

ОКСИД АЗОТА И ПЕРОКСИНИТРИТ КАК МОДИФИКАТОРЫ ФУНКЦИЙ ГЕМОПРОТЕИДОВ

Т. Л. СТЕПУРО

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

mikhno_t@yahoo.com

Оксид азота (NO) и пероксинитрит (ONOO^-) – сигнальные молекулы, участвующие в посттрансляционной модификации многих гемопротеидов. Свое действие NO реализует через реакции с гемом или тиольными группами белков [Hill 2010]. Примером гем-зависимой модификации является активация NO растворимой гуанилатциклазы (GS). Гем GS способен образовывать с NO 5-координатный комплекс [Pacher 2007], приводящий к конформационным перестройкам каталитического центра фермента и конверсии ГМФ в циклическую форму [Garthwaite 2010]. S-нитрозилирование гемопротеидов также может приводить к изменению их активности. Известно более 100 белков, подвергающихся посттрансляционной модификации S-нитрозилированием [Foster 2009]. Например, S-нитрозилированная GS в меньшей степени подвергается активации NO [Foster 2009]. Среди всех белков гемопротеиды особенно чувствительны к модифицирующему действию ONOO^- . Нитрование тирозиновых остатков СОД или простаглицлин синтазы приводит к их инактивации [Su 2010]. Помимо нитрования гемопротеиды подвергаются нитрозилированию функциональных групп или окислению гема, что, например, может проявляться в существенных изменениях у цитохрома с редокс свойств [Su 2010].

На основании полученных нами результатов было подтверждено участие NO и ONOO^- в модификации основного гемопротеида эритроцитов – гемоглобина (Hb) и его сродства к кислороду (СГК). В собственных исследованиях *in vitro* было показано, что доноры NO и ONOO^- , синтезированный из пероксида водорода и нитрита, оказывают влияние на положение кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО). Эффект доноров NO определяется условиями оксигенированности Hb. Если взаимодействие NO с Hb происходило в цельной смешанной венозной крови без насыщения газовой смесью или в условиях воздействия оксигенирующей смеси (94.5% O_2 и 5.5% CO_2), то КДО сдвигалась влево. При дезоксигенации крови смесью 94.5% N_2 и 5.5% CO_2 влияние доноров в отношении p_{50} не проявлялось. Т.о. была выявлена зависимость влияния NO на положения КДО от степени насыщения Hb кислородом. Данное наблюдение можно объяснить образованием различных NO- модификаций Hb, одни из которых (мет- и SNO-Hb) вызывают увеличение СГК, а другие ($\alpha 5$ -координатная форма нитрозилгемоглобина) – снижение. В отношении эффекта ONOO^- на положение КДО решающее значение имело напряжение углекислого газа ($p\text{CO}_2$) в крови. При $p\text{CO}_2$, равном приблизительно 32 мм рт. ст., КДО сдвигалась вправо относительно контроля, тогда как при значениях $p\text{CO}_2$ превышающих 50 мм рт. ст., наоборот, влево. Триггерная роль CO_2 реализуется за счет образования интермедиата ONOOOCO_2^- , при дисмутации которого образуются радикалы, модифицирующие Hb специфическим образом, отличным от ONOO^- per se [Pietraforte 2007]. Известно, что NO и ONOO^- являются модификаторами структуры и свойств гемопротеидов, в том числе, Hb. Нами показано, что данные сигнальные молекулы способны по-разному модулировать СГК в зависимости от газовых характеристик среды.