

Косметическое отбеливание и свободные радикалы

В наше время даже мало осведомленные в биологии люди знают, что изменение пигментации кожи происходит не только после пребывания на солнце, но также и от множества иногда не совсем ясных причин. Гиперпродукция меланина — пигмента, отвечающего за окраску кожи, — может быть результатом изменения гормонального фона (беременность, менопауза или прием стероидных половых гормонов), травмы, хронического воспаления, генетического заболевания, такого как анемия Фанкони, некоторых грибковых заболеваний кожи, например, разноцветного лишая. С другой стороны, чрезмерное стрессовое воздействие или длительное заболевание могут привести к появлению обесцвеченных, полностью лишенных меланина пятен на коже (экстремальная эстетическая процедура, хронический отрубевидный лишай, витилиго). Распространенность нарушений пигментации и их влияние на эстетический аспект личности привело к тому, что регуляторы меланогенеза (особенно его ингибиторы) стали зоной «особого внимания» как со стороны потребителей, так и со стороны косметической и фармакологической индустрии.

Свободнорадикальная регуляция синтеза меланина

Цепочку развития событий меланогенеза с участием свободных радикалов можно представить так, как это показано на рис. II-7.

Меланин, как известно, образуется в меланосомах — клеточных оргanelлах меланоцитов. Пигмент кожи — гетерополимер, он синтезируется в ходе сложной совокупности реакций, некоторые из которых происходят в присутствии специализированных ферментов. Весь процесс начинается с гидроксирования L-фенилаланина до L-тирозина. Затем следует скорость-лимитирующая стадия — образование ДОФА-хинона из тирозина, которая осуществляется при участии тирозиназы — медьсодержащего мембранносвязанного фермента. Этот фермент может проявлять как каталазную (т. е. превращать перекись водорода H_2O_2 в молекулярный кислород и воду), так и пероксидазную (H_2O_2 -зависимое окисление субстрата) активность, т. е. использовать H_2O_2 для «переработки» субстрата.

Перекись необходима для осуществления этой важной стадии меланогенеза. Действительно, было обнаружено, что при добавлении каталазы в культуру меланоцитов перекись водорода разрушается, а первые стадии



меланогенеза — ингибируются. Однако также было установлено, что избыточное количество H_2O_2 в культуре пигментобразующих клеток тормозит образование ДОФА-хинона.

Что же происходит дальше, уже после образования ДОФА-хинона? Процесс начинает усложняться: в отсутствии цистеина или других серосодержащих соединений ДОФА-хинон спонтанно конвертируется в ДОФА-хром — полустабильный промежуточный продукт. Его декарбоксилирование приводит к образованию дигидроксииндола (DH1). Появление эумеланина — всем известного черного пигмента — происходит в результате окисления и полимеризации DH1-единиц. Однако в присутствии дофакромтаутомеразы (DCT) ДОФА-хром конвертируется в дигидроксииндолкарбоксильную кислоту (DHICA). Затем DHICA может окисляться в присутствии белка TRP1 (tyrosinase-related protein 1 — тирозиназа-связанный белок 1)

до нестабильного о-хинона, который полимеризуется и инкорпорируется в зумеланиновый полимер. В присутствии глутатиона или цистеина из ДОФА-хинона образуется цистеинил-ДОФА, полимеризация которой приводит к образованию более светлого пигмента — феомеланина.

Зачем нам нужно знать об этой запутанной системе реакций? Оказывается, именно при полимеризации хиноновых промежуточных соединений так же, как и при окислении DHICA и DHI, происходит образование H_2O_2 как побочного продукта.

Таким образом, **при анализе цепочки событий, приводящих к образованию меланина, обнаруживается то громадное значение, которое имеет для процесса меланогенеза перекись водорода (а также всегда и неизбежно связанные с ней другие активные формы кислорода, АФК).** Действительно, с одной стороны, H_2O_2 необходима для начальных стадий синтеза пигмента, а с другой — образуется на его последних этапах. Это значит, что H_2O_2 может работать как инструмент тонкой настройки меланогенеза по принципу обратной связи.

Почему нужно тщательно регулировать процесс пигментообразования? Одна из причин заключается в том, что неконтролируемая активация меланогенеза опасна для меланоцитов, потому что промежуточные продукты меланогенеза (в том числе сама перекись водорода) токсичны для клетки. Именно поэтому **действие H_2O_2 как ингибитора первой стадии меланогенеза может представлять защитный механизм, предотвращающий появление и накопление токсичных продуктов на более поздних стадиях.**

Однако АФК играют важную роль в регуляции не только самого процесса образования пигмента, но и многих других внутриклеточных процессов, имеющих отношение к меланогенезу. Механизмы этих регулирующих влияний очень сложные, многоуровневые и многокомпонентные. Внутриклеточные АФК могут изменять активность киназ, индуцировать белок-тирозиновые фосфатазы (protein-tyrosine phosphatases), контролировать активность и/или экспрессию разнообразных транскрипционных факторов и генов раннего ответа (NF κ B, AP-1). Уровень H_2O_2 и других АФК в клетке увеличивается в ответ на внешние стимулы, такие как эпидермальный (EGF) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор некроза опухолей β (TNF β) и трансформирующий фактор роста α (TGF α). Интересно, что все эти соединения — мощные ингибиторы меланогенеза. АФК также приводит к активации перекисного окисления липидов (ПОЛ), продукты которого вызывают депигментацию.

До сих пор мы говорили о внутриклеточных АФК. Однако обнаружено, что активные кислородные соединения, которые образуются *вне* меланоцитов, тоже могут влиять на процесс меланогенеза. Например, перекись водорода, синтезирующаяся в кератиноцитах эпидермиса (причем в гораздо больших количествах, чем в меланоцитах), может путем пассивной диффузии проникать в меланоциты и оказывать влияние на пигментообразование в них.

Каким образом? Мы уже рассмотрели влияние перекиси непосредственно на цепочку реакций образования меланина. Но, кроме того, было обнаружено, что даже кратковременная инкубация меланоцитов с H_2O_2 *in vitro* заметно уменьшает количество мРНК ферментов меланогенеза и содержание самих ферментов. Этим изменениям предшествует снижение мРНК другого фактора — MITF (microphthalmia-inducing transcription factor — транскрипционный фактор, ассоциированный с микрофтальмией). Известно, что MITF играет ключевую роль в дифференциации меланоцитов и их выживании, но, кроме того, контролирует скорость транскрипции тирозиназы, дофахромтаутомеразы, тирозиназа-связанного белка 1. Возможно, АФК регулируют функции и экспрессию MITF через сигнальный путь Ras, чувствительный к их присутствию. То есть внешние по отношению к меланоциту АФК, так же, впрочем, как и образовавшиеся внутриклеточно, могут влиять на процессы транскрипции и/или трансляции генов ключевых факторов, регулирующих пигментацию кожи на разных стадиях.

А теперь рассмотрим подробнее, откуда появляются свободные радикалы в коже.

Откуда появляются свободные радикалы в коже

Кожа человека является самым большим органом, подверженным постоянному воздействию свободных радикалов, образующихся под влиянием факторов окружающей среды, таких, как ультрафиолетовое (УФ) и ионизирующее излучение, озон, оксиды азота и другие составляющие фотохимического «смога», органические загрязнители, тяжелые металлы, частицы пыли и дыма, микроорганизмы... Все эти внешние факторы приводят к интенсивной «бомбардировке» эпидермиса активными формами кислорода и азота, в основном, свободнорадикальной природы.

Внутри кожа тоже представляет собой «свободнорадикальный бульон». Практически все типы клеток, находящихся в ней, сами продуцируют активные формы кислорода и азота (рис. II-8). При этом задействованы различные биохимические пути.