

УДК 504:615.9:577.1:575

Янович Д.О., к.б.н., доцент кафедри екології та біології, (yandeni@yandex.ru)

Янович Н.С., асистент кафедри водних біоресурсів

Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій
імені С.З. Гжицького

БІОТРАНСФОРМАЦІЯ КСЕНОБІОТИКІВ І МЕХАНІЗМИ ЇЇ РЕГУЛЯЦІЇ

У статті узагальнено дані стосовно надходження та перетворення ксенобіотиків у навколишньому середовищі і живих організмах. Розглядаються механізми біохімічного перетворення ксенобіотиків у абіотичному середовищі, процеси біотрансформації ксенобіотиків та механізми її контролю.

Ключові слова: ксенобіотики, біотрансформація, ферменти, гени.

Вступ. Ксенобіотики – це чужорідні хімічні речовини, які надходять в організм з навколишнього середовища, та не беруть участі у пластичному чи енергетичному обміні. До них належать лікарські препарати, пестициди, промислові отрути, відходи підприємств, харчові добавки, косметичні засоби та ін. Щороку в світі синтезуються тисячі нових сполук, деякі з яких залучаються до колообігу речовин у біосфері. Підраховано, що в навколишньому середовищі є близько 6 млн. хімічних сполук, 90% з яких – синтетичного походження. Переважна більшість з них є ксенобіотиками [6].

Надходження ксенобіотиків у навколишнє середовище пов'язане передусім з антропогенним навантаженням на екосистеми – збільшенням об'ємів промислового виробництва, застосуванням екологічно небезпечних технологій у виробництві, накопиченням небезпечних токсичних відходів, хімізацією сільського господарства тощо.

У навколишньому середовищі ксенобіотики піддаються процесам претворення, в результаті яких змінюються їх фізико-хімічні властивості, міграційна здатність, токсичність для живих організмів. В більшості випадків механізми саморегуляції екосистем виявляються недостатніми для повної трансформації токсичних речовин до нетоксичних сполук, що має негативні екологічні наслідки [4]. Трансформація ксенобіотиків у навколишньому середовищі значною мірою ускладнює екологічне нормування різних забруднюючих речовин.

Негативний вплив ксенобіотиків на живі організми обумовлений як безпосередньою токсичною дією, так і акумуляцією їх на різних ланках трофічного ланцюга, внаслідок чого різко зростає концентрація небезпечних речовин у живих організмах [10]. Ксенобіотики здатні уражати практично всі системи організму: серцево-судинну, нервову, видільну, дихальну, репродуктивну, шлунково-кишковий тракт та органи кровотворення. Серед ксенобіотиків є речовини, здатні інгібувати синтез ДНК та РНК, та такі, що володіють мутагенними, тератогенними та канцерогенними властивостями [11].

Стійкість живих організмів до несприятливого впливу ксенобіотиків визначається їх дозою або концентрацією, тривалістю впливу, а також механізмами перетворення ксенобіотиків у навколишньому середовищі та в живих організмах [11].

Перетворення ксенобіотиків у навколишньому середовищі. У навколишньому середовищі ксенобіотики адсорбуються частинками біологічного та абіотичного походження, здійснюють міграцію з одного середовища у інше та перетворюються різними шляхами. Наприклад, в абіотичному середовищі можуть відбуватись процеси гідролізу або фотолізу, а в живих організмах – ферментативні реакції [6,11].

Фотохімічні перетворення ксенобіотиків проходять під впливом інфрачервоних, ультрафіолетових променів, а також видимого світла. Молекули ксенобіотиків під впливом випромінювання переходять у збуджений стан. В результаті цього утворюються активні сполуки, зокрема вільні радикали, які можуть взаємодіяти з іншими молекулами ксенобіотика, руйнуючи їх. Для фотохімічного перетворення ксенобіотиків його молекули повинні поглинати сонячне випромінювання, і мати потенційну здатність до хімічного перетворення. Крім того, вони повинні піддаватись впливу сонячних променів – наприклад, ксенобіотики, що проникають у товщу ґрунту, практично не піддаються процесам фотохімічного перетворення [6,11].

Окисно-відновне перетворення. Перетворення ксенобіотиків значною мірою залежить від окисно-відновного потенціалу середовища. Окиснені та відновлені форми ксенобіотиків можуть суттєво відрізнитись за своїми біологічними та екологічними властивостями. Наприклад, нітрати, які самі по собі є токсичними, за певних умов можуть відновлюватись до нітритів, які здатні спричиняти розвиток метгемоглобінемії в людини. В свою чергу, нітрити здатні утворювати нітрозаміни, що мають канцерогенні властивості [6,11].

Гідролітичне перетворення ксенобіотиків обумовлено їх здатністю вступати в реакції з водою. Гідролітичним перетворенням піддаються такі речовини, як карбонати, фосфорорганічні сполуки та ін.

У природних екосистемах відбувається також *кон'югація* ксенобіотиків з різними органічними молекулами, що підвищує їх розчинність у воді. У багатьох випадках кон'юговані форми ксенобіотиків здатні краще мігрувати у природних екосистемах (ґрунтах, воді), а також повільніше розкладаються, ніж вихідні речовини (наприклад, деякі фосфорорганічні пестициди) [6,11].

Адсорбція ксенобіотиків на частинках органічної та неорганічної природи також сприяє підвищенню їх стійкості до руйнування. Деякі пестициди перетворюються у навколишньому середовищі до сполук, що адсорбуються на частинках ґрунту, зв'язуються з гумусом і завдяки цьому зберігаються довший час. Наприклад, пестицид ДДТ виводиться з ґрунту протягом 30 років. В адсорбованому стані ксенобіотики не піддаються гідролізу та фотохімічному перетворенню. По мірі ферментативного руйнування гумусу за участю мікроорганізмів ксенобіотики вивільняються та здатні проявляти токсичний вплив на живі організми екосистеми [6,11].

Зміни фізико-хімічних властивостей ксенобіотиків мають важливе значення для забезпечення їх міграційної здатності у повітрі, воді, ґрунтах та

живих організмах. Міграційна здатність токсичних речовин створює глобальні екологічні проблеми. Наприклад, з атмосферним повітрям ксенобіотики можуть переноситись з Південної півкулі у Північну і забруднювати середовище навіть у тих країнах, де їх застосування повністю заборонене. Але підсилення міграційної здатності ксенобіотиків – це не єдина екологічна проблема. Як не парадоксально, пригнічення міграції токсичних речовин в екосистемі також створює загрозу довкіллю. Наприклад, період напіввиведення ртуті з ґрунтів у воду складає 850 років. Це ускладнює боротьбу з наслідками забруднення довкілля поллютантами, адже навіть у випадку повного припинення антропогенного забруднення довкілля деякі токсичні речовини будуть вивільнятися з їх депо протягом сотень років, отруюючи живі організми.

Біотрансформація ксенобіотиків у живих організмах. Вважається, що ксенобіотики не є необхідними для здійснення метаболічних процесів, які забезпечують життєдіяльність клітин, тканин, органів та організму в цілому, хоча це питання залишається дискусійним. Це пояснюється тим, що в тканинах організму присутні в залишкових кількостях різноманітні хімічні речовини, біологічна дія яких залишається невідомою [1]. Хоча більшість ксенобіотиків характеризуються токсичною, мутагенною чи канцерогенною дією на живі організми, деякі з них знайшли своє застосування у рослинництві, тваринництві, ветеринарній та гуманній медицині [11].

Ксенобіотики мають різноманітну хімічну будову та широкий спектр біологічної дії на живі організми. Взаємодіючи з плазматичною мембраною, ксенобіотики потрапляють у клітини організму. В організмі ксенобіотики піддаються ферментативному перетворенню, або біотрансформації, з утворенням проміжних та кінцевих продуктів. Поруч з терміном «біотрансформація» іноді вживається термін «детоксикація», який не зовсім відповідає дійсності, оскільки перетворення небезпечних для організму речовин іноді супроводжується утворенням ще більш токсичних сполук. Біотрансформація являє собою надзвичайно складний процес, який включає в себе іноді до 700 реакцій (як, наприклад, біотрансформація бенз(а)пірену) [1].

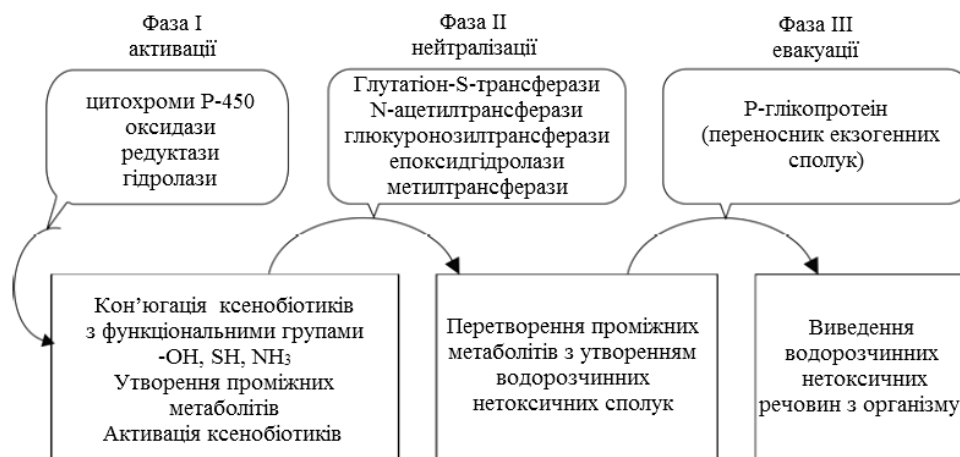
Ферменти системи біотрансформації беруть участь у детоксикації ендогенних та екзогенних речовин, захищають організм від дії несприятливих екологічних факторів. Зниження активності або рівня синтезу ферментів біотрансформації призводить до ризику розвитку різноманітних захворювань. Особливість ферментів біотрансформації полягає в тому, що вони беруть участь у метаболізмі будь-яких ксенобіотиків, навіть тих, які з'явилися нещодавно, і до яких в живих організмах не могло виробитись специфічної еволюційної адаптації [2].

Процес біотрансформації ксенобіотиків включає в себе три фази [6]. На першій фазі відбувається приєднання до ксенобіотиків нових або модифікуючих функціональних груп (ОН, SH, NH₃). Таким чином, чужерідні для організму речовини активуються посередництвом ферментів цитохромів Р 450 [1]. Цитохроми Р 450 виявлені як у еукаріотів, так і прокаріотів. Основна їх функція – знешкодження екзогенних сполук в результаті монооксигеназної реакції. В першій фазі трансформації беруть участь також ферменти класів оксидаз, редуктаз та гідрогеназ. Активація ксенобіотиків призводить до утворення проміжних токсичних продуктів, в тому числі вільних радикалів.

Проміжні продукти метаболізму чужерідних речовин часто є більш токсичними, ніж самі ксенобіотики [9].

Рисунок 1.

Загальна схема біотрансформації ксенобіотиків [1].



У другій фазі проміжні метаболіти перетворюються до нетоксичних водорозчинних сполук. До ферментів, залучених у другій фазі трансформації ксенобіотиків, належать N-ацетилтрансферази, глутатіон-S-трансферази, глюкуронозилтрансферази та метилтрансферази [1]. Під час другої фази утворюються водорозчинні кон'югати токсинів з глюкуроною, сірчаною, оцтовою кислотами та іншими ендogenous молекулами. Підвищення гідрофільності ксенобіотиків робить їх більш доступними для дії ферментів. У сукупності ферменти I та II фаз біотрансформації чужорідних речовин називаються ферментами, що метаболізують ксенобіотики (ФМК) [9]. Більша частина цих ферментів зосереджена у печінці, хоча активність ФМК проявляється також в інших органах та тканинах. Нирки мають специфічну систему катаболізму продуктів кон'югації, що утворюються в печінці [6].

Рисунок 2.

Метаболічні перетворення ксенобіотиків в організмі



Третя фаза біотрансформації – евакуація – являє собою екскрецію

ксенобіотиків у кров або жовч. У цій фазі задіяні специфічні носії екзогенних сполук – Р-глікопротеїни [1].

Регуляція біотрансформації ксенобіотиків в організмі. Рівновага між активністю ферментів I та II фаз є необхідною умовою здійснення детоксикації та виведення ксенобіотиків [5]. Тим самим здійснюється захист організму від негативного впливу факторів середовища. При домінуванні ферментів першої фази в організмі накопичуються токсичні продукти, серед них – вільні радикали [2]. Як наслідок, організм піддається хронічній клітинній та тканинній інтоксикації та оксидативному стресу, який лежить в основі патогенезу багатьох захворювань та передчасного старіння. Дисбаланс ферментної трансформації ксенобіотиків значною мірою спричиняється відмінностями у роботі генів, основними причинами яких є: поліморфізм генів, що відповідають за біотрансформацію ксенобіотиків; вплив екологічних факторів, зокрема екзогенних інгібіторів експресії генів; різноманітні форми взаємодії між генами [2,12].

Адаптація організмів до дії ксенобіотиків значною мірою залежить від активності ферментів біотрансформації, які кодуються різними генами. Загалом у системі біотрансформації ксенобіотиків задіяно близько 50 генів, багатьом з яких властивий поліморфізм [3,12]. Наприклад, ген CYP 2D6 існує у 60 варіантах алелей. Поліморфні ефекти цього гену впливають на метаболізм більше 20% усіх медикаментів, деяких ендотоксинів та нейромедіаторів [3]. Ген CYP 1A2 є одним з основних у родині цитохромів P 450 та впливає на метаболічну активацію багатьох ксенобіотиків [8]. Надмірна експресія цього гену пов'язана з підвищеним ризиком розвитку раку товстого кишечника, сечового міхура, особливо при палінні, споживанні копченостей, або при взаємодії з поліморфними генами другої фази біотрансформації ксенобіотиків [8]. Підвищена активність гену цитохрому CYP 1A1, що метаболізує продукти спалювання тютюнових смол, підвищує ризик розвитку раку легенів у 40 разів при тютюнопалінні [3].

Одним з ключових ферментів другої фази детоксикації є глутатіон-S-трансфераза, яка бере участь у нейтралізації продуктів перекисного окиснення ліпідів, а також сполук важких металів [7]. Поліморфізм гену, відповідального за синтез даного ферменту, різко підвищує загрозу розвитку пухлинних захворювань, зокрема карциноми шкіри, що індукується ультрафіолетовим випромінюванням [3].

Багато ксенобіотиків характеризуються канцерогенною дією. Збільшення обсягів надходження ксенобіотиків у навколишнє природне середовище призводить до збільшення числа онкологічних захворювань та їх «омолодження». Онкогенез, як і будь-які інші клітинні процеси, є результатом дії багатьох генів, головне місце серед яких займають онкогени, гени-супресори та гени ферментів біотрансформації ксенобіотиків.

Одним з ключових генів попередження онкогенезу є ген p53. Він відіграє важливу роль у підтриманні стабільності геному, попередженні реплікації пошкодженої молекули ДНК. В клітинах з пошкодженим генетичним апаратом ген p53 може призупиняти процес поділу клітини для здійснення репарації ДНК або запускає процес апоптозу [3]. Ген p53 також активує ряд

генів, що інгібують клітинний цикл, активують апоптоз та пригнічують ангиогенез пухлини, порушуючи її трофіку. Ген p53-залежний апоптоз дозволяє ліквідувати пошкоджені клітини, а також клітини з нерегульованою проліферацією. Встановлено, що до 50% соматичних пухлин містять мутантний ген p53 [3].

Важливу роль у попередженні онкогенезу відіграють також гени «зовнішнього середовища», відповідальні за біотрансформацію таких ксенобіотиків, як тютюновий дим, промислових та сільськогосподарських отрут. Найбільш активно в метаболізмі канцерогенів беруть участь ізоформи цитохрому P-450 [12]. Мутації в одній з ізоформ цитохрому P-450 – CYP1A1, відповідального за метаболізм канцерогенних вуглеводів, та низька активність ферменту II фази біотрансформації ксенобіотиків глутатіон-S-трансферази на порядок збільшують ризик виникнення раку легенів навіть при помірному тютюнопалінні, а також підвищують загрозу розвитку раку молочної залози, простати та нирок [3,12].

Делеції гену ферментів глутатіонтрансфераз розглядаються як фактор ризику виникнення раку стравоходу, сечового міхура, шийки матки [3].

Висновки. Таким чином, генетично обумовлені відмінності в активності ферментів біотрансформації ксенобіотиків може робити організм чутливішим до дії несприятливих екологічних факторів. Генетично запрограмована система біотрансформації ксенобіотиків робить кожен організм унікальним по відношенню до його адаптаційних здібностей, стійкості або чутливості до дії несприятливих екологічних факторів. Тому велике значення відіграє превентивна терапія захворювань, з врахуванням індивідуальних особливостей організму, зокрема його здатності до нейтралізації чужорідних речовин.

Література

1. Баранов В.С. Геном человека и гены предрасположенности (Введение в предиктивную медицину). В.С. Баранов, Е.В. Баранова, Т.Э. Иващенко, М.В. Асеев.– Санкт-Петербург: «Интермедика», 2000.– 272 с.
2. Баранов В.С. Жить в гармонии со своими генами / В.С. Баранов, Е.В. Баранова.– Природа.– 2004.– №12.– С. 3-10.
3. Дмитриева А.И. Роль полиморфных генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и гена p53 в патогенезе онкологических заболеваний / А.И. Дмитриева. Автореф. дис...д-ра мед. наук.– Томск, 2009.– 42 с.
4. Майстренко В. Н. Эколого-аналитический мониторинг суперэкоотоксикантов / В. Н. Майстренко, Р. З. Хамитов, Г. К. Будников. – М. : Химия, 1996. – 320 с.
5. Пузырев В.П. Медицинские аспекты экогенетики / В.П. Пузырев.– Соросовский образовательный журнал.– 1997.– № 8.– С. 20-26.
6. Саловарова В.П. Введение в биохимическую экологию / В.П. Саловарова, А. А. Приставка, О. А. Берсенева.– Иркутск, Изд-во Иркутского государственного ун-та, 2007.– 160 с.
7. Севостьянова Н.В. Анализ генотипов GSTT1, GSTM1 и экспрессии мутантного белка p53 при центральном раке легкого / Н. В. Севостьянова,

Е. Л. Чойнзонов, А. И. Дмитриева и др. // Онкология. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 35-38.

8. Севостьянова Н.В. Полиморфизм генов ферментов детоксикации ксенобиотиков у больных злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта / Н. В. Севостьянова, А. М. Некрасова, А. П. Кошель, А. И. Дмитриева и др. // «Молекулярно-генетическая диагностика злокачественных опухолей человека»: сборник тезисов II Российского симпозиума. – М., 2009. – С. 27-28.

9. Спицын В.А. Полиморфизм в генах человека, ассоциирующихся с биотрансформацией ксенобиотиков / В.А. Спицын, С.В. Макаров, Г.В. Пай, Л.С. Бычковская.– Вестник ВОГиС, 2006, Том 10, № 1.– С. 97-105.

10. Тинсли И. Поведение химических загрязнителей в окружающей среде / И. Тинсли. – М. : Мир, 1982. – 350 с.

11. Юрин В.М. Основы ксенобиологии / В.М. Юрин.– Минск, БГУ, 2001.– 236 с.

12. Kelada S.N. The role of genetic polymorphisms in environmental health / S.N. Kelada, D.L. Eaton, S.S. Wang et al. Environmental Health Perspectives.– 2003.– V. 111. – P. 1055–1064.

Summary

Yanovych D.O., Yanovych N.E.

BIOTRANSFORMATION OF XENOBIOTICS AND MECHANISMS OF ITS REGULATION

Data concerning transformation of xenobiotics in environment and living beings are summarized in the article. Mechanisms of biochemical conversion of xenobiotics in environment and regulation of xenobiotics biotransformation are observed.

Key words: *xenobiotics, biotransformation, enzymes, genes.*

Стаття надійшла до редакції 29.04.2011