

ЛЕКЦИЯ 10. МЕТАБОЛИЗМ ЧУЖЕРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

ЦЕЛЬ ЛЕКЦИИ: изучить метаболизм чужеродных соединений.

ВОПРОСЫ ЛЕКЦИИ:

1. Метаболиты.
2. Физические и химические свойства большинства **метаболитов**.
3. Механизм детоксикации ксенобиотиков - две фазы.
4. Факторы, влияющие на метаболизм чужеродных соединений.

СОДЕРЖАНИЕ ЛЕКЦИИ

ВОПРОС 1. МЕТАБОЛИТЫ.

Вещества, поступившие в **организм** с пищей, а также лекарственные и другие соединения под влиянием **ферментов** подвергаются различным превращениям. Процесс превращения поступивших в **организм веществ** называется **метаболизмом**, или биотрансформацией, а **вещества**, образующиеся при этих превращениях, называются **метаболитами**.

Белки, жиры, углеводы, гормоны, витамины и некоторые другие **вещества**, поступившие в **организм**, являются свойственными **организму**. Они служат источником энергии или являются структурными элементами для создания **клеток, тканей** и т.д. Свойственные **организму вещества** подвергаются **метаболизму** с помощью специфических ферментных систем, обеспечивающих жизнь **тканей** и деятельность **организма**.

Кроме свойственных **организму веществ** в него могут поступать лекарственные препараты, пищевые **добавки**, химические средства защиты растений, предметы **бытовой химии** и многие другие **вещества**, которые не свойственны **организму**. Они не обеспечивают энергией все нуждающиеся в ней формы жизнедеятельности и не превращаются в компоненты **клеток** и **тканей**. В определенных условиях эти **вещества** могут нарушать нормальные процессы **метаболизма белков, жиров** и других свойственных **организму соединений**, вызывать **отравления** и даже смерть. Такие **вещества** называются **чужеродными, или ксенобиотиками**. Ниже остановимся только на описании **метаболизма чужеродных соединений**.

ВОПРОС 2. ФИЗИЧЕСКИЕ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БОЛЬШИНСТВА МЕТАБОЛИТОВ

Физические и химические свойства большинства **метаболитов** отличаются от свойств чужеродных соединений, из которых они образовались. Поэтому методы выделения чужеродных соединений из биологического материала, применяемые в химико-токсикологическом анализе, во многих случаях не пригодны для выделения **метаболитов**. Не располагая соответствующими методами выделения **метаболитов** из биологического материала в ходе анализа объектов биологического происхождения на наличие ядов, химики-токсикологи частично или полностью могут потерять **метаболиты**.

Из-за частичной или полной потери **метаболитов** в ходе химико-токсикологического анализа заключение химиков-экспертов о наличии и количестве яда в соответствующих органах или биологических **жидкостях** не могут отражать истинного содержания искомого **вещества**, поступившего в исследуемые объекты.

Для более полного представления о количестве яда, вызвавшего **отравление**, при химико-токсикологическом анализе необходимо производить **идентификацию** и количественное определение не только ядовитого **вещества**, но и его **метаболитов**. Однако методы обнаружения и количественного определения многих **метаболитов** еще не разработаны или разработаны недостаточно.

ВОПРОС 3. МЕХАНИЗМ ДЕТОКСИКАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ - ДВЕ ФАЗЫ

Изучение метаболизма чужеродных соединений, превращений, которые они претерпевают, попадая в организм человека, важны, в первую очередь, с точки зрения выяснения химических и биохимических механизмов детоксикации, а также с точки зрения оценки возможностей защитной системы организма по детоксикации чужеродных веществ.

Метаболизм чужеродных соединений в организме будет зависеть от множества различных факторов. Путь ксенобиотика, его воздействие и ответную реакцию организма можно представить в виде схемы (рис. 1).

ВОПРОС 4. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ ЧУЖЕРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ.

Чужеродные соединения обычно метаболизируются различными путями, образуя множество метаболитов. Скорость и направление этих реакций зависят от многих факторов, результатом действия которых могут быть изменения в картине метаболизма и, как следствие, возникают различия в токсичности.

Эти факторы по своему происхождению можно разделить на:

а) генетические (генетически обусловленные дефекты ферментов, участвующие в метаболизме чужеродных соединений);

б) физиологические (возраст, пол, состояние питания, наличие различных заболеваний);

в) факторы окружающей среды (облучение ионизирующей радиацией, стресс из-за неблагоприятных условий, наличие других ксенобиотиков).

Очень важно для процессов детоксикации, чтобы обе фазы детоксикации функционировали согласованно, с некоторым доминированием реакций конъюгации, особенно, если на первой стадии в результате метаболических превращений из первоначальных ксенобиотиков образуются вещества с выраженной токсичностью.

Принципиально важное значение для нормального функционирования обеих фаз детоксикации имеет и соответствующий уровень эффективности антиоксидантной системы клетки, что определяется активностью антиоксидантных ферментов и уровнем низкомолекулярных антиоксидантов: токоферолов, биофлавоноидов, витамина С и других; поскольку хорошо известно, что функционирование системы цитохрома Р-450 связано с образованием активных форм кислорода: оксидрадикала,

H_2O_2 , которые вызывают деструкцию мембран, в том числе мембран эндоплазматического ретикулума, и, тем самым, способны подавлять активность цитохром Р-450-зависимых ферментов и частично ферментов конъюгации, которые встроены в мембраны и активность которых связана с мембранным окружением.

Таким образом, антиоксидантная система функционирует как еще одна важная система детоксикации, обеспечивающая защиту организма от агрессивных органических свободных радикалов, перекисных производных, которые так же являются опасными факторами онкогенности, как и рассматриваемые экзогенные токсиканты.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА:

1. Основная литература: 1.
2. Дополнительная литература: 2,3. Интернет-ресурсы - по рекомендованному списку.