

УДК: [612.66+616-092] : 577.15
©В.В. Давыдов, А.И.Божков

МЕТАБОЛИЗМ ЭНДОГЕННЫХ АЛЬДЕГИДОВ: УЧАСТИЕ В РЕАЛИЗАЦИИ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И ЕГО ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ

В.В. Давыдов¹, А.И.Божков²

¹Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины, 61153,
Харьков, пр. 50-летия ВЛКСМ, 52А;
факс. 0572-625019; эл.почта: dav@nord.vostok.net

²Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

В обзоре приводятся данные о возможных путях образования и утилизации эндогенных альдегидов в клетке, а также о механизмах проявления их токсического действия. Показано, что основным источником эндогенных альдегидов является процесс свободнорадикального окисления полиненасыщенных жирных кислот. Хотя в клетке синтезируются различные альдегиды, наибольшая доля приходится на 4-гидрокси-2,3-ноненаль, который образуется из линолевой кислоты. Альдегиды являются относительно стабильными метаболитами. Они обладают способностью взаимодействовать с белками и нуклеиновыми кислотами, изменяя при этом их функциональные свойства. В утилизации альдегидов принимают участие альдегиддегидрогеназа, альдегидредуктаза и глутатион-S-трансфераза, однако основной путь их катаболизма - это конъюгация с глутатионом. Процессы утилизации эндогенных альдегидов имеют тканевую и возрастную специфичность. Их состояние оказывает модулирующее воздействие на характер реализации повреждающего действия свободных радикалов на клетки. Адекватная стимуляция процессов утилизации эндогенных альдегидов в условиях усиления радикалообразования может лежать в основе повышения резистентности клеток к повреждающему действию оксидативного стресса. При старении интенсивность утилизации альдегидов снижается, что может выступать в роли одного из факторов возникновения возрастной патологии.

Ключевые слова: альдегиды, оксидативный стресс, старение, альдегиддегидрогеназа, альдегидредуктаза, глутатион-S-трансфераза.

ВВЕДЕНИЕ. В процессе свободнорадикального окисления липидов образуется большое количество карбонильных соединений, особое место среди которых занимают алифатические альдегиды [1-3]. Эти метаболиты играют существенную роль в регуляции обмена веществ [4,5] и модуляции внутриклеточного сигнального пути, связанного с реализацией регуляторных эффектов свободных радикалов.

Свободнорадикальные продукты метаболизма (активные формы кислорода) постоянно образуются в процессах микросомального окисления и тканевого дыхания, а также в ферментативных реакциях, катализируемых флавиновыми дегидрогеназами [6,7]. Они принимают участие в регуляции обмена веществ и функционального состояния клеток [8,9], обеспечивая тем самым существование особого внутриклеточного сигнального пути [10], имеющего непосредственное отношение к адаптации клеток к действию неблагоприятных факторов внешней среды. Вместе с тем они играют важную роль и в реализации повреждающего эффекта оксидативного стресса на клетку [11,12].

МЕТАБОЛИЗМ ЭНДОГЕННЫХ АЛЬДЕГИДОВ

В основе повреждающего действия свободнорадикальных продуктов метаболизма лежит их свойство вызывать ковалентную модификацию макромолекул, а также инициировать цепные реакции перекисного окисления липидов и, как следствие, изменять структуру биологических мембран [13,14]. Этот эффект существенно усиливается за счет цитотоксического и генотоксического действия альдегидов, образующихся в процессе их метаболизма [15,16].

Эндогенные альдегиды подвергаются в клетке различным окислительно-восстановительным превращениям и, вероятно, могут использоваться в качестве предшественников в синтезе высших жирных кислот. В связи с этим, соотношение между скоростями их образования и утилизации может определять эффективность реализации внутриклеточного сигнального пути, обеспечивающего адаптивность биологической системы, а также степень проявления повреждающих эффектов оксидативного стресса.

В определенных ситуациях стимуляция процесса радикалообразования в клетках не компенсируется увеличением скорости утилизации образующихся в ней альдегидов. При этом возникают условия для усиления проявлений повреждающего действия свободных радикалов на клеточные мембраны, следствием чего становится инициация апоптоза [17] и алтерация клеток [18,19].

Таким образом, скорость образования и интенсивность утилизации эндогенных альдегидов могут вносить существенный вклад в реализацию повреждающего действия свободных радикалов на клетки и, тем самым, принимать участие в проявлении связанного с ними внутриклеточного сигнального пути. В связи с этим представляется актуальным выяснение механизмов регуляции синтеза и катаболизма данной группы соединений. Учитывая, что проявление повреждающего действия свободных радикалов возрастает на поздних этапах онтогенеза [20,21], большой интерес представляет изучение особенностей метаболизма альдегидов в процессе старения. Выяснение особенностей метаболизма эндогенных альдегидов в процессе позднего онтогенеза позволит расширить существующие представления о механизмах старения и направленно подойти к разработке новых подходов к профилактике возрастной патологии. В связи с этим в работе проведен анализ современного состояния вопроса о метаболизме эндогенных альдегидов и дана оценка возможной роли путей их утилизации в реализации повреждающего действия оксидативного стресса при старении.

Основные пути образования эндогенных альдегидов.

Эндогенные альдегиды могут образовываться в процессе перекисного окисления липидов [22,23], реакциях гликозилирования [24,25] и при окислении радикалов некоторых свободных аминокислот [24]. При этом в разных метаболических путях образуются разные по структуре и свойствам альдегиды (рис. 1).

Особое значение в образовании эндогенных альдегидов имеет перекисное окисление липидов, интенсивность которого резко возрастает при оксидативном стрессе. Этот процесс сопровождается генерацией целого спектра различных альдегидных интермедиатов [22,23].

Основными предшественниками синтеза эндогенных альдегидов являются полиненасыщенные жирные кислоты, входящие в состав мембранных фосфолипидов. Поскольку в животных клетках они в большей части представлены линолевой и арахидоновой кислотами, именно им отводится основная роль в образовании алифатических альдегидов. Особая роль при этом принадлежит линолевой кислоте, содержание которой в мембранах значительно выше, чем арахидоновой кислоты [22].

В процессе перекисного окисления липидов образуется целый спектр альдегидов [23,24], которые различаются по длине углеводородной цепи (от 3 до 9) и насыщенности. Все они обладают высокой цитотоксичностью. Имеются сведения о том, что в большей мере это свойство выражено у их ненасыщенных представителей. Из всех эндогенных альдегидов в наибольшем количестве в

клетках синтезируются 4-гидроксиалкенали [23,24]. Их структура определяется природой полиненасыщенной жирной кислоты. Так в процессе окисления $\omega 6$ ненасыщенных жирных кислот (18:2 и 20:4) происходит образование 4-гидроксиноненала и 4,5-дигидрокси деценала; при окислении $\omega 3$ ненасыщенных жирных кислот (22:5 и 22:6) - 4-гидроксигексенала, а при окислении $\omega 9$ ненасыщенных жирных кислот (20:3) - 4-гидроксиундецинала и 4,5-дигидрокси-додеценала [23,24].

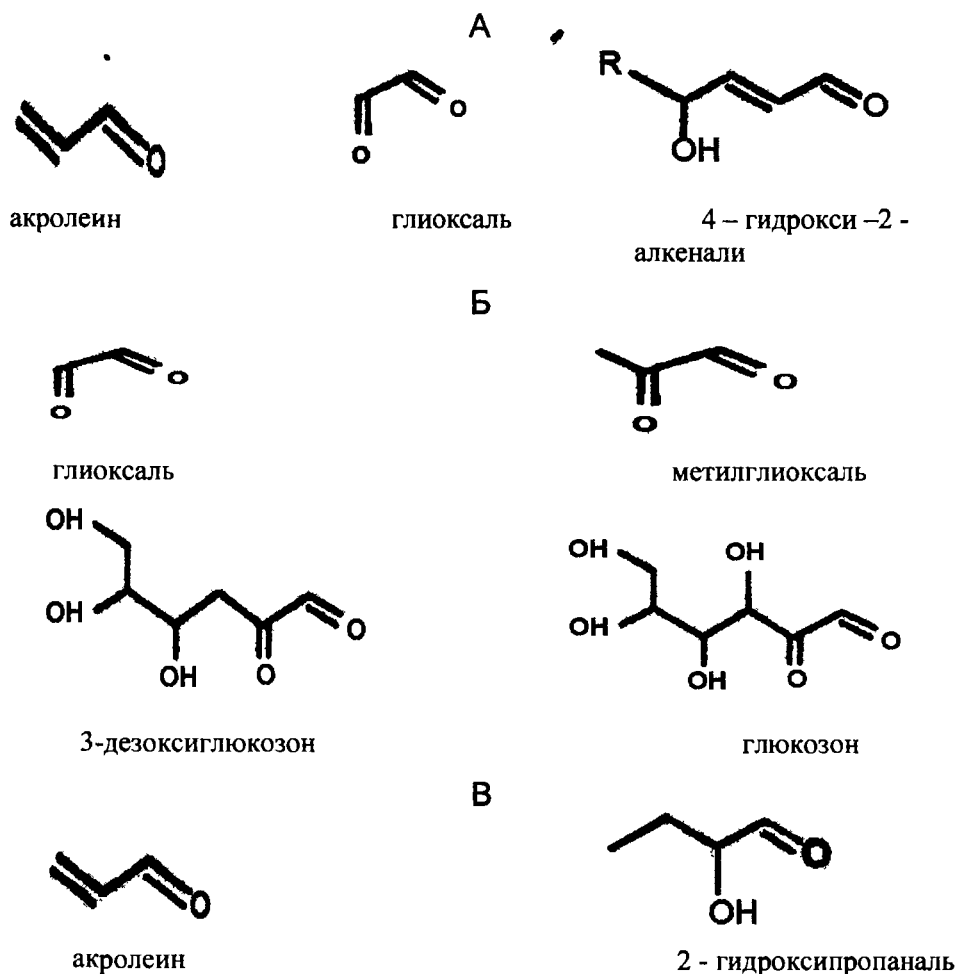


Рисунок 1.

Структура альдегидов, образующихся в процессе перекисного окисления липидов (А), гликозилирования (Б) и окисления аминокислот (В) [22].

Особое значение среди эндогенных альдегидов приобретает 4-гидрокси-2,3-ноненаль (4-HNE) [26], который синтезируется из линолевой кислоты. Его внутриклеточная концентрация значительно превышает уровень всех других карбонильных соединений, образующихся в процессе перекисного окисления липидов. В условиях окислительного стресса она может увеличиваться в десятки раз [24]. По этой причине именно 4-HNE в настоящее время относится к специфическим маркерам окислительного стресса [27,28].

Механизмы цитотоксического действия альдегидов.

Цитотоксическое действие альдегидов обусловлено их высокой реакционной способностью, которая в свою очередь определяется сильными электрофильными свойствами альдегидной группы [29]. В отличие от свободнорадикальных интермедиатов, альдегиды являются стабильными метаболитами [24]. Это обеспечивает их дистантное действие на молекулы-мишени [24,30].

МЕТАБОЛИЗМ ЭНДОГЕННЫХ АЛЬДЕГИДОВ

Альдегиды могут вступать во взаимодействие со свободными аминокруппами белков, аминокислот, пептидов и др., а также с сульфгидрильными группами аминокислотных радикалов, остатками гистидина и др. [31-36]. Вступая в реакцию с аминокислотными радикалами полипептидных цепей, альдегиды приобретают важное значение в ковалентной модификации белков и изменении их свойств. При этом они выступают в качестве своеобразных "вторичных цитотоксических мессенджеров" [24]. В результате взаимодействия альдегидов с аминокруппами лизина в качестве продуктов реакции возникают соединения типа шиффовых оснований [37]. Эти продукты обладают крайне низкой метаболической активностью и принимают участие в образовании "пигмента старения" липофусцина [38].

Блокируя многочисленные сульфгидрильные группы актина и тубулина, альдегиды способствуют инициации процесса их деполимеризации. Вследствие этого нарушается структура цитоскелета, что может лежать в основе антипролиферативного действия эндогенных альдегидов [39].

Ковалентная модификация белков сопровождается изменением их свойств, отражением чего становится нарушение процессов рецепции, изменение ферментативной активности и т.д. Ковалентно модифицированные белки с меньшей скоростью подвергаются внутриклеточному протеолизу, т.к. под их влиянием происходит ингибирование протеолитической активности протеасом [40]. Связываясь с белками протеасом, альдегиды тормозят убиквитин-зависимый протеолиз. В результате этого при оксидативном стрессе в клетках увеличивается содержание ковалентно модифицированных белков.

Важную роль алифатические альдегиды приобретают в ковалентной модификации нуклеиновых кислот. Вследствие подобного взаимодействия появляются хромосомные aberrации и точечные мутации [24]. В этом проявляется их генотоксическое действие, в конечном итоге приводящее к нарушению клеточного цикла, клеточной дифференциации и инициации апоптоза [41].

Взаимодействуя с биологическими мембранами альдегиды, оказывают существенное влияние на их структуру и функцию. Особое значение имеет их воздействие на митохондриальные мембраны. В литературе имеются многочисленные данные о том, что альдегиды выступают в роли мощных индукторов проницаемости митохондриальных мембран. Подобный эффект был показан, в частности, для 4-гидроксигексеналя [42, 43]. Мембранотропный эффект альдегидов сопровождается торможением скорости окислительно-восстановительных процессов в дыхательной цепи митохондрий и, вследствие этого, угнетением тканевого дыхания [43-45]. Важное значение в этом имеет также и частичное ингибирование цитохромоксидазы за счет ее ковалентной модификации альдегидными интермедиатами ПОЛ [46].

Существенную роль в нарушении энергозависимых функций митохондрий приобретает также образование аддуктов адениннуклеотидтранслоказы с 4-гидроксиноненалем, которое приводит к ингибированию данного фермента и, соответственно, угнетению транспорта ADP и ATP через внутреннюю митохондриальную мембрану [47].

Таким образом, эндогенные альдегиды являются относительно стабильными соединениями. Они обладают способностью взаимодействовать с макромолекулами белков и нуклеиновых кислот, что ведет к изменению функциональных свойств последних. Поэтому важное значение в проявлении альтерирующего действия альдегидов на клетку приобретает ферментативная система их утилизации.

Пути утилизации альдегидов в клетках.

В процессе эволюции в клетках сформировалась система катаболизма альдегидов. Ее компонентами являются ферменты, катализирующие реакции катаболизма этих метаболитов, в результате которых последние восстанавливаются в менее токсичные спиртолы, окисляются в карбоновые

кислоты или используются для образования конъюгатов с глутатионом (рис. 2). Указанные на рисунке 2 основные пути катаболизма альдегидов катализируются альдегиддегидрогеназой [КФ 1.2.1.3], альдегидредуктазой [КФ 1.1.1.1] и глутатионтрансферазой [КФ 2.5.1.18] [48-51].

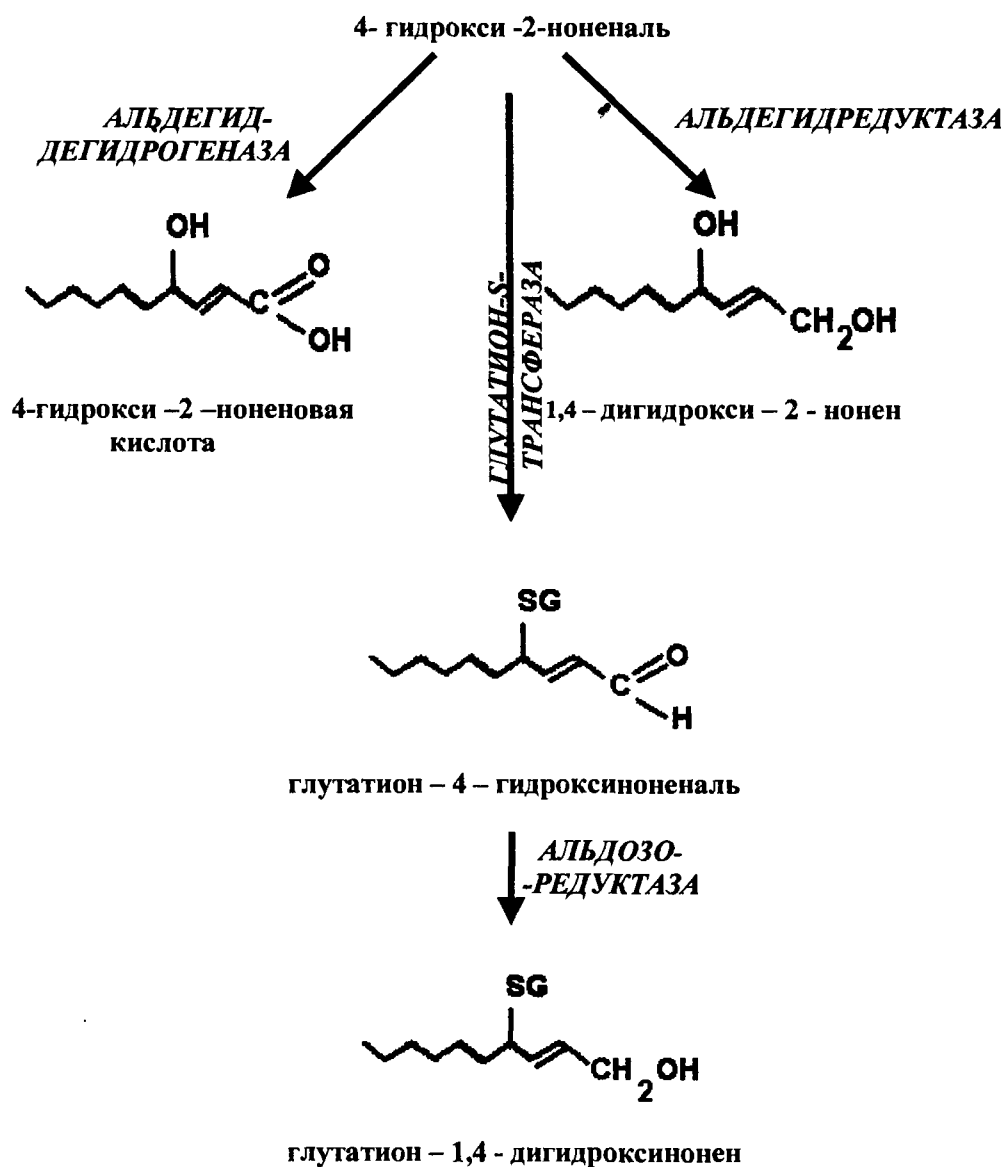


Рисунок 2.

Схема основных путей метаболизма 4-гидроксн-2-ноненала.

Изучение особенностей утилизации альдегидов в различных тканях показало, что главным путем их катаболизма является конъюгация с глутатионом. В нем, по данным различных авторов, может утилизироваться до 60% всех образующихся в клетках альдегидов [48]. Процесс конъюгации альдегидов с глутатионом может происходить и неферментативно. Однако его эффективность резко возрастает в каталитической реакции в присутствии глутатионтрансферазы.

Глутатион-S-трансфераза включает семейство ферментов, которые катализируют нуклеофильную атаку глутатиона различными электрофильными молекулами, к числу которых относятся и альдегиды (как вторичные субстраты).

МЕТАБОЛИЗМ ЭНДОГЕННЫХ АЛЬДЕГИДОВ

Фермент обладает также глутатионпероксидазной активностью в отношении перекисей фосфолипидов [50].

Изоферменты глутатион-S-трансферазы присутствуют в разных тканях млекопитающих [56]. Они локализуются в цитоплазме и концентрируются преимущественно в области наружной клеточной мембраны [50].

В настоящее время довольно хорошо изучена их структура, свойства и изоферментный состав [52,53]. В литературе встречается большое количество данных о субстратной специфичности различных изоферментов из тканей человека, крыс и мышей [54]. Показано, что различные альдегиды обладают неодинаковой способностью вступать в реакцию конъюгации с глутатионом [55]. Наибольшее сродство глутатион-S-трансфераза проявляет по отношению к 4-гидроксиналенам [50,54].

На модели фибробластов китайских хомячков была установлена важная роль глутатион-S-трансферазы в детоксикации 4-HNE. Показано, что устойчивость клеток к токсическому действию альдегида зависит от активности этого фермента [56]. С этим, по всей вероятности, связана его защитная роль при оксидативном стрессе [57]. Показано также, что оксидативный стресс сопровождается усилением экспрессии гена, кодирующего глутатион-S-трансферазу [51].

Конъюгаты глутатиона с альдегидами, по мнению Ishirawa и соавторов [52], являются своеобразными переносчиками инактивированных альдегидов в клетке и организме в целом. Как было показано на примере 4-гидроксиноналя, они имеют двойную судьбу в клетке. Эти метаболиты или экскретируются из клетки и удаляются из организма с мочой, или подвергаются дальнейшим катаболическим превращениям, суть которых сводится к последовательности реакций, показанных на рис.3. Конечный продукт распада конъюгатов глутатиона с альдегидами - меркаптуровая кислота. Это соединение подобно конъюгатам альдегидов с глутатионом транспортируется через клеточную мембрану с помощью переносчика жирных кислот и удаляется из организма с мочой [58].

В некоторых тканях (миокард) конъюгаты глутатиона с альдегидами могут подвергаться дополнительному восстановлению с помощью альдозоредуктазы (рис.3.). В качестве продукта восстановления при этом образуется глутатионовый конъюгат дигидроксинона. Есть сведения о том, что участие альдозоредуктазы в катаболизме конъюгатов альдегидов повышает эффективность детоксикации последних в тканях. Это связано с тем, что конъюгаты альдегидов могут спонтанно распадаться в цитозоле клетки с освобождением входящих в их состав карбонильных молекул. Конъюгат, в состав которого входит спиртовый карбонильный остаток, более стабилен и не подвергается спонтанному распаду в клетках [58,59].

Особый путь катаболизма 4-гидрокси-2-ноналя связан с функционированием цитохрома P450 4A. Этот процесс сопряжен с микросомальным окислением. Характерно, что он происходит не только в печени, но и в других тканях. Его конечным продуктом является 4-гидрокси-2-нонен-1,9-дикарбоновая кислота, который представляет собой значительно менее токсичный и более полярный метаболит, чем исходный субстрат. Он быстро удаляется из организма через почки с мочой [32] (рис. 4.).

Важную роль в утилизации альдегидов имеет окислительный путь, который катализируется альдегиддегидрогеназой. Его конечными продуктами являются карбоновые кислоты. Они не обладают высокой реакционной способностью, свойственной альдегидам, и далее могут утилизироваться в процессе бета - окисления [29,60]. В настоящее время известно целое семейство NAD- и NADP-зависимых ферментов альдегиддегидрогеназ [61-66], которые имеют близкую первичную структуру [67,68], обладают близкими каталитическими свойствами и проявляют определенную специфичность по отношению к алифатическим и ароматическим альдегидам. Их специфическим обратимым ингибитором является дисульфирам и его метаболиты [67,68]. В тканях млекопитающих обнаружено три

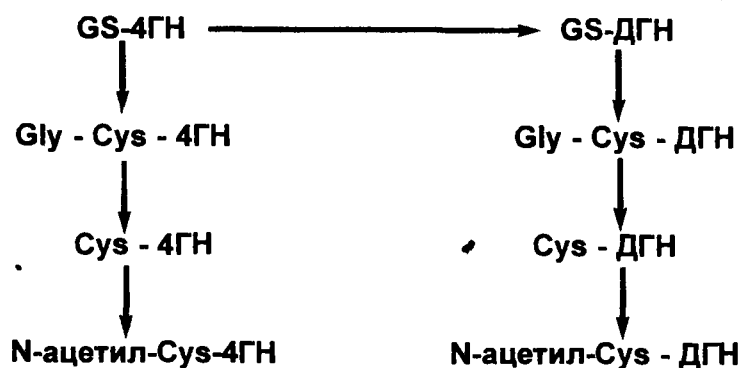


Рисунок 3.

Схема основных путей метаболизма аддуктов 4-гидроксиноненаль с глутатионом [57].

Использованные сокращения: GS - глутатион; 4-ГН - 4-гидроксиноненаль;

ДГН - 1,4-дигидроксинонен.

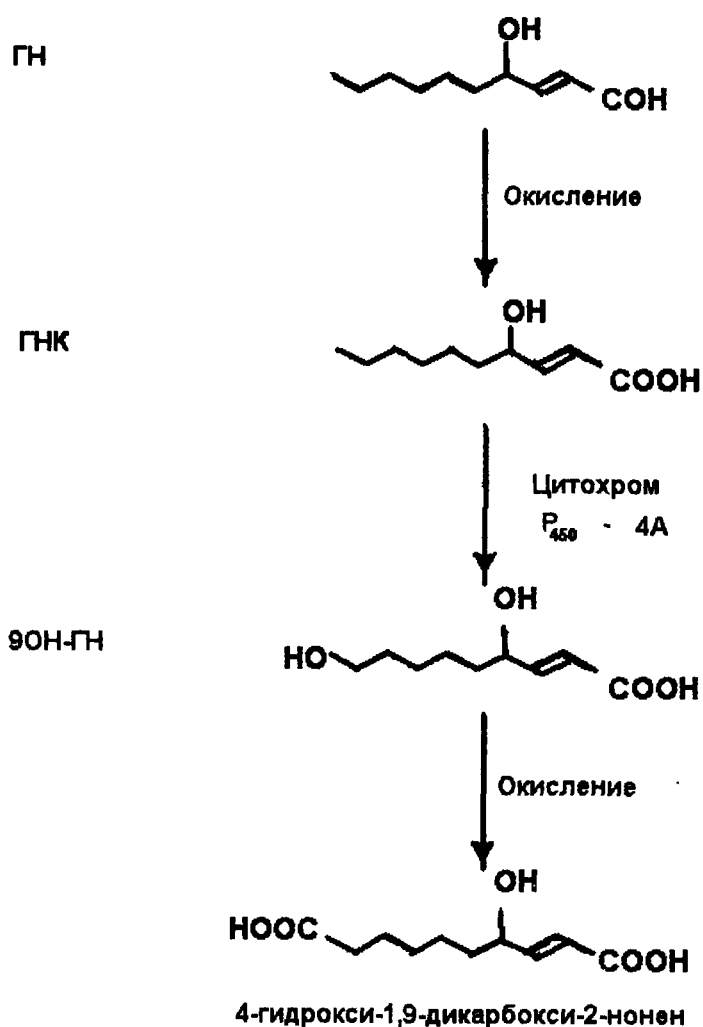


Рисунок 4.

Окислительные превращения 4-гидроксиноненаль с участием цитохрома P450 [30].

Использованные сокращения: ГН - 4-гидрокси-2-ноненаль; ГНК - 4-гидрокси-2-ноненевая кислота; 9-ОН-ГН - 4,9-дигидрокси-2-ноненевая кислота.

МЕТАБОЛИЗМ ЭНДОГЕННЫХ АЛЬДЕГИДОВ

основных класса альдегиддегидрогеназ. Все они имеют различную внутриклеточную локализацию и неодинаковую коферментную специфичность, обусловленную особенностями их первичной структуры [61-63, 66].

В геноме человека установлена точная локализация 16 генов, которые кодируют альдегиддегидрогеназы [29]. На клетках эпителия и гепатомы было показано, что скорость экспрессии гена альдегиддегидрогеназы класса 3 изменяется в условиях гипоксии и под влиянием некоторых ксенобиотиков [71]. Интересно, что реализация механизма этого эффекта опосредована фактором транскрипции HIF-1 [71].

В настоящее время достаточно хорошо изучены структура и свойства митохондриальной и микросомальной изоформ альдегиддегидрогеназы из различных источников [61,65,67]. Показано, что митохондриальный изофермент представляет собой гетеротетрамер [67]. Он катализирует процесс NAD(P) - зависимого окисления альдегидов в карбоновые кислоты.

Из печени крыс была выделена, очищена и изучена NAD-зависимая альдегиддегидрогеназа из митохондриального матрикса. Оказалось, что свойства этого фермента аналогичны таковым цитоплазматического изофермента. Подобное наблюдение позволило авторам высказать предположение о том, что оба они кодируются одним и тем же геном, по всей вероятности локализованным в ядерной ДНК [63].

Определенная часть альдегидов подвергается восстановительным превращениям в альдегидредуктазной (алкогольдегидрогеназной) реакции. В некоторых тканях доля восстановительного пути утилизации эндогенных альдегидов довольно высока. Восстановительным превращениям могут подвергаться как свободные формы альдегидов, так и их конъюгаты. Причем в последнем случае превращения катализирует альдозоредуктаза. Этот фермент имеет важное значение в окислительно-восстановительных превращениях моносахаридов (глюкозы). Изучение альдозоредуктазы миокарда позволило установить, что ее сродство к альдегидам, как субстратам, почти на 2 порядка выше, чем к глюкозе. Это позволило авторам предположить важное значение данного фермента в утилизации эндогенных альдегидов и защите клетки от оксидативного стресса.

Процесс восстановления альдегидов катализируется альдегидредуктазами (алкогольдегидрогеназами) [58]. Имеются сведения о распределении изоформ этих ферментов в различных тканях крыс. Показано, что уровень экспрессии гена альдегидредуктазы сильно варьирует. Помимо прочего он определяется возрастом и полом животных [49]. Синтез альдегидредуктазы в печени индуцируется под влиянием некоторых ксенобиотиков [49].

Имеются сведения о структуре, свойствах и изоферментном спектре альдегидредуктаз. Описаны отдельные изоформы альдегидредуктаз, которые существенно различаются по субстратной специфичности. Один из изоферментов имеет наиболее высокое сродство к альдегидам. Считается, что именно ему принадлежит основная роль в катаболизме данных субстратов.

Сродство альдегидредуктаз к субстрату в значительной мере зависит от его насыщенности. Показано, что насыщенные альдегиды хуже используются в альдегидредуктазной реакции, чем ненасыщенные [72].

Установлено, что под влиянием некоторых эндогенных альдегидов (4-гидрокси-2-ноненаль) происходит стимуляция экспрессии гена альдегидредуктазы [73,74] и альдозоредуктазы [23,32].

Процесс восстановления альдегидов в алкоголи играет важную роль в снижении их токсического действия [72]. В литературе встречаются предположения о том, что альдегидредуктаза имеет непосредственное отношение к защите клеток от продуктов свободно радикального окисления липидов [72].

Определенную роль в процессе восстановления альдегидов играет и альдозоредуктаза. Несмотря на то, что ее основным субстратом является глюкоза,

она проявляет высокое сродство и к альдегидам. Этот факт и дает основания для предположения о ее важном значении в утилизации карбонильных соединений. В виду особой роли альдозоредуктазы в метаболизме эндогенных альдегидов в миокарде, высказывается даже мнение о том, что этот фермент является важным компонентом антиоксидантной защиты сердечной мышцы [58].

Следовательно, в клетках существует ферментативная система утилизации альдегидов, которая представлена различными изоформами альдегиддегидрогеназы, альдегидредуктазы, альдозоредуктазы и глутатион-S-трансферазы. Экспрессия генов этих ферментов находится под контролем альдегидов, ксенобиотиков, а также факторов, индуцирующих свободно-радикальные процессы и др. Вклад различных ферментов в утилизацию эндогенных альдегидов в клетках разных тканей неодинаков. Поэтому в различных тканях существуют свои особенности в катаболизме этих метаболитов.

К настоящему времени накопилось достаточно большое количество сведений о соотношении путей катаболизма эндогенных альдегидов в процессе их утилизации в клетках разных тканей внутренних органов. Так, в исследованиях, выполненных на изолированном перфузируемом сердце крыс, было показано, что основной путь утилизации 4-HNE в кардиомиоцитах связан с его конъюгацией с глутатионом. Как уже отмечалось ранее, образующийся глутатионовый конъюгат в дальнейшем может использоваться в альдозоредуктазной реакции. Важное значение в миокарде имеет также процесс окисления альдегидов в ферментативной реакции, катализируемой альдегиддегидрогеназой, продуктом которой является 4-гидроксиноненоевая кислота [59].

Оценка соотношения путей утилизации 4-HNE в клетках печени в экспериментах *in vitro* показала, что окислительно-восстановительным превращениям подвергается до 10% всего альдегида. В тоже время в реакции конъюгации с восстановленным глутатионом утилизируется до 60% всего 4-HNE. Пути катаболизма оставшихся 30-40% 4-гидроксиноненала до настоящего времени остаются неизвестными [75].

Аналогичные сведения были получены при изучении особенностей катаболизма альдегидов в клетках гепатомы [76].

Купферовские клетки обладают сравнительно небольшой способностью метаболизировать 4-HNE. С этим связывается их большая подверженность свободно-радикальному повреждению. В них, как и в гепатоцитах, основными путями утилизации альдегидов служат окисление в альдегиддегидрогеназной реакции и конъюгация с глутатионом [77].

В ткани мозга интенсивно функционируют альдегиддегидрогеназа, альдозоредуктаза, алкогольдегидрогеназа и альдегидредуктаза. Однако все эти ферменты имеют различную локализацию в нейронах и глиии. На этом основании высказывается предположение о существовании разных путей утилизации эндогенных альдегидов в разных клеточных структурах нервной ткани [65].

В эритроцитах около 70% 4-HNE утилизируется в глутатионтрансферазной реакции, а остальные 25% - окисляются до 4-гидроксиноненоевой кислоты. Оба продукта превращения удаляются из клетки в неизменном виде [78].

На культуре фибробластов китайских хомячков было показано, что глутатион может использоваться в реакции неферментативной конъюгации с 4-HNE. Однако этот процесс более эффективно происходит в присутствии глутатионтрансферазы [56].

Представленные выше данные указывают на то, что при существующем многообразии путей утилизации эндогенных альдегидов, наибольший вклад в их катаболизм в различных тканях вносит глутатион-S-трансфераза. Этот фермент можно представить в качестве центрального звена детоксикации альдегидов.

Представляет интерес и исследование внутриклеточной локализации путей утилизации альдегидов. Показано, что в митохондриях главным путем утилизации альдегидов являются их окислительно-восстановительные превращения [79]. В цитозоле доминируют реакции конъюгации с глутатионом. Здесь же обнаружена высокая эффективность утилизации альдегидов в NADH -зависимых реакциях [72].

МЕТАБОЛИЗМ ЭНДОГЕННЫХ АЛЬДЕГИДОВ

Продукты превращения альдегидов удаляются из организма. Основной путь экскреции этих метаболитов проходит через почки. В экспериментах было показано, что после введения внутрь меченого альдегида через 48 часов из организма с мочой удаляется до 25% радиоактивности. В то же время 7% радиоактивности обнаруживается в печени и лишь 0,13% было ковалентно связано с макромолекулами [80]. Экскретируемые из организма конечные продукты обмена альдегидов в основной своей массе представлены производными меркаптуровой кислоты.

В настоящее время в периодической литературе имеется большое количество данных, которые касаются каталитических и регуляторных свойств этих ферментов, а также их внутриклеточной локализации. В последние годы появились также сведения относительно структуры генов, кодирующих данные энзимы и некоторых особенностях регуляции их экспрессии [71,81].

Особенности функционирования ферментов катаболизма альдегидов при патологических процессах и старении.

В литературе встречаются сведения о том, что ферменты, катализирующие утилизацию альдегидов, играют важную роль в защите клеток от повреждающего действия оксидативного стресса. По этой причине возникновение нарушений со стороны функционирования ферментативной системы утилизации альдегидов в тканях внутренних органов, может выступать в качестве одного из важных звеньев патогенеза целого ряда внутренних заболеваний. Это подтверждается многочисленными данными, опубликованными за последние 5 лет.

Особое внимание в защите клеток от окислительного стресса отводится альдегиддегидрогеназе [82,83]. При этом высказывается мнение о том, что широкий полиморфизм этого фермента, имеет непосредственное отношение к возникновению целого ряда заболеваний (алкоголизм, злокачественные новообразования, заболевания, связанные с задержкой роста и др.) [29,84,85].

При сахарном диабете происходит торможение утилизации 4-HNE в реакциях, катализируемых альдегиддегидрогеназой и глутатион-S-трансферазой. Причем активность алкогольдегидрогеназы при этом практически не изменяется. Подобная перестройка метаболизма способствует накоплению 4-HNE в гепатоцитах. Авторы предполагают, что эти изменения играют важную роль в усилении повреждения печени при сахарном диабете [86].

Выраженное ограничение активности ферментов катаболизма альдегидов возникает в процессе формирования ишемических и реперфузионных поражений внутренних органов [87]. И, наоборот, увеличение активности альдегиддегидрогеназы в нейронах коры головного мозга, имеет отношение к формированию защитного ответа коры в процессе развития болезни Альцгеймера.

Важное значение приобретают возрастные особенности функционирования ферментативных систем катаболизма эндогенных альдегидов. По всей вероятности, они могут вносить существенный вклад в изменение чувствительности организма к действию повреждающих факторов стресса при старении [88-90] и, следовательно, в возникновение целой группы заболеваний, которые характеризуются как возрастная патология.

Показано, в частности, что у старых крыс происходит повреждение митохондрий за счет 4-HNE. Причиной этого может быть увеличение внутриклеточной концентрации данного альдегида, связанное, с одной стороны, с возрастным усилением интенсивности свободнорадикальных процессов, а с другой - с ограничением активности ферментов катаболизма альдегидов, интенсивно образующихся в митохондриях в этих условиях. Приводятся данные о том, что наиболее сильно при старении угнетаются процессы окисления и конъюгации альдегидов с глутатионом [79].

Эти сведения однозначно указывают на факт ограничения катаболизма эндогенных альдегидов в процессе старения. Однако для окончательного решения вопроса об их значении в возникновении старения требуется проведение

дополнительных исследований, направленных на изучение возрастных сдвигов со стороны свойств и изоферментного спектра данных энзимов, особенностей их внутриклеточного распределения в различных тканях организма, а также у животных с различной видовой продолжительностью жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Резюмируя вышеизложенное, можно прийти к заключению о том, что основным источником эндогенных альдегидов является процесс свободнорадикального окисления полиненасыщенных жирных кислот. Хотя в клетке синтезируются различные альдегиды, наибольшая доля приходится на 4-гидрокси-2,3-ноненаль, который образуется из линолевой кислоты. Альдегиды являются относительно стабильными метаболитами. Они обладают способностью взаимодействовать с белками и нуклеиновыми кислотами, изменяя при этом их функциональные свойства. В утилизации альдегидов принимают участие альдегиддегидрогеназа, альдегидредуктаза и глутатион-S-трансфераза, однако основной путь их катаболизма - это конъюгация с глутатионом. Процессы утилизации эндогенных альдегидов имеют тканевую и возрастную специфичность. Их состояние оказывает модулирующее воздействие на характер реализации повреждающего действия свободных радикалов на клетки. Адекватная стимуляция процессов утилизации эндогенных альдегидов в условиях усиления радикалообразования может лежать в основе повышения резистентности клеток к повреждающему действию оксидативного стресса. По этой причине направленное фармакологическое воздействие на каталитические свойства ферментов катаболизма альдегидов и стимуляция их биосинтеза путем направленного воздействия на геном, могут быть использованы для коррекции устойчивости организма к свободнорадикальному повреждению. Данное направление в фармакотерапии имеет большие перспективы, как метод неспецифической патогенетической терапии целого ряда внутренних заболеваний, сопровождающихся явлениями тканевой гипоксии в организме.

При старении интенсивность утилизации альдегидов снижается, что может выступать в роли одного из факторов снижения резистентности тканей к повреждающему действию оксидативного стресса и возникновения возрастной патологии.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Van Kuijk F.J., Holte L.L., Dratz E.A. (1990) *Biochim. Biophys. Acta.*, **1043**, 116-118.
2. Reinheckel T., Nack H., Lorenz S., Wiswedel I., Augustin W. (1998) *Free Radic. Res.*, **29**, 297-305.
3. Grune T., Siems W.G., Schneider W. (1993) *Free Radical. Biol. Med.*, **15**, 125-132.
4. Dianzani M.U., Barrera G., Parola M. (1999) *Acta Biochim. Pol.*, **46**, 61-75.
5. Uchida K., Shiraishi M., Naito Y., Torii Y., Nakamura Y., Osawa T. (1999) *J. Biol. Chem.*, **274**, 2234-2242.
6. Nagui A., Chause B. (1986) *Ann. Rev. Biochem.*, **55**, 137-166.
7. Lenaz G. (1998) *Biochim. Biophys. Acta*, **1366**, 53-67.
8. Allen R.G., Tresini M. (2000) *Free Radical. Biol. Med.*, **28**, 463-499.
9. Bogoyevitch M.A., Court N.W., Draper K.A., Dhillon A., Abas L. (2000). *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **32**, 1469-1480.
10. Hensley K., Robinson K.A., Gabbita S.P., Salsman S., Floyd R.A. (2000) *Free Radical. Biol. Med.*, **28**, 1456-1462.
11. Maccubbin A.E., Patizyc H.B., Ersing N., Budzynski E.E. (1999) *Biochem. Biophys. Acta. Molecular Basis of Disease*, **1454**, 80-88.
12. Mecocci P., Fano G., Fulle S., MacGarvey U., Shinobu L. (1999) *Free Radical. Biol. Med.*, **26**, 303-308.

МЕТАБОЛИЗМ ЭНДОГЕННЫХ АЛЬДЕГИДОВ

13. Davies M.J., Fu S., Wang H., Dean R.T. (1999) Free Radical. Biol. Med., 27, 1151-1163.
14. Prior W. Free Radical In Biology (1976) NY: Acad. Press.
15. Laurent A., Perdu-Durand E., Alary J., Debrauwer L., Cravedi J.P. (2000) Toxicol. Lett., 114, 203-214.
16. Esterbauer H., Schaur R.J., Zollner H. (1991) Free Radical. Biol. Med., 11, 81-128
17. Anderson K.M., Seed T., Ou D., Harris J.E. (1999) Med. Hypotheses, 52, 451-463.
18. Меерсон Ф.З. (1984) Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца.- М.: Медицина.
19. Bauer V., Bauer F. (1999) Gen. Physiol. Biophys., 18, 7-14.
20. Harman D. (1956) J.Gerontol., 11, 298-300.
21. Harman D. (1994) Ann. NY Acad. Sci., 717, 1- 5.
22. Spiteller G. (2001) Exp. Gerontol., 36, 1425-1457.
23. Leonarduzzi G., Arkan M.C., Basaga H., Chiarpotto E. (2000) Free Radical. Biol. Med., 28, 1370-1378.
24. Uchida K. (2000). Free Radical. Biol.Med., 28, 1685-1696.
25. Zyzak D.V., Richardson J.M., Thorpe S.R., Baynes J.W. (1995) Arch. Biochem. Biophys., 316, 547-554.
26. Van Kuijk F.J., Holte L.L., Dratz E.A. (1991) Biochem. Biophys. Acta, 1487, 222-232.
27. Waeg G., Dimsity G., Esterbauer H. (1996) Free Radic. Res., 25, 149-159.
28. Esterbauer H. (1996) Pathol. Biol., 44, 25-28.
29. Vasiliou V., Pappa A., Petersen D.R. (2000) Chem. Biol. Interact., 129, 1-19.
30. Shackelford R. E. (2000) Free Radical. Biol.Med., 28, 1387-1404.
31. Schhauenstein E., Taufer M., Esterbauer H., Kylianek A., Seelich T. (1971) Monatsh. Chem., 102, 517 - 529.
32. Gueraud F., Alary J., Costet P., Debrauwer L., Dolo L., Pineau T., Paris A. (1999) J.Lipid. Res., 40, 152 - 159.
33. Uchida K., Stadtman E.R. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 89, 4544 - 4548.
34. Uchida K., Stadtman E.R. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 89, 5611 - 5615.
35. Sayre L.M., Arora P.K., Iyer R.S., Salomon R.G. (1993) Chem. Res. Toxicol., 6, 19-22.
36. Itakura K., Osawa T., Uchida K. (1998) J. Org. Chem., 63, 185-187.
37. Nair V., Cooper C.S. (1986). Lipids, 21, 6-10.
38. Kikugava K., Masatoshi B. (1985) Arch. Biol., 96, 337-339.
39. Gadoni E., Olivero A., Miglietta A., Bocca C., Gabriel L. (1993) Cytotechnology, 11 (Suppl 1), 62-64.
40. Okada K., Wangpoengtrakul C., Osawa T., Toyokuni S., Tanaka K., Uchida K. (1999) J. Biol. Chem., 274, 23787-23793.
41. Hayes R.L., Szweda L., Pickin K., Welker M.E., Townsend A.J. (2000) Mol. Pharm., 58, 788-794.
42. Irwin W.A., Gaspers L.D., Thomas J.A. (2002) Biochem. Biophys. Res. Commun., 291, 215-219.
43. Kristal B.S., Park B.K., Yu B.P. (1996) J. Biol. Chem., 271, 6033-6038.
44. Ullrich O., Henke W., Grune T., Siems W.G. (1996) Free Radic. Res., 24, 421-427.
45. Humphries K.M., Yoo Y., Szweda L.I. (1998) Biochemistry, 37, 552-557.
46. Chen J., Schenker S., Frosto T.A., Henderson G.I. (1998) Biochim. Biophys. Acta, 1380, 336-344.
47. Chen J.J., Bertrand H., Yu B.P. (1995) Free Radical. Biol. Med., 19, 583-590.
48. Esterbauer H., Zollner H. (1985) Biochem. J., 28, 363-373.
49. Grant A., Staffas L., Mancowiz L., Kelly V.P., Manson M.M., DePierre J.W., Hayes J.D., Ellis E.M. (2001) Biochem. Pharmacol., 62, 1511-1519.
50. Singh S.P., Janecki A.J., Srivastava S.K., Awasthi S., Awasthi A.C., Xia S.J., Zimniak P. (2002) J. Biol. Chem., 277, 4232-4239.
51. Xie C., Lovell M.A., Xiong S., Kindy M.S., Guo J., Xie J., Amaranth V., Montine T.J., Markesbery W.R. (2001) Free Radical. Biol. Med., 31, 73-81.

52. Ishikawa T., Esterbauer H., Sies H. (1986) J. Biol. Chem., **261**, 1576-1581.
53. Cheng J.Z., Yang Y., Singh S.P., Singhal S.S., Awasthi S., Pan S.S., Singh S.V., Zimniak P., Awasthi Y.C. (2001) Biochem. Biophys. Res. Commun., **282**, 1268-1274.
54. Danielson U.H., Esterbauer H., Mannervik B. (1987) Biochem. J., **247**, 707-713.
55. Chien C.L., Kirolos K.S., Linderman R.J., Dauterman W.C. (1994) Biochim. Biophys. Acta, **1204**, 175-180.
56. Spitz D.R., Sullivan S.J., Malcolm R.R., Roberts R.J. (1991) Free Radical. Biol. Med., **11**, 415-423.
57. Singh S.P., Coronella J.A., Benes H., Cochrane B.J., Zimniak P. (2001) Eur. J. Biochem., **268**, 2912-2923.
58. Srivastava S., Chandra A., Ansari N.H., Srivastava S.K., Bhathagar A. (1998) Biochem. J., **329**, 469-475.
59. Srivastava S., Chandra A., Wang L., Seifert W.E., DaGue B.B., Ansari N.H., Srivastava S.K., Bhatnagar A. (1998) J. Biol. Chem., **273**, 10893-10900.
60. Mitchell D.Y., Petersen D.R. (1987) Toxicol. Appl. Pharmacol., **87**, 403-410.
61. Hjelmqvist L., Lundgren R., Norin A., Jornvall H., Vallee B., Klyosov A., Keung W.M. (1997) FEBS Letters, **416**, 99-102.
62. Kelson T.L., Secor McVoy J.R., Rizzo W.B. (1997) Biochim. Biophys. Acta, **1335**, 99-110.
63. Pietruszko R., Chern M. (2001) Chem. Biol. Interact., **130-132**, 193-199.
64. Canuto R., Musio G., Ferro M., Maggiora M. (1999) Free Radical. Biol. Med., **26**, 333 - 340.
65. Кислова О.В., Виноградова Е.Г., Пхакадзе Г.А. (1995) Укр. Биохим. ж., **67**, 38-45.
66. Perozich J., Kuo I., Lindahl R., Hempel J. (2001). Chem. Biol. Interact., **130-132**, 115-124.
67. Hurley T.D., Perez-Miller S., Breen H. (2001) Chem. Biol. Interact., **130-132**, 3-14.
68. Weiner H., Wei B., Zhou J. (2001) Chem. Biol. Interact., **130-132**, 47-56.
69. Lipsky J.J., Shen M.L., Naylor S. (2001) Chem. Biol. Interact., **130-132**, 81 - 91.
70. Lipsky J.J., Shen M.L., Naylor S. (2001) Chem. Biol. Interact., **130-132**, 93-102.
71. Reisdorph R., Lindahl R. (2001) Chem. Biol. Interact., **130-132**, 227 - 233.
72. Esterbauer H., Zollner H., Lang J. (1985) Biochem. J., **228**, 363-373.
73. Spycher S., Tabataba-Vakili S., O'Donnell V.B., Palomba L., Azzi A. (1996) Biochem. Biophys. Res. Commun., **226**, 512-516.
74. Koch Y.H., Park Y.S., Takahashi M., Suzuki K., Taniguchi N. (2000) Free Radic. Res., **33**, 739-746.
75. Hartley D.P., Ruth J.A., Petersen D.R. (1995) Arch. Biochem. Biophys., **316**, 197-205.
76. Tjalkens R.B., Cook L.W., Petersen D.R. (1999) Arch. Biochem. Biophys., **361**, 113-119.
77. Luckey S.W., Petersen D.R. (2001) Arch. Biochem. Biophys., **389**, 77-83.
78. Srivastava S., Dixit B.L., Cai J., Sharma S., Hurst H.E., Bhatnagar A., Srivastava S.K. (2000) Free Radical. Biol. Med., **29**, 642-651.
79. Chen J.J., Yu B.P. (1996) Aging, **8**, 334 - 340.
80. de Zwart L.L., Hermanns R.C., Meerman J.H., Commandeur J.N., Vermeulen N.P. (1996) Xenobiotica, **26**, 1087-1100.
81. Boesch J.S. (1996) J. Biol. Chem., **271**, 5150- 5157.
82. Siems W.G., Pimenov A.M., Esterbauer H., Grune T. (1998) J. Biochem., **123**, 534-539.
83. Siems W.G., Zollner H., Grune T., Esterbauer H. (1997) J. Lipid. Res., **38**, 612-622.
84. Picklo M.J. (2001) J. Neuropathol. Exp. Neurol., **60**, 686-695.
85. Canuto R.A. (1998). Free Radic. Res., **29**, 387-395.
86. Traverso N., Odetti P., Pronzato M.A., Cottalasso D., Marinari U.M. (2002) Free Radical. Biol. Med., **32**, 350-359.

МЕТАБОЛИЗМ ЭНДОГЕННЫХ АЛЬДЕГИДОВ

87. Lucas D.T., Szweda L.I. (1998) *Biochemistry*, **95**, 510-514.
88. Чеботарев Д.Ф., Коркушко О.В. (1977) *Тер. Архив*, **2**, 121-126.
89. Docherty I.R. (1990) *Pharmacol. Rev.*, **42**, 103-126.
90. Барабой В.А. (1991) *Успехи Совр. Биол.*, **111**, 923-931.

Поступила 17.06.02

THE METABOLISM OF EXOGENOUS ALDEHYDES: THEIR PARTICIPATION IN THE REALIZATION OF OXIDATIVE STRESS DAMAGE EFFECT AND ITS AGE- DEPENDENT ASPECTS.

V.V.Davydov¹, A.I.Bozhkov²

¹Institute of Children and Adolescent Health Protection, Ukrainian Academy of
Medical Science, 52A, 50 Let VLKSM str., Kharkov, 61153 Ukraine,
fax: 0572-625019; e-mail: dav@nord.vostok.net.

²Kharkov National University, Sq. Svobody, 4, Kharkov, 61077 Ukraine.

This review summarizes the data regarding the synthesis and utilization of endogenous aldehydes and mechanisms of their cytotoxic effect. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids is the main source of endogenous aldehydes. There are many different aldehydes generated in the cell. The most abundant is 4-hydroxy-2,3-nonenal synthesized from linoleic acid. Aldehydes may react with proteins and nucleic acids and change their functional properties. Aldehyde utilization mainly occurs in reactions catalysed by aldehyde dehydrogenase, aldehyde reductase and glutathione-S-transferase. The major pathway of their catabolism is accompanied with their conjugation with glutathione. Endogenous aldehyde utilization has its tissue- and age-dependent specificity. The status of aldehyde catabolism can modulate free radical alteration effect on the cell. An adequate stimulation of endogenous aldehyde utilization in the situation of enhancement of free radical generation may promote increasing the cell resistance to oxidative stress injury. Senescence is accompanied by a decrease in endogenous aldehyde utilization intensity in tissues. This could be important in the pathogenesis of age-dependent pathology.

Key word: aldehyde, oxidative stress, aging, aldehyde dehydrogenase, aldehyde reductase, glutathione-S-transferase.