

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Марсянова Ю.А., 2016
УДК 577.1:616.45-001.1/3-008.9

ОСОБЕННОСТИ КАТАБОЛИЗМА ЭНДОГЕННЫХ АЛЬДЕГИДОВ ПРИ СТРЕССЕ

Ю.А. МАРСЯНОВА

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань

FEATURES OF A CATABOLISM OF ENDOGENOUS ALDEHYDES UNDER STRESS

Y.A. MARSYANOVA

Ryazan State Medical University, Ryazan

При стрессе интенсивно протекают свободнорадикальные процессы, что является причиной развития патологий. Одним из повреждающих факторов является образование альдегидов.

Ключевые слова: альдегиды, стресс, альдегидредуктаза.

Under stress free-radical processes occur intensively, which is the reason for the development of pathologies. The formation of aldehydes is a damaging factor.

Keywords: aldehydes, stress, aldehyde reductase.

Роль стресса в возникновении целого ряда заболеваний установлена исследованиями как зарубежных, так и отечественных авторов.

Одним из центральных неспецифических звеньев патогенеза стрессорного повреждения внутренних органов является стимуляция в них свободнорадикальных процессов (возникновение “оксидативного стресса”) [3]. По результатам собственных экспериментальных исследований, Ф.З. Меерсон предложил использование антиоксидантов для лечения и профилактики стрессорных поражений сердца и других внутренних органов [4].

Этот подход в клинической практике позволил добиться положительных сдвигов в комплексной терапии ряда заболеваний. Однако к настоящему времени в ли-

тературе все чаще говорится о том, что использование антиоксидантов в лечении внутренних заболеваний стрессорной этиологии, не дает желаемого эффекта, что вызывает вопрос о причинах несоответствия представлений о роли свободных радикалов в патогенезе и недостаточной клинической эффективности использования антиоксидантов.

Согласно данным литературы, свободнорадикальные процессы принимают участие не только в патогенезе, но и в адаптации тканей внутренних органов к негативному эффекту стрессоров. [7, 11].

Поэтому стимуляция свободнорадикальных процессов в тканях внутренних органов приобретает важную роль в их защите от стрессорного повреждения. В процессе реализации данного адаптивного

сдвига, в клетках накапливаются цитотоксические карбонильные продукты превращения свободнорадикальных метаболитов. Как следствие этого, в клетках формируется состояние, которое определяется термином “карбонильный стресс” [5, 13]. Именно он может выступать в качестве универсального звена повреждения при заболеваниях, возникающих на фоне стресса.

Основные пути образования карбонильных веществ в клетках

Карбонильный стресс – состояние, которое сопровождается увеличением

содержания карбонильных продуктов свободнорадикального окисления в организме. К ним относятся альдегиды, кетоны и др. Наиболее широкое распространение среди карбонильных веществ в клетках имеют альдегиды [1].

В организме синтезируются различные альдегиды. Распространёнными представителями являются 4-гидроксиноненаль, малоновый диальдегид, глиоксаль, метилглиоксаль, акролеин и др. [10, 12] (рис. 1).

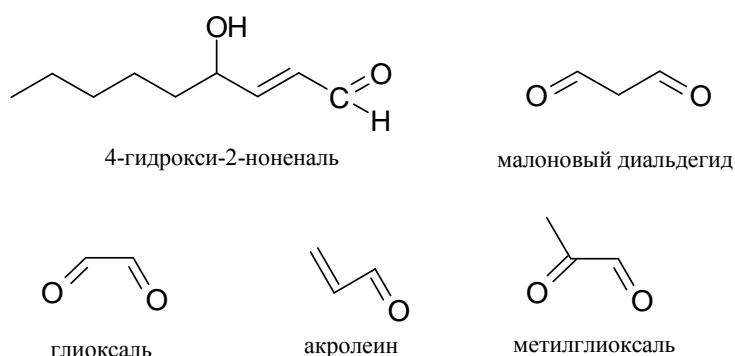


Рис. 1. Наиболее распространенные альдегиды

Известно много метаболических путей, приводящих к образованию альдегидов, среди них – синтез карбонильных продуктов метаболизма в процессе свободнорадикального (перекисного) окисления липидов. В этом процессе синтезируется ряд альдегидов, среди которых особое место занимают малоновый диальдегид, 4-гидроксиноненаль и многие другие [12]. Так же альдегиды синтезируются при участии аминокислот и моносахаридов. Реакции, в которых происходит синтез альдегидов, либо протекают с участием свободных радикалов, либо связаны с использованием метаболитов свободнорадикального окисления – активных форм хлора и др. [1].

Таким образом, при оксидативном стрессе в клетках интенсивно происходит синтез альдегидов. На основании этого можно предположить, что существует причинно-следственная связь между оксидативным и карбонильным стрессом.

Механизмы повреждающего действия карбонильных веществ

Наличие карбонильной группы в молекуле альдегидов обуславливает их высокую реакционную способность. За счет высокой электрофильности карбонильной группы альдегиды имеют возможность реагировать с нуклеофильными молекулами, например, с аминокислотами, азотистыми основаниями нуклеотидов, углеводами. Поэтому альдегиды способны взаимодействовать с различными компонентами клетки. Например, реагируя со свободными амино- и сульфгидрильными группами радикалов аминокислот, они образуют аддукты с внутриклеточными белками, которые вследствие этого меняют свои свойства [2]. Это отражается в изменении каталитических свойств ферментов, сродства рецепторов к их лигандам и др. Подобные сдвиги формируют предпосылки для изменения состояния метаболических потоков в клетках [1].

Бифункциональные альдегиды (малоновый, глутаровый и др.) обладают свойством образовывать поперечные сшивки между полипептидными цепями [9]. За счет этого происходит агрегация внутриклеточных белков, что приводит к уменьшению их растворимости и изменению свойств.

Нуклеиновые кислоты образуют аддукты с азотистыми основаниями мононуклеотидов. Это даёт начало возникновению точечных мутаций, хромосомных

аббераций, способствует возникновению поперечных сшивок. Результатом этих процессов является изменение скорости репликации и транскрипции [8].

Свойство эндогенных альдегидов образовывать аддукты с белками, нуклеиновыми кислотами и углеводами [1, 10] предопределяет их цитотоксическое и генотоксическое действие (рис. 2). Карбонильные вещества являются стабильными метаболитами, что усиливает их побочное действие на клетки.



Рис. 2. Механизмы цитотоксического и генотоксического эффекта альдегидов

Учитывая существование цитотоксических и генотоксических свойств альдегидов, следует заметить, что их реализация в клетках зависит от сочетанного ряда факторов. Особую роль играют те из них, которые направлены на утилизацию (обезвреживание) карбонильных веществ.

Механизмы обезвреживания карбонильных веществ

Избавляясь от карбонильных продуктов свободнорадикального окисления, клетка защищает себя от повреждений, возникающих при оксидативном стрессе. Существуют три основных пути катаболизма альдегидов, связанные со следующими ферментами: альдегиддегидрогеназа, альдокеторедуктаза и глутатионтрансфераза (рис. 4) [10].

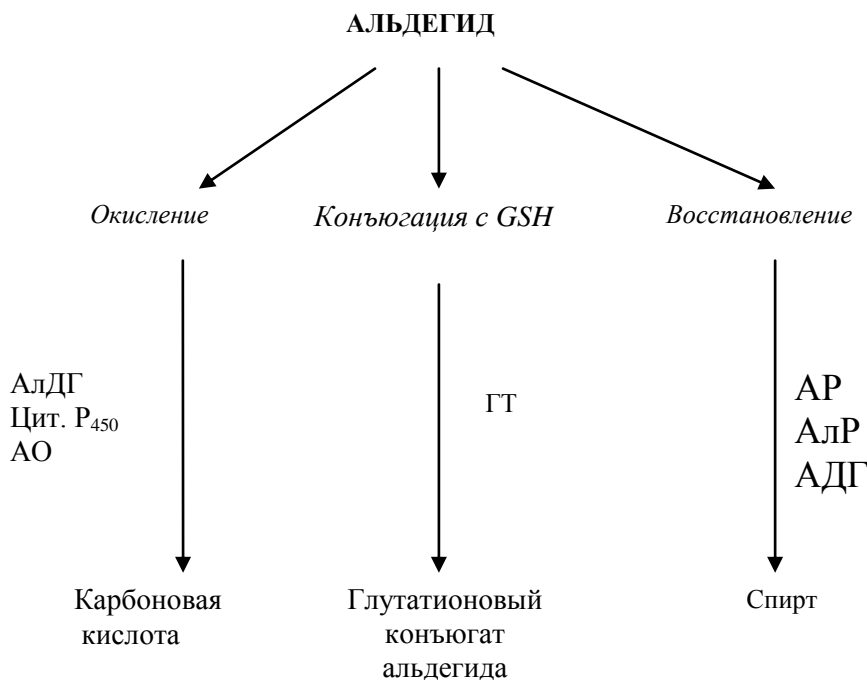


Рис. 4. Основные пути катаболизма альдегидов в клетках (GSH – восстановленный глутатион, ГТ – глутатионтрансфераза, АлДГ – альдегиддегидрогеназа, АР – альдегидредуктаза, АлР – альдозоредуктаза, АДГ – алкогольдегидрогеназа, АО – альдегидоксидаза, Цит. P₄₅₀ – цитохром P₄₅₀)

Наибольшее значение среди перечисленных путей имеет путь, связанный с глутатионтрансферазой, ферментом, ко-

торый обеспечивает конъюгацию альдегидов с глутатионом (рис. 5).

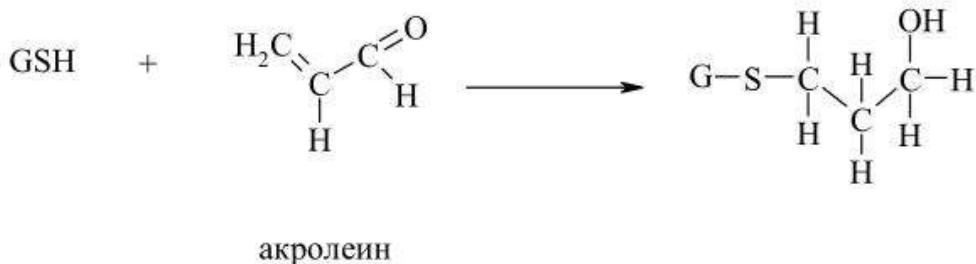


Рис. 5. Схема образования конъюгата акролеина с глутатионом

Следует заметить, что различные альдегиды обладают неодинаковой способностью к конъюгации с глутатионом в глутатионтрансферазной реакции. Наиболее высокое сродство глутатионтрансферазы и, в том числе, изофермент А 4-4, проявляют по отношению к 4-гидроксиалкеналям (ноненаль, децираль и др). Далее конъюгаты подвергаются

экскреции из организма через почки с мочой [1].

В литературе встречаются также многочисленные указания на роль альдегидредуктазы (рис. 6) в защите миокардиальных клеток от их повреждения альдегидами, а так же в защите мозга от действия высокотоксичного ацетальдегида (в системе этанол – ацетальдегид) [6].

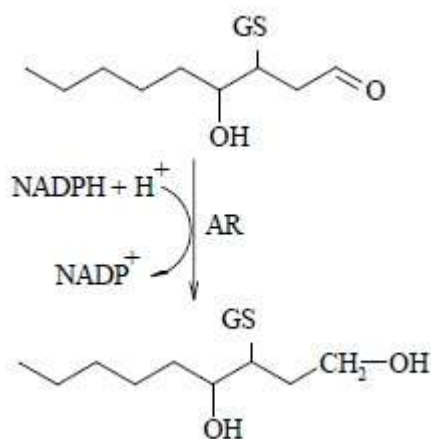


Рис. 6. Схема восстановления метилглиоксала

К альдегидам, используемым в качестве субстратов, относятся пентаналь, октаналь, ацетальдегид, фенолглиоксаль, метилглиоксаль, глиоксаль [1].

Выводы

Повреждающее действие стресса связано с накоплением карбонильных продуктов, возникающих при свободно-радикальном окислении. Поэтому одним из факторов успешной защиты клеток тканей от повреждений, возникающих при стрессе, являются механизмы, обеспечивающие утилизацию альдегидов. Стимулирование ферментативных систем катаболизма «карбонильных продуктов» способствует повышению устойчивости тканей к повреждениям при стрессе.

Литература

1. Давыдов В.В. Физиологическая и патофизиологическая роль эндогенных альдегидов / В.В. Давыдов, А.И. Божков, О.К. Кульчицкий // *Palmarium Academic Publishing*. – 2012. – 240 с.
2. Ильичева А.С. Состояние окислительного карбонилирования белков мышечных тканей при выраженной гипергомоцистеинемии / А.С. Ильичева, М.А. Фомина // *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова*. – 2015. – №1. – С. 45-51.
3. Локальные изменения свободнорадикального статуса роговицы при экспериментальной гнойной язве. [Текст] / А.В. Ко-

лесников [и др.] // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. – 2013. – №1. – С. 28-32.

4. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца / Ф.З. Меерсон. – М.: Медицина, 1984. – 270 с.

5. Механизмы окислительной модификации липопротеидов низкой плотности при окислительном и карбонильном стрессе / В.З. Ланкин [и др.] // *Биохимия*. – 2007. – Т. 72, №10. – С. 1330-1341.

6. Хронический оксидантный стресс и особенности биотрансформации эндотоксинов у больных с очаговым нарушением неврологических функций / В.В. Алферова [и др.] // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2011. – №1. – С. 25-28.

7. Droge W. Radicals in the physiological control of cell function / W. Droge // *Physiol. Rev.* – 2002. – Vol. 82, №1. – P. 47-95.

8. Kurtz A.J. 1,N-deoxyguanosine adduct of acrolein, crotonaldehyde, and trans-4-hydroxynonenal cross-link to peptides via Schiff-base linkage / A.J. Kurtz, R.S. Lloyd // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278, №8. – P. 5970-5976.

9. Lassen N. Antioxidant function of corneal ALDH3A1 in culture satromal fibroblasts / N. Lassen, A. Pappa, Q.W.J. Black // *Free Radic. Biol. Med.* – 2006. – Vol. 41, №9. – P. 1459-1469.

10. O’Brein P.J. Aldehyde sources, metabolism, molecular toxicity mechanisms,

and possible effects on human health / P.J. O'Brein, A.G. Siraki, N. Shangari // Clin. Rev. Toxicol. – 2005. – № 5. – P. 669-662.

11. Reactive oxygen species, cell signaling, and cell injury / K. Hensley [et al.] // Free Radical. Biol. Med. – 2000. – Vol. 28, № 10. – P. 1456-1462.

12. Spitteller G. Lipid peroxidation in aging and age-dependent diseases / G. Spitteller // Exp. Gerontol. – 2001. – Vol. 36, №9. – P. 1425-1457.

13. The short-term effects of soy bean intake on oxidative and carbonyl stress in men and women / P. Celec [et al.] // Molecules. – 2013. – Vol. 18, №5. – P. 5190-5200.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Марсянова Юлия Александровна – ассист. кафедры биологической химии с курсом КЛД ФДПО ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.
E-mail: yuliyamarsyanova@yahoo.com