

УДК 577.21

¹ А.Б. Серікбаева, ¹ З. Аликулов, ² А. Бегзат, ² Ә.Е. Ережепов*¹Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Астана қ., Қазақстан²әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы қ., Қазақстан

*e-mail: adil.yerezhpev@mail.ru

Салвестролдар – қатерлі ісік жасушаларына қарсы өсімдіктекті антиоксиданттар

Өсімдіктердегі полифенолдардың жаңа тобы қатерлі ісіктерге қарсы күшті агенттер болатыны анықталды. Адамда пайда болатын қатерлі ісік жасушаларының барлық түрлерінде ерекше фермент – цитохром P450 CYP1B1 синтезделеді. Ол салвестролдарды қатерлі ісік жасушаларын өлтіретін (апоптоз) күшті у – паисатаннолға айналдырады. Бұл фермент сау жасушаларда синтезделмейді. Салвестролдар көптеген өсімдіктердің жемістерінде және жасыл жапырақтарында синтезделеді.

Түйін сөздер: полифенолдар, цитохром P450 CYP1B1, салвестролдар, паисатаннол.

А.Б. Серикбаева, З. Аликулов, А. Бегзат, А.Е. Ережепов

Салвестролы – сильные антираковые растительные антиоксиданты

Установлено, что новая группа растительных полифенолов, салвестролы, являются сильными антираковыми агентами. Во всех типах раковой клетки человека синтезируется особый фермент – цитохром P450 CYP1B1, который превращает салвестролы в сильный антираковый яд – паисатаннол, который вызывает гибель раковой клетки (апоптоз). В здоровых клетках этот фермент не синтезируется. Салвестролы синтезируются в ягодах и зеленых листьях многих видов растений.

Ключевые слова: полифенолы, цитохром P450 CYP1B1, салвестролы, паисатаннол.

Serikbaeva A.B., Alikulov Z., Begzat A., Erezhepov A.E.

Salvestrols are strong anticancer plant antioxidants

It was found that a new group of polyphenols – salvestrols are strong anticancer agents. A particular enzyme – cytochrome P450 CYP1B1 presenting in all types of human cancer cells converts salvestrols to the strong anticancer toxin piceatannol, which kills cancer cell (apoptosis). This toxin is not synthesized in normal healthy cells. Salvestrols are synthesized in fruits and green leaves of a range plants.

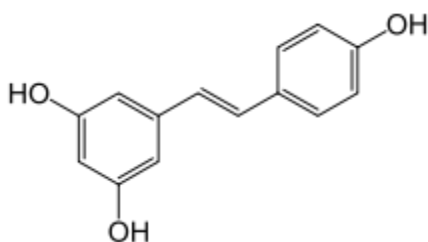
Keywords: polyphenols, cytochrome P450 CYP1B1, salvestrols, piceatannol.

Адам денесінде тұрақты түрде пайда болып отыратын бос радикалдардың артық мөлшерін бейтараптандырып отыратын заттар – антиоксиданттар. Бос радикалдардың мөлшері қажетті деңгейден жоғарылап кеткен кезде олар жасушаның мембранасын бұзады, ақуыздар мен ДНҚ-ның құрылысына өзгеріс тудырады. Ондай өзгерістер жасушаның өліміне алып келеді. Антиоксиданттардың негізгі көзі – өсімдіктер. Олар: аскорбин қышқылы (С витамині), токоферол (Е витамині), β-каротин (А провитамины, қызанақ каротині – ликопин) және полифенолдар [1].

Полифенолдар – өсімдік әлемінде кеңінен таралған әртүрлі заттар тобы. Полифенолдар – өсімдіктердегі біртектес заттардың жалпылама атауы, оның құрамына флавоноидтар, лигниндер, кумариндер және басқа да заттар кіреді. Оларға молекуласында ароматикалық (бензолды) ядроның болуы тән және олардың құрамында гидроксил топтары болады [2]. Ғылыми әдебиеттерде полифенолдардың қатерлі ісікке қарсы белсенділігі туралы мәліметтер бар. Мұндай белсенділік кейбір галофиттердің экстракттарында табылған. Мысалы, *Suaeda fruticosa* галофитті өсімдігінің

жапырақтарынан алынған фенолды қосылыстардың фракциясы адамның өкпе карциномасының жасушалық қатары мен тоқ ішектің аденокарциномасына қарсы антиканцерогендік белсенділік көрсететіні анықталған [3, 4]. Қазіргі кезде «салвестролдар» деп аталатын полифенолдардың ерекше тобы белгілі болып отыр. Олар ісік жасушасына енген кезде, оны цитохром P450 CYP1B1 ферменті өте күшті антиканцерогенді уға айналдырады. Салвестролдар 1998 жылы Лейцестердегі (Англия) Де-Монфорт университетінің фармакология профессоры Дан Бюрке және медициналық химия профессоры Джерри Поттердің бірлескен зерттеулерінің нәтижесінде ашылды. Олар осындай қатерлі ісікке қарсы табиғи заттарды «салвестролдар» деп атады. Латынның «salve» деген сөзі «құтқару» деген мағынаны білдіреді [5, 6].

Салвестролдардың ішінде алғашқы түрі – ресвератрол қызыл жүзімнің құрамынан табылды.



Ресвератрол (Сальвестрол)

Адам ағзасында көптеген ксенобиотиктер өзгеріске (трансформацияға) түсіп отырады. Химиялық бөгде заттар (ксенобиотиктер) ауа, тағам, сусындар, дәрілік заттармен бірге өкпе, тері және ас қорыту жолдары арқылы адам ағзасына еніп отырады. Кейбір ксенобиотиктер адам ағзасына ешқандай әсер етпейді. Дегенмен ксенобиотиктердің көпшілігі биологиялық ағзаның кері-жауап реакцияларын тудыруы мүмкін. Кері-жауап реакциясы деп ағзаның қауіпті ксенобиотиктерді олардың зиянсыз түрлеріне айналдыруын (трансформациялауын) айтады. Әдетте трансформацияланған ксенобиотиктер ағзадан шығарылады [7].

Адам ағзасында ксенобиотиктерді трансформациялайтын ферменттерге: флавині бар монооксигеназалар, моноаминоксидазалар, цитохром P450 ферменттері және молибдені бар ферменттер (ксантиноксидаза және альдегидоксидаза) жатады. Бұл ферменттер жоғары мөлшерде бауырда синтезделеді [7]. Улы ксенобиотиктер биотрансформациядан кейін қауіпсіз немесе қауіптілігі төмен қосылыстарға айналады, кейін олар ағзадан шығарылады. Кейбір табиғи қосы-

лыстар мен синтетикалық дәрілік заттар ағзаның жасушаларының ішінде белсенді түрлеріне айналады. Өсімдіктерде синтезделетін салвестролдар адам ағзасы үшін ксенобиотик болып табылады.

Цитохром P450 (CYP450, КФ 1.14.14.1) — ксенобиотиктер мен дәрілік заттардың метаболизміне жауап беретін ферменттердің үлкен тобы. Олар гемопротеиндер класының b типті цитохромдардарына жатады. Цитохром P450 ферменттері ксенобиотиктер және басқа да эндогенді биоорганикалық заттардың тотығуы арқылы оның биотрансформациясын жүзеге асырады. Цитохром P450 оттегінің қосылуын қамтамасыз ететін геммен ковалентті байланысқан ақуыз кешені болып келеді. Сондықтан, бұл ферменттердің тобы цитохром P450-тәуелді монооксигеназалар деп аталады. CYP450 тобы мембранамен байланысқан ферменттер болып табылады және оның молекуласының көп бөлігі липидтің қосқабатына енген, яғни ферменттің белсенділігі тек фосфолипидтердің құрамында жүзеге аса алады, олар ферменттің функционалды белсенді конформациясын ұстап тұрады [8].

CYP1B1 ферменті тек қатерлі ісіктің жасушаларында синтезделеді. Басқа ксенобиотиктерге қарағанда салвестролдар тек ісік жасушаларында ғана белсенді түрге айналып, олардың бөлінуін тоқтатады немесе жояды. Өсімдіктен келген заттар қорытқаннан кейін қан айналымына түседі, ағзаның барлық бөлімдеріне тарайды және ішкі ұлпалардың барлық жасушаларына енеді. Салвестролдар «CYP1B1» атты ісік жасушаларының ерекше ферментімен әрекеттеседі. Ресвератролды CYP1B1 ферменті қатерлі ісікті өлтіретін (апоптоз) паисатаннол деген өте улы қосылысқа айналдырады [5, 6]. Бұл ферменттің ерекшелігі – ол тек қатерлі ісік жасушаларында синтезделеді. Сау жасушаларда бұл фермент синтезделмейді, яғни салвестрол олардың ішінде өзгеріске түспейді, сондықтан сау жасушаларға зияны болмайды [6]. Бұл әлемнің танымал зертханаларында дәлелденген.

Осылайша CYP1B1 жемістер мен кейбір өсімдіктерде кездесетін салвестролдар қатерлі ісіктен сақтай алады, немесе оны жоя алатын супрессор болып табылады. Сонымен, салвестрол – өсімдік текті зат, ерекше фермент CYP1B1 тек ісік жасушаларында синтезделеді, яғни ісік жасушаларының кез келген түрлері үшін әмбебап маркер болып табылады және салвестрол қатерлі ісікке қарсы у – паисатаннолға айналады.

Ғалым Муррей тобы алғаш рет CYP1B1 ферментінің адамның сүт безі, несеп жолдары, ми, тоқ ішек пен аш ішек, бүйрек, бауыр, өкпе,

лимфа түйіндері, жұмыртқа безі, тері, асқазан және жатырдың қатерлі ісік ұлпаларында шектен тыс жоғары мөлшерде синтезделетінін көрсетті [9]. Ол ферменттің ақуызы сау ұлпаларда табылмады. Керісінше, бұл ферменттің шектен тыс жоғары экспрессиясы алғашқы қатерлі ісіктің метастазынан пайда болған ісік ұлпаларында да байқалды [(10). Қатерлі ісікті зерттеуші ғалымдар адам ағзасында бір ісік жасушасы үнемі пайда болып отырады және олардың көпшілігі қатерлі ісікке айналғанға дейін өсімдік текті тағаммен келетін салвестролдардың арқасында жойылып отырады деген болжам айтады.

Патогендерге қарсы полифенолдар. Фунгицидтер полифенолдарды төмендетеді. Полифенолдарға жататын салвестролдар фитоалексиндердің қасиеттерін көрсетеді. Өсімдіктерде фитоалексиндердің синтезі патогендер енген кезде синтезделеді. Дж.Поттердің айтуынша, барлық салвестролдар фитоалексиндерге жатады, бірақ фитоалексиндердің бәрі салвестролдар емес. Арнайы зерттеулерде заманауи технологияларды (яғни фунгицидтерді қолданып) қолданып өсірілген жемістер мен көкөністерде салвестролдардың мөлшері өте төмен болатындығын көрсетті [11]. Жоғарыда айтылғандай, өсімдіктерде фитоалексиндер патогенді саңырауқұлақтардың инфекциясына қарсы синтезделеді. Дамыған елдердің ауыл шаруашылығында патогендермен күрес үшін саңырауқұлақтарға қарсы пестицидтер – фунгицидтер кеңінен қолданылады. Патогендерді жою, яғни фитоалексиндердің синтезінің индукторларының болмауы өсімдіктерде салвестролдар деңгейін күрт төмендетеді [11]. Дегенмен, өсімдіктерді пестицидтерді қолданбай өсіру салвестролдардың оптималды мөлшерінің синтезіне әкелетінін көрсетіп отыр. Екінші жағынан, өсімдіктекті өнімдердегі салвестролдардың мөлше-

рінің төмендеуі олардың дәмінің аштылығы мен өткірлігінде болып отыр. Сондықтан тағам өнеркәсібі өсімдіктерден алынған тағам өнімдеріндегі ащы немесе өткір дәмдердің деңгейін төмендетуге тырысады. Дж. Поттер және оның әріптестері қазіргі кездегі онкологиялық аурулардың санының жоғарылауын осы мәселемен тікелей байланыстырады.

Қорытынды. Қазіргі заманғы қатерлі ісікке қарсы химиялық препараттарды қолдану олардың ағзаға, адамның сезіміне кері әсерімен бірге жүретіндігі баршаға мәлім. Олардың көпшілігі тек қатерлі ісіктің жасушаларын ғана емес, сонымен қатар сау жасушалардың көпшілік түрлері үшін у болып келетіндігіне байланысты. Салвестролдар тек қатерлі ісік жасушаларының ішінде ғана белсенді түрге (паисатаннолға) айналатын болғандықтан олар сау жасушалар үшін қауіпті емес. Осылайша, салвестролдарды пайдалану наукастар ауыр көтеретін химиотерапияны қабылдаудан босатады немесе ондай терапияны сирек қолдануға жағдай жасайды. De Montfort университетінің зерттеушілерінің пайымдауынша, препараттың небары бірнеше грануласы 24 сағат ішінде ісікті толығымен жояды [6]. Есептеу бойынша, препарат сау жасушаларға қарағанда ісік жасушалары үшін 10 мың есе улы болып келеді.

Салвестролдар әртүрлі өсімдіктерде синтезделеді, әсіресе олар жидектерде көп кездеседі. Барлық жерлердегі секілді Қазақстанда да салвестролдардың қол жетімді көздеріне қарақат, құлпынай, анар, мандарин (әсіресе қабығы), қызыл жүзім (әсіресе, оның ішіндегі сүйекшелері), алма; көкөністерден – айқас тозанданатындар (қырыққабаттың барлық түрлері), бұрыш, көк шай және какао жатады [12].

Әдебиеттер

- 1 Alikulov Z. Oxidative stress in plants // Reports of the International Conference III Humboldt-Kolleg. Astana, 21-25 September, 2010. – pp. 17-24.
- 2 Han X., Shen T., Lou H. Dietary Polyphenols and Their Biological Significance // International Journal of Molecular Sciences 2007. – 8. – P. 950-988.
- 3 Oueslati S., Ksouri R., Falleh H., Pichette A., Abdelly C., Legault J. Phenolic content, antioxidant, anti-inflammatory and anticancer activities of the edible halophyte *Suaeda fruticosa* Forssk // Food Chemistry. – 2012. – V 132, Issue 2. – P. 943–947.
- 4 Ullah S., Bano A., Girmay S., Tan G. Anticancer, antioxidant and antimicrobial activities of *Suaeda fruticosa* related to its phytochemical screening // Intern. J. PhytoMed. – 2012. – Vol 4, No 2.
- 5 Tan H.L., Butler P.C., Burke M.D., Potter G.A. Salvestrols: a new perspective in nutritional research // J Orthomol Med. – 2008. – 22. – P. 40-47.
- 6 Potter G.A., Patterson L.H., Wanogho E. The cancer preventative agent resveratrol is converted to the anticancer agent piceatannol by the cytochrome P450 enzyme CYP1B1 // Br J Cancer – 2002. – 86. – P. 774-778.
- 7 Kamel A. M. Metabolic transformations of xenobiotics (Introduction of Biotransformation reactions) // Bioanalytical Course. University of Connecticut – 2007. – p 55.

-
- 8 Ortiz de Montellano, Paul R. Cytochrome P450: structure, mechanism, and biochemistry. — 3rd edition. — New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2005.
 - 9 Murray G.I., Taylor M.C., McFadyen M.C., et al. Tumor-specific expression of cytochrome P450 CYP1B1 // *Cancer Res.* – 1997. – 57. – P. 3026-3031.
 - 10 McFadyen M.C., Cruickshank M.E., Miller I.D., et al. Cytochrome P450 CYP1B1 over-expression in primary and metastatic ovarian cancer // *Br J Cancer.* – 2001. – 85. – P. 242-246.
 - 11 Magee JB, Smith BJ. Resveratrol content of muscadine berries is affected by disease control spray program // *HortScience.* – 2008. – 37. – P. 251.
 - 12 Vainio H, Weiderpass E. Fruit and vegetables in cancer prevention // *Nutr Cancer.* – 2006. – 54. – P. 111-142.