

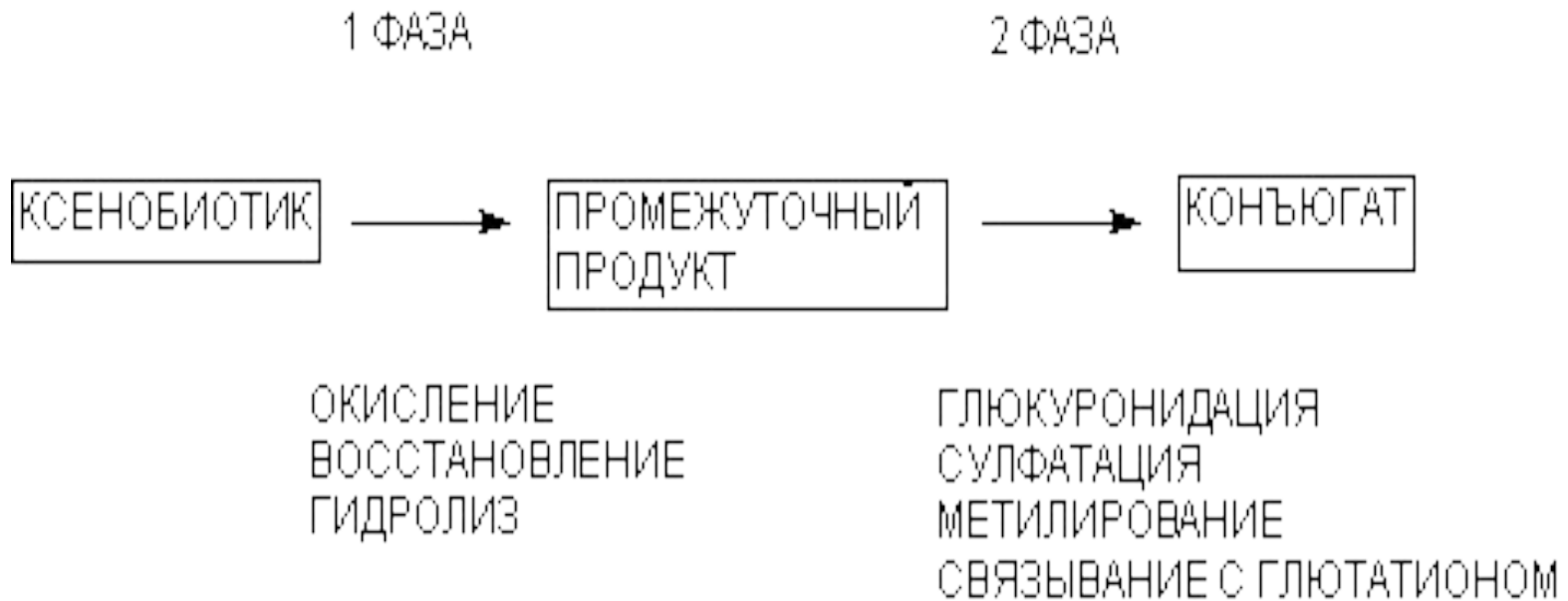
БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЯДОВ

- 1. Общая характеристика метаболизма ядов.**
- 2. Первая фаза метаболизма ксенобиотиков.**
- 3. Вторая фаза метаболизма. Конъюгация.**
- 4. Активные метаболиты и их роль в инициации токсического процесса**

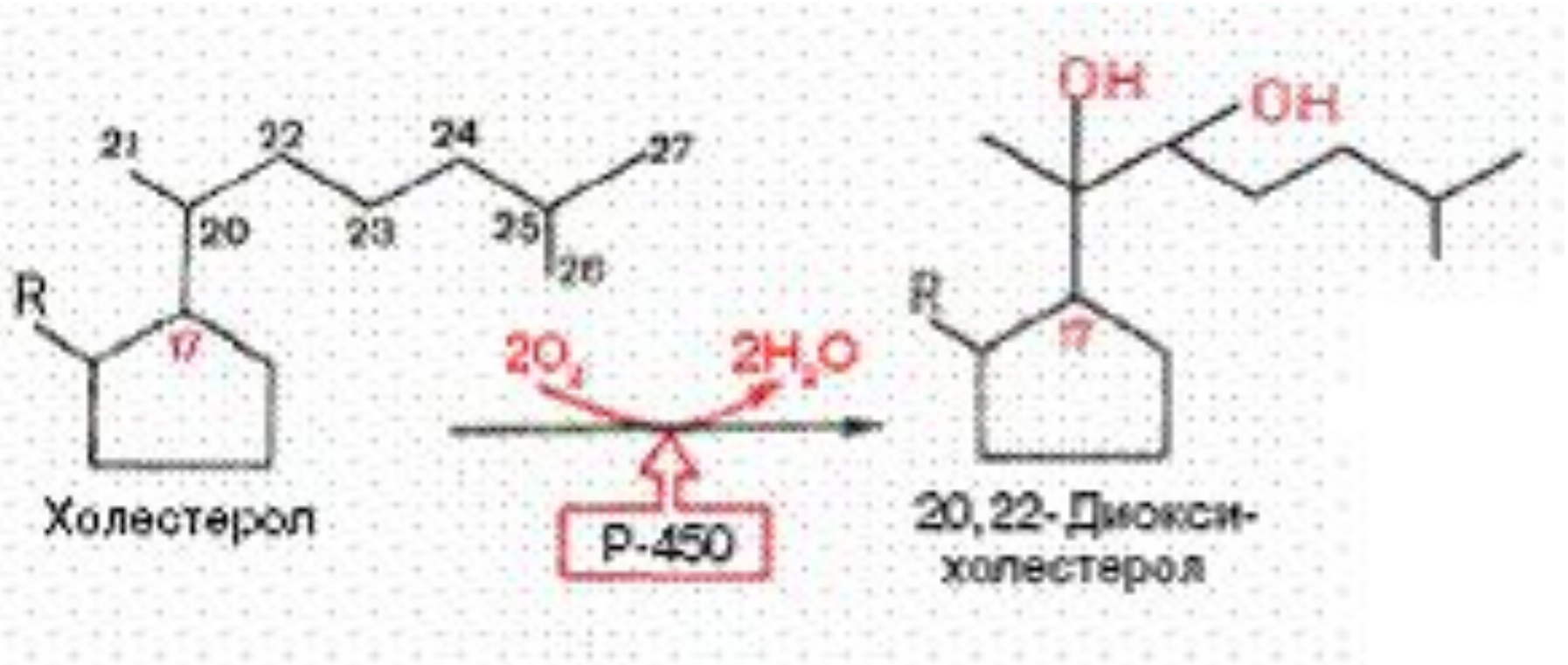
1. Общая характеристика метаболизма ядов.

Многие ксенобиотики, попав в организм, подвергаются биотрансформации и выделяются в виде метаболитов. В основе биотрансформации по большей части лежат ферментативные преобразования молекул. Биологический смысл явления - превращение химического вещества в форму, удобную для выведения из организма, и тем самым, сокращение времени его действия.

Метаболизм ксенобиотиков проходит в две фазы (рисунок 1).

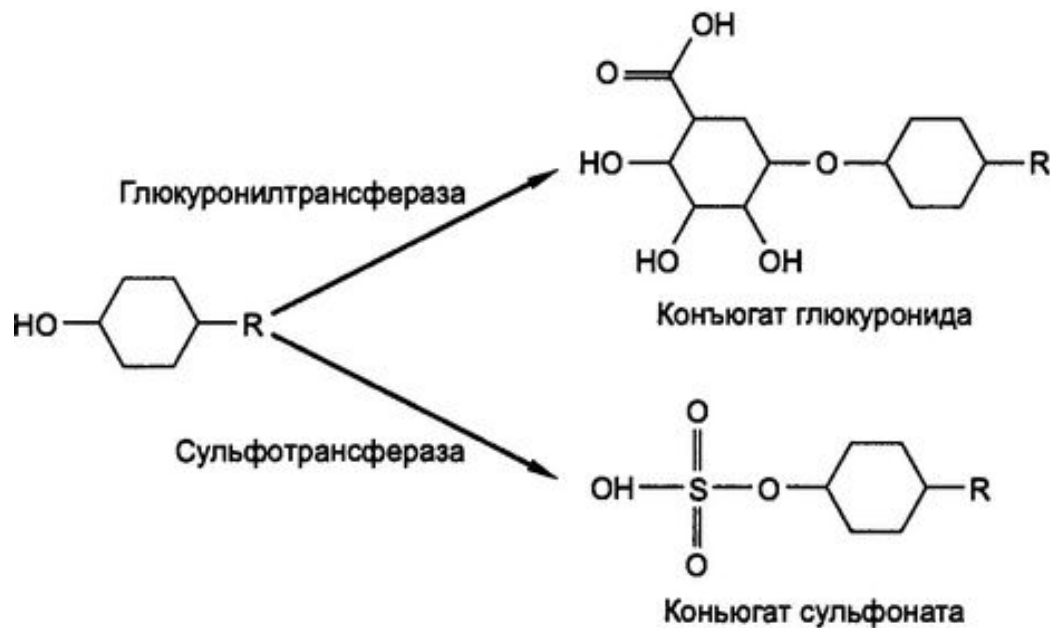


В ходе первой фазы окислительно-восстановительного или гидролитического превращения молекула вещества обогащается полярными функциональными группами, что делает ее реакционно-способной и более растворимой в воде.



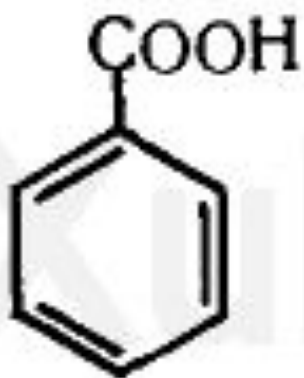
Во второй фазе проходят синтетические процессы конъюгации промежуточных продуктов метаболизма с эндогенными молекулами, в результате чего образуются полярные соединения, которые выводятся из организма с помощью специальных механизмов экскреции.

Разнообразие каталитических свойств энзимов биотрансформации и их низкая субстратная специфичность позволяет организму метаболизировать вещества самого разного строения. Вместе с тем, у животных разных видов и человека метаболизм ксенобиотиков проходит далеко не одинаково, поскольку энзимы, участвующие в превращениях чужеродных веществ, часто видоспецифичны.

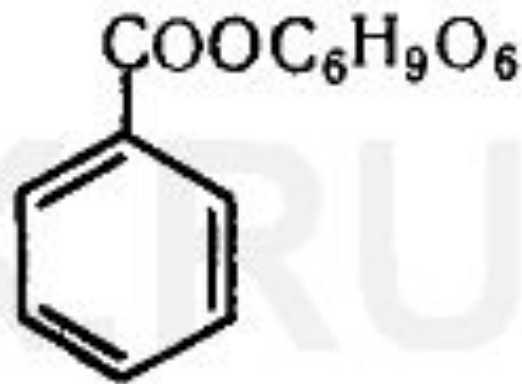


Следствием химической модификации молекулы ксенобиотика могут стать:

1. Ослабление токсичности

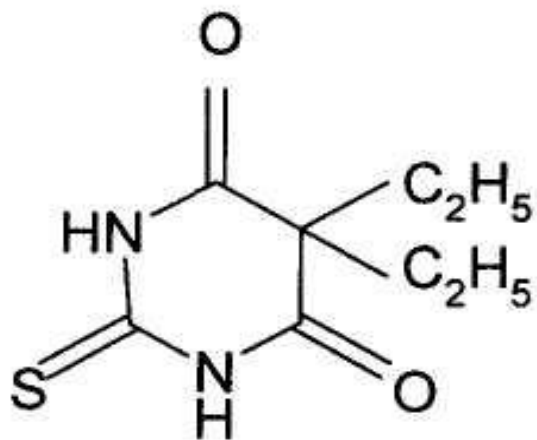


Бензойная кислота

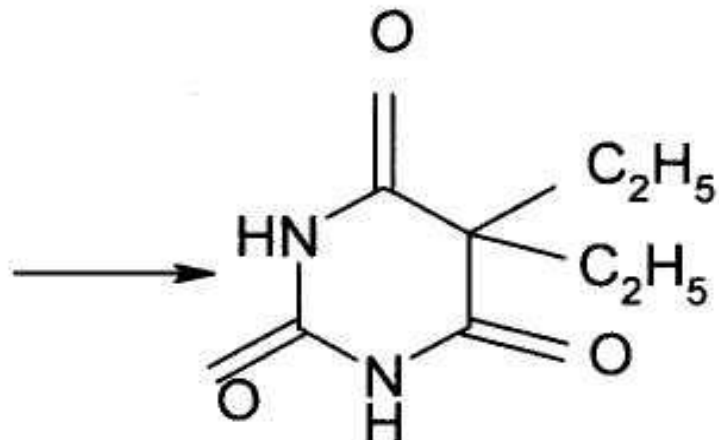


Бензоилглюкуронид

2. Усиление токсичности



тиобарбитал



барбитал

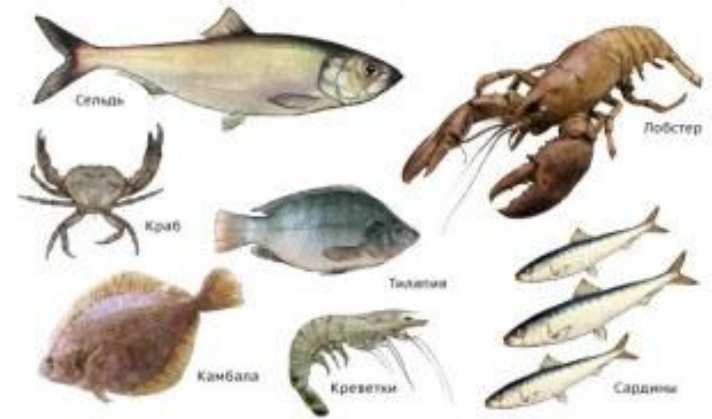
Ртуть в рыбе и морепродуктах



Практически все морепродукты способны накапливать в своих тканях ртуть и метилртуть – высокотоксичное соединение, способное вызывать тяжелые болезни с поражением нервной системы. Способность к накоплению соединений ртути у разных морепродуктов не одинакова. Долгоживущие рыбы и хищники содержат в себе больше ртути, чем, например, моллюски. Старайтесь употреблять в пищу наиболее безопасные по содержанию ртути морепродукты. Особенное внимание следует уделять рыбному меню детей, а также беременных и кормящих женщин.

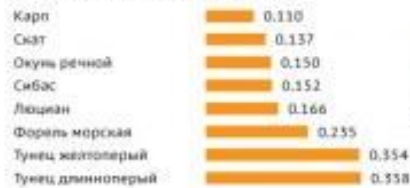
3. Изменение характера токсического действия

2-3 порции в неделю



* Миллионной доли, 1 нд = 0,0001%

Не чаще одной порции в неделю



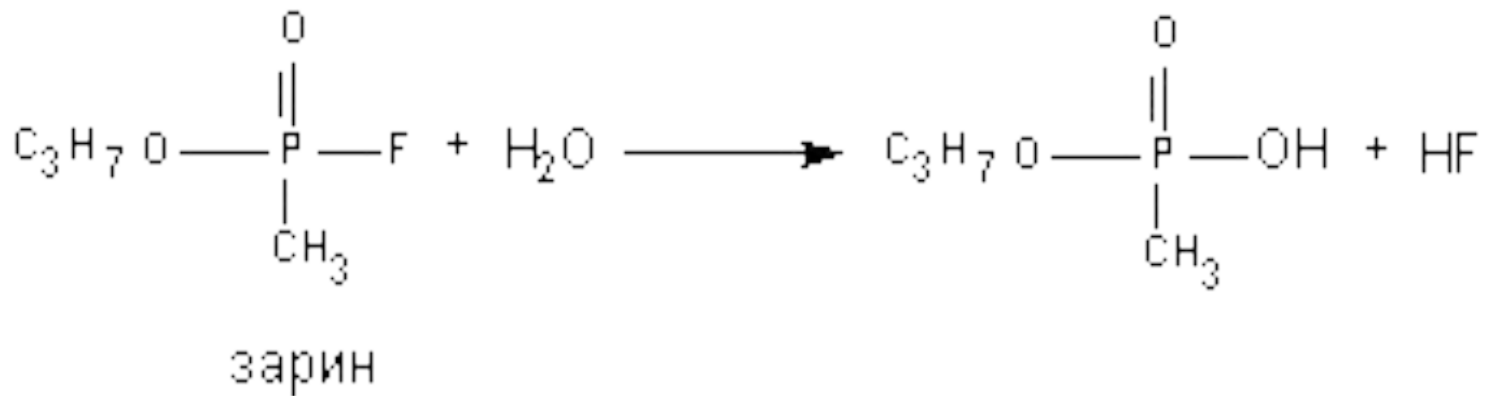
Не рекомендуются к употреблению



4.Инициация токсичного процесса



Метаболизм многих ксенобиотиков сопровождается образованием продуктов существенно уступающих по токсичности исходным веществам. Гидролитическое отщепление от молекул зарина, зомана, диизопропилфторфосфата иона фтора, приводит к утрате этими веществами способности угнетать активность ацетилхолинэстеразы и существенному понижению их токсичности. **Процесс утраты токсикантом токсичности в результате биотрансформации обозначается как "метаболическая детоксикация"**.

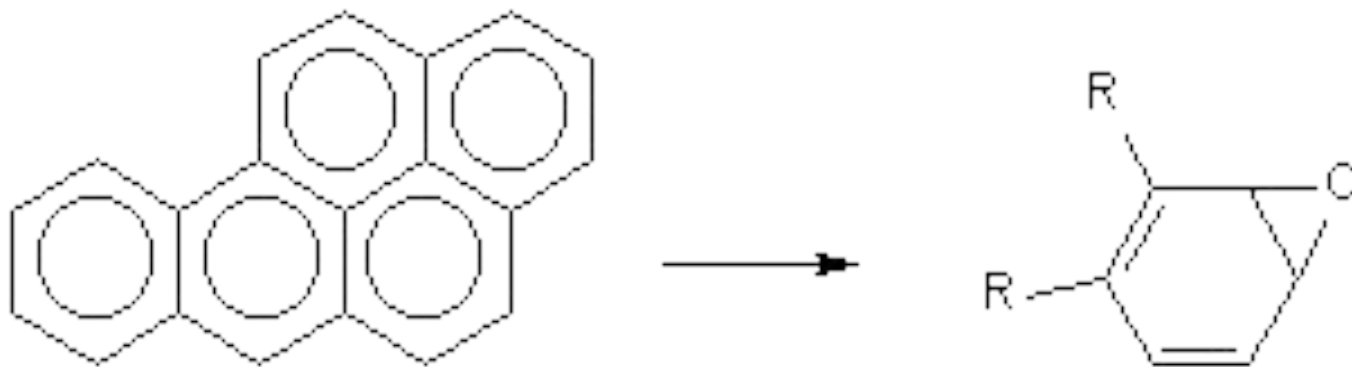


В процессе метаболизма других веществ образуются более токсичные соединения. Примером такого рода превращений является, в частности, образование в организме фторуксусной кислоты при интоксикации фторэтанолом.

В ряде случаев в ходе биотрансформации ксенобиотиков образуются вещества, способные совершенно иначе действовать на организм, чем исходные агенты. Так, некоторые спирты (этиленгликоль), действуя целой молекулой, вызывают седативно-гипнотический эффект (опьянение, наркоз). В ходе их биопревращения образуются соответствующие альдегиды и органические кислоты (щавелевая кислота), способные повреждать паренхиматозные органы и, в частности, почки.

Многие низкомолекулярные вещества, являющиеся факультативными аллергенами, подвергаются в организме метаболитическим превращениям с образованием реакционноспособных промежуточных продуктов. Так, соединения, содержащие в молекуле амино- или нитрогруппу в ходе метаболизма превращаются в гидроксиламины, активно взаимодействующие с протеинами крови и тканей, формируя полные антигены. При повторном поступлении таких веществ в организм помимо специфического действия развиваются аллергические реакции.

Порой сам процесс метаболизма ксенобиотика является пусковым звеном в развитии интоксикации. Например, в ходе биологического окисления ароматических углеводородов инициируются свободно-радикальные процессы в клетках, образуются ареноксиды, формирующие ковалентные связи с нуклеофильными структурами клеток (белками, сульфгидрильными группами, нуклеиновыми кислотами и т.д), активирующие перекисное окисление липидов биологических мембран (рисунок). В итоге инициируется мутагенное, канцерогенное, цитотоксическое действие токсикантов.



Образование ареноксидов в процессе метаболизма ароматических полициклических углеводородов при участии оксидаз смешанных функций (ОСФ)

Процесс образования токсичных продуктов метаболизма называется "токсификация", а продукты биотрансформации, обладающие высокой токсичностью - токсичными метаболитами. Во многих случаях токсичный метаболит является не стабильным продуктом, подвергающимся дальнейшим превращениям. В этом случае он также называется промежуточным или реактивным метаболитом. Реактивные метаболиты это как раз те вещества, которые часто и вызывают повреждение биосистем на молекулярном уровне. Общим свойством практически всех реактивных метаболитов является их электродефицитное состояние, т.е. высокая электрофильность. Эти вещества вступают во взаимодействие с богатыми электронами (нуклеофильными) молекулами, повреждая их. К числу последних относятся макромолекулы клеток, в структуру которых входят в большом количестве атомы кислорода, азота, серы. Это, прежде всего, белки и нуклеиновые кислоты. Реактивные метаболиты либо присоединяются к нуклеофильным молекулам, образуя с ними ковалентные связи, либо вызывают их окисление. В обоих случаях структура макромолекул нарушается, следовательно, нарушаются и их функции.

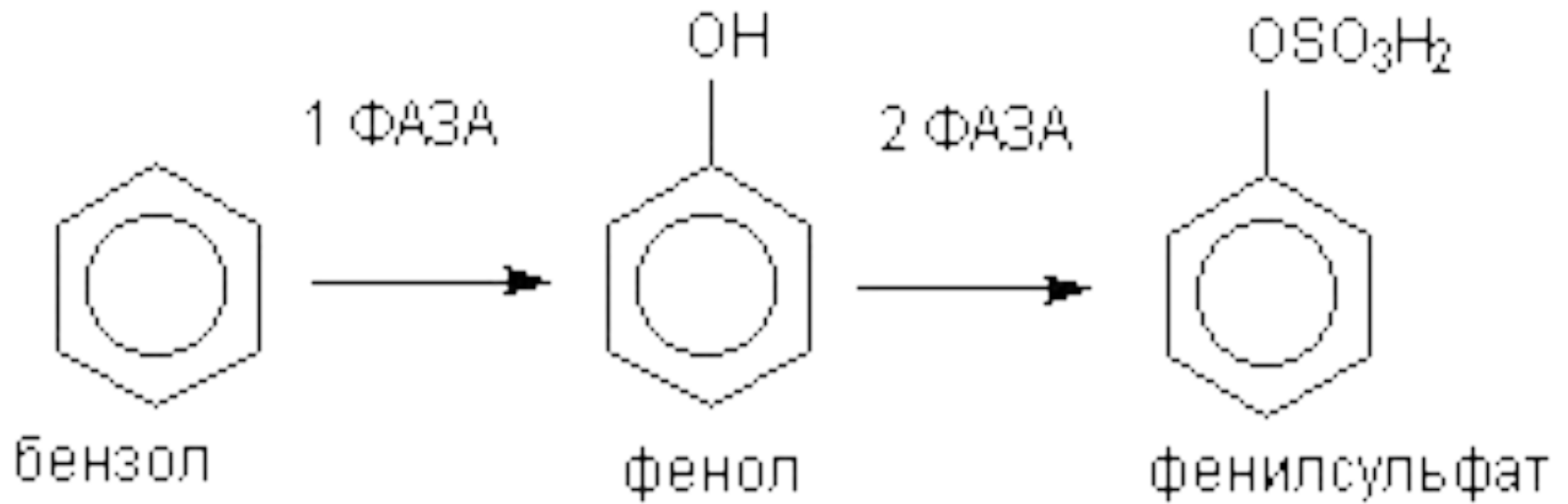
Биоактивация далеко не всегда сопровождается повреждением биосубстрата, поскольку одновременно в организме протекают процессы детоксикации и репарации. Интенсивность этих процессов может быть достаточной для компенсации ущерба, связанного с образованием реактивных метаболитов. Тем не менее при введении высоких доз токсиканта, повторном воздействии защитные механизмы могут оказаться несостоятельными, что и приведет к развитию токсического процесса.

1. Концепция I и II фазы метаболизма ксенобиотиков

Фаза I метаболизма в широком смысле может быть определена, как этап биотрансформации, в ходе которого к молекуле соединения либо присоединяются полярные функциональные группы, либо осуществляется экспрессия таких групп, находящихся в субстрате в скрытой форме. Это достигается либо путем окисления или (значительно реже) восстановления молекул с помощью оксидоредуктаз, либо путем их гидролиза эстеразами и амидазами.

Фаза II - этап биологической конъюгации промежуточных продуктов метаболизма с эндогенными молекулами, такими как глутатион, глюкуроновая кислота, сульфат и т.д. Специфические системы транспорта конъюгированных дериватов обеспечивают их выведение из организма.

В ходе биопревращений липофильный и, следовательно, трудновыводимый ксенобиотик становится гидрофильным продуктом, что обуславливает возможность его быстрой экскреции.



Метаболизм бензола

В ходе I фазы метаболизма обеспечивается превращение жирорастворимого субстрата в полярный продукт путем включения в молекулу гидроксильной группы. В ходе II фазы образовавшийся фенол взаимодействует с эндогенным сульфатом, в результате полярность образующегося продукта еще более возрастает. Фенилсульфат прекрасно растворяется в воде и легко выделяется из организма.

Далеко не всегда преобразование молекулы представляет собой простое чередование 1 и 2 фаз метаболизма. Возможна и более сложная последовательность реакций биопревращений (рисунок).

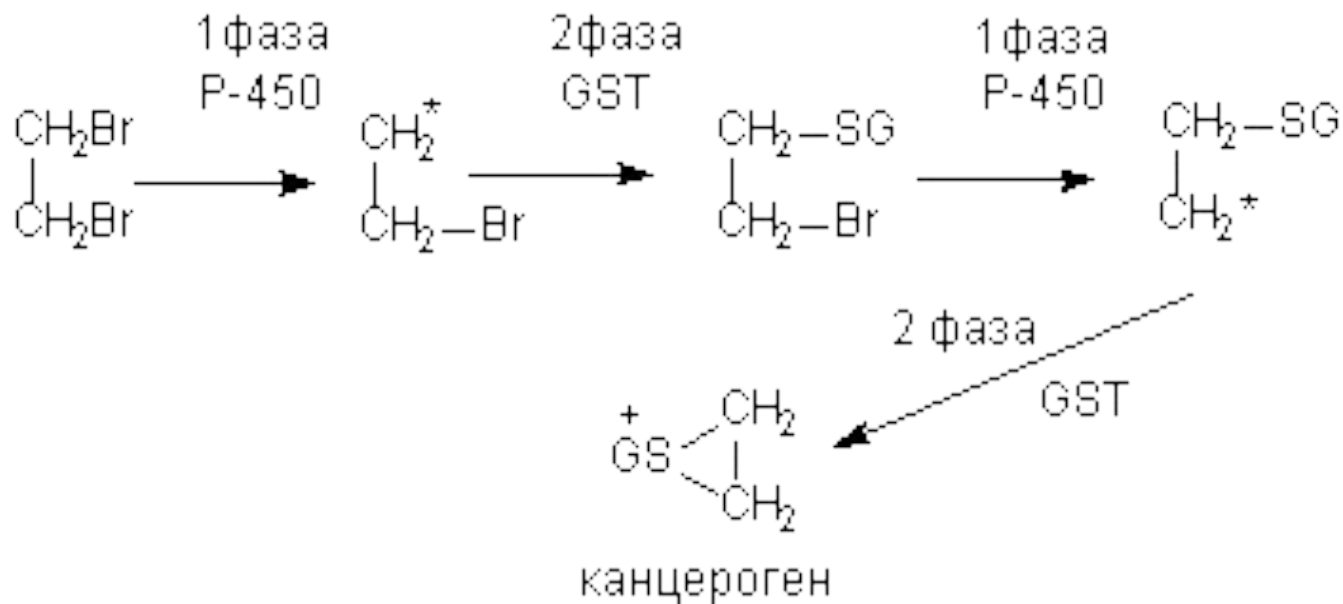
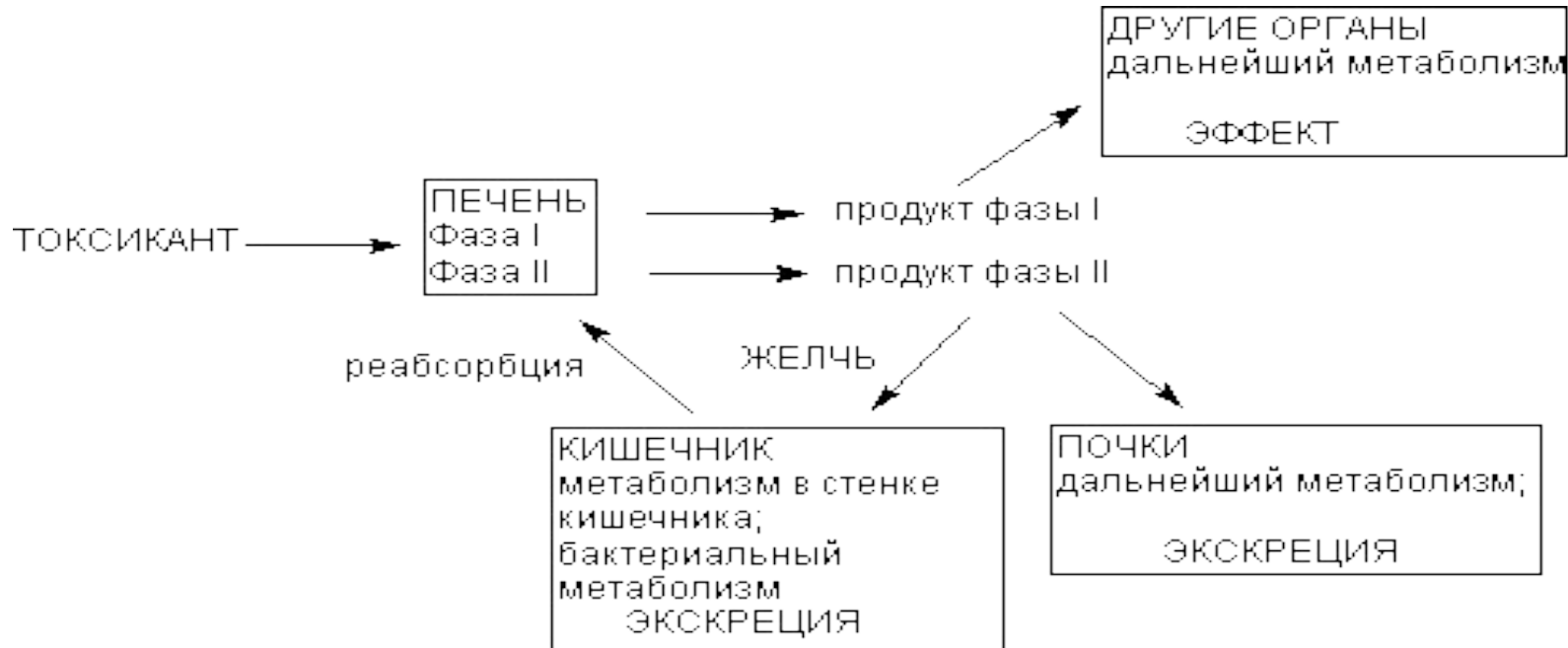


Схема последовательности метаболических превращений дибромэтана (GST - глутатион-S-трансфераза; GS- глутатион)

2. Локализация процессов биотрансформации

Основным органом метаболизма ксенобиотиков в организме человека и млекопитающих является печень, главным образом благодаря разнообразию и высокой активности здесь ферментов биотрансформации. Тончайшая сеть печеночных капилляров, огромная площадь контакта между кровью и поверхностью гепатоцитов, обеспечиваемая микроворсинками базальной поверхности печеночных клеток, обуславливают высокую эффективность печеночной элиминации токсиканта на клеточном уровне.



Продукты I фазы метаболизма поступают в общий кровоток и могут оказывать действие на органы и системы. Печень выбрасывает в кровь и продукты II фазы метаболизма. Из крови продукты превращения могут захватываться почками, легкими, другими органами, повторно печенью для экскреции с желчью. С желчью метаболиты поступают в кишечник, где частично реабсорбируются и повторно поступают в печень (цикл печеночной рециркуляции).

Несмотря на доминирующую роль печени в метаболизме ксенобиотиков, другие органы также принимают участие в этом процессе. Почки и легкие содержат ферменты и I и II фаз метаболизма. Особенно велика роль почек, поскольку в этом органе имеется специфическая система захвата и катаболизма продуктов конъюгации, образующихся в печени. Активность других органов, таких как кишечник, селезенка, мышечная ткань, плацента, мозг, кровь - значительно ниже, однако наличие ферментов, катализирующих процессы биотрансформации, при отравлении токсифицирующимися ксенобиотиками, имеет ключевое значение в развитии патологических процессов в этих органах. В процессе внепеченочного метаболизма могут образовываться продукты, как аналогичные продуктам печеночного происхождения, так и отличные от них.

Энзимы, участвующие в метаболизме ксенобиотиков, локализованы в основном внутриклеточно. Небольшое их количество определяется в растворимой фракции цитозоля, митохондриях, большинство же связаны с гладким эндоплазматическим ретикулумом (таблица 1). Методом ультрацентрифугирования гладкий эндоплазматический ретикулум выделяется из исследуемых клеток в виде фрагментов мембранных структур, называемых микросомами. Поэтому основная группа ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков, получила название "микросомальные энзимы".

Таблица 1. Энзиматические реакции метаболизма ксенобиотиков и локализация энзимов внутри гепатоцита (Первая фаза).

ТИП РЕАКЦИИ	ЛОКАЛИЗАЦИЯ
<p>1. Окисление: Гидроксилирование Декарбоксилирование Образование оксидов Десульфуривание Дегалогенирование Окисление спиртов Окисление альдегидов</p> <p>2. Восстановление: Восстановление альдегидов Восстановление нитросоединений</p> <p>3. Гидролиз: Расщепление эфиров Расщепление амидных связей</p>	<p>микросомы микросомы микросомы микросомы микросомы микросомы, цитозоль цитозоль</p> <p>цитозоль микросомы, цитозоль</p> <p>микросомы, цитозоль микросомы, цитозоль</p>

Таблица 1. Энзиматические реакции метаболизма ксенобиотиков и локализация энзимов внутри гепатоцита (Вторая фаза).

ТИП РЕАКЦИИ	ЛОКАЛИЗАЦИЯ
Конъюгация с глюкуроновой кислотой Конъюгация с сульфатом Ацилирование Конъюгация с глутатионом Метилирование	микросомы цитозоль микросомы, цитозоль цитозоль цитозоль

1. Первая фаза метаболизма

Энзимы I фазы, участвующие в процессе биотрансформации ксенобиотиков, можно классифицировать в соответствии с типом активируемой ими реакции:

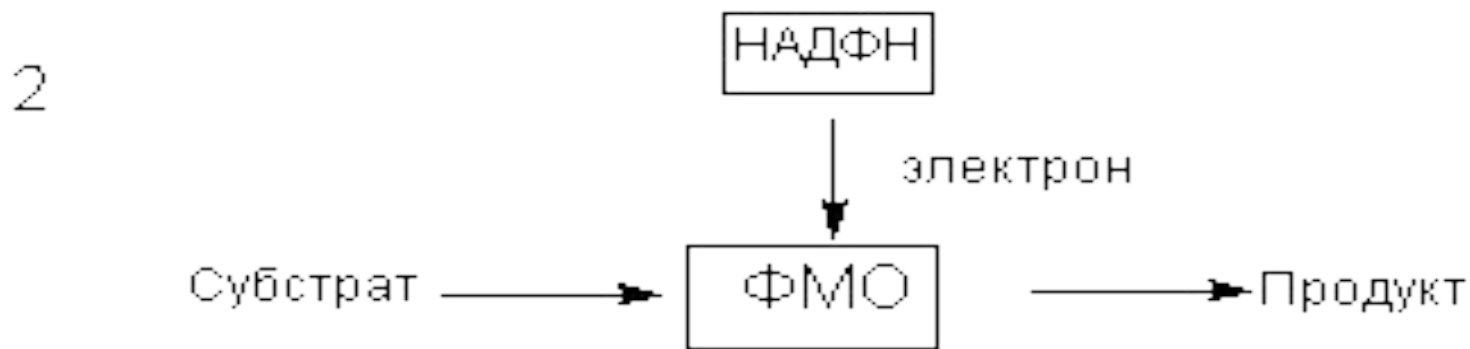
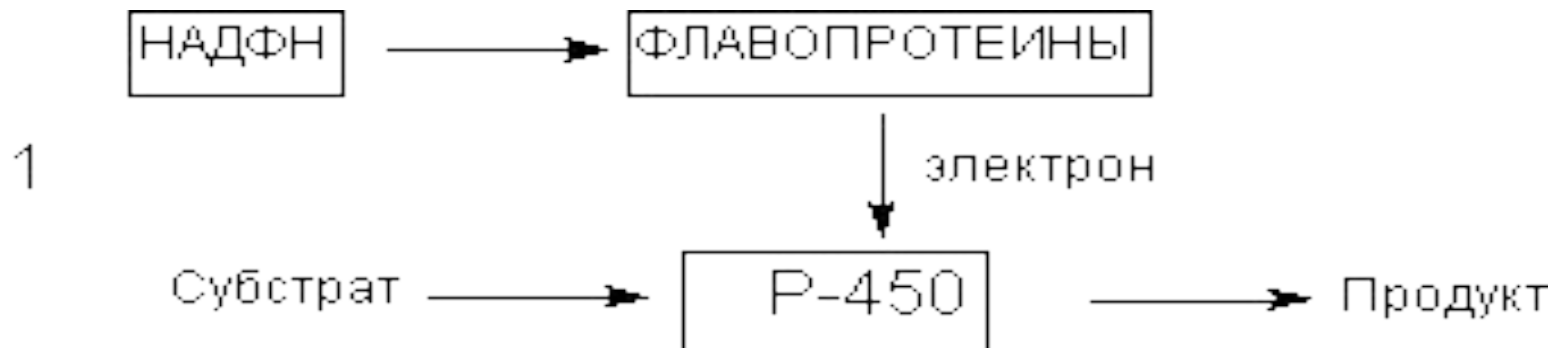
- 1. Оксидазы смешанной функции: цитохром P-450 (P-450) и флавинсодержащие монооксигеназы (ФМО);**
- 2. Простогландинсинтетазы - гидропероксидазы (ПГС) и другие пероксидазы;**
- 3. Алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы;**
- 4. Флавопротеинредуктазы;**
- 5. Эпоксидгидролазы;**
- 6. Эстеразы и амидазы.**

Таблица 2. Примеры веществ, подвергающихся биотрансформации при участии энзимов I фазы

Энзимы и реакции	Вещества
<p>1. ЦитохромP-450 -N,O,S-деалкилирование -N,S,P-окисление -десульфурация -дегалогенирование -нитро-восстановление</p> <p>2. ФМО -N,S,P-окисление -десульфурация</p> <p>3. Простогландинсинтетаза -дегидрирование -N-деалкилирование -эпоксид/гидроксилирование -окисление</p> <p>4. Алкогольдегидрогеназа -окисление -восстановление</p> <p>5. Альдегиддегидрогеназа -окисление</p> <p>6. Эстеразы, амидазы -гидролиз</p> <p>7. Эпоксидгидролазы -гидролиз</p>	<p>Этилморфин, метилмеркаптан Тиобензамид, 2-ацетиламинофторид Паратион, сероуглерод CCl₄, хлороформ Нитробензол</p> <p>Никотин, тиомочевина</p> <p>Ацетаминофен Диметиланилин Бенз(а)пирен Билирубин</p> <p>Метанол, этанол, гликоли Альдегиды, кетоны</p> <p>Альдегиды</p> <p>Зарин</p> <p>Ареноксидаы</p>

Особое значение для биотрансформации ксенобиотиков имеют микросомальные ферменты. Как уже указывалось, морфологическим эквивалентом микросом в интактных клетках является гладкий эндоплазматический ретикулум. Ферменты микросом не принимают участие в окислении большинства эндогенных соединений, таких как аминокислоты, нуклеотиды, сахара и т.д., для которых существуют специфические пути превращения.

Однако в метаболизме некоторых эндогенных соединений (например, стероидов) микросомальные оксидазы принимают участие наряду со специфическими ферментными комплексами. Под влиянием этих ферментов могут метаболизироваться некоторые жирные кислоты, простагландины и т.д. Кофакторы микросомальных монооксигеназ, принимающих участие в метаболических превращениях ксенобиотиков, представлены на рисунке 6.



Кофакторы энзимов I фазы метаболизма ксенобиотиков: (1) цитохром P-450 зависимые оксидазы (P-450); (2) флавинсодержащие монооксигеназы (ФМО)

Исходное вещество	Продукт реакции	Класс соединения	Энзимы
хлороформ CH_2Cl_2	фосген ClCOCl	ацилгалоген	P-450
аллиловый спирт $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OH}$	акролеин CH_2CHCHO	ненасыщенный альдегид	алкоголь дегидрогеназа
дихлорэтан $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	хлорацетальдегид ClCH_2CHO	альдегид	P-450
диметил нитрозамин $(\text{CH}_3)_2\text{NNO}$	ион метилдiazония CH_3N_2^+	алкил diaзониум	P-450
гексан $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	гександион $\text{CH}_3\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{COCH}_3$	дикетон	P-450 алкоголь дегидрогеназа
винилхлорид ClCHCH_2	хлорэтиленэпоксид $\text{ClCH}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_2$	эпоксид	P-450

Таблица 3. Примеры биотрансформации ксенобиотиков с образованием активных промежуточных продуктов в ходе I фазы метаболизма

Окислительно-восстановительные превращения

Оксидазы смешанной функции

ЦитохромР-450-зависимая монооксигеназная система

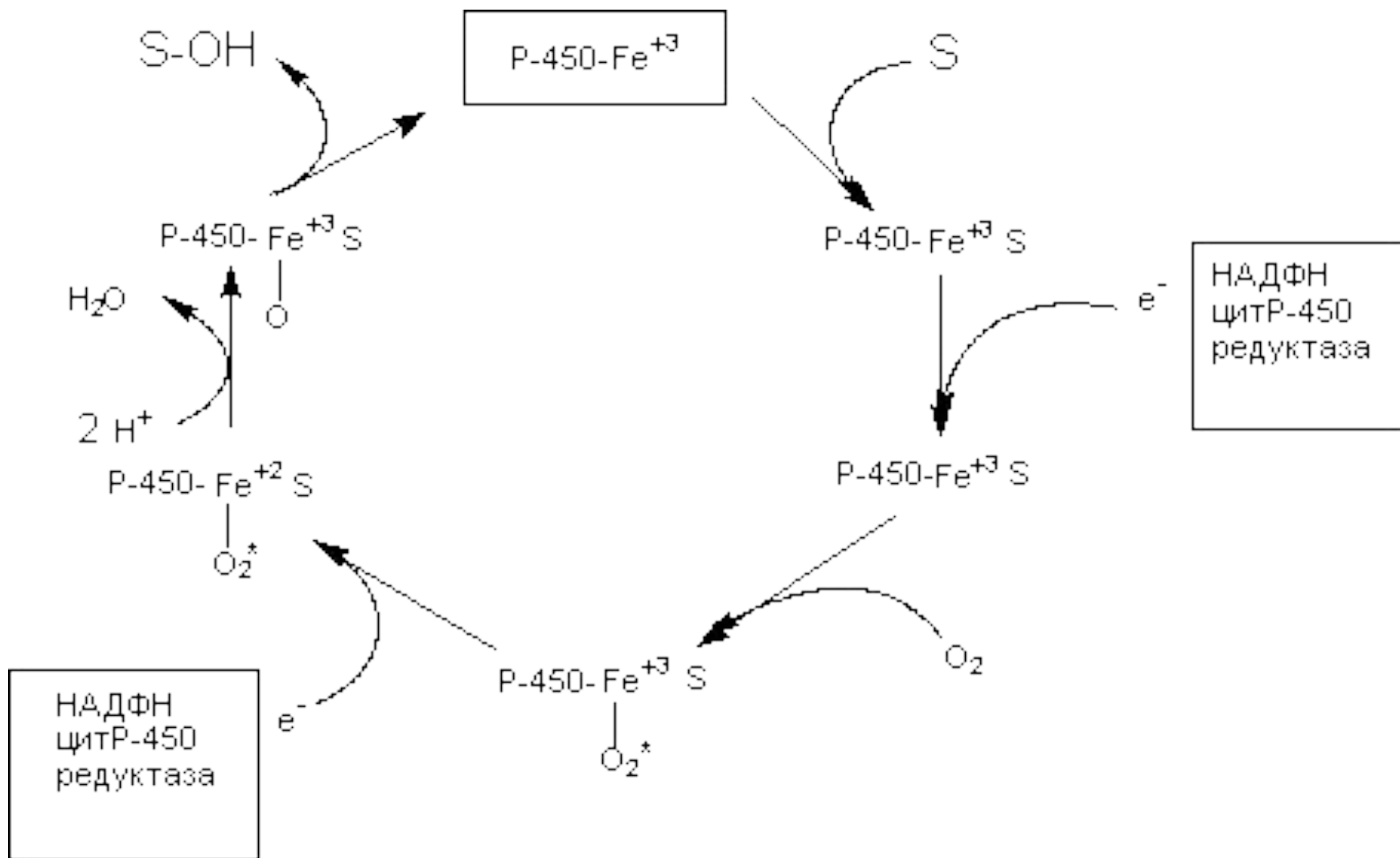
Энзимы рассматриваемой группы, цитохромР-450 зависимые оксидазы (Р-450), как правило, обладают низкой субстратной специфичностью, вызывая превращения веществ самого разного строения, и потому часто называются оксидазами смешанной функции (ОСФ). Р-450 относятся к группе гемопротеинов типа цитохромов b - пигментов, активно связывающих монооксид углерода. Название "цитохромР-450" энзимы получили в силу того, что максимум поглощения света пигментом, связанным с СО, осуществляется при длине волны 450 нм.

P-450 представляют собой семейство энзимов, локализующихся в эндоплазматическом ретикулуме, которые могут быть разделены с помощью иммунологических и иных методов на несколько подсемейств. Отдельные ткани содержат несколько различных изоформ P-450. Встречаются тканеспецифичные формы энзимов. Изоферменты P-450 часто проявляют перекрестную субстратную специфичность, таким образом, как правило, более чем один изофермент принимает участие в метаболизме ксенобиотика. Наличие специфических форм энзимов обусловлено генетическими механизмами, а повышение содержания в тканях различных изоферментов индуцируется действием на организм различных ксенобиотиков: лекарств, ядов, экотоксикантов. P-450 подвержены не только активации, но и инактивации, как исходными ксенобиотиками, так и их реактивными метаболитами.

Реакции микросомального окисления, протекающие при участии Р-450, как правило, зависят от содержания O₂ и НАДФН в среде. Молекулярный кислород активируется цитохромом Р-450 (или другими цитохромами, например, Р-448). Активация осуществляется с помощью НАДФН при участии флавин-содержащего фермента НАДФН-цитохром Р-450 редуктазы. Поскольку донором электронов в превращениях субстратов, катализируемых этими ферментами, является НАДФН, суммарное уравнение реакции может быть записано следующим образом:



Цитохром Р-450, НАДФН-цитохром Р-450 редуктаза и фосфолипиды биологических мембран, в которые встроены оба фермента, образуют микросомальный монооксигеназный комплекс. Несмотря на то, что ферменты комплекса связаны с биологическими мембранами



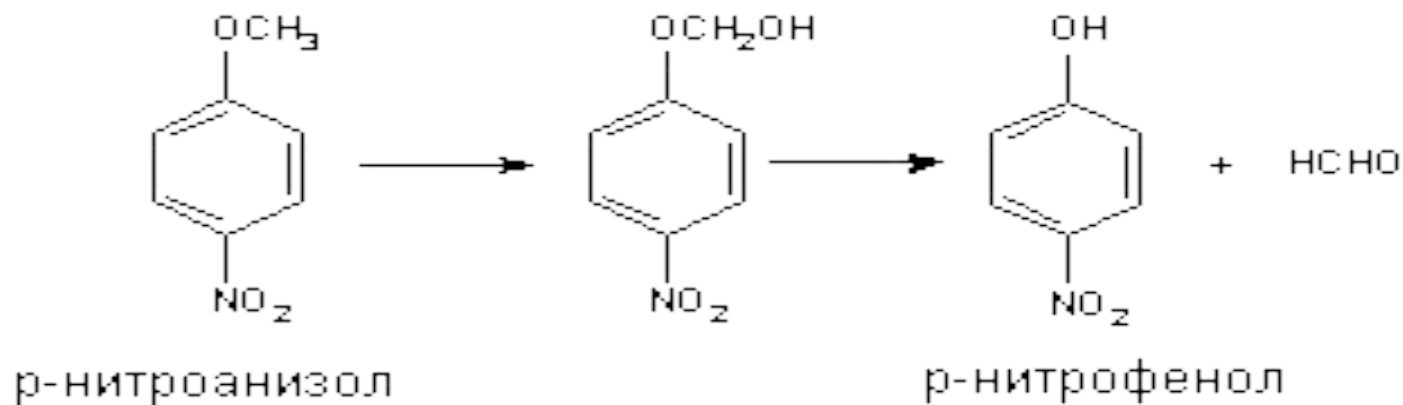
Упрощенная схема превращения субстрата при участии Р-450

Как видно из рисунка на начальном этапе ксенобиотик (S) вступает во взаимодействие с окисленной формой цитохрома P-450. Затем к этому комплексу с помощью НАДФН-зависимой цитохром P-450 редуктазы присоединяется электрон, донором которого является восстановленный НАДФН. После этого комплекс взаимодействует с кислородом. После взаимодействия со вторым электроном (донор - НАДФН) происходит активация связанного с цитохромом кислорода, который приобретает способность связывать протоны и образовывать воду. Образовавшаяся при этом форма цитохрома P-450 гидроксилирует субстрат.

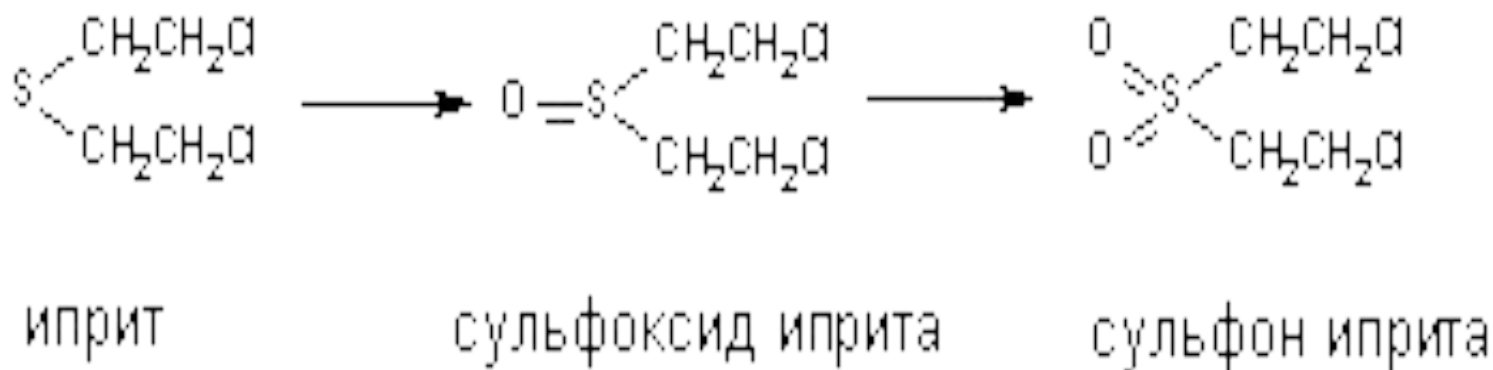
Метаболизируемое вещество не связывается непосредственно с геминной группой цитохрома P-450. Оно присоединяется к белковой части цитохрома. Процесс превращения ксенобиотиков чувствителен к CO, поскольку это вещество вытесняет кислород из связи с железом геминной группы цитохрома P-450. Некоторые оксидазы резистентны к CO (образование N-оксидов).

Поскольку P-450 - гемопротейны, их активность отчасти регулируется процессами синтеза гема, т.е. связана с метаболизмом железа. Нарушение метаболизма, голодание, понижение соотношения НАДФН/НАДФ⁺ могут приводить к снижению активности P-450.

Классическим примером превращения данного типа является О-деалкилирование р-нитроанизола. Поскольку продукт превращения легко определяется, реакцию нередко используют для оценки активности Р-450:



Этот вид превращения характерен также для метаболизма сернистого иприта:



Дегидрогеназы

Помимо микросом, энзимы, участвующие в окислении ксенобиотиков, выявляются также в митохондриях и растворимой фазе цитозоля. Процесс дегидрирования ксенобиотиков проходит в организме чаще в форме гидроксилирования. Среди прочих веществ такому превращению подвергаются многочисленные спирты и альдегиды при участии алкоголь- и альдегиддегидрогеназ. Благодаря высокой активности этих энзимов, печень - основной орган метаболизма спиртов. Энзимы идентифицированы также в почках и легких.

НАД-зависимая алкогольдегидрогеназа печени обладает невысокой субстратной специфичностью. Так, под влиянием этого энзима метаболизируют не только первичные и вторичные алифатические спирты, но и ароматические спирты, а также такие соединения, как р-нитробензиловый спирт и т.д. В результате окисления образуются соответствующие альдегиды:



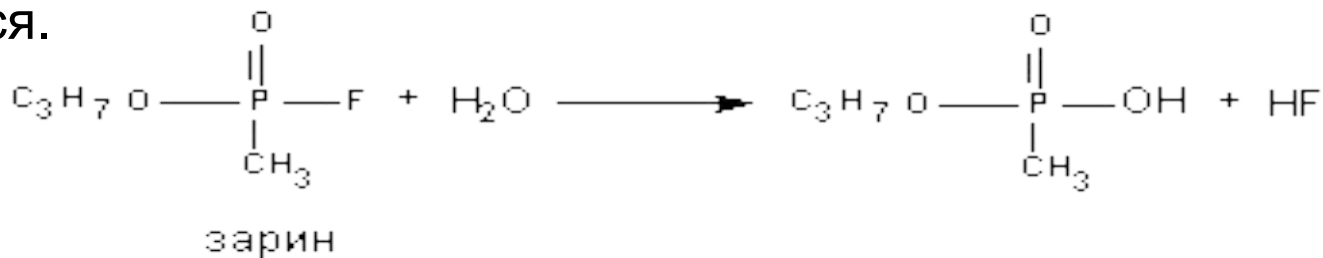
Среди веществ, метаболизируемых при участии рассматриваемых энзимов наибольшее токсикологическое значение имеют метанол, этиленгликоль. В процессе метаболизма этих веществ образуются высоко токсичные промежуточные (формальдегид, гликолиевый альдегид) и конечные (муравьиная кислота, оксалат) продукты.

Процесс дегидрирования лежит в основе превращений целого ряда ароматических соединений. Так, в ходе метаболизма бензойной кислоты образуется гиппуровая кислота. Участвующие в превращении энзимы локализируются в митохондриях.

Гидролитические превращения

В тканях человека и животных, а также в жидкостях организма, например крови, содержатся энзимы, обладающие эстеразной активностью. Их низкая специфичность обеспечивает гидролиз эфиров различного строения. Так, в плазме крови содержатся эстеразы, разрушающие эфиры холина, прокаина, производных прокаина и др. Среди наиболее изученных: карбоксилэстераза и арилэстераза. Эфиры фосфорной кислоты в крови и тканях также расщепляются эстеразами. Гидролиз эфиров изменяет биологическую активность веществ.

В 1955 году Мюнтер с сотрудниками (Mounter et al.) обнаружили в разных тканях и крови млекопитающих энзим (флюорогидролаза), активирующий отщепление от атома фосфора высокотоксичных фосфорорганических соединений (ДФФ, зарин, зоман и т.д.) атом фтора. Токсичность веществ, в процессе такого превращения, резко снижается.



3. Вторая фаза метаболизма. Конъюгация

Превращение молекул в первой фазе биотрансформации усиливает их полярность, уменьшает способность растворяться в липидах. Уже только благодаря этому целый ряд чужеродных соединений лучше выделяется с мочой. Эффект еще более усиливается, когда к образовавшимся в ходе 1 фазы метаболизма продуктам присоединяются такие эндогенные вещества, как ацетат, сульфат, глюкуроновая кислота, глутатион и т.д. Как и ферменты I фазы метаболизма ксенобиотиков, ферменты II фазы обладают слабой субстратной специфичностью и участвуют в превращениях большой группы химических веществ.

Рассматриваемую группу энзимов можно классифицировать следующим образом:

1. Энзимы, формирующие эфирные или амидные связи с промежуточными метаболитами:
 - ацетил КоА: амин N-ацетилтрансфераза;
 - сульфотрансфераза;
 - УДФ-глюкуронозилтрансфераза.

2. Энзимы, активирующие конъюгацию веществ с глутатионом:
 - глутатион S-трансферазы.

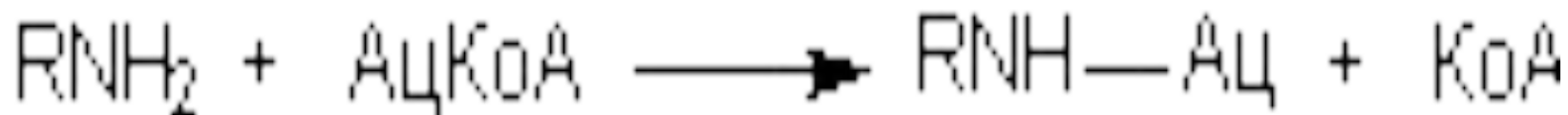
3. Энзимы, активирующие конъюгацию веществ с цистеином:
 - цистеин-конъюгирующие β -лиазы.

Таблица 4. Характеристика основных реакций конъюгации ксенобиотиков

Реакция	Присоединяемый агент	Функциональная группа ксенобиотика
А. Реакции, протекающие при участии активированных форм присоединяемых агентов		
Конъюгация глюконовой кислотой	с УДФ-глюкуроновая кислота	-OH; -COOH; NH ₂ ; -NR ₂ ; -SH; -CH
Конъюгация глюкозой	с УДФ-глюкоза	-OH; -SH; COOH; =NH
Метилирование	S-аденозилметионин	-OH; -NH ₂
Ацетилирование	Ацети КоА	-OH; -NH ₂
Детоксикация цианида	Сульфон-сульфид	-CN ⁻
Б. Реакции, протекающие при участии активированных форм ксенобиотиков		
Конъюгация глутатионом	с Глутатион	Ареноксида; эпоксида; галогенированные алкильные и арильные углеводороды
Конъюгация аминокислотами	с Глицин; орнитин; цистеин; глутамин; таурин;	-COOH

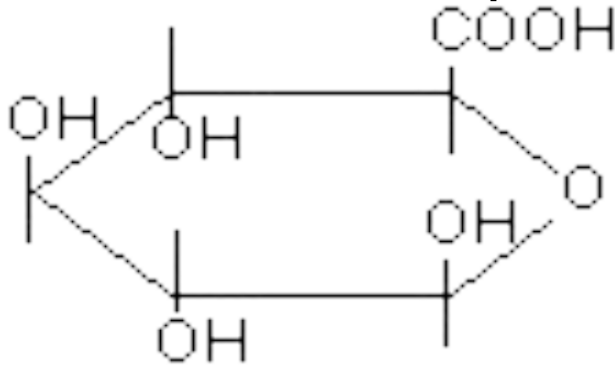
Ацетилирование

Аминогруппы ароматических соединений часто подвергаются ацетилированию. Уксусная кислота переносится на аминогруппу в форме ацетил-КоА с помощью соответствующих трансфераз, в частности - ацетил-КоА:амин-N-ацетилтрансферазы.



Ацетилированию могут подвергаться сульфамидные группы, алифатические амины, группы гидразина. У людей выражены генетически обусловленные различия в способности к реакции N-ацетилирования. Замедленное ацетилирование отмечается у гомозиготных по рецессивному аллелю индивидов. Высокая активность ацетилирования отмечается у гетерозиготных индивидов или людей, гомозиготных по доминантному аллелю.

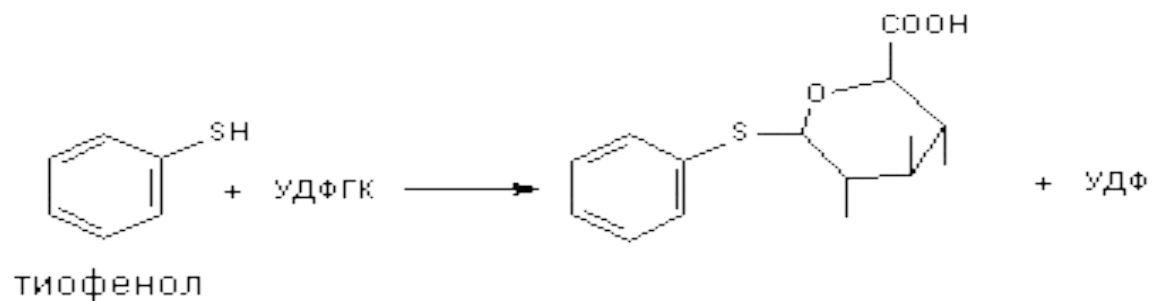
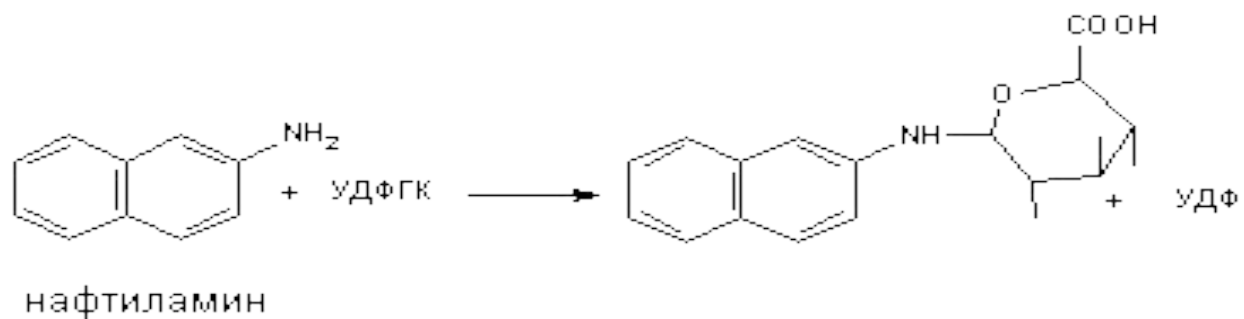
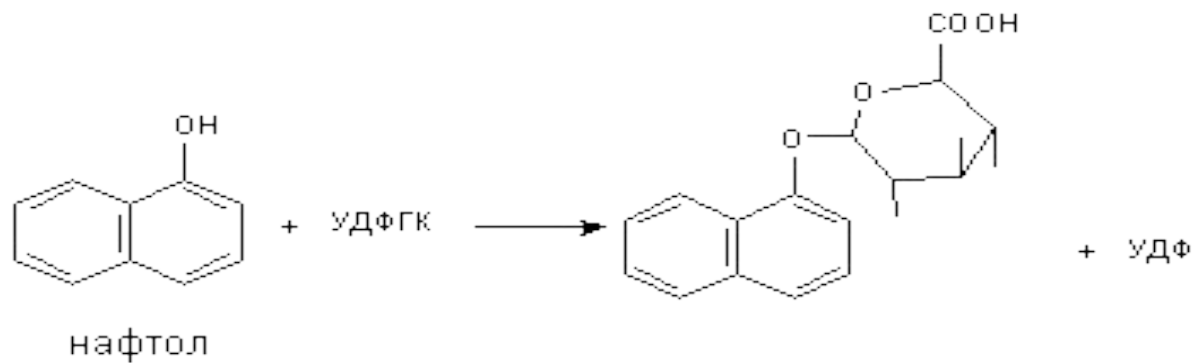
Конъюгация с глюкуроновой кислотой



Глюкуроновая кислота

Она активно присоединяется к молекулам алифатических и ароматических спиртов, органических кислот, серосодержащих соединений. Процесс конъюгации приводит к образованию эфиров глюкуроновой кислоты - глюкуронидов.

В реакцию конъюгации глюкуроновая кислота вступает в активной форме уридиндифосфоглюкуроновой кислоты (УДФГК) и переносится на молекулу-акцептор с помощью соответствующей трансферазы: УДФ-глюкуронозилтрансферазы (УДФ-ГТ). Энзим идентифицирован в микросомальной фракции клеток печени, почек, других органов. УДФГК образуется в процессе взаимодействия глюкозо-1-фосфата с уридинтрифосфорной кислотой (УТФ) в растворимой фракции цитозоля клеток. УДФ-ГТ индуцируется при поступлении в организм таких веществ, как фенобарбитал, ПАУ, диоксины, полигалогенированные бифенилы.

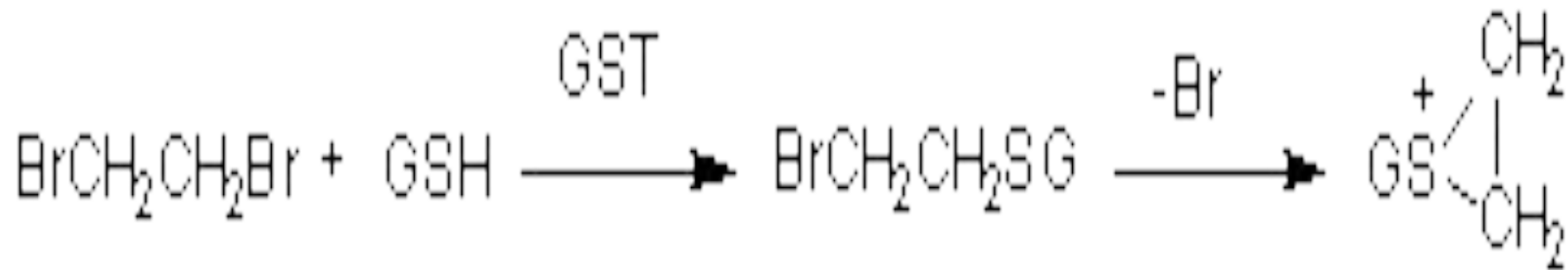


Некоторые реакции глюкуронидирования ксенобиотиков

Конъюгация с глутатионом и цистеином

Органические вещества, содержащие в молекуле лабильные атомы водорода, галогенов и др., в организме могут взаимодействовать с SH-содержащими эндогенными соединениями: цистеином, ацетилцистеином, глутатионом и т.д.

Реакции конъюгации восстановленного глутатиона с электрофильными субстратами катализируют энзимы глутатион-S-трансферазы (GST). Хотя GST обнаружены практически во всех тканях организма млекопитающих, уровень энзимов в печени - максимален. В этом органе GST составляет до 10% общего количества цитозольных протеинов. GST - большое семейство энзимов, в котором набор изоформ часто специфичен для отдельных тканей. Их активность индуцируется при поступлении в организм различных ксенобиотиков. В подавляющем большинстве случаев взаимодействие ксенобиотиков с глутатионом приводит к их детоксикации. Однако известны примеры биоактивации. Так, конъюгация глутатиона с 1,2-дигалогеналканами (дихлорэтан, дибромэтан) приводит к образованию продукта: S-(2-галогеналкан), который в дальнейшем превращается в активный циклический эписульфониум-ион (см. след. слайд)

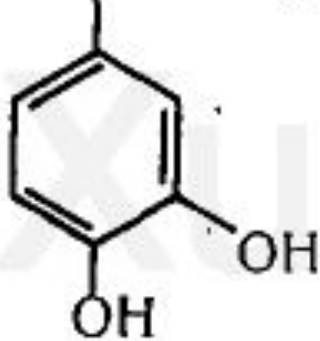
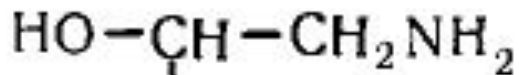


Биоактивация дибромэтана при участии глутатион-S-трансферазы

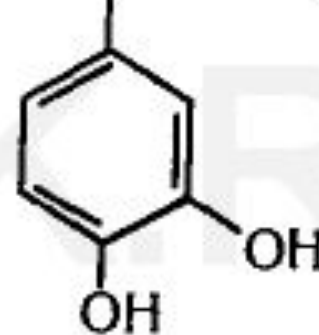
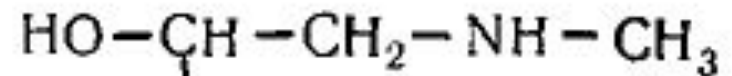
Метилирование

Для многих веществ, процесс превращения завершается этапом метилирования молекулы.

Метилированию могут подвергаться молекулы, содержащие гидроксильные, сульфгидрильные и аминогруппы в структуре. Перенос радикала осуществляют соответствующие O-, S-, N-метилтрансферазы.



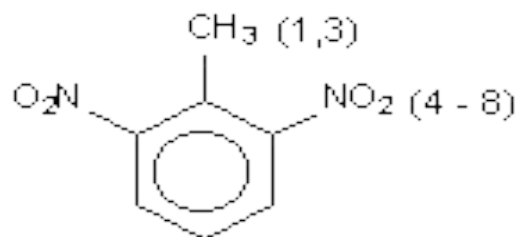
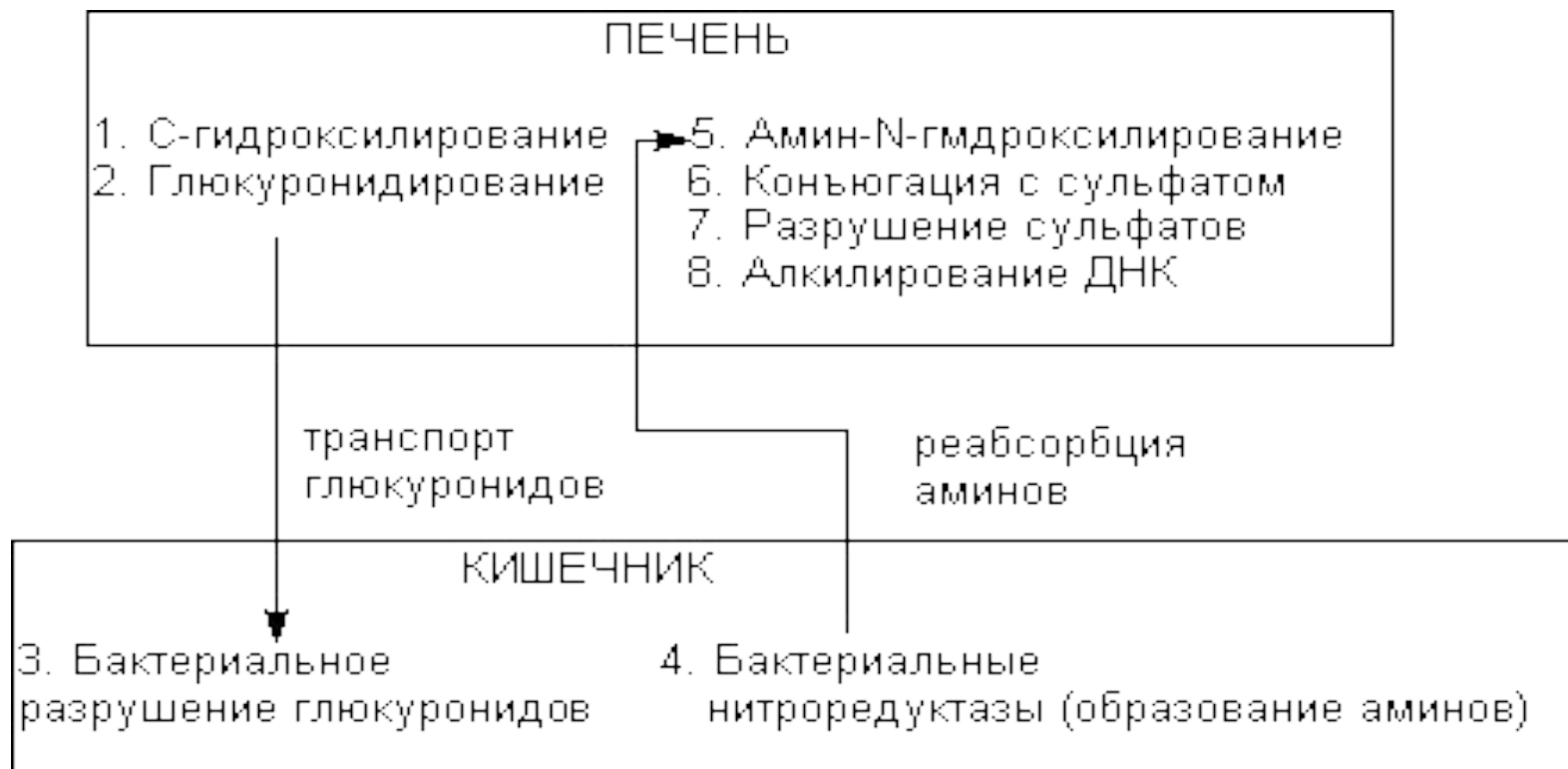
Норадреналин



Адреналин

Энзимы кишечной флоры

При участии кишечной флоры также возможен метаболизм химических соединений. Действие бактериальных энзимов сопровождается расщеплением продуктов II фазы метаболизма, поступающих в кишечник с желчью, и образованием исходных метаболитов. Этот процесс проходит при участии гидролаз, разрушающих глюкурониды и сульфаты. Реабсорбция образовавшихся веществ замыкает цикл внутрипеченочной рециркуляции ксенобиотиков. Кроме того, анаэробная среда кишечника обеспечивает возможность восстановления некоторых химических веществ бактериями. Например, восстановление нитроароматических соединений сопровождается образованием аминов, которые, поступая в печень, вновь подвергается метаболизму. Бактериальная β -глюкуронидаза и нитроредуктаза играют исключительно важную роль в процессе многоэтапной биоактивации 2,6-динитротолуола



Взаимодействие печеночных ферментов и ферментов флоры кишечника в процессе биоактивации канцерогена 2,4-динитротолуола

4. Факторы, влияющие на метаболизм ксенобиотиков

Генетические факторы

Особи одного и того же вида живых существ порой значительно различаются по способности метаболизировать ксенобиотики. Это во многом детерминировано генетически. Так, в популяции людей выявляются лица, обладающие пониженной активностью цитохромР-450 зависимых оксидаз. "Слабые метаболизанты" могут отличаться отсутствием некоторых изоэнзимов, необходимых для катализа ряда превращений ксенобиотиков.

Полиморфизм метаболизма ксенобиотиков отмечен для процессов ацетилирования ароматических веществ, содержащих амино-, сульфо-, амидную группу. Лица со слабым напряжением процессов ацетилирования более подвержены некоторым аллергическим реакциям, вызываемым химическими веществами. С другой стороны, излишне напряженный процесс ацетилирования ксенобиотиков может иметь пагубные последствия в результате биоактивации арилгидразинов.

Пол и возраст

В опытах на лабораторных животных, в основном грызунах, показано, что половые гормоны принимают участие в регуляции активности энзимов метаболизма ксенобиотиков и прежде всего монооксигеназ. Так, взрослые самцы крыс быстрее метаболизируют такие вещества, как гексабарбитал, аминопирин, аминафенол и т.д. Вместе с тем анилин и его аналоги подвергаются биопревращению в организме самцов и самок с одинаковой скоростью. Кастрация нередко сопровождается снижением скорости метаболизма ксенобиотиков. У человека половые различия выражены не столь существенно.

Отличия метаболизма ксенобиотиков, обусловленные возрастом, наиболее отчетливо проявляются у новорожденных и лиц пожилого возраста. Хорошо известно, что недостаточно развитая система метаболизма ксенобиотиков у новорожденных делает их особенно чувствительными к ряду токсикантов. Токсический процесс может стать следствием как накапливающихся в организме исходных продуктов, так и промежуточных метаболитов, не подвергающихся дальнейшей биотрансформации.

В старческом возрасте наблюдается снижение клиренса ксенобиотиков отчасти обусловленное понижением интенсивности метаболизма. Нарушение метаболизма ксенобиотиков печенью в старческом возрасте может являться следствием уменьшения интенсивности печеночного кровотока, хронических патологических процессов в печени, связанного с возрастом снижения активности ферментов.

Влияние химических веществ

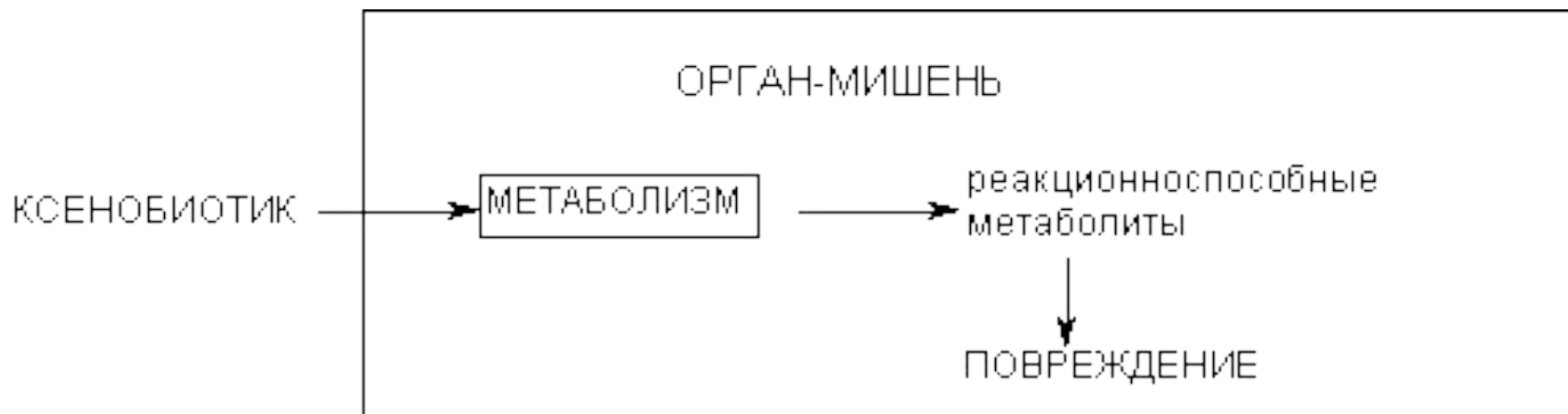
Ксенобиотики, поступающие в организм, могут оказывать влияние на процессы метаболизма как самих этих веществ, так и других соединений, поступающих в организм одновременно или вслед за ними. Теоретически можно выделить три группы химических соединений, по-разному влияющих на метаболизм чужеродных веществ:

1. Практически не влияющие на активность энзимов метаболизма;
2. Повышающие активность энзимов - индукторы;
3. Угнетающие активность энзимов - ингибиторы.

Важно иметь в виду, что одно и то же вещество может выступать и как индуктор и как ингибитор метаболизма другого вещества, в зависимости от того в каком порядке ксенобиотики поступают в.

Активные метаболиты и их роль в инициации токсического процесса

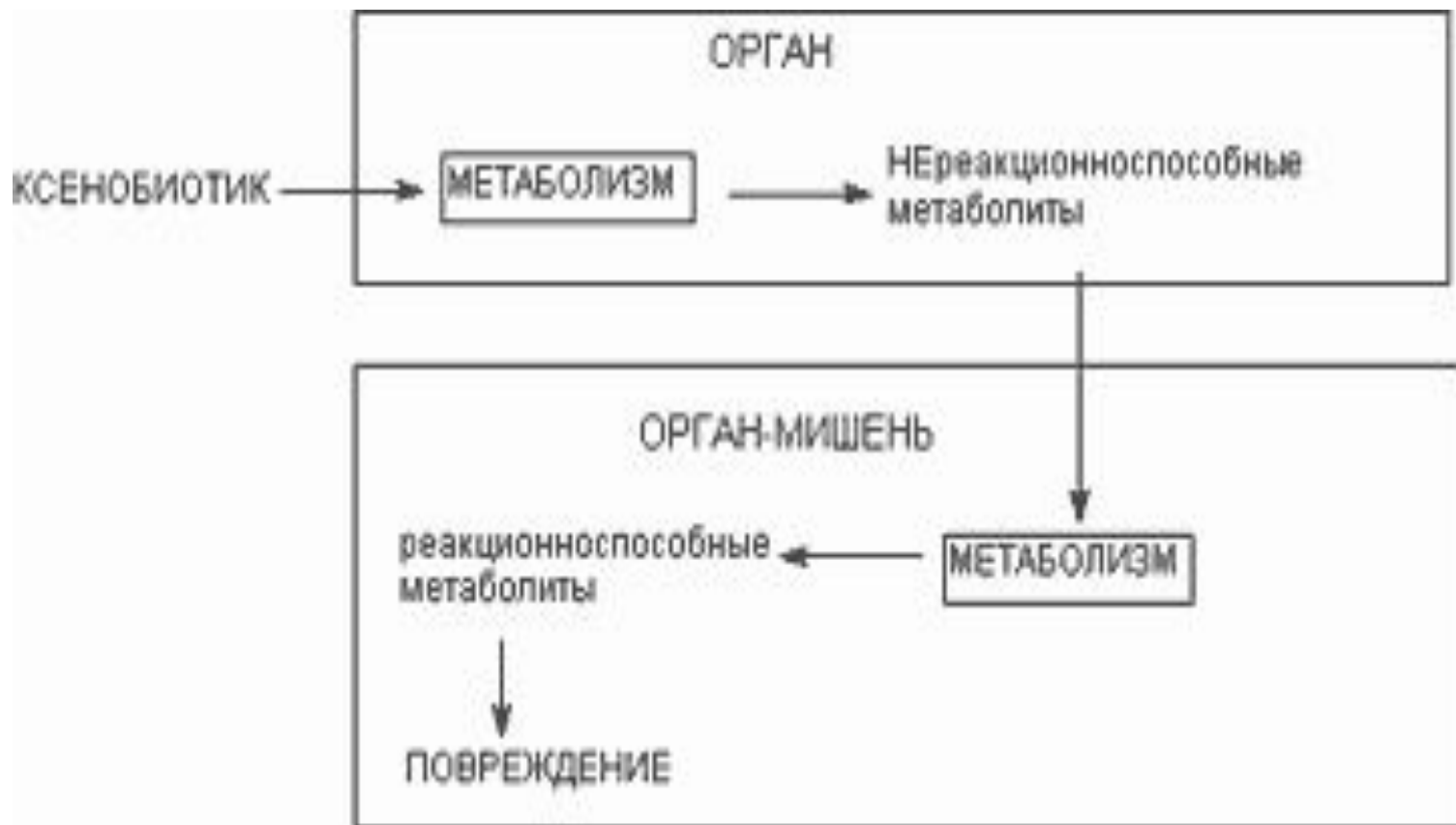
Модель N1. Эта модель является наиболее простой. Орган - мишень действия токсиканта содержит весь набор ферментов, необходимых для биоактивации ксенобиотика. В результате действия этих ферментов образуется реактивный метаболит, который и вызывает повреждение органа. Как правило, таким образом действуют чрезвычайно активные метаболиты (производные галогеналкенов, ароматических соединений, нитроароматических соединений и др.) не способные к диффузии за пределы клеток, в которых они образовались.



Модель N1

Модель N2. Орган мишень не в состоянии биотрансформировать исходный токсикант в реакционноспособный метаболит, но может участвовать в биоактивации промежуточных продуктов, образовавшихся в других органах. Эта модель применима к веществам, первично метаболизируемым в печени (производные бензола, фенола, нитроароматических соединений).

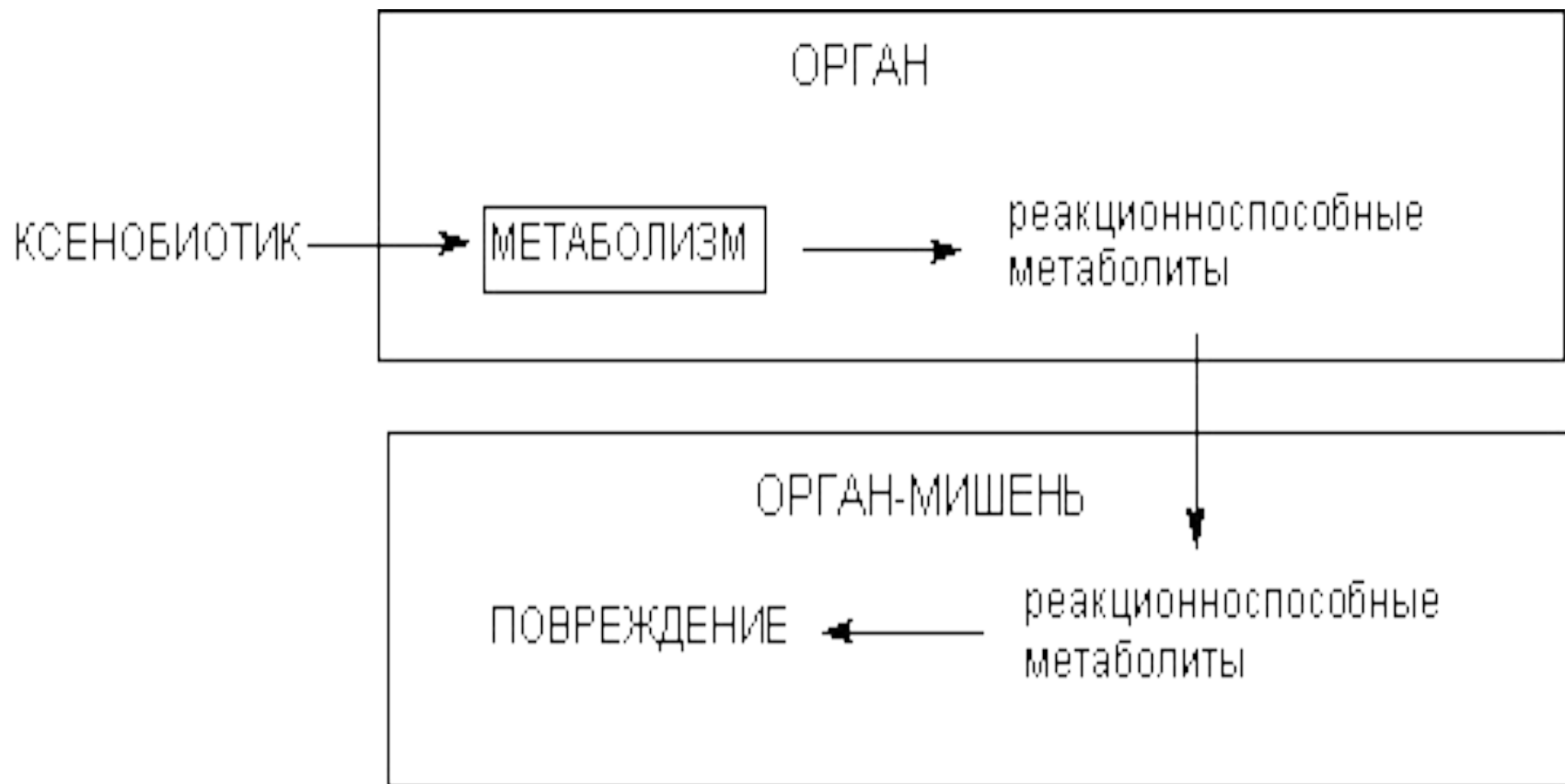
Однако обязательным этапом их метаболизма является превращение в других органах, например кишечнике и т.д. Орган-мишень содержит энзимы, отсутствующие в печени, например, энзимы катаболизма конъюгатов глутатиона (почки), пероксидазы (почки, лейкоциты, костный мозг), некоторые подтипы цитохромР-450. Первичные метаболиты - химически инертные вещества, вторичные - обладают высокой реакционной способностью, достаточной для того, что бы вызывать повреждение органа в котором они образуются.



Модель N2

Модель N3. Орган-мишень может вообще не участвовать в процессе биоактивации токсиканта, но обладает при этом высокой чувствительностью к образующемуся в других органах метаболиту. Эта модель приложима к химическим соединениям, вызывающим повреждение органов и тканей либо вообще не участвующих, либо участвующих в минимальной степени, в биоактивации ксенобиотиков (многоатомные спирты, алканы, ароматические амины и др).

Органами-мишенями могут быть и периферические нервные стволы, практически не содержащими энзимов метаболизма ксенобиотиков, и легкие, отличающиеся достаточно высокой метаболической активностью, и др. Общим между ними является то, что они не в состоянии метаболизировать конкретное химическое вещество, вызывающее их повреждение. Основой для развития токсического процесса являются: поступление большого количества метаболита с притекающей кровью, активный захват метаболитов, недостаточность механизмов детоксикации, высокая чувствительность клеток органа к метаболиту, недостаточность механизмов репарации повреждений. Установление такого механизма действия токсикантов требует проведения глубоких исследований.



Модель N3