

ВЭЖХ-анализ процесса метаболической активации бенз(а)пирена в высоко канцерогенную форму

Бовдей Н.А.¹, Гончарова Л.В.², Спиридович Е.В.²,
Шварц Д.³, Шунк В.-Х.³, Киселев П.А.¹

¹Институт биоорганической химии НАН Беларуси, г. Минск

²ГНУ «Центральный ботанический сад НАН Беларуси», г. Минск

³Центр молекулярной медицины им. М. Дельбрюка, г. Берлин, Германия

Goncharova@cbg.basnet.by

Попадание в организм многих полициклических ароматических соединений (ПАС), накапливающихся в окружающей среде в результате человеческой деятельности, может приводить к иницированию и развитию химического канцерогенеза. Его отличительной особенностью является длительный период, отделяющий воздействие вещества, вызывающего опухолевый рост, от появления опухоли. Часто это обусловлено тем, что ПАС претерпевает в организме метаболическую активацию. Типичным представителем канцерогенных веществ является бенз(а)пирен (Б(а)П). Однако лишь один из его возможных 20–30-ти оксиметаболитов — 7β,8α-дигидрокси-9α,10α-эпокси-7,8,9,10-тетрагидробенз(а)пирен (ДЕ2) — является абсолютным канцерогеном. Целью настоящей работы стало изучение механизма превращения Б(а)П в ДЕ2 и поиск путей минимизации этого процесса. Проведение таких исследований стало возможным благодаря двум основным обстоятельствам: 1) расшифровке генома человека и развитию молекулярно-биологических работ, что сделало доступным для исследований ряд рекомбинантных генов и соответствующих белков человека, участие которых в биоактивации экотоксикантов в их канцерогенные производные сомнений не вызывает; 2) постановке специальных высокочувствительных методов анализа.

Нами разработаны подходы, позволяющие надежно регистрировать более 20-ти гидроксид- и эпоксипроизводных Б(а)П с использованием флуоресценции и высокоэффективной жидкостной хроматографии. Разработанные подходы применены для сравнительной характеристики каталитической активности рекомбинантных ферментных систем и установления на этой базе физиологической значимости мутаций гена цитохрома Р-450 в метаболической активации Б(а)П.

На основании проведенных экспериментов сделаны выводы о роли точечных мутаций гена цитохрома Р-450 1А1 в риске возникновения и развития химического канцерогенеза и обсуждены пути его минимизирования с использованием физиологически активных соединений растительного происхождения.