

ЛЕВ ПАВЛОВИЧ СМИРНОВ

доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экологической биохимии, Институт биологии Карельского научного центра РАН (Петрозаводск, Российская Федерация)
levps@rambler.ru

ИРИНА ВИКТОРОВНА СУХОВСКАЯ

кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории экологической биохимии, Институт биологии Карельского научного центра РАН (Петрозаводск, Российская Федерация)
sukhovskayay@inbox.ru

ЕКАТЕРИНА ВИТАЛЬЕВНА БОРВИНСКАЯ

кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории экологической биохимии, Институт биологии Карельского научного центра РАН (Петрозаводск, Российская Федерация)
katsu@inbox.ru

ЭТОКСИРЕЗОРУФИН О-ДЕЭТИЛАЗА – СИСТЕМАТИЧЕСКАЯ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КАК ФЕРМЕНТА ФАЗЫ I БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ (ОБЗОР)*

Этоксирезорурфин О-деэтилаза (ЭРОД) – это неспецифическая монооксигеназа (КФ 1.14.14.1), отнесенная к ферментам класса I (оксидоредуктазы). ЭРОД является представителем большого семейства гемпротеинов, обозначаемого как цитохромы P450, которые встречаются практически у всех животных и растений (исключение – облигатные анаэробы). Цитохромы P450 играют важную роль в окислении многочисленных соединений как эндогенного (стероиды, желчные кислоты, жирные кислоты, простагландины, лейкотриены, биогенные амины), так и экзогенного (лекарства, яды, компоненты промышленного загрязнения, пестициды, канцерогены, мутагены и т. п.) происхождения. Цитохромы P450 семейства I (CYP1) являются неотъемлемой частью системы биохимической защиты организма от токсичных соединений и отнесены к ферментам фазы I биотрансформации ксенобиотиков. Суммарная активность изоферментов семейства CYP1 (CYP1A1, CYP1A2 и CYP1B1) в настоящее время обозначается как активность ЭРОД. В данном обзоре в общем виде суммированы современные знания о систематической принадлежности и функционировании ЭРОД и высказано мнение о необходимости оценки вклада каждого из изоферментов в суммарную активность ЭРОД у гидробионтов при проведении экотоксикологического тестирования водной среды.

Ключевые слова: этоксирезорурфин О-деэтилаза, цитохром P450, система биотрансформации ксенобиотиков

К настоящему времени опубликовано огромное количество работ, посвященных изучению изменений активности ЭРОД в тканях животных под действием различных химических соединений. Термином ЭРОД обозначают неспецифическую монооксигеназу (КФ 1.14.14.1, оксидоредуктазы), взаимодействующую с двумя молекулами – донорами протонов путем использования молекулы кислорода (1.14), один атом которого присоединяется к восстановленному флавину или флавопротеину, а второй к какому-либо субстрату (1.14.14). Для этого фермента в литературе можно встретить и другие названия, такие как флавопротеидзависимая монооксигеназа, микросомальная монооксигеназа, монооксигеназа ксенобиотиков; арил-4-монооксигеназа; гидроксилаза циклических углеводов; микросомальный цитохром P450; флавопротеинсвязанная монооксигеназа; флавопротеиновая монооксигеназа.

Сейчас общепризнано, что ЭРОД является представителем большого семейства гемпротеинов, обозначаемого как цитохромы P450 [10]. Эти цитохромы впервые были описаны в 1958 году М. Клингенбергом и Д. Гарфинкелем [15], [19]. Название цитохром P450 было дано в 1962 году Омура и Сато [27], которые показали, что фермент в восстановленной форме связывает монооксид углерода с образованием комплекса с максимальным поглощением света при длине волны 450 нм. Это свойство объясняется тем, что в геме цитохрома P450 железо связано не только с атомами азота четырех лигандов (порфириновое кольцо). Существуют также пятый и шестой лиганды (сверху и снизу кольца гема) – атом азота гистидина и атом серы цистеина, входящие в состав полипептидной цепи белковой части цитохрома P450.

Цитохромы P450 играют важную роль в окислении многочисленных соединений как эндо-

генного (стероиды, желчные кислоты, жирные кислоты, простагландины, лейкотриены, биогенные амины), так и экзогенного (лекарства, яды, продукты промышленного загрязнения, пестициды, канцерогены, мутагены и т. п.) происхождения [16].

Цитохромы P450 найдены у всех животных и растений за исключением облигатных анаэробов. У прокариот P450 содержатся в водорастворимой фракции, тогда как у эукариот изоферменты цитохрома P450 присутствуют в мембраносвязанной форме [2]. У человека и других млекопитающих ферменты P450 представлены во всех тканях [11], каждая из которых отличается по концентрации и экспрессии индивидуальных изоформ фермента. Максимальный уровень активности обнаружен в печени, где проходят основные процессы биотрансформации и содержится наибольшее количество энзимов [28].

Необходимо учитывать тот факт, что эти энзимы являются терминальными оксидазами в мультикомпонентных цепях переноса электронов, называемых P450-содержащими монооксигеназными системами, так как лимитирующей стадией в процессе окисления является восстановление гема цитохрома P450 за счет редуктазы печени, относительно которой цитохром P450 всегда представлен в избытке.

Анализ показал, что все цитохромы P450 эволюционировали из общего анцестрального гена за период, превышающий 1,36 млрд лет [25]. Этим энзимам свойственно большое генетическое разнообразие, поэтому возникла необходимость таксономии этих белков. Была создана система цитохромов P450, включающая более 270 разных семейств генов, разделяемых по близости (гомологии) нуклеотид/аминокислотной последовательности [23]. В свою очередь, семейства подразделяют на подсемейства. Изоферменты цитохрома P450 с идентичностью аминокислотного состава более 40% объединены в семейства, а более 55% – в подсемейства. Семейства цитохромов P450 (сокращенно CYP, от Cytochrome P) принято обозначать цифрами, подсемейства – цифрами и латинской буквой (CYP 1A1). Первый символ – арабская цифра, обозначающая семейство. Второй символ – латинская буква, обозначающая подсемейство. Третий символ – арабская цифра, соответствующая номеру полипептида [24].

У человека, например, классифицировано 12 семейств генов, 20 подсемейств, более 57 активных генов [33] и 58 псевдогенов [30]. Псевдогенами называют дефектные гены, не продуцирующие функционально активные белки. Вероятно, они являются продуктом дубликации генов, у которых одна из копий дегенерировала и потеряла свою функцию [18]. Для мышей характерно наличие 102 функциональных генов P450 и 88 псевдогенов [21], [29]. У бактерий найдено 11

различных генов P450 [21]. У насекомых, например у плодовой мушки *Drosophila melanogaster*, обнаружено 83 гена P450 и 7 псевдогенов P450. 111 генов выявлено у комаров рода *Anopheles* и 46 генов у термитов [13]. У нематоды *Caenorhabditis elegans* систематизировано 80 генов. У высших растений генов P450 больше, чем у животных, – около 280 найдено у *Arabidopsis thaliana* и до 323 различных P450-белков найдено в рисе [12]. С 2008 года в Номенклатуру аллелей P450 (CYP-аллелей) согласно указаниям Комитета по номенклатуре CYP-аллелей внесено более 660 структур [33].

Иногда P450 ошибочно классифицируется как неспецифическая НАДФ-зависимая монооксигеназа (ЕС 1.14.14.1). Это связано с тем, что большинство уравнений реакций и систематические наименования в ЕС-списке ферментов P450 содержат НАДФН. Однако эти реакции действительны только для объединенных систем, состоящих из P450 и НАДФН-цитохром редуктазы (ЕС 1.6.2.4), но не для P450 как самостоятельной единицы.

Цитохромы P450 семейства 1 (CYP1) являются неотъемлемой частью системы биохимической защиты организма от токсичных соединений и вместе с алкогольдегидрогеназами, альдегиддегидрогеназами, пероксидазами, флавопротеинредуктазами, эпоксидгидролазами, эстеразами и амидазами отнесены к ферментам фазы I биотрансформации ксенобиотиков. На их долю приходится свыше 80% от общего числа энзимов, задействованных в этой фазе [34].

Из всех выявленных цитохромов P450 наибольшее внимание уделено изучению монооксигеназ подсемейства CYP1A, поскольку эти ферменты играют ключевую роль в метаболической активации ПАУ, галогенированных ПАУ и структурно сходных соединений. В состав этого подсемейства включены изоферменты CYP1A1 и CYP1A2, характеризующиеся высоким уровнем межвидовой консервативности [20]. В частности, у человека эти изозимы по аминокислотному составу идентичны на 70%.

Отличительная особенность изоферментов семейства CYP1 – способность к индукции под действием ПАУ, в том числе диоксина и 2,3,7,8-тетрахлордибензо-*p*-диоксина (TCDD). Поэтому семейство CYP1 в литературе называют «цитохром, индуцибельный ПАУ»; «диоксин-индуцибельный цитохром» или «TCDD-индуцибельный цитохром». Литературные источники утверждают, что до сих пор не известны эндогенные субстраты для изоферментов семейства CYP1 [18]. Тем не менее есть исследование [1], в котором показано, что у крыс билирубин – эндогенный продукт катаболизма гемоглобина – может выступать в роли регулятора активности CYP1A1.

Несмотря на то что CYP1A1 и CYP1A2 преимущественно метаболизируют планарные ароматические молекулы, они тем не менее различаются по субстратной селективности. CYP1A1 катализирует гидроксирование бензпирена до бензпирен-7,8-эпоксида, который окисляется эпоксидгидролазой до бензпирен-7,8-дигидродиола. Затем CYP1A1 катализирует превращение этого интермедиата в «суперканцероген» – бензпирен-7,8-дигидродиол-9,10-эпоксид. Этот процесс получил название «биологическая активация канцерогенов» [5]. Активность CYP1A1 возрастает при воздействии ПАУ, содержащихся в жареном мясе, табачном дыме, крестоцветных овощах. Поэтому этот показатель широко применяется в медицине.

CYP1A2 катализирует в основном N-гидроксирование ароматических аминов, таких как 4-аминобифенил, 2-нафтиламин, 2-ацетиламинофлуорен [17]. Этот изофермент также осуществляет катализ биотрансформации лекарственных препаратов, например гидроксирование ацетаминифенона с образованием активного метаболита бензохинонимина [28]. В печени человека и многих млекопитающих активность CYP1A1 не детектируется до тех пор, пока этот орган не подвергнется воздействию индукторов синтеза фермента, но легко обнаруживается в таких тканях, как легкие или плацента. В то же время активность CYP1A2 может быть обнаружена исключительно в печени [22], [31], при этом уровень активности варьирует в очень широких пределах, размах которых может достигать 40–100-кратных значений [32].

Планарные галогенированные и негалогенированные ароматические углеводороды, такие как 3-метилхолантрен, 2-нафтофлавоин и 2,3,7,8-тетрахлордibenzo-p-диоксин (TCDD), активируют синтез ферментов семейства CYP1 в печени млекопитающих [18]. Так, у грызунов доля CYP1A1 возросла от недетектируемого уровня до почти 40% в пересчете на общее количество CYP-ферментов. При этом зарегистрирована индукция CYP1A1 также в легких, тонком кишечнике и почках. Уровень CYP1A2 в печени, в отличие от других тканей, также увеличивался [31]. Омепразол (ингибитор протонной помпы) также индуцирует ферменты семейства CYP1A [28].

В состав семейства CYP1 входит также изофермент CYP1B1, являющийся единственным представителем подсемейства CYP1B. Рекомбинантный CYP1B1 катализирует окисление 7,12-диметилбензантрацена и гидроксирование 17 β -эстрадиола. Активность CYP1B1 не обнаружена в печени, а детектируется в других тканях, в том числе в тимусе и адренальном кортексе [9].

Вышеописанные изоферменты катализируют O-деалкилирование 7-этоксирезорифина [26], [27]. В результате реакции из лейкосоединения

7-этоксирезорифина образуется оптически активный резорифин. По интенсивности флуоресценции образовавшегося продукта реакции судят о суммарной активности изоферментов семейства CYP1, которую в настоящее время обозначают как активность ЭРОД [3]. Стоит отметить, что они отличаются субстратной селективностью относительно гомологического ряда эфиров феноксазонов, что позволяет провести идентификацию ЭРОД-активных изоферментов [7]. Эта селективность отражена в тривиальных названиях этих белков. CYP1A1 – это истинная ЭРОД, поскольку избирательно метаболизирует 7-этоксирезорифин. CYP1A2 активен также в отношении 7-метоксирезорифина и его называют метоксирезорифин O-деметилазой. CYP1B1 идентифицируют по реакции с 7-пентоксирезорифином (пентоксирезорифин O-деалкилаза).

Активность ЭРОД – это биомаркер ответной реакции живых систем *in vivo* на воздействие планарных ПАУ и структурно родственных соединений [34]. Этот показатель отражает активность индуцибельных изоферментов, стимуляция синтеза которых осуществляется через активацию рецептора циклических углеводов (AhR) [14]. Есть согласие в научной среде, что изменение активности ЭРОД является очень чувствительным индикатором загрязнения экосистем, в том числе водных [6]. Это было показано на более чем 150 видах рыб, как задействованных в лабораторных экспериментах – симуляторах полевых условий, так и взятых непосредственно из природы и подверженных действию не только ПАУ, но множества других загрязнителей, обнаруживаемых в окружающей среде [34]. Несмотря на то что активность ЭРОД занимает ведущее место в списке индикаторов загрязнения водных экосистем, взаимосвязь между ЭРОД и последующим биологическим эффектом остается субъектом интенсивных исследований. Становится ясно, что механизм индукции цитохромов семейства CYP1 тесно связан с патологическим воздействием на организм ЭРОД-индуцирующих загрязнителей [8].

Помимо ксенобиотиков, на активность ЭРОД у рыб влияет большое число абиотических и биотических факторов, таких как температура, возраст животного, его репродуктивная фаза [4]. Поэтому для адекватной интерпретации результатов полевых исследований и правильного планирования экспериментов по использованию ЭРОД как биомаркера, необходимо учитывать эффект этих факторов.

Есть, на наш взгляд, еще один фактор, который также стоит учесть при проведении исследований. Как отмечено выше, активность ЭРОД – это вклад в O-деалкилирование 7-этоксирезорифина трех изоферментов CYP1A1, CYP1A2 и CYP1B1, соотношение между которыми определяется тканевой спецификой. Исходя из этого, при осуществлении экотоксикологических иссле-

дований важно не только оценить воздействие комплекса ксенобиотиков на весь организм, но и, во-первых, выявить наиболее чувствительную к воздействию ткань, а во-вторых, выделить наиболее токсичный компонент комплекса загрязнителей [3]. Также желательно определить вклад

каждого из изоферментов в суммарную активность ЭРОД. Это, несомненно, даст дополнительную информацию о функционировании фазы I системы биотрансформации у гидробионтов, которую можно получить, используя субстратную селективность изоферментов семейства CYP1.

* Работа выполнена при поддержке средств федерального бюджета на выполнение государственного задания № 0221-2014-0003 и Гранта Президента РФ для гос. поддержки научных исследований, проводимых ведущими научными школами РФ. Проект: НИИ-1410.2014.4.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гришанова А. Ю., Зуева Т. В. Билирубин как эндогенный посредник в активации экспрессии CYP1A1 под действием ультразвука // Вопросы медицинской химии. 2000. Т. 46. № 2. С. 117–126.
2. Ляхович В. В., Вавилин В. А., Зенков Н. К., Меньшикова Е. Б. Активированные кислородные метаболиты в монооксигеназных реакциях // Бюллетень СОРАМН. 2005. № 4. С. 7–12.
3. Юрченко В. В., Чуйко Г. М. Активность этоксирезорифин-О-деэтилазы (ЭРОД) рыб как биомаркер загрязнения водной среды стойкими органическими загрязняющими веществами // Современные проблемы физиологии и биохимии водных организмов. Петрозаводск: КарНЦРАН, 2010. Т. 1. С. 316–319.
4. Andersson T., Förlin L. Regulation of the cytochrome P450 enzyme system in fish // *Aquat. Toxicol.* 1992. Vol. 24. P. 1–20.
5. Beresford A. P. "CYP1A1: friend or foe?" // *Drug. Metab. Rev.* 1993. Vol. 25. P. 503–517.
6. Bucheli T. D., Fent K. Induction of cytochrome P450 as a biomarker for environmental contamination in aquatic ecosystems // *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.* 1995. Vol. 25. P. 201–268.
7. Burke M. D., Thompson S., Elcombe C. R., Halpert J., Haaparanta T., Mayer R. T. Ethoxy-, penthoxy- and benziloxypheoxazones and homologues: a series of substrates to distinguish between different induced cytochromes P-450 // *Biochemical Pharmacology.* 1985. Vol. 34. № 18. P. 3337–3345.
8. Cantrell S. M., Joy-Schleizinger J., Stegeman J. J., Tillitt D. E., Hannink M. Correlation of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced apoptotic cell death in the embryonic vasculature with embryotoxicity // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1998. Vol. 148. P. 24–34.
9. Chang T. K. H., Chen J., Pillay V., Ho J.-Y., Bandiera S. M. Real-time polymerase chain reaction analysis of CYP1B1 gene expression in human liver // *Toxicol. Sci.* 2003. Vol. 71. P. 11–19.
10. Degtyarenko K. N., Archakov A. I. Molecular evolution of P450 superfamily and P450-containing monooxygenase systems // *FEBS Letters.* 1993. Vol. 332. № 1. 2. P. 1–8.
11. Ding X., Kaminsky L. S. Human extrahepatic cytochromes P450: function in xenobiotic metabolism and tissue – selective chemical toxicity in the respiratory and gastrointestinal tracts // *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2003. Vol. 43. P. 149–173.
12. El-garj F. M. A., Wajidi M. F. F. The Cytochrome P450s // *AsPac J. Mol. Biol. Biotechnol.* 2013. Vol. 21. P. 37–41.
13. Feyereisen R. Insect P450 enzymes // *Annual reviews of Entomology.* 1999. Vol. 44. P. 507–533.
14. Fujii-Kuriyama Y., Mimura J. Molecular mechanisms of AhR functions in the regulation of cytochrome P450 genes // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005. Vol. 338. P. 311–317.
15. Garfinkel D. Studies on pig liver microsomes. I. Enzymic and pigment composition of different microsomal fractions // *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 1958. Vol. 77. P. 493–509.
16. Gonzalez F. J. Molecular genetics of the P-450 superfamily // *Pharmacol. Ther.* 1990. Vol. 45. P. 1–38.
17. Guengerich F. P., Shimada T. Oxidation of toxic and carcinogenic chemicals by human cytochrome P-450 enzymes // *Chem. Res. Toxicol.* 1991. Vol. 4. P. 391–407.
18. Hrycaj E. G., Bandiera S. M. Cytochrome P450 enzymes. In: *Preclinical Development Handbook // ADME and Biopharmaceutical Properties* / Ed. by S. C. Gad. New Jersey, 2008. P. 627–696.
19. Klingenberg M. Pigments of rat liver microsomes // *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 1958. Vol. 75. P. 376–386.
20. Lewis D. F. V. *Cytochromes P450: Structure, Function and Mechanism.* London: Taylor and Francis, 1996. 317 p.
21. *Metal Ions in Life Sciences: The Ubiquitous Roles of Cytochrome P450 Proteins.* 2007. Vol. 3. 210 p.
22. Nebert D. W., Dalton T. P., Okey A. B., Gonzalez F. J. Role of aryl hydrocarbon receptor-mediated induction of the CYP1 enzymes in environmental toxicity and cancer // *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279. P. 23847–23850.
23. Nebert D. W., McKinnon R. A. Cytochrome P450: evolution and functional diversity // *Prog. Liver Dis.* 1994. Vol. 12. P. 63–97.
24. Nebert D., McKinnon R., Puga A. Human drug-metabolizing enzyme polymorphisms: effects on risk of toxicity and cancer // *DNA and Cell Biology.* 1996. Vol. 15. P. 273–280.
25. Nelson D. R., Kamataki T., Waxman D. J., Guengerich F. P., Estabrook R. W., Feyereisen R., Gonzalez F. J., Coon M. J., Gunsalus I. C., Gotoh O., Okuda K., Nebert D. W. The Cytochrome P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers, and nomenclature // *Pharmacogenetics.* 1996. Vol. 6. P. 1–42.
26. Nerurkar P. V., Park S. S., Thomas P. E., Nims R. W., Lubet R. Methoxyresorufin and benzyloxyresorufin: substrates preferentially metabolized by cytochromes P4501A2 and 2B, respectively, in the rat and mouse // *Biochem. Pharmacol.* 1993. Vol. 46. P. 933–943.
27. Omura T., Sato R. A New Cytochrome in Liver Microsomes // *Journal of Biological Chemistry.* 1962. Vol. 237. P. 1375–1376.
28. Parkinson A. *Biotransformation of xenobiotics* // Klaassen C. D. (Ed.) *Casarett and Oull's Toxicology: The Basic Science of Poisons.* 6th ed. New York: McGraw Hill, 2001. P. 133–224.
29. Preissner S., Kroll K., Dunkel M., Senger C., Goldsobe G., Kuenther S., and Preissner R. SuperCYP: a comprehensive database on Cytochrome P450 enzymes including a tool for analysis of CYP-drug interactions // *Nucleic Acids Research.* 2010. 38 (Database issue): D237–D243.
30. Rodriguez-Antona C., Ingelman-Sundberg M. Cytochrome P450 pharmacogenetics and cancer // *Oncogene.* 2006. Vol. 25. P. 1679–1691.

31. Sesardic D., Cole K. J., Edwards R. J., Davies D. S., Thomas P. E., Levin W., Boobis A. R. The inducibility and catalytic activity of cytochromes P450c (P450IA1) and P450d (P450IA2) in rat tissues // *Biochem. Pharmacol.* 1990. Vol. 39. P. 499–506.
32. Shimada T., Yamazaki H., Mimura M., Inui Y., Guengerich F. P. Interindividual variations in human liver cytochrome P450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994. Vol. 270. P. 414–423.
33. Sim S., Ingelman-Sundberg M. Update on Allele Nomenclature for Human Cytochromes P450 and the Human Cytochrome P450 Allele (CYP-Allele) Nomenclature Database // I. R. Phillips, E. A. Shephard and P. R. Ortiz de Montellano (Eds.). *Cytochrome P450 Protocols*. Humana Press, 2013. Vol. 987. P. 251–259.
34. Whyte J. J., Jung R. E., Schmitt C. J., Tillitt D. E. Ethoxyresorufin-O-deethylase (EROD) Activity in Fish as a Biomarker of Chemical Exposure // *Critical Reviews in Toxicology*. 2000. Vol. 30 (4). P. 347–570.

Smirnov L. P., Institute of Biology, Karelian Research Centre of RAS (Petrozavodsk, Russian Federation)
Sukhovskaya I. V., Institute of Biology, Karelian Research Centre of RAS (Petrozavodsk, Russian Federation)
Borvinskaya E. V., Institute of Biology, Karelian Research Centre of RAS (Petrozavodsk, Russian Federation)

ETHOXYRESORUFIN O-DEETHYLASE – SYSTEMATIC ACCESSORY AND ITS FUNCTIONAL FEATURES OF PHASE I ENZYME OF XENOBIOTICS BIOTRANSFORMATION (REVIEW)

Ethoxyresorufin o-deethylase (EROD) is nonspecific mono-oksigenaza (1.14.14.1) which belongs to the 1 class of enzymes (oxidoreductase). EROD is a representative of the big gemprotein family designated as P450 cytochrome present practically in all animal and plant cells (an exception – obligate anaerobe bacterias). P450 cytochrome plays an important role in oxidation of numerous compounds of both endogenous origin (steroids, bilious acids, fatty acids, prostaglandins, leukotrienes, biogenous amines) and exogenous origin (drugs, poisons, products of industrial pollution, pesticides, carcinogens, mutagens, etc.). P450 cytochrome is an integral part of the biochemical protection system. They are classified as enzymes of phase I of xenobiotics biotransformation. The total activity of isoenzymes of CYP1 family (CYP1A1, CYP1A2 and CYP1B1) is approached as a summarized activity of EROD. The general knowledge on the systematic inclusion and function of EROD is summarized. A necessity to assess contribution of each isoenzyme into the summarized activity in EROD is substantiated.

Key words: ethoxyresorufin o-deethylase, P450 cytochrome, system of xenobiotics biotransformation

REFERENCES

1. Grishanova A. Yu., Zueva T. V. Bilirubin as endogenic intermediary in the activation of CYP1A1 expression under the influence of ultrasound [Bilirubin kak endogennyy posrednik v aktivatsii ekspressii CYP1A1 pod deystviem ul'trazvuka]. *Voprosy meditsynskoy khimii* [Questions of medical chemistry] 2000. Vol. 46. № 2. P. 117–126.
2. Lyahovich V. V., Vavilin V. A., Zenkov N. K., Men'shchikova E. B. The activated oxygen metabolites in the monooxygenase reactions [Aktivirovannye kislorodnye metabolity v monooksigenaznykh reaktsiyah]. *Byulleten' SO RAMN*. [Bulletin of Siberian branch of RAMS]. 2005. № 4. C. 7–12.
3. Yurchenko V. V., Chuyko G. M. Activity of the fish ethoxyresorufin-O-deethylase (EROD) as a biomarker of water pollution by the resistant organic polluting substances [Aktivnost' etoksiresorufin-O-deetilazy (EROD) ryb kak biomarker zagryazneniy vodnoy sredy stoykimi organicheskimi zagryaznyayushchimi veshchestvami]. *Sovremennye problemy fiziologii i biokhimii vodnykh organizmov* [Current problems of physiology and biochemistry of aquatic organisms]. Petrozavodsk: KarNTS RAN. T. 1. C. 316–319.
4. Andersson T., Förlin L. Regulation of the cytochrome P450 enzyme system in fish // *Aquat. Toxicol.* 1992. Vol. 24. P. 1–20.
5. Beresford A. P. "CYP1A1: friend or foe?" // *Drug. Metab. Rev.* 1993. Vol. 25. P. 503–517.
6. Bucheli T. D., Fent K. Induction of cytochrome P450 as a biomarker for environmental contamination in aquatic ecosystems // *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.* 1995. Vol. 25. P. 201–268.
7. Burke M. D., Thompson S., Elcombe C. R., Halpert J., Haaparanta T., Mayer R. T. Ethoxy-, pentoxy- and benziloxypheoxazones and homologues: a series of substrates to distinguish between different induced cytochromes P-450 // *Biochemical Pharmacology*. 1985. Vol. 34. № 18. P. 3337–3345.
8. Cantrell S. M., Joy-Schleizinger J., Stegeman J. J., Tillitt D. E., Hannink M. Correlation of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced apoptotic cell death in the embryonic vasculature with embryotoxicity // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1998. Vol. 148. P. 24–34.
9. Chang T. K. H., Chen J., Pillay V., Ho J.-Y., Bandiera S. M. Real-time polymerase chain reaction analysis of CYP1B1 gene expression in human liver // *Toxicol. Sci.* 2003. Vol. 71. P. 11–19.
10. Degtyarenko K. N., Archakov A. I. Molecular evolution of P450 superfamily and P450-containing monooxygenase systems // *FEBS Letters*. 1993. Vol. 332. № 1. 2. P. 1–8.
11. Ding X., Kaminsky L. S. Human extrahepatic cytochromes P450: function in xenobiotic metabolism and tissue – selective chemical toxicity in the respiratory and gastrointestinal tracts // *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2003. Vol. 43. P. 149–173.
12. El-garj F. M. A., Wajidi M. F. F. The Cytochrome P450s // *AsPac J. Mol. Biol. Biotechnol.* 2013. Vol. 21. P. 37–41.
13. Feyereisen R. Insect P450 enzymes // *Annual reviews of Entomology*. 1999. Vol. 44. P. 507–533.
14. Fujii-Kuriyama Y., Mimura J. Molecular mechanisms of AhR functions in the regulation of cytochrome P450 genes // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005. Vol. 338. P. 311–317.
15. Garfinkel D. Studies on pig liver microsomes. I. Enzymic and pigment composition of different microsomal fractions // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1958. Vol. 77. P. 493–509.
16. Gonzalez F. J. Molecular genetics of the P-450 superfamily // *Pharmacol. Ther.* 1990. Vol. 45. P. 1–38.
17. Guengerich F. P., Shimada T. Oxidation of toxic and carcinogenic chemicals by human cytochrome P-450 enzymes // *Chem. Res. Toxicol.* 1991. Vol. 4. P. 391–407.

18. Hrycaj E. G., Bandiera S. M. Cytochrome P450 enzymes. In: Preclinical Development Handbook // ADME and Biopharmaceutical Properties / Ed. by S. C. Gad. New Jersey, 2008. P. 627–696.
19. Klingenberg M. Pigments of rat liver microsomes // Archives of Biochemistry and Biophysics. 1958. Vol. 75. P. 376–386.
20. Lewis D. F. V. Cytochromes P450: Structure, Function and Mechanism. London: Taylor and Francis, 1996. 317 p.
21. Metal Ions in Life Sciences: The Ubiquitous Roles of Cytochrome P450 Proteins. 2007. Vol. 3. 210 p.
22. Nebert D. W., Dalton T. P., Okey A. B., Gonzalez F. J. Role of aryl hydrocarbon receptor-mediated induction of the CYP1 enzymes in environmental toxicity and cancer // J. Biol. Chem. 2004. Vol. 279. P. 23847–23850.
23. Nebert D. W., McKinnon R. A. Cytochrome P450: evolution and functional diversity // Prog. Liver Dis. 1994. Vol. 12. P. 63–97.
24. Nebert D., McKinnon R., Puga A. Human drug-metabolizing enzyme polymorphisms: effects on risk of toxicity and cancer // DNA and Cell Biology. 1996. Vol. 15. P. 273–280.
25. Nelson D. R., Kamataki T., Waxman D. J., Guengerich F. P., Estabrook R. W., Feyereisen R., Gonzalez F. J., Coon M. J., Gunsalus I. C., Gotoh O., Okuda K., Nebert D. W. The Cytochrome P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers, and nomenclature // Pharmacogenetics. 1996. Vol. 6. P. 1–42.
26. Nerurkar P. V., Park S. S., Thomas P. E., Nims R. W., Lubet R. Methoxyresorufin and benzyloxyresorufin: substrates preferentially metabolized by cytochromes P4501A2 and 2B, respectively, in the rat and mouse // Biochem. Pharmacol. 1993. Vol. 46. P. 933–943.
27. O-mura T., Sato R. A New Cytochrome in Liver Microsomes // Journal of Biological Chemistry. 1962. Vol. 237. P. 1375–1376.
28. Parkinson A. Biotransformation of xenobiotics // Klaassen C. D. (Ed.) Casarett and Cullen's Toxicology: The Basic Science of Poisons. 6th ed. New York: McGraw Hill, 2001. P. 133–224.
29. Preissner S., Kroll K., Dunkel M., Senger C., Goldsobel G., Kuenther S., and Preissner R. SuperCYP: a comprehensive database on Cytochrome P450 enzymes including a tool for analysis of CYP-drug interactions // Nucleic Acids Research. 2010. 38 (Database issue): D237–D243.
30. Rodriguez-Antona C., Ingelman-Sundberg M. Cytochrome P450 pharmacogenetics and cancer // Oncogene. 2006. Vol. 25. P. 1679–1691.
31. Sesardic D., Cole K. J., Edwards R. J., Davies D. S., Thomas P. E., Levin W., Boobis A. R. The inducibility and catalytic activity of cytochromes P450c (P450IA1) and P450d (P450IA2) in rat tissues // Biochem. Pharmacol. 1990. Vol. 39. P. 499–506.
32. Shimada T., Yamazaki H., Mimura M., Inui Y., Guengerich F. P. Interindividual variations in human liver cytochrome P450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1994. Vol. 270. P. 414–423.
33. Sim S., Ingelman-Sundberg M. Update on Allele Nomenclature for Human Cytochromes P450 and the Human Cytochrome P450 Allele (CYP-Allele) Nomenclature Database // I. R. Phillips, E. A. Shephard and P. R. Ortiz de Montellano (Eds.). Cytochrome P450 Protocols. Humana Press, 2013. Vol. 987. P. 251–259.
34. Whyte J. J., Jung R. E., Schmitt C. J., Tillitt D. E. Ethoxyresorufin-O-deethylase (EROD) Activity in Fish as a Biomarker of Chemical Exposure // Critical Reviews in Toxicology. 2000. Vol. 30 (4). P. 347–570.

Поступила в редакцию 10.03.2015