



В.В. Худолей

НИИ онкологии  
им. Н.И. Петрова МЗ РФ,  
Санкт-Петербург

## ГЕНЫ И ФЕРМЕНТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ В ХИМИЧЕСКОМ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

✿ Первым ключевым событием в инициации канцерогенеза является метаболическая активация экзогенных канцерогенов. Охарактеризованы основные ферменты биотрансформации (микросомное окисление, реакции конъюгации) канцерогенов и гены, контролирующие активность этих ферментов. Показаны тканеспецифичность экспрессии генных продуктов (соответствующие изоформы суперсемейств CYPs и GSTs, семейства NATs), а также генный полиморфизм ферментов биотрансформации канцерогенных ксенобиотиков.

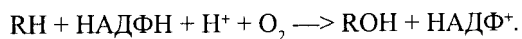
✿ **Ключевые слова:** канцерогенез, биотрансформация, метаболическая активация, экспрессия, полиморфизм, микросомное окисление, CYPs, GSTs, NATs, AhR.

Значительное достижение последних двух десятилетий в теоретической онкологии — признание того факта, что канцерогенез представляет собой многоступенчатый процесс, включающий последовательно стадии инициации, промоции и прогрессии [2]. Этот феномен установлен на экспериментальных моделях развития новообразований и подтвержден убедительными данными онкоэпидемиологии [3]. Образующиеся на стадии инициации реактивные метаболиты канцерогенов взаимодействуют с «критическими генами», контролирующими клеточный рост — онкогенами, что приводит к возникновению инициированных клеток. Деление таких с измененным генотипом клеток и передача генетических дефектов потомству составляет суть второй стадии — промоции. И наконец, при прогрессии в результате накопления подобных изменений происходит потеря свойств, присущих нормальной клетке и приобретение способности к неконтролируемому росту [5].

Большинство канцерогенов являются лишь «проканцерогенами», т. е. приобретают реакционную способность после ряда метаболических превращений в организме. Биотрансформацию ксенобиотиков, в том числе и канцерогенов, в которой принимает участие большое количество энзиматических реакций, принято рассматривать как этапный процесс, включающий в себя по крайней мере две фазы. Биохимические реакции, протекающие в фазе I, приводят к образованию новых (гидроксилирование ароматического кольца, алифатических цепей, аминов и амидов; S-, N- и P-окисление; эпоксидация ароматического кольца или ненасыщенных олефинов) или модификации уже имеющихся функциональных группировок (O-, N- и S-деалкилирование; гидролиз эфиров или амидов; окислительное деаминирование; редукция эпоксидов, гидроксиламинов, нитрозосоединений, N- и S-оксидов; N- и C-трансоксигенирование). Фаза II объединяет реакции конъюгирования, обеспечивающие транспорт и экскрецию метаболитов (перенос ацетильных, глюкуронильных, сульфурильных, фосфорильных и метильных групп; конъюгация с глутатионом). Несмотря на то что реакции фаз I и II направлены в целом на обезвреживание ксенобиотиков, в ряде случаев может наблюдаться и активация последних [17]. Наиболее общим свойством канцерогенных метаболитов является их электрофильность (электрофилами называют соединения, содержащие в своей молекуле электрон-дефицитные атомы). Образовавшиеся агенты высокореактивны и способны связываться с несущими атомы с повышенной электронной плотностью нуклеофильными центрами клеточных макромолекул — ДНК, РНК и белками [6]. Настоящая статья посвящена характеристике генов, контролирующих ферменты, вовлеченные в процессы биотрансформации канцерогенов.

В биохимических реакциях, катализирующих фазу I метаболических превращений, основное место принадлежит системе микросомного окисления

(СМО), а именно микросомным (многоцелевым) монооксигеназам, находящимся в мембранах эндоплазматического ретикулума и ядерной оболочке, а также митохондриях. Эта система представляет собой комплекс ферментов, состоящий из трех основных компонентов — флавопротеида (НАДФН — цитохром Р-450-редуктаза), фосфолипида (фосфорилхолин) и гемопротеида (цитохром Р-450). Первые два осуществляют транспорт электронов, а последний функционирует как терминальная оксидаза; при этом с помощью фосфорилхолина происходит прикрепление ее компонентов к микросомной мембране, поддержание каталитической и спектральной активности цитохрома Р-450. Скорость окислительного метаболизма как эндо-, так и экзогенных веществ зависит от степени липофильности их молекул. СМО катализируют реакции, которые в общем виде описываются следующим уравнением:



Восстановленный под влиянием флавопротеина цитохром Р-450 связывает молекулу кислорода в липофильный субстрат, окисляя последний путем присоединения к нему атома кислорода. Различные липидорастворимые ксенобиотики превращаются микросомными монооксигеназами в более полярные гидроксильированные дериваты, способные к выведению из организма. В этом смысле монооксигеназы принято считать ферментами детоксикации. Однако эта же энзиматическая система может вызывать потенцирование биологических эффектов изначально инертных ксенобиотиков путем превращения их в реактивные продукты [9].

Существующее в виде множественных изоформ с различной, но частично перекрывающейся субстратной специфичностью, суперсемейство цитохрома Р-450 (СУРР) связывает и метаболизирует неполярные химические соединения, представляя собой первый барьер, определяющий характер и выраженность воздействия ксенобиотиков. Ферменты этого суперсемейства (а их насчитывается почти 500 членов) являются филогенетически наиболее древней системой детоксикации, обнаруживаются у всех видов животных и возникли около 3,5 млрд лет назад, очевидно перед разделением про- и эукариотов [13]. Несмотря на обилие изоформ, существенную роль в метаболической активации канцерогенов играют лишь гены трех групп — СУР1, СУР2, СУР3 [14]. Так, ген СУР1А1 вовлечен в метаболизм убиквитарно распространенных в окружающей среде полициклических ароматических углеводородов (например, бензо(а)пирена), ген СУР1А2 — нитрозаминов, гетероциклических аминов и афлатоксина В1, а относительно недавно выявленный ген СУР1В1 — полихлорированных дибензо-р-диоксинов. Для многих известных изоформ ферментов метаболической активации обнаружены высокоспецифичные субстраты (табл. 1). Важно отметить, что для таких энзимов обнаружены индикаторные неканцерогенные суб-

страты, что представляет возможность определения индивидуальной активности этих изоформ и, таким образом, формировать по этому показателю группы повышенной чувствительности к канцерогенам [9].

Имеется еще ряд других энзимов, способных осуществлять реакции фазы I биотрансформации ксенобиотиков, хотя эти ферментные системы имеют меньшее значение в метаболической активации канцерогенов, чем охарактеризованные выше. К ним относят: флавопротеин-*N*-оксигеназу (катализ образования *N*-оксидов гидразинов), гидролазы (эстеразы и амидазы, гидролизующие связи *N*-С и *O*-С в ароматических аминах), эпоксидгидролазы (гидролиз связи *O*-С в эпоксидах), нитро- и азоредуктазы (разрыв азо-, диазо- и нитросвязей). Роль и место этих ферментных систем в активации канцерогенов во многом еще не ясны. Вместе с тем из монооксигеназных ферментов, метаболизирующих ксенобиотики в реакционно-способные генотоксические соединения, следует выделить простагландинсинтетазы (ПГС), которые принимают участие в биосинтезе широкого спектра простагландинов из полиненасыщенных жирных кислот и обладают циклооксигеназной и пероксидазной активностями, имеющими разную субстратную специфичность. Высокой генотоксичностью после совместной окислительной активации ПГС обладает ряд ароматических аминов и других соединений. Несмотря на недостаточную изученность механизма совместного окисления ксенобиотиков ПГС, предполагается, что в результате перекислительных ре-

Таблица 1

**Основные изоформы и гены цитохрома Р-450 (СУРР) у людей, участвующие в метаболической активации канцерогенов [2, 6, 16]**

Изоформы и гены	Канцерогенные субстраты	Неканцерогенные субстраты
СУР1А1	Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ)	Неканцерогенные ПАУ
СУР1А2	Гетероциклические амины, афлатоксины	Кофеин
СУР1В1	Полихлорированные дибензо-р-диоксины	Эстрогены
СУР2А6	Циклофосфамид, никотин	Кумарин
СУР2В6	Нитрозамины, афлатоксины	Кумарин
СУР2D6	Табакоспецифичные нитрозамины	Дибризоквин
СУР2Е1	Бензол, винилхлорид	Галогенизированные анестетики
СУР3А4	Дигиродиолы нитрополиаренов	Нифедипин, эстрогены
СУР3А5	6-аминохризен	Мидазолам

акций формируются свободные радикалы, обладающие высокой реактивностью. Поскольку ряд органов-мишеней для действия канцерогенов имеет относительно низкий уровень цитохрома P-450, не способный обеспечить конверсию ксенобиотиков в реактивные агенты, то очевидно, что генерированные ПГС гидроперекиси играют важную роль в метаболической активации химических канцерогенов [9].

Реакции второй фазы метаболизма ксенобиотиков, включающие в себя связывание продуктов первой фазы биотрансформации с эндогенными конъюгирующими агентами, приводят к изменению физико-химических свойств реактивных соединений, что ограничивает их дальнейшие превращения. Однако некоторые реакции конъюгации играют существенную роль в метаболической активации. Наиболее важный процесс фазы II в организме большинства животных и человека — связывание с глутатионом. Этот процесс переноса нуклеофильного трипептида — глутатиона на активные метаболиты катализируют глутатион-S-трансферазы. Представители суперсемейства последних (GSTs) найдены у большинства живых организмов, начиная с бактерий, дрожжей, грибов и растений. У млекопитающих известно 5 классов глутатион-S-трансфераз: GST $\alpha$  (GSTA), GST $\mu$  (GSTM), GST $\rho$  (GSTP), GST $\tau$  (GSTT) и GST $\pi$  с широким спектром субстратной специфичности. Каждый класс кодируется различными генами, количество которых варьируется от одного (GSTP) до 5 (GSTA и GSTM) [10].

Особое внимание исследователей в последние годы привлечено к семейству N-ацетилтрансфераз (NATs), обусловленное обнаружением у людей выраженного полиморфизма генов NATs и участием этих ферментов в метаболизме таких сильных канцерогенов, как гетероциклические и ароматические амины, а также гидразинов. Большинство из них широко распространены в быту (образуются при курении и приготовлении пищи) и в промышленных процессах (производство красителей, резиновая промышленность). N-ацетилтрансфераза существует в двух различных формах, обладающих разной субстратной специфичностью и активирует аминокислоты до N-ацетоксиаминокислот, разлагающихся и дающих электрофильный агент — нитрениевый катион [13].

Относительно меньшее значение для активации канцерогенов имеют реакции конъюгации метаболитов с глюкуроновой кислотой (ГК). Этот процесс стадийный: сначала синтезируется активированный промежуточный продукт — уридинфосфатГК, затем фермент — УДФ-глюкуронилтрансфераза (УДФГТ) переносит ГК из ее комплекса с УДФ на субстраты. Последними для УДФГТ служат продукты монооксигенных реакций и таким образом УДФГТ катализирует конъюгацию многих эндогенных и экзогенных соединений, содер-

жащих гидроксильные, карбонильные, amino-, имино- и сульфгидрильные группы [5]. Например, O- и N-глюкурониды являются активными метаболитами канцерогенных гидроксиламинов. Последние весьма устойчивы и циркулируют в организме, однако в кислой среде эти конъюгаты расщепляются  $\beta$ -глюкуронидазой (в частности, в мочевом пузыре с образованием свободных N-гидроксилариламинов, связывающихся с клетками слизистой, что объясняет частое возникновение опухолей в этом органе у лиц, имеющих контакт с ароматическими аминами). Показано также, что у безмикробных животных (в отсутствие кишечной микрофлоры, продуцирующей  $\beta$ -глюкуронидазу), частота опухолей кишечника и мочевого пузыря весьма низка. Кроме  $\beta$ -глюкуронидазы, к ферментам, расщепляющим конъюгаты, относятся  $\beta$ -гликозидазы, сульфатазы, ацетилазы. Так, мутагенность циказина ( $\beta$ -гликозид металазоксиметанола) проявляется только в присутствии  $\beta$ -гликозидазы.

На активность обеих фаз биотрансформации ксенобиотиков существенное влияние оказывает ряд эндогенных (например, возраст, гормональный и иммунный статус) и экзогенных факторов. К последним относят такие факторы среды, как: изменения светового режима, наличие различных заболеваний, особенности питания, стрессорные воздействия, но наиболее важное значение имеют индукторы систем метаболической активации. Индуцибельность, являющаяся одним из основных свойств ферментов биотрансформации ксенобиотиков, характеризует активность этих ферментов [6]. Связанные с этим феноменом изменения активности увеличиваются в десятки раз. Возможный механизм индукции обусловлен активацией клеточного генома и последующим синтезом специфических белков или ковалентным связыванием молекулы индуктора непосредственно с рецепторами микросомных мембран, что приводит к стимуляции синтеза компонентов цепи транспорта электронов *de novo* и/или активации каталитических свойств различных изоформ ферментов биотрансформации [5].

Индукторы принадлежат к самым различным классам химических соединений. Это полициклические углеводороды, хлорированные гетероциклические алифатические и ароматические соединения, психотропные препараты и анестетики, некоторые барбитураты, галогенированные бифенилы, пестициды, стероиды и ряд других. Несмотря на многообразие и многочисленность индукторов (в основном речь идет о первой фазе биотрансформации), различают два основных типа индукции, повышающих в микросомах концентрацию различных форм цитохрома P-450. Тип I характерен для введения метилхолантрена. При этом отмечается увеличение активности монооксигеназ по отношению к ограниченному спектру субстра-

тов (например, зоксазоламиногидроксилазы), однако это повышение регистрируется не только в печени, но и в почках, легких, коже, кишечнике. Индукторы, действующие по этому типу, характеризуются большой специфичностью своего эффекта на энзиматические системы, избирательно усиливая гидроксирование полициклических ароматических углеводородов, канцерогенных азокрасителей и ряда других химических агентов. Индукторы типа II (характерный представитель — фенобарбитал) неспецифически повышают окислительный метаболизм практически всех липидорастворимых ксенобиотиков и эндогенных субстратов монооксигеназ и, таким образом, вызывают увеличение активности ферментов с широкой субстратной специфичностью (например, *N*-деметилазы аминопирин, этилморфина, бензнафетамин), однако активность этих ферментов возрастает в основном в печени и в проксимальных отделах кишечника.

Смешанным механизмом индукции, сочетающим в себе оба типа, обладают полихлорированные бифенилы, в частности Ароклор 1254. При его введении в организме индуцируются арилгидрокарбонгидроксилазы, НАДФ-цитохром-*c*-редуктазы, деметилазы этилморфина, увеличивается содержание в микросомах печени гемопротеида. Все это приводит к возникновению метаболической «сверхкомпетентности» у некоторых монооксигеназ, смещающих баланс между активацией и деактивацией в сторону первого процесса. Существует и ряд других типов индукции. Например, при введении прегнинолон-16- $\alpha$ -карбонитрила наблюдаются такие изменения ферментов, которые нельзя отнести ни к одному из указанных типов: по спектральным особенностям индуцируется форма цитохрома P-450, характерная для типа II индукции, но при этом активируется не свойственная этому типу арилгидрокарбонгидроксилаза. При индукции изосафролом, этанолом, диэдрином происходит активация других форм цитохрома P-450, не характерных для основных типов, что было установлено по результатам оценки субстратной и антигенной специфичности, а также пептидного картирования [3].

Экспрессия генных продуктов — соответствующих изоформ суперсемейств CYPs и GSTs, семейства NATs, а также многих других энзиматических систем — имеет тканеспецифический характер. Большинство из ферментов метаболической активации канцерогенов как I, так II фазы экспрессируются в печени (исключение из рассматриваемых в настоящей статье представляют CYP1A1 и CYP1B1). Далее, по мере убывания следуют почки, органы дыхания, желудочно-кишечный тракт, головной мозг, лимфоциты [1]. В табл. 2 в качестве примера представлены данные об экспрессии охарактеризованных выше изоформ. Тканеспецифическая токсичность ксенобиотиков, а возможно и тропность канцерогенов к определенным тканям, может быть объяснена различными профилями экспрессии участву-

ющих в метаболической активации ферментов, высокой субстратной специфичностью и девиациях в регуляции индивидуальных генов.

В регуляции экспрессии ферментов метаболической активации канцерогенов много не ясного. Так, для семейства CYP1 доказано участие Ah-рецептора (AhR), но механизмы регуляции экспрессии отдельных форм различны. Установлено, что для CYP1A2 доминирующую роль возможно играют посттранскрипционные события, тогда как регуляция экспрессии CYP1A1 и CYP1B1 происходит на уровне транскрипции [8]. В семействе CYP2 для CYP2E1, где идентифицирован лишь один ген, показаны более сложные механизмы регуляции, которые включают как транскрипционные, так и посттранскрипционные явления; то же можно сказать и о регуляции экспрессии генов GSTs и NATs [18]. Показательным примером может служить механизм активации маркерного диоксина — 2,3,7,8-тетрахлордибензо-*p*-диоксина (ТХДД) [4; рис. 1]. ТХДД имеет высокое сродство по отношению к AhR, который представляет собой высококонсервативную структуру, т. е. филогенетически весьма древнюю ключевую точку в ферментных систе-

Таблица 2

**Экспрессия у людей основных изоформ CYPs, GSTs и NATs, участвующие в метаболической активации канцерогенов [1, 13, 16]**

Локализация (ткань, орган)	Наиболее часто обнаруживаемые изоформы
Почки	CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, GSTA, GSTP, GSTM
Органы дыхания	
Полость носа	CYP1A1, CYP2A6, CYP2E1, GSTA, GSTP
Бронхи	CYP1A1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2E1, CYP3A5, GSTM, NAT1
Периферическая ткань легких	CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2E1, CYP3A5, GSTM, NAT1, NAT2
Желудочно-кишечный тракт	
Ротовая полость	CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1, CYP3A4
Пищевод	CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6, CYP2E1, CYP3A4, GSTP, GSTM
Желудок	CYP3A4
Кишечник	CYP1A1, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, GSTP, GSTM, NAT1
Головной мозг	CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2D6, GSTA, GSTP, GSTM, GSTT
Молочная железа	CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, GSTA, GSTM, NAT1
Мочевой пузырь	GSTA, GSTM, GSTP, GSTT
Лимфоциты	CYP1B1, CYP2E1, CYP3A5

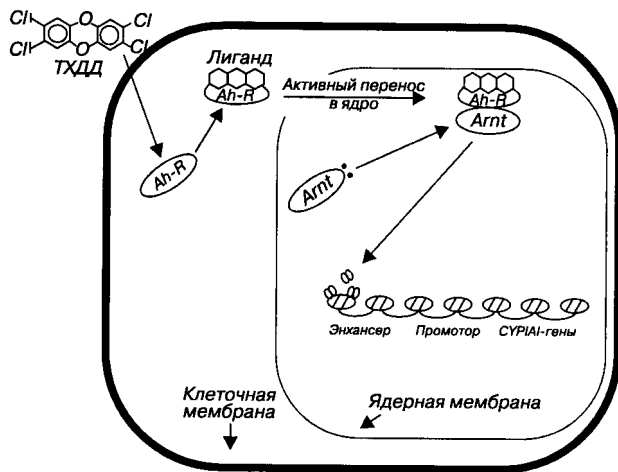


Рис. 1. Механизм включения каскада событий при воздействии диоксина

мах у всех аэробных организмов) и является регуляторным фактором, связывающим диоксины. При проникновении лиганда, ТХДД + AhR в ядро клетки, происходит его связывание с белком Arnt (ядерный переносчик AhR) и этот комплекс взаимодействует с ДНК, вызывая экспрессию гена CYP1A1 и нарушая окислительный метаболизм [7, 12].

Важнейшим фактором межиндивидуальной вариабельности в метаболической активации канцерогенов является генетический полиморфизм ферментов биотрансформации. Под этим термином понимается наличие различных последовательностей данного локуса у разных индивидуумов (несколько аллелей определенного гена). В основе этого явления лежат: а) точечные мутации, которые обуславливают степень активности фермента или изменение его субстратной специфичности; б) делеция гена, приводящая к невозможности синтеза фермента; в) амплификация копий генов, результатом которой является увеличение концентрации специфических генных продуктов. Полиморфизм регуляторных участков гена может служить причиной полиморфизма активности и усиления экспрессии. Примером является в нифедипинзависимой регуляторной части гена CYP3A4 транзиция «аденин-гуанин», подобная же транзиция, ведущая к изменению кинетических параметров, характерна для GSTP1 [1]. Два варианта полиморфизма транскрипционных факторов обнаружены в гене AhR. Один из них в экзоне 10 приводит к замене аргинина на лизин, второй же в экзоне 2 — к валину на изолейцин, что очевидно связано с высокой индуцибельностью [15]. При этом установлено, что у людей полиморфизм гена этого рецептора не ассоциирован с раком легкого [11]. Наиболее детально исследован генетический полиморфизм структурной части генов, кодирующих функциональные проявления ферментов биотрансформации; это касается как генов се-

мейств CYP1 и CYP2 (особенно CYP2D6), так и второй фазы метаболических превращений в организме. Установлено, что делеция в гене GSTM1, приводящая к отсутствию активности фермента, обуславливает повышенный риск рака легкого по сравнению с носителями нормального генотипа GSTM(+) [11]. Данные о полиморфизме генов NAT1 и NAT2 и большого количества вариантных аллелей в этих локусах позволили выделить в человеческой популяции носителей мутаций, обладающих фенотипом медленных и быстрых ацетиляторов. У лиц, относящихся к первой группе и контактирующих на производстве с ароматическими аминами (2-нафтиламин, бензидин), повышен риск заболеваемости раком мочевого пузыря (вероятно, и рака молочной железы, печени, легких), что обусловлено накоплением в моче неконъюгированных N-гидроксидериватов. У быстрых же ацетиляторов скорость инактивации и выведения канцерогенных метаболитов существенно выше. Однако именно в этой группе чаще регистрируется рак толстого кишечника, вызванный, очевидно, гетероциклическими аминами, образующимися при традиционной термической обработке пищи и активирующимися ферментами NAT2 с высоким уровнем полиморфизма [2].

Приведенные в настоящей статье сведения и соображения дают прекрасные примеры того, как результаты фундаментальных исследований в области молекулярной биологии и генетики могут быть использованы в экологии и биомедицине для практической разработки современных и научно обоснованных мер предупреждения и лечения онкологических заболеваний.

## Литература

1. Гулueva Л.Ф., Вавилин В.А., Ляхович В.В. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков в химическом канцерогенезе. — Новосибирск: СО РАН, 2000.
2. Турусов В.С., Белицкий Г.А. Механизмы действия химических канцерогенов // Канцерогенез / Под ред. Д.Г. Заридзе. — М.: Научный мир, 2000. — С. 106–121.
3. Худoley В.В. Канцерогены: характеристики, закономерности, механизмы действия. — СПб.: НИИХ СПбГУ, 1999.
4. Худoley В.В. Токсикология диоксинов (Курс лекций). — М.: Джеймс, Фонд Дж. и К. Мак-Артуров, 2000.
5. Худoley В.В. Химический канцерогенез // Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского и В.А. Филова. — М.: Медицина, 2002. — С. 407–444.
6. Franks L.M., Teich N.M. Cellular and Molecular Biology of Cancer. Oxford, New-York, Tokyo: Oxford University Press, 1997.
7. Fujii-Kuriyama Y., Ema M., Mimura J. et al. Polymorphic forms of the Ah receptor and induction of the CYP1A1 gene // Pharmacogenetics. — 1995. — N 5. — P. 149–153.
8. Garte S., Sogawa K. Ah-receptor gene polymorphisms and human cancer susceptibility // Metabolic Polymorphisms and Susceptibility to Cancer / Eds. P. Vincis et al. Lyon: IARC Scientific Publication. — 1999. — N 148. — P. 149–158.

9. Guengerich F.P. Metabolism of chemical carcinogens // *Carcinogenesis*. — 2000. — Vol. 21. — N 3. — P. 345–351.
10. Hayes J.D., Pulford D.J. The glutathione S-transferase supergene family: regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprevention and drug resistance // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* — 1995. — Vol. 30. — N 3. — P. 445–600.
11. Kawajiri K., Watanabe J., Eguchi H. et al. Polymorphisms of human Ah receptor gene are not involved in lung cancer // *Pharmacogenetics*. — 1995. — N 5. — P. 151–158.
12. Kobayashi A., Sogawa K., Fujii-Kuriyama Y. Cooperative interaction between AhR/Arnt and Sp1 for the drug-inducible expression of CYP1A1 gene. // *J. Biol. Chem.* — 1996. — Vol. 271. — P. 12310–12316.
13. Lang M., Pelkonen O. Metabolism of xenobiotics and chemical carcinogenesis // *Metabolic Polymorphisms and Susceptibility to Cancer* / Eds. P. Vincis et al. Lyon: IARC Scientific Publication. — 1999. — N 148. — P. 13–32.
14. Nelson D.R., Koymans L., Kamataki T. et al. P-450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature // *Pharmacogenetics*. — 1996. — N 6. — P. 1–42.
15. Perdew G.H., Hollenback C.E. Evidence for two functionally distinct forms of the human Ah receptor // *J. Biochem. Toxicol.* — 1995. — N 10. — P. 95–102.
16. Smith G., Stanley L.A., Sim F. et al. Metabolic polymorphisms and cancer susceptibility // *Cancer Surv.* — 1995. — Vol. 25. — P. 27–65.
17. Stewart B.W., Kleihues P. *World Cancer Report*. Lyon: IARC Press. — 2003.
18. Strange R.C., Fryer A.A. The glutathione S-transferases: influence of polymorphism on cancer susceptibility // *Metabolic Polymorphisms and Susceptibility to Cancer* / Eds. P. Vincis et al. Lyon: IARC Scientific Publication. — 1999. — N 148. — P. 231–250.

**Genes and enzymes of metabolic activation of xenobiotics in chemical carcinogenesis**

V.V. Khudoley

The N.I. Petrov Science Research Institute of oncology of MHP RF, Saint Petersburg.

☼ **THE SUMMARY:** In the initial stage of chemical carcinogenesis the primary key event is metabolic activation of exogenic carcinogenic substances. The main enzymes of carcinogen's biotransformation (microsomal hydroxylation, reactions of conjugation) and genes which controlling the activity of these enzymes, has been characterized. The tissue(organ)specificity of expression of gene products (isoforms of superfamilies of CYPs and GSTs, family of NATs) as well as genetic polymorphism of enzymes involving into the biotransformation of carcinogenic xenobiotics were demonstrated.

☼ **KEY WORDS:** carcinogenesis, biotransformation, metabolic activation, expression, polymorphism, microsomaloxidation, CYPs, GSTs, NATs, AhR.