

Биотрансформация ксенобиотиков (ядов) в организме

ФАЗЫ ДЕТОКСИКАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ (ЯДОВ) В ОРГАНИЗМЕ

1. Биотрансформация ксенобиотиков (ядов) с помощью микросомальных монооксигеназ (образование соединений, содержащих реактивные группы OH, NH₂, COOH, SH).
2. Реакции конъюгации – глюкуронидная, глутатионовая, сульфатная, с аминокислотами, метилирование, ацетилирование.
3. Система антиоксидантной защиты.

Окислительно-восстановительный цикл трансформации ксенобиотиков, сопровождающийся активацией свободно-радикальных процессов в клетке



O_2^* - супероксидный анион; OH^* - гидроксильный радикал

ЭФФЕКТЫ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ

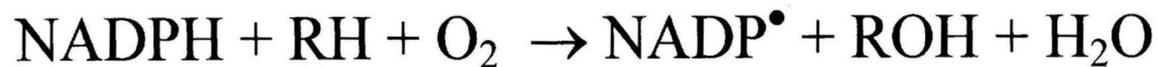
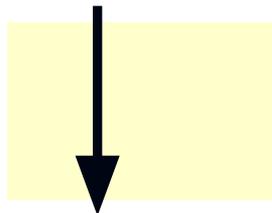
- Связывание с белками
- Связывание с ДНК и РНК
- Окисление SH-групп
- Истощение коэнзимов
- Перекисное окисление липидов (ПОЛ)

Микросомальное окисление ксенобиотиков (ядов)

Система микросомальных монооксигеназ

Цитохромы P-450, P-448 ...

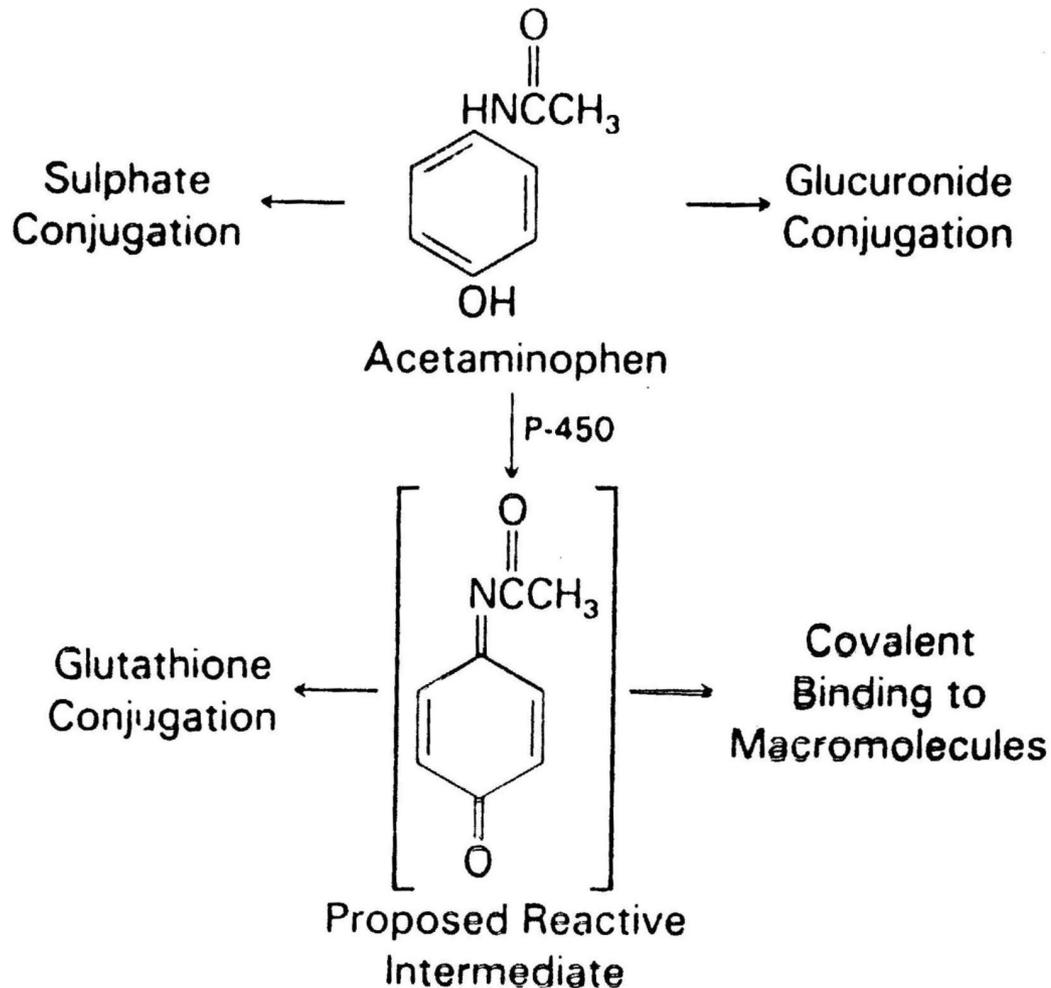
NADPH-цитохром P-450 редуктаза



Свойства ферментов группы цитохром P450

- Низкая субстратная специфичность
- Способность к индукции под действием субстрата
- Липофильность молекулы фермента, ее погруженность в липидный слой мембраны
- Активированные метаболиты часто обладают более высокой биологической активностью
- При активации молекулы O_2 могут высвобождаться свободные радикалы

Метаболизм парацетамола (ацетаминофена)



Прогноз комбинированного действия ксенобиотиков (ядов)

Индукторы микросомальных монооксигеназ



ослабление токсичности



усиление токсичности

Ингибиторы микросомальных монооксигеназ

Индукторы микросомальных монооксигеназ



усиление токсичности



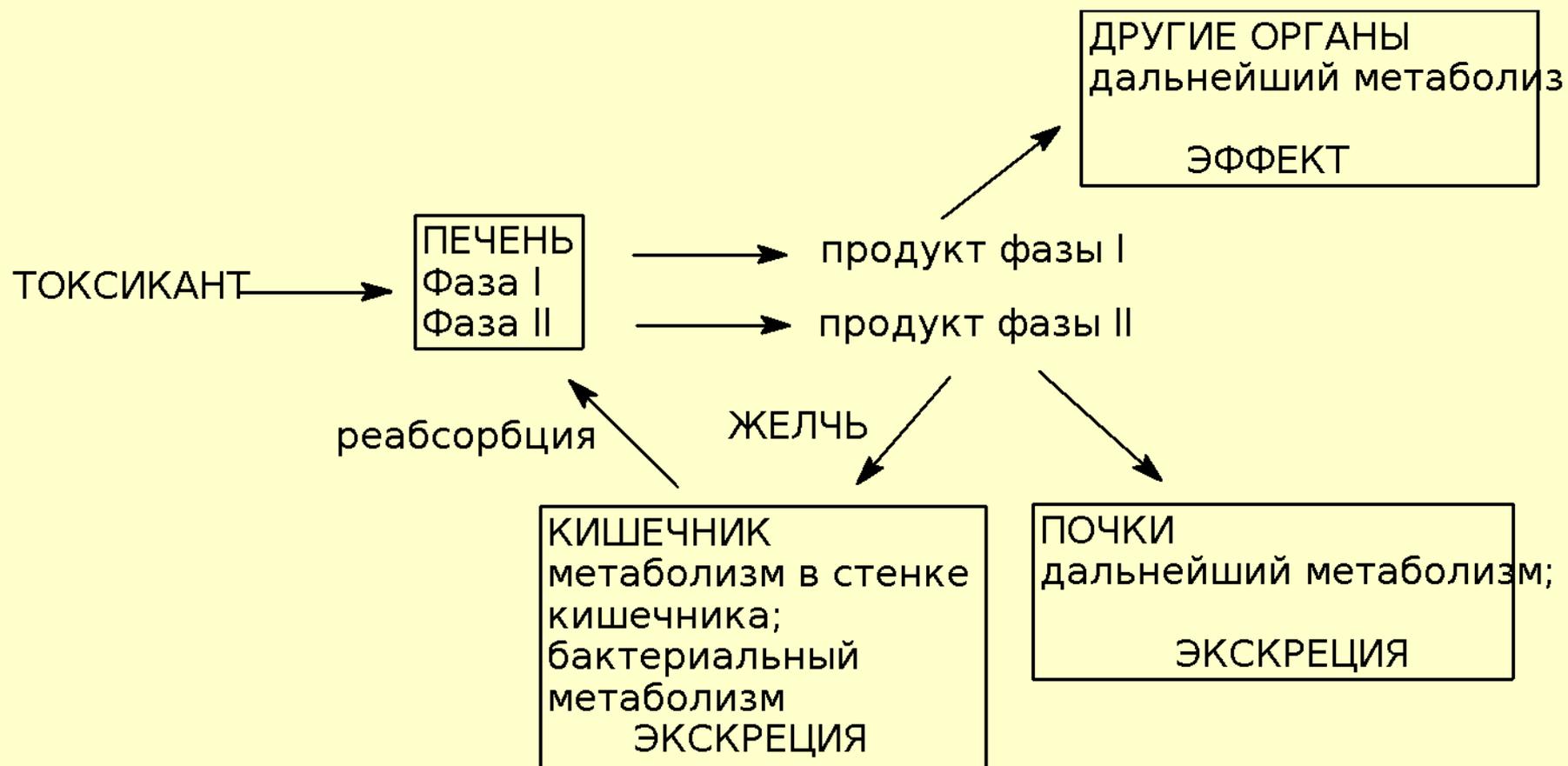
ослабление токсичности

Ингибиторы микросомальных монооксигеназ

Внутриклеточная локализация систем конъюгации

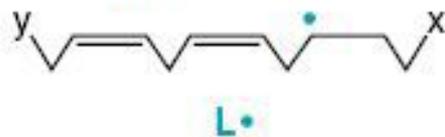
Тип конъюгации	Локализация
Глюкуронидная	Эндоплазматическая сеть (ЭПР)
Сульфатная	Цитозоль
Глутатионовая	Цитозоль, ЭПР
Аминокислотная	Митохондрии, ЭПР
Метилирование	Цитозоль, ЭПР
Ацетилирование	Цитозоль

Локализация этапов метаболических превращений ксенобиотиков в организме

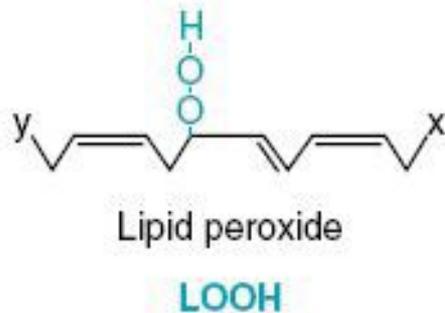
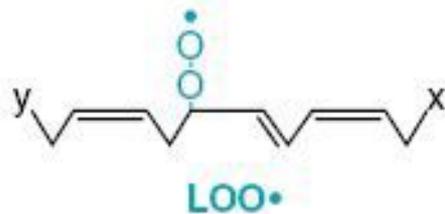
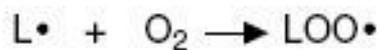


Перекисное окисление липидов

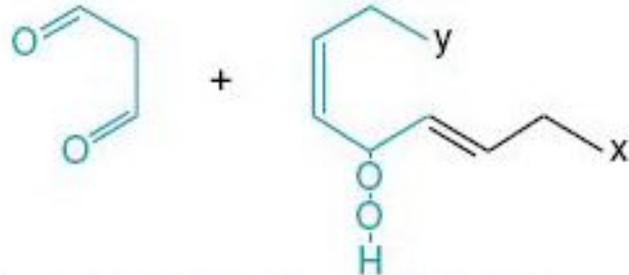
A. Initiation



B. Propagation



C. Degradation

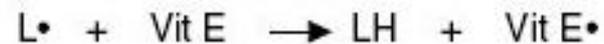


Malondialdehyde Degraded lipid peroxide

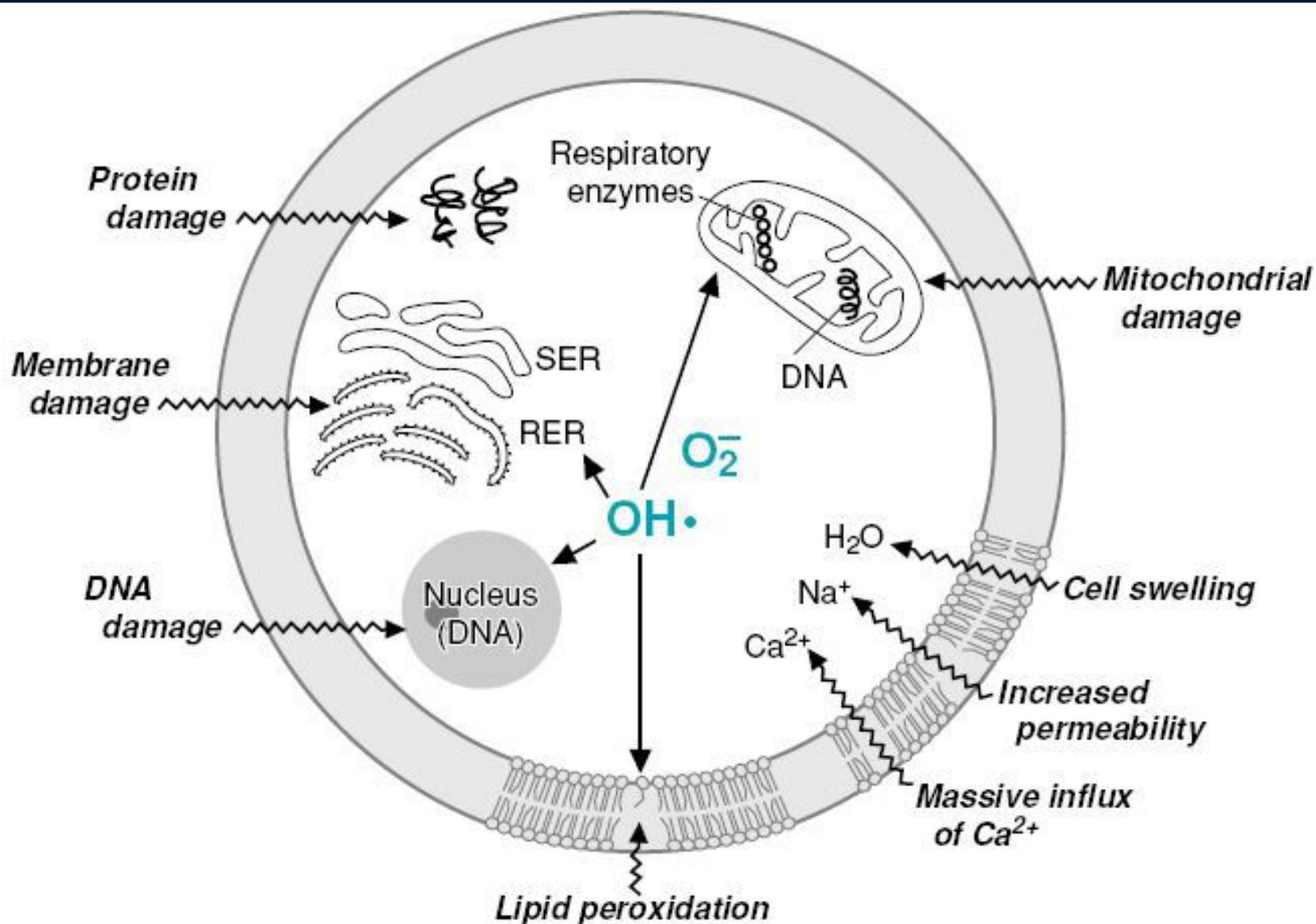
D. Termination



or



Эффекты свободных радикалов

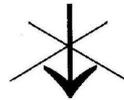


Свободные радикалы (СВ)

$O_2^{\bullet -}$; OH^{\bullet} ; NO^{\bullet} ; CCl_3^{\bullet}



Перекисное окисление липидов клеточных мембран
(ПОЛ)



Антиоксиданты →

Повреждение клеточных мембран



Нарушение функции (гибель) клетки

АНТИОКСИДАНТЫ

Ферментные:

Супероксиддисмутаза (СОД)

Каталаза

Глютатионпероксидаза

Неферментные:

Жирорастворимые:

Вит. гр. А (β-каротиноиды)

Вит. гр. Е (α-токоферол)

Стероидные гормоны

Водорастворимые:

Глутатион

Метионин

Цистеин

N-ацетилцистеин

Аскорбиновая кислота

Восстановление или необратимое повреждение молекул, клеток и тканей

Нормализация

Молекулярный уровень

Восстановление химического синтеза белков, липидов, ДНК

Клеточный уровень

Аксональная регенерация периферических нейронов

Тканевой уровень

Апоптоз: активное уничтожение поврежденных клеток
Пролиферация: регенерация тканей

Необратимое повреждение (отсутствие восстановления)

Результаты:

Некроз тканей,
фиброз тканей,
канцерогенез

Исходы повреждающего действия токсикантов на клетку

Повреждение митохондрий

АТФ ↓ \rightleftharpoons ↑ Ca⁺⁺ \rightleftharpoons ↑ Активные формы кислорода и азота

Сдвиг проницаемости митохондрий

аутофагия митохондрий

активация каспаз

истощение запасов АТФ

ВЫЖИВАНИЕ КЛЕТКИ

АПОПТОЗ

НЕКРОЗ

АПОПТОЗ

- **Апоптоз** - тип генетически программируемой гибели клетки.
- **Апоптоз** является управляемым и высокоизбирательным процессом, требующим энергетических затрат и осуществляемым каскадом внутриклеточных протеаз (каспаз).
- **Апоптоз** морфологически выражается в фрагментации ядерного и цитоплазматического материала клеток на окружённые мембраной тельца, которые подвергаются фагоцитозу без воспалительных реакций и рубцевания.

НЕКРОЗ

- **Некроз** – тип гибели клетки в результате воздействия на неё патогенного фактора.
- **Некроз** характеризуется увеличением клеточного объёма, набуханием органелл, разрушением клеточных и внутриклеточных мембран и высвобождением клеточного содержимого во внеклеточное пространство. Фрагменты клеточных органелл, попадая в межклеточное пространство, привлекают в очаг некроза факторы воспаления и иммунокомпетентные клетки, что сопровождается развитием воспаления, повреждением прилегающих клеток.
- При **некрозе**, в отличие от **апоптоза**, восстановление цитоархитектоники ткани не происходит.

ОСНОВНЫЕ ОТЛИЧИЯ АПОПТОЗА ОТ НЕКРОЗА

Показатели	Апоптоз	Некроз
Цитоплазма и клеточные органеллы	Конденсация, фрагментация	Лизис
Мембрана	Долго сохраняется	Рано разрушается
Образование апоптозных телец	Присутствует всегда	Отсутствует
Фагоцитоз апоптозных телец	Длится от нескольких минут до 1 часа	Отсутствует
Воспалительный процесс	Отсутствует	Присутствует