
СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ. АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА

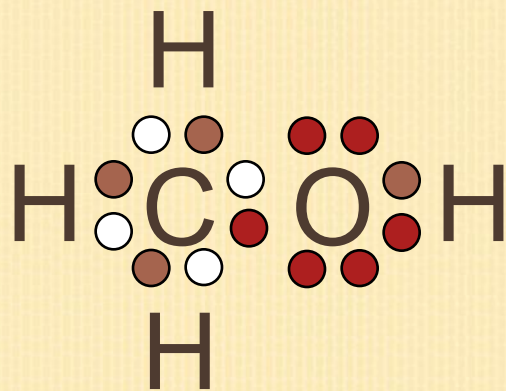
Т.В.Метревели

Процесс повреждения биологических структур, протекающий с участием свободных радикалов и/или активных форм кислорода носит название
ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА

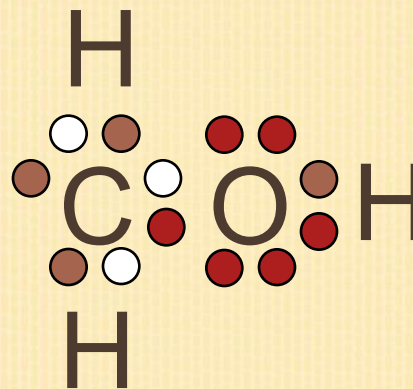
ЧТО ТАКОЕ СВОБОДНЫЙ РАДИКАЛ ?

Свободный радикал - это молекулярная частица, у которой на внешней оболочке имеется хотя бы один неспаренный электрон.

Радикал может образоваться из молекулы при ее окислении, например при отрыве атома водорода (т.е. электрона и протона)

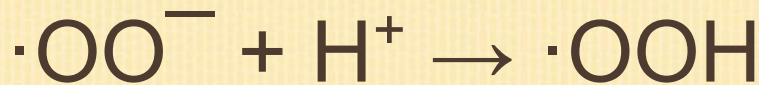
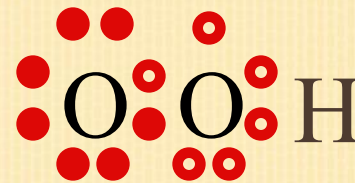
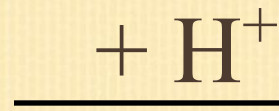
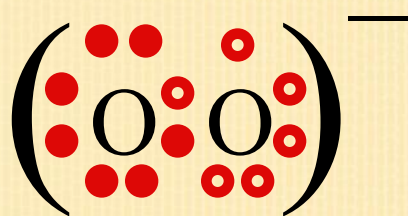
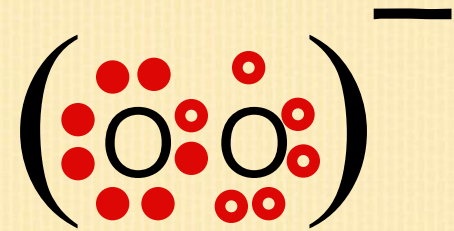
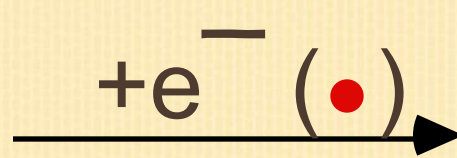


метанол



**радикал
метанола**

ЭЛЕКТРОННАЯ СТРУКТУРА НЕКОТОРЫХ РАДИКАЛОВ



КЛАССИФИКАЦИЯ РАДИКАЛОВ

Первичные радикалы

Образуются в организме, обычно, в результате ферментативных реакций. Это - радикалы *полезные*.

Вторичные радикалы

Образуются из первичных радикалов, в результате неферментативных реакций. Это - радикалы *вредные*.

Третичные радикалы

Радикалы антиоксидантов. Их польза или вред зависят от обстоятельств.

ПЕРВИЧНЫЕ РАДИКАЛЫ

К *первичным* радикалам относятся:

СЕМИХИНОНЫ -

участвуют в переносе электронов по дыхательной цепи митохондрий, в микросомах и хлоропластах.

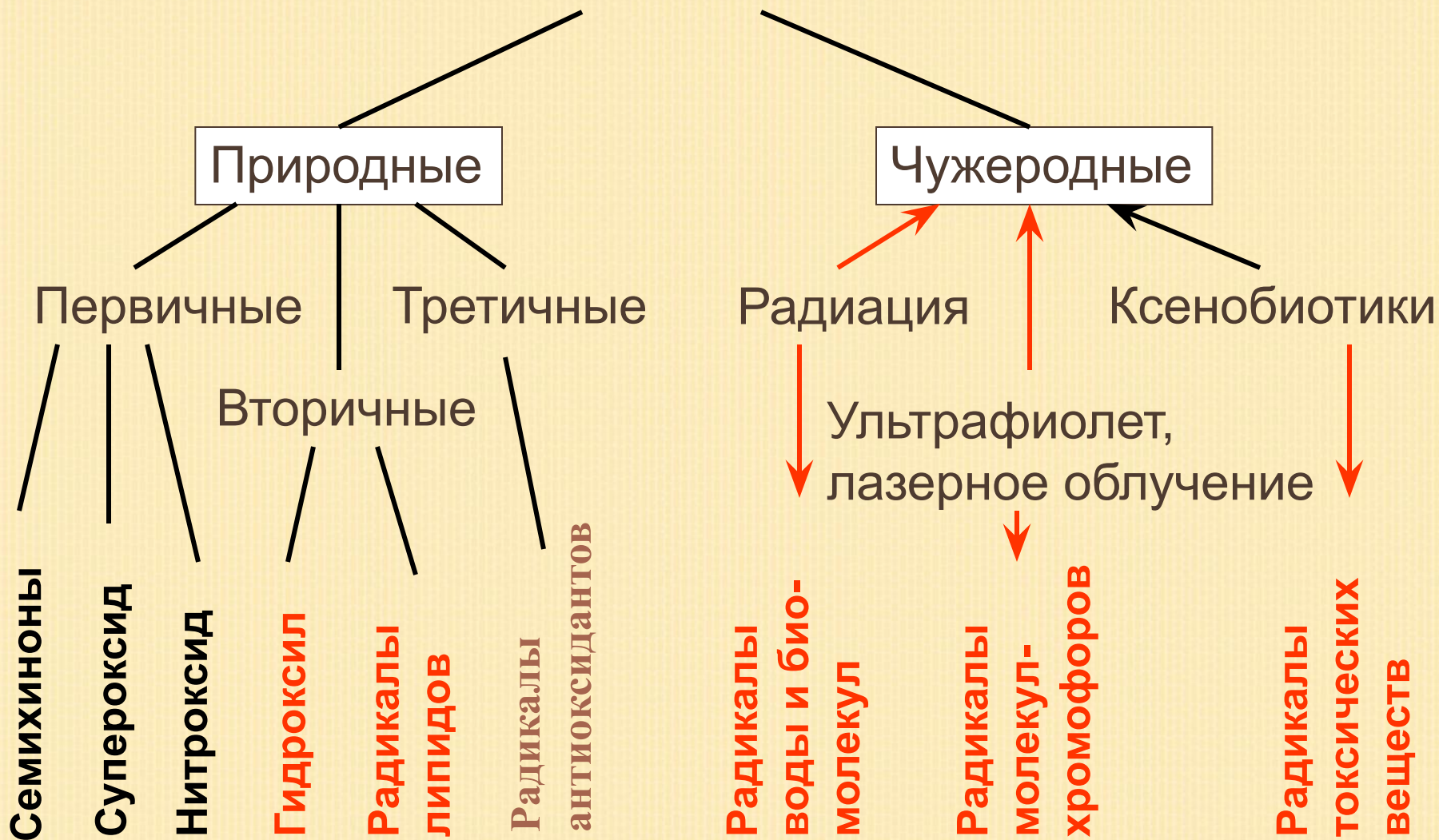
СУПЕРОКСИД - РАДИКАЛ –

образуется клетками-фагоцитами в качестве источника других активных форм кислорода (H_2O_2 , $\cdot OH$, 1O_2 , NO).

НИТРОКСИД –

Образуется в результате работы NO-синтазы. NO – источник фактора регуляции кровяного давления

РАДИКАЛЫ В ОРГАНИЗМЕ ЖИВОТНЫХ



К АКТИВНЫМ ФОРМАМ КИСЛОРОДА ОТНОСЯТ:

1. $^1\text{O}_2$ Синглетный кислород
2. $\cdot\text{O}_2^-$ Супероксидный радикал
3. H_2O_2 Пероксид водорода
4. $\cdot\text{OH}$ Гидроксильный радикал
5. ClO^- Гипохлорит (*активная форма хлора?*)
6. ONO_2^- Пероксинитрит (*активная форма азота?*)
7. Радикалы липидов (*активная форма липидов?*)
 1. $\text{L}\cdot$ Алкил
 2. $\text{LO}\cdot$ Алкоксил
 3. $\text{LOO}\cdot$ Диоксил (пероксил)

АФК часто возникают не только спонтанно, но и ферментативно – с участием NADPH-оксидазы (в плазматической мембране) и ксантиноксидазы (в гиалоплазме).

АФК генерируются во всех частях клетки. Концентрация их варьирует:

H_2O_2 - 10^{-8} М - 10^{-11} М,

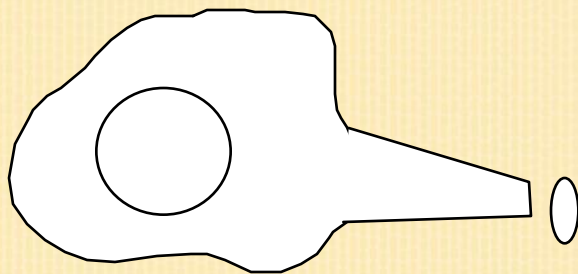
• **НО** < 10^{-11} М.

Наибольшее количество **АФК** образуются в дыхательной цепи митохондрий, особенно при низкой концентрации АДФ.

СУПЕРОКСИДНЫЙ РАДИКАЛ ($\cdot\text{O}_2^-$)

Основной источник супероксидных радикалов в живом организме – это клетки-фагоциты:

гранулоциты и моноциты крови, а также тканевые макрофаги.



Встретив чужеродную частицу, например, бактерию, фагоцит прикрепляется к ней и начинает выделять активные формы кислорода, первая из которых - супероксидный радикал ($\cdot\text{O}_2^-$).

ОБРАЗОВАНИЕ СУПЕРОКСИДНОГО РАДИКАЛА :

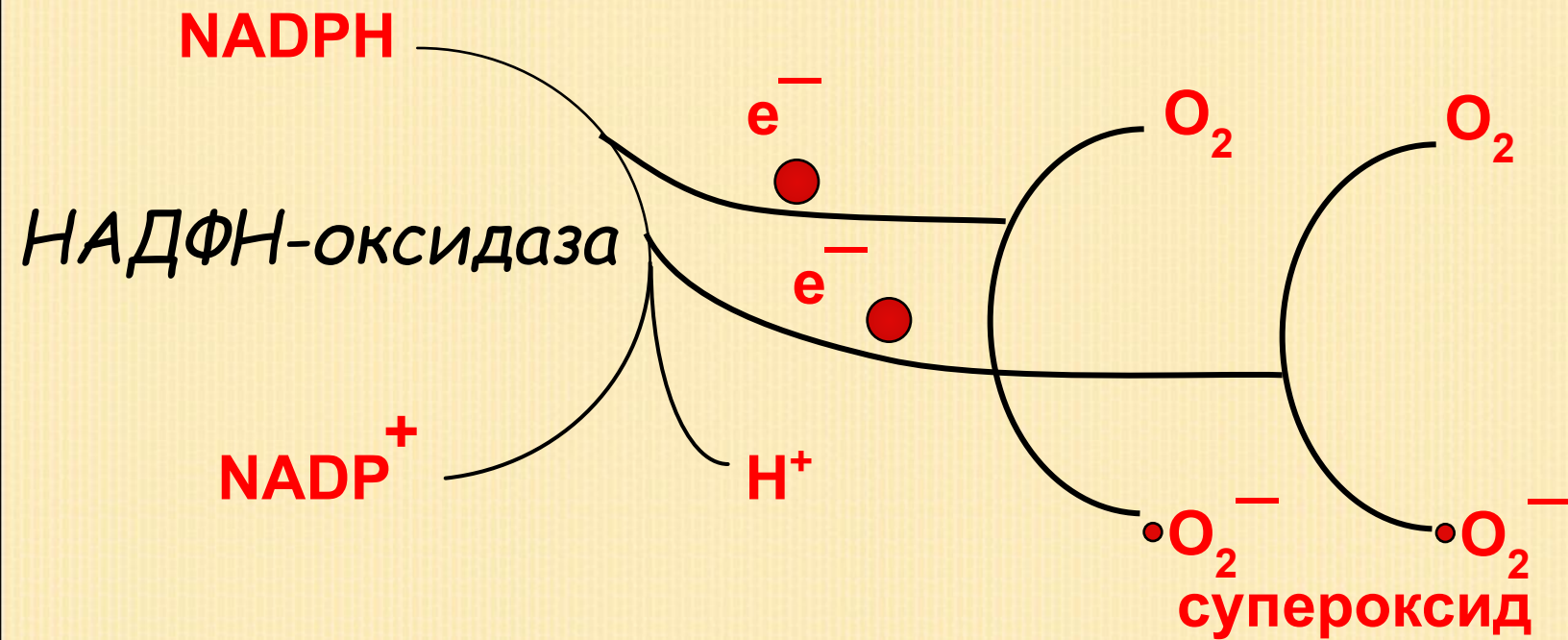
1. фагоцитарный (NADPH-оксидазный) путь –

при переносе двух электронов от NADPH к кислороду в реакциях, катализируемых NADPH – оксидазой, локализованной в плазматической мембране фагоцитов

2. митохондриальный путь –

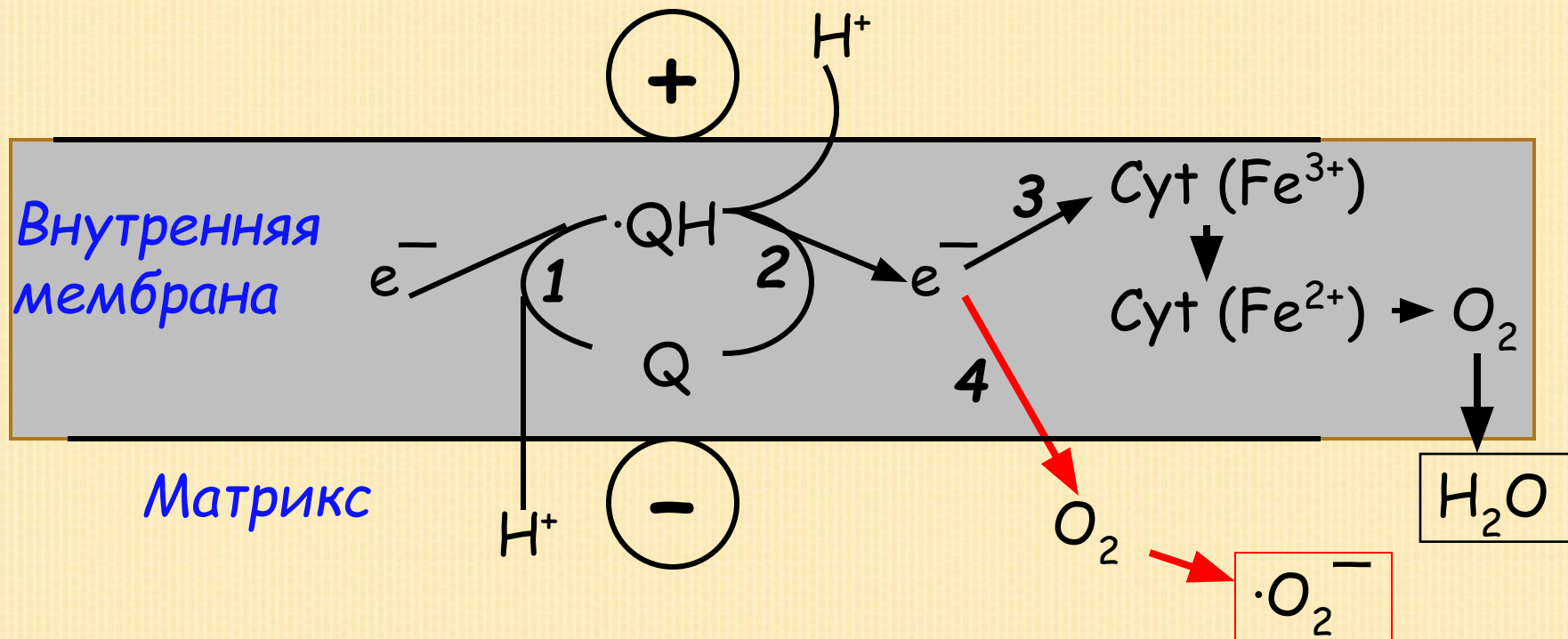
через альтернативный путь потока электронов на молекулы кислорода в процессе дыхания

NADPH – оксидазный путь



МИТОХОНДРИАЛЬНЫЙ ПУТЬ

Межмембранное пространство



ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ОБРАЗОВАНИЮ СУПЕРОКСИДА МИТОХОНДРИЯМИ

- Отравление дыхательной цепи
- Ингибирование цитохромоксидазы (Например, нитроксидом)
- Набухание митохондрий и выход цитохрома c
- Выход цитохрома c через мегапоры при апоптозе

ОБРАЗОВАНИЕ РАДИКАЛА ГИДРОКСИЛА (•OH)

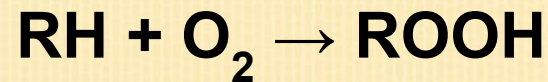
Реакция Фентона



Реакция с HOCl



Органические перекиси **ROOH** образуются и в реакции с обычным молекулярным O_2 при участии ферментов диоксигеназ, или циклооксигеназ:



ROOH по своей структуре подобны H_2O_2 (R-O--O-H и H-O-O-H) и химически тоже активны.

При последующем метаболизме гидроперекиси переходят в спирты, альдегиды, эпоксиды и другие окисленные соединения.

Наиболее часто пероксидации подвергаются фосфолипиды биомембран, что приводит к нарушению их барьерных свойств (**оксидативный стресс**).

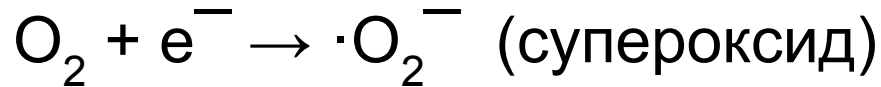
Из всех **АФК** наибольшим повреждающим эффектом обладает гидроксиланион. **-ОН.**

Что касается супероксиданиона, то повреждающий эффект его значительно ниже, так как он подвергается спонтанной или ферментативной дисмутации ферментом СОД. Конечным продуктом в этих случаях накапливается преимущественно перекись водорода.

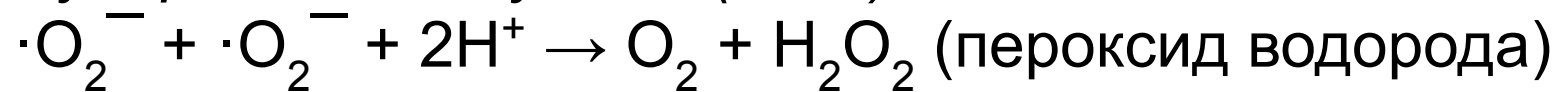
АФК вызывают образование органических гидроперекисей (**ROOH**). Образование **ROOH** называют **перекисным окислением** (**пероксидацией**). Пероксидации подвергаются ДНК, белки, липиды, а также малые биомолекулы.

МЕТАБОЛИЗМ СУПЕРОКСИДНОГО РАДИКАЛА И ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА В ВОДНОЙ СРЕДЕ

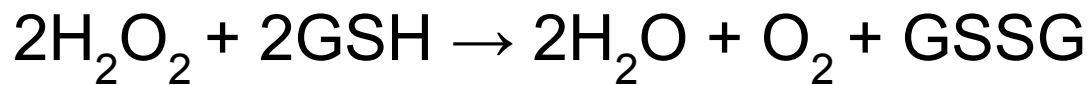
NADPH – оксидаза:



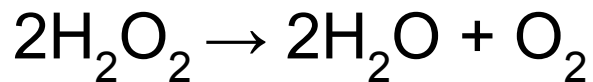
Супероксиддисмутаза (СОД):



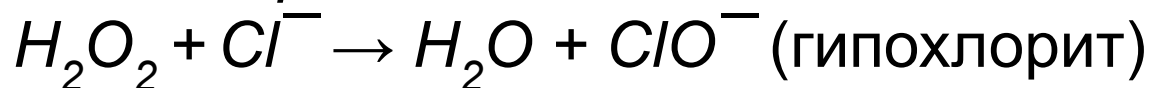
Глутатионпероксидаза:



Каталаза:



Миелопероксидаза:



Основные механизмы нарушения барьерных свойств липидного слоя

Существует четыре основных процесса, которые непосредственно обуславливают нарушение целостного липидного би-слоя клетки и приводят к патологии:

1. перекисное окисление липидов;
2. действие мембранных фосфолипаз;
3. механическое (осмотическое) растяжение мембраны;
4. адсорбция на би-слое полиэлектролитов, включая некоторые белки и пептиды.

Перекисное окисление липидов

АФК вызывают в липидах (L), в основном в остатках полиненасыщенных жирных кислот, цепные реакции с накоплением липидных радикалов:

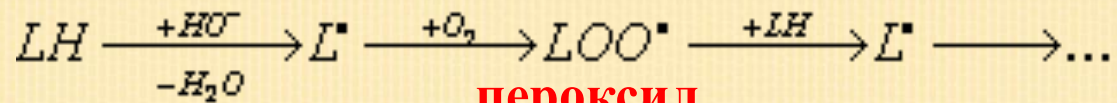
L[•];

LOO[•] пероксидов;

LOOH гидропероксидов;

LO[•] алкоксидов.

Иницирует этот цепной процесс в основном гидроксильный радикал **•OH**



пероксил



гидропероксил

алкоксил

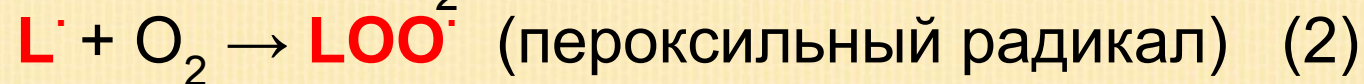
Цепное окисление липидов

Реакция протекает в несколько стадий :

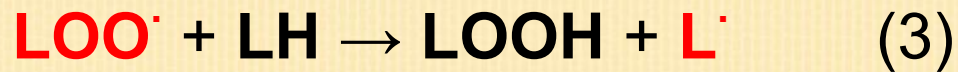
- инициирование;
- продолжение;
- разветвление
- обрыв цепи.

Инициирование цепи

•ОН радикал способен проникать в толщу гидрофобного липидного слоя и вступать в химическое взаимодействие с полиненасыщенными жирными кислотами (LH), входящими в состав биологических мембран и липопротеинов плазмы крови. В результате, в липидном слое мембран образуются липидные радикалы:



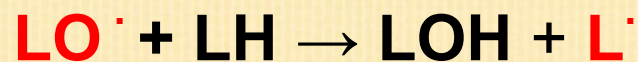
Продолжение цепи



Чередование реакций 2 и 3 представляет собой цепную реакцию перекисного окисления липидов.

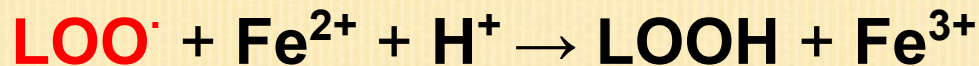
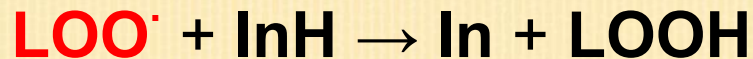
Разветвление цепи

В присутствии небольших количеств ионов двухвалентного железа происходит разветвление цепей в результате взаимодействия Fe^{2+} с гидроперекисями липидов:



Обрыв цепей

В биологических мембранах цепи могут состоять из десятка и более звеньев. Но в конце концов цепь обрывается в результате взаимодействия свободных радикалов с антиоксидантами (InH), ионами металлов переменной валентности (например, теми же Fe^{2+}) или друг с другом:



Последняя реакция сопровождается свечением (хемилюминесценцией).

Интенсивность "сверхслабого" свечения отражает скорость липидной пероксидации биологическом материале.

Измерение хемилюминесценции часто используется при изучении перекисного окисления липидов в различных объектах.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Что такое активные формы кислорода?
2. Образование супероксидного радикала клетками- фагоцитами.
3. Место и условия образования супероксидного радикала в дыхательной цепи митохондрий.
4. Основные реакции метаболизма супероксида в норме.
5. Основные реакции метаболизма супероксида в патологии. Роль ионов железа.
6. Мишени повреждающего действия гидроксил-радикала.