

Перекисное окисление липидов

- **Характеристика процесса ПОЛ**
- **Активные формы кислорода**
- **Свободнорадикальный механизм ПОЛ**
- **Методы изучения ПОЛ**
- **Образование перекиси водорода в клетке**

История изучения свободнорадикальных реакций

Н.Н.Семенов - ценные реакции перекисного окисления жирных кислот

- 1. 1957** - свободных радикалов в организме нет
- 2. 1965** - свободные радикалы образуются при патологии
- 3. 1970** - ПОЛ, свободные радикалы существуют в норме
- 4. 1978** - ПОЛ – важная регуляторная система клетки
- 5. 1983** – Государственная премия за разработку проблемы ПОЛ – авторы:

**Н.М. Эмануэль, Б.Н. Тарусов,
Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков**

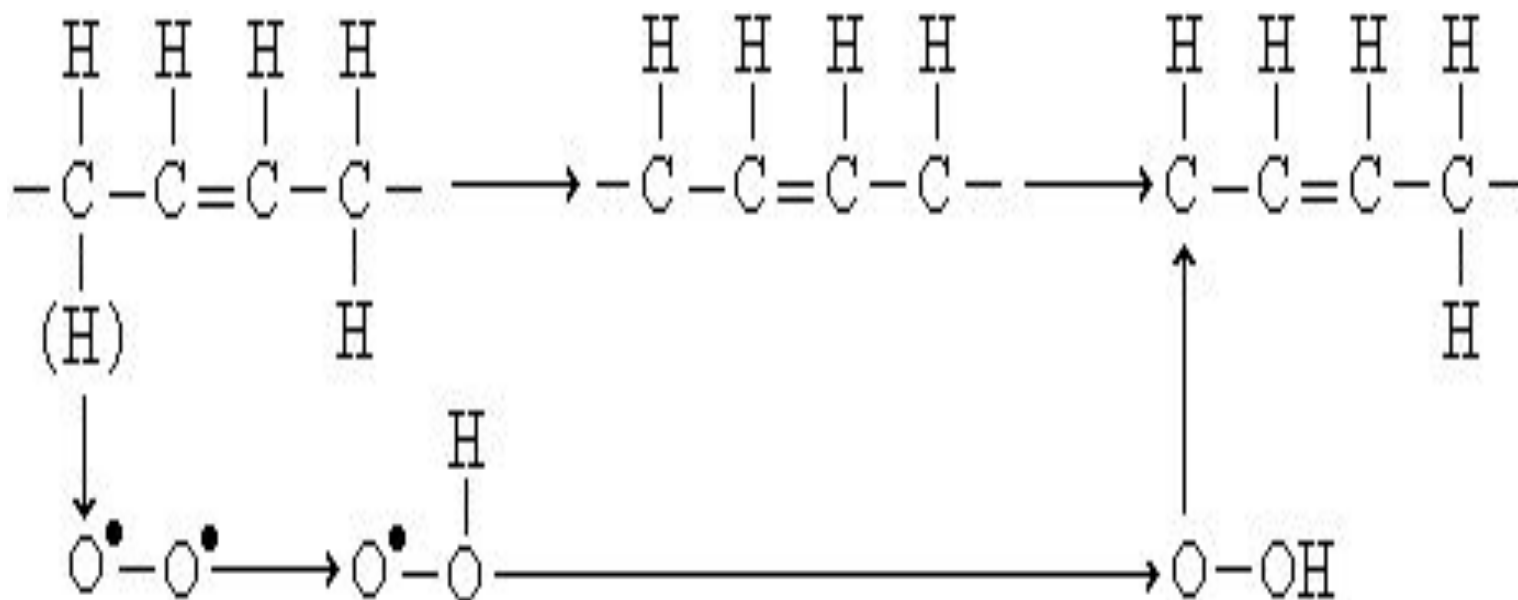
Перекисное окисление липидов

ПОЛ представляет цепной свободнорадикальный процесс окисления ненасыщенных жирных кислот, протекающий по типу аутоокисления

Свободный радикал – атом или молекула, имеющая на внешней орбитали один или несколько электронов

Активные формы кислорода – продукты восстановления кислорода: синглетный кислород, супероксидный радикал, свободные радикалы, образующиеся при взаимодействии O_2 с H_2O_2

1. Аллильный водород очень быстро переходит к окислителю, в результате чего возникает алкильный радикал, который затем превращается в гидроперекись:



2. Свободные радикалы

O_2^{\bullet} [$\bullet OO$] — синглетный кислород

O_2 [$\bullet OO^{\bullet}$] — диоксиген

$O_2^{\bullet -}$ [$\bullet OO^{-}$] — диоксид (супероксид)

O_3  — триоксиген

H^{\bullet} — алкил

HO^{\bullet} — гидроксил

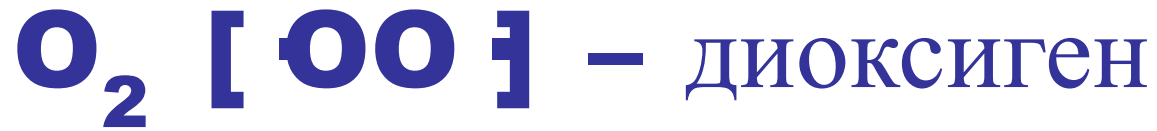
HO_2^{\bullet} [HOO^{\bullet}] — гидродиоксид

H_2O_2 — перекись водорода

RO^{\bullet} — алкоксил

RO_2^{\bullet} [ROO^{\bullet}] — алкилдиоксил

$ROOH$ — алкилгидропероксид



- Молекулярный кислород находится в триплетном состоянии, его обозначают $O=O$
- Молекула O_2 содержит **2** неспаренных электрона, одновременно принадлежащих двум её атомам и имеющих одинаково направленные параллельные спины, что придает молекулярному кислороду парамагнитные свойства
- Молекула кислорода является достаточно стабильной и этому свойству она обязана именно двум неспаренным электронам.

$\text{O}_2 \cdot$ [$\bullet\text{O}\text{O}$] – синглетный кислород

- Синглетный кислород образуется при переходе электрона внутри молекулы между внешними орбиталями и обладает дополнительной энергией, его обозначают как радикал $\text{O} \cdot - \text{O}$
- Электронно-возбужденное синглетное состояние кислорода не содержит неспаренных параллельных электронов и является более реакционноспособным, чем основное состояние
- Одноэлектронное образование синглетного кислорода является одним из путей восстановления кислорода
- При одноэлектронном восстановлении в качестве промежуточных продуктов могут возникать супероксид O^{2-} , перекись водорода H_2O_2 и гидроксильный радикал $\bullet\text{OH}$.

O_2^- [$\bullet OO^-$] - супероксидный радикал

- Супероксидный анион - отрицательно заряженный свободный радикал O_2^-
- дает ограниченный токсический эффект
- энергично реагирует с органическими молекулами, отрывая водород или присоединяясь к ненасыщенным связям
- активно образуется полиморфноядерными лейкоцитами и макрофагами. Поглощение бактерий лейкоцитами в процессе фагоцитоза сопровождается вспышкой дыхания, увеличением потребления O_2 с образованием супероксидного аниона

HO^\bullet – гидроксилный радикал

- образуется при взаимодействии с водородом, очень реакционноспособен и может представлять угрозу для живых систем
- наиболее мутагенный продукт, образующийся при действии ионизирующей радиации
- представляет собой чрезвычайно мощный окислитель, который может атаковать все органические соединения
- с высокой скоростью реагирует практически со всеми молекулами клетки, включая ДНК, белки, липиды, углеводы
- чувствительными к действию радикалов OH^\bullet и $\text{O}_2^{\bullet -}$ являются сукцинатдегидрогеназа, цитохромоксидаза, ксантиноксидаза.

Активные формы кислорода

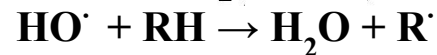
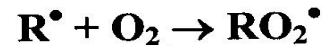
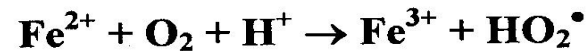
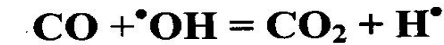
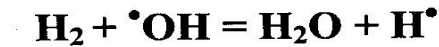
- Термин "АФК" шире, чем "свободные радикалы кислорода" (O^{2-} , $HO\cdot$)
- включает также молекулы:
- H_2O_2 – перекись водорода
- $O_2^{\cdot-}$ - синглетный кислород
- O_3 - озон
- $HOCl$ - гипохлорит

Значение свободнорадикального окисления

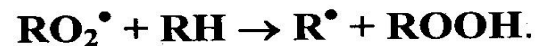
- Бактерицидное и цитотоксическое действие
- Регуляция артериального давления
- Развитие радиационных повреждений
- Развитие УФ - эритемы кожи
- Развитие световых ожогов глаз
- Отравление CCl_4

3. Образование свободных радикалов

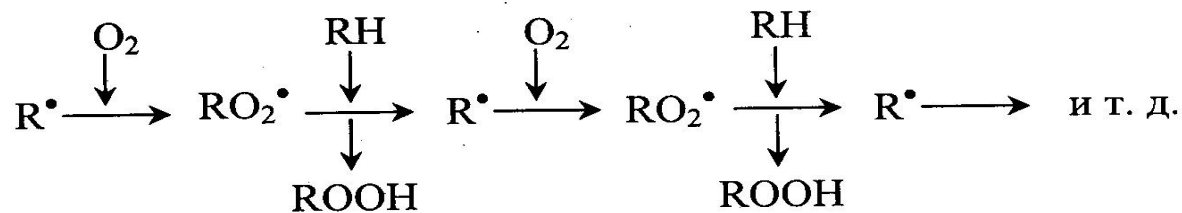
1. ИНИЦИАЦИЯ ЦЕПИ:



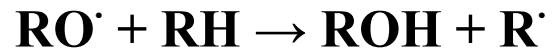
2. ПРОДОЛЖЕНИЕ ЦЕПИ:



Энергия активации реакций инициирования и продолжения цепи практически равна нулю и поэтому весь процесс имеет самоускоряющийся характер. Чередование двух последних реакций приводит к цепному окислению:

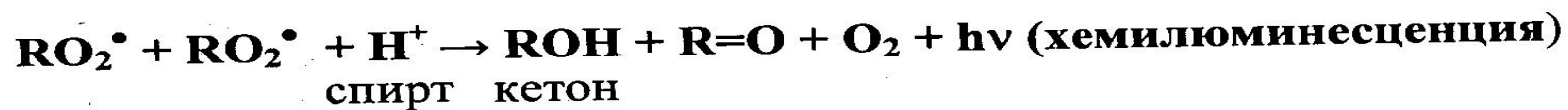


3. РАЗВЕТВЛЕНИЕ ЦЕПИ

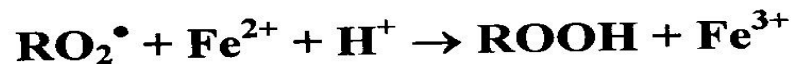


4. ОБРЫВ ЦЕПИ

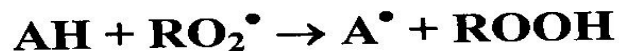
а) Рекомбинация радикалов:



б) при взаимодействии с Fe^{2+}



в) при взаимодействии с антиоксидантами (А):



5. Продукты перекисного окисления липидов

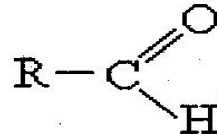
Продуктами ПОЛ являются:

1. Гидроперекиси липидов (ROOH)

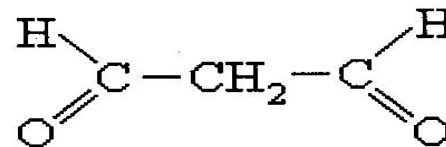
2. Диеновые конъюгаты $=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$

3. Перекисные радикалы: H^\bullet , $^\bullet\text{OH}$, HO_2^\bullet

4. Альдегиды:

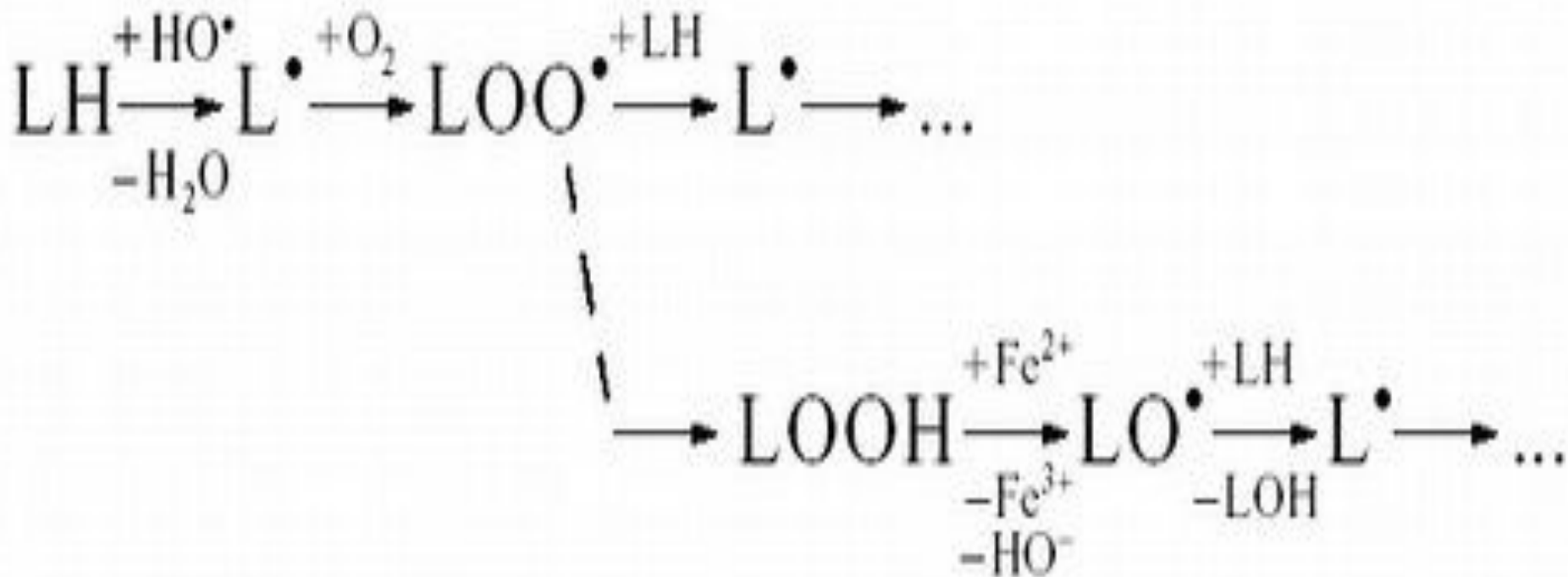


5. Малоновый диальдегид



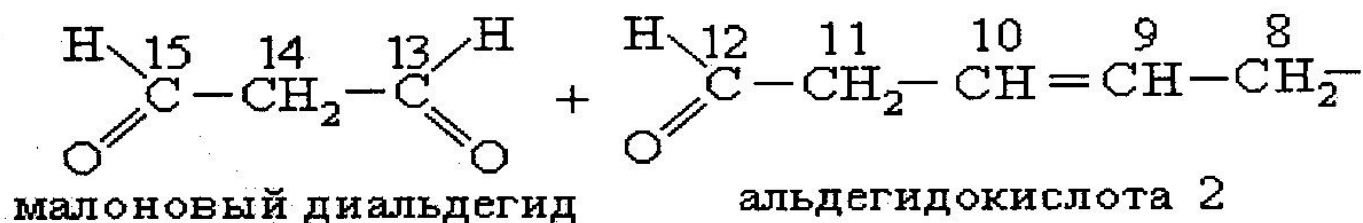
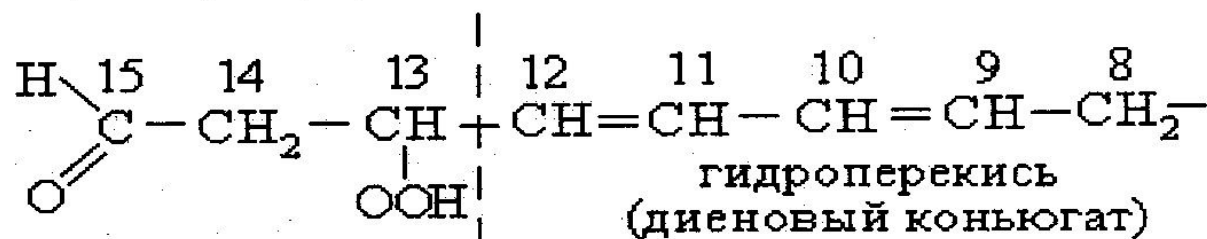
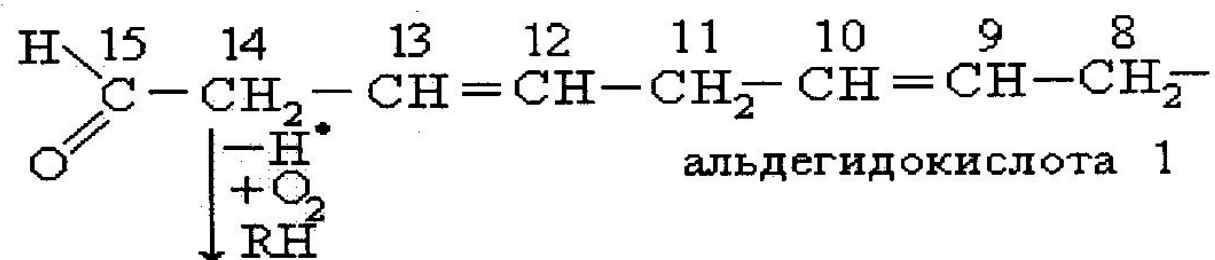
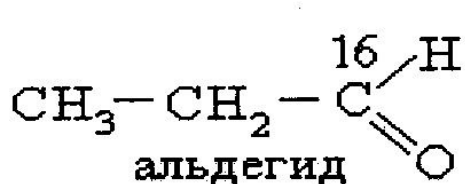
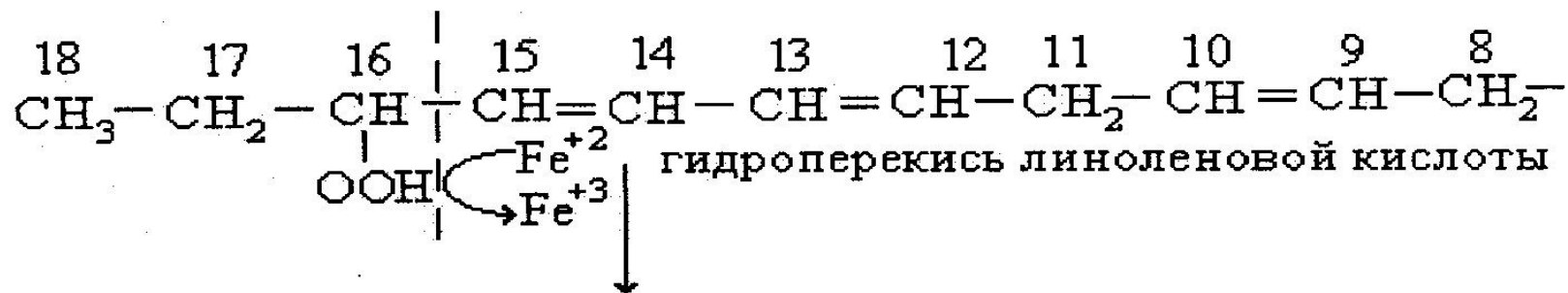
6. гидроксиналенали: $\text{C}_5\text{H}_9-\text{CHOH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$
(4 - гидроксиналеналь)

АФК вызывают в липидах (L) (остатках полиненасыщенных жирных кислот) цепные реакции с накоплением липидных радикалов L^\bullet , пероксидов LOO^\bullet , гидропероксидов $LOOH$ и алкоксилов LO^\bullet



Первые три реакции – это инициация и продолжение цепи, а реакция $LOOH$ с Fe^{2+} создает ее разветвление. Далее образуются диеновые конъюгаты, а затем минорные метаболиты: малоновый диальдегид, этан, пентан...

6. Окисление линоленовой кислоты

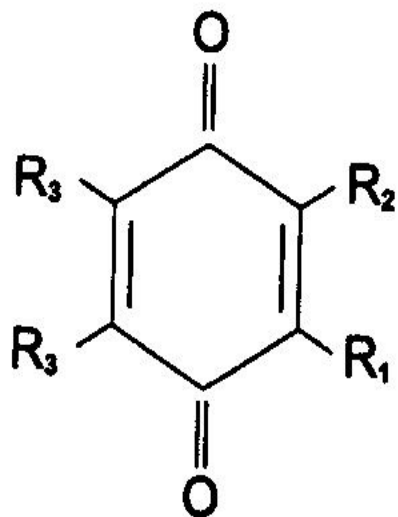


Классификация радикалов

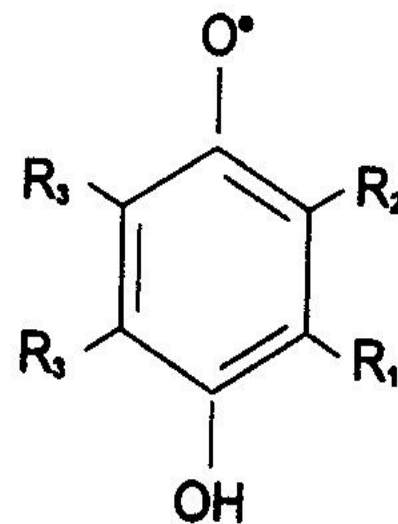
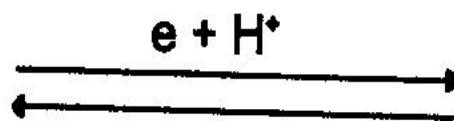
- *Первичные* - образуются за счет реакций одноэлектронного восстановления с участием металлов с переменной валентностью (убихинон, супероксид, **NO**)
- *Вторичные* – образуются из перекиси водорода, липоперекисей, гипохлорита в присутствии ионов **Fe²⁺** (гидроксильный радикал, алкилдиоксил-, алкоксилрадикал)
- *Третичные* – образуются при действии вторичных радикалов на антиоксиданты и др. легко окисляющиеся соединения

- **Первичные радикалы специально вырабатываются в организме**
- **Вторичные – оказывают цитотоксическое действие**
- **Многие заболевания развиваются вследствие образования вторичных радикалов**

Радикал убихинона



Окисленная
форма Q



Семихинон
(форма свобод-
ного радикала)

Оксид азота

- Источником образования **NO•**

является **L-аргинин**

Синтез **NO•** катализирует фермент

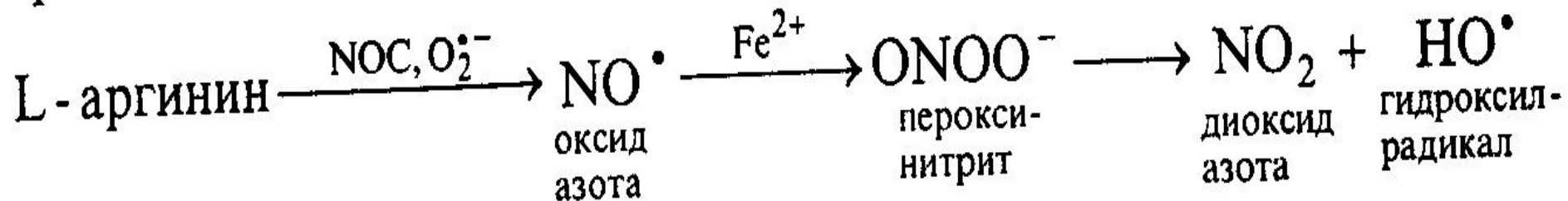
NO-синтаза

нейрональная **nNOS**

эндотелиальная **eNOS**

индуцибельная **iNOS** (печень, мышцы, миокард)

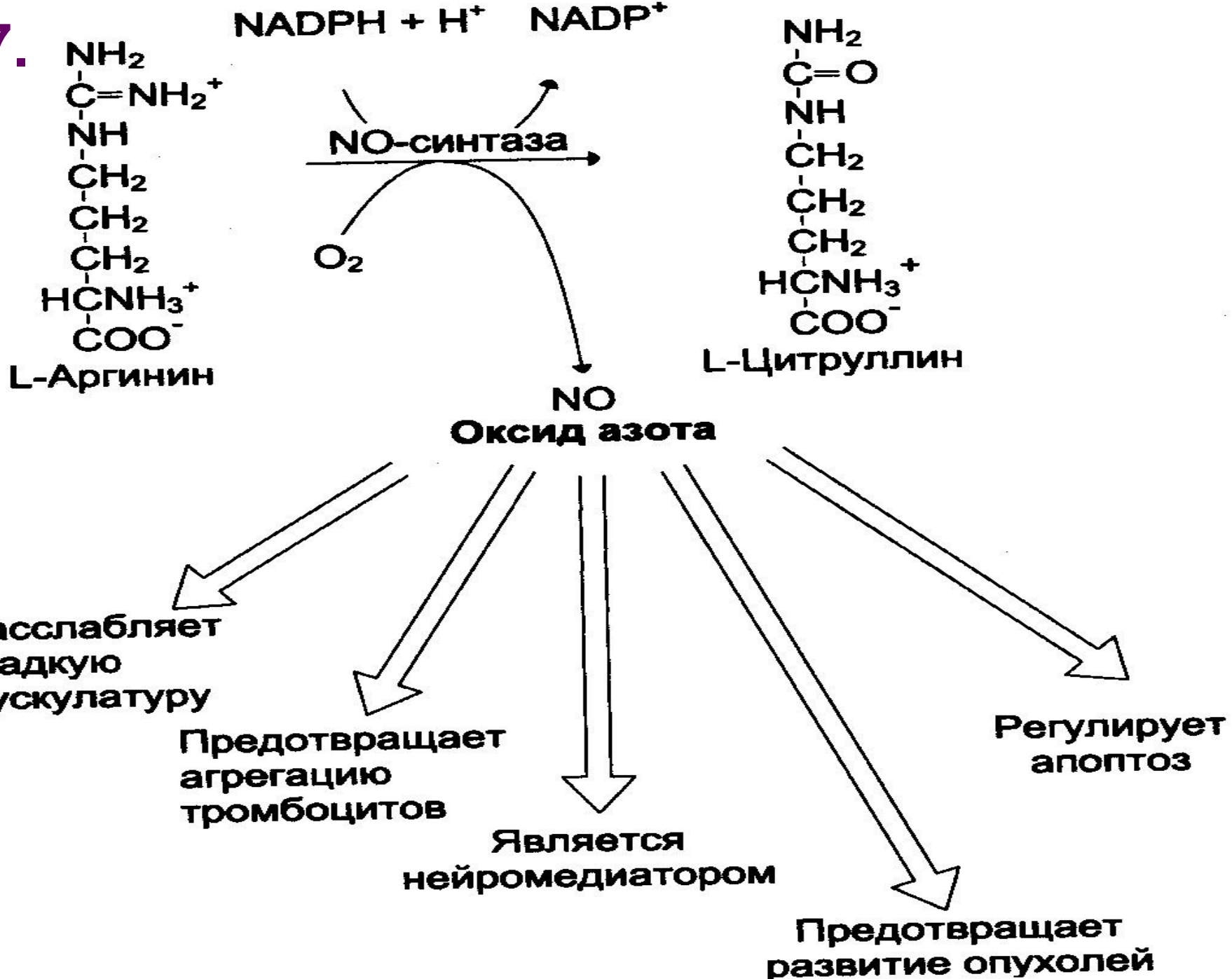
Отражает превращение



iNOS

- Синтезируется в макрофагах, фибробластах, гепатоцитах
- Индукторы: ИЛ-1, АФК, эндотоксины, бактериальные компоненты
- **NO** повреждает микроорганизмы, чужеродные клетки
- Осуществляет регуляторные функции через гуанилатциклазу
- **Главный биологический эффект – вазодилатация**
- **При избыточной продукции может повреждать нормальные клетки (эндотелия)**

7.



Методы изучения процессов ПОЛ

• Продукты ПОЛ

- **Хемилюминесценция** – реакция рекомбинации супероксида, гидроксила, липидных радикалов (10^{-9} М)
- **Электронный парамагнитный резонанс (ЭПР)** - радикалы H^\bullet ; HO^\bullet ; HO_2^\bullet (10^{-7} М)
- **Химические** – определение содержания диеновых, триеновых конъюгатов
- **Определение содержания малонового диальдегида (ТБК-активные продукты)**
- **Определение оснований Шиффа**

• Антиоксиданты

- **Определение задержки окисления метилолеата**
- **Метод Глевинда (радикалДФПГ)**
- **Определение активности СОД, каталазы, глутатионпероксидазы, содержания витаминов А, Е, С**

Значение ПОЛ

- **5%** кислорода восстанавливается в супероксид-ион,
- **10%** O_2 превращается в H_2O_2
- Ненасыщенные соединения, входящие в состав липидов, белков, нуклеиновых кислот, легко окисляются.
- Образуются свободные радикалы $\cdot OH$, вытесняющие атомы водорода
- Атомы водорода, соединяются с гидроксильными группами, образуют в гидрофобном слое молекулы воды
- Происходит распад на фрагменты жирных кислот, пептидов, образуются одностранные разрывы ДНК
- Нарушается гидрофобность мембраны, увеличивается её проницаемость
- Продукты ПОЛ взаимодействуют с $-SH$, $-NH_2$ и CH_3 – группами, происходит полимеризация белков, образуются основания Шиффа, теряются свойства белков
- Образуется *липофусцин*, накапливающийся в клетке с возрастом

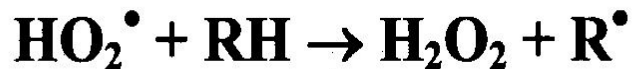
ОБРАЗОВАНИЕ ПЕРЕКИСИ ВОДОРОДА В КЛЕТКЕ

Утилизация кислорода в клетке осуществляется в следующих процессах:

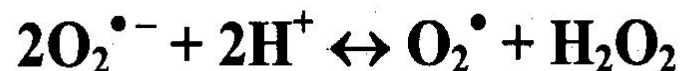
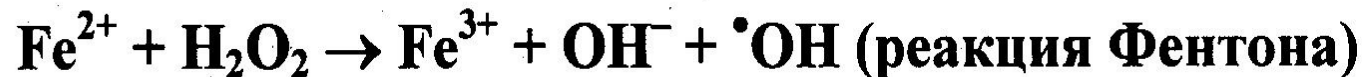
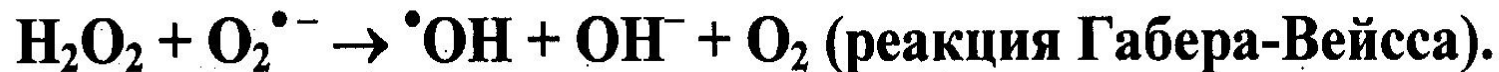
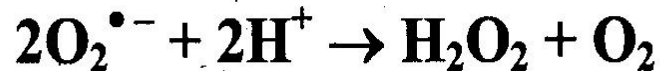
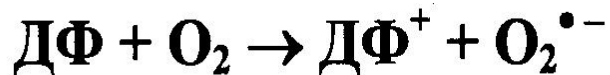
- биологического окисления в митохондриях, сопряженного с образованием АТФ;
- микросомального окисления, связанного с окислением ксенобиотиков;
- аутоокисления и образования свободных радикалов;
- окисления, сопровождаемого образованием перекиси водорода (H_2O_2)

8. Образование перекиси водорода в клетке

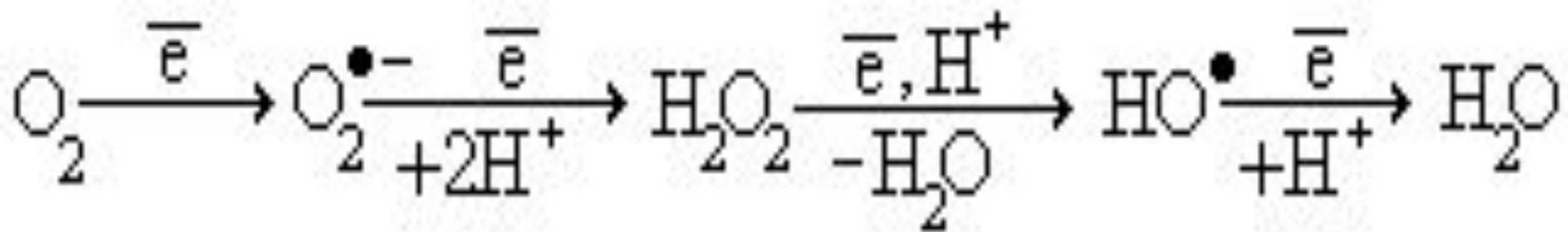
1. *Неферментативное* образование H_2O_2 за счет аутоокисления субстратов



2. Перекись водорода образуется при взаимодействии кислорода с *дыхательными ферментами (ДФ)*

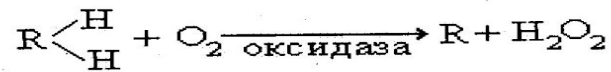


9. Четырехэлектронное восстановление кислорода

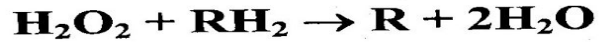


Скорость образования H_2O_2 в органеллах

- Микросомы - **1,5 – 3** нмоль/мин·г белка
- Митохондрии - **0,5** нмоль/мин·г белка
- Цитоплазма - **0,1** нмоль/мин·г белка
- Пероксисомы - **80,0** нмоль/мин·г белка



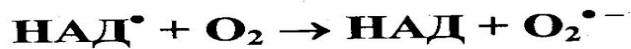
Сюда относятся оксидазы D- и L-аминокислот, уратоксидаза, ксантиноксидаза, моноаминоксидаза и др.



Каталаза, при низких концентрациях RNH_2 превращает H_2O_2 в H_2O

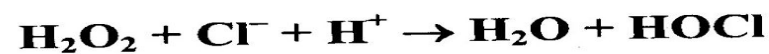


Супероксиддисмутаза — медьсодержащий фермент, превращает супероксидный анион в перекись водорода в реакции дисмутации:



Например, лактатдегидрогеназа в ходе превращения лактата в пируват восстанавливает НАД в НАДН, НАДН под действием НАДН-оксидазы вступает в реакцию с O_2 , при этом образуется H_2O_2 .

АФК в фагоцитирующих клетках (гранулоциты, эозинофилы, макрофаги) образуются при действии НАДФН (НАДН)-оксидазы, миелопероксидазы.



Каталаза

- Гемопроteid, содержит **4** гемовые группы
- Обладает пероксидазной активностью, утилизирует H_2O_2 для окисления фенолов, формальдегида, этанола, метанола
- Способна использовать одну молекулу H_2O_2 в качестве донора электрона, другую как окислитель, т.е. акцептор электрона

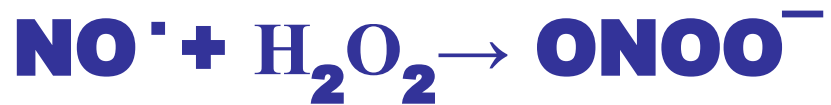


- При дефиците каталазы в печени накапливается H_2O_2



Супероксиддисмутаза

- СОД в цитоплазме состоит из **2** субъединиц, содержит ионы **Zn²⁺** и **Cu²⁺**
- СОД в митохондриях содержит ион **Mn²⁺**
- При недостаточности СОД образуется пероксинитрит



повреждающий стенки эндотелия сосудов

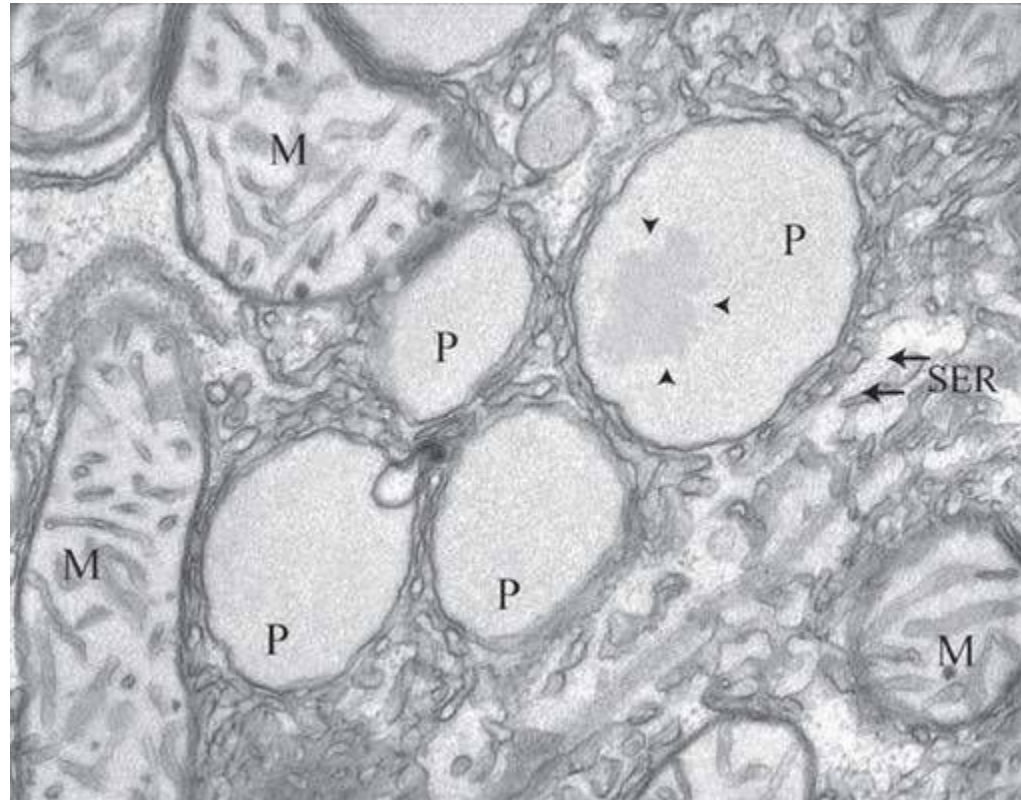
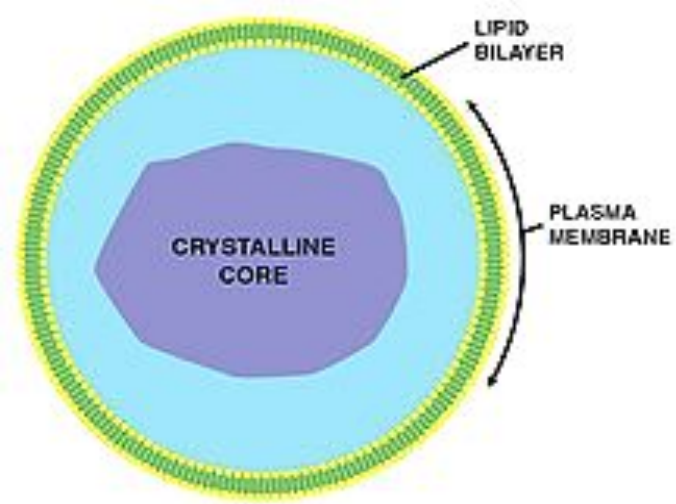
Окислительная модификация (ОМ)

- Окислительная модификация нуклеиновых кислот
- При ОМ ДНК происходит образование гидропероксидов **ROOH** (из тимина образуется **5-CH₂** урацил), а затем **OOH-** гидроксипроизводных **ROH** или **R(OH)₂** :
8-(OH)₂ -дезоксигуанозин и тимингликоль (маркеры ОМ ДНК в тканях и моче).
- Окислительная модификация белков
- При ОМ белков происходит образование **ROOH**, а затем **ROH** (**o-** и **m-**тирозины), **R(OH)₂** - (ДОФА), карбонилов и др. окисленных производных
- Образуются димеры (дитирины)
- Происходит аутоокислительное гликозилирование белков

Пероксисомы – специфические органеллы, в которых происходит образование и разрушение перекиси водорода

- Пероксисомы(или микротельца) —
- **0,3-1,5** мкм, окруженные мембраной.
- Матрикс - мелкогранулярное содержимое
- Нуклеоид, краевые пластинки - кристаллоподобные структуры состоят из упорядоченно упакованных фибрилл и трубочек.
- Пероксисомы локализуются вблизи мембран гранулярной эндоплазматической сети.

Пероксисомы

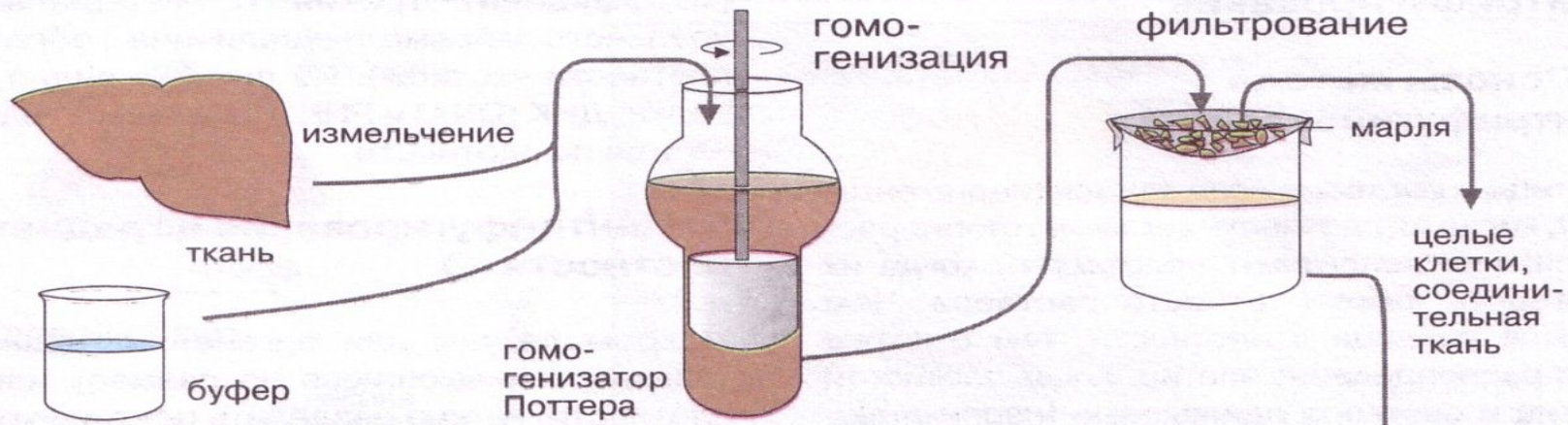


Пероксисомы

- Пероксисома (лат. *peroxysoma*) — обязательная органелла клетки) — обязательная органелла клетки, содержит оксидазы D-аминокислот, уратоксидазу и каталазу
- Функции пероксисом : окисление жирных кислот, разрушение токсичных соединений, синтез желчных кислот, холестерина, холестерина, а также эфиросодержащих, холестерина, а также эфиросодержащих липидов
- пероксисомы клеток печени пероксисомы клеток печени и почек обезвреживают множество ядовитых веществ, попадающих в кровоток.
- Открыты бельгийским цитологом Кристианом де Дювом в 1965 г

Пероксисомы выделяют из клетки методом дифференциального центрифугирования

- Удельная плотность пероксисом **1,25**, митохондрий **(1,19)** лизосом **(1,23)**
- Выделяются в митохондриальной фракции
- Тритон **WR-1339** снижает плавучую плотность лизосом и они всплывают, а пероксисомы не изменяют своей плотности и осаждаются.



центрифугирование

$g = 300\ 000$,
120мин

$g = 100\ 000$,
15мин

$g = 15\ 000$,
15мин

$g = 600$,
10мин

цитозоль

супер-натант

осадок

рибосомы,
вирусы,
макромолекулы

плазматические
мембраны,
фрагменты ER,
мелкие пузырьки,
микросомальная
фракция

митохондрии,
лизосомы,
пероксисомы
(хлоропласты
растительных
клеток)

ядра,
цитоскелет

центрифужная
пробирка

А. Выделение клеточных органелл

аппарат Гольджи
 α -маннозидаза II
3.2.1.24

шероховатый
эндоплазматический
ретикулум
глюкозо-6-
фосфатаза 3.1.3.9
RNA

митохондрия
сукцинатдегидро-
геназа 1.3.5.1
цитохром-с-
оксидаза
1.9.3.1

пероксисома
каталаза
1.11.1.6

ядро
DNA

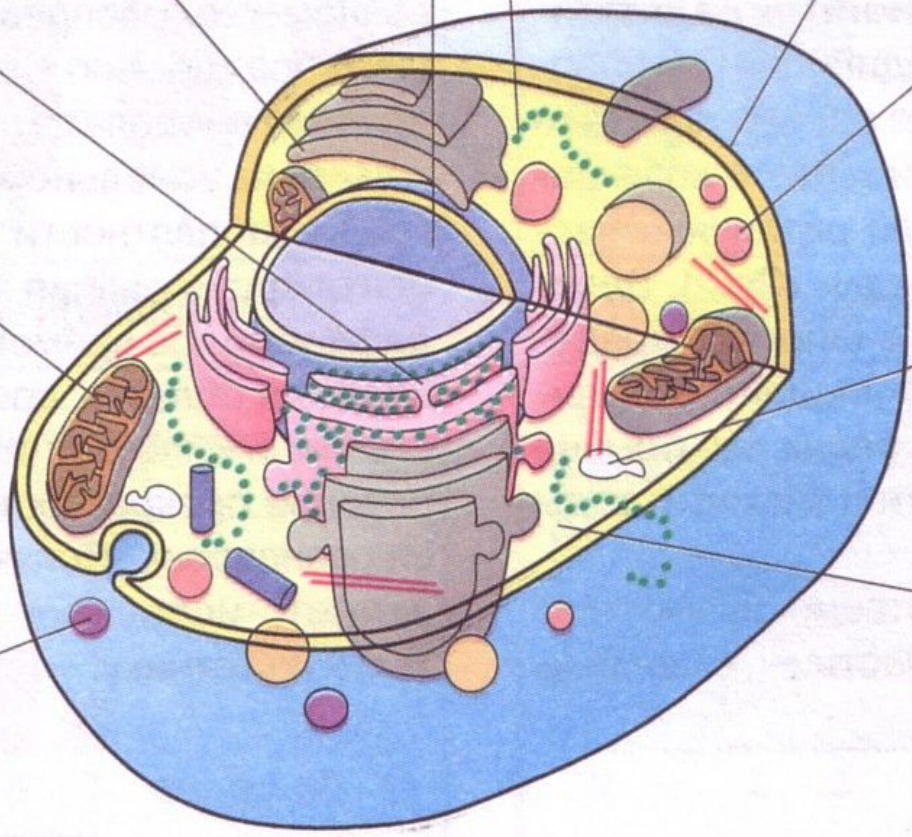
рибосомы
rRNA

плазматическая
мембрана
 Na^+/K^+ -АТФ-аза
3.6.1.37
фосфодиэстераза I
3.1.4.1

лизосомы
 β -N-ацетилгексоз-
аминидаза
3.2.1.52
 β -галактозидаза
3.2.1.23

эндосома
накопление
пероксидазы
1.11.1.7

цитозоль
L-лактат-
дегидрогеназа
1.1.1.27



клеточные
фракции

молекулы-
маркеры

Б. Молекулы-маркеры

Ферменты пероксисом

- **Моноаминоксидаза превращает амины в альдегиды**
- **Ксантиноксидаза превращает гипоксантин в ксантин**
- **Уратоксидаза окисляет ураты:**
Мочевая кислота + $2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2 \rightarrow$
аллантоин + $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$
- **Каталаза** $2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$
Этанол + $\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow$ ацетальдегид + H_2O

Функции пероксисом

Метаболическая функция

- Образование H_2O_2 с участием оксидаз
- Липидный обмен: локализация вблизи каплей нейтрального жира, цепь β -окисления
- Образующийся ацетил-коэнзим А может транспортироваться через цитозоль в митохондрии.
- В пероксисомах расщепляется около одной четверти жирных кислот. Пероксисомы стероидных секреторных гранул регулируют содержание холестерина.
- Крупные пероксисомы клеток печени и почек участвуют в обезвреживании веществ.
- Половина выпитого этанола окисляется в пероксисомах до ацетальдегида.

Защитная функция

- Каталаза и оксидазы аминокислот обладают антимикробным и противогрибковым действием.
- Пероксисомы локализованы в желудочно-кишечном тракте, желчном пузыре, крови, дыхательных путях – являются антибактериальной системой организма.

Роль пероксисом

- **Количество пероксисом увеличивается при авитаминозе E, голодании, недостатке неэтерифицированных жирных кислот, при изменении гомеостаза в процессе адаптации**
- **Способствуют возникновению гиперхолестеролемии и развитию атеросклероза**
- **Нарушение обезвреживающей функции пероксисом в отношении этанола происходит при алкоголизме**
- **При злокачественном росте в клетках опухоли исчезают пероксисомы и их ферменты**

Наследственные дефекты пероксисом

- **При акаталазии наблюдается угнетение липидного обмена.**
- **Болезнь Цельвегера характеризуется отсутствием пероксисом, сопровождается резкой мышечной слабостью, нервными расстройствами, восприимчивостью к инфекциям. Новорожденные живут всего несколько месяцев.**
- **Хронический грануломатоз - дефект ферментов, участвующих в в образовании АФК в лейкоцитах → бактериальные инфекции**

РЕГУЛЯЦИЯ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ В КЛЕТКЕ

Состояние ПОЛ в клетке определяется
следующими факторами:

- Качественным составом ненасыщенных жирных кислот и фосфолипидов мембран
- Наличием достаточного количества кислорода, его активных форм
- Наличием катализаторов или прооксидантов
- Наличием антиоксидантов
- Факторами инициации

Не все фосфолипиды одинаково чувствительны к перекисному окислению

- При усилении ПОЛ мембраны обогащаются более устойчивыми к окислению фракциями фосфолипидов
 - **фосфатидилхолин**
 - **сфингомиелин**
- Уменьшение скорости ПОЛ приводит к повышению уровня легкоокисляемых фракций фосфолипидов
 - **фосфатидилсерин**
 - **фосфатидинозитол**
 - **фосфатидилэтаноламин**

ПРООКСИДАНТЫ

Прооксиданты (или катализаторы) – это вещества, стимулирующие процессы ПОЛ

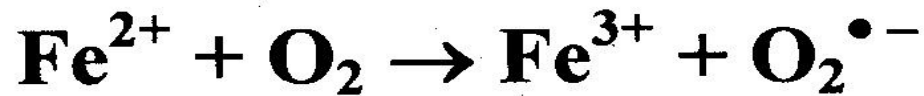
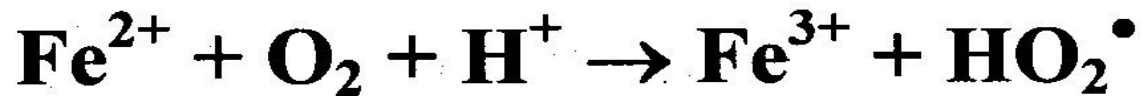
К ним относятся:

- **активные формы кислорода**
- **перекись водорода**
- **свободные радикалы**
- **ионы металлов с переменной валентностью**
- **витамин **D****
- **ионы железа**

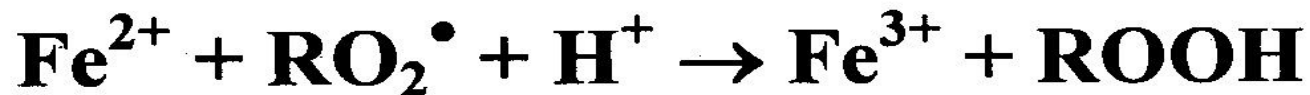
Роль ионов железа

Ионы Fe^{2+} участвуют в реакциях:

- *инициирования и разветвления цепей:*



- *обрыва цепей*

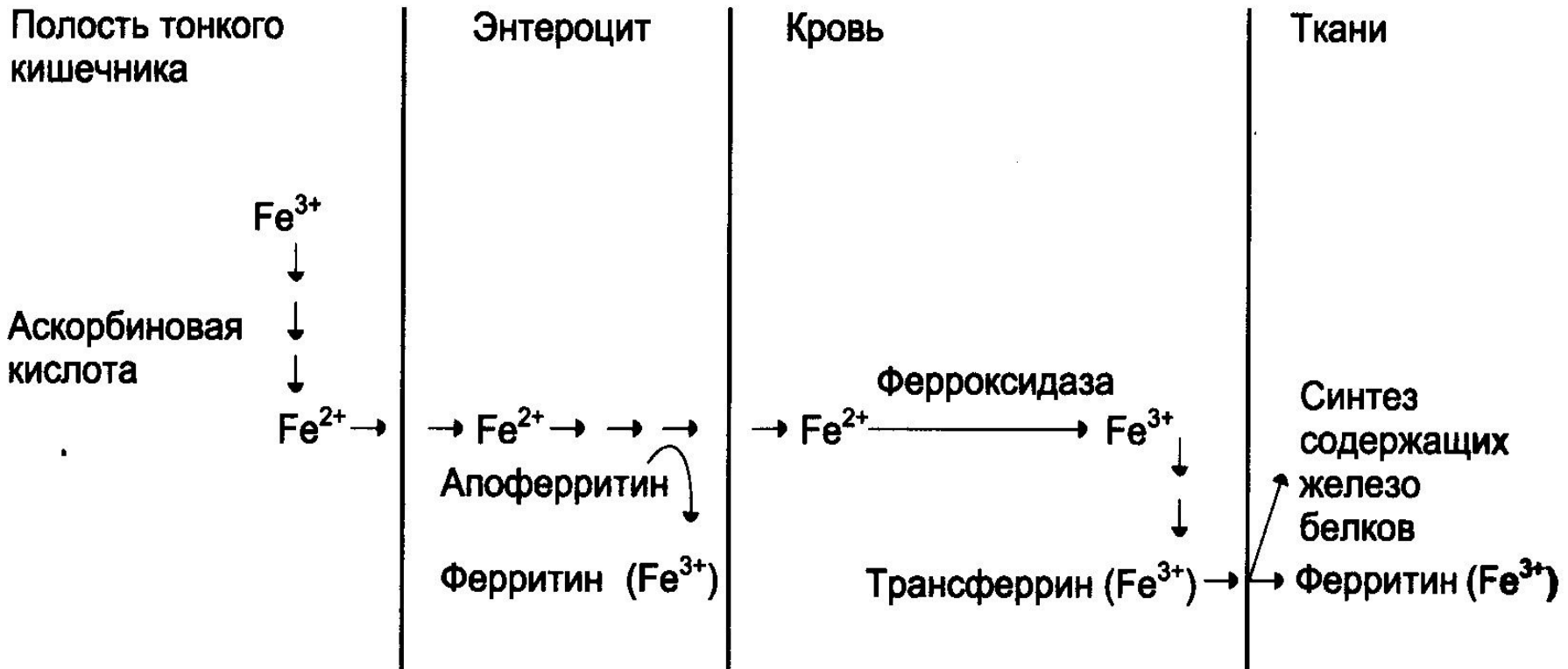


Метаболизм железа в организме

Содержание железа в белках:

- Гемоглобин **3,0** г
- Миоглобин **0,15** г
- Ферритин **0,7** г
- Трансферрин **0,003** г
- Цитохром с **0,003** г
- Др. белки **0,003** г

Усвоению железа в полости кишечника способствует аскорбиновая кислота, восстанавливающая железо. В клетках слизистой кишечника железо соединяется с апоферритином с образованием ферритина, при этом ферритин окисляет Fe^{2+} в Fe^{3+} . Поступление железа из энтероцитов в кровь сопровождается окислением железа ферментом сыворотки крови ферроксидазой (церулоплазмин). В крови Fe^{3+} транспортирует белок трансферрин (транзитный пул). В ткани Fe^{2+} используется для синтеза железосодержащих белков или депонируется в ферритине (медленно обменивающийся пул)



АНТИОКСИДАНТЫ

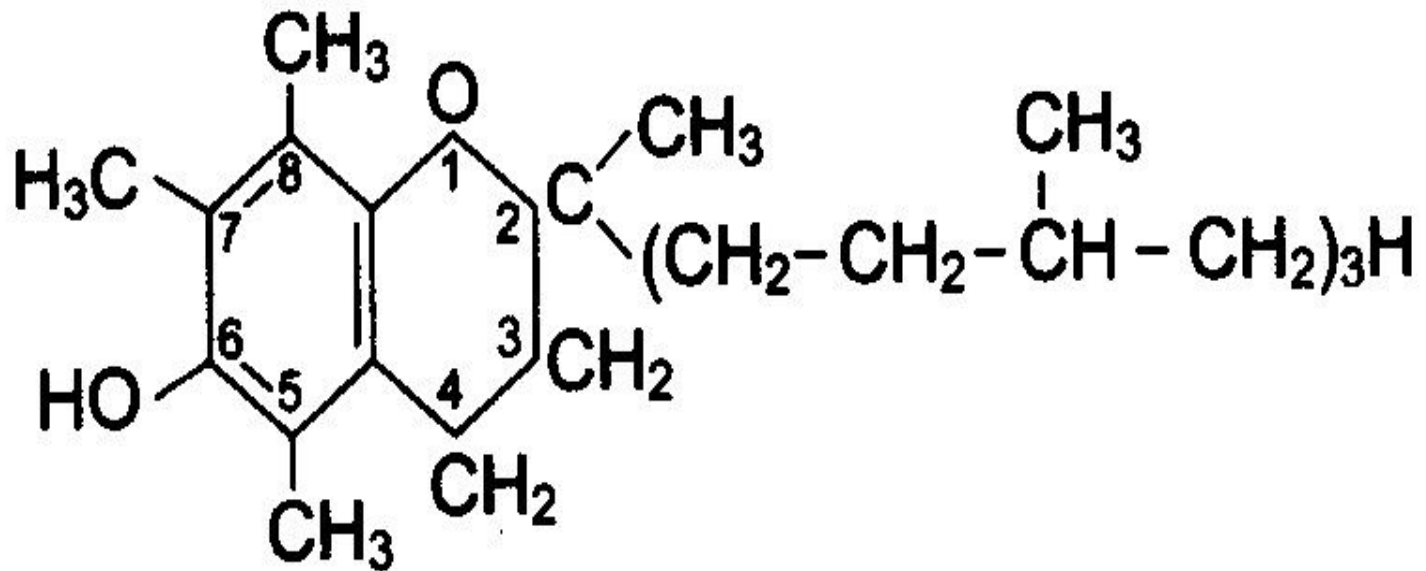
содержат подвижный атом водорода с ослабленной связью с углеродом, препятствуют образованию свободных радикалов

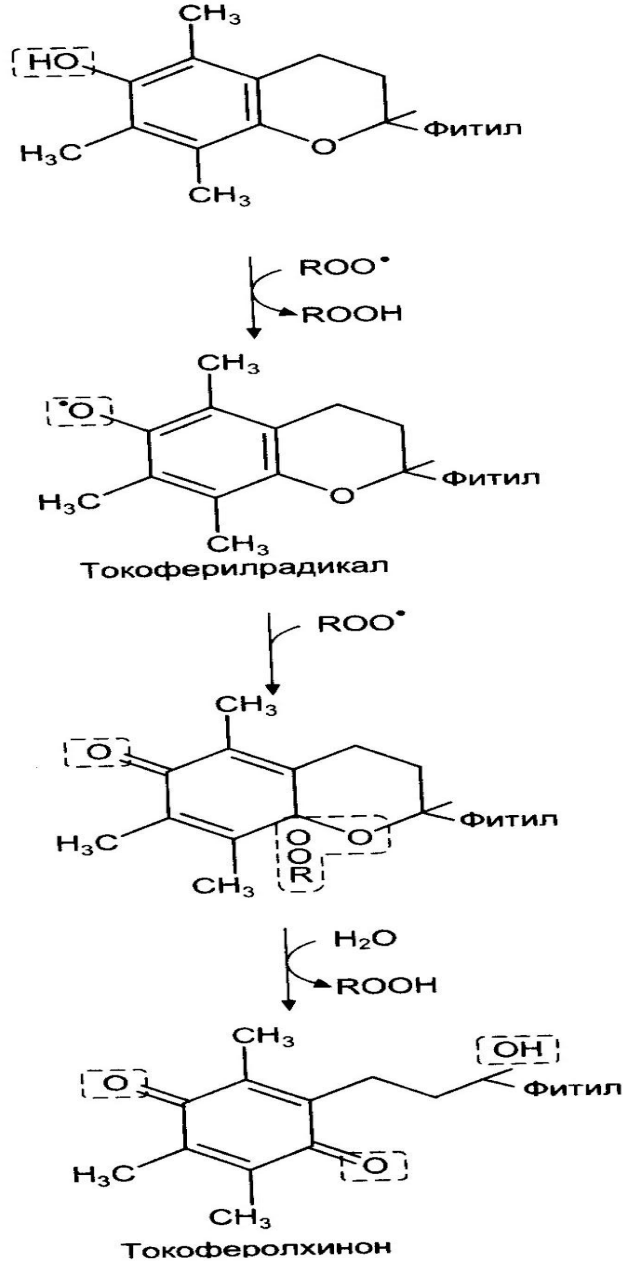
- **Ловушки радикалов**
- **Вещества-синергисты**
 - **Комплексоны**

Ловушки радикалов

- **Ингибиторы свободнорадикальных реакций, липидные антиоксиданты**
- **Резко тормозят свободнорадикальные реакции в низких концентрациях**
- **Витамин Е, бутилированный гидрокситолуол**
- **Менее радикальный путь торможения ПОЛ осуществляется за счет взаимодействия гидроперекисей НЖК с глутатионпероксидазой и предотвращает процесс разветвления цепей**

Витамин Е





- **Витамин Е** отдает атом водорода свободному радикалу **ROO^\bullet** , восстанавливая его до **$ROOH$** и таким образом останавливает развитие ПОЛ.
- Сам витамин Е превращается в стабильную окисленную форму - токоферолхинон

Рис. 8-56. Механизм антиоксидантного действия витамина Е. Витамин Е (α-токоферол) ингибирует свободнорадикальное окисление путём отдачи электрона, что приводит к инактивации радикала липида, а витамин Е превращается в стабильный, полностью окисленный токоферолхинон.

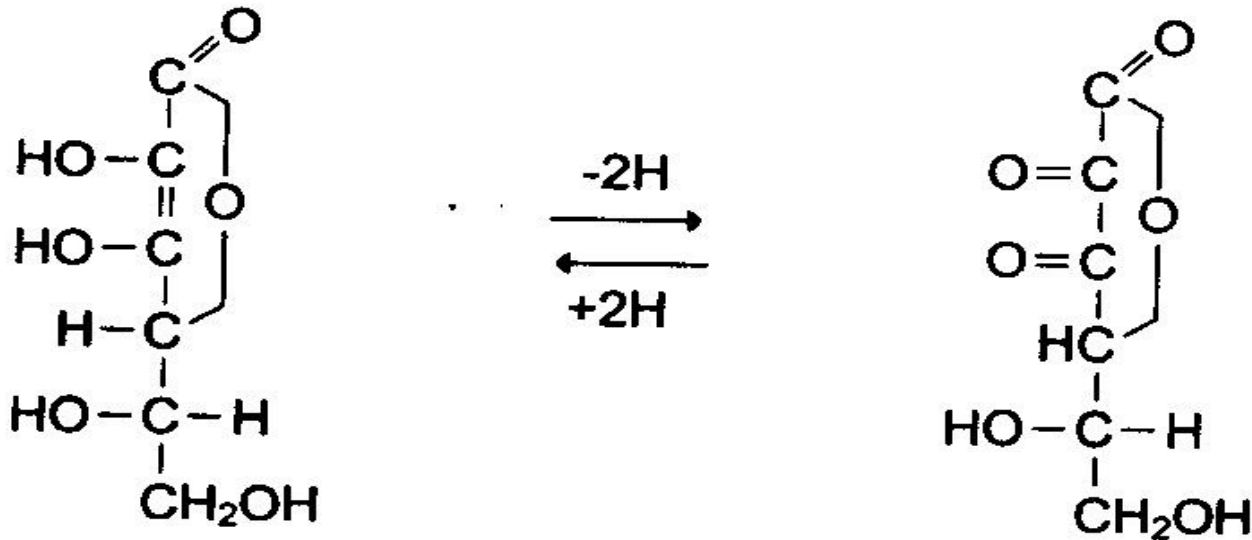
Витамин Е

- Фактор резистентности эритроцитов к гемолизу, повышает перекисную резистентность эритроцитов
- Снижает агрегацию тромбоцитов
- Повышает уровень ЛПВП в крови
- **Недостаточность:** дегенеративные и дистрофические процессы в скелетных мышцах и миокарде, повышается проницаемость капилляров, повреждение мембран лизосом. Нарушается функция оплодотворения
- Витамин размножения

Вещества-синергисты

- Способны восстанавливать Fe^{3+} до Fe^{2+}
- Являясь донорами водорода, способны восстанавливать окисленную форму антиоксиданта и замедляют его расходование
- К веществам – синергистам относятся аскорбиновая, лимонная, никотиновая, мочевая кислоты

Витамин С



Аскорбиновая кислота (АК)

Дегидроаскорбиновая кислота (ДАК)

Аскорбиновая кислота:

1. Восстанавливает окисленную форму витамина Е
2. Являясь сильным восстановителем, взаимодействует с водорастворимыми АФК : $O_2^{\bullet-}$, H_2O_2 , HO^{\bullet} и инактивирует их

12.

Суточная потребность в витаминах

- **E** **100 - 600** МГ
- **C** **100 - 700** МГ
- **B₂** **2 - 6** МГ
- **B₆** **2 - 6** МГ
- **D** **5 - 15** МКГ
- **A** **1 - 3** МГ
- Каротиноиды **30** МГ
- Ликопин **5 - 10** МГ

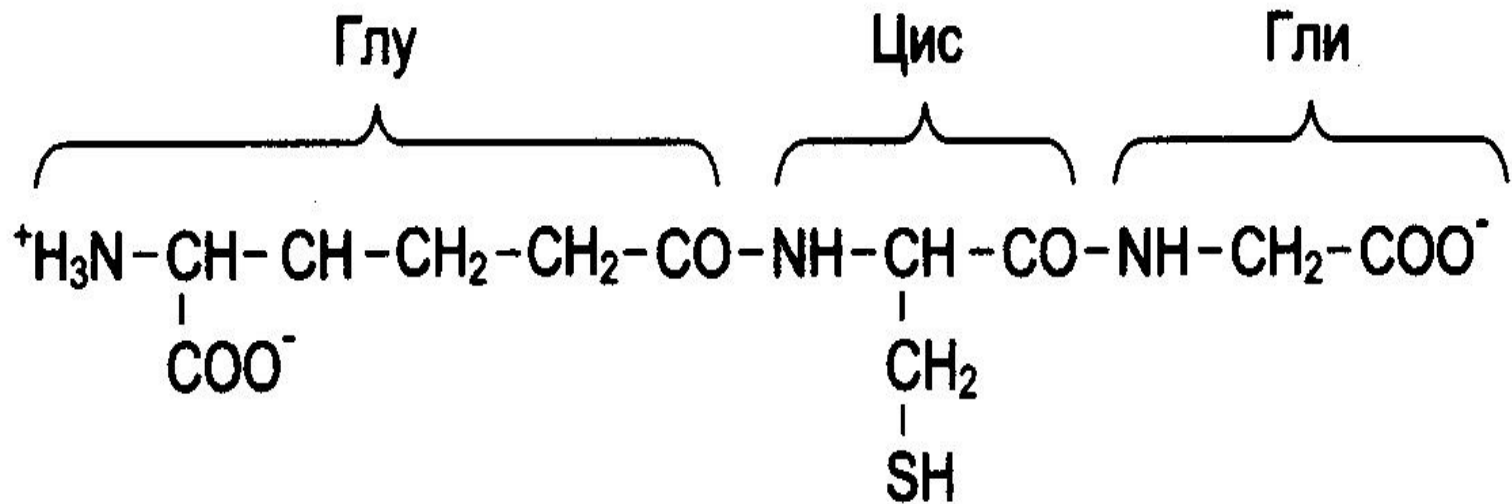
Витамин С

- Связывает токсические вещества: свинец, мышьяк, бензол, бактерии, вирусы
- Предотвращает ломкость сосудов, Поддерживает целостность сосудистой стенки и сердечной мышцы
- Недостаточность: неожиданное повреждение капилляров, образование тромбов, чаще развивается у курильщиков

Комплексоны

- Снижают образование вторичных радикалов, связывая ионы железа
- ЭДТА, ортофосфаты, пирофосфаты, десфероксамин (десферал), тетрациклин
- К природным соединениям, способным к связыванию **Fe²⁺** относится карнозин (β-аланил-гистидин) – уменьшает латентный период

Глутатион



- Глутатионпероксидаза восстанавливает гидроперекиси липидов в составе мембран, в качестве кофермента использует **Se**. При недостатке **Se** активность антиоксидантной защиты снижается

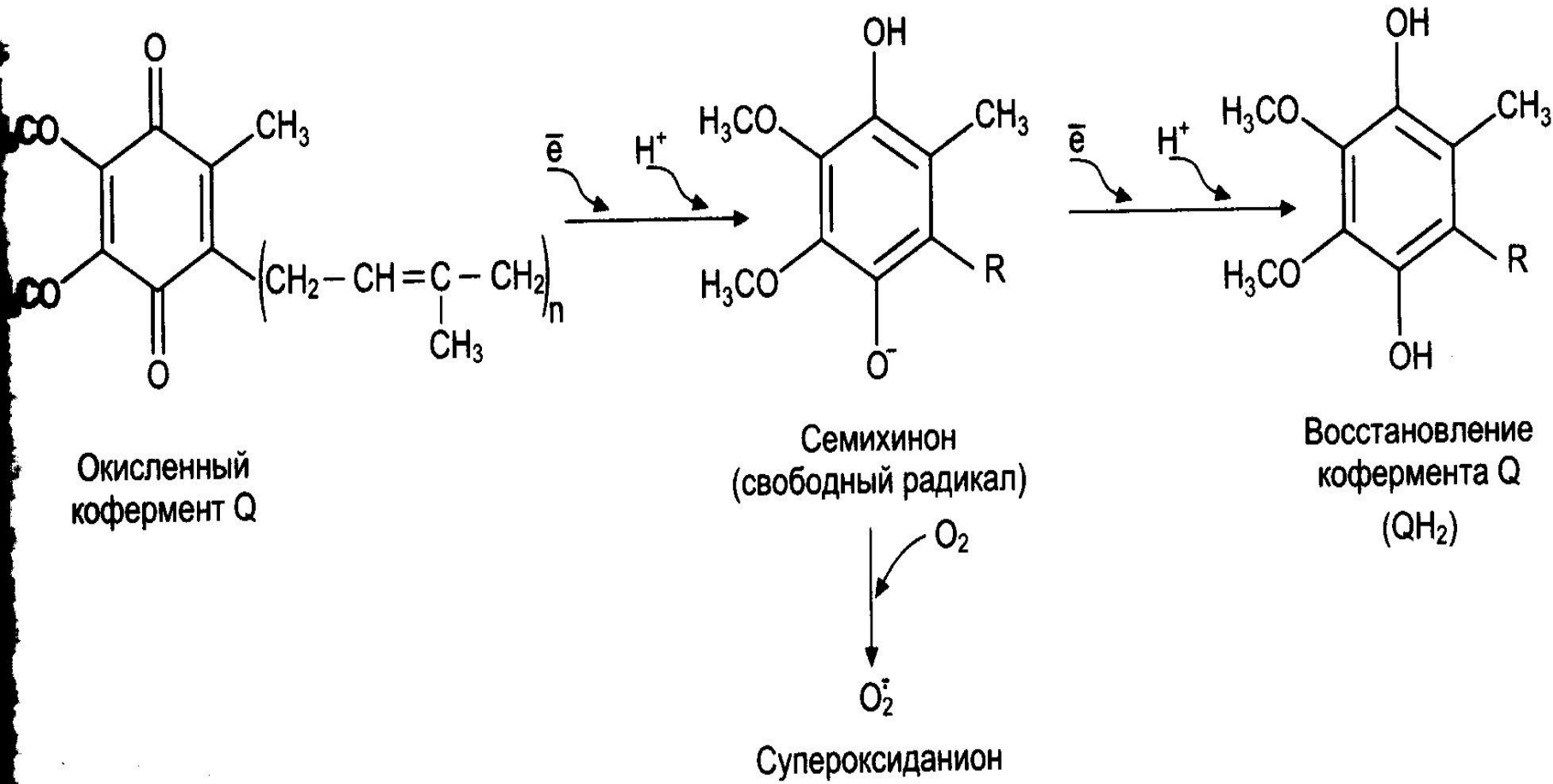
13. Система глутатион-глутатионпероксидаза обладает антирадикальным и антиперекисным действием

Глутатионпероксидаза

- **$2\text{G-SH} + 2\text{RO}_2^{\cdot} \rightarrow \text{G-SS-G} + 2\text{ROOH}$**
- **$2\text{G-SH} + \text{ROOH} \rightarrow \text{G-SS-G} + \text{ROH} + \text{H}_2\text{O}$**
- **$2\text{G-SH} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{G-SS-G} + 2\text{H}_2\text{O}$**

Глутатионредуктаза

- **$\text{G-SS-G} + 2 \text{НАДФН} \rightarrow 2\text{G-SH} + 2 \text{НАДФ}^+$**



8-55. Реакции последовательного восстановления убинона в дыхательной цепи.

Кудесан

Возраст – понятие относительное

ЧТО ТАКОЕ ВОЗРАСТ?

Прожитые годы говорят о том, сколько оборотов Земля совершила вокруг Солнца с момента вашего рождения. Но они не отражают состояние организма. Все люди стареют с разной скоростью. Реальный биологический возраст зависит от «жизненной химии» организма и определяется многими веществами. Одной из стрелок биологических часов является коэнзим Q₁₀. Чем меньше его содержание, тем больше возраст.

Коэнзим Q₁₀ определяет реальный биологический возраст. Чем меньше содержание Q₁₀ в организме, тем больше возраст человека.

ПРИЗНАНИЕ СПЕЦИАЛИСТОВ

В первую очередь нехватка Q₁₀ сказывается на работе сердца. Поэтому первыми начали применять Q₁₀ кардиологи, помогая организму в борьбе за жизнь. Потом Q₁₀ «освоили» и косметологи. Применение коэнзима Q₁₀ в столь разных областях медицины неудивительно, ведь это вещество участвует в жизни каждой клетки нашего организма, значит, влияет на работу всех органов. При нехватке Q₁₀ не только обостряются возрастные болезни, повышается утомляемость, но и теряет упругость кожа, появляются морщины.

ЗАМЕДЛИТЬ ХОД ВРЕМЕНИ

Наш организм после 25 лет начинает снижать производство Q₁₀. Поэтому принимать Q₁₀ можно уже в молодости, а с 40 лет это становится необходимостью.

Прием Q₁₀ позволяет быстрее восстановиться после сердечно-сосудистых заболеваний и уменьшает риск их появления. Q₁₀ защищает от разрушения «каркас кожи», уменьшает количество и глубину морщин. Принимая Q₁₀, человек не только чувствует себя моложе и бодрее, но и выглядит соответственно.

Кстати, первое место в мире по употреблению препаратов с Q₁₀ занимает «страна долгожителей» – Япония. Каждый четвертый японец ежедневно принимает Q₁₀.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И УДОБСТВО

Исходно коэнзим Q₁₀ – жирорастворимое соединение, и поэтому обычно его следует принимать с жирной пищей, что не очень полезно. Но российским ученым принадлежит патент на перевод коэнзима Q₁₀ в водорастворимую форму, обеспечивающую его оптимальное усвоение. На основе этой технологии создан Кудесан. Таблетки Кудесана подойдут тем, кто ведет активный образ жизни. Кудесан в растворе удобен для домашнего использования.

Используйте силу Q₁₀ – и будьте молоды!



КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕРЕКИСНЫХ СИСТЕМ

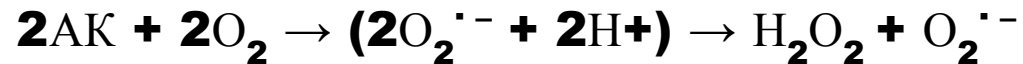
В образовании липидных перекисей в клетках животных принимают участие **2** системы:

1. Аскорбатзависимая неферментативная система ПОЛ (АЗП):

ионы **Fe²⁺**, активатор (индуктор) - аскорбиновая кислота.

Аскорбат при индукции ПОЛ способен

а) восстанавливать **Fe²⁺** из **Fe³⁺** и б) проявлять прооксидантный эффект в присутствии **Fe²⁺**:

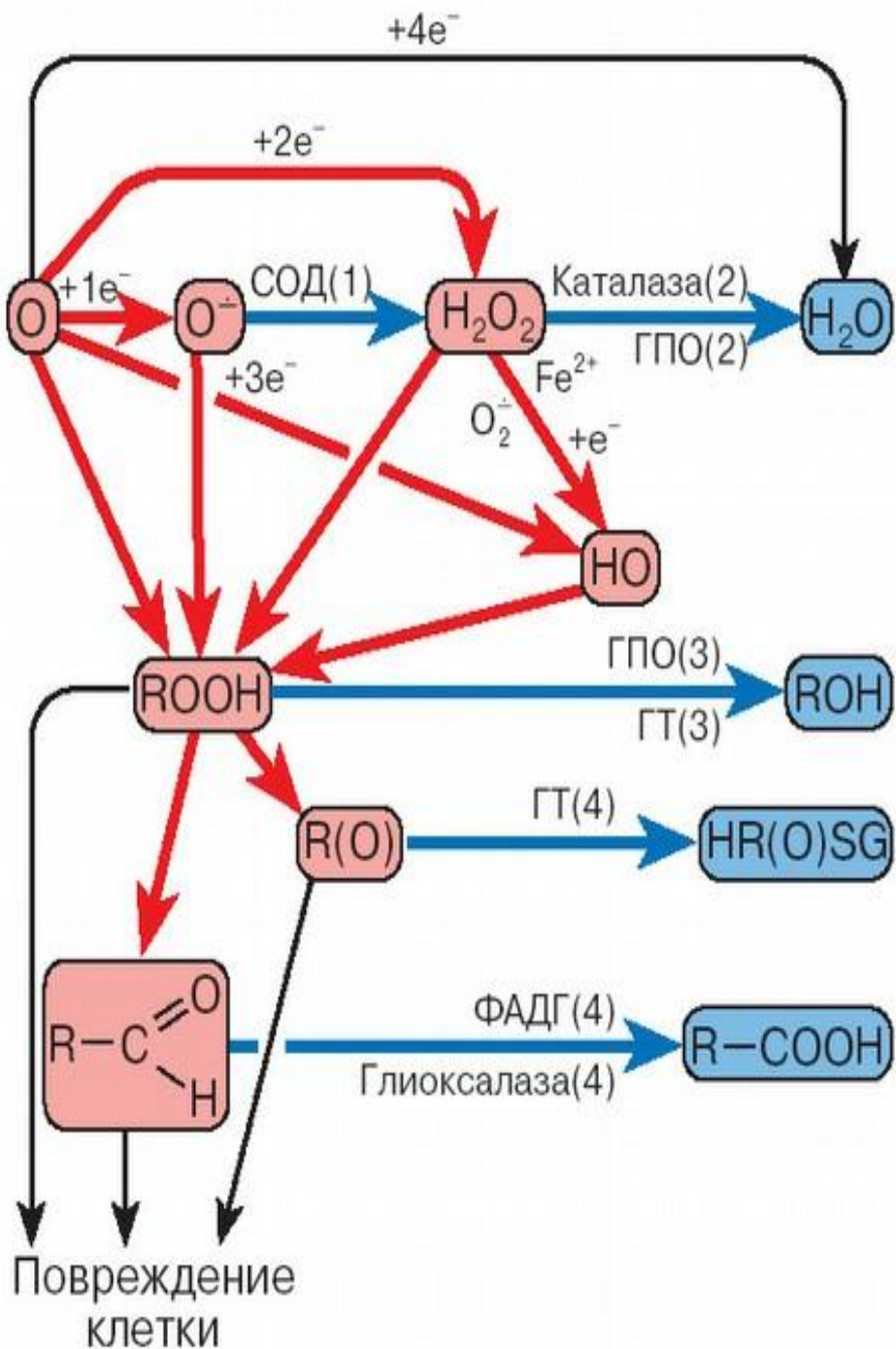


Прооксидантное действие связано с окислительно-восстановительными свойствами.

Не чувствительна к нагреванию и действию сульфгидрильных ядов.

- **2. НАДФН- или НАДН-зависимая система ПОЛ (НЗП)** ферментативная система представлена гемоглобином, цитохромами (особенно активен цитохром С). Для работы необходимы НАДН или НАДФН, пиррофосфат, **Fe²⁺** и ферментоактивный белок.

Система нечувствительна к ЭДТА и другим комплексообразователям.



Образование АФК

- окислительная модификация молекул (красные стрелки), реакции антиоксидантной защиты (синие стрелки)
- СОД - супероксиддисмутаза,
- ГПО - селеновая глутатионпероксидаза,
- ГТ - глутатионтрансфераза,
- ФАДГ – формальдегиддегидрогеназа
- $ROOH$ - органические гидропероксиды
- $R(O)$ - другие продукты оксидативной модификации (4-гидроксиноненаль и др.)
- $HR(O)SG$ - их конъюгаты с глутатионом
- числа в скобках - линии ферментативной защиты;

Значение АФК

- **Человек в покое вдыхает около 280 мл O₂ /мин, или не менее 400 л/сут, что соответствует 18 молям O₂. Основное количество O₂ (95-98%) расходуется на выработку энергии и окислительный катаболизм субстратов.**
- **Относительно небольшая часть (2—5%) переходит в активные формы кислорода (АФК) затем частично используется для окислительной модификации (ОМ) макромолекул.**

Возникают вопросы:

- **какое значение имеют АФК и ОМ макромолекул — это просто утечка с главного пути использования или важные процессы,**
- **но тогда они полезны или вредны;**

Биологическая роль ПОЛ

- Синтез эйкозаноидов
- Образование перекисей липидов в микросомах
- Образование желчных кислот из холестерина
- Респираторный взрыв

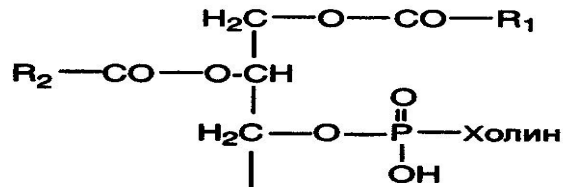
Эйкозаноиды-производные полиненасыщенных жирных кислот

- Простаноиды – циклические, лейкотриены - линейные. Промежуточными метаболитами являются пероксиды
- Простагландины образуются при участии циклооксигензы, регулируют сокращение гладких мышц, сосудов, миометрия, бронхов.
- Лейкотриены образуются с участием липоксигеназы. Липоксины, лейкотриены, способствуют развитию воспаления
- Лейкотриен B_4 вызывает хемотаксис и активацию нейтрофилов; лейкотриены C_4 и D_4 стимулируют сокращение гладких мышц

5.

Эссенциальные жирные кислоты пищи

Арахидоновая кислота
в фосфолипидах мембран (R₂COOH)



Фосфолипаза A₂

⊖ Глюкокортикоиды

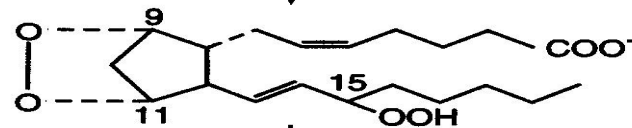
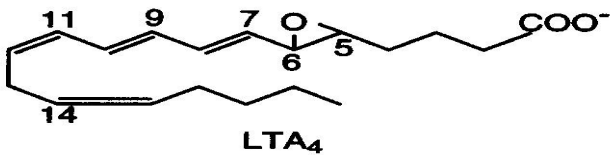


Арахидоновая кислота

Липоксигеназа

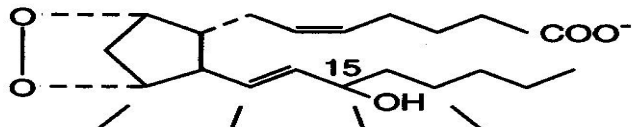
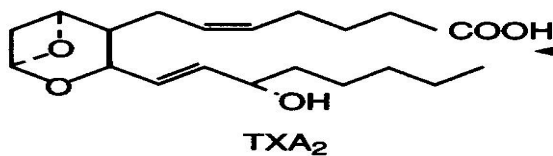
Циклооксигеназа

⊖ Аспирин



PGG₂

Пероксидаза



PGH₂

PGE₂

PGF_{2α}

PGA₂

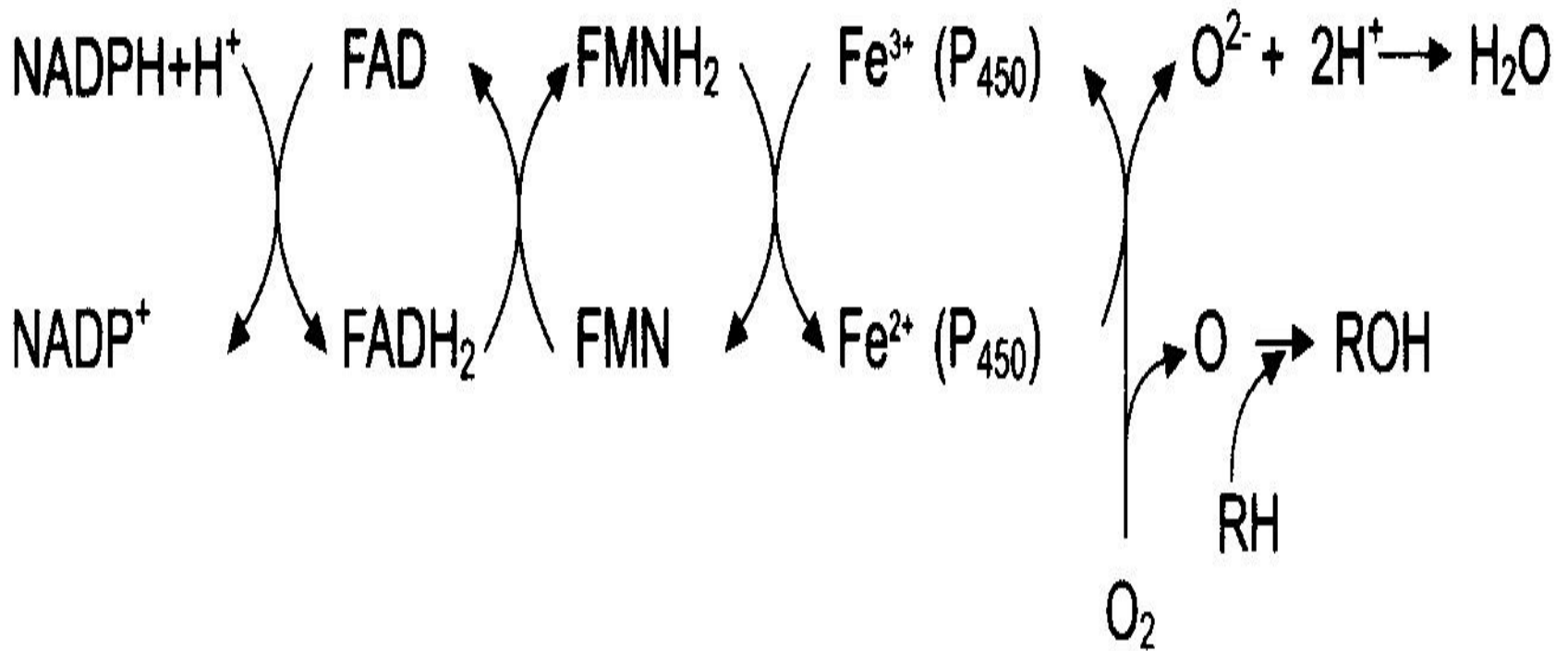
PGI₂

Синтез эйкозаноидов из арахидоновой кислоты. Глюкокортикоиды ингибируют синтез всех типов эйкозаноидов, ингибируют фосфолипазу A₂, и таким образом уменьшают количество субстрата для их синтеза. Аспирин и другие противовоспалительные препараты нестероидного действия ингибируют только циклооксигеназный путь.

Производные арахидоновой кислоты

- **Каннабиноиды – продукты взаимодействия арахидоновой кислоты с аминами (анандамин)**
- **Изопростаны – продукты взаимодействия арахидоновой кислоты с радикалами**

Микросомальное окисление



Метаболизм холестерина

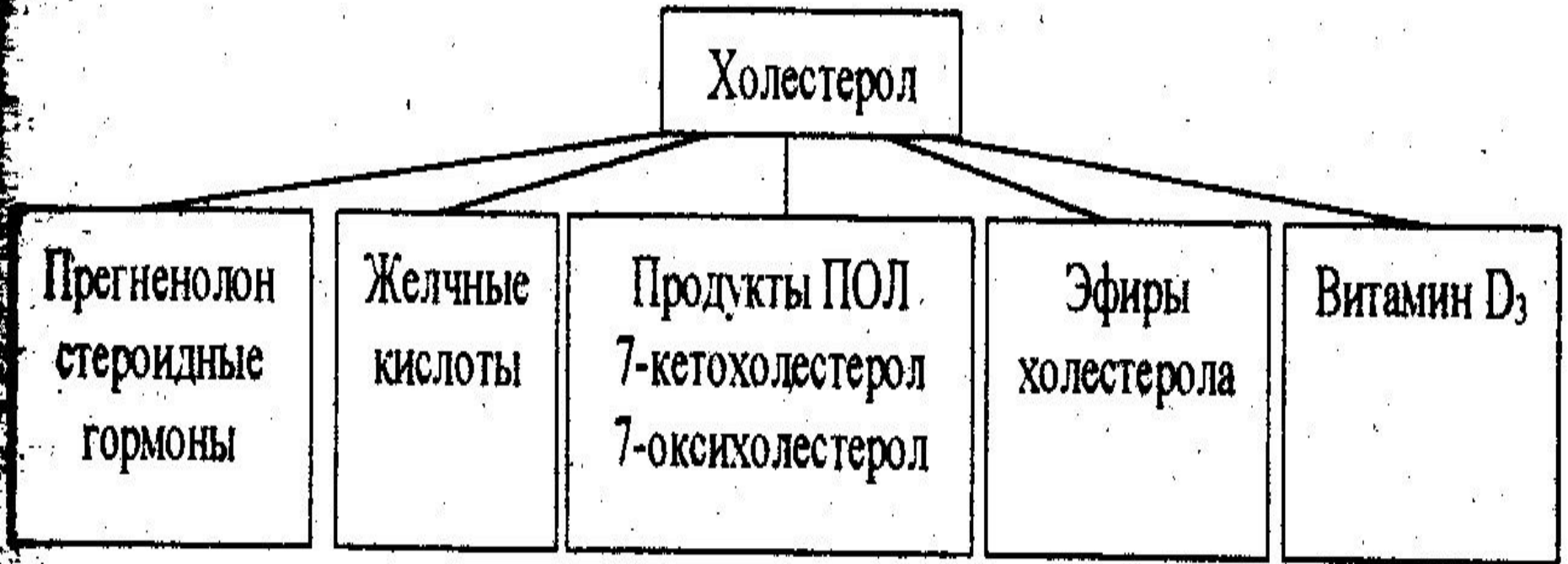


Рис. 11. Пути превращения холестерина в организме человека

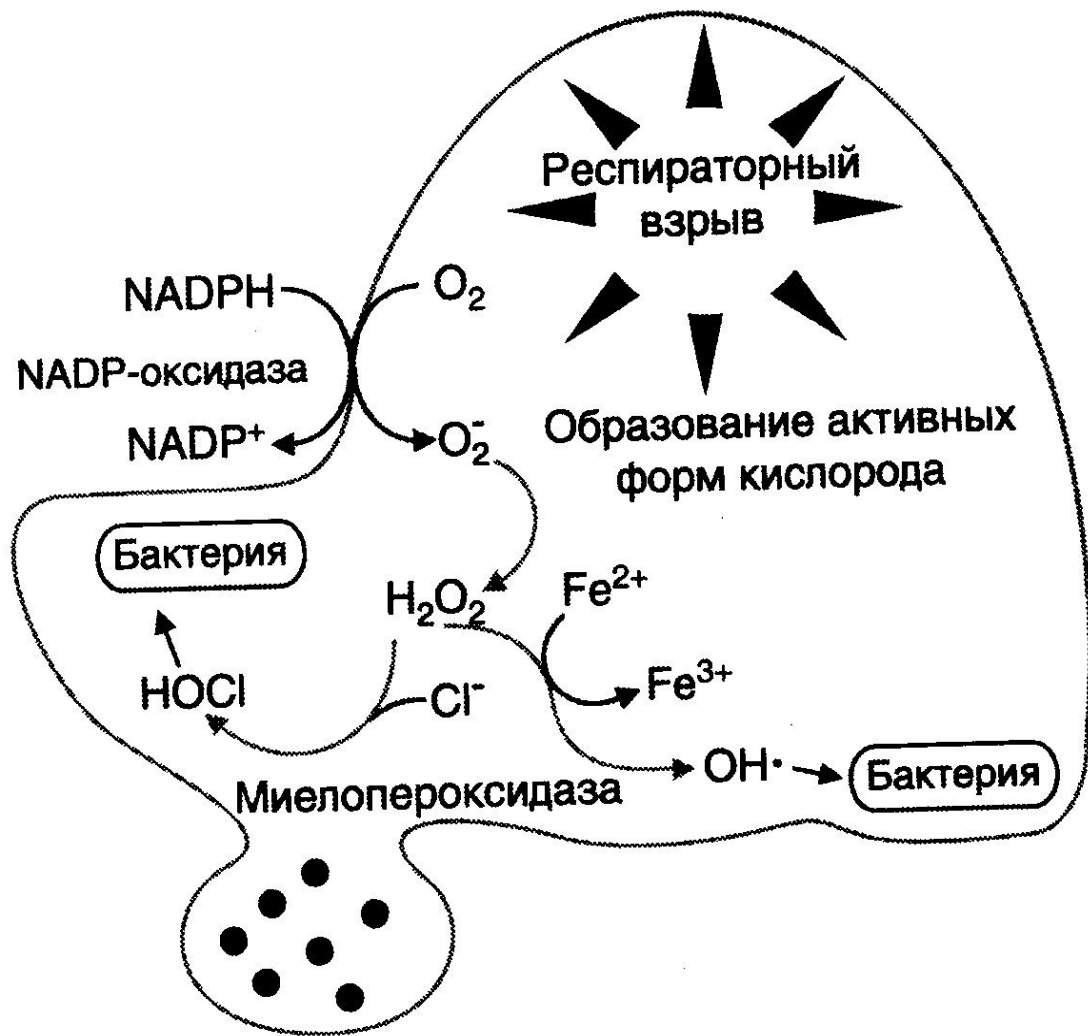


Рис. 14-7. Образование активных форм кислорода фагоцитирующими клетками при респираторном взрыве. Активация NADPH оксидазы, локализованной в мембране клетки, вызывает образование супероксидного аниона. В результате втягивания мембраны супероксид вместе с бактериальной клеткой оказываются в фагосоме. Супероксидный анион генерирует образование других токсичных молекул, включая H_2O_2 и $OH\cdot$. Миелопероксидаза, содержащаяся в гранулах фагоцитирующих клеток, секретируется в фагосому, где образует $HOCl$.

ПОЛ при патологии

- **Ионизирующие излучения**
 - **Злокачественный рост**
 - **Атеросклероз**
 - **Катаракта**

Ионизирующие излучения

- Радиолиз воды

- Радиотоксины

семихиноны, альдегиды, кетоны, перекиси

- Кислородный эффект

- Скрытые повреждения

Окисление **SH**-групп, одонитевые разрывы,

8-(OH)₂-дезоксигуанозин и тимингликоль (маркеры ОМ ДНК в тканях и моче)

- Интерфазная гибель клеток

- Снижение антиокислительной активности

- Индукция опухолей

Злокачественный рост

- **Факторы: канцерогены, ионизирующие излучения, вирусы**
- **На начальных этапах количество радикалов – увеличивается**
- **В сформировавшейся опухоли – снижается**
- **Опухоль - ловушка антиоксидантов**

Атеросклероз

- **Атеросклероз – хроническое поражение артерий, вызванное разрастанием множественных плотных утолщений артерий (бляшек), суживающих их просвет и способствующих образованию тромба**
- **Ишемическая болезнь сердца и мозга, гипертоническая болезнь**

Липидно-инфильтративная теория:

- **при атеросклерозе повышается содержание ХС в крови,**
- **увеличивается свертываемость крови,**
- **в стенке сосудов – отложения липидов**
- **разрастание соединительной ткани**

Липопротеины

- При атеросклерозе изменяется состав ЛП крови: повышается содержание ЛПНП и снижается содержание ЛПВП
- ЛПНП являются фактором риска развития атеросклероза за счет усиления переноса ХС из ЛПНП в пораженные сосуды
- В ЛПНП при атеросклерозе накапливаются продукты ПОЛ (МДА, диены)

Перекисно-модифицированные липопротеины

- Окисленные липопротеины имеют большую плотность, больше содержат сфингомиелина, лизофосфатидилхолина, чем нативные ЛПНП
- Окисленные ЛПНП стимулируют накопление ХС в макрофагах

ПОЛ при атеросклерозе

- **Активация аутоокисления ХС**
- **Антиоксидантная недостаточность**
- **Нарушение превращения ХС в желчные кислоты**
- **Свободно-радикальное окисление → распад липопротеинов и фосфолипидов**
распад эластических волокон

Тромбоз

Предрасположенность к тромбозу:

- Повреждение эндотелия
- Изменение скорости кровотока
- Склонность к повышенной свертываемости крови
- Дефицит витамина С → сердечные приступы, инсульт головного мозга
- Ломкость сосудов
- Стрессовые состояния → инфаркт
- Курение

Факторы риска при атеросклерозе

- Гиподинамия
- Снижение поступления антиоксидантов с рафинированной пищей
- Снижение количества антиоксидантов в пище в зимне-весенний период
- Стрессовые ситуации: вспышка свободно-радикального окисления, усиленное поступление O_2 и выброс в кровь жирных кислот

Катаракта

- **Катаракта – помутнение хрусталика**
- **Факторы: действие ионизирующих излучений, ультрафиолет, травмы хрусталика, диабет, воспалительные заболевания глаз, избыточное поступление стероидов, диуретиков, генетическая предрасположенность**
- **Кристаллины могут агрегировать друг с другом, в сшивках принимают участие продукты ПОЛ**

Гипероксия, гипоксия

- Гипероксия – кислородное отравление
- При гипероксии – избыток акцептора электронов - O_2

- Гипоксия – накопление АДФ, образование Fe^{2+} , «разрыхление мембран»
- При гипоксии – избыток доноров электронов – восстановленных переносчиков: **NADFH, NADH**

Окислительный стресс

- Повреждение мембран
- Снижение активности антиоксидантных ферментов
- Накопление первичных и вторичных продуктов ПОЛ
- Распад липопротеинов и фосфолипидов
- Повреждение эластических волокон
- Повреждение эндотелия сосудов
- Атеросклероз, гипертензия, диабет, онкологические заболевания

Активные формы кислорода

- **Образование свободных радикалов ингибирует ферменты**
- **Иницирует образование поперечных сшивок в молекулах коллагена**
- **АФК, являясь прооксидантами, способствуют развитию воспаления**
- **Вызывают перекисный гемолиз эритроцитов**

Три линии защиты от цитотоксического действия АФК

- Супероксиддисмутаза – защищает от $O_2^{\cdot-}$
- Каталаза - защищает от H_2O_2
- Глутатионпероксидаза – защищает от радикалов и перекисей
- Активация антиоксидантных ферментов предотвращает последствия, связанные с образованием свободных радикалов

Перекисная гипотеза гибели клетки

1. В биологических мембранах клетки содержатся **ненасыщенные жирные кислоты, фосфолипиды, холестерол, ионы Fe^{2+}** . В нормально функционирующих клетках скорость ПОЛ ограничена антиоксидантами. **Нарушение молекулярной организации мембран или разрушение антиоксидантов могут приводить к усилению реакций ПОЛ.**
2. Процесс ПОЛ имеет аутокаталитический, самоускоряющийся характер. Раз начавшись, процесс идет со всё возрастающей скоростью
3. Продукты ПОЛ токсичны, вызывают полимеризацию белков, окисление **SH**-групп белков, повреждают мембраны

Перекисный тип повреждения клетки

