



УДК 577.152.1

© 1991 г.

*И. М. Демин, Г. И. Мягкова, Р. И. Евстигнеева***ПУТИ БИОСИНТЕЗА АЦИКЛИЧЕСКИХ ЛИПОКСИГЕНАЗНЫХ
МЕТАБОЛИТОВ ПОЛИЕНОВЫХ КИСЛОТ***Московский институт тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова*

В обзоре рассмотрены закономерности липоксигеназных путей окисления природных полиеновых кислот в ациклические эйкозаноиды, такие, как лейкотриены, гидроксикислоты, липоксины, гепоксилины и т. д. Обсуждены биологическая роль и перспективы изучения этого класса низкомолекулярных биорегуляторов.

Введение

Полиненасыщенные кислоты алифатического ряда — важные компоненты липидов мембран животных, растительных и бактериальных клеток — обуславливают вместе с другими составляющими определенное состояние липидного бислоя клеточных мембран, необходимое для функционирования мембраносвязанных белковых систем — каналов, рецепторов, ферментов и др.

В последние 15—20 лет особое внимание привлекли полиеновые кислоты состава C_{20} — (8Z,11Z,14Z)-эйкозатриеновая (дигомо-γ-линоленовая), (5Z,8Z,11Z,14Z)-эйкозатетраеновая (арахидоновая), (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-эйкозопентаеновая (тимнодоновая), синтезируемые в организме из ненасыщенных кислот с меньшим числом углеродных атомов, таких, как линолевая, линоленовая. Было убедительно доказано, что эйкозопалиеновые кислоты не только выполняют общеизвестные для всех природных кислот структурные функции в составе мембранных липидов, но и являются универсальными предшественниками целого ряда их биологически активных метаболитов: простагландинов (PG), тромбоксанов (TX), лейкотриенов (LT) и др., объединенных общим названием «эйкозаноиды».

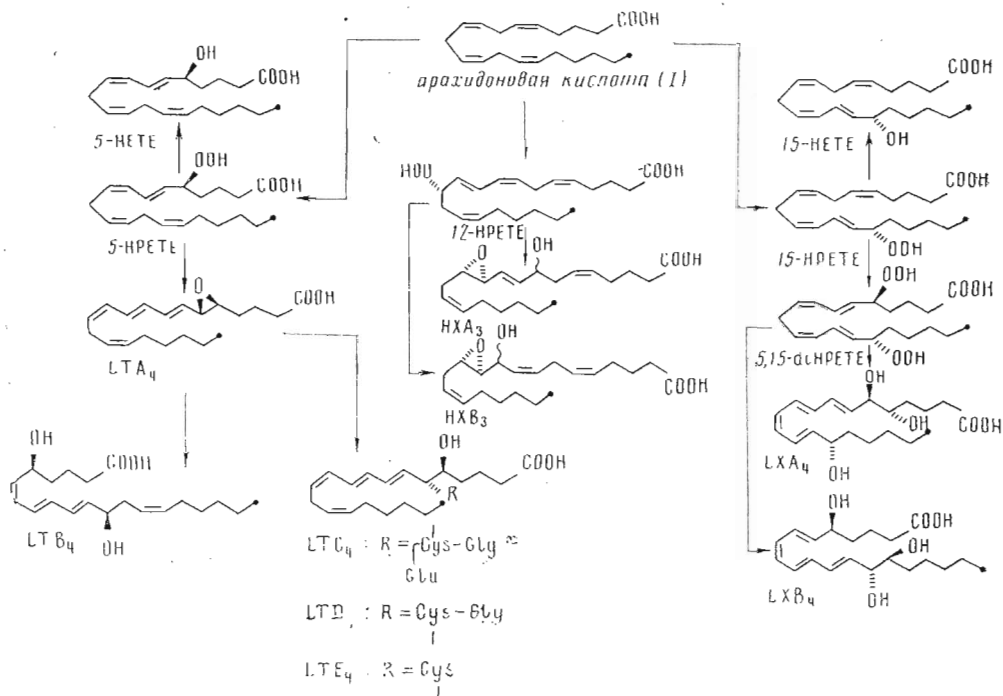
В основе процесса образования подобных метаболитов лежит окисление полиеновых кислот, что обусловлено способностью активированного молекулярного кислорода присоединяться к органическим молекулам с образованием гидропероксидов. Отмечено, что металлы переменной степени окисления (Fe, Cu, Mn, Co и др.) — эффективные агенты, способствующие перекисному окислению полиеновых кислот как в составе липидов, так и в свободном виде. Аналогичными свойствами обладают также комплексы с порфиринами. Металлы и их комплексы способствуют ускоренной распаду гидропероксидов и возникновению новых цепей окисления [1]. К числу факторов, вызывающих окисление полиеновых кислот, относятся ионизирующая радиация или ультрафиолетовые лучи. Особенностью перекисного окисления при такого рода воздействиях является свободнорадикальный характер и отсутствие стереохимического контроля процесса.

Установлено, что в организме генерирование липопероксидов сопряжено с нормальными метаболическими реакциями, стереонаправленно осуществляемыми специализированными ферментными системами, такими,

Сокращения: Epz — эпизим, HETE — гидроксэйкозатетраеновая кислота, HPETE — гидропероксэйкозатетраеновая кислота, HPODE — гидропероксэйкозатетраеновая кислота, HX — гепоксилин, LT — лейкотриен, LX — липоксин, PG — простагландин, TrX — триоксалин, TX — тромбоксан.

как циклооксигеназы, липоксигеназы, NADPH-зависимые микросомные оксигеназы (монооксигеназы), и служат источником биосинтеза низкомолекулярных биорегуляторов липидной природы, к которым и относятся эйкозаноиды — PG, TX (циклооксигеназные метаболиты), LT, гидро(пер)окси- и дигидро(пер)оксиэйкозаполиеновые кислоты, липоксины (LX), гепоксилины (HX) (ациклические липоксигеназные метаболиты) (схема 1) и др. Возрастающее число вновь открываемых в биологических системах представителей эйкозаноидов, родоначальником которых является арахидоновая кислота и другие полиеновые кислоты состава C₂₀, свидетельствует о существовании в организме еще одного обширного класса биорегуляторов, указывает на особую роль арахидоновой и других полиеновых кислот в организме и позволяет по-новому взглянуть на этот раздел липидологии.

Схема 1



Превращение арахидоновой кислоты в ациклические липоксигеназные метаболиты

Наиболее изучены из эйкозаноидов простагландины, обладающие широким спектром действия на сердечно-сосудистую, дыхательную и другие системы организма, и тромбоксаны, которые вместе с простагландином тесно связаны с процессами тромбообразования и сокращения кровеносных сосудов [2]. Простагландины нашли применение в практической медицине в качестве лекарственных препаратов, а также в целях диагностики (радиоактивно меченные соединения).

Из липоксигеназных метаболитов важное значение имеют лейкотриены, являющиеся медиаторами гиперчувствительности организма (аллергия, анафилаксия) (LTC₄ — LTE₄) и процессов воспаления (LTV₄) [3, 4]. Гидроксиэйкозаполиеновые кислоты действуют в организме в качестве регуляторов липоксигеназных путей окисления полиеновых кислот [5], оказывают влияние на высвобождение гистамина при аллергических состояниях, модулируют функционирование гормонов репродуктивной системы, обладают хемотаксической активностью * [6]. Полиоксигенированные производные эйкозаполиеновых кислот — липоксины стимулируют

* Хемотаксис — явление движения подвижных клеток высших животных к химическим раздражителям или от них.

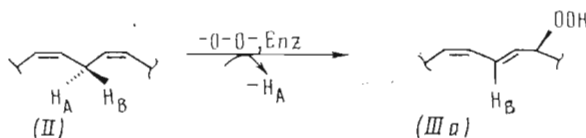
генерацию супероксид-аниона в нейтрофилах человека, регулируют клеточную активность естественных клеток-киллеров (НК)*, обладают спазмогенной активностью, участвуют в регуляции реакций сосудов [7—9]. Гепоксалины, продукты перегруппировки гидропероксиэйкозаполиеновых кислот, являются гормональными рилизинг-факторами, стимулирующими высвобождение инсулина из β -клеток поджелудочной железы [10] и трансмембранный перенос ионов кальция [11].

Широкий спектр биологического действия эйкозаноидов обуславливает актуальность исследований процесса ферментативного окисления полиеновых кислот. В настоящее время большое внимание уделяется изучению ациклических эйкозаноидов, закономерностям биосинтеза которых посвящен данный обзор.

1. Биосинтез гидропероксикислот — предшественников ациклических эйкозаноидов

Гидропероксикислоты — первичные продукты окисления полиеновых кислот, в частности арахидоновой кислоты (I) (схема 1), под действием ферментов липоксигеназ. Липоксигеназы, впервые выделенные из соевых бобов [12] и других растительных источников, позднее были обнаружены в форменных элементах крови — лейкоцитах [13] и тромбоцитах [14]. В дальнейшем было показано, что ряд органов и тканей млекопитающих обладает липоксигеназной активностью: эти ферменты были найдены в мозге, легких, печени, сосудах и других органах животных и человека [6, 12]. В настоящее время ведутся исследования по установлению структуры липоксигеназ, изучению механизма липоксигеназного катализа и ферментативной кинетики липоксигеназного окисления [15, 16]. В ходе этих исследований достигнуты определенные успехи в области выделения и очистки гомогенных липоксигеназ или обогащенных ими препаратов.

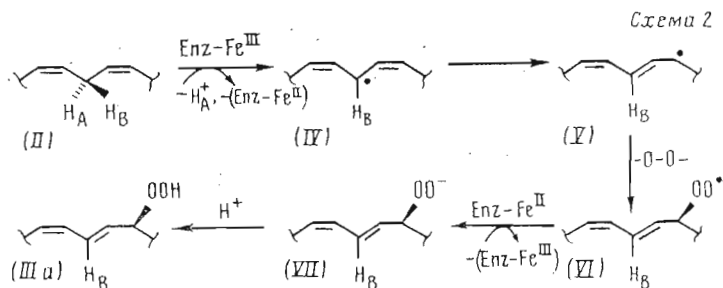
Обобщая современные данные о механизме липоксигеназного окисления полиеновых кислот в гидропероксикислоты, следует отметить, что суммарная реакция окисления может быть представлена как стереоспецифическое введение в $1Z,4Z$ -пентадиеновую систему (II) молекулы кислорода, которое сопровождается изомеризацией метиленразделенной системы кратных связей в сопряженную $1Z,3E$ -систему (IIIa):



При изучении структуры липоксигеназ, в частности липоксигеназ ретикулоцитов кролика и соевых бобов, было найдено, что активный центр этих ферментов содержит атом железа, который может катализировать реакции липоксигеназного окисления. Согласно представлениям о механизме липоксигеназного катализа металлами переменной степени окисления [15], возможно взаимное превращение двух форм ферментсвязанного железа: ферро-формы, содержащей Fe^{II} , и активированной ферри-формы, содержащей Fe^{III} [15]. Таким образом, начальная стадия липоксигеназного окисления включает в себя стереоспецифическое удаление атома водорода субстрата (II) с участием активированной ферри-формы фермента; радикал $H\cdot$ превращается в протон H^+ , восстанавливая при этом Fe^{III} до Fe^{II} , т. е. образуя ферро-форму фермента. Предполагается, что возникающий при этом радикал (IV) остается в составе фермента. Ферро-форма фермента (Fe^{II}) связывает кислород, который далее присоединяется к интермедиату (V). Образующийся пероксирадикал (VI) восстанавливается до пероксид-аниона (VII) ферро-формой фермента (Fe^{II}), последняя при этом вновь превращается в ферри-форму (Fe^{III}). Присоединение протона

* НК — клетки-лимфоциты, способные без предварительной иммунизации оказывать цитотоксическое действие на опухолевые и инфицированные вирусами клетки.

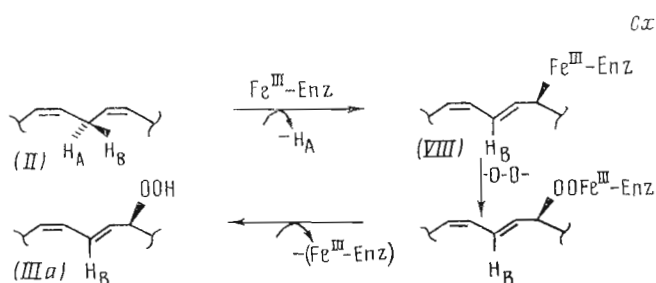
к пероксид-аниону (VII) приводит к 1Z,3E-сопряженной системе двойных связей, содержащей гидропероксигруппу (IIIa), — фрагменту гидропероксикислот (схема 2).



Липоксигеназное окисление 1Z,4Z-диеновых систем, катализируемое железом переменной степени окисления (Enz — энзим)

Характер связывания железа в липоксигеназах не установлен. Предполагается прочная связь железа с ферментом, так как удалить железо возможно лишь в процессе денатурирования белка [15].

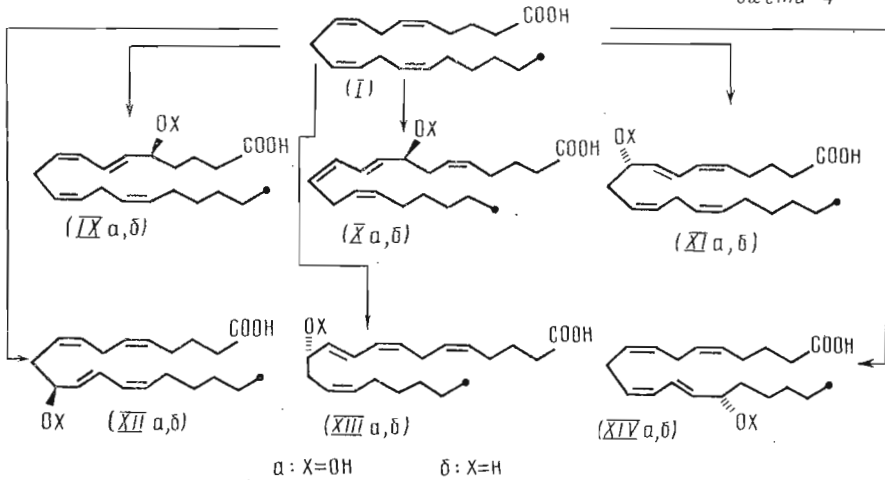
Однако более вероятен механизм окисгенирования, исключающий промежуточное образование свободных радикалов и состоящий в одновременном депротонировании и электрофильном присоединении Fe^{III} к 1Z,4Z-диеновой системе (II) [17, 18]. В результате этого образуется железоорганическое соединение (VIII), окисление которого по связи C—Fe и последующая гидратация приводит к фрагменту гидропероксикислоты (IIIa) (схема 3).



Липоксигеназное окисление 1Z,4Z-диеновых систем через промежуточные железоорганические соединения

При липоксигеназном окислении 1Z,4Z-диеновых групп (II) в полиеновых кислотах молекула кислорода присоединяется с противоположной стороны по отношению к уходящему из метиленовой группировки водороду (пентадиеновый фрагмент (II) рассматривают в наиболее стабильной максимально вытянутой конформации). Абсолютная конфигурация хирального центра, образующегося в результате липоксигеназного окисления, описывается как S-конфигурация [6]: все шесть возможных гидропероксиэйкозатетраеновых кислот (НРЕТЕ) — метаболитов арахидоновой кислоты (I) (5-, 8-, 9-, 11-, 12-, 15-НРЕТЕ (IXa—XIVa)) являются (S)-энантиомерами (схема 4). Региоспецифичность окисления той или иной пентадиеновой группировки (II) в арахидоновой кислоте (I) зависит от типа липоксигеназы. Липоксигеназе, способствующей окислению арахидоновой кислоты по одному из шести возможных положений, присваивается порядковый номер атома углерода арахидоновой кислоты, при котором происходит окисгенация. Так, например, различают 5-, 8-, 12-, 15-липоксигеназы [6].

Не исключена возможность альтернативных путей окисления арахидоновой кислоты до НРЕТЕ, протекающих по механизмам, отличным от предложенных [19, 20]. Примером может служить выделение из морских организмов, 8-, 11- и 12-гидроксиэйкозатетраеновых кислот (НЕТЕ),



Возможные гидроперокси- и гидроксикислоты — метаболиты арахидоновой кислоты (I)

имеющих *R*-конфигурацию асимметрического центра (фрагмент (IIIб)) [19, 20]. Предполагается, что они образуются NADPH-зависимым восстановлением соответствующих кетокислот (фрагмент (XV)) [21]:



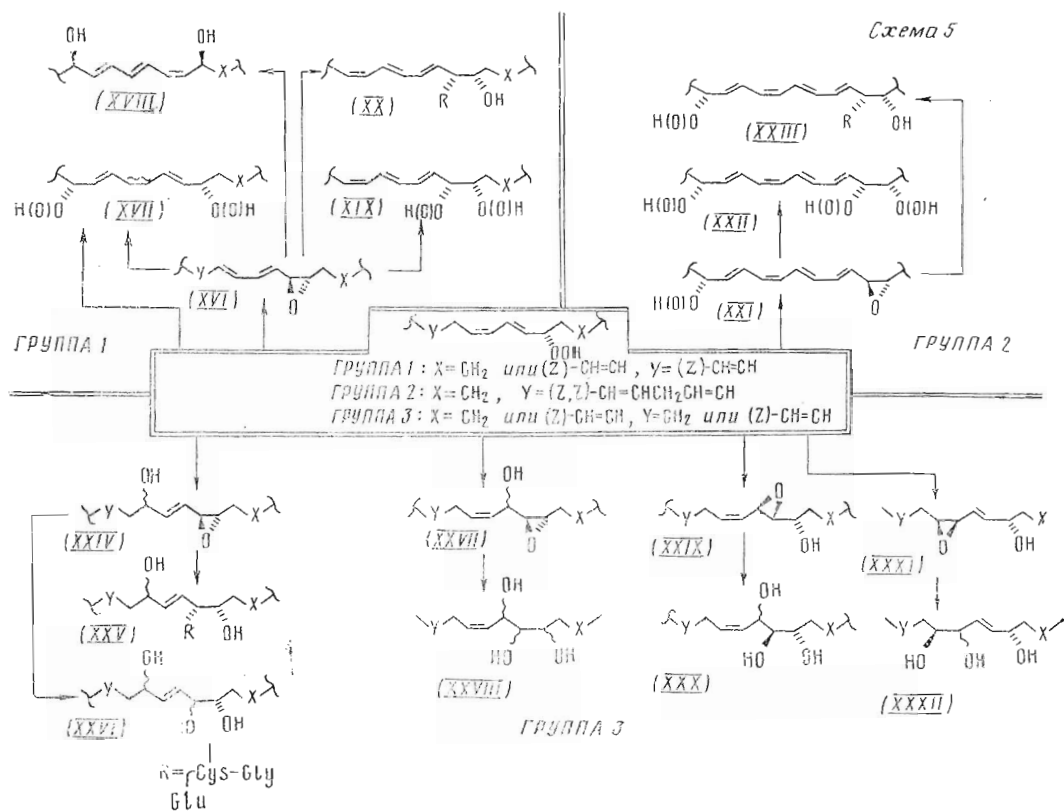
Источники липоксигеназ, превращающих арахидоновую кислоту во все шесть возможных HPETE (IXa—XIVa), систематизированы в обзоре [6].

2. Возможные пути метаболизма гидропероксикислот

Гидропероксикислоты, в частности HPETE, являются промежуточными соединениями в биосинтезе липоксигеназных метаболитов арахидоновой и других полиеновых кислот (схема 1). Различные типы ациклических эйкозаноидов образуются путем дальнейшего липоксигеназного окисления гидропероксикислот или вследствие внутримолекулярной перегруппировки гидропероксикислоты в эпоксидсодержащие соединения с последующим раскрытием оксиранового кольца. Следует также отметить ферментативное восстановление гидропероксикислот до соответствующих гидроксикислот под действием ферментов оксидоредуктаз [6]; этот процесс имеет место и при дальнейшем окислении гидропероксикислот в полигидропероксикислоты.

Различные пути превращения гидропероксикислот в ациклические эйкозаноиды предполагают образование нескольких основных типов метаболитов, отличающихся один от другого наличием характерных функциональных группировок и их взаимным расположением в молекуле. По строению эйкозаноиды можно разделить на три группы: соединения, содержащие сопряженную триеновую группировку (лейкотриенподобные, фрагменты (XVI)—(XX)), соединения, содержащие сопряженную тетраеновую группировку (липоксинподобные, фрагменты (XXI)—(XXIII)), а также соединения, содержащие гидроксильную и эпоксидную группировки и не имеющие сопряженных двойных связей (гепоксилинподобные, фрагменты (XXIV)—(XXVII)) (схема 5).

Пути метаболизма гидропероксикислот в ациклические эйкозаноиды различных типов имеют много общих закономерностей. Так, для биосинтеза лейкотриен- и липоксинподобных эйкозаноидов характерно образование эпоксидсодержащих соединений (фрагменты (XVI), (XXI)). В то же время образование гепоксилинов и гидроксиполиенов (фрагмен-



Возможные пути метаболизма гидропероксиполиеновых кислот

ты (XXIV, XXVII) и (XXIX, XXXI)) происходит по принципиально различным механизмам: первые образуются благодаря неферментативной перегруппировке гидропероксикислот, а последние возникают при действии на гидропероксикислоты гидропероксид-изомеразы.

На основании систематизации литературных данных можно предполагать существование всех теоретически возможных метаболитов полиеновых жирных кислот. Было найдено, что гепоксипиноподобные метаболиты образуются при окислении линолевой кислоты [22], а лейкотриеноподобные соединения — при окислении дигомо- γ -линоленовой кислоты [23]. Для метаболитов всех трех групп универсальным субстратом помимо арахидоновой кислоты является тимнодоновая кислота [24—27], а также жирные кислоты с более высокой степенью ненасыщенности [28].

На сегодняшний день наиболее изучены липоксигеназные метаболиты арахидоновой кислоты. В связи с этим далее будут рассмотрены пути образования эйкозаноидов из различных ПРТЕ — производных арахидоновой кислоты, причем рассматриваемые эйкозаноиды классифицированы по группам, приведенным на схеме 5.

3. Метаболизм ПРТЕ в лейкотриеноподобные соединения

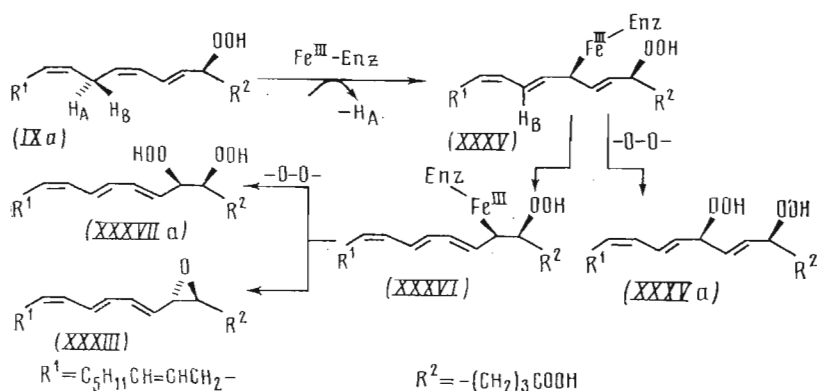
3.1. Превращение ПРТЕ в эпоксилейкотриены

Эпоксилейкотриены (LTA) (схема 1) — промежуточные вещества в процессе превращения ПРТЕ в лейкотриеноподобные соединения — пептидогидрокс- и дигидроксикислоты. Отличительной особенностью структуры LTA является эпоксидная группировка, находящаяся в аллильном положении по отношению к сопряженному триеновому фрагменту. Это обуславливает чрезвычайную нестабильность LTA-подобных соединений [29].

Механизм биосинтеза LTA из ПРТЕ был подробно изучен на примере конверсии 5-ПРТЕ (IXa) в 5,6-LTA₄ (XXXIII) [17, 30, 31]. Было отмечено

но, что этот процесс катализируется той же самой ферментной системой, которая обеспечивает превращение арахидоновой кислоты в 5-НРЕТЕ (IXa) [30, 31]; соответственно ингибиторы 5-липоксигеназы блокируют биосинтез как 5-НРЕТЕ (IXa), так и 5,6-ЛТА₄ (XXXIII) [32]. Предложенный [17] механизм основан на том, что 5-липоксигеназа обладает также 8-липоксигеназной активностью. Последнее подтверждается идентификацией в реакционной смеси 8-НРЕТЕ (Xa) [31] и 5,8-diНРЕТЕ (XXXIVa) [17]. Первая стадия биосинтеза 5,6-ЛТА₄ (XXXIII) заключается в окислении 5-НРЕТЕ (IXa). При последующем селективном удалении водорода при С-10 образуется соответствующий интермедиат (XXXV), содержащий ферментсвязанное железо. Перегруппировка соединения (XXXV) в более стабильный сопряженный триен (XXXVI) и эпоксиобразующее элиминирование в конформере (XXXVI) с антиперипланарным расположением группы ООН и Fe^{III}-Enz приводят к (5S,6S)-ЛТА₄ (XXXIII) с относительной *E*-конfigurацией окисанового цикла [17]. Кроме того, при окислении соединения (XXXVI) по связи С-Fe образуется дигидропероксид (XXXVIIa) (схема 6).

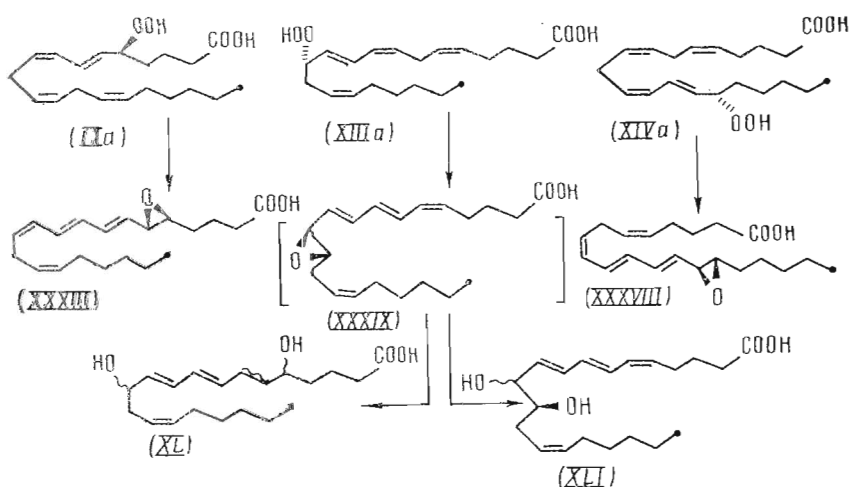
Схема 6



Механизм конверсии 5-НРЕТЕ (IXa) в 5,6-ЛТА₄ (XXXIII)

Весьма вероятно, что аналогичным путем осуществляется превращение 8-, 12-, 15-НРЕТЕ (Xa, XIIIa, XIVa) в соответствующие ЛТА. Однако в настоящее время идентифицированы лишь два из четырех возможных ЛТА-подобных метаболитов арахидоновой кислоты: 5,6-ЛТА₄ (XXXIII)

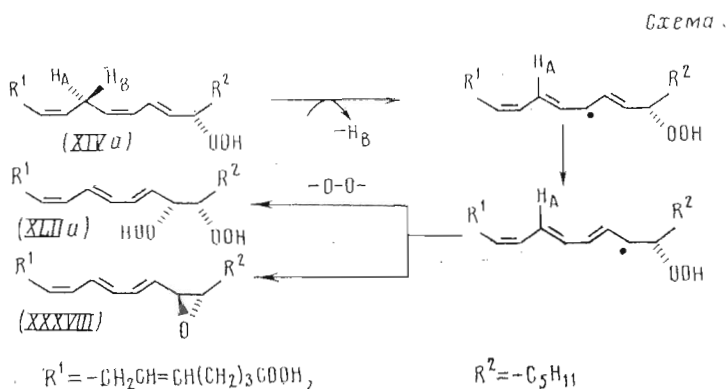
Схема 7



Конверсия НРЕТЕ в ЛТА-подобные соединения

[33] и 14,15-LTA₄ (XXXVIII) — метаболит 15-HPETE (XIVa) [34, 35]. Соответствующий 12-HPETE (XIIIa) 11,12-LTA₄ (XXXIX) удалось обнаружить лишь по продуктам его гидролиза — (XL), (XLI) [36, 37] (схема 7).

Механизм биосинтеза 14,15-LTA₄ (XXXVIII) из 15-HPETE (XIVa) сходен с механизмом, описанным для образования 5,6-LTA₄ (XXXIII) (схема 6). Необходимая для осуществления этого процесса LT-синтетазная активность была найдена у 15-липоксигеназы ретикулоцитов кролика [38]; процесс превращения 15-HPETE (XIVa) в 14,15-LTA₄ (XXXVIII) осуществляется также действием 12-липоксигеназы из различных источников [39, 40]. Наличие железосодержащего интермедиата в биосинтезе 14,15-LTA₄ (XXXVIII) экспериментально не подтверждено, но весьма вероятно. Не исключена возможность биосинтеза 14,15-LTA₄ (XXXVIII) и соответственно 14,15-diHPETE (XLIa) по механизму свободнорадикального окисления (схема 8) [40].



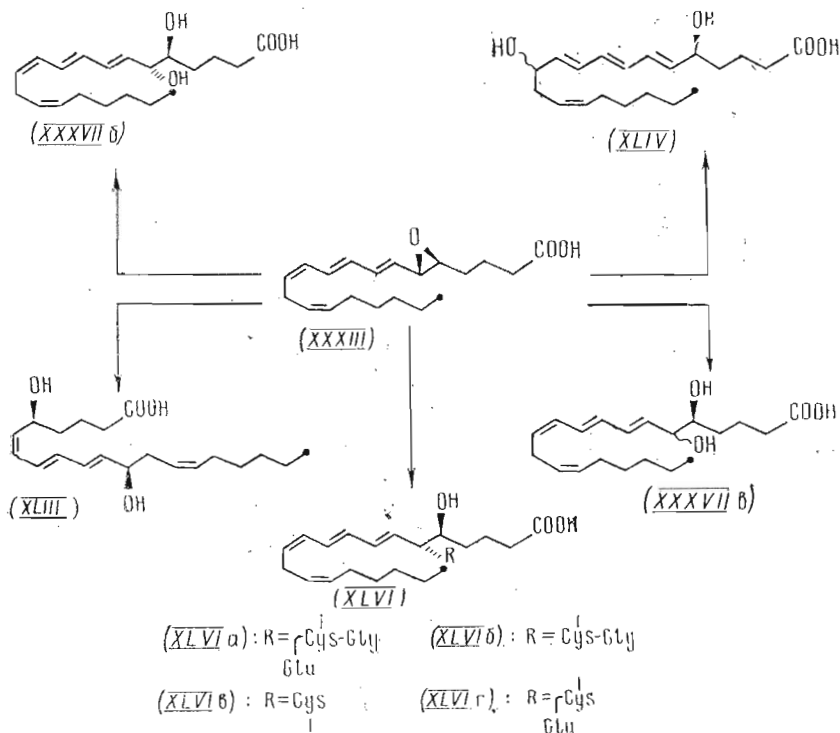
Механизм конверсии 15-HPETE (XIVa) в 14,15-LTA₄ (XXXVIII)

3.2. Раскрытие эпоксидных групп в лейкотриенах А

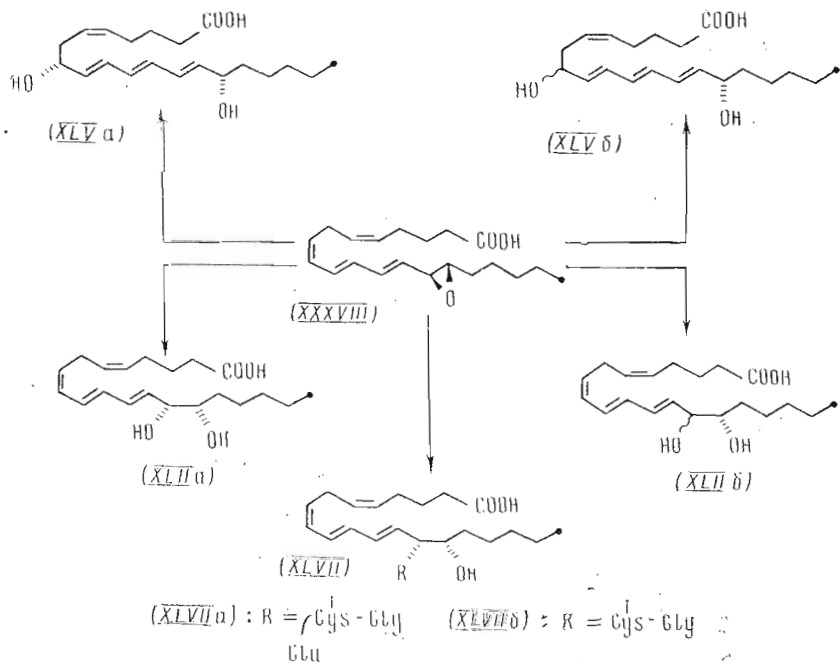
Дальнейшее раскрытие активированного оксиранового цикла в LTA (XXXIII, XXXVIII) осуществляется двумя различными путями. Первый путь предусматривает ферментативный или неферментативный гидролиз эпоксидного цикла в различные diHPETE, содержащие сопряженный триен (XXXVIIб, XLII—XLV) и являющиеся в том числе продуктами трехкратной аллильной перегруппировки вицинальных diHPETE (XXXVIIб, XLII). Второй путь включает в себя раскрытие оксиранового кольца в LTA (XXXIII, XXXVIII) под действием глутатион-S-трансферазы, приводящее к ковалентному связыванию глутатиона с лейкотриеновым остатком и образованию пептидолейкотриенов (XLVI, XLVII).

Возможные пути превращения 5,6-LTA₄ (XXXIII) представлены на схеме 9. Под действием эпексидгидролазы 5,6-LTA₄ (XXXIII) превращается в LTB₄ (XLIII), структура которого определена как (5*S*, 12*R*, 6*Z*, 8*E*, 10*E*, 14*Z*)-5,12-дигидрокси-6,8,10,14-эйкозатетраеновая кислота [41, 42]. Изомеризация сопряженной триеновой системы и образование термодинамически менее выгодной 6*Z*-двойной связи подтверждают ферментативный характер процесса. Неферментативный гидролиз 5,6-LTA₄ (XXXIII) приводит к дигидроксипроизводным (XXXVIIв) и (XLIV), образующимся в виде смеси эимеров по С-6 и С-12 соответственно и имеющим расположение и конфигурацию двойных связей в сопряженной триеновой системе, отличную от LTB₄ (XLIII) [41, 43]. Отмечен также ферментативный гидролиз 5,6-LTA₄ (XXXIII) с обращением конфигурации при С-6 и образованием (5*S*, 6*R*)-diHPETE (XXXVIIб) [44].

Под действием глутатион-S-трансферазы 5,6-LTA₄ (XXXIII) превращается в 5,6-LTC₄ (XLVIa) [45]. Удаление остатка Glu из 5,6-LTC₄ (XLVIa) γ-глутамилтранспептидазой приводит к 5,6-LTD₄ (XLVIб) [46], из которого при последующем элиминировании остатка Glu дипептидазой образу-



Лейкотриенподобные метаболиты из 5,6-LTA₄ (XXXIII)



Лейкотриенподобные метаболиты из 14,15-LTA₄ (XXXVIII)

ется 5,6-LTE₄ (XLVIв) [47]. Присоединение остатка Glu к 5,6-LTE₄ (XLVIв) действием γ -глутамилтрансферазы *in vitro* приводит к 5,6-LTF₄ (XLVIг) [48], однако образование 5,6-LTF₄ (XLVIг) *in vivo* не обнаружено [48].

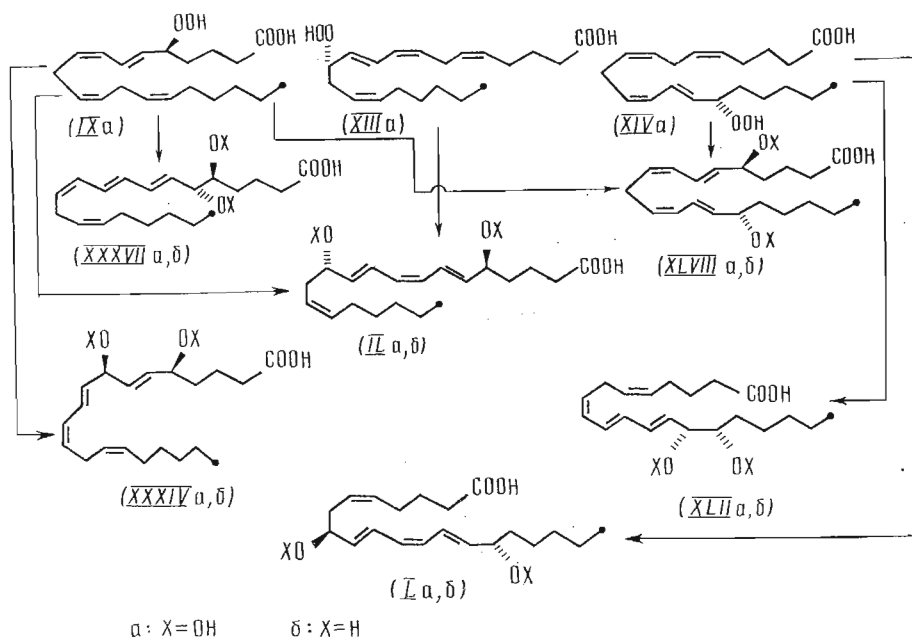
Метаболиты, возникающие при раскрытии эпоксидной группы в 14,15-LTA₄ (XXXVIII), аналогичны описанным для 5,6-LTA₄ (XXXIII). Дейст-

вие эпоксидгидролазы приводит к стереоселективному образованию (8*R*,15*S*)-diHETE (8,15-LTB₄, (XLVa)) и (14*R*,15*S*)-diHETE (14,15-LTB₄, (XLIIa)) [49], а результатом неферментативного гидролиза 14,15-LTA₄ (XXXVIII) являются диастереомерные смеси (14*R*/*S*,15*S*)- и (8*R*/*S*,15*S*)-diHETE (XLIIб, XLVб) [33, 34]. С помощью глутатион-S-трансферазы *in vitro* были получены 14-пептид-S-ил-LT (XLVIIa, б), соответствующие 5,6-LTC₄ (XLVIa) и 5,6-LTD₄ (XLVIб) (схема 10).

3.3. Биосинтез дигидроксиэйкозатетраеновых кислот двойным окиснением арахидоновой кислоты

Последовательное окиснение арахидоновой кислоты различными типами липоксигеназ приводит к ряду diHETE (XXXIVa, XXXVIIa, XLIIa, XLVIIIa, ILa, La) и, после ферментативного восстановления гидропероксигрупп, к соответствующим diHETE (схема 11), которые подобно продуктам гидролиза эпокси-LT (XXXVIIб, XL—XLV) содержат сопряженную триеновую группировку. Из 10 теоретически возможных diHETE, продуктов двойного окиснения арахидоновой кислоты, известно шесть (XXXIVб, XXXVIIб, XLIIб, XLVIIIб, IIб, Lб) (схема 11). Находящиеся в их числе 5,8-diHETE (XXXIVб) и 5,15-diHETE (XLVIIIб), рассматриваемые в этом разделе, не принадлежат к LT-подобным метаболитам, так как вместо сопряженного триена содержат сопряженные диеновые группировки.

Схема 11



Продукты двойного окиснения арахидоновой кислоты (I)

Механизм каждой стадии двойного окиснения аналогичен механизму биосинтеза HETE и подчиняется тем же самым стереохимическим закономерностям. В образующихся diH(P)ETE относительную *E*-конфигурацию имеют лишь двойные связи, возникающие в процессе окиснения, т. е. аллильные по отношению к введенным гидро(пер)окси-группам. Поэтому 5,12-diHETE и 8,15-diHETE (IIб, Lб) являются геометрическими изомерами соответствующих 5,12-diHETE и 8,15-LTB₄ (XLIV, XLV) — продуктов гидролиза 5,6-LTA₄ (XXXIII) и 14,15-LTA₄ (XXXVIII) (схемы 9—11). Все неаллильные и гомоаллильные карбинольные центры соединений (XXXVIIб, XLIIб) имеют *S*-конфигурацию, а аллильные карбинольные центры, вицинальные к первым, — *R*-конфигура-

Источники липоксигеназ, катализирующих образование diHETE

| Субстрат | Фермент | Продукт * | Литература |
|------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------|------------|
| 5-HPETE (IXa) | 5-Липоксигеназа кар- тофеля | 5,8-diHETE (XXXIVb) | [17] |
| | 12-Липоксигеназа гра- нулоцитов человека | 5,12-diHETE (IIb) | [50] |
| | 5-Липоксигеназа лей- коцитов человека | 5,6-diHETE (XXXVIIb) | [51] |
| | 15-Липоксигеназа сое- вых бобов | 5,15-diHETE (XLVIIIb) | [52] |
| 12-HPETE (XIIIa) | 5-Липоксигеназа лей- коцитов свиньи | 5,12-diHETE (IIb) | [53] |
| 15-HPETE (XIVa) | То же | 5,15-diHETE (XLVIIIb) | [54] |
| | 12-Липоксигеназа лей- коцитов свиньи | 8,15-diHETE (Lb) | [38] |
| | То же | 14,15-diHETE (XLIIb) | [38] |
| | Липоксигеназный комп- лекс ретикулоцитов кролика | 5,15-diHETE (XLVIIIb) | [55] |
| | То же | 8,15-diHETE (Lb) | [55] |

* После ферментативного восстановления гидропероксигрупп.

цию. Напротив, аллильные карбинольные центры в соединениях (IXб—XIVб) (схема 4) имеют S-конфигурацию.

Следует подчеркнуть, что механизм биосинтеза вицинальных diHETE под действием соответствующих липоксигеназ подобен первым стадиям биосинтеза LTA [17] (схема 6). Так, биосинтез 14,15-diHETE (XIIIa) и 8,15-diHETE (XIVa) из 15-HPETE (XIVa) катализируется 12-липоксигеназой [38]. Промежуточная 12,15-diHETE не зафиксирована, однако отмечено незначительное образование 5,8-diHETE (XXXIVa) [17].

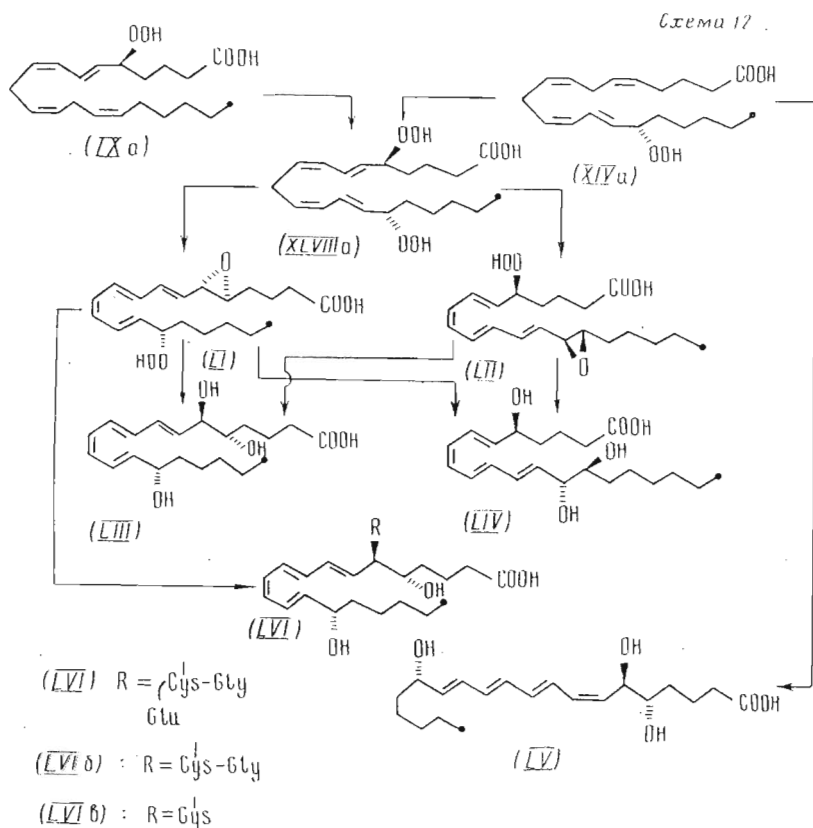
Источниками ферментов, обеспечивающих окисление HPETE, является органы и ткани млекопитающих, обычно используемые для выделения липоксигеназ. Наиболее характерные источники представлены в табл. 1 [17, 38, 50—55].

4. Метаболизм HPETE и diHETE в липоксинподобные соединения

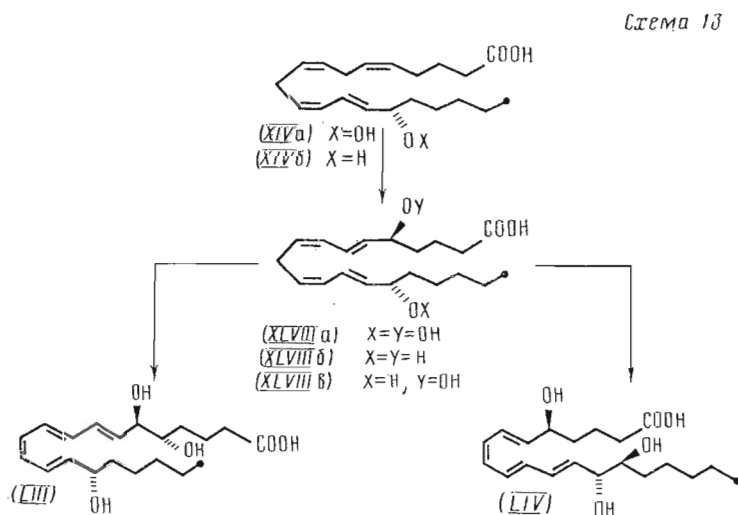
Липоксинны были впервые идентифицированы как продукты трансформации 15-HPETE (XIVa), катализируемой 5-липоксигеназой лейкоцитов человека [56, 57]. Методами УФ- и хроматомакс-спектрометрии их структура была определена как 5,6,15- и 5,14,15-тригидроксиэйкозатетраеновые кислоты, содержащие сопряженную тетраеновую группировку. Эти соединения получили название «липоксинны» (lipoxygenase interaction products, LX). Для определения конфигурации двойных связей и карбинольных центров был изучен механизм биосинтеза липоксиннов.

Участие 5-липоксигеназы в биосинтезе липоксиннов из 15-HPETE (XIVa) доказано стимуляцией окисления кальциевым ионофором А 23187 [58, 59]. Образующаяся при этом (5S,15S)-diHETE (XLVIIIa) на основании закономерностей липоксигеназного метаболизма далее может превращаться в липоксинны двумя различными путями. Во-первых, липоксигеназы, обладающие LTA-сминтазной активностью (см. раздел 3.1), катализируют образование промежуточных (5S,6S,15S)-5,6-эпокси-15-гидропероксиэйкозатетраеновой (LI) или (5S,14S,15S)-14,15-эпокси-5-гидропероксиэйкозатетраеновой (LII) кислот (схема 12). Последующий ферментативный гидролиз оксиганового цикла этих соединений и восстановление образующихся гидропероксигрупп приводит к 5,6,15- и 5,14,15-triHETE (LIII, LIV). Во-вторых, при окислении арахидоновой кислоты или соответствующих гидропероксикислот (см. разделы 1 и 3.3) об-

разуются эти же соединения со строго определенной конфигурацией карбинольных центров (схема 13).



Биосинтез липоксинов ферментативным гидролизом эпоксидсодержащих предшественников



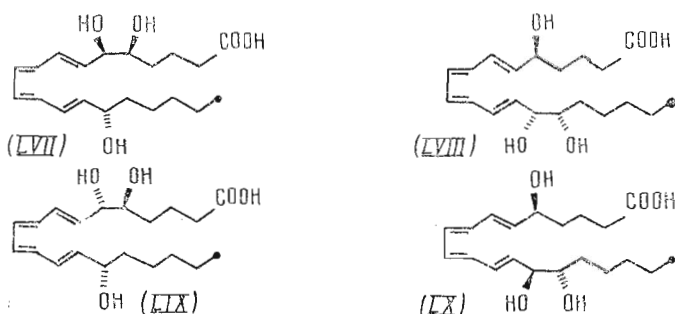
Биосинтез липоксинов последовательным оксигенированием

4.1. Биосинтез липоксинов через промежуточные эпоксидсодержащие соединения

Наличие промежуточных лейкотриенподобных эпоксидов (LI, LII) было доказано экспериментами с изотопномечеными соединениями [58, 59], а также ферментативным раскрытием оксиранового цикла (LI), полученного полным химическим синтезом, с образованием тех же самых про-

дуктов (LIII, LIV) [60]. Ферментативное раскрытие эпоксидного кольца в соединениях (LI, LII), сопровождающееся обращением конфигурации при C-6 и C-14 соответственно, определяет стереохимию карбинольных центров липоксинов. Относительная конфигурация двойных связей липоксинов была доказана сравнением с образцами, полученными полным химическим синтезом [61, 62]. Таким образом, определено строение природных липоксинов, метаболитов арахидоновой кислоты, как (5*S*,6*R*,15*S*,7*E*,9*E*,11*Z*,13*E*)-5,6,15-тригидрокси-7,9,11,13-эйкозатетраеновой (LXA₄ (LIII)) [58] и (5*S*,14*R*,15*S*,6*E*,8*Z*,10*E*,12*E*)-5,14,15-тригидрокси-6,8,10,12-эйкозатетраеновой кислот (LXB₄ (LIV)) [59].

Среди продуктов ферментативной трансформации (15*S*)-HPETE (XIVa) при ее инкубации с нейтрофилами человека обнаружен также геометрический изомер LXA₄ — (7*Z*,11*E*)-LXA₄ (LV) [63]. Ранее удалось идентифицировать *all-E*-изомеры липоксинов (LVII, LVIII) [58, 59], которые могут образовываться *Z* → *E*-изомеризацией природных липоксинов, в частности в процессе выделения и хранения [64], а также их эимеры с 6*S*- и 14*S*-конфигурацией (соединения (LIX, LX)) [58, 59]:



Весьма вероятно превращение эпоксидсодержащих соединений (LI, LII) в соответствующие пептидолипоксины (LVIa—v), аналогичные пептидолейнотриенам (XLVI, XLVII) (схемы 9, 10). Действительно, при инкубации эозинофилов человека с общим предшественником соединений (LI, LII) — (15*S*)-HPETE (XIVa) в присутствии кальциевого ионофора А 23187 в качестве одного из продуктов была зафиксирована (5*S*,6*R*,15*S*,7*E*,9*E*,11*Z*,13*E*)-5,15-дигидрокси-6-глутамон-8-ил-7,9,11,13-эйкозатетраеновая кислота (5,6-LXC₄ (LVIa)), из которой при последовательном отщеплении остатков Glu и Gly образовались 5,6-LXD₄ (LVIb) и 5,6-LXE₄ (LVIv) (схема 12) [65]. Соответствующие пептидолипоксины, производные 14,15-эпоксидпредшественника (LII), не найдены.

Источники липоксигеназ, катализирующих образование липоксинов через промежуточные эпоксидсодержащие соединения (LI, LII), представлены в табл. 2 [55, 58, 60, 63, 65—73].

4.2. Биосинтез липоксинов последовательным окиснением дошпеновых субстратов

Механизм образования липоксинов последовательным липоксигеназным окислением субстрата был предложен [74] и подтвержден действием липоксигеназ из различных источников на арахидоновую кислоту или ее окисленные производные (XIV, XLVIII) (схема 13). Этот механизм был изучен на примере окисления 15-HPETE (XIVb) липоксигеназным комплексом ретикулоцитов кролика [15, 64, 75], проявляющим 5-, 12- и 15-липоксигеназную активность [15, 76]. Инкубация 15-HPETE (XIVb) с ферментным препаратом ретикулоцитов кролика с последующим восстановлением гидропероксируни привела к LXB₄ (LIV). Окислением 5,15-диHPETE (XLVIIIb) в тех же условиях, исключающих образование LTA-подобных структур (LI, LII), получены LXA₄ (LIII) [15] и LXB₄ (LIV) [64]. Таким образом доказано образование (5*S*,15*S*)-5-гидроперокси-15-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты (XLVIIIb) в качестве промежуточного продукта при окислении 15-HPETE (XIVb) [64] (схема 13).

Источники липоксигеназ, катализирующих биосинтез липоксинов гидролизом эпоксидосодержащих предшественников

| Субстрат | Фермент | Промежуточный эпоксид | Продукты * | Литература |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 15-НЕТЕ (XIVб) | 5-Липоксигеназа лейкоцитов человека | (LI) | LXA ₄ (LIII) LXB ₄ (LIV) | [55, 58, 66] |
| | 5-Липоксигеназа лейкоцитов свиньи | (LI) | LXA ₄ (LIII) | [67] |
| | 5-Липоксигеназа макрофагов альвеол крысы | (LI) | LXA ₄ (LIII) LXB ₄ (LIV) | [68] |
| | 5-Липоксигеназа эозинофилов человека + глутатион-S-трансфераза | (LI) | LXA ₄ (LIII) LXB ₄ (LIV) LXC ₁ (LVIa) | [65] |
| | 5-Липоксигеназа нейтрофилов человека | Не установлен | 7Z, 11E-LXA ₄ (LV) | [63] |
| 5,15-diHPETE (XLVIIIa) | 5-Липоксигеназа лейкоцитов свиньи | (LI) | LXA ₄ (LIII) | [67] |
| | 12-Липоксигеназа лейкоцитов свиньи | (LII) | LXB ₄ (LIV) | [69] |
| | 15-Липоксигеназа соевых бобов | (LII) | LXA ₄ (LIII) LXB ₄ (LIV) | [70] |
| Эндогенная арахидоновая кислота (I) | 12-Липоксигеназа лейкоцитов свиньи | (LII) | LXB ₄ (LIV) | [71] |
| | 5-Липоксигеназа гранулоцитов человека | (LI) | LXA ₄ (LIII) LXB ₄ (LIV) | [72] |
| Экзогенная арахидоновая кислота (I) | 5-Липоксигеназа эозинофилов человека | (LI) | LXA ₄ (LIII) | [73] |
| То же | 15-Липоксигеназа соевых бобов | (LII) | LXA ₄ (LIII) LXB ₄ (LIV) | [70] |
| 5,6-Эпокси-15-гидроксиэпикозатетраеновая кислота | Эпоксидгидролаза цитозелей печени человека | — | LXA ₄ (LIII) LXB ₄ (LIV) | [60] |

* После ферментативного восстановления гидропероксигрупп.

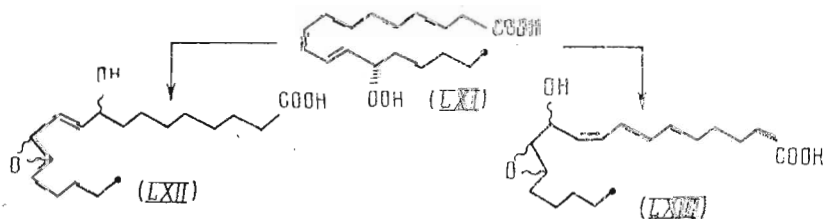
Конфигурация карбинольных центров и двойных связей в LXA₄ (LIII) и LXB₄ (LIV), возникающих в результате окисгенирования, обусловлена стереохимическими закономерностями липоксигеназного окисления (см. разделы 1 и 3.3) и идентична стереохимии карбинольных центров и двойных связей в липоксинах, образующихся путем трансформации эпоксидосодержащих соединений (LI, LII) (схема 12) [15, 64].

Источники липоксигеназ, катализирующих биосинтез липоксинов последовательным окисгенированием соответствующих субстратов, представлены в табл. 3 [64, 69, 77, 78].

5. Метаболизм HPETE в гепоксисилинподобные соединения

5.1. Изомеризация HPETE в гепоксисилины

Ранее на примере (13*S*, 9*Z*, 11*E*)-13-гидроперокси-9,11-октадекадиеновой кислоты (13-HPODE (LXI)) [79, 80] была показана возможность перегруппировки гидропероксикислот в соединения, содержащие γ,δ - и α,β -эпоксигидроксифрагменты (LXII, LXIII):



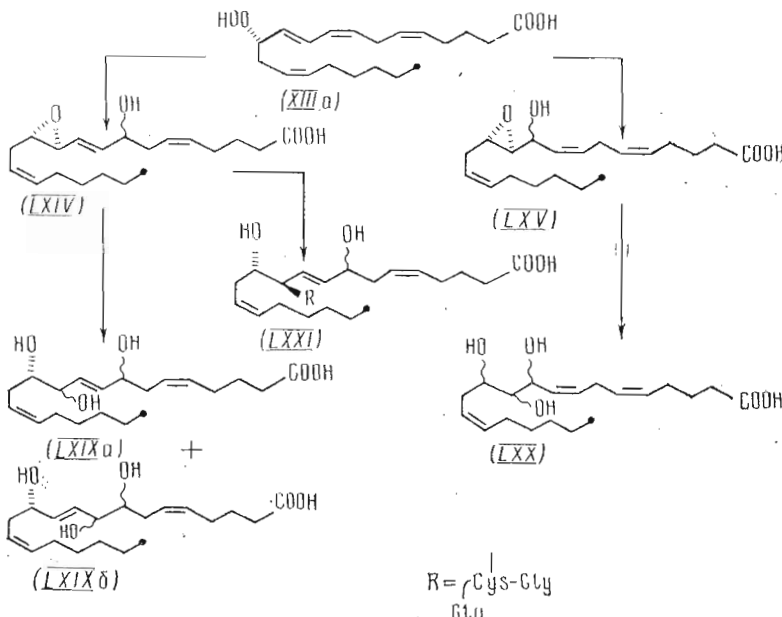
Источники липоксигеназ, катализирующих биосинтез липоксинов последовательным окиснением

| Субстрат | Фермент | Продукты * | Литература |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------|
| 5,15-diHETE (XLVIIIб) | Липоксигеназный комплекс ретикулоцитов кролика | LXA ₄ (LIII) | [77] |
| | 12-Липоксигеназа полиморфоядерных лейкоцитов быка | LXA ₄ (LIII) LXB ₄ (LIV) | [78] |
| 5,15-diHETE (XLVIIIа) | 12-Липоксигеназа лейкоцитов свиньи | LXB ₄ (LIV) | [69] |
| 5-Гидроперокси-15-НЕТЕ (XLVIIIв) | 12-Липоксигеназа полиморфоядерных лейкоцитов быка | LXA ₄ (LIII) LXB ₄ (LIV) | [78] |
| 15-НЕТЕ (XIVб) или ее метиловый эфир | Липоксигеназный комплекс ретикулоцитов кролика | LXB ₄ (LIV) или его метиловый эфир | [64] |
| Экзогенная арахидоновая кислота (I) | Липоксигеназный комплекс полиморфоядерных лейкоцитов быка | LXA ₄ (LIII) LXB ₄ (LIV) | [78] |

* После ферментативного восстановления гидропероксигрупп.

Впервые образование таких гидроксипоксиметаболитов, производных арахидоновой кислоты, было зарегистрировано при инкубации 12-НРЕТЕ (XIIIa) с супернатантом легких крысы [81, 82]. При этом образовывались (8*R/S*,11*S*,12*S*,5*Z*,9*E*,14*Z*)-8-гидрокси-11,12-эпокси-5,9,14-эйкозатриеновая (LXIV) и (10*R/S*,11*R*,12*S*,5*Z*,8*Z*,14*Z*)-10-гидрокси-11,12-эпокси-5,8,14-эйкозатриеновая (LXV) кислоты (схема 14). Термин «гепоксилины» отражает структуру и биологическую функцию этих соединений, стимулирующих глюкозозависимое высвобождение инсулина [10] (hydroxy + epoxy + insulin).

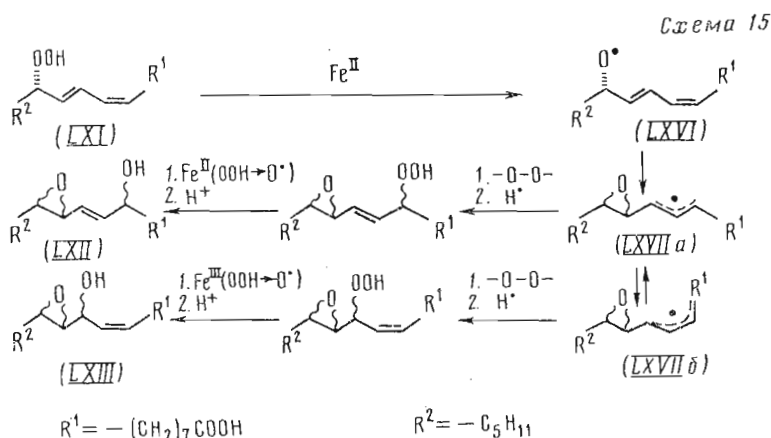
Схема 14



Метаболизм 12-НРЕТЕ (XIIIa) в гепоксилины и триоксилины

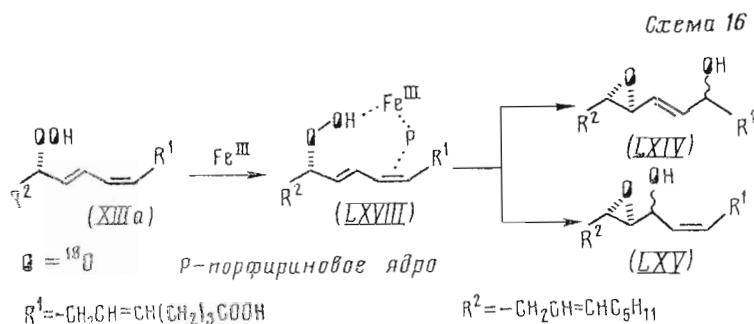
Позднее было обнаружено, что гепоксилины могут образовываться из 12-НРЕТЕ (XIIIa) при катализе геминном или гемоглобином [83, 84].

Предложен механизм образования гидроксиэпоксиметаболитов (LXII, LXIII) из 13-НРОДЕ (LXI) [85, 86], который, очевидно, аналогичен механизму образования гепоксилинов из 12-НРЕТЕ (XIIIa). По этому механизму взаимодействие Fe^{II} с гидропероксидом (LXI) приводит к его гомолитическому расщеплению; образующийся оксорадикал (LXVI) (схема 15) перегруппировывается в эпоксидсодержащие структуры (LXVIIa, б), к которым присоединяется кислород воздуха в γ - или α -положение по отношению к эпоксигруппе, приводя к гидроксиэпоксисоединениям (LXII, LXIII), аналогичным HXA_3 (LXIV) и HXB_3 (LXV).



Образование гепоксилиноподобных метаболитов Fe^{II} -катализируемой перегруппировкой гидропероксициклов

Fe^{III} -Катализируемая перегруппировка 12-НРЕТЕ (XIIIa) в HXA_3 и HXB_3 (LXIV, LXV), как предполагают, протекает через промежуточный комплекс Fe^{III} с гидропероксигруппой (LXVIII). Внутримолекулярный перенос кислорода доказан использованием изотопной метки ^{18}O [83] (схема 16).



Образование гепоксилиноподобных метаболитов Fe^{III} -катализируемой внутримолекулярной перегруппировкой гидропероксициклов

В супернатанте легких крысы каталитически активные Fe^{II} или Fe^{III} содержат различные ферро- или феррипротеины, такие, как пероксидазы, цитохром, липоксигеназы. Очевидно, что перегруппировка 12-НРЕТЕ (XIIIa) в гепоксилинах, катализируемая геминном, содержащим Fe^{II} , анаэробна и отличается от аэробной перегруппировки, происходящей при катализе гемоглобином, содержащим Fe^{II} . Это подтверждается различным соотношением энимеров HXB_3 (LXV) по карбинольному центру при катализе геминном или гемоглобином [83, 84].

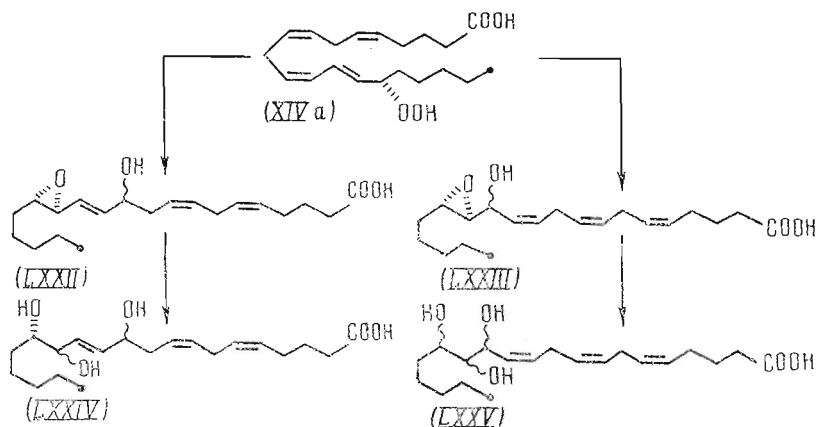
Образование эпоксидного цикла с относительной E -конфигурацией в соединениях (LXII—LXV) термодинамически более выгодно и доказано биомиметическими исследованиями перегруппировки (β)-НРЕТЕ в α, β -эпоксигидроксистеруктуры [87].

Гепоксилыны получены *in vitro* при катализе соответствующими препаратами, содержащими Fe^{II} или Fe^{III} [81—84]. Позднее появились сообщения об идентификации гепоксилынов в органах и тканях млекопитающих, например в крови [88, 89] и мозге [90] крысы.

Гидролиз эпоксидной группы в гепоксилынах (LXIV, LXV) приводит к образованию тригидроксикислот — триоксилынов (TrX) (LXIX, LXX) (схема 14). Предполагается, что этот процесс в отличие от образования гепоксилынов протекает ферментативным путем, в частности под действием эпоксигидролазы тромбоцитов [82, 91]. Было показано, что эпоксигидролаза специфична к гепоксилынам и неактивна в отношении LTA-подобных структур (XXXIII, XXXVIII) [92]. Стереохимия карбинольных центров в триоксилынах в настоящее время не определена. Обнаружено, что при инкубации *in vitro* образуется смесь регио- и стереоизомеров $TrXA_3$ (LXIXа,б) [93, 94]. Высокая реакционная способность активированного аллильного оксиранового цикла в HXA_3 (LXIV) способствовала его превращению в 11-дезоксиглутатионил- $TrXA_3$ (LXXI) под действием глутатиона при катализе глутатион-S-трансферазой [95] (схема 14). В то же время HXB_3 (LXV) оказался неактивным субстратом в этой реакции [95].

Гепоксилыноподобные соединения (LXXII, LXXIII) образуются также при перегруппировке 15-HPETE (XIVa), катализируемой гемоглобином [96] или цитохромом P-450 [97] (схема 17). Зарегистрированы также соответствующие продукты гидролиза (LXXIV, LXXV). Относительная конфигурация эпоксидной группы у соединений (LXXII, LXXIII), по-видимому, аналогична HXA_3 и HXB_3 (LXIV, LXV).

Схема 17



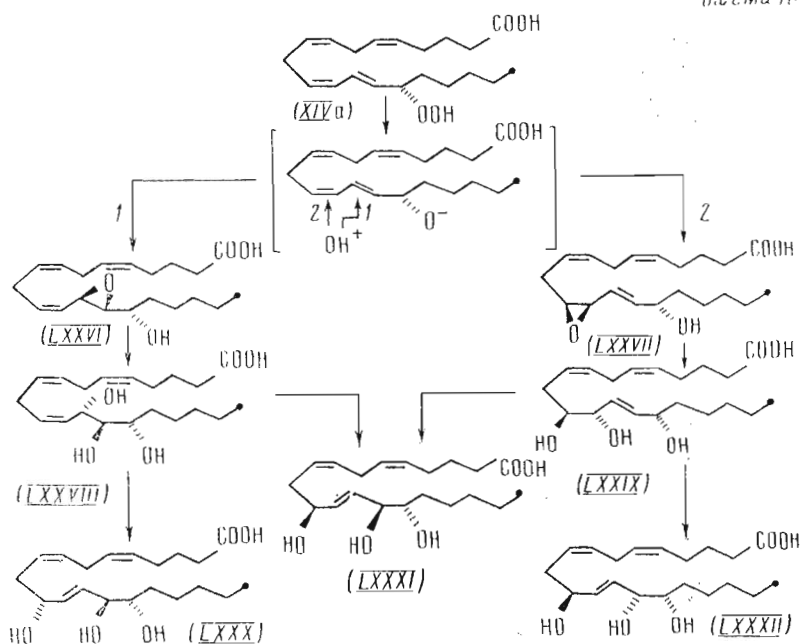
Перегруппировка 15-HPETE (XIVa) в гепоксилыноподобные соединения

5.2. Метаболиты грахидоновой кислоты, образующиеся ферментативной перегруппировкой HPETE

В низших грибах *Saprolegnia parasitica* были идентифицированы ациклические эйкозаноиды, относящиеся к группе гидроксипоксисоединений [98], и их производные — тригидроксикислоты [99]. Среди гидроксипоксисоединений выявлены (5Z,8Z,13E)-15-гидрокси-11,12-эпокси-5,8,13-эйкозатриеновая и (5Z,8Z,11Z)-15-гидрокси-13,14-эпокси-5,8,11-эйкозатриеновая кислоты (LXXVI, LXXVII). Исходя из структуры метаболитов, являющихся производными 15-HPETE (XIVa), можно предположить, что механизм их образования отличен от механизма внутримолекулярной перегруппировки HPETE в гепоксилынах. Предполагаемый механизм основан на эпексидировании (Z)-11,12- или (E)-13,14-двойной связи в 15-HPETE (XIVa) атакой гидроксил-катиона (OH^+). При этом абсолютная конфигурация при C-15 сохраняется (схема 18). Образовавшимся эпоксидным группировкам была приписана (13R,14R)-конфигурация (относительная (E)-) в соединении (LXXVI) и (11S,12R)-конфигурация (относительная (Z)-) в соединении (LXXVII) [100]. Внутримолекулярный перенос

гидроксил-катиона связывают с действием гидропероксидазы; на ферментативный характер процесса указывает также строго определенная конфигурация всех трех асимметрических центров.

Схема 18



Гидропероксидазакатализируемая перегруппировка 15-HPETE (XIVa) в гидроксипоксиметаболиты (LXXVI, LXXVII)

Гидролиз эпоксидных группировок в соединениях (LXXVI, LXXVII) приводит к тригидроксикарboxилам (LXXVIII, LXXIX) и их аллильным изомерам (LXXX—LXXXII) [100].

Можно ожидать, что и другие HPETE способны вступать в реакцию внутримолекулярного эпоксидирования под действием гидропероксидазы. Однако весьма вероятно, что в случае 5-HPETE (IXa) этому процессу препятствует близко расположенная карбоксильная группа.

Заключение

В настоящее время достигнут значительный прогресс в идентификации структуры новых ациклических эйкозаноидов. Эти исследования опираются на уже известные закономерности регио- и стереоспецифичности мультиферментных липоксигеназных систем, а также на разработанные общие приемы установления положения функциональных групп и конфигурации асимметрических центров в полиеновых системах.

Следует отметить, что исследования, связанные с идентификацией новых эйкозаноидов, и их полный химический синтез развиваются опережающими темпами по сравнению с работами по изучению строения липоксигеназ и биологической активности эйкозаноидов *in vivo*. Так, в настоящее время остается во многом неясной структура активных центров липоксигеназ, в частности, природа связывания каталитически активного железа с ферментом. Значительный объем данных по биологическому действию эйкозаноидов *in vitro* способствует выяснению биологической роли липоксигеназных метаболитов в организме, однако едва ли можно говорить о том, что физиологическая активность того или иного метаболита *in vitro* является его отличительной особенностью и определяет его действие в живой клетке. Поэтому изучение структуры активных центров липоксигеназ, установление природы рецепторов и рецепторного связывания эйкозаноидов, поиск селективных ингибиторов и активаторов их биосинте-

за — одна из важных задач, решение которой будет способствовать определению роли эйкозаноидов в системе биорегуляции организма и иметь значение при изыскании новых лекарственных препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Владимиров Ю. А., Арчаков А. И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 252 с.
2. *Варфоломеев С. Д., Меек А. Т.* Простагландины — молекулярные биорегуляторы. М.: Изд-во МГУ, 1985. 307 с.
3. *Marx J. L.* // Science. 1982. V. 215. № 4538. P. 1380—1384.
4. *Stjernschantz J.* // Med. Biol. 1984. V. 62. № 4. P. 215—230.
5. *Vanderhoek J. Y., Bryant R. W., Bailey J. M.* // Biochem. Pharm. 1982. V. 31. № 21. P. 3463—3467.
6. *Pace-Asciak C. R., Asotra S.* // Free Radical Biol. and Med. 1989. V. 7. № 3. P. 409—433.
7. *Samuelsson B., Dahlén S.-E., Lindgren J. Å., Rouzer C. A., Serhan C. N.* // Science. 1987. V. 237. № 4. P. 1171—1176.
8. *Nushin K., Farzaneh A., Thomas L.* // Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. 1988. V. 33. № 4. P. 221—230.
9. *Serhan C. N.* // Int. J. Immunopath. and Pharmacol. 1988. V. 1. № 1. P. 73—87.
10. *Pace-Asciak C. R., Martin J. M., Corey E. J.* // Progr. Lipid Res. 1986. V. 25. P. 625—628.
11. *Derewlany L. O., Pace-Asciak C. R., Radde I. C.* // Can. J. Physiol. Pharmacol. 1984. V. 62. № 12. P. 1466—1469.
12. *Yamamoto S.* // Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. 1989. V. 35. № 4. P. 219—229.
13. *Borgeat P., Hamberg M., Samuelsson B.* // J. Biol. Chem. 1976. V. 251. № 24. P. 7816—7820.
14. *Hamberg M., Samuelsson B.* // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1974. V. 71. № 9. P. 3400—3404.
15. *Schewe T., Rapoport S. M., Kühn H.* // Adv. Enzymol. Rel. Areas Mol. Biol. 1986. V. 58. P. 191—272.
16. *Kühn H., Schewe T., Rapoport S. M.* // Adv. Enzymol. Rel. Areas Mol. Biol. 1986. V. 58. P. 273—311.
17. *Corey E. J., Wright S. W., Matsuda S. P. T.* // J. Amer. Chem. Soc. 1989. V. 111. № 4. P. 1452—1455.
18. *Corey E. J., Nagata R.* // J. Amer. Chem. Soc. 1987. V. 109. № 26. P. 8107—8108.
19. *Hawkins D. J., Brash A. R.* // J. Biol. Chem. 1987. V. 262. № 16. P. 7629—7634.
20. *Corey E. J., Matsuda S. P. T., Nagata R., Cleaver M. B.* // Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. № 31. P. 2555—2558.
21. *Fruteau de Lacroix B., Maclouf J., Poubelle P., Borgeat P.* // Prostaglandins. 1987. V. 33. № 3. P. 315—337.
22. *Rabinovitch-Chable H., Durand J., Aldigier J. C., Chebroux P., Gualde N., Beneytout J. L., Rigaud M.* // Prostaglandins, Leukotrienes and Med. 1984. V. 13. № 1. P. 9—13.
23. *Samuelsson B., Hammarström S.* // Prostaglandins. 1980. V. 19. № 5. P. 645—648.
24. *Hammarström S.* // Biochim. et biophys. acta. 1981. V. 663. № 1. P. 575—577.
25. *Wong P. Y.-K., Hughes P. A., Lam B.* // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1985. V. 126. № 2. P. 763—772.
26. *Lam B. K., Hirai A., Yoshida S., Tamura Y., Wong P. Y.-K.* // Biochim. et biophys. acta. 1987. V. 917. № 3. P. 398—405.
27. *Pace-Asciak C. R.* // Prostaglandins, Leukotrienes and Med. 1986. V. 22. № 1. 1—9.
28. *German J. B., Kinsella J. E.* // Biochim. et biophys. acta. 1986. V. 877. № 2. P. 290—298.
29. *Еастигнеева Р. П., Мязгова Г. И.* // Успехи химии. 1986. Т. 55. Вып. 5. С. 843—848.
30. *Rouzer C. A., Matsumoto T., Samuelsson B.* // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1986. V. 83. № 4. P. 857—861.
31. *Shimizu T., Rådmark O., Samuelsson B.* // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1984. V. 81. № 3. P. 689—693.
32. *Corey E. J., Lansbury P. T., Cashman J. R., Kantler S. S.* // J. Amer. Chem. Soc. 1984. V. 106. № 5. P. 1501—1503.
33. *Green R. H., Lambeth P. F.* // Tetrahedron. 1983. V. 39. № 10. P. 1687—1721.
34. *Maas R. L., Brash A. R., Oates J. A.* // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1981. V. 78. № 9. P. 5523—5527.
35. *Sok D.-E., Han C.-O., Shien W.-R., Zhou B.-N., Sih C. J.* // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1982. V. 104. № 4. P. 1363—1370.
36. *Westlund P., Edenius C., Lindgren J. Å.* // Biochim. et biophys. acta. 1988. V. 962. № 1. P. 105—115.
37. *Kitamura S., Shimizu T., Miki I., Izumi T., Kasama T., Sano A., Sato H., Seyama Y.* // Eur. J. Biochem. 1988. V. 176. № 3. P. 725—731.
38. *Bryant R. W., Schewe T., Rapoport S. M., Bailey J. M.* // J. Biol. Chem. 1985. V. 260. № 6. P. 3548—3555.
39. *Yokoyama C., Shinjo F., Yoshimoto T., Yamamoto S., Oates J. A., Brash A. R.* // J. Biol. Chem. 1986. V. 261. № 35. P. 16714—16721.

40. *Maas R. L., Brash A. R.* // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1983. V. 80. № 10. P. 2884—2888.
41. *Borgeat P., Samuelsson B.* // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1979. V. 76. № 7. P. 3213—3217.
42. *Rådmark O., Malmsten C., Samuelsson B., Goto G., Marfat A., Corey E. J.* // J. Biol. Chem. 1980. V. 255. № 24. P. 11828—11831.
43. *Borgeat P., Samuelsson B.* // J. Biol. Chem. 1979. V. 254. № 8. P. 2643—2646.
44. *Haeggström J., Meijer J., Rådmark O.* // J. Biol. Chem. 1986. V. 261. № 14. P. 6332—6337.
45. *Rådmark O., Malmsten C., Samuelsson B.* // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1980. V. 96. № 4. P. 1679—1687.
46. *Örning L., Hammarström S., Samuelsson B.* // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1980. V. 77. № 4. P. 2014—2017.
47. *Sok D.-E., Pai J. K., Atrache V., Kang Y.-C., Sih C. J.* // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1981. V. 101. № 1. P. 222—229.
48. *Bernström K., Hammarström S.* // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1982. V. 109. № 3. P. 800—804.
49. *Wetterholm A., Haeggström J., Hamberg M., Meijer J., Rådmark O.* // Eur. J. Biochem. 1988. V. 173. № 3. P. 531—536.
50. *Lindgren J. Å., Hansson C., Samuelsson B.* // FEBS Lett. 1981. V. 128. № 2. P. 329—335.
51. *Ueda N., Yamamoto S.* // J. Biol. Chem. 1988. V. 263. № 4. P. 1937—1941.
52. *Borgeat P., Pisard S., Drapeau J., Vallarand P.* // Lipids. 1982. V. 17. № 10. P. 676—681.
53. *Borgeat P., Fruteau De Lacroix B., Maclouf J.* // Biochem. Pharmacol. 1983. V. 32. № 3. P. 381—387.
54. *Ueda N., Kaneko S., Yoshimoto T., Yamamoto S.* // J. Biol. Chem. 1986. V. 261. № 17. P. 7982—7988.
55. *Kühn H., Wiesner R., Stender H., Schewe T., Lankin V. Z., Nekrasov A. A., Rapoport S. M.* // FEBS Lett. 1986. V. 203. № 2. P. 247—252.
56. *Serhan C. N., Hamberg M., Samuelsson B.* // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1984. V. 81. № 17. P. 5335—5339.
57. *Serhan C. N., Hamberg M., Samuelsson B.* // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1984. V. 118. № 3. P. 943—949.
58. *Serhan C. N., Nicolaou K. C., Webber S. E., Veale C. A., Dahlén S.-E., Puustinen T. J., Samuelsson B.* // J. Biol. Chem. 1986. V. 261. № 35. P. 16340—16345.
59. *Serhan C. N., Hamberg M., Samuelsson B., Morris J., Wishka D. G.* // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1986. V. 83. № 7. P. 1983—1987.
60. *Puustinen T., Webber S. E., Nicolaou K. C., Haeggström J., Serhan C. N., Samuelsson B.* // FEBS Lett. 1986. V. 207. № 1. P. 127—132.
61. *Leblanc Y., Fitzsimmons B., Adams J., Rokach J.* // Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. № 11. P. 1399—1402.
62. *Nicolaou K. C., Veale C. A., Webber S. E., Katerinopoulos H.* // J. Amer. Chem. Soc. 1985. V. 107. № 25. P. 7515—7518.
63. *Nicolaou K. C., Marron B. E., Veale C. A., Webber S. E., Dahlén S. E., Samuelsson B., Serhan C. N.* // Biochim. et biophys. acta. 1989. V. 1003. № 1. P. 44—53.
64. *Kühn H., Wiesner R., Alder L., Fitzsimmons B. J., Rokach J., Brash A. R.* // Eur. J. Biochem. 1987. V. 169. № 3. P. 593—601.
65. *Steinhilber D., Roth H. J.* // FEBS Lett. 1989. V. 255. № 1. P. 143—148.
66. *Samuelsson B., Hammarström S., Hamberg M., Serhan C. N.* // Adv. Prostaglandin, Thromboxane Leukotriene Res. 1985. V. 14. P. 45—71.
67. *Ueda N., Yamamoto S., Fitzsimmons B. J., Rokach J.* // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1987. V. 144. № 2. P. 996—1002.
68. *Kim S. J.* // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1988. V. 150. № 2. P. 870—876.
69. *Ueda N., Yokoyama C., Yamamoto S., Fitzsimmons B. J., Rokach J., Oates S. A., Brash A. R.* // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1987. V. 149. № 3. P. 1063—1069.
70. *Sok D.-E., Phi T. S., Jung C. H., Chung Y. S., Kang J. B.* // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1988. V. 153. № 2. P. 840—847.
71. *Lam B. K., Serhan C. N., Samuelsson B., Wong P. Y.-K.* // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1987. V. 144. № 1. P. 123—131.
72. *Edenius C., Haeggström J., Lindgren J. Å.* // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1988. V. 157. № 2. P. 801—807.
73. *Serhan C. N., Hirsch U., Palmblad J., Samuelsson B.* // FEBS Lett. 1987. V. 217. № 2. P. 242—246.
74. *Adams J., Fitzsimmons B. J., Girard Y., Leblanc Y., Evans J. F., Rokach J.* // J. Amer. Chem. Soc. 1985. V. 107. № 2. P. 464—469.
75. *Kühn H., Wiesner R., Alder L., Schewe T., Stender H.* // FEBS Lett. 1986. V. 208. № 2. P. 248—252.
76. *Bryant R. W., Bailey J. M., Schewe T., Rapoport S. M.* // J. Biol. Chem. 1982. V. 257. № 11. P. 6050—6055.
77. *Kühn H., Wiesner R., Stender H.* // FEBS Lett. 1984. V. 177. № 2. P. 255—259.
78. *Walstra P., Verhagen J., Vermeer M. A., Klerks J. P. M., Vedlink C. A., Vliegert-hart J. F. C.* // FEBS Lett. 1988. V. 228. № 1. P. 167—171.
79. *Hamberg M., Gotthammar B.* // Lipids. 1973. V. 8. № 12. P. 737—744.
80. *Hamberg M.* // Lipids. 1975. V. 10. № 2. P. 87—92.

81. Pace-Asciak C. R., Granström E., Samuelsson B. // *J. Biol. Chem.* 1983. V. 258. № 11. P. 6835—6840.
82. Pace-Asciak C. R., Mizuno K., Yamamoto S. // *Prostaglandins*. 1983. V. 25. № 1. P. 79—84.
83. Pace-Asciak C. R. // *J. Biol. Chem.* 1984. V. 259. № 13. P. 8332—8337.
84. Pace-Asciak C. R. // *Biochim. et biophys. acta*. 1984. V. 793. № 3. P. 485—488.
85. Gardner H. W., Weisleder D., Kleiman R. // *Lipids*. 1978. V. 13. № 4. P. 246—252.
86. Dix T. A., Marnett L. J. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1981. V. 103. № 22. P. 6744—6746.
87. Corey E. J., Melvotia M. M. // *Tetrahedron Lett.* 1983. V. 24. № 45. P. 4921—4922.
88. Pace-Asciak C. R., Lee S. P., Martin J. M. // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* 1987. V. 147. № 3. P. 881—884.
89. Pace-Asciak C. R., Martin J. M., Lee S. P. // *Biochem. Cell Biol.* 1988. V. 66. № 8. P. 901—909.
90. Pace-Asciak C. R. // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* 1988. V. 151. № 1. P. 493—498.
91. Pace-Asciak C. R., Klein J., Speilberg S. P. // *Biochim. et biophys. acta*. 1986. V. 875. № 2. P. 406—409.
92. Pace-Asciak C. R., Lee W.-S. // *J. Biol. Chem.* 1989. V. 264. № 16. P. 9310—9313.
93. Pace-Asciak C. R., Martin J. M., Corey E. J., Su W.-G. // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* 1985. V. 128. № 2. P. 942—946.
94. Yadagiri P., Shin D. S., Falck J. R. // *Tetrahedron Lett.* 1988. V. 29. № 43. P. 5497—5500.
95. Pace-Asciak C. R., Laneville O., Chang M., Reddy C. C., Su W.-G., Corey E. J. // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* 1989. V. 163. № 3. P. 1230—1234.
96. Bryant R. W., Bailey J. M. // *Progr. Lipid Res.* 1981. V. 20. P. 279—281.
97. Weiss R. H., Arnold J. L., Estabrook R. W. // *Arch. Biochem. and Biophys.* 1987. V. 252. № 1. P. 334—338.
98. Hamberg M., Herman C. A., Herman R. P. // *Biochim. et biophys. acta*. 1986. V. 877. № 3. P. 447—457.
99. Hamberg M. // *Biochim. et biophys. acta*. 1986. V. 876. № 3. P. 688—692.
100. Hamberg M., Herman R. P., Jacobsson U. // *Biochim. et biophys. acta*. 1986. V. 879. № 3. P. 410—418.

Поступила в редакцию
22.V.1990

После доработки
15.XII.1990

P. M. DEMIN, G. I. MYAGKOVA, R. P. EVSTIGNEEVA

**LIPOXYGENASE BIOSYNTHETIC PATHWAYS OF THE
POLYUNSATURATED FATTY
ACID ACYCLIC METABOLITES FORMATION**

M. V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technology, Moscow

The review deals with the basic features of the fatty acid lipooxygenation resulting in the formation of leukotrienes, hydroxy fatty acids, lipoxins, hepoxilins. The biological role, prospects for the further studies of this class of bioregulators are discussed.