



УДК 616.2-018.7:577.158

DOI: 10.22141/2224-0551.5.73.2016.78321

АБАТУРОВ А.Е.¹, ВОЛОСОВЕЦ А.П.², БОРИСОВА Т.П.¹

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, Украина

²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА Внутриклеточная антиоксидантная защита в респираторном тракте (часть 1)

Резюме. В обзоре литературы изложены современные данные о внутриклеточной антиоксидантной защите в респираторном тракте. Представлена индукция синтеза ферментов антиокислительной системы. Подробно рассмотрена характеристика внутриклеточных форм супероксиддисмутаз. Показаны индукция синтеза, каталитический цикл и физиологические функции супероксиддисмутаз.

Ключевые слова: антиоксидантная система, респираторный тракт, внутриклеточная антиоксидантная защита.

Введение

В системе антиоксидантной защиты условно различают первую и вторую линии «обороны». Первая линия «обороны» представлена супероксиддисмутазами, каталазой, тиоредоксиновой, глутаредоксиновой и пероксиредоксиновой системами. Инактиватором первичного биорадикала — супероксида аниона являются супероксиддисмутазы, которые передают эстафету каталазе. Однако функционирование ферментов первой линии «обороны» не гарантирует полной защиты от некоторых высоко-реактивных вторичных и третичных радикальных соединений — их инактивируют компоненты второй линии антиоксидантной «обороны» — фазы детоксикации. Вторая линия представлена такими ферментами детоксикации, как глутатионпероксидазы, глутатионтрансферазы, альдокеторедуктазы, альдегиддегидрогеназы. Метаболиты, образуемые в результате функционирования этих ферментов детоксикации, элиминируются из клетки в межклеточную жидкость, как правило, в виде глутатионовых S-конъюгатов. Глутатион и глутатион-зависимые ферменты, которые участвуют в обеих линиях «обороны» от агрессивного действия активированных кислородсодержащих метаболитов (АКМ) и активированных азотсодержащих метаболитов, играют центральную роль в функционировании антиоксидантной системы [30].

Индукция синтеза ферментов антиокислительной системы

Основными индукторами экспрессии антиоксидантных ферментов являются АКМ. Экспрессия генов антиоксидантных ферментов регулируется на уровне транскрипции через *cis*-активную последовательность, которая известна как элемент антиоксидантного ответа (ARE). Ключевую роль в активации антиоксидантных генов, взаимодействуя с ARE, играет фактор транскрипции NRF2 (NFE2L2 — nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2). Протеин NRF2 принадлежит к семейству Cap-N-Collar-регуляторных белков, которое также включает NRF1, NRF3 и p45NFE2 (рис. 1). Фактор транскрипции NRF2 контролирует транскрипцию ряда генов, кодирующих как антиоксидантные протеины, так и ферменты детоксикации, которые определяют выживаемость клетки [33].

При физиологическом состоянии клетки цитоплазматически расположенный фактор транскрипции

Адрес для переписки с авторами:
Абатуров Александр Евгеньевич
E-mail: alexabaturov@i.ua

© Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Борисова Т.П., 2016

© «Здоровье ребенка», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

ции NRF2 находится в тесной связи с протеином KEAP1 (kelch-like ECH-associated protein 1). Молекулярное строение протеина KEAP1 позволяет ему одновременно взаимодействовать с NRF2 и протеином куллин-3 (CUL3). Молекула KEAP1 состоит из следующих доменов: NTR (N-терминального региона), BTV (bric-a-brac, tramtrack, and broad complex), IVR (промежуточная область), DC-домена, содержащего шесть Kelch-повторов и CTR (C-терминального региона). NTR- и BTV-домены протеина KEAP1 участвуют в гомодимеризации и во взаимодействии с CUL3, DC-домен связывается с Neh2 регионом протеина NRF2 (рис. 2) [15, 35, 41].

Протеин KEAP1 в цитоплазме крепится к активным нитям цитоскелета клетки. Он, физически взаимодействуя с NRF2, вступает в связь с CUL3 и, как адаптерная молекула, сближает протеин NRF2 с убиквитин-Е3-лигазой, обуславливая его убиквитинирование и последующую протеасомную деградацию. В цитоплазме с низкой концентрацией АКМ фактор транскрипции NRF2 быстро деградирует, демонстрируя короткий период полураспада от 13 до 21 минуты. Цистеин-богатый протеин KEAP1 является не только ингибитором NRF2, но и сенсором АКМ. При развитии оксидантного стресса у протеина KEAP1 резко снижается функциональная активность. Несколько цистеиновых остатков, содержащихся в аминокислотной последовательности молекулы KEAP1, представляют собой молекулярный сенсор внутриклеточного окислительно-восстановительного состояния. Повышение внутриклеточного уровня АКМ приводит к окислению данных цистеиновых остатков молекулы KEAP1, в результате которого протеин KEAP1 теряет способность содействовать передаче молекулы NRF2 протеасоме, обуславливая увеличение продолжительности периода полураспада NRF2 до 100 ~ 200 минут. Фактор транскрипции NRF2 перемещается

в ядро клетки, гетеродимеризуется и связывается с промоторами генов, содержащими элемент антиоксидантного ответа (antioxidant response element — ARE: 5'-NTGAG/CNNNGC-3') (рис. 3). От воздействия АКМ до ядерного импорта NRF2 проходит не более 15 минут. При взаимодействии с ARE фактор транскрипции NRF2 может связываться с различными транскрипционными факторами, в том числе с AP-1, активирующими транскрипционными факторами (ATF-1, ATF-2, ATF-3 и ATF-4), sMaf, PMF-1; рецепторами эстрогенов α и β (ERα и ERβ); рецептором γ, активирующим пролиферацию пероксисом (PPARγ). Посттрансляционное ацетилирование NRF2 и его транскрипционного коактиватора р300/CBP способствует связыванию NRF2 с промоторами конкретных генов. Также по-

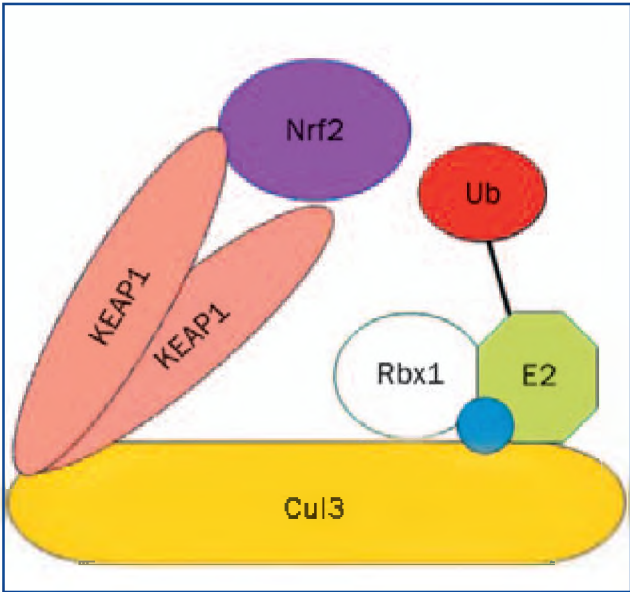


Рисунок 2. Взаимодействие протеинов NRF2, KEAP1 и CUL3 [41]

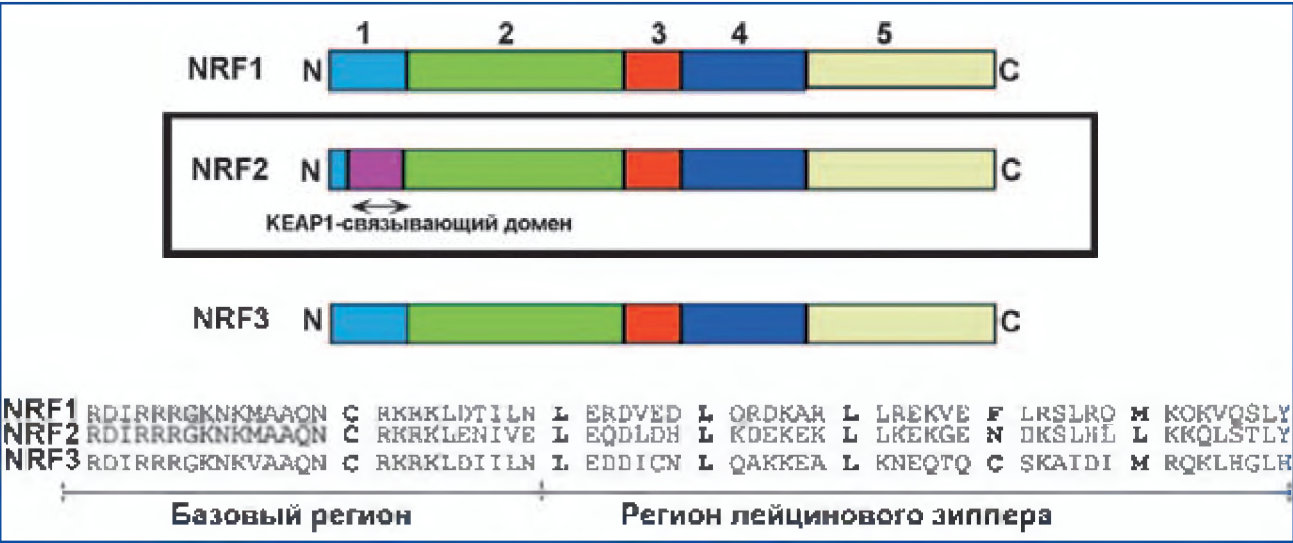


Рисунок 1. Доменное строение молекул семейства Cap-N-Collar-регуляторных белков [28]
Примечания: 1 — гидрофобный домен; 2 — домен активации транскрипции; 3 — CNC (Cap'n'Collar) домен; 4 — базовый домен, 5 — домен цинкового пальца.

следовательность ядерного экспорта (NES) молекулы NRF2 в 138-й позиции содержит цистеиновый остаток, который высокочувствителен к действию АКМ. Его окисление ингибирует ядерный экспорт NRF2, способствуя накоплению данного фактора транскрипции в ядре клетки [13, 26, 27, 29, 33, 36, 40, 42].

Фактор транскрипции NRF2 активирует экспрессию генов некоторых антиоксидантных ферментов и транскрипционных факторов, НАДФ, шаперонов, факторов роста, рецепторов. Под его положительным влиянием находится транскрипция генов, кодирующих протеины, участвующие в детоксикации ксенобиотиков, транспорте лекарственных веществ, репарации клетки (табл. 1). В то же время фактор транскрипции NRF2 ингибирует экспрессию циклооксигеназы-2, iNOS, продукцию провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α [7, 14, 21, 32, 39].

В регуляции продукции антиоксидантных ферментов принимает участие и NRF1, который регулирует активность протеасомной деградации протеинов и транскрипцию генов глобина. Так, фактор транскрипции NRF1 индуцирует транскрипцию GCLC, GCLM, GS и металlothioneины-1, -2, защищающие клетку от повреждения тяжелыми металлами [5].

Активация продукции SOD связана не только с активностью фактора транскрипции NRF2, она также зависит от возбуждения внутриклеточных сигнальных путей, ассоциированных с факторами транскрипции AP-1 и NF- κ B (табл. 2).

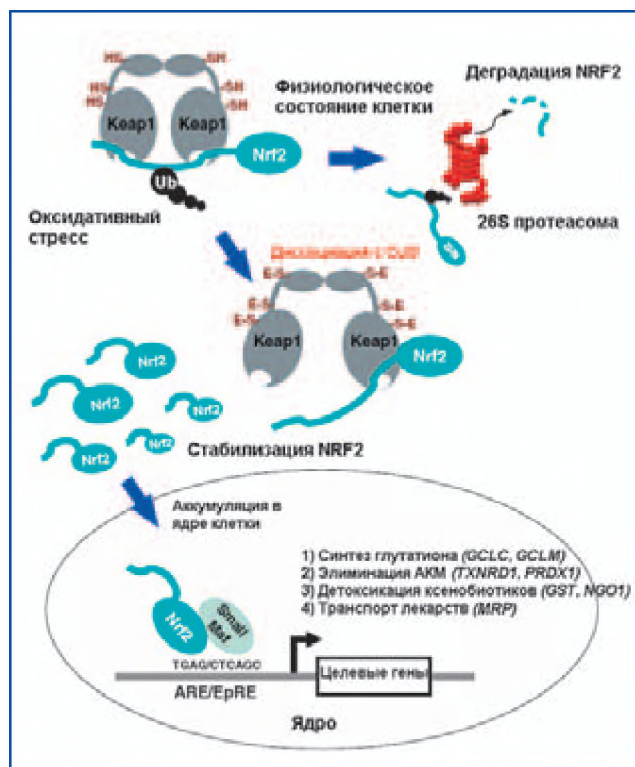


Рисунок 3. Активация фактора транскрипции NRF2 [35]

Инактивация первичных радикалов

Инактивация супероксида анион-радикала обусловлена функционированием супероксиддисмутаза, в результате каталитической активности которых супероксид анион-радикал дисмутирует до перекиси водорода, а последняя под влиянием каталазы восстанавливается до воды.

Супероксиддисмутаза

Как отмечает Ник Лейн [18], открытие Джо М. McCords и Ирвин Фридович в 1939 году супероксиддисмутаза, «...по мнению многих, является самым важным открытием современной биологии, которое достойно награждения Нобелевской премией».

Краткая характеристика супероксиддисмутаза

Супероксиддисмутаза (SOD) человека относится к семейству металлоферментов, катализирующих реакцию дисмутации супероксидных радикалов. Различают три основные изоформы супероксиддисмутаза: Cu/ZnSOD, SOD1, которая содержит ионы цинка и меди и локализуется в цитоплазме клетки; MnSOD, SOD2, которая содержит ионы железа и марганца и локализуется в митохондриях; ECSOD, SOD3, которая содержит ионы цинка и меди и обычно локализуется на внешней поверхности мембраны клетки и в экстрацеллюлярном пространстве (табл. 3). Изоформы SOD различаются по чувствительности к H₂O₂ и цианату. MnSOD устойчива к действию перекиси водорода, а Cu/ZnSOD необратимо ингибируется H₂O₂. И в этом случае Cu/ZnSOD проявляет пероксидазную и гидроксил- и супероксидгенерирующую активность [6, 17].

Вклад Cu/ZnSOD составляет до 80–90 % от всего результата внутриклеточной супероксиддисмутазной активности. Данный фермент преимущественно располагается в цитоплазме клетки, но также присутствует в лизосомах, пероксисомах, ядре и межмембранном пространстве митохондрий. Супероксиддисмутаза MnSOD выполняет 10 % работы внутриклеточных SOD и экспрессируется в основном в матриксе митохондрий [8].

Первичная форма мономера Cu/ZnSOD представляет последовательность из 153 аминокислотных остатков. Протеин является гомодимером, который состоит из двух субъединиц (16 кДа), каждая из которых содержит по 8 антипараллельных цепей, образующих гладкий цилиндр и петли. В активном центре располагается ион меди, взаимодействующий с атомами азота имидазольных колец четырех остатков гистидина, и ион цинка, взаимодействующий с атомами азота имидазольных колец и карбоксильной группой аспарагина [11, 37].

Первичная форма мономера MnSOD представляет последовательность из 196 аминокислотных остатков. Протеин MnSOD является гомотетрамером [35]. Пространственная структура тетрамера устроена таким образом, что в каждой из четырех субъединиц N-терминальные спиральные шпильки

Таблица 1. Гены, активируемые фактором транскрипции NRF2 [12, 19]

Антиоксидантные протеины
Гемоксигеназа-1 (HO-1)
Глутатионпероксидаза 2 (GPX2)
Глутатионредуктаза (GR)
Каталитическая субъединица глутаматцистеинлигазы (GCLC)
Модифицирующая субъединица глутаматцистеинлигазы (GCLM)
Микросомальные эпоксидные гидролазы (mEPHX)
Пероксиредоксин-1 (PRDX1)
Сульфиредоксин-1 (SRXN1)
Супероксиддисмутаза-1 (SOD1)
Тиоредоксинредуктаза-1 (TRXR1)
Тиоредоксины
Факторы транскрипции
Активирующий транскрипционный фактор 4 (ATF4)
Протеины, участвующие в транспорте ксенобиотиков и метаболитов
Протеин, ассоциированный с мультилекарственной резистентностью (MRP1)
Скавенджерный рецептор класса В тип 1 (SCARB1/SR-B1)
Солютабный носитель семейства 7 (анионный аминокислотный транспортер легкой цепи, хс-системы), 11 (SLC7A11)
Протеины, участвующие в детоксикации ксенобиотиков
Глутатионтрансфераза (GST)
Альдегидоксидаза семейства 3, A1 (ALDH3A1)
Альдокеторедуктаза семейства 1, C1 (AKR1C1)
Альдокеторедуктаза семейства 1, C2 (AKR1C2)
Альдокеторедуктаза семейства 7, A2/афлотоксинальдегидредуктаза (AKR7A2)
Карбонилредуктаза-1 (CBR1)
НАДН-дегидрогеназа, хинон-1 (NQO1)
УДФ глюконозилтрансфераза семейства 1, полипептид A6 (UGT1A6)
Флавинсодержащая монооксигеназа (FMO)
Эпоксидгидролаза (EPHX)
Факторы, участвующие в репарации и удалении поврежденных протеинов
FK506-связывающий протеин 5 (FKBP5)
N1-ацетилтрансфераза-1 спермидина/спермина (SAT1)
Гомоцистеининдуцибельный, индуцибельный стрессом эндоплазматического ретикула, убиквитинподобный представитель домена 1 (HERPUD1)
Казеинолитическая пептидаза (CLPP)
Пептидилпролизомераза (PPIB)
Секвестосома-1 (SQSTM1)
Трансальдолаза-1 (TALDO1)
Транскетолаза (TKT)
Фактор роста соединительной ткани (CCN2)
Протеины, участвующие в убиквитинилировании белков
Валозинсодержащий протеин (VCP)
Протеасомная субъединица α тип 3 (PSMA3)
Убиквитин В (UBB)
Убиквитин-специфическая пептидаза 14 (USP14)
Убиквитин-конъюгирующий фермент E2K (E2KHIP2)
Фолатгидролаза 1B (PSM)

и С-терминальные α/β домены содействуют приближению лигандов к атому марганца каталитического сайта [31, 38].

Индукция синтеза супероксиддисмутаза, каталитический цикл и физиологические функции

Несмотря на то что промотор гена Cu/ZnSOD содержит регуляторные элементы транскрипционных факторов ядерного фактора 1 (NF-1), специфичного протеина-1 (SP-1), NF- κ B, AP-1 и AP-2, а также глюкокортикоид-, шаперон- и металл-регуляторные элементы, в респираторном тракте экспрессия мРНК Cu/ZnSOD не индуцируется цитокинами или АКМ. По всей вероятности, в органах дыхания основной функционирующей формой SOD является не Cu/ZnSOD, а митохондриальная MnSOD [16, 20].

Промотор ген MnSOD содержит регуляторные элементы транскрипционных факторов NF- κ B, AP-1 и AP-2, Sp-1, в связи с чем индукторами экспрессии мРНК MnSOD в эпителиоцитах, альвеолярных макрофагах, фибробластах респираторного тракта являются: окислители, LPS, асбестовые волокна, TNF, IFN- γ , IL-1 β , IL-6, VEGF. Начальная

экспрессия мРНК MnSOD отмечается уже через 2 часа и достигает максимума через 24–48 часов. В среднем индуцибельное увеличение концентрации MnSOD в респираторном тракте составляет 520 %. Острая гипоксия приводит к значительному (32 %) снижению активности MnSOD в тканях органов дыхания [16].

Основной поток электронов в электрон-транспортной цепи, восстанавливающий кислород до воды, в физиологических условиях клетки используется для генерации энергии, которая аккумулируется в АТФ, и только небольшая их часть используется для генерации O_2^- , который дисмутируется SOD. В цепи переноса электронов происходит передача электронов в направлении роста окислительно-восстановительного потенциала переносчиков. Следовательно, у последнего акцептора электронов — O_2 — этот потенциал наибольший. В то же время молекула кислорода (в отличие от системы цитохромов) не фиксирована и может случайным образом контактировать с любым членом цепочки и окислять его. Но обеспечить четырехэлектронное восстановление кислорода до воды может только последний цитохром аа3, в то время как все предыдущие переносчики приводят к восстановлению кислорода до свободнорадикальных форм.

Таблица 2. Индукторы и регуляторы транскрипции генов SOD

Ферменты	Индукторы	Регуляторы
SOD		
Cu/ZnSOD/SOD1 (КФ 1.15.1.1)	Гипероксия	Факторы транскрипции AP-1, NF- κ B, NRF2, HNF1, специфический протеин 1 (specificity protein 1 — SP1), транскрипционный фактор протеинов теплового шока (heat shock transcription factor — HSF); глюкокортикоидный рецептор, металлы
MnSOD/SOD2 (КФ 1.15.1.1.)	Активированные кислород- и азотсодержащие метаболиты, сигаретный дым, асбестовые волокна, озон, TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6, LPS, некоторые лекарственные вещества	AP-1, NF- κ B, SP1
ECSOD/SOD3	TNF- α , IFN- γ , ксенобиотики	Факторы транскрипции NF- κ B, AP-1, ETS (erythroblastosis virus E26 oncogene homolog), ксенобиотики

Таблица 3. Краткая характеристика изоформ внутриклеточных форм SOD [23]

Изоформы SOD	Структура	Мм (kDa)	Хромосомная локализация гена	Локализация	Ион металла	Протеин, доставляющий ион	Экспрессирующие клетки ткани респираторного тракта
Cu/ZnSOD	Гомодимер	32	21q22	Цитоплазма, ядро, митохондриальная мембрана	Cu^{2+} (каталитически активный) Zn^{2+} (поддерживает стабильность фермента)	CCS (шаперон меди) GSH (вторичный шаперон) Металлотioneин, ZnT (транспортер цинк)	Бронхиальные эпителиоциты, альвеолоциты II типа, альвеолярные макрофаги
MnSOD	Гомотетрамер	86–88	6q25	Митохондриальный матрикс	Mn^{2+} (каталитически активный)	Smf2p MTM1	

Примечание: Мм — молекулярная масса.

Как уже упоминалось выше, супероксид анион-радикал может быть сгенерирован и другими оксиредуктазами (например, протеинами Noh-семейства, ксантинооксидазами).

Процесс инактивации супероксидного анион-радикала протекает в два этапа. Первоначально основным антиоксидантным активным компонентом выступает SOD, которая дисмутирует O_2^- до H_2O_2 . Дисмутация, как и большинство химических реакций в живых системах, характеризуется двух-электронным переносом, так как одноэлектронные переносы заряда могут привести к генерации цитотоксических свободных радикалов. Для нейтрализации супероксид анион-радикала необходим одномоментный перенос двух электронов, что и обеспечивает SOD [1]. В одноэлектронном переносе заряда принимают участие ионы металлов (Me^n): меди, марганца, железа, которые являются важнейшими составляющими активных центров многих ферментов, в том числе и SOD. На первом этапе O_2^- вступает в реакцию с металл-содержащим активным каталитическим центром SOD в качестве восстановителя. В связи с этим происходит редукция иона металла с выделением молекулы кислорода, а затем в качестве окислителя, обуславливая окисление иона металла с образованием H_2O_2 [6]. Этапы дисмутации O_2^- представлены следующими формулами [37]:

- 1) $SOD-Me^n + O_2^- \rightarrow SOD-Me^{n-1} + O_2$;
- 2) $SOD-Me^{n-1} + O_2^- + 2H^+ \rightarrow SOD-Me^n + H_2O_2$.

Однако MnSOD преимущественно функционирует как инактиватор супероксид анион-радикала. Показано, что каталитическая активность MnSOD сопряжена с накоплением перекиси водорода [2]. Основной внутриклеточной функцией MnSOD является защита митохондрий от повреждающего действия O_2^- [4, 24].

Особенности процесса дисмутации указывают, что MnSOD находится в точке бифуркации окислительно-восстановительных путей, обусловленных как одноэлектронным, так и двухэлектронным переносом заряда. С учетом того, что O_2^- преимущественно связывается с Fe-содержащими каталитическими центрами ферментов и белков, а H_2O_2 — с тиольными группами протеинов, по всей вероятности, данные формы АКМ являются элементами различных механизмов регуляции внутриклеточного метаболизма. Так, O_2^- регулирует внутриклеточный уровень содержания HIF-1 α , который влияет на транскрипцию множества генов, определяющих метаболизм, пролиферацию клеток, активность ангиогенеза. В то время как накопление H_2O_2 обуславливает увеличение внутриклеточного содержания окисленной формы глутатиона, обладающей цитотоксической активностью. В связи с этим биологической ролью MnSOD является не столько нейтрализация O_2^- , сколько контроль за балансом O_2^- и H_2O_2 во внутриклеточном пространстве клетки и в конечном счете — регуляция основных сигнальных путей жизнедеятельности [2, 6].

В частности, установлено, что мыши с нокаутом гена MnSOD погибают в эмбриональном периоде и гиперэкспрессия генов других форм SOD не предупреждает летальный исход [9]. У мышей с нокаутом гена MnSOD наблюдается ингибция экспрессии генов P21, Мус, 14-3-3 zeta, циклина А, циклина В₁ и GADD153, продукты которых участвуют в сигнальных каскадах, ответственных за выживаемость и защиту клетки от радиационно-индуцированного апоптоза [22]. MnSOD может блокировать высвобождение из митохондрий цитохрома С и белков Bcl-2 семейства в цитоплазму клетки, тем самым предотвращая развитие апоптоза [25].

Фермент MnSOD обладает выраженным противовоспалительным эффектом, который, вероятно, обусловлен снижением уровня образования пероксинитрита [24]. АКМ митохондриального происхождения участвуют в активации NLRP3-инфламماسомы, которая является макромолекулярным образованием, преобразующим пре-IL-1 β в зрелую форму. Поэтому весьма вероятно, что инактивация O_2^- митохондриального происхождения при помощи MnSOD снижает активность инфламماسомы [3]. Также Kiichi Nakahira и соавт. [3] показали, что активация инфламماسомы связана с аутофагией. Удаление поврежденных митохондрий при помощи аутофагии препятствует активации инфламмасом. Подавление аутофагии при помощи химических ингибиторов приводит к увеличению митохондриального образования АКМ и соответствующему увеличению активации каспазы-1 и секреции IL-1 β . Нокаут гена MnSOD в Т-клетках сопровождается развитием иммунодефицита и высокой восприимчивостью экспериментальных мышей к вирусу гриппа H1N1 [10].

Список литературы

1. Чупахин О.Н. Одноэлектронный перенос в органической химии // Соросовский образовательный журнал. — 2001. — Т. 7, № 10. — С. 33-37.
2. A new paradigm: manganese superoxide dismutase influences the production of H_2O_2 in cells and thereby their biological state / G.R. Buettner, C.F. Ng, M. Wang et al. // Free Radic. Biol. Med. — 2006. — Vol. 41, № 8. — P. 1338-1350. PMID: 17015180.
3. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome / K. Nakahira, J.A. Haspel, V.A. Rathinam et al. // Nat. Immunol. — 2011. — Vol. 12, № 3. — P. 222-230. doi: 10.1038/nri.1980.
4. Bayir H. Bench-to-bedside review: Mitochondrial injury, oxidative stress and apoptosis — there is nothing more practical than a good theory / H. Bayir, V.E. Kagan // Crit. Care. — 2008. — Vol. 12, № 1. — P. 206. doi: 10.1186/cc6779.
5. Biswas M. Role of Nrf1 in antioxidant response element-mediated gene expression and beyond / M. Biswas, J.Y. Chan // Toxicol. Appl. Pharmacol. — 2010. — Vol. 244, № 1. — P. 16-20. doi: 10.1016/j.taap.2009.07.034.
6. Buettner G.R. Superoxide dismutase in redox biology: the roles of superoxide and hydrogen peroxide // Anticancer Agents Med. Chem. — 2011. — Vol. 11, № 4. — P. 341-346. PMID: 21453242.
7. Cho H.Y. Nrf2 protects against airway disorders / H.Y. Cho, S.R. Kleberger // Toxicol. Appl. Pharmacol. — 2010. — Vol. 244, № 1. — P. 43-56. doi: 10.1016/j.taap.2009.07.024.
8. Comhair S.A. Redox control of asthma: molecular mechanisms and therapeutic opportunities / S.A. Comhair, S.C. Erzurum // An-

tioxid. Redox Signal. — 2010. — Vol. 12, № 1. — P. 93-124. doi: 10.1089/ARS.2008.2425.

9. Copin J.C. Overexpression of copper/zinc superoxide dismutase does not prevent neonatal lethality in mutant mice that lack manganese superoxide dismutase / J.C. Copin, Y. Gasche, P.H. Chan // *Free Rad. Biol. Med.* — 2000. — Vol. 28, № 10. — P. 1571-1576. PMID: 10927183.

10. Elevated mitochondrial superoxide disrupts normal T-cell development, impairing adaptive immune responses to an influenza challenge / A.J. Case, J.L. McGill, L.T. Tygrett et al. // *Free Radic. Biol. Med.* — 2011. — Vol. 50, № 3. — P. 448-458. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.11.025.

11. Folding of human superoxide dismutase: disulfide reduction prevents dimerization and produces marginally stable monomers / M.J. Lindberg, J. Normark, A. Holmgren, M. Oliveberg // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2004. — Vol. 101, № 45. — P. 15893-15898. doi: 10.1073/pnas.0403979101.

12. Gene expression profiling of NRF2-mediated protection against oxidative injury / H.Y. Cho, S.P. Reddy, A. Debiase et al. // *Free Radic. Biol. Med.* — 2005. — Vol. 38, № 3. — P. 325-343. PMID: 15629862.

13. Kaspar J.W. Nrf2: INrf2 (Keap1) signaling in oxidative stress / J.W. Kaspar, S.K. Niture, A.K. Jaiswal // *Free Radic. Biol. Med.* — 2009. — Vol. 47, № 9. — P. 1304-1309. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.07.035.

14. Kensler T.W. Cell survival responses to environmental stresses via the Keap1-Nrf2-ARE pathway / T.W. Kensler, N. Wakabayashi, S. Biswal // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 2007. — Vol. 47. — P. 89-116. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.46.120604.141046.

15. Kensler T.W. Nrf2: friend or foe for chemoprevention? / T.W. Kensler, N. Wakabayashi // *Carcinogenesis.* — 2010. — Vol. 31, № 1. — P. 90-99. doi: 10.1093/carcin/bgp231.

16. Kinnula V.L. Superoxide dismutases in the lung and human lung diseases / V.L. Kinnula, J.D. Crapo // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 167, № 12. — P. 1600-1619. doi: 10.1164/rccm.200212-1479SO.

17. Landis G.N., Tower J. Superoxide dismutase evolution and life span regulation / G.N. Landis, J. Tower // *Mech. Ageing. Dev.* — 2005. — Vol. 126, № 3. — P. 365-379. doi: 10.1016/j.mad.2004.08.012.

18. Lane N. Oxygen: The Molecule that Made the World. — Oxford University Press; USA, 2003. — 384 p.

19. Leonardo C.C. Dietary flavonoids are neuroprotective through Nrf2-coordinated induction of endogenous cytoprotective proteins / C.C. Leonardo, S. Doré // *Nutr. Neurosci.* — 2011. — Vol. 14, № 5. — P. 226-236. doi: 10.1179/1476830511Y.0000000013.

20. Li C., Zhou H.M. The role of manganese superoxide dismutase in inflammation defense / C. Li, H.M. Zhou // *Enzyme Res.* — 2011. — Vol. 2011. — P. 387176. doi: 10.4061/2011/387176.

21. Maher J. The rise of antioxidant signaling — the evolution and hormetic actions of Nrf2 / J. Maher, M. Yamamoto // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 244, № 1. — P. 4-15. doi: 10.1016/j.taap.2010.01.011.

22. Manganese superoxide dismutase-mediated gene expression in radiation-induced adaptive responses / G. Guo, Y. Yan-Sanders, B.D. Lyn-Cook et al. // *Mol. Cell. Biol.* — 2003. — Vol. 23, № 7. — P. 2362-2378. PMID: 12640121.

23. Miao L. Regulation of superoxide dismutase genes: implications in disease / L. Miao, D.K. St Clair // *Free Radic. Biol. Med.* — 2009. — Vol. 47, № 4. — P. 344-356. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.018.

24. Miriyala S. Mitochondrial superoxide dismutase — signals of distinction / S. Miriyala, A.K. Holley, D.K. St Clair // *Anticancer. Agents Med. Chem.* — 2011. — Vol. 11, № 2. — P. 181-190. PMID: 21355846.

25. Mitochondria protection of baicalein against oxidative damage via induction of manganese superoxide dismutase / I.K. Lee, K.A. Kang, R. Zhang et al. // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* — 2011. — Vol. 31, № 1. — P. 233-241. doi: 10.1016/j.etap.2010.11.002.

26. Miyata T. Hypoxia. Intracellular sensors for oxygen and oxidative stress: novel therapeutic targets / T. Miyata, S. Takizawa,

C. van Ypersele de Strihou // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* — 2011. — Vol. 300, № 2. — P. C226-C231. doi: 10.1152/ajpcell.00430.2010.

27. Nguyen T. The Nrf2-antioxidant response element signaling pathway and its activation by oxidative stress / T. Nguyen, P. Niot, C.B. Pickett // *J. Biol. Chem.* — 2009. — Vol. 284, № 20. — P. 13291-13295. doi: 10.1074/jbc.R900010200.

28. Nrf2 signaling and cell survival / S.K. Niture, J.W. Kaspar, J. Shen, A.K. Jaiswal // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 244, № 1. — P. 37-42. doi: 10.1016/j.taap.2009.06.009.

29. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? / S. Reuter, S.C. Gupta, M.M. Chaturvedi, B.B. Aggarwal // *Free Radic. Biol. Med.* — 2010. — Vol. 49, № 11. — P. 1603-1616. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006.

30. Polifenoli e difese antiossidanti endogene: effetti sul glutathione e sugli enzimi ad esso correlati / C. Giovannini, C. Filesi, M. D'Archivio et al. // *Ann. Ist. Super Sanita.* — 2006. — Vol. 42, № 3. — P. 336-347. PMID: 17124358.

31. Purification, crystallization and X-ray structures of the two manganese superoxide dismutases from *Caenorhabditis elegans* / C.H. Trinh, T. Hunter, E.E. Stewart et al. // *Acta Crystallogr. Sect. F. Struct. Biol. Cryst. Commun.* — 2008. — Vol. 64, Pt. 12. — P. 1110-1114. doi: 10.1107/S1744309108037056.

32. Surh Y.J. Nrf2 as a master redox switch in turning on the cellular signaling involved in the induction of cytoprotective genes by some chemopreventive phytochemicals / Y.J. Surh, J.K. Kundu, H.K. Na // *Planta Med.* — 2008. — Vol. 74, № 13. — P. 1526-1539. doi: 10.1055/s-0028-1088302.

33. Sykietis G.P. Stress-activated cap'n'collar transcription factors in aging and human disease / G.P. Sykietis, D. Bohmann // *Sci. Signal.* — 2010. — Vol. 3, № 112. — P. re3. doi: 10.1126/scisignal.3112re3.

34. Taguchi K. Molecular mechanisms of the Keap1-Nrf2 pathway in stress response and cancer evolution / K. Taguchi, H. Motohashi, M. Yamamoto // *Genes Cells.* — 2011. — Vol. 16, № 2. — P. 123-140. doi: 10.1111/j.1365-2443.2010.01473.x.

35. The primary structure of human liver manganese superoxide dismutase / D. Barra, M.E. Schinina, M. Stimmaco et al. // *J. Biol. Chem.* — 1984. — Vol. 259, № 20. — P. 12595-12601. PMID: 6386798.

36. The role of the antioxidant and longevity-promoting Nrf2 pathway in metabolic regulation / G.P. Sykietis, I.G. Habeos, A.V. Samuelson, D. Bohmann // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* — 2011. — Vol. 14, № 1. — P. 41-48. doi: 10.1097/MCO.0b013e32834136f2.

37. The structural biochemistry of the superoxide dismutases / J.J. Perry, D.S. Shin, E.D. Getzoff, J.A. Tainer // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2010. — Vol. 1804, № 2. — P. 245-262. doi: 10.1016/j.bba-pap.2009.11.004.

38. The structure of human mitochondrial manganese superoxide dismutase reveals a novel tetrameric interface of two 4-helix bundles / G.E. Borgstahl, H.E. Parge, M.J. Hickey et al. // *Cell.* — 1992. — Vol. 71, № 1. — P. 107-118. PMID: 1394426.

39. Transcriptional regulation of the AP-1 and Nrf2 target gene sulfiredoxin / F.X. Soriano, P. Baxter, L.M. Murray et al. // *Mol. Cells.* — 2009. — Vol. 27, № 3. — P. 279-282. doi: 10.1007/s10059-009-0050-y.

40. Uruno A. The Keap1-Nrf2 system as an in vivo sensor for electrophiles / A. Uruno, H. Motohashi // *Nitric Oxide.* — 2011. — Vol. 25, № 2. — P. 153-160. doi: 10.1016/j.niox.2011.02.007.

41. Villeneuve N.F. Regulation of the Nrf2-Keap1 antioxidant response by the ubiquitin proteasome system: an insight into cullin-ring ubiquitin ligases / N.F. Villeneuve, A. Lau, D.D. Zhang // *Antioxid. Redox Signal.* — 2010. — Vol. 13, № 11. — P. 1699-1712. doi: 10.1089/ars.2010.3211.

42. Wu K.C. Nrf2 Protects Against Diquat-Induced Liver and Lung Injury / K.C. Wu, Y. Zhang, C.D. Klaassen // *Free Radic. Res.* — 2012. — 46 (10). — P. 1220-1229. doi: 10.3109/10715762.2012.700709.

Получено 15.07.16 ■

Абатуров О.Є.¹, Волосовець О.П.², Борисова Т.П.¹

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

АНТИОКСИДАНТНА СИСТЕМА РЕСПІРАТОРНОГО ТРАКТУ

Внутрішньоклітинний антиоксидантний захист у респіраторному тракті (частина 1)

Резюме. В огляді літератури наведені сучасні дані щодо внутрішньоклітинного антиоксидантного захисту в респіраторному тракті. Представлена індукція синтезу ферментів антиоксидантної системи. Докладно розглянута характеристика внутрішньоклітинних

форм супероксиддисмутази. Показана індукція синтезу, каталітичний цикл і фізіологічні функції супероксиддисмутази.

Ключові слова: антиоксидантна система, респіраторний тракт, внутрішньоклітинний антиоксидантний захист.

Abaturov A. Ye.¹, Volosovets A. P.², Borysova T. P.¹

¹SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine», Dnipro, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

THE ANTIOXIDANT SYSTEM IN THE RESPIRATORY TRACT

The Intracellular Antioxidant Protection in the Respiratory Tract (Part 1)

Summary. The literature review presents modern data on the intracellular antioxidant protection in the respiratory tract. The induction of the enzyme synthesis of antioxidant system is described. The article details the characteristics of the intracellular forms of superoxide dismutases. The induction of the syn-

thesis, catalytic loop and physiological function of superoxide dismutases are presented.

Key words: antioxidant system, respiratory tract, intracellular antioxidant protection.