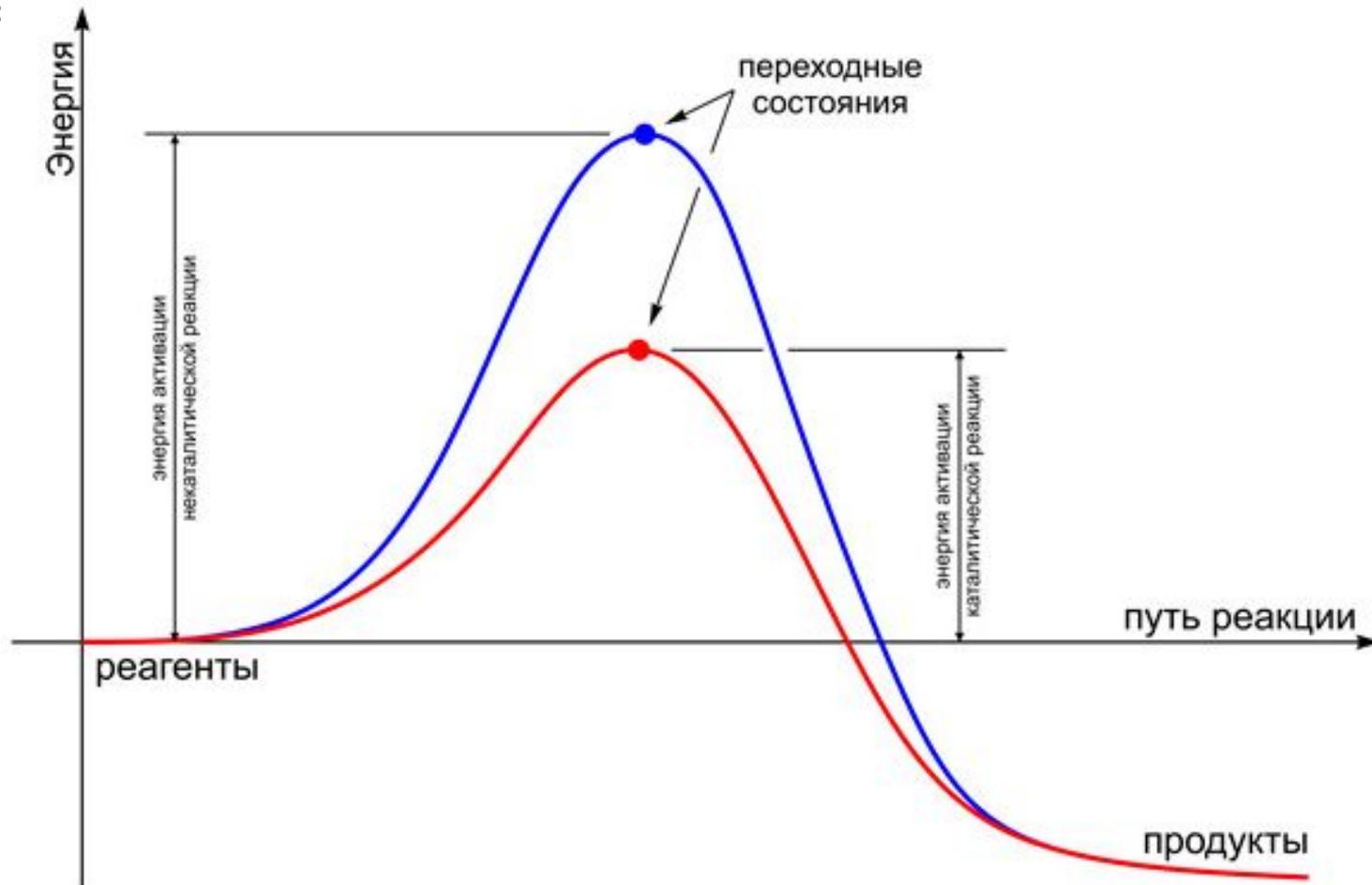


БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ КСЕНОБИОТИКОВ

Процессы метаболического превращения ксенобиотиков

Следует отметить, что все биохимические реакции в живых системах носят ферментативный характер. А это значит, что клетка обходится без высоких температур и давлений именно благодаря деятельности ферментов-катализаторов, способных ускорять реакции в миллионы раз в самых обычных условиях

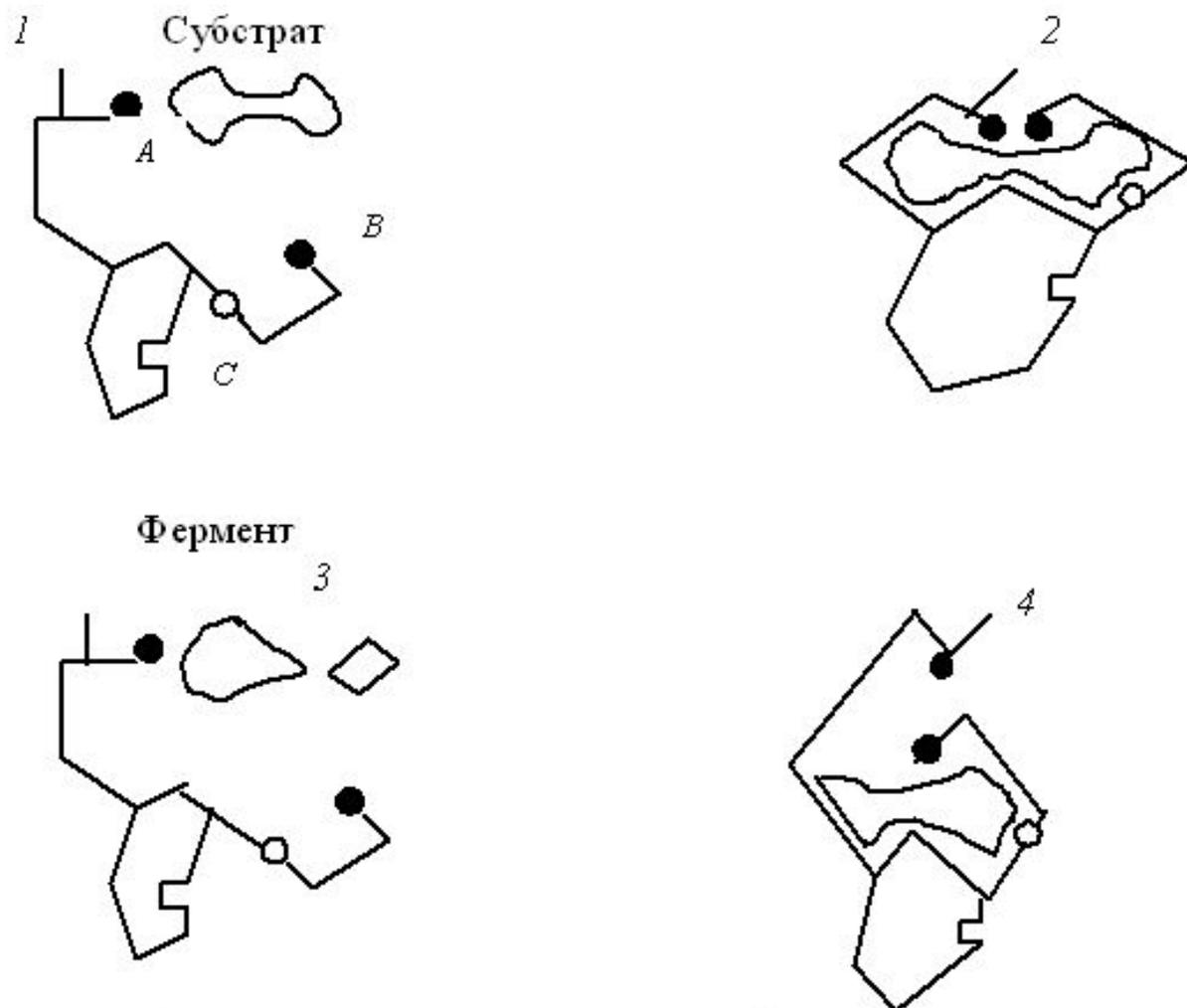


Действие же фермента сводится к снижению высоты барьера. С этой целью фермент вступает в прямой контакт (комплекс) с молекулами субстрата, снижая энергетический барьер несколькими способами.

Во-первых, на упругом полимерном каркасе фермента может растянуться и ослабиться химическая связь между атомами субстрата.

Во-вторых, субстрат на ферменте может приобрести способность принимать множество конфигураций, из которых хотя бы одна облегчит переход к новому веществу.

В-третьих, не исключена возможность сближения и принятия нужной ориентации реагирующих молекул субстрата. Все эти события разыгрываются на активных центрах, хотя и остальная часть белковой глобулы служит резервуаром энергии для снижения с энергетического барьера .

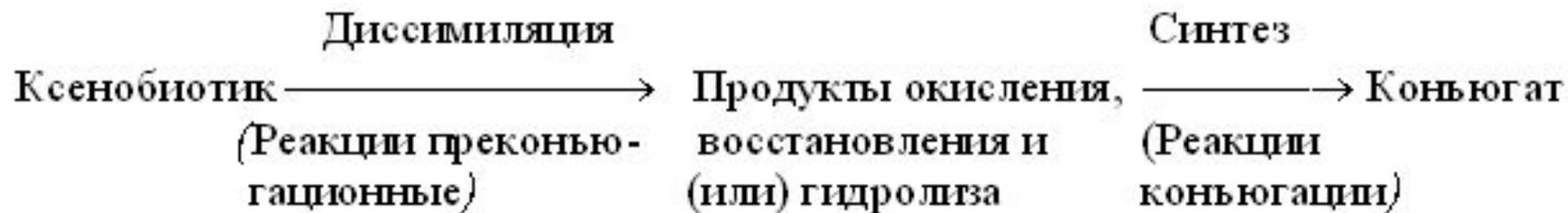


Схематическое представление действия фермента:

1 – субстрат и фермент; 2 – субстрат связан с ферментом вблизи группы C, образующей комплекса, причем связывание вызывает соответствующее смещение каталитических групп A и B; 3 – реакция приводит к образованию продукта и исходного фермента; 4 – очень большие или очень маленькие молекулы могут образовывать связь с ферментом, однако реакция не протекает из-за не подходящего для него смещения каталитических групп

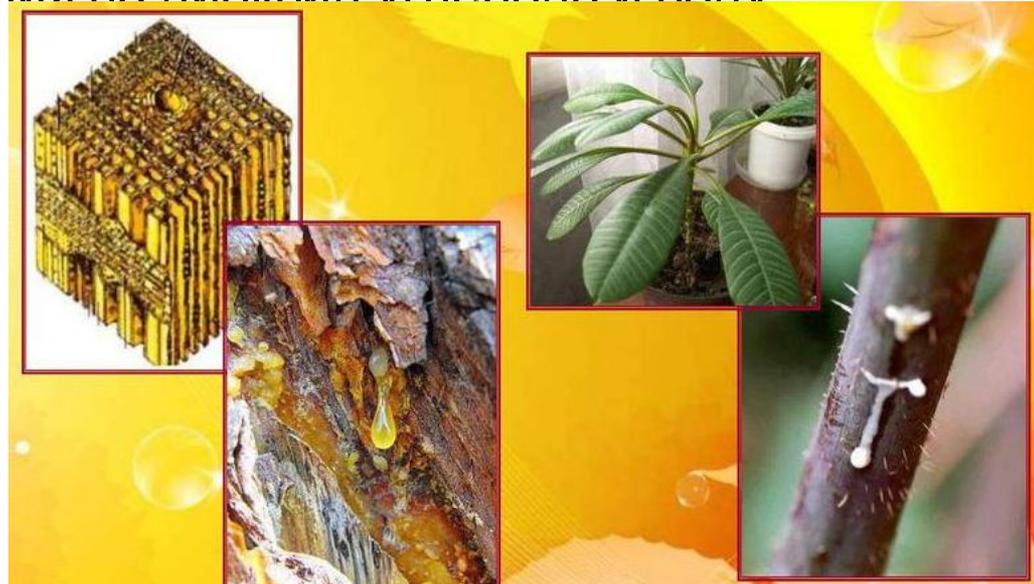
Ряд гидрофильных ксенобиотиков выводится из организма человека в неизменном виде, но большая часть выделяется только после метаболических превращений, которые определяются двумя фазами: фаза I – реакции диссимилияции и фаза II – реакции конъюгации.

Общая картина превращения ксенобиотиков в высших организмах представляется следующей:

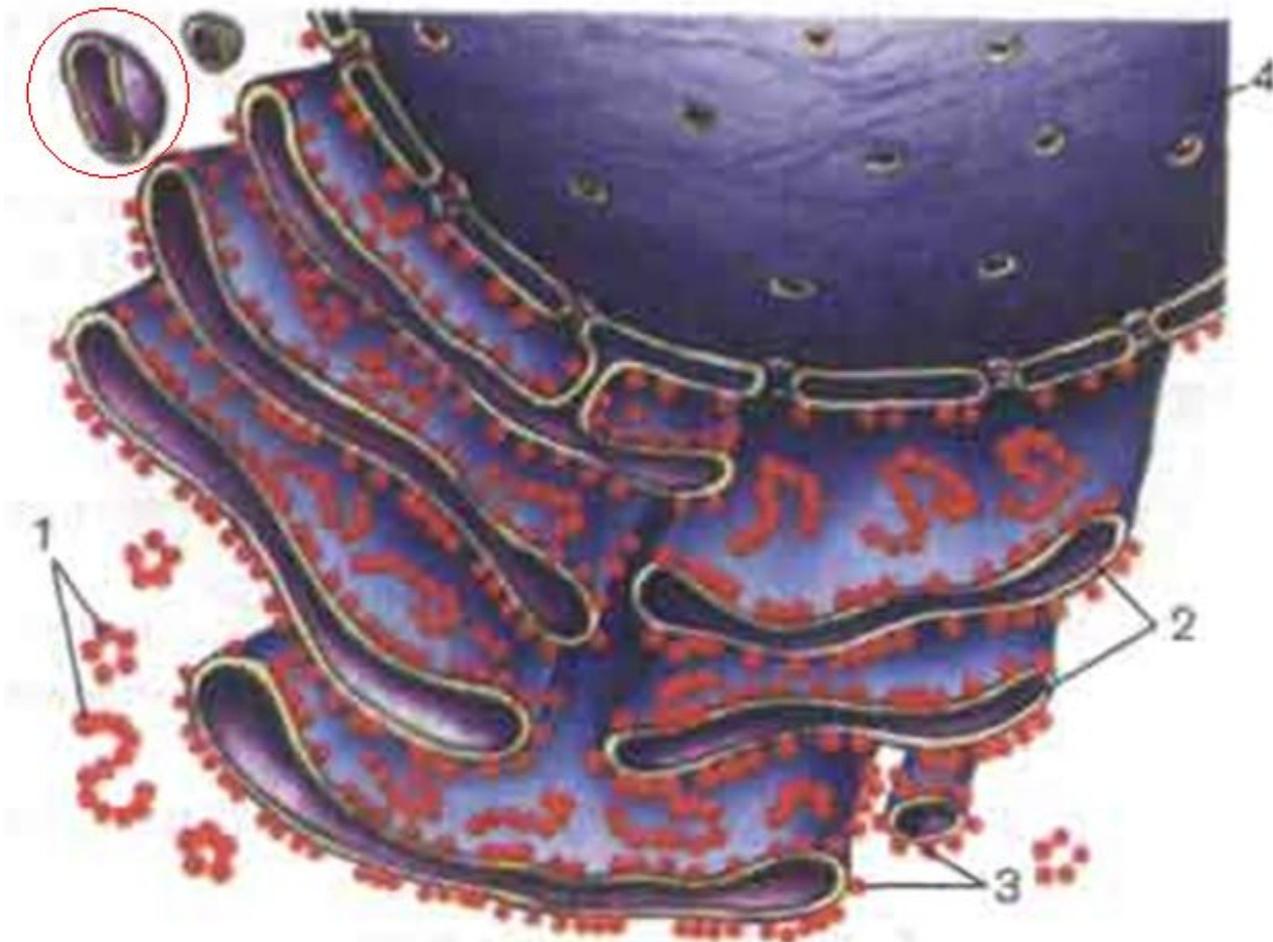


Общей тенденцией является превращение экзогенного вещества в более полярную форму и последующее связывание образовавшегося производного с высокополярным фрагментом, который облегчает выделение ненужных организму веществ посредством имеющихся у него соответствующих функций.

Растения не имеют системы выделения, сравнимой с системой выделения животных, но их защитный механизм может включать связывание посторонних веществ некоторыми молекулами углеводов и накопление их в местах, лишенных метаболической активности (например, в вакуолях). Микроорганизмы способны разлагать многие сложные органические соединения на диоксид углерода и воду.



В клетках высших организмов наиболее активной системой в метаболических превращениях посторонних соединений являются микросомные фракции, содержащие микросомные ферменты. Их большей частью извлекали из печени высших организмов, хотя они имеются и в других тканях. Ферменты соединяются в мембранную систему, называемую гладким эндоплазматическим ретикулумом (ЭР).

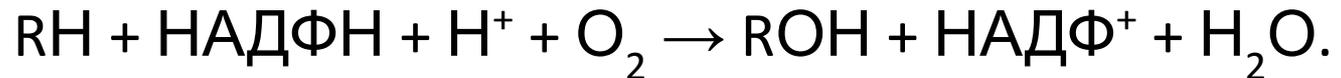


Реакции, участвующие в путях биотрансформации чужеродных веществ, как правило, разделяют на 4 класса:

- 1) реакции окисления;
- 2) реакции восстановления;
- 3) реакции гидролиза;
- 4) реакции конъюгации.

Реакции окисления. Среди ферментов, катализирующих окисление ксенобиотиков, особое место принадлежит микросомным монооксигеназам. На долю указанных ферментных систем приходится большая часть работы, направленной на детоксикацию от чужеродных веществ в организмах. Кроме того, оксигеназы катализируют наибольшее число биохимических превращений ксенобиотиков, связанных с внедрением в их молекулу активированного кислорода.

Оксигеназа (монооксигеназа) – это фермент, катализирующий реакцию элементарного кислорода с некоторым субстратом, в процессе которой один из атомов кислорода входит в состав субстрата, тогда как второй атом кислорода реагирует с другим акцептором, чаще всего водородом, образуя воду:



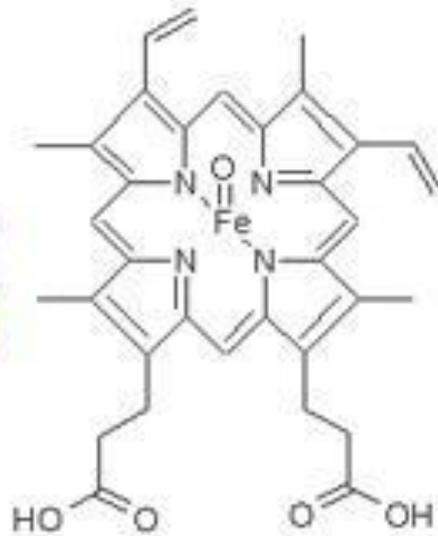
НАДФН (никотинамидадениндинуклеотидфосфат, восстановленная форма) действует как донор водорода.

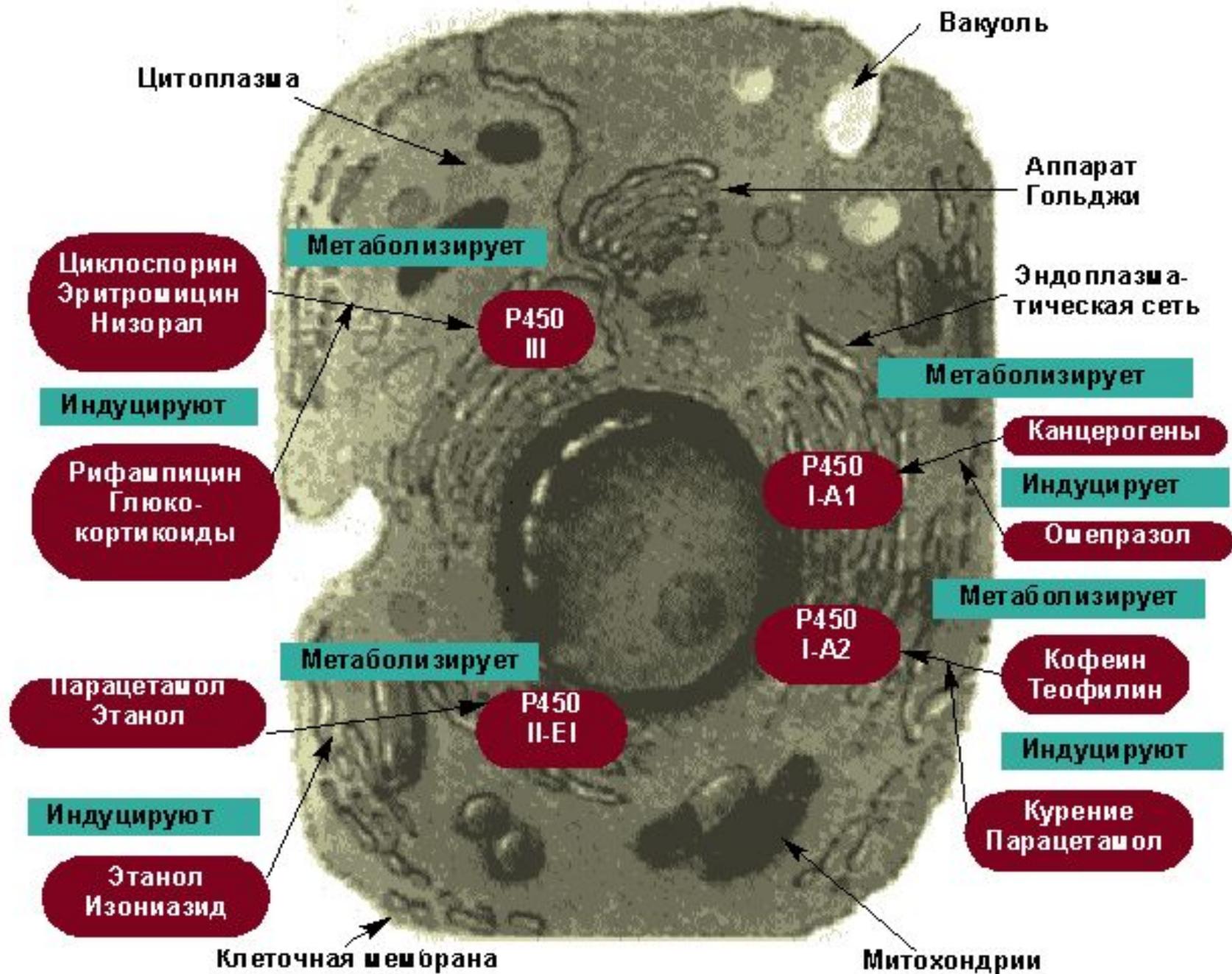
В качестве основного компонента монооксигеназные системы содержат терминальную оксидазу – цитохром Р-450, относящийся к гемопротеидам.

Цитохром Р-450 впервые найден в микросомах печени крыс, затем в различных органах (легкие, почки и др.) животных. Позже было установлено, что цитохром Р-450 широко распространен в живой природе не только в эукариотных, но и в прокариотных организмах.

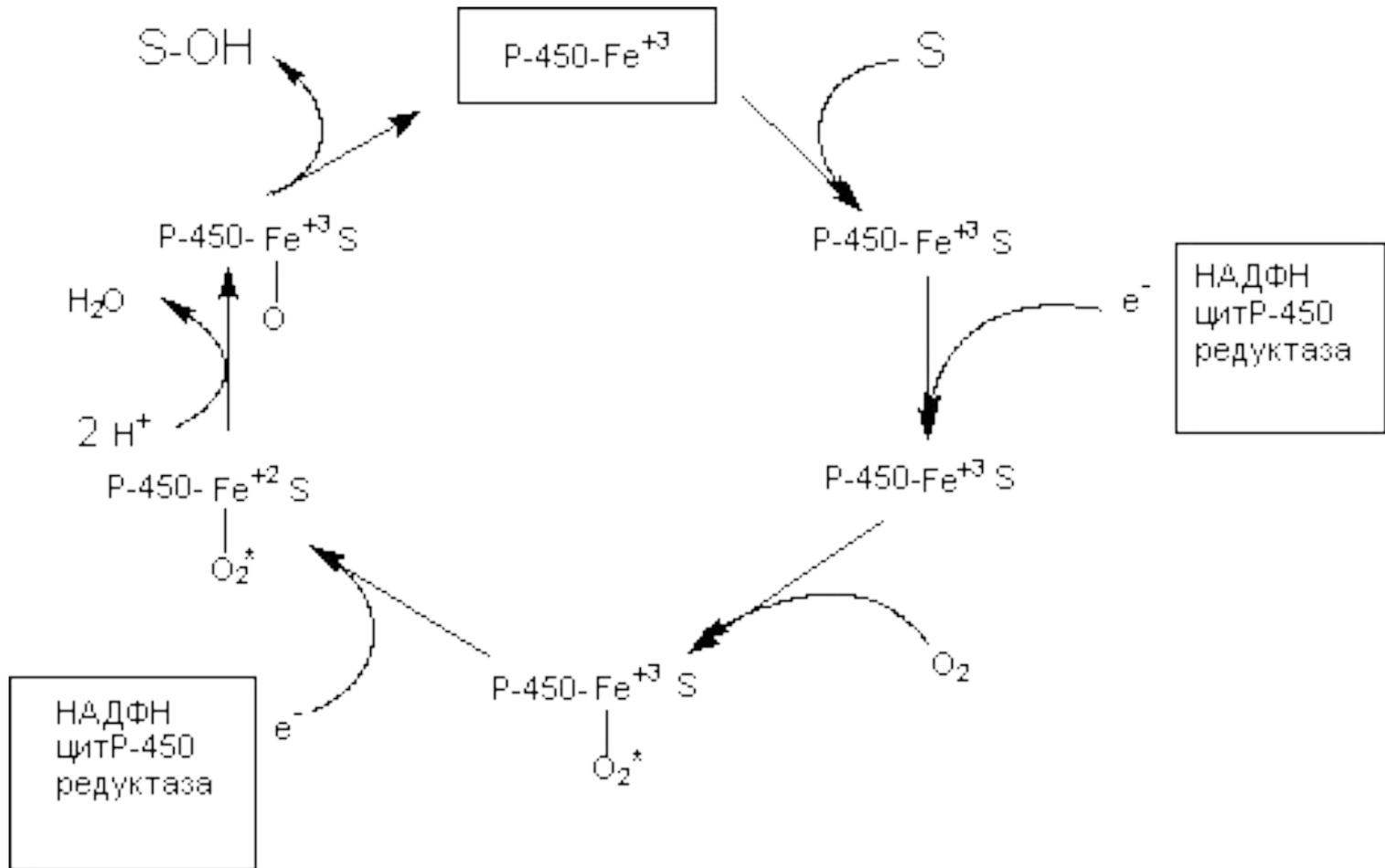
Кроме млекопитающих и человека, эти цитохромы выделены из тканей беспозвоночных (насекомых, членистоногих и др.), птиц, микроорганизмов, растений.

Основная функция цитохрома Р-450 в организме – обезвреживание эндогенных субстратов в результате монооксигеназной реакции. В каталитических реакциях монооксигеназ цитохром Р-450





Основная функция цитохрома Р-450 в организме – обезвреживание эндогенных субстратов в результате монооксигеназной реакции. В каталитических реакциях монооксигеназ цитохром Р-450 выполняет роль активного центра. Он взаимодействует с субстратом и молекулярным кислородом, а также принимает электроны от соответствующих доноров.



Различают микросомальную, митохондриальную и бактериальную монооксигеназные системы цитохрома P-450.

Микросомальная широко встречается у животных, растений, эукариотических микроорганизмов, включая дрожжи и плесени. Больше всего она изучена для микросом печени млекопитающих, в которых монооксигеназная система состоит из двух флавопротеинов, цитохрома *b* и множества других форм цитохрома P-450. Реакция протекает на поверхности ЭР.

Митохондриальная монооксигеназа – менее изучена. Она принадлежит к числу мембрансвязанных и была обнаружена в организмах различных животных, в растениях и у эукариотических микроорганизмов. Митохондриальная система P-450 в основном предназначена для регуляции эндогенных субстратов (стероидов), а не ксенобиотиков.

Впервые наличие цитохрома P-450 **бактериальной** монооксигеназной системы установлено в бактериях *Rhizobium bacteroids*. В наибольшей степени она изучена на бактериях *Pseudomonas putida*.

Одной из особенностей окислительных ферментов является их различная избирательность (специфичность) к субстрату в зависимости от вида тканей, в которых они находятся.

Другая важная особенность этого комплекса ферментов, прежде всего в высших организмах, заключается в том, что их активность может вызываться самими веществами, на которые они воздействуют.

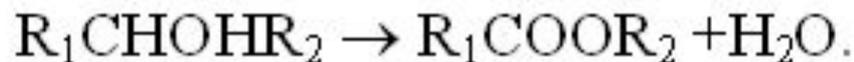
Например, если ввести в корм крысе ПХБ или ДДТ, то можно наблюдать два первичных отклика:

- во-первых, пролиферацию (рост) мембранной поверхности, содержащей эти ферменты;
- во-вторых, повышение общей специфической активности фермента в препарате ткани.

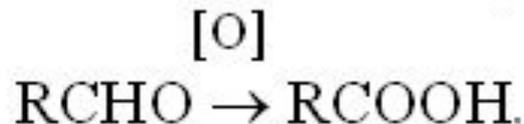
Это явление, названное индукционным процессом, приводит к повышению способности организма превращать ксенобиотик, что, вероятно, обусловлено увеличением как активности, так и количеством фермента.

1. Окисление спиртов и альдегидов. Осуществляется сравнительно малоспецифической алкогольдегидрогеназой, более специфичными альдегидоксидазами и другими ферментами. Реакции окисления спиртов и альдегидов идут по следующему механизму:

Окисление спиртов в альдегиды или кетоны:



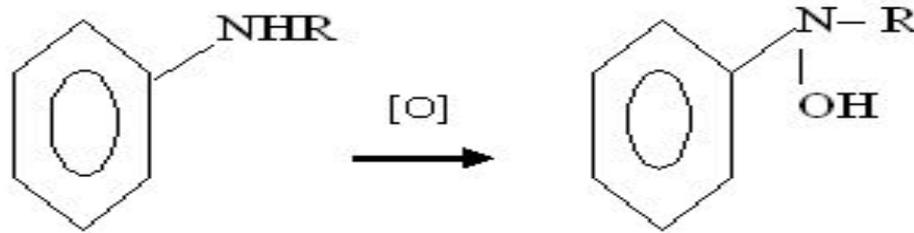
Окисление альдегидов в карбоновые кислоты:



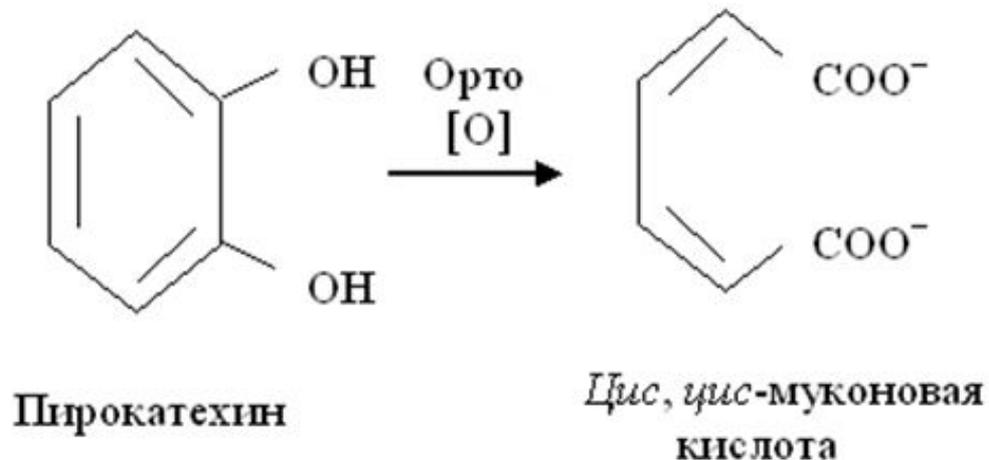
2. Окисление аминов. Один из примеров – реакция диэтиламина с нитритом в кислой среде желудка, в результате которой получается канцероген – диэтилнитрозамин:



3. Окисление ароматических аминов. Эти вещества подвергаются N-гидроксилированию с участием оксигеназ, что может вызывать появление канцерогенных продуктов:

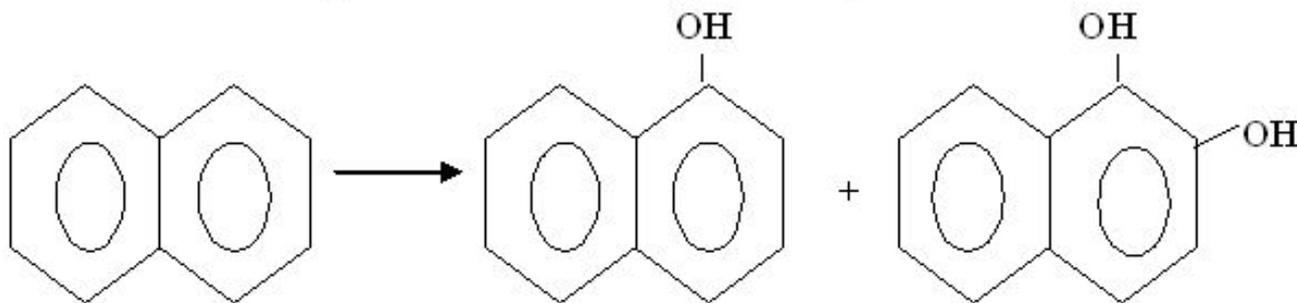


4. Окисление ароматических алкил-замещенных соединений. Они обычно расщепляются между атомами C_1 и C_2 боковой цепи с образованием соответствующей ароматической кислоты:

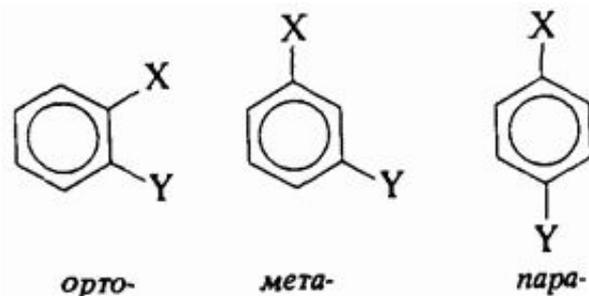
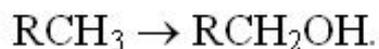


5. Гидроксилирование кольцевых систем. Алициклические кольцевые структуры гидроксилируются легче, чем ароматические. Это одна из причин высокой токсичности бензола, поскольку он тяжело окисляется до фенола. Если в ароматическом кольце есть неуглеродный заместитель, то гидроксилирование обычно происходит в пара-положении. Однако если последнее занято, то гидроксилирование может идти и в ортоположении с образованием в некоторых случаях канцерогенных метаболитов (например, при окислении некоторых ароматических аминов). В реакциях гидроксилирования могут участвовать ферменты микросом.

Ароматическое гидроксилирование:

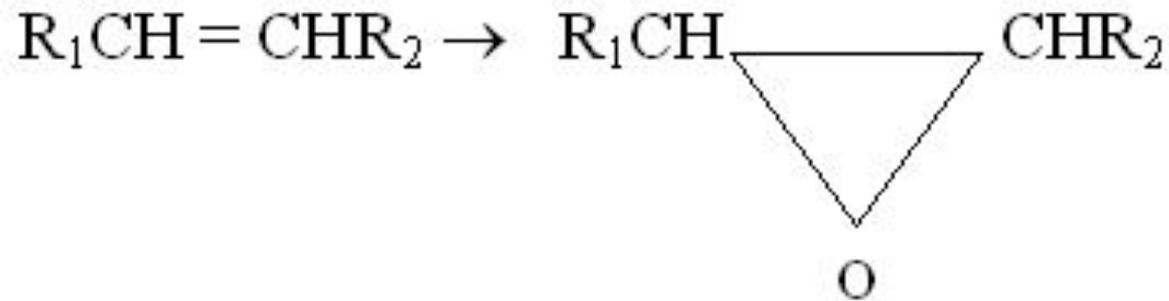


Алифатическое гидроксилирование:

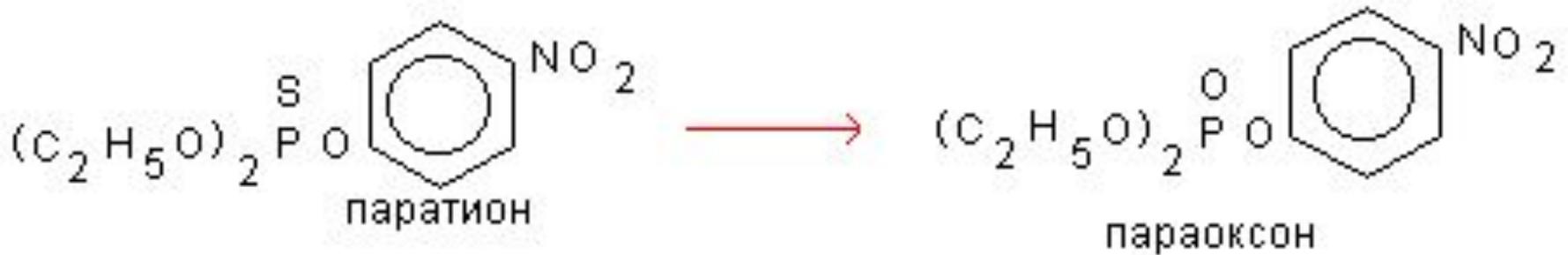


6. Ароматизация алициклических соединений. Происходит в случае окисления некоторых циклогексанкарбоновых кислот (с четным числом CH_2 -групп в боковой цепи) с участием митохондрий. Конечный продукт – бензойная кислота.

7. При реакциях окисления с участием фермента эпоксидазы образуется эпоксидное кольцо (реакция эпоксидации):

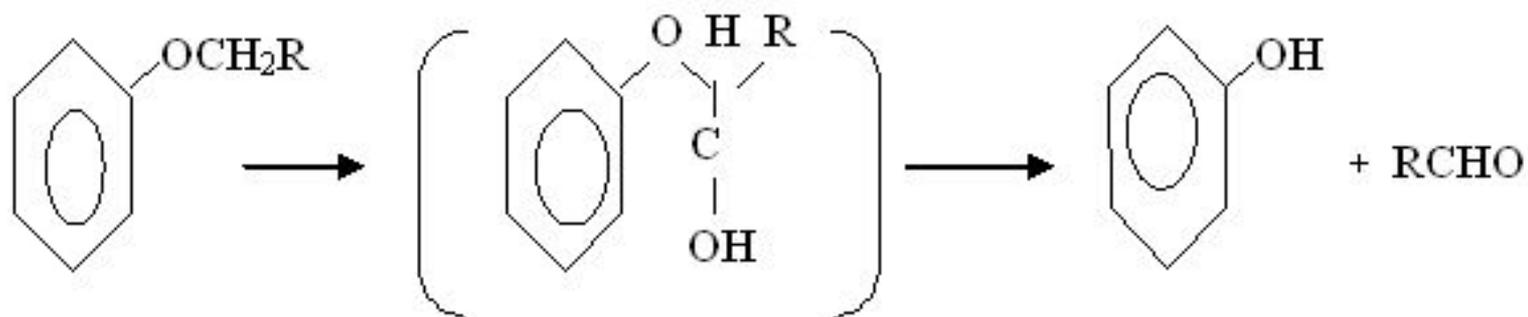


8. Окисление или окислительное замещение органической серы. Гетероциклическая сера обычно окисляется в сульфоксиды или дисульфоны. Сера в алифатических комбинациях или ароматических боковых цепях иногда замещается кислородом. Например, инсектицид паратион (тиофос) метаболизируется микросомальными ферментами (а также в почве) в параоксон, который также обладает инсектицидными свойствами и является почти вдвое более токсичным для млекопитающих, чем паратион:

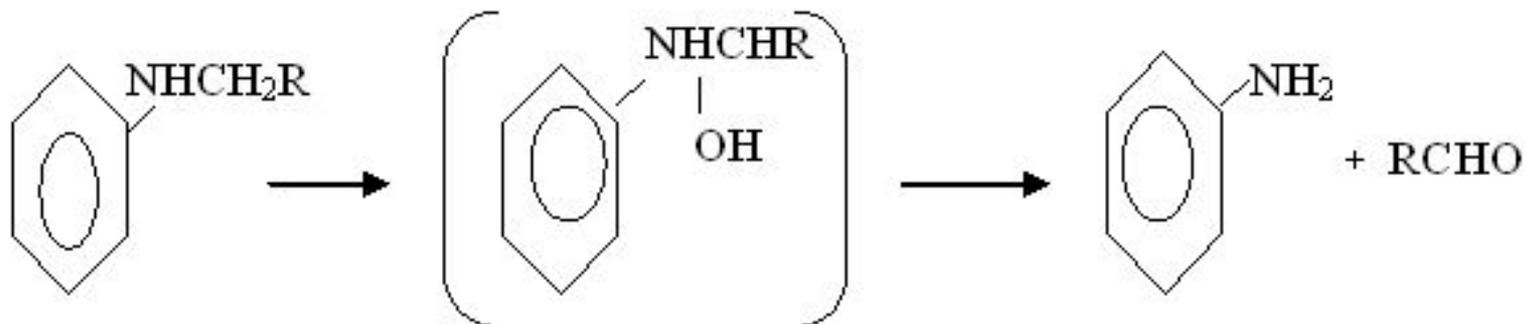


9. Окислительное дезалкилирование O- и N-атомов. Эти реакции требуют молекулярного кислорода и осуществляются монооксигеназами. Наиболее часто дезалкилированию подвергаются ксенобиотики следующих классов: динитроанилины (гербициды трифлурамин, динитрамин и др.), фосфорорганические соединения, и другие ксенобиотики. Эти реакции осуществляются оксигеназами микрс

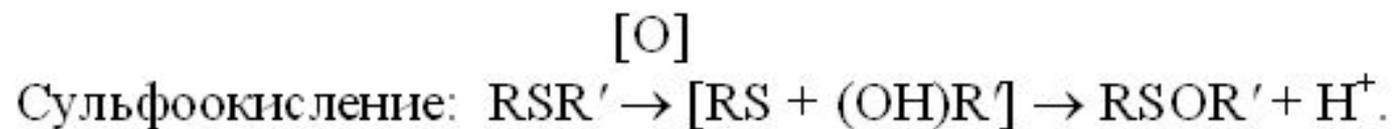
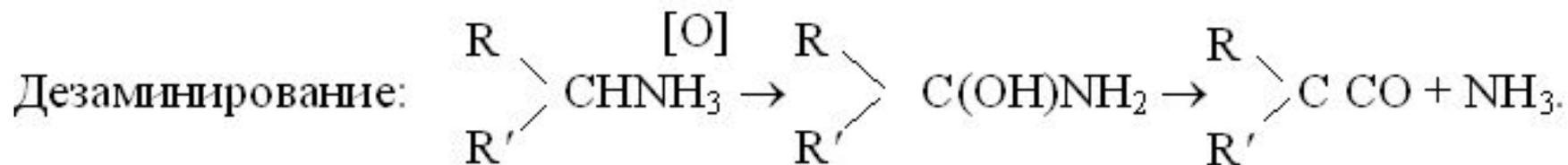
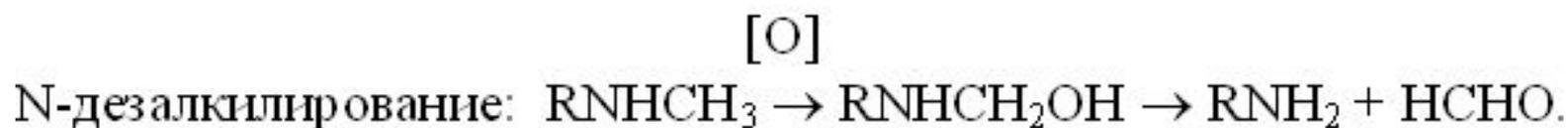
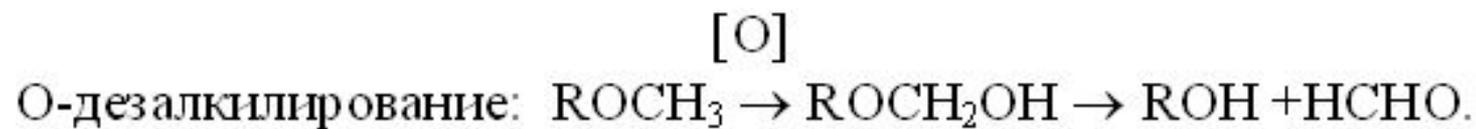
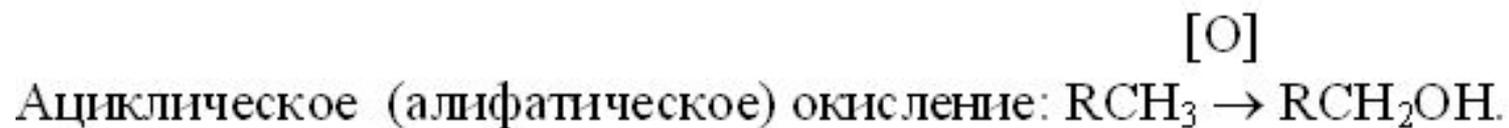
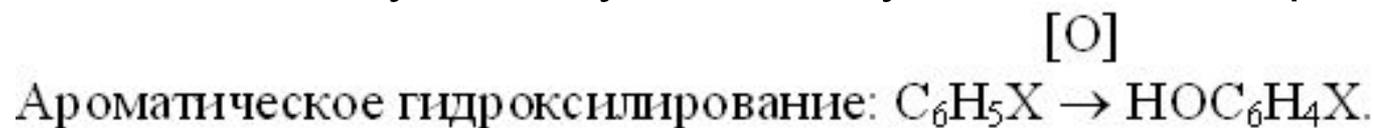
O-дезалкилирование ароматических эфиров:



N-дезалкилирование вторичных аминов:

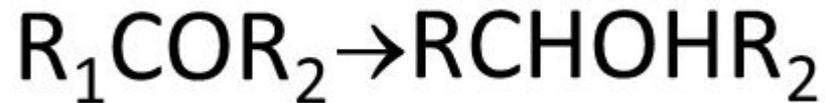


Биологическое окисление, катализируемое системами микросомальных ферментов, включает широкий круг реакций, но все они могут быть сведены к одному общему механизму, а именно к гидроксилированию.



Реакции восстановления. Они менее обычны, чем реакции окисления. Однако если восстановленная форма соединения лучше экскретируется из организма, то закон действия масс может сдвигать редокс-реакции в сторону восстановления. Наряду с окислительными ферментативными системами в ЭР содержатся ферменты, которые восстанавливают ксенобиотики.

1. Некоторые из альдегидов и кетонов могут восстанавливаться в спирты под действием алкогольдегидрогеназ. Однако ацетон может прямо входить в цикл аэробного метаболизма через ацетоацетат и ацетил-КоА. Реакция восстановления кетонов до спиртов имеет вид

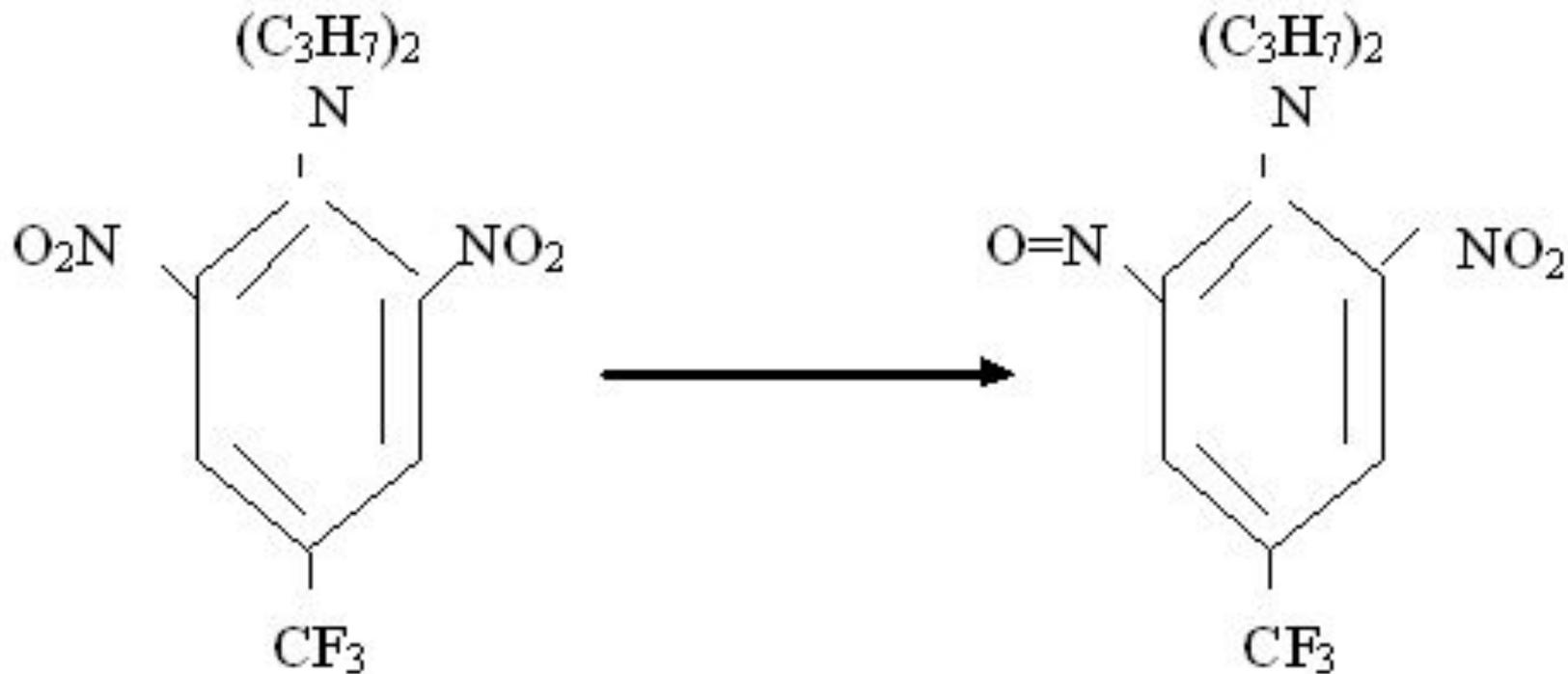


2. Восстановление нитро- и азогрупп. Целый ряд ароматических нитросоединений, например нитробензол, паранитробензойная кислота и хлорамфеникол, восстанавливаются в соответствующие амины нитроредуктазой (нитроредуктазами), находящейся в микросомальной и растворимой фракциях печени и почек:



Возможно образование продуктов, содержащих также гидроксиамино- или нитрозогруппы. Образование нитрозосоединений представляет большую опасность для биосферы, так как может появляться вещество, которое обладает сильным мутагенным и/или канцерогенным действием.

Например, при биотрансформации гербицида трифлуралина происходит образование нитрозосоединения, обладающего канцерогенным действием:

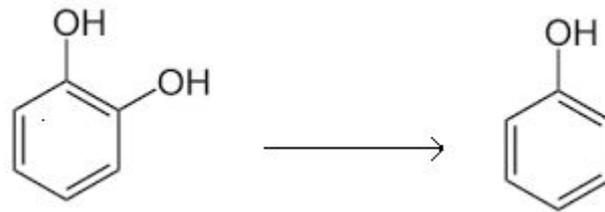


Немикросомное метаболическое восстановление:

а) восстановление дисульфидов ($R - S - S - R$). Они расщепляются с образованием тиолов;

б) восстановление двойных связей. Двойные связи некоторых алифатических или алициклических соединений могут становиться насыщенными (например, у циклогексена). Простейшие алкены и алкины часто экскретируются без изменений их структуры;

в) дегидроксилирование. Реакция гидроксилирования может обрататься. Пример – восстановление замещенных катехолов с двумя ОН-группами до соответствующих замещенных монофенолов под действием гидроксилаз печени или бактерий;



г) ароматические циклы могут восстанавливаться анаэробными микроорганизмами.

Гидролиз. Сложные чужеродные вещества могут гидролизироваться рядом гидролитических ферментов (гидролаз), находящихся в печени и плазме крови. Установлено, что некоторые из них находятся в микросомальной фракции печени.

В зависимости от субстратной специфичности ферменты, катализирующие данные процессы, относятся к различным группам.

1. Гидролиз эфиров карбоновых кислот. Наиболее распространены в живых организмах ферменты, катализирующие гидролиз эфиров карбоновых кислот (эстеразы). Их классифицируют по группам веществ, на которые они воздействуют, и по их отношению к ингибиторам:

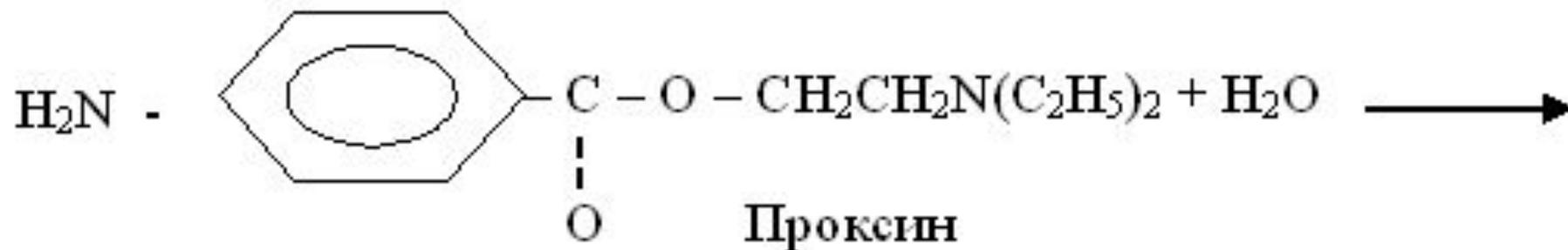
а) арилэстеразы гидролизуют ароматические эфиры;

б) карбоксилэстеразы гидролизуют преимущественно алифатические эфиры; участвуют в метаболизме многочисленных фосфорорганических инсектицидов;

в) холинэстеразы действуют наиболее эффективно на эфиры холина;

г) ацетилэстеразы подобны ферментам, указанным в первой группе, однако они по-другому реагируют на воздействие ингибиторов.

Эфиры карбоновых кислот гидролизуются в организме как животных, так и человека. Гидролиз эфирной связи – начальный этап микробиологической деградации многих пестицидов:



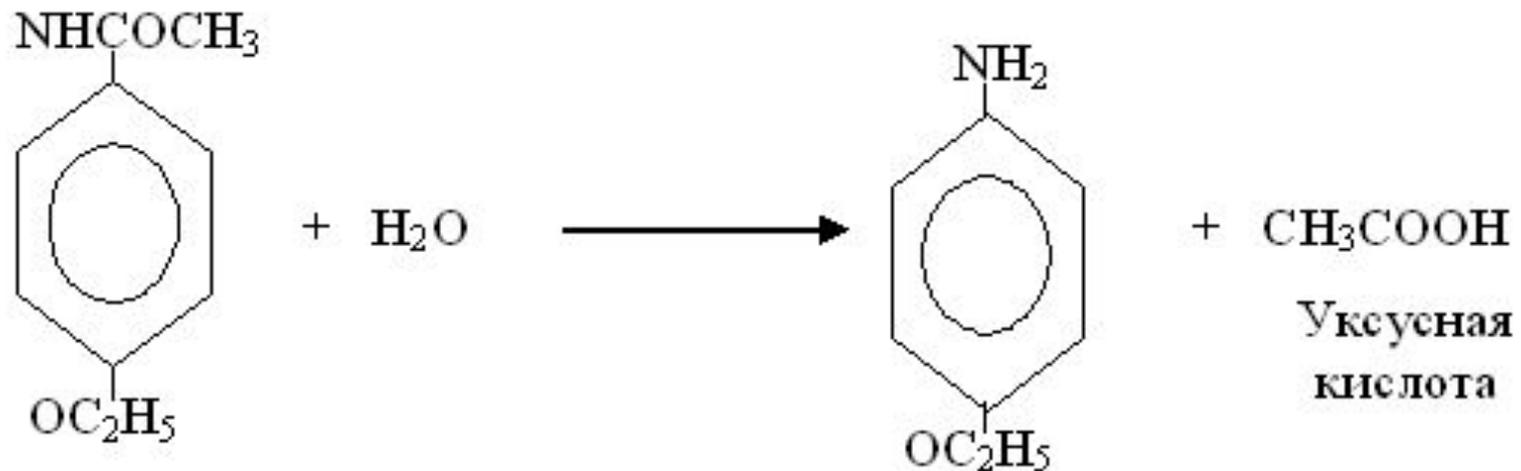
АМИНОБЕНЗОЙНАЯ
КИСЛОТА

Этанолдипро-
пиламин

2. Гидролиз амидов, гидразидов и нитрилов. Эти реакции происходят в дополнение к другим реакциям биотрансформации.

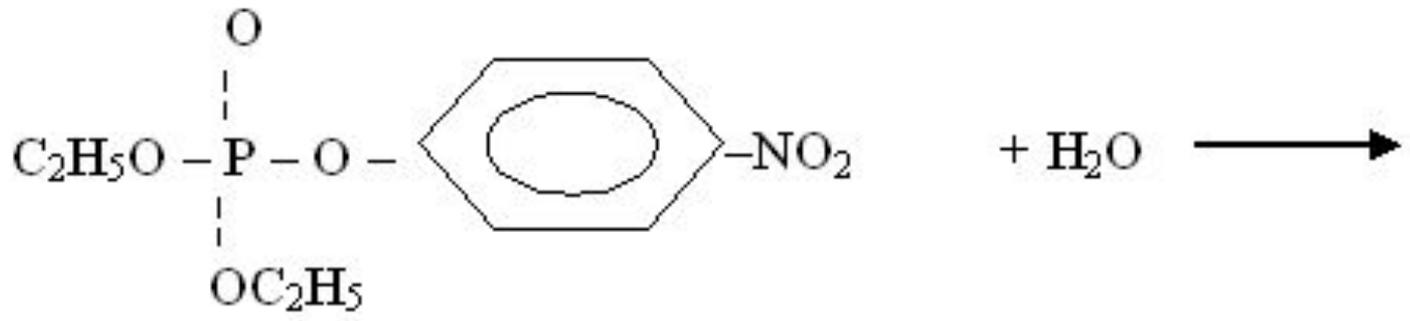
Гидролиз амидной связи описан при изучении микробиологической деградации фениламидных пестицидов и происходит с участием амидаз. Многие из изученных амидаз являются внеклеточными гидролазами.

Гидролиз амидов происходит с меньшей скоростью, чем эфиров карбоновых кислот. Иногда на этом эффекте основано действие лекарственных препаратов, имеющих большой период разложения.



Оксиэтиланилин

3. Фосфорорганические вещества гидролизуются с помощью ферментов, атакующих эфирные связи или действующих на ангидриды кислот. К первым из изученных ферментов, расщепляющих связь с фтором, относятся фторгидролаза (обнаружена в различных органах и тканях высших животных). Реакция гидролиза эфира фосфорной кислоты проходит



Эфир фосфорной кислоты



Диэтиловый эфир
фосфорной кислоты

n-Нитрофенол

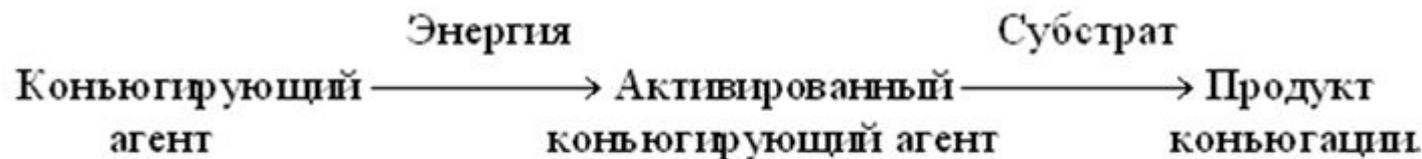
Реакции конъюгации. К конъюгационным относятся процессы биосинтеза, в результате которых из ксенобиотиков или их метаболитов и эндогенных продуктов (глюкуроновой кислоты, ацетилсульфата, глицина и др.) образуются сложные вещества.

Схематически реакцию конъюгации можно представить в следующем виде:



Как и большинство биосинтетических реакций, это энергозависимые процессы, подразделяющиеся на две группы. В основу классификации положена природа активных промежуточных продуктов реакций.

Первую группу составляют процессы, в результате которых образуются активированные конъюгирующие агенты:



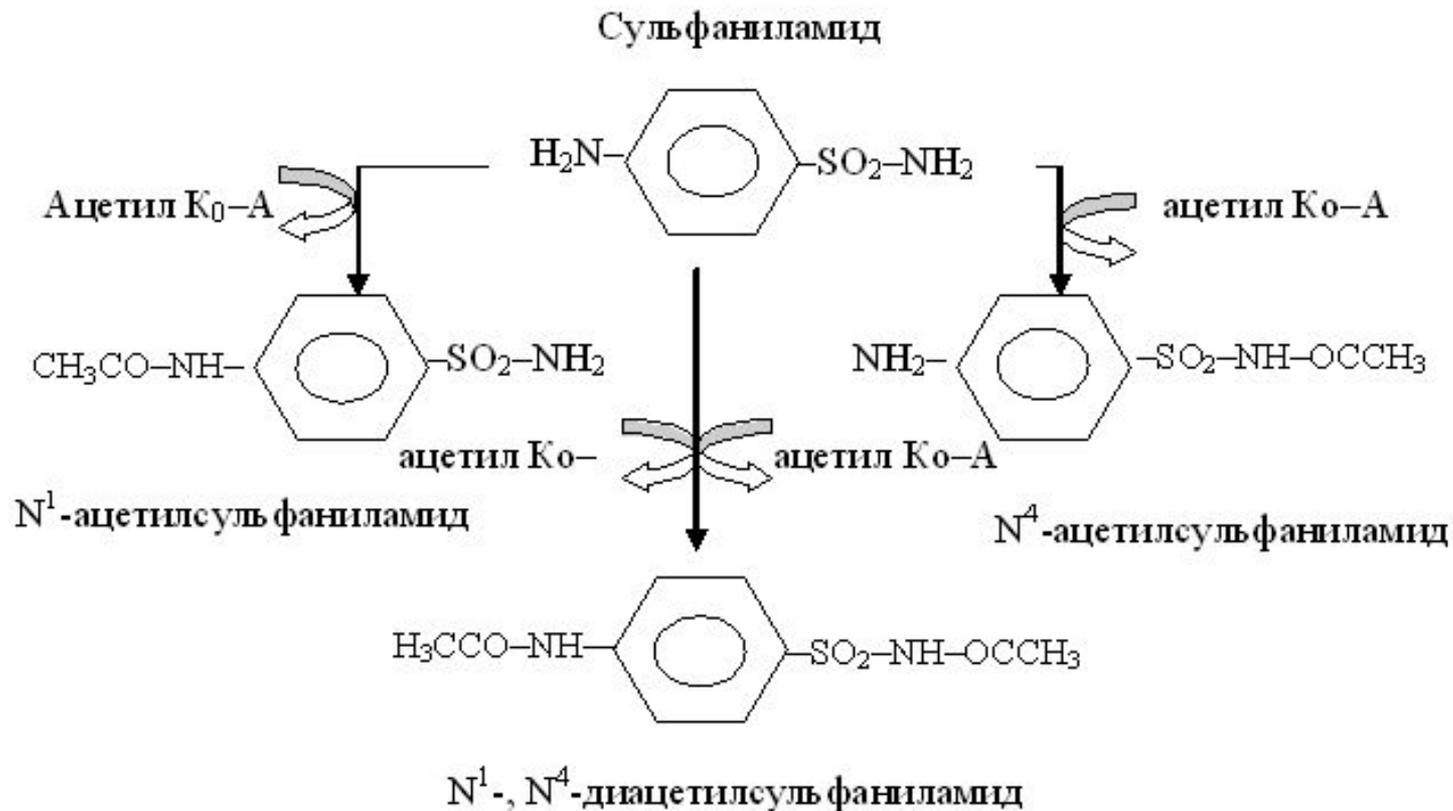
Для второй группы характерно образование активированного субстрата:



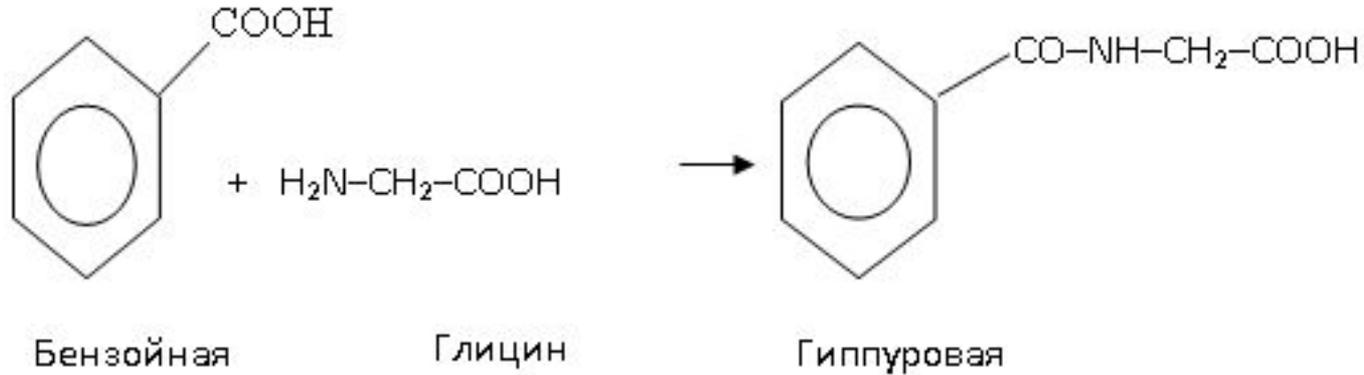
К первому типу относятся реакции метелирования, ацетилирования, образования глюкуронидов, гликозидов и сульфатов, к второму – аминокислотная конъюгация.

В определенных ситуациях реакции конъюгации считаются высокоэффективными путями снижения токсичности некоторых ксенобиотиков. Наиболее изучены реакции конъюгации, в которых участвуют следующие молекулы.

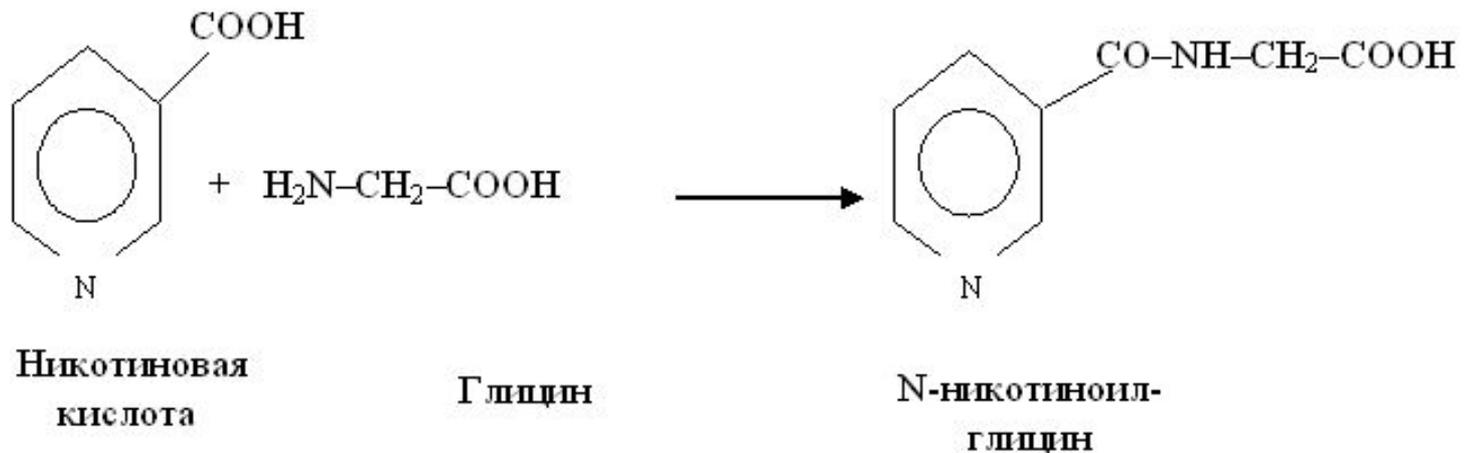
1. Ацетат конъюгируется при участии ацетил-КоА с некоторыми ароматическими аминами и сульфонилмидами. Ацетилирование катализируется соответствующими ацетил-трансферазами.



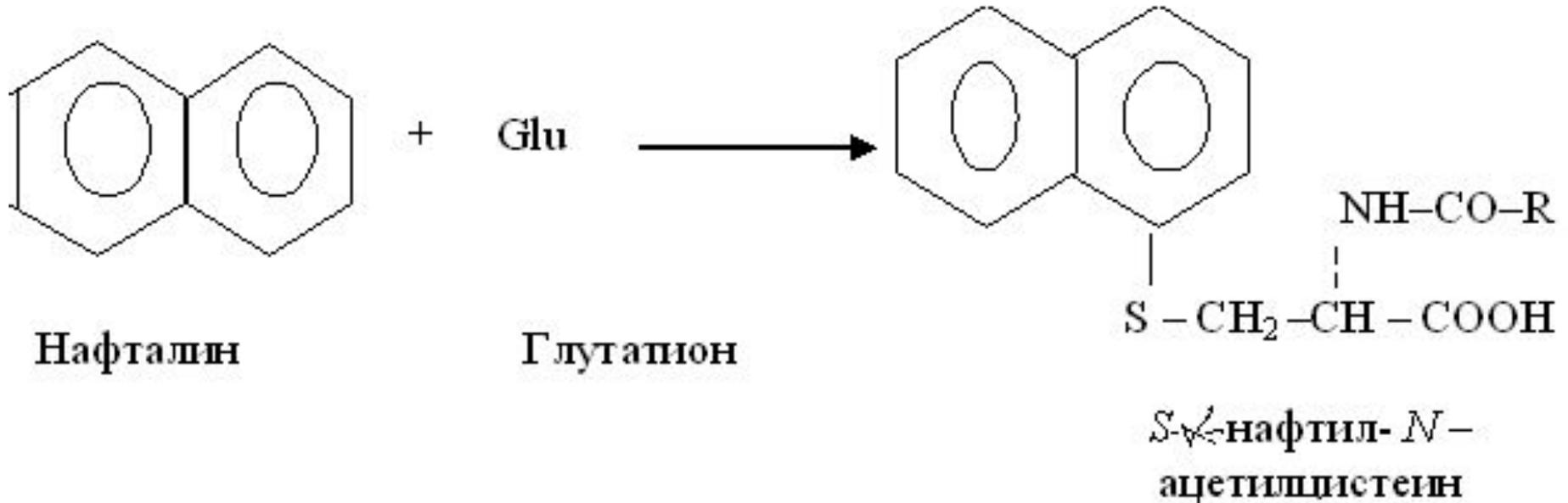
2. Глицин. Его конъюгация с бензойной кислотой, описанная Т. Келлером в 1842 г. – одна из первых изученных реакций биотрансформации. Глицин служит также конъюгирующим агентом при метаболизме бензойной кислоты



и при метаболизме никотиновой кислоты:

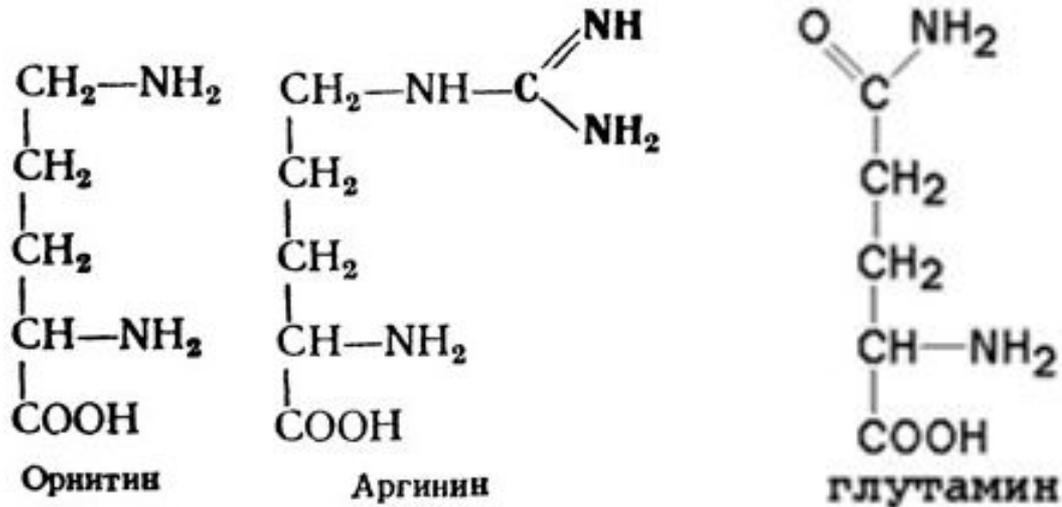


3. *Глутатионовая конъюгация*. Глутатион принимает участие в реакциях биотрансформации таких устойчивых ксенобиотиков, как нафталин. Наиболее изучены реакции конъюгации, в которых участвуют следующие молекулы:



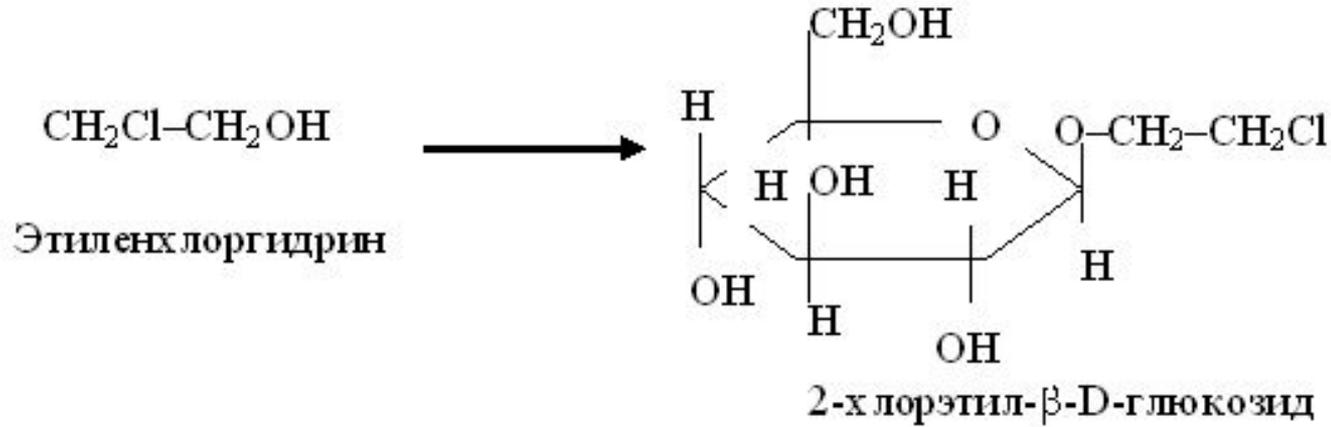
4. Алкилирование с участием *метионина и этионина*. Таким образом метилируется пиридин, пирогаллол; сульфиты, селениты, теллуриды подвергаются биологическому метилированию и превращаются в летучие диметильные производные.

5. *Орнитин* используется при детоксикации бензойной кислоты в организме рептилий и птиц, а аргинин – в организме членистоногих.

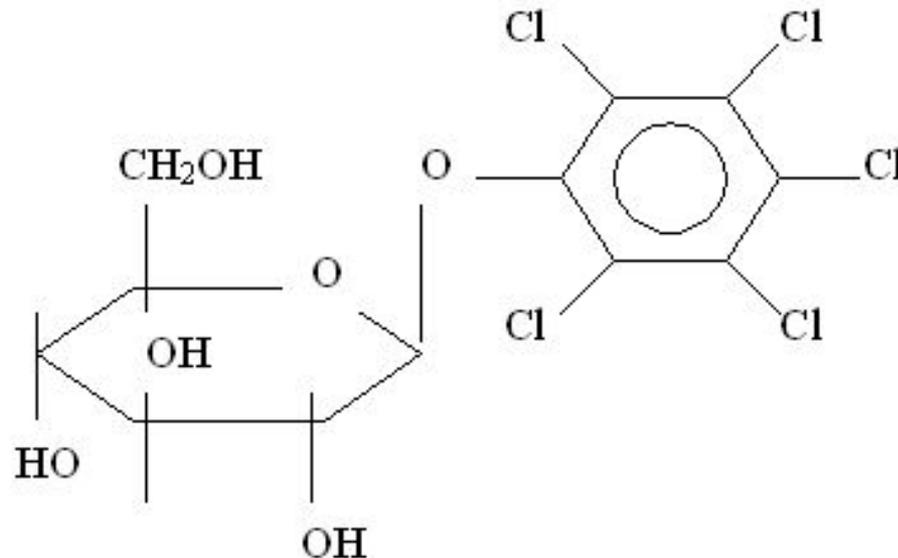


6. *Глутамин* у приматов используется для конъюгации фенилуксусной кислоты и некоторых ее гетероциклических аналогов.

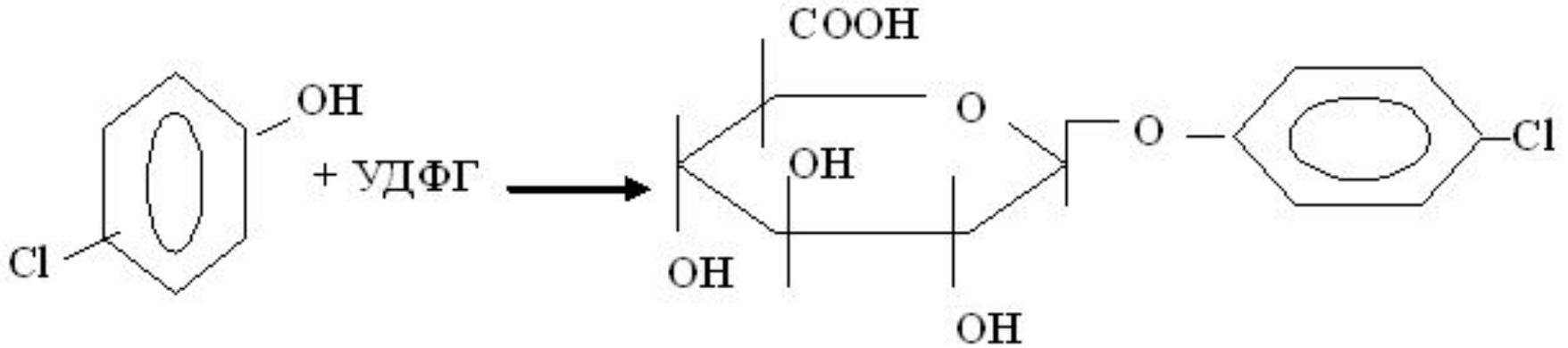
7. Глюкоза. Оба соединения часто используются для конъюгации; конъюгаты глюкозы особенно широко представлены в растениях, у моллюсков и насекомых



Гликозирование является основным путем детоксикации растениями чужеродных фенолов, при этом образуются довольно сложные соединения. Примером может служить продукт конъюгации пентахлорфенол

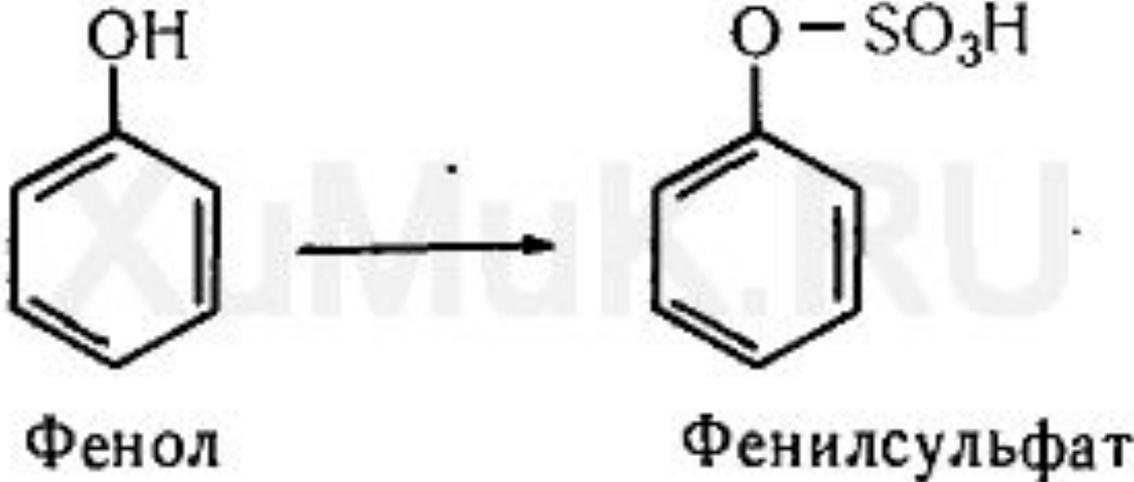


8. Конъюгация ксенобиотиков с глюкуроновой кислотой (образование глюкуронидов) – наиболее важный механизм их детоксикации. В реакции участвует активная форма глюкуроновой кислоты – УДФГ. Катализирует процесс уридиндифосфатглюкуронозилтрансфераза (УДФГТ), локализованная в мембранах ЭР гепатоцитов, легких, кожи, кишечника, почек.



9. *Лигнин*. В последнее время в растениях удалось обнаружить новый тип конъюгата – нерастворимые конъюгаты с лигнином. С ним могут ковалентно связываться молекулы пестицидов 2,4-Д (дихлорфеноксиуксусная кислота), пентахлорфенола, а также 3,4-дихлоранилина.

10. *Сульфатная конъюгация* (сульфатирование) – один из древних видов биотрансформации. В нее вступают фенолы, спирты, ароматические амины, гидроксилламины, некоторые стероиды. Происходит с участием сульфат-аденилтрансферазы, аденилсульфаткиназы, возможно, и других ферментов группы сульфотрансфераз и других



Следует также сказать об индукции защитных систем организма. Еще в древности царь Понта Митридат VI Евпатор систематически принимал небольшие дозы яда, чтобы избежать отравления. «Эффект Митридата» основан на индукции соответствующих защитных систем на действие

Индукция систем защиты от ксенобиотиков

Наименование системы	Фенобарбитал	Дибунол, бутилгидроксианизол	Металлы	Противораковые лекарства, другие гидрофобные вещества
Система цитохрома Р-450	+			
Эпоксидгидролазы	+			
Глутатион- и УДФ-глюкоронилтрансферазы	+	+		
Синтез GSH		+	+	+
Металлопонины			+	
Р-гликопротеин				+

Данные таблицы говорят о том, что фенобарбитал индуцирует систему цитохрома P-450, глутатион- и УДФ-глюкоронилтрансферазы и эпоксидгидролазы;

дибунол (бутилокситолуол) и бутилоксианизол – эти же трансферазы и ферменты синтеза глутатиона; противораковые лекарства – P-гликопротеин и синтез глутатиона;

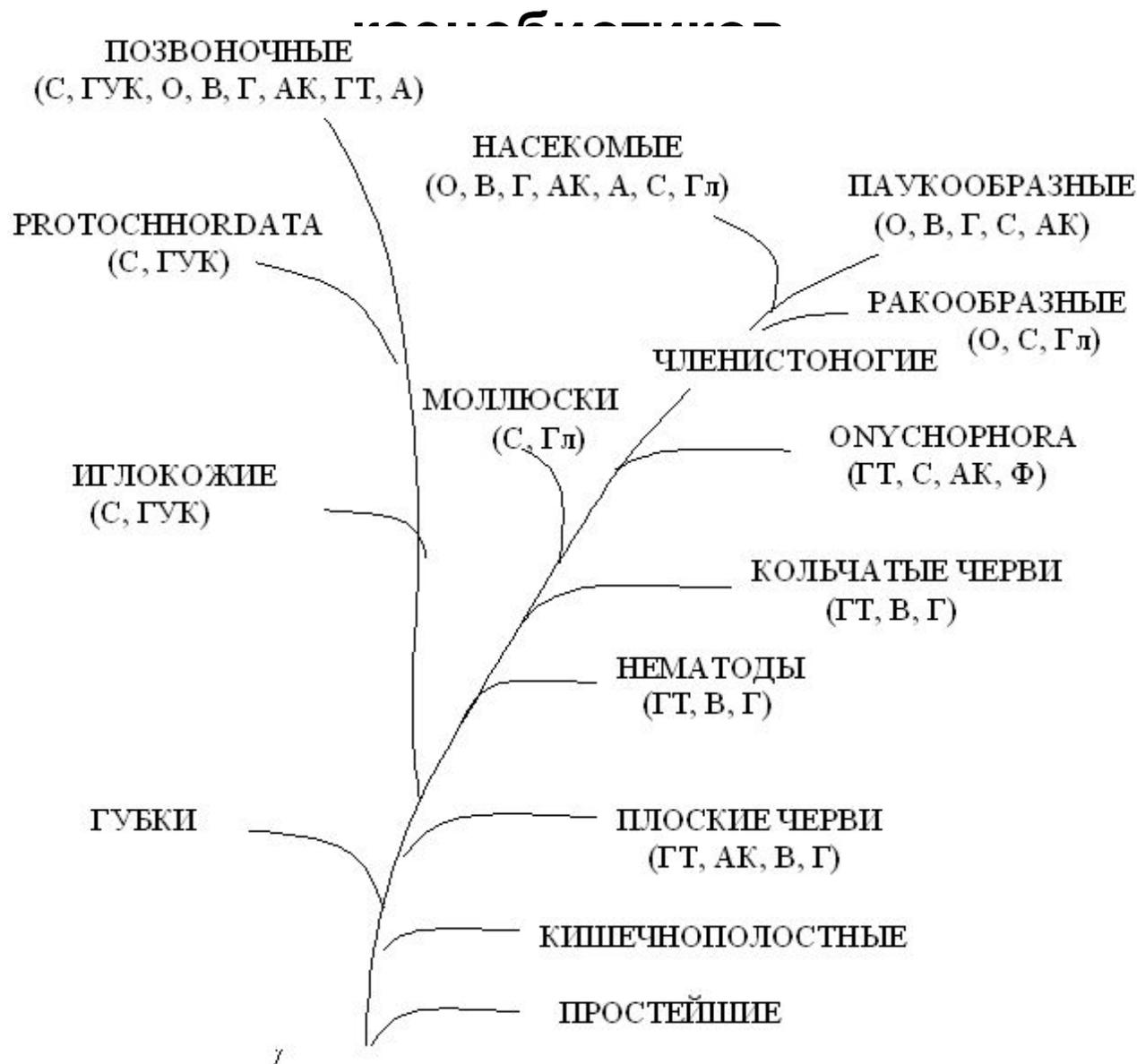
металлы вызывают накопление обоих видов связывающих их SH-веществ. В результате возрастает устойчивость клеток и организма к ядам и лекарствам.

Так, снотворное действие фенобарбитала постепенно все больше снижается. Курсовое введение фенобарбитала у новорожденных увеличивает связывание и, следовательно, обезвреживание свободного билирубина при наследственном дефекте этой системы или гемолитической желтухе.

При химиотерапии злокачественных процессов начальная эффективность лекарства часто постепенно падает, более того, развивается множественная лекарственная устойчивость не только к этому средству, но и к целому ряду других.

Вещества, ингибирующие P-гликопротеин или его индукцию и ферменты синтеза глутатиона, перспективны для повышения эффективности химиотерапии.

Особенности метаболизма органических



Филогенетическое дерево и наличие в организмах разных таксонов ферментов, участвующих в метаболизме ксенобiotиков.

О – окисление, В – восстановление, Г – гидролиз, АК – конъюгация с аминокислотами, ГТ – конъюгация с глутатионом, А – ацетилирование, С – конъюгация с сульфатом, Гл – конъюгация с глюкозой, ГУК – конъюгация с глюкуроновой кислотой, Ф – фосфорилирование

Различия между организмами в их реакции на действие ксенобиотиков могут быть очень существенными и обусловлены разной способностью метаболизировать эти вещества. Например, в процессе деметилирования антипирена препарат печени хомяка почти в 200 раз активнее препарата печени краба. Более низкая активность, по-видимому, характерна для всех водных организмов, что хорошо согласуется с их способностью аккумулировать вещества из среды обитания.

Между микроорганизмами, обитающими во внешней среде и живущими внутри организма, существуют значительные различия в метаболизме ксенобиотиков. Так, многие микроорганизмы внешней среды, в отличие от кишечной микрофлоры, способны к более глубокой деградации ксенобиотиков (разрыву ароматических ядер и гетероциклических колец). Продукты расщепления служат для микроорганизмов единственным источником углерода. Источником серы для них могут быть также продукты трансформации некоторых ксенобиотиков.

Существует и особенность в трансформации чужеродных соединений микроорганизмами. В микробиологической трансформации ксенобиотиков различаются процессы **метаболизма** и **кометаболизма**.

Под первым понимают превращение соединения до конечного продукта реакции, который не участвует в трансформации. **Кометаболизм** – это изменение структуры молекулы ксенобиотика, катализируемое ферментами микроорганизмов, которые выросли на субстратах или их метаболитах. Субстраты оказывают на такие ферменты индуцирующее действие.

Многие ксенобиотики (например, ДДТ и некоторые другие пестициды) могут разлагаться рядом микроорганизмов только в условиях кометаболизма, т. е. при обеспеченности соответствующими косубстратами, кофакторами и т. д. Так, в экспериментальных условиях метаболизм некоторых пестицидов значительно стимулировался добавками этанола, глюкозы и т. д.

Среди микроорганизмов чаще всего встречаются штаммы, осуществляющие неполную деградацию ксенобиотиков. Поэтому полное разрушение, например, пестицидов требует, как правило, совместного действия нескольких организмов и абиотических факторов.

Очень важен тот факт, что генетическая способность некоторых штаммов бактерий разрушать тот или иной ксенобиотик зависит от наличия в клетках плазмид.

Было обнаружено, что один из штаммов почвенной бактерии *Alcaligenes paradoxus* содержит плазмиду, придающую способность разрушать широко распространенный гербицид 2,4-Д (дихлорфеноксисукусная кислота).

Показано, что эта плазида находится и у другого вида бактерий (*A. eutrophus*); она относится к группе плазмид с широким спектром хозяев.

Вероятно, с помощью генной инженерии и конструирования плазмид, объединяющих гены, ответственные за отдельные последовательные стадии разрушения устойчивых пестицидов, можно будет придать бактериям способность разрушать ряд ксенобиотиков. Возможно, что полезным окажется клонирование (операция, приводящая к накоплению большого числа копий определенного участка ДНК) генов резистентных насекомых, ответственных за детоксикацию пестицидов.

Обнаружено около полутора десятков плазмид, придающих бактериям

Растения способны к метаболическому превращению ксенобиотиков, хотя, в отличие от животных, не имеют органа или специальной ткани, ответственных за их метаболизм.

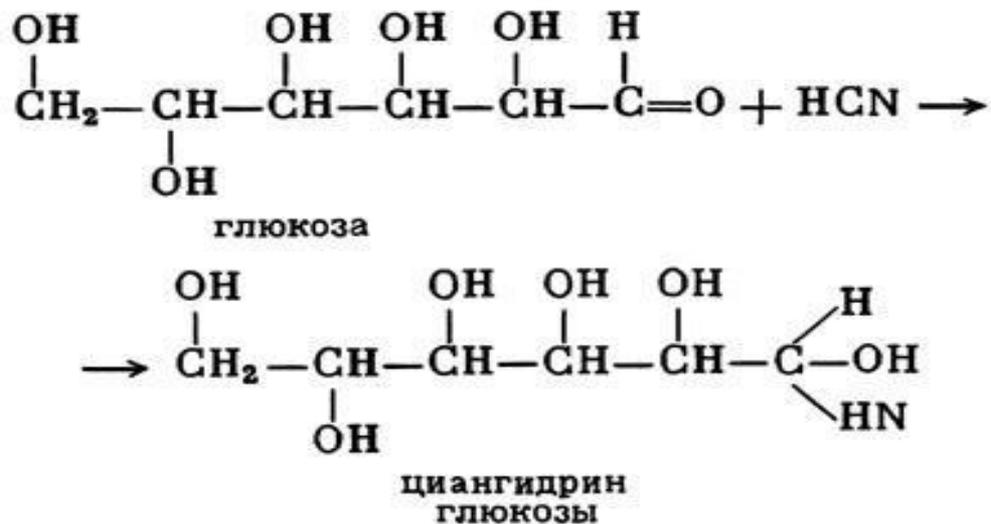
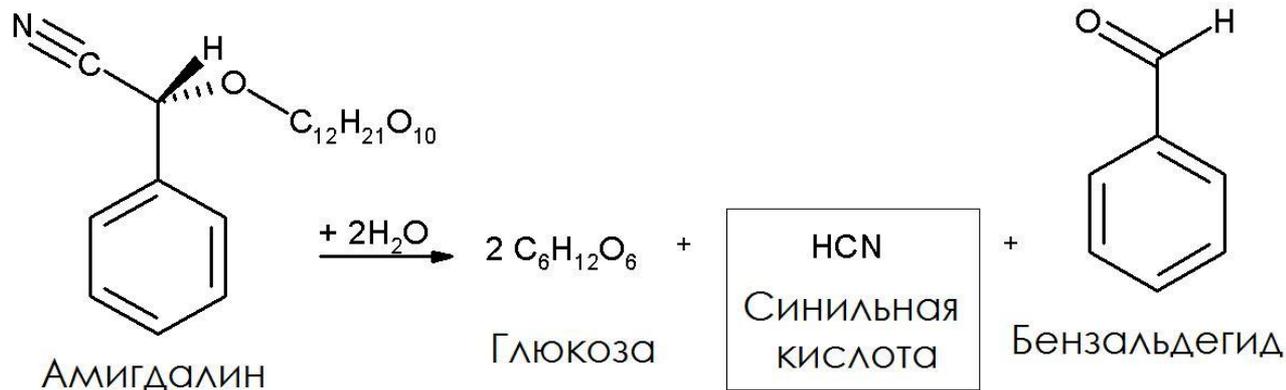
Различные части растений содержат ферменты, катализирующие превращение ксенобиотиков. Так как один и тот же организм имеет участки различного возраста, то их активность неодинакова.

Микросомальная система, участвующая в процессах биотрансформации, распространена в разных растительных органах и тканях: корнях, корнеплодах, корневищах, листьях и зрелых плодах.

Растения могут запасать токсины в своих клетках в нетоксичной связанной форме (например, HCN связывается в виде цианистого гликозида).

Наиболее изучена у растений, как и у других организмов, трансформация органических ксенобиотиков, происходящая, как и у животных, за счет реакций окисления, восстановления, гидролиза и последующей конъюгации.

Цель у растений, как и у животных, одна – инактивировать ксенобиотик и довести его до растворимого состояния с тем, чтобы в дальнейшем либо изолировать в клеточных вакуолях, либо вывести через корневую систему и листья (редко).



Летальная доза синильной кислоты составляет 3,7 мг/кг (порядка 0,3 г для взрослого человека). Такое количество может содержаться меньше, чем в 100 г миндаля. Всего 10 орешков горького миндаля могут быть смертельными для ребенка.

Факторы, влияющие на биотрансформацию ксенобиотиков

Видовые различия и различия внутри одного вида. Различия процессов биотрансформации между видами могут быть количественными (идентичные реакции протекают с неодинаковой скоростью) и качественными (различные метаболические реакции).

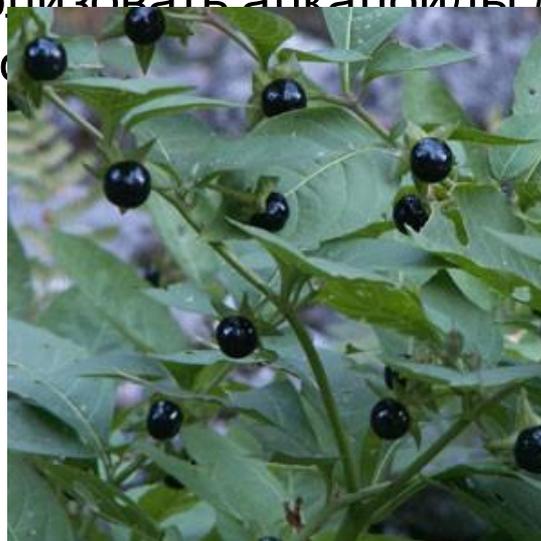
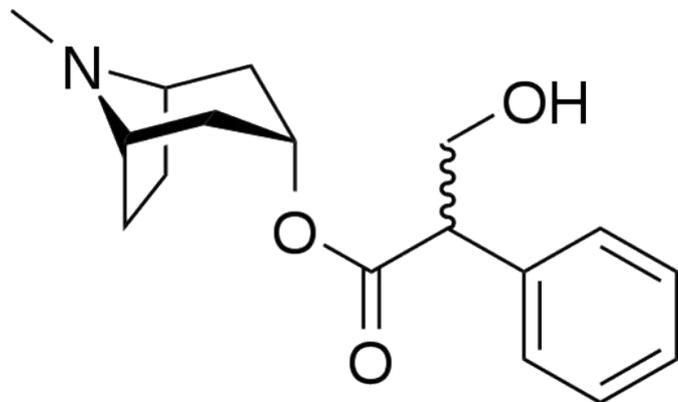
Качественные различия особенностей реакции можно продемонстрировать на следующем примере: у собак не происходит ацетилирования ароматических аминов, у кошек нет N-ацетилтрансферазы, у морских свинок не образуются меркаптанконъюгаты.

Пример количественного различия был приведен ранее (процессе деметилирования антипирена препарата печени хомяка почти в 200 раз активнее препарата печени краба).

Видовые различия в действии ксенобиотиков (лекарственных веществ) связан, например с особенностями реакций конъюгации у разных животных.

Классическим примером служит конъюгация фенилуксусной кислоты. У человека и шимпанзе фенилуксусная кислота конъюгирует с глутамином, у большинства других млекопитающих – с глицином и глюкуроновыми кислотами, а у кур – с орнитином.

Можно привести еще один пример видовых различий в путях метаболизма ксенобиотиков. Кролики поедают листья белладонны без вреда для своего организма, так как в их крови содержится неспецифическая эстераза, способная гидролизовать алкалоиды данной группы, тогда как у других млекопитающих это не так.



Возраст. Процесс развития характеризуется резким увеличением активности ферментов, в том числе и отвечающих за метаболизм ксенобиотиков. Это является фактором адаптации новорожденных к новым условиям существования. У новорожденных отсутствуют микросомальные ферменты, в том числе и цитохром Р-450.

Их появление происходит в течение первых дней после рождения и достигает максимума примерно через 30 дней (4 недели) у крыс, через 8 недель у человека.

Таким образом, эмбрионы и новорожденные особенно чувствительны к токсикантам. Способность новорожденных синтезировать конъюгаты также заметно снижена, например глюкурониды у них синтезируются достаточно медленно вследствие дефицита фермента глюкурония трансферазы.

Микросомальные энзиматические системы плода и новорожденных можно стимулировать введением химических активаторов. Например, введение новорожденным крысам 3,4-бензопирена усиливает биосинтез глюкуронидов в печени.

Пол. У взрослых самцов чужеродные соединения метаболизируются быстрее, чем у взрослых самок. Это обусловлено действием половых гормонов на синтез ферментов микросомного окисления, так как эффект проявляется только при достижении половой зрелости и исчезает при кастрации животных.

Инсектициды (альдрин, изодрин и гептахлор) быстрее метаболизируются в эпоксиды у самцов крыс по сравнению с самками. Так как эпоксиды более токсичны, чем исходные соединения, то самки менее подвержены токсическому действию этих соединений. Цитохром Р-450 состоит из набора изоэнзимов, а содержание некоторых из них зависит от пола.

Питание и диета. Активность энзимов метаболизма чужеродных соединений отчетливо зависит от питания животного. У мышей голодание приводит к уменьшению скорости гидроксилирования одних ксенобиотиков и увеличению других. У крыс, находящихся на диете с дефицитом белка, наблюдается уменьшение активности ферментов монооксигеназных систем.

Гормоны. Введение крысам тироксина вызывает уменьшение активности ферментов монооксигеназной системы. Напротив, стероидные гормоны стимулируют активность микросомных ферментов, в первую очередь благодаря индукции их синтеза.

Беременность. В конце беременности заметно уменьшается глюкуронидная конъюгация ксенобиотиков, вероятно, из-за наличия в тканях прогестерона – ингибитора глюкуронилтрансферазной активности в печени и других тканях.

Ну вот же он ! С этого слайда и нужно начинать !