

Лекція на тему:

**Метаболізм ксенобіотиків**



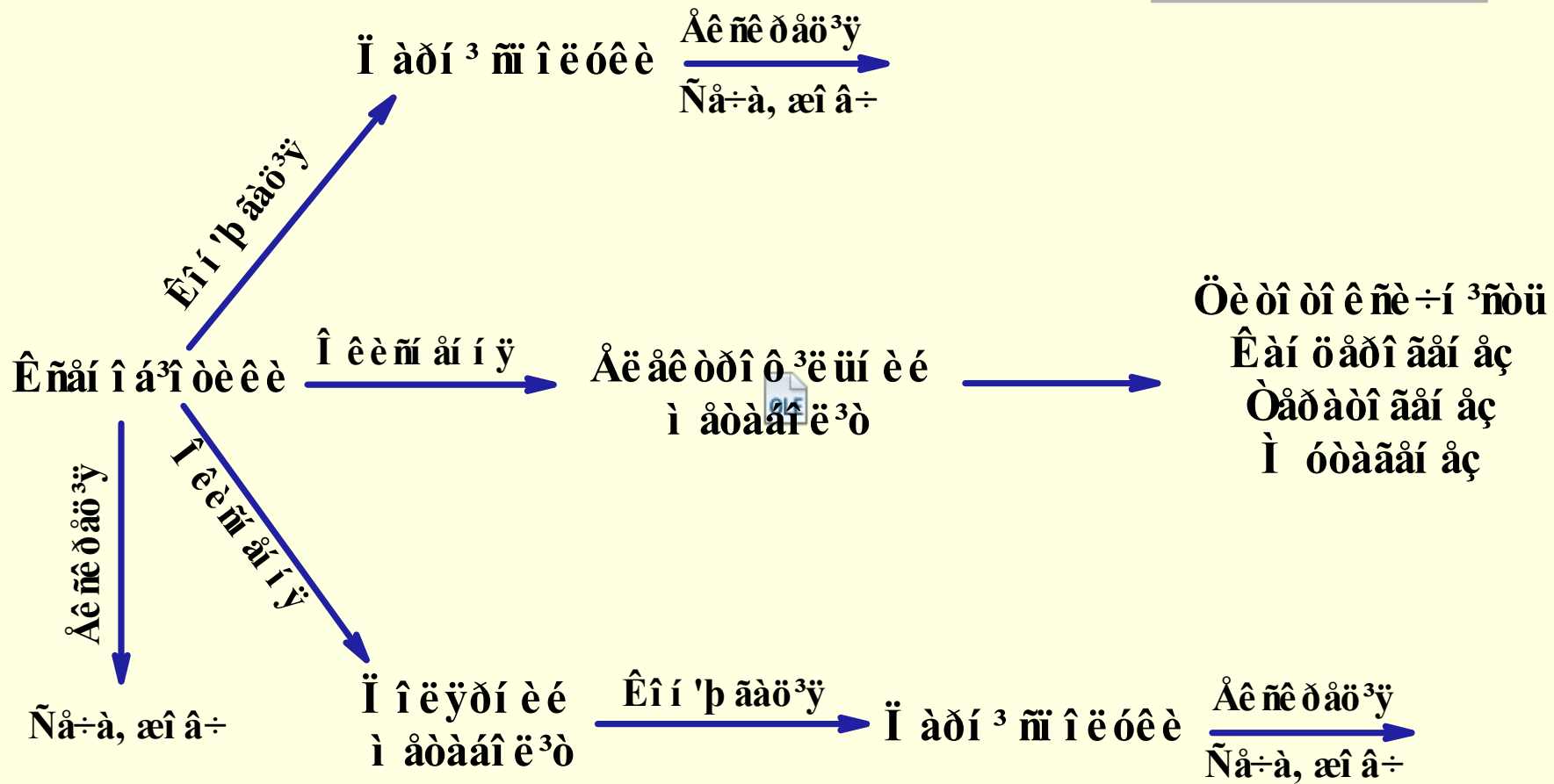
***Ксенобіотики*** - це речовини, що надходять в організм з навколишнього середовища, не використовуються організмом в якості джерела енергії, пластичного матеріалу й каталізаторів

### **Класифікація ксенобіотиків**

- ➔ **Продукти промисловості, сільського господарства, транспорту**
- ➔ **Побутова хімія (миючі засоби, інсектициди, парфюмерія)**
- ➔ **Лікарські засоби**



# Схема елімінації ксенобіотиків з організму



# Шляхи елімінації ксенобіотиків з організму

---




**1. Екскреція** - виведення ксенобіотиків з організму з сечею чи жовчю (фекаліями)

**З сечею** виводяться переважно *водорозчинні речовини з низькою молекулярною масою,*

**З жовчю** виводяться *гідрофобні речовини, маса яких перевищує 500 дальтон.*

**2. Біотрансформація (метаболізм)** - хімічне перетворення молекул ксенобіотиків на водорозчинні метаболіти, які виводяться шляхом екскреції

# Фази біотрансформації ксенобіотиків

-  **Перша фаза – модифікація** (в реакціях окиснення та відновлення відбувається створення або вивільнення функціональних груп у ксенобіотиків)
-  **Друга фаза - кон'югація** – приєднання до проміжних метаболітів певних ендогенних молекул
-  **Третя фаза** – елімінація ксенобіотиків чи їх метаболітів з клітини

**!!! Біологічний сенс явища біотрансформації** – це переведення речовин в форму, зручну для екскреції, та вкорочення терміну їх дії на організм

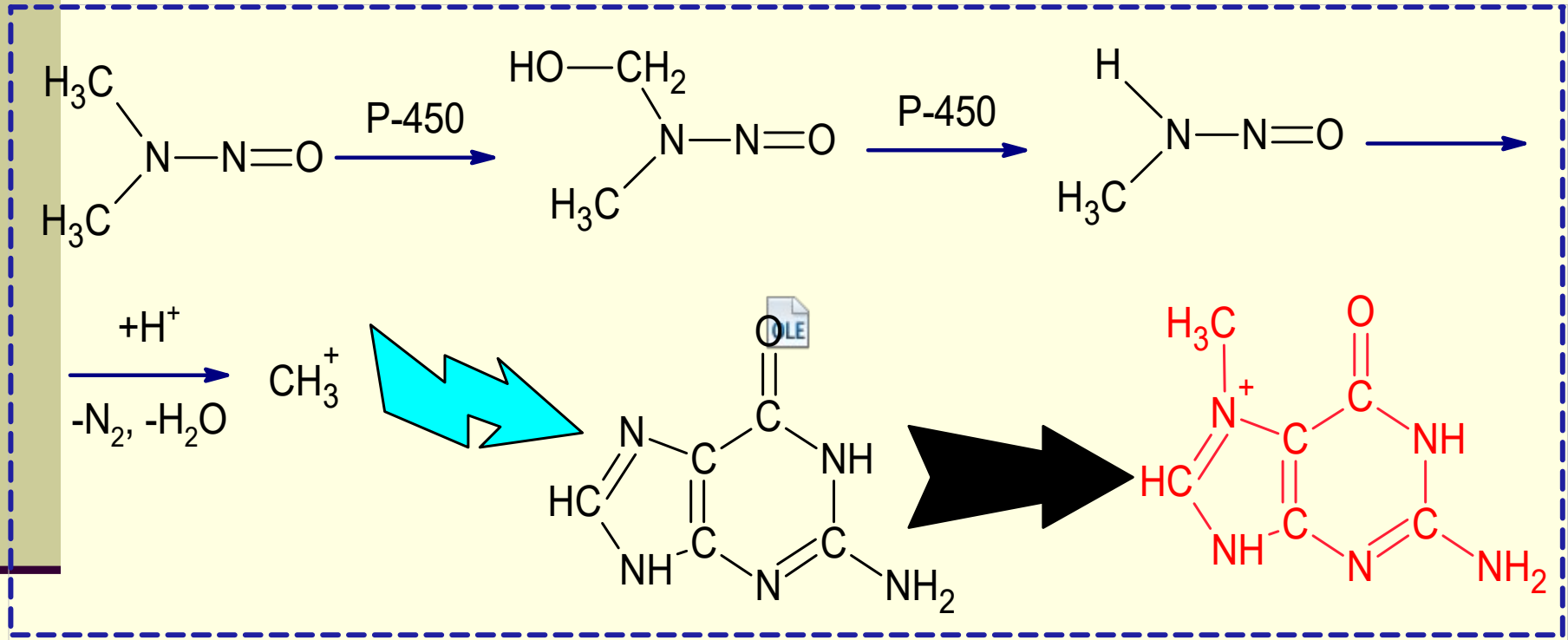
# Наслідки біотрансформації ксенобіотиків

- ☺ **Детоксикація (інактивація) - токсичність продуктів метаболізму нижча ніж у ксенобіотика**
- ☹ **Метаболічна активація (токсифікація) - токсичність продуктів метаболізму (реактивні метаболіти) більша ніж у ксенобіотика**

## *Характеристика реактивних метаболітів*

- Збіднені на електрони (електрофіли)
- Реагують з нуклеофільними молекулами (білками та нуклеїновими кислотами), що веде до їх окиснення або модифікації
- Викликають токсичні ураження клітин

# Метаболічна активація нітрозодиметиламіну



# I фаза метаболізму ксенобіотиків (хімічна модифікація)

---

- ➔ Відбувається переважно в ендоплазматичному ретикулумі (ЕПР) печінки, легень, слизової оболонки тонкої кишки
- ➔ Основними є реакції окиснення та відновлення, які здійснюються **мікросомальною монооксигеназною системою** за участі цитохрому P450

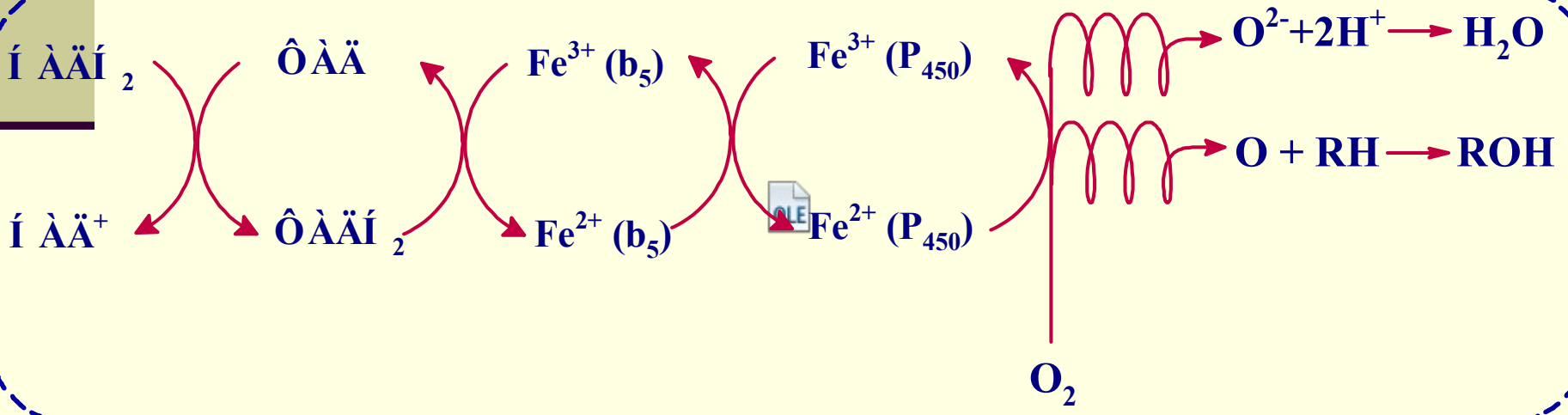
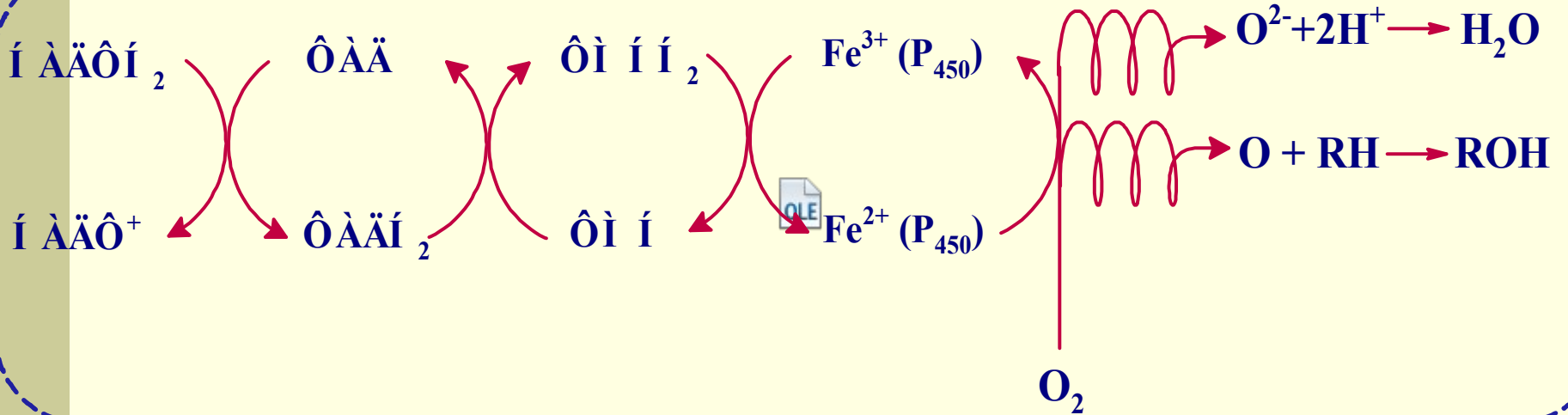
**!!! Мікросоми** - це тільця, які утворюються з мембран ендоплазматичного ретикулуму в процесі гомогенізації тканин



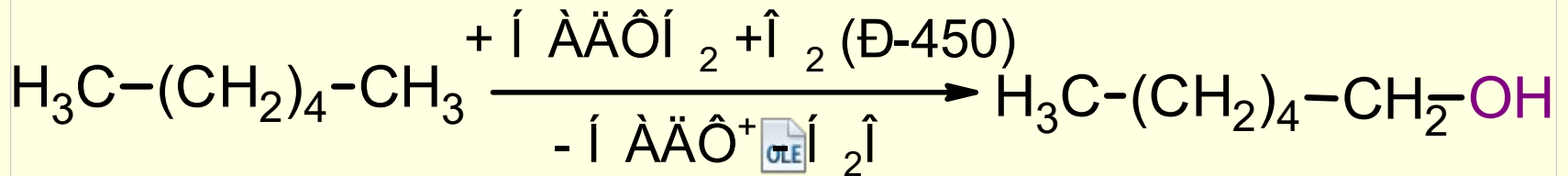
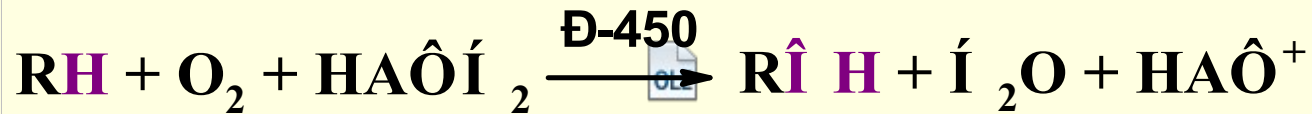
# Цитохром Р-450

- ➔ Належить до гемопротейнів
- ➔ Налічується більше 300 сімейств та підсімейств, які відрізняються за будовою апоферменту
- ➔ Субстратами цитохромів Р450 є не лише ксенобіотики, але і ендогенні речовини (холестерол, стероїдні гормони, жовчні кислоти, вітамін Д, жиророзчинні вітаміни та ін.)
- ➔ Назву отримав тому, що є пігментом (Р), а його комплекс з СО поглинає світло при  $\lambda$  хвилі **450 нм**
- ➔ Біологічна роль: є монооксигеназою (передає електрони на молекулу кисню і забезпечує введення одного атома кисню в молекулу субстрата)

# Організація мітросомальних електротранспортних ланцюгів

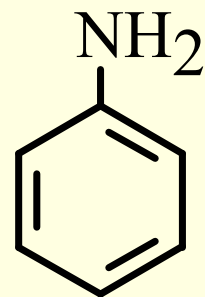


# Реакції гідроксилювання за участі цитохрому Р-450

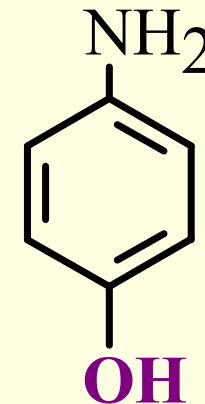
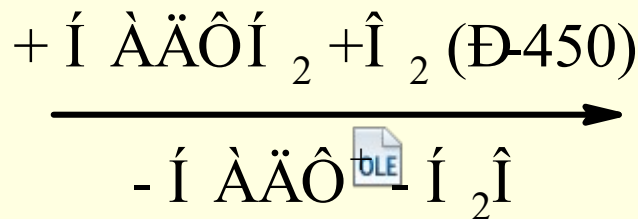


Аналі

Аналі

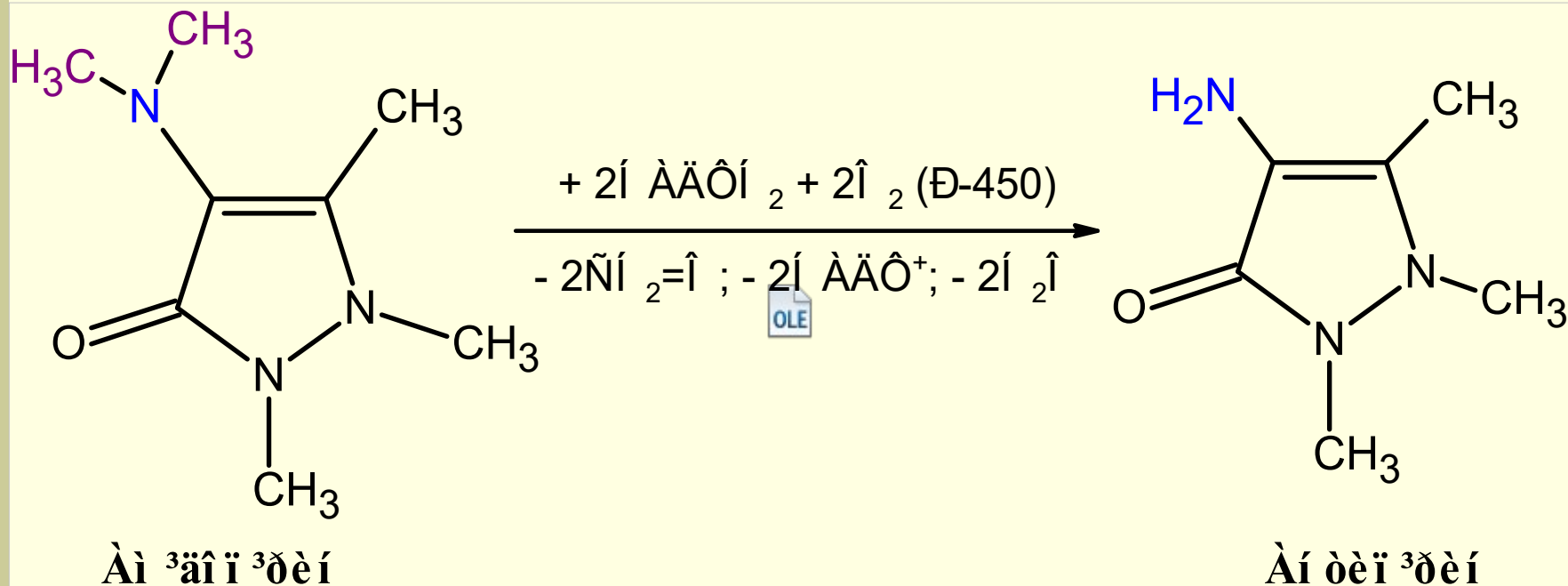


Аналі



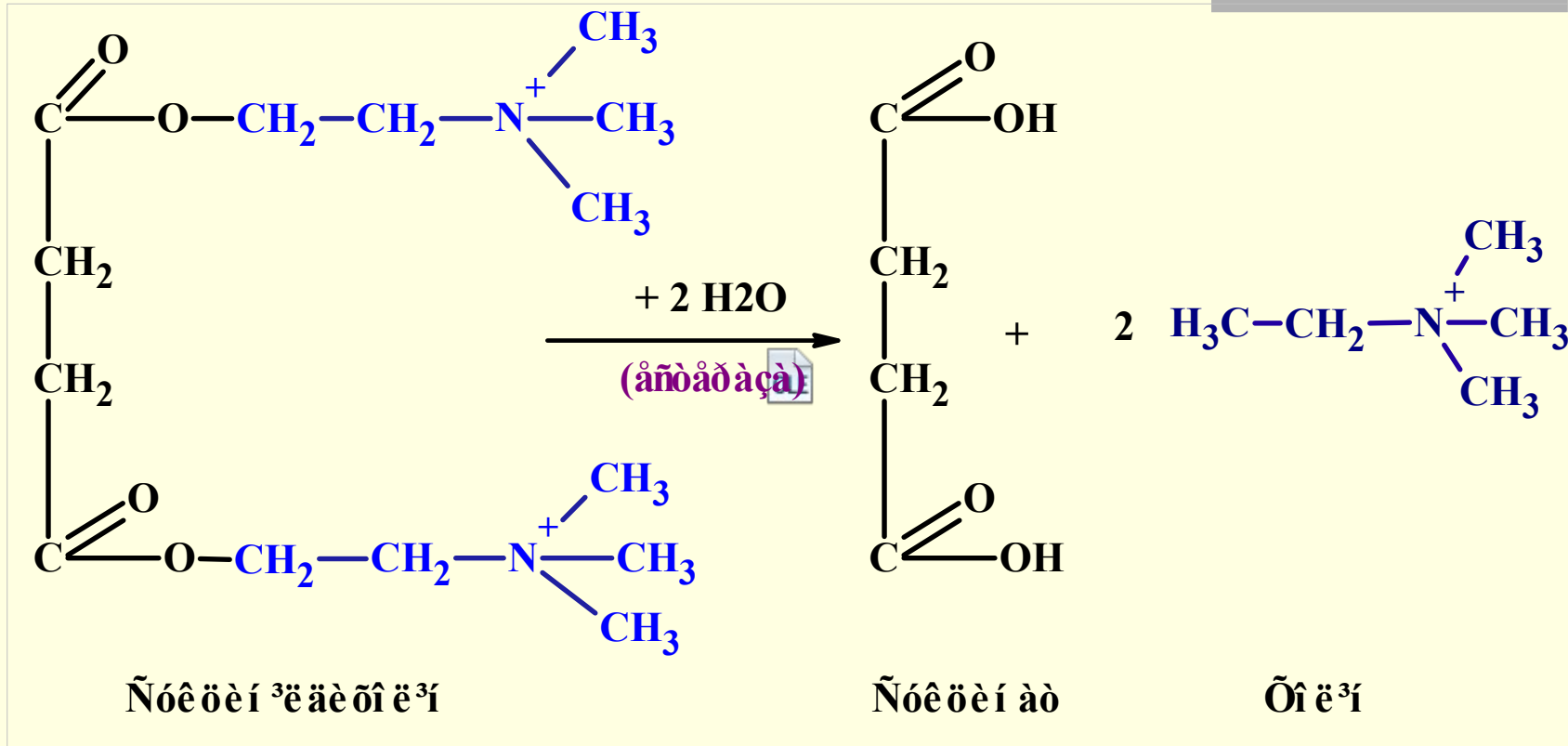
і а-а-аі і і аі і

# Реакція дезалкілювання за участі цитохрому Р-450



!!! Амідопірін використовується у якості тест-препарату: якщо людині ввести амідопірін, а потім визначити, яка частина його перетворилась на 4-аміноантипірін, можна оцінити загальну N-деметилазну активність цитохрому P450

# Реакція I фази, яка йде без участі цитохрому Р-450



!!! Активність естераз у деяких осіб генетично може бути низькою, тому їм не слід застосовувати сукцинілдихолін, який викликає зупинку дихання

# II фаза метаболізму ксенобіотиків (реакції кон'югації)



Всі ферменти II фази належать до класу трансфераз



Функціонують у всіх клітинах



Переважно знаходяться в цитоплазмі клітин, за винятком глюкуронілтрансфераз та ацилтрансфераз, які зосереджені в ЕПР та мітохондріях



Метаболізують лише ті сполуки, які мають функціональні групи.

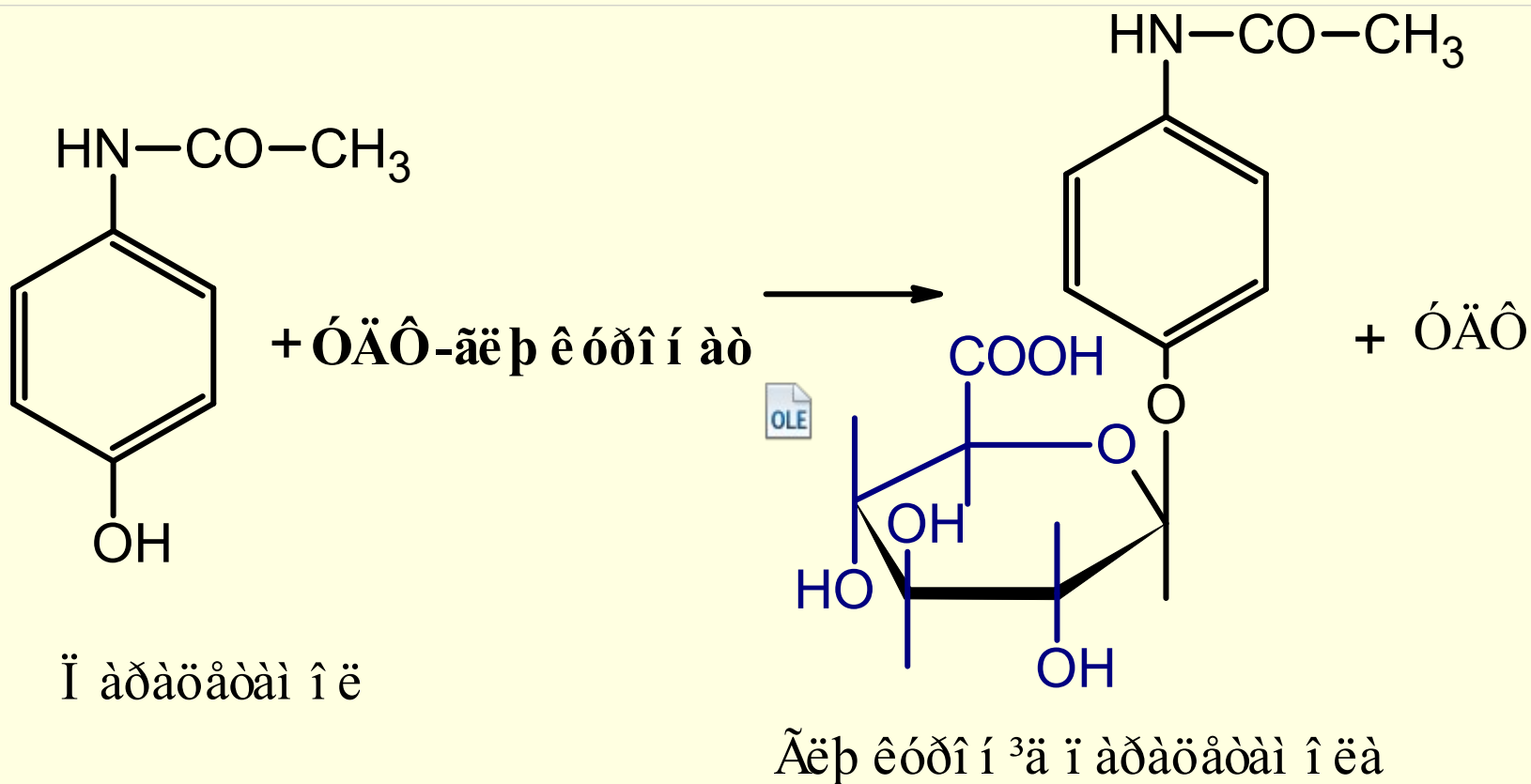


В більшості випадків завершують детоксикацію, але можуть починати її

# Ендогенні молекули, які беруть участь в реакціях кон'югації

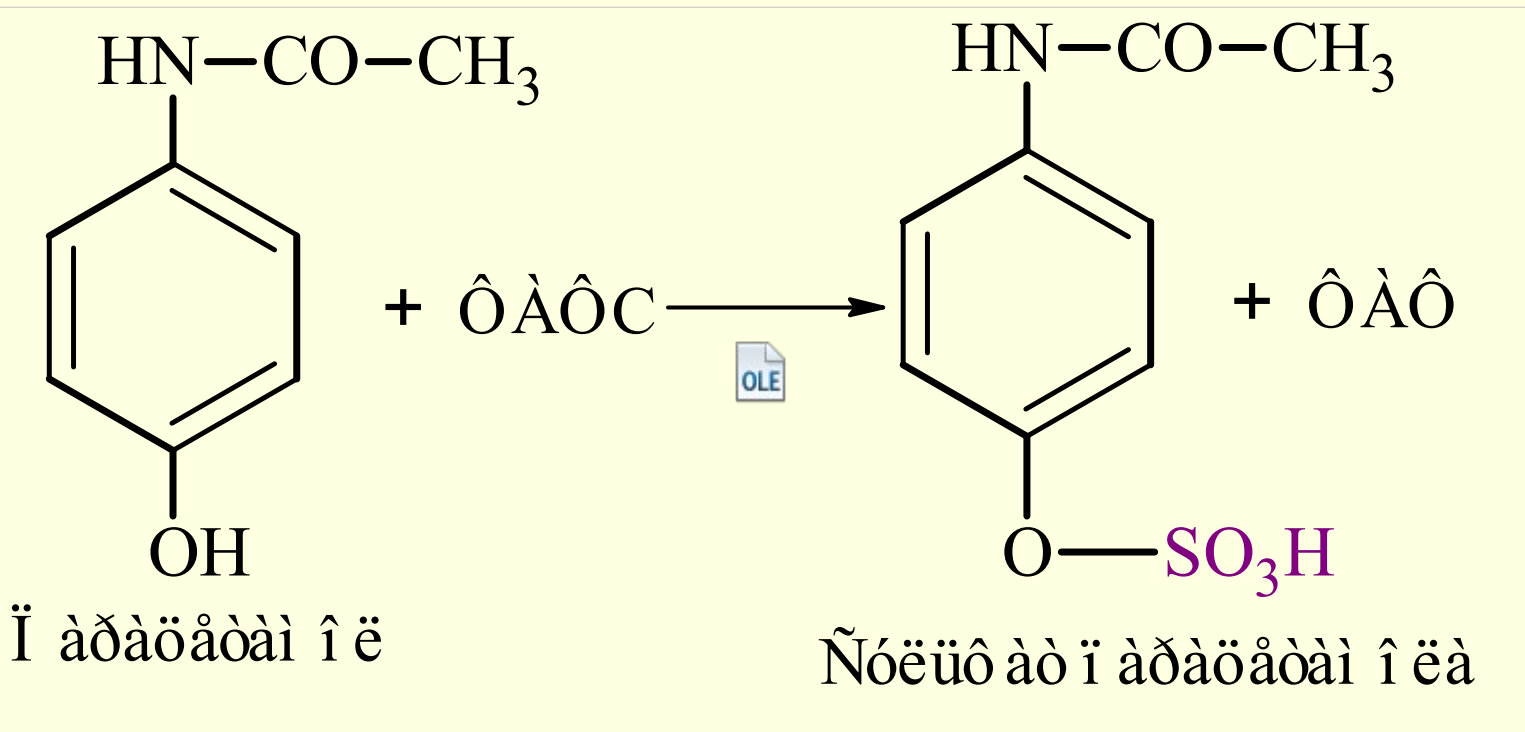
- ➔ Активна форма глюкуронової кислоти (УДФ-глюкуронат)
- ➔ Активна форма сульфатної кислоти (фосфаденозинфосфосульфат - ФАФС)
- ➔ Ацетил-КоА
- ➔ Глутатіон
- ➔ Амінокислоти (гліцин, глутамін, орнітин, таурин)
- ➔ S-аденозилметіонін

# Реакція кон'югації з ГЛУКУРОНОВОЮ КИСЛОТОЮ

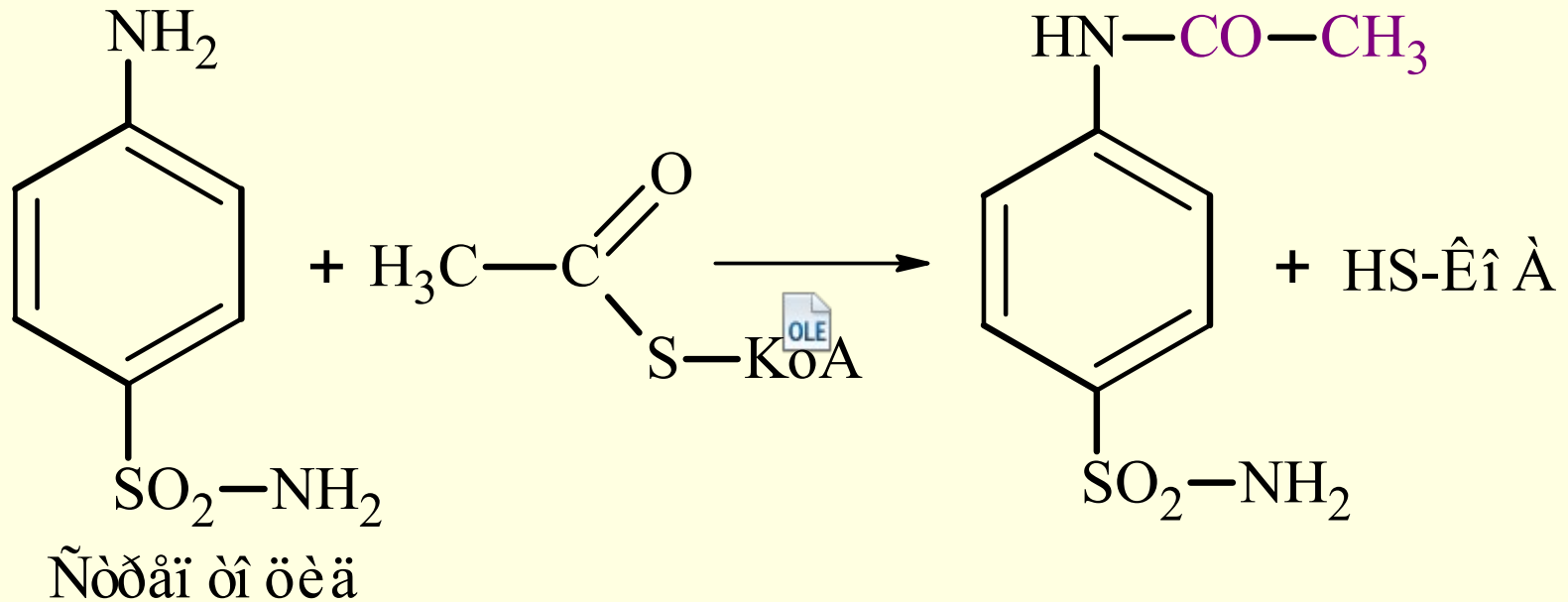




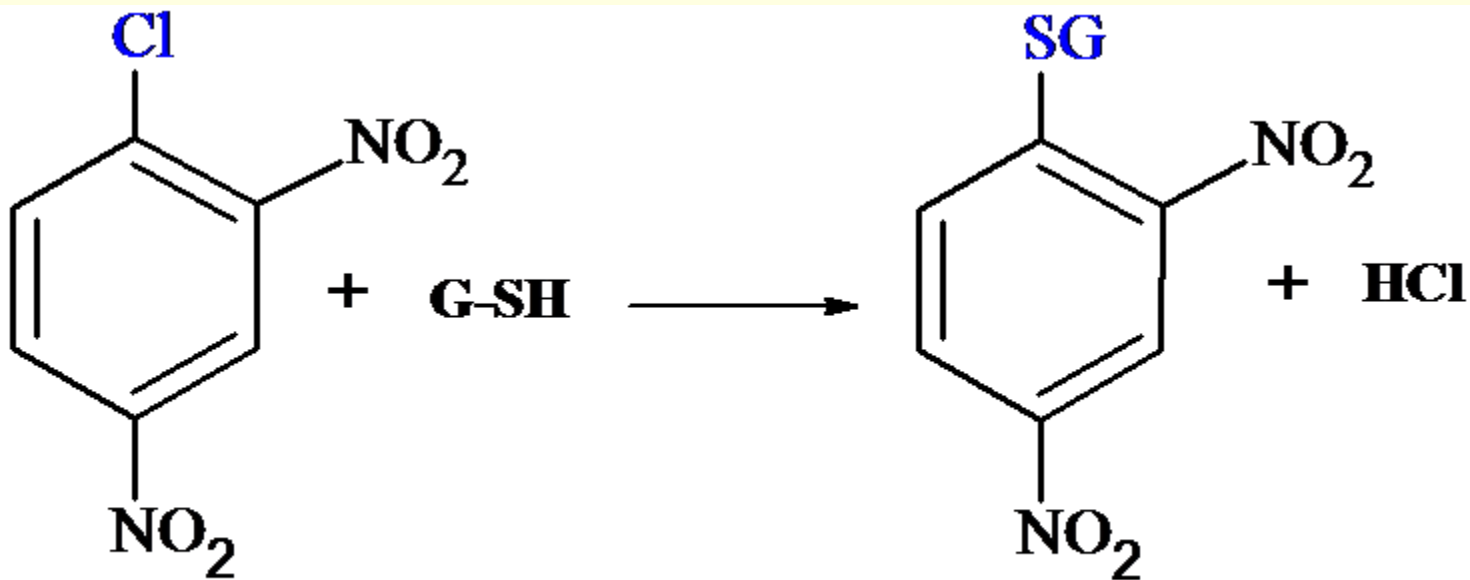
# Реакція кон'югації з ФАФС



# Реакція кон'югації з ацетил-КоА

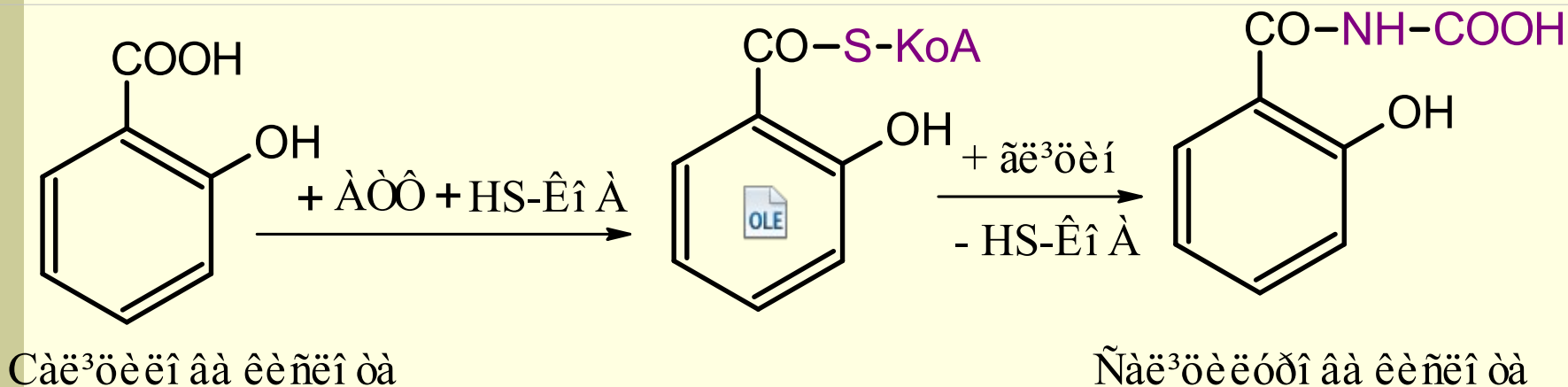


# Реакція кон'югації з глутатіоном

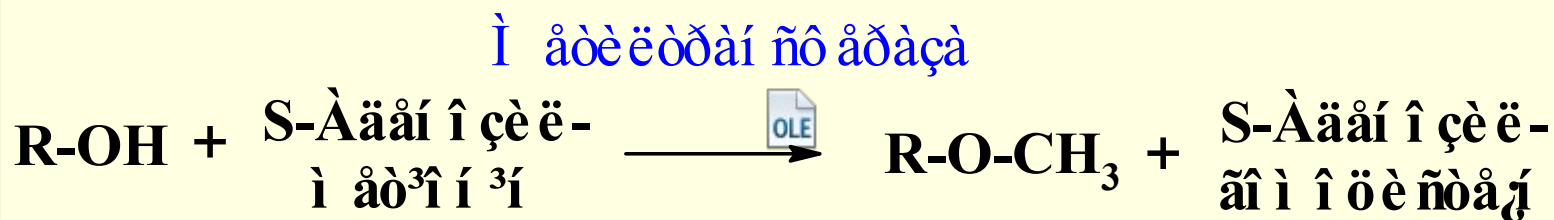


Динітрохлорбензол

# Реакція кон'югації з амінокислотами



# Реакція метилування



# Індукція ферментів метаболізму ксенобіотиків

---

**Індукція ферментів** - це посилення синтезу молекул фермента при надходженні субстратів цього ферменту в організм

**Біологічне значення:** лежить в основі ослаблення дії лікарських засобів при їх тривалому використанні

*!!! Лікарю необхідно враховувати явище індукції при призначенні лікування (наприклад, снодійні препарати вже через лічені дні втрачають здатність викликати сон)*

# Індуктори ферментів метаболізму ксенобіотиків

---

- ☺ барбітурати
- ☺ стероїдні гормони
- ☺ поліциклічні вуглеводні (бензпірен,  
метилхолантрен)
- ☺ етиловий спирт
- ☺ ацетон
- ☺ ТЮТЮНОВИЙ ДИМ

# Інгібітори ферментів метаболізму ксенобіотиків

---

## ⇒ Конкурентні

**Етанол** - інгібітор метаболізму метанолу  
(використовується при отруєнні метанолом);

## ⇒ Неконкурентні

**Дисульфірам (антабус)** - інгібітор альдегід-  
дегідрогенази (лікування алкоголізму)

## ⇒ Інгібітори синтезу кофакторів

**Кобальт** блокує синтез гему (коферменту  
цитохромів)

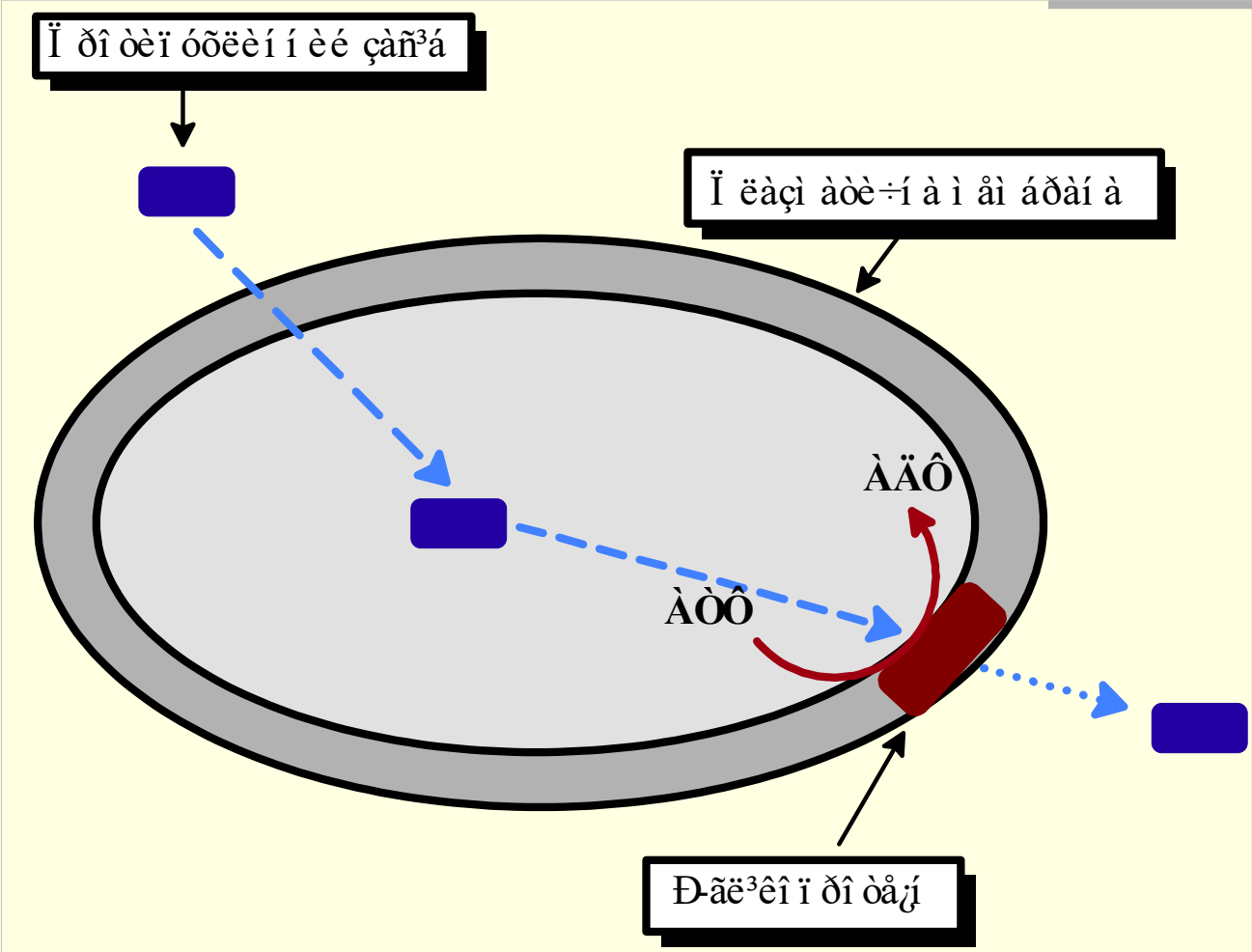
# III фаза метаболізму ксенобіотиків (елімінація)

---

- ➔ Відбувається елімінація ксенобіотиків з клітини за допомогою спеціальних АТФ-залежних транспортних білків
- ➔ Найбільш відомим транспортним білком є Р-глікопротеїн
- ➔ Завдяки функціонуванню транспортних білків зменшується час перебування в клітині **небезпечних** ксенобіотиків та їх метаболітів, але одночасно це ослаблює дію протипухлинних препаратів

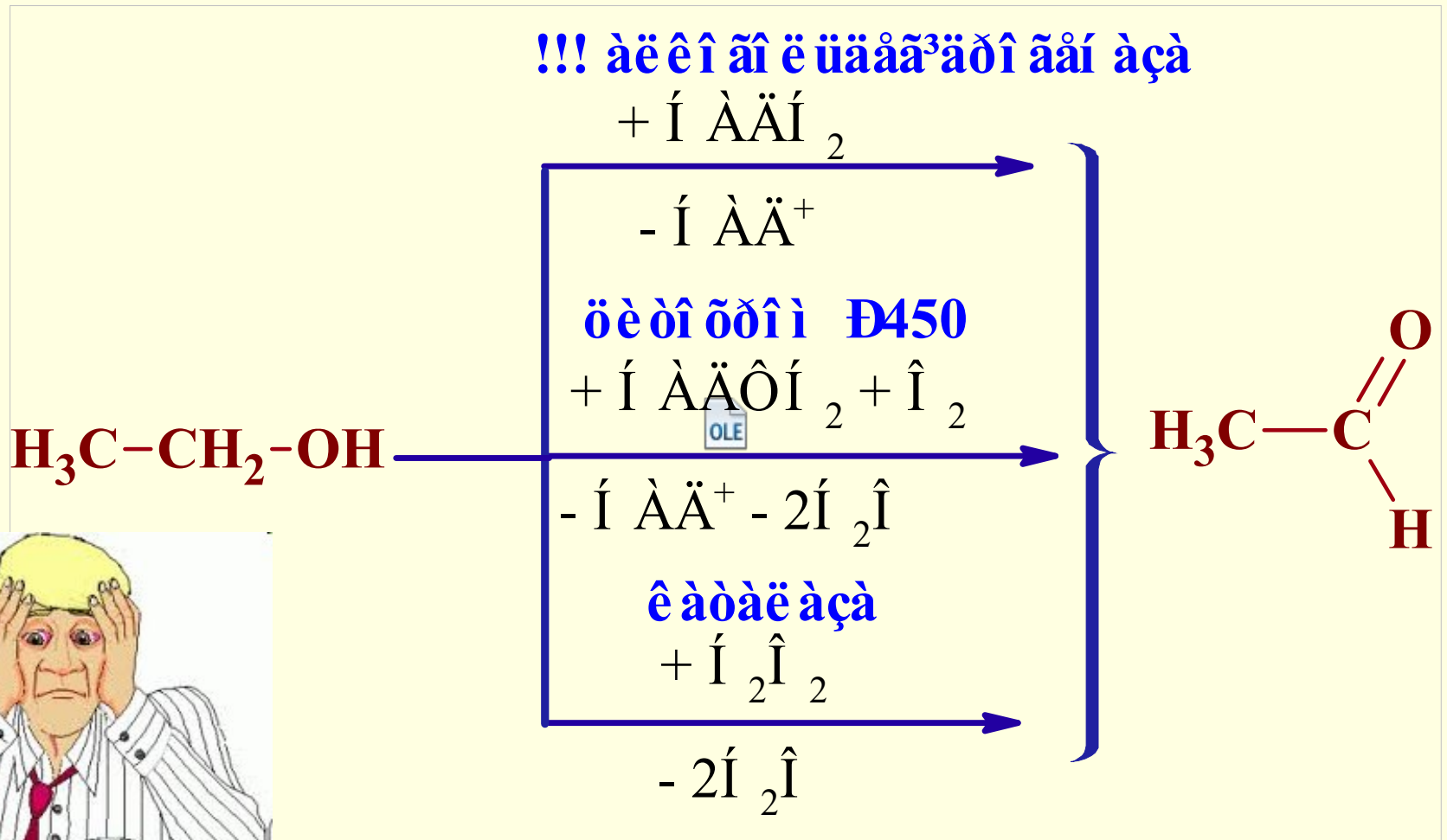


# Функціонування Р-глікопротеїну

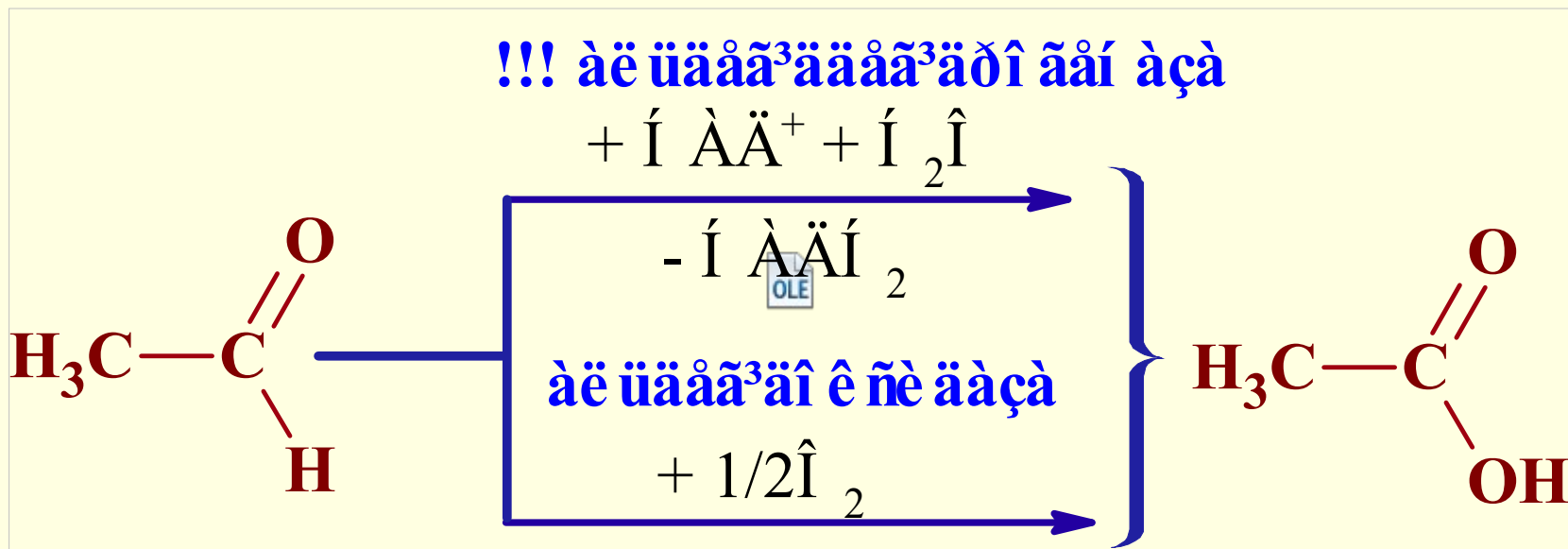


# Метаболізм етанолу

## I. Реакції окиснення етанолу до ацетальдегіду

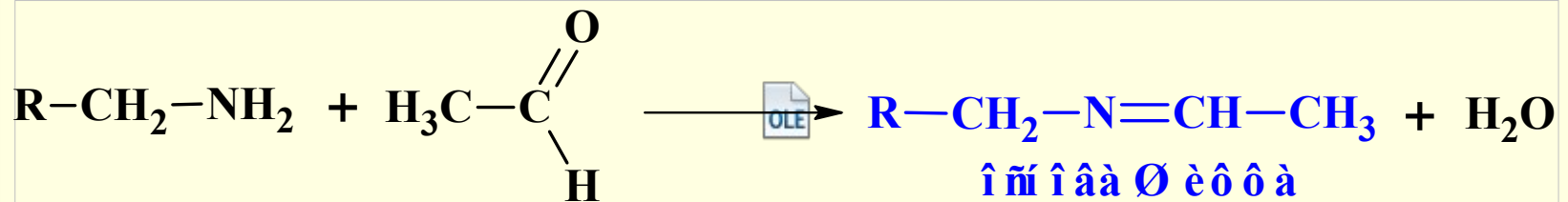


## II. Реакції окиснення ацетальдегіду до ацетату

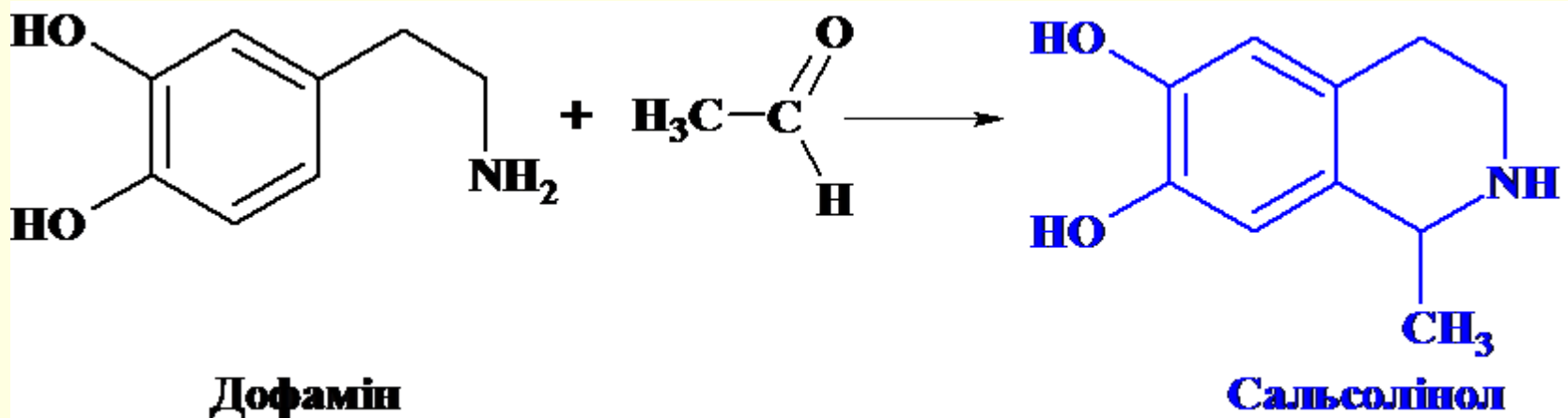


# Біологічна дія ацетальдегіду

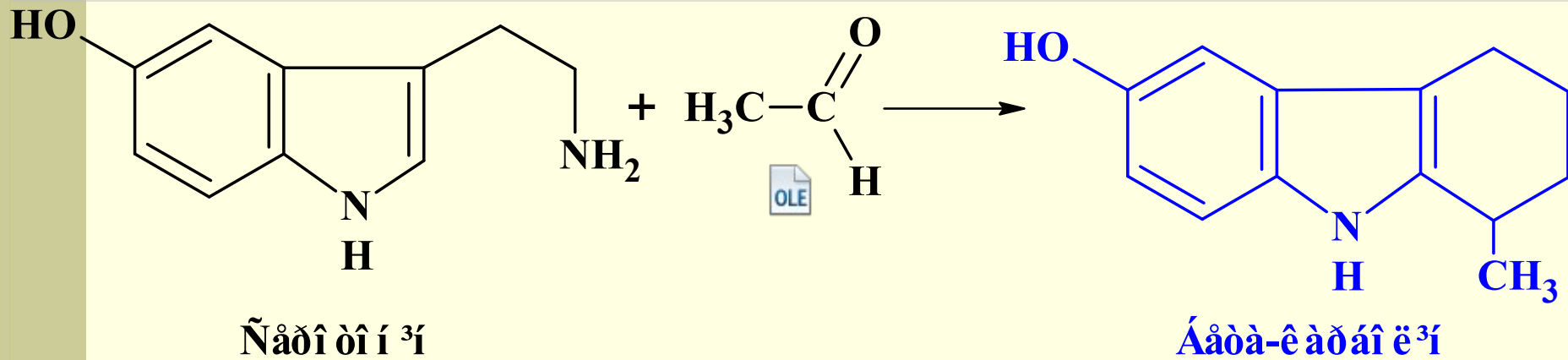
1. Взаємодіє з аміногрупами лізину в білках, що веде до зміни властивості білків та функцію клітин



2. Взаємодіє з дофаміном з утворенням сальсолінолу, який виявляє ейфоризуючу дію та викликає залежність



### 3. Взаємодіє з серотоніном з утворенням $\beta$ -карболіну, який виявляє анксиолітичну та галюциногенну дію



*Дякую за увагу!!!*