яда без развития токсического эффекта. Два механизма.

**Токсичность** – способность вещества вызывать нарушения физиологических функций организма, в результате возникают симптомы интоксикации (заболевания) или гибель (интегральный показатель реакции организма на воздействие яда). Острая и хроническая токсичность.

**«Избирательная токсичность»** – токсичность, проявляющаяся в виде поражения определённых биологических структур.

**Кумуляция** (лат. *cumulatio* – увеличение; скопление) – накопление биологически активного вещества (материальная кумуляция) или его эффектов (функциональная кумуляция) при повторных воздействиях.

# ТИПЫ токсических ДОЗ и КОНЦЕНТРАЦИЙ

Доза – количество вещества, введенное или попавшее в организм (к ед.массы тела) и приводящее к токсическому эффекту. Тем меньше доза – тем выше токсичность яда.

Доза токсическая – доза, вызывающая в организме патологические изменения, не приводящие к смертельному исходу (минимальная токсическая – минимальная смертельная).

Химическая идиосинкразия – применяется при аномальной реакции организма на химическое воздействие.

# ТИПЫ токсических ДОЗ и КОНЦЕНТРАЦИЙ

**Доза токсическая минимальная** – пороговая доза в отношении эффекта, выходящая за пределы нормальных физиологических реакций.

**Доза смертельная минимальная** – доза, вызывающая за фиксированный период времени гибель единичных, наиболее чувствительных подопытных животных; принимается за нижний предел дозы смертельной ( $LD_{0-10}$ ).

**Доза смертельная абсолютная** – доза, вызывающая за фиксированный период времени гибель не менее 99% подопытных животных ( $LD_{90-100}$ ).

**Доза смертельная средняя** – доза, вызывающая за фиксированный период времени гибель не менее 50% подопытных животных (медианосмертельная,  $LD_{50}$ ).

Toxic Substance	Approximate LD <sub>50</sub> (mg/kg)	Toxicity Rating
Bis(2-ethylhexyl)phthalate	DEHP <sup>b</sup> → — 10 <sup>5</sup>	1. Practically nontoxic, > 1.5 × 10 <sup>4</sup> mg/kg 2. Slightly toxic 5 × 10 <sup>3</sup> – 1.5 × 10 <sup>4</sup> mg/kg 3. Moderately toxic 500–5000 mg/kg 4. Very toxic 50–500 mg/kg 5. Extremely toxic 5–50 mg/kg
	Ethanol → — 10 <sup>4</sup>	
	Sodium chloride → — 10 <sup>3</sup>	
	Malathion → — 10 <sup>3</sup>	
	Chlorane → — 10 <sup>2</sup>	
	Heptachlor → — 10 <sup>2</sup>	
Tetraethylpyrophosphate	Parathion → — 10	6. Supertoxic <5 mg/kg
	TEPP <sup>c</sup> → — 1	
Toxin from pufferfish	Nicotine → — 1	
	Tetrodotoxin <sup>d</sup> → — 10 <sup>-1</sup>	
TCDD represents 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin, commonly called “dioxin.”	→ — 10 <sup>-2</sup>	
	TCDD <sup>e</sup> → — 10 <sup>-3</sup>	
	→ — 10 <sup>-4</sup>	
	Botulinus toxin → — 10 <sup>-5</sup>	

# Шкала токсичности

LD<sub>50</sub> определено в исследованиях на животных (крысы) (перорально).

Биохимия ядов Невзорова 2050

# ТИПЫ токсических ДОЗ и КОНЦЕНТРАЦИЙ

«Допустимое суточное поглощение» (acceptable daily intake - ADI) – суточная доза поглощаемого химического вещества, не представляющая ощутимого риска в течение жизни человека [мг/(кг×сут)]; используется для пестицидов и пищевых добавок.

Предельно допустимая концентрация (ПДК) – степень токсичности вещества – максимальное количество вещества в единице объема воздуха или воды, которое при ежедневном воздействии на организм в течение длительного времени не вызывает в нем патологических изменений, а также не нарушает нормальную жизнедеятельность человека.

ВОЗ: моль(ммоль)/кг массы тела «условного» человека

Величина токсической дозы и реакции организма на воздействие яда зависит от яда и комбинации с другими веществами (матрицами), времени воздействия, пути и скорости его поступления в организм, вида животных, индивидуальной реактивности организма (возраст, пол, наследственность – генетический статус, приобретенные заболевания и способы их лечения – иммунологический статус), биотрансформации вещества и взаимодействия с биомишенями.

Факторы окружающей среды: атмосферные условия (температура, давление, влажность, состав, включая  $O_3$  и  $CO_2$ ), освещенность, шум. Социальные условия.

# КЛАССИФИКАЦИЯ ЯДОВ

**По абсорбционной способности:** вызывают местное раздражение (воспаление) кожных покровов или слизистых оболочек и не проникают внутрь организма, токсический эффект зависит от дозы; абсорбционные яды – попадают в кровоток и вызывают общие токсические реакции, токсический эффект зависит от пути поступления в организм.

**Химическая** классификация: органические, неорганические и элементоорганические.

**Практическая** классификация: промышленные яды; пестициды (инсектициды, акарициды, зооциды, фунгициды, бактерициды, гербициды, дефолианты, десиканты, репелленты); лекарственные вещества; бытовые токсиканты; растительные и животные яды; боевые отравляющие вещества.

# КЛАССИФИКАЦИЯ ЯДОВ

**Гигиеническая** классификация: малотоксичные, умеренно токсичные, высокотоксичные, чрезвычайно токсичные.

**Токсикологическая** классификация (по основному действию на организм): общетоксические, кожно-резорбтивные с общетоксическими явлениями, нервно-паралитические, психотропные, удушающие, слезоточивые и раздражающие и др.

Классификация **в соответствии с избирательной токсичностью**: кардиотоксические, нейротоксические, гепатотоксические, нефротоксические, гематотоксические, гастроэнтеротоксические

**Форма яда;**

**Биохимические эффекты.**

# Воздействие яда

**Острое местное** воздействие происходит в определенном месте от нескольких секунд до нескольких часов и может влиять на место воздействия (кожа, глаза или слизистые оболочки).

**Хроническое локальное** – воздействие на те же части тела длительностью до нескольких лет.

**Острое системное** - кратковременная экспозиция ядами, которые могут попасть в организм, например, при вдыхании или проглатывании, и влияют на такие органы, как печень.

**Хроническое системное** – отличается от острого системного воздействия пролонгированным действием.

# Поступление и абсорбция ядов

## ➤ **Поступление в организм:**

1. Энтерально: перорально и ректально
2. Парэнтерально (*par* - минуя):  
трансдермально (через кожу),  
внутривенно, внутримышечно,  
ингаляционно

➤ **Абсорбция (всасывание) – перенос яда в кровоток – механизм зависит от пути поступления (ЖКТ).**

# Поступление и абсорбция ядов

## ➤ Желудочно-кишечный тракт:

Абсорбция зависит от  $K_a$  и  $K_b$  яда, площади поверхности ЖКТ, времени пребывания яда в ЖКТ (растворимость яда и моторика ЖКТ), скорости кровотока, транспортных систем питательных веществ, пресистемной элиминации (эффект первого прохождения).

# Поступление и абсорбция ядов

## ➤ Ингаляционное поступление:

Коэффициент распределения

$$K = C_{\text{кр}} / C_{\text{альв}}$$

Для  $k=1$  скорость переноса яда из альвеол в кровь равна скорости удаления его молекул из крови в альвеолы, что зависит от химической природы яда;

Для  $k < 1$  абсорбция зависит от скорости кровотока через легкие;

Для  $k > 1$  абсорбция зависит от частоты и глубины дыхания

Абсорбция зависит от растворимости яда, размера частиц дисперсной фазы ( $>5$  мкм оседают в носоглотке,  $\leq 1$  мкм попадают в альвеолы), площади поверхности.

Удаление или абсорбция:

Мукоцилиарный клиренс – механически

Фагоцитоз

Через лимфатическую систему

# Поступление и абсорбция ядов

## ➤ Кожа (защитный барьер):

Абсорбция – пассивной диффузией.

Проницаемость определяется диффузионной способностью яда и толщиной ороговевшего слоя (400 – 600 мкм на ладонях и ступнях; 5 – 15 мкм на спине и животе).

## ➤ Специальные способы поступления:

Внутрибрюшинно: в порталную вену → печень → желчь;

подкожно, внутримышечно: кровоток;

внутривенно, в лимфатическую систему.

# Периоды отравления

**Скрытый** – симптомы отсутствуют

**Токсикогенный период** – начинается с первыми клиническими симптомами и заканчивается после элиминации яда из организма. Длительность зависит от токсико-кинетических особенностей яда. Лечение этиотропное (греч. *aitia* - причина).

**Соматогенный период** – возникают органные и полиорганные повреждения после элиминации яда. Методы детоксикации – патогенетические или реанимационные.

**Восстановительный период** – сохранение остаточных признаков нарушений нервной, эндокринной и иммунной систем (длительность два года и более).

# Детоксикация

**Детоксикация** – прекращение воздействия ядов и удаление их из организма.

- ! Стимуляция естественной детоксикации**
- ! Искусственная детоксикация**
- ! Антидотная детоксикация**

**Антидот (противоядие)** – лекарственное средство, обезвреживающее яд путем химического или физико-химического взаимодействия с ним или уменьшающее вызванные им нарушения в организме.

- препарат, устраняющий или ослабляющий специфические эффекты яда в результате его иммобилизации и уменьшения концентрации или противодействия на уровне рецептора (ВОЗ).

# АНТИДОТЫ

- **Специфические.** Механизмы действия разнообразны
- **Неспецифические.**

**! Химические** противоядия контактного действия

**! Биохимические (токсикокинетические)** – изменяют механизмы метаболических процессов с участием ядов

**! Фармакологические (симптоматические) антагонисты**  
– вещества, конкурирующие с ядом за взаимодействие с рецептором

**! Иммунохимические**

# Стадии формирования токсического эффекта

- Доставка яда к органу(ам)-мишени;
- взаимодействие с эндогенными молекулами-мишенями и другими рецепторами токсичности;

Рецептор токсичности – биомолекула, в норме участвующая в метаболизме клетки, к которой присоединяется молекула яда. Специфические и неспецифические рецепторы токсичности локализованы: в клеточной мембране, внутри или вне клетки.

- инициирование нарушений в структуре и/или функционировании клеток;

метаболическая активация – метаболизм ксенобиотика с образованием токсических продуктов

- восстановительные процессы на молекулярном, клеточном, тканевом уровнях

детоксикация – метаболизм ксенобиотика, сопровождающийся снижением содержания яда в организме.

# Взаимодействие ядов с рецепторами токсичности

**«Оккупационная» теория взаимодействия яда с рецептором** – максимальный токсический эффект наблюдается при полном заполнении рецепторов ядом.

Сродство яда к рецептору определяется прочностью связи и количественно может быть оценено величиной константы равновесия  $K$  образования комплекса  $Tox-R$ :



$$K = \frac{[Tox-R]}{[Tox] \cdot [R]}$$

Связи: ковалентные, водородные, ионные, ван-дер-ваальсовы силы

# Взаимодействие ядов с рецепторами токсичности

**Кинетическая теория взаимодействия яда с рецептором** – максимальный токсический эффект определяется не числом занятых рецепторов, а скоростью и механизмом связывания яда с рецептором.

Эффективность токсического воздействия характеризуется внутренней активностью яда, т.е. способностью вызывать токсический эффект при минимальном числе занятых рецепторов.

Яды: антагонисты (конкурентные, неконкурентные) – ингибируют действие субстратов рецепторов, агонисты («токсикомиметики») – активируют рецепторы, что усиливает влияние субстрата (полные, частичные).

# Взаимодействие ядов с рецепторами токсичности

**Неспецифическое взаимодействие яда с рецептором** – яды разрушают молекулы-мишени, изменяют структуру субстратов, разрушают связи или приводят к формированию новых связей, изменяют рН и др.

# Факторы, влияющие на механизмы токсичности

- Агрегатное состояние яда;
- Размер частиц дисперсной фазы;
- Природа химических связей;
- Структура молекул яда;
- Способность к образованию координационных связей с биолигандами (рецепторами токсичности);
- Молекулярная масса яда;
- Летучесть яда;
- Растворимость в липидах и воде в зависимости от рН и окислительно-восстановительного потенциала среды и яда.

# Растворимость и токсичность яда

- **Переход из твердой фазы в жидкую**  
*(порошки металлов/оксидов – соли металлов);*
- **Межфазовое равновесие при распределении яда между двумя несмешивающимися жидкостями;**  
**чем выше коэффициент распределения яда между липофильным растворителем (L) и водой, тем эффективнее воздействие яда, медленнее элиминируется и накапливается в организме:**

$$K = C_L / C_{H_2O}$$

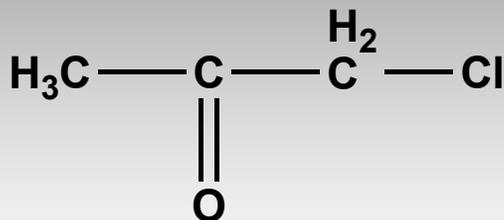
**(распределение яда между органической и водной фазами – важная характеристика токсичности)**

*Высокие значения K: алкильные производные ртути и мышьяка*

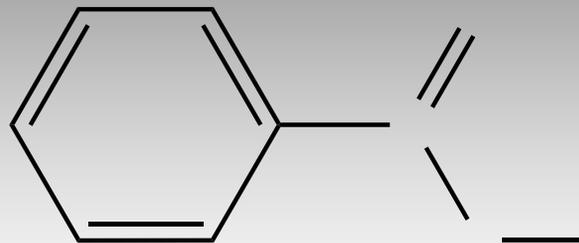
# Растворимость и токсичность яда

- **Кислотно-основные свойства ядов и pH среды;**
- **Окислительно-восстановительный потенциал ядов и сред;**
- **Строение и Структура яда: химические группы, структура заместителей и боковых радикалов или ядер (циклических систем).**

# «Структура-Токсичность»

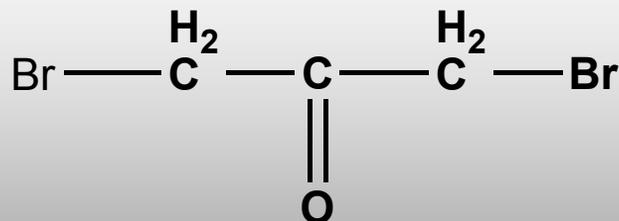


монохлорпропанон



хлорацетофенон

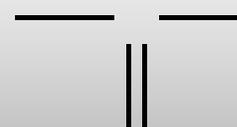
**Лакримогенное** (слезоточивое) действие некоторых галогензамещенных органических соединений



1,3-дибромпропанон

Кожно-раздражающее

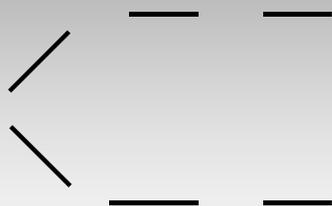
действие



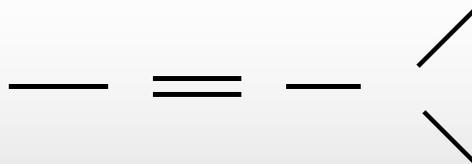
Дихлорангидрид (фосген)

Удушающее действие

# «Структура-Токсичность»



2,2-дихлордиэтилсульфид (иприт)



2-хлорвинилдихлорарсин (люизит)



**Кожно-нарывное** действие некоторых  
галогенированных тиоэфиров

# Структура яда и его токсичность

Для прогнозирования биологической активности и характера токсического действия вещества используют *метод количественных корреляций структура-активность* (QSAR – Quantitative structure-activity relationship)

**Топологический индекс** – числовой молекулярный дескриптор (структурное описание) химического соединения, используется для количественного описания молекулярной структуры вещества.

1947 г. – Х. Винер – предложен первый топологический индекс, отражающий химическую структуру вещества.

# Структура яда и его токсичность

Топология молекулы определяется порядком взаимосвязи атомов и рассматривается с позиции теории графов: в вершинах графа находятся атомы молекулы, ребра графа – ковалентные связи между атомами молекулы.

Топологические индексы, информация о физико-химических свойствах используются для установления корреляционной зависимости между индексами и параметрами молекул, а также для прогнозирования токсического эффекта.

<http://toxnet.nlm.nih.gov/> Биохимия ядов Невзорова Т.А.

# **Физико-химические методы определения ядов**

- **Спектральные методы анализа;**
- **Электрохимические методы;**
- **Хроматографические методы.**

# **Биохимические методы определения ядов**

- **Иммунохимические методы анализа;**
- **Биосенсорный анализ.**

# Транспорт ядов через клеточные мембраны

## ➤ Пассивный транспорт:

1. Простая (пассивная) диффузия, определяется растворимостью яда в липидах (гидрофобные/липофильные вещества)

2. Фильтрация

## ➤ Специальный транспорт:

1. Активный транспорт

2. Облегченная диффузия

## ➤ Эндоцитоз: пиноцитоз и фагоцитоз.

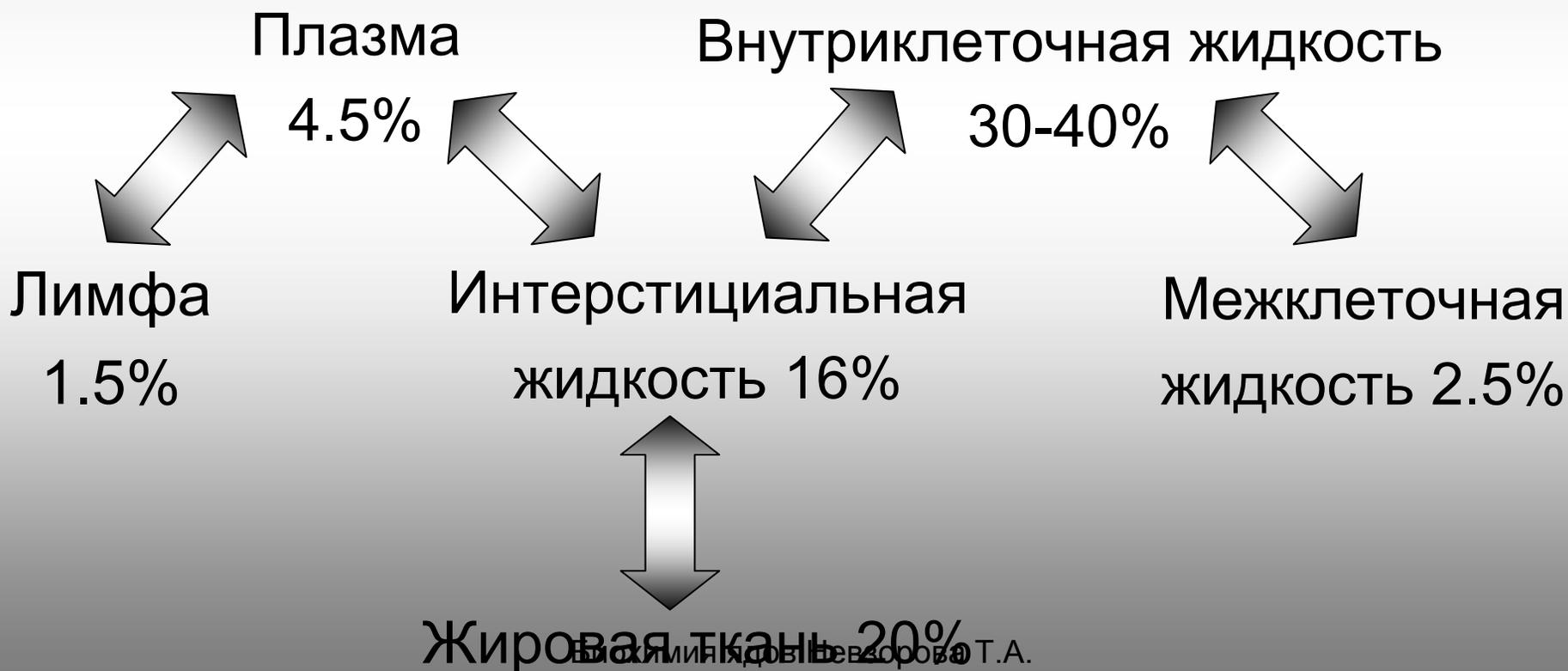
# Распределение ядов в организме

$$V_d = \frac{D}{C}$$

$V_d$  – объем распределения;

$D$  – доза токсиканта, моль\кг;

$C$  – концентрация яда в крови, моль\л



# Накопление (депонирование) ядов

- **Белки плазмы крови:** альбумин, трансферрин, глобулины, церулоплазмин, липопротеины;
- **Печень и почки:** белки лигандины, металлотioneины;
- **Жировая ткань** – вещества с высоким коэффициентом распределения;
- **Костная ткань:** гидроксипатит  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , внеклеточная жидкость.

## Барьеры распределения ядов

- **Гематоэнцефалический:** несвязанные яды, ионизация яда ограничивает проникновение в ЦНС;
- **Плацентарный:** липофильные яды, вирусы, клеточные патогены, IgG, эритроциты.

# Выведение ядов

**Экскреция** – удаление, выведение ядов во внешнюю среду (мочой, фекалиями, потом, выдыхаемым воздухом, др.).

**Биотрансформация** – приводит к образованию более или менее токсичных веществ (печень, липофильные вещества)

**Депонирование**

**Элиминация** – полное выведение яда из организма, включает биотрансформацию и экскрецию

# Биотрансформация ядов

**Процессы 1 фазы.** В большинстве завершаются незначительным увеличением гидрофильности молекул(ы).

**Процессы 2 фазы.** Завершаются увеличением гидрофильности и элиминации яда.

## Ферменты биотрансформации

Индукцибельные и неиндукцибельные.

Строение ферментов имеет индивидуальные различия, следовательно у разных людей скорость трансформации ядов различна.

Биохимия ядов Невзорова Т.А.

Реакция	Фермент	Локализация
Гидролиз	Эстеразы Пептидаза Эпоксидгидролаза	Микросомы, цитоплазма, лизосомы Лизосомы, кровь Микросомы, цитоплазма
Восстановле ние	Азо- (-N=N-) в нитро-гр. Карбонильной группы Дисульфидов Сульфоксидов ( $R_2S=O$ ) Хинонов Дегалогенирования	Микросомы, цитоплазма, микрофлора Микросомы, цитоплазма Цитоплазма Цитоплазма Микросомы, цитоплазма, митохондрии Микросомы
Окисление	Алкогольдегидрогеназа Альдегиддегидрогеназа Альдегидоксидаза Ксантинооксидаза Моноаминооксидаза Диаминооксидаза Простагландин-Н- синтетаза Флавиновый монооксидаза Цитохром P-450	Цитоплазма Митохондрии, цитоплазма Цитоплазма Цитоплазма Митохондрии Цитоплазма Микросомы Микросомы Микросомы

# Ферменты биотрансформации

## Ферменты 2 фазы

Реакция	Фермент	Локализация
	Конъюгации с глюкуронидом	Микросомы
	Конъюгации с сульфатом	Цитоплазма
	Конъюгации с глутатионом	Цитоплазма, микросомы
	Конъюгации с аминокислотами	Микросомы, митохондрии
	Ацетилирование	Митохондрии, цитоплазма
	Метилирование	Цитоплазма, микросомы

# Ферменты 1 фазы биотрансформации

## гидролиз



$\text{X} - \text{OR}_1, \text{SR}_1, \text{Cl}, \text{NR}_2'$

**Карбоксилэстеразы** – гликопротеины в плазме крови и большинстве тканей, гидролиз эндогенных липидных соединений, эфиров карбоновых кислот, амидов, тиоэфиров

# Ферменты 1 фазы биотрансформации

## гидролиз

Гидролиз эфиров карбоновых кислот, амидов, тиоэфиров:

***Истинная ацетилхолинэстераза*** – в мембране эритроцита

***Псевдохолинэстераза***

(бутирилхолинэстераза) - в плазме крови.

Гидролиз эфиров фосфорной кислоты:

***Параоксаназа*** (арилдиалкилфосфатаза) –

в сыворотке крови

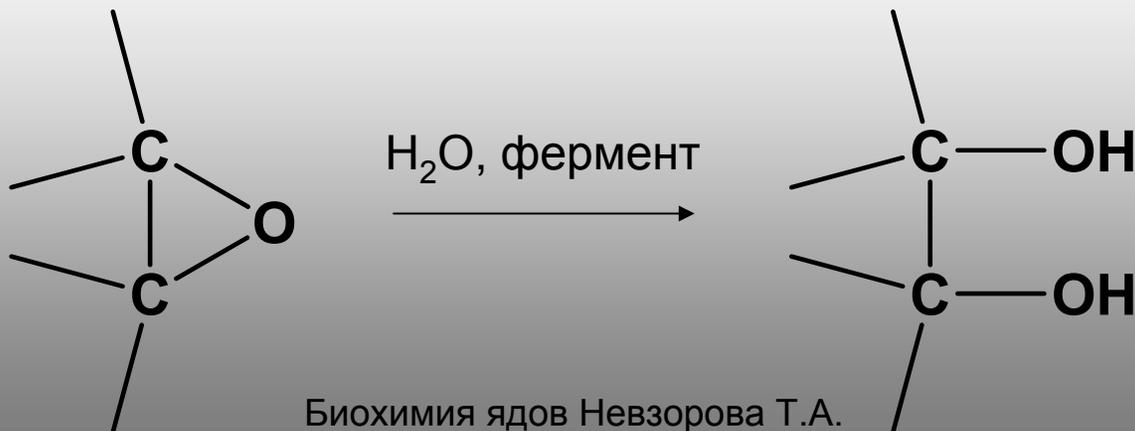
# Ферменты 1 фазы биотрансформации

## гидролиз

Гидролиз пептидов, рекомбинантных пептидных гормонов, факторов роста, цитокинов, растворимых рецепторов и моноклональных антител:

***Пептидазы*** – в крови и тканях

***Эпоксидная гидролаза***



# Ферменты 1 фазы биотрансформации

## восстановление

Альдегиды, кетоны, дисульфиды, сульфоксиды, хиноны, алкены, азо- и нитросоединения ферментативно восстанавливаются при участии коферментов  $\text{НАД}^+ \setminus \text{НАДН} \cdot \text{Н}^+$ ,  $\text{НАДФ}^+ \setminus \text{НАДФН} \cdot \text{Н}$ ,  $\text{ФАД}^+ \setminus \text{ФАДН}_2$  или неферментативно при участии глутатиона.

# Ферменты 1 фазы биотрансформации

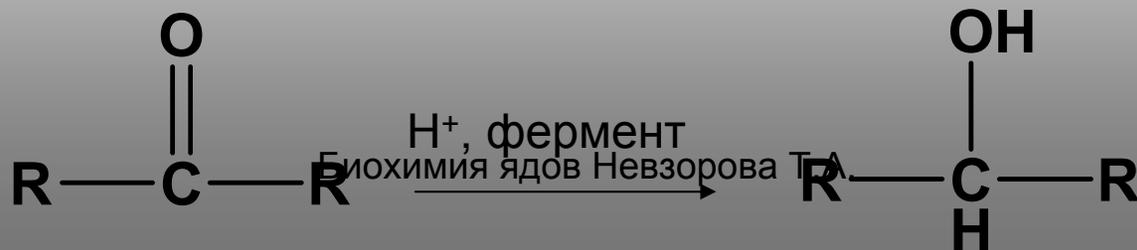
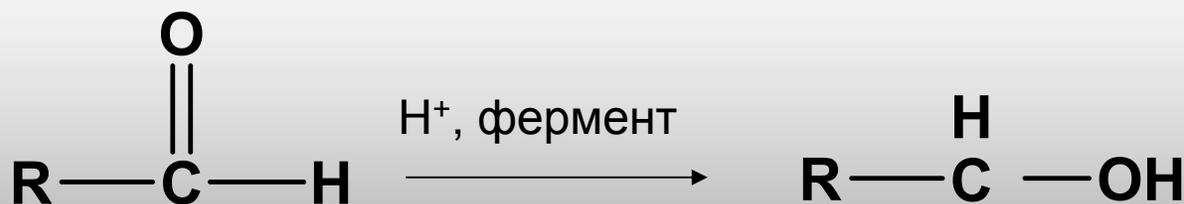
Восстановление карбонильных соединений

*Алкогольдегидрогеназа* и

НАДФН-зависимые *Карбонильные*

*редуктазы* – в крови и цитозоле клеток и

тканей



# Ферменты 1 фазы биотрансформации

## Восстановление дисульфидов

*Глутатионредуктаза* и *глутатион-S-трансфераза* или неферментативно



## Восстановление сульфоксидов

*Цитохром P450* и НАДФН•Н<sup>+</sup> - в печени и почках

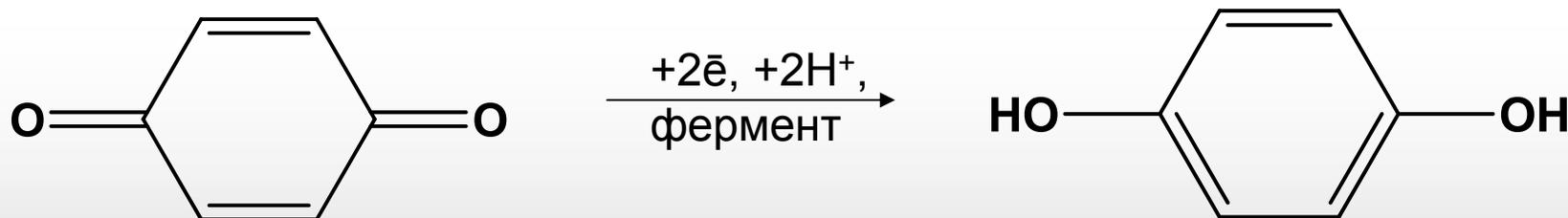


# Ферменты 1 фазы биотрансформации

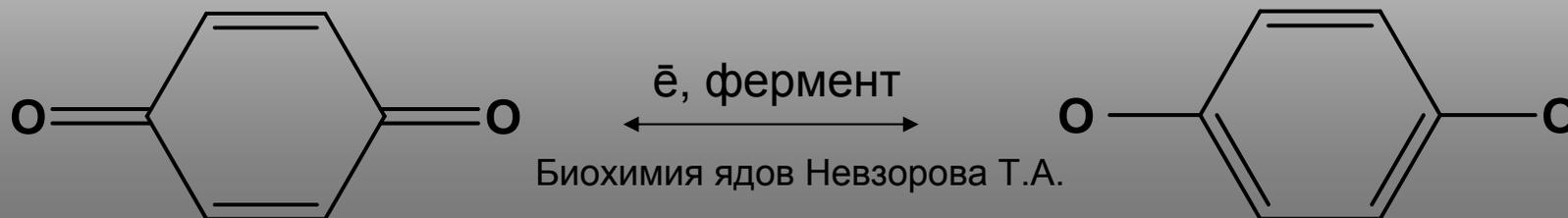
Восстановление хинонов до гидрохинонов

НАДФН•Н<sup>+</sup>-*Хиноноксидоредуктазы* в цитозоле в присутствии кислорода

*Карбонилредуктаза*



НАДФН•Н<sup>+</sup>-*Цитохром P450 редуктаза*



# Ферменты 1 фазы биотрансформации

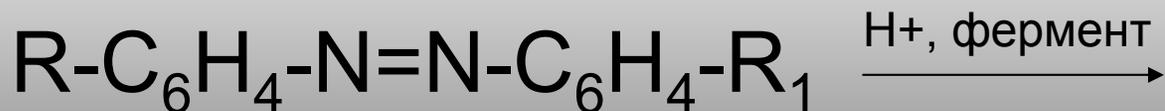
Восстановление азо- и нитросоединений

*Цитохром P450* и

НАДФН•Н<sup>+</sup>-*Хиноноксидоредуктаза* в

печени

*Микрофлора кишечника*



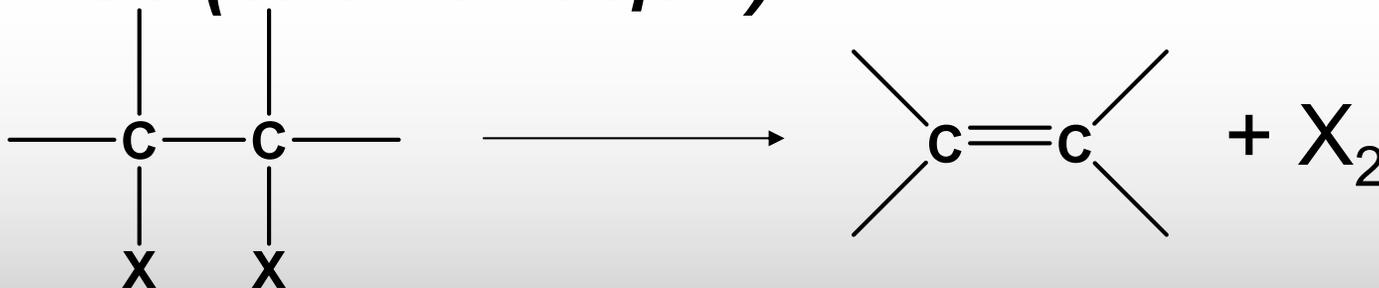
# Ферменты 1 фазы биотрансформации

## Дегалогенирование

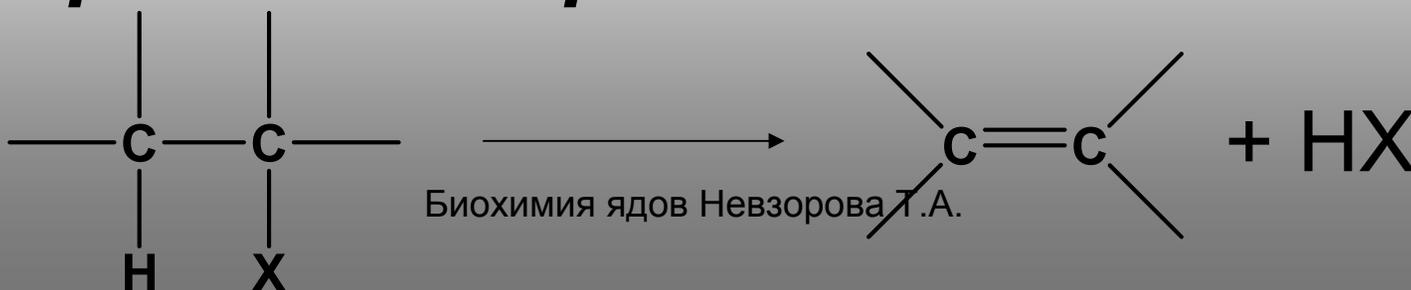
### Окислительное



### Двойное (элиминация)



### Дегидрогалогенирование



# Ферменты 1 фазы биотрансформации

## окисление

**Алкогольдегидрогеназа** – в цитоплазме печени, почек, легких, слизистой желудка.

Класс I ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -) – окисление этанола и других алифатических спиртов.

Класс II ( $\pi$ -) – в печени окисление алифатических и ароматических спиртов.

Класс III ( $\chi$ -) – окисление алифатических (начиная с пентанола) и ароматических спиртов.

Класс IV ( $\sigma$ -,  $\mu$ -) – окисление ретинола.

# Ферменты 1 фазы биотрансформации

## окисление

**Альдегиддегидрогеназа** – окисление альдегидов до карбоновых кислот.

**Дегидродиолдегидрогеназа** (альдо-кеторедуктаза, цитоплазматическая НАДФН-зависимая оксидоредуктаза) – окисление полициклических ароматических углеводородов.

**Молибденовые гидроксилазы:**

альдегидоксидаза, ксантиндегидрогеназа (ксантинооксидаза),

сульфитоксидаза ( $\text{SO}_3^{2-} \rightarrow \text{SO}_4^{2-}$ ).

# Ферменты 1 фазы биотрансформации

## окисление

**Ксантиндегидрогеназа** (акцептор  $\bar{e}$  – НАД<sup>+</sup>),  
**ксантиноксидаза** (акцептор  $\bar{e}$  – O<sub>2</sub>).

**Альдегидоксидаза** – перенос  $\bar{e}$  на O<sub>2</sub>,  
участвует в катаболизме биогенных аминов и  
катехоламинов.

**Моноаминооксидаза** (ФАД<sup>+</sup>-зависимая,  
локализована в мозге, во внешней мембране митохондрий  
гепатоцитов, почек, кишечника, тромбоцитов) —  
окислительное дезаминирование первичных,  
вторичных и третичных аминов.

# Ферменты 1 фазы биотрансформации

## окисление

**Пероксидаза** – в тканях с низким уровнем цитохрома P450.

**Флавиномоноксигеназа** – в печени, почках, легких – окисляют гетероатомы азота, серы, фосфора.

**Цитохром P450** (гем-содержащие ферменты, семейства объединяют в группы (более 15) по аминокислотной последовательности).

# Ферменты 1 фазы биотрансформации

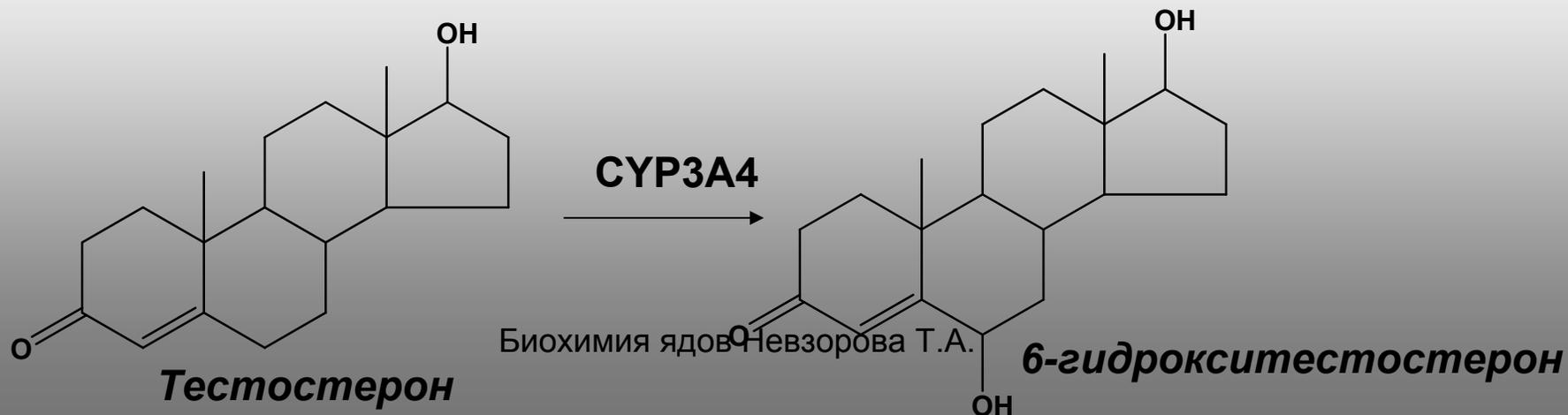
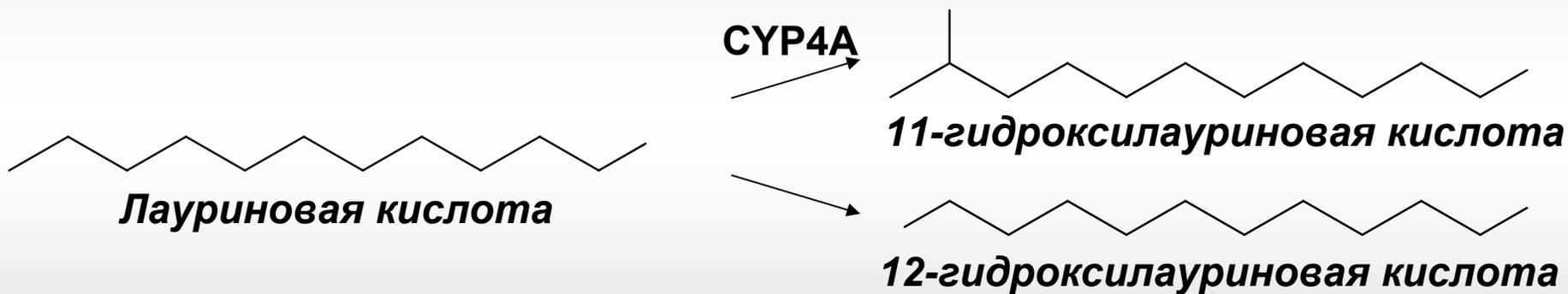
## Цитохром P450

- Гидроксилирование алифатических и ароматических углеводородов;
- Эпоксидирование двойной связи;
- Окисление гетероатомов (O-, S-, N-, Si-) и N-гидроксилирование;
- Деалкилирование гетероатомов (O-, S-, N-, Si-), окислительный перенос группы;
- Гидролиз сложноэфирной связи;
- Дегидрирование.

# Ферменты 1 фазы биотрансформации

## Цитохром P450

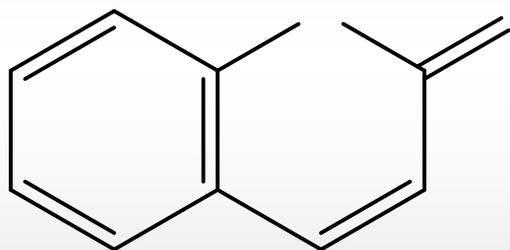
Гидроксилирование алифатических и ароматических углеводородов.



# Ферменты 1 фазы биотрансформации

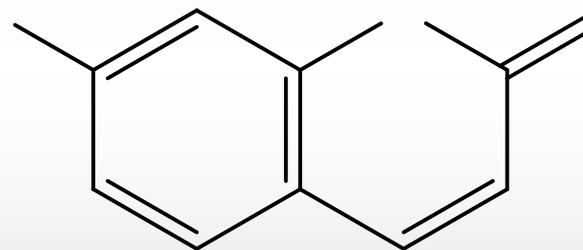
## Цитохром P450

Гидроксилирование алифатических и  
ароматических углеводородов.



*Кумарин*

CYP2A6  
→



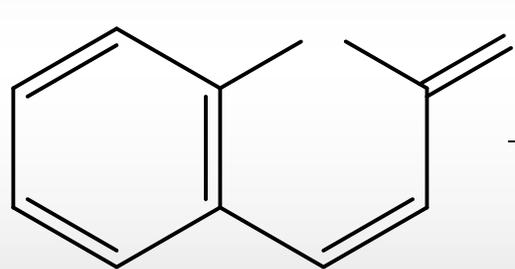
*7-гидроксикумарин*



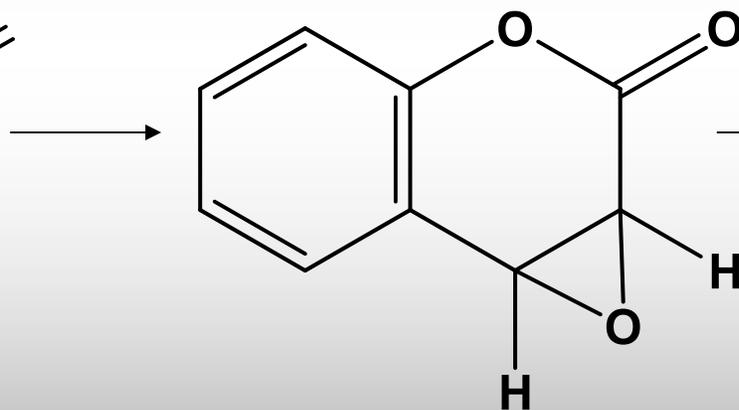
# Ферменты 1 фазы биотрансформации

## Цитохром Р450

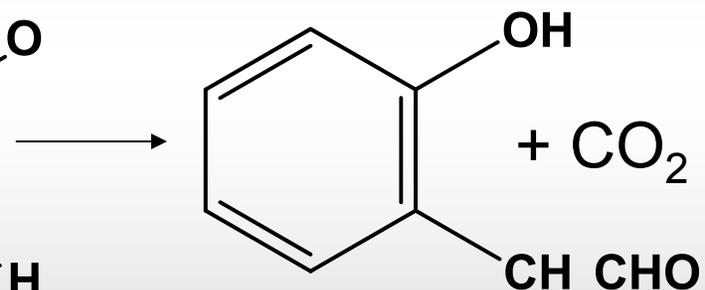
Эпоксидирование двойной связи



*Кумарин*



*Кумарин-3,4-эпоксид*

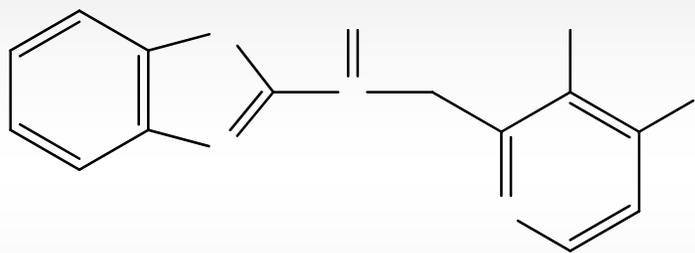


*o-гидроксифенил  
ацетальдегид*

# Ферменты 1 фазы биотрансформации

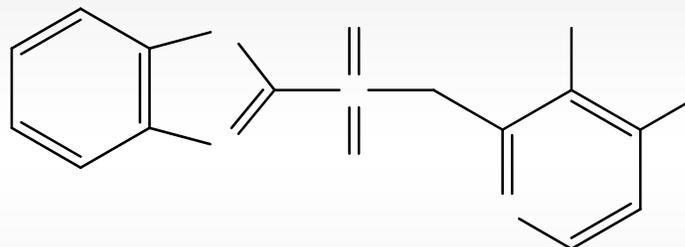
## Цитохром P450

### Окисление гетероатомов

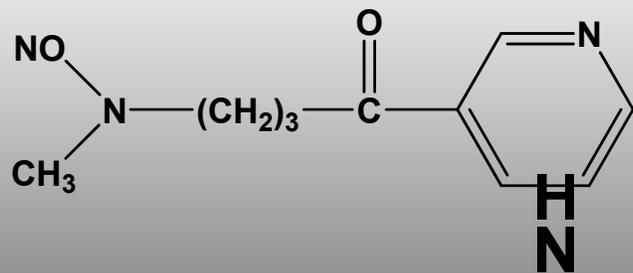


*Лансопризол*

CYP3A4



*Сульфон*



*4-(Метилнитрозамино)-1-(3-пиридил)бутан-1-он (NNK)*



O



CH<sub>3</sub>

*NNK-N-оксид*

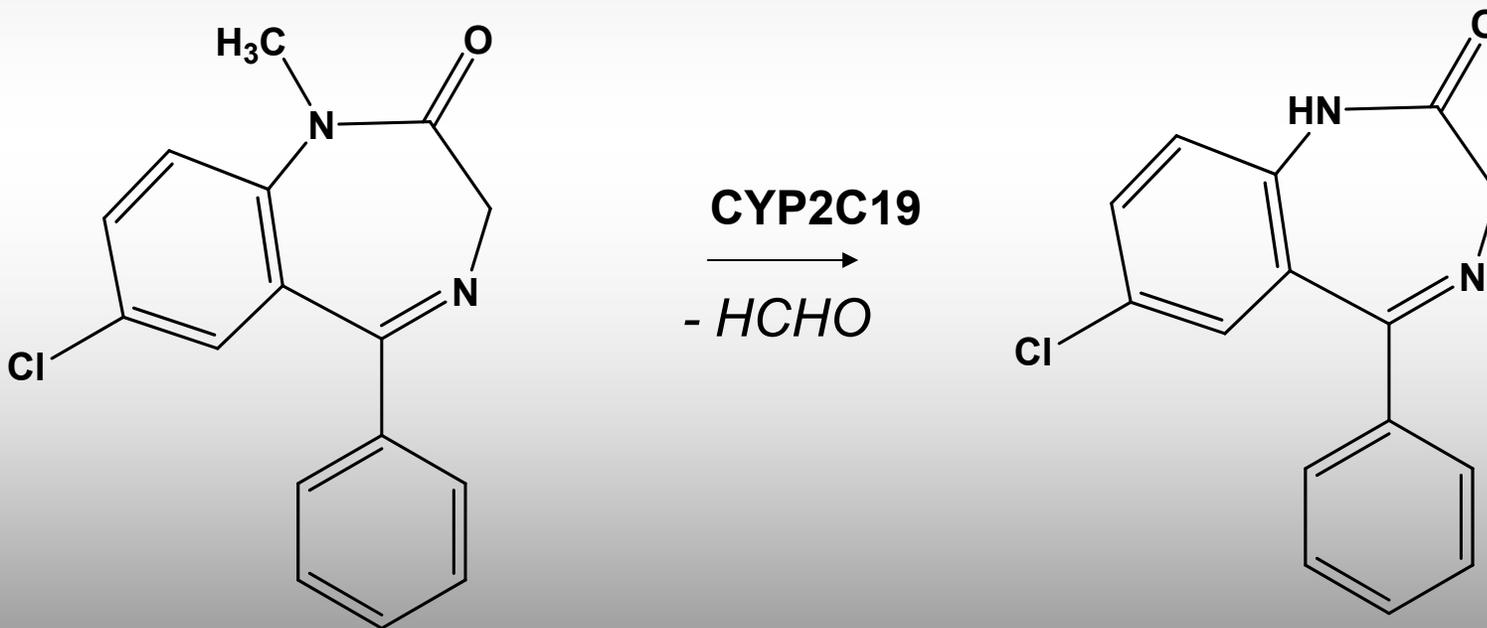
OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>

S

# Ферменты 1 фазы биотрансформации

## Цитохром P450

### Деалкилирование гетероатомов



*Диазепам*

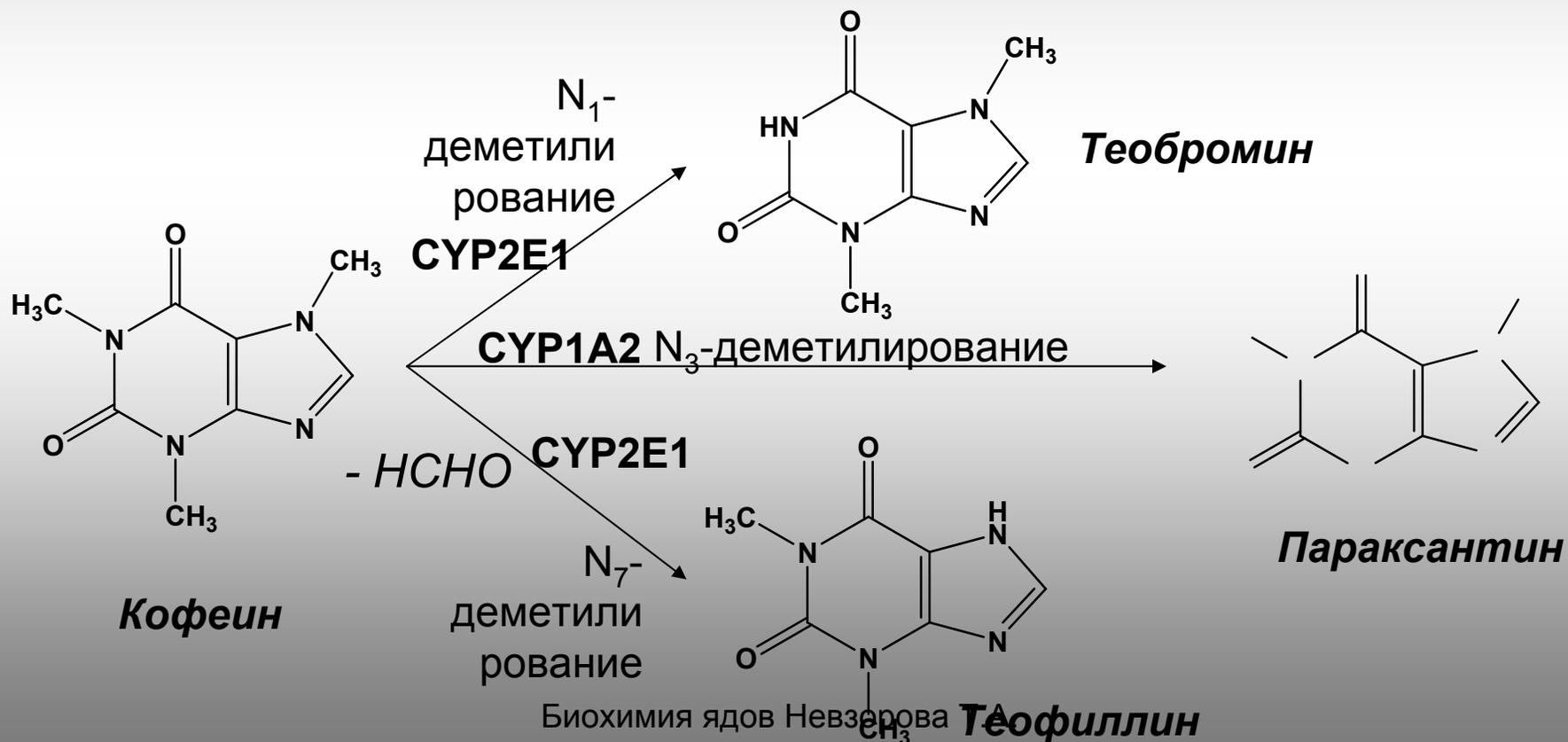
Биохимия ядов Невзорова Т.А.

*Нордiazепам*

# Ферменты 1 фазы биотрансформации

## Цитохром P450

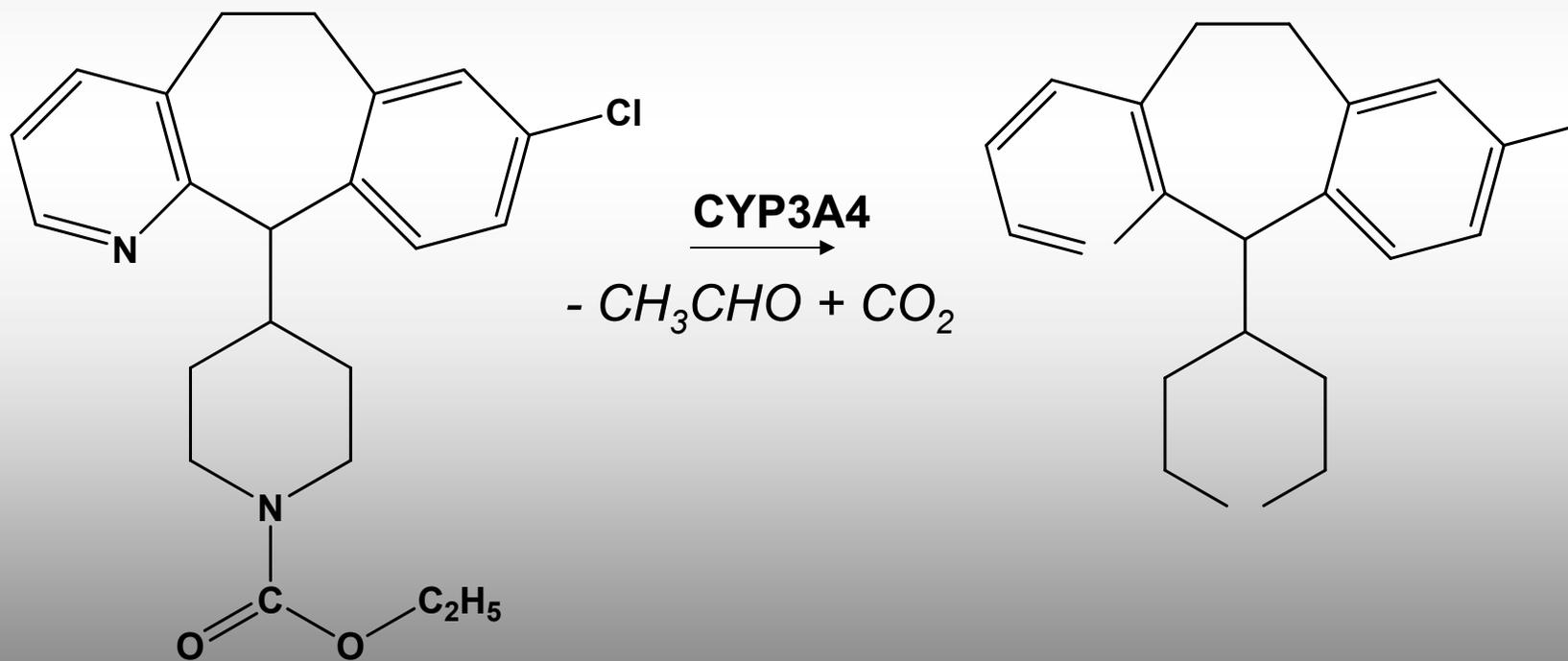
### Деалкилирование гетероатомов



# Ферменты 1 фазы биотрансформации

## Цитохром P450

Гидролиз сложноэфирной связи



*Лоратадин*

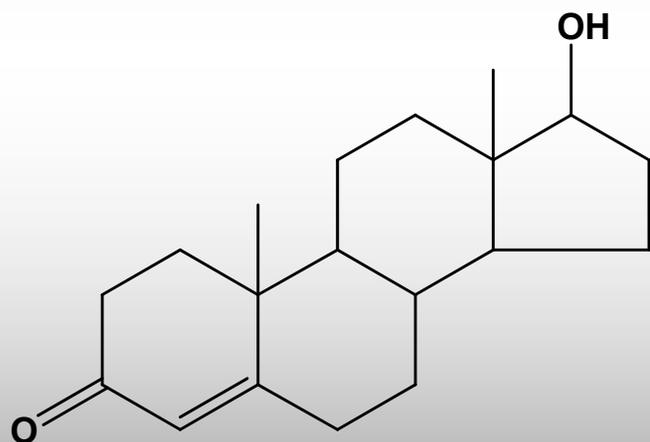
Биохимия ядов Невзорова Т.А.

*Дезлоратадин*

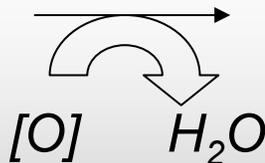
# Ферменты 1 фазы биотрансформации

## Цитохром P450

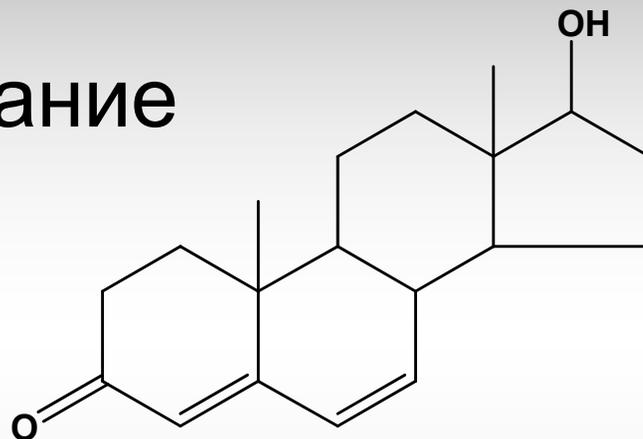
### Дегидрирование



*Тестостерон*

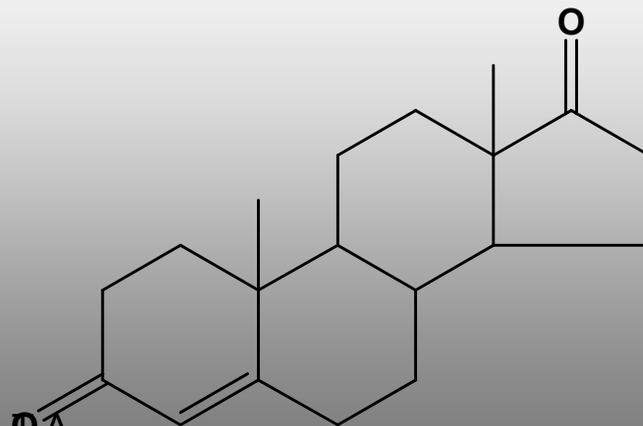


CYP3A4



*6-Дегидрокситестостерон*

CYP2B1



*Андростендион*

**Липофильное  
вещество**

**Экскреция**

Моча  
Желчь

**Метаболизм**

**Гидрофильный  
метаболит**

*Повышение  
химической  
реактивности*

*Конъюгация с  
полярной  
группой*

- Гидролиз
- Восстановление
- Окисление

- Глюкуронидование
- Сульфатирование
- Ацетилирование
- Метилирование
- Конъюгация с глутатионом
- Конъюгации с аминокислотами

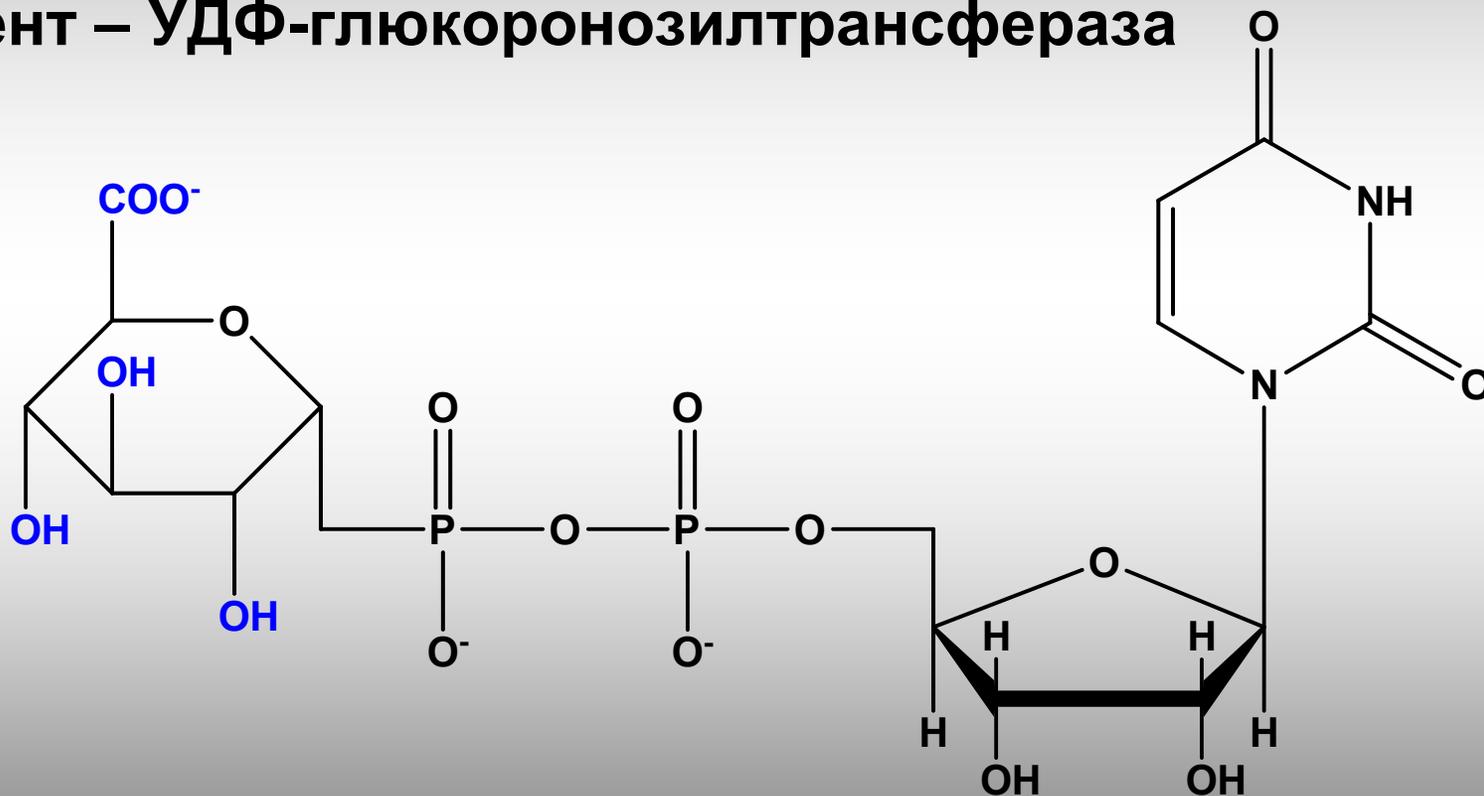
**Цитохром P450**

**Трансферазы**

# Ферменты 2 фазы биотрансформации

## Глюкуронирование

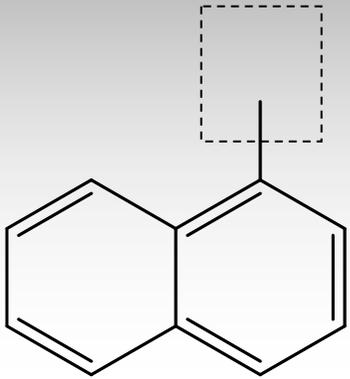
Фермент – УДФ-глюкуронозилтрансфераза



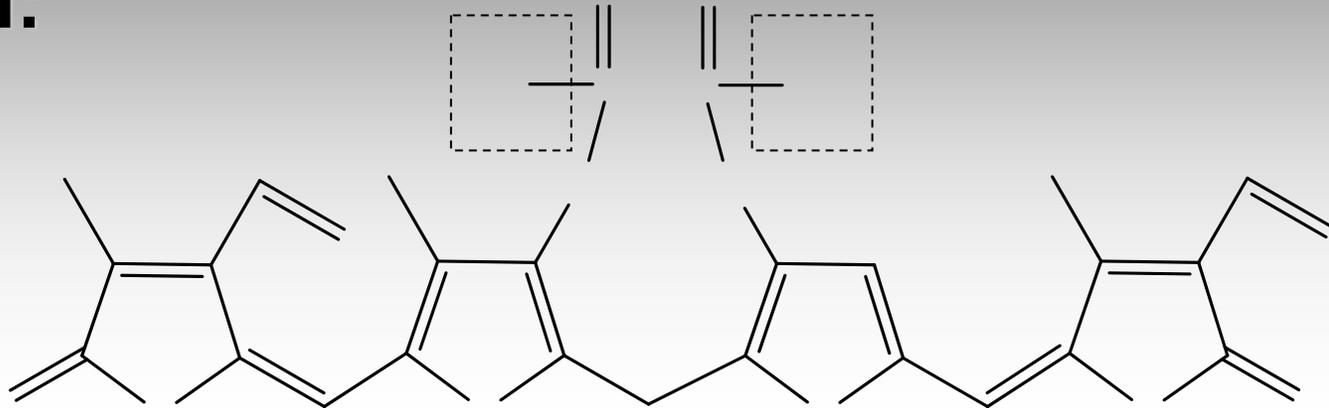
*Уридин-5'-дифосфо- $\alpha$ -D-глюкуроновая кислота  
(УДФ-глюкуроновая кислота)*

# Ферменты 2 фазы биотрансформации

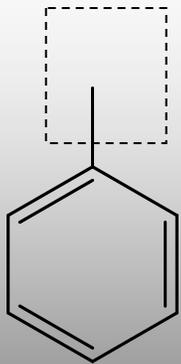
Глюкурониды:



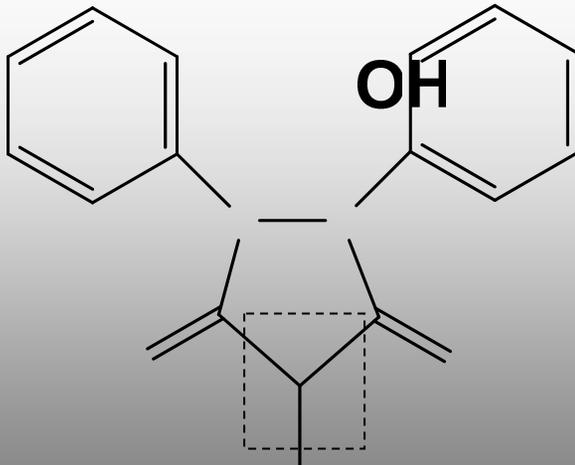
**Нафтол**



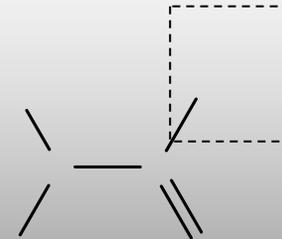
**Билирубин**



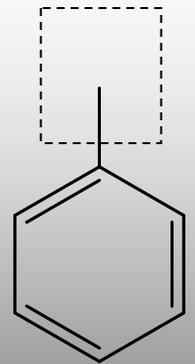
**Анилин**



Биохимия ядов Невзорова Т.А.  
**Фенилбутазон**



**Диэтилдитиокарбамат**

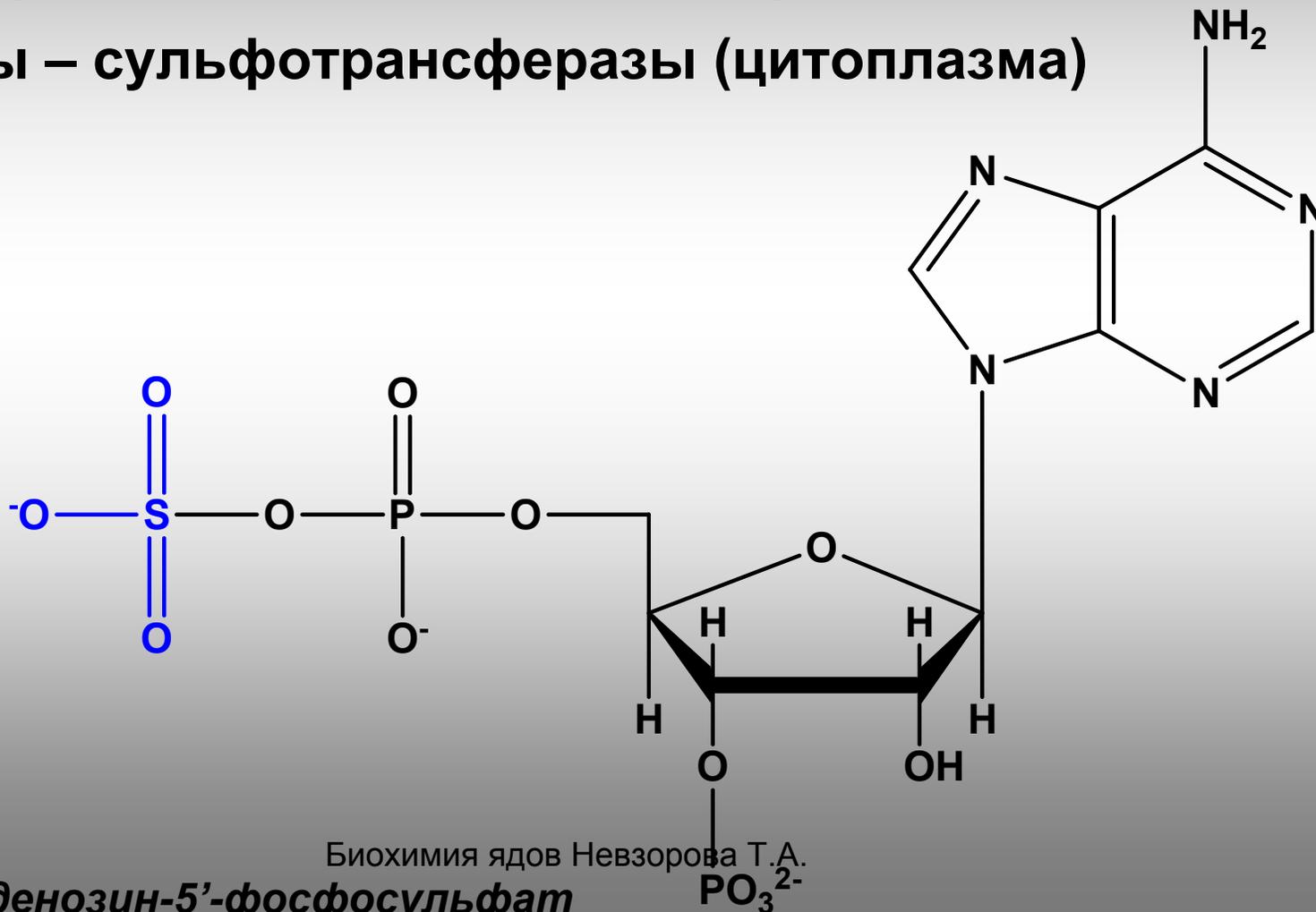


**Тиофенол**

# Ферменты 2 фазы биотрансформации

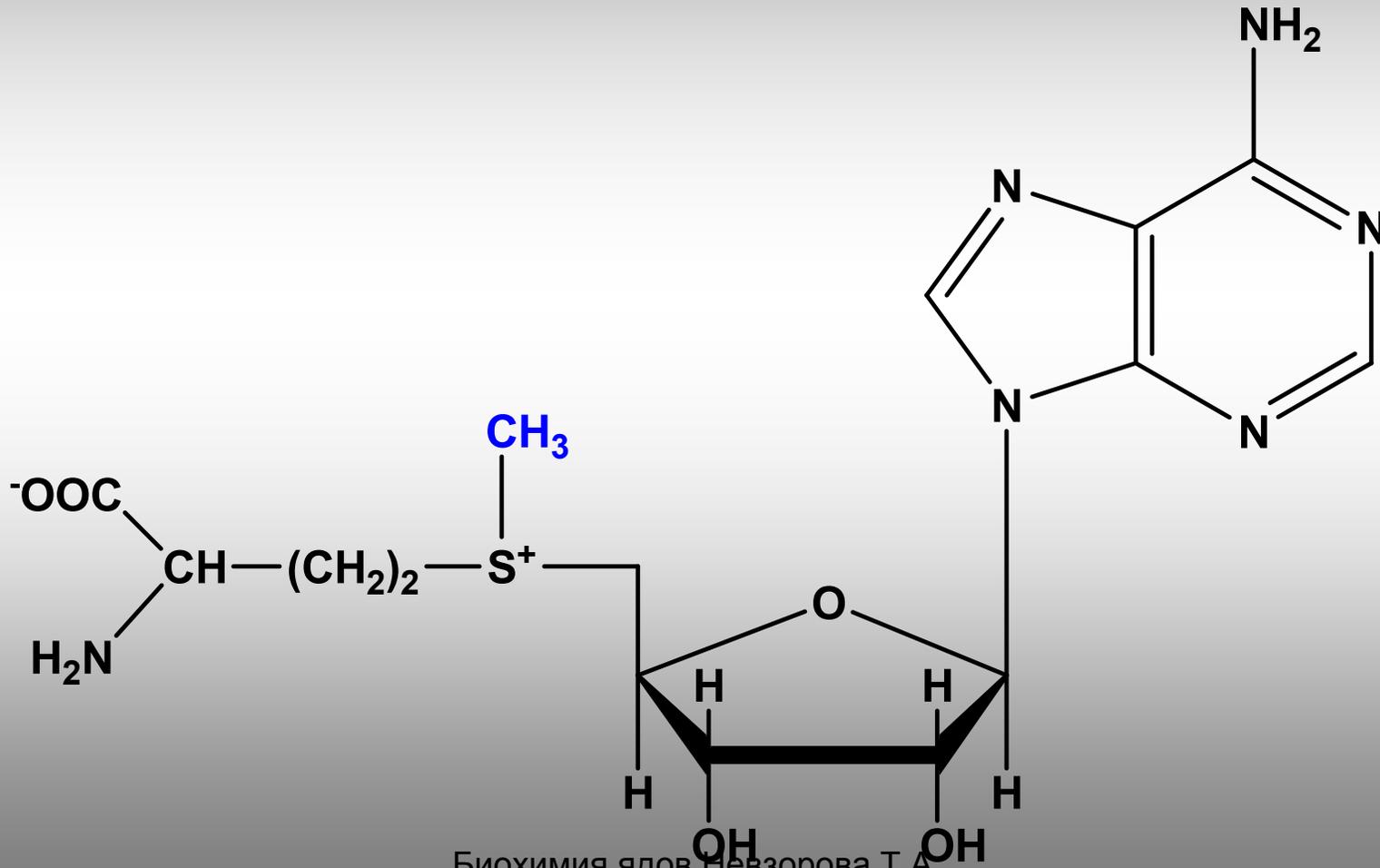
Сульфатирование → сульфонаты

Ферменты – сульфотрансферазы (цитоплазма)



# Ферменты 2 фазы биотрансформации

## Метилирование



Биохимия ядов Певзорова Т.А.

*S*-аденозилметионин

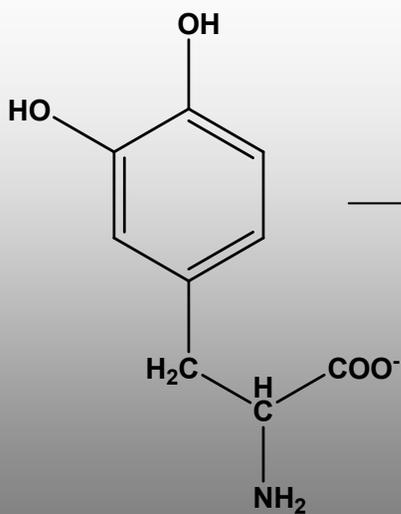
# Ферменты 2 фазы биотрансформации

## Метилирование

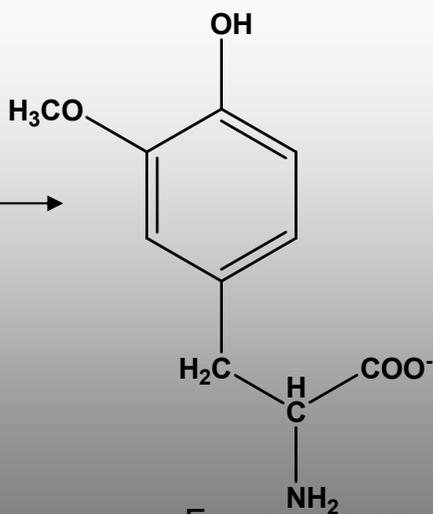
Ферменты:

**O-метилирование** – фенол-O-метилтрансфераза, катехол-O-метилтрансфераза (в микросомах)

**S-метилирование** – тиопуринометилтрансфераза (цитоплазма) и тиолтрансфераза (микросомы)



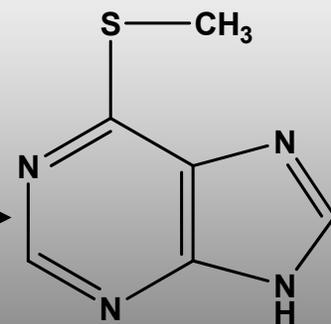
**L-ДОФА**



**3-O-Метил- L-ДОФА**



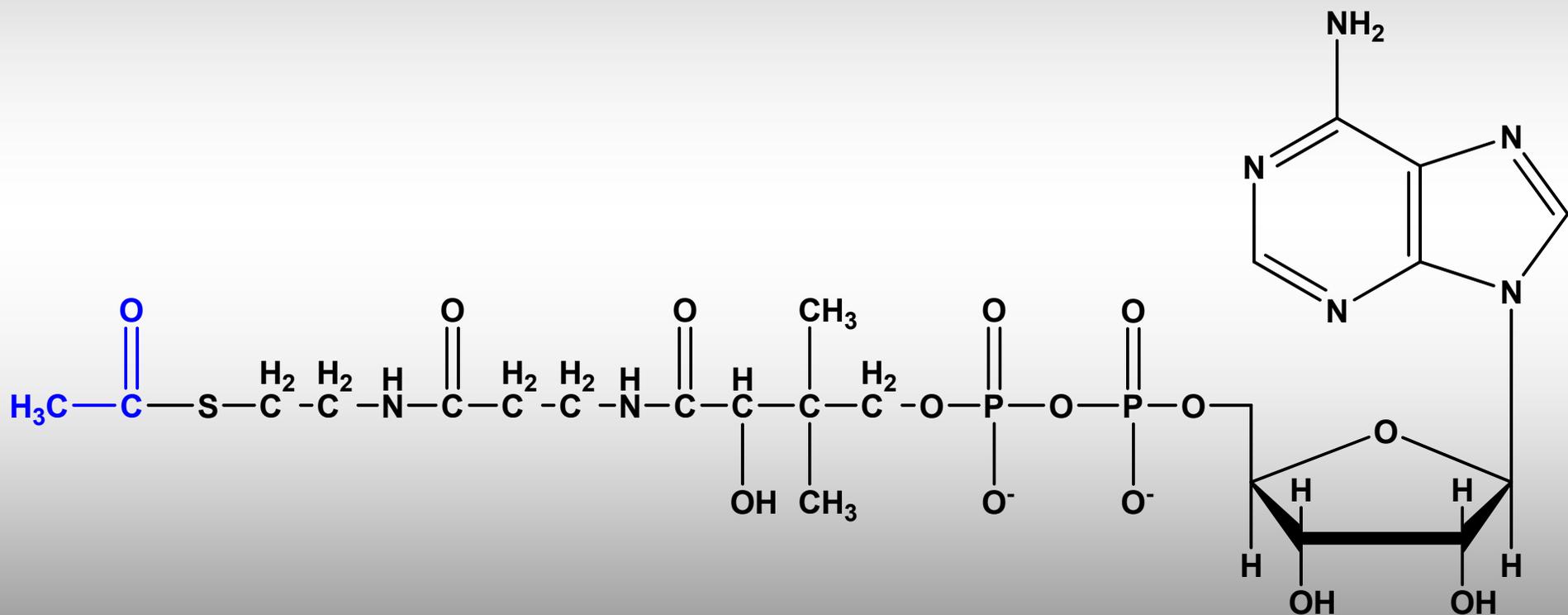
**6-Меркаптопурин**



**6-Метил- меркаптопурин**

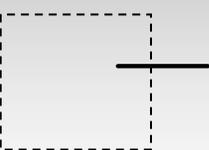
# Ферменты 2 фазы биотрансформации

## Ацетилирование

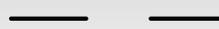


# Ферменты 2 фазы биотрансформации

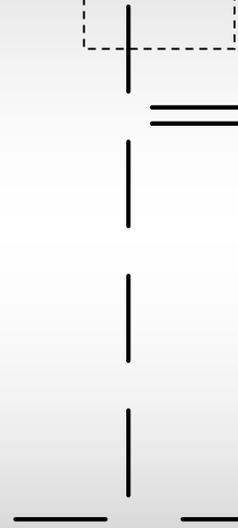
## Конъюгация с аминокислотами



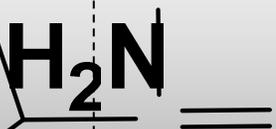
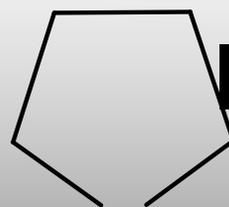
*глицин*



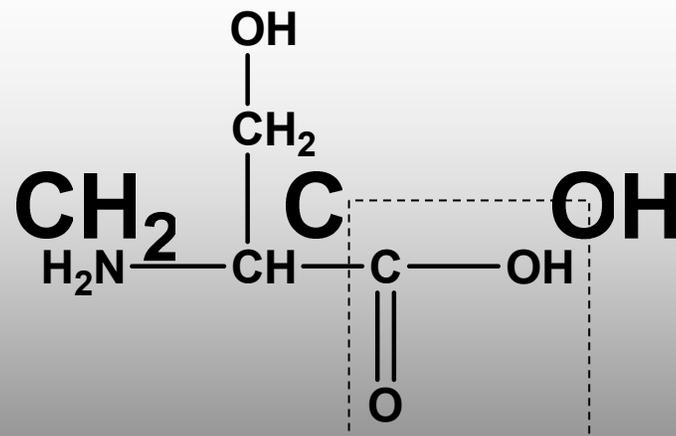
*таурин*



*глутамин*



*пролин*



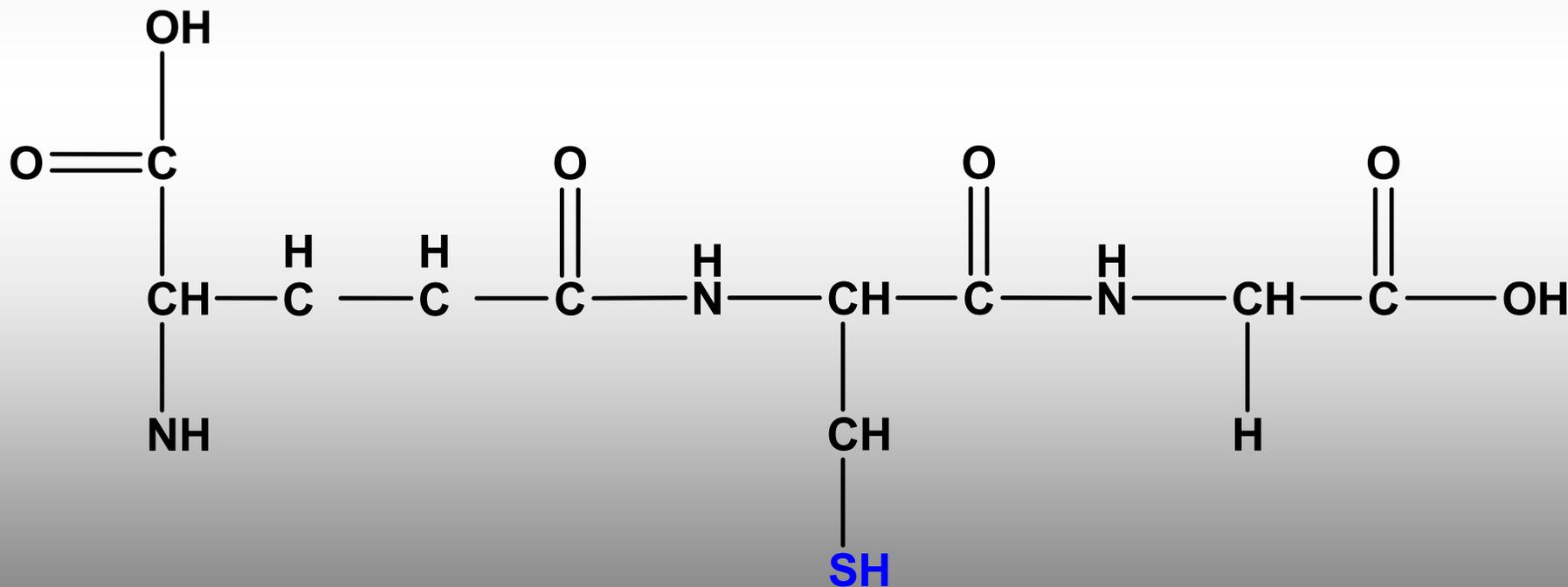
*серин*



# Ферменты 2 фазы биотрансформации

## Конъюгация с глутатионом

Ферменты – глутатион-S-трансферазы (димеры) – лигандин (цитоплазма, ЭПР)



# Ферменты 2 фазы биотрансформации

## Конъюгация с глутатионом

### 1. Реакции замещения.

Субстраты: соединения, содержащие галогенид-, сульфат-, сульфонат-, фосфат-, нитро-группы;

### 2. Реакции присоединения к двойной связи при её соседстве с электроннасыщенными атомами (-CN, -CHO, -COOR, -COR)

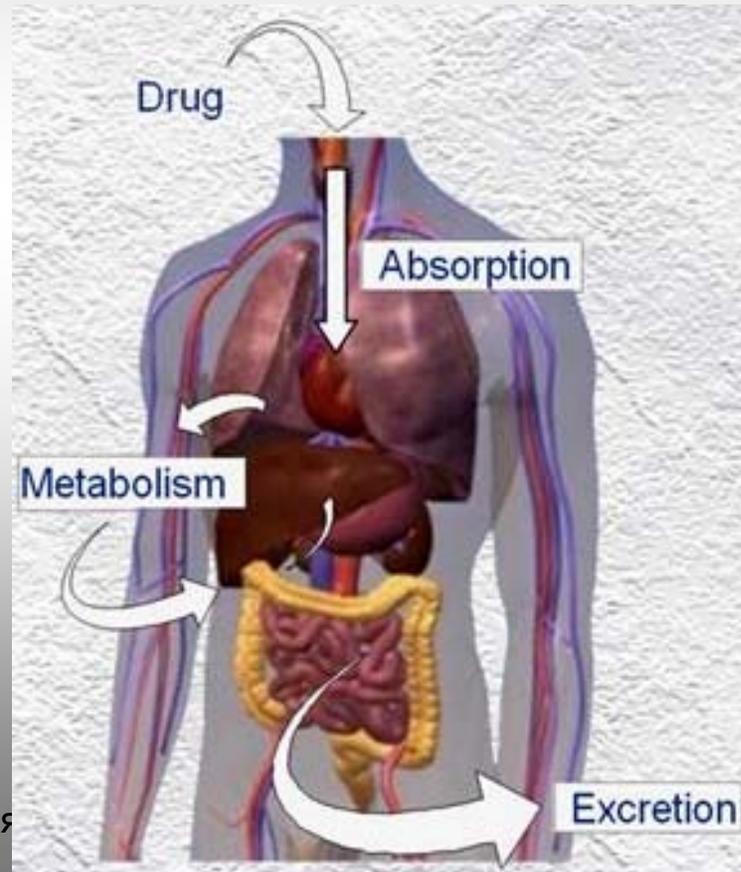
# Метаболизм токсинов

Яд → Накопление в клетках → Ответ

Фаза I/II

Стабильные  
метаболиты

Выведение



# Комбинированная токсичность

Аддитивное – комбинированное действие ядов, при котором ответ равен сумме индивидуальных эффектов (2+3=5)

Синергическое – комбинированное действие ядов, в десятки раз превосходящее индивидуальные эффекты (2+3=30) ( $\text{CCl}_4$  и  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ )

Потенцирование эффекта – нетоксичное вещество при совместном воздействии с ядом усиливает эффект яда (0+2=20)

( $\text{CCl}_4$  и  $\text{C}_3\text{H}_7\text{OH}$ )

Биохимия ядов Невзорова Т.А.

# Комбинированная токсичность

**Антагонизм** – возникает при взаимодействии двух ядов между собой или при их конкурирующем влиянии на рецептор токсичности

**Функциональный** – оба яда компенсируют действие друг друга, оказывая противоположное влияние на клетки и органы

**Химический** (инактивация) – оба яда компенсируют действие друг друга химическим взаимодействием между ними

# Комбинированная токсичность

**Антагонизм** – возникает при взаимодействии двух ядов между собой или при их конкурирующем влиянии на рецептор токсичности

**Диспозиционный** – снижение токсичности одного из ядов под влиянием другого путем снижения абсорбции яда, изменения механизмов его биотрансформации, распределения или экскреции

**Рецепторный** – оба яда взаимодействуют с одним рецептором и их совместный эффект меньше индивидуального или по действию на рецептор они являются антагонистами

# Яды

- **Наркотические вещества**
- **Лекарственные средства**
- **Летучие яды**
- **Пестициды**
- **Неорганические яды**
- **Зоотоксины**
- **Фитотоксины**
- **Микотоксины**
- **Радиация, наночастицы**