

ОБЗОРЫ

УДК 577.15

©Коллектив авторов

НАДМОЛЕКУЛЯРНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ ОКСИДОРЕДУКТАЗ КЛЕТКИ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

Ю.В. ЗИМИН¹, С.П. СЯТКИН², Т.Т. БЕРЕЗОВ².

¹ ННИИТО, группа молекулярной патологии, 603000 Н.Новгород,
Верхне Волжская наб., 18, Тел. (8312) 36-25-31; Факс (8312) 36-05-91,
эл. почта: yuzimin@mail.ru

² РУДН, кафедра биохимии, 117198, Москва, тел./факс: (095) 434-04-12
эл. почта: berez@med.pfu.edu.ru

Регуляция метаболизма в клетке осуществляется всей совокупностью ее ферментов, которые функционируют как сложное надмолекулярное образование. На примере некоторых оксидоредуктаз (лактатдегидрогеназы и алкогольдегидрогеназы) рассматривается возможность образования различных вариантов надмолекулярных комплексов. Предполагается, что оксидоредуктазы ЛДГ и АДГ могут образовывать единый функциональный надмолекулярный комплекс, оказывающий существенное влияние на окислительно-восстановительный потенциал клетки.

Ключевые слова: надмолекулярная регуляция, оксидоредуктазы, лактатдегидрогеназа, алкогольдегидрогеназа

По современным представлениям регуляция метаболизма в клетке осуществляется всей совокупностью её ферментов, которые функционируют как сложное надмолекулярное образование. При этом относительное значение конкретного фермента в регуляции метаболического цикла не может быть строго прогнозировано, исходя только из свойств очищенного фермента, а во многом определяется его микроокружением. В частности, способность образовывать динамические надмолекулярные комплексы с белками цитоскелета, другими ферментами, мембранами органелл клетки [1-5].

Биохимические методы исследования предусматривают работу с бесклеточными препаратами, что является, по существу, единственно возможным

прямым подходом для изучения механизмов структурно - метаболической организации живой клетки. Правда в результате этого происходит определённая потеря морфологических и биохимических свойств, характерных для данной ткани, но во многом сохраняется надмолекулярная организация метаболизма субклеточных органелл.

На примере некоторых оксидоредуктаз, в частности, лактатдегидрогеназы и алкогольдегидрогеназы, можно рассмотреть возможность образования различных вариантов надмолекулярных комплексов, включающих различные конформационные состояния отдельных ферментов, существование фермент-ферментных комплексов, а также взаимодействия ферментов с мембранными структурами.

Характерной особенностью молекулы ЛДГ является её построение из двух доменов. Структура одного из них, ответственного за связывание коэнзима (НАД^+), имеет сходство с другими НАД-зависимыми дегидрогеназами (алкогольдегидрогеназой, малатдегидрогеназой, глицеральдегид - 3- фосфат-дегидрогеназой). Архитектура другого домена существенно отличается и имеет характерные особенности у дегидрогеназ разной специфичности. Это позволило выдвинуть предположение об общих принципах организации молекулы НАД^+ -зависимой дегидрогеназы, согласно которым сходная функция (связывание одинакового коэнзима - НАД^+) обеспечивается существованием сходной пространственной структурой домена, тогда как разные регуляторные функции (связывание разных субстратов и катализ) требуют появления доменов разной структуры [6].

ЛДГ в соматических тканях большинства позвоночных животных и человека представлена пятью изоферментами. Они состоят из двух типов субъединиц: А (или М) и В (или Н), которые формируют пять изозимов различного состава: В_4 (ЛДГ₁), $\text{А}_1\text{В}_3$ (ЛДГ₂), $\text{А}_2\text{В}_2$ (ЛДГ₃), $\text{А}_3\text{В}_1$ (ЛДГ₄), А_4 (ЛДГ₅). Соответствующие расчёты показывают, что вследствие асимметрии в расположении субъединиц А и В ЛДГ в тетрамере могла бы существовать более чем в 100 множественных формах, которые не выявляются современными методами исследования. Несмотря на то, что согласно определению все множественные формы фермента катализируют одну и ту же химическую реакцию, они не обязательно идентичны по каталитическим свойствам. В действительности различие в кинетических характеристиках между ними являются скорее правилом, чем исключением.

Изоферменты, кодируемые различными генами, обычно существенно отличаются по значениям K_m . Так, K_m ЛДГ₁ (В_4) по пировиноградной кислоте на порядок ниже таковой для ЛДГ₅ (А_4). В то же время K_m ЛДГ₁ по лактату в два раза меньше, чем таковая для ЛДГ₅. Гетерополимеры ЛДГ обладают промежуточными значениями K_m [7].

Находясь на развилке путей метаболизма углеводов, ЛДГ участвует в регуляции тонко сбалансированного катаболизма и анаболизма, анаэробного и аэробного гликолиза [8,9]. Существенным в возможной способности ЛДГ к изменению направления потоков пирувата является обнаруженная у этого фермента саморегуляция - ингибирование избытком субстрата (пирувата). Субстратное ингибирование в свою очередь подвержено внешним регуляторным воздействиям. В частности, субстратное ингибирование из мышц млекопитающих снимается при переходе рН от 6 к 8. Снимают субстратное ингибирование ЛДГ также некоторые аналоги субстрата. Возможно, что в процессе ингибирования

участвуют различные конформеры ЛДГ, обладающие разным сродством к субстрату – ингибитору.

При увеличении концентрации белка – фермента в растворе повышается доля тетрамеров ЛДГ. Такой же эффект наблюдается при повышении концентрации лактата. Это позволяет предположить, что преимущественная функциональная роль димерной формы ЛДГ заключается в восстановлении пирувата, а тетрамерной – окислении лактата.

Методический подход, связанный с выделением ферментов, привёл к получению многих очищенных препаратов и дал возможность заложить фундамент для изучения молекулярного механизма действия ферментов. Однако в то же время многое было утрачено: ферменты отделяли от их микроокружения и помещали в несвойственные для клетки условия с иными значениями pH, ионной силой, концентрациями ферментов и субстратов. Мы многое узнали о поведении ферментов *in vitro*, но очень мало знаем о том, каким образом они работают *in vivo*. В настоящее время заблуждение о существовании отдельных независимых ферментов сменяется осознанием надмолекулярной ферментативной организации. Основные свойства отдельных ферментов остаются в силе, но реальное поведение энзимов следует рассматривать с учётом их микроокружения *in vivo* в клетке [10-13].

По современным представлениям "растворимые" ферменты могут обратимо взаимодействовать с субклеточными структурами. Ферменты, адсорбированные структурными белками и мембранами клеточных органелл, имеют иные, нежели ферменты в растворе каталитические свойства. Контролируемая метаболитами обратимая адсорбция энзимов на субклеточных структурах, расширяет регуляторные возможности клетки и определяет возможность существования адсорбционного механизма регуляции [14,15].

В работе Сугробовой с соавт. было показано, что добавление F-актина вызывает снижение активности лактатдегидрогезы, сопровождающееся снижением величины $V_{\text{макс}}$ в 1,6 раза и увеличением K_m (по НАДН) в 2,5 раза. Показано, что присоединение ЛДГ к актину приводит к активации Mg^{2+} -АТФ-азы актиномиозина на 30%. Возможно, взаимодействие ЛДГ не только с F-актином, но и тубулином, микротубулином и другими белками цитоскелета клетки [16,17]. Предполагается, что обратимая адсорбция ферментов гликолиза, в том числе ЛДГ, на структурных компонентах клетки является одним из важнейших механизмов регуляции метаболизма, благодаря упорядоченности, компартментализации метаболических процессов [18]. Взаимодействие ЛДГ с белками и полиэлектrolитами приводит к образованию комплексов которые изменяя равновесие в системе димер – тетрамер влияют на каталитическую активность фермента. ЛДГ печени крыс распределена между всеми гранулярными компонентами клетки. При этом в связанном состоянии находится около 23% фермента в составе комплексов с молекулярной массой до $1 \cdot 10^6 - 2 \cdot 10^6$ Да [19]. При достаточно высокой концентрации общего белка в миогеновой фракции наблюдается образование комплекса по меньшей мере четырёх гликолитических ферментов: 6-фосфофруктокиназы, фруктозобисфосфат-альдозазы, пируваткиназы и лактатдегидрогеназы. Факторы, стимулирующие полимеризацию и осаждение актина (повышение температуры, удаление ионов Ca^{2+}), вызывали сходное увеличение количества гликолитических ферментов в осадке. Установлено, что ассоциация гликолитических ферментов друг с другом в экстрактах печени возможна лишь в присутствии актина [20]. Показано также

образование комплекса между глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназой (ГАФД) и ЛДГ. Следствием ассоциации гликолитических ферментов друг с другом является изменение величины K_m и максимальной скорости, а также облегчение регуляции активности энзимов различными эффекторами. В итоге это ведёт к повышению суммарной эффективности гликолитической системы [21,22].

Добавление ЛДГ к мембранам лёгкого саркоплазматического ретикулула ведёт к снижению активности фермента в пробе. Причиной этого в первую очередь является связывание ЛДГ с мембранами, сопровождающееся уменьшением удельной активности связанного фермента на 60-70%. Аналогичное падение активности связанной ЛДГ наблюдается в её комплексах с митохондриями, искусственными мембранами. По-видимому это является общей закономерностью связанного фермента. Характерно, что увеличение концентрации НАДН, НАД приводит к снижению количества фермента, связанного с мембранами. Для мембраносвязанной формы ЛДГ характерно, что повышение концентрации пирувата до 20 мМ не вызывало ингибирования фермента. Это расходится со свойствами очищенного фермента, 50% ингибирование которого отмечается в присутствии 14 мМ пирувата. Скорости инактивации мембранной формы ЛДГ под действием трипсина существенно ниже, чем солубилизированной 0,4 М раствором KCl. Значение K_m для пирувата у мембранной ЛДГ близко к свободному ферменту, а для НАДН его значение в 3,8 раза ниже, чем у свободной формы [23].

Закисление среды при увеличении гликолитического потока приводит к перераспределению и увеличению количества связанной формы ЛДГ [24]. Возможность модификации ЛДГ с помощью фосфорилирования изменяет общий заряд молекулы и взаимодействие (за счёт электростатических сил) с мембранами [25]. ЛДГ из печени крысы, кролика, цыплёнка и человека может обратимо связываться с митохондриями *in vitro*, изменяя при этом свою каталитическую активность. Связанный фермент на 20% менее активен, чем свободный. На основании различия кинетических характеристик для мембранной и свободной форм ЛДГ предполагается, что связывание фермента с митохондриями играет важную регуляторную роль в клетке [26,27]. Адсорбция ферментов на внутриклеточных структурах и наблюдаемое при этом изменение свойств, приводит к появлению "своеобразных изоферментов", и, следовательно, увеличивает число возможных комбинаций в полиферментных комплексах. Таким образом, ЛДГ может присутствовать в клетке в трёх состояниях: свободном, в виде комплекса с другими ферментами гликолиза и в ассоциированном со структурными белками и органеллами клетки.

По мнению одного из ведущих специалистов в области компартментализации гликолиза К. Мастерса, цепь гликолитических ферментов может быть разделена на четыре сегмента, каждый из которых может адсорбироваться на структурных компонентах клетки и функционировать относительно самостоятельно. Первый (энергопотребляющий) сегмент состоит из трех ферментов: гексокиназы, глюкозофосфатизомезы, фосфофруктокиназы, расположен вблизи митохондрий, поставляющих АТФ. При этом гексокиназа может адсорбироваться на митохондриях. Второй (энергообразующий) — включает альдолазу, триозофосфатизомеразу, ГАФД, фосфоглицераткиназу. Связь обеспечивают альдолаза и ГАФД. Третий (также энергообразующий) — сходен по локализации со вторым и обеспечивается адсорбцией пируваткиназы на актине. Четвёртый состоит из одного фермента — ЛДГ. Он может

функционировать независимо от других сегментов, осуществляя превращение пирувата или лактата вблизи митохондрий. Взаимодействие сегментов друг с другом и структурными компонентами изменяется в зависимости от физиологического состояния клетки, а также стадии её развития.

Установлено, что при различных видах кислородного голодания организма в мозге, сердце, печени животных происходит увеличение общей активности ЛДГ и активности изофермента M_4 [28, 29]. При этом активность изофермента H_4 уменьшается. Так при аноксии у животных относительное количество гексокиназы, фосфофруктокиназы, глицерофосфатдегидрогеназы, пируваткиназы, ЛДГ в связанном с мембранами состоянии в сердечной мышце уменьшается в 1,5 раза при соответствующем увеличении доли свободных ферментов. Характерно, что длительные физические упражнения изменяют кинетические свойства ЛДГ (K_m для лактата и пирувата) из скелетных мышц и миокарда крысы. Полагают, что обнаруженные изменения свойств фермента являются адаптационными и связаны с приспособлением мышечной ткани к хронической нехватке кислорода [30].

Не вызывает сомнения, что в процессе метаболической адаптации органов к кислородному голоданию важную роль играют ферменты, связанные с митохондриальными мембранами. Показано, что чем более в гипоксическом окружении находится животное, тем больше митохондрий в тканях. Именно многочисленность митохондрий позволяет животным с наибольшей эффективностью использовать то минимальное напряжение кислорода, которое ему доступно [31]. Повышение устойчивости организма к кислородному голоданию сопровождается усилением синтеза H -субъединиц ЛДГ, осуществляющих утилизацию лактата в тканях. Введение извне ЛДГ приводит к активному включению фермента в обменные процессы организма и может оказывать целенаправленное преимущественное воздействие на анаэробный катаболизм углеводов [32].

Алкогольдегидрогеназа выделена в очищенном состоянии из различных источников: печени лошади, человека, перепела, крысы, кролика, землеройки, мозга, семенников. В настоящее время различают три класса АДГ (I - III), полипептидные цепи которых (альфа; бета 1-3; гамма 1-2; II; X) являются продуктами экспрессии 5 генетических локусов (АДГ 1-5). По некоторым данным отмечается, что их уже 7 (АДГ 1-7) [33].

АДГ-I - является основным ферментом печени, обуславливающим при алкогольной интоксикации окисление большей части поступившего в организм этанола. Он построен из субъединиц первых трёх типов свободно комбинирующихся в различные гомо и гетеродимеры. Полиморфизм АДГ печени человека в значительной мере обусловлен этим классом изоферментов. Данная форма фермента имеет низкие значения K_m для этанола, высокую чувствительность при ингибировании пиразолом и его производным, а также наиболее широкую субстратную специфичность среди всех классов ферментов. Комбинация субъединиц приводит к образованию трёх основных изоферментов АДГ-I: EE, ES и SS. Специфичность изоферментов не абсолютна. SS - фермент проявляет активность по отношению к спиртам, а EE изофермент активен в реакциях окисления гидроксильных групп боковых цепей ряда стероидов [34,35].

АДГ-II - гомодимер, состоящий из полипептидных цепей "II". Он характеризуется низким сродством к этанолу, незначительно ингибируется пиразолом, не окисляет метанол, этиленгликоль, циклогексанол. Считается, что он обеспечивает окисление до 40% этанола при его концентрации в крови порядка

100 мМ. Наиболее вероятным физиологическим субстратом АДГ-II являются - альдегиды, продукты обмена норадреналина, для которых значение $k_{кат}/K_m$ на два порядка выше, чем других субстратов [36,37].

АДГ-III - состоит из двух одинаковых субъединиц типа "X". Не чувствительна к пиразолу. Имеет низкое сродство к короткоцепочечным спиртам. Метанол не является субстратом для АДГ-III. Скорость окисления этанола возрастает линейно до 2,5 М концентрации без признаков насыщения. Роль этого фермента в окислении этанола незначительна, физиологические функции пока не известны [38,39].

Практически все препараты АДГ при электрофорезе дают множественные полосы (коммерческие препараты АДГ печени лошади - 6; грубые экстракты тканей до 9 - 12 полос), что указывает на наличие у фермента множественных молекулярных форм и выраженный полиморфизм.

Иммуногистохимическим методом показано, что АДГ локализуется у человека в желудочно - кишечном тракте, почках, эндокринных железах, мозге. Фермент сосредоточен преимущественно в цитозольной фракции, хотя не исключается возможность его взаимодействия с мембранами. НАД-зависимая АДГ-I окисляет первичные, вторичные и циклические спирты. Первичные спирты окисляются до альдегидов, вторичные до кетонов. Ингибиторами фермента являются вещества, связывающие цинк или взаимодействующие с SH - группами: 8-оксихинолин, фенантролин, этилендиаминтетрауксусная кислота, бипиридин, 4-метилпиразол, меркаптоэтанол [40]. Конкурентными ингибиторами АДГ являются галогенсодержащие субстраты: трихлорэтанол, хлоралгидрат, а также фенилгидразин. Для ряда соединений (адреноблокаторы, амфетамин, тиреоидные гормоны, диметилформамид, дисульфiram, амантадин) механизм ингибирования окончательно не выяснен [41]. Значительно меньше известно об активаторах АДГ. Так, очищенный фермент из печени крыс активируется дезоксихолатом натрия (1 мМ) и другими желчными кислотами. Показана активация алкогольдегидрогеназы печени путём гликозилирования.

Большинство энзимологов осознают, что наиболее значительные эксперименты, направленные на выяснение физико - химических механизмов биокатализа, можно провести на очищенных ферментах. Тем не менее такого рода "чистые" эксперименты порождают закономерный вопрос: можно ли свойства ферментов, наблюдаемые *in vitro*, корректно отнести к условиям их функционирования в живой клетке. Ферменты *in vitro* исследуют обычно растворёнными в воде. В то же время ферментативные реакции в клетке протекают вблизи или на поверхности раздела фаз: ферменты или адсорбированы на биологических мембранах, или встроены во внутреннюю часть мембраны, или локализованы внутри замкнутых мембранных образований. Поэтому многие склонны считать, что традиционная энзимология, исследующая поведение очищенных ферментов в водных растворах - наука довольно искусственная. Очевидный выход из создавшегося положения - разработка и изучение модельных систем. Поэтому ферменты, в частности АДГ, включают в различного рода искусственные мембраны, в том числе липосомы, в монослой поверхностно - активных веществ, иммобилизуют на носителях (полимерных гелях, микрокапсулах, полых волокнах, макропористых неорганических частицах).

Показано, что увеличение количества АДГ, связанной на единицу массы носителя, сопровождается снижением её активности. Причиной снижения

активности дегидрогеназы при её иммобилизации являются диффузионные затруднения, препятствующие доступу субстратов к активным центрам фермента.

Ту и Хастинг обратили внимание на важную особенность образования полиферментного комплекса на нерастворимом носителе: им удалось обнаружить, что ковалентная иммобилизация одного из ферментов приводит к усилению прочности ассоциации с другими участниками комплекса. Благодаря этому получено экспериментальное доказательство существования не только функциональной, но и структурной связи между ферментами, катализирующими последовательные стадии определённого метаболического пути.

Так, АДГ, ЛДГ и связанный с растворимым декстраном НАД были иммобилизованы на одном и том же носителе - коллагеновой мембране. При сравнении со скоростью функционирования ферментов и кофактора в растворе показано, что при иммобилизации эффективность работы повышается. Установлено, что при повышении ионной силы раствора (0,1 М NaCl) наблюдается полная диссоциация комплексов формиатдегидрогеназы и алкогольдегидрогеназы с поликатионами, что свидетельствует об электростатическом характере сил, обуславливающих образование данных комплексов. Имеются сведения, указывающие на связь алкогольдегидрогеназы с сорбитолдегидрогеназой, глюкозо - 6 - фосфатдегидрогеназой в цитоплазме печени крыс. Показана возможность образования комплекса между глицеральдегидфосфатдегидрогеназой и алкогольдегидрогеназой дрожжей, который характеризуется медленной ассоциацией и еще более медленной диссоциацией [42].

Изменение специфичности фермента в результате его солубилизации может быть как истинным, связанным с изменением каталитических свойств самого фермента, так и кажущимся, т.е. обусловленным изменением величины константы Михаэлиса, которая зависит от локальной концентрации субстрата вокруг фермента. Ярким примером изменения субстратной специфичности фермента, обусловленного эффектами распределения субстрата, является реакция окисления алифатических спиртов, катализируемая АДГ из печени лошади в системе обращённых мицелл АОТ (аэрозоль диизооктилсульфосукцинат натрия - один из наиболее широко применяемых ПАВ) в октане. Переход от водного раствора к системе обращённых мицелл сопровождается сдвигом максимума на кривой зависимости константы скорости второго порядка этой реакции $k_{кат}/K_m$ от длины углеводородной цепи в молекуле спиртового субстрата. А именно в воде оптимальный субстрат - октанол, в коллоидном растворе воды в октане - бутанол. Таким образом, субстратная специфичность АДГ, мерой которой является величина $k_{кат}/K_m$, резко изменяется при переходе от водного раствора к мицеллярному. В то же время конформация активного центра АДГ при таком переходе не меняется. Кроме того, изучение закономерностей равновесия ферментативной реакции в мицеллярной системе позволило предположить механизм регуляции метаболитов в клетке путём небольшого изменения степени гидратации биомембран.

Показано, что растворимый фермент (АДГ), включённый беспорядочно в гелевые пластинки может индуцировать направленный транспорт НАДН. Предполагается, что условия асимметричного связывания приводят к тому, что обратимая ферментативная реакция идёт в одном направлении на одной стороне геля и в противоположном на другой стороне геля.

Вполне естественным является объяснение функции АДГ, присутствующей в большом количестве в печени животных и человека, что фермент образует, а не потребляет эндогенный этанол и таким образом активно регулирует уровень эндогенного ацетальдегида. Эта ситуация напоминает то, что хорошо известно для ЛДГ и двух её субстратов пирувата и лактата. Количество пирувата в тканях на 2 - 3 порядка ниже, чем лактата, а сам пируват, подобно ацетальдегиду, очень легко вступает в химические реакции и превращается по самым различным направлениям. При меняющихся метаболических ситуациях уровень пирувата смещается в меньшей степени, чем уровень лактата, что отражает несомненно большую значимость в обмене веществ первого, а не второго соединения. Лактат поэтому рассматривают как буферный метаболический тупик, нивелирующий резкие колебания в содержании самого пирувата [43]. Нельзя исключить метаболического взаимодействия ЛДГ и АДГ в тканях [44,45].

В заключении можно сказать, что рассмотренные выше оксидоредуктазы ЛДГ и АДГ, возможно могут образовывать единый функциональный надмолекулярный комплекс, оказывающий существенное влияние на окислительно - восстановительный потенциал клетки, регулируя внутриклеточное соотношение НАД/НАДН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ovadi J., Srere P.A. (1996) Cell Biochem. Funct. **14**, 249 - 258.
2. Lyubarev A.E. (1997) Biosystems. **42**, 103 - 110.
3. Igamberdiev A.U. (1999) Biosystems. **50**, 1 -16.
4. Orosz F., Wagner G., Liliot K. (2000) Proc. Natl. Acad. Sci USA, **97**, 1026 - 1031.
5. Mongiat M., Mungiguerra G., Bot S. (2000) J.Biol.Chem. **275**, 25471 - 25471.
6. Наградова Н.К., Муронец В.И. (1991) Мультидоменная организация ферментов // Итоги науки и техники. ВИНТИ. Серия Биологическая химия. т. 38. - 168 с.
7. Sayd T., Mera T., Martin V. (1998) Comp.Biochem.Physiol B.Biochem Mol.Biol. **120**, 153 - 163.
8. Xu K.Y. (1998) J.Histochem. Cytochem. **46**, 419 - 427.
9. Курганов Б.И. (1992) Физико - химические механизмы регуляции активности ферментов М.: Наука.
10. Velot C., Mixon M.B., Teige M. (1997) Biochemistry. **36**, 14271 - 14276.
11. Kholodenko B.N., Rohwenr J.M., Cageante M. (1998) Moll.Cell.Biochem. **184**, 311-320.
12. Eaton S., Bursby T., Middleton B. (2000) Biochem.Soc.Trans. **28**, 177-182.
13. Shmelev V.K., Serebrenikova T.P. (1997) Biochem. Mol. Biol. Int. **43**, 867 - 872.
14. Lushchak V.I. (1998) Biochem. Mol. Biol. Int. **44**, 425-431.
15. Knull H.R., Walsn J.L. (1992) Curr. Top. Cell. Regul. **33**, 15-30.
16. Keith T.J., Knull H.R. (1992) Proc. N. Y Acad. Sci. **46**, 78.
17. Клячко О.С., Нейфах А.А. (1984) Биохимия. **49**, 1661-1665.
18. Sheedy R.J., Clark F.M. (2001) Results. Probl. Cell. Differ. **32**, 155-164
19. Муронец В.И., Наградова Н.К. (1990) Успехи биол. химии. **31**, 115-140.
20. Leyva F. (1998) Metabolism. **47**, 657 - 662.
21. Torshin I (1999) Front. Biosci. **4**, D557-D570

22. Есакова Т.В., Иванов М.В. (1994) Биохимия. **59**, 543-550.
23. Луцак В.И. (1992) Биохимия. **57**, 1142 - 1153.
24. Языкова М.Ю., Петухов С.П., Муронец В.И. (2000) Биохимия. **65**, 1409-1414.
25. Bai J.H. (1997) J. Protein Chem. **16**, 801 - 807.
26. Brooks G.A., Dubouchaud H., Brown M. (1999) **96**, 1129-1134.
27. Lee Y.G., Lee S.H., Lee S.M. (2000) **23**, 620 - 625.
28. Monriensky M., Ulrichova J., Bachleda P. (2000) **19**, 223-235.
29. Chretien D. (1995) Clin. Chim. Acta. **240**, 129 - 136.
30. Савина М.В. (1992) Механизмы адаптации тканевого дыхания в эволюции позвоночных. - СПб.: Наука.
31. Гильмиярова Ф.Н., Радомская В.М., Мирзоев Б.С. (1994) Бюлл. exper. биол. и мед. **126**, 480 - 481.
32. Hoog J.O., Hedberg J.J., Stromberg P. (2001) J. Biomed. Sci. **8**, 71-76.
33. Casini A. J (1998). Hepatol. **28**, 40 - 45.
34. Merschall H.V., Oppermann V.C., Svensson S. (2000) Hepatology. **31**, 990-996.
35. Chrostek L., Szmitkowski M. (1998) Clin. Chim. Acta. **271**, 163-169.
36. Chrostek L., Szmitkowski M. (1999) Clin. Chem. Lab. Med. **37**, 145-147.
37. Jensen D.E., Belka G.K., Bois G.C. (1998) Biochem. J. **331**, 659-668.
38. Borrás F., Coutelle C., Rosell A. (2000) **31**, 984-989.
39. Cheng Li-Yao, Lek Lee (1992) FEBS Lett. **300**, 251-253.
40. Schindler J.F., Berst K.B., Plapp B.V. (1998) J. Med. Chem. **41**, 1696-1701.
41. Batke J., Benio Y.A., Tompa P. (1992) Arch. Biochem. Biophys. **296**, 654-659.
42. Riveros - Rosas H., Julian - Sanchez A., Pina E. (1997) Arch. Med. Res. **28**, 453-471.
43. Островский Ю.М., Островский С.Ю. (1995) Аминокислоты в патогенезе, диагностике и лечении алкоголизма. - Минск, Наука и техника.
44. Зезеров Е.Г. (1998) Вопр. биол. мед. и фарм химии, **2**, 47 - 55

Поступила 01.02.01.

SUPRAMOLECULAR REGULATION OF THE ACTIVITY OF SOME OXIDOREDUCTASES IN THE NORM AND PATHOLOGY

Yu. V. ZIMIN¹, T.T. BEREZOV², S.P. SYATKIN²

¹Research institute of Traumatology and Orthopedics, Verkhne - Volzhskaya nab. 18, Nizhniy Novgorod 603155, Russia.

Tel: (8312) - 362-531, Fax: (8312) - 360-591. E-mail: yuzimin@mail.ru

²Department of Biochemistry, School of Medicine, Russian Peoples' Friendship University. Mikluho-Maklay St. 8, Moscow 117198, Russia.

Tel/fax: (095) 434-04-12. E-mail: berez@med.pfu.edu.ru

Regulation metabolism in a cell is realised by enzymes arranged into supramolecular complexes. Lactate dehydrogenase (LDH) and alcohol dehydrogenase (ADH) are involved into formation of various supramolecular complexes. It is supposed that oxidoreductases LDH and ADH can form uniform functional supramolecular complex, exerting essential influence on redox potential of the cell.

Key words: supramolecular regulation, oxidoreductases, lactate dehydrogenase, alcohol dehydrogenase.