

# №4 ДӘРІС

## ТАҚЫРЫБЫ:

Тотығу түрлері. Липидтердің  
пероксидті тотығуы (ЛПТ),  
антиоксиданттар.

# Тотығу түрлері.

- 1. Оксидазды тотығу**
- 2. Липидтердің пероксидті тотығуы (ЛПТ),**
- 3. Оксигеназды тотығу**
- 4. Пероксидазды тотығу**
  - 90% Оттек оксидазды тотығуға жұмсалады
  - 10% басқа тотығу түрлеріне пайдаланылады.

# Оксидазды тотығу=БТ

Оттек молекуласы 4e- электронмен тотықсызданады.



субстрат

**МАҢЫЗЫ:**

- 1. ЭНЕРГИЯ (E) БӨЛІНЕДІ (E=40- 45% АТФ +ЖЫЛУ)**
- 2. ЭНДОГЕНДІ СУ ТҮЗІЛЕДІ.**

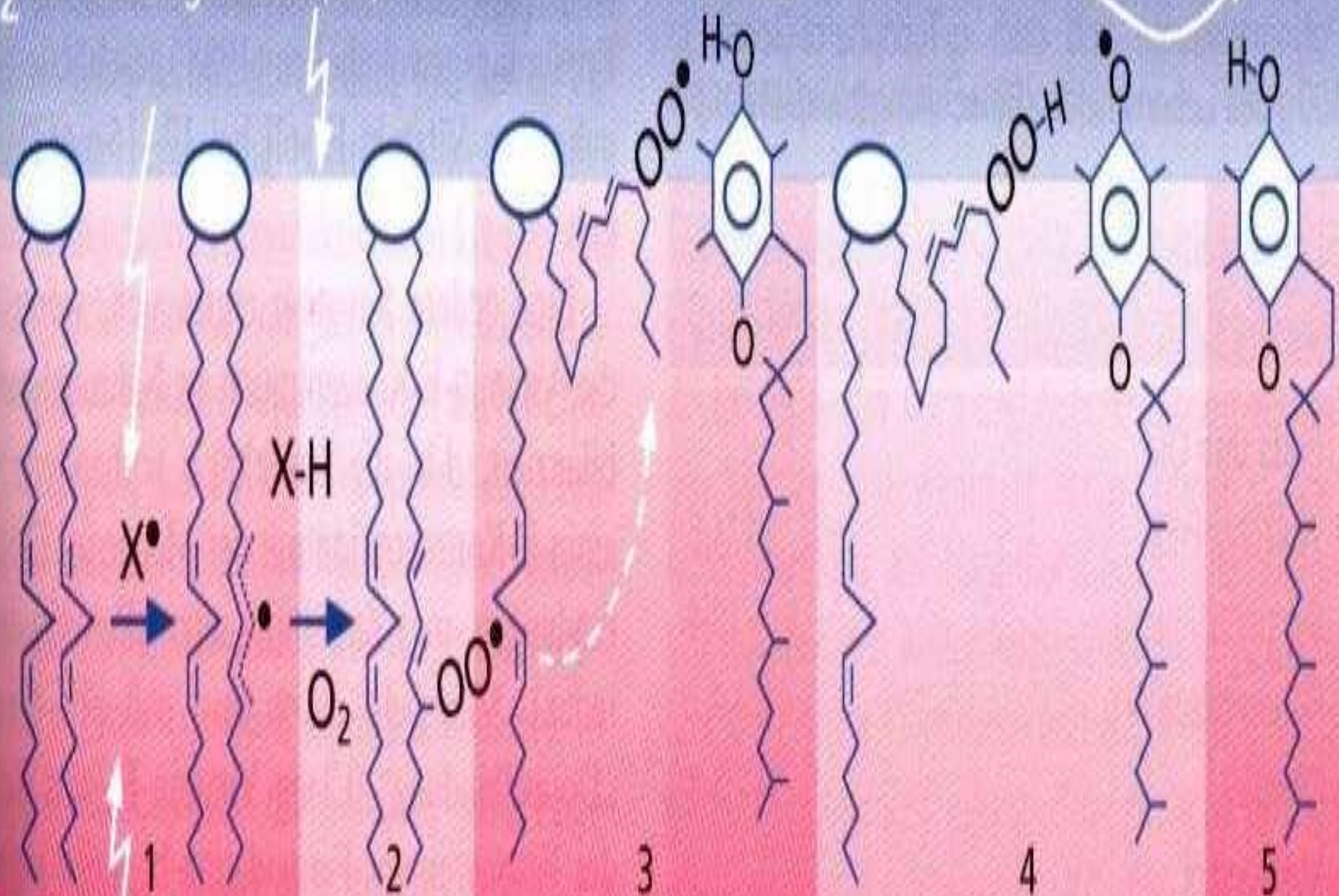
# ЛИПИДТЕРДІҢ ПЕРОКСИДТІ ТОТЫҒУЫ (ЛПТ) ЖӘНЕ ОНЫҢ РӨЛІ.

**ПРООКСИДАНТТАР -  
ЛИПИДТЕРДІҢ ПЕРОКСИДТІ  
ТОТЫҒУЫН (ЛПТ) ТУҒЫЗАТЫН  
ЗАТТАР.**

**АНТИОКСИДАНТТАР -ЛПТ ТЕЖЕЙТІН  
ЗАТТАР.**

ЛПТ дегеніміз – майлардың,  
әсіресе мембранадағы  
фосфолипидтер құрамына  
кіретін көп қанықпаған май  
қышқылдарының (КҚМК) бос  
радикалдық тотығуы.

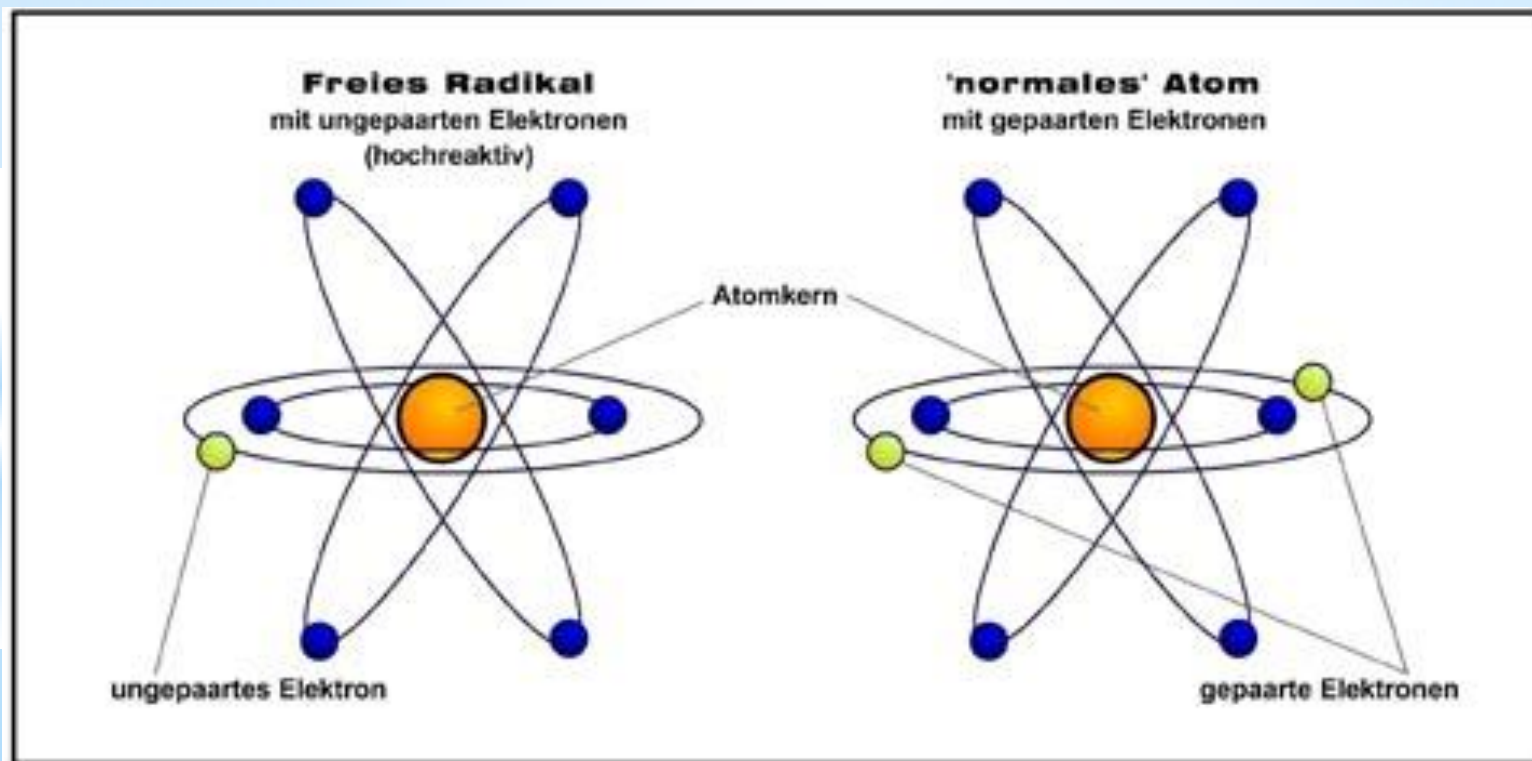
$H_2O$  Wässrige Phase (Blut)



**Бос радикал дегеніміз не?**

Сыртқы валенттік орбитасында жұптаспаған электроны бар атом немесе атом топтары.

**Свободные радикалы стремятся вернуть себе недостающий электрон, отняв его от окружающих молекул**





**КӨП ҚАНЫҚПАҒАН МАЙ ҚЫШҚЫЛДАРЫ  
(КҚМҚ)  
( ВИТАМИН F, ЭССЕНЦИАЛДЫ МАЙ  
ҚЫШҚЫЛДАРЫ, АЛМАСТЫРЫЛМАЙТЫН  
МАЙ ҚЫШҚЫЛДАРЫ)**

$C_{17}H_{31}COOH$ -ЛИНОЛЬ 18 | 2

$C_{17}H_{29}COOH$ -ЛИНОЛЕН 18 | 3

$C_{19}H_{31}COOH$ -АРАХИДОН 20 | 4

- Животные – наиболее ценные среди них – жиры морской рыбы (содержат незаменимые ПНЖК)

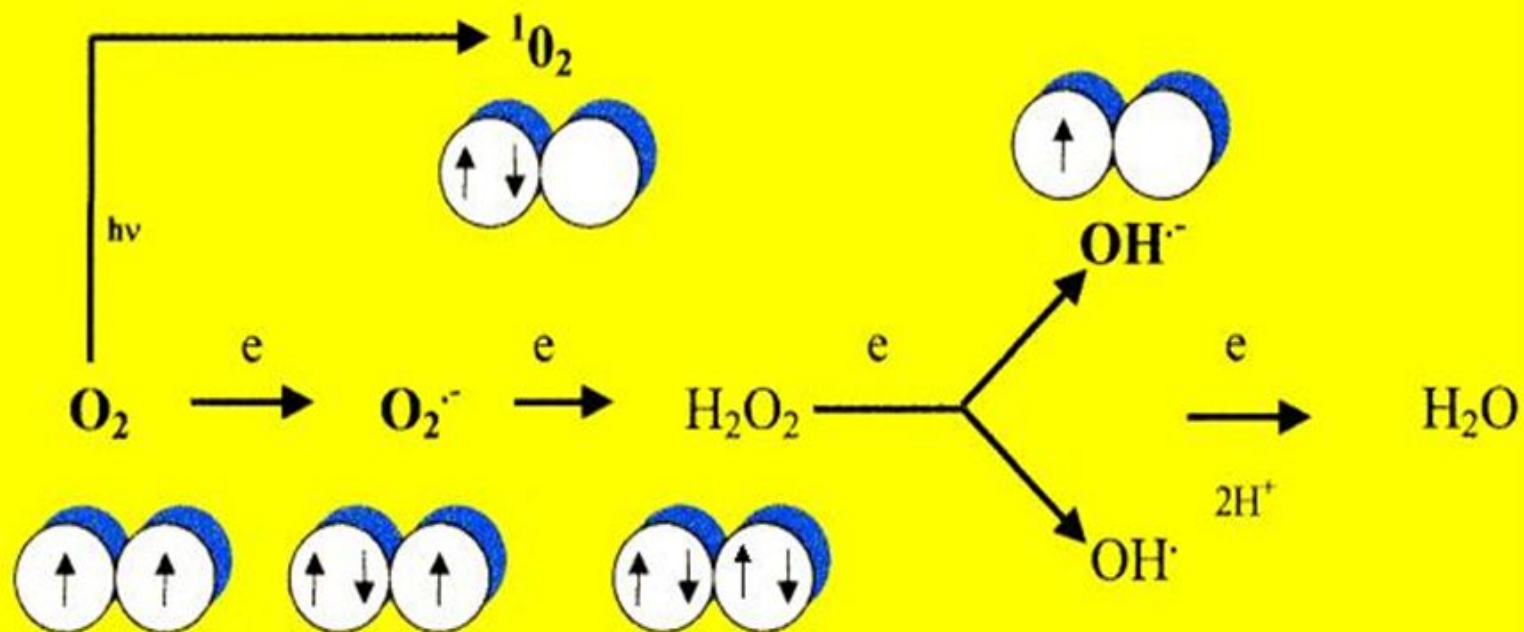


- Растительные – содержат незаменимые ПНЖК (полиненасыщенные жирные кислоты)



Оттек молекуласы әр түрлі реакциялардан бір-бірден электронды қосып алып тотықсызданып оттектің активті формаларына (ОАФ) айналуы мүмкін.

## МОЛЕКУЛАЛЫҚ ОТТЕКТЕН ӘР ТҮРЛІ РАДИКАЛДАРДЫҢ ТҮЗІЛУІ



## “Oxidative stress” =

‘an imbalance between oxidants and antioxidants in favor of the oxidants, potentially leading to damage’

Helmut Gloss, 1991

## Reactive Oxygen Species (ROS)

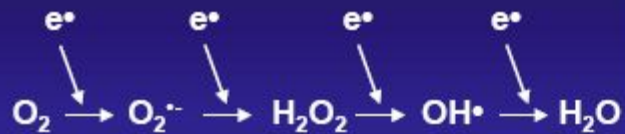
### Free radicals

$\text{OH}\cdot$   
 $\text{O}_2^{\cdot-}$   
 $\text{NO}\cdot$   
 $\text{LOO}\cdot$

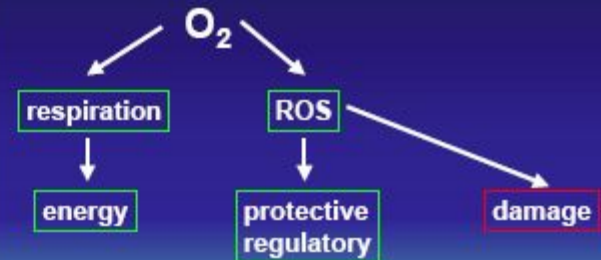
### Non-radicals

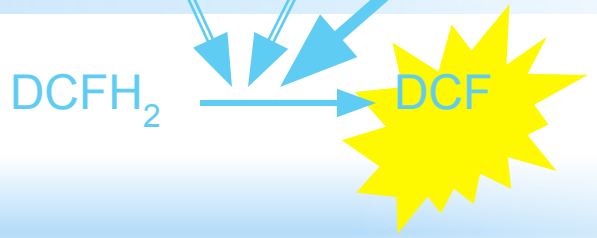
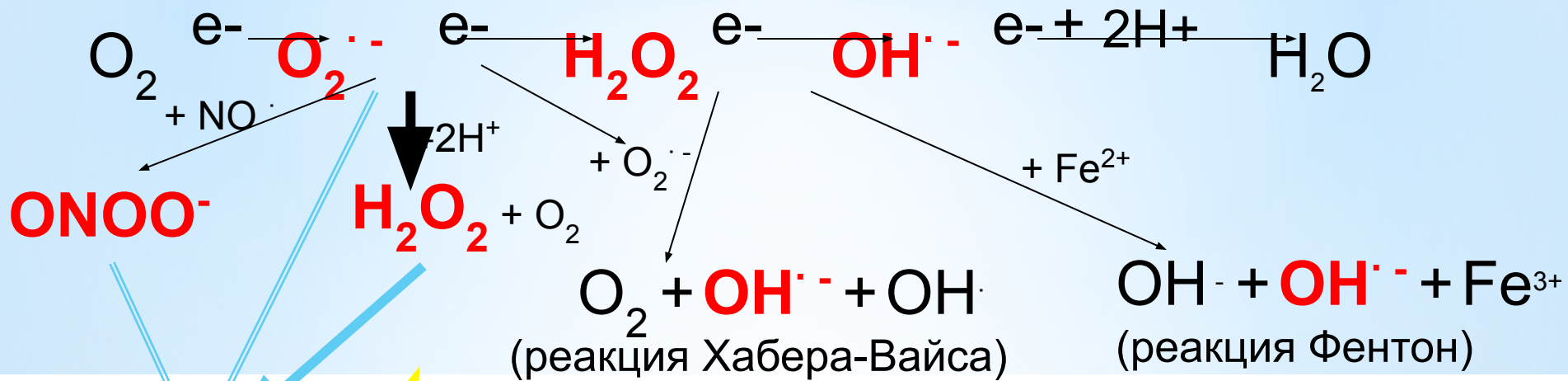
$\text{H}_2\text{O}_2$   
 $^1\text{O}_2$   
 $\text{HOCl}$   
 $\text{O}_3$

## Stepwise reduction of $\text{O}_2$



## Oxidative damage / oxygen paradox





## ОТТЕГІНІҢ АКТИВТІ ФОРМАЛАРЫ (ОАФ)

$O_2^{*-}$  Супероксид-анион

$OH^-$  Гидроксил радикалы

$NO^-$  АЗОТ ОКСИДІНІН РАДИКАЛЫ ж/е т.б.

$LOO \cdot$  липопероксирадикал ( $LOO \cdot$ ),

$LO \cdot$  алкилоксирадикал

$\text{HOCl}$ - гипохлорит-анион

$\text{O}_3$  - озон

$\text{LOOH}$  (ГПЛ)-липидтер гидропероксиді

$^1\text{O}_2$  Синглетті оттеқ

$\text{H}_2\text{O}_2$  Сутек асқын тотығы



# Супероксидті радикал түзіледі:

- \* оттектік ауыспалы валентті металдармен әрекеттескенде мұнда,



- \* НАДФН-оксидазаның қатысуымен ферментативті жолмен (фагоциттердің ферментативті жүйесі):



\* Гидроксиль радикалы түзіледі:

\* сутек асқын тотығынан (реакция Фентона):



\*  $\text{H}_2\text{O}_2$  супероксиданион-радикалымен әрекеттескенде (реакция Хабера-Вайса):



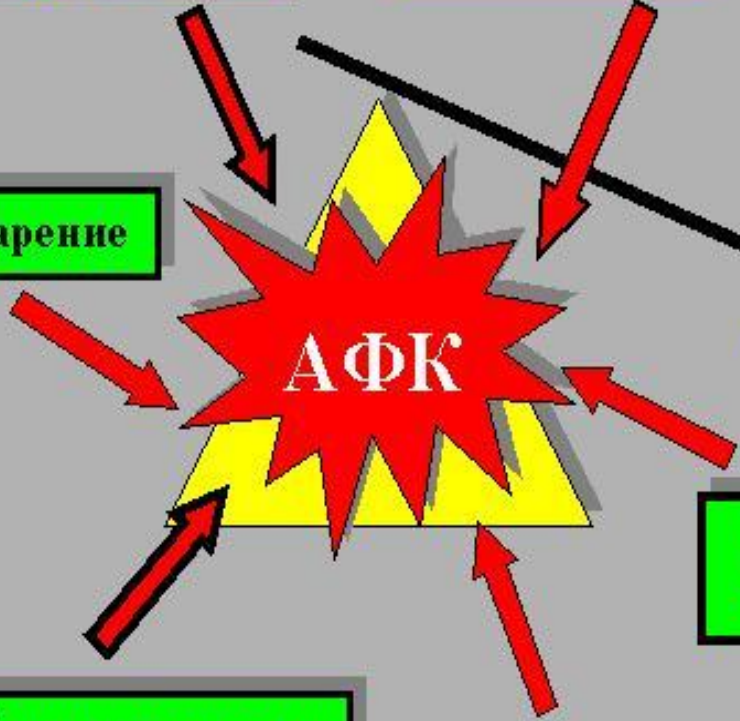
# ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

Метаболические  
нарушения

Сигнальная  
функция

ДЕФИЦИТ  
СОД

Старение



АФК

Тяжелые  
металлы

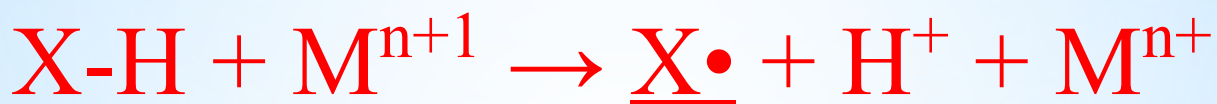


АО  
система

Нейроденеративные  
процессы

Токсиканты

# Transition metal-catalyzed formation of free radicals

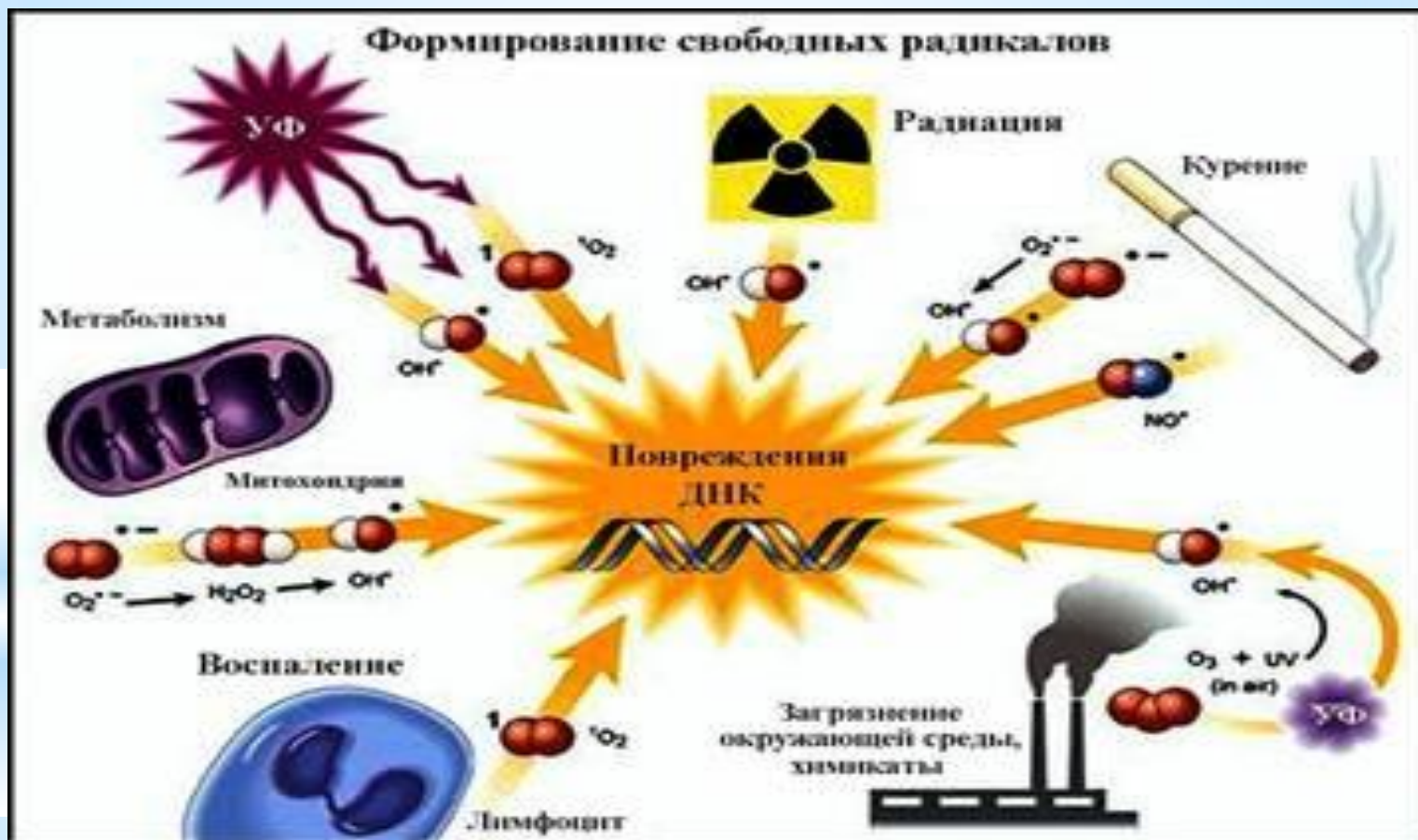


or, alternatively,



Binding transition metals (e.g.  
chelation) may inhibit oxidation

# Бос радикалдар қайдан пайда болады?



ОАФ-ың түзілуіне әкелетін себептер: антиоксиданттық жүйенің жеткіліксіздігі, радиация сәулесі, шылым шегу, алкогольизм, қоршаған ортаның ластануы, қартаю, гипоксия, стресс, жоғары қысымды оттегімен емдеу және өспе ауруларын емдеуге арналған химиялық препараттар, т.б.

## ЛПГ реакциялары

ОАФ әсерінен сатылы тізбекті реакция арқылы іске асады.

1-сатысы: тізбекті реакцияның басталуы – инициация.

Бос радикалдар ( $O_2^{\cdot}$ ) мембранадағы фосфолипидтер құрамына кіретін КҚМҚ-дағы ( $L_1H = KQMK$ ) қос байланысқа жақын орналасқан  $CH_2$  –ден (метилен)  $H$  бөліп алып КҚМҚ қалдығын бос радикалға ( $L_1^{\cdot}$ ) айналдырады.

2-сатысы: Түзілген липид радикалы ( $L_1\cdot$ )

ары қарай оттегі молекуласымен ( $O_2$ ) тез  
реакцияласып май қышқылының пероксид  
радикалын ( $L_1OO\cdot$ ) түзеді.

3-сатысы: Түзілген пероксид радикалы ( $L_1OO\cdot$ ) жанындағы

екінші КҚМҚ-на ( $L_2H$ ) шабуыл жасап ондағы  $CH_2-$

ден Н бөліп алып өзі гидропероксидке, ал КҚМҚ-ын Липид

радикалына ( $L_2\cdot$ ) айналдырады.



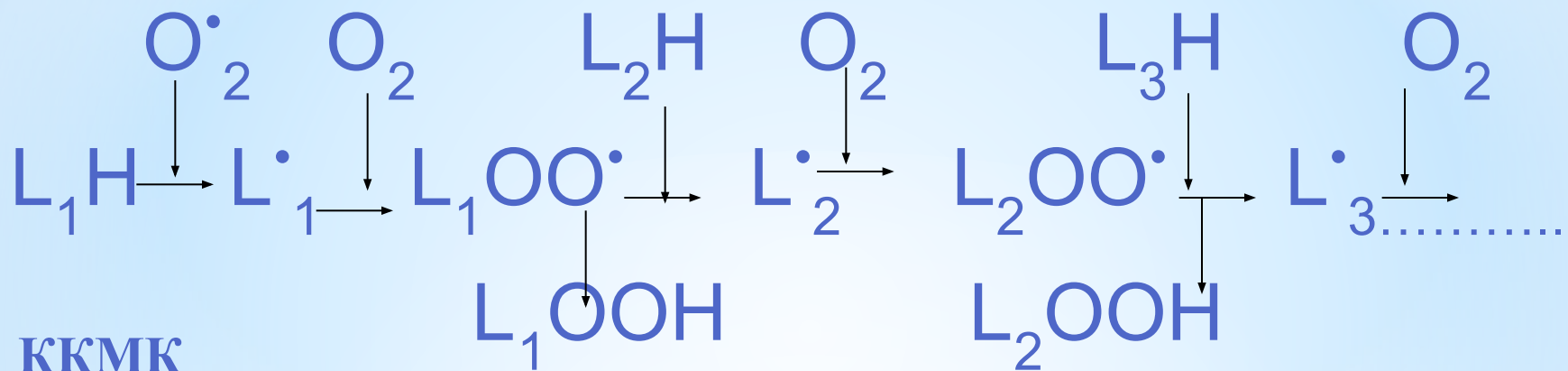
Түзілген май қышқылының радикалы қайтадан 2-ші реакцияға одан кейін 3-ші реакцияға түсіп тағыда радикалдар түзіледі. Бұл сатыда реакция тізбекті жалғаса береді.

3-ші реакцияда түзілген гидропероксид тұрақсыз

қосылыс ол қаныққан және қанықпаған

альдегидтерге ыдырайды. ОАФ тек процесті бастау

үшін қажет процесс басталса болды ОАФ-на



ККМК

Липидтердің пероксидті тотығуының

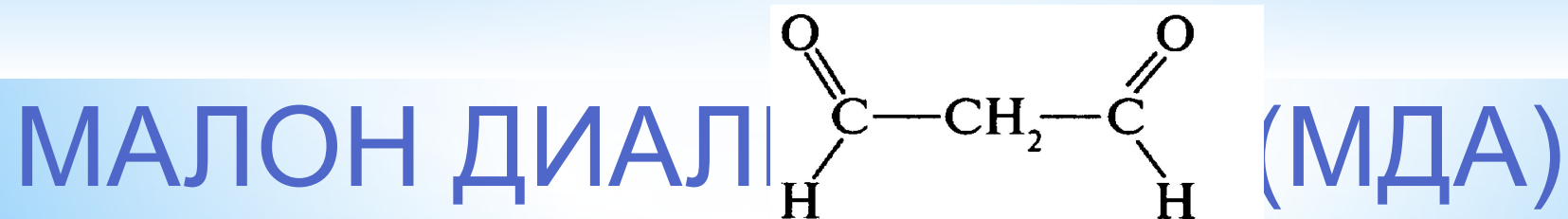
алғашқы өнімі:

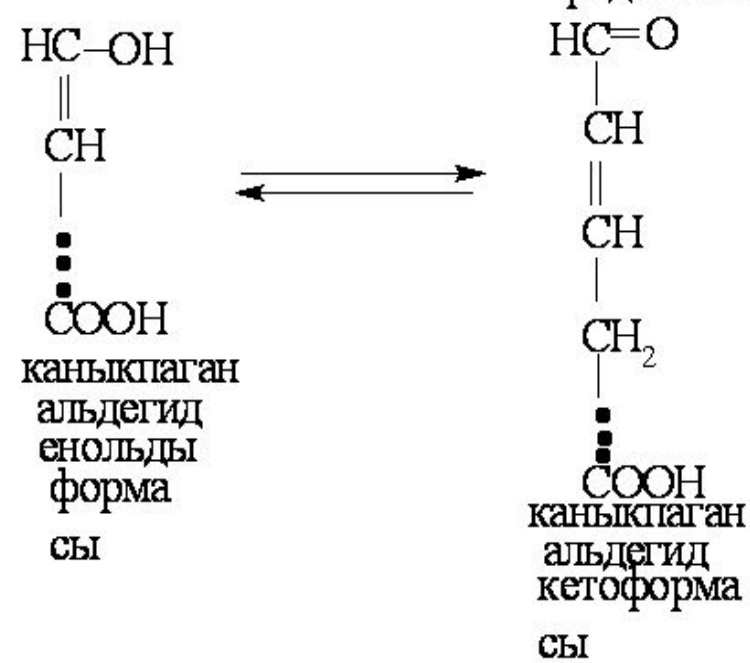
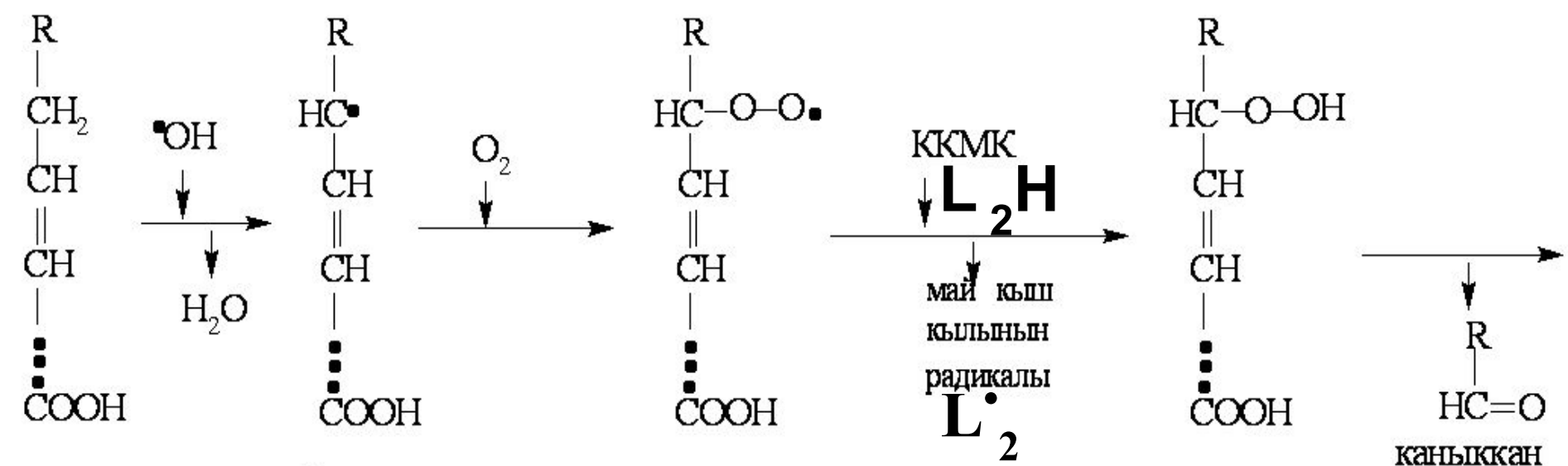
ДИЕНДІ КОНЪЮГАТТАР

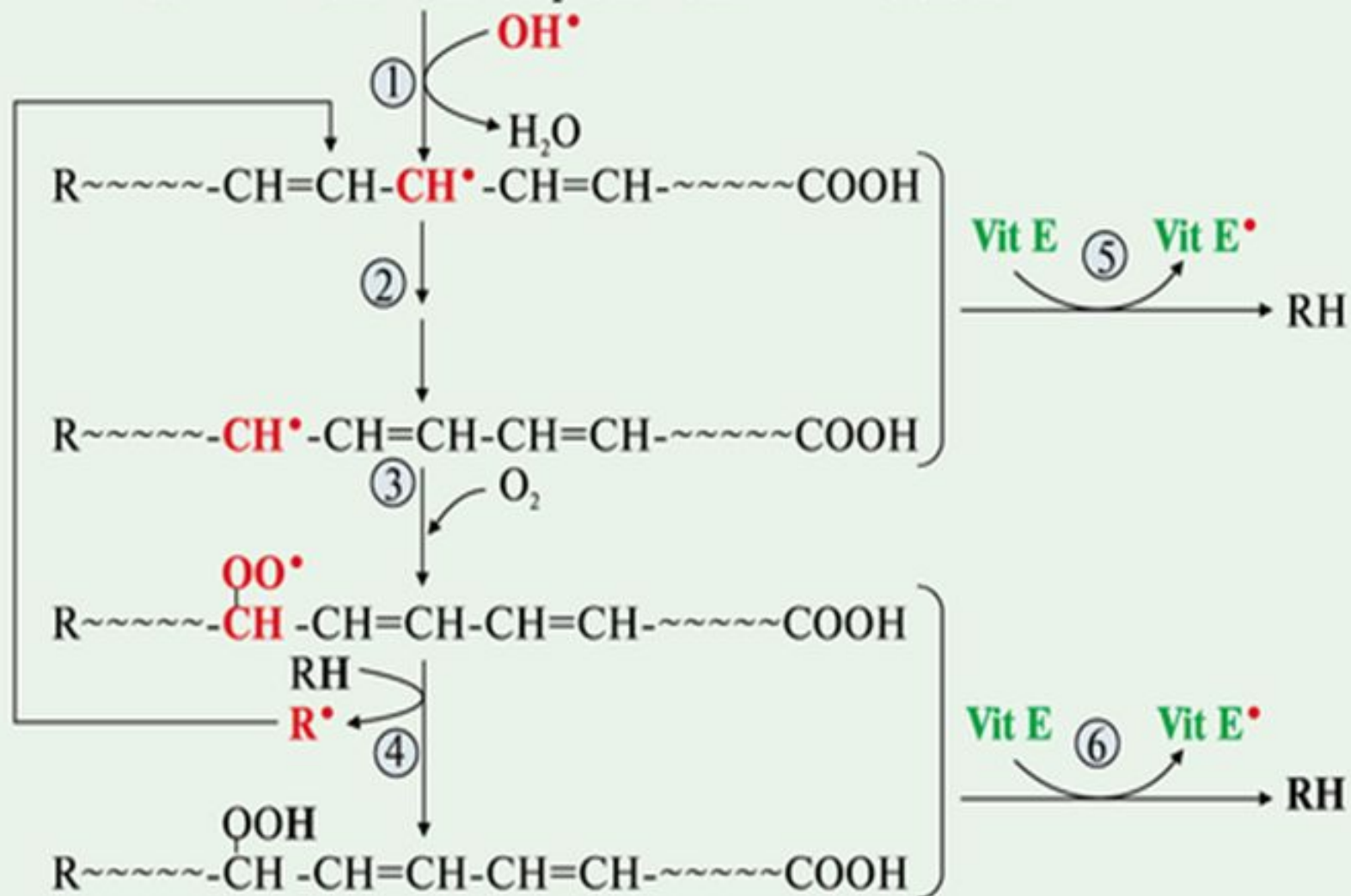
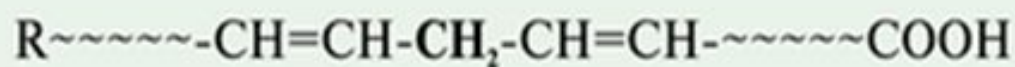
Аралық өнімдері:

ГИДРОПЕРОКСИДТЕР

Соңғы өнімдерінің бірі:







—Қалыпты жағдайда организмде  
Бос радикалды процесс жүреді ме?  
—Үнемі, аз мөлшерде.  
Себебі, ағзадағы антиоксиданттық  
жүйе оны реттеп отырады.

# ЛПТ не үшін керек?

## ЛПТ биологиялық маңызы:

- Биомембрананың өткізіншітігін арттырады;
- Мембрананың липидтік құрамының жаңалануын қамтамасыз етеді;

\* Арахидон қышқылынан простагландиндер (ПГ) ж/е олардың туындыларын түзеді (простациклиндер, тромбоксандар, лейкотриендер);

\* Ксенобиотиктер мен метаболизмнің улы өнімдерін усыздандырады

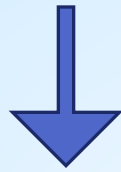
\* кейбір гормондардың синтезіне қатысады. Мысалы, тиреоиды гормондар;



\*иммунды жүйенің қызметіне қатысады

Бактерияларды жояды. М\ы, жедел қабыну кезінде лейкоциттер (әсіресе нейтрофилдер) НАДФН-ЦхР<sub>450</sub>-оксидаза жүйесі және миелопероксидаза-Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub>-галоген жүйесі арқылы ОАФ түзіп бактерияларды, өспе жасушаларын жояды.

# АНТИОКСИДАНТТАР



## ФЕРМЕНТТІ

- \* СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗА (СОД);
- \* КАТАЛАЗА;
- \* ГЛУТАТИОНРЕДУКТАЗА
- \* ГЛУТАТИОНПЕРОКСИДАЗА



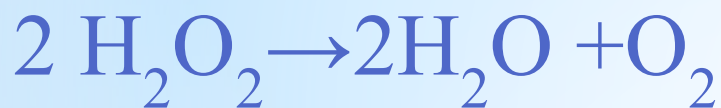
## ФЕРМЕНТТІ ЕМЕС

- ✓ Майда еритін витаминдер: А және Е;
- ✓ С, Р витаминдер
- ✓ Каротиндер (вит А-ның провитамині)
- ✓ Карнозин – миоциттерде гидроксил радикалдарды бейтараптайды
- ✓ Ферритин – екі валентті темірді байланыстырады
- ✓ Церулоплазмин – екі валентті мысты байланыстырады, феррооксидаздық активтілікті көрсетіп екі валентті темір тотықтырады
- ✓ Металлотионеиндер – мысты және т.б. металлдарды байланыстырып антиоксикалық қызмет атқарады
- ✓ Эстрогендер – тізбекті реакцияны тоқтатады  
 $ROO^- + \text{эстрадиол-OH} \rightarrow ROOH + \text{эстрадиол-O}^-$  □ тотығу өнімі

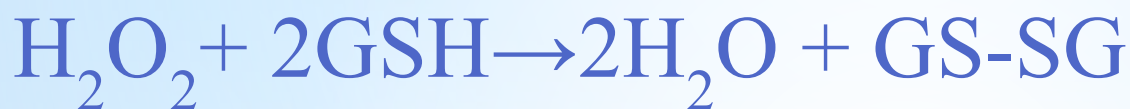
Супероксиддисмутаза катализдейтін реакция:



Каталаза катализдейтін реакция:



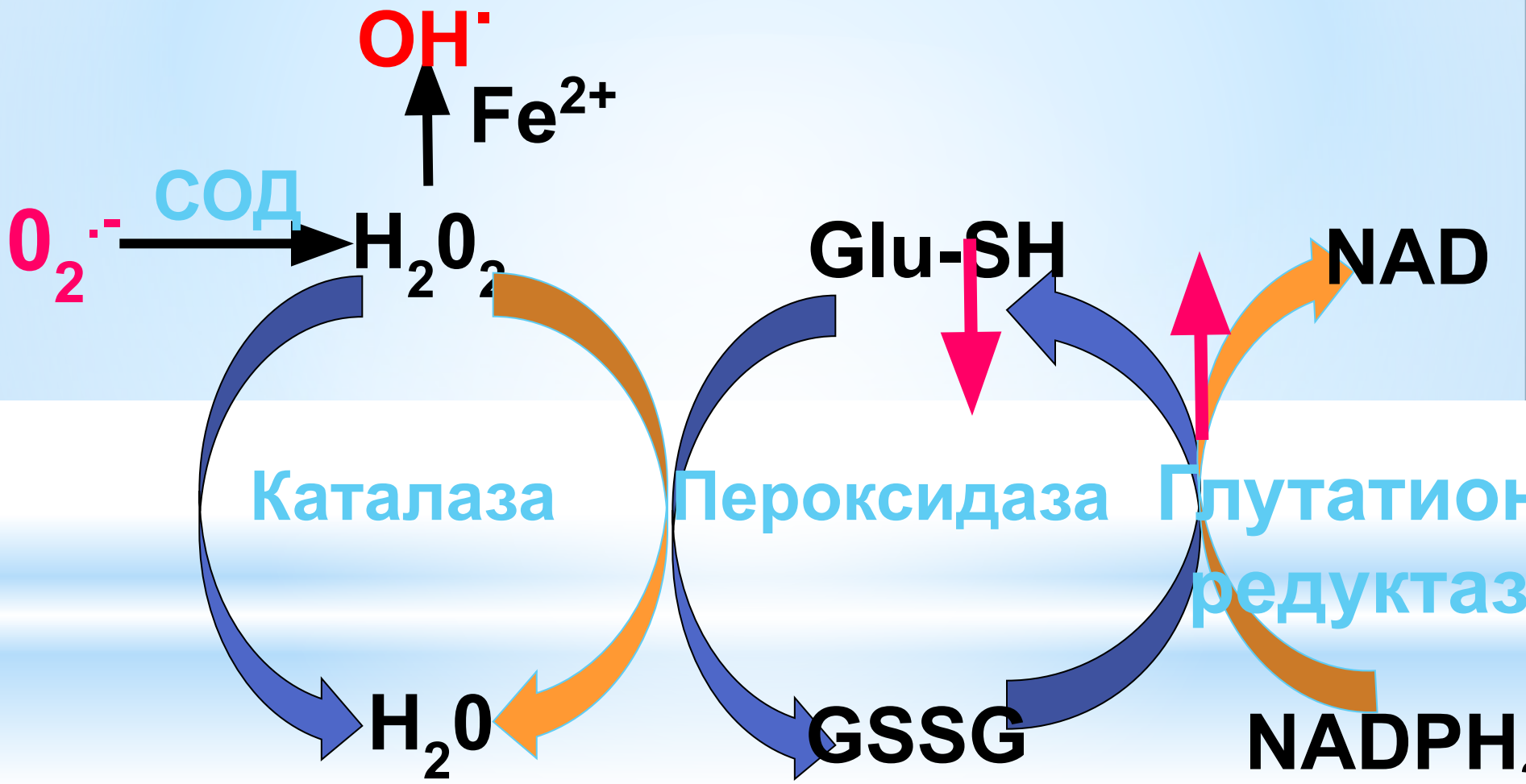
Глутатионпероксидаза катализдейтін реакция:

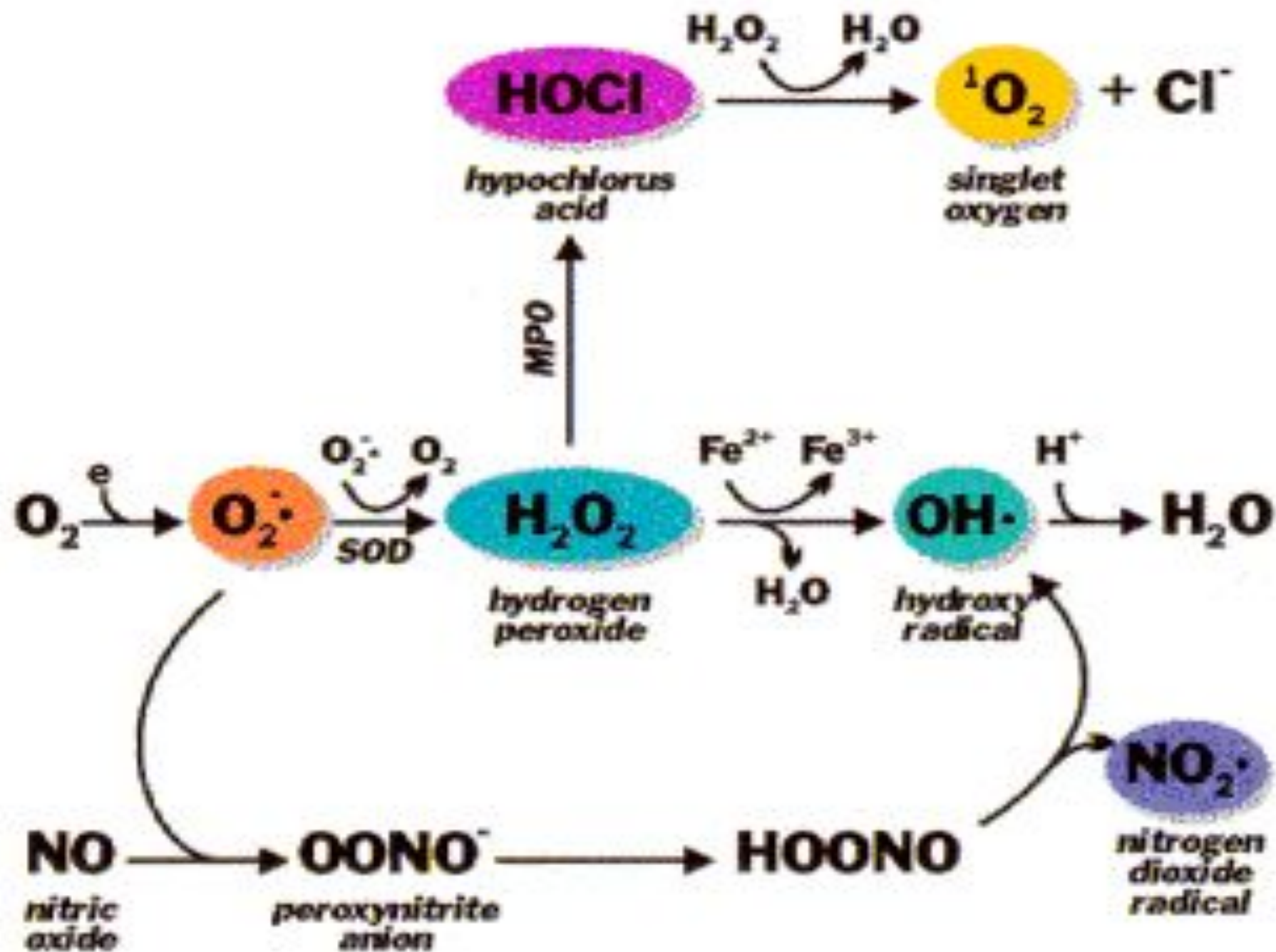


Тотыққан глутатион НАДФН<sub>2</sub> мен тотығып тұруы керек

Глутатионредуктаза катализдейтін реакция:







## БОС РАДИКАЛДАРДЫҢ (ЛПТ) ЗИЯНЫ

- ❖ белоктардың SH тобына әсер етіп , оларың денатурациясын ж/е ферменттердің белсенділігін төмендетеді;
- ❖ жасуша мембранасының қызметтерін бұзады ;  
изменяется ионная проницаемость (иондық каналдар мен иондық насос бұзылады, мысалы,  $\text{Ca}^{2+}$  каналы, Na,K-АТФазы)
- ❖ Ядроға (нуклеин қышқылдарына) әсер етіп жасушаның гендік аппаратын зақымдайды(мутация);
- ❖ митохондрияға әсер етіп АТФ синтезін бұзады;
- ❖ □ усиленная генерация свободных радикалов
- ❖ кислорода сопровождает болезни Паркинсона,
- ❖ Альцгеймера и сам процесс старения , ведет к
- ❖ появлению катаракты

# ЗАҚЫМДАЙТЫН ЖЕРЛЕРІ

# ПАЙДА БОЛАТЫН АУРУЛАР

Бос радикалдар



БИОМЕМБРАНАДАҒЫ  
КҚМҚ-ЫН ыдыратып  
жасуша н/е  
органеллаларды  
зақымдайды,  
ЯДРО, МИТОХОНДРИЯ,  
БЕЛОК, НУКЛЕИН  
ҚЫШҚЫЛДАРЫ,  
ЛИПИЛТЕР т.б.

АТЕРОСКЛЕРОЗ  
ҚАРТАЮДЫ;  
әртүрлі РАК  
аурулары;  
ҚАНТТЫ  
ДИАБЕТ;  
ЖҮРЕК  
ИНФАРКТЫ;  
КАТАРАКТ;  
ПАРКИНСОН;  
БҰЛШЫҚ ЕТ  
ДИСТРОФИЯСЫ  
ЖЕ Т.Б.

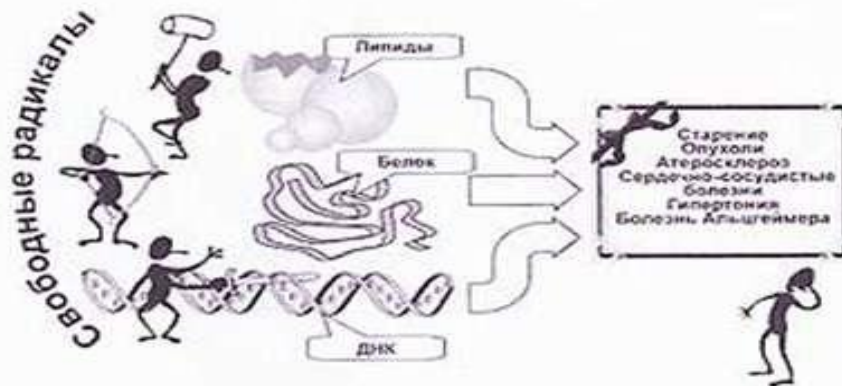
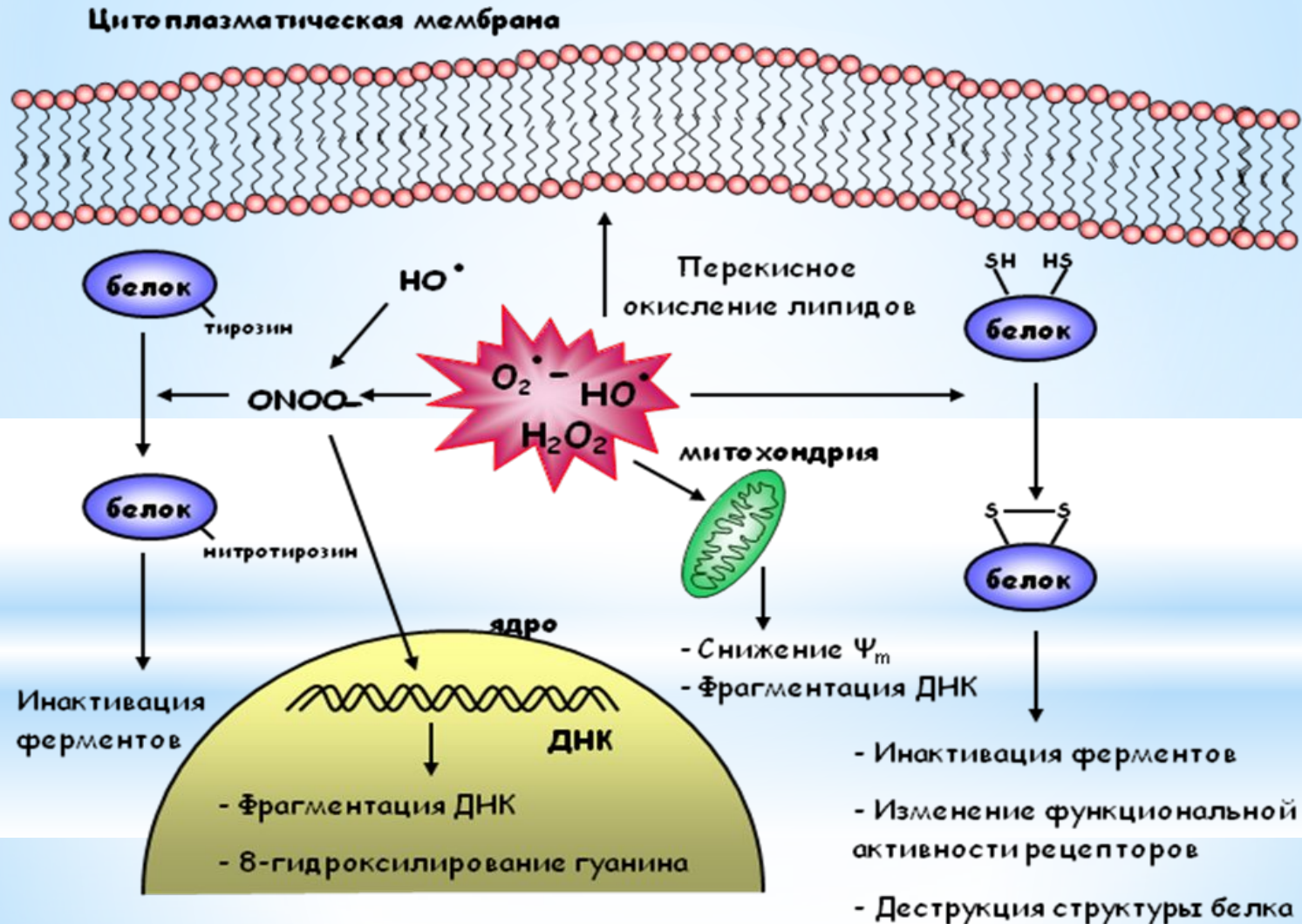


Рис. 2. Повреждение белков, липидов и нуклеиновых кислот свободными-

# \* ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ДЕСТРУКЦИЯ КЛЕТКИ



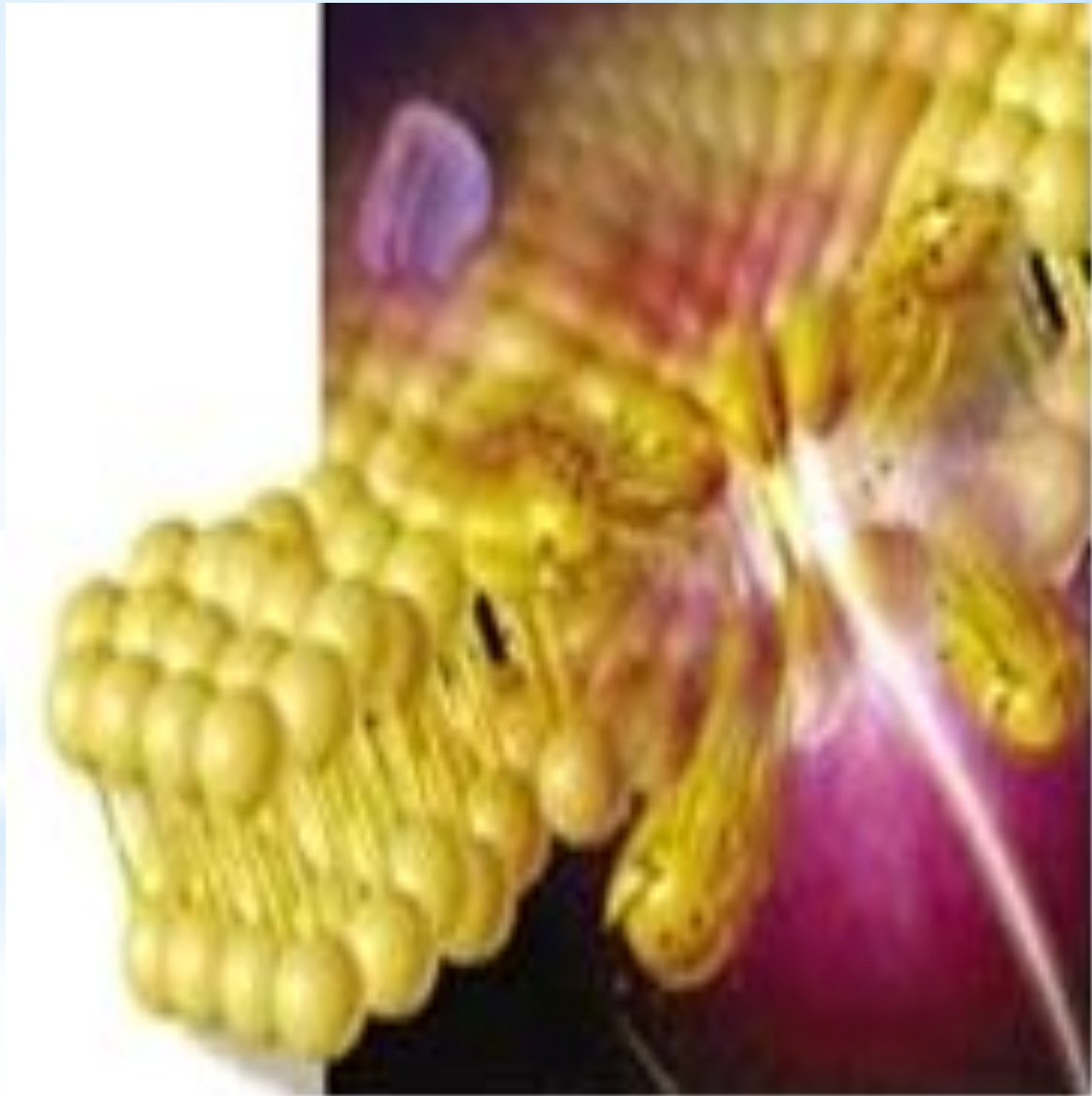


## Органы-мишени для свободных радикалов

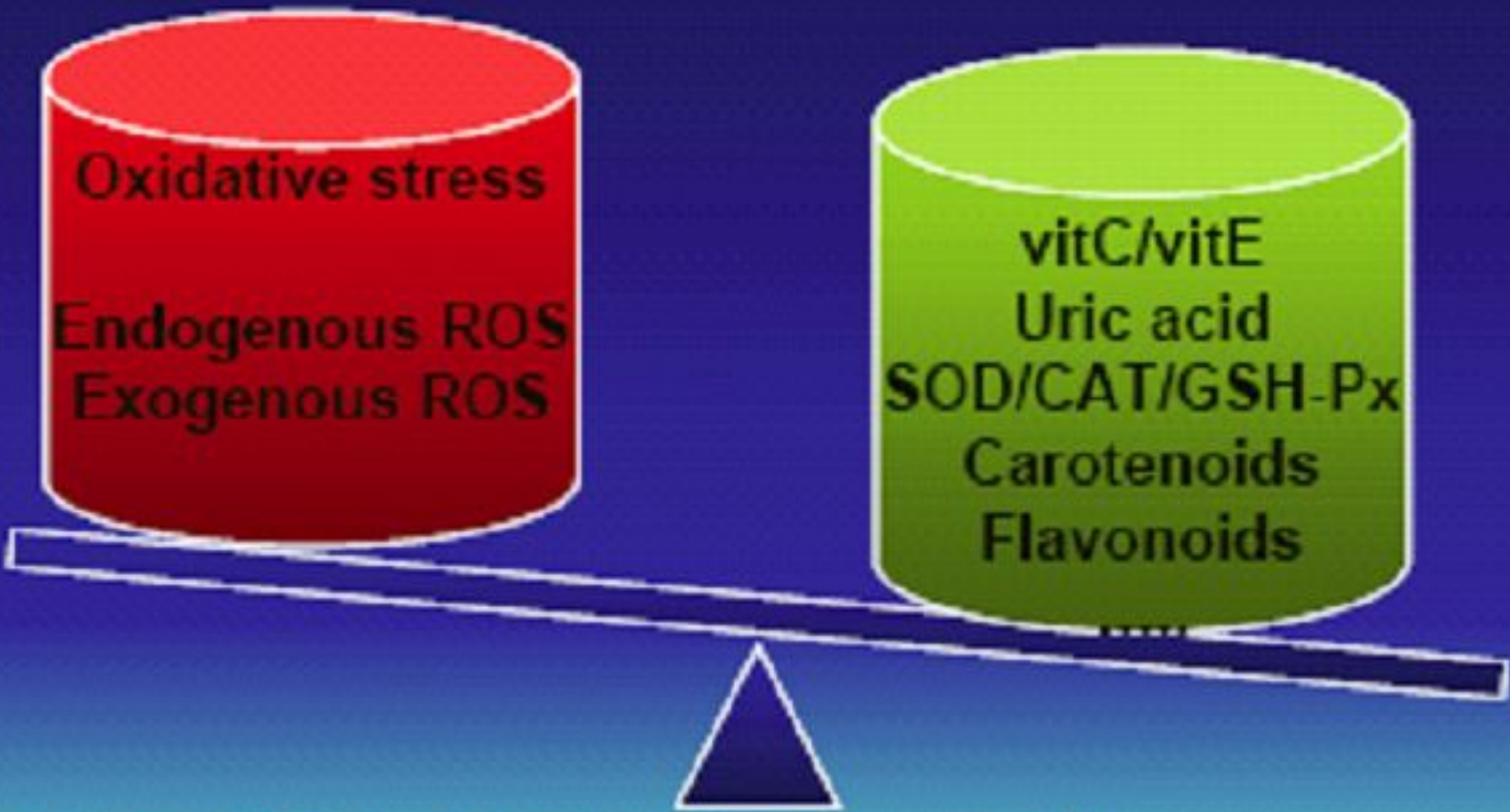


## Бос радикалдар

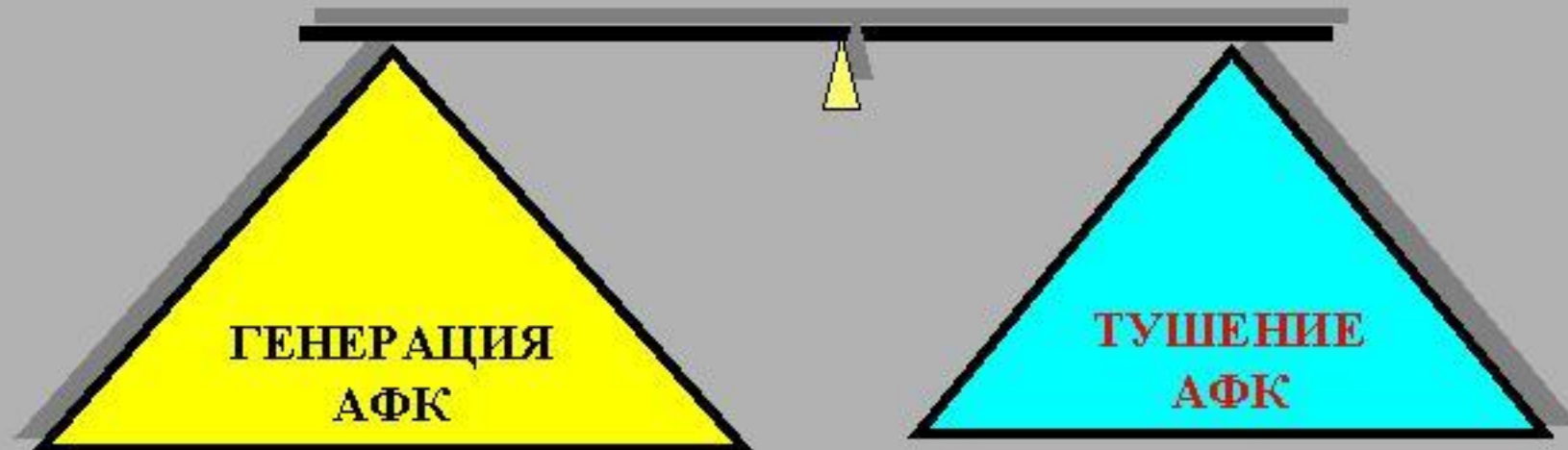
жасушаларға әсер етіп, олардың ДНҚ-сын, белоктарын, майларын зақымдайтын жоғары активті бөлшектер



# Оксиданттық стресс және антиоксиданттық қорғаныс жүйесі

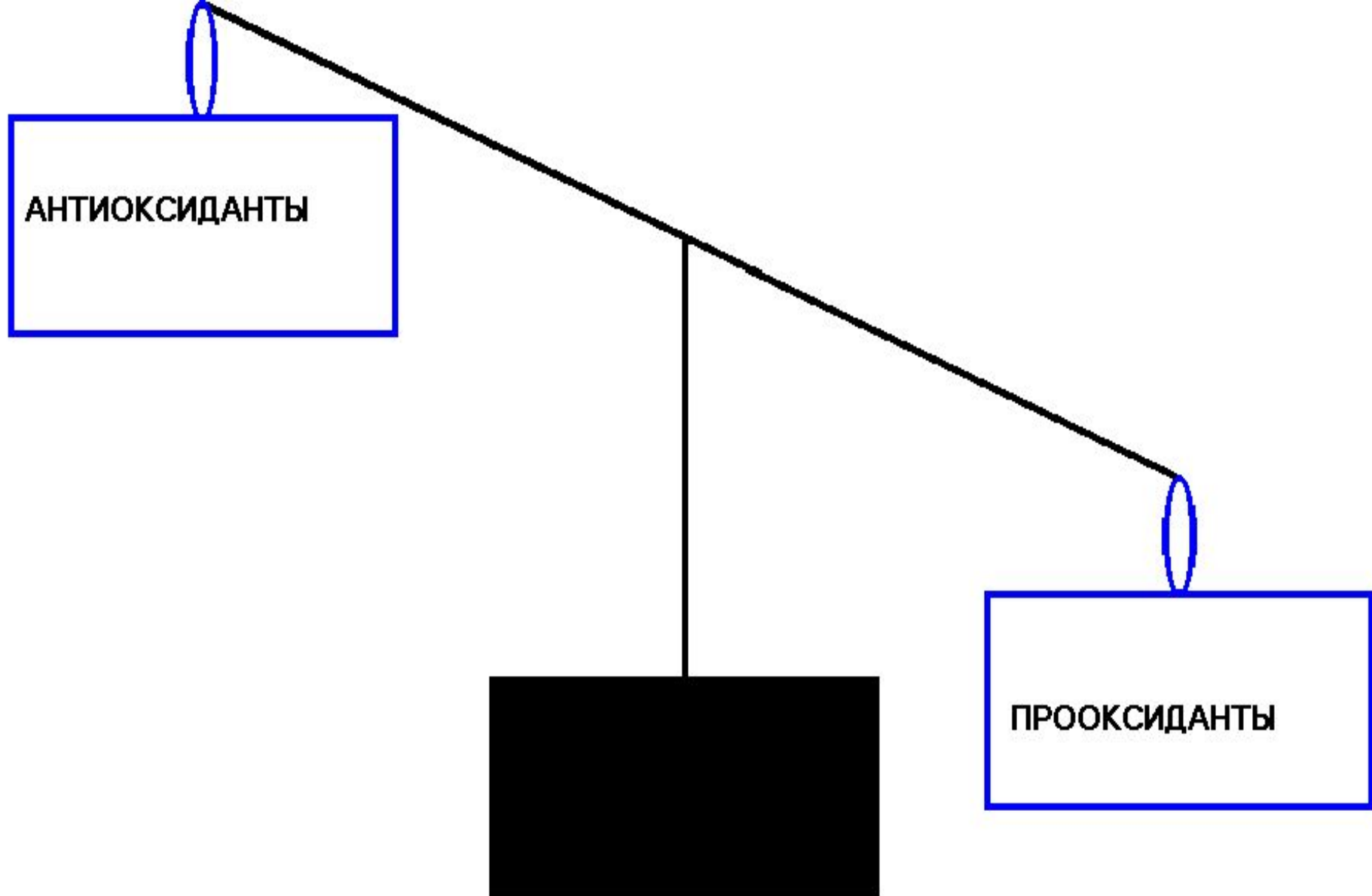


# БАЛАНС АФК В ЖИВЫХ КЛЕТКАХ



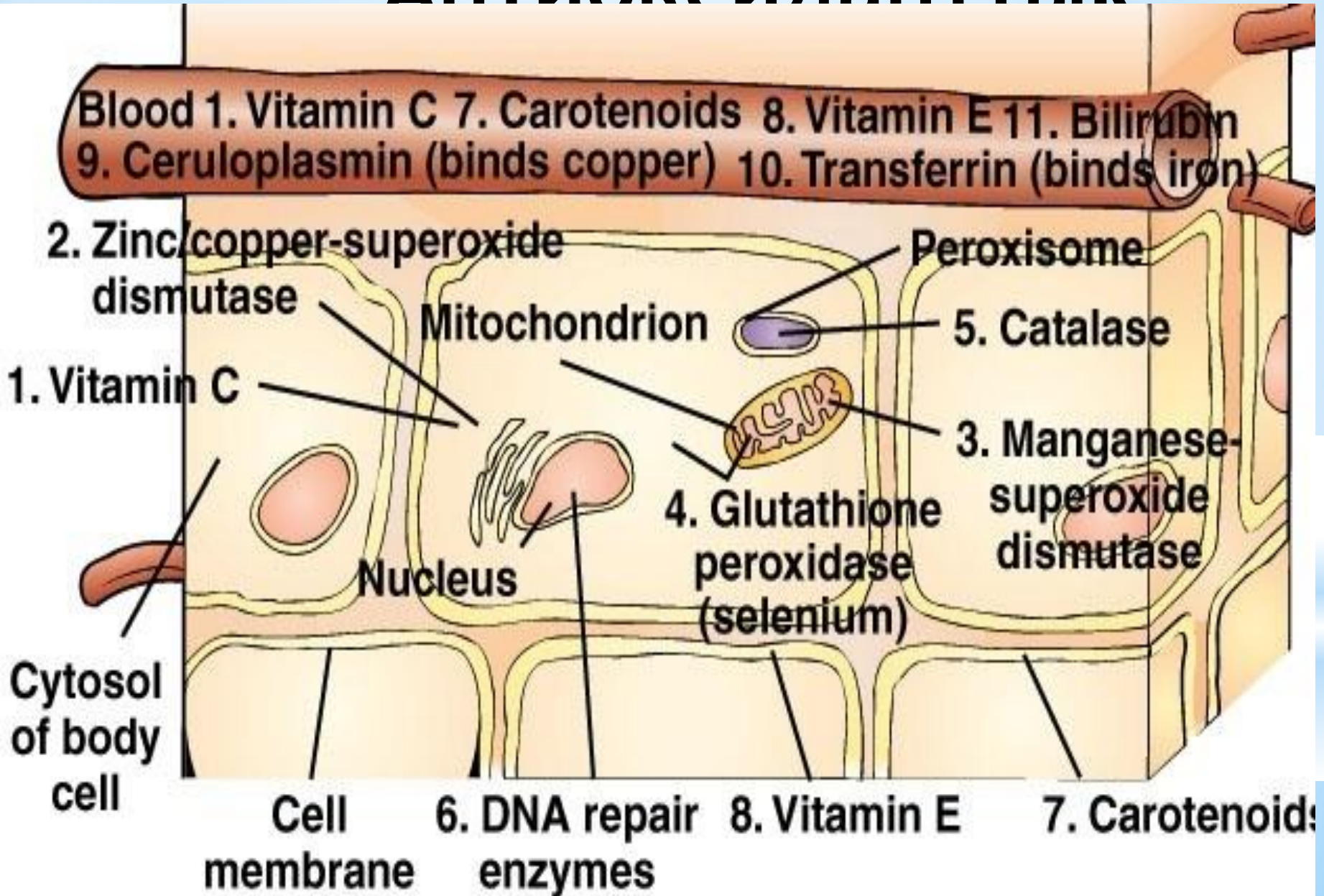
**Дыхательная цепь митохондрий,  
NADPH-оксидаза, Моноамино-  
оксидазы, Липоксигеназы,  
неферментативное окисление  
биогенных аминов**

**СОД, Каталаза, Пероксидазы,  
Низкомолек. антиоксиданты  
(мочевая кислота, таурин,  
витамины А, С, Е, карнозин, N-  
ацетилцистеин, глутатион),  
хелаторы ионов железа**



Дисбаланс между прооксидантами и антиоксидантами изменяет скорость СРО, превалирование прооксидантов (СР=АФК), или снижение уровня антиоксидантов ведет к повреждению клеток и тканей

# \* АНТИОКСИДАНТТЫК



## ЗНАЧЕНИЕ СВОБОДНО- РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ

В НОРМЕ: НЕОБХОДИМОЕ ЗВЕНО  
МЕТАБОЛИЗМА, ОБЕСПЕЧИВАЮЩЕЕ  
НОРМАЛЬНУЮ  
ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

- МОДИФИКАЦИЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН;
- ЗАЩИТНЫЕ ФУНКЦИИ, ОКИСЛЕНИЕ ЧУЖЕРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ, МИКРОБИЦИДНОЕ ДЕЙСТВИЕ;
- ОБМЕН ВЕЩЕСТВ, АККУМУЛЯЦИЯ И БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЭНЕРГИИ;
- ВЛИЯНИЕ НА ИММУНИТЕТ, ПЕРЕДАЧУ ИНФОРМАЦИИ;

ПРИ ПАТОЛОГИИ: УНИВЕРСАЛЬНАЯ  
НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ОСНОВА  
ПАТОГЕНЕЗА РАЗЛИЧНЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ

- НАРУШЕНИЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ, СТРУКТУРЫ, ФУНКЦИИ БИОМЕМБРАН;
- ПОВРЕЖДЕНИЕ БЕЛКОВ, ЛИПИДОВ, НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ И Т.Д.;
- НАРУШЕНИЕ БИОЭНЕРГЕТИКИ, РЕГУЛЯТОРНЫХ И ЗАЩИТНЫХ ФУНКЦИЙ;
- ОБЩЕОКСИЧЕСКОЕ И КАНЦЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ

# \* Антиоксиданттар

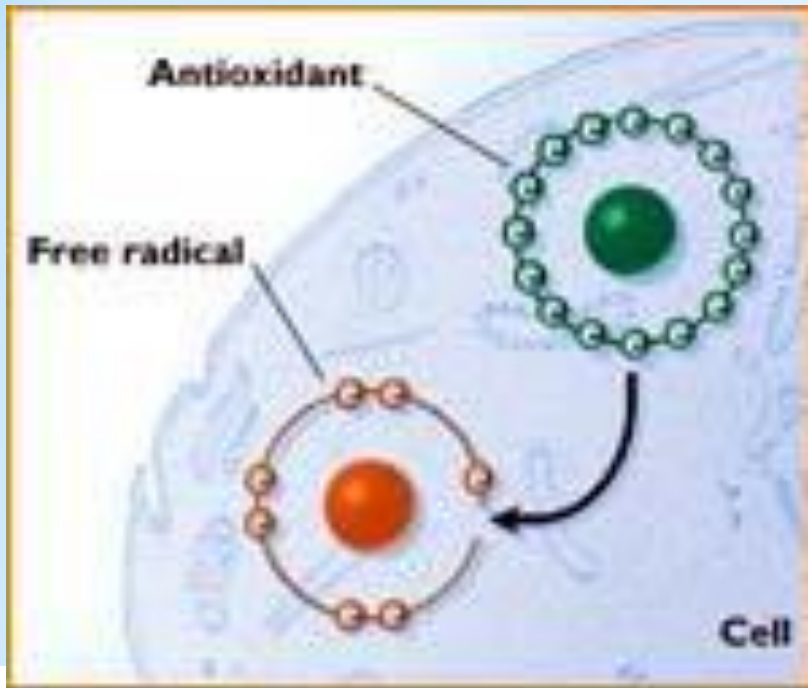
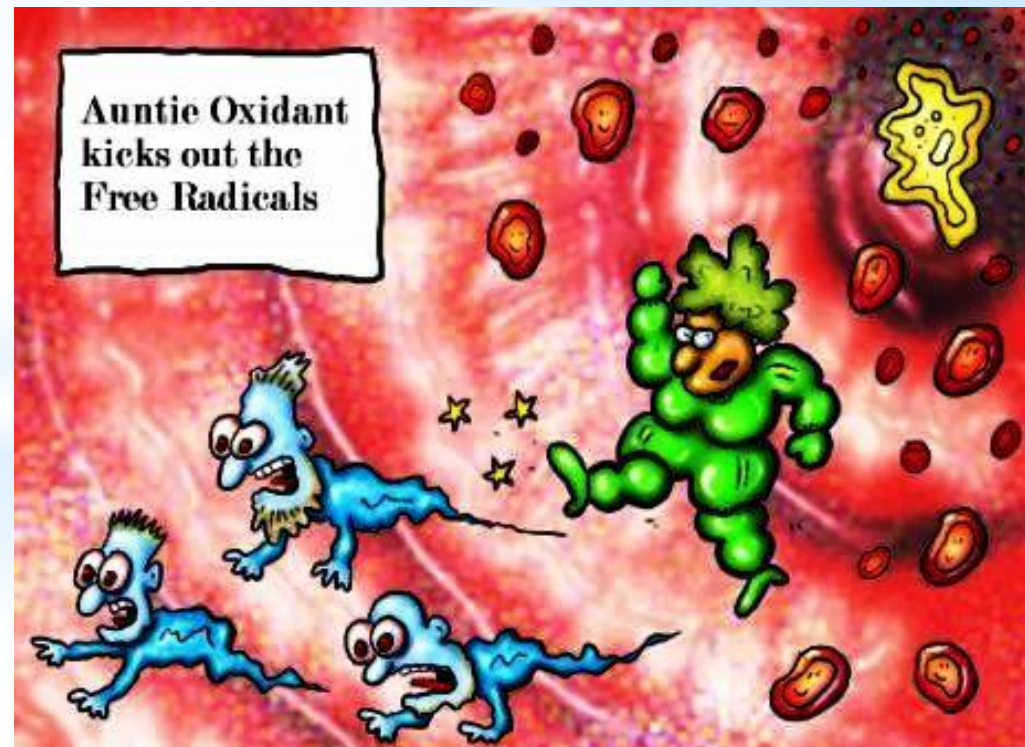
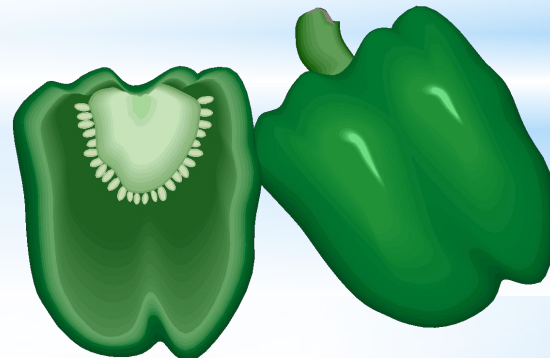
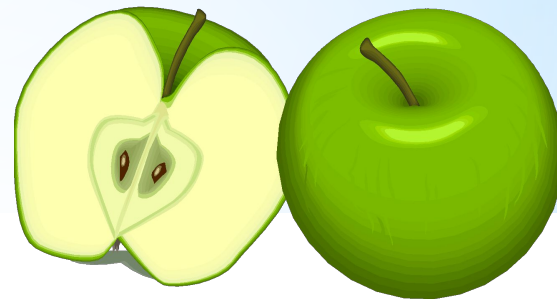
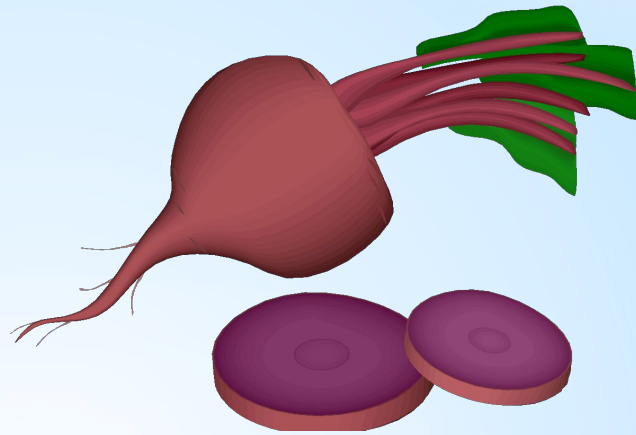
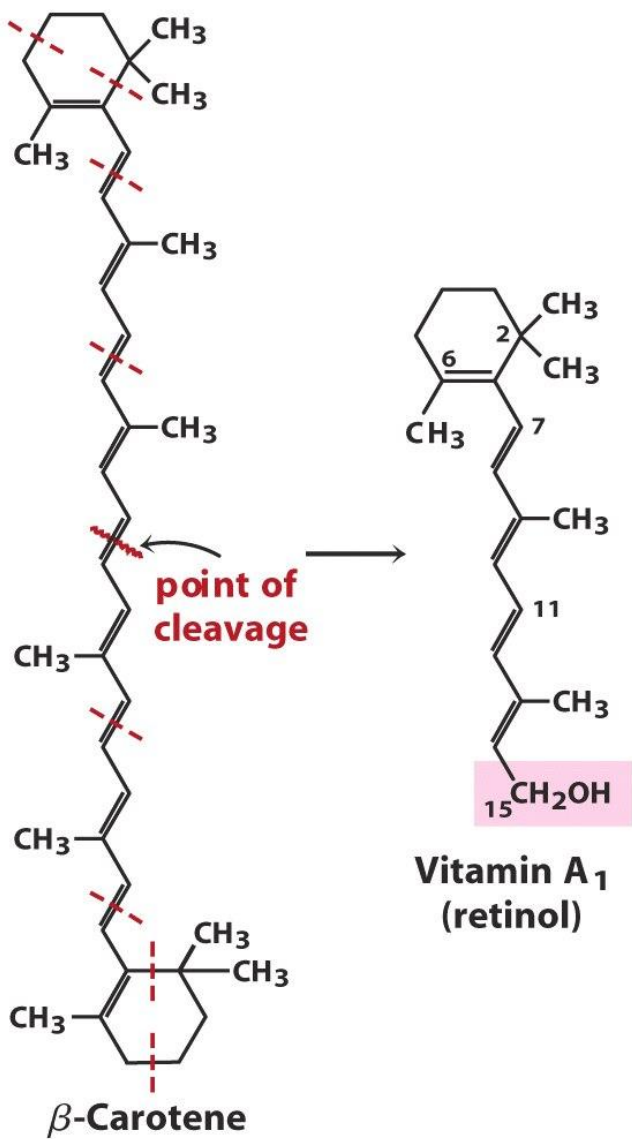


Image © Mayo Foundation - 93

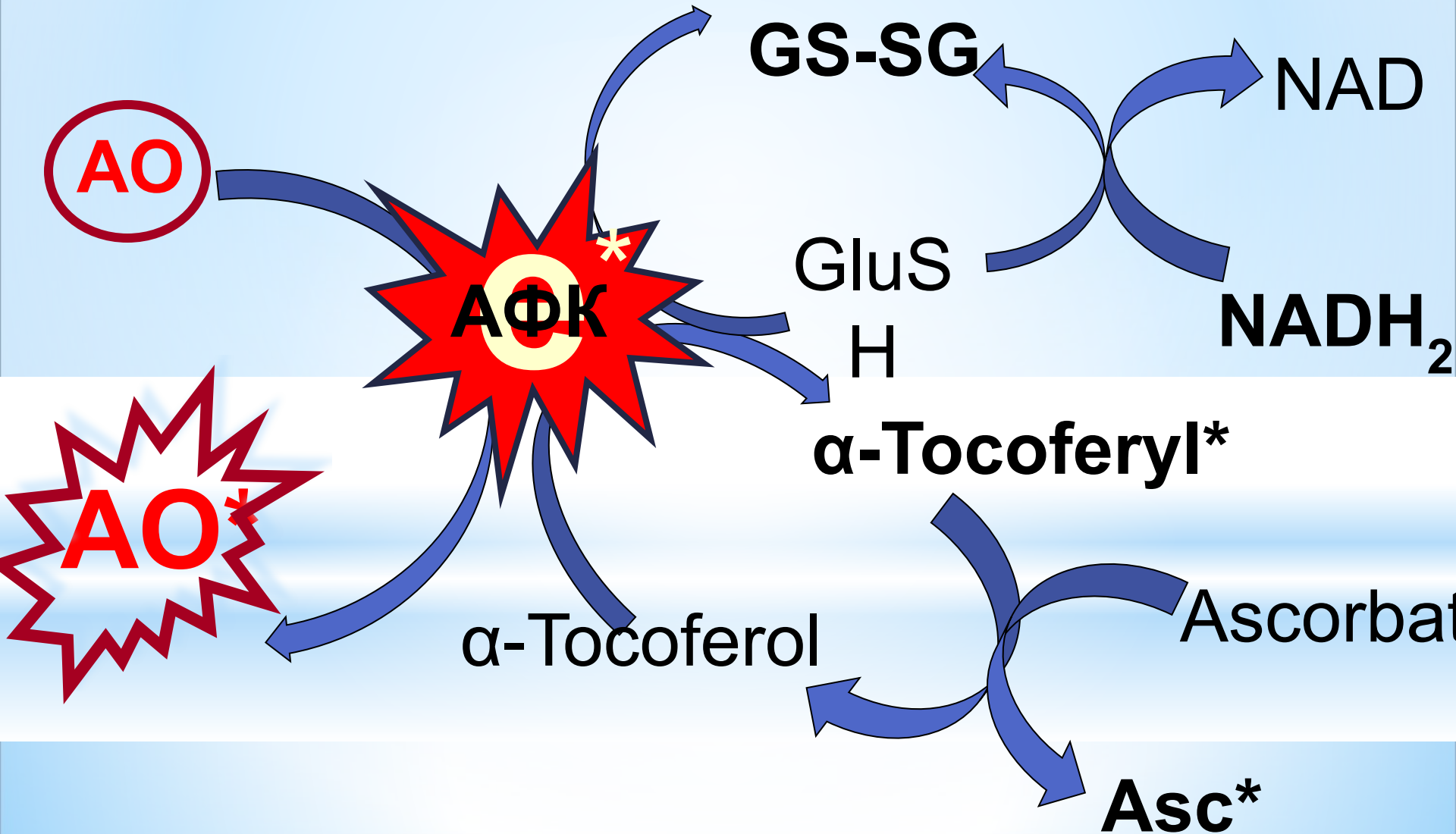
Антиоксиданттар бос  
радикалға электронын беріп  
оларды нейтралдайды.







\* Избыток антиоксидантов вызывает прооксидантный эффект



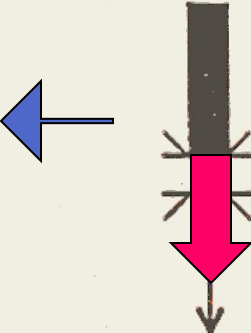
**РЕГУЛЯ  
ЦІЯ**

**Active Oxygen sources**

- cell organelle
- leukocytes & macrophages
- xanthine oxidase
- chemicals
- NO synthase

**Antioxidants**

Enzymes	Compounds
• SOD	• transferrin
• catalase	• ferritin
• GSH peroxidase	• ceruloplasmin
• G-6PD	• vitamin E
	• vitamin C
	• uric acid



**Cell Component**

- lipid
- protein
- DNA · RNA
- others

**Cell Damage** → **Cell Death**

**Synthesis or Reconstitution**

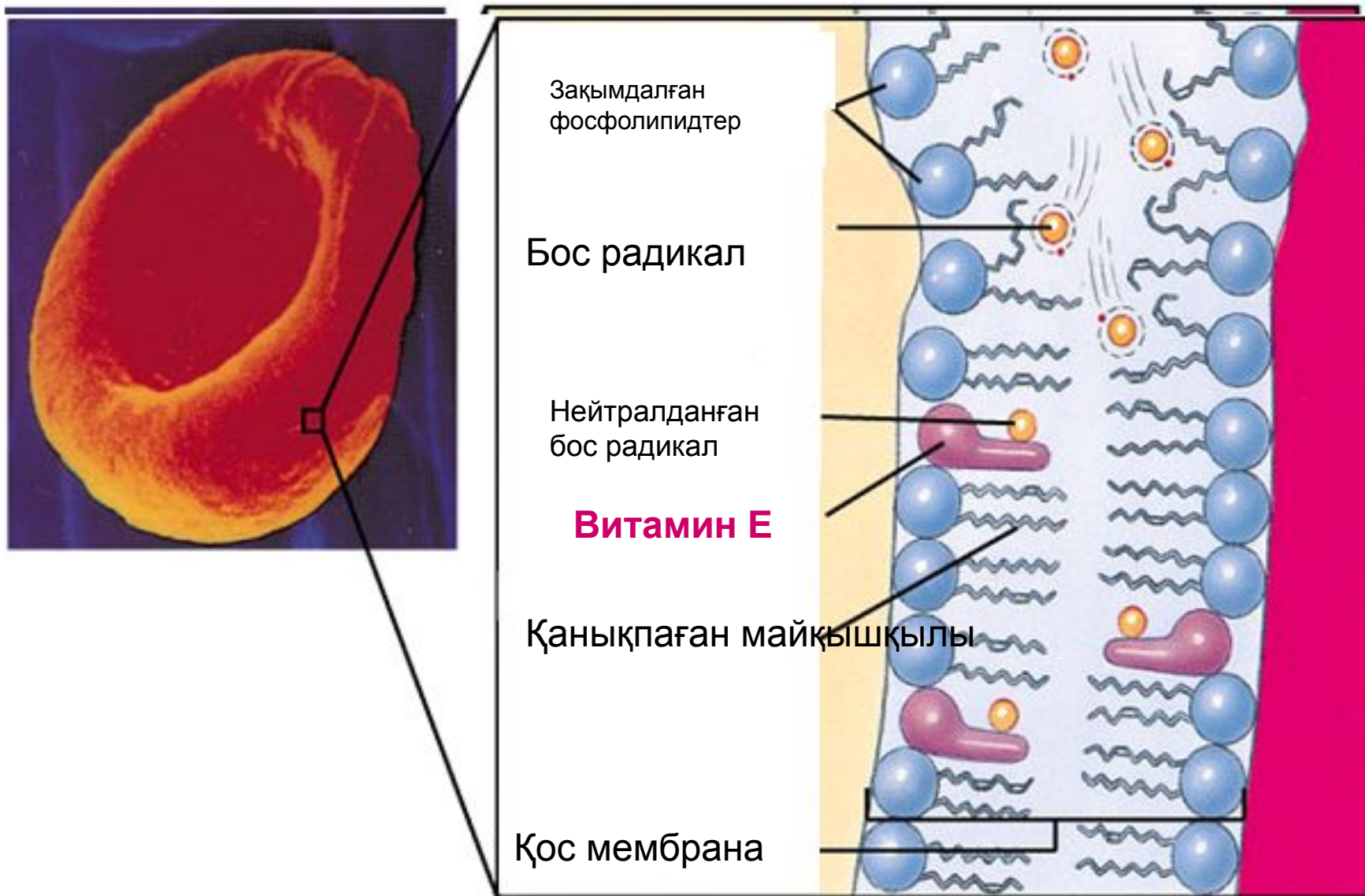
- protein synthesis
- lipid acylation
- DNA polymerase, ligase

**Degradation of Damaged Molecules and Removal**

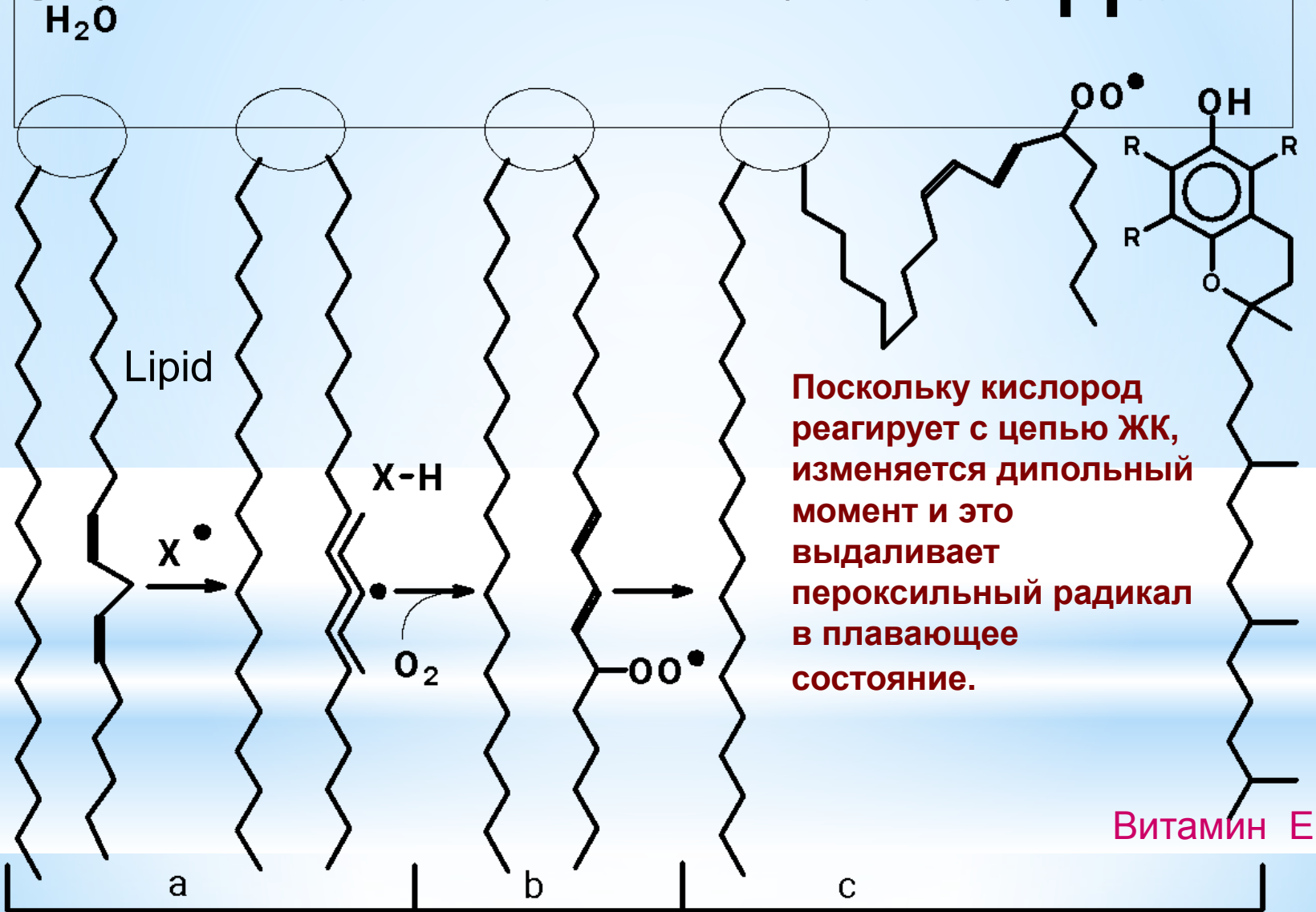
- phospholipase
- macroproteinase
- DNA glycosylase

**Cell Repair**

# Витамин Е антиоксид ретінде



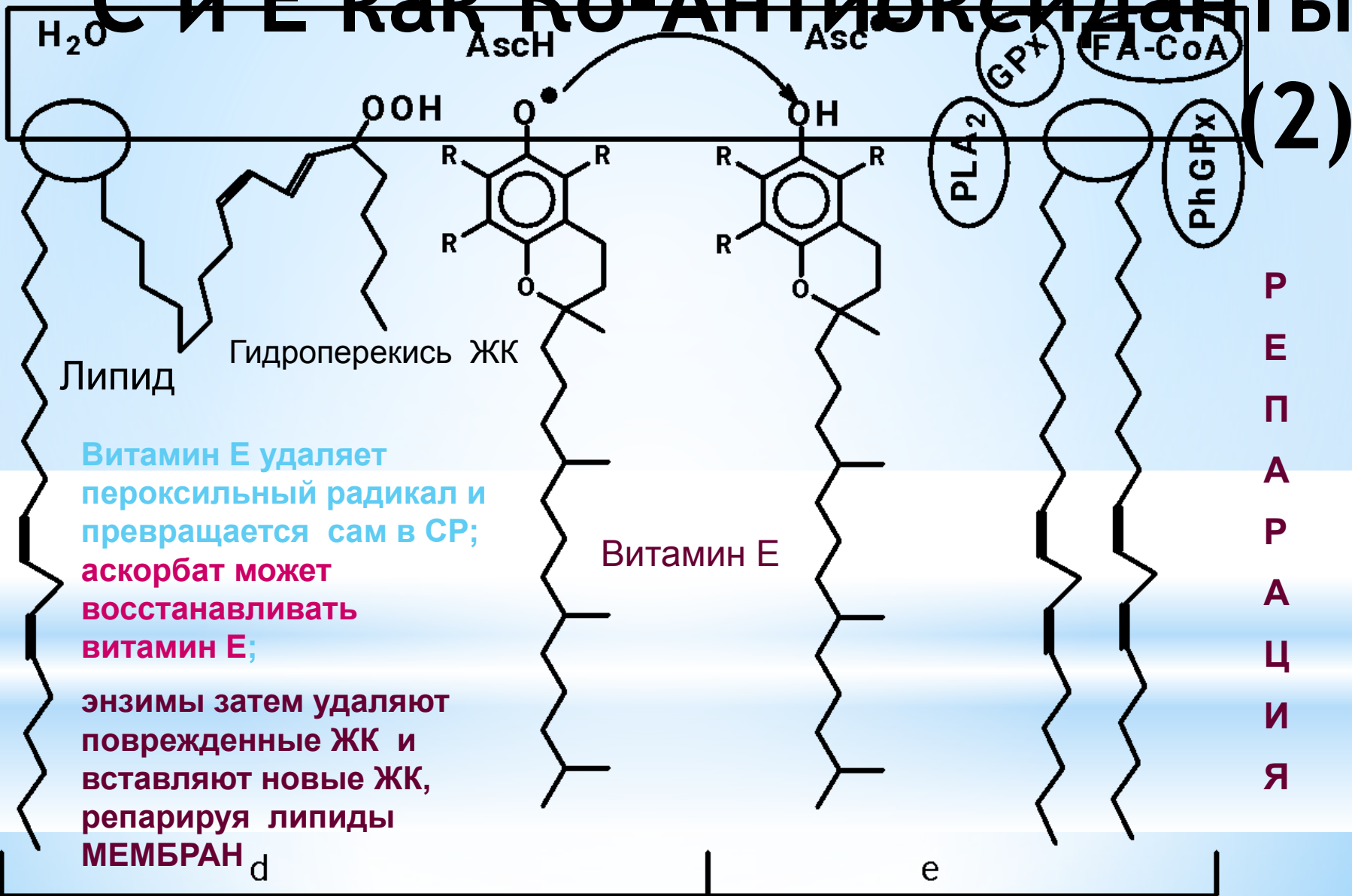
# \* С и Е как Ко-Антиоксиданты



Поскольку кислород реагирует с цепью ЖК, изменяется дипольный момент и это выталкивает пероксильный радикал в плавающее состояние.



# С и Е как Ко-Антиоксиданты

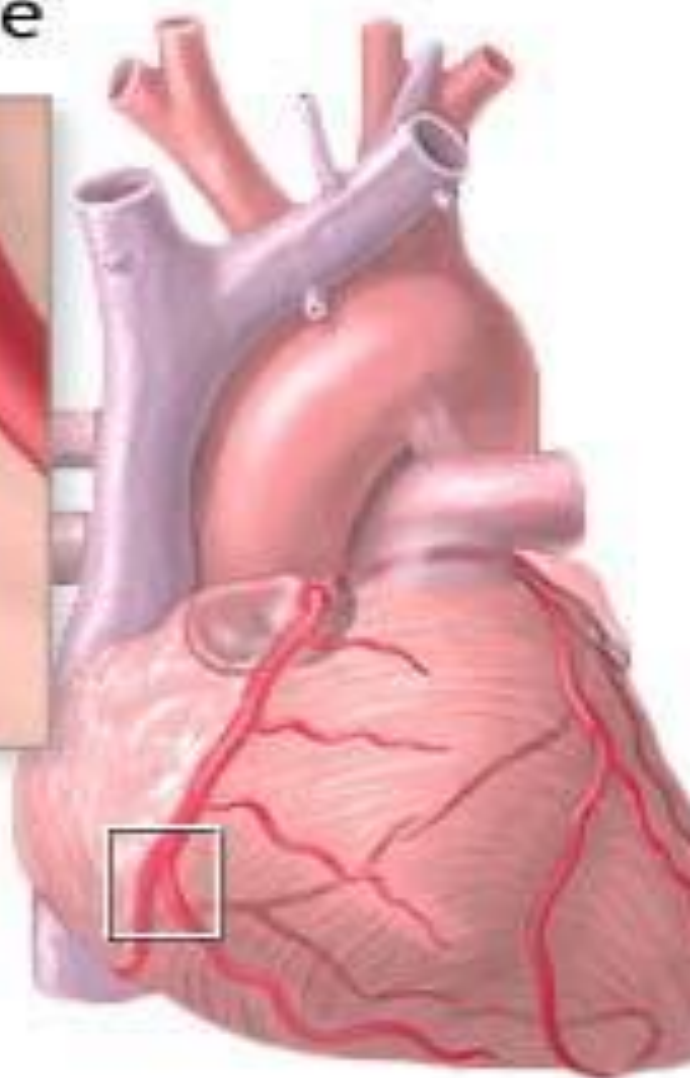
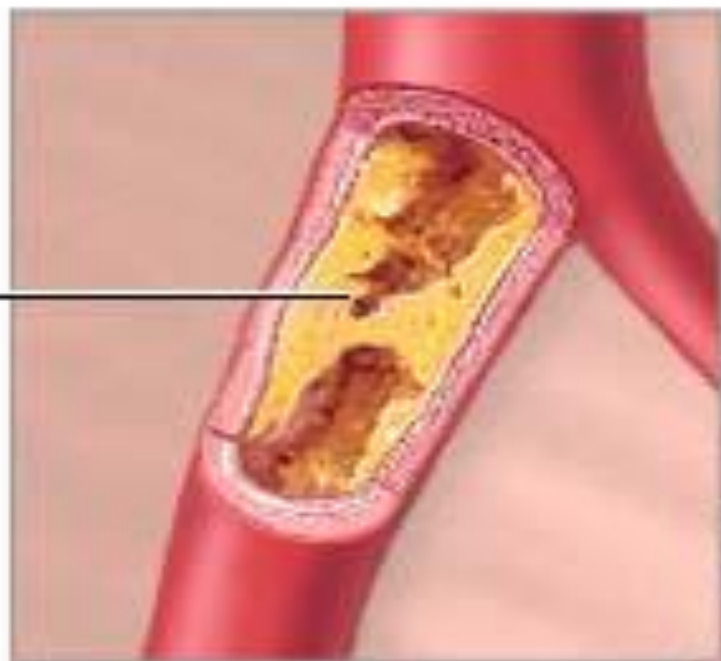


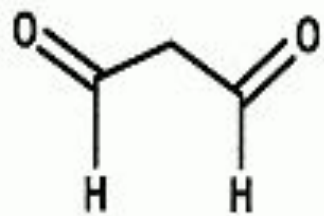
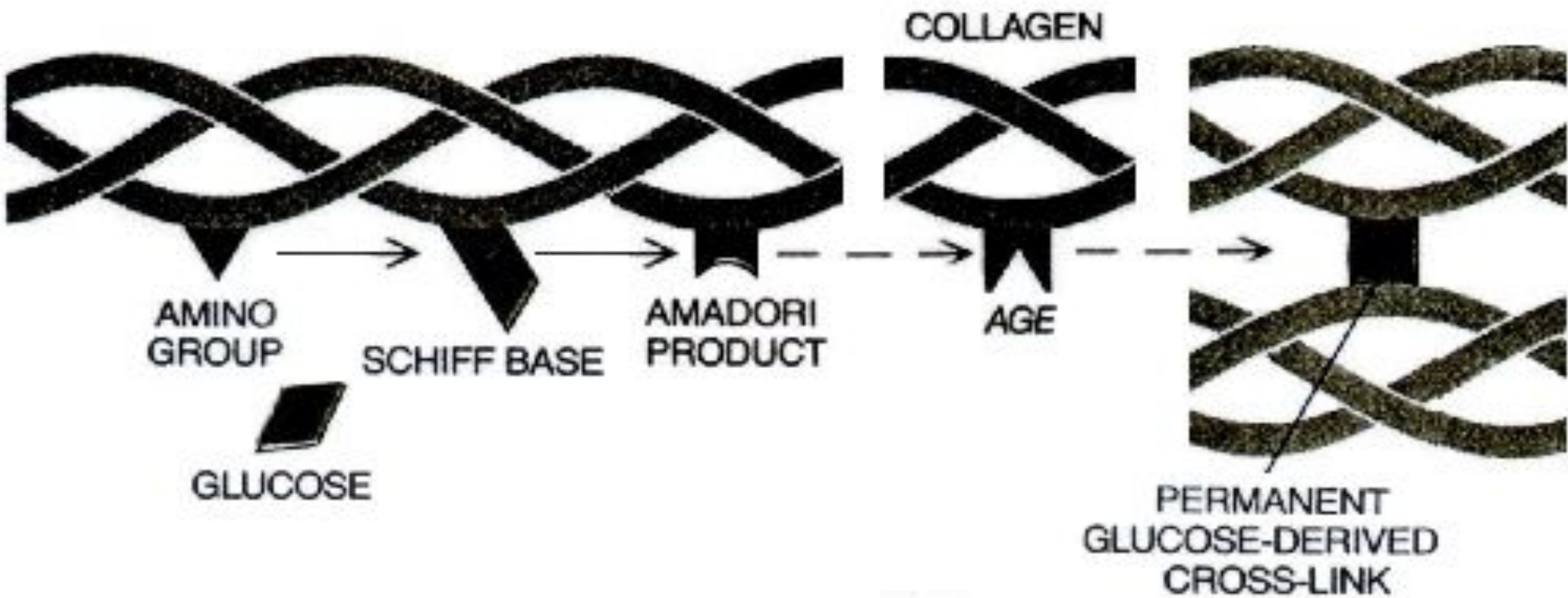
Витамин Е удаляет пероксильный радикал и превращается сам в CP; аскорбат может восстанавливать витамин Е;

энзимы затем удаляют поврежденные ЖК и вставляют новые ЖК, репарируя липиды

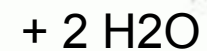
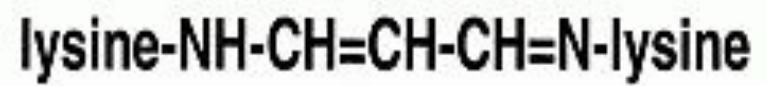
Quitting smoking, a healthy diet and exercise may reduce your risk of heart disease

Plaque in  
coronary  
artery





+



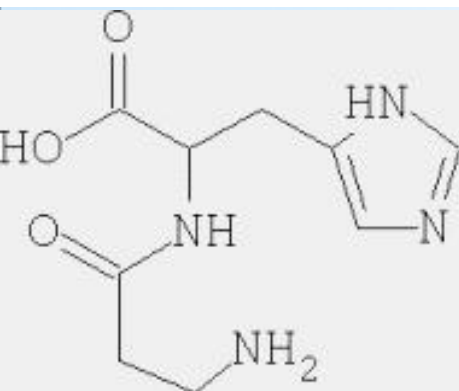
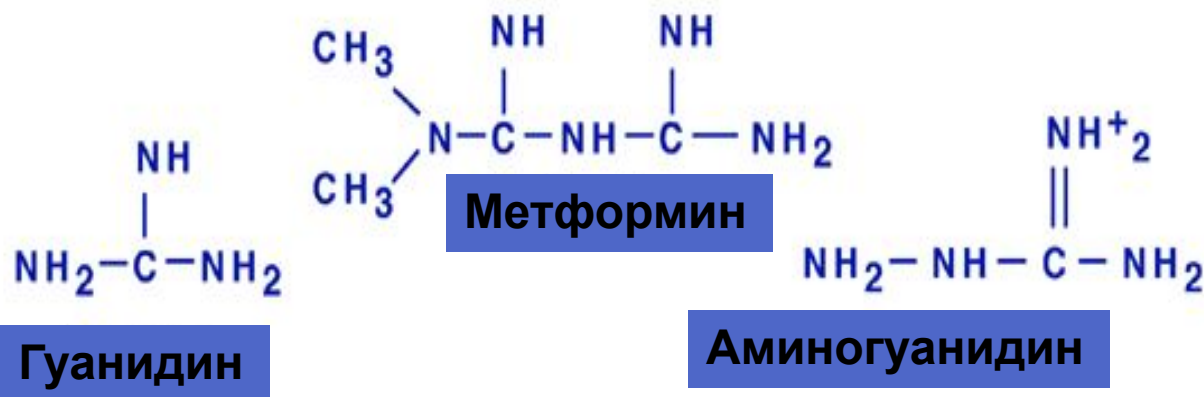
malondialdehyde

intermolecular crosslinked protein



# ВОЗМОЖНО ЛИ ПРЕДОТВРАТИТЬ ИЛИ УДАЛИТЬ СШИВКИ?

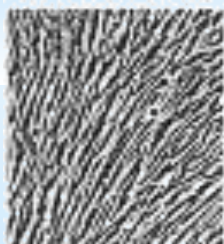
*Вещества, используемые для предотвращения и удаления сшивок в коже.*



**Карнозин**

**Карнозин предотвращает** образование в коллагене сшивок, ведущих к потере эластичности кожи и морщинам.  
**Карнозин обладает** фантастической способностью к омоложению стареющих клеток и увеличению предела их деления.  
**Карнозин способен** улучшать заживление ран.  
**Карнозин помогает** макрофагам лучше узнавать AGE молекулы, способствуя тем самым их удалению.

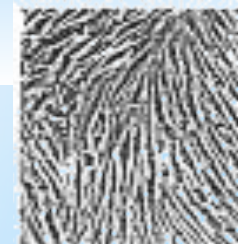
Молодые фибробласты



Старые фибробласты



Старые фибробласты после обработки карцинином (β-аланил-гистамином)



## \* Оксигеназды тотығу

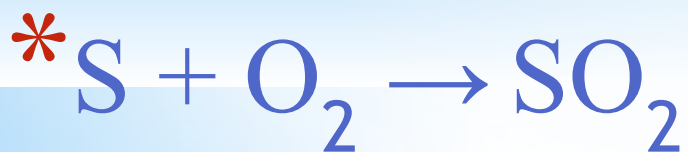
\* эндоплазмалық ретикулум мембрансы (*микросома*) ж/е митохондрия мембранасының ішкі жағында жүреді.

\* Оксигеназды тотығу 2 түрлі жолмен жүреді:  
монооксигеназды  
диоксигеназды.

\* Монооксигеназдық тотығуда оттектің бір атомы субстратпен байланысады ал 2-сі су молекуласын түзуге жұмсалады:



\* Диоксигеназдық тотығуда оттектің 2 атомы да субстратқа байланысады:



қанықпаған май қышқылдар

\* Реакция микросомаларда, әсіресе залалсыздандыру бауырда жүреді. Мембранамен байланысқан НАДФН<sub>2</sub>, ФП және цхР450 мультиферментті жүйе қатысады.

\* Он не дает клетке энергии

\* Ферменты: *оксигеназы*

\* • *диоксигеназы*, • *монооксигеназы (гидроксилазы)*.

\*

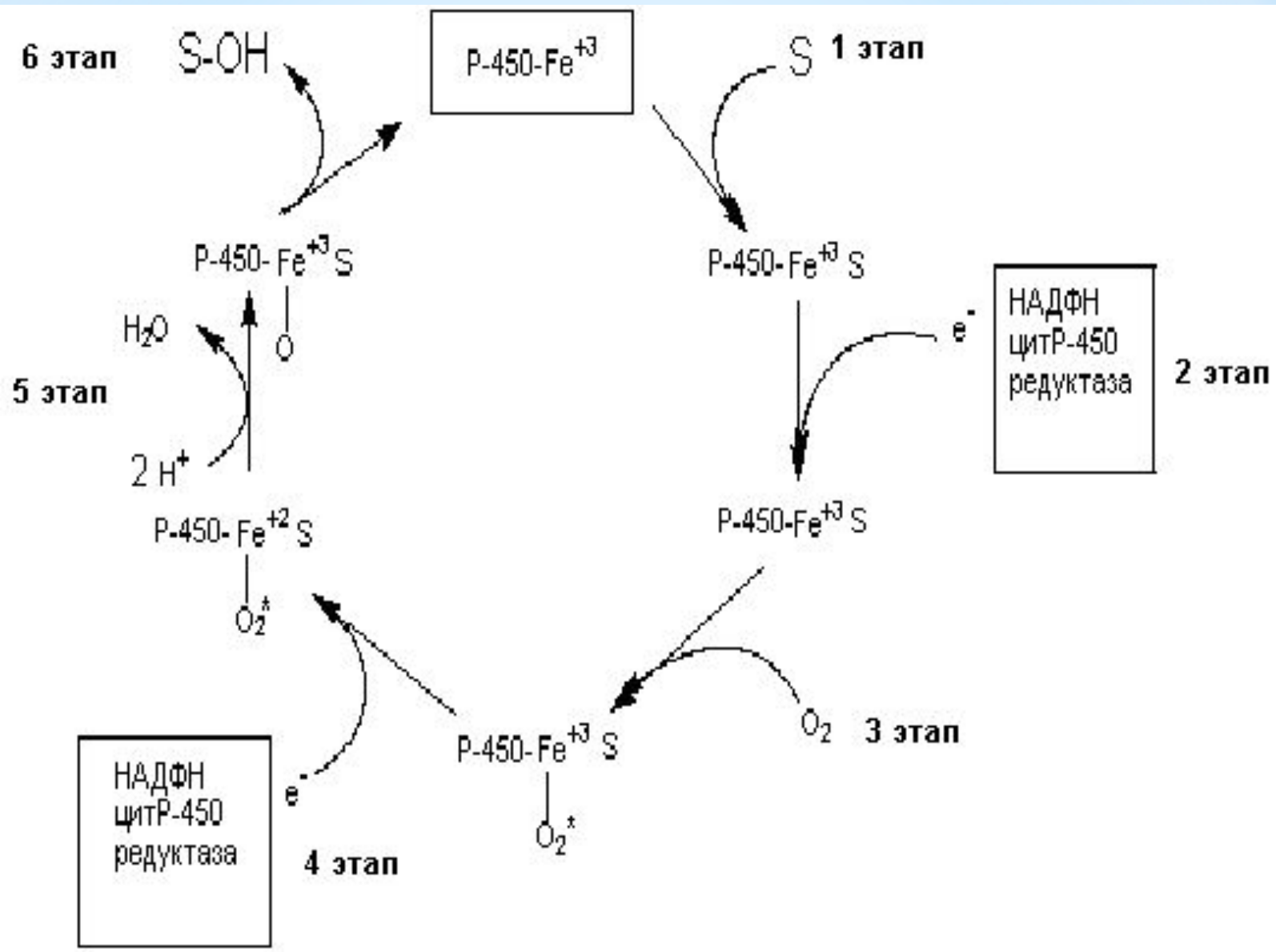
# \* Оксигеназды тотығудың маңызы

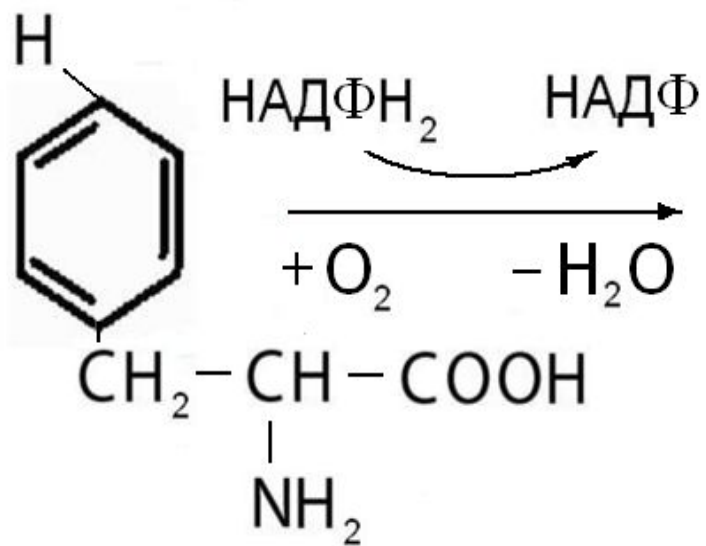
\* Бұл процестің қатысуымен

\* D витаминнің ауыспалы активті түрлері  
(1,25 (ОН)<sub>2</sub>Д<sub>3</sub>), стероидты  
гормондардың өт қышқылдарының  
синтезі жүреді, кейбір эндогенді және  
экзогенді улы заттар (дәрілер)  
залалсызданады.

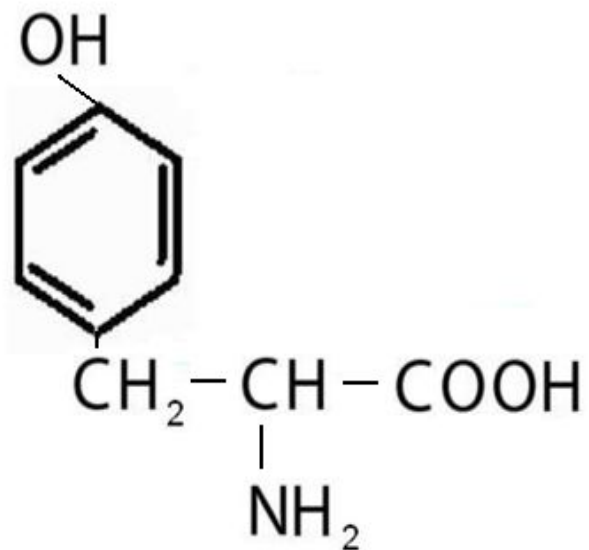
\* **Микросомальное окисление** - совокупность реакций первой фазы биотрансформации ксенобиотиков и эндогенных соединений, катализирующихся ферментными системами мембран эндоплазматического ретикулума гепатоцитов при участии **цитохрома** - совокупность реакций первой фазы биотрансформации ксенобиотиков и эндогенных соединений, катализирующихся ферментными системами мембран эндоплазматического ретикулума гепатоцитов при участии цитохрома Р-450. При дифференциальном центрифугировании **эндоплазматический ретикулум** оказывается в микросомальной фракции, поэтому эти реакции получили название микросомальных, а соответствующие ферменты - микросомальных оксигеназ.

\* Суть реакций заключается в гидроксилировании вещества типа R-H с использованием одного атома молекулы **кислорода**  $O_2$ , второй атом соединяется с протонами **водорода**  $H^+$  с образованием воды. Донором протонов водорода является **восстановленный** с образованием воды. Донором протонов водорода является восстановленный





Фен



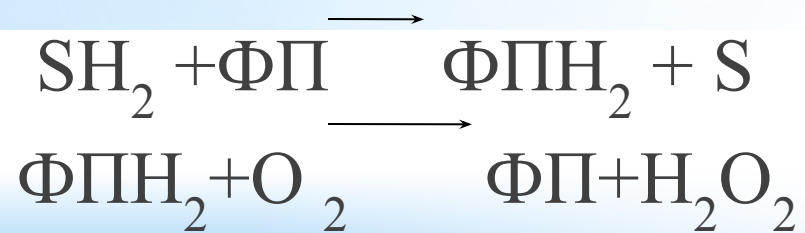
Тир



# \* Пероксидаздық тотығу

\* Бұл процесс пероксисомаларда жүреді. Бұл процесте  $\text{H}_2\text{O}_2$  түзіледі.

\* Пероксидаздық тотығуға АҚ-ның, биогенді аминдердің, пуриндердің оксидазалары қатысады. Олар негізінен флавинферменттер болып келеді.



# Пероксидаздық тотығу

ксантиноксидаза



каталаза



Оттектің 2% тотықсызданған ФП(ФАД)-ны тотықтыруға кетеді, қосымша сутек пероксиді түзіледі, оны каталаза ыдыратады.



## Негзгі ж/е косымша әдебиеттер

1. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. «Биологическая химия», 2002 - С. 188-200, 363-406.
2. Плешкова С.М., Омирзакова К.К «ЗАТТАР АЛМАСУЫ Ж/е ОНЫН РЕТТЕЛУ1», 2006ж-С.45-55, 71
3. Аблаев Н.Р. «Биохимии в рисунках и схемах» 2006 г - С. 41-56.
4. Сеитов З.С. «Биохимия», 2000 - С. 523-566.
5. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. «Основы патохимии» 2000 - С. 132-209.
6. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. «Биохимия для врача» 1994 - С.313-322,231,94-105.
7. Harper's Biochemistry - R.K. Murray, D.K. Granner, P.A. Mayes, V.W. Rodwell - APPLETON&LANGE, Stamford, Connecticut, 2004
8. Биохимия человека - Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуэлл- М., Мир, 1993
9. Шарманов Т.Ш., Плешкова СМ. - Метаболические основы питания с курсом общей биохимии - Алматы, 1998