

№4 ДӘРІС

ТАҚЫРЫБЫ:

Тотығу түрлері.Липидтердің
пероксидті тотығуы (ЛПТ),
антиоксиданттар.

Тотығу түрлері.

1. Оксидазды тотығу
2. Липидтердің пероксидті тотығуы (ЛПТ),
3. Оксигеназды тотығу
4. Пероксидазды тотығу
 - 90% Оттек оксидазды тотығуға жұмсалады
 - 10% басқа тотығу түрлеріне пайдаланылады.

Оксидазды тотығу=БТ

Оттек молекуласы 4е- электронмен тотықсызданады.



субстрат

МАҢЫЗЫ:

1. ЭНЕРГИЯ (Е) БӨЛІНЕДІ (Е=40- 45% АТФ +ЖЫЛУ)
2. ЭНДОГЕНДІ СУ ТҮЗІЛЕДІ.

ЛИПИДТЕРДІҢ ПЕРОКСИДТІ ТОТЫҒУЫ (ЛПТ) ЖӘНЕ ОНЫҢ РӨЛІ.

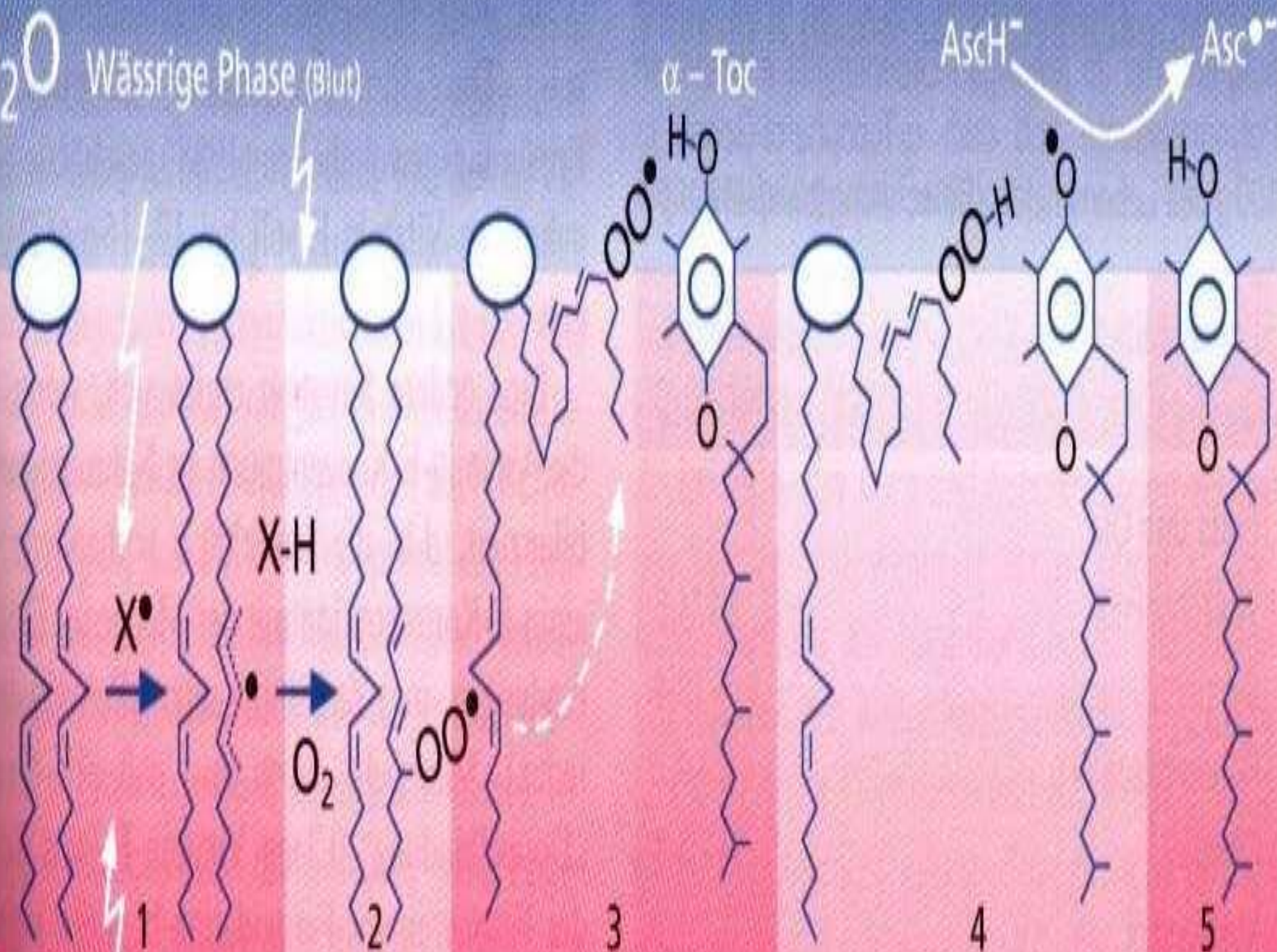
**ПРООКСИДАНТАР -
ЛИПИДТЕРДІҢ ПЕРОКСИДТІ
ТОТЫҒУЫН (ЛПТ) ТУҒЫЗАТЫН
ЗАТТАР.**

**АНТИОКСИДАНТАР -ЛПТ ТЕЖЕЙТІН
ЗАТТАР.**

ЛПТ дегеніміз – майлардың,
әсіресе мембранадағы
фосфолипидтер құрамына
кіретін көп қанықпаған май
қышқылдарының (КҚМК) бос
радикалдық тотығуы.

H_2O Wässrige Phase (Blut)

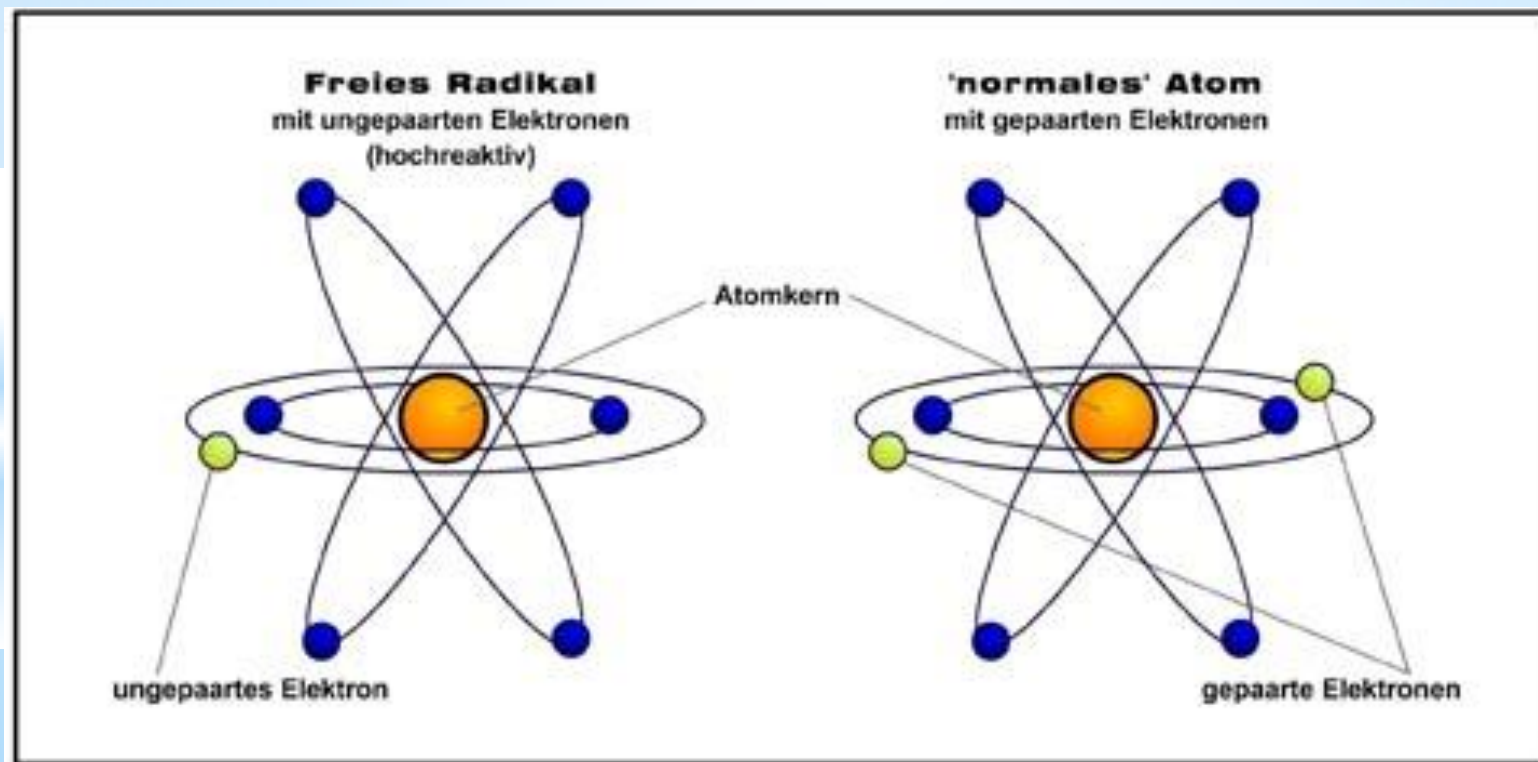
Lipidphase (Zellmembran)



Бос радикал дегеніміз не?

Сыртқы валенттік орбитасында жұптаспаған электроны бар атом немесе атом топтары.

Свободные радикалы стремятся вернуть себе недостающий электрон, отняв его от окружающих молекул



**КӨП ҚАНЫҚПАҒАН МАЙ ҚЫШҚЫЛДАРЫ
(КҚМК)
(ВИТАМИН F, ЭССЕНЦИАЛДЫ МАЙ
ҚЫШҚЫЛДАРЫ, АЛМАСТЫРЫЛМАЙТЫН
МАЙ ҚЫШҚЫЛДАРЫ)**

$C_{17}H_{31}COOH$ -ЛИНОЛЬ 18 | 2

$C_{17}H_{29}COOH$ -ЛИНОЛЕН 18 | 3

$C_{19}H_{31}COOH$ -АРАХИДОН 20 | 4

- Животные – наиболее ценные среди них – жиры морской рыбы (содержат незаменимые ПНЖК)

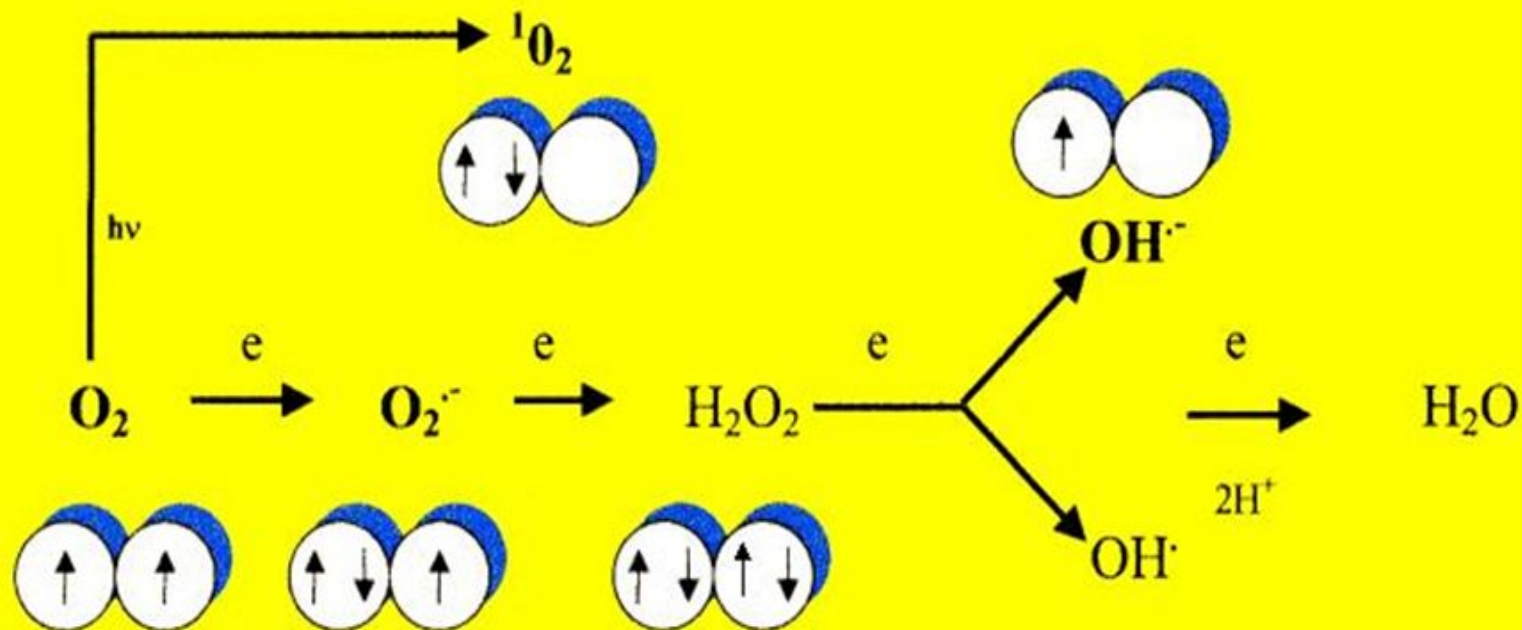


- Растительные – содержат незаменимые ПНЖК (полиненасыщенные жирные кислоты)



Оттек молекуласы әр түрлі реакциялардан бір-бірден электронды қосып алып тотықсызданып оттектің активті формаларына (ОАФ) айналуы мүмкін.

МОЛЕКУЛАЛЫҚ ОТТЕКТЕН ӘР ТҮРЛІ РАДИКАЛДАРДЫҢ ТҮЗІЛУІ



“Oxidative stress” =

‘an imbalance between oxidants and antioxidants in favor of the oxidants, potentially leading to damage’

Helmut Gloss, 1991

Reactive Oxygen Species (ROS)

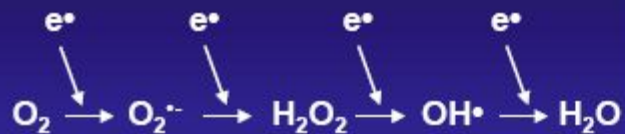
Free radicals

$\text{OH}\cdot$
 $\text{O}_2^{\cdot-}$
 $\text{NO}\cdot$
 $\text{LOO}\cdot$

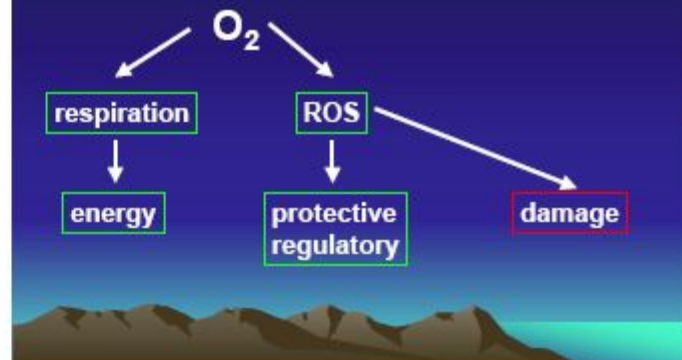
Non-radicals

H_2O_2
 $^1\text{O}_2$
 HOCl
 O_3

Stepwise reduction of O_2



Oxidative damage / oxygen paradox





ОТТЕГІНІҢ АКТИВТІ ФОРМАЛАРЫ (ОАФ)

O_2^{*-} Супероксид-анион

OH^- Гидроксил радикалы

NO^- АЗОТ ОКСИДІНІҢ РАДИКАЛЫ ж/е т.б.

$LOO \cdot$ липопероксирадикал ($LOO \cdot$),

$LO \cdot$ алкилоксирадикал

HOCl - гипохлорит-анион

O_3 - озон

LOOH (ГПЛ)-липидтер гидропероксиді

$^1\text{O}_2$ Синглетті оттеқ

H_2O_2 Сутек асқын тотығы

Супероксидті радикал түзіледі:

- * оттегі ауыспалы валентті металдармен әрекеттескенде м\лы,



- * НАДФН-оксидазаның қатысуымен ферментативті жолмен (фагоциттердің ферментативті жүйесі):



* Гидроксиль радикалы түзіледі:

* сутек асқын тотығынан (реакция Фентона):



* H_2O_2 супероксиданион-радикалымен әрекеттескенде (реакция Хабера-Вайса):



ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

Метаболические
нарушения

Сигнальная
функция

Старение

АФК

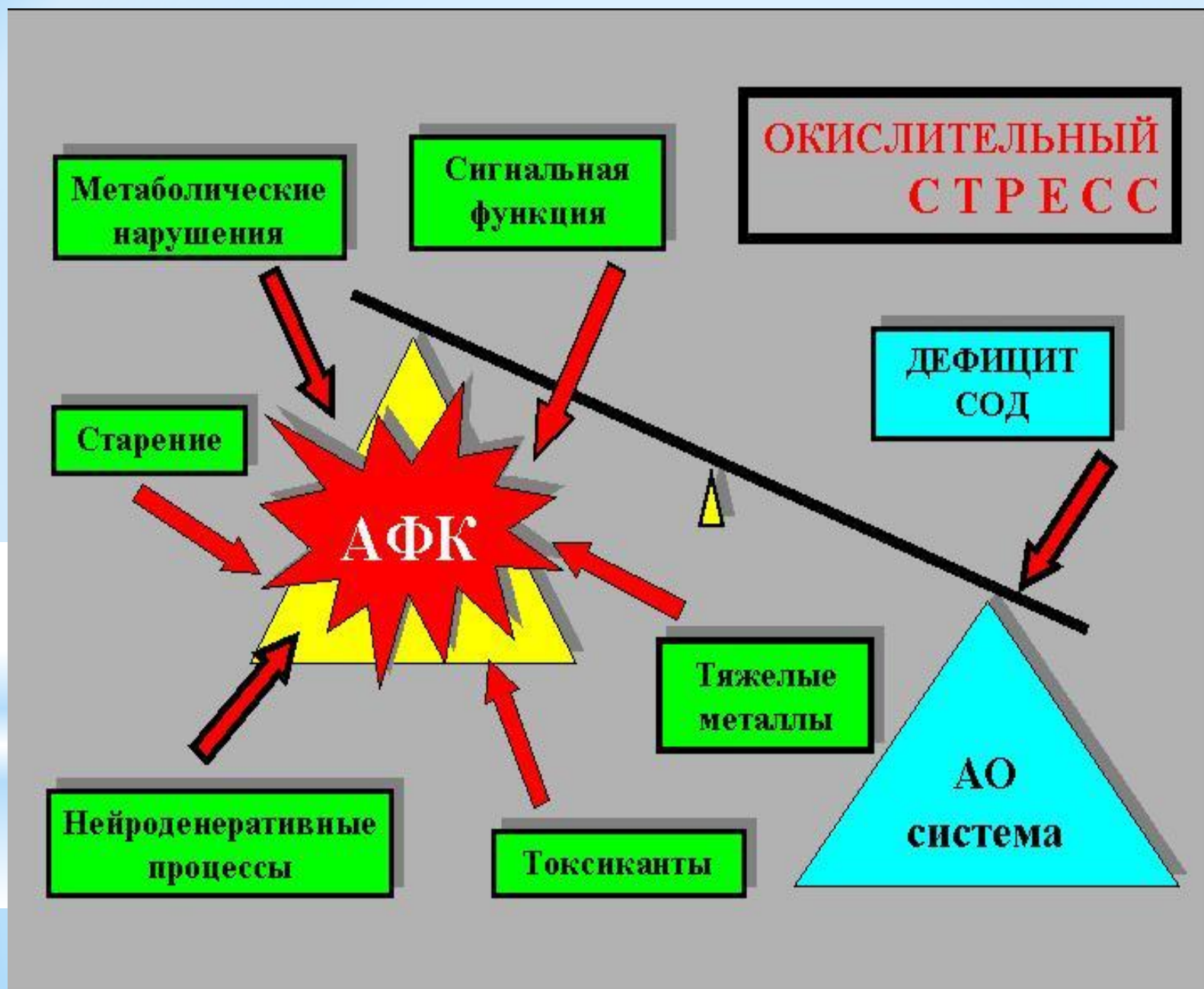
ДЕФИЦИТ
СОД

Тяжелые
металлы

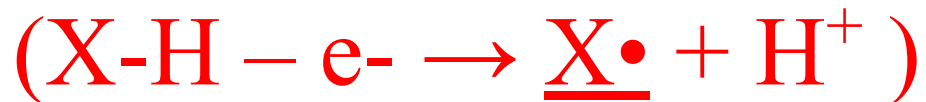
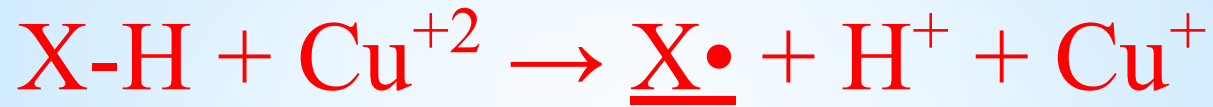
Нейроденеративные
процессы

Токсиканты

АО
система



Transition metal-catalyzed formation of free radicals

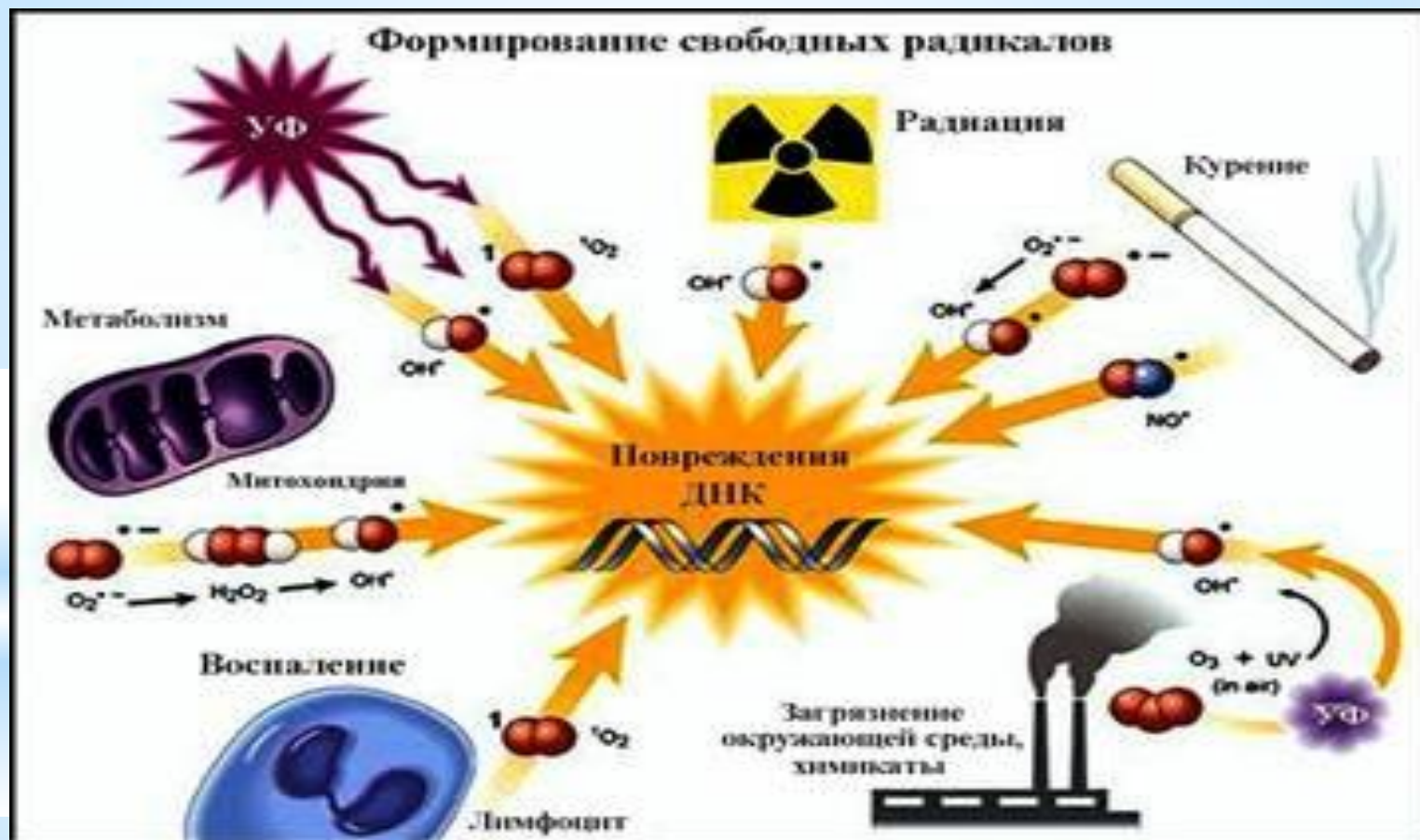


or, alternatively,



Binding transition metals (e.g.
chelation) may inhibit oxidation

Бос радикалдар қайдан пайда болады?



ОАФ-ың түзілуіне әкелетін себептер: антиоксиданттық жүйенің жеткіліксіздігі, радиация сәулесі, шылым шегу, алкоголизм, қоршаған ортаның ластануы, қартаю, гипоксия, стресс, жоғары қысымды оттегімен емдеу және өспе ауруларын емдеуге арналған химиялық препараттар, т.б.

ЛНГ реакциялары

ОАФ әсерінен сатылы тізбекті реакция арқылы іске асады.

1-сатысы: тізбекті реакцияның басталуы – инициация.

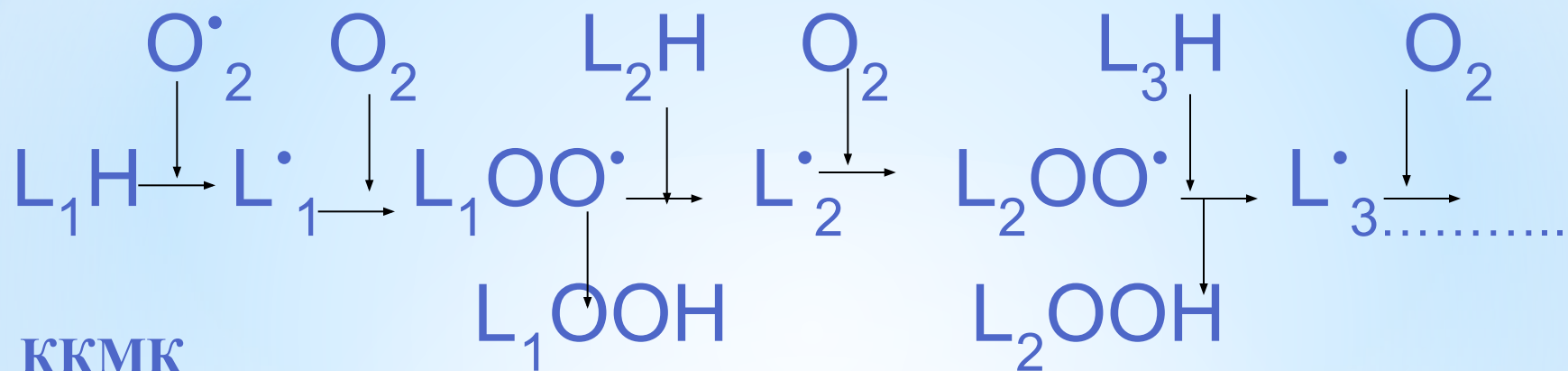
Бос радикалдар ($O_2^{\cdot}$) мембранадағы фосфолипидтер құрамына кіретін КҚМҚ-дағы ($L_1H = KQMK$) қос байланысқа жақын орналасқан CH_2 –ден (метилен) H бөліп алып КҚМҚ қалдығын бос радикалға ($L_1^{\cdot}$) айналдырады.

2-сатысы: Түзілген липид радикалы ($L_1\cdot$) ары қарай оттегі молекуласымен (O_2) тез реакцияласып май қышқылының пероксид радикалын ($L_1OO\cdot$) түзеді.

3-сатысы: Түзілген пероксид радикалы ($L_1OO\cdot$) жанындағы екінші КҚМҚ-на (L_2H) шабуыл жасап ондағы CH_2 – ден Н бөліп алып өзі гидропероксидке, ал КҚМҚ-ын Липид радикалына ($L_2\cdot$) айналдырады.

Түзілген май қышқылының радикалы қайтадан 2-ші реакцияға одан кейін 3-ші реакцияға түсіп тағыда радикалдар түзіледі. Бұл сатыда реакция тізбекті жалғаса береді.

3-ші реакцияда түзілген гидропероксид тұрақсыз қосылыс ол қаныққан және қанықпаған альдегидтерге ыдырайды. ОАФ тек процесті бастау үшін кажет процесс басталса болды ОАФ -на



KKMK

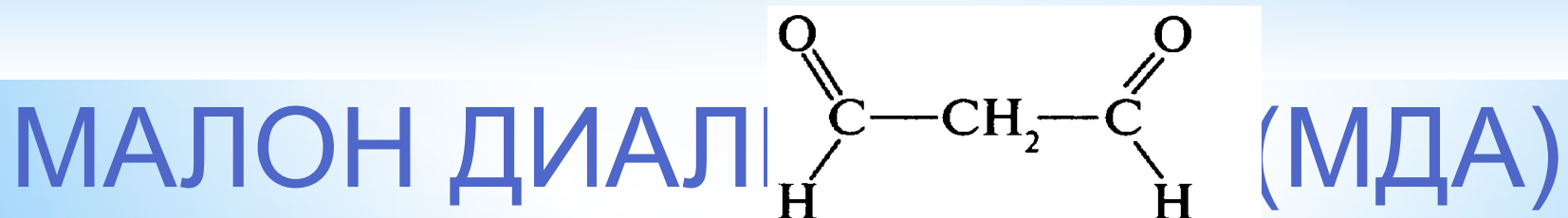
Липидтердің пероксидті тотығуының
алғашқы өнімі:

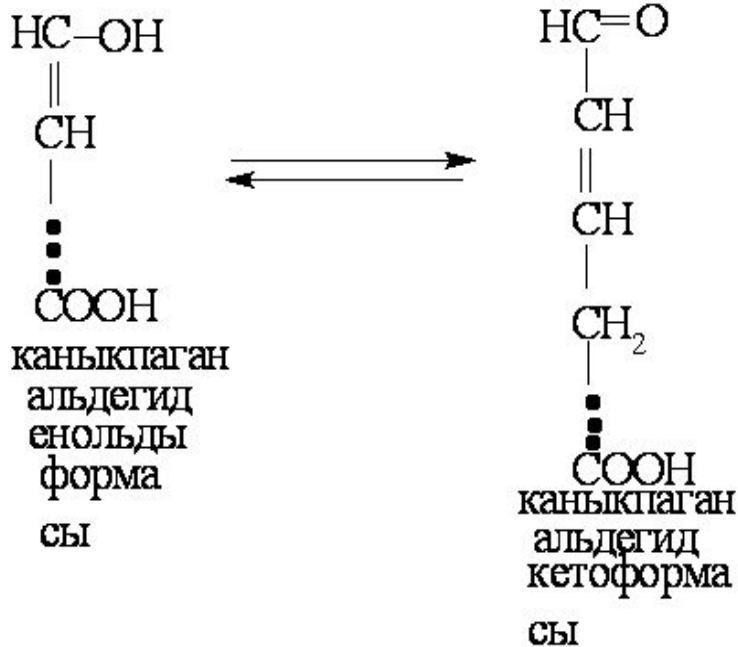
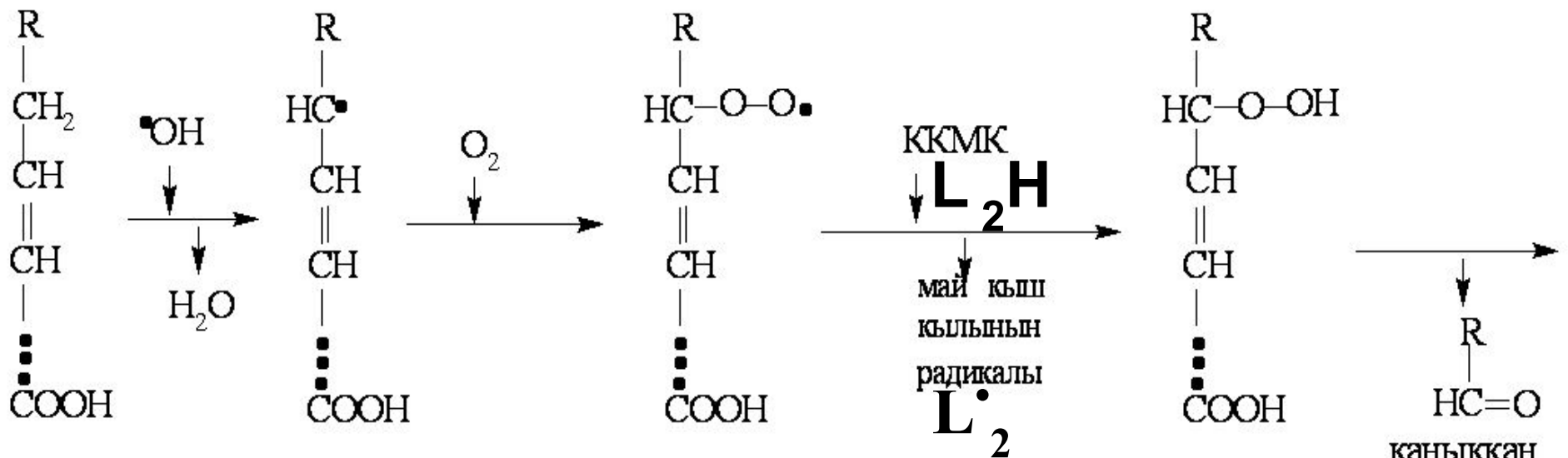
ДИЕНДІ КОНЪЮГАТТАР

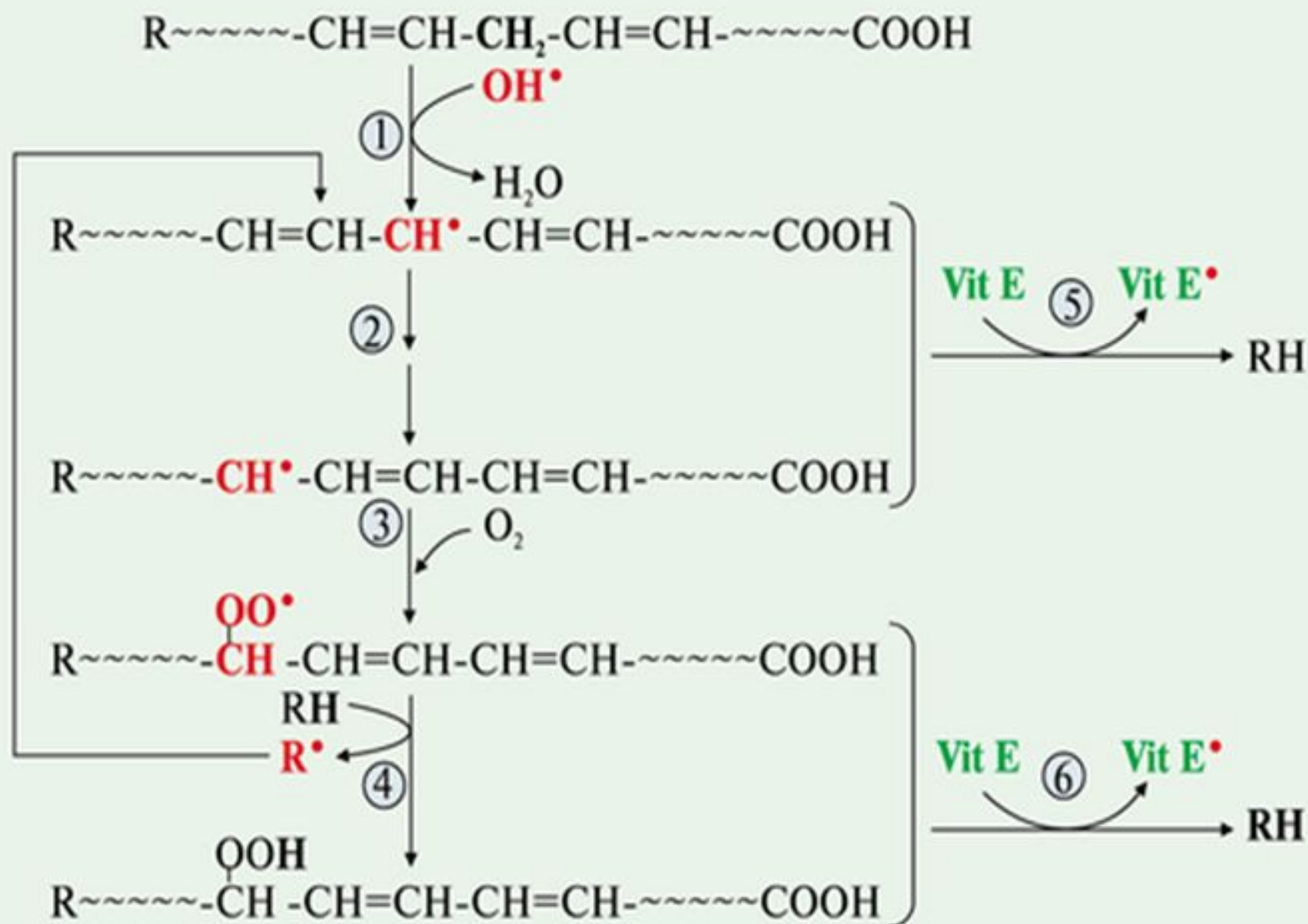
Аралық өнімдері:

ГИДРОПЕРОКСИДТЕР

Соңғы өнімдерінің бірі:







—Қалыпты жағдайда организмде
Бос радикалды процесс жүреді ме?
—Үнемі, аз мөлшерде.
Себебі, ағзадағы антиоксиданттық
жүйе оны реттеп отырады.

ЛПТ не үшін керек?

ЛПТ биологиялық маңызы:

- Биомембрананың өткізгіштігін арттырады;
- Мембрананың липидтік құрамының жаңалануын қамтамасыз етеді;

- * Арахидон қышқылынан простагландиндер (ПГ) ж/е олардың туындыларын түзеді (простациклиндер, тромбоксандар, лейкотриендер);
- * Ксенобиотиктер мен метаболизмнің улы өнімдерін усыздандырады
- * кейбір гормондардың синтезіне қатысады. Мысалы, тиреоиды гормондар;

*иммунды жүйенің қызметіне қатысады

Бактерияларды жояды. М\ы, жедел
қабыну кезінде лейкоциттер (әсіресе
нейтрофилдер)

НАДФН-ЦхР₄₅₀⁻
оксидаза жүйесі және

миелопероксидаза- Н₂О₂-галоген
жүйесі арқылы ОАФ түзіп

бактерияларды, өспе жасушаларын
жояды.

АНТИОКСИДАНТТАР



ФЕРМЕНТТІ

* СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗА
(СОД);

* КАТАЛАЗА;

* ГЛУТАТИОНРЕДУКТАЗА

* ГЛУТАТИОНПЕРОКСИДАЗА



ФЕРМЕНТТІ ЕМЕС

✓ Майда еритін витаминдер: А ж\е Е;

✓ С,Р витаминдер

✓ Каротиндер (вит А-ның провитамині)

✓ Карнозин – миоциттерде гидроксил
радикалдарды бейтараптайды

✓ Ферритин – екі валентті темірді
байланыстырады

✓ Церулоплазмин – екі валентті мысты
байланыстырады, феррооксидаздық
активтілікті көрсетіп екі валентті темір
тотықтырады

✓ Металлотионеиндер – мысты ж\е
т.б. металлдарды байланыстырып
антитоксикалық қызмет атқарады

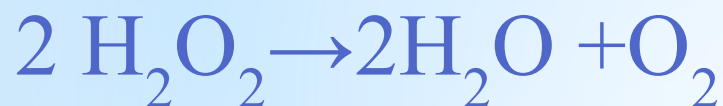
✓ Эстрогендер – тізбекті реакцияны тоқтата
 $\text{ROO}^- + \text{эстрадиол-ОН} \rightarrow$

$\text{ROOH} + \text{эстрадиол-О}^- \rightarrow$ тотығу өнімі

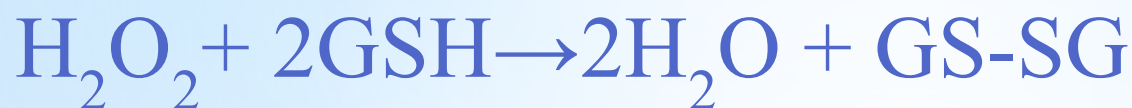
Супероксиддисмутаза катализдейтін реакция:



Каталаза катализдейтін реакция:



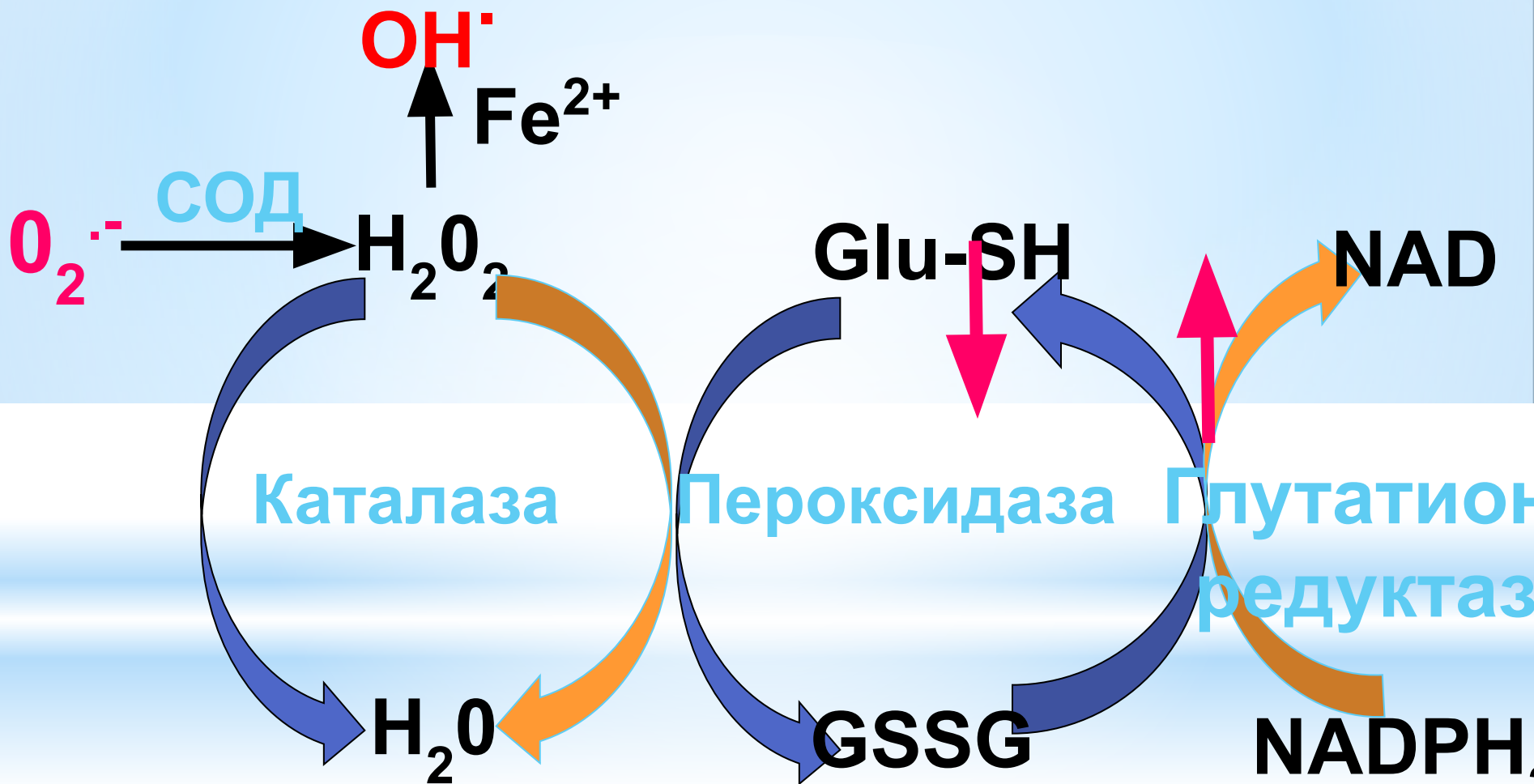
Глутатионпероксидаза катализдейтін реакция:

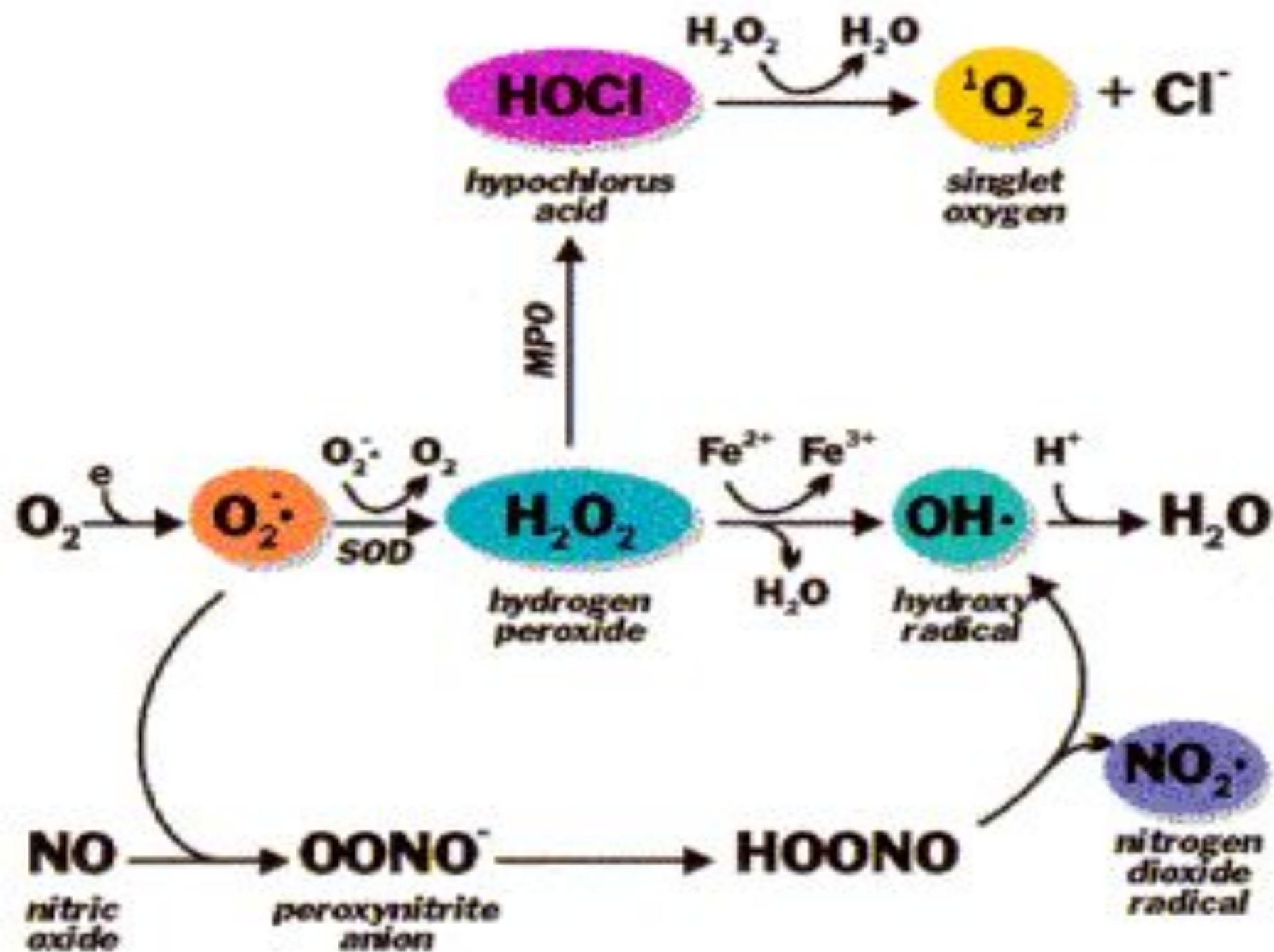


Тотыққан глутатион НАДФН₂ мен тотығып тұруы керек

Глутатионредуктаза катализдейтін реакция:







БОС РАДИКАЛДАРДЫҢ (ЛПТ) ЗИЯНЫ

- ❖ белоктардың SH тобына әсер етіп , оларың денатурациясын ж/е ферменттердің белсенділігін төмендетеді;
- ❖ жасуша мембранасының қызметтерін бұзады ;
изменяется ионная проницаемость (иондық каналдар мен иондық насос бұзылады, мысалы, Ca^{2+} каналы, Na,K-ATФазы)
- ❖ Ядроға (нуклеин қышқылдарына) әсер етіп жасушаның гендік аппаратын зақымдайды(мутация);
- ❖ митохондрияға әсер етіп АТФ синтезін бұзады;
- ❖ □ усиленная генерация свободных радикалов
- ❖ кислорода сопровождается болезнями Паркинсона,
- ❖ Альцгеймера и сам процесс старения , ведет к
- ❖ появлению катаракты

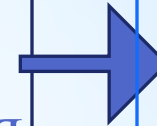
ЗАҚЫМДАЙТЫН ЖЕРЛЕРІ

ПАЙДА БОЛАТЫН АУРУЛАР

Бос радикалдар



БИОМЕМБРАНАДАҒЫ
КҚМҚ-ын ыдыратып
жасуша н/е
органеллаларды
зақымдайды,
ЯДРО, МИТОХОНДРИЯ,
БЕЛОК, НУКЛЕИН
ҚЫШҚЫЛДАРЫ,
ЛИПИЛТЕР т.б.



АТЕРОСКЛЕРОЗ
ҚАРТАЮДЫ;
әртүрлі РАК
аурулары;
ҚАНТТЫ
ДИАБЕТ;
ЖҮРЕК
ИНФАРКТЫ;
КАТАРАКТ;
ПАРКИНСОН;
БҰЛШЫҚ ЕТ
ДИСТРОФИЯСЫ
ЖЕ Т.Б.

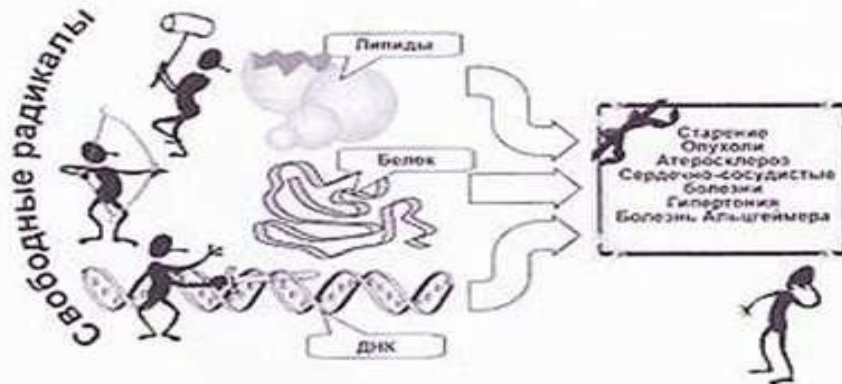
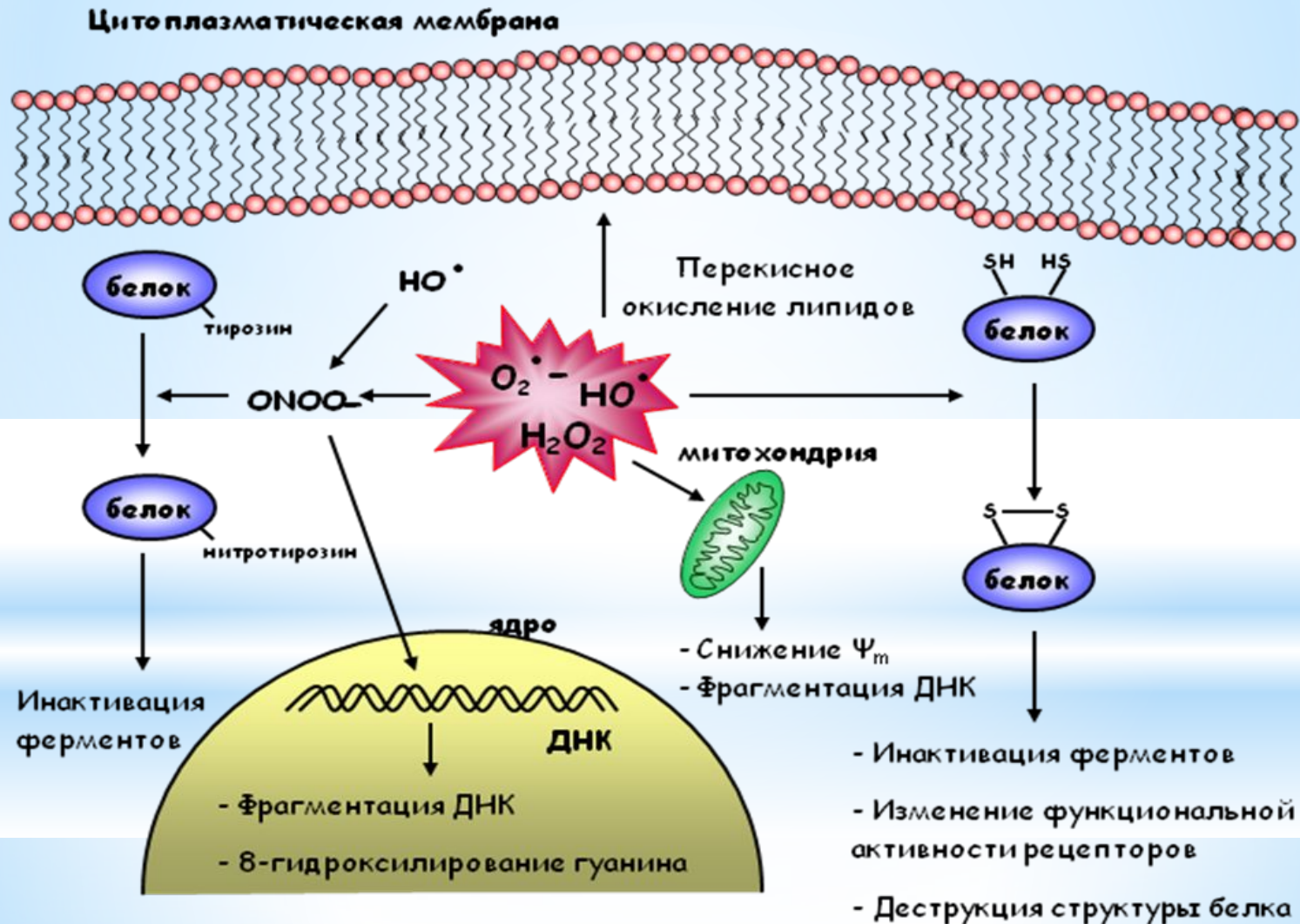


Рис. 2. Повреждение белков, липидов и нуклеиновых кислот свободными-

* ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ДЕСТРУКЦИЯ КЛЕТКИ

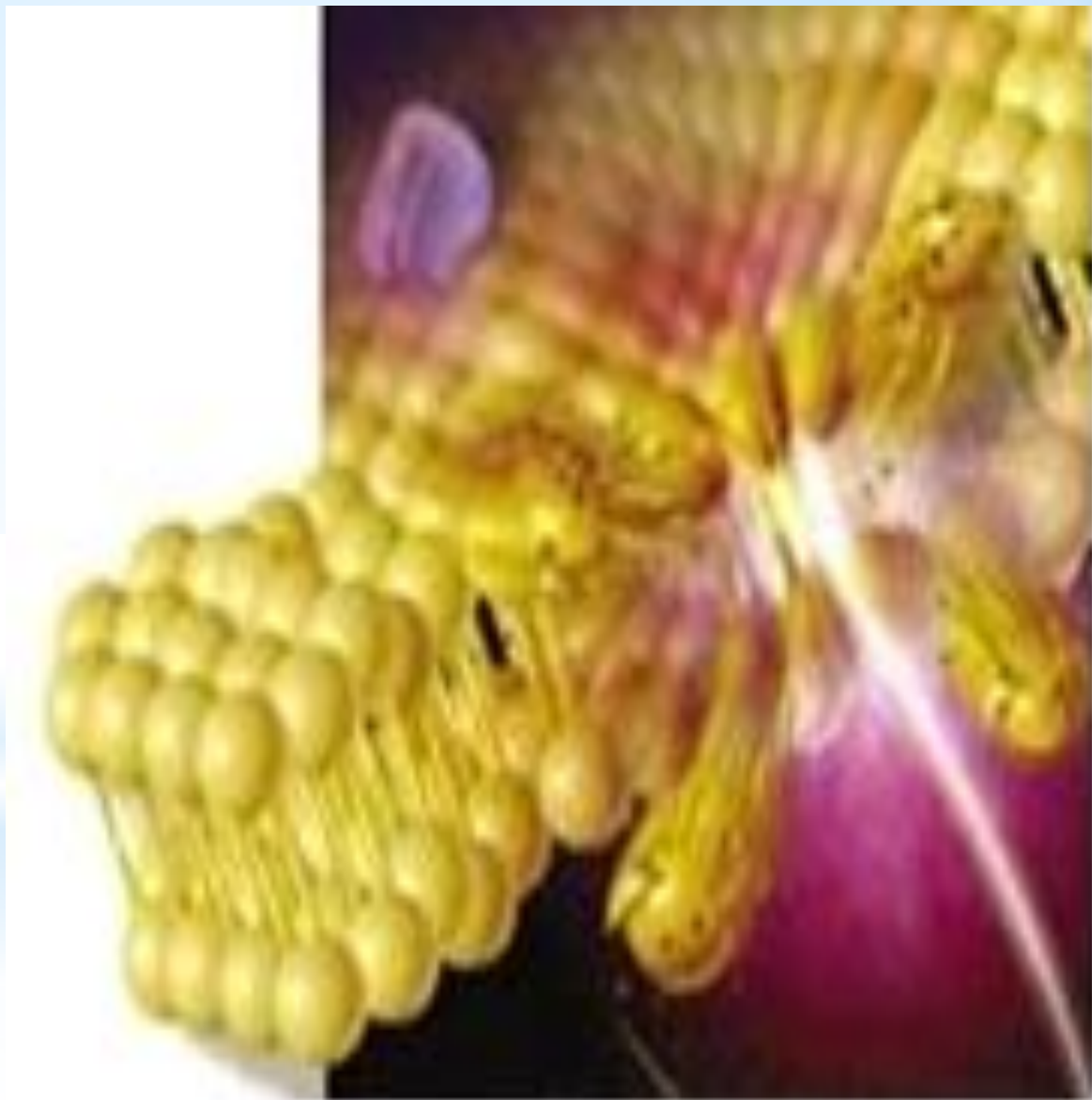


Органы-мишени для свободных радикалов

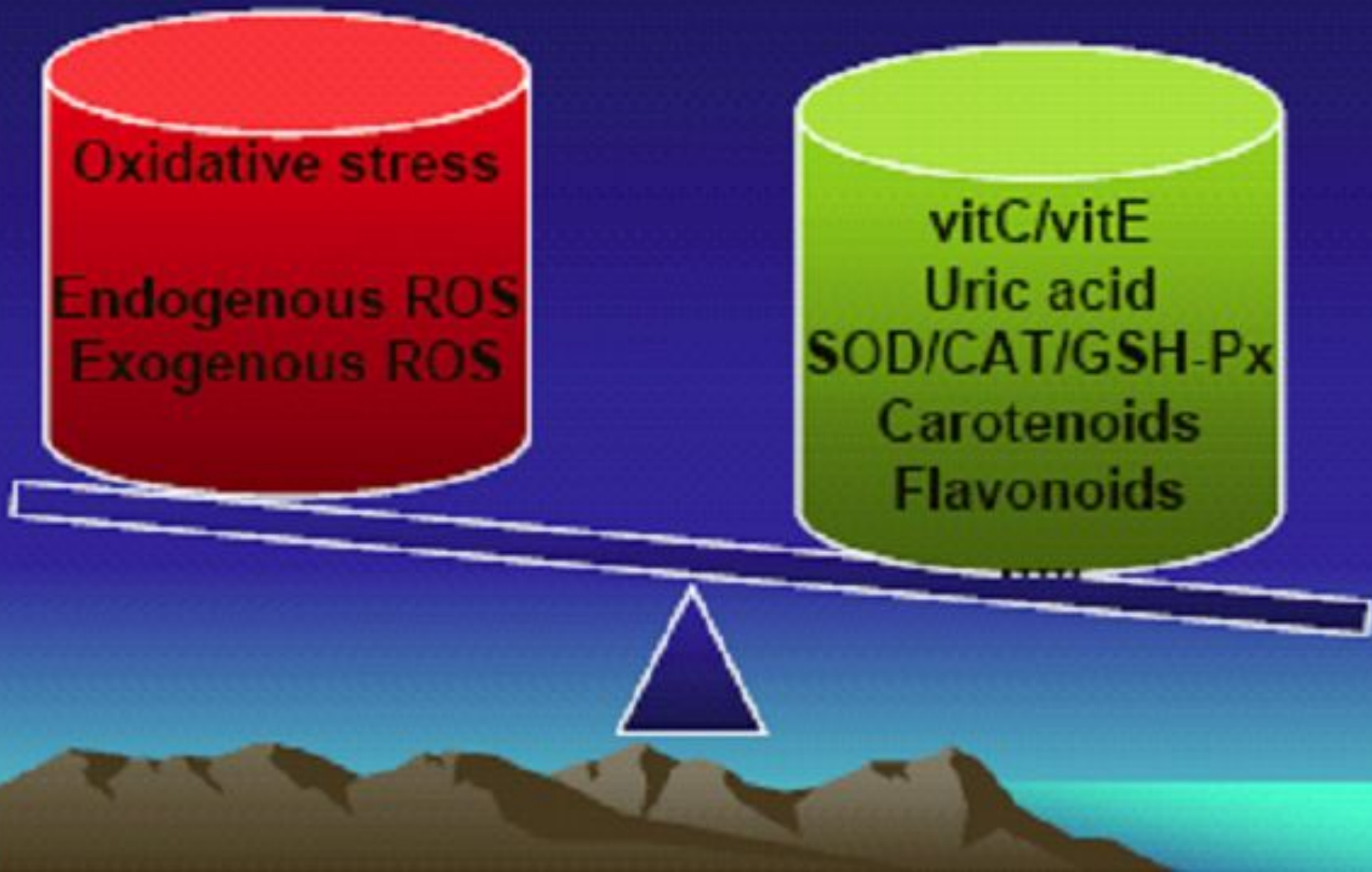


Бос радикалдар

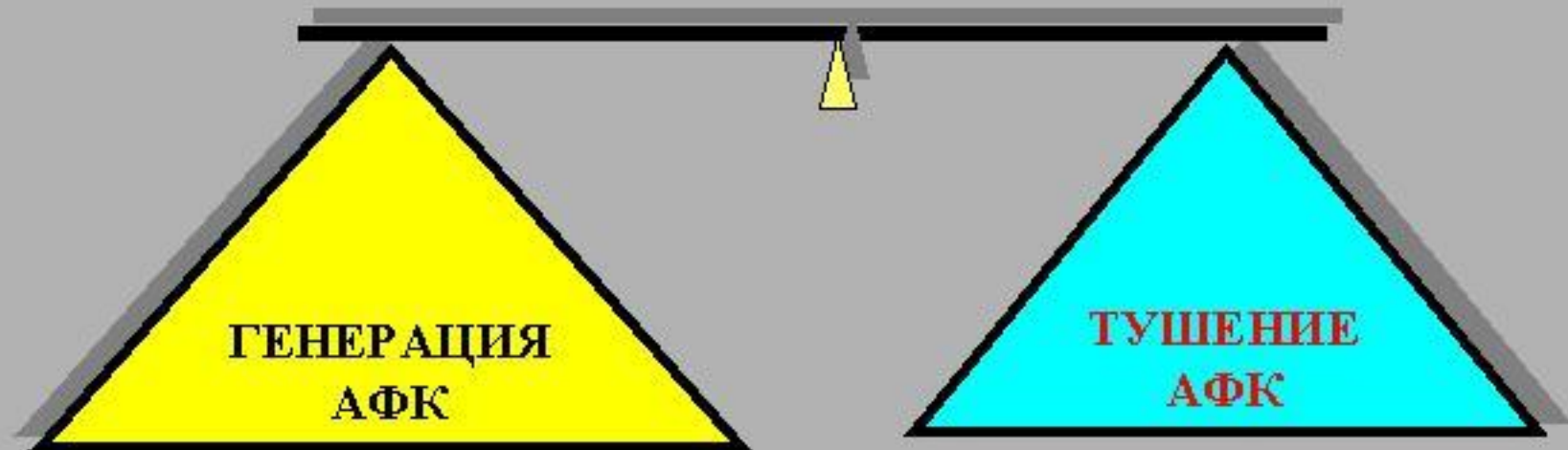
жасушаларға әсер
етіп, олардың ДНҚ-
сын, белоктарын,
майларын
зақымдайтын
жоғары активті
бөлшектер



Оксиданттық стресс және антиоксиданттық қорғаныс жүйесі

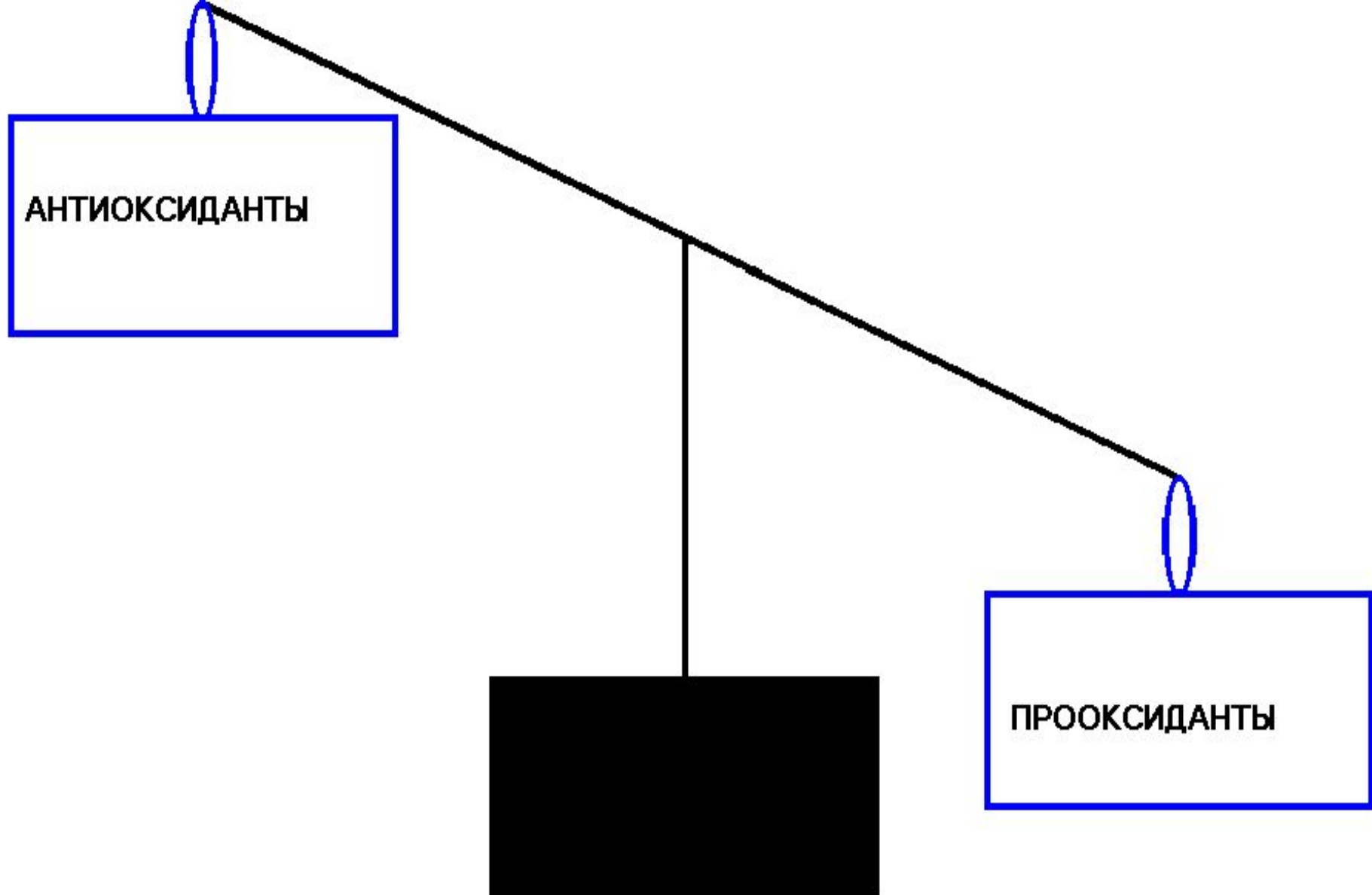


БАЛАНС АФК В ЖИВЫХ КЛЕТКАХ



Дыхательная цепь митохондрий,
NADPH-оксидаза, Моноамино-
оксидазы, Липоксигеназы,
неферментативное окисление
биогенных аминов

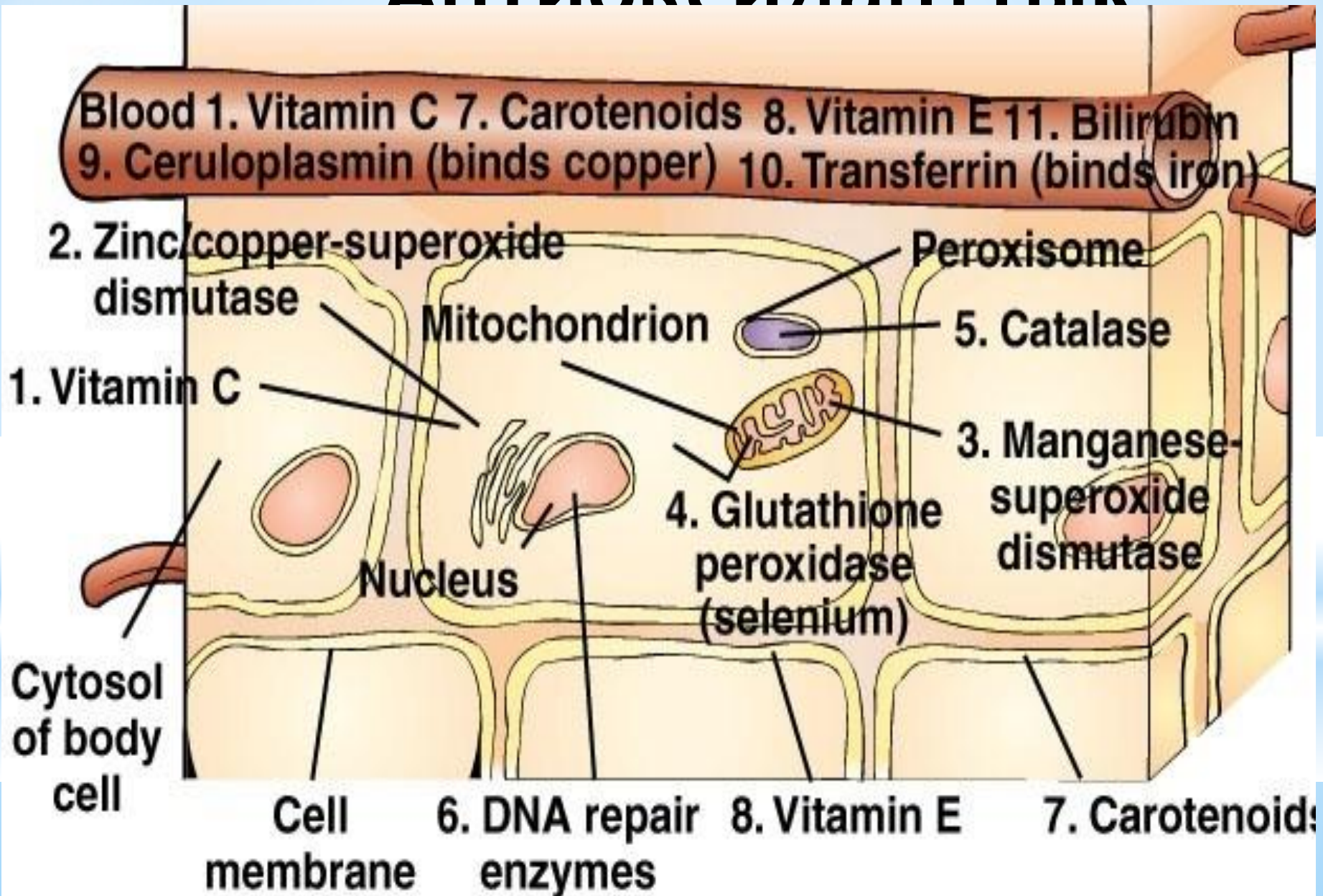
СОД, Каталаза, Пероксидазы,
Низкомолек. антиоксиданты
(мочевая кислота, таурин,
витамины А, С, Е, карнозин, N-
ацетилцистеин, глутатион),
хелаторы ионов железа



Дисбаланс между прооксидантами и антиоксидантами изменяет скорость СРО, превалирование прооксидантов (СР=АФК), или снижение уровня антиоксидантов ведет к повреждению клеток и тканей

H. Sies

*Антиоксиданттық



ЗНАЧЕНИЕ СВОБОДНО- РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ

В НОРМЕ: НЕОБХОДИМОЕ ЗВЕНО
МЕТАБОЛИЗМА, ОБЕСПЕЧИВАЮЩЕЕ
НОРМАЛЬНУЮ
ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

- МОДИФИКАЦИЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН;
- ЗАЩИТНЫЕ ФУНКЦИИ, ОКИСЛЕНИЕ ЧУЖЕРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ, МИКРОБИЦИДНОЕ ДЕЙСТВИЕ;
- ОБМЕН ВЕЩЕСТВ, АККУМУЛЯЦИЯ И БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЭНЕРГИИ;
- ВЛИЯНИЕ НА ИММУНИТЕТ, ПЕРЕДАЧУ ИНФОРМАЦИИ;

ПРИ ПАТОЛОГИИ: УНИВЕРСАЛЬНАЯ
НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ОСНОВА
ПАТОГЕНЕЗА РАЗЛИЧНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ

- НАРУШЕНИЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ, СТРУКТУРЫ, ФУНКЦИИ БИОМЕМБРАН;
- ПОВРЕЖДЕНИЕ БЕЛКОВ, ЛИПИДОВ, НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ И Т.Д.;
- НАРУШЕНИЕ БИОЭНЕРГЕТИКИ, РЕГУЛЯТОРНЫХ И ЗАЩИТНЫХ ФУНКЦИЙ;
- ОБЩЕОКСИЧЕСКОЕ И КАНЦЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ

* Антиоксиданттар

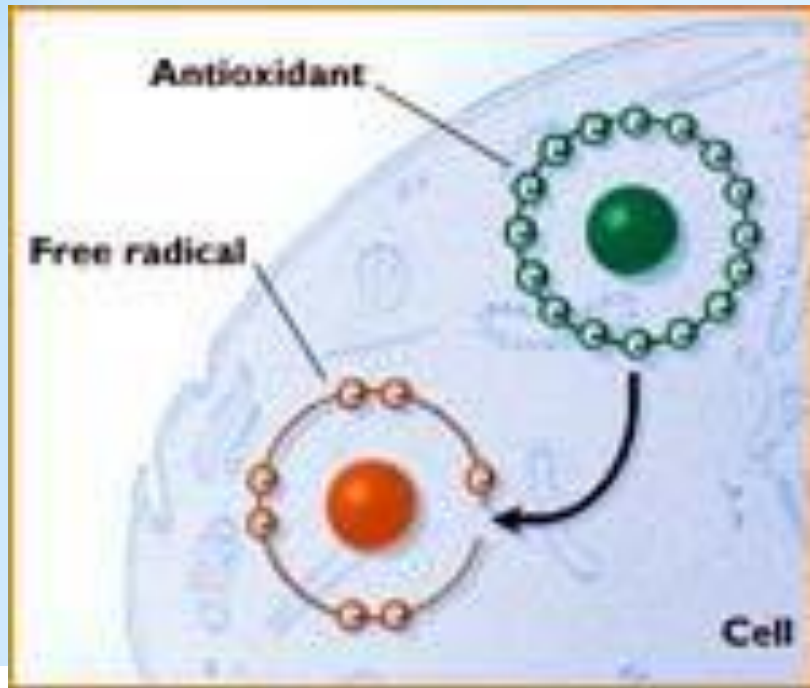
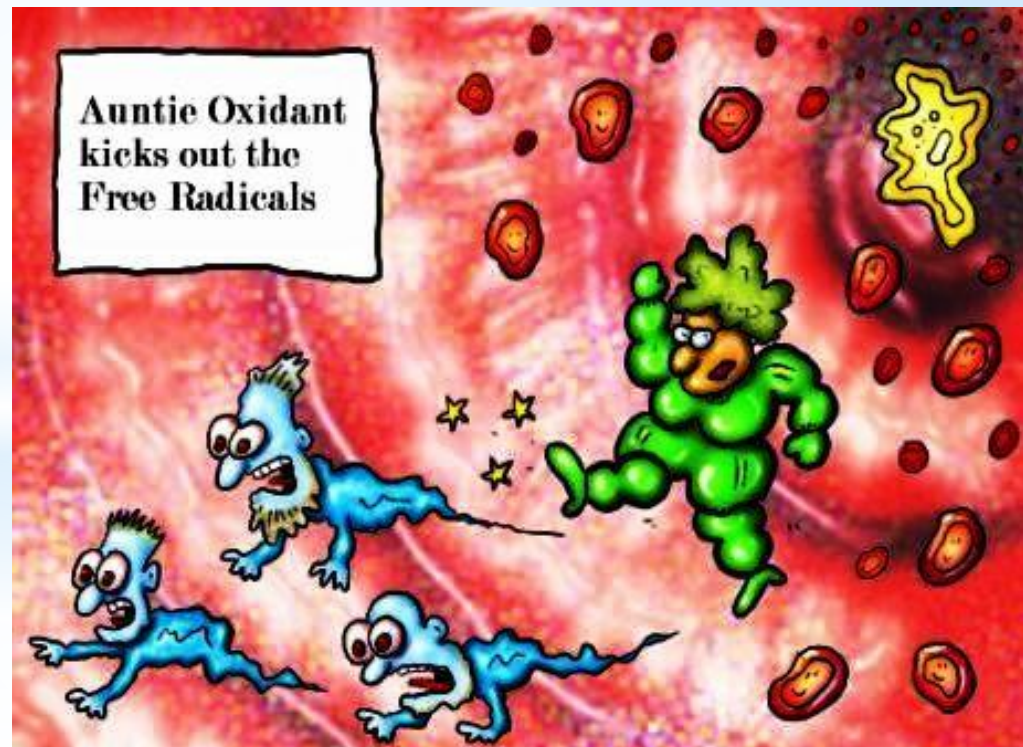
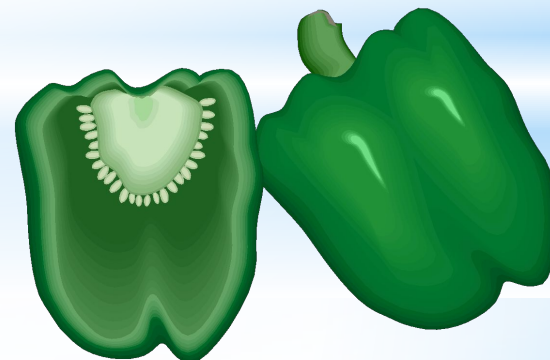
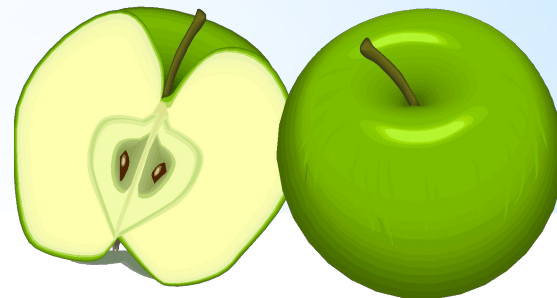
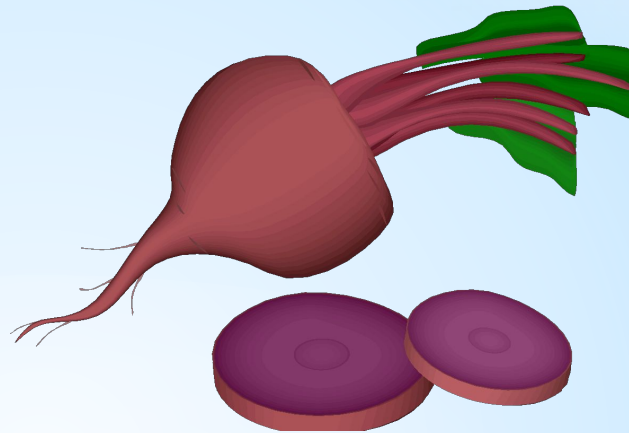
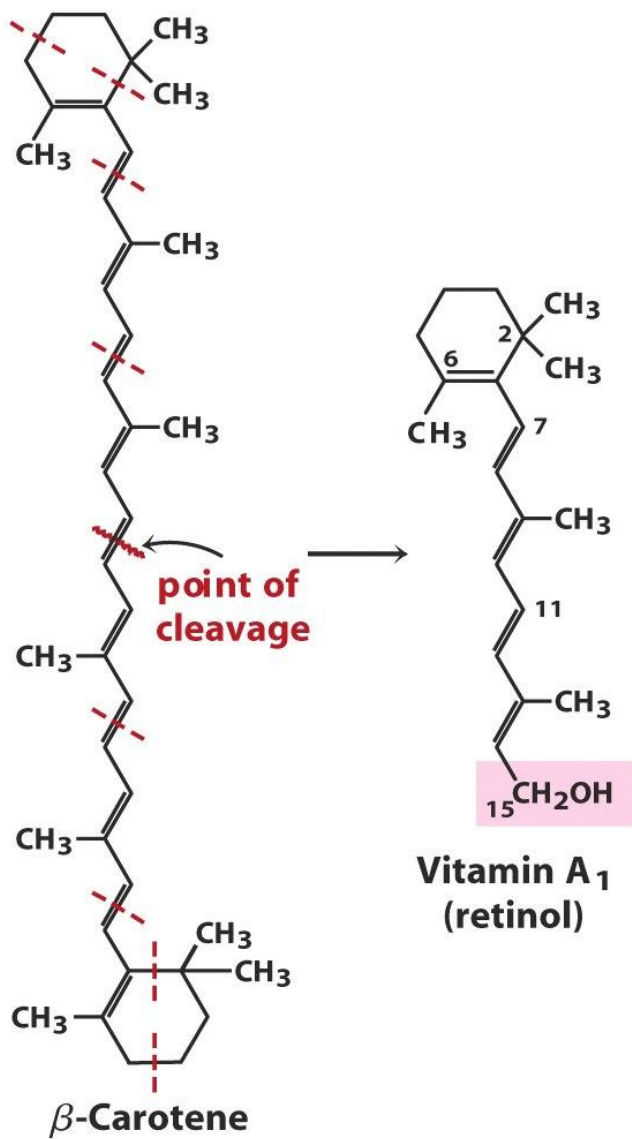


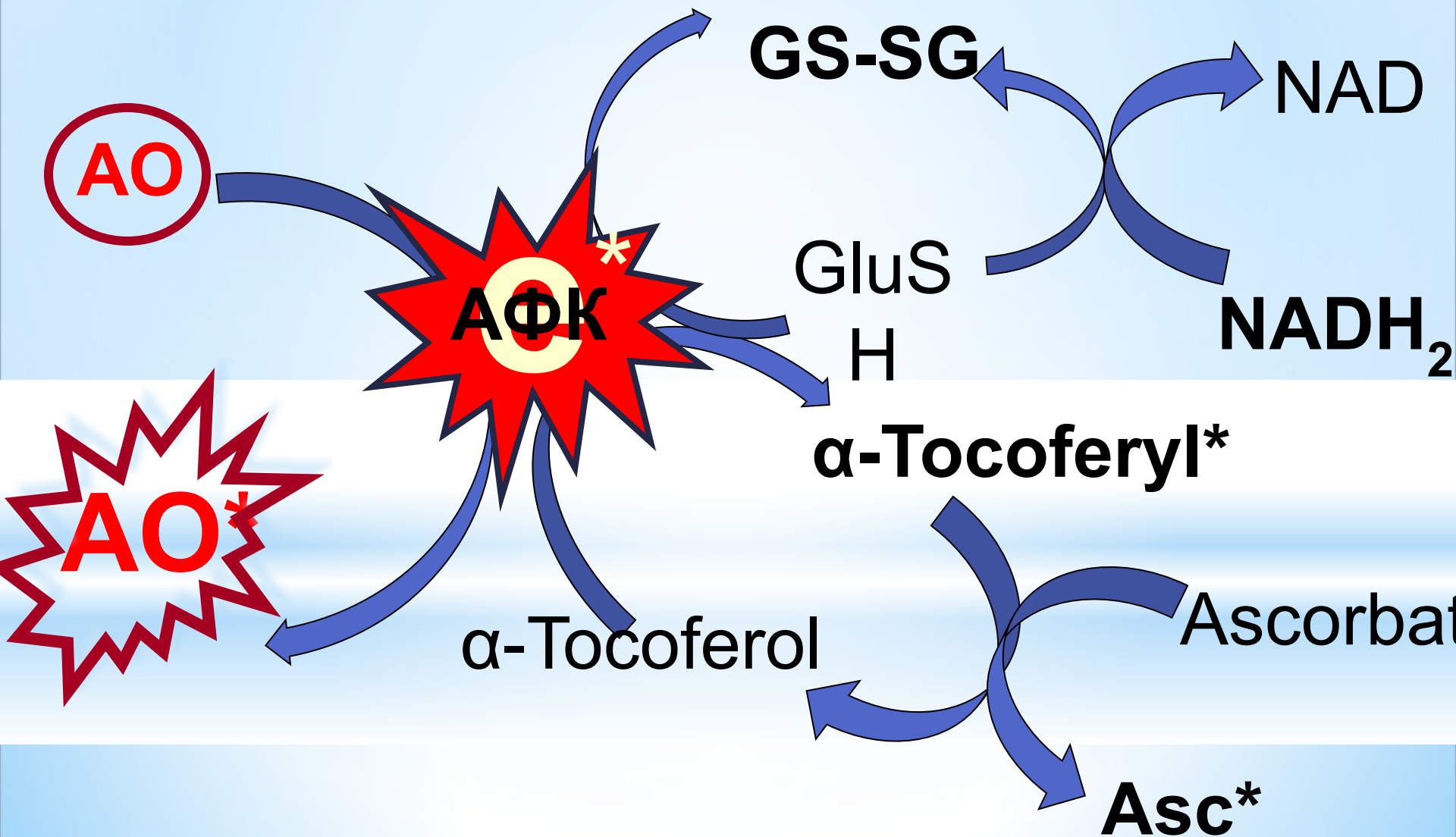
Image © Mayo Foundation - 93

Антиоксиданттар бос
радикалға электронын беріп
оларды нейтралдайды.

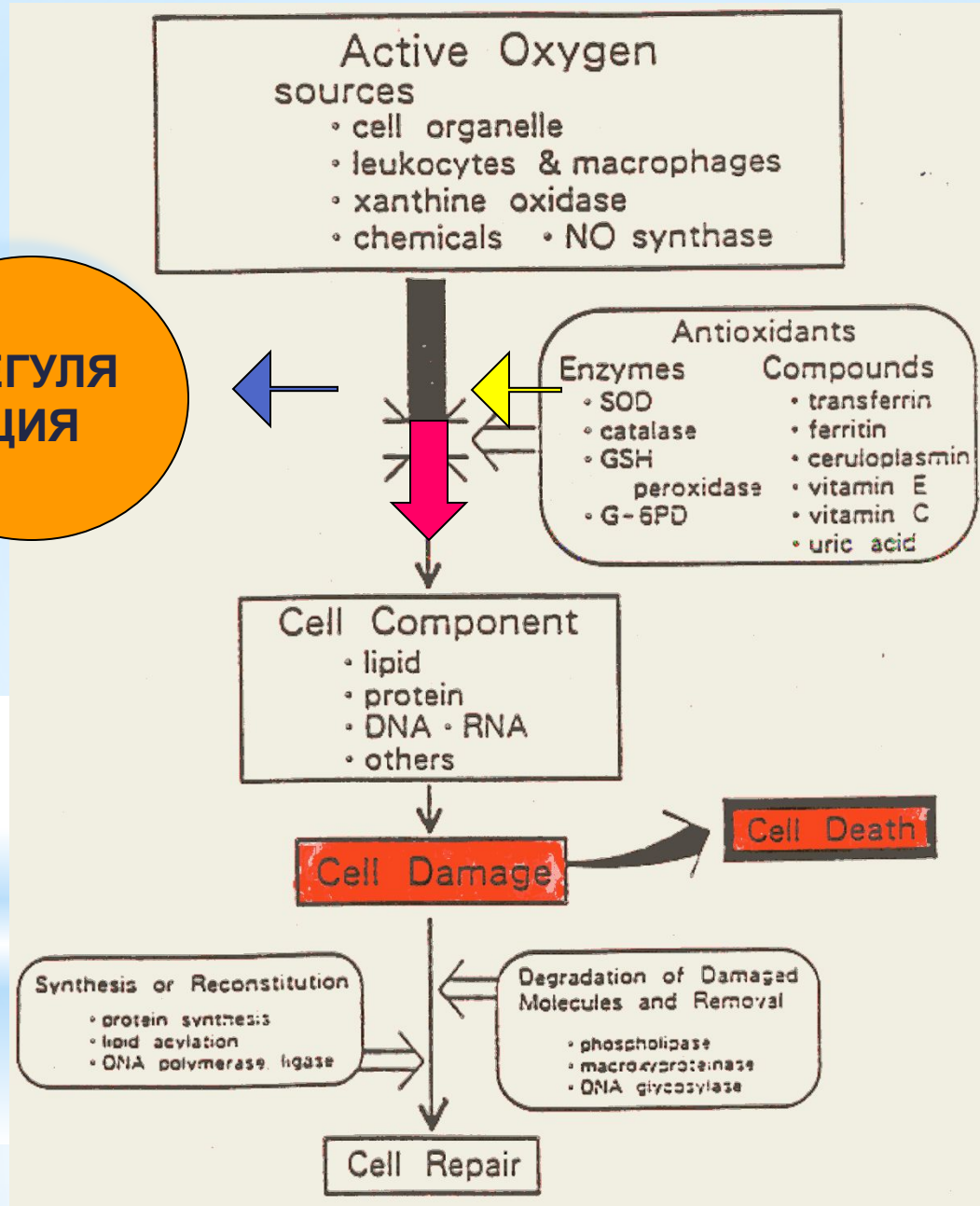




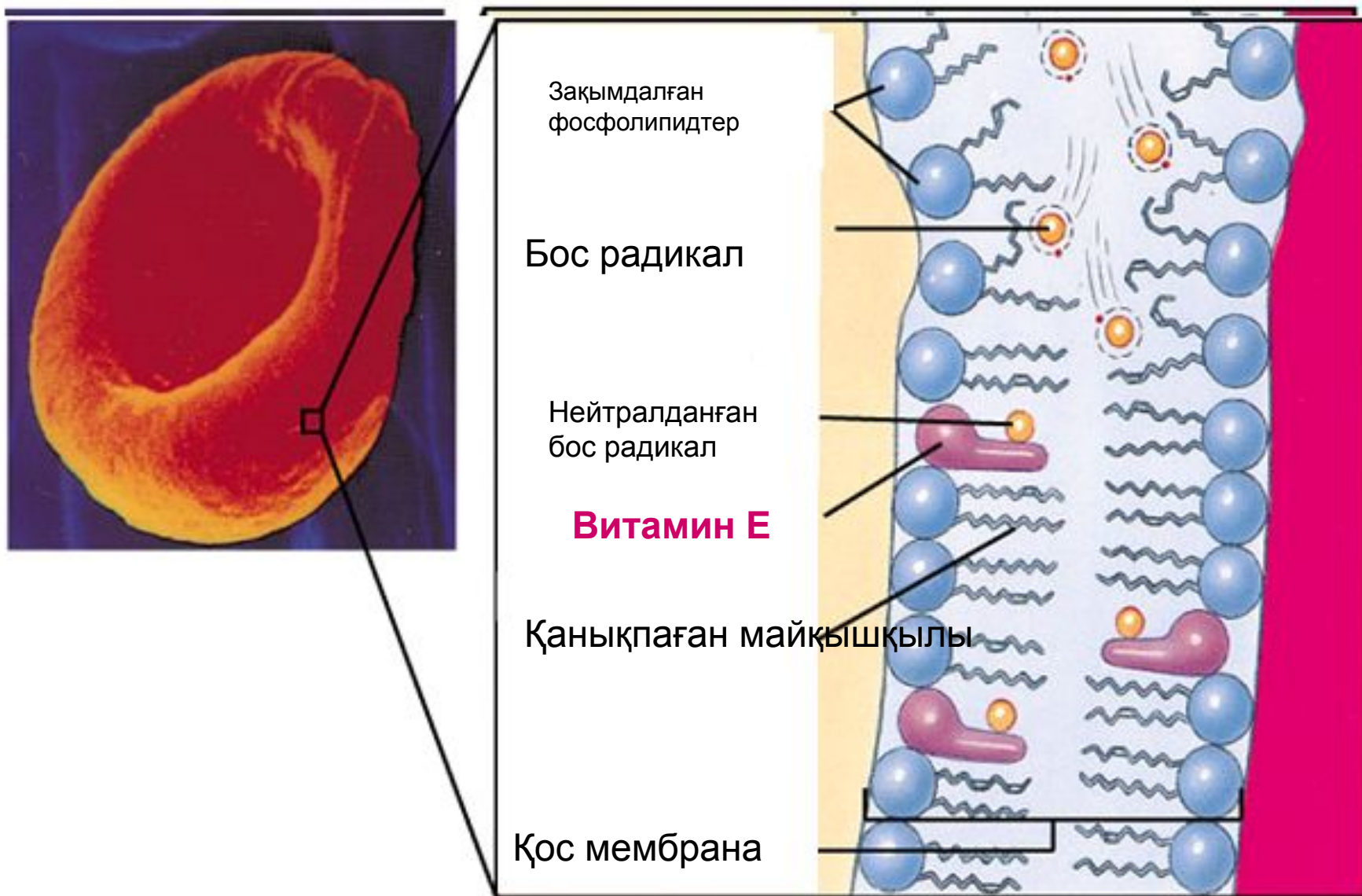
*** Избыток антиоксидантов вызывает прооксидантный эффект**



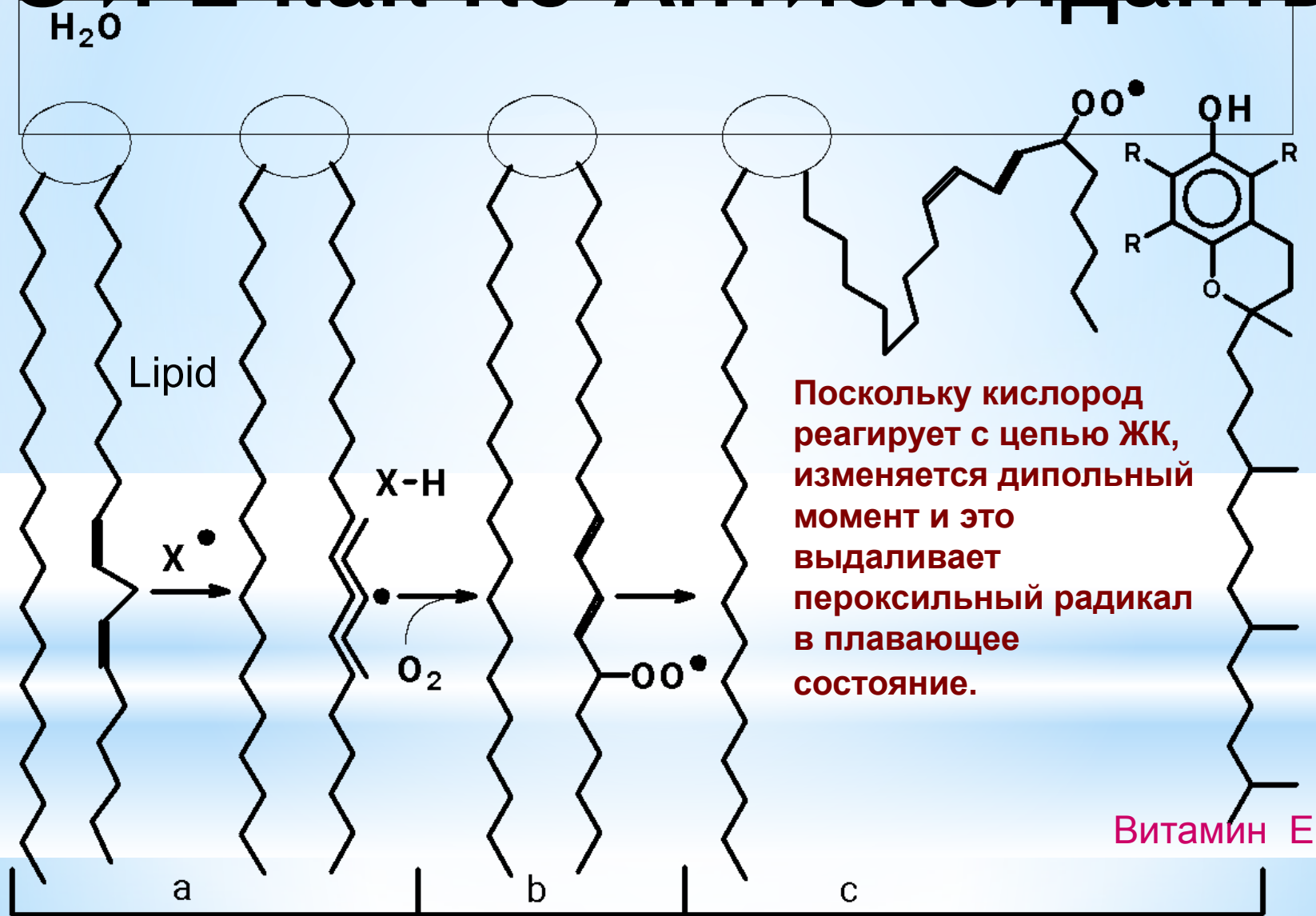
РЕГУЛЯ
ЦИЯ



Витамин Е антиоксид ретінде

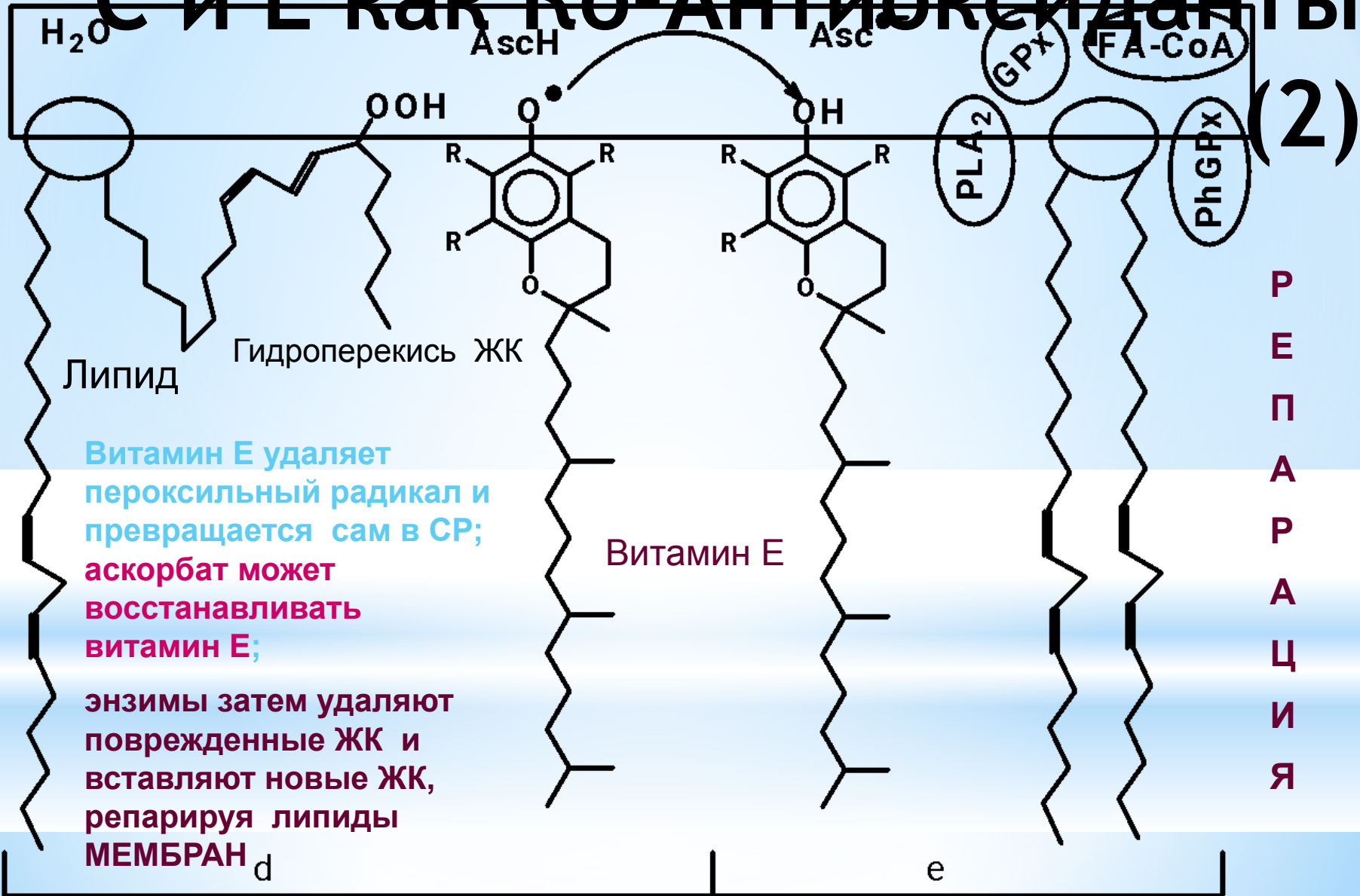


* С и Е как Ко-Антиоксиданты



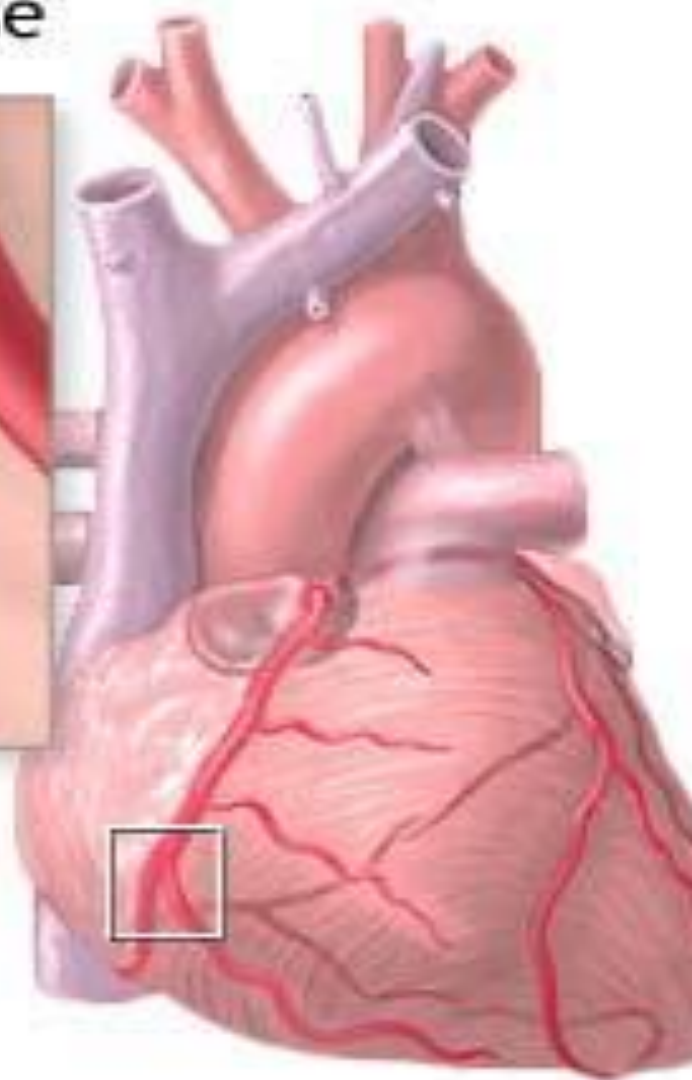
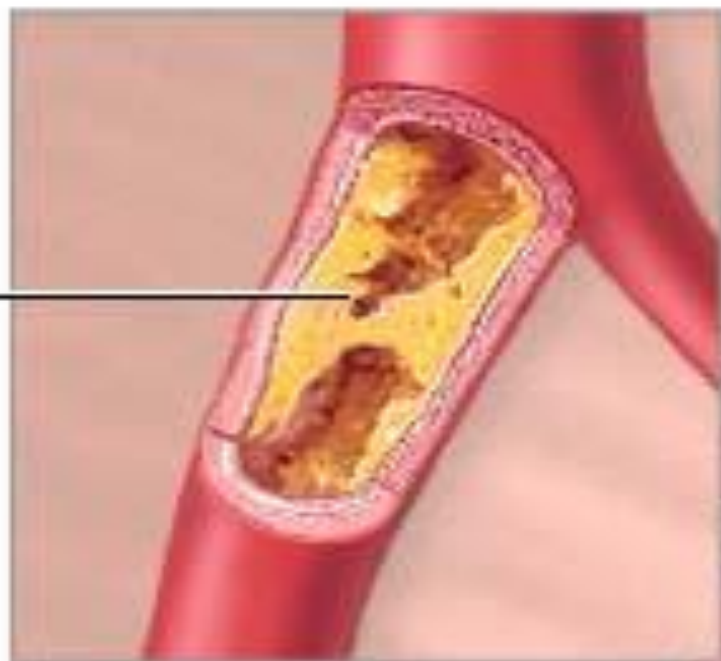


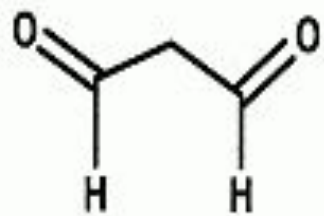
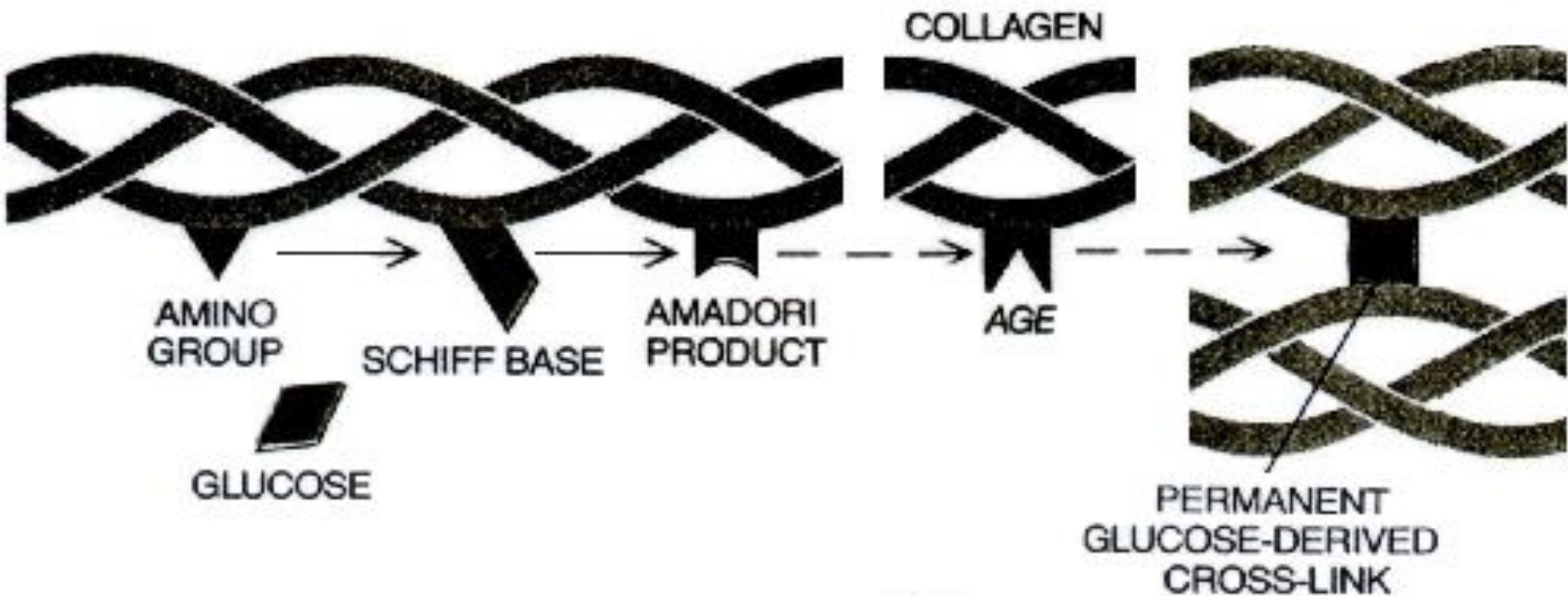
С и Е как Ко-Антиоксиданты



Quitting smoking, a healthy diet and exercise may reduce your risk of heart disease

Plaque in
coronary
artery



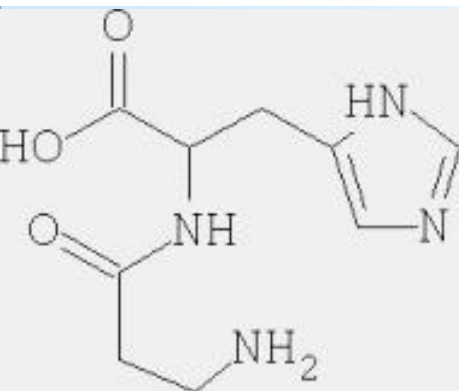
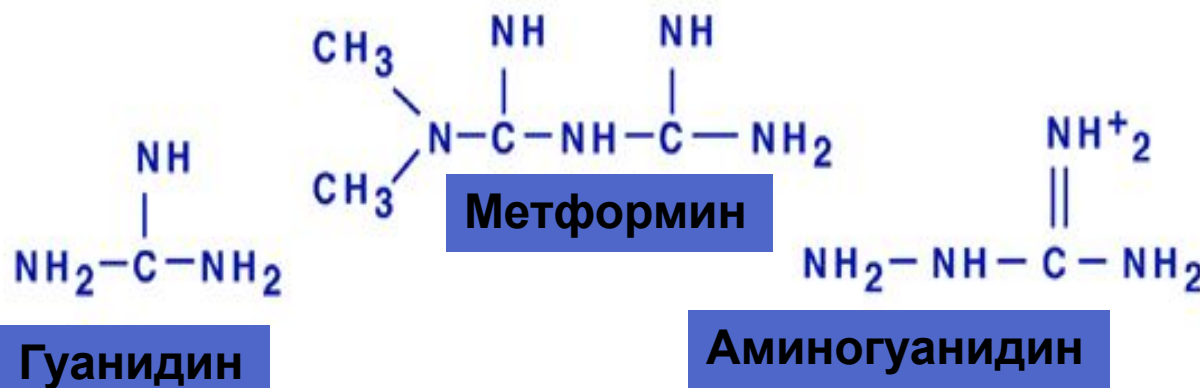


malondialdehyde

intermolecular crosslinked protein

ВОЗМОЖНО ЛИ ПРЕДОТВРАТИТЬ ИЛИ УДАЛИТЬ СШИВКИ?

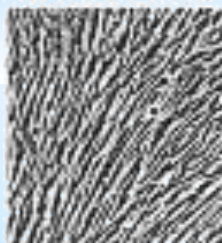
Вещества, используемые для предотвращения и удаления сшивок в коже.



Карнозин

Карнозин предотвращает образование в коллагене сшивок, ведущих к потере эластичности кожи и морщинам.
Карнозин обладает фантастической способностью к омоложению стареющих клеток и увеличению предела их деления.
Карнозин способен улучшать заживление ран.
Карнозин помогает макрофагам лучше узнавать AGE молекулы, способствуя тем самым их удалению.

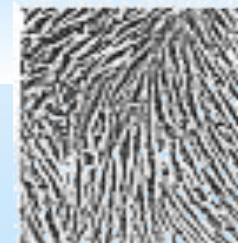
Молодые фибробласты



Старые фибробласты



Старые фибробласты после обработки карцинином (β-аланил-гистамином)

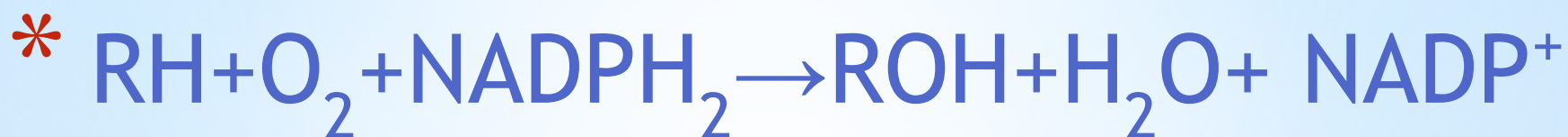


*Оксигеназды тотығу

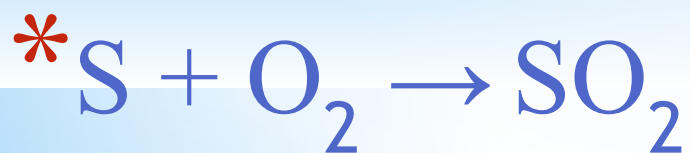
*эндоплазмалық ретикулум мембрансы (*микросома*) ж/е митохондрия мембранасының ішкі жағында жүреді.

*Оксигеназды тотығу 2 түрлі жолмен жүреді:
монооксигеназды
диоксигеназды.

* Монооксигеназдық тотығуда оттектің бір атомы субстратпен байланысады ал 2-сі су молекуласын түзуге жұмсалады:



* Диоксигеназдық тотығуда оттектің 2 атомы да субстратқа байланысады:



қанықпаған май қышқылдар

- * Реакция микросомаларда, әсіресе залалсыздандыру бауырда жүреді. Мембранамен байланысқан НАДФН₂, ФП және цхР450 мультиферментті жүйе қатысады.
- * Он не дает клетке энергии
- * Ферменты: *оксигеназы*
- * • *диоксигеназы*, • *монооксигеназы (гидроксилазы)*.

*

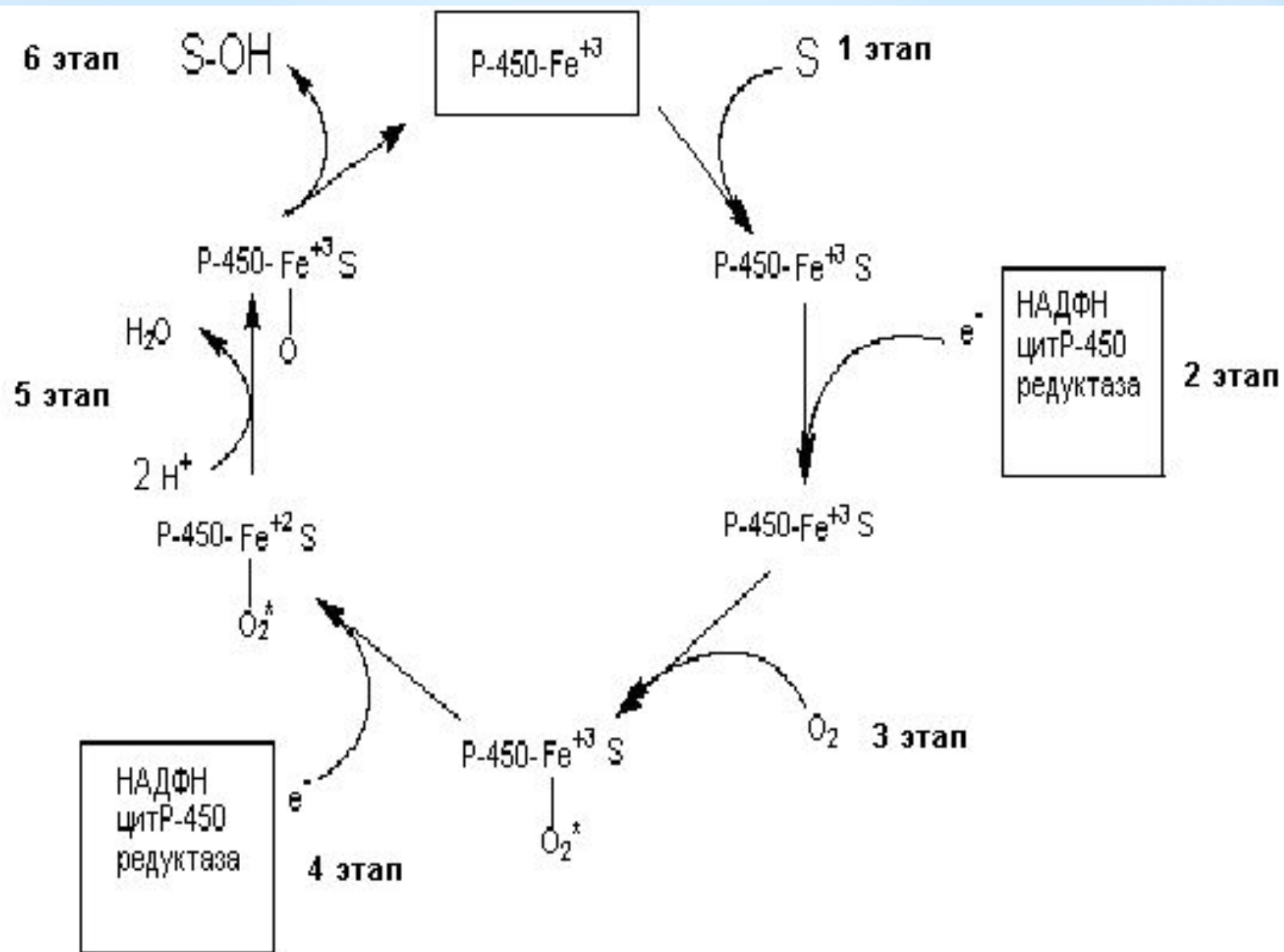
* Оксигеназды тотығудың маңызы

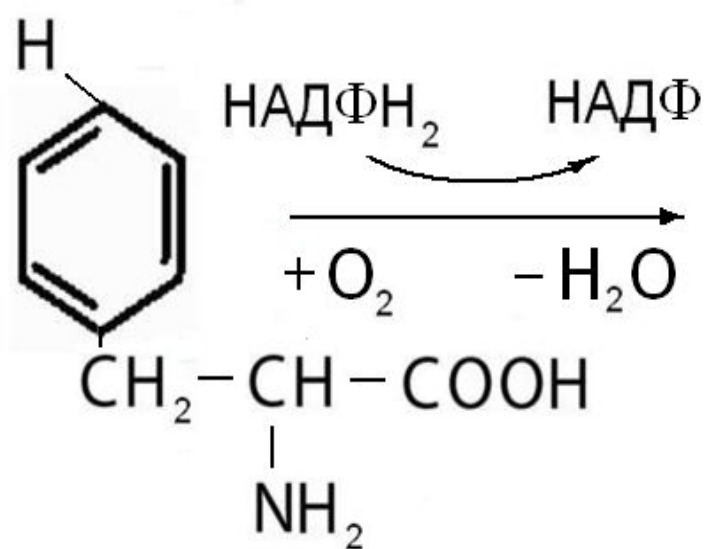
* Бұл процестің қатысуымен

* Д витаминнің ауыспалы активті түрлері ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), стероидты гормондардың өт қышқылдарының синтезі жүреді, кейбір эндогенді және экзогенді улы заттар (дәрілер) залалсызданады.

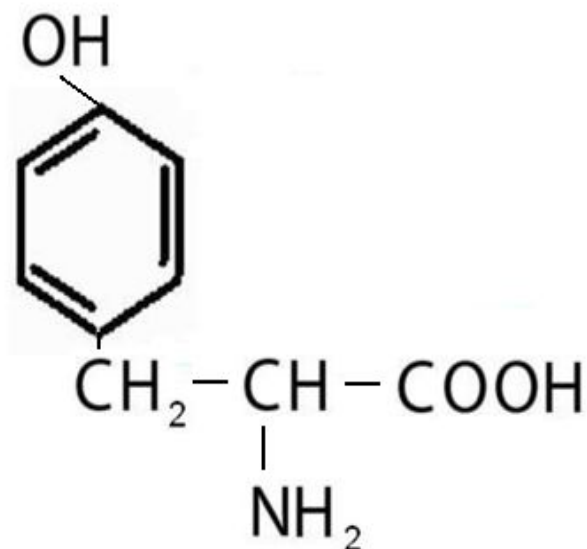
* **Микросомальное окисление** - совокупность реакций первой фазы биотрансформации ксенобиотиков и эндогенных соединений, катализирующихся ферментными системами мембран эндоплазматического ретикулума гепатоцитов при участии цитохрома - совокупность реакций первой фазы биотрансформации ксенобиотиков и эндогенных соединений, катализирующихся ферментными системами мембран эндоплазматического ретикулума гепатоцитов при участии цитохрома Р-450. При дифференциальном центрифугировании эндоплазматический ретикулум оказывается в микросомальной фракции, поэтому эти реакции получили название микросомальных, а соответствующие ферменты - микросомальных оксигеназ.

* Суть реакций заключается в гидроксилировании вещества типа R-H с использованием одного атома молекулы кислорода O_2 , второй атом соединяется с протонами водорода H^+ с образованием воды. Донором протонов водорода является восстановленный с образованием воды. Донором протонов водорода является восстановленный





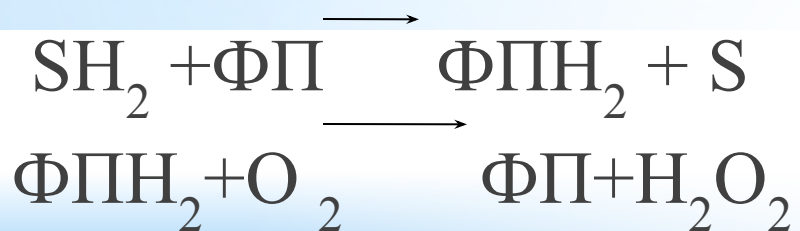
Фен



Тир

*Пероксидаздық тотығу

- * Бұл процесс пероксисомаларда жүреді. Бұл процесте H_2O_2 түзіледі.
- * Пероксидаздық тотығуға АҚ-ның, биогенді аминдердің, пуриндердің оксидазалары қатысады. Олар негізінен флавинферменттер болып келеді.



Пероксидаздық тотығу

ксантиноксидаза



каталаза



Оттектің 2% тотықсызданған ФП(ФАД)-ны

тотықтыруға кетеді, қосымша сутек пероксиді түзіледі, оны каталаза ыдыратады.



Негзгі ж/е косымша әдебиеттер

1. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. «Биологическая химия», 2002 - С. 188-200, 363-406.
2. Плешкова С.М., Омирзакова К.К «ЗАТТАР АЛМАСУЫ Ж/е ОНЫН РЕТТЕЛУ1», 2006ж-С.45-55, 71
3. Аблаев Н.Р. «Биохимии в рисунках и схемах» 2006 г - С. 41-56.
4. Сеитов З.С. «Биохимия», 2000 - С. 523-566.
5. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. «Основы патохимии» 2000 - С. 132-209.
6. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. «Биохимия для врача» 1994 - С.313-322,231,94-105.
7. Harper's Biochemistry - R.K. Murray, D.K. Granner, P.A. Mayes, V.W. Rodwell - APPLETON&LANGE, Stamford, Connecticut, 2004
8. Биохимия человека - Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуэлл- М.,Мир, 1993
9. Шарманов Т.Ш., Плешкова СМ. - Метаболические основы питания с курсом общей биохимии - Алматы, 1998