

ЛЕВ ПАВЛОВИЧ СМИРНОВ

доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экологической биохимии, Институт биологии Карельского научного центра РАН (Петрозаводск, Российская Федерация)
levps@rambler.ru

ИРИНА ВИКТОРОВНА СУХОВСКАЯ

кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории экологической биохимии, Институт биологии Карельского научного центра РАН (Петрозаводск, Российская Федерация)
sukhovskaya@inbox.ru

**РОЛЬ ГЛУТАТИОНА В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ СИСТЕМ
АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ И БИОТРАНСФОРМАЦИИ (ОБЗОР)***

Глутатион – это уникальный пептид, содержащийся в клетках не только всех эукариотических организмов, но и многих прокариотов. В отличие от других пептидов, образующихся путем матричного синтеза или посттрансляционной модификации, он имеет собственный метаболический путь. Это соединение играет важнейшую роль в клеточном обмене, участвуя в поддержании окислительно-восстановительного потенциала, в процессах детоксикации ксенобиотиков эндо- и экзогенного происхождения, как непосредственно, так и в качестве субстрата для целого ряда ферментов биотрансформации. Возрастные изменения, стимуляция иммунных реакций, развитие острых и хронических заболеваний ассоциированы с синтезом глутатиона. В частности, почти все основные болезни человека сопровождаются вариабельностью уровня глутатиона и окислительного статуса в клетках. В данном обзоре в общем виде суммированы современные знания о свойствах глутатиона и его участии в различных защитных реакциях.

Ключевые слова: глутатион, система антиоксидантной защиты, биотрансформация ксенобиотиков

Эволюция живой природы на Земле с момента появления кислорода в атмосфере сопровождалась формированием в клетках биохимической системы антиоксидантной защиты. Одним из ее важнейших компонентов является восстановленный глутатион (GSH), который представляет собой трипептид L-γ-глутамил-L-цистеинил-глицин. Малый размер молекулы и наличие сульфгидрильной группы в боковой цепи цистеина превращает глутатион в универсального участника подавляющего большинства реакций, направленных на предотвращение повреждающего действия активных форм кислорода (АФК) и свободнорадикальных процессов.

Глутатион, будучи пептидом в классическом понимании, тем не менее является небелковым трипептидом, то есть не образуется путем матричного синтеза или посттрансляционной модификации. Синтез глутатиона *de novo* осуществляется исключительно в цитозоле в две ступени, катализируемых глутаматцистеинлигазой и глутатионсинтетазой [32]. Особенностью первого этапа синтеза является образование пептидной связи путем присоединения не α-, а γ-карбоксильной группы глутаминовой кислоты к аминокгруппе цистеина. Из-за столь необычного строения молекулы гидролиз такой пептидной связи осуществляется единственным мембранным ферментом γ-глутамилтранспептидазой,

расположенном только на внешних поверхностях определенных типов клеток [30]. Как следствие, GSH устойчив к внутриклеточной деградации и метаболизируется экстрацеллюлярно только в тканях, имеющих γ-глутамилтранспептидазу.

Глутатион обнаружен во всех эукариотических клетках. У прокариотов он встречается преимущественно у грамотрицательных и лишь у некоторых видов грамположительных бактерий [33]. Основными резервуарами этого трипептида служат, во-первых, цитозоль, в котором сосредоточено почти 90 %, 10 % приходится на митохондрии, и мизерный процент падает на долю эндоплазматического ретикула [23]. Обмен GSH протекает очень быстро, например, в печени крыс период его полужизни составляет всего 2–3 часа.

Как показано для млекопитающих, гомеостаз глутатиона в клетках поддерживается тремя механизмами. Это синтез *de novo*, транспорт экзогенного GSH через плазматические мембраны и восстановление из окисленной формы.

GSH играет ключевую роль в поддержании редокс-статуса в клетке, определяемого соотношением концентраций окислительных и восстановительных эквивалентов [7]. Он существует в двух редокс-формах, восстановленной и окисленной (дисульфида глутатиона). Большая часть биологических функций глутатиона осуществляется путем превращения восстановленного GSH

в окисленную форму (GSSG) с помощью фермента глутатион пероксидазы и последующего возвращения в восстановленную форму (GSH) при участии НАДФН-зависимой глутатион редуктазы [24], которая использует этот кофактор из пентозофосфатного шунта [6]. Соотношение GSH/GSSG определяет окислительный статус клеток и четко регулируется двумя вышеназванными ферментами [37]. В норме поддерживается относительно низкий уровень GSSG. Это связано с необходимостью ограничивать образование смешанных с белками дисульфидов, так как GSSG может вступать в реакции с сульфгидрильными группами белков, образуя смешанные дисульфиды. Тиол-дисульфидное равновесие внутри клетки регулируется разными метаболическими процессами, включающими активность ферментов и транспортных систем, сигнальную трансдукцию и экспрессию генов через изменение редокс-чувствительных факторов транскрипции, таких как активатор белка-1 (AP-1), факторы капта В (NFκB) и p53 [28], [38]. У насекомых GSSG восстанавливается до GSH через систему тиоредоксина [25]. Так как реакция окисления-восстановления является обратимой, то равновесие, определяющее редокс-статус клетки, пропорционально логарифму $[GSH]^2/[GSSG]$. Окислительно-восстановительный потенциал клеток может быть вычислен с помощью уравнения Нернста:

$$E_h = E_0 + 2,303 \cdot RT/nF \cdot \lg ([GSH]^2/[GSSG]),$$

где E_0 – редокс-потенциал глутатиона, равный $-0,24V$ [1], R – газовая постоянная ($8,314/\text{Дж} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$), T – абсолютная температура (K°), n – число переносимых электронов (2), F – константа Фарадея ($96485 \text{ Дж} \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1}$) [22].

Уровень GSH в клетках очень высок и достигает $1\text{--}10 \text{ mM}$. В подавляющем большинстве клеток концентрация GSH колеблется в пределах $1\text{--}2 \text{ mM}$, тогда как в гепатоцитах, экспортирующих глутатион, уровень этого трипептида может приближаться к 10 mM . Клетки могут экскретировать GSSG, доля которого не превышает $1/100$ общего пула глутатиона, или восстанавливать его в GSH. Однако именно синтез *de novo* наиболее существенен для роста уровня GSH.

Синтез этого трипептида является двухступенчатым. На первом этапе образуется γ -глутамилцистеин при участии глутаматцистеинлигазы. На втором осуществляется присоединение глицина с помощью GSH синтазы [30]. Контроль за скоростью синтеза осуществляется на первом этапе, поскольку ее определяющим фактором является концентрация цистеина в клетке [14]. Источником цистеина, используемого для синтеза GSH *de novo*, является катализ экстрацеллюлярного трипептида, осуществляемый γ -глутамил трансферазой, и/или конверсия метионина через цистатиониновый путь [31]. Однако существует и обходной путь.

Фермент γ -глутамилтрансептидаза, расположенная на внешней поверхности плазматических мембран, метаболизирует экстрацеллюлярный GSH, образуя γ -глутамилцистеин. Последний поглощается клетками и попадает на второй этап синтеза, в обход первого этапа [18]. Если цистатиониновый путь характерен для клеток печени, то расщепление внеклеточного GSH происходит на наружной поверхности плазматических мембран различных эпителиальных клеток, таких как клетки почек, поджелудочной железы, желчных протоков и тонкого кишечника.

Глутатион участвует в реализации нескольких жизненно важных функций. В первую очередь это нейтрализация токсических электрофильных соединений, которая осуществляется путем прямого контакта с АФК либо через активацию ферментов биотрансформации, таких как глутатион пероксидазы и глутатион трансферазы [6]. Активные формы кислорода играют важную роль в различных физиологических процессах, в том числе клеточной пролиферации и дифференциации, генной регуляции, антибактериальной защите. Основная доля активных метаболитов кислорода приходится на супероксид анион (O_2^-), гидроксильную группу (OH^\cdot), оксид азота (NO) и перекись водорода (H_2O_2). Последняя образуется путем как неэнзиматической, так и энзиматической дисмутации супероксид аниона. Но наиболее реактивным и опасным АФК является OH^\cdot , который может образовываться из H_2O_2 и супероксид аниона, а также в результате реакции супероксид аниона с окислом азота, когда образуется пероксинитрит ($ONOO^-$), распадающийся на двуокись азота (NO_2) и OH^\cdot [2].

Существенная роль отводится GSH и в регуляции свободнорадикальных процессов, в которых этот трипептид блокирует и удаляет свободные радикалы. Он поддерживает эссенциальный тиоловый статус белков и является резервуаром цистеина. GSH участвует в модуляции таких критически важных клеточных процессов, как синтез ДНК и иммунная функция [4], [30]. Кроме того, GSH поддерживает гомеостаз оксида азота (NO) [16], модулирует активность белков через посттрансляционную модификацию (S-глутатионилирование) [35] и рецепторов нейротрансмиттеров [34]. В клеточных органеллах глутатион играет разные роли. В митохондриях он участвует в регуляции апоптоза, задерживая некротические процессы, а в ядрах является ключевым регулятором пролиферации [8].

Главная функция GSH – детоксикация ксенобиотиков и/или их метаболитов. Эти соединения являются электрофилами и образуют конъюгаты с GSH как спонтанно, так и энзиматически, в реакциях, катализируемых глутатион S-трансферазой [29]. Образовавшиеся конъюгаты обычно экскретируются из клеток, например, из гепатоцитов в желчь. Кроме того, они могут подвергаться расщеплению, катализируемому

γ -глутамилтранспептидазой, с образованием остатка γ -глутаминовой кислоты и цистеинил-глицинового конъюгата. Связь между цистеином и глицином разрывается дипептидазой, и в результате образуется конъюгат ксенобиотика с цистеином. Затем следует N-ацетилирование этого соединения с образованием меркаптуровой кислоты. Метаболизм GSH конъюгатов до меркаптуровой кислоты начинается в желчных протоках, кишечнике или почках, а образование N-ацетилцистеиновых конъюгатов обычно происходит в почках [4]. Аналогично метаболизируются токсические продукты эндогенного происхождения. Хотя большинство реакций конъюгации приводят к детоксикации, бывает, что образовавшийся продукт остается высоко реактивным [4]. Примером является конъюгат GSH с дибромэтаном [5]. Внутриклеточный глутатион необратимо расходуется в процессе конъюгации с ксенобиотиками.

Все аэробные организмы являются субъектами определенного уровня физиологического окислительного стресса, возникающего в результате окислительно-восстановительных процессов в митохондриях. Образующиеся промежуточные продукты, такие как супероксид ион ($O_2^{\cdot-}$), перекись водорода (H_2O_2), могут приводить к появлению токсических радикалов кислорода, что может стать причиной резкого роста уровня перекисного окисления липидов и повреждения клеток. Чтобы этого не происходило, OH^{\cdot} эндогенного происхождения восстанавливается GSH в присутствии Se-зависимой глутатион пероксидазы. Затем GSH окисляется до GSSG, последний снова восстанавливается до GSH в присутствии NADPH-зависимой глутатион редуктазы. Весь этот процесс формирует так называемый редокс-цикл.

Органические перекиси могут восстанавливаться глутатион пероксидазой и глутатион S-трансферазой, перекись водорода – также восстанавливаться каталазой, которая присутствует только в пероксисомах. Поскольку в митохондриях каталаза отсутствует, то важность GSH для митохондрий не вызывает сомнений. Поэтому уровень митохондриального GSH критичен для защиты от окислительного стресса, как физиологического, так и возникающего при патологических состояниях [10].

Высокий уровень окислительного стресса может превысить возможности клетки по восстановлению GSSG в GSH, что приводит к накоплению GSSG. Для защиты клетки от сдвига в окислительно-восстановительном равновесии GSSG может активно экспортироваться из клеток либо вступить в реакцию с сульфгидрильными группами белков, что приводит к образованию смешанных дисульфидов, истощающих запасы клеточного GSH [28].

В таких клетках, как лимфоциты и фибробласты, повышенный уровень GSH ассоциируется с ранним пролиферативным ответом и является важным для клеток, вступающих в S-фазу [36]. В пролиферирующих первичных культурах низкой плотности гепатоцитов крыс повышение концентрации GSH стимулировало сдвиг фазы G0 до фазы G1 клеточного цикла [27]. Аналогичный эффект наблюдали после частичной гепатэктомии [19]. Если после этой операции блокировать рост уровня GSH, то регенерация печени замедляется. Уровень GSH прямо коррелирует с ростом клеток карциномы печени [20]. Показано, что увеличение концентрации GSH способствует росту метастазов меланомы в печени [3]. Однако особенности молекулярного механизма модуляции клеточной пролиферации с помощью GSH до конца так и не выяснены. Известно, что GSH модулирует синтез ДНК, поддерживая уровень восстановленных глутаредоксина или тиоредоксина, которые необходимы для активации рибонуклеотидредуктазы, фермента, ограничивающего скорость синтеза ДНК [17].

Глутатион участвует в реализации процессов гибели клеток. Один из конечных этапов жизни, апоптоз, характеризуется такими морфологическими особенностями, как конденсация хроматина, фрагментация и межнуклеосомальная потеря ДНК. Заключительный этап, некроз, характеризуется разрывом и фрагментацией плазматических мембран и истощением запасов АТФ [11]. GSH модулирует процесс умирания клеток в обоих случаях. Он регулирует редокс-статус специфических тиоловых белков, таких как NF κ B, стресс киназы и каспазы, участвующих в гибели клетки [11]. При апоптозе происходит снижение уровня GSH у большинства клеток различных типов, в результате начинается рост концентрации АФК, усиливается экспорт GSH из клеток, падает активность γ -глутамилцистеиниллигазы [9], [15]. Тот факт, что блокировка утечки GSH в клетках U937 и HepG2 предотвращает апоптоз, индуцированный пирамицином [13], подтверждает идею о связи снижения уровня GSH в клетке с инициацией апоптоза у некоторых типов клеток. При очень высокой утечке GSH смерть клетки, индуцированная разными агентами, переходит из стадии апоптоза в стадию некроза [15]. Это означает, что высокие уровни АФК могут подавлять механизм апоптоза. Глутатион может влиять на процесс гибели клетки через модуляцию уровня митохондриальных АФК. Потеря GSH митохондриями ведет к росту уровня АФК и активного азота, дисфункции этих органелл и утечке АТФ, что может приводить к переводу процесса гибели клетки из апоптоза в некроз [11].

Показано, что у кроликов с возрастом происходит снижение концентрации глутатиона во всех тканях, обусловленное экспрессией генов γ -глутамилцистеиниллигазы и глутатионсинтетазы [26], [40]. Аналогичные результаты полу-

чены и на мышах. Хотя возрастные изменения ассоциированы со снижением уровня GSH у обоих полов, у самцов происходило более сильное снижение не только концентрации GSH, но и мРНК γ -глутамилцистеиниллигазы в большинстве тканей [40]. Инъекция эстрогена стимулировала экспрессию γ -глутамилцистеиниллигазы и глутатионсинтетазы и рост уровня GSH в печени мышей обоих полов, а в сердце и мозге эффект отсутствовал [26]. Проведенные исследования указывают на вероятность связи между снижением концентрации GSH и многими возрастными болезнями. Тем не менее влияние возраста на экспрессию γ -глутамилцистеиниллигазы и глутатионсинтетазы в значительной мере остается невыясненным.

Снижение уровня GSH, связанное с возрастом, может иметь два потенциально вредных последствия. Во-первых, может нарушиться гомеостаз по перекиси водорода, и ее концентрация в клетке начинает расти, что приводит к усилению образования свободного гидроксид радикала и соответственно к существенному повреждению различных макромолекулярных структур. Усиливается перекисное окисление липидов, в результате чего возрастает доля таких соединений, как малоновый диальдегид и 4-гидроксиноненаль, которые могут соединяться с ДНК и белками, модифицируя их структуру и функции [39]. Во-вторых, образование белок-смешанных дисульфидов может изменять каталитические возможности ферментов в достаточном широком диапазоне, что может отразиться на их способности поддерживать адаптивный ответ в условиях стресса. Оба этих типа альтераций присутствуют при возрастных изменениях [12], [21]. Поэтому поддержание оптимального редокс-статуса с помощью GSH является обязательным для ограничения повреждающего воздействия оксидативного стресса на макромолекулы.

В таких клетках, как лимфоциты и фибробласты, повышенный уровень GSH ассоциируется с ранним пролиферативным ответом и является важным для клеток, вступающих в S-фазу [36]. Происходил рост уровня GSH у пролиферирующих первичных культур низкой плотности гепатоцитов крыс, стимулировавший сдвиг фазы G0 до фазы G1 клеточного цикла [27], а также после частичной гепатэктомии [19]. Если после частичной эктомии блокировать рост уровня GSH, то регенерация печени замедляется. Статус GSH

прямо коррелирует с ростом клеток карциномы печени [20]. Показано, что рост уровня GSH способствует росту метастазов меланомы в печени [3]. Однако особенности молекулярного механизма модуляции клеточной пролиферации с участием GSH до конца так и не выяснены. Известно, что GSH модулирует синтез ДНК, поддерживая уровень восстановленных глутаредоксина или тиоредоксина, которые необходимы для активации рибонуклеотидредуктазы, фермента, ограничивающего скорость синтеза ДНК [17].

Одной из наиболее важных функций GSH является запасание и сохранение цистеина, поскольку эта аминокислота крайне нестабильна во внеклеточных условиях и очень быстро окисляется до цистина в процессах, продуктами которых являются потенциально токсичные АФК [29]. Существует цикл γ -глутаминовой кислоты, который позволяет использовать GSH как непрерывный источник цистеина. Этот цикл функционирует следующим образом. Глутатион экскретируется из клетки, затем с помощью γ -глутамилтранспептидазы, расположенной на внешней поверхности мембран, расщепляется с образованием остатка γ -глутаминовой кислоты, который соединяется с другой аминокислотой (лучшим акцептором является цистеин), и цистеинил-глицина. γ -глутамиламинокислота транспортируется в клетку, и на этом цикл завершается. В клетке γ -глутамиламинокислота может дальше метаболизироваться, до аминокислоты и 5-оксипролина, который может превращаться в γ -глутамат и использоваться в синтезе GSH. Цистеинил-глицин расщепляется дипептидазой до цистеина и глицина. Цистеин транспортируется в клетки, где основная его масса расходуется на синтез GSH, часть входит в состав белков, в зависимости от потребностей клетки, оставшаяся часть деградирует до сульфата и таурина [29]. У подавляющего большинства клеток γ -глутаминовый цикл позволяет использовать GSH как непрерывный источник цистеина.

Несмотря на то что число работ, посвященных исследованию роли глутатиона в жизнедеятельности клеток, исчисляется тысячами, тем не менее многие молекулярные механизмы участия глутатиона в разных метаболических путях в значительной мере остаются неизвестными. Поэтому сохраняется повышенный интерес к выявлению новых свойств этого пептида.

* Работа выполнена при поддержке Гранта Президента РФ НШ-1642.2012.4, проекта ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 гг.» № 8050, Проектов Программ Президиума РАН «Живая природа», «Проблемы происхождения жизни и становления биосферы» и ОБН РАН «Биоресурсы» на 2012–2014 гг.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Торчинский Ю. М. Сера в белках. М.: Наука, 1977. 303 с.
2. Biswas S. K., Rahman I. Environmental toxicity, redox signaling and lung inflammation: the role of glutation. *Mol. Aspects Med.* 2009. Vol. 30 (1–2). P. 60–76.

3. Carretero J., Obrador E., Anasagasti M. J., Martin J. J., Vidal-Vanaclocha F., Estrela J. M. Growth-associated changes in glutathione content correlate with liver metastatic activity of B16 melanoma cells. *Clin. Exp. Metastasis*. 1999. Vol. 17. P. 567–574.
4. DeLeve L., Kaplowitz N. Importance and regulation of hepatic GSH. *Sem Liver Dis*. 1990. Vol. 10. P. 251–266.
5. DeLeve L., Kaplowitz N. Glutathione metabolism and its role in hepatotoxicity. *Pharmacol. Ther.* 1991. Vol. 52. P. 287–305.
6. Dickinson D. A., Forman H. J. Cellular glutathione and thiols metabolism. *Biochem. Pharmacol.* 2002. Vol. 64. P. 1019–1026.
7. Forman H. J., Dickinson D. A. Oxidative signaling and glutathione synthesis. *Biofactors*. 2003. Vol. 17. P. 1–12.
8. Forman H. J., Zhang H., Rinna A. Glutathione: Overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Mol. Aspects. Med.* 2009. Vol. 30 (1–2). P. 1–12.
9. Franklin C. C., Rosenfeld-Franklin M. E., White C., Kavanagh T. J., Fausto N. TGF β 1-induced suppression of glutathione antioxidant defenses in hepatocytes: caspase-dependent posttranslational and caspase-independent transcriptional regulatory mechanisms. *FASEB J.* 2003. Vol. 10. P. 1096.
10. Garcia-Ruiz C., Fernández-Checa J. C. Mitochondrial glutathione: hepatocellular survival-death switch. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 21. P. 3–6.
11. Garcia-Ruiz C., Fernández-Checa J. C. Redox regulation of hepatocyte apoptosis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 22. P. 38–42.
12. Ghezzi P. Oxidoreduction of protein thiols in redox regulation. *Biochem. Soc. Trans.* 2005. Vol. 33. P. 1378–1381.
13. Ghibelli L., Fanelli C., Rotilio G., Lafavia E., Coppola S., Colussi C., Civitareale P., Cirio M. R. Rescue of cells from apoptosis by inhibition of active GSH extrusion. *FASEB J.* 1998. Vol. 12. P. 479–486.
14. Griffith O. W., Meister A. Potent and specific inhibition of glutathione synthesis by buthionine sulfoximine (S-n-butyl homocysteine sulfoximine). *J. Biol. Chem.* 1979. Vol. 254. P. 7558–7560.
15. Hall A. G. The role of glutathione in the regulation of apoptosis. *Eur. J. Clin. Invest.* 1999. Vol. 29. P. 238–245.
16. Hogg N. The biochemistry and physiology of S-nitrosothiols. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2002. Vol. 42. P. 585–600.
17. Holmgren A. Regulation of ribonucleotide reductase. *Current Topics in Cellular Regulation*. 1981. Vol. 19. P. 47–76.
18. Huang C. S., Chang L. S., Anderson M. E., Meister A. Catalytic and regulatory properties of the heavy subunit of rat kidney γ -glutamylcysteine synthetase. *J. Biol. Chem.* 1993. Vol. 268. P. 19675–19680.
19. Huang Z. Z., Li H., Cai J., Kuhlenskamp J., Kaplowitz N., Lu S. C. Changes in glutathione homeostasis during liver regeneration in the rat. *Hepatology*. 1998. Vol. 27. P. 147–153.
20. Huang Z. Z., Chen C. J., Zeng Z. H., Yang H. P., Oh J., Chen L. X., Lu S. C. Mechanism and significance of increased glutathione level in human hepatocellular carcinoma and liver regeneration. *FASEB J.* 2000. Vol. 10. P. 1096.
21. Humphries K. M., Szweida P. A., Szweida L. I. Aging: a shift from redox regulation to oxidative damage. *Free Radic. Res.* 2006. Vol. 40. P. 1239–1243.
22. Hutter D. E., Till B. G., Greene J. J. Redox state changes in density-dependent regulation of proliferation. *Exp. Cell Res.* 1997. Vol. 232. P. 435–438.
23. Hwang C., Sinskey A. J., Lodish H. F. Oxidized redox state of glutathione in the endoplasmic reticulum. *Science*. 1992. Vol. 257. P. 1496–1502.
24. Jones D. P. Redox potential of GSH/GSSG couple: Assay and biological significance. *Methods Enzymol.* 2002. Vol. 348. P. 93–112.
25. Kanzok S. M., Fechner A., Bauer H., Ulschmid J. K., Muller H. M., Botella-Munoz J., Schneuwly S., Schirmer R., Becker K. Substitution of the thioredoxin system for glutathione reductase in *Drosophila melanogaster*. *Science*. 2001. Vol. 291. P. 643–646.
26. Liu H., Wang H., Shenvi S., Hagen T. M., Liu R. M. Glutathione metabolism during aging and in Alzheimer disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004. Vol. 1019. P. 346–349.
27. Lu S. C., Ge J. Loss of suppression of GSH synthesis under low cell density in primary cultures of rat hepatocytes. *Am. J. Physiol.* 1992. Vol. 263. P. 1181–1189.
28. Lu S. C. Regulation of hepatic glutathione synthesis: Current concept and controversies. *FASEB J.* 1999. Vol. 13. P. 1169–1183.
29. Meister A. Glutathione. In: Aria, I. M.; Jakoby, W. B.; Popper, H.; Schachter, D.; Shafritz, D. A., editors. *The Liver: Biology and Pathobiology*. Raven Press; New York, 1988. Vol. 2. P. 401–417.
30. Meister A., Anderson M. E. Glutathione. *Ann. Rev. Biochem.* 1983. Vol. 52. P. 711–760.
31. Meister A., Anderson M. E., Hwang O. Intracellular cysteine and glutathione delivery systems. *J. Am. Coll. Nutr.* 1986. Vol. 5. P. 137–151.
32. Meister A., Tate S. S. Glutathione and related gamma-glutamyl compounds: biosynthesis and utilization. *Annu. Rev. Biochem.* 1976. Vol. 45. P. 559–604.
33. Newton G. L., Arnold K., Price M. S., Sherrill C., Delcardayre S. B., Aharonowitz Y., Cohen G., Davies J., Fahey R. C., Davis C. Distribution of thiols in microorganisms: mycothiol is a major thiol in most actinomycetes. *J. Bacteriol.* 1996. Vol. 178. P. 1990–1995.
34. Oja S. S., Janaky R., Varga V., Saranasaari P. Modulation of glutamate receptor functions by glutathione. *Neurochem. Int.* 2000. Vol. 37. P. 299–306.
35. Pompella A., Visvikis A., Paolicchi A., De Tata V., Casini A. F. The changing faces of glutathione, a cellular protagonist. *Biochem. Pharmacol.* 2003. Vol. 66. P. 1499–1503.
36. Poot M., Teubert H., Rabinovitch P. S., Kavanagh T. J. De novo synthesis of glutathione is required for both entry into and progression through the cell cycle. *J. Cell Physiol.* 1995. Vol. 163. P. 555–560.
37. Schafer F. Q., Buettner G. R. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Radical Bio. Med.* 2001. Vol. 30. P. 1191–1212.
38. Townsend D. M., Tew K. D., Tapiero H. The importance of glutathione in human disease. *Biomed. Pharmacotherap.* 2003. Vol. 57. P. 145–155.
39. Uchida K., Stadtman E. R. Quantitation of 4-hydroxynonenal protein adducts. *Methods Mol. Biol.* 2000. Vol. 99. P. 25–34.
40. Wang H., Liu H., Liu R. M. Gender difference in glutathione metabolism during aging in mice. *Exp. Gerontology*. 2003. Vol. 38. P. 507–517.

Smirnov L. P., Institute of Biology, Karelian Research Centre of RAS (Petrozavodsk, Russian Federation)
Sukhovskaya I. V., Institute of Biology, Karelian Research Centre of RAS (Petrozavodsk, Russian Federation)

GLUTATHIONE ROLE IN ANTIOXIDANT PROTECTION AND IN FUNCTIONING OF BIOTRANSFORMATION SYSTEM

Glutathione is a unique peptide contained not only in the cells of all eukaryotic organisms but in many prokaryotes as well. Unlike other peptides generated by the matrix synthesis or posttranslational modification, it has its own metabolic pathway. This substance plays a crucial role in cell metabolism, participating directly as a main player in maintenance of the redox status, in the processes of detoxification of xenobiotics of endo- and exogenous origin or acts as a substrate for a number of biotransformation enzymes. Age-related changes, stimulation of immune reactions, development of acute and chronic diseases are associated with GSH synthesis. In particular, almost all major human diseases are accompanied by variability in the level of GSH and oxidative status in the cells. The purpose of this review is to summarize accumulated knowledge on the properties of GSH and generalize glutathione participation in different protective reactions.

Key words: glutathione, antioxidant protection system, xenobiotic biotransformation

REFERENCES

1. Torchinskiy Yu. M. *Sera v belkakh* [Sulfur in proteins]. Moscow, Nauka Publ., 1977. 303 p.
2. Biswas S. K., Rahman I. Environmental toxicity, redox signaling and lung inflammation: the role of glutathione. *Mol. Aspects Med.* 2009. Vol. 30 (1–2). P. 60–76.
3. Carretero J., Obrador E., Anasagasti M. J., Martin J. J., Vidal-Vanaclocha F., Estrela J. M. Growth-associated changes in glutathione content correlated with liver metastatic activity of B16 melanoma cells. *Clin. Exp. Metastasis.* 1999. Vol. 17. P. 567–574.
4. DeLeve L., Kaplowitz N. Importance and regulation of hepatic GSH. *Sem Liver Dis.* 1990. Vol. 10. P. 251–266.
5. DeLeve L., Kaplowitz N. Glutathione metabolism and its role in hepatotoxicity. *Pharmacol. Ther.* 1991. Vol. 52. P. 287–305.
6. Dickinson D. A., Forman H. J. Cellular glutathione and thiols metabolism. *Biochem. Pharmacol.* 2002. Vol. 64. P. 1019–1026.
7. Forman H. J., Dickinson D. A. Oxidative signaling and glutathione synthesis. *Biofactors.* 2003. Vol. 17. P. 1–12.
8. Forman H. J., Zhang H., Rinna A. Glutathione: Overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Mol. Aspects. Med.* 2009. Vol. 30 (1–2). P. 1–12.
9. Franklin C. C., Rosenfeld-Franklin M. E., White C., Kavanagh T. J., Fausto N. TGFβ1-induced suppression of glutathione antioxidant defenses in hepatocytes: caspase-dependent posttranslational and caspase-independent transcriptional regulatory mechanisms. *FASEB J.* 2003. Vol. 10. P. 1096.
10. Garcia-Ruiz C., Fernández-Checa J. C. Mitochondrial glutathione: hepatocellular survival-death switch. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 21. P. 3–6.
11. Garcia-Ruiz C., Fernández-Checa J. C. Redox regulation of hepatocyte apoptosis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 22. P. 38–42.
12. Ghezzi P. Oxidoreduction of protein thiols in redox regulation. *Biochem. Soc. Trans.* 2005. Vol. 33. P. 1378–1381.
13. Ghibelli L., Fanelli C., Rotilio G., Lafavia E., Coppola S., Colussi C., Civitareale P., Cirio M. R. Rescue of cells from apoptosis by inhibition of active GSH extrusion. *FASEB J.* 1998. Vol. 12. P. 479–486.
14. Griffith O. W., Meister A. Potent and specific inhibition of glutathione synthesis by buthionine sulfoximine (S-n-butyl homocysteine sulfoximine). *J. Biol. Chem.* 1979. Vol. 254. P. 7558–7560.
15. Hall A. G. The role of glutathione in the regulation of apoptosis. *Eur. J. Clin. Invest.* 1999. Vol. 29. P. 238–245.
16. Hogg N. The biochemistry and physiology of S-nitrosothiols. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2002. Vol. 42. P. 585–600.
17. Holmgren A. Regulation of ribonucleotide reductase. *Current Topics in Cellular Regulation.* 1981. Vol. 19. P. 47–76.
18. Huang C. S., Chang L. S., Anderson M. E., Meister A. Catalytic and regulatory properties of the heavy subunit of rat kidney γ-glutamylcysteine synthetase. *J. Biol. Chem.* 1993. Vol. 268. P. 19675–19680.
19. Huang Z. Z., Li H., Cai J., Kuhlenkamp J., Kaplowitz N., Lu S. C. Changes in glutathione homeostasis during liver regeneration in the rat. *Hepatology.* 1998. Vol. 27. P. 147–153.
20. Huang Z. Z., Chen C. J., Zeng Z. H., Yang H. P., Oh J., Chen L. X., Lu S. C. Mechanism and significance of increased glutathione level in human hepatocellular carcinoma and liver regeneration. *FASEB J.* 2000. Vol. 10. P. 1096.
21. Humphries K. M., Szveda P. A., Szveda L. I. Aging: a shift from redox regulation to oxidative damage. *Free Radic. Res.* 2006. Vol. 40. P. 1239–1243.
22. Hutter D. E., Till B. G., Greene J. J. Redox state changes in density-dependent regulation of proliferation. *Exp. Cell Res.* 1997. Vol. 232. P. 435–438.
23. Hwang C., Sinskey A. J., Lodish H. F. Oxidized redox state of glutathione in the endoplasmic reticulum. *Science.* 1992. Vol. 257. P. 1496–1502.
24. Jones D. P. Redox potential of GSH/GSSG couple: Assay and biological significance. *Methods Enzymol.* 2002. Vol. 348. P. 93–112.
25. Kanzok S. M., Fechner A., Bauer H., Ulschmid J. K., Muller H. M., Botella-Munoz J., Schneuwly S., Schirmer R., Becker K. Substitution of the thioredoxin system for glutathione reductase in *Drosophila melanogaster*. *Science.* 2001. Vol. 291. P. 643–646.
26. Liu H., Wang H., Shenvi S., Hagen T. M., Liu R. M. Glutathione metabolism during aging and in Alzheimer disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004. Vol. 1019. P. 346–349.
27. Lu S. C., Ge J. Loss of suppression of GSH synthesis under low cell density in primary cultures of rat hepatocytes. *Am. J. Physiol.* 1992. Vol. 263. P. 1181–1189.
28. Lu S. C. Regulation of hepatic glutathione synthesis: Current concept and controversies. *FASEB J.* 1999. Vol. 13. P. 1169–1183.

29. Meister A. Glutathione. In: Aria, IM.; Jakoby, WB.; Popper, H.; Schachter, D.; Shafritz, DA., editors. *The Liver: Biology and Pathobiology*. Raven Press; New York, 1988. Vol. 2. P. 401–417.
30. Meister A., Anderson M. E. Glutathione. *Ann. Rev. Biochem.* 1983. Vol. 52. P. 711–760.
31. Meister A., Anderson M. E., Hwang O. Intracellular cysteine and glutathione delivery systems. *J. AmColl. Nutr.* 1986. Vol. 5. P. 137–151.
32. Meister A., Tate S. S. Glutathione and related gammaglutamyl compounds: biosynthesis and utilization. *Annu Rev. Biochem.* 1976. Vol. 45. P. 559–604.
33. Newton G. L., Arnold K., Price M. S., Sherrill C., Delcardayre S. B., Aharonowitz Y., Cohen G., Davies J., Fahey R. C., Davis C. Distribution of thiols in microorganisms: mycothiol is a major thiol in most actinomycetes. *J. Bacteriol.* 1996. Vol. 178. P. 1990–1995.
34. Oja S. S., Janaky R., Varga V., Saranasaari P. Modulation of glutamate receptor functions by glutathione. *Neurochem. Int.* 2000. Vol. 37. P. 299–306.
35. Pompella A., Visvikis A., Paolicchi A., De Tata V., Casini A. F. The changing faces of glutathione, a cellular protagonist. *Biochem Pharmacol.* 2003. Vol. 66. P. 1499–1503.
36. Poot M., Teubert H., Rabinovitch P. S., Kavanagh T. J. De novo synthesis of glutathione is required for both entry into and progression through the cell cycle. *J. Cell Physiol.* 1995. Vol. 163. P. 555–560.
37. Schafer F. Q., Buettner G. R. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Radical Bio. Med.* 2001. Vol. 30. P. 1191–1212.
38. Townsend D. M., Tew K. D., Tapiero H. The importance of glutathione in human disease. *Biomed Pharmacotherap.* 2003. Vol. 57. P. 145–155.
39. Uchida K., Stadtman E. R. Quantization of 4-hydroxynonenal protein adducts. *Methods Mol. Biol.* 2000. Vol. 99. P. 25–34.
40. Wang H., Liu H., Liu R. M. Gender differences in glutathione metabolism during aging in mice. *Exp. Gerontology.* 2003. Vol. 38. P. 507–517.

Поступила в редакцию 09.01.2014