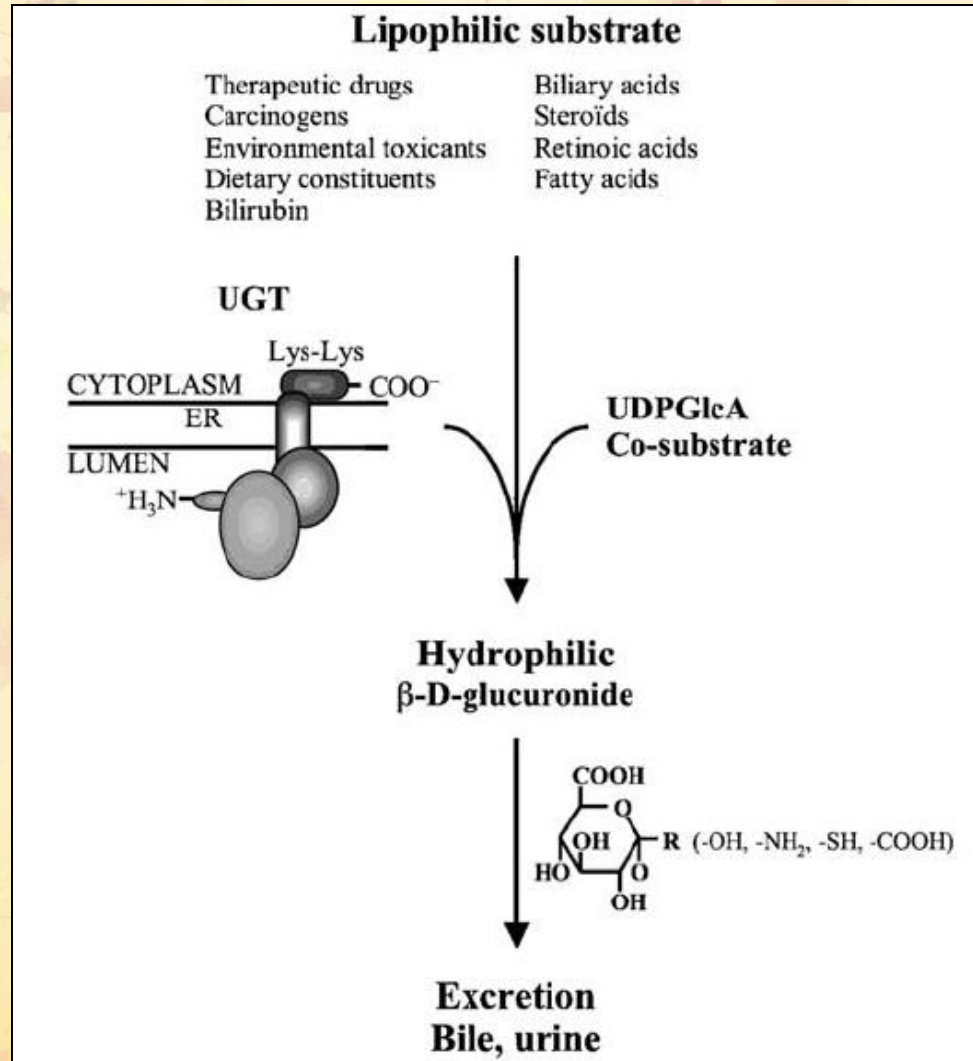


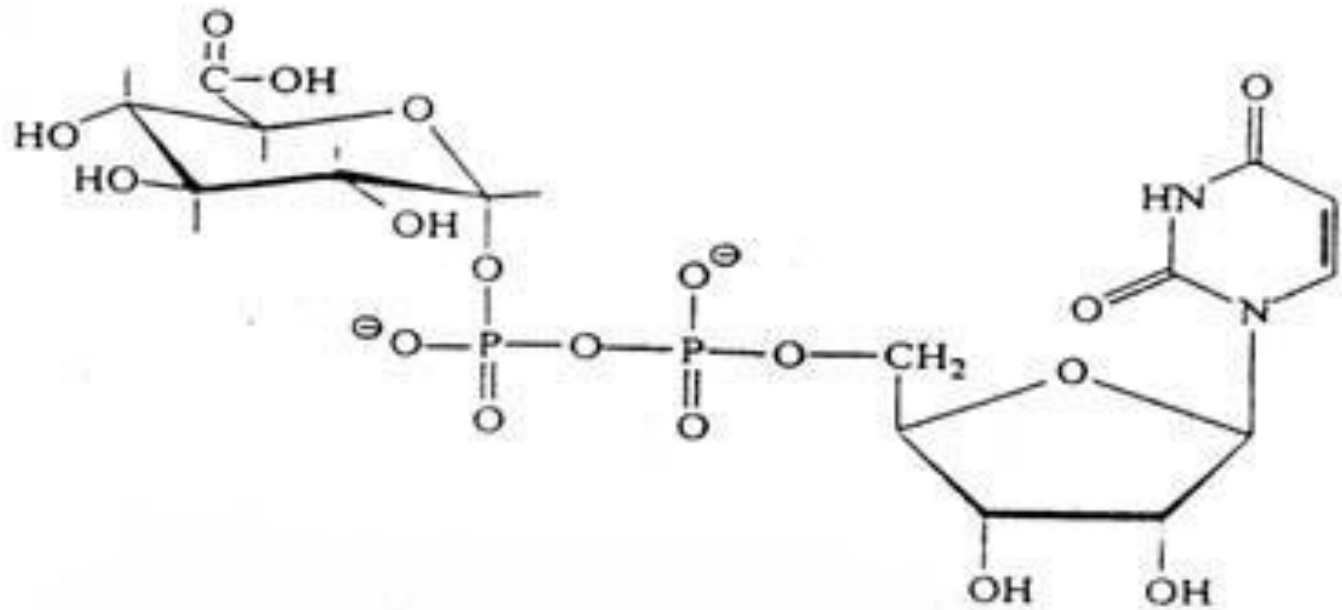
## 2-я фаза метаболизма ксенобиотиков и эндогенных соединений

- Глюкуронидация
- Сульфонирование
- Ацетилирование
- Метилирование
- Конъюгация с глутатионом (синтез меркаптуровой кислоты)
- Конъюгация с аминокислотами, такими как глицин, тауриновая, глутаминовая кислоты.

# УДФ-глюкуронозил- трансфераза (UGT)

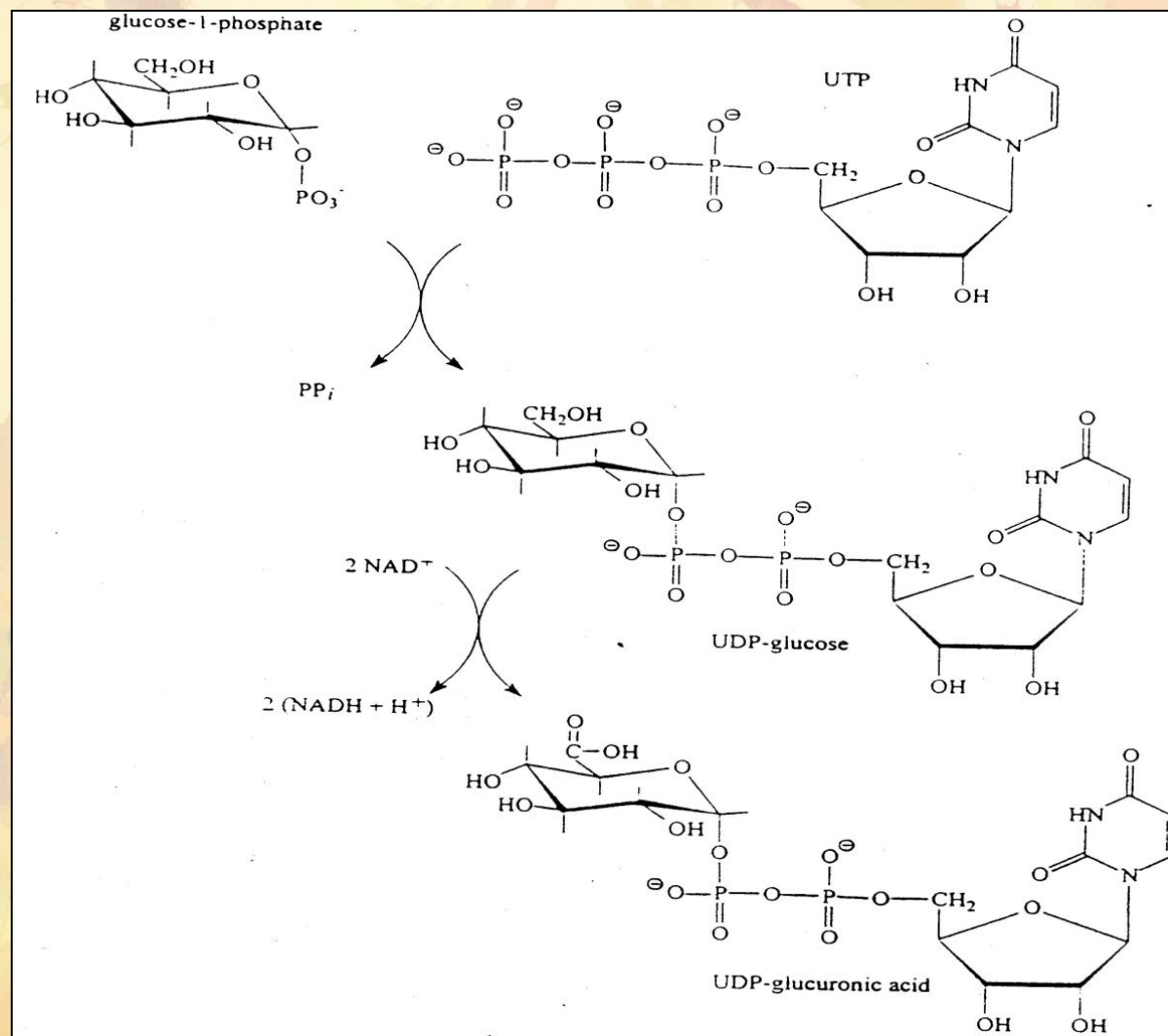


# 1. Реакции глюкуронидации Кофактор

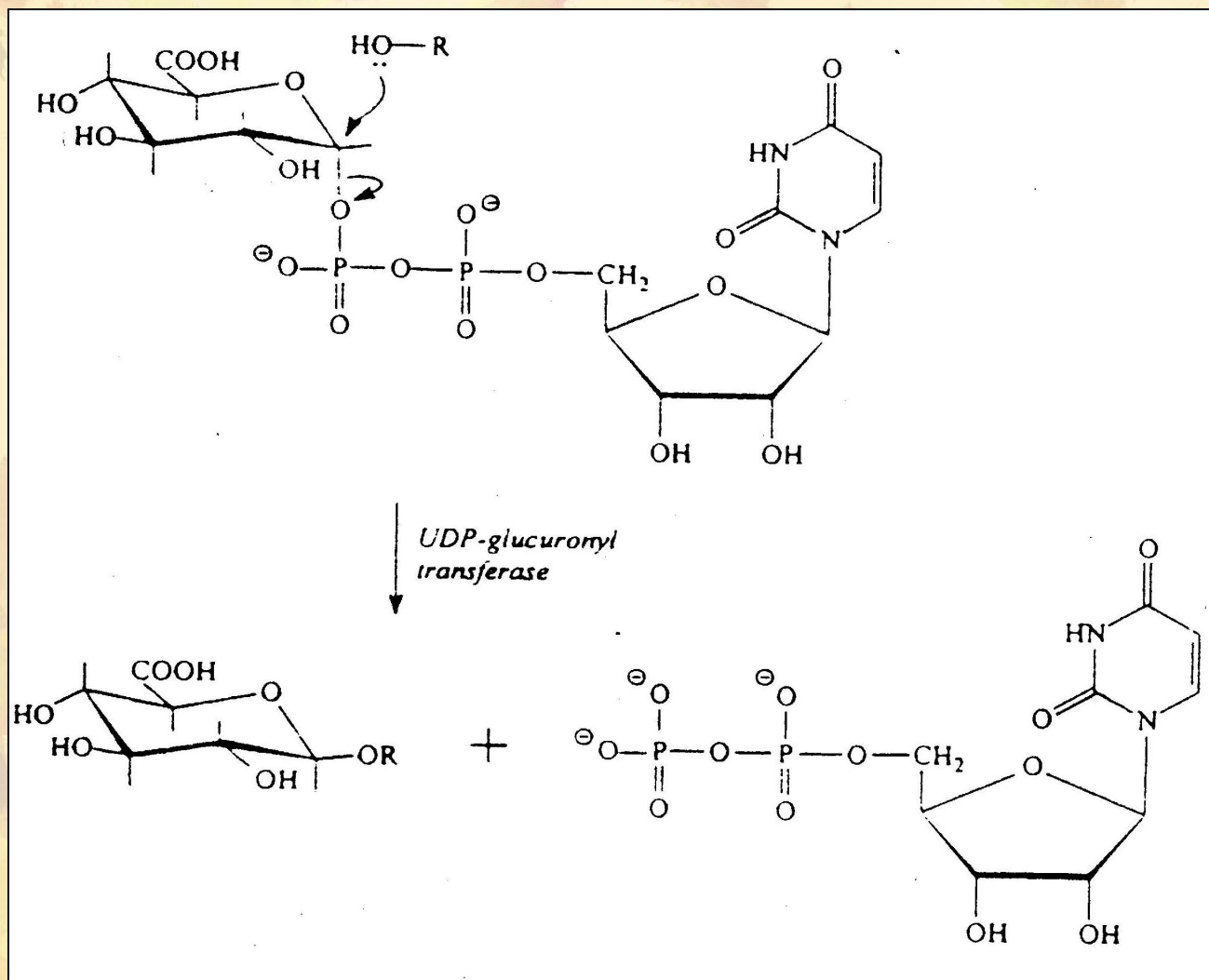


Уридин-5'-дифосфо- $\alpha$ -D-глюкуроновая к-та  
(UDP-GA)

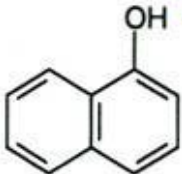
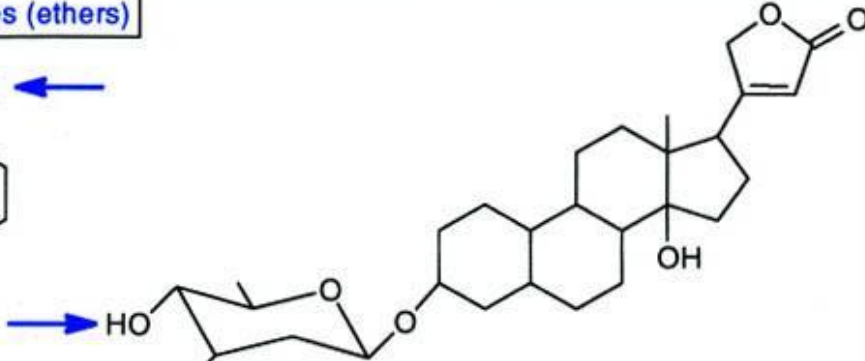
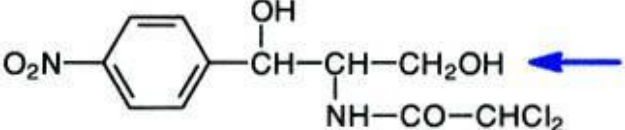

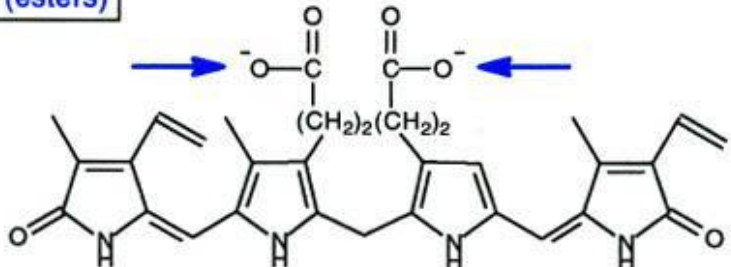
# Синтез УДФ-глюкуроновой КИСЛОТЫ



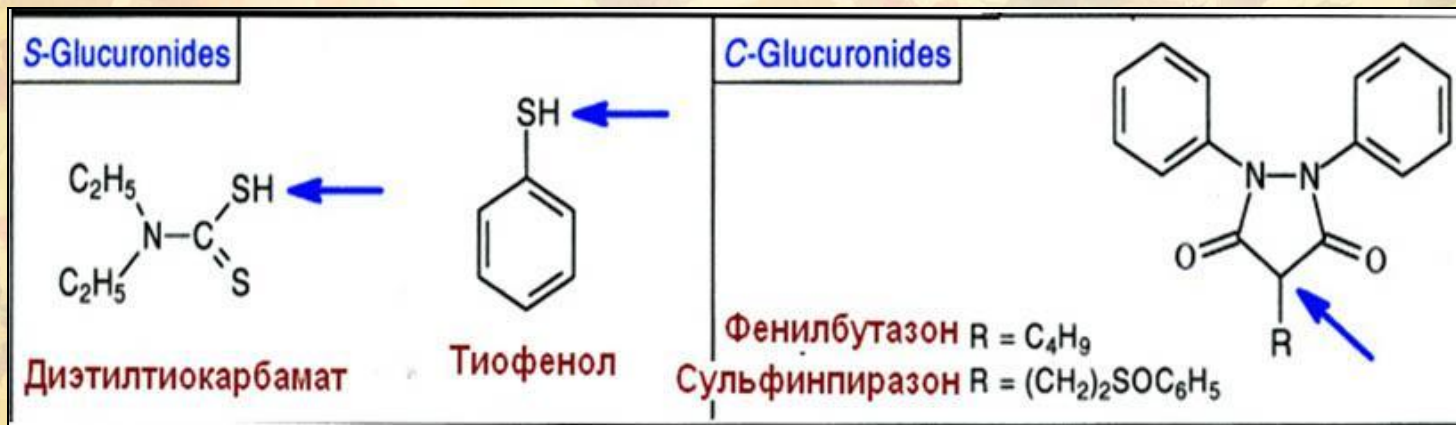
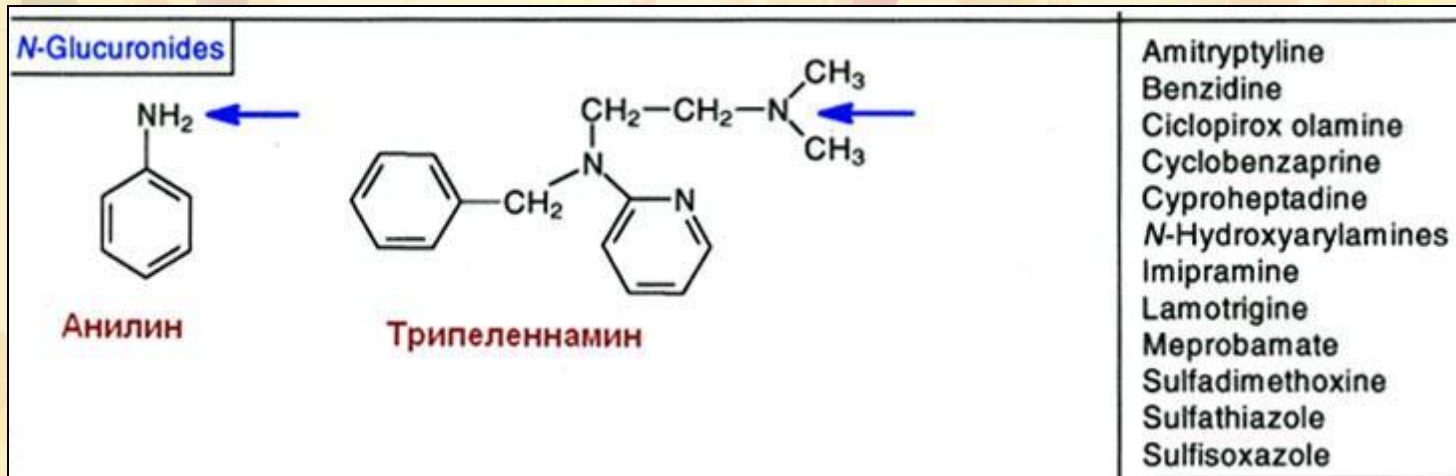
# Реакция глюкуронидации



# Примеры реакций

O-Glucuronides (ethers)	Other Examples
<p data-bbox="299 228 608 264"><b>O-Glucuronides (ethers)</b></p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p data-bbox="318 492 454 528">Нафтол</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p data-bbox="763 606 1226 678">Дигитоксигенин моно- дигитоксозид (dt<sub>1</sub>)</p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center; margin-top: 20px;"> <div style="text-align: center;">  <p data-bbox="656 878 917 913">Хлорамфеникол</p> </div> <div style="text-align: center;">  </div> </div>	<p data-bbox="1381 235 1651 278"><b>Other Examples</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Acetaminophen</li> <li>Codeine</li> <li>Dextrorphan</li> <li>Diethylstilbestrol</li> <li>Estrone</li> <li>Hexobarbital</li> <li>Methylphenylcarbinol</li> <li>Morphine</li> <li>Naloxone</li> <li>4-Nitrophenol</li> <li>Oxazepam</li> <li>Phenolphthalein</li> <li>Progesterone</li> <li>Propofol</li> <li>Propranolol</li> <li>Temazepam</li> <li>Testosterone</li> <li>Thyroxine</li> <li>Trichloroethanol</li> </ul>
<p data-bbox="289 978 608 1013"><b>O-Glucuronides (esters)</b></p> <div style="text-align: center; margin-top: 20px;">  <p data-bbox="685 1285 879 1320">Билирубин</p> </div>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Benoxaprofen</li> <li>Diclofenac</li> <li>Diffunisal</li> <li>Etodolac</li> <li>Ketoprofen</li> <li>Lopanoic acid</li> <li>Naproxen</li> <li>Suprofen</li> <li>Tolmetin</li> <li>Valproic acid</li> <li>Zomepirac</li> </ul>

# Примеры реакций



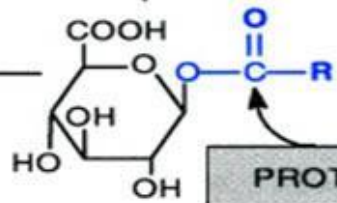
**R-COOH**

Например, диклофенак

**O-glucuronidation**

Acyl migration

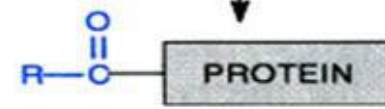
Nucleophilic displacement



glucuronic acid

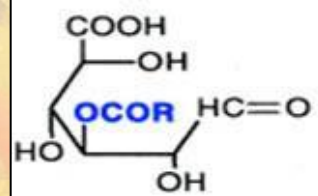
PROTEIN

**Токсичность, обусловленная глюкуронидацией**



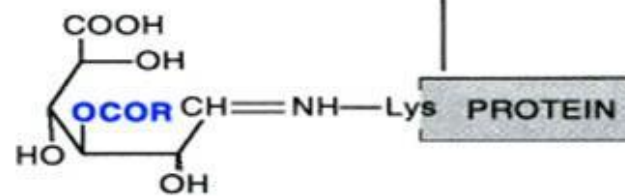
ring opening

H<sub>2</sub>N-Lys PROTEIN



H<sub>2</sub>O

Imine formation



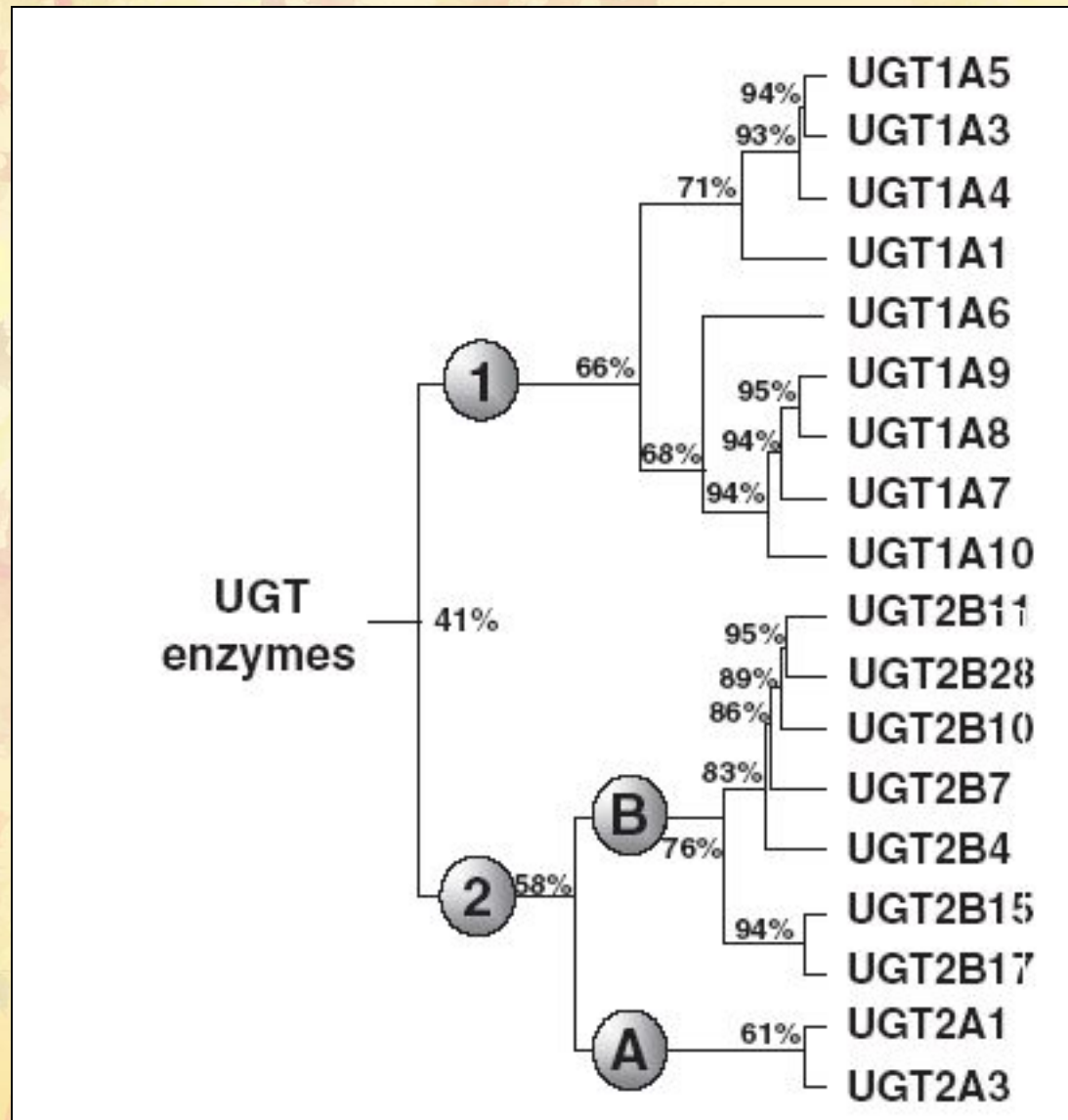
Toxicity/Immune hepatitis



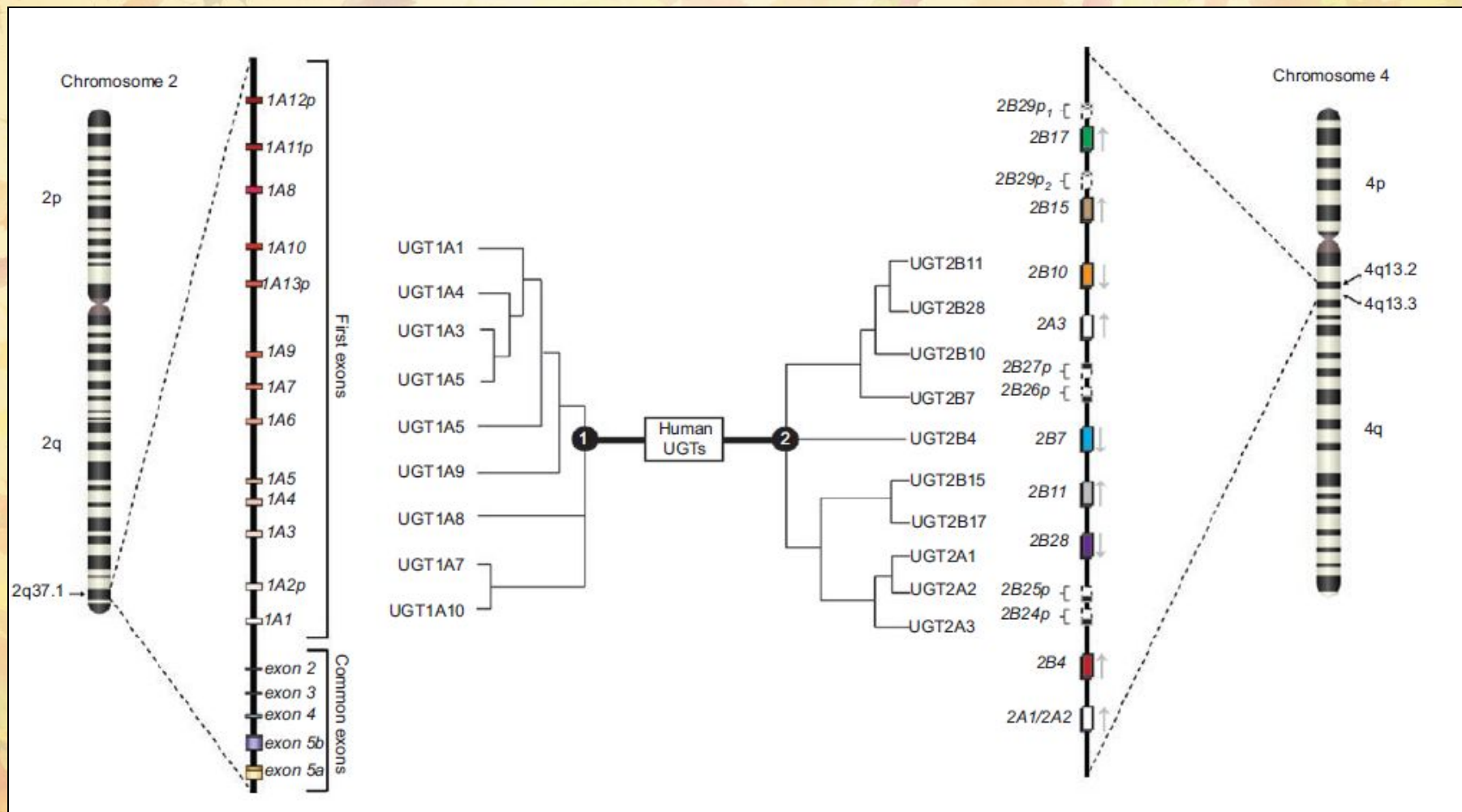
# Субстраты для UGTs (UGTs; EC 2.4.1.17)

- **Эндогенные субстраты:** билирубин, стероидные гормоны, тиреоидные гормоны, желчные кислоты, жирорастворимые витамины.
- **Экзогенные субстраты:** лекарства, химические канцерогены, загрязнители окружающей среды, компоненты диеты)

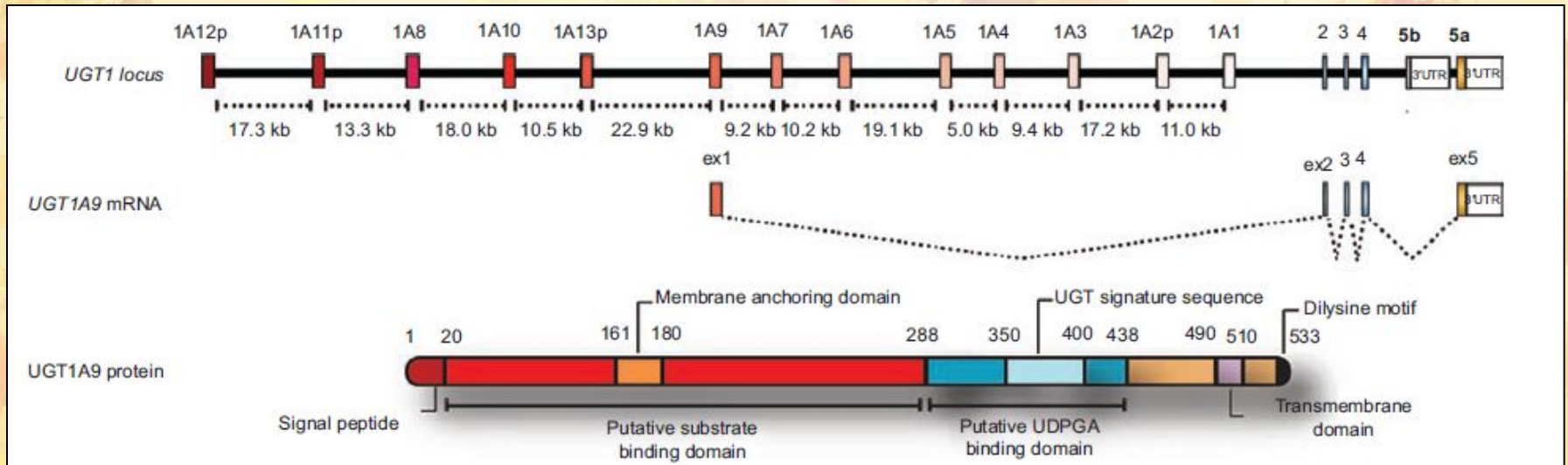
# Классификация UGTs человека



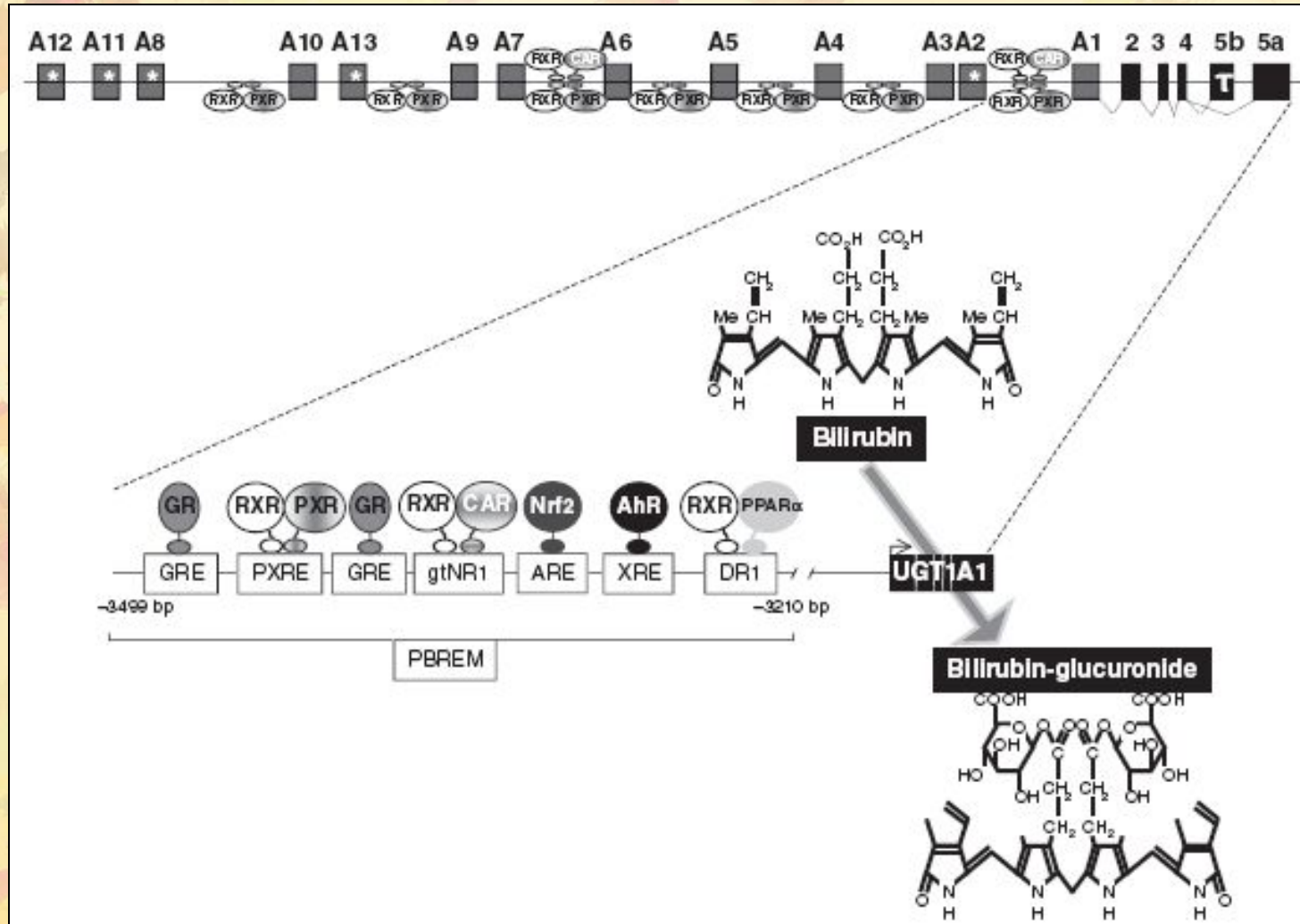
# Локализация генов



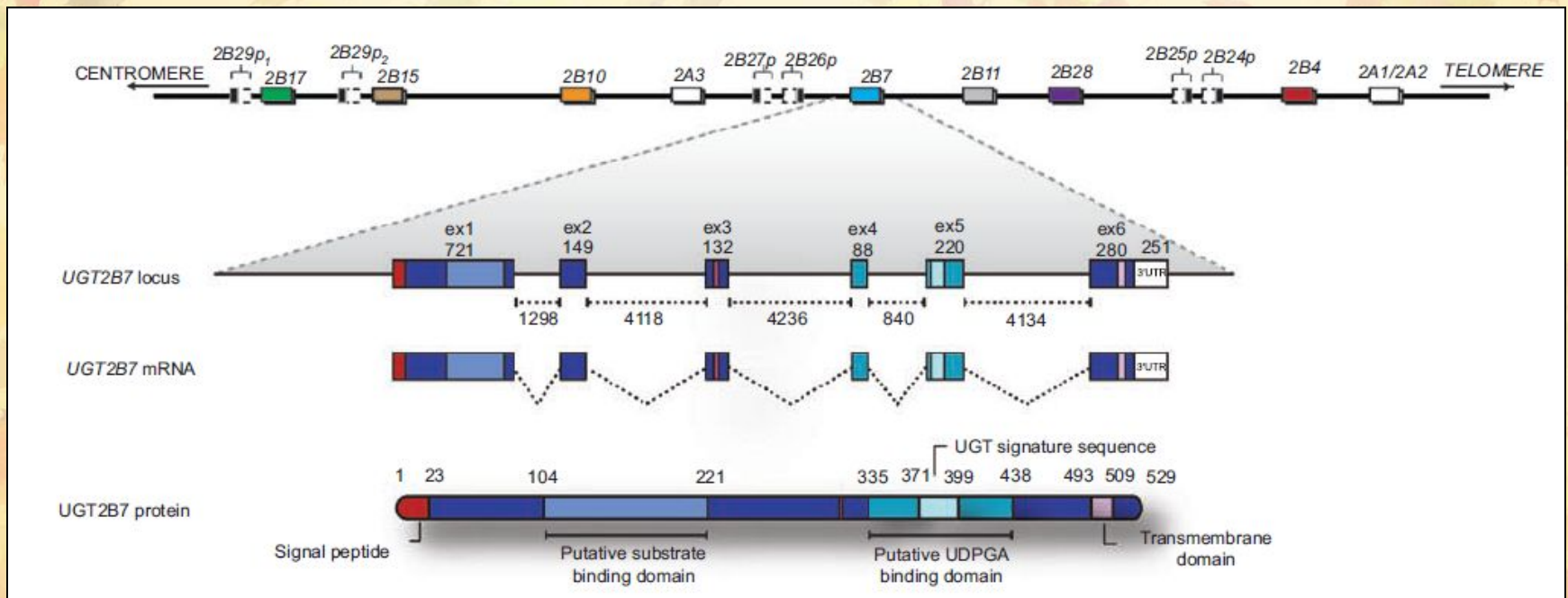
# Свойства UGT1A



# Свойства UGT1A1



# Свойства UGT2B



# Регуляция экспрессии генов ферментов 2-й фазы

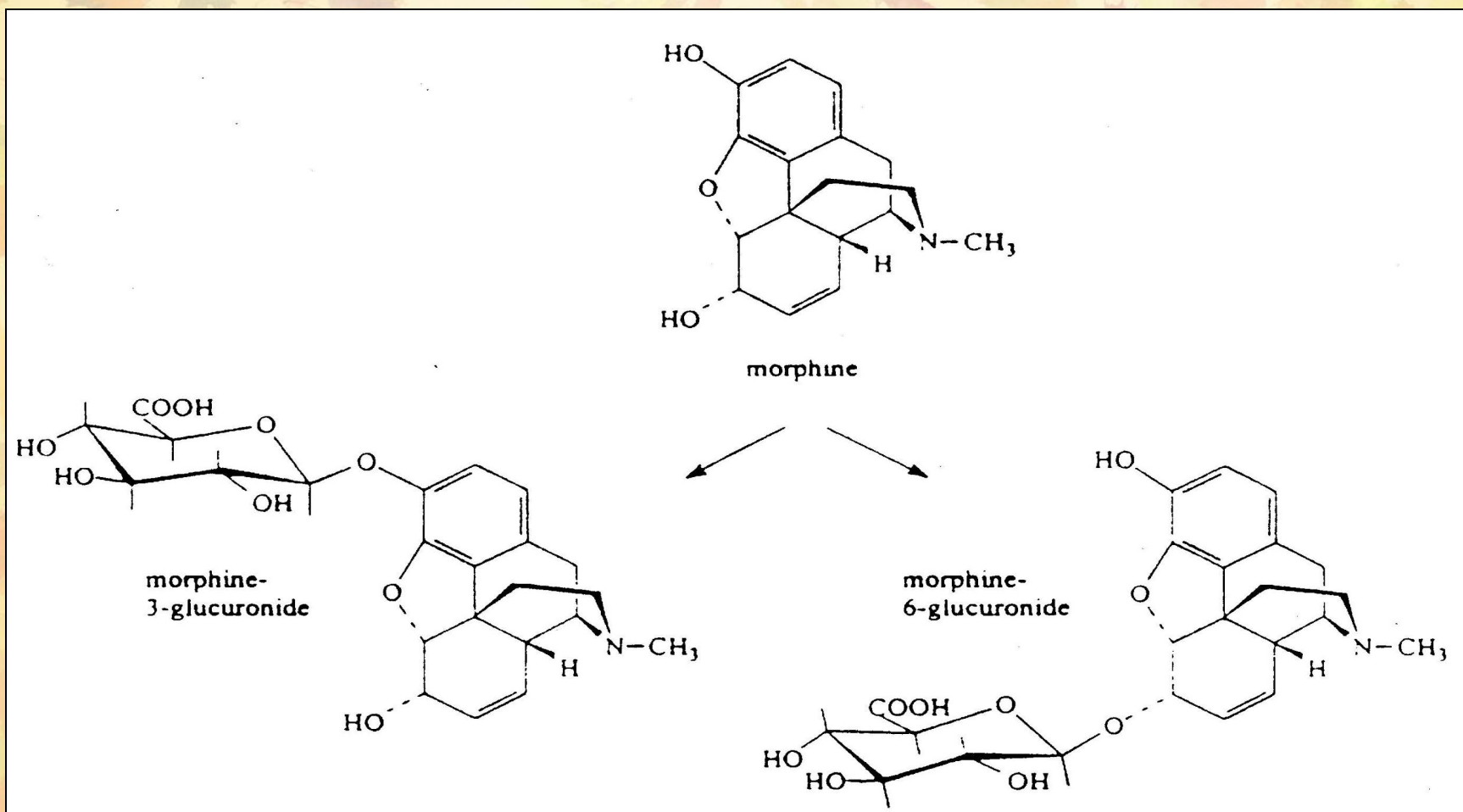
PXR<sup>a</sup>

UGT1A1 ↑ (HepG2, Caco-2, L-I, Tg mice)  
UGT1A3 ↑ (HepG2, Caco-2, L-I, Tg mice)  
UGT1A4 ↑ (HepG2, Caco-2, L-I, Tg mice)  
UGT1A6 ↑ (HepG2, L-I, Tg mice)  
UGT1A9 ↑ (L-I, Tg mice)  
UGT1A5 ↑ (I, Tg mice)  
UGT1A10 ↑ (I, Tg mice)  
SULT2A1 ↑ (HepG2, HH)

CAR

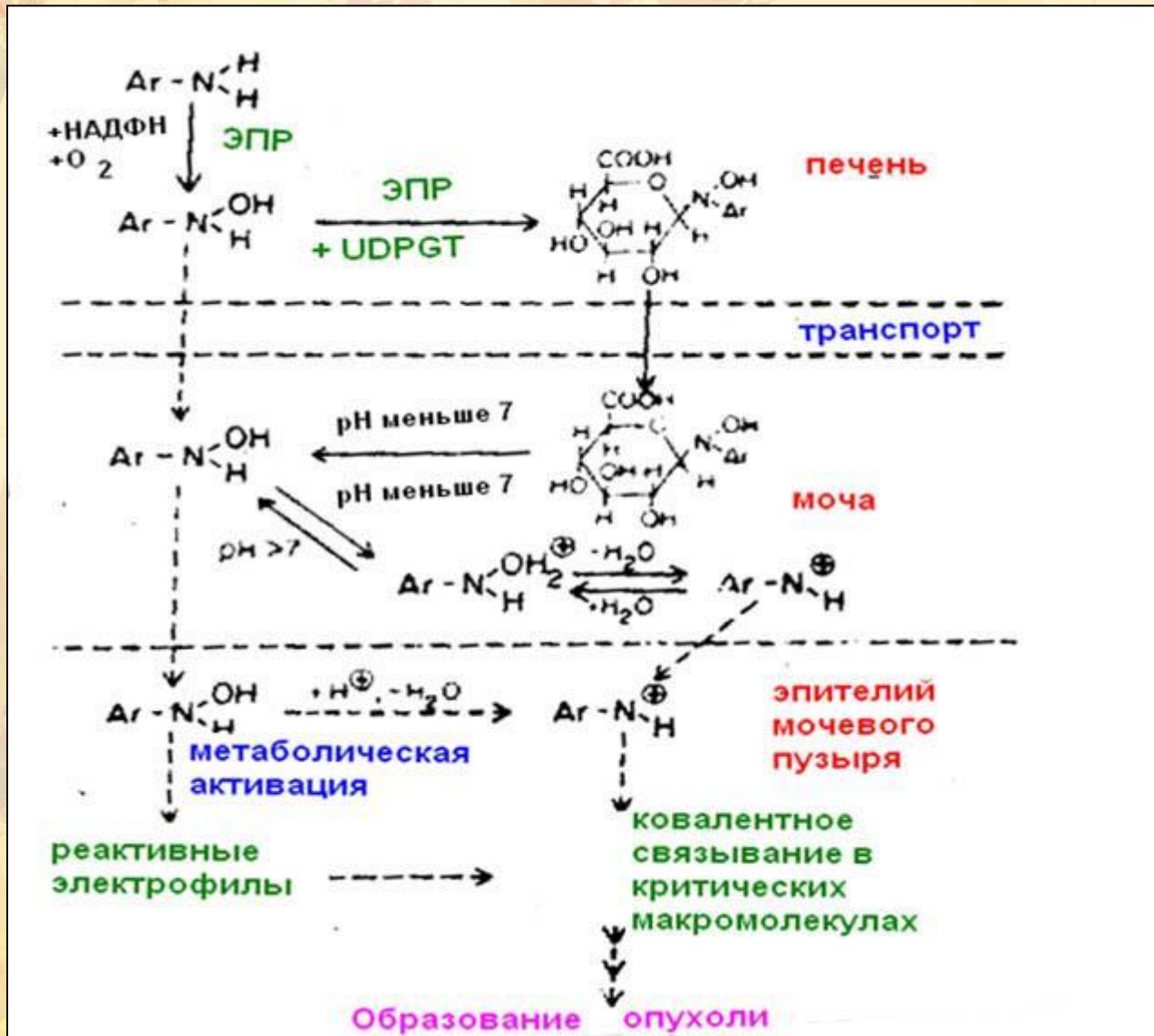
UGT1A1 ↑ (HH)  
UGT1A6 ↑ (HH)  
GSTA2 ↑ (HH)  
SULT1A1 ↑ (HH)  
SULT2A1 ↑ (HepG2)  
SULT1A2 ↑ (HepG2)  
NAT1 ↑ (HepG2)

# Метаболизм морфина (UGT2B7)

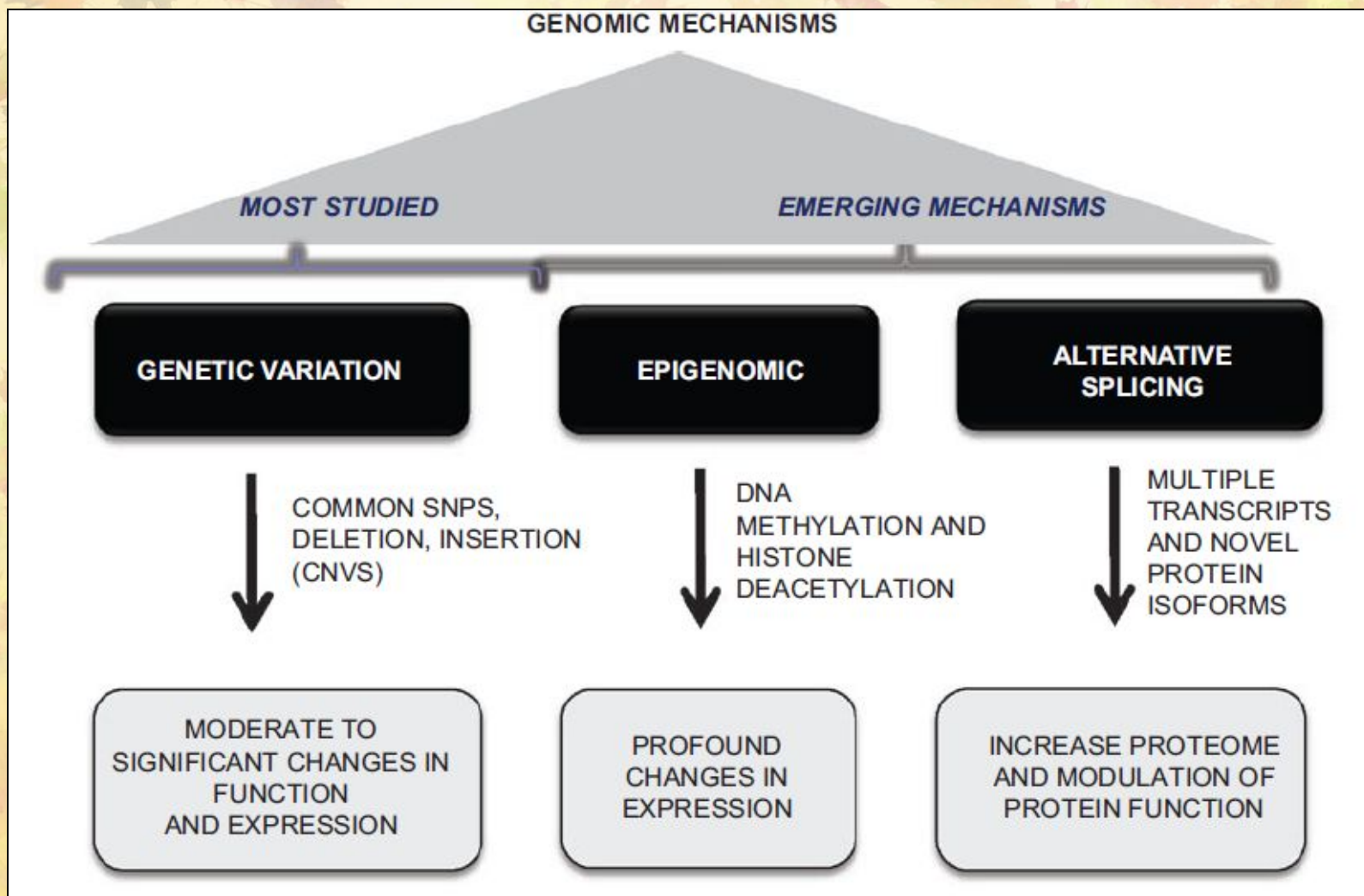




# УДФ-ГТ и рак мочевого пузыря



# Факторы, определяющие индивидуальный фенотип UGT



## 2. Сульфонирование

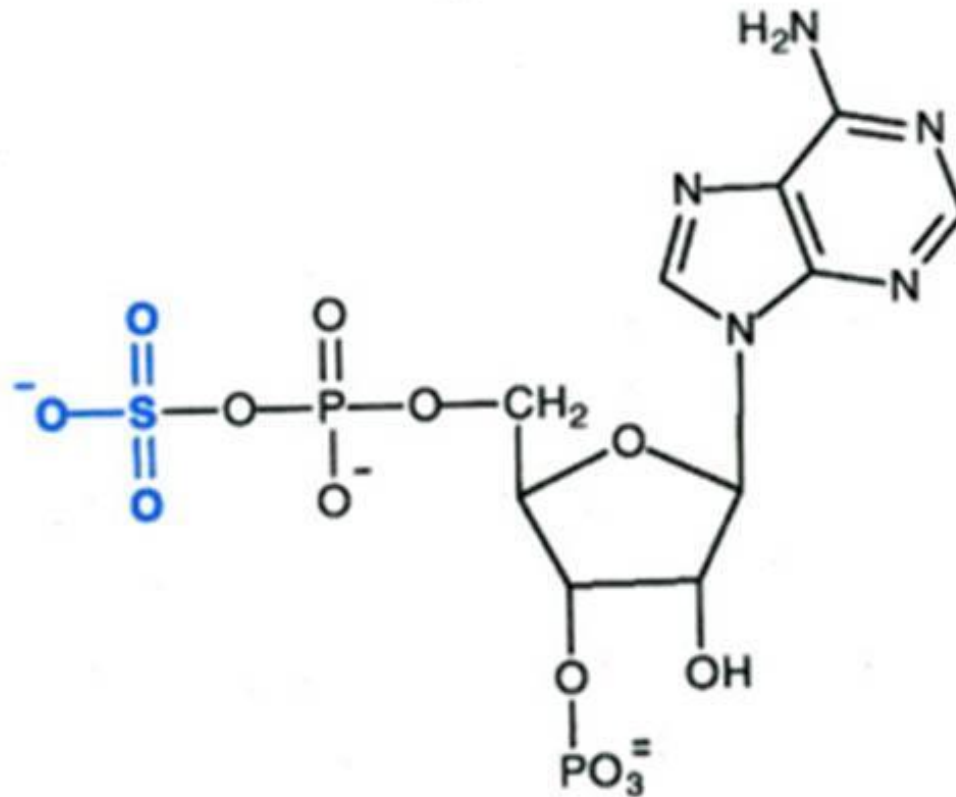
- Сульфонируются соединения м.м. от 10 000 до 1 000 000 и выше.  
Метаболиты (сульфонаты) имеют рК 1,5 - остаются полностью ионизированными в биологических системах.

Сера в клетке существует в виде  $\text{SO}_4^{2-}$

# Субстраты

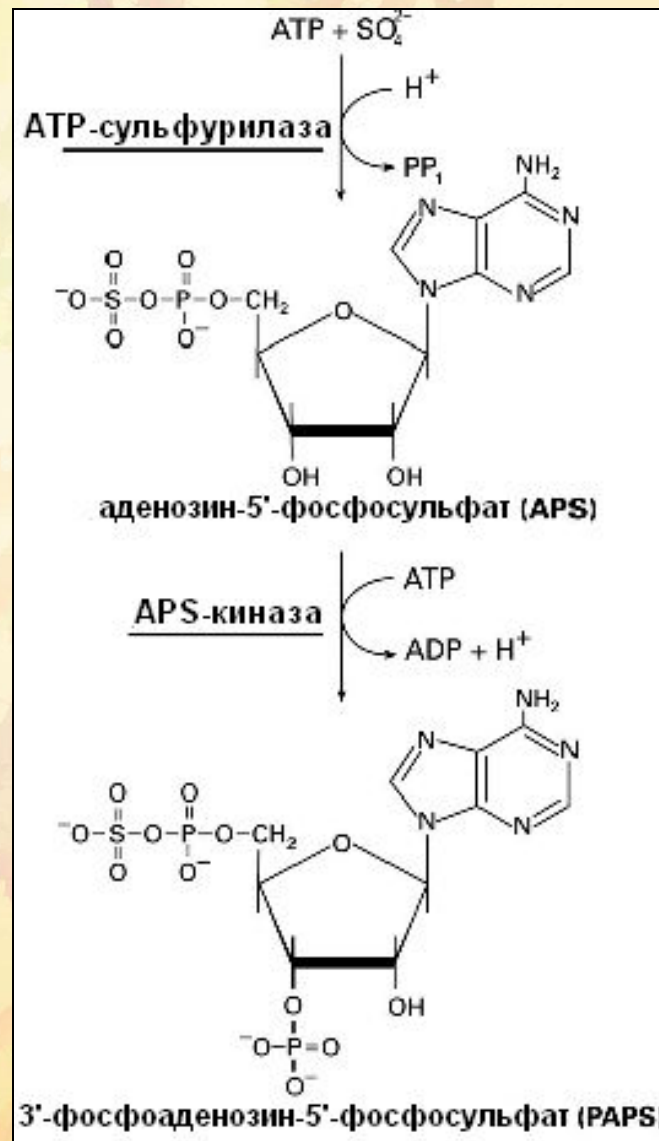
- Ксенобиотики
- Гормоны
- Глюкозаминоглюканы и протеогликаны
- Низкомолекулярные клеточные компоненты (катехоламины, иодотирозины, витамин С.

# PAPS – уникальный донор $\text{SO}_3^-$



3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат (PAPS)

# Синтез кофактора



# PAPS-деградирующие ферменты

## Содержание PAPS:

- У крыс в печени и почках – до 160 и 50 нмоль/г ткани
- В других органах – 20 нмоль/г ткани
- У человека - 24 нмоль/г ткани

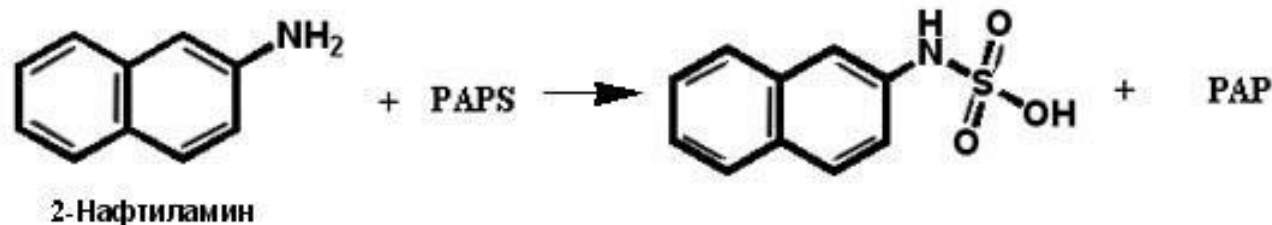
*3'-нуклеозидаза*



*сульфогидролаза*

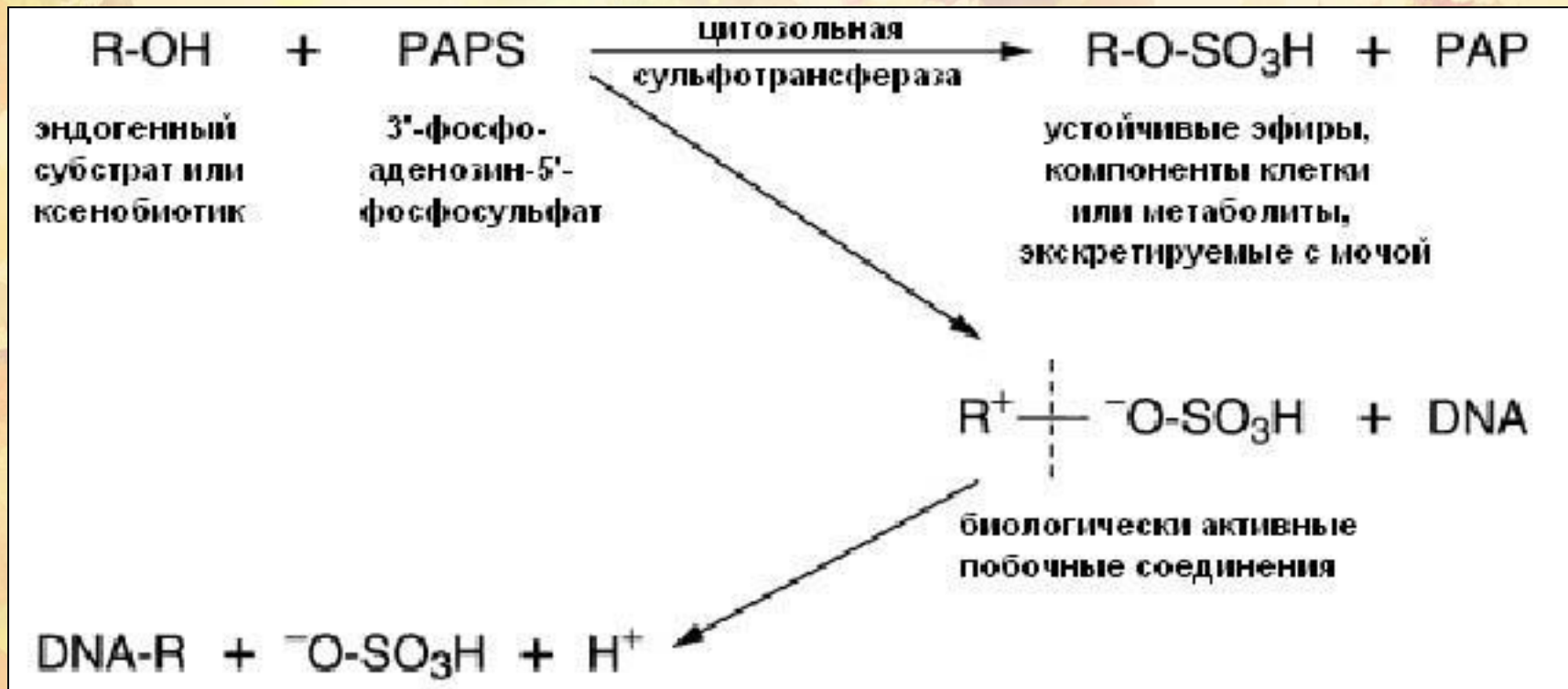


# SULT в метаболизме ксенобиотиков

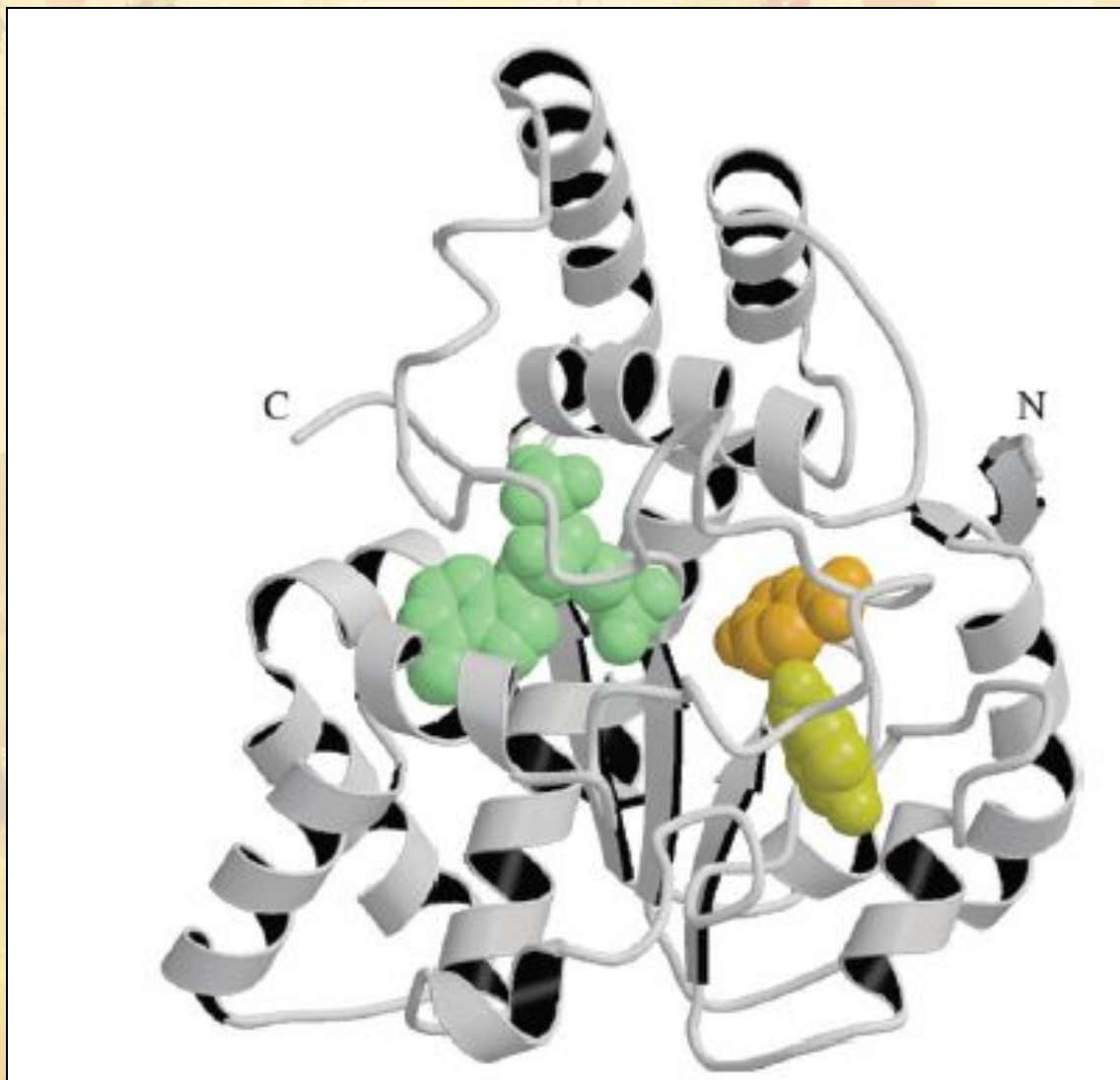




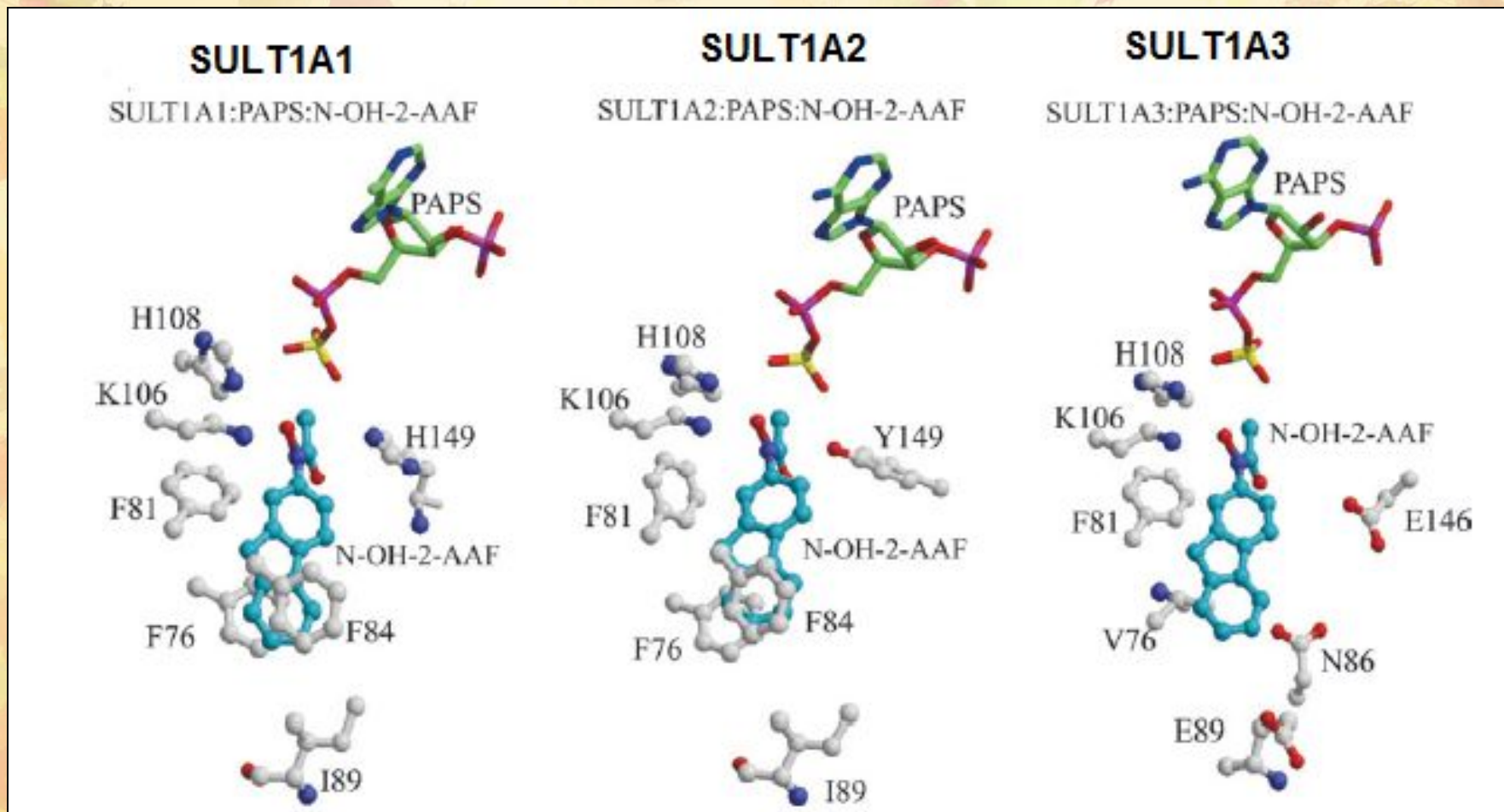
**Схематичное изображение реакции сульфонирования, в результате которой образуются устойчивые соединения или биологически активные побочные продукты, связывающиеся с нуклеиновыми кислотами и вызывающие повреждения ДНК**



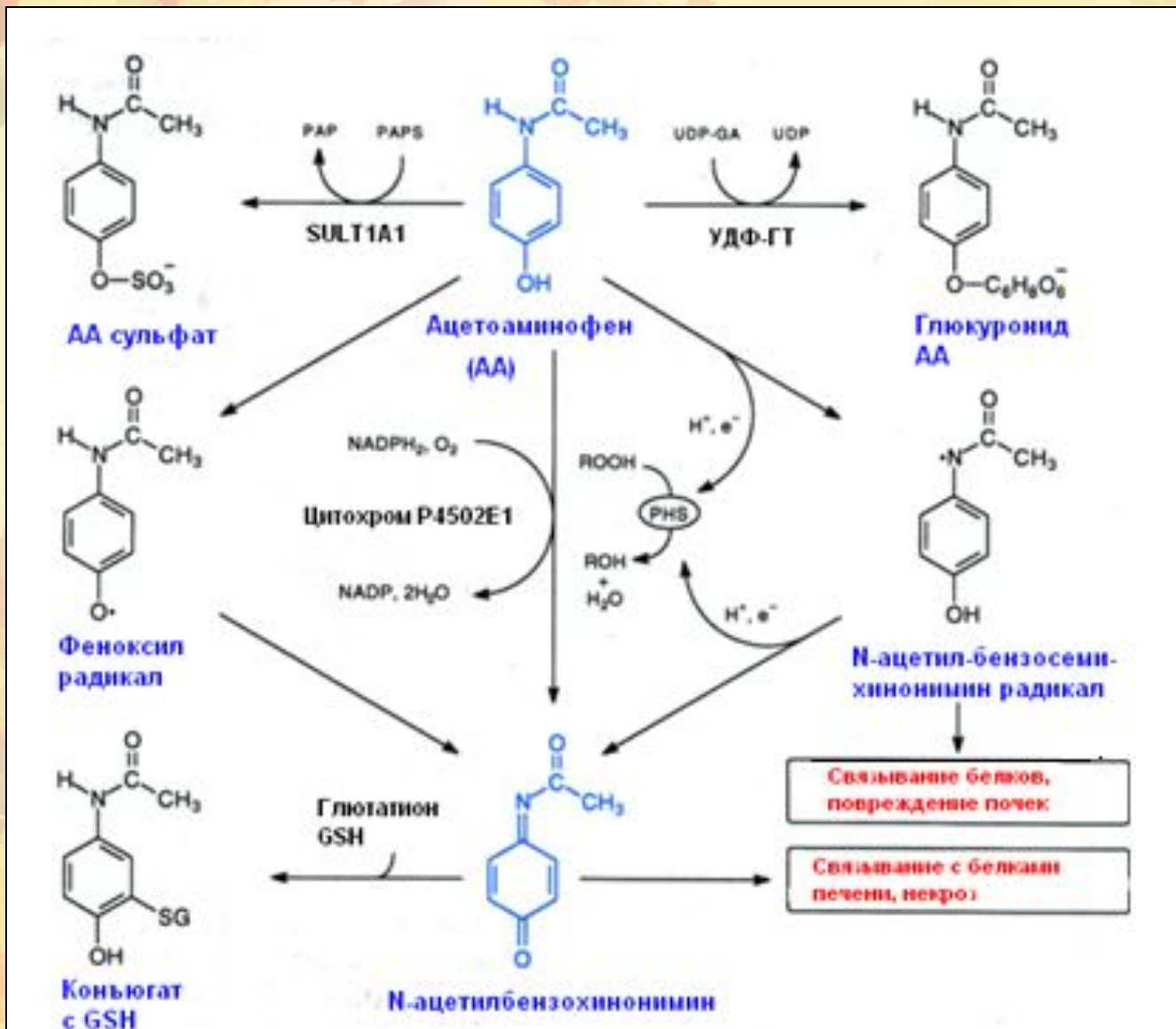
**Структура SULT1A1 человека в комплексе с 3'-фосфоаденозин-5'-фосфат (PAP) и р-нитрофенолом**



# Взаимодействие SULT с канцерогенами



# Активация ацетоаминофена



# Регуляция экспрессии генов ферментов 2-й фазы

PXR<sup>a</sup>

UGT1A1 ↑ (HepG2, Caco-2, L-I, Tg mice)  
UGT1A3 ↑ (HepG2, Caco-2, L-I, Tg mice)  
UGT1A4 ↑ (HepG2, Caco-2, L-I, Tg mice)  
UGT1A6 ↑ (HepG2, L-I, Tg mice)  
UGT1A9 ↑ (L-I, Tg mice)  
UGT1A5 ↑ (I, Tg mice)  
UGT1A10 ↑ (I, Tg mice)  
SULT2A1 ↑ (HepG2, HH)

CAR

UGT1A1 ↑ (HH)  
UGT1A6 ↑ (HH)  
GSTA2 ↑ (HH)  
SULT1A1 ↑ (HH)  
SULT2A1 ↑ (HepG2)  
SULT1A2 ↑ (HepG2)  
NAT1 ↑ (HepG2)

# AhR-регулируемые гены

---

AhR<sup>a</sup>

---

Human

UGT1A1 ↑ (HepG2, L; Tg mice)

UGT1A6 ↑ (HepG2, L; Tg mice)

UGT1A3 ↑ (L-I; Tg mice)

UGT1A4 ↑ (L-I; Tg mice)

UGT1A5 ↑ (I; Tg mice)

UGT1A7 ↑ (I; Tg mice)

UGT1A8 ↑ (I; Tg mice)

UGT1A9 ↑ (L-I; Tg mice)

UGT1A10 ↑ (I; Tg mice)

SULT1A1 ↑ (HepG2)

SULT1A2 ↑ (HepG2)

SULT2A1 ↑ (HepG2)

GSTM1 ↑ (HepG2)

NAT1 ↑ (HepG2)

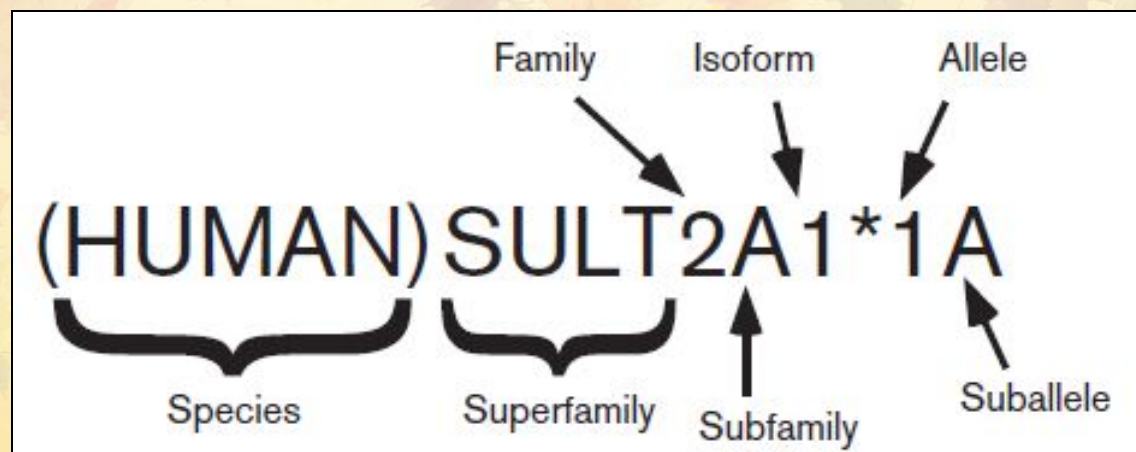
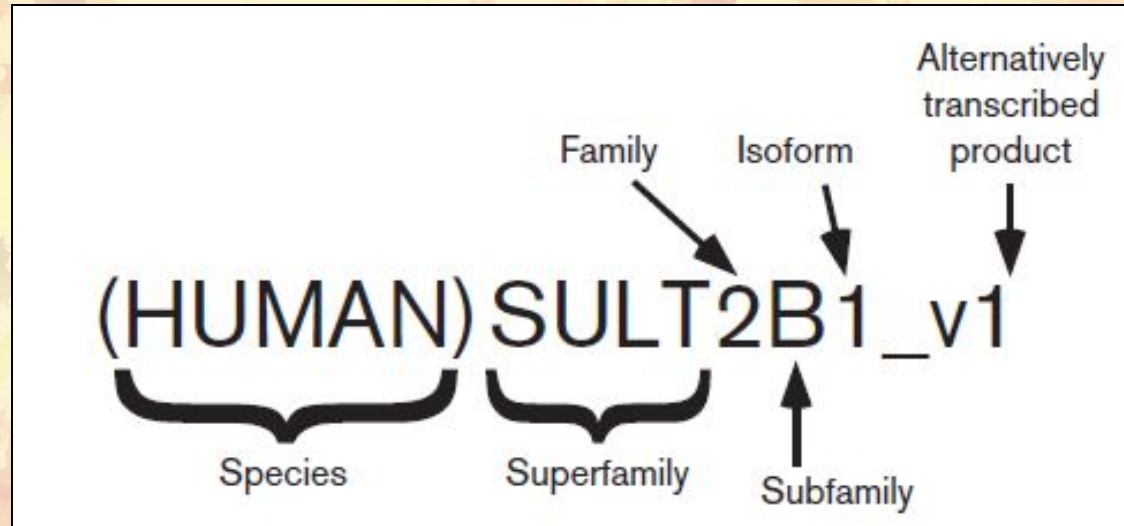
mEPHX ↑ (HepG2)

COMT ↑ (mammary gland cells)

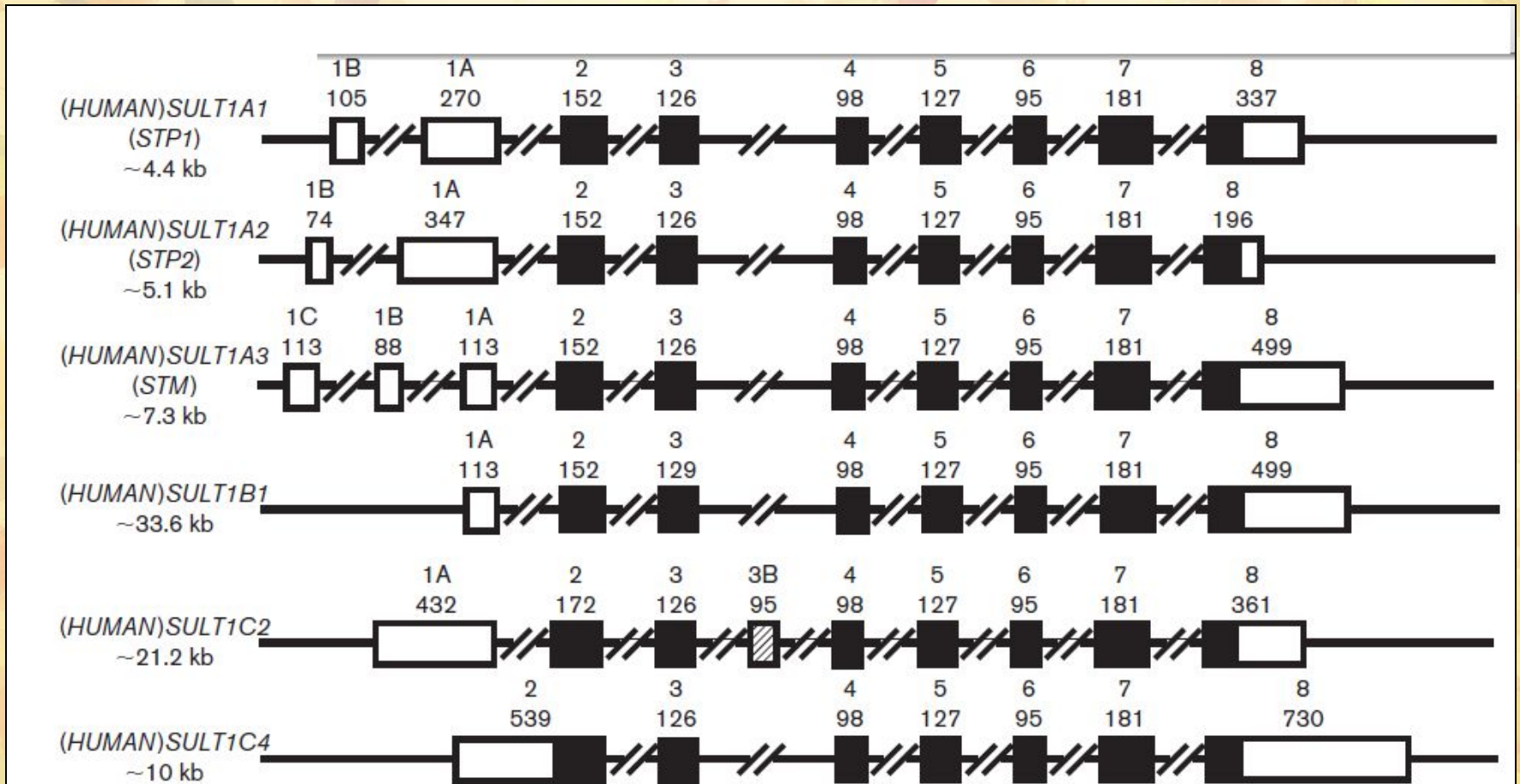
GSTA1 ↑ (HH)

GSTA2 ↑ (HH)

# Номенклатура SULTs и аллельных вариантов

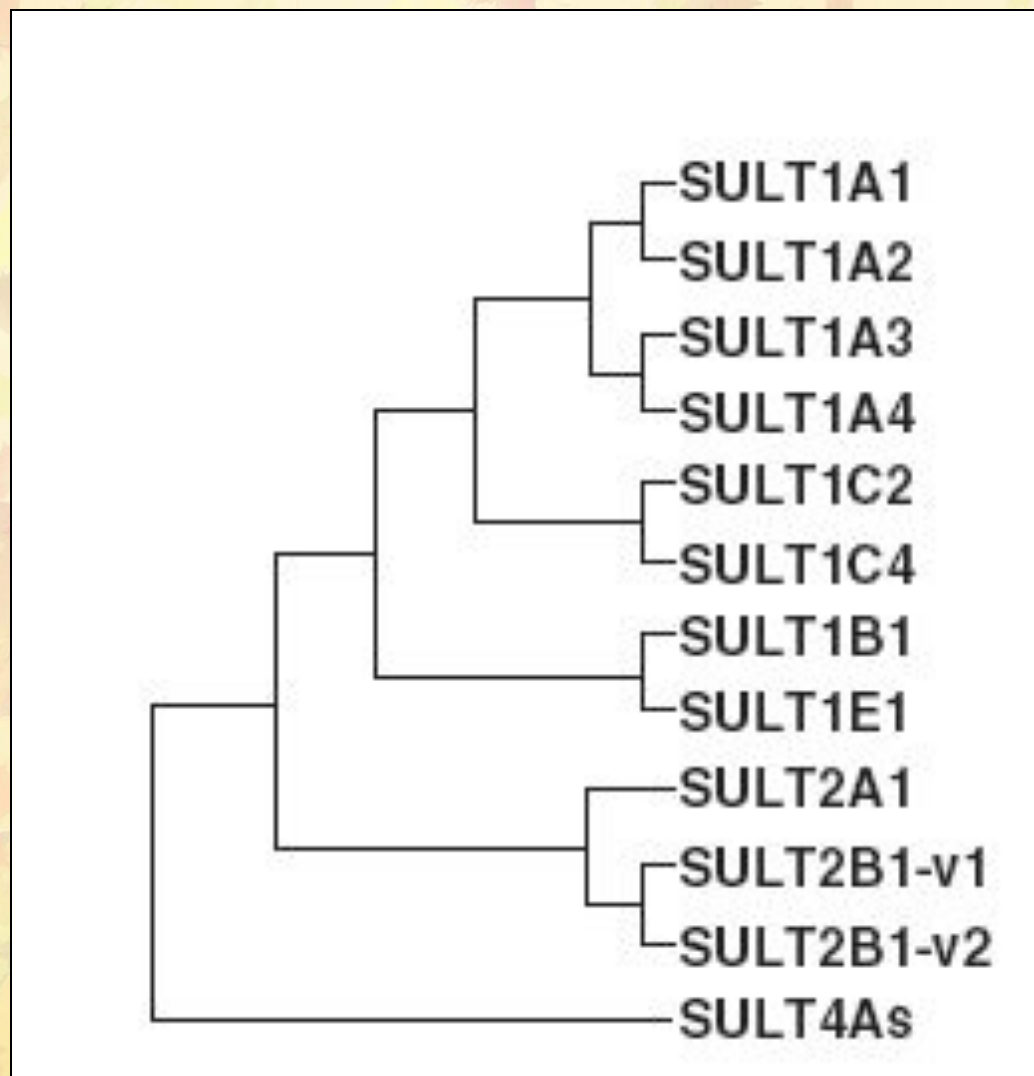


# Генная структура SULTs





# Филогения SULTs человека



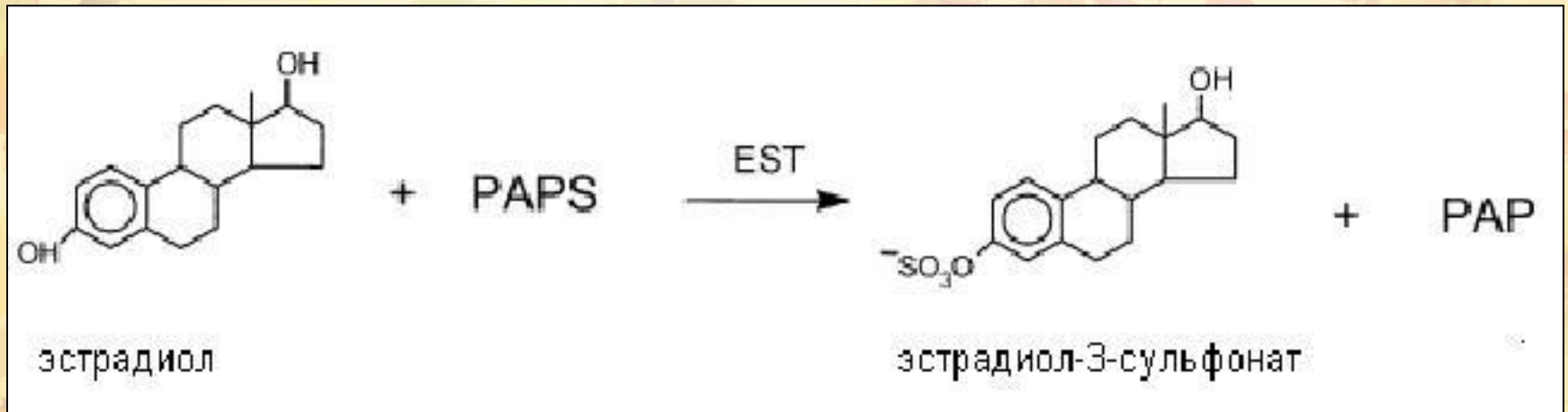
# СУБСТРАТЫ ДЛЯ СУЛЬФОТРАНСФЕРАЗ (SULT) ЧЕЛОВЕКА

1A1	1A2	1A3	1B1	1C1	1C2	1E1	2A1	2B1a	2B1b
Простые фенолы	Простые фенолы	Катехоламины	Простые фенолы	N-OH-2 <u>Ацетаминофен</u>	?	Эстрон	DHEA	DHEA	DHEA
Катехолы	Катехолы	Катехолы	Катехолы			Эстрадиол	<u>Прегненолон</u>		
Минноксидил		Тирамин	<u>Иодотиронины</u>			<u>Эстриол</u>	<u>Холестерол</u>		
Парацетамол		Изопренолин				Тироксин	ОН-ПАУ		
Гидроксиламины		Добутамин				ДЭСЭ	Кортизол		
Иодотиронины							<u>Тестостерон</u>		

# Расовые частоты аллелей SULT

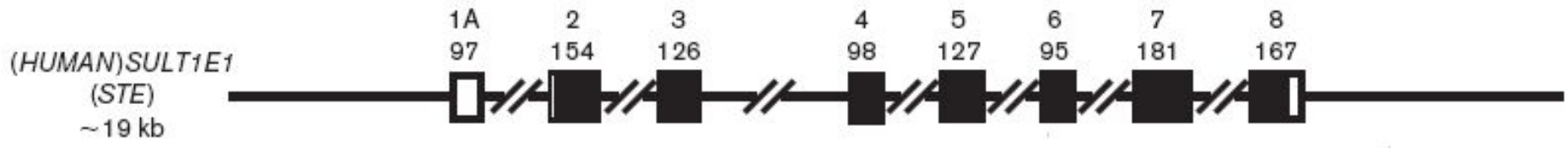
Раса	N	<i>SULT1A1*1</i>	<i>SULT1A1*2</i>	<i>SULT1A1*3</i>
Белые	242	0.656	0.332	0.012
Китайцы	290	0.914	0.080	0.006
Афро-американцы	70	0.477	0.294	0.229
		<i>SULT1A2*1</i>	<i>SULT1A2*2</i>	<i>SULT1A2*3</i>
Белые		0.507	0.389	0.104
Китайцы		0.924	0.076	нет
Афро-американцы		0.637	0.249	0.114

# Ферментативная реакция, осуществляемая эстрогеновой сульфотрансферазой

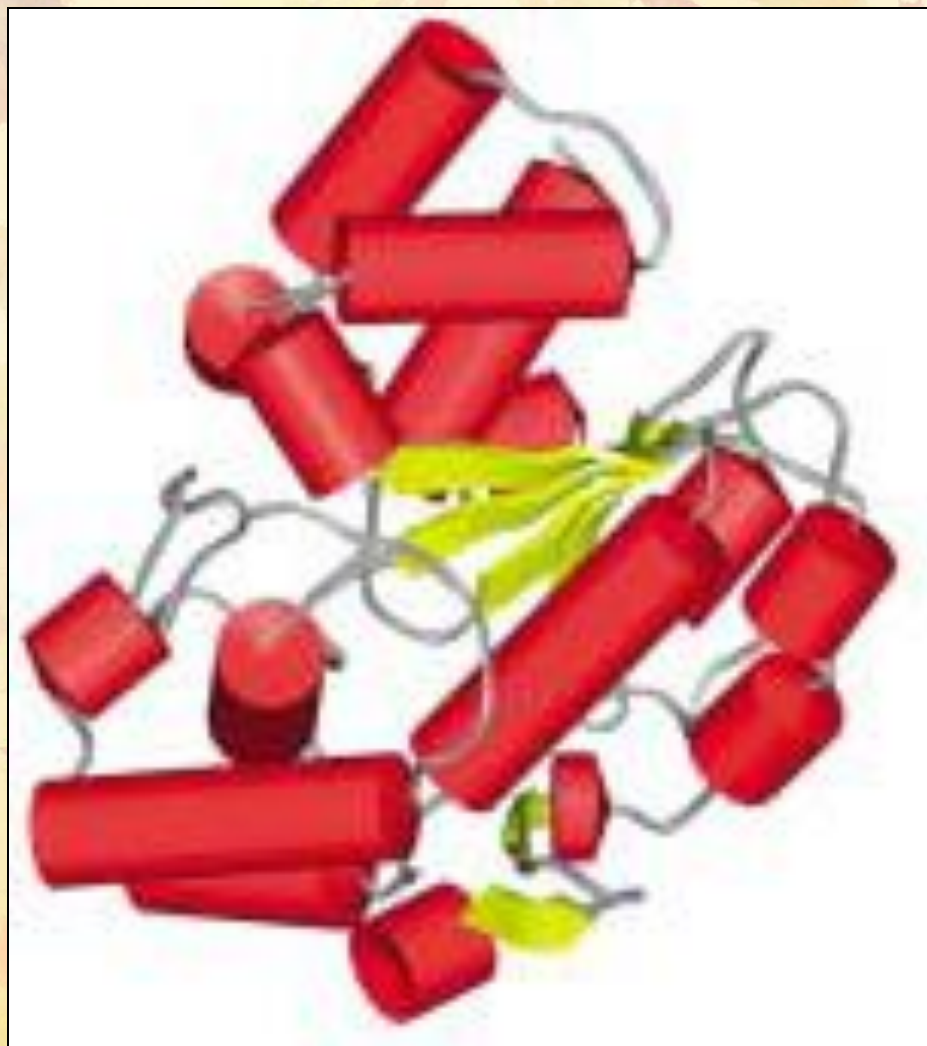


# Структура гена *SULT1E1*.

Черными прямоугольниками обозначены кодирующие участки, белыми – некодирующие. Числа под номерами экзонов обозначают их длину в п.о.



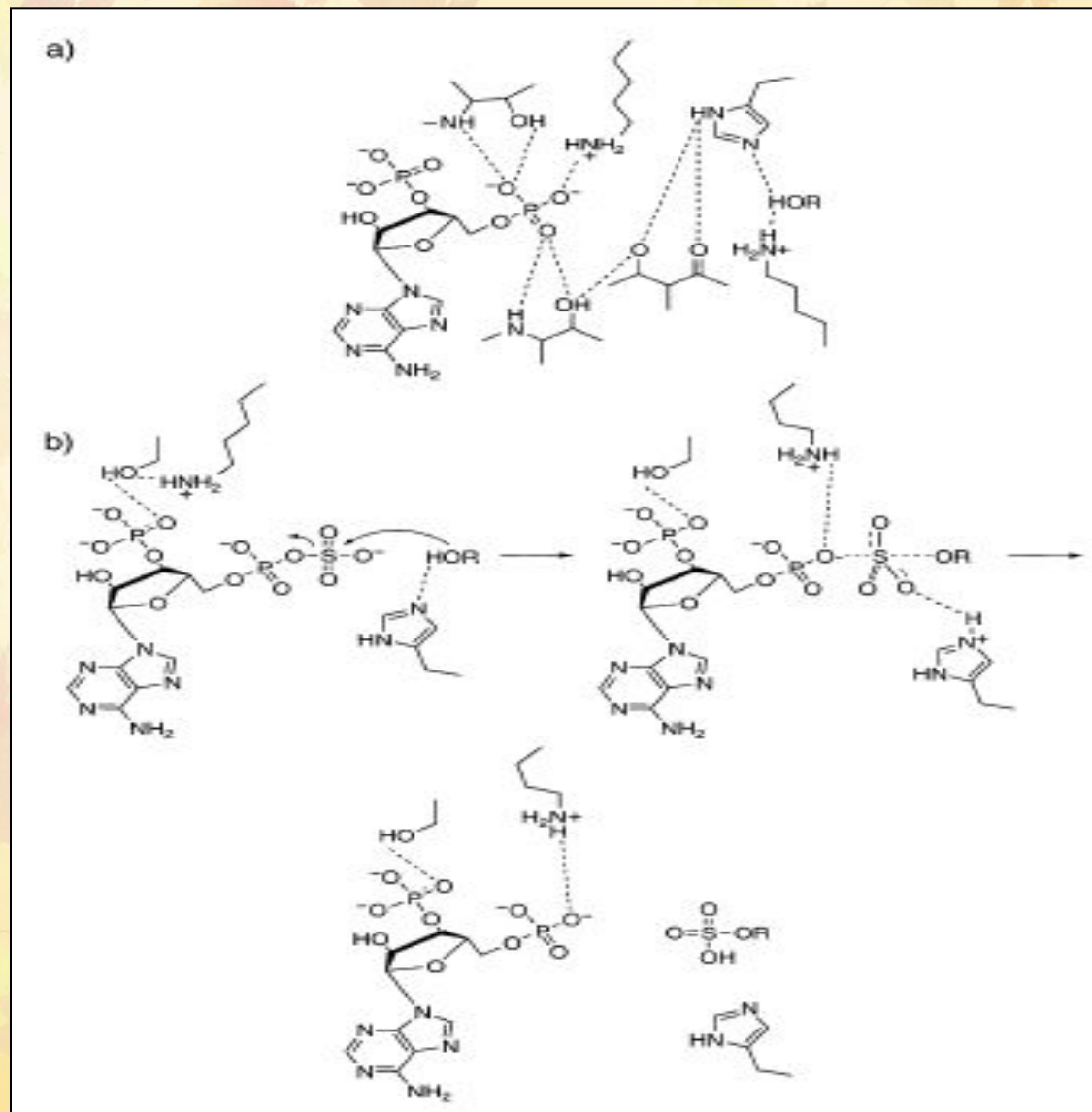
# Кристаллическая структура эстрогеновой сульфотрансферазы (SULT1E1)



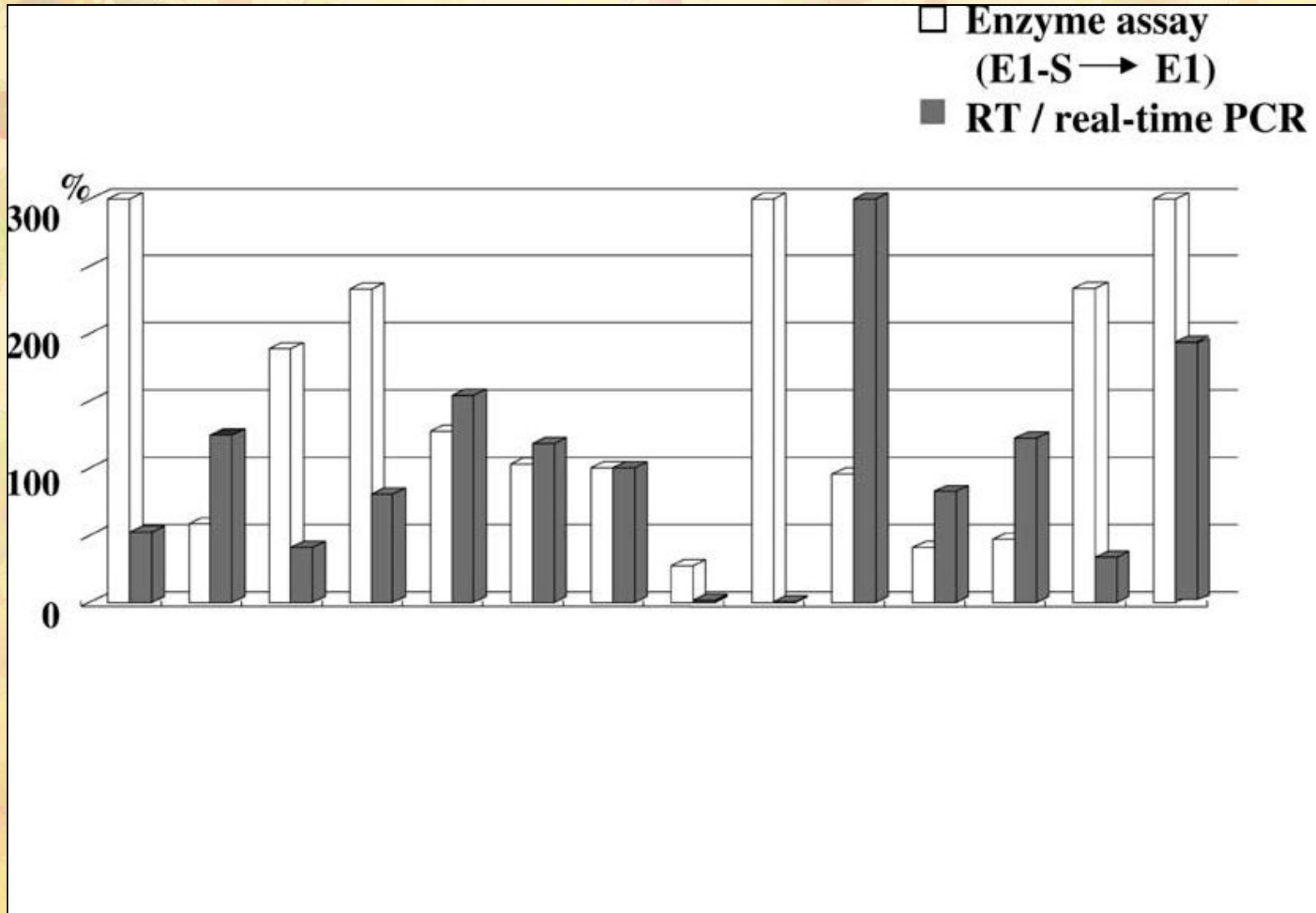
# Каталитический центр сульфотрансферазы

a) взаимодействие 5'-фосфатной группы PAPS с консервативными каталитическими остатками в mSULT1E1.

b) механизм сульфонирования, предложенный на основе структуры

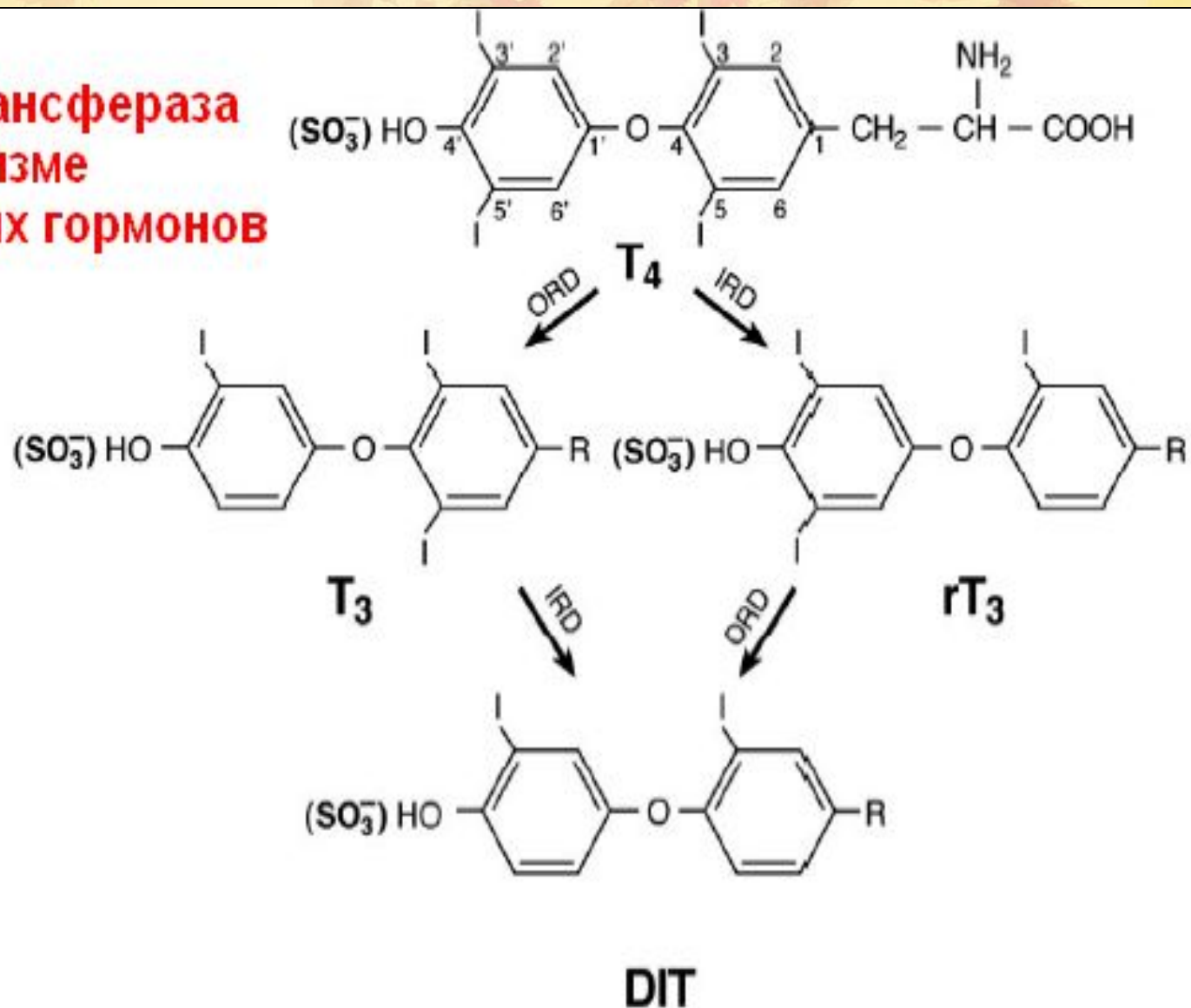


**Ферментативная активность SULT1E1 и экспрессия мРНК в тканях человека. Уровень мРНК и ферментативная активность SULT1E1 оценивались как отношение (%) к тем же величинам в печени**

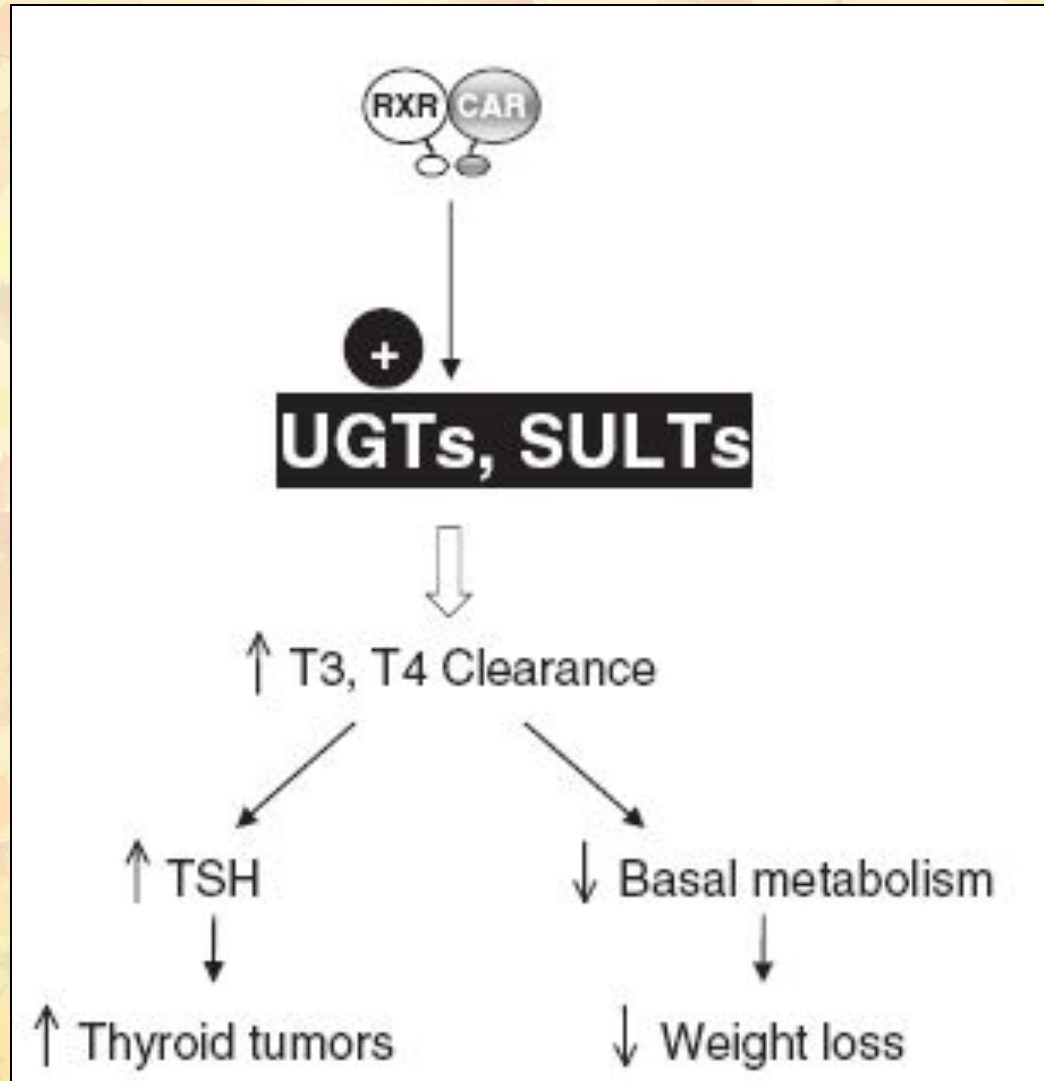




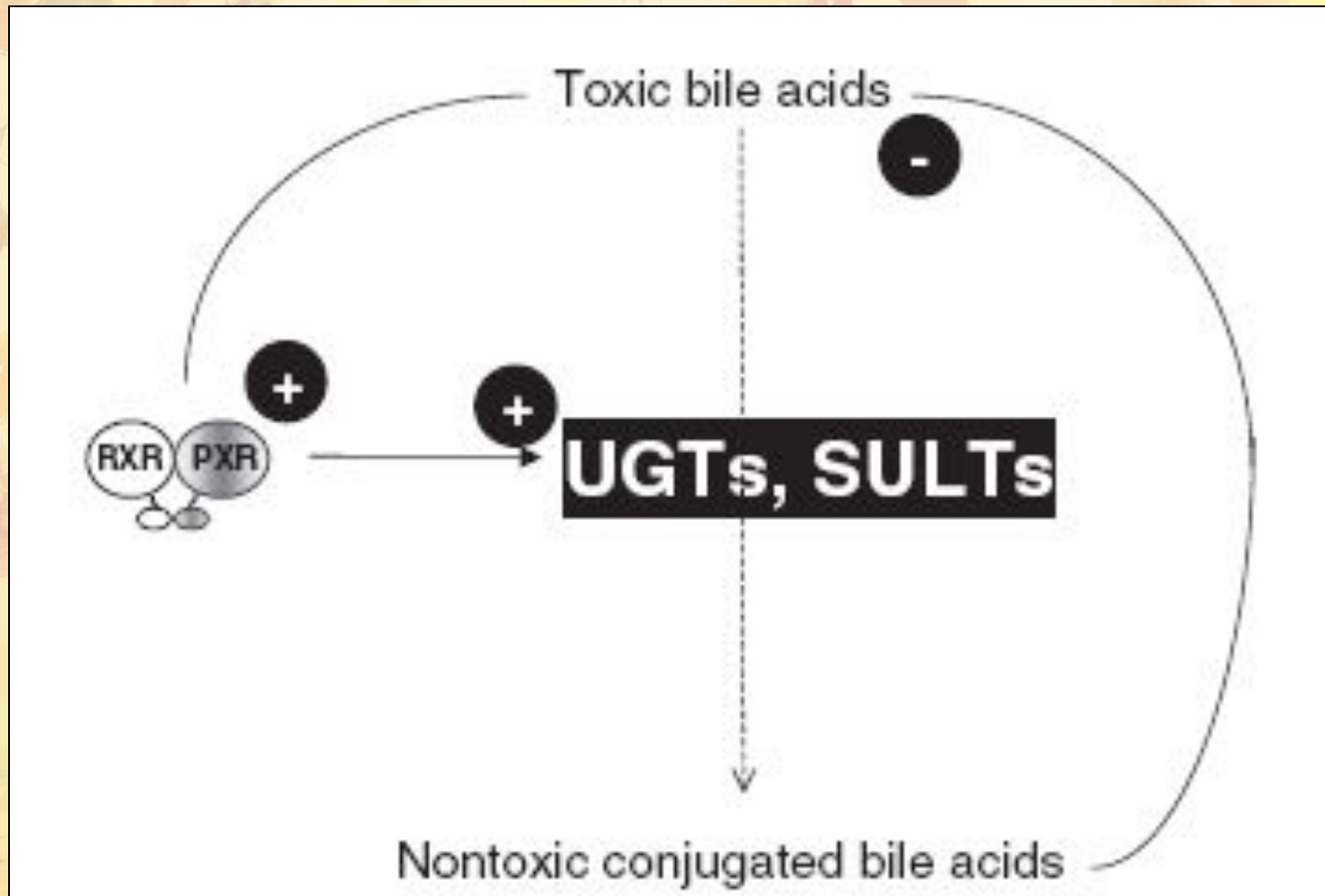
**Сульфотрансфераза  
в метаболизме  
тиреоидных гормонов**



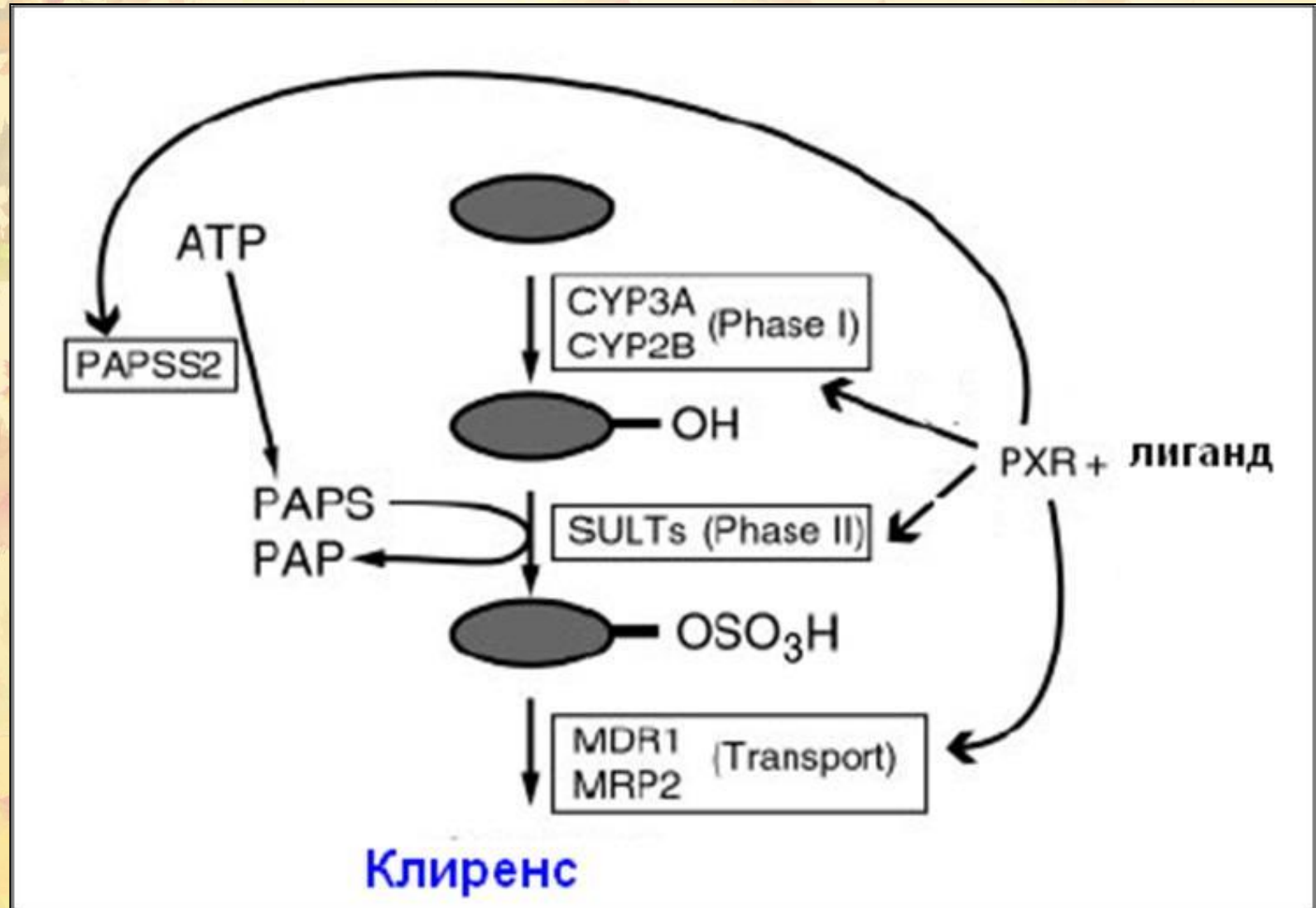
# Роль UGTs и SULTs в метаболизме тиреоидных гормонов



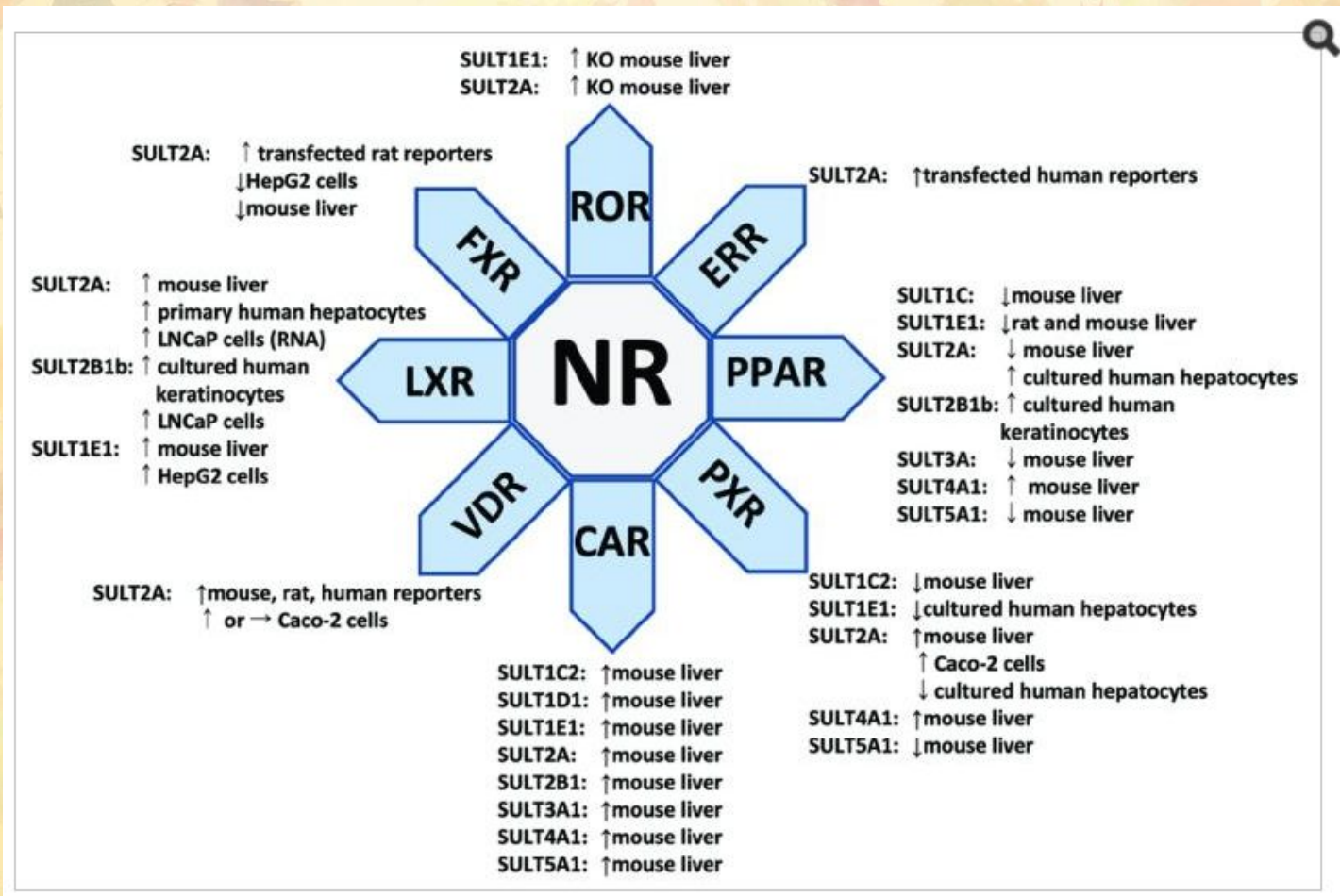
# Метаболизм желчных кислот



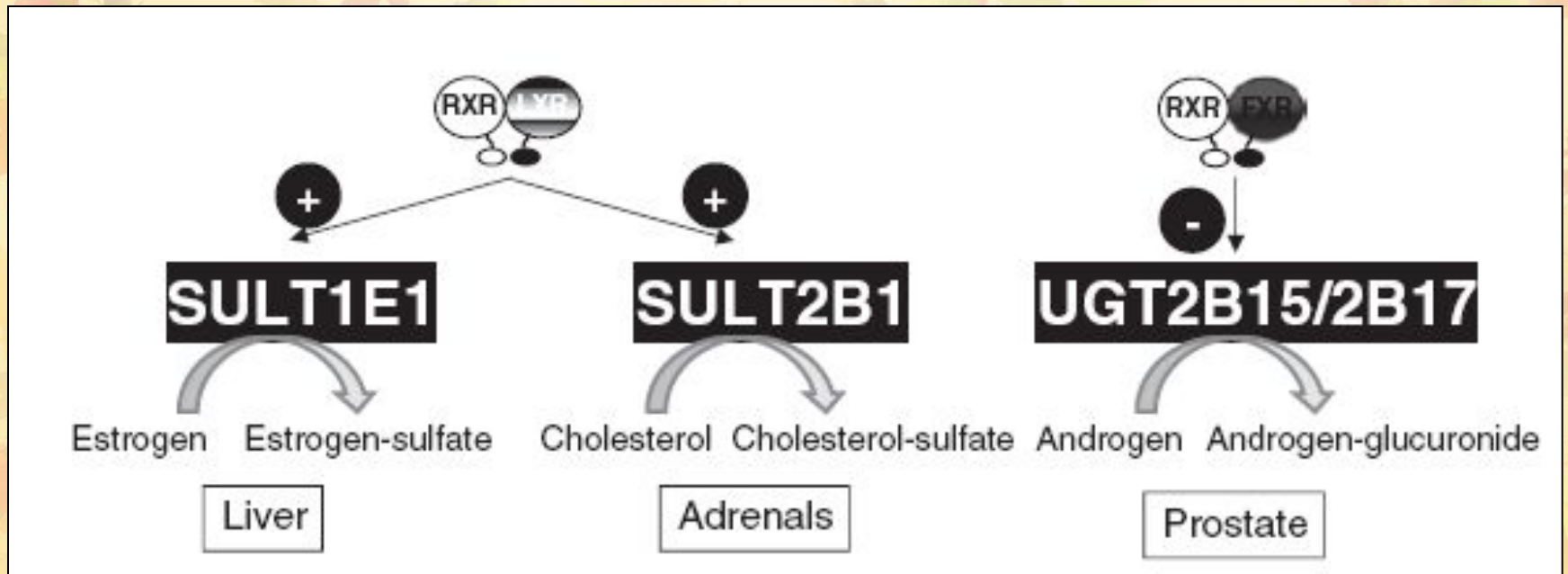
# Координированная регуляция сульфонирования PXR



# Интегральная схема регуляции SULT

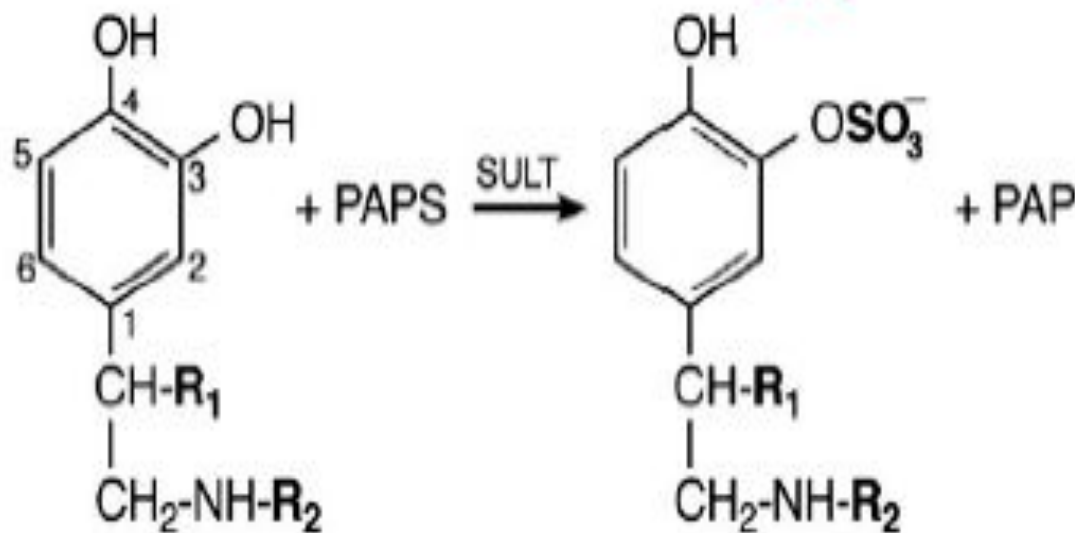


# FXR и LXR в регуляции метаболизма ЭС



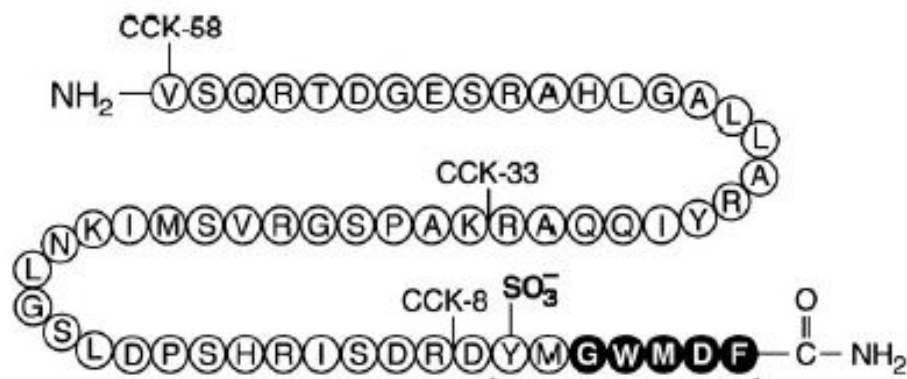
	$R_1$	$R_2$
DA	H	H
NE	OH	H
E	OH	CH <sub>3</sub>

**Сульфонация катехоламинов**  
**DA** - допамин  
**NE** - норэпинефрин  
**E** - эпинефрин  
**SULT**- сульфотрансфераза  
**1A3**

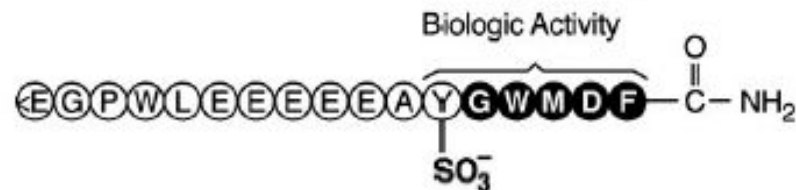


**Сульфонатація нейроэндокринных пептидов необходима для их биологической активности**

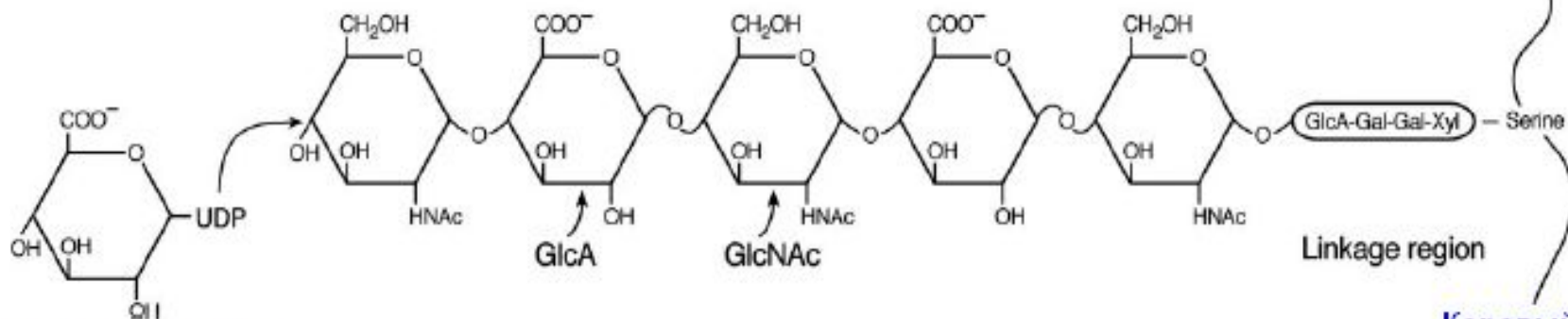
CCK



Gastrin

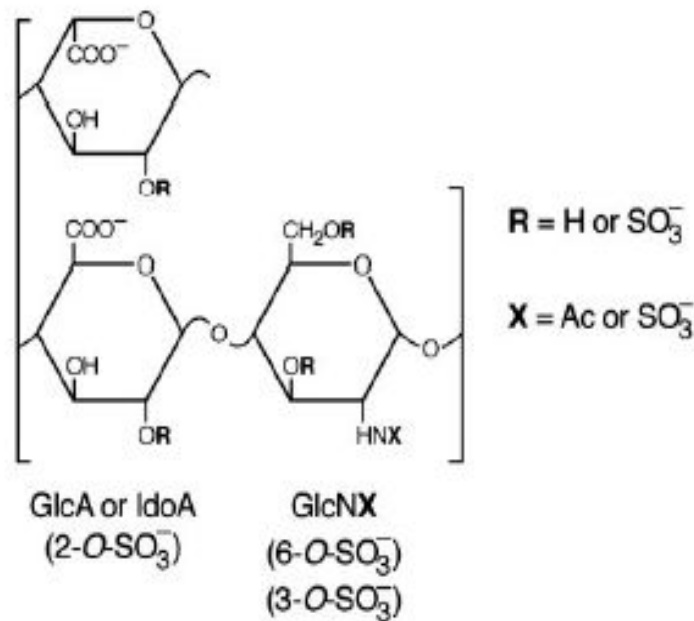






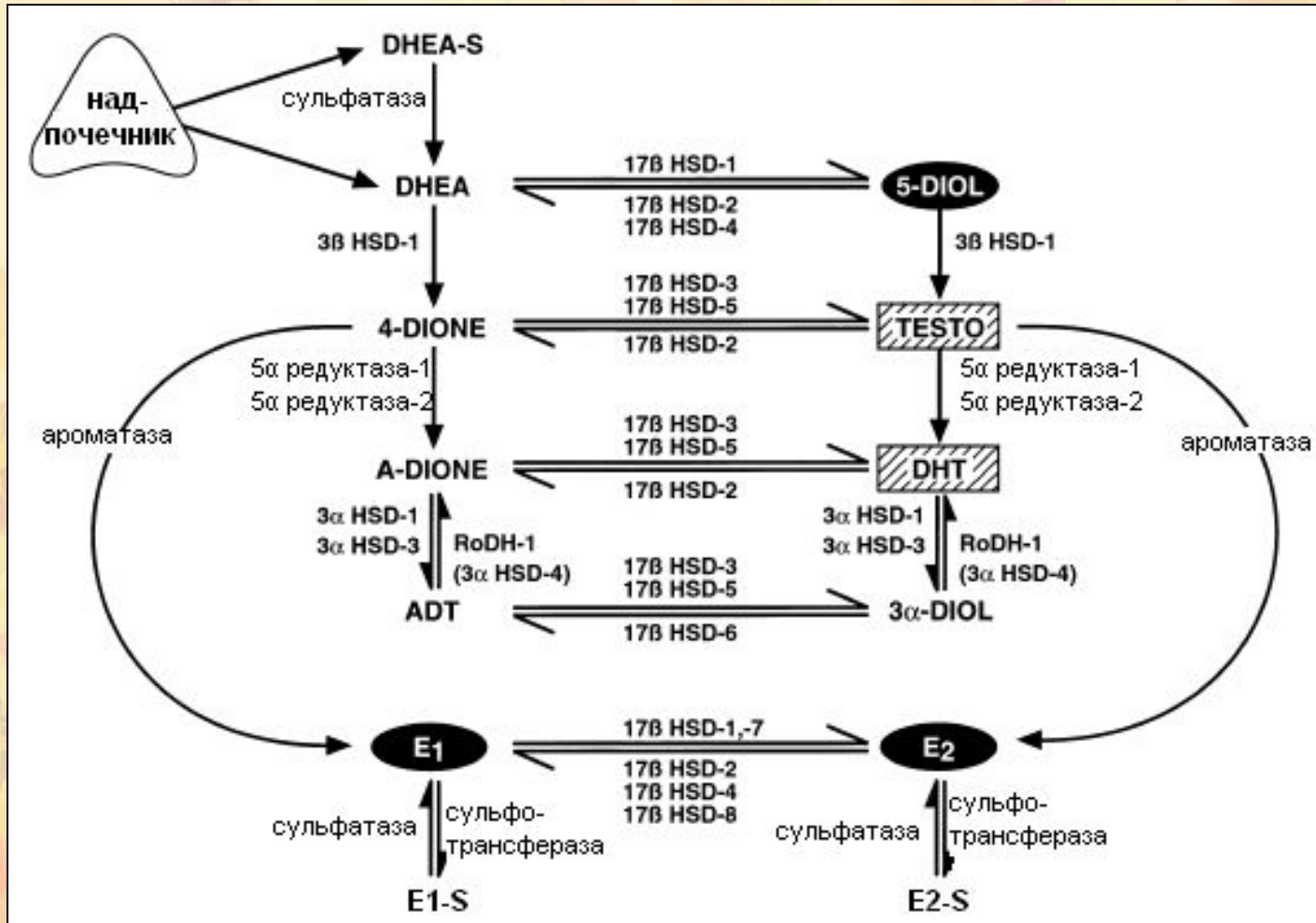
УДФ-глюкуроновая кислота

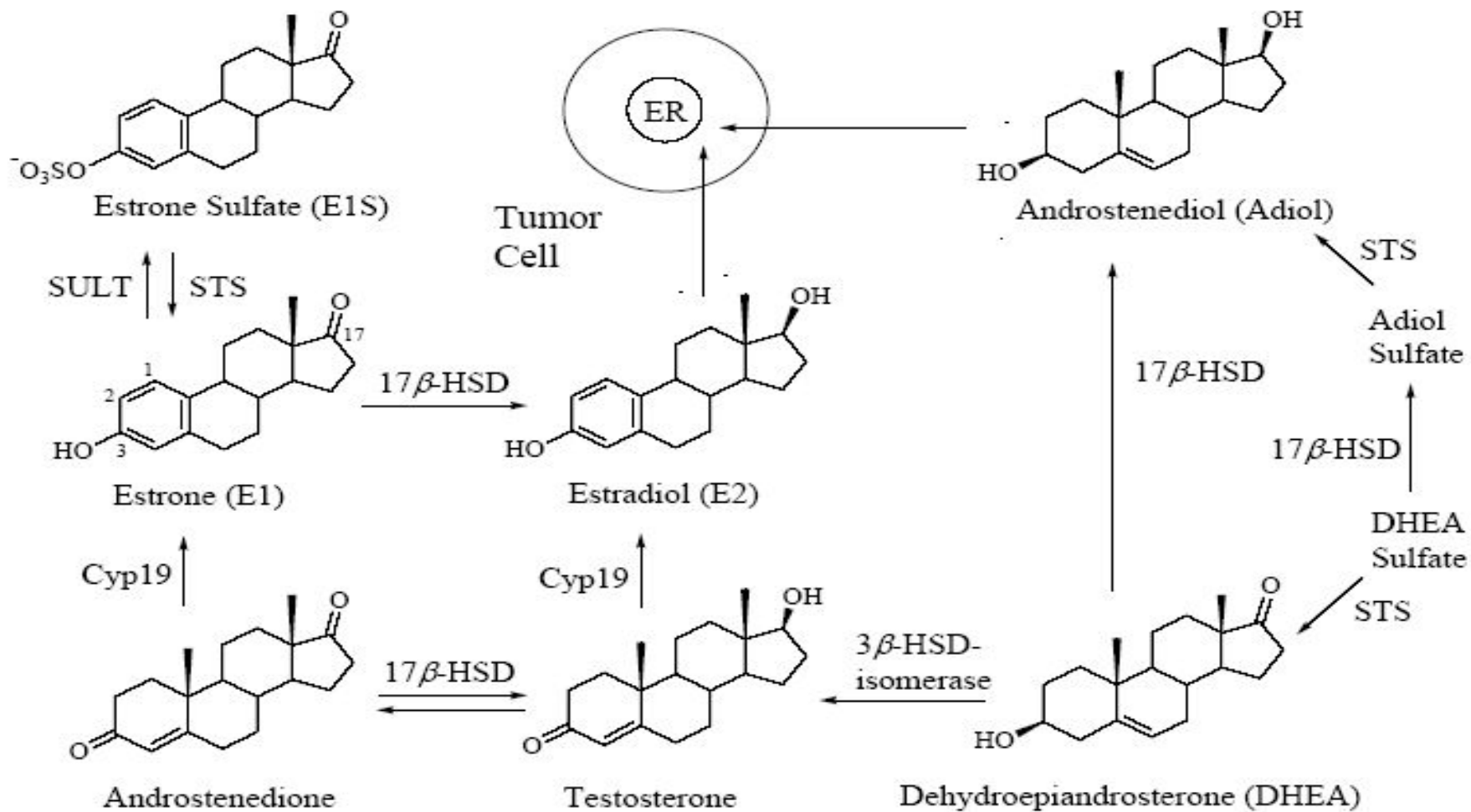
Коровий белок синдиан



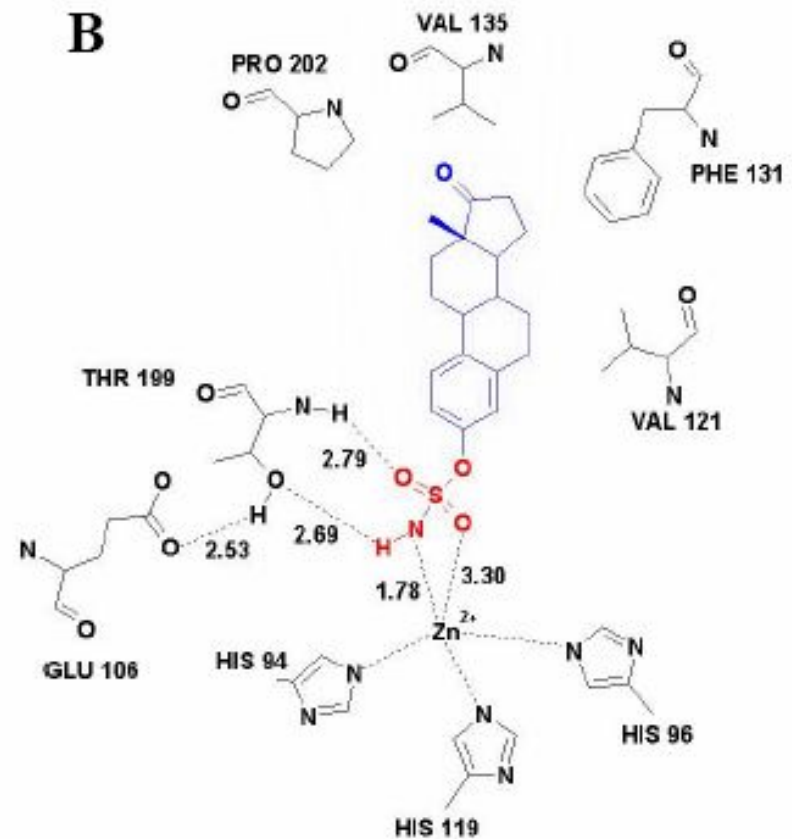
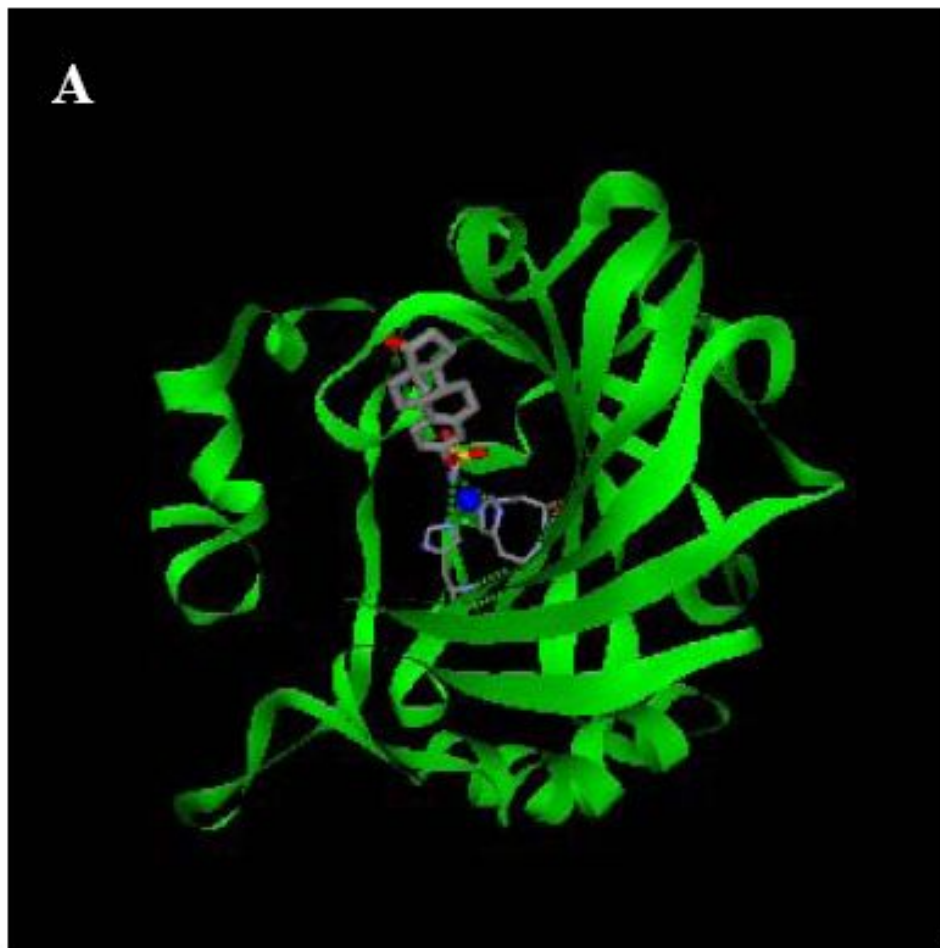
Синтез гепаран сульфата. Растущая цепь глюкозаминогликана ковалентно связана с коровий белком синдеканом. Гепаран сульфат синтезируется как альтернативный полимер глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина.

# Пути биосинтеза стероидных гормонов из сульфонированных стероидов



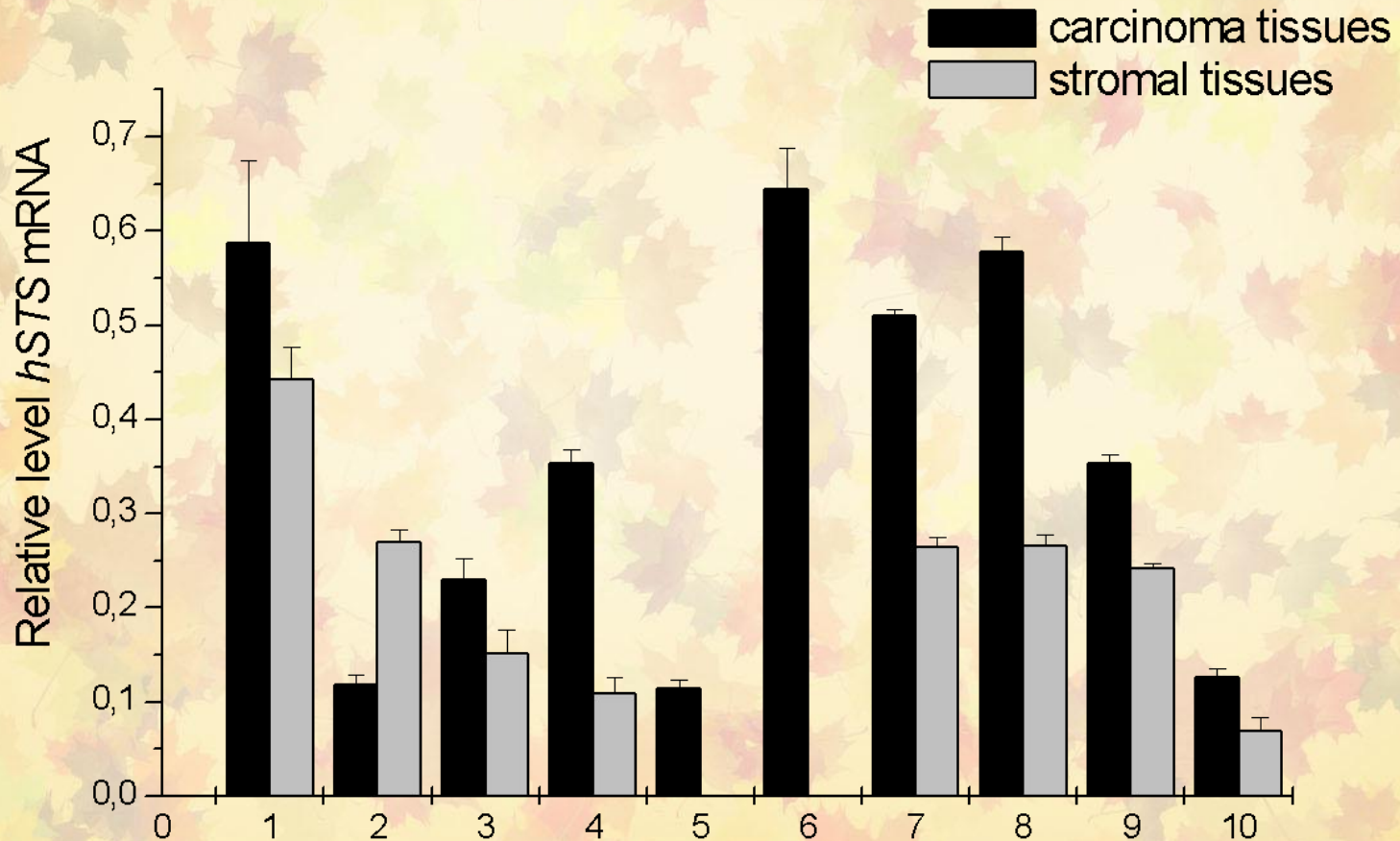


**Источники эстрогенов у женщин в постменопаузе, РМЖ**



**Предполагаемый механизм действия сульфатазы**

# STS в раковых тканях человека



Представлено среднее значение  $\pm$  SD.

Каждый эксперимент проводился трижды.

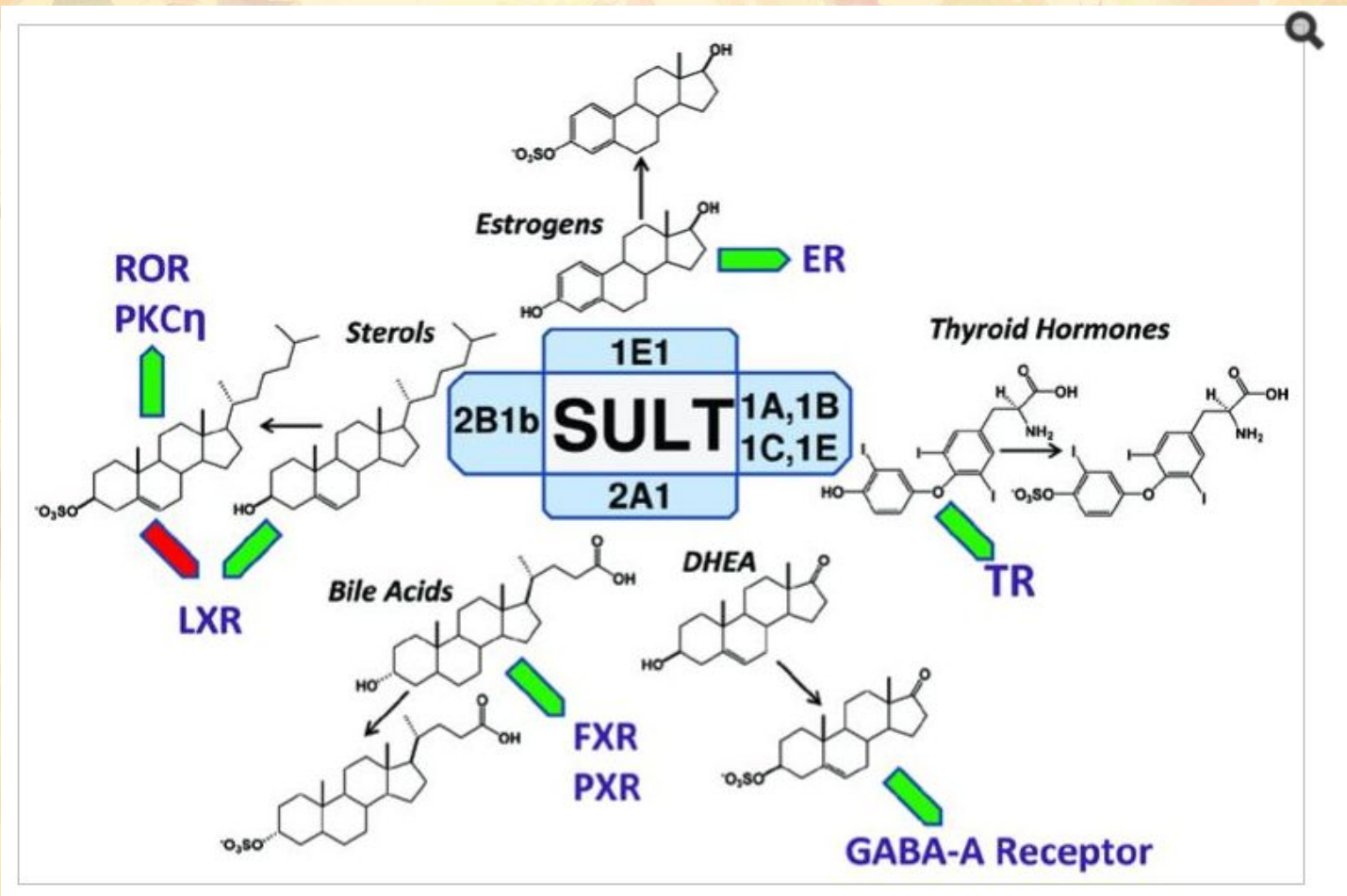
Отличия значений с достоверностью: \* -  $p < 0.01$ ,

\*\* -  $p < 0.05$ , \*\*\* -  $p < 0.1$ .

# 3. Реакции, катализируемые глутатион S-трансферазами

- GST могут катализировать нуклеофильные производные ароматических соединений, эпоксидов, восстановление гидропероксидов с образованием GSSG.
- Транспортные системы, выводящие конъюгаты:
  - GS-X-насос (АТФ-зав.)
  - MOAT (Множественный транспортер органических ионов)
  - Dnp-GS (динитрофеноловый транспортер)
  - MRP (Гликопротеид Р)

# Множественные функции SULTs



# Функции GSTs

- Каталитическая
- Лиганд-связывающая
- Механизм МЛР (MDR)

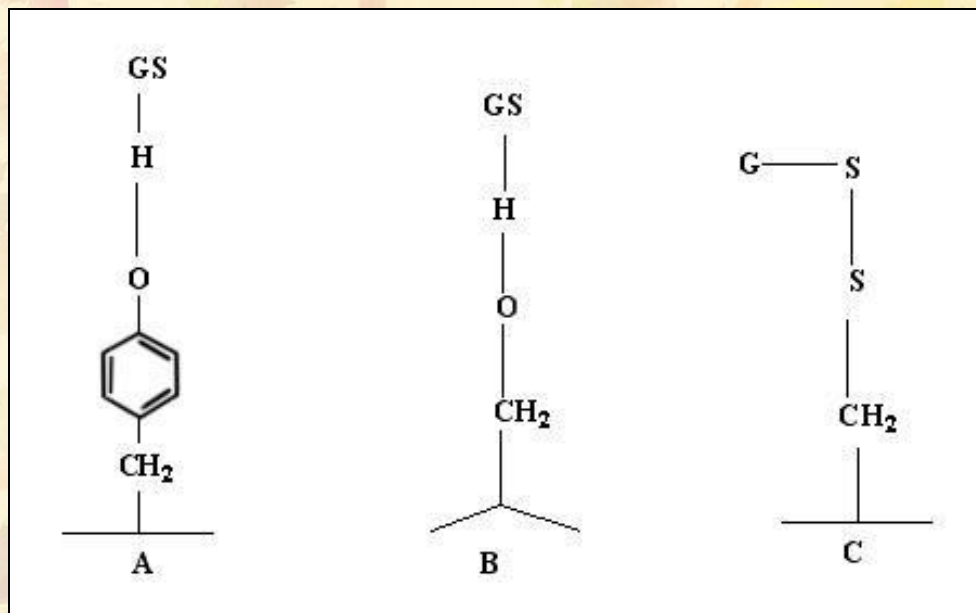
GSTs – 1. Цитозольные 2. Микросомальные  
Это мультигенное суперсемейство.

Основные классы:  $\mu$  (M1-M5),  $\alpha$  (A1-A4),  
 $\pi$ ,  $\theta$ ,  $\kappa$ ,  $\omega$

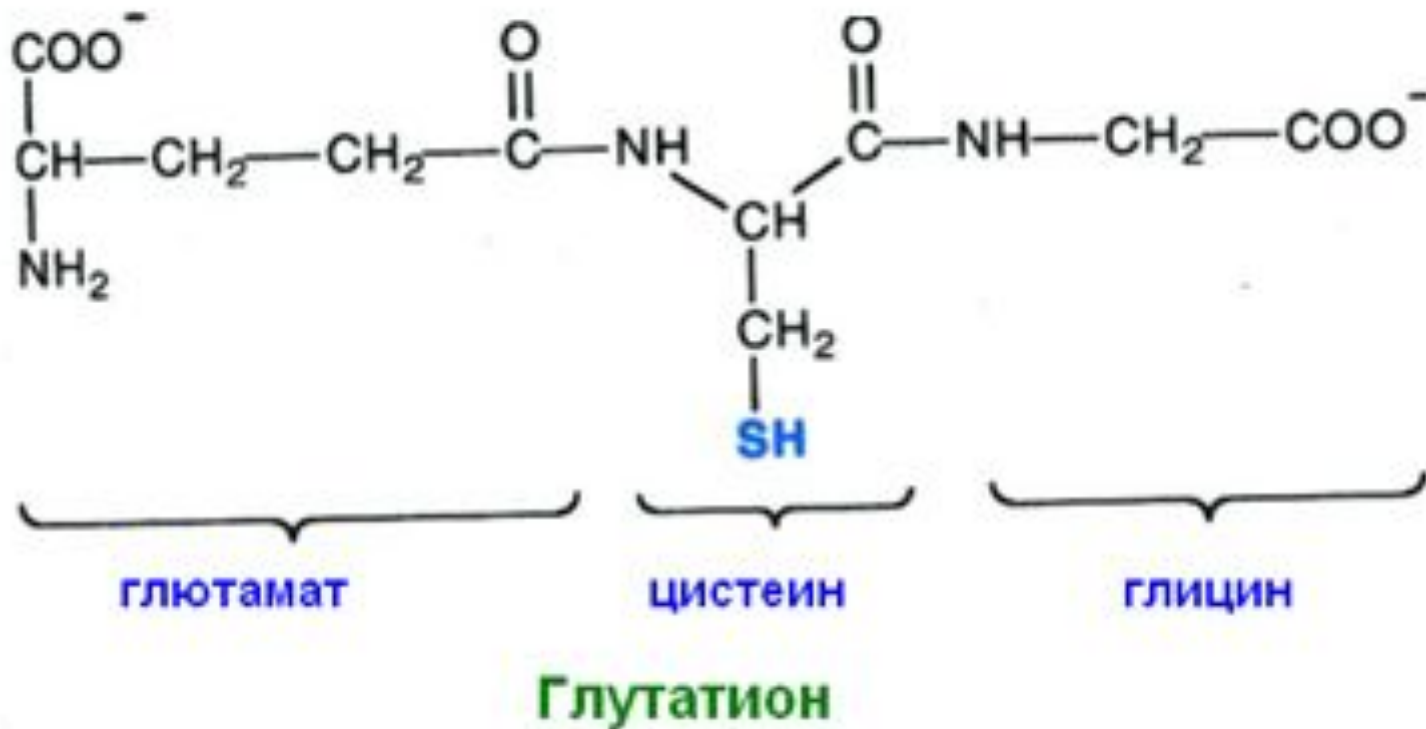


# Механизм реакции

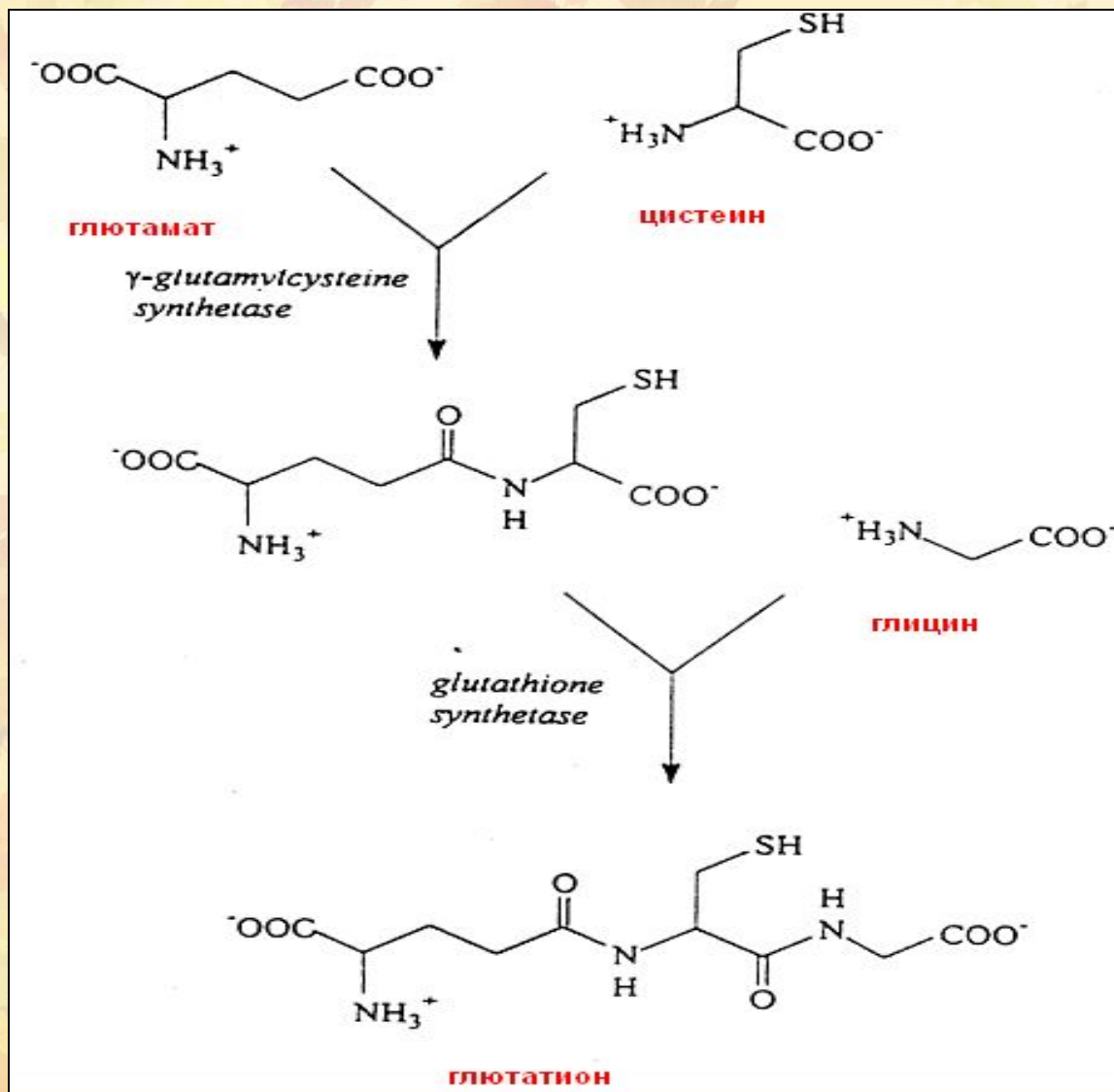
- Это димерные белки.
- Активный центр содержит тирозин (A), серин (B) или цистеин (C).
- Они взаимодействуют с тиоловой группой GSH, понижая свою рК до 6-7 (против нормы 9,0).



# Структура глутатиона (GSH)



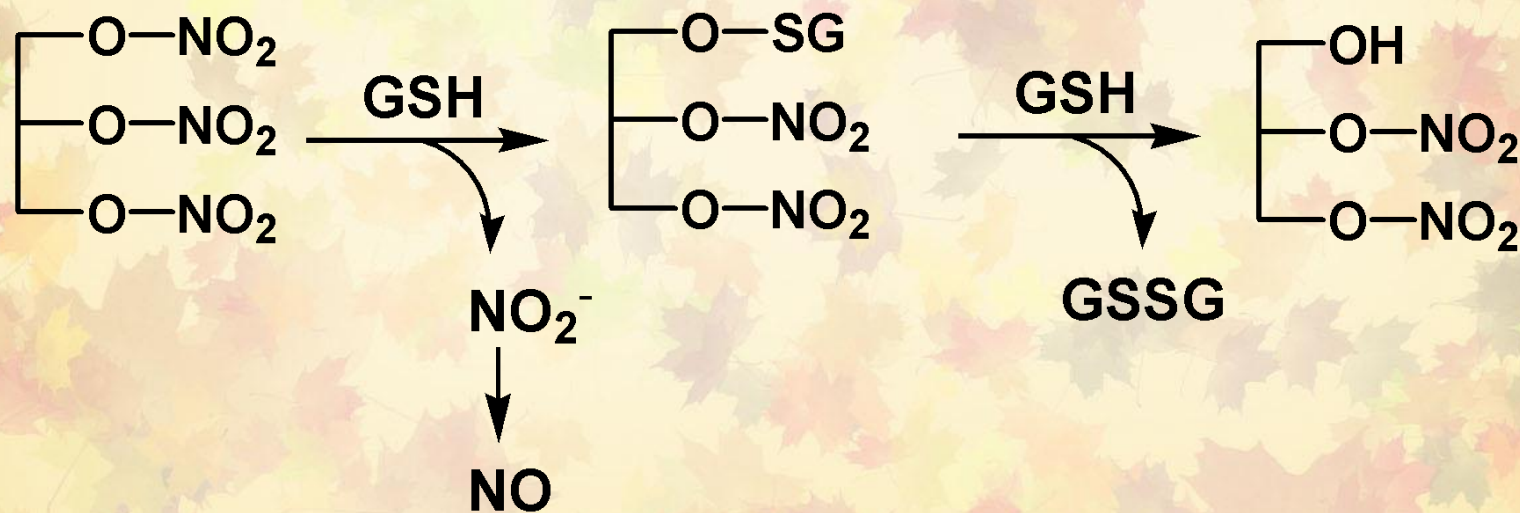
# Синтез глутатиона



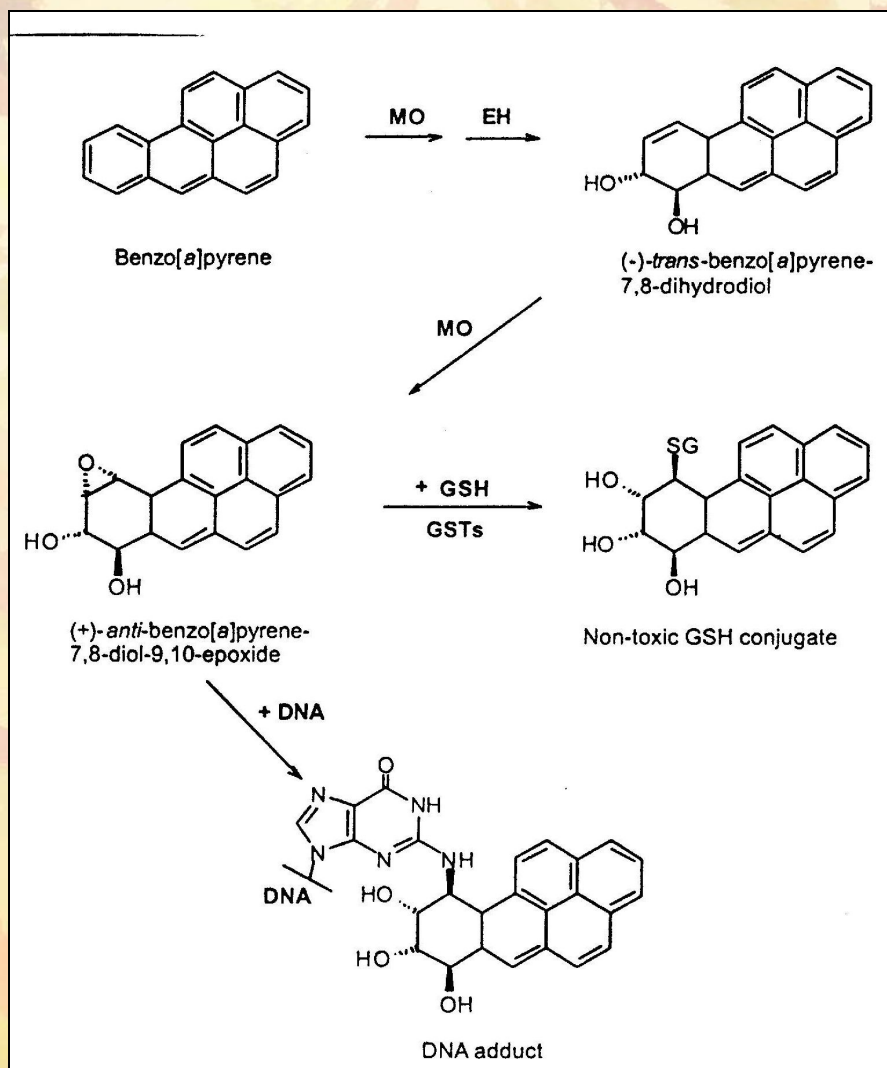
# Функции GSH

- 1. Поставщик тиоловых групп
- 2. Защита тиолов белков от окисления в дисульфиды
- 3. Участие в биосинтезе белков и НК
- 4. Защита ДНК от электрофилов (в ионизированной форме тиолата)
- 5. Защита от радикалов кислорода
- 6. Кофактор многих б/х реакций (гл. редуктаза и гл. пероксидаза)

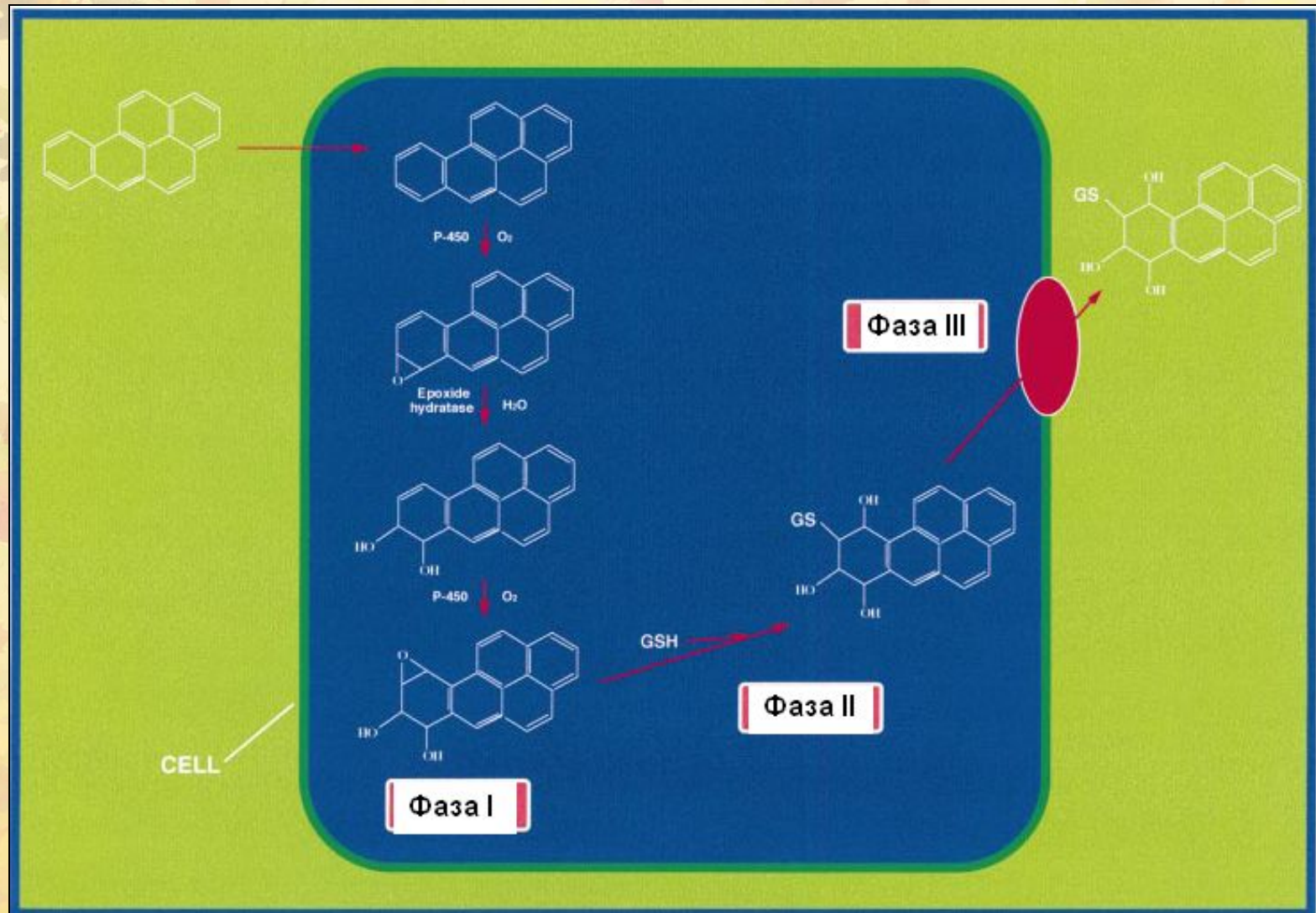
# Пример реакции конъюгации электрофильного гетероатома с глутатионом



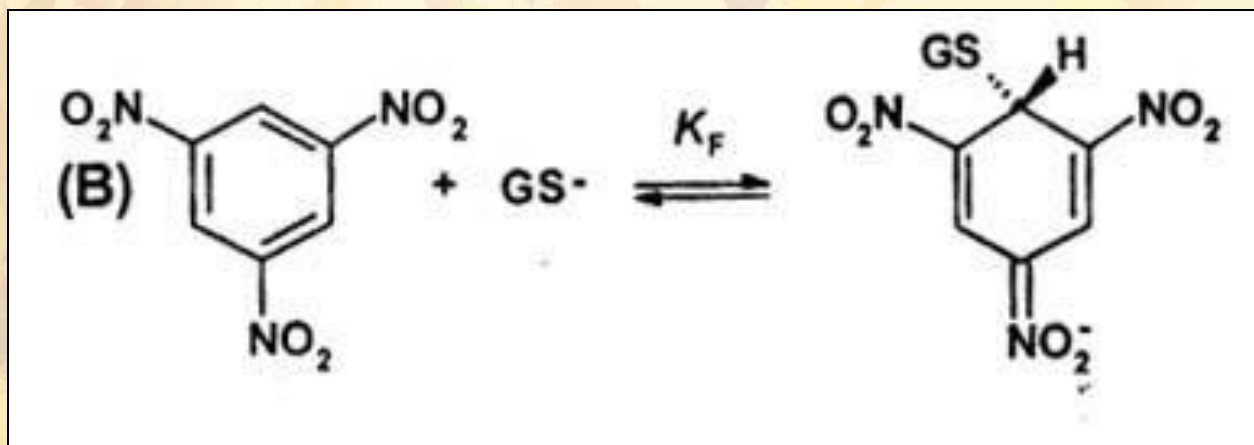
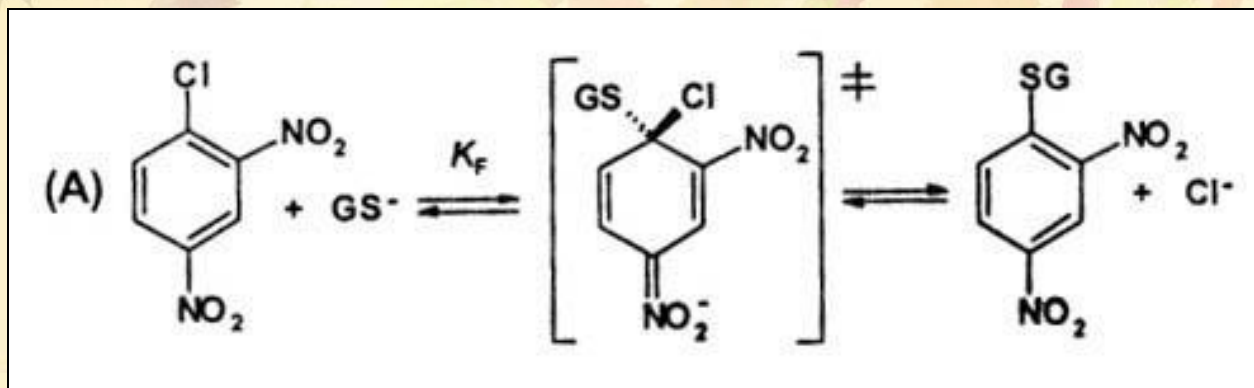
# GST в метаболизме бензо(а)пирена



# Роль GST в детоксификации



# Реакции, катализируемые глутатион-S-трансферазой



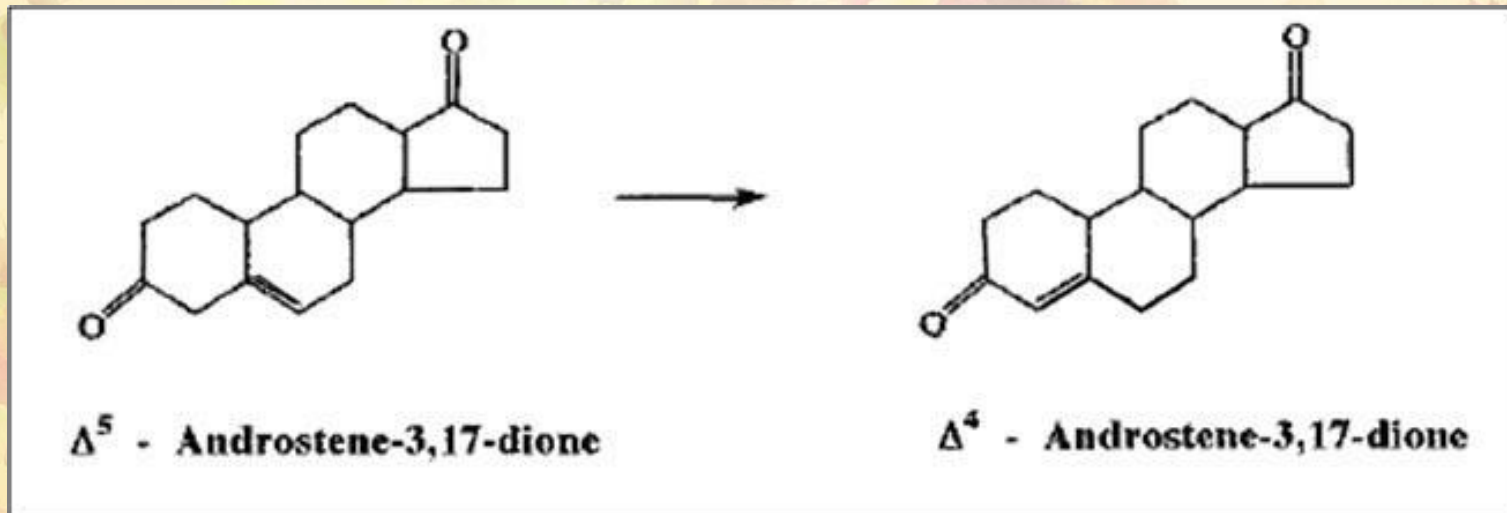


# Классификация GSTs

- Alpha/Mu/Pi classes
- Theta class
- Kappa class
- Zeta class
- Omega class
- Sigma class

# Alpha-class GSTs

- Выявлено по крайней мере 6 типов субъединиц: A1, A2, A3, A4, A5 и A6 у крыс, A1- A4 у человека
- Реакция стероидной изомеризации:



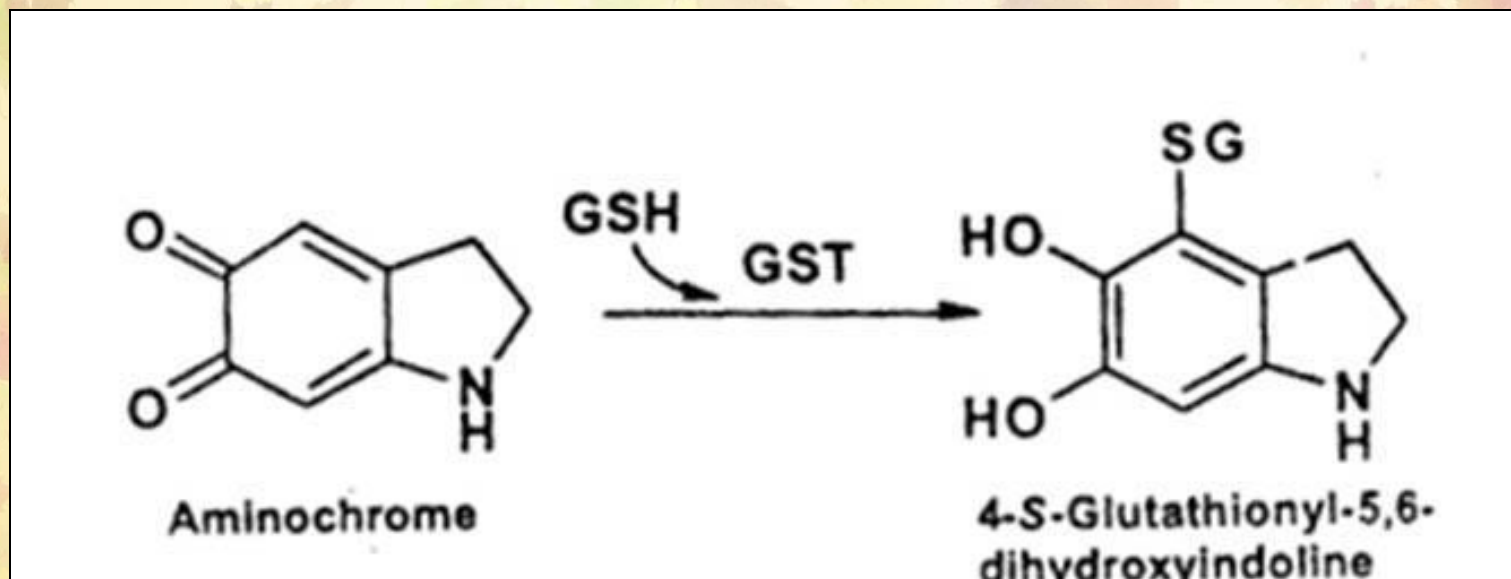
GSTA4: реакция с этакриновой кислотой,  
гидроперекисями липидов, 4-гидроксиалкенами

GSH пероксидазная активность

# Mu-class GSTs

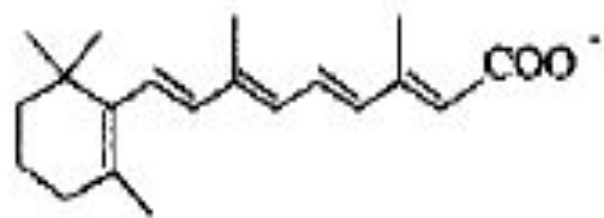
- По крайней мере 6 субъединиц Mu-class (M1, M2, M3, M4, M5 и M6 у крыс), 5 – у человека
- У человека 4 аллельных вариантов GST M1. Частота «0» варианта – до 50% популяции

**Конъюгация глутатиона с аминокхромом,  
циклированный о-хинон допамина  
эффективно катализируется GST-M2-2**

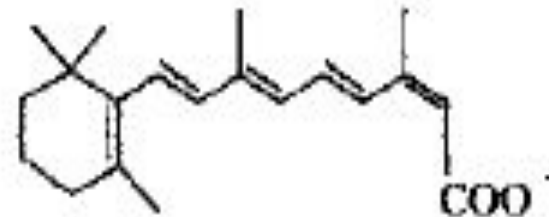
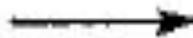


# Реакции, катализируемые GST-P

Изомеризация ретиноевой кислоты:

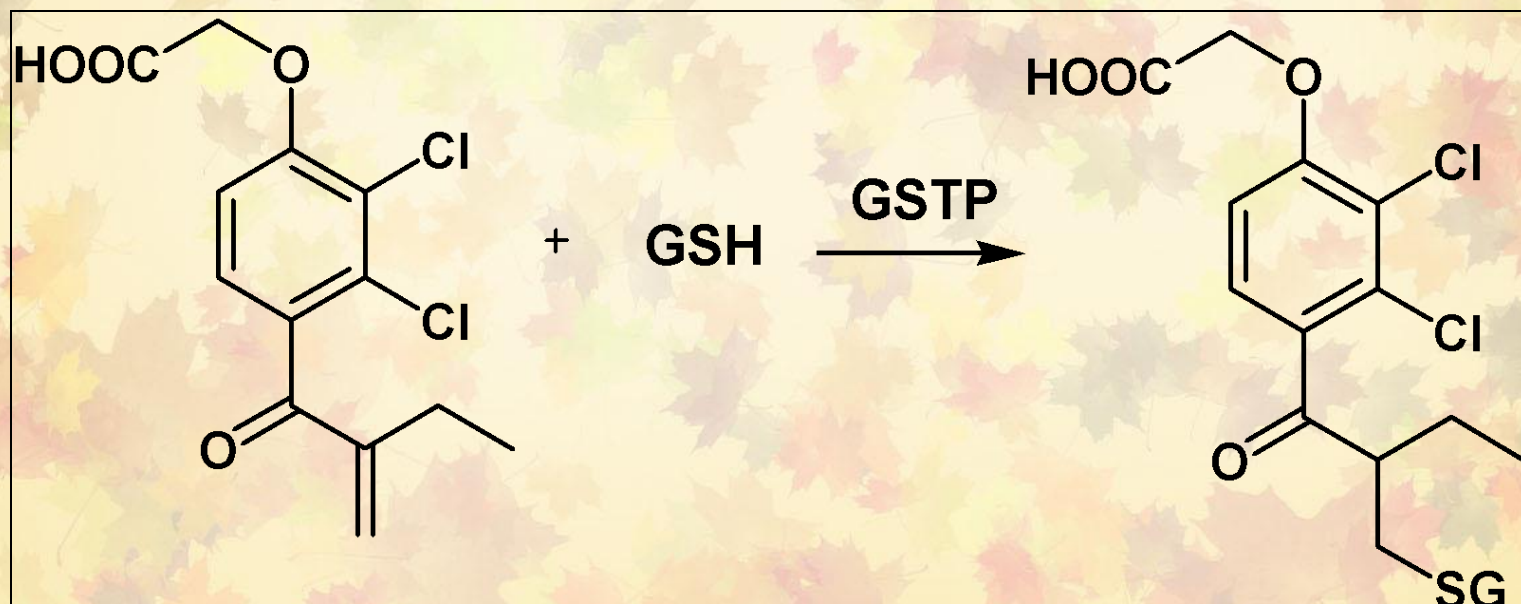


**13-cis - retinoic acid**



**All-trans - retinoic acid**

# Реакция конъюгации этакриновой кислоты и глутатиона



# GST theta class

- 7% гомологии с Alpha, Mu, Pi classes
- Не взаимодействует с  
1-chloro-2,4-dinitrobenzene
- Имеет серин в каталитическом центре
- У человека: (hGST T1-1 и hGST T2-2)

# **GST kappa class**

- В структуре белка нет SNAIL/TRAIL motif

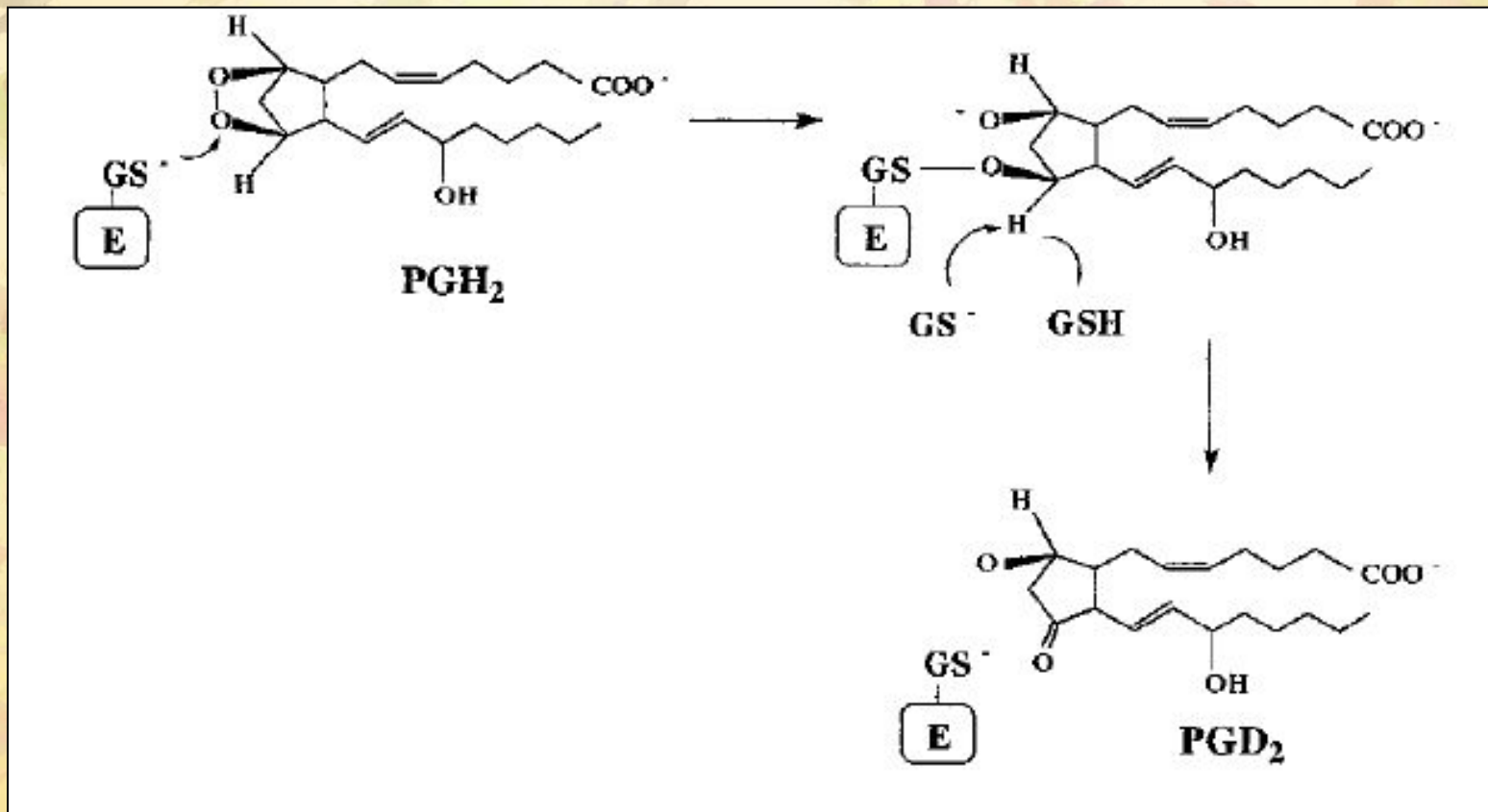


# GST omega class

- Высокая активность по отношению к CDNB, 7-chloro-4-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazole, *p*-nitrophenyl acetate.
- Обладает тиол-трансферазной и дегидроаскорбат редуктазной активностями. Возможная 'housekeeping' функция  
Omega-class GSTs – высвобождение S-тиоловых аддуктов, которые формируются на белках с GSH и цистеином в ответ на оксидативный стресс
- Распространена во многих тканях человека

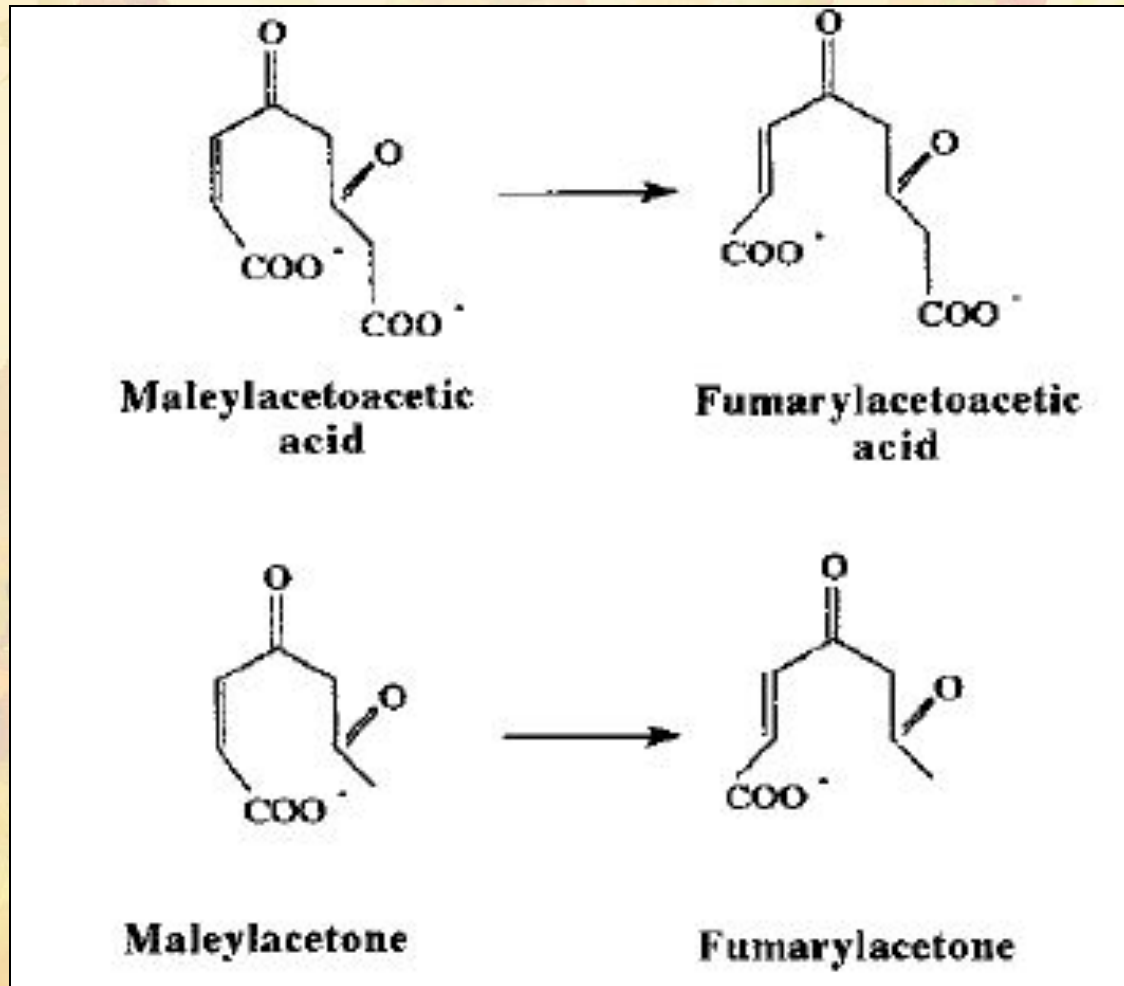
# Функции GST sigma

- Простагландин-синтаза:

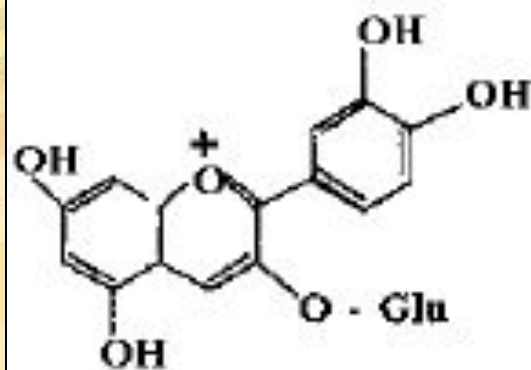


# Реакции, катализируемые GST zeta

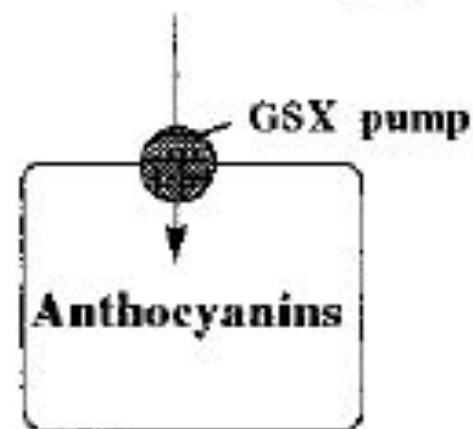
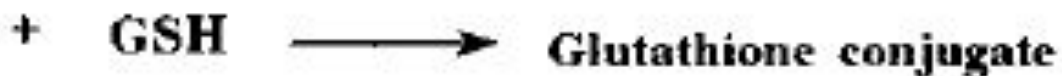
Малеилацетоацетат изомераза:



# Синтез цианидинов у растений (GSTP и GSTT)



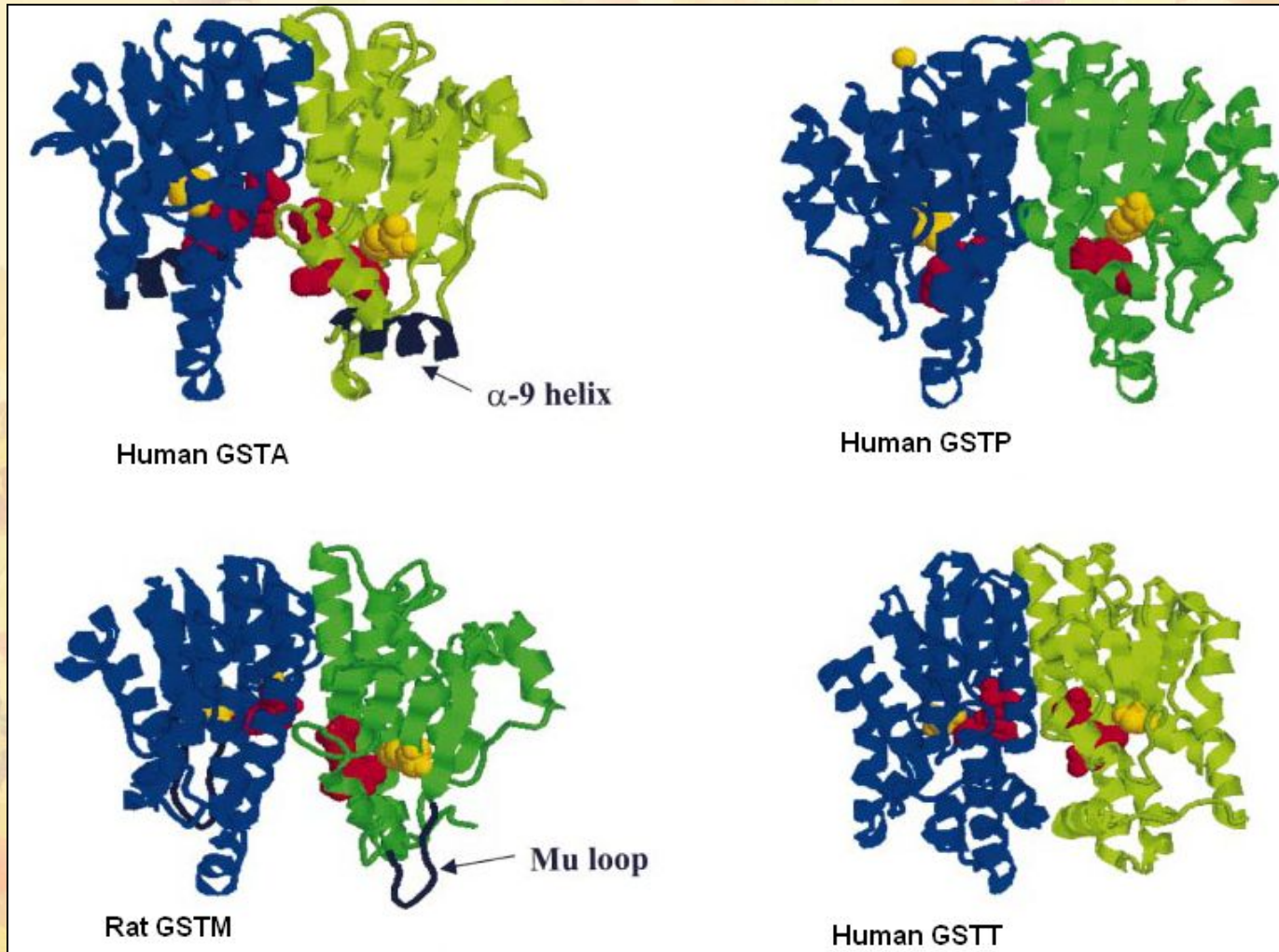
**Cyanidin - 3 - glucoside**



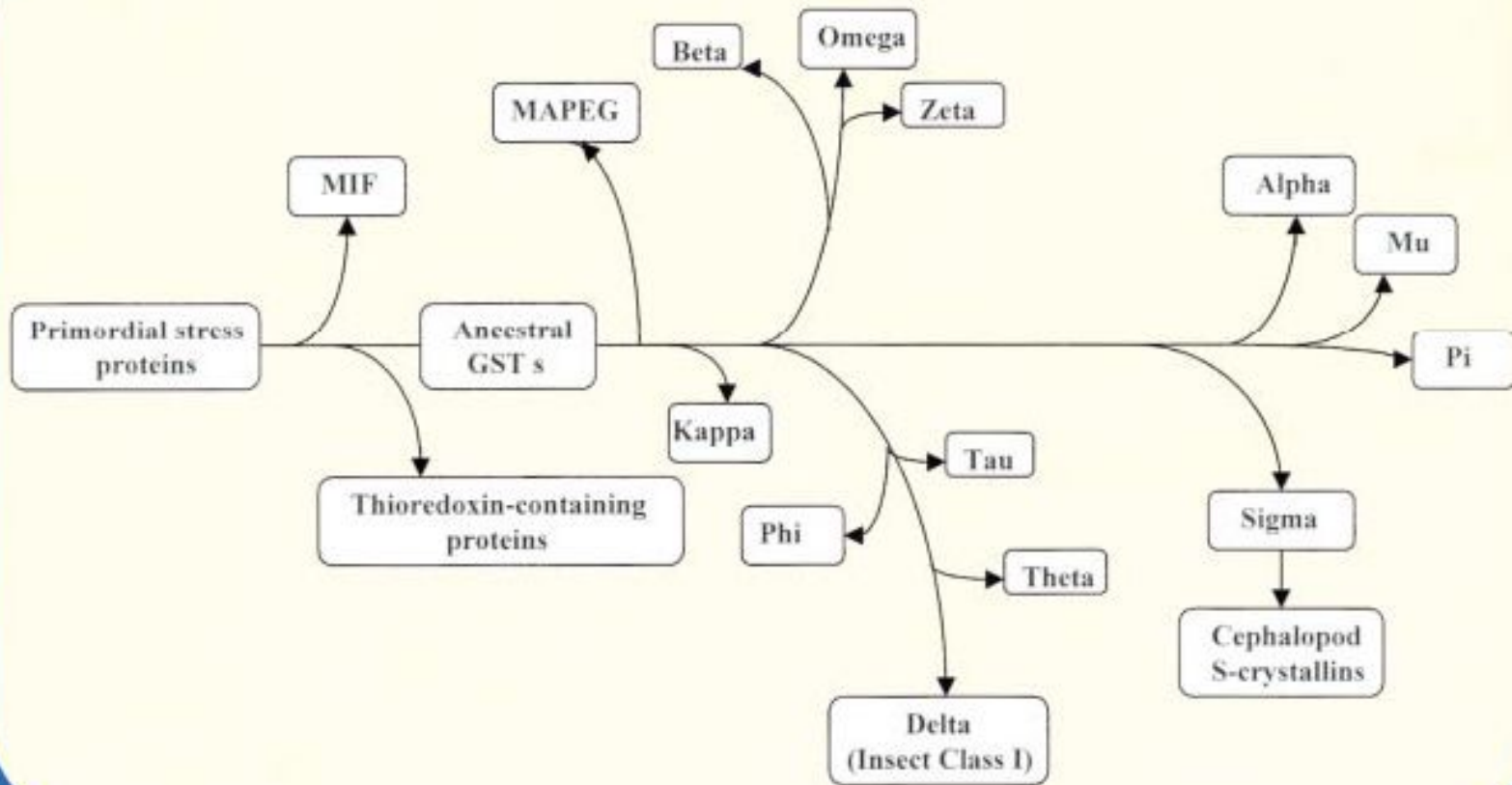
**Vacuole**

# Структуры GSTs

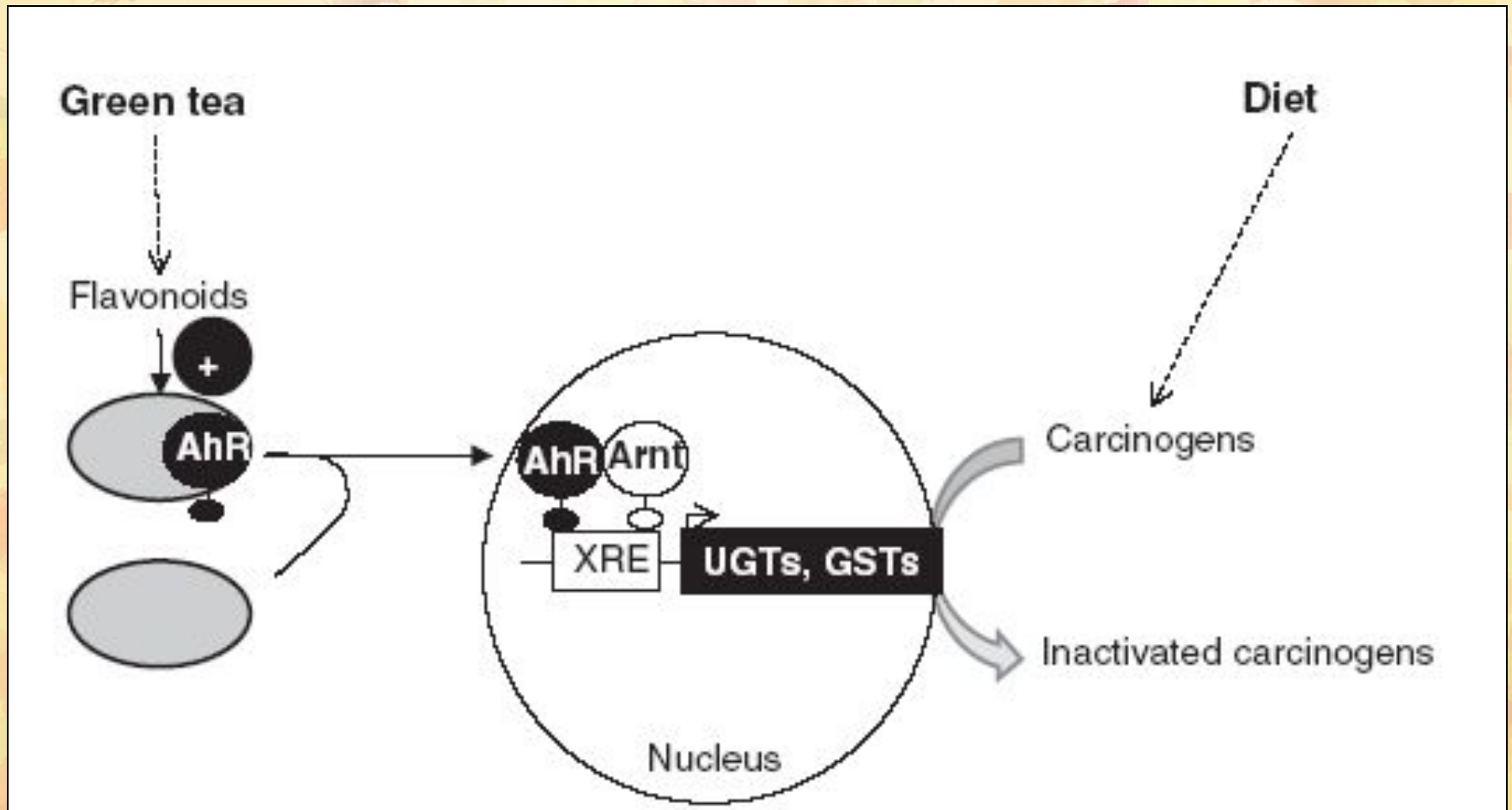
желтый – остатки тирозина или серина  
красный - субстрат



# Филогения GSTs



# Анти-канцерогенный эффект зеленого чая через AhR-GST/UGT путь



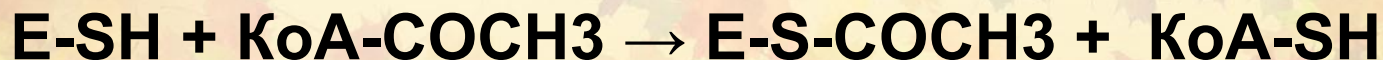
# 4. Реакции ацетилирования

Ацетилирование соединений, содержащих amino-, гидроксил-сульфгидрильные группы.

N-Ацетилирование – основной путь биотрансформации

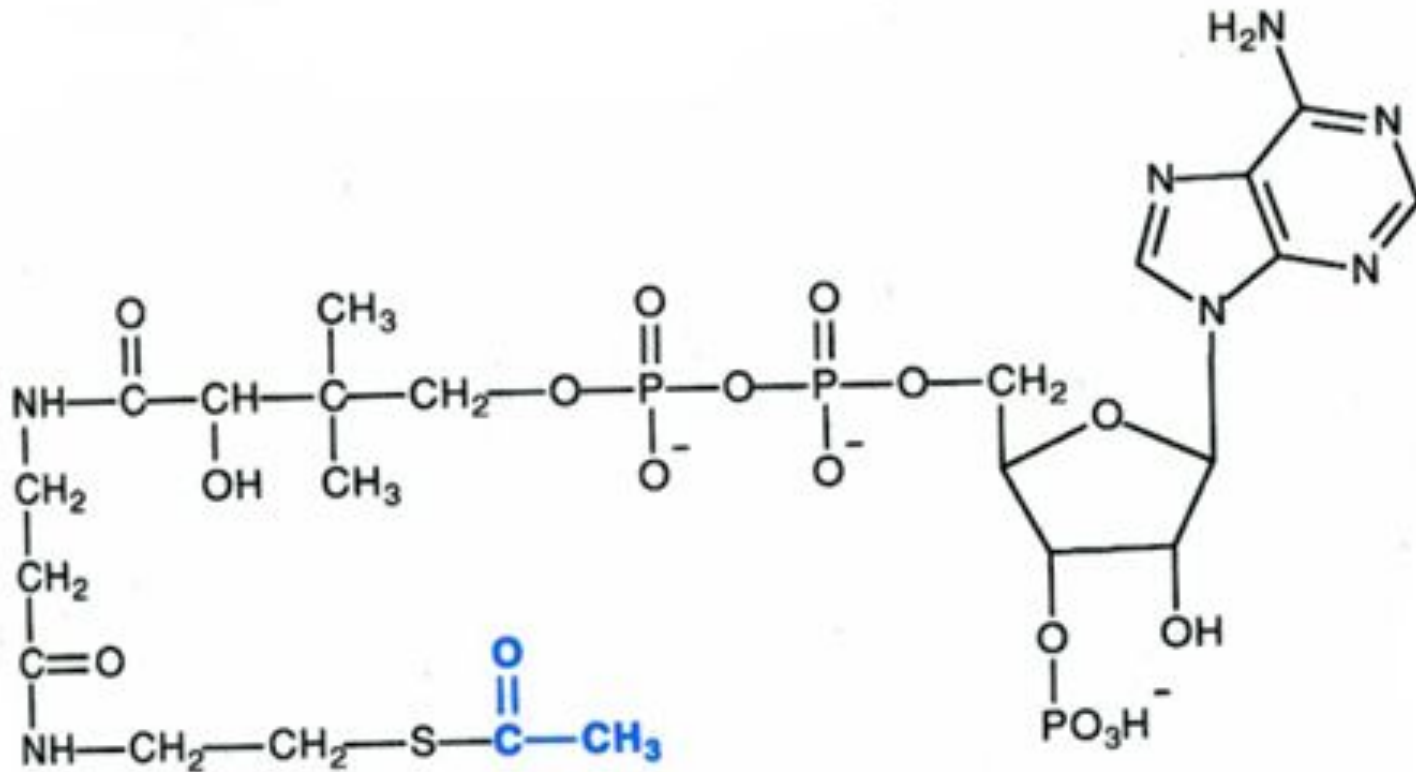
Ar. Аминов, лекарств, содержащих гидразогруппу (R-NH-NH<sub>2</sub>), которые превращаются в ароматические амиды

(R-NH-COCH<sub>3</sub>) или гидразины (R-NH-NH-COCH<sub>3</sub>)





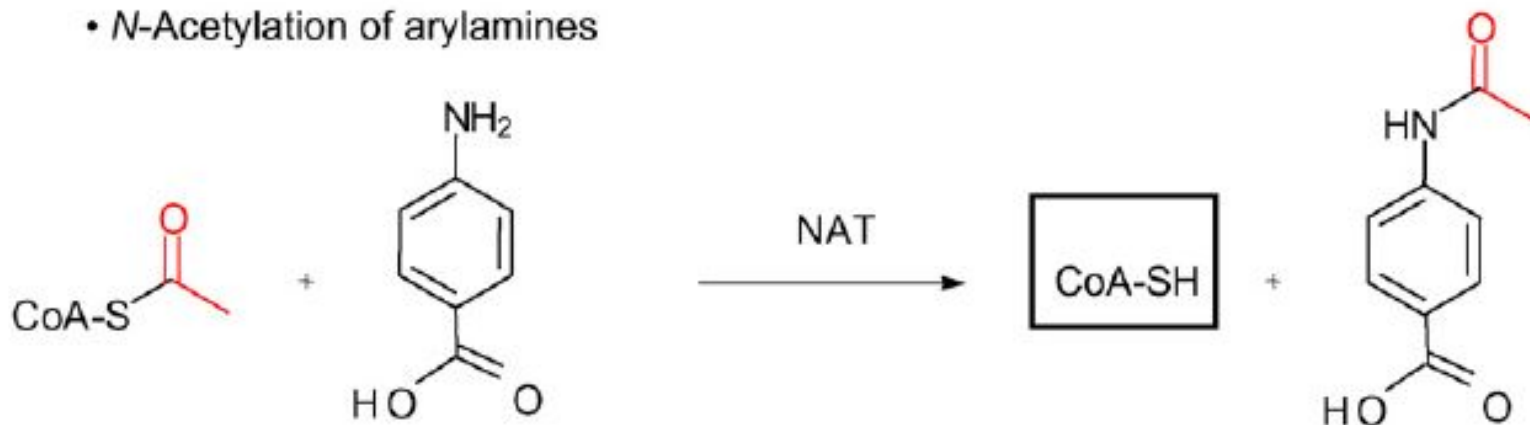
# Кофактор ацетилирования



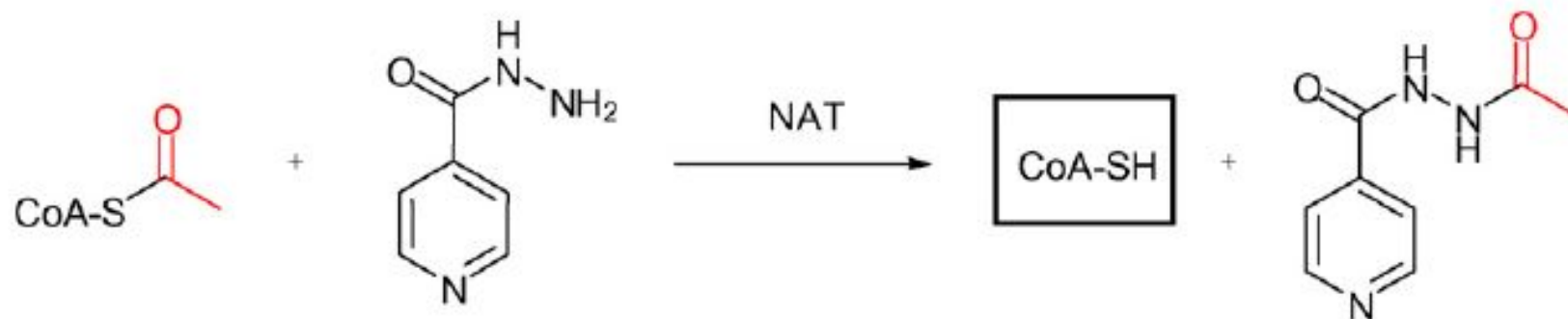
Ацетил-КоА

# Реакции, катализируемые NAT

• *N*-Acetylation of arylamines

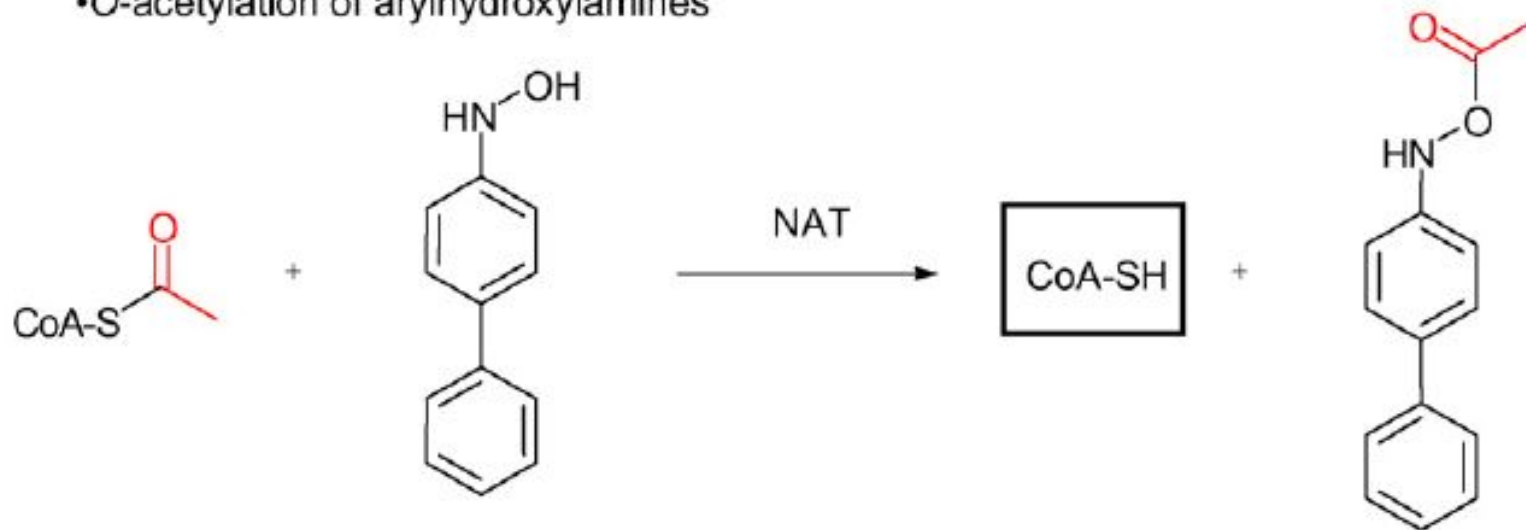


• *N*-Acetylation of arylhydrazines

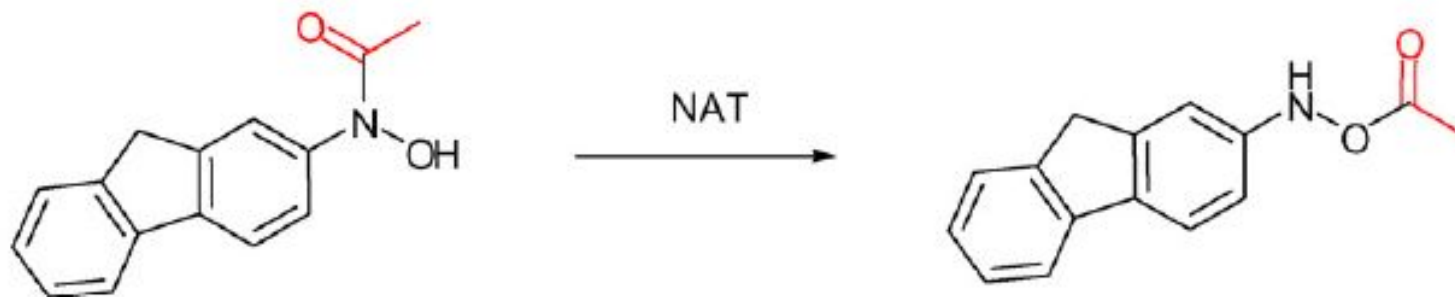


# Реакции, катализируемые NAT

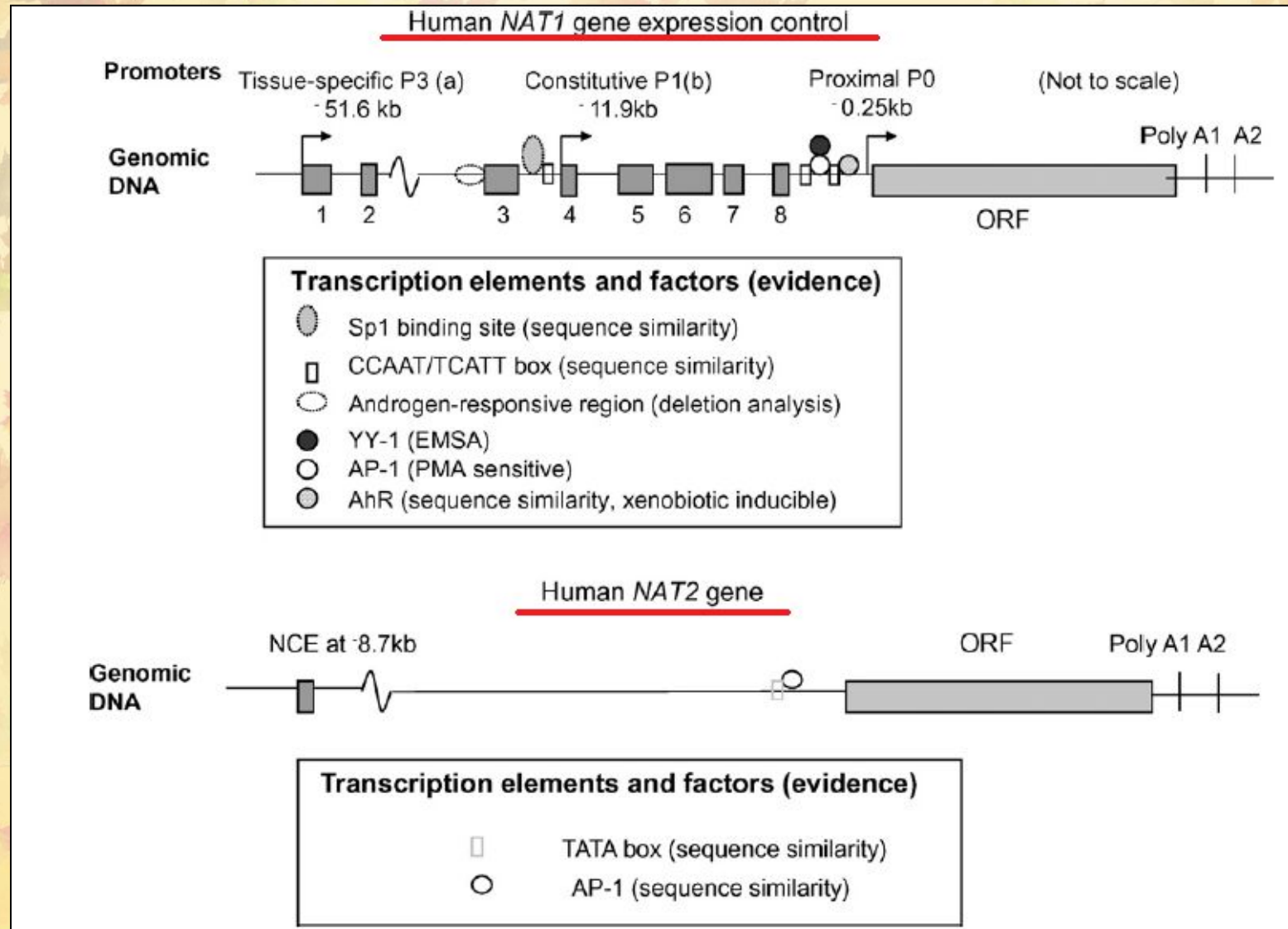
•O-acetylation of arylhydroxylamines



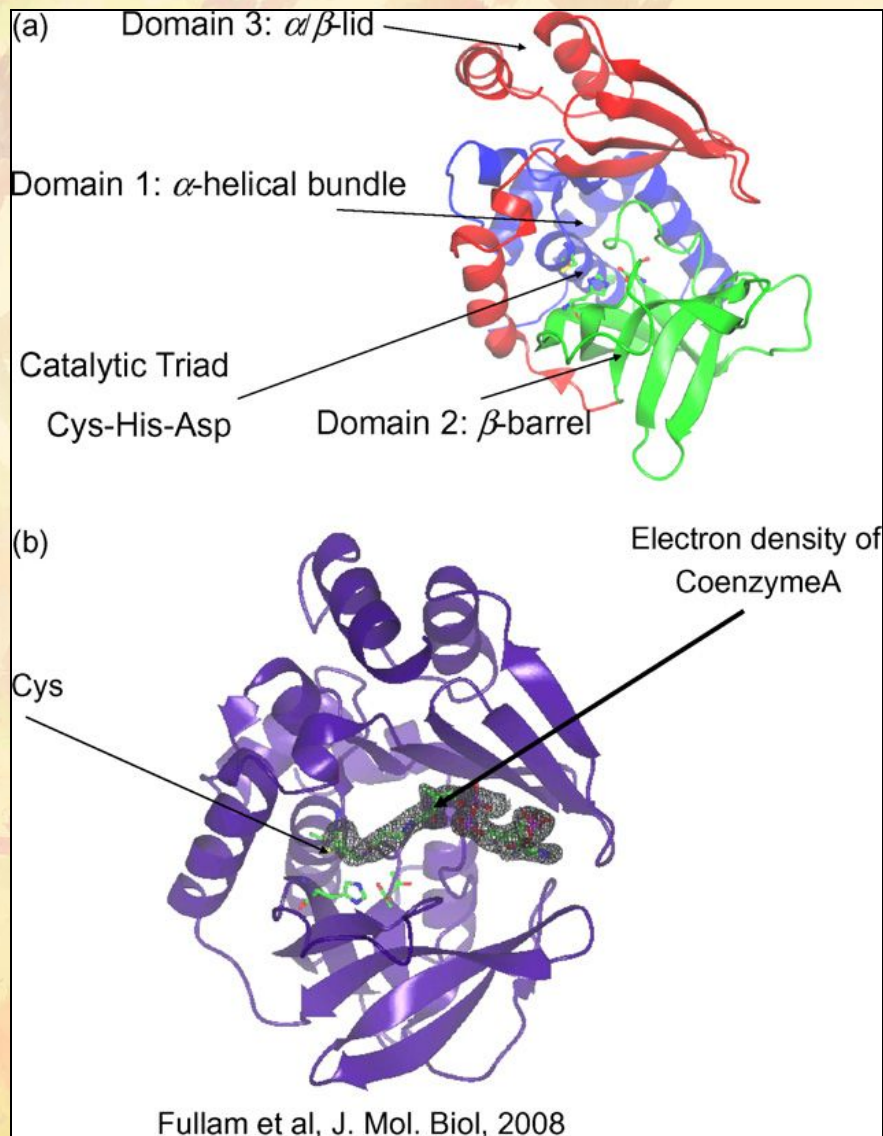
•N,O-acetyltransfer



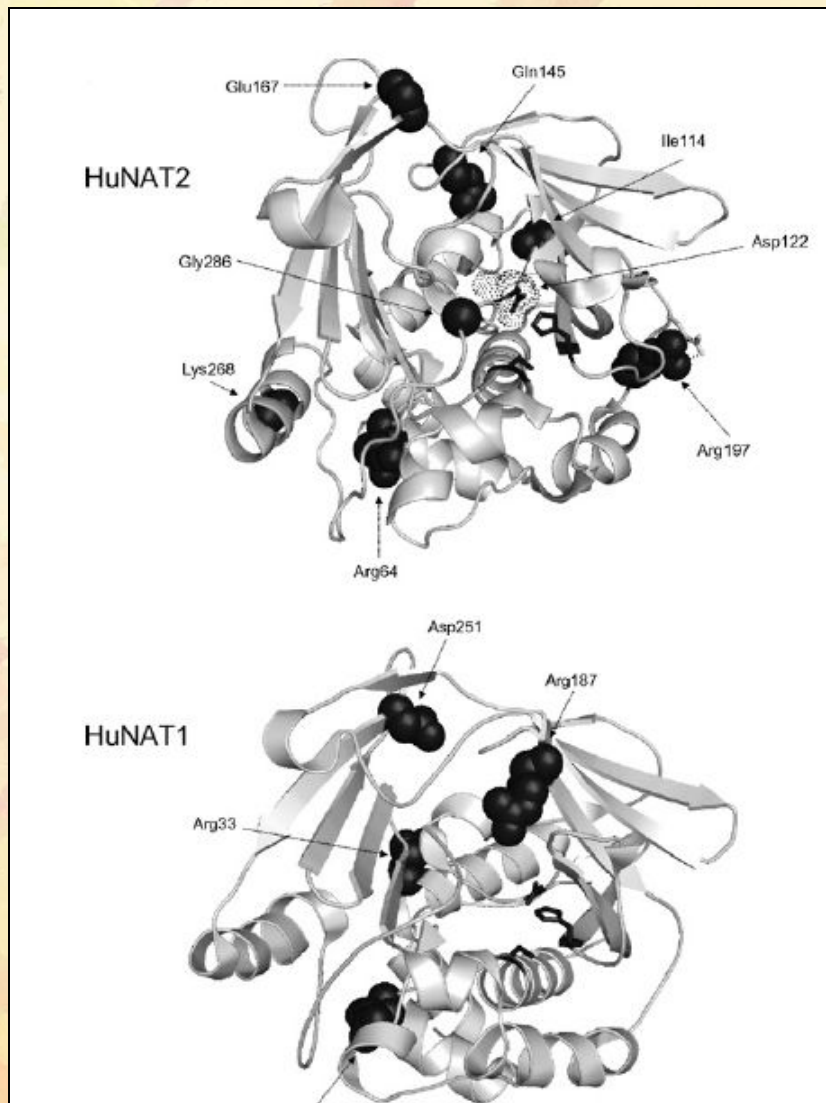
# Структура генов NAT



# Структура NAT микобактерий

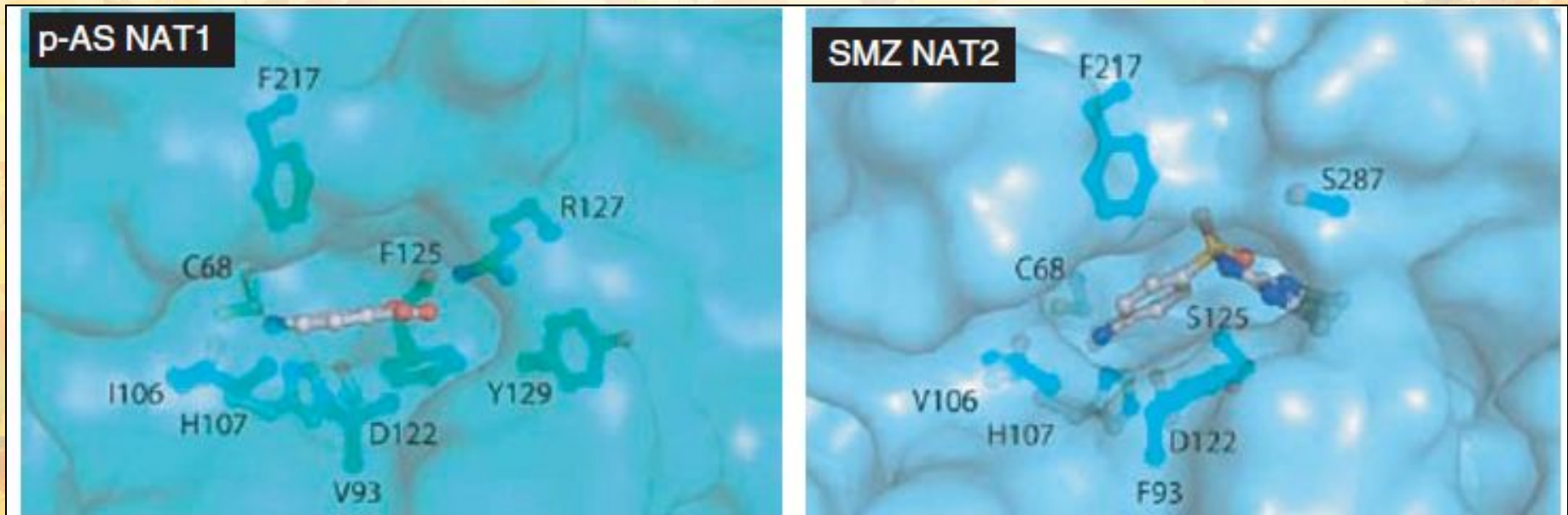


# Структура NAT человека

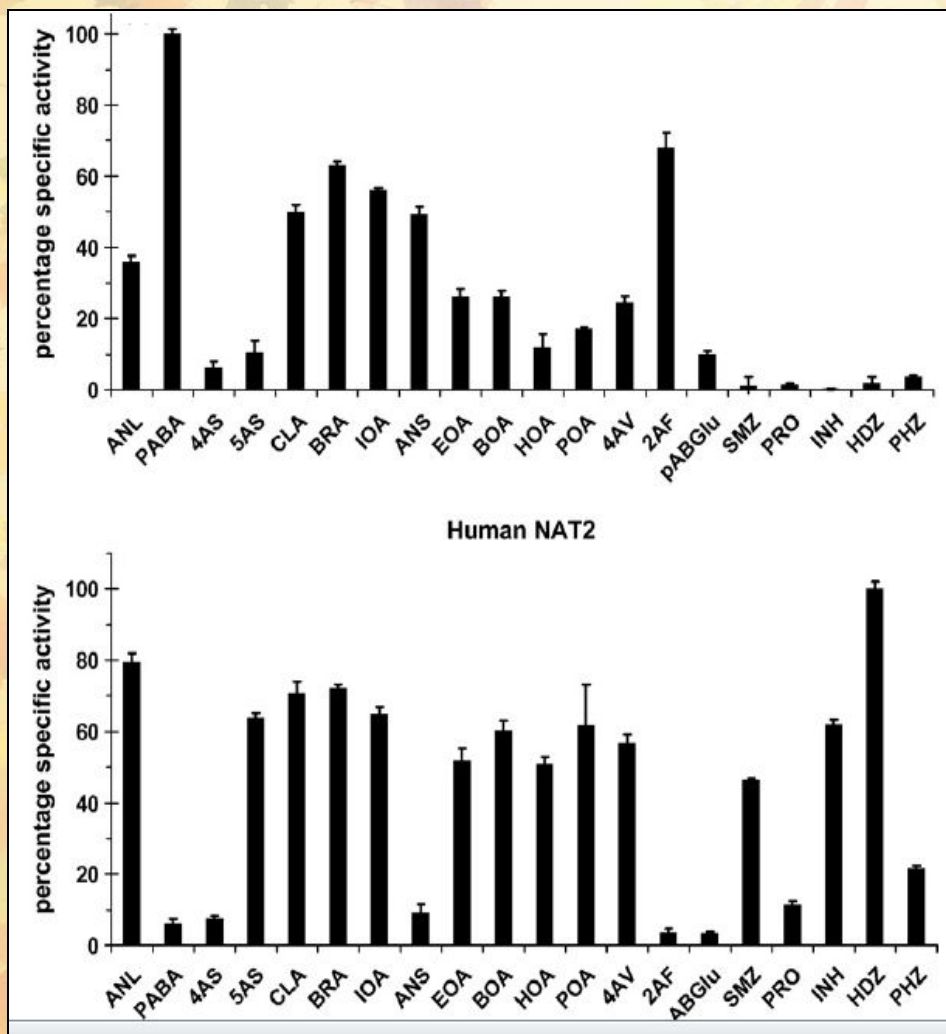


# Взаимодействие NAT с субстратами

human NAT1 with (p-aminosalicylate) pAS  
in the active site cleft and  
human NAT2 with sulphamethazine  
(SMZ) in the active site cleft. The single  
letter code is used for amino acids.  
(After Wu et al., 2007)



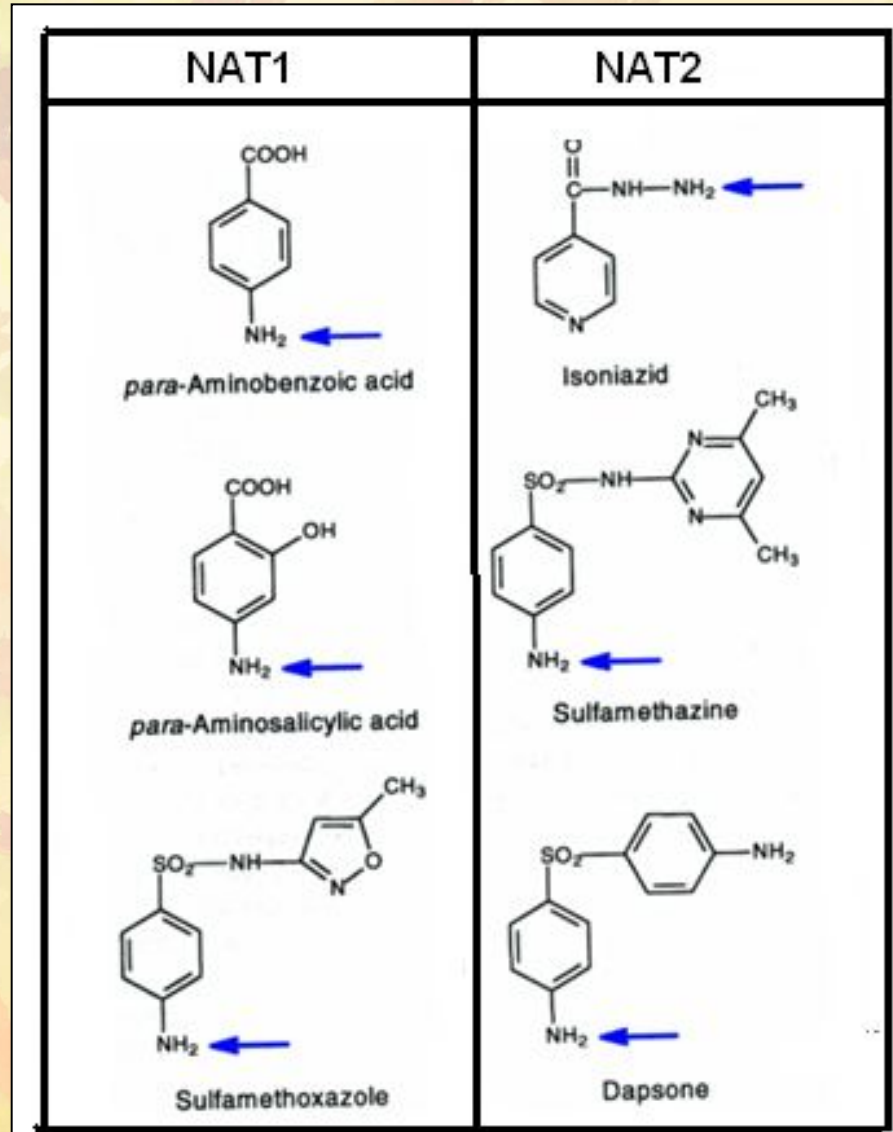
# Субстратная специфичность NAT1 и NAT2



aniline (ANL),  
4-aminobenzoic acid (PABA),  
4-aminosalicylic acid (4AS),  
5-aminosalicylic acid (5AS),  
4-chloroaniline (CLA),  
4-bromoaniline (BRA),  
4-iodoaniline (IOA),  
4-methoxyaniline (ANS),  
4-ethoxyaniline (EOA),  
4-butoxyaniline (BOA),  
4-hexyloxyaniline (HOA),  
4-phenoxyaniline (POA),  
4-aminoveratrole (4AV),  
2-aminofluorene (2AF),  
4-aminobenzoyl-l-glutamate (pABGlu),  
sulphamethazine (SMZ),  
procainamide (PRO),  
4-aminopyridine (APY),  
Isoniazid (INH),  
hydralazine (HDZ),  
phenylhydrazine (PHZ)



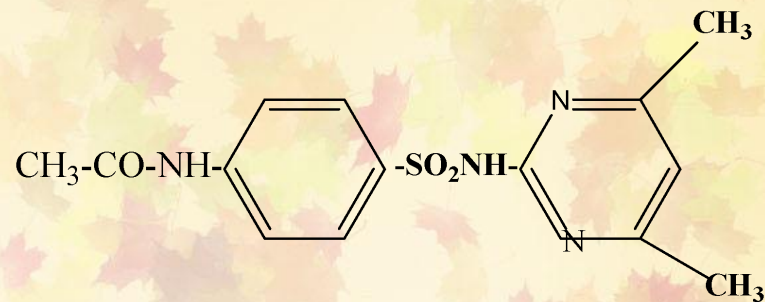
# Субстраты для NATs



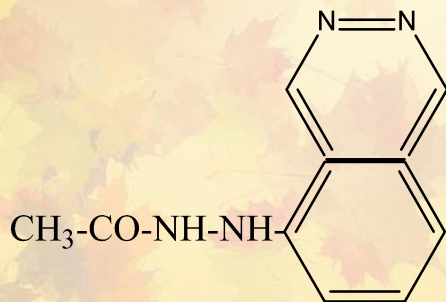
# Ацетилирование лекарств



**Изониазид**

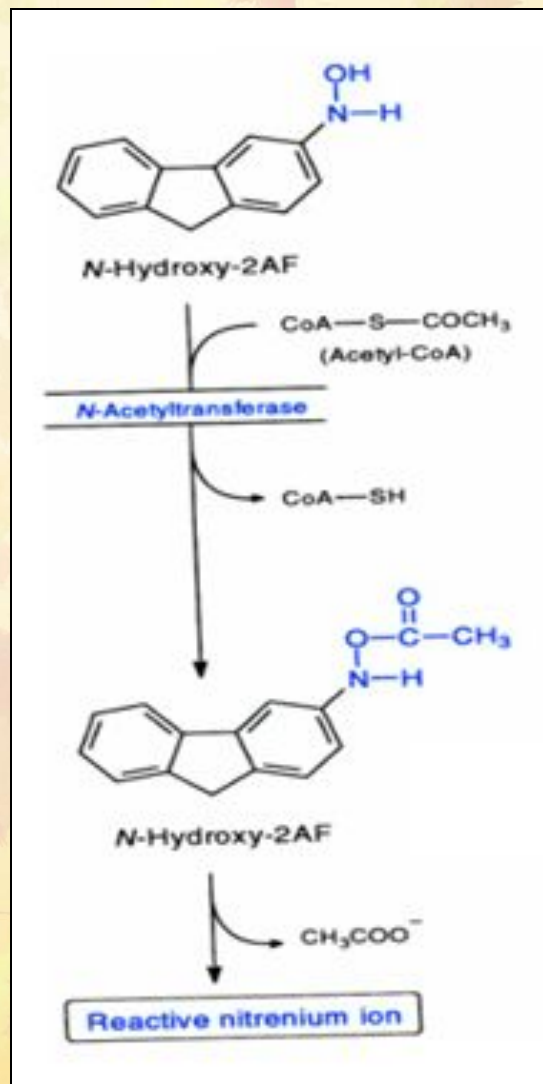


**Сульфаметазин**



**Гидралазин**

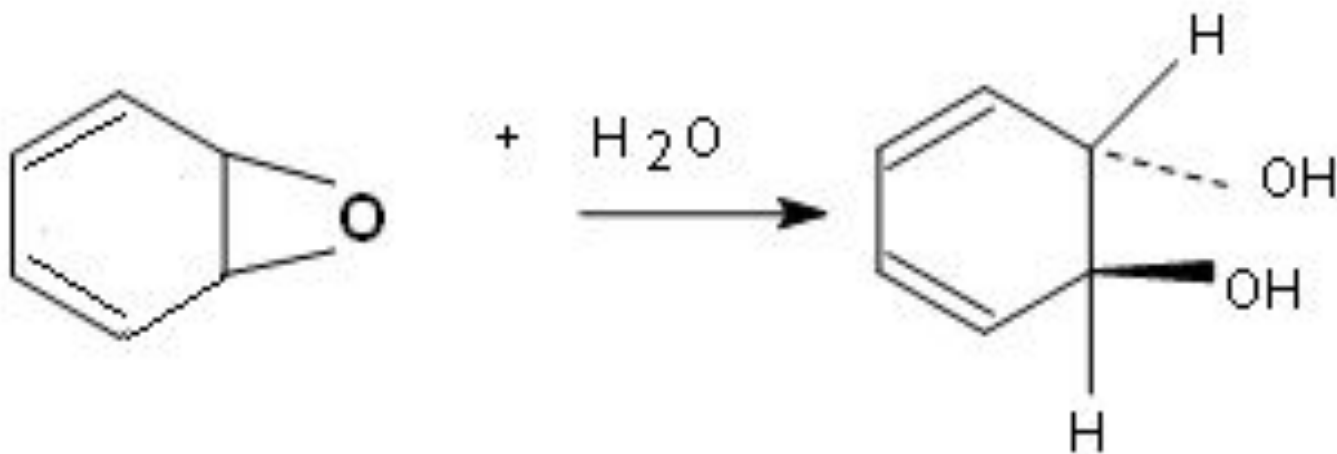
# Активация канцерогенов ацелированием



# Генетический полиморфизм NAT1 и NAT2

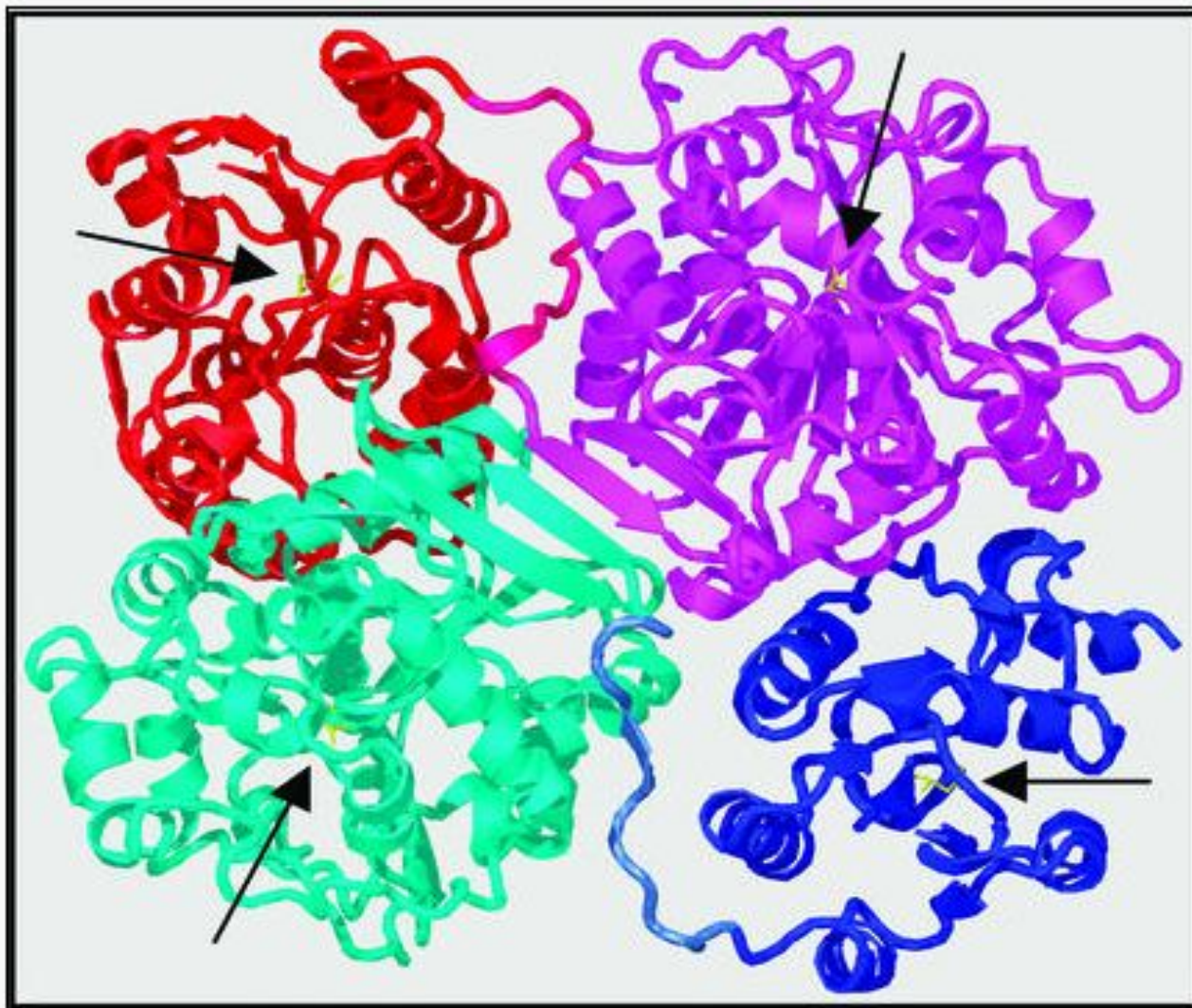
	Mutation	AA change
NAT2	G191A	Arg64Gln
	T341C	Ile114Thr
	G364A	Asp122Asn
	A434C	Gln145Pro
	G590A	Arg197Gln
	G857A	Gly286Gln
NAT1	C97T	Arg33Stop
	C190T	Arg64Trp
	C559T	Arg187Stop
	G560A	Arg187Gln
	A752T	Asp251Val

# 5. Эпоксидгидролазы



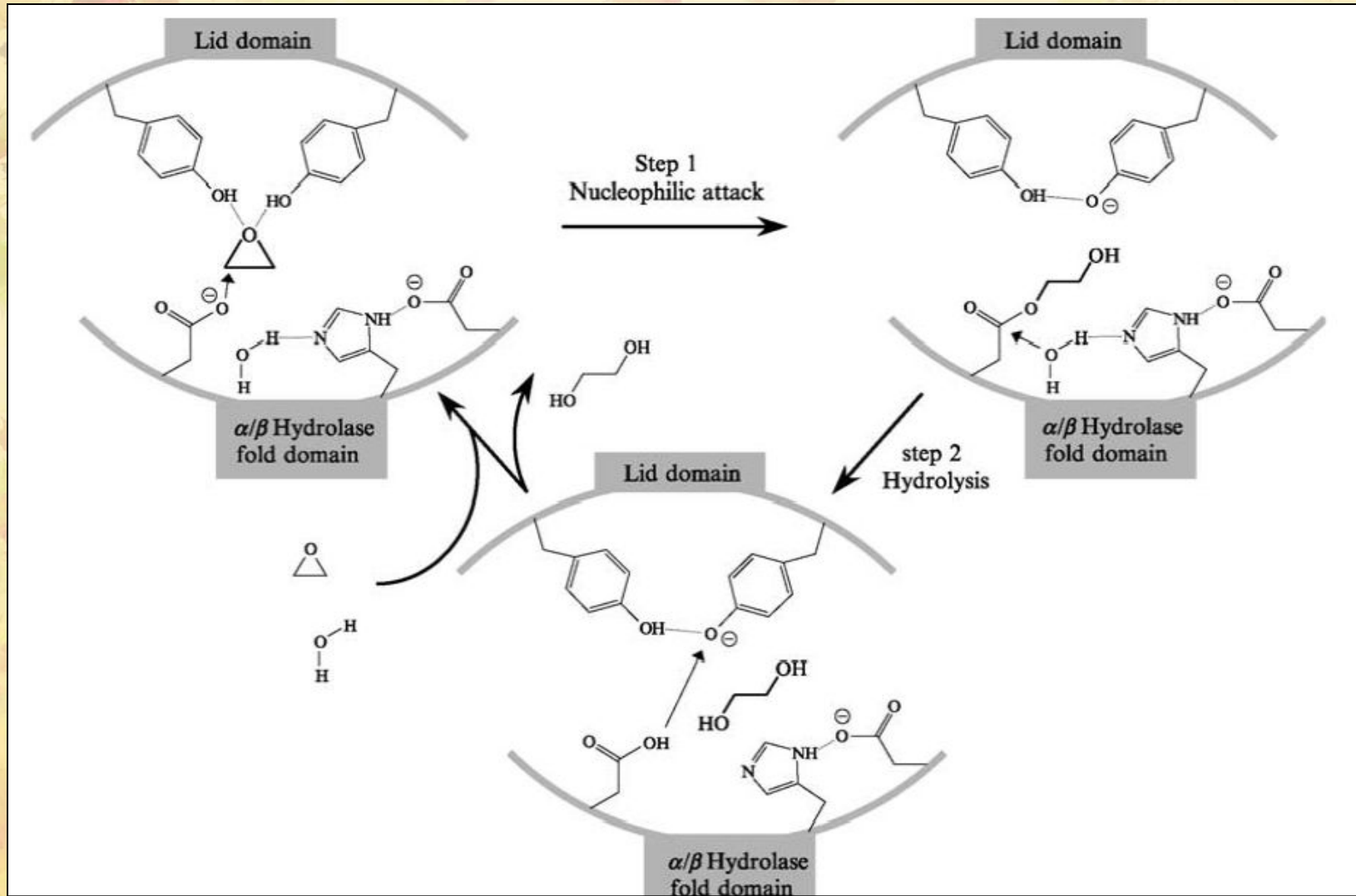
# Формы эпоксидгидролаз (ЕН)

- 1. Холестериновая
- 2. Лейкотриеновая
- 3. Гипоксилиновая
- 4. Микросомальная (Метаболизм КСБ)
- 5. Растворимая (Метаболизм КСБ)



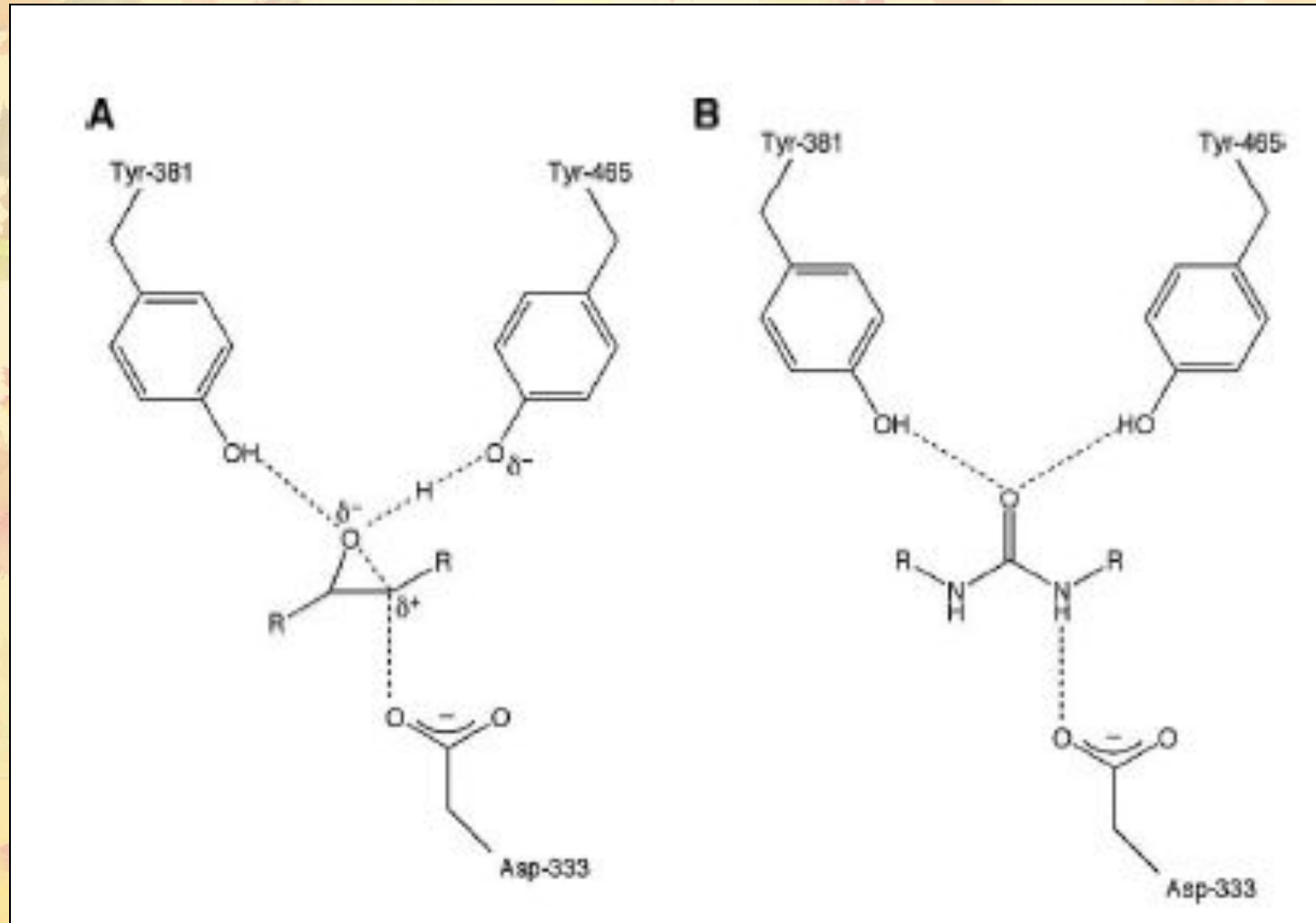
**3D структура  $\zeta$ EH млекопитающих. Во всех 4-х субъединицах имеются каталитически активные центры.**

# Механизм действия ЭГ

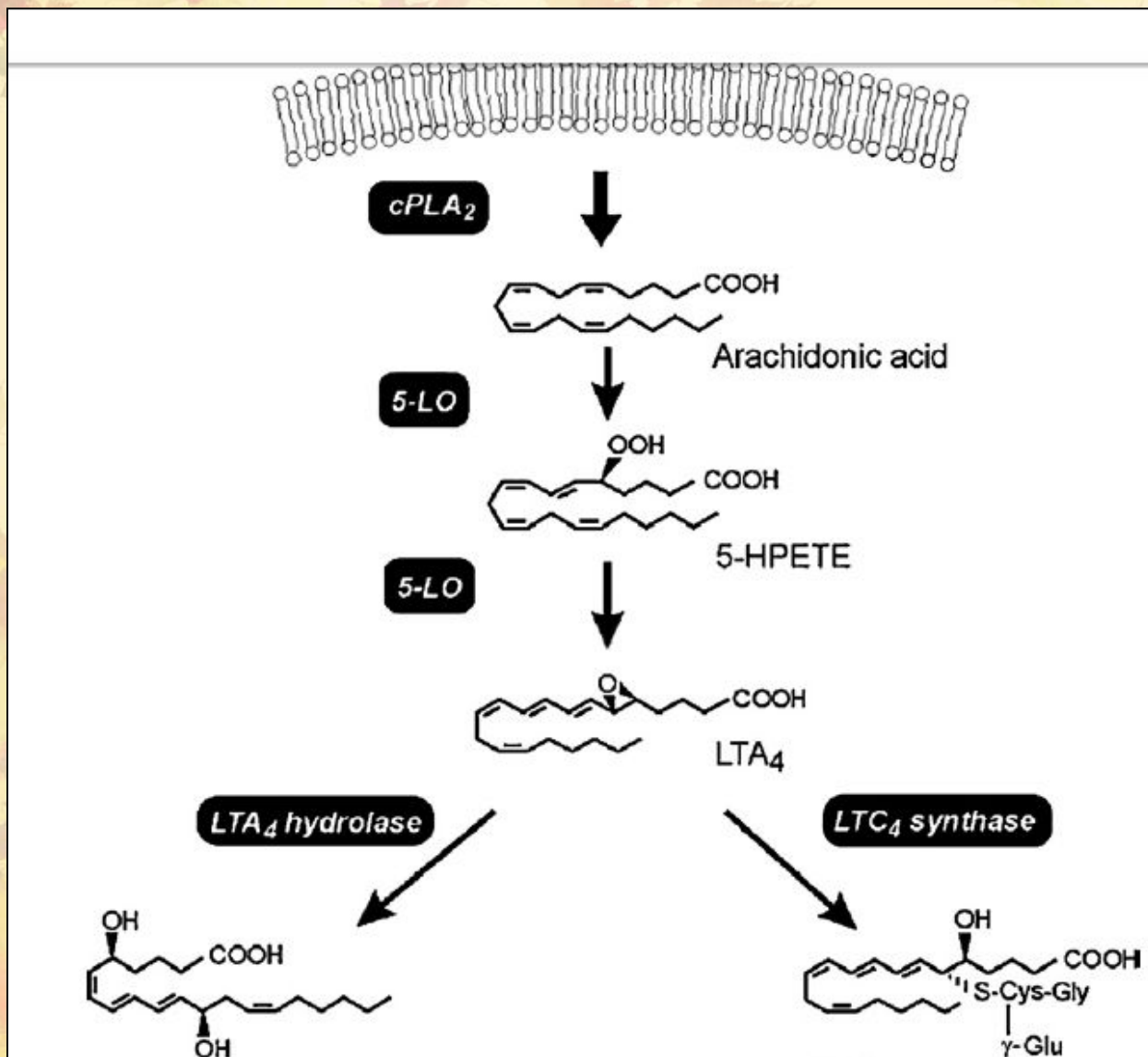




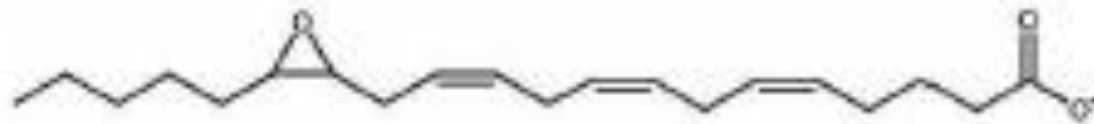
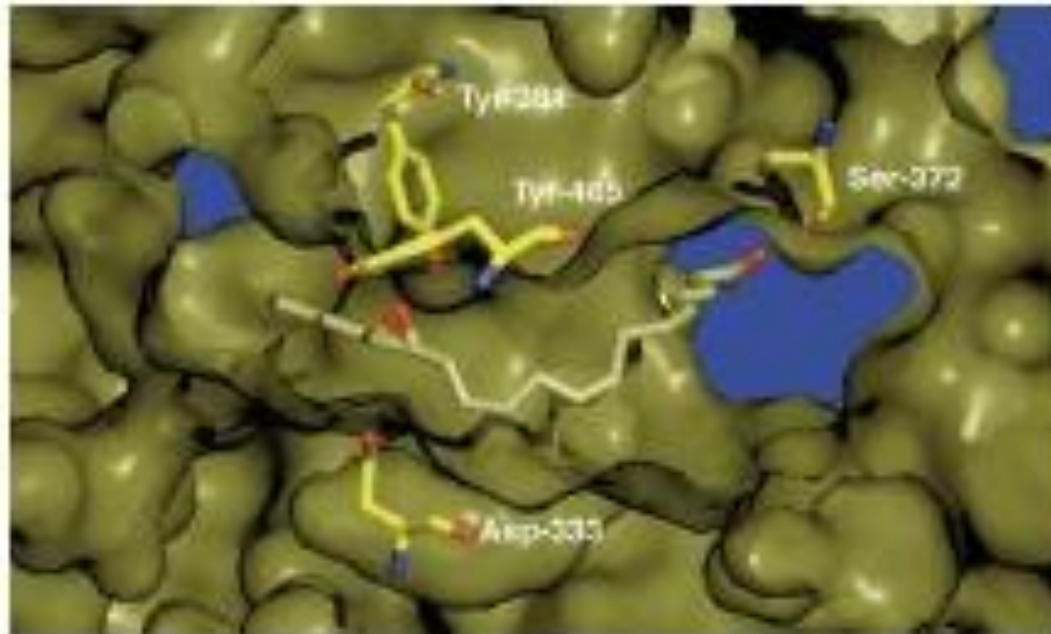
# Активный центр sEH (A) и действие ингибитора диалкилмочевины (B)



# ЭГ в синтезе лейкотриенов (В4 и С4)

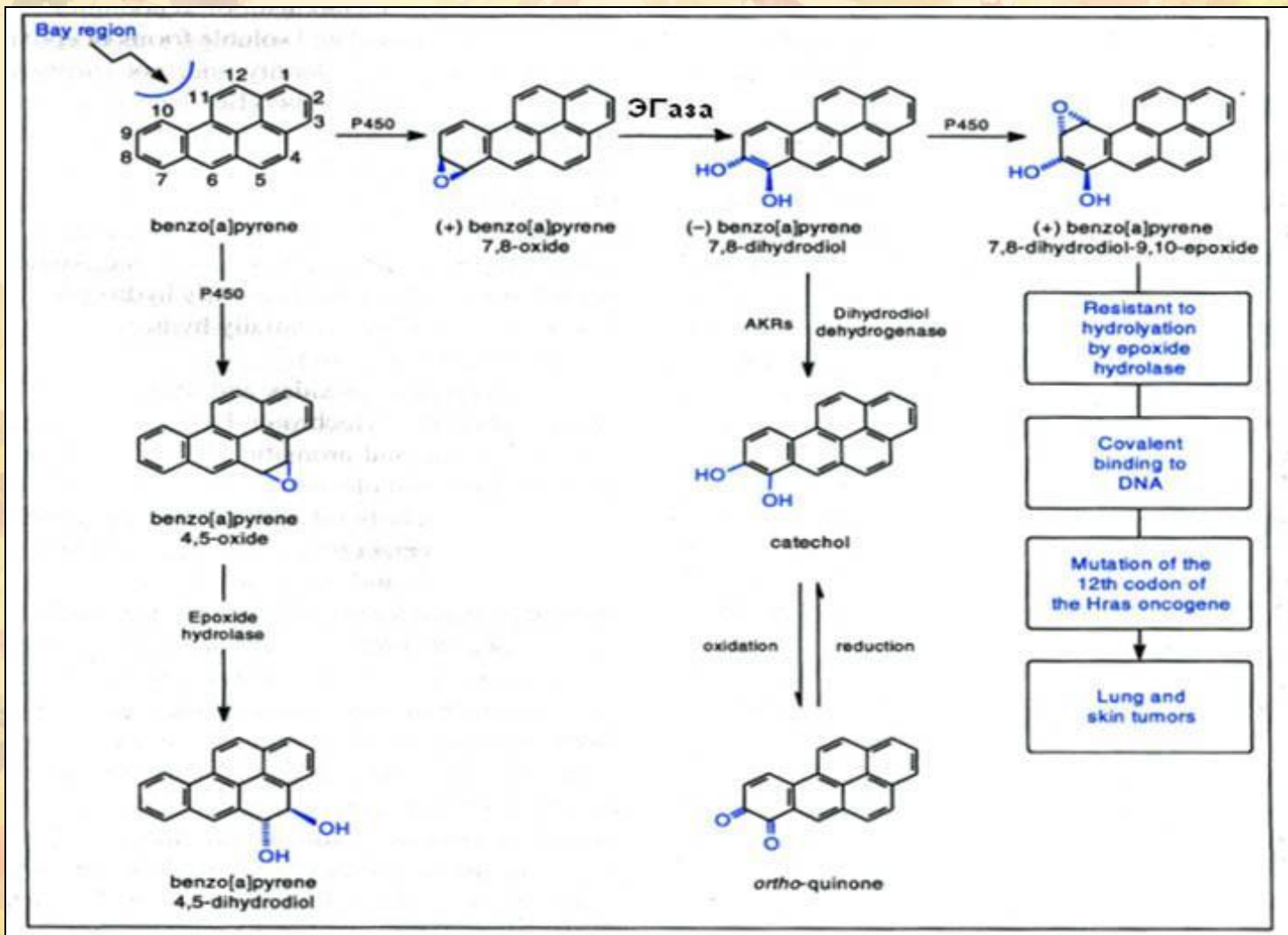


# Модель взаимодействия с EET

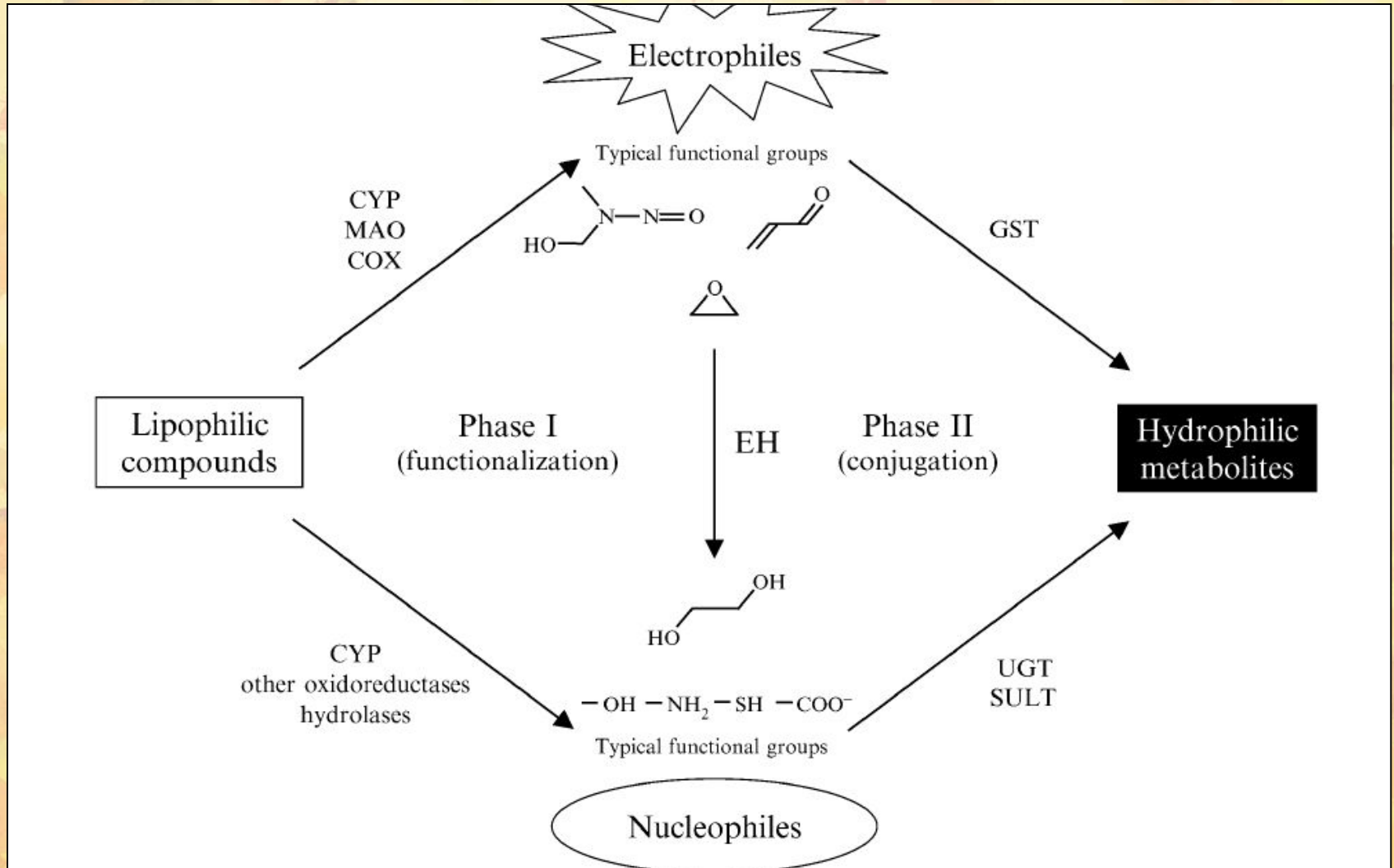


14,15-epoxyeicosatrienoic acid (EET)

# Роль эпоксидгидролазы в метаболизме БП

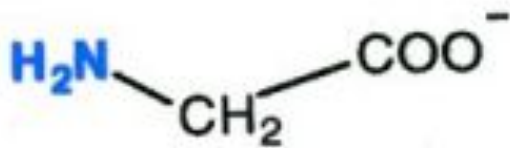


# Роль ЭГ в детоксификации

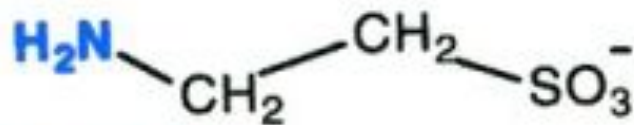


# 6. Реакции конъюгации с аминокислотами

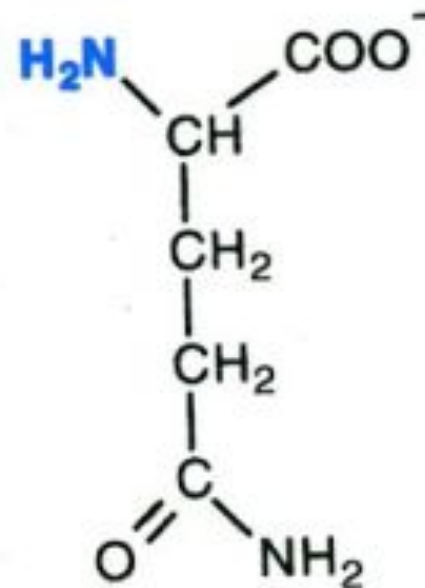
## Amino Acid Conjugation



Глицин

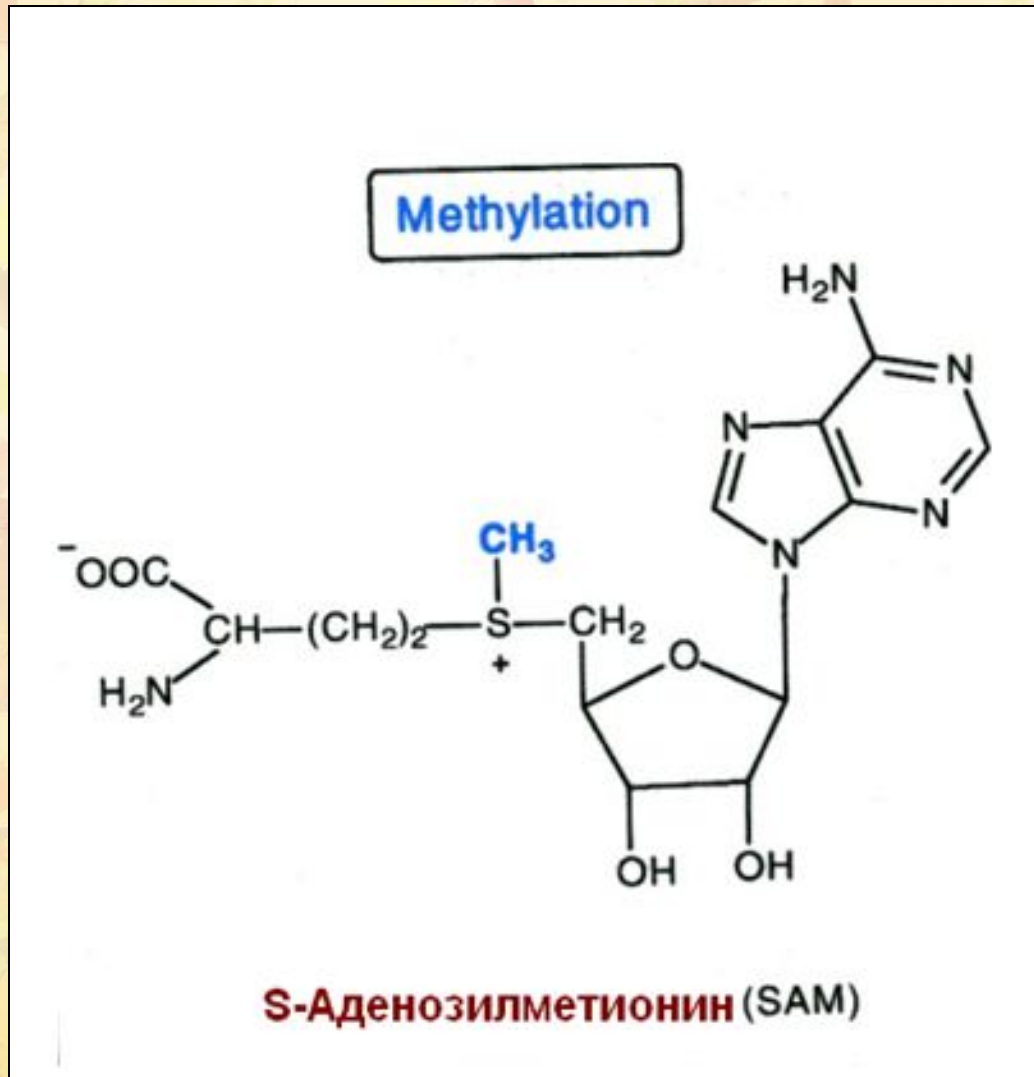


Таурин

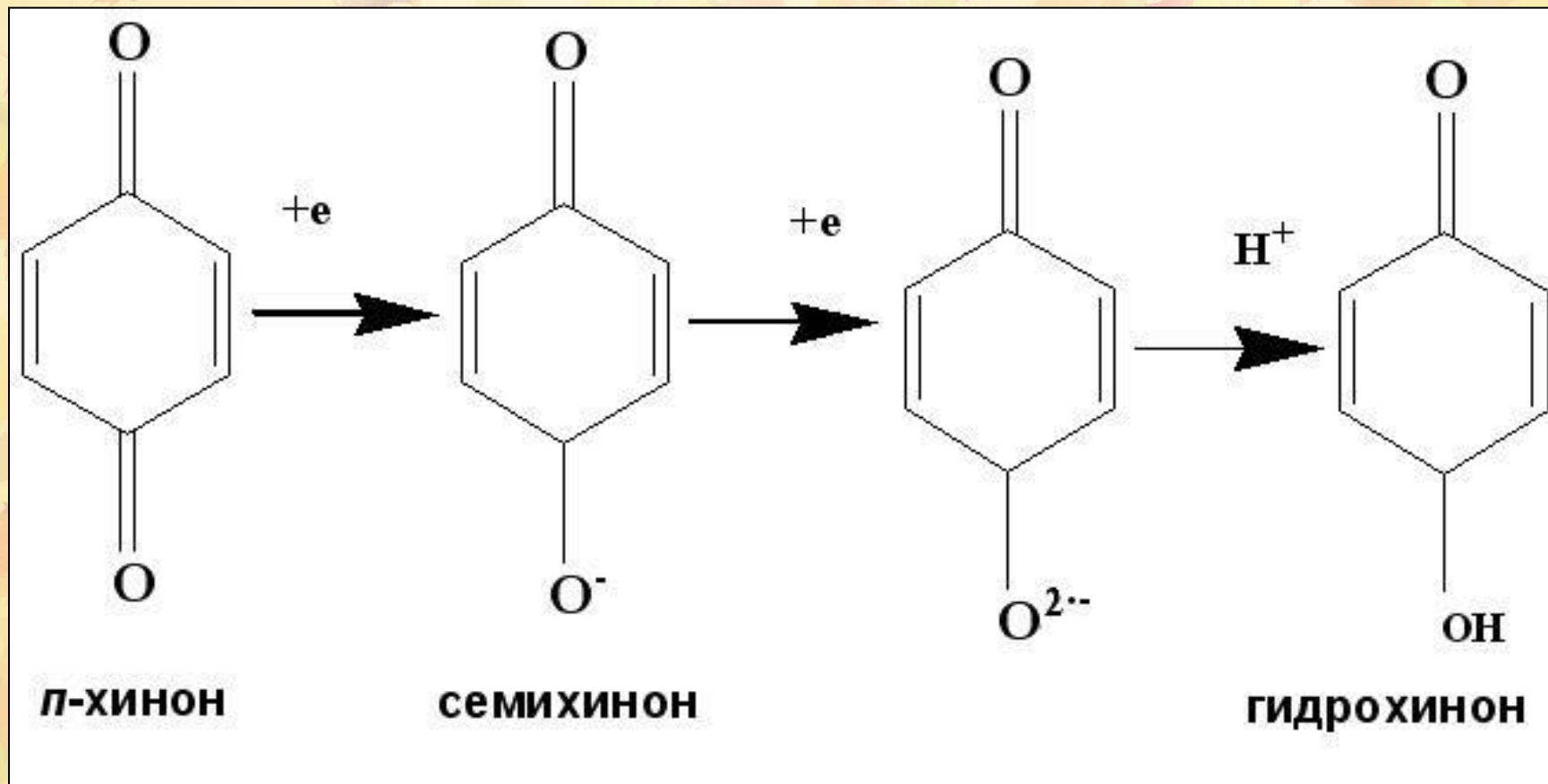


Глутамат

# 7. Метилирование

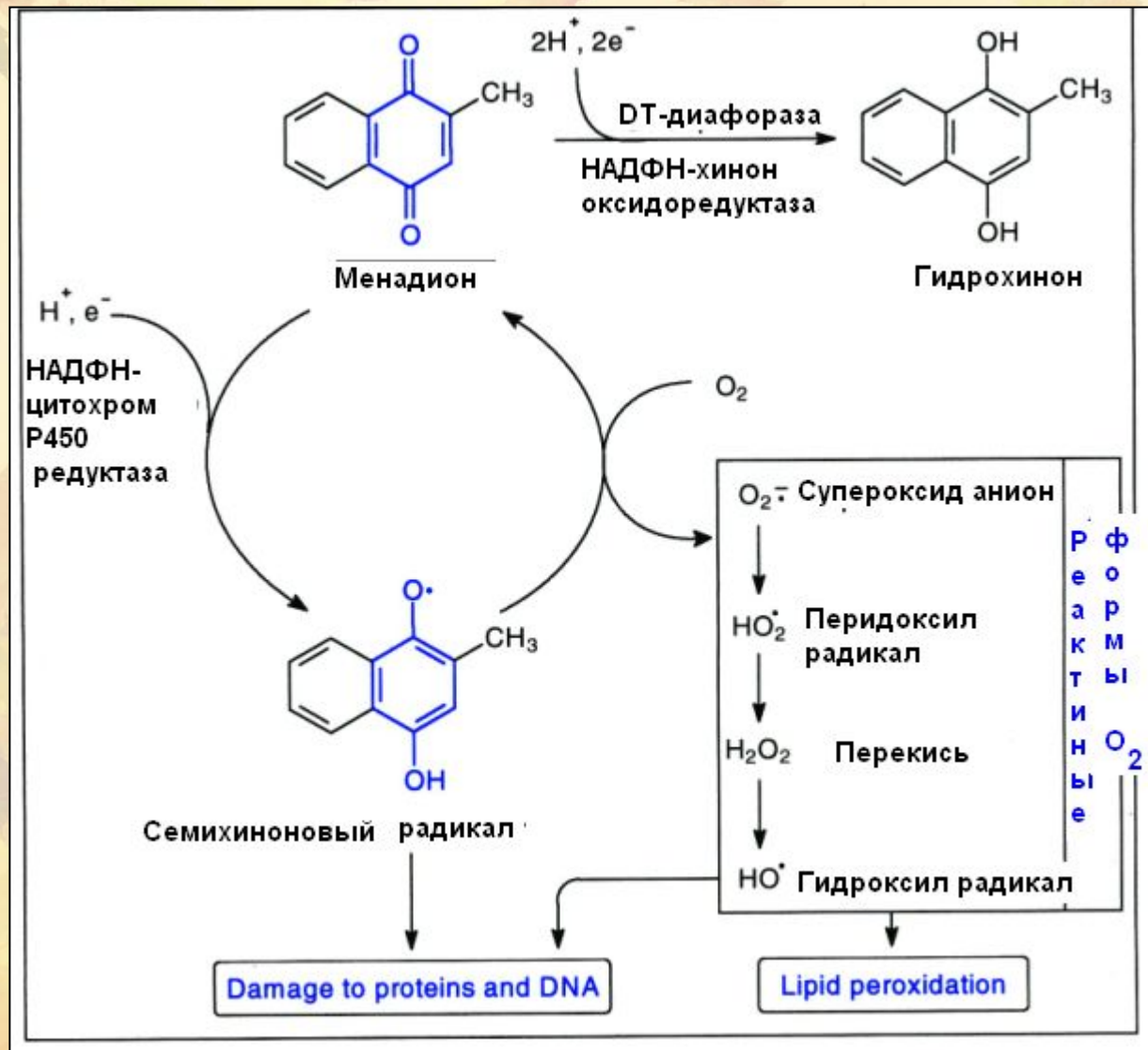


# 8. Диафораз

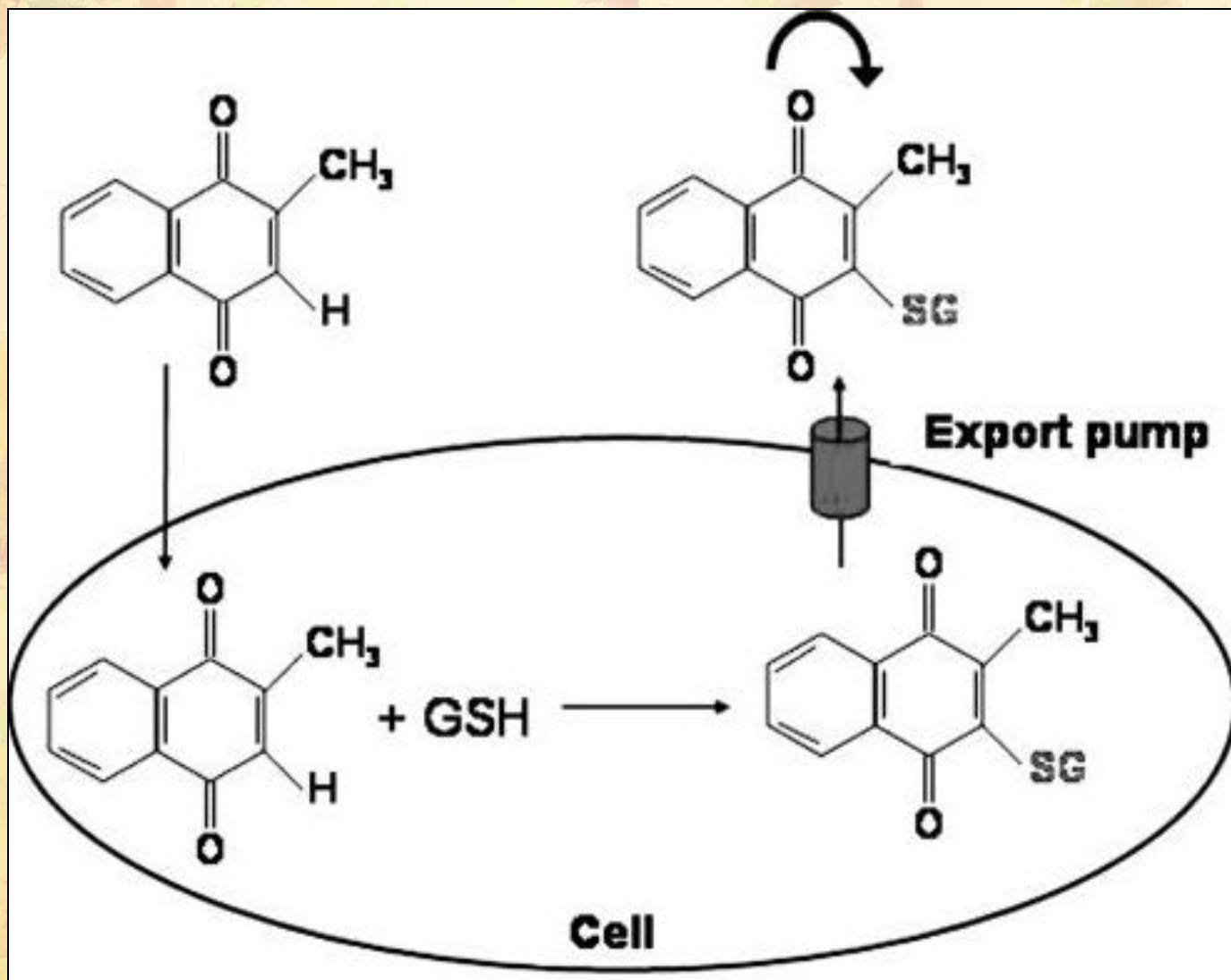




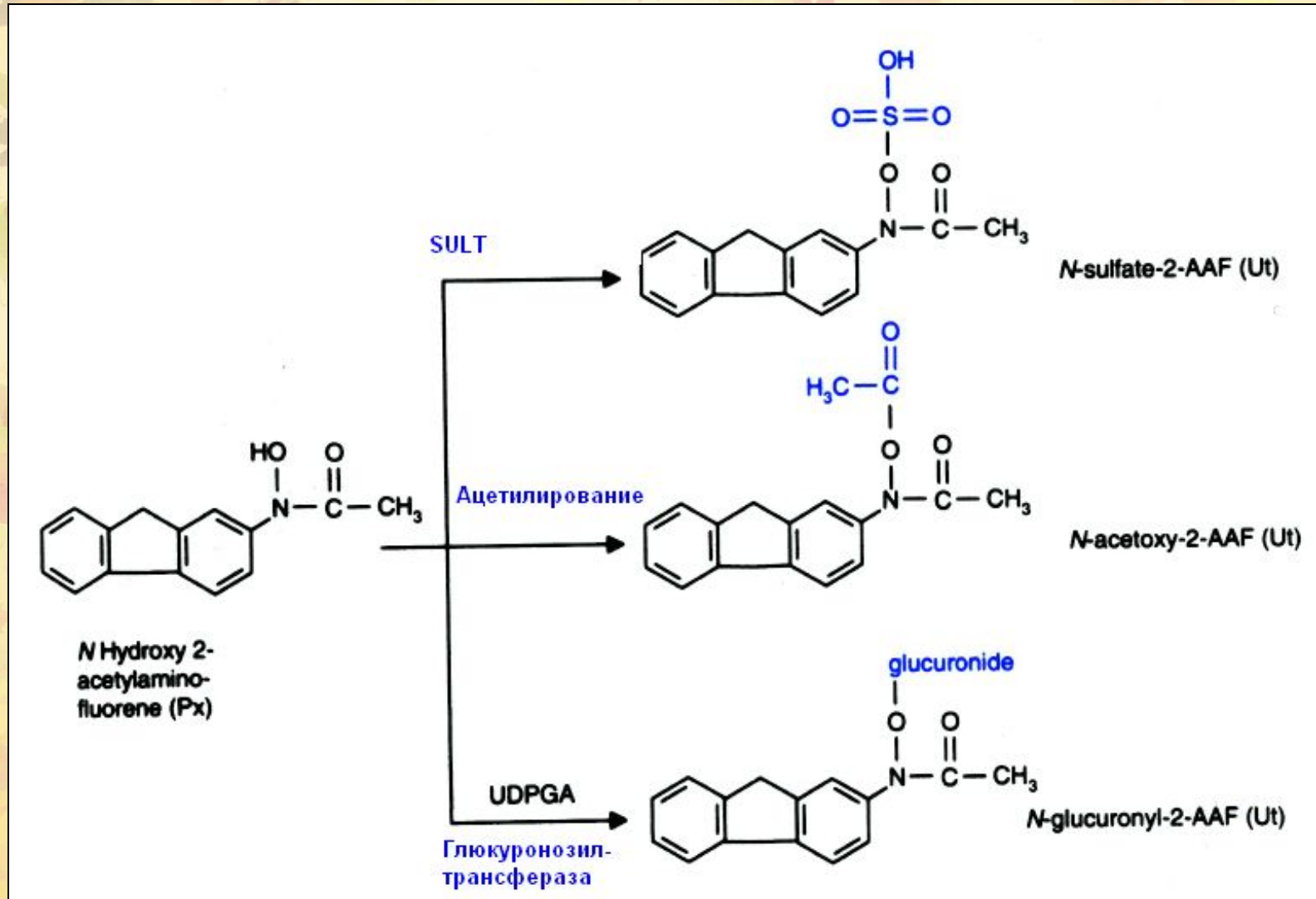
# Восстановление менадиона DT



# Детоксификация менадиона



# Реакции токсификации, катализируемые ферментами 2-й фазы



# Полиморфные ферменты, метаболизирующие анти-раковые лекарства

Ферменты	Субстраты
Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)	5-Fluorouracil
Cytochrome P450 (CYP)	
1A1, 1A2	Dacarbazine
2A6	Cyclophosphamide, ifosfamide, tegafur
2B6	Cyclophosphamide, ifosfamide
2C8	Cyclophosphamide, ifosfamide, paclitaxel
2C9	Cyclophosphamide, ifosfamide
2C19	Teniposide
2E1	Dacarbazine
3A4	Teniposide, etoposide, cyclophosphamide, ifosfamide, vindesine, vinblastine, vincristine, vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, irinotecan
NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1)	Mitomycin C
N-acetyltransferase 2 (NAT2)	Amonafide
Thiopurine methyltransferase (TPMT)	6-Mercaptopurine, 6-thioguanine
Glutathion S-transferase (GST)	Busulfan
Uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT)	Irinotecan, epirubicin, topotecan

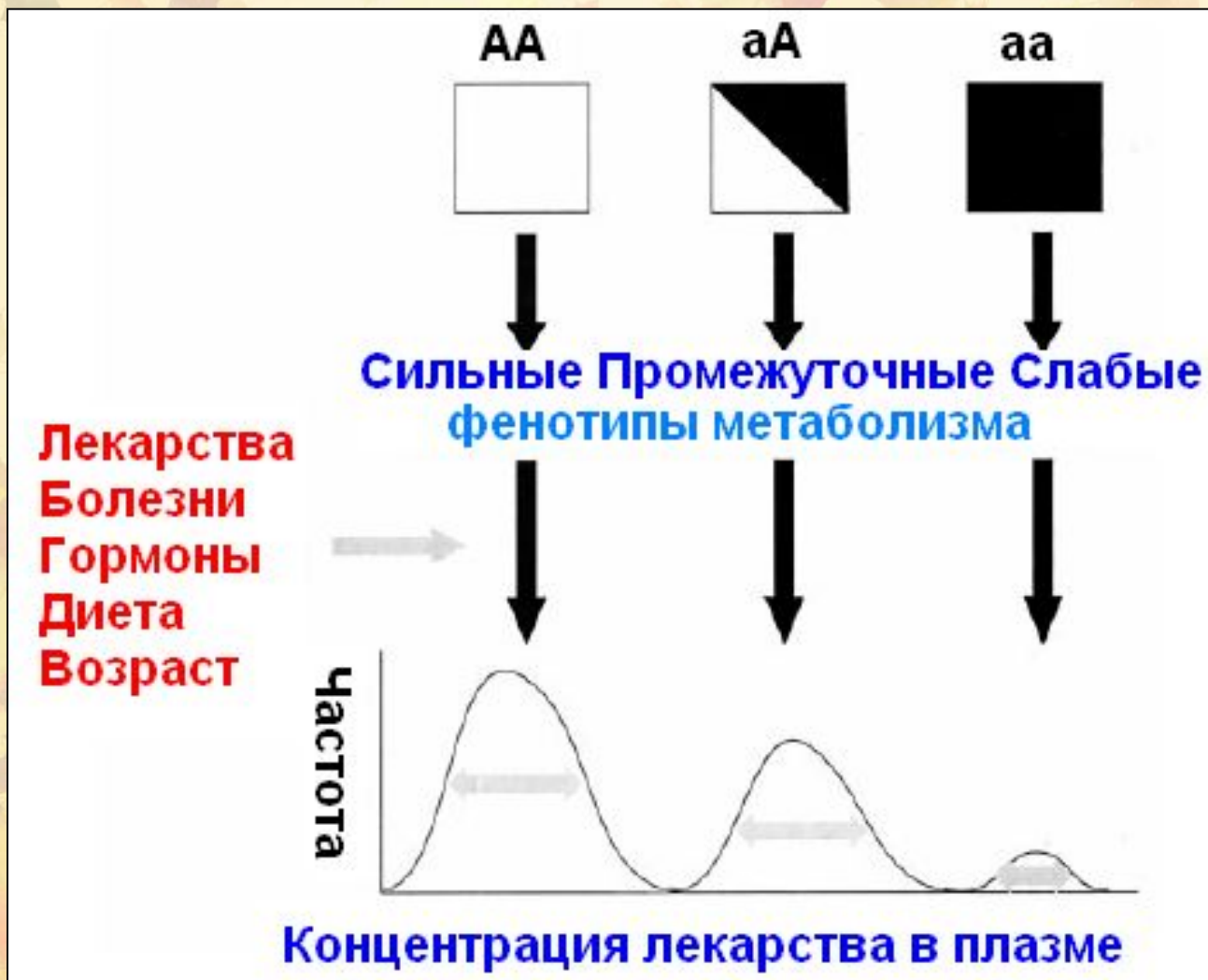
# Полиморфизм ферментов II фазы и рак

Disease	Molecular biomarker	OD (95% CI)	Comments
Colorectal cancer	SULT1A1*1	4.4 (1.6–11.8)	Smoking-associated disease
	SULT1A1*1	0.47 (0.27–0.83)	
	NAT2	1.19	Fast metabolizers
Breast cancer	GSTM1	1.78 (1.39–2.17)	
	SULT1A1*2 (both homo- and heterozygous)	2.11 (1.00–4.46)	Premenopausal women smoking >5 cigarettes daily <sup>b</sup>
	SULT1A1*2 (both homo- and heterozygous)	2.83 (1.23–6.54)	Premenopausal women smoking >20 years <sup>b</sup>
	SULT1A1*2	HR <sup>a</sup> 2.9 (1.1–7.6)	Death among tamoxifen-treated women
	UGT1A1*28	1.8 (1.0–3.1)	Invasive disease in premenopausal African-American women
	UGT1A1*37	1.8 (1.0–3.1)	Invasive disease in premenopausal

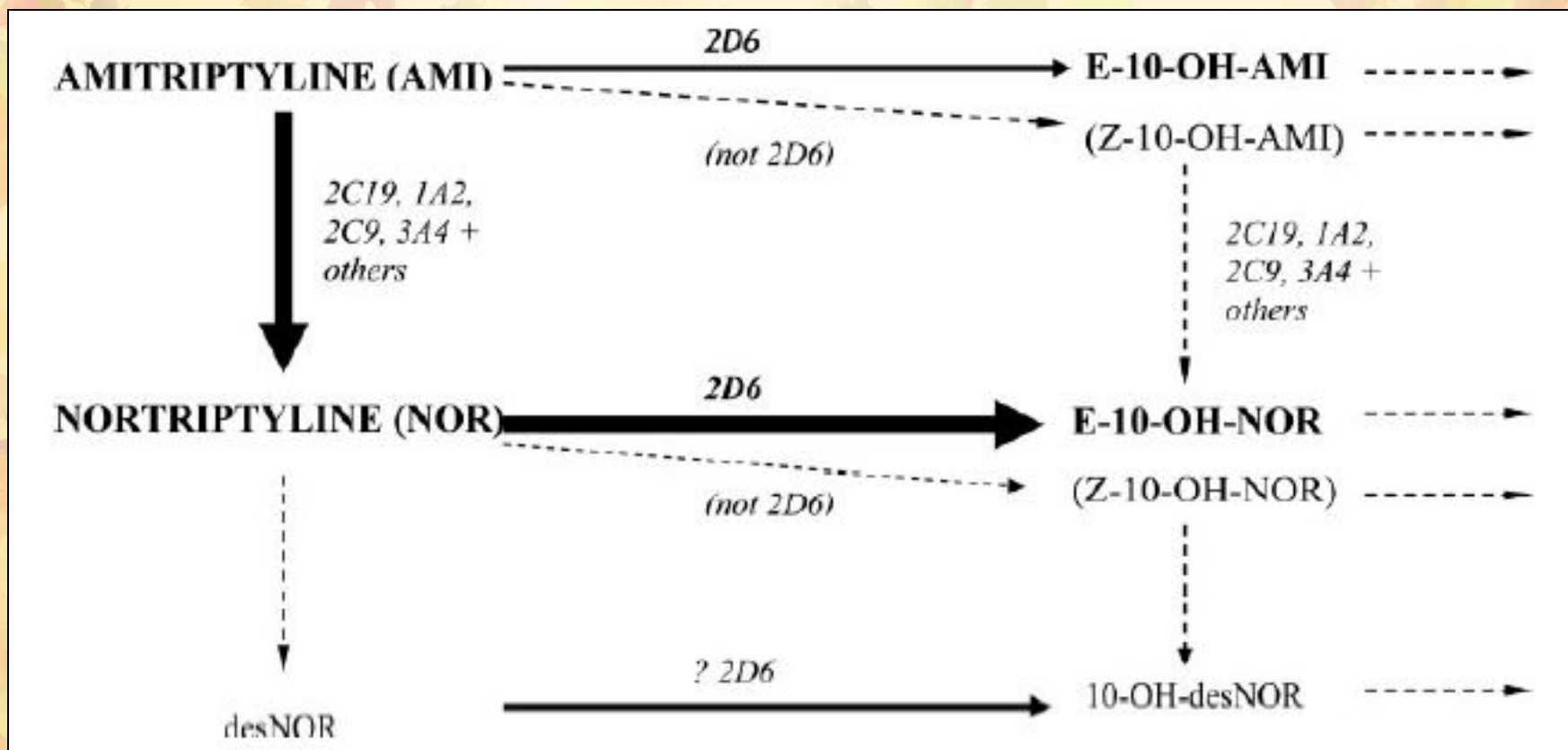
# Полиморфизм ферментов II фазы и рак

Lung cancer	SULT1A1*2 (both homo- and heterozygous)	1.41 (1.04–1.91)	Women and current and heavy smokers
	NAT2	2.0 (1.1–3.7)	Slow-metabolizing Chinese women
	GSTM1	1.21 (1.06–1.39)	Caucasians
Bladder cancer	GSTM1	1.45 (1.23–1.70)	Asians
	NAT2	1.41 (1.23–1.80)	Slow-metabolizing Caucasians
	GSTM1	1.54 (1.32–1.80)	Caucasians
Familial prostate cancer	GSTM1	1.77 (1.09–2.91)	Asians
	GSTP1	9.31 (0.47–1.84)	
Ovarian cancer	UGT1A1*28	7.20 (2.06–25.19)	Mucinous tumors <sup>b</sup>

# Генетические и эпигенетические факторы в активности ферментов метаболизма лекарств



# Метаболизм amitriptилина (антидепрессанта)





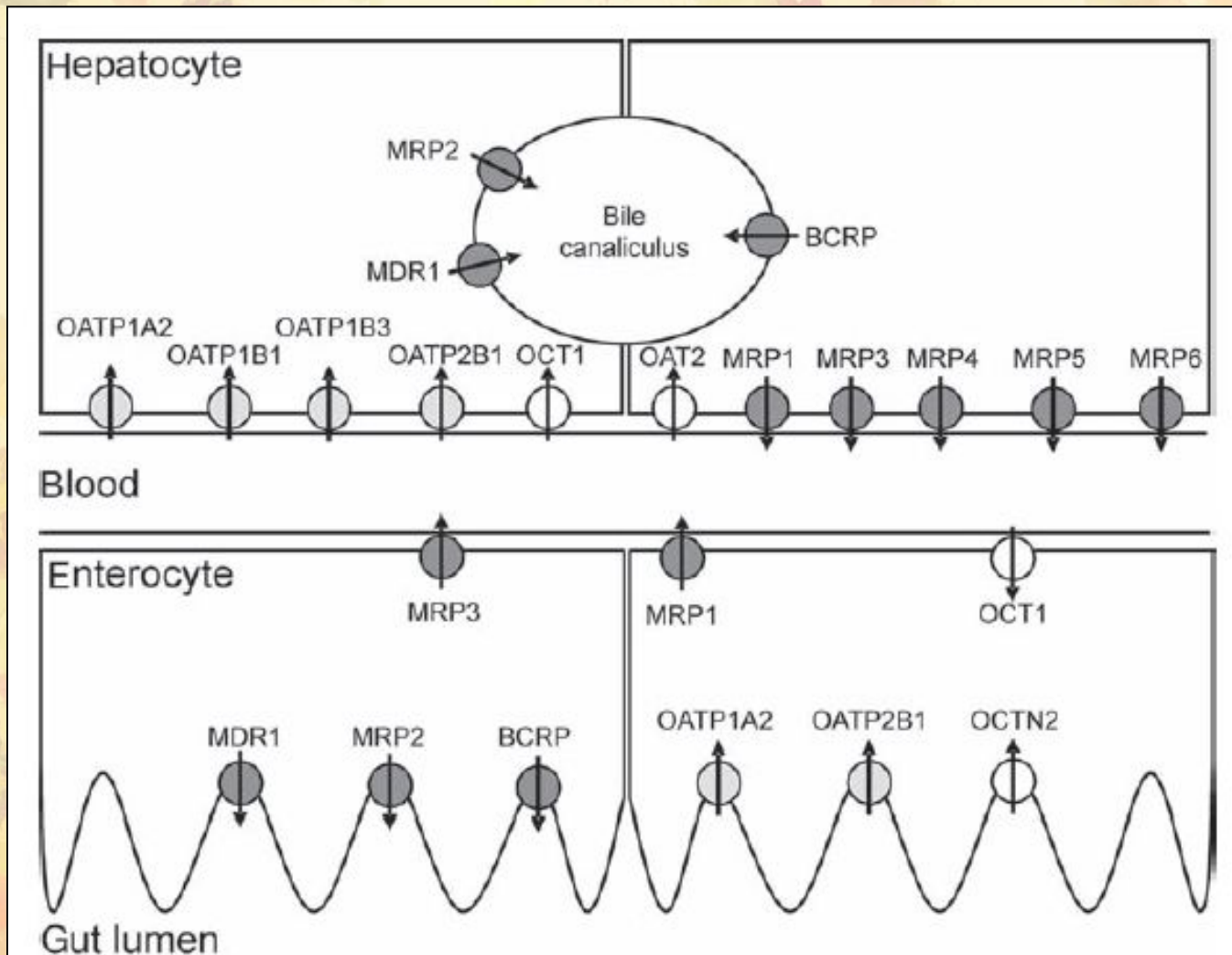
# Фаза III. Транспортеры

- **(1) ATP binding cassette (ABC) семейство (около 300 белков)**
  - ABCB1 (P-Glycoprotein, MDR1 или P-gp или **MDR1**)
  - ABCC1 (Multidrug Resistance Related Protein1, **MRP1**)
  - ABCC2 (Multidrug Resistance Related Protein2, **MRP2**)
  - ABCG2 (Breast Cancer Resistance Protein, **BCRP**)
- **(2) solute carrier (SLC) семейство (drug uptake транспортеры)**
  - Organic Anion Transporter Polypeptides **OATP**
  - Organic Anion Transporter **OAT**
  - Organic Cation Transporter **OCT**
  - Peptide Transporter **PEPTs**

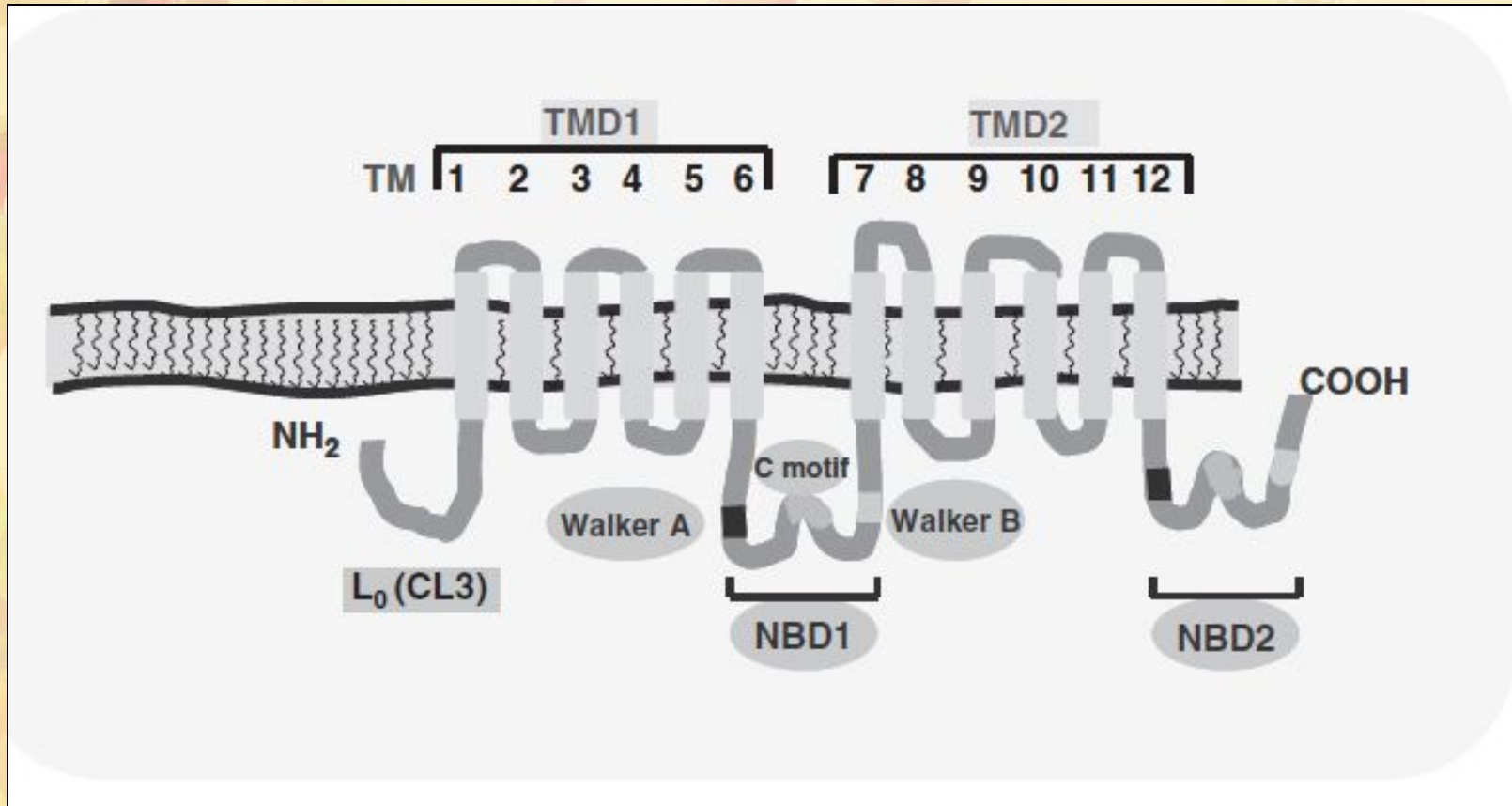
# Классификация ABC семейства

Subfamily	Alternative name	Number of proteins	Proteins that confer drug resistance	
			name	number
ABCA	ABC1	12	ABCA2	1
ABCB	MDR	11	ABCB1 (P-gp) ABCB4 (MDR2) ABCB11 (BSEP, SPGP)	3
ABCC	MRP	13	ABCC1 (MRP1) ABCC2-6 (MRP2-6) ABCC10 (MRP7) ABCC11 (MRP8)	8
ABCD	ALD	4		
ABCE	OABP	1		
ABCF	GCH20	3		
ABCG	White	5	ABCG2 (BCRP)	1

# Локализация белков-транспортеров в печени и кишечнике человека

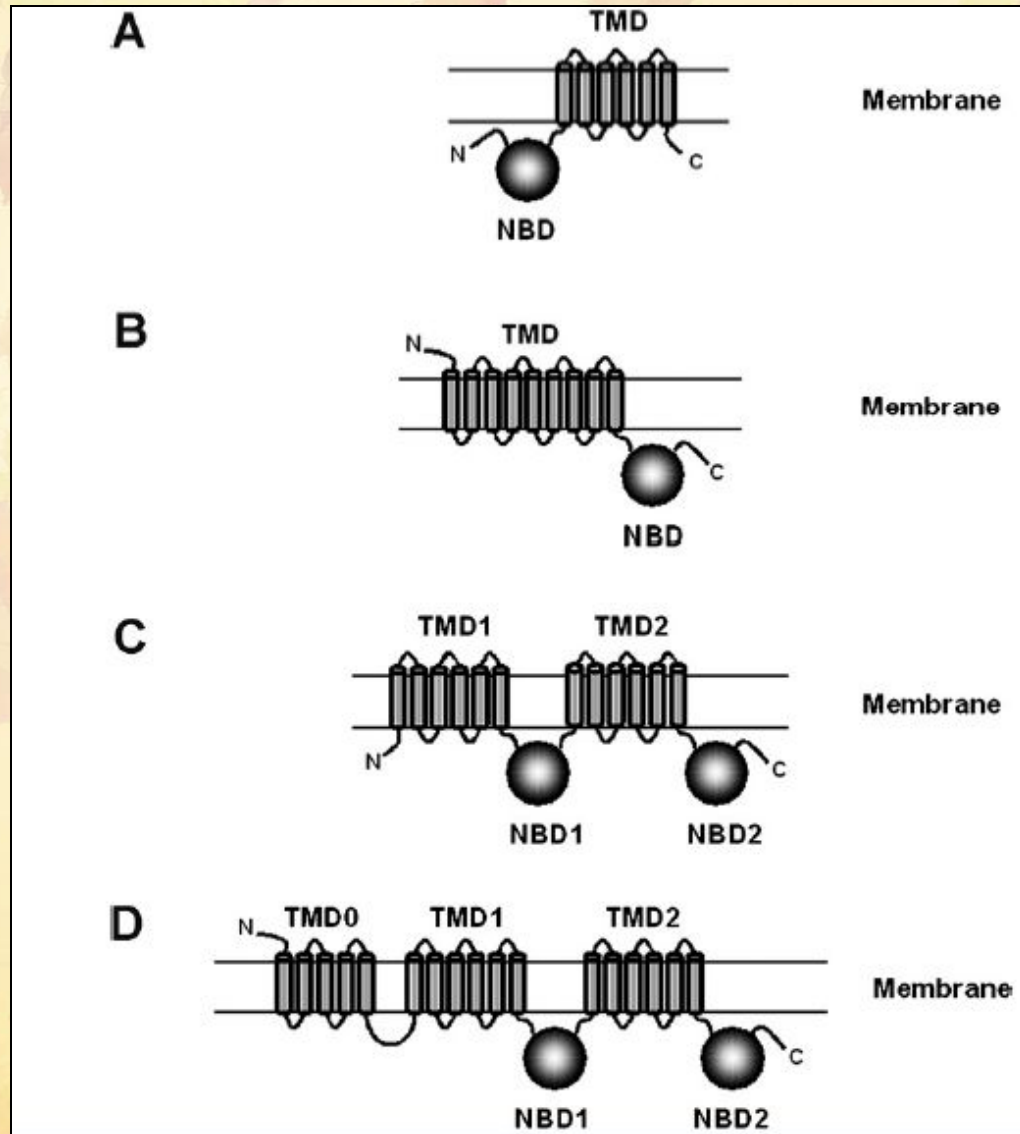


# Топология гликопротеина Р



nucleotidebinding  
domain (NBD)  
transmembrane  
domains (TMDs)

# Различные типы MDRs



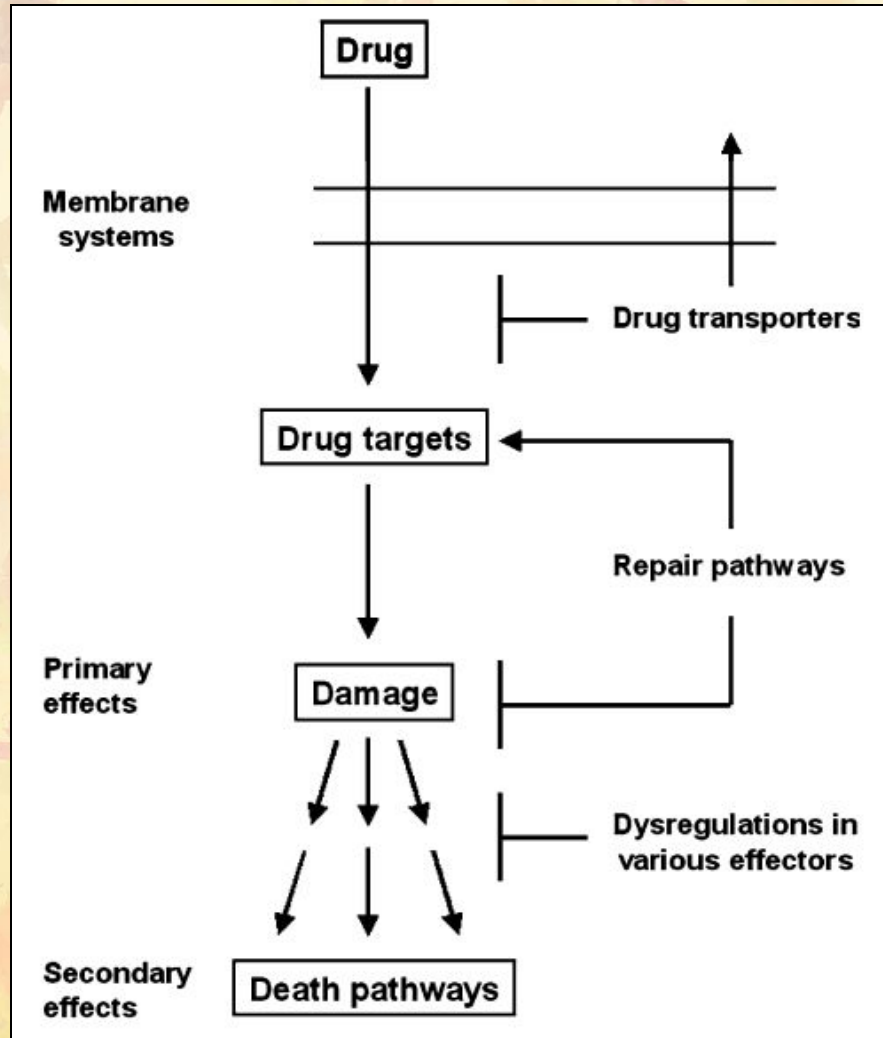
# Антираковые лекарства и их транспортеры

Class	Drug	Proteins
Anthracyclines	doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin	ABCB1, ABCC1, ABCC2*, ABCG2
Epipodophyllo- toxins	etoposide, teniposide	ABCB1, ABCC1*, ABCC2*, ABCG2
Vinca alkaloids	vincristine, vinblastine, vinorelbine	ABCB1, ABCC1, ABCC2
Taxanes	paclitaxel, docetaxel	ABCB1, ABCC2
Kinase inhibitors	imatinib, flavopyridol	ABCB1, ABCC2, ABCG2
Other preparations	mitoxantrone, tamoxifen, mitomycin, actinomycin D, methotrexate	ABCB1, ABCC1*, ABCC2*, ABCG2*

# мРНК транспортеров в раковых клетках

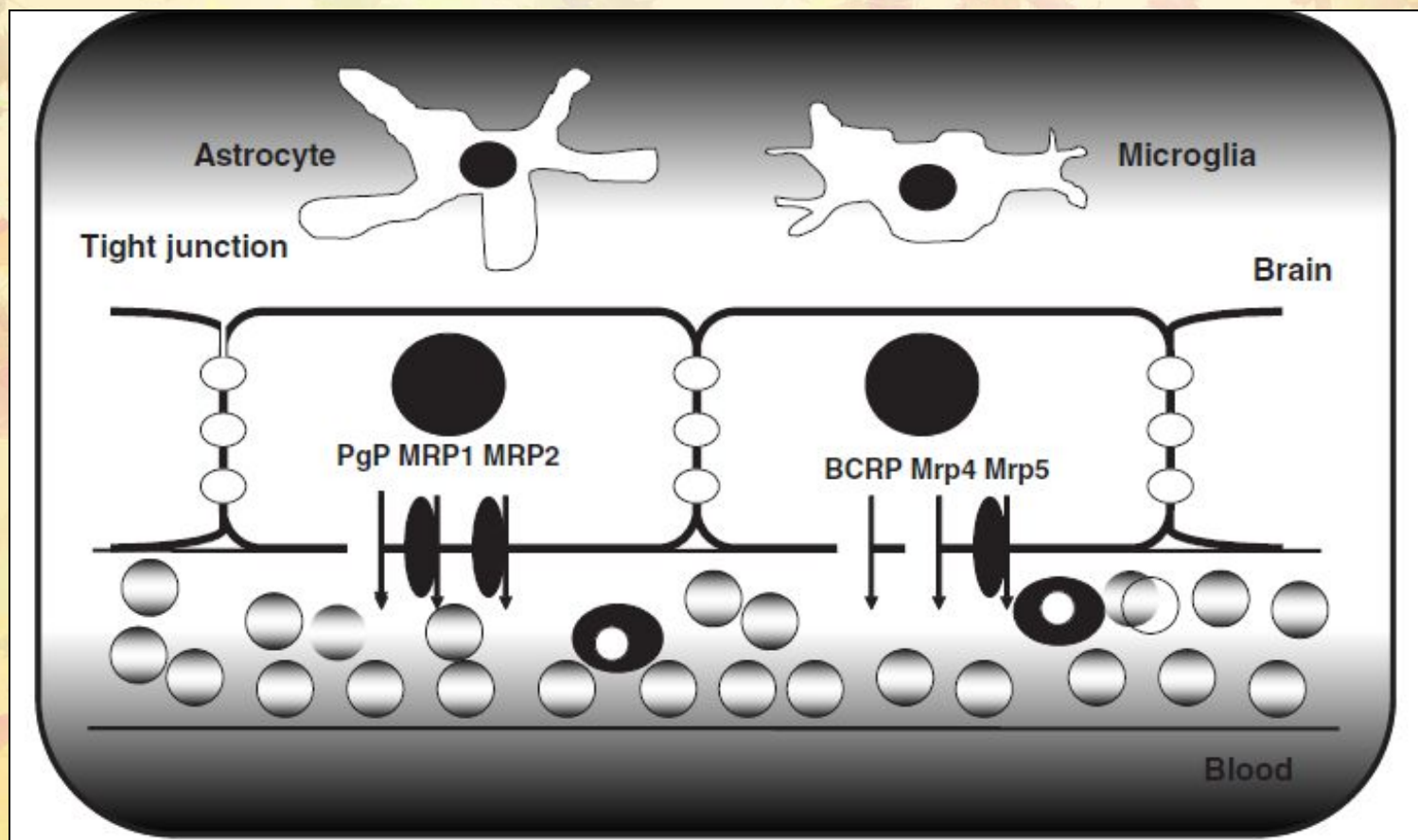
Cells	Tumor	Drug resistance	IR*	mRNA		
				<i>MDR1</i>	<i>MRP1</i>	<i>BCRP</i>
KB3-1	carcinoma of oral cavity	–	1	–	+	+
KB8-5		+	6	+++	++	++
K562	chronic myelogenous leukemia	–	1	–	+	–
K562/i-S9		+	26	+++	++	+
mS	skin tumor (melanoma)	–	1	–	+	–
mS-0.5		+	130	+++	+	–
LIM1215	intestinal cancer	–	1	+	+	–
LIM1215/Act		+	20	++	+	–
COR-23L/P	lung cancer	–	1	–	+	–
COR-23L/R		+	23	–	++	–

# «Сложная» судьба лекарства в раковой клетке





# Транспортеры гематоэнцефалического барьера



# Субстраты, индукторы, ингибиторы MDR1

Substrates	Inducers	Inhibitor
<i>Anticancer agents</i>	Amiodarone	Amiodarone
Actinomycin D	Amprenavir	Astemizole
Daunorubicin	Bromocriptine	Atorvastatin
Docetaxel	Chlorambucil	Bepriidil
Doxorubicin	Cisplatin	Biricodar
Docetaxel	Clotrimazole	Bromocriptine
Etoposide	Colchicine	Carvedilol
Imatinib	Cyclosporine	Chlorpromazine
Irinotecan	Daunorubicin	Clarithromycin
Mitomycin C	Dexamethasone	Cortisol
Mitoxantrone	Diltiazem	Cyclosporine
Paclitaxel	Doxorubicin	Diltiazem
Teniposide	Erythromycin	Dipyidamole
Topotecan	Etoposide	Disulfiram
Vincristine	Fluouracil	Elacridar (GF120918)
Vinblastine	Hydroxyurea	Erythromycin
	Insulin	Felodipine
<i>Antihypertensive agents</i>	Indinavir	Fluoxetine
Celiprolol	Methotrexate	Itraconazole
Diltiazem	Midazolam	Ketoconazole
Losartan	Mitoxantrone	LY335979
Talinolol	Morphine	Midazolam
	Nelfinavir	Nicardipine

# Индукция транспортеров

Transporter	Species	Inducer <sup>a</sup>	Organ/ Tissue/Cell <sup>b</sup>	Effect	NR <sup>c</sup>
Mdr1a	Rat	DAS	Liver	mRNA	<i>CAR</i>
Mdr1b		TSO	Liver	mRNA	<i>CAR</i>
Mdr1a, 1b		SJW	Intestine	Protein	<i>PXR</i>
		DEX	Liver	Protein	<i>PXR</i>
			bbb	Protein	
Mdr1a	Mouse	PCN	Liver	mRNA	<b>PXR</b>
			Intestine	mRNA	<b>PXR</b>
Mdr1b		RU486	Liver	mRNA	<b>PXR</b>
		TCPOBOP	Intestine	mRNA	<b>CAR</b>
		PCN	Liver, intestine	mRNA	<b>PXR</b>
Mdr1a, 1b		Rifampin SJW	Intestine	Protein	<i>PXR</i>
Mdr1	Pig	Rifampin	LLC-PK1 (k)	mRNA, protein	<i>PXR</i>
MDR1	Human	Rifampin	Fa2N-4 (I) Hepatocytes	mRNA mRNA,	<i>PXR</i>