

Метаболизм чужеродных соединений (ЧС)

Лекция №1

1. Токсичность метаболитов. Фазы метаболизма чужеродных соединений (ЧС)

- **Метаболизм** (биотрансформация) – процесс превращения поступающих в организм веществ.
- Образующиеся продукты называются **метаболитами**.
- Чаще всего метаболизм – один из путей дезактивации ЧС в организме.

Но возможны и исключения.

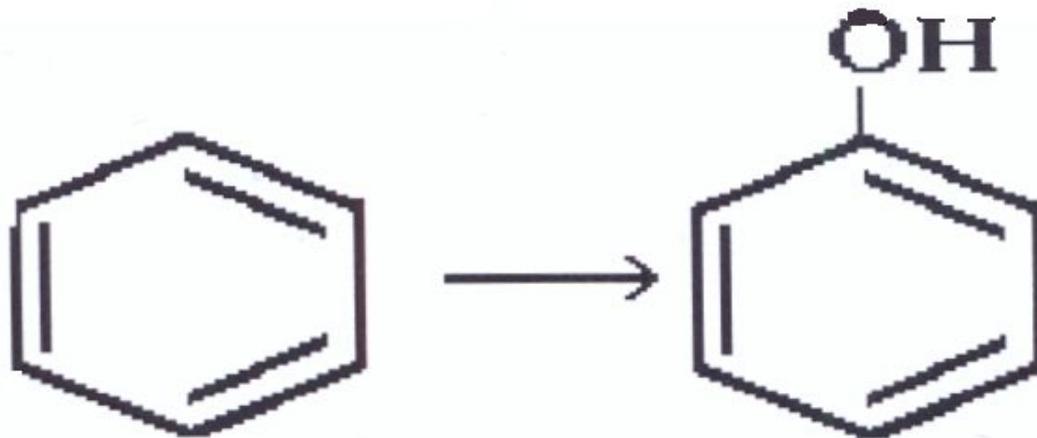
Фазы метаболизма

1. Превращение ЧС в метаболиты (окисление, восстановление, гидролиз: O, N, S – дезалкилирование, дезаминирование, десульфирование).
2. Взаимодействие образовавшихся в первую стадию метаболитов с веществами, находящимися в организме (образование конъюгатов).

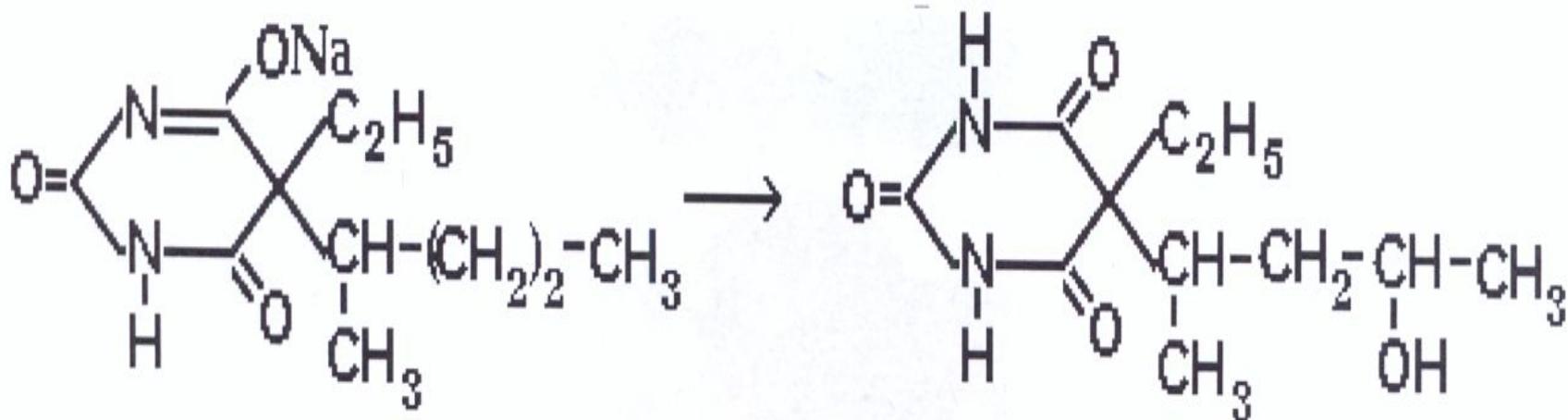
І Фаза метаболизма

Окисление ЧС

- Окисление ЧС происходит с образованием метаболитов, содержащих гидроксильные (спиртовые, фенольные) группы, т.е. это **гидроксилирование**:



- Этаминал – натрий превращается в 3-гидроксипроизводное

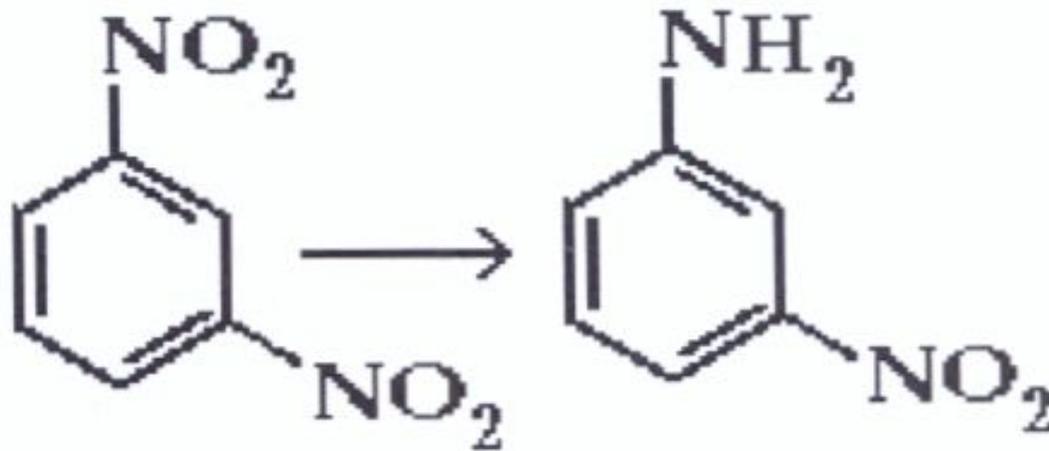


- Гидроксилирование производных фенотиазина



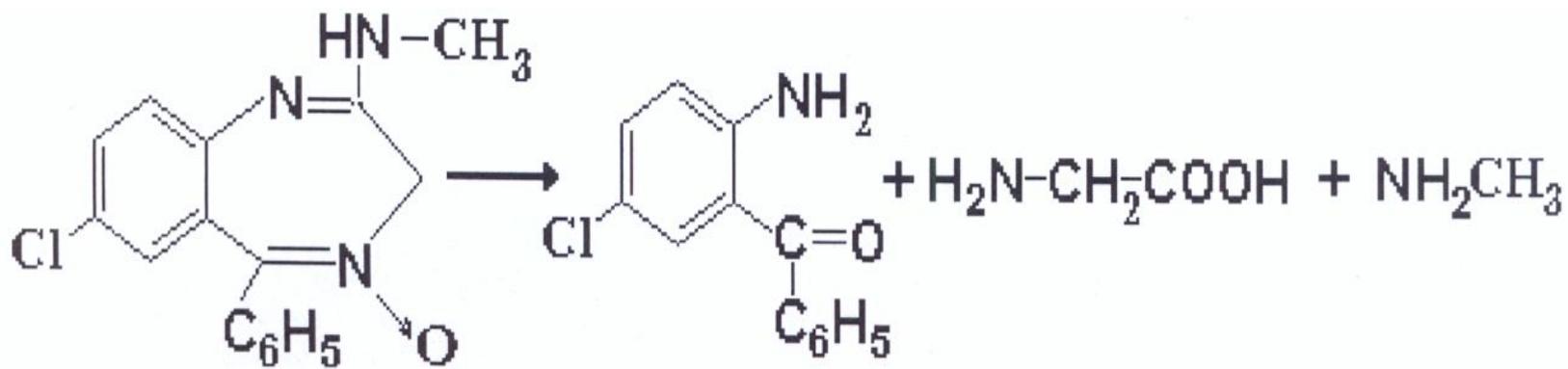
Восстановление ЧС

- м-динитробензол превращается в м-нитроанилин (с помощью ферментов). Восстановление происходит через образование ряда промежуточных продуктов.



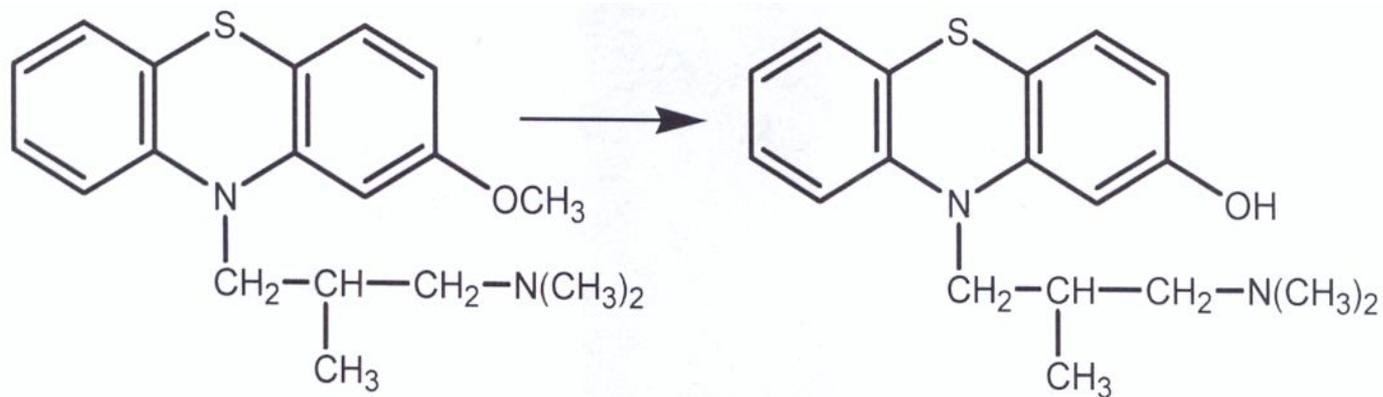
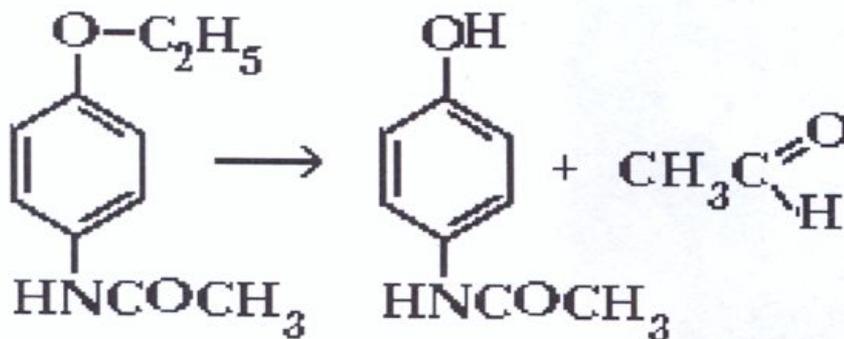
Гидролиз ЧС

- Производные **1,4 – бензодиазепина** гидролизуются до 2-аминобензофенонов, α – аминокислот и аминов.



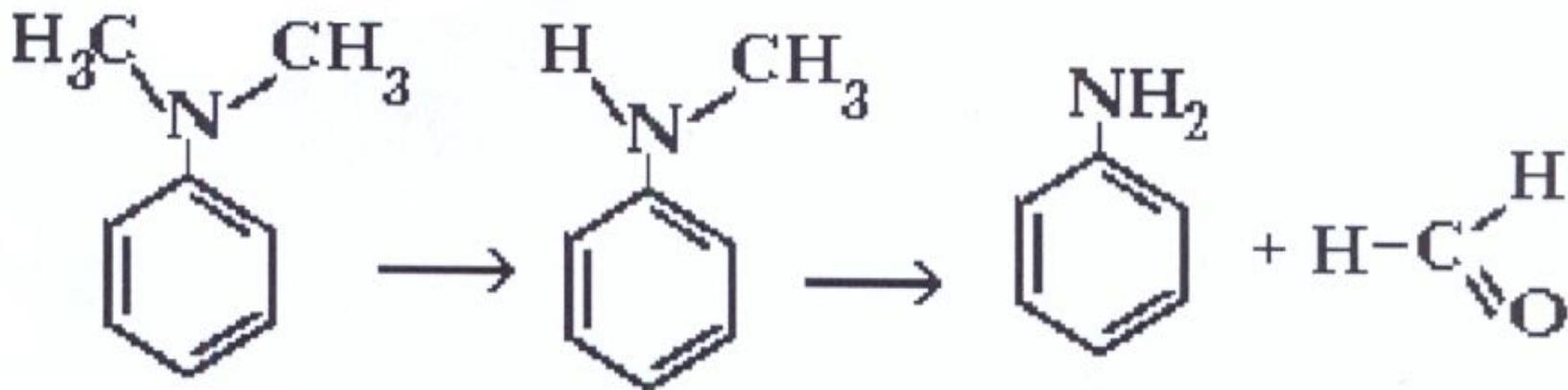
O-дезалкилирование (деалкилирование):

- Фенацетин превращается в более токсичный парацетамол, O-дезалкилирование левомепромазина.

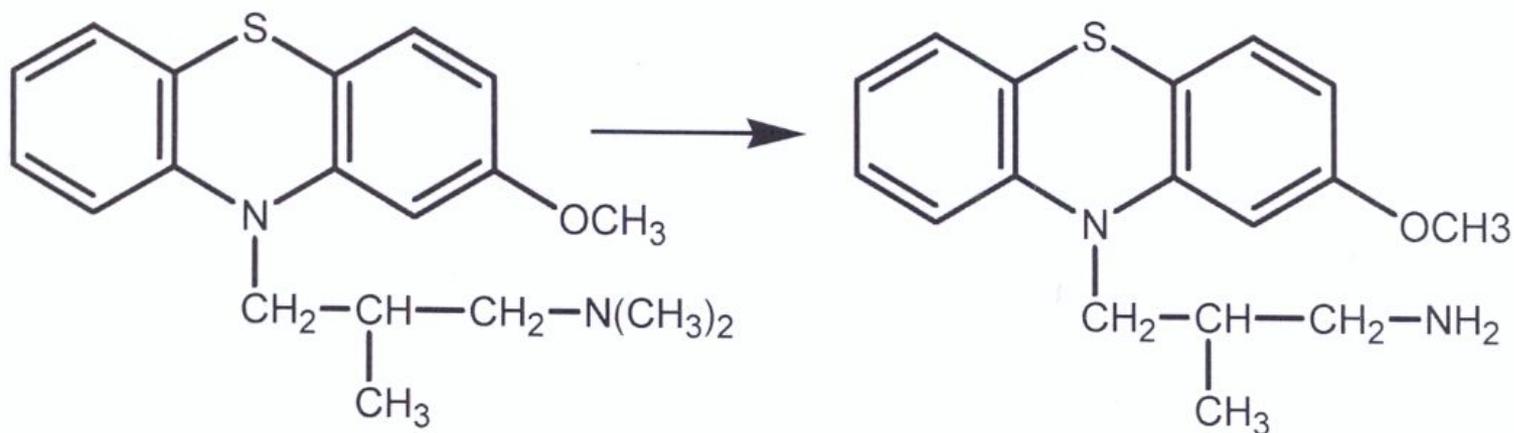


N - дезалкилирование

- Подвергаются вторичные и третичные амины с образованием аминов и альдегидов:

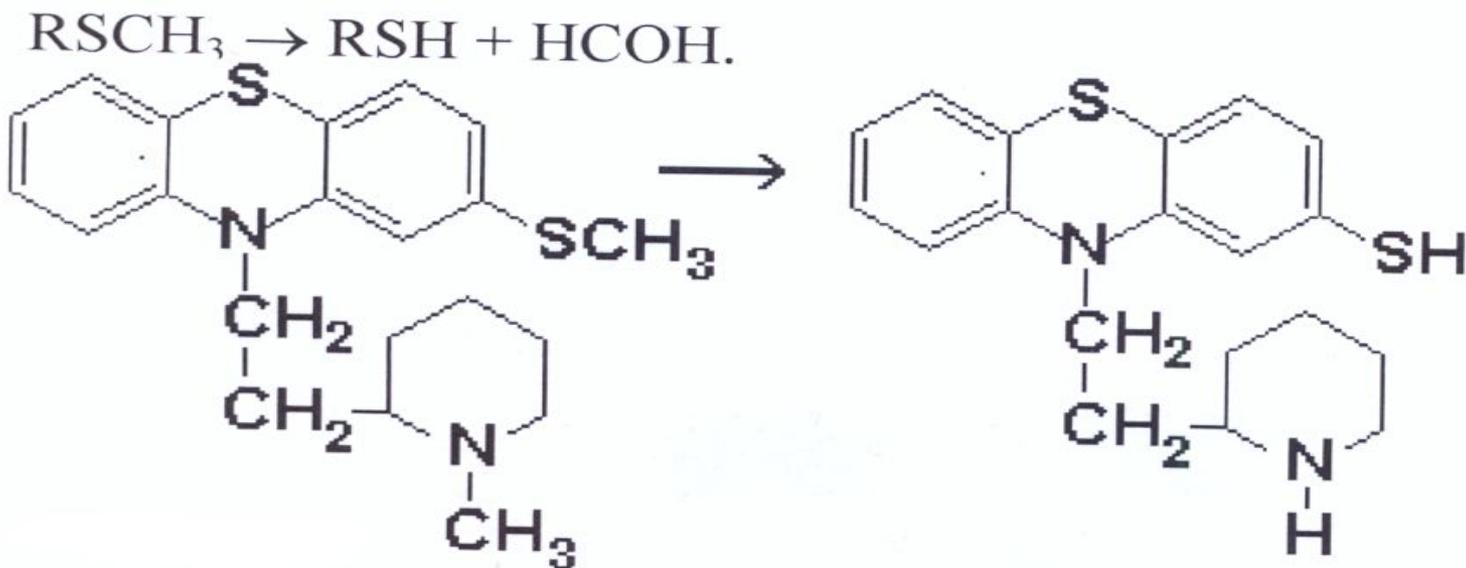


- N – деметилирование левомепромазина:



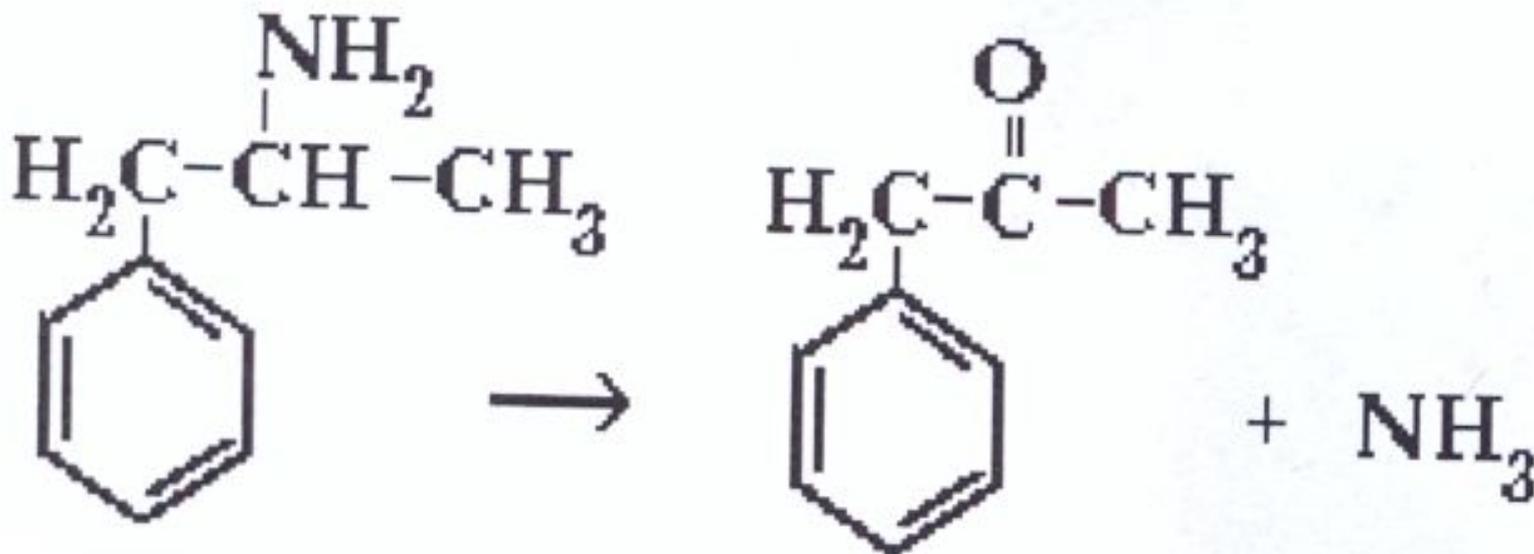
S - дезалкилирование

- Из тиоэфиров получают тиоспирты и альдегиды: тиоридазин метаболизирует до соответствующего тиоспирта и формальдегида.



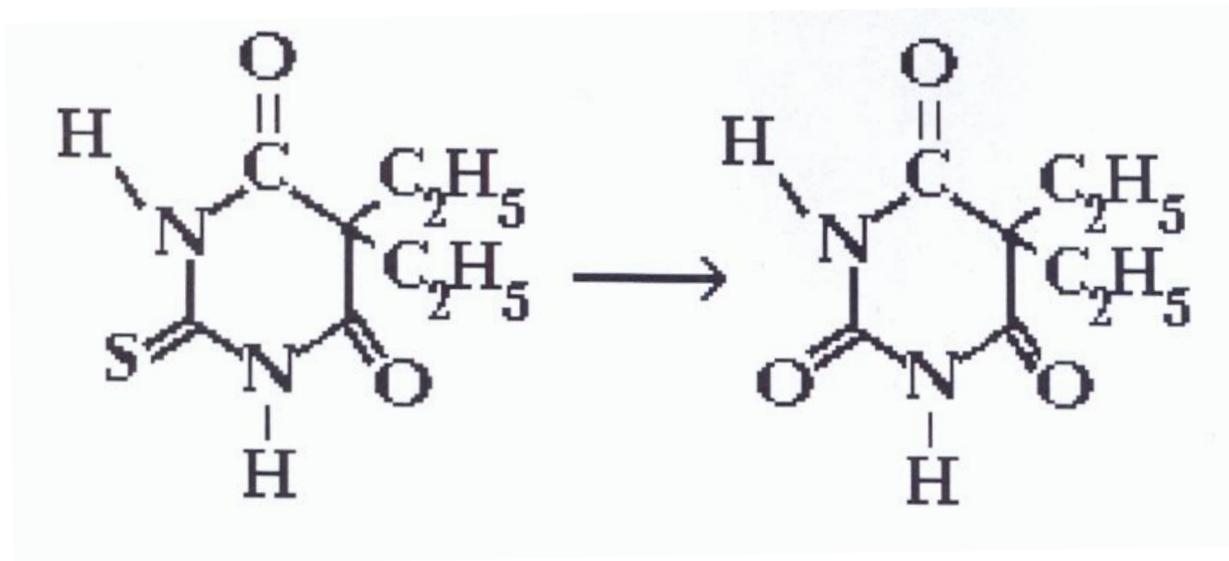
Дезаминирование

- Дезаминированию подвергаются соединения, содержащие первичную аминогруппу. При этом образуется аммиак: фенамин метаболизирует до фенилацетона и аммиака:



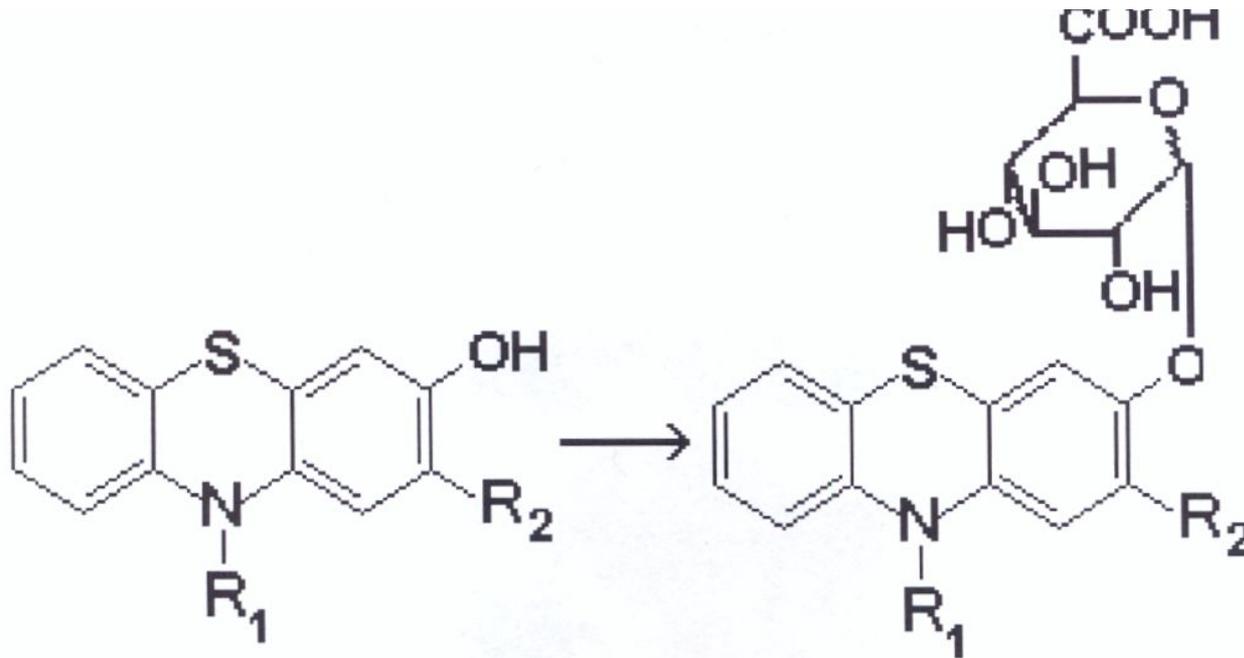
Десульфирование

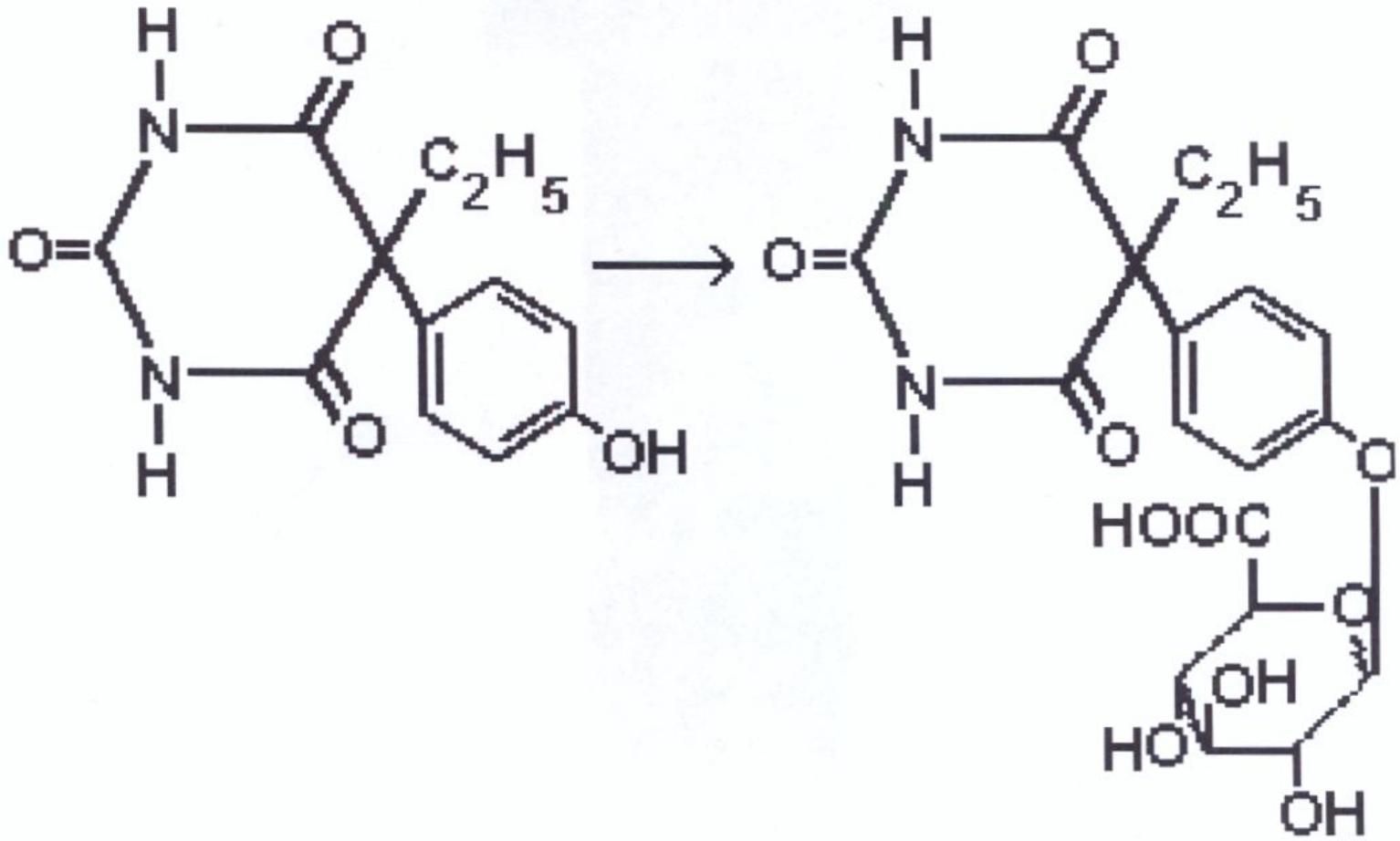
- Атомы серы замещаются атомами кислорода: из тиобарбитала получается барбитал



II Фаза метаболизма (реакции биосинтеза)

- **Конъюгация с глюкуроновой кислотой:** спирты, фенолы, карбоновые кислоты, тиолы, амины.
- Продукты взаимодействия – **(O -, N -, S -) глюкурониды**.



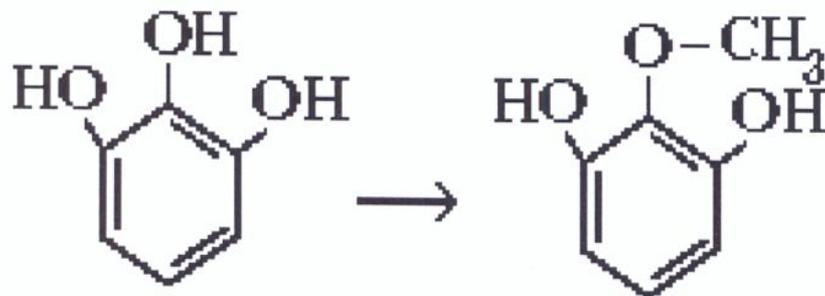


- **Метилирование**: амины, фенолы, тиолы подвергаются в организме метилированию, это тоже реакции конъюгации или биосинтеза. Образуются N-, O-, S-метильные конъюгаты.

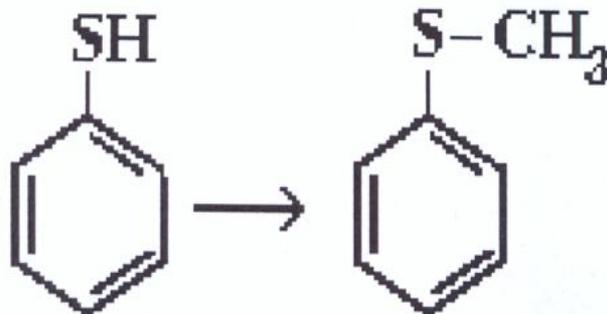
- **N – метилирование**.

пример: метилирование норадреналина до адреналина (переносчиком метильных групп является кофермент 5-аденозилметионин).

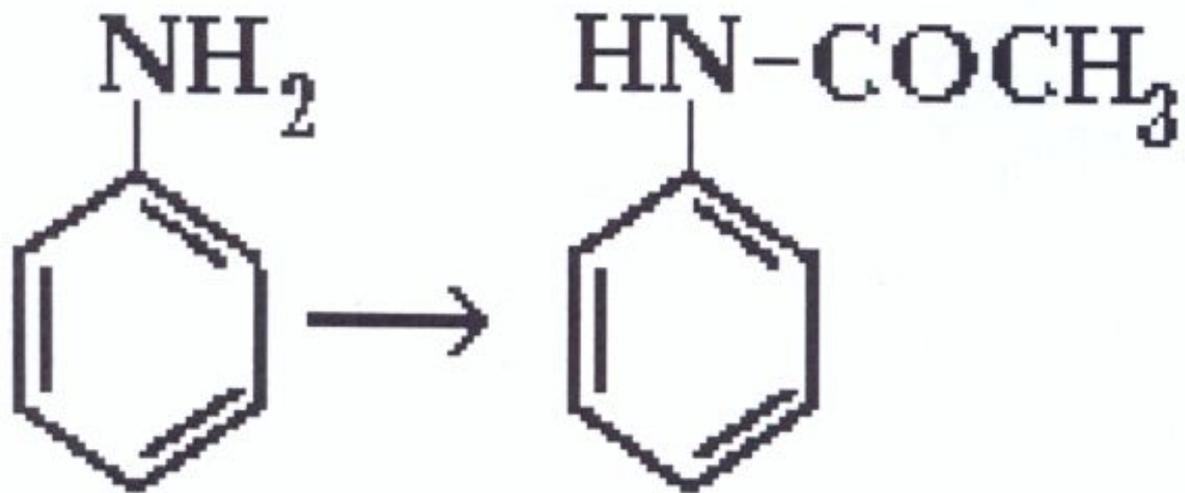
- O – метилирование: пирогаллол метаболизирует до метилпирогаллола)



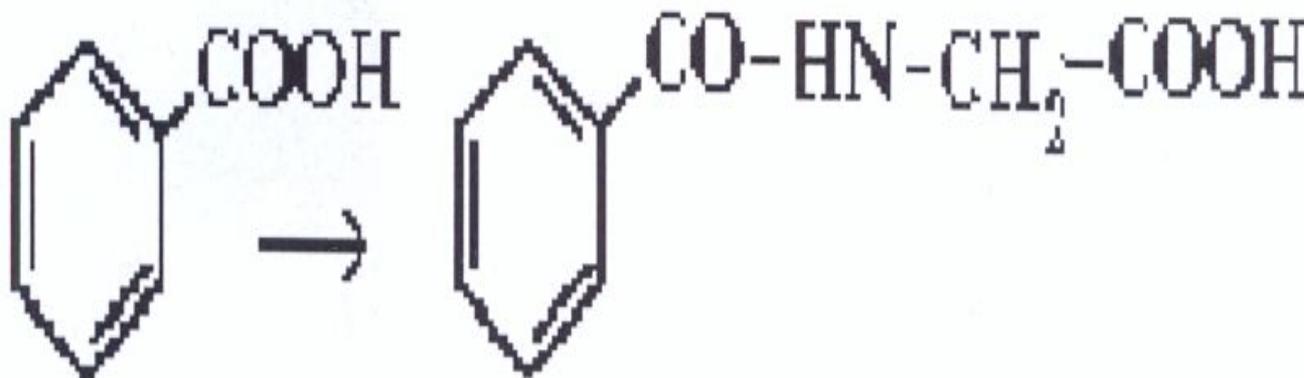
- S – метилирование: тиофенол метаболизирует до метилтиофенола



- Ацетилирование (ароматические амины, сульфаниламиды) – это присоединение ацетильной группы: анилин метаболизирует до ацетанилида

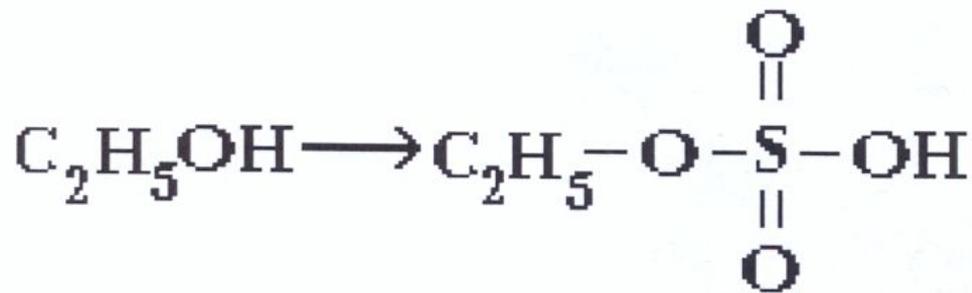
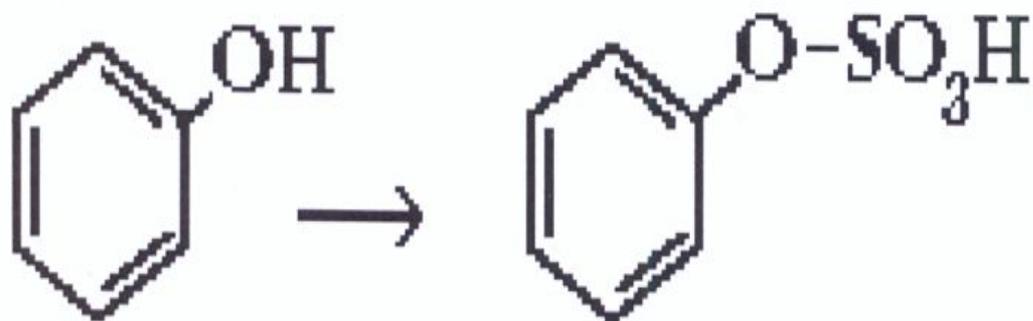


- Конъюгация с глицином: ароматические карбоновые кислоты с глицином образуют **гипшуровые** кислоты. Алифатические карбоновые кислоты с глицином не взаимодействуют.



- Конъюгация с сульфатами

Пример: фенолы и спирты



- **Двойная конъюгация**

Если у метаболита имеются две и более функциональных групп. Например, некоторые ЧС одновременно образуют конъюгаты с глюкуроновой кислотой и сульфатами.