

# **Биологическое окисление**

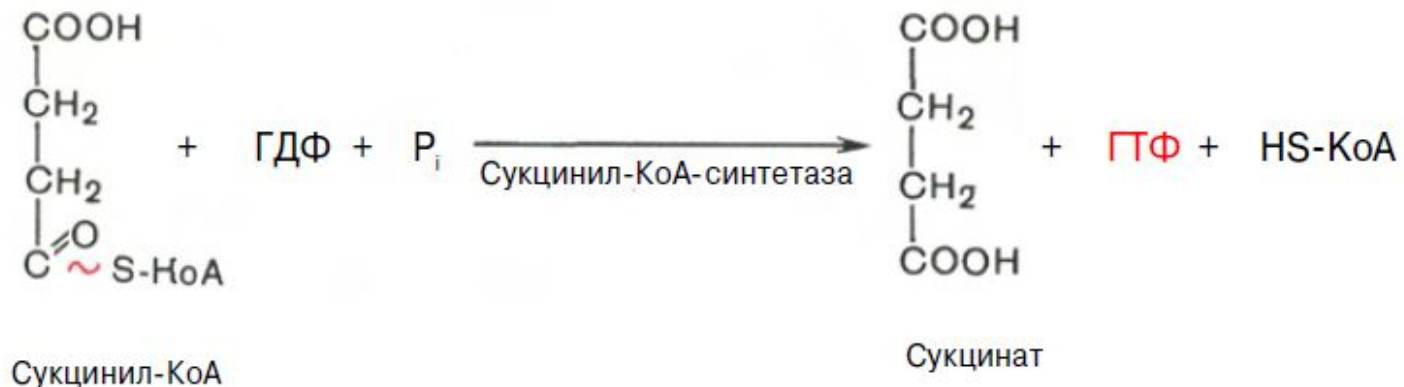
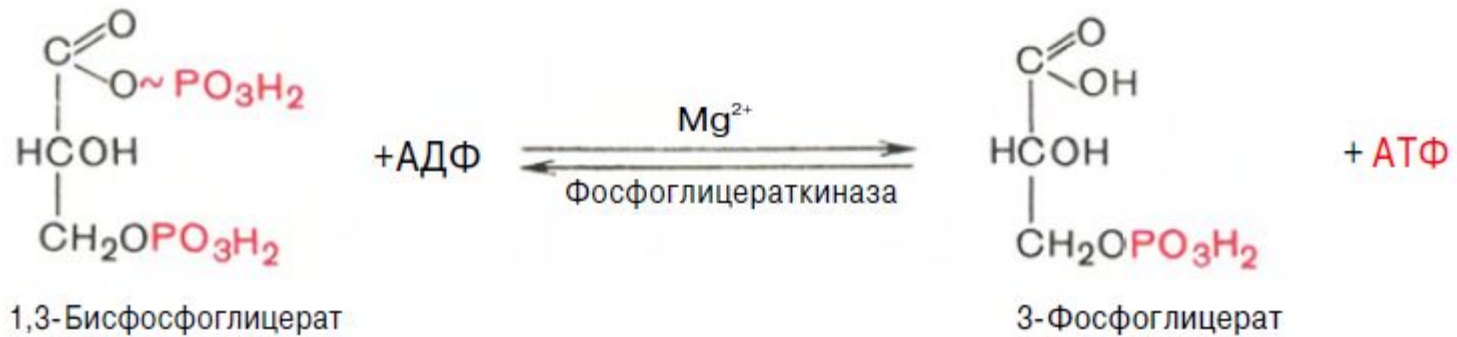
## **АФК**

# Биологическое окисление

- **Биологическое окисление** – совокупность реакций окисления субстратов в живых клетках, основная функция которых - энергетическое обеспечение метаболизма.
- **Биологическое окисление:**
  - 1. Окисление, сопряженное с фосфорилированием АДФ.**
    - 1.1. Окислительное фосфорилирование (ЭТЦ митохондрий);
    - 1.2. Субстратное фосфорилирование;
  - 2. Свободное окисление, НЕ сопряженное с фосфорилированием АДФ**

# Биологическое окисление

- **Фосфорилирование АДФ на уровне субстрата (субстратное фосфорилирование)** - это такой вид биологического окисления, при котором макроэнергетическая связь возникает в момент непосредственного окисления субстрата, а затем тем или иным путем передается на фосфатный остаток, который, в свою очередь, используется для фосфорилирования АДФ.



# Биологическое окисление

## Свободное окисление

- Не сопряжено с фосфорилированием АДФ;
- Не сопровождается трансформацией энергии, выделяющейся при окислении, в энергию макроэргических связей;
- Высвобождающаяся при сопряженном с окислением распаде химических связей энергия переходит в тепловую и рассеивается.
- Процессы свободного окисления сосредоточены в цитозоле, в мембранах эндоплазматической сети клетки, в мембранах лизосом, пероксисом и аппарата Гольджи, на внешних мембранах митохондрий и хлоропластов, также в ядерном аппарате клетки.
- Основную роль играют реакции микросомального окисления.
- Осуществляется ферментами **диоксигеназами** и **монооксигеназами**.

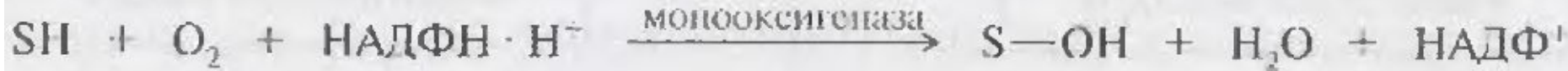
# Биологическое окисление

## Свободное окисление

**Диоксигеназы** включают оба атома кислорода в молекулу субстрата:



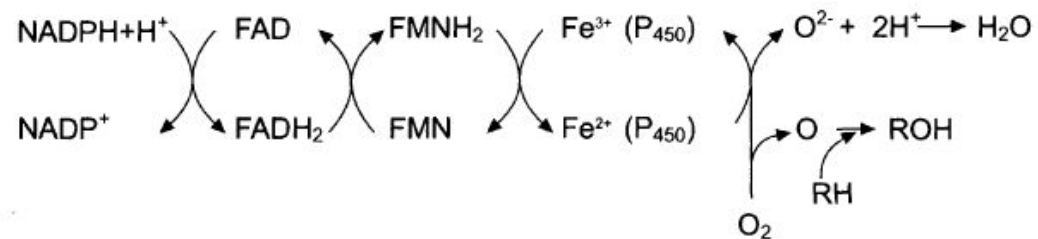
**Моноксигеназы** включают в субстрат только один атом кислорода, другой атом восстанавливается до воды в присутствии дополнительного донора восстановительных эквивалентов (НАДФН и НАДН):



- Ключевая роль в процессах микросомального оксигенирования принадлежит цитохрому Р-450. Атом железа (II) восстанавливает связанный в активном центре кислород, который за тем переносится на субстрат.

# Биологическое окисление

Ключевая роль в процессах микросомального окисления принадлежит цитохрому P-450. Атом железа (II) восстанавливает связанный в активном центре кислород, который затем переносится на субстрат.

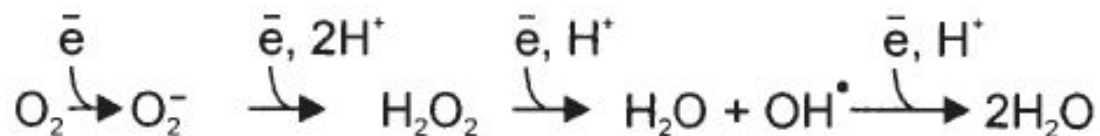


**В процессе свободного окисления.**

- не происходит образования АТФ;
- Роль этих процессов заключается в метаболизме ксенобиотиков (лекарственные средства, гербициды, продукты загрязнения окружающей среды), попадающие в большом количестве в организм с водой, пищей и атмосферным воздухом.
- Участвуют в анаболизме различных соединений, таких как холестерол, стероидные гормоны, желчные кислоты, циклических аминокислот.

# Активные формы кислорода (АФК)

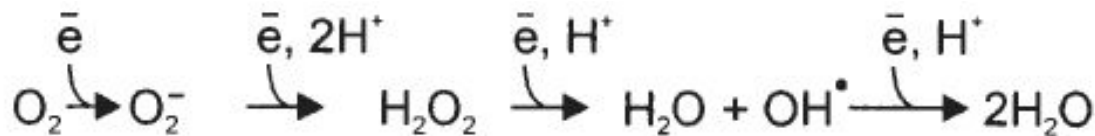
- В ЭТЦ поглощается около 90% поступающего в клетку кислорода. Остальная часть используется в других окислительно-восстановительных реакциях ферментами (оксидазами и оксигеназами)
- В невозбужденном состоянии кислород нетоксичен. O<sub>2</sub> содержит 2 неспаренных электрона с параллельными спинами, которые не могут образовывать термодинамически стабильную пару и располагаются на разных орбиталях. Каждая из этих орбиталей может принять еще один электрон.
- Полное восстановление кислорода происходит в результате 4 одноэлектронных переходов:



Супероксид → пероксид → гидроксильный радикал

# Активные формы кислорода (АФК)

Утечка электронов из ЭТЦ и непосредственное их взаимодействие с кислородом – основной путь образования активных форм кислорода в большинстве клеток.



Супероксид → пероксид → гидроксильный радикал



# Активные формы кислорода (АФК)

- Свободные радикалы – это отдельные атомы или группы химически связанных атомов, которые имеют неспаренные электроны, определяющие их высокую реакционную активность.
- Небольшое количество свободных радикалов необходимо для процессов развития клеточных структур, для запуска митотических процессов, для уничтожения патогенных микроорганизмов фагоцитами, для запуска процессов апоптоза.
- Избыточное же количество радикалов, образующихся при дисбалансе между их продукцией и потреблением, опасно для организма, так как приводит к развитию окислительного стресса.

# Активные формы кислорода (АФК)

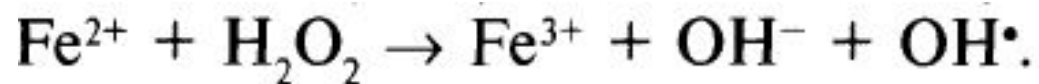
## Супероксид анион–радикал ( $O_2^{\cdot-}$ )

- в гидрофобных растворах он активен и стабилен, тогда как в гидрофильной среде – он неактивен и нестабилен;
- опасность данного радикала состоит не столько в его прямом повреждающем действии, сколько в его способности образовывать другие кислородные радикалы, обладающие большей реакционной способностью;
- генерируется в электронтранспортных цепях митохондрий и микросом, при утечке электронов на уровне дыхательных ферментов;
- при спонтанной дисмутации супероксид анионов формируется перекись водорода.

# Активные формы кислорода (АФК)

## Перекись водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

- не относится к свободным радикалом, однако принадлежит к активным формам кислорода;
- образуется не только за счет спонтанной дисмутации O<sub>2</sub><sup>·-</sup>, но также с участием в данной реакции СОД;
- способен проникать через цитоплазматические мембраны. Это свойство позволяет данной молекуле диффундировать на длительные расстояния и повреждать клеточные структуры вдали от места его образования.
- участвует в образовании гидроксильного радикала, при взаимодействии с металлами переменной валентности



# Активные формы кислорода (АФК)

## Гидроксильный радикал (НО<sup>•</sup>)

- образовываться в результате Фентон-реакции, под воздействием ионизационной радиации;
- НО<sup>•</sup> является наиболее электрофильным и реакционноспособным из всех кислородных радикалов;
- оказывает свое действие непосредственно в сайте его генерации из-за короткого время полужизни и способности диффундировать лишь на 2 нм от места генерации.

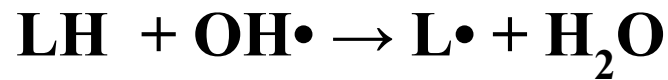
# Активные формы кислорода (АФК)

## Пероксильный радикал (ROO<sup>•</sup>)

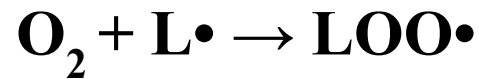
- обладает более низкой электрофильностью по сравнению с гидроксильным радикалом и временем полужизни около 1 секунды.
- Наиболее простым пероксильным радикалом является гидропероксильный радикал, который образуется в клетках в небольших количествах.
- Данный радикал способен вызывать перекисное окисление липидов.
- Активность пероксильного радикала зависит в основном от структуры бокового радикала.

# Повреждение биомакромолекул АФК

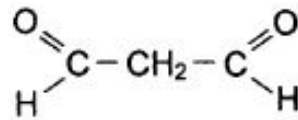
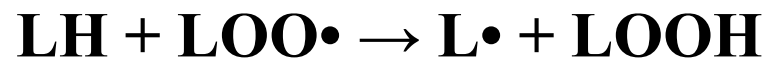
- На стадии инициации происходит взаимодействие свободного радикала (чаще всего гидроксильного радикала) с полиненасыщенными жирными кислотами, с образованием липидного радикала



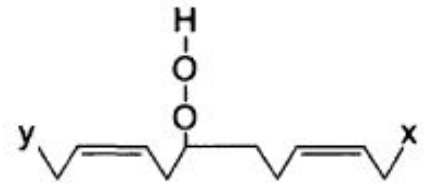
- Далее липидный радикал взаимодействует с молекулярным кислородом, формируя радикал липопероксида:



- Радикал липопероксида может атаковать новую молекулу липида, образуя гидропероксида липида LOOH и новый радикал L• :



Малоновый диальдегид



Гидропероксид жирной кислоты

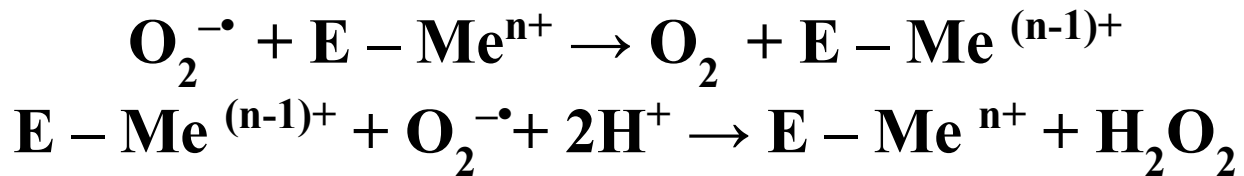
# Повреждение биомакромолекул АФК

- При повреждении белков АФК образуются карбонильные соединения, перекрестные сшивки молекул белка, разрывы полипептидных цепочек;
- Повреждение ДНК происходит вследствие следующих химических реакций: окисление, метилирование, депуринизация и дезаминирование.
- К АФК способным повреждать ДНК относятся гидроксильный радикал и синглетный кислород
- $^1\text{O}_2$  модифицирует ДНК лишь по 8-му положению гуанина, образуя 8-ОН-гуанин, тогда как гидроксильный радикал способен окислять все азотистые основания в составе ДНК (5-гидроксиметилурацил, 8-гидроксиаденин)
- Также  $\text{OH}^\bullet$  радикал может вызывать разрыв цепочки ДНК, за счет взаимодействия с остатками сахара

# Антиоксидантная система клетки

## Супероксиддисмутаза (СОД) .

- является одним из главных ферментов антиоксидантной системы защиты клетки, функцией которого является дисмутация супероксидных анион радикалов;
- осуществляет одноэлектронное восстановление супероксид аниона с формированием перекиси водорода, по следующей схеме:





# Антиоксидантная система клетки

## Супероксиддисмутаза (СОД) .

***Cu-Zn СОД*** найдена в цитоплазме, в лизосомах, внутриклеточных ретикулярных мембранах, а также межмембранном пространстве митохондрий практически всех клеток млекопитающих. Существует внеклеточная форма этого фермента – ECSOD (extracellular SOD).

***Mn СОД*** обнаружена в митохондриях большинства клеток.

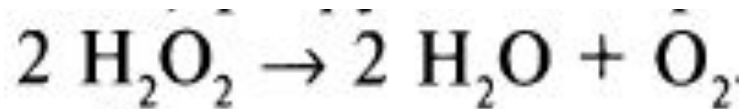
***Fe-СОД*** обнаружена у прокариот [276] и характеризуется высокой степенью гомологии с Mn-СОД в первичной, вторичной и третичной структурах

***Ni-SOD*** были выделены из бактерий рода *Streptomyces* [73]. Их аминокислотная последовательность отличается от трех других изоформ СОД.

# Антиоксидантная система клетки

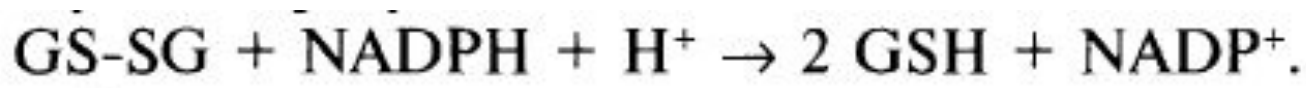
## Каталаза

- содержится в клетке в основном в пероксисомах, лейкоцитах, но также и в митохондриях;
- разлагает пероксид водорода до воды и кислорода



### Глутатионпероксидаза (ГП)

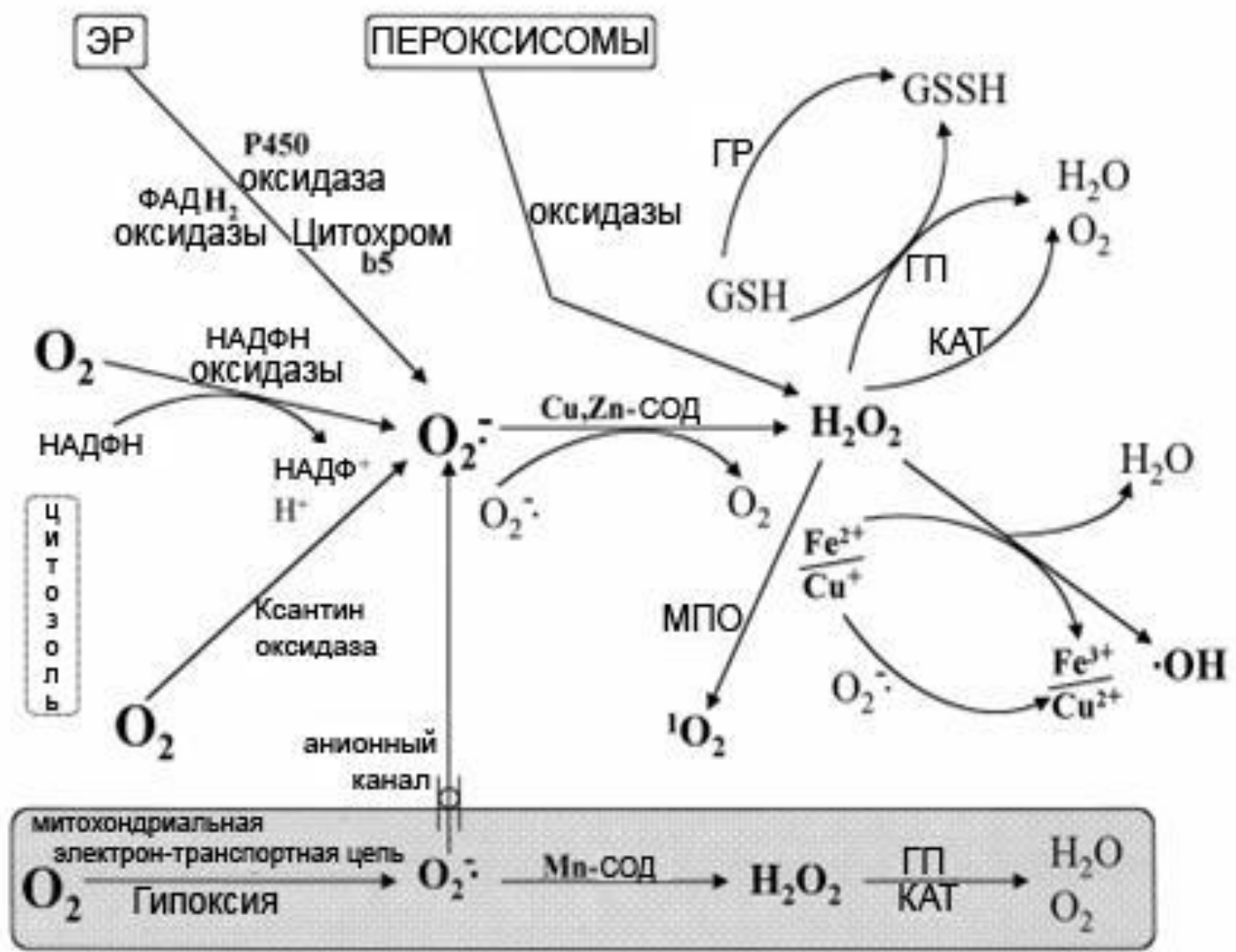
- восстанавливает не только пероксид водорода, но и различные гидропероксиды, в том числе органического происхождения
- глутатионпероксидазы находятся в цитозоле и матриксе митохондрий :  $\text{ROOH} + 2\text{GSH} \rightarrow \text{GSSG} + \text{H}_2\text{O} + \text{ROH}$
- Как видно из схемы для функционирования ГП необходимо наличие в клетке восстановленного глутатиона.
- GSSG восстанавливается глутатионредуктазой:



# Антиоксидантная система клетки

## Глутатион

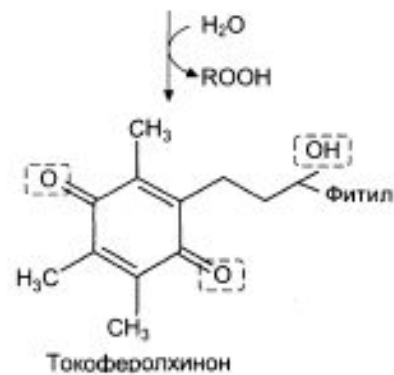
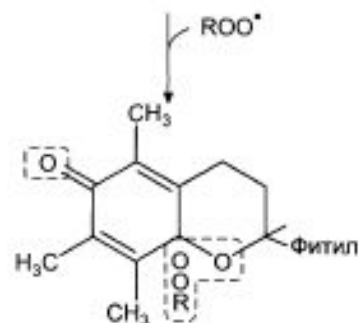
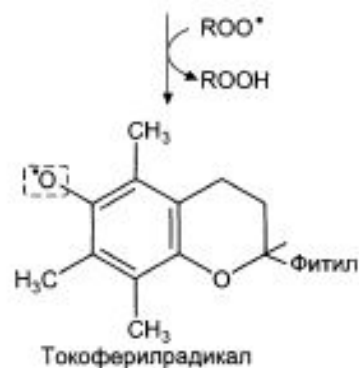
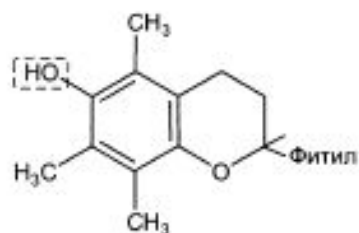
- представлен трипептидом, состоящим из таких аминокислотных остатков, как цистеин, глутаминовая кислота и глицин;
- в митохондриях содержится около 10% всего клеточного пула, который пополняется за счет поступления глутатиона из цитоплазмы, так как в митохондриях отсутствует фермент способный синтезировать глутатион.



# Антиоксидантная система клетки

## Витамин Е

- является природным антиоксидантом, структурной особенностью которого является фенольное кольцо с системой сопряженных двойных связей



# **Антиоксидантная система клетки**

## **Витамин С (аскорбиновая кислота)**

- Данный водорастворимый антиоксидант способен предотвращать окисление витамина Е и глутатиона восстановленного, а также превращать данные соединения в восстановленную форму после взаимодействия со свободными радикалами;
- Непосредственно взаимодействует с АФК.

**Спасибо за внимание!!!**