

РЕЦЕНЗІЇ

РЕЦЕНЗІЯ

на монографію М. М. Марченка, О. В. Кеци, М. М. Великого
«БІОХІМІЧНА ТРАНСФОРМАЦІЯ КСЕНОБІОТИКІВ У ОРГАНІЗМІ»,
видавництво Чернівецького національного університету, 2011 р., 280 с.

Вихід у світ монографії М. М. Марченка, О. В. Кеци, М. М. Великого, присвяченій проблемі біотрансформації чужорідних сполук – ксенобіотиків – встановленню молекулярної організації, механізмів функціонування надродини цитохрому *P-450* у редокс-ланцюгах мембран ендоплазматичного ретикулу та ензимів кон'югації, є актуальним і своєчасним. Різке зростання антропогенного впливу на навколишнє середовище призвело до значного забруднення харчових продуктів і питної води шкідливими хімічними сполуками, а організм людини став об'єктом негативної дії ксенобіотиків. Метаболізм цих чужорідних речовин за участю ензимних систем клітин і тканин організму забезпечує ефективно перетворення їх та знешкодження, а мутації генів та інгібування експресії ензимів біотрансформації ведуть до порушення фізіологічної спрямованості метаболічних процесів і розвитку патологічних змін.

Монографія знайомить читача з поняттями про токсичність ендогенних та чужорідних сполук, з механізмами дії ксенобіотиків залежно від їхньої структури та активності функціональних груп. Біологічна активність ксенобіотиків визначається здатністю їх зв'язуватись з ефекторними мішенями, зазнавати метаболічних перетворень з утворенням реакційноактивних проміжних сполук та обумовлювати фізіологічну відповідь організму. Токсична дія ксенобіотиків виявляється мембранотропними ефектами, тобто прямою чи опосередкованою модифікацією мембранних структур, інгібуванням активності ензимів шляхом зв'язування з активними або алостеричними центрами, блокуванням ліганд-рецепторних взаємодій, утворенням вільнорадикальних активних кисневих метаболітів, зокрема супероксид-аніон радикалів, гідроксильних радикалів, оксиду азоту, пероксинітриду тощо.

У монографії узагальнено сучасні уявлення про структуру, механізм дії, регуляцію активності ензимів біотрансформації енд-

генних токсичних сполук та ксенобіотиків, їх залучення у процеси метаболізму клітини. Під час аналізу функціонування ензимних комплексів вони розглядаються не лише як біологічні каталізатори, але й як структурно-функціональні компоненти клітин, що забезпечують інтегрованість перебігу метаболічних процесів у клітинах. Обґрунтовано концепцію двох послідовних фаз метаболізму ксенобіотиків. Значна кількість ензимів першої фази біотрансформації ксенобіотиків, зокрема оксидази змішаної функції (цитохром *P-450*, флавіновмісні монооксигенази, простагландинсинтетази, алкоголь/альдегід-дегідрогенази, флавопротеїн-редуктази, естерази), обумовлена різноманітністю чужорідних хімічних сполук, здатних до метаболічних перетворень в організмі. Найважливішим компонентом першої фази є мікросомна монооксигеназна система цитохрому *P-450*, яка локалізована в мембранах ендоплазматичного ретикулу та включає два (NADH- та NADPH-залежні) електронотранспортні ланцюги. Цитохром *P-450* здійснює монооксигеназний цикл, за якого один атом з молекули кисню приєднується до молекули субстрату, а інший – відновлюється до води. Перетворення ксенобіотиків у першій фазі підвищує їхню полярність та знижує здатність розчинятись у ліпідах. Ензимами другої фази каталізують реакції кон'югації продуктів першої фази із глутатионом, глюкуронідами, сульфатами, ацетилом. Внаслідок цих реакцій утворені кон'югати стають водорозчинними, придатними для подальшого метаболізму та виведення з організму.

Значну практичну цінність мають розділи, що стосуються участі цитохрому *P-450* у розвитку патологічних процесів. Оскільки цитохром *P-450* монооксигеназна система здатна генерувати активні кисневі метаболіти, вона може бути безпосередньо залучена в процеси NADP-залежного пероксидного окислення ліпідів, окисної модифікації протеїнів та нуклеїнових кислот. Автори доповнили ці

розділи результатами власних досліджень, зокрема, присвяченим участі цитохрому *P*-450 у канцерогенезі, алкогольній інтоксикації, *D*-вітамінній недостатності тощо. Особливо важливе значення має ретельний аналіз явища набутої резистентності до лікарських препаратів, в основі механізму розвитку якого лежить індукція синтезу певних ізоформ цитохрому *P*-450, які метаболізують введені препарати.

У монографії належну увагу приділено новому напрямку вивчення структури протеїнів — комп'ютерному моделюванню структури мембраноасоційованих ензимів, що містять мембранні гідрофобні ділянки та гідрофільні кластери на поверхні глобули протеїну. Розглянуто принципи моделювання структури цитохрому *P*-450 та створення моделі, придатної для вивчення молекулярних механізмів каталізу, взаємодії з низькомолекулярними лігандами (субстрати, модулятори), кофакторами, протеїнами-партнерами, а також для прогнозування структури найефективніших інгібіторів та активаторів ензиму.

Книга добре ілюстрована рисунками, схемами та таблицями, що суттєво покращує

активне сприйняття матеріалу. Дотримано як структуру, так і цілісний характер викладення інформації, між окремими розділами існує необхідний взаємозв'язок. Численні наукові поняття відповідають загальноприйнятій термінології та символіці, наведений матеріал є науково обґрунтованим і перевіреним.

Слід зауважити, що монографія «Біохімічна трансформація ксенобіотиків у організмі» написана провідними спеціалістами в галузі сучасної біохімії, ензимології та ксенобіохімії — галузі ксенобіології — науки, що в останні роки інтенсивно розвивається. Викладений матеріал вдало розширює та поглиблює знання щодо молекулярних основ функціонування та регуляції активності універсальних та високоспецифічних ензимних систем біотрансформації ксенобіотиків. Видання є інформативним і безумовно буде корисним для наукових працівників, викладачів, аспірантів та студентів вищих навчальних закладів (спеціалістів, магістрів) з метою поглибленого ознайомлення із сучасними проблемами ксенобіохімії.

*Є. Л. Левицький,
проф. наук. співр. Інституту
біохімії ім. О. В. Палладіна
НАН України, д.б.н., проф.*