

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА ОКИСЛИТЕЛЬНУЮ МОДИФИКАЦИЮ БЕЛКОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ХОЛЕСТАЗЕ

Е.И. Кузнецова, И.В. Семак

Белорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь

Введение

Холестаз является обычным исходом целого ряда хронических и острых заболеваний печени. Холестаз развивается в результате нарушения образования и оттока желчи в кишечник и сопровождается накоплением ее компонентов в печени и крови [1].

Многие из этих компонентов, например, желчные кислоты и билирубин, являясь по своей природе гидрофобными соединениями, способны взаимодействовать с мембранами и белками. В результате этого повреждаются важные для жизнедеятельности клетки метаболические процессы. Установлено, что при холестазе нарушается барьерная функция плазматической мембранны гепатоцитов, обезвреживающая и белоксинтезирующая функции печени. Значительный вклад в патогенез холесатаза вносит подавление ферментативных антиоксидантных механизмов и накопление потенциальных прооксидантов: меди, билирубина и желчных кислот [2]. Все это в комплексе приводит к интенсификации свободно-радикальных процессов и развитию окислительного стресса, одним из последствий которого является окислительное повреждение белков.

Учитывая это, представляется целесообразным использование для терапии холестаза природных и синтетических антиоксидантов. Вместе с тем известно, что многие классические антиоксиданты (витамин А, С, Е и каротин) малоэффективны при патологиях, сопровождающихся накоплением металлов переменной валентности. Это обусловлено их способностью вступать в окислительно-восстановительные реакции с металлами, приводящие к генерации активных форм кислорода [3, 4].

В связи с этим поиск новых природных соединений, способных предотвращать развитие окислительного стресса при холестазе и не оказывающих прооксидантного действия в присутствии ионов металлов переменной валентности, не потерял своей актуальности.

Особый интерес в этом плане представляет мелатонин (*N*-ацетил-5-метокситриптамин), который является не только нейрогормоном, но и мощным эндогенным антиоксидантом, обладающим амфильтальными свойствами, что позволяет ему накапливаться в митохондриях. Особенностью мелатонина является также то, что продукты его взаимодействия с активными формами кислорода (АФК) также проявляют антиоксидантные свойства, что существенно усиливает его защитное действие при окислительном стрессе [5].

В качестве одного из серьезных последствий окислительного стресса в настоящее время рассматривается окислительное повреждение митохондриальных белков, приводящее к нарушению биоэнергетической функции митохондрий.

Учитывая вышеизложенное, целью наших исследований стало изучение влияния мелатонина и его производных (6-ОН-мелатонина, *N*-ацетилсеротонина (NAS), *N*¹-ацетил-*N*²-формил-5-метоксикинурамина (АФМК)) на окислительное повреждения белков митохондрий печени в условиях *in vitro* и при экспериментальном внепеченоочном холестазе.

Методы исследования

Все эксперименты выполняли в соответствии с этическими нормами обращения с животными, а также правилами проведения работ с использованием лабораторных животных в научных исследованиях на биологическом факультете БГУ, составленными на основании рекомендаций и требований «Всемирного общества защиты животных (WSPA)» и «Европейской конвенции по защите экспериментальных животных» (Страсбург, 1986). В

эксперименте были использованы беспородные белые крысы самцы массой 250–300 г, содержащиеся на стандартном рационе вивария.

Внепеченочный холестаз вызывали хирургическим путем в результате перерезки общего желчного протока. Животных наркозировали серным эфиром. Вскрывали брюшную полость, накладывали лигатуры в двух местах желчного протока, и между лигатурами желчный проток перерезался. Мелатонин, предварительно растворенный в 96% этаноле, а после переведенный в 0,9% NaCl до получения 5% раствора спирта, вводили внутрибрюшинно животным в дозе 1 мг/кг массы тела – 28 дней. Животные были разделены на следующие группы: 1 серия – интактные животные; 2 серия – животные с холестазом, вызванным хирургическим путем; 3 серия – животные с холестазом, которым на следующие сутки после операции внутрибрюшинно ежедневно вводили мелатонин в течение 28 дней; 4 серия – «ложнооперированные» животные, у которых вскрывали брюшную полость, однако желчный проток не перевязывали и не перерезали; 5 серия – «ложнооперированные» животные, которым на следующие сутки после операции внутрибрюшинно ежедневно вводили мелатонин в течение 28 дней. В каждой серии было использовано по 5 крыс. На 28 сутки крыс декапитировали, и все дальнейшие операции проводились при 0–+4°C. Митохондриальную фракцию печени получали методом дифференциального центрифугирования, как было описано ранее [6]. В митохондриальной фракции определяли общее содержание карбонильных соединений, как было описано ранее [7]. Концентрацию белка в митохондриальной фракции измеряли методом Peterson G.L. [8]. Электрофорез белков проводили в 12,5% полиакриламидном геле в денатурирующих условиях по методу Laemmli [9]. Гели, окрашенные Кумасси R-250, подвергались денситометрическому анализу с помощью специализированного программного обеспечения фирмы Kodak.

Окислительное повреждение митохондриальных белков моделировали путем внесения суспензии митохондрий с содержанием белка 1 мг/мл в реакционную смесь следующего состава: 50ММ К-fosfatный буфер (pН 7,4), 0,02 М KCl, 0,1 мМ FeSO₄, 1 мМ аскорбат. Смесь инкубировали в темноте в течение 90 минут при 37°C. По истечении времени останавливали реакцию добавлением 1мМ ЭДТА. Затем аликвоту реакционной смеси использовали для последующего анализа.

Мелатонин, 6-OH-мелатонин, N-ацетилсеротонин, 6-OH-триптофан, АФМК, растворенные в метаноле, добавляли в реакционную смесь в концентрациях 10 нМ–100 мКМ, после внесения в среду митохондриальной фракции. Статистическую обработку данных осуществляли при помощи пакета статистических программ GraphPad Prism 4.0.

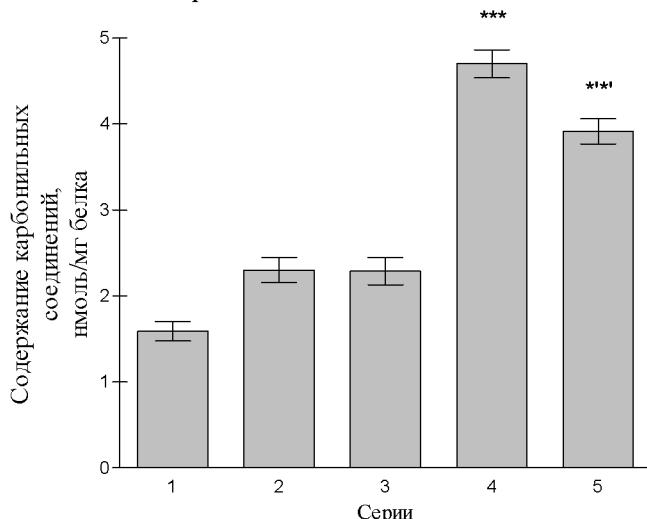
Результаты и обсуждение

Хорошо известно, что заболевания печени сопровождаются снижением содержания и активности целого ряда ферментов [2]. Вместе с тем тонкие механизмы обнаруженного феномена до конца не изучены, что существенно ограничивает возможность их направленной коррекции. Одной из причин снижения содержания и активности ферментов при холестазе может быть их окислительное повреждение активными формами кислорода (АФК). Наиболее вероятными мишениями АФК при холестазе являются белки митохондрий – органелл, относящихся к основным внутриклеточным источником АФК [10].

Окислительное повреждение белков представляет собой цепной процесс, в ходе которого гидроксипроизводное белка, образовавшееся при взаимодействии АФК с аминокислотами, распадается на карбонильные фрагменты. Карбонильные фрагменты, являющиеся конечными продуктами пероксидной деструкции полипептидной цепи, в настоящее время рассматриваются как маркеры окислительного повреждения белков в условиях *in vivo* [11].

Учитывая это, мы изучили влияние холестаза на содержание карбонильных соединений в митохондриях печени крыс. Установлено, что в результате перерезки желчного протока содержание карбонильных соединений в митохондриальной фракции печени крыс

увеличивается на 104,2% (рисунок 1), что свидетельствует об интенсификации процессов окислительного повреждения белков при холестазе.



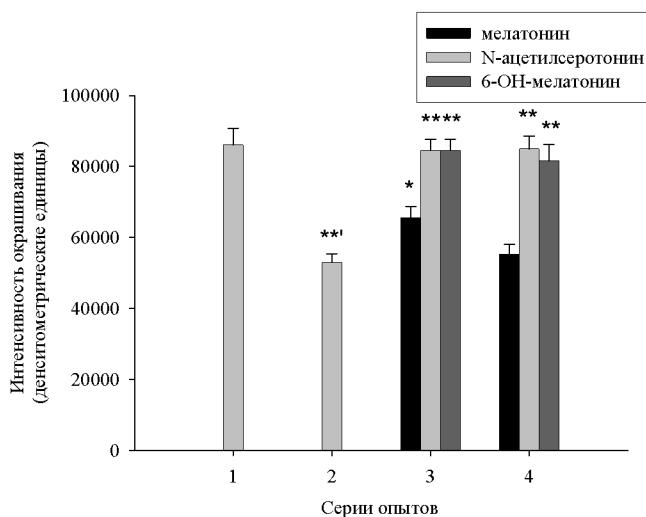
1 – митохондрии печени интактных крыс; 2 - митохондрии печени «ложнооперированных» крыс; 3 – митохондрии печени «ложнооперированных» крыс, которым в течение 28 дней вводили мелатонин; 4 – митохондрии печени крыс с экспериментальным внепеченочным холестазом; 5 – митохондрии печени крыс с экспериментальным внепеченочным холестазом, которым в течение 28 дней вводили мелатонин

Рисунок 1 – Содержание карбонильных соединений в митохондриях печени крыс с экспериментальным внепеченочным холестазом

Примечание. Достоверность рассчитывалась по отношению к содержанию карбонильных соединений у крыс с холестазом: ** – $p < 0,01$; и по отношению к содержанию у «ложнооперированных» крыс: *** – $p < 0,001$ ($n=5$).

Характерной особенностью холестаза является накопление в гепатоцитах ионов металлов переменной валентности, которые могут инициировать свободно-радикальные процессы, в конечном итоге приводящие к окислительному повреждению белков [2]. Поэтому для моделирования *in vitro* свободнорадикальных процессов при холестазе мы использовали хорошо изученную систему генерации АФК – Fe^{2+} /аскорбат. Согласно данным литературы АФК могут вызывать как разрыв полипептидной цепи, так и образование высокомолекулярных белковых агрегатов [11]. В связи с этим для оценки окислительного повреждения митохондриальных белков применяли денатурирующий электрофорез, позволяющий отделять неповрежденную форму белка от высокомолекулярных агрегатов и низкомолекулярных фрагментов, образовавшихся в результате разрушения полипептидной цепи.

Митохондрии инкубировали в реакционной смеси, содержащей Fe^{2+} и аскорбат, а затем подвергали электрофорезу в полиакриламидном геле. Денситометрический анализ гелей, окрашенных Кумасси R-250, показал, что при инкубации митохондрий в присутствии Fe^{2+} и аскорбата в наибольшей степени повреждается белок с молекулярной массой 16,4 кДа (рисунок 2).

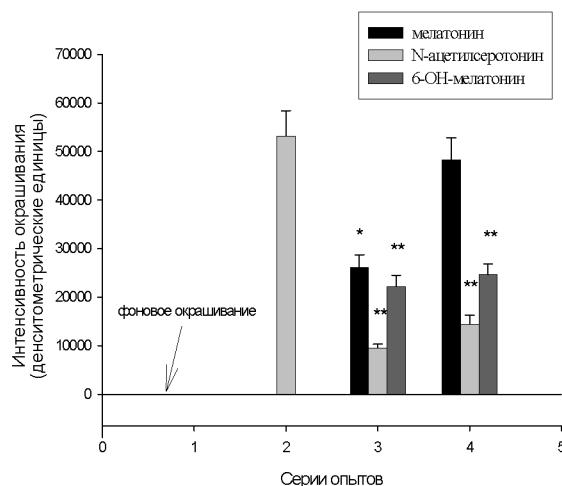


1 – контроль (интактные митохондрии); 2 – митохондрии, инкубировавшиеся в системе Fe^{2+} /аскорбат; 3 – митохондрии, инкубировавшиеся в системе Fe^{2+} /аскорбат в присутствии 500 мкМ индоламина (мелатонина, 6-ОН-мелатонина, N-ацетилсеротонина); 4 – митохондрии, инкубировавшиеся в системе Fe^{2+} /аскорбат в присутствии 100 мкМ индоламинов

Рисунок 2 – Интенсивность окрашивания электрофоретических полос, соответствующих белку с молекулярной массой 16,4 кДа

Примечание. Достоверность рассчитывалась по отношению к интенсивности окрашивания белковой полосы в контроле: * – $p<0,05$; и по отношению к интенсивности окрашивания белковой полосы в системе Fe^{2+} /аскорбат: * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$ ($n=3$).

Кроме того, было обнаружено появление высокомолекулярного агрегата массой 118 кДа (рисунок 3). Следует отметить, что ни аскорбат, ни железо сами по себе не влияли на белки митохондрий.



1 – контроль (интактные митохондрии); 2 – митохондрии, инкубировавшиеся в системе Fe^{2+} /аскорбат; 3 – митохондрии, инкубировавшиеся в системе Fe^{2+} /аскорбат в присутствии 500 мкМ индоламина (мелатонина, 6-ОН-мелатонина, N-ацетилсеротонина); 4 – митохондрии, инкубировавшиеся в системе Fe^{2+} /аскорбат в присутствии 100 мкМ индоламинов

Рисунок 3 – Интенсивность окрашивания электрофоретических полос, соответствующих белковым агрегатам с молекулярной массой 118 кДа митохондриальной фракции печени крыс в системе Fe^{2+} /аскорбат

Примечание. Достоверность рассчитывалась по отношению к интенсивности окрашивания белкового агрегата: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$ ($n=3$).

Параллельно измеряли содержание в реакционной смеси карбонильных соединений. При инкубации митохондрий печени крыс в системе Fe^{2+} /аскорбат, содержание карбонильных соединений увеличилось на 55% по сравнению с контролем, что подтверждает наличие окислительного повреждения полипептидной цепи.

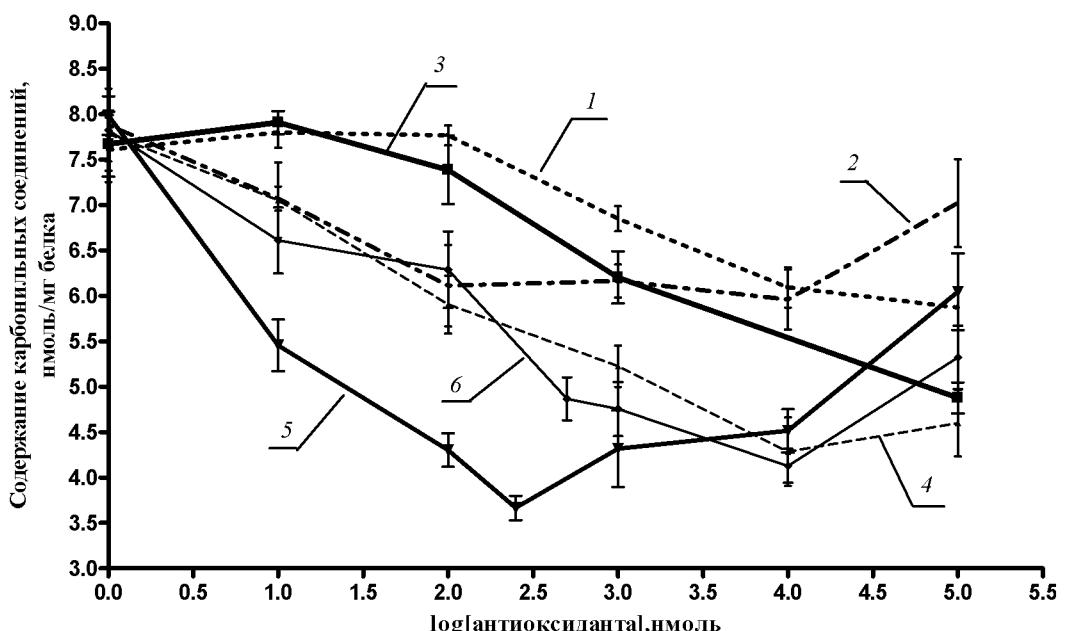
Образование высокомолекулярного белкового агрегата может быть обусловлено интенсификацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах митохондрий, инкубировавшихся в присутствии Fe^{2+} и аскорбата. Известно, что такие продукты ПОЛ как МДА и 4-гидроксионеналь способны ковалентно модифицировать белки с образованием аддуктов, обладающих иммуногенными, профибриногенными и провоспалительными свойствами [12]. В микросомальной фракции печени мышей, получавших корм с повышенным содержанием железа, было обнаружено 10 модифицированных МДА белков с различной молекулярной массой [13]. Способность МДА «сшивать» белки в настоящее время рассматривается в качестве важного механизма окислительного повреждения мембранных белков, инициируемого металлами переменной валентности [14].

Учитывая важный вклад окислительного стресса в патогенез холестаза, в наших исследованиях в качестве гепатопротектора был использован мелатонин, обладающий ярко выраженным антиоксидантными свойствами. Введение крысам с перерезанным желчным протоком мелатонина снижало на 16,7% уровень карбонильных соединений в митохондриях печени крыс (рисунок 1). Полученный эффект может быть обусловлен антиоксидантными свойствами мелатонина. Известно, что данное соединение не только эффективно перехватывает АФК, но и хелатирует ионы металлов переменной валентности в результате чего уменьшается количество потенциальных сайтов генерации АФК [5]. Не исключено, что защитный эффект мелатонина при холестазе может быть также частично обусловлен его метаболитами: 6-гидроксимелатонином и N-ацетилсеротонином.

Принимая это во внимание, в условиях *in vitro* была изучена способность мелатонина и его метаболитов предотвращать окислительное повреждение митохондриальных белков.

Митохондрии инкубировали в реакционной смеси, содержащей Fe^{2+} и аскорбат, и различные концентрации мелатонина, 6-ОН-мелатонина и N-ацетилсеротонина (рисунки 2, 3), а затем подвергали электрофорезу в полиакриламидном геле. Денситометрический анализ гелей, окрашенных Кумасси R-250, показал, что мелатонин, N-ацетилсеротонин и 6-гидроксимелатонин при концентрации 500 мкМ предотвращают окислительную деградацию белка с молекулярной массой 16,4 кДа на 23,9%, 59,5% и 59,5%, а при концентрации 100 мкМ на 4,3%, 60,3% и 53,9% соответственно (рисунок 2). Следует отметить, что мелатонин, N-ацетилсеротонин и 6-гидроксимелатонин в концентрации 500 мкМ частично предотвращают образование высокомолекулярного белкового агрегата с молекулярной массой 118 кДа на 50,9%, 82% и 58,3%, а при концентрации 100 мкМ на 9%, 78,2% и 53,7%, соответственно (рисунок 3).

Мелатонин в дозозависимой манере снижал уровень карбонильных соединений в митохондриях печени, инкубировавшихся в присутствии Fe^{2+} и аскорбата (рисунок 3). Наибольший статистически достоверный эффект мелатонин оказывал при концентрации 100 мкМ, снижая содержание карбонильных соединений на 36,42% (рисунок 4). В свою очередь его метаболиты в диапазоне концентраций (10 нМ–10 мкМ) оказывали более выраженное по сравнению с мелатонином антиоксидантное действие. Так, мелатонин, 6-гидроксимелатонина, NAS и АФМК при концентрации 100 нМ ингибировали накопление карбонильных соединений на 3,7%, 46,11%, 24,16% и 19,6%, а при концентрации 100 мкМ на 36,42%, 24,29%, 40,93% и 31,96%, соответственно (рисунок 4). Следует отметить, что в случае 6-гидроксимелатонина концентрационная зависимость имела сложный характер. При концентрациях, превышающих 250 нМ, эффективность действия данного соединения снижалась, по-видимому, за счет реализации прооксидантных свойств 6-гидроксимелатонина [15].



1 – GSH; 2 – 6-ОН-триптофан; 3 – мелатонин; 4 – N-ацетилсеротонин; 5 – 6-ОН-мелатонин, 6 – АФМК

Рисунок 4 – Зависимость накопления карбонильных соединений в системе $\text{Fe}^{2+}/\text{аскорбат}$ от концентрации различных антиоксидантов

Вызывает интерес, что все изученные индоламины оказали более выраженный антиоксидантный эффект по сравнению с восстановленным глутатионом – мощным внутриклеточным антиоксидантом (рисунок 4).

Обнаруженные различия, скорее всего, обусловлены структурными особенностями и физико-химическими свойствами изученных соединений.

Известно, что при заболеваниях печени в гепатоцитах накапливаются ионы металлов переменной валентности. Увеличение содержания железа наблюдается, например, при алкогольном холестазе. Свободное железо или его хелаты вовлечены в различные свободно-радикальные реакции на различных уровнях. В основе смоделированных нами условий лежат реакции взаимодействия Fe^{2+} с гидроксильными группами аскорбиновой кислоты, окисляющегося в Fe^{3+} , после чего происходит высвобождение активных форм кислорода, а ионы Fe^{3+} снова превращаются в Fe^{2+} . Аскорбиновая кислота при этом трансформируется в аскорбат-анионный радикал, а затем, в результате одноэлектронного переноса – в дегидроаскорбиновую кислоту. Sreejayan и др. показали, что Fe^{3+} в большей степени стимулирует перекисное окисление, чем Fe^{2+} [16].

Известно, что мелатонин способен хелатировать ряд металлов, в частности Fe^{3+} [17]. Наличие в индольном кольце метоксильного заместителя в 5 положении и аминоацильного заместителя в 3 положении придает мелатонину амфи菲尔ные свойства, которые позволяют данному соединению оказывать действие, как в водной, так и в липидной фазе [18]. Наличие метоксильной группы предотвращает возможность проявления мелатонином прооксидантных свойств, за счет невозможности образования хинон-имина [19]. Согласно Tan и др. метоксильная и аминоацильная группа участвует в нейтрализации гидроксильного радикала [20]. Таким образом, амфи菲尔ность, способность перехватывать АФК и хелатирующие свойства мелатонина отличают его от классических антиоксидантов (витамина A, C, E и каротина) и позволяют ему более эффективно ингибировать свободно-радикальные процессы с участием ионов металлов переменной валентности.

6-ОН-мелатонин, в отличие от мелатонина, содержит гидроксильную группу в 6-м положении, что делает его более гидрофильным. Установлено, что 6-ОН-мелатонин эффективно перехватывает OH-радикалы [19]. Вместе с тем, как показали Poeggler и др. [15]

гидроксииндолы, в том числе 6-OH-мелатонин, наряду с ярко выраженными антиоксидантными свойствами проявляют прооксидантную активность. Наличие прооксидантных свойств у 6-OH-мелатонина может быть объяснено его способностью связывать Fe^{3+} и превращать его в биологически более доступную форму – Fe^{2+} . В свою очередь ионы Fe^{2+} могут далее вступать в реакции Фентона, сопровождающиеся генерацией активных форм кислорода, в частности OH радикала [21]. Данный феномен частично объясняет прооксидантную активность 6-OH-мелатонина при превышение определенного концентрационного порога (рисунок 4).

У N-ацетилсеротонина, в отличие от мелатонина, метоксильная группа замещена гидроксильной. Наличие гидроксильной группы делает N-ацетилсеротонин гидрофильным [22], а также способствует проявлению как антиоксидантных, так и прооксидантных свойств данного соединения [19].

В наших исследованиях GSH проявил меньший эффект, чем исследуемые индоламины. Это возможно связано с их способностью при взаимодействии с активными формами кислорода (АФК) образовывать продукты (например, АФМК и АМК), которые также проявляют антиоксидантные свойства [19].

Благодаря антиоксидантным и мембраностабилизирующими свойствам, а также способности увеличивать активность комплексов I и IV электронтранспортной цепи, мелатонин играет исключительно важную роль в поддержании митохондриального гомеостаза [19]. Полученные данные свидетельствуют о важной роли мелатонина и его метаболитов в предотвращении окислительного повреждения митохондриальных белков в условиях окислительного стресса, что расширяет существующие представления о биологической активности данных соединений.

Обнаруженные закономерности свидетельствуют о перспективности проведения дальнейших экспериментальных и технологических работ с целью создания на основе мелатонина новых препаратов для профилактики и лечения поражений гепатобилиарной системы, сопровождающихся окислительным стрессом.

Список литературы

1. Основы гепатологии /А.Ф. Блюгер [и др.] // Успехи гепатологии. – 1975. – С. 397–427.
2. Семак, И.В. Окислительный стресс в печени крыс при внепеченочном холестазе / И.В. Семак, Е.О. Корик, И.П. Канапацкая // Вестн. БГУ. – 2001. – Сеп. 2, № 1. – С. 47–51.
3. Buettner, G.R. Catalytic metals, ascorbate and free radicals: combinations to avoid/ G.R. Buettner, B.A. Jurkiewicz // Radiat Res. – 1996. – Vol. 145, № 5. – P. 532–541.
4. Зайцев, В.Г. Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия / В.Г. Зайцев, В.И. Закревский, О.В. Островский // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – Т. 66, № 4. – С. 66–70.
5. Tan, D.X. One molecule, many derivatives: A never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? / D.X. Tan, M.P. Terron, L.C. Manchester // J. Pineal res. – 2007. – P. 28–42.
6. Role of reactive oxygen species and cardiolipin in the release of cytochrome c from mitochondria / G. Petrosillo [et al.] // The Journal of Biological Chemistry. – 2004. – Vol. 79, № 51. – P. 53103–53108.
7. Campian, Jian Li Oxygen Tolerance and Coupling of Mitochondrial Electron Transport / Jian Li Campian, Mingwei Qian, Xueshan Gao // The Journal of Biological Chemistry. – 2004. – Vol. 279, № 45. – P. 46580–46587.
8. Peterson, G.L. A Simplification of the Protein Assay Method of Lowry et al. which is More Generally Applicable / G.L. Peterson // Anal. Biochem. – 1977. – Vol. 83, № 2. – P. 346–356.
9. Laemmli, U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4/ U.K. Laemmli // Nature. – 1970. – P. 680–685.

10. Szewczyk, A. Mitochondria as a pharmacological target. / A. Szewczyk, L. Wojtczak // Pharmacol. Rev. – 2002. – Vol. 54. – P. 101–127.
11. Целинский, И.В. Цепные процессы в органической химии и биологии / И.В. Целинский, И.В. Шугалей, С.А. Лукогорская // Рос. хим. ж. – 2001. – Т. XLV, № 2. – С. 35–45.
12. Левицкий, Е.Л. Пути и механизмы реализации антиоксидантного эффекта в клетке / Е.Л. Левицкий // Фармакол. Вісник. – 1998. – Vol. 2. – С. 68–71.
13. Valerio, L.G.Jr. Formation of liver microsomal MDA-protein adducts in mice with chronic dietary iron overload / L.G.Jr. Valerio, D.R. Petersen // Toxicol. Lett. – 1998. – Vol. 98, № 1–2. – P. 31–39.
14. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation / R.T. Dean [et al.] // Biochem. J. – 1997. –Vol. 324. – P. 1–18.
15. Melatonin and structurally-related, endogenous indoles act as potent electron donors and radical scavengers *in vitro* / B. Poeggeler [et al.] // *In Vitro Redox Rep.* – 1996. – Vol. 2. – P. 179–184.
16. Sreejayan, N. Curcumin inhibits iron-dependent lipid peroxidation / N. Sreejayan, M.N.A. Rao // Int. J. Pharmac. – 1993. – Vol. 184. – P. 469–472.
17. Limson, J. The interaction of melatonin and its precursors with aluminium, cadmium, copper, iron, lead and zinc: an adsorptive voltammetric study / J. Limson, T. Nyokong, S. Daya // J. Pineal. Res. – 1998. – Vol. 1. – P. 15–21.
18. Costa, E.J.X. How melatonin Interacts with Lipid Bilayers: A Study by Fluorescence and ESR Spectroscopies / E.J.X. Costa, C.S. Shida, M.H. Biaggi // FEBS Lett. – 1997. – Vol. 416. – P. 103–106.
19. Tan, D.X. Chemical Properties and Potential Mechanisms: Melatonin as a Broad Spectrum Antioxidant and Free Radical Scavenger / D.X. Tan, L.C. Manchester, R.J. Reiter // Current Topics in Medicinal Chemistry. – 2002. –Vol. 2. – P. 181–197.
20. Melatonin: a Potent, Endogenous Hydroxyl Radical Scavenger / D.X. Tan [et al.] // Endocrine J. – 1993. – Vol. 1. – P. 57–60.
21. Maharaj, D.S. 6-Hydroxymelatonin converts Fe (III) to Fe (II) and reduces iron-induced lipid peroxidation / D.S. Maharaj, Janice L. Limson, Santy Daya // Life sciences. – 2003. – Vol.72. – P. 1367–1375.
22. Perez-Reyes, E. Characterization of the structure and Reactions of free Radicals from Serotonin and Related Indoles / E. Perez-Reyes, R.P. Mason // J. Med. Chem. – 1981. –Vol. 256. – P. 2427–2432.

THE INFLUENCE OF MELATONIN ON THE OXYDATIVE MODIFICATION OF PROTEINS DURING EXPERIMENTAL CHOLESTASIS

E.I. Kuzniatsova, I.V. Semak

Belarusian State University, Minsk, Belarus

The influence of the intraperitoneal injection of melatonin on the oxidative modification of proteins of mitochondria during experimental cholestasis was studied. It was established, that the use of melatonin decreases the protein carbonyl content during experimental cholestasis. For ascertainment of possible mechanisms the influence of different concentrations of melatonin and its derivatives (6-OH-melatonin, N-acetylserotonin and AFMK) on the protein carbonyl content, on degradation and aggregation of proteins in liver mitochondria in Fe^{2+} /ascorbate system was investigated *in vitro*. Obtained data testified about correlation between the structure, the concentration of compounds and the possibility to exhibit antioxidant/prooxidant properties.