

Глава 1

Свободнорадикальные процессы в биологии и медицине

1.1. ИСТОЧНИКИ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ

Впервые о свободнорадикальном окислении в биологии были опубликованы данные в 1956 г. D. Harman в концепции старения [159], позже, в 1977 г., С.К. Mittal представил доказательства, что гидроксильный радикал ($\text{OH}\cdot$) стимулирует активацию гуанилатциклазы и формирование вторичного мессенджера циклического гуанозинмонофосфата [77]. На данный момент доказанным является не только факт адаптации биологических систем к совместному существованию со свободными радикалами, но и участие их во многих физиологических функциях.

Под термином *свободный радикал* понимают любой атом, группу атомов или молекулярных частиц, имеющих один или несколько неспаренных электронов на внешней оболочке, что обеспечивает высокую степень реактивности [158]. Таким образом, биологические свободные радикалы являются нестабильными молекулами, имеющими электроны, доступные для взаимодействия с различными органическими субстратами, такими как липиды, белки,

дезоксирибонуклеиновая кислота. К свободным радикалам относят гидроксил ($\text{OH}\cdot$), супероксид ($\text{O}_2\cdot^-$), оксид азота ($\text{NO}\cdot$), диоксид азота ($\text{NO}_2\cdot$), пероксильный ($\text{ROO}\cdot$) и липидно-пероксильный ($\text{LOO}\cdot$) радикалы. Кроме этого, перекись водорода (H_2O_2), озон (O_3), синглетный кислород ($^1\text{O}_2$), хлорноватистая кислота (HOCl), азотистая кислота (HNO_2), пероксинитрит (ONOO), липидные пероксиды (LOOH) не являются свободными радикалами, но имеют окислительные свойства, что приводит к свободнорадикальным реакциям в живых организмах [153]. Главным источником всех радикалов в нормально функционирующих клетках служит реакция одноэлектронного восстановления молекулярного кислорода, приводящая к образованию супероксид анион-радикала.

Формирование свободных радикалов может происходить в клетках двумя способами: ферментативным и неферментативным. Ферментативные реакции, генерирующие свободные радикалы, включают участие дыхательной цепи, фагоцитоз, синтез простагландинов и системы цитохрома P450 [158]. Неферментативный процесс может происходить во время окислительного фосфорилирования и ионизирующего излучения [153].

Эндогенные (природные) свободные радикалы образуются при активации иммунных клеток, воспалении, психическом стрессе, чрезмерных физических нагрузках, ишемии, инфекции, раке, старении. Все эндогенные свободные радикалы можно разделить на природные и чужеродные. Природные радикалы всегда образуются в клетках при действии ионизирующей и ультрафиолетовой радиации и их делят на первичные (семихиноны, супероксид, нитроксид), вторичные (гидроксил, радикалы липидов), которые образуются при взаимодействии первичных радикалов с металлами переменной валентности, и третичные (радикалы антиоксидантов).

Экзогенные соединения, поступившие в организм при загрязнении воздуха и воды, с сигаретным дымом и алкоголем, тяжелые или переходные металлы, некоторые лекарственные средства, промышленные растворители метаболизируются в свободные радикалы, которые представляют собой чужеродные радикалы [150].

При низких или умеренных концентрациях свободные радикалы имеют жизненно важное значение в обеспечении физиологических функций. Например, фагоциты (нейтрофилы, макрофаги, моноциты) для уничтожения болезнетворных микроорганизмов способны генерировать свободные радикалы, которые в данном случае участву-

ют в иммунной системе защиты организма [204]. Известно, что оксид азота (NO) является межклеточным мессенджером для модуляции кровотока, тромбоза, нейронной активности, иммунной защиты [241].

Избыток свободных радикалов и окислителей инициирует развитие окислительного стресса, что приводит к повреждению клеточных мембран, белков, липидов, липопротеинов и дезоксирибонуклеиновой кислоты. Известно, что окислительный стресс является результатом дисбаланса между образованием и обезвреживанием свободных радикалов.

Гидроксильный радикал и пероксинитрит повреждают клеточные мембраны и липопротеины. В результате перекисного окисления липидов образуется малоновый диальдегид, который обладает цитотоксическими и мутагенными свойствами. Перекисное окисление липидов происходит путем радикальной цепной реакции, т.е. быстро распространяется и поражает большое количество липидных молекул. Белки также повреждаются свободными радикалами, что может привести к структурным изменениям и потере активности фермента; окислительное повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты вызывает мутации.

Доказано, что окислительное повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты инициирует развитие рака, хромосомные дефекты, активацию онкогенов. Сердечно-сосудистые заболевания имеют многофакторную этиологию, связанную с различными факторами риска развития, включая гиперхолестеринемия, гипертензию, курение, сахарный диабет, плохое питание, стресс, отсутствие физической активности и др. В настоящее время неизвестно: окислительный стресс является первичной или вторичной причиной сердечно-сосудистых заболеваний. Однако имеются данные, подтверждающие роль окислительного стресса в развитии атеросклероза, ишемии, гипертонии, кардиомиопатии, гипертрофии сердца. Окислительный стресс был исследован при неврологических заболеваниях: болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, рассеянном склерозе, потере памяти, депрессии. Кроме этого, окислительный стресс может вызывать множество других хронических заболеваний, а также процесс старения (рис. 1.1).

Важно отметить, что антиоксиданты способны нейтрализовать избыток свободных радикалов в целях защиты клетки от их токсического воздействия, тем самым способствуя профилактике заболеваний.

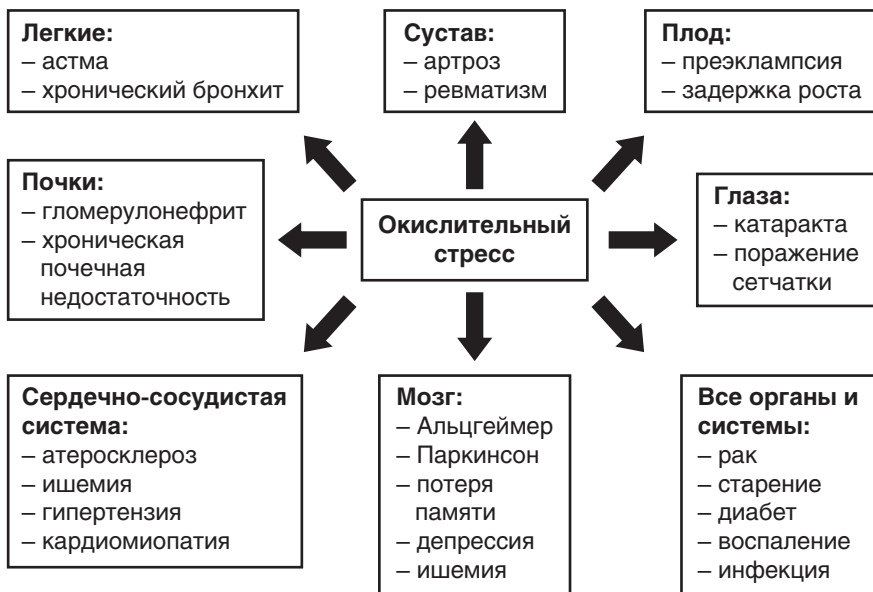


Рис. 1.1. Патологии, индуцируемые окислительным стрессом (цит. по: Pham-Huy L.A., 2008)

1.2. ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ТКАНЕЙ

1.2.1. Механизмы и варианты окислительной модификации белков

Белки являются главными мишенями для активных форм кислорода и азота из-за своей высокой чувствительности к свободным радикалам [115] и распространенности в биологических материалах, кроме того, они ответственны за большинство функциональных процессов клетки, вследствие чего изучение их окислительной модификации вызывает значительный интерес [87, 160]. *Окисление белков* представляет собой процесс их ковалентной модификации, вызванный непосредственным воздействием активных форм кислорода и/или азота, а также косвен-