

ЦИТОХРОМ P450 2E1 И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС: ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ РЕГУЛЯЦИИ

Моноксигеназная активность цитохрома P450 2E1 (CYP2E1) при окислении ксенобиотиков сопровождается высвобождением высокореактивных радикальных соединений и образованием АФК. Кроме этого цитохром P450 2E1 проявляет высокую оксидазную активность – при отсутствии субстратов он осуществляет неполное восстановление молекулы кислорода до его активных форм. Образующиеся при функционировании фермента АФК принимают участие во внутриклеточных сигнальных путях, контролируемых различными физиологическими процессами. Таким образом цитохром P450 2E1 участвует в создании определенного пула АФК в клетке, что необходимо для регуляции определенных клеточных механизмов, в частности поддержания про-антиоксидантного баланса, апоптоза, воспаления и т.д. Повышение при определенных условиях экспрессии цитохрома P450 2E1 вызывает избыточное образование АФК и их метаболитов, что может приводить к истощению системы антиоксидантной защиты, усилению пероксидных процессов и развитию окислительного стресса в клетке. Такие CYP2E1-зависимые процессы характерны в основном для клеток печени, где наблюдается наиболее высокий уровень экспрессии фермента и осуществляется детоксикация ксенобиотиков и метаболизм эндогенных соединений. Поэтому изменения уровня экспрессии CYP2E1 в печени могут приводить к нарушению функционирования организма как на клеточном, так и на системном уровнях.

На экспрессию CYP2E1 могут влиять разные факторы окружающей среды (химические, физические, биологические и пр.). Ранее нами показано влияние на уровень цитохрома P450 2E1 в печени мышей экзогенных стрессовых факторов – длительного низкоинтенсивного γ -излучения, этанола и их комбинации, а также острого высокоинтенсивного γ -излучения. Показано, что в зависимости от природы стрессора наблюдается разный характер изменений экспрессии CYP2E1. Предполагается, что изменения уровня содержания цитохрома P450 2E1 в печени могут свидетельствовать с одной стороны о развитии вызванного им окислительного стресса, а с другой – являться определенной адаптивной реакцией, направленной на восстановление окислительно-восстановительного гомеостаза в клетке.

Показано участие фермента в развитии многих локальных и системных патологий, таких как рак и цирроз печени, гепатит разной этиологии, острый и хронический панкреатит, сахарный диабет и др. Нами исследованы изменения экспрессии цитохрома P450 2E1 в печени животных, испытывающих психоэмоциональный стресс, при развитии метаболического синдрома и сахарного диабета I типа. Показано, что эти патологические процессы сопровождаются развитием окислительного стресса и изменениями уровня цитохрома P450 2E1 в клетках печени экспериментальных животных. Считается, что окислительный стресс является не следствием, а первопричиной указанных патологий. Предполагается, что в ряде случаев возникновение окислительного стресса связано с индукцией экспрессии CYP2E1 и увеличением уровня генерируемых им свободнорадикальных соединений. Обсуждается возможность регуляции активности цитохрома P450 2E1 с целью коррекции развития патологических процессов, которые сопровождаются изменениями его содержания в клетках печени.

Chashchyn N. A.

CYTOCHROME P450 2E1 AND OXIDATIVE STRESS: POSSIBLE WAYS OF REGULATION

In this work we show the development of oxidative stress and the change in cytochrome P450 2E1 expression level in the liver of experimental animals exposed to exogenous and endogenous stress factors.