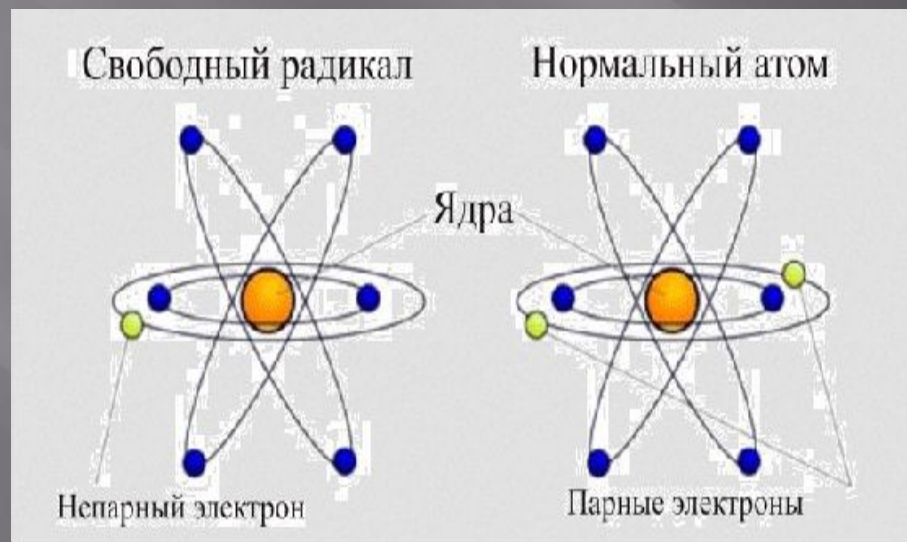
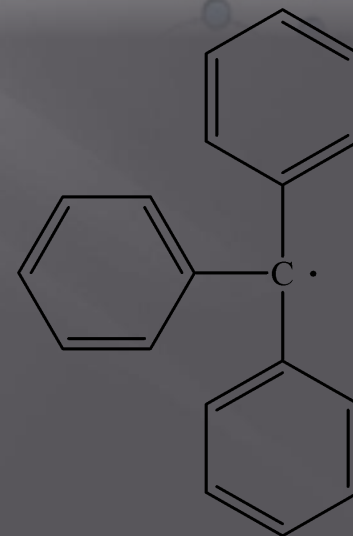
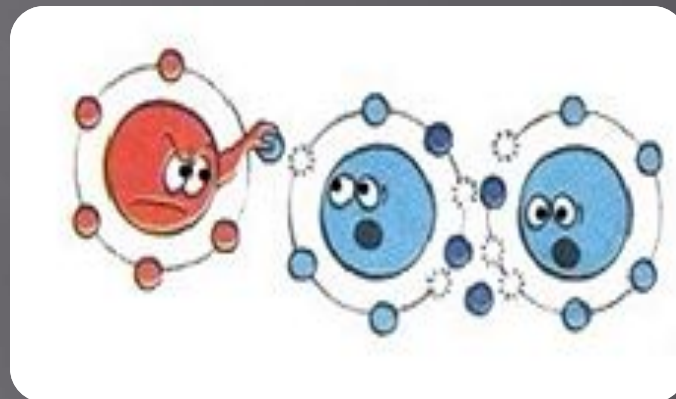


# Свободные радикалы и их действие на биологические макромолекулы



# Свободные радикалы

- Свободные радикалы - это молекулярные частицы, на внешней орбитали которых имеются **неспаренные электроны**.
- Особенности
  - высокая реакционная способность
  - их стационарная концентрация в клетках всегда очень мала
- Изучение: методы ЭПР, хемилюминесценции и другие с использованием ингибиторного анализа.



# Виды свободных радикалов в организме

- Природные

1. Первичные
2. Вторичные
3. Третичные

- Чужеродные

1. Радиация
2. УФ, лазерное облучение
3. Ксенобиотики

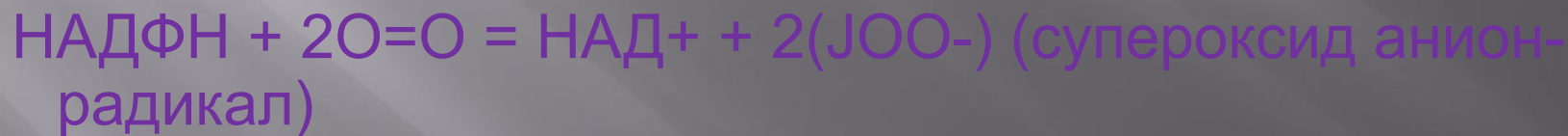
# Формирование свободных радикалов в клетке

- В норме реакции своднорадикального окисления протекают в активном центре соответствующих ферментов, и промежуточные продукты не появляются во внешней среде. При изменении условий функционирования дыхательной цепи, в ней также возможно одно-электронное восстановление кислорода.
- Эти процессы приводят к образованию супероксид-аниона кислорода. Помимо этого, данный радикал может образовываться и под влиянием ультрафиолетовых лучей, а также путем взаимодействия кислорода с ионами металлов переменной валентности (чаще всего с железом) или в ходе спонтанного окисления некоторых соединений, например дофамина. Наконец, он может продуцироваться в клетках и такими ферментами, как ксантинооксидаза или НАДФН-оксидаза.
- Супероксид-анион кислорода имеет важное биологическое значение. Он является высокореакционным соединением, которое вследствие высокой гидрофильности не может покидать клетку и накапливается в цитоплазме.

# Радикалы кислорода



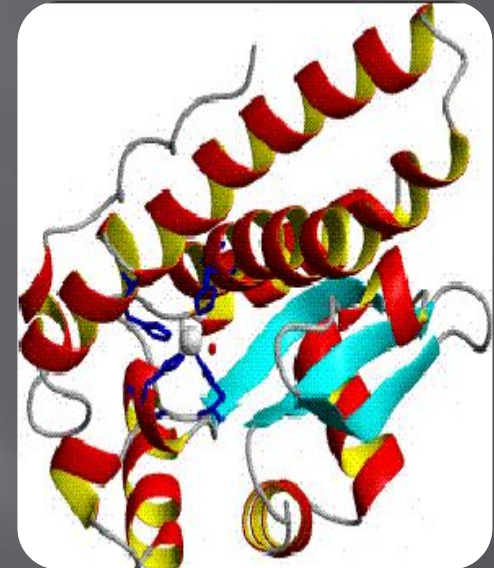
- Участники - **фагоциты**
- Соприкасаясь с поверхностью клеток бактерий, начинают энергично **выделять свободные радикалы**
- Радикалы выделяются в результате **переноса электрона** от НАДФН-оксидазного ферментного комплекса, встроенного в мембраны фагоцита, на растворенный молекулярный кислород



- При этом каждая молекула НАДФН, окисляясь, отдает один за другим два электрона двум молекулам кислорода, в результате чего образуется два анион-радикала супероксида.

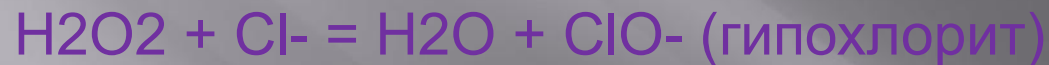
# Защита от свободных радикалов

- Ферменты **супероксиддисмутазами** (СОД) защищают клетки от действия свободных радикалов.
- Они катализируют реакцию  $\text{O}_2^- + \text{O}_2^- + 2\text{H}^+ = \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$  (перекись водорода).
- При этом супероксид превращается в кислород и перекись водорода. Судьба последней может быть разной.



# Утилизация перекиси водорода

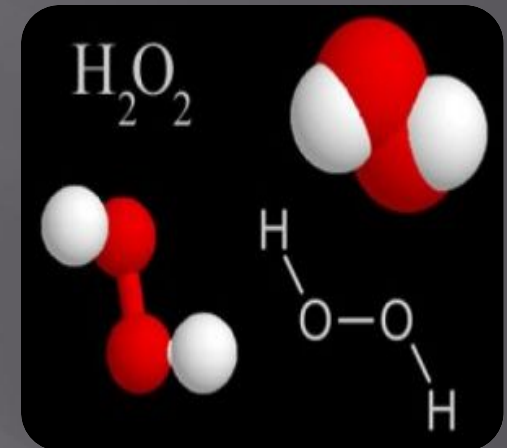
- В норме фагоциты вырабатывают фермент **миелопероксидазу** для синтеза **гипохлорида**. В этой реакции используется  $H_2O_2$ . Значение гипохлорида – разрушение стенки бактериальной клетки



- В клетке перекись водорода разрушается под действием ферментов **каталазы** и **глутатионпероксидазы** (GSH-пероксидазы)



- Перекись водорода также может разлагаться с образованием гидроксильного радикала ( $HO\cdot$ ) в присутствии ионов **двухвалентного железа**



# Реакция Фентона. Радикал-убийца



- $\text{HO}\cdot$  действует **на SH-группы** (His и др а/к), вызывая денатурацию и инактивацию ферментов.
- В нуклеиновых кислотах  $\text{HO}\cdot$  **разрушает углеводные мостики** между нуклеотидами и, разрывает цепи ДНК и РНК  
результат - мутации и гибель клеток.
- Внедряясь в липидный слой клеточных мембран, радикал гидроксила **запускает реакции цепного окисления липидов**
- радикалы гидроксила образуются также при взаимодействии ионов железа ( $\text{Fe}^{2+}$ ) с гипохлоритом



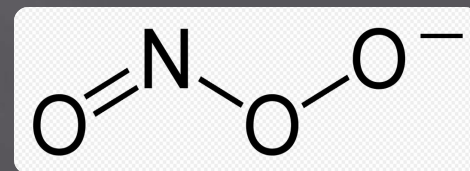


# Монооксид азота (NO)

- Образуется клетками стенок кровеносных сосудов (эндотелия), фагоцитами, нервными и многими другими клетками.
- В присутствии соединений, содержащих **SH-группы**, из NO образуется выделяемый эндотелием "фактор расслабления".
- Образование катализируется **гемсодержащими ферментами** NO-синтазами

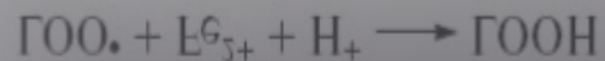
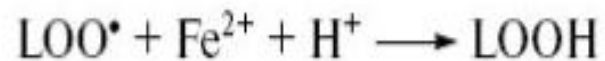
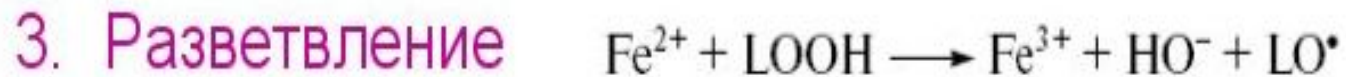


- Пероксинитрит, образующийся в этой реакции, может разлагаться с образованием OH•:



- Образование пероксинитрита и радикала гидроксила приводит к повреждению клеток

# 1. Перекисное окисление липидов



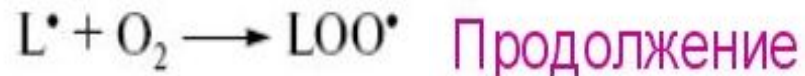
# Свободнорадикальное окисление ЛИПИДОВ

1) в липидный слой мембран или липопротеинов внедряется свободный радикал

2) вступает в реакцию с полиненасыщенными жирными кислотами (LH), образуются липидные радикалы



3) L реагирует с молекулярным кислородом, образуется радикал липоперекиси



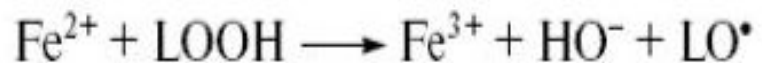
4) LOO атакует молекулу = образует перекись и новый радикал L



реакции 3 и 4 чередуются

# Разветвление цепи

- в присутствии небольших количеств **ионов двухвалентного железа**



- далее инициация новых цепей окисления

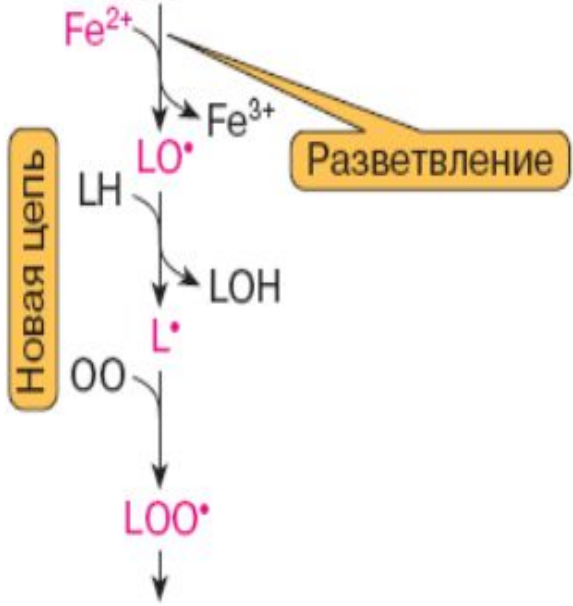
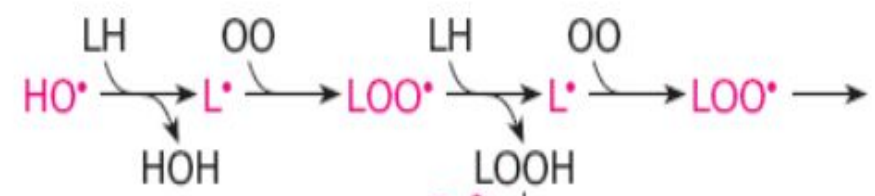
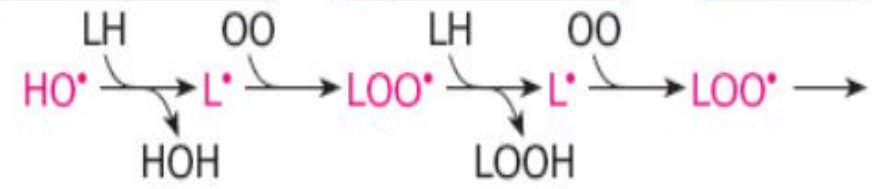


# Обрыв цепи

- цепь обрывается в результате взаимодействия свободных радикалов с **антиоксидантами** (InH), **ионами металлов** переменной валентности (например, теми же Fe<sup>2+</sup>) или друг с другом (в этом случае имеет место хемилюминесценция)



Инициирование      Продолжение      Обрыв



# Следствия перекисного окисления ЛИПИДОВ

1) окисление **тиоловых** (сульфгидрильных) **групп** мембранных белков. Это может приводить в результате к неферментативной реакции SH-групп со свободными радикалами липидов

также инактивация ион-транспортных ферментов, в активный центр которых входят тиоловые группы, в первую очередь Ca<sup>2+</sup>-АТФазы

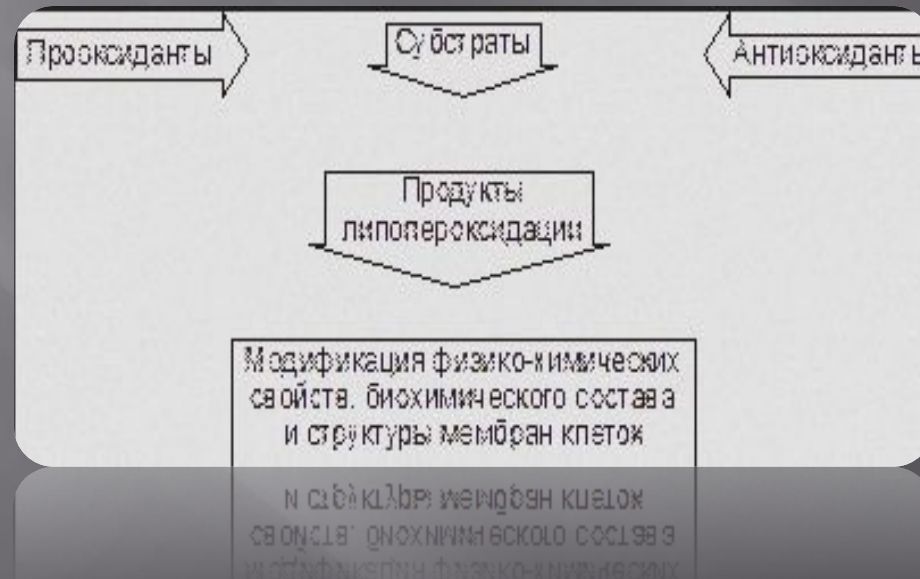
2) продукты пероксидации обладают способностью непосредственно **увеличивать ионную проницаемость** липидного бислоя

уменьшение стабильности липидного слоя, что может привести к электрическому пробое мембраны собственным мембранным потенциалом => потеря барьерной функции

# Защита

На скорость перекисного окисления липидов влияют:

- **Прооксиданты** - усиливают процессы перекисного окисления (высокие концентрации кислорода, ионы  $Fe^{2+}$  и др.)
- **Антиоксиданты** - тормозят





**Спасибо за  
внимание**