

UDP-ГЛИКОЗИЛТРАНСФЕРАЗЫ И ИХ РОЛЬ В МЕТАБОЛИЗМЕ КСЕНОБИОТИКОВ

© 2024 г. А. Г. Кинарейкина^{1, 2, *}, Е. А. Силиванова¹

¹Всероссийский научно-исследовательский институт ветеринарной энтомологии
и арахнологии — филиал ТюмНЦ СО РАН, Тюмень, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
“Тюменский государственный медицинский университет”
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Россия

*e-mail: kinareickina@yandex.ru

Поступила в редакцию 04.07.2024 г.

После доработки 25.09.2024 г.

Принята к публикации 26.09.2024 г.

UDP-гликозилтрансферазы (UGTs) принадлежат к сложному суперсемейству гликозилтрансфераз. Они катализируют реакции гликозилирования — ковалентного присоединения сахара из кофактора (UDP-гликозида) к соответствующей функциональной группе липофильного субстрата, играя тем самым важную роль в клеточном гомеостазе многих групп организмов (млекопитающих, членистоногих, растений и т.д.). UGTs относятся к основным ферментам II фазы детоксикации ксенобиотиков различной природы (металлов, природных соединений, лекарственных препаратов, промышленных загрязнителей, пестицидов и т.д.). Интерес к данной группе ферментов человека обусловлен их ролью в метаболизме лекарственных препаратов и участием в развитии лекарственной устойчивости раковых клеток. UDP-гликозилтрансферазы беспозвоночных (особенно, насекомых) привлекают внимание в связи с их участием в развитии устойчивости к пестицидам. Однако точная роль в биотрансформации ксенобиотиков отдельных семейств и подсемейств UGTs по-прежнему не установлена, что подчеркивает важность дальнейшего изучения данных ферментов. Данный обзор подготовлен с целью дать представление о межвидовом разнообразии UDP-гликозилтрансфераз и особенностях их взаимодействия с ксенобиотиками. Среди общих сведений о суперсемействе UGTs дано краткое описание структуры и локализации фермента, ферментативной реакции и механизма катализа на примере UDP-глюкуронозилтрансферазы. Приведены данные о влиянии промышленных загрязнителей, металлов, пестицидов, лекарственных средств и природных соединений на ферментативную активность UGTs и уровень экспрессии кодирующих генов у позвоночных и беспозвоночных (членистоногих). Отраженное в обзоре разнообразие ферментов UGTs и их субстратов демонстрирует широкие возможности организма животных с точки зрения защиты от воздействия ксенобиотиков.

Ключевые слова: UDP-гликозилтрансфераза, система детоксикации, ксенобиотики, промышленные загрязнители, металлы, пестициды, лекарственные средства, природные загрязнители

DOI: 10.31857/S0044452924050018, **EDN:** XQAXAY

ВВЕДЕНИЕ

Многие ксенобиотики представляют собой не-полярные липофильные соединения, что способствует их диффузии через биологические мембраны и последующему доступу к мишени действия, однако эта же характеристика препятствует их выведению из организма [1]. Для детоксикации ксенобиотиков в организме действует сложная трехфазная ферментативная система [2]. Фаза I (окисление, эпоксидирование и т.д. [3]) осуществляется монооксигеназами цитохрома P450, карбоксилэстеразами [4] и другими ферментами, снижающими биологическую активность ксенобиотиков. К фер-

ментам фазы II (конъюгация [5]), относятся глутатион-S-трансферазы [6], UDP-гликозилтрансферазы (UGTs, EC 2.4.) [7–10] и другие ферменты, изменяющие физико-химические характеристики метаболитов фазы I. Транспортёры фазы III (выведение [3, 5]) экспортируют конъюгированные токсины и их метаболиты из клетки (ABC-кассетные транспортёры и др.) [2].

Гликозилирование, катализируемое UGTs, относится к одному из центральных путей метаболизма разнообразных субстратов, как образующихся в процессе жизнедеятельности организма (билирубин [11], желчные кислоты, некоторые гормоны

[12–13], нейротрансмиттеры [13–15], жирорастворимые витамины [1, 16–17]), так и поступающих из окружающей среды (лекарства [1, 18–19], ветеринарные препараты, аллелохимикаты, загрязнители окружающей среды [15, 17, 20]). В отличие от ферментов первой фазы детоксикации (P450, карбоксилэстеразы), непосредственно действующих на молекулу токсина, UGTs участвуют во второй фазе путём ковалентного присоединения гексозных фрагментов к липофильным химическим веществам [21–22]. Образующиеся гликозилированные соединения с объемными боковыми группами [21] лучше растворяются в воде и могут эффективно выводиться из организма [23]. Глюкуроновые конъюгаты загрязнителей окружающей среды (бензопирен, нафталин, фенантрен, полихлорированные бифенилы) обнаруживаются в моче водных организмов [24], поэтому UDP-глюкуронилтрансферазы могут быть применены для экотоксикологического анализа [12]. Посредством реакции конъюгации не всегда происходит дезактивация соединения [15, 25–26]. В редких случаях гликозилирование метаболизирует субстраты в их биологически активные и/или токсичные формы. Например, при глюкуронидации стероидов по D-кольцу образуется медиатор внутрипеченочного холестаза беременных [27], а морфин-6-глюкуронид является более эффективным опиоидным агонистом, чем морфин [26, 28–29].

Внескольких предыдущих обзорах были обобщены результаты исследований UGTs, посвященных вопросам эволюции/коэволюции [22, 30], заболеваний [27–28, 31], связанных с данными ферментами [32–34], биотрансформации ксенобиотиков [1, 12, 14, 16, 29, 35–38], однако большинство из них были ограничены изоферментами позвоночных, в частности человека. Аббревиатурой UGTs (EC 2.4.) в упомянутых работах часто обозначена определенная группа ферментов, а именно UDP-глюкуронилтрансферазы (UGlсUAT, EC 2.4.1.17), которые используют в основном UDP-глюкуроновую кислоту в качестве донора сахара [30]. Однако существует множество изоформ UDP-гликозилтрансфераз (обозначенные в данной статье как UGTs), характерных для различных свободноживущих организмов [39], использующих в качестве донора гексозных групп другие UDP-производные углеводов, а не только UDP-глюкуроновую кислоту.

Цель данного обзора заключалась в анализе межвидового разнообразия UDP-гликозилтрансфераз, в том числе особенностей взаимодействия UGTs некоторых беспозвоночных (членистоногих) с ксенобиотиками. В статье также приведены общие сведения о механизме катализа и структурных характеристиках суперсемейства UGTs. Были проанализированы научные публикации за пе-

риод 2000–2024 гг из баз данных PubMed, Scopus, Springer Link, Web of Science, Google Академия, соответствующие ключевым словам: UDP-гликозилтрансфераза, система детоксикации, ксенобиотики, промышленные загрязнители, металлы, пестициды, лекарственные средства, природные загрязнители.

UDP-ГЛИКОЗИЛТРАНСФЕРАЗЫ: ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Уридиндифосфатгликозилтрансферазы (UDP-гликозилтрансферазы, UGTs, EC 2.4.) принадлежат к суперсемейству гликозилтрансфераз-1 (GT-1) [30, 40], относящихся к надсемейству GT-B. Надсемейство характеризуется высоко консервативной третичной структурой [41], состоящей из двух доменов $\beta/\alpha/\beta$ (укладка Россмана) [38]. Домены обращены друг к другу и гибко связаны с активным центром, расположенным на границе их раздела [42].

Реакция конъюгации, катализируемая ферментами семейства UGTs, следует механизму нуклеофильного замещения второго типа [1, 17]. Конъюгация осуществляется путем переноса углеводного остатка от UDP-гликозида (UDP-глюкуроновой кислоты, UDP-глюкозы, UDP-галактозы, UDP-ксилозы, UDP-N-ацетилглюкозамина [22]) к соответствующей функциональной группе гидрофобного агликаона [15, 17, 20, 43–45] – -ОН-, -NH₂- [17, 38], -COOH- [12], -CO- [32], -SH-группы [17]. Установлено, что ферменты цитохром P450s и UGTs связаны между собой [27], поскольку метаболиты, вырабатываемые P450s, такие как фенолы и спирты, являются субстратами UGTs [46], как и бесчисленное множество структурно разнородных гидрофобных веществ [17], обладающих соответствующими функциональными группами. Продуктом реакции являются гликозиды [43]. Присутствие гидроксильных групп углеводного остатка и диссоциированная при физиологических значениях pH карбоксильная группа делают липофильное соединение более полярным [10, 17, 47], что повышает его способность проникать в водные внутри- и внеклеточные среды организма посредством анионных насосов [17, 31, 48], облегчая его транспортировку в органы выделения [31] с последующим удалением из организма [15, 27, 49–50].

Локализация. UGTs большинства животных (за исключением некоторых беспозвоночных) – это мембраносвязанные белки типа I [51–52]. Они локализованы в мембране гладкого эндоплазматического ретикулума (ER) [53–56], также некоторые изоформы могут быть обнаружены в ядерном компартменте [1, 27]. Синтезируются UGTs животных в виде предшественников, состоящих из

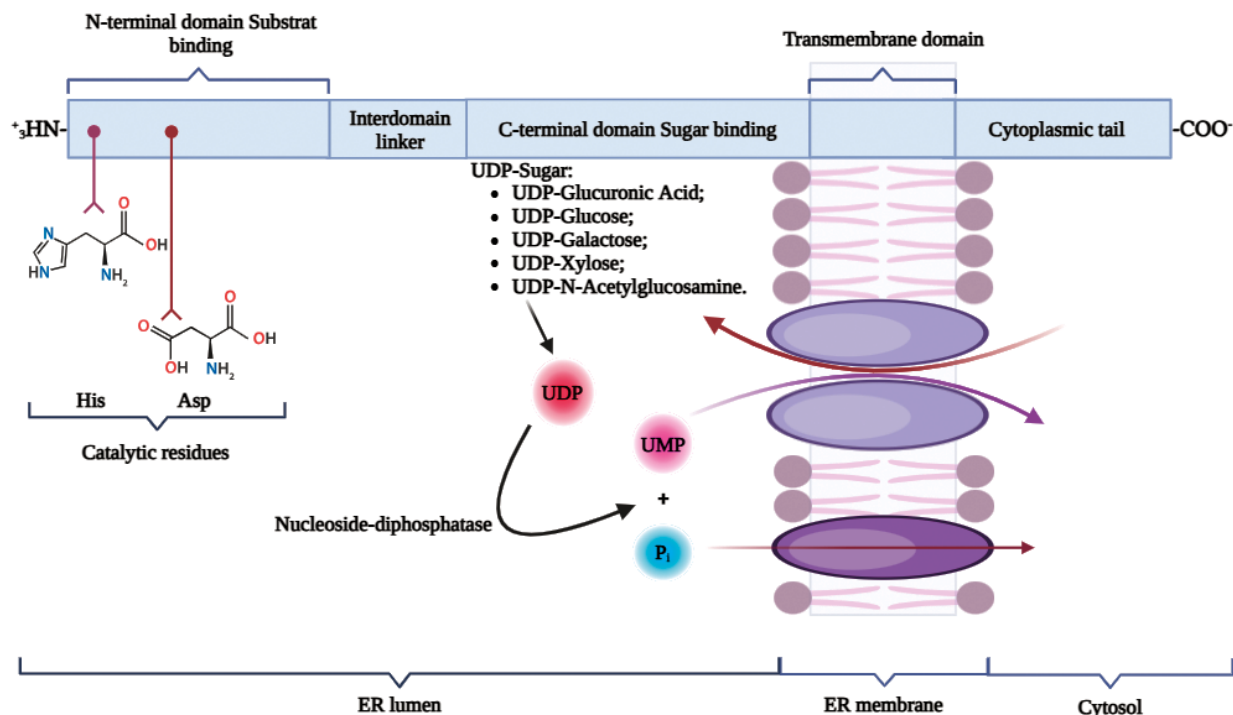


Рис. 1. Схематическое изображение общей структуры мембраносвязанной UDP-гликозилтрансферазы животных, катализирующей О-гликоуридацию. Схема составлена на основе [56] и [60].
Примечание: ER — эндоплазматический ретикулум.

приблизительно 530 аминокислот, которые содержат аминоконцевой сигнальный пептид. Во время встраивания белка в мембрану сигнальный пептид расщепляется [1]. Однако существуют и растворимые изоферменты UGTs [38], которые лишены сигнального пептида [57] и трансмембранного домена [30], — бактериальные, растительные (например, *Oryza sativa* [58]), некоторых членистоногих (например, *Tetranychus urticae* [59]).

Белок UGT содержит два основных домена, известных как агликоновый или субстрат-связывающий домен, расположенный на N-конце, и сахар-связывающий домен на C-конце [21, 43, 61]. В принятой модели топологии большая часть мономера UGT локализована на люминальной стороне ER [11, 52], где происходит конъюгация [38], с единственной трансмембранной областью вблизи C-конца, за которой следует короткий цитоплазматический домен [18, 56] (рис. 1). Липофильные соединения обычно могут пассивно проникать через мембрану ER к активному центру фермента [1]. UDP-сахара, синтезирующиеся в цитозоле, транспортируются в просвет ER с помощью нуклеотидных сахарных транспортеров (NST) [60]. Транслокация образовавшихся гликозидов (гликоуридов) в цитозольный домен опосредована переносчиками органических анионов [38]. Вторым продуктом реакции является UDP [1], кото-

рый гидролизуется нуклеозиддифосфатазой до UMP и становится антипортовым партнером для соответствующих NST [55].

Механизм катализа на примере UDP-гликоуридационной трансферазы. Ферменты UGlcUAT используют разные каталитические механизмы О-гликоуридации и N-гликоуридации. О-гликоуридация описывается как “механизм, подобный серингидролазе” [42], в реализации которого участвуют две ключевые аминокислоты — гистидин и аспарагиновая кислота (рис. 1). В этом механизме каталитический гистидин (расположенный в начале N-конца [38]) отрывает протон от -ОН агликаона для нуклеофильной атаки на углерод C1 глюконовой кислоты в составе соответствующего UDP производного. Перенос протона на гистидин стабилизируется соседним аспаратом (“реле заряда”) [38, 42].

Большинство UGTs способны образовывать О-связанные гликоуриды, хотя и с разной эффективностью и скоростью [31]. Однако, например, UGT1A4 и 2B10 не имеют эквивалентного гистидина (замещенного пролином и лейцином соответственно) и имеют тенденцию катализировать N-гликоуридацию [31, 38, 42]. N-гликоуридация проходит по другому механизму, который не требует отрыва протонов от субстрата. В отсутствие депротонирования N-нуклеофилы могут образовывать заряженный вторичный амин в качестве пе-

реходного состояния, который представляет собой стабильную и легко достижимую структуру, в отличие от иона оксония, образующегося в ходе О-глюкуронидации [42]. Предполагается, что N-нуклеофилы приобретают формальный положительный заряд во время N-глюкуронидации и требуют отрицательно заряженного остатка аспарагиновой кислоты для стабилизации переходного состояния [38].

МЕЖВИДОВОЕ РАЗНООБРАЗИЕ UGTs

UGTs повсеместно распространены во всех свободноживущих организмах [39]: микроорганизмах, грибах, растениях, животных [49, 61]. Огромное разнообразие UGTs дивергировалось у каждого вида в результате дупликации и потери генов [15]. К тому же альтернативный сплайсинг приводит к огромному молекулярному разнообразию ферментов UGTs [62].

Комитет по номенклатуре UGTs присвоил систематические названия семействам UGTs: семейства UGT1–50 предназначены для животных (1–8 — для позвоночных, 9–27 — нематод (*Caenorhabditis elegans* [59]), 31–50 — насекомых [30] или вирусов насекомых [59]); UGT51–70 — дрожжей и грибов; UGT71–100 — растений; UGT101–200 — бактерий [59] и 201 — прочих членистоногих (не насекомых) [30]. Однако существуют и дополнительные группы, зарезервированные для вновь открывающихся представителей суперсемейства. Обнаруженные в работе Ahn S.J. с соавт. [59] UGT *T. urticae* были отнесены к семи новым семействам, UGT201–207, что было одобрено Комитетом. На официальном сайте по номенклатуре UGT представлена общедоступная база данных [63], содержащая систематические названия отдельных UGTs и их последовательности, где можно предложить её изменение и/или дополнение. Последнее обновление базы данных осуществлялось 15.03.2024. Также в сравнении с человеком, характеристика отдельных UGTs и их функций у беспозвоночных и растений приведена в работе Bock K.W. [30]. Автор уточняет, что список ферментов остается неполным, поскольку большинство UGTs у различных видов не были идентифицированы или плохо охарактеризованы, в частности ферменты представителей нематод, морских ежей и грибов.

Чтобы лучше понять видовую специфику суперсемейства UGTs, кратко охарактеризуем ферменты отдельных групп животных — позвоночных и беспозвоночных (на примере членистоногих).

Позвоночные. Идентифицированы нуклеотидные последовательности генов четырёх семейств ферментов UGTs (UGT1, UGT2, UGT3 и UGT8) млекопитающих [64–65], включая человека [30, 64, 66], кодирующих 22 изоформы белка [1, 64]. Семейства

UGT1 и UGT2 состоят из 9 [19, 67] и 10 изоформ [12, 14–15, 19, 55] соответственно и подразделены на три подсемейства UGT1A, 2A и 2B [17, 32, 54]. Изоферменты семейств UGT1 и UGT2 используют UDP-глюкуроновую кислоту в качестве предпочтительного донора сахара [55].

У человека *UGT1A* расположен на хромосоме 2q37 [11, 27–28, 68], занимает около 200 т.п.н. [38], имеет 13 различных экзонов [69], из которых 9 являются функциональными “первыми” экзонами (обозначаются как A1, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10) и четыре — “общими экзонами” (обозначаются как 2–5) [1, 70]. Посредством альтернативного сплайсинга первых экзонов с четырьмя общими экзонами образуются девять функциональных транскриптов (UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A5, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10 [1, 27, 34]), рассматриваемых как уникальные гены [38] и имеющих идентичные карбоксильные концы [71], но разные аминоконцевые домены [72]. Четыре альтернативных первых экзона локуса *UGT1* кодируют UGT1A2p, 1A11p, 1A12p, 1A13p [69] и содержат мутации, предотвращающие экспрессию активного белка, поэтому они обозначаются как псевдогены [1, 38, 68].

Генные продукты подсемейства *UGT2* транскрибируются из уникальных генов [72], состоящих из шести экзонов [28, 38]. Подобно изоферментам семейства UGT1, С-концевые домены UGT2 консервативны, тогда как сильно варьируемые N-концевые домены определяют субстратную специфичность ферментов [47]. У человека гены *UGT2* расположены на хромосомах 4q28 [28] и 4q13 [27, 73]. Семейство UGT2 далее делят на два подсемейства — UGT2A и UGT2B, которые содержат три (2A1, 2A2 и 2A3) и семь (2B4, 2B7, 2B10, 2B11, 2B15, 2B17, 2B28) членов [1, 34]. У подсемейства *UGT2B* идентифицировано пять псевдогенов — *UGT2B24P*, *2B25P*, *2B26P*, *2B27P*, *2B28P* [1]. Члены подсемейства *UGT2A* также называют псевдогенами, поскольку они не образуют функциональных белков [33]. Однако считается, что белки UGT2A1 и 2A2 конъюгируют пахучие соединения при устранении сигналов запаха в обонятельной системе [47], т. е. играют роль в терминации сигнала обоняния [17] и предотвращения десенсибилизации рецепторов [47]. Функция 2A3 действительно неясна, исследование Fay M.J. с соавт. [47] показывает, что, по крайней мере, у мышей, выращенных в виварии, этот ген не является необходимым для нормального развития и здоровья. Семейство UGT3 состоит из двух членов — 3A1 и 3A2 [16]. У человека гены *UGT3* расположены на участке хромосомы 5p13. Каждый ген этого семейства включает семь уникальных экзонов и кодирует 523 аминокислоты. На уровне белка гены *UGT3A1* и *UGT3A2* сходны на 80% [33]. Ферменты семейства UGT3, как правило, неактив-

ны при использовании UDP-глюкуроновой кислоты в качестве донора сахара [1]. Ферменты UGT3A1 преимущественно используют UDP-N-ацетилглюкозамин, а UGT3A2 – UDP-глюкозу [30] или UDP-ксилозу [55].

UGT8 состоит из одного гена, который содержит пять экзонов и расположен на хромосоме 4q26 [33]. UGT8A1 – это галактозоцерамидгалактозилтрансфераза, использующая UDP-галактозу в качестве донора сахара [1]. Она галактозилирует церамиды, входящие в состав миелиновых оболочек [30], игра-

ет важную роль в биосинтезе гликофинголипидов и сульфатидов [55].

Важной особенностью UGTs является то, что ферменты проявляют активность в отношении широкого спектра субстратов [15, 47] и сильно перекрывающуюся субстратную селективность [34, 42]. UGT1 и UGT2 играют более важную роль в метаболизме ксенобиотиков [74], чем UGT3 и UGT8 [65]. Подробнее некоторые субстраты (эндо- и ксенобиотики) различных изоформ UGTs млекопитающих представлены в табл. 1.

Таблица 1. Некоторые субстраты (эндо- и ксенобиотики) различных изоформ UGTs млекопитающих

Субстрат	Источник литературы
UGT1A1	
Билирубин, некоторые эстрогены, простые фенолы, кумарины, антрахиноны, флавоноиды, гетероциклические амины (PhIP), диоксины, орипавиновые опиоиды (бупренорфин), ацетаминофен, лоразепам, деферирикс, этопозид, SN-38, белинонат, гидроксированный варфарин	26, 35, 42, 66, 68, 71–72, 75–76
UGT1A3	
Некоторые эстрогены, флавоноиды, кумарины, амины, антрахиноны, гетероциклические амины (PhIP), моноэфиры фталатов, антидепрессанты (амитриптилин, кломипрамин, имипрамин), морфин, нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен, флупироксен, диклофенак), бензодиазепины (мидазолам, лоразепам, оксазепам), ацетаминофен, деферирикс	42, 53, 66, 71–72, 77
UGT1A4	
Андрогены, прогестины, амины (N-оксид сенеционина, PhIP), монотерпеноидные спирты, сапогенины, антипсихотические и антидепрессивные препараты (циклобензаприн, миртазапин, клозапин)	66, 71–72, 78
UGT1A6	
Серотонин, небольшие простые фенолы (4-этилфенол, 4-нитрофенол, 1-нафтол, 4-метилумбеллиферон, парацетамол, 2-нафтиламин, N-гидрокси-2-нафтиламин), гетероциклические амины (PhIP), производные BaP, ацетаминофен, лоразепам, деферирикс, менадиол, олтипраз	42, 46, 52, 66, 71, 79, 80
UGT1A7	
Объемные планарные фенолы, производные BaP, моноэфиры фталатов, гетероциклические амины (PhIP), ацетаминофен, лоразепам, деферирикс, менадиол, пропифол, олтипраз	46, 52–53, 66, 69, 71, 80
UGT1A8	
Флавоноиды (апигенин, нарингенин), амины (4-аминобифенил, PhIP), моноэфиры фталатов, менадиол, пропифол, гидроксированный варфарин	26, 53, 69, 71–72, 80
UGT1A9	
Эстрогены, гормоны щитовидной железы, антрахиноны, флавоноиды, объемные фенолы, некоторые алифатические спирты, гетероциклические амины (PhIP), производные BaP, моноэфиры фталатов, нестероидные противовоспалительные препараты, ацетаминофен, SN-38, менадиол, гидроксированный варфарин	26, 52–53, 69, 71–72, 79–80
UGT1A10	
Объемные планарные фенолы, микофеноловая кислота, флавоноиды, полициклические ароматические углеводороды (BaP), гетероциклические амины (PhIP), моноэфиры фталатов, иммунодепрессивные средства, антипсихотические, антидепрессивные препараты (циклобензаприн, миртазапин, клозапин), противогрибковые, химиотерапевтические средства (флуконазол, мидазолам, иматиниб), ацетаминофен, лоразепам, деферирикс, менадиол, пропифол, гидроксированный варфарин	26, 42, 52–53, 66, 69, 71–72, 74, 80

Окончание таблицы 1.

Субстрат	Источник литературы
UGT2A1	
Андрогены, эстрогены, фенолы, лекарственные препараты, полициклические ароматические углеводороды	31, 81
UGT2A2	
фенолы	31
UGT2B1	
Эстрогены, морфин	14, 20
UGT2B4	
Желчные кислоты, стероиды, фенолы, моноэфиры фталатов, дезоксиниваленол	13, 25, 31, 53, 64
UGT2B7	
4-трет октилфенол, моноэфиры фталатов, дезоксиниваленол	53, 54, 64
UGT2B15	
Стероиды, 4-трет октилфенол	25, 54
UGT2B17	
Стероиды	25
UGT8A1	
Желчные кислоты, церамиды	30, 55

Примечание: 2-амино-1-метил-6-фенилмедазо[4,5-b]пиридин – PhIP; бензо[a]пирен – BaP.

Содержание и распределение изоферментов UGTs в отдельных органах различаются, что предполагает ткане-специфичную регуляцию экспрессии генов [17]. На функции и экспрессию генов большинства изоформ UGTs влияют генетические (этническая принадлежность, генетический полиморфизм [36]), физиологические факторы (возраст, диета, наличие заболеваний, гормональные факторы [36]) и факторы окружающей среды [53–54] (индукция/ингибирование ксенобиотиками [36]). Высокий уровень экспрессии генов *UGT* характерен для тканей и органов, наиболее уязвимых для контакта с ксенобиотиками и гормонами [17], т. е. печени, кишечника, почек [32, 25, 54], легких, желудочно-кишечного тракта, яичников [27], молочных желез и предстательной железы [17]. Также сообщалось, что отдельные *UGTs* экспрессируются в мозге [77]. При этом каждая ткань содержит свой собственный набор *UGTs* [82]. Печень обладает наибольшим содержанием и числом ферментов *UGTs*. Все члены семейств *UGT1* и *UGT2* экспрессируются в печени человека за исключением *1A5*, *1A7*, *1A8*, *1A10* и *2A1* [1]. Белки *UGT2B* присутствуют в печени в более высоких концентрациях, чем *UGT1A* [1, 17]. Экспрессия *UGT3* в печени практически не определяется [1]. Внепечёночное распределение активностей некоторых изоформ *UGTs* у человека представлено в табл. 2.

Хотя изоформы *UGT* различаются у разных видов, было идентифицировано несколько межвидовых гомологов. У человека и крысы есть несколько ортологичных *UGTs*, включая *1A1*, *1A3*, *1A6* и *1A10* [84]. Также известно, что организм крысы обладает большей способностью к глюкуронидации, чем организм человека [84]. Saengtienchai A. с соавт. [85] обнаружили, что у белобрюхих ежей *Atelerix albiventris* ароматический углеводород пирен метаболизировался в основном до пирен-1-глюкуронида и около 80% глюкуронидных конъюгатов выводилось с мочой, аналогично тому, как это происходит у человека и копытных. Однако эффективность реакции *UGT*-зависимой глюкуронидации 1-гидроксипирена (оцененная по соотношению V_{max}/K_m) в микросомах печени ежа была значительно ниже по сравнению аналогичной реакцией в присутствии микросом печени крысы.

Ферменты семейств *UGT1* и *UGT2* также существуют у позвоночных, не относящихся к млекопитающим [30]. Например, в исследовании Saengtienchai A. с соавт. [86] показаны межвидовые различия ферментов у птиц и млекопитающих. В экспериментах *in vivo* глюкуроновые конъюгаты пирена после его скармливания были обнаружены в экскрементах птиц в большем количестве, чем в экскрементах крыс, а в экспериментах *in vitro* соотношение V_{max}/K_m *UGlcUAT*-активности для микросом печени птиц было ниже, чем для микро-

Таблица 2. Распределение некоторых изоформ UGTs во внепечёночных тканях человека

Изоформа	Орган	Источник литературы
UGT1A1	Желудок	1
UGT1A5	Почки, толстый кишечник	1, 71
UGT1A6	Желудок, кишечник, почки, яички, головной мозг, лёгкие	1, 14, 52
UGT1A7	Почки, ротовая полость, пищевод, желудок, поджелудочная железа, тонкая, ободочная кишки	1, 52–53, 67
UGT1A8	Тонкая, толстая, тощая, подвздошная, ободочная кишки	53, 72
UGT1A9	Почки, тонкий, толстый кишечник	1, 17, 53, 71
UGT1A10	Все внепеченочные ткани желудочно-кишечного тракта, воздухопроводящие тракты, легкие	1, 17, 70, 83
UGT2A1	Обонятельный эпителий, легкие, трахея, миндалины, гортань, головной мозг, толстая кишка	14, 47, 81
UGT2A2	Обонятельный эпителий, головной мозг	14, 47
UGT2B7	Почки, кишечник	17, 32
UGT2B15	Желудок	17
UGT2B17	Желудок, почки, кишечник	16, 17, 32
UGT3	Тимус, яички, почки, желудочно-кишечный тракт (на очень низком уровне)	1
UGT8	Головной мозг	33

сом печени крыс. Гены *UGT1* и *UGT2* у рыб, как и у млекопитающих, организованы в варибельные и постоянные участки [30]. В частности, экзонная структура гена *UGT1* камбалы сходна с генами семейства *UGT1A* млекопитающих (включает пять экзонов с соединениями в идентичных положениях) [40]. Поэтому UGTs рыб могут выполнять сходные функции в детоксикации ксенобиотиков и обладать сходными свойствами, например, введение радужной форели фунгицида прохлораза приводило к ингибированию глюкуронидации 1-нафтола в микросомах [12]. Кроме того, рыбки Данио-рерио (*Danio rerio*) и некоторые другие костистые рыбы содержат семейство генов *UGT5*, состоящее из одного экзона [62], и по-видимому, участвующие в глюкуронидации стероидов. UGT5 также обнаружены у лягушек *Xenopus*, но не у ящериц, птиц и млекопитающих [30].

Беспозвоночные членистоногие. В отличие от UGTs человека, данные ферменты членистоногих изучены слабо [57]. У насекомых гликозилирование малых липофильных соединений рассматривалось как второстепенный механизм ферментативной детоксикации вторичных метаболитов растений [61, 39]. UGTs насекомых представляют собой суперсемейство, подобное их аналогу у млекопитающих [49]. Известно, что UGTs насекомых, как и у позвоночных, связаны с эндоплазматической сетью сходным образом [39]. Биохимические исследования показали, что у насекомых в качестве основного донора сахара в реакции гликозилирования по-

средством UGTs обычно выступает UDP-глюкоза [87–88].

Ферментативная активность UGTs обнаруживается в жировом теле, средней кишке и других тканях насекомых [39]. У насекомых реакция конъюгация глюкозы характерна для различных физиологических процессов, включая образование кутикулы (склеротизацию) [87], обоняние, эндобиотическую модуляцию и секвестрацию [39], пигментацию, защиту от ультрафиолетового излучения [49] и выведение пахучих веществ и ксенобиотиков [44]. Например, многие эндогенные соединения, такие как экистероидные гормоны и предшественники дубления кутикулы, гликозилируются ферментами UGTs [39]. Детоксицирующие ферменты насекомых обычно имеют широкий спектр субстратов. Они могут метаболизировать не только эндометаболиты насекомых и вторичные метаболиты растений, но и инсектициды [49]. Экспрессия генов, кодирующих UGTs, увеличивается у насекомых с сформированной инсектицидной устойчивостью или под воздействием инсектицидов [89], способствуя усилению метаболической детоксикации. В этом может заключаться один из механизмов формирования резистентности к различным группам инсектицидов, включая карбаматы, фосфорорганические соединения (темефос) [90], неоникотиноиды (имidakлоприд [91], тиаметоксам [92]), авермектины (абамектин [23]), рианоиды (хлорантранилипрол [10, 44]), кето-енольные инсектициды (спиротетрамат [92]), сульфоксимины (сульфоксафлор [43, 91, 93]) у ряда видов насе-

комых, таких как *Plutella xylostella*, *Diaphorina citri*, *Aphis gossypii* [43], *Bemisia tabaci*, *Bactrocera dorsalis*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Tetranychus cinnabarinus* [61], *Tuta absoluta*, *Musca domestica* [87], *Heliothis virescens* [44].

Более 300 предполагаемых генов *UGTs* были идентифицированы у хлопкового червя *Helicoverpa armigera*, шелкопряда *Bombyx mori* и некоторых других насекомых [44, 61]. У разных видов насекомых количество генов, кодирующих *UGTs*, значительно варьируется. Например, идентифицировано 5 генов *UGTs* у постельного клопа *Cimex lectularius*, 106 генов *UGTs* у стеклокрылого снайпера *Homalodisca vitripennis*. Примечательно, что даже разные виды насекомых в пределах одного рода могут демонстрировать заметное разнообразие по количеству генов *UGT*: в роде *Drosophila* от 29 *UGT*-генов у *Drosophila elegans*, *D. pseudoobscura* и *D. mojavensis* и до 50 у *D. takahashii*. Некоторые гены семейства *UGT* насекомых демонстрируют признаки экспансии генов вследствие последовательной тандемной дубликации [88].

У паутинного клеща *Tetranychus urticae* были идентифицированы в геноме 80 *UGT* [59], классифицированных в семь отдельных семейств (*UGT201–207*). Ahn S.J. с соавт. [59] описали геномное распределение, интрон-экзонную структуру и структурные мотивы *UGTs* у *T. urticae*. Экспансия генов была зарегистрирована для подсемейств *UGT201A*, *UGT201B* и *UGT202A* [57]. В своей работе Arriaza R.H. с соавт. [41] дали структурную и функциональную характеристику *UGT202A2* у *T. urticae*.

Интересно, что *UGT*-гены *T. urticae*, весьма вероятно, были приобретены от бактерий посредством горизонтального переноса генов [59]. Как следствие, подобно бактериальным *UGTs*, ферменты *T. urticae* не содержат сигнального пептида и трансмембранного домена, что указывает на то, что они являются цитозольными белками [57].

Расширенный поиск *UGT*-генов у других видов паукообразных (подсемейство хелицеровых), включая паука (*Parasteatoda tepidariorum*), скорпиона (*Mesobuthus martensii*), четырёх видов клещей (*Ixodes scapularis*, *Rhipicephalus microplus*, *Metaseiulus occidentalis*, *Varroa destructor*), не выявил генов *UGTs* [59]. Однако клещ *Panonychus citri*, многоножки подсемейства *Myriapoda*, водяные блохи и раки (подсемейство *Crustacea*) содержали в своих геномах гены *UGT*, сходные с генами насекомых. Это позволило предположить, что семейство генов *UGTs* могло быть утрачено на ранней стадии развития хелицеровых и впоследствии вновь приобретено у тетранихидных клещей [59].

Таким образом, UDP-гликозилтрансферазы представляют собой сложное и до конца не изученное суперсемейство ферментов биотрансформации. Наиболее полно изучены *UGTs* млекопитающих, в частности человека и крысы, в силу критической роли данных ферментов в обеспечении гомеостаза и метаболизме лекарственных средств. В меньшей степени охарактеризованы ферменты семейства *UGTs* у беспозвоночных. Сведения о некоторых характеристиках *UGTs*, приведенные в данном разделе, сведены в таблицу 3. У позвоночных

Таблица 3. Сравнение некоторых характеристик *UGTs* позвоночных и беспозвоночных (на примере членистоногих) животных

Группа животных	Позвоночные	Беспозвоночные	
		Насекомые	Прочие членистоногие (не насекомые)
Номенклатура	UGT1-UGT8	UGT31–UGT50, UGT301-UGT500	UGT201–UGT300
Предпочтительный донор гексозных групп	Преимущественно UDP-глюкуроновая кислота	UDP-глюкоза	
Субстратная специфичность	Гидрофобные вещества с соответствующей функциональной группой (-ОН-, -NH2-, -COOH-, -CO-, -SH-)		
Ткани	Головной мозг, обонятельный эпителий, лёгкие, тимус, яички, печень, почки, желудочно-кишечный тракт	Жировое тело, средняя кишка, кутикула, дыхательные пути и др. ткани	
Локализация в клетке	Мембраносвязанные		Цитозольные
Основные функции	Биотрансформация эндогенных и ксенобиотических веществ		

и некоторых групп членистоногих (например, у насекомых) UGTs являются мембранносвязанными белками, вместе с тем у отдельных групп беспозвоночных (например, клещей *T. urticae*) описаны цитозольные формы данных ферментов. Отличительная черта UGTs млекопитающих заключается в использовании отдельными подсемействами UDP-глюкуроновой кислоты в качестве донора сахара для образования конъюгатов с ксенобиотиками, тогда как ферменты других подсемейств осуществляют реакции конъюгации эндогенных метаболитов с использованием иных UDP-сахаров. У членистоногих UGTs в процессе биотрансформации ксенобиотиков взаимодействуют, как правило, с UDP-глюкозой. Роль UGTs у большинства организмов заключается в конъюгации липофильных соединений (гормонов, гормоноподобных веществ, разного рода ксенобиотиков и др.), что способствует прекращению их биологического действия, поэтому UGT-активность обнаруживается в тканях, наиболее подверженных контактам с данными соединениями (органы пищеварения, выделения, воздухоносные пути, покровы и т.д.).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ UGTs С РАЗЛИЧНЫМИ КСЕНОБИОТИКАМИ

Промышленные загрязнители. Исследования *in vivo* на крысах показали негативное воздействие 4-трет октилфенола (4-tOP) на репродуктивную систему самок. Он в основном метаболизируется до глюкуронида печеночными UGT2B7, 2B15 как у людей, так и у крыс [54]. N-гидроксипроизводные известных канцерогенов ариламинов (2-нафтиламин, 4-аминобифенил) являются лучшими субстратами для UGT1A6, чем свободные амины, что, возможно, защищает от них печень [52].

Существует некоторое количество работ о влиянии полициклических ароматических углеводородов (ПАУ), таких как бензо[а]пирен (BaP) на UGlcUAT животных. Например, было продемонстрировано, что UGT1A10 является наиболее активной изоформой UGlcUAT в процессе глюкуронидации различных ПАУ [70]. Также известно, что изоформы 1A7 и 1A9 крысы и человека обезвреживают BaP-7,8-дигидродиол [52], а изоформа 1A6 эффективна в детоксикации фенолов, хинонов и хинолов BaP [74]. В частности, в микросомах печени крысы BaP-3,6-дифенол легко превращается в моно- и диглюкурониды с помощью 1A6. Изофермент UGT1A6 человека образует только моноглюкурониды, которые, однако, могут быть преобразованы в диглюкурониды с помощью 1A9 [52].

Диоксины — это стойкие органические загрязнители, образующиеся в основном в результате промышленных процессов, таких как сжигание

отходов, производство хлорфенолов и др. Показано, что *in vivo* воздействие 2,3,7,8-тетрахлордибензодиоксина (компонент “оранжевого реагента”, Agent Orange) на людей (в исследовании участвовало 100 жителей Вьетнама) увеличивало экспрессию UGT1A1, приводя к повышению содержания фермента в плазме крови по сравнению с контролем [68].

Воздействие печеночным токсином четыреххлористым углеродом (CCl₄), вызывающим как острую, так и хроническую печеночную недостаточность, показало, что острое повреждение печени, вызванное однократным введением CCl₄, приводило к снижению экспрессии мРНК UGT1A1, 1A6, 2B1, 2B2, 2B3, 2B6, 2B12 у крыс. Также у крыс с хроническим CCl₄-индуцированным фиброзом печени были отмечены повышение уровней мРНК UGT1A1, 1A6, 2B1, 2B2 и снижение UGT2B3, 2B6 и 2B12. В то время как у крыс с циррозом печени, вызванным CCl₄, выявлялось снижение мРНК UGT2B3, 2B6 и 2B12 и увеличение мРНК 2B2 [65].

Метаболизм эфиров фталевой кислоты, широко используемых в пластмассах [53, 94], состоит из двух стадий [13]. У млекопитающих в ходе I фазы [94] ди-(2-этилгексил)-фталат (DEHP) в основном гидролизруется до моно-(2-этилгексил)-фталата (MEHP) эстеразами и липазами в печени и в тонком кишечнике [53]. Интересно, что MEHP обладает большей биологической активностью и токсичностью [94], чем DEHP, в отношении репродуктивной системы и развития организма [53]. У человека и грызунов далее MEHP способен метаболизироваться при помощи UGlcUAT [13, 94]. Например, у человека MEHP метаболизируется в печени посредством UGT1A3, 1A9, 2B4 и/или 2B7, а в кишечнике — 1A7, 1A8, 1A9, 1A10 и/или 2B7. В опытах *in vivo* установлено, что в форме глюкуронида экскреция MEHP с мочой составляет > 85% от применяемой дозы DEHP [53].

Некоторые соединения могут взаимодействовать с UGTs как ингибиторы или активаторы. Например, обнаружено, что эфиры фталевой кислоты не оказывают существенного ингибирующего действия на активности UGT1A1, 1A3, 1A8, 1A10, 2B15 и 2B17, оказывают ограниченное ингибирование на 1A6, 1A7, 2B4 и в значительной степени ингибируют UGT1A9 [13]. В другом исследовании *in vivo* обнаружено, что MEHP является специфическим ингибитором UGT1A7 человека [94]. Также имеются сведения, что *in vivo* бисфенол А (BPA, 4,4'-изопропилидендифенол) ингибирует активность глюкуронирования генистеина как в микросомах печени человека (HLM), так и в микросомах печени крысы (RLM). Причём тип ингибирования различен для HLM и RLM. В частности, BPA индуцирует неконкурентное ингибирование в HLM и конкурентное

ингибирование в RLM. Авторы предполагают, что одним из возможных объяснений является различие изоформ UGlcUATs, ответственных за метаболизм генистеина у разных видов. Первичными UGlcUATs человека, участвующими в глюкуронидации генистеина, являются печеночные UGT1A1, 1A6 и 1A9, а также внепеченочные 1A10 и 2B17. Что касается BPA, то у крыс преобладающей изоформой UGlcUAT является 2B1 [47] (гомолог 2B7 и 2B17 человека [84]), однако у человека основным является 2B15 [47, 84]. В свою очередь Fay M.J. с соавт. [47] на линии мышей, гомозиготной по целевой делеции семейства *UGT2* продемонстрировали, что ферменты UGT1 генерируют большую долю конъюгатов BPA *in vivo*. Предположение авторов состояло в том, что *UGT1A9* крысы (ортолог человеческому 1A9) функционален у мышей (в отличие от крыс), поэтому он вносит большой вклад в глюкуронидацию BPA у мышей, чем у крыс.

Металлы. Существует некоторое количество работ о влиянии металлов на USTs различных организмов. Например, при воздействии наноразмерного коллоидного серебра отмечалось специфическое повышение активности UGT в печени крыс-самцов линии Wistar по сравнению с контролем, причем данный эффект являлся значимым при дозе 10 мг на 1 кг массы тела [95]. Al-Hamadani M.Y.I. с соавт. [4] в своем исследовании не обнаружили значительного изменения активности UGT1A1 у взрослых самцов крыс-альбиносов линии Wistar при воздействии наночастиц золота *in vivo*.

Ртуть является высокотоксичным металлом. Результаты определения уровня экспрессии генов *Ugt1AB* в тканях кишечника рыб *Danio rerio* после воздействия 30 мкг/л неорганической ртути показали значительное повышение уровня экспрессии по сравнению с контролем во все временные отрезки исследования (6, 12, 24, 48 и 72 ч после воздействия). Интересно, что ген, кодирующий UGT5G1, также продемонстрировал значительное повышение экспрессии во все временные точки, за исключением 12 ч после воздействия [96]. Другим высокотоксичным металлом является хром (Cr), который обладает нейротоксичностью, канцерогенностью, генотоксичностью, репродуктивной токсичностью в отношении живых организмов. В ответ на воздействие хромом у тихоокеанской белой креветки *Litopenaeus vannamei* методом секвенирования транскриптома было выявлено активирование ферментов II фазы, включая UGTs [51].

На клетках HepG2 человека *in vitro* было показано, что воздействие ацетата свинца (Pb) в высоких концентрациях (от 1 до 10 мг/л) вызывало значительное снижение экспрессии мРНК ферментов фазы II, включая UGT1A6 [97]. В эксперименте Xu X. с соавт. [98] на *Carassius auratus* воздействие

свинца в малых концентрациях (0,5 мг/л) в течение 28 дней практически не оказывало влияния на активность UGT в печени золотой рыбки. При повышении же содержания Pb в среде (до 10,0 мг/л) отмечалось снижение активности UGlcUAT. Авторы также исследовали синергетический эффект различных комбинаций Pb и гербицида-параквата (PQ) на активность UGT у *C. auratus*. Результаты показали значительное снижение UGT-активности при увеличении концентрации в смесях (10,0 мг/л Pb и PQ) и длительности воздействия (в течение 28 дней). Интересно, что на 14 день эксперимента наблюдалось индуцирование активности UGT комбинацией 0,5 мг/л Pb+1,0 мг/л PQ по сравнению с контролем. К тому же авторы отмечали, что совместное подавление активности UGT было сильнее, чем при индивидуальном воздействии высокими концентрациями Pb или PQ в течение 14 дней. Таким образом можно предположить, что ферменты UGTs потенциально помогают нивелировать неблагоприятные последствия воздействия металлов у разных видов животных.

Пестициды. Известно, что ряд пестицидных химикатов при попадании в организм животных метаболизируются с участием UGTs [23, 43, 45, 49, 90–93, 98–101]. Например, Mahboob M., Siddiqui M.K. [100] продемонстрировали, что на 90-й день воздействия фосфоротионата наблюдается дозозависимое повышение UGT-активности в почках самцов белых крыс линии Wistar. Однако, в тканях головного мозга и легких подобных изменений обнаружено не было при всех дозах воздействия (0.014, 0.028, 0.042 мг кг⁻¹ день⁻¹). Интересно, что через 28 дней после отмены препарата наблюдалось восстановление активности UGT до контрольного уровня.

При воздействии парахвата уровень активности фермента UGT снижался в печени *C. auratus* [98]. Воздействие гербицидов тербутилазина и тербутрина также снижало активность UGT в печени радужной форели *Oncorhynchus mykiss* по сравнению с контролем. Однако наблюдался существенный синергетический эффект под влиянием температурного воздействия. У рыб, подвергшихся воздействию тербутилазина, эффект снижения ферментативной активности наблюдался при всех температурных режимах (4, 10, 17°C), хотя наиболее выражен был при 4°C. У рыб, подвергшихся воздействию тербутрина, значительный эффект наблюдался только при температуре воды 17°C [101].

Роль UGTs позвоночных животных во II фазе детоксикации широко изучена, их вклад в устойчивость членистоногих к пестицидам менее известен. У наездников *Meteorus pulchricornis* (Wesmael) гены *UGT* индуцируются обработкой сублетальными дозами фокса, циперметрина, хлорфенапи-

ра [45]. После воздействия сублетальных концентраций карбарила, дельгаметрина, фоксима (LC_{50} , LC_{10} и LC_{20}) активность UGT у комаров-звонцов *Chironomus kiiensis* значительно увеличивалась в течение 24 часов. В частности, при обработке насекомых низкими концентрациями (LC_5) карбарила, дельгаметрина и фоксима активность была наибольшей и превышала контроль в 1,29, 1,19 и 1,21 раза соответственно. Также при исследовании *CkUGT302M1*, *302N1*, *308N1* и *36J1* у личинок *C. kiiensis* 4-го возраста было показано изменение уровней транскрипции данных генов после воздействия сублетальных доз пестицидов в течение 24 часов [99].

В популяциях комаров *Aedes*, устойчивых к пиретроидам и темефосу, неоднократно отмечали увеличение экспрессии генов UGT [90]. Связь сверхэкспрессии UGT с резистентностью к имидаклоприду и абамектину описана у *L. decemlineata* и *T. cinnabarinus* соответственно [23]. Например, устойчивость к абамектину резистентной культуры *T. cinnabarinus* была связана со сверхэкспрессией *UGT201D3* [21]. Уровни экспрессии *UGT352A4* и *UGT352A5* были значительно повышены у особей резистентной к тиаметоксаму популяции *B. tabaci* (THQR) по сравнению с чувствительными особями (THQS). Более того, эксперимент по индукции показал, что экспрессия *UGT352A4* и *UGT352A5* у представителей популяции THQR была значительно повышена после воздействия тиаметоксама [92].

Транскриптомный анализ умеренно и чрезвычайно устойчивой к хлорантранилипролу популяций *T. absoluta* показал, что резистентность связана с заметной сверхэкспрессией *UGT34A23* (от 20 до > 100 раз) [102]. В исследовании Li X. с соавт. [49] воздействие на особей *P. xylostella* спиносадом, тебуфенозидом, хлорантранилипролом и хлорфенапиром (LC_{50}) вызывало индукцию экспрессии *UGT33A44*, изоформа *UGT45B1* индуцировалась абамектином, Cy1Ac, фоксимом, бета-циперметрином, метафлумизоном и индоксакарбом, а *UGT40V1* – индоксакарбом, хлорфенапиром, абамектином, метафлумизоном, Cy1Ac, фоксимом и бета-циперметрином. В результате синергетического анализа при помощи специфических ингибиторов UGTs (сульфинпиразон, 5-нитроурацил) отмечалось повышение токсичности хлорантранилипрола в отношении личинок *P. xylostella* третьего возраста. При исследовании транскриптов UGT обнаружено, что только для *UGT2B17* была характерна сверхэкспрессия (30,7–77,3 раз) в четырех популяциях *P. xylostella*, устойчивых к хлорантранилипролу (CHR), по сравнению с восприимчивой линией (CHS). Нокдаун *UGT2B17* с помощью РНК-интерференции (RNAi) резко повышал токсичность хлорантранилипрола на 27,4% и 29,8%

у особей популяций CHS и CHR соответственно [44]. Также известно, что устойчивость к данному инсектициду у *P. xylostella* связана с сверхэкспрессией *UGT33A44* [10].

Посредством синергетического анализа с использованием специфических ингибиторов установлено, что *UGT344M* играет важную роль в инактивации и выведении спиротетрамата у *A. gossypii* [10]. Также на примере *A. gossypii* показано, что сверхэкспрессия *UGT344C5* и *UGT344A11* способствует устойчивости к сульфоксафлору. Однако авторы указывают, что данный факт не может служить однозначным доказательством участия UGTs в метаболизме сульфоксафлора [93]. Исследование Рум А. с соавт. [91] выявило, что активность *UGT344P2* была выше у особей всех устойчивых к сульфаклору популяций *Myzus persicae* (Sulzer) по сравнению с чувствительными популяциями. Wang L. с соавт. [43] также посредством синергетического анализа с применением специфических ингибиторов UGTs выявили значительное повышение токсичности сульфоксафлора в отношении устойчивых к сульфоксафлору *A. gossypii* (Sul-R), тогда как подобный эффект не наблюдался у восприимчивых к данному инсектициду особей *A. gossypii* (Sus). Также авторы наблюдали достоверное повышение активности UGTs в 1,35 раза у особей Sul-R относительно активности у насекомых популяции Sus. Кроме того, был выявлен о повышенный уровень экспрессии генов *UGT350A2*, *351A4*, *350B2*, *342C2* и *343C2* (в 1,40–5,46 раза) у особей популяции Sul-R. Нокдаун указанных генов с помощью РНК-интерференции значительно повышал чувствительность (в 1,57–1,76 раза) к сульфоксафлору особей данной устойчивой популяции (Sul-R) [43].

Лекарственные средства. Менадион (2-метил-1,4-нафтохин) представляет собой синтетическую токсичную форму витамина К. Обнаружено, что ферменты *UGT1A6*, *1A7*, *1A8*, *1A9* и *1A10* катализируют глюкуронидацию менадиола (восстановленная форма менадиона), причём *UGT1A6* и *1A10* катализируют глюкуронидацию с гораздо более высокой скоростью. Также в исследовании отмечалось, что микросомы печени человека продуцировали 1- и 4-менадиолглюкурониды в соотношении 3,1:1, в то время как микросомы тощей кишки преимущественно продуцировали 4-менадиолглюкуронид (1:2) [80].

Как упоминалось выше, глюкуронидация в некоторых случаях может активировать метаболиты, как в случае с морфином [27]. Одновременная экспрессия *UGT2B21* и *2B22* у морской свинки усиливает катализируемую *2B21* морфин-6-глюкуронидацию [103]. Однако Miyauchi Y. с соавт. [18] определили, что фермент *UGT2B1* у мышей не обладает каталитической активностью по отношению

к морфину, несмотря на то что он является ортологом фермента 2B1 крысы, который вносит основной вклад в глюкуронидацию морфина в печени крыс. Также интересно, что мышинный 2B1 может катализировать глюкуронидацию морфина путем гетероолигомеризации с 1A1.

Ферменты UGTs играют важную роль в возникновении лекарственной устойчивости при некоторых видах рака [19]. Отмечается различная экспрессия генов, кодирующих данные ферменты, в здоровой и опухолевой тканях [17]. В частности, повышение уровня транскрипционного фактора Glil, связанного с глиомой, может приводить к повышению уровня экспрессии семейства *UGT1A* в раковых клетках, глюкуронизации рибавирина, цитарабина и устойчивости раковых клеток к данным препаратам [19]. Эруцин и фенэтилизотиоцианат являются мощными индукторами активности UGTs при инкубации с кусочками печени крысы. Аналогичная повышающая регуляция отмечалась, когда срезы печени крыс инкубировали со смесью мирозиназы и глюкорафазатина [46]. Олтипраз также способен индуцировать *UGT1A6* и *1A7* [104].

Известно, что изоформы UGTs высоко полиморфны [25]. Ген *UGT1A1* содержит полиморфизм промотора [16] — ТА-повтор (тимин-адениновый повтор) [70], ответственный за снижение ферментативной активности. В настоящее время зарегистрировано около 135 генетических вариантов *UGT1A1*, наиболее распространенным из которых является *UGT1A1*28* с семью ТА-повторами в промоторной области ТАТА-бокса. Иринотекан (Camptosar, CPT11) [27] и его активный метаболит SN-38 [32, 42] являются противораковыми препаратами [27, 42] для лечения колоректального рака и рака легких [105]. В печени *UGT1A1* образует SN-38-глюкуронид (SN-38G), который может безвредно проходить через кишечник [35]. Наличие *UGT1A1*28* приводит к снижению экскреции метаболитов иринотекана, из-за их накопления в крови происходит развитие тяжелой диареи и нейтропении 4 степени [16, 27]. В работе Bandyopadhyay A. с соавт. [105] продемонстрировано, что полиморфизм *UGT1A1*6*, возможно, влияет на повышение желудочно-кишечной токсичности и улучшение общей выживаемости среди пациентов Северной Индии с мелкоклеточным раком легких, получающих химиотерапию на основе иринотекана.

Изоформы *UGT1A7*, *1A8* и *1A10* конъюгируют пропופол во внепеченочных органах (почки, кишечник) человека, в печени он катализируется только *UGT1A9* [106]. В исследовании Takahashi H. с соавт. [69] были проанализированы полиморфизмы D256N и Y483D гена *UGT1A9* у 100 здоровых взрослых японских добровольцев *in vitro*. Эффективность фермента составляла 19,1% и 57,1% от

дикого типа в случае D256N и Y483D полиморфизма соответственно. Авторы пришли к заключению, что замены D256N и Y483D снижают активность *UGT1A9* в отношении пропופола, при этом снижение активности фермента при D256N было больше, чем при Y483D.

Имеется довольно много работ по исследованию модулирующего действия лекарственных препаратов в отношении активности UGTs [26, 76, 107–108]. Sun H. с соавт. [26] продемонстрировали, что варфарин является модификатором глюкуронидации *in vitro*. Множество ферментов UGTs (*UGT1A1*, *1A3*, *1A7*, *1A9*, *2B7* и *2B17*) имеют два сайта связывания с субстратом — каталитический и аллостерический. Связывание варфарина с аллостерическим участком может ингибировать реакцию *1A1*, *2B7* и *2B17*, активировать *1A3* или и то, и другое в отношении *1A7* и *1A9*. В работе Wang X. с соавт. [76] белинонат проявлял широкий спектр ингибирующих действий в отношении UGTs, в частности, неконкурентное ингибирование в отношении *UGT1A3* и слабое ингибирование в отношении *1A1*, *1A7*, *1A8*, *2B4* и *2B7*. Показано, что опиоид является ингибитором UGTs широкого спектра действия — препарат проявляет мощное ингибирование в отношении *UGT1A1*, *1A7*, *1A8*, *1A9* и *1A10*, при этом диапазон значений константы ингибирования K_i составлял 1,31–10,58 мкМ [108]. Ибрутиниб также оказывал широкое ингибирующее действие на большинство UGTs, включая мощное конкурентное ингибирование *UGT1A1* (K_i 0,90±0,03 мкМ), неконкурентное ингибирование *1A3* и *1A7* (K_i 0,88±0,03 мкМ и 2,52±0,23 мкМ, соответственно) [107].

Природные соединения. Дезоксиниваленол (DON), трихотецен типа В и сесквитерпеноид кулморин (CUL) являются микотоксинами *Fusarium*. DON выводится с мочой в виде двух разных глюкуронидных конъюгатов: DON-3-глюкуронид (DON-3-GlcA) и DON-15-глюкуронид (DON-15-GlcA), последний идентифицирован как доминирующий изомер у человека. *UGT2B4* преимущественно образует DON-15-GlcA, тогда как *UGT2B7* преимущественно катализирует образование DON-3-GlcA. Woelflinseder L. с соавт. [64] обнаружили, что в бесклеточных условиях CUL в эквивалентном (67 мкМ) или в пятикратном избытке подавлял реакцию глюкуронирования DON микросомами печени человека, уменьшая образование DON-15-GlcA на 15% и 50%, а DON-3-GlcA на 30% и 50% соответственно. Кроме того, авторы наблюдали образование CUL-11-GlcA, впервые идентифицированного *in vitro* и *in vivo* в образцах мочи поросят и человека.

Флавоноиды содержатся во фруктах, овощах, напитках растительного происхождения (чай, красное вино), а также во многих пищевых добавках или растительных лекарствах [109]. Отмечено

участие ферментов UGT1A1, UGT1A3, UGT1A10 в гликозилировании некоторых флавоноидов [42]. Обнаружено, что прополис, артишок и силимарин являются активаторами транскрипции *UGT1A* и ферментативной активности в клетках KYSE70 [110]. Niura Y. с соавт. [109] отметили, что байкалеин и 3-гидроксифлаван индуцируют экспрессию мРНК и продукцию белка, а также повышают ферментативную и транскрипционную активность UGT1A1. Необаваизофлаван (NBIF), выделенный из семян *Psoralea corylifolia* L., также может активировать UGT1A1 человека как в кишечных, так и в печеночных клеточных линиях, причем индуктивный эффект NBIF в клетках HepG2 (клетки гепатоцеллюлярной карциномы) был более выражен, чем в клетках Caco-2 (клетки карциномы кишечника), как на уровне транскрипции, так и на уровне активности фермента [111]. UGT1A8 катализирует конъюгацию апигенина и нарингенина [72].

Известно, что полиметоксифлавоны (5-деметилнобилетин (5-DMNB), группа фитохимических веществ) предотвращают канцерогенез, связанный с воспалением. В исследовании Chou Y.C. с соавт. [112] показано, что 5-DMNB значительно увеличивал экспрессию мРНК ферментов фазы II, включая UGTs, у мышей ICR, получавших комбинацию BaP и декстрансульфата натрия, которая индуцирует канцерогенез толстой кишки. Авторы пришли к выводу, что 5-DMNB может эффективно усиливать способность к детоксикации BaP.

Эвгенол – фенол, обладающий антиоксидантным, противовоспалительным действием, и как показали недавние исследования, способный подавлять пролиферацию раковых клеток меланомы. Iwano H. с соавт. [20] наблюдали индукцию экспрессии *UGT1A6*, *1A7* и *2B1* в печени крыс (Sprague-Dawley) после введения эвгенола.

Многие растения-хозяева накапливают фитотоксины, такие как никотин, от которых насекомые вынуждены защищаться. Например, у персиковой тли *Myzus persicae nicotianae* (выращенной на табаке) отмечали высокие уровни экспрессии нескольких *UGT* – *330A3*, *344D5*, *348A3* и *349A3*, что свидетельствует о возможном участии данных изоформ в детоксикации никотина или его первичных метаболитов у *M. persicae* [23]. В работе Sakamoto M. с соавт. [77] было продемонстрировано, что никотин (3.0 мг/кг) регулировал уровни экспрессии мРНК человеческого *UGT1A3* и мышиногено *UGT2B* в мозге гуманизированных мышей (hUGT1). С помощью “парацетамолового теста” обнаружено, что глюкуронирование умеренно усиливалось у пациентов, получавших индукторы типа фенobarбитала (фенитоин, рифампицин) и у заядлых курильщиков [52, 79].

Гетероциклический амин, 2-амино-1-метил-6-фенилимидазо[4,5-*b*]пиридин (PhIP), наиболее распространенный и содержащийся в хорошо прожаренном мясе [71], вызывает опухоли молочной железы, толстой кишки и предстательной железы у крыс и лимфомы у мышей. Результаты исследований Malfatti M.A. с соавт. [71, 113] указывают на то, что фермент UGT1A1 играет важную роль в биотрансформации PhIP и проявляет наивысшую специфичность к N-гидрокси-PhIP. Все остальные белки UGT1A, за исключением UGT1A6, также способны глюкуронировать N-гидрокси-PhIP, но со значительно меньшими скоростями. На основе образования N-гидрокси-PhIP-глюкуронида авторы предположили относительное ранжирование способности UGT1A конъюгировать N-гидрокси-PhIP: UGT1A1 > UGT1A4 > UGT1A8, UGT1A3 > UGT1A9 > UGT1A10 > UGT1A7 >> UGT1A6.

Фермент UGT1A4 катализирует N-глюкуронирование пирролизидиновых алкалоидов и их третичных аминов у человека, однако у мышей *UGT1A4* является псевдогеном. Например, показано, что токсичность, вызванная воздействием N-оксида сенеционина, снижалась у гуманизированных мышей линии hUGT1A4 по отношению к мышам дикого типа (конъюгат N-глюкуронирования был обнаружен только у мышей hUGT1A4). Также у мышей hUGT1A4 отмечался заметно повышенный клиренс N-оксида сенеционина и сенеционина и, соответственно, меньшее образование пиррол-белковых аддуктов по сравнению с контролем [78].

Природные лекарственные средства могут оказывать ингибирующий эффект на UGTs. Например, атазанавир, гекогенин и нифлуминовая кислота являются мощными специфическими ингибиторами UGT1A1, 1A4 и 1A9 соответственно [37]. При исследовании на микросомах печени человека было обнаружено, что госсипол неконкурентно умеренно ингибировал эстрадиол-3-О-глюкуронирование, опосредованное UGT1A1 [16]. Насекомые, по-видимому, способны метаболизировать госсипол при помощи UGTs. Kreml C. с соавт. [56] обнаружили три моногликозилированных и пять дигликозилированных изомера госсипола в кале личинок *H. armigera* и *H. virescens*, которых кормили с добавлением госсипола. В ходе ферментативных анализов было показано, что UGT41B3 и UGT40D1 способны гликозилировать госсипол, главным образом, до дигликозилированного изомера госсипола 5, который характерен для *H. armigera* и отсутствует в фекалиях *H. virescens*.

Примеры, приведенные в данном разделе и в таблице 4, демонстрируют, что эффект одного и того же соединения-ксенобиотика на ферментативную активность UGTs или уровень экспрессии кодиру-

Таблица 4. Примеры влияния ксенобиотиков на активность и уровень экспрессии генов UGTs позвоночных и беспозвоночных животных

Животные	Ксенобиотики	Экспрессия гена		Активность фермента	
		Повышение	Снижение	Активация	Ингибирование
Позвоночные	Промышленные загрязнители	диоксины (2,3,7,8-тетрахлордибензодиоксин) / UGT1A1 (человек)	—	—	эфиры фталевой кислоты (моно-(2-этилгексил)-фталата) / UGT1A9, UGT1A6, UGT1A7, UGT2B4 (человек)
		четырёххлористый углерод (<i>in vivo</i> хронически) / UGT1A1, 1A6, 2B1, 2B2 (крысы)	четырёххлористый углерод (<i>in vivo</i> однократно) / UGT1A1, 1A6, 2B1 (крысы)	—	бисфенол А (4,4'-изопропилидендифенол) / отдельные изоформы UGT1 и UGT2 в зависимости от вида
	Металлы	ртуть / UGT1AB, UGT5G1 (кишечник рыб)	свинец (<i>in vitro</i>) / UGT1A6 (в клетках HepG2 человека)	серебро (наночастицы) / общая UGT-активность (в печени крыс)	свинец (<i>in vivo</i>) / UGlcUAT (в печени рыб)
		хром / UGTs (креветки)	—	—	—
	Пестициды	—	—	ФОС / общая UGT-активность (в почках крыс)	гербициды (паракват, тербутилазин, тербутрин) / общая UGT-активность (в печени рыб)
	Лекарственные средства	олтиприз / UGT1A6, UGT1A7	—	варфарин / UGT1A3, UGT1A7, UGT1A9	варфарин / UGT1A1, UGT2B7, UGT2B17, UGT1A7, UGT1A9
		—	—	—	белиностат / UGT1A3, UGT1A1, UGT1A7, UGT1A8, UGT2B4, UGT2B7
		—	—	—	опикапон / UGT1A1, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10
	Природные соединения	флавоноиды (байкалеин, 3-гидроксифлаван, необаваизофлаван, 5-деметилнобилетин, эвгенол) / UGT1A1, UGT1A6, UGT1A7, UGT2B1	—	флавоноиды (необаваизофлаван) / UGT1A1 (клетки карциномы)	микотоксины (кулморин, <i>in vitro</i>) / UGT2B4, UGT2B7 (микросомы печени человека)
		—	—	—	госсипол (<i>in vitro</i>) / UGT1A1 (печень человека)

Окончание таблицы 4.

Животные	Ксено- биотики	Экспрессия гена		Активность фермента	
		Повышение	Снижение	Активация	Ингибирование
Беспозвоночные	Пестициды	инсектициды (циперметрин, хлорфенапир, имидаклоприд, абамектин, тиаметоксам и другие) / UGT302M1, 302N1, 308N1, UGT201D3, UGT352A4, UGT352A5, UGT34A23, UGT33AA4, UGT45B1, UGT40V1 и другие (насекомые)	—	инсектициды (карбарил, дельтаметрин, фоксим) / общая UGT-активность (насекомые)	—
	Природные соединения	никотин / UGT330A3, UGT344D5, UGT348A3, UGT349A3 (насекомые)	—	—	—

ющих генов у позвоночных может быть специфичным по отношению к разным изоферментам и может отличаться в зависимости от типа воздействия (острое/хроническое) и вида животного. Примеры, касающиеся беспозвоночных животных (а именно, насекомых), свидетельствуют об одностороннем изменении ферментативной активности и уровня экспрессии генов UGTs как при остром, так и при хроническом воздействии инсектицидов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

UDP-гликозилтрансферазы (UGTs) образуют сложное и многочисленное суперсемейство детоксицирующих ферментов. Наличие общего аминокислотного мотива в структуре белка, отвечающего за связывание UDP, отличает суперсемейство UGTs от прочих гликозилирующих ферментов. Реакция конъюгации, катализируемая UGTs, является довольно важной не только для метаболизма эндогенных соединений, но и дезактивации ксенобиотических загрязнителей окружающей среды, лекарственных средств и природных токсинов. Нарушение процесса гликозилирования может привести к увеличению деструктивного потенциала многих ксенобиотиков, а также изменению фармакокинетических свойств лекарственных средств.

Существует множество исследований по выявлению роли UGTs в метаболизме соединений различного генезиса у многих групп организмов (животных, растений, бактерий), из которых млекопитающие в целом и человек в частности являются наиболее изученной группой. Интерес к данной группе ферментов человека обусловлен их ролью в

метаболизме лекарственных препаратов и участием в развитии лекарственной устойчивости раковых клеток. Исследования UGTs насекомых сосредоточены в основном на взаимосвязи генетического полиморфизма и особенностей регуляции экспрессии генов с устойчивостью насекомых к пестицидам. В данном обзоре продемонстрировано разнообразие изоформ ферментов позвоночных и беспозвоночных и их широкая субстратная специфичность, что обусловлено большим числом кодирующих генов и вариативностью белковых продуктов в результате альтернативного сплайсинга. Наличие подсемейств ферментов UGTs, специализирующихся на разных группах субстратов и способных использовать UDP-производные широкого спектра углеводов, увеличивает возможности организма животных с точки зрения защиты от воздействия ксенобиотиков. Однако точная роль в метаболизме ксенобиотиков отдельных семейств и подсемейств UGTs по-прежнему не установлена, что подчеркивает важность дальнейшего изучения данного вопроса.

ВКЛАД АВТОРОВ

К. А. Г. — подбор литературы, написание, оформление текста; С. Е. А. — концепция публикации, конечное редактирование текста.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена Всероссийским научно-исследовательским институтом ветеринарной энтомологии и арахнологии ТюмНЦ СО РАН в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № FWRZ-2022-0022).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья носит обзорный характер и не содержит исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rowland A, Miners JO, Mackenzie PI (2013) The UDP-glucuronosyltransferases: Their role in drug metabolism and detoxification. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 45(6): 1121–1132. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.02.019>
2. Hu B, Zhang S-H, Ren M-M, Tian X-R, Wei Q, Mburu DK, Su J-Y (2017) The expression of *Spodoptera exigua* P450 and UGT genes: tissue specificity and response to insecticides. *Insect Science* 26(2): 199–216. <https://doi.org/10.1111/1744-7917.12538>
3. Palli SR (2020) CncC/Maf-mediated xenobiotic response pathway in insects. *Arch Insect Biochem Physiol* 104(2): e21674. <https://doi.org/10.1002/arch.21674>
4. Al-Hamadani MYI, Alzahrani AM, Yousef MI, Kamel MA, El-Sayed WM (2020) Gold Nanoparticles Perturb Drug-Metabolizing Enzymes and Antioxidants in the Livers of Male Rats: Potential Impact on Drug Interactions. *Int J Nanomedicine* 15: 5005–5016. <https://doi.org/10.2147/IJN.S248194>
5. Lu K, Song Y, Zeng R (2021) The role of cytochrome P450-mediated detoxification in insect adaptation to xenobiotics. *Curr Opin Insect Sci* 43: 103–107. <https://doi.org/10.1016/j.cois.2020.11.004>
6. Fernando HSD., Saavedra-Rodriguez K, Perera R, Black WC4th, De Silva BGDNK (2020) Resistance to commonly used insecticides and underlying mechanisms of resistance in *Aedes aegypti* (L.) from Sri Lanka. *Parasit Vectors* 10;13(1):407. <https://doi.org/10.1186/s13071-020-04284-y>
7. Bo H, Miaomiao R, Jianfeng F, Sufang H, Xia W, Elzaki MEA, Chris B, Palli SR, Jianya S (2020) Xenobiotic transcription factors CncC and maf regulate expression of CYP321A16 and CYP332A1 that mediate chlorpyrifos resistance in *Spodoptera exigua*. *J Hazard Mater* 398:122971. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.122971>
8. Faucon F, Gaude T, Dusfour I, Navratil V, Corbel V, Juntarajumnong W, Girod R, Poupardin R, Boyer F, Reynaud S, David JP (2017) In the hunt for genomic markers of metabolic resistance to pyrethroids in the mosquito *Aedes aegypti*: An integrated next-generation sequencing approach. *PLoS Negl Trop Dis* 11(4):e0005526. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005526>
9. Nkya TE, Akhouayri I, Kisinza W, David JP (2013) Impact of environment on mosquito response to pyrethroid insecticides: facts, evidences and prospects. *Insect Biochem Mol Biol* 43(4): 407–416. <https://doi.org/10.1016/j.ibmb.2012.10.00>
10. Pan Y, Wen S, Chen X, Gao X, Zeng X, Liu X, Tian F, Shang Q (2020) UDP-glycosyltransferases contribute to spirotetramat resistance in *Aphis gossypii* Glover. *Pestic Biochem Physiol* 166:104565. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2020.104565>
11. Rouleau M, Tourancheau A, Girard-Bock C, Villeneuve L, Vaucher J, Duperré AM, Audet-Delage Y, Gilbert I, Popa I, Droit A, Guillemette C (2016) Divergent Expression and Metabolic Functions of Human Glucuronosyltransferases through Alternative Splicing. *Cell Rep* 17(1): 114–124. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.08.077>
12. Grancharov K, Naydenova Z, Lozeva S, Golovinsky E (2001) Natural and synthetic inhibitors of UDP-glucuronosyltransferase. *Pharmacol Ther* 89(2): 171–186. [https://doi.org/10.1016/s0163-7258\(00\)00109-1](https://doi.org/10.1016/s0163-7258(00)00109-1)
13. Cao YF, Du Z, Zhu ZT, Sun HZ, Fu ZW, Yang K, Liu YZ, Hu CM, Dong PP, Gonzalez FJ, Fang ZZ (2017) Inhibitory effects of fifteen phthalate esters in human cDNA-expressed UDP-glucuronosyltransferase supersomes. *Chemosphere* 185: 983–990. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.07.105>
14. Maruo Y, Iwai M, Mori A, Sato H, Takeuchi Y (2005) Polymorphism of UDP-glucuronosyltransferase and drug metabolism. *Curr Drug Metab* 6(2): 91–99. <https://doi.org/10.2174/1389200053586064>
15. Kondo M, Ikenaka Y, Nakayama SMM, Kawai YK, Ishizuka M (2022) Duplication, Loss, and Evolutionary Features of Specific UDP-Glucuronosyltransferase Genes in Carnivora (Mammalia, Laurasiatheria). *Animals (Basel)* 12(21):2954. <https://doi.org/10.3390/ani12212954>
16. Lv X, Xia Y, Finel M, Wu J, Ge G, Yang L (2019) Recent progress and challenges in screening and characterization of UGT1A1 inhibitors. *Acta Pharm Sin B* 9(2): 258–278. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.09.005>
17. Mróz A, Mazerska Z (2015) Glukuronidacja leków przeciwnowotworowych – detoksyfikacja, mechanizm oporności czy sposób na formę proleku? [Glucuronidation of antitumour therapeutics – detoxification, mechanism of resistance or prodrug formation?]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 69: 1462–1477.
18. Miyauchi Y, Kurita A, Yamashita R, Takamatsu T, Ikushiro S, Mackenzie PI, Tanaka Y, Ishii Y (2020) Hetero-oligomer formation of mouse UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2b1 and 1a1 results in the gain of glucuronidation activity towards morphine, an activity which is absent in homo-oligomers of either UGT. *Biochem Biophys Res Commun* 525(2): 348–353. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.075>
19. Osborne MJ, Coutinho de Oliveira L, Volpon L, Borden KLB (2018) Backbone assignment of the apo-form of the human C-terminal domain of UDP-glucuronosyltransferase 1A (UGT1A). *Biomol NMR Assign* 12(2): 315–318. <https://doi.org/10.1007/s12104-018-9830-7>
20. Iwano H, Ujita W, Nishikawa M, Ishii S, Inoue H, Yokota H (2014) Effect of dietary eugenol on xenobiotic metabolism and mediation of UDP-glucuronosyltransferase and cytochrome P450 1A1 expression in rat liver. *Int J Food Sci Nutr* 65(2): 241–244. <https://doi.org/10.3109/09637486.2013.845650>

21. Wang M, Liu X, Shi L, Liu J, Shen G, Zhang P, Lu W, He L (2018) Functional analysis of UGT201D3 associated with abamectin resistance in *Tetranychus cinnabarinus* (Boisduval). *Insect Sci* 27(2): 276–291. <https://doi.org/10.1111/1744-7917.12637>
22. Meech R, Miners JO, Lewis BC, Mackenzie PI (2012) The glycosidation of xenobiotics and endogenous compounds: versatility and redundancy in the UDP glycosyltransferase superfamily. *Pharmacol Ther* 134(2): 200–218. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.01.009>
23. Pan Y, Xu P, Zeng X, Liu X, Shang Q (2019) Characterization of UDP-Glucuronosyltransferases and the Potential Contribution to Nicotine Tolerance in *Myzus persicae*. *Int J Mol Sci* 20(15):3637. <https://doi.org/10.3390/ijms20153637>
24. Hooft JM, Lou Y, Squires EJ, Cant JP, Bureau DP (2021) Development of a microplate method for the determination of hepatic UDP-glucuronosyltransferase activity in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 248:109114. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2021.109114>
25. Kasteel EEJ, Darney K, Kramer NI, Dorne JLCM, Lautz LS (2020) Human variability in isoform-specific UDP-glucuronosyltransferases: markers of acute and chronic exposure, polymorphisms and uncertainty factors. *Arch Toxicol* 94(8): 2637–2661. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02765-8>
26. Sun H, Zhang T, Wu Z, Wu B (2015) Warfarin is an effective modifier of multiple UDP-glucuronosyltransferase enzymes: evaluation of its potential to alter the pharmacokinetics of zidovudine. *J Pharm Sci* 104(1): 244–256. <https://doi.org/10.1002/jps.24250>
27. Kaur G, Gupta SK, Singh P, Ali V, Kumar V, Verma M (2020) Drug-metabolizing enzymes: role in drug resistance in cancer. *Clin Transl Oncol* 22(10): 1667–1680. <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02325-7>
28. Strassburg CP, Lankisch TO, Manns MP, Ehmer U (2008) Family I uridine-5'-diphosphate glucuronosyltransferases (UGT1A): from Gilbert's syndrome to genetic organization and variability. *Arch Toxicol* 82(7): 415–433. <https://doi.org/10.1007/s00204-008-0314-x>
29. Ritter JK (2000) Roles of glucuronidation and UDP-glucuronosyltransferases in xenobiotic bioactivation reactions. *Chem Biol Interact* 129(1–2): 171–193. [https://doi.org/10.1016/s0009-2797\(00\)00198-8](https://doi.org/10.1016/s0009-2797(00)00198-8)
30. Bock KW (2016) The UDP-glycosyltransferase (UGT) superfamily expressed in humans, insects and plants: Animal-plant arms-race and co-evolution. *Biochem Pharmacol* 99: 11–7. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2015.10.001>
31. Tukey RH, Strassburg CP (2000) Human UDP-glucuronosyltransferases: metabolism, expression, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 40: 581–616. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.40.1.581>
32. Lv X, Zhang JB, Hou J, Dou TY, Ge GB, Hu WZ, Yang L (2019) Chemical Probes for Human UDP-Glucuronosyltransferases: A Comprehensive Review. *Biotechnol J* 14(1): e1800002. <https://doi.org/10.1002/biot.201800002>
33. Mehboob H, Tahir IM, Iqbal T, Akhter N, Munir N, Riaz M (2017) Genetic Polymorphism of UDP-Glucuronosyltransferase. *Genetic Polymorphism* 13(8): 159–183. <https://doi.org/10.5772/intechopen.69206>
34. Miners JO, McKinnon RA, Mackenzie PI (2002) Genetic polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferases and their functional significance. *Toxicology* 181–182: 453–456. [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(02\)00449-3](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(02)00449-3)
35. Collins SL, Patterson AD (2020) The gut microbiome: an orchestrator of xenobiotic metabolism. *Acta Pharm Sin B* 10(1): 19–32. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.12.001>
36. Knights KM, Rowland A, Miners JO (2013) Renal drug metabolism in humans: the potential for drug-endobiotic interactions involving cytochrome P450 (CYP) and UDP-glucuronosyltransferase (UGT). *Br J Clin Pharmacol* 76(4): 587–602. <https://doi.org/10.1111/bcp.12086>
37. Liu D, Zhang L, Duan LX, Wu JJ, Hu M, Liu ZQ, Wang CY (2019) Potential of herb-drug / herb interactions between substrates and inhibitors of UGTs derived from herbal medicines. *Pharmacol Res* 150:104510. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104510>
38. Wu B, Kulkarni K, Basu S, Zhang S, Hu M (2011) First-pass metabolism via UDP-glucuronosyltransferase: a barrier to oral bioavailability of phenolics. *J Pharm Sci* 100(9): 3655–3681. <https://doi.org/10.1002/jps.22568>
39. Ahn SJ, Vogel H, Heckel DG (2012) Comparative analysis of the UDP-glycosyltransferase multigene family in insects. *Insect Biochem Mol Biol* 42(2): 133–147. <https://doi.org/10.1016/j.ibmb.2011.11.006>
40. Leaver MJ, Wright J, Hodgson P, Boukouvala E, George SG (2007) Piscine UDP-glucuronosyltransferase 1B. *Aquat Toxicol* 84(3): 356–365. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2007.06.015>
41. Arriaza RH, Abiskaroon B, Patel M, Daneshian L, Kluza A, Snoeck S, Watkins MB, Hopkins JB, Van Leeuwen T, Grbic M, Grbic V, Borowski T, Chruszcz M (2023) Structural and functional studies reveal the molecular basis of substrate promiscuity of a glycosyltransferase originating from a major agricultural pest. *J Biol Chem* 299(12):105421. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.105421>
42. Dong D, Ako R, Hu M, Wu B (2012) Understanding substrate selectivity of human UDP-glucuronosyltransferases through QSAR modeling and analysis of homologous enzymes. *Xenobiotica* 42(8): 808–820. <https://doi.org/10.3109/00498254.2012.663515>
43. Wang L, Zhu J, Cui L, Wang Q, Huang W, Yang Q, Ji X, Rui C (2021) Overexpression of Multiple UDP-Glycosyltransferase Genes Involved in Sulfoxaflores Resistance in *Aphis gossypii* Glover. *J Agric Food Chem* 69(17): 5198–5205. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c00638>

44. Li X, Zhu B, Gao X, Liang P (2017) Over-expression of UDP-glycosyltransferase gene UGT2B17 is involved in chlorantraniliprole resistance in *Plutella xylostella* (L.). *Pest Manag Sci* 73(7): 1402–1409. <https://doi.org/10.1002/ps.4469>
45. Yan MW, Xing XR, Wu FA, Wang J, Sheng S (2021) UDP-glycosyltransferases contribute to the tolerance of parasitoid wasps towards insecticides. *Pestic Biochem Physiol* 179:104967. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2021.104967>
46. Abdull Razis AF, Konsue N, Ioannides C (2018) Isothiocyanates and Xenobiotic Detoxification. *Mol Nutr Food Res* 62(18): e1700916. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700916>
47. Fay MJ, Nguyen MT, Snouwaert JN, Dye R, Grant DJ, Bodnar WM, Koller BH (2015) Xenobiotic Metabolism in Mice Lacking the UDP-Glucuronosyltransferase 2 Family. *Drug Metab Dispos* 43(12): 1838–1846. <https://doi.org/10.1124/dmd.115.065482>
48. Flynn AF, Joyce MG, Taylor RT, Bennuru S, Lindrose AR, Sterling SL, Morris CP, Nutman TB, Mitre E (2019) Intestinal UDP-glucuronosyltransferase as a potential target for the treatment and prevention of lymphatic filariasis. *PLoS Negl Trop Dis* 13(9): e0007687. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007687>
49. Li X, Shi H, Gao X, Liang P (2018) Characterization of UDP-glucuronosyltransferase genes and their possible roles in multi-insecticide resistance in *Plutella xylostella* (L.). *Pest Manag Sci* 74(3): 695–704. <https://doi.org/10.1002/ps.4765>
50. Zhou QH, Qin WW, Finel M, He QQ, Tu DZ, Wang CR, Ge GB (2021) A broad-spectrum substrate for the human UDP-glucuronosyltransferases and its use for investigating glucuronidation inhibitors. *Int J Biol Macromol* 180: 252–261. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.03.073>
51. Jiao L, Dai T, Cao T, Jin M, Sun P, Zhou Q (2020) New insight into the molecular basis of chromium exposure of *Litopenaeus vannamei* by transcriptome analysis. *Mar Pollut Bull* 160:111673. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2020.111673>
52. Bock KW, Köhle C (2005) UDP-glucuronosyltransferase 1A6: structural, functional, and regulatory aspects. *Methods Enzymol* 400: 57–75. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(05\)00004-2](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(05)00004-2)
53. Hanioka N, Kinashi Y, Tanaka-Kagawa T, Isobe T, Jinno H (2017) Glucuronidation of mono(2-ethylhexyl) phthalate in humans: roles of hepatic and intestinal UDP-glucuronosyltransferases. *Arch Toxicol* 91(2): 689–698. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1708-9>
54. Isobe T, Ohkawara S, Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Hanioka N (2017) Hepatic glucuronidation of 4-tert-octylphenol in humans: inter-individual variability and responsible UDP-glucuronosyltransferase isoforms. *Arch Toxicol* 91(11): 3543–3550. <https://doi.org/10.1007/s00204-017-1982-1>
55. Walia G, Smith AD, Riches Z, Collier AC, Coughtrie MWH (2018) The effects of UDP-sugars, UDP and Mg²⁺ on uridine diphosphate glucuronosyltransferase activity in human liver microsomes. *Xenobiotica* 48(9): 882–890. <https://doi.org/10.1080/00498254.2017.1376260>
56. Kreml C, Sporer T, Reichelt M, Ahn SJ, Heidel-Fischer H, Vogel H, Heckel DG, Joußen N (2016) Potential detoxification of gossypol by UDP-glycosyltransferases in the two Heliothine moth species *Helicoverpa armigera* and *Heliothis virescens*. *Insect Biochem Mol Biol* 71: 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.ibmb.2016.02.005>
57. Snoeck S, Pavlidi N, Pipini D, Vontas J, Dermauw W, Van Leeuwen T (2019) Substrate specificity and promiscuity of horizontally transferred UDP-glycosyltransferases in the generalist herbivore *Tetranychus urticae*. *Insect Biochem Mol Biol* 109: 116–127. <https://doi.org/10.1016/j.ibmb.2019.04.010>
58. Wetterhorn KM, Gabardi K, Michlmayr H, Malachova A, Busman M, McCormick SP, Berthiller F, Adam G, Rayment I (2017) Determinants and Expansion of Specificity in a Trichothecene UDP-Glucosyltransferase from *Oryza sativa*. *Biochemistry* 56(50): 6585–6596. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.7b01007>
59. Ahn SJ, Dermauw W, Wybouw N, Heckel DG, Van Leeuwen T (2014) Bacterial origin of a diverse family of UDP-glycosyltransferase genes in the *Tetranychus urticae* genome. *Insect Biochem Mol Biol* 50: 43–57. <https://doi.org/10.1016/j.ibmb.2014.04.003>
60. Handford M, Rodriguez-Furlán C, Orellana A (2006) Nucleotide-sugar transporters: structure, function and roles in vivo. *Braz J Med Biol Res* 39(9): 1149–1158. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2006000900002>
61. Yang Z, Xiao T, Lu K (2023) Contribution of UDP-glycosyltransferases to chlorpyrifos resistance in *Nilaparvata lugens*. *Pestic Biochem Physiol* 190:105321. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2022.105321>
62. Wang Y, Huang H, Wu Q (2014) Characterization of the zebrafish Ugt repertoire reveals a new class of drug-metabolizing UDP glucuronosyltransferases. *Mol Pharmacol* 86(1): 62–75. <https://doi.org/10.1124/mol.113.091462>
63. Официальный сайт Комитет по номенклатуре UGTs при Вашингтонском Государственном Университете – URL: <https://labs.wsu.edu/ugt/> (дата обращения: 25.05.2024).
64. Woelflingseder L, Warth B, Vierheilig I, Schwartz-Zimmermann H, Hametner C, Nagl V, Novak B, Šarkanj B, Berthiller F, Adam G, Marko D (2019) The Fusarium metabolite culmorin suppresses the in vitro glucuronidation of deoxynivalenol. *Arch Toxicol* 93(6): 1729–1743. <https://doi.org/10.1007/s00204-019-02459-w>
65. Xu L, Zheng R, Xie P, Guo Q, Ji H, Li T (2020) Dysregulation of UDP-glucuronosyltransferases in CCl₄ induced liver injury rats. *Chem Biol Interact* 325:109115. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109115>
66. Robin S, Hassine KB, Muthukumaran J, Jurkovic Mla-kar S, Krajcinovic M, Nava T, Uppugunduri CRS, Ansari M (2022) A potential implication of UDP-glucuronosyltransferase 2B10 in the detoxification of drugs used in pediatric hematopoietic stem cell transplantation setting: an in silico investigation. *BMC Mol Cell Biol* 23(1):5. <https://doi.org/10.1186/s12860-021-00402-5>

67. Weismüller TJ, Zhou T, Kalthoff S, Lenzen H, Manns MP, Strassburg CP (2020) Genetic variants of UDP-glucuronosyltransferase 1A genes are associated with disease presentation and outcome in primary sclerosing cholangitis. *Liver Int* 40(7): 1645–1654. <https://doi.org/10.1111/liv.14487>
68. Van Quang H, Vuong NB, Trang BNL, Toan NL, Van Tong H (2024) Association of UGT1A1 gene variants, expression levels, and enzyme concentrations with 2,3,7,8-TCDD exposure in individuals exposed to Agent Orange/Dioxin. *Sci Rep* 14(1):3315. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-54004-0>
69. Takahashi H, Maruo Y, Mori A, Iwai M, Sato H, Takeuchi Y (2008) Effect of D256N and Y483D on propofol glucuronidation by human uridine 5'-diphosphate glucuronosyltransferase (UGT1A9). *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 103(2): 131–136. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2008.00247.x>
70. Dellinger RW, Fang J-L, Chen G, Weinberg R, Lazarus P (2006) Importance of UDP-glucuronosyltransferase 1A10 (UGT1A10) in the detoxification of polycyclic aromatic hydrocarbons: decreased glucuronidative activity of the ugt1a10139lys isoform. *Drug Metabolism and Disposition* 34(6): 943–949. <https://doi.org/10.1124/dmd.105.009100>
71. Malfatti MA, Felton JS (2004) Human UDP-glucuronosyltransferase 1A1 is the primary enzyme responsible for the N-glucuronidation of N-hydroxy-PhIP in vitro. *Chem Res Toxicol* 17(8): 1137–1144. <https://doi.org/10.1021/tx049898m>
72. Cheng Z, Radomska-Pandya A, Tephly TR (1998) Cloning and expression of human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A8. *Arch Biochem Biophys* 356(2): 301–305. <https://doi.org/10.1006/abbi.1998.0781>
73. Tourancheau A, Margaillan G, Rouleau M, Gilbert I, Vileluneuve L, Lévesque E, Droit A, Guillemette C (2016) Unravelling the transcriptomic landscape of the major phase II UDP-glucuronosyltransferase drug metabolizing pathway using targeted RNA sequencing. *Pharmacogenomics J* 16(1): 60–70. <https://doi.org/10.1038/tpj.2015.20>
74. Begas E, Tsioutsouliti A, Kouvaras E, Haroutounian SA, Kasiotis KM, Kouretas D, Asproдини E (2017) Effects of peppermint tea consumption on the activities of CYP1A2, CYP2A6, Xanthine Oxidase, N-acetyltransferase-2 and UDP-glucuronosyltransferases-1A1/1A6 in healthy volunteers. *Food Chem Toxicol* 100: 80–89. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.12.021>
75. Roco A, Lavanderos A, Cayún JP, Acevedo C, Celedón C, Rubilar JC, Sandoval C, Cerpa L, García-Martín E, Agúndez JA, Esguevillas G, Amo G, Canepa A, Cerda B, Peña K, Cáceres DD, Varela NM, Quiñones LA (2019) The role of phase I and II genetic polymorphisms, smoking, alcohol and cancer family history, in the risk of developing testicular cancer. *Pharmacogenet Genomics* 29(7): 159–166. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000379>
76. Wang X, Wang Z, Wang Z, Chen X, Yin H, Jiang L, Cao J, Liu Y (2021) Inhibition of human UDP-glucuronosyltransferase enzyme by belinostat: Implications for drug-drug interactions. *Toxicol Lett* 338: 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.12.001>
77. Sakamoto M, Itoh T, Tukey RH, Fujiwara R (2015) Nicotine regulates the expression of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) in humanized UGT1 mouse brain. *Drug Metab Pharmacokinet* 30(4): 269–275. <https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2015.04.004>
78. Chen Y, Tang Y, Liu P, Wang J, Wang W, Wang C, Ding L, Xiong A, Yang L, Wang Z (2023) Species difference in toxicokinetics and safety assessment of senecionine N-oxide in a UDP-glucuronosyltransferase 1A4 humanized mouse model. *Chem Biol Interact* 380:110505. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2023.110505>
79. Bock KW, Bock-Hennig BS (2010) UDP-glucuronosyltransferases (UGTs): from purification of Ah-receptor-inducible UGT1A6 to coordinate regulation of subsets of CYPs, UGTs, and ABC transporters by nuclear receptors. *Drug Metab Rev* 42(1): 6–13. <https://doi.org/10.3109/03602530903205492>
80. Nishiyama T, Ohnuma T, Inoue Y, Kishi T, Ogura K, Hiratsuka A (2008) UDP-glucuronosyltransferases 1A6 and 1A10 catalyze reduced menadione glucuronidation. *Biochem Biophys Res Commun* 371(2): 247–250. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.04.040>
81. Bushey RT, Lazarus P (2012) Identification and functional characterization of a novel UDP-glucuronosyltransferase 2A1 splice variant: potential importance in tobacco-related cancer susceptibility. *J Pharmacol Exp Ther* 343(3): 712–724. <https://doi.org/10.1124/jpet.112.198770>
82. Yueh MF, Mellon PL, Tukey RH (2011) Inhibition of human UGT2B7 gene expression in transgenic mice by the constitutive androstane receptor. *Mol Pharmacol* 79(6): 1053–1060. <https://doi.org/10.1124/mol.110.070649>
83. Ehmer U, Vogel A, Schütte JK, Krone B, Manns MP, Strassburg CP (2004) Variation of hepatic glucuronidation: Novel functional polymorphisms of the UDP-glucuronosyltransferase UGT1A4. *Hepatology* 39(4): 970–977. <https://doi.org/10.1002/hep.20131>
84. Coughlin JL, Thomas PE, Buckley B (2012) Inhibition of genistein glucuronidation by bisphenol A in human and rat liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 40(3): 481–485. <https://doi.org/10.1124/dmd.111.042366>
85. Saengtienchai A, Ikenaka Y, Bortey-Sam N, Jermnark U, Mizukawa H, Kawai YK, Nakayama SMM, Ishizuka M (2016) The African hedgehog (*Atelerix albiventris*): Low phase I and phase II metabolism activities. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 190: 38–47. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2016.08.005>
86. Saengtienchai A, Ikenaka Y, Kawata M, Kawai Y, Takeda K, Kondo M, Bortey-Sam N, Nakayama SMM, Mizukawa H, Ishizuka M (2018) Comparison of xenobiotic metabolism in phase I oxidation and phase II conjugation between rats and bird species. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 214: 28–35. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2018.08.007>
87. Al-Yazeedi T, Muhammad A, Irving H, Ahn SJ, Hearn J, Wondji CS (2024) Overexpression and nonsynonymous mutations of UDP-glycosyltransferases are potentially associated with pyrethroid resistance in *Anopheles funestus*. *Genomics* 116(2):110798. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2024.110798>

88. Wang H, Song J, Hunt BJ, Zuo K, Zhou H, Hayward A, Li B, Xiao Y, Geng X, Bass C, Zhou S (2024) UDP-glycosyltransferases act as key determinants of host plant range in generalist and specialist Spodoptera species. *Proc Natl Acad Sci USA* 121(19): e2402045121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2402045121>
89. Yang Z, Deng M, Wang W, Xiao T, Peng H, Huang Z, Lu K (2024) Characterization and functional analysis of UDP-glycosyltransferases reveal their contribution to phytochemical flavone tolerance in *Spodoptera litura*. *Int J Biol Macromol* 261(Pt1):129745. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.129745>
90. Moyes CL, Vontas J, Martins AJ, Ng LC, Koou SY, Dufour I, Raghavendra K, Pinto J, Corbel V, David JP, Weetman D (2017) Contemporary status of insecticide resistance in the major Aedes vectors of arboviruses infecting humans. *PLoS Negl Trop Dis* 11(7): e0005625. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005625>
91. Pym A, Umina PA, Reidy-Crofts J, Troczka BJ, Matthews A, Gardner J, Hunt BJ, van Rooyen AR, Edwards OR, Bass C (2022) Overexpression of UDP-glucuronosyltransferase and cytochrome P450 enzymes confers resistance to sulfoxaflo in field populations of the aphid, *Myzus persicae*. *Insect Biochem Mol Biol* 143:103743. <https://doi.org/10.1016/j.ibmb.2022.103743>
92. Du T, Fu B, Wei X, Yin C, Yang J, Huang M, Liang J, Gong P, Liu S, Xue H, Hu J, Diao Y, Gui L, Yang X, Zhang Y (2021) Knockdown of UGT352A5 decreases the thiamethoxam resistance in *Bemisia tabaci* (Hemiptera: Gennadius). *Int J Biol Macromol* 186: 100–108. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.07.040>
93. Ma K, Tang Q, Liang P, Li J, Gao X (2021) UDP-Glycosyltransferases from the UGT344 Family Are Involved in Sulfoxaflo Resistance in *Aphis gossypii* Glover. *Insects* 16;12(4):356. <https://doi.org/10.3390/insects12040356>
94. Du Z, Cao YF, Li SN, Hu CM, Fu ZW, Huang CT, Sun XY, Liu YZ, Yang K, Fang ZZ (2018) Inhibition of UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) by phthalate monoesters. *Chemosphere* 197: 7–13. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.01.010>
95. Gmshinsky IV, Shipelin VA, Vorozhko IV, Sentsova TB, Soto SKh, Avren'eva LI, Guseva GV, Kravchenko LV, Khotimchenko SA, Tutelyan VA (2016) [Toxicological evaluation of colloidal nano-sized silver stabilized polyvinylpyrrolidone. III. Enzymological, biochemical markers, state of antioxidant defense system]. *Vopr Pitan* 85(2): 14–23.
96. Zhang QL, Dong ZX, Luo ZW, Zhang M, Deng XY, Guo J, Wang F, Lin LB (2020) The impact of mercury on the genome-wide transcription profile of zebrafish intestine. *J Hazard Mater* 389:121842. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.121842>
97. Darwish WS, Ikenaka Y, Nakayama SM, Mizukawa H, Ishizuka M (2016) Constitutive Effects of Lead on Aryl Hydrocarbon Receptor Gene Battery and Protection by β -carotene and Ascorbic Acid in Human HepG2 Cells. *J Food Sci* 81(1): 275–281. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.13162>
98. Xu X, Cui Z, Wang S (2018) Joint toxicity on hepatic detoxication enzymes in goldfish (*Carassius auratus*) exposed to binary mixtures of lead and paraquat. *Environ Toxicol Pharmacol* 62: 60–68. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2018.06.005>
99. Fan C, Cui Z, Yang T, Sun L, Cao C (2023) UDP-glucuronosyltransferase is involved in susceptibility of *Chironomus kiiensis* Tokunaga, 1936 (Diptera: Chironomidae) to insecticides. *Ecotoxicol Environ Saf* 263:115353. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115353>
100. Mahboob M, Siddiqui MK (2002) Long-term effects of a novel phosphorothionate (RPR-II) on detoxifying enzymes in brain, lung, and kidney rats. *Ecotoxicol Environ Saf* 53(3): 355–360. [https://doi.org/10.1016/s0147-6513\(02\)00016-7](https://doi.org/10.1016/s0147-6513(02)00016-7)
101. Tarja N, Kirsti E, Marja L, Kari E (2003) Thermal and metabolic factors affecting bioaccumulation of triazine herbicides by rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environ Toxicol* 18(4): 219–226. <https://doi.org/10.1002/tox.10118>
102. Grant C, Singh KS, Hayward A, Hunt BJ, Troczka BJ, Pym A, Ahn SJ, Zeng B, Gao CF, Leroux A, Daum E, Süess P, Souza D, Elias J, Ffrench-Constant RH, Vontas J, Roditakis E, Bielza P, Zimmer CT, Bass C (2023) Overexpression of the UDP-glycosyltransferase UGT34A23 confers resistance to the diamide insecticide chlorantraniliprole in the tomato leafminer, *Tuta absoluta*. *Insect Biochem Mol Biol* 159:103983. <https://doi.org/10.1016/j.ibmb.2023.103983>
103. Ishii Y, Miyoshi A, Watanabe R, Tsuruda K, Tsuda M, Yamaguchi-Nagamatsu Y, Yoshisue K, Tanaka M, Maji D, Ohgiya S, Oguri K (2001) Simultaneous expression of Guinea pig UDP-glucuronosyltransferase 2B21 and 2B22 in COS7 cells enhances UDP-glucuronosyltransferase 2B21-catalyzed morphine-6-glucuronide formation. *Mol. Pharmacol* 60(5): 1040–1048. <https://doi.org/10.1124/mol.60.5.1040>
104. Auyeung DJ, Kessler FK, Ritter JK (2003) Mechanism of rat UDP-glucuronosyltransferase 1A6 induction by oltipraz: evidence for a contribution of the Aryl hydrocarbon receptor pathway. *Mol Pharmacol* 63(1): 119–127. <https://doi.org/10.1124/mol.63.1.119>
105. Bandyopadhyay A, Sharma S, Behera D, Singh N (2021) UGT1A1 Gene Polymorphisms in Patients with Small Cell Lung Cancer Treated with Irinotecan-Platinum Doublet Chemotherapy and Their Association with Gastrointestinal Toxicity and Overall Survival. *Oncologist* 26(8): 701–713. <https://doi.org/10.1002/onco.13757>
106. Court MH (2005) Isoform-selective probe substrates for in vitro studies of human UDP-glucuronosyltransferases. *Methods Enzymol* 400: 104–116. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(05\)00007-8](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(05)00007-8)
107. Wang X, Wang Z, Fan X, Yan M, Jiang L, Xia Y, Cao J, Liu Y (2021) Comparison of the drug-drug interactions potential of ibrutinib and acalabrutinib via inhibition of UDP-glucuronosyltransferase. *Toxicol Appl Pharmacol* 424:115595. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2021.115595>
108. Wang Z, Wang Z, Wang X, Lv X, Yin H, Fan X, Yan M, Jia Y, Jiang L, Xia Y, Li W, Liu Y (2022) In vitro effects of opicapone on activity of human UDP-glucuronosyltransferases isoforms. *Toxicol Lett* 367: 3–8. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2022.07.003>

109. *Hiura Y, Satsu H, Hamada M, Shimizu M* (2014) Analysis of flavonoids regulating the expression of UGT1A1 via xenobiotic receptors in intestinal epithelial cells. *Biofactors* 40(3): 336–45.
<https://doi.org/10.1002/biof.1153>
110. *Kalthoff S, Strassburg CP* (2019) Contribution of human UDP-glucuronosyltransferases to the antioxidant effects of propolis, artichoke and silymarin. *Phytomedicine* 56: 35–39.
<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.08.013>
111. *Zhu YD, Guan XQ, Chen J, Peng S, Finel M, Zhao YY, Wang RM, Bi HC, Lei M, Wang DD, Ge GB* (2021) Neobavaisoflavone Induces Bilirubin Metabolizing Enzyme UGT1A1 via PPAR α and PPAR γ . *Front Pharmacol* 11:628314.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2020.628314>
112. *Chou YC, Lin YH, Lin PH, Tung YC, Ho CT, Pan MH* (2021) Dietary 5-demethylnobiletin modulates xenobiotic-metabolizing enzymes and ameliorates colon carcinogenesis in benzo[a]pyrene-induced mice. *Food Chem Toxicol* 155:112380.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112380>
113. *Malfatti MA, Wu RW, Felton JS* (2005) The effect of UDP-glucuronosyltransferase 1A1 expression on the mutagenicity and metabolism of the cooked-food carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine in CHO cells. *Mutat Res* 570(2): 205–214.
<https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2004.11.007>

THE ROLE OF UDP-GLYCOSYLTRANSFERASES IN XENOBIOTIC METABOLISM

A. G. Kinareikina^{a, b, #} and E. A. Silivanova^a

^a*All-Russian Scientific Research Institute of Veterinary Entomology and Arachnology –
Branch of Tyumen Scientific Centre SB RAS, Tyumen, Russian Federation*

^b*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Tyumen State Medical University”
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tyumen, Russian Federation*

[#]*e-mail: kinareickina@yandex.ru*

UDP-glycosyltransferases (UGTs) are enzymes from a complex superfamily of glycosyltransferases. UGTs catalyze glycosylation reactions, i.e. the covalent addition of sugar from a cofactor (UDP-glycoside) to the corresponding functional group of a lipophilic substrate. These enzymes play a crucial role in cellular homeostasis of many groups of organisms (mammals, arthropods, plants, etc.). UGTs are the main enzymes of phase II detoxification of xenobiotics of various origins (metals, natural compounds, drugs, industrial pollutants, pesticides, etc.). The human UGTs arouse interest due to their role in drug metabolism and involvement in the development of drug resistance in cancer cells. UDP-glycosyltransferases of invertebrates (especially insects) attract the attention of researchers because of their involvement in the development of pesticide resistance. However, the exact role of individual UGT families and subfamilies in xenobiotic biotransformation remains unclear, highlighting the importance of further study of these enzymes. This review aims to provide an understanding of the diversity of UDP-glycosyltransferases in vertebrates and invertebrates (arthropods) and some details of the interaction of these enzymes with xenobiotics. The section on general information briefly describes the structure and localization of the enzymes of the superfamily UGTs, the enzymatic reaction and the mechanism of catalysis using UDP-glucuronosyltransferase as an example. In addition, this review presents the data on the impact of different xenobiotics (industrial pollutants, metals, pesticides, drugs and natural compounds) on the enzymatic activity of UGTs and the level of UGT gene expressions in vertebrates and invertebrates (arthropods). The diversity of UGT enzymes and their substrates reflects the wide possibilities of the animal organism to protect itself from xenobiotics.

Keywords: UDP-glycosyltransferase, detoxification system, xenobiotics, industrial pollutants, metals, pesticides, drugs, natural pollutants.