

«Механизмы окислительной модификации макромолекул»

**материал для студентов ЛФ
(стоматология)**

**кафедра биохимии и молекулярной
биологии с курсом КЛД СибГМУ
Жаворонок Т.В.**

Предмет изучения:

- понятие об окислительной модификации макромолекул (ОММ), локализации и механизмах,
- основные субстраты окисления,
- окислительная модификация белка(ОМБ),
- окислительная модификация нуклеиновых кислот,
- перекисное окисление липидов (ПОЛ),
- продукты ОММ в норме и при патологии,
- последствия ОММ для клетки и влияние на организм

Место ОММ в разделах биохимии

- **Статическая биохимия** – раздел о химическом составе организма, структуре и свойствах молекул живых тканей
- **Динамическая биохимия** – раздел о химических реакциях живого организма, их взаимосвязях, регуляции и сопряженных с ними превращениях энергии
- **Функциональная биохимия** – изучает как биохимические превращения реализуются в функции органов. Иными словами, рассматривает биохимические процессы, лежащие в основе жизнедеятельности тканей и органов, проявлений их специфических функций
- **Клиническая биохимия** – раздел изучает нарушения биохимических процессов в организме и методы выявления этих нарушений с целью их устранения или исправления. Это прикладной раздел, для его освоения необходимо знание основ биохимии

Окислительный стресс

**- нарушение баланса системы
«прооксиданты-антиоксиданты»**

**в сторону преобладания прооксидантов с состоянием
напряжения антиоксидантных систем.**

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС (ОС)

Выражается:

- в избыточной продукции АФК и СР
- недостаточности антиоксидантной защиты

Для него характерно:

- нарушение соотношений анти- и прооксидантной систем в сторону повышения последней
- отсутствия мобилизации активности АОЗ
- нарушения сбалансированности самих компонентов этой системы

В механизмах ОС выделяют:

- собственно ОС (АФК↑);
- нитрозильный стресс (АФА↑);
- галогенирующий стресс (АФГ↑)
- карбонильный стресс (АКС – альдегиды, кетоны ↑)

Прооксидантами называются процессы, вещества или агенты, способные генерировать АФК и свободные радикалы, запуская тем самым ПОЛ

- Ферментативные (дыхательная цепь МХ, микросомальное окисление, респираторный взрыв, ксантинооксидаза и др.)
- Неферментативные (свободные радикалы, АФК, ионы металлов с переменной валентностью, реакции взаимопревращения оксидов азота ; переменный ток, рентгеновское и радиоактивное излучение, УФО; дегидроаскорбат в высоких концентрациях, витамины А и D; восстановители, способные частично восстанавливать и др.)

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. ONOO^- 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)

I КЛАСС ферментов ОКСИДОРЕДУКТАЗЫ

- катализ окислительно-восстановительных реакций, лежащих в основе биологического окисления, микросомального окисления, перекисного окисления.
- Коферменты **НАД⁺, НАДФ⁺, ФАД, ФМН, убихинон, глутатион, липоат.**
- 22 подкласса (действующие на СН-ОН-группу доноров Н, СН-СН-группу доноров Н, СН-NH₂-группу доноров Н, гемосодержащие доноры \hat{e} и др.)

Примеры:

1. **Дегидрогеназы** – катализируют дегидрирование субстрата с использованием в качестве акцептора водорода любых молекул, кроме кислорода.
2. **Редуктазы** – если перенос водорода от молекулы донора трудно доказуем.
3. **Оксидазы** – катализируют окисление субстратов с O₂ в качестве акцептора электронов без включения кислорода в молекулу субстрата.
4. **Монооксигеназы** – катализируют внедрение одного атома кислорода в молекулу субстрата с O₂ в качестве донора кислорода.
5. **Диоксигеназы** – катализируют внедрение 2 атомов кислорода в молекулу субстрата с O₂ в качестве донора кислорода.
6. **Пероксидазы** – катализируют реакции с пероксидом водорода в качестве акцептора электронов.

Роль кофакторов в ОВР

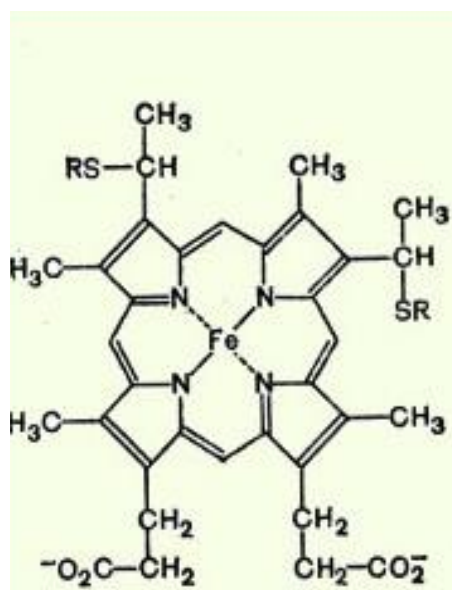
1) кофакторы хромопротеинов

Сочетание белков с окрашенными веществами: флаво-, гемо-, ретинальпротеины и другие

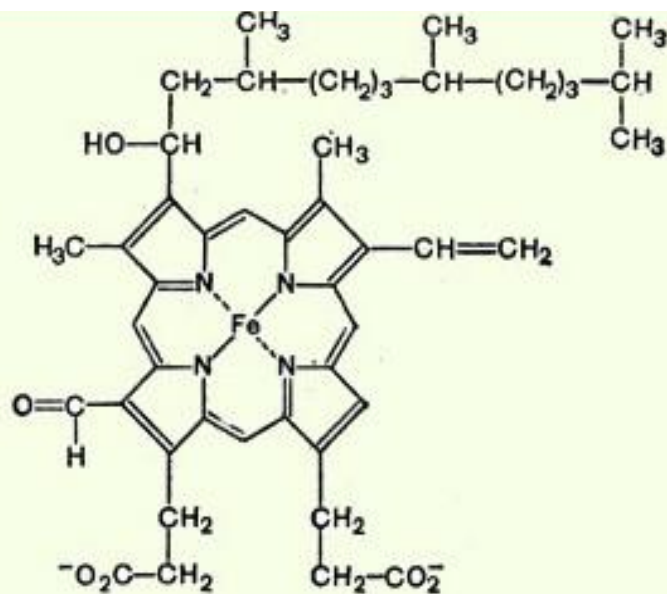
- **Гемопротеины:** их небелковый компонент – гем.
Ферменты: каталаза ($\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2\uparrow$), цитохромы дыхательной цепи митохондрий (а, а₃, b, с, с₁), микросомальной цепи окисления (P₄₅₀) (неферментативные белки мио- и гемоглобины)
- **Флавопротеины:** окислительно-восстановительные ферменты, их небелковый компонент – витамин В₂ (рибофлавин) в виде ФМН или ФАД.
ФМН – фосфорилированный витамин,
ФАД – к ФМН присоединён АМФ

ГЕМ цитохромов способен осуществлять перемещение $1e$

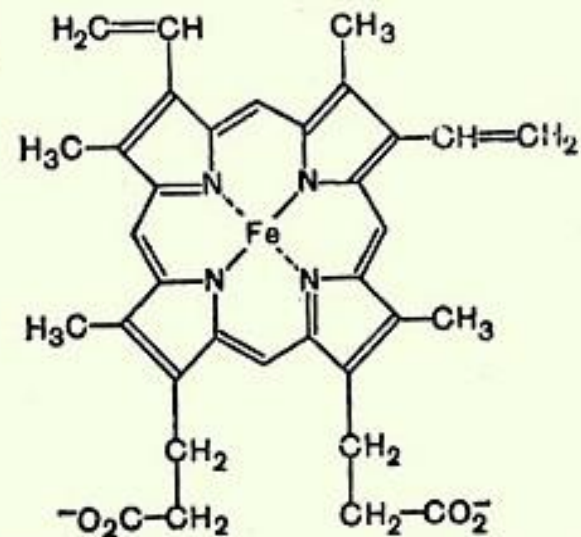
путём изменения валентности железа:



Простетическая группа цитохрома *c*

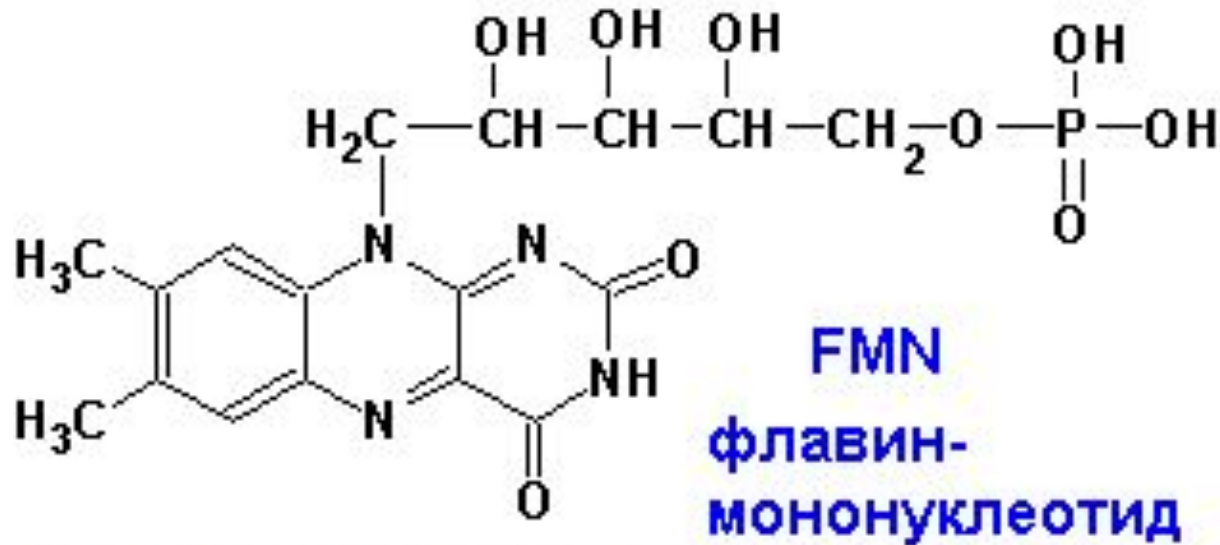


Простетическая группа цитохрома *a*



Простетическая группа цитохрома *b*

Витамин В₂ (рибофлавин) переносит 2H

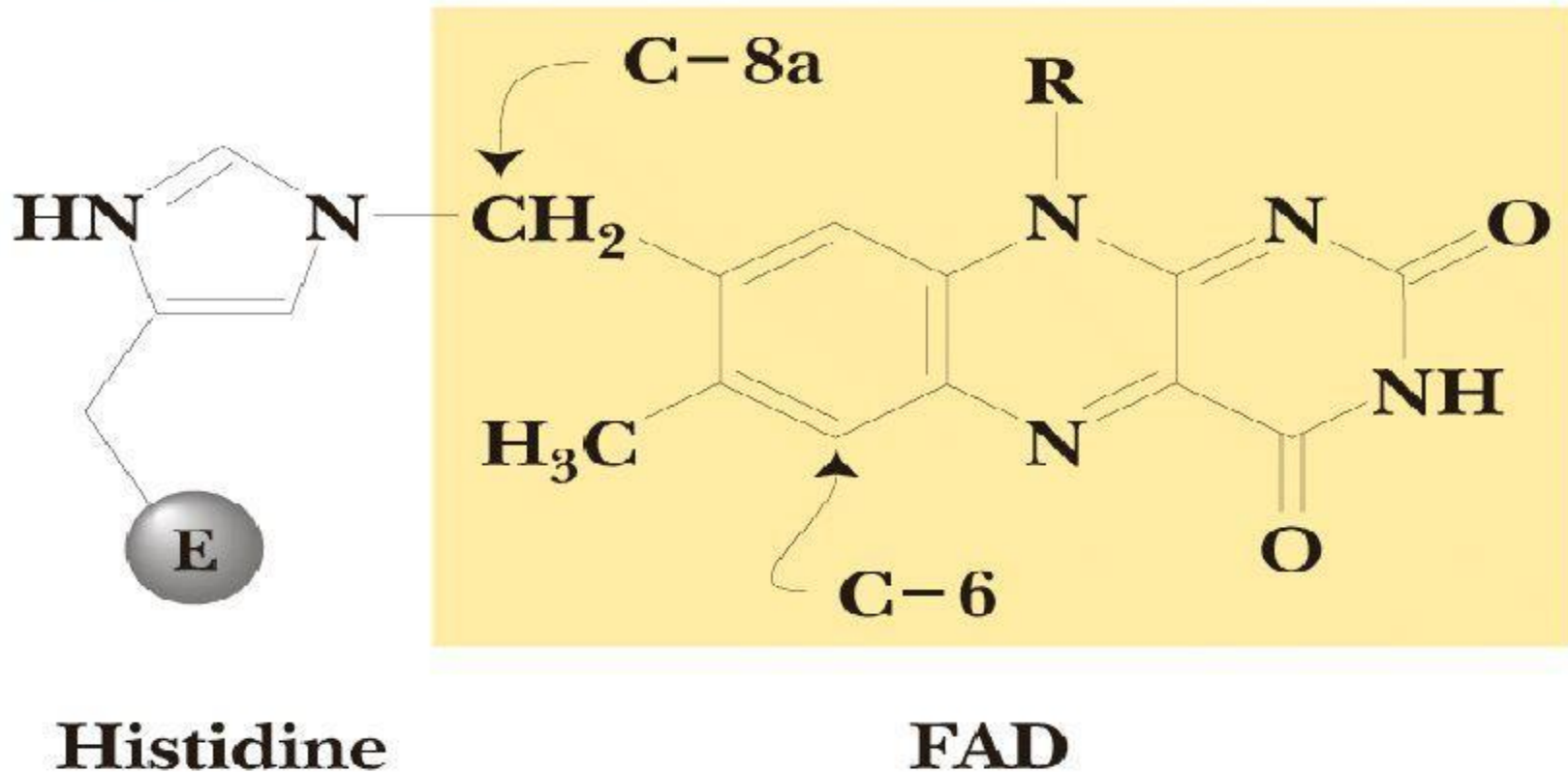


(рибофлавин-5'-фосфат)



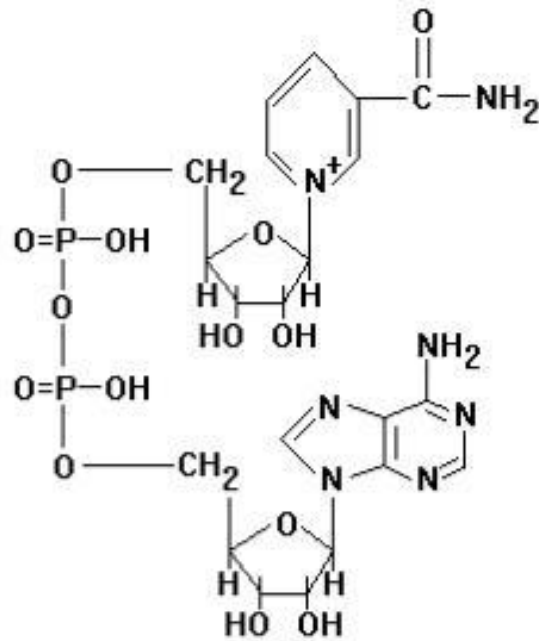
Кофермент СДГ - ФАД

Garrett & Grisham: Biochemistry, 2/e
Figure 20.15

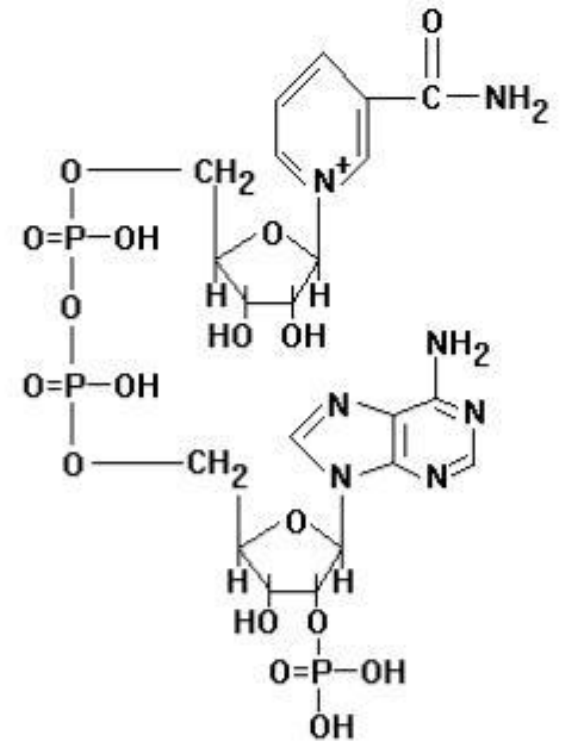


2) витамин РР- Никотинамидные кофакторы

переносят
 $1H$ и $1e^-$

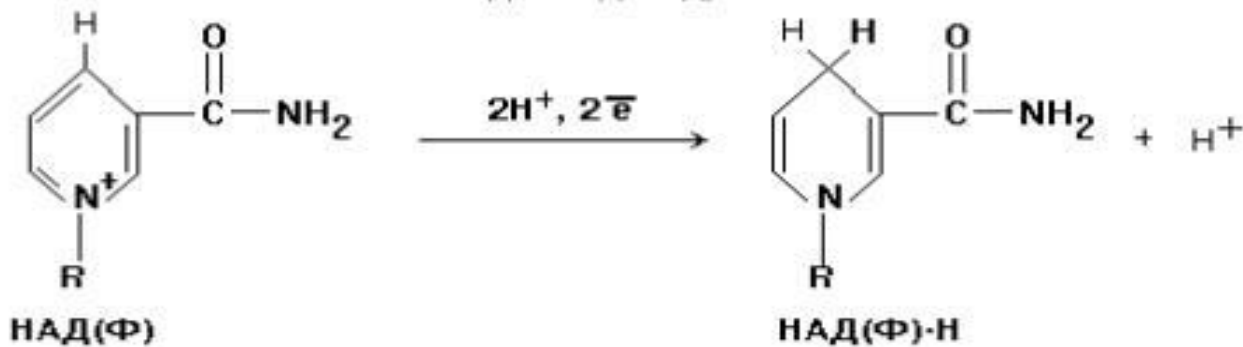


Никотинамидадениндинуклеотид
(НАД)



Никотинамидадениндинуклеотидфосфат
(НАДФ)

Механизм присоединения электронов и протона
к никотинамидным дегидрогеназам



СУБСТРАТЫ процессов ОММ

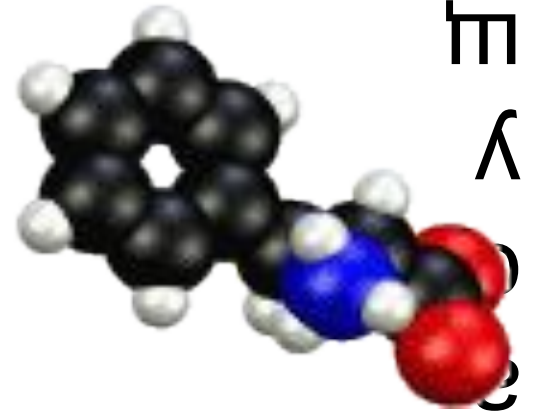
Субстраты-макромолекулы:

- - **белки**
(АК, полипептидная цепь),
- - **нуклеиновые кислоты**
(азотистые основания, D-рибоза цепи ДНК)
- - **липиды** (ПНЖК)

Локализация субстратов ОММ:

- - **в клетке:** первый удар принимает мембрана (первичность окисления белков или липидов?), фатальность ОММ в ядре
- - **в организме:** транспортные липопротеины и др.

Жизнь – водная форма существования белковых тел

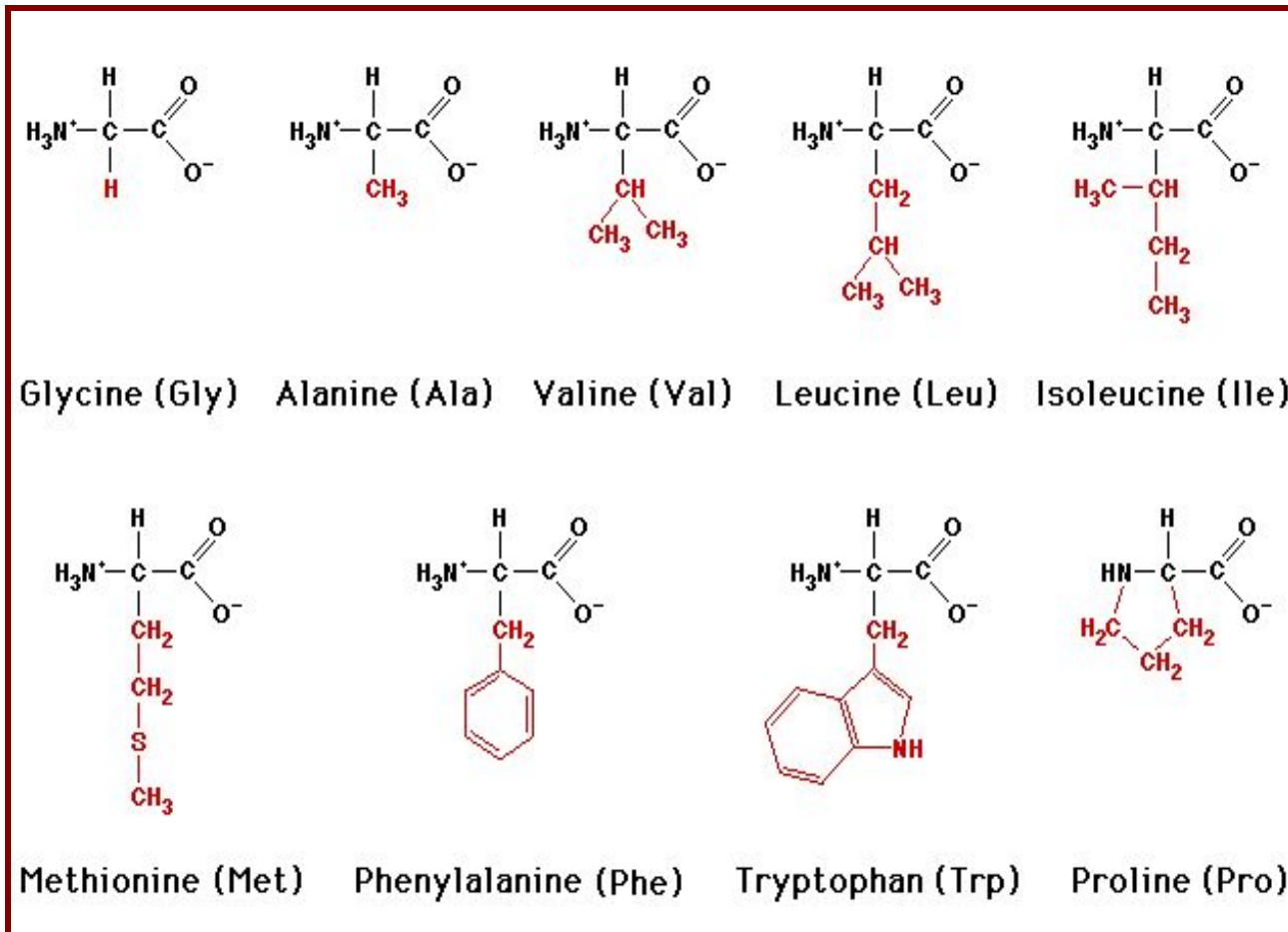


- Информация об организме записана **в генах (ДНК)**. Реализация информации и поддержание жизнедеятельности организма основаны на построении **белков из аминокислот**.
- редокс-чувствительны:
 - 1) аминокислоты и пептидные цепи,
 - 2) нуклеотиды и нуклеотидные цепи

э
т
л
э
ш
d
о
ф
в
е
н
д

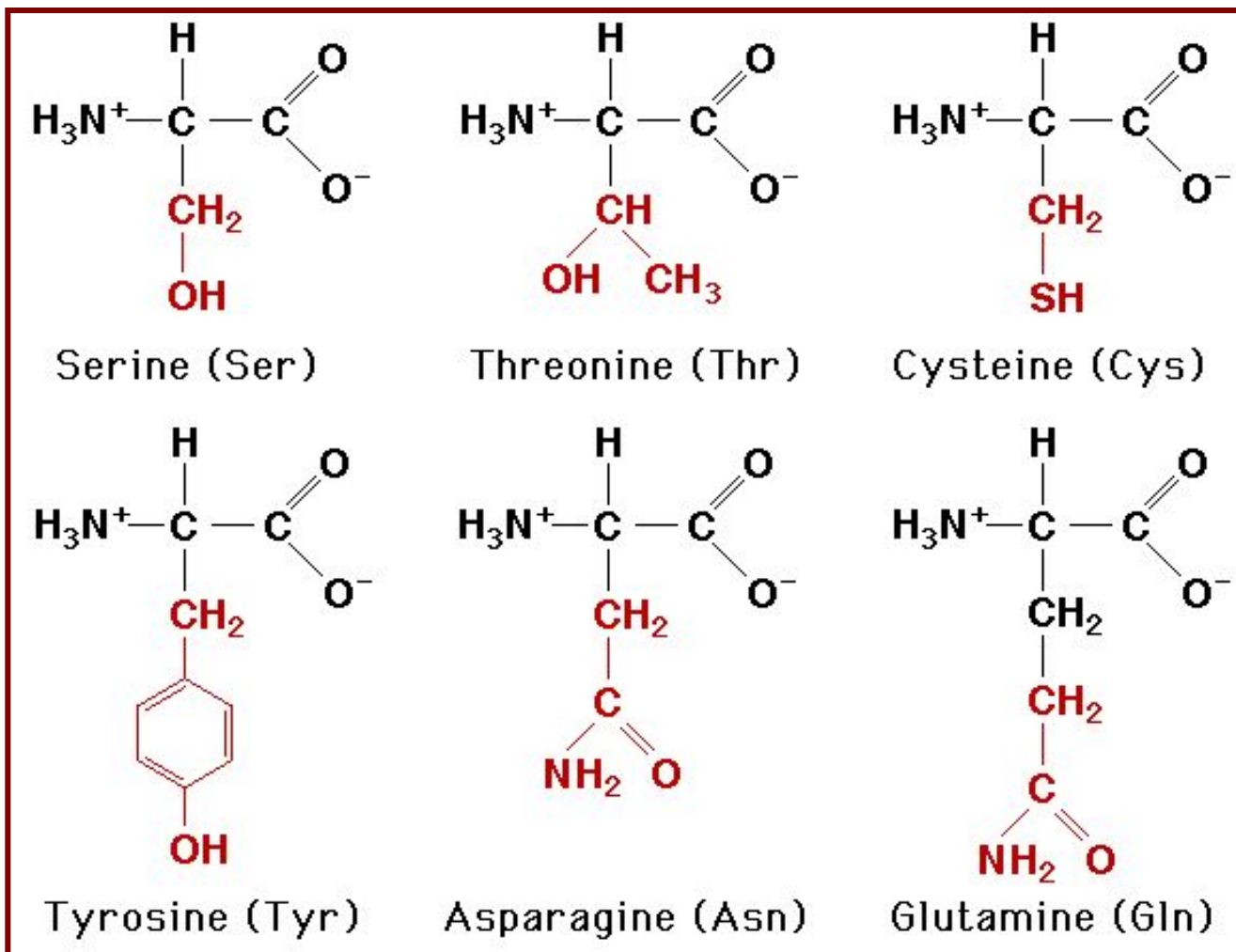
1. Аминокислоты с неполярными или гидрофобными R-группами:

Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Met, Phe, Trp, Pro



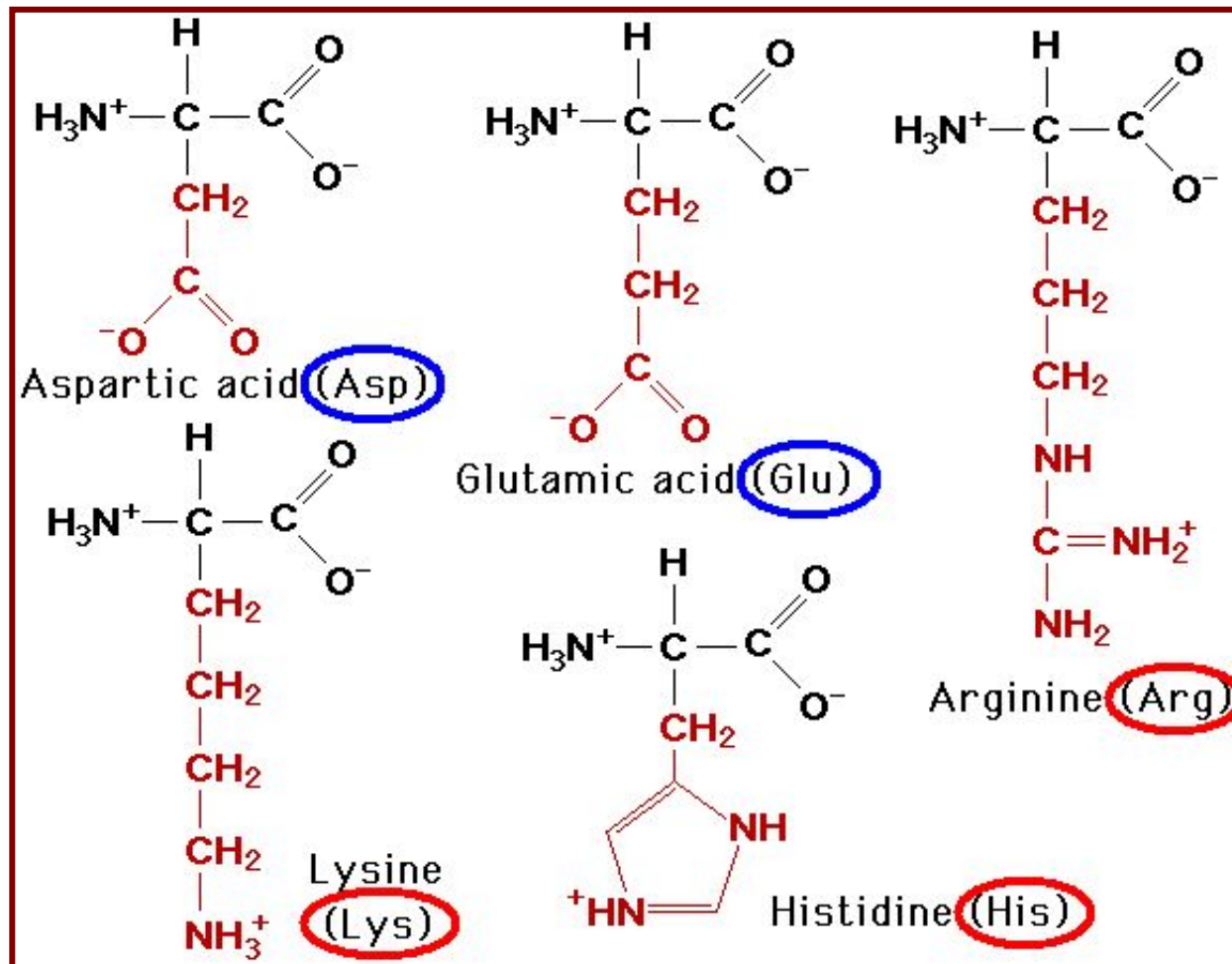
2. Аминокислоты с полярными незаряженными R-группами:

Ser, Thr, Cys, Tyr, Asn, Gln



3. Аминокислоты с полярными заряженными R-группами:

(-) заряд Asp, Glu; (+) заряд Arg, Lys, His



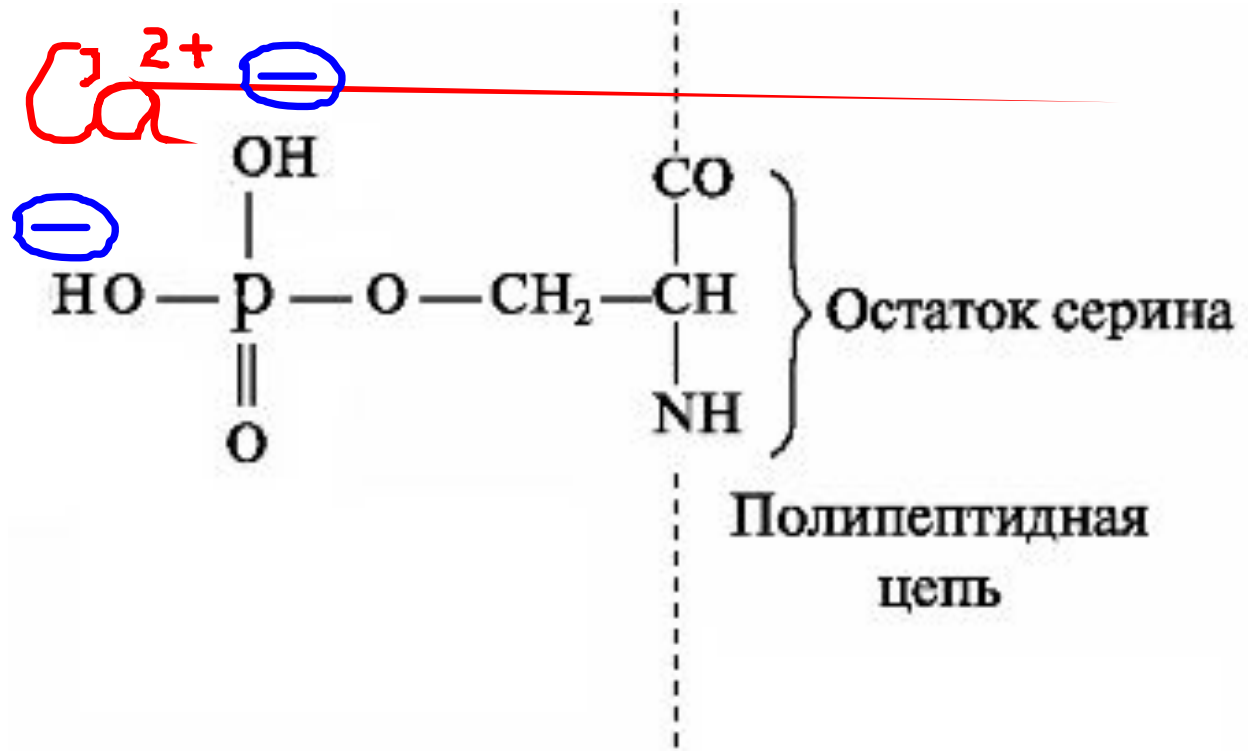
Роль O-содержащих АК (норма)

1) фосфопротеины

Белки фосфорилируются через боковые радикалы аминокислот, имеющих **ОН-группу: СЕР, ТРЕ, ТИР.**

В противоположность протаминам, гистонам с их основными свойствами, фосфат придаёт белкам выраженный

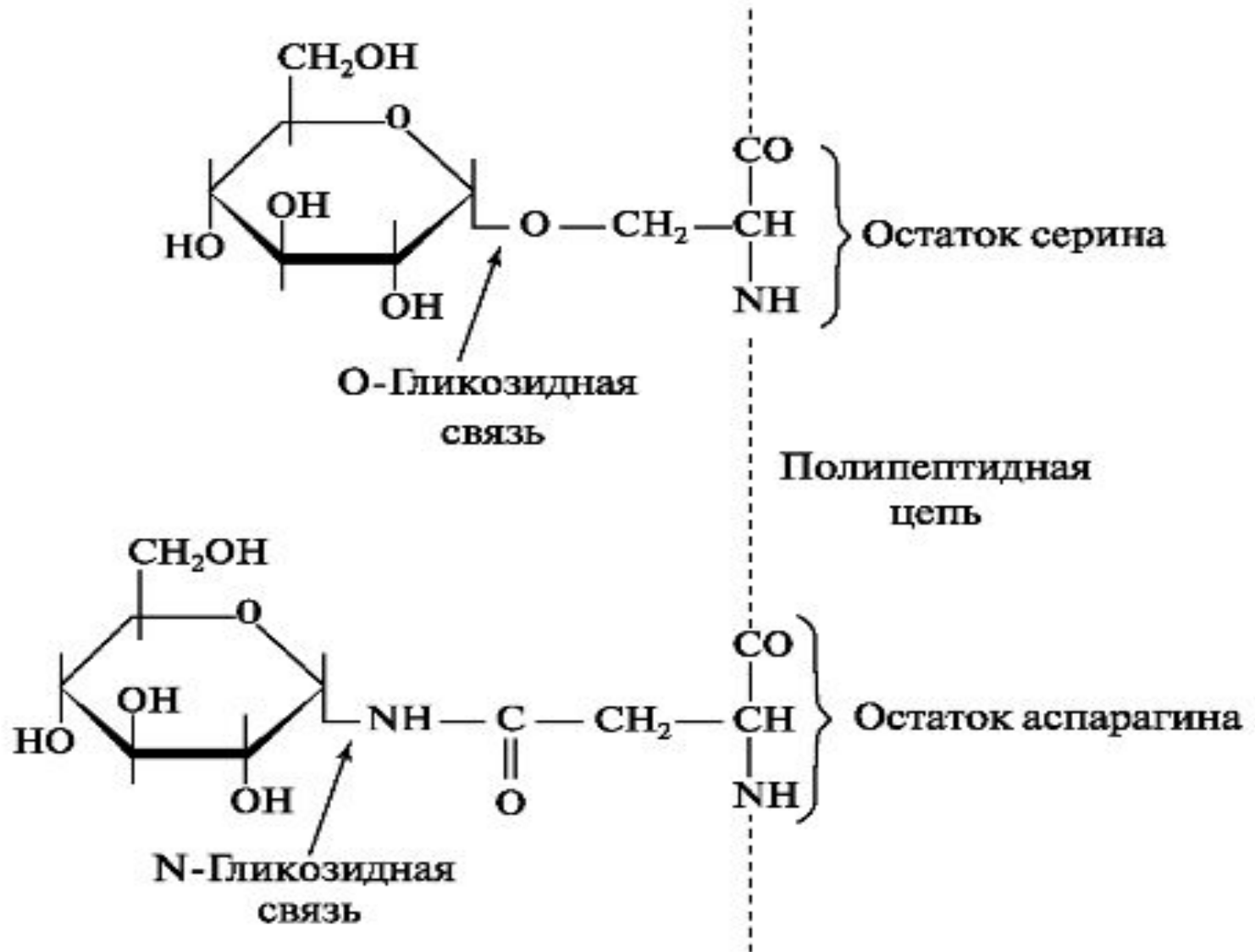
кислый
характер.



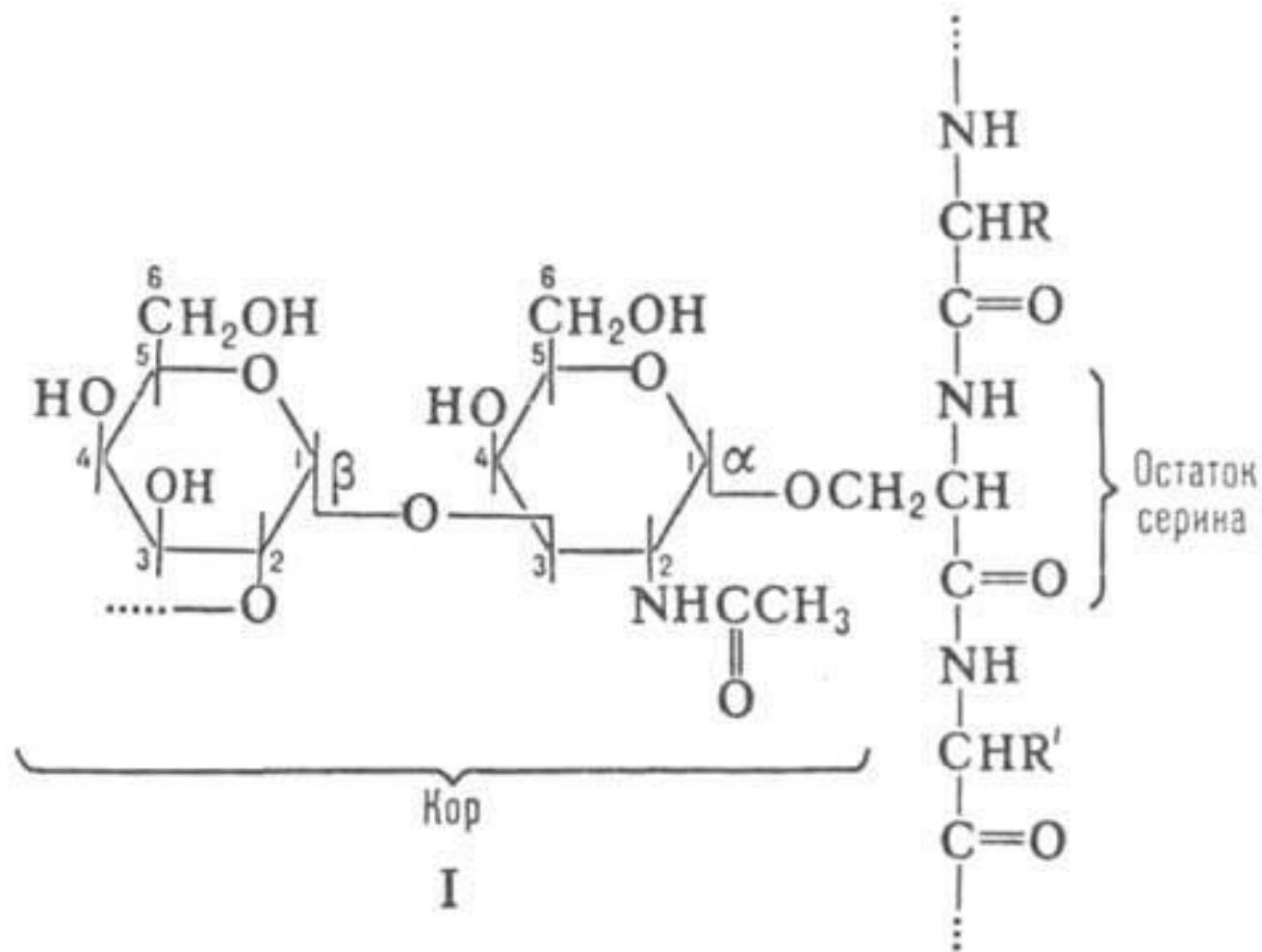
2) гликопротеины, протеогликаны

- Содержат углеводную часть, соединённую с белком ковалентно через боковые радикалы **SER, TRE (атом O)** или **ASN (атом N)**.
- Сахарная часть защищает белок от протеолиза, придаёт белку новые свойства (биологическую активность, заряд, растворимость, устойчивость к $t^{\circ}\text{C}$), влияет на взаимодействие с мембранами клеток и трансмембранный перенос, является важным компонентом межклеточных контактов.

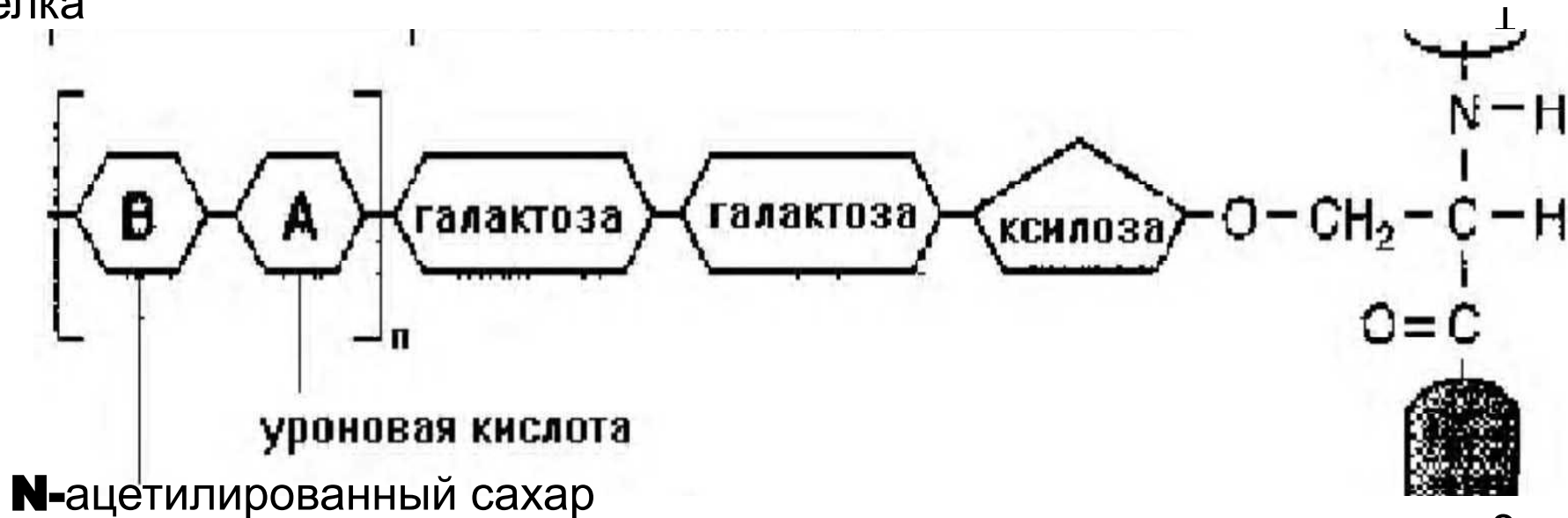
N- и O-гликозидные связи



Широко распространён узел белка и углеводной части ГП посредством **O-связи СЕР** с дисахаридом (N-ацетилгалактозамин-галактоза-...)



Гликозаминогликан - связующий трисахарид (КОР) - серин корового белка

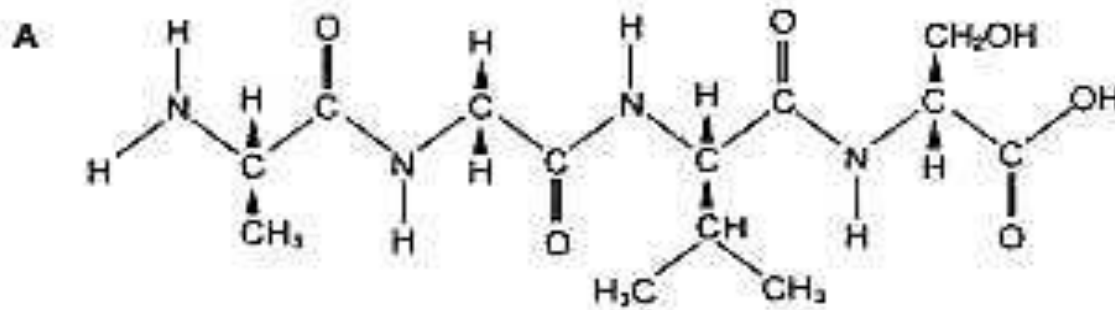


Связь ГАГ-полисахаридов с коровым белком:

1. O-гликозидная между СЕР и ксилозой
2. O-гликозидная между СЕР(ТРЕ) и N-ацетилглюкозамином
3. N-гликозиламидная между АСН и N-ацетилглюкозамином

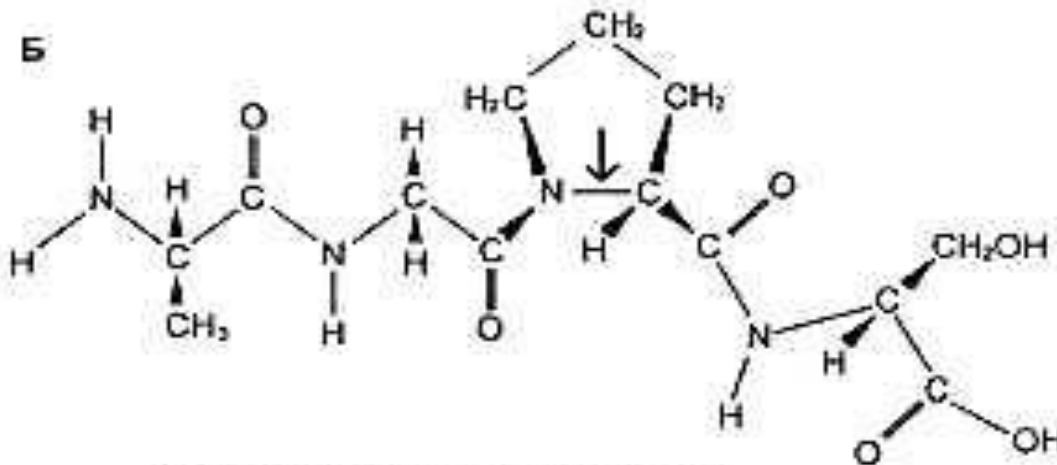
В норме в коллагене-I необходимо окисление **ПРО, ЛИЗ** :

1) **ПРО→ОН-ПРО** до ~1/4 АК, стабилизируют II-структуру;



Аланил-глицин-валил-серин

**Обычный
белок**

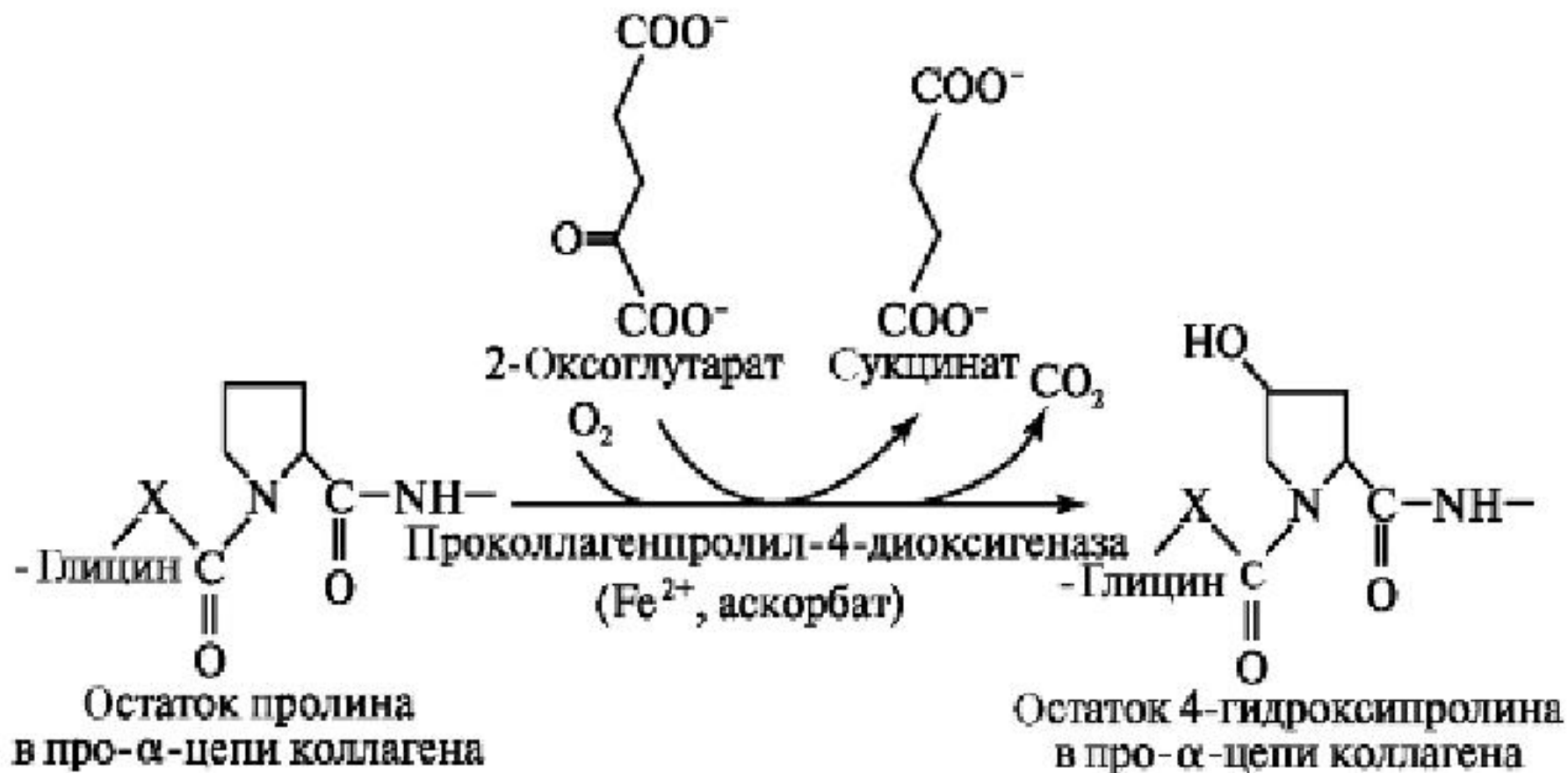


Аланил-глицил-пролил-серин

**Стерическое
напряжение
гидрофобных
колец Pro**

2) 1% **ЛИЗ→ОН-ЛИЗ, аль-ЛИЗ**. Образуют ковал.сшивки.

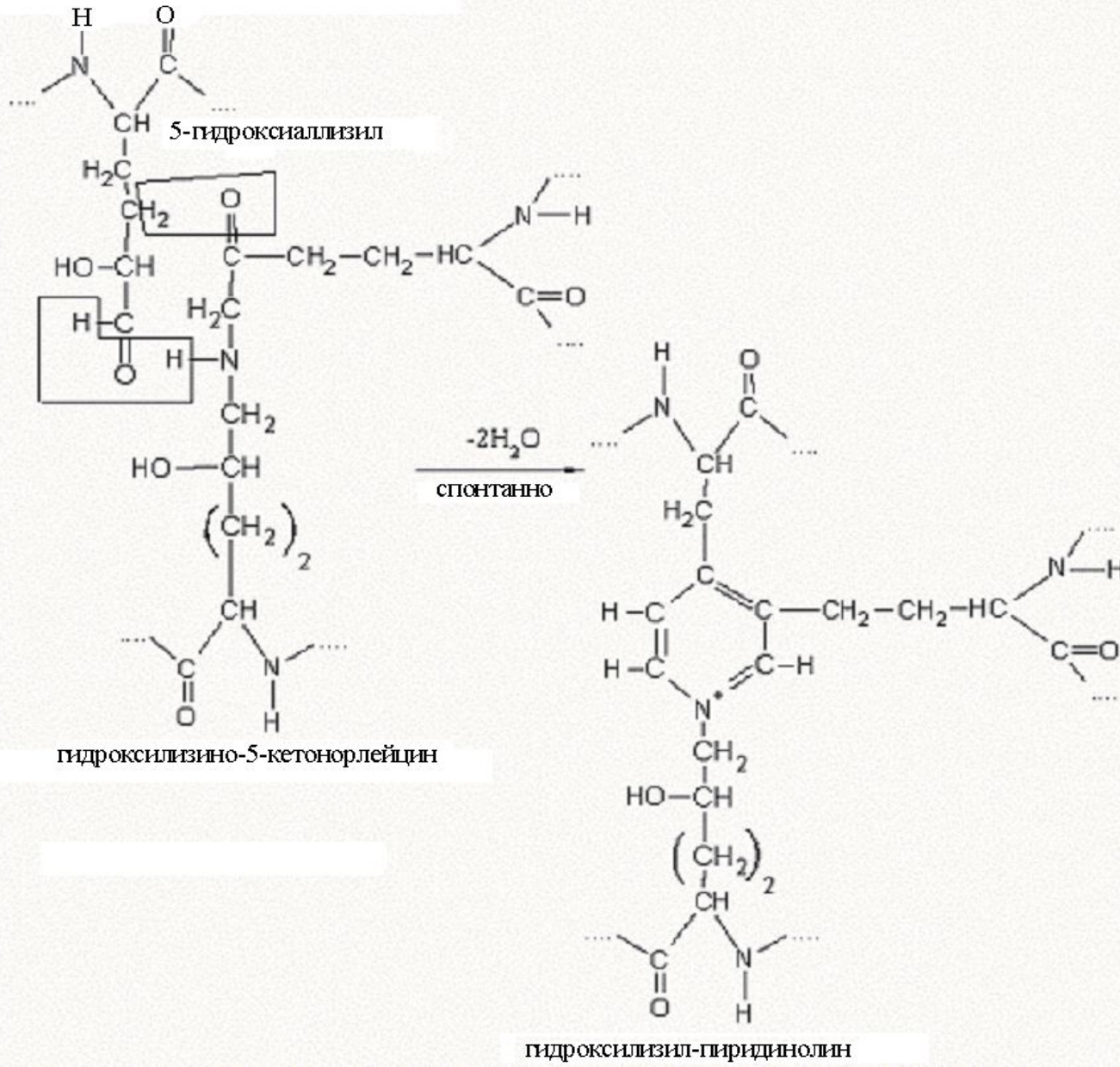
Гидроксилирование остатков ПРО в α -цепи проколлагена с получением 4-ОН-ПРО (реакция для получения 5-ОН-ЛИЗ аналогична)



Сшивки коллагена, сформированные **гидрокси**ЛИЗ и **гидроксиаль**-ЛИЗ



Collagen

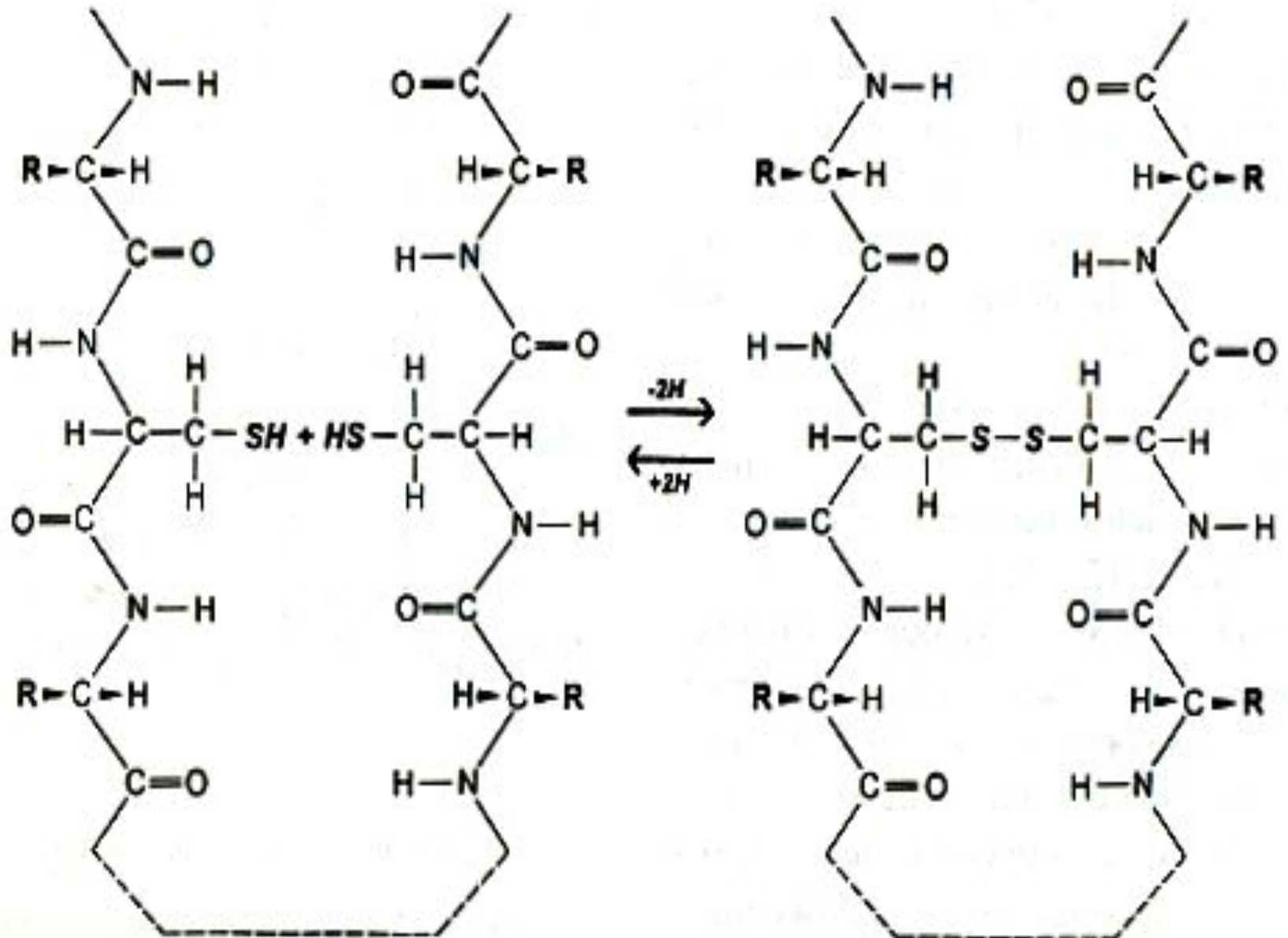


Окисление ароматических аминокислот (норма)

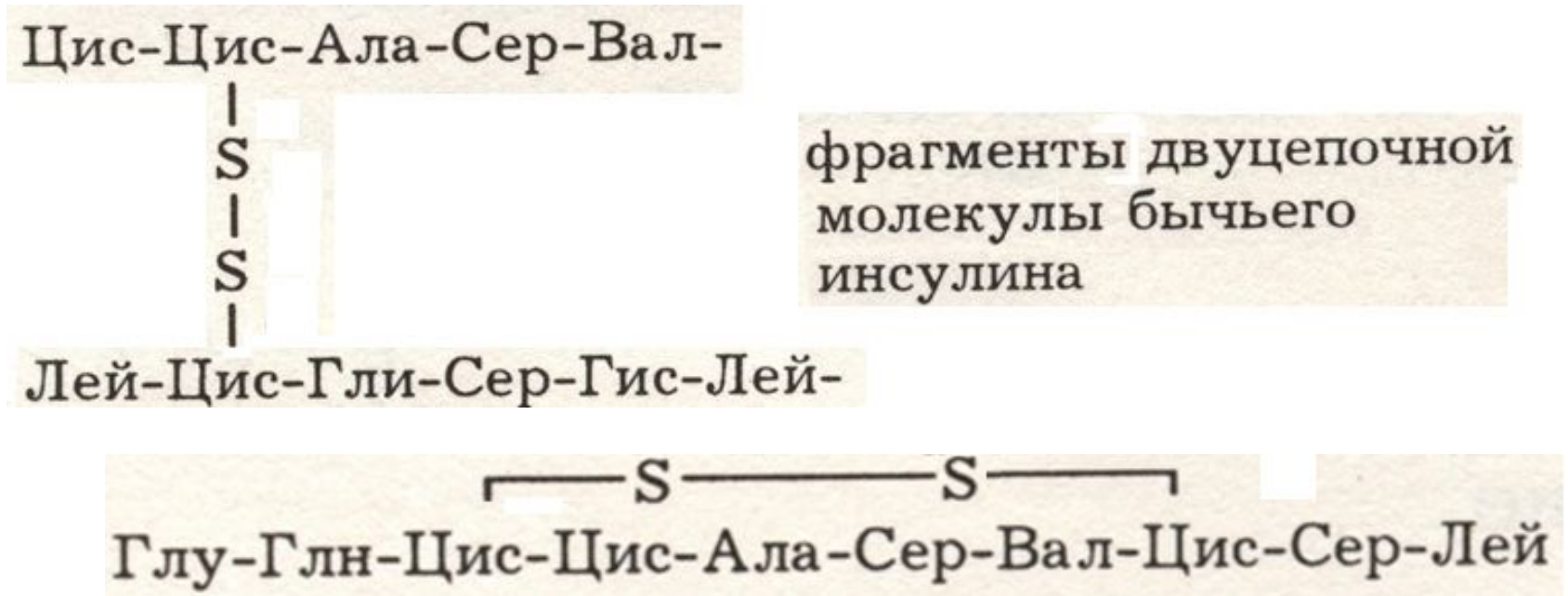
Окисление фенилаланина



Окисление остатков ЦИС → дисульфидные мосты

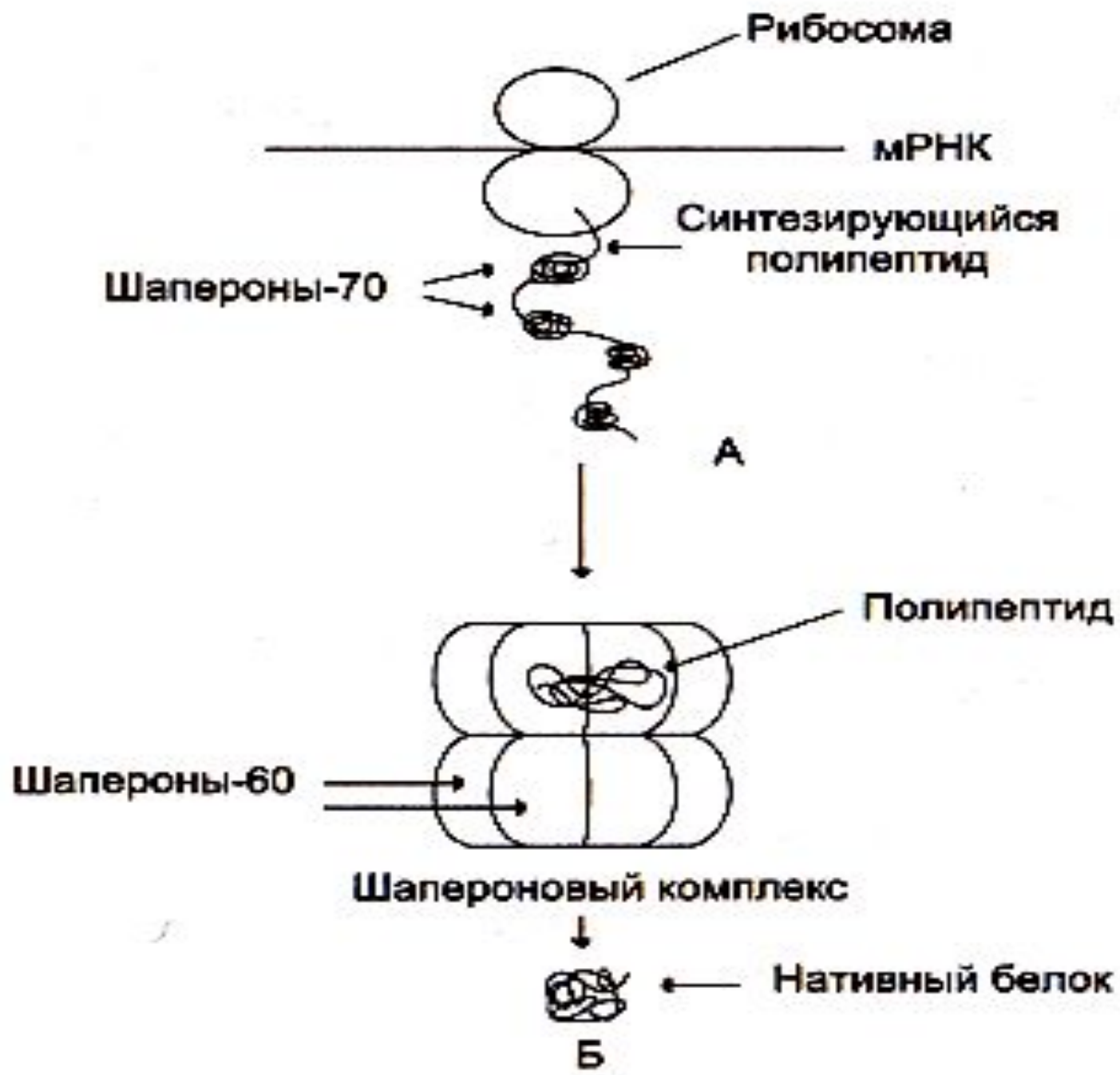


- В ходе синтеза белка SS -связи образуются при спонтанном окислении SH -групп сближающихся остатков ЦИС первичной структуры. Особо много SS -связей в секретируемых белках



- Связь $-SS-$ разрушается при восстановлении до $-SH$ или еще более сильном окислении до кислот

- **Фолдинг** – спонтанное сворачивание синтезированной полипептидной цепи в уникальную пространственную структуру: на внешней поверхности глобулы белка формируются полости активных центров, места контакта субъединиц белка между собой, с регуляторами, мембраной клетки.
- **Рефолдинг** – восстановление нативной конформации белка после денатурирующих воздействий и возврата в оптимальные для него условия. Рефолдинг нуждается в участии специальных белков-«нянек» – **шаперонов**.
- Фолдинг/рефолдинг энергозатратен (комплексы шаперонов имеют белки с АТФазной активностью).



ДЕНАТУРАЦИЯ БЕЛКА при ОС

окисление и осаждение белка с нарушением пространственной структуры и потерей биологических свойств. При этом происходит:

- 1) **не только** разрыв слабых связей с разрушением нативной структуры белка, **но и**
- 2) окислительная модификация боковых радикалов редокс-чувствительных аминокислот,
- 3) окисление и разрыв самой пептидной цепи.

Денатурация в процессе ОМБ бывает

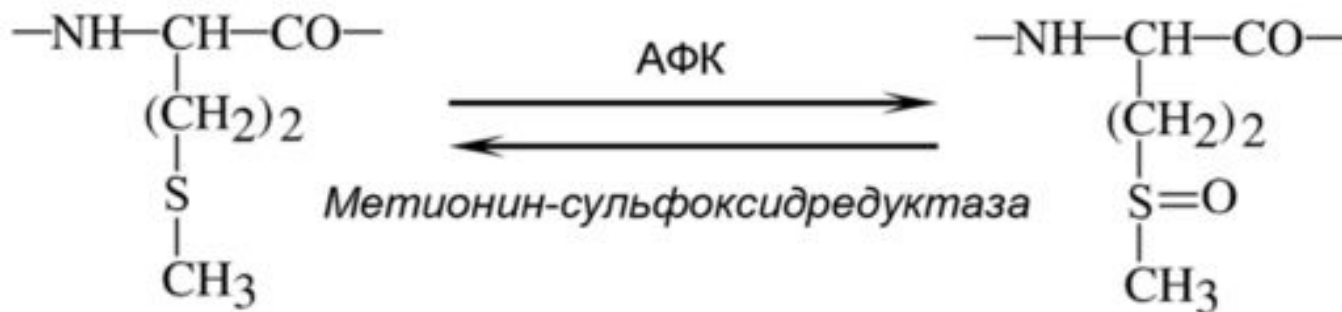
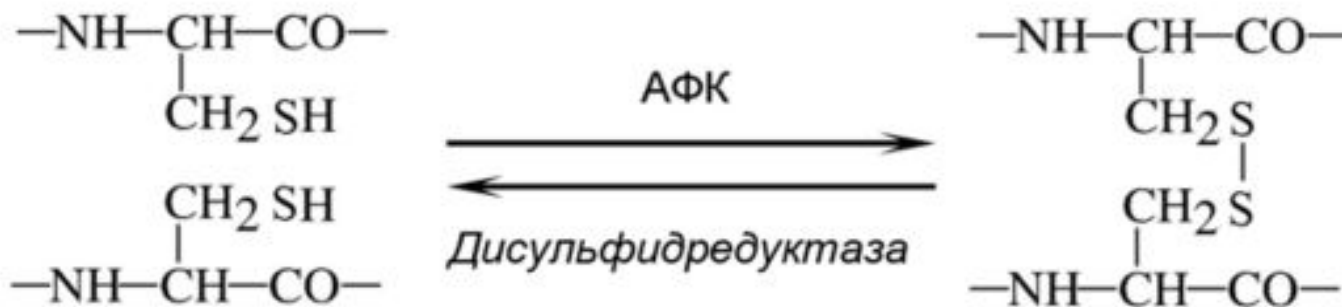
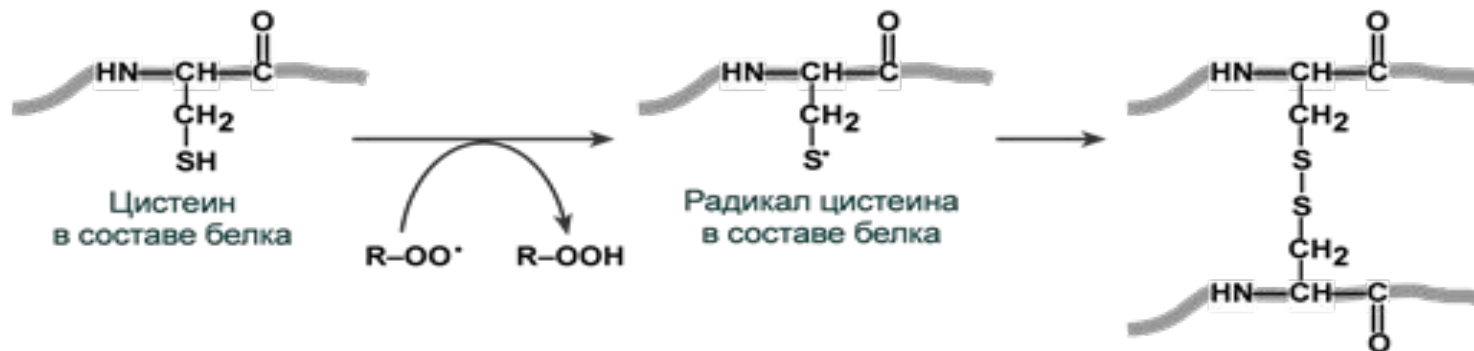
- 1) обратимая**
- 2) необратимая**

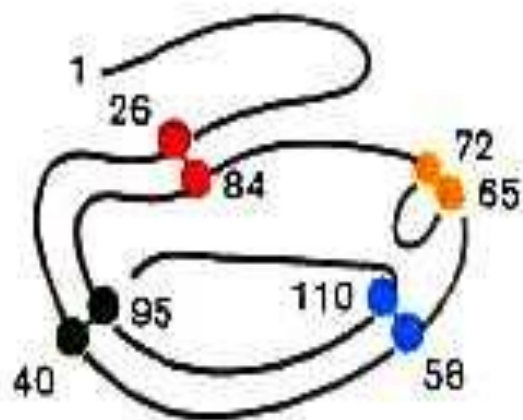
Обратимое окисление и РЕНАТУРАЦИЯ

При ренатурации белок вновь сворачивается в нативную конформацию и его биологическая активность восстанавливается – в случае **сохранения первичной структуры** и **возвращения в условия, оптимальные** (или допустимые) для существования и функционирования этого белка. **При этом:**

- **ренатурация окисленного БЕЛКА** – возможна после работы **ферментов-редуктаз по его восстановлению** (доноры H – НАДФН, GSH, спецбелки).
- **ренатурация восстановленного БЕЛКА** – возможна при **окислении его избыточно восстановленных химических групп.**

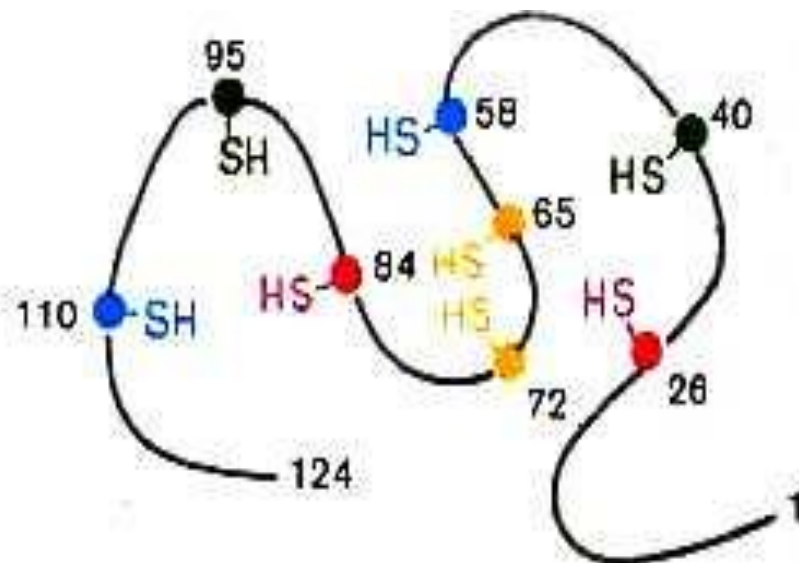
Обратимое окисление белков по остаткам МЕТ и ЦИС при ОС





Нативная рибонуклеаза

8 М Мочевина и β-меркаптоэтанол

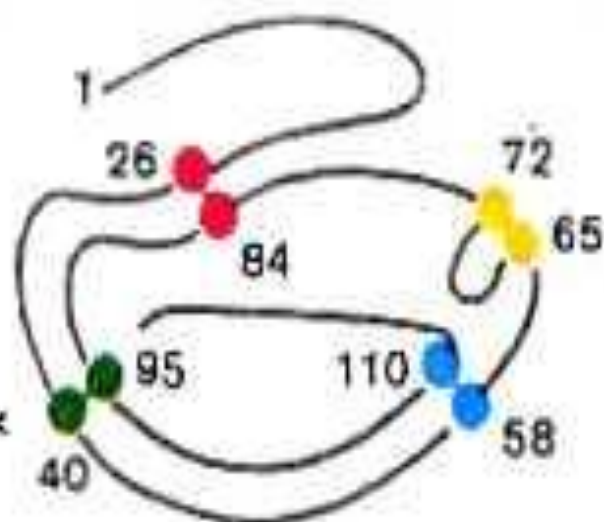


Денатурированная восстановленная рибонуклеаза

Денатурированная восстановленная рибонуклеаза

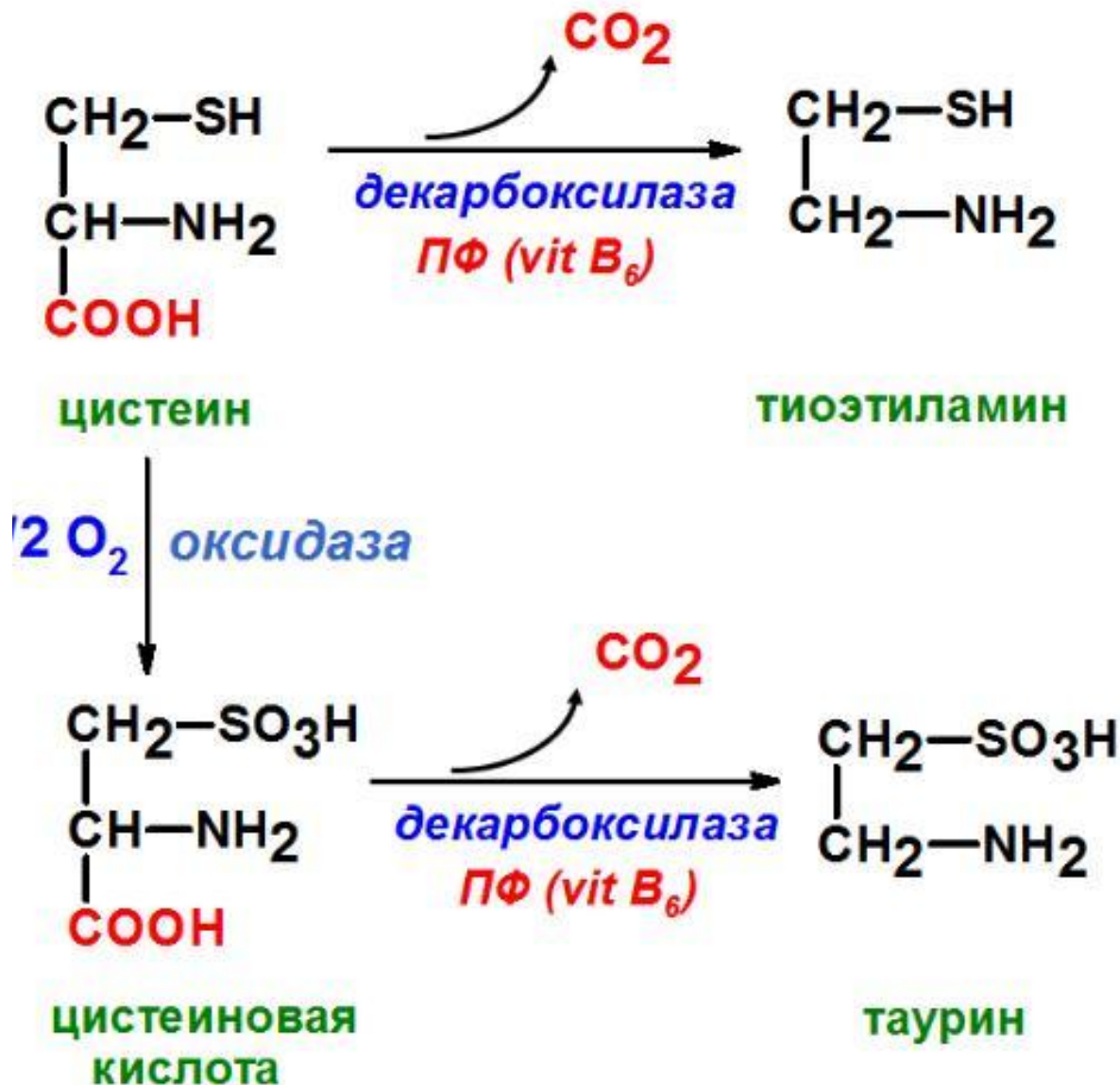
Диализ для удаления мочевины и β-меркаптоэтанола

Окисление воздухом сульфгидрильных групп восстановленной рибонуклеазы



Нативная рибонуклеаза

Вариант окисления ЦИС как свободной АК

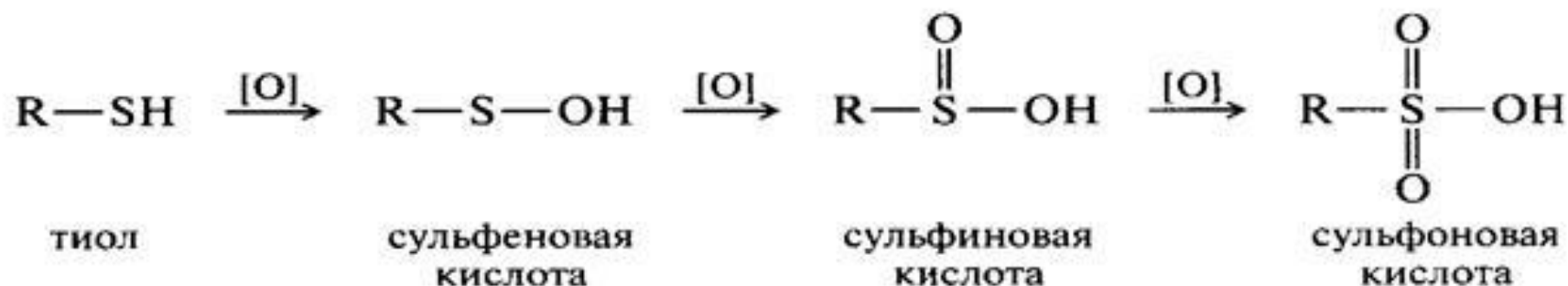


Тиозэтиламин –
входит в состав
КоА;

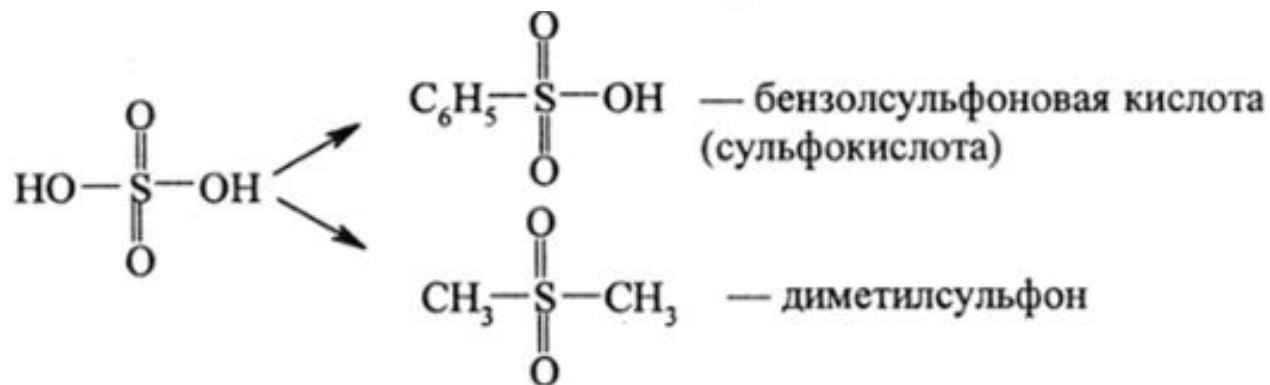
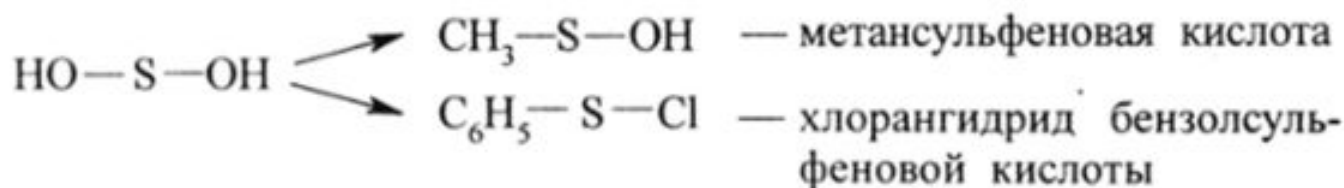
Таурин:
- структурный
компонент парных
желчных кислот,
участвует в
переваривании и
всасывании
липидов;
- обладает
антиоксидантным
действием.

НЕОБРАТИМОЕ окисление в белках

- В отличие от дисульфидов и сульфенов невозможно восстановить до SH-группы сульфиновые и сульфоновые кислоты, в которые может окислиться тиол (ЦИС белка).

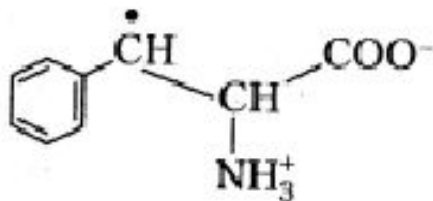


Примеры
других
сульфенов
и сульфонов

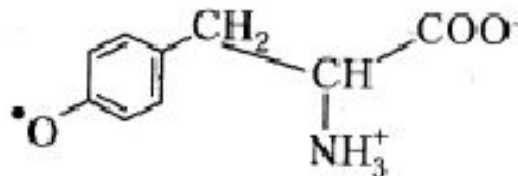


Необратимое окисление белков

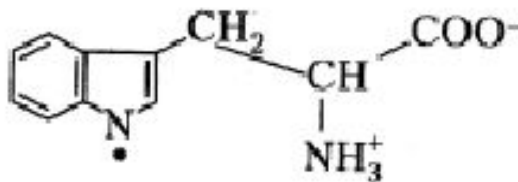
- Получение свободнорадикальных продуктов при атаке по ароматическим боковым цепям АК, как в составе белка, так и свободных АК



Радикал фенилаланина

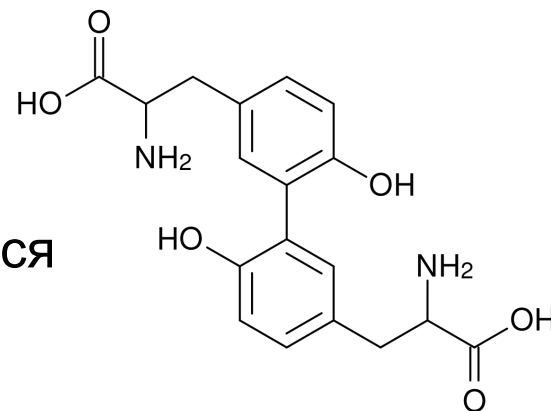


Радикал тирозина



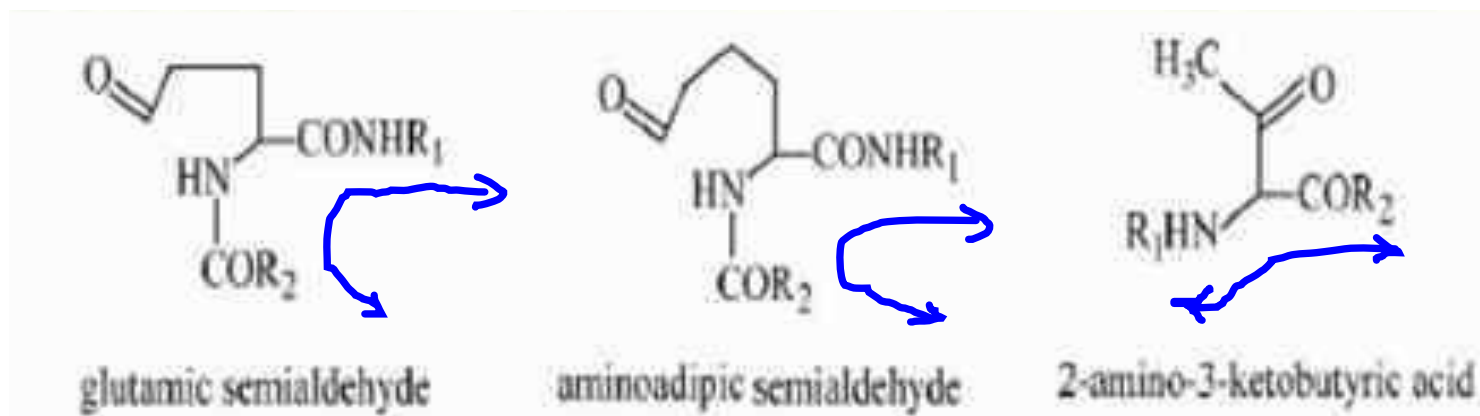
Радикал триптофана

- Вариант конъюгации двух свободнорадикальных форм тирозина в битирозин, возможна конъюгация через атом O группы -ОН.
- Битирозины и окисленный ТРИ не репарируются и накапливаются в белках при ОС

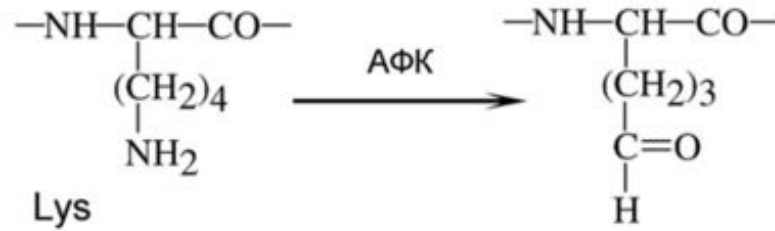


Окисление белковой цепи, боковых радикалов АК ведёт к необратимой модификации –
карбонилированию

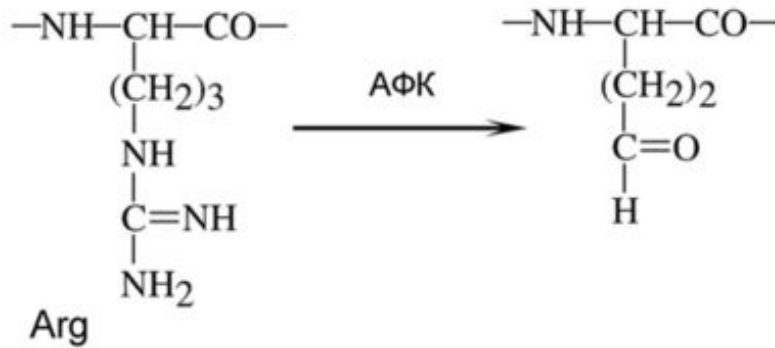
- АРГ → алутаминовый полуальдегид
- ЛИЗ → Аминоадипиновый полуальдегид
- ТРЕ → 2-амино-3-кетобутират



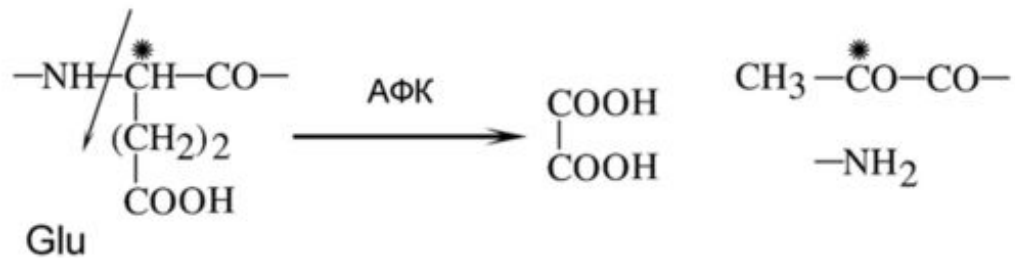
• ЛИЗ



• АРГ

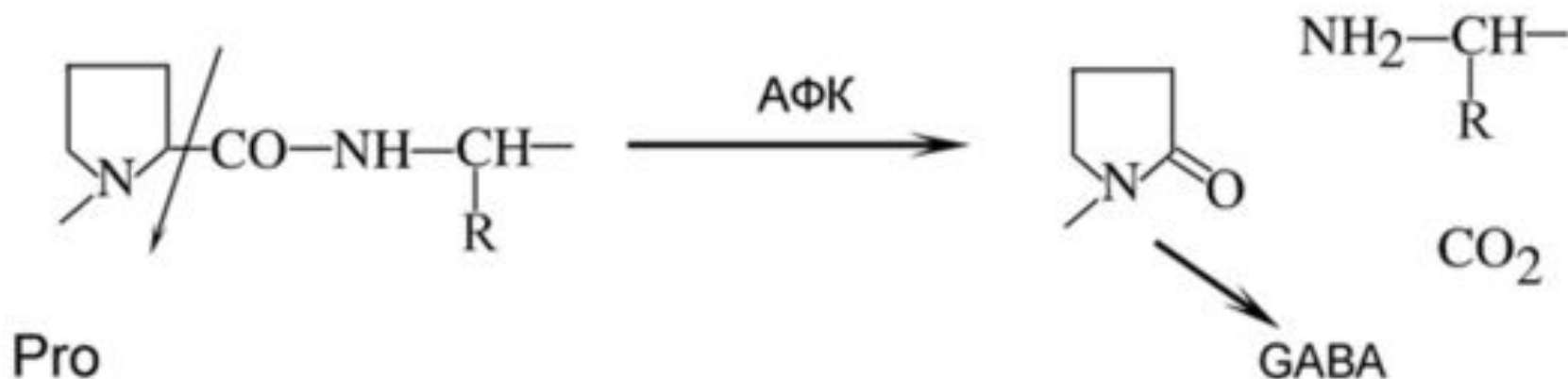


• ГЛУ



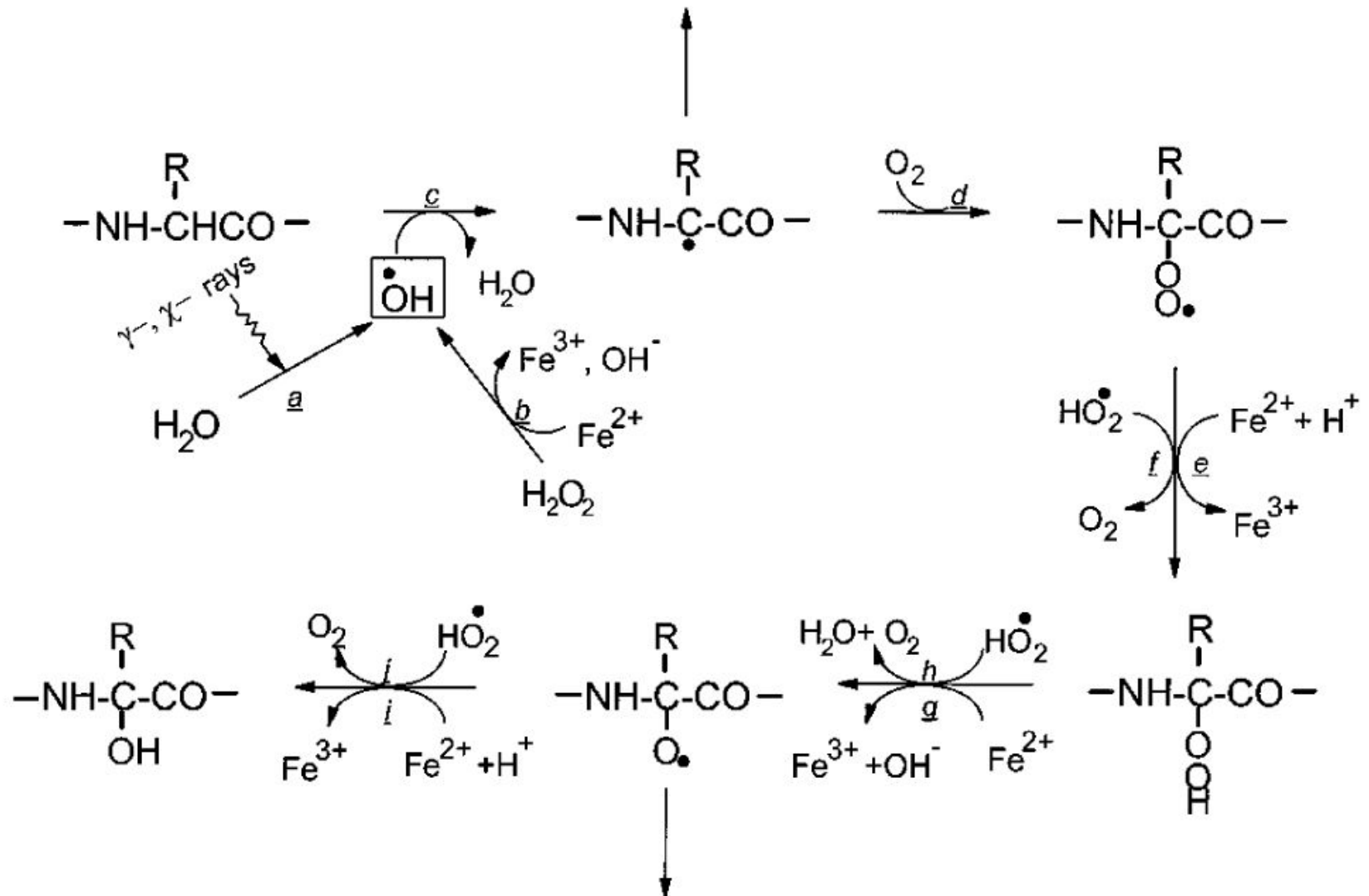
Пролин при окислительном стрессе

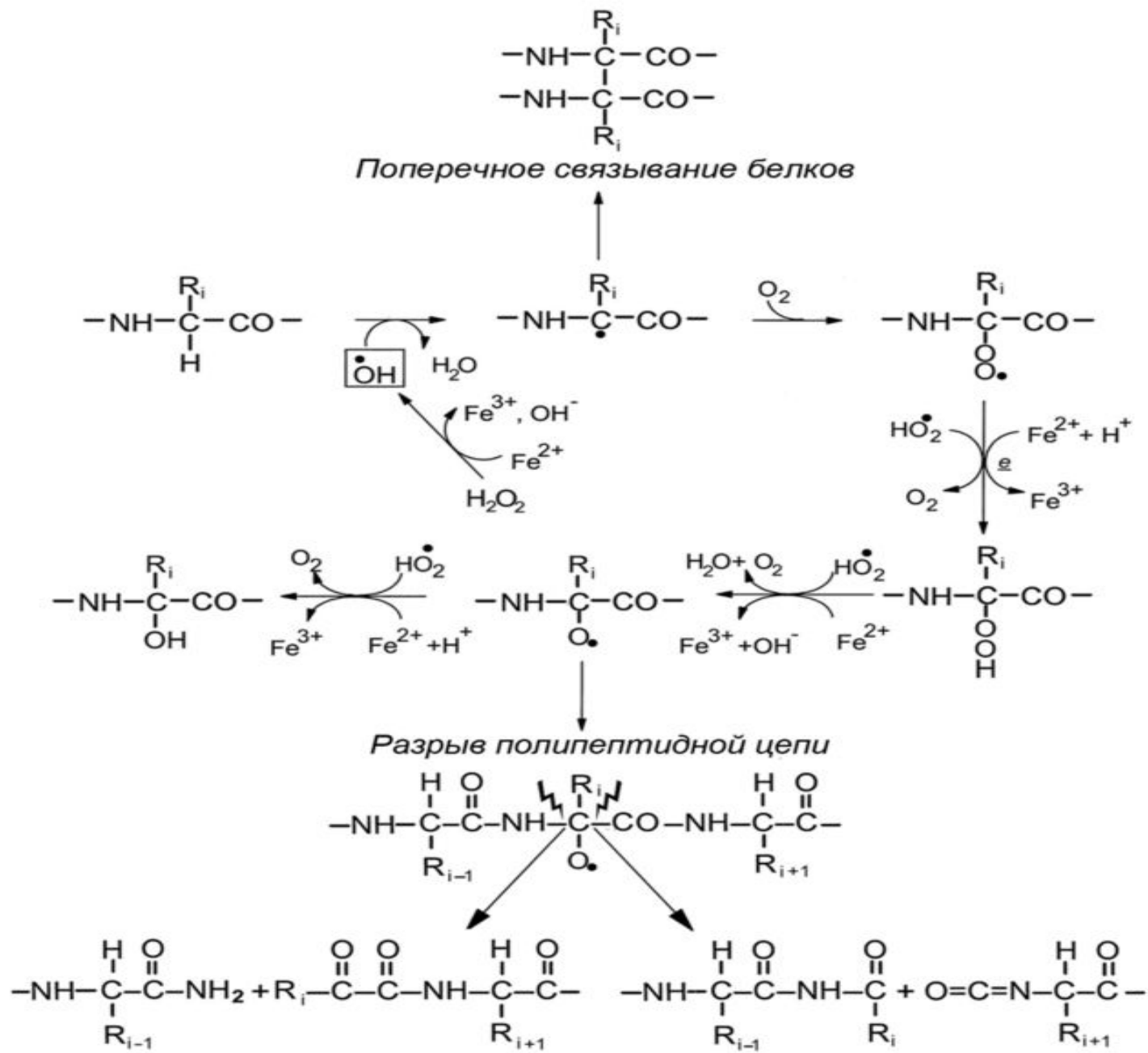
- КАРБОНИЛИРОВАНИЕ ЦЕПИ и ПРОЛИН
При избыточном окислении пептидной цепи обычно происходит разрыв белка по месту ПРО



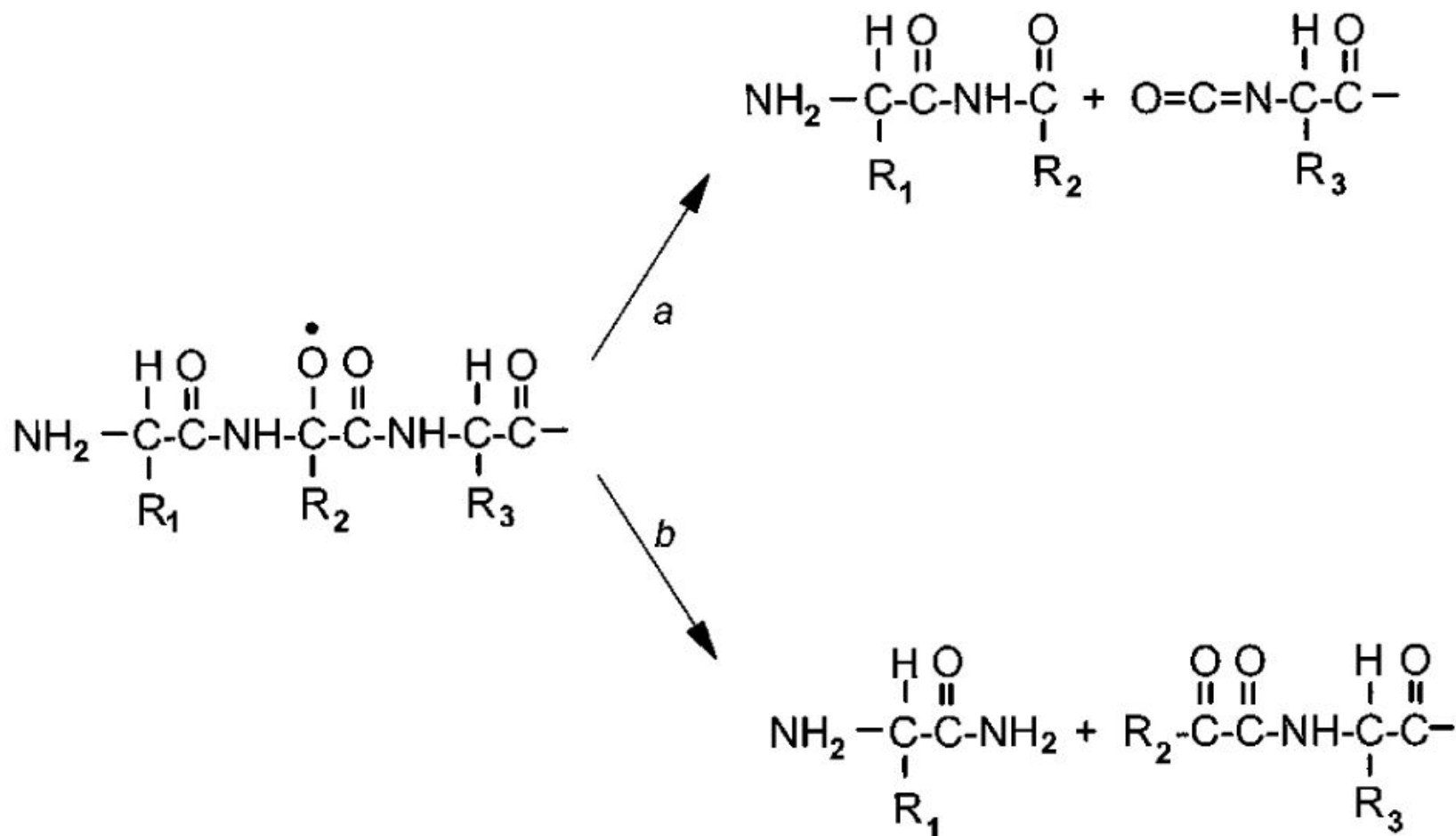
- Этот тип фрагментации белка используют при расшифровке последовательности АК в белке

Окислительная модификация белковой цепи





Альфа-амидный и диамидный пути разрыва пептидной цепи



Металлопротеины

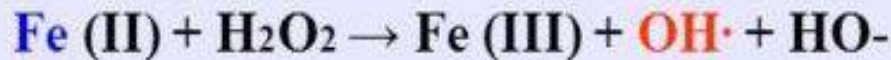
- Содержат ионы одного или нескольких металлов. Характерна связь ионов с Асп, Глу, Цис, Гис белка (см «цинковые пальцы», в *Hb* связь Fe с Гис белка).
Функции металлопротеинов.
 - 1) являются ферментами (*Cu, Zn-СОД, Mn-СОД*). Здесь металлы функционируют в активном центре фермента:
 - никель – кофактор *уреазы*, расщепляющей мочевины на аммиак и углекислый газ;
 - ванадий – кофактор *нитратредуктазы*
 - 2) **транспортируют** металлы
 - 3) **хранят** металлы (наиболее важно связывать металлы переменной валентности Fe, Cu и др.). Например, для Fe: *ферритин* - депо Fe, *трансферрин* - транспорт ионов Fe
- Часто с Металлопротеинами соотносят Гемопроотеины (*гемоглобин, миоглобин, цитохромы, каталаза и др.*) Снижение содержания гем-содержащего фермента каталазы в эритроцитах человека ведёт к тяжелым явлениям, например, гангрене полости рта.

Fe(II) - Fe(III) и другие металлы с переменной валентностью

- Белки-металлопротеины
- Связывание металлов предупреждает металл-катализируемое окисление (МКО) белка – исключает передачу e^- .
- Metalloproteins as enzymes-antioxidants
- Борьба за железо клеток организма и микрофлоры

металлы с переменной валентностью

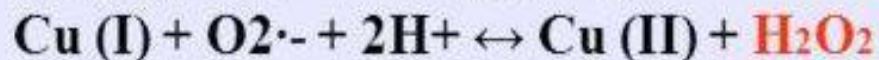
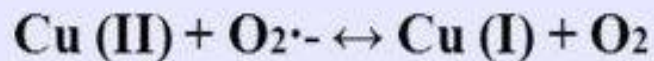
- 1) Один из механизмов, по которому образуются реактивные формы кислорода – реакция Фентона:



Fe присутствует в составе многих биологически активных соединений, участвующих в транспорте кислорода, цепи переноса электронов, синтезе ДНК. Трансферин – пример антиоксидантного протеина, который связывает Fe, для того, чтобы ингибировать генерирование свободных радикалов (запускаемое Fe

- 2) **Cu** – главный компонент металлоферментов, участвующих в окислении-восстановлении (фермент - супероксид дисмутаза (СОД)).

Пример реакции с участием СОД:

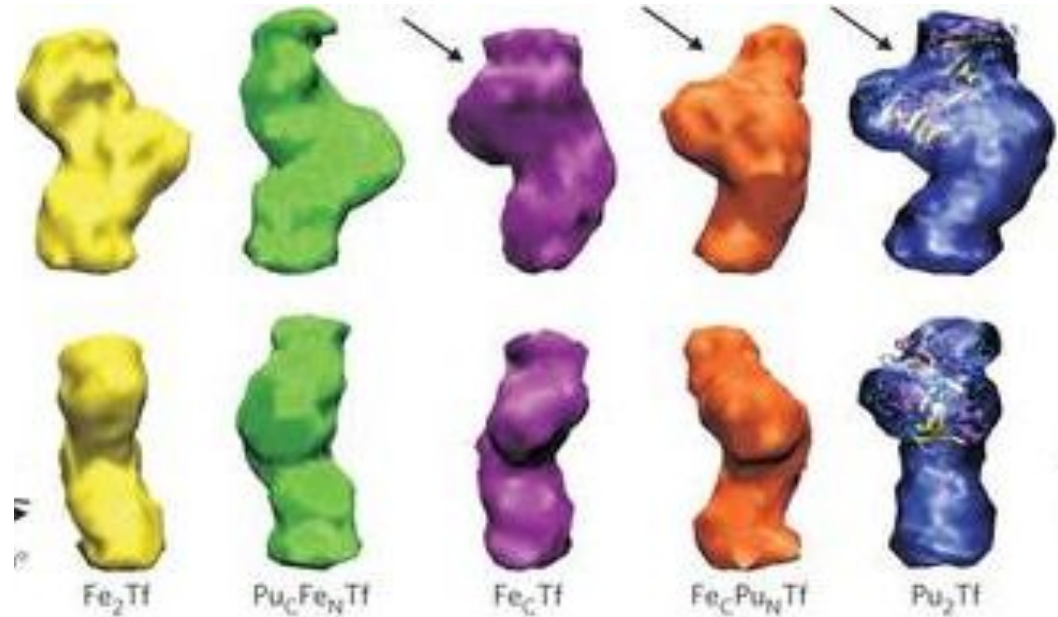
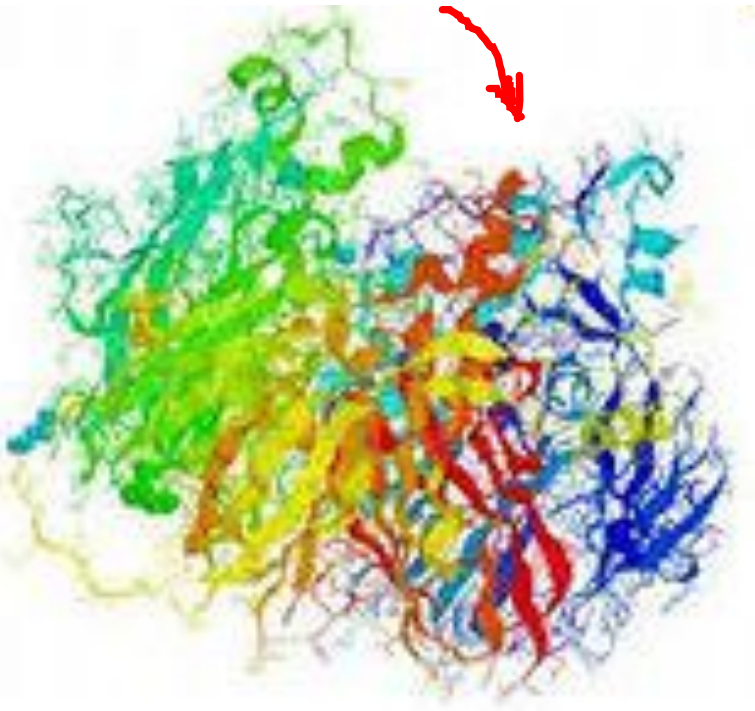


Zn тоже участвует в этом, так как 1 атом Cu и 1 атом Zn координируют ген SOD1, который кодирует СОД-ферменты. Однако, Cu может оказывать и негативный эффект, так как может индуцировать окислительный стресс.

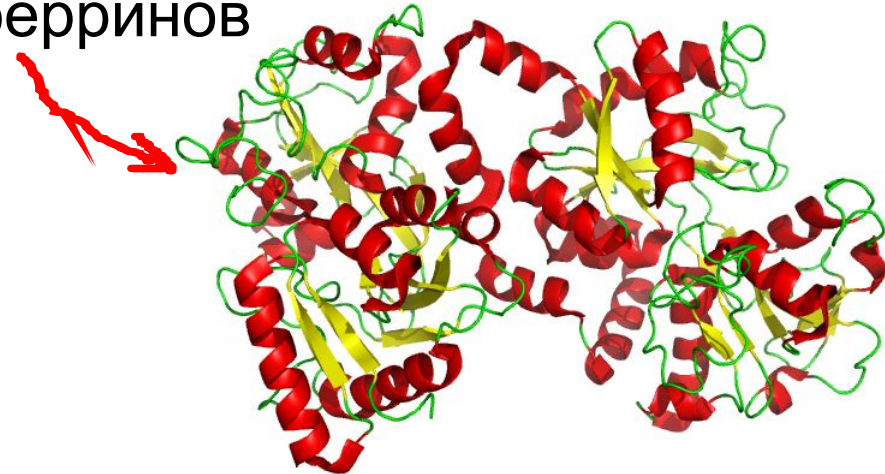
Существует также **Mn**-зависимая форма СОД.

Пространственное строение комплексов металл-трансферрин

Строение церулоплазмина
(содержит Cu, играет роль СОД плазмы крови)

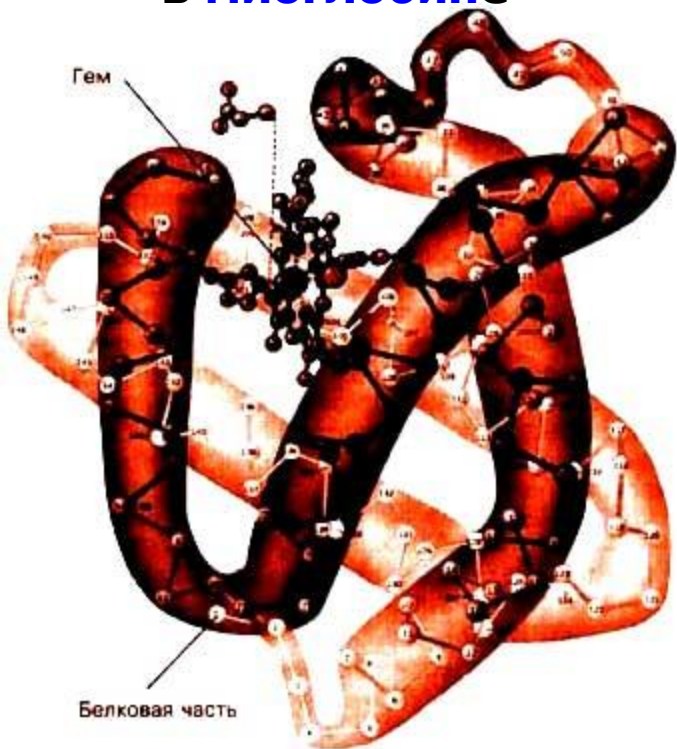


Белок лактоферрин из семейства трансферринов

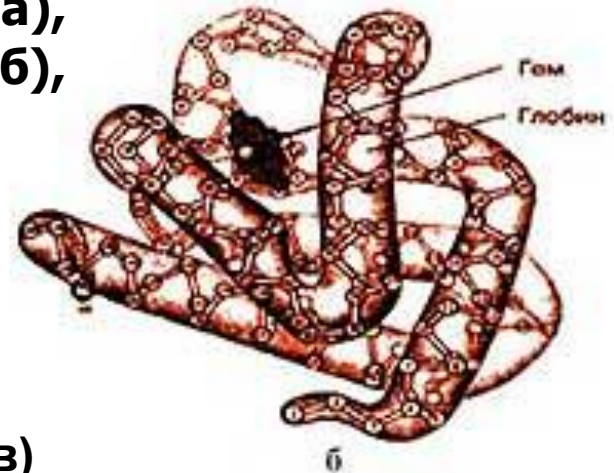
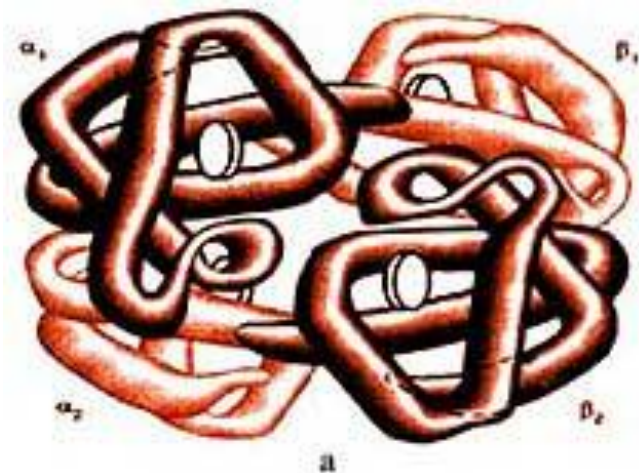


строение гемоглобина и миоглобина

Расположение гема
и белковой части
в **миоглобине**



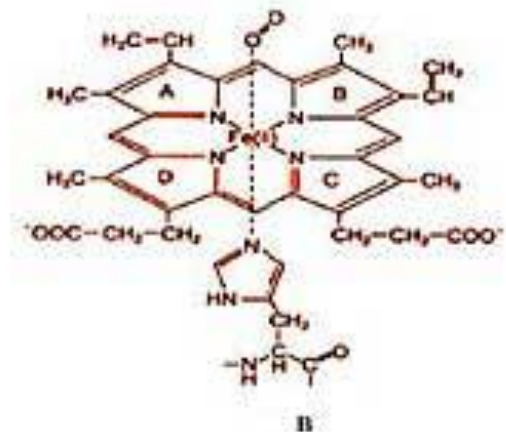
гемоглобин (а),
его субъединица (б),



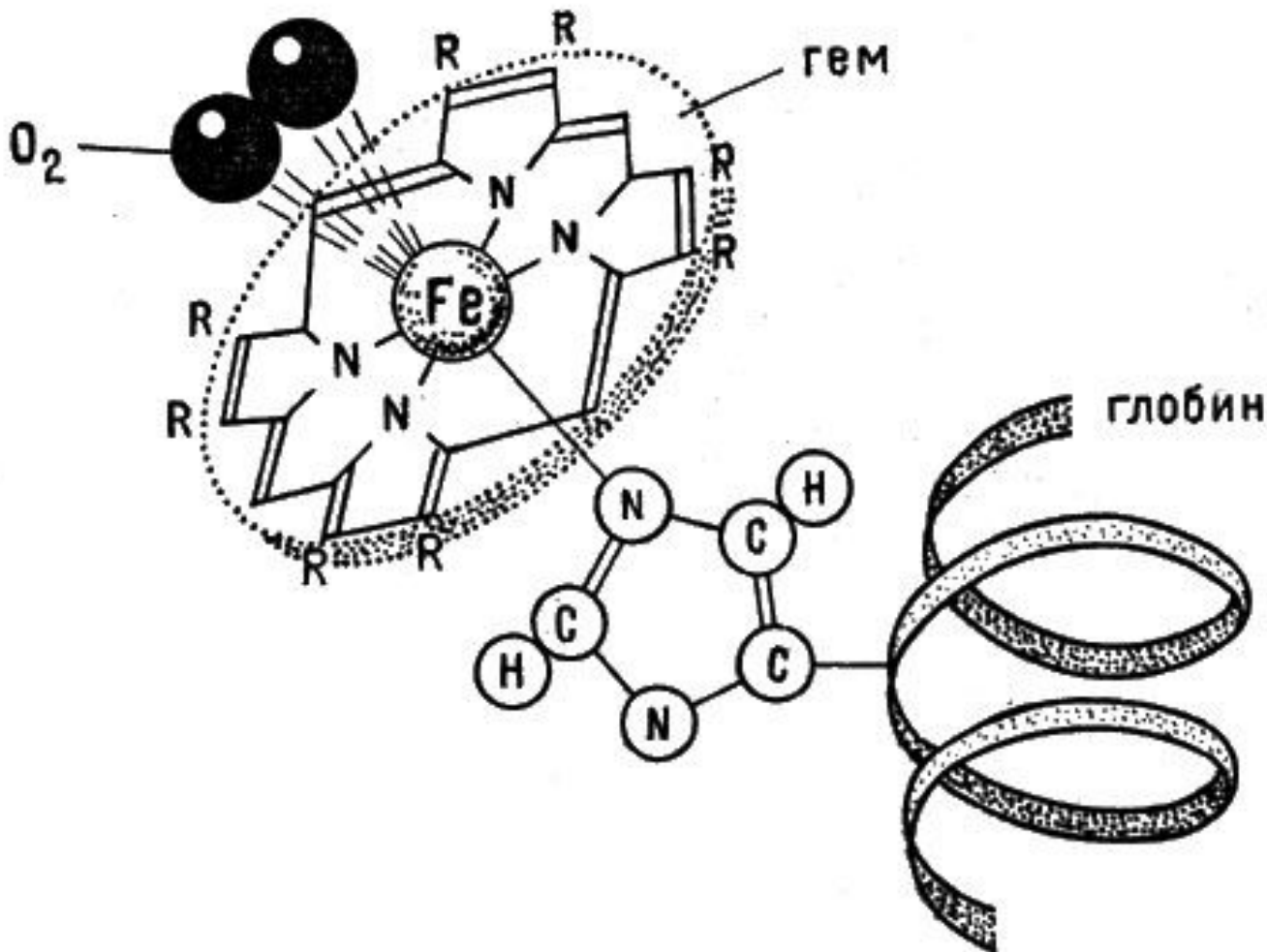
структура гема (в)

Связь Fe в геме с:
1) молекулой
кислорода
2) боковым
радикалом

ГИСТИДИНА в белке



Связь гема, глобина, молекулы кислорода
(без доставки O_2 невозможно окисление)

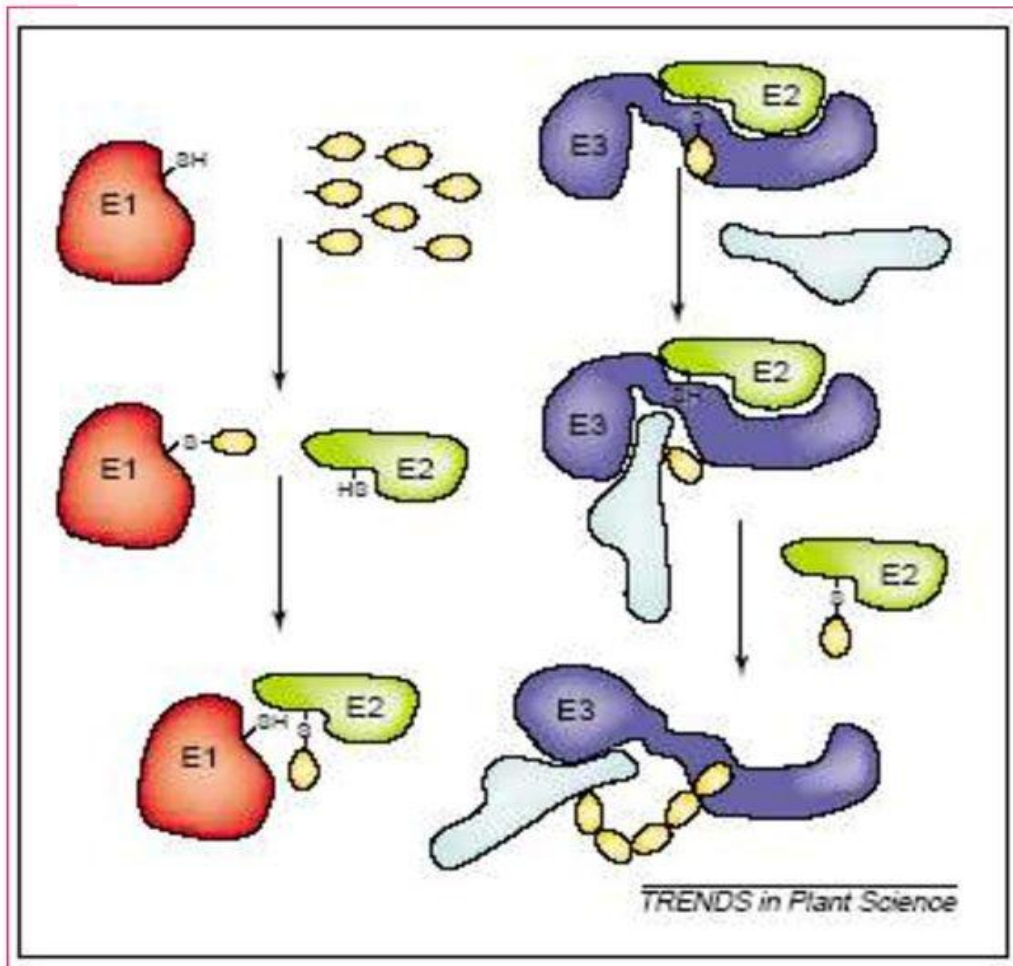


Удаление окисленных белков

- Необратимо повреждённые белки могут разрушаться несколькими способами:
 - 1) **протеазы** (с разной субстратной специфичностью)
 - 2) **протеасомы** (убиквитинирование)
 - 3) **лизосомы** (аутофагосомы)
- Необратимо окисленные белки могут предварительно получить «чёрную метку» в виде присоединённого спецбелка **убиквитина**, по которому они распознаются при утилизации (Убиквитин полифункционален, может использоваться также при пролиферации и дифференцировке клеток; экспрессии, активации и изменениях функций белков)

Убиквитинирование (убиквитинилирование) — присоединение убиквитинлигазами 1-го или нескольких мономеров **убиквитина** ковалентной связью к боковым аминок группам лизина белка-мишени

Убиквитины – метки смерти....

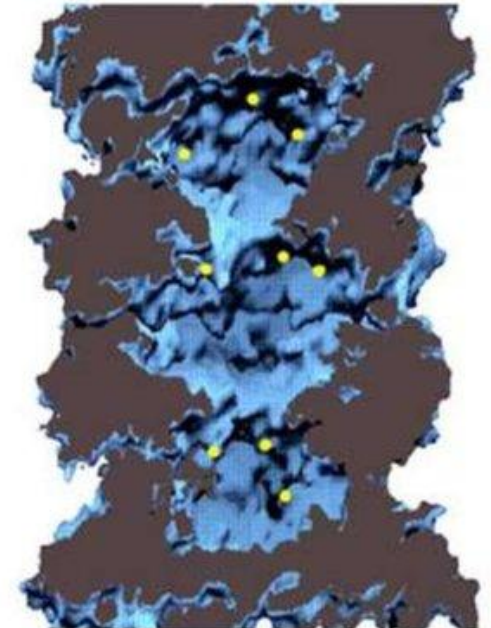
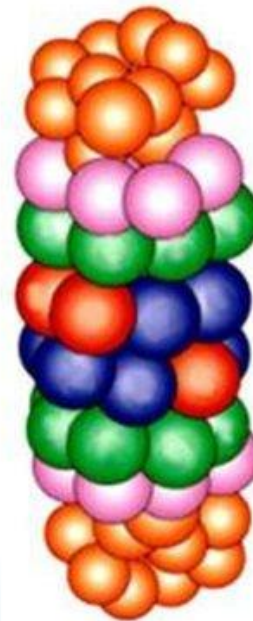
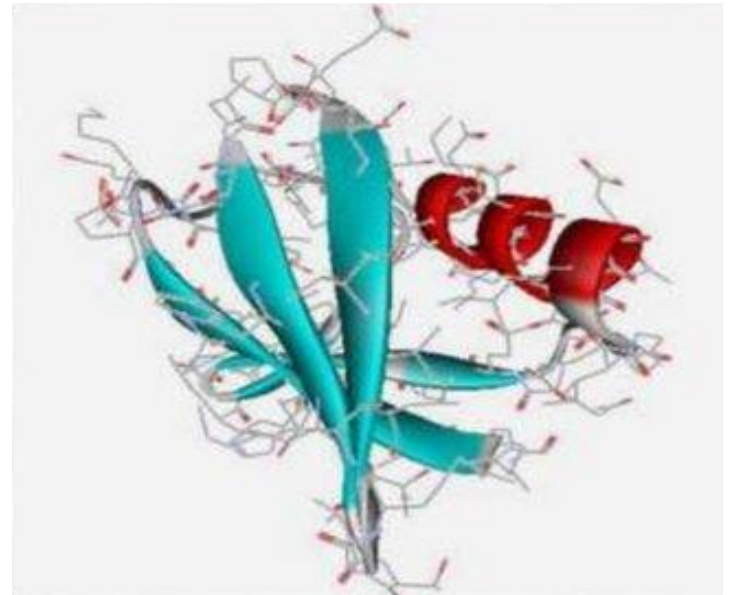


Убиквитин – небольшой белок, 76 аминокислот.

Убиквитин (**желтый**) активизируется убиквитин-активирующим ферментом-Е1 (**красный**). Терминальный Gly на С-конце убиквитина формирует тиоэфир с цистеиновым остатком Е1. Активированный убиквитин перемещается на один из нескольких убиквитин-связывающих ферментов, Е2 (**зеленый**), снова формируя тиоэфир. После этого убиквитин перемещается на субстрат (**белок-мишень, голубой**), связываясь с внутренним Lys остатком этого белка. Эта реакция обычно требует еще одного фактора – убиквитин-белок-лигазы Е3 (**синяя**), который связывает Е2 с белком-мишенью. Обычно на белок-мишень «навешивается» несколько убиквитинов. Убиквитинированные белки направляются в протеасому для развала до аминокислот...

УБИКВИТИН из 76 АК **ubique** (лат.) **вездесущий**

Убиквитин - играет решающую роль в процессе утилизации белков присоединяясь к тому белку, который нужно уничтожить. Вход в **протеасому** обычно закрыт, и попасть в нее может только белок, отмеченный **специальной меткой**, в этом случае вход в протеасому открывается. Роль такой **«черной» метки** играет **убиквитин**. Этот процесс прикрепления убиквитина к молекуле белка, подлежащего ликвидации, назвали «поцелуем смерти».



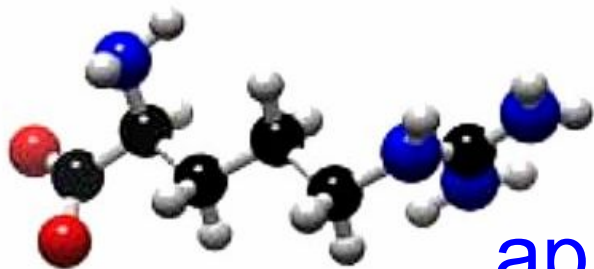
Нуклеопротеины и окислительная модификация нуклеиновых кислот (ОМНК)

- Апобелки НП защищают нуклеиновые кислоты от окисления и иных повреждений.
- При синтезе нуклеиновых кислот (ДНК, РНК) организм репарирует только возможные нарушения ДНК. При ошибках в РНК – клетке проще заново синтезировать РНК при транскрипции, чем исправлять повреждения.
- ДНК РЕДОКС-чувствительна к ОН-радикалу, другим АФК много сложнее или невозможно её повредить.
- Мишенями окисления в составе ДНК служат:
 - 1) азотистые основания,
 - 2) -CH₂-группа дезокси-рибозы сахарофосфатной цепи

- **АПОБЕЛКИ НП – гистоны и протамины**

протамины - простые белки, не содержат серы, у некоторых видов **играют роль ГИСТОНОВ**, подобны им по свойствам, в составе $\approx 80\%$ АРГ.

Апобелки выполняют не только структурную, но и защитную роль: гистоны в соматических клетках, протамины в **сперматозоидах** (защита азотистых оснований от окисления и др. повреждений)

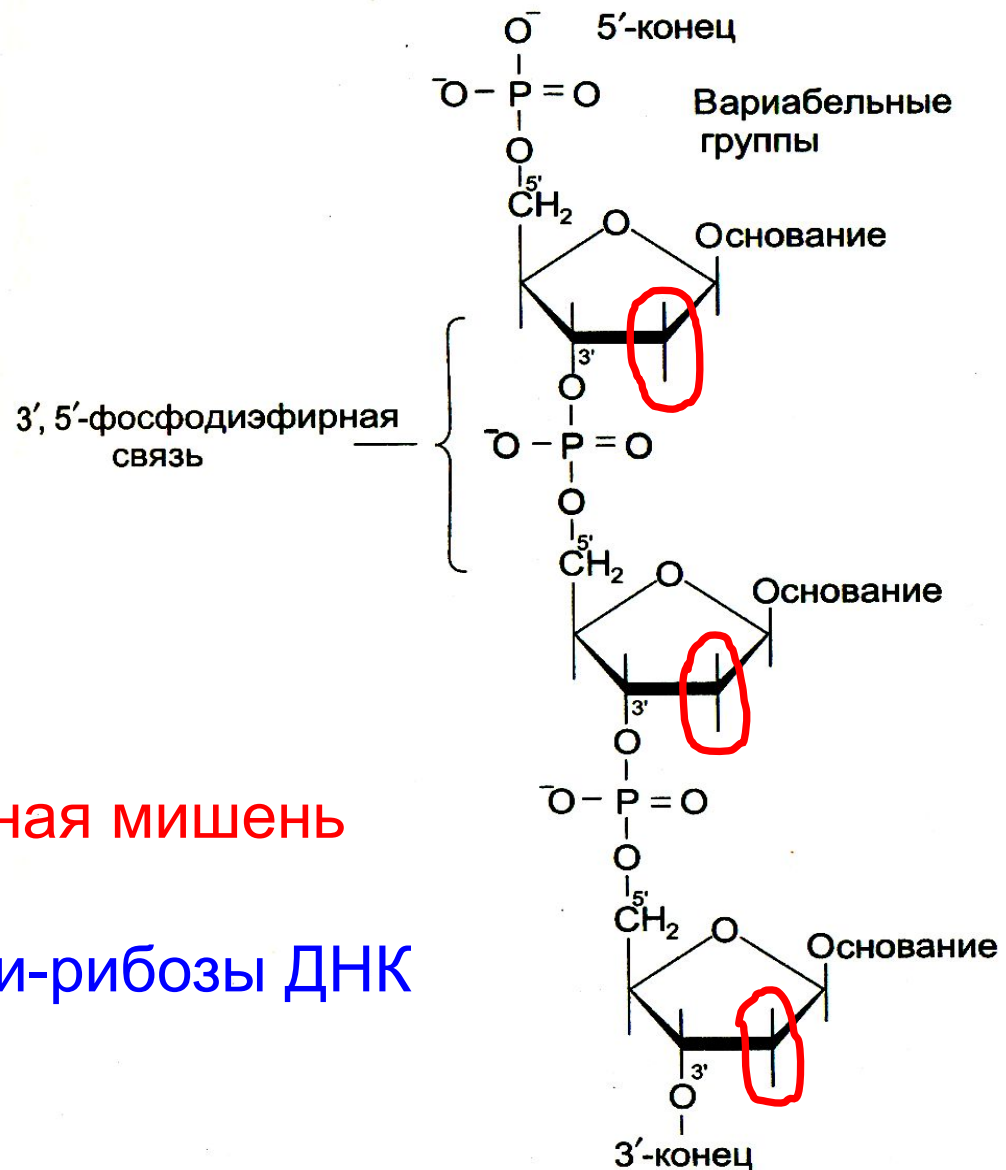


аргинин



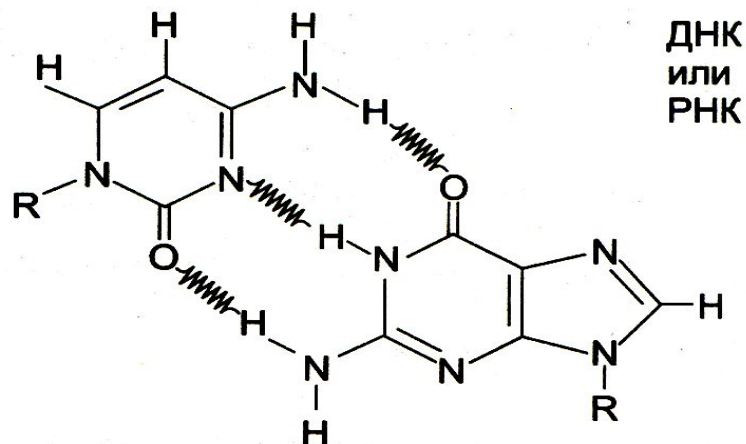
Взаимодействие α -спирали протамины с ДНК

Редокс-чувствительная мишень
для ОН-радикалов:
-CH₂- группы дезокси-рибозы ДНК

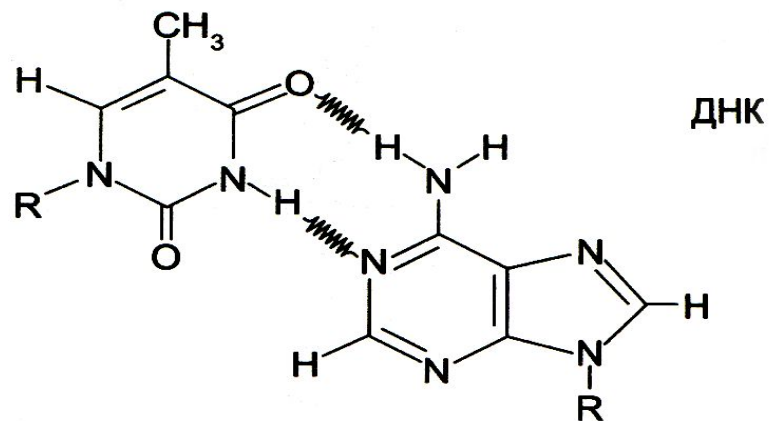


При ОС:
критично повреждение
азотистых оснований ДНК
ОН-радикалами

Цитозин ∷ Гуанин
(три водородные связи)

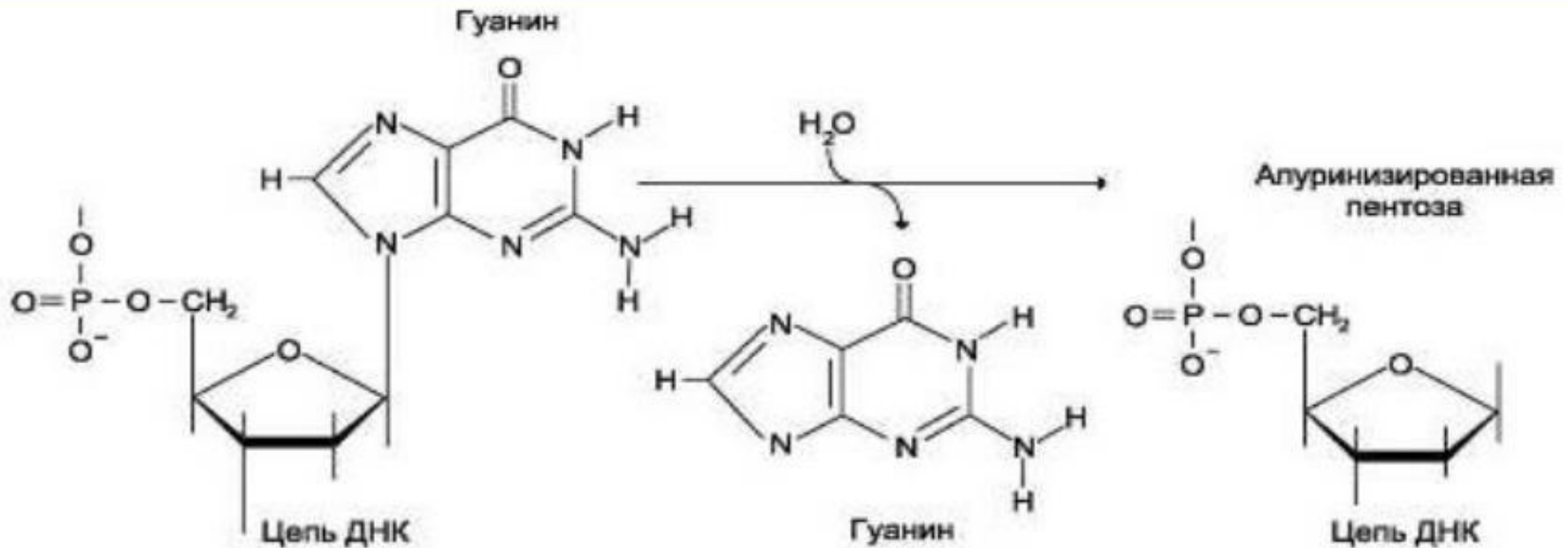


Тимин ∷ Аденин
(две водородные связи)

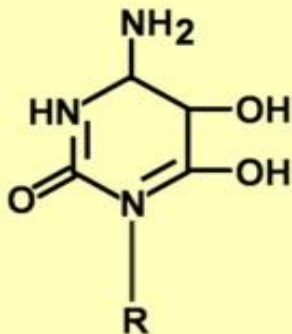
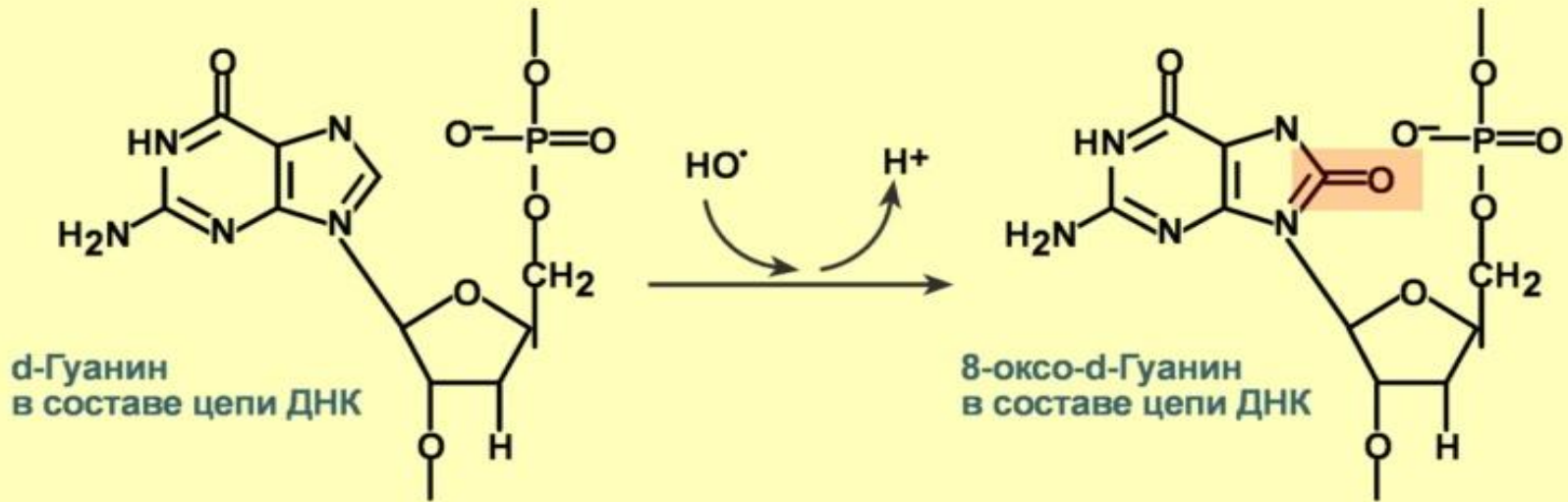


Повреждения ДНК могут быть без окисления.

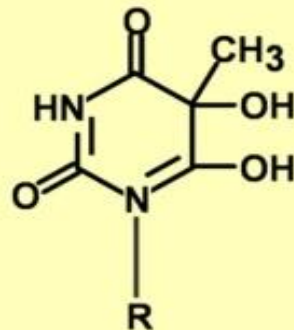
Пример – депуринизация дезоксирибозы



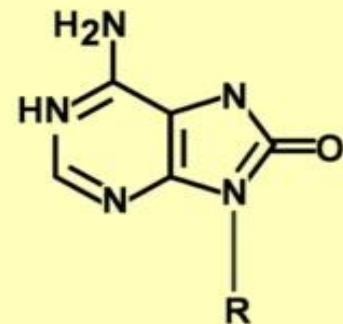
Повреждение ДНК



5,8-дигидроксицитозин

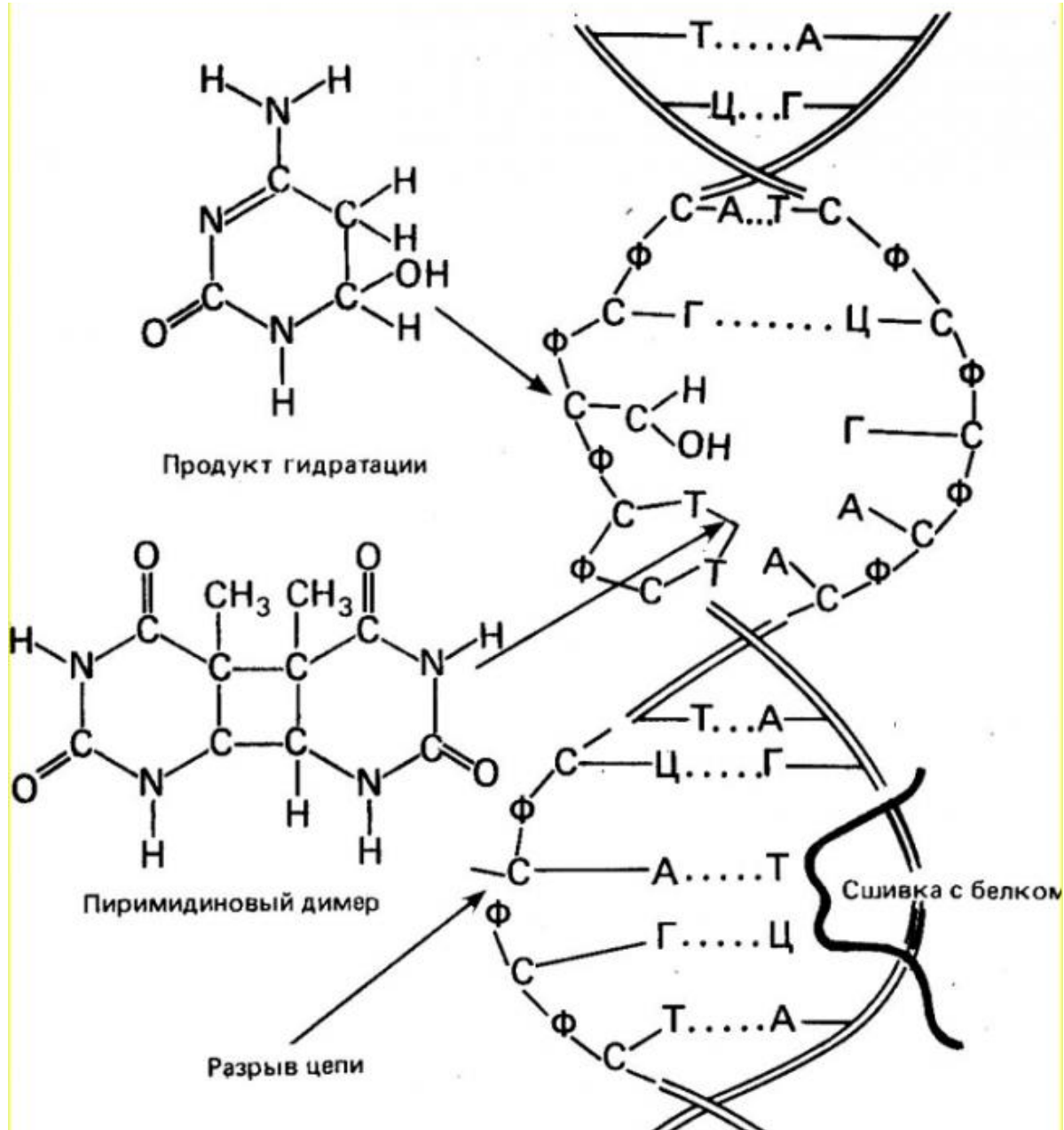


тимидингликол



8-гидроксиаденин

Подробно механизмы повреждения – на практическом занятии

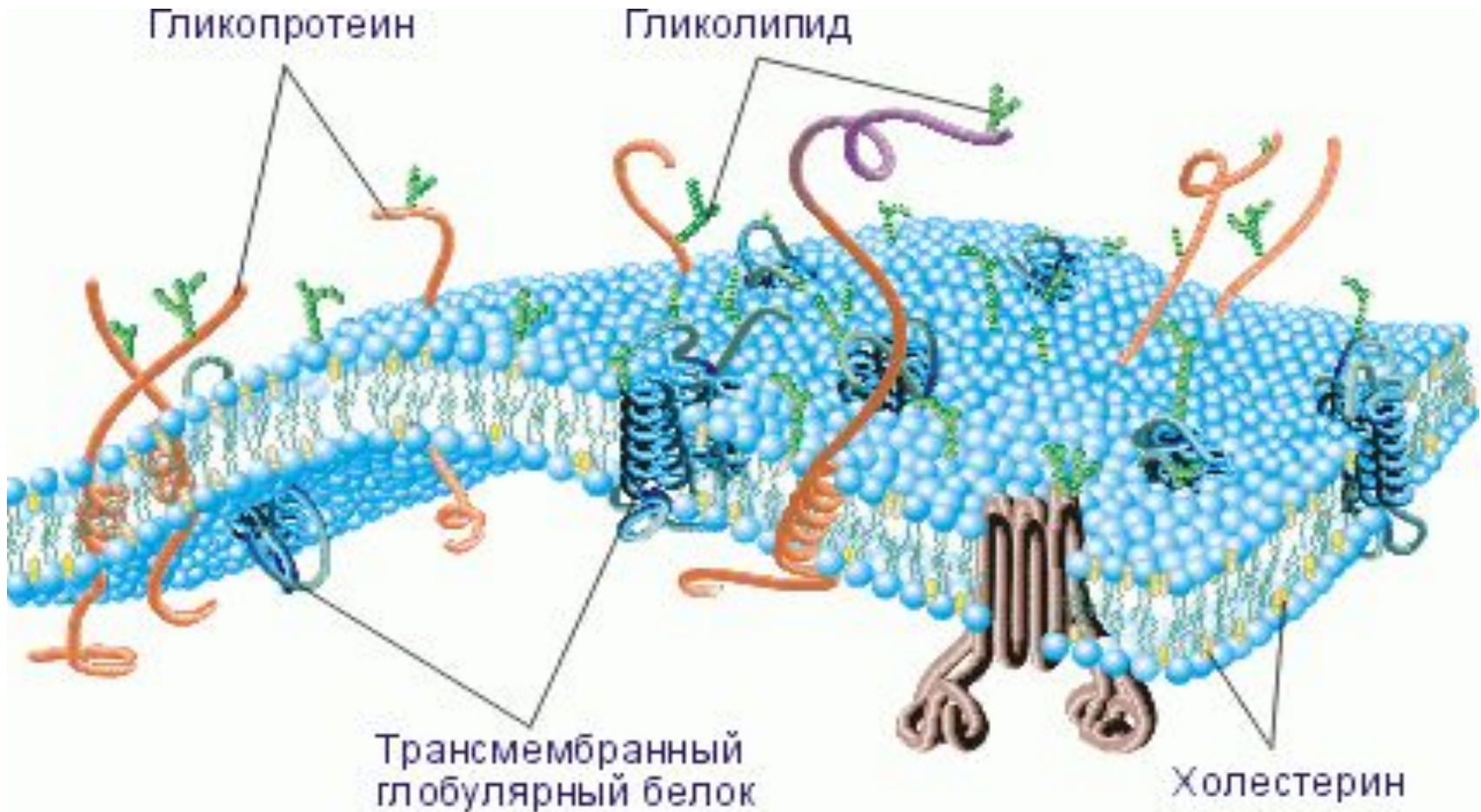


- СШИВКИ ДНК

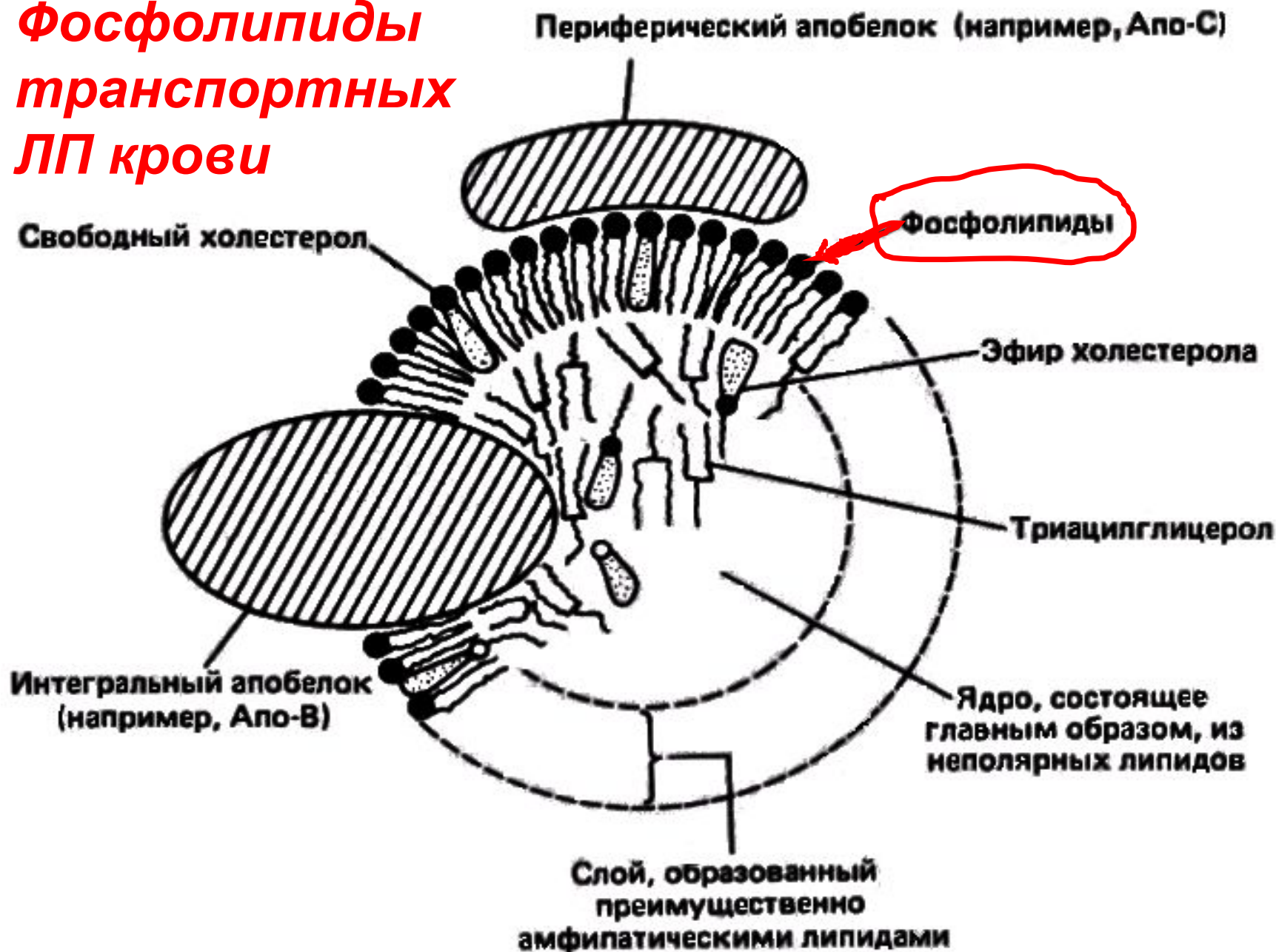
Окислительная модификация липидов – это перекисное окисление липидов (ПОЛ)

- Плазматическая мембрана клетки и транспортные липопротеины содержат в составе фосфолипидов полиненасыщенные жирные кислоты. Именно они подвергаются атакам АФК разной природы и различного генеза.

Фосфолипиды – основа мембраны (глицеро- и сфингофосфолипиды)



Фосфолипиды транспортных ЛП крови



Липопротеины (ЛП)

1) **транспортные ЛП** крови – надмолекулярные структуры, содержат все классы липидов и белки, контакт через гидрофобные связи.

Функция – перенос липидов по организму с током крови.

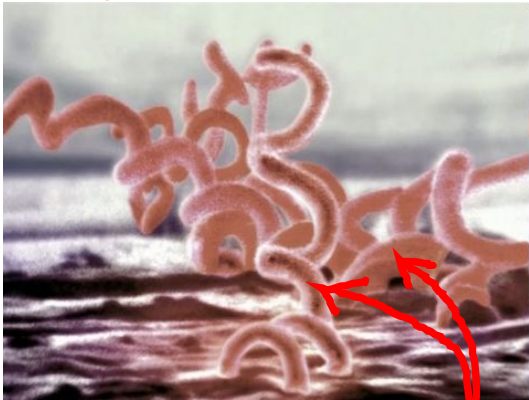
Строение – гидрофобные липиды (ТАГ, эфиры холестерина) окружены оболочкой **из амфифильных фосфолипидов**, холестерина, апобелков (А,В,С,Д). Снаружи оболочка ЛП гидрофильна.

Классы трансп. липопротеинов: хиломикроны (ХМ) и липопротеины разной плотности - очень низкой (ЛПОНП), низкой (ЛПНП), высокой (ЛПВП).

От ХМ к ЛПВП постепенно снижается количество ТАГ, растёт – ФЛ (до 25%) и белка (до 50%).

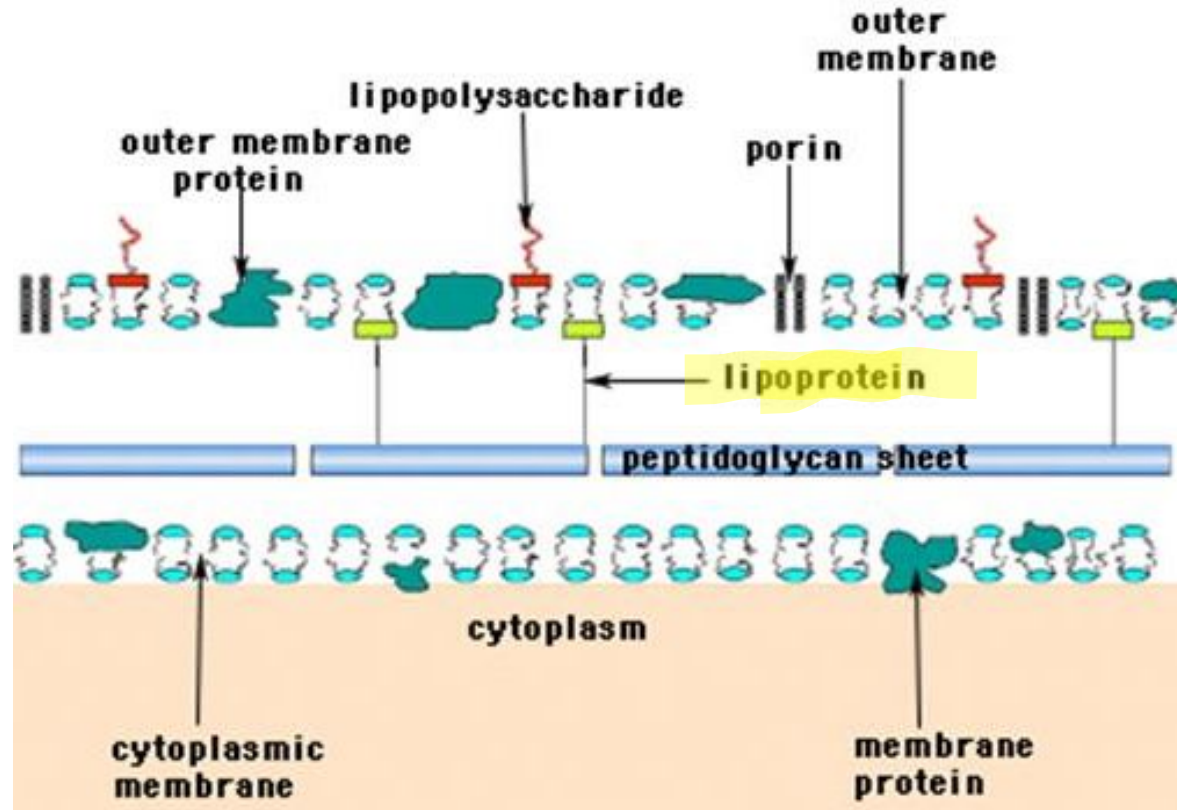
2) **структурные ЛП** мембран есть в тканях зуба кости. В мембране липопотеины осуществляют **функцию** механической целостности

Л
О
Т
Н



Пример:

наружная стенка бледной трепонемы состоит из липопотеинов и белков. Липопотеины поддерживают механическую целостность мембраны, а встроенные в мембрану белки-рецепторы определяют способность бактерии к поражению клеток организма).

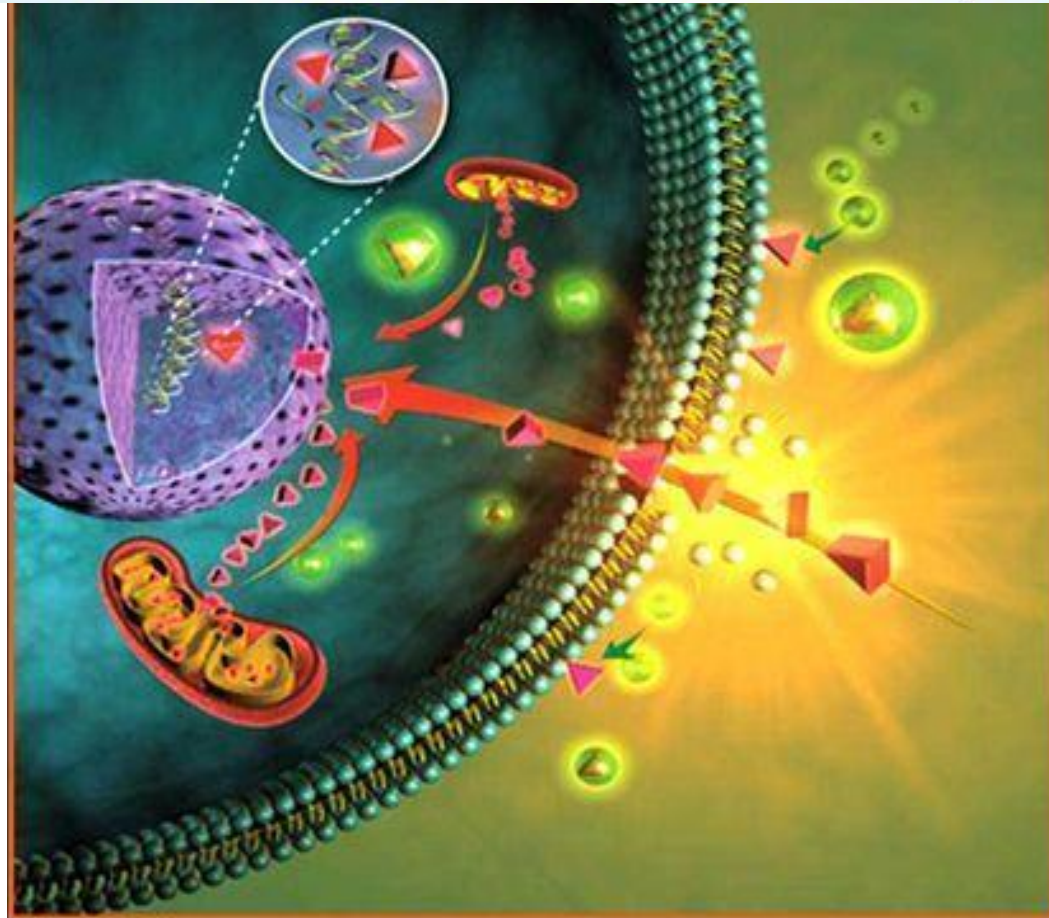


В
С
Т
р
о
е

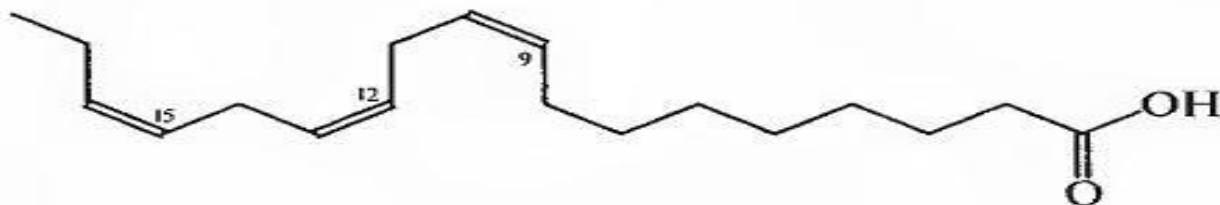
Окислительный стресс

сопровождается активацией перекисного (пероксидного) окисления липидов (ПОЛ).

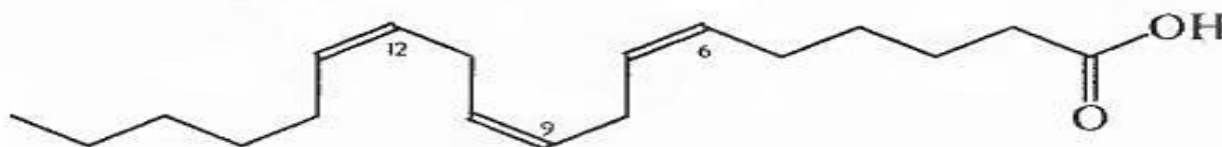
Наиболее чувствительные к ПОЛ полиненасыщенные ВЖК липидного бислоя клеточных мембран



Полиненасыщенные жирные кислоты (вит F)



α-линоленовая кислота



γ-линоленовая кислота



Линолевая кислота C18:2Δ9,12 (C18:2, ω-6)



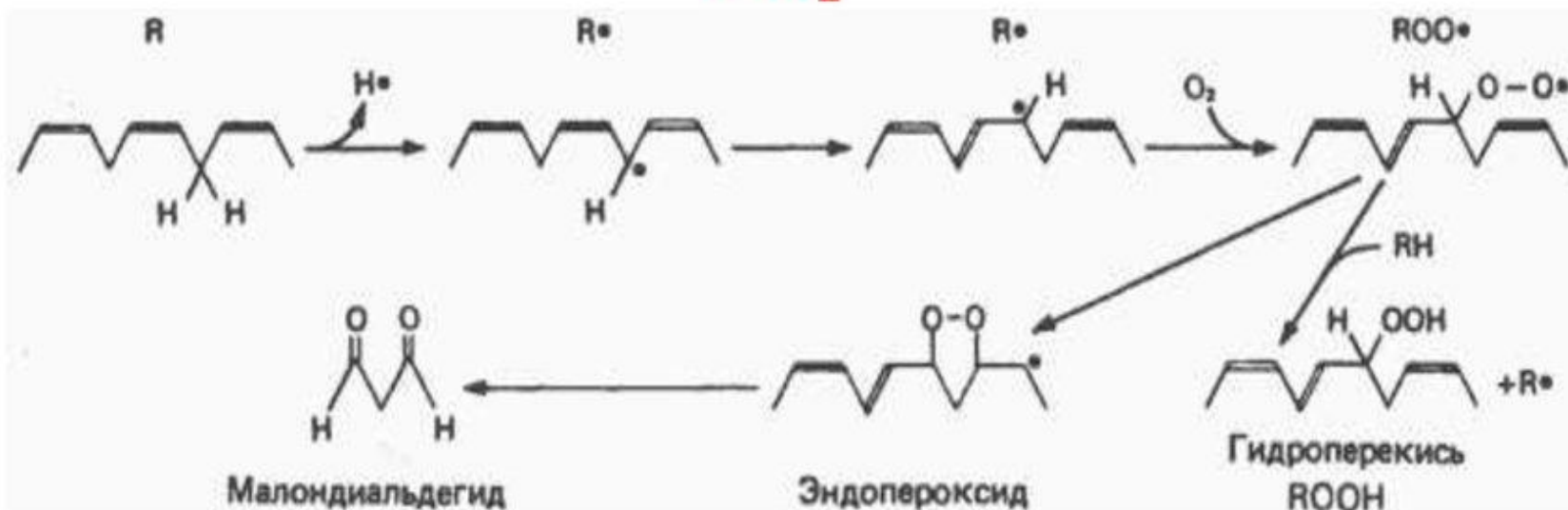
Линоленовая кислота C18:3Δ9,12,15 (C18:3, ω-3)



Арахидоновая кислота C20:4Δ5,8,11,14 (C20:4, ω-6)

Механизм ПОЛ

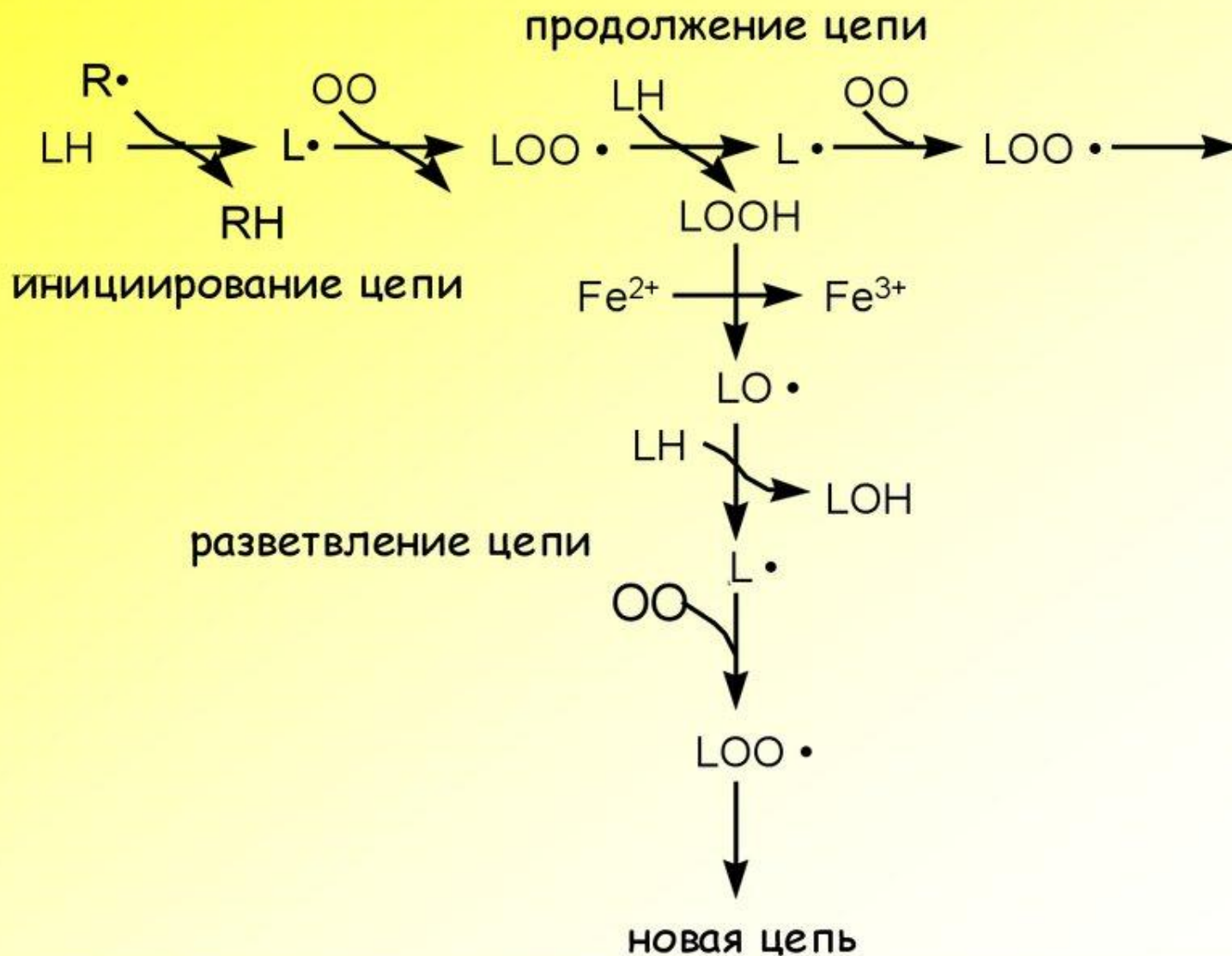
атака CH_2 -группы, локализованной между двумя двойными связями



- 1) $\text{R}-\text{CH}_2-\dots + \text{OH}^* \rightarrow \text{R}-\text{C}^*-\dots$ или (R^*) свободный радикал высшей жирной кислоты (ВЖК);
- 2) $\text{R}^* + \text{O}_2 \rightarrow \text{R}-\text{O}-\text{O}^*$ (пероксидный ион ВЖК)
- 3) $\text{R}-\text{O}-\text{O}^* + \text{R}-\text{CH} \rightarrow \text{R}-\text{O}-\text{OH}$ (гидроперекись ВЖК) + R^* .

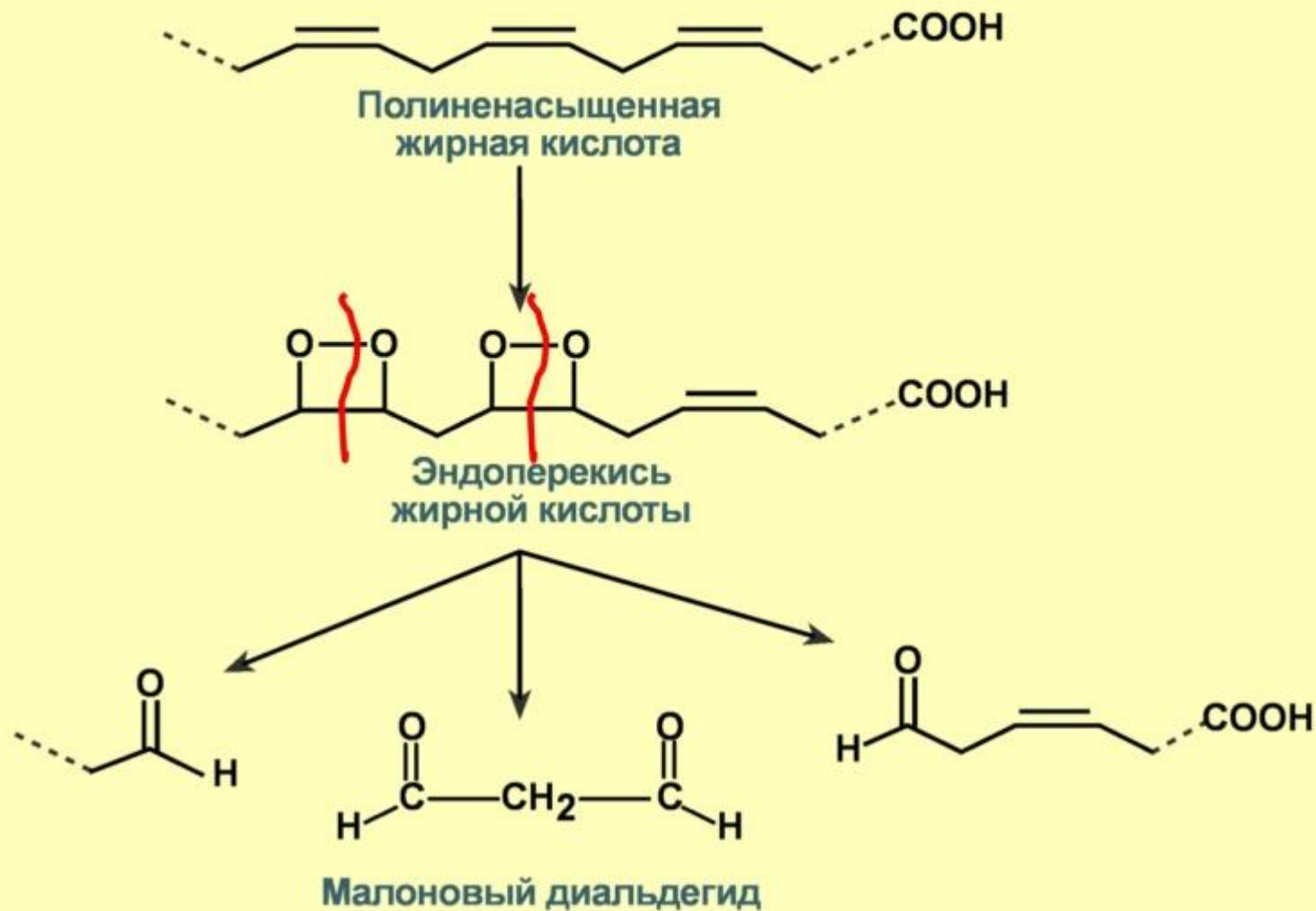
Реакции 2 и 3 теперь могут идти без активных форм кислорода - они превращаются в цепные.

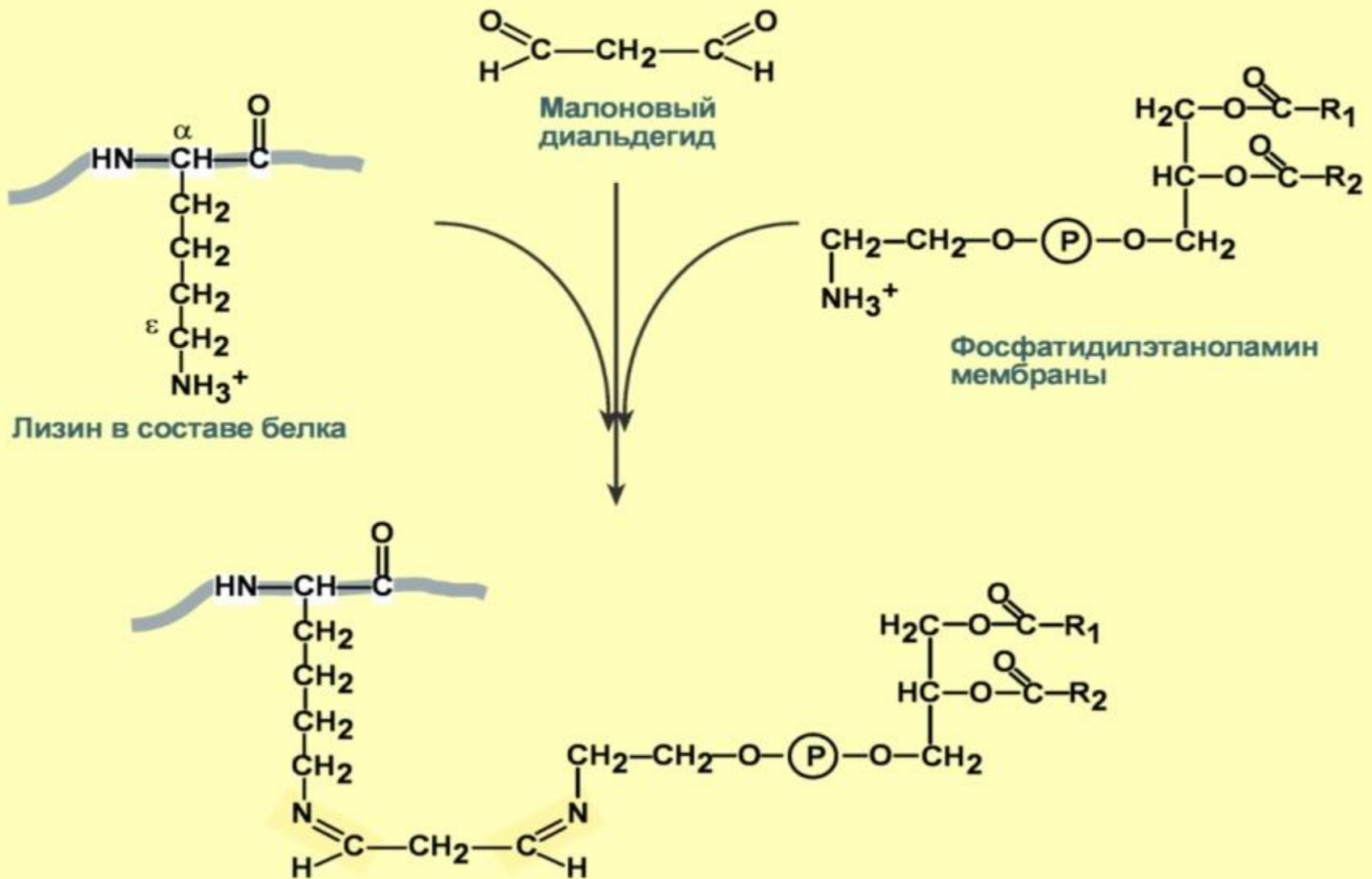
Общая схема реакций перекисного окисления липидов



Деструкция мембранных фосфолипидов

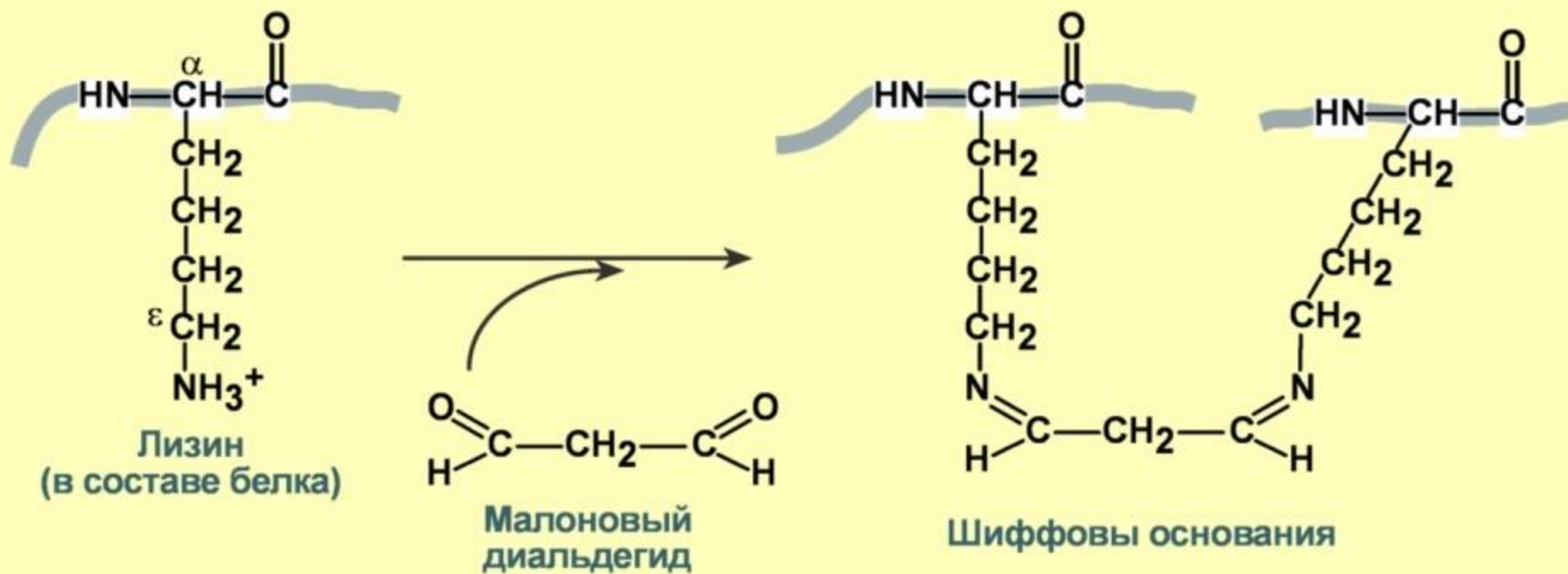
Разрушение структуры



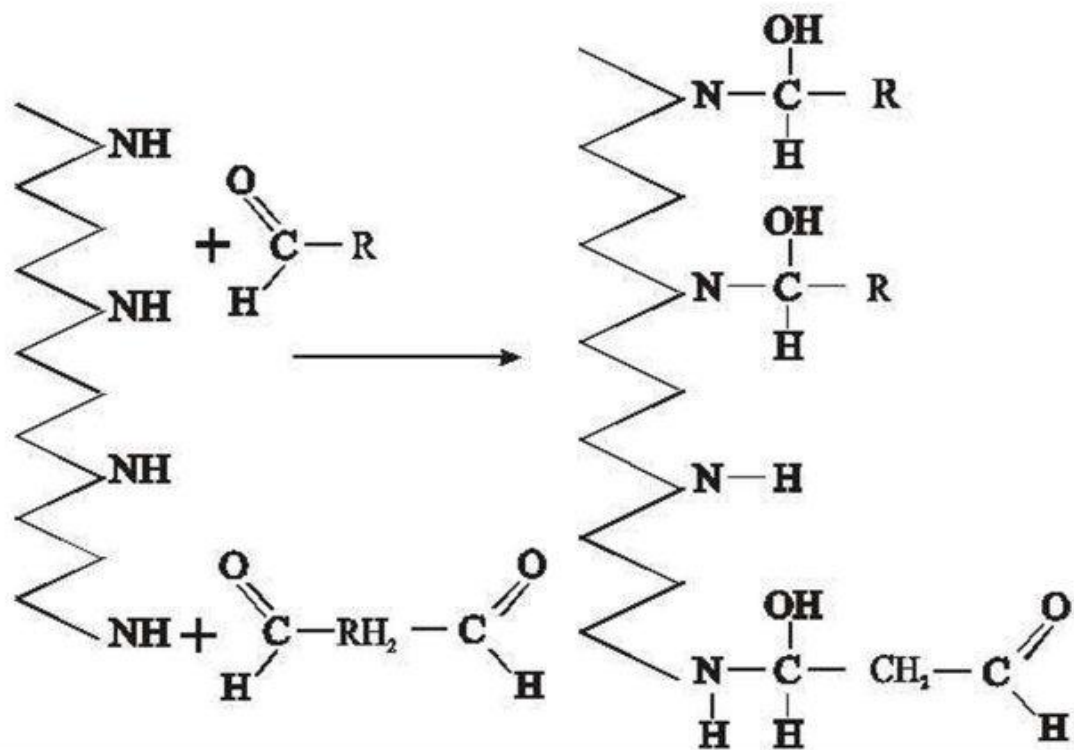


Продукты ПОЛ образуют ковалентные сшивки с белками и липидами мембран

Образование шиффовых оснований



Окислительная модификация белков



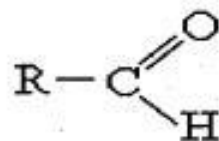
Примеры продуктов ПОЛ

1. Гидроперекиси липидов (ROOH)

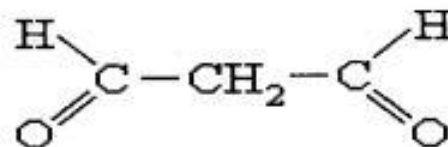
2. Диеновые конъюгаты $=CH - CH = CH - CH_2 -$

3. Перекисные радикалы: H^\bullet , $^\bullet OH$, HO_2^\bullet

4. Альдегиды:



5. Малоновый диальдегид

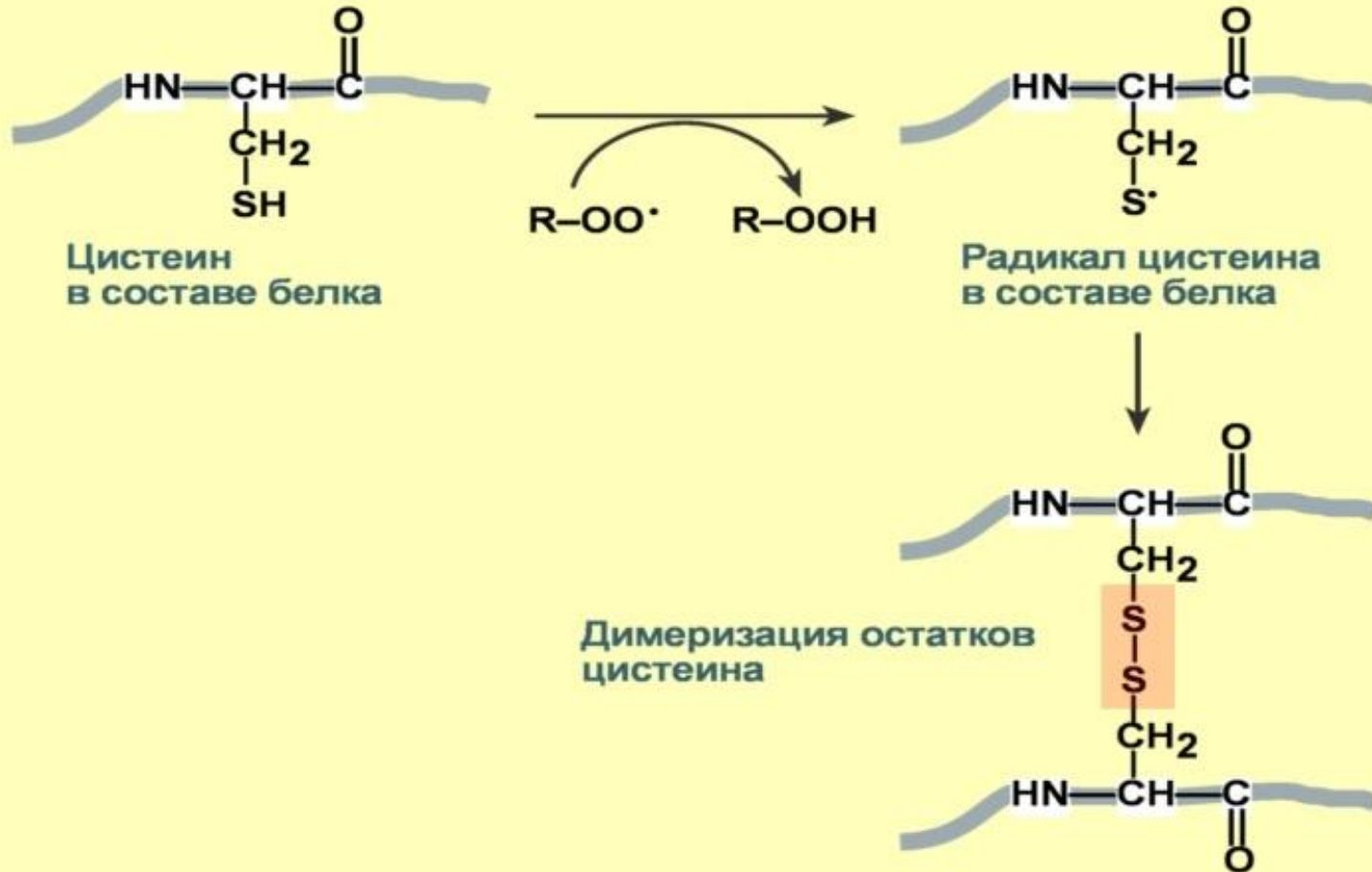


6. гидроксиконенал: $C_5H_9 - CHOH - CH = CH - CHO$
(4 - гидроксипентеналь)

Последовательность синтеза продуктов ПОЛ



Окисление тиоловых групп



Влияние промежуточных продуктов ПОЛ на белок может быть обратимым (зависит от дозы и мишени)

Порочный круг в липидном слое при пероксидации



Оксиданты

Перекисное окисление
липидов

Окисление белков

Модификация и разрыв
ДНК

Дестабилизация мембран

лизосомальных

цитоплазматических

Повреждение ферментов,
изменение их активности

Генные и хромосомные
мутации, канцерогенез,
ускорение процессов старения

повышение активности протеаз,
фосфолипаз, усиление синтеза
лейкотриенов,
простагландинов, тромбоксана

нарушения трансмембранного
транспорта, электролитного
баланса, возбудимости

Нарушение гомеостаза

Перекисное окисление липидов



Нормальная
клетка

Свободные
радикалы
атакуют клетку

Деформированная
клетка
которая старит

