

гипокинетическом стрессе : дисс. ... д.-ра биол. наук : 03.03.01 / Я. В. Латюшин; Челяб. гос. пед. ун-т. – Челябинск, 2010.- 300 с.

13. Морозов, В. И. Морфологические и биохимические аспекты повреждения и регенерации скелетных мышц при физических нагрузках и гиподинамии / И. В. Морозов, Г. А. Сакута, М. И. Калинин // Морфология. – 2006. – Т. 129. – № 3. – С. 88-96.

14. Паршин, П. А. Метаболический статус белых крыс при гипокинезии и его фармакокоррекция аминоселетоном / П. А. Паршин, Г. А. Востроилова, Н. А. Хохлова, Ю. А. Чаплыгина // Ветеринарная патология. – 2019. – № 4. – С. 49-54.

15. Федоров, И. В. Проблемы космической биологии. Обмен веществ при гиподинамии. – М.: Наука, 1982. – Т. 44. – 254 с.

16. Хлущевская, О. А. Механизмы адаптации организма при гипокинезии / О. А. Хлущевская, Г. З. Химич // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2014. – № 6-1. – С. 110-113.

17. Fuller, J. H. Renal function, water and electrolyte exchange during bed rest with daily exercise / J. H. Fuller, E. M. Bemauer, W. C. Adams // Aerospace Medicine. – 1970. – Vol 41. – № 1. – P. 60-72.

18. Hinghofer-Szalkay, H. G. Bed rest immobilization with various oral sodium supply: plasma hormones and body fluids / H. G. Hinghofer-Szalkay, Z. László, D. Jezova, A. Rössler, B. Haditsch, K. Pilz, H. Passath, H. Sharfetter, // Endocr. Regul. – 2002. – Vol. 36. – № 4. – P. 151-159.

19. Le Roux, E. Physiology of physical inactivity, sedentary behaviours and non-exercise activity: insights from the space bedrest model / E. Le Roux, N. P. De Jong, S. Blanc, C. Simon, D. H. Bessesen, A. Bergouignan / The Journal of physiology. – 2022. – Vol. 600. – № 5. – P. 1037–1051.

20. Pedersen, B. K. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6 / B. K. Pedersen, M. A. Febbraio // Physiol. Rev. – 2008. – Vol. 88. – P. 1309–1406.

ПУТИ МЕТАБОЛИЗМА НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ

Новгородская Я.И.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г.Гродно, Республика Беларусь*

Исследование обмена серосодержащих аминокислот – актуальное направление современной биохимии, что определяется исключительно важным значением этих соединений в поддержании прооксидантно-антиоксидантного статуса, синтезе фосфолипидов, креатина, ряда нейромедиаторов. В доступной литературе содержится достаточно большое количество информации об отдельных серосодержащих аминокислотах. Целью данного обзора явилась

систематизация имеющихся данных о метаболических превращениях низкомолекулярных серосодержащих соединений.

Метионин – незаменимая протеиногенная аминокислота, метаболический предшественник гомоцистеина, цистеина, креатина и ряда других веществ [1]. Открыт J. H. Mueller в 1922 году. На образование его активной формы (S-аденозилметионина) расходуется более 25% метионина. S-аденозилметионин является основным донором метильных групп, ингибитором реметилирования гомоцистеина, активатором транссульфурирования, а его избыток приводит к гипергомоцистеинемии [1]. Около 60% метионина идет на синтез белка [2]. Реакцию превращения метионина в S-аденозилметионин катализирует метионинаденозилтрансфераза (MAT), которая имеет несколько изоформ: MAT I/III и MAT II. Ген MAT1A кодирует изоферменты MAT I и MAT III, а ген MAT2A – MAT II. MAT1A (MAT I/III) экспрессируется только в гепатоцитах у взрослых, а MAT2A (MAT II) – в остальных тканях, а также в печени плода. S-аденозилметионин присутствует в каждой клетке, однако печени принадлежит центральная роль в его метаболизме в связи с участием в реакциях трансметилирования и обмене метионина [3]. У человека идентифицировано более 200 метилтрансфераз. Отдавая метильную группу, S-аденозилметионин превращается в S-аденозилгомоцистеин, а S-аденозилгомоцистеингидролаза катализирует обратимый гидролиз последнего на гомоцистеин и аденозин [4]. S-аденозилгомоцистеингидролаза – тетрамер, который в качестве кофактора содержит НАД⁺/НАДН+Н⁺ в каждой субъединице. Клетки поддерживают низкие концентрации S-аденозилгомоцистеина, так как он является ингибитором SAM-зависимых реакций метилирования [1, 5].

Гомоцистеин – низкомолекулярный, биологически активный аминотиол. В плазме крови он находится в ряде молекулярных форм:

- свободной окисленной (гомоцистин);
- связанной окисленной (дисульфиды, содержащие один или два остатка гомоцистеина; гомоцистеин, связанный с белками).

Связанный и свободный гомоцистеин составляют общий. Токсическое воздействие гомоцистеина связано именно с повышением общего количества остатков соединения, так как окисленный гомоцистеин или его смешанные дисульфиды, вступая во взаимодействие с эндогенными тиолами, восстанавливаются и могут быстро отдавать электрон кислороду, превращая последний в супероксиданион [5]. На рисунке 1 представлена схема метаболизма низкомолекулярных серосодержащих соединений.

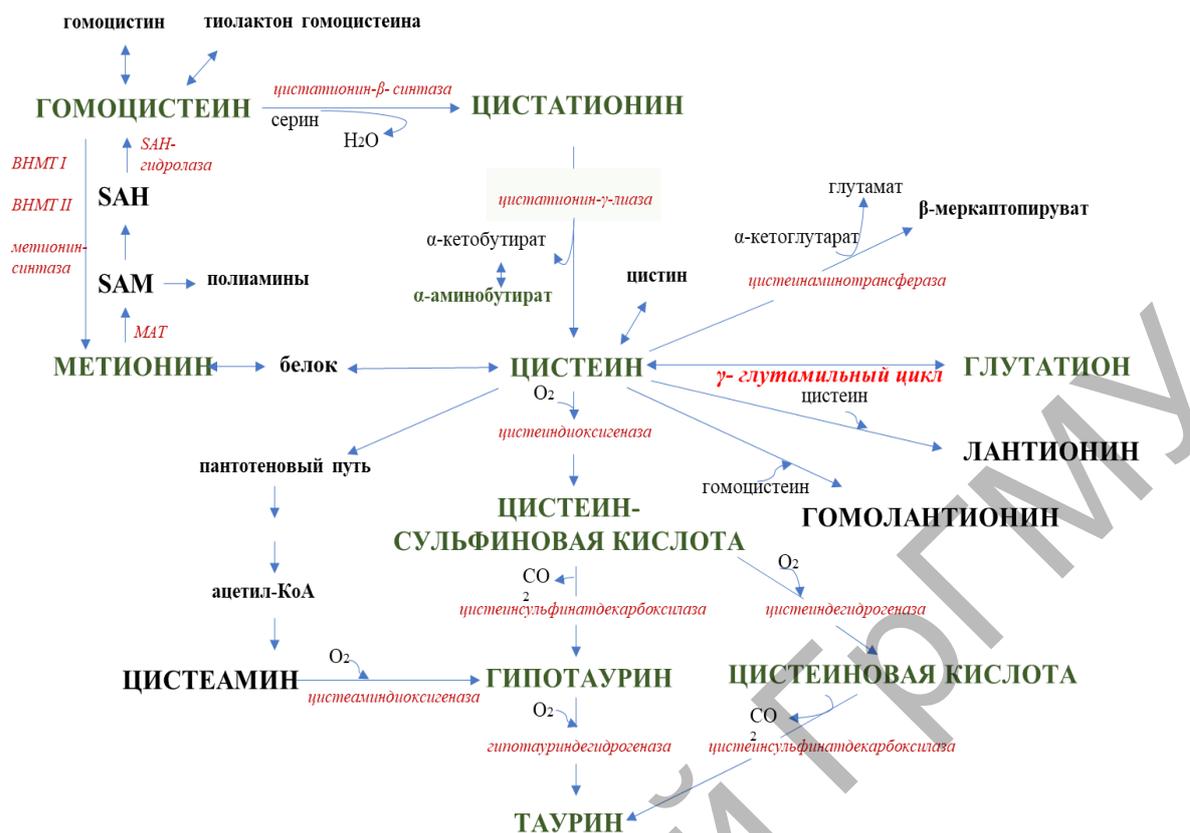


Рисунок 1 – Схема метаболизма низкомолекулярных серосодержащих соединений [5]

Гомоцистеин быстро выходит из клеток, но обратный транспорт в клетку затруднен. Считают, что он поступает во внеклеточную среду при помощи: натрий-зависимого переносчика ASC (alanine, serine and cysteine); переносчика, ответственного за транспорт больших нейтральных аминокислот; переносчика глутамата и аспартата [5-7].

Реметилирование и транссульфурирование – основные способы утилизации гомоцистеина у млекопитающих. При реметилировании гомоцистеина он превращается обратно в метионин. Гомоцистеин подвергается реметилированию при участии:

1) кобаламин-зависимой метионинсинтазы, которая превращает гомоцистеин в метионин, а в качестве донора метильной группы выступает 5-метилТГФК [1, 5].

2) Zn-зависимого фермента – бетаингомоцистеинметилтрансферазы I. Фермент обеспечивает перенос метильной группы бетаина на молекулу гомоцистеина. Бетаингомоцистеинметилтрансфераза I в наибольшем количестве содержится в цитозоле клеток печени и почек, а в наименьшем – головного мозга [1, 5, 8].

3) Zn-зависимого фермента – бетаингомоцистеинметилтрансферазы II, который использует в качестве донора метильных групп S-метилметионин. Ген бетаингомоцистеинметилтрансферазы II экспрессируется главным образом в печени и почках, а в меньшей степени – в сердце, скелетных мышцах и головном мозге [5, 9].

Кроме того, что гомоцистеин может подвергаться реметилированию, небольшая его часть может превращаться в высокореакционную форму – тиолактон гомоцистеина. Метионил-тРНК-синтетаза катализирует данную реакцию в два этапа:

1) гомоцистеин взаимодействует с АТФ с образованием гомоцистеиниладенилата;

2) гомоцистеиниладенилат превращается в тиолактон гомоцистеина и высвобождается АМФ и ФФн [1].

При этом параоксоназа-1 (внеклеточно) и блеомицингидролаза (внутриклеточно) катализируют гидролиз тиолактона гомоцистеина до гомоцистеина [1, 10]. Токсичны для клеток гомоцистин, гомоцистеин и тиолактон гомоцистеина. Последний может взаимодействовать с лизином белков, вызывая их модификацию и инактивацию [11].

Вторым способом утилизации гомоцистеина является транссульфурирование до цистеина. Этот процесс осуществляется с помощью двух ферментов. Первым ферментом транссульфурирования является цитозольная цистатионин-бета-синтаза (также называемая серингидролизой). Этот фермент катализирует реакцию конденсации гомоцистеина с серином, приводя к образованию цистатионина. Активность транссульфурирования в головном мозге ограничена, в силу чего уровень цистатионина в этой ткани высок по сравнению с его уровнем в тканях печени и почек [1, 5, 12]. Зрелый мозг нуждается в цистатионине, так как он необходим для синтеза сульфатированных полисахаридов и сульфатидов, но в головном мозге плода его содержание снижено, как и активность цистатионин-бета-синтазы. При этом активность последней повышается после рождения, а цистатионин-гамма-лиаза – остается очень низкой. В ткани печени уровень цистатионина резко снижается после рождения, а в ткани почек его содержание относительно постоянно и не зависит от стадии развития [5, 12]. Источниками серина для первой реакции транссульфурирования могут стать экзогенные и эндогенные белки, 3-фосфоглицерат и глицин. Около 70% его синтезируется de novo из 3-фосфоглицерата (особенно в тканях головного мозга и почек) [5, 13, 14]. Основными путями превращений серина являются транссульфурирование и превращение в глицин в сериноксиметилтрансферазной реакции. Транспортируется серин через плазматические мембраны при участии ASC-транспортной системы, натрий-независимого аминокислотного обменника, натрий-зависимого переносчика малых нейтральных аминокислот [5, 14]. Серин необходим для синтеза белков, липидов (церамидов, входящих в состав фосфосфинголипидов и гликофосфинголипидов; фосфатидилсерина), глицина, ряда серосодержащих аминокислот и их производных, поддержания доступности одноуглеродных групп для ряда метаболических путей через включение в фолатный и метиониновый циклы, инициации транссульфурирования (защиты организма от гомоцистеина) и нейротрансмиссии (тормозной нейромедиатор, снижающий возбудимость нейронов) [5, 14].

Цистатионин-бета-синтаза – тетрамерный белок (состоит из четырех идентичных субъединиц), цитозольный (реже митохондриальный) фермент транссульфурирования. Имеет два кофактора: пиридоксаль-5-фосфат и гем. Реакции транссульфурирования протекают в печени, почках, сердце, поджелудочной железе, головном мозге, селезенке, легких и тонком кишечнике крыс [5]. Экспериментальная цистатионин-бета-синтаза низка в сердце, легких, семенниках, селезенке, абдоминальном белом жире, скелетных мышцах и надпочечниках, но более высока в нейронах гиппокампа, мозжечка, коры головного мозга крыс и мышцей [1, 5]. Иммуногистохимический метод подтвердил наличие цистатионин-бета-синтазопозитивных нейронов в двигательных ядрах, но в чувствительных и вегетативных ядрах моста человека таких нейронов в 3–4 раза меньше [15]. Этим же методом подтвердили наличие таких же нейронов в ядрах продолговатого, среднего и спинного мозга [14], а вырабатываемый сероводород может активировать кальциевые каналы, вызывая выброс нейромедиаторов [16].

Цитозольный пиридоксаль-зависимый фермент – цистатионин-гамма-лиаза (гамма-цистатионаза) катализирует вторую реакцию транссульфурирования. При этом фермент расщепляет цистатионин до цистеина и альфа-кетобутирата. Цистеин в дальнейшем используется для синтеза глутатиона, таурина или белков, а альфа-кетобутират в реакции трансаминирования превращается в альфа-аминомасляную кислоту. Транссульфурирование в мозге – незавершенный процесс именно на уровне второй реакции, так как активность цистатионин-гамма-лиазы низкая, а уровень цистатионина высокий [1, 5, 12]. Цистатионин-бета-синтаза и цистатионин-гамма-лиаза могут катализировать множество других реакций (рисунок 2):

- конденсации двух молекул цистеина с образованием лантионина и сероводорода;
- конденсации двух молекул гомоцистеина с образованием гомолантионина и сероводорода;
- конденсации цистеина и гомоцистеина с образованием цистатионина и сероводорода [5].

Как описано выше, в реакциях, катализируемых ферментами транссульфурирования, нарабатывается эндогенный сероводород, который является сигнальной молекулой и цитопротектором с широким спектром физиологических функций (например, защищает клетки от окислительного стресса, вызывает расслабление гладких мышц и др.).

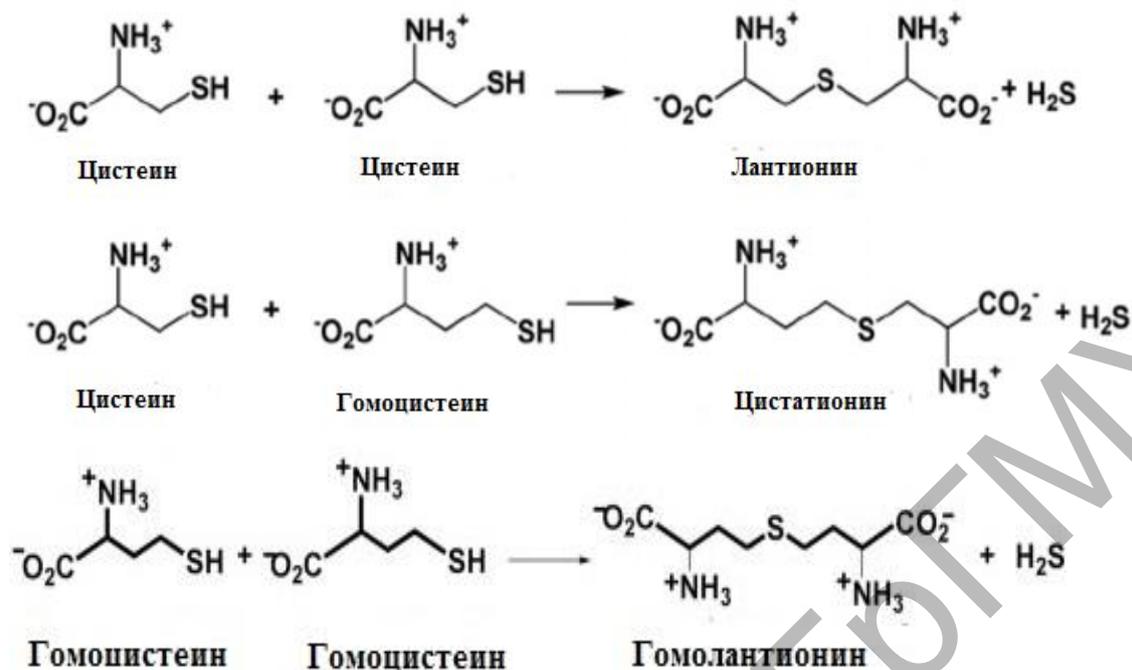


Рисунок 2 – Биосинтез лантионина, гомолантионина и цистатионина

Цистеин – тиолсодержащая, протеиногенная аминокислота, имеющая решающее значение в синтезе ряда серосодержащих молекул (глутатиона, кофермента А и таурина). Эти соединения участвуют в анаболических реакциях, детоксикации и антиоксидантных процессах [1, 5]. Несмотря на это, высокие концентрации цистеина токсичны для организма. Около 50% цистеина используется для наработки основного антиоксиданта в клетках млекопитающих – глутатиона (особенно в печени). В гепатоцитах доступность цистеина определяется активностью транссульфурирования и транспортом цистеина через систему ASC (как и серина, и гомоцистеина); цистина через X_c-систему (цистин/глутаматный антипортер, который обменивает внеклеточный цистин на внутриклеточный глутамат при окислительном стрессе); метионина через L-систему [17].

Митохондриальная цистеиндиоксигеназа окисляет сульфгидрильную группу цистеина с образованием цистеинсульфината [18]. Из литературных данных известно, что высокая активность этого фермента обнаружена в печени и почках, умеренная – в мозге и легких, но в сердце, селезенке, скелетных мышцах, тонком кишечнике и некоторых других органах крыс мРНК этого фермента практически отсутствует [5]. В обратной серинсульфгидразной реакции цистеин превращается в серин, а еще одним продуктом данной реакции является сероводород [1].

Цистеинсульфинат и цистеат – субстраты для синтеза гипотаурина и таурина. Цистеинсульфинатдекарбоксилаза катализирует превращение цистеата в таурин, а гипотауриндегидрогеназа – гипотаурина в таурин [18]. Несмотря на открытие последней реакции еще в 1954 году, идентификация фермента, катализирующего эту реакцию, так и не была осуществлена. Более

55 лет считалось, что эту реакцию осуществляет именно НАД-зависимая гипотауриндегидрогеназа. В 2020 году появились первые сообщения о том, что гипотауриндегидрогеназа идентична флавинодержущей монооксигеназе 1, а в качестве кофактора фермент может использовать НАДФ⁺ либо НАД⁺. Цистеинсульфинатдекарбоксилаза экспрессируется, в основном, в печени, почках, белой и бурой жировой ткани, реже в мозге, легких, мышцах, сердце и органах желудочно-кишечного тракта. Большая часть цистеинсульфиновой кислоты декарбоксилируется до гипотаурина, а оставшая часть окисляется до цистеата [18].

Конечным продуктом обмена серосодержащих аминокислот является непротеиногенная аминокислота таурин, которая была выделена из желчи быка в 1827 году, а чуть позже обнаружена во многих органах и тканях [18]. Таурин является осморегулятором, антиоксидантом, нейромодулятором, гепато- и кардиопротектором, стабилизатором мембран, мощным регулятором воспаления, в печени участвует в конъюгации желчных кислот, обладает антиаритмическими и нормотензивными свойствами, не обладает способностью к кумуляции, оказывает антикоагулянтное действие и является «фактором роста мозга» [5, 18]. Гипотаурин является органическим осмолитом, цитопротектором и антиоксидантом для удаления высокорективных гидроксильных радикалов. Синтез таурина и гипотаурина происходит главным образом в тканях печени, почек и головного мозга (в нейронах и астроцитах). У млекопитающих таурин активно транспортируется через гематоэнцефалический барьер в головной мозг с помощью Na⁺- и Cl⁻-зависимой транспортной системы, которая отвечает за перенос таурина из ткани печени ко всем периферическим тканям; протонно-связанного/рН-зависимого переносчика и пассивной диффузии [5, 19, 20]. Синтез таурина зависит от активности ряда витаминзависимых реакций.

Цистеин участвует и в синтезе глутатиона с помощью двух АТФ-зависимых ферментативных реакций, входящих в гамма-глутамильный (глутатионовый) цикл (рисунок 3). В первой реакции образуется пептидная связь между цистеином и γ -карбоксильной группой глутамата при участии γ -глутамилцистеинсинтетазы (E4), а во второй – между глицином и γ -глутамилцистеином при участии глутатионсинтетазы (E5) [5]. Последняя реакция приводит к образованию глутатиона.

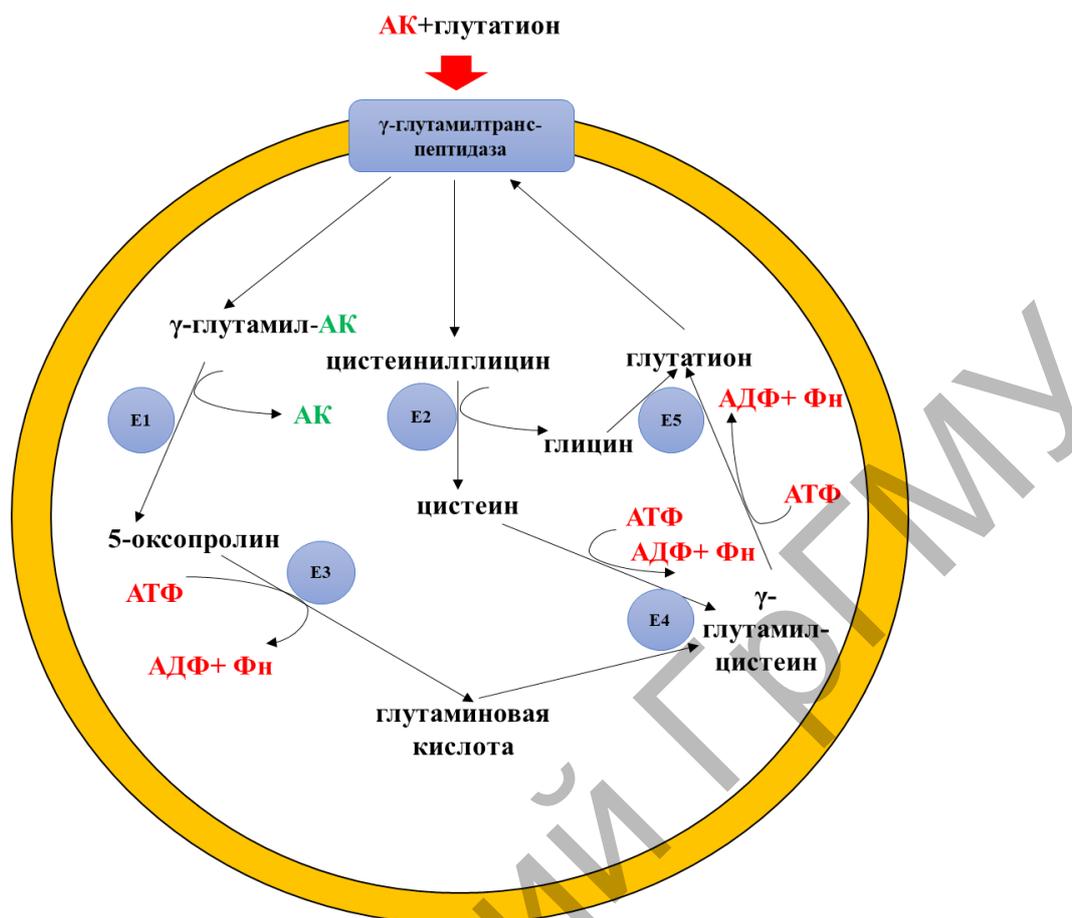


Рисунок 3 – Гамма-глутамильный (глутатионовый) цикл [5]

Гамма-глутамилтранспептидаза играет важную роль в гомеостазе глутатиона. Фермент осуществляет расщепление глутатиона из его внеклеточного пула, перенос гамма-глутамильной части глутатиона на аминокислоты и другие акцепторы с образованием их гамма-глутамильных производных. Кроме этого, в результате действия гамма-глутамилтранспептидазы образуется цистеинилглицин, который расщепляется дипептидазой (E2) с образованием цистеина и глицина, которые становятся субстратами для вышеупомянутых ферментов (гамма-глутамилцистеинсинтетазы и глутатионсинтетазы). Гамма-глутамилциклотрансфераза (E1) обеспечивает отщепление гамма-глутамильного остатка с образованием 5-оксопролина. Под действием 5-оксопролиназы (E2) образуется глутамат, который также становится субстратом для гамма-глутамилцистеинсинтетазы [5]. Основным местом синтеза глутатиона в мозге, вероятно, являются астроциты, которые содержат его больше, чем нейроны. Однако гомеостаз глутатиона в клетке регулируется не только его синтезом *de novo*, но и другими факторами, такими как утилизация, рециркуляция и клеточный экспорт. Рециркуляция глутатиона осуществляется под действием глутатионредуктазы, а утилизация перекиси водорода – глутатионпероксидазы. Более того, глутатион, взаимодействуя

с SH-группами белков, участвует в образовании смешанных дисульфидов (глутатионилировании) [5, 17].

Синтез глутатиона увеличивается при повышении внутриклеточного уровня цистеина, но его избыток конкурентно ингибирует субъединицу гамма-глутамилцистеинсинтетазы [5, 17]. Внутриклеточный уровень глутатиона регулируется микроРНК – некодирующими РНК длиной 21-25 нуклеотидов. Лимитирующим ферментом в его синтезе является гамма-глутамилцистеинсинтетаза [5, 17].

Таким образом, низкомолекулярные серосодержащие аминокислоты и родственные им соединения обладают высокой биологической активностью. Метионин в основном расходуется на синтез белка или превращается в S-аденозилметионин; цитотоксичный гомоцистеин утилизируется через реметилирование и транссульфурирование, которые активны практически во всех тканях (в основном в печени и почках). Продукт транссульфурирования – цистеин, как и метионин, включается в состав белков или превращается в низкомолекулярные антиоксиданты – глутатион, гипотаурин или таурин. В зависимости от степени поражения ткани может возрастать значимость цистеиндиоксигеназного пути превращения цистеина по сравнению с синтезом глутатиона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Наумов, А. В. Гомоцистеин. Медико-биологические проблемы / А. В. Наумов. – Минск: Профессиональные издания, 2013. – 312 с.
2. Stipanuk, M. H. Metabolism of sulfur-containing amino acids: how the body copes with excess methionine, cysteine, and sulfide / M. H. Stipanuk // *The Journal of Nutrition*. – 2020. – Vol. 150. – P. 2494S–2505S.
3. S-adenosylmethionine: a control switch that regulates liver function / J. M. Mato [et al.] // *FASEB J.* – 2002. – Vol. 16, № 1. – P. 15–26.
4. Structure and function of S-adenosylhomocysteine hydrolase / M. A. Turner [et al.] // *Cell Biochem. Biophys.* – 2000. – Vol. 33, № 2. – P. 101–125.
5. Новгородская, Я. И. Низкомолекулярные серосодержащие соединения в тканях крыс при моделировании нарушений их метаболизма : дис. ... канд. биол. наук : 03.01.04 / Я. И. Новгородская. – Гродно, 2022. – 180 л.
6. Homocysteine transport by human aortic endothelial cells: Identification and properties of import systems / B. Büdy [et al.] // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 2006. – Vol. 446, № 2. – P. 119–130.
7. Differential regulation of homocysteine transport in vascular endothelial and smooth muscle cells / X. Jiang [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2007. – Vol. 27, № 9. – P. 1976–1983.
8. Betaine: homocysteinemethyltransferase: organ distribution in man, pig and rat and subcellular distribution in the rat / M. P. McKeever [et al.] // *Clin. Sci.* – 1991. – Vol. 81. – P. 551–556.
9. Betaine-homocysteine S-methyltransferase-2 is an S-methylmethionine-homocysteine methyltransferase / S. S. Szegedi [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283, № 14. – P. 8939–8945.

10. Jakubowski, H. Calcium-dependent human serum homocysteine thiolactone hydrolase / H. Jakubowski // *Journal of Biological Chemistry*. – 2000. – Vol. 275, № 6. – P. 3957–3962.
11. Влияние гомоцистеина и его производных на спонтанную сетевую активность в гиппокампе новорожденных крысят / Е. Д. Курмашова [и др.] // *Российский физиологический журнал*. – 2019. – № 10. – С. 1236–1246.
12. Sturman, J. A. Cystathionine synthesis and degradation in brain, liver and kidney of the developing monkey / J. A. Sturman, G. E. Gaull, W. H. Niemann // *Journal of Neurochemistry*. – 1976. – Vol. 26, № 3. – P. 457–463.
13. Kalhan, S.C. Resurgence of serine: an often neglected but indispensable amino acid / S. C. Kalhan, R. W. Hanson // *Journal of Biological Chemistry*. – 2012. – Vol. 287, № 24. – P. 19786–19791.
14. Holeček, M. Serine metabolism in health and disease and as a conditionally essential amino acid / M. Holeček // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14, № 9. – P. 1–15.
15. Коцюба, А. Е. Иммунолокализация цистатионин β-синтазы в ядрах моста головного мозга человека / А. Е. Коцюба, В. М. Черток // *Морфология и патоморфология*. – 2013. – Т. 155, № 2. – С. 247–250.
16. Hydrogen sulfide raises cytosolic calcium in neurons through activation of L-type Ca²⁺ channels / M. A. Garcia-Bereguian [et al.] // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2008. – Vol. 10. – P. 31–42.
17. MicroRNA-mediated regulation of glutathione and methionine metabolism and its relevance for liver disease / S. C. Lu [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2016. – Vol. 100. – P. 66–72.
18. Нефёдов, Л. И. Таурин (биохимия, фармакология и медицинское применение). – Мн.: 1999. – 145 с.
19. Rafiee, Z. Taurine supplementation as a neuroprotective strategy upon brain dysfunction in metabolic syndrome and diabetes / Z. Rafiee, A. M. Garcia-Serrano, J. M.N. Duarte // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14, № 6. – P. 1–20.
20. Significance of taurine transporter (TauT) in homeostasis and layers of regulation / S. Baliou [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2020. – Vol. 22, № 3. – P. 2163–2173.

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ И САЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТЫ КАК РЕГУЛЯТОРЫ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

Савко А. И.

*УО «Гродненский государственный университет имени Янки Купалы»,
г.Гродно, Республика Беларусь*

Ацетилсалициловая кислота (АСК) и салициловая кислота (СК) — это два соединения, которые известны своими лечебными свойствами на протяжении веков. АСК широко используется в качестве анальгезирующего, жаропонижающего и противовоспалительного средства. СК встречается во многих растениях и известна своими противовоспалительными свойствами [8].