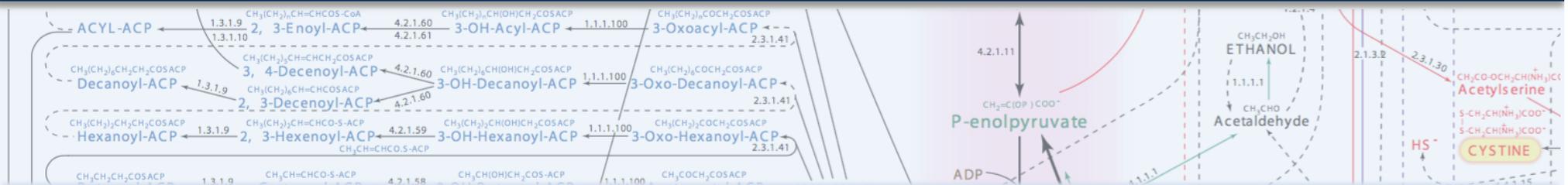


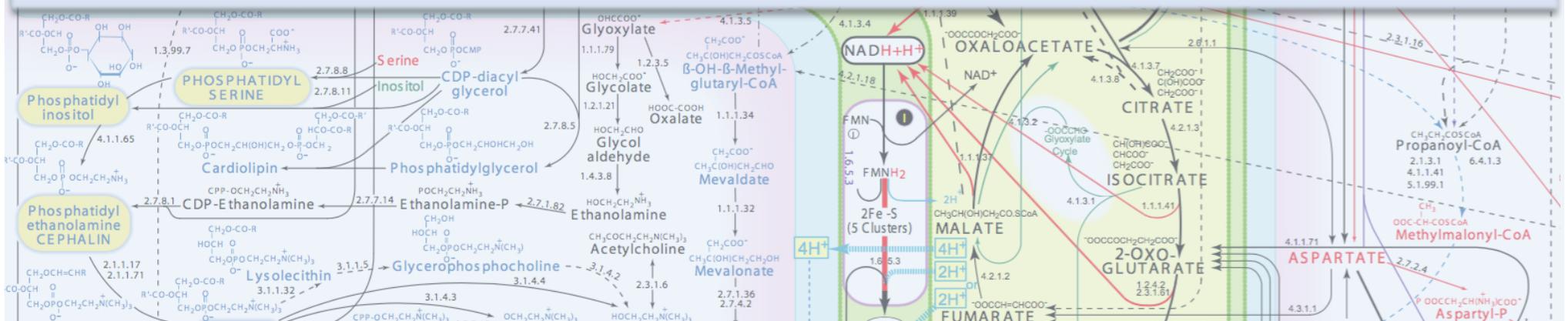
МЕДИЦИНСКАЯ БИОХИМИЯ

Курс лекций кафедры фундаментальной медицины и биологии ВолгГМУ для направления подготовки: 06.03.01 «Биология», профиль Биохимия (уровень бакалавриата)



ЛЕКЦИЯ №2:

«Метаболизм ксенбиотиков. Часть 1».



Метаболизм ксенобиотиков

Ксенобиотики – это вещества, чужеродные для организма. Их разделяют на три группы: 1) продукты хозяйственной деятельности человека (промышленность, сельское хозяйство, транспорт), 2) вещества бытовой химии (моющие средства, вещества для борьбы с паразитами, парфюмерия), 3) большинство лекарств.

В XXI веке происходят всевозрастающее загрязнение ксенобиотиками внешней среды и увеличивающееся их поступление в организм человека. Это серьезно угрожает здоровью и даже жизни всех живых существ, включая человека, так как повреждает клетки и вызывает мутации, ведущие к злокачественным процессам или наследственным заболеваниям.

Метаболизм ксенобиотиков

Конечно, в первую очередь надо заботиться об экологии. Но если загрязнение все же происходит, то мы не беззащитны: в каждой клетке происходят метаболизм, связывание и выведение ксенобиотиков, что в большинстве случаев приводит к снижению их токсичности. Это позволяет выживать даже на сильно загрязненных территориях, хотя, к сожалению, не исключает риска заболеваний.

Метаболизм ксенобиотиков

Метаболизм ксенобиотиков, как правило, приводит к снижению их активности – дезактивации, которую в случае токсичных веществ называют детоксикацией. Однако в некоторых (и не таких редких) случаях метаболиты ксенобиотиков становятся, наоборот, более активными (активация) и даже более токсичными (летальный синтез). Активируются в организме и некоторые лекарства, и тогда они именуются пролекарствами, ведь истинные лекарства – это их активные метаболиты.

Метаболизм ксенобиотиков

В метаболизме ксенобиотиков участвуют около 30 ферментов. В нем различают две фазы: 1) модификация, создающая или освобождающая функциональные группы, 2) конъюгация – присоединение к последним других групп или молекул. Наиболее часто метаболизм происходит именно в такой последовательности, но при наличии в молекуле ксенобиотика функциональных групп он может сразу же подвергнуться конъюгации. Обычно обе фазы, особенно при совместном действии, приводят к увеличению гидрофильности и снижению активности и токсичности молекулы. Третьей фазой – уже не метаболизма, судьбы ксенобиотиков – можно считать связывание и выведение самих ксенобиотиков и их метаболитов из клетки, а затем из организма.

Метаболизм ксенобиотиков

В этой фазе наиболее важной является локализованная в основном в мембранах эндоплазматической сети (ЭПС) система цитохрома Р-450, называемая также микросомальной системой метаболизма или монооксигеназной системой. Ее основные функции – образование в молекуле гидрофильных функциональных групп с детоксикацией десятков тысяч веществ. Важными достоинствами системы являются локализация и высокая мощность на главных путях поступления ксенобиотиков в организм – пищевом (печень и желудочно-кишечный тракт) и дыхательном (легкие).

Метаболизм ксенобиотиков

Однако этой системе присущи и серьезные ограничения и даже недостатки: 1) слабость или отсутствие во многих жизненно важных органах (сердце, головной мозг), 2) меньшая защита организма при других путях проникновения (слизистые, раны, инъекции), 3) токсификация некоторых веществ. Так, система цитохрома P-450 превращает хлороформ, хорошее средство для общего наркоза, в боевое отравляющее вещество фосген ($\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{Cl}_2\text{C}=\text{O}$), что объясняет высокую токсичность хлороформа.

Метаболизм ксенобиотиков

Популярное обезболивающее и жаропонижающее лекарство парацетамол превращается в метаболит, в больших дозах повреждающий печень и почки, – нужна осторожность в применении при заболеваниях этих органов.

Полициклический ароматический углеводород (ПАУ) бенз(а)пирен превращается в канцерогенный (вызывающий рак) метаболит дигидроксиэпоксид, следовательно, бенз(а)пирен только проканцероген, а истинным канцерогеном он становится после токсификации системой цитохрома P-450.

Метаболизм ксенобиотиков

Основные функции этой фазы те же, что и первой: увеличение гидрофильности и снижение токсичности ксенобиотиков.

Наиболее важные ферменты второй фазы относятся к классу трансфераз.

Наиболее широка и многообразна активность семейства глутатионтрансфераз, метаболизирующих тысячи ксенобиотиков. Большинство этих ферментов находится в гиалоплазме, но один из них локализован в мембранах ЭПС и митохондрий, другой – в хроматине. Основная реакция – конъюгация с восстановленным глутатионом (GSH).

Метаболизм ксенобиотиков

Основные виды конъюгации

Фермент	Метаболит, используемый для конъюгации	Активная форма
Глутатионтрансферазы УДФ-глюкуронилтрансферазы Сульфотрансферазы	GSH Глюкуронат Сульфат	Он же УДФ-глюкуронат Аденозин-3'-фосфат-5'- фосфосульфат
Ацетилтрансферазы Метилтрансферазы	Ацетат Метил	Ацетил-КоА S-аденозилметионин

Метаболизм ксенобиотиков

Локализованные в основном в ЭПС уридиндифосфат(УДФ)-глюкуронилтрансферазы присоединяют остаток глюкуроновой кислоты, а гиалоплазматические сульфотрансферазы – сульфат к фенолам, спиртам и аминам. Эти ферменты метаболизируют, например, анилин, фенол, морфин, левомецетин, салицилат, парацетамол, зидовудин (лекарство против СПИДа), пероральные контрацептивы (средства для предупреждения беременности).

Ацетилтрансферазы метаболизируют путем присоединения ацетила к N- (сульфаниламиды, противотуберкулезные средства изониазид и п-аминосалициловая кислота (ПАСК)) или к O- (некоторые канцерогены). Мембранные и гиалоплазматические метилтрансферазы метилируют OH-, NH₂- и SH-группы и метаболизируют, например, пиридин, тиюрацил, унитиол, кокаин.

Метаболизм ксенобиотиков

Функционирование всех ферментов второй фазы ограничивается тем, что они метаболизируют только те вещества, которые имеют функциональные группы. Именно поэтому эти ферменты чаще включаются после образования или освобождения функциональных групп ферментами первой фазы, то есть во второй фазе метаболизма ксенобиотиков. Однако трансферазы имеют важные достоинства: 1) они есть во всех клетках, поэтому: 2) функционируют при любых путях поступления ксенобиотиков в организм, 3) осуществляют или завершают детоксикацию, а иногда исправляют ошибки первой фазы.