

СТРУКТУРА ТА ФУНКЦІЇ ГЛУТАТІОНТРАНСФЕРАЗ

О. М. ФЕДЕЦЬ

Львівський національний університет ветеринарної медицини
та біотехнологій ім. С. З. Гжицького, Україна;
e-mail: olehfedets@gmail.com

В огляді узагальнено дані про класифікацію, номенклатуру, структуру, субстратну специфічність та роль численних ізоензимів глутатіонтрансферази в клітинних функціях. Із часу відкриття ензиму минуло понад 50 років. Ця родина протеїнів постійно поповнюється і є настільки різноманітною за своїм складом, що ще довго буде потребувати системного аналізу.

Ключові слова: глутатіонтрансфераза, ізоензими, структура, властивості, функції.

Дослідженню глутатіонтрансфераз (GST) присвячено десятки тисяч наукових праць. Початком їх вивчення можна вважати 1879 рік, коли було встановлено, що після згодовування собакам бромбензену, хлорбензену чи йодбензену із сечею виділяється сірковмісний метаболіт – меркаптурова кислота [1].

Глутатіон (GSH) – 2-аміно-5-{{2-[[карбоксиметил]аміно]-1-(меркаптометил)-2-оксіетил]аміно}-5-оксипентанова кислота вперше був виділений J. De Rey-Pailhade у 1888 році і названий «philothion» [1]. Згодом із дріжджів був виділений кристалічний GSH і встановлено, що це трипептид, який гідролізується до гліцину, глутамінової кислоти та цистеїну [2].

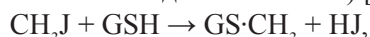
У клітині 90% GSH знаходиться в цитозолі, 10% – у мітохондріях (еквівалентно 10–12 мМ з урахуванням об'єму мітохондрій) і невеликий відсоток – в ендоплазматичному ретикулумі та ядрі. Період напіввиведення цитозольного GSH становить 2–3 год, в той час як мітохондріального GSH – 30 год. У більшості компартментів GSH є переважно (≈99%) у відновленій формі, за винятком ендоплазматичного ретикулума, де, в основному, є окислена форма GSSG. Зрушення в цьому балансі є показником клітинного окисного стресу [3].

Рівень GSH у печінці щурів знижується після ін'єкцій прекурсорів меркаптурової кислоти [4]. Зокрема, нафтаген перетворюється у S-(1:2-дигідро-2-гідрокси-1-нафтил)глутатіон, який в нирках перетворюється в S-(1:2-дигідро-2-гідрокси-1-нафтил)-L-цистеїн, що, в свою

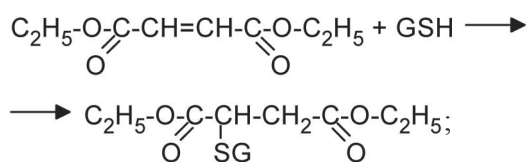
чергу, ацетилюється з утворенням N-ацетил-S-(1:2-дигідро-2-гідрокси-1-нафтил)-L-цистеїну [5]. У 1961 році встановлено, що процес утворення кон'югатів GSH із численними попередниками меркаптурової кислоти в печінці щурів каталізує γ -глутамілтранспептидаза [6]. Згодом було виявлено ензими, які каталізують наступні перетворення цих кон'югатів та встановлено, що меркаптурова кислота не єдина кінцева сполука їх перетворення. На рис. 1 подано узагальнену схему процесів [1].

Карциногензв'язувальний протеїн, який виділили з печінки щура, спочатку назвали «ligandin» [7] (це виявився ізоензим GST B [8]). Потім GST отримала кілька назв, що залежали від субстратної специфічності:

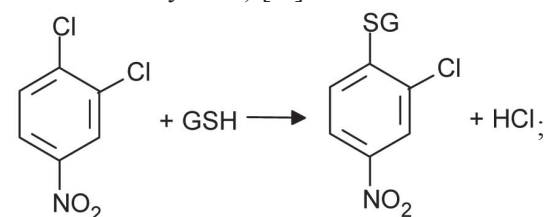
1) глутатіон S-алкілтрансфераза (реакція з моногалогенпохідними алканів) [9]



та глутатіон S-алкен(цис-естер)трансфераза (реакція з алкенами) [10] –



2) глутатіон S-арилтрансфераза (реакція з циклічними сполуками) [11] –



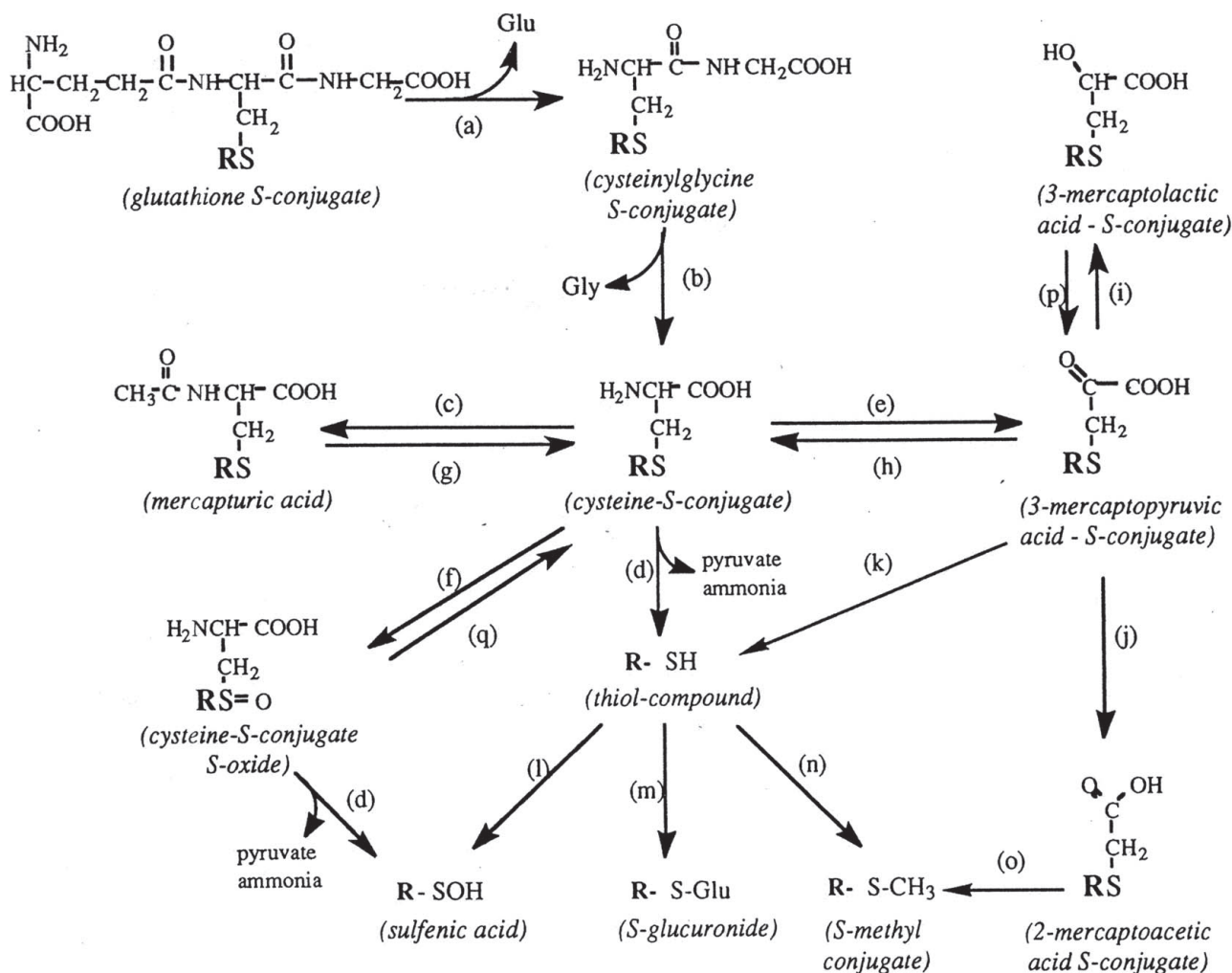
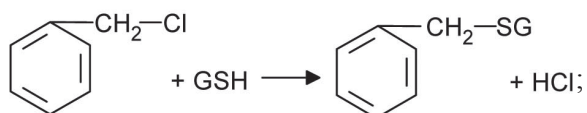
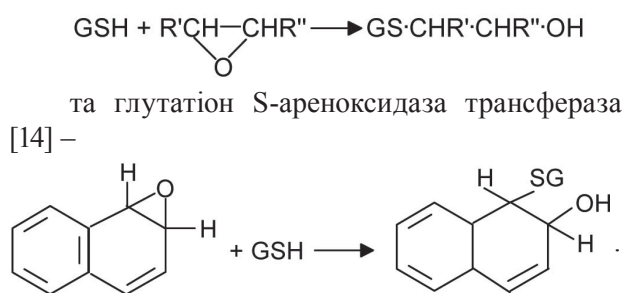


Рис. 1. Можливі шляхи катаболізму S-кон'югатів GSH. Етапи каталізації ензимів: (a) γ -глутамілтранспептидаза; (b) дипептидази: цистеїнілгліцин-дипептидаза та амінопептидаза M; (c) цистеїнкон'югат-N-ацетилтрансфераза; (d) цистеїнкон'югат- β -ліаза; (e) цистеїнкон'югат-трансаміназа та оксидаза L-амінокислот; (f) цистеїнкон'югат-S-оксидаза; (g) N-деацетилаза; (h) трансамінази; (i) 3-маркаптопіруват-S-кон'югатредуктаза; (j) декарбоксилаза; (k) ще неохарактеризований ензим; (l) S-оксигеназа; (m) уридиндифосфат-глюкуронілтрансфераза; (n) S-метилтрансфераза; (o) декарбоксилаза; (p) 3-меркаптолактат-S-кон'югатоксидаза; (q) сульфоксидредуктаза [1] (відтворюється з дозволу Commandeur J. N., Stijntjes G. J., Vermeulen N. P. *Enzymes and transport systems involved in the formation and disposition of glutathione S-conjugates. Role in bioactivation and detoxication mechanisms of xenobiotics // Pharmacol. Rev. – 1995. – 47. – P. 271–330*)

3) глутатіон S-аралкілтрансфераза (реакція з аралкілгалогенами) [10] –



4) S-(гідроксіалкіл)глутатіонліаза (реакція з епоксидами), яка мала ще назви глутатіон S-епоксидтрансфераза [12], S-(гідроксіалкіл)глутатіон-алкіл-епоксидліаза [13] –



У «Номенклатурі ензимів» за 1964 рік вони відповідно мали номери: 2.5.1.12; 2.5.1.13; 2.5.1.14 і 4.4.1.7. Зараз використовується назва глутатіонтрансфераза (2.5.1.18; RX: глутатіон R-трансфераза). Це група ензимів із широкою субстратною специфічністю. R може бути аліфатичним, ароматичним чи гетероциклічним радикалом, а X – сульфатним, нітритним або галоїдним. Ензим каталізує також приєднання аліфатичних епоксидів та ареноксидів до GSH і відновлення ним поліолнітратів до поліолу та нітрилу, деякі реакції ізомеризації та взаємообміну дисульфідів [15].

Цитозольні GSTази. Виділені ізоензими GST із печінки щура спочатку позначили великими латинськими літерами A, B, C і E [16], а з печінки людини – малими грецькими літерами α , β , γ , δ і ϵ [17]. Після дослідження субодиночної будови позначення ізоензимів стали інші, наприклад GST A [18] – це одночасно GST Yb1Yb1 [19], GST A2 [20] і GST 3-3 [21].

Зараз у назві ізоензимів зазначають їх клас та субодиночну будову [22]. Після GST ставлять літеру, яка вказує клас ізоензиму: A – α , M – μ , P – π , S – σ , T – θ , Z – ζ , O – ω , K – κ . Потім ставлять дві цифри, що означають субодиноці. Оскільки ізоензими різних видів організмів не збігаються, то для позначення виду може бути використаний префікс: r – rat, h – human, b – bovine, p – pig, m – mouse, rb – rabbit, gp – guinea pig [1]. Наприклад, виділена з печінки щура GST A [18] – це rGSTM3-3.

В основі сучасної класифікації ізоензимів GST, запропонованої у 1985 році [23], є відмінності значень pI та структурні і функціональні подібності. Цитозольні GST розділили на 3 класи:

α – основні ізоензими (pI > 8,0): α , β , γ , δ і ϵ людини, 1-1 і 2-2 щура та M1 миші;

μ – ізоензими, близькі до нейтральних (pI = 7,0–8,0): μ людини, 3-3 і 4-4 щура та MIII миші;

π – кислі ізоензими (pI < 7,0): π людини, 7-7 щура і MII миші.

Ізоензим GST 5-5 (E) [16] необхідно було б віднести до класу μ (pI = 7,3), але він відрізняється субстратною специфічністю. Тому GST 5-5 і GST 12-12, виділені з цитозолу печінки щура, та GST θ , виділений з цитозолу печінки людини, віднесено до нового класу θ [24]. Ці ізоензими відповідно становлять лише

0,002, 0,02 і 0,003% загальної кількості розчинних протеїнів печінки.

Ізоензим GST класу σ вперше виділили із травної системи нижчих хребетних [25]. Потім до цього класу віднесли PGDS (prostaglandin D₂ synthase), яку виділили із селезінки щура [26].

Ізоензим класу ζ – це GSTZ1-1 людини [27].

До класу ω віднесли виділений з печінки людини ізоензим GST ω [28].

Існують ще інші класи ізоензимів GST, які виявлено в різних організмах, але не у ссавців [29]. Із бактерій видів *Escherichia*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Burkholderia* та *Rhodococcus* виділено і очищено ізоформи класу β [30], з комах – класу δ [29] (спочатку його позначали GST1-1 або GSTI [31]), із дріжджів – класу ν (GSTY1 та GSTY2) [32], з рослин – класів ϕ і τ [29] (спочатку їх позначали GST1-1 або GSTI та GST2-1 або GSTII [33]) і класу λ (GSTL1 та GSTL2) [34]. Окремі ізоензими GST ссавців та інших організмів можуть бути віднесеними до однакових класів [29].

Мітохондріальна GST. Із матриксу мітохондрій печінки щурів був виділений ізоензим GST 13-13, який спочатку віднесли до класу θ через високу ступінь гомології амінокислотних залишків [35]. Згодом цю ізоформу GSTK1-1 віднесли до нового класу κ [36].

Проте в мітохондріях виявлено ізоензими, які класифікують як цитозольні: α -, μ - [37] та π -класу [38]. На прикладі GSTA4-4 гіпотетично припускають, що субодиноці в цитозолі мають два шляхи: 1) залишитись в цитозолі через утворення димерів, які не транспортуються; 2) транспортуватись в мітохондрії після гіперфосфорилування Hsp70, що запобігає швидкій димеризації в цитозолі і робить їх транспортування можливим. Транспортування зростає зі збільшенням виробництва активних форм кисню. Тобто мітохондріальні GSTази відіграють ключову роль у захисті генетичної і метаболічної систем мітохондрій [39].

MAPEG. Ізоензим виділений з мікросом печінки щура відрізняється від ізоформ GST A, B і C [40, 41] і його було віднесено до родини MAPEG (membrane-associated proteins in eicosanoid and glutathione metabolism).

Ця родина складається із шести протеїнів людини: FLAP, LTC₄S, MGST2, MGST3, MGST1 та MGST1-L1. Їх можна поділити на чотири підгрупи [42, 43].

FLAP (5-lipoxygenase-activating protein) – гіпотетично допускають, що він є постачальником субстрату для 5-ліпоксигенази яка каталізує утворення LTA_4 з арахідонової кислоти [43]. За дії 5-ліпоксигенази утворюється 5-гідропероксиейкозатетраеноєва кислота (5-HPETE), що регулює активність 5-ліпоксигенази [44]. Активність цього ензиму пов'язана з активністю LTA_4 -синтази [45].

LTC_4S (leukotriene C_4 synthase) каталізує зв'язування LTA_4 з GSH [43]. Це єдиний фермент гематопоетичних клітин, що каталізує цю реакцію [46]. LTC_4S не виявляє активність з 1-хлор-2,4-динітробенzenом [47] і має 31% гомології в амінокислотній будові із FLAP [48]. Встановлено, що синтез LTC_4 каталізують гетеромери, що складаються із FLAP та LTC_4S , а синтез LTB_4 – гомомери FLAP [49]. LTC_4S каталізує основний синтез LTC_4 в мембранах легень людини та еозинофільних HL-60 клітинах [43].

У мікросомах печінки та ендотеліальних клітинах синтез LTC_4 каталізують MGST2 (microsomal glutathione S-transferase 2) та MGST3 (microsomal glutathione S-transferase 3) [50]. В ендотеліальних клітинах ці процеси відбуваються за участю лейкоцитів [51].

MGST2 та MGST3 також каталізують GSH залежне відновлення 5-гідропероксиейкозатетраеноєвої кислоти до 5-гідроейкозатетраеноєвої кислоти, в той самий час FLAP та LTC_4S не виявляють пероксидазну активність. MGST2 та MGST3 не каталізують перетворення 1-Cl-2,4-динітробензену. Вони можуть брати участь у детоксикації ксенобіотиків та (чи) захищати від шкідливих метаболітів, що утворюються у разі оксидативного стресу [43].

MGST3 має 22%-ну подібність з MGST1 в амінокислотному складі, 36%- з MGST2, 20%- з FLAP і 27%-ну з LTC_4S [52].

MGST1 (microsomal glutathione S-transferase 1) – це мікросомальна GST, виділена ще у 1982 р., яку тоді [41] віднесли до нового класу. Кожна субодиниця ізоензиму складається із чотирьох α -спіралей, вбудованих у мембрану. N- і C-кінцеві ділянки та ділянка, що зв'язує α -спіралі 2 і 3, розміщені ззовні, а дві ділянки, що зв'язують α -спіралі 1 і 2 та 3 і 4 знаходяться всередині [53]. Ця ізоформа становить 2,5–3% мікросомальних протеїнів [41]. Вона каталізує GSH-залежне відновлення окремих гідропероксидів ліпідів, таких як органічні

гідроперокси, гідроперокси жирних кислот та гідроперокси фосфоліпідів [54, 55], виявляє низьку активність до епоксидів [56] та не каталізує перетворення LTA_4 у LTC_4 [57]. Тобто функція в обох органелах – це нейтралізація пероксидів ліпідів та зв'язування інших реакційноздатних інтермедіатів з GSH [58].

MGST1-L1 (microsomal glutathione S-transferase 1-like 1) – це перша назва цього ізоензиму, який має 38% гомології із MGST1 [52]. Порівняльний аналіз нуклеотидної послідовності генів MGST1-L1, PIG12 та PGE-синтази показав, що вони ідентичні [59]. Зараз використовується назва mPGES-1 (microsomal prostaglandin E synthase-1) [60] або PGES1. Фермент каталізує GSH-залежне перетворення PGH_2 у PGE_2 і не виявляє активність із такими субстратами GST як *n*-нітрофенетил бромід та етакринова кислота [61].

Для GSTаз людини субстратами є 45 сполук [62] і нові дослідження ще поповнюватимуть цей список. «Універсальним» субстратом раніше вважався 1-хлор-2,4-динітробензен, проте більшість GSTаз відносно до нього неактивні [63]. Якщо ізоензимами GSTA3-3 [64], GSTP1-1 [65] і GSTM1-1 [66] із печінки людини виявляють високу активність до цього субстрату, то у GSTO1-1 вона у сотні разів менша [67]. У GSTP7-7 із нирок щура найвища активність до етакринової кислоти [68], а у GSTT5-5 з цитозолу печінки щура – до 1,2-епокси-3-(*n*-нітрофеноксид)пропану [24].

Активність ізоензимів відрізняється у різних організмів. У GSTK1-1 людини [69] з 1-хлор-2,4-динітробенzenом вона значно нижча, ніж у щура і миші [70], а з етакриновою кислотою, навпаки, більша.

Пероксидазна активність GST відіграє важливу роль в редокс-контролі транскрипції генів [71]. У гені GST є ксенобіотик- та антиоксидантвідповідальні ділянки [72], через які здійснюється активація транскрипції [62]. Хромосомній локалізації генів GST, їх складу та структурі присвячено багато праць.

Структура GST μ -класу є типова для всіх цитозольних ізоензимів. Субодиниця, виділена з легень свині, має два різних домени I і II. N-кінцевий домен I (залишки 1–74) містить центральне пасмо з чотирьох β -структур і три α -спіралі. Три β -структури 1 (залишки 3–7), 3 (залишки 52–55) і 4 (залишки 58–61) спрямовані

антипаралельно до β -структури 2 (залишки 29–32). Спіраль α B (залишки 38–43) об'єднує β -структури 2 і 3, β -структура 1 з'єднана зі спіраллю α A, а β -структура 4 – зі спіраллю α C. Цей домен з'єднаний короткою ділянкою (залишки 75–80) із більшим С-кінцевим доменом II (залишки 81–207), який містить 5 α -спіралей: α D (залишки 81–107), α E (залишки 109–132), α F (залишки 148–163), α G (залишки 172–182) і α H (залишки 185–192) та 4 β -згини, але не β -структури (залишки 140–141, 164–167, 168–171 і 196–199). До останньої спіралі α H приєднана С-кінцева ділянка (залишки 193–197). Спіралі α E та α F сполучає S-подібна ділянка (залишки 134–147) [73].

Молекула GST π -класу є димером глобулярної форми розміром 5,5 нм \times 5,2 нм \times 4,5 нм. Субодиноці з'єднані, головним чином, гідрофобними залишками структури β 4 і спіралі α C домену I однієї субодиноці і антипаралельно спрямованою парою спіралей α D і α E домену II другої субодиноці [73].

Особливістю в структурі GST μ -класу є наявність довгої петлі, так званої « μ -петлі» (залишки 33–42) між β -структурою 2 та спіраллю α B. У GST α -класу є відмінності у структурі С-кінцевої ділянки – присутня додаткова дев'ята α -спіраль [74].

Субодиноці GST є кінетично незалежні одна від одної, тобто ензим має два активні центри у димері, які функціонують окремо. Обидві субодиноці мають GSH-зв'язуючу ділянку (G-сайт), який знаходиться на домені I, та ділянку для зв'язування гідрофобних електрофільних субстратів (H-сайт) [75]. Субстрат- та GSH-зв'язуючі ділянки розміщені поруч [74]. У GSTP1-1 людини в зв'язуванні GSH беруть участь Tyr-8, Arg-14, Lys-45, Gln-52, та Ser-66 (рис. 2) [76].

Порівняння нуклеотидної послідовності генів GST різних видів організмів показало, що еволюційно першим був θ -клас. Це також підтверджує низька ступінь гомології амінокислотної послідовності порівняно з ізоензимами α -, μ - та π -класів [77].

Цитозольні GST-ази еволюціонували з тіоредоксину. У них з'явився домен II (\approx 130 амінокислот), який відповідає за зв'язування з електрофільними субстратами. Мітохондріальна GST еволюціонувала іншим шляхом – домен, який відповідає за

зв'язування з електрофільними субстратами (\approx 142 амінокислоти) з'явився після β -структури 2, всередині домену I (рис. 3) [69].

У ссавців молекула GST, в основному, є гомодимером [78]. Винятком є мікросомальна GST, яка є тримером [79], та тримерні молекули FLAP-LTC₄S і FLAP [49].

Сучасні дослідження GSTаз фокусуються на їх ролі в протеїн-протеїновій взаємодії, сигнальних механізмах, окисному стресі, експресії генів та їх регулюванні [80]. У клітині роль GST полягає в забезпеченні окисно-відновного гомеостазу шляхом відновлення залишків цистеїну протеїнів, що запобігає їх деградації після дії ендогенного (окисного або нітратного стресу) чи екзогенного (ксенобіотики) факторів та у зв'язуванні лігандів для регулювання кіназних шляхів (зокрема JNK), тобто сигнальних механізмів виживання та загибелі клітин [81].

Найбільший інтерес для клінічного застосування має надлишкова експресія ізоформ GST, що тісно пов'язана з раннім початком різних захворювань, які виникають внаслідок порушення детоксикації канцерогенів. Це є одним з основних захисних механізмів модуляції індукованого реактивними метаболітами окисного пошкодження, особливо генотоксичного [82].

Різні пухлини людини, як правило, експресують високий рівень GSTP1-1 порівняно з навколишніми тканинами. Отже, рівень експресії GSTP1-1 є маркером розвитку раку [83]. У разі застосування протипухлинних препаратів GST здійснює детоксикаційну функцію, чим захищає злоякісні клітини і знижує ефективність багатьох лікарських сполук [84]. Хоча ізоформи α - і θ -класу демонструють більшу спорідненість до субстратів, якими є протипухлинні препарати, ніж GSTP1-1, проте остання впливає на сигнальні шляхи, що відповідають за виживання клітин [85]. Встановлено взаємозв'язок між генотипом GST A1, O1 [86], P1 [87], M1 і T1 [88] та розвитком раку або ефективністю його лікування.

Проте не лише генетичні зміни є причиною виникнення та розвитку раку. Доведено [89], що метилування промотора гену *GSTP1* передусє канцерогенезу простати і відіграє важливу роль у прогресуванні раку.

Вивчення метилування ДНК як біомаркерів має великий потенціал для використання в

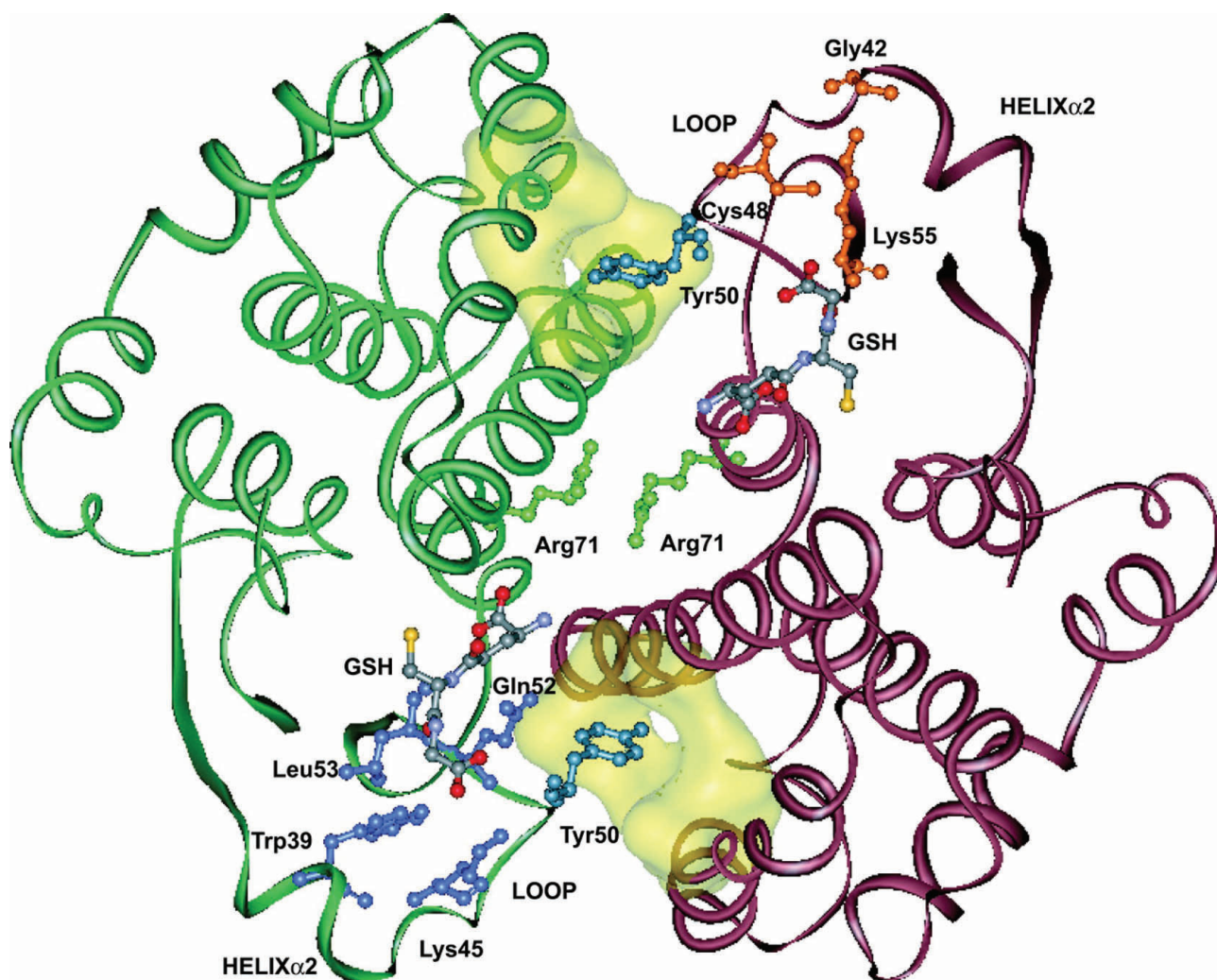


Рис. 2. Структура гомодимерної GSTP1-1 людини. Кожна субодиниця, представлена в зеленому і червоному кольорі, складається з 210 амінокислотних залишків [76] (відтворюється з дозволу Hegazy U. M., Mannervik B., Stenberg G. // *J. Biol. Chem.* – 2004. – 279. – P. 9586–9596)

клінічній діагностиці, але практичне використання наразі обмежене. Частково це пов'язане з недостатньою чутливістю та специфічністю цього тесту для діагностики, а можливо ми ще не маємо достатніх знань щодо геному та процесів метилювання ДНК [90].

Дослідження, проведені в лікарні Женевського університету, показали, що за допомогою GSTP можна точно встановити час після інсульту в більш ніж 50% пацієнтів. Припускають, що в майбутньому це дозволить збільшити число пацієнтів, які потребують тромболізу, але не отримують цю процедуру через невизначеність часу після інсульту. GSTP мала краще діагностичне значення серед 29 досліджених біомаркерів [91].

GST використовують для розробки рекомбінантних вакцин. Так, наприклад, отримано вакцину для імунізації свиней проти цистицеркозу, що дозволить знизити передачу збудника людині та попередити розвиток захворювання [92].

У рослин GST має таку саму детоксикаційну функцію, як і в клітинах тварин, зокрема захищає від органічних забруднювачів. Обробка насіння пшениці гербіцидами перед посівом індукуює GST, що дозволяє прорости цьому насінню в забрудненому ґрунті, який містив нафту і низку важких металів [93].

Глутатіонові кон'югати є, зокрема, попередниками 3-меркаптогексан-1-олу, який надає винам аромат грейпфрута або маракуйї. Біосинтез

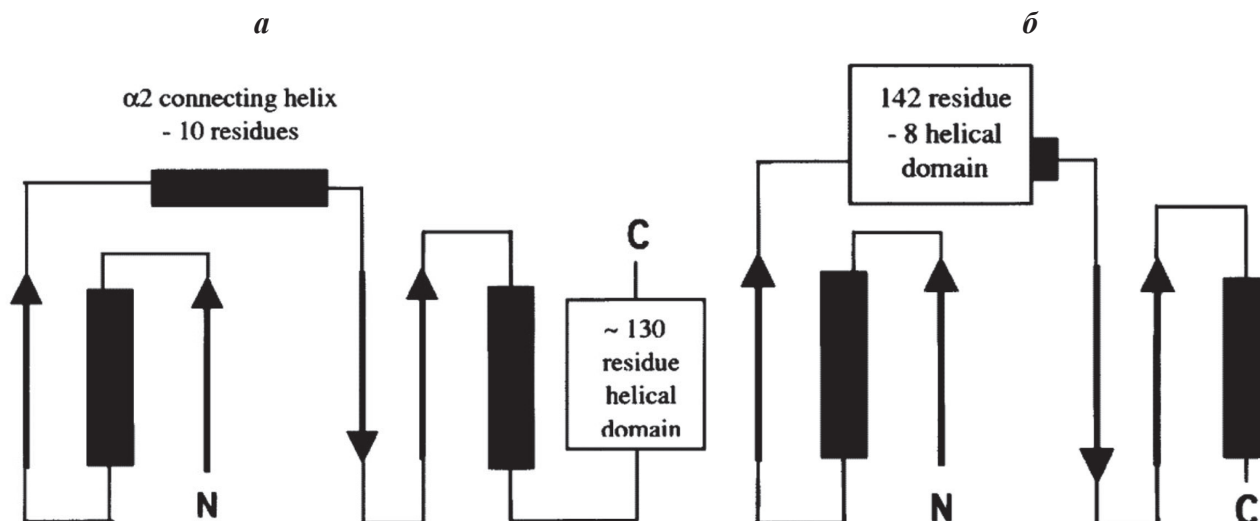


Рис. 3. Порівняння вторинної структури цитозольної (а) та мітохондріальної (б) глутатион-трансферази [69] (відтворюється з дозволу Robinson A., Huttley G. A., Booth H. S., Board P. G. // *Biochem. J.* – 2004. – 379. – P. 541–552)

цієї сполуки активується в умовах стресу або за дії патогену [94].

З часу відкриття ензиму минуло вже понад півстоліття. Сьогодні є нові публікації тих науковців [80, 95 та ін.], які починали вивчення GST і дали напрям численним дослідженням. Постійно відкриваються нові властивості та функції цієї родини протеїнів, яка в майбутньому буде потребувати періодичного системного аналізу.

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ГЛУТАТИОНТРАНСФЕРАЗ

О. М. Федець

Львовский национальный университет
ветеринарной медицины и биотехнологий
им. С. З. Гжицкого, Украина;
e-mail: olehfedets@gmail.com

В обзоре обобщены данные о классификации, номенклатуре, структуре, субстратной специфичности и роли многочисленных изоэнзимов глутатионтрансферазы на клеточные функции. Со времени открытия энзима прошло более 50 лет. Это семейство протеинов, которое постоянно пополняется, настолько разнообразно по своему составу, что ещё долго будет требовать системного анализа.

Ключевые слова: глутатионтрансфераза, изоэнзимы, структура, свойства, функции.

STRUCTURE AND FUNCTIONS OF GLUTATHIONE TRANSFERASES

O. M. Fedets

Stepan Gzhytskyi Lviv National University
of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Ukraine;
e-mail: olehfedets@gmail.com

Data about classification, nomenclature, structure, substrate specificity and role of many glutathione transferase's isoenzymes in cell functions have been summarised. The enzyme has been discovered more than 50 years ago. This family of proteins is updated continuously. It has very different composition and will have demand for system analysis for many years.

Key words: glutathione transferase, isozymes, structure, properties, functions.

1. Commandeur J. N. M., Stijntjes G. J., Vermeulen N. P. E. // *Pharmacol. Rev.* – 1995. – 47, N 2. – P. 271–330.
2. Hopkins F. G. // *J. Biol. Chem.* – 1929. – 84, N 1. – P. 269–320.
3. Lu S. C. // *Mol. Aspects Med.* – 2009. – 30, N 1–2. – P. 42–59.
4. Barnes M. M., James S. P., Wood P. B. // *Biochem. J.* – 1959. – 71, N 4. – P. 680–690.
5. Booth J., Boyland E., Sims P. // *Biochem. J.* – 1960. – 74, N 1. – P. 117–122.

6. Booth J., Boyland E., Sims P. // *Biochem. J.* – 1961. – **79**, N 3. – P. 516–524.
7. Litwack G., Ketterer B., Arias I. M. // *Nature.* – 1971. – **234**, Iss. 5330. – P. 466–467.
8. Habig W.-H., Pabst M.J., Fleischner G. et al. // *PNAS.* – 1974. – **71**, N 10. – P. 3879–3882.
9. Johnson M. K. // *Biochem. J.* – 1966. – **98**, N 1. – P. 38–43.
10. Boyland E., Chasseaud L. F. // *Biochem. J.* – 1969. – **115**, N 5. – P. 985–991.
11. Grover P. L., Sims P. // *Biochem. J.* – 1964. – **90**, N 3. – P. 603–606.
12. Boyland E., Williams K. // *Biochem. J.* – 1965. – **94**, N 1. – P. 190–197.
13. Fjellstedt T. A., Allen R. H., Duncan B. K., Jakoby W. B. // *J. Biol. Chem.* – 1973. – **248**, N 10. – P. 3702–3707.
14. Hayakawa T., Lemahieu R.A., Udenfriend S. // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1974. – **162**, N 1. – P. 223–230.
15. *IUBMB Enzyme Nomenclature* [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme/EC2/5/1/18.html>.
16. Habig W. H., Pabst M. J., Jakoby W. B. // *J. Biol. Chem.* – 1974. – **249**, N 22. – P. 7130–7139.
17. Kamisaka K., Habig W. H., Ketley J. N. et al. // *Eur. J. Biochem.* – 1975. – **60**, N 1. – P. 153–161.
18. Jakoby W. B. // *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* – 1978. – **46**. – P. 383–414.
19. Bass N. M., Kirsch R. E., Tuft S. A. et al. // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1977. – **492**, N 1. – P. 163–175.
20. Mannervik B., Jansson H. // *J. Biol. Chem.* – 1982. – **257**, N 17. – P. 9909–9912.
21. Jakoby W. B., Ketterer B., Mannervik B. // *Biochem. Pharmacol.* – 1984. – **33**, N 16. – P. 2539–2540.
22. Mannervik B., Awasthi Y. C., Board P. G. et al. // *Biochem. J.* – 1992. – **282**, N 1. – P. 305–306.
23. Mannervik B., Alin P., Guthenberg C. et al. // *PNAS.* – 1985. – **82**, N 21. – P. 7202–7206.
24. Meyer D. J., Coles B., Pemble S. E. et al. // *Biochem. J.* – 1991. – **274**, N 2. – P. 409–414.
25. Tomarev S. I., Zinovieva R. D., Guo K., Piatigorsky J. // *J. Biol. Chem.* – 1993. – **268**, N 6. – P. 4534–4542.
26. Meyer D. J., Thomas M. // *Biochem. J.* – 1995. – **311**, N 3. – P. 739–742.
27. Board P. G., Baker R.T., Chelvanayagam G., Jermin L. S. // *Biochem. J.* – 1997. – **328**, N 3. – P. 929–935.
28. Awasthi Y. C., Dao D. D., Saneto R. P. // *Biochem. J.* – 1980. – **191**, N 1. – P. 1–10.
29. Sheehan D., Meade G., Foley V. M., Dowd C. A. // *Biochem. J.* – 2001. – **360**, N 1. – P. 1–16.
30. Vuilleumier S. // *J. Bacteriol.* – 1997. – **179**, N 5. – P. 1431–1441.
31. Toung Y.-P. G., Hsieh T.-S., Tu C.-P. D. // *PNAS.* – 1990. – **87**, N 1. – P. 31–35.
32. Tamaki H., Yamamoto K., Kumagai H. // *J. Bacteriol.* – 1999. – **181**, N 9. – P. 2958–2962.
33. Droog F. N. J., Hooykaas P. J. J., van der Zaal B. J. // *Plant. Physiol.* – 1995. – **107**, N 4. – P. 1139–1146.
34. Dixon D. P., Davis B. G., Edwards R. // *J. Biol. Chem.* – 2002. – **277**, N 34. – P. 30859–30869.
35. Harris J. M., Meyer D. J., Coles B., Ketterer B. // *Biochem. J.* – 1991. – **278**, N 1. – P. 137–141.
36. Pemble S. E., Wardle A. F., Taylor J. B. // *Biochem. J.* – 1996. – **319**, N 3. – P. 749–754.
37. Gallagher E. P., Gardner J. L., Barber D. S. // *Biochem. Pharmacol.* – 2006. – **71**, Iss. 11. – P. 1619–1628.
38. Goto S., Kawakatsu M., Izumi S. et al. // *Free Radic. Biol. Med.* – 2009. – **46**, Iss. 10. – P. 1392–1403.
39. Raza H. // *FEBS J.* – 2011. – **278**, N 22. – P. 4243–4251.
40. Morgenstern R., Meijer J., DePierre J.W., Ernster L. // *Eur. J. Biochem.* – 1980. – **104**, N 1. – P. 167–174.
41. Morgenstern R., Guthenberg C., DePierre J. W. // *Eur. J. Biochem.* – 1982. – **128**, N 1. – P. 243–248.
42. Jakobsson P.-J., Morgenstern R., Mancini J. et al. // *Prot. Sc.* – 1999. – **8**, N 3. – P. 689–692.
43. Jakobsson P.-J., Morgenstern R., Mancini J. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2000. – **161**, N 2. – P. S20–S24.
44. Rouzer C. A., Samuelsson B. // *FEBS Lett.* – 1986. – **204**, N 2. – P. 293–296.
45. Rouzer C. A., Matsumoto T., Samuelsson B. // *PNAS.* – 1986. – **83**, N 4. – P. 857–861.
46. Lam B. K., Austen K. F. // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2000. – **161**, N 2. – P. S16–S19.
47. Metters K. M., Sawyer N., Nicholson D. W. // *J. Biol. Chem.* – 1994. – **269**, N 17. – P. 12816–12823.
48. Lam B. K., Penrose J. F., Freeman G. J., Austen K. F. // *PNAS.* – 1994. – **91**, N 16. – P. 7663–7667.
49. Mandal A. K., Skoch J., Bacskai B. J. et al. // *PNAS.* – 2004. – **101**, N 17. – P. 6587–6592.

50. Scoggan K. A., Jakobsson P.-J., Ford-Hutchinson A. W. // *J. Biol. Chem.* – 1997. – **272**, N 15. – P. 10182–10187.
51. Claesson H.-E., Haeggstrom J. // *Eur. J. Biochem.* – 1988. – **173**, N 1. – P. 93–100.
52. Jakobsson P.-J., Mancini J. A., Riendeau D., Ford-Hutchinson A. W. // *J. Biol. Chem.* – 1997. – **272**, N 36. – P. 22934–22939.
53. Schmidt-Krey I., Mitsuoka K., Hirai T. et al. // *EMBO J.* – 2000. – **19**, N 23. – P. 6311–6316.
54. Morgenstern R., DePierre J. W. // *Eur. J. Biochem.* – 1983. – **134**, N 3. – P. 591–597.
55. Mosialou E., Piemonte F., Andersson C. et al. // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1995. – **320**, N 2. – P. 210–216.
56. Morgenstern R., Lundqvist G., Hancock V., DePierre J. W. // *J. Biol. Chem.* – 1988. – **263**, N 4. – P. 6671–6675.
57. Söderström M., Hammarström S., Mannervik B. // *Biochem. J.* – 1988. – **250**, N 3. – P. 713–718.
58. Schaffert C. S. // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – **17**, N 20. – P. 2552–2557.
59. Jakobsson P.-J., Thorén S., Morgenstern R., Samuelsson B. // *PNAS.* – 1999. – **96**, N 13. – P. 7220–7225.
60. Thorén S., Weinander R., Saha S. et al. // *J. Biol. Chem.* – 2003. – **278**, N 25. – P. 22199–22209.
61. Tanioka T., Nakatani Y., Semmyo N. et al. // *J. Biol. Chem.* – 2000. – **275**, N 42. – P. 32775–32782.
62. Hayes J. D., Flanagan J. U., Jowsey I. R. // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2005. – **45**. – P. 51–88.
63. Belchik S. M., Xun L. // *Drug Metab. Rev.* – 2011. – **43**, N 2. – P. 307–316.
64. Pabst M. J., Habig W. H., Jakoby W. B. // *J. Biol. Chem.* – 1974. – **249**, N 22. – P. 7140–7148.
65. Guthenberg C., Warholm M., Rane A., Mannervik B. // *Biochem. J.* – 1986. – **235**, N 3. – P. 741–745.
66. Danielson U. H., Esterbauer H., Mannervik B. // *Biochem. J.* – 1987. – **247**, N 3. – P. 707–713.
67. Board P. G., Coggan M., Chelvanayagam G. et al. // *J. Biol. Chem.* – 2000. – **275**, N 32. – P. 24798–24806.
68. Guthenberg C., Jensson H., Nystrom L. et al. // *Biochem. J.* – 1985. – **230**, N 3. – P. 609–615.
69. Robinson A., Huttley G. A., Booth H. S., Board P. G. // *Biochem. J.* – 2004. – **379**, N 15. – P. 541–552.
70. Jowsey I. R., Thomson R. E., Orton T. C. et al. // *Biochem. J.* – 2003. – **373**, N 2. – P. 559–569.
71. Brigelius-Flohé R., Flohé L. // *Antioxid. Redox Signal.* – 2011. – **15**, Iss. 8. – P. 2335–2381.
72. Paulson K. E., Danell J. E., Rushmore T., Pickett C. B. // *Mol. Cell. Biol.* – 1990. – **10**, N 5. – P. 1841–1852.
73. Reinemer P., Dirr H. W., Ladenstein R. et al. // *EMBO J.* – 1991. – **10**, N 8. – P. 1997–2005.
74. Wilce M. C. J., Parker M. W. // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1994. – **1205**, N 1. – P. 1–18.
75. Danielson U. H., Mannervik B. // *Biochem. J.* – 1985. – **231**, N 2. – P. 263–267.
76. Hegazy U. M., Mannervik B., Stenberg G. // *J. Biol. Chem.* – 2004. – **279**, N 10. – P. 9586–9596.
77. Pemble S. E., Taylor J. B. // *Biochem. J.* – 1992. – **287**, N 21. – P. 957–963.
78. Hayes J. D., Clarkson G. H. D. // *Biochem. J.* – 1982. – **207**, N 36. – P. 459–470.
79. Morgenstern R., DePierre J. W., Jornvall H. // *J. Biol. Chem.* – 1985. – **260**, N 26. – P. 13976–13983.
80. Arias I. M. // *J. Clin. Invest.* – 2012. – **122**, N 8. – P. 2763–2764.
81. Tew K. D., Manevich Ye., Grek C. et al. // *Free Radic. Biol. Med.* – 2011. – **51**, Iss. 2. – P. 299–313.
82. De Luca C., Raskovic D., Pacifico V. et al. // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2011. – **8**, N 7. – P. 2770–2797.
83. Howells R. E. J., Dhar K. K., Hoban P. R. et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2004. – **14**, Iss. 2. – P. 242–250.
84. LaPensee E. W., Schwemberger S. J., LaPensee C. R. et al. // *Carcinogenesis.* – 2009. – **30**, N 8. – P. 1298–1304.
85. Laborde E. // *Cell Death Differ.* – 2010. – **17**, N 9. – P. 1373–1380.
86. Olsen A., Autrup H., Sørensen M. et al. // *Eur. J. Cancer Prev.* – 2008. – **17**, N 3. – P. 225–229.
87. Rednam S., Scheurer M. E., Adesina A. et al. // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2013. – **60**, N 4. – P. 593–598.
88. Franca R., Rebora P., Basso G. et al. // *Pharmacogenomics.* – 2012. – **13**, N 16. – P. 1905–1916.
89. Richiardi L., Fiano V., Grasso Ch. et al. // *PLoS ONE.* – 2013. – **8**, Iss. 7. – P. 1–7.
90. Fukushima Sh., Horii A. // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2013. – **229**, N 3. – P. 173–185.
91. Turck N., Robin X., Walter N. et al. // *PLoS ONE.* – 2012. – **7**, Iss. 9. – P. 1–9.
92. Gauci C. G., Jayashi C. M., Gonzalez A. E. et al. // *Vaccine.* – 2012. – **30**, Iss. 26. – P. 3824–3828.

93. *Taylor V. L., Cummins I., Brazier-Hicks M., Edwards R.* // *Environ. Exp. Bot.* – 2013. – **88**. – P. 93–99.
94. *Kobayashi H., Takase H., Suzuki Yu. et al.* // *J. Exp. Bot.* – 2011. – **62**, N 3. – P. 1325–1336.
95. *Mannervik B.* // *J. Biol. Chem.* – 2012. – **287**, N 9. – P. 6072–6083.

Отримано 31.07.2013