

ОБЗОРЫ

УДК 577.15: 577.17

©Кулинский, Колесниченко

СИСТЕМА ГЛУТАТИОНА. II. ДРУГИЕ ФЕРМЕНТЫ, ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНЫЙ ОБМЕН, ВОСПАЛЕНИЕ И ИММУНИТЕТ, ФУНКЦИИ

В.И. Кулинский^{1}, Л.С. Колесниченко²*

Кафедры биохимии¹ и бионеорганической и биоорганической химии²
Иркутского государственного медицинского университета, 664047, Иркутск,
а/я 85; эл. почта: kulinsky@pp.irkutsk.ru

Установленно важное значение GSH как редокс-регулятора и восстановительного переносчика. Обоснована необходимость для выделения самостоятельной субсистемы глутатиона митохондрий. Накапливаются данные о специфике обмена GSH в разных органах. Доказано значение системы глутатиона в воспалении и иммунных ответах. В медицине применяют исследование системы глутатиона для выяснения патогенеза заболеваний и их диагностики.

Ключевые слова: глутатион, ферменты метаболизма, тиолы-дисульфиды, воспаление, иммунитет, функции

II. 1. ГЛУТАТИОНРЕДУКТАЗА.

Ген ГР человека размером 50 тпн находится в ядре, включает 13 экзонов и подобен гену мыши. Необходимая для проникновения ГР в МХ богатая аргинином лидерная последовательность находится на N-конце белка [1]. ГР – член семейства флавопротеиндисульфидредуктаз вместе с тиоредоксинредуктазой, липоамиддегидрогеназой и др.[2]. По сравнению с полифункциональными ГТ и ГПО функции ГР намного проще; фермент катализирует восстановление GSSG в практически необратимой реакции:



ГР появилась уже у прокариот и устойчиво сохраняется на всех этапах эволюции, включая человека [3]. Это гомодимерный флавопротеин с $M_r = 100\text{--}120$ кДа, каждая из субъединиц нековалентно связывает FAD, необходимый для работы фермента. В молекуле 2 активных центра, в образовании которых участвуют обе субъединицы. ГР высоко специфична к своим субстратам со значениями K_m в микромолярном диапазоне. Поэтому увеличение концентрации GSSG всегда сопровождается его активным восстановлением. У млекопитающих ГР содержится во всех тканях, её активность высока в почках, а также в тонкой кишке, печени, эндокринных железах, легком; самая низкая – в сердце, мышце и эритроцитах. ГР в основном локализована в цитозоле, но обнаруживается также в митохондриях, ядрах, микросомах [4, 5]. В МХ надпочечников плодов активность ГР в 5 раз выше, чем в МХ печени. В МХ головного мозга ГР находится в растворимой фракции [6].

Основное биологическое значение ГР заключается в поддержании высокого уровня GSH и низкого GSSG [7]. Так как глутатион почти все свои функции (кроме реализуемых ГТТ) выполняет в восстановленной форме, работа

Основные сокращения: АФК – активные формы кислорода, ГТТ – гамма-глутамилтрансфераза, ГР – глутатионредуктаза, ГРО – глутаредоксин, ЛТ – лейкотриены, МХ – митохондрии, ОС – оксидативный стресс, ПК – протеинкиназа, ПОЛ – перекисное окисление липидов, ЭР – эндоплазматический ретикулум, ARE – antioxidant responsive element, NF-κB – nuclear factor kappa-B, Nrf2 – NF erythroid 2p45-related factor 2.

* - адресат для переписки

СИСТЕМА ГЛУТАТИОНА

ГР необходима. Она позволяет значительно уменьшить потребность в синтезе GSH. Важность и эффективность ГР подчеркивается тремя основными фактами: 1) скорость восстановления GSSG в большинстве тканей выше, чем синтеза GSH; 2) в клетке GSH резко преобладает над GSSG (см. выше); 3) ГР утилизирует больше NADPH, чем альтернативные реакции (в печени в 6 раз больше, чем синтез жирных кислот или микросомальные оксигеназы) [7, 8]. Функционирование ГР всегда сопряжено с ферментами, окисляющими GSH в GSSG в результате восстановления перекисей (ГПО и ГТ), дисульфидов (ГРО, протеиндисульфидизомераза) или рибонуклеотидов (рибонуклеотидредуктаза) [5] (рис. 1). Очевидна функциональная и структурная эквивалентность этих систем – как антиоксидативной, так и дисульфид- и рибонуклеотидредуктазных: водород от восстановленных субстратов (XH_2 , изоцитрата, малата, глюкозо-6-фосфата и др.) при участии специфических дегидрогеназ (ДГ) и ГР через NADPH и GSH передается ГРО на окисленные субстраты (Y: перекиси, дисульфиды, рибонуклеотиды, дегидроаскорбат). По сути, GSH выполняет широкую функцию восстановительного переносчика, который передает водород на различные субстраты в редуктивной цепи:

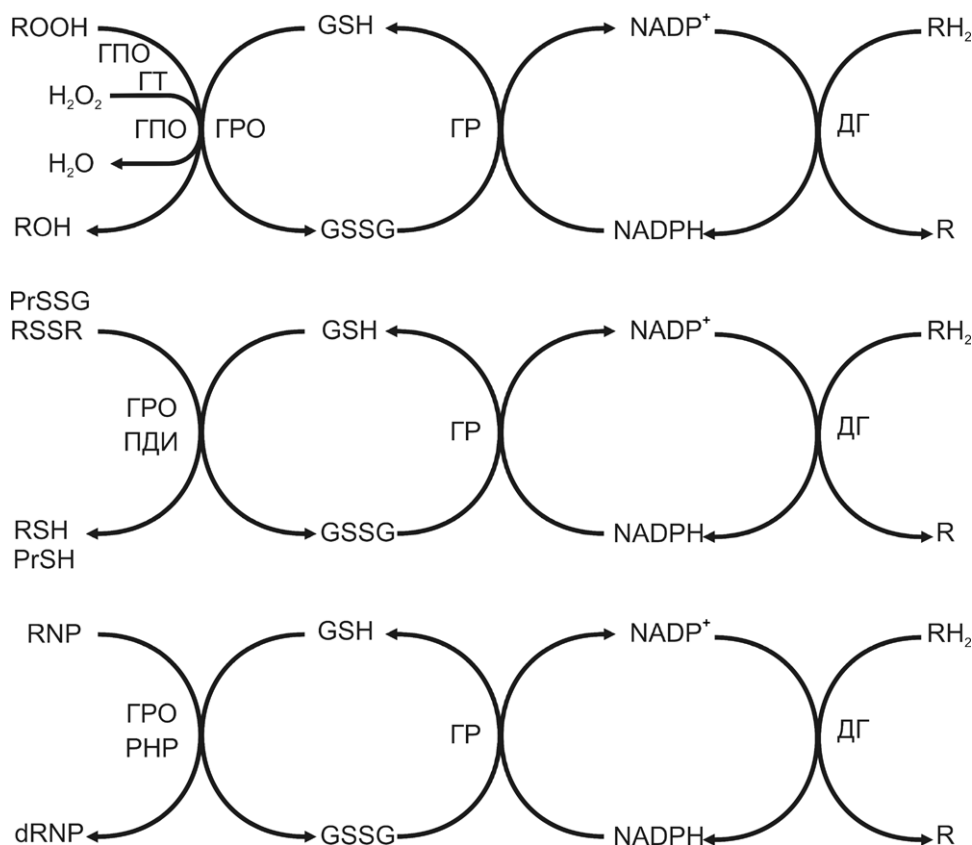
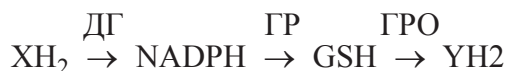


Рисунок 1.

Сопряженные восстановительные глутатионовые системы. Вверху - антиоксидативные реакции, в центре - деглутатионирование белков или дисульфидредуктазные реакции, внизу - рибонуклеотид-редуктазные реакции. Метаболиты: ROOH - органический гидропероксид, RH_2 - восстановленный субстрат, R - окисленный субстрат, PrSSG - белковый дисульфид, RSSR - дисульфид, RSH - тиол, PrSH - белковый тиол, RNP - рибонуклеотиддифосфат, dRNP - дезоксирибонуклеотиддифосфат. Ферменты: ГПО - глутатионпероксидаза, ГТ - глутатионтрансфераза, ГРО - глутаредоксин, ДГ - дегидрогеназа, ПДИ - протеиндисульфидизомераза, PHP - рибонуклеотидредуктаза.

Очевидно, что ГР необходима не только для эффективного восстановления окислительных потерь GSH, но и для работы этой цепи и цикличности функционирования сопряженных ферментных систем.

Ещё одна важная задача ГР – поддержание низкого уровня GSSG, который модулирует активность многих ферментов [5, 7]. Следовательно, снижение ГР концентрации GSSG имеет самостоятельный биологический смысл, - оно важно для регуляции. Есть данные, что GSSG участвует в регуляции сна [9].

Стресс, катехоламины и cAMP на ГР не влияют [10, 11]. В сердце крыс с диабетом инсулин через γ -глутамилцистеинсинтазу и ГР нормализует уровень GSH [12]. ГР активируется через путь Nrf2 – ARE [13]. Тандем глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа – ГР и высокие концентрации GSH в средах глаза очень важны для зрения. Это обеспечивает прозрачность как хрусталика (наиболее высокую у приматов и человека по сравнению с другими видами), так и роговицы и надежную защиту от АФК. Нарушение оптимальной активности и взаимодействия снижает прозрачность и приводит к развитию катаракты [14]. Аналогичный механизм предохраняет эритроциты от АФК и гемолиза. Этот же тандем при сохранении восстановленности GSH и взаимодействии с малыми шаперонами (sHsp72) снижает уровень внутриклеточного железа и консолидирует редокс-гомеостаз [15].

При неблагоприятных условиях ГР активность изменяется меньше, чем других ферментов обмена GSH. Так, введение NH_4^+ снижает в печени и мозге активность ГПО, но не ГР [16]. В двух типах гепатом активности ГПО и ГТ исключительно низки, а ГР снижается только в 2 раза [17]. Введение антиоксиданта 3Н-1,2-дителиол-3-тиона вызывает увеличение в митохондриях GSH и ГР [18]. Повышенная экспрессия ГР в макрофагах снижает атеросклеротические поражения [19]. Диэтилмалеат и его сочетание с ингибитором ГР 1,3-бис-(2-хлорэтил)-1-нитрозомочевинной (BCNU) в течение 60 мин истощает до 40 и 10% соответственно GSH цитозоля, а в МХ снижение не происходит [20].

Очевидно, что ГР не столь монофункциональна, как это долго считалось.

II. 2. ГЛУТАРЕДОКСИНЫ/ТИОЛТРАНСФЕРАЗЫ.

ГРО (Grx/TT) – члены большого семейства GSH-зависимых тиол-дисульфид-оксидоредуктаз, которые катализируют восстановление дисульфидов или смешанных дисульфидов глутатиона. ГРО – небольшие (10-24 кДа) растворимые белки, совмещающие две основные функции – донаторов Н и ферментов [21-23]. Предполагают, что ГРО обладают и шапероновой активностью [24]. ГРО вместе с тиоредоксинами были открыты как донаторы водорода для рибонуклеотидной реакции в синтезе дезоксирибонуклеотидов. ГРО используют GSH для восстановления дисульфидов в присутствии NADPH и ГР (система ГРО) [23]. Восстановительные эквиваленты от GSH поступают как при дителиольном, так и одноэлектронном восстановлении. ГРО в восстановительной цепи стоит последним и передает атомы Н на окисленные субстраты (см. раздел ГР). В окисленном виде они селективно рециклируют, чтобы регулировать редокс-состояние. Редокс-потенциал 2 GSH/GSSG зависит от состояния клетки: при пролиферации -260 мВ, при дифференциации -200 мВ, при апоптозе -170 мВ [25]. ГРО эффективно катализируют восстановительную реакцию – деглутатионирование белков [23-28]. Важный пример – ингибирование ГРО регуляции белка NF- κ B [24, 25, 29, 30]. ГРО действуют и как донаторы электронов для ГПОЗ [31]. ω -ГТ восстанавливает ГРО [32, 33].

У млекопитающих открыты 2 изоформы – ГРО1 в гиалоплазме, ГРО2 в митохондриях и ядре. Последняя с молекулярной массой 15 кДа особенно важна ввиду уязвимости МХ при ОС, – она сохраняет свою активность и регуляторные функции и в таких условиях. Каталитическая активность ГРО2 ниже, чем ГПО, но сравнима с тиоредоксинредуктазной. Сверхэкспрессия ГРО2 защищает клетки от H_2O_2 -опосредованного повреждения трансмембранного потенциала МХ.

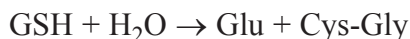
СИСТЕМА ГЛУТАТИОНА

ГРО2 принимает электроны как от GSH, так и от тиоредоксинредуктазы [21, 22, 34]. ГРО наряду с родственными системами тиоредоксинов, пероксиредоксинов и нового редокс-белка сульфиредоксина [35] – важные и взаимодействующие редокс-ферменты. Снижение активности ГРО, особенно при его сверхэкспрессии, медирует фосфорилирование и активацию ПК Akt и эндотелиальной NO[•]-синтазы, стимулируя ГР и увеличивая отношение GSH/GSSG [36]. Системы ГРО и тиоредоксина защищают от патологии сердечно-сосудистой системы [37] и от катаракты [38] путем деглутинирования соответственно белков сердца или хрусталика. Субстратами ГРО является также дегидроаскорбат, они участвуют и в генерации восстановленной серы (через 3'-фосфаденилилсульфатредуктазу).

Под влиянием глюкозы ГРО (но не тиоредоксин) регулирует сигнальный путь NF-κB – транслокация в ядро – экспрессия провоспалительных межклеточных адгезионных молекул (ICAM-1). Это может быть причиной диабетической ретинопатии [39].

II. 3. ГАММА-ГЛУТАМИЛТРАНСФЕРАЗА.

ГГТ/γ-глутамилтранспептидаза есть у прокариот, растений и всех видов животных, включая человека [3, 40]. Она катализирует перенос γ-глутамильного остатка на нуклеофильные акцепторы. Фермент катализирует два основных варианта – гидролиз и трансглутамилирование. В первом акцептором является вода, гидролизующая GSH, GSSG или GSR:



Во втором варианте акцепторы – аминокислоты и дипептиды, а также другая молекула GSH:



ГГТ занимает среди ферментов метаболизма GSH особое место: только она катализирует реакции, связанные не с наиболее реактивной SH-группой, а с γ-глутамильным остатком [41-43].

ГГТ из почек млекопитающих – гликопротеиновый гетеродимер с нековалентным соединением субъединиц, M_r которых 22 и 46-60 кДа. Фермент локализован, как правило, на наружной поверхности плазматической мембраны, встраивание ГГТ в которую обеспечивает специфическая сигнальная последовательность [41]. ГГТ взаимодействует с внеклеточным GSH и цистином, образуя пептиды γ-Глу-Цис и Цис-Гли, которые транспортируются в клетку, где используются для синтеза внутриклеточного GSH [41].

В отличие от большинства ферментов обмена GSH, ГГТ распределена не универсально: наиболее высока ее активность в почках, затем в поджелудочной железе, кишечнике и придатках яичка, но в других тканях её активность отсутствует или мала. В печени ГГТ активно экспрессируется в ходе перинатального развития, но затем гораздо меньше. При этом некоторые ксенобиотики, включая канцерогены, индуцируют ГГТ печени взрослых; очищенная ГГТ выделена из печени и гепатомы [41, 43].

ГГТ запускает γ-глутамильный цикл, осуществляющий распад GSH на аминокислоты и его ресинтез (рис. 2). Вначале GSH превращается в Цис-Гли, который далее гидролизуетсся дипептидазой или аминопептидазой M. Эти ферменты локализованы вместе с ГГТ. Так же расщепляется и GSSG, но на глутамат, глицин и цистин. Лучшими акцепторами глутамила являются глицин-глицин, цистин, глутамин, метионин. γ-Глутамиламиноацилы далее метаболизируются γ-глутамилциклотрансферазой и 5-оксипролиназой. γ-Глутамильный цикл включает и ресинтез GSH. Полный оборот цикла протекает с затратой 3-х молекул АТФ [44].

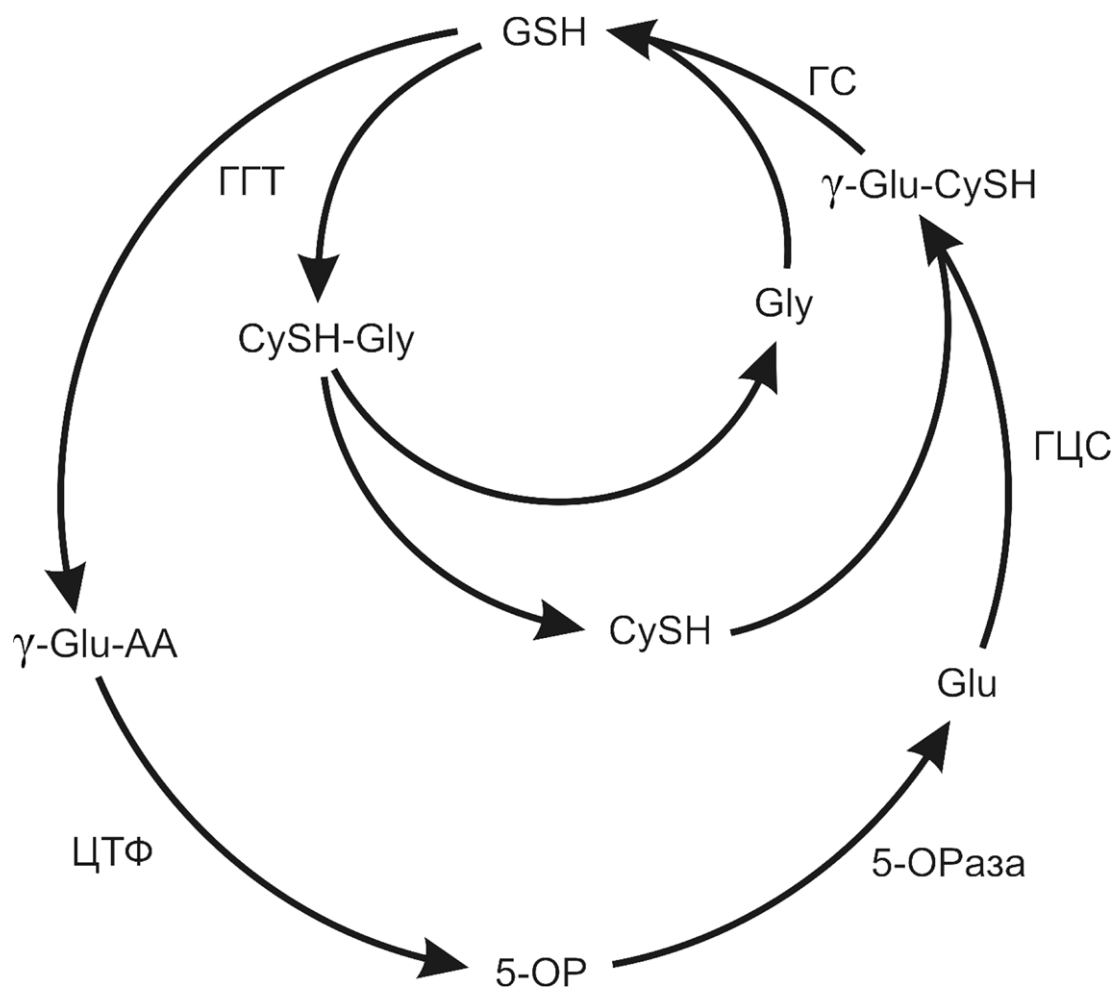


Рисунок 2.

Гамма-глутамильный цикл в обмене GSH. Метаболиты: γ -Glu-AA - гаммаглутамиламиноацил, 5-OP - 5-оксопролин, Glu - глутамат, γ -Glu-CySH - γ -глутамилцистеин.
Ферменты: - ЦТФ - циклотрансфераза, 5-ОРаса - 5-оксопролиназа, ГЦС - γ -глутамилцистеинсинтетаза.

ГГТ является не только первым, но и лимитирующим ферментом катаболизма GSH. Значение ГГТ особенно важно потому, что GSH устойчив к обычным пептидазам ввиду наличия не α -, а γ -пептидной связи [41, 44]. Без ГГТ распад GSH, GSSG и GSR не происходит.

Конъюгаты GSR, образованные ГТ как из эндогенных, так и экзогенных токсических веществ, захватываются почками, где деградируют по меркаптуратному пути. Ключевой этап этого пути – выведение электрофильных GSR из организма. Вначале ГГТ гидролизует γ -глутаматное ядро, затем дипептидазы удаляют глицин, а оставшийся цистеиновый конъюгат N-ацетируется в меркаптуровые кислоты – нетоксичные конечные метаболиты, выделяемые с мочой. Цистеиновые конъюгаты могут потерять ядро аланина и перейти в меркаптаны, которые далее глюкуронируются или метилируются по сере. Учет не только меркаптуратов, а всех метаболитов серы правильно информирует о степени интоксикации [44, 45].

Резкое увеличение ГГТ в плазме используется в качестве дешёвого и чувствительного теста на закупорку желчных путей (более надежного, чем щелочная фосфатаза) и алкоголизм [46]. Умеренно выраженное увеличение ГГТ

свидетельствует о наличии воспаления (но не обтурации) желчных путей [47]. Лучший метод выявления алкоголизма – использование сочетания углеводов-дефицитного трансферрина, обеспечивающего специфичность, с ГГТ, придающей высокую чувствительность [48]. Добавление еще трех компонентов значительно увеличивает диагностическую надежность – до $\geq 90\%$ [49].

Открыты новые функции ГГТ. Сверхэкспрессия ГГТ и её неактивного сплайс-варианта неферментно опосредует ответ на редокс-стресс в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР), характеризующийся увеличением специфических белков. Остаются неясными наличие глутатионазы в ЭР и её возможная биологическая роль [42].

ГГТ образует необычный дипептид γ -глутамилтаурин (глутаурин, Литоралон), который в ЦНС влияет на эмоциональное возбуждение, модулирует возбуждающую нейротрансмиссию, вызывает антиконфликтное поведение, антипатию или фобии, антиэпилептическое действие. Периферический глутаурин модулирует уровень ренина, уратов и цитотоксичность [50].

10-12 лет назад была открыта неожиданная функция ГГТ – участие в ОС. Оксиданты увеличивают транскрипцию и стабильность мРНК ГГТ. Катаболиты GSH восстанавливают ионы железа, что индуцирует редокс-циклирование [51]. Вызванная катаболизмом GSH оксидативная модификация молекул модулирует рецепторы, протеинфосфатазы и транскрипционные факторы. Важную роль играют индукция мРНК ГГТ 4-гидроксиноненалем и затем ПК ERK и MAPK p38, а также система ARE-Nrf-2 [52]. В отличие от активации ГТ и ГПО в органах, ГГТ почек ингибируется *in vivo* стрессом, введением норадреналина и *in vitro* cAMP и ПК A; последняя фосфорилирует ГГТ [10, 11]. Активность фермента может использоваться как ранний и чувствительный тест в клинике, так как ОС коррелирует с выраженностью воспаления [53, 54] и риском атеросклероза и коронарной патологии. Более того, повышенный уровень ГГТ ассоциирован с увеличением риска смерти [55, 56]. Сверхэкспрессия ГГТ у трансгенных мышей ускоряет резорбцию костей и остеопороз [57]. Таким образом, увеличение синтеза GSH и его полезного использования в реакциях ГТ и ГПО реализуют антиоксидантные эффекты, а главный фермент катаболизма ГГТ – прооксидантные.

II. 4. ГЛУТАТИОН В ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНОМ ОБМЕНЕ.

В клетках постоянно идут GSH-зависимые тиол-дисульфидные реакции. Они приводят к образованию и восстановлению смешанных дисульфидов, включая как глутатионирование, так и деглутатионирование белков. Эти процессы катализируются и направляются многими ферментами.

Самый частый вид S-тиолирования (образования смешанного дисульфида) – S-глутатионирование белков, то есть присоединение глутатиона к SH-группам цистеиновых остатков [58-60]. Это объясняется тем, что среди небелковых тиолов резко преобладает GSH (90-95%), но его концентрация примерно на порядок меньше, чем белковых тиолов. Интерес к глутатионированию белков в 80-ые годы был встречен критически: “Регуляция метаболических путей у позвоночных обратимым S-тиолированием ферментов – привлекательная, но не доказанная гипотеза” [61]. Сейчас активно развивается целое направление.

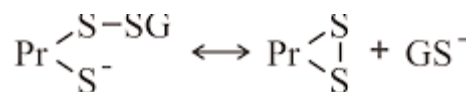
Наиболее важны две реакции глутатионирования белков [27, 58]. При ОС, окисляющим часть GSH до GSSG, реализуется взаимодействие белкового тиола (PrSH) в обратимой реакции с GSSG с образованием глутатионированного белка:



Другой путь – оксидативное повреждение белкового тиола (одноэлектронное восстановление) с образованием тильного радикала (PrS^\bullet) и его реакцией с GS^- (при этом $\text{PrS}^{\bullet-}$ передает e^- на O_2):



При ОС глутатионирование белка персистирует неопределенно долго, но при восстановительных условиях глутатионирование транзиторно и легко обратимо, при этом образуется белковый дисульфид:



S-глутатионирование – неопложный и быстрый механизм посттрансляционной модификации, сравнимый с протеинкиназным [27, 58, 62]. Полагают, что глутатионирование играет ключевую роль в регуляции комплекса МАПК [63]. Глутатионирование белков сильно варьирует в разных клетках и субклеточных структурах: в эритроцитах около 15%, в печени – 30%, в ЭР – 50%. Глутатионирование можно использовать для модификации белковой структуры и функции. ГРО и в меньшей степени протеиндисульфидизомераза (ПДИ) деглутатионируют белки путем восстановления. NO[•] и GSNO активируют реакцию.

Выявлено глутатионирование около двадцати белков, включая актин, протеинтирозинфосфатазу-1B, малый G-белок Ras, нескольких факторов роста и цитокинов [27]. Глутатионирование p53 ингибирует этот фактор транскрипции и его ассоциацию с ДНК [64]. GSH потенцирует гипоксический апоптоз глутатионированием p65 NF-κB [29] (см. также [30]). Таковы же ранние данные о глутатионировании факторов транскрипции (AP-1, CREB, NF-κB) и возможной обратной регуляции ядерным ГРО их активности и взаимодействия с генами [28]. При болезни Альцгеймера в мозге глутатионируются 4 белка, что вызывает ОС [65]. Необходимость GSH для подобных реакций давно позволила назвать его “катализатором тиол-дисульфидного обмена” [66].

При ОС окисление GSH MX увеличивает продукцию O₂^{•-} комплексом I дыхательной цепи (в меньшей степени другими дыхательными комплексами). Это происходит из-за образования смешанных дисульфидов при взаимодействии накапливающегося GSSG с редокс-активными тиолами субъединиц 75 и 51 кДа комплекса I. Продолжительность и степень обратимого глутатионирования регулируется тиоредоксином или ГРО и редокс-состоянием пула GSH MX. Восстановление смешанных дисульфидов нормализует образование O₂^{•-}. Подобное явление воспроизводится на интактных MX [67]. Авторы, следуя за В.П. Скулачевым [68], предполагают, что образующаяся из O₂^{•-} H₂O₂ выходит в цитоплазму и передает сигнал о редокс-состоянии пула GSH MX в другие части клетки. В реализации этого могут участвовать стимулируемые H₂O₂ протеинкиназа C, NF-κB, тромбоцитарный фактор роста, c-Jun N-терминальная киназа (JNK), Ras и p53 [67]. Основные результаты этой статьи подтверждены [69]. TNF-α окисляет GSH MX и увеличивает продукцию ими АФК [70].

Тиол-дисульфидный обмен – более широкое понятие, чем участие в нём глутатиона. Некоторые важные вопросы были рассмотрены ранее [71, 72] и выше. Дисульфидные связи образуются в дитиол-дисульфидном обмене комплексной сетью тиол/дисульфидоксидоредуктаз [73]. Основные типы ферментов эндоплазматического ретикулума (ЭР): ЭРО1(erolp), генерирующей S-S-связи *de novo*, и протеиндисульфидизомераза (ПДИ/pdilp) (ранее тиолпротеиноксидоредуктаза (ТПОР)), которая переносит дисульфиды к субстратным белкам и оксидоредуктазам [74-80]. Они играют важную роль переключателей [81]. ЭР – изолированный компартмент для оксидативного фолдинга всех эукариотических секретлируемых и плазмомембранных белков, так как в норме, в отличие от восстановленной среды цитозоля, в ЭР среда более окисленная из-за значительного окисления SH-групп белков [76, 77, 82]. Отношение GSH/GSSG в ЭР всего лишь в интервале 1-3 [83], а в целых органах и клетках оно в среднем приблизительно 100 (в печени – до 300-400) [27, 71]. Из всех клеточных белков резидентные белки ЭР больше всего чувствительны к

пероксидации [84]. Аккумуляцию несвернутых белков называют ЭР-стрессом. Один из важных примеров – развитие катаракты из-за агрегации несвернутых белков [85]. ТНФ- α участвует в ЭР-стрессе и снижает концентрацию GSH [86].

Глутатион играет ключевую роль в дисульфидной реорганизации ЭР и действует как основной редокс-буфер [27, 58]. Очевидно, он участвует в образовании нативных дисульфидных связей и в защите клеток от ЭР-генерируемого ОС.

Сверхэкспрессия ГГТ и ее неактивного сплайс-варианта неферментно опосредует ответ на редокс-стресс в ЭР, характеризуемый увеличением специфических белков. Остаются неясными наличие глутатионазной активности ГГТ в ЭР и ее возможная биологическая роль [42].

Материалы этого раздела привели к мнению о “меняющемся лице глутатиона”.

II. 5. ГЛУТАТИОН ПРИ ВОСПАЛЕНИИ И ИММУННЫХ ОТВЕТАХ.

Этот новый и важный раздел нужен как для биологии (новые функции системы глутатиона), так и для клинической медицины. АФК считают интегральной частью воспалительного ответа [58, 87-89]. Тесная связь ОС (особенно образование высоко токсичного конечного метаболита 4-гидроксиноненаля [58, 87, 90-92]), воспаления и иммунных ответов общепризнана. АФК, провоспалительные цитокины (ТНФ- α , интерферон- γ , интерлейкин-1 и др.) и липидные гормоны (эйкозаноиды) вызывают и поддерживают воспаление и ОС, при этом оба фактора стимулируют друг друга по принципу порочного круга [92-95]. Поэтому справедливо мнение, что воспаление – две стороны одной монеты [96]. Обычно это реализуется через ПК (комплекс МАПК) и транскрипционные факторы (NF- κ B, AP-1 и индуцируемый гипоксией фактор-1 α) [27, 87, 89, 94].

Известно, что антиоксиданты обладают противовоспалительной активностью. Во время воспаления уровни цитокинов, острофазных белков и глутатиона сильно изменяются, а снижение клеточного GSH участвует в хроническом воспалении [96, 97]. Систему глутатиона рассматривают как краеугольный камень современных взглядов на проблему, как критический фактор развития воспаления и иммунных ответов в иммунных клетках [87, 88, 98]. При вирусных инфекциях и иммунных дисфункциях GSH снижен, а истощение GSH ингибирует созревание дендритных клеток и гиперчувствительность замедленного типа, снижает Th1-ассоциированные цитокины и способствует Th2-ответам [99, 100]. При бронхиальной астме γ -глутамилцистеинил-этиловый эфир в антиген-представляющих клетках увеличивает уровень GSH и отношение GSH/GSSG, что увеличивает продукцию Th1-цитокинов (ИЛ-12, интерферон- γ) и снижает характерные для астмы Th2-цитокины (ИЛ-4, -5, -10, эотоксин и Rantes) [101]. Даже умеренные изменения уровня GSH глубоко влияют на функции лимфоцитов. ВИЧ-инфекция вызывает массивную потерю цистеина, а введение N-ацетилцистеина улучшает иммунитет [102]. Нитрозоглутатион из кишечной глии мощно индуцирует барьерную функцию слизистой и ослабляет воспаление [103].

К сообщениям о лечебном применении GSH чаще относятся скептически, но такие публикации появляются снова [104-106]. Интереснее данные об аналогах и пролекарствах-предшественниках GSH [107]. Появились новые и эффективные препараты с антивирусными свойствами [108], позволяющие регулировать Th1/Th2 [109]. Простаноид циклопентенон, важный модулятор воспаления, связывается с SH-группами белков и GSH и взаимодействует с 15d-ПГ J₂ и 12-дельта-ПГ J₂. ПГ A1 связывает и активирует малые G-белки H-, N- и K-Ras [110]. Активность ГПО эритроцитов обратно пропорционально связана с выраженностью воспаления (количеством нейтрофилов, концентрациями C-реактивного белка и ИЛ-6) [111]. N-ацетилцистеин незначительно угнетает реакцию “трансплантат против хозяина” при лейкозе, вено-акклюзивной болезни и синдроме идиопатической пневмонии [112].

В клинике все формы вирусных гепатитов, особенно острые, значительно или резко изменяют состояние всей системы GSH [113]. При заболеваниях желчно-выводящих путей они тоже есть, но менее выражены [47]. Полученные

результаты важны для более широкого понимания патогенеза этих заболеваний и полезны для дифференциальной диагностики.

Данные по воспалению и иммунным ответам, приведенные в предыдущих разделах, здесь не дублируются.

Сигнальный путь Nrf2 – ARE, стимулирующий антиоксидантные, цитопротекторные и противовоспалительные эффекты [114-117], активирует экспрессию ГЦС (обеих субъединиц), ГТ, ГПО2 и ГР, то есть большинство ферментов системы глутатиона. Это согласуется с глубоким влиянием на иммунные и воспалительные ответы и защитой клеток от хронического воспаления. Nrf2 регулирует не только концентрацию GSH, а биологические функции всей системы глутатиона. С другой стороны, снижение экспрессии указанных ферментов и их регуляции может приводить к аутоиммунным и воспалительным болезням, особенно при ОС. Большой интерес представляет ингибитор протеасом лактацистин, увеличивающий пул GSH [116]. Система глутатиона является одним из важных компонентов сигнального пути Nrf2 – ARE. Этот путь по известности уже сравнивался с NF-κB.

II. 6. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ГЛУТАТИОНА.

Основные функции системы глутатиона были обобщены в 80-ые годы в классических обзорах Alton Meister [44, 118] и затем дополнены [71]. Они включали: 1) защиту от АФК, 2) образование, восстановление и изомеризацию дисульфидных связей, 3) влияние на активность ферментов и других белков, 4) поддержание функций мембран, 5) коферментные функции, 6) участие в обмене эйкозаноидов, 7) GSH как резерв цистеина, 8) влияние на синтез нуклеиновых кислот и белка, 9) метаболизм ксенобиотиков, 10) повышение устойчивости клеток к вредным воздействиям, 11) значение для пролиферации. В целом классификация выдержала проверку временем, но нужны определенные изменения и дополнения.

Из пункта 1 целесообразно выделить самостоятельную функцию GSH как восстановительного переносчика, необходимого компонента редуктивной цепи. В пункте 2 на первый план вышли глутатионирование белков как новый механизм регуляции функций последних и участие системы глутатиона в контроле тиол-дисульфидного обмена. Пункт 6 расширился до значения системы глутатиона в обмене разных липидных гормонов и, более того, до взаимодействия системы глутатиона с гормонами и сигнал-трансдукторными системами. В пункте 8 так и не появились четкие доказательства прямого влияния системы глутатиона на биосинтез белка. Созрели новые и важные пункты о значении субсистем глутатиона в разных компартментах клетки (для МХ это уже описано [119]) и в регуляции воспаления и иммунных реакций. Общее в предлагаемых изменениях – значительное расширение функций GSH как интегральной молекулы в множестве метаболических и физиологических процессов, самостоятельного и важного редокс-регулятора.

Получено много важных данных о метаболизме GSH и его значении в печени, кишечнике, бронхах и легких, сердечно-сосудистой системе и глазах. Очевидна необходимость дальнейшего детального выяснения и обобщения тканевых, органных и клеточных особенностей системы глутатиона, выявление локальных функций.

Обращают внимание сообщения о регуляции функций головного мозга: выдающейся роли астроцитов в метаболизме GSH (синтез и транспорт в нейроны глутамин и цис-гли) и по сравнению с нейронами более эффективной защите от АФК в головном мозге [120, 121]; представлении о нейромодуляторной и даже нейротрансмиттерной функции внеклеточного GSH [122-124]; наличии нарушения тесной корреляции снижения GSH в мозге с падением температуры тела [125]; седативном и гипнотическом эффектах при остром стрессе у неонатальных цыплят [126]; участии GSSG в регуляции сна [127]; возникновении нейро- и миопатии у человека при врожденной недостаточности синтеза глутатиона [44]. Часть этих данных интересна и важна, но мнение о прямом действии самой молекулы GSH требует подтверждения. Целостная картина ещё не сложилась.

СИСТЕМА ГЛУТАТИОНА

В открытии новых функций глутатиона помогают “фармакологические инструменты”/селективные вещества-анализаторы (таблица). К сожалению, селективными можно считать только ОТК, БСО, ДЭМ и этиловые эфиры GSH. Снизить активность ГПО можно путем длительного снижения потребления селена. В последние годы широко применяют генноинженерные методы (нокаут генов, трансеноз, сверхэкспрессию и др.). Сопоставление результатов, полученных этими двумя группами качественно различных методов, особенно надежно.

Таблица. Экспериментальные подходы для выяснения функций глутатиона.

Фермент	Субстрат	Изменение GSH	Ингибитор	Изменение GSH
Глутаминци- тенинсинтетаза	2-оксотиазолидин- 4-карбоксилат (ОТК), N-ацетилцистеин	Увеличение	Бутинин- сульфоксидин (БСО)	Снижение
Глутатион- трансфераза	Диэтилмалеат (ДЭМ), форон	Снижение	-	-
Глутатион- пероксидаза	Эбселев (миметик)	Снижение	-	-
Глутатион- редуктаза	-	-	Нитрофураны, BCNU	Снижение
Гамма- глутами- трансфераза	-	-	AT-25 (афинин)	Увеличение
Эстеразы	Этиловый эфир GSH	Увеличение	-	-

Примечание: BCNU - 1,3-бис(2-хлорэтил)-1-нитрозомочевина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. За последние 10-15 лет значительно расширились и углубились исследования системы глутатиона во всех основных направлениях. Открыт ряд новых ферментов метаболизма: количество ГТ у млекопитающих достигло 23, объединенных в 11 классов и 3 семейства; выделяют 5-7 ГПО, 2 формы глутаредоксина. Многие из этих ферментов полифункциональны, выявляются их новые активности. Все ранее описанные функции глутатиона он выполняет вместе с зависимыми от него ферментами. Энзимология и регуляторика уже начали работать в комплексе. Такой симбиоз очень перспективен. Ферменты взаимодействуют с гормонами и сигнал-трансдукторными системами, включая рецепторы, вторые посредники, протеинкиназы, транскрипционные факторы, респонсивные элементы генов.

Важное достижение – использование для выявления новых функций не только селективных веществ-анализаторов, но и генноинженерных методов. Значительно продвинулось изучение внутриклеточного, межклеточного и межорганного транспорта. Расширены функции GSH как самостоятельного и важного редокс-регулятора и восстановительного переносчика, необходимого компонента редуکتивной цепи. Целесообразно выделение субсистемы глутатиона МХ. Накапливаются данные о специфике обмена и функций GSH в разных органах. Созрела необходимость выявления и анализа клеточных и оргanelьных особенностей метаболизма глутатиона.

Созрело широкое использование глутатионовых подходов в биомедицинской химии и клинической биохимии. Исследование системы глутатиона применяют для выяснения патогенеза заболеваний и их диагностики (болезни печени, бронхов, сердечно-сосудистой системы, глаз, в последнее время – воспаления, иммунных нарушений, патологии головного мозга). Изучаются первые активные препараты для лечебного применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Kelner M.J., Montoya M.A.* (2000) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **269**, 366-368.
2. *Argyrou A., Blanchard J.S.* (2004) *Prog. Nucleic Acid. Res. Mol. Biol.*, **78**, 89-142.
3. *Fahey R.C., Sundquist A.R.* (1991) *Adv. Enzymol.*, **64**, 1-53.
4. *Mannervik B., Carlberg J., Larson K.* (1989) *Glutathione: Chemical, Biochemical, and Medical Aspects. Part A.* (Dolphin D., Poulson R., Avramovic O., eds.), Wiley J., N.Y., pp. 475-516.
5. *Schrimer R.H., Schulz G.E.* (1987) in: *Pyridine Nucleotide Coenzymes: Chemical, Biochemical, and Medical Aspects. Part B*, (Dolphin D., Avramovic O., Poulson R., eds.) Wiley J., N.Y., pp. 333-379.
6. *Panfili E., Sandry G.* (1991) *FEBS Lett.*, **290**, 35-37.
7. *Kosower N.S., Kosower E.M.* (1978) *Intern. Rev. Cytol.*, **54**, 109-160.
8. *Reed D.I.* (1986) *Biochem. Pharmacol.*, **35**, 7-13.
9. *Honda K., Komoda Y., Inoue S.* (1994) *Brain Res.*, **636**, 253-258.
10. *Колесниченко Л.С., Манторова Н.С., Шапиро Л.А.* (1987) *Биохимия*, **52**, 743-749.
11. *Колесниченко Л.С., Кулинский В.И.* (1990) *Физиол. журн. СССР*, **76**, 1958-1961.
12. *Li S., Li X., Li Y.L., Sao C.N., Bidasee K.R., Rozanski G.J.* (2007) *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **292**, 1619-1629.
13. *Rangasamy T., Cho C.Y., Thimmulappa M., Zhen L., Srisuma S.S., Kensler T.W., Yamamoto M., Petrache I., Tudor R.M., Biswal S.* (2004) *J. Clin. Invest.*, **114**, 1248-1259.
14. *Ganes E., Harding J.J.* (2006) *Curr. Eye Res.*, **31**, 1-11.
15. *Arrigo A.P., Viot S., Chaufour S., Firdaus W., Kretz-Remy C., Diaz-Latoud C.* (2005) *Antioxid. Redox Signaling*, **7**, 414-422.
16. *Kosenko E., Kaminsky Y., Kaminsky A., Valencia M., Lee L., Hermenegildo C., Filipo V.* (1997) *Free Radic. Res.*, **27**, 637-644.
17. *Rossi M.A., Dianzan M.U.* (1988) *Tumori*, **74**, 617-621.
18. *Zhu H., Cao Z., Zhang L., Trush M.A., Li Y.* (2007) *Mol. Cell Biochem.*, **301**, 47-59.
19. *Qiao M., Kisgati M., Cholewa J.M., Zhu W., Smart E.J., Sulistio M.S., Asmis R.* (2007) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **27**, 1375-1382.
20. *Meredith M.J., Reed D.J.* (1982) *J. Biol. Chem.*, **257**, 3747-3753.
21. *Mannervik B., Axelsson K., Larson K.* (1981) *Methods in Enzymol.*, **77**, 281-285.
22. *Holmgren A., Aslund F.* (1995) *Methods in Enzymol.*, **252**, 283-292.
23. *Fernandes A.P., Holmgren A.* (2004) *Antioxid. Redox Signaling*, **6**, 63-74.
24. *Di Simplicio P., Frosali S., Priora R., Summa D., Cherubini D., Di Simplicio F., Di Giuseppe D., Di Stefano A.* (2005) *Antioxid. Redox Signaling*, **7**, 951-963.

25. Hashemy S.I., Johansson C., Bernd C., Lillig C.H., Holmgren A. (2007) J. Biol. Chem., **282**, 14428-14436.
26. Shelton M.D., Chock P.B., Mieyal J.J. (2005) Antioxid. Redox Signaling, **7**, 348-366.
27. Hill B.G., Bhatnagar A. (2007) IUBMB Life, **59**, 21-26.
28. Fernando M.R., Lechner J.M., Lofgren S., Gladyshev V.N., Lou M.F. (2006) FASEB J., **20**, 2645-2647.
29. Qanungo S., Starke D.W., Pai H.V., Mieyal J.J., Nieminen A.L. (2007) J. Biol. Chem., **282**, 18427-18436.
30. Reinaert N.L., van der Vliet A., Guala A.S., McGovern T., Hristova M., Pantano C., Heintz N.H., Heim J., Ho Y.S., Matthews D.E., Wouters E.F., Janssen-Heininger Y.M. (2006) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **103**, 13086-13091.
31. Bjornstedt M., Xue J., Huang W., Akesson B., Holmgren A. (1994) J. Biol. Chem., **269**, 29382-29384.
32. Whitbread A.K., Masoumi A., Tetlow N., Schmuk E., Coggan M., Board P.G. (2005) Methods in Enzymol., **401**, 78-99.
33. Board P.G., Anders M.W. (2005) Methods in Enzymol., **401**, 61-77.
34. Hurd T.R., Costa N.J., Dahm C.C., Beer S.M., Brown S.E., Filipovska A., Murphy M.P. (2005) Antioxid. Redox Signaling, **7**, 999-1010.
35. Findlay V.J., Tapiero H., Townsend D.M. (2005) Biomed. Pharmacother., **59**, 374-379.
36. Wang J., Pan S., Berk B.C. (2007) Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., **27**, 1283-1288.
37. Berndt C., Lilling C.H., Holmgren A. (2007) Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., **292**, H1227-H1236.
38. Chai F., Yan H. (2007) Yan Ke Xue Bao **23**, 15-19.
39. Shelton M.D., Kern T.S., Mieyal J.J. (2007) J. Biol. Chem., **282**, 12467-12474.
40. Mannervik B. (1997) Biochem. Soc. Transactions, **24**, 878-880.
41. Чернов Н.Н. (1998) Успехи биол. химии, **38**, 225-237.
42. Kinlough C.L., Poland P.A., Bruns J.B., Hughey R.P. (2005) Methods in Enzymol., **401**, 426-449.
43. Ikeda Y., Taniguchi N. (2005) Methods in Enzymol., **401**, 408-425.
44. Meister A. (1989) in Glutathione: Chemical, Biochemical, and Medical Aspects, Part A (Dolphin A., Poulson R., Avramovic O., eds.), Wiley, N.Y., pp 1-48.
45. Whitfield J.B. (2001) Crit. Rev. Clin. Lab. Sci., **38**, 263-355.
46. Маршалл В.Дж. (1999) Клиническая биохимия, Изд-во Бином – Невский диалект, Москва – Санкт-Петербург.
47. Кулинский В.И., Леонова З.А., Козлова Н.М., Колесниченко Л.С. (2006) Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., **16**(3), 40-44.
48. Niemela O. (2007) Clin. Chim. Acta, **377**, 39-49.
49. Rinck D., Frieling H., Freitag A., Nillemacher T., Bayerlein K., Kormhuber J., Bleich S. (2007) Drug Alcohol Depend., **89**, 60-65.
50. Bittner S., Win T., Gupta R. (2005), Amino Acid., **28**, 343-356.
51. Paolicchi A., Dominici S., Pieri L., Maellaro E., Pompella A. (2002) Biochem. Pharmacol., **64**, 1027-1035.
52. Zang H., Liu H., Dickinson D.A., Liu R.M., Postlethwait E.M., Laperche Y., Forman H.J. (2006) Free Radic. Biol. Med., **40**, 1281-1292.
53. Liu R.M., Shi M.M., Giulivi C., Forman H.J. (1998) Am. J. Physiol., **274**, L330-336.
54. Lee D.H., Blomhoff R., Jacobs D.R. (2004) Free Radic. Res., **38**, 535-539.
55. Emdin M., Pompella A., Passino C., Paolicchi A. (2006) Recent Prog. Med., **97**, 241-245.
56. Kazemi-Shirazi L., Endler G., Winkler S., Shickbauer T., Wagner O., Marsic C. (2007) Clin. Chem. **53**, 940-946.
57. Hiramatsu K., Asaba Y., Takeshita S., Nimura Y., Tatsumi S., Katagiri N., Niida S., Nakajima T., Tanaka S., Ito M., Karsenty G., Ikeda K. (2007) Endocrinology, **148**, 2708-2715.
58. Hurd T.R., Costa N.J., Dahm C.C., Beer S.M., Brown S.E., Filipovska A., Murphy M.P. (2005) Antioxid. Redox Signaling, **7**, 999-1010.

59. *Gilbert H.F.* (1990) *Adv. Enzymol.*, **63**, 69-172.
60. *Gilbert H.F.* (1995) *Methods in Enzymol.*, **251**, 330-351.
61. *Ziegler D.M.* (1985) *Annu. Rev. Biochem.*, **54**, 305-329.
62. *Ghezzi P.* (2005) *Free Radic. Res.*, **39**, 573-580.
63. *Anselmo A.N., Cobb M.H.* (2004) *Biochem. J.*, **381**, 675-683.
64. *Velu C.S., Niture S.K., Doneanu C.E., Pattabiraman N., Srivenugopal K.S.* (2007) *Biochemistry*, **46**, 7765-7780.
65. *Newman S.F., Sultana R., Perluigi M., Coccia R., Cai J., Pierce W.M., Klein J.B., Turner D.M., Butterfield D.A.* (2007) *J. Neurosci. Res.*, **85**, 1506-1514.
66. *Mannervik B.* (1980) in: *Enzymatic Basis of Detoxication*, vol. 2 (Jacoby W.B., ed.), Academic Press, N.Y., pp. 229-244.
67. *Taylor E.R., Hurrell F., Shannon R.J., Lin T-K., Hirst J., Murphy M.P.* (2003) *J. Biol. Chem.*, **278**, 19603-19610.
68. *Skulachev V.P.* (1998) *Biochemistry (Moscow)*, **63**, 1438-1440.
69. *Chen C.L., Zhang L., Yeh A., Chen C.A., Green-Church K.B., Zweiter J.L., Chen Y.R.* (2007) *Biochemistry*, **46**, 5754-5765.
70. *Goosens V., Grooten J., De Vos K., Fiers W.* (1995) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**, 8115-8119.
71. *Кулинский В.И., Колесниченко Л.С.* (1990) *Успехи соврем. биол.*, **110**, 20-30.
72. *Кулинский В.И., Колесниченко Л.С.* (1990) *Успехи биол. химии*, **31**, 157-179.
73. *Fomenko D.E., Gladyshev V.N.* (2003) *Antioxid. Redox Signaling*, **5**, 397-402.
74. *Varadani P.T.* (1989) in: *Glutathione: Chemical, Biochemical, and Medical Aspects. Part A* (Dolphin D., Poulson R., Avramovic O., eds.) Wiley J., N.Y., pp. 753-765.
75. *Ellgaard L.* (2004) *Biochem. Soc. Trans.*, **32**, 663-667.
76. *Sitia R., Molteni S.N.* (2004) *Sci STKE*, (239): pe27.
77. *Tu B.P., Weissman J.S.* (2004) *J. Cell Biol.*, **164**, 341-346.
78. *Dias-Gunasekara S., Benham A.M.* (2005) *Biochem. Soc. Trans.*, **33**, 1382-1384.
79. *Chakravarthi S., Jessop C.E., Bulleid N.J.* (2006) *EMBO J.*, **7**, 271-275.
80. *Servier C.S., Qu H., Heldman N., Gross E., Fase D., Kaiser C.A.* (2007) *Cell*, **129**, 333-344.
81. *Page M.S., Buttner M.J.* (2003) *Annu. Rev. Genet.*, **37**, 91-121.
82. *Csala M., Banhegyi G., Benedetti A.* (2006) *FEBS Lett.*, **580**, 2160-2165.
83. *Fewell S.W., Travers K.J., Weissman J.S., Brodsky J.L.* (2001) *Annu. Rev. Genet.*, **35**, 149-191.
84. *Cullinan S.B., Diehl J.A.* (2006) *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **38**, 317-332.
85. *Shinohara T., Ikesug K., Mulhern M.L.* (2006) *Med. Hypothesis*, **66**, 365-370.
86. *Xue X., Piao J.H., Nakajima A., Sakon-Komasawa S., Kojima Y., Mori K., Yagita H., Okumura K., Harding H., Nakano H.* (2005) *J. Biol. Chem.*, **280**, 33917-33925.
87. *Rahman I., Adcock I.M.* (2006) *Eur. Respir. J.*, **28**, 219-242.
88. *Haddad J.J., Harb H.L.* (2005) *Mol. Immunol.*, **42**, 987-1014.
89. *Кулинский В.И.* (2007) *Биохимия*, **72**, 733-746.
90. *Давыдов В.В., Божков А.И.* (2003) *Биомед. химия*, **49**, 374-387.
91. *Sharma R., Yang Y., Sharma A., Awasthi S., Awasthi Y.C.* (2004) *Antioxid. Redox Signal*, **6**, 289-300.
92. *West J.D., Marnett L.J.* (2005) *Chem. Res. Toxicol.*, **18**, 1642-1653.
93. *Perre H., Claria J.* (2006) *Mini Rev. Med. Chem.*, **6**, 1321-1330.
94. *Pereda J., Sabator L., Aparisi L., Escobar J., Sandoval J., Vina J., Lopez-Rodes G., Sastre J.* (2006) *Curr. Med. Chem.*, **13**, 2775-2787.
95. *Schroeksnadel K., Frick B., Wincler C., Fuchs D.* (2006) *Curr. Vasc. Pharmacol.*, **4**, 205-213.
96. *Saugstad O.D.* (2005) *Biol. Neonate*, **88**, 228-236.
97. *Imai H., Nakagawa Y.* (2003) *Free Radic. Biol. Med.*, **34**, 145-169.
98. *Santangelo F.* (2003) *Curr. Med. Chem.*, **10**, 2599-2610.
99. *Fraternali A., Paoletti M.F., Casabianca A., Oiry J., Clayette P., Vogel J.U., Cinatl J., Palamara A.T., Sqarbanti R., Garaci E., Millo E., Bennati U., Magnani M.* (2006) *Curr. Med. Chem.*, **13**, 1749-1755.

СИСТЕМА ГЛУТАТИОНА

100. Kim H.J., Barajas B., Chan R.C., Nel A.E. (2007) J. Allergy Clin. Immunol., **119**, 1225-1233.
101. Koike Y., Hisada T., Utsugi M., Ishizuka T., Shimizu Y., Ono A., Murata Y., Hamuro J., Mori M., Dobashi K. (2007) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., **37**, 322-329.
102. Droge W., Breitkreutz R. (2000) Proc. Nutr. Soc., **59**, 595-600.
103. Savidge T.C., Newman P., Pothoulakis C., Ruhl A., Neunlist M., Bourreille A., Hurst R., Sonroniew M.V. (2007) Gastroenterology, **132**, 1615-1618.
104. Kariya C., Leitner H., Min E., van Heeckeren C., van Heeckeren A., Day B.J. (2007) Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., **292**, L1590-L1597.
105. Wang Y.T., Wang J., Zhao M., DI H.J. (2007) Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, **27**, 332-335.
106. Kopal C., Deveci M., Oztgirk S., Sengeser M. (2007) Ann. Plast. Surg., **58**, 449-455.
107. Wu G., Fang Y.Z., Yang S., Lupton J.R., Turner N.D. (2004) J. Nutr., **134**, 489-492.
108. Horwitz L.D. (2003) Cardiovasc. Drug Rev., **21**, 77-90.
109. Beck M.A. (2001) J. Am. Coll. Nutr., **20**, 384S-388S.
110. Renedo M., Gayarre J., Garcia-Domingues C.A., Pirez-Rodriguez C.A. Prieto A., Caipada F.J., Rojas J.M., Pires-Sala D. (2007) Biochemistry, **46**, 6607-6616.
111. Tkacova R., Kluchova Z., Joppa P., Petrasova D., Molcanyiova A. (2007) Respir. Med., **101**, 1670-1676.
112. Weiss L., Reich S., Zeira M., Or R., Resnick I.B., Slavin S., Shapira M.Y. (2007) Transpl. Immunol., **17**, 198-202.
113. Кулинский В.И., Леонова З.А., Колесниченко Л.С., Малов И.В., Данилов Ю.А. (2007) Биомед. химия, **53**, 91-98.
114. Ляхович В.В., Вавилин В.А., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. (2006) Биохимия, **71**, 1183-1197.
115. Chen X.L., Kunsch C. (2004) Curr. Pharm. Res., **10**, 879-891.
116. Yamamoto N., Sawada H., Izumi Y., Kume T., Katsuki H., Shimohama S., Akaike A. (2006) J. Biol. Chem., **282**, 4364-4372.
117. Levonen A.L., Inkala M., Heikura T., Jauhiainen S., Jyrkkanen H.K., Kansanen E., Maatta K., Romppanen E., Turunen P., Rutanen J., Yla-Herttuala S. (2007) Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., **27**, 741-747.
118. Meister A. (1989) in: Glutathione: Chemical, Biochemical, and Medical Aspects, Part A (Dolphin A., Poulson R., Avramovic O., eds.) Wiley, N.Y., pp. 367-474.
119. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. (2007) Биохимия, **72**, 856-859.
120. Dringen R. (2000) Progr. Neurobiol., **62**, 649-671.
121. Dringen R., Pawlowsky P.G., Hirrlinger J. (2005) J. Neurosci. Res., **79**, 157-165.
122. Janaky R., Ojita K., Pasqualotto B.A., Bains J.S., Oja S.S., Yoneda Y., Shaw C.A. (1999) J. Neurochem., **73**, 889-902.
123. Oja S.S., Janaki R., Varga V., Saransaary P. (2000) Neurochem. Int., **37**, 299-306.
124. Janaky R., Dohovics R., Saransaari P., Oja S.S. (2007) Neurochem. Res., **32**, 1357-1364.
125. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., Ковтун В.Ю., Сотникова Г.В. (2003) Биомед. химия, **49**, 424-433.
126. Yamane H., Tomonaga S., Suenaga R., Denbow D.M., Furuse M. (2007) Neurosci. Lett., **418**, 87-91.
127. Romieu I., Sienra-Monge J.J., Ramfrez-Aguilar M., Moreno-Macfas H., Reyes-Ruiz N.I.I. (2004) Thorax, **59**, 8-10.

Поступила 04. 09. 2007.

**GLUTATHIONE SYSTEM.
II. OTHER ENZYMES, THIOL-DISULPHIDE METABOLISM, INFLAMMATION AND
IMMUNITY, FUNCTIONS**

V.I. Kulinsky, L.S. Kolesnichenko

Departments of Biochemistry and Biononorganic and Bioorganic Chemistry, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia; tel.: (395)224-0826; e-mail: kulinsky@pp.irkutsk.ru

The great significance of glutathione as a redox regulator and the reducing carrier has been established. There is a clear necessity for subdivision of an independent mitochondrial glutathione subsystem. The data on a specificity of glutathione metabolism in different organs are accumulated. The significance of glutathione system for inflammation and immunity has been proved. The investigations of glutathione system for elucidation of pathogenesis of diseases and its diagnostics are used in medicine.

Key words: glutathione, metabolism, enzymes, thiol-disulphide, inflammation, immunity, functions.