

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 575.17 + 577.152.199.2

5. ФЛАВИНСОДЕРЖАЩИЕ МОНООКСИГЕНАЗЫ (FMO) – ФЕРМЕНТЫ ФАЗЫ I БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ. НОМЕНКЛАТУРА, СТРУКТУРА, МОЛЕКУЛЯРНОЕ РАЗНООБРАЗИЕ, ФУНКЦИЯ, УЧАСТИЕ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ СИСТЕМЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ. СРАВНЕНИЕ С ЦИТОХРОМАМИ P450 (ОБЗОР)

Л. П. Смирнов

*Институт биологии КарНЦ РАН, ФИЦ «Карельский научный центр РАН»,
Петрозаводск, Россия*

FMO (EC 1.14.13.8) – древняя и консервативная группа ферментов, присутствующая во всех без исключения живых организмах. FMO – микросомальный флавопротеин, который окисляет молекулы, содержащие нуклеофильные гетероатомы азота, серы, фосфора или селена. FMO не окисляют физиологически эссенциальные нуклеофилы. Простетической группой FMO является FAD. Кроме того, фермент использует NADPH и молекулярный кислород, чаще всего катализируя образование монооксигенированных субстратов, NADP⁺ и воды, как побочных продуктов реакции. У человека гены *FMO1–4* близко расположены на хромосоме, что у млекопитающих явилось результатом предшествующей геномной дупликации, и локализованы на хромосоме 1q24.3, в то время как *FMO5* расположен на хромосоме 1q21.1. *FMO5* – первый фермент, который появился у млекопитающих, поскольку генам *FMO5* свойственна более высокая вариабельность нуклеотидного состава среди разных видов позвоночных. У человека *hFMO1–5* показывают различные тканеспецифичные паттерны экспрессии. Наряду с цитохромами P450 (CYP) FMO являются самой важной составляющей фазы I биотрансформации ксенобиотиков. FMO и CYP проявляют сходство по тканевому распределению, молекулярной массе, субстратной специфичности. В отличие от CYP FMO не требуют присутствия субстрата для начала каталитического цикла. Важным отличием FMO от CYP является то, что первый не подвержен ни быстрой индукции, ни ингибированию. Несмотря на перекрывающуюся субстратную специфичность, в результате катализа FMO и CYP образуются различные метаболиты, отличающиеся по токсикологическим и фармакологическим свойствам. В отличие от CYP FMO обычно не индуцируются и не ингибируются ксенобиотиками, что позволяет предположить, что лекарственные средства, метаболизируемые преимущественно FMO, будут менее подвержены лекарственным взаимодействиям.

Ключевые слова: флавиномонооксигеназы; система биотрансформации ксенобиотиков; цитохромы P450.

L. P. Smirnov. 5. FLAVIN-CONTAINING MONOOXYGENASES (FMO) ARE PHASE I ENZYMES OF XENOBIOTIC BIOTRANSFORMATION. NOMENCLATURE, STRUCTURE, MOLECULAR DIVERSITY, FUNCTION, PARTICIPATION IN THE FUNCTIONING OF THE BIOTRANSFORMATION SYSTEM. A COMPARISON WITH CYTOCHROMES P450 (A REVIEW)

FMO (EC 1.14.13.8) is an ancient and conservative group of enzymes present in all living organisms without exception. FMO is a microsomal flavoprotein that oxidizes molecules containing nucleophilic heteroatoms of nitrogen, sulfur, phosphorus, or selenium. FMO do not oxidize physiologically essential nucleophiles. The prosthetic group of FMO is FAD. In addition, the enzyme uses NADPH and molecular oxygen, most often catalyzing the formation of monooxygenated substrates, NADP⁺, and water as by-products of the reaction. In humans, the *FMO1–4* genes are closely located on the chromosome, which in mammals was the result of an earlier gene duplication, and are localized on the chromosome 1q24.3, while *FMO5* is located on the chromosome 1q21.1. *FMO5* is the first enzyme that appeared in mammals, since *FMO5* genes feature a higher nucleotide composition variation among different vertebrate species. In humans, *hFMO1–5* show various tissue-specific expression patterns. Along with cytochromes P450 (CYP), FMOs are the most important component of phase I biotransformation of xenobiotics. FMO and CYP show similarities in tissue-specific distribution, molecular weight, and substrate specificity. Unlike CYP, FMOs do not require the presence of a substrate to start the catalytic cycle. An important difference between FMO and CYP is that the former is not subject to either rapid induction or inhibition. Despite the overlapping substrate specificity, the catalysis of FMO and CYP produces different metabolites with different toxicological and pharmacological properties. Unlike CYP, FMOs are not usually induced or inhibited by xenobiotics, which suggests that drugs that are primarily metabolized by FMOs will be less sensitive to drug interactions.

Key words: flavin-containing monooxygenase (FMO); biotransformation of xenobiotics; cytochromes P450.

Введение

Флавиносодержащие монооксигеназы (FMO) катализируют множество реакций оксигенации хемо-, регио- и энантиоселективного типа [Huijbers et al., 2014]. Они вовлечены в ключевые биологические процессы, такие как катаболизм, детоксикация, биосинтез, световое излучение и др. На основании строения и функции FMO можно распределить по восьми группам. Ферменты групп А и В используют NAD(P)H в качестве внешнего донора электронов. Группы С–F – двухбелковые системы, состоящие из монооксигеназ и флавинредуктаз. Группы G и H представляют собой монооксигеназы, которые восстанавливают флавин путем окисления субстрата [Huijbers et al., 2014]. В состав группы В включены три класса ферментов – N-гидроксиллирующие монооксигеназы (NMO), монооксигеназы Байера – Виллигера (BVMO) и собственно FMO [Eswaramoorthy et al., 2006]. Сигнальные последовательности FXGXXXHXXXW (P_D) у BVMO и FXGXXXHXXX (Y_F) у FMO позволяют отличить одну группу ферментов от другой [Fraaije et al., 2002].

FMO (EC 1.14.13.8) – древняя и консервативная группа ферментов, присутствующая во всех

без исключения живых организмах [Mascotti et al., 2015, 2016]. FMO – NADPH-зависимый микросомальный флавопротеин, который окисляет молекулы, содержащие нуклеофильные гетероатомы азота, серы, фосфора или селена [Cashman, 1995]. У эукариот энзимы встроены в мембраны эндоплазматического ретикула (ЭР) и катализируют окислительный метаболизм широкого спектра структурно разнообразных липофильных химических соединений, включающих лекарственные препараты, пищевые компоненты и пестициды [Krueger, Williams, 2005; Cashman, Zhang, 2006]. Наряду с цитохромами P450 (CYP) FMO являются самой важной составляющей фазы I биотрансформации ксенобиотиков. Эти ферменты осуществляют катализ 5 % из 860 известных ксенобиотиков. На FMO приходится около 2 % из 4000 реакций оксидоредукции, стимулируемых этими ксенобиотиками [Rendic, Guengerich, 2015].

В настоящем обзоре будут рассмотрены вопросы систематики, структуры и функции, молекулярного разнообразия FMO, их участия в функционировании системы биотрансформации у эукариотических организмов.

Систематика и геномная организация FMO

Систематика FMO основана на номенклатуре CYP, в которой замещены тривиальные названия, использовавшиеся в прошлом, на данные изучения первичной структуры [Hines et al., 1994; Lawton et al., 1994]. Сейчас известно пять форм FMO (FMO1–5). Эти ферменты демонстрируют 50–58 % идентичности по аминокислотной последовательности между видами [Cashman, 1995]. В настоящее время обозначение FMO используется для белка, а гены обозначаются курсивом – *FMO*. В семействе генов *FMO* проявляется сходная с *CYP* интрон/экзон организация, но в отличие от *CYP* самый близкий общий предшественник всех плацентарных млекопитающих имел кластер, содержащий *FMO1–4* и отдельный локус *FMO5*, которые возникли из дубликации анцестрального гена примерно 210–275 миллионов лет назад [Hernandez et al., 2004]. *FMO1 – FMO4* расположены на хромосоме 1, в районе q24.3. *FMO5* находится на ~26 Mb ближе к центромеру, в районе 1q21.1 [Hernandez et al., 2004].

Считается, что *FMO5* – первый фермент, который появился у млекопитающих, поскольку генам *FMO5* свойственна более высокая вариабельность нуклеотидного состава среди разных видов позвоночных. Другие четыре FMO сформировали полиномию, в которой FMO 1 и 3 наиболее тесно связаны между собой. Филогенетический анализ показывает, что эволюция этих ферментов началась позднее, чем *FMO5* [Zhang, Cashman, 2006].

Шесть *FMO*-генов, обнаруженные на другом конце хромосомы 1q24.3, у человека являются псевдогенами [Hines et al., 2002]. Кроме того, псевдогены (*FMO7–11P*) обнаружены на хромосоме 1q24.2 [Hernandez et al., 2004]. *FMO*-гены человека (*hFMO1–5*) проявляют ортологию «один-в-один» с *FMO1–5* других видов млекопитающих [Phillips et al., 1995].

Структура FMO

Простетической группой FMO является FAD. Для реализации своих функций FMO требуется NADPH в качестве кофактора. Полипептидная цепь FMO состоит из 532–558 аминокислотных остатков (ао) и содержит высококонсервативные FAD- и NADPH-связывающие домены [Atta-Asafo-Adjei et al., 1993; Lawton, Philpot, 1993]. Молекулы FMO всех семейств имеют консервативные последовательности – в FAD-связывающем домене это GAGPSG, в NADPH-связывающем домене – GGASSA [Choi et al., 2003], а также специфичную для

всех FMO идентификационную последовательность FXGXXXHXXX/F, которая взаимодействует с флавиновой частью FAD, роль которой пока остается неизвестной [Eswaramoorthy et al., 2006]. Ферменты связаны с мембранами ЭР с помощью С-концевого трансмембранного α -спирального участка.

Рентгеноструктурный анализ показал, что FMO состоит из двух структурных доменов. Ао 176–291 образуют небольшой домен, названный доменом-вкладышем (insertion domain) [Eswaramoorthy et al., 2006]. Остальная часть полипептидной цепи формирует большой одиночный домен. Домены соединены между собой сегментом, состоящим из 60 ао, который имеет конфигурацию случайного клубка с некоторыми незначительными элементами вторичной структуры и участвует в стабилизации молекулы фермента [Hao et al., 2009]. Между доменами существует небольшая впадина на поверхности большого домена. Консервативная нуклеотид-связывающая последовательность GAGPSG расположена в сердцевине большого домена и ограничивает впадину. FAD расположен в канале вдоль углубления и связан только с большим доменом. FAD-связывающий домен – это укладка Россмана (Rossmann fold), мотив в третичной структуре белка, который связывается с аденозиндифосфатом FAD, что превращает FAD в единственный тип флавина как простетической группы для этой группы ферментов. Аденин нуклеотида осуществляет связь с мотивом GAGPSG посредством водородной связи. Атом N₃ аденина связан с атомом азота в основной цепи молекулы Arg-39, а основание – с гуанидиновой группой Arg-39. Фосфатная часть флавина соединяется с GAGPSG вместе с молекулой воды.

NADPH связан с мотивом GGASSA, расположенным внутри домена-вкладыша. Аденин кофактора взаимодействует с белком, а никотинамид – с флавиновой частью молекулы FAD. Простетическая группа сильнее связана с молекулой белка, чем кофактор [Eswaramoorthy et al., 2006].

Особенности каталитического цикла фермента

Фундаментальная особенность строения активного центра FMO заключается в том, что аминокислотные остатки, которые окружают активный центр FMO, не являются нуклеофилами и препятствуют возможности инактивации фермента под действием электрофильных метаболитов [Cashman, 1995].

Каталитический цикл FMO хорошо изучен. Фермент использует NADPH и молекуляр-

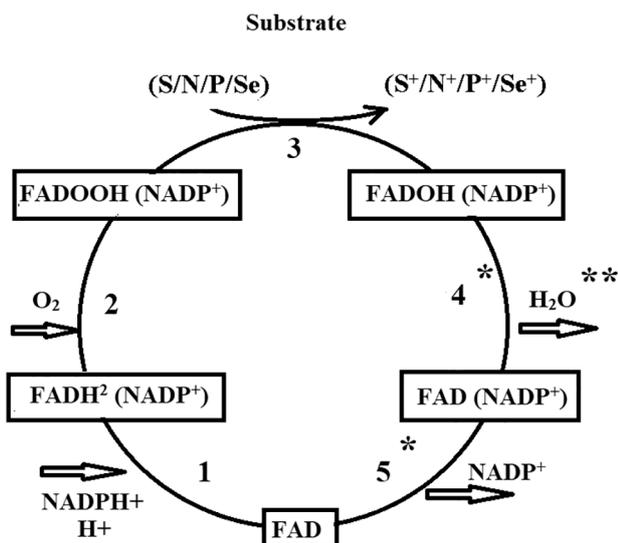


Рис. 1. Каталитический цикл FMO (окисление молекул, имеющих нуклеофильные гетероатомы S, N, P, Se).

* Стадии цикла с ограниченной скоростью катализа. ** Стадия, при которой кроме H_2O могут образовываться H_2O_2 и спорадически $\cdot O_2^-$

Fig. 1. Catalytic cycle of FMO (oxidation of molecules with nucleophilic heteroatoms S, N, P, Se).

* Stages of the cycle with a limited rate of catalysis. ** The stage at which, in addition to H_2O , H_2O_2 and sporadically $\cdot O_2^-$ can be formed

ный кислород, чаще всего катализируя образование монооксигенированных субстратов, $NADP^+$ и воды как побочных продуктов реакции [Krueger, Williams, 2005]. На первой стадии каталитического цикла $NADPH$ производит двухэлектронное восстановление FAD в отсутствие субстрата ($FADH_2 + NADP^+$) (рис. 1). Восстановленный флаavin быстро реагирует с молекулярным кислородом, образуя необычно стабильный С4а-гидропероксифлаavin ($FAD-OOH$), и в этом состоянии, которое названо «звездным курком» (cockedgun), FMO может существовать до тех пор, пока рядом не окажется подходящий нуклеофил (стадия 2) [Krueger, Williams, 2005]. Стабильность $FAD-OOH$ очень высока. При $4^\circ C$ временной диапазон колеблется от минут до часов [Jones, Ballou, 1986].

Соединения, содержащие нуклеофильные гетероатомы, взаимодействуют с $FAD-OOH$ и превращаются в оксиды, которые, обладая высоким уровнем полярности, теряют фармакологическую активность исходных молекул и легко экскретируются из клетки. Суть реакции заключается в том, что один атом молекулы кислорода переносится на субстрат (стадия 3), а второй формирует молекулу воды (стадия 4). Высвобождение H_2O или $NADP^+$

(стадия 5) является лимитирующим фактором скорости реакции. *In vitro* их удаление из цикла происходит как в присутствии, так и в отсутствие субстрата и может сопровождаться (как побочный эффект) появлением H_2O_2 и изредка супероксида ($\cdot O_2^-$) [Siddens et al., 2014]. В отсутствие субстрата или в присутствии соединений, которые могут связываться с ферментом, но не могут быть гидроксированы, С4а-гидропероксифлаavin может реагировать с H_2O_2 , образуя исходную форму FAD [Chenprakhon et al., 2019]

Существует ряд примеров, когда FMO окисляют атом S в серосодержащих соединениях, превращая их в высокореактивные молекулы, которые затем покидают зону реакции, перемещаются к близлежащему цитохрому P-450 (CYP) и инактивируют его гем [Decker et al., 1992].

Особенности тканевой экспрессии FMO у млекопитающих

У человека *hFMO1-5* показывают различные тканеспецифичные паттерны экспрессии [Koukouritaki et al., 2002; Zhang, Cashman, 2006].

hFMO1 доминирует в фетальной печени, а у взрослого человека не выявляется. Зэнг и Кэшман [Zhang, Cashman, 2006] показали, что мРНК *FMO1* детектируется главным образом в почках, где содержится в более значительных количествах по сравнению с другими тканями. Количество транскриптов *FMO1* в печени и тонком кишечнике плода было в 10–14 раз ниже, чем в почках. В легких этот показатель был на уровне 2,8 % от такового в почках. В мозге и печени взрослых людей количество транскриптов *FMO1* было меньше 1 % от уровня, выявленного в почках. В отличие от человека, в печени мышей *mFMO1* является основным ферментом, а у кролика этот фермент синтезируется также в слизистой кишечника и носовых пазухах [Falls et al., 1995].

мРНК *hFMO2* детектируется в основном в легочной ткани в значительно больших количествах, чем в других тканях. Например, в почках выявлено в 7 раз меньше транскриптов *FMO2*, чем в легких. Уровень мРНК *hFMO2* в печени и тонком кишечнике не превышал 2 % от такового в легких, а в мозге и фетальной печени составил менее 1 % [Koukouritaki et al., 2002]. Экспрессия *FMO2* в печени человека очень низкая, фермент, вероятно, не принимает заметного участия в метаболизме большинства ксенобиотиков [Falls et al., 1995].

Максимальная концентрация *FMO3* характерна для печени взрослых людей. В легких,

почках и фетальной печени мРНК был сходным и колебался в диапазоне 2–4 %, а в тонком кишечнике и мозге был меньше 1 % от уровня мРНК в печени [Falls et al., 1995].

Обнаружено, что у мышей mFMO3 имеет выраженную гендерную специфику и более активно экспрессируется у самок.

Экспрессия FMO4 в печени человека очень низкая, и, вероятно, так же как и FMO2, FMO4 не принимает заметного участия в метаболизме большинства ксенобиотиков [Falls et al., 1995]. Тем не менее мРНК FMO4 детектируется в печени и почках. В фетальной печени, тонком кишечнике и легких уровень транскриптов не превысил 7–10 % от максимальных значений, а в мозге – 1 % [Zhang, Cashman, 2006].

Транскрипты мРНК FMO5 обнаружены во всех тканях, однако их наибольший уровень зарегистрирован в печени, а минимальный – в мозге (1 % от максимальных значений). FMO5 показывала достаточный уровень экспрессии в тонком кишечнике, почках и легких – более чем 50 % от общего количества FMO-транскриптов в печени человека [Koukouritaki et al., 2002; Zhang, Cashman, 2006].

Субстратная специфичность

Хао и соавторы [Hao et al., 2009] полагают, что функциональное разнообразие FMO млекопитающих – это эволюционный ответ на появление новых ксенобиотиков в окружающей среде. FMO метаболизируют широкий спектр серо- и азотсодержащих молекул. Углерод, фосфор и селен также подвержены окислению, катализируемому FMO [Krueger, Williams, 2005]. Кроме того, показано окислительное декарбоксилирование [Mashiguchi et al., 2011], окислительное деметилирование [Gut, Conney, 1993] и образование дисульфидных связей [Suh et al., 1999].

FMO легко катализируют монокатионные амины или анионные серосодержащие молекулы, у которых заряд локализован на атоме серы, такие как тиоацетат, но введение в структуру молекулы второй заряженной группы блокирует катализ. Без всяких исключений FMO не катализируют окисление бианионов, бикатионов или биполярных ионов. Стоит обратить внимание на одно очень существенное обстоятельство – FMO не окисляют физиологически эссенциальные нуклеофилы [Krueger, Williams, 2005]. За исключением цистеамина, являющегося субстратом FMO, остальные эссенциальные нуклеофилы представляют собой бикатионы (полиамины), биполярные ионы (аминокислоты и пептиды) или молекулы, содержащие

одну или несколько групп анионов, расположенных дистально от нуклеофильного гетероатома (коэнзим А, биотин, тиаминпирофосфат и др.). Единственная FMO (FMO1 *Saccharomyces cerevisiae*) способна окислять свободный цистеин [Suh et al., 1996]. Следовательно, позиция и число ионных групп – главные факторы, определяющие способность фермента катализировать именно слабые нуклеофилы и не затрагивать эссенциальные молекулы. Этот же общий принцип (наличие заряженных групп) работает при поддержании уровня эссенциальных метаболитов внутри клетки, что исключает их доступ в каталитический центр FMO. Напротив, незаряженные ксенобиотики или находящиеся с ними в равновесии их заряженные формы легко проходят через клеточные мембраны и могут взаимодействовать с гидропероксифлавином. В дополнение к заряду стерические особенности могут исключить из катализа определенные типы слабых нуклеофилов [Krueger, Williams, 2005].

Селективность FMO по заряду – возможный механизм, с помощью которого ферменты выборочно взаимодействуют с ксенобиотиками, так как заряженные молекулы не могут легко проникнуть в клетки через плазматические мембраны [Krueger, Williams, 2005]. Классическими субстратами FMO являются такие ксенобиотики, как имипрамин, никотин, клозапин, тамоксифен и амфетамин. Окисление этих соединений повышает их растворимость и способствует последующей экскреции, но может иногда повышать токсичность молекул в результате активации [Henderson et al., 2004].

Физиологическими субстратами FMO являются триметиламин (ТМА), цистеамин, липоевая кислота [Poulsen, 1981; Suh et al., 1996; Mitchell, Smith, 2010].

Цистеамин окисляется по атому серы, превращаясь в дисульфид цистамина. Цистеамин участвует в регуляции различных гормонов. Он является мощным ингибитором соматостатина и оказывает влияние на циркуляцию гормона роста у свиней [McElwain et al., 1999]. Физиологическая роль S-оксигенации цистеамина с помощью FMO остается неизвестной. Гипотетически оксигенация цистеамина с помощью FMO может выступать в роли вспомогательного контроля тиол/дисульфидного редокс-статуса во многих метаболических путях [Ziegler et al., 1979]. С другой стороны, окисление цистеамина выполняет протекторную функцию, поскольку цистеамин уже в концентрации 39 μM является токсичным для клетки, возможно, через трансформацию металлозависимого образования пероксида водорода [Jeitner, Lawrence,

2001]. Окислительное превращение с помощью FMO цистеамина в цистамин с последующим выведением его из клетки может представлять собой механизм детоксикации. Через этот процесс FMO может участвовать в контроле уровня H_2O_2 в клетке и экспрессии генов, обеспечивающих регуляцию H_2O_2 , сульфгидрил/дисульфидных соотношений и общего редокс-статуса [Khomenko et al., 2004].

Другим эндогенным субстратом для FMO является липоевая кислота, которая выступает в роли кофактора для α -кетоглутарат- и пируватдегидрогеназ. FMO катализирует S-оксигенацию дисульфида липоевой кислоты и липоамида [Krueger, Williams, 2005]. Метаболиты подвергаются восстановлению по кольцу 1,2-дитиолана с последующим S-метилированием. Тем не менее возможная роль FMO в сульфоксидации метилсульфидов липоевой кислоты остается неизвестной [Schupke et al., 2001].

Для разных FMO характерна определенная субстратная специфичность, которая зависит от размеров «щели» или канала в активном центре, которые могут ограничивать доступ к 4α -гидропероксифлавину [Ziegler, 2002]. FMO1 имеет широчайшую субстратную специфичность относительно других FMO. FMO2, в отличие от FMO1, не окисляет имипрамин (трициклический антидепрессант) и хлорпромазин (нейролептик). FMO1 и FMO2 различались по специфике взаимодействия с 10-(*N,N*-диметиламиноалкил)-2-(трифлуорометил)-фенотиазинами, варьирующими по длине боковой цепи от 2 до 7 углеродных атомов, и дериватами тиомочевины [Krueger, Williams, 2005]. У FMO1, за исключением деривата с двухуглеродной боковой цепью, активность в отношении которого была максимальной, длина боковой цепи четвертичного амина не имела отличий в кинетике при N-оксигенации. FMO2 не метаболизировала субстрат с длиной боковой цепи до 5 атомов углерода. При увеличении числа атомов углерода в боковой цепи от 5 до 7 активность FMO2 приближалась к таковой FMO1. Кинетика S-оксигенирования FMO1 не зависела от размера субстрата, в то время как FMO2 не катализовала S-оксигенацию 1,3-дифенилтиомочевины, но была активна относительно фенилтиомочевины и нафтилтиомочевины [Krueger, Williams, 2005].

В печени человека FMO3 доминирует в FMO-зависимом метаболизме различных химических соединений [Koukouritaki et al., 2002]. Этот фермент катализирует окисление субстратов, которые по размерам меньше катализируемых FMO1 [Cashman, Zhang, 2006]. Классическим

субстратом для фермента является триметиламин (ТМА). Известно до 40 мутаций гена FMO3, которые приводят к потере энзимом способности к окислению ТМА до ТМА-оксида, что приводит к заболеванию, называемому триметиламинурией (синдром рыбного запаха) [Mitchell, Smith, 2010]. Такие биогенные амины, как тирамин и фенетиламин, метаболизируются до N-оксида через вторичную стереоселективную оксигенацию до транс-оксима [Lin, Cashman, 1997]. FMO3 метаболизирует широкий круг лекарственных препаратов, содержащих нуклеофильные атомы азота и серы (табл. 1).

О субстратах для FMO4 практически ничего не известно, так как фермент экспрессируется в незначительном количестве и, вероятно, не играет заметной роли в метаболизме [Phillips, Shephard, 2017]

Как показано выше, ген FMO5 расположен на хромосоме отдельно от генов FMO1–4. Обнаружено, что фермент не окисляет типичные субстраты FMO (метимазол, ранитидин, циметидин) [Overby et al., 1995; Cherrington et al., 1998]. hFMO5 не метаболизирует триметиламин, фосфорсодержащие триметил- и трифенилфосфины. Незначительная активность показана в отношении слабых серосодержащих нуклеофилов, таких как S-метил-эзонаримод и фентион [Ohmi et al., 2003; Leoni et al., 2008]. Показано, что FMO5 катализирует S-оксигенацию тиоэфиров карбоновых кислот, что является в какой-то мере уникальной субстратной активностью FMO5 [Ohmi et al., 2003].

По субстратным предпочтениям FMO5 проявила себя как монооксигеназа Байера – Виллигера, катализирующая окисление алифатических и циклических кетонов в соответствующие эфиры и лактоны. Отсутствовала активность в отношении урацила, *N,N'*-диметилпропиленмочевины, δ -валеролактама, 2-пирролидинона, 4-хлор- α -метилстирена, бензилового спирта, коричневого спирта, трансанетола [Fiorentini et al., 2016].

Участие FMO в функционировании системы биотрансформации ксенобиотиков (фаза I). Отличие от цитохромов P450 (CYP)

Большое число ферментов используют молекулярный кислород при окислении органических субстратов. Для осуществления такой реакции ферменту необходимо активировать молекулярный кислород. В создании молекул, переносающих молекулярный кислород, часто используются металлы с переходной валентностью, связанные с органическим кофактором. Например, в каталитическом цикле CYP проис-

Таблица 1. Лекарственные средства, метаболизируемые FMO3 [данные из: Motika et al., 2007]

Table 1. Drugs metabolized by FMO3 [Data from Motika et al., 2007]

Препарат Drug	Фармакологический эффект Pharmacological effect
N-содержащие соединения N-containing compounds	
Амфетамин Amphetamine	Психостимулятор при расстройствах внимания и нарколепсии A stimulant to treat ADHD and narcolepsy
Бензидамин Benzidamine	Обезболивающий препарат и локальный анестетик An analgesic and local anaesthetic
Клозапин Clozapine	Атипичный антипсихотический препарат. Также является субстратом для CYP1A2 и CYP3A4 An atypical antipsychotic, also metabolized by CYP1A2 and CYP3A4
Дапсон Dapsone	Лечение проказы Treatment of Mycobacterium leprae infections
Итоприд Itopride	Прокинетики, используемый при гастроэзофагеальном рефлюксе A prokinetic agent used against gastro-oesophageal reflux disease
Метамфетамин Methamphetamine	Психостимулянт A psycho-stimulant drug
Олопатадин Olopatadine	Антигистаминный препарат и стабилизатор тучных клеток. Также метаболизируется CYP3A4 An antihistamine and mast cell stabilizer, also metabolized by CYP3A4 and 1
Ранитидин Ranitidine	Противоязвенный препарат An anti-ulcer drug
Сульфаметоксазол Sulfamethoxazole	Сульфаниламид, используется при лечении инфекций мочевого канала A sulfonamide antibiotic, used to treat urinary tract infections
Тамоксифен Tamoxifen	Терапия рака молочной железы Used in breast cancer therapy
S-содержащие соединения S-containing compounds	
Альбендазол Albendazole	Антигельминтик, также метаболизируется CYP An antihelmintic drug, also S-oxygenated by CYP
Циметидин Cimetidine	Антагонист H2-рецептора, лечение изжоги и язвы H2-receptor antagonist that is used in the treatment of heartburn and peptic ulcers
Этионамид Ethionamide	Антибиотик второго поколения, используется при лечении туберкулеза, также метаболизируется hFMO2 Second-line antibiotics for the treatment of tuberculosis, also S-oxygenated by hFMO2
Метимазол Methimazole	Антигипотиреоидный препарат, метаболизируется в форме S-оксида An antithyroid drug, metabolized by FMO3 to form its S-oxide
Сулиндак Sulindac	Используется при наследственном полипозе Used to treat familial adenomatous polyposis
Тазаротеновая кислота Tazarotenic acid	Ацетиленовый ретиноид, используемый при псориазе и акне. Инактивируется через образование сульфоксида. Также является субстратом для CYP2C8 An acetylenic retinoid used in the treatment of psoriasis and acne. Inactivated to its sulfoxide metabolite by CYP2C8

ходит изменение валентности иона Fe, расположенного в порфириновом кольце. У человека выявлено 57 генов и более 59 псевдогенов системы цитохрома P450. Они подразделяются на 18 семейств и 43 подсемейства. Из них только три семейства принимают участие в функционировании фазы I биотрансформации ксенобиотиков (табл. 2). Функциональные особенности этих семейств рассмотрены ранее [Смирнов и др., 2015].

Флаavinзависимые монооксигеназы используют органический кофактор без металлической компоненты. Присоединение кислорода происходит в тот момент, когда кофактор нахо-

дится в восстановленной форме, что дает ему возможность использовать молекулярный кислород как субстрат [Massey, 1994]. Различия в каталитических циклах CYP и FMO в сжатой форме представлены на рис. 2.

FMO, так же как и CYP, можно рассматривать как следствие «эволюционной войны между животными и растениями», поэтому обе монооксигеназы способны окислять тысячи растительных алкалоидов и других природных продуктов, а также тысячи синтетических препаратов [Krueger, Williams, 2005]. FMO и CYP проявляют сходство по тканевому распределению, молекулярной массе, субстратной специфичности.

Таблица 2. Семейства CYP и FMO, участвующие в функционировании системы биотрансформации

Table 2. CYP and FMO families involved in the functioning of the xenobiotic biotransformation system

Семейство Family	Функции Function	Состав Composition	Названия Name
CYP1	Метаболизм ксенобиотиков и стероидов Metabolism of xenobiotics and steroids	3 подсемейства, 3 гена, 1 псевдоген 3 subfamilies, 3 genes, 1 pseudogene	CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1
CYP2	«	13 подсемейств, 16 генов, 16 псевдогенов 13 subfamilies, 16 genes, 16 pseudogenes	CYP2A6, CYP2A7, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2F1, CYP2J2, CYP2R1, CYP2S1, CYP2U1, CYP2W1
CYP3	«	1 подсемейство, 4 гена, 2 псевдогена 1 subfamily, 4 genes, 2 pseudogenes	CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP3A43
FMO	«	1 семейство, 5 генов, 10 псевдогенов 1 family, 5 genes, 10 pseudogenes	FMO 1–4, FMO5

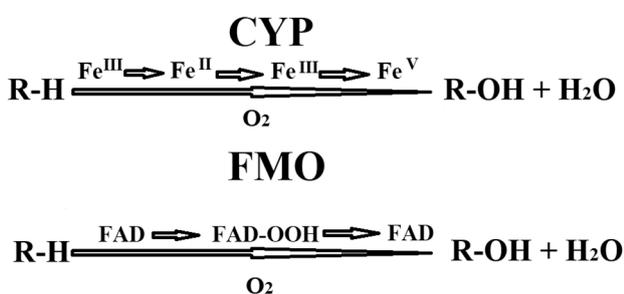


Рис. 2. Схема окисления субстратов (R-H) цитохромами P-450 (CYP) и флавиномоноксигеназами (FMO)
Fig. 2. Scheme of substrate oxygenation (R-H) by cytochromes P-450 (CYP) and flavin-containing monooxygenase (FMO)

В печени взрослого человека количество FMO3 достигает значений до 65 % от количества, обычно наблюдаемого для CYP3A4 [Koukouritaki et al., 2002]. Возрастные особенности экспрессии FMO1 и FMO3 в печени человека частично сходны с таковыми двух изоформ семейства CYP3A при переключении фетальных изоформ (CYP3A7 и FMO1) на взрослые (CYP3A4 и FMO3) [Zane et al., 2018]. Несмотря на то что «временной переключатель» экспрессии ферментов группы CYP3A показывает сходство с таковым FMO, существуют важные отличия. Во-первых, в отличие от CYP3A4 FMO3 не детектируется в фетальной печени. Во-вторых, депрессия CYP3A7 и активация CYP3A4 взаимосвязаны и общий уровень экспрессии CYP3A остается постоянным [Lacroix et al., 1997].

Семейство FMO гораздо меньше по численности (как отмечено выше, всего пять семейств с одним ферментом), чем CYP. В отличие от CYP ксенобиотики не индуцируют экспрессию FMO.

Исключением является FMO5, которая индуцируется в гепатоцитах рифампицином, в клетках HerG2 гиперфоринном, в клетках рака молочной железы синтетическим прогестином R5020 [Phillips, Shephard, 2017].

В отличие от CYP FMO, как показано выше, метаболизируют ряд эндогенных субстратов. FMO и CYP часто используют одни и те же субстраты, но в результате реакций образуются разные метаболиты, отличающиеся по токсикологическим и фармакологическим свойствам [Hao et al., 2009]. CYP, как и FMO, могут окислять гетероатомы азота и серы, они чаще катализируют гидроксирование, деалкилирование или эпоксидацию углерода [Guengerich, 2001]. Если CYP обрабатывает большую часть ксенобиотиков со скоростью 1–20 молекул в минуту, то FMO – 30–60. CYP могут метаболизировать субстрат до молекул, содержащих различные радикалы и другие электрофилы, в то время как FMO продуцируют не содержащие радикалы соединения, которые обычно полярны и легко экскретируются из клетки. Ряд соединений в процессе биоактивации при участии CYP превращаются в высокотоксичные производные, такие как эпоксиды, оксоны, первичные арил N-гидроксиамины. В частности, цитохромы семейства CYP1 метаболизируют бензпирен до бензпирен-7,8-эпоксида, который окисляется эпоксидгидролазой до бензпирен-7,8-дигидродиола. Далее CYP1 метаболизируют превращение этого интермедиата в «суперканцероген» – бензпирен-7,8-дигидродиол-9,10-эпоксид [Смирнов и др., 2015]. Процесс получил название «биологическая активация канцерогенов» [Beresford, 1993]. Окисление при участии FMO приводит к образова-

нию нетоксичных молекул [Koukouritaki et al., 2002].

Механизмы катализа FMO и CYP имеют существенные различия. Цитохромы P450 требуют присутствия субстрата для начала каталитического цикла, а FMO нет [Krueger, Williams, 2005]. CYP окисляет молекулы с помощью последовательного одноэлектронного процесса, и по этой причине в результате катализа могут возникать высокореактивные, потенциально токсичные продукты, способные инактивировать или ингибировать саму молекулу CYP. Напротив, FMO окисляют субстраты с нуклеофильным гетероатомом через, как отмечено выше, двухэлектронный процесс, который приводит к образованию полярных, легко экскретируемых продуктов биотрансформации.

В отличие от FMO, которые акцептируют электроны непосредственно от NADPH, CYP получают их от NADPH через дополнительный фермент NADPH-CYP-редуктазу и активируют кислород только после связывания с окисляемым субстратом. В случае FMO образуется стабильный 4 α -гидропероксифлавин (FAD-OOH), а у CYP формируется относительно нестабильный комплекс Fe-O₂. Для FMO предпочтительны нуклеофильные соединения, в то время как CYP акцептируют наименее нуклеофильные. CYP окисляют молекулы через ряд электрофильных реакций, сопровождающихся созданием радикальных молекул, FMO окисляют соединения через реакции нуклеофильного присоединения [Cashman, 2004; Cashman, Zhang, 2006]. В ряде случаев продукты реакций, катализируемых FMO, даже если они относительно реактивны, не ингибируют фермент, но могут ингибировать или инактивировать находящиеся рядом белки, включая CYP [Kedderis, Rickert, 1985; Cerny, Hanzlik, 2005].

Инкубирование микросомальной фракции при pH 8,4–9,4 приводило к прекращению активности CYP (pH оптимум 7,4) и не воздействовало на активность FMO (pH оптимум 9–10). Другим отличием является более низкая термостабильность FMO. При отсутствии в среде NADPH подавление активности происходило при 50 °C, тогда как CYP сохраняли активность на уровне 85 % от начального [Cashman, 2005].

Детергенты могут подавлять функциональную активность CYP и не оказывать влияния на FMO. Например, относительно большие количества Тритона X100 применяются при работе с FMO3 без потери последней функциональной активности [Cashman, 2008].

Несмотря на то что список субстратов FMO меньше, чем CYP, они тем не менее играют чрезвычайно важную роль в метаболизме

ксенобиотиков в фазе I биотрансформации [Hines et al., 1994]. Например, в метаболизме таких препаратов, как бензидамин, итоприд и арбидол, принимает участие FMO, а не CYP [Lang et al., 1998]. Некоторые соединения являются субстратами для обоих ферментов (дифенилгидрамин и ципразидон) [Lang, Rettie, 2000]. Такой метаболит FMO, как ингибитор Src-киназы TG100435, также является субстратом и для CYP [Kousba et al., 2007].

Важным отличием FMO от CYP является то, что первый не подвержен ни быстрой индукции, ни ингибированию. Предложена гипотеза, что в обычных условиях FMO существуют в полностью индуцированном состоянии из-за постоянного воздействия на животных огромного количества субстанций, ежедневно получаемых с пищей [Mitchell, 2008].

Заключение

Флавиномоноксигеназы – ферменты, использующие FAD в качестве кофермента и присутствующие у всех без исключения представителей животного мира. Сейчас известно пять форм FMO (FMO1–5). Общий предшественник всех млекопитающих имел кластер, содержащий *FMO1–4* и отдельный локус *FMO5*, которые возникли из дубликации анцестрального гена примерно 210–275 млн лет назад. FMO метаболизируют широкий спектр молекул, содержащих нуклеофильные атомы S, N, P, Se.

FMO вместе с CYP являются неотъемлемой частью фазы I системы биотрансформации ксенобиотиков.

FMO и CYP часто окисляют одни и те же субстраты. Тем не менее окислительные циклы ферментов имеют существенные отличия. FMO окисляют субстраты с нуклеофильным гетероатомом через двухэлектронный процесс, который приводит к образованию полярных, легко экскретируемых нетоксичных продуктов. В каталитическом цикле FMO образуется стабильное соединение 4 α -гидропероксифлавин (FAD-OOH), не требующее наличия субстрата. CYP окисляет субстрат через образование нестабильного комплекса кислорода с ионом железа переменной валентности (Fe-O₂) и активируется только в присутствии субстрата. Неприятной особенностью метаболического цикла CYP может быть превращение некоторых ксенобиотиков, попадающих в организм, в активные метаболиты – стимуляторы канцерогенеза.

Изучение особенностей функционирования FMO, помимо фундаментальной направленности, имеет выраженный медицинский аспект, связанный с возникновением ряда заболева-

ний из-за генетического полиморфизма этой группы белков. Полученный к настоящему времени массив данных указывает на важную роль FMO в функционировании системы биотрансформации эндогенных соединений и ксенобиотиков. Однако ряд вопросов, связанных с механизмами субстратной специфики, особенно с взаимодействиями с другими семействами ферментов I фазы биотрансформации остается нерешенным. Поэтому необходимость продолжения исследований этой группы монооксигеназ не вызывает сомнений.

Финансовое обеспечение исследования осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания КарНЦ РАН (№ 0218-2019-0076 (№ г. р. АААА-А17-117031710039-3) «Биохимические механизмы, определяющие сходство и различия в развитии адаптаций у гидробионтов морских и пресноводных экосистем»).

Литература

Смирнов Л. П., Суховская И. В., Борвинская Е. В. Этоксирезорифин О-деэтилаза – систематическая принадлежность и функциональные особенности как фермента фазы I биотрансформации ксенобиотиков (обзор) // Ученые записки ПетрГУ. 2015. № 4. С. 18–23.

Atta-Asafo-Adjei E., Lawton M. P., Philpot R. M. Cloning, sequencing, distribution, and expression in *Escherichia coli* of flavin-containing monooxygenase1C1. Evidence for a third gene subfamily in rabbits // J. Biol. Chem. 1993. Vol. 268. P. 9681–9689.

Beresford A. P. “CYP1A1: friend or foe” // Drug. Metab. Rev. 1993. Vol. 25. P. 503–517. doi: 10.3109/03602539308993984

Cashman J. R. Structural and catalytic properties of the mammalian flavin-containing monooxygenase // Chem. Res. Toxicol. 1995. Vol. 8(2). P. 166–181. doi: 10.1021/tx00044a001

Cashman J. R. The implications of polymorphisms in mammalian flavin-containing monooxygenases in drug discovery and development // Drug Discov. Today. 2004. Vol. 9(13). P. 574–581. doi: 10.1016/S1359-6446(04)03136-8

Cashman J. R. Some distinctions between flavin-containing and cytochrome P450 monooxygenases // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2005. Vol. 338. P. 599–604. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.08.009

Cashman J. R. Role of flavin-containing monooxygenase in drug development // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2008. Vol. 4(12). P. 1507–1521. doi: 10.1517/17425250802522188

Cashman J. R., Zhang J. Human flavin-containing monooxygenases // Annu Rev. Pharmacol Toxicol. 2006. Vol. 46. P. 65–100. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.46.120604.141043

Cerny M. A., Hanzlik R. P. Cyclopropylamine inactivation of cytochromes P450: role of metabolic intermediate complexes // Arch. Biochem. Biophys. 2005. Vol. 436. P. 265–275. doi: 10.1016/j.abb.2005.02.020

Chenprakhon P., Wongnate T., Chaipen P. Monooxygenation of aromatic compounds by flavin-dependent monooxygenases // Protein Sci. 2019. Vol. 28(1). P. 8–29. doi: 10.1002/pro.3525

Cherrington N. J., Cao Y., Cherrington J. W., Rose R. L., Hodgson E. Physiological factors affecting protein expression of flavin-containing monooxygenases 1,3, and 5 // Xenobiotica. 1998. Vol. 28. P. 673–682. doi: 10.1080/004982598239254

Choi H. S., Kim J. K., Vho E. H., Kim Y. C., Kim J. I., Kim S. W. A novel flavin-containing monooxygenase from *Methylophaga* sp strain SK1 and its indigo synthesis in *Escherichia coli* // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2003. Vol. 306. P. 930–936. doi: 10.1016/s0006-291x(03)01087-8

Decker C. J., Doerge D. R., Cashman J. R. Metabolism of benzimidazoline-2-thiones by rat hepatic microsomes and hog liver flavin-containing monooxygenase // Chem. Res. Toxicol. 1992. Vol. 5. P. 726–733. doi: 10.1021/tx00029a021

Eswaramoorthy S., Bonanno J. B., Burley S. K., Swaminathan S. Mechanism of action of a flavin-containing monooxygenase // PNAS. 2006. Vol. 103(26). P. 9832–9837. doi: 10.1073/pnas.0602398103

Falls J. G., Blake B. L., Cao Y., Levi P. E., Hodgson E. Gender differences in hepatic expression of flavin-containing monooxygenase isoforms (FMO1, FMO3, and FMO5) in mice // J. Biochem. Toxicol. 1995. Vol. 10. P. 171–177. doi: 10.1002/jbt.2570100308

Fiorentini F., Geier M., Binda C., Winkler M., Faber K., Hall M., Mattevi A. Biocatalytic characterization of human FMO5: Unearthing Baeyer–Villiger reactions in humans // ACS Chem. Biol. 2016. Vol. 11(4). P. 1039–1048. doi: 10.1021/acschembio.5b01016

Fraaije M. W., Kamerbeek N. M., van-Berkel W. J. J., Janssen D. B. Identification of a Baeyer–Villiger monooxygenase sequence motif // FEBS Lett. 2002. Vol. 518. P. 43–47. doi: 10.1016/s0014-5793(02)02623-6

Guengerich F. P. Common and uncommon cytochrome P450 reactions related to metabolism and chemical toxicity // Chem. Res. Toxicol. 2001. Vol. 14. P. 611–650. doi: 10.1021/tx0002583

Gut I., Conney A. H. Trimethylamine *N*-oxygenation and *N*-demethylation in rat liver microsomes // Biochem. Pharmacol. 1993. Vol. 46. P. 239–244. doi: 10.1016/0006-2952(93)90409-p

Hao D. C., Chen S. L., Mu J., Xiao P. G. Molecular phylogeny, long-term evolution, and functional divergence of flavin-containing monooxygenases // Genetica. 2009. Vol. 137. P. 173–187. doi: 10.1007/s10709-009-9382-y

Henderson M. C., Krueger S. K., Stevens J. F., Williams D. E. Human flavin-containing monooxygenase form 2 *S*-oxygenation: sulfenic acid formation from thioureas and oxidation of glutathione // Chem. Res. Toxicol. 2004. Vol. 17. P. 633–640. doi: 10.1021/tx034253s

Hernandez D., Janmohamed A., Chandan P., Phillips I. R., Shephard E. A. Organization and evolution of the flavin-containing monooxygenase genes of human

and mouse: identification of novel gene and pseudogene clusters // *Pharmacogenetics*. 2004. Vol. 14(2). P. 117–130. doi: 10.1097/00008571-200402000-00006

Hines R. N., Cashman J. R., Philpot R. M., Williams D. E., Ziegler D. M. The mammalian flavin-containing monooxygenases: molecular characterization and regulation of expression // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1994. Vol. 125. P. 1–6. doi: 10.1006/taap.1994.1042

Hines R. N., Hopp K. A., Franco J., Saeian K., Begun F. P. Alternative processing of the human FMO6 gene renders transcripts incapable of encoding a functional flavin-containing monooxygenase // *Mol. Pharmacol.* 2002. Vol. 62. P. 320–325. doi: 10.1124/mol.62.2.320

Huijbers M. M. E., Montersino S., Westphal A. H., Tischler D., Van Berkel W. J. H. Flavin dependent monooxygenases // *Arch. Biochem. Biophys.* 2014. Vol. 544. P. 2–17. doi: 10.1016/j.abb.2013.12.005

Jeitner T. M., Lawrence D. A. Mechanisms for the cytotoxicity of cysteamine // *Toxicol. Sci.* 2001. Vol. 63. P. 57–64. doi: 10.1093/toxsci/63.1.57

Jones K. C., Ballou D. P. Reactions of the 4a-hydroperoxide of liver microsomal flavin-containing monooxygenase with nucleophilic and electrophilic substrates // *J. Biol. Chem.* 1986. Vol. 261. P. 2553–2559.

Kedderis G. L., Rickert D. E. Loss of rat liver microsomal cytochrome P-450 during methimazole metabolism. Role of flavin-containing monooxygenase // *Drug Metab. Dispos.* 1985. Vol. 13. P. 58–61.

Khomenko T., Deng X., Sandor Z., Tarnawski A. S., Szabo S. Cysteamine alters redox state, HIF-1 α -transcriptional interactions and reduces duodenal mucosal oxygenation: novel insight into the mechanisms of duodenal ulceration // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004. Vol. 317. P. 121–127. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.03.017

Koukouritaki S. B., Simpson P., Yeung C. K., Rettie A. E., Hines R. N. Human hepatic flavin-containing monooxygenase 1 (FMO1) and 3 (FMO3) development expression // *Pediatric Res.* 2002. Vol. 51(2). P. 236–243. doi: 10.1203/00006450-200202000-00018

Kousba A., Soll R., Yee S., Martin M. Cyclic conversion of the novel Src kinase inhibitor [7-(2,6-dichloro-phenyl)-5-methyl-benzo[1,2,4]triazin-3-yl]-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-amine (TG100435) and its N-oxide metabolite by flavin-containing monooxygenases and cytochrome P450 reductase // *Drug Metab. Dispos.* 2007. Vol. 35(12). P. 2242–2251. doi: 10.1124/dmd.107.017384

Krueger S. K., Williams D. E. Mammalian flavin-containing monooxygenases: structure/function, genetic polymorphisms and role in drug metabolism // *Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 106. P. 357–387. doi: 10.1016/j.pharmthera.2005.01.001

Lacroix D., Sonnier M., Moncion A., Cheron G., Cresteil T. Expression of CYP3A in the human liver. Evidence that the shift between CYP3A7 and CYP3A4 occurs immediately after birth // *Eur. J. Biochem.* 1997. Vol. 247. P. 625–634. doi: 10.1111/j.1432-1033.1997.00625.x

Lang D. H., Yeung C. K., Peter R. M., Ibarra C., Gasser R., Itagaki K., Philpot R. M., Rettie A. E. Isoform specificity of trimethylamine N-oxygenation by human flavin-containing monooxygenase (FMO) and P450

enzymes: selective catalysis by FMO3 // *Biochem. Pharmacol.* 1998. Vol. 56. P. 1005–1012. doi: 10.1016/s0006-2952(98)00218-4

Lang D. H., Rettie A. E. In vitro evaluation of potential in vivo probes for human flavin-containing monooxygenase (FMO): metabolism of benzydamine and caffeine by FMO and P450 isoforms // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000. Vol. 50. P. 311–314. doi: 10.1046/j.1365-2125.2000.00265.x

Lawton M. P., Philpot R. M. Functional characterization of flavin-containing monooxygenase 1B1 expressed in *Saccharomyces cerevisiae* and *Escherichia coli* and analysis of proposed FAD and membrane-binding domains // *J. Biol. Chem.* 1993. Vol. 268. P. 5728–5734.

Lawton M. P., Cashman J. R., Cresteil T., Dolphin C., Elfarra A., Hine R. N., Hodgson E., Kimura T., Ozols J., Phillips I., Philpot R. M., Poulsen L. L., Rettie A. E., Williams D. E., Ziegler D. M. A nomenclature for the mammalian flavin-containing monooxygenase gene family based on amino acid sequence identities // *Arch. Biochem. Biophys.* 1994. Vol. 308. P. 254–257. doi: 10.1006/abbi.1994.1035

Leoni C., Buratti F. M., Testai E. The participation of human hepatic P450 isoforms, flavin-containing monooxygenases and aldehyde oxidase in the biotransformation of the insecticide fenthion // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2008. Vol. 233. P. 343–352. doi: 10.1016/j.taap.2008.09.004

Lin J., Cashman J. R. Detoxication of tyramine by the flavin-containing monooxygenase: stereoselective formation of the trans oxime // *Chem. Res. Toxicol.* 1997. Vol. 10. P. 842–852. doi: 10.1021/tx970030o

Mascotti M. L., Lapadula W. J., Juri Ayub M. The origin and evolution of Baeyer – Villiger monooxygenases (BVMOs): an ancestral family of flavin monooxygenases // *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10(7). e0132689. doi: 10.1371/journal.pone.0132689

Mascotti M. L., Juri Ayub M., Furnham N., Thornton J. M., Laskowski R. A. Chopping and changing: the evolution of the flavin dependent monooxygenases // *J. Mol. Biol.* 2016. Vol. 428. P. 3131–3146. doi: 10.1016/j.jmb.2016.07.003

Mashiguchi K., Tanaka K., Sakai T., Sugawara S., Kawaide H., Natsume M., Hanada A., Yaeno T., Shirasu K., Yao H., McSteen P., Zhao Y., Hayashi K., Kamiya Y., Kasahara H. The main auxin biosynthesis pathway in *Arabidopsis* // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2011. Vol. 108. P. 18512–18517. doi: 10.1073/pnas.1108434108

Massey V. Activation of molecular oxygen by flavins and flavoproteins // *J. Biol. Chem.* 1994. Vol. 269(36). P. 22459–22462.

McElwain K. V., Estienne M. J., Barb C. R. Effect of cysteamine hydrochloride on secretion of growth hormone in male swine // *Life Sci.* 1999. Vol. 64. P. 2233–2238. doi: 10.1016/s0024-3205(99)00183-6

Mitchell S. C. Flavin Mono-Oxygenase (FMO) – The ‘Other’ Oxidase // *Curr. Drug Metabol.* 2008. Vol. 9. P. 280–284. doi: 10.2174/138920008784220682

Mitchell S. C., Smith R. L. A physiological role for flavin-containing monooxygenase (FMO3) in humans // *Xenobiotica*. 2010. Vol. 40(5). P. 301–305. doi: 10.3109/00498251003702753

Motika M. S., Zhang J., Cashman J. R. Flavin-containing monooxygenase 3 and human disease // *Expert*

Opin. Drug Metab. Toxicol. 2007. Vol. 3(6). P. 831–845. doi: 10.1517/17425255.3.6.831

Ohmi N., Yoshida H., Endo H., Hasegawa M., Akimoto M., Higuchi S. S-oxidation of S-methyl-esonarimod by flavin-containing mono-oxygenases in human liver microsomes // *Xenobiotica*. 2003. Vol. 33. P. 1221–1231. doi: 10.1080/00498250310001624627

Overby L. H., Buckpitt A. R., Lawton M. P., Atta-Asafo-Adjei E., Schulze J., Philpot R. M. Characterization of flavin-containing monooxygenase 5 (FMO5) cloned from human and guinea pig: evidence that the unique catalytic properties of FMO5 are not confined to the rabbit ortholog // *Arch. Biochem. Biophys.* 1995. Vol. 317(1). P. 275–284. doi: 10.1006/abbi.1995.1163

Phillips I. R., Dolphin C. T., Clair P., Hadley M. R., Hut A. J., McCombie J. R. R., Smith R. L., Shephard E. A. The molecular biology of the flavin-containing monooxygenases of man // *Chem. Biol. Interact.* 1995. Vol. 96. P. 17–32. doi: 10.1016/0009-2797(94)03580-2

Phillips I. R., Shephard E. A. Drug metabolism by flavin-containing monooxygenases of human and mouse // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2017. Vol. 13(2). P. 167–181. doi: 10.1080/17425255.2017.1239718

Poulsen L. L. Organic sulfur substrates for the microsomal flavin-containing monooxygenase // *Rev. Biochem. Toxicol.* 1981. Vol. 3. P. 33–49.

Rendic S., Guengerich F. P. Survey of human oxidoreductases and cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of xenobiotic and natural chemicals // *Chem. Res. Toxicol.* 2015. Vol. 28. P. 38–42. doi: 10.1021/tx500444e

Schupke H., Hempel R., Peter G., Hermann R., Wessel K., Engel J., Kronbach T. New metabolic pathways of α -lipoic acid // *Drug Metab. Dispos.* 2001. Vol. 29. P. 855–862.

References

Smirnov L. P., Sukhovskaya I. V., Borvinskaya E. V. Etoksirezorufin O-deetilaza – sistematičeskaya pri-nadležnost' i funktsional'nye osobennosti kak fermenta fazy i biotransformatsii ksenobiotikov (obzor) [Ethoxyresorufin O-deethylase – systematic accessory and its functional features of phase I enzyme of xenobiotics biotransformation (a review)]. *Uchenye zapiski PetrGU* [Proceed. PetrSU]. 2015. No. 4. P. 18–23.

Atta-Asafo-Adjei E., Lawton M. P., Philpot R. M. Cloning, sequencing, distribution, and expression in *Escherichia coli* of flavin-containing monooxygenase 1C1. Evidence for a third gene subfamily in rabbits. *J. Biol. Chem.* 1993. Vol. 268. P. 9681–9689.

Beresford A. P. “CYP1A1: friend or foe”. *Drug. Metab. Rev.* 1993. Vol. 25. P. 503–517. doi: 10.3109/03602539308993984

Cashman J. R. Structural and catalytic properties of the mammalian flavin-containing monooxygenase. *Chem. Res. Toxicol.* 1995. Vol. 8(2). P. 166–181. doi: 10.1021/tx00044a001

Cashman J. R. The implications of polymorphisms in mammalian flavin-containing monooxygenases in drug discovery and development. *Drug Discov. Today*. 2004. Vol. 9(13). P. 574–581. doi: 10.1016/S1359-6446(04)03136-8

Siddens L. K., Krueger S. K., Henderson M. C., Williams D. E. Mammalian flavin-containing monooxygenase (FMO) as a source of hydrogen peroxide // *Biochem. Pharmacol.* 2014. Vol. 89. P. 141–147. doi: 10.1016/j.bcp.2014.02.006

Suh J. K., Poulsen L. L., Ziegler D. M., Robertus J. D. Molecular cloning and kinetic characterization of a flavin-containing monooxygenase from *Saccharomyces cerevisiae* // *Arch. Biochem. Biophys.* 1996. Vol. 336. P. 268–274. doi: 10.1006/abbi.1996.0557

Suh J. K., Poulsen L. L., Ziegler D. M., Robertus J. D. Yeast flavin-containing monooxygenase generates oxidizing equivalents that control protein folding in the endoplasmic reticulum // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999. Vol. 96. P. 2687–2691. doi: 10.1073/pnas.96.6.2687

Zane N. R., Chen Y., Wang M. Z., Thakker D. R. Cytochrome P450 and flavin-containing monooxygenase families: age-dependent differences in expression and functional activity // *Pediatric Research*. 2018. Vol. 83. P. 527–535. doi: 10.1038/pr.2017.226

Zhang J., Cashman J. R. Quantitative analysis of FMO gene mRNA levels in human tissues // *Drug Metab. Dispos.* 2006. Vol. 34. P. 19–26. doi: 10.1124/dmd.105.006171

Ziegler D. M., Duffel M. W., Poulsen L. L. Studies on the nature and regulation of the cellular thio: disulphide potential // *Ciba Found Symp.* 1979. Vol. 72. P. 191–204. doi: 10.1002/9780470720554.ch12

Ziegler D. M. An overview of the mechanism, substrate specificities, and structure of FMOs // *Drug Metab. Rev.* 2002. Vol. 34. P. 503–511. doi: 10.1081/dmr-120005650

Поступила в редакцию 09.07.2020

Cashman J. R. Some distinctions between flavin-containing and cytochrome P450 monooxygenases. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005. Vol. 338. P. 599–604. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.08.009

Cashman J. R. Role of flavin-containing monooxygenase in drug development. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2008. Vol. 4(12). P. 1507–1521. doi: 10.1517/17425250802522188

Cashman J. R., Zhang J. Human flavin-containing monooxygenases. *Annu Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2006. Vol. 46. P. 65–100. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.46.120604.141043

Cerny M. A., Hanzlik R. P. Cyclopropylamine inactivation of cytochromes P450: role of metabolic intermediate complexes. *Arch. Biochem. Biophys.* 2005. Vol. 436. P. 265–275. doi: 10.1016/j.abb.2005.02.020

Chenprakhon P., Wongnate T., Chaiyen P. Monooxygenation of aromatic compounds by flavin-dependent monooxygenases. *Protein Sci.* 2019. Vol. 28(1). P. 8–29. doi: 10.1002/pro.3525

Cherrington N. J., Cao Y., Cherrington J. W., Rose R. L., Hodgson E. Physiological factors affecting protein expression of flavin-containing monooxygenases 1,3, and 5. *Xenobiotica*. 1998. Vol. 28. P. 673–682. doi: 10.1080/004982598239254

- Choi H. S., Kim J. K., Vho E. H., Kim Y. C., Kim J. I., Kim S. W. A novel flavin-containing monooxygenase from *Methylophaga* sp strain SK1 and its indigo synthesis in *Escherichia coli*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003. Vol. 306. P. 930–936. doi: 10.1016/s0006-291x(03)01087-8
- Decker C. J., Doerge D. R., Cashman J. R. Metabolism of benzimidazole-2-thiones by rat hepatic microsomes and hog liver flavin-containing monooxygenase. *Chem. Res. Toxicol.* 1992. Vol. 5. P. 726–733. doi: 10.1021/tx00029a021
- Eswaramoorthy S., Bonanno J. B., Burley S. K., Swaminathan S. Mechanism of action of a flavin containing monooxygenase. *PNAS.* 2006. Vol. 103(26). P. 9832–9837. doi: 10.1073/pnas.0602398103
- Falls J. G., Blake B. L., Cao Y., Levi P. E., Hodgson E. Gender differences in hepatic expression of flavin-containing monooxygenase isoforms (FMO1, FMO3, and FMO5) in mice. *J. Biochem. Toxicol.* 1995. Vol. 10. P. 171–177. doi: 10.1002/jbt.2570100308
- Fiorentini F., Geier M., Binda C., Winkler M., Faber K., Hall M., Mattevi A. Biocatalytic characterization of human FMO5: Unearthing Baeyer–Villiger reactions in humans. *ACS Chem. Biol.* 2016. Vol. 11(4). P. 1039–1048. doi: 10.1021/acscchembio.5b01016
- Fraaije M. W., Kamerbeek N. M., van-Berkel W. J. J., Janssen D. B. Identification of a Baeyer–Villiger monooxygenase sequence motif. *FEBS Lett.* 2002. Vol. 518. P. 43–47. doi: 10.1016/s0014-5793(02)02623-6
- Guengerich F. P. Common and uncommon cytochrome P450 reactions related to metabolism and chemical toxicity. *Chem. Res. Toxicol.* 2001. Vol. 14. P. 611–650. doi: 10.1021/tx0002583
- Gut I., Conney A. H. Trimethylamine *N*-oxygenation and *N*-demethylation in rat liver microsomes. *Biochem. Pharmacol.* 1993. Vol. 46. P. 239–244. doi: 10.1016/0006-2952(93)90409-p
- Hao D. C., Chen S. L., Mu J., Xiao P. G. Molecular phylogeny, long-term evolution, and functional divergence of flavin-containing monooxygenases. *Genetica.* 2009. Vol. 137. P. 173–187. doi: 10.1007/s10709-009-9382-y
- Henderson M. C., Krueger S. K., Stevens J. F., Williams D. E. Human flavin-containing monooxygenase form 2 *S*-oxygenation: sulfenic acid formation from thioureas and oxidation of glutathione. *Chem. Res. Toxicol.* 2004. Vol. 17. P. 633–640. doi: 10.1021/tx034253s
- Hernandez D., Janmohamed A., Chandan P., Phillips I. R., Shephard E. A. Organization and evolution of the flavin-containing monooxygenase genes of human and mouse: identification of novel gene and pseudogene clusters. *Pharmacogenetics.* 2004. Vol. 14(2). P. 117–130. doi: 10.1097/00008571-200402000-00006
- Hines R. N., Cashman J. R., Philpot R. M., Williams D. E., Ziegler D. M. The mammalian flavin-containing monooxygenases: molecular characterization and regulation of expression. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1994. Vol. 125. P. 1–6. doi: 10.1006/taap.1994.1042
- Hines R. N., Hopp K. A., Franco J., Saeian K., Begun F. P. Alternative processing of the human FMO6 gene renders transcripts incapable of encoding a functional flavin-containing monooxygenase. *Mol. Pharmacol.* 2002. Vol. 62. P. 320–325. doi: 10.1124/mol.62.2.320
- Huijbers M. M. E., Montersino S., Westphal A. H., Tischler D., Van Berkel W. J. H. Flavin dependent monooxygenases. *Arch. Biochem. Biophys.* 2014. Vol. 544. P. 2–17. doi: 10.1016/j.abb.2013.12.005
- Jeitner T. M., Lawrence D. A. Mechanisms for the cytotoxicity of cysteamine. *Toxicol. Sci.* 2001. Vol. 63. P. 57–64. doi: 10.1093/toxsci/63.1.57
- Jones K. C., Ballou D. P. Reactions of the 4a-hydroperoxide of liver microsomal flavin-containing monooxygenase with nucleophilic and electrophilic substrates. *J. Biol. Chem.* 1986. Vol. 261. P. 2553–2559.
- Kedderis G. L., Rickert D. E. Loss of rat liver microsomal cytochrome P-450 during methimazole metabolism. Role of flavin-containing monooxygenase. *Drug Metab. Dispos.* 1985. Vol. 13. P. 58–61.
- Khomenko T., Deng X., Sandor Z., Tarnawski A. S., Szabo S. Cysteamine alters redox state, HIF-1 α transcriptional interactions and reduces duodenal mucosal oxygenation: novel insight into the mechanisms of duodenal ulceration. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004. Vol. 317. P. 121–127. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.03.017
- Koukouritaki S. B., Simpson P., Yeung C. K., Rettie A. E., Hines R. N. Human hepatic flavin-containing monooxygenase 1 (FMO1) and 3 (FMO3) development expression. *Pediatric Res.* 2002. Vol. 51(2). P. 236–243. doi: 10.1203/00006450-200202000-00018
- Kousba A., Soll R., Yee S., Martin M. Cyclic conversion of the novel Src kinase inhibitor [7-(2,6-dichloro-phenyl)-5-methyl-benzol[1,2,4]triazin-3-yl]-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-amine (TG100435) and its *N*-oxide metabolite by flavin-containing monooxygenases and cytochrome P450 reductase. *Drug Metab. Dispos.* 2007. Vol. 35(12). P. 2242–2251. doi: 10.1124/dmd.107.017384
- Krueger S. K., Williams D. E. Mammalian flavin-containing monooxygenases: structure/function, genetic polymorphisms and role in drug metabolism. *Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 106. P. 357–387. doi: 10.1016/j.pharmthera.2005.01.001
- Lacroix D., Sonnier M., Moncion A., Cheron G., Cresteil T. Expression of CYP3A in the human liver. Evidence that the shift between CYP3A7 and CYP3A4 occurs immediately after birth. *Eur. J. Biochem.* 1997. Vol. 247. P. 625–634. doi: 10.1111/j.1432-1033.1997.00625.x
- Lang D. H., Yeung C. K., Peter R. M., Ibarra C., Gasser R., Itagaki K., Philpot R. M., Rettie A. E. Isoform specificity of trimethylamine *N*-oxygenation by human flavin-containing monooxygenase (FMO) and P450 enzymes: selective catalysis by FMO3. *Biochem. Pharmacol.* 1998. Vol. 56. P. 1005–1012. doi: 10.1016/s0006-2952(98)00218-4
- Lang D. H., Rettie A. E. In vitro evaluation of potential in vivo probes for human flavin-containing monooxygenase (FMO): metabolism of benzydamine and caffeine by FMO and P450 isoforms. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000. Vol. 50. P. 311–314. doi: 10.1046/j.1365-2125.2000.00265.x
- Lawton M. P., Philpot R. M. Functional characterization of flavin-containing monooxygenase 1B1 expressed in *Saccharomyces cerevisiae* and *Escherichia coli*

and analysis of proposed FAD and membrane-binding domains. *J. Biol. Chem.* 1993. Vol. 268. P. 5728–5734.

Lawton M. P., Cashman J. R., Cresteil T., Dolphin C., Elfarra A., Hine R. N., Hodgson E., Kimura T., Ozols J., Phillips I., Philpot R. M., Poulsen L. L., Rettie A. E., Williams D. E., Ziegler D. M. A nomenclature for the mammalian flavin-containing monooxygenase gene family based on amino acid sequence identities. *Arch. Biochem. Biophys.* 1994. Vol. 308. P. 254–257. doi: 10.1006/abbi.1994.1035

Leoni C., Buratti F. M., Testai E. The participation of human hepatic P450 isoforms, flavin-containing monooxygenases and aldehyde oxidase in the biotransformation of the insecticide fenthion. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2008. Vol. 233. P. 343–352. doi: 10.1016/j.taap.2008.09.004

Lin J., Cashman J. R. Detoxication of tyramine by the flavin-containing monooxygenase: stereoselective formation of the trans oxime. *Chem. Res. Toxicol.* 1997. Vol. 10. P. 842–852. doi: 10.1021/tx970030o

Mascotti M. L., Lapadula W. J., Juri Ayub M. The origin and evolution of Baeyer – Villiger monooxygenases (BVMOs): an ancestral family of flavin monooxygenases. *PLoS ONE.* 2015. Vol. 10(7). e0132689. doi: 10.1371/journal.pone.0132689

Mascotti M. L., Juri Ayub M., Furnham N., Thornton J. M., Laskowski R. A. Chopping and changing: the evolution of the flavin dependent monooxygenases. *J. Mol. Biol.* 2016. Vol. 428. P. 3131–3146. doi: 10.1016/j.jmb.2016.07.003

Mashiguchi K., Tanaka K., Sakai T., Sugawara S., Kawaide H., Natsume M., Hanada A., Yaeno T., Shirasu K., Yao H., McSteen P., Zhao Y., Hayashi K., Kamiya Y., Kasahara H. The main auxin biosynthesis pathway in *Arabidopsis*. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2011. Vol. 108. P. 18512–18517. doi: 10.1073/pnas.1108434108

Massey V. Activation of molecular oxygen by flavins and flavoproteins. *J. Biol. Chem.* 1994. Vol. 269(36). P. 22459–22462.

McElwain K. V., Estienne M. J., Barb C. R. Effect of cysteamine hydrochloride on secretion of growth hormone in male swine. *Life Sci.* 1999. Vol. 64. P. 2233–2238. doi: 10.1016/s0024-3205(99)00183-6

Mitchell S. C. Flavin Mono-Oxygenase (FMO) – The ‘Other’ Oxidase. *Curr. Drug Metabol.* 2008. Vol. 9. P. 280–284. doi: 10.2174/138920008784220682

Mitchell S. C., Smith R. L. A physiological role for flavin-containing monooxygenase (FMO3) in humans. *Xenobiotica.* 2010. Vol. 40(5). P. 301–305. doi: 10.3109/00498251003702753

Motika M. S., Zhang J., Cashman J. R. Flavin-containing monooxygenase 3 and human disease. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2007. Vol. 3(6). P. 831–845. doi: 10.1517/17425255.3.6.831

Ohmi N., Yoshida H., Endo H., Hasegawa M., Akimoto M., Higuchi S. S-oxidation of S-methyl-esonarimod by flavin-containing mono-oxygenases in human liver microsomes. *Xenobiotica.* 2003. Vol. 33. P. 1221–1231. doi: 10.1080/00498250310001624627

Overby L. H., Buckpitt A. R., Lawton M. P., Atta-Asafo-Adjei E., Schulze J., Philpot R. M. Characterization of flavin-containing monooxygenase 5 (FMO5) cloned from human and guinea pig: evidence that the unique catalytic properties of FMO5 are not confined to the rabbit ortholog. *Arch. Biochem. Biophys.* 1995. Vol. 317(1). P. 275–284. doi: 10.1006/abbi.1995.1163

Phillips I. R., Dolphin C. T., Clair P., Hadley M. R., Hut A. J., McCombie J. R. R., Smith R. L., Shephard E. A. The molecular biology of the flavin-containing monooxygenases of man. *Chem. Biol. Interact.* 1995. Vol. 96. P. 17–32. doi: 10.1016/0009-2797(94)03580-2

Phillips I. R., Shephard E. A. Drug metabolism by flavin-containing monooxygenases of human and mouse. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2017. Vol. 13(2). P. 167–181. doi: 10.1080/17425255.2017.1239718

Poulsen L. L. Organic sulfur substrates for the microsomal flavin-containing monooxygenase. *Rev. Biochem. Toxicol.* 1981. Vol. 3. P. 33–49.

Rendic S., Guengerich F. P. Survey of human oxidoreductases and cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of xenobiotic and natural chemicals. *Chem. Res. Toxicol.* 2015. Vol. 28. P. 38–42. doi: 10.1021/tx500444e

Schupke H., Hempel R., Peter G., Hermann R., Wesel K., Engel J., Kronbach T. New metabolic pathways of α -lipoic acid. *Drug Metab. Dispos.* 2001. Vol. 29. P. 855–862.

Siddens L. K., Krueger S. K., Henderson M. C., Williams D. E. Mammalian flavin-containing monooxygenase (FMO) as a source of hydrogen peroxide. *Biochem. Pharmacol.* 2014. Vol. 89. P. 141–147. doi: 10.1016/j.bcp.2014.02.006

Suh J. K., Poulsen L. L., Ziegler D. M., Robertus J. D. Molecular cloning and kinetic characterization of a flavin-containing monooxygenase from *Saccharomyces cerevisiae*. *Arch. Biochem. Biophys.* 1996. Vol. 336. P. 268–274. doi: 10.1006/abbi.1996.0557

Suh J. K., Poulsen L. L., Ziegler D. M., Robertus J. D. Yeast flavin-containing monooxygenase generates oxidizing equivalents that control protein folding in the endoplasmic reticulum. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999. Vol. 96. P. 2687–2691. doi: 10.1073/pnas.96.6.2687

Zane N. R., Chen Y., Wang M. Z., Thakker D. R. Cytochrome P450 and flavin-containing monooxygenase families: age-dependent differences in expression and functional activity. *Pediatric Research.* 2018. Vol. 83. P. 527–535. doi: 10.1038/pr.2017.226

Zhang J., Cashman J. R. Quantitative analysis of FMO gene mRNA levels in human tissues. *Drug Metab. Dispos.* 2006. Vol. 34. P. 19–26. doi: 10.1124/dmd.105.006171

Ziegler D. M., Duffel M. W., Poulsen L. L. Studies on the nature and regulation of the cellular thio: disulphide potential. *Ciba Found Symp.* 1979. Vol. 72. P. 191–204. doi: 10.1002/9780470720554.ch12

Ziegler D. M. An overview of the mechanism, substrate specificities, and structure of FMOs. *Drug Metab. Rev.* 2002. Vol. 34. P. 503–511. doi: 10.1081/dmr-120005650

Received July 09, 2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:**Смирнов Лев Павлович**

ведущий научный сотрудник лаб. экологической биохимии,
д. б. н.
Институт биологии КарНЦ РАН,
Федеральный исследовательский центр
«Карельский научный центр РАН»
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: levps@rambler.ru
тел.: +79212263211

CONTRIBUTOR:**Smirnov, Lev**

Institute of Biology, Karelian Research Centre,
Russian Academy of Sciences
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: levps@rambler.ru
tel.: +79212263211