

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ

Государственное учреждение «432 ордена Красной Звезды
главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь»¹
Белорусское научное общество аллергологов и иммунологов²

В статье отражена роль генетических факторов в формировании адаптационных способностей организма, раскрыты механизмы фазовой биотрансформации ксенобиотиков, полиморфизм генов.

Ключевые слова: ксенобиотики, биотрансформация, ферменты, гены.

V. A. Zharin, S. V. Fedorovich, A. G. Markova

Genes polymorphism of xenobiotic biotransformation

The article shows the role of genetic factors in the organism's adaptive capability elaboration as is also mechanisms of phase xenobiotic biotransformation and genes polymorphism.

Key words: xenobiotic, biotransformation, enzyme, gene.

Наблюдаемая дифференциальная чувствительность разных людей к средовым факторам в зависимости от индивидуальных наследственных особенностей сводится к адаптивному процессу или дезадаптации, сопровождающейся проявлением профессиональных или мультифакториальных болезней [12].

К относительно новым средовым факторам относят ксенобиотики – инородные для нормального метаболизма вещества с потенциальным биологическим эффектом [12].

С точки зрения генетики эти различия объясняются индивидуальными особенностями, в основе которых лежит генетический полиморфизм человека. Генетические особенности могут быть фактором, предрасполагающим к развитию у чувствительных людей различных патологических изменений [1,14].

В настоящее время известно более 300 генов, ответственных за биотрансформацию ксенобиотиков [1]. Такие гены получили название "генов окружающей среды" (environmental genes) или "генов предрасположенности" (predisposing genes) [19].

Аллели ряда локусов, обнаруживающие нормальный

полиморфизм в естественной среде обитания человеческих популяций, могут стать патологическими в иных резко меняющихся условиях, а также при контакте людей с продуктами производственной деятельности. Возможность человека эффективно заниматься определёнными формами труда определяется наследственными особенностями [12,15].

В основе интоксикации полициклическими углеводородами независимо от пути поступления лежат процессы активизации свободно-радикального окисления липидов и окисления белков в печени и головном мозге, а их обезвреживание происходит, в основном, путём интенсификации монооксигеназных реакций в микросомах печени с участием системы цитохрома P450 и глутатиона [7,11,16,19].

Процесс биотрансформации, включающий ферментативное превращение чужеродных включений, или ксенобиотиков, подразделяется на три фазы [1]. Фаза 1 обуславливает присоединение к ксенобиотикам новых или модифицирующих функциональных групп (- OH, -SH, - NH₂). Ксенобиотики активируются посредством цитохромов P-450. Ферменты рассматриваемой группы, ци-

тохром Р-450 зависимые оксидазы (Р-450), как правило, обладают низкой субстратной специфичностью, вызывая превращения веществ самого разного строения, и потому часто называются оксидазами смешенной функции. Отдельные ткани содержат несколько различных изоформ Р-450. Встречаются тканеспецифичные формы энзимов. Изоферменты Р-450 часто проявляют перекрестную субстратную специфичность, таким образом, более чем один изофермент принимает участие в метаболизме ксенобиотика. Наличие специфических форм энзимов обусловлено генетическими механизмами, а повышение содержания в тканях различных изоферментов индуцируется действием на организм различных ксенобиотиков: лекарств, ядов, экотоксикантов. Р-450 подвержены не только активации, но и инактивации, как исходными ксенобиотиками, так и их реактивными метаболитами [1].

В первой фазе биотрансформации также могут принимать участие и некоторые другие ферменты классов оксидаз, редуктаз и дегидрогеназ. В ходе 1 фазы окислительно-восстановительного или гидролитического превращения молекула вещества обогащается полярными функциональными группами, что делает молекулу реакционно-способной и более растворимой в воде. В процессе 2 фазы биотрансформации промежуточные метаболиты соединяются с эндогенными лигандами, образуя полярные соединения и усиливая гидрофильную природу соединения, тем самым способствуя его выведению из организма. К ферментам, вовлеченным во вторую фазу биотрансформации, относятся N-ацетилтрансферазы (NAT), глутатион-S-трансферазы (GST), глюкуронозилтрансферазы (UDF), эпоксид гидролазы и метилтрансферазы [12]. Реакции конъюгации восстановленного глутатиона с электрофильными субстратами катализируют энзимы глутатион-S-трансферазы (GST). GST – большое семейство энзимов, в котором набор изоформ часто специфичен для отдельных тканей. Цитохромы (CYPs) представляют суперсемейство ферментов, отвечающих за окисление, перекисное окисление и восстановление эндогенных и экзогенных веществ. Семейство цитохромов CYP1-3 активно метаболизирует широкий спектр ксенобиотиков и играет важную роль в защите организма от их воздействия [24]. Изменения активности CYP могут привести к усилению индивидуальной восприимчивости к действию как эндогенных, так и экзогенных токсинов. Их активность индуцируется при поступлении в организм различных ксенобиотиков. В подавляющем большинстве случаев взаимодействие ксенобиотиков с глутатионом приводит к их детоксикации. Глутатион, вступивший в реакцию конъюгации с веществом, подвергается расщеплению. В результате из организма выделяется метаболит в связанной с N-ацетилцистеином форме (меркаптуровые кислоты [1,3,6,13,17].

В ходе биологического окисления полициклических ароматических углеводородов инициируются свободно-радикальные процессы в клетках, образуются ареноксиды, формирующие связи с нуклеофильными структурами клеток (белками, сульфгидрильными группами, нуклеино-

выми кислотами), активирующие перекисное окисление липидов биологических мембран. Как результат инициируется мутагенное, канцерогенное, цитотоксическое действие полициклических ароматических углеводородов [3].

Равновесие между ферментами 1-й и 2-й фаз представляется необходимым для осуществления детоксикации и элиминации ксенобиотиков. Тем самым осуществляется защита организма от повреждений, вызываемых внешнесредовыми воздействиями. Позднее было показано существование специфических переносчиков экзогенных соединений – Р-гликопротеинов, обеспечивающих перемещение ксенобиотиков в организме. Эти переносчики содействуют экскреции ксенобиотиков в желчь или кровь, что представляет собой 3-ю фазу биотрансформации – фазу эвакуации [1,12].

Способность органов и тканей метаболизировать ксенобиотики зависит от набора и активности энзимов, участвующих в процессе. В значительной степени активность энзимов является внутренней характеристикой конкретной ткани, определяется генетическими особенностями организма и зависит от пола и возраста. Дополнительными факторами, существенным образом влияющими на содержание и активность энзимов, являются условия окружающей среды. Это, прежде всего, химические вещества, выступающие в качестве индукторов или ингибиторов энзимов, питание и действие патогенных факторов, генетические факторы [1,2,4,5,10,18].

Для вступления в реакцию II фазы молекула должна обладать химически активным радикалом, к которому может присоединиться конъюгирующее вещество. Если такой радикал имеется в молекуле ксенобиотика изначально, то реакция конъюгации может осуществляться, минуя I фазу, но все же чаще активные радикалы приобретаются веществом в реакциях I фазы [9].

Полиморфизмы в регуляторных районах генов могут приводить к изменчивости степени экспрессии так же, как и мутации в других некодирующих районах, что будет оказывать влияние на стабильность и сплайсинг мРНК [26]. На сегодняшний день установлены различия людей при воздействии различных средовых факторов в зависимости от конкретных полиморфных генов [12].

Субстратами CYP450 являются как естественные метаболиты (например, липиды, стероидные гормоны), так и ксенобиотики (например, различные лекарственные препараты). Наиболее характерной реакцией, катализируемой CYP450, является монооксигеназное окисление, т.е. введение в молекулу субстрата одного атома кислорода [27].

В ряде исследований была показана связь между полиморфизмом ферментов и риском развития и тяжестью протекания широкого спектра онкологических заболеваний [23,25] и ряда многофакторных патологий, таких как бронхиальная астма [20], болезнь Паркинсона [20], хронический панкреатит [22] и др.

В результате изучения полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков у рабочих лакокрасочных производств будут выявлены генетические

маркеры риска, ассоциированные с предрасположенностью к токсическому гепатиту и маркеры устойчивости рабочих к влиянию полициклических ароматических углеводородов. Изучение предрасположенности к развитию профессиональных заболеваний на основе молекулярно-генетического анализа генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков, на молекулярном уровне позволяет установить причинную связь действующего производственного химического фактора с возникающими патологическими изменениями в организме рабочих. В этой связи варианты генетического полиморфизма ферментов биотрансформации ксенобиотиков, ассоциированные с предрасположенностью к развитию профессиональной и производственно обусловленной патологией, являются основанием для выделения группы работающих лиц, обладающих повышенной чувствительностью к воздействию производственных химических факторов [13]. В последующем полученная информация позволит разработать меры профилактики профессиональной и производственно обусловленной заболеваемости, снизить социально-экономический ущерб от временной и стойкой утратой трудоспособности в связи с указанной патологией.

Литература

1. Баранов В.С., Геном человека и гены предрасположенности. Введение в предиктивную медицину / В.С. Баранов, Е.В. Баранова, Т.Е. Иващенко // СПб.: Интермедика, 2000. – 272 с.
2. Валеева Э.Т., Поиск генетических маркеров нарушения репродуктивного здоровья работниц нефтехимических производств / Э.Т. Валеева, К.Ф. Сафина, О.В. Кочетова // Медицина труда: реализация глобального плана действий по здоровью работающих на 2008-2017 гг.: материалы Всерос. конф., посвящ. 85-летию ГУ НИИ МТ РАМН. – М., 2008. – С. 62-63.
3. Викторова Т.В., Генетические маркеры репродуктивной патологии у женщин в республике Башкортостан / Т.В. Викторова, Г.М. Исхакова, К.Ф. Сафина // Труд и репродуктивное здоровье работающего населения северо-запада России: материалы Всерос. науч. практ. конф. – Кировск, 2006. – С. 12-13.
4. Влияние неблагоприятных производственных факторов здоровья: пособие для врачей. – М., 2008. – 81 с.
5. Гайнуллина М.К., Критерии нарушения репродуктивного здоровья женщин-работниц нефтехимической отрасли промышленности / М.К. Гайнуллина, Э.Т. Валеева, А.Х. Якупова // Бюл. Восточно-Сибирского науч. Центра РАМН. – 2009. – №1(65). – С. 107-111.
6. Использование методов ДНК-диагностики профпатологии у рабочих нефтехимической промышленности / Т.В. Викторова [и др.] // Материалы 2-го Всероссийского съезда врачей-профпатологов. – Ростов н/Д, 2006. – С. 129-130.
7. Крючкова Н.Н., Окислительный стресс в тканях мозга крыс, индуцированный ингаляционным воздействием алкидной эмали и её компонентов / Н.Н. Крючкова, С.В. Ткачёв, Т.И. Половинкина // Сахаровские чтения 2009 года: экологические проблемы 21 века: материалы 9-й науч. конф., 21-22 мая 2009 г., Минск / Междунар. гос. экол. ун-т им. А.Д. Сахарова. – Минск, 2009. – С. 88-89.
8. Крючкова Н.Н., Структура и уровни заболеваемости с временной утратой трудоспособности работников лакокрасочных производств / Н.Н. Крючкова // Вопр. организации и информатизации здравоохранения. – 2009. – №2 (59). – С. 57-61.
9. Куценко, С.А. Основы токсикологии / С.А. Куценко. СПб.: Фолиант, 2004. – 720 с.
10. Молекулярно-генетические основы нарушения репродуктивной функции у женщин-работниц нефтехимических производств / Т.В. Викторова [и др.] // Бюл. Восточно-Сибирского науч. Центра РАМН. – 2009. – №1 (65). – С. 98-104.
11. Моноксигеназная активность и состояние системы глутатиона печени крыс при ингаляционном воздействии алкидной эмали и её компонентов / С.В. Ткачёв [и др.] // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / РНПЦ гигиены. – Минск, 2008. – Вып. 12. – С. 418-422.
12. Полиморфизм в генах человека, ассоциирующихся с биотрансформацией ксенобиотиков / А.В. Спицын [и др.] // Вестн. ВОГиС. – 2006. – Том 10, № 1. – С. 97-105.
13. Сафина, К.Ф. Условия труда и генетические маркеры репродуктивного здоровья работниц нефтехимических производств: автореф. дис. ... канд. мед. наук / К.Ф. Сафина. – М., 2009. – 24 с.
14. Титов Л.П., Геномико-протеомические основы эволюции и молекулярной эпидемиологии вирусов / Л.П. Титов, В.И. Востяков // Вети Национальной Академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2011. – №1. – С. 109-124.
15. Титов Л.П., Полиморфизм генов иммунорегуляторных цитокинов при atopических заболеваниях дыхательных путей / Л.В. Маслова, Л.П. Титов [и др.] // ARS medica. Искусство медицины: аллергология. – 2011. – №11. – С. 103-107.
16. Ткачёв С.В., Анализ собственной белковой флуоресценции и флуоресценции АНС в сыворотке крови крыс, подвергнутых ингаляционному воздействию алкидной эмали и её компонентов / С.В. Ткачёв, Н.Н. Крючкова, Л.В. Половинкин // Новости мед.-биол. наук. – 2008. – №1/2. – С. 104-110.
17. Современное состояние условий труда и репродуктивного здоровья лаборантов нефтехимических производств / М.К. Гайнуллина [и др.] // Нефть и здоровье: сб. науч. тр. Всерос. науч. практ. конф., посвящ. 75-летию Башкирской нефти. – Уфа, 2007. – С. 251-255.
18. Якупова, А.Х. Клинико-генетическая оценка репродуктивного здоровья лаборантов нефтехимического производства / А.Х. Якупова, К.Ф. Сафина, М.К. Гайнуллина // Успехи современного естествознания. – 2008. – №3. – С. 122-123.
19. Association of aryl hydrocarbon receptor gene polymorphisms and urinary 1-hydroxypyrene in polycyclic aromatic hydrocarbon-exposed workers / Bin Ping [et al.] // Cancer Epid Biomarkers Prev. – 2008. – №17(7). – P. 1702-1708.
20. Association of GST genes polymorphisms with asthma in Tunisian children / C. Hanene [et al.] // Mediators Inflamm. [Electronic resource]. – 2007. – Vol. 2007.
21. Association of GST M1 null polymorphism with Parkinson's disease in a Chilean population with a strong Amerindian genetic component / C. Perez-Pastene [et al.] // Neurosci. Lett. – 2007. – Vol. 418, № 2. – P. 181-185.
22. Glutathione S-transferase Mu null genotype affords protection against alcohol induced chronic pancreatitis / M. Verlaan [et al.] // Am. J. Med. Genet. A. – 2003. – Vol. 120, № 1. – P. 34-39.
23. GSTT1, GSTM1 and CYP2E1 genetic polymorphisms in gastric cancer and chronic gastritis in a Brazilian population / J. Colombo [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 10, № 9. – P. 1240-1245.
24. Rebbeck T.R., Molecular epidemiology of the human glutathione S-transferase genotypes GSTM1 and GSTT1 in cancer susceptibility / T.R. Rebbeck // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 1997. – № 6. – P. 733-743.
25. The association between polymorphisms in glutathione S-transferase (GSTM1 and GSTT1) and lung cancer outcome / U. Gonlugur [et al.] // Cancer Invest. – 2006. – Vol. 24, № 5. – P. 497-501.
26. The role of genetic polymorphism in environmental health / S.N. Kelada [et al.] // Environmental Health Perspectives. – 2005. – Vol 111, № 81. – P. 1055, 1064-1065.
27. Tomaszewski P., Cytochrome P450 polymorphism – molecular, metabolic and pharmacogenetic aspects. II. Participation of CYP isoenzymes in the metabolism of endogenous substances and drugs / P. Tomaszewski, G. Kubiak-Tomaszewska, J. Pachecka // Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research. – 2008. – Vol. 65, № 3. – P. 307-318.

Поступила 11.03.2013 г.