

Лекция №2. Классификация и общая характеристика механизмов образования свободных радикалов и активных форм кислорода. Взаимосвязь ферментативных и неферментативных механизмов их образования.

• Рисунок 1. Радикалы в организме человека



Активные формы кислорода.

- **Супероксидный анион-радикал (O_2^-).** Одноэлектронное восстановление кислорода, которое происходит в результате взаимодействия O_2 и d-металлов (Fe^{3+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , V^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+}) приводит к образованию O_2^- или его протонированной формы – гидропероксидного радикала ($HO_2 \cdot$). O_2^- более реакционноспособное соединение, чем O_2 . O_2^- является слабым окислителем и может выступать в качестве донора электронов, восстанавливая ряд соединений.
- **Перекись водорода (H_2O_2).** Присоединение двух электронов к молекуле кислорода или одного электрона к аниону O_2^- сопровождается образованием двухзарядного аниона O_2^{2-} . В свободном состоянии такой анион не существует, так как энергия связывания атомов кислорода становится отрицательной. Присоединяя протоны, он переходит в HO_2 или H_2O_2 , при физиологических значениях pH преобладает H_2O_2 . H_2O_2 относят к окислителям слабой силы.
- **Синглетный кислород (O_2^1).** Изменение спина одного из электронов, находящегося на π^* -орбитали в молекуле кислорода, приводит к образованию возбужденного синглетного состояния ($^1\Delta_g$), O_2^1 .
- **Гидроксильный радикал ($\cdot OH$).** Считается, что $\cdot OH$ обладает наибольшим повреждающим действием по отношению к биологическим объектам, он может разрывать любую С-Н или С-С связь. Образование $\cdot OH$ -радикала показано в реакциях окисления арахидоновой кислоты, при митохондриальном окислении, в реакциях с флавиновыми ферментами и убихиноном.
- $O_2^- + H_2O_2 \rightarrow O_2 + \cdot OH + OH^-$.
- основным источником $\cdot OH$ в большинстве биологических систем служит реакция Фентона с участием металлов переменной валентности, главным образом Fe^{2+} , по схеме : $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + \cdot OH + OH^-$
-
-

Рисунок 2. Токсическое действие продуктов ПОЛ на клетку.

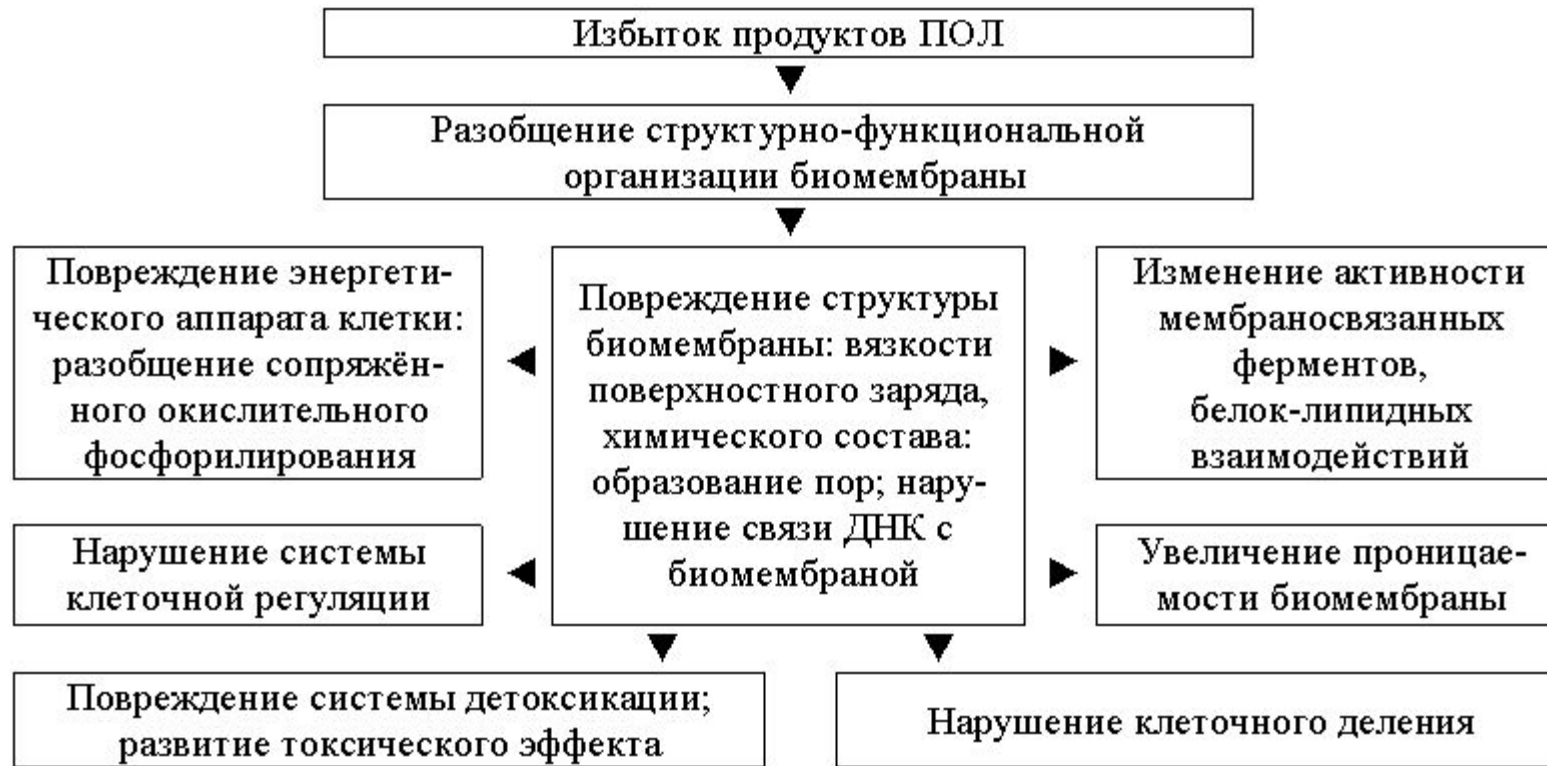


Таблица 1. Первичные радикалы, образующиеся в нашем организме

Название радикала	Структура радикала	Ферментная система, ответственная за образование радикала	Биологическая роль радикала
Супероксид	$\cdot\text{OO}^-$	НАДФН-оксидаза	Антимикробная защита
Нитроксид	$\cdot\text{NO}$	NO-синтаза	Фактор расслабления сосудов
Убихинол	$\cdot\text{Q}$	Дыхательная цепь митохондрий	Переносчик электронов

Таблица 2. Вторичные радикалы

Название радикала	Структура радикала	Образуется в реакции
Радикал гидроксила	$\cdot\text{OH}$	$\text{Fe}^{2+} + \text{HOOH} \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{HO}^- + \cdot\text{OH}$ $\text{Fe}^{2+} + \text{ClO}^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{Cl}^- + \cdot\text{OH}$
Липидные радикалы	$\text{LO}\cdot \text{L}\cdot \text{LOO}\cdot$	$\text{Fe}^{2+} + \text{LOOH} \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{HO}^- + \text{LO}\cdot$ $\text{LO}\cdot + \text{LH} \rightarrow \text{LOH} + \text{L}\cdot$ $\text{L}\cdot + \text{L}\cdot + \text{O}_2 \rightarrow \text{LOO}\cdot$

Звенья антиоксидантной системы и ее некоторые факторы

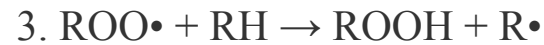
Звенья	Факторы	Механизм действия
Антикислородное	Ретинол, каротиноиды, рибофлавин	Уменьшение содержания O_2 в клетке путем его повышенной утилизации, повышения сопряжения процессов окисления и фосфорилирования
Антирадикальное	СОД, токоферолы, маннитол	Перевод активных радикалов в «нерадикальные» соединения; «гашение» свободных радикалов органическими соединениями
Антиперекисное	Глутатион пероксидазы, каталаза, серотонин	Инактивация гидроперекисей липидов при их восстановлении

• Радикалы $\bullet\text{OH}$, реагируя с ПНЖК (RH), инициируют цепную реакцию окисления липидов. На первой стадии происходит образование свободного радикала (CP) липида ($\text{R}\bullet$):



• $\text{R}\bullet$ вступает в реакцию с растворенным в среде молекулярным кислородом, при этом образуется новый CP – радикал липоперекиси ($\text{ROO}\bullet$):

• 2. $\text{R}\bullet + \text{O}_2 \rightarrow \text{ROO}\bullet$ $\text{ROO}\bullet$ атакует одну из соседних молекул ФЛ с образованием гидроперекиси липида ROOH и нового радикала $\text{R}\bullet$:



В биологических мембранах цепи могут состоять из десятка и более звеньев, это зависит от состава ФЛ мембран, от количества и прочности двойных связей в ПНЖК, входящих в их состав. Важнейшая особенность ПОЛ в биологических мембранах заключается в том, что по ходу реакции происходит разветвление цепей. Это происходит в присутствии ионов металлов переменной валентности (в частности ионов Fe^{2+}) в результате разложения гидроперекисей:



АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА. ФЕРМЕНТАТИВНАЯ

- **а) КАТАЛАЗА** - геминовый фермент, содержащий Fe^{3+} , катализирует реакцию разрушения перекиси водорода. При этом образуется вода и молекулярный кислород.
 $2H_2O_2 \rightarrow H_2O + O_2$
- Каталазы много в эритроцитах - там она защищает гем гемоглобина от окисления.
- **б) СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗА (СОД)** катализирует реакцию обезвреживания двух молекул супероксиданиона, превращая одну из них в молекулярный кислород, а другую - в перекись водорода (менее сильный окислитель, чем супероксиданион).
 $O_2^- + O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$
- СОД работает в паре с каталазой и содержится во всех тканях.
- **в) ПЕРОКСИДАЗА.**
- Пероксидаза - геминовый фермент, восстанавливает перекись водорода до воды, но при этом обязательно идет окисление другого вещества, которое является восстановителем. В организме человека таким веществом является
- **ГЛУТАТИОН - трипептид: гамма-глутамил-цистеил-глицин.** Поэтому пероксидазу человеческого организма называют **ГЛУТАТИОНПЕРОКСИДАЗА.**
- SH-группа цистеина, входящего в состав глутатиона, может отдавать всего 1 атом водорода, а для пероксидазной реакции необходимы 2 атома. Поэтому молекулы глутатиона работают парами.
- Реакция, катализируемая глутатионпероксидазой:
 $2H_2O_2 + 2G-SH \rightarrow H_2O + G-S-S-G$
- Регенерация глутатиона идет с участием НАДФН₂, катализирует ее фермент глутатионредуктаза.
 $G-S-S-G + НАДФН_2 \rightarrow 2G-SH + НАДФ$
- Глутатион постоянно поддерживается в восстановленном состоянии в эритроцитах, где он служит для защиты гема гемоглобина от окисления.
- **КСАНТИНОКСИДАЗА** — фермент, катализирующий окисление ксантина, гипоксантина и альдегидов с поглощением кислорода и образованием соответственно мочевой кислоты, ксантина или карбоновых кислот и супероксидных радикалов $O_2^{\cdot-}$. К. является важным ферментом обмена пуринов, катализирующим реакцию, завершающую образование мочевой к-ты в организме животных и человека. В катализируемых К. реакциях образуются супероксидные радикалы, используемые в процессах перекисного окисления ненасыщенных жирных к-т и в дезинтоксикации чужеродных соединений в норме и при патол. состояниях.

II. Неферментные антиоксиданты:

- 1. Компоненты: токоферолы, убихиноны, нафтохиноны,
- флавоноиды, стероидные гормоны, биогенные амины.
- *Назначение:* инактивация свободных радикалов жирных кислот.
- *Нарушения:* гиповитаминоз Е, нарушение регенерации «истинных» антиоксидантов.
- 2. Вспомогательные антиоксиданты.
- *Компоненты:* аскорбиновая кислота, серосодержащие соединения — глутатион,
- цистин, цистеин.
- *Назначение:* регенерация «истинных» антиоксидантов.
- *Нарушения:* гиповитаминоз С, нарушения пентозного цикла,
- дефицит серосодержащих соединений.

Таблица 3. Звенья антиоксидантной системы и ее некоторые факторы

Звенья	Факторы	Механизм действия
Антикислородное	Ретинол, кароти-ноиды, рибофлавин	Уменьшение содержания O_2 в клетке путем его повышенной утилизации, повышения сопряжения процессов окисления и фосфорилирования
Антирадикальное	СОД, токоферолы, маннитол	Перевод активных радикалов в «нерадикальные» соединения; «гашение» свободных радикалов органическими соединениями
Антиперекисное	Глутатионперо-ксидазы, каталаза, серотонин	Инактивация гидроперекисей липидов при их восстановлении