

Молекулярные механизмы токсических процессов

д.б.н., профессор

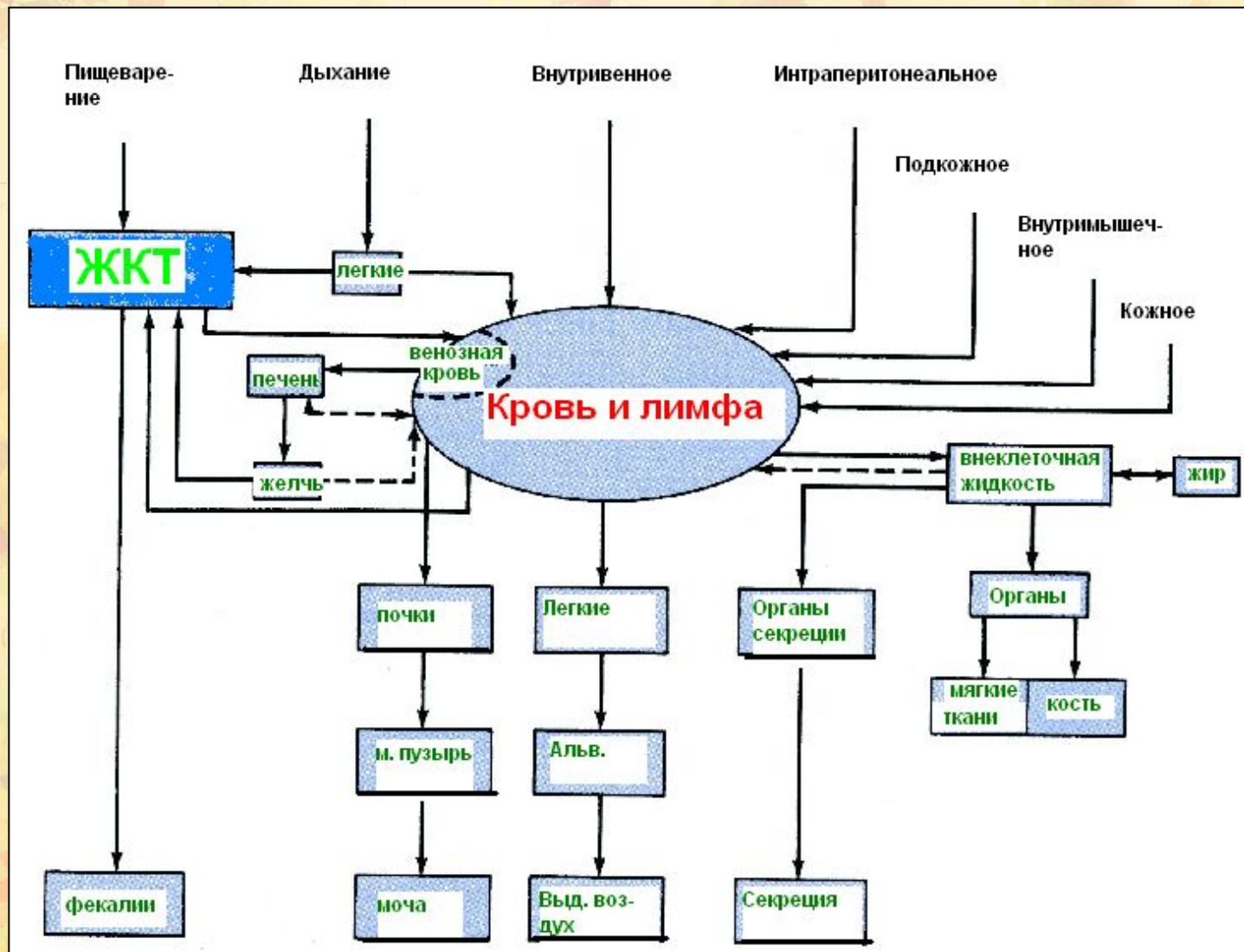
Людмила Федоровна Гуляева

- **ФИЦ «Фундаментальная и трансляционная медицина» г. Новосибирск (Рук. лаборатории молекулярных механизмов канцерогенеза)**
- **Зав. Кафедрой клинической биохимии ИМПЗ НГУ, проф. кафедры молекулярной биологии ФЕН**
- **e-mail:**
- **lfgulyaeva@gmail.com**
- **gulyaeva@niimbb.ru**

Основные разделы курса:

- 1. Метаболизм ксенобиотиков и эндогенных соединений
- 2. Механизмы повреждения макромолекул
- 3. Защитные механизмы
 - А. Репарация
- 4. Эпигенетические механизмы
- 5. Молекулярные мишени для токсикантов
 - А. Пути передачи сигнала
 - Б. Апоптоз
 - В. Тератогенез

Абсорбция, распределение и экскреция токсикантов



Взаимодействие лигандов с белками плазмы крови





Метаболизм ксенобиотиков

Ксенобиотики. Примеры

Синтетические



Пищевые добавки, стабилизаторы, красители, инсектициды, гербициды, лекарства, косметические средства и т.д.

Природные



Токсины растений, животных, гликозиды, терпены, метаболиты грибов, ароматические кислоты и т.д.

Этапы метаболизма ксенобиотиков

- 1-я фаза (окисление, гидролиз, восстановление)
- 2-я фаза (реакции, катализируемые трансферазами)
- 3-я фаза (белки-транспортеры)

Этапы метаболизма КСБ

Химические соединения (Ксено-
или эндобиотики)

I фаза: окисление/восстановление
(оксидоредуктазы)

XC-OH, XC-COOH, XC-NH₂

II фаза: присоединение функциональных
групп (трансферазы)

XC-O-ГК, XC-SG, XC-O-SO₃

Экскреция

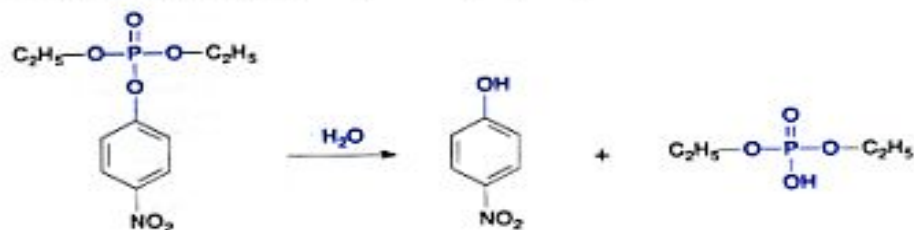
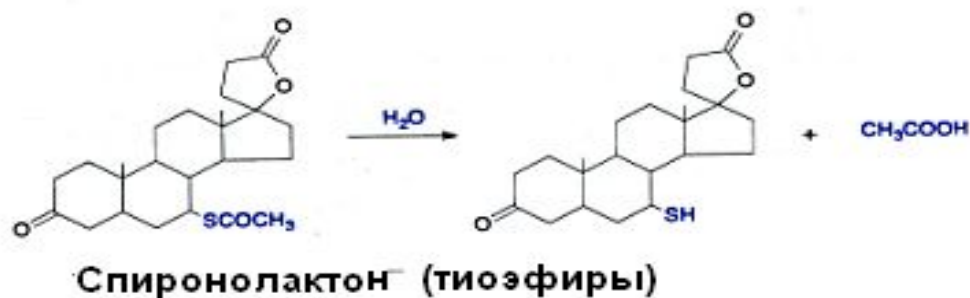
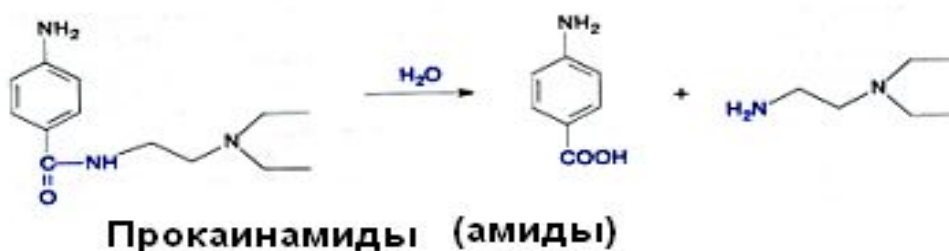
Основные пути биотрансформации ксенобиотиков и их локализация (1-ая фаза)

Реакции	Ферменты	Локализация
<u>Гидролиз</u>	Эстераза Пептидаза Эпоксидгидролаза	ЭПР, цитозоль, лизосомы, кровь Лизосомы, кровь ЭПР, цитозоль
<u>Восстановление</u>	Азо- и нитроредукция Восстановление хинонов	ЭПР, цитозоль ЭПР, цитозоль
<u>Окисление</u>	Алкоголь ДГ Альдегид ДГ Ксантиноксидаза Простагландин Н синтаза Флавиновая монооксигеназа Цитохром Р450	Цитозоль Митохондрии, цитозоль Цитозоль ЭПР ЭПР ЭПР

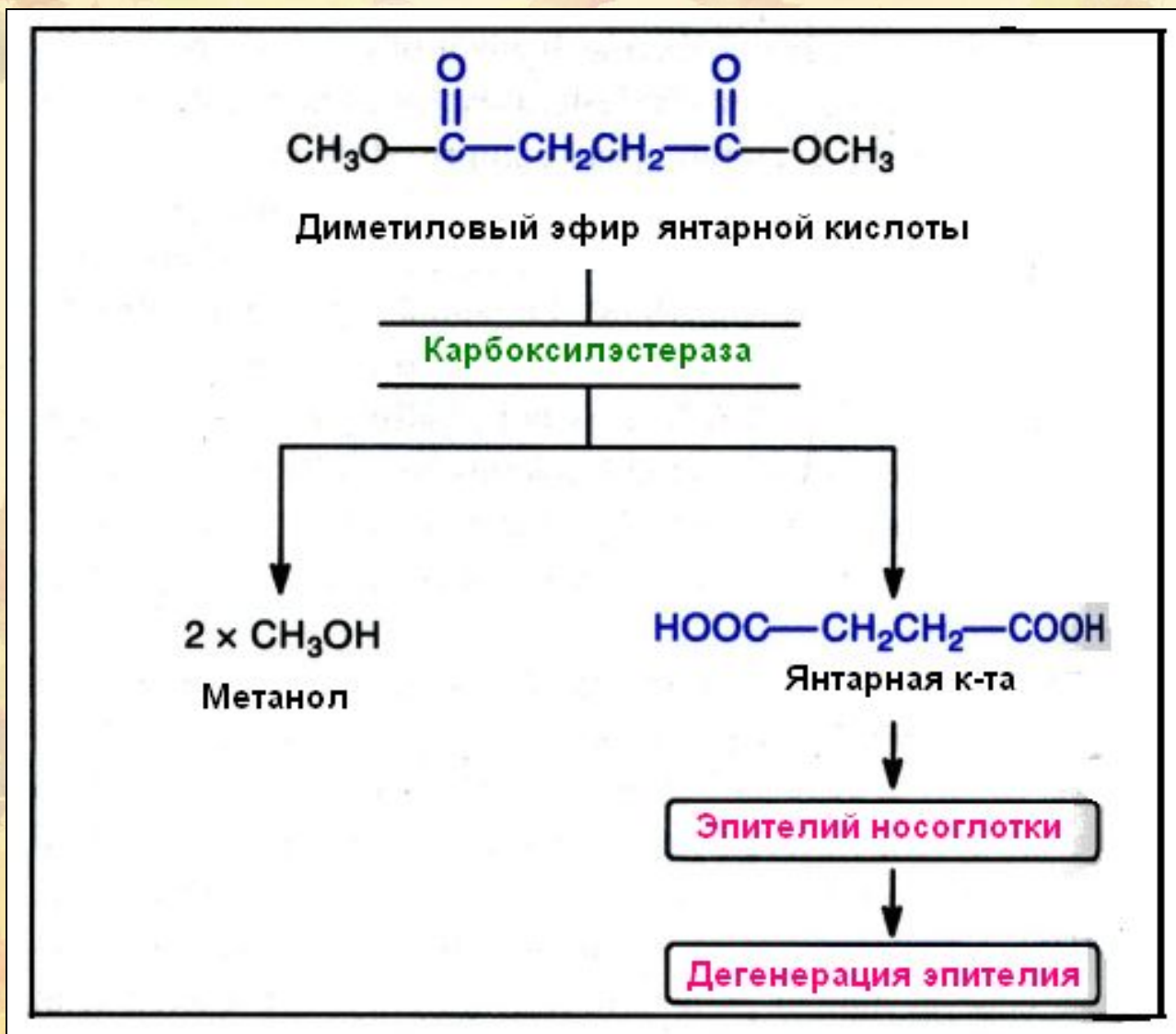
2-я фаза метаболізму КСБ

Реакції	Ферменти	Локалізація
<u>Кон'югація с глюкуронидом</u>	УДФ-ГТ	ЭПР
<u>Сульфокон'югація</u>	СТ	цитозоль
<u>Кон'югація с глутатионом</u>	ГСТ	ЭПР, цитозоль
<u>Кон'югація с амінокислотами</u>		Мітохондри, ЭПР
<u>Ацетилювання</u>	НАТ	Мітохондри, цитозоль
<u>Метилювання</u>	MT	Цитозоль, ЭПР, кров

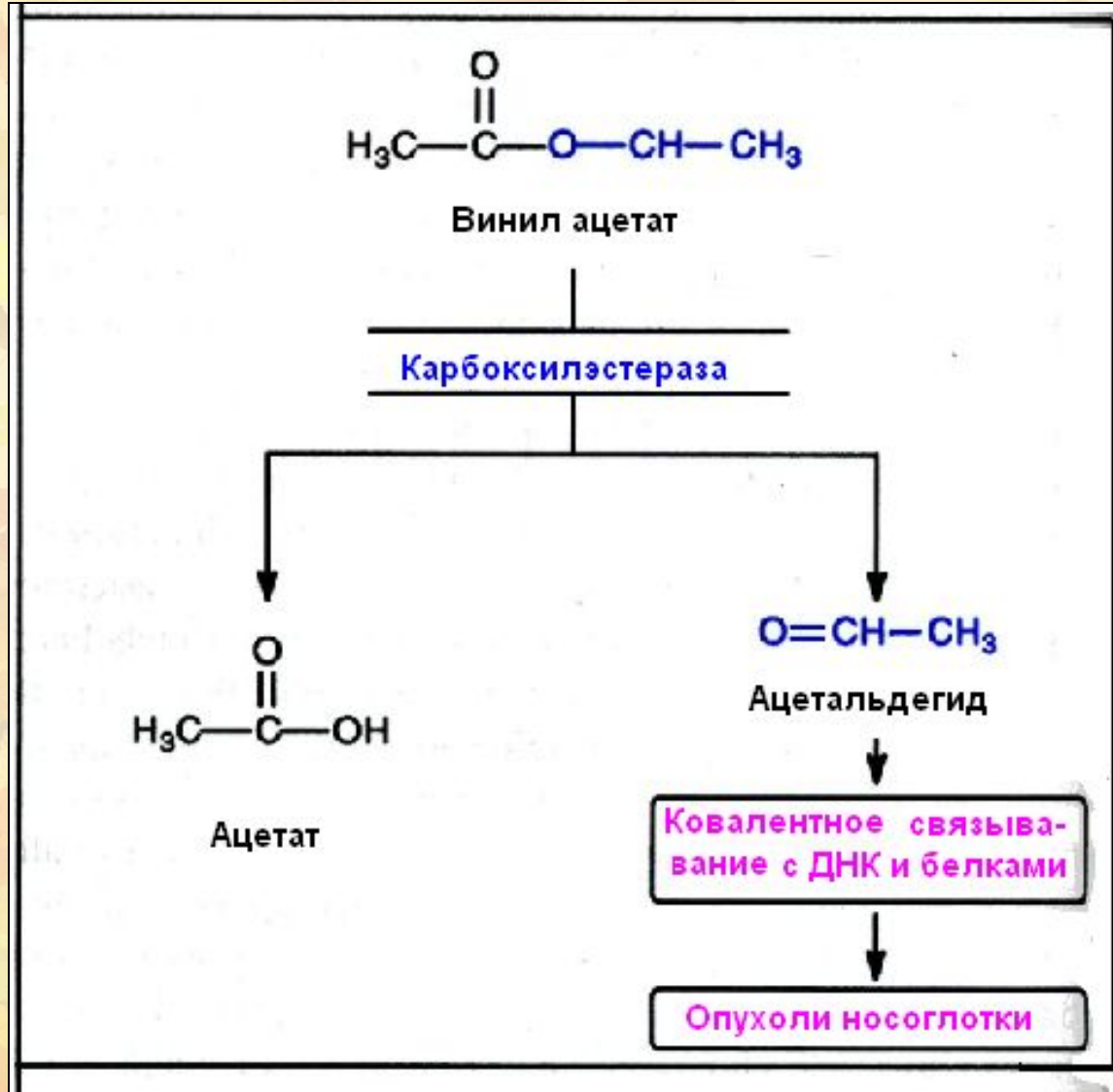
1-ая фаза. Гидролиз эстеразами




Активация КСБ карбоксилэстеразами



Активация КСБ карбоксилэстеразами



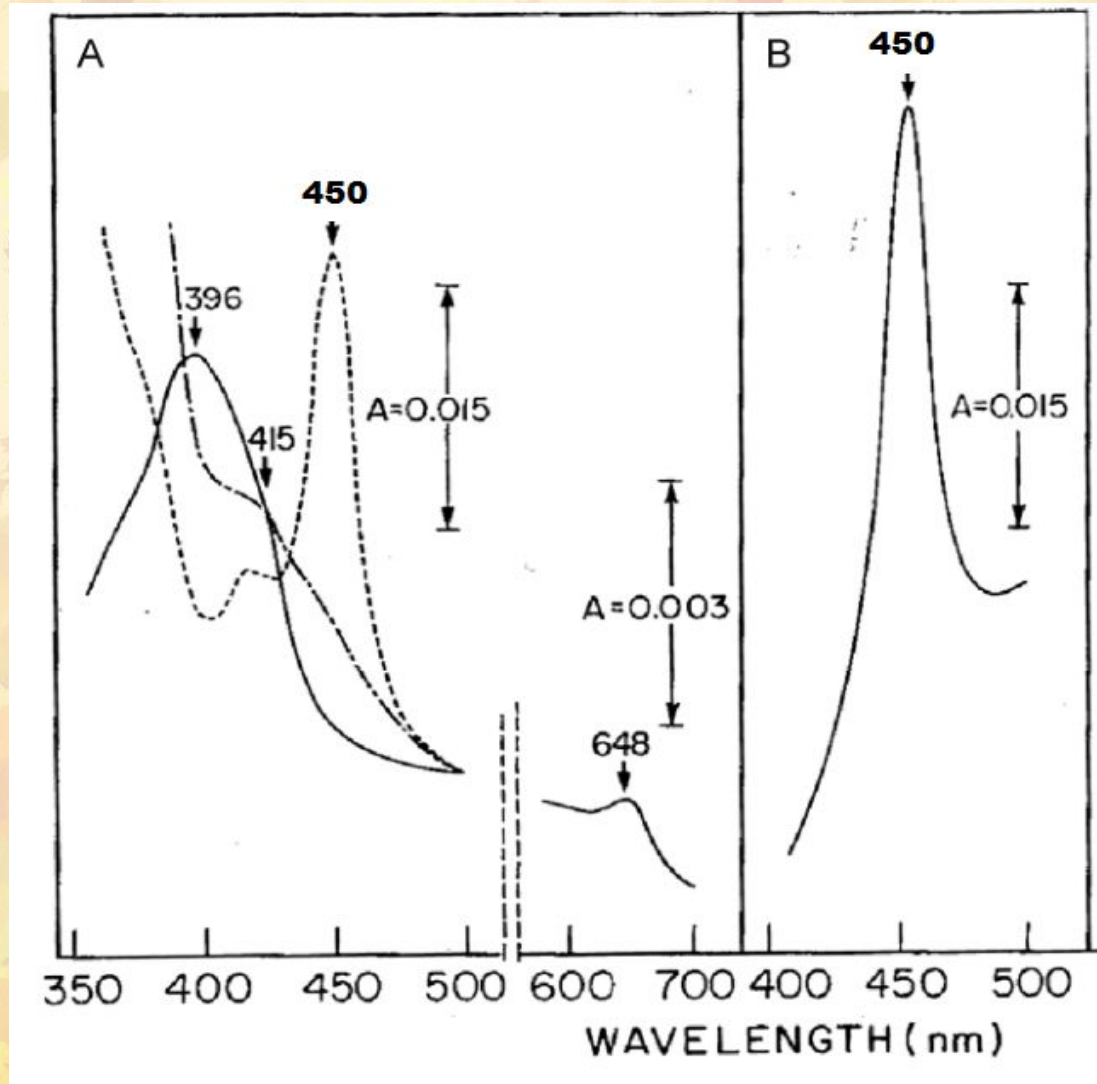


Структура и функции цитохрома P450 (CYP)

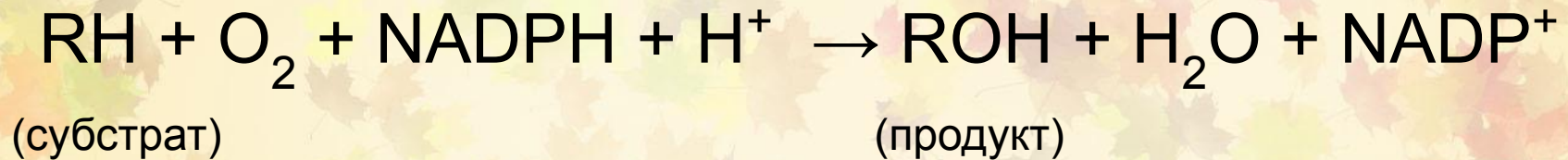
История вопроса

- В 1956 г. Аксельрод описал N-деметиляцию наркотических веществ в ЭПР гепатоцитов крыс
- В 1958 г. Японские ученые Омура и Сато установили структуру Р450 как гемопротейд b-типа

Абсолютный и дифференциальный спектры

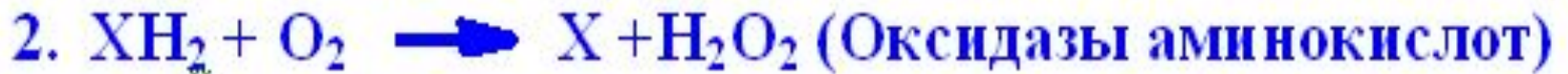
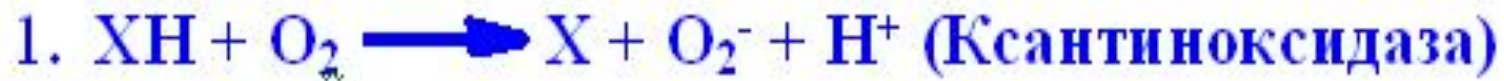


Реакция, катализируемая цитохромами P450

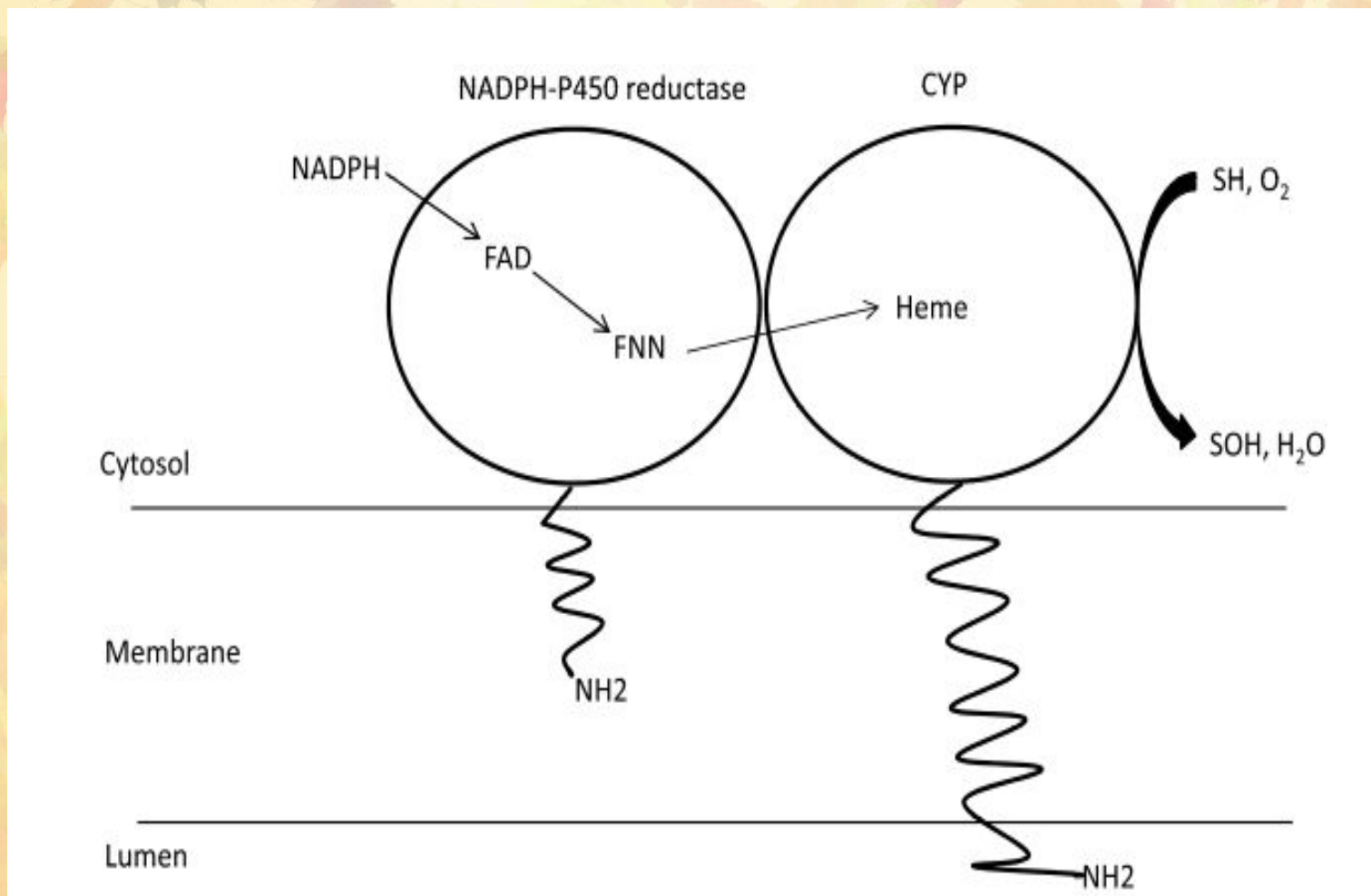


Реакции, катализируемые оксидазами

(Кислород – прямой акцептор электронов)



Микросомальная электрон-транспортная цепь



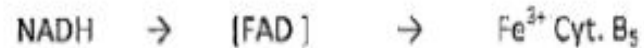
P450 микросом и митохондрий

MICROSOMAL and MITOCHONDRIAL ELECTRON TRANSFER SYSTEMS

MICROSOMAL

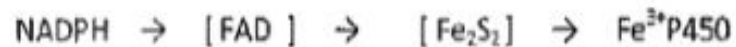


NADPH-P450 reductase ↑



NADH-Cyt b_5 reductase

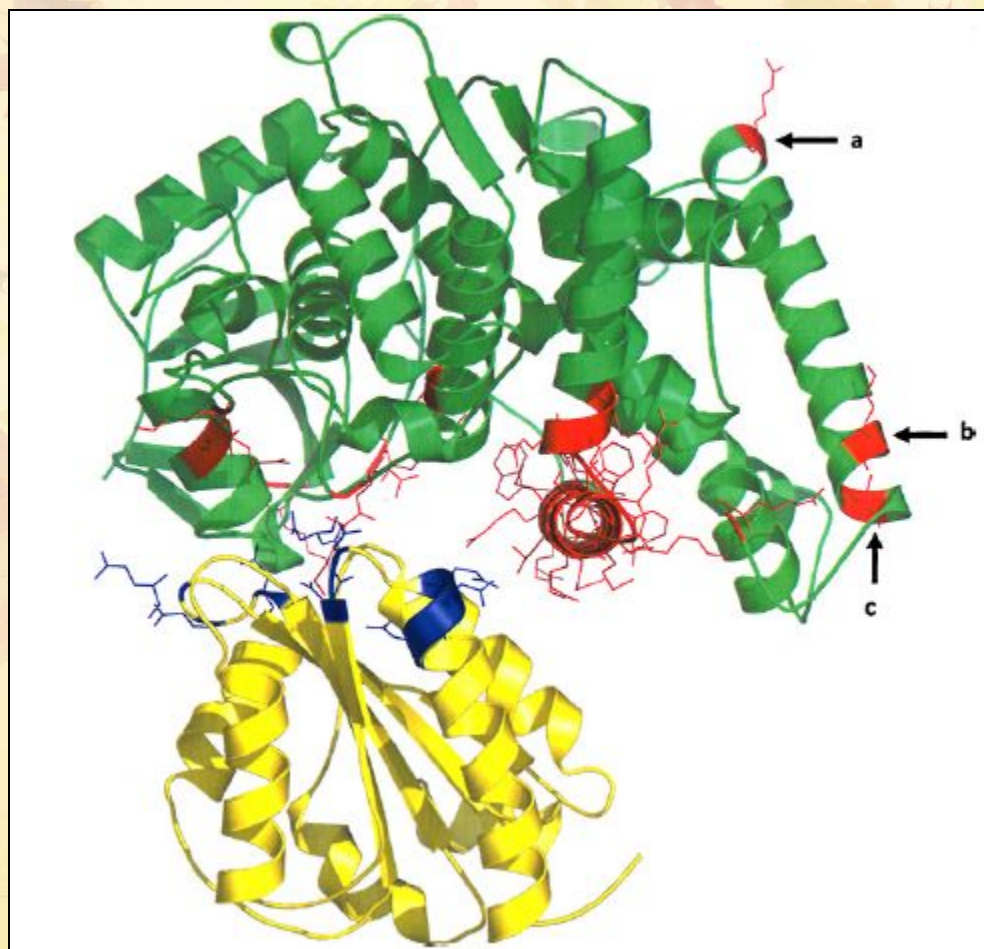
MITOCHONDRIAL



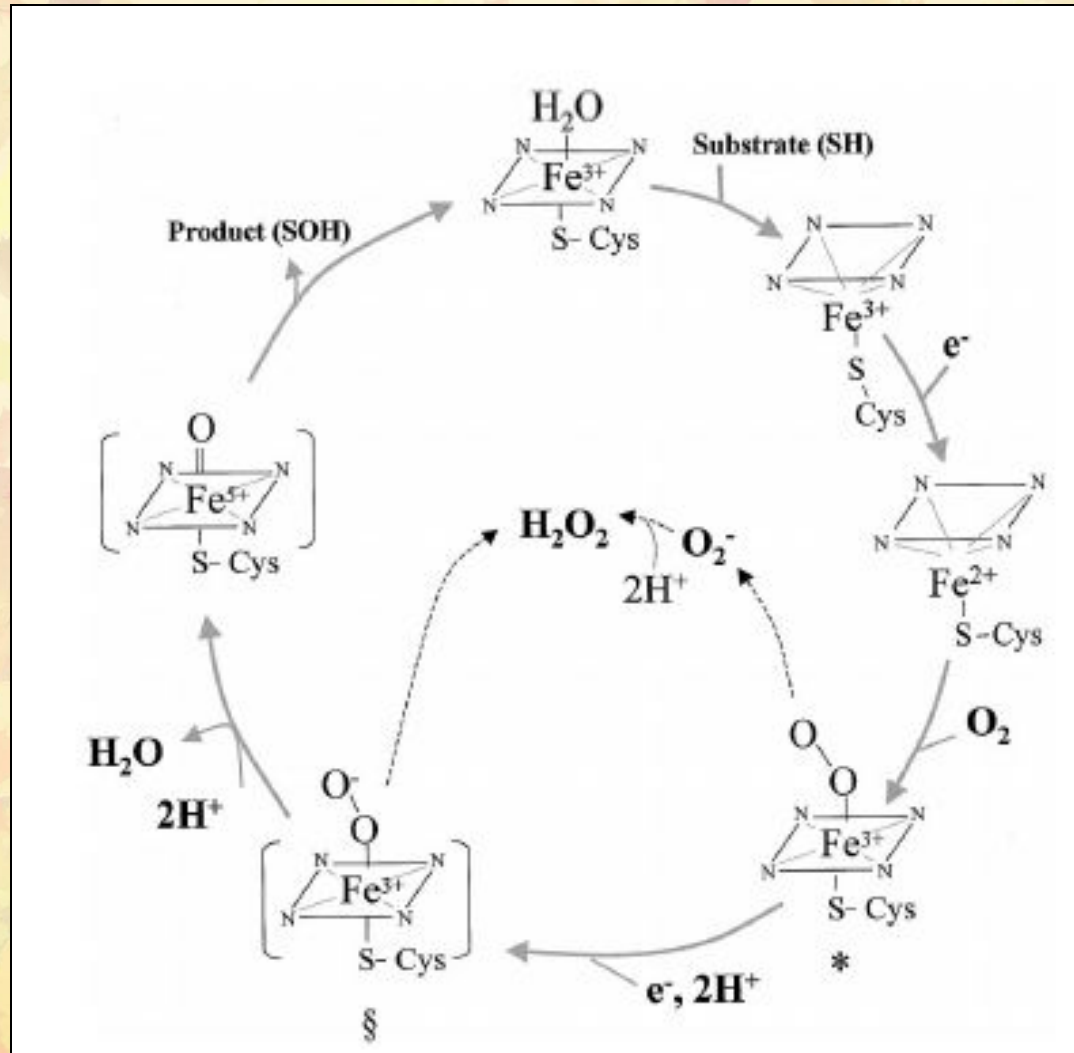
ADRENODOXIN ADRENODOXIN

REDUCTASE

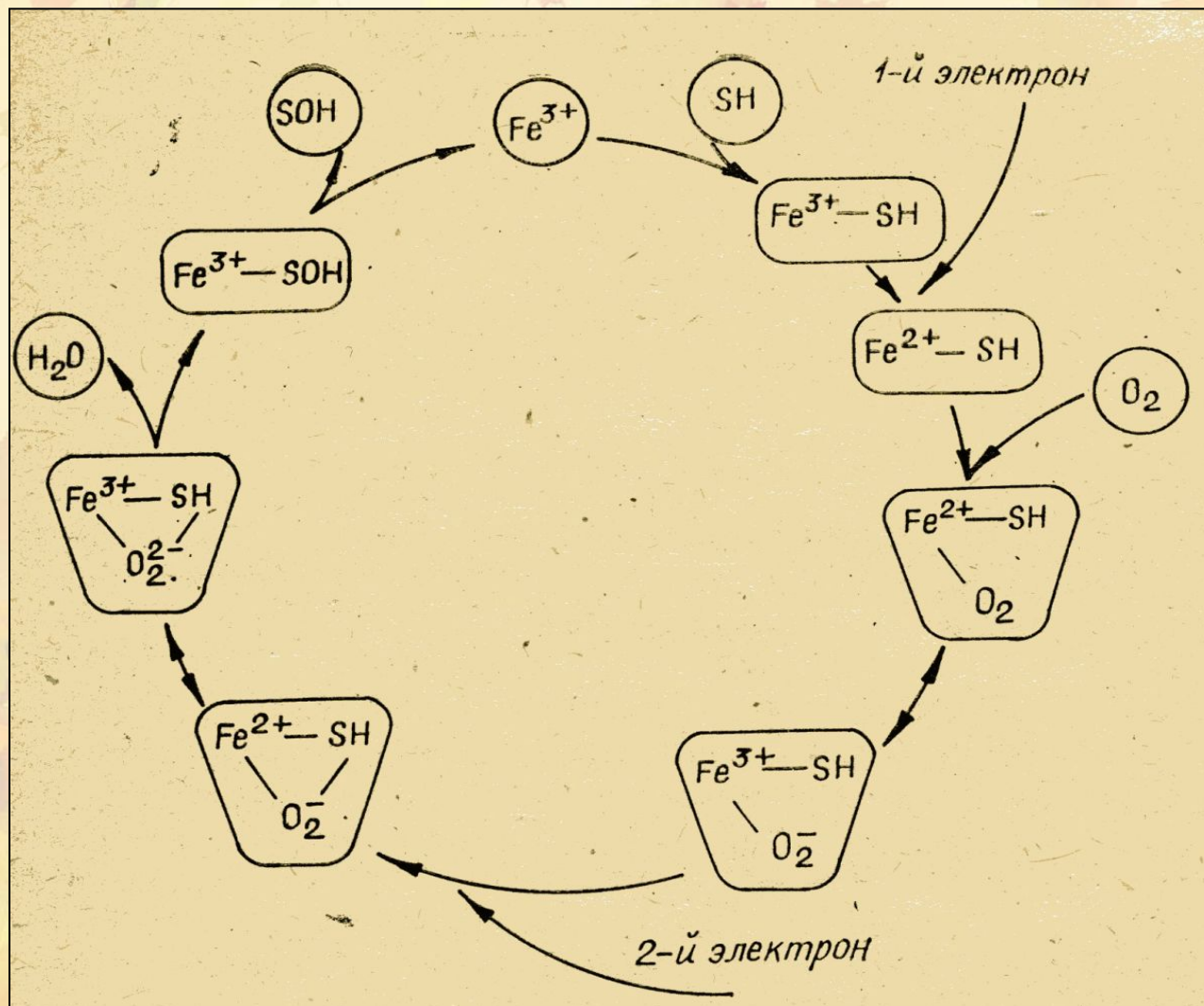
Комплекс СУР-оксидоредуктаза



Этапы гидроксилирования цитохромом P450



Этапы гидроксилирования цитохромом P450



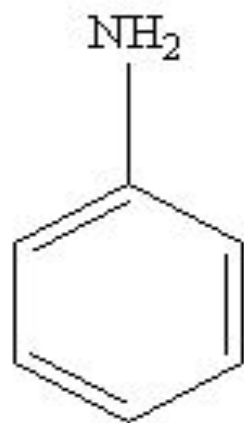
Содержание СYP в разных органах человека

Tissue	CYP content (nmol/mg microsomal protein)
Liver	0.30–0.60
Adrenal	0.23–0.54
Small intestine	0.03–0.21
Brain	0.10
Kidney	0.03
Lung	0.01
Testis	0.01

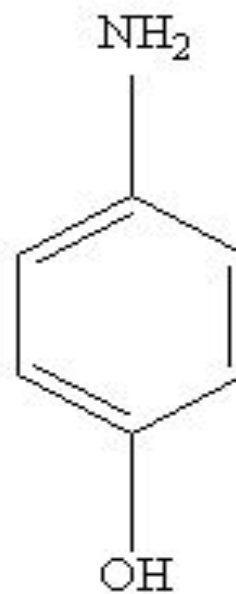
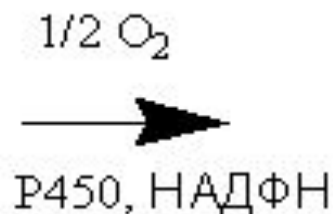
Реакции, катализируемые цитохромом P450

1. Гидроксилирование

1. Гидроксилирование ароматических углеводородов

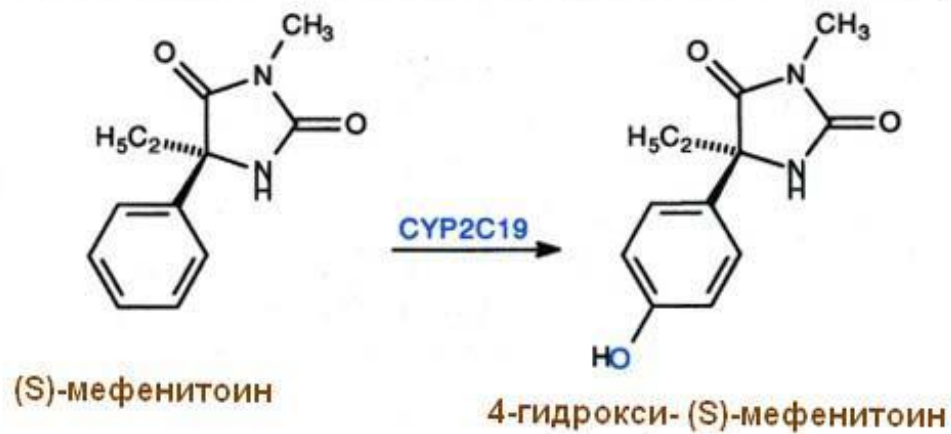
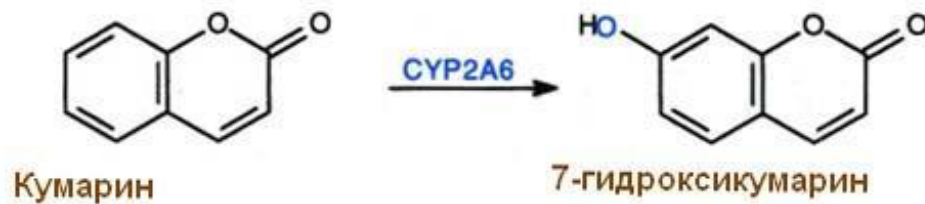
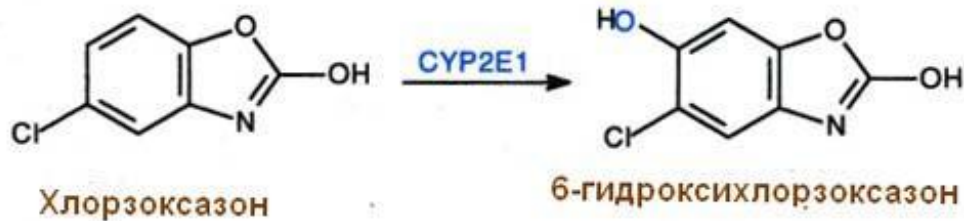


Аминин

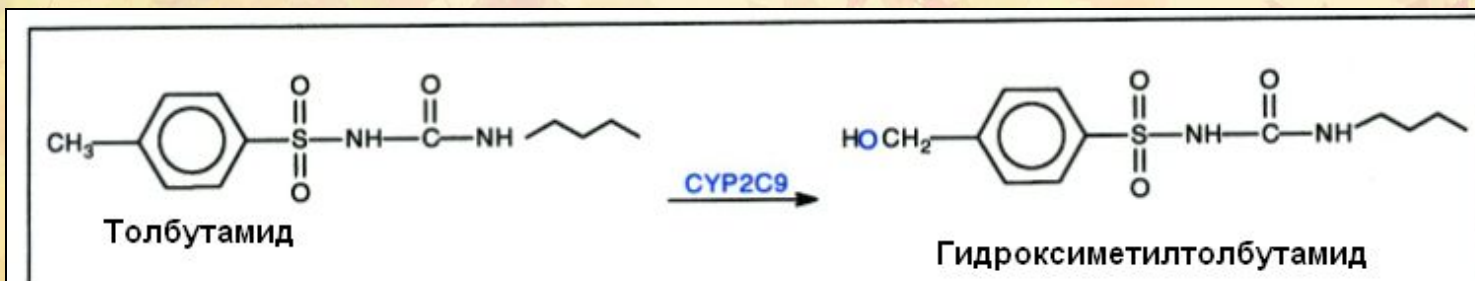
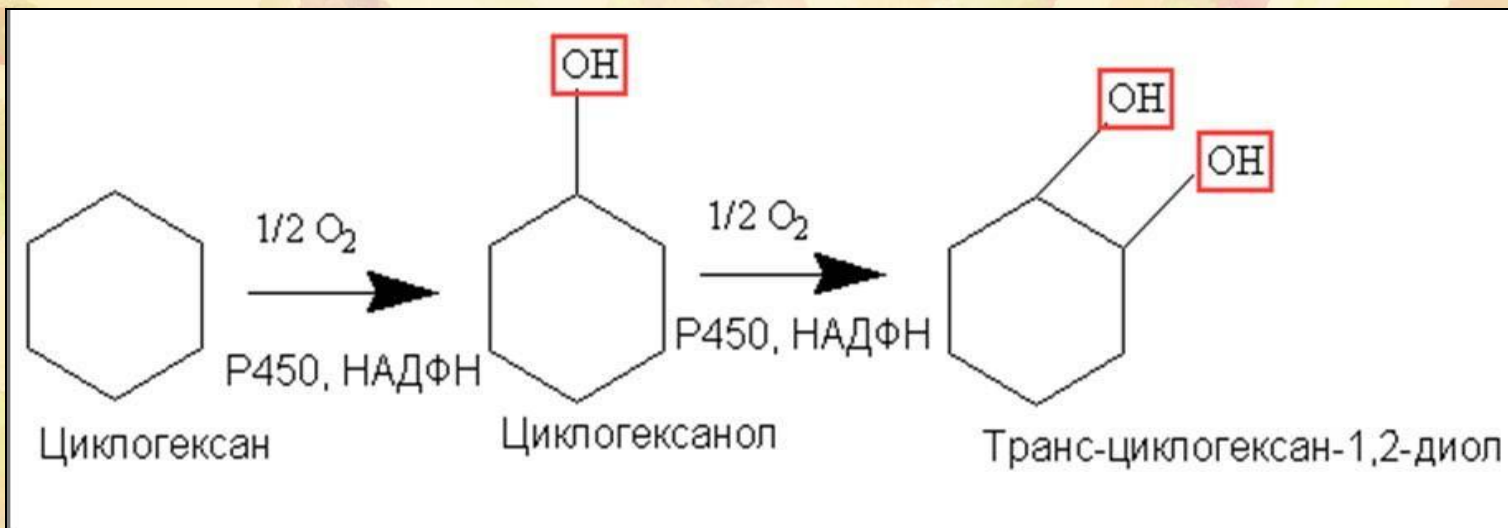


п-аминифенол

Гидроксилирование ароматических соединений

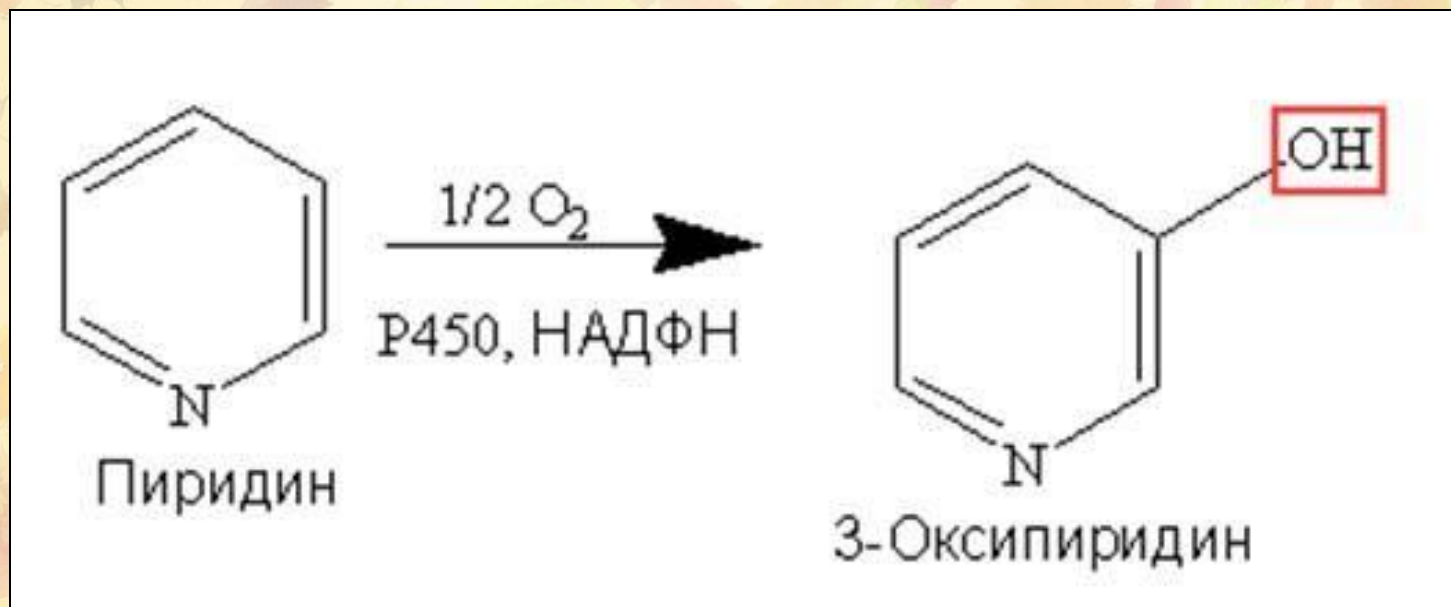


2. Гидроксилирование циклических предельных углеводородов и органических соединений по насыщенным С-Н связи



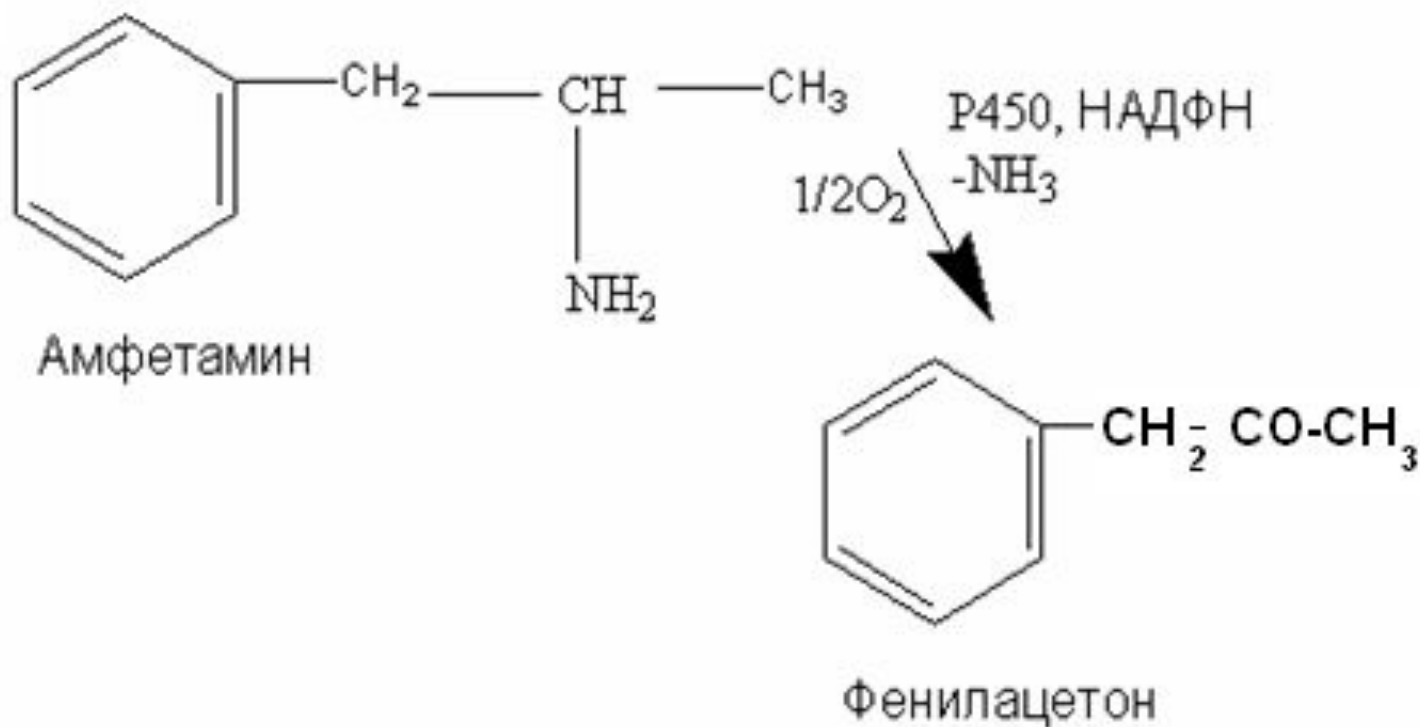
Пример реакции гидроксилирования алифатического углерода

3. Гидроксилирование гетероциклических углеводородов

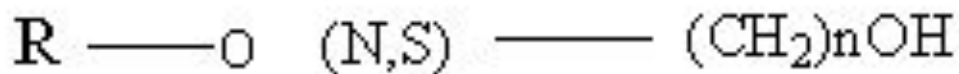
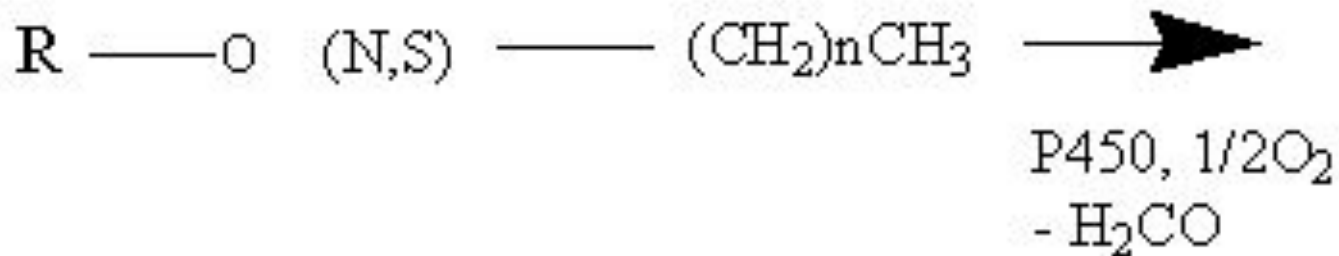


2. Реакции дезаминирования

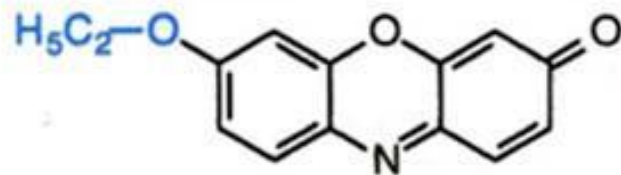
Окислительное дезаминирование



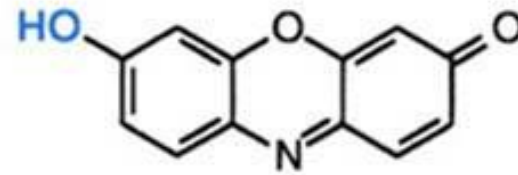
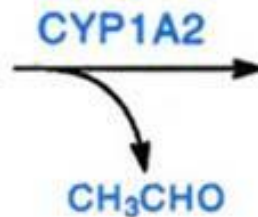
3. Окислительное деалкилирование



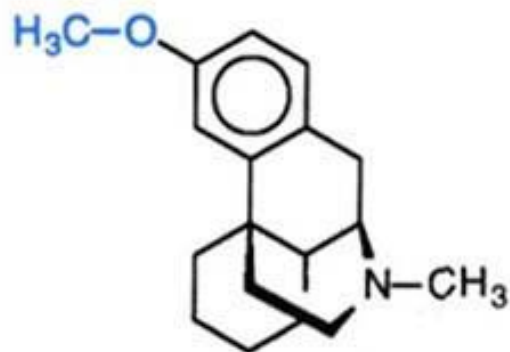
O-Dealkylation



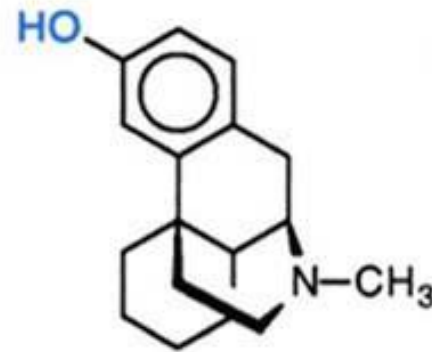
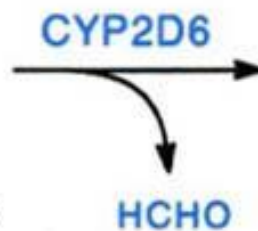
7-этоксирезорурфин



Резорурфин

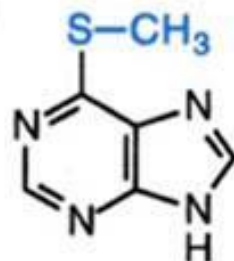


Декстрометорфан

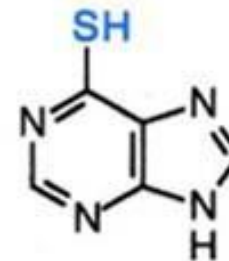
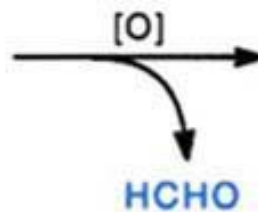


Декстрорфан

S-Dealkylation

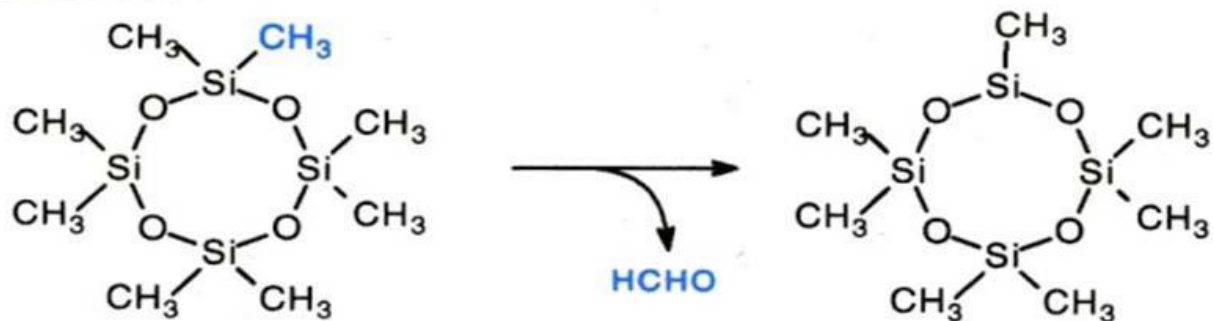


6-Метилмеркаптопурин



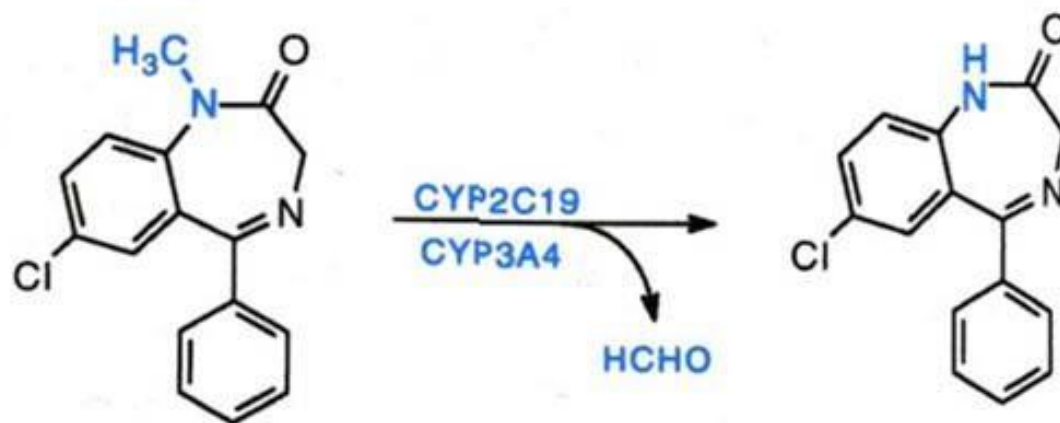
6-Меркаптопурин

Si-Dealkylation



Октаметилциклотетрасилоксан (D₄)

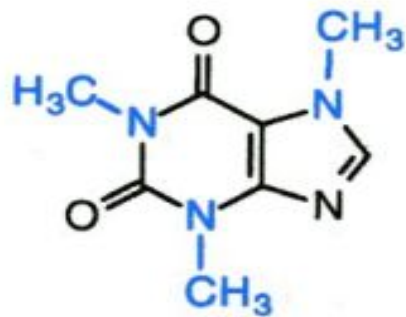
N-Dealkylation



Диазепам

Нордизепам

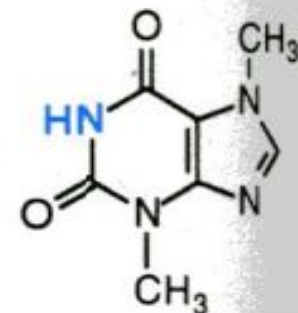
N-деалкилирование



Кофеин

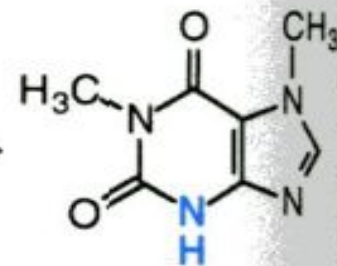
НСНО

N_1 -деметелирование
(CYP2E1)



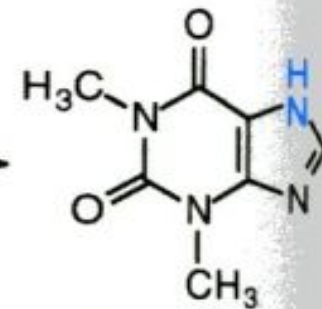
Теобромин

N_3 -деметелирование
(CYP1A2)



Параксантин

N_7 -деметелирование
(CYP2E1)

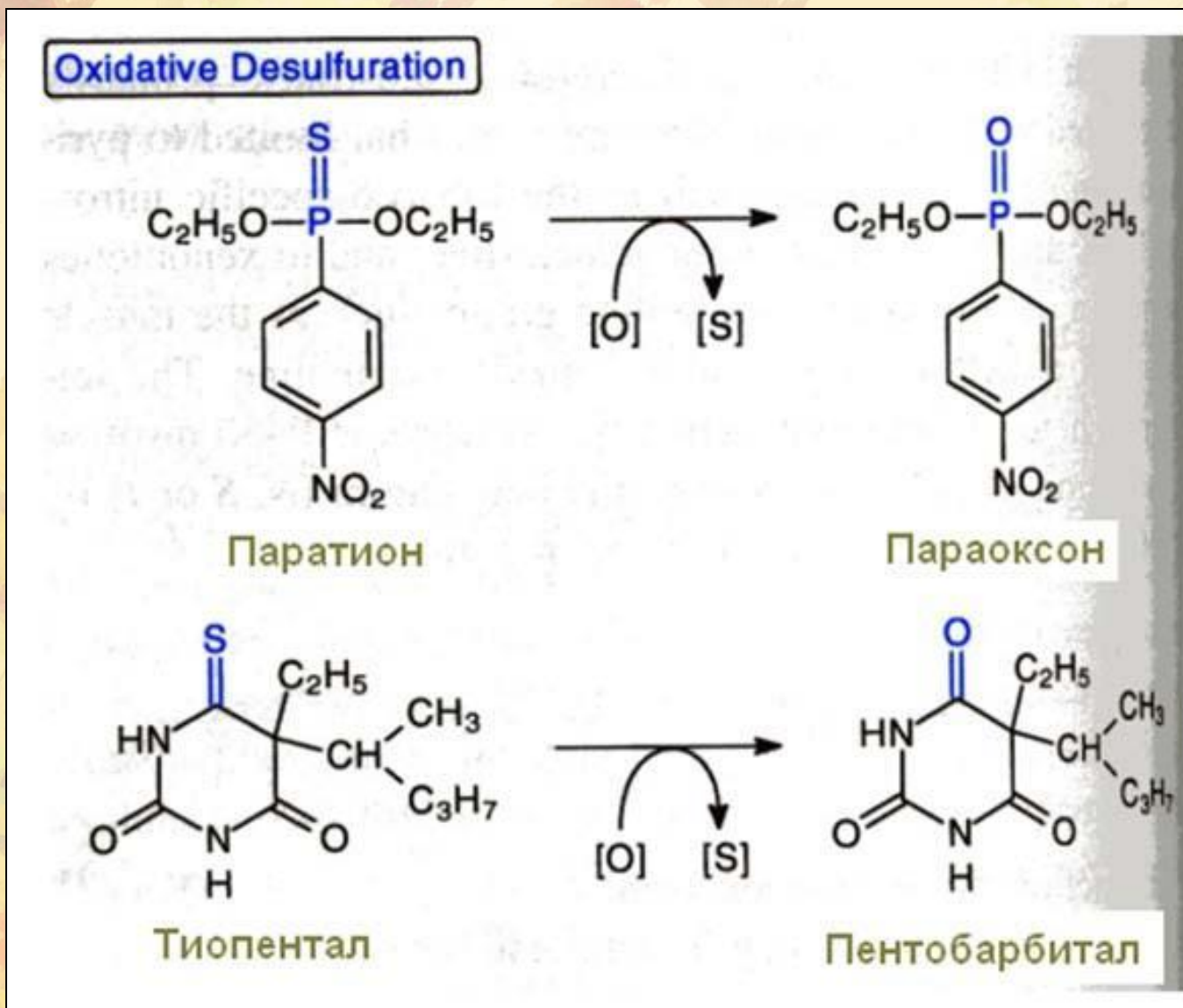


Теофиллин

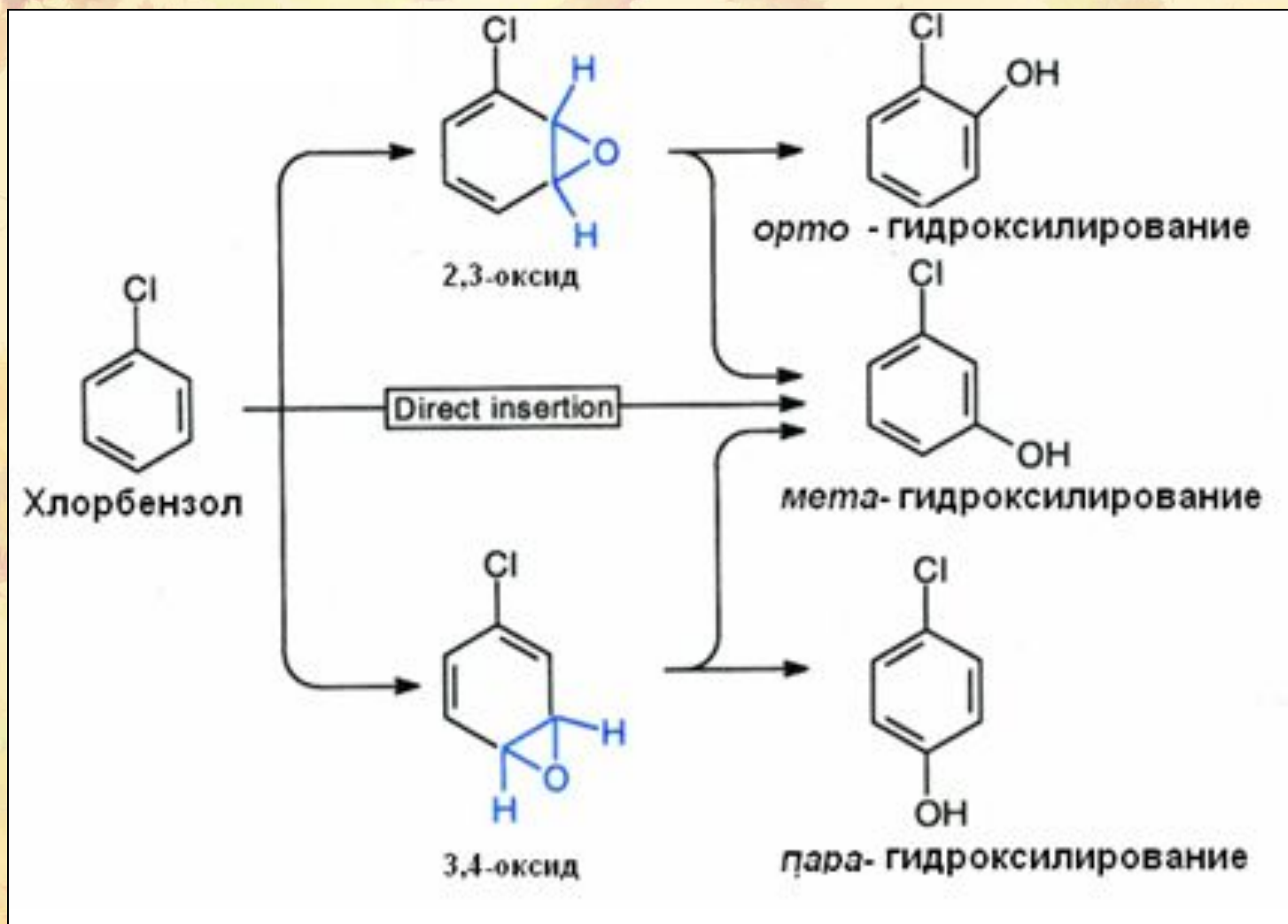
Окислительное деалкилирование. Основные метаболические пути окисления этилморфина и кодеина

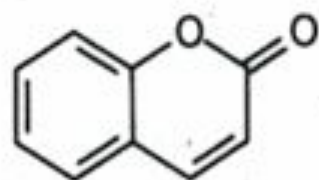


4. Окислительное десульфирование

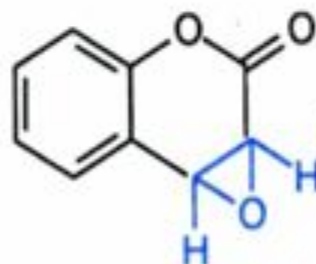


5. Реакции эпоксицирования

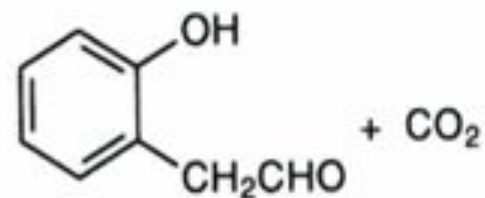




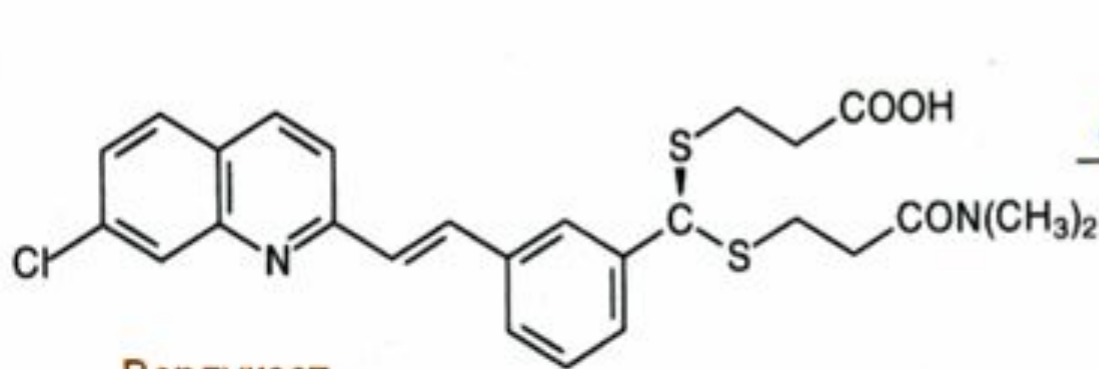
Кумарин



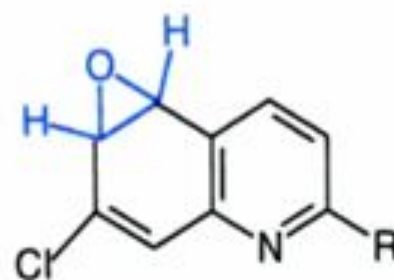
Кумарин-3,4-эпоксид



орто-гидроксифенилацетальдегид



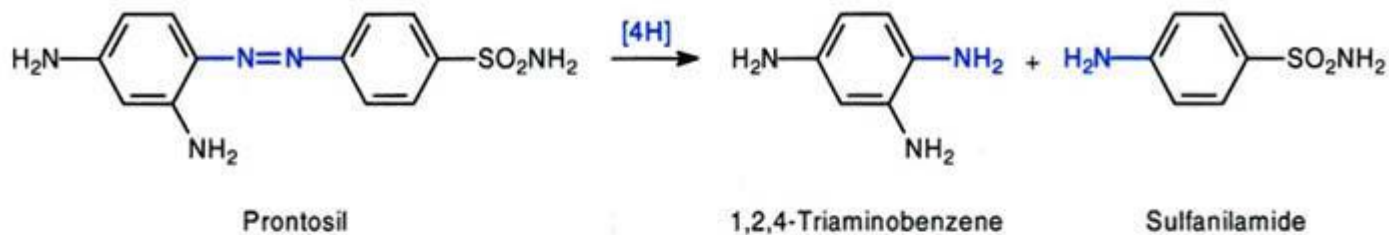
Верлукаст



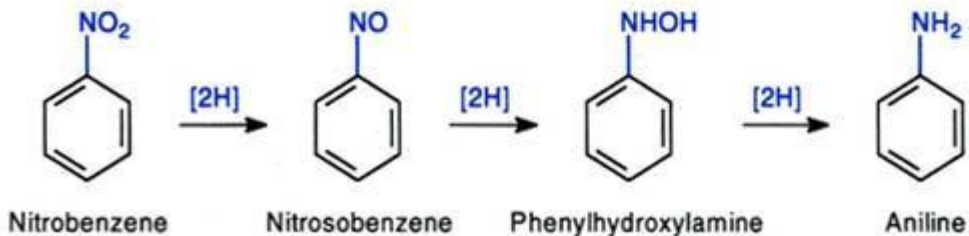
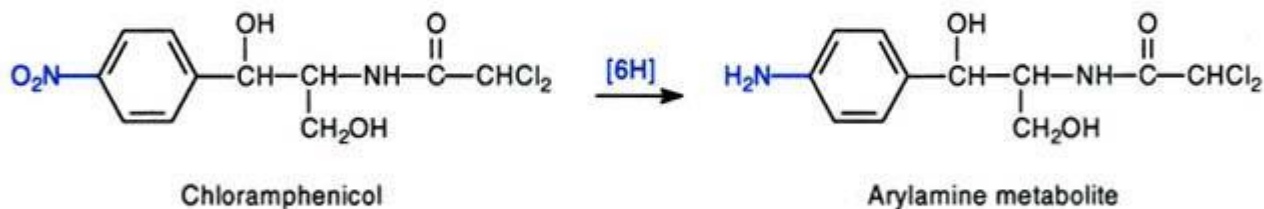
Эпоксид верлукаста

Примеры реакций восстановления лекарств

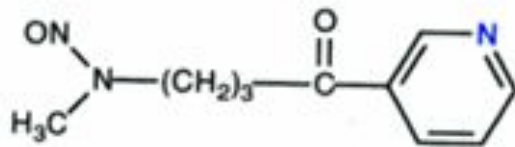
Azo-reduction



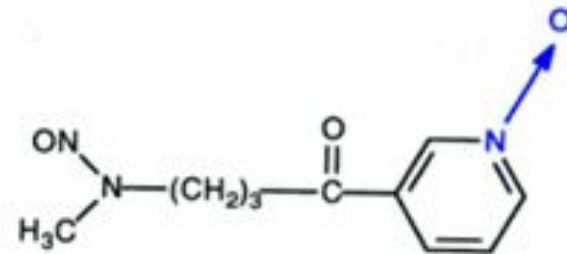
Nitro-reduction



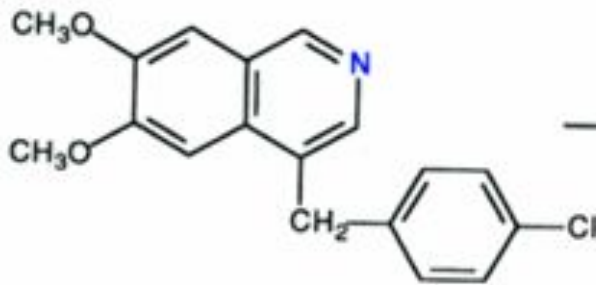
N-Окисление



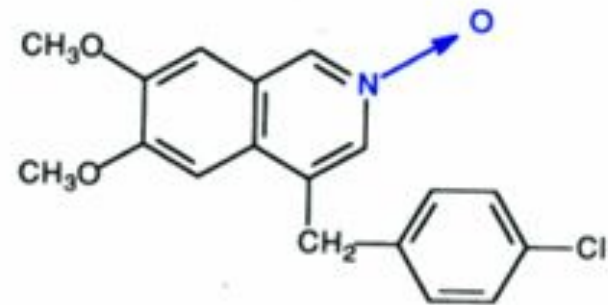
4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)butan-1-one (NNK)
(A tobacco-specific nitrosamine)



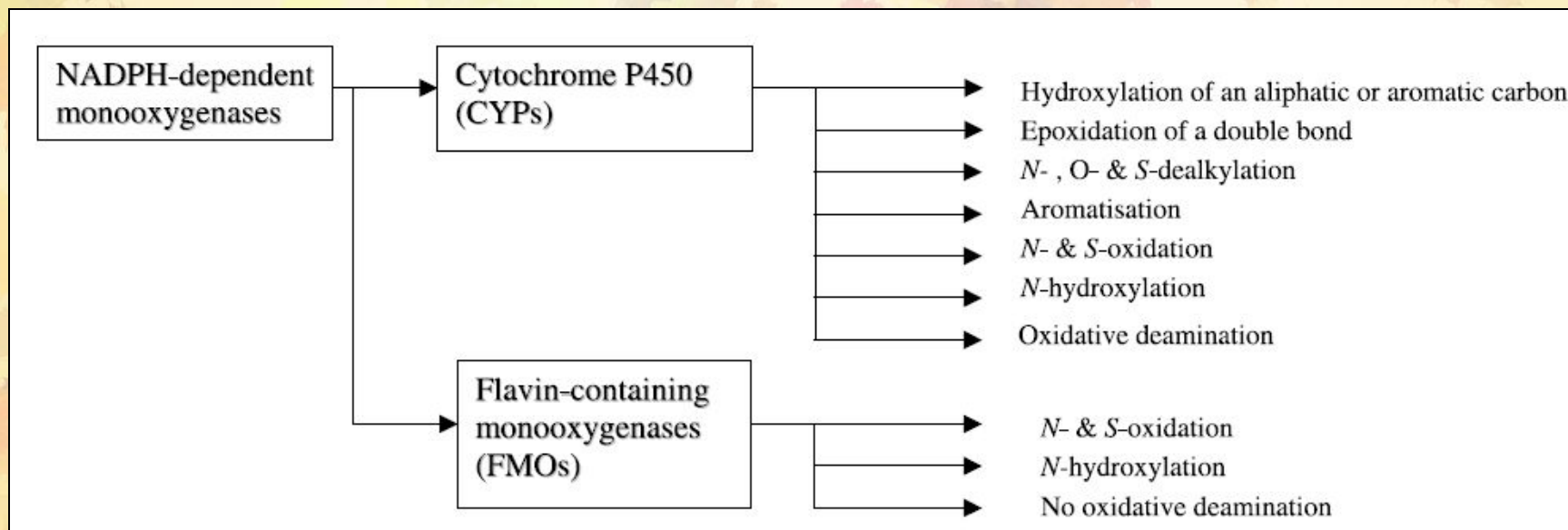
NNK N-oxide



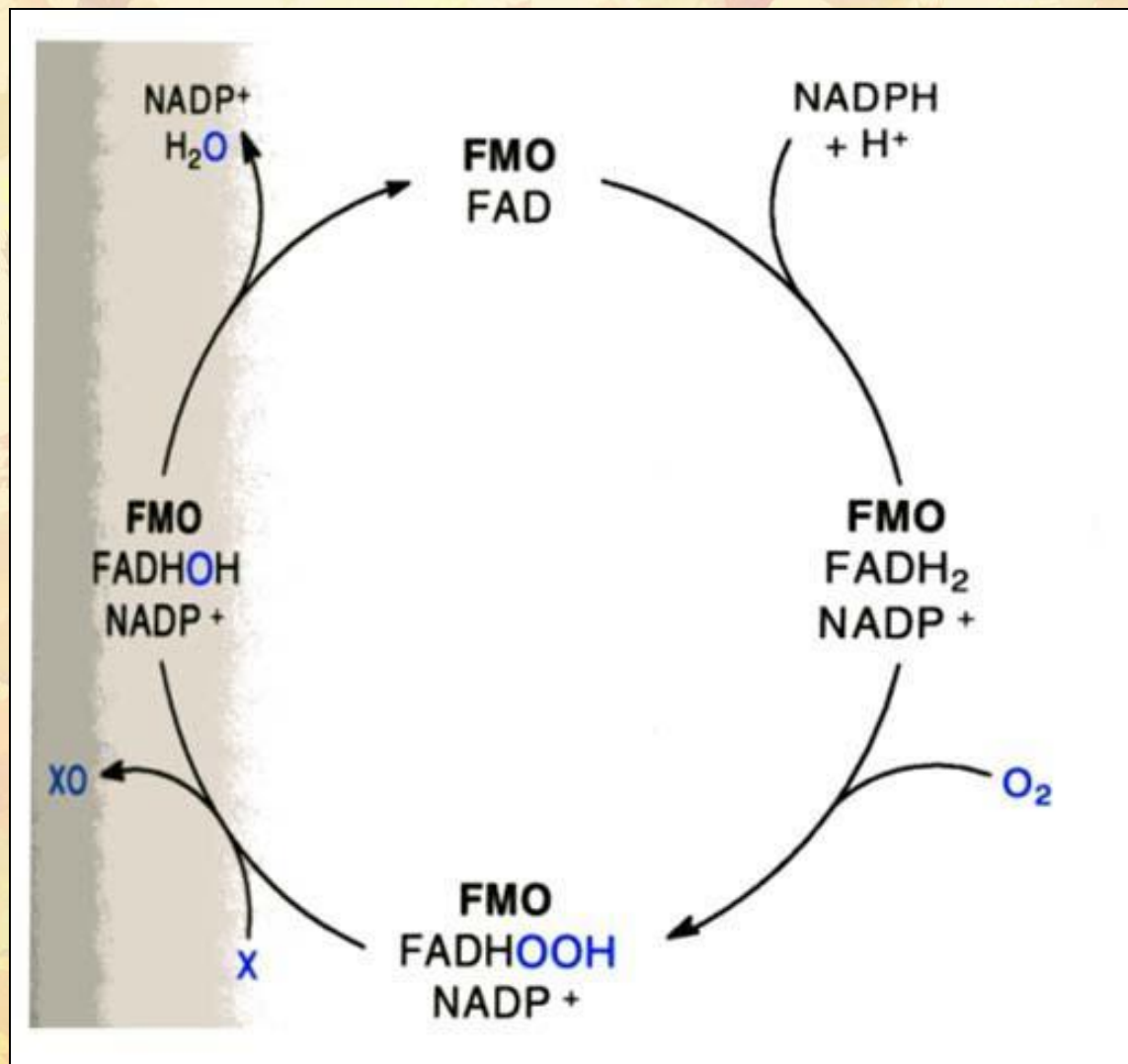
6,7-Dimethoxy-4-(4'-chlorobenzyl)isoquinoline
(muscle relaxant)



NADPH-зависимые МОНООКСИГЕНАЗЫ



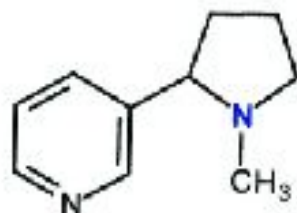
Каталитический цикл флавиновой монооксигеназы



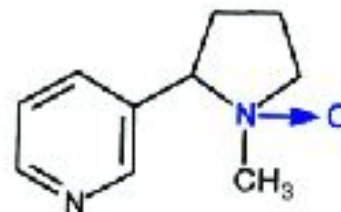
Примеры реакций, катализируемых ФМО

Третичные амины

(Никотин, кокаин, триметиламин)



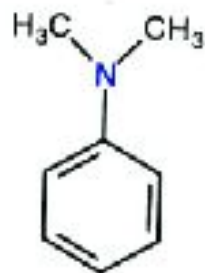
Никотин



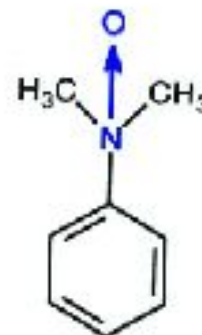
Никотин-1-N-оксид

Вторичные амины

Диметиламин

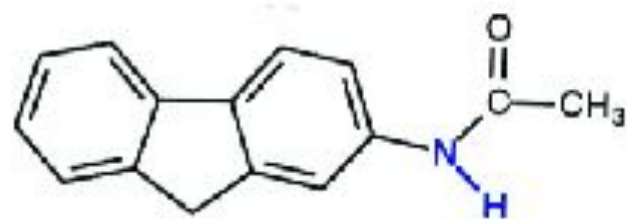


Диметиламин

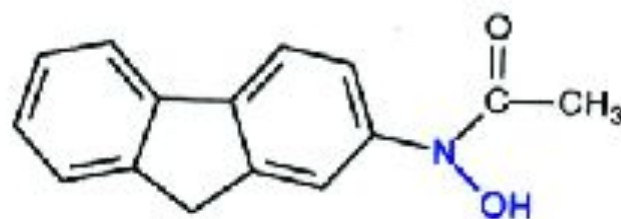


Диметиламин N-оксид

N-ацетиламины 2-Ацетиламинофлуорен



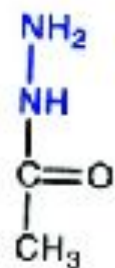
2-AAF



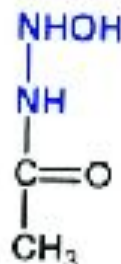
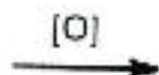
N-гидрокси-2-AAF

Гидразины

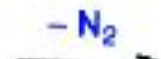
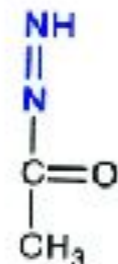
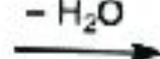
Ацетилгидразин, прокарбацин



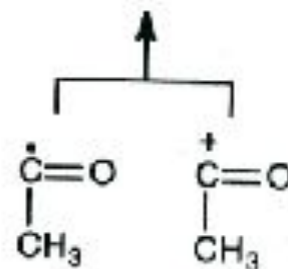
Ацетилгидразин




N-гидрокси-ацетилгидразин



Ковалентное связывание



Реактивный интермедият



Множественные формы цитохрома Р450

Множественные формы цитохрома P450

У человека открыто **58 цитохромов P450 (CYP)**, принадлежащих к 18-ти семействам. Они участвуют в метаболизме более 80% лекарств и ксенобиотиков. Экзо- и эндогенные химические соединения могут быть не только субстратами, но ингибиторами (конкурентные и неконкурентные), суицидными ингибиторами, индукторами и супрессорами генов CYPs. Эти взаимоотношения являются метаболической основой множества сложных взаимодействий между лекарствами, их метаболитами, компонентами диеты, токсинами окружающей среды и их метаболитами. Результатом таких взаимодействий могут быть: изменения фармакологических эффектов лекарств, нарушения гормонального баланса, иммунитета, метаболизма липидов, а также рак.

Характеристика CYPs человека

Семейство	Функции	Эволюционная консервативность
CYP 1–3	Метаболизм ксенобиотиков, широкая субстратная специфичность и генетический полиморфизм	Низкая
CYP 4	метаболизм жирных кислот и ксенобиотиков	Высокая
CYP 5–51	метаболизм эндогенных субстратов	Высокая

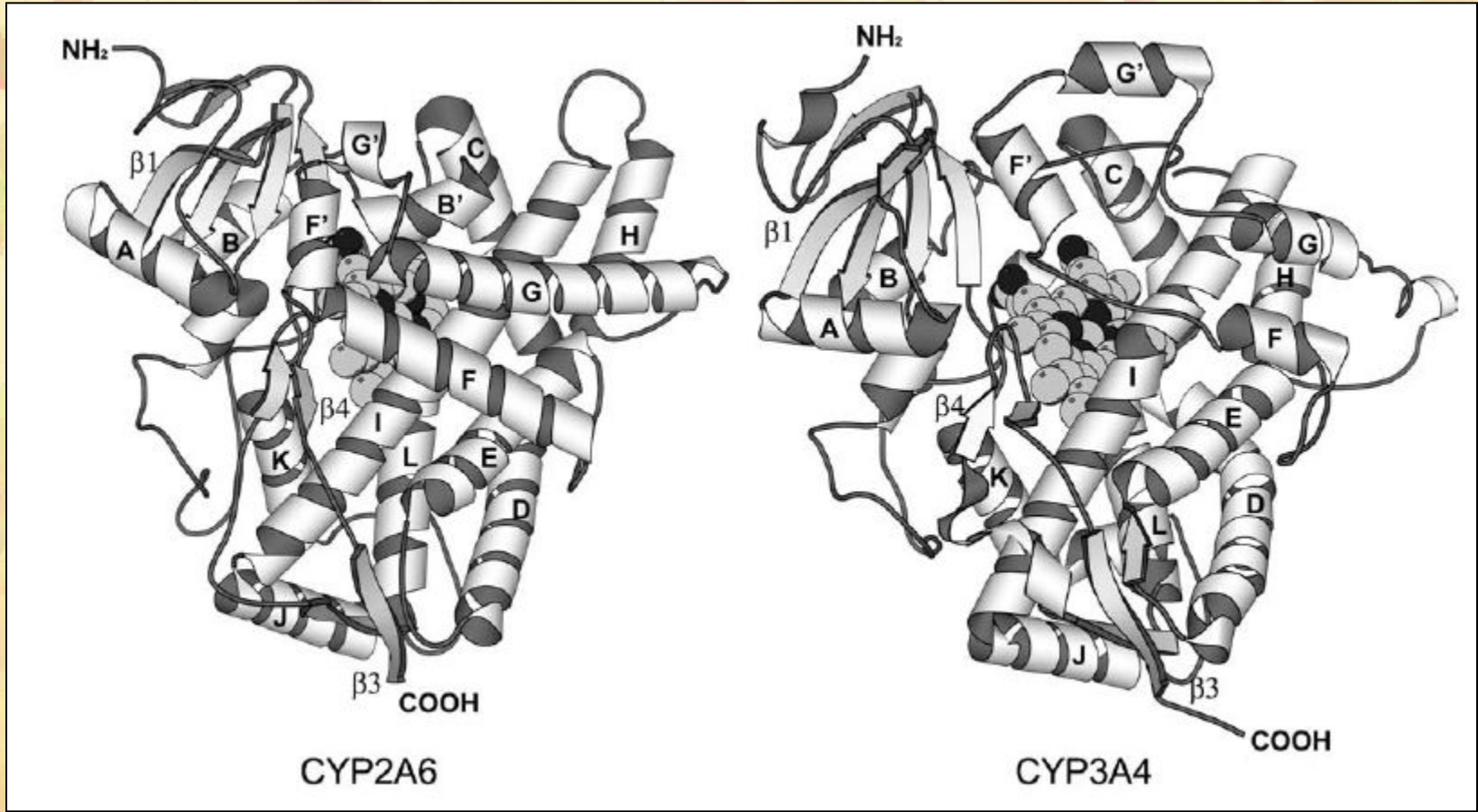
Цитохромы P450 человека, окисляющие ксенобиотики

CYP	Маркерный субстрат	Субстратная специфичность	Локализация	Свойства
1A1	О-деэтилирование этоксирезорифина	Проканцерогены, ПАУ (РАН), стероиды	Вне печени	Индукция ПАУ
1A2	О-деэтилирование фенацитина, Ю-деметилирование метоксирезорифина	Ароматические амины, ПАУ, стероиды	Печень	Индукция ПАУ + некоторыми лекарствами
1B1	4-гидроксилирование эстрадиола	ДМБА. Эстрадиол	Вне печени	Индукция ПАУ
2A6	7-гидроксилирование кумарина	Никотин	Печень	Окисление никотина, нек. Лекарств и проканцерогенов

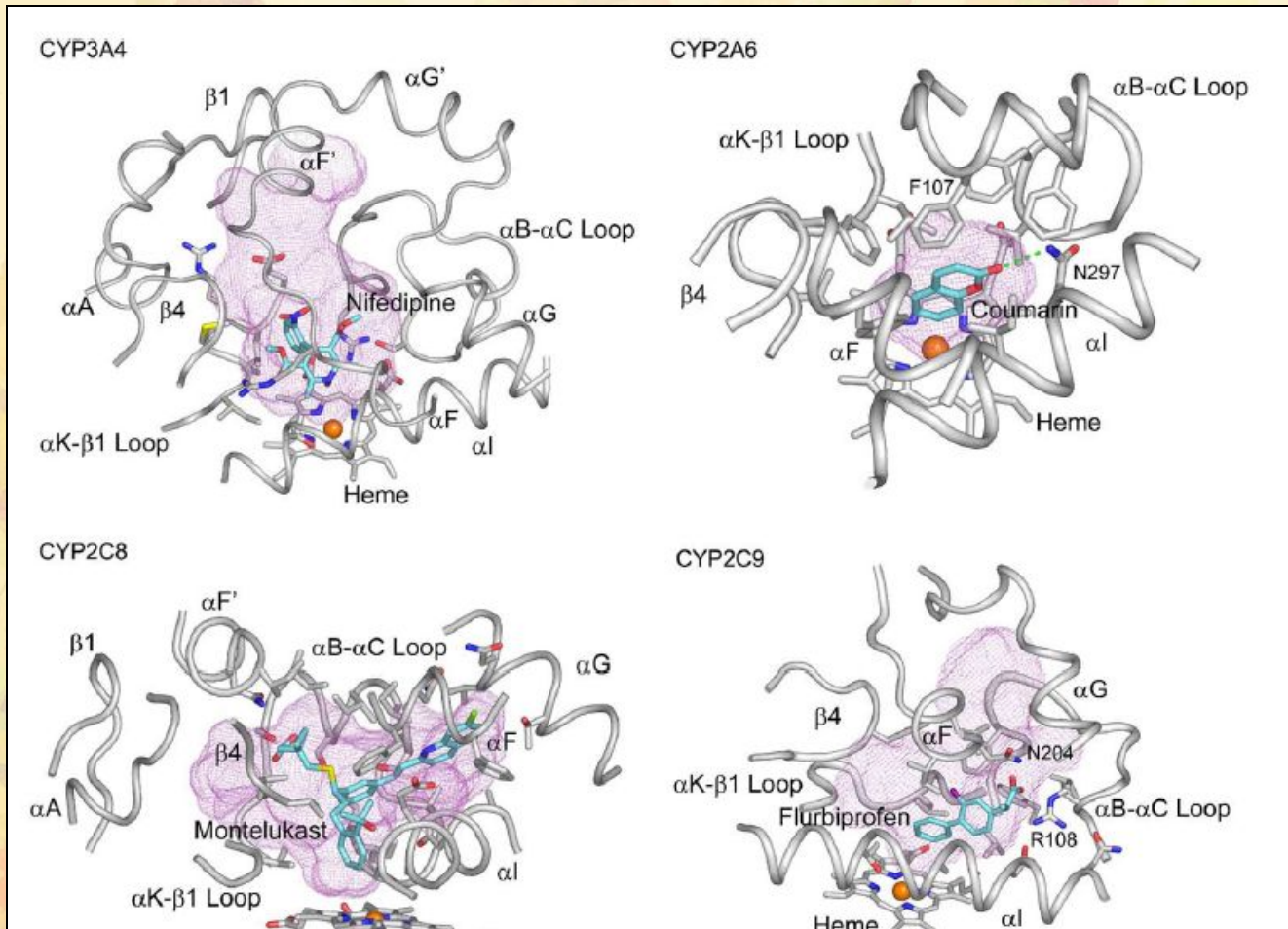
2A13	7-гидроксилирование кумарина		Слизистая глаза	
2C8	Таксол-гидроксилаза		Печень	Метаболизм лекарств
2C9	Метил-гидроксилирование толбутамида Гидроксилирование S-варфарина	Лекарства	Печень	Очень важен в метаболизме лекарств!
2C18	?	Некоторые лекарства	Вне печени	Высоко полиморфен
2C19	S-мефенитоин 4-гидроксилирование, Омепразол 5-гидроксилирование	Лекарства	Печень	Очень важен в метаболизме лекарств! Высоко полиморфен
2D6	Гидроксилирование буфулолола, 4-гидроксилирование дебризоквина	Лекарства	Печень	Очень важен в метаболизме лекарств! Полиморфен
2E1	Гидроксилирование хлорзоксазона	Лекарства, растворители, проканцерогены	Печень	Высоко индуцибелен

2J2	Гидроксилирование арахидоновой кислоты	Жирные кислоты	Вне печени	
2R1	Витамин D25-гидроксилаза		Вне печени	
2S1	Транс-ретинол-окисление	Небольшие молекулы ПАУ		Индукцируется УФ в коже
3A4	6 β -гидроксилирование тестостерона, Эритромицин-N-деметилирование	Лекарства, про-Канцерогены, компоненты диеты	Печень, кишечник	Особо важен в метаболизме лекарств!
3A5	как CYP3A4	Как CYP3A4	Печень, кишечник	У некоторых людей
3A7	как CYP3A4	как CYP3A4	Печень, кишечник	Фетальная печень

Вторичная и третичная структура CYPs 2A6 и 3A4

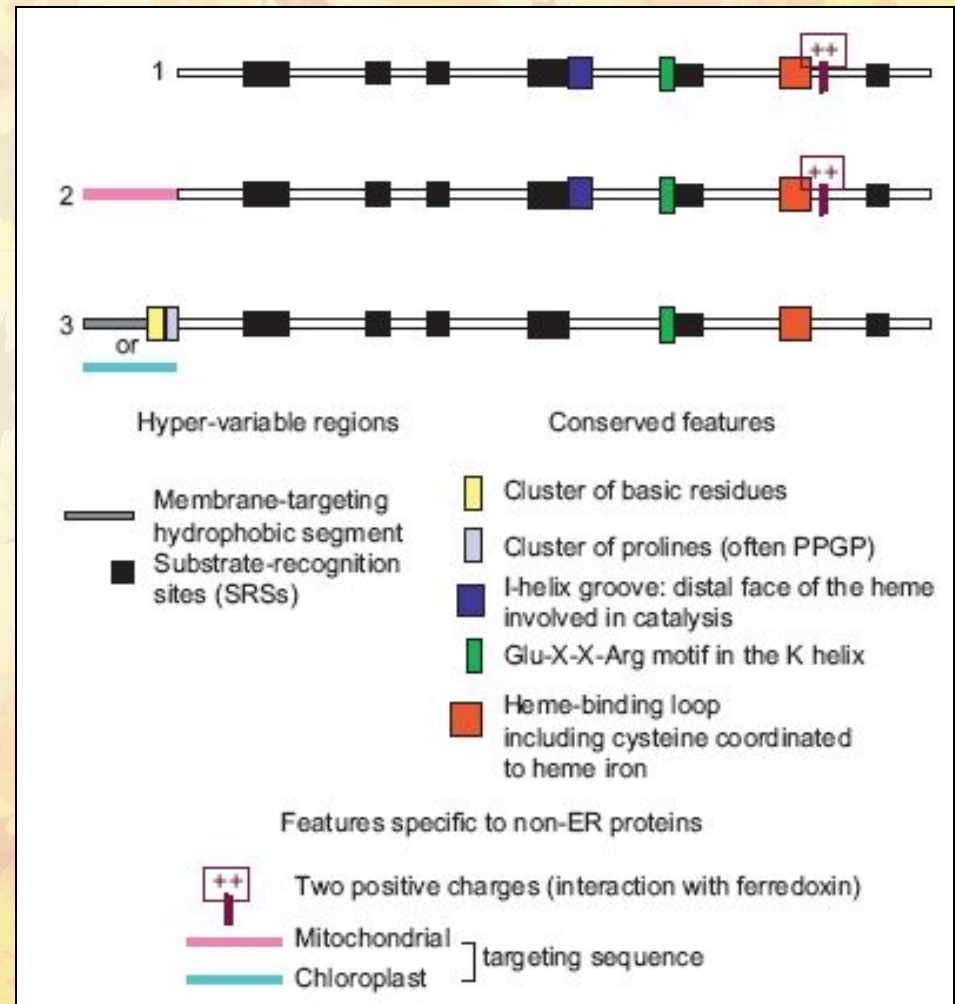


Структура активного центра разных форм CYPs

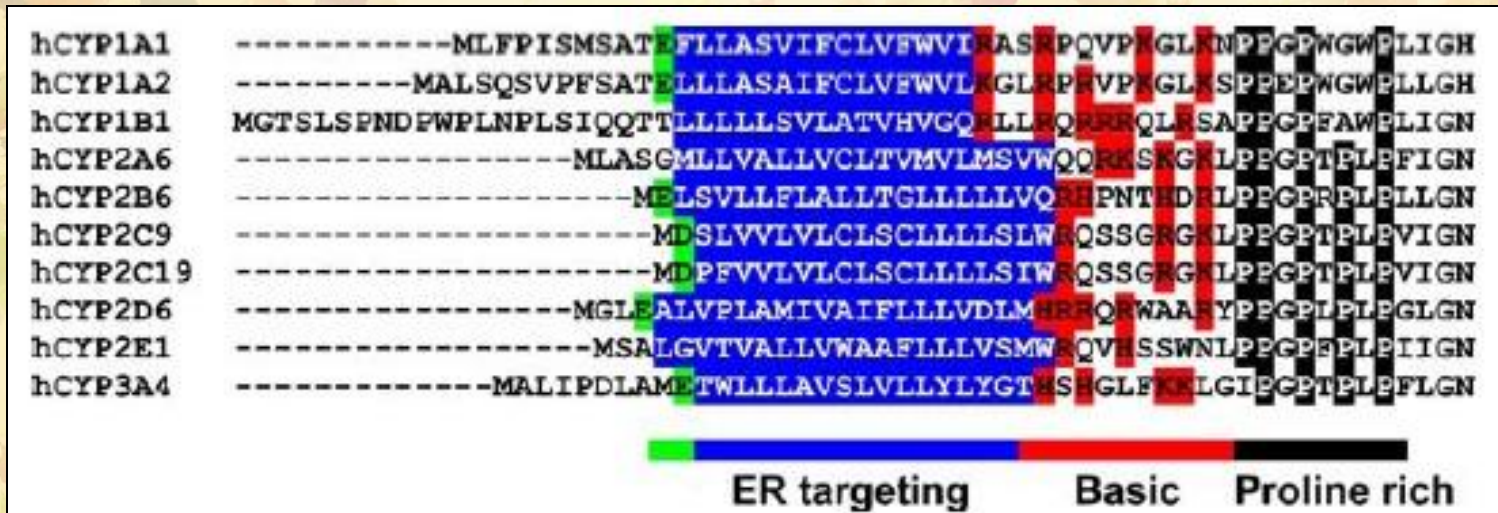


Доменная организация разных типов Р450

- 1- растворимая форма
- 2-митохондриальная
- 3-мембраносвязанная

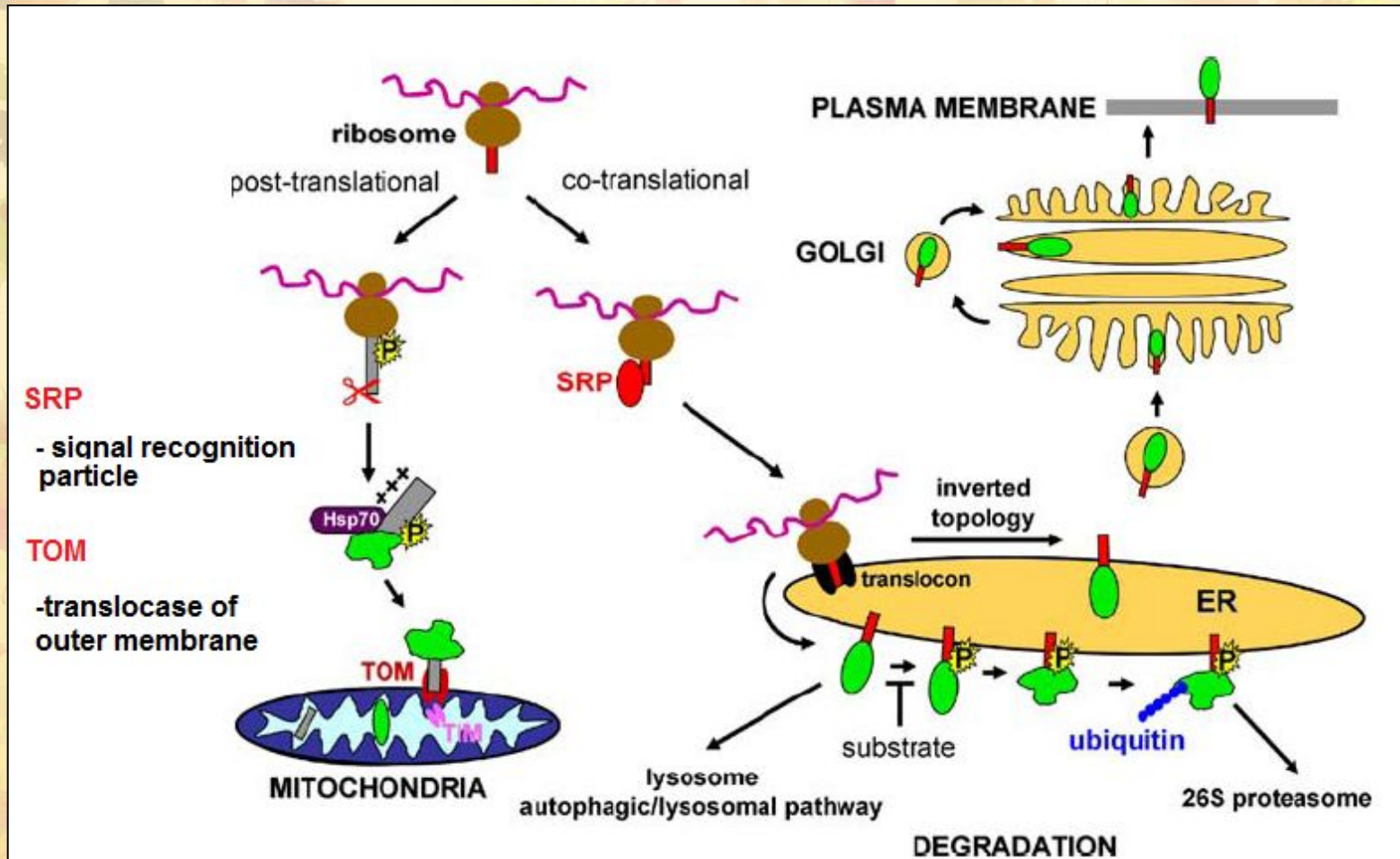


Последовательности CYPs



Гидрофобные ER-узнающие последовательности – голубые. Они фланкированы кислыми а.к. (зеленые). Области, богатые основными а.к. – красные. Пролин-богатые участки (черные) – важны для ориентации в ЭПР.

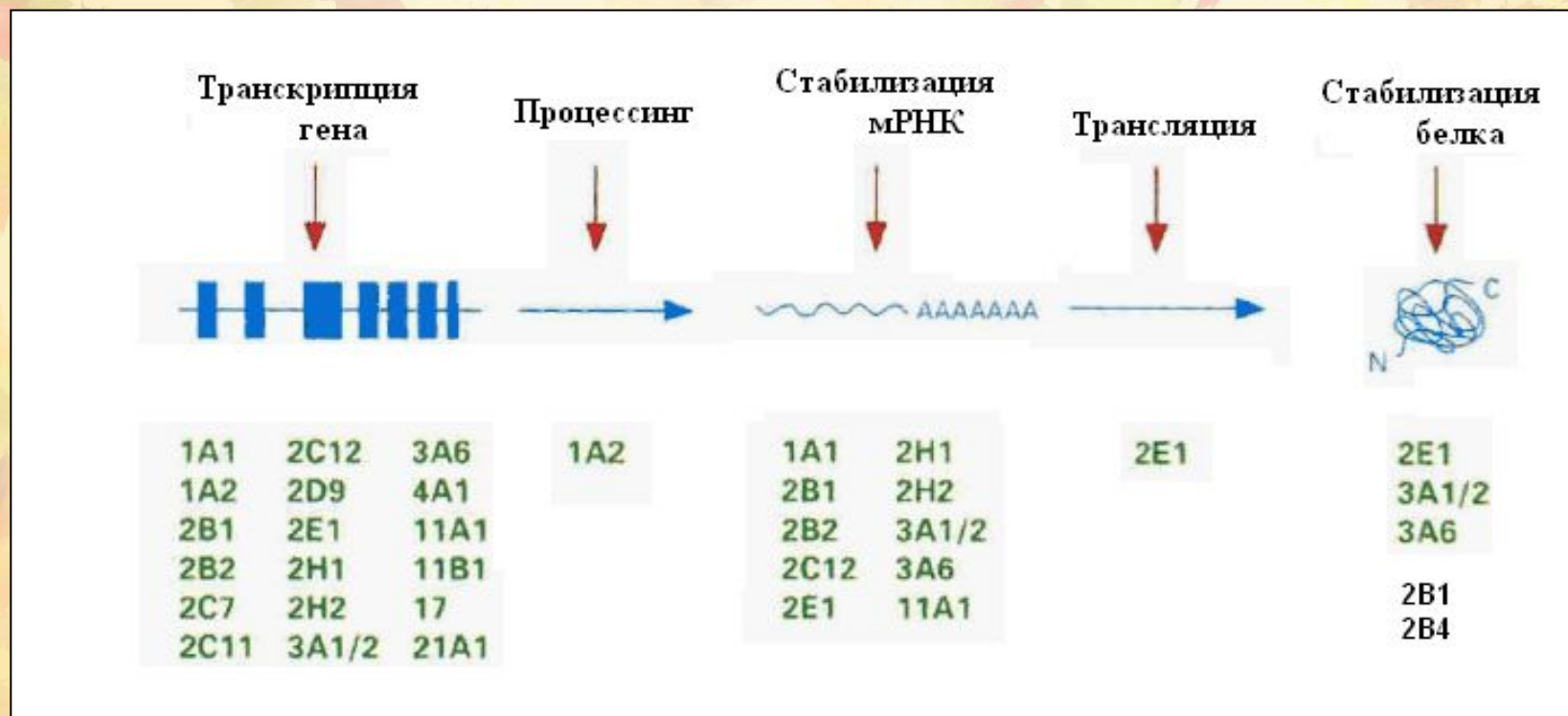
Внутриклеточное распределение CYPs, роль signal recognition particle (SRP)



Индукция CYPs

Одним из важнейших свойств компонентов монооксигеназной системы, в частности цитохрома P-450, является способность к индукции под действием внешнего стимула, в роли которого могут выступать ксенобиотики, определенные физические воздействия, стресс.

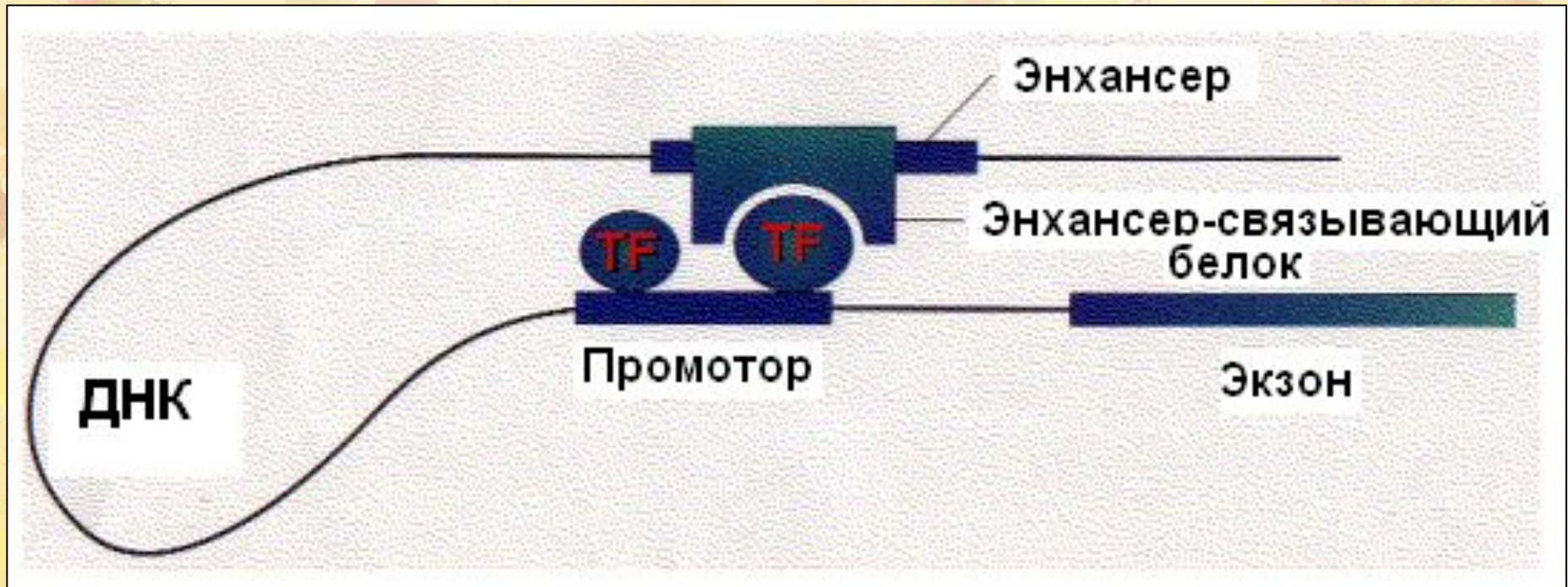
Уровни регуляции ферментативной активности цитохрома P450



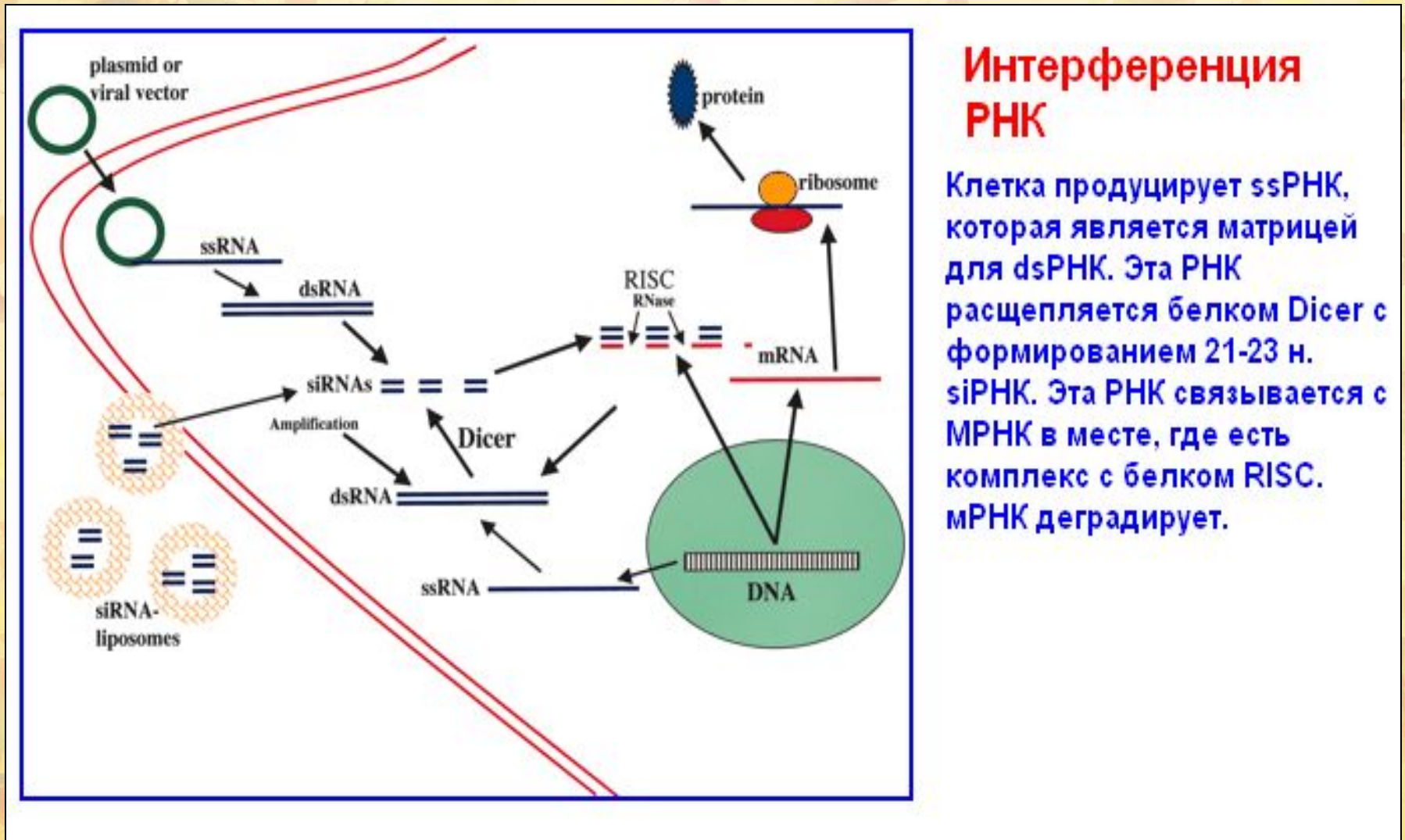
Индукция цитохромов P450 различными соединениями

Форма P-450	Типичные индукторы	Механизм первичной индукции
1A1	Диоксин (ТХДД), 3-метилхолантрен	Активация транскрипции лиганд-активируемым A_2 -рецептором
1A2	3-метилхолантрен	Стабилизация мРНК
2B1/2	Фенобарбитал	Активация транскрипции под действием CAR-рецептора
2E1	Этанол, ацетон, изониазид	Стабилизация белка
3A1	Дексаметазон	Активация транскрипции под действием PXR-рецептора
3A1	Триацетилолиндо-мицин	Стабилизация белка

Транскрипционный механизм



Посттранскрипционный механизм



Интерференция РНК

Клетка продуцирует ssРНК, которая является матрицей для dsРНК. Эта РНК расщепляется белком Dicer с формированием 21-23 н. siРНК. Эта РНК связывается с mРНК в месте, где есть комплекс с белком RISC. mРНК деградирует.

Механизмы индукции CYPs

Факторы транскрипции

ТФ могут классифицироваться по

- (1) механизму действия
- (2) регуляторной функции
- (3) структуре ДНК-связывающего домена

Выделяют 3 класса факторов транскрипции (ФТ):

- **Базальные ФТ**, обеспечивающие нерегулируемый базальный уровень транскрипции и функционирующие в клетках всех типов.
- **ФТ**, специфически взаимодействующие с определенными последовательностями ДНК, которые являются основными регуляторами транскрипции и обеспечивают тканеспецифическую экспрессию генов.
- **ФТ** (в том числе многочисленные TAF-белки, TAF-associated factors) представлены белками - корегуляторами транскрипции, которые действуют согласованно с основными и тканеспецифическими факторами, обеспечивая более тонкую регуляцию транскрипции.

ТФ по ключевым особенностям ДНК-связывающих доменов разделены на 4 следующих суперкласса:

- **1. Факторы, ДНК-связывающий домен которых обогащен положительно заряженными аминокислотными остатками (basic domain 284 фактора).**
- **2. Факторы, у которых ДНК-связывающий домен формируется с участием координированных ионов цинка (Zn-coordinated DNA-binding domain, 148 факторов).**
- **3. Факторы, имеющие ДНК-связывающий мотив типа (helix-turn-helix, 369 факторов).**
- **4. Факторы, у которых поверхность, контактирующая с ДНК, представлена в виде сложным образом организованного скэффолда из бета-нитей. Контакты с ДНК в этом случае осуществляются по малой бороздке (beta-scaffold factors with minor grooves cantacts,156 факторов).**

Структурная классификация ТФ

1 Надкласс: Basic Domains (Basic-helix-loop-helix)

- **1.1 Класс: Leucine zipper factors (bZIP)**
 - 1.1.1 Семейство: AP-1(-like) components; includes (c-Fos/c-Jun)
 - 1.1.2 Семейство: CREB
 - 1.1.3 Семейство: C/EBP-like factors
 - 1.1.4 Семейство: bZIP / PAR
 - 1.1.5 Семейство: Plant G-box binding factors
 - 1.1.6 Семейство: ZIP only
- **1.2 Класс: Helix-loop-helix factors (bHLH)**
 - 1.2.1 Семейство: Ubiquitous (Класс A) factors
 - 1.2.2 Семейство: Myogenic transcription factors (MyoD)
 - 1.2.3 Семейство: Achaete-Scute
 - 1.2.4 Семейство: Tal/Twist/Atonal/Hen
- **1.3 Класс: Helix-loop-helix / leucine zipper factors (bHLH-ZIP)**
 - 1.3.1 Семейство: Ubiquitous bHLH-ZIP factors; includes USF (USF1, USF2); SREBP (SREBP)
 - 1.3.2 Семейство: Cell-cycle controlling factors; includes c-Myc
- **1.4 Класс: NF-1**
 - 1.4.1 Семейство: NF-1 (NFIC)
- **1.5 Класс: RF-X**
 - 1.5.1 Семейство: RF-X (NFX2, NFX3, NFX5)
- **1.6 Класс: bHSH**

Структурная классификация ТФ

2 Надкласс: Zinc-coordinating DNA-binding domains

- 2.1 Класс: Cys4 zinc finger of nuclear receptor type
 - 2.1.1 Семейство: Steroid hormone receptors
 - 2.1.2 Семейство: Thyroid hormone receptor-like factors
- 2.2 Класс: diverse Cys4 zinc fingers
 - 2.2.1 Семейство: GATA-Factors
- 2.3 Класс: Cys2His2 zinc finger domain
 - 2.3.1 Семейство: Ubiquitous factors, includes TFIIIA, Sp-1
 - 2.3.2 Семейство: Developmental / cell cycle regulators; includes Krüppel
 - 2.3.4 Семейство: Large factors with NF- κ B-like binding properties
- 2.4 Класс: Cys6 cysteine-zinc cluster
- 2.5 Класс: Zinc fingers of alternating composition

3 Надкласс: Helix-turn-helix

- 3.1 Класс: Homeo domain
 - 3.1.1 Семейство: Homeo domain only; includes Ubx
 - 3.1.2 Семейство: POU domain factors; includes Oct
 - 3.1.3 Семейство: Homeo domain with LIM region
 - 3.1.4 Семейство: homeo domain plus zinc finger motifs
- 3.2 Класс: Paired box
 - 3.2.1 Семейство: Paired plus homeo domain
 - 3.2.2 Семейство: Paired domain only
- 3.3 Класс: Fork head / winged helix
 - 3.3.1 Семейство: Developmental regulators; includes forkhead
 - 3.3.2 Семейство: Tissue-specific regulators
 - 3.3.3 Семейство: Cell-cycle controlling factors
 - 3.3.0 Семейство: Other regulators
- 3.4 Класс: Heat Shock Factors
 - 3.4.1 Семейство: HSF
- 3.5 Класс: Tryptophan clusters
 - 3.5.1 Семейство: Myb
 - 3.5.2 Семейство: Ets-type
 - 3.5.3 Семейство: Interferon regulatory factors
- 3.6 Класс: TEA (transcriptional enhancer factor) domain
 - 3.6.1 Семейство: TEA (TEAD1, TEAD2, TEAD3, TEAD4)

Структурная классификация ТФ

4 Надкласс: beta-Scaffold Factors with Minor Groove Contacts

- 4.1 Класс: RHR (Rel homology region)
 - 4.1.1 Семейство: Rel/ankyrin; NF-kappaB
 - 4.1.2 Семейство: ankyrin only
 - 4.1.3 Семейство: NF-AT (Nuclear Factor of Activated T-cells) (NFATC1, NFACT2, NFATC3)
- 4.2 Класс: STAT
 - 4.2.1 Семейство: STAT
- 4.3 Класс: p53
 - 4.3.1 Семейство: p53
- 4.4 Класс: MADS box
 - 4.4.1 Семейство: Regulators of differentiation; includes (Mef2)
 - 4.4.2 Семейство: Responders to external signals, SRF (serum response factor) (*SRF*)
- 4.5 Класс: beta-Barrel alpha-helix transcription factors
- 4.6 Класс: TATA binding proteins
 - 4.6.1 Семейство: TBP
 - 4.7.1 Семейство: SOX genes, SRY
 - 4.7.2 Семейство: TCF-1 (TCF1)
 - 4.7.3 Семейство: HMG2-related, SSRP1
 - 4.7.5 Семейство: MATA
- 4.8 Класс: Heteromeric CCAAT factors
 - 4.8.1 Семейство: Heteromeric CCAAT factors
- 4.9 Класс: Grainyhead
 - 4.9.1 Семейство: Grainyhead
- 4.10 Класс: Cold-shock domain factors
 - 4.10.1 Семейство: csd
- 4.11 Класс: Runt
 - 4.11.1 Семейство: Runt

Структурная классификация ТФ

0 Надкласс: Other Transcription Factors

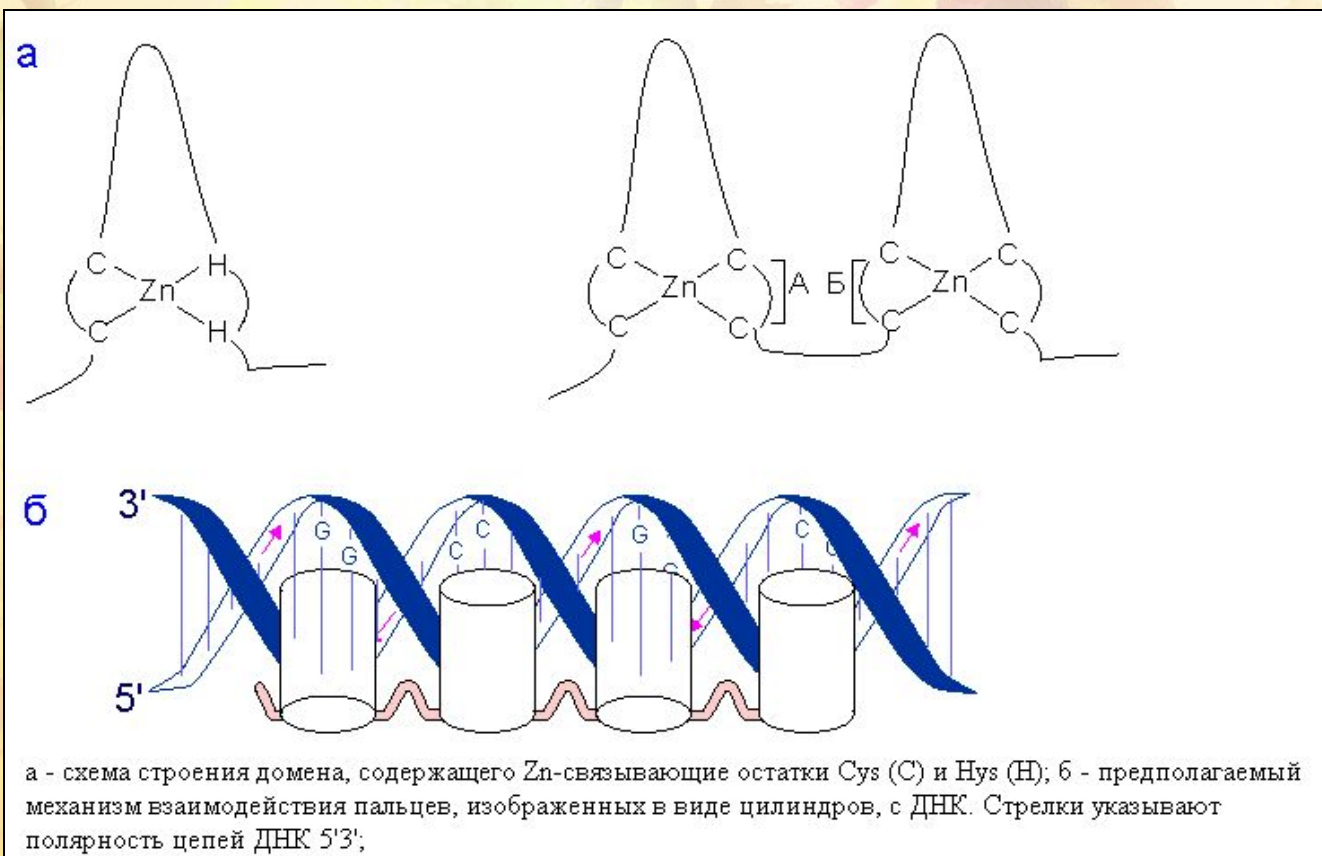
- 0.1 Класс: Copper fist proteins
- 0.2 Класс: HMGI(Y) (HMGA1)
 - 0.2.1 Семейство: HMGI(Y)
- 0.3 Класс: Pocket domain
- 0.4 Класс: E1A-like factors
- 0.5 Класс: AP2/EREBP-related factors
 - 0.5.1 Семейство: AP2
 - 0.5.2 Семейство: EREBP
 - 0.5.3 Надсемейство: AP2/B3
 - 0.5.3.1 Семейство: ARF
 - 0.5.3.2 Семейство: ABI
 - 0.5.3.3 Семейство: RAV

Основные типы ФТ

Факторы	Активация	Примеры
Ядерные рецепторы (NRs)	Гормоны, эндогенные соединения + ксенобиотики	ERs, AR, GR
Спираль-поворот-спираль (НТН)	Каскад фосфорилирования	HNF1 альфа, LFB1, Prd,
Спираль-петля-спираль (НЛН)	Каскад фосфорилирования + ксенобиотики	AHR, HIF6 MyoD
«Цинковые пальцы»	Каскад фосфорилирования	TFIIIA, Sp1, ADRI, GAL4 дрожжей, E1A вируса
Лейциновая застежка	Каскад фосфорилирования	CREB, Jun, Fos

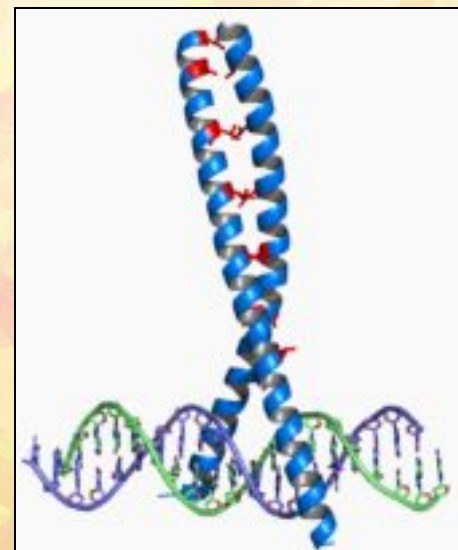
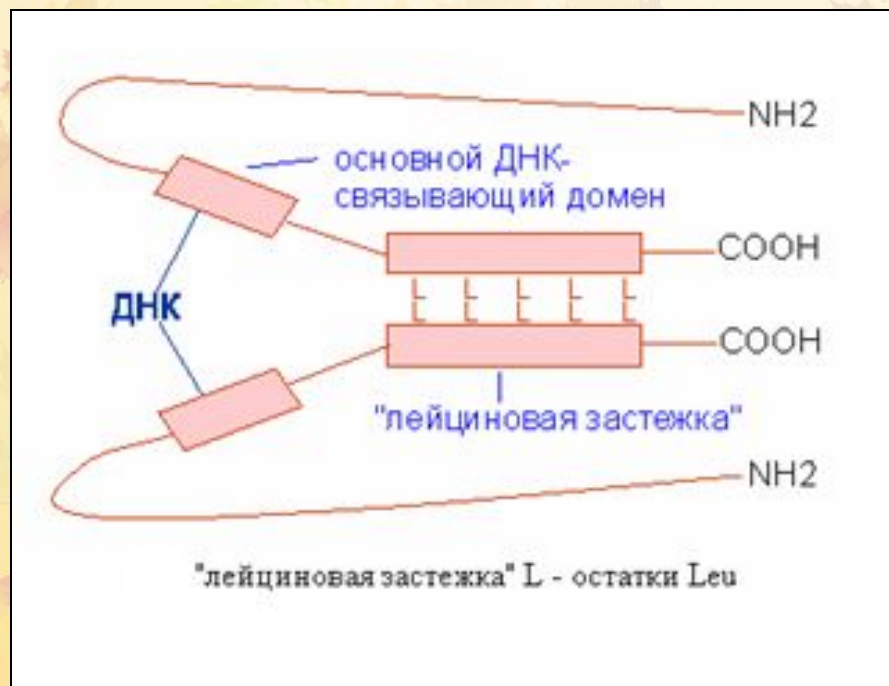
Домены "цинковые пальцы" и их взаимодействие с ДНК

«Цинковый палец» — фрагмент белка, содержащий около 20 аминокислотных остатков. Атом цинка связан с радикалами 4 аминокислот: 2 остатков цистеина и 2 — гистидина. В некоторых случаях вместо остатков гистидина находятся остатки цистеина.



Домены лейциновая застежка

Лейциновая молния leucine zipper. Содержит характерное распределение нескольких лейцинов, отделенных друг от друга цепочками из семи аминокислот. Сам zipper нужен только для димеризации факторов транскрипции, но к нему примыкает последовательность из основных аминокислот, которая нужна для связывания ДНК. См. К числу таких факторов относятся CREB , Jun , Fos . Zipper без основной области встречается во многих белках и используется для их олигомеризации, не связанной со взаимодействиями с ДНК.

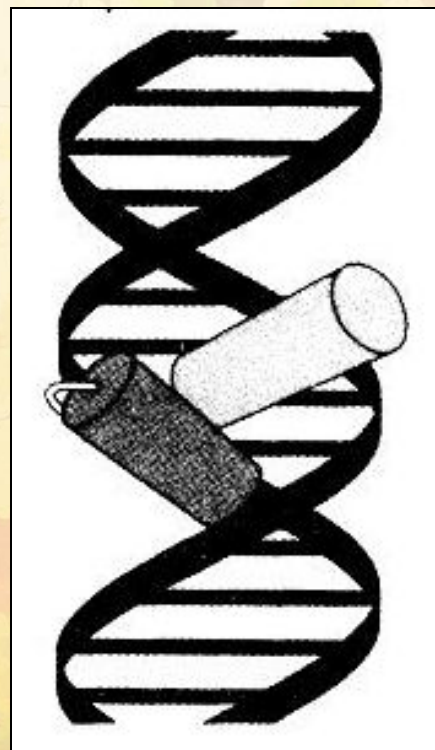
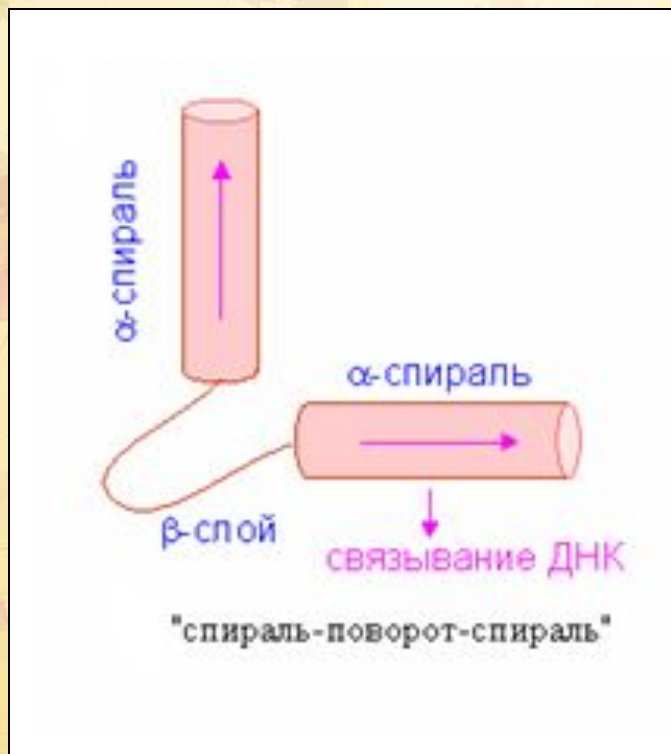


Взаимодействие с ДНК

Домены спираль-поворот-спираль

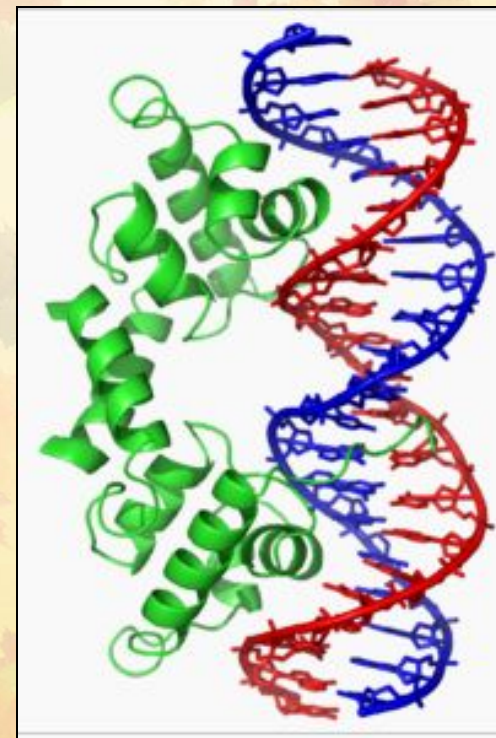
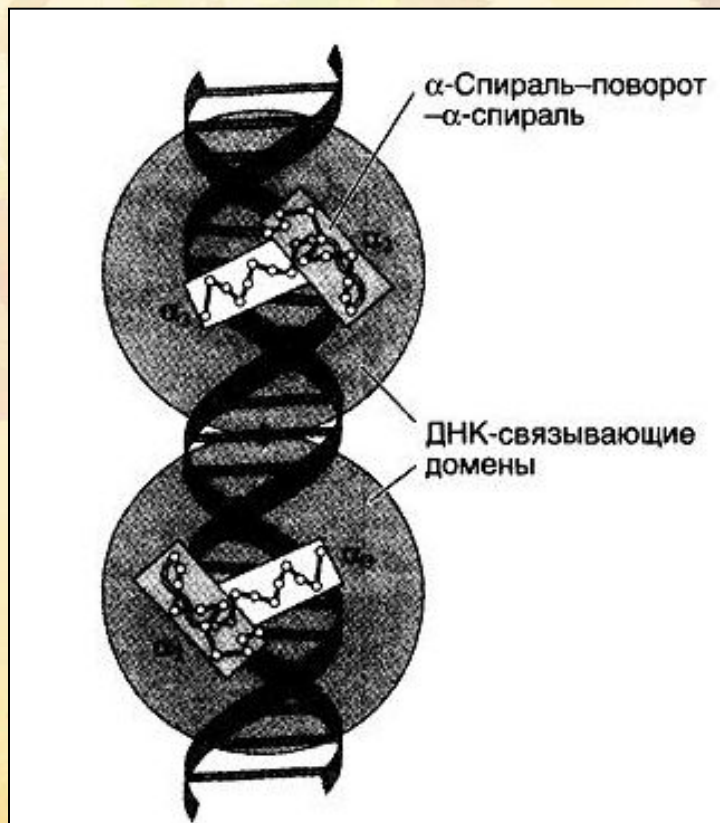
В данный структурный мотив входят 2 альфа-спирали: одна более короткая, другая более длинная, соединенные поворотом полипептидной цепи.

Более короткая α -спираль располагается поперек бороздки ДНК, а более длинная α -спираль находится в большой бороздке, образуя нековалентные специфические связи радикалов аминокислот с нуклеотидами ДНК.



Домены спираль-поворот-спираль

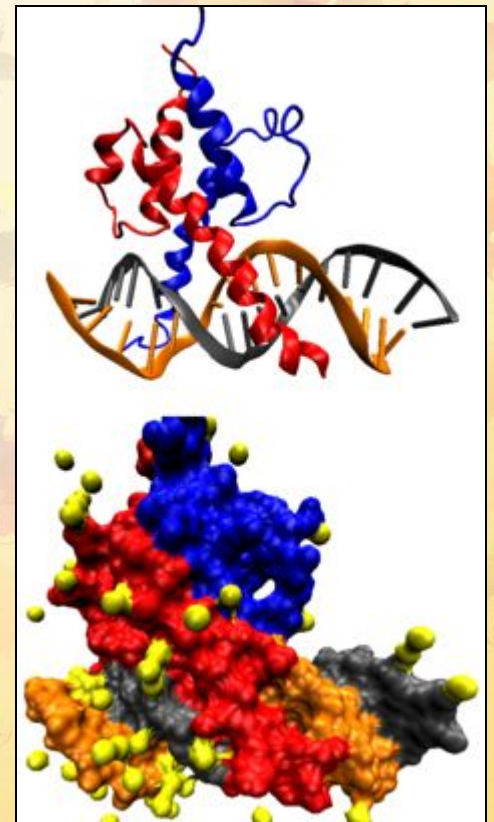
Часто белки, имеющие такую структуру, образуют димеры, в результате олигомерный белок имеет 2 супервторичные структуры. Они располагаются на определенном расстоянии друг от друга и выступают над поверхностью белка. Две такие структуры могут связываться с ДНК в смежных областях больших бороздок без значительных изменений в структуре белков.



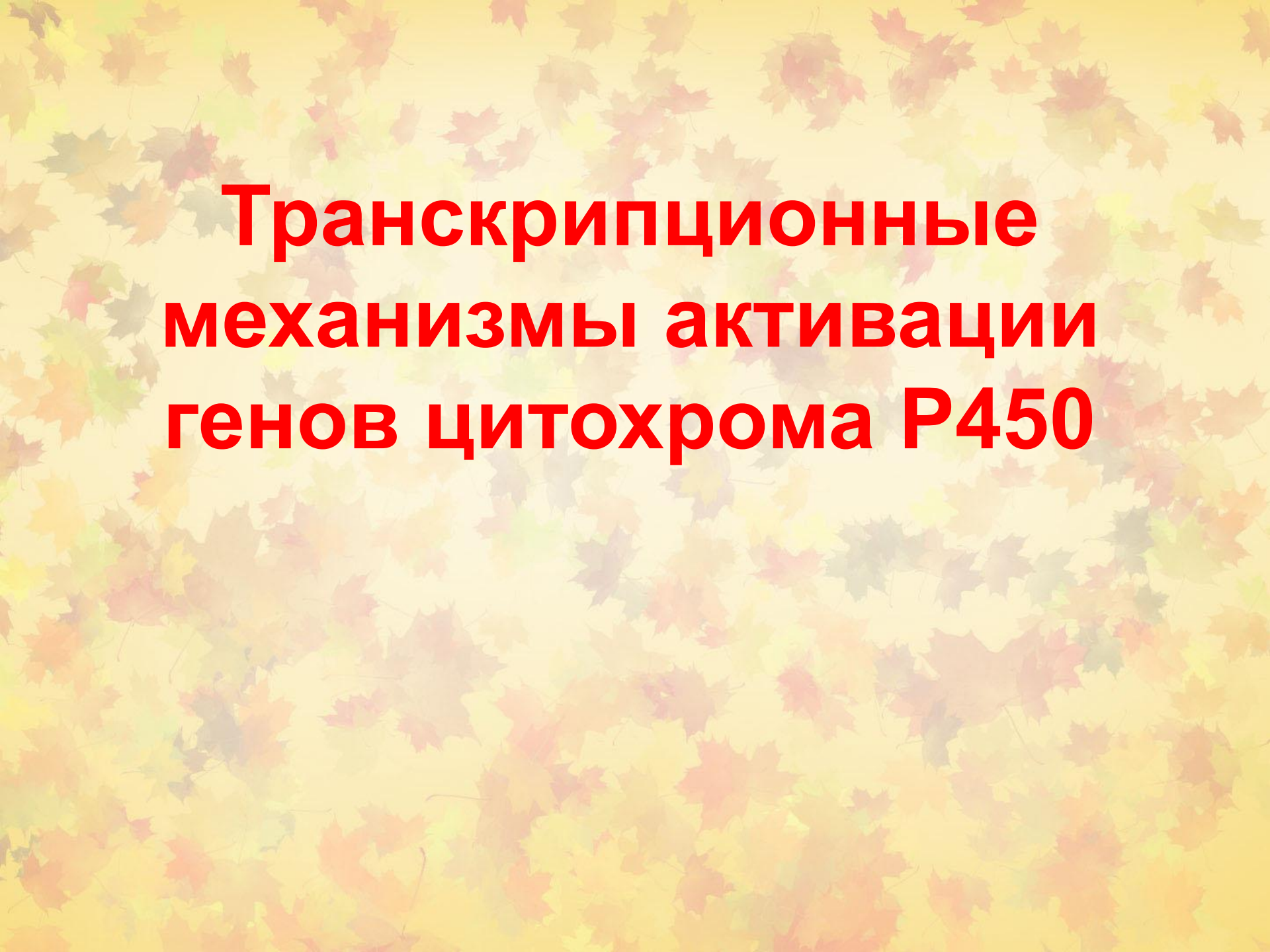
Взаимодействие с ДНК

Домены спираль-петля-спираль bHLH

Белки bHLH контактируют с ДНК посредством своего положительно заряженного района. Они взаимодействуют с ДНК в форме гомо- или гетеродимера, формирующегося с помощью олигомеризационного домена типа спираль-петля-спираль. К ДНК-связывающему участку полипептидной цепи, обогащенному основными аминокислотными остатками, примыкают две амфипатические альфа-спирали, соединенные друг с другом полипептидными петлями разной длины. Мотив "спираль-петля-спираль" (HLH) обеспечивает димеризацию факторов и их взаимодействие с ДНК, а область факторов, обогащенная основными аминокислотами, определяет специфичность ДНК-белкового взаимодействия. Во время димеризации альфа-спирализация полипептидных цепей факторов может значительно усиливаться, а после связывания димеров с ДНК основные домены также альфа-спирализуются. В димере все четыре HLH-домена, по-видимому, ориентированы параллельно друг другу.



Взаимодействие HLH с ДНК

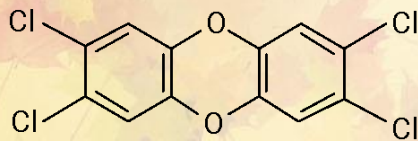


**Транскрипционные
механизмы активации
генов цитохрома P450**

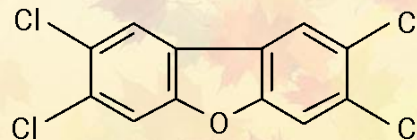
Механизмы индукции CYPs 1-го семейства

Индукторы CYP1A

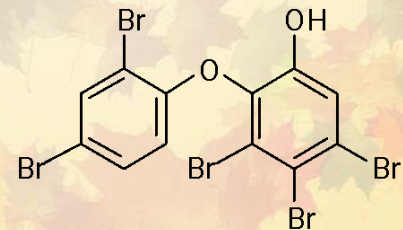
Halogenated Aromatic Hydrocarbon



2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin

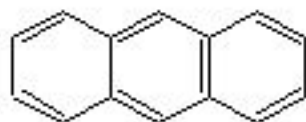


2,3,7,8-Tetrachlorodibenzofuran

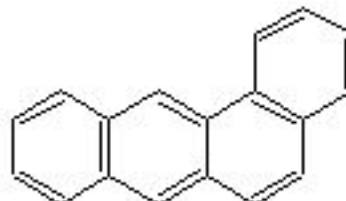


Polybrominated Diphenyl Ether

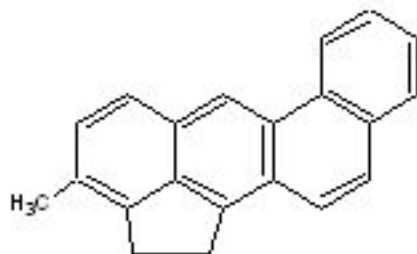
ПАУ-соединения – типичные индукторы CYP1A



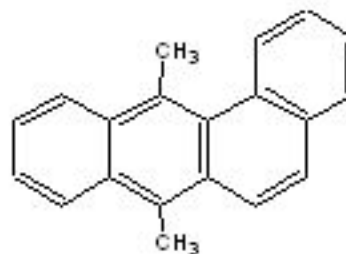
Антрацен



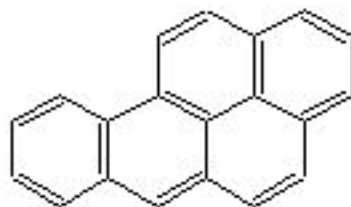
Бенз(а)антрацен



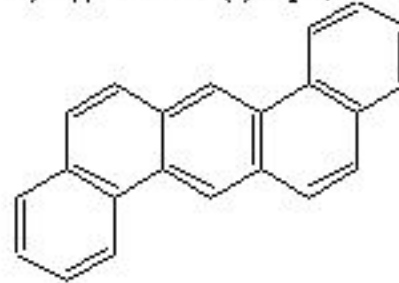
3-Метилбенз(а)антрацен



7,12-Диметилбенз(а)антрацен



Бенз(а)пирен

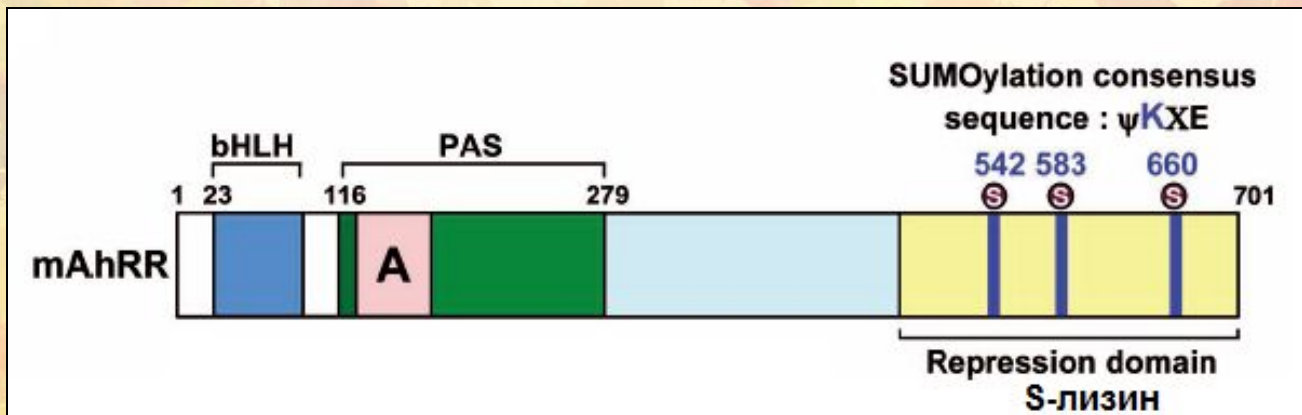
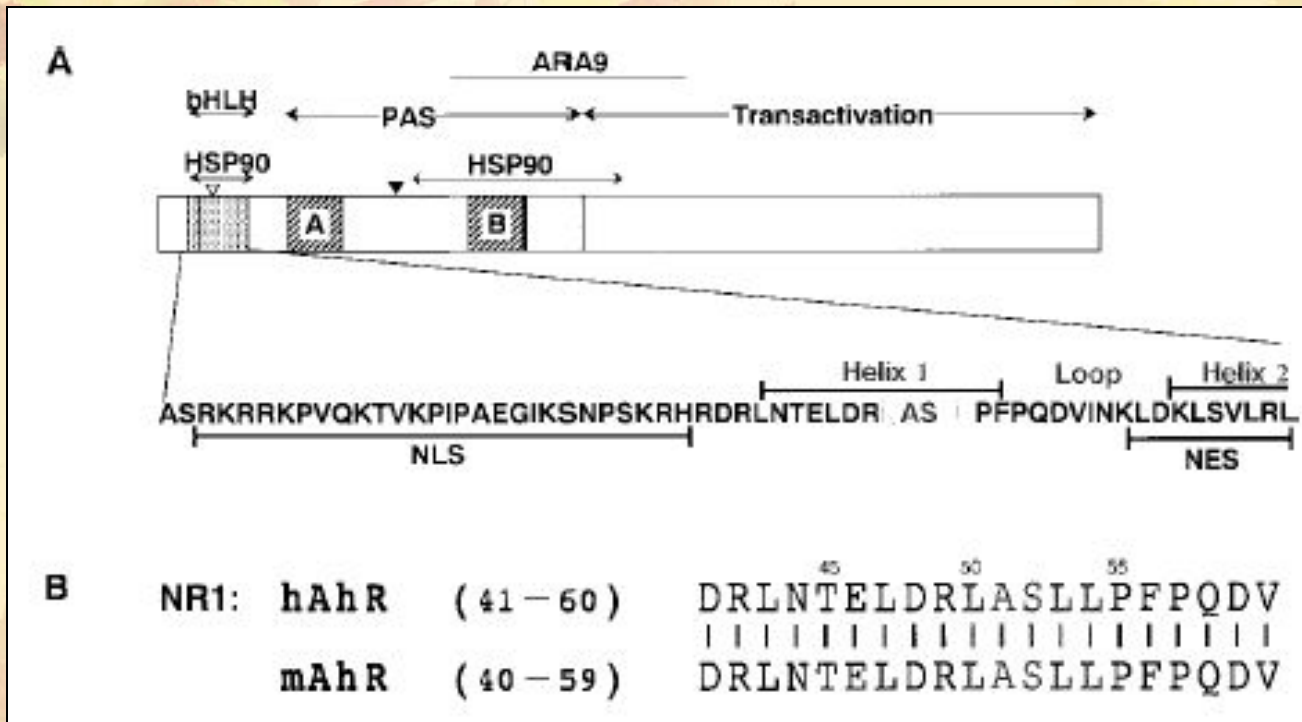


Дибенз(а,h)антрацен

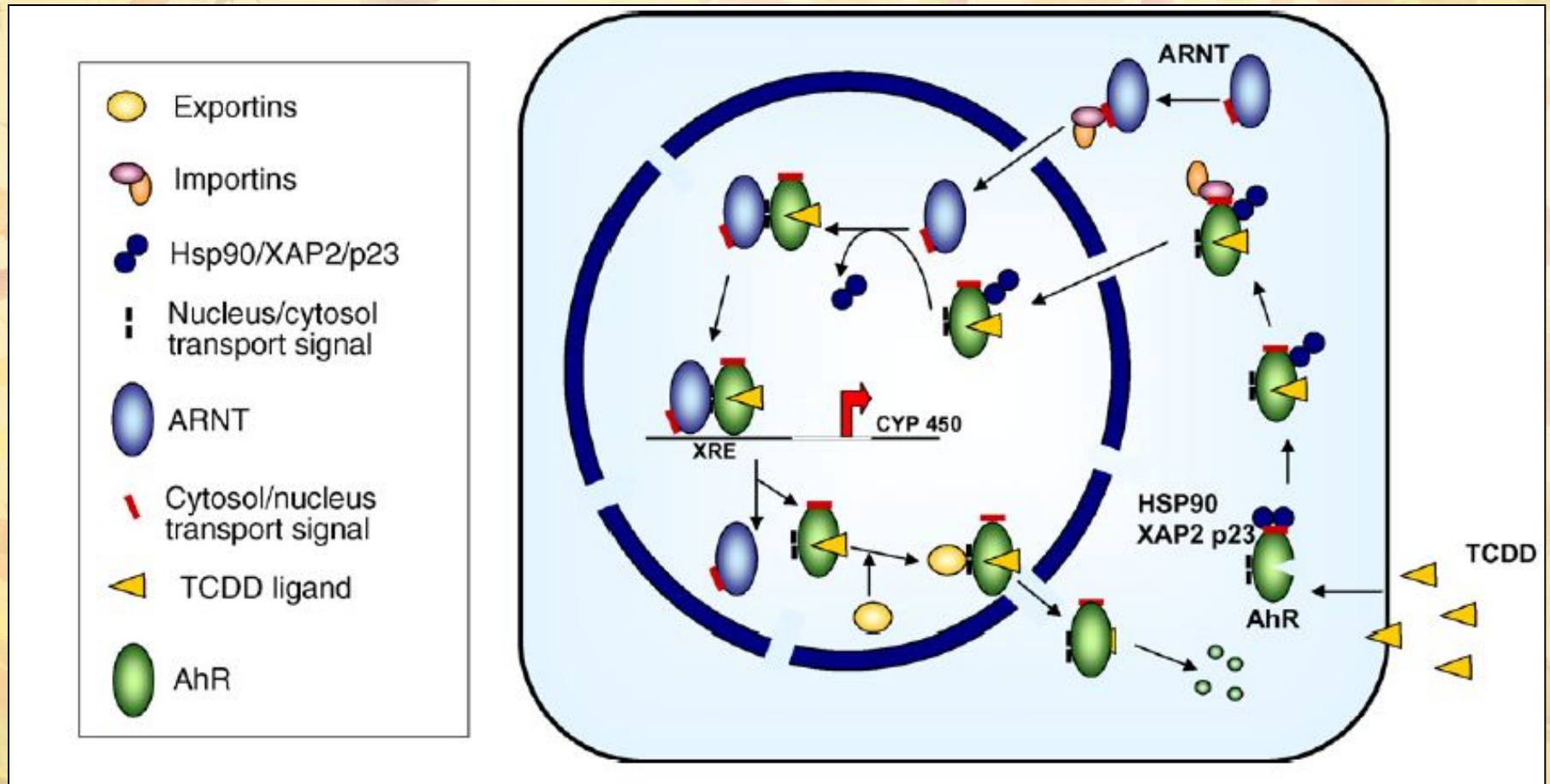
Характеристика AHR

- AHR принадлежит к basic-helix-loop-helix (bHLH)/PAS : **Per** (“period,” regulator of circadian rhythms), **Arnt** (“Ah receptor nuclear translocator”), **Sim** (“single-minded” regulator of midline cell differentiation)
- bHLH/PAS белки вовлечены в контроль многих физиологических процессов (сердечный ритм, органогенез, нейрогенез, стресс-ответ на гипоксию, метаболизм)
- В цитоплазме AHR находится связанным с комплексом молекулярных шейперонов (Hsp90/XAP2/p23 - immunophilin-like protein XAP2, and co-chaperone p23)

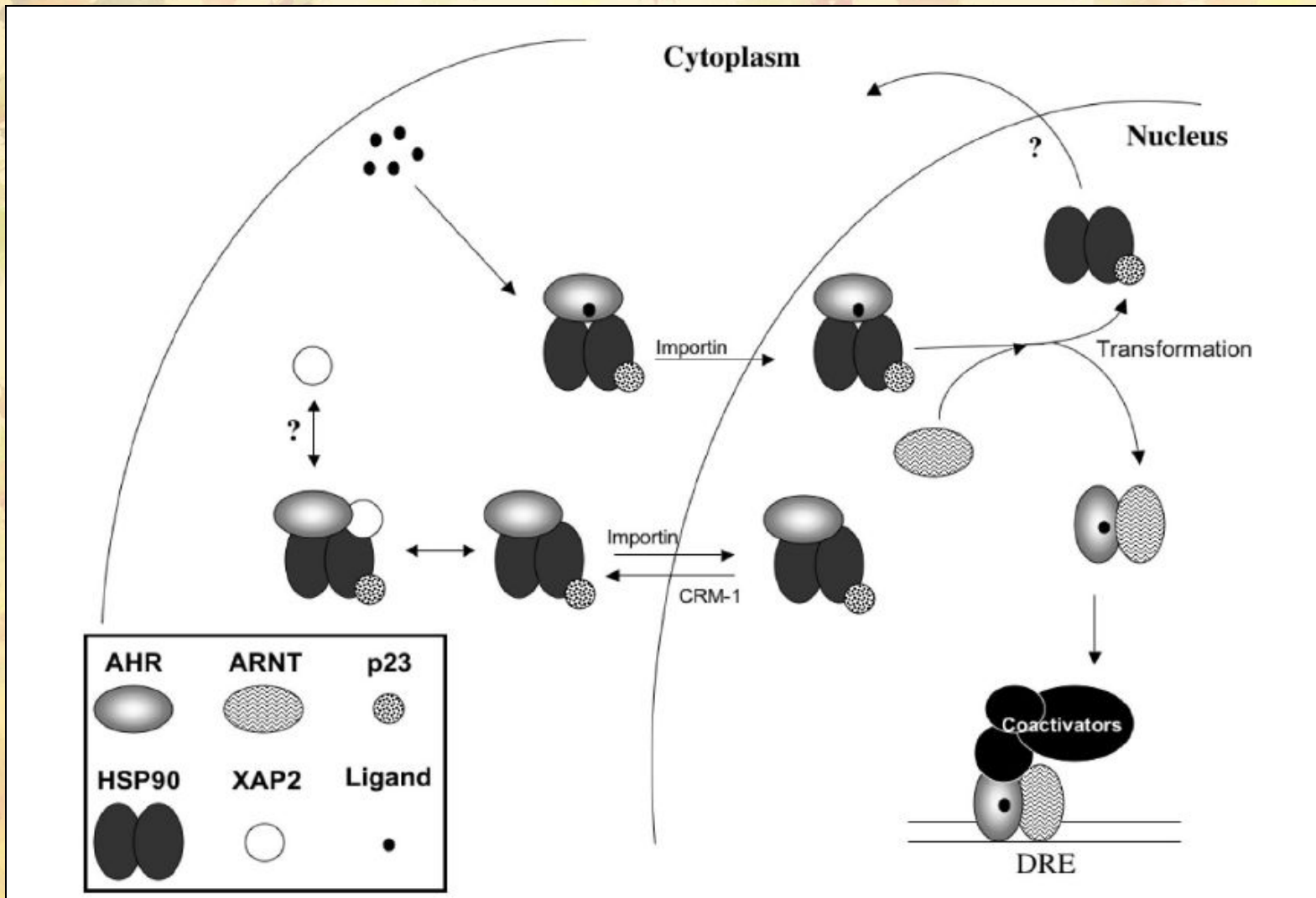
Структура АНР



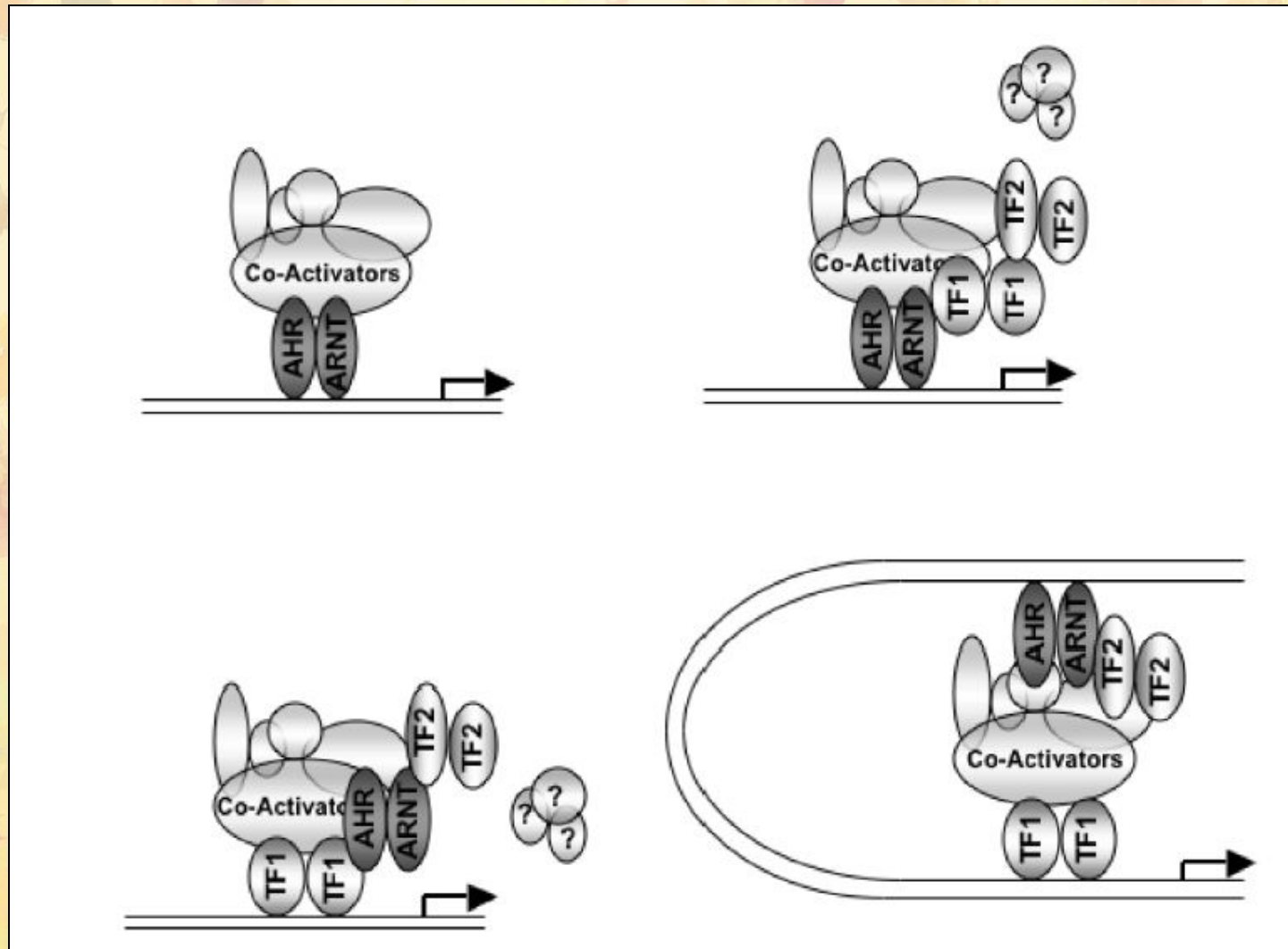
Активация генов-мишеней



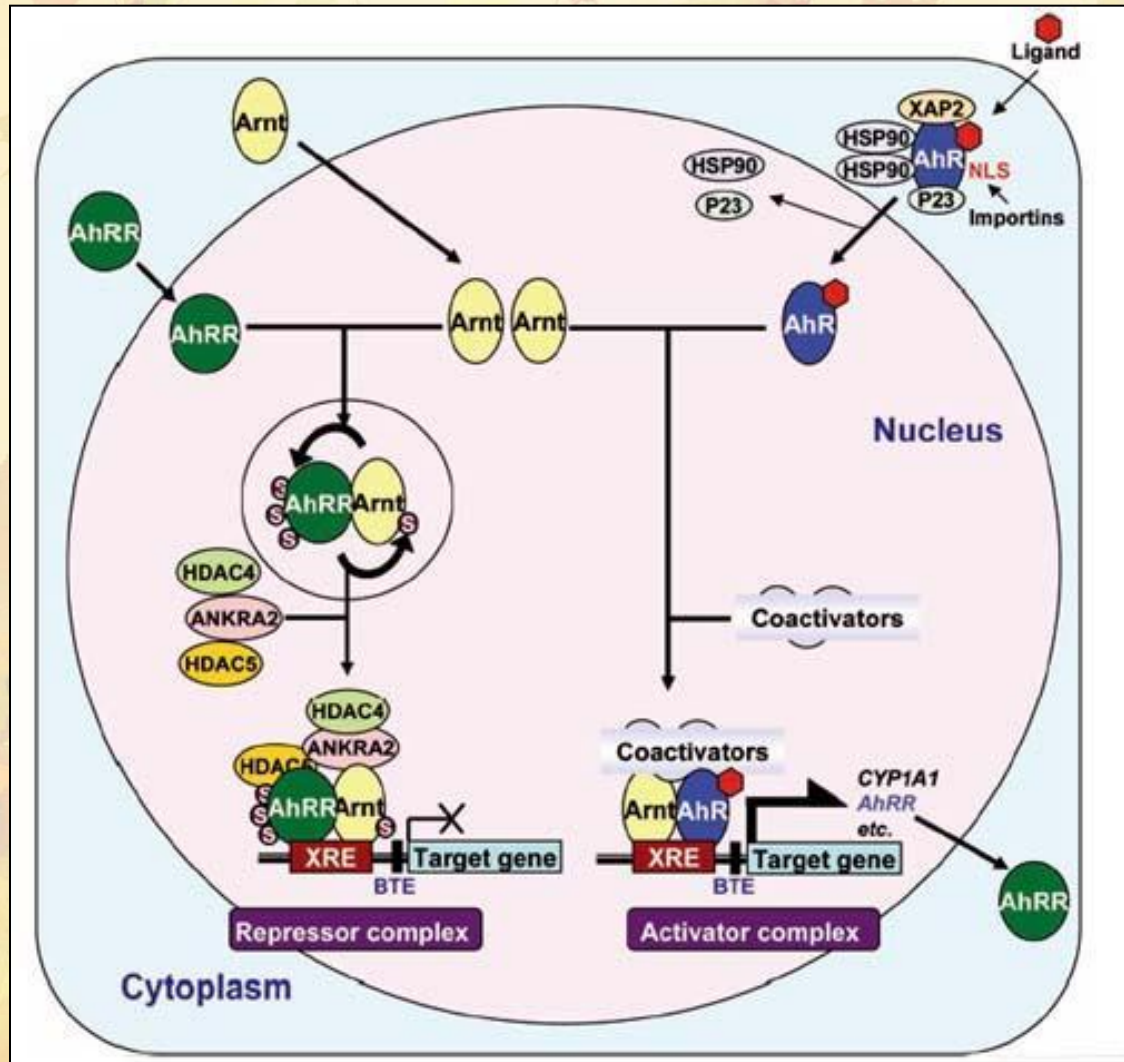
Механизм активации AHR



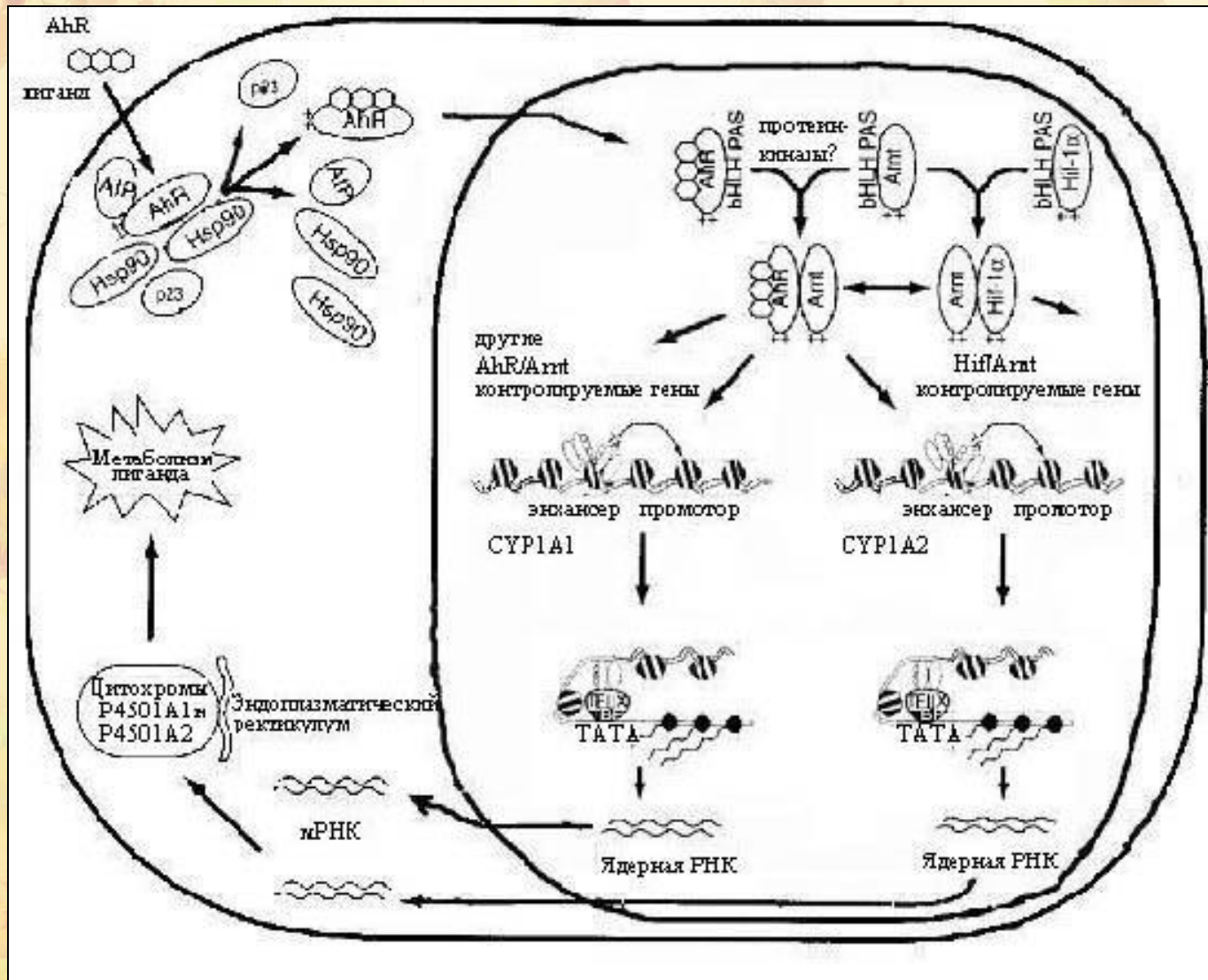
Разные способы активации генов-мишеней



Транскрипционная регуляция AhR/Arnt активаторного комплекса



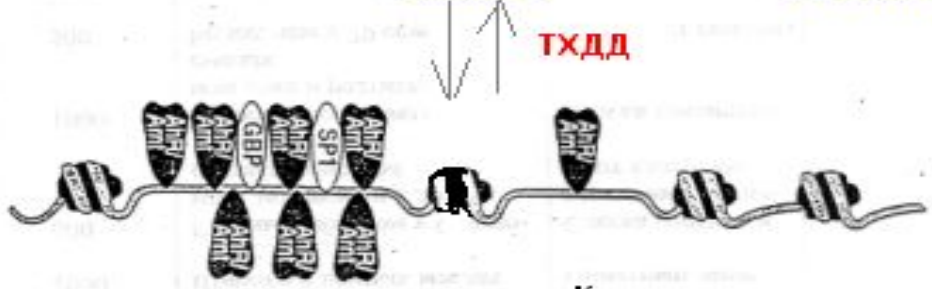
Механизм активации CYP1A



Состояние off



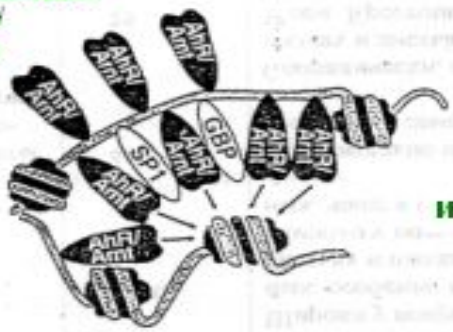
индукция



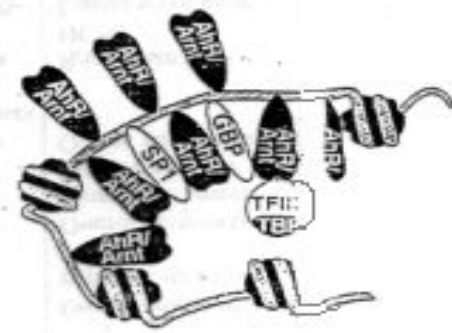
Реорганизация хроматина

Комплектация транскрипционных факторов

Взаимодействие энхансер/промотор



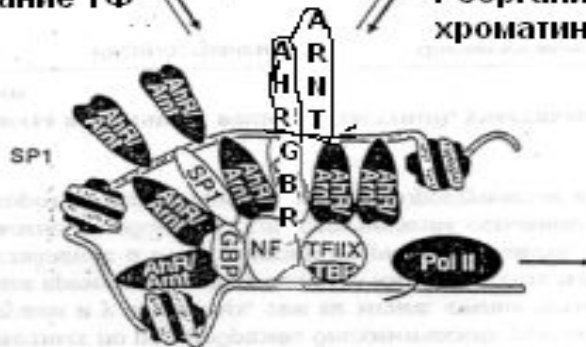
ИЛИ



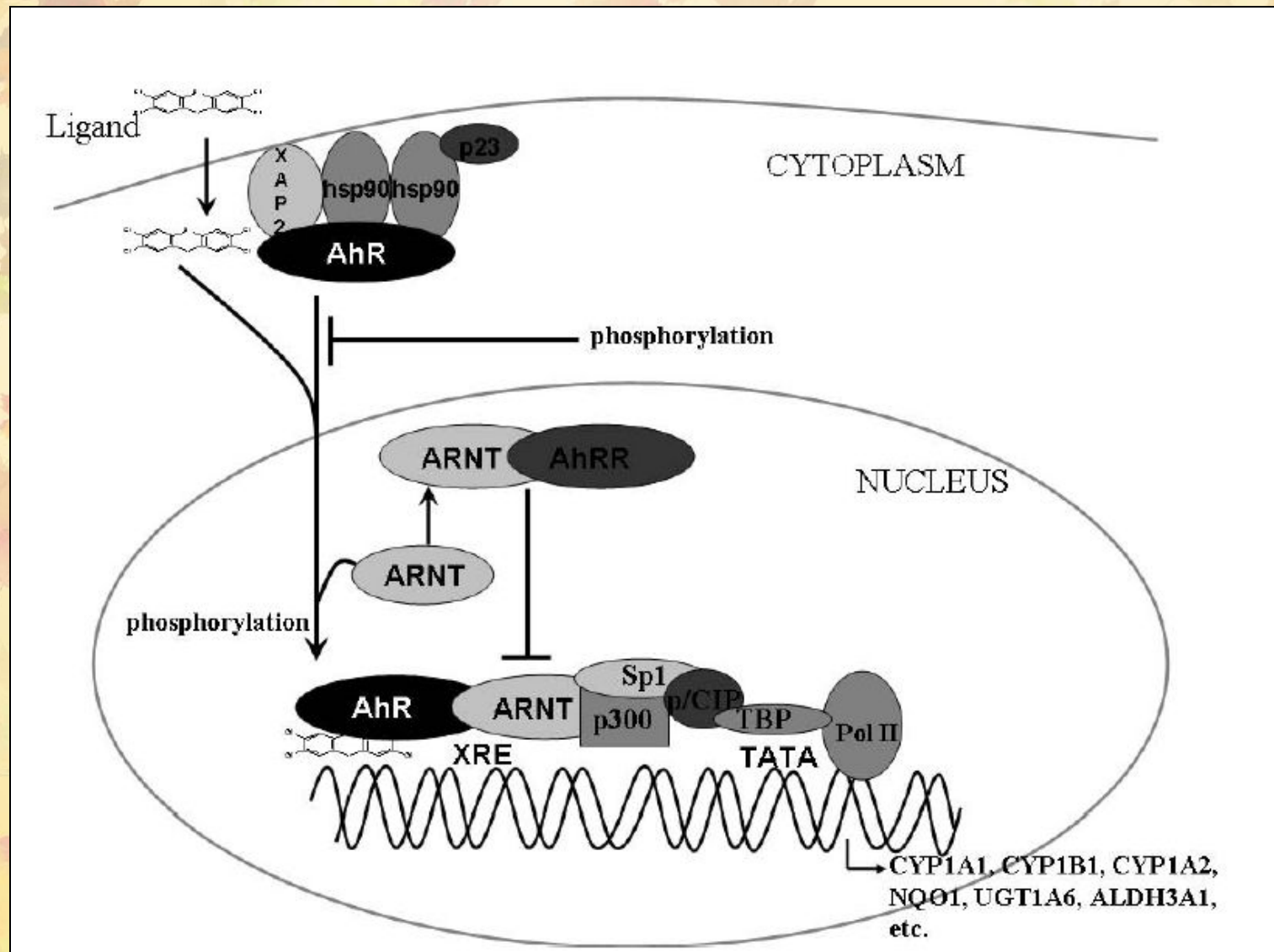
Связывание ТФ

Реорганизация хроматина

Включенное состояние



Гены-мишени для АНР

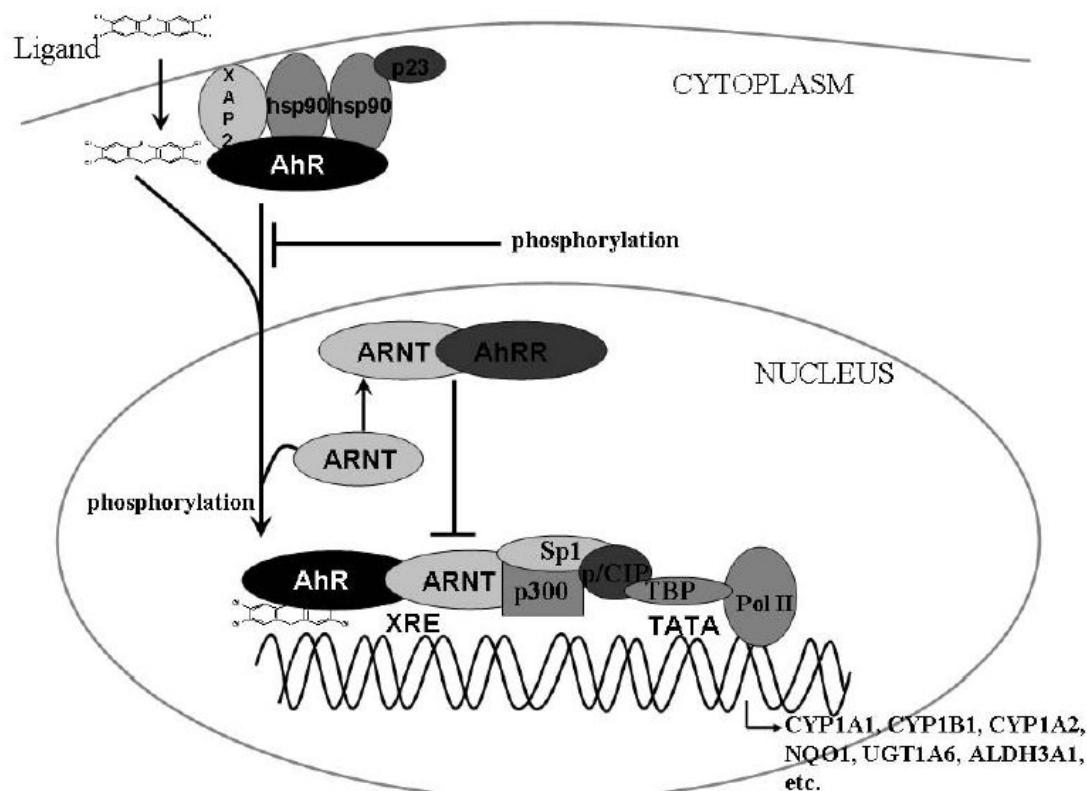


АНR нокаутные мыши

Печень имеет небольшой размер, с портальным фиброзом, ранним накоплением липидов. Имеются васкулярные дефекты с увеличением количества артерий и артериол.

Гены-мишени для АНР

АНР регулирует экспрессию 392 генов
(XRE: 5'-T/GnGCGTG-3')

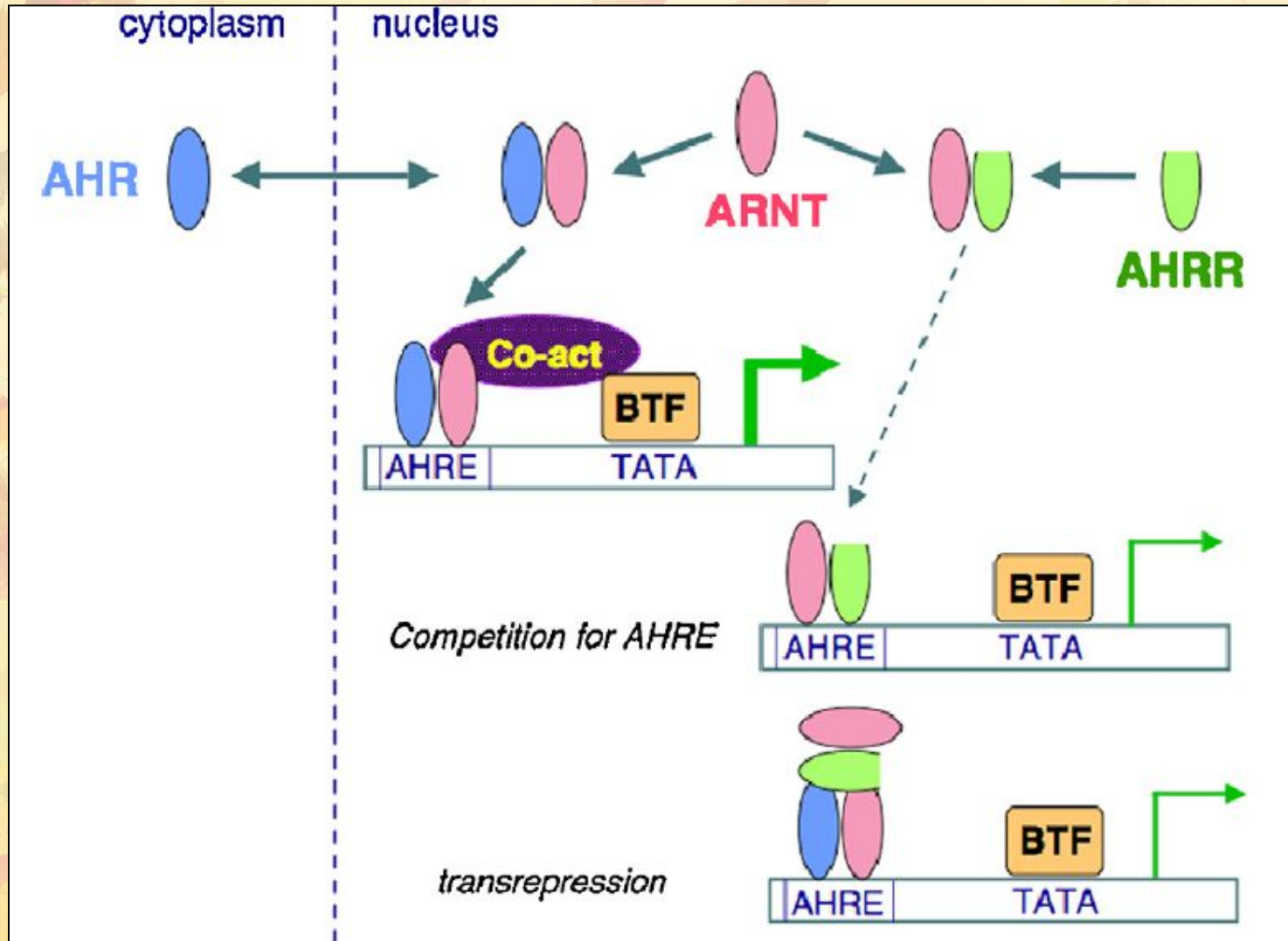


AhR-Regulated Genes

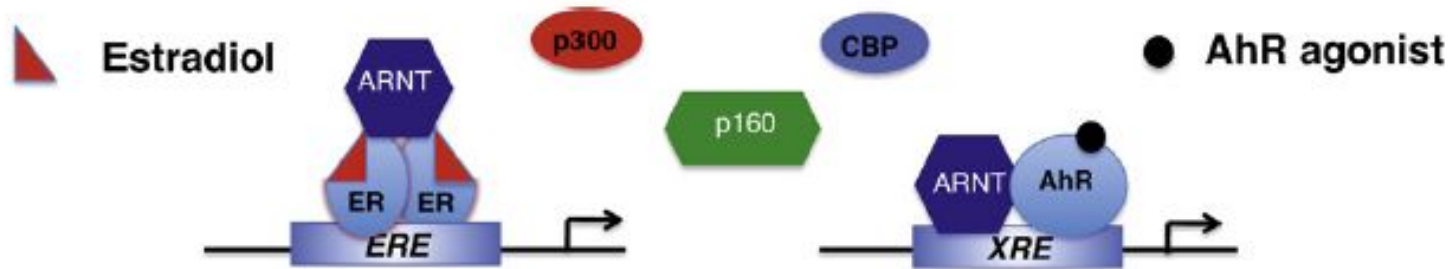
Gene

CYP1A1
 CYP1A2
 CYP1B1
 aldehyde dehydrogenase 3
 UGT1A1
 Ya subunit of GST
 CYP2S1
 NAD(P)H:Quinone-oxireductase
 murine epiregulin
 ecto-ATP
 δ-aminolevulinic acid synthase
 Prostaglandin endoperoxide H synthase 2
 MDR1 and BRCP
 AhRR
 p27kip¹

Регуляция активности AHR



Взаимосвязь с ER



A. Competing for cofactors

AhR-ARNT-ER crosstalk mechanisms



D. Competing for promoter binding

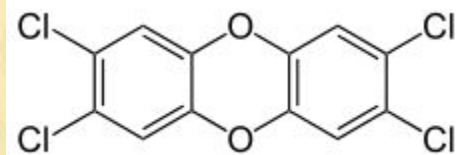


B. Regulation of E2 synthesis and metabolism



C. Increased proteasomal degradation of ER

Токсические эффекты ТХДД



LD₅₀ — 70 мкг/кг для обезьян, перорально

Трагедия в Севесо



В июле 1976 года маленький итальянский городок Севесо стал жертвой ужасной экологической катастрофы, произошедшей на местном химическом заводе. В атмосферу вырвалось смертоносное облако ядовитого газа. Его разрушительные последствия окажут воздействие на жизнь многих поколений горожан.

Многие годы после катастрофы Севесо был городом-призраком. Покинутый людьми, он выглядел словно декорация к какому-то фантастическому фильму. Как за Берлинской стеной, за щитами с надписями об экологическом бедствии укрылись дома, магазины, рестораны, школы... "Зараженный район - не въезжать!" - гласили надписи на пяти языках. Безвольно повисли телефонные провода: ни туда, ни оттуда больше никто не звонил.

Некогда оживленный и красивый городок превратился в мертвую зону. Севесо стали называть итальянской Хиросимой.

Случилось это 10 июня 1976 года. Взрыв на принадлежащем Швейцарии химическом заводе выбросил в атмосферу облако диоксина - одного из самых страшных ядов, известных человеку. Облако повисло над промышленным пригородом, а затем яд стал оседать на дома и сады. У тысяч людей начались приступы тошноты, ослабло зрение, развивалась болезнь глаз, при которой очертания предметов казались расплывчатыми и зыбкими.

Как и при Чернобыльской катастрофе, которая произошла позже, человеческая ошибка обернулась для ничего не подозревающих жителей Севесо бедствием планетарного масштаба.

Диоксин - сопутствующий продукт при производстве трихлорфенола, который используется для изготовления дезодорантов и мыла. Если развести в воде всего лишь четыре унции (около 90 миллиграммов) этого вещества, то этого будет достаточно, чтобы умертвить 8 миллионов человек. В тот черный летний день на свободу вырвался демон, способный убить 100 миллионов. Нужны многие годы, чтобы оценить все последствия отравления почвы, определить, сколько бед оно еще принесет будущим поколениям людей.

Токсические эффекты ТХДД

Ожидаемое время полувыведения ТХДД – около 5 лет (для индивидуумов, получивших высокую дозу 10 000 pg/g веса липидов в сыворотке крови) и около 10 лет – для меньшей дозы 50 pg/g.

2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) poisoning in Victor Yushchenko: identification and measurement of TCDD metabolites



O Sorg, M Zennegg, P Schmid, R Fedosyuk, R Valikhnovskyi, O Gaide, V Kniazevych, J-H Saurat

Summary

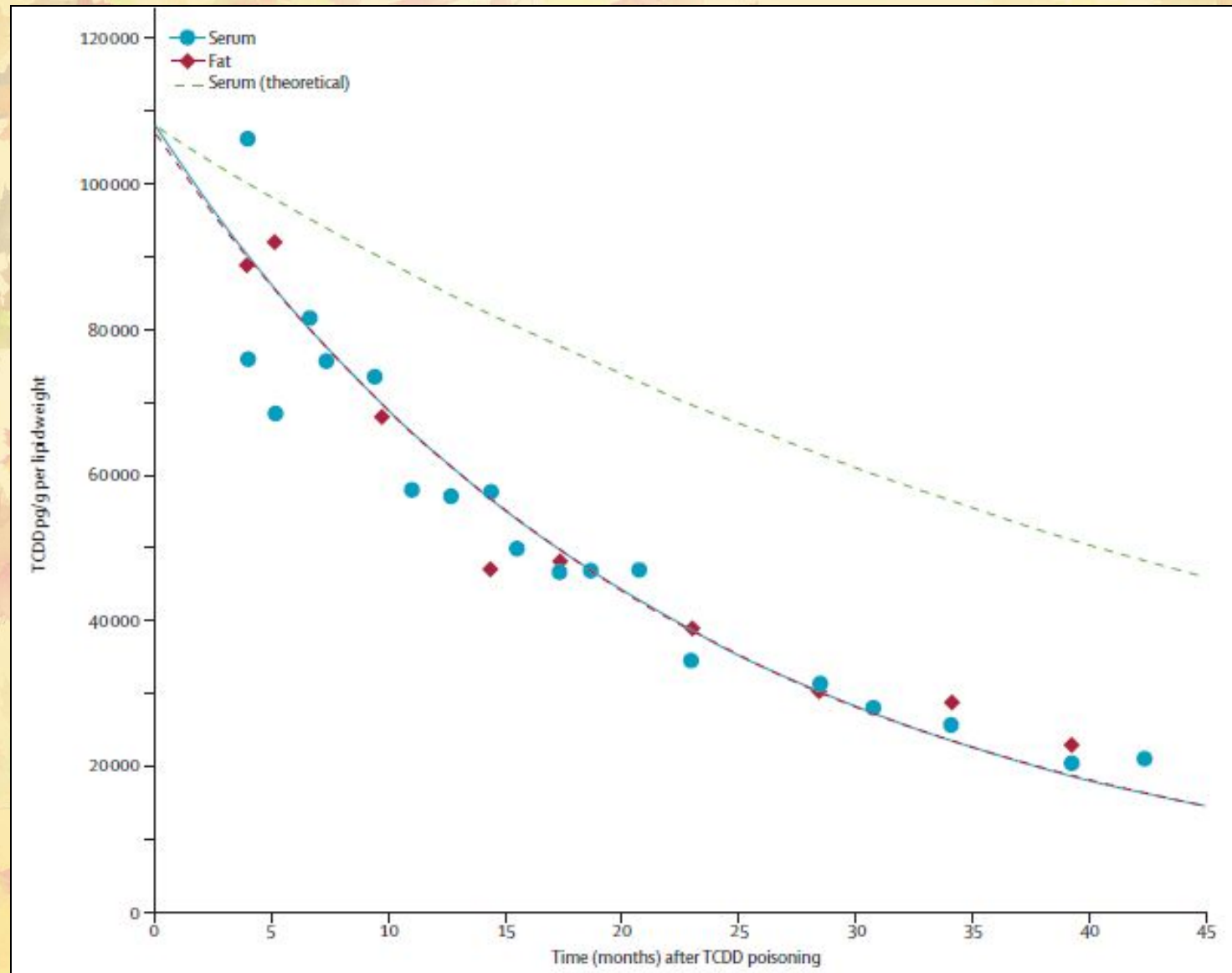
Background 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) has a long half-life of 5–10 years in human beings as a result of its high lipophilicity, and little or no metabolism. We monitored TCDD, its form, distribution, and elimination in Victor Yushchenko after he presented with severe poisoning.

Lancet 2009; 374: 1179–85

Published Online
August 5, 2009

В январе 2005 был идентифицирован TCDD (108 000 pg/g) в сыворотке крови, что в 50 000 раз больше среднего уровня в популяции.

Элиминация диоксина

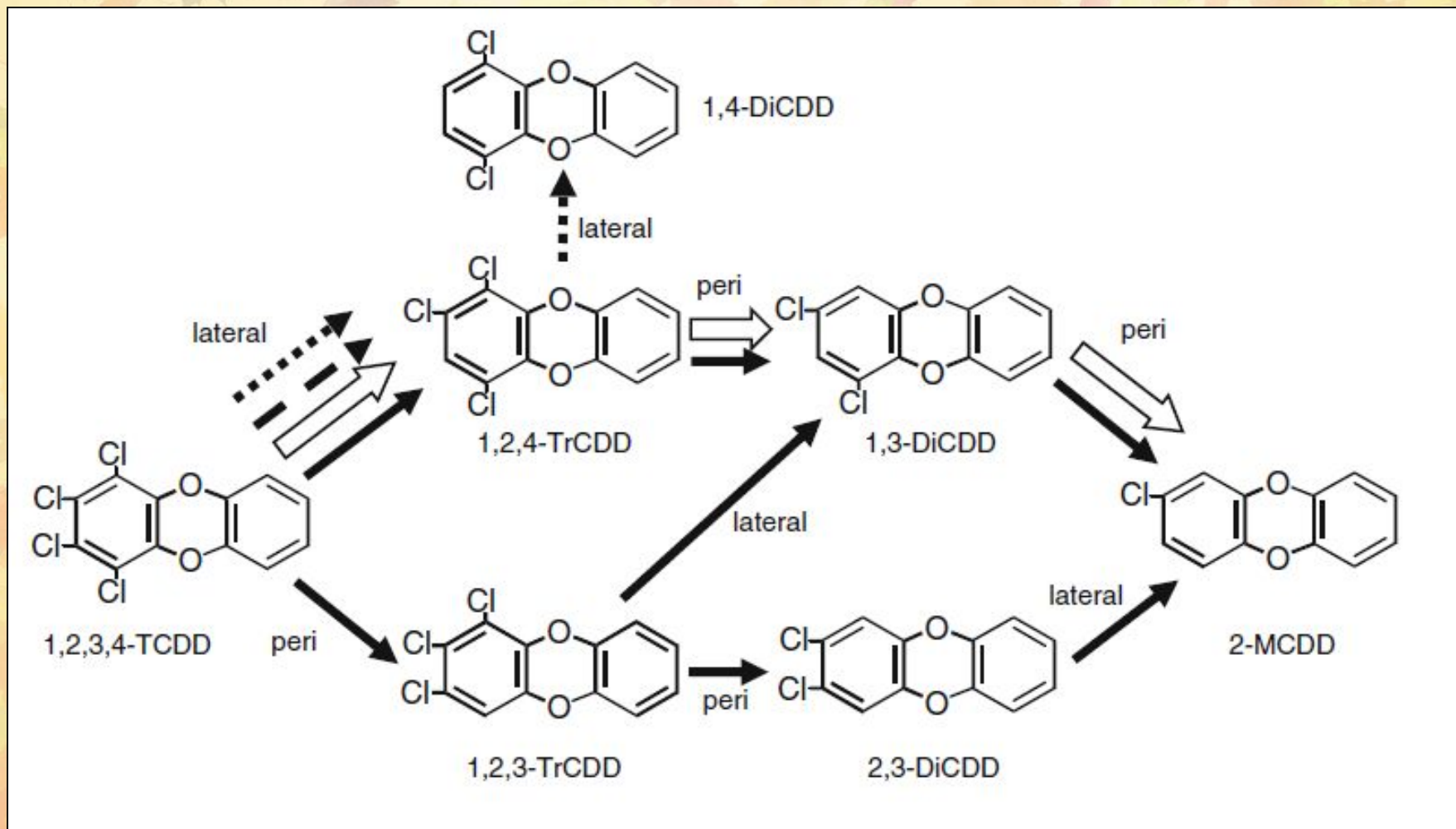


Динамика воздействия

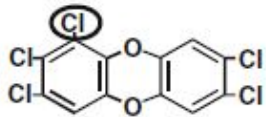
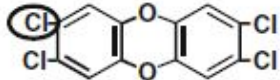
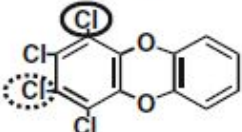
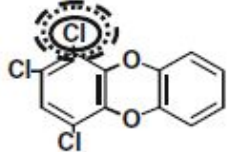
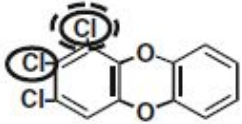
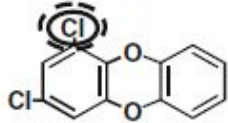
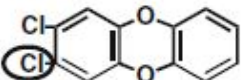


Figure 2: Photographs of Victor Yushchenko before poisoning (A), and 3 months (B) and 3-5 years (C) after poisoning with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin

Восстановительное дехлорирование 1,2,3,4-TCDD



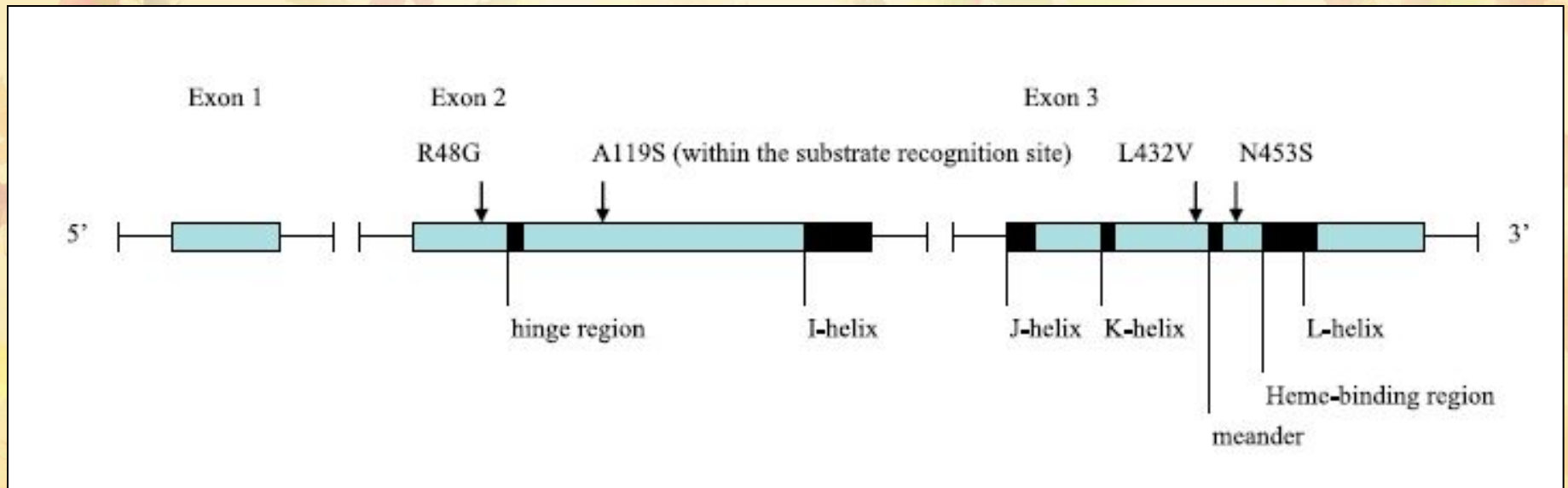
Восстановительное дехлорирование диоксинов

Dioxin congener	Regiospecificity of dechlorination of <i>Dehalococcoides</i> strains			
	○ CBDB1 ^a	◻ DCMB5 ^b	⊙ 195 ^c	
1,2,3,7,8-PeCDD		<i>peri</i>	n.r.	n.r.
2,3,7,8-TCDD		lateral	n.r.	no dc
1,2,3,4-TCDD		<i>peri</i>	n.r.	lateral
1,2,4-TrCDD		<i>peri</i>	<i>peri</i>	<i>peri</i>
1,2,3-TrCDD		<i>peri</i> > lateral	<i>peri</i>	n.r.
1,3-DiCDD		<i>peri</i>	<i>peri</i>	n.r.
2,3-DiCDD		lateral	no dc	no dc

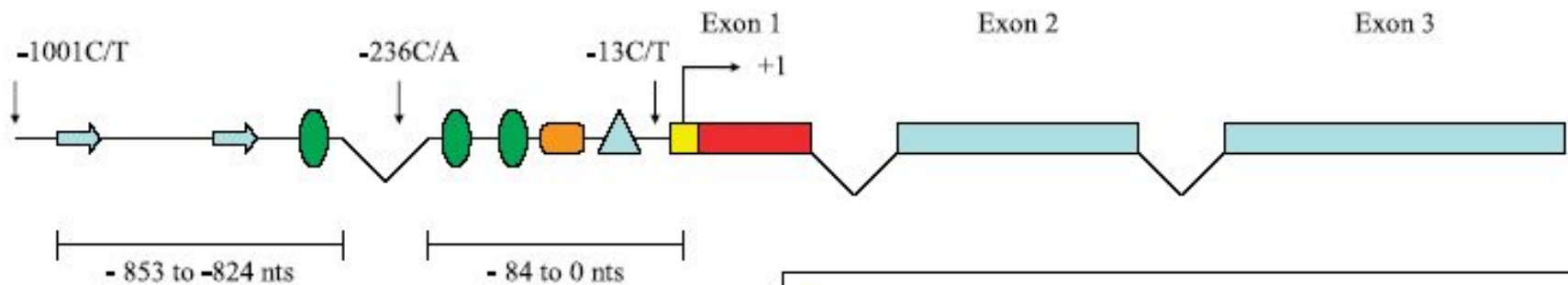
Токсические эффекты TCDD (ТХДД)








АНR/null мыши нечувствительны к ТХДД в дозе 2000 microg/kg (на порядок большей, чем обычная токсическая доза)

Организация гена *CYP1B1*

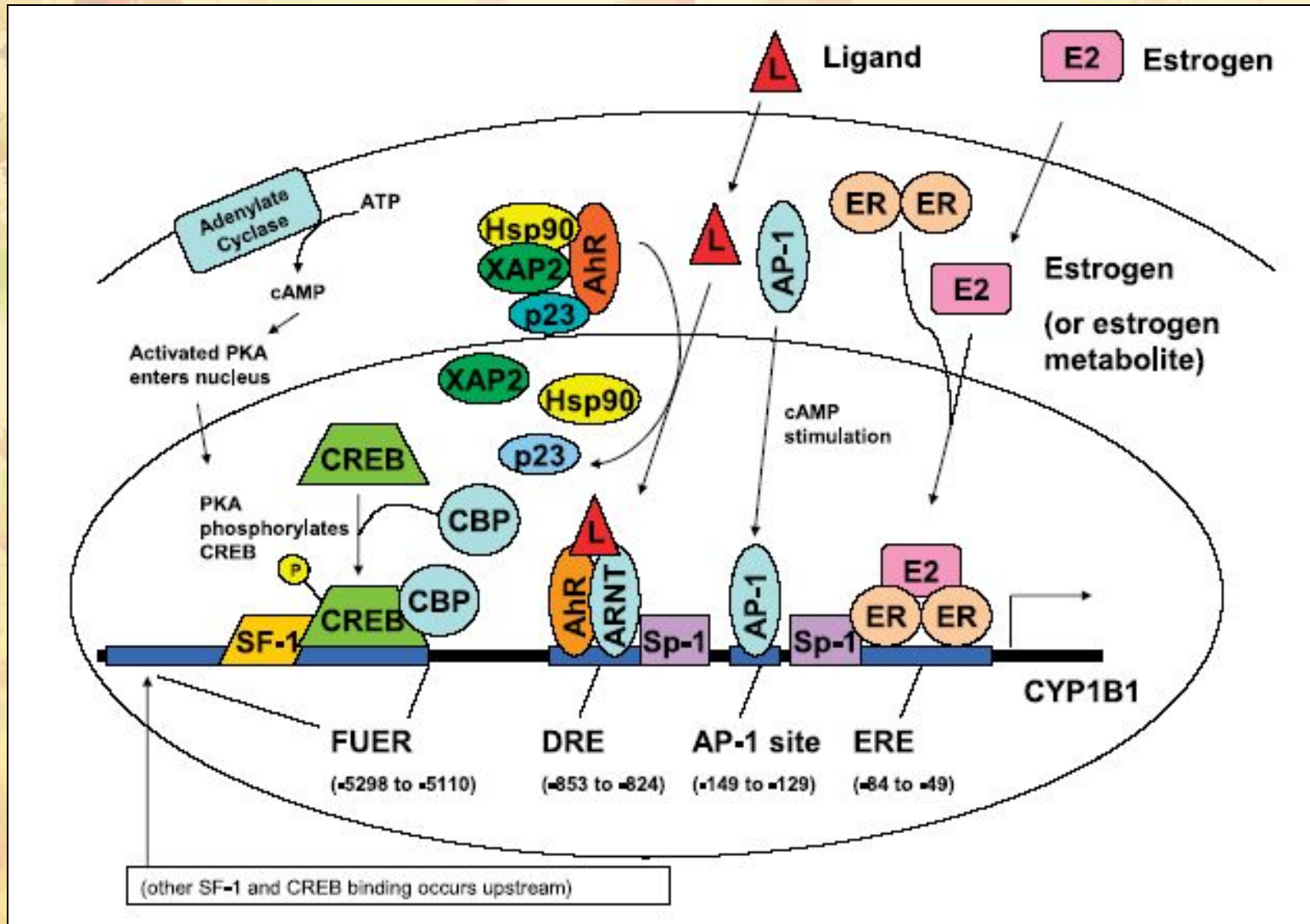


Организация промотора *CYP1B1*

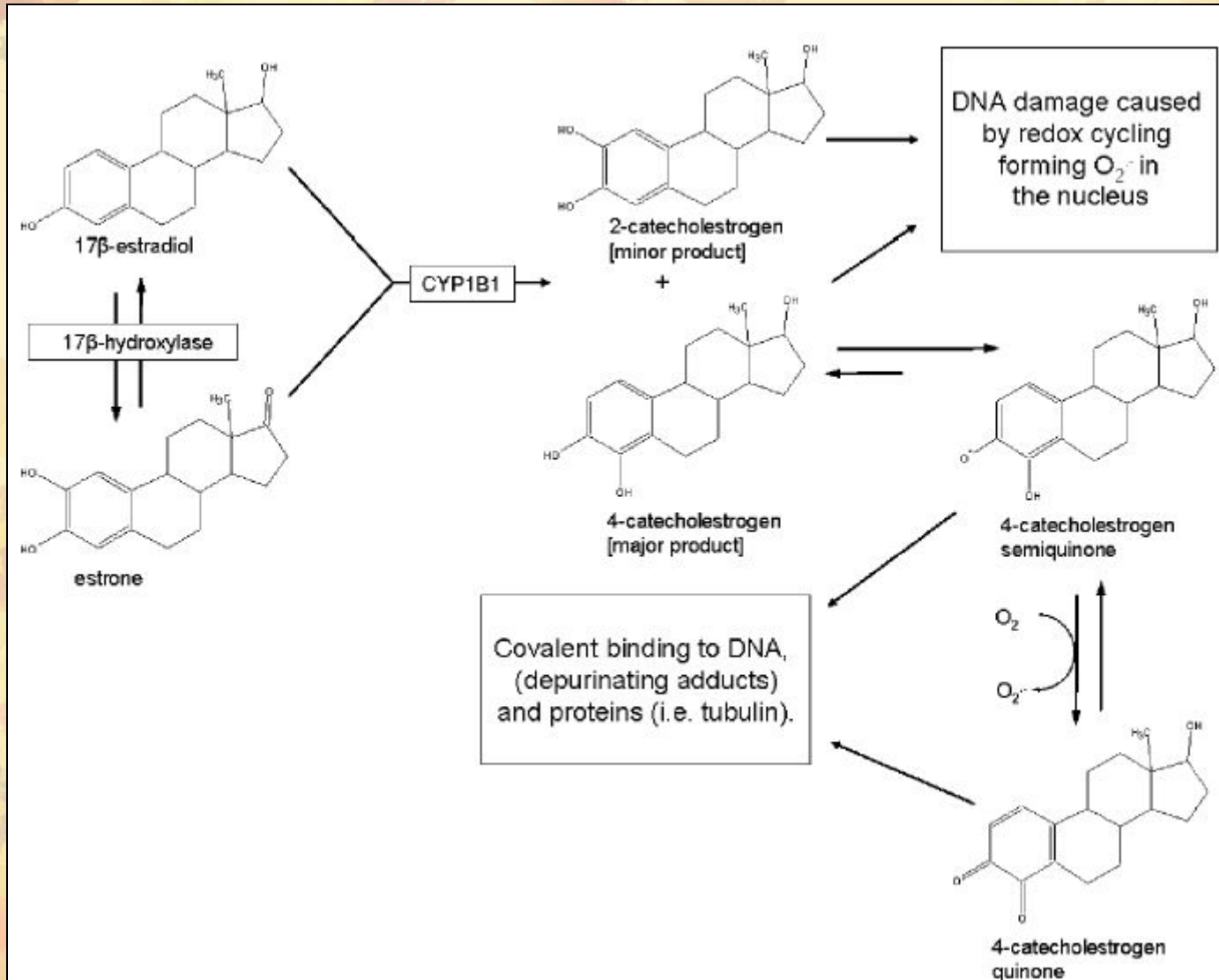


-  Inr sequence from -3 to +5 (TTGACTCT)
-  TATA-like box at -35 (TTAAAA)
-  ERE at -63 and -49 (AGGTCG . . . TGCCCT)
-  Sp-1 binding sites at -68, -84 and -824 (GGGCGG)
-  DREs 2 and 3 at -834 and -853 (CACGC)
-  Untranslated exon
-  Translated exon

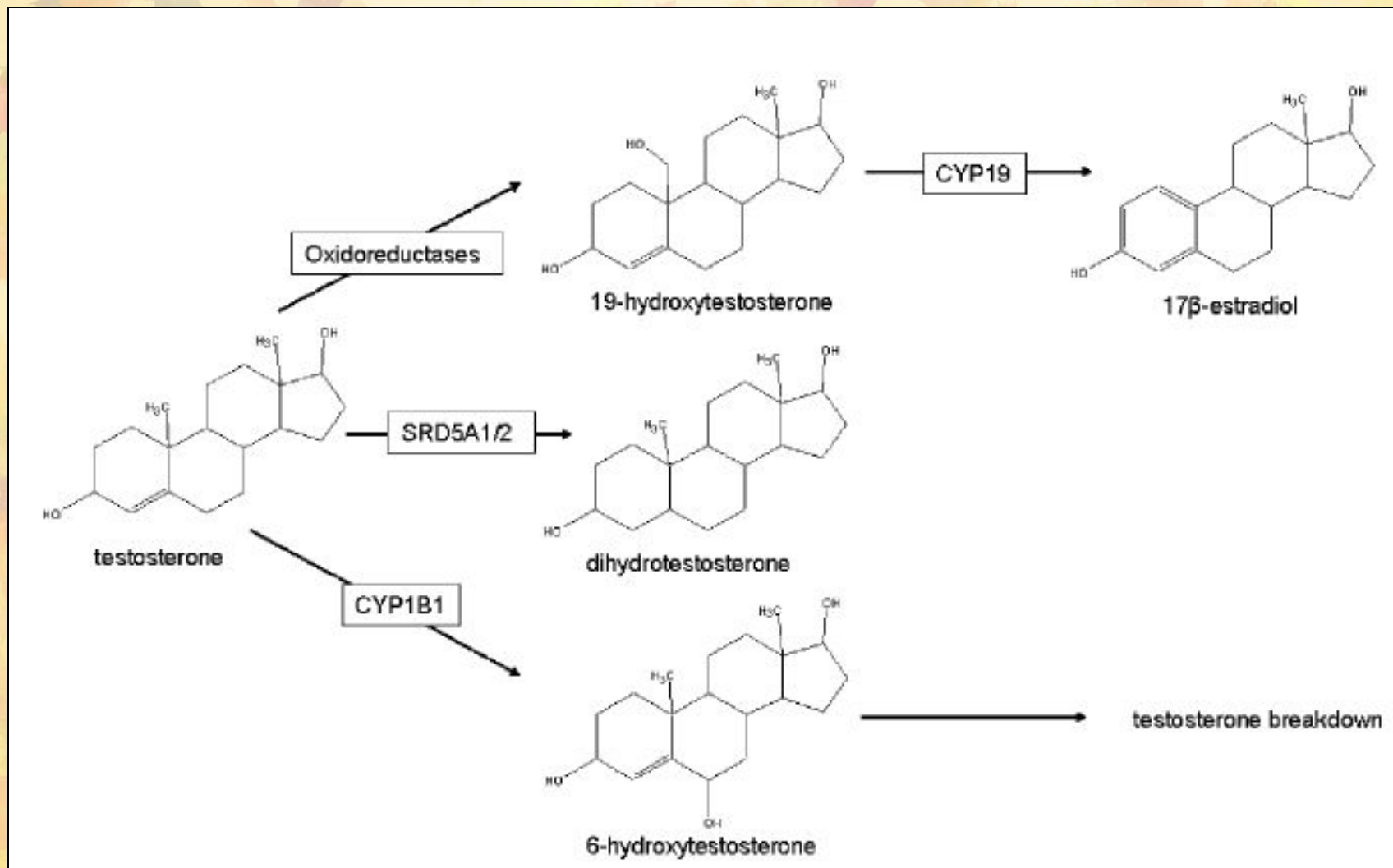
Индукция CYP1B1



CYP1B1 в метаболизме E2



CYP1B1 в метаболизме тестостерона





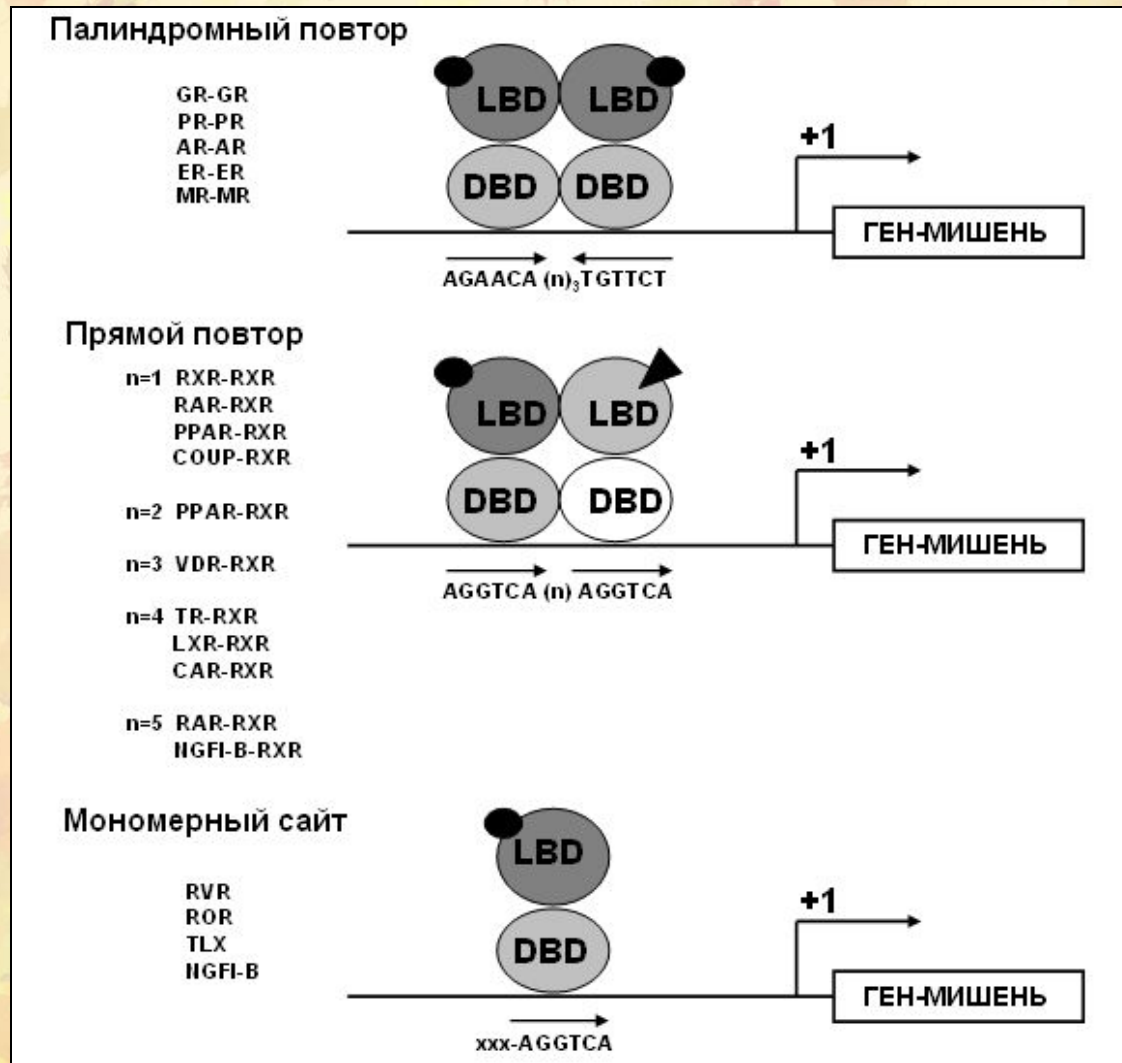
Ядерные рецепторы (NRs) в индукции CYPs

Класс	Название	Лиганд
NR1	Рецептор тиреоидного гормона (TR α,β)	Тиреоидный гормон)
	Рецептор ретиноевой кислоты (RAR α,β,γ)	Ретиноевая кислота
	Рецептор пероксисомальной пролиферации (PPAR α,β,γ)	Orphan
	Reverse erbA (Rev- α,β)	Orphan
	RAR-related orphan receptor	Orphan
	Печеночный X рецептор (LXR α,β)	Оксистеролы
	Рецептор витамина D (VDR)	Витамин D3
	Фарнезоловый X рецептор (FXR α,β)	Желчные кислоты
	Прегнановый X рецептор (PXR)	Ксенобиотики
	Конститутивный андростановый рецептор (CAR)	Ксенобиотики

NR2	Человеческий ядерный фактор (HNFα,γ)	orphan
	Ретиноевый X рецептор (RXRα,β,γ)	ретиноевая кислота
	Тестикулярный рецептор (TR2,TR4)	Orphan
	Tailless (TLL)	Orphan
	Фотоспецифичный рецептор (PNR)	Orphan
	Рецептор птичьего овальбумина (COUP-TF1, TF2)	Orphan
	ErbA2-related gene-2 (EAR2)	Orphan
NR3	Эстрогеновый рецептор (ERα,β)	Эстрадиол
	Estrogen receptor-related receptor (ERRRα,β)	Orphan
	Глюкокортикоидный рецептор (GR)	кортизол
	Минералокортикоидный рецептор (MR)	Альдостерон
	Прогестероновый рецептор (GR)	Прогестерон
	Андрогеновый рецептор (GR)	Тестостерон

NR4	Фактор роста нервов (NGFIB)	Orphan
	Nur-related factor 1 (NURR1)	Orphan
	Neuron-derived orphan receptor 1 (NOR1)	Orphan
NR5	Стероидогенный фактор 1 (SF1)	Orphan
	Liver receptor homologous protein 1	Orphan
NR6	Germ cell nuclear factor (GCNF)	Orphan
NR0	DSS-AHC critical region on the chromosome, gene 1 (DAX1)	Orphan
	Orphan short heterodimeric partner (SHP)	Orphan

Взаимодействие ядерных рецепторов с чувствительными элементами генов



Участие белков-шейперонов в фолдинге ядерного рецептора и его активации

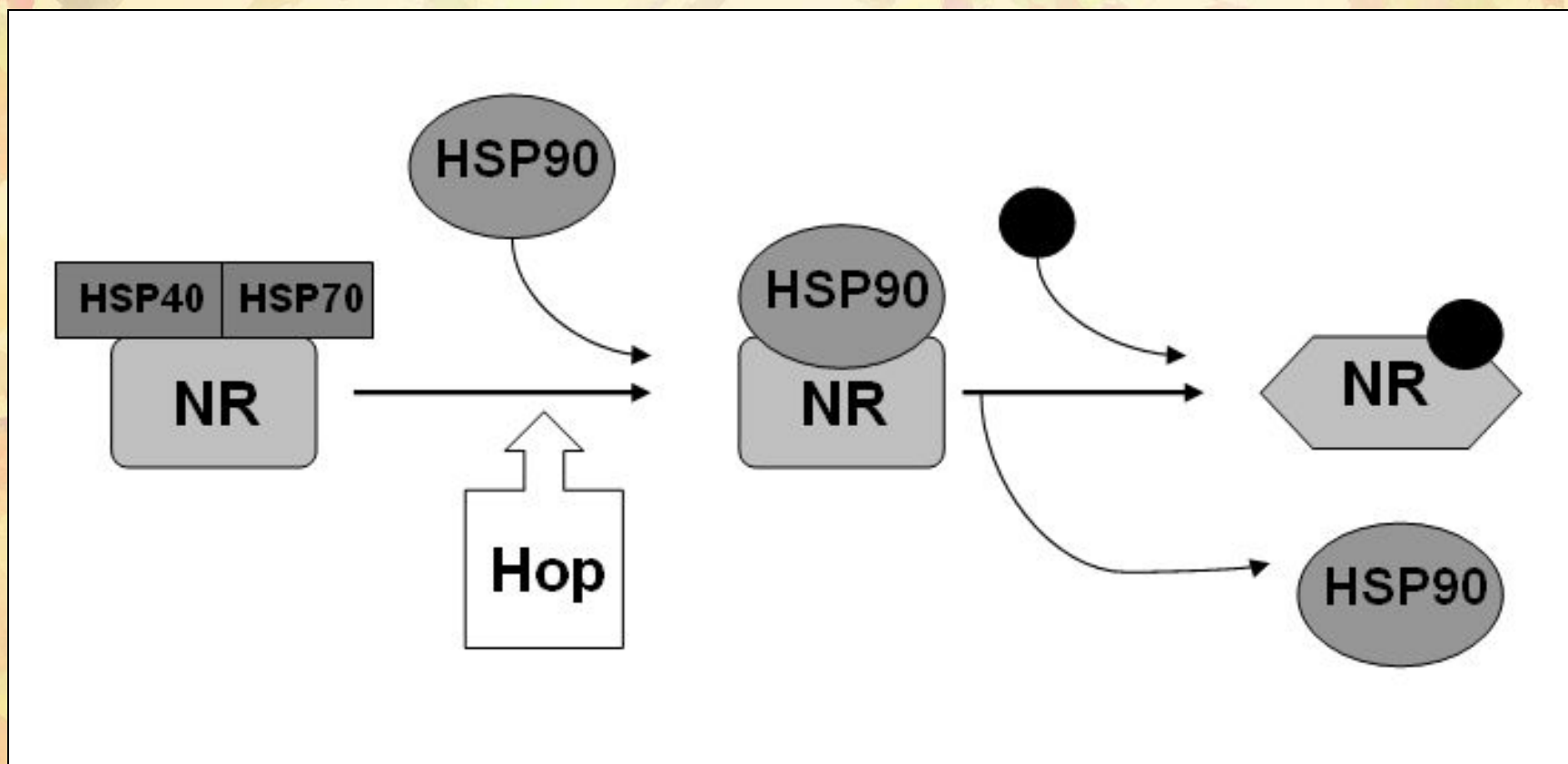


Схема лиганд-зависимого регулирования транскрипции генов ядерными рецепторами с участием комплексов корепрессоров и коактиваторов

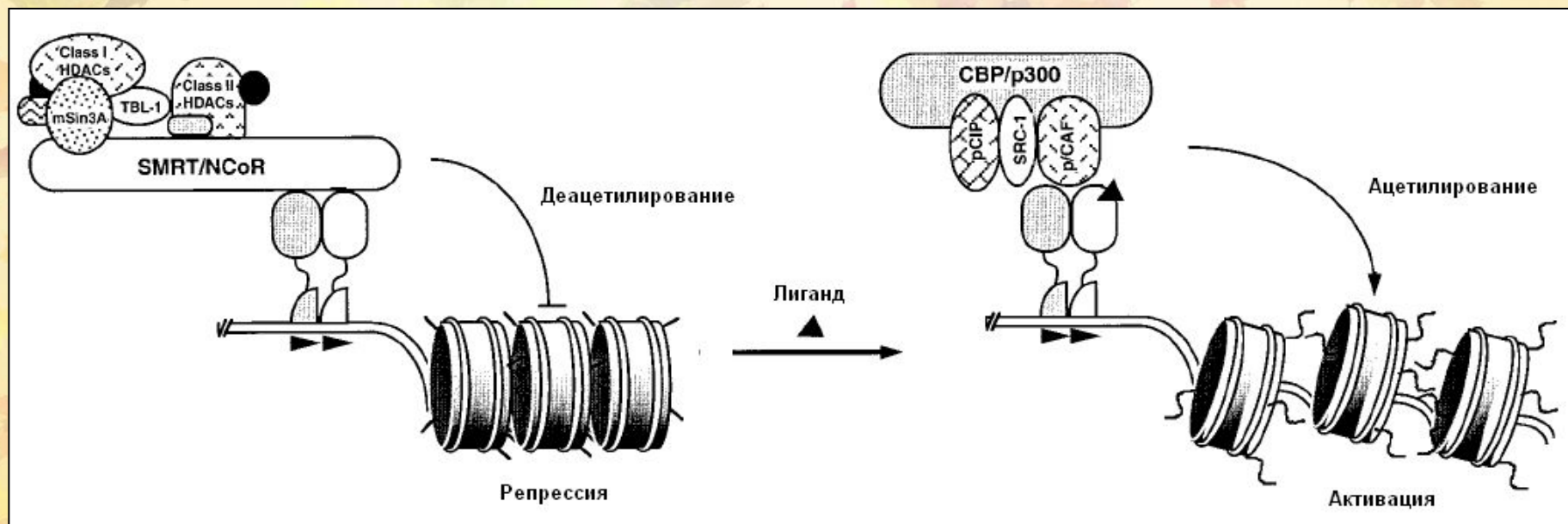
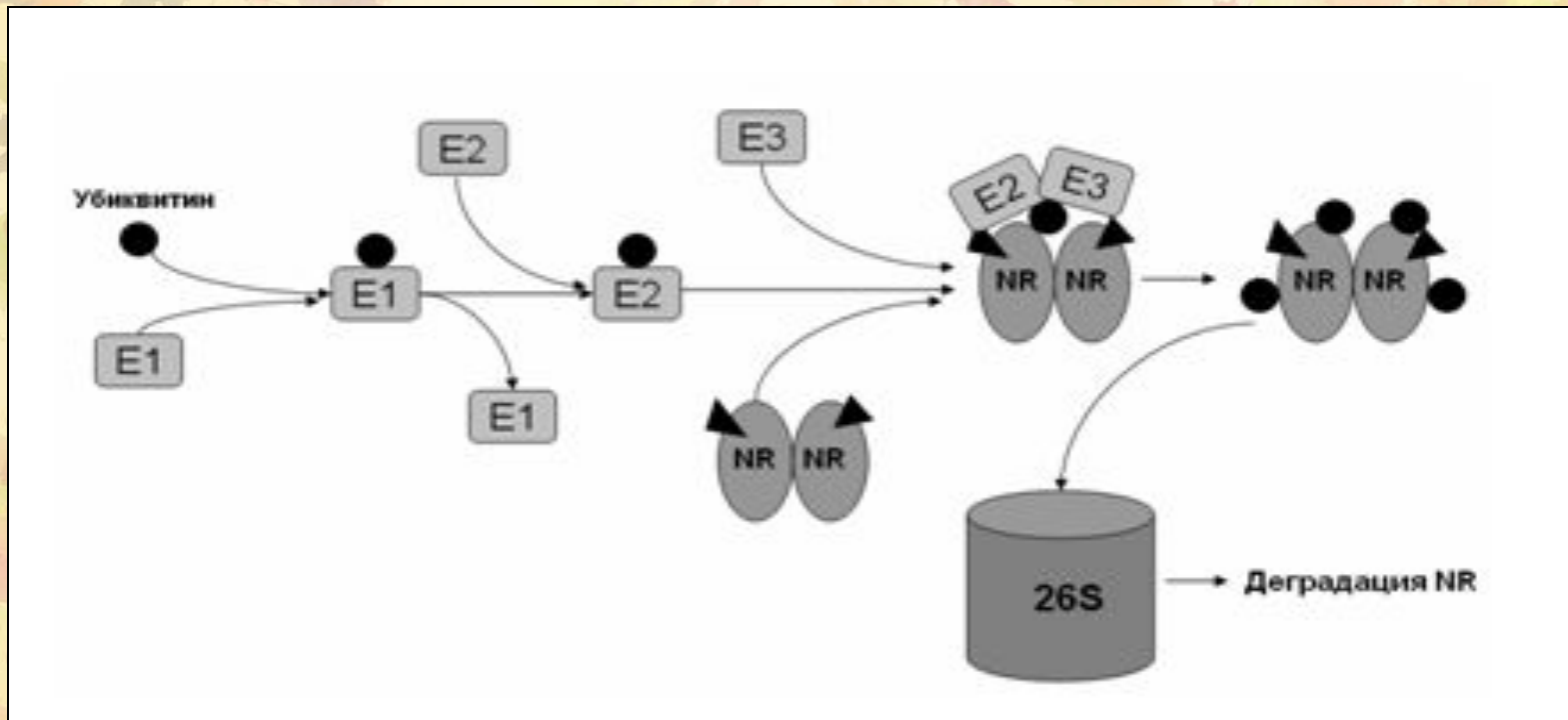


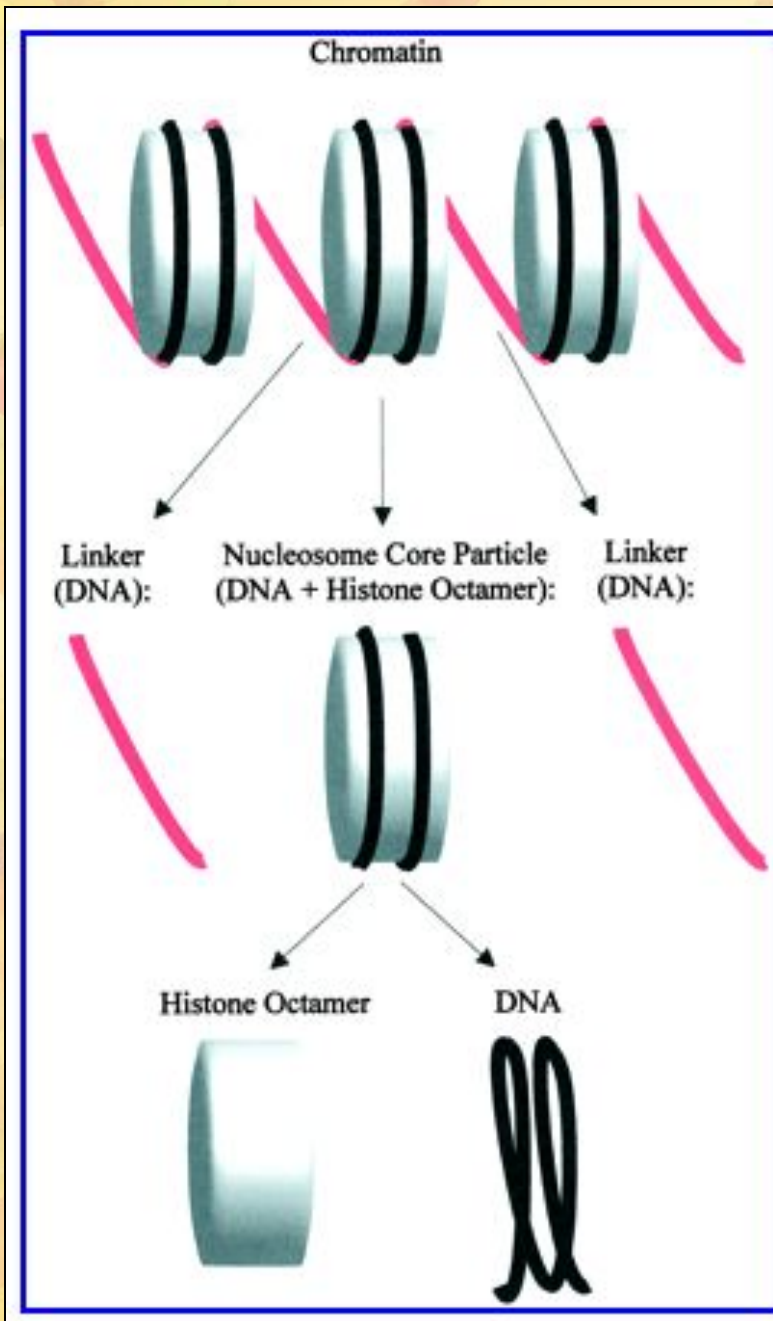
Схема деградации ядерных рецепторов с участием убиквитин-протеасомного пути



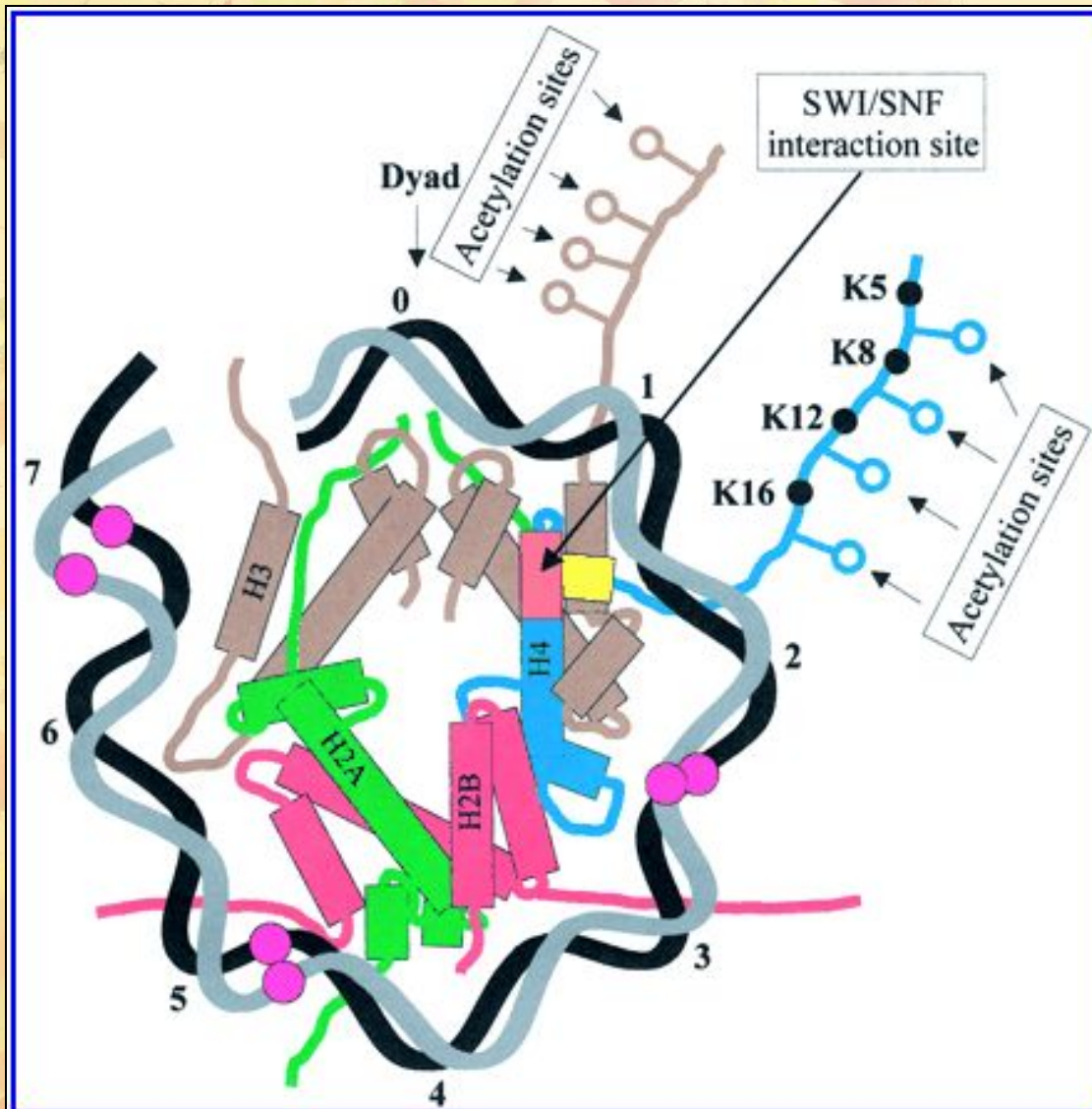
E1 – активирующий фермент

E2 – фермент, осуществляющий конъюгирование

E3 – убиквитиновая лигаза



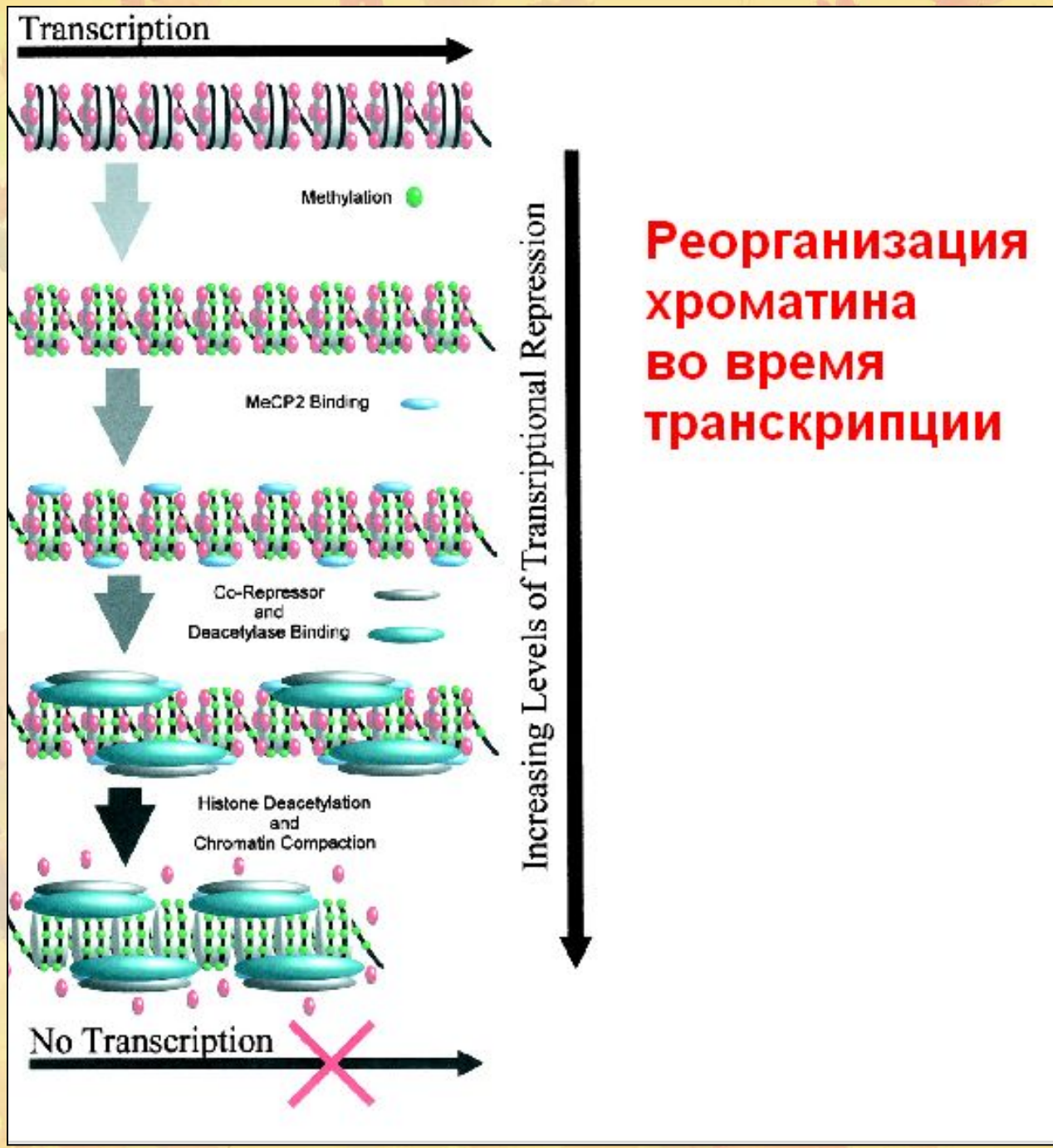
Схематическое изображение структуры хроматина



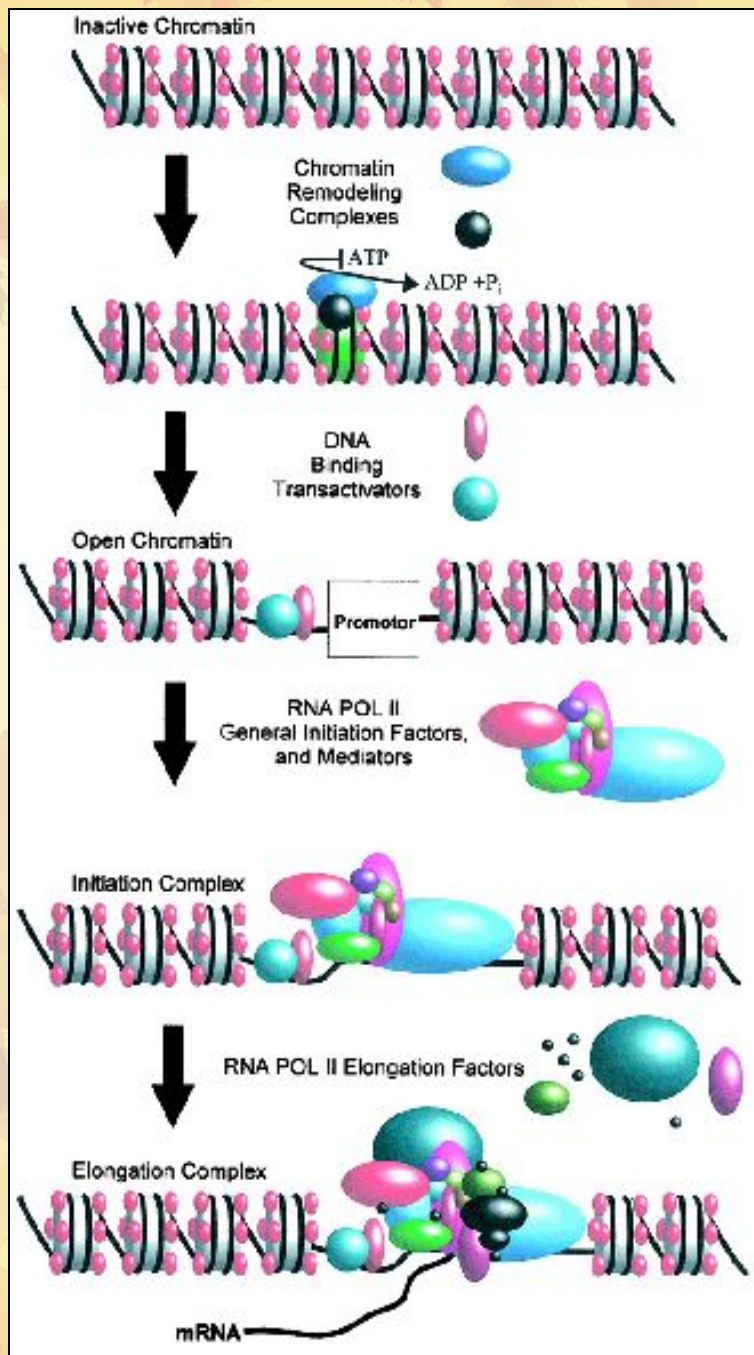
Нуклеосомная коровая частица

H1-4 гистоны; 0-7 - ДНК


СрGs - сиреневые
кружки;



Реорганизация хроматина во время транскрипции

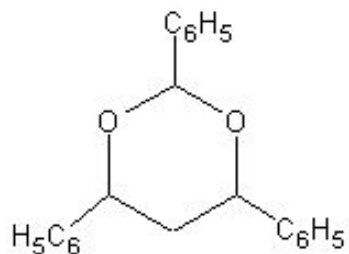


Схематичное изображение транскрипции

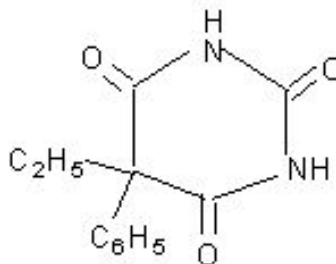


Механизмы индукции СУРs 2-го семейства

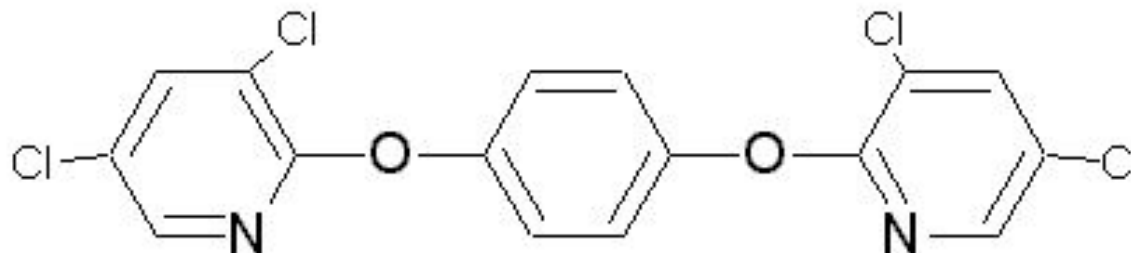
Индукторы СУР семейства 2



2,4,6-трифенилдioxан-1,3 (ТФД)

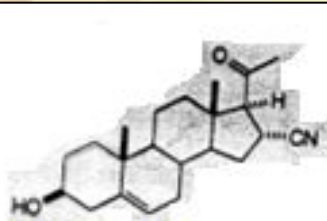


5-Этил- 5-фенилбарбитуровая кислота (ФБ)

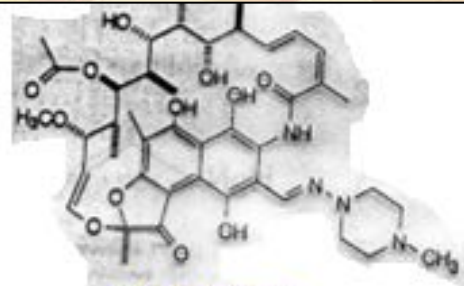


1,4-бис(2-(3,5-дихлоро)пиридилокси)бензол (ТСРОВОР)

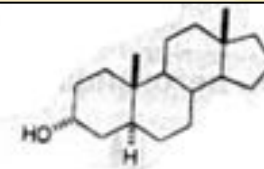
Другие индукторы ФБ-типа



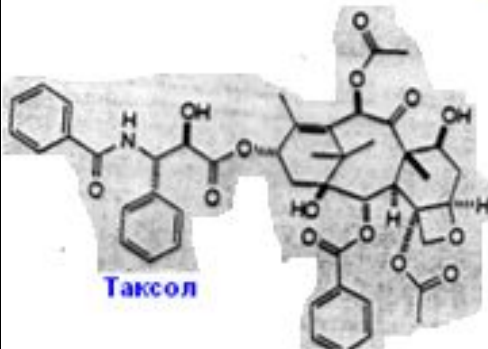
Прегненолон
карбонитрил



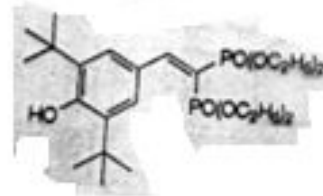
Рифампицин



3α,5α-андростенол



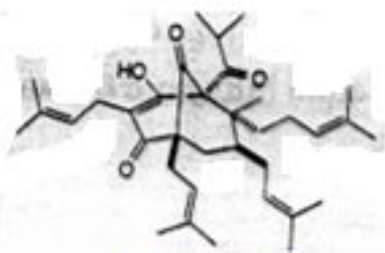
Таксол



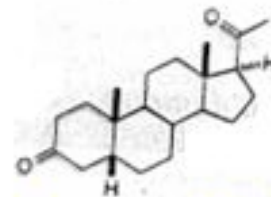
SR12813



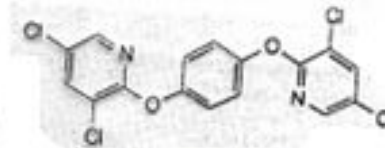
Клотримазол



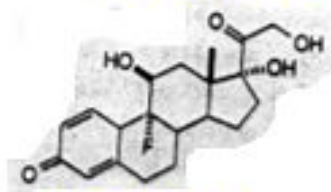
Гиперфорин



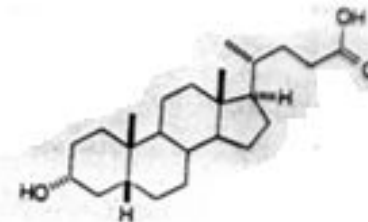
5β-прегнан-3,20-дион



ТСРОВОР



Дексаметазон



Литохолевая к-та

Структура ядерного рецептора (NR)

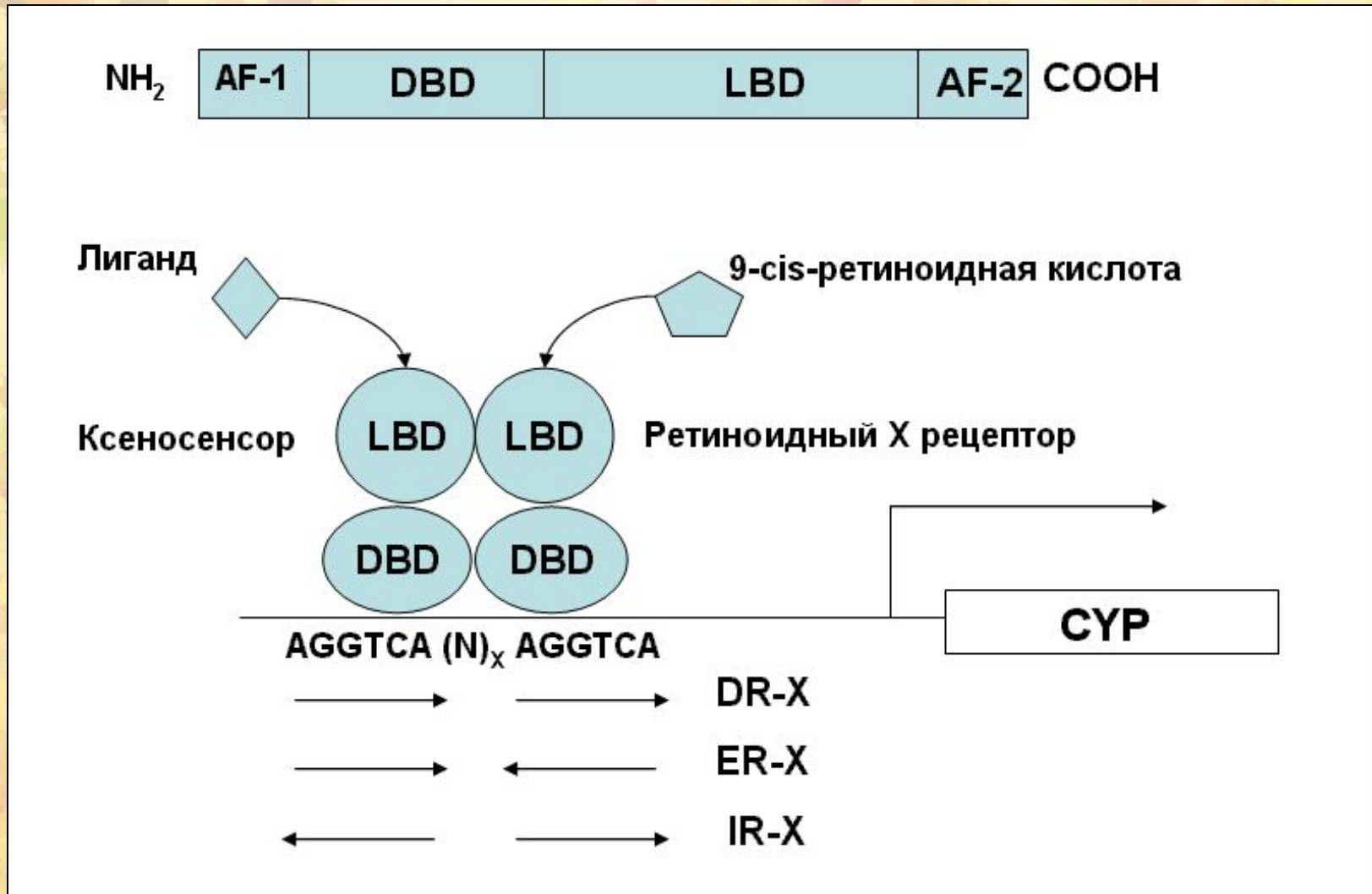
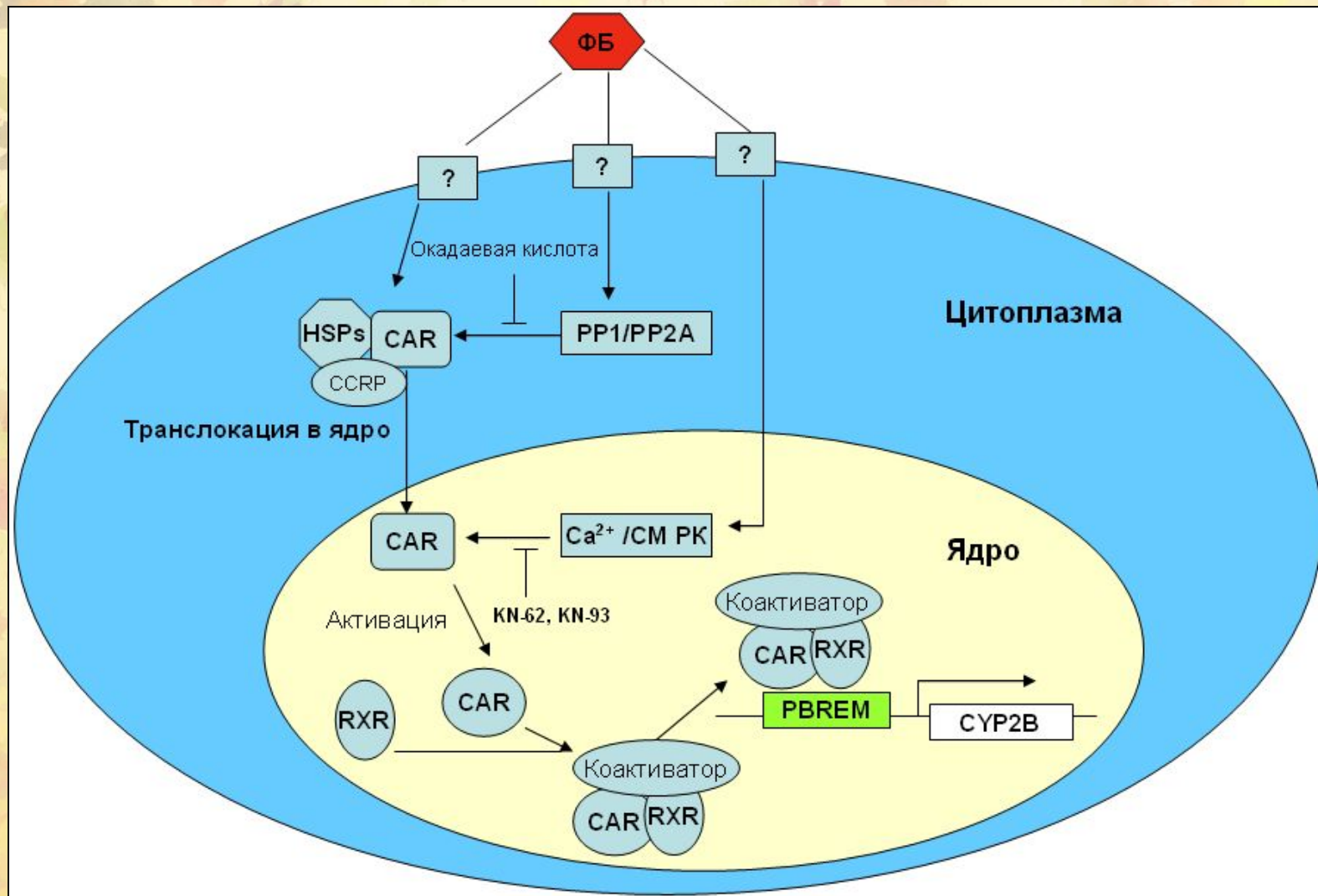
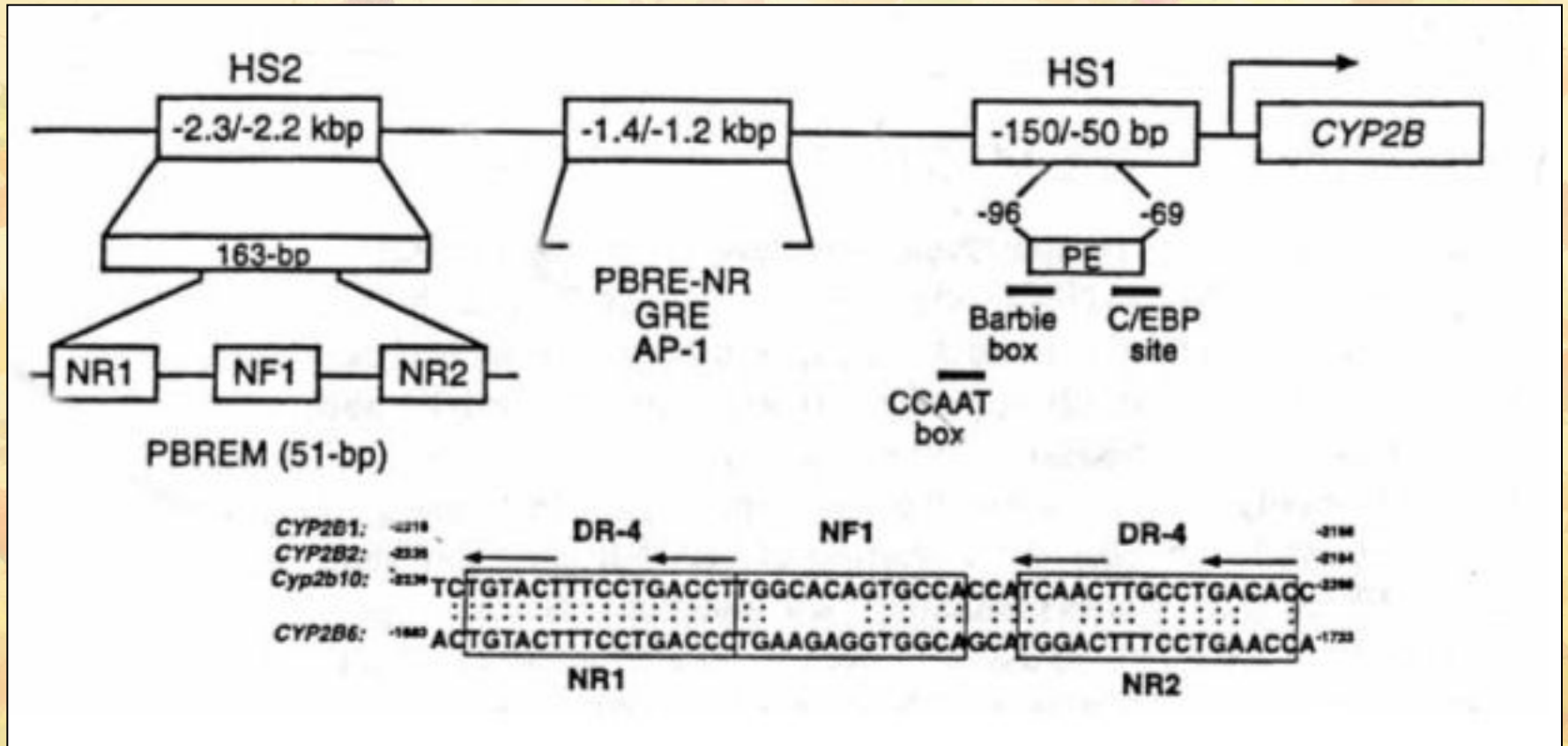


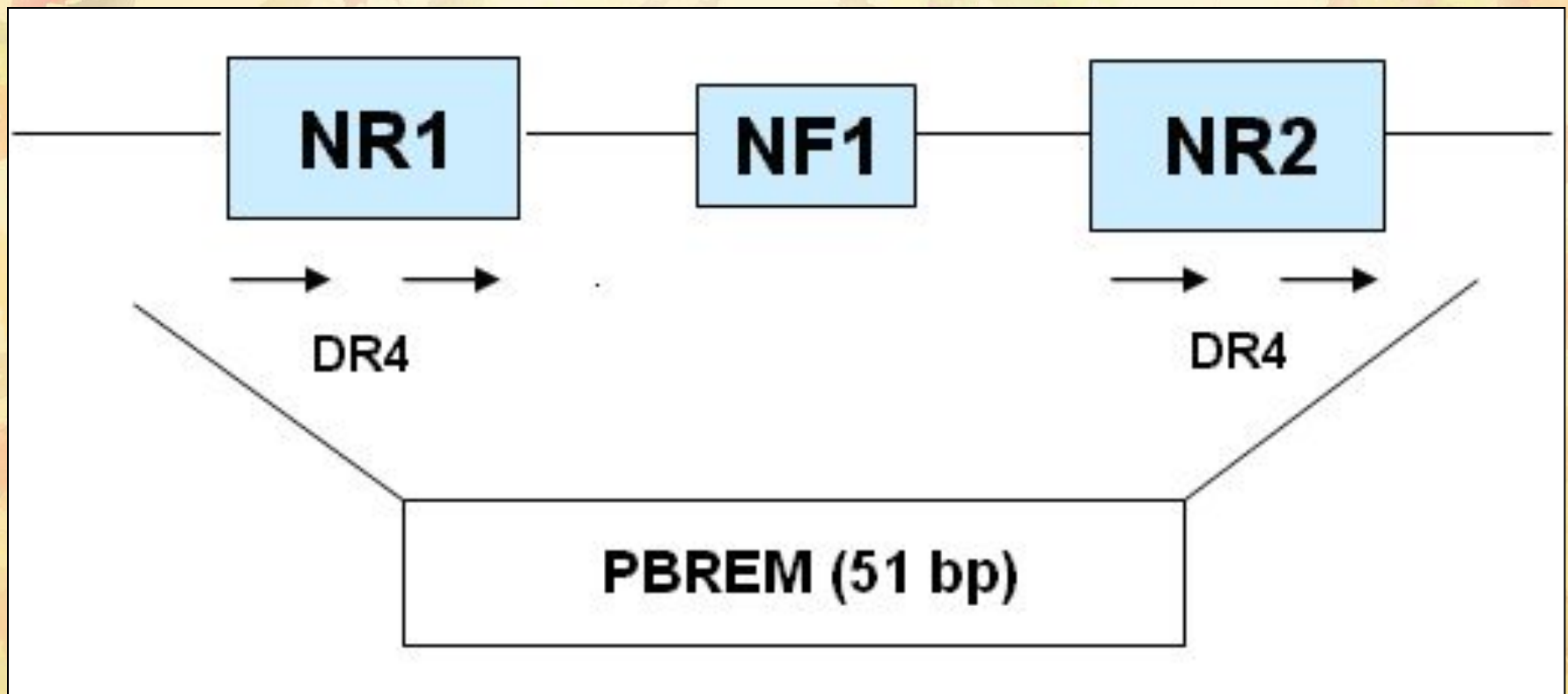
Схема активации генов Р450 фенобарбиталом



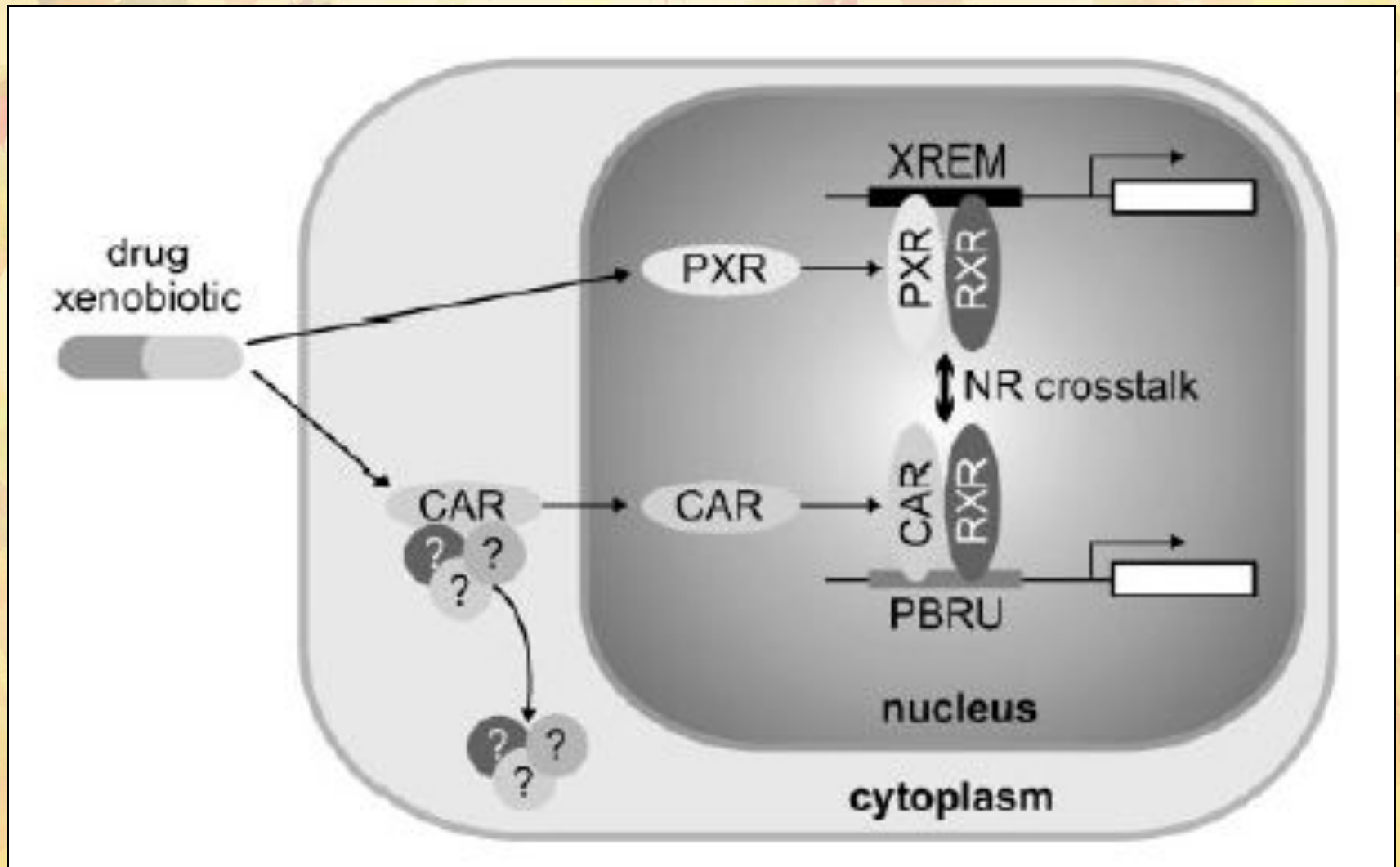
ДНК элементы, найденные в гене *CYP2B*



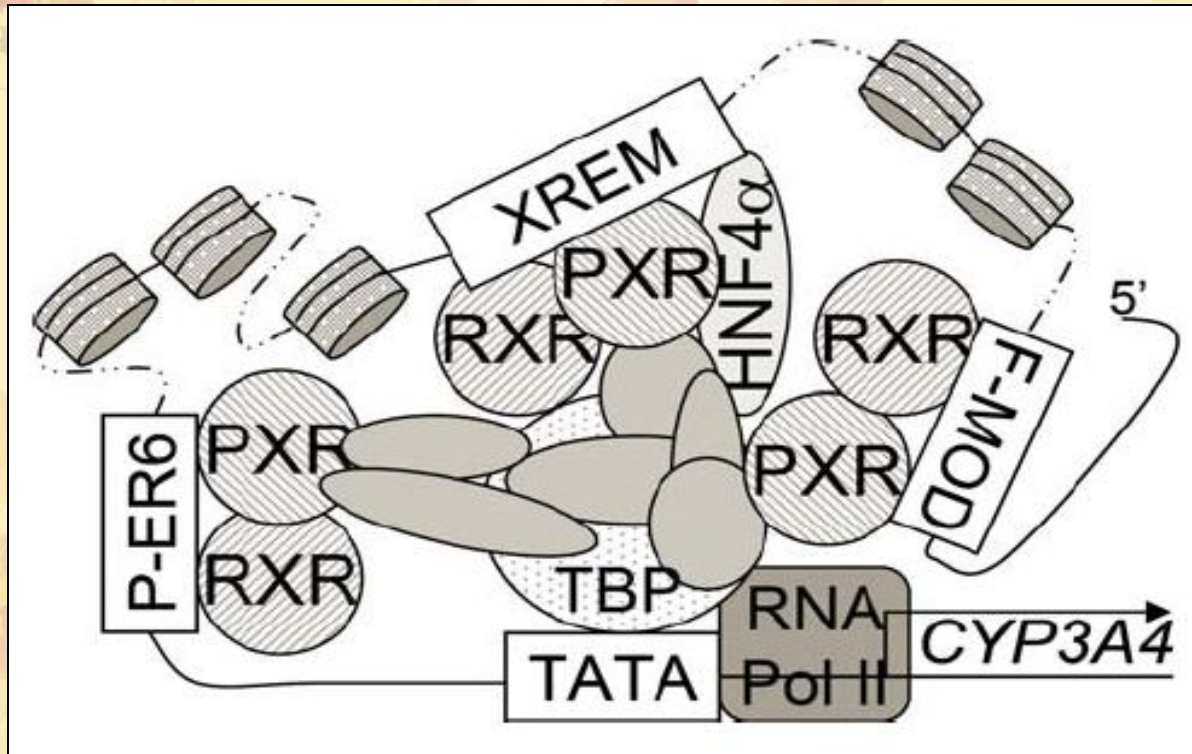
Энхансерная PBREM последовательность гена CYP2B



NRs в индукции CYPs

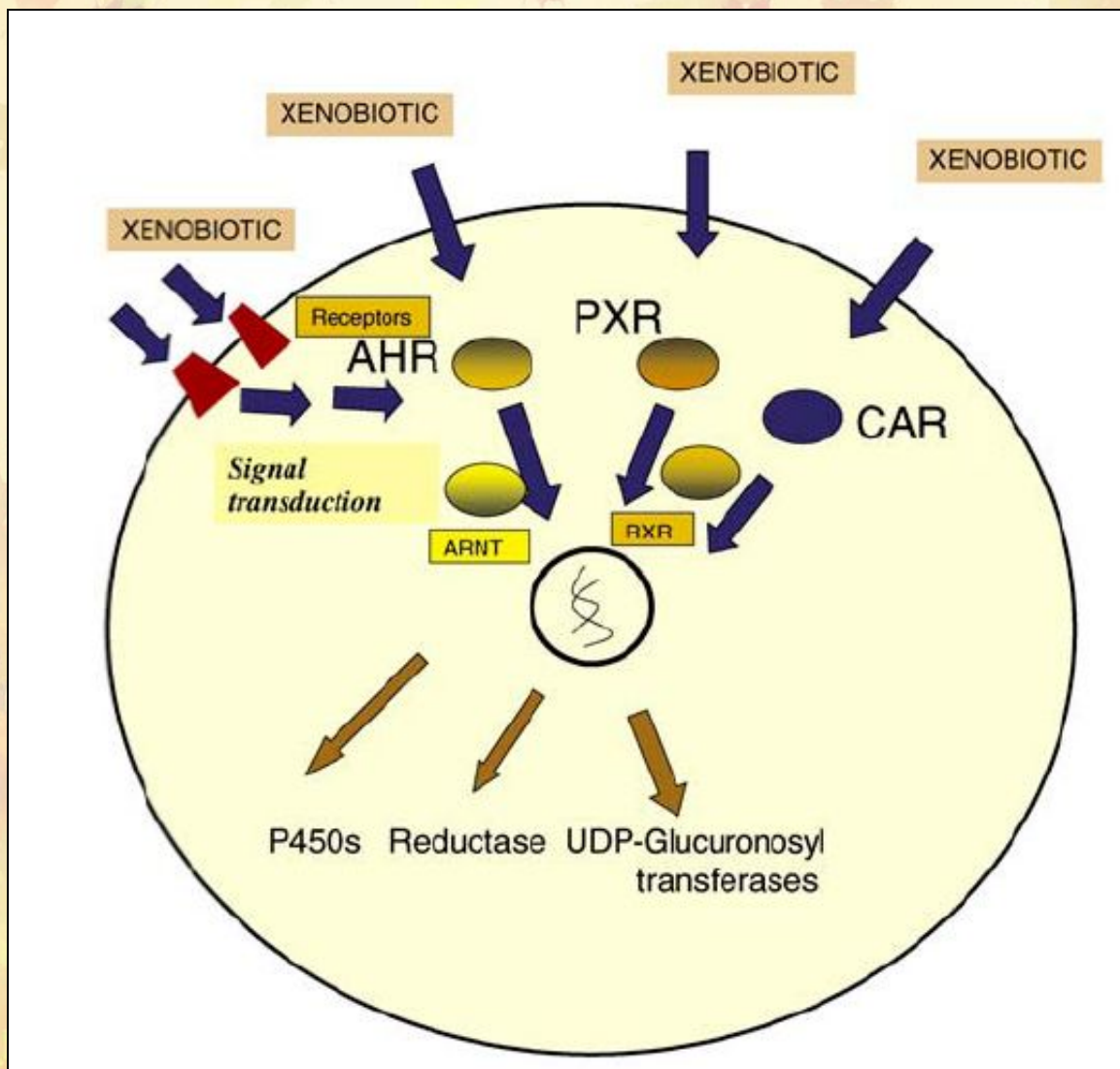


Индукция CYP3A4

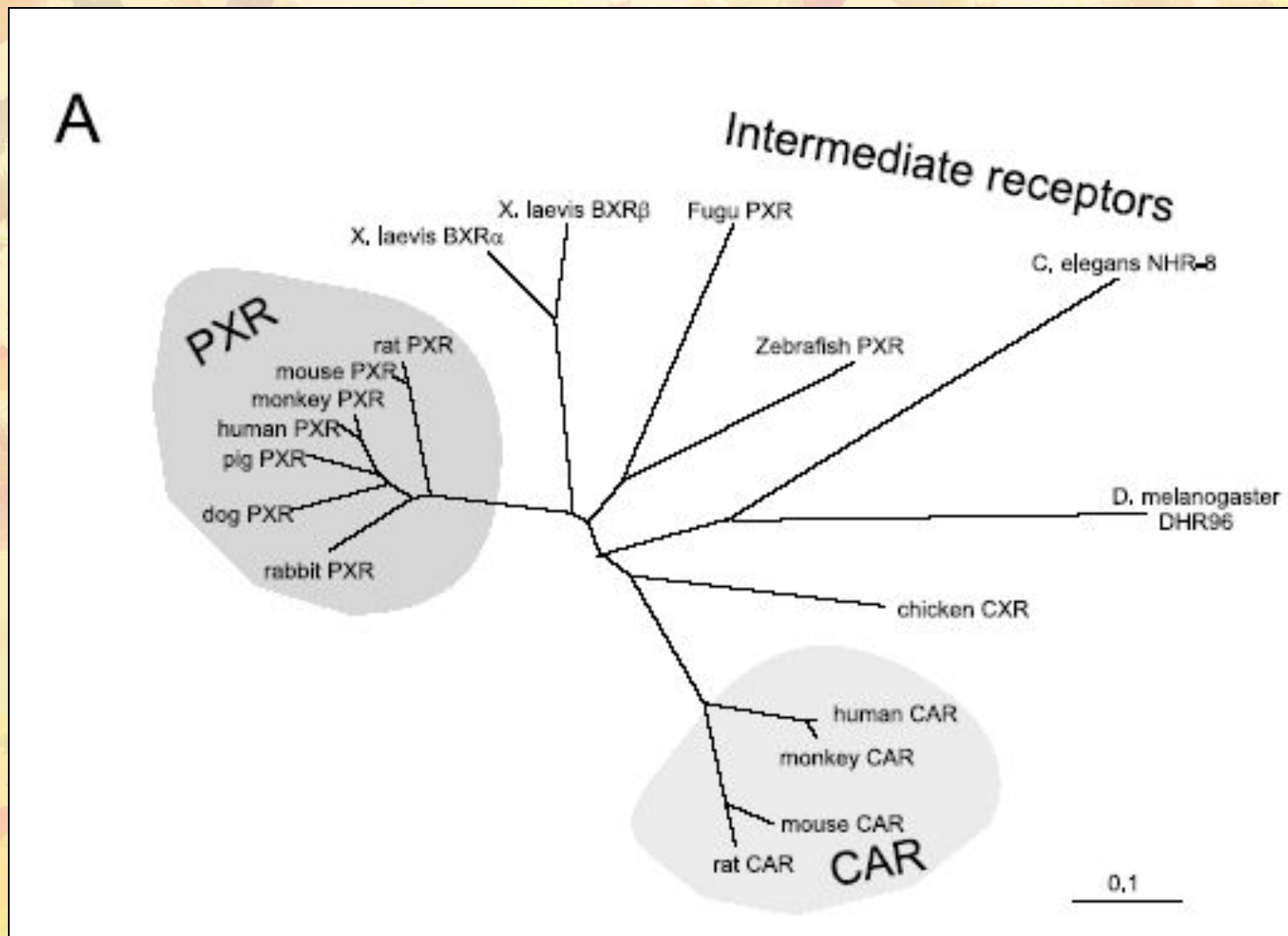


Обе последовательности ER6 в проксимальном промоторе -170/-153 (PER6), XREM последовательность (расположена в 5'дистальной части -7784/- 7672) связывают PXR, что необходимо для максимальной индукции. Недавно идентифицирован новый элемент ER-6 type PXR binding element в far module (F-MOD) -11400/-10500 для координации с проксимальным ER-6 сайтом. Фактор HNF4a взаимодействует с PXR, что усиливает индукцию. PXR рекрутирует набор активаторов, которые последовательно модифицируют структуру хроматина и включают иницирующий транскрипцию комплекс.

Регуляция экспрессии CYPs



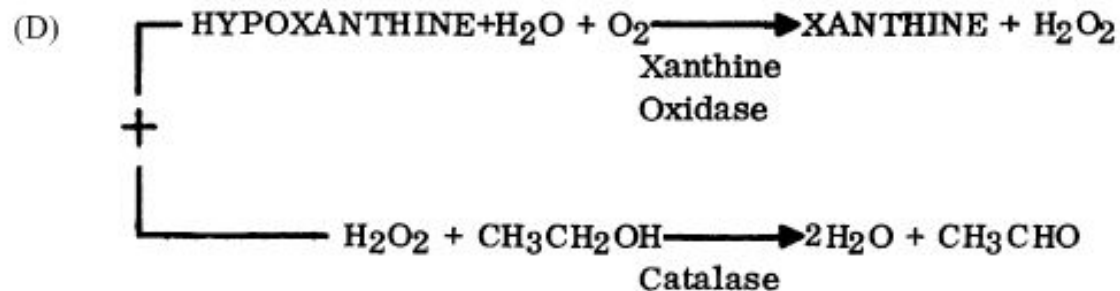
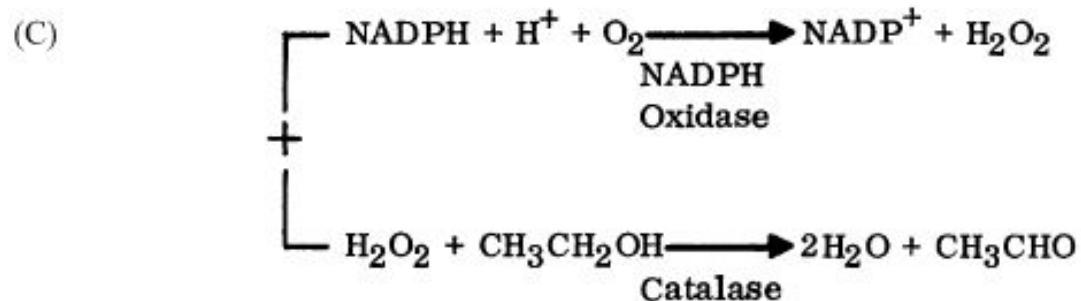
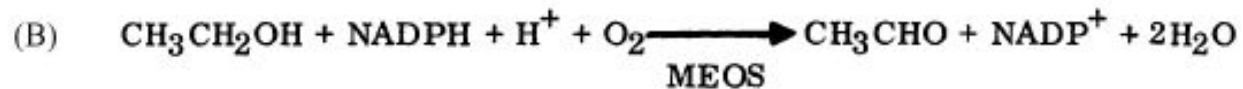
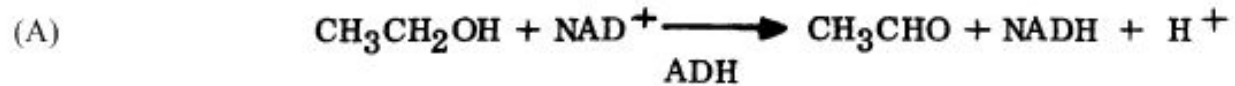
Эволюция орфановых рецепторов



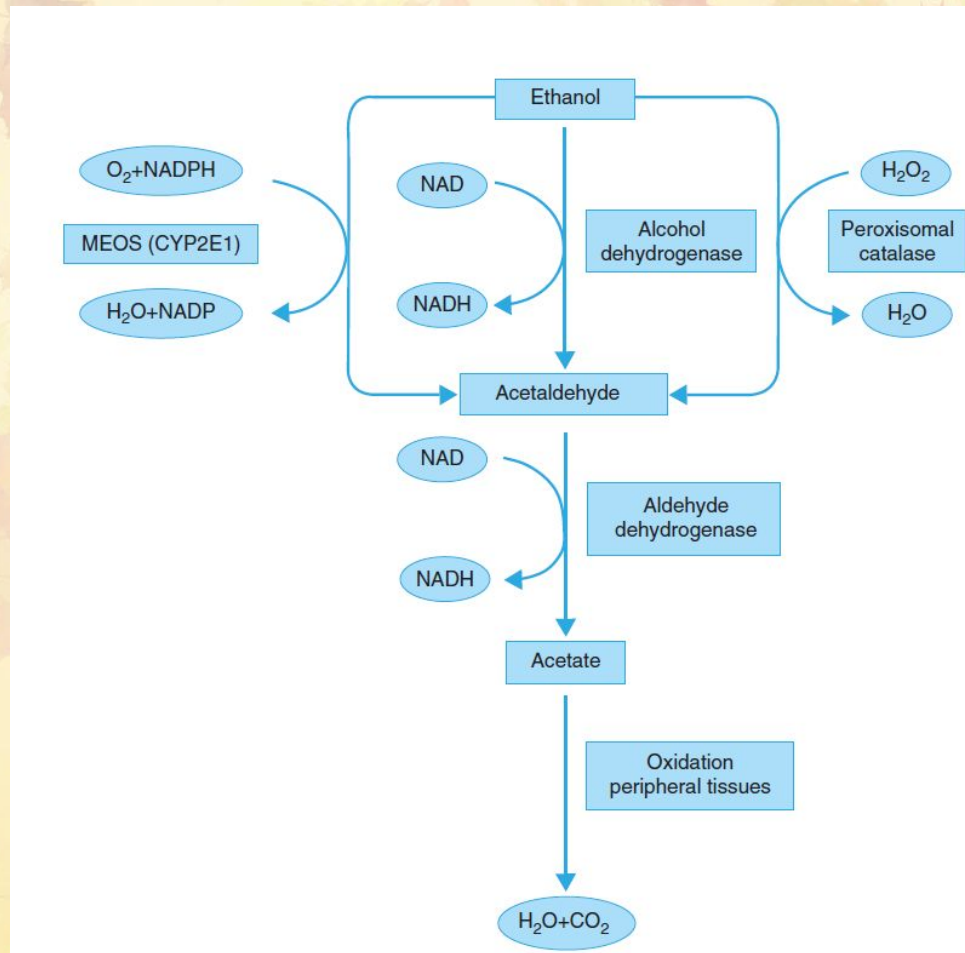


Механизмы индукции СУР2Е

Метаболизм этанола



Метаболизм этанола

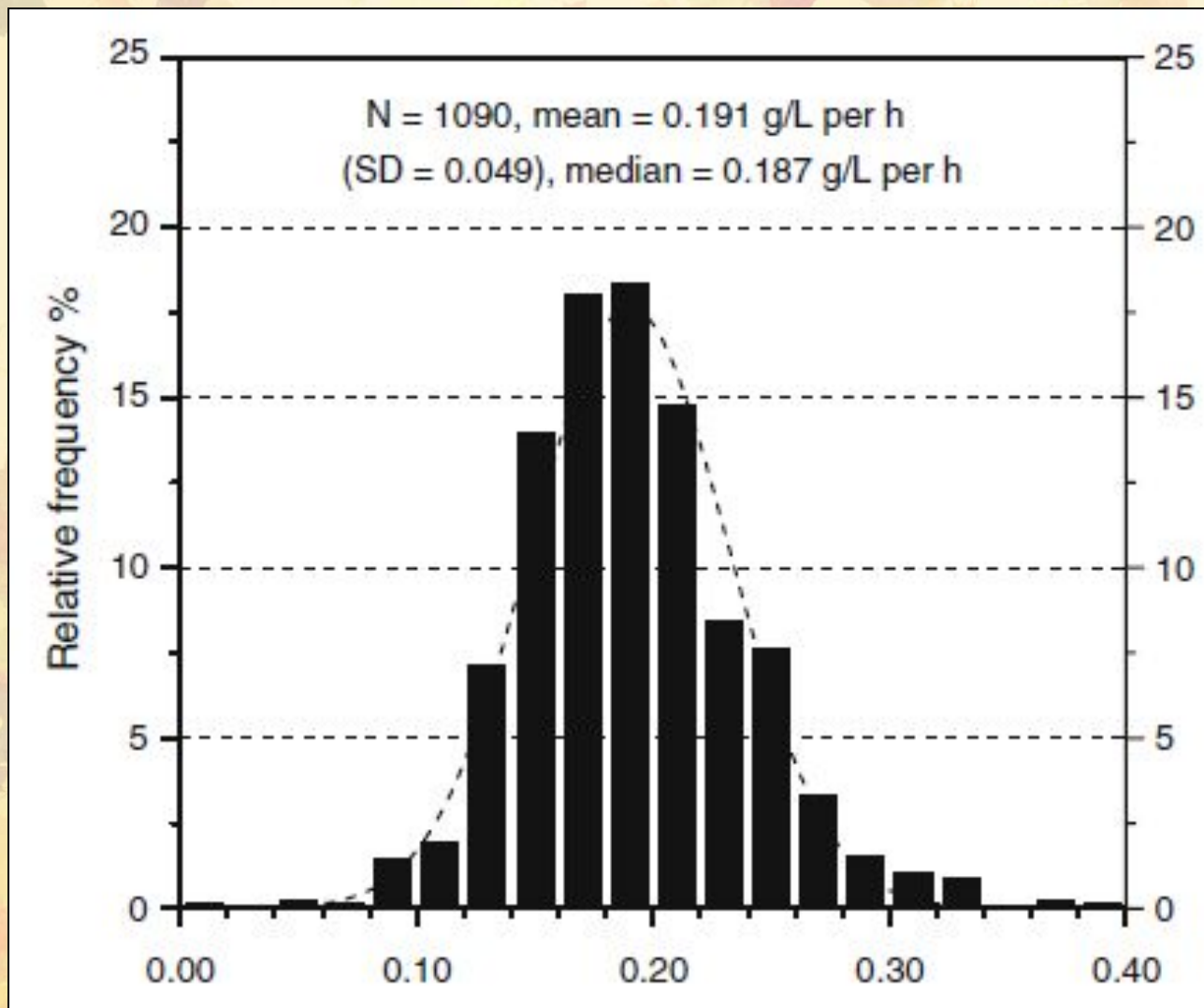


Алкоголь в крови человека

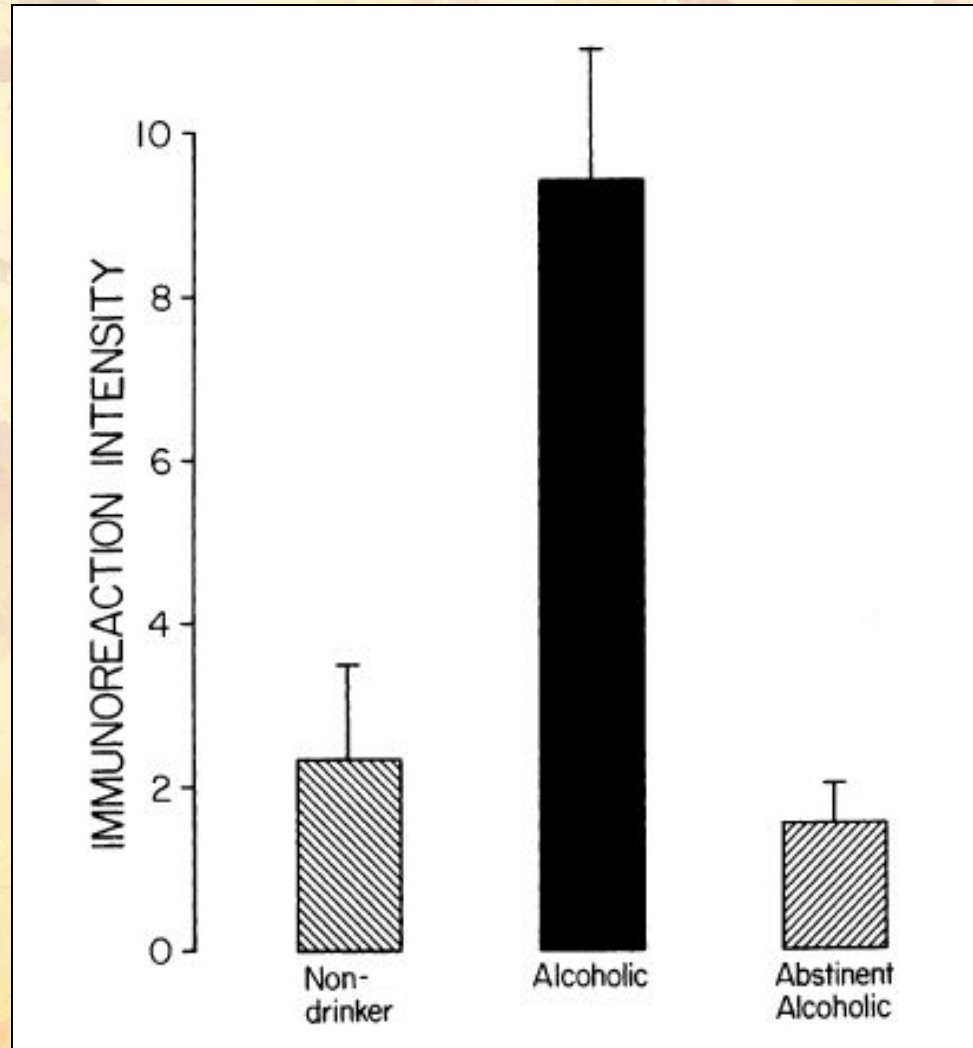
- ВАС (blood alcohol concentration):
0,05-0,1 г/л – км АДГ близка к этой концентрации. 0.2 г/л – насыщение S
- СУР2Е1 – км = 0,5-0,6 г/л
- Расчет скорости элиминации:

$$\left[(\text{BAC}_1 - \text{BAC}_2) / \text{min}_{\text{diff}} \right] \times 60$$

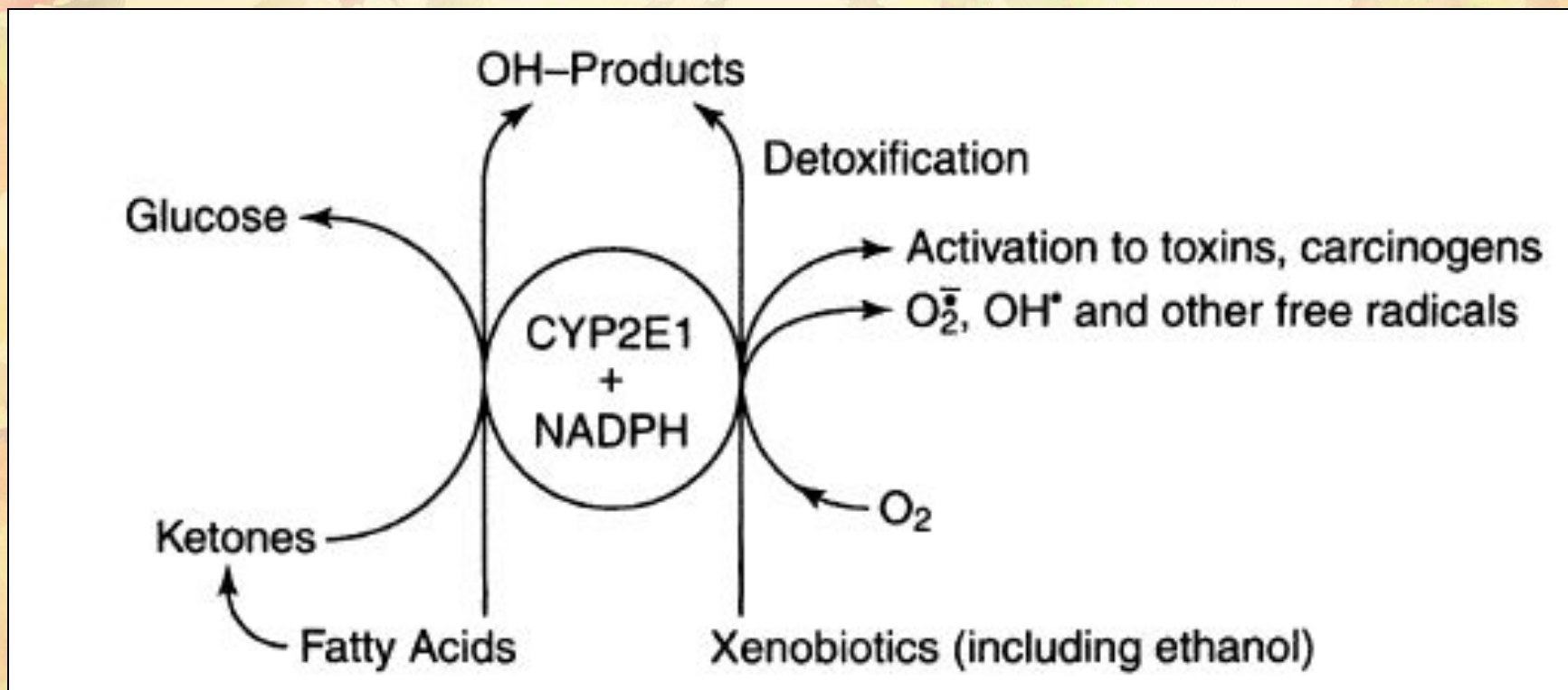
Частота распределения скорости элиминации этанола



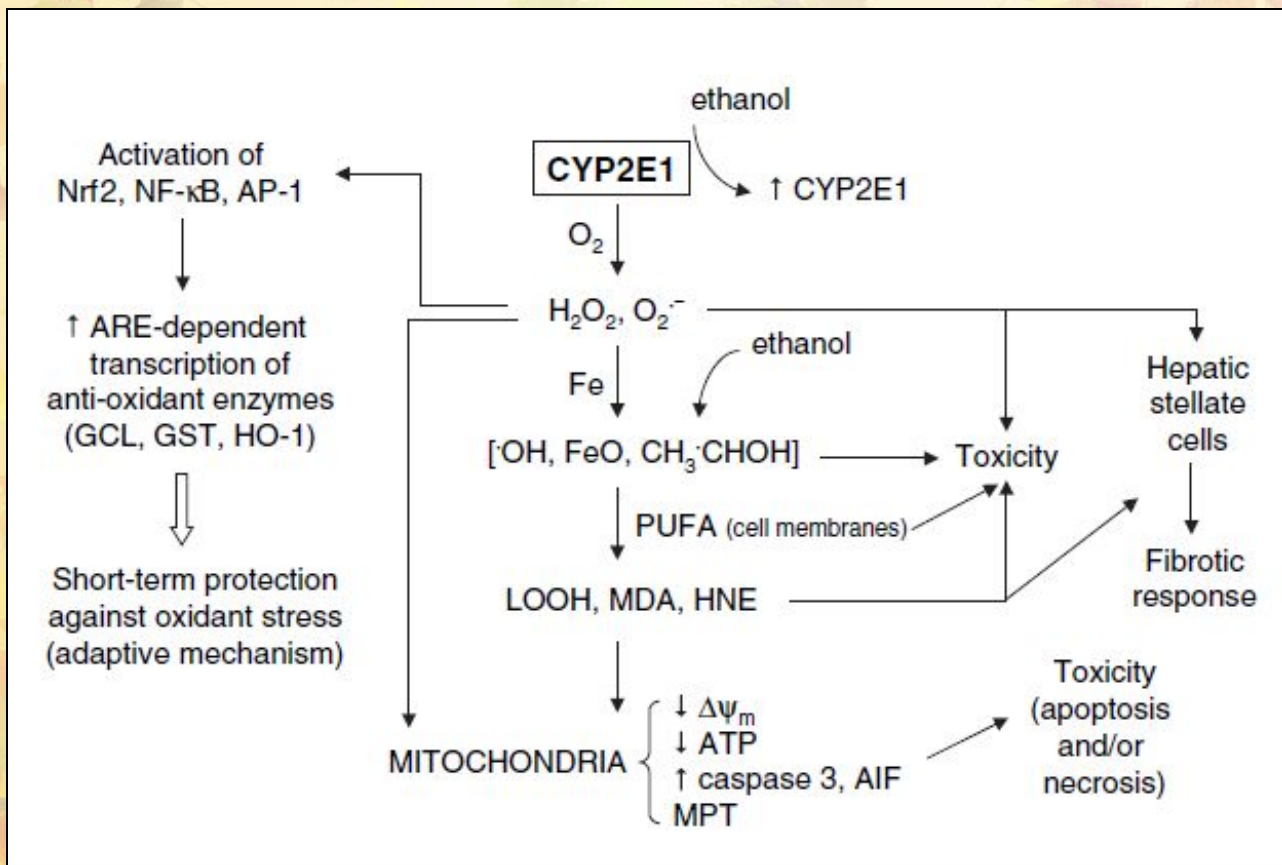
Содержание СУР2Е1 в печени человека



Физиологическая и токсическая роль CYP2E1



CYP2E1-зависимый окислительный стресс и токсичность

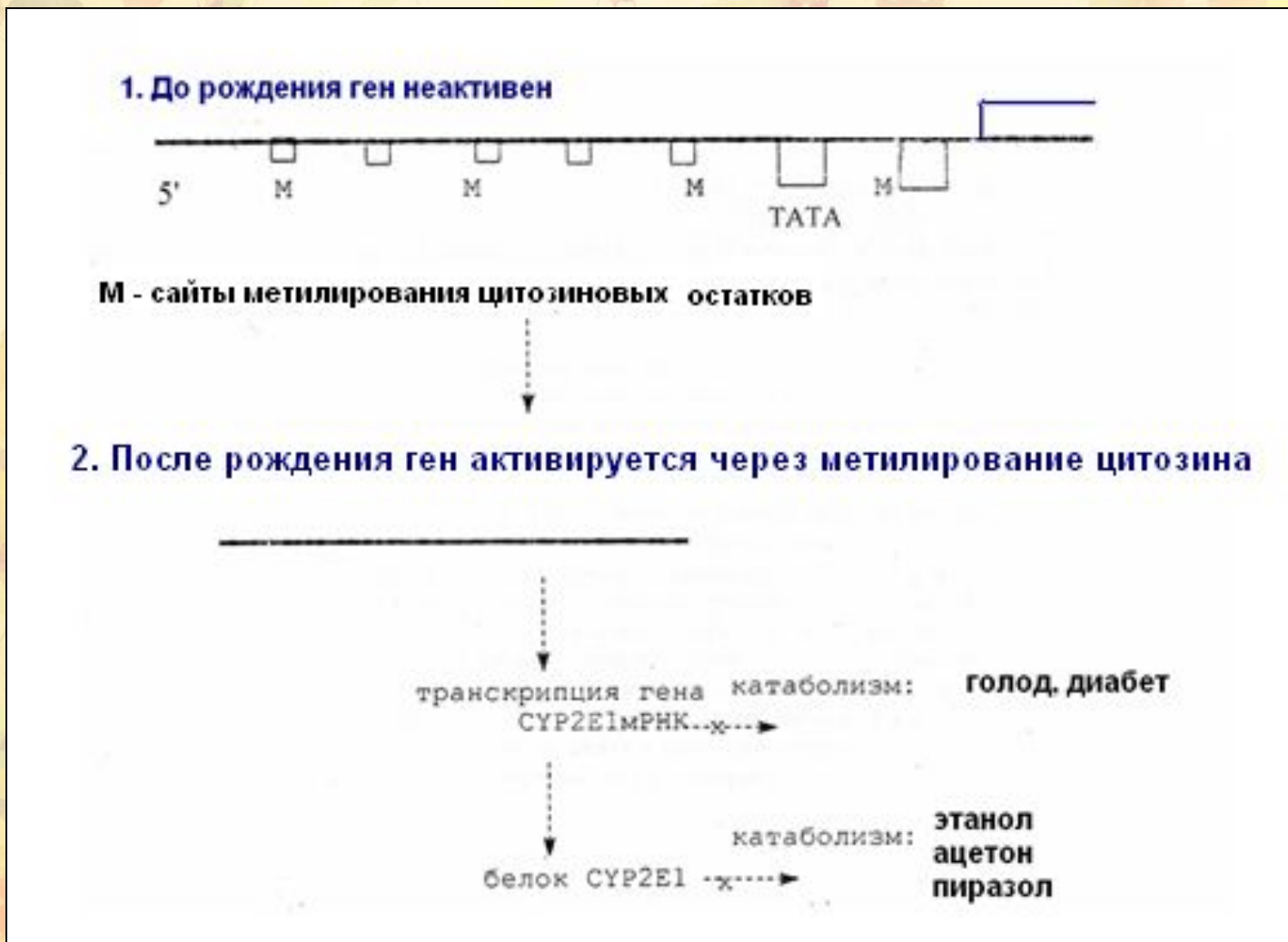


AIF, apoptosis-inducing factor;
AP-1, activator protein-1;
ARE, anti-oxidant-responsive element; **ATP**, adenosine triphosphate;
 $\Delta\Psi_m$ membrane potential;
GCL, glutamate cysteine ligase;
GST, glutathione-S-transferase;
HNE, 4-hydroxynonenal;
HO-1, heme oxygenase-1;
LOOH, lipid hydroperoxide;
MDA, malondialdehyde;
MPT, membrane permeability transition;
NF- κ B, nuclear factor- κ B;
Nrf2, nuclear factor erythroid 2-related factor 2;
PUFA, polyunsaturated fatty acid.

Индукторы и субстраты для CYP2E1

Индукторы	Субстраты
Этанол, ацетон, пиразол	Ацетальдегид, ацетаминофен, акриламид, анилин, бензол, бутанол, 4-хлористый углерод, диметилсульфоксид, глицерин, этилен гликоль, ацетальдегид, N-нитрозодиметиламин, 4-нитрофенол, этанол, пиразол, пиридин и др.

Регуляция активности CYP2E1



Транскрипционный механизм ИНДУКЦИИ

liver enriched homeodomain-containing
transcription factor nuclear factor 1 (Hnf1)

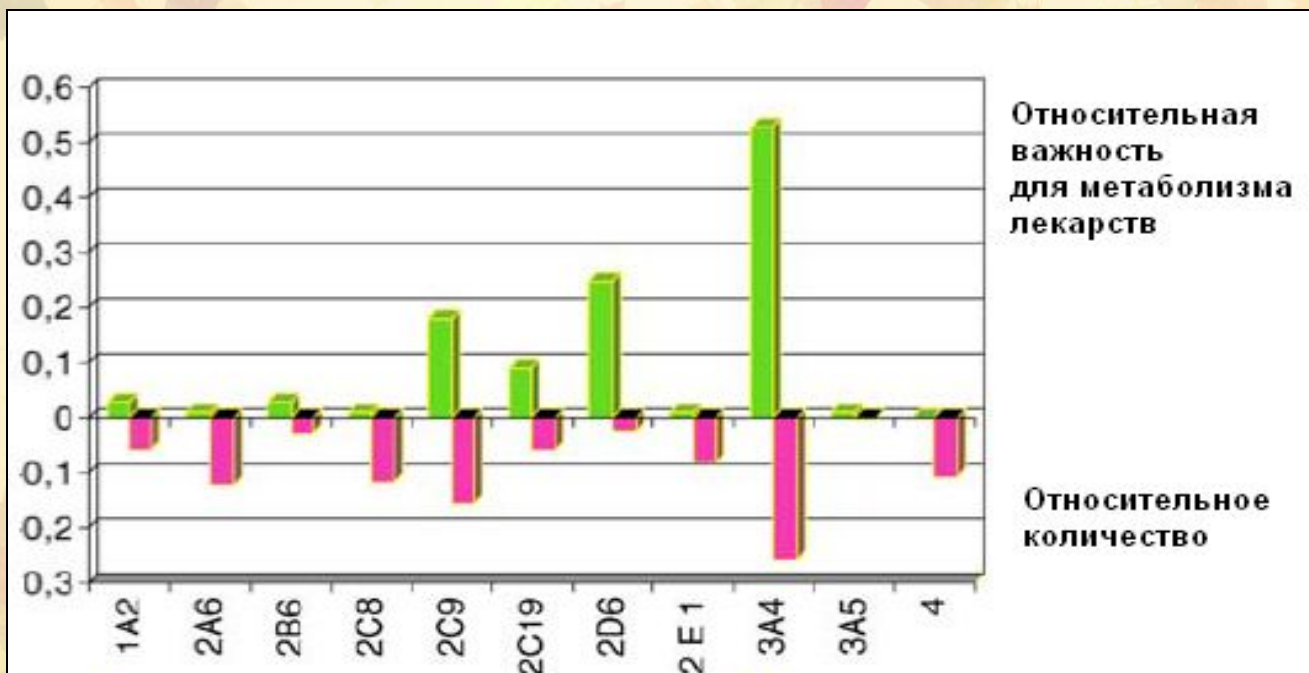
Конститутивная экспрессия Трансактивация гена CYP2D



Полиморфизм CYP2D

- 5-14% - кавказская раса
 - 0-5% - африканцы
 - 0-1% - азиаты
- теряют активность CYP2D6 (слабые метаболизеры)

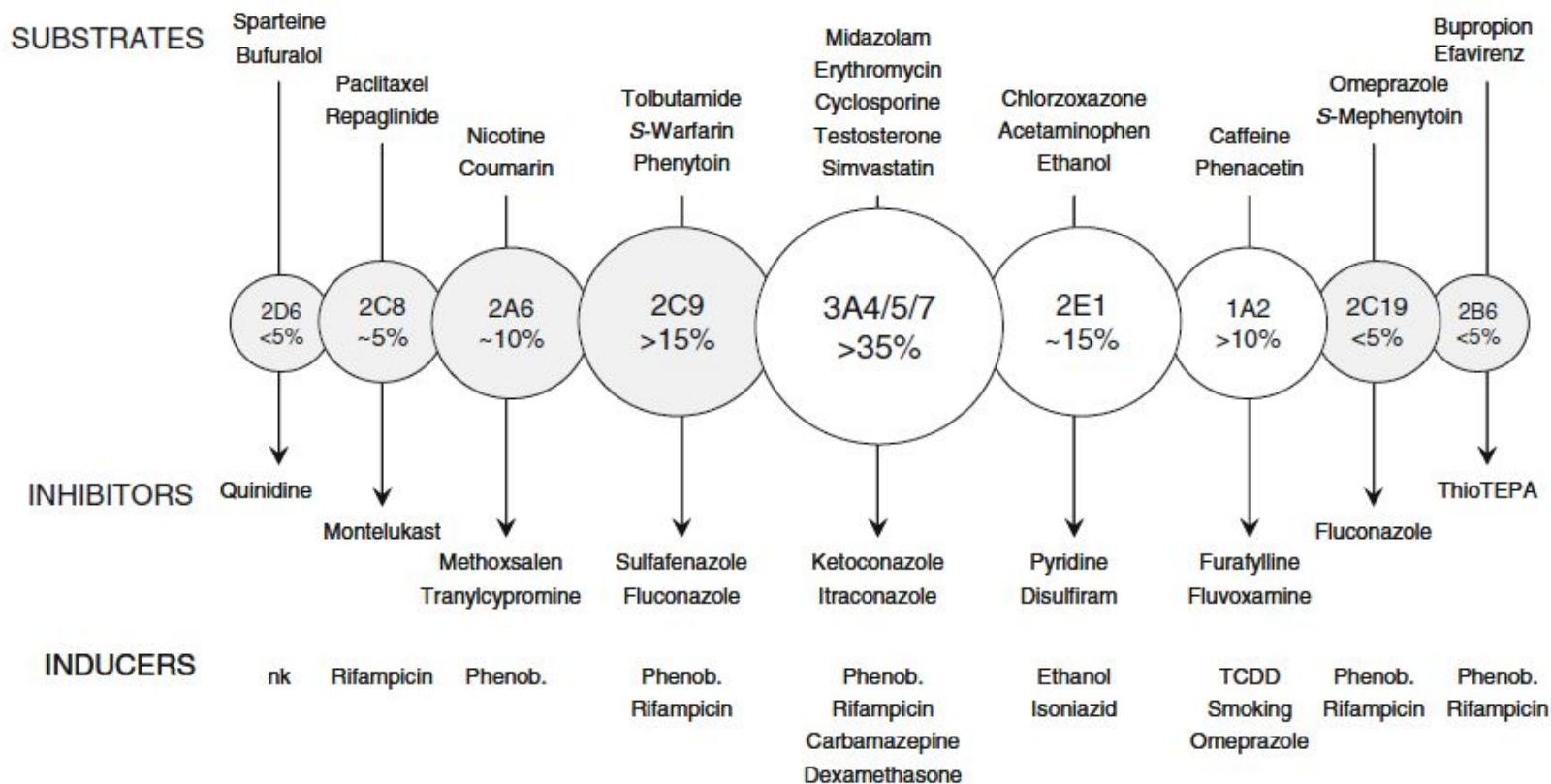
Вклад изоформ СУР в метаболизм лекарств



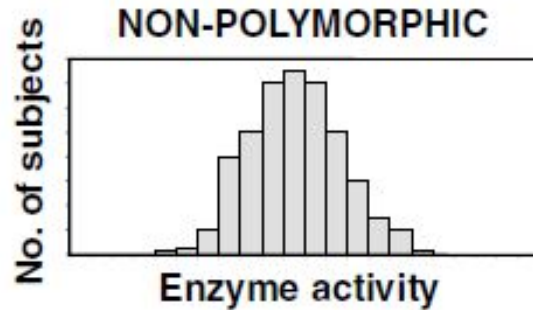
Данные на основе анализа клиренса 315 лекарств.
Абсолютные значения содержания P450 в печени
человека представлены в пкмоль/мг

CYP1A1, 0 (0);
CYP1A2, 45 (8); CYP2A6, 68 (13); CYP2B6, 39 (7), CYP2C8,
64 (12), CYP2C9, 96 (18), CYP2C18, 0 (0); CYP2C19, 19 (4),
CYP2D6, 10 (2); CYP2E1, 49 (9); CYP3A4, 108 (20), CYP3A5,
1.0 (0.2), 3A7, 0 (0); others 35 (6.8)

СУР и взаимодействие лекарство-лекарство

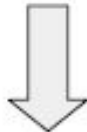


CYPs и рак



Class I

CYP1A1, CYP1A2
CYP2E1, CYP3A4



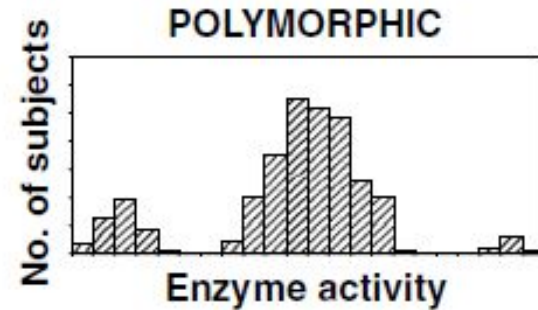
Precarcinogens



Carcinogens

DNA adducts

Cancer initiation



Class II

CYP2B6, CYP2C9
CYP2C19, CYP2D6



Anticancer Drugs

**Activated
prodrugs**

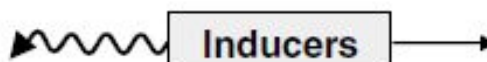
Apoptosis/necrosis

Cell death

**Inactivated
drugs**

Cell growth

Cell proliferation

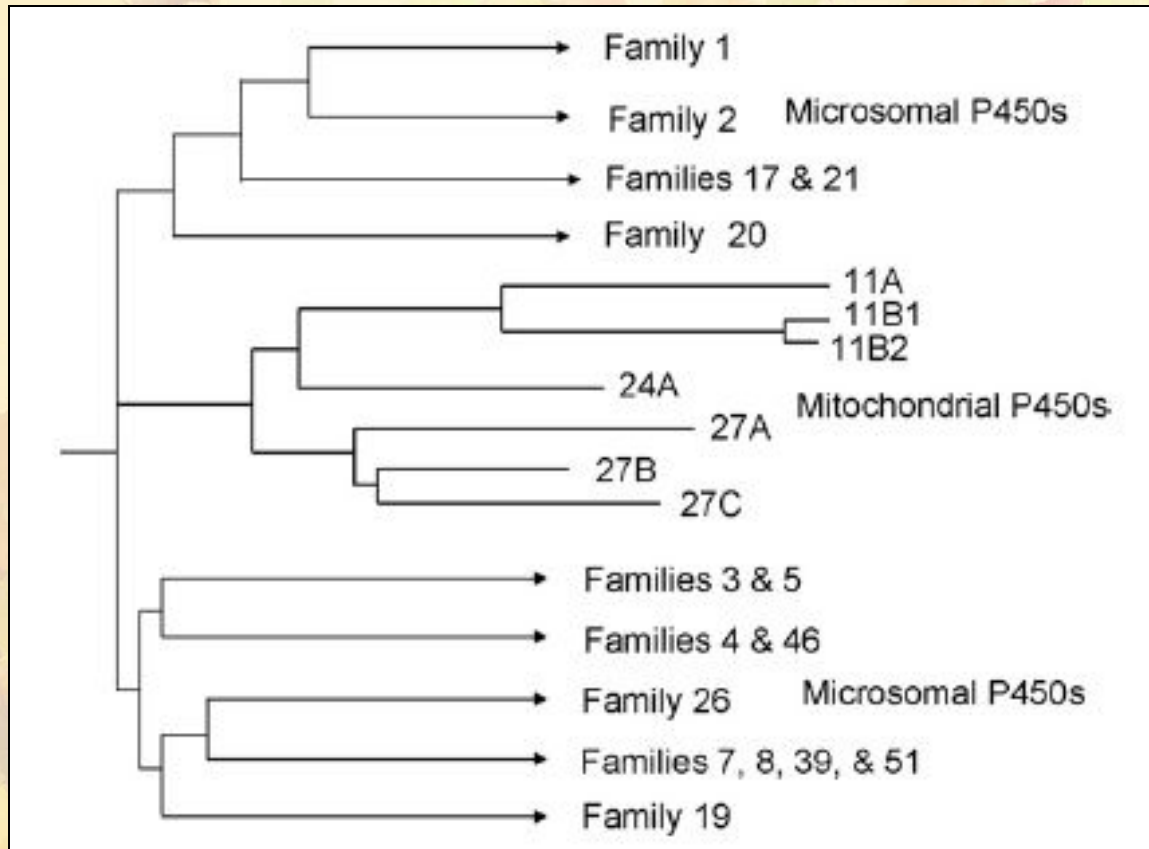


Inducers

P450 в метаболизме эндогенных субстратов

- желчные кислоты
- стероиды (синтез и распад)
- жирные кислоты
- арахидоновый каскад
- витамин D3

Филогения микросомальных и митохондриальных CYPs



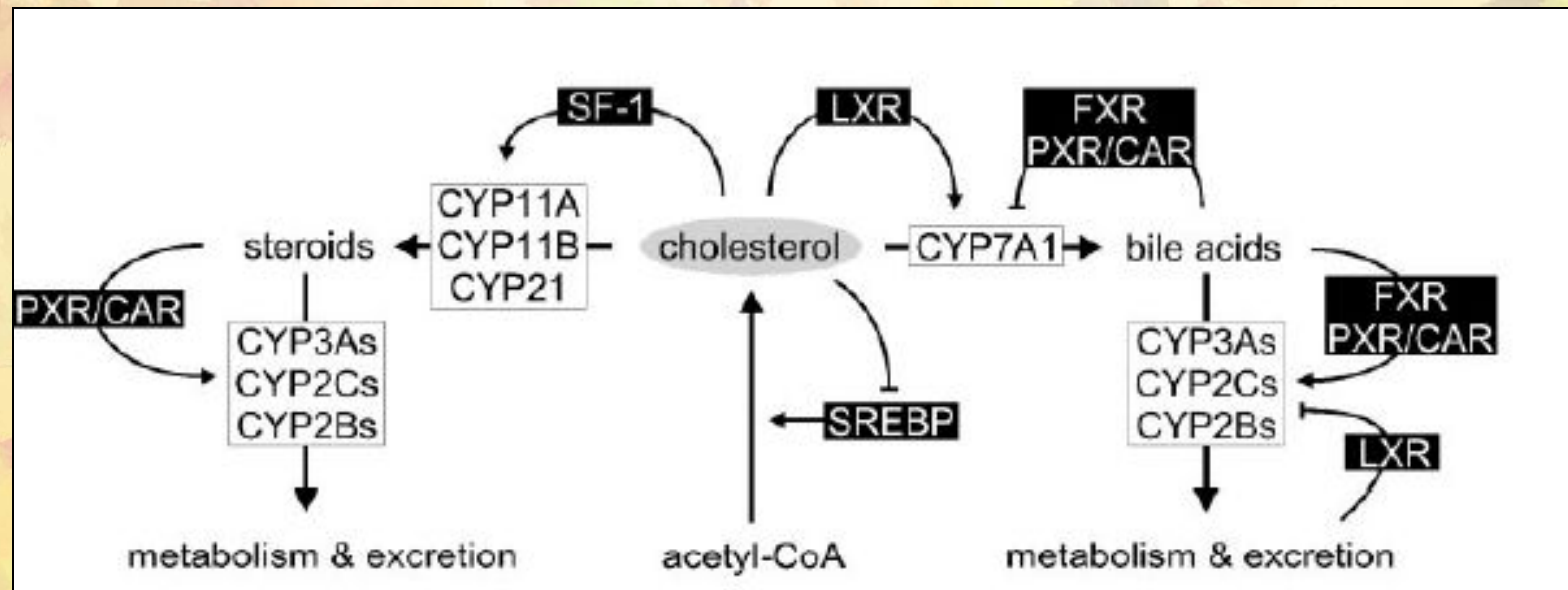
Геном человека содержит 57 генов P450, относящихся к 17 семействам. 7 генов (3 семейства) кодируют митохондриальные CYPs.

Физиологические функции митохондриальных CYPs

P450	Physiological functions	Tissue distribution
11A (P450 _{scc})	Side chain cleavage of cholesterol to form pregnenolone	Adrenal cortex, gonads
11B1 (P450 _{11β})	11β-Hydroxylation of 11-deoxycortisol to form cortisol	Adrenal cortex
11B2 (P450 _{aldo})	Synthesis of aldosterone from 11-deoxy-corticosterone	Adrenal cortex
24A	24-Hydroxylation of 25-hydroxyvitamin D3	Kidney
27A	27-Hydroxylation of cholesterol in bile acid synthesis. 25-hydroxylation of Vitamin D3	Liver, kidney
27B	1α-Hydroxylation of 25-hydroxyvitamin D3	Kidney
27C	Unknown	

Метаболизм желчных кислот

- Первичные желчные кислоты образуются исключительно в цитоплазме клеток печени. Процесс биосинтеза начинается с гидроксилирования холестерина по С-7 и С-12, и эпимеризации по С-3, затем следует восстановление двойной связи в кольце В и укорачивание боковой цепи на три углеродных атома.
- Лимитирующей стадией является гидроксилирование по С-7 с участием *7 α -гидроксилазы*. Холевая кислота служит *ингибитором реакции*, поэтому желчные кислоты регулируют скорость деградации холестерина.



Метаболизм желчных кислот

Холевая кислота

полярная сторона
неполярная сторона

Желчная кислота	Положение OH-групп		
Холевая	C-3	C-7	C-12
Хенодезоксихолевая	C-3	C-7	-
Дезоксихолевая	C-3	-	C-12
Литохолевая	C-3	-	-

соли желчных кислот = конъюгаты желчных кислот

гликохолевая кислота

глицин

таурохолевая кислота

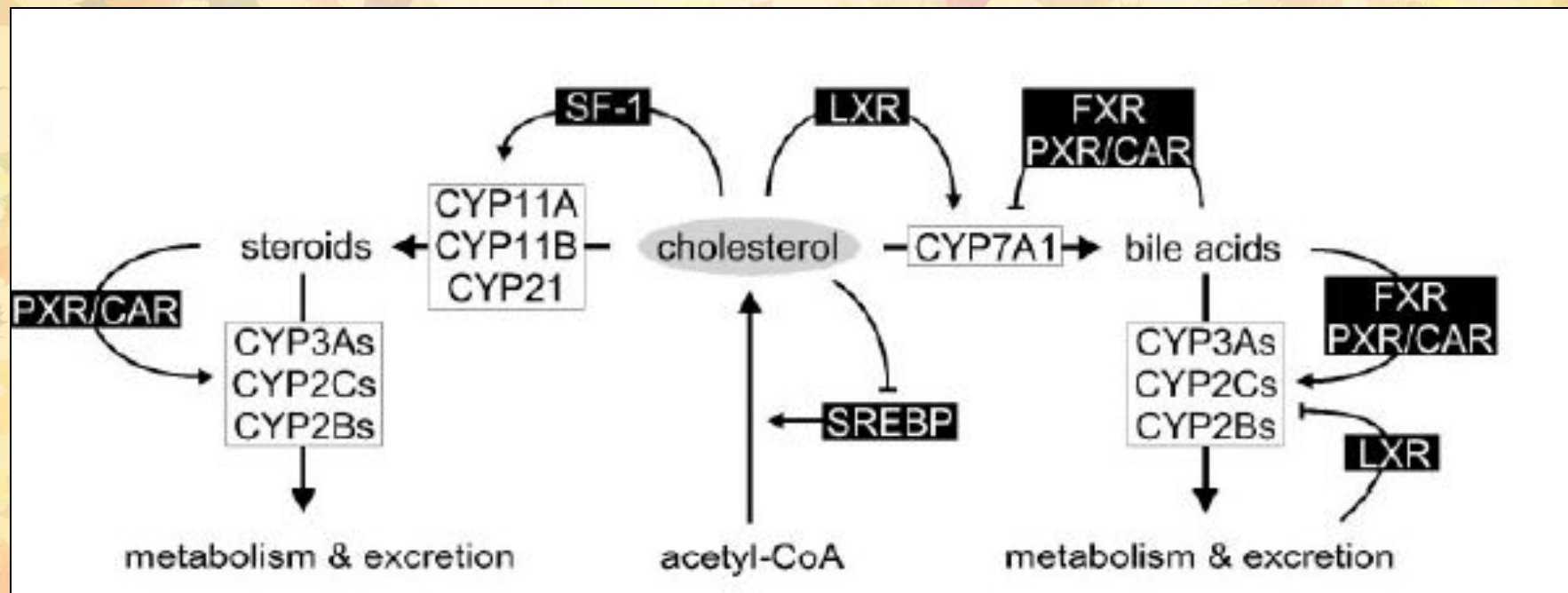
таурин

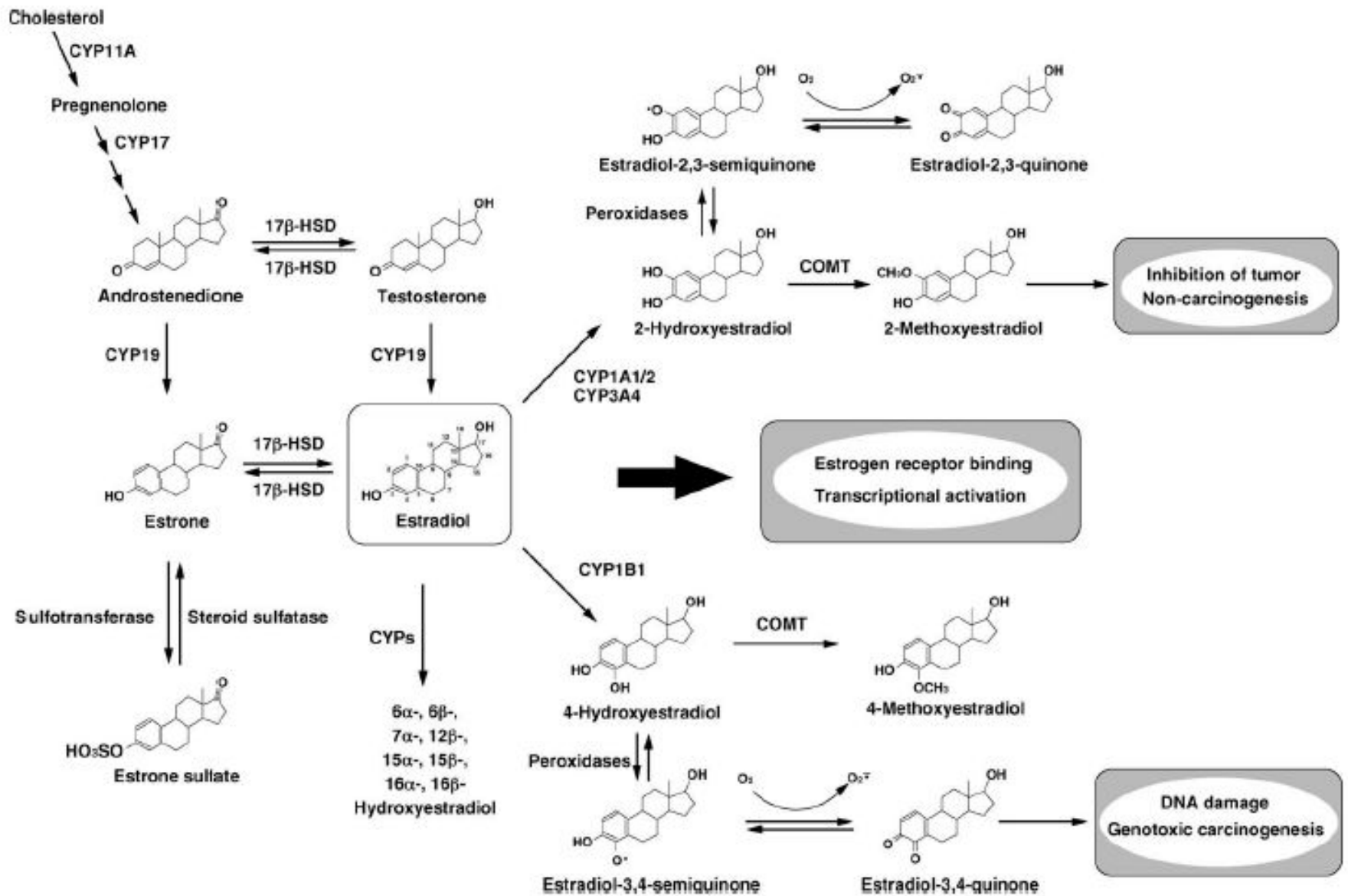
соли желчных кислот

Желчные кислоты и соли желчных кислот

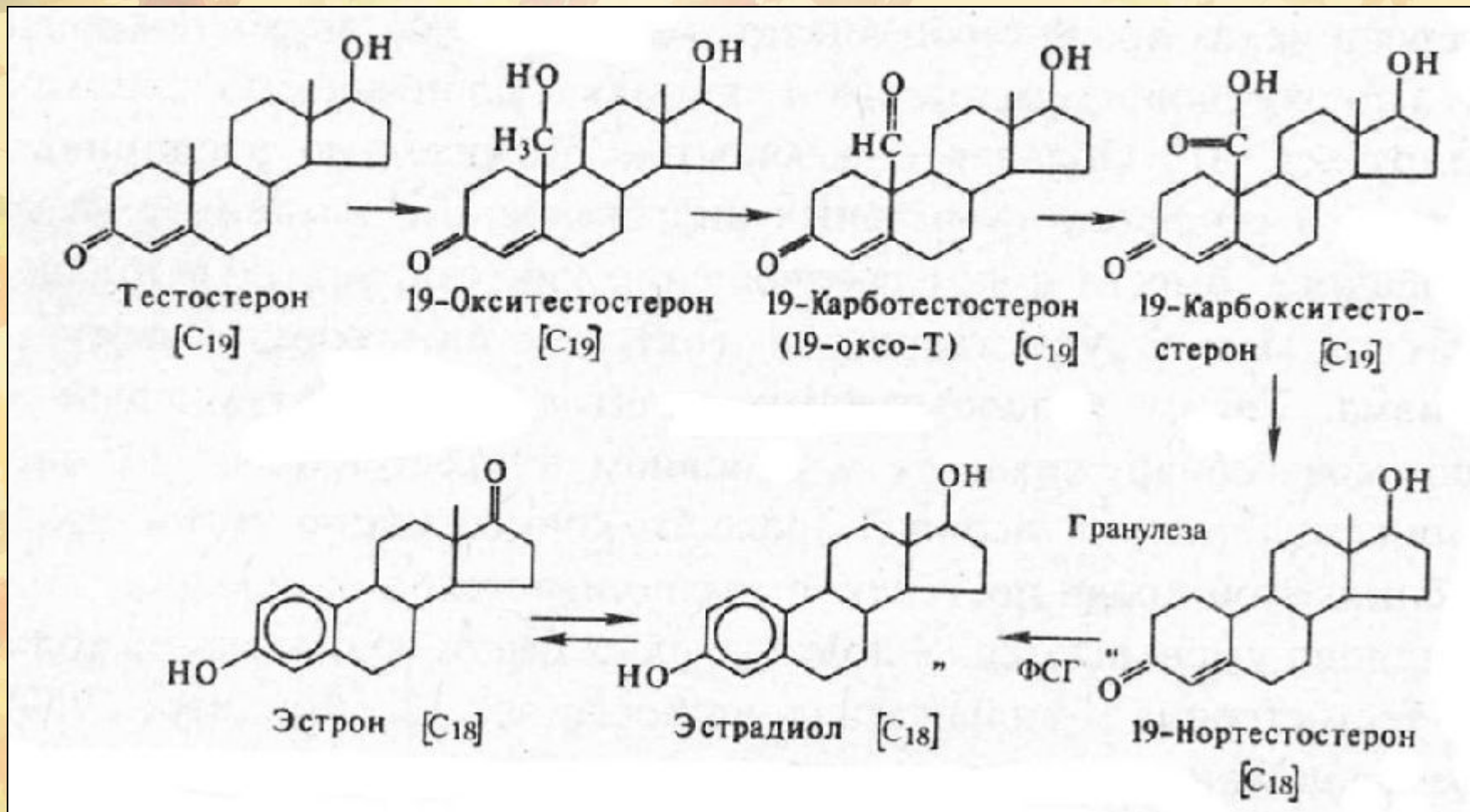
Мицеллы

P450 в метаболизме стероидов

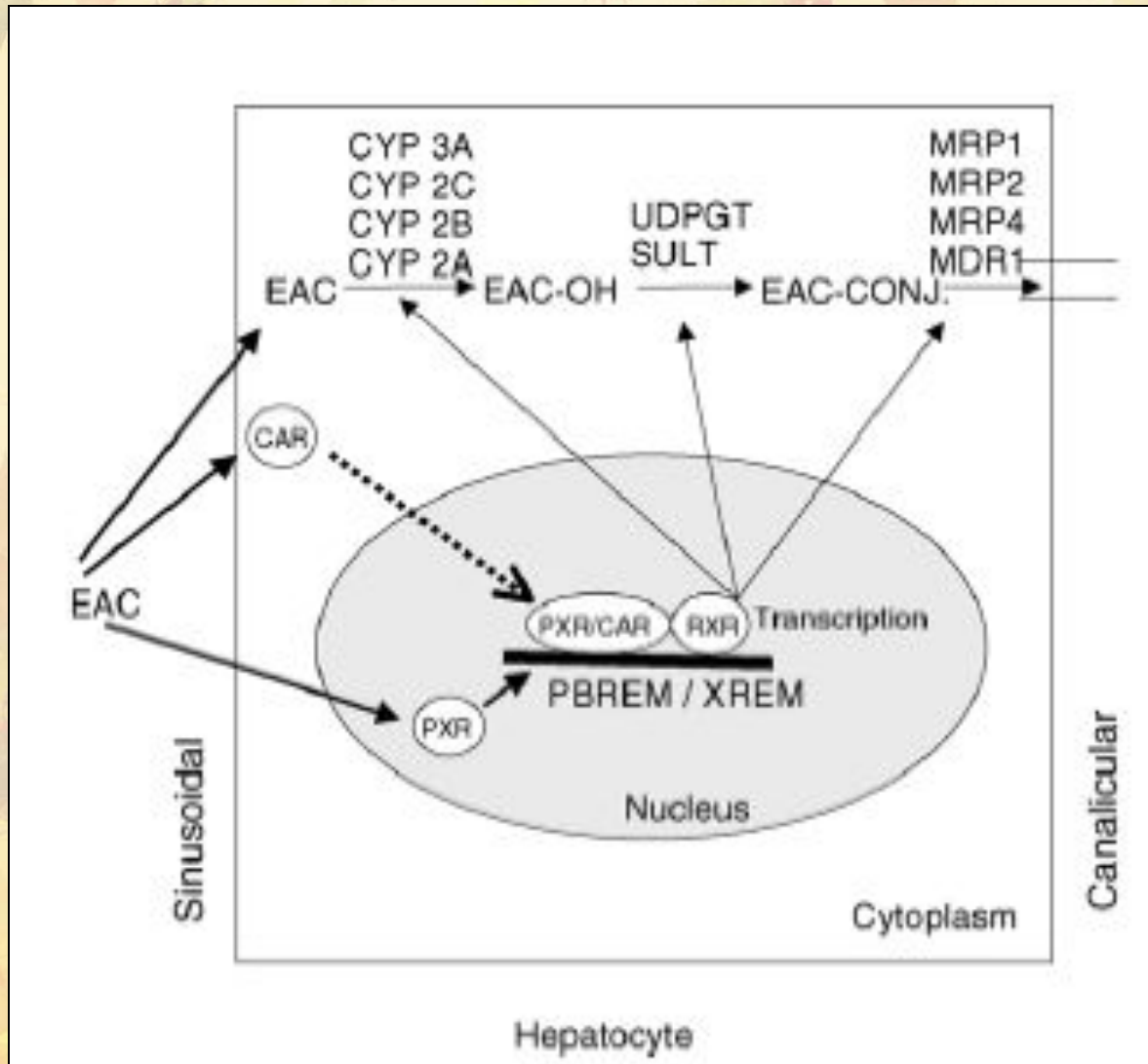




Основные этапы синтеза

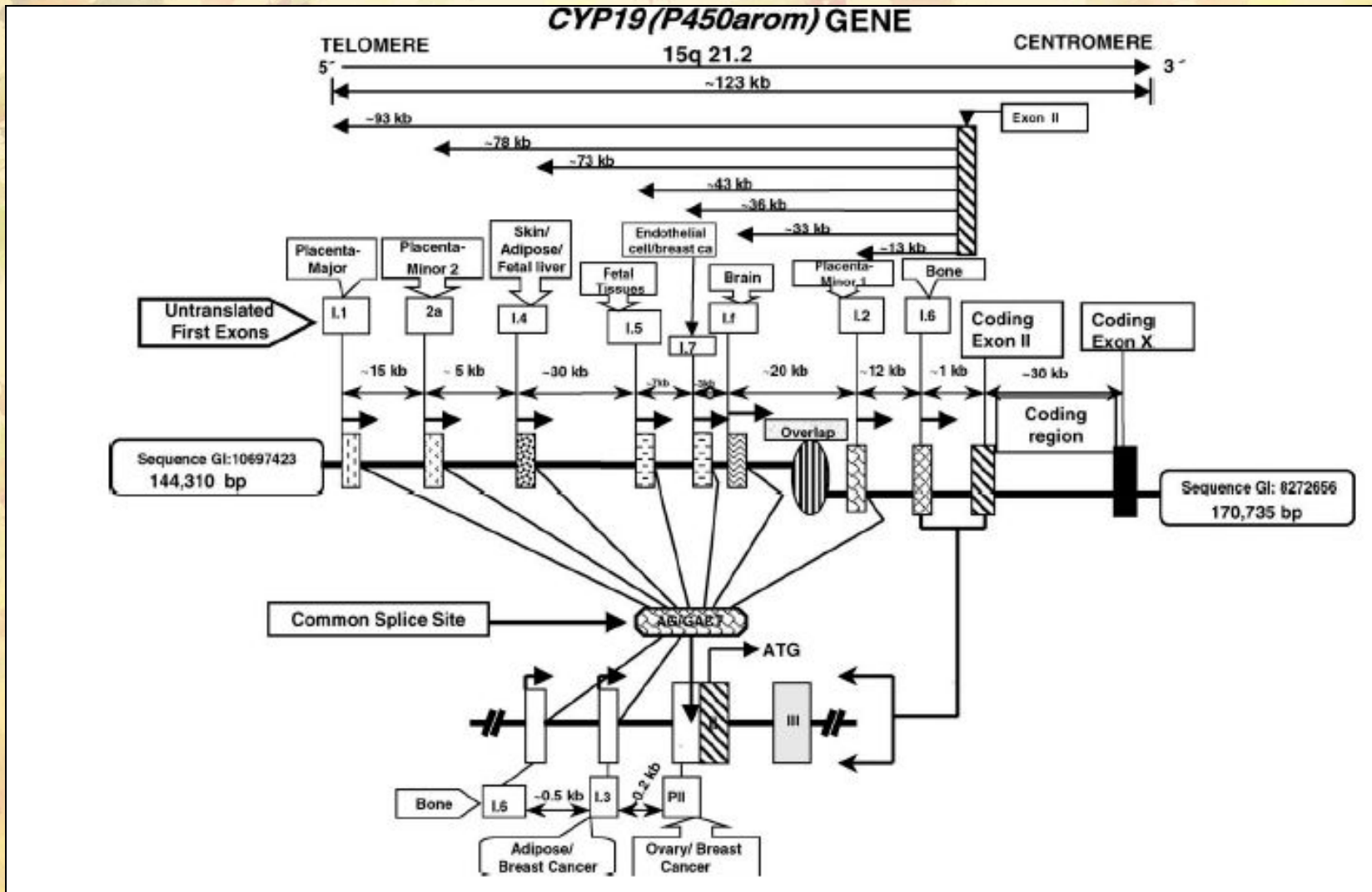


CAR и PXR в детоксикации эндокрин-разрушающих соединений (ЕАС)

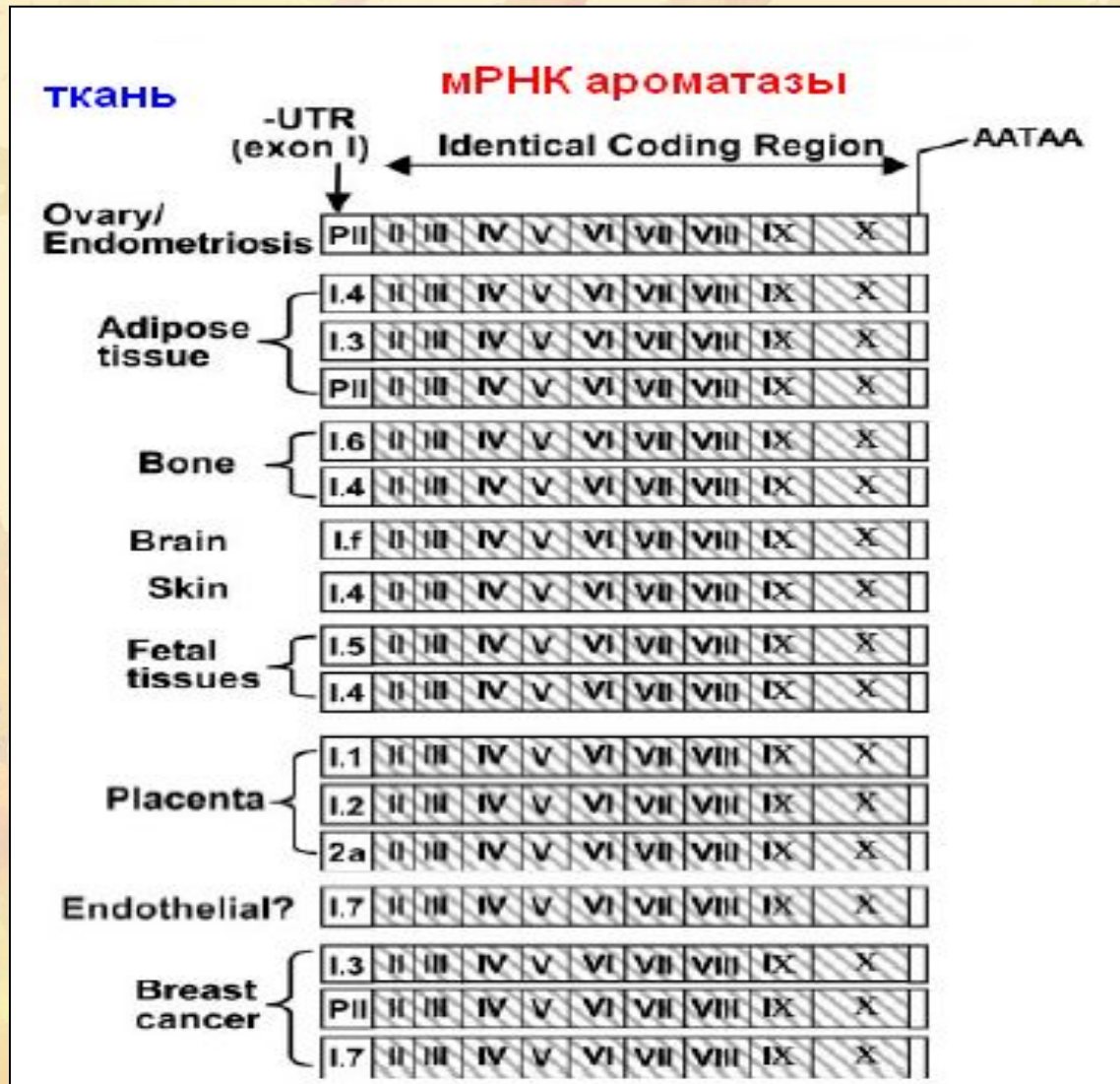


**СУР19 (Ароматаза) –
ключевой фермент
синтеза эстрогенов**

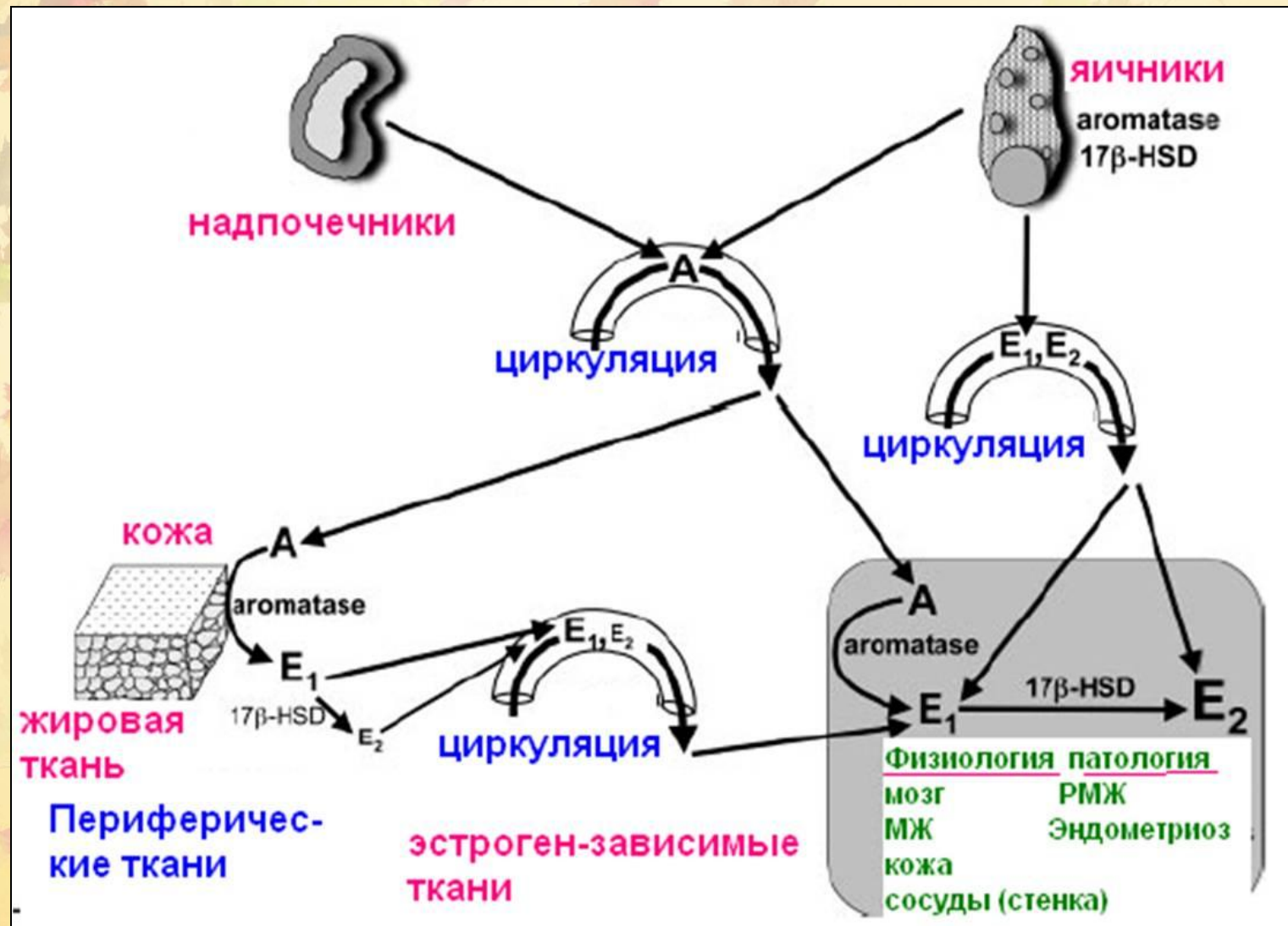
Организация промотора ароматазы



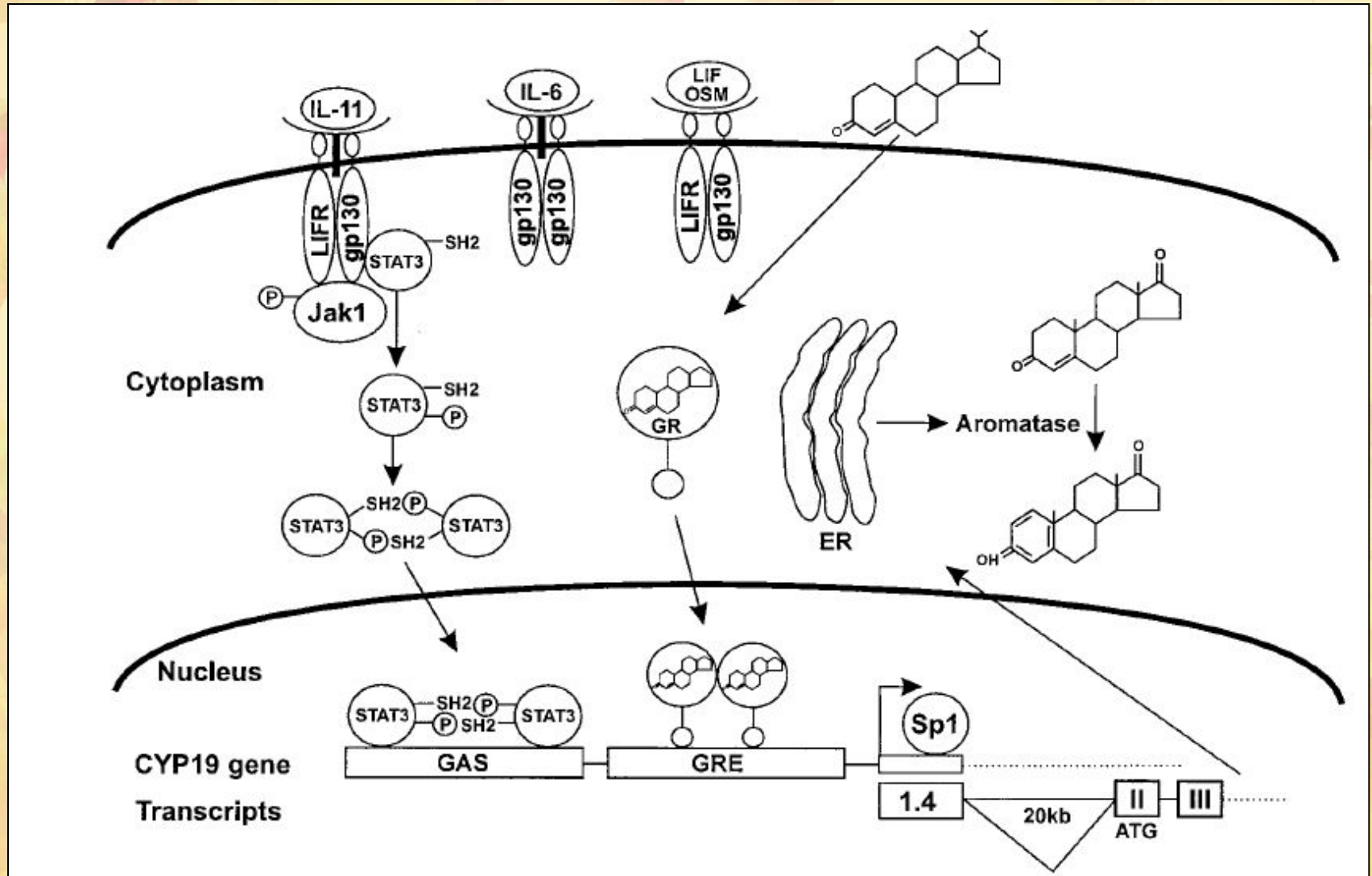
мРНК ароматазы



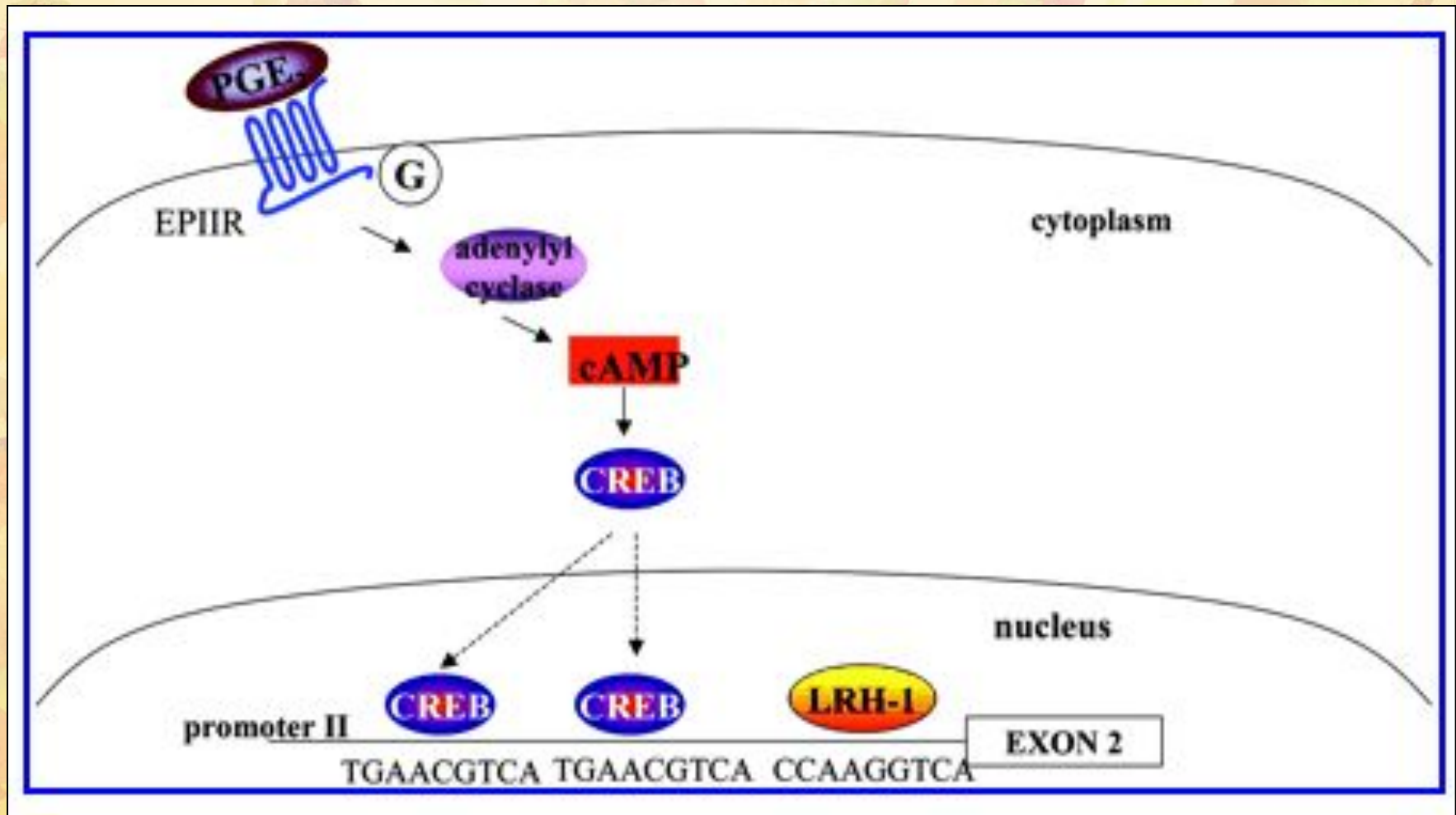
Источники эстрогенов



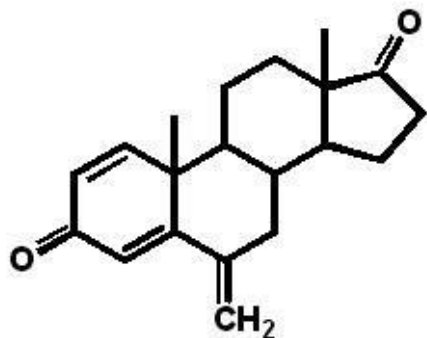
Стимуляция экспрессии ароматазы в жировой ткани



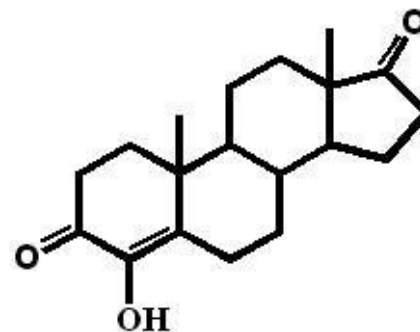
Роль LRH-1 в активации экспрессии промотора II ароматазы в адипозных клетках стромы РМЖ. EPIIR, изоформа рецептора PGE2 активирует аденилил циклазу; TGA(A)CGTCA, сAMP response element; (CCA)AGGTCA, полусайт связывания рецептора



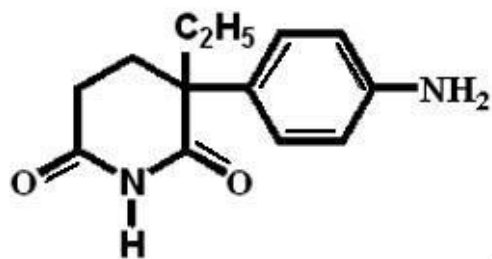
Ингибиторы ароматазы в лечении рака молочной железы



Exemestane



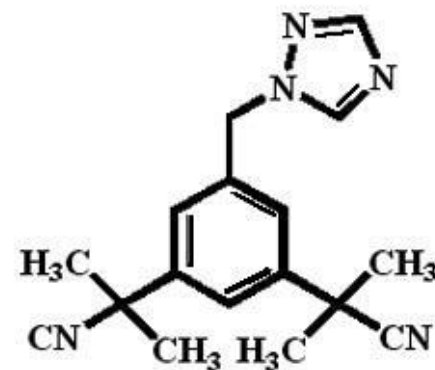
Formestane



Aminogluethimide



Letrozole

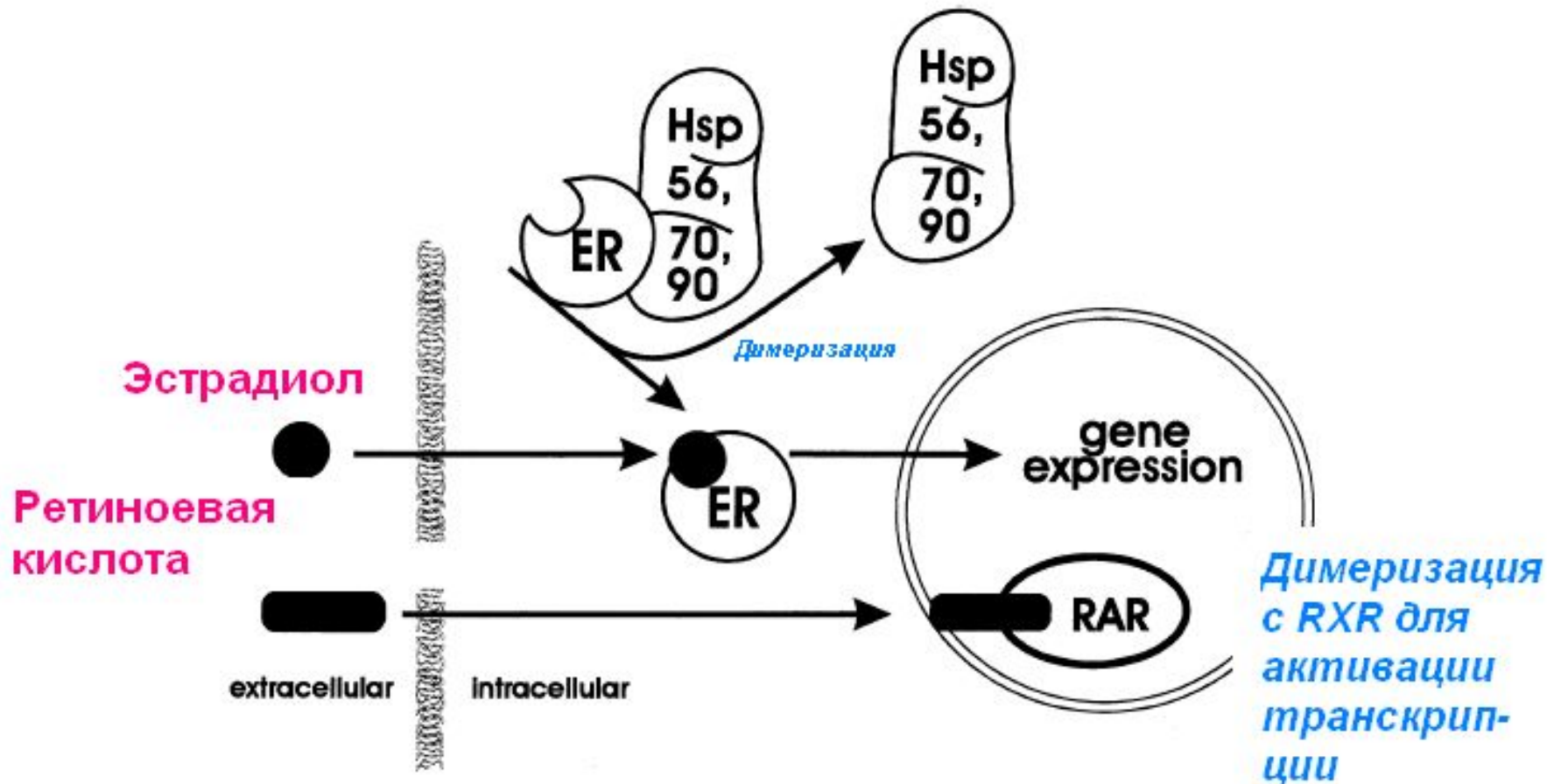


Anastrozole

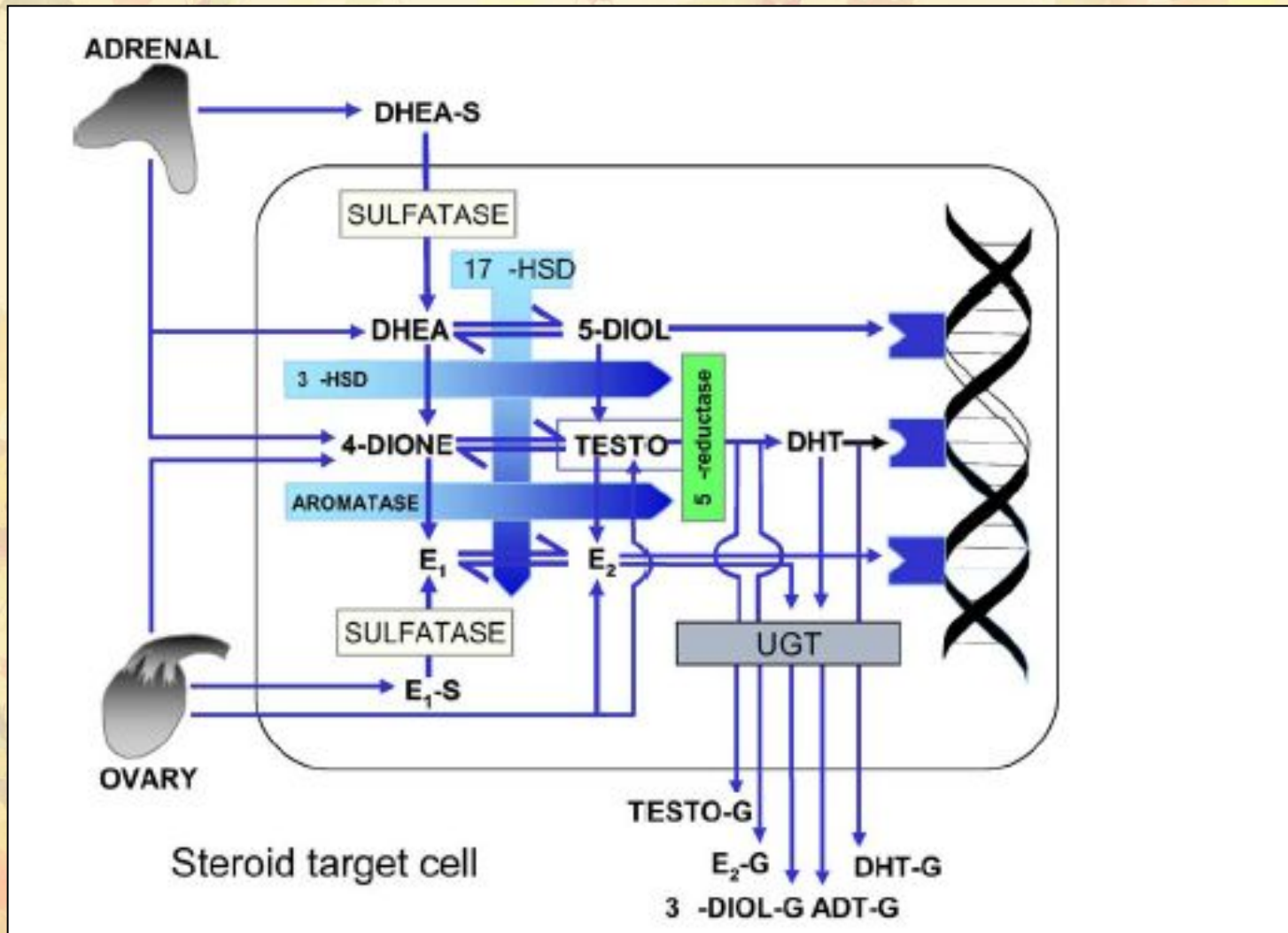


Эстрогеновые рецепторы в гормональном канцерогенезе

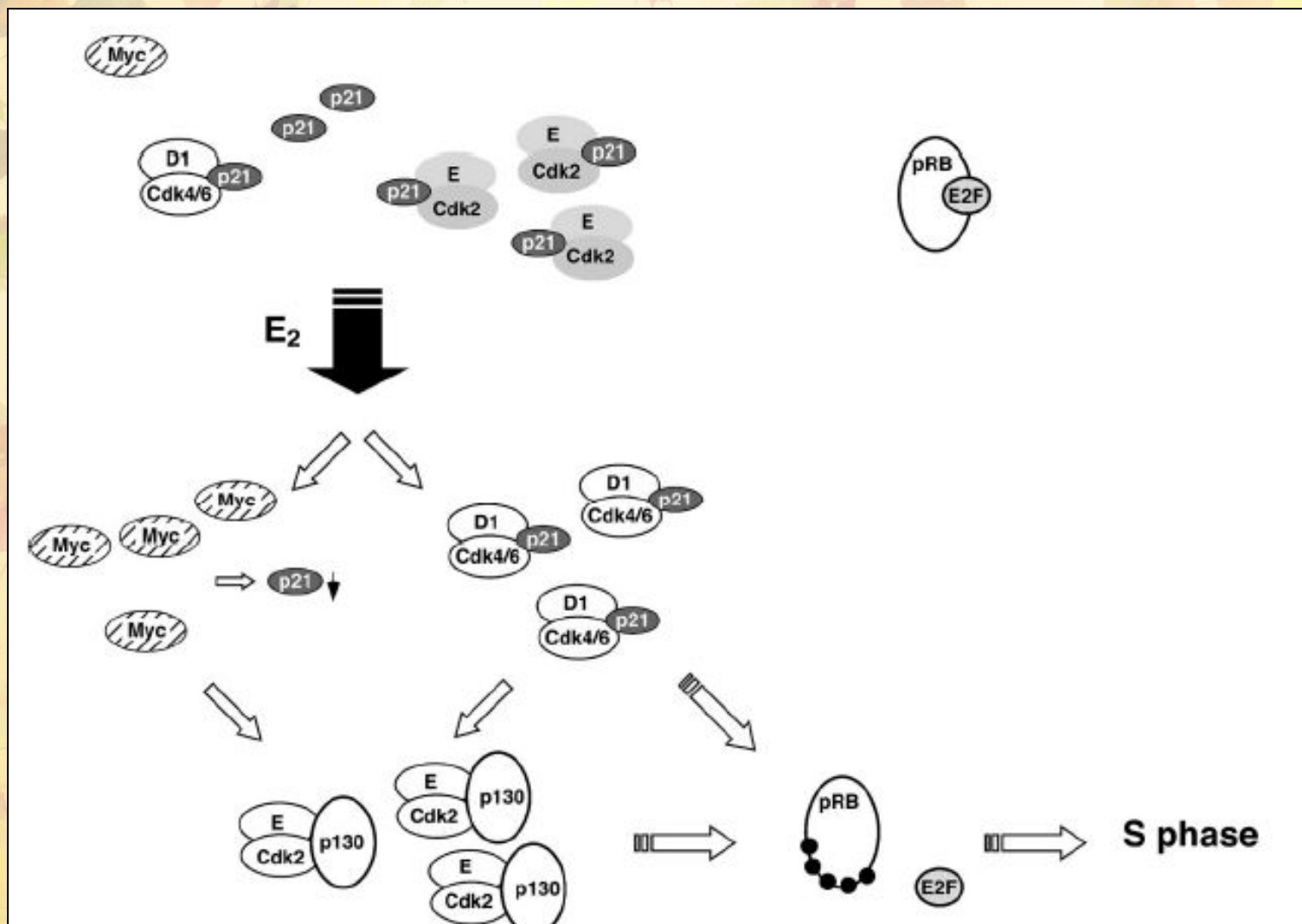
Иллюстрация гормональных путей СТ



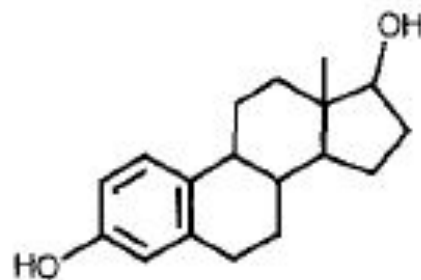
Взаимодействие между C18 и C19 стероидами в органах-мишенях



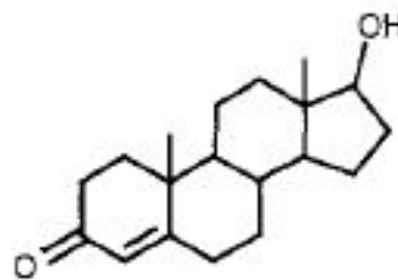
Эстрогены стимулируют клеточное деление



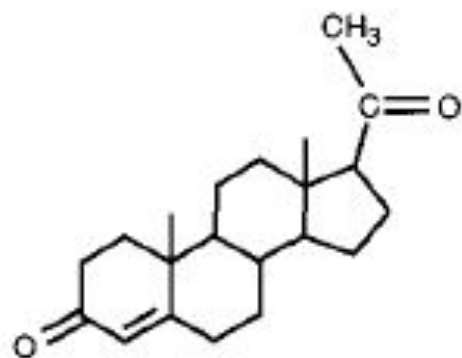
Химическая структура некоторых известных лигандов ядерных гормональных рецепторов



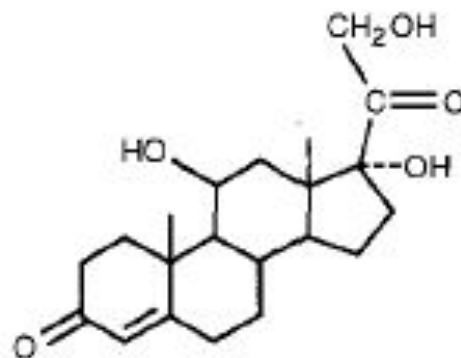
Эстрадиол



Тестостерон

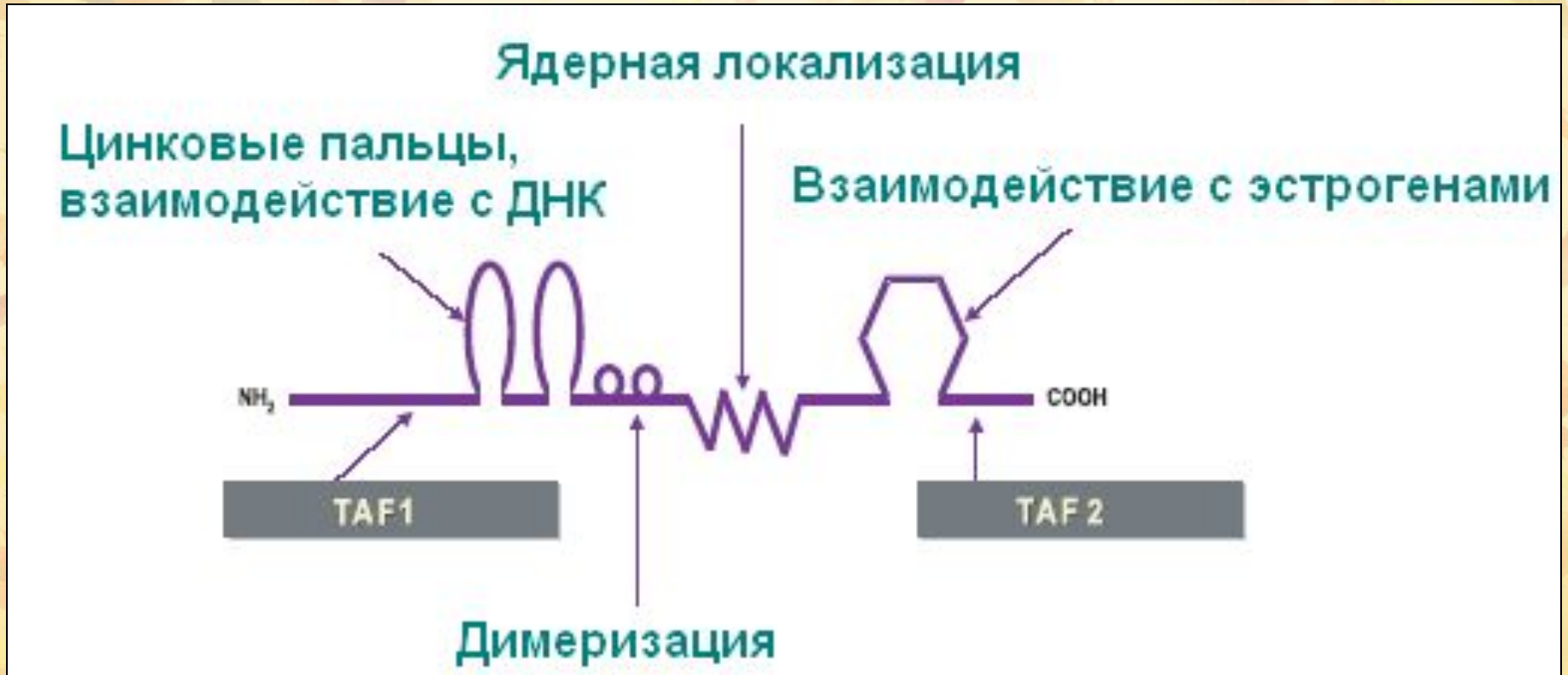


Прогестерон

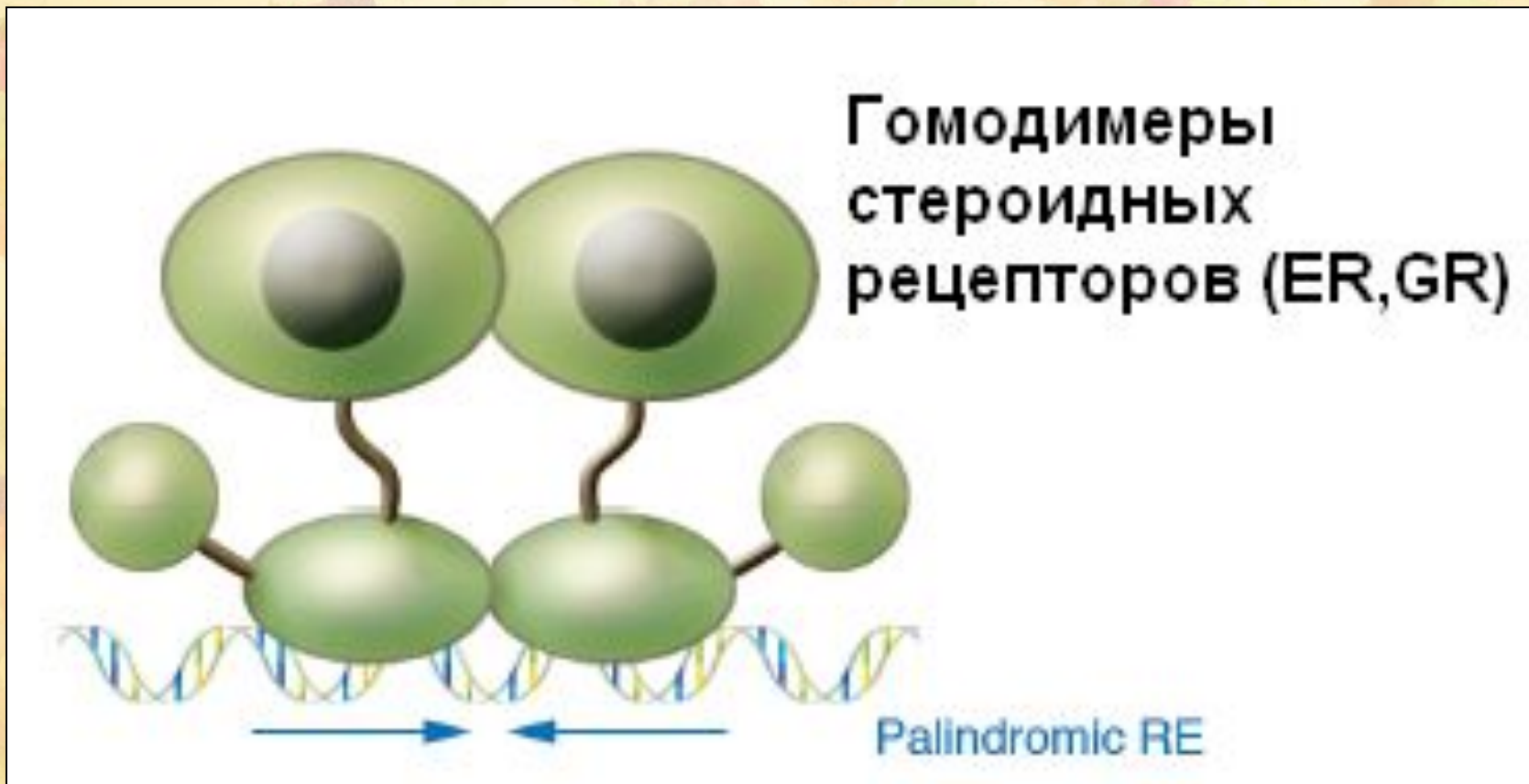


Кортизол

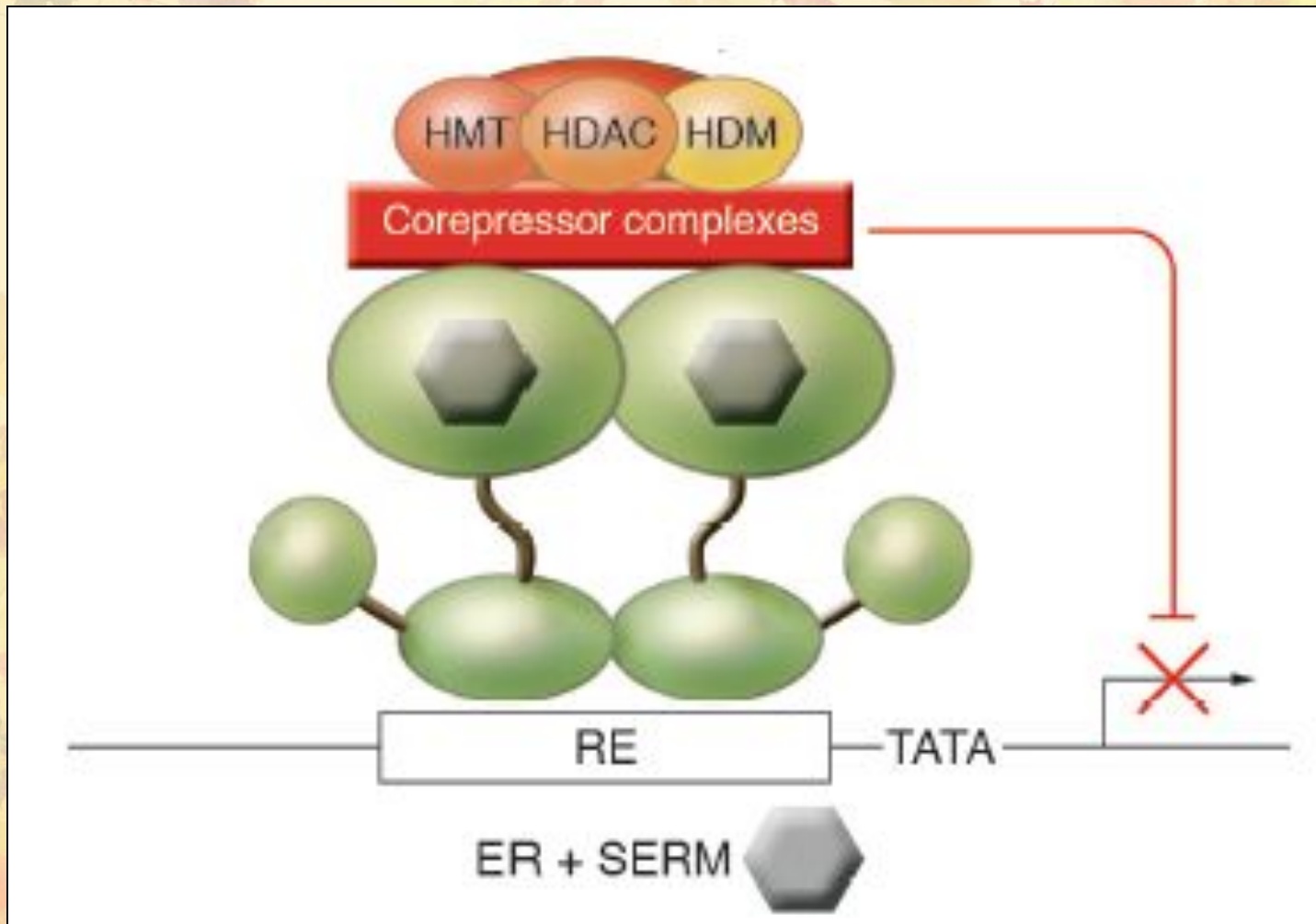
Структура и домены ERs



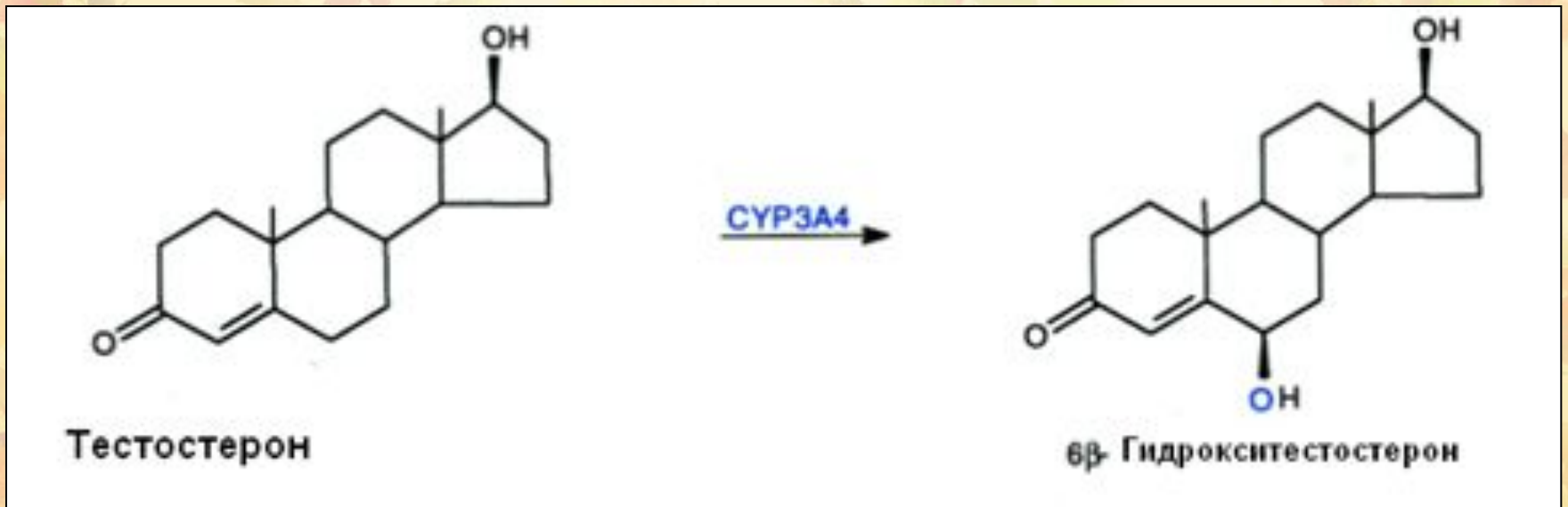
Взаимодействие рецепторов ER и GR с ДНК



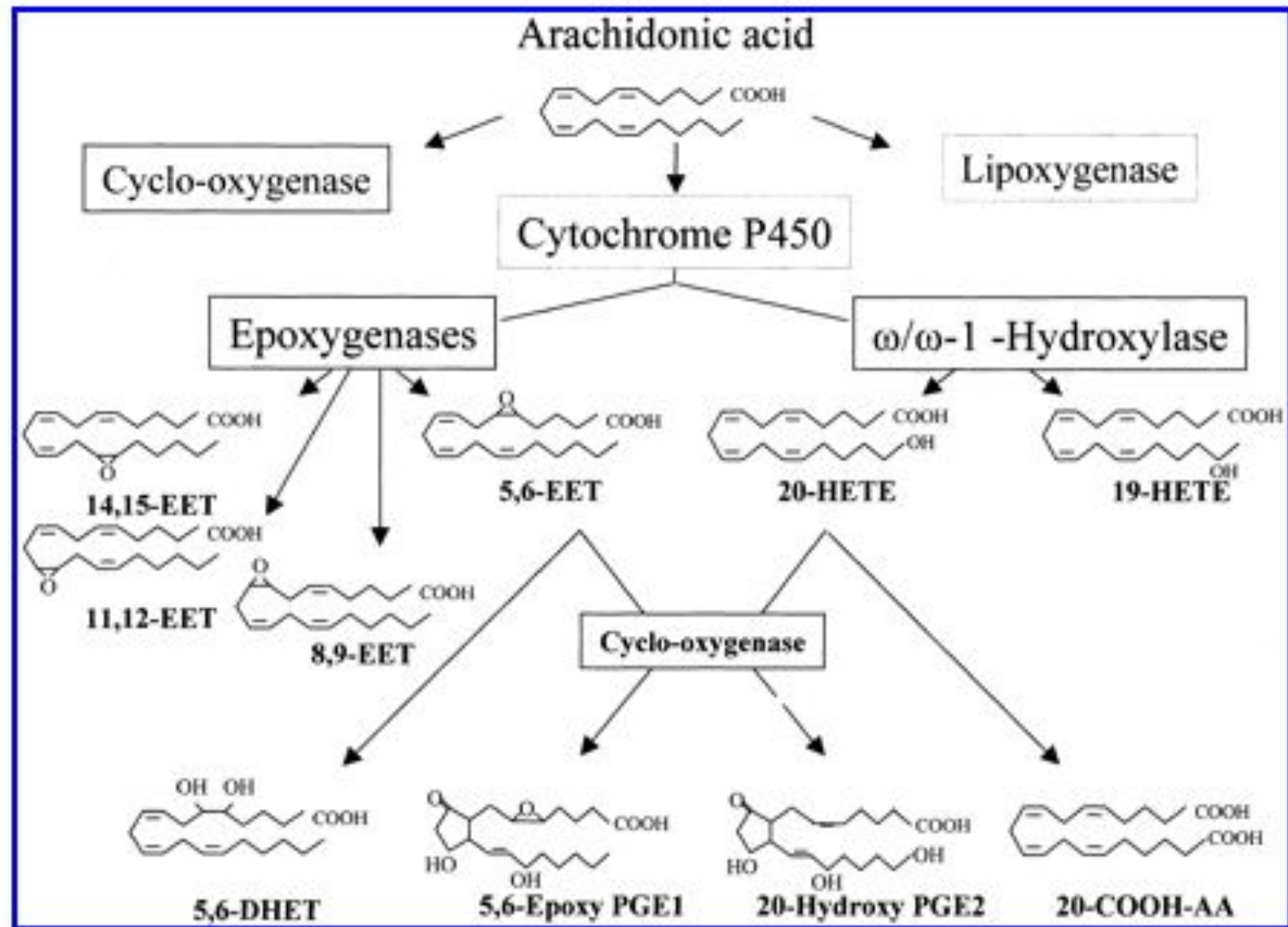
Механизм действия антагонистов ER



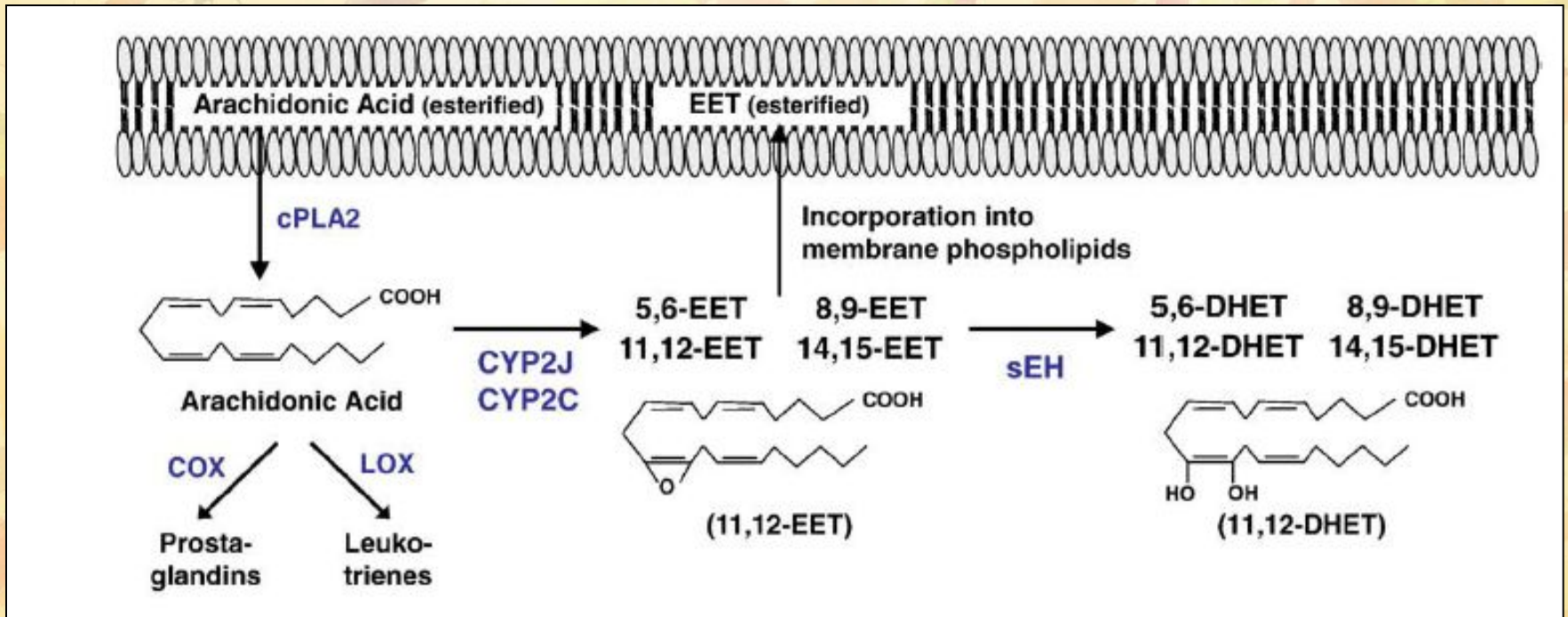
CYPs в метаболизме андрогенов



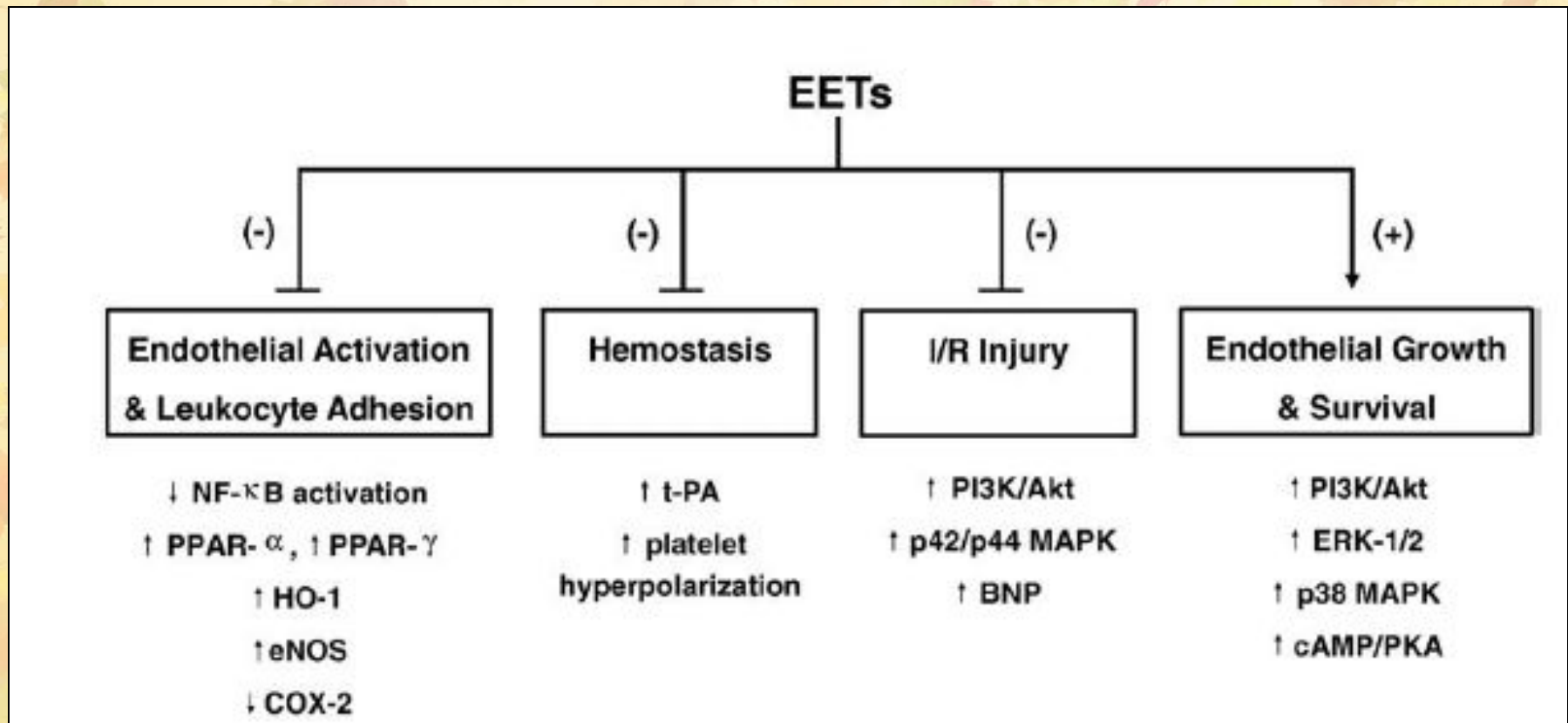
P450 в арахидоновом каскаде



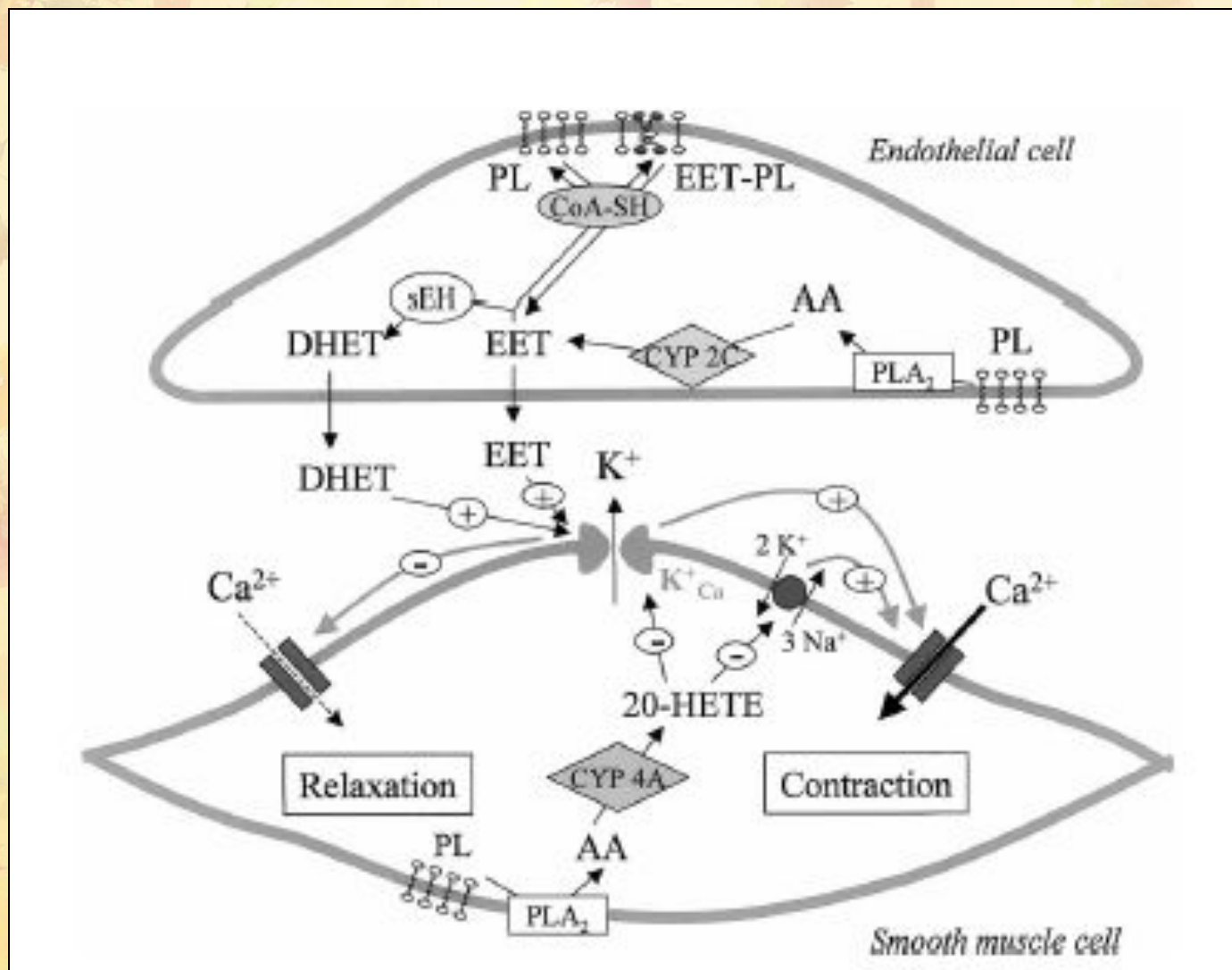
Эпоксигеназный путь CYPs



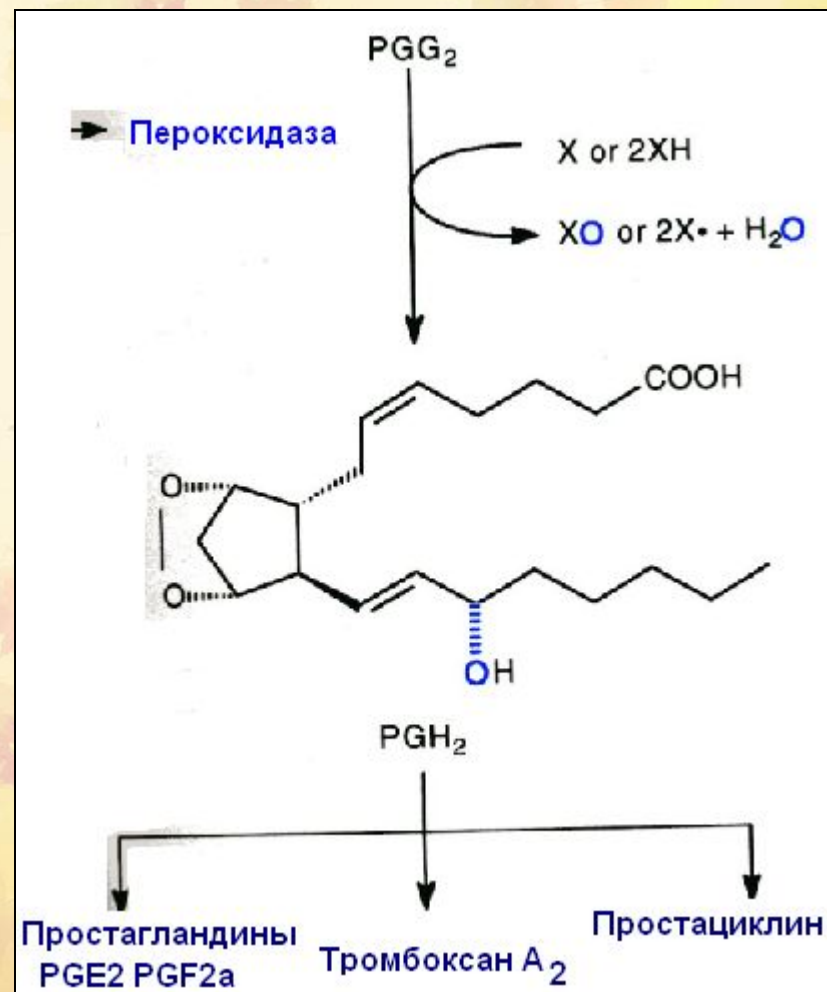
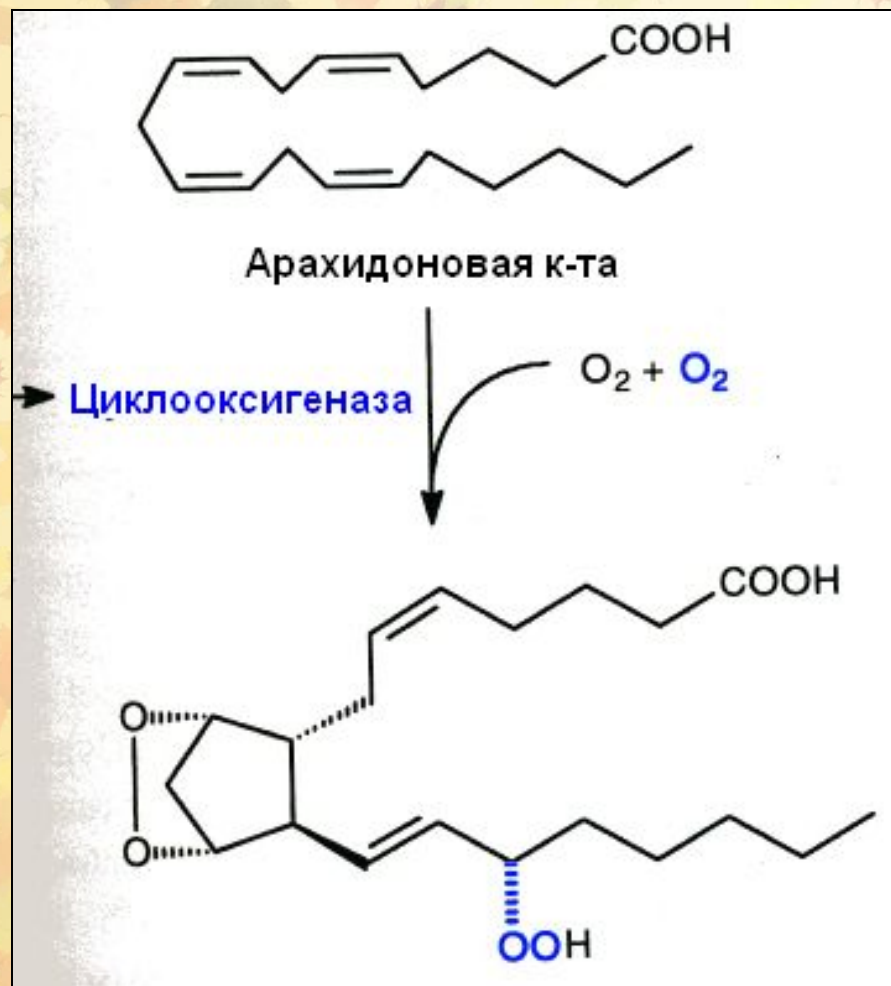
Кардиоваскулярные протективные эффекты CYP-эпокси-производных EETs



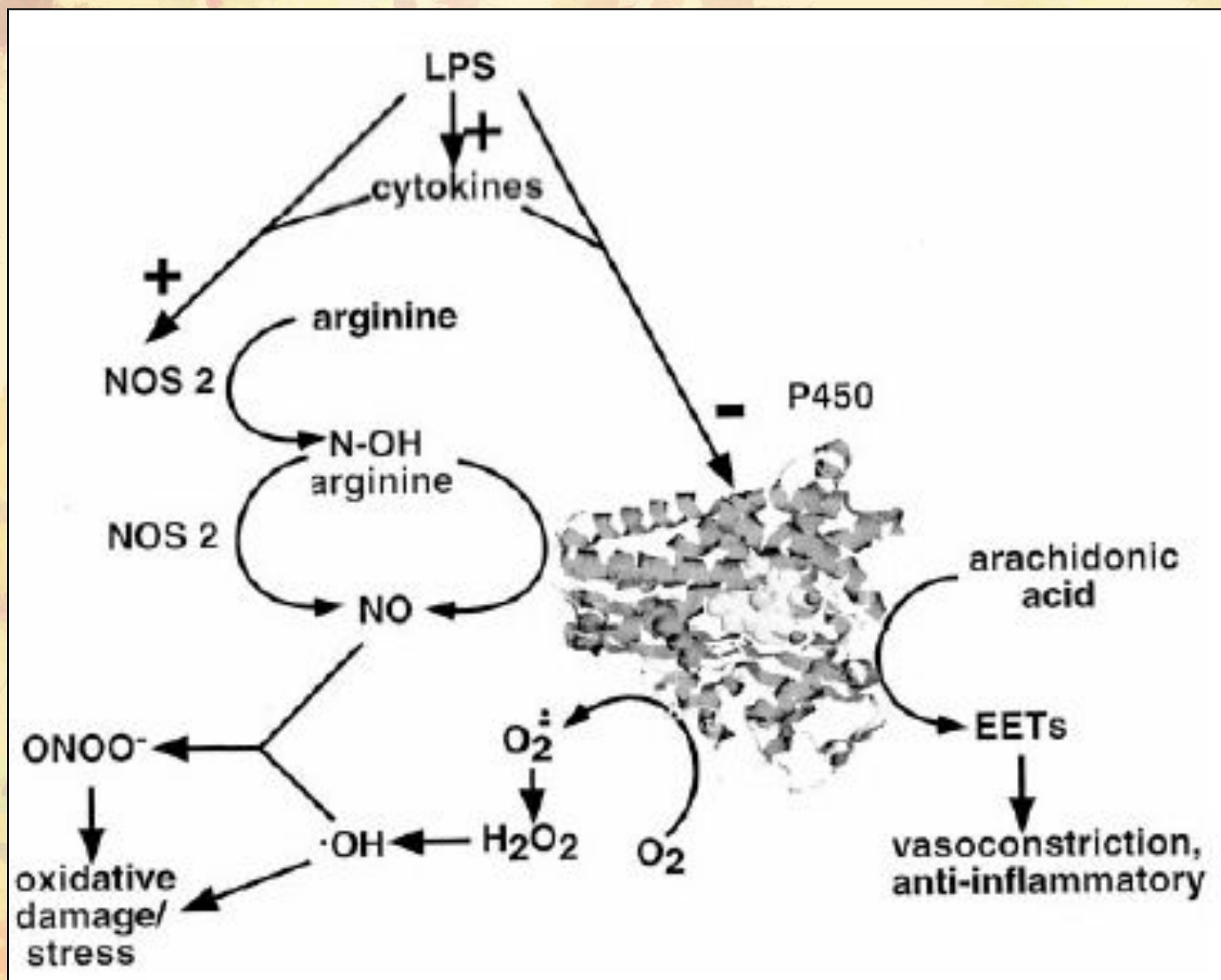
Антагонистические взаимодействия EETs и 20-HETE. Влияние на тонус сосудов



Коокисление КСБ (X) во время конверсии АК в простагландины



P450 и воспаление



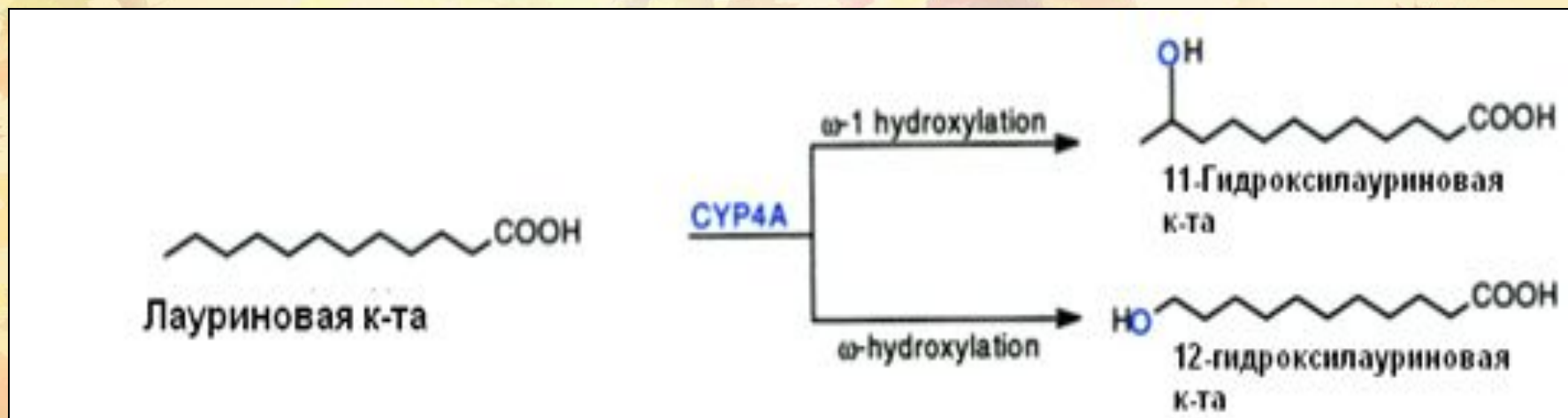


P450 в метаболизме жирных кислот. Роль PPAR

Метаболизм жирных кислот

- ω -окисление жирных кислот с последующим окислением приводит в конечном итоге к образованию дикарбоксильных кислот (цитозольными дегидрогеназами), которые подвергаются β -окислению в пероксисомах, но не митохондриях. В этом случае β -окисление не приводит к синтезу АТФ.
- Средние и короткие цепи, ω -окисленные в микросомах или β -окисленные в пероксисомах экскретируются с мочой.
- Дикарбоксильные жирные кислоты накапливаются в моче при голодании и диабете, либо генетических нарушениях β -окисления. При таких состояниях способность окисления жирных кислот может усилить индукцию микросомальных, митохондриальных и пероксимальных ферментов через активацию генов. Транскрипционный ответ обеспечивается через активацию ядерного рецептора PPAR α , с которым связываются PP (пероксисомальные пролифераторы) и жирные кислоты.

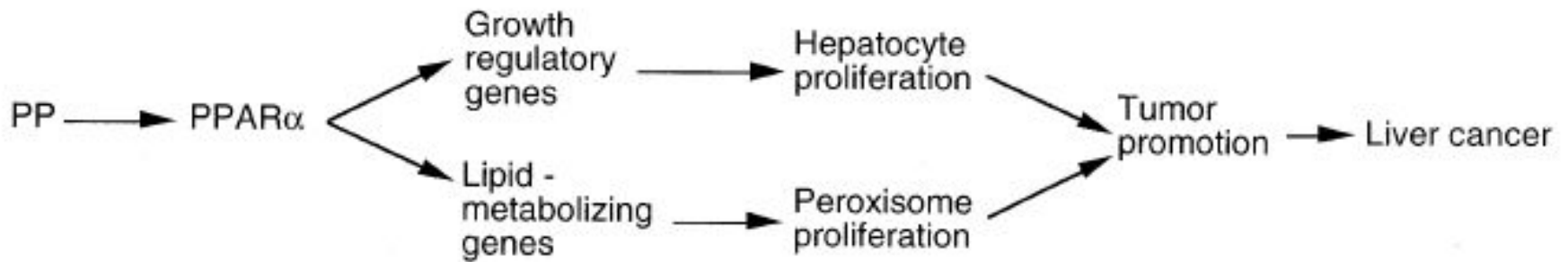
Окисление жирных кислот



Некоторые РР

Commercial category	Compound
Hypolipidemic drug (approved in US or elsewhere)	Gemfibrozil (US) Clofibrate (several countries, including US) Ciprofibrate (France) Fenofibrate (several countries, not including US)
Hypolipidemic drug (not approved)	WY-14,643 Nafenopin Methyl clofenapate BR-931
Plasticizer	Di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) Di-(2-ethylhexyl) adipate (DEHA) Di- <i>n</i> -butyl phthalate (DBP)
Herbicide	Lactofen Fomasafen 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid 2,4,5-Trichlorophenoxyacetic acid
Solvent	Trichloroethylene (TCE) Perchloroethylene
Anti-diabetic drugs (approved in US)	Thiazolidinediones (e.g., BRL49653, ciglitazone, pioglitazone)
Anti-mania drugs (approved in US and elsewhere)	Valproic acid
Leukotriene D ₄ receptor antagonists (not approved)	LY-171,883
Human adrenal steroid and nutritional supplement (approved in US and elsewhere)	Dehydroepiandrosterone (DHEA)

Канцерогенность РР у грызунов



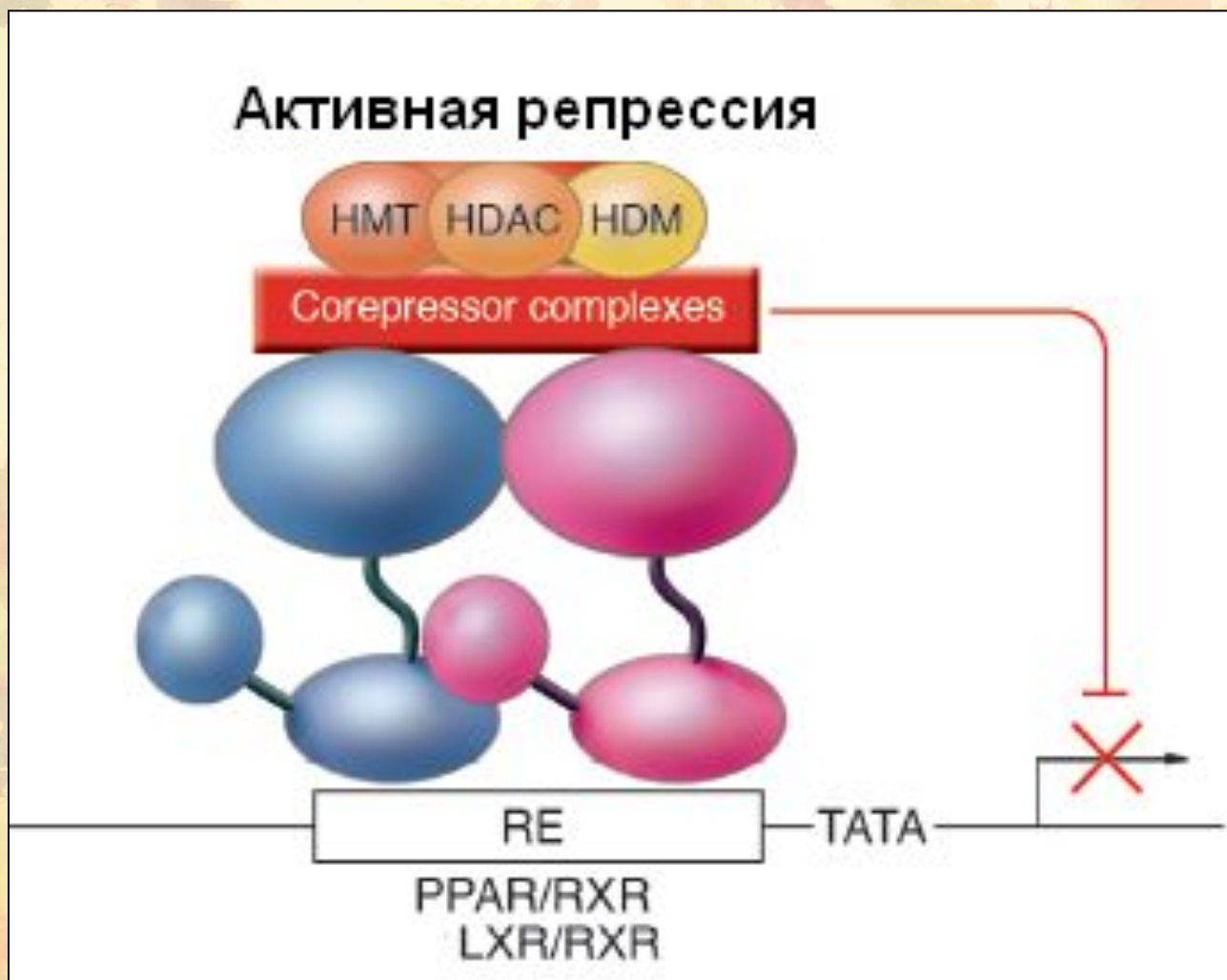
Типы PPAR у грызунов

Tissue distribution ^a						Physiological role
Isoform	Liver	Kidney	Intestine	Spleen	Fat	
α	++++	++	++++	+	-	Lipid metabolism, regulation of inflammation
β/δ	++	++	+++	++	-	Embryo implantation
γ	-	+/-	++	+++	++++	Adipocyte differentiation, regulation of inflammation



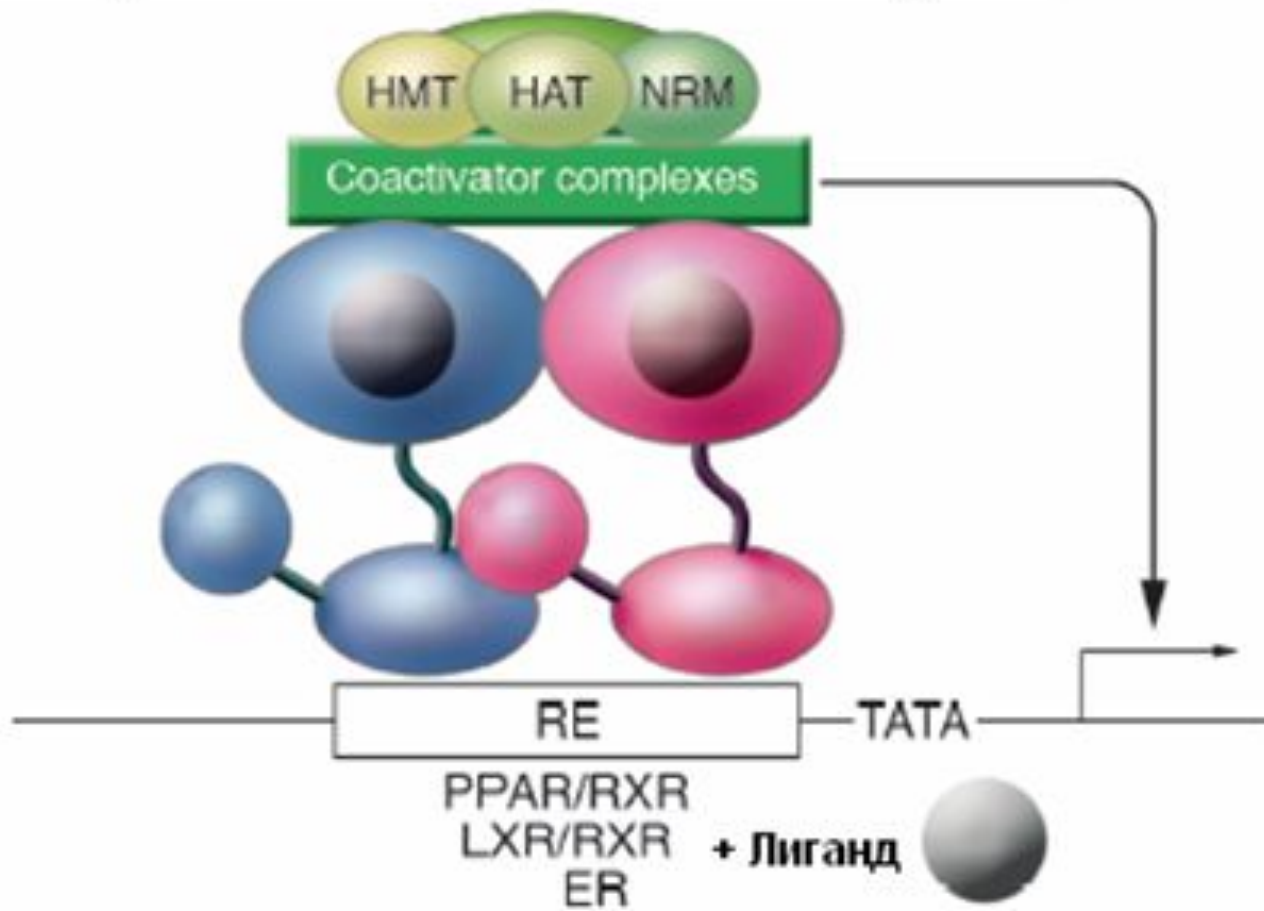
Механизм индукции СУР4А

Механизм действия рецепторов без лигандов

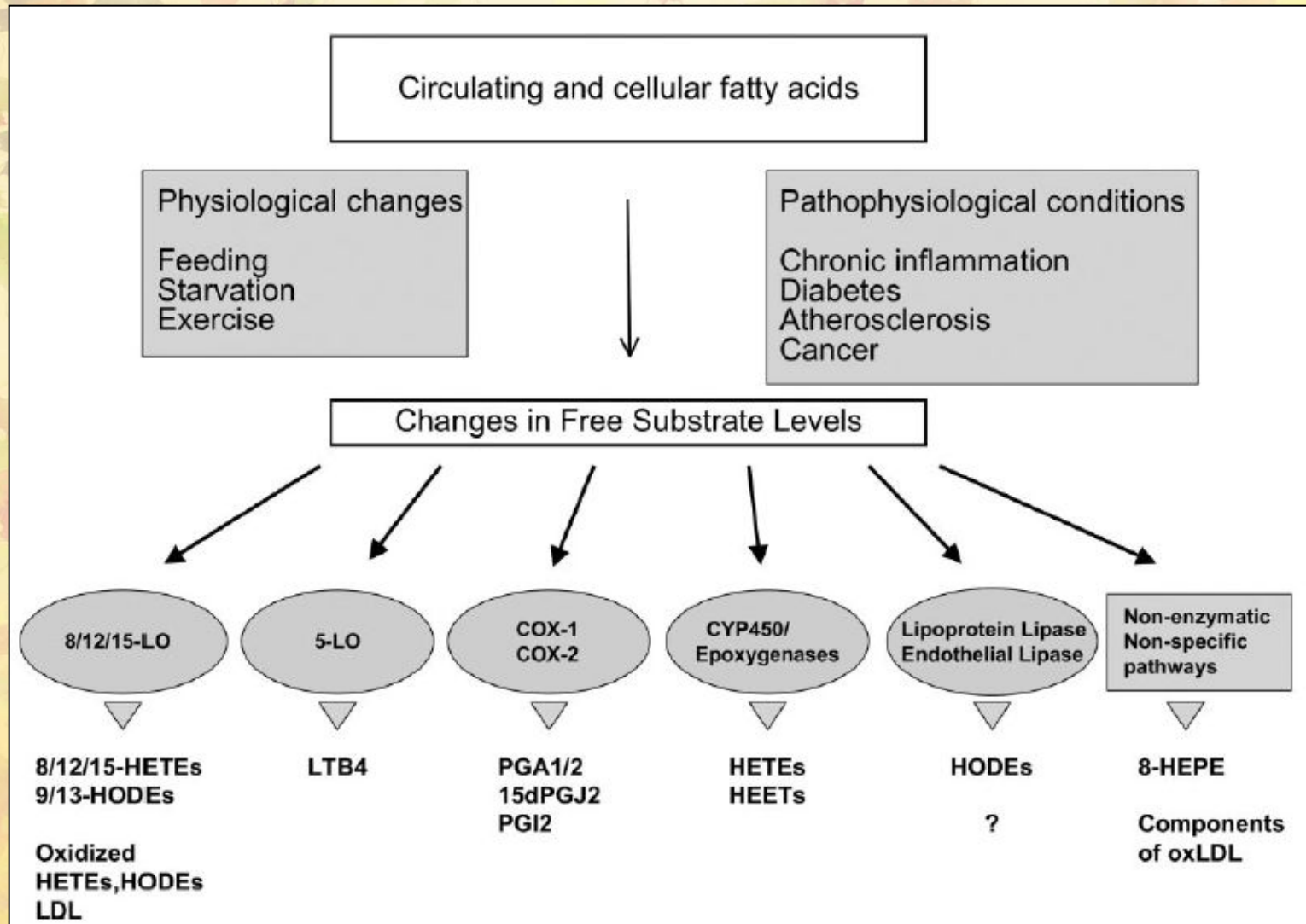


Взаимодействие рецептора с лигандом

Лиганд-зависимая трансактивация



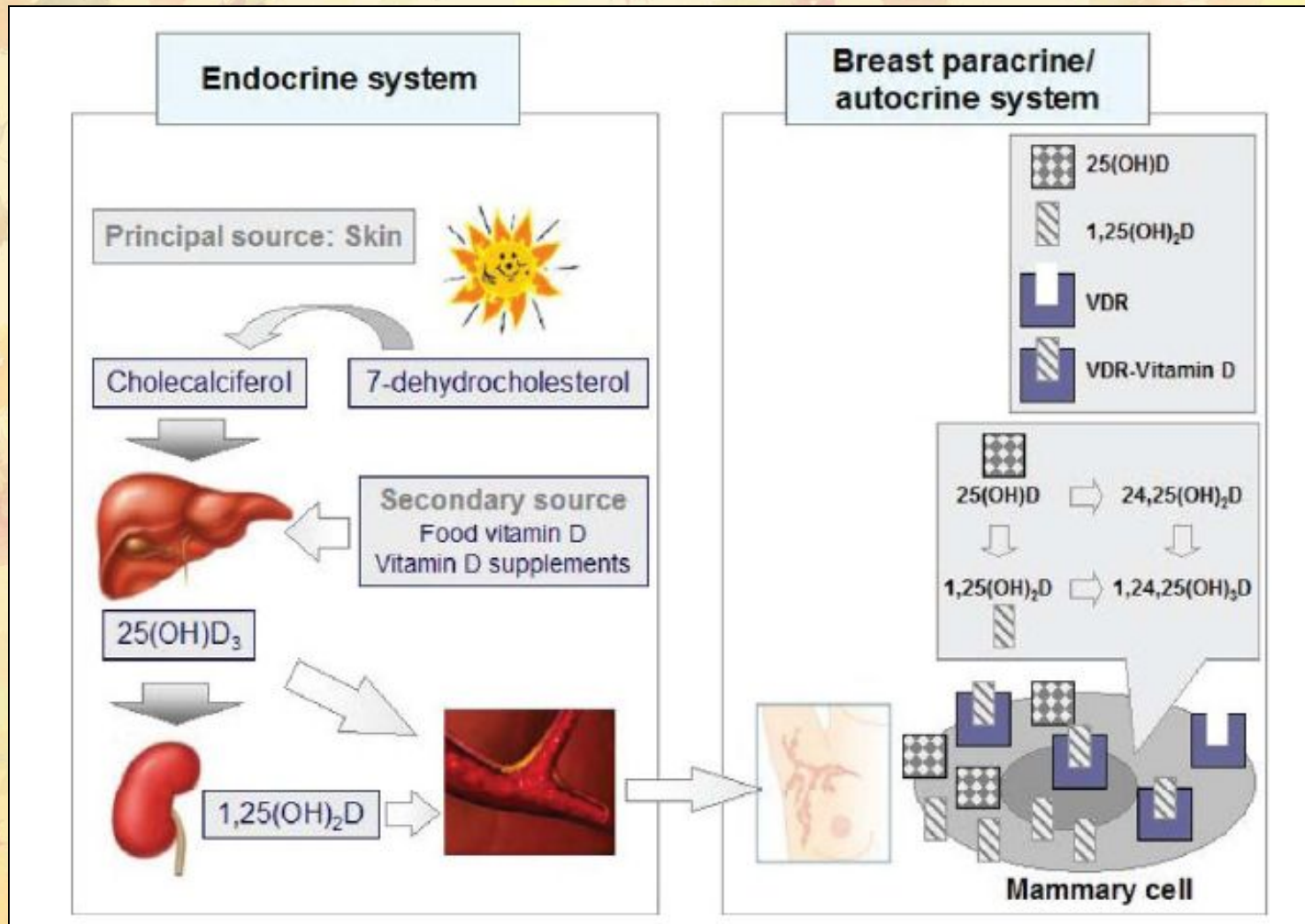
Пути образования эндогенных лигандов PPAR





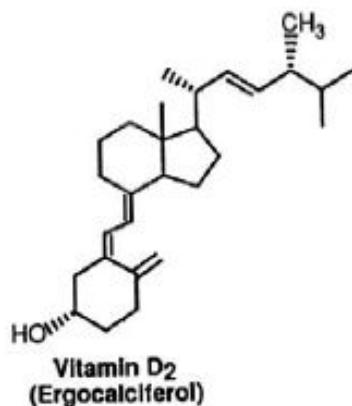
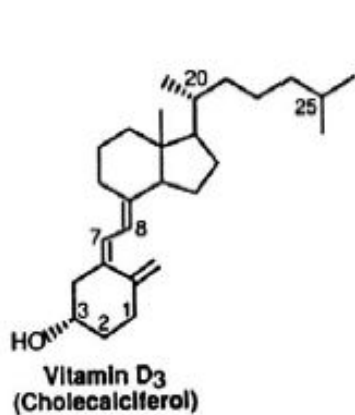
Р450 в метаболизме витамина D3

Синтез и метаболизм витамина D

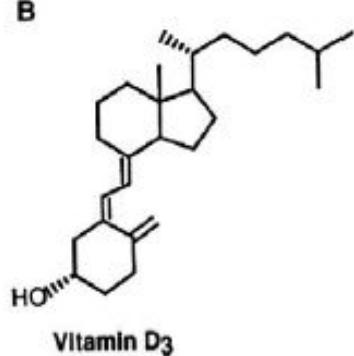


P450 (CYP27A1, CYP2R1, CYP3A4 и CYP2J3) в метаболизме витаминов D

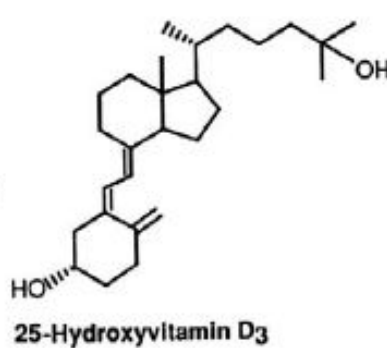
A



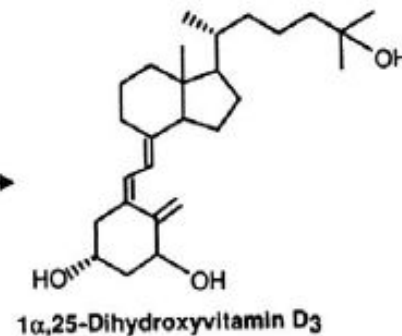
B



Liver



Kidney



Review Article: Vitamin D Acquisition and Breast Cancer Risk

Faustino R. Pérez-López, Peter Chedraui and Javier Haya

Reproductive Sciences 2009; 16; 7

Clinical Studies on Diet, Vitamin D Supplements and Breast Cancer Risk

Authors	Population	Outcome
Simard et al ⁵⁶	Case-control (108/322) study of diet intake and breast cancer risk	Twice as many breast cancer patients than controls had a higher consumption of vitamin D
John et al ⁴⁸	5509 women from the First National Health and Nutrition Examination Survey cohort followed (190 developed incident breast cancer)	Sunlight and dietary vitamin D reduce the risk of breast cancer
Shin et al ⁵⁷	88 691 women from the Nurses' Health Study cohort (3482 women developed incident invasive breast cancer)	High intake of low-fat dairy foods was associated with reduced risk of breast cancer in premenopausal women
McCullough et al ⁵⁸	34 321 postmenopausal women from the Iowa Women's Health Study cohort (2855 women developed incident breast cancer)	Vitamin D intake of >800 IU/d appears to be associated with a small decrease in risk of breast cancer among postmenopausal women
Robien et al ⁵⁹	34 321 postmenopausal women followed for breast cancer incidence from 1986 to 2004	Vitamin D intake of >800 IU/d is associated with a small decrease in risk of breast cancer among postmenopausal women
Lin et al ⁶⁰	10 578 premenopausal and 20 909 postmenopausal women 45 years or older in the Women's Health Study followed for 10 years (276 premenopausal and 743 postmenopausal women developed incident breast cancer)	High intakes of calcium and vitamin D is associated with a lower risk of developing premenopausal breast cancer
Abbas et al ⁶¹	Case-control (278/666) study of German premenopausal women to determine breast cancer risk	Breast cancer risk was significantly inversely associated with vitamin D intake, and its protective effect was independent of dietary calcium intake
Knight et al ⁴⁹	Case-control (972/1135) study of the Ontario Cancer Registry	Low breast cancer risk was associated with increasing sun exposure from ages 10 to 19. Breast cancer risk was inversely associated with cod liver use and high milk consumption. The associations were weaker from ages 20 to 29.
Lappe et al ⁶²	1179 community-dwelling healthy postmenopausal women aged 55 years or older were randomized to receive calcium, vitamin D + calcium, or placebo for 4 years	Vitamin D significantly reduced the risk of breast cancer while calcium had no significant effect