

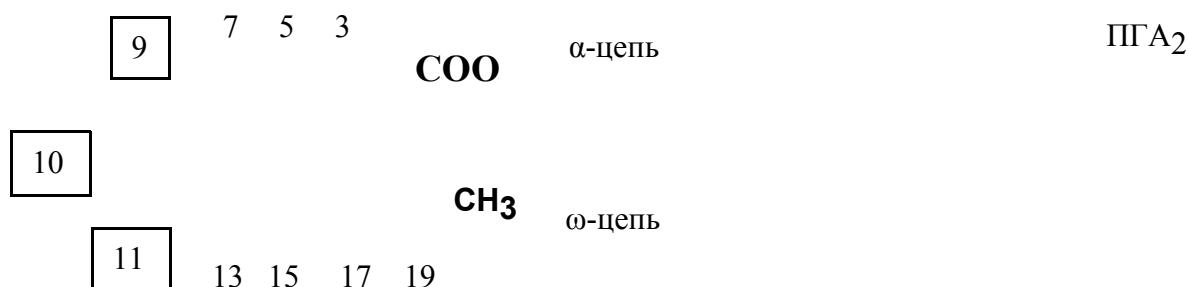
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПРОСТАГЛАНДИНОВ ГРУПП А И Е

О.И. ГУБИЧ, М.В. ШОЛУХ

Белорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь

Простагландины (ПГ) представляют собой отдельную группу биогенных физиологически активных веществ, индивидуально различающихся по деталям химического строения и физиологической (фармакологической) активности [1]. В настоящее время идентифицировано 14 природных ПГ, 13 из которых в различных, но достаточных для обеспечения физиологических процессов концентрациях найдены во всех тканях млекопитающих и человека. Есть сведения о наличии ПГ и в организмах ряда низших животных и растительных объектов: в береговых японских кораллах, водорослях и каланхое Блоссфельда [2].

По химическому строению ПГ являются ненасыщенными полиоксикислотами – производными гипотетической протановой кислоты, состоящей из 20-членной углеводной цепи, часть которой включена в циклопентановое ядро. С₇ – карбоксиалкильная цепь ПГ называется α-цепью, а С₈-алкильная – ω-цепью [3]:



Все природные ПГ содержат транс-двойную связь в положении 13 и 15 S-OH-группу

(кроме ПГG). Кроме того, в молекуле могут находиться цис-двойные связи в положениях 5 и 17 [4]. Классификация ПГ на группы (A-J) производится согласно особенностям положения заместителей в циклопентановом кольце соединения. В зависимости от числа двойных связей в боковых цепях каждая группа подразделяется на серии и нумеруется числовым индексом, например, ПГА₁, ПГЕ₂, ПГI₃ и т.д. Индексация буквами α и β расположения заместителей у асимметричного центра принята только в кольце молекулы (α-под плоскостью кольца, β - над), например, ПГF_{2α}, ПГF_{2β} [4].

Важнейшие структурные свойства ПГ группы А. Характерной особенностью ПГ данной группы является наличие α,β -ненасыщенного карбонилсодержащего цикlopентенового цикла [5, 6], который содержит электрофильный центр, делающий ПГА способным к реакциям нуклеофильного присоединения (присоединение Михаэля) [5, 6]. К таким нуклеофилам относится свободная SH-группа остатков цистеина, локализованных на восстановленном глутатионе или клеточных белках [5]. Будучи сформированными, конъюгаты с глутатионом элиминируются из клетки. Показано, что данный процесс выполняется специфическими белками (MRP-1 и MRP-2), называемыми АТФ-зависимым глутатион-S-конъюгат-экспортирующим насосом [7].

Установлено, что и для проявления специфической биологической активности ПГ группы А требуется химически активная группировка цикlopентенового кольца [5, 6]. Доказательством тому могут служить следующие факты: 1) цикlopентановые ПГ (Е, D, F) не проявляют сходного с ПГА ряда биологических эффектов; 2) конъюгация реактивного центра с глутатионом элиминирует активность цикlopентеновых ПГ [6]. Наконец, физиологические эффекты цикlopентеновых ПГ элиминируются самим цикlopентеноном (2-циклопентен-1-он) [6]. Напротив, родственные соединения цикlopентанового ряда (ПГЕ₂, ПГЕ₁, ПГD и др.), лишенные подобных активностей, напрямую демонстрируют, что α,β -ненасыщенное цикlopентеновое кольцо необходимо для проявления специфической биологической активности [6]. Интересно также, что химическая модификация α - или ω -цепи ПГ данной группы (введение в них гетероатомов и (или) гетероциклов) может существенно изменять их специфическую биологическую активность, подобно тому, как это имеет место в случае синтетических аналогов ПГ других групп [8, 9].

Важнейшие физиолого-биохимические функции ПГА и ПГЕ. ПГ занимают особое место среди многочисленных молекулярных биорегуляторов, осуществляющих координацию разнообразных биологических функций живых организмов [10]. Обладая, в отличие от классических гормонов, чрезвычайно широким спектром физиологических эффектов, они относятся к наиболее активным биогенным веществам, выполняющим в организме млекопитающих 3 основные функции [11]:

1. поддерживающая – поддержание нормального уровня физиологических и биохимических явлений, происходящих в организме;
2. молекулярная – изменение активности других механизмов регуляции;

3. медиаторная – опосредование воздействия на клетки других биологически активных веществ.

Не ставя перед собой задачу детального описания всего спектра физиологических и молекулярных эффектов ПГ в организме, рассмотрим наиболее существенные проявления их действия в различных органах и тканях.

Основные биохимические свойства и функции ПГА.

Противовирусные свойства. О способности ПГА ингибировать репликацию вирусов и предотвращать развитие персистентных инфекций впервые сообщили в 1980 г. M. G. Santoro [12]. Антивирусная активность природного ПГА описана на ряде моделей *in vitro* и *in vivo* в концентрациях, нетоксичных для клеток хозяина (10^{-5} моль/л) [6]. Эффективная защита клеток наблюдалась как в случае ДНК-, так и РНК- вирусов, включая поксвирусы, герпесвирусы, парамиксовирусы, ортомиксовирусы, рабдовирусы, тогавирусы, ретровирусы [6].

Механизм антивирусной активности ПГА детально изучался на 2 моделях (-) РНК вирусов: рабдовируса (VSV) или парамиксовируса Сендай (SV). В обоих случаях показано, что циклопентеновые ПГ действуют более чем на один процесс в ходе вирусного цикла [13]. Так, обработка клеток с помощью ПГА₁ на поздней стадии инфекции VSV или SV вызывает резкое блокирование вирусной репродукции, которое опосредуется влиянием на созревание и внутриклеточную транслокацию гликопротеина G (VSV) или гемоагглютининнейроминидазы (SV). Более того, ПГА селективно блокируют синтез белков VSV и SV и защищают клетки хозяина от вирус-индуцированного выключения синтеза клеточного белка. Этот блокирующий эффект проявляется на уровне трансляции и связан с индукцией белков теплового шока, особенно HSP 70, как в ряду культур клеток человека и млекопитающих, так и в периферических лимфоцитах крови, макрофагах и стволовых клетках человека [14]. Индукция транскрипции гена HSP 70 ПГА опосредуется активацией транскрипционного фактора теплового шока (HSF), чувствительной к циклогексимида, который связывается с участком ДНК (элементом теплового шока), состоящим из многократно повторяющихся обращенных повторов пентамера nGAAn [14]. Интересно, что синтез вирусного белка и синтез HSP 70 могут конкурировать за сходные факторы, лимитирующие трансляцию в этих условиях [14, 15].

Наряду с индукцией экспрессии генов HSP, рядом авторов на клетках человека, инфицированных вирусом герпеса-1 [16], на мышинных клетках, инфицированных вирусом ветряночного стоматита [17], и на клетках HeLa, зараженных полиовирусом [18], был

показан дозозависимый блок синтеза вирусной РНК, опосредованный ПГА₁, на ранней стадии вирусной инфекции без изменения стабильности вирусных белков [18].

Противоопухолевая активность. По силе антипролиферативной активности ПГ можно расположить в следующий ряд: ПГЕ₂ > Е₁ > А₁ > А₂ > В₁ > В₂ >> F_{1α} ≈ F_{2α} ≈ ТхВ₂ [19]. Противоопухолевое действие наблюдалось при достаточно высокой (фармакологической) концентрации ПГ, причем эффективные концентрации для циклопентеновых ПГ были на порядок ниже, чем для ПГЕ [20, 21]. Более того, в большинстве опухолевых клеток антипролиферативные эффекты ПГЕ₁ и ПГЕ₂ требовали предварительного дегидрирования циклопентанового кольца, то есть превращения ПГЕ в ПГА [20].

Большое внимание онкологов привлекает в настоящее время метиловый эфир Δ⁷-ПГА₁. Данное соединение обладает высокой химической и биологической стабильностью и может быть легко синтезировано в значительных количествах [6]. Все 4 изомера метил-Δ⁷-ПГА₁ проявляют сходные антипролиферативные свойства в культуре клеток карциномы яичников человека. Кроме того, метил-Δ⁷-ПГА₁, интегрированный в липидные микросферы (липо-метил-Δ⁷-ПГА₁) более растворим в воде, чем метил-Δ⁷-ПГА₁. При внутривенном введении мышам липо-метил-Δ⁷-ПГА₁ эффективно ингибировал рост раковых клеток линий HeLa, S3 и Lovo [6]. При перитонеальном введении он повышал выживаемость мышей, несущих 2008C/13 клетки, устойчивые к цисплатину [6]. Указанные свойства позволили использовать данное соединение для интенсивных доклинических исследований [6].

Еще одним потенциальным противоопухолевым препаратом считается метиловый эфир 13,14-дигидро-15-деокси-деокси-Δ⁷-ПГА₁ (TEI-9826) [22]. Хотя данное соединение легко гидролизует в карбоксильную форму (ТОК-4528), ТОК-4528 также как и метил-Δ⁷-ПГА₁ стабилен в сыворотке крови человека, мыши и крысы. TEI-9826 проявляет *in vitro* противоопухолевый эффект против раковых клеток Colon 26, более выраженный, чем таковой, характерный для Δ⁷-ПГА₁. Четырехразовое ежедневное внутривенное введение TEI-9826 мышам обеспечивало выраженную супрессию опухолевого роста спустя 3-4 дня после начала лечения [22].

Показано, что остановка клеточного цикла коррелирует с отрицательной обратной регуляцией таких белков, как аутокринный ростовой фактор IGF-I и циклин D1, и положительной обратной регуляцией циклин-зависимой протеинкиназы p21 CIP1/WAF1(Cdk), которая подавляет прогрессию клеточного цикла путем ингибирования активности комплексов циклин/циклин-зависимая киназа. В некоторых опухолевых клетках ПГА вызывает апоптоз скорее, чем остановку роста в G₁-фазе (клетки HeLa и MCF-7) [23]. В некоторых трансформированных клетках неапоптозная гибель связана с арестом в S-фазе [6]. Предполагается, что клетки, способные индуцировать p21 CIP1/WAF1, в ответ на ПГА₂ стабильно останавливаются в G₁, неспособные индуцировать – погибают [23]. Ряд авторов подчеркивает важность наблюдаемого в присутствии ПГА высвобождения цитохрома С и активации каспазы-9 в запуске апоптозных изменений в раковых клетках [6]. Установлена корреляция между противоопухолевой активностью циклопентеноновых ПГ и их способностью ингибировать ядерную топоизомеразу II [24]. Точный механизм данного процесса в настоящее время не известен.

Клеточный иммунитет. Известно, что ПГ являются сильными локальными регуляторами клеточного иммунитета [25, 26]. Так, показана способность ПГА₂ к выраженной стимуляции фагоцитоза перитонийными макрофагами мыши при отсутствии влияния на скорость их пролиферации [26]. Более того, в отличие от ПГ группы Е, физиологические концентрации данного ПГ не ингибируют продукцию лейкоцитами интерлейкина IL-2, необходимого для пролиферации Т-клеток [25].

В то же время, ПГА₁ ингибирует направленное передвижение полиморфоядерных лейкоцитов к хемоаттрактантам эндотоксин-активированной сыворотки и их ненаправленную миграцию [27]. Кроме того, ПГА₁ подавляет движение нейтрофилов к капиллярам и значительно снижает активность гексозомонофосфатного шунта [27]. Не исключено, что высвобождение ПГА₁ в ходе воспаления увеличивает аккумуляцию клеток в местах поражения, амплифицируя воспалительный процесс [27].

Основные биохимические свойства и функции ПГЕ

Регуляция функционирования защитных механизмов организма. Наиболее существенным выражением неспецифической иммунной реакции (воспаления) являются резкие изменения кровообращения и пролиферация соединительной ткани, как раз наблюдаемые при локальной концентрации ПГ группы Е [28]. Уменьшение содержания

ПГ данной группы, равно как и истощение источников их биосинтеза (арахидоновая кислота) или угнетение самого процесса их образования значительно смягчает признаки воспалительного процесса [28]. Вместе с тем, ПГЕ являются не только неизменными участниками воспалительной реакции, но и участвуют в терминации воспаления посредством индуцирования апоптоза активированных макрофагов [29].

Роль ПГЕ в развитии специфической иммунологической и аллергической реакции определена значительно хуже, чем их участие в острых воспалительных процессах, тем не менее известно, например, что ПГЕ₂, являясь сложным иммуномодулятором, способен регулировать величину иммунного ответа путем смещения равновесия активности от Т-хелперов типа 1 к хелперам типа 2 и активации дифференциации зрелых В-лимфоцитов [30]. Установлено, что как фактор дифференциации, ПГЕ₂ способен увеличивать уровень внутриклеточного цАМФ в В-клетках, что в конечном счете запускает дифференциацию этих клеток и ингибирует экспрессию главного комплекса гистосовместимости II и пролиферацию [30].

Интересно, что ПГЕ₂ способен участвовать и в регуляции вторичного иммунодефицита, и служит важнейшим условием ослабления функции иммунологического надзора за пролиферацией собственной ткани с целью скорейшей репарации после травм и защиты от бактериальной инфекции за счет сохраненных (или стимулированных) гуморальных эффекторных функций [31]. Не исключается возможность участия ПГЕ₂, и 15-кето-ПГЕ₂ в механизмах развития токсико-инфекционного шока [32] и индукции анафилактического шока (ПГЕ₂) через усиление высвобождения гистамина, обусловленного активацией EP₃-рецептора [33].

Регуляция функционирования выделительной системы. Активность почечной COX типа I и II обеспечивает появление 5 эйкозаноидов: ПГЕ₂, F_{2α}, I₂, D₂ и TxA₂, обеспечивающих регуляцию важнейших почечных функций. Особая роль среди них принадлежит ПГЕ₂, он является основным в количественном отношении почечным ПГ и обладает наиболее многофункциональной активностью: подавляет осмотическую проницаемость в собирательных трубочках коркового вещества (через EP₃-рецептор), усиливает транспорт Na⁺ (через EP₁), повышает секрецию ренина [34]. Есть сведения о способности ПГ Е₂ принимать участие и в регуляции функционального состояния гладких мышц мочеточника [35]. Он гиперполяризует плазматическую мембрану, уменьшает

продолжительность потенциала действия и амплитуду сокращения гладкомышечных клеток, причем к его действию не наступает десенситизация. Примечательно, что данные эффекты реализуются путем непосредственного воздействия на гладкомышечные клетки без вовлечения в этот процесс циклических нуклеотидов. Более того, эти процессы возможны без участия ионов Ca^{2+} , находящихся во внутриклеточных Ca^{2+} -пулах, и механизма Na^+ - Ca^{2+} -обмена и обусловлены уменьшением входа Ca^{2+} через быстрые инактивирующиеся и медленные неинактивирующиеся потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы, а также уменьшением проводимости плазматической мембраны клеток мочеточника к ионам Na^+ [35].

Регуляция функционирования опорно-двигательной системы. ПГ группы E, а особенно ПГЕ₂, имеют множество эффектов по отношению к костной ткани, включая стимуляцию как роста и формообразования костей, так и их резорбцию. Поэтому введение экзогенных ПГЕ, или угнетение их эндогенного синтеза влечет за собой изменения строения, химического состава, активности биосинтетических процессов и прочностных свойств костей, выраженность и направленность которых зависят от возраста организма и длительности воздействия [36]. Так, ингибирование эндогенного синтеза ПГЕ₂ индометацином у крыс в возрастном периоде от новорожденности до начала полового созревания проявлялось в форме уменьшения показателей продольного и поперечного роста костей, их минеральной насыщенности, ухудшения их прочности, снижения активности ряда гистохимических процессов. У взрослых крыс ингибирование синтеза ПГ проявлялось в снижении качества костеобразовательных процессов, главным образом, в нарушении стехиометрического соотношения Ca и P [37].

Установлена также способность ПГЕ₂ подавлять синтез протеогликанов, увеличивать продукцию металлопротеаз в культивируемых хондроцитах и возможность модулирования некоторых эффектов IL-1 в хрящах [38]. Предполагается участие цАМФ в опосредовании перечисленных эффектов, поскольку их связь с изменением содержания Ca^{2+} и фосфатидилинозитола в клетках экспериментально не подтверждена [38].

Что касается “мышечных” эффектов ПГЕ, то наиболее распространенным является представление об участии их в снабжении работающих скелетных мышц энергией, подобно тому, как это делают кинины. Не исключено, что кинины действуют путем запуска синтеза ПГЕ [39].

Иные физиолого-биохимические эффекты ПГ группы Е суммированы и представлены в таблице.

Таблица – Физиолого-биохимические эффекты ПГ группы Е

Система	Физиологическая активность	Источник
Нервная	Развитие температурной реакции, опосредование гипертермических эффектов пирогенов, регуляция синтеза гипоталамо-гипофизарных нейросекретов, угнетение ЦНС, снижение двигательной активности, нейропротекторные эффекты.	11, 40, 41, 42
Пищеварительная	Торможение желудочной секреции кислоты, угнетение двигательной активности желудка, стимуляция регенерации печени, контроль углеводного обмена в гепатоцитах.	43, 44, 45, 46
Репродуктивная	Повышение активности и мобильности сперматозоидов, имплантация бластоцисты, образование плаценты, стимуляция синтеза окситоцина и его рецепторов, стимуляция клеток молочной железы при лактации, координация родовых сил, эвакуация из организма матери жизнеспособного новорожденного и плаценты.	47, 48
Сердечно-сосудистая	Усиление и учащение сокращений миокарда, стимуляция ангиогенеза, расслабление стенок артерий эластического типа, сокращение стенок артерий мышечного типа, гипотензивная активность.	49, 50, 51

Клеточные и молекулярные механизмы действия ПГА и ПГЕ

Рецепторное действие ПГ. Согласно современным представлениям, физиологические эффекты ПГ групп Е обеспечиваются их связыванием со специфическими простагоидными рецепторами плазматических мембран, ассоциированными с G-белками и инициацией соответствующих систем сигнальной трансдукции: аденилатциклазной, фосфатидилинозитольной и кальциевой [52]. В то же время участие рецепторов истинных ПГ, локализованных в плазматических мембранах клетки, в опосредовании противовоспалительных, антинеопластических и противовирусных эффектов ПГ группы А не установлено [53]. Считается, что лишь некоторые “второстепенные” эффекты ПГА (гипотензивное действие *in vivo*) обусловлены их низкоаффинным связыванием с рецепторами EP, DP, FP-типа, локализованными на плазматических мембранах клеток [6, 54].

Молекулярные механизмы действия ПГА, реализуемые через рецепторы плазматических мембран, на сегодняшний день однозначно не определены. Вместе с тем, исследования в этом направлении привели к обнаружению специфического рецептора

ПГА₂ на плазматических мембранах кишечника крысы [55]. Константа диссоциации ПГА₂ для данного рецептора составила 43,9 нмоль, а связывающая способность – 3,33 пмоль/мг белка. Связывание [³H]ПГА₂ специфично ингибировалось ионами натрия и АТФ по конкурентному и неконкурентному типу соответственно [55].

Интересно, что ПГ группы А рассматриваются и в качестве потенциального лиганда бензодиазепинового рецептора [56]. В основе данного предположения лежит тот факт, что ПГА являются конкурентными ингибиторами [³H]дiazепама, причем значения их K_i составляют 7,0 ± 0,1 мкмоль (ПГА₁) и 15,0 ± 1,0 мкмоль (ПГА₂). Сродство ПГА к данному типу рецепторов оказалось в 100 раз выше, чем сродство инозина, гипоксантина и никотинамида и соответствовало таковому, описанному для эндогенного лиганда бензодиазепинового рецептора 1-метил-β-карболина [56].

“Нерецепторные” механизмы действия ПГ. На основании анализа экспериментальных данных ряда авторов Straus и Glass [6] выдвинули предположение о том, что эффекты ПГА могут быть связаны с независимой от рецепторов регуляцией экспрессии стресс-индуцированных генов. Перечень генов, чья экспрессия усиливается в ответ на ПГА, включает белок теплового шока HSP 70, транскрипционные факторы c-Fos, Gadd 153, Egr-1, ингибитор циклинзависимой протеинкиназы (CDK) - p21^{CIP1/WAF1}, гемоксигеназу. Среди генов, проявляющих снижение экспрессии в ответ на действие ПГА, – c-Мус, N-Мус, циклин D1, Cdk 4, необходимые для прохождения клеток через G1-фазу клеточного цикла, а также инсулиноподобный фактор роста I (IGF-1), действующий как аутокринный фактор в некоторых опухолевых клетках [57, 58].

Несмотря на значительный прогресс в понимании сигнальных путей и механизмов, вовлеченных в регуляцию некоторых из приведенных генов, детали молекулярных механизмов в доступной нам литературе обнаружить не удалось. Активация экспрессии большинства, если не всех, генов требует присутствия циклопентенового кольца ПГА. Пример тому – индукция экспрессии HSP 70 и p21^{CIP1/WAF1} и снижение экспрессии IGF-1 2-циклопентен-1-оном, но не родственными структурами циклопентанона и циклопентена [6].

Индукция HSP 70 включает увеличение ДНК-связывающей активности и трансактивационного потенциала транскрипционного фактора теплового шока (HSF). В отсутствие стрессовых стимулов неактивные HSF мономеры локализованы, главным образом, в цитоплазме клеток в комплексе с HSP 70 и молекулами шаперонов [59].

Появление поврежденных клеточных белков в цитоплазме в условиях стресса вызывает быструю диссоциацию комплекса HSF-HSP 70 и переход HSF в ядро, где HSF-тримеры связываются с ДНК в сайтах элементов ответа на тепловой шок. Принимая во внимание вышесказанное, Santoro [59] не исключает, что ПГА способны повреждать клеточные белки, вызывая, таким образом, вход HSF в ядро. Механизм возможного повреждающего действия в настоящее время не описан.

С другой стороны, одним из важнейших путей опосредования активации генов может служить наблюдаемая в присутствии ПГА значительная мобилизация Ca^{2+} [60]. Оказалось, что быстрый выход Ca^{2+} из депо эндоплазматического ретикулума связан с индукцией ПГА₂ генов гемоксигеназы, HSP 70, c-Fos, Egr-1, Gadd 153. В частности, предобработка клеток Ca^{2+} -хелатором BAPTA-AM нивелирует индукцию этих 5 генов, доказывая участие данных ионов в генной регуляции [60].

Немалый интерес представляет и способность ПГ группы А индуцировать экспрессию BiP-гена, обеспечивающую транслокацию зрелых клеточных белков через мембрану эндоплазматического ретикулума и их последующий фолдинг и сборку [53]. Индукция BiP-гена через элемент белкового ответа (UPRE), как и индукция HSP-генов может быть важным условием цитопротекторной регуляции белкового фолдинга в стрессовых условиях, делающего клетки более толерантными к стрессовому воздействию [53].

Установлено также, что ПГА способны регулировать активацию индуцибельного транскрипционного ядерного фактора-kB, являющегося медиатором иммунных и воспалительных ответов [61]. Ингибирование активности NF-kB достигается посредством подавления фосфорилирования и предотвращения деградации ингибитора NF-kB – I-kB- α [61]. Так как NF-kB вовлечен в активацию иммунорегуляторных и вирусных генов, ингибирование его активности может быть основным компонентом иммуносупрессивной и противовирусной активности ПГА [6].

Реализация основных биологических эффектов ПГА осуществляется нерцепторно, путем изменения внутриклеточной компарментализации, регуляции экспрессии генов и связывания с клеточными белками, что предполагает наличие систем транспорта данного соединения из внеклеточного пространства в клетку, а из цитозоля – в клеточное ядро [62, 63, 64]. Установлено, что ПГА₂ транспортируется в клетки млекопитающих активно и температурозависимо [63, 65]. Увеличение температуры от 4 до 37 °C значительно повышает начальную скорость транспорта ПГА в эукариотические клетки [63]. При этом,

около 90 % [^3H]ПГА₂, поглощенного при 4 и 20 °С, находится в цитоплазме, в то время как более 50 % [^3H]ПГА₂, транспортированного при 37 °С, накапливается в ядре [65]. Немаловажную роль в транспортном процессе ПГ играет внутриклеточный уровень глутатиона [65]. Так, в обедненных по глутатиону клетках линии L-1210 общее количество включенного в них ПГА₂ было снижено почти на 50 % по сравнению с контролем, что дополнялось значительным снижением ПГ в цитозоле, но не в ядре. Примечательно, что снижение уровня глутатиона вызывало супрессию поглощения ПГ и снижения количества ПГА₂ в цитозоле, хотя ядерная его аккумуляция изменялась незначительно. Сравнение выраженности эффекта ПГА₂ на рост клеток в контроле и условиях отсутствия глутатиона показало, что ПГА₂ супрессирует клеточную пролиферацию в обоих вариантах в сходной степени. Таким образом, уровень глутатиона может значительно влиять на поглощение ПГА₂, но не изменяет его аккумуляцию и биологическую активность [63]. Транспортированный в клетку ПГА₂ существует в цитозольной фракции в 3 состояниях: свободном, в виде конъюгата с глутатионом и белок-связанной форме [66]. Если в условиях культивирования эукариотических клеток (клетки HeLa) уровень глутатиона снижается, количество свободного ПГА₂ возрастает, в то время как число белок-связанных комплексов не изменяется. При увеличении температуры с 4 до 37 °С в ходе инкубации наблюдается постепенное перемещение комплекса ПГ-белок в ядро [61]. Ряд авторов описывает присутствие в цитозоле двух белков, транспортирующих ПГА из внеклеточного пространства в клетку, и из цитоплазмы в ядро [61]. Молекулярный вес данных белков составлял 100-150 кДа и 25-35 кДа соответственно. Использование N-этилмалеимида и p-хлормеркурибензоата показало, что в связывание и транспорт ПГА₂ вовлечены их сульфгидрильные группы, взаимодействующие с карбонилсодержащим цикlopентеноновым кольцом ПГ [65, 66]. Установлено, что связывание и транспорт ПГА₂ в ядро ингибируется ПГJ₂ и 4-гидрокси-циклопентеноном, но не ПГВ₂, D₂, E₂, F_{2α}, арахидоновой и олеиновой кислотами [66].

“Нерецепторное” действие ПГ группы E в настоящее время не описано [52].

Изложенные данные далеко не исчерпывают все накопленные к настоящему времени сведения о физиологических эффектах и молекулярных механизмах действия ПГ, сведения о которых пополняются и публикуются практически непрерывно, так что

подводить итог состоянию исследований в этой области преждевременно и вряд ли возможно.

Список литературы.

1. Машковский, М.Д. Простагландины / М.Д. Машковский // Фармакология. – 1972. – № 1. – С. 109-115.
2. Сергеев, П. В. Биохимическая фармакология / П. В. Сергеев. – М.: Высшая школа, 1982. – 517 с.
3. Лахвич, Ф.А., Пашковский, Ф. С., Королева, Е.В. Гетеропростаноиды: синтез и биологическая активность / Ф.А. Лахвич, Ф. С. Пашковский, Е.В. Королева // Успехи химии. – 1992. – Т. 61, № 2. – С. 456-495.
4. Варфоломеев, С.Д. Простагландины – молекулярные биорегуляторы / С.Д. Варфоломеев, А.Т. Мевх. – М.: Изд-во Московского ун-та, 1985. – 308 с.
5. Honn, K.V., Marnett, L.J. Requirement of a reactive α,β -unsaturated carbonyl for inhibition of tumor growth and induction of differentiation by “A” series prostaglandins / K.V. Honn, L.J. Marnett // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1985. – Vol. 129, №1. – P. 34-40.
6. Straus, D.S., Glass, C.K. Cyclopentenone prostaglandins: new insights on biological activities and cellular targets / D.S. Straus, C.K. Glass // Med. Res. Rev. – 2001. – Vol. 21, № 3. – P. 185-210.
7. Tzeng, S.F., Hsiao, H., Mak, O.T. Prostaglandins and cyclooxygenases in glial cells during brain inflammation / S.F. Tzeng, H. Hsiao, O.T. Mak // Curr. Drug Targets. – 2005. – Vol. 4. – P. 335-340.
8. Шиманец, А.И. Влияние синтетических простаноидов на основе циклопентенона на аденилатциклазную систему печени крыс / А.И. Шиманец [и др.] // Биологически активные соединения в регуляции метаболического гомеостаза: материалы междунар. научн. конф., Гродно, 2-5 апреля 2000 г.: в 2 ч. / НАНБ, Инст-т биохимии; редкол.: Ф.А. Лахвич [и др.]. – Гродно, 2000. – Ч.2. – С. 301-305.
9. Губич, О.И. Биохимия простагландинов группы А (обзор) / О.И. Губич, М.В. Шолух // Биохимия. – 2006. – Т. 71, № 3. – С. 293-304.
10. Сравнительная структурно-функциональная характеристика синтетических гетеропростаноидов / О.И. Губич [и др.] // Химия, структура и функция биомолекул: тезисы II междунар. конф., Минск, 3-5 октября 2006 г. / НАН Беларуси; редкол.: Ф.А. Лахвич [и др.]. – Минск, 2006. – С. PR-40.
11. Ажгихин, И.С. Простагландины / И.С. Ажгихин. – М.: Медицина, 1978. – 416 с.
12. Santoro, M.G., Benedetto, A., Carruba, G. Prostaglandin A compounds as antiviral agents / M.G. Santoro, A. Benedetto, G. Carruba // Science. – 1980. – Vol. 209. – P. 1032-1034.

13. Coleman, R.A., Smith, W. L., Narumiya, S. Classification of prostanoid receptors properties, distribution and structure of the receptors and their subtypes / R.A. Coleman, W. L. Smith, S. Narumiya // *Pharmacol. Rev.* – 2001. – Vol. 46, №2. – P.205-229.
14. Rozera, C., Carattoli, A., DeMarco, A. Inhibition of HIV-1 replication by cyclopentenone prostaglandins in acutely infected human cells / C. Rozera, A. Carattoli, A. DeMarco // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 97, № 8. – P. 1795-1803.
15. Santoro, M.G., Benedetto, A., Zaniratti, S. The relationship between prostaglandins and virus replication / M.G. Santoro, A. Benedetto, S. Zaniratti // *Prostaglandins.* – 1983. – Vol. 25, № 3. – P. 353-364.
16. O'Brien, W.J., Taylor, J.L., Ankel, H. Assessment of antiviral activity, efficacy, and toxicity of prostaglandin A₂ in a rabbit model of herpetic keratitis / W.J. O'Brien, J.L. Taylor, H. Ankel // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1996. – Vol. 40, №10. – P. 2327-2331.
17. Bader, T., Ankel, H. Inhibition of primary transcription of vesicular stomatitis virus by prostaglandin A₁ / T. Bader, H. Ankel // *J. Gen. Virol.* – 1990. – Vol. 71. – P. 2823-2832.
18. Conti, C., Mastromarino, P., Tomao, P. Inhibition of poliovirus replication by prostaglandins A and J in human cells / C. Conti, P. Mastromarino, P. Tomao // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1996. – Vol. 40, № 2. – P. 367-372.
19. Prostaglandin E receptor EP₄ antagonism inhibits breast cancer metastasis / X. Ma [et al.] // *Cancer. Res.* – 2006. – Vol. 66, № 6. – P. 2923-2927.
20. Straus, D.S., Pang, K.J. Effects of bradykinin on DNA synthesis in resting NIL8 hamster cells and human fibroblasts / D.S. Straus, K.J. Pang, // *Exp. Cell Res.* – 1984. – Vol. 151. – P. 87-95.
21. Suppression of azoxymethane-induced colon cancer development in rats by a prostaglandin E receptor EP₁-selective antagonist / N. Niho [et al.] // *Cancer Sci.* – 2005. – Vol. 96, № 5. – P. 260-264.
22. Pharmacokinetics in vivo, antitumor activity against 38 human tumor strains in vitro, cell killing kinetics in vitro, and comparison of antitumor effect in vitro of Δ^7 -PGA₁ analogues / S. Fukushima [et al.] // *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* – 1998. – Vol. 39. – P. 315.
23. Gorospe, M., Holbrook, N.J. Role of p21 in prostaglandin A₂-mediated cellular arrest and death / M. Gorospe, N.J. Holbrook // *Cancer Res.* – 1996. – Vol. 56, № 3. – P. 475-479.

24. Prostaglandin A₁ inhibits stress-induced NF-kappa B activation and reverses resistance to topoisomerase II inhibitors / Y.C. Boller [et al.] // *Oncol. Res.* – 2000. – Vol. 12, № 9-10. – P. 383-395.
25. Cornelussen, R.N.M., Gupta, S., Knowlton, A.A. Regulation of prostaglandin A₁- induced heat shock protein expression in isolated cardiomyocytes / R.N.M. Cornelussen, S. Gupta, A.A. Knowlton // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2001. – Vol. 33. – P. 1447-1454.
26. Rappoport, R.S., Dodge, G.R. Prostaglandin E inhibits the production of human interleukin-2 / R.S. Rappoport, G.R. Dodge // *J. Exp. Med.* – 1982. – Vol. 155. – P. 943-948.
27. Inhibitory effect of prostaglandin A₁ on neutrophil motility / A.R. Rabson [et al.] // *Br. J. Exp. Pathol.* – 1978. – Vol. 59, №3. – P. 298-304.
28. Варфоломеев, С.Д. Простагландин- и тромбоксан-синтазы. Механизм ингибирования лекарственными препаратами / С.Д. Варфоломеев, А.Т. Мевх, В.К. Муратов // *Молек. основ. действ. ферм.* – 1985. - №1. – С. 3-27.
29. Кудрин, А.Н. Фармакология / А.Н. Кудрин – М.: Медицина, 1991. – 354 с.
30. Feduk, E.R., Phipps, R.R. Prostaglandin E₂ receptors of the EP₂ and EP₄ subtypes regulate activation and differentiation of mouse B lymphocytes to IgE –secreting cells / E.R. Feduk, R.R. Phipps // *Immunology.* – 1996. – Vol. 93, №4. – P.10978-10983.
31. Набиуллин, Р.Р. Роль простагландинов в развитии иммунодефицита и регуляции репарации после травмы: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25 / Р.Р. Набиуллин; Кыргызский гос. мед. ин-т. – Бишкек, 1996. – 25 с.
32. Помойнецкий, В.Д. Эйкозаноиды и шок. Роль антиоксидантов в механизмах защиты и повреждения при токсико-инфекционном шоке / В.Д. Помойнецкий, А.А. Кубатаев, А.С. Тургиев // *Синтез и исследование простагландинов: тезисы докладов IV Всесоюзн. конф., Минск, 11-12 окт. 1989 г. / Акад. наук СССР. Инст-т биоорган. химии; редкол.: Б.Б. Кузьмицкий [и др.] – Минск, 1986. – С.69.*
33. Nishigaki, N., Negishi, M., Sugimoto, Y. Characterization of the prostaglandin E receptor expressed on a cultured mast cell line BNu-2 cl3 / N. Nishigaki, M. Negishi, Y. Sugimoto // *Biochem. Pharmacol.* – 1993. – Vol. 46, №5. – P. 863-869.
34. Парнова, Р.Г. Молекулярные механизмы действия простагландина E₂ в регуляции осмотической проницаемости / Р.Г. Парнова // *Биол. мембраны.* – 1999. – Т. 16, №2. – С. 230-239.

35. Пелюх, П.Ф. Влияние простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$ на электрическую и механическую активность гладких мышц мочеточника морской свинки: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.13 / П.Ф. Пелюх; Львовский пед. инс-т. – Львов, 1991. – 17 с.
36. Studies on the mechanism of glutathione prevention of carbon tetrachloride-induced liver injury / N. Corla [et al.] // Br. J. Exp. Pathol. – 1983. – Vol.64, №4. – P.388-395.
37. Кулемина, Л.Ю. Особенности роста и формообразования костей скелета под влиянием экзогенных простагландинов и ингибиторов их эндогенного синтеза: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.04 / Л.Ю. Кулемина; Ленинградский гос. ун-т. – Ленинград, 1991. – 18с.
38. Characterization of the PG E_2 receptor subtype in bovine chondrocytes in cultures / A. J. Brum-Fernandes [et al.] // Brit.J. Pharmacol. – 1996. – Vol. 118, №3. – P. 1597-1604.
39. Кошкин, В.М. Механизмы действия вазопростана / В.М. Кошкин // Вазопростан: сб. научн. ст. / Шварц-Фарма. – М., 1995. – 1-32 с.
40. Борян, Р.Г. Простагландины: взгляд на будущее / Р.Г. Борян. – М.: Знание, 1983. – 96 с.
41. Шульцев, Г. П. Простагландины и их клиническое значение / Г. П. Шульцев. – М.: Минздрав СССР, 1983. – 12 с.
42. Neuroprotective effects of prostaglandin E_2 or cAMP against microglial and neuronal free radical mediated toxicity associated with inflammation / E.J. Kim [et al.] // J. Neurosci. Res. – 2002. – Vol. 70, №1. – P. 97-107.
43. Мосин, В.И. Циклические нуклеотиды, простагландины и патология желудка / В.И. Мосин. – Ставрополь: Ставропольское книжное изд-во, 1984. – 175 с.
44. Brass, E. P., Garrity, M. J. Structural specificity for prostaglandin effects on hepatocyte glycogenolysis / E. P. Brass, M. J. Garrity // Biochem. J. – 1990. – Vol. 267. – P. 59-62.
45. Hashimoto, N., Watanabe, T., Ikeda, Y. Prostaglandins induce proliferation of rat hepatocytes through a prostaglandin E_2 receptor EP_3 subtype / N. Hashimoto, T. Watanabe, Y. Ikeda // Am. J. Physiol. – 1997. – Vol. 272, № 1. – P. 597-604.
46. Kmiec, Z. Cooperation of liver cells in health and disease / Z. Kmiec // Adv. Anat. Embriol. Cell Biol. – 2001. – Vol. 161. – P. 1-151.
47. Саитова, М.Ю., Багаева, С.Г., Зарудий, Ф.С. Лютеотропные и лютеолитические свойства синтетических аналогов 11-дезоксипростагландина E_1 / М.Ю. Саитова, С.Г. Багаева, Ф.С. Зарудий // Фармакол. и токсикол. – 1990. – Т. 53, № 6. – P. 27-31.

48. Brown, S.E., Toner, J.P., Schnorr, J.A. Vaginal misoprostol enhances intrauterine insemination / S.E. Brown, J.P. Toner, J.A. Schnorr // Human Reprod. – 2001. – Vol. 16, №1. – P. 96-101.
49. Бороян, Р.Г. Простагландины и сердце / Р.Г. Бороян. – Ереван: Айастан, 1985. – 191 с.
50. Захаренко, С.С., Серебряков В.Н. Действие простагландинов группы Е на мембранный потенциал, концентрацию внутриклеточного Ca^{2+} и механический ответ гладкомышечных клеток аорты крысы / С.С. Захаренко, В.Н. Серебряков // Биол. мембраны. – 1996. – Т. 13., № 4. – С. 380-388.
51. Hohlfeld, T., Zucker, T., Meyer, J. Expression, function and regulation of E-type prostaglandin receptors (EP₃) in the nonischemic and ischemic pig heart / T. Hohlfeld, T. Zucker, J. Meyer // Circul. Res. – 1997. – Vol. 81, №5. – P. 765-773.
52. Coleman, R.A., Smith, W. L., Narumiya, S. Classification of prostanoid receptors properties, distribution and structure of the receptors and their subtypes / R.A. Coleman, W. L. Smith, S. Narumiya // Pharmacol. Rev. – 2001. – Vol. 46, №2. – P.205-229.
53. Negishi, M., Katoh, H. Cyclopentenone prostaglandin receptors / M. Negishi, H. Katoh // Prostaglandins other Lipid Mediat. – 2002. – Vol. 68-69. – P. 611-617.
54. Parker, J. Prostaglandin A₂ protein interactions and inhibition of cellular proliferation / J. Parker // Prostaglandins. – 1995. – Vol. 50. – P. 359-375.
55. Prostaglandin A₂ receptor in rat intestinal basolateral plasma membranes / R. Marsukawa [et al.] // Gen. Pharmacol. – 1985. – Vol. 16, №2. – P. 121-124.
56. Asano, T., Ogasawara, N. Prostaglandins A as possible endogenous ligands of benzodiazepine receptors / T. Asano, N. Ogasawara // Eur. J. Pharmacol. – 1982. – Vol. 80. – P. 271-274.
57. Prostaglandin A₂ acts as a transactivator for NOR1 (NR4A3) within the nuclear receptor superfamily / S. Kagaya [et al.] // Biol. Pharm. Bull. – 2005. – Vol. 28, № 9. – P. 1603-1607.
58. Regulation of gene oxygenase expression by cyclopentenone prostaglandins / H. Zhuang [et al.] // Exp. Biol. Med. – 2003. – Vol. 228. – P.499-505.
59. Attallah, A.A., Duchesne, M.J., Lee, J.B. Metabolism of prostaglandin A: isolation, characterization and synthesis of PGA₁ renal metabolites / A.A. Attallah, M.J. Duchesne, J.B. Lee // Life Sciences. – 1975. – Vol. 16. – P. 1743-1752.
60. Calcium mediates expression of stress-response genes in prostaglandin A₂- induced growth arrest / A.M. Choi [et al.] // FASEB J. – 1994. – Vol. 8. – P. 1048-1054.

61. Rossi, A., Elia, G., Santoro, M.G. Inhibition of nuclear factor kappa B by prostaglandin A₁: an effect associated with heat shock transcription factor activation / A. Rossi, G. Elia, M.G. Santoro // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1997. – Vol. 94. – P. 746-752.
62. Identification of a new class of prostaglandin transporter inhibitors and characterization of their biological effects on prostaglandin E₂ transport / Y. Chi [et al.] // J. Pharmacol. Experim. Therap. – 2006. – Vol. 316, № 3. – P. 1346-1350.
63. Site and mechanism of growth inhibition by prostaglandins. Distribution and binding of prostaglandin A₂ and delta-12-prostaglandin J₂ in nuclei / S. Narumiya [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1987. – Vol. 242, №1. – P. 306-311.
64. Transport mechanism and substrate specificity of human organic anion transporter 2 (hOat2 [SLC22A7]) / Y. Kobayashi [et al.] // J. Pharmac. Pharmacol. – 2005. – Vol. 57. – P. 573-578.
65. Site and mechanism of growth inhibition by prostaglandins. Temperature-dependent transfer of a cyclopentenone prostaglandin to nuclei / S. Narumiya [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1986. – Vol. 239, №2. – P. 506-511.
66. Ohno, K., Hirata, M. Characterization of the transport system of prostaglandin A₂ in L-1210 murine leukemia cells / K. Ohno, M. Hirata // Biochem. Pharmacol. – 1993. – Vol. 46, №4. – P. 661-670.

PROSTAGLANDINS *A* AND *E*’ PHYSIOLOGICAL EFFECTS AND MOLECULAR MECHANISMS OF ACTION

Hubich A.I., Sholukh M.V.

Belorussian State University, Minsk, Belarus.

Modern information concerning physiological effects and molecular mechanisms of action of prostaglandins *A* and *E* is systematized in review given. The comparative analysis of biochemical properties of different prostaglandins is realized.