

ЗАМЕТКИ С IV МЕЖДУНАРОДНОГО КОНГРЕССА
ПО ЭССЕНЦИАЛЬНЫМ ЖИРНЫМ КИСЛОТАМ И ЭЙКОЗАНОИДАМ

© 1997 г. В. Ди Марцо*

Институт химии биологически значимых молекул, ЦНИ, Неаполь, Италия

IV Международный конгресс по эссенциальным жирным кислотам и эйкозаноидам состоялся 20–24 июля в Эдинбурге (Шотландия) и включал в себя 8 пленарных лекций и несколько действующих одновременно секций по 16 различным темам. Секции были посвящены проблемам, обычно представляемым на подобных конференциях: сосудистым заболеваниям, питанию грудных детей, функциям иммунной системы, ранним стадиям развития, раку, диабету, рецепторам эйкозаноидов и т.д. На последний день конгресса программой были предусмотрены секции, фокусирующие внимание на новых достижениях в области эссенциальных жирных кислот – окисленных липидов, жирных транс-кислот и каннабимиметических эйкозаноидов.

На пленарной лекции В. Смита из США (Prof. William H. Smith, Michigan State University, USA) мы с большим интересом познакомились с последними данными по изучению молекулярных взаимодействий направленно мутированных форм COX-1 и COX-2 с ω3- и ω6-полиеновыми жирнокислотными субстратами. Докладчик показал, например, что замена на Ala остатков Val349 или Leu531 оказывает противоположное действие на относительную эффективность ферментативного окисления арахидоновой или эйкозапентаеновой кислот, что предполагает наличие специфического взаимодействия этих аминокислотных остатков с ω3- и ω6-двойными связями. Большое внимание привлекла лекция Р. Колемана из Великобритании (Prof. Robert A. Coleman, Pharmagene Laboratories Ltd., UK), посвященная обновленному взгляду на простагландиновые рецепторы. Описывая современное состояние изучения подтипов EP₃-рецепторов для PGE₂ и их сплайс-вариантов, он привел новые экспериментальные доказательства существования как подтипов DP-, IP- и TP-рецепторов, так и сплайс-вариантов TP-рецепторов для тромбоксана и EP₁-рецепторов для PGE₂, последние – с модулирующим действием на процессы передачи сигнала, сопряженные с коэкспрессированными EP₁- и EP₄-рецепторами.

Сокращения: AA – арахидоновая кислота, COX-1 и COX-2 – циклооксигеназа типа 1 и 2 соответственно, DNA – докозагексаеновая кислота, EPA – эйкозапентаеновая кислота, HETE – гидроксикоизокотетраеновая кислота, HPETE – гидропероксикоизокотетраеновая кислота, MAP-киназа – митоген-активируемая протеинкиназа, EP-, DT-, IP-, TP-рецепторы – рецепторы для простагландинов E, D, I и тромбоксана A₂ соответственно, PG – простагландин.

* Адрес для переписки: Institute for the Chemistry of Molecules of Biological Interest, CNR, Via Toiano 6, 80072 Arco Felice, Napoli, Italy; эл. почта: VDM@trinc.icmib.na.cnr.it.

С. Мурота из Японии (Prof. Sei-itsu Murota, Tokyo Mental and Dental University, Japan) представил свои последние результаты по влиянию окиси азота на COX-2, но не на COX-1 в эндотелиальных клетках по механизму, осуществляемому независимо от гуанилатциклазы. Он также сообщил об ингибирующем действии EPA на ангиогенную активность тех же клеток. Этот эффект, как было показано, вызывается ингибированием MAP-киназы, действие которой индуцируется эндотелиальным гормоном роста сосудов, что, в свою очередь, является следствием вызванной EPA отрицательной регуляции (down-regulation) рецепторов этого гормона роста.

Во время этого же пленарного заседания Р. Фиппс из США (Dr. Richard P. Phipps, Cancer Center of the University of Rochester, New York, USA) переопределил старое положение, согласно которому PGE₂ является отрицательным модулятором (down-modulator) иммунного ответа. Он представил данные, как PGE₂, действуя через EP₂/EP₄-рецепторы и активируя аденилатциклазу, может изменять этот ответ, переключая его из “воспалительного” ответа, опосредованного Т-хелперами-1 и интерлейкинами 2 и 12, а также γ-интерфероном, в “гуморальный” ответ, опосредованный Т-хелперами-2 и интерлейкинами 4, 5 и 10. Подобным образом PGE₂ может стимулировать продукцию IgE В-лимфоцитами, ингибировать образование IgM, и может заставлять CD₄₄-Т-клетки секретировать интерлейкин-4, а не γ-интерферон.

Мемориальные лекции в этом году были посвящены Х. Синклеру (Hugh Sinclair) и У. фон Эйлеру (Ulf von Euler). Они были прочитаны Х. Шпрехером из США (Prof. Howard Sprecher, Ohio State University, USA) и Р. Григлевским из Польши (Prof. Ryszard J. Gryglewski, Medical College of Jagiellonian University, Cracow, Poland) соответственно. Шпрехер представил новые интригующие концепции биосинтеза высших полиеновых жирных кислот, последовательность превращений в котором считалась уже хорошо установленной и осуществляемой через серию элонгаций и десатураций из линолевой и α-линоленовой кислот. Он показал, например, что AA может быть превращена обратно в линолевою кислоту через взаимодействие между эндоплазматическим ретикулумом и пероксисомами и что микросомальный CoAS-C24:6 до этерификации липидов может быть перенесен в пероксисомы, превращен там в CoAS-C22:6 и транспортирован обратно в микросомы. Григлевский остановился в своей лекции на межклеточном метаболизме эйкозаноидов, начиная с хорошо известных фактов об-

разования PGI₂ в эндотелиальных клетках из тромбоцитарного PGH₂ и метаболизма гранулоцитарного лейкотриена A₄ другими клетками крови до более современных гипотез, что аспиринвызываемая и аспиринингибируемая астмы могут быть связаны с взаимодействием нейтрофилов с эндотелиальными клетками.

На секционных заседаниях мы знакомимся с новыми фармакологическими активностями EPA и DHA, а также производных AA, анандамида и эйкозаноидов немлекопитающих. А. Спектор из США (Dr. A. Spector, University of Iowa, USA) описал интересную теорию, объясняющую, почему в нейронах биосинтез ω3-полиеновых жирных кислот проходит все стадии вплоть до DHA, тогда как биосинтез ω6-кислот останавливается на AA. Согласно этой теории, нейронам для оптимального функционирования клеточной мембраны необходимы C22-полиеновые жирные кислоты и они могли адаптироваться к использованию DHA вместо C22:5, поскольку C22:5 синтезируется элонгацией и десатурацией AA, а последняя необходима главным образом для процессов передачи сигнала и биосинтеза эйкозаноидов.

Т. Терано из Японии (Dr. T. Terano, Chiba Municipal Hospital, Japan) показал, что EPA и DHA могут блокировать синтез ДНК в клетках гладкой мускулатуры сосудов, ингибируя фосфорилирование белка гена чувствительности ретинобластомы и CDK2-киназу, и останавливать тем самым переход клеток из G1- в S-фазу клеточного цикла.

М. Кэрролл из США (Dr. M. Carroll, New York Medical College in Valhalla, USA) предположил, что 19- и 20-гидроксиэйкозатетраеновые кислоты, образующиеся в микрососудах в ходе процессов, катализируемых цитохромом P-450 с участием фосфолипазы С, могут действовать как вторичные мессенджеры для ангиотензина II после активации им AT2-рецепторов.

А. Легран из Франции (Dr. A. Legrand, Universite de Rennes, France) сообщил об увеличении проницаемости эндотелия для альбумина под действием 12(S)-НЕТЕ, что может происходить за счет Ca²⁺-зависимого повышения активности протеинкиназы С.

На секции по эйкозаноидам немлекопитающих значительный интерес вызвало сообщение А. Браша из США (Dr. Alan Brash, Vanderbilt University, Nashville, USA) о белке слияния (fusion protein) из кораллов, содержащем домены, подобные каталазе и липоксигеназе, и способном катализировать образование алленоксидных метаболитов AA. Образование из AA и 15(S)-НРЕТЕ гепоксилиноподобных метаболитов со стимулирующей рост корней активностью в корнях чеснока было продемонстрировано С. Пэйс-Асцияком из Канады (Dr. Cecil Pace-Asciak, Hospital of Sick Children, Toronto, Canada). Др. Саито из Японии (Dr. Saito, Kansai Medical University, Osaka, Japan) сообщил об очистке и характеристике фосфолипазы В из *Penicillium notatum*.

На конгрессе впервые были организованы две секции по биосинтезу и действию каннабимиметических производных жирных кислот, где докладчиками выступили ученые из Японии, Италии, США и Великобритании. В. Ди Марцо из Италии (Dr. V. Di Marzo, CNR, Naples, Italy) представил обзор современных данных по катаболизму и Ca²⁺-зависимому биосинтезу анандамида (арахидонилэтананоламида) и биосинтезу 2-арахидоноилглицерина в нейрональных клетках и впервые привел результаты по биосинтезу индуцирующего сон фактора – амида *цис*-9-октадеценовой кислоты (олеамида) в клетках мышины нейробластомы. Г. Шмид из США (Dr. H.H.O. Schmid, Hormel Institute, Austin, Minnesota, USA) сделал обзор опосредованного фосфолипидами биосинтеза ацилэтананоламинов и привел данные по Ca²⁺-независимому биосинтезу анандамида в периферических тканях и клетках. Ш. Ямамото из Японии (Prof. S. Yamamoto, Tokushima University, Japan) продемонстрировал современное понимание свойств и распределения в тканях крыс фермента анандамидамидгидролазы, катализирующей гидролиз амидной связи в анандамиде, а в присутствии нефизиологических концентраций AA и этаноламина – также и синтез анандамида. Р. Росс из Шотландии (Dr. R. Ross, University of Aberdeen, Scotland) представила свои данные по связыванию анандамида и предположительно лиганда периферических каннабиноидных рецепторов – пальмитоилэтананоламина с мембранными препаратами из селезенки и клеток базофильной лейкемии крыс (RBL-2H3). Наконец, Т. Сугиура из Японии (Dr. T. Sugiura, Teikyo University, Kanagawa, Japan) показал, каким образом 2-арахидоноилглицерин, присутствующий в мозге крыс в значительно более высокой концентрации, чем анандамид, может вызывать быстрое проходящее повышение уровня внутриклеточного Ca²⁺ в гибридных клетках нейроглиомы, действуя через каннабиноидные рецепторы. Основное впечатление, сложившееся от этих двух секций по анандамиду, заключается в том, что еще очень много работы и координированных усилий ученых необходимо приложить в этой области, чтобы уяснить физиологическое значение каннабимиметических эйкозаноидов.

В IV Международном конгрессе по эссенциальным жирным кислотам и эйкозаноидам участвовали около 450 ученых. Организация конгресса удовлетворила большинство участников. Тезисы всех докладов были опубликованы в специальном выпуске "Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids" (1997. V. 57. P. 184–268), а содержание устных докладов будет выпущено отдельным изданием Американского химического общества масел (AOCS press). Было решено, что V Международный конгресс по эссенциальным жирным кислотам и эйкозаноидам состоится на Тайване в 2002 г.

Пер. с англ. В.В. Безуглова (ИБХ РАН)

A Report from the IV International Congress on Essential Fatty Acids and Eicosanoids

V. Di Marzo