

Механизмы детоксикации

Доцент кафедры молекулярной биологии,
биологической и органической химии
Зыкина Н.С.
zykinans@mail.ru

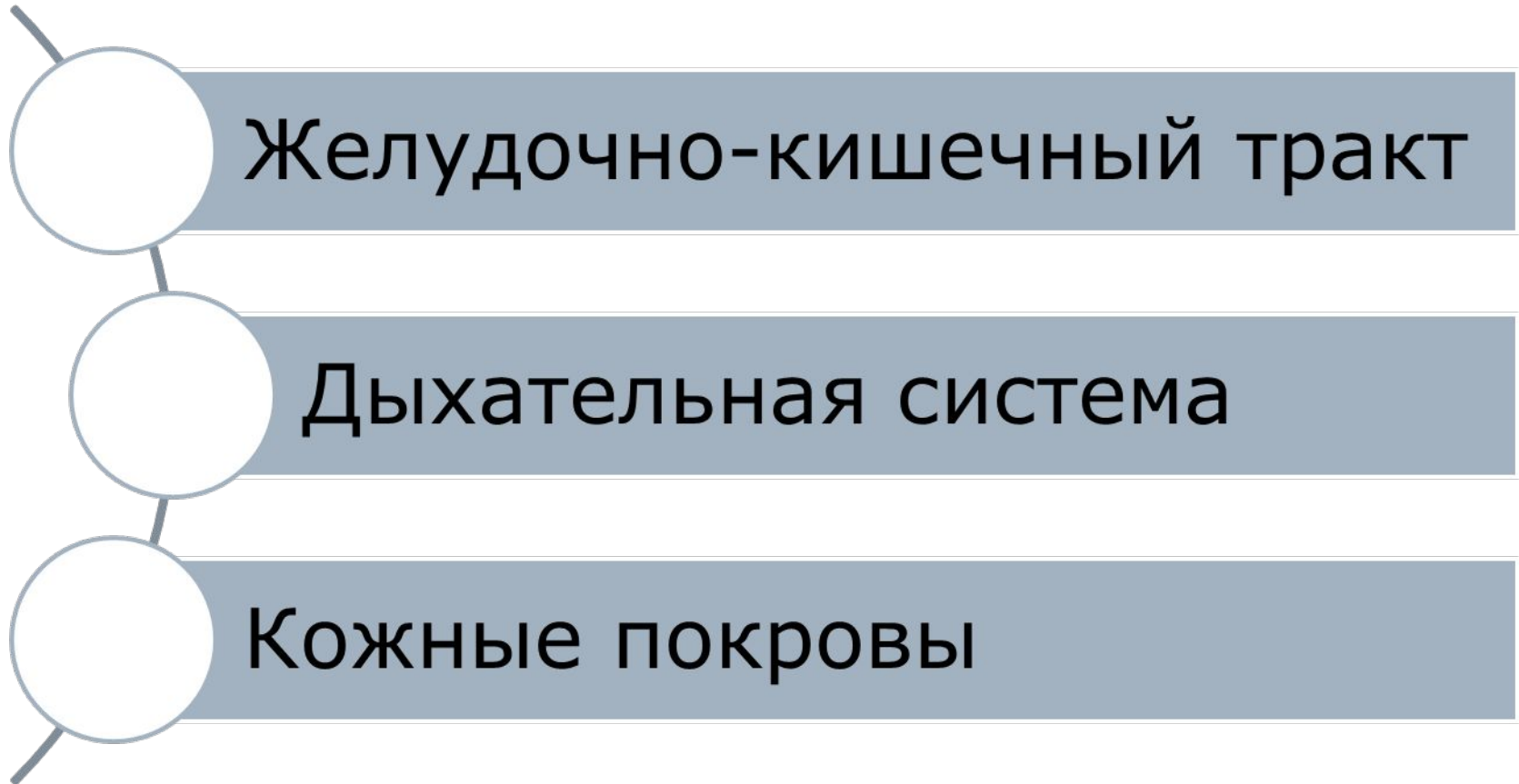
Ксенобиотики

от греч. ζένος - чуждый и βίος – жизнь
Чужеродные для организма вещества,
не принимающие участия в
обменных процессах

Группы:

- продукты хозяйственной деятельности человека;
- вещества бытовой химии.

Пути попадания ксенобиотиков в организм



Распределение в организме

- Транспортируются в свободном и связанном виде;
- Накапливаются в жировой клетчатке и мышечной ткани;
- Выводятся с калом, мочой, выдыхаемым воздухом, потом, слюной, молоком.

Реализация токсичности

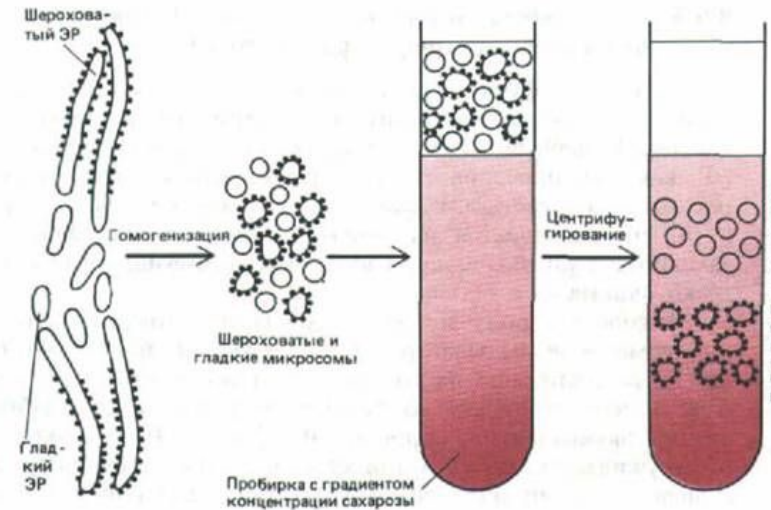
- изменение метаболизма клеток или тканей;
- воздействие на клеточную ДНК;
- раздражение действием естественных химических соединений, например гормонов, функционирующих в организме;
- изменение активности иммунной системы.

Биотрансформация

- Энзиматическое превращение липофильных эндо- и экзогенных соединений в полярные метаболиты, выводимые из организма;
- Включает 2 этапа: увеличение гидрофильности и конъюгация.

I фаза детоксикации

- Окисление;
- Восстановление;
- Гидролиз.



Ферментные системы биотрансформации локализованы на мембране ЭПР

Микросомальное окисление

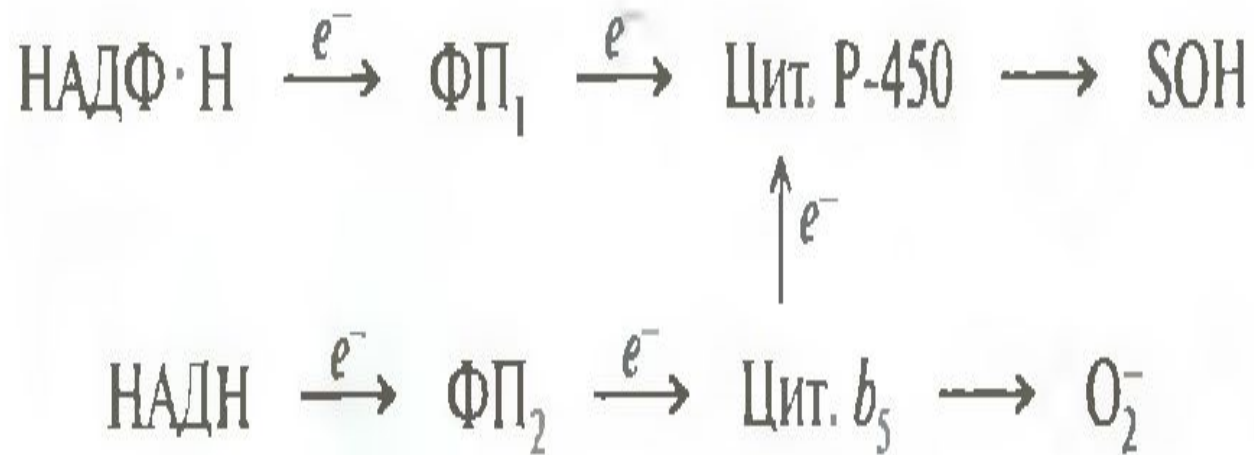
- Окисление субстратов на ЭПР чаще происходит путём гидроксилирования по типу монооксигеназной реакции:



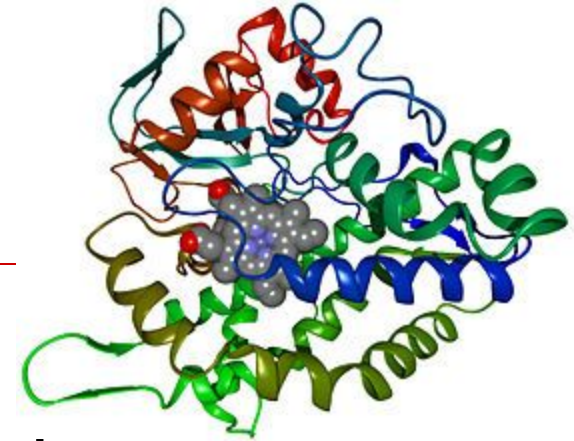
S – ксенобиотик

D – донор водорода

Системы микросомального окисления



Цитохром Р-450



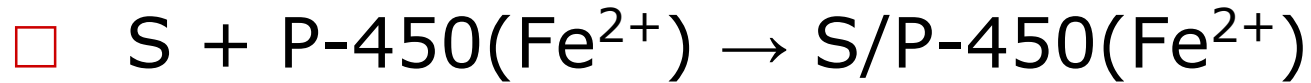
Свойства:

- Широкая субстратная специфичность;
- Индуцибельность.

Субстраты фермента:

- Первого типа;
- Второго типа;
- Обратного типа.

Этапы микросомального окисления



Этапы микросомального окисления

- $S + P-450(Fe^{2+}) \rightarrow S/P-450(Fe^{2+})$
- $S/P-450(Fe^{2+}) \rightarrow S/P-450(Fe^{3+})$

Этапы микросомального окисления

- $S + P-450(Fe^{2+}) \rightarrow S/P-450(Fe^{2+})$
- $S/P-450(Fe^{2+}) \rightarrow S/P-450(Fe^{3+})$
- $O + S/P-450(Fe^{3+}) \rightarrow O/S/P-450(Fe^{3+})$

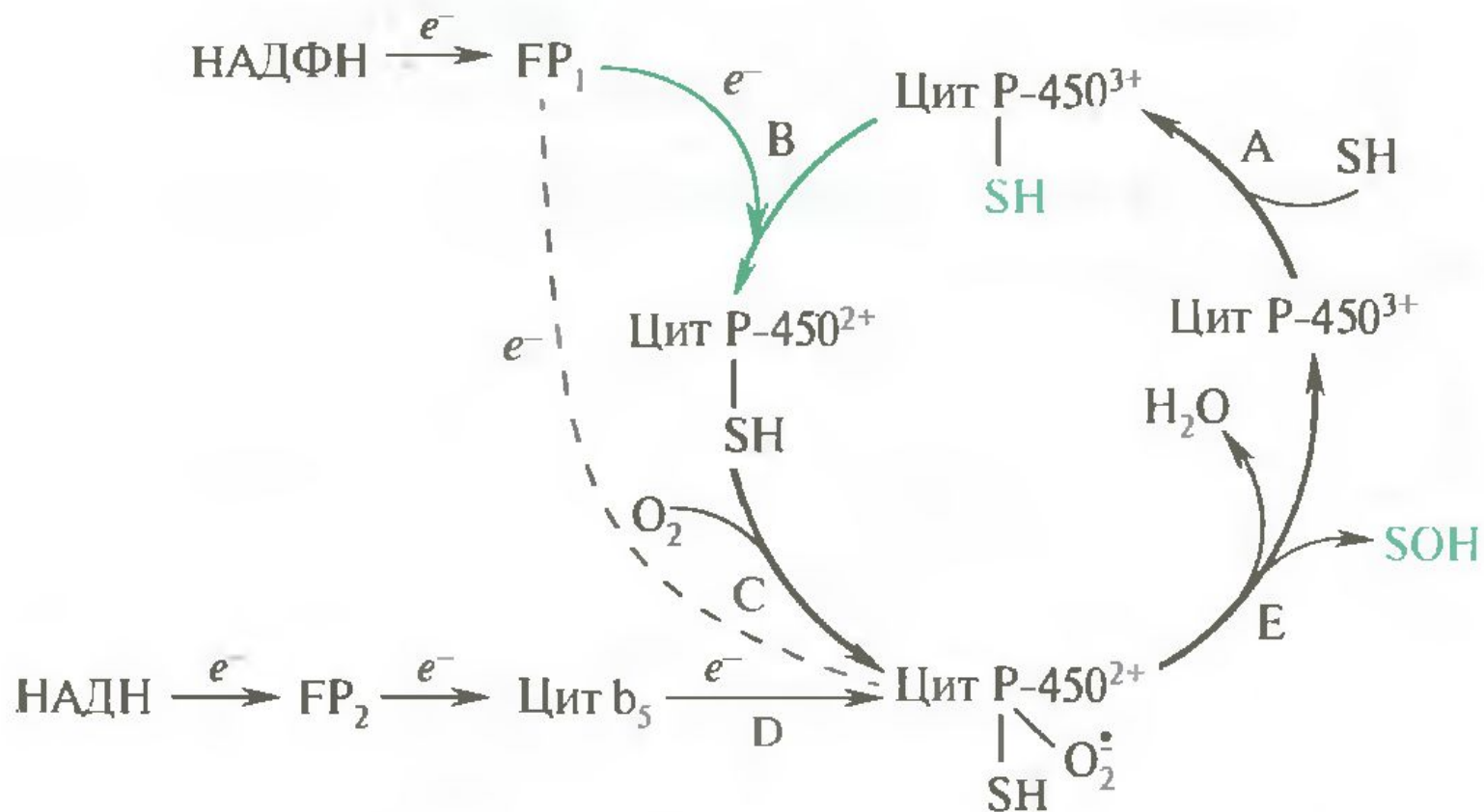
Этапы микросомального окисления

- $S + P-450(Fe^{2+}) \rightarrow S/P-450(Fe^{2+})$
- $S/P-450(Fe^{2+}) \rightarrow S/P-450(Fe^{3+})$
- $O + S/P-450(Fe^{3+}) \rightarrow O/S/P-450(Fe^{3+})$
- $O/S/P-450(Fe^{3+}) \rightarrow O^*/S/P-450(Fe^{3+})$

Этапы микросомального окисления

- $S + P-450(Fe^{2+}) \rightarrow S/P-450(Fe^{2+})$
- $S/P-450(Fe^{2+}) \rightarrow S/P-450(Fe^{3+})$
- $O + S/P-450(Fe^{3+}) \rightarrow O/S/P-450(Fe^{3+})$
- $O/S/P-450(Fe^{3+}) \rightarrow O^*/S/P-450(Fe^{3+})$
- $O^*/S/P-450(Fe^{3+}) \rightarrow H_2O + SOH + P-450(Fe^{2+})$

Этапы микросомального окисления



Реакции окисления

- N- и C-гидроксилирование;
- N- и S-окисление и десульфирование;
- Окислительное дезаминирование;
- Окислительное деалкилирование по N, O, S;
- Эпоксидирование.

Реакции окисления

Превращения ксенобиотиков (первая фаза)	Схема реакции
Гидроксилирование	$RH \rightarrow ROH$
Окисление по атому серы (сульфоокисление)	$R-S-R' \rightarrow R-S(=O)-R'$
Окислительное дезаминирование	$RNH_2 \rightarrow R=O + NH_3$
Дезалкилирование по азоту, кислороду, сере	$RNHCH_3 \rightarrow RNH_2 + H_2C=O$ $ROCH_3 \rightarrow ROH + H_2C=O$ $RSCH_3 \rightarrow RSH + H_2C=O$
Эпоксидирование	$R-CH=CH-R' \rightarrow R-\underset{\text{O}}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}-R'$

Реакции восстановления и гидролиза

- НАДФ-зависимое восстановление нитро- и азосоединений;
- НАД-зависимое восстановление;
- эстеразные реакции.

II фаза детоксикации

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

Глутатионтрансферазы

□ конъюгация $R + GSH \rightarrow RGSN;$

Глутатионтрансферазы

- конъюгация $R + GSH \rightarrow RGSN$;
- нуклеофильное замещение
 $RX + GSH \rightarrow GSX + RN$;

Глутатионтрансферазы

- конъюгация $R + GSH \rightarrow RGSN;$
- нуклеофильное замещение
 $RX + GSH \rightarrow GSX + RN;$
- восстановление пероксидов до спиртов $R-CH-OOH + 2GSH \rightarrow R-CH-OH + GSSG + H_2O.$

Этапы превращения лекарств

1. Всасывание;

Этапы превращения лекарств

1. Всасывание;
2. Связывание с белками и транспорт кровью;

Этапы превращения лекарств

1. Всасывание;
2. Связывание с белками и транспорт кровью;
3. Взаимодействие с рецепторами;

Этапы превращения лекарств

1. Всасывание;
2. Связывание с белками и транспорт кровью;
3. Взаимодействие с рецепторами;
4. Распределение в тканях;

Этапы превращения лекарств

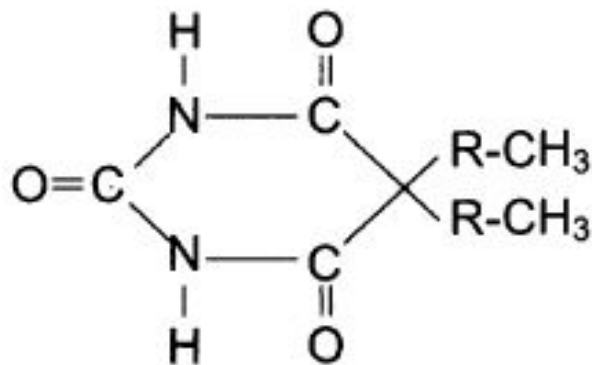
1. Всасывание;
2. Связывание с белками и транспорт кровью;
3. Взаимодействие с рецепторами;
4. Распределение в тканях;
5. Метаболизм и выведение из организма.

Результаты биотрансформации лекарств

- Инактивация

Результаты биотрансформации лекарств

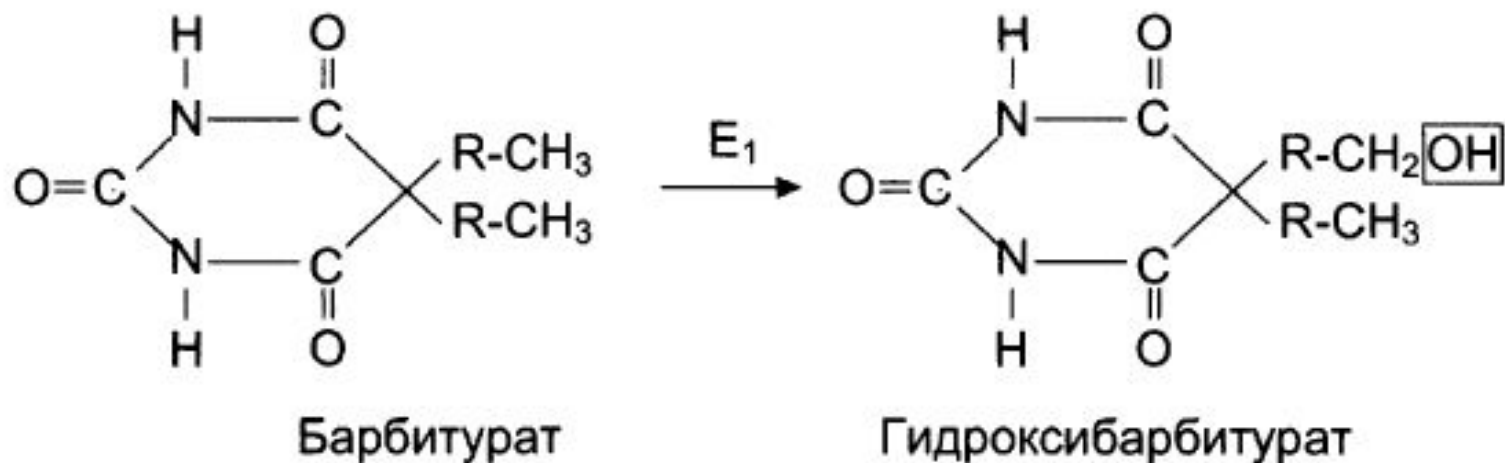
□ Инактивация



Барбитурат

Результаты биотрансформации лекарств

□ Инактивация

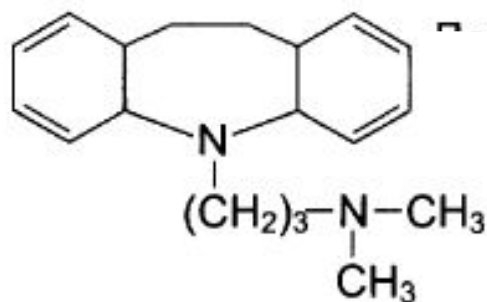


Результаты биотрансформации лекарств

- Активация или изменение направленности действия

Результаты биотрансформации лекарств

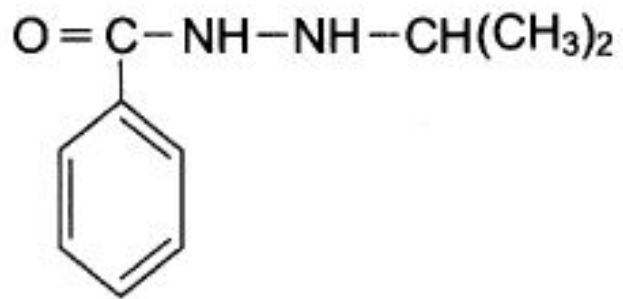
□ Активация препарата



Имипрамин

Результаты биотрансформации лекарств

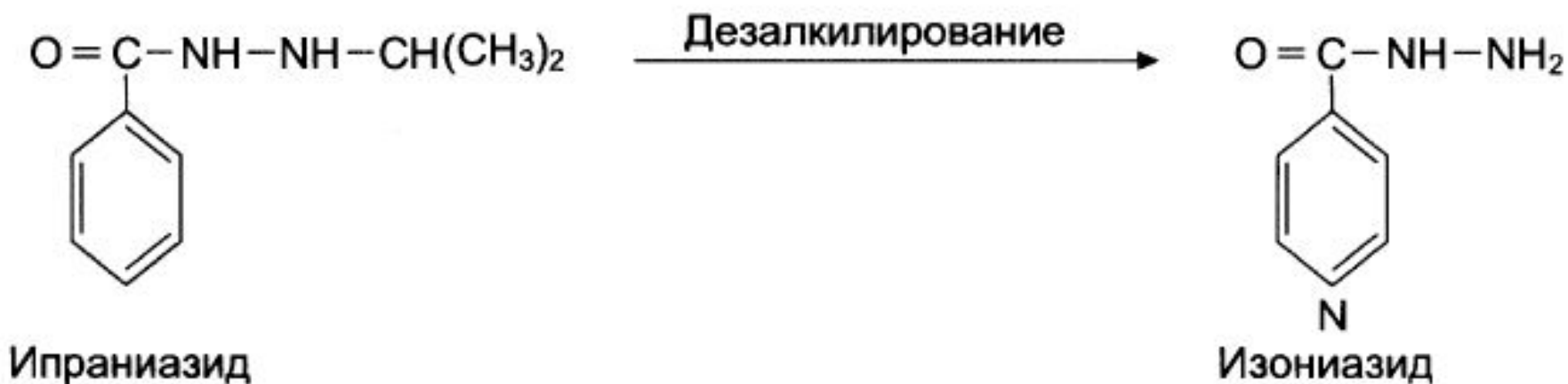
- Изменение направленности действия



Ипрониазид

Результаты биотрансформации лекарств

- Изменение направленности действия

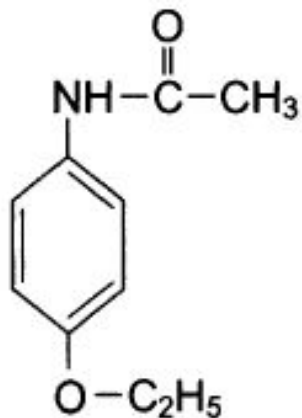


Результаты биотрансформации лекарств

- Образование токсических метаболитов

Результаты биотрансформации лекарств

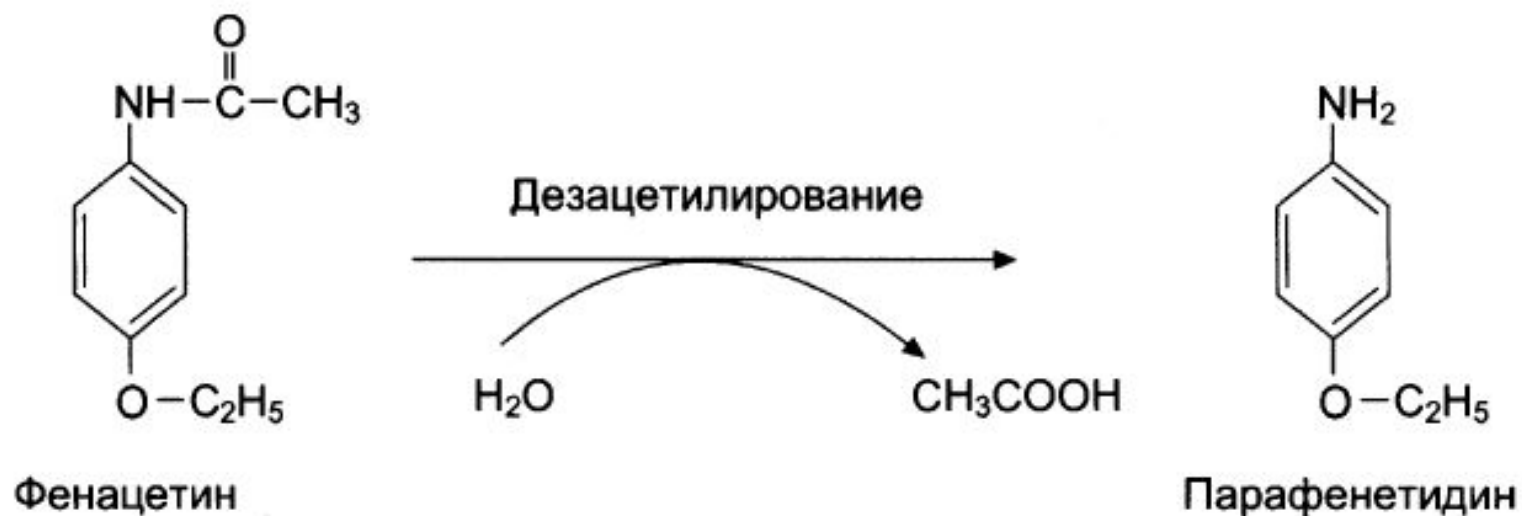
- Образование токсических метаболитов



Фенацетин

Результаты биотрансформации лекарств

- Образование токсических метаболитов



Факторы, влияющие на биотрансформацию

- Возрастные особенности;
- Генетические факторы;
- Факторы окружающей среды.