

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 597.2/5:577.151.64:575.852

ГЛУТАТИОН S-ТРАНСФЕРАЗЫ У РЫБ

Е. В. Борвинская, Л. П. Смирнов, Н. Н. Немова

Институт биологии Карельского научного центра РАН

Глутатион S-трансферазы (GST) являются неотъемлемым и чрезвычайно важным компонентом системы биотрансформации ксенобиотиков, во многом определяя способность организмов выживать в условиях высокой изменчивости физико-химических параметров окружающей среды. Представители этого семейства ферментов обнаруживаются у всех обитающих на Земле видов, за исключением анаэробных бактерий и вирусов, и могут рассматриваться как модель эволюции белковых макромолекул. Однако значительные трудности возникают при попытке выяснения филогенетических отношений глутатион S-трансфераз у рыб (эволюционно более древних, чем млекопитающие) в связи с их недостаточной изученностью. В данном обзоре приводится имеющаяся в литературе информация о взаимосвязи структуры и функции глутатион S-трансфераз рыб. Сравнительный анализ имеющихся данных позволяет сделать вывод об отличиях GST рыб от GST млекопитающих.

Ключевые слова: глутатион S-трансферазы; энзимология; рыбы.

E. V. Borvinskaya, L. P. Smirnov, N. N. Nemova. GLUTATHIONE S-TRANSFERASES IN FISH (MINIREVIEW)

Glutathione S-transferases (GST) deactivate many toxins, and are thus largely responsible for the organism's capacity to adapt to the environment. Enzymes of this family can be found in all organisms, excluding anaerobic bacteria and viruses. These proteins can be regarded as a model of the molecular evolution of biopolymers. Some difficulties arise however in fish GST classification, because information about these ancient water organisms is insufficient. This minireview consolidates data about GST in fish and the relations between their molecular structure and function. A comparative analysis has revealed a significant difference between the biochemical properties of mammalian and fish GST.

Key words : glutathione S-transferases; enzymology; fish.

Водные организмы подвержены воздействию присутствующих в водоемах разнообразных чужеродных соединений. Одним из важнейших компонентов системы детоксикации (фазы II биотрансформации) в клетке являются глутатион S-трансферазы (E.C.2.5.1.18). Они представляют собой эволюционно древнее суперсемейство ферментов, многочисленные представители которого встречаются у всех без исключения эукариот, а также у аэробных бактерий [Angelucci et al., 2000; Nóvoa-Valiñas et al., 2002]. Значимость этих энзимов подтверждается и тем, что их доля составляет не менее 1 % от общего количества белка клетки [Salinas, Wong, 1999].

Главная задача, решаемая глутатион S-трансферазами (GST), – это защита клетки от химически индуцированного стресса, вызываемого гидрофобными ксенобиотиками, который влечет разного рода цито- и генотоксические эффекты. Ферменты катализируют дезактивацию чужеродных соединений, которая достигается путем атаки сульфгидрильной группой глутатиона (GSH) электрофильных субстратов [Armstrong, 1997]. Образовавшиеся GS-гидрофобные конъюгаты являются водорастворимыми и выводятся из животной клетки с помощью мембраносвязанного АТФ-зависимого насоса с последующим превращением в производные меркаптуровой кислоты, удаляемые из организма с желчью и мочой [Mathews, van Holde, 1990]. В клетке кроме чужеродных веществ субстратами GST также являются продукты перекисного окисления липидов и эндогенные соединения с мутагенными и тератогенными свойствами, такие, например, как производные стероидов (эстрадиол-17 β , этинилэстрадиол и др.).

Широчайшая субстратная специфичность, являющаяся важнейшим свойством GST, определяет их биохимическую значимость как универсальных перехватчиков экзогенных токсинов, в том числе всевозможных синтетических соединений (лекарств, гербицидов, пестицидов, антибиотиков и др.) [Jakoby, Ziegler, 1990; Sheehan et al., 2001]. Этим ферментам присущи такие функции, как удаление активных форм кислорода и регенерация серосодержащих белков (последствия окислительного стресса), а также реакции, не ассоциированные с детоксикацией. Кроме того, GST играют главную роль в осуществлении в животных клетках так называемых лигандиноподобных функций, то есть некаталитическом связывании и транспорте эндогенных гидрофобных субстратов, таких как стероиды, билирубин, гем, желчные соли [Salinas, Wong, 1999, Blanchette et al., 2007]. Но, возможно, наиболее важной лигандиноподобной функцией является

участие в локальном синтезе простагландинов и лейкотриенов [Salinas, Wong, 1999].

У большинства организмов обычно присутствует целый набор изоферментов GST с различными каталитическими свойствами, приспособленных к выполнению различных функций в клетке. Уже на ранних этапах изучения наиболее однородные группы GST стали объединять в так называемые «классы», обозначаемые буквами греческого алфавита. В настоящее время у млекопитающих выделены и охарактеризованы следующие классы GST – α , μ , π , θ , ζ , σ и ω , а также митохондриальный κ класс [Higgins, Hayes, 2011]. В дополнение к этому некоторые специфические классы GST были описаны у других таксонов, например, β класс у бактерий, λ , ϕ и τ классы у растений, δ , ϵ и \mathbf{U} класс у насекомых, а также ρ класс, специфичный для рыб [Sheehan et al., 2001; Konishi et al., 2005a]. Известно как минимум 16 генов, кодирующих цитозольные изоформы GST, и как минимум 6 генов – мембраносвязанные [Strange et al., 2001]. Возникновение такого разнообразия форм фермента отражает эволюцию защитных систем организмов в ходе формирования самых различных стратегий при адаптации к изменяющимся условиям среды.

Классификация глутатион S-трансфераз – это продолжающийся процесс. Она базируется на ряде критериев, таких как определение аминокислотной последовательности белка и нуклеотидной последовательности гена, субстратной специфичности, иммунологических свойств, характеристика третичной и четвертичной структур белка. Появляются новые данные о взаимосвязи между структурой фермента и его функцией, поэтому существовавшие ранее четкие границы между классами представляются более размытыми [Blanchette et al., 2007]. Ситуация, когда открывают новую GST со свойствами, по одной классификационной методике принадлежащими одному классу, а по другой методике – другому, не редкость. Прежде всего это связано с отсутствием четких стандартов для классификации GST. С одной стороны, попытки классифицировать глутатион трансферазы по критерию субстратной специфичности дают крайне противоречивые результаты из-за низкой селективности и перекрывающейся субстратной избирательности отдельных изоформ. С другой стороны, сравнение первичных аминокислотных последовательностей белка и структуры кодирующего гена позволяет судить о филогенетическом родстве отдельных трансфераз, однако не дает достаточной информации об эволюции биологической функции белка. Так, замена одной аминокислоты в активном центре может приводить

к возникновению изоформ фермента, метаболизирующих различные типы субстратов [Ketterman et al., 2001]. Поскольку давление естественного отбора направлено не на структуру, а на функцию белковой молекулы, то наблюдаемое разнообразие форм фермента и различные скорости образования этих форм у отдельных таксонов организмов не могут быть объяснены без анализа различий каталитических параметров отдельных классов GST.

Работы по всестороннему анализу, позволяющему выявить зависимость структуры и функции отдельных глутатион S-трансфераз, на данный момент выполнены в основном для GST млекопитающих и человека. В свою очередь, глутатион трансферазы водных организмов, в том числе рыб, стоящих на более низкой ступени эволюционной лестницы, чем наземные позвоночные, до сих пор остаются слабоизученными. Детальные характеристики были получены лишь для малой части GST рыб [Leaver et al., 1993; Martínez-Lara et al., 2002; Angelucci et al., 2000; Pérez-López et al., 2000; Pham et al., 2002; Konishi et al., 2005a,б; Lee et al., 2006; Trute et al., 2007; Carletti et al., 2008, Huang et al., 2008]. Гораздо шире список GST рыб, охарактеризованных лишь частично. Тем не менее по уже имеющимся данным можно сделать вывод о том, что GST рыб по многим биохимическим свойствам значительно отличаются от GST млекопитающих.

Одними из первых достаточно подробно были охарактеризованы GST из печени камбалы *Pleuronectes platessa* [George, Buchanan, 1990; George, Young, 1988; Leaver et al., 1993; Martínez-Lara et al., 2002]. Было показано, что большая часть активности GST в цитозоле гепатоцитов связана с гомодимерной изоформой GST A и в меньшей степени с гомодимерной GST B. Еще небольшая часть активности обусловлена гетеродимерным ферментом GST AM [George, Buchanan, 1990].

Антитела к основной глутатион S-трансферазе печени камбалы GST A перекрестно не реагируют с GST α , μ и π классов млекопитающих, также слабой является активность этой формы с большинством субстратов, за исключением CDNB и DCNB (субстрат GST μ класса млекопитающих). Молекулярное клонирование и экспрессия кДНК, кодирующей изофермент, с последующим анализом данных о первичной последовательности белка, полученных из этой кДНК, позволило отнести GST A к классу θ , который встречается у насекомых, растений и млекопитающих [Leaver et al., 1993].

Гомологи изоформы GST A камбалы были обнаружены не только у камбаловых (*Pleuronectes vetulus*, *Platichthys stellatus*, *Solea senegalensis*),

но и у других рыб, включая большеротого окуня *Micropterus salmoides*, пагра *Pagrus major*, угря *Anguilla anguilla*, тилапию *Oreochromis niloticus*, лаврака *Dicentrarchus labrax*, мраморного ривулуса *Rivulus marmoratus*, кефаль *Mugil cephalus* и лососевых рыб (*Oncorhynchus kisutch*, *Oncorhynchus tshawytscha*). Идентичность аминокислотных последовательностей во всех случаях составляет не менее 64 %, что свидетельствует о большой консервативности этого гена среди рыб. GST θ рыб более близки к некоторым GST растений (до 24 % сходства аминокислотных последовательностей белка), чем к GST θ млекопитающих (идентичность последовательностей не превышает 11–18 %) [Lee et al., 2006; Carletti et al., 2008].

Особенностью GST θ рыб является то, что они, в отличие от GST θ млекопитающих, удерживаются аффинным носителем с иммобилизованным глутатионом и метаболизируют субстрат CDNB. Кроме того, Кониши с коллегами [Konishi et al., 2005a] на примере изоформы GST R1-1 пагра *P. major* показали, что ген GST θ рыб состоит из шести экзонов, а не из пяти, как у млекопитающих. Поэтому, исходя из выявленных различий, ими было предложено выделить трансферазы, гомологичные изоформе GST A камбалы, в отдельный класс, обозначенный как класс ρ , филогенетически родственный классу θ млекопитающих, растений и насекомых, но пока обнаруженный только у рыб [Konishi et al., 2005a]. Следует уточнить, что буквой ρ также была обозначена GST, выделенная из эритроцитов млекопитающих и птиц, но она не имеет отношения к GST ρ рыб [Aydemir, Kavrayan, 2009].

Интересно, что аминокислотная последовательность GST у представителя семейства карповых *Danio rerio* на 45 % идентична GST θ млекопитающих и менее чем на 25 % – группе GST рыб, обозначенных как ρ . Подобная GST была также обнаружена у карпа *Cyprinus carpio*. Таким образом, похоже, что из изученных рыб только у этих видов обнаружена изоформа, которая может быть обозначена как истинная GST θ [Konishi et al., 2005a; Fu, Xie, 2006; Lee et al., 2006].

Большое количество работ посвящено изучению GST лососевых рыб [Ramage, Nimmo, 1984; Ramage et al., 1986; Dominey et al., 1991; Pérez-López et al., 2000; Nóvoa-Valiñas et al., 2002; Donham et al., 2005; Trute et al., 2007]. Сравнение полной аминокислотной последовательности основной GST печени кумжи *Salmo trutta* и радужной форели *Oncorhynchus mykiss* выявило, что этот фермент имеет очень большое сходство с GST класса π млекопитающих [Dominey et al., 1991]. В дальнейшем было показано, что GST π составляют основную часть пула глутатион

трансфераз и у других лососевых рыб: *O. kisutch*, *O. tshawytscha*, *S. salar*, *S. trutta* [Nóvoa-Valiñas et al., 2002; Donham et al., 2005; Trute et al., 2007]. Однако с этим не согласуются результаты изучения субстратной специфичности GST, полученные Рэмиджем с соавторами [Ramage et al., 1986]. Из двух групп изоформ, выделенных из печени лосося *S. salar*, у одной полностью отсутствовала активность GST в присутствии EtA (субстрат π класса млекопитающих) и наблюдалась высокая активность в присутствии DCNB, транс-4-фенил-3-бутен-2-она (μ класс) и *p*-нитробензил хлорида (α , μ классы). В группе, где наблюдалась активность в присутствии EtA, была выявлена небольшая активность в присутствии Δ 5-андростен-3,17-диона (α класс) и бромосульфоталеина (μ класс), а также высокая активность в присутствии с 1,2-эпокси-3-(*p*-нитрофенокси) пропана (μ), DCNB (μ) и *p*-нитробензил хлорида (α , μ). При этом активность в присутствии DCNB во всех группах значительно превосходила таковую с EtA. Таким образом, обе группы изоферментов по каталитическим свойствам больше напоминали μ класс млекопитающих, чем π класс. В свою очередь в работе Новая-Валиньяса с соавторами [Nóvoa-Valiñas et al., 2002] показано, что активность в присутствии EtA смеси афинно очищенных GST из печени лосося *S. salar* и кумжи *S. trutta* в среднем в 7 раз превосходила активность в присутствии DCNB, а в почках – в 32 раза. Таким образом, данные о субстратной специфичности GST лососевых рыб требуют дальнейшего уточнения.

Помимо лососевых рыб GST π обнаружены у карповых (*C. carpio*, *D. rerio*, *Carassius auratus*, *Hypophthalmichthys molitrix*), канального сомика *I. punctatus* и угря *A. anguilla* [Suzuki et al., 2005; Fu, Xie, 2006; Liang et al., 2007; Carletti et al., 2008]. Эти ферменты также очень близки по структуре к GST π млекопитающих, с идентичностью аминокислотной последовательности не менее 57 % [Carletti et al., 2008], что позволяет говорить об эволюционной консервативности этого класса глутатион трансфераз.

Довольно много внимания было уделено изучению GST рыб семейства карповых, в связи с участием этих ферментов в обезвреживании микроцистинов (токсинов, продуцируемых сине-зелеными водорослями во время «цветения» водоемов) [Cazenave et al., 2006]. У обыкновенного карпа *C. carpio* были клонированы сразу девять генов глутатион трансфераз, включая α , μ , ρ , θ , π GST цитозоля, митохондриальную GST κ и микросомальные mGST1, mGST2 и mGST3 [Fu, Xie, 2006]. Было показано, что у устойчивого к микроцистину толстолобика *H. molitrix* после введения токсина увеличивается экспрессия

изоформы GST ρ и особенно GST α , тогда как у чувствительного к данному яду белого амура *Ctenopharyngodon idellus* экспрессия этих изоформ не изменяется [Liang et al., 2007].

Следует отметить, что в цитируемых работах по карповым рыбам в основном были использованы молекулярно-генетические методы анализа GST, а информация о физико-химических особенностях этих ферментов практически отсутствует.

Помимо карповых рыб (*C. auratus*, *Aristichthys nobilis*, *Cirrhinus molitorella*) GST α класса были обнаружены у лаврака *D. labrax* (DL-GST-8.2), пагра *P. major* (GST A1-1 и GST A2-2), канального сомика *Ictalurus punctatus*, тилапии *O. niloticus*, мраморного ривулуса *Rivulus marmoratus*, камбалы *P. platessa* и лососевых рыб (*O. kisutch*, *O. tshawytscha*, *O. mykiss*). При этом по структуре они довольно близки к GST α млекопитающих и птиц [George, Buchanan, 1990; Angelucci et al., 2000; Pérez-López et al., 2000; Donham et al., 2005; Lee et al., 2006; Liao et al., 2006; Trute et al., 2007].

Интересно отметить, что по уровню конституциональной экспрессии у лососеобразных рыб, а также у осетра и канального сомика преобладают GST класса π , у карпообразных и карпозубообразных (*Rivulus marmoratus*) – GST класса α , а у окунеобразных, камбалообразных, а также угря основная изоформа представлена GST класса ρ [Lee et al., 2006; Liang et al., 2007]. В свою очередь у всех рыб GST класса μ составляют пул минорных изоформ [George, Buchanan, 1990; Pérez-López et al., 2000; Donham et al., 2005; Fu, Xie, 2006; Trute et al., 2007]. Это может указывать на эволюционный отбор у различных групп рыб отдельных белков, которые могут обуславливать различные стратегии защиты от окислительного стресса и воздействия токсинов. Так как надотряд Перкоидные (Percomorpha), включающий окунеобразных и камбалообразных, является самой большой группой среди костистых рыб, можно предположить, что их успешное выживание и распространение может быть связано в том числе с преимущественной экспрессией GST ρ класса [Liang et al., 2007].

Особенно интересны глутатион трансферазы некоторых рыб, которые демонстрируют свойства нескольких классов. Например, GST кошачьего сома *I. punctatus* положительно реагирует одновременно с антисыворотками к GST α и π класса и ограничено с μ , а GST морского языка *P. vetulus* – с антисыворотками как μ , так и π класса [Gallagher et al., 1996]. У чавычи *O. tshawytscha* в одном из пиков, полученных при разделении с помощью высоко-

эффективной жидкостной хроматографии, содержался белок, аминокислотная последовательность одних фрагментов молекулы которого полностью совпадала с таковыми GST π нерки, а других – с фрагментами GST α класса мышей, курицы и камбалы. При этом белок проявил гомогенность при SDS-электрофорезе [Donham et al., 2005]. Подобные примеры могут свидетельствовать в пользу существования у эволюционно древних гидробионтов «промежуточных» классов фермента. Дело в том, что эволюционное древо GST до сих пор до конца не расшифровано. Не ясно, в каком порядке классы GST отщеплялись от общего архетипа. Например, Салинас, Вонг [Salinas, Wong, 1999] и Армстронг [Armstrong, 1997] предложили такой сценарий развития событий, при котором отщепление отдельных классов GST в ходе эволюции шло постепенно, через этапы промежуточных форм (например, $\sigma/\alpha/\mu/\pi$, $\alpha/\mu/\pi$, α/π или α/μ). Наличие таких GST может объяснять противоречивые свойства, которые демонстрируют трансферазы некоторых гидробионтов.

Следует подчеркнуть, что установленное родство исследуемой GST рыб с тем или иным хорошо охарактеризованным классом GST млекопитающих не означает сходства их биохимических свойств. Так, трансфераза лаврака DL-GST-6.7, отнесенная к классу ρ на основе сравнения аминокислотной последовательности белка, обладает слабой активностью в присутствии специфичного для этого класса субстрата – *p*-нитробензил хлорида, но проявляет значительно большую активность в присутствии *транс*-нон-2-енала (μ и α класс), Δ 5-адростен-3,17-диона (α класс) и EtA (α и π класс). В свою очередь другая GST этой рыбы – DL-GST-8.2, принадлежащая к GST класса α , хотя и проявляет специфическую активность в присутствии сульфобромфталеина, тем не менее не способна метаболизировать Δ 5-адростен-3,17-дион (α класс) и в пять раз активнее с *p*-нитробензил хлоридом по сравнению с DL-GST-6.7 [Angelucci et al., 2000].

Среди изоформ GST из печени кижуча *O. kisutch* преобладают GST класса π , на втором месте по содержанию – GST класса ρ [Trute et al., 2007]. Тем не менее активность GST при добавлении в инкубационную среду *p*-нитробензил хлорида (субстрат ρ класса) в 6 раз выше, чем при использовании EtA (субстрат для GST класса π). Кроме того, в гепатоцитах кижуча не осуществляется реакция связывания глутатиона с пестицидом атразином, который является субстратом для GST π человека и грызунов [Trute et al., 2007].

GST-B камбалы структурно сходна с GST α млекопитающих, так как перекрестно реагирует с антителами к GST α класса, найденной у крыс. При этом активность GST B с субстратами α класса довольно слабая (включая EtA и отсутствие GSH-пероксидазной активности) на фоне заметной активности с субстратом μ класса DCNB [George, Buchanan, 1990].

Таким образом, анализ информации о GST рыб позволяет сделать вывод о том, что эти позвоночные обладают достаточно разнородным в функциональном отношении набором ферментов. Немногие работы, посвященные подробному изучению GST рыб, указывают на наличие у них изоформ цитозольных GST, наиболее близких к классам α , μ , π и θ млекопитающих [Gallagher et al., 1996; Liao et al., 2006; Landi, 2000; Pérez-López et al., 2000; Dominey et al., 1991; Fu, Xie, 2006]. Кроме того, некоторые GST костистых рыб могут быть выделены в отдельный класс ρ , родственный классу θ млекопитающих [Konishi et al., 2005a; Fu, Xie, 2006]. Некоторые данные указывают на наличие у рыб эволюционно древних форм ферментов, обладающих свойствами «промежуточных» классов [Gallagher et al., 1996; Donham et al., 2005]. Это свидетельствует о том, что видообразование и освоение новых экологических ниш сопровождалось эволюцией ферментативной системы защиты от токсинов. Накопленные к настоящему моменту данные свидетельствуют о длительной и независимой эволюции различных классов GST, которые структурно мало отличаются в пределах крупных таксонов, таких как отряды, классы и даже царства. Тем не менее ряд биохимических свойств, например субстратная специфичность, внутри класса могут иметь значительные видоспецифические особенности, что, в частности, наблюдается при сравнении глутатион трансфераз рыб и млекопитающих.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ «Ведущие научные школы» НШ 1642.2012.4; программы ОБН РАН «Биологические ресурсы России: оценка состояния и фундаментальные основы мониторинга» на 2012–2014 гг.; гранта РФФИ № 12-04-31663 мол_а; гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых-кандидатов наук МК 666.2011.4.

Литература

Angelucci S., Sacchetta P., Moio P., Melino S., Petruzzelli R., Gervasi P. G., Di Ilio C. Purification and characterization of glutathione transferases from the Sea Bass (*Dicentrarchus labrax*) liver // Archives of Biochemistry and Biophysics. 2000. Vol. 373, N 2. P. 435–441.

- Armstrong R. N. Structure, Catalytic Mechanism, and Evolution of the Glutathione Transferases // Chem. Res. Toxicol. 1997. Vol. 10. P. 2–18
- Aydemir T., Kavrayan D. Purification and Characterization of Glutathione-S-Transferase from Chicken Erythrocyte // Artificial Cells, Blood Substitutes, and Biotechnology, 2009. Vol. 37. P. 92–100.
- Blanchette B., Feng X., Singh B. R. Marine Glutathione S-Transferases // Mar. Biotechnol. 2007. Vol. 9, N 5. P. 513–542.
- Carletti E., Sulpizio M., Bucciarelli T., Del Boccio P., Federici L., Di Ilio C. Glutathione transferases from *Anguilla anguilla* liver: Identification, cloning and functional characterization // Aquatic Toxicology. 2008. Vol. 90. P. 48–57.
- Cazenave J., Bistoni M. A., Pesce S. F., Wunderlin D. A. Differential detoxification and antioxidant response in diverse organs of *Corydoras paleatus* experimentally exposed to microcystin-RR // Aquat. Toxicol. 2006. Vol. 76. P. 1–12.
- Dominey R. J., Nimmo I. A., Cronshaw A. D., Hays J. D. The major glutathione S-transferase in salmonid fish livers is homologous to the mammalian pi-class GST // Comp. Biochem. Physiol. 1991. Vol. 100B, N 1. P. 93–98.
- Donham R. T., Morin D., Jewell W. T., Lamé M. W., Segall H. J., Tjeerdema R. S. Characterization of cytosolic glutathione S-transferases in juvenile Chinook salmon (*Oncorhynchus tshawytscha*) // Aquatic Toxicology. 2005. Vol. 73. P. 221–229.
- Fu J., Xie P. The acute effects of microcystin LR on the transcription of nine glutathione S-transferase genes in common carp *Cyprinus carpio* L. // Aquatic Toxicology. 2006. Vol. 80. P. 261–266.
- Gallagher E. P., Stapleton P. L., Slone D. H., Schlenk D., Eaton D. L. Channel catfish glutathione S-transferase isoenzyme activity toward \pm -anti-benzo[a]pyrene-trans-7,8-dihydrodiol 9,10 epoxide // Aquatic Toxicology. 1996. Vol. 34. P. 135–150.
- George S. G., Buchanan G. Isolation, properties and induction of plaice liver cytosolic glutathione-S-transferases // Fish Physiology and Biochemistry. 1990. Vol. 8, N 6. P. 437–449.
- George S. G., Young P. Purification and properties of plaice liver cytosolic glutathione-S-transferases // Marine Environmental Research. 1988. Vol. 24. P. 93–96.
- Higgins L. G., Hayes J. D. Mechanisms of induction of cytosolic and microsomal glutathione transferase (GST) genes by xenobiotics and pro-inflammatory agents // Drug Metabolism Reviews. 2011. Vol. 43, N 2. P. 92–137.
- Huang Q., Liang L., Wei T., Zhang D., Zeng Q.-Y. Purification and partial characterization of glutathione transferase from the teleost *Monopterus albus* // Comparative Biochemistry and Physiology. 2008. Part C. Vol. 147, N 1. P. 96–100.
- Jakoby W. B., Ziegler D. M. The enzymes of detoxication // Journal of Biological Chemistry. 1990. Vol. 265, N 34. P. 20715–20718.
- Ketterman A. J., Prommeenate P., Boonchaay C., Chanama U., Leetachewa S., Promtet N., Prapanthadara L. Single amino acid changes outside the active site significantly affect activity of glutathione S-transferases // Insect Biochemistry and Molecular Biology. 2001. Vol. 31. P. 65–74.
- Konishi T., Kato K., Araki T., Shiraki K., Takagi M., Tamaru Y. Molecular cloning and characterization of alpha-class glutathione S-transferase genes from the hepatopancreas of red sea bream *Pagrus major* // Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol. 2005b. Vol. 140, N 3–4. P. 309–320.
- Konishi T., Kato K., Araki T., Shiraki K., Takagi M., Tamaru Y. A new class of glutathione S-transferase from the hepatopancreas of the red sea bream *Pagrus major* // Biochem. J. 2005a. Vol. 388. P. 299–307.
- Landi S. Mammalian class theta GST and differential susceptibility to carcinogens: a review // Mutation Research. 2000. Vol. 463. P. 247–283.
- Leaver M. J., Scott K., George S. G. Cloning and characterization of the major hepatic glutathione S-transferase from a marine teleost flaffish, the plaice (*Pleuronectes platessa*), with structural similarities to plant, insect and mammalian Theta class isoenzymes // Biochem. J. 1993. Vol. 292. P. 189–195.
- Lee Y.-M., Seo J. S., Jung S.-O., Kim I.-C., Lee J.-S. Molecular cloning and characterization of θ -class glutathione S-transferase (GST-T) from the hermaphroditic fish *Rivulus marmoratus* and biochemical comparisons with α -class glutathione S-transferase (GST-A) // Biochemical and Biophysical Research Communications. 2006. Vol. 346. P. 1053–1061.
- Liang X.-F., Li G.-G., He S., Huang Y. Transcriptional responses of alpha- and rho-class glutathione S-transferase genes in the liver of three freshwater fishes intraperitoneally injected with microcystin-LR: relationship of inducible expression and tolerance // J. Biochem. Molecular Toxicology. 2007. Vol. 21, N 5. P. 289–298.
- Liao W.-Q., Liang X.-F., Wang L., Lei L.-M., Han B.-P. Molecular Cloning and Characterization of Alpha-Class Glutathione S-Transferase Gene from the Liver of Silver Carp, Bighead Carp, and Other Major Chinese Freshwater Fishes // J. Biochem Molecular Toxicology. 2006. Vol. 20, N 3. P. 114–126.
- Martínez-Lara E., Leaver M., George S. Evidence from heterologous expression of glutathione S-transferases A and Al of the plaice (*Pleuronectes platessa*) that their endogenous role is in detoxification of lipid peroxidation products // Environmental Research. 2002. Vol. 54. P. 263–266.
- Mathews CK, van Holde KE (1990) Biochemistry. The Benjamin. Cummings Publishing Co. Inc., Redwood City. P. 442–444.
- Nóvoa-Valiñas M. C., Pérez-López M., Melgar M. J. Comparative study of the purification and characterization of the cytosolic glutathione S-transferases from two salmonid species: Atlantic salmon (*Salmo salar*) and brown trout (*Salmo trutta*) // Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol. 2002. Vol. 131, N 2. P. 207–213.
- Pérez-López M., Anglade P., Bec-Ferté M. P., Debrauwer L., Perdu E., Cravedi J. P., Rouimi P. Characterization of hepatic and extrahepatic glutathione S-transferases in rainbow trout (*Onchorhynchus mykiss*) and their induction by 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl // Fish Physiology and Biochemistry. 2000. N 22. P. 21–32.

Pham R. T., Gardner J. L., Gallagher E. P. Conjugation of 4-hydroxynonenal by largemouth bass (*Micropterus salmoides*) glutathione S-transferases // Marine Environmental Research. 2002. Vol. 54. P. 291–295.

Ramage P. I. N., Nimmo I. A. The substrate specificities and subunit compositions of the hepatic glutathione S-transferases of rainbow trout (*Salmo gairdneri*) // Comp. Biochem. Physiol. 1984. Vol. 78B, N 1. P. 189–194.

Ramage P. I. N., Rae G. H. and Nimmo I. A. Purification and properties of the hepatic glutathione S-transferases of the atlantic salmon (*Salmo salar*) // Comp. Biochem. Physiol. 1986. Vol. 83B, N 1. P. 23–29.

Salinas A. E., Wong M. G. Glutathione S-transferases – A review // Current Medicinal Chemistry. 1999. Vol. 6. P. 279–309.

Sheehan D., Meade G., Foley V. M., Dowd C. A. Structure, function and evolution of glutathione transferases: implications for classification of non-mammalian members of an ancient enzyme superfamily // Biochem. J. 2001. Vol. 360. P. 1–16.

Strange R. C., Spiteri M. A., Ramachandran S., Fryer A. A. Glutathione-S-transferase family of enzymes // Mutation Research. 2001. Vol. 482. P. 21–26.

Suzuki T., Takagi Y., Osanai H., Li L., Takeuchi M., Katoh Y., Kobayashi M., Yamamoto M. Pi class glutathione S-transferase genes are regulated by Nrf 2 through an evolutionarily conserved regulatory element in zebrafish // Biochem. J. 2005. Vol. 388. P. 65–73.

Trute M., Gallis B., Doneanu C., Shaffer S., Goodlett D., Gallagher E. Characterization of hepatic glutathione S-transferases in coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*) // Aquatic Toxicology. 2007. Vol. 81. P. 126–136.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Борвинская Екатерина Витальевна

младший научный сотрудник, к. б. н.
Институт биологии Карельского научного центра РАН
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск,
Республика Карелия, Россия 185910
E-mail: katsu@inbox.ru
тел.: (8142) 571879

Смирнов Лев Павлович

ведущий научный сотрудник, д. б. н.
Институт биологии Карельского научного центра РАН
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск,
Республика Карелия, Россия, 185910
E-mail: levps@rambler.ru
тел.: (8142) 571879

Немова Нина Николаевна

директор, чл.-корр. РАН, д. б. н., проф.
Институт биологии Карельского научного центра РАН
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск,
Республика Карелия, Россия, 185910
E-mail: nemova@krc.karelia.ru
тел.: (8142) 783615

Borvinskaya, Ekaterina

Institute of Biology, Karelian Research Centre,
Russian Academy of Sciences
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk,
Karelia, Russia
e-mail: katsu@inbox.ru
tel.: (8142) 571879

Smirnov, Lev

Institute of Biology, Karelian Research Centre,
Russian Academy of Sciences
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk,
Karelia, Russia
e-mail: levps@rambler.ru
tel.: (8142) 571879

Nemova, Nina

Institute of Biology, Karelian Research Centre,
Russian Academy of Sciences
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk,
Karelia, Russia
e-mail: nemova@krc.karelia.ru
tel.: (8142) 783615