

**Тема лекции:**  
**Активные формы  
кислорода. ПОЛ.  
Антиоксидантные  
системы организма**

**Автор: доцент Маглыш  
Сабина Степановна**

# **Вопросы лекции:**

- **1. Типы окисления, биологическая роль.**
- **2. Микросомальное окисление, схема, биологическая роль.**
- **3. Активные формы кислорода, образование в клетке, повреждающее действие.**
- **4. Перекисное окисление липидов (ПОЛ), биологическое значение.**
- **5. Антиоксидантные системы организма. Роль ферментов.**

# 1. Типы окисления, биологическая роль

- Выделяют 4 типа окисления.

Тип окисления	Ферменты	Продукты реакции
1) оксидаз-ный	оксидазы	$\text{SH}_2 + 1/2\text{O}_2 \rightarrow \text{S} + \text{H}_2\text{O}$
2) пероксида-зный	ФАД-оксидазы	$\text{SH}_2 + \text{O}_2 \rightarrow \text{S} + \text{H}_2\text{O}_2$
3) диоксиге-назный	диоксигеназы	$\text{S} + \text{O}_2 \rightarrow \text{SO}_2$
4) моноокси-геназный	монооксигена-зы (гидрокси-	$\text{SH} + \text{донор} + \text{H}_2 + \text{O}_2 \rightarrow$

# 1) Оксидазный тип окисления



Этот тип окисления протекает **в митохондриях** и потребляет **≈90% кислорода** в клетках. Протоны и электроны от субстратов **ЦТК** переносятся на коферменты, которые поступают в **ЦПЭ**. **Цитохромоксидаза** переносит электроны непосредственно на атом кислорода, который затем присоединяет два протона с образованием воды.

**Биологическая роль** – энергия окисления идет на фосфорилирование **АДФ – энергетическая функция.**

## 2) Пероксидазный тип окисления



Этот тип окисления протекает преимущественно в пероксиосомах лейкоцитов ( $\approx 80\%$ ), макрофагов и др. фагоцитирующих клеток. Реакция окисления протекает в две стадии:

**1) анаэробная стадия** - атомы водорода от субстрата переносятся на ФАД (ФМН) с участием дегидрогеназы;

**2) аэробная стадия** - атомы водорода от ФАДН<sub>2</sub> (ФМНН<sub>2</sub>) переносятся на O<sub>2</sub> с образованием H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

**Биологическая роль** – защитная функция (**респираторный взрыв**);

- катаболизм биогенных аминов (**MAO**);

- метаболизм аминокислот (**D- и L-оксидазы**);

- катаболизм пуринов (**ксантинооксидаза**);

- катаболизм глюкозы у растений (**глюкозооксидаза**).

### **3) Диоксигеназный тип окисления**



**Диоксигеназы включают в субстрат оба атома кислорода по месту разрыва двойной связи в ароматическом кольце. Например, диоксигеназа гомогентизиновой кислоты превращает ее в малеилацетоат. При дефекте данного фермента развивается **алкаптонурия (болезнь черной мочи)**.**

**Биологическая роль – метаболизм ароматических аминокислот.**

## 4) Моноксигеназный тип окисления



Моноксигеназы включают в неполярный субстрат один атом кислорода, а другой атом кислорода восстанавливается до воды за счет атомов водорода и электронов, поставляемых донором-косубстратом (НАДФН+Н<sup>+</sup>, ФАДН<sub>2</sub>, аскорбиновая к-та).

**Биологическая роль** – специфические превращения аминокислот;

- синтез холестерина, желчн. к-т в печени;
- синтез стероидных гормонов в надпочечниках, яичниках, плаценте, семенниках;
- синтез витамина Д<sub>3</sub> в почках;
- обезвреживание ксенобиотиков в печени.

Так как ферменты данного типа окисления локализованы в микросомах, то его называют **микросомальным окислением**.

## 2. Микросомальное окисление, схема, биологическая роль

**Микросомальное окисление** – короткая электронтранспортная цепь в мембранах микросом, включающая 3 (или 2) кофермента – **НАДФН+Н<sup>+</sup>, ФАДН<sub>2</sub>, ФМНН<sub>2</sub>** и два фермента:

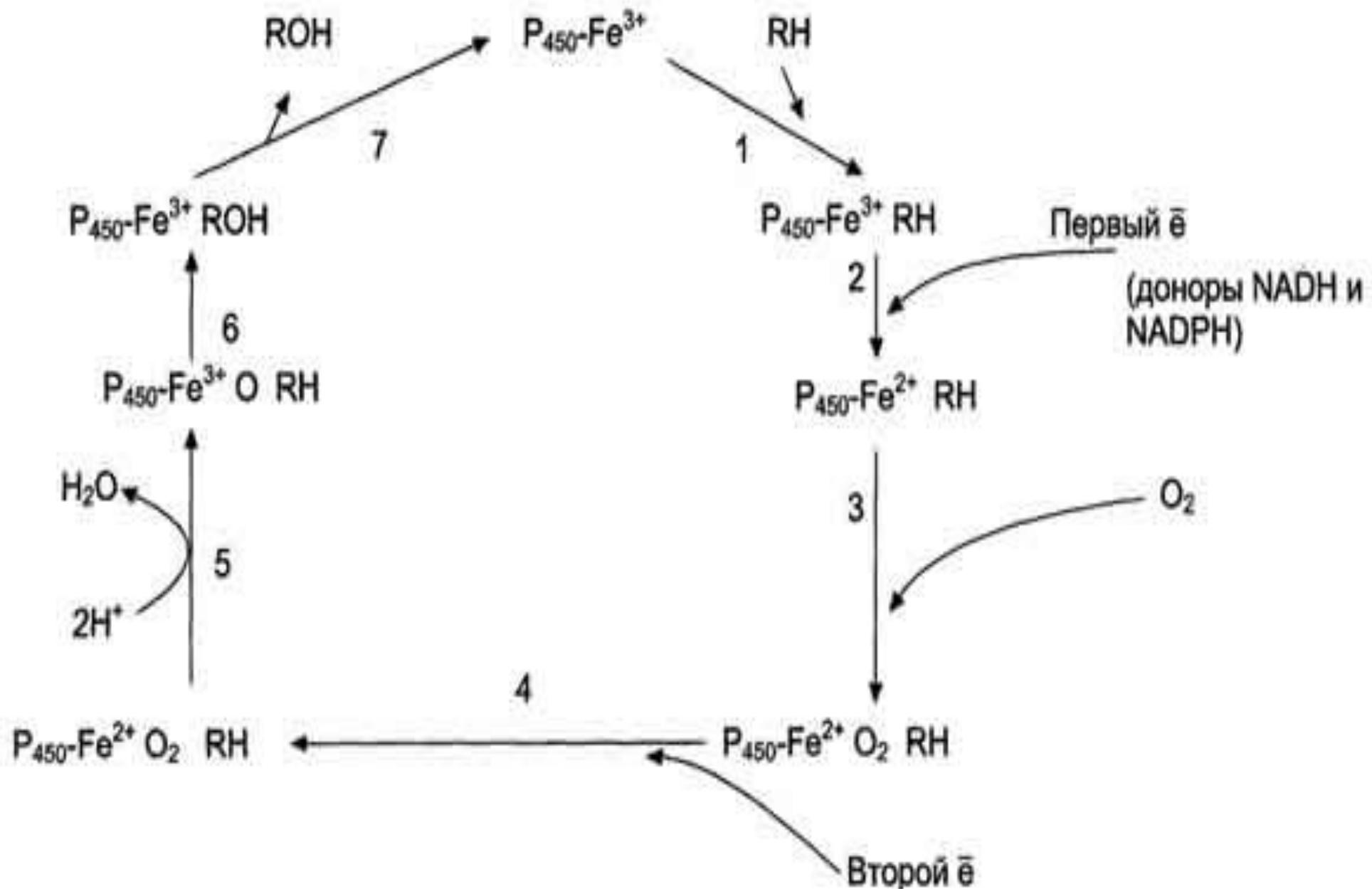
**1) НАДФН-цитохром P<sub>450</sub>-оксидоредуктаза** – флавопротеин, содержащий два кофермента - ФАД и ФМН; выполняет функцию передачи двух протонов и двух электронов на один атом кислорода;

**2) цитохром P<sub>450</sub>** – гемопротейн, содержащий гем и имеющий центры связывания кислорода и субстрата; выполняет функцию связывания неполярного субстрата и активации кислорода.

# Этапы микросомального окисления:

- 1) связывание неполярного субстрата  $RH$  в активном центре цитохрома  $P_{450}$ ;
- 2) присоединение первого электрона к  $Fe^{3+}$  в геме и восстановление его до  $Fe^{2+}$ ;
- 3) присоединение  $O_2$  с образованием комплекса  $P_{450}-Fe^{2+}-O_2-RH$ ;
- 4) присоединение второго электрона к  $O_2$ ;
- 5) окисление  $Fe^{2+}$  до  $Fe^{3+}$  и перенос отщепившегося электрона на молекулу  $O_2^-$ ; восстановленный атом кислорода  $O^{2-}$  присоединяет  $2H^+$  с образованием  $H_2O$ ;
- 6) второй атом кислорода  $O$  присоединяется к  $RH$  с образованием полярного  $RON$ ;
- 7)  $RON$  отщепляется, он растворим в воде и выводится из организма с мочой.  
Донор протонов и электронов -  $НАДФН+H^+$ .

# Схема микросомального окисления



# **Биологическая роль микросомального окисления**

**В результате микросомального окисления происходит:**

- гидроксилирование ряда гидрофобных экзогенных веществ:** лекарственные препараты, ксенобиотики;
- гидроксилирование ряда гидрофобных эндогенных веществ:** стероиды, жирные кислоты и др.

**Это повышает их растворимость и позволяет удалять из организма с мочой. При этом возможна потеря их биологической активности или даже формирование более активного соединения, чем предыдущее вещество (бензпирен → гидроксипирен).**

### **3. Активные формы кислорода, образование в клетке, повреждающее действие**

**Химические соединения, в составе которых кислород имеет неспаренный электрон на внешней орбите, имеют высокую реакционную способность и называются активными формами кислорода (АФК).**

**К активным формам кислорода относят:**

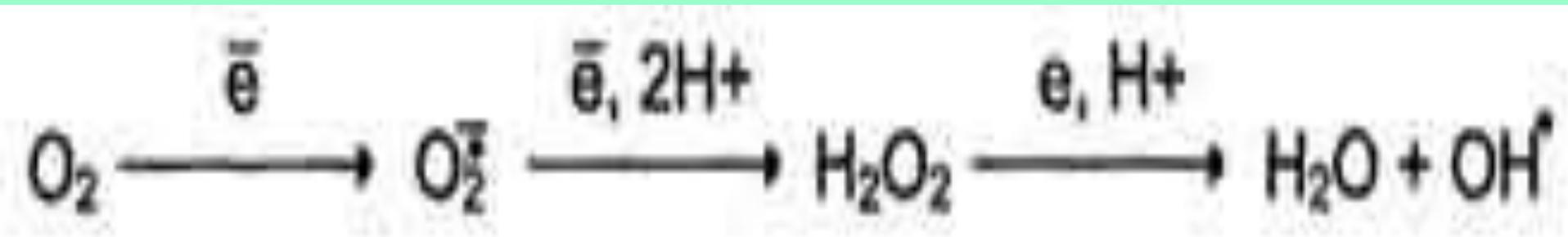
- 1)  $O_2^{\cdot-}$  - супероксид-анион;**
- 2)  $HO_2^{\cdot}$  - пероксидный радикал;**
- 3)  $H_2O_2$  - пероксид водорода;**
- 4)  $OH^{\cdot}$  - гидроксильный радикал;**

# Источники активных форм кислорода

- а) **монооксигеназные реакции** - супероксид-анион, который может отщепляться от активного центра цитохрома P<sub>450</sub>.
- б) **оксидазные реакции** - образуется пероксидный анион, который присоединяет протоны и превращается в перекись водорода.
- в) **цепь переноса электронов** - может происходить утечка электронов от каких-либо переносчиков (это явление наблюдается при реоксигенации ишемических тканей).
- г) донорами электронов могут являться **металлы с переменной валентностью;**



- д) активные формы кислорода могут легко переходить друг в друга:



супероксид-анион

пероксид водорода

гидроксильный радикал

# Повреждающее действие АФК

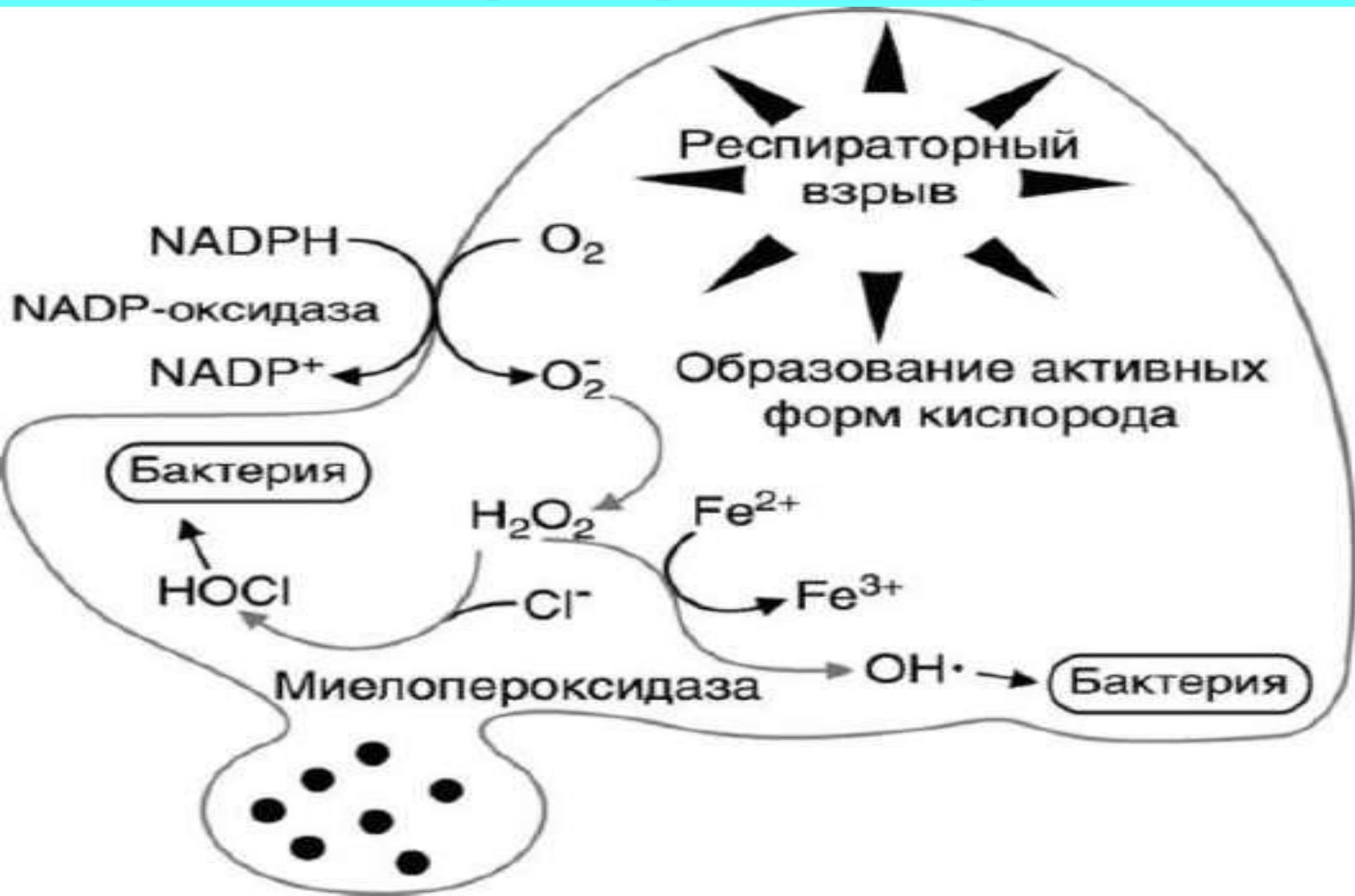


# Пореждающее действие АФК

Активные формы кислорода (АФК)



# Респираторный взрыв

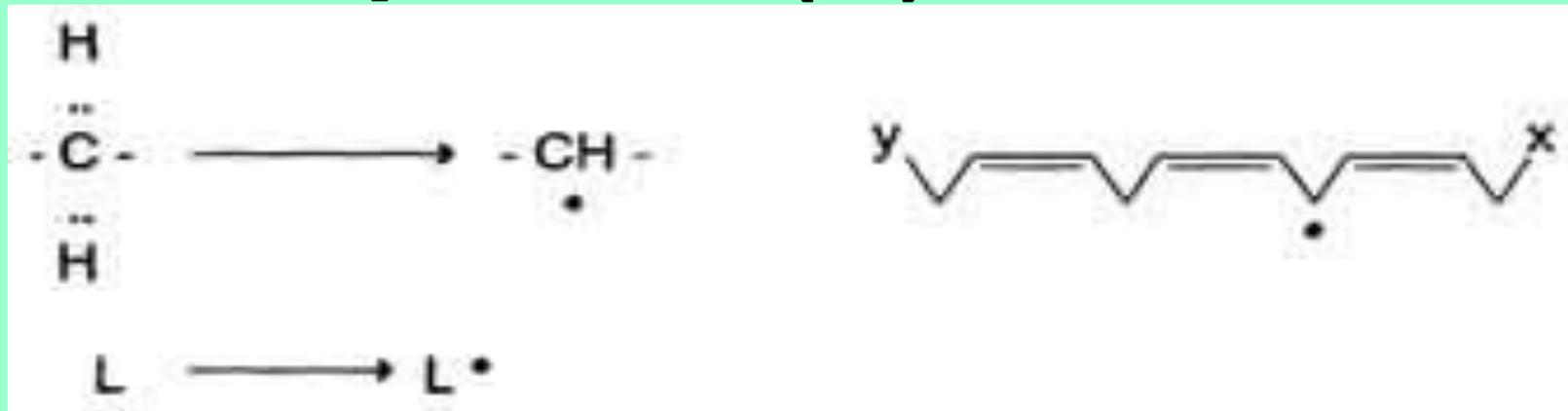


# 4. Перекисное окисление липидов (ПОЛ), биологическое значение

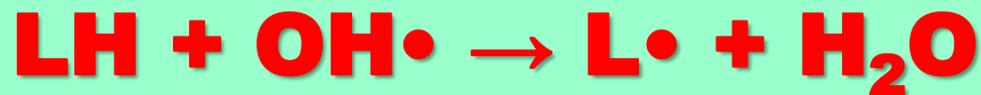
- Активные формы кислорода химически очень агрессивны: они повреждают белки и ДНК и, главное, вызывают перекисное окисление липидов - самоподдерживающийся процесс, ведущий к тяжелому повреждению мембран.

# Стадии перекисного окисления ЛИПИДОВ

**1) Инициация:** образование свободного липидного радикала ( $L\cdot$ )



Иницирует реакцию чаще всего гидроксильный радикал, отнимающий водород от  $CH_2$ -групп полиеновой кислоты, что приводит к образованию липидного радикала.

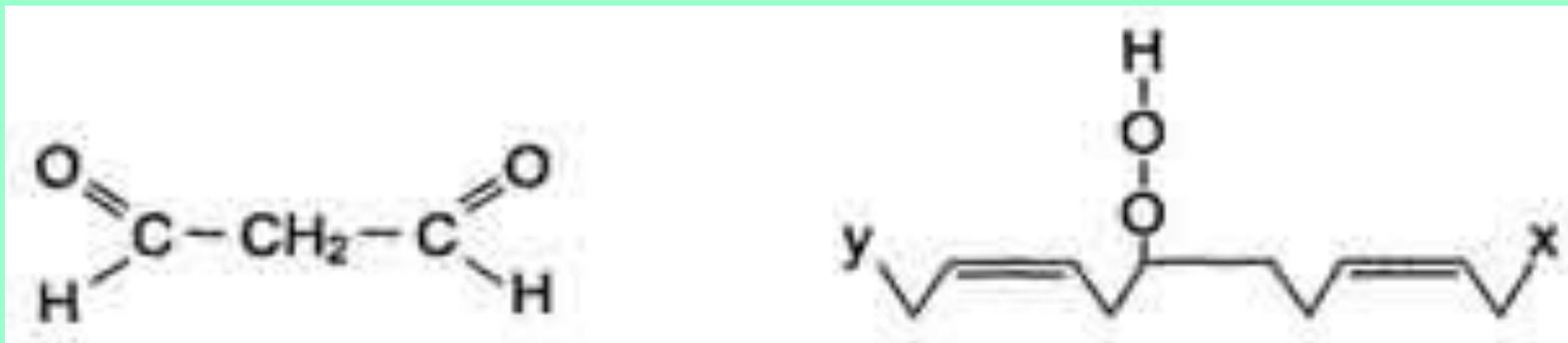


## 2) Развитие цепи и образование первичных продуктов ПОЛ (пероксидные радикалы липидов):



Развитие цепи происходит с участием  $O_2$ , в результате чего образуется **пероксидный радикал липида ( $LOO \cdot$ )**. Далее он взаимодействует с липидом и превращается в **гидропероксид липида ( $LOOH$ )**, а липид – в свободный радикал ( $L \cdot$ ). ПОЛ представляет собой свободнорадикальные цепные реакции, каждый образовавшийся радикал инициирует образование новых.

# Разрушение структуры липидов и образование вторичных и конечных продуктов ПОЛ



**Вторичные продукты перекисного окисления полиеновых кислот - **малоновый диальдегид (МДА)** и **гидропероксиды жирных кислот**. МДА подавляет активность цитохромоксидаз и угнетает тканевое дыхание, он ускоряет развитие атеросклероза.**

**При взаимодействии МДА с фосфолипидами образуются конечные продукты ПОЛ - **Шиффовы основания** (например, пигмент **липофусцин**).**

### 3) Обрыв цепи:

Развитие цепи может останавливаться:

1. При взаимодействии свободных радикалов между собой:



2. При взаимодействии свободных радикалов с различными антиоксидантами, например, витамином E, который отдаёт электроны, превращаясь при этом в стабильную окисленную форму.



# **Функции ПОЛ в норме:**

- 1. Индуцирует апоптоз.**
- 2. Регулирует структуру клеточных мембран и функционирование ионных каналов, рецепторов и ферментов.**
- 3. Обеспечивает освобождение из мембран арахидоновой кислоты для синтеза простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов.**
- 4. Может выступать в качестве вторичного мессенджера при внутриклеточной передаче сигналов из внешней среды.**

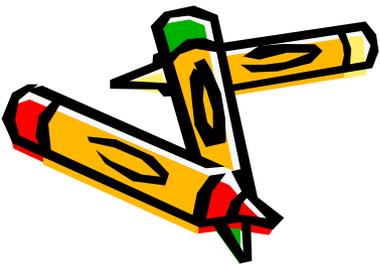
# **Негативные последствия активации ПОЛ**

- 1. Повреждение липидного бислоя мембран и нарушение их полупроницаемости.**
- 2. Преждевременное старение клеток и организма в целом.**
- 3. Изменение текучести мембран и нарушение их транспортной функции.**
- 4. Нарушение активности мембранно-связанных ферментов и гормонов.**

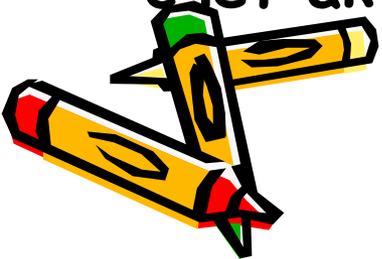
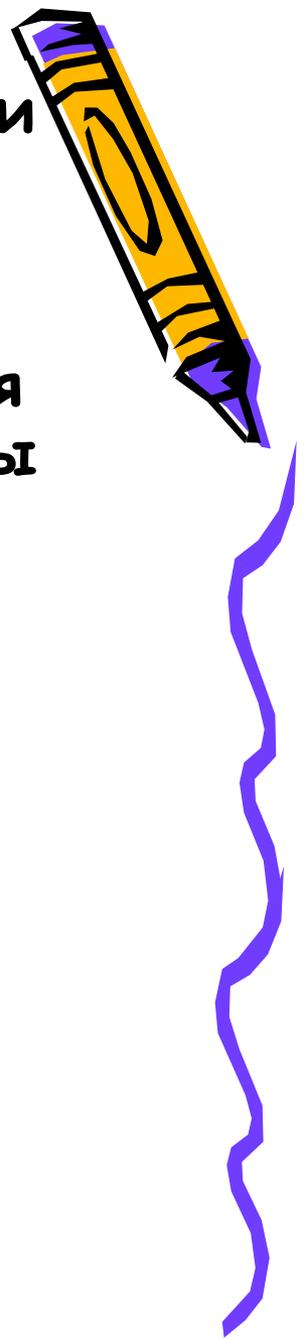
# Патологии, для которых характерна активация ПОЛ

- **атеросклероз** и другие сердечно-сосудистые заболевания;
- повреждения ЦНС (**болезнь Паркинсона, Альцгеймера**);
- воспалительные процессы любого генеза;
- дистрофия мышц (**болезнь Дюшенна**);
- онкологические заболевания;
- радиационные поражения;
- бронхолегочные патологии.

Активные формы кислорода повреждают структуру ДНК, белков и различные мембранные структуры клеток. В результате появления в гидрофобном слое мембран гидрофильных зон за счёт образования гидропероксидов жирных кислот в клетки могут проникать вода, ионы натрия, кальция, что приводит к набуханию клеток, органелл и их разрушению. Активация перекисного окисления характерна для многих заболеваний: дистрофии мышц (болезнь Дюшенна), болезни Паркинсона, при которых ПОЛ разрушает нервные клетки в стволовой части мозга, при атеросклерозе, развитии опухолей. Перекисное окисление активируется также в тканях, подвергшихся сначала ишемии, а затем реоксигенации, что происходит, например, при спазме коронарных артерий и последующем их расширении.



- Такая же ситуация возникает при образовании тромба в сосуде, питающем миокард. Формирование тромба приводит к окклюзии просвета сосуда и развитию ишемии в соответствующем участке миокарда (гипоксия ткани). Если принять быстрые лечебные меры по разрушению тромба, то в ткани восстанавливается снабжение кислородом (реоксигенация). Показано, что в момент реоксигенации резко возрастает образование активных форм кислорода, которые могут повреждать клетку. Таким образом, даже несмотря на быстрое восстановление кровообращения, в соответствующем участке миокарда происходит повреждение клеток за счёт активации перекисного окисления.



Изменение структуры тканей в результате **ПОЛ** можно наблюдать на коже: с возрастом увеличивается количество пигментных пятен на коже, особенно на дорсальной поверхности ладоней. Этот пигмент называют **липофусцин**. Он представляет собой смесь липидов и белков, связанных между собой поперечными ковалентными связями и денатурированными в результате взаимодействия с химически активными группами продуктов ПОЛ. Этот пигмент фагоцитируется, но не гидролизуется ферментами лизосом, и поэтому накапливается в клетках, нарушая их функции.

• **ПОЛ** происходит не только в живых организмах, но и в продуктах питания, особенно при неправильном приготовлении и хранении пищи.

**Прогоркание жиров**, образование более тёмного слоя на поверхности сливочного масла, появление специфического запаха у молочных продуктов - всё это признаки ПОЛ. В продукты питания, содержащие ненасыщенные липиды, обычно добавляют **антиоксиданты** - вещества, ингибирующие ПОЛ и сохраняющие структуру компонентов пищи.

# 5. Антиоксидантные системы клетки

## Ферментативные компоненты антиоксидантных систем:

**1) каталаза** — гемовый фермент, содержащий  $\text{Fe}^{3+}$ , катализирует реакцию разрушения перекиси водорода:



Большое количество каталазы содержится в эритроцитах для защиты гема гемоглобина от окисления;

**2) супероксиддисмутаза (СОД )**  
катализирует реакцию обезвреживания двух молекул супероксид-аниона, превращая одну из них в молекулярный кислород, а другую - в пероксид водорода (менее сильный окислитель, чем супероксид-анион):



**Работает в паре с каталазой и содержится во всех тканях;**

**3) глутатионпероксидаза —**  
гемовый фермент, восстанавливает  **$\text{H}_2\text{O}_2$**  до  **$\text{H}_2\text{O}$** , при этом обязательно идет окисление другого вещества — **глутатиона**. SH-группа цистеина, входящего в состав глутатиона, может отдавать всего **1 атом водорода**, а для пероксидазной реакции необходимы **2 атома**. Поэтому молекулы глутатиона работают парами.

**$2\text{H}_2\text{O}_2 + 2\text{Г-SH} \longrightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{Г-S-S-Г}$** ,  
где Г-SH -глутатион, -S-S- -дисульфидный мостик.

**Регенерация глутатиона идет с участием НАДФН+Н<sup>+</sup> и **глутатион-редуктазы.****



**Глутатион постоянно поддерживается в восстановленном состоянии в эритроцитах для защиты гема гемоглобина от окисления.**

# **Неферментативные компоненты антиоксидантных систем:**

**1. Гидрофильные антиоксиданты:**  
витамины С (аскорбиновая кислота),  
таурин, карнозин, цистеин, КоА, селен.

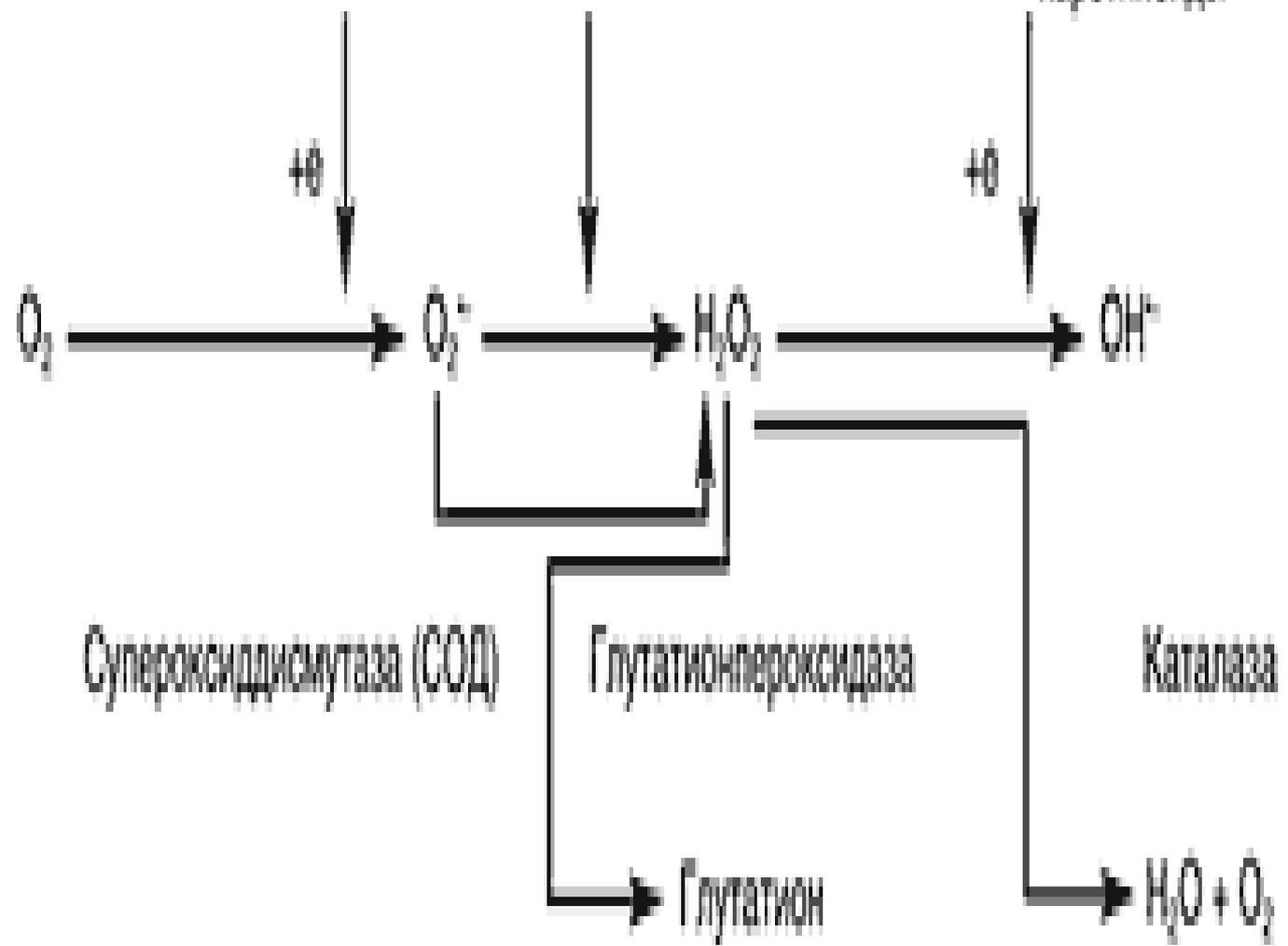
**2. Липофильные антиоксиданты:**  
витамины Е (токоферол) и А (ретинол),  
нафтахиноны, КоQ,  $\beta$ -каротин.

**Данные компоненты принимают  
неспаренные электроны от активных  
форм кислорода, при этом образуется  
радикал антиоксиданта, который  
малоактивен.**

Естественные антиоксиданты

Гидрофильные:  
аскорбат, глутатион, флавоноиды

Липофильные:  
убихинон, токоферол, витамин А,  
каротиноиды



Ферменты

**Доказано, что растительная диета, обогащённая витаминами А, Е, С, каротиноидами, существенно уменьшает риск развития атеросклероза и заболеваний сердечно-сосудистой системы, подавляет развитие катаракты - помутнение хрусталика глаза, обладает антиканцерогенным действием.**



СПАСИБО ЗА  
ВНИМАНИЕ!

