

ми образованиями и функциональными назначениями [7]. В обеспечении последних ведущее место принадлежит различным белковым молекулам, образно сравнимым с айсбергами, плавающими в липидном море биологической мембраны [3]. Будучи широко распространенными в животном, растительном, микробном организмах, фосфолипиды представлены в клеточных мембранах в виде биомолекулярных слоев, характеризующихся своей упорядоченностью и строго закономерным расположением молекул [15, 17]. Последнее происходит по принципу установления гидрофобных взаимоотношений между углеводородными остатками жирных кислот фосфолипидных молекул со своеобразной ориентацией их полярных головок—остатков фосфорной кислоты, азотистых оснований и спиртов—в направлении белковых образований. Благодаря существованию гидрофильных и гидрофобных взаимоотношений между мембранными фосфолипидами и белками обеспечивается эффект кооперирования, определяющий характер энзимохимических превращений. Среди последних наиболее примечательны электротранспортирующие системы, реакции окислительного фосфорилирования и другие, эффективность функционирования которых во многом зависит от природы молекулярных разновидностей фосфолипидов, обусловленной различиями как углеводородных цепей, так и отмеченных выше полярных головок. Существующее разнообразие в картине комплементарных (спаренных) связей между жирнокислотными остатками в молекуле фосфолипида в значительной степени осложняется и присутствием в ней в качестве азотистых оснований различных аминокислот, а также фосфоаминов, комплексующихся с липопротеидами, липопротеидами и другими важнейшими компонентами мембраны [15]. Среди аминокислот, обнаруживающихся в результате гидролиза указанных соединений, выявлено присутствие глицина, аланина, аргинина и, что особенно важно, глутаминовой кислоты, лейцина, цистеина и аспарагиновой кислоты.

Формирование фосфолипидной молекулы, осуществляющееся преимущественно путем ферментативных реакций, протекающих в эндоплазматической сети, может частично происходить и в других субклеточных образованиях, обеспечивающих биосинтез отдельных составляющих молекул, например, азотистых оснований.

Настоящий обзор затрагивает некоторые частные вопросы, касающиеся функциональной роли фосфолипидов и продуктов их нерезкого окисления в нормалью и патологически метаболизирующих биологических системах животного организма.

Среди нейтральных фосфолипидов наибольшего внимания заслуживают фосфатидилхолин и фосфатидилэтанолламин как основные носители полиеновых жирных кислот. Из кислых фосфолипидов в этом отношении отличаются фосфатидилсерин, фосфатидилинозит и кардиолипиды, широко представленные в различных тканях, в частности миокардиальной, где они выступают в роли регуляторов реакции дыхания той цепи, протекающих во внутренней мембране митохондриального кардиомиоцита.

Будучи структурными элементами биологических мембран, фосфо-

липиды представлены в них в виде филогенетически строго упорядоченных созвездий, отдельные представители которых, преимущественно из ряда нейтральных фосфолипидов, характеризуются относительно меньшей метаболической активностью [1]. Стало быть, существование стабилизированных качественных и количественных соотношений между индивидуальными представителями этих соединений имеет существенное значение для обеспечения физико-химических свойств клеточной мембраны, ее нормального функционирования. В физиологическом статусе клетки первостепенная роль отводится фосфолипидам как создателям гидрофобного окружения для всех мембраносвязанных липидзависимых и липидоносительных ферментов. Этим, в частности, обусловлена каталитическая регуляторная роль липидов в отношении ферментных систем, катализирующих многочисленные процессы трансмембранного переноса веществ [7]. Поэтому даже незначительные отклонения в постоянстве существующих фосфолипид-фосфолипидных соотношений сопровождаются глубокими расстройствами структурной организации и функциональной активности многочисленных ферментативных систем [26, 30], завершающимися в конечном счете нарушениями мембранной функции и жизнедеятельности клетки в целом [6]. Показано, что при 3-часовой ишемии миокарда содержание фосфолипидов в сарколеммальных мембранах кардиомиоцитов убывает приблизительно на 29%, а в митохондриях — в два раза меньше. Спустя 12 ч после прекращения коронарного кровотока содержание общих фосфолипидов в зоне ишемии уменьшается на 33%, преимущественно за счет убыли содержания фосфатидилэтаноламинов примерно на 50% и фосфатидилхолинов на 25% [26]. Распад фосфатидилэтаноламинов, фосфатидилхолинов, кардиолипидов и других мембранных фосфолипидов миокарда сопровождается их вовлечением в реакции образования токсических продуктов перекисной природы, играющих существенную роль в повреждении мембран кардиомиоцитов [22, 28] как соединения, обладающие мембранотоксическим, мембранолитическим действием.

С помощью искусственно достигаемой делипидизации представлялось возможным проследить за специфичностью роли индивидуальных фосфолипидов в активировании и ингибировании ферментной деятельности. Демонстрирован эффект восстановления полностью утраченной активности К-На-АТФ-азы и пируваткиназы после искусственного восстановления первоначального фосфолипидного состава данной биологической системы. Даже незначительная убыль фосфолипидного компонента биологической мембраны чревата серьезными расстройствами активности митохондриальных ферментов, в частности, ферментов электрон-транспортующей системы: цитохромоксидазы, цитохромредуктазы и др. [7]. Окисление даже 5—10% жирнокислотного остатка мембранных фосфолипидов сопровождается ощутимым уменьшением активности Са²⁺-АТФ-азы в саркоплазматическом ретикулуме. Несмотря на отсутствие четких представлений относительно природы регуляторного действия фосфолипидов на активность ферментов, значение отмеченного выше гидрофобного фактора в обеспечении каталитических свойств ферментов уже не вызывает сомнений. В настоящее время не диску-

тируется также вопрос об исключительно важной кофакторной и эффекторной роли фосфолипидов в обеспечении функциональной активности мембраносвязанных ферментов, в частности, ДНК- и РНК-полимеразы [32] и многих других ферментов [4, 7]. Примечательно, что фосфолипиды действуют не только на скорость биологического катализа, но и стимулируют чувствительность ферментов к другим аллостерическим эффекторам. Для некоторых ферментов, например, для пируваткиназы и фосфолипаз, фосфолипиды выступают в роли типичных аллостерических эффекторов, увеличивающих константу распада фермент-субстратного комплекса, а для других являются факторами, активирующими ферменты синтеза нуклеиновых кислот [4, 32] и матричной функции хроматина [27]. Обработка РНК-полимеразы органическими растворителями или фосфолипазами А и С, деградирующими фосфолипидную молекулу, сопровождается существенной утратой активности фермента. Согласно существующим и настоящее время воззрениям, имеется определенная прямая корреляционная связь между качественными изменениями фосфолипидов и патологичностью течения процессов биосинтеза ДНК [25]. Установлено, что процесс репликации ДНК сопровождается одновременной стимулирующей реакцией биосинтеза фосфолипидов и соответствующими изменениями количественных соотношений их индивидуальных представителей [3]. Имеются указания относительно зависимости матричной активности хроматина от жирнокислотного состава фосфолипидов, контактирующих с ним [33]. Включение радиоактивности меченых аминокислот в липиды происходит значительно быстрее, нежели в нуклеиновые кислоты [29], роль фосфолипидов при этом в биосинтезе белка заключается в выполнении функции переносчиков аминокислот, с которыми они устанавливают временные, весьма лабильные связи. Аналогичные суждения встречаются в научной литературе и в отношении значения фосфолипидов в реакциях биосинтеза белка в растительных организмах. Из клеточных образований последних, отличающихся исключительно высокой степенью синтетической активности, были выделены и идентифицированы липидсодержащие комплексы с аминокислотами и протеинами.

При этом экстрагированы значительные количества свободного серина, глицина, аланина, глутаминовой и аспарагиновой кислот, а также их комплексов с различными соединениями.

На основании вышесказанного складывается впечатление о важном значении фосфолипидного фактора в реализации процессов регенерации на клеточном и субклеточном уровне. Будучи многофункционального назначения, фосфолипиды принимают активное участие в поддержании как надмолекулярной организации клеточных мембран, так и в регуляции их метаболической активности [1, 15, 24], а чем не последнее место отводится процессам регуляции ионного транспорта, особенно ионов кальция. В связи с этим интенсивно разрабатываются вопросы, касающиеся активирующей и ингибирующей роли нейтральных и кислых фосфолипидов в катализе реакции гемокоагуляции [15], в частности, в процессе трансформации фибриногена в фибрин. Значение кольцевой концентрации в различных биологических системах

трудно переоценить, в частности, в функционировании Ca^{2+} -зависимой мембраносвязанной фосфолипазы A_2 , катализирующей, как известно, реакции деацилирования полненых жирных кислот из молекул мембранных фосфолипидов в способствующей интенсификации реакций свободнорадикального окисления этих соединений с образованием значительного количества токсических перекисей, обладающих мощным детергентным, мембранотоксическим, мембранолитическим действием [14, 31].

В нормально метаболизирующих животных тканях помимо основного механизма окисления энергетических субстратов, реализующихся в митохондриях с освобождением значительного количества энергии, существует и другой, менее исследованный механизм использования кислорода — оксигеназы [21], с присоединением к кислороду 1, 2 или 3 электронов и образованием активных форм кислорода: анион-радикала, перекиси водорода, гидроксилированного радикала, супероксидного радикала и других. Последние вступают в активное взаимодействие с различными клеточными субстратами, среди которых значительное место занимают липиды и особенно фосфолипиды. С включением молекулы кислорода в строение ненасыщенного жирнокислотного остатка происходит образование первичных продуктов перекисного окисления липидов в виде гидроперекисей фосфолипидов, отличающихся своей неустойчивостью. Их распад сопровождается образованием ряда вторичных и конечных продуктов липидной перекисидации, что постоянно протекает и в нормально функционирующих клеточных мембранах в строго лимитированных пределах. Это рассматривается как один из существующих механизмов естественного обновления липидного компонента биологических систем организма. Вышеизложенное свидетельствует о важном физиологическом значении продуктов липидной перекисидации, образующихся в ограниченных концентрациях, как характерного показателя нормально функционирующего организма. Установлено, например, существенное участие продуктов перекисного окисления липидов в поддержании нормального протекания процессов мембранной проницаемости [9], закономерностей скорости роста организма [31], липидного состава биологических мембран [5] и ряда других жизненно важных физиологических функций организма, обеспечиваемых, в частности, простагландинами, ключевыми промежуточными продуктами синтеза для которых служат циклические эндоперекиси [2]. Субстратом для образования последних служат полненые жирные кислоты, участие которых в реакциях простагландиносинтеза возможно лишь после их предварительного вовлечения в структуру фосфолипида. В результате каскада ферментативных превращений циклических эндоперекисей имеет место образование конечных продуктов в виде простагландинов E и G. Не менее существенны реакции перекисления липидов как необходимое промежуточное звено в биосинтезе лейкотриенов, обладающих широким спектром влияния на течение важнейших физиологических процессов. Липидным перекисям отводится не менее важная роль в формировании реакций фагоцитоза, иноцитоза, и регуляции активности некоторых мембраносвязанных ферментов [6, 7] в ту или другую сторону в зави-

симости от концентрации. Развитие отмеченных отклонений может быть следствием автоокисления ненасыщенных жирных кислот в R-положении глицеринового остатка в молекуле фосфолипида, что сопровождается деструктурированием нормальной мембраны и нарушением активности локализованных в ней ферментов, например, глюкозо-6-фосфатазы. Малым концентрациям липидных перекисей прилагается исключительно важное значение для обеспечения нормального функционирования отмеченной выше фосфатазы, митохондриальной АТФ-азы, регуляции каталитических свойств ферментов, а также их срывов, осуществляющихся различными механизмами [7]. Эффект инактивации каталитической способности фермента может осуществляться путем взаимодействия продуктов перекисного окисления липидов с сульфгидрильными группами активных центров ферментов [7, 9] за счет образования прочной связи между свободными аминогруппами белков и альдегидными и кетонными группировками продуктов перекисного окисления липидов, благодаря изменению ригидности мембранных структур [7], и, наконец, в результате гидрофобных взаимодействий [9]. Значительную роль в трансформации ферментативной активности играет изменение концентрации и композиционного состава липидов, в основном фосфолипидов [24], имеющее место при перекисном окислении липидов и считающееся явлением закономерным, отмечающимся в мембранах различного типа.

Интенсификация митотической активности клеток оказывает ингибирующее воздействие на клеточную пролиферацию и наоборот. Аналогичным образом проявление обратной пропорциональности прослеживается и до взаимозависимости между интенсивностью течения процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов и развитием болезненных состояний организма [5, 8, 10, 11, 18, 19—22].

Возможные механизмы активации процессов перекисного окисления липидов и реальные пути повреждающего действия продуктов липидной перекисидации на биологические системы достаточно обстоятельно проанализированы в многочисленных исследованиях Бурлаковой и Меерсона [6, 22]. Развивающиеся на основе токсических эффектов липидных перекисей нарушения в липид-липидных, липид-белковых взаимоотношениях приводят к соответствующим расстройствам процессов трансмембранного переноса веществ, ионной проницаемости, вязкости и жидкостности мембраны, порообразованию, нарушению липидного окружения мембранных протенинов, в первую очередь мембраносвязанных липидзависимых ферментов, и многим другим отклонениям. Обуславливая формирование нового «патологического» типа функционирования клеточной мембраны, они приводят к стартированию глубоких нарушений процессов внутриклеточного метаболизма и жизнедеятельности клетки в целом. Наглядным проявлением извращенного типа функционирования клетки является расстройство ее нормальной реактивности в отношении факторов внешней среды, главным образом многочисленных нейрорегуляторных агентов как переносчиков внешних раздражений, что обусловлено отмеченными выше срывами, в том числе и потерей чувствительности мембранных рецепторов к соответствующим лигандам.

Таким образом, становится очевидным, что чрезмерно активирован-

чить, что α -токоферол, с одной стороны, предотвращает дальнейшее вовлечение мембранных фосфолипидов в процесс свободнорадикального перекисления, с другой—способствует путем стимулирования активности соответствующих ферментных систем восстановлению уже утраченных количеств указанных соединений.

Проведенные наблюдения показали, что одновременное применение нуклеината натрия вводит весьма положительные коррективы в общую канву восстановительного процесса [11] как соединение, вызывающее в сочетании с α -токоферолом эффект оптимальной стимуляции процессов биосинтеза белка в пораженном регионе, способствуя тем самым восстановлению в перифокальной области миокардиальной ткани утраченных структурных элементов белковой природы.

Вышеназложенное настраивает на поиск новых, более эффективных сочетаний природных и синтетических антиоксидантов с различными биостимуляторами, применение которых может способствовать более эффективному восстановлению структуры и функции элементов данной биологической системы в условиях патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аваджанов М. П. Автореф. докт. дисс., 36. Ереван, 1978.
2. Алексеева Н. С. В кн.: Простагландины. 6. М., 1978.
3. Амричко А. В., Бурлакова Е. Б. Докл. АН СССР, 229, 1, 199, 1976.
4. Алексеева А. В., Пальмина Н. П. В кн.: Биантиоксиданты в регуляции метаболизма в норме и патологии, 81, М., 1982.
5. Бурлакова Е. В., Алексеева А. В., Молочкина Е. М. Биантиоксиданты в лучевом повреждении и докинотерапии при росте, 213, М., 1975.
6. Бурлакова Е. Б. Кардиология, 8, 48, 1980.
7. Бурлакова Е. Б., Джалилова М. И., Гвахария В. О., Глуценко Н. П., Молочкина Е. М., Шталако В. П. В кн.: Биантиоксиданты в регуляции метаболизма в норме и патологии, 113, М., 1982.
8. Билленко М. В. В кн.: Биантиоксиданты в регуляции метаболизма в норме и патологии, 15, М., 1982.
9. Владимиров Ю. А., Арчилова А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах, 252, М., 172.
10. Гельман Н. А., Куликова М. К. Гиг. труда и профзаболевания, 1, 30, 1979.
11. Екштарян А. А. Автореф. докт. дисс., 3, 1985.
12. Екштарян А. А., Корсакова Я. Г. Укр. биохим. журнал, 56, 2, 146, 1984.
13. Екштарян А. А., Корсакова Я. Г., Овакимян С. С. Вопр. мед. химии, 31, 1, 43, 1985.
14. Калая В. Е., Архипенко Ю. В., Писарев В. А. В кн.: Биофизика мембран, 88, М., 1981.
15. Карсакова Я. Г. Фосфолипиды и их роль в жизнедеятельности организма, 267. Ереван, 1972.
16. Карсакова Я. Г., Овакимян С. С., Екштарян А. А., Баламян Г. С., Ордян В. В., Данилов Л. Г. В кн.: Перекисное окисление липидов в норме и патологии. Перспективы использования антиоксидантов. Тр. науч. конф., 57. Ереван, 1982.
17. Крис Е. М. Липиды клеточных мембран, 346, Л., 181.
18. Куликов Б. Ю., Ермолаева В. В., Колесникова Т. И., Молчанова Л. В., Косачикова Т. В. Вопросы мед. химии, 25, 3, 289, 1982.
19. Мерсон Ф. Э., Павлова Н. И., Коробейникова Э. П. Вопросы мед. химии, 26, 6, 827, 180.

20. Мерсон Ф. Э., Голубева Л. Ю., Касан В. Е., Шимкович М. В., Уголев А. А. В кн.: Метаболизм миокарда. 237, М., 1981.
21. Мерсон Ф. Э., Касан В. Е., Козлов Ю. П., Белкина Л. М., Архипенко Ю. В. Кардиология, 2, 81, 1982.
22. Мерсон Ф. Э. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. 263, М., 1984.
23. Погосбекян С. Д., Карагезян К. Г. Вопросы мед. физин. 2, 214, 1980.
24. Buckland H. M., Ruddle C., Wakefield I. M. Biochem Biophys. Acta, 643, 2, 363, 1981.
25. Curtain C. C. In: Research Division Chemical Technology, Melbourne S. A., 14, 1977.
26. Chien K. R., Buja L. M., Purkey P. Clin. Res., 28, 469, 1980.
27. Swarcov M. F., Cernohorsky I., Chapman D., Raultu J. Physiol. and Chem. Phys., 4, 390, 1972.
28. Guarnieri G., Framigni F., Calderera C. M. J. Mol. Cell. Cardiol., 12, 8, 797, 1980.
29. Hundler P. M. J. Biol. Chem., 234, 1466, 1959.
30. Hogberg J., Orreni S., O'Brien P. J. Europ. J. Biochem., 59, 2, 449, 1975.
31. Katz A., Muzumdar P. Circulat. Res., 55, 1, 1, 1981.
32. Naylor W. G., Poole-Wilson p.H. Basic Res. Cardiol., 76, 1, 1, 1981.
33. Novello F., Michiure J. N., Lanera B., Cipitani S., Manzoli F. A. Ital. J. Biochem., 24, 6, 325—331, 1976.
34. Paris S., Samuel D., Athand G. Biochimie, 56, 5, 729, 1974.

Поступило 20.1 1988 г.