

УДК 544.52:544.54:547.915.5:577.15

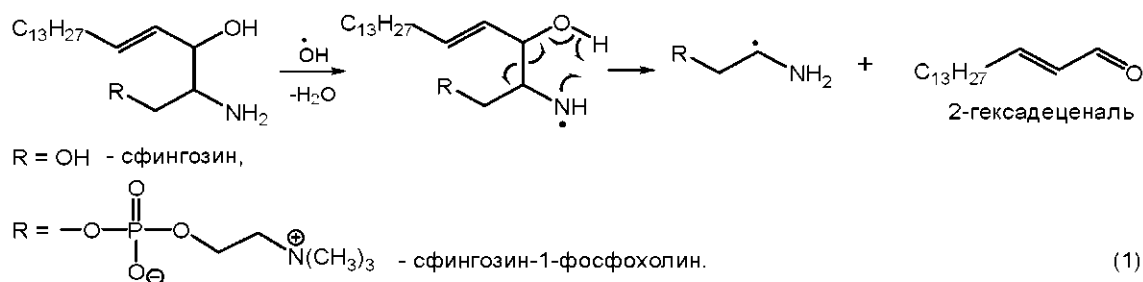
НОВЫЙ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС РАСПАДА СФИНГОЛИПИДОВ

Лисовская А.Г., Семенкова Г.Н., Шадыро О.И.

Белорусский государственный университет, г. Минск

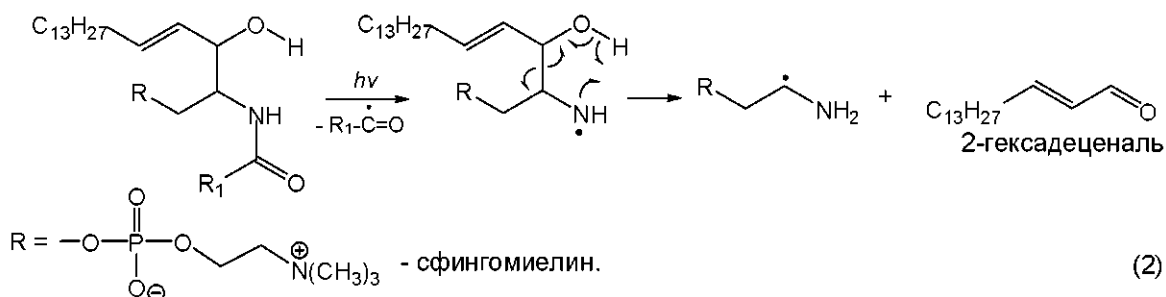
Как известно, клеточные мембраны являются основной мишенью при действии на биосистемы радиации и других агентов, способных образовывать активные формы кислорода и органические радикалы. Наиболее исследованным свободнорадикальным процессом является перекисное окисление липидов. В работах кафедры радиационной химии и химико-фармацевтических технологий БГУ, было показано, что $\cdot\text{OH}$ -радикалы взаимодействуя с гидроксилсодержащими органическими молекулами, инициируют процесс свободнорадикальной фрагментации [1]. Эти реакции приводят к деструкции или модификации биомолекул без разрыва углеродного скелета.

В настоящей работе было установлено, что при действии гамма излучения на водные деаэрированные дисперсии сфингозина и сфингозин-1-фосфохолина происходит образование 2-гексадеценаля, что свидетельствует о протекании процесса С-С деструкции исходных веществ. Среди продуктов радиолитического распада сфингомиелина этот альдегид не обнаружен. Следовательно, наличие свободной аминогруппы является необходимым условием для реализации процесса деструкции сфинголипидов. Как было показано на примере ряда аминоспиртов [2], к радиационно-индуцированному разрыву С-С связи в исходных молекулах ведут реакции распада образующихся аминильных радикалов аминоспиртов. Эти данные позволяют предложить следующую схему деструкции сфинголипидов:



Реакция фрагментации типа (1) не реализуется при радиолитическом расходе водных дисперсий сфингомиелина, т.к. образующиеся азотцентрированные радикалы молекул исходных веществ более устойчивы. В то же время, сфингомиелин содержит фотоактивную амидоспиртовую группировку и, как карбонилсодержащие соединения, может подвергаться фотораспаду по Норришу типа I [3]. Полученные данные по фотолитическому распаду сфинголипидов, содержащих амидоспиртовые фрагменты, таких как церамид, сфингомиелин и галактоцереброзид,

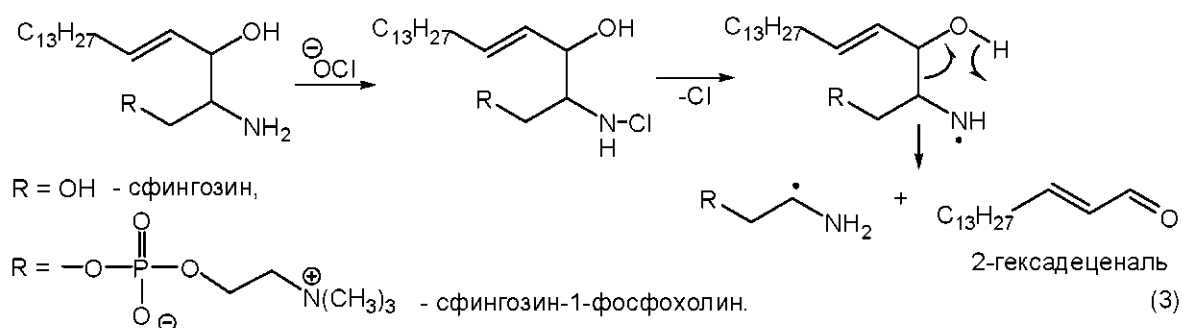
показали наличие 2-гексадеценаля среди продуктов фотолиза исходных соединений. Следовательно, амидосодержащие сфинголипиды подвергаются распаду по Норришу типа I с образованием аминильных радикалов исходных сфинголипидов и дальнейшей их фрагментации по следующей схеме:



Известно, что активные формы хлора (НОСІ/ОСІ), взаимодействуя с аминосодержащими биомолекулами, способны образовывать хлорамины, которые неустойчивы и распадаются с образованием аминильных радикалов [4,5]. Поэтому представляет интерес оценить возможность реализации НОСІ/ОСІ-индуцированного процесса С-С-деструкции сфинголипидов.

Проведенные нами исследования взаимодействия сфингозина и сфингозин-1-фосфохолина с гипохлоритом натрия и НОСІ/ОСІ, продуцируемых в галогенирующем цикле миелопероксидазы (МПО) из хлорид-ионов и пероксида водорода [6] показали, что реализуется процесс галогенирования с образованием хлораминов исходных веществ, а также 2-гексадеценаля.

Основываясь на результатах по радиолизу и фотолизу сфинголипидов, а также данных, полученных в работе [5], свидетельствующих об образовании аминильных радикалов при взаимодействии НОСІ с аминофосфолипидами, можно предложить следующую схему взаимодействия лизосфинголипидов с НОСІ/ОСІ:



Следует отметить, что известен ферментативный путь образования 2-гексадеценаля в результате необратимой деградации сфингозин-1-фосфата катализируемый сфингозин-1-фосфат лиазой. В недавней работе [7] были детально изучены биохимические свойства 2-гексадеценаля. Было показано,

что 2-гексадеценаль является биоактивным веществом и, как сигнальная молекула, индуцирует изменения клетки и программируемую смерть клетки.

Таким образом, впервые показан неферментативный путь образования биоактивного продукта 2-гексадеценала в результате гомолитической фрагментации сфинголипидов при действии гамма-, УФ-излучений, а также активных форм хлора (HOCl/OCl^\cdot).

Литература:

1. Пестряев, Е.П., Шадыро, О.И. Радиационная химия бифункциональных органических соединений. – Мн.: Изд-во Университетское, 1986.
2. Лисовская, А.Г. Гамма- и УФ-индуцированная деструкция сфингомиелина, лизосфингомиелина и родственных им соединений / А.Г. Лисовская, А.А. Сосновская, О.И. Шадыро, М.А. Кисель, В.А. Николасвич // Химия высоких энергий – 2009. – Т. 43. – С. 496-500.
3. Калверт, Дж. Фотохимия / Дж. Калверт, Дж. Питтс; под ред. Р.Ф. Васильева. – Москва: Мир, 1968. – 671 с.
4. Pattison, D.I. Hypochlorous acid-mediated oxidation of lipid components and antioxidants present in low-density lipoproteins: absolute rate constants, product analysis, and computational modeling / D.I. Pattison, C.L. Hawkins, M.J. Davies // Chem. Res. Toxicol. – 2003. – Vol. 16. – P. 439-449.
5. Hypochlorous acid-derived modification of phospholipids: characterization of aminophospholipids as regulatory molecules for lipid peroxidation / Y. Kawai [et al.] // Biochemistry. – 2006. – V. 45. – P. 14201-14211.
6. Davies, M.J. Myeloperoxidase derived oxidation: mechanisms of biological damage and its prevention / M.J. Davies // Clin. Biochem. Nutr. – 2011. – V. 48. – P. 8-19.
7. Kumar, A. The sphingolipid degradation product trans-2-hexadecenal induces cytoskeletal reorganization and apoptosis in JNK-dependent manner / A.Kumar, H.-S. Byun, R.Bittman, J.Saba // Cell. Signal. – 2011. – V. 23. – P. 1144-1152.

NOVEL FREE-RADICAL PROCESS OF SPHINGOLIPID DECOMPOSITION

Lisovskaya A.G., Semenkova G.N., Shadyro O.I.

A possibility of a novel non-enzymatic way of γ -, UV- and HOCl/OCl^\cdot -induced sphingolipid C-C destruction has been shown. Realization of such fragmentation results in formation of 2-hexadecenal, which possess a wide spectrum of biological activity.