

XENOBIOTICS DETOXICATION

V. I. KULINSKY

Processes of xenobiotics metabolism take place in any cell and usually leads to xenobiotics transformation to more hydrophylic and less toxic metabolites. Processes of their binding and elimination are also protective. The peculiarities of these reactions and their consequences for the organisms are characterized.

Процессы метаболизма ксенобиотиков (чужеродных веществ) происходят в любой клетке и обычно приводят к превращению ксенобиотиков в более водорастворимые и менее токсичные продукты обмена. Защитную роль играют также процессы связывания и выведения ксенобиотиков. Охарактеризованы особенности этих реакций и их последствия для организма.

© Кулинский В.И., 1999

ОБЕЗВРЕЖИВАНИЕ КСЕНОБИОТИКОВ

В. И. КУЛИНСКИЙ

Иркутский государственный медицинский университет

ВВЕДЕНИЕ

Ксенобиотики – это вещества, чужеродные для организма. Их разделяют на три группы: 1) продукты хозяйственной деятельности человека (промышленность, сельское хозяйство, транспорт), 2) вещества бытовой химии (моющие средства, вещества для борьбы с паразитами, парфюмерия), 3) большинство лекарств. В XX веке происходит всевозрастающее загрязнение ксенобиотиками внешней среды и увеличивающееся их поступление в организм человека. Это серьезно угрожает здоровью и даже жизни всех живых существ, включая человека, так как повреждает клетки и вызывает мутации, ведущие к злокачественным процессам или наследственным заболеваниям. В истории есть очень опасный прецедент: гибель Римской империи связана, очевидно, не только с социальными факторами, но и со свинцовой интоксикацией элиты общества. Она широко использовала свинцовые водопроводы, сосуды, а в состав парфюмерии входили высокотоксичные свинцовые белила. В скелетах знати найдены очень высокие концентрации свинца.

Конечно, в первую очередь надо заботиться об экологии. Но если загрязнение все же происходит, то мы не беззащитны: в каждой клетке происходят метаболизм, связывание и выведение ксенобиотиков, что в большинстве случаев приводит к снижению их токсичности. Это позволяет выживать даже на сильно загрязненных территориях, хотя, к сожалению, не исключает риска заболеваний.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТАБОЛИЗМА КСЕНОБИОТИКОВ

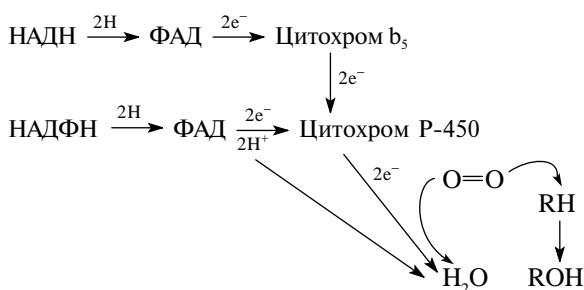
Метаболизм ксенобиотиков, как правило, приводит к снижению их активности – дезактивации, которую в случае токсичных веществ называют детоксикацией. Однако в некоторых (и не таких редких) случаях метаболиты ксенобиотиков становятся, наоборот, более активными (активация) и даже более токсичными (токсификация). Активируются в организме и некоторые лекарства, и тогда они именуются пролекарствами, ведь истинные лекарства – это их активные метаболиты.

В метаболизме ксенобиотиков участвуют около 30 ферментов. В нем различают две фазы: 1) модификация, создающая или освобождающая функциональные группы, 2) конъюгация – присоединение к последним других групп или молекул. Наиболее часто метаболизм происходит именно в

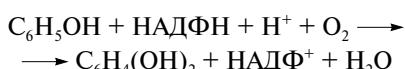
такой последовательности, но при наличии в молекуле ксенобиотика функциональных групп он может сразу же подвернуться конъюгации. Обычно обе фазы, особенно при совместном действии, приводят к увеличению гидрофильности и снижению активности и токсичности молекулы [1–5]. Третьей фазой – уже не метаболизма, а судьбы ксенобиотиков – можно считать связывание и выведение самих ксенобиотиков и их метаболитов из клетки, а затем из организма.

ПЕРВАЯ ФАЗА МЕТАБОЛИЗМА

В этой фазе наиболее важной является локализованная в основном в мембранах эндоплазматической сети (ЭПС) система цитохрома Р-450, называемая также микросомальной системой метаболизма или монооксигеназной системой [1, 2, 4, 5]. Ее основные функции – образование в молекуле гидрофильных функциональных групп с детоксикацией десятков тысяч веществ. Важными достоинствами системы являются локализация и высокая мощность на главных путях поступления ксенобиотиков в организм – пищевом (печень и желудочно-кишечный тракт) и дыхательном (легкие) – и многообразие путей метаболизма: гидроксилирование (бензол, фенол, полициклические ароматические углеводороды – ПАУ, барбитураты), окисление по сере (аминазин) и азоту (аминазин, никотин), восстановление нитро- (нитробензол, левомицетин) и азогрупп (сульфасалазин), деалкилирование по азоту (морфин, амидопирин), кислороду (кофеин, колхицин) и сере (6-метилтиопурин) и десульфурация (паратион, тиобарбитал). Транспорт атомов водорода и электронов в ЭПС печени при гидроксилировании субстрата (это самый частый и важный случай) происходит следующим образом:



НАДФН-зависимая цепь является ведущей, особенно для гидроксилирования: в ней выше скорость реакций и строго доказано биологическое значение. Указанные реакции превращают, например, фенол в менее опасный пирокатехин:



Однако этой системе присущи и серьезные ограничения и даже недостатки: 1) слабость или отсутствие

во многих жизненно важных органах (сердце, головной мозг), 2) меньшая защита организма при других путях проникновения (слизистые, раны, инъекции), 3) токсификация некоторых веществ. Так, система цитохрома Р-450 превращает хлороформ, хорошее средство для общего наркоза, в боевое отравляющее вещество фосген ($\text{CHCl}_3 \longrightarrow \text{Cl}_2\text{C}=\text{O}$), что объясняет высокую токсичность хлороформа. Популярное обезболивающее и жаропонижающее лекарство парацетамол превращается в метаболит, в больших дозах повреждающий печень и почки, – нужна осторожность в применении при заболеваниях этих органов. ПАУ бенз(а)пирен превращается в канцерогенный (вызывающий рак) метаболит дигидроксиэпоксид, следовательно, бенз(а)пирен только проканцероген, а истинным канцерогеном он становится после токсификации системой цитохрома Р-450.

Существуют и внекомпактные реакции первой фазы: метаболизм этанола гиалоплазматическими алкоголь- и затем альдегиддегидрогеназами ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} \longrightarrow \text{CH}_3\text{CHO} \longrightarrow \text{CH}_3\text{COOH}$); окисление оксидазами пуринов (ксантиноксидаза) и аминов (моно- и диаминоксидазы); восстановление дисульфидов (антабус); гидролиз пептидазами белков и пептидов, эстеразами сложных эфиров (липиды, аспирин, лидокаин, дитилин), гликозидазами углеводов и сердечных гликозидов. При гидролизе освобождаются ранее ковалентно связанные группы COOH , NH_2 и OH . Эти ферменты чаще локализованы в гиалоплазме и лизосомах, а моноаминоксидазы – в митохондриях [1].

ВТОРАЯ ФАЗА МЕТАБОЛИЗМА

Основные функции этой фазы те же, что и первой: увеличение гидрофильности и снижение токсичности ксенобиотиков. Наиболее важные ферменты второй фазы относятся к классу трансфераз (табл. 1).

Наиболее широка и многообразна активность семейства глутатионтрансфераз, метаболизирующих тысячи ксенобиотиков. Большинство этих ферментов находится в гиалоплазме, но один из них локализован в мембранах ЭПС и митохондрий, другой – в хроматине. Основная реакция – конъюгация с восстановленным глутатионом (GSH) – протекает в двух вариантах: 1) присоединение к субстрату (алкены и эпоксиды) полной молекулы GSH, 2) нуклеофильное замещение по электрофильным атомам С (галоген- и нитроалканы), N (тринитроглицерин), S (тиоцианаты и дисульфиды) или P (метилпаратион).



При дальнейшем метаболизме глутатионовые конъюгаты переходят в меркаптуровые кислоты или меркаптаны. Кроме того, глутатионтрансферазы восстанавливают органические гидроперекиси в спирты

Таблица 1. Основные виды конъюгации

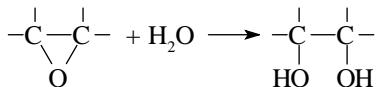
Фермент	Метаболит, используемый для конъюгации	Активная форма
Глутатионтрансферазы	GSH	Он же
УДФ-глюкуронилтрансферазы	Глюкуронат	УДФ-глюкуронат
Сульфотрансферазы	Сульфат	Аденозин-3'-фосфат-5'-фосфосульфат
Ацетилтрансферазы	Ацетат	АцетилКоА
Метилтрансферазы	Метил	S-аденозилметионин

и изомеризуют некоторые стероиды и простагландины [3–7].

Локализованные в основном в ЭПС уридин-дифосфат(УДФ)-глюкуронилтрансферазы присоединяют остаток глюкуроновой кислоты, а гиалоплазматические сульфотрансферазы – сульфат к фенолам, спиртам и аминам. Эти ферменты метаболизируют, например, анилин, фенол, морфин, левомицетин, салицилат, парацетамол, зидовудин (лекарство против СПИДа), пероральные контрацептивы (средства для предупреждения беременности) [1, 4, 5].

Ацетилтрансферазы метаболизируют путем присоединения ацетила к N- (сульфаниламиды, противотуберкулезные средства изониазид и n-аминосалциловая кислота (ПАСК)) или к O- (некоторые канцерогены). Мембранные и гиалоплазматические метилтрансферазы метилируют OH-, NH₂- и SH-группы и метаболизируют, например, пиридин, тиоурацил, унитиол, кокаин [1, 4, 5].

Ко второй фазе относят и некоторые другие ферменты. Эпоксидгидролаза (эпоксидгидратаза) присоединяет воду к эпоксидам (бензола, бенз(а)пирена и др.), что превращает их в диолы [4]:



Функционирование всех ферментов второй фазы ограничивается тем, что они метаболизируют только те вещества, которые имеют функциональные группы. Именно поэтому эти ферменты чаще включаются после образования или освобождения функциональных групп ферментами первой фазы, то есть во второй фазе метаболизма ксенобиотиков. Однако трансферазы имеют важные достоинства: 1) они есть во всех клетках, поэтому: 2) функционируют при любых путях поступления ксенобиотиков в организм, 3) осуществляют или завершают детоксикацию, а иногда исправляют ошибки первой фазы. Так, они обезвреживают токсичные метаболиты ПАУ (канцерогены), хлороформа (фосген), парацетамола. Правда, теперь обнаружено, что эти ферменты могут токсифицировать некоторые ксенобиотики, но это встречается реже, чем для системы цитохрома Р-450 [3, 5–7].

ЗНАЧЕНИЕ И ПРОИСХОЖДЕНИЕ СИСТЕМ МЕТАБОЛИЗМА КСЕНОБИОТИКОВ

Совместное функционирование обеих фаз метаболизма особенно эффективно. В подавляющем большинстве случаев оно обеспечивает обезвреживание десятков тысяч ксенобиотиков всех химических классов и самых разных групп: токсических веществ, мутагенов, канцерогенов, пестицидов (средств для борьбы с вредными растениями и животными), красителей, растворителей, лекарств и др. Метаболизм ксенобиотиков происходит в разных частях клетки, но наиболее активные системы находятся в ЭПС и гиалоплазме. Это обеспечивает метаболизм или связывание ксенобиотиков на дальних подступах к наиболее жизненно важным частям клетки – ядру и митохондриям. В результате увеличивается устойчивость клеток и организма, возникает возможность сохранить здоровье и жизнь в условиях загрязнения среды.

Некоторые полагают, что эти системы возникли или эволюционировали в результате адаптации к техногенному загрязнению среды. С этим нельзя согласиться. Во-первых, загрязнение среды стало серьезным только во второй половине XX века – этот срок слишком мал для эволюции. Во-вторых, все эти ферменты играют важную роль в эндогенном метаболизме. Например, система цитохрома Р-450 участвует в метаболизме холестерина с образованием желчных кислот и стероидных гормонов, в активации витамина Д и в перекисном окислении липидов (ПОЛ); глутатионтрансферазы – в обезвреживании продуктов ПОЛ и пероксидов ДНК и в метаболизме эйкозаноидов (простаноидов и лейкотриенов); УДФ-глюкуронилтрансферазы – в обезвреживании свободного билирубина (переводе в связанный “прямой” билирубин), метаболизме желчных кислот, токоферолов, стероидов; сульфотрансферазы – в метаболизме желчных кислот, некоторых гликозаминогликанов и гликолипидов; ацетилтрансферазы – в метаболизме гексозаминов, нейраминовой кислоты, в синтезе ацетилхолина и мелатонина; метилтрансферазы – в синтезе креатина, холина, мелатонина, обмене катехоламинов, метилировании ДНК; эпоксидгидролазы – в переводе лейкотриена А₄ в Б₄. Очевидно, все эти ферменты первично функционировали в эндогенном метаболизме и лишь затем ввиду широкой субстратной специфичности и

загрязнения среды стали участвовать в метаболизме экзогенных субстратов – ксенобиотиков.

СВЯЗЫВАНИЕ, ТРАНСПОРТ И ВЫВЕДЕНИЕ КСЕНОБИОТИКОВ

Эти процессы чаще носят физический характер. В плазме крови огромное количество как эндогенных (жирные кислоты, свободный билирубин), так и экзогенных веществ (сульфаниламиды, антибиотики, салицилаты, сердечные гликозиды, противосвертывающие) связывается и транспортируется альбумином. Некоторые вещества (жирорастворимые витамины, анаболические стероиды) переносят липопротеины. В клетках, особенно печени, многие ксенобиотики (ПАУ, канцерогены, нитропроизводные, антибиотики) связываются (некоторые ковалентно) глутатионтрансферазами. Металлы связываются SH-группами GSH и небольшого белка металлотионеина, очень богатого остатками цистеина. Связанные ксенобиотики неактивны, постепенно они освобождаются, метаболизируются и выводятся [8].

Очень важный механизм выведения из клетки ксенобиотиков – функционирование Р-гликопротеина, являющегося транспортной АТФазой (рис. 1). Когда гидрофобное вещество, в том числе противораковое лекарство, проникает в клетку, то оно удаляется из нее Р-гликопротеином за счет энергии гидролиза АТФ. Это снижает эффективность химиотерапии рака [9].

Большинство ксенобиотиков в результате метаболизма становятся более гидрофильными, поступают в плазму крови, откуда они удаляются почками с мочой. “Кооператив” печень – почки играет важнейшую роль в обезвреживании и выведении из организма большинства ксенобиотиков. Вещества более гидрофобные или с большой молекулярной массой (>300) чаще выводятся с желчью в кишечник и затем удаляются с калом (рис. 2).

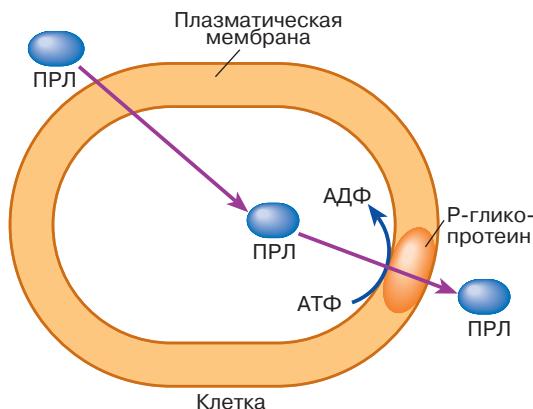


Рис. 1. Функционирование Р-гликопротеина. ПРЛ – противораковое лекарство (гидрофобное вещество)

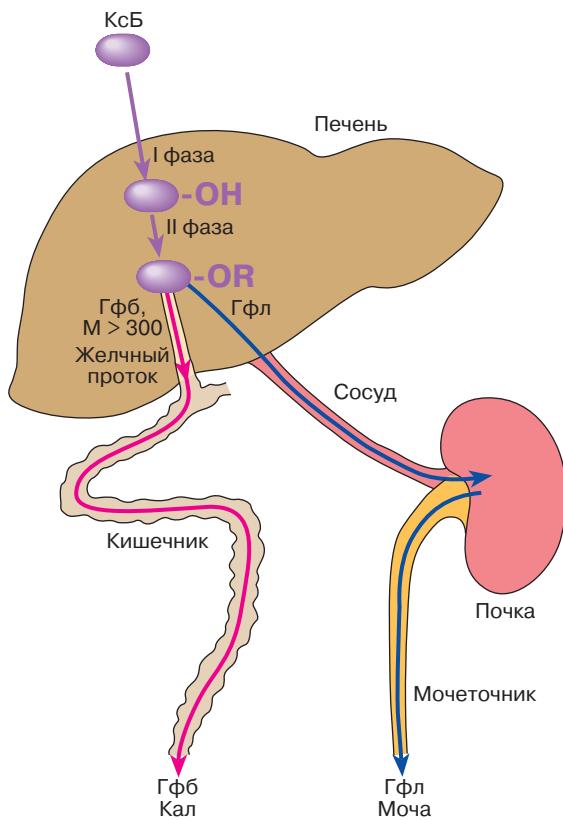


Рис. 2. Метаболизм и выведение ксенобиотиков из организма. КсБ – ксенобиотик; Р – радикал, используемый при конъюгации (глутатион, глюкуронил и др.); Гфб – гидрофобные и Гфл – гидрофильные метаболиты ксенобиотиков, М – молекулярная масса

ИНДУКЦИЯ ЗАЩИТНЫХ СИСТЕМ

Есть данные, что еще в древности Митридат систематически принимал небольшие дозы ядов, чтобы избежать острого отравления. “Эффект Митридата” основан на индукции определенных защитных систем (табл. 2): фенобарбитал индуцирует систему цитохрома Р-450, глутатион- и УДФ-глюкуронилтрансферазы и эпоксидгидролазы; дубонол (бутилокситолуол) и бутилоксизанизол – эти же трансферазы и ферменты синтеза глутатиона; противораковые лекарства – Р-гликопротеин и синтез глутатиона; металлы вызывают накопление обоих видов связывающих их SH-веществ. В результате возрастают устойчивость клеток и организма к ядам и лекарствам. Так, снотворное действие фенобарбитала постепенно все больше снижается. Курсовое введение фенобарбитала у новорожденных увеличивает связывание и, следовательно, обезвреживание свободного билирубина при наследственном дефекте этой системы или гемолитической желтухе [2–5, 10]. При химиотерапии злокачественных процессов начальная эффективность лекарства часто

Таблица 2. Индукция систем, защищающихся от ксенобиотиков

Защитная система	Фенобарбитал	Дибунонол, бутилгидроксизанозол	Металлы	Противораковые лекарства, другие гидрофобные вещества
Система цитохрома Р-450	+			
Эпоксидидролазы	+			
Глутатион- и УДФ-глюкуронилтрансферазы	+	+		
Синтез GSH		+	+	+
Металлотионеины			+	
Р-гликопротеин				+

постепенно падает, более того, развивается множественная лекарственная устойчивость, то есть устойчивость не только к этому средству, но и целому ряду других. Вещества, ингибирующие Р-гликопротеин или его индукцию и ферменты синтеза глутатиона, перспективны для повышения эффективности химиотерапии [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метаболизм ксенобиотиков происходит в любой клетке и реализуется обычно в две фазы: 1) образование или освобождение функциональных групп, 2) конъюгация этих групп с другими группами или молекулами. В первой фазе наибольшую роль играет система цитохрома Р-450 (микросомальный метаболизм), для которой характерно многообразие реализуемых реакций. Однако существуют и внемикросомальные реакции первой фазы. Во второй фазе наиболее важны реакции конъюгации, осуществляемые различными трансферазами. Обе фазы имеют свои достоинства и недостатки; их совместное функционирование особенно эффективно и в

большинстве случаев приводит к превращению многих тысяч ксенобиотиков в более гидрофильные и менее токсичные метаболиты. Процессы связывания и выведения также защищают от ксенобиотиков. В результате устойчивость организма к химическому загрязнению среды значительно возрастает. Все основные системы обезвреживания ксенобиотиков индуцируемы, что имеет важное значение в биологии и медицине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парк Д.Б. Биохимия чужеродных соединений. М.: Медицина, 1973. 288 с.
2. Арчаков А.И. Микросомальное окисление. М.: Наука, 1975. 327 с.
3. Колесниченко Л.С., Кулинский В.И. // Успехи соврем. биологии. 1989. Т. 107, вып. 2. С. 179–194.
4. Саприн А.Н. // Успехи биол. химии. 1991. Т. 32. С. 146–175.
5. Advances in Drug Metabolism in Man / Ed. G.V. Pacifici, G.N. Fracchia. Brussels; Luxembourg: Europ. Comis., 1995. 834 р.
6. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. // Успехи биол. химии. 1990. Т. 31. С. 157–179.
7. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. // Успехи соврем. биол. 1990. Т. 51, вып. 1(4). С. 20–33.
8. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология. М.: Медицина, 1993. Т. 1. С. 185–253.
9. Саприн А.Н., Калинина Е.Н., Бабенко М.Д. // Успехи биол. химии. 1996. Т. 36. С. 213–265.
10. Ляхович В.В., Цыров И.Б. Индукция ферментов метаболизма ксенобиотиков. Новосибирск: Наука, 1981. 240 с.

* * *

Владимир Ильич Кулинский, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой биохимии Иркутского государственного медицинского университета, действительный член Международной академии наук высшей школы. Область научных интересов – регуляция гормонами и вторыми посредниками окислительно-восстановительных процессов и устойчивости организма к экстремальным факторам. Автор 395 публикаций, включая 191 статью и четыре учебных пособия.