

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
федеральное государственное бюджетное учреждение  
**«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»**  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России)

СОГЛАСОВАНО

Заместитель директора  
Института медицинского образования  
по учебной и методической работе,  
декан лечебного факультета  
Г.А. Кухарчик

УТВЕРЖДАЮ

Директор  
Института медицинского образования  
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»  
Минздрава России  
Е.В. Пармон  
«20» января 2026 г.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ**

по дисциплине **«БИОХИМИЯ»**

специалитет по специальности  
**30.05.03 Медицинская кибернетика**

Очная форма обучения

Санкт-Петербург  
2026

## ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ

Методические материалы по дисциплине «Биохимия» рассмотрены и одобрены на заседании кафедры химии и биохимии.

## СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение
2. Задания для аудиторной и внеаудиторной работы
3. Биологическое окисление. Окислительно-восстановительные реакции биологических систем. Ферменты и коферменты, участвующие в окислительно-восстановительных реакциях.
4. Основы биоэнергетики клетки. Тканевое дыхание. Дыхательная цепь.
5. Внемитохондриальное окисление. Микросомальное окисление. Монооксигеназная система.
6. Активные формы кислорода. Свободно-радикальное окисление. Антиоксидантная система.
7. Рекомендуемая литература

## **Введение**

Продолжительность изучения темы 16 академических часов:

- лекции - 4 акад. ч.,
- практические занятия - 8 акад. ч.,
- внеаудиторная самостоятельная работа - 4 ч.

Актуальность темы: процессы биологического окисления играют важную роль в обмене веществ; они лежат в основе энергообеспечения клеток, биотрансформации эндогенных и экзогенных гидрофобных соединений, лекарственных препаратов, процессов свободно-радикального окисления. Знания основ биологического окисления и биоэнергетики клетки необходимы для понимания механизмов развития и биохимических изменений, возникающих при таких патологических состояниях как митохондриальные дисфункции, гипознергетические состояния, онкогенез, а также метаболизма лекарственных препаратов.

Данная тема вносит вклад в формирование следующих компетенций:  
УК-1.1, УК-6.3, ОПК-2.1, ПК-7.1.

Цели занятия:

*учебные:* изучение основ биоэнергетики клетки, формирование знаний об основных процессах биологического окисления: тканевом дыхании, митохондриальном окислении, свободно-радикальном окислении и антиоксидантной системе;

*развивающие:* развитие умений обобщать полученные знания, проводить анализ и сравнения видов биологического окисления; развитие умений устанавливать причинно-следственные связи между нарушениями обмена веществ и развитием патологических состояний; развитие умений грамотно, четко и точно выражать мысли;

*воспитательные:* воспитание интереса к своей будущей профессии, воспитание положительного интереса к изучаемому предмету; способствовать овладению необходимыми навыками самостоятельной учебной деятельности.

### **Основные термины и понятия**

Антиоксидант

Антиоксидантная система

Биологическое окисление

Дыхательная цепь

Макроэргическое соединение

Митохондриальное окисление

Окислительно-восстановительные реакции

Окислительное фосфорилирование

Оксигеназы

Оксидазы

Перекисное окисление липидов

Свободная энергия

Свободный радикал

Тканевое дыхание

Цитохром

Экзергонические реакции

Эндергонические реакции

## **Задания для аудиторной и внеаудиторной работы**

Вопросы, разбираемые на занятии:

- Биологическое окисление: определение, виды, биологическая роль.
- Окислительно-восстановительные реакции: общая характеристика, особенности протекания в биологических системах. Ферменты и коферменты, участвующие в окислительно-восстановительных реакциях.
- Макроэргические соединения: особенности химического строения, биологическая роль, примеры. АТФ: строение, биологическая роль (пути использования), способы образования.
- Тканевое дыхание: определение, этапы, общие метаболиты обмена углеводов, липидов и белков, биологическая роль.
- ЦТК: последовательность реакций, биологическая роль, связь с дыхательной цепью, энергетический выход, автономная саморегуляция, анаэробные реакции, ингибиторы.
- Дыхательная цепь: локализация, строение, ферменты и коферменты, биологическая роль.
- Механизм окислительного фосфорилирования и синтез АТФ в дыхательной цепи. Хемосмотическая теория Митчелла. Современные представления о строении и функционировании АТФ-синтазы.
- Полная и укороченная дыхательная цепь: главные и второстепенные субстраты, количество образующегося АТФ. Коэффициент P/O.
- Ингибиторы и разобщители дыхательной цепи. Примеры разобщителей. Физиологическая роль разобщения дыхательной цепи. Ингибиторы дыхательной цепи: примеры, механизмы действия, нарушения тканевого дыхания.
- Микросомальное окисление: структурная организация электронпереносящих систем, особенности строения и функционирования цитохрома P450, основное уравнение монооксигеназной системы.
- Биологическая роль микросомального окисления.
- Свободные радикалы и активные формы кислорода: определение, примеры соединений, источники и механизмы их образования, биологическая роль в норме и при патологии.
- Перекисное окисление липидов: этапы, реакции, биологическая роль.
- Состав и роль антиоксидантной системы. Характеристика ферментативного и неферментативного звеньев.

## **Внеаудиторная самостоятельная работа**

1. Ознакомьтесь с рекомендуемой литературой и материалом лекций «Биологическое окисление», «Основы биоэнергетики клетки».
2. Повторите учебный материал курса Химия по темам: «Основы химической термодинамики и биоэнергетики», «Окислительно-восстановительные равновесия».
3. Изучите дополнительный материал на странице дисциплины в СДО Moodle по теме.
4. Вы должны знать:

- понятие «биологическое окисление»,
- характеристику и особенности окислительно-восстановительных реакций в биологических системах,
- характеристику ферментов и коферментов, участвующих в процессах биологического окисления,
- понятие «свободная энергия» и законы термодинамики,
- понятия «экзергонические и эндергонические реакции»,
- понятие «макроэргические соединения», особенности строения, биологическую роль, примеры,
- АТФ: строение, биологическая роль (пути использования), способы образования,
- понятие и этапы тканевого дыхания, их характеристику,
- ЦТК: внутриклеточная локализация, последовательность реакций, биологическая роль, связь с дыхательной цепью, энергетический выход, автономная саморегуляция, анаэробные реакции.
- дыхательную цепь: локализация, строение и роль ферментных комплексов, биологическая роль,
- механизм окислительного фосфорилирования и синтез АТФ в дыхательной цепи, современные представления о строении и функционировании АТФ-синтазы,
- разобщители и ингибиторы дыхательной цепи: механизмы действия, примеры,
- понятия «полная и укороченная дыхательная цепь»: главные и второстепенные субстраты, количество образующегося АТФ; коэффициент P/O,
- характеристику митохондриального окисления: локализация, характеристика ферментов и коферментов, участвующих в процессе, особенности строения и функционирования цитохрома P450, основное уравнение монооксигеназной системы,
- биологическую роль митохондриального окисления: роль в метаболизме эндогенных соединений, ксенобиотиков, лекарственных препаратов,
- понятия «свободные радикалы» и «активные формы кислорода», примеры,
- механизм и реакции образования в клетках активных форм кислорода, источники активных форм кислорода,
- перекисное окисление липидов: причины, приводящие к запуску перекисного окисления липидов, этапы и основные реакции, роль в клетках,
- антиоксидантную систему: компоненты неферментативного и ферментативного звена, механизмы и основные реакции, биологическая роль.

##### 5. Вы должны уметь:

- отображать формулы и механизм функционирования в окислительно-восстановительных реакциях коферментов НАД(Ф) и ФАД(ФМН),
- отображать формулу АТФ, объяснять ее роль как макроэргического соединения,
- отображать последовательность реакций ЦТК формулами,
- отображать в виде схемы строение дыхательной цепи,
- отображать в виде схемы механизм окислительного фосфорилирования,
- объяснять биохимические нарушения и клинические проявления, возникающие при действии ингибиторов и разобщителей цепи переноса электронов,
- отображать формулу гема, объяснять его свойства и роль в функционировании цитохромов, в том числе цитохрома P-450,
- отображать в виде схемы строение и механизм функционирования системы

микросомального окисления,

- отображать формулами основные виды активных форм кислорода (супероксиданион-радикал, перекись водорода, гидроксильный радикал),
- отображать реакции образования гидроксильного радикала (Фентона и Хабера-Вейса),
- отображать в виде схемы реакции перекисного окисления липидов,
- отображать формулы основных компонентов неферментативного звена антиоксидантной системы: витамин С, Е, А, глутатион,
- отображать формулами реакции ферментативного звена антиоксидантной системы: супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза.

6. Выполните письменно в рабочей тетради задания

1) Дайте сравнительную характеристику видов биологического окисления и заполните таблицу.

Вид биологического окисления	Внутриклеточная локализация	Ферменты и коферменты, участвующие в процессе	Биологическая роль
митохондриальное			
микросомальное			

2) Напишите формулы и укажите являются ли макроэргическими соединения: глюкозо-6-фосфат, глицеральдегид-3-фосфат, 1,3-бифосфоглицерат, ацетил-КоА. Свой ответ обоснуйте, исходя из особенностей строения и свойств данных соединений.

3) Перечислите витамины и витаминоподобные вещества, необходимые для нормального протекания реакций ЦТК и цепи переноса электронов. Опишите их роль в данных процессах.

4) Дайте характеристику цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), заполнив тезаурус:

- ЦТК локализован в \_\_\_\_\_ и протекает в \_\_\_\_\_ условиях.
- Энергопоставляющими реакциями ЦТК являются:
  1. \_\_\_\_\_,
  2. \_\_\_\_\_,
  3. \_\_\_\_\_,
  4. \_\_\_\_\_,
  5. \_\_\_\_\_.

Объясните почему данные реакции являются энергопоставляющими.

- Энергетический выход ЦТК в расчете на одну молекулу ацетил-КоА: \_\_\_\_\_ молекул АТФ.
- Анаболические реакции ЦТК – это \_\_\_\_\_.  
Примеры: \_\_\_\_\_.
- Анаплеротические реакции – это \_\_\_\_\_.  
Примеры: \_\_\_\_\_.
- Заполните таблицу по регуляции ЦТК

Ключевой фермент ЦТК	Аллостерический активатор	Аллостерический ингибитор

--	--	--

5) Перечислите типы (способы) образования АТФ:

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_.

6) Заполните таблицу:

Характеристика компонентов дыхательной цепи

Компонент дыхательной цепи	Название	Особенности строения	Роль в дыхательной цепи
I комплекс			
II комплекс			
Коэнзим Q			
III комплекс			
IV комплекс			

7) Какое действие оказывают на дыхательную цепь: а) малонат, б) дикумарол. Опишите механизмы их действия. Какие биохимические нарушения при этом будут наблюдаться в клетках?

8) Дайте характеристику внемитохондриального окисления: внутриклеточная локализация, биологическая роль, примеры реакций. Напишите формулами реакции внемитохондриального окисления: глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, десатураза, ксантиноксидаза, диоксигеназа гомогентизиновой кислоты.

9) Опишите роль микросомального окисления в метаболизме никотина, бензопирена, лекарственных препаратов на примере варфарина.

10) Объясните можно ли одновременно принимать следующие лекарственные препараты: интраконазол и варфарин. Свой ответ обоснуйте, исходя из метаболизма данных препаратов и их влияния на активность цитохрома P-450.

11) Объясните почему система микросомального окисления и цепь переноса электронов могут быть источниками активных форм кислорода. Перечислите виды АФК, которые могут образоваться в данных системах.

7. Для самоконтроля знаний по теме ответьте на вопросы тестовых заданий.

1) Биологическое окисление – это:

- a) совокупность всех окислительно-восстановительных реакций
- b) процесс поглощения тканями кислорода и выделение  $CO_2$
- c) процесс окислительного фосфорилирования и образования АТФ
- d) совокупность всех свободно-радикальных реакций

2) Количественной характеристикой окислительно-восстановительной способности вещества является:

- a) редокс-потенциал
- b) окислительный потенциал
- c) стандартная свободная энергия
- d) константа диссоциации

3) Ферментами, катализирующими окислительно-восстановительные реакции являются:

- a) десатуразы
  - b) редуктазы
  - c) киназы
  - d) эписмеразы
- 4) Макроэргические соединения – это соединения, стандартная свободная энергия гидролиза которых:
- a)  $\leq -25$  кДж/моль
  - b)  $\leq 32$  кДж/моль
  - c)  $\geq -32$  кДж/моль
  - d)  $\geq 25$  кДж/моль
- 5) Макроэргическими соединениями являются:
- a) фруктозо-1,6-бисфосфат
  - b) гуанозинтрифосфат
  - c) креатинфосфат
  - d) 3-фосфоглицерат
- 6)  $\alpha$ -кетоглутарат в ЦТК превращается в:
- a) сукцинат
  - b) сукцинил-КоА
  - c) оксалоацетат
  - d) изоцитрат
- 7) Малатдегидрогеназа катализирует реакцию с образованием:
- a) ФАДН<sub>2</sub>
  - b) ФМНН<sub>2</sub>
  - c) НАДН+Н<sup>+</sup>
  - d) НАДФН+Н<sup>+</sup>
- 8) Ключевыми ферментами ЦТК являются:
- a) цитратсинтаза
  - b) цитратлиаза
  - c) изоцитратдегидрогеназа
  - d) малатдегидрогеназа
- 9) Цитохромы по строению являются:
- a) гемопротеинами
  - b) флавопротеинами
  - c) гликопротеинами
  - d) фосфопротеинами
- 10) Цитохромами дыхательной цепи являются:
- a) аа<sub>3</sub>, с, с<sub>1</sub>, В<sub>1</sub>
  - b) аа<sub>3</sub>, с, с<sub>1</sub>, В<sub>5</sub>
  - c) аа<sub>3</sub>, В<sub>1</sub>, В<sub>5</sub>
  - d) с, с<sub>1</sub>, В<sub>1</sub>, В<sub>5</sub>
- 11) Первый комплекс дыхательной цепи – это:
- a) ФМН-хинонредуктаза
  - b) ФМН-дегидрогеназа
  - c) НАДН-дегидрогеназа
  - d) НАДФН-хинонредуктаза
- 12) Количество АТФ, образующееся при работе укороченной дыхательной цепи:

- a) одна
  - b) две
  - c) три
  - d) четыре
- 13) Ингибитором дыхательной цепи является:
- a) цианид
  - b) диаминофенол
  - c) сукцинат
  - d) динитрофенол
- 14) Ферменты микросомального окисления локализируются в:
- a) эндоплазматическом ретикулуме
  - b) митохондриях и лизосомах
  - c) плазматической мембране
  - d) мембране аппарата Гольджи
- 15) Наибольшей реакционной способностью обладает:
- a)  $\text{H}_2\text{O}_2$
  - b)  $\text{OH}^\bullet$
  - c)  $\text{O}_2^\bullet$
  - d)  $\text{O}_2$
- 16) Второй стадией перекисного окисления липидов является:
- a) развитие цепи
  - b) окисление
  - c) дегградация
  - d) обрыв цепи
- 17) Глутатион – трипептид состоящий из:
- a) глу-цис-гли
  - b) цис-гли-гли
  - c) тир-гли-цис
  - d) гли-цис-тир
- 18) Ферментом антирадикальной защиты является:
- a) супероксиддисмутаза
  - b) миелопероксидаза
  - c) лактопероксидаза
  - d) глутатионпероксидаза
- 19) Кофактором супероксиддисмутазы является:
- a) гем
  - b) селен
  - c) цинк
  - d) магний
- 20) Свободные радикалы характеризуются тем, что имеют:
- a) высокую реакционную способность
  - b) низкую реакционную активность
  - c) неспаренный электрон на внешней орбитале
  - d) лишний электрон на внешней орбитале

**Аудиторная самостоятельная работа. Решение ситуационных задач.**

### Задача № 1

*Инструкция:* прочитайте условие задачи и ответьте на вопросы.

*Условие:*

Одной из ведущих причин экстренной госпитализации по поводу отравлений является интоксикация этиловым спиртом. Выделяют три стадии интоксикации этанолом. Третья (тяжелая) стадия интоксикации характеризуется следующими симптомами: нарушение сознания вплоть до развития комы, тошнота, рвота, учащенное дыхание, снижение артериального давления, тахикардия, гипогликемия и лактоацидоз.

*Вопросы:*

1. Напишите реакции метаболизма этанола в организме человека.
2. Опишите биохимические механизмы токсического действия продуктов метаболизма этанола на процессы тканевого дыхания.
3. Объясните появление таких симптомов как учащенное дыхание, гипогликемия и лактоацидоз.
4. Предложите способ коррекции нарушений тканевого дыхания при интоксикации этанолом.

### Задача № 2

*Инструкция:* прочитайте условие задачи и ответьте на вопросы.

*Условие:*

Одной из причин развития тканевой гипоксии является отравление угарным газом. При этом наблюдаются следующие симптомы: головокружение, потеря сознания, сонливость, заторможенность, тошнота, тахикардия, учащенное дыхание.

*Вопросы:*

1. Дайте определение понятия «тканевая гипоксия».
2. Опишите биохимические механизмы токсического действия угарного газа, приводящие к развитию гипоксии.
3. Укажите: какой процесс тканевого дыхания нарушается при отравлении угарным газом? Объясните механизм ингибирующего действия угарного газа.
4. Перечислите еще химические соединения, обладающие похожим действием на процессы тканевого дыхания.

### Задача № 3

*Инструкция:* прочитайте условие задачи и ответьте на вопросы.

*Условие:*

Избыточная продукция тиреоидных гормонов (Т3, Т4) приводит к развитию такого заболевания как гипертиреоз (тиреотоксикоз). При этом могут наблюдаться следующие симптомы: повышенная возбудимость и раздражительность, тахикардия, учащение пульса, повышенный аппетит, снижение массы тела, повышенная потливость, повышение температуры тела и плохая переносимость тепла, слабость, быстрая утомляемость.

*Вопросы:*

1. Укажите: какой процесс тканевого дыхания нарушается при избытке гормонов щитовидной железы?
2. Опишите биохимические механизмы влияния гормонов щитовидной железы на тканевое дыхание.
3. Объясните появление таких симптомов как тахикардия, повышение температуры тела, слабость, быстрая утомляемость.

4. Приведите примеры других химических соединений, обладающих похожим действием.

#### Задача № 4

*Инструкция:* прочитайте условие задачи и ответьте на вопросы.

*Условие:*

Высокотоксичными соединениями являются фторорганические соединения. Примером таких соединений служит группа химических веществ с общим названием «фторацетат», которые применяются как средства химической дератизации.

*Вопросы:*

1. Укажите: какой процесс нарушается при интоксикации фторацетатом?
2. Напишите уравнение реакции, которая ингибируется фторацетатом. Объясните механизм его ингибирующего действия.
3. Какие изменения тканевого дыхания будут наблюдаться при нарушении данного процесса?
4. Приведите примеры других химических соединений, обладающих ингибирующим действием на данный процесс.

#### Задача № 5

*Инструкция:* прочитайте условие задачи и ответьте на вопросы.

*Условие:*

Многие лекарственные препараты в случае превышения терапевтических доз обладают гепатотоксическим действием. Одним из механизмов такого действия является деградация мембранных белков и липидов.

*Вопросы:*

1. Укажите: при участии какой системы биологического окисления происходит метаболизм лекарственных препаратов в организме человека?
2. Объясните: почему при активации данной системы возможна инициация процессов деградации мембранных белков и липидов?
3. Напишите уравнения реакций процесса деградации мембранных липидов.
4. Опишите защитный механизм клеток от инициации данных процессов.

### **1. Биологическое окисление. Окислительно-восстановительные реакции биологических систем. Ферменты и коферменты, участвующие в окислительно-восстановительных реакциях.**

*Биологическое окисление* – это совокупность всех окислительно-восстановительных реакций, протекающих в клетках.

*Окислительно-восстановительные реакции (ОВР)* – это реакции, протекающие с изменением степени окисления элементов, входящих в состав молекул, за счет переноса электронов между атомами элементов.

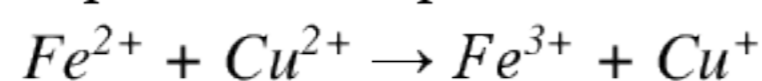
Вещество, отдающее электроны (донор электронов) является восстановителем. Вещество, принимающее электроны (акцептор электронов) является окислителем. Окислитель и восстановитель образуют сопряженную пару.

ОВР протекают во всех клетках и необходимы для протекания как процессов анаболизма, так и процессов катаболизма. В биологических системах ОВР имеют ряд важных особенностей:

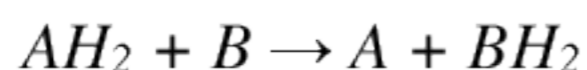
1. протекают в водной среде
2. при относительно низких температурах (около 37-38°C)
3. имеют многоступенчатый характер
4. перенос электронов практически всегда сопровождается дегидрированием.

Основные типы ОВР в биологических системах:

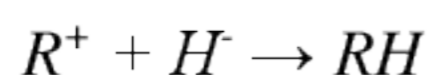
1. Прямой перенос электронов



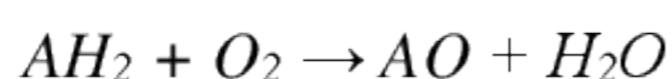
2. Перенос электронов в составе атомов водорода от субстрата на окислитель. Атом водорода состоит из протона и электрона



3. Перенос электронов в составе гидрид-иона ( $H^-$ ), состоящего из протона и двух электронов



4. Перенос электронов от субстрата на кислород, который ковалентно связывается с окисляемым веществом



Как окислители, так и восстановители обладают различной силой и активностью. Количественной характеристикой силы окислителя и восстановителя является окислительно-восстановительный потенциал соответствующей окислительно-восстановительной пары (ОВП) -  $E_{Ox/Red}$ . Для термодинамически обратимой редокс-системы (сопряженной пары)  $aOx + ne \rightleftharpoons bRed$  можно использовать уравнение Нернста:

$$E_{Ox/Red} = E_{Ox/Red}^0 + \frac{RT}{nF} \ln \frac{(a_{Ox})^a}{(a_{Red})^b}$$

где  $a_{ox}$ ,  $a_{red}$  – активности сопряженных форм (окисленной и восстановленной форм, ОВП), потенциал (редокс-потенциал).

$E_{ox/red}^0$  - стандартный окислительно-восстановительный

Для упрощения расчетов активности обеих форм ОВП в разбавленных растворах можно заменить их молярными концентрациями. Тогда для 25°C уравнение Нернста примет вид:

$$E_{Ox/Red} = E_{Ox/Red}^0 + \frac{0,059}{n} \lg \frac{[Ox]^a}{[Red]^b}$$

При стандартных условиях каждая ОВП с более высоким стандартным потенциалом является окислителем по отношению к ОВП с меньшим стандартным потенциалом. Величина окислительно-восстановительного потенциала равна электродвижущей силе (ЭДС) в вольтах, возникающей в полуэлементе, содержащем сопряженную пару. Если концентрация сопряженных форм в системе равна 1 моль/л при  $t=25^\circ C$ ,  $pH=7$ , стандартный окислительно-восстановительный потенциал обозначается  $E^0$ . Величину окислительно-восстановительного потенциала можно измерить экспериментально. В качестве стандарта, по отношению к которому проводится измерение, используется водородный электрод. Чем больше выражены

окислительные свойства системы, тем выше значение окислительно-восстановительного потенциала. В таблице 1. представлены  $E^{0'}$  для некоторых биологически важных полуреакций.

Таблица 1

Окислительно-восстановительная пара	$E_0', V$
$2H^+/H_2$	-0,42
$NAD^+/NADH$	-0,32
$NADP^+/NADPH$	-0,32
NADH-дегидрогеназа (FMN-форма)/ NADH-дегидрогеназа (FMNH <sub>2</sub> -форма)	0,30
FAD-белок/FADH <sub>2</sub> -белок	-0,05
сукцинат/фумарат	+0,03
убихинон/убихинол	+0,04
цит. b $Fe^{3+}/$ цит. b $Fe^{2+}$	+0,07
цит. c <sub>1</sub> $Fe^{3+}/$ цит. c <sub>1</sub> $Fe^{2+}$	+0,23
цит. c $Fe^{3+}/$ цит. c $Fe^{2+}$	+0,25
цит. a $Fe^{3+}/$ цит. a $Fe^{2+}$	+0,29
цит. a <sub>3</sub> $Fe^{3+}/$ цит. a <sub>3</sub> $Fe^{2+}$	+0,55
$\frac{1}{2} O_2 + 2H^+ + 2e^- / H_2O$	+0,82

Окислительно-восстановительные потенциалы могут быть использованы для расчета изменений свободной энергии ОВР:

$\Delta G^{0'} = -nF\Delta E^{0'}$  где,  $\Delta E^{0'}$  - разность стандартных потенциалов двух окислительно-восстановительных систем, участвующих в реакции.

*Свободная энергия Гиббса* – это та часть энергии, которая способна производить работу в реакции, протекающей при постоянной температуре и постоянном давлении.

Знак изменения свободной энергии определяет направленность процесса. Самопроизвольными являются *экзергонические* процессы, характеризующиеся  $\Delta G < 0$ , когда реакция происходит с высвобождением свободной энергии. Биохимические реакции, характеризующиеся  $\Delta G > 0$ , являются *эндэргоническими*, самопроизвольно не протекают. Эндэргонические реакции в живой клетке протекают за счет сопряжения с экзергоническими реакциями. Такое сопряжение возможно, если обе реакции имеют какое-либо общее промежуточное соединение и на всех стадиях сопряженных реакций суммарный процесс характеризуется отрицательным значением изменения свободной энергии.

Большинство ОВР в биологических системах протекает при участии ферментов, которые согласно международной классификации ферментов относятся к классу оксидоредуктаз. Такими ферментами являются:

1. оксидазы
2. оксигеназы: монооксигеназа, диоксигеназы, циклооксигеназа, липооксигеназа
3. дегидрогеназы
4. редуктазы
5. десатуразы

По строению ферменты, катализирующие ОВР, являются сложными ферментами и содержат в активном центре небелковые компоненты, которые принимают непосредственное участие в протекании реакций как промежуточные переносчики электронов и протонов, а

также стабилизирующие структуру фермента или участвующие в образовании фермент-субстратного комплекса. Ферменты могут иметь несколько небелковых компонентов. Роль кофакторов оксидоредуктаз могут выполнять: ионы металлов с переменной степенью окисления (железо, медь, марганец, цинк, селен), НАД<sup>+</sup>, НАДФ<sup>+</sup>, ФМН, ФАД, аскорбиновая кислота, биоптерин.

*Виды биологического окисления:*

1) *митохондриальное окисление*: протекает при участии кислорода и сопряжено с образованием АТФ. Данный вид биологического окисления также называются *тканевым дыханием*, поскольку при его протекании ткани активно потребляют кислород.

2) *внемитохондриальное окисление*:

- *анаэробное окисление*: протекает без участия кислорода, имеет большое значение при его недостатке, а также при выполнении интенсивной мышечной работы, сопряжено с образованием АТФ;
- *микросомальное окисление*: играет роль в биотрансформации эндогенных и экзогенных гидрофобных соединений, в том числе детоксикации ксенобиотиков и лекарственных препаратов; участвует в процессах синтеза эндогенных веществ: жирных кислот, эйкозаноидов, холестерина, желчных кислот, стероидных гормонов;
- *свободнорадикальное окисление*: связано с образованием свободных радикалов и активных форм кислорода, необходимо для регуляции обновления и проницаемости клеточных мембран.

## 2. Основы биоэнергетики клетки. Тканевое дыхание. Дыхательная цепь.

*Макроэргические соединения* - это органические соединения, стандартная свободная энергия гидролиза которых равна или меньше чем - 25 кДж/моль. Большинство макроэргических соединений являются ангидридами фосфорной кислоты: АТФ, ГТФ, УТФ, креатинфосфат. Также к макроэргическим соединениям можно отнести ацетил-КоА, сукцинил-КоА. (таблица 2).

Таблица 2

Стандартные свободные энергии гидролиза некоторых макроэргических соединений

Химическое соединение	$\Delta G^\circ$	
	кДж/моль	ккал/моль
фосфоенолпируват	- 61,9	- 14,8
1,3-бисфосфоглицерат ( $\rightarrow$ 3-фосфоглицерат + Pi)	- 49,3	- 11,8
креатинфосфат	- 43,0	- 10,3
АТФ ( $\rightarrow$ АДФ + Pi)	- 30,5	- 7,3
АМФ ( $\rightarrow$ аденозин + Pi)	- 14,2	- 3,4
глюкозо-1-фосфат	- 20,9	- 5,0
глюкозо-6-фосфат	- 13,8	- 3,3
глицерин-1-фосфат	- 9,2	- 2,2
ацетил-КоА	- 31,4	- 7,5

Значительное выделение энергии при гидролизе макроэргических связей связано с образованием стабильных делокализованных структур, которые энергетически более выгодны, чем исходные вещества. Возможность существования делокализованных структур связана с наличием нескольких резонансных форм (например, у креатина,

образующегося при гидролизе связи P-N в креатинфосфате); с таутомеризацией (например, при гидролизе фосфоэфирной связи в фосфоенолпирувате); с диссоциацией продуктов гидролиза по тиоэфирной (ацетил-КоА) и ацилфосфатной связям (1,3-бисфосфоглицерат); с уменьшением электростатического напряжения молекулы АТФ с четырьмя отрицательными зарядами при разрыве фосфоангидридной связи.

АТФ (аденозилтрифосфат) занимает центральное место среди макроэргических соединений. АТФ находится в каждой клетке в цитоплазме, митохондриях и других органоидах. АТФ при необходимости используется для: осуществления процессов синтеза, сокращения и активного транспорта веществ через мембраны.

*Тканевое дыхание* - совокупность реакций окисления органических субстратов с потреблением кислорода и выделением  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  и образованием АТФ.

Этапы тканевого дыхания:

1. распад биополимеров до мономеров (сопровождается выделением небольшого количества энергии, которое рассеивается в виде тепла)
2. образование общих метаболитов — пирувата и ацетил-КоА
3. цикл трикарбоновых кислот (ЦТК)
4. митохондриальная цепь переноса электронов (дыхательная цепь).

В ходе второго и третьего этапа происходит окисление органических соединений с переносом электронов и протонов на промежуточные переносчики: НАД и ФАД, которые далее доставляют их на комплексы дыхательной цепи.

*Окислительное фосфорилирование* - тип образования АТФ за счет энергии переноса электронов в дыхательной цепи.

*Цепь переноса электронов* (дыхательная цепь, цепь терминального окисления, ЦПЭ) – последовательность окислительно-восстановительных ферментных комплексов, локализованных во внутренней мембране митохондрий, осуществляющих перенос электронов на кислород и формирующих электрохимический потенциал, необходимый для синтеза АТФ.

*Структурная организация ЦПЭ*: в состав ЦПЭ входят четыре ферментных комплекса, убихинон и цитохром с.

I комплекс (НАДН-дегидрогеназа, НАДН: убихиноноксидоредуктаза), КФ 7.1.1.2: сложный белок, в качестве простетических групп содержит ФМН и железо-серные кластеры, является олигомерным белком и состоит из нескольких субъединиц, количество субъединиц отличается у разных организмов, часть субъединиц расположена трансмембранно, часть – вне мембраны, в матриксе, благодаря такому расположению комплекс имеет форму «L», есть КоQ-связывающий участок, осуществляет перенос электронов и протонов на КоQ от  $\text{НАДН} + \text{H}^+$  и участвует в формировании протонного градиента;

II комплекс (сукцинатдегидрогеназа, сукцинат: хиноноксидоредуктаза), КФ 1.3.5.1: сложный белок, в качестве простетических групп содержит ФАД и железо-серные кластеры, является олигомерным белком и состоит из нескольких субъединиц, часть субъединиц расположена трансмембранно, часть – в матриксе, переносит электроны от сукцината на КоQ, не формирует протонный градиент;

III комплекс (хинол-цитохром-с редуктаза, комплекс цитохромов  $\text{bc}_1$ , хинол: феррицитохром-с оксидоредуктаза), КФ 7.1.1.8: представляет собой мультибелковый комплекс и состоит из цитохромов  $\text{b}$ ,  $\text{b}_L$ ,  $\text{c}_1$  и белка Риске, содержащего железо-серные

кластеры, переносит электроны от убихинола на цитохром с и участвует в формировании протонного градиента;

IV комплекс (цитохром-с оксидаза, цитохром аа<sub>3</sub>, ферроцитохром с: кислородоксидоредуктаза), КФ 7.1.1.9: является мультибелковым комплексом и содержит цитохромы а и а<sub>3</sub>, а также ионы меди, переносит электроны от цитохрома с на кислород, восстанавливая его до воды, формирует протонный градиент;

Цитохром с: небольшой мембраносвязанный белок, подвижный, переносит электроны от III на IV комплекс, еще одной важной функцией цитохрома с является активация процесса апоптоза;

Коэнзим Q - небелковый компонент дыхательной цепи, представляет собой гидрофобный хинон, подвижен и легко перемещается во внутренней мембране митохондрий, выполняет роль коллектора электронов и протонов в дыхательной цепи, собирая их от I и II комплексов и передавая на III, также может принимать электроны и протоны от других ФАД-содержащих дегидрогеназ, минуя II комплекс (ацил-КоА-дегидрогеназа, глицерол-3-фосфатдегидрогеназа).

За счет энергии переноса электронов по комплексам дыхательной цепи происходит перемещение протонов через внутреннюю митохондриальную мембрану и создается электрохимический потенциал, который активирует работу АТФ-синтазы.

АТФ-синтаза (АТФ-фосфогидролаза Н<sup>+</sup>-транспортирующая), КФ 7.1.2.2: состоит из двух мультибелковых комплексов F<sub>1</sub> и F<sub>0</sub>, комплекс F<sub>1</sub> – располагается в матриксе митохондрий и состоит из 3α, 3β, γ, ε, δ субъединиц, осуществляет непосредственный катализ образования АТФ из АДФ и Фн, комплекс F<sub>0</sub> – интегральный белок, состоит из a, b, c, d, e, f, g, F<sub>6</sub>, F<sub>8</sub> субъединиц, служит каналом для протонов. Синтез АТФ осуществляется по механизму «вращательного катализа».

*Дыхательный контроль* – это регуляция скорости переноса электронов по дыхательной цепи отношением АТФ/АДФ. Чем меньше это отношение, тем интенсивнее идет поглощение кислорода и активнее синтезируется АТФ. Механизм дыхательного контроля характеризуется высокой точностью и имеет важное значение, так как в результате его действия скорость синтеза АТФ соответствует потребностям клетки в энергии. Запасов АТФ в клетке не существует.

*Ингибиторы ЦПЭ* – это химические соединения, которые взаимодействуют с ферментными комплексами и блокируют перенос электронов по ЦПЭ. К ним относят: барбитураты (амитал), которые блокируют транспорт электронов через I комплекс дыхательной цепи, антибиотик антимицин блокирует окисление цитохрома b; СО, цианиды, сероводород ингибируют цитохромооксидазу и блокируют транспорт электронов на кислород.

Ингибиторы окислительного фосфорилирования, например, олигомицин – это вещества, которые блокируют транспорт Н<sup>+</sup> по протонному каналу АТФ-синтазы (F<sub>0</sub>) и, как следствие, нарушающие синтез АТФ.

*Разобщители окислительного фосфорилирования* – это липофильные вещества, которые подавляют окислительное фосфорилирование, не влияя при этом на процесс переноса электронов по ЦПЭ. Механизм действия разобщителей сводится к тому, что они обладают способностью связывать протоны (протонофоры) или катионы металлов (ионофоры) и переносить их через мембрану митохондрий в матрикс, минуя протонный канал АТФ-синтазы. В результате происходит разобщение процессов окисления (переноса электронов по комплексам дыхательной цепи) и фосфорилирования (синтеза АТФ). Как

следствие синтеза АТФ не происходит, а выделяющаяся при переносе электронов энергия рассеивается в виде тепла.

Экзогенные разобщители: 2,4-динитрофенол, дикумарол, некоторые антибиотики (валиномицин, грамицидин).

Эндогенные разобщители: продукты перекисного окисления липидов, жирные кислоты с длинной цепью, гормоны щитовидной железы в высоких концентрациях, билирубин.

В митохондриях большинства клеток присутствуют особые разобщающие белки - UCP (uncoupling proteins). Относятся к семейству белков-транспортеров внутренней мембраны митохондрий (SLC25). Известно 5 типов: UCP1 (термогенин, SLC25A7), UCP2, UCP3, UCP4 и UCP5, обладающих тканевой специфичностью. Так в мышечной ткани преобладает экспрессия UCP2 и UCP3, в бурой жировой ткани – UCP1, в нервной ткани – UCP4 и UCP5. Наиболее распространен в тканях UCP1. Данные белки осуществляют перенос протонов через мембрану митохондрий, что приводит к снижению электрохимического потенциала и, как следствие, снижению синтеза АТФ. Активируются свободными жирными кислотами,  $\beta_3$ -адренорецепторами, ингибируются пуриновыми нуклеотидами, например, ГДФ. Участвуют в процессах термогенеза, регуляции энергетического обмена в клетках, а также защите от окислительного стресса. Играть роль в патогенезе таких заболеваний как ожирение, сахарный диабет, болезнь Паркинсона и других.

Второе семейство разобщающих белков - транслокатор адениннуклеотидов (ANT), у человека включает 4 представителя (ANT-1–ANT-4), которые катализируют обмен АТФ/АДФ через митохондриальную мембрану и играют ключевую роль в экспорте АТФ в цитозоль. Помимо этой активности, ANT также обладает некоторыми разобщающими свойствами. Молекулярный механизм не совсем ясен, но предполагается, что он зависит от транспорта жирных кислот.

На разобщении дыхания и фосфорилирования базируется терморегуляторная функция ЦПЭ и адаптация к понижению температуры окружающей среды.

#### *Митохондриальная дисфункция (МД)*

типовой патологический процесс, развивающийся при различных заболеваниях и вызванный многочисленными патогенными факторами, в том числе генетическими, биохимическими и структурно-функциональными дефектами митохондрий с нарушением клеточно-тканевого дыхания. МД не имеет этиологической и нозологической специфики, поэтому зачастую умеренные нарушения клеточной энергетики могут не проявляться в виде самостоятельного заболевания, однако нередко существенно влияют на течение других болезней. Выделяют два вида МД – первичную как следствие врожденного генетического дефекта и вторичную, возникающую под действием различных факторов: гипоксии, ишемии, оксидативного стресса, повышения экспрессии провоспалительных цитокинов. МД может быть причиной развития не только полиорганной патологии, но и проявляться преимущественным поражением миокарда. Так, метаболические нарушения, связанные с МД, являются важным патогенетическим аспектом развития кардиомиопатий. Основной мишенью развития нарушений энергетической функции митохондрий является дыхательная цепь, повреждение которой лежит в основе развития тканевой (биоэнергетической) гипоксии – состояния, при котором в клетке, несмотря на отсутствие дефицита кислорода, нарушены процессы, связанные с его потреблением и синтезом АТФ. Нарушение процесса окислительного

фосфорилирования в митохондриях сопровождается активацией свободно-радикального окисления в клетке и процессов перекисного окисления липидов.

Около 10-15% митохондриальных заболеваний вызваны мутациями в митохондриальной ДНК (мтДНК).

К первичным митохондриальным болезням относятся:

- синдром Кернса-Сейра,
- синдром MELAS (митохондриальная энцефалопатия с лактоацидозом и эпизодами, подобными инсульту),
- синдром MERRF (миоклоническая эпилепсия с рваными красными волокнами),
- синдром CPEO (прогрессирующая наружная офтальмоплегия),
- синдром Пирсона,
- энцефалопатия Ли,
- синдром HARP (невропатия, атаксия, пигментный ретинит).

Другие заболевания, связанные с митохондриальной дисфункцией, включают:

- сахарный диабет и глухота (MIDD), такое сочетание в раннем возрасте может быть вызвано митохондриальным заболеванием,
- наследственная оптическая нейропатия Лебера (LHON),
- потеря зрения, начинающаяся в молодом возрасте, характеризующаяся прогрессирующей потерей центрального зрения из-за дегенерации зрительных нервов и сетчатки,
- синдром Вольфрама,
- заболевание по типу рассеянного склероза,
- мионеврогенная желудочно-кишечная энцефалопатия (MNGIE).

Такие состояния, как атаксия Фридрейха, могут поражать митохондрии, но не связаны с нарушением белков, участвующих в процессах тканевого дыхания.

*Субстратное фосфорилирование* – это способ образования АТФ за счет энергии гидролиза других макроэргических соединений. Таким способом АТФ образуется в гликолизе, ЦТК, а также в мышечной и нервной ткани за счет креатинфосфата. Не требуется участие кислорода, быстрый способ получения АТФ, но энергетический выход небольшой.

### **3. Внемитохондриальное окисление. Микросомальное окисление. Монооксигеназная система.**

#### *Микросомальное окисление*

является первой фазой биотрансформации гидрофобных соединений и осуществляется ферментами монооксигеназной системы.

Монооксигеназная система (МОС) локализуется в гладком эндоплазматическом ретикулуме, в некоторых органах (кора надпочечников, почки) данная система также локализована в митохондриях. Наиболее активно МОС функционирует: печень, лёгкие, энтероциты, кожа, плацента, почки, надпочечники и мозг. МОС представляет собой мембраносвязанный мультиферментный комплекс. Её функционирование зависит от состояния мембраны (её билипидного слоя).

В состав комплекса входят:

1. НАДФН-зависимая-цитохром Р-450-редуктаза (Флавопротеин-1, ФП<sub>1</sub>): это сложный фермент, содержащий в своём составе ФАД и ФМН; он катализирует реакцию восстановления железа в геме цитохрома Р-450 за счёт переноса электронов с НАДФН.

2. НАДН-зависимая-цитохром  $v_5$ -редуктаза (Флавопротеин-2, ФП<sub>2</sub>): в своём составе имеет только ФАД; он катализирует реакцию восстановления гемового железа в цитохроме  $v_5$  за счёт переноса электронов с НАДН.

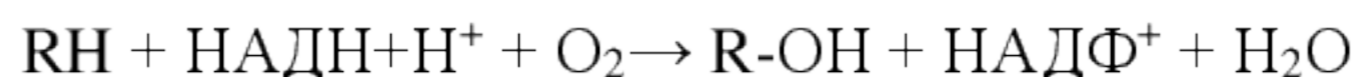
3. Цитохром  $v_5$  - это сложный белок, небелковая часть которого представлена гемом, при этом и пятая и шестая координационные связи железа идут на присоединение к белку (поэтому присоединяет только электроны). Осуществляет перенос электронов с ФП<sub>2</sub> на цитохром P-450. Вместе с ФП<sub>2</sub> участвует в десатурации жирных кислот. Существует три формы: одна цитозольная (восстановление метгемоглобина) и две мембраносвязанные (с митохондриями и ЭПР).

4. *Цитохром P-450* (КФ 1.14.14.1) - центральное звено МОС. Также является гемопroteinом. В его активном центре выделяют две зоны:

- каталитическая, содержащая гем, в котором шестое положение железа вакантно для присоединения кислорода или других лигандов с более высоким сродством (СО, CN<sup>-</sup>). Также железо способно принимать и отдавать электрон, изменяя свою степень окисления.

- связывающая, образованная гидрофобными радикалами аминокислот, где происходит связывание гидрофобного субстрата.

В общем виде работу этой системы можно представить уравнением:



Спектр катализируемых цитохромом P450 монооксигеназных реакций: ароматическое и алифатическое гидроксирование, N-окисление, эпоксирирование, окислительное дезаминирование, деалкилирование. Кроме окислительных реакций цитохром P-450 способен также катализировать восстановительные реакции, например, восстановление азо- и нитрогрупп, восстановительное дегалогенирование. Эти реакции протекают при отсутствии или недостатке кислорода.

Для цитохрома P-450 характерно наличие множественных форм с близкой субстратной специфичностью. *Множественные формы* – это генетически различные белки, отличающиеся биологической активностью. Классификация множественных форм цитохрома P450 основана на сходности первичной структуры. Изоформы цитохрома P-450 кодируют около 57 генов (у человека). Объединяют в семейства – 18 семейств (у человека), которые делят на подсемейства. Примеры наиболее важных изоформ цитохрома P-450: 1A1 - метаболизм полиароматических углеводородов, половых гормонов (эстрадиола), 2D6 – второстепенный путь синтеза дофамина, лекарственные препараты (например, антидепрессанты,  $\beta$ -адреноблокаторы), 2E1 - метаболизм алкоголя, ацетона, CCl<sub>4</sub>, хлорпроизводных, лекарственных препаратов, 3A4 – метаболизирует около 30% лекарственных препаратов.

Важным свойством цитохрома P-450 является его индуцибельность. Индукторы цитохрома P-450 имеют некоторые общие свойства: липофильность, способность связываться с метаболизирующим ферментом, относительно большое время полуэлиминации. Делятся на две группы: индукторы широкого спектра действия и индукторы узкого спектра действия. К первой группе относятся фенотербитал и другие барбитураты. К индукторам второго типа относятся полициклические ароматические углеводороды. Роль индукции цитохрома P-450 заключается в адаптации к действию больших доз ксенобиотиков. Эффект, связанный с индукцией цитохрома P-450, лежит в основе развития привыкания к лекарственным препаратам, а также потенцировании действия фармакологических препаратов.

Ингибиторы цитохрома P450 делятся на обратимые ингибиторы конкурентного и неконкурентного типа. Существуют также необратимые ингибиторы.

*Участие цитохрома P450 в эндогенном метаболизме:*

1. обезвреживание продуктов гниения белков
2. синтез холестерина
3. образование из холестерина желчных кислот (7 $\alpha$ -гидроксилаза, сур 7A1)
4. синтез и инактивация стероидных гормонов
5. синтез простаглиннов и тромбосана A2
6. эпексидирование арахидоновой кислоты
7. активация витамина Д в печени и почках
8. метаболизм витамина А (ретиноевой кислоты)
9. синтез ненасыщенных жирных кислот (десатураза работает в комплексе с цитохромом B5).

*Биомедицинское значение МОС:*

1. при снижении или повышении отдельных форм цитохрома P-450 возможны: нарушение обмена веществ, например, желчных кислот, нарушения метаболизма половых гормонов.
2. воздействие на цитохром P-450 используется для профилактики и лечения онкологических заболеваний.
3. система цитохрома P450 играет важную роль в метаболизме лекарственных препаратов, их взаимодействия, индукция цитохрома P450 является одной из причин развития синдрома «привыкания» и синдрома «отмены».
4. участие в метаболизме гидрофобных ксенобиотиков, обуславливает их токсические эффекты (эффект «токсификации»), развитие химического канцерогенеза.

*Внемитохондриальное окисление*

протекает в цитозоле, пероксисомах, ЭПР, внешней мембране митохондрий; включает реакции оксидазного и оксигеназного типа, а также пероксидазы; не сопровождается образованием АТФ, в зависимости от типа ткани использует около 5-10 % кислорода, поступающего в клетки, также есть реакции, протекающие без участия кислорода – дегидрогеназные.

Примеры оксидаз: ксантиноксидаза, моноаминоксидазы, оксидазы аминокислот.

Примеры оксигеназ: циклооксигеназа, липооксигеназа, диоксигеназы, монооксигеназы.

Примеры дегидрогеназ: глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа.

#### **4. Активные формы кислорода. Свободно-радикальное окисление. Антиоксидантная система.**

*Активные формы кислорода*

Процессы свободно-радикального и перекисного окисления в организме тесно связаны с процессами метаболизма кислорода, протекающими с разной интенсивностью, но абсолютно во всех тканях.

Основное состояние кислорода – *триплетное*, это бирадикал с двумя неспаренными электронами с одинаковыми (параллельными) спинами.

В биологических системах основной путь метаболизма кислорода сопровождается его восстановлением 4-я электронами с образованием воды. Существуют другие пути превращения кислорода, приводящие к образованию так называемых активных форм (АФК), являющихся химически высоко активными соединениями.

*АФК* – собирательное понятие, включающее в себя:

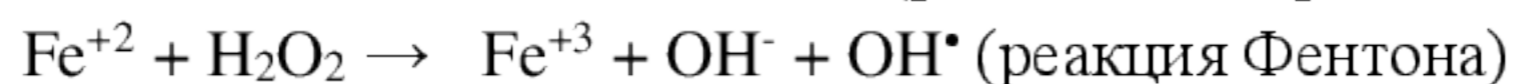
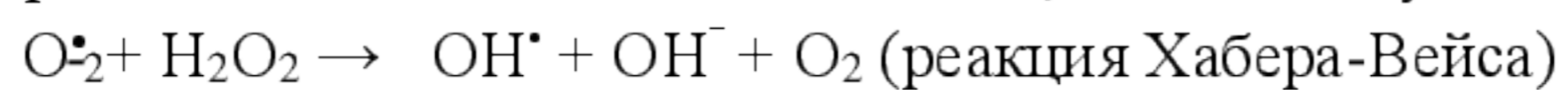
1. свободные радикалы (имеют неспаренный электрон):

а) *супероксиданион-радикал*  $O_2^{\bullet-}$ :

образуется из  $O_2$  при добавлении одного электрона; характеризуется невысокой реакционной способностью (но более высокой, чем у молекулярного кислорода); время жизни – около  $10^{-6}$  сек; плохо мигрирует через мембраны (при участии анионно-обменных белков); является иницирующим агентом в большинстве биологических свободно-радикальных процессах, т. е. он способствует образованию остальных АФК; способен спонтанно дисмутировать с образованием перекиси водорода, а при взаимодействии с протоном переходит в гидроперекисный радикал ( $HO_2^{\bullet}$ ); может образовываться в реакциях, катализируемых ферментами: НАДФ-оксидаза, цитохромоксидаза, микросомальные монооксигеназы;

б) *гидроксил-радикал*  $OH^{\bullet}$ :

наиболее реакционноспособный и токсичный, основные пути его образования:

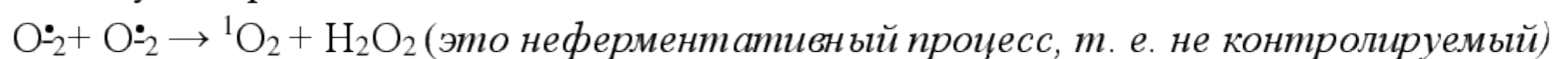


с) *гидропероксил-радикал*  $HO_2^{\bullet}$ :

образуется из  $O_2^{\bullet-}$  при добавлении протона; более сильный окислитель, чем  $O_2^{\bullet-}$ ; при сдвигах рН в кислую сторону его содержание увеличивается.

2. синглетный кислород  $^1O_2$ :

это особая электронная конфигурация кислорода с противоположно направленными спинами электронов на внешней орбитали, высоко активен и токсичен, образуется при действии света, например, в хрусталике глаза, может образовываться как побочный продукт в реакциях, катализируемых каталазой, пероксидазой, супероксиддисмутазой; основной путь образования:



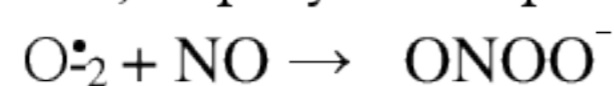
3. нерадикальные нейтральные молекулы или анионы:

1. *перекись водорода*  $H_2O_2$ :

образуется из  $O_2$  при добавлении двух электронов или из  $O_2^{\bullet-}$  при добавлении одного электрона; окислитель средней силы; может мигрировать через мембраны; относительно стабильна, является источником  $OH^{\bullet}$ ;

2. *гипохлорид-ион*  $OCl^-$ : образуется в основном в фагоцитах;

3. *пероксинитрит-ион*  $ONOO^-$ : весьма токсичное соединение, активно окисляет SH-группы белков, образуется в реакции:



Другие прооксиданты:

1. гипогалогениты: образуются главным образом в реакции взаимодействия перекиси водорода с галогенид-анионами под действием миелопероксидазы фагоцитов и пероксидазы эозинофилов, например,  $HOCl$ ;

2.  $NO^{\bullet}$ ;

3. алкоксильные ( $RO\cdot$ ) и перекисные ( $RO_2\cdot$ ) радикалы, а также гидроперекиси ( $ROOH$ ), например, жирных кислот.

#### *Источники АФК:*

- электронотранспортная цепь в митохондриях:  
при синтезе АТФ на кислород переносятся 4 электрона, но может переноситься 1 электрон и это приводит к образованию  $O_2\cdot$ . В норме образуется не более 2%  $O_2\cdot$ , но при гипоксических состояниях его продукция увеличивается; большая часть АФК образуется при функционировании  $QH_2$ -дегидрогеназного комплекса;
- система цитохрома P450:  
потребляет 30% всего кислорода; АФК образуются как при участии самого цитохрома P450, так и ферментов, переносящих к нему электроны; этот процесс усиливается при поступлении в организм токсических веществ и лекарственных препаратов;
- ксантинооксидазная реакция:  
активируется при ишемическом повреждении миокарда, печени, ЖКТ; в условиях гипоксии повышается распад адениновых нуклеотидов, т. е. повышается количество субстратов ксантинооксидазы;
- функционирование других оксидаз:  
НАДФН-оксидаза, альдегидоксидаза, диаминооксидаза и т. д.;
- неферментативные источники АФК: аутоокисление гидрохинонов, флавинов, катехоламинов, тиолов; гемоглобин также может продуцировать  $O_2\cdot$  за счет окисления гемового железа. Адреналин и кортизол, количество которых повышается при стрессах, могут увеличивать образование АФК. Они образуются на этапах биосинтеза адреналина и при его аутоокислении в адренохром с образованием семихинона, который способен передавать электроны на кислород.

Таким образом, АФК, преимущественно  $O_2\cdot$  и  $H_2O_2$ , образуются в нормально протекающих процессах организма, но в ничтожно малых количествах.

#### *Биологическая роль АФК*

АФК – являются нормальными метаболитами и выполняют определенные биологические функции:

- участвуют в метаболизме структурных компонентов клетки и клеточных мембран: липидов, белков, углеводов; при этом регулируют не только скорость их превращения, но и функциональное состояние самой мембраны; с этим связано изменение подвижности и микровязкости липидного бислоя, состояние и функции мембранных белков и ферментов, а также проницаемость мембраны;
- участвуют в обновлении химического состава тканей (окисленные белки предпочтительней как субстрат для протеолитических ферментов);
- участвуют в регуляции роста клеток, клеточной адгезии и апоптоза;
- участвуют в передаче сигнала внутрь клеток как вторичные посредники; влияют на экспрессию генов и сигнальную трансдукцию, вызванную цитокинами;
- регулируют тонус сосудов;
- влияют на метаболизм арахидоновой кислоты с образованием эйкозаноидов (циклооксигеназа и липооксигеназа); перекись водорода и гидропероксиды активируют циклооксигеназу-2;
- биоцидное действие нейтрофилов (участвуют специфические ферменты НАДФН-

оксидаза и миелопероксидаза).

### *Повреждающее действие АФК*

При повышении содержания АФК они проявляют свою реакционную способность и оказывают повреждающее действие на клеточные структуры. Основные механизмы повреждающего действия АФК на клетки:

- активация процессов перекисного окисления липидов в биологических мембранах;
- повреждение мембраносвязанных белков;
- инактивация ферментов;
- повреждение ДНК, в наибольшей степени митохондриальной;
- модификации аминокислот, в первую очередь цистеина и метионина, а также тирозина;
- формирование белок-белковых сшивок и дисульфидных связей в клеточных белках, как следствие, изменение конформации белковых молекул и фрагментация белков;
- ингибирование Са-АТФазы и нарушение транспорта кальция через мембрану;
- окисление липопротеинов плазмы крови, например, ЛПНП;
- окисление углеводов.

В норме концентрация АФК чрезвычайно низка и возможность их токсического действия на клетки почти исключена. Только избыточное образование АФК оказывает повреждающее действие. Наиболее подвержены их действию липиды биологических мембран. Поскольку в их составе имеются ненасыщенные жирные кислоты, которые особенно легко подвергаются перекисидации, так как мишенями для воздействия АФК являются ненасыщенные связи. Чем больше двойных связей, тем активнее жирная кислота окисляется. Процесс перекисного окисления липидов носит цепной характер. Он может остановиться только вследствие рекомбинации радикалов с образованием обычных молекул, что мало вероятно из-за их низкой концентрации.

Наиболее устойчивы к перекисидации сфингомиелины, т. к. в них наименьшее количество ненасыщенных жирных кислот.

Активация процессов свободнорадикального окисления, в том числе липоперекисидации, является типовым процессом дезорганизации структур и функций органов и систем при различных видах патологии.

### *Антиоксидантная система*

В организме существует целая система защиты от избытка АФК – антиоксидантная система.

Антиоксиданты – это вещества, обладающие способностью вступать во взаимодействие с различными реактогенными окислителями – активными формами кислорода и другими свободными радикалами – и вызывать их частичную или полную инактивацию.

*Антиоксидантная система (АОС)* – система защиты от свободных радикалов, АФК, перекисей и гидроперекисей жирных кислот. Включает два звена.

1) *Ферментативное звено:*

1) *ферменты антирадикальной и антиперекисной защиты:*

1-й линии защиты – супероксиддисмутаза (СОД),

2-й линии защиты – каталаза, глутатионпероксидаза (ГПО), глутатионтрансфераза, глутатионредуктаза;

2) *ферменты репарации:* цитозольные изоцитратдегидрогеназа и малатдегидрогеназа, пентозофосфатный цикл (поставляют НАДФН+Н<sup>+</sup>).

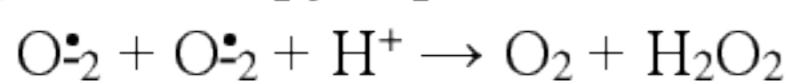
## 2) Неферментативное звено:

представлено очень разнообразной по строению группой соединений, которые непосредственно нейтрализуют АФК или препятствуют их генерации.

### Ферментативное звено АОС

СОД (КФ 1.15.1.1.) – лимитирует скорость работы всей антиоксидантной системы:

- 1) является металлопротеидом; в эукариотических клетках присутствуют две формы: СОД-1, которая является Cu-Zn-зависимым ферментом и присутствует в основном в цитозоле, а также в ядре, пероксисомах, митохондриях; СОД-2, которая является Mn-содержащем изоферментом и содержится в митохондриях;
- 2) внутриклеточные формы (СОД-1 и СОД-2) состоят из двух субъединиц (димер);
- 3) есть внеклеточная форма - СОД-3, которая является Cu-Zn-зависимым ферментом, состоит из четырех субъединиц;
- 4) присутствует в большинстве тканей, но активность разная: низкая – сердце, селезенка, костный мозг; высокая – печень, почки, эритроциты, головной мозг, надпочечники, гипофиз, щитовидная железа;
- 5) лишь снижает опасность, но не устраняет её, хотя токсичность  $H_2O_2$  в несколько раз меньше;
- 6) катализирует реакцию:



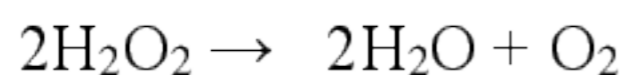
Данная реакция может протекать неферментативно, но в  $10^7$  раз медленнее и к тому же продуцирует кроме перекиси водорода весьма токсичный синглетный кислород, от которого ферментативная защита в клетке отсутствует. В реакции, катализируемой СОД, образуется триплетная форма кислорода.

Далее перекись водорода разрушается ферментами 2-й линии защиты - каталазой и Se-зависимой глутатионпероксидазой.

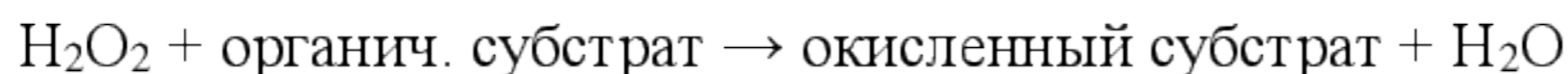
*Каталазы* (КФ 1.11.1.6.) – гетерогенная группа гемсодержащих ферментов; состоит из четырех субъединиц, в каждой – по молекуле гема. Локализована преимущественно в цитозоле (20 %) и в пероксисомах (80 %), также присутствует в лизосомах и митохондриях. Плохо проникает во внеклеточную среду. Высокая активность – в эритроцитах, печени и почках.

Это высокоактивные ферменты, расщепляющие перекись водорода по двум путям:

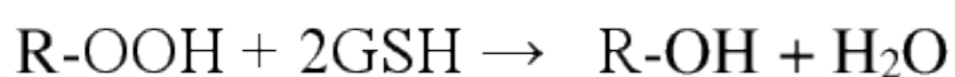
а) *каталазному*



б) *пероксидазному*



*ГПО* (КФ 1.11.1.9.) - это семейство селензависимых ферментов, известно 8 изоферментов, наиболее часто встречается ГПО-1. Состоит из четырех субъединиц, но некоторые формы являются мономерными белками (ГПО-4). Атом селена присоединяется к молекуле фермента через остатки цистеина. Экспрессируется ГПО во всех тканях, преимущественно содержится в цитозоле (70 %) и митохондриях (20-30 %). ГПО при участии глутатиона (GSH) расщепляет перекись водорода, а также гидроперекиси жирных кислот, образующиеся при перекисном окислении липидов. Поэтому ГПО рассматривают как ключевой фермент, предотвращающий липидную перекисидацию биомембран.



Имеет высокое сродство к перекиси водорода, поэтому играет ведущую роль при ее низких концентрациях. На активность ГПО влияют количество селена, витамина Е, а также аскорбиновой кислоты.

Активность ГПО зависит от концентрации восстановленной формы глутатиона. Его восстановление происходит при участии фермента глутатионредуктаза (КФ 1.6.4.2.), который является цитозольным белком. Донором водорода в данной реакции служит НАДФН+Н<sup>+</sup>. Таким образом, важную роль в функционировании АОС играет пентозофосфатный цикл, который является основным источником НАДФН+Н<sup>+</sup>.

Такой же пероксидазной активностью обладают и некоторые формы *глутатионтрансферазы* (так называемая Se-независимая глутатионпероксидаза).

Необходимым условием функционирования ферментативного звена АОС является согласованное действие всех ферментов. Только при условии сохранения активности всех компонентов ферментативного звена АОС способна обеспечить эффективную защиту клеток от АФК.

### *Неферментативное звено АОС*

Включает высокомолекулярные и низкомолекулярные антиоксиданты, которые обладают различными механизмами действия и разной локализацией в субклеточных структурах и во внеклеточной среде.

К *высокомолекулярным антиоксидантам* относят: церулоплазмин, трансферрин, альбумины, гаптоглобин, гемопексин, тиоредоксин и др.

### *Низкомолекулярные антиоксиданты:*

#### 1. водорастворимые

- витамины (С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР, В<sub>6</sub>, пантотеновая кислота и т.д.),
- растительные фенолы (биофлавоноиды, катехины, антоцианидины),
- серосодержащие соединения (глутатион, цистеин, ди- и полисульфиды чеснока),
- минералы (цинк, медь, магний, селен);

#### 2. липидрастворимые

витамин Е, А, К, каротиноиды, КоQ, фосфолипиды.

Основные механизмы действия компонентов неферментативного звена АОС:

- «ловушки» свободных радикалов,
- хелатирование катионов металлов (железа, меди),
- восстановление и нейтрализация АФК,
- активация ферментов АОС,
- «тушение» синглетного кислорода.

В функционировании неферментативного звена АОС также наблюдается синергизм и взаимосвязь между ее компонентами, что обеспечивает эффективную защиту от АФК (рис. 1).

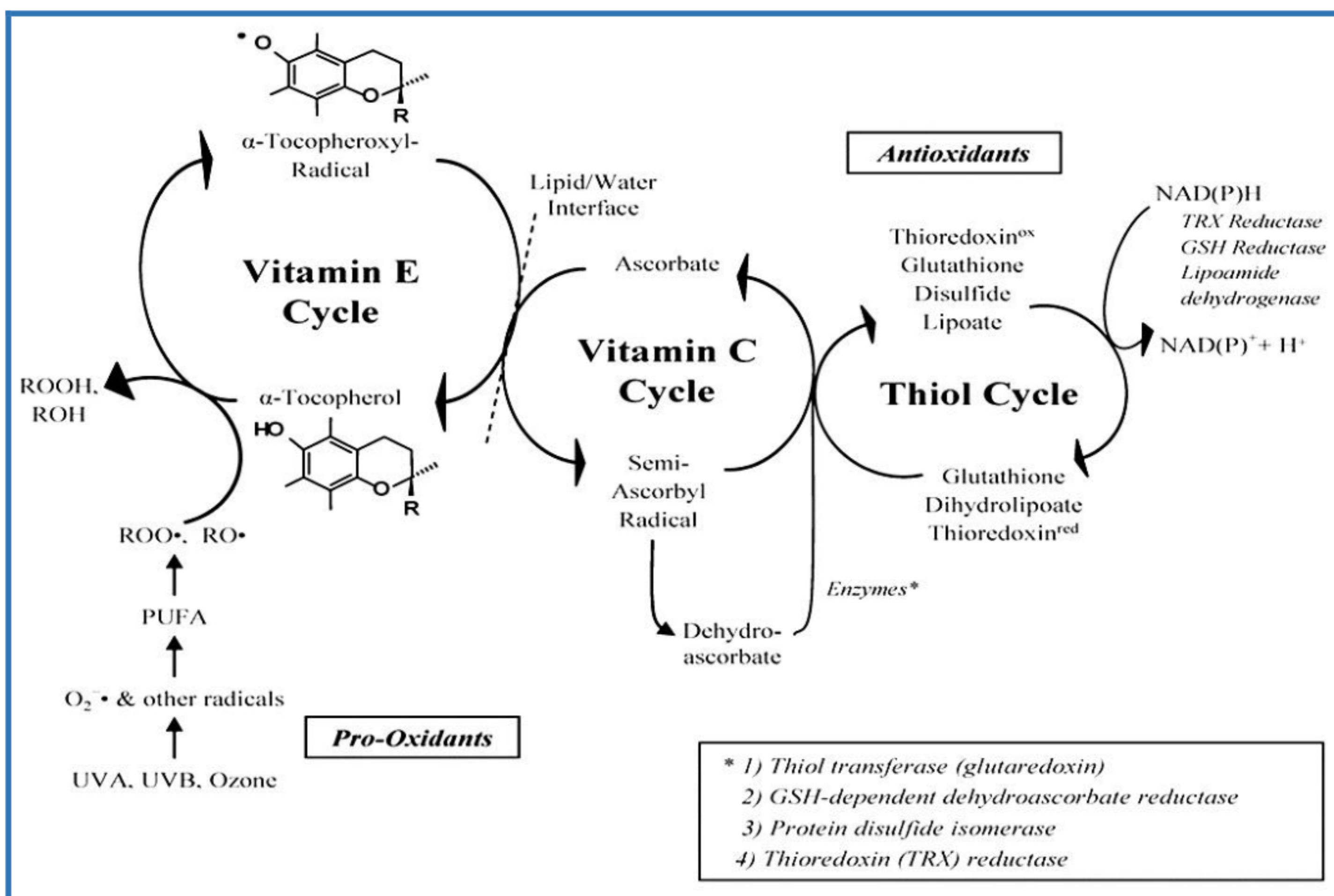


Рисунок 1. Взаимосвязь между компонентами неферментативного звена антиоксидантной системы

## Рекомендуемая литература

### а) основная литература:

1. Основы биохимии Ленинджера: в 3 т. Т. 2: Биоэнергетика и метаболизм [Электронный ресурс] / Д. Нельсон, М. Кохс - М.: Лаборатория знаний, 2020. (Раздел 13, подразделы 13.1, 13.3, 13.4; Раздел 19. Окислительное фосфорилирование и фотофосфорилирование, подразделы 19.1, 19.2).
2. Medical Biochemistry / Baynes J. W. Fifth Edition. 2019, Elsevier Limited. Глава 8 «Bioenergetics and oxidative metabolism», Глава 10 «The tricarboxylic acid cycle».

### б) дополнительная литература:

1. Биологическая химия: учебник / С.Е. Северин [и др.]. – М.: МИА, 2017. (Раздел 6. Энергетический обмен, подразделы 1, 2, 4; Раздел 8. Обмен липидов, подраздел 7; Раздел 12. Обезвреживание токсических веществ в организме, подраздел 1А).
2. Биохимия с упражнениями и задачами: учебник / Северин Е.С., Глухов А.И., Голенченко В.А. и др. / Под ред. Е.С. Северина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. (Раздел 5. Энергетический обмен, подразделы 5.1-5.5, Раздел 12. Обезвреживание токсических веществ в организме, подраздел 12.1).
3. Дубинина Е.Е. «Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение. Физиологические и клинико-биохимические аспекты.» - СПб: Издательство Медицинская пресса, 2006. - 400 с.
4. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. «Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты.» - Москва: Фирма «Слово», 2006. – 556 с.
5. Мубаракшина О.А., Сомова М.Н., Батищева Г.А. Фармакогенетика варфарина:

современное состояние вопроса. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 74–78. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190

6. The Overview on the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions of Triazoles. A. Czyrski, M. Resztak, P. Świdorski, J. Brylak, F. K. Główska. Pharmaceutics. 2021 Nov 19; 13(11):1961. doi: 10.3390/pharmaceutics13111961.
7. Principles of Medical Biochemistry, Fourth Edition, Meisenberg G. Fourth Edition. 2017 by Elsevier, Inc. Глава 22 «Glycolysis, tricarboxylic acid cycle, and oxidative phosphorylation», Глава 23 «Oxygen deficiency and oxygen toxicity».

**ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России**

Сертификат 2467499C3C31306F4631E1B65BA0E6A6

Владелец Пармон Елена Валерьевна

Действителен с 15.08.2025 по 08.11.2026

