УДК 612.397+547.96

СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И БЕЛКОВ – УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОРГАНИЗМА

Луцкий М.А., Куксова Т.В., Смелянец М.А., Лушникова Ю.П.

ГБОУ ВПО Воронежская государственная медицинская академия, Воронеж, e-mail: Lustky@mail.ru

В статье дается подробный анализ свободнорадикального окисления липидов и белков СРО, как универсального процесса жизнедеятельности организма. Процессы СРО липидов и белков являются одним из важнейших регуляторов метаболизма клеток, а также служат источником энергии, необходимой для её жизнедеятельности. Кроме того, процессы СРО являются лимитирующим звеном регуляции морфо-функционального состояния биологических мембран, их проницаемости и внутриклеточного гомеостаза. Необходимо отметить немаловажную роль процессов СРО в регуляции интенсивности пролиферации клеток, биосинтезе простагландинов и катехоламинов. Процессы свободнорадикального окисления липидов и белков «готовят» пластический материал для создания и обновления клеточных структур, принимает непосредственное участие в реакциях, связанных с метаболизмом углеводов, липидов и белков.

Ключевые слова: свободнорадикальное окисление, регулятор метаболизма, источник энергии

LIPID AND PROTEIN FREE-RADICAL OXIDATION AS A UNIVERSAL VITAL PROCESS OF THE ORGANISM

Lutsky M.A., Kuksova T.V., Smelyanets M.A., Lushnikova Y.P.

Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko, Voronezh, e-mail: Lustky@mail.ru

The article gives a detailed analysis of lipid and protein free-radical oxidation (FRO) as a universal vital process of the organism. Lipid and protein free-radical oxidation processes are considered to be one of the most important regulators of the metabolism of cells serving as the basis for their energetic maintenance. Besides, FRO processes limit the regulation of the morphofunctional status of biomenbranes, their permeability and intracellular homeostasis. Special consideration should be given to the significant role of FRO processes in the cell proliferation intensity regulation as well as in the prostaglandins and catecholamines biosynthesis. Lipid and protein free-radical oxidation processes «prepare» plastic material for cell structures formation and regeneration; they are directly involved in reactions related to carbohydrate, lipid, and protein metabolism.

Keywords: free-radical oxidation, metabolic regulator, energy resource

Процессы свободнорадикального окисления (СРО) занимают центральное место в метаболизме клетки. Они служат источником энергии, необходимой для жизнедеятельности клетки и всего организма в целом. Эти процессы «готовят» пластический материал для создания и обновления клеточных структур, принимают непосредственное участие в реакциях, связанных с метаболизмом углеводов, липидов, белков.

Процессы свободнорадикального окисления липидов и белков являются одним из важных регуляторов метаболизма углеводов, белков, липидов, нуклеиновых кислот, лежащего в основе пластического и энергетического обеспечения функций клетки и организма в целом. Кроме того, они являются лимитирующим звеном регуляции морфо-функционального состояния биологических мембран, их проницаемости и внутриклеточного гомеостаза. Следует отметить немаловажную роль процессов свободнорадикального окисления в регуляции интенсивности пролиферации клеток, биосинтезе простагландинов и катехоламинов. Все реакции митохондриального и микросомального окисления в результате неполного восстановления кислорода до воды могут образовываться его активные формы: синглетный кислород, супероксидный анион-радикал, гидроксильный радикал, пергидроксильный радикал, перекись водорода. В результате реакций активных форм кислорода прежде всего, с ненасыщенными жирными кислотами, в присутствии ионов металлов переменной валентности образуются так называемые перекисные соединения. В связи с этим весь процесс, имеющий свободнорадикальный характер получил название «свободнорадикального окисления липидов и белков». Реакции СРО, имеющие универсальный характер, являются показателем устойчивости стационарного режима превращений в организме и, оказывая влияние на его адаптивные особенности, определяют возможность развития патологии. Это обусловлено высокой биологической активностью соединений, образующихся в реакциях СРО, комплексом системных перестроек метаболизма, изменениями характера межклеточных и межсистемных взаимоотношений, а также решающей роли

в жизнедеятельности биомембран организма, в структуре которых важное место занимают липиды с высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот.

Можно выделить несколько форм кислорода и путей их превращения в клетке, играющих основную роль в потенцировании перекисных реакций, определяя их регуляторную и патофизиологическую значимость. Эти формы кислорода образуются в ходе его ступенчатого восстановления. При потере кислородом одного электрона образуется супероксидный анион-радикал (O_2^-), который может генерироваться при аэробном дыхании в митохондриях вследствие недостаточной эффективности переноса электронов во всех компонентах дыхательной цепи. Генерация супероксидных анион-радикалов в заметных количествах происходит при активации цитохром Р450 – зависимых оксидоредуктаз эндоплазматического ретикулума и функционировании различных мембраносвязанных оксидаз (ксантиноксидаза и др.), на определенных этапах биосинтеза и окисления катехоламинов. Более высокая степень окисления кислорода достигается при взаимодействии супероксидного аниона с протоном. В этой реакции (I стадия) образуется пергидроксильный радикал, являющийся более сильным окислителем, чем супероксидный анион-радикал. На II стадии восстановления молекулярного кислорода образуется перекись водорода, на III – гидроксильный радикал (HO^-), характеризующийся очень высокой реакционной способностью и являющийся одним из основных инициаторов реакции СРО. При определенных условиях дисмутация супероксидный анион-радикал может продуцировать еще одну электронно-возбужденную форму кислорода, отличающуюся от основной внутримолекулярной перестройки электронов и имеющую наиболее высокий энергетический уровень, а именно синглетный кислород ($^1O_2$), синглетный кислород характеризуется, высокой реакционной и биохимической эффективностью. Его образование сопровождается хемилюминесценцией в видимой области спектра, что позволяет судить о характере превращений активированных форм кислорода в изучаемой системе. Большой вклад в образование активных форм кислорода в организме вносит их генерация клетками системы мононуклеарных фагоцитов. Окисление жирно-кислотных остатков в составе фосфолипидов идет по свободнорадикальному типу. Образующиеся в результате этого гидроперекиси фосфолипидов неустойчивы, происходит их самопроизвольнвй распад, что характеризует СРО как цепной избыточный выраженный многоступенчатый процесс с дополнительными разветвлениями. Такой путь окисления липидов характерен не только для эритроцитарных мембран, но и для различных внутриклеточных мембранных образований (эндоплазматический ретикулум, митохондрии, лизосомы). СРО является типичным цепным процессом с выраженными разветвлениями и протекающим по свободнорадикальному механизму в несколько стадий. При ступенчатой деградации полиненасыщенных липидов в реакциях СРО образуется ряд первичных, вторичных и конечных молекулярных продуктов, играющих важную роль в процессах структурной модификации биомембран и изменений их физико-химических свойств. Поскольку диеновая конъюгация в молекулах полиненасыщенных жирных кислот и их гидроперекиси появляются на самых начальных стадиях СРО липидов, то их относят к первичным продуктам СРО: диеновым конъюгатам и кетодиенам. Аналогом первичных продуктов при СРО белков являются СО-концевые остатки аминокислот. Перекиси липидов – нестойкие вещества и легко распадаются, особенно в присутствии катализаторов – ионов металлов переменной валентности с образованием более устойчивых вторичных продуктов, к которым относят кислородсодержащие соединения: альдегиды и диальдегиды, в частности, малоновый диальдегид, образующийся при СРО липидов. Битирозин (битирозиновые сшивки) – это вторичный продукт СРО белков. Параметры первичных и вторичных продуктов СРО липидов и белков отражают реальную интенсивность процессов СРО.

Оксид азота и его метаболиты в зависимости от системы окислительного метаболизма могут стимулировать окисление, являясь мощными прооксидантами, и в тоже время метаболиты представляют собой механизм эндогенной системы антиоксидантной защиты организма. Эти два процесса, а именно СРО липидов и белков, а так же действие оксида азота и его метаболитов необходимо рассматривать в неразрывной функциональной связи.

Оксид азота – это радикал, который образуется в результате окисления азотсодержащих активных функциональных групп, проявляет прооксидантные свойства и восстанавливается до токсикантов: нитратов и нитритов (см. рис. 1).

Рис. 1. Система оксида азота и его метаболитов
L-аргинин – донор, NO-синтетаза – фермент, оксид азота – нестойкая форма,
NO_2 и NO_3 – стойкие формы, пероксинитрил – свободный радикал

Оксид азота и его метаболиты обладают прооксидантными свойствами, инициируя СРО липидов и белков, и кроме того, в определенных условиях метаболиты оксида азота, реагируя со свободным кислородным радикалом – супероксидным анион-радикалом, образуют токсичные соединения.

Высокая биологическая активность продуктов СРО определяет два противоположных типа их действия в организме. Первичные продукты СРО, концентрация которых в норме невысока, оказывают позитивное действие, заключающееся в обратимых гидрофильно-гидрофобных превращениях жирнокислотных остатков мембранных фосфолипидов с позитивным изменением функционального состояния биомембран и активацией многих мембраносвязывающих ферментов. Вторичные продукты СРО, имеющие, помимо карбоксильной, альдегидные и кетонные группы, оказывают повреждающее действие на структурно-функциональное состояние биомембран.

Поскольку диеновая конъюгация в молекулах полиненасыщенных жирных кислот и их гидроперекиси появляются на начальных стадиях СРО липидов и белков, то их относят к его первичным продуктам. Обладая высокой реакционной способностью, первичные продукты СРО повреждают различные биомолекулы, в первую очередь белки. Повреждающее влияние липидных перекисей и свободных радикалов на белковую молекулу реализуется за счет взаимодействия с группами белков, что является основой их инактивирующего влияния на многие ферменты. Липидные перекиси легко вызывают полимеризацию ферментов, увеличивают скорость потребления кислорода и оказывают разобщающее действие на окислительное фосфорилирование в митохондриях. Первичные продукты СРО оказывают свое разрушительное действие на узловые ферменты, а именно гликолиза и цикла трикарбоновых кислот в дыхательной цепи.

В результате взаимодействия ненасыщенных жирнокислотных остатков фосфолипидов липидного слоя биомемембран с активными формами кислорода образование и накопление гидроперекисей фосфолипидов приводит к увеличению подвижности полипептидной цепи белков. Это сопровождается деформацией мембранного липопротеинового комплекса с повышением проницаемости мембран для протонов и воды, снижением активности мембраносвязанных ферментов. Повышение уровня диеновых коньюгат, кетодиенов и аналогов первичных продуктов СРО белков – СО концевых остатков аминокислот свиде-

тельствует об активации процессов СРО. Избыточность этих продуктов оказывает негативное влияние на функциональное состояние биомембран с их последующей фрагментацией и возможным разрушением. Первичные продукты СРО липидов и белков нестойкие и быстро распадается с образованием вторичных продуктов, а именно малонового диальдегида и битиразина (битиразиновые сшивки). Этот сложный процесс можно представить следующим образом (см. рис. 2).

Рис. 2. Схема свободнорадикального окисления липидов и белков. Инициаторы, катализаторы, субстраты, первичные, вторичные и конечные продукты СРО липидов и белков

Перекиси липидов – сравнительно нестойкие веществами и легко подвергаются гомолитическому распаду, особенно в присутствии катализаторов – ионов металлов переменной валентности, с образованием более устойчивых вторичных продуктов СРО липидов и белков. В биологических системах эти продукты обычно находятся в высоких стационарных концентрациях и принимают участие в различных биохимических процессах. Вторичные продукты СРО (кетоны и альдегиды в клетках и тканях) являются субстратами многих цитозольных и микросомальных ферментов. Вторичный продукт СРО липидов – малоновый диальдегид – образуется в результате окислительной модификации углеводородных хвостов молекул липидов и жирных кислот, фактически в результате распада диеновых коньюгат и кетодиенов. Повышение уровня малонового диальдегида свидетельствует об избыточной активации процессов СРО, снижение по сравнению с нормой – об угнетении липидного обмена. Малоновый диальдегид очень токсичен и химически активен.

Вторичные продукты СРО, имеющие, помимо карбоксильной, альдегидные, кетонные и эпоксидные функциональные группы, оказывают повреждающее действие. В первую очередь это связано с нарушением структурно-функционального состояния биомембран. При избыточной активации процессов СРО липидов и белков, когда окислительной деградации подвергается значительные количества мембранных фосфолипидов и основное значение имеет уменьшение количества непредельных фосфолипидов, интегральные белки оказываются как бы «вмороженными» в более ригидную матрицу. При этом изменяет конформационная подвижность полипептидной

цепи, необходимая для нормального функционирования ферментов, рецепторов и каналообразующих белков. В результате их функциональная активность ингибируется, в частности нарушается активность Ca^{2+}-АТФ-азы и удаление Ca^{2+} из клетки, где и реализуется их повреждающее действие. Накапливающиеся в результате активации СРО окисленные фосфолипиды, образуют упорядоченные группы – так называемые перекисные кластеры, что приводит к образованию гидрофильных пор в гидрофобной области мембраны и увеличению ее проницаемости, в частности, для тех же ионов Ca^{2+}. Это может играть важную роль в возникновении их избытка в клетке с реализацией их повреждающего действия. Дальнейшее увеличение количества продуктов СРО и перекисных кластеров может стать основой фрагментации и разрушения биомембран. Увеличение параметров малонового альдегида сопровождается заметным снижением активности глюкозо-6-фосфатазы в эндоплазматическом ретикулуме, а так же различных АТФ-аз и ацетилхолинэстеразы в эритроцитах. В клетках, насыщенных диеновыми конъюгатами наблюдается быстрое падение активности аденилатциклазы, АТФ-азы, глутаматдекарбоксилазы, лактатдегидрогеназы, цитохромоксидазы, сукцинатдегидрогеназы и различных микросомальных оксигеназ. Малоновый диальдегид химически активен и токсичен, оказывает повреждающее действие, связанное с нарушением структурно-функционального состояния биомембран, способствует увеличению их проницаемости для ионов кальция, что может играть важную роль в возникновении избытка ионов кальция в клетке с реализацией его повреждающего действия.

Диальдегиды и ряд других вторичных продуктов СРО липидов и белков (малоновый диальдегид и битиразин) взаимодействуя с N-концевыми остатками аминокислот, белков и аминогруппами фосфолипидов, образуют конъюгированные флуоресцирующие соединения типа оснований Шиффа (ОШ). Эти соединения являются более стабильными или конечными продуктами СРО липидов и белков, так как их утилизация в организме происходит с очень низкой скоростью, в результате чего они накапливаются в тканях организма. Флуоресцирующие продукты СРО – комплексы липопротеидов, входящих в состав известного внутриклеточного образования – липофусцина. Соединения типа ОШ, обладая высокой реакционной способностью, могут производить межмолекулярные «сшивки», а также вступать в реакции полимеризации и поликонденсации. В результате этого биополимеры и биомембраны теряютхарактерные для них функциональные свойства. Увеличение ОШ свидетельствует о тенденции к хронизации избыточной активации СРО липидов и белков.

Таким образом, процессы СРО липидов и белков, являясь важными регуляторами метаболизма и биосинтеза клетки, служат источником энергии, необходимой для жизнедеятельности клетки и всего организма в целом.

Список литературы

1. Луцкий М.А. и др. Анализ динамики показателей лабораторного статуса, отражающий активность системы антиоксидантной защиты. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2007. – № 1. – С. 33–36.

2. Луцкий М.А. и др. Окислительный стресс в патогенезе ишемического инсульта. Инсульт: приложение к журналу невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова». – 2007. – № 1. – С. 36–42.

3. Луцкий М.А. и др. Окислительный стресс в патогенезе цереброваскулярных заболеваний. Инсульт: приложение к «Журналу невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова». Материалы II Российского международного конгресса: «Цереброваскулярная патология и инсульт». – 2007. – С. 233–234.

4. Луцкий М.А. и др. Роль окислительного стресса в патогенезе развития ишемического инсульта. Журн. теор. и практ. мед. – 2008. – № 4. – С. 409–416.

5. Луцкий М.А. и др. Цереброваскулярные заболевания и окислительный стресс. Инсульт: приложение к «Журналу невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова». – 2009. – № 5. – С. 73–80.