

Ксенобиотики Микросомальное ОКИСЛЕНИЕ

Автор – доцент Е.А. Рыскина

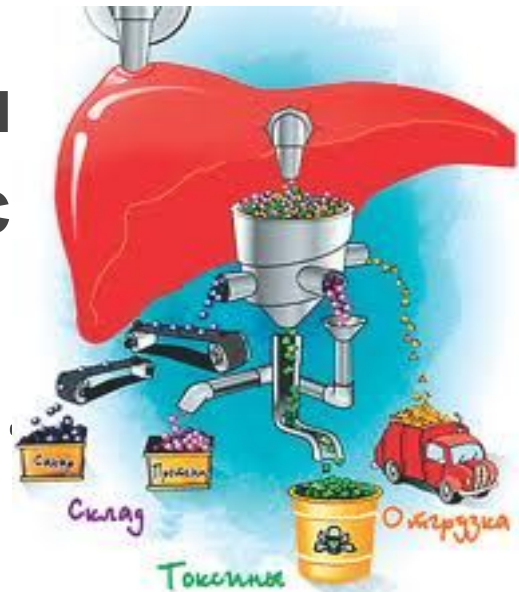
Ксенобиотики (чужеродные вещества) – вещества, поступающие из окружающей среды и не используемые в организме

- 1. Продукты хозяйственной деятельности человека (промышленность, сельское хозяйство и др.)
- 2. Вещества бытовой химии (моющие средства, пестициды, парфюмерия и др.)
- 3. Вулканы и природные выбросы
- 4. Большинство лекарств

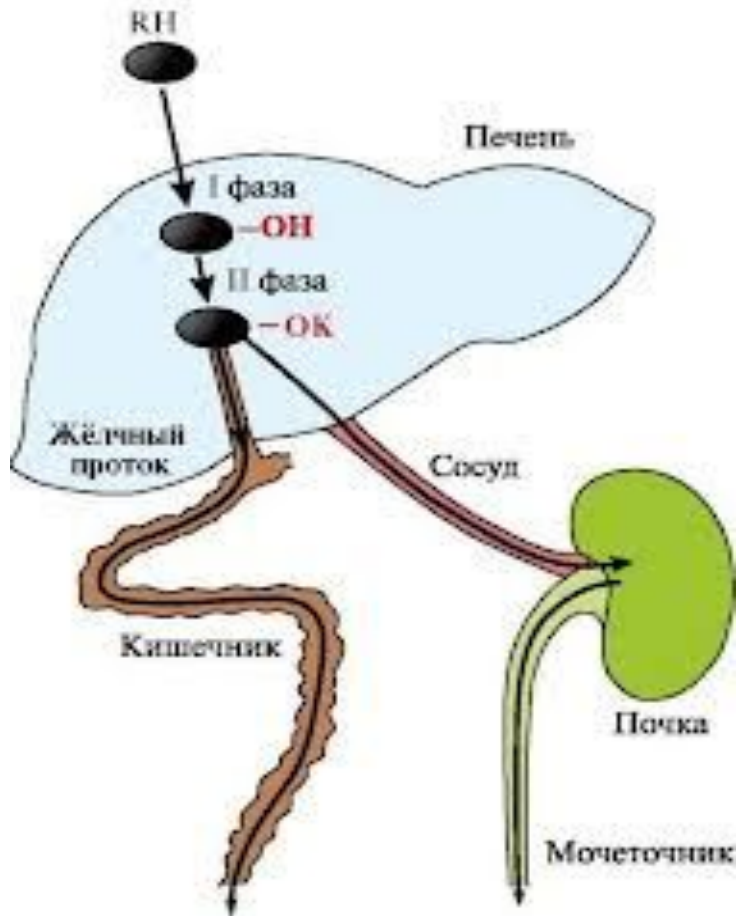


Детоксикация или обезвреживание ксенобиотиков.

- Гидрофильные ксенобиотики выводятся с мочой в неизменном виде.
- Гидрофобные ксенобиотики могут задерживаться в тканях и застревать в мембранах клеток.
- Для удаления ненужных для организма веществ в процес эволюции выработались механизмы их детоксикации.



Механизмы обезвреживания ксенобиотиков.



- Обезвреживание большинства ксенобиотиков происходит путем химической модификации.
- В результате этих реакций ксенобиотики становятся более гидрофильными и выделяются с мочой.
- Вещества с М. массой >300 кД выводятся с желчью в кишечник и затем удаляются с фекалиями.
- RN – ксенобиотик,
- ОК – гидроксильированный ксенобиотик с конъюгатом

Система обезвреживания состоит из 2 фаз:

Химическая модификация ксенобиотика включает:

1 фаза - Повышение растворимости ксенобиотика.

Можно ввести ОН – группу. Это осуществляется на цитохроме Р-450 и называется микросомальное окисление. Большинство ксенобиотиков обезвреживаются таким образом.

2 фаза - Образование конъюгатов .

Конъюгаты образуются с глюкуроновой кислотой, глицином, глутатионом. Далее они выводятся из клетки и организма.

Система обезвреживания включает множество микросомальных ферментов, под действием которых практически любой ксенобиотик может быть модифицирован. Микросомальные ферменты катализируют реакции (R – ксенобиотик):

- **Гидроксилирование $RH \rightarrow ROH$**
- **Окислительное дезаминирование**
 $RNH_2 \rightarrow R=O + NH_3$
- **Дезалкилирование по азоту, кислороду, сере:**
- **$RNHCH_3 \rightarrow RNH_2 + H_2C=O$**
- **$ROCH_3 \rightarrow ROH + H_2CO$**
- **$RSCH_3 \rightarrow RSH + H_2CO$**
- **Окисление по атому серы (сульфоокисление) и др.**

Микросомальное окисление

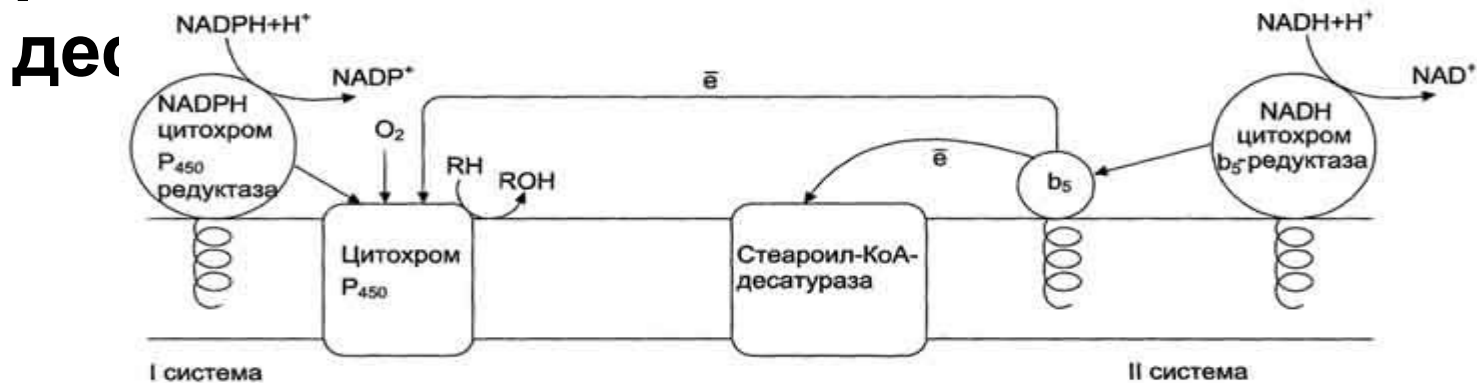
- Микросомальное окисление - совокупность реакций первой фазы биотрансформации ксенобиотиков и эндогенных соединений, катализирующихся ферментными системами мембран эндоплазматического ретикулума гепатоцитов при участии цитохрома Р-450.
- При центрифугировании эндоплазматический ретикулум оказывается в микросомальной фракции,

Семейство цитохромов P-450

- Цитохром P450-зависимые монооксигеназы катализируют расщепление различных веществ с участием донора электрона НАДФН и молекулярного кислорода.
- Ферменты семейства P450 могут также катализировать реакции гидроксилирования алифатических соединений, N-окисление, окислительное дезаминирование, реакции восстановления нитросоединений.
- Семейство цитохромов – P – 450 включает более 100 изоформ.
- Цитохром P-450 содержит в качестве кофермента железосодержащий гем, имеет участки связывания с кислородом и ксенобиотиком.

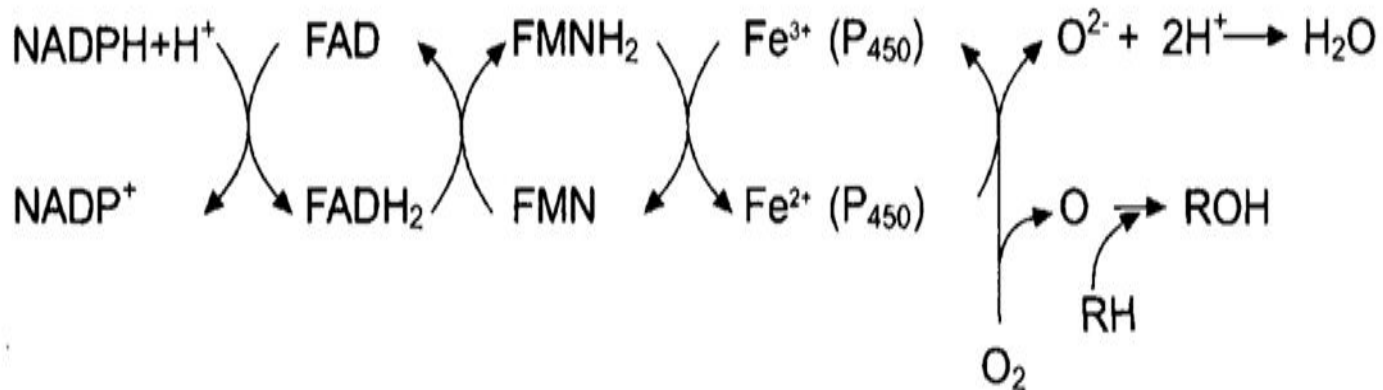
Микросомальная система окисления состоит из 2 электронтранспортных цепей (внемитохондриальные ЦПЭ)

- Первая состоит из 2 ферментов: NADPH P - 450 редуктаза (коферменты ФАД и ФМН) и цитохрома P-450 (кофермент - железосодержащий гем)
- Вторая включает: NADH –цитохром b5 редуктазу, цитохром b5 и стериол КоА – дес



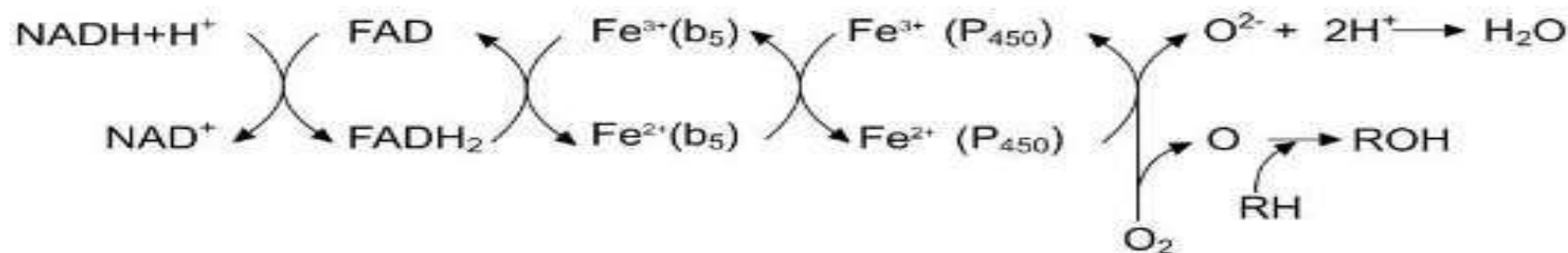
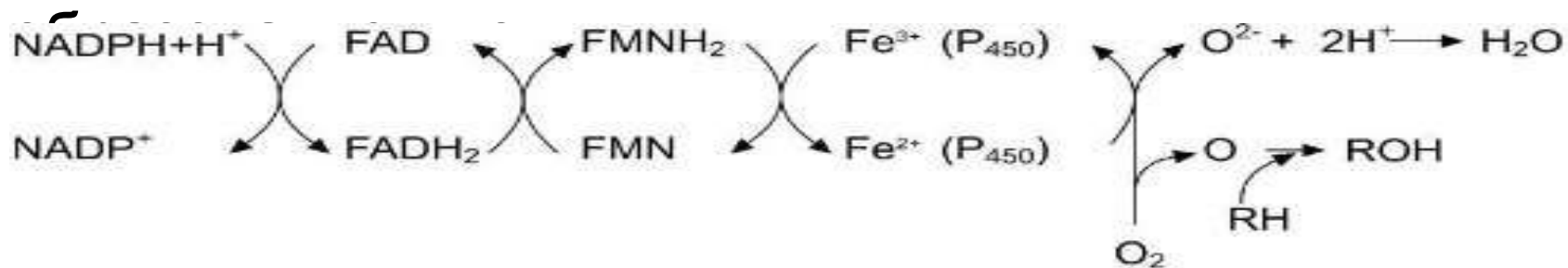
Функционирование первой ЦПЭ

- Мультиферментный комплекс формирует цепь переноса электронов и протонов, в конце ее происходит активация кислорода. Активированный кислород присоединяется к активному центру цитохрома P450, и на него переносятся электроны, а затем этот кислород включается в молекулу субстрата



Функционирование второй ЦПЭ

- Протоны и электроны с NADH переходят на кофермент редуктазы FAD, следующим акцептором электронов служит Fe^{3+} цитохрома b5. Цитохром b5 в некоторых случаях может быть донором электронов (e^-) для цитохрома P450 или для стеароил-КоА-десатуразы, которая катализирует образование двойных связей в жирных кислотах, перенося электроны на кислород с

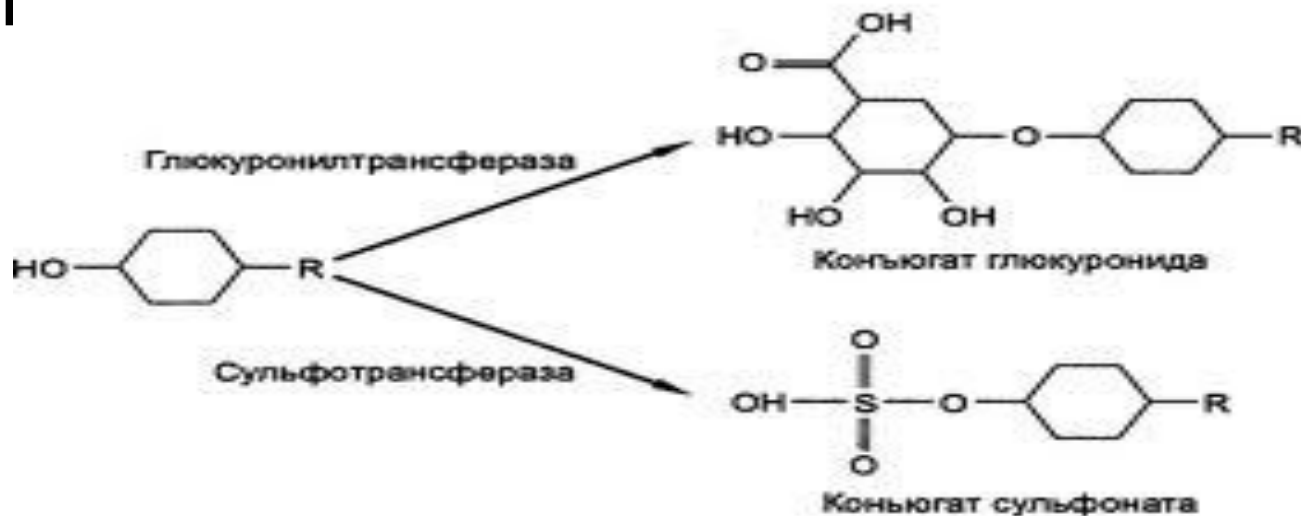


Реакции гидроксирования на цитохроме Р450

- Суть реакций заключается в гидроксировании вещества типа R-H с использованием одного атома молекулы кислорода O₂, второй атом соединяется с протонами водорода H⁺ с образованием воды. Донором протонов водорода является восстановленный NADPH(H⁺). Таким образом, меняется структура исходного вещества.
 - Уравнение реакции:
- $RH + O_2 + NADPH(H^+) \rightarrow ROH + H_2O + NADP^+$

2 Фаза обезвреживания ксенобиотиков – реакции конъюгации

- Гидроксилирование позволяет перейти процессу обезвреживания ко второй фазе – реакциям конъюгации, в ходе которых к созданной функциональной группе будут присоединяться другие молекулы эндогенного происхождения – глюконовой кислотой, глицином, глутатионом, серной кислотой. Образованный конъюгат удаляется из о|



Все ферменты, функционирующие во второй фазе обезвреживания ксенобиотиков, относятся к классу трансфераз. Они характеризуются широкой субстратной специфичностью.

Фермент	Метаболит, используемый для конъюгации	Активная форма метаболитов
Глутатионтрансфераза	Глутатион (GSH)	Глутатион (GSH)
УДФ-глюкуронилтрансфераза	Глюкуронат	УДФ-глюкуронат
Сульфотрансфераза	Сульфат	ФАФС - 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфата
Ацетилтрансфераза	Ацетат	Ацетил КоА
Метилтрансфераза	Метил	SAM

**Свойства системы
микросомального окисления
- широкая субстратная
специфичность, которая
позволяет обезвреживать
самые разнообразные по
строению вещества и
ксенобиотики.**