

О.А. Толпыгина

РОЛЬ ГЛУТАТИОНА В СИСТЕМЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ (ОБЗОР)

ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)

На первых рубежах защиты от активных форм кислорода в клетках всех организмов стоят низкомолекулярные соединения, такие как аскорбиновая кислота, глутатион, токоферолы, каротиноиды и т.п. Особое внимание среди них привлекает трипептид глутатион, который содержится в клетках в миллимолярных концентрациях, и локализован практически во всех клеточных компартментах. Он принимает участие во многих ферментативных и неферментативных путях антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: глутатион, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита

ROLE OF GLUTATHIONE IN THE ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM (REVIEW)

O.A. Tolpygina

Scientific Center of the Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk

On the first line of defense against reactive oxygen species in cells of all organisms are low molecular weight compounds such as ascorbic acid, glutathione, tocopherols, carotenoids, etc. Particular attention is attracted by including tripeptide glutathione, which is contained in cells in millimolar concentrations, and is localized in almost all cellular compartments. He participates in many enzymatic and non-enzymatic antioxidant protection paths.

Key words: glutathione, lipid peroxidation, antioxidant protection

Все аэробные организмы подвержены окислительному стрессу, причиной которого являются активные формы кислорода (АФК), образующиеся в процессе неполного (моновалентного) восстановления кислорода. Примерами АФК могут служить супероксид ($O_2^{\cdot-}$) и гидроперекисный радикал (HO_2^{\cdot}), которые оказывают токсическое и мутагенное действие на все виды клеток вследствие окислительного повреждения мембранных липидов, белков и ДНК [13]. Эти радикалы обладают слабой реакционной способностью, т.е. окислительно-восстановительным потенциалом. Однако супероксид представляет большую опасность, т.к. становится источником других форм АФК, таких как: перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал (HO^{\cdot}), гипохлорит ($HOCl$), озон (O_3), синглетный кислород (1O_2) [7, 11]. Образование супероксида при различных стрессах резко возрастает.

В последние годы свободные радикалы и реакции с их участием стали считать причиной старения и возникновения многих заболеваний человека [1, 2, 3, 4, 9, 12]. Именно с этим связана большая популярность изучения окислительного стресса и систем защиты от него у различных организмов.

С другой стороны, известно, что молекулярный кислород нуждается в активации, поскольку химически относительно инертен, поэтому существуют системы специализирующиеся на производстве АФК (НАДН-оксидаза, цитохром-оксидазы, элементы реакции Фентона и т.д.) [6]. Активированный кислород, продуцируемый этими системами, используется не только в окислительных реакциях. АФК и изменение редокс-потенциала играют важ-

ную роль в клеточном метаболизме. Например, супероксидрадикал и перекись водорода являются мессенджерами в некоторых путях сигнальной индукции и необходимы в защитных реакциях или в проведении сигнала опасности, или при утилизации ненужных соединений. Только их образование должно очень жестко контролироваться, и роль контролеров играют антиоксидантные системы.

Восстановленный глутатион (GSH) — низкомолекулярный тиол, преобладающий (90–95%) во многих растительных, микробных и во всех животных клетках, в которых его молярная концентрация (1–10 мМ) выше, чем концентрация большинства органических веществ [17]. Его прямая функция — разрушение свободных радикалов. Является трипептидом (L-гамма-глутамил-L-цистеинилглицин), биосинтез и катаболизм которого описываются так называемым глутамильным циклом.

Глутатион в восстановленной форме, может функционировать как антиоксидант многими способами: химически взаимодействовать с синглетным кислородом, супероксидом и радикалами гидроксила или на прямую разрушать свободные радикалы; стабилизировать мембранную структуру путем перекисного окисления липидов (ПОЛ). GSH является коферментом ряда ферментов, активность которых основана на изменении редокс-потенциала глутатиона. Активность глутатионпероксидазы (GPO) и скорость утилизации перекиси водорода напрямую зависят от концентрации восстановленного глутатиона в клетке [8]. Конъюгирование ксенобиотиков и удаление пероксидов липидов

клеточных мембран, осуществляемое глутатион-S-трансферазой (GST), не происходит без GSH. Восстановленный глутатион необходим для поддержания реакций аскорбат-глутатионового цикла, связанного с нейтрализацией перекиси водорода. Здесь его основная роль, как восстанавливающего агента, заключается в рециклировании аскорбиновой кислоты от окисленной до восстановленной формы с помощью фермента дегидроаскорбатредуктазы. Основной же пул восстановленного глутатиона поддерживается глутатионредуктазой (GR), которая является неотъемлемым элементом этого цикла.

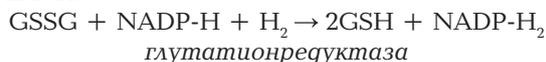
Главный орган синтеза глутатиона у млекопитающих — печень, которая обеспечивает около 90 % всего циркулирующего глутатиона при физиологических условиях [14]. Уровень глутатиона в печени уменьшается приблизительно в 2 раза при голодании и быстро увеличивается после еды. Поступление глутатиона из печени в плазму крови и желчь стимулируется некоторыми гормонами, в частности глюкагоном и вазопрессином [19]. Утилизируется глутатион плазмы тканями организма путем транспорта через клеточные мембраны и ресинтеза внутри клетки посредством глутамильного цикла.

Разнообразные и очень важные функции глутатиона связаны с наличием в молекуле SH-группы, принадлежащей остатку цистеина. Окисляясь по SH-группе, он становится участником многих важных процессов. Так, глутатион является ключевым участником процессов, связанных с детоксикацией поглощенных тяжелых металлов, а также продуктов, выводимых из метаболизма. Глутатион-S-трансфераза катализирует реакцию конъюгации GSH с разнообразными токсическими соединениями как экзогенного, так и эндогенного происхождения.

Восстановленный глутатион во многих реакциях является донором атомов водорода, при этом две молекулы при окислении образуют димер через дисульфидную связь, который является окисленной формой глутатиона:



Обратная реакция катализируется ферментом глутатионредуктазой (GR) при использовании NADP-H:



Кроме того, есть ферменты, активность которых подвержена редокс-регуляции: окисление или восстановление по дисульфидной связи влияет на их активность. Как правило, прямо или косвенно, восстановление таких ферментов обеспечивается восстановленным глутатионом. Соотношение GSH/GSSG в клетке контролирует редокс-состояние этих соединений и, следовательно, их активность. И, наконец, одна из важнейших функций глутатиона связана с его участием в антиоксидантных процессах. Глутатион необходим для поддержания реакций аскорбат-глутатионового цикла, связанного с нейтрализацией перекиси водорода.

Окисленный глутатион (GSSG) — низкомолекулярный тиол, выявляемый во всех типах клеток и внеклеточном пространстве. Содержание GSSG в клетках и вне их невелико и жестко регулируется относительно сопряженного с ним соединения — восстановленного глутатиона (GSH), составляя $10^{-4} - 10^{-5}$ М против $10^{-2} - 10^{-1}$ М GSH [18]. Роль окисленного глутатиона в физиологических процессах рассматривается преимущественно в аспекте клеточных реакций глутатиона. В норме содержание GSSG в тканях и плазме крови млекопитающих поддерживается на уровнях, во много раз более низких, чем для GSH [15].

Глутатион обычно отсутствует у анаэробных микроорганизмов — прокариот и некоторых эукариот, но есть почти у всех аэробов, что свидетельствует в пользу гипотезы о появлении глутатиона у эукариот в связи с возникновением аэробного метаболизма и митохондрий. Уже это дает основание полагать, что глутатион защищает клетки от активных форм кислорода, образование которых — неизбежное следствие аэробной жизни [10]. Само по себе появление свободных радикалов в живом организме — нормальный биологический процесс, и в норме количественные аспекты этого процесса строго регулируются. Кислород, являясь необходимым условием существования аэробных клеток, является и потенциальным постоянным источником возникновения кислородных свободных радикалов. При больших физических нагрузках количество O_2 может возрасти в 10 раз [16]. Самопроизвольное аутоокисление в клетке, а также и в неклеточном веществе тормозится физиологической антиоксидантной системой (ФАС) [5]. Эта система включает биоантиоксиданты (БАО), ингибирующие перекисление на начальной стадии образования свободных радикалов липидов (токоферол) или активных форм кислорода (супероксиддисмутаза). Антирадикальное ингибирование осуществляется цепью: глутатион — аскорбат — токоферол, транспортирующей электроны (в составе атомов водорода) от пиридиннуклеотидов (NAD-H и NADP-H) к свободным радикалам. Таким образом, обеспечивается стационарный крайне низкий уровень свободнорадикальных состояний липидов и биополимеров в клетке. Ключевая роль в защите клетки от оксидативного стресса должна, по-видимому, отводиться системе глутатиона.

Живая клетка использует три линии ферментативной защиты от активных кислородных соединений с помощью супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы; глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы. Эти три линии защиты последовательно восстанавливают супероксидрадикалы, H_2O_2 и органические гидроперекиси. Также выделяют еще и четвертую линию защиты — обезвреживание вторичных продуктов перекисления других окисленных соединений, в которой участвуют глутатионтрансфераза, глиоксилаза и формальдегиддегидрогеназа. Очевидно, что глутатион участвует в трех линиях защиты из четырех и, следовательно, вносит основной вклад

в функционирование антиоксидантной системы. Глутатион, глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза, глутатионредуктаза и NADPH образуют глутатионовую антиоксидантную систему, в которой глутатионредуктаза и NADPH необходимы для восстановления окисленного глутатиона и его рециклирования. Восстановление с помощью глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы гидропероксидов предупреждает прогрессирование пероксидации и появление ее вторичных метаболитов. В обезвреживании вторичных продуктов пероксидации и других окисленных веществ главную роль играют глутатионтрансферазы. Они конъюгируют с глутатионом главные и наиболее токсичные продукты перекисного окисления липидов. Таким образом, глутатионовая антипероксидазная система эффективно защищает клетки от оксидативного стресса, и обычно только при ее недостаточности или истощении возникают серьезные поражения. Разумеется, что с точки зрения опасности развития целого ряда хронических неинфекционных болезней, объединяемых в группу свободнорадикальной патологии, нужно стремиться избегать не только истощения глутатиона, а всего пула биоантиоксидантов, функционирующих в составе физиологической антиоксидантной системы организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобырев В.Н. // Патологическая физиология — 1989. — № 5. — С. 90—94.
2. Даренская М.А. Закономерности изменений процессов ПОЛ-АОЗ и гормональной регуляции в различные периоды становления репродуктивной системы у больных сахарным диабетом 1-го типа: автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Иркутск, 2005. — 24 с.
3. Колесникова Л.И., Сутурина Л.В., Лабыгина А.В. и др. Характеристика процессов свободнорадикального окисления липидов у больных с наружным генитальным эндометриозом и эндометриоз-ассоциированным бесплодием // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2005. — № 5. — С. 47—49.
4. Колесникова Л.И., Осипова Е.В., Гребенкина Л.А. Окислительный стресс при репродуктивных нарушениях эндокринного генеза у женщин. — Новосибирск: Наука, 2011. — 116 с.
5. Кондрусев А.И., Спиричев В.Б., Чертков К.С., Рымаренко Т.В. // Хим.-фарм. журн. — 1990. — Т. 24, № 1. — С. 4—12.

Сведения об авторах

Толпыгина Ольга Андреевна — аспирант лаборатории патофизиологии репродукции ФГБУ «НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел./факс: (3952) 20-76-36, 20-73-67; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

6. Красновский А.А. Первичные механизмы фотоактивации молекулярного кислорода. История развития и современное состояние исследований // Биохимия. — 2007. — Т. 72, Вып. 10. — С. 1311—1331.
7. Кулинский В.И. Активные формы кислорода и оксидативная модификация макромолекул: польза, вред и защита // СОЖ. — 1999. — № 1. — С. 2—7.
8. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Система глутатиона 1. Синтез, транспорт глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы // Биомед. химия. — 2009. — Т. 55, Вып. 3. — С. 255—277.
9. Курашова Н.А. Изменения нейрогормональной регуляции и свободнорадикального окисления липидов у женщин с гипоталамическим синдромом в различных возрастных периодах: автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Иркутск, 2005. — 20 с.
10. Мазо В.К. Глутатион как компонент антиоксидантной системы желудочно-кишечного тракта // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1998. — № 1. — С. 47—53.
11. Мерзляк М.Н. Активированный кислород и жизнедеятельность растений // СОЖ. — 1999. — № 9. — С. 20—26.
12. Натяганова Л.В. Особенности окислительного стресса в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии у подростков: автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Иркутск, 2010. — 19 с.
13. Смирнова Г.В., Музыка Н.Г., Глуховченко М.Н., Красных Т.А. и др. Устойчивость к окислительному стрессу у штаммов *Escherichia Coli*, дефицитных по синтезу глутатиона // Биохимия. — 1999. — Т. 64, Вып. 10. — С. 1318—1324.
14. Deneke S.M., Fanburg B.Y. // Amer. J. Physiol. — 1989. — Vol. 257. — P. L163—L173.
15. Gilbert H.E., Meister A. // Glutathione Centennial Molecular Perspectives and Clinical Implications // Ed. — San Diego: Acad. Press, 1989. — P. 73—87.
16. Halliwell B. // Nutr. Rev. — 1994. — Vol. 52, N 8(1). — P. 253—265.
17. Meister A., Anderson M.E. // Ann. Rev. Biochem. — 1983. — Vol. 52. — P. 711—760.
18. Meister A. // J. Biol. Chem. 1988. — Vol. 263. — P. 17205—17208.
19. Sies H., Graf P. // Biochem. J. — 1985. — Vol. 226. — P. 545—549.