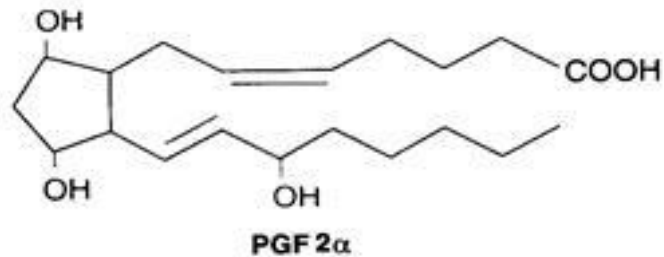
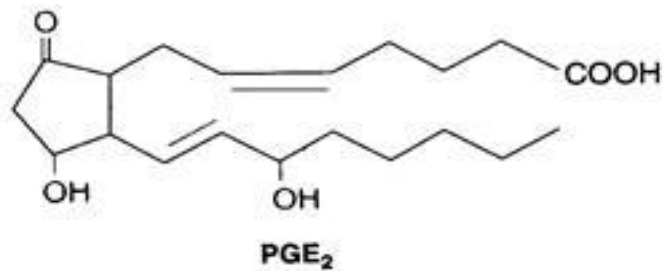


# Простогландины. Перекисное окисление липидов. Антиоксиданты.



# План :

- Простогландины
- Метаболизм
- Физиологическая роль
- Перекисное окисление липидов
- Антиоксиданты

- **Простагландины (Pg)** — группа липидных физиологически активных веществ, образующихся в организме ферментативным путём из некоторых незаменимых жирных кислот и содержащих 20-членную углеродную цепь. Простагландины являются медиаторами с выраженным физиологическим эффектом.

# ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ

- ***ПРОСТАГЛАНДИНЫ - НОВЫЙ ТИП БИОЛОГИЧЕСКИХ РЕГУЛЯТОРОВ (ВАРФОЛОМЕЕВ С.Д., 1996), БИОЛОГИЯ***
- Еще в начале нашего века было известно, что водные и спиртовые экстракты, полученные из везикулярных (парных половых) желез многих видов животных и предстательной железы (простаты) человека, понижают кровяное давление у собак и кроликов. Тогда же было сделано предположение о существовании в предстательной железе "неизвестного сосудистого гормона". До 30-х годов это вещество оставалось загадочным; правда, никто из исследователей и не пытался выделить его из таких экстрактов и дать ему характеристику.

- Ульф фон Эйлер, шведский физиолог, с чьим именем связывают открытие простагландинов, обнаружил их (вернее, одно вещество) случайно в 1934 - 1936 гг., пытаясь изучить известную в то время субстанцию P - вещество белковой природы, обладающее способностью понижать кровяное давление и стимулировать сокращение стенок кишечника. Однако, вопреки ожиданию, активное вещество экстрактов предстательной железы и семенной жидкости он обнаружил во фракции жирорастворимых кислот, а не в белковой фракции. У. Эйлер описал некоторые химические и фармакологические свойства активного экстракта, назвал его простагландином (от prostate gland), и предположил, что простагландин имеет широкое регуляторное значение в организме.

- Работу над простагландинами продолжил ученик Эйлера С. Бергстрем, перед которым стояла задача выделить в кристаллическом виде активное начало, т.е. простагландин, из экстрактов простаты и семенной жидкости баранов.
- С. Бергстрем и Дж. Шьевалл получили несколько миллиграммов индивидуального вещества в кристаллическом состоянии и назвали его простагландин F за его растворимость в фосфатном буфере.
- Затем в кристаллическом же состоянии было получено еще одно вещество подобного типа - простагландин E (обозначение возникло от слова ester - эфир, которым извлекался этот простагландин). Оба соединения были одинакового молекулярного веса и очень сходного строения, но в корне различались биологическими свойствами: простагландин E понижал кровяное давление, а простагландин F сокращал гладкую мускулатуру.

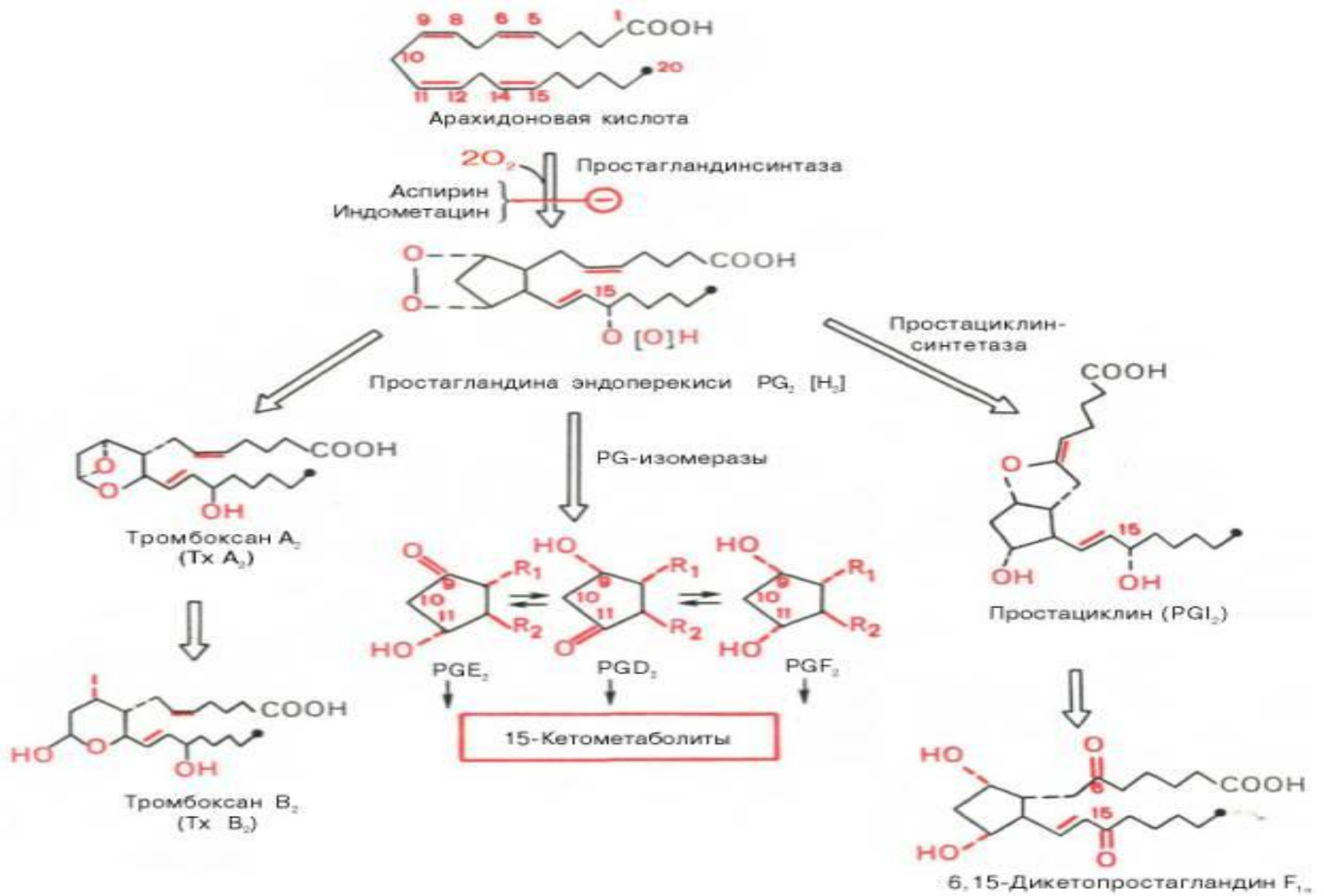
- Работы по простагландинам развивались быстрыми темпами, и за 1972 - 1976 годы С. Бергстрем, Б. Самуэльссон и Дж. Вейн получили в чистом виде еще 10 простагландинов, установили их структуру и определили биологические свойства. В 1979 г. Б. Самуэльссон с коллегами открыл еще один тип соединений - близкие простагландинам лейкотриены.
- Выделение простагландинов, изучение структуры и свойств - работа чрезвычайно трудная: мало того что их концентрации в объектах выделения очень низки, вещества эти крайне неустойчивы, они теряют свою биологическую активность, по которой следят за веществом в ходе его выделения, в течение 1 - 2 мин. Недаром за исследования простагландинов С. Бергстрему, Б. Самуэльссону и Дж. Вейну в 1982 г. была присуждена Нобелевская премия

- Сейчас известно уже около 30 природных простаноидов. Они разделены на группы А, В, С, D, Е, F, G, I. Краткое обозначение простаноидов складывается из двух букв английского prostaglandine и tromboxane или русского написания, третья буква в этом обозначении указывает на принадлежность к той или иной группе, например: PGF, ПГF - простагландин F; TxA, TxA - тромбоксан А
- Эти соединения, по-видимому, вездесущи, их действие сказывается на всех уровнях регуляции физиологических функций. Они способны изменять активность ферментов, влиять на синтез гормонов и корректировать их действие на различные органы и ткани. Дисбаланс в их синтезе приводит к развитию многих заболеваний.



- Арахидоновая кислота после освобождения из фосфолипидов (фосфолипидов) биомембран под действием специфических фосфолипаз А (или С) в зависимости от ферментативного пути превращения дает начало простагландинам и лейкотриенам по схеме:

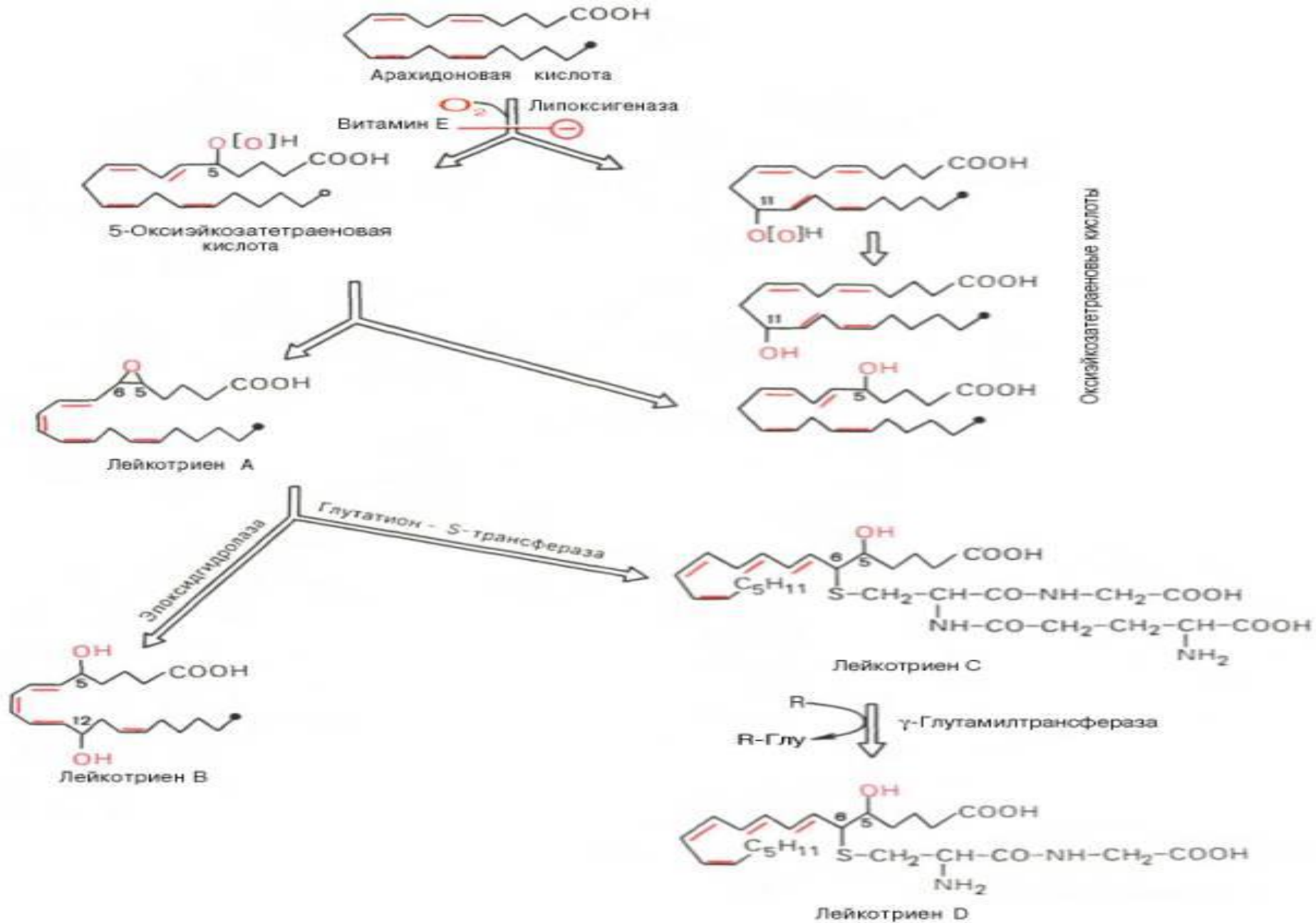




**Рис. 8.3.** Циклооксигеназный путь превращения арахидоновой кислоты.  
R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> – боковые цепи, идентичные для всех трех простагландинов. Знаком ⊖ обозначено блокирующее действие указанных веществ.

- Первый путь получил наименование циклооксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты, поскольку первые стадии синтеза простагландинов катализируются циклооксигеназой, точнее простагландин-синтазой
- Центральным химическим процессом биосинтеза является включение молекулярного кислорода (двух молекул) в структуру арахидоновой кислоты, осуществляемое специфическими оксигеназами, которые, помимо окисления, катализируют циклизацию с образованием промежуточных продуктов – простагландинэндоперекисей  $PG_2[H_2]$ , обозначаемых  $PGG_2$  и  $PGH_2$ ; последние под действием простагландин-изомераз превращаются в первичные простагландины. Различают 2 класса первичных простагландинов: растворимые в эфире простагландины  $PGE$  и растворимые в фосфатном буфере простагландины  $PGF$ . Каждый из классов делится на подклассы:  $PGE_1$ ,  $PGE_2$ ,  $PGF_1$ ,  $PGF_2$  и т.д.
- Простациклины и тромбоксаны синтезируются из указанных промежуточных продуктов при участии отличных от изомераз ферментов.

- Первичные простагландины синтезируются во всех клетках (за исключением эритроцитов), действуют на гладкие мышцы пищеварительного тракта, репродуктивные и респираторные ткани, на тонус сосудов, модулируют активность других гормонов, автономно регулируют нервное возбуждение, процессы воспаления (медиаторы), скорость почечного кровотока; биологическое действие их опосредовано путем регуляции синтеза цАМФ
- Тромбоксан А, в частности тромбоксан А<sub>2</sub> (ТхА<sub>2</sub>), синтезируется преимущественно в ткани мозга, селезенки, легких, почек, а также в тромбоцитах и воспалительной гранулеме из РGH<sub>2</sub> под действием тромбоксансинтазы из ТхА<sub>2</sub> образуются остальные тромбоксаны. Они вызывают агрегацию тромбоцитов, способствуя тем самым тромбообразованию, и, кроме того, оказывают самое мощное сосудосуживающее действие из всех простагландинов.
- Простаглицлин (PGI<sub>2</sub>) синтезируется преимущественно в эндотелии сосудов, сердечной мышце, ткани матки и слизистой оболочке желудка. Он расслабляет в противоположность тромбоксану гладкие мышечные волокна сосудов и вызывает дезагрегацию тромбоцитов, способствуя фибринолизу.



**Рис. 8.4.** Липоксигеназный путь превращения арахидоновой кислоты. R - акцептор остатка глутаминовой кислоты. Знаком ⊖ обозначено блокирующее действие витамина E.

- Второй путь превращения арахидоновой кислоты – **липоксигеназный путь** – отличается тем, что дает начало синтезу еще одного класса биологически активных веществ – лейкотриенов. Характерная особенность структуры лейкотриенов заключается в том, что она не содержит циклической структуры, хотя лейкотриены, как и простаноиды, построены из 20 углеродных атомов. В структуре лейкотриенов содержатся четыре двойные связи, некоторые из них образуют пептидолипидные комплексы с глутатионом или с его составными частями
- Основные биологические эффекты лейкотриенов связаны с воспалительными процессами, аллергическими и иммунными реакциями, анафилаксией и деятельностью гладких мышц. В частности, лейкотриены способствуют сокращению гладкой мускулатуры дыхательных путей, пищеварительного тракта, регулируют тонус сосудов (оказывают сосудосуживающее действие) и стимулируют сокращение коронарных артерий.

| Тип               | Рецептор        | Функция  |
|-------------------|-----------------|--|
| Простациклин      | IP              | <u>вазодилатация</u><br>ингибирование агрегации <u>тромбоцитов</u><br><u>бронходилатация</u>   |
| Простагландин E2  | EP <sub>1</sub> | <u>бронхоконстрикция</u><br>сокращение <u>гладкой мускулатуры ЖКТ</u>  |
|                   | EP <sub>2</sub> | <u>бронходилатация</u><br>расслабление <u>гладкой мускулатуры ЖКТ</u><br><u>вазодилатация</u>  |
|                   | EP <sub>3</sub> | снижение секреции кислоты желудком<br>повышение секреции слизи желудком<br>сокращение матки при беременности<br>сокращение <u>гладкой мускулатуры ЖКТ</u><br>ингибирование <u>липолиза</u><br>↑ автономных нейротрансмиттеров<br>↑ ответа тромбоцитов к агонистам и<br>тромбоза артерий <i>in vivo</i> |
|                   | неизвестно      | <u>гиперальгезия</u><br><u>пирогенный эффект</u>   |
| Простагландин E2a | EP              | сокращение матки   |

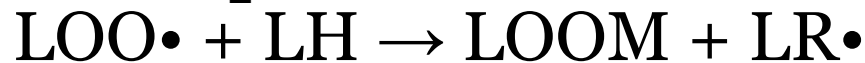
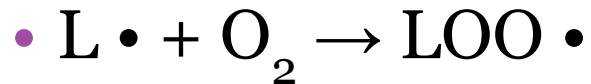
# Перекисное окисление липидов

- Реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ) являются свободнорадикальными и постоянно происходят в организме. Свободнорадикальное окисление нарушает структуру многих молекул.
- Активные формы кислорода легко нарушают и структуру ДНК. Неспецифическое связывание  $Fe^{2+}$  молекулой ДНК облегчает образование гидроксильных радикалов, которые разрушают структуру азотистых оснований. Но наиболее подвержены действию активных форм кислорода жирные кислоты, содержащие двойные связи, расположенные через  $CH_2$ -группу. Именно от этой  $CH_2$ -группы свободный радикал (инициатор окисления) легко отнимает электрон, превращая липид, содержащий эту кислоту, в свободный радикал.



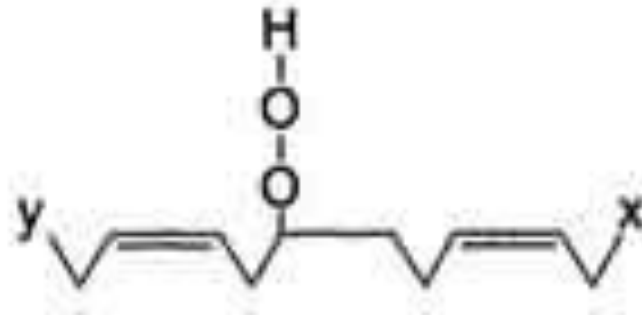
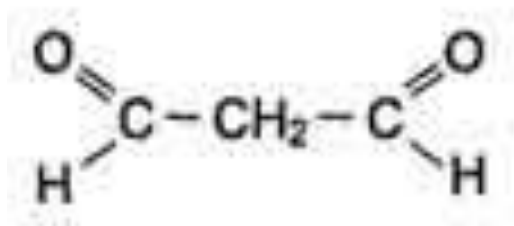


- **2) Развитие цепи:**



- Развитие цепи происходит при присоединении  $O_2$ , в результате чего образуется липопероксирадикал  $LOO \cdot$  или пероксид липида  $LOOH$ .
- ПОЛ представляет собой свободнорадикальные цепные реакции, т.е. каждый образовавшийся радикал инициирует образование нескольких других

- **3) Разрушение структуры липидов**
- Конечные продукты перекисного окисления полиеновых кислот - малоновый диальдегид и гидропероксид кислоты.



- **4) Обрыв цепи - взаимодействие радикалов между собой:**
- $LOO\cdot + L\cdot \rightarrow LOOH + LH$
- $L\cdot + \text{vit E} \rightarrow LH + \text{vit E}\cdot$
- $\text{vit E}\cdot + L\cdot \rightarrow LH + \text{vit E}_{\text{окисл.}}$
- Развитие цепи может останавливаться при взаимодействии свободных радикалов между собой или при взаимодействии с различными антиоксидантами, например, витамином E, который отдаёт электроны, превращаясь при этом в стабильную окисленную форму

# Повреждение клеток в результате перекисного окисления липидов

- Активные формы кислорода повреждают структуру ДНК, белков и различные мембранные структуры клеток. В результате появления в гидрофобном слое мембран гидрофильных зон за счёт образования гидропероксидов жирных кислот в клетки могут проникать вода, ионы натрия, кальция, что приводит к набуханию клеток, органелл и их разрушению. Активация перекисного окисления характерна для многих заболеваний: дистрофии мышц (болезнь Дюшенна), болезни Паркинсона, при которых ПОЛ разрушает нервные клетки в стволовой части мозга, при атеросклерозе, развитии опухолей. Перекисное окисление активируется также в тканях, подвергшихся сначала ишемии, а затем реоксигенации, что происходит, например, при спазме коронарных артерий и последующем их расширении.

- Изменение структуры тканей в результате ПОЛ можно наблюдать на коже: с возрастом увеличивается количество пигментных пятен на коже, особенно на дорсальной поверхности ладоней. Этот пигмент называют липофусцин, представляющий собой смесь липидов и белков, связанных между собой поперечными ковалентными связями и денатурированными в результате взаимодействия с химически активными группами продуктов ПОЛ. Этот пигмент фагоцитируется, но не гидролизуется ферментами лизосом, и поэтому накапливается в клетках, нарушая их функции.

# Системы защиты клеток от активных форм кислорода

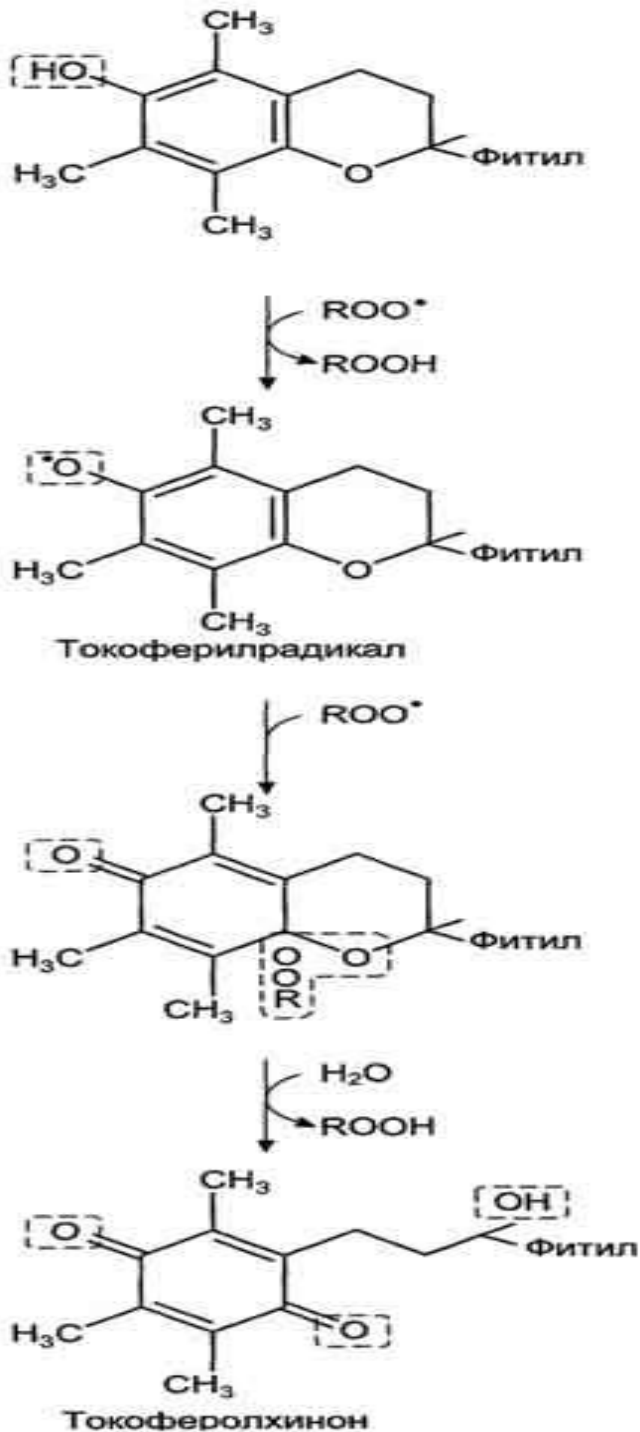
- **Ферменты антиоксидантного действия**
- К ферментам, защищающим клетки от действия активных форм кислорода, относят супероксиддисмутазу, каталазу и глутатионпероксидазу; Наиболее активны эти ферменты в печени, надпочечниках и почках, где содержание митохондрий, цитохрома P<sub>450</sub> и пероксисом особенно велико. Супероксиддисмутаза (СОД) превращает супероксидные анионы в пероксид водорода:
  - $2 \text{O}_2^- + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$

# Витамины, обладающие антиоксидантным действием

- **Витамин Е** ( $\alpha$ -токоферол) - наиболее распространённый антиоксидант в природе - является липофильной молекулой, способной инактивировать свободные радикалы непосредственно в гидрофобном слое мембран и таким образом предотвращать развитие цепи перекисного окисления. Различают 8 типов токоферолов, но  $\alpha$ -токоферол наиболее активен.
- Витамин Е отдаёт атом водорода свободному радикалу пероксида липида ( $\text{ROO}\cdot$ ), восстанавливая его до гидропероксида ( $\text{ROOH}$ ) и таким образом останавливает развитие ПОЛ



- **Витамин С** (аскорбиновая кислота) также является антиоксидантом и участвует с помощью двух различных механизмов в ингибировании ПОЛ. Во-первых, витамин С восстанавливает окисленную форму витамина Е и таким образом поддерживает необходимую концентрацию этого антиоксиданта непосредственно в мембранах клеток. Во-вторых, витамин С, будучи водорастворимым витамином и сильным восстановителем, взаимодействует с водорастворимыми активными формами кислорода -  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{OH}\cdot$  и инактивирует их.
- **$\beta$ -Каротин**, предшественник витамина А, также обладает антиоксидантным действием и ингибирует ПОЛ. Показано, что растительная диета, обогащённая витаминами Е, С, каротиноидами, существенно уменьшает риск развития атеросклероза и заболеваний ССС, подавляет развитие катаракты - помутнения хрусталика глаза, обладает антиканцерогенным действием. Имеется много доказательств в пользу того, что положительное действие этих компонентов пищи связано с ингибированием ПОЛ и других молекул и, следовательно, с поддержанием нормальной структуры компонентов клеток.



- 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.