

«Медик без
биохимии
совершенен
быть не может»

*Процессы окисления в
клетке.*

Доцент Леднёва И.О.

O₂ используется в организме в окислительно-восстановительных реакциях, ферменты которых делятся на 2 группы:

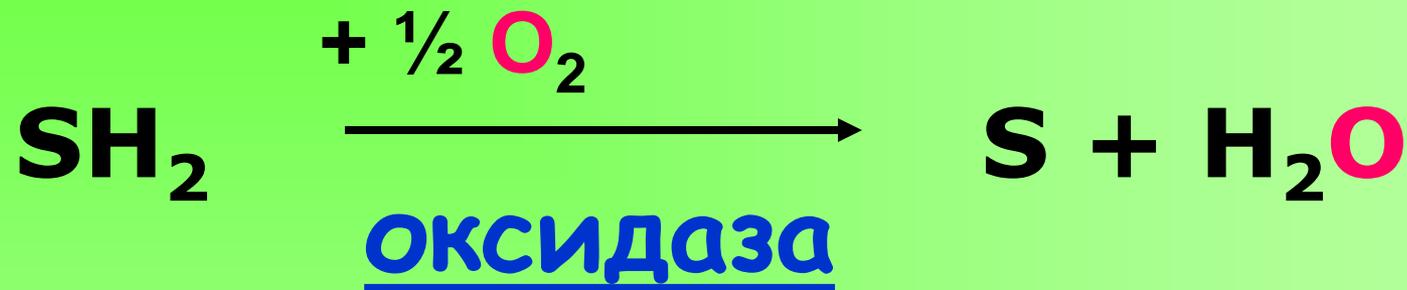
ОКСИДАЗЫ;

ОКСИГЕНАЗЫ.

Оксидазы - используют O_2 в качестве акцептора электронов, восстанавливая его до H_2O или H_2O_2 .

Оксигеназы - включают один (монооксигеназы) или два (диоксигеназы) атома O_2 в образующийся продукт реакции.

Оксидазный тип окисления



Осуществляется в процессе ЦПЭ (ЦТД)
фермент – **цитохромоксидаза аа₃**.

Биороль: **энергетическая функция**
(90% O₂)



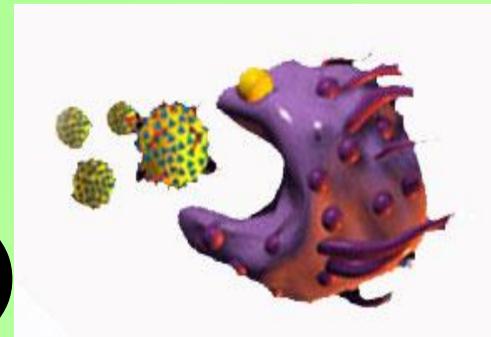
Пероксидазный тип окисления



Биороль:

- катаболизм биогенных аминов (моноаминооксидаза);
- метаболизм аминокислот (оксидазы D- и L-аминокислот);
- катаболизм пуринов (ксантинооксидаза);

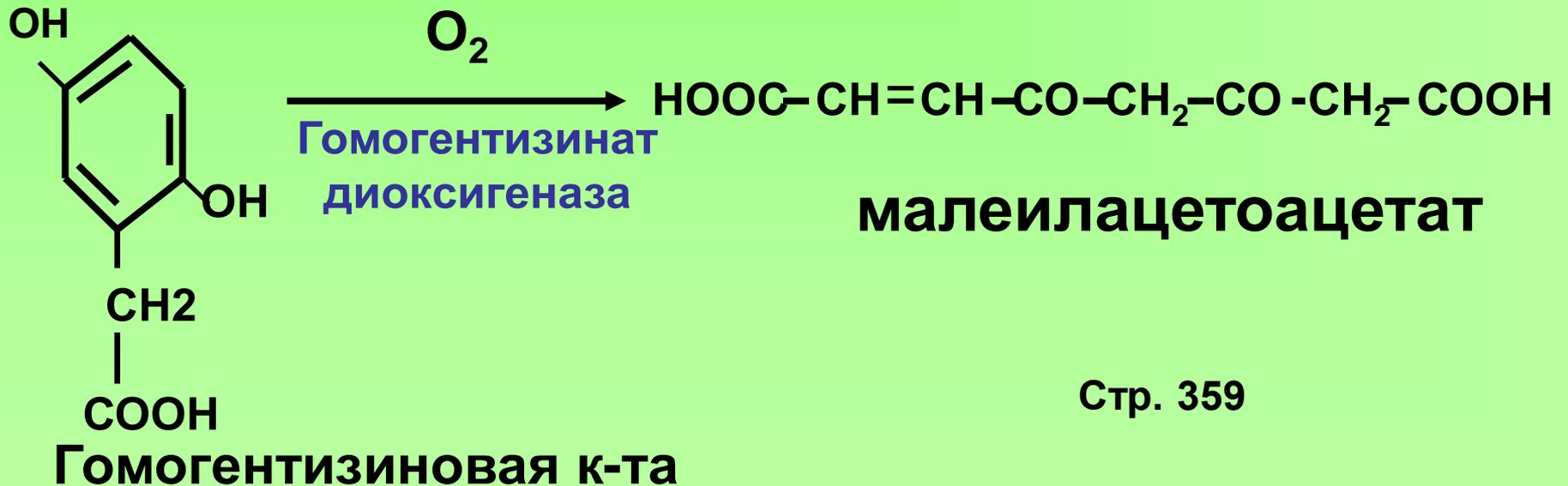
- **катаболизм глюкозы в растительных клетках (глюкозооксидаза);**
- **защитная функция – в лейкоцитах, макрофагах (H_2O_2 – окислитель, обезвреживающий патогенные бактерии)**



Диоксигеназный тип окисления



Биороль: катаболизм ароматических и алифатических соединений



Монооксигеназный тип окисления



Один атом **O** используется в реакции **гидроксилирования** вещества **SH**.

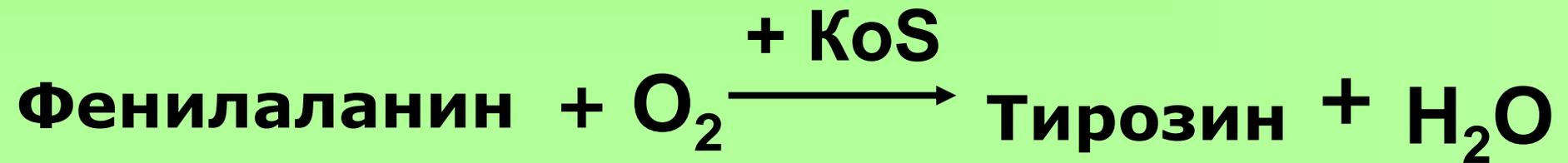
Второй атом **O** соединяется с протонами водорода **H⁺** с образованием **воды**.

Косубстрат – донор атомов водорода
(НАДФН·Н⁺, ФАДН₂, аскорбиновая кислота)

Монооксигеназный путь окисления,
локализован в мембранах ЭПР клеток
тканей – микросомальное окисление.

Биороль: (пластическая функция)

- специфические превращения аминокислот



- **синтез:**

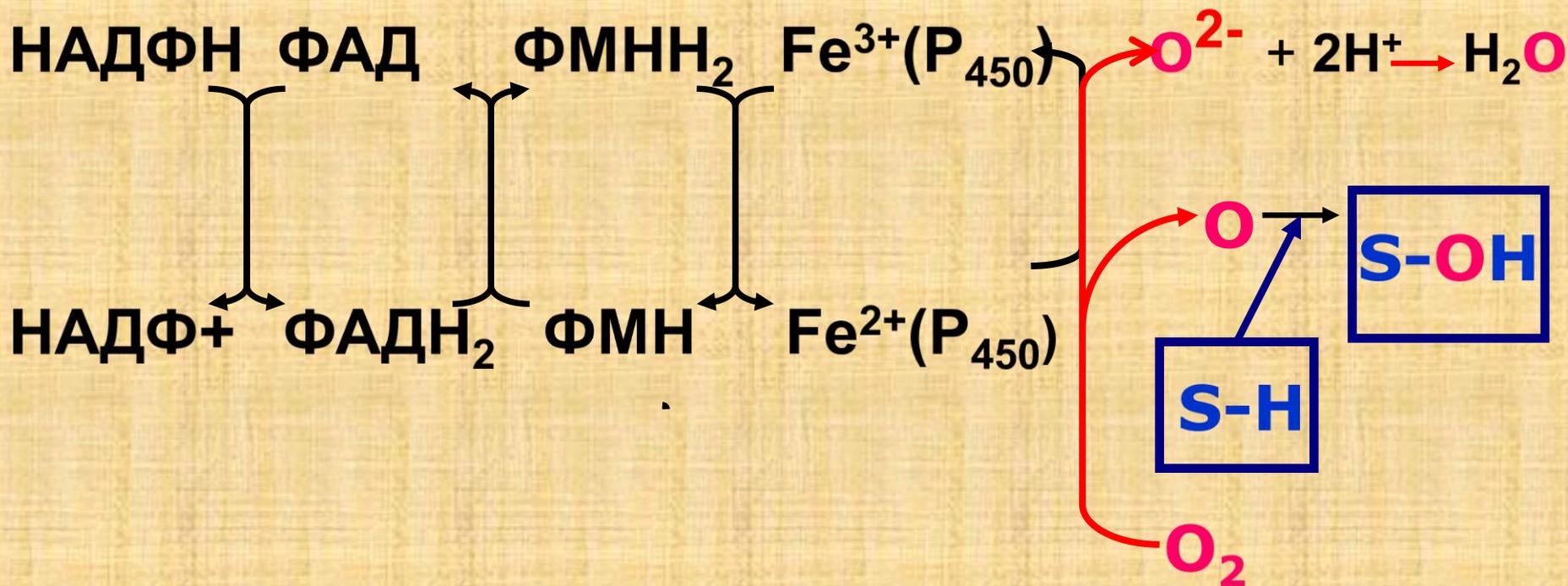
- **холестерола, желчных кислот в печени;**
- **кортикостероидов в коре надпочечников;**
- **половых гормонов;**
- **простагландинов;**
- **гидроксилирование вит. D;**

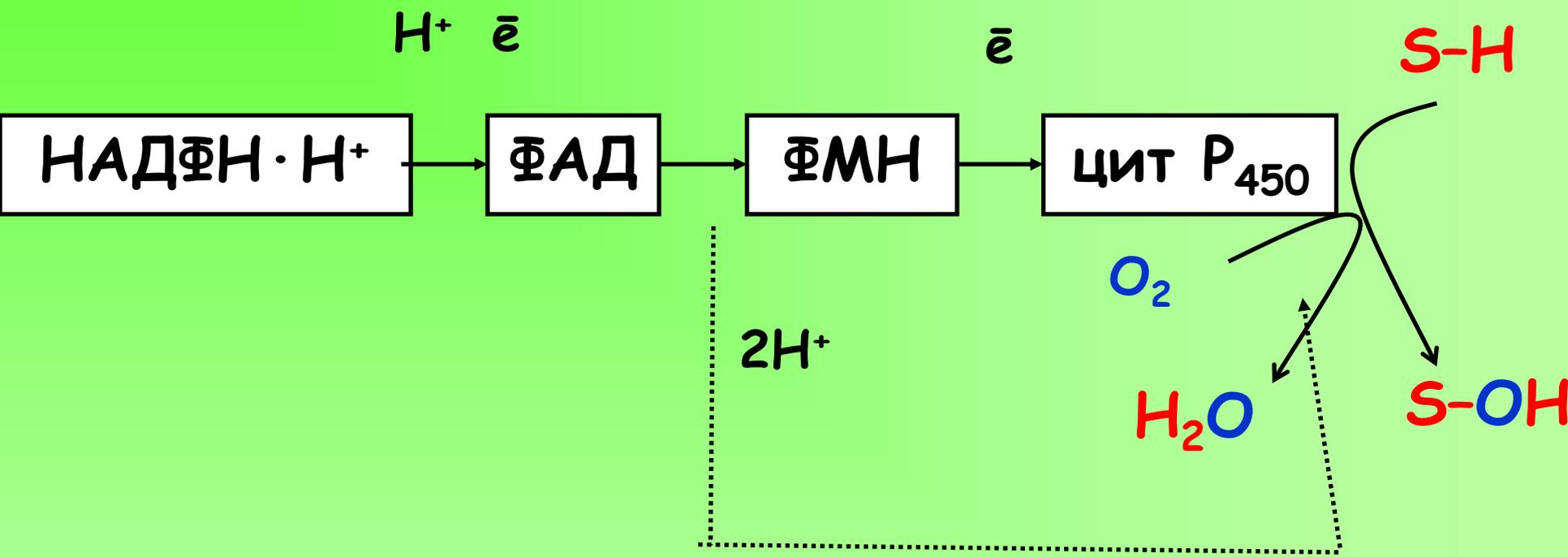
- обезвреживание чужеродных веществ
(ксенобиотиков) в печени.



Микросомальное окисление

представляет короткую
электронтранспортную цепь,
включающую НАДФН·Н⁺, ФАД, ФМН,
цитохром Р₄₅₀.





Ферменты микросомального окисления:

- **НАДФН-цитохром P₄₅₀-редуктаза** – флавопротеин, простетическая группа: ФАД и ФМН.
- **Цитохром P₄₅₀** – (цитохром P₄₅₀-зависимая монооксигеназа) **гемопротейн.**

Функции:

- связывание окисляемого субстрата **SH**
- активация молекулярного **кислорода**.

Максимум поглощения – при 450 нм.

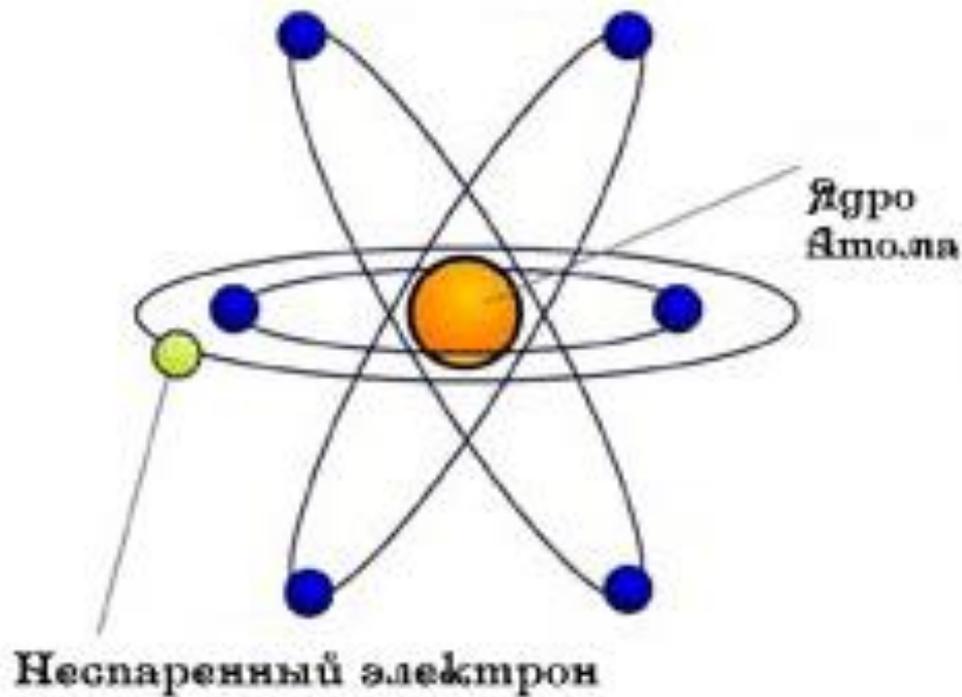
Активные формы кислорода (АФК)

Свободные радикалы кислорода

ROS
reactive oxygen
species

АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА

Свободный радикал
с неспаренным электроном



«Нормальный» атом



ИСТОЧНИКИ АФК:

- ЦТД (утечка e^- с CoQH_2 на O_2) в норме $\sim 2\%$;
- реакции, катализируемые оксидазами, гемопротеинами (цит. P_{450});
- реакции окисления в лейкоцитах, макрофагах и пероксисомах;
- под воздействием ксенобиотиков;
- реакции спонтанного окисления соединений;
- радиолиз воды.

СОЛНЕЧНАЯ
РАДИАЦИЯ



UV

РАДИАЦИЯ



ФАКТОРЫ
ВЛИЯЮЩИЕ НА
ОБРАЗОВАНИЕ
СВОБОДНЫХ
РАДИКАЛОВ

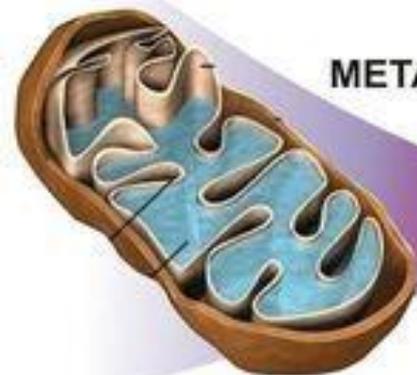
МЕТАБОЛИЗМ

ВРЕДНЫЕ
ПРИВЫЧКИ

КОТОРЫЕ
РАЗРУШАЮТ ДНК

КОНСЕРВАНТЫ,
КРАСИТЕЛИ,
УСИЛИТЕЛИ
ВКУСА

ЗАГРЯЗНЕНИЕ
ОКРУЖАЮЩЕЙ
СРЕДЫ



Радикалы

Не радикалы

Супероксиданион,
 $O_2^{\bullet -}$

Пероксид водорода, H_2O_2

Гидроксильный
радикал, HO^{\bullet}

Озон, O_3

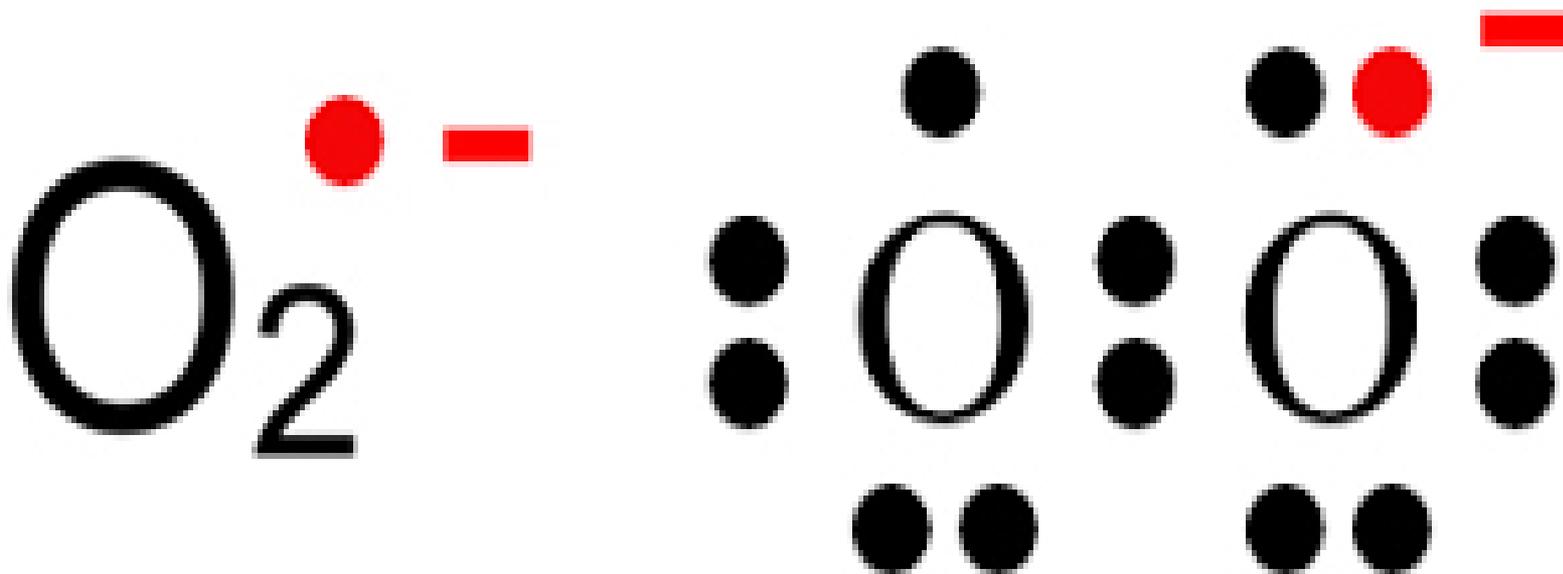
Пероксидный радикал,
 HO_2^{\bullet}

Синглетный кислород, 1O_2

Оксид азота, NO^{\bullet}

Пероксинитрит, $ONOO^-$

Супероксиданион



Супероксиданион:



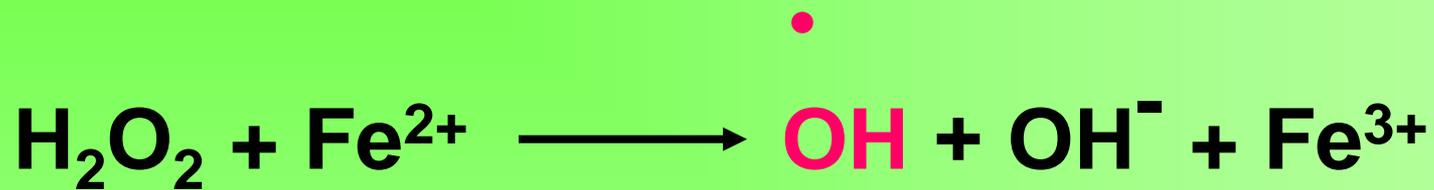
Пероксидный радикал:



Пероксид водорода:



Гидроксильный радикал:



В норме АФК участвуют:

- в реализации клеточного иммунитета – фагоцитозе;
- в процессе клеточного дыхания;
- внутриклеточной сигнализации.

ОКСИД АЗОТА NO •

- регуляция расслабления гладких мышц сосудов;
- снижение агрегации тромбоцитов;
- реакции иммунной системы;
- нейротрансмиссия;
- состояние памяти.

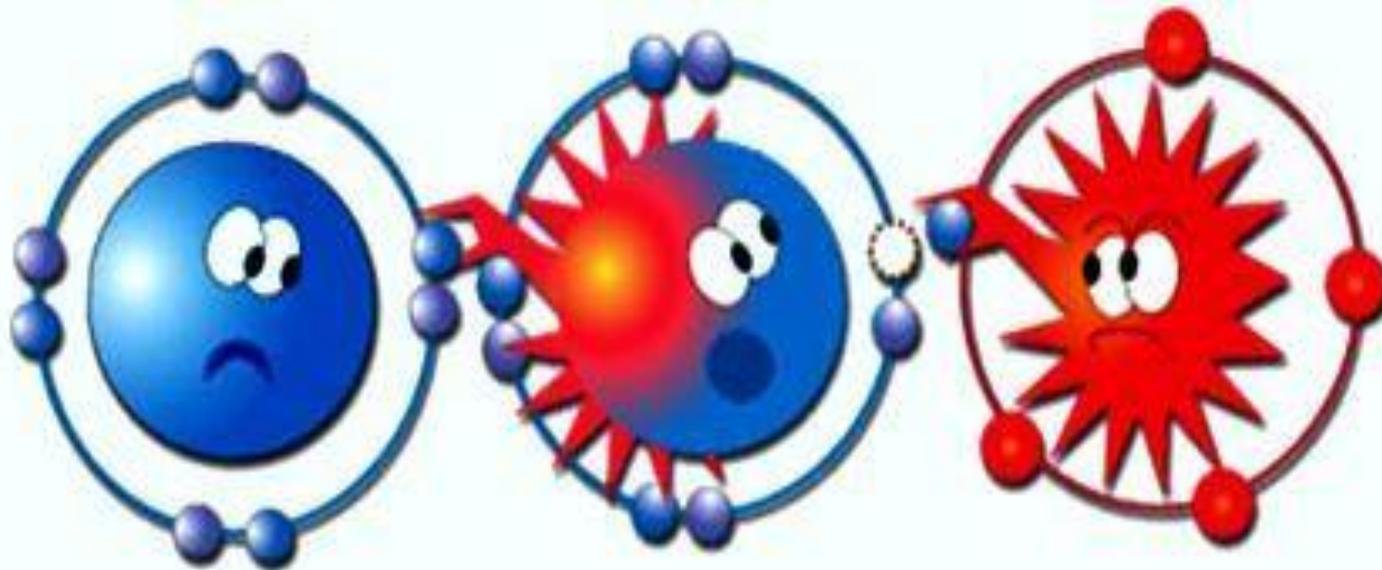


Механизм действия веществ - донаторов NO и некоторых вазодилататоров, стимулирующих рецепторы в эндотелии. Плюс - стимулирующее действие; (↑)-повышение; (↓)-снижение.

Активные формы кислорода

способны забирать электроны у органических соединений, превращая их в новые свободные радикалы, инициируя **цепные окислительные реакции.**

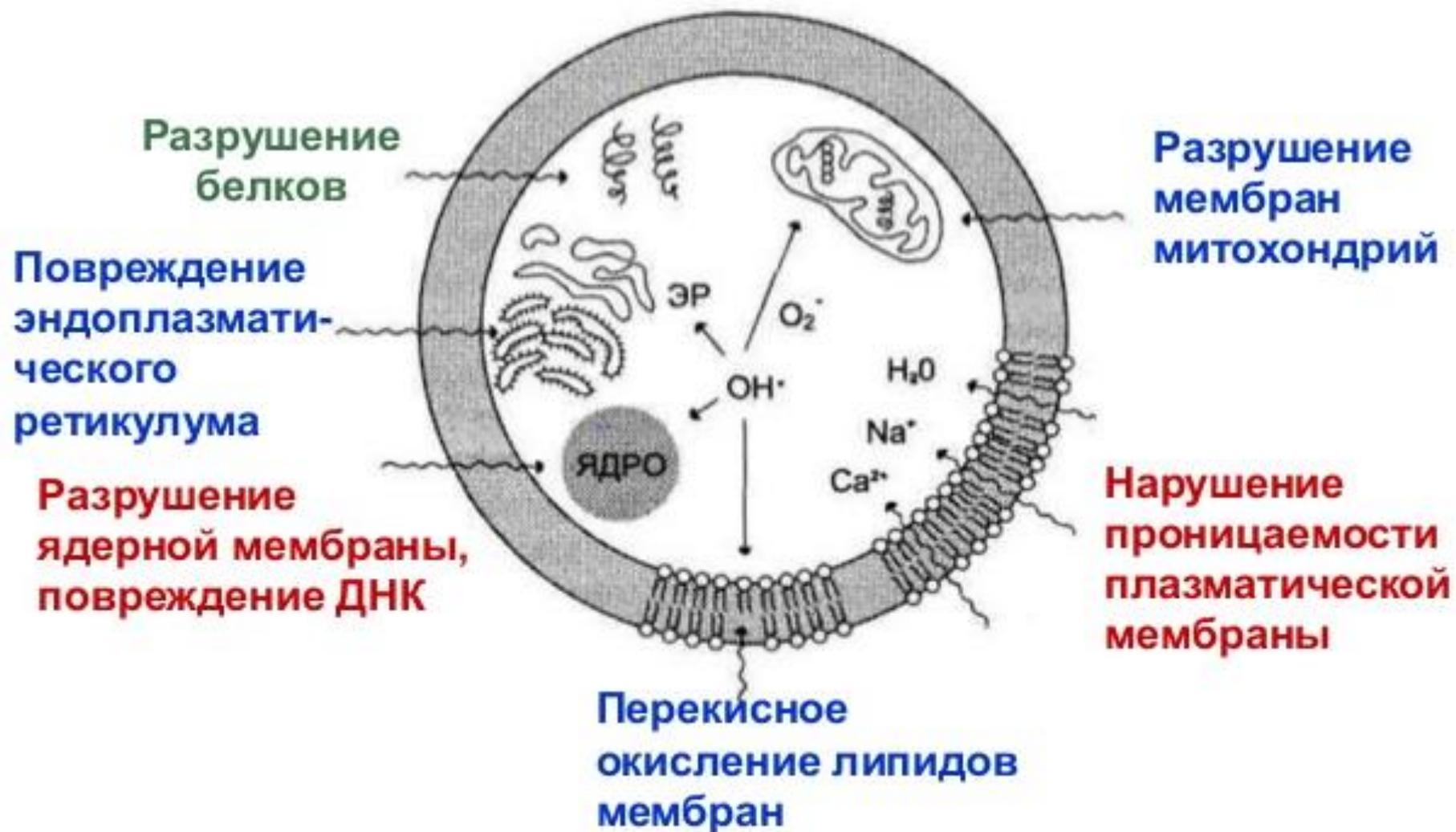
SOS



НОРМАЛЬНАЯ
СТАБИЛЬНАЯ МОЛЕКУЛА
С 2-МЯ ЭЛЕКТРОНАМИ

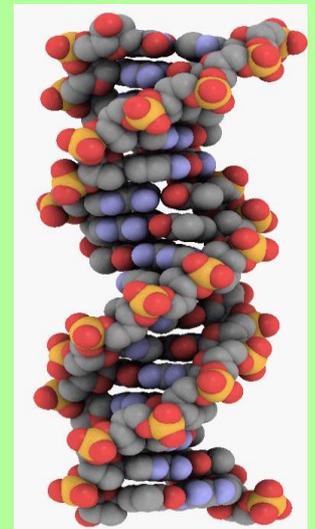
СВОБОДНЫЙ РАДИКАЛ
ВОРУЕТ ЭЛЕКТРОН

Повреждающее действие свободных радикалов на компоненты клетки



Повреждающее действие АФК:

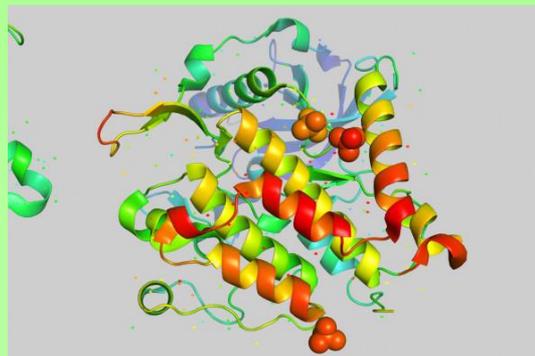
- Свободно-радикальное повреждение ДНК приводит к изменениям в структуре (мутации), ее свойств, кода.
- повреждение азотистых оснований ДНК;
- повреждение мтДНК приводит к неправильному синтезу компонентов дыхательной цепи.



Повреждающее действие АФК:

- окислительная модификация белков.

Свободные радикалы атакуют белки, изменяя вторичную, третичную структуру белков, что приводит к агрегации или фрагментации белковой молекулы.

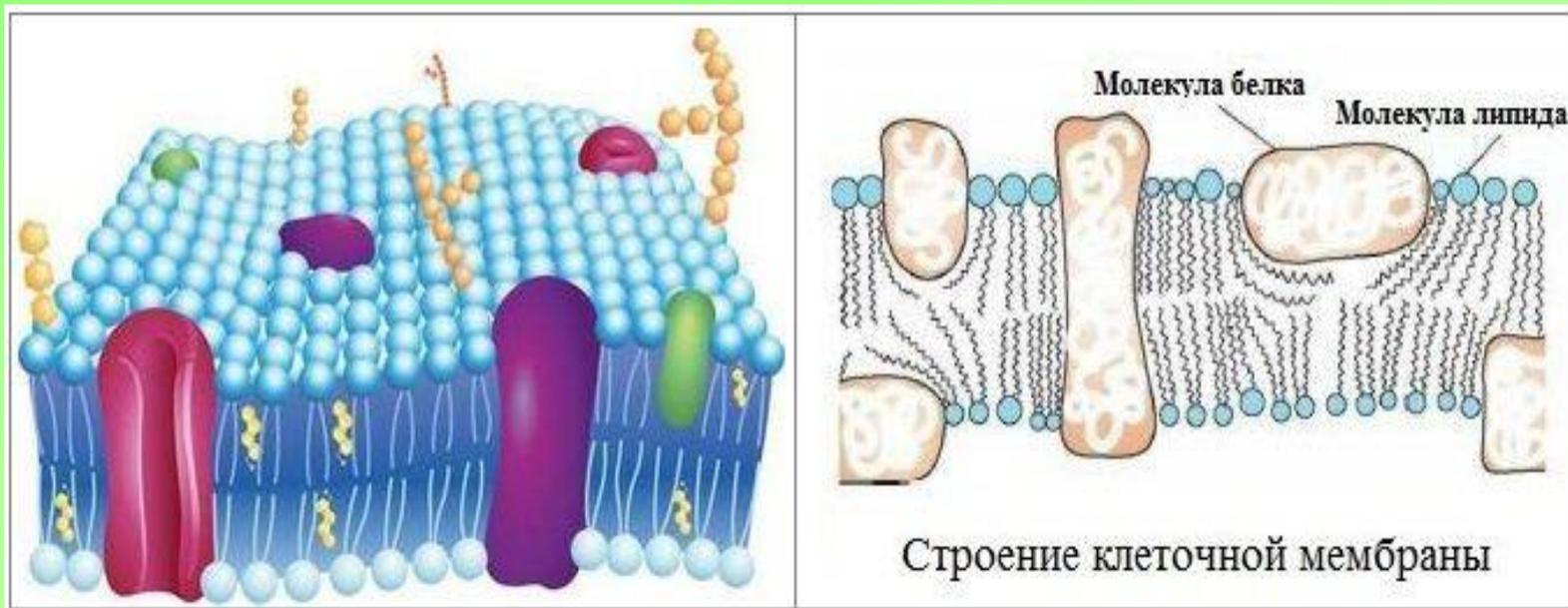


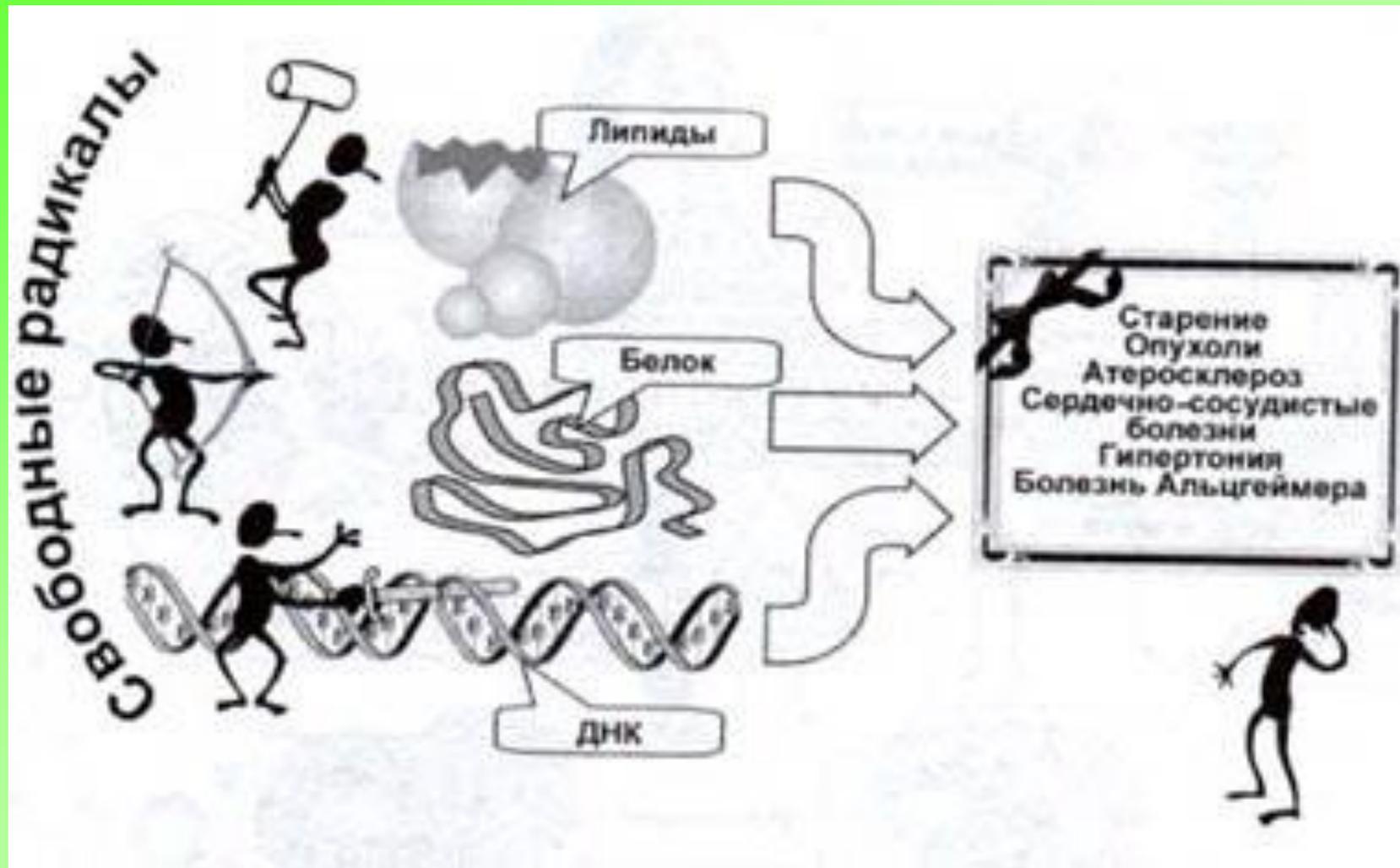
Повреждающее действие АФК:

- Радикалы: повреждение третичной структуры белков сопровождается падением активности многих ферментов и гормонов, нарушением сигнальных, регуляторных и транспортных функций

Повреждающее действие АФК:

- повреждение мембран:
перекисное окисление
мембранных липидов





Перекисное окисление липидов (ПОЛ)-

- окислительная дегградация липидов.

В реакции с АФК вступают
ненасыщенные ЖК липидов
мембран.

Механизм ПОЛ:

- Инициация:



(липид. радикал)

- Развитие цепи:



Разрушение структуры липидов и мембран.

- Обрыв цепи:



Функции ПОЛ (в норме) :

- индуцирует апоптоз;
- регулирует структуру клеточных мембран;
- обеспечивает функционирование ионных каналов, рецепторов, ферментных систем;

- **обеспечивает освобождение из мембраны арахидоновой кислоты, из которой синтезируются биорегуляторы (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены);**
- **ПОЛ участвует в трансформации сигналов и обеспечивает их внутриклет. передачу.**

Первичные продукты ПОЛ –
пероксиды липидов **LOO •**,
гидроперекиси липидов **LOOH**.

Вторичные продукты ПОЛ –
альдегиды (малоновый
диальдегид), кетоны, диеновые
конъюгаты.

Конечные продукты ПОЛ –
основания Шиффа.

Негативные последствия (при активации ПОЛ):

- изменение текучести (вязкости) мембран → нарушение транспортной функции мембран;
- нарушения активности мембраносвязанных ферментов, рецепторов;

- **разрушение липидного бислоя мембран → проникновение в клетки воды, ионов Na^+ , Ca^{2+} → набухание клеток и их разрушение;**



- взаимодействие продуктов ПОЛ с аминокетуппами белков с образованием оснований Шиффа;
- преждевременное старение клеток и организма в целом.



Заболевания, сопровождающиеся активацией ПОЛ:

- **атеросклероз и др. СС заболевания;**
- **поражения ЦНС (болезнь Паркинсона, Альцгеймера);**
- **воспалительные процессы любого генеза;**
- **бронхолегочные патологии;**
- **онкологические заболевания;**
- **радиационные поражения и др.**



Орган, ткань	Заболевание
Сердце и сердечно-сосудистая система	атеросклероз, гемохроматоз, болезнь Кешана, инфаркт, реперфузия, алкогольная кардиомиопатия
Печень	реперфузия, цирроз
Почки	аутоиммунный нефроз (воспаление)
Легкие	эмфизема, рак, бронхолегочная дисплазия, асбестоз, идиопатогенный легочный фиброз
Мозг и нервная система	болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, дискинезия, аллергический энцефаломиелит, множественный склероз
Глаза	Катаракта, возрастное разрушение желтого пятна, ретинопатия
Кровь	малярия, различные формы анемии, фавизм,
Желудочно-кишечный тракт	панкреатит, колит, гастрит, язва, кишечная ишемия
Мышцы	мышечная дистрофия, физические перетренировки
Кожа	радиация, ожоги, контактный дерматит, порфирия
Иммунная система	гломерулонефрит, васкулит, аутоиммунные заболевания, ревматоидный артрит
Другое	СПИД, воспаления, травма, облучение, старение, рак, диабет

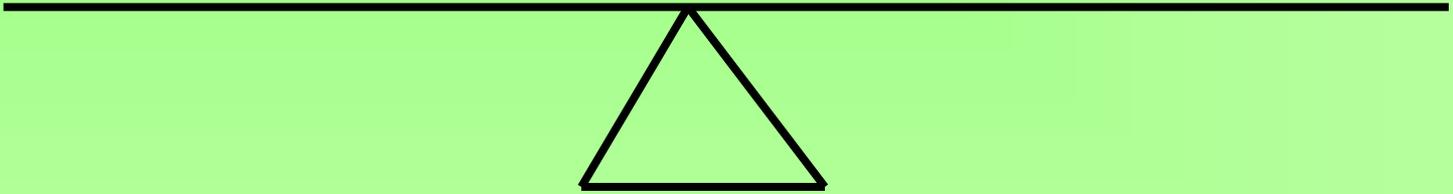
**ПРООКСИДАНТНАЯ
СИСТЕМА**

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС

AΦK



AOC



Антиоксидантные системы

Низкомолекулярные антиоксиданты

Водорастворимые (восст. глутатион, аскорбат и др.)

Липорастворимые (α -токоферол, билирубин, β -каротин и др.)

Ферментативные (белковые) антиоксидантные системы

Супероксиддисмутаза, церулоплазмин (удаление супероксиданион-радикала $O_2^{\cdot-}$)

Каталаза, глутатионпероксидазная система (удаление H_2O_2 и органических гидроперекисей)

Ферритин (связывает ионы Fe^{2+}), церулоплазмин (окисляет Fe^{2+} в Fe^{3+}), трансферрин (связывает ионы Fe^{3+})

Гемоксигеназа (множественное антиоксидантное действие)

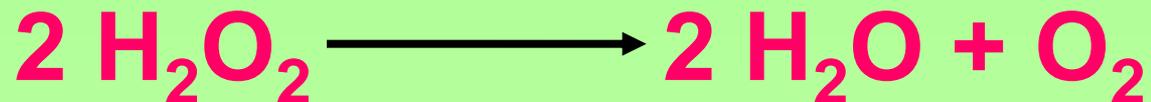
Антиоксидантные системы организма

I. Ферментативная:

- Супероксиддисмутаза



- Каталаза (в пероксисомах, лейкоцитах)

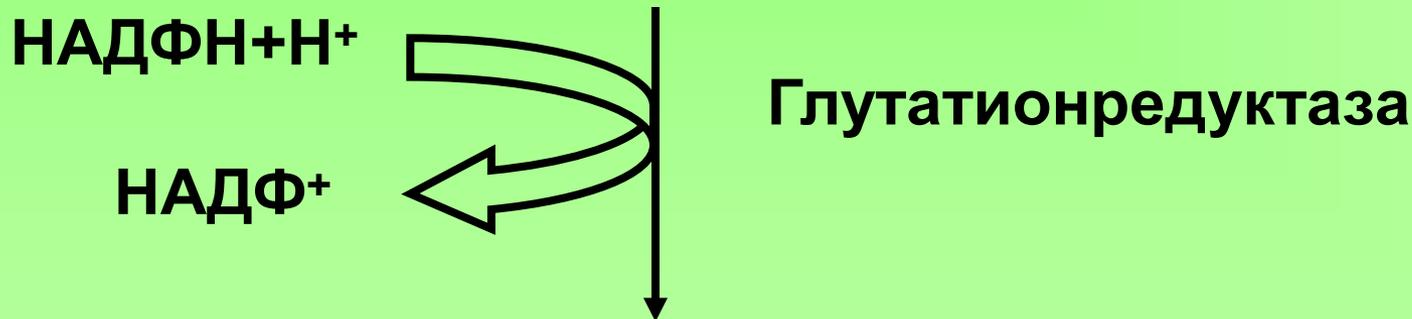


- **Глутатионпероксидаза**

катализирует восстановление пероксида водорода с участием трипептида **глутатиона**:



2H₂O + глутатион-S-S-глутатион



2 HS- глутатион

Основные функции глутатиона в клетке



Редокс-регуляция активности тиол- или дисульфид-содержащих низкомолекулярных регуляторных белков



Антиоксидантная защита



Участие в детоксикации ксенобиотиков, осуществляемой глутатион-S-трансферазой



Неферментативная антиоксидантная защита



Ферментативная антиоксидантная защита



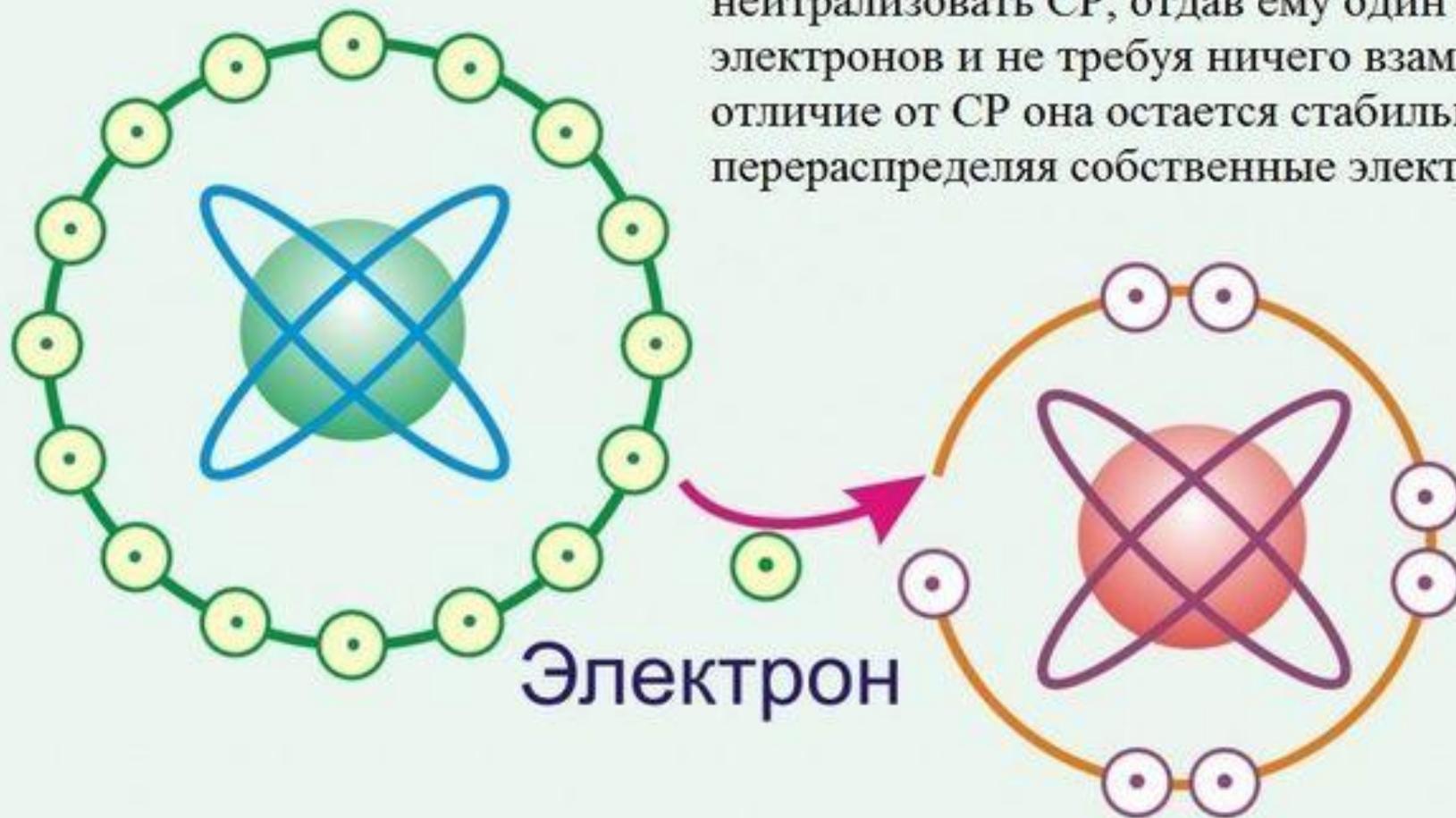
Перехват свободных радикалов



Детоксикация перекиси водорода H_2O_2 и органических гидроперекисей $ROOH$ глутатионпероксидазной системой

Антиоксидант

Молекула антиоксиданта способна нейтрализовать СР, отдав ему один из своих электронов и не требуя ничего взамен. В отличие от СР она остается стабильной, перераспределяя собственные электроны.



Свободный радикал

II. Неферментативная:

- а) Липофильные низкомолекулярные антиоксиданты, локализованные в мембранах клеток – витамин Е, β-каротин, КоQ, нафтахиноны.
- б) Природные водорастворимые антиоксиданты – тиолы (глутатион, таурин, цистеин, HS-KoA), витамин С, белки, содержащие Se, мелатонин, флавоноиды, меланины, вит.Д и эстрогены.

Комплекс антиоксидантов «ВЕЛИКОЛЕТНЯЯ ЧЕТВЕРКА»

ВИТАМИНЫ

A

E

C



селен



POSTED AT WWW.ELLF.RU





Продукты питания	Антиоксидантная способность / грамм	Продукты питания	Антиоксидантная способность / грамм
Пять лучших ягод и фруктов:		Пять лучших орехов:	
Клюква	94.56	Пеканы	179.40
Черника (дикорос)	92.60	Грецкий орех	135.41
Чёрная слива	73.39	Фундук, лесной орех	135.41
Слива (тип не указан)	62.39	Фисташки	79.83
Черника (культивируемая)	62.20	Миндаль	44.54
Пять лучших овощей:		Пять лучших специй:	
Маленькая красная фасоль	149.21	Гвоздика	3144.46
Обычная красная фасоль	144.13	Молотая корица	2675.36
Фасоль (разный цвет)	123.59	Душицы лист	2001.29
Артишоки	94.09	Куркума	1592.77
Чёрные бобы	80.40	Сушёная петрушка	743.49

Роль факторов внешней среды в активации свободнорадикального механизма повреждения клеточных структур

- курение;
- стрессы;
- микробы,



вирусы, инфекции;

- экологические факторы (УФ-излучение, радиация, загрязнение окружающей среды химикатами - ксенобиотиками).

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

