



МЕТАБОЛОМІКА І МЕТАБОЛОМИ В НУТРИЦІОЛОГІЇ

В.І. Смоляр, доктор мед. наук, професор, Г.І. Петрашенко, кандидат мед. наук
Інститут екогігієни і токсикології ім. Л.І. Медведя, Київ, Україна

РЕЗЮМЕ. В статті приведені дані про ролі метаболоміки в діагностиці патологічних состояний. Обсуждается значение формирования метаболомов в организме человека как ответ на условия окружающей среды.

Ключевые слова: метаболомика, метаболомы, нутрициология.

SUMMARY. The materials about the role of metabolomica in diagnostic of pathological states are presented in this article. The significance of the formulation of metaboloms in a human organism as answer to conditions of the environment are discussed.

Key words: metabolomica, metaboloms, nutritiology.

Донедавна відсутність показників для оцінки індивідуального харчового статусу обмежувала використання диференційного харчування. З відкриттям нутриметаболоміки нутриціоністам надана можливість діагностувати відхилення від нормативних величин одночасно багатьох показників харчового статусу. Це дозволяє виявити ті показники, відхилення яких від нормальних величин є виявом патологічного процесу, і використати дієтологічні і лікувальні засоби для їхньої корекції.

Нутриметаболоміка — новий потужний напрям. Він знаменує собою цілісний підхід до вивчення процесів метаболізму в нутриціології, займається дослідженням хімічного складу тканин і рідин людського організму методом ядерного магнітного резонансу та масової спектрометрії. Цю технологію використовують не лише під час вивчення індивідуального харчового статусу, а й для одержання інформації про ефективність і токсичність харчових продуктів, їхніх компонентів, ліків; для клінічної діагностики аліментарних захворювань, зокрема авітамінозів, мікроелементозів, для вивчення функціонування генів [1].

Тепер, використовуючи ядерно-магнітну резонансну спектроскопію, визначають повний хімічний склад крові та сечі, створюють графічні образи метаболічного стану в організмі. На графіку виявляються близько 10 тисяч зубців, які порівнюють з типовим зразком. Потім ці дані аналізують з допомогою комп'ютерної програми, що дозволяє виявити сигнал, який відхилився від норми. Процедура триває лише кілька хвилин. У майбутньому нутриметаболоміка надасть можливість використовувати молекулярні методи для індивідуального вибору харчового засобу та його дозу.

Метаболоміка може допомогти вирішити нагальні завдання практичної охорони здоров'я.

Тепер, для оцінки впливу біологічно активних компонентів їжі, виділені метаболоми. Метаболом — це стійкий, функціонально зв'язаний і генетично детермінований надмолекулярний комплекс ферментів, коферментів і регуляторних молекул [2].

Вперше поняття про метаболоми сформулювали в середині 80-х років ХХ століття. Функціонування метаболомів визначає відповідь організму на змінні умови навколишнього середовища. Вони є також важливим механізмом адаптації організму до умов навколишнього середовища. Прикладом метаболомів, перш за все, є комплекси ферментів і коферментів, які забезпечують процеси тканинного дихання в мітохондріях.

Тепер виразний акцент зроблено у визначенні впливу біологічно активних компонентів на три метаболоми, функціонування яких істотно впливає на розвиток патогенетичних процесів (рис. 1).

Перший з них — ендотеліальний метаболом, який регулює рівень тонуусу судин і процес зсідання крові. На сучасному етапі розвитку медицини важливу роль у регуляції тонуусу судин і тромбоутворення надають ендотелію. Ендотелій судин тепер вважають великим параендокринним органом масою до 2 кг. Він функціонує внаслідок балансу регуляторних молекул, який визначає цілісну роботу системи кровообігу. Головними з них є:

- чинники, які контролюють скорочення і розслаблення м'язів стінки судин, що визначає їхній тонуус. До них відносяться конструктори: ендотелін-1, ангіотензін II, тромбоксан A_2 — та дилататори: оксид азоту (NO^+), простагліцин (PGI_2), ендотеліальний фактор гіперполяризації (EDHF);
- тромбогенні і антитромбогенні чинники: тромбоцитарний ростовий фактор, інгібітор активатора плазміногену, фактор Віллебранда, ангіотензін IV, ендотелін-1; NO^+ , тканинний ак-

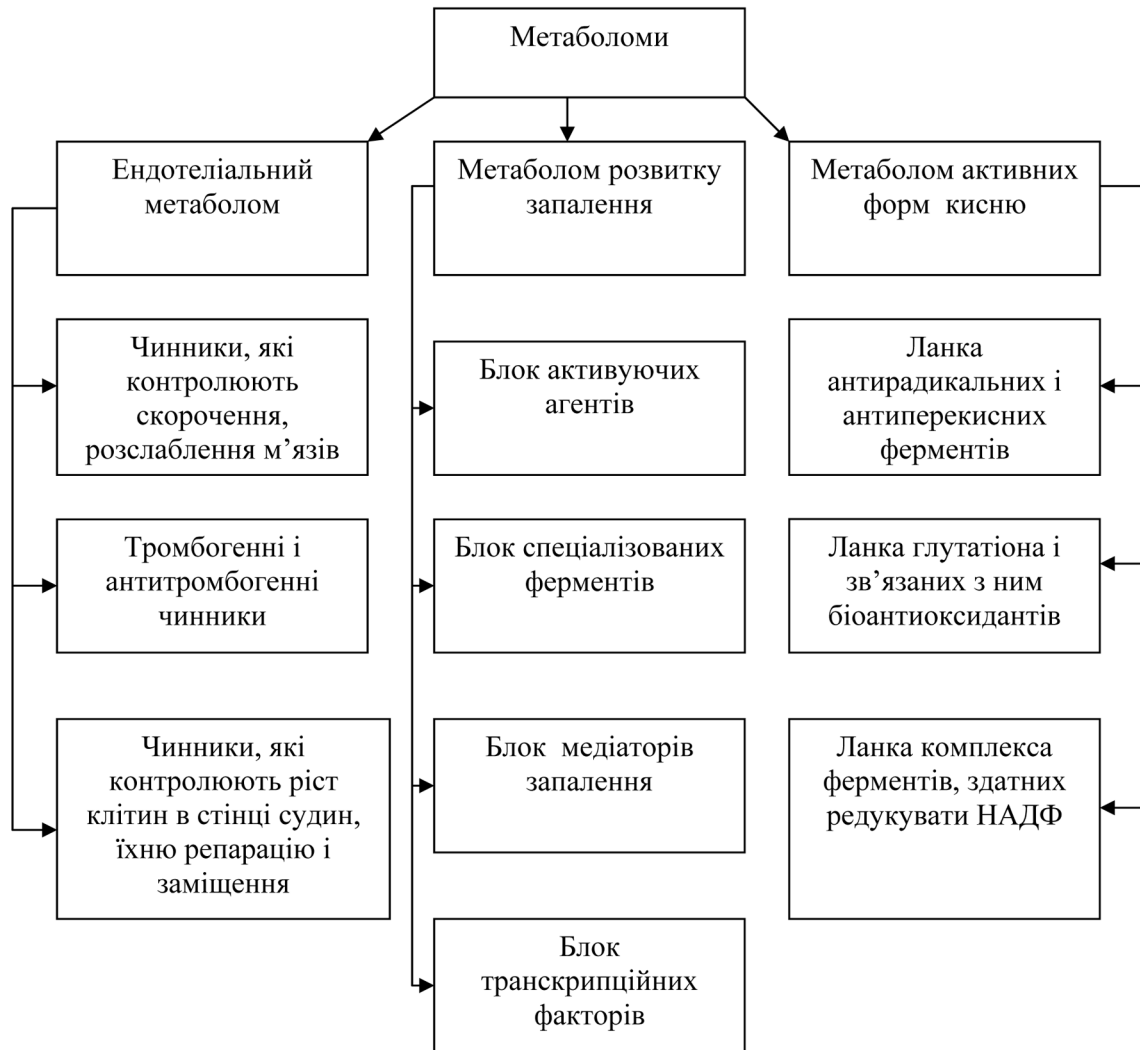


Рис. 1. Основні метаболіти, функціонування яких впливає на розвиток патологічних процесів

тиватор плазміногену, PGI₂; — чинники, які контролюють ріст клітин в стінці судин, їх репарацію і заміщення: ендотелін-1, ангіотензін II, супероксиданіон радикал (O₂⁻), NO⁻, PGI₂ і с-натрій уретичний пептид.

Основним ефектором ендотелію інтими кровоносних судин є NO, який синтезується в клітинах ендотеліальною NO-синтетазою (eNOS). В активному стані NO-синтетаза є метаболітом, який складається з димеру ферменту, об'єднуючи дві ідентичні субодиниці, кожна з яких складається з двох доменів — редуктазного і оксигеназного. В роботі редуктазного домену беруть участь три коферменти: нікотинаміддинуклеотид (НАДФ), флавінаденіннуклеотид(ФАД) і флавінмононуклеотид (ФМН), а в роботі оксигеназного домену — два коферменти: гем і тетрагідробіоптерин (ТГБ) [3]. За нормальних умов основним продуктом ендотеліальної NO-синтетази є утворення NO-радикала. При цьому пероксинітрит (OO NO⁻) та O₂⁻ практично не утворюються (рис. 2).

З розвитком діабету, гіпертензії, гіперхолестеринемії та окисного стресу продукція O₂⁻ переважає над утворенням NO, що створює можливість надлишкового утворення OONO⁻, внаслідок чого виникає вазоконструкція, підвищене утворення тромбів, посилюються інфільтративні та дегенеративні, а іноді і запальні процеси в ендотелії судин [2].

Ключовим моментом в ефективній роботі ендотеліальної NO-синтетази є наявність і ступінь відновленості тетрагідробіоптерину, дефіцит якого спостерігається у хворих на різні форми серцево-судинної патології [3]. Звідси актуальним є пошук біологічно активних сполук, здатних стимулювати утворення тетрагідробіоптерину з гуанозинтрифосфату (ГТФ) або брати участь в його відновленні. Тому використання моделей, які дозволяють оцінити відновну здатність різних нутрицевтиків, є перспективним завданням під час скринінгу засобів, які використовують при загрози серцево-судинної патології. Найбільш перспективними в цьому відношенні виявилися екстракти зеленого чаю,

шкірки винограду, кори дуба, родіоли рожевої.

Як відомо, в основі патогенезу багатьох соматичних захворювань знаходиться запалення. Метаболізм, задіяний в розвитку запалення, можна розглядати як взаємозв'язану систему 4 основних блоків: 1) активованих агентів (цитокініни, перекиси, ліпополісахариди, формолові ефіри); 2) спеціалізованих ферментів (протеїнкіназа С, міто-

генактивовані протеїнкінази, індукцибельна eNOS, циклооксигенази і ліпооксигенази); 3) медіаторів запалення (цитокіни, простагландини, лейкотрієни, NO*); 4) транскрипційних чинників (ядерний фактор транскрипції білків в живій клітині — kb (NF-kkB), сигнальний трансдуктор і активатор транскрипції (STAT), фактор транскрипції протеїну 1 (AP-1).

Використання нутрицевтиків дозволяє регулювати роботу зразу багатьох мішеней цього багатокомпонентного метаболома. Як приклад можна назвати харчову добавку куркумін, що використовують як харчову приправу.

Після розгляду дії двох вищезгаданих метаболомів стає очевидною важлива регуляторна роль активних форм кисню. Тривалий час вважали, що ці короткоживучі молекули (O₂ — синглетний кисень; O₂^{•-} — супероксиданіонрадикал; перекис водню; *OH — гідроксилрадикал та ін.) з'являються в організмі при порушенні нормального метаболізму і неспецифічно пошкоджують важливі біополімери і мембрани клітин з утворенням продуктів окислення органічних молекул (R* — алкільний радикал, RO* — алкоксильний радикал, ROO• — пероксильний радикал, ROOH — гідроперекиси органічних молекул). Лише тепер стало ясно, що генеруючі перекиси та вільні радикали присутні практично в усіх клітинах і що багато фізіологічних процесів такі як апоптоз, фагоцитоз, механізми внутрішньоклітинної регуляції, метаболізм ксенобіотиків, пуринових основ та інші, корелюють із збільшенням в клітині і тканинах організму вмісту активних форм кисню. При цьому рівень активних форм кисню в органах і тканинах регулюється антиоксидантною системою, яка складається з трьох ланок: — ланки антирадикальних і антиперекисних ферментів;

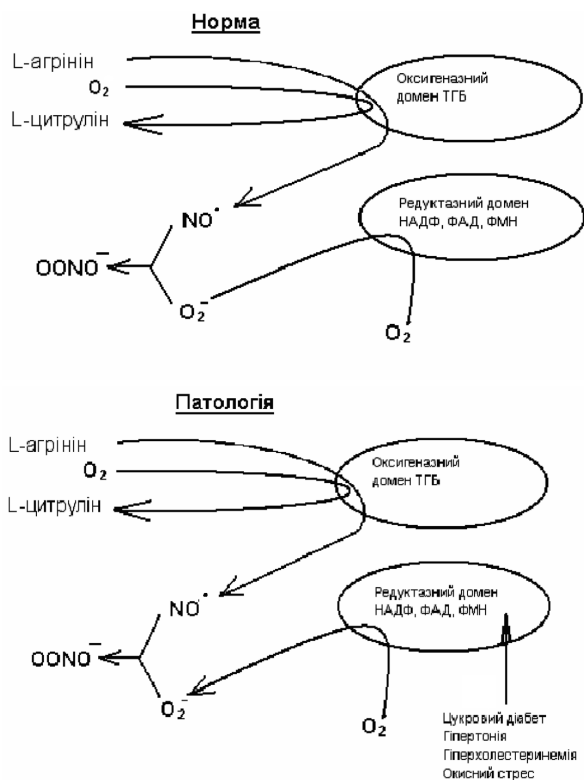


Рис. 2. Порушення синтезу NO в ендотелії судин.

Примітка: O₂^{•-} — супероксиданіонрадикал; NO* — оксид азоту; OONO⁻ — пероксинітрит

Таблиця

Експериментальна оцінка антирадикальної активності харчових речовин та їхнього вмісту в тканинах [4]

Харчові речовини	Інгібування ROO* з 1/2, мкмоль/л	Інгібування утворення NO* з 1/2, мкмоль/л	Інгібування утворення O ₂ ^{•-} з 1/2 мкмоль/л	Вміст різних харчових речовин в тканинах, мкмоль/кг
Токоферола ацетат	6370±43	1130±30	270±3	650 — 133000 (клітинні мембрани)
Ретинола ацетат	566±20	780±50	300±7	200 — 900 (ліпопротеїни крові)
Аскорбінова кислота	712±130	920±70	194±1	40 — 114 (плазма крові)
β-каротин	273±43	900±50	55±1	500 — 3000 (Σ в ліпопротеїнах)
Лікопін	—	162±3	50±5	500 — 3000 (Σ в ліпопротеїнах)
Глутатіон	136030±48	1520±100	—	1000 — 5000 (в різних тканинах)

- ланки глутатіону і зв'язаних з ним біоантиоксидантів;
- комплексу ферментів, здатних редукувати НАДФ.

Система глутатіону має виражений антиоксиданційний ефект, детоксикаційну, коферментну, радіопротекторну, мембраностабілізуючу дію, бере участь в обміні ейкозаноїдів, в метаболічних процесах, зв'язаних з синтезом і розпадом білка, синтезом дезоксирибозних метаболітів, необхідних для утворення ДНК, впливає на проліферацію.

Глутатіон — трипептид, утворений цистеїном, гліцином і глютаміновою кислотою — основний внутрішньоклітинний тіол, який становить основний клітинний фонд мобільних SH-груп. Система глутатіону складається з відновленого глутатіону та ферментів, які беруть участь в його регенерації з окисленої форми, у виконанні ним захисних реакцій (глутатіонпероксидаза, глутатіон-S-трансфераза), в його синтезі і розпаді (ферменти γ -глютамінового циклу Майстра), а також каталізує дисульфідредуктазні реакції (тіолтрансфераза і біолпротеїндисульфідоксидредуктаза). Істотне значення у функціонуванні цієї системи має також глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа як пусковий фермент глюкозофосфорного циклу, який є основним постачальником НАДФН₂.

Функціонування антиоксидантної системи, індукція синтезу її ферментів, регулювання їхньої активності тісно пов'язані з внутрішньоклітинним

окисно-відновним статусом і рівнем надходження антиоксидантів з харчовим раціоном. Тривале функціонування метаболізму антиоксидантної системи забезпечується за рахунок надходження флавоноїдів, аскорбінової та нікотинової кислот, каротиноїдів, токоферолів та інших біологічно активних речовин з різним окисно-відновним потенціалом і рівнем стабілізації семіхінонових та радикальних форм.

Широкий спектр різних активних форм кисню потребує обов'язкового використання на етапі доклінічної оцінки кількох моделей з використанням різних ініціаторів вільнорадикального окислення (див. таблицю). При цьому різні ефективні концентрації антиоксидантів необхідно співставити з їхньою фізіологічною концентрацією в крові і тканинах.

Отже, під час оцінювання біологічної дії різних харчових продуктів, харчових речовин і БАД функціонального призначення необхідно враховувати як позитивний, так і негативний вплив на функціонування ключових метаболітів тканин.

Таким чином, метаболоміка надає нові перспективні можливості у розв'язанні питань харчового статусу, корекції стану харчування людини, побудови раціонального харчування з врахуванням індивідуальних особливостей організму людини і стану її здоров'я. У вирішенні проблем раціоналізації індивідуального харчування важлива роль належить метаболомам.

ЛІТЕРАТУРА

1. Смоляр В.І. Геномно-протеомна парадигма в нутриціології // Проблеми харчування. — 2006. — №2. — С. 10 — 17.
2. Макаров В.Г., Макарова М.Н., Рыдловская А.В., Тесакова С.В. Нутриметабономика с позиций системной оценки функционирования метаболических комплексов // Вопросы питания. — 2007. — Т. 76, №3. — С. 4 — 10.
3. Власов Т.Д. Механизмы гуморальной регуляции сосудистого тонуса // Кровообращение и микроциркуляция. — 2002. — №3. — С. 68 — 77.
4. Макаров В.Г., Макарова М.Н. Антиоксиданты и реакционно активные формы кислорода // Фитофарм. — 2004. Материалы VII Международного съезда. — Миккели, 2004. — С. 121 — 132.