

ДЕТОКСИКАЦИЯ КСЕНОБИОТИКОВ

Каленкович Татьяна

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



Рисунок. Основные источники комплексного и комбинированного воздействия ксенобиотиков на организм человека

- 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

ксенобиотиков.

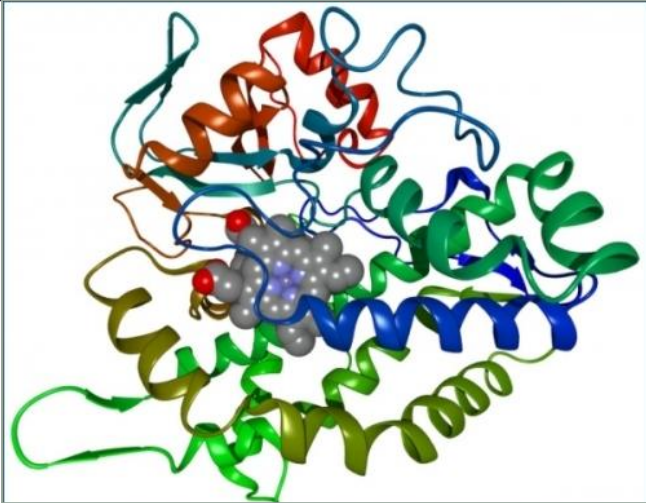
- Гидрофильные ксенобиотики выводятся с мочой в неизменном виде.
- Гидрофобные ксенобиотики могут задерживаться в тканях и застревать в мембранах клеток.
- Для удаления ненужных для организма веществ в процессе эволюции выработались механизмы их детоксикации.
- Всю последовательность реакций по детоксикации ксенобиотиков можно разделить на две фазы:
 - *химическую модификацию*, связанную с приданием токсическим соединениям гидрофильных свойств, которые облегчают их солюбилизацию, т.е. растворение. Это происходит путем образования или введения в состав молекул групп ОН, NH₂ и др.;
 - *ковалентную конъюгацию*, ведущую к образованию транспортных форм ксенобиотиков и способствующую их выведению из организма.

- Совсем недавно был постулирован другой механизм экскреции ксенобиотиков путем их непосредственного выведения из клетки с помощью Р-гликопротеинов или с помощью резистентных белков с низкой специфичностью. Дальнейшая судьба экскретируемых ксенобиотиков состоит в связывании их с альбумином плазмы крови или лигандином, которые уменьшают их токсичность. Все эти процессы требуют расхода энергии в виде НАДФН или АТФ.

ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ КСЕНОБИОТИКОВ

- Главная роль в этом процессе принадлежит **микросомам**. В мембранах эндоплазматического ретикулума локализована система монооксигеназного окисления, обладающая смешанными функциями и низкой специфичностью. Эта система была впервые обнаружена в 1950 г. в клетках печени, где она наиболее интенсивно развита, а ее основной компонент — цитохром P-450 (сокращенно цит. P-450).

- В микросомной системе окисления проходит метаболизм различных гидрофобных ядов, лекарств, канцерогенных веществ, стероидных гормонов, липидов.
- Полиспецифичность микросомного окисления объясняется свойствами основного компонента монооксигеназной системы цит. Р-450, функционирующего в виде различных изоформ. Изоформы цит. Р-450 — *гемопротейны*. Они имеют общее строение активного центра, содержащего гемовое железо



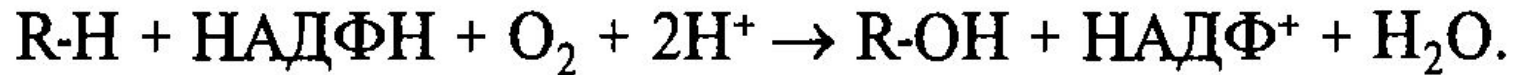
Трёхмерная организация цитохрома Р-450 при связывании бенз[а]пирена

Окисление гидрофобных субстратов в микросомах идет по трем основным путям:

- включение атома кислорода в связь между атомом водорода и каким-либо другим атомом молекулы-субстрата (*гидроксилирование*);
- добавление дополнительного атома кислорода в C-связь (*эпексидирование*);
- присоединение атома кислорода к молекуле (*окисление*).

Таким образом, за счет этих реакций осуществляются гидроксилирование алифатических и ароматических соединений, окисление первичных и вторичных аминов, образование сульфоксидов и N-оксидов.

- Наиболее типичная ферментативная активность микросомной системы — окисление липофильных субстратов, осуществляемое с помощью активации молекулярного кислорода (*монооксигеназные реакции*):



Необходимые кофакторы микросомного окисления — восстановленные нуклеотиды (НАДФН и НАДН), которые взаимодействуют с цит. Р-450 через флавопротеин-НАДФН-цитохром Р-450-редуктазу. В ряде реакций необходим микросомный гемопроteid цитохром B₅ и флавопротеин-цитохром-B₅-редуктаза.

Показано, что цит. Р-450 кодируется семейством «супергенов», которое составляет по крайней мере 50 генов, организованных в несколько (не менее 9) мультигенных семейств. Эти семейства содержат от одного до нескольких генных сегментов, кодирующих родственные белки (или по крайней мере их мРНК). Номенклатура генов осуществляется следующим образом:

- ❑ общее название гена — СYP;
- ❑ имя - арабские или римские цифры от 1 до 28;
- ❑ под имя — латинские буквы (A — Z);
- ❑ индивидуальный номер — арабские цифры.

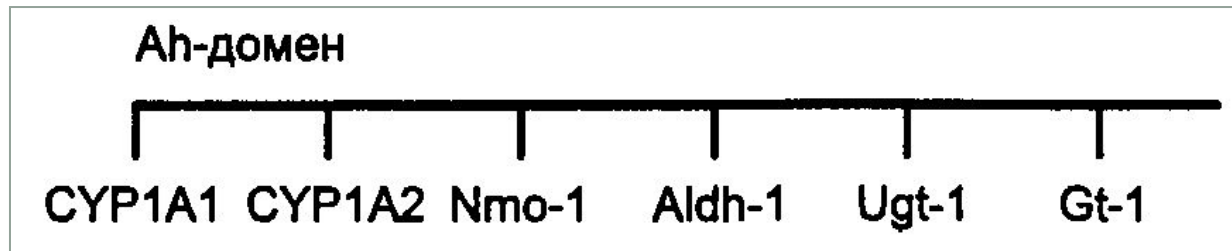
Гены CYP1 несут информацию о ферментах, участвующих в обезвреживании ароматических углеводов. Для этих ферментов отсутствуют эндогенные субстраты. Высокая активность CYP1A2 в организме появляется в ответ на курение и связана с увеличенным риском заболевания раком толстого кишечника. CYP2 участвуют в метаболизме некоторых лекарственных соединений, CYP3 — в метаболизме стероидов.

Вызывает удивление полиспецифичность группы изоформ цит. Р-450, которые способны метаболизировать не только существующие в природе гидрофобные ксенобиотики, но и практически все липофильные искусственно синтезированные соединения: лекарства, пестициды и гербициды, полихлорированные бифенилы и т.п.

Эта полиспецифичность позволила высказать предположение, что изоформы цит. Р-450 могут синтезироваться после проникновения в организм новых низкомолекулярных соединений подобно тому, как синтезируются специфические антитела в ответ на попадание в организм антигенов.

Согласно имеющимся данным домен ДНК, участвующий в индукционном ответе на попадание в организм ароматических углеводородов, - Ah-домен состоит из 1200 пар азотистых оснований и представлен семейством генов:

- CYP1A1, CYP1A2 (гены цитохрома P-450),
- Nmo-1 (НАДФ-зависимая менадиноксидоредуктаза),
- Aldh-1 (альдегиддегидрогеназа),
- Ugt-1 (глюкуронилтрансфераза),
- Gt-1 (глутатион-S-трансфераза).



Фрагмент CYP-локуса 6-й хромосомы человека

В цитоплазме ксенобиотик присоединяется к белковому комплексу, обладающему полиспецифичностью и обозначаемому как Ah-рецептор. Он состоит из собственно рецептора AHR, белков теплового шока HSP и белка AIP. Группа сопутствующих протеинов предназначена для правильного ориентирования и стабилизации рецептора. Связывание сопровождается отщеплением HSP- и AIP-рецептора. Облегченный комплекс транспортируется в ядро, где формирует гетеродимер с белком — ядерным проводником ARNT (AHR Nuclear Translocator). Сформированный димер присоединяется к CYP-гену ДНК и активирует транскрипцию мРНК, кодирующую аминокислотную последовательность цит. P-450, который и запускает процесс гидроксилирования ксенобиотика.

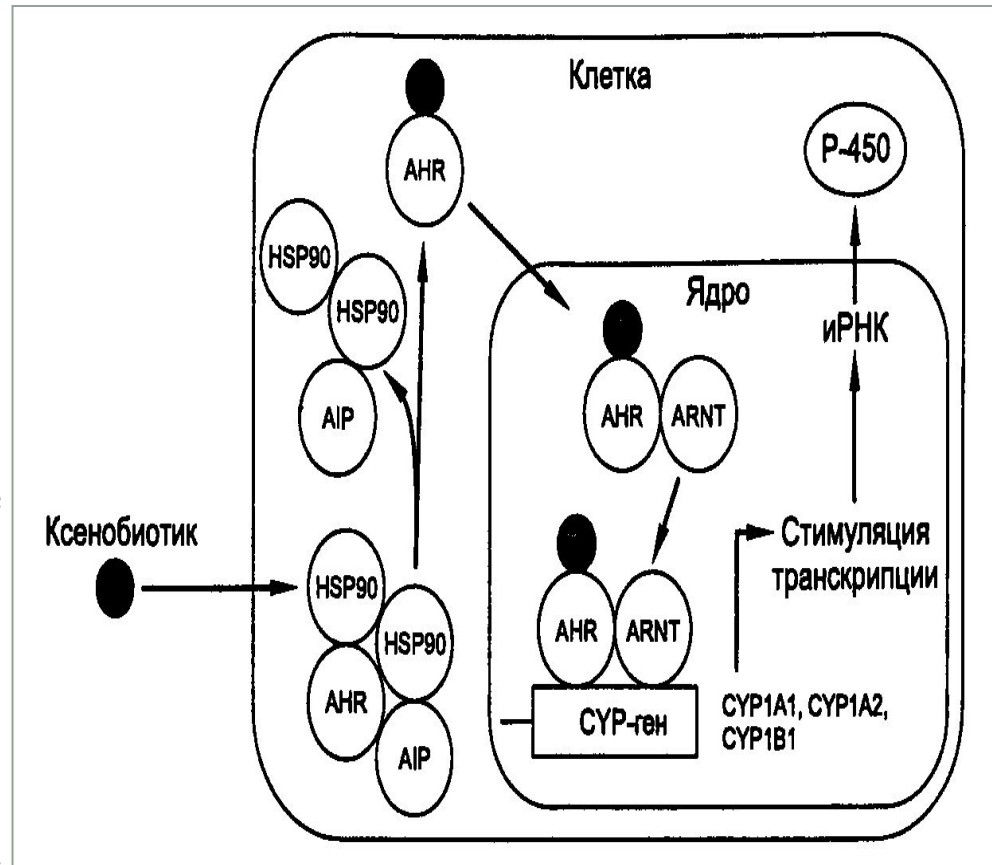


Схема индукции ферментов детоксикации в ответ на поступление нового ксенобиотика

Регуляция активности монооксигеназной системы — очень сложный и комплексный процесс.

Увеличение активности изоформ цит. P-450, участвующих в метаболизме гормонов, происходит в ответ на изменение гормонального статуса организма и существенно зависит от пола, возраста, периода репродуктивной активности.

Цит. P-450 - ключевой фермент в элиминации, детоксикации и метаболической активации экзогенных субстратов. Данные процессы — важнейшие для поддержания химического гомеостаза внутренней среды животных и человека — играют основную роль в метаболизме лекарств и попадающих в организм химических загрязнителей окружающей среды. Остановимся на них подробнее.

Элиминация

Липофильные молекулы с трудом выводятся из биологических мембран, так как образуют гидрофобные связи с молекулами мембранных структур. Окисление определенных групп молекулярным кислородом в результате монооксигеназных реакций приводит к увеличению гидрофильности чужеродных соединений. Это способствует их выведению или ускоряет реакции последующей детоксикации, как правило, с участием ферментов, осуществляющих их конъюгацию с белками, что значительно облегчает выведение этих соединений из организма.

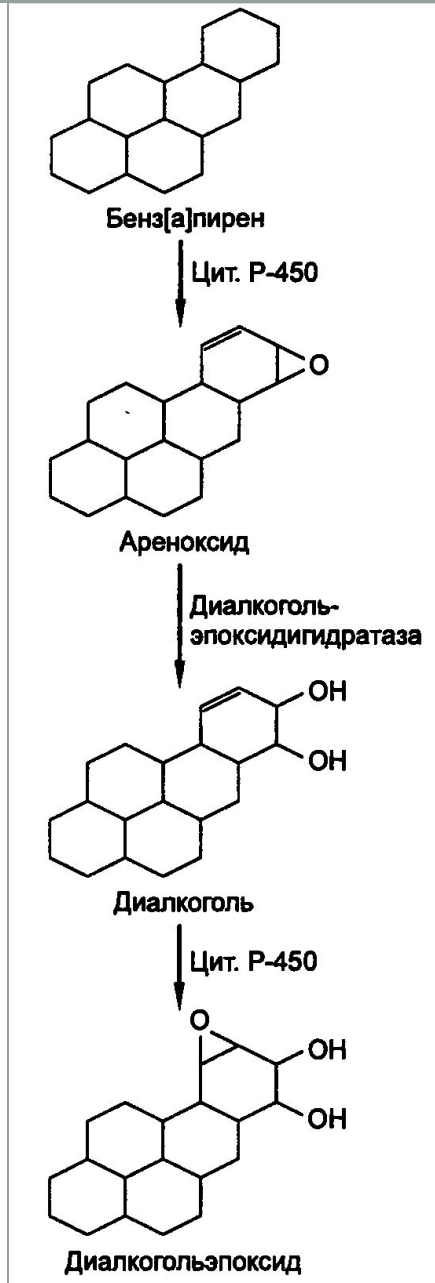
Детоксикация

Часто химическая модификация в монооксигеназной системе приводит к потере молекулой ее биологической активности, токсичности.

Метаболическая активация

В этом случае продукт монооксигеназной реакции становится более активным соединением, чем молекула, из которой он образовался. Типичный пример такой реакции - образование в монооксигеназной системе из бенз[а]пирена окисленных производных (диалкогольэпоксид), способных связываться с ДНК, вызывая мутагенез и канцерогенез.

Метаболическая активация при превращении бенз[а]пирена



Флавоноиды цитрусовых - тангерицин и нобилетин — мощные ингибиторы роста клеток опухоли путем активации цитохрома P-450.

Гидрофильная модификация ксенобиотиков может происходить путем метилирования, т.е. добавления группы CH_3 . Этот процесс обычно связан с образованием менее гидрофильных соединений. Донором метильной группировки служит S-аденозил-метионин. Катализируют реакцию метилтрансферазы. Этот способ обезвреживания может быть сопряжен с образованием токсичных продуктов, например метилртути, при помощи бактериальных метилтрансфераз.

КОНЬЮГАЦИЯ

Следующей стадией процесса детоксикации является комплексообразование с некоторыми соединениями, которое облегчает последующее выведение ксенобиотиков из организма. Сюда относится конъюгация с глутатионом, уридиндифосфоглюкуроновой, серной кислотами, глицином и др.

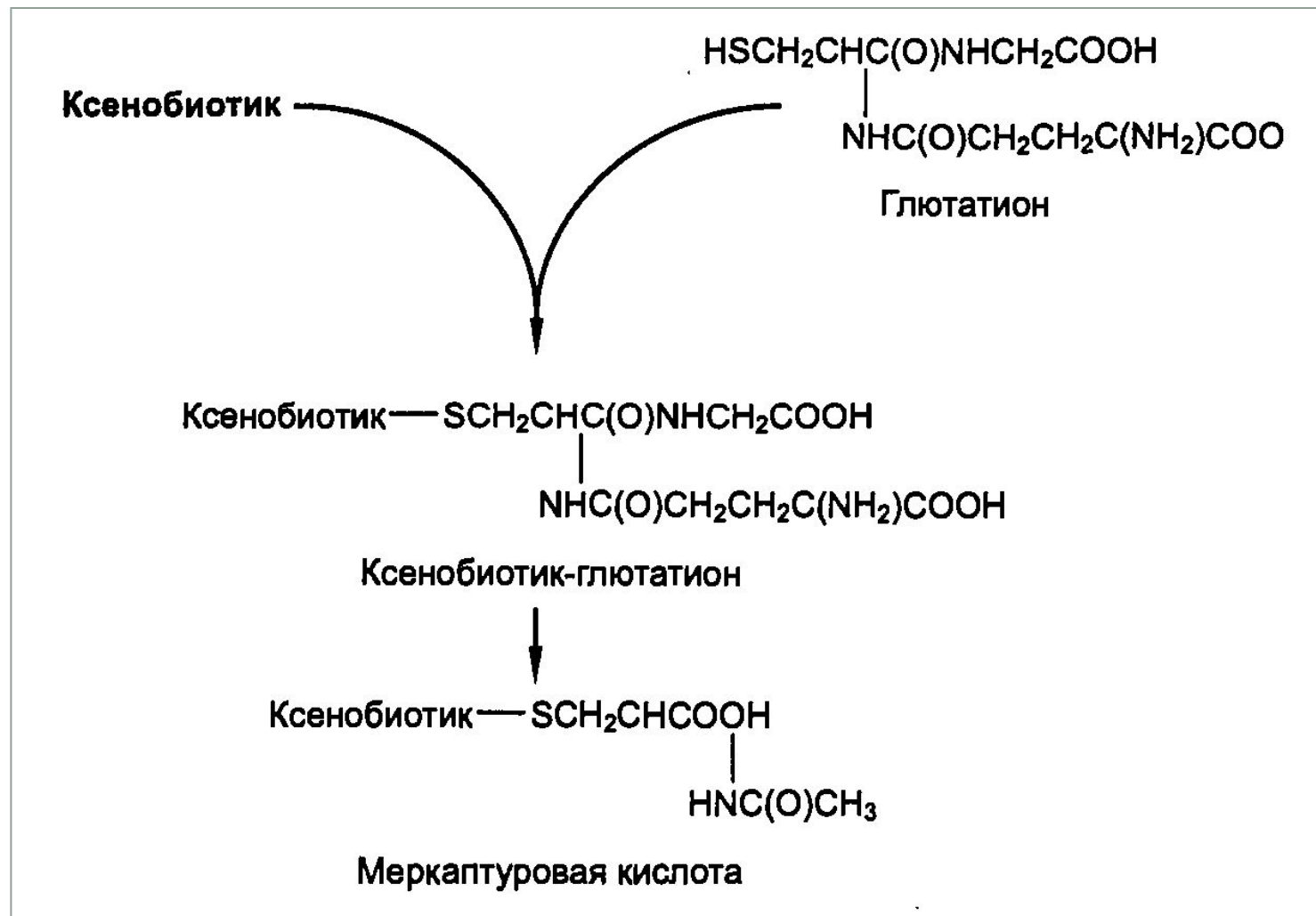
Глутатион-S-трансфераза (ГТ-аза) — детоксифицирующий фермент, который катализирует реакцию взаимодействия глутатиона с токсичными электрофильными соединениями, приводя к образованию менее ядовитых и более растворимых в воде компонентов, которые могут быть легко экскретированы из организма.

Компоненты, стимулирующие активность ГТ-азы, рассматриваются как ингибиторы злокачественного процесса.

Вещества, способные стимулировать деятельность ГТ-азы, включают:

- ***фталиды***
в семенах сельдерея;
- ***аллилсульфиды***
в чесноке и луке;
- ***дитиотионы и изотиоцианаты***
в брокколи и других овощах;
- ***лимоноиды*** в цитрусовых.

Схема функционирования глутатиона

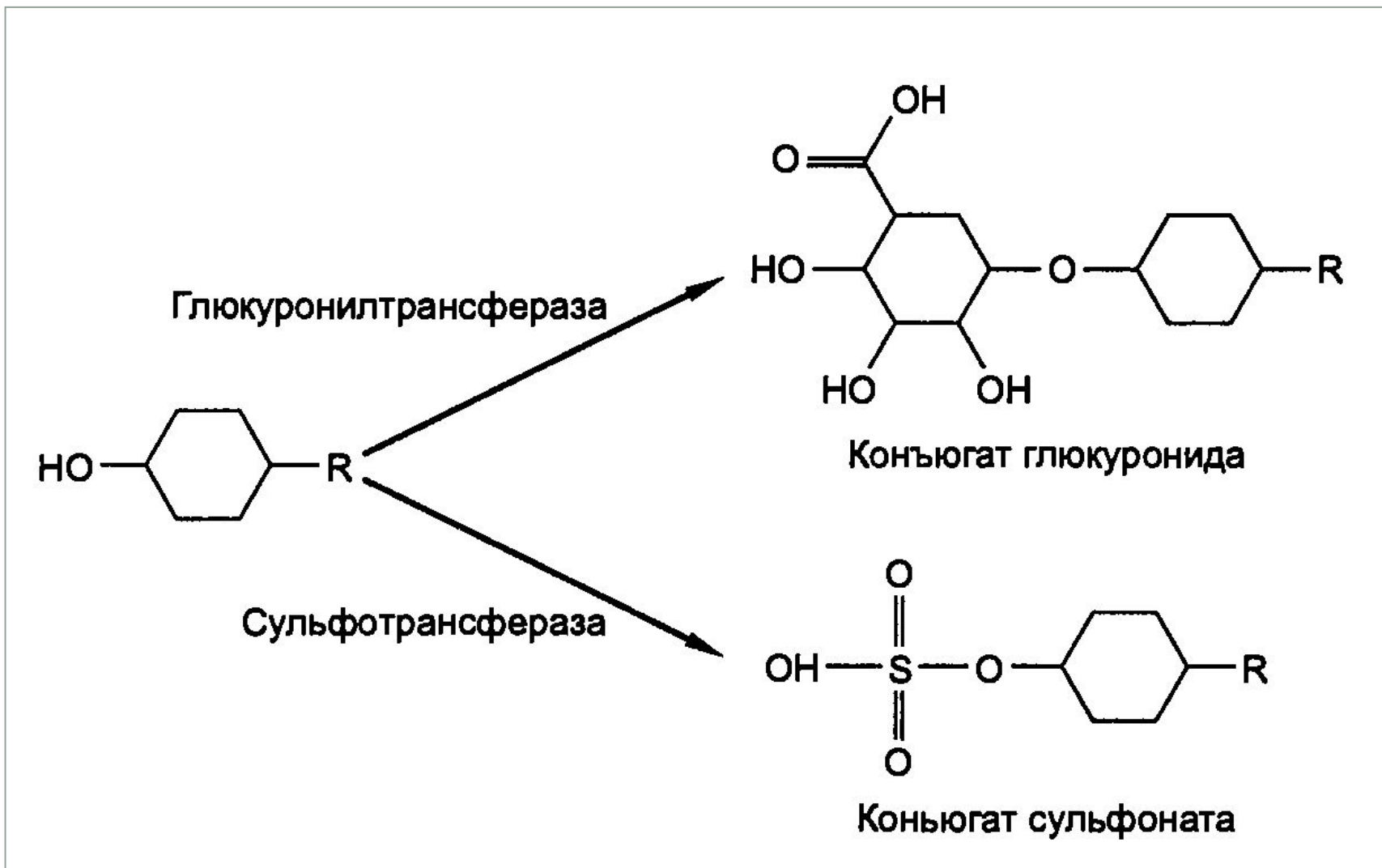


Один из шести индивидуумов в популяции (примерно 17% населения) наследует от родителей дефектный по глутатион-S-трансферазе ген. По активности этого энзима всех людей можно разделить на три группы: клетки которых не способны к конъюгации, слабokonъюгирующие и высококонъюгирующие.

В цитрусовых имеется приблизительно 40 лимонноидов. Эти компоненты частично придают вкус плодам. Лимонноиды обладают способностью тормозить формирование опухоли, стимулируя ГТ-азу.

Кроме того, терпеноиды типа лимонена, гераниола, ментола и кариона действуют как антиканцерогенные вещества, стимулируя детоксицирующий фермент ГТ-азу.

Помимо этого, детоксикация ксенобиотика может происходить путем его конъюгации с глюкуроновой кислотой, сульфатом, глицином.



Реакции конъюгации ксенобиотиков с глюкуроновой и серной кислотами

Знание биохимических механизмов детоксикации ксенобиотиков позволяет предложить способы их стимуляции, которые будут способствовать снижению риска развития экологически зависимых заболеваний.

Известно, что глюкуроновый путь — один из путей распада глюкозы — образует в виде промежуточного продукта активную форму глюкуроновой кислоты (УДФ-*D*-глюкуроновую кислоту), которая и используется для образования с ксенобиотиками глюкуронидов, обладающих гидрофильными свойствами

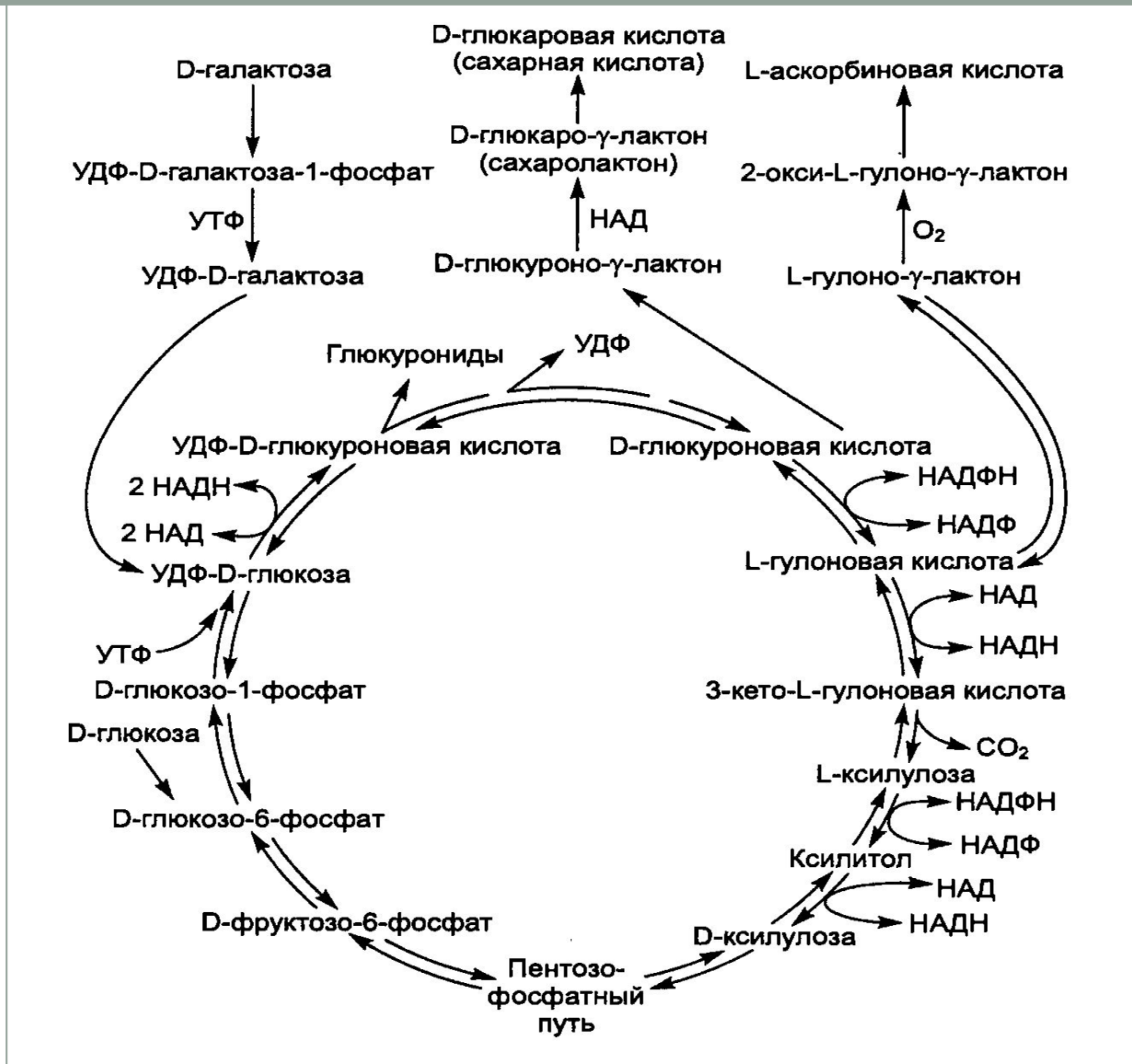


Схема глюкуроно-вого пути распада ГЛЮКОЗЫ

Было установлено, что введение в организм D-глюкоаровой кислоты (сахарная кислота) способствует образованию D-глюкоаро-у-лактона (сахаролактона), который ингибирует превращение УДФ-D-глюкуроновой кислоты в глюкуроновую кислоту. Данный процесс катализируется р-глюкокоронидазой, для которой упомянутый лактон является ингибитором. В свою очередь, накопление активной формы глюкуроновой кислоты будет способствовать реакции образования глюкуронидов, т.е. процессу обезвреживания чужеродных для организма соединений. Глюкоаровая кислота входит в состав фруктов, а также выпускается за рубежом в виде биологически активной добавки к пище.

Транспортной формой серы, которая способна использоваться для детоксикации ксенобиотиков, может являться метилсульфонилметан (МСМ), который содержится в продуктах растительного (красный перец) и животного происхождения (молоко, яйца). Это соединение быстро разрушается при термической обработке. Между тем, выпускаются биологически активные добавки к пище, которые содержат в обогащенном виде МСМ.

Множественные формы ферментов (изоферменты) — ГТ-аза, УДФ-глюкуронил-трансфераза и сульфотрансфераза — также выражены в организме млекопитающих. Образующиеся при этом соединения выводятся из организма через почки, легкие, кишечник, слюнные, потовые и сальные железы.

• ***СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ***