

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

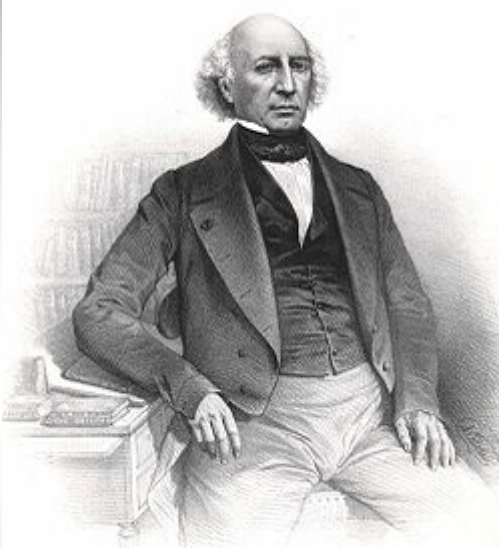
Молекулы

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, змей и бешеных собак «Яды и их противоядия»
- ☺ Позднее Средневековье (конец XIV – начало XVI вв.) Екатерина Медичи – контролировала приготовление ядовитых смесей; Парацельс (Теофраст 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. *simulatio* – 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 ₅₀ (mg/kg)	Toxicity Rating
Bis(2-ethylhexyl)phthalate	DEHP ^b → — 10 ⁵	1. Practically nontoxic, > 1.5 × 10 ⁴ mg/kg 2. Slightly toxic 5 × 10 ³ – 1.5 × 10 ⁴ 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 ⁴	
	Sodium chloride → — 10 ³	
	Malathion → — 10 ³	
	Chlorane → — 10 ²	
	Heptachlor → — 10 ²	
Tetraethylpyrophosphate	Parathion → — 10	6. Supertoxic <5 mg/kg
	TEPP ^c → — 1	
Toxin from pufferfish	Nicotine → — 1	
	Tetrodotoxin ^d → — 10 ⁻¹	
TCDD represents 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin, commonly called “dioxin.”	→ — 10 ⁻²	
	TCDD ^e → — 10 ⁻³	
	→ — 10 ⁻⁴	
	Botulinus toxin → — 10 ⁻⁵	

Шкала токсичности

LD₅₀ 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, ≤ 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:

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

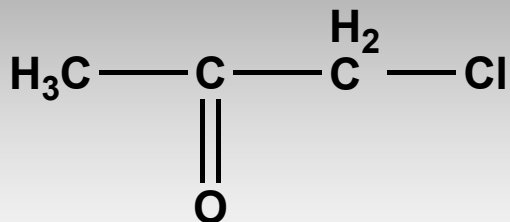
(распределение яда между органической и водной фазами – важная характеристика токсичности)

Высокие значения K: алкильные производные ртути и мышьяка

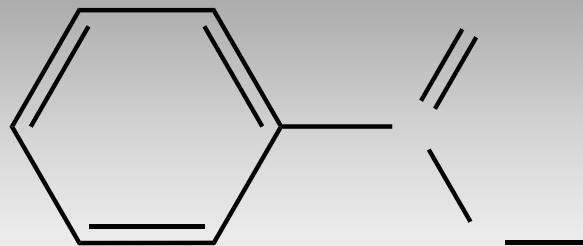
Растворимость и токсичность яда

- **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»

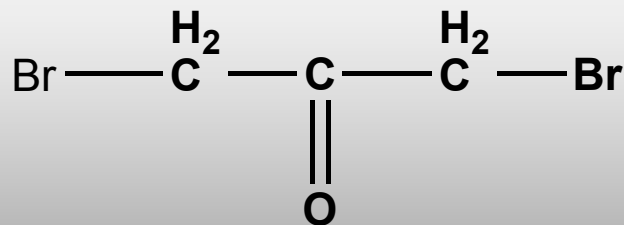


монохлорпропанон



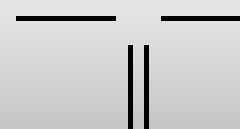
хлорацетофенон

Лакримогенное (слезоточивое) действие некоторых галогензамещенных органических соединений



1,3-дибромпропанон

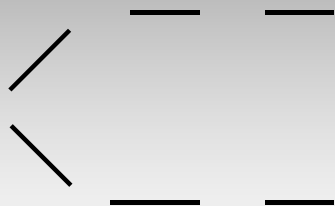
Кожно-раздражающее
действие



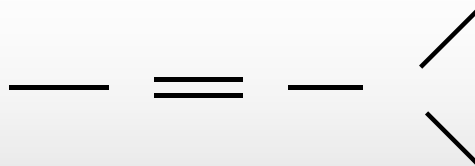
Дихлорангидрид (фосген)

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.

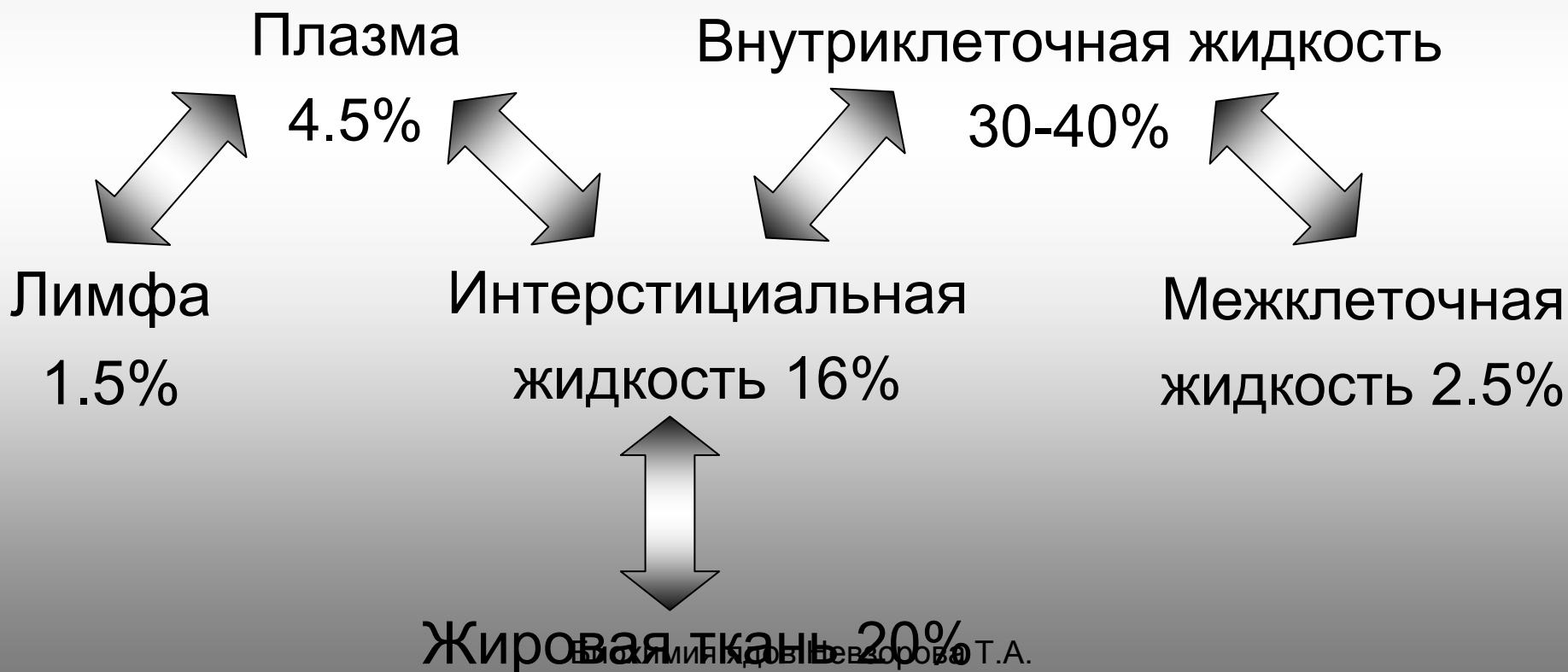
Распределение ядов в организме

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

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

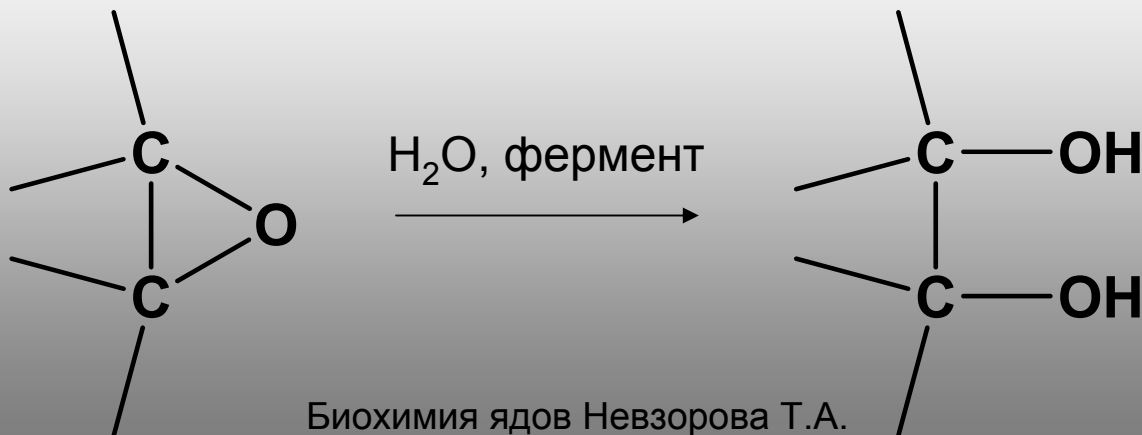
Ферменты 1 фазы биотрансформации

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

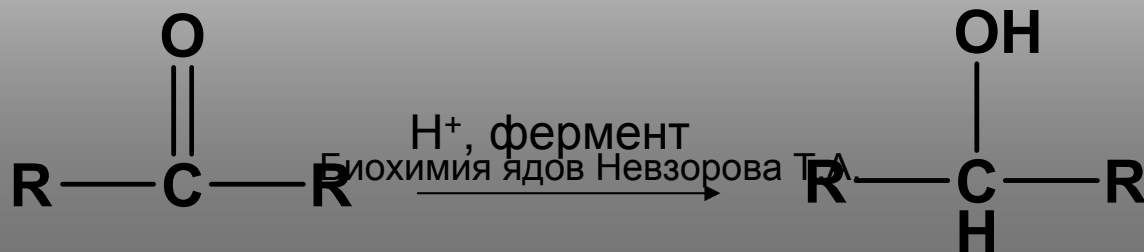
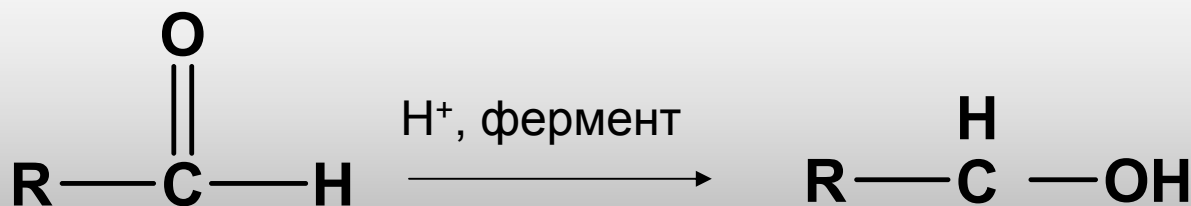
Восстановление карбонильных соединений

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⁺ - в печени и почках

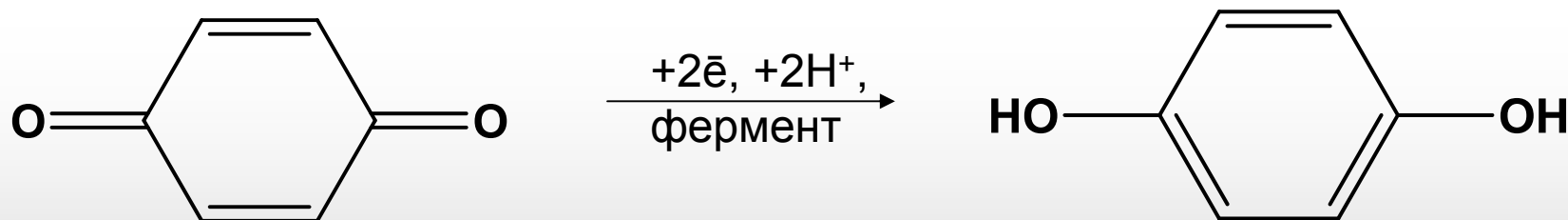


Ферменты 1 фазы биотрансформации

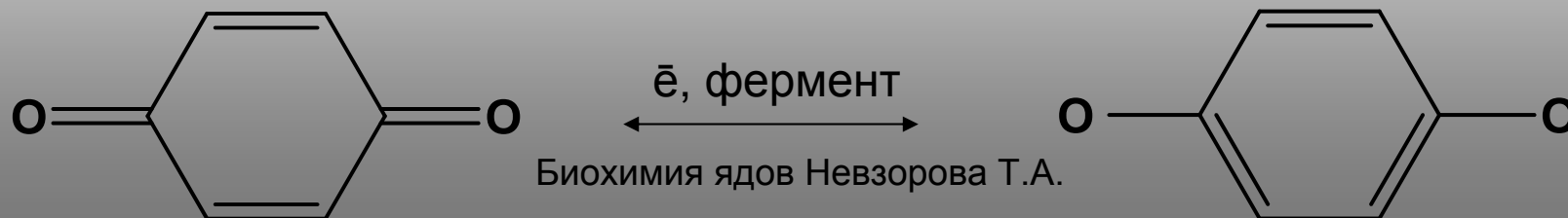
Восстановление хинонов до гидрохинонов

НАДФН•Н⁺-*Хиноноксидоредуктазы* в цитозоле в присутствии кислорода

Карбонилредуктаза



НАДФН•Н⁺-*Цитохром P450 редуктаза*



Ферменты 1 фазы биотрансформации

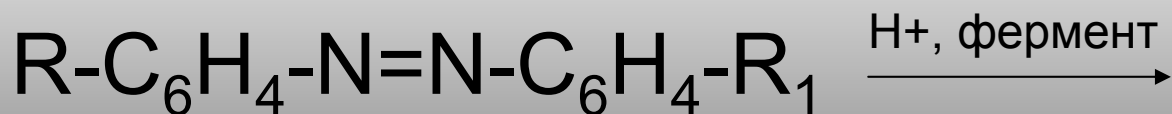
Восстановление азо- и нитросоединений

Цитохром P450 и

НАДФН•Н⁺-*Хиноноксидоредуктаза* в

печени

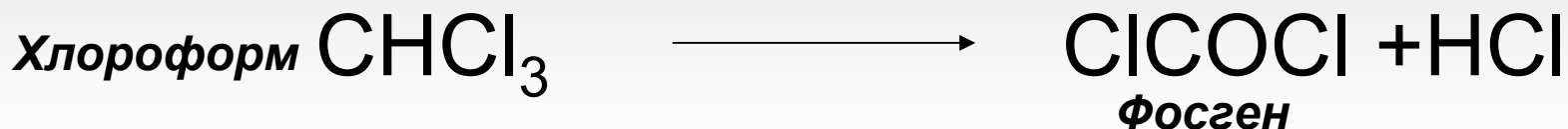
Микрофлора кишечника



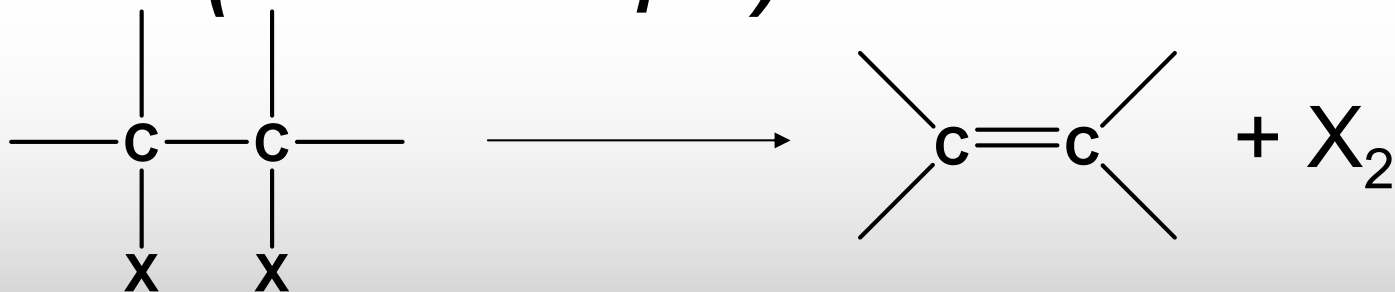
Ферменты 1 фазы биотрансформации

Дегалогенирование

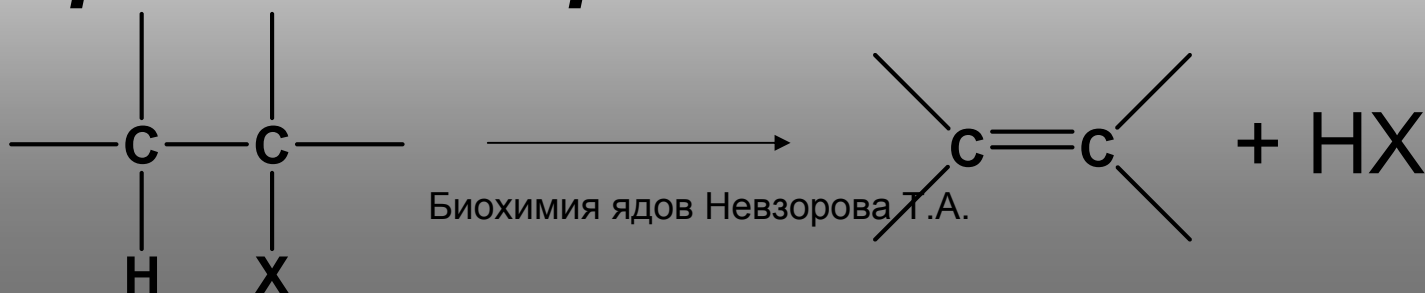
Окислительное



Двойное (элиминация)



Дегидрогалогенирование



Ферменты 1 фазы биотрансформации

окисление

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

Класс I (α -, β -, γ -) – окисление этанола и других алифатических спиртов.

Класс II (π -) – в печени окисление алифатических и ароматических спиртов.

Класс III (χ -) – окисление алифатических (начиная с пентанола) и ароматических спиртов.

Класс IV (σ -, μ -) – 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 e^- – НАД⁺),
ксантиноксидаза (акцептор e^- – O₂).

Альдегидоксидаза – перенос e^- на O₂,
участвует в катаболизме биогенных аминов и
катехоламинов.

Моноаминооксидаза (ФАД⁺-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

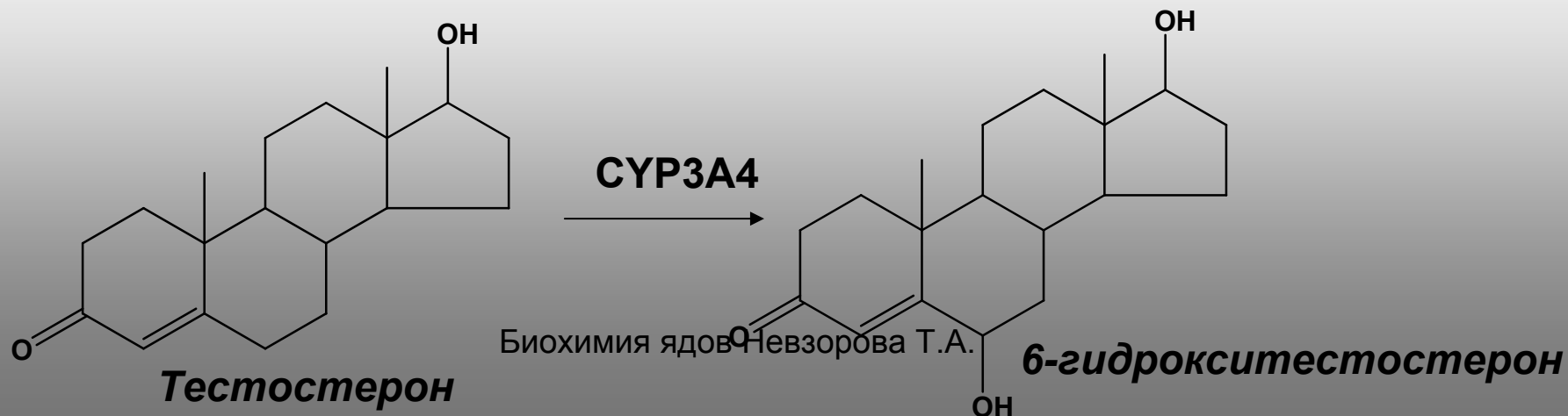
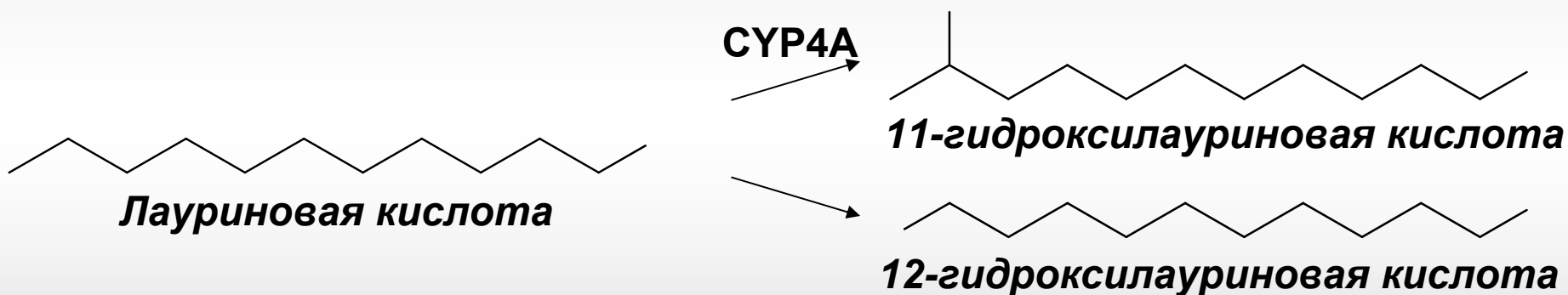
Цитохром P450

- 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 Р450

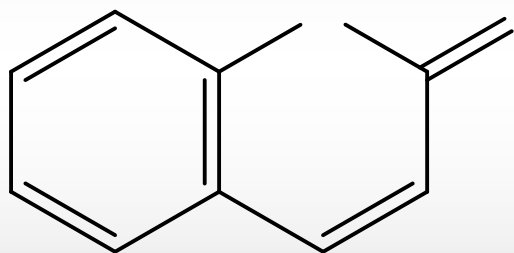
Гидроксилирование алифатических и ароматических углеводородов.



Ферменты 1 фазы биотрансформации

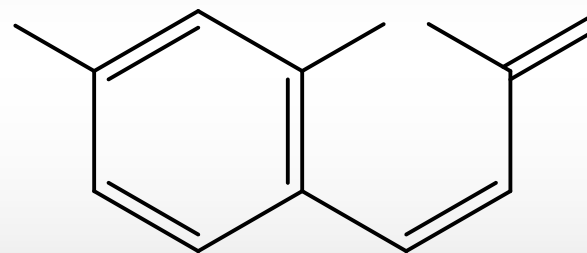
Цитохром P450

Гидроксилирование алифатических и
ароматических углеводородов.



Кумарин

CYP2A6
→



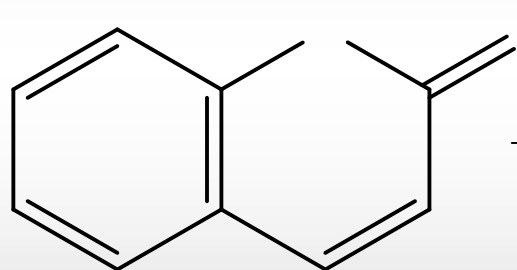
7-гидроксикумарин



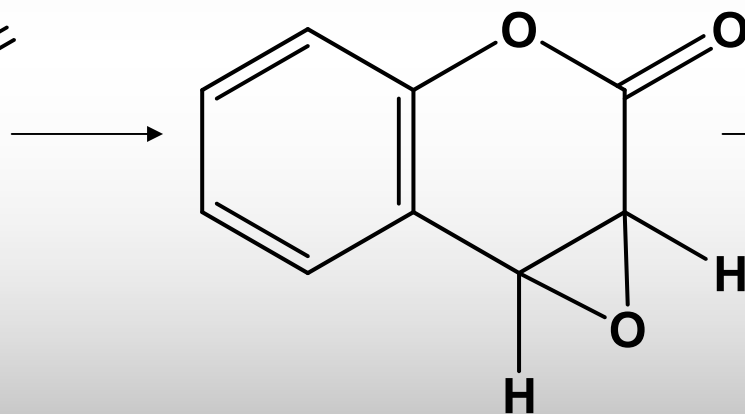
Ферменты 1 фазы биотрансформации

Цитохром Р450

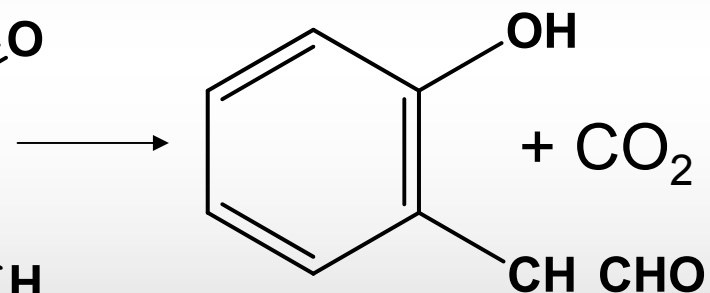
Эпоксидирование двойной связи



Кумарин



Кумарин-3,4-эпоксид

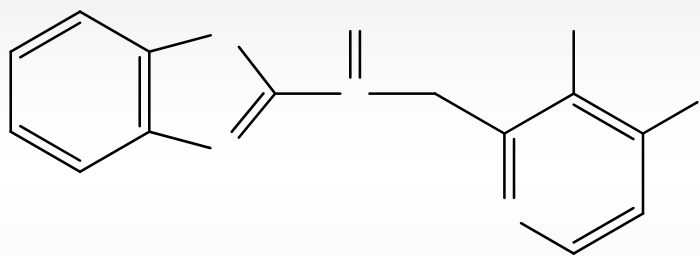


*o-гидроксифенил
ацетальдегид*

Ферменты 1 фазы биотрансформации

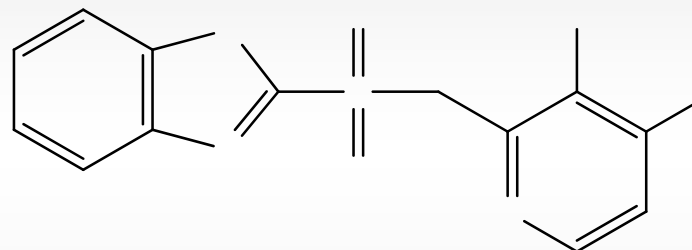
Цитохром P450

Окисление гетероатомов

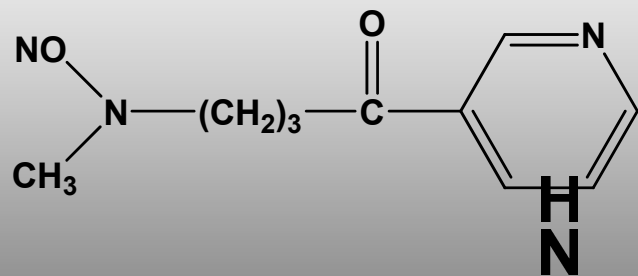


Лансопризол

CYP3A4



Сульфон



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



O



CH₃

NNK-N-оксид

OCH₂CF₃

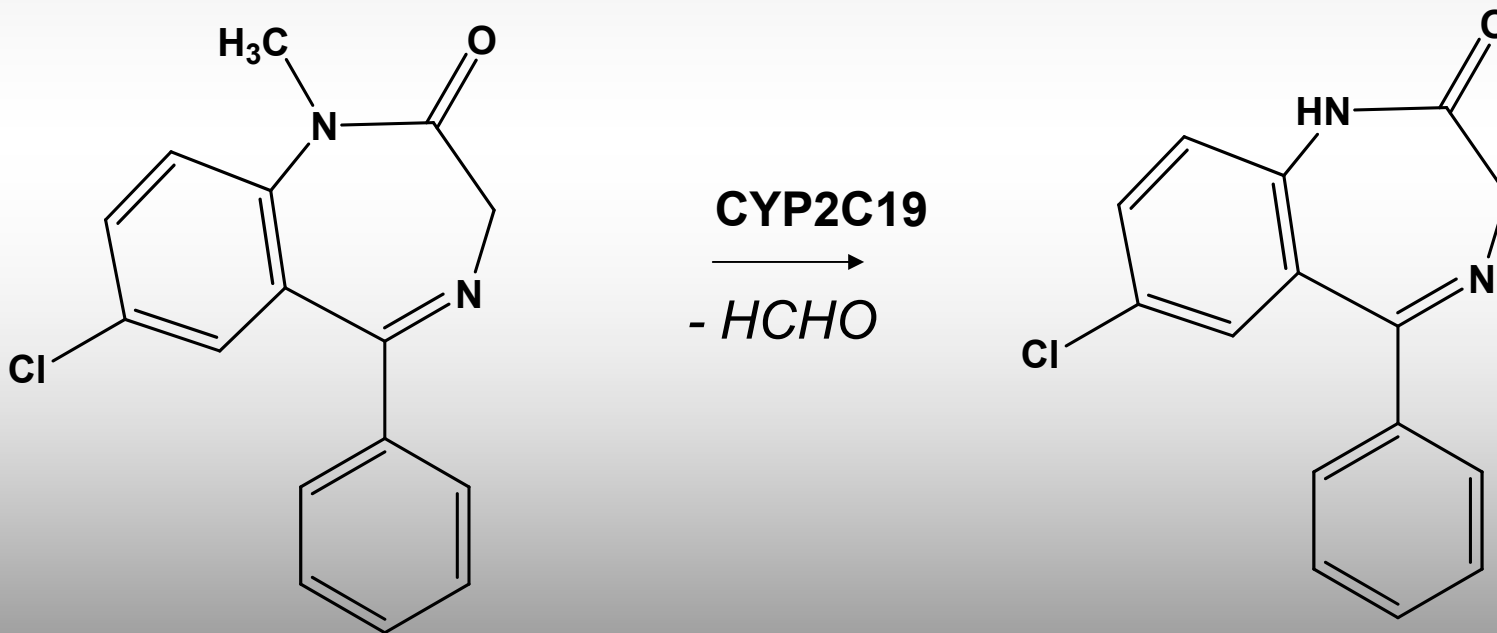
S

Химия ядов Невзорова Т.А.

Ферменты 1 фазы биотрансформации

Цитохром P450

Деалкилирование гетероатомов



Диазепам

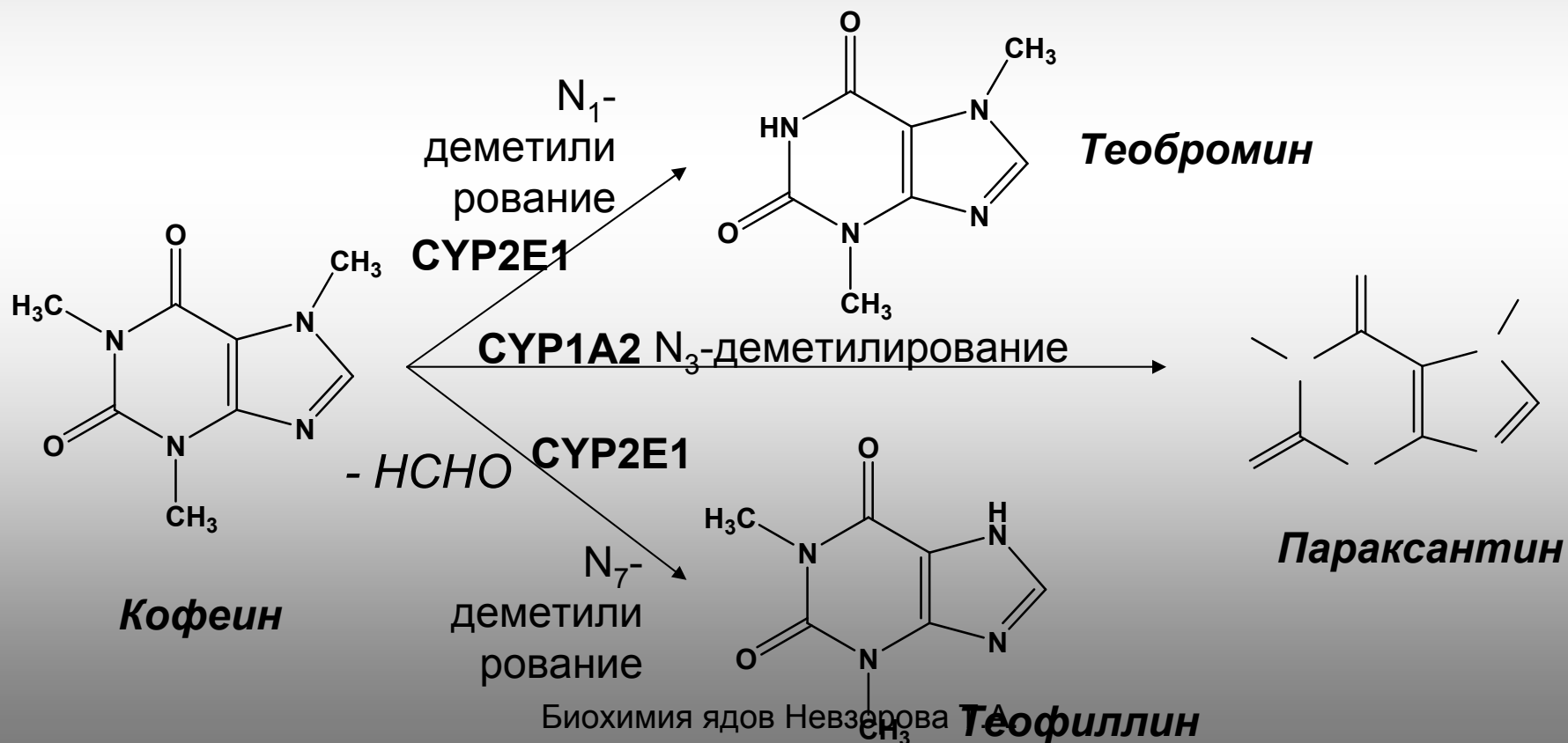
Биохимия ядов Невзорова Т.А.

Нордiazепам

Ферменты 1 фазы биотрансформации

Цитохром P450

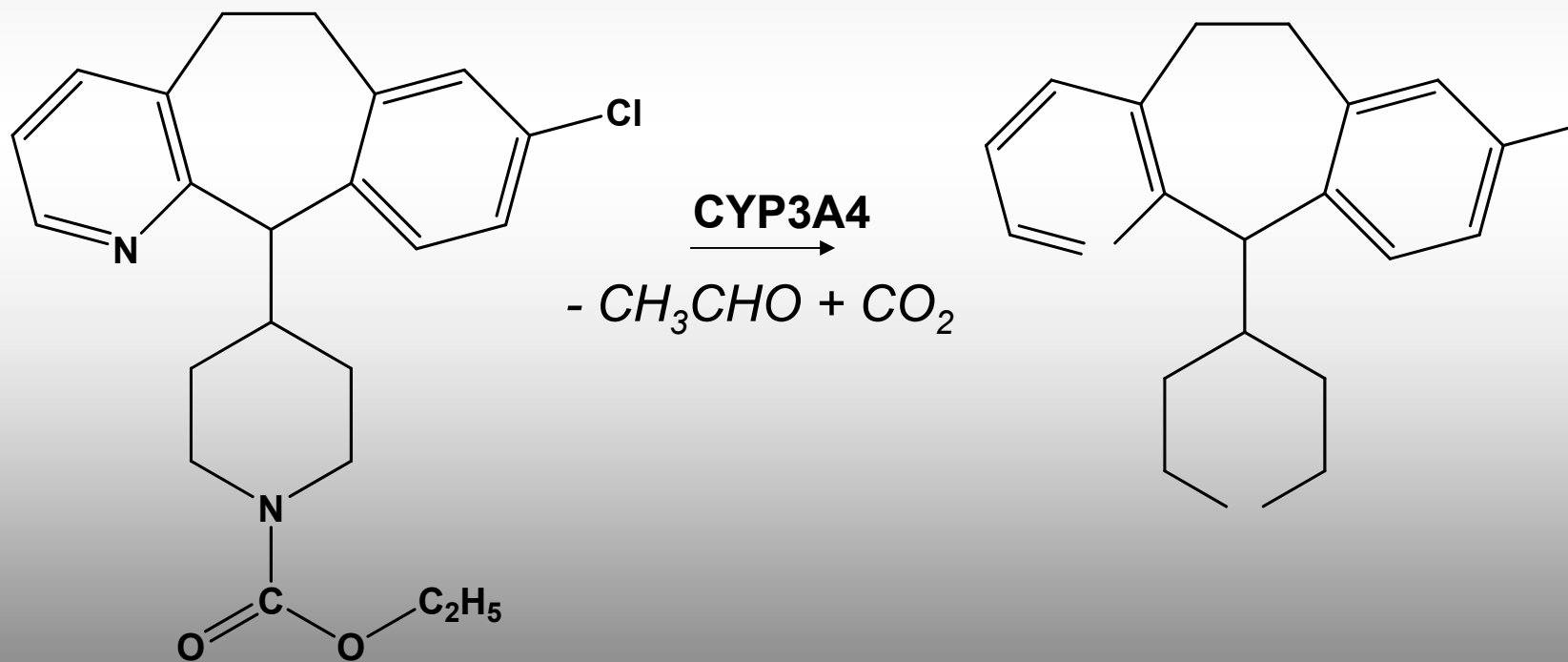
Деалкилирование гетероатомов



Ферменты 1 фазы биотрансформации

Цитохром P450

Гидролиз сложноэфирной связи



Лоратадин

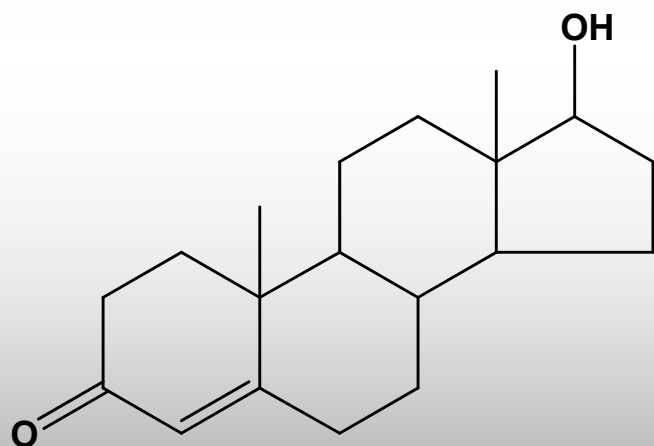
Биохимия ядов Невзорова Т.А.

Дезлоратадин

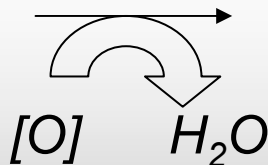
Ферменты 1 фазы биотрансформации

Цитохром P450

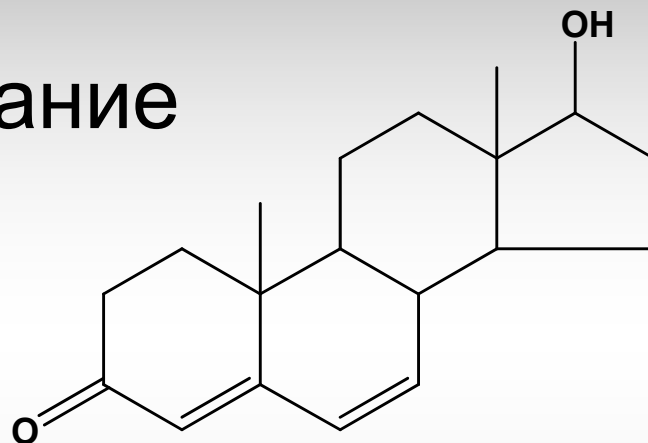
Дегидрирование



Тестостерон

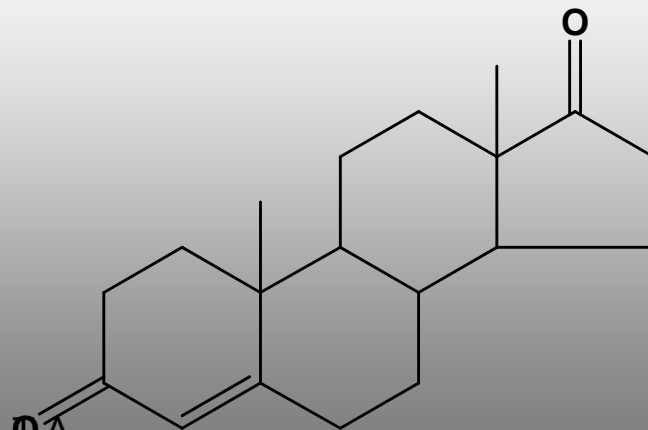


CYP3A4



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

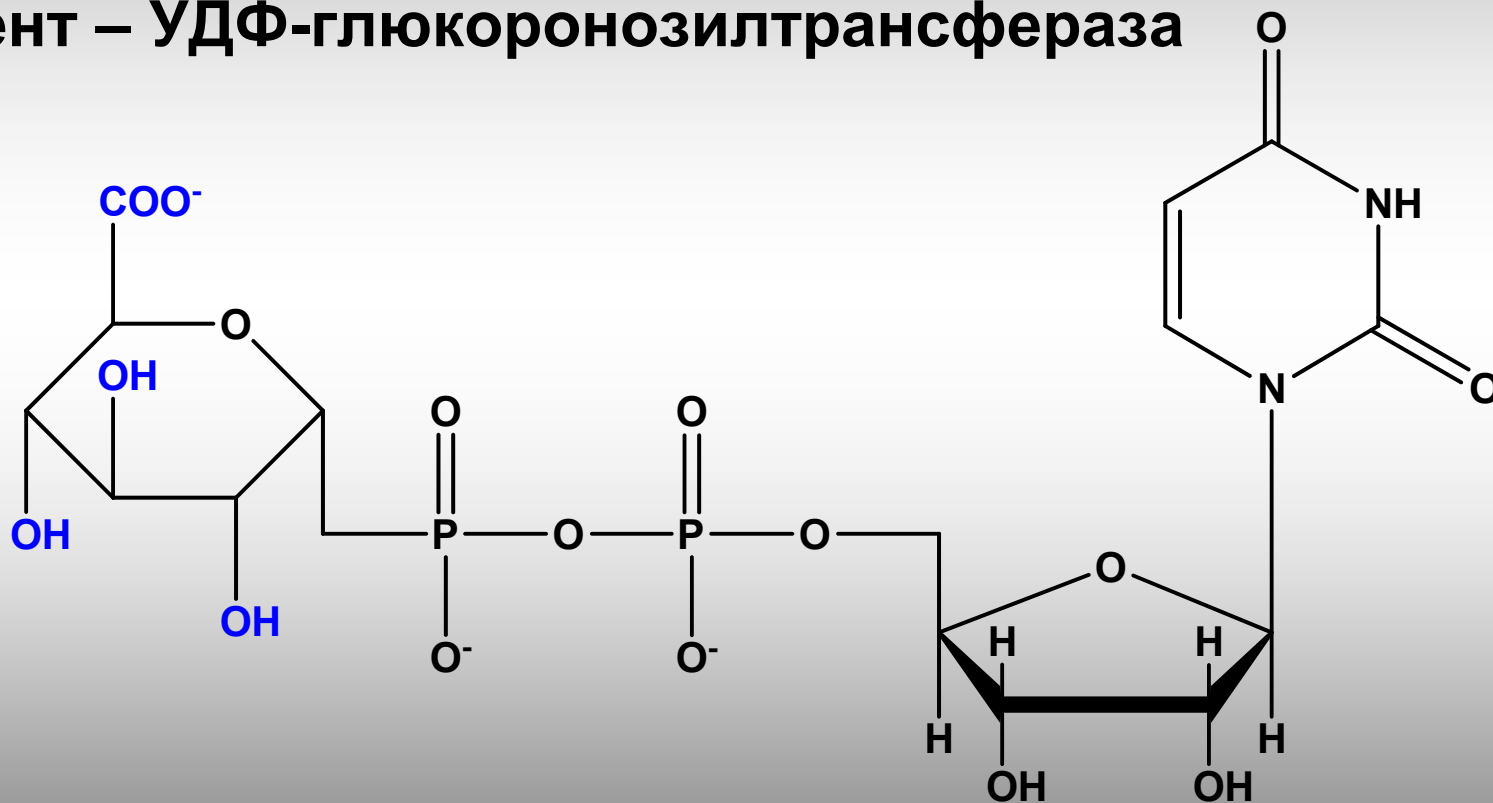
Цитохром Р450

Трансферазы

Ферменты 2 фазы биотрансформации

Глюкуронирование

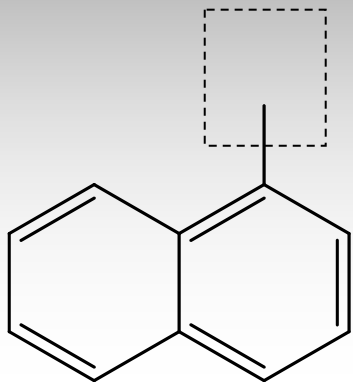
Фермент – УДФ-глюкуронозилтрансфераза



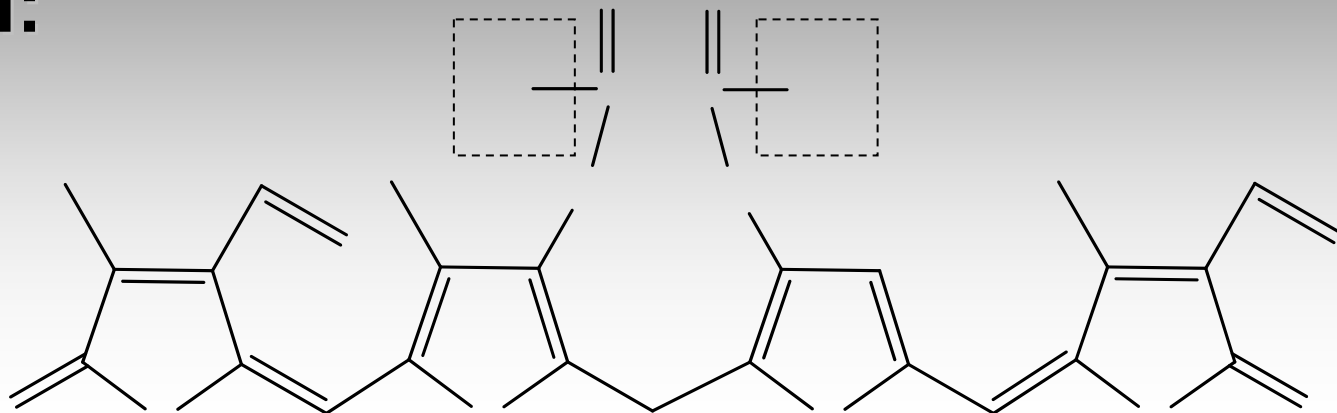
*Уридин-5'-дифосфо- α -D-глюкуроновая кислота
(УДФ-глюкуроновая кислота)*

Ферменты 2 фазы биотрансформации

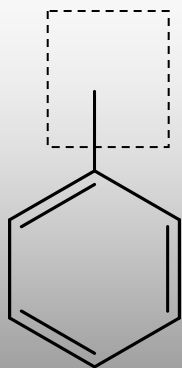
Глюкурониды:



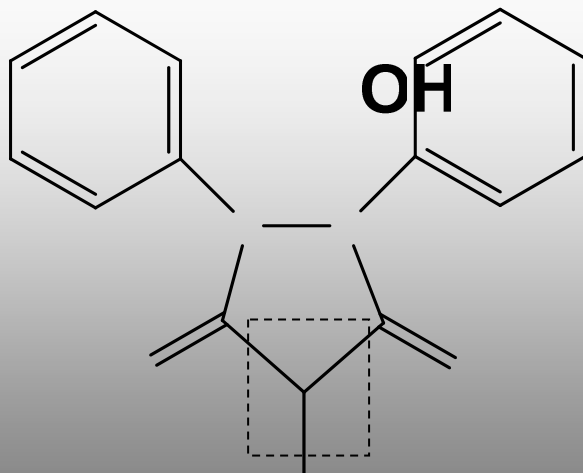
Нафтол



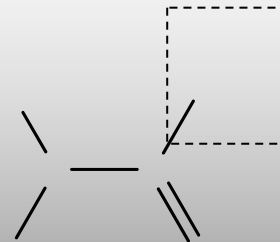
Билирубин



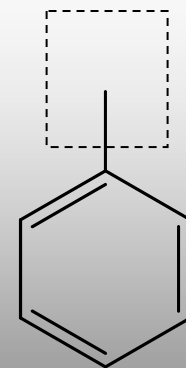
Анилин



Биохимия ядов Невзорова Т.А.
Фенилбутазон



Диэтилдитиокарбамат

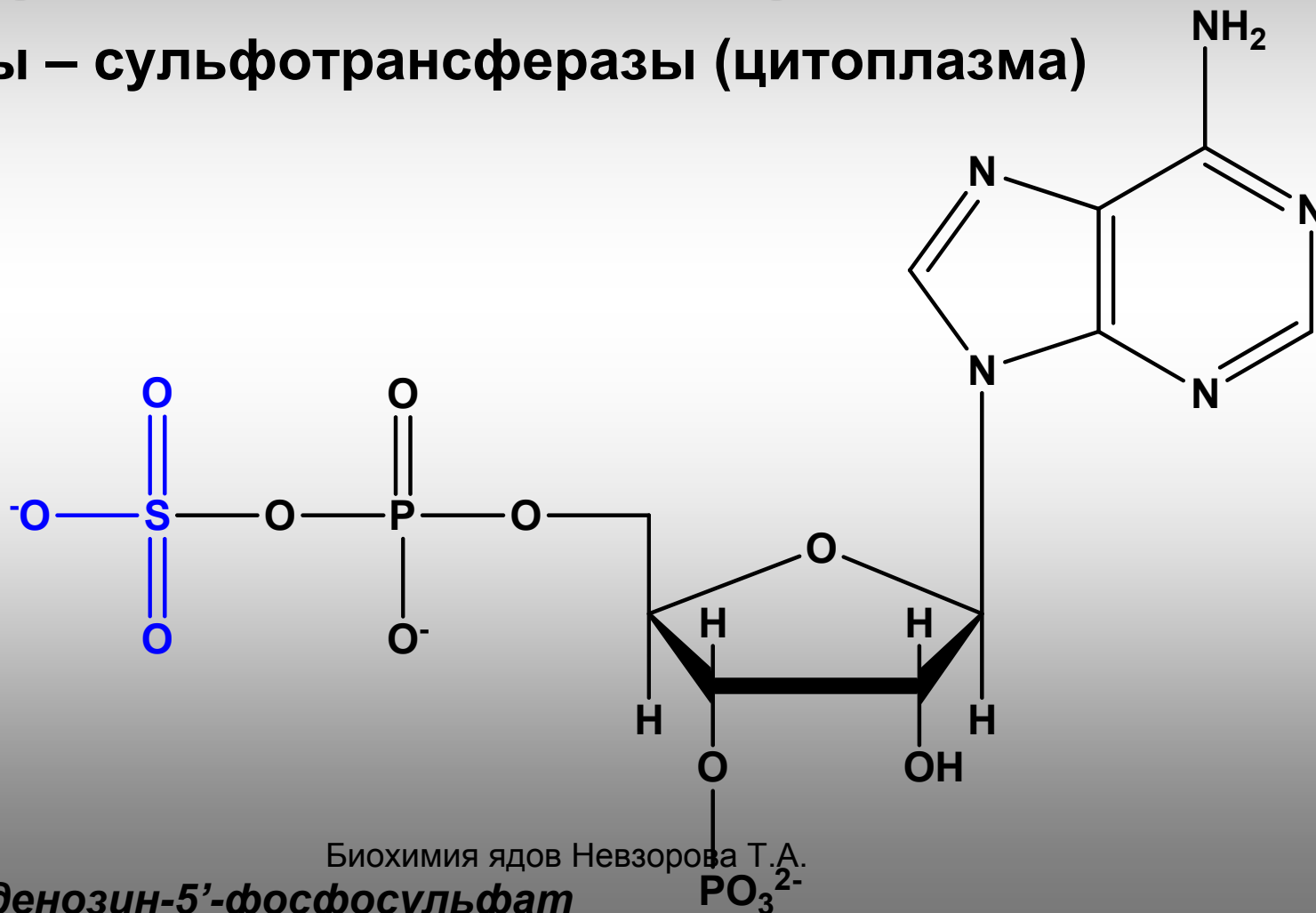


Тиофенол

Ферменты 2 фазы биотрансформации

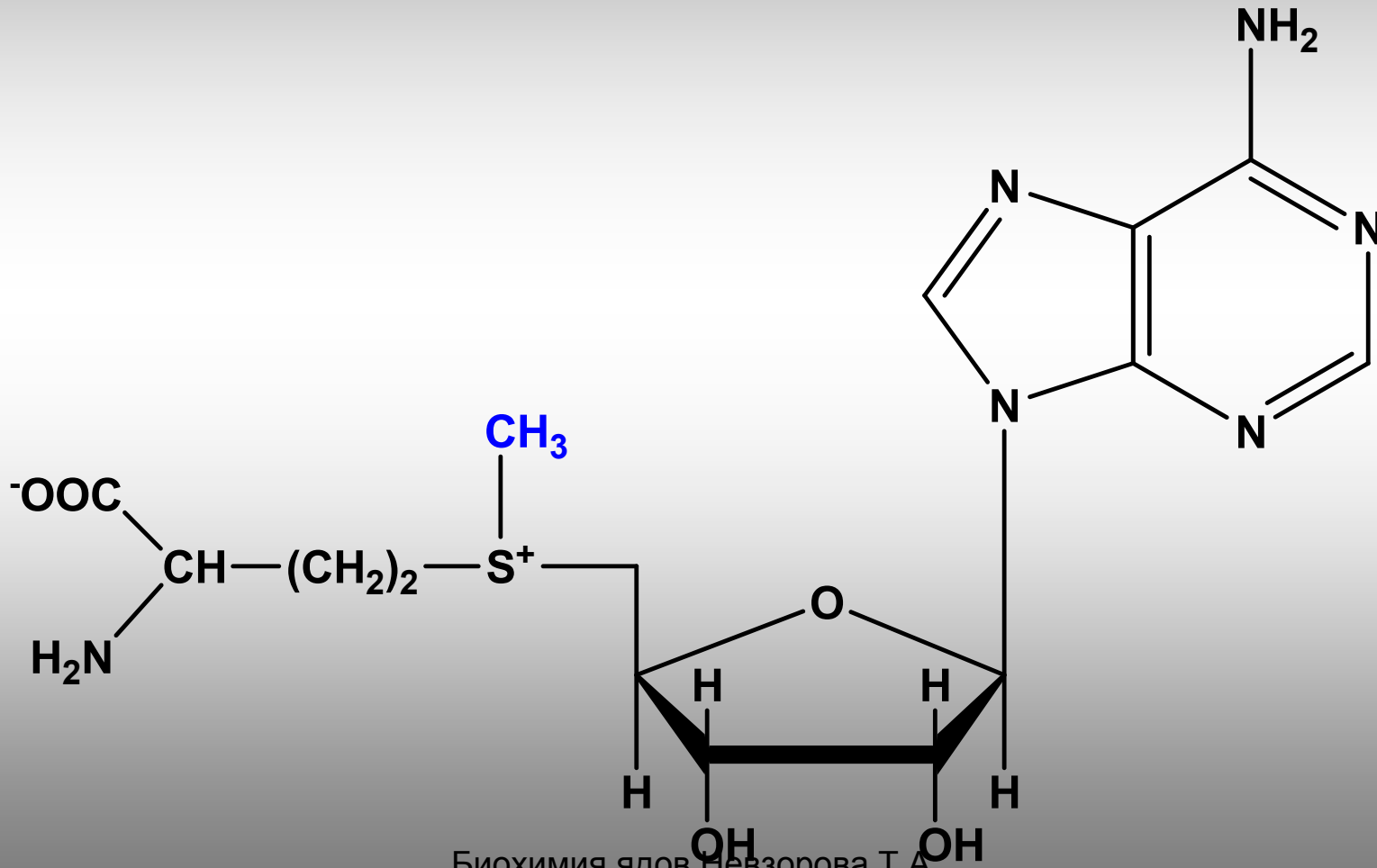
Сульфатирование → сульфонаты

Ферменты – сульфотрансферазы (цитоплазма)



Ферменты 2 фазы биотрансформации

Метилирование



Биохимия ядов Певзорова Т.А.

S-аденозилметионин

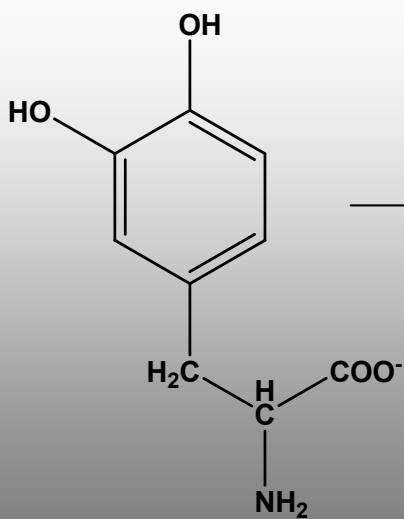
Ферменты 2 фазы биотрансформации

Метилирование

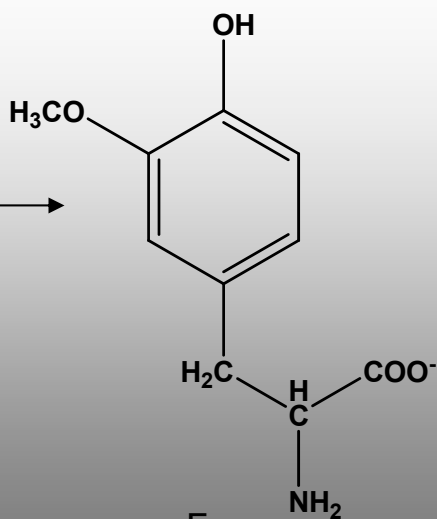
Ферменты:

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

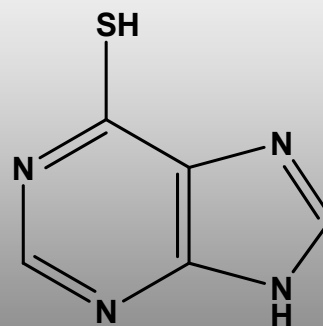
S-метилирование – тиопуринметилтрансфераза (цитоплазма) и тиолтрансфераза (микросомы)



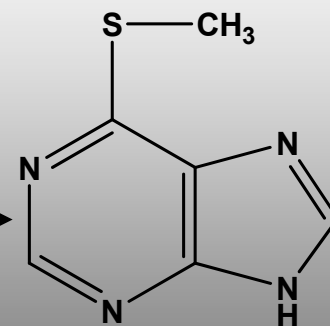
L-ДОФА



3-O-Метил- L-ДОФА



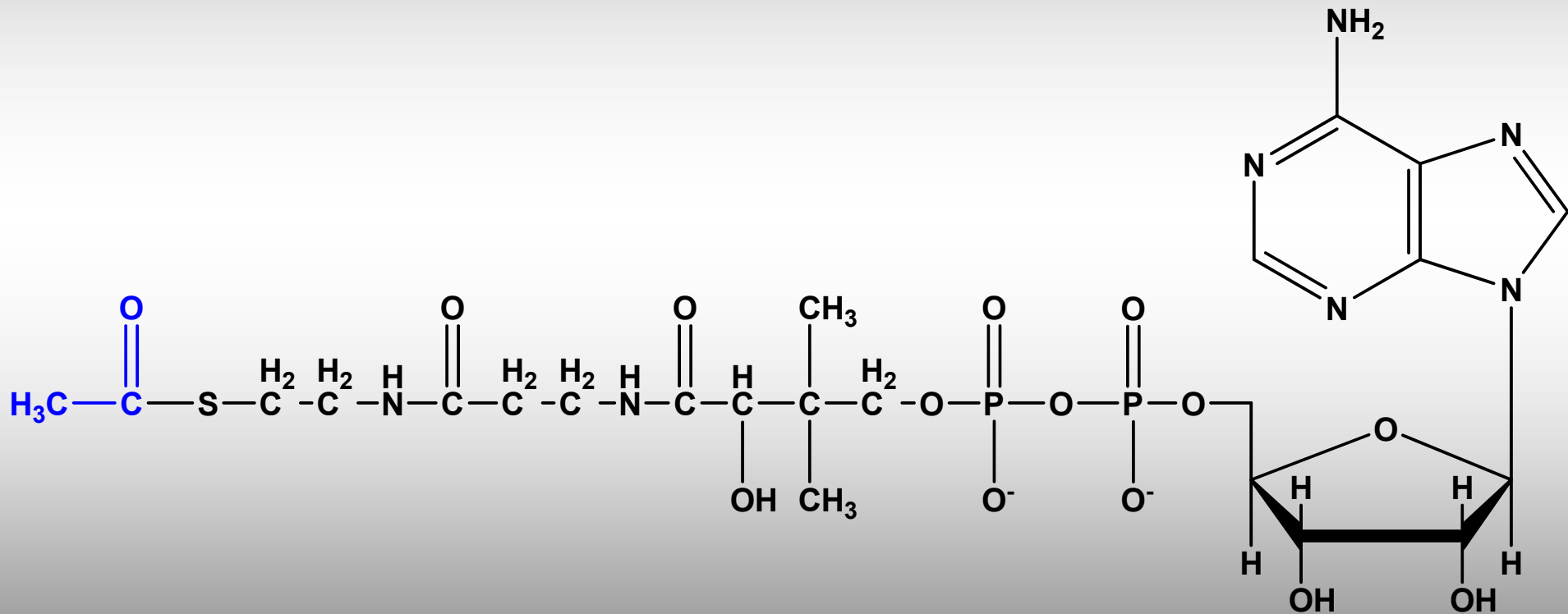
6-Меркаптопурин



6-Метил-меркаптопурин

Ферменты 2 фазы биотрансформации

Ацетилирование



Ферменты 2 фазы биотрансформации

Конъюгация с аминокислотами

глицин

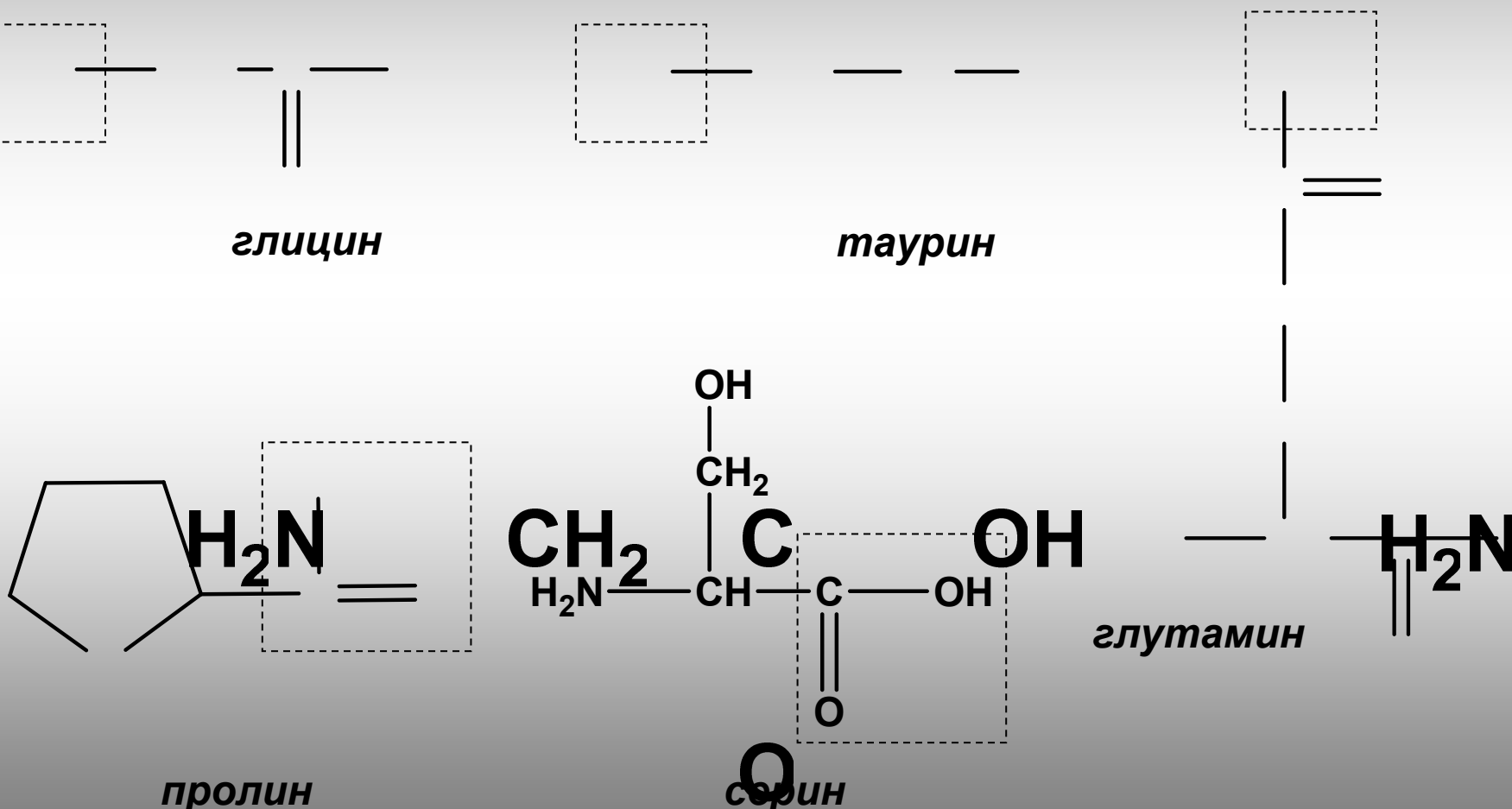
таурин

глутамин

пролин

серин

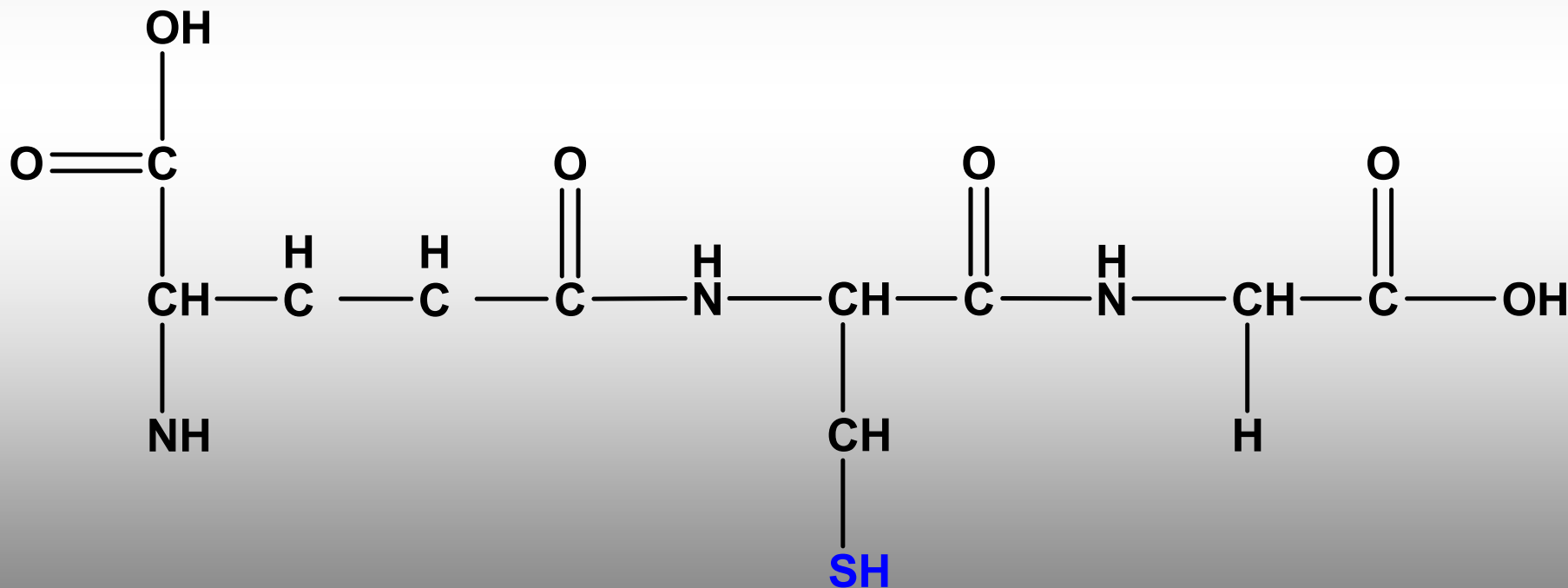
Биохимия ядов Невзорова Т.А.



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



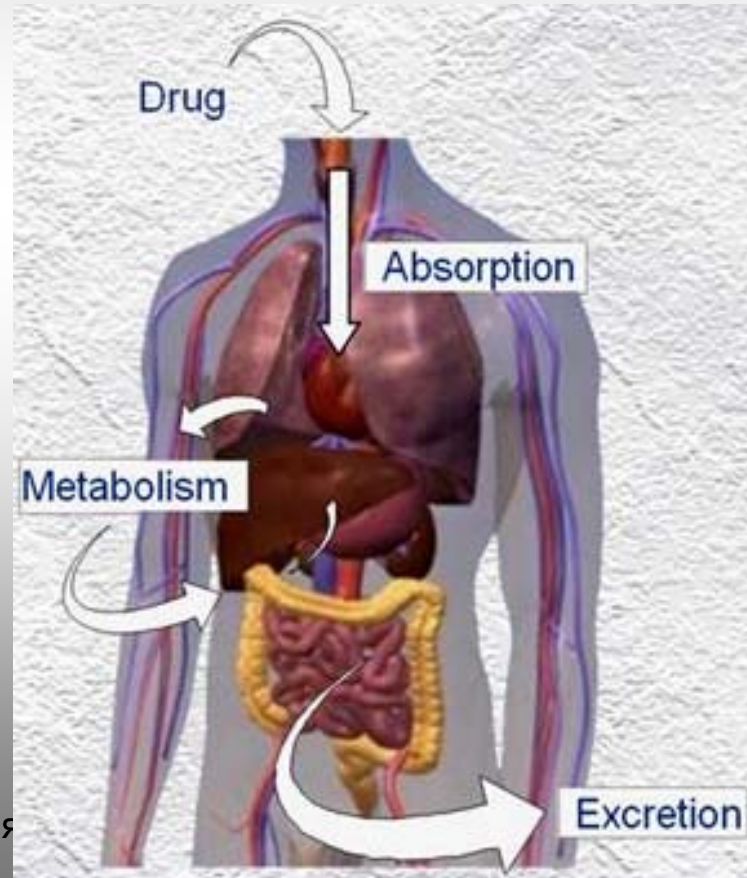
Фаза I/II



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) (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)

(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**