

Особенности метаболизма чужеродных соединений у различных организмов.
Избирательная токсичность

Лекция 3

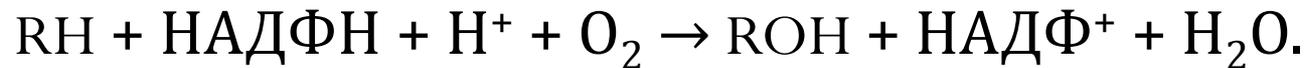
Основные реакции биотрансформации чужеродных соединений

Общие свойства ферментов:

- все ферменты имеют белковую природу;
- на поверхности молекул ферментов располагаются активные и регуляторные центры;
- благодаря особенностям структурной и пространственной организации молекул ферменты обладают высокой специфичностью к превращаемым веществам-субстратам;
- реакция начинается после того, как образуется фермент-субстратный комплекс, для чего необходимо строгое соответствие пространственных и зарядовых геометрий.

- При взаимодействии веществ главный ограничитель скорости химического процесса – энергетический барьер.
- Действие фермента сводится к снижению энергетического барьера за счет образования фермент-субстратного комплекса.
- При образовании такого комплекса на активных центрах фермента может:
 - растянуться и ослабиться химическая связь между атомами субстрата;
 - возникнуть такая пространственная конфигурация субстрата, которая облегчит переход к новому веществу;
 - произойти сближения реагирующих молекул субстрата и принятие ими нужной ориентации.

- Оксигеназа (монооксигеназа) – это фермент, катализирующий реакцию элементарного кислорода с субстратом:



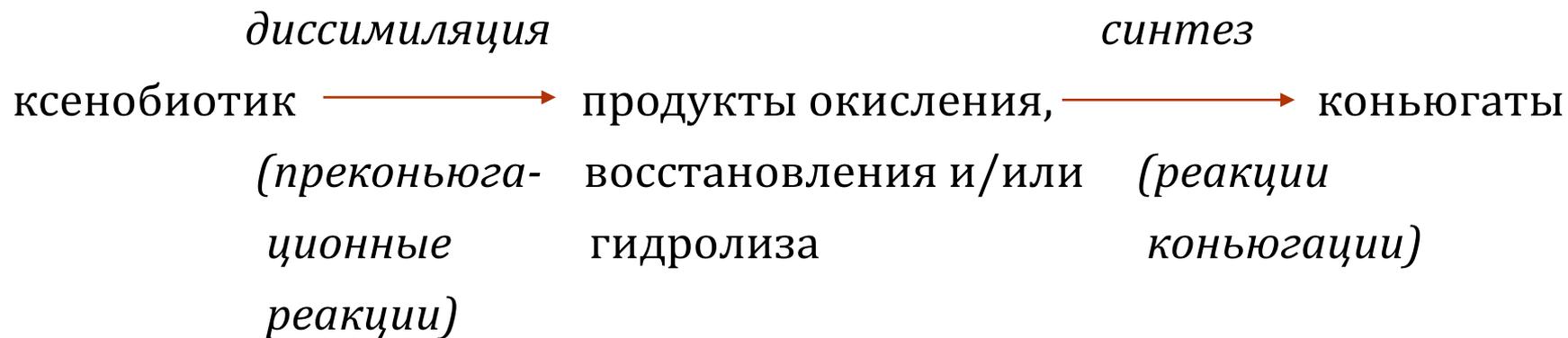
- Процесс восстановления ароматических нитросоединений до соответствующих аминов катализируется нитроредуктазами.
- Сложные чужеродные вещества могут гидролизоваться рядом гидролитических ферментов (гидролаз).
- Реакции конъюгации катализируются трансферазами, переносящими заместитель в другое соединение.

Основные реакции метаболизма чужеродных соединений

Основные тенденции метаболических процессов в организмах животных:

- снижение сложности молекулы;
- введение в молекулу при необходимости полярных заместителей;
- повышение растворимости вещества и/или его метаболита в воде с последующей секрецией.

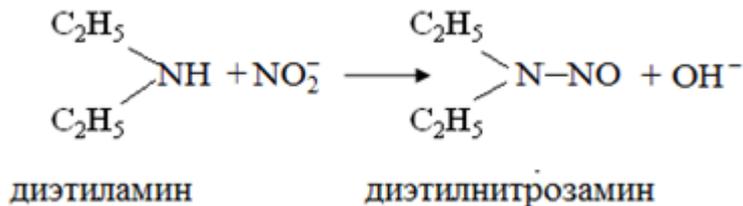
Общая картина превращения ксенобиотиков



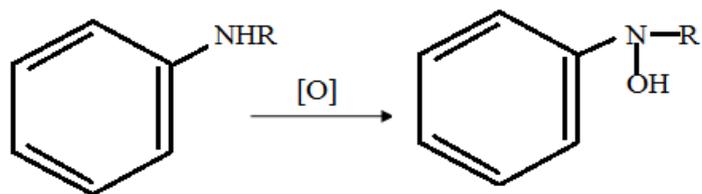
- Реакции, участвующие в биотрансформации чужеродных веществ разделяют на 4 класса:
 - реакции окисления,
 - реакции восстановления,
 - реакции гидролиза,
 - реакции конъюгации,
 - дегалогенирование.

Реакции окисления

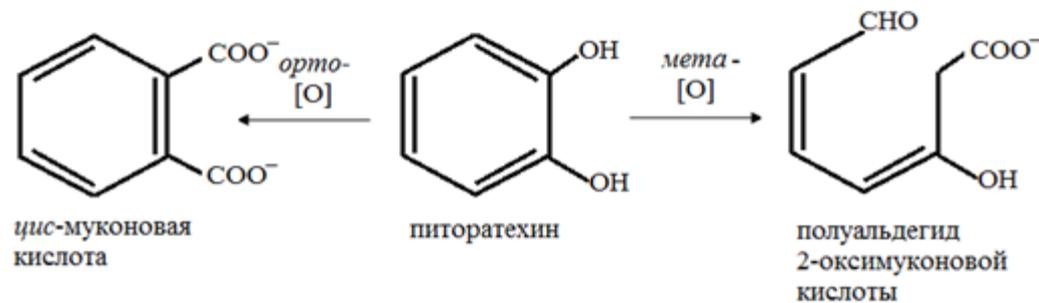
- 1) окисление спиртов и альдегидов;
- 2) окисление аминов;



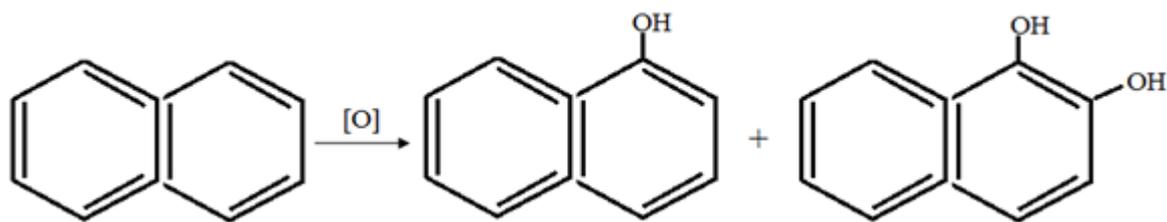
- 3) окисление ароматических аминов;



- 4) окисление ароматических алкилзамещенных соединений;



- 5) гидрокселирование кольцевых систем;



Реакции восстановления

- 1) восстановление альдегидов и кетонов в спирты;
- 2) восстановление нитро- и азогрупп (возможно образование продуктов, содержащих нитрозогруппы R-N=O);

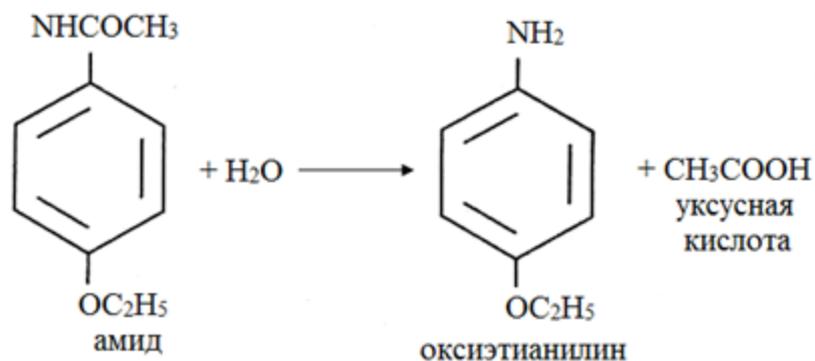


- 3) восстановление дисульфидов (R-S-S-R_1).

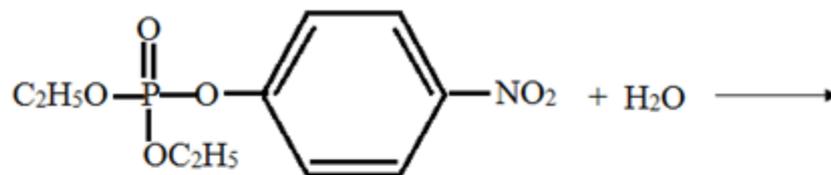
- 4) восстановление двойных связей;
- 5) дегидроксилирование;
- 6) восстановление ароматических циклов;
анаэробными микроорганизмами.

Реакции гидролиза

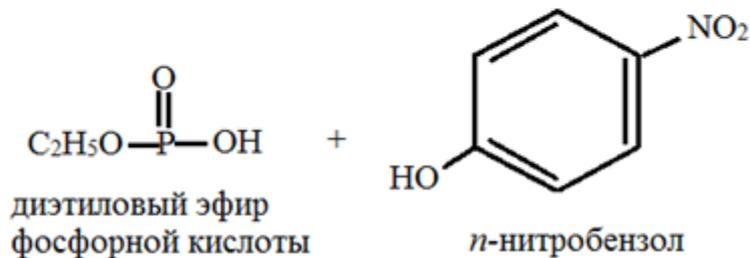
- 1) гидролиз эфиров карбоновых кислот;
- 2) гидролиз амидов, гидразидов и нитрилов;



- 3) гидролиз фосфорорганических веществ.



эфир фосфорной кислоты



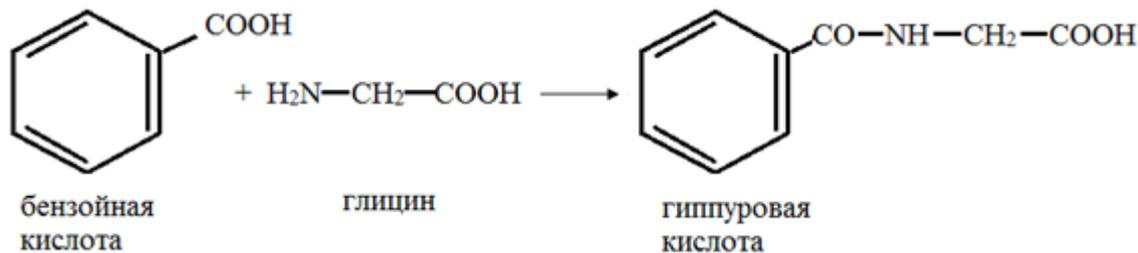
диэтиловый эфир
фосфорной кислоты

p-нитробензол

Реакции конъюгации



- 1) ацетат;
- 2) глицин;



- 3) глутатион;

- 4) орнитин и аргинин;
- 5) глутамин;
- 6) рибоза и глюкоза;
- 7) глюкуроновая кислота;
- 8) лигнин;
- 9) сульфатная конъюгация (сульфатирование) .

Дегалогенирование

- 1) гидролитическое дегалогенирование;
- 2) восстановительное дегалогенирование;
- 3) окислительное дегалогенирование. Реакции этого типа подразделяются на:
 - дегидрогалогенирование;
 - окислительное дегалогенирование с образованием двойной связи;
 - гидроксילирование с участием молекулярного кислорода.

Факторы, влияющие на метаболизм ТОКСИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ:

- генетические – внутри- и межвидовые различия;
- физиологические – возраст, пол, питание, заболевания и т. д.
- факторы окружающей среды – стресс из-за неблагоприятных условий, облучение ионизирующей радиацией, наличие других токсикантов и т. д.
- природа (структура) вещества.

Особенности метаболизма ксенобиотиков у различных организмов

Микроорганизмы

- Между микроорганизмами, обитающими во внешней среде и живущими внутри организма, существуют значительные различия в метаболизме чужеродных соединений.
- Микроорганизмы внешней среды способны к более глубокой деградации ксенобиотиков (разрыву ароматических ядер и гетероциклических колец).
- Продукты расщепления служат для микроорганизмов единственным источником углерода.

- Метаболизм – превращение соединения до конечного продукта реакции, который не участвует в трансформации.
- Кометаболизм – частичное или полное разложение токсикантов микроорганизмами, растущими за счет других органических веществ.

Растения

- Растения, в отличие от животных, не имеют органов или тканей, ответственных за их метаболизм чужеродных соединений.
- Ферменты, катализирующие превращение веществ, содержатся в различных частях растения.
- Так как один и тот же организм имеет участки различного возраста, то их активность неодинакова.

Избирательная токсичность

- Избирательность вещества – это его способность воздействовать на клетки, ткани, организмы только одного определенного типа и не влиять на другие, даже находящиеся в контакте с первыми.

- Существует три основных фактора (механизма) определяющие избирательность действия вещества:
- 1) различия в распределении (соединение может избирательно накапливаться в различных клетках, органах и т. д.);
- 2) биохимические факторы (соединение может вмешиваться в биохимические процессы, происходящие в живых организмах);
- 3) цитологические факторы (соединение может взаимодействовать с структурами, существующими только в определенных видах клеток и организмах).

Биохимические различия качественного характера

- ингибиторы начальных стадий синтеза ДНК;
- взаимодействующие с ДНК (ингибиторы, останавливающие ее репликацию и транскрипцию);
- разрушающие ДНК;
- ингибиторы синтеза РНК, белков, ферментов,
- ингибиторы метаболизма азота, фосфора, углеводов, липидов, цикла трикарбоновых кислот, транспорта электронов и т. д.

- Существует три основных фактора (механизма) определяющие избирательность действия вещества:
- 1) различия в распределении (соединение может избирательно накапливаться в различных клетках, органах и т. д.);
- 2) биохимические факторы (соединение может вмешиваться в биохимические процессы, происходящие в живых организмах);
- 3) цитологические факторы (соединение может взаимодействовать с структурами, существующими только в определенных видах клеток и организмах).