

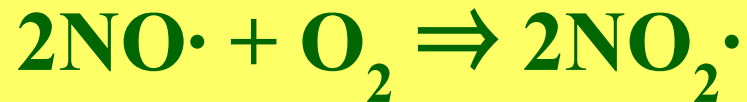
# Биофизические основы патологии клетки

Свободные радикалы и болезни человека

Ю.А. Владимиров, А.Н. Осипов  
2018

# Химические свойства NO

1. Реакция с кислородом:



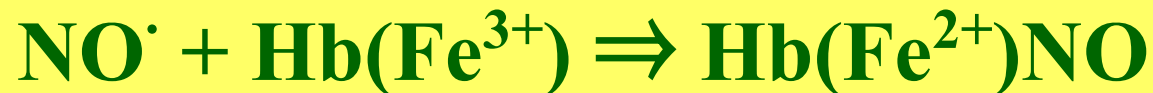
2. Реакция с супероксидным радикалом:



3. Реакция с тиолами:



4. Реакция с металлопротеинами:



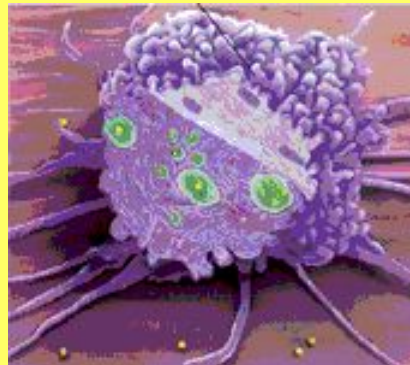
# Физиологические функции NO

Нейроны в мозге



NO важен для передачи сигнала между нервными клетками в мозге

Макрофаг



NO участвует в защите от бактериальной инфекции и паразитов

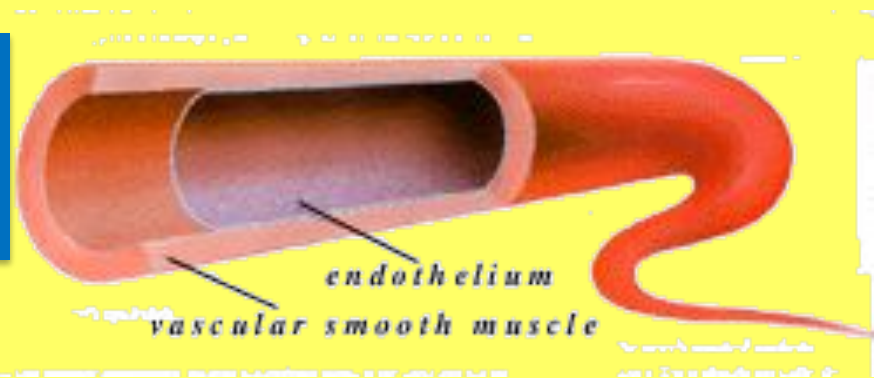
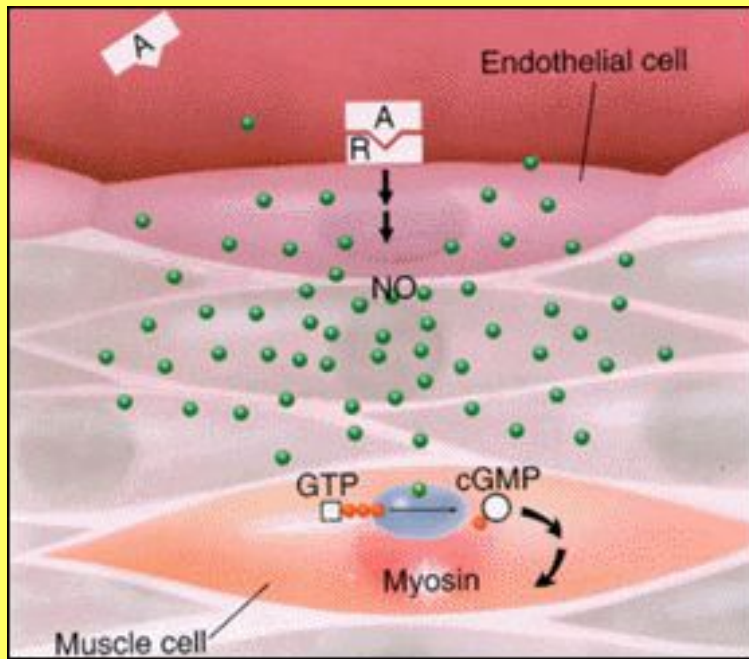
Сосуды в организме



NO регулирует тонус сосудов

# Расслабление стенок сосудов благодаря передаче сигнала между клетками

Ацетилхолин стимулирует синтез оксида азота, в клетках эндотелия. Затем NO проникает в гладкомышечные клетки и вызывает их расслабление.



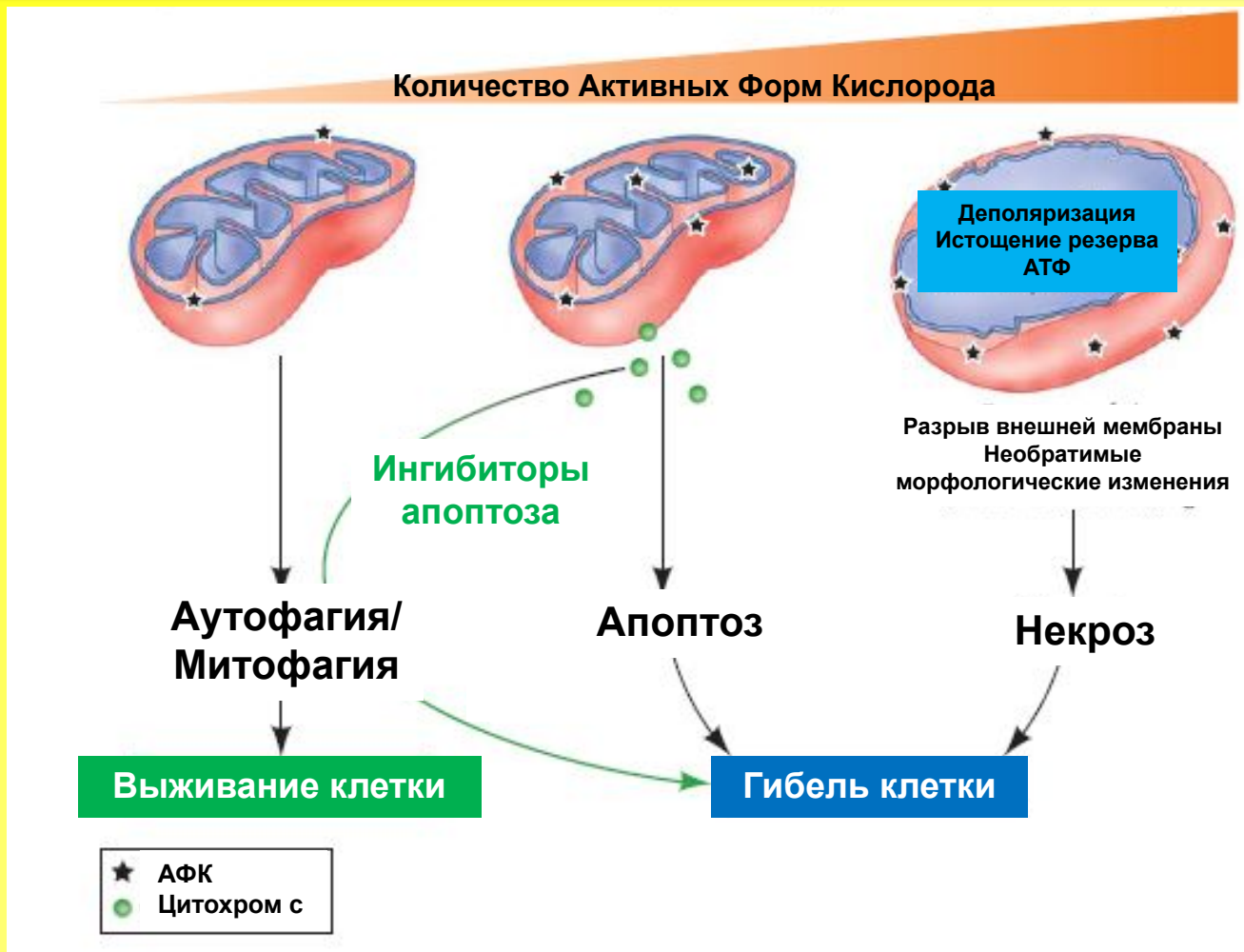
A computer-simulated image of the NO molecule

NO индуцирует синтез цГМФ путем активации гуанилат-циклазы.

# Оксид азота

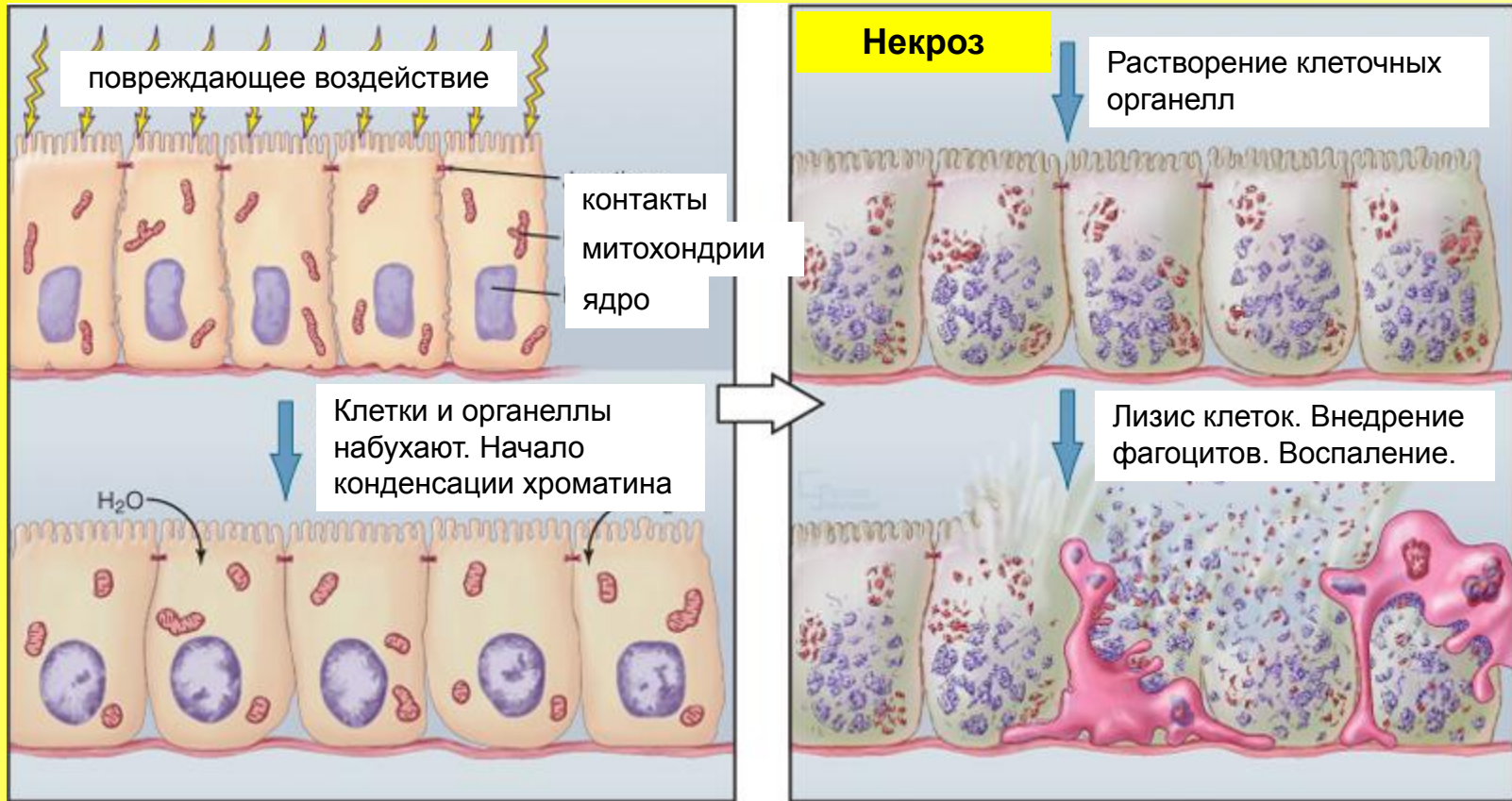
Регуляция пероксидазной активности цитохрома с с помощью Оксида Азота

# Влияние АФК на развитие процессов в клетке

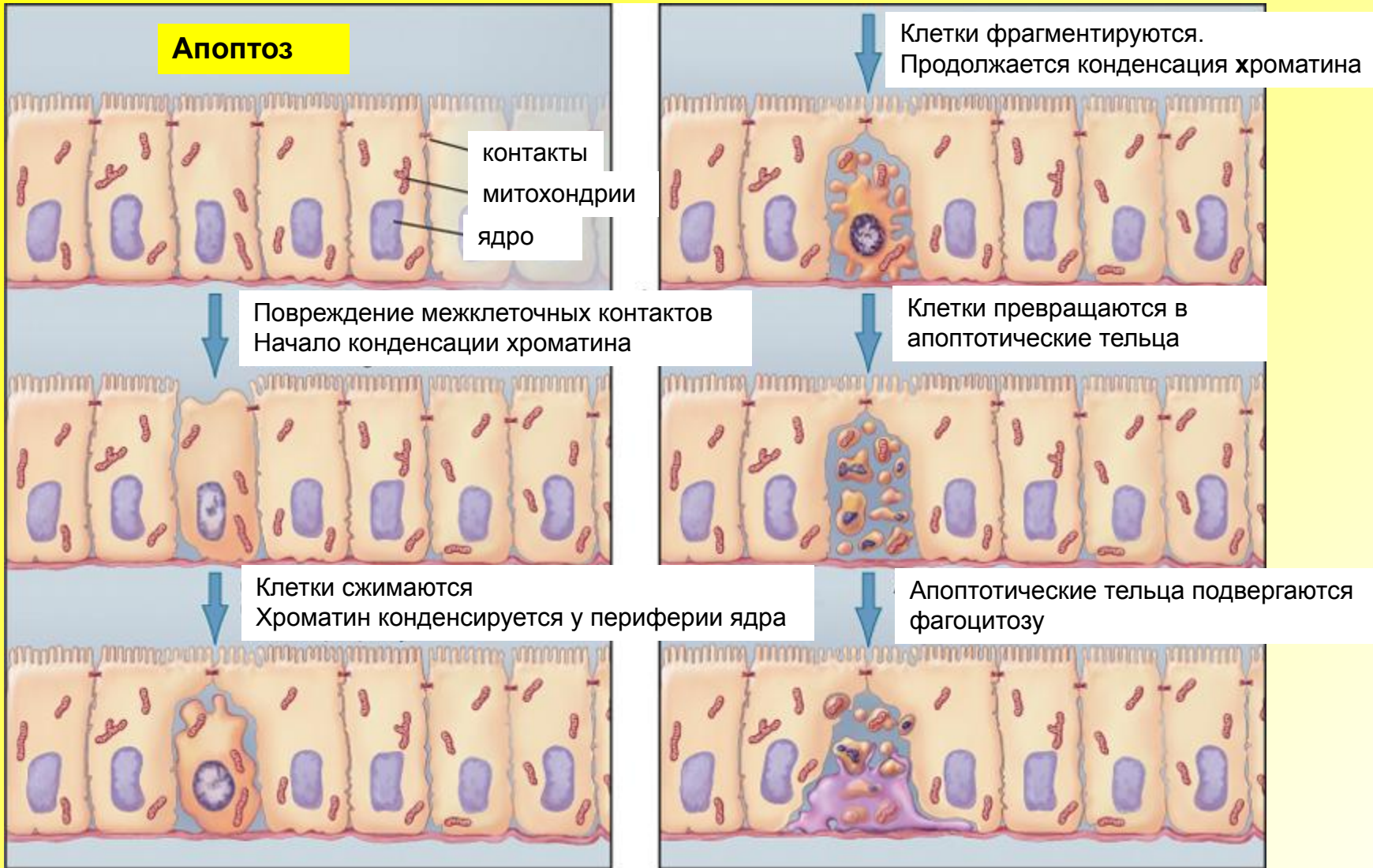




# Этапы развития некроза

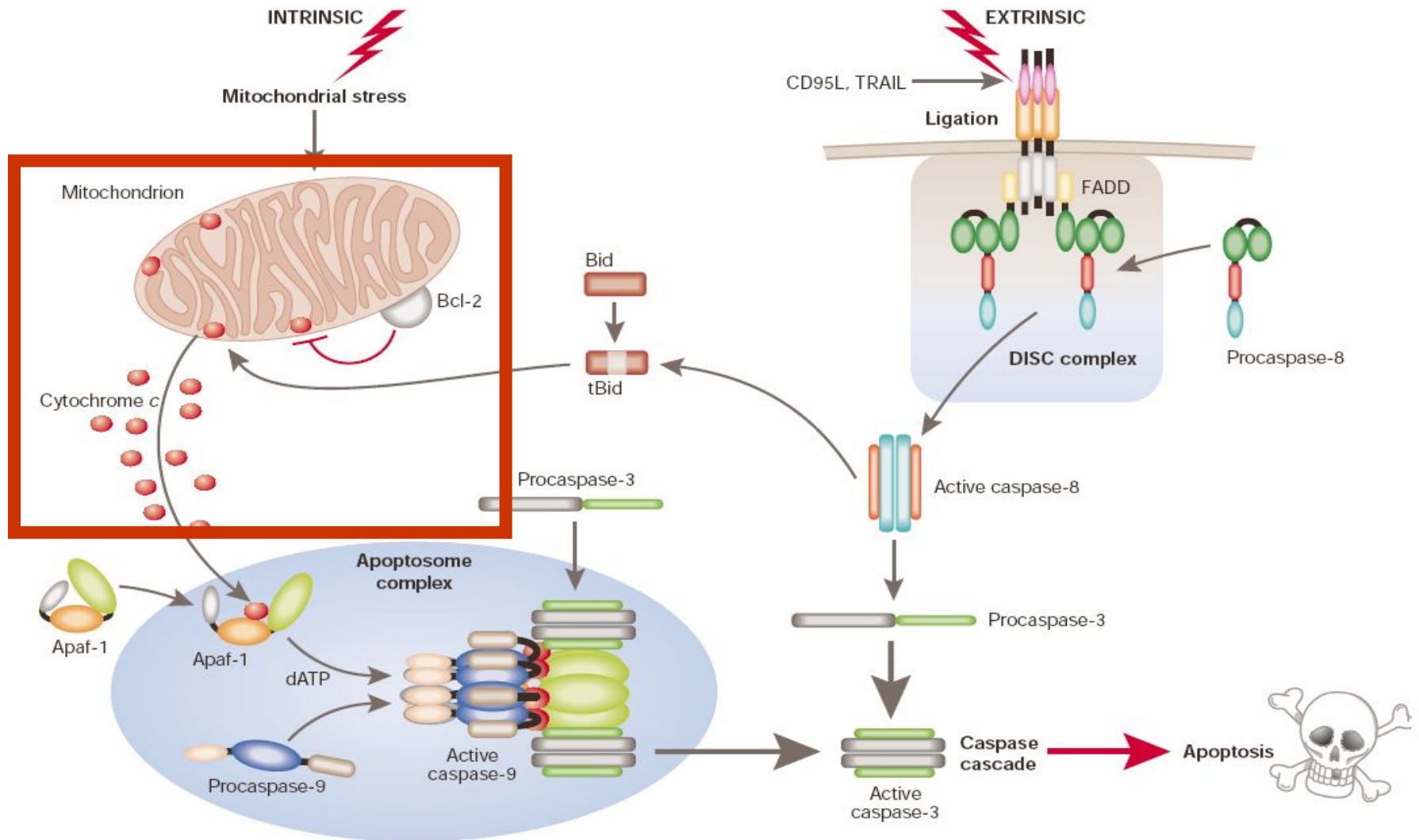


# Этапы развития апоптоза





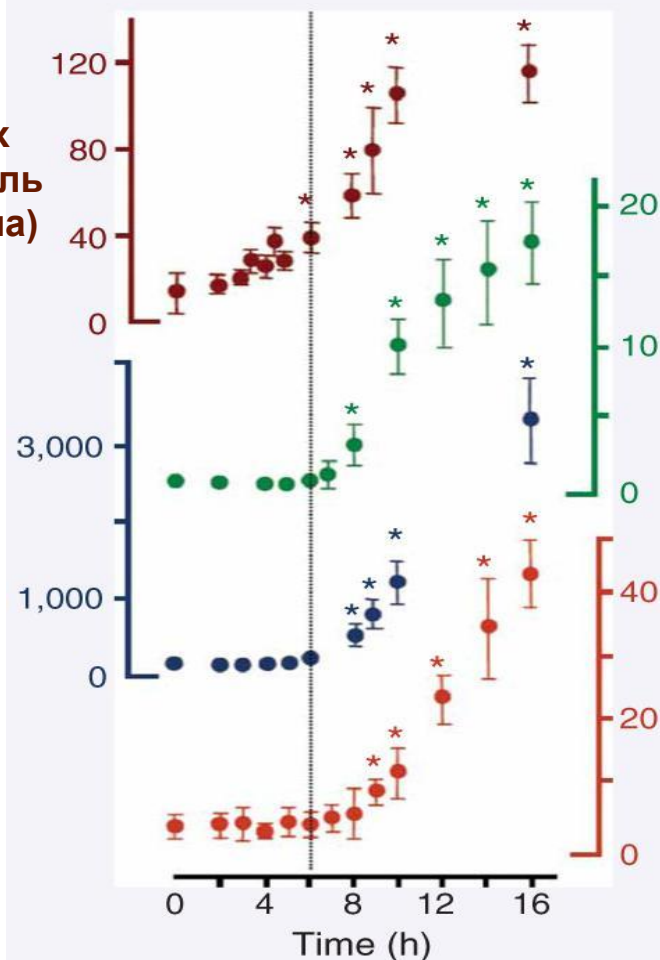
# Общая схема апоптотических реакций



# Кинетика процессов при апоптозе

Окисление  
кардиолипина  
митохондриальных  
мембран (пмоль/нмоль  
общего кардиолипина)

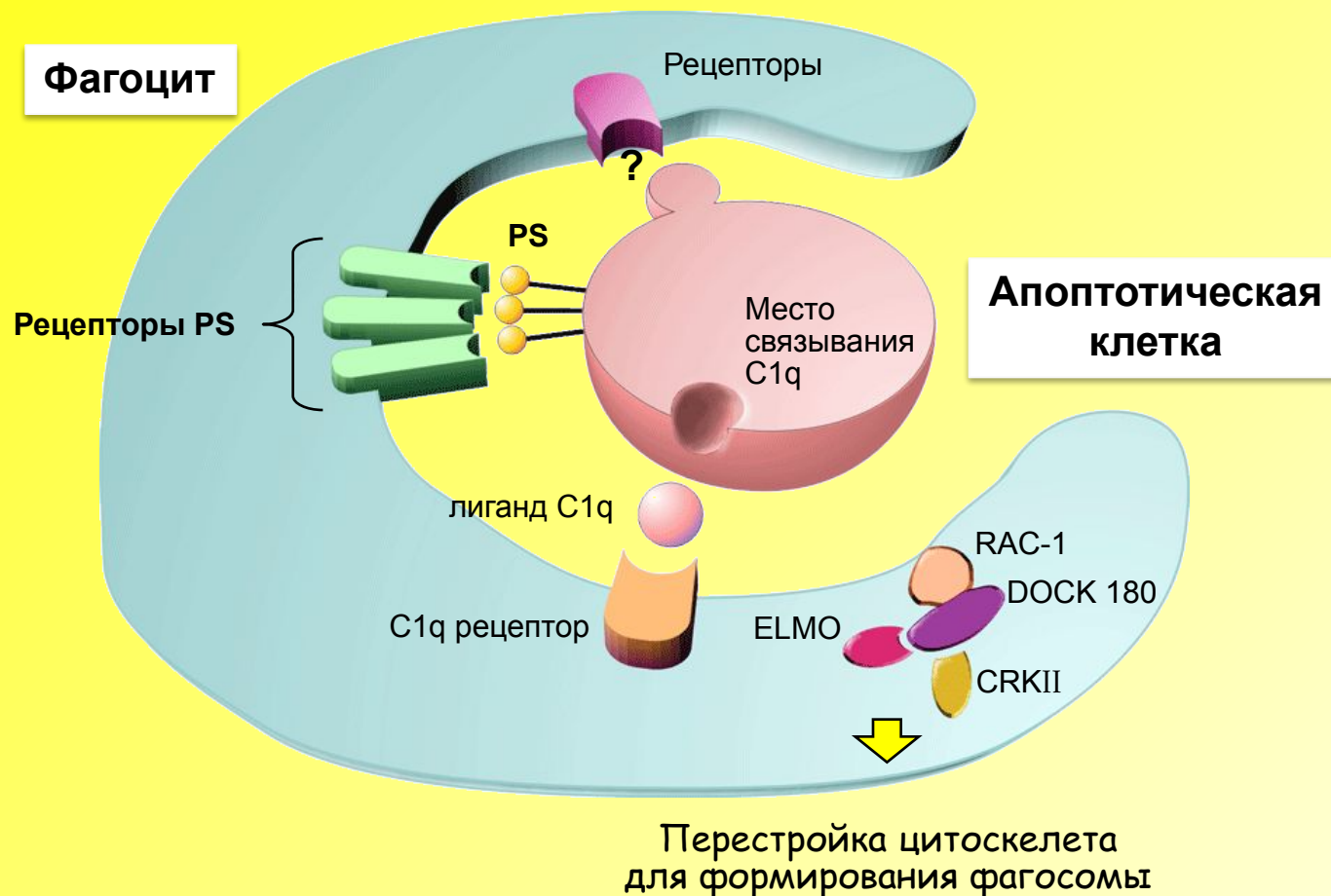
Активность каспаз  
3/7 (ЕА/мг белка)



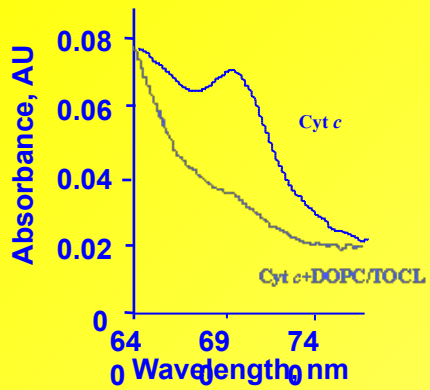
Цитохром С  
(пмоль/мг белка)

Аннексин V (+)  
клетки (% от  
общего  
количества)

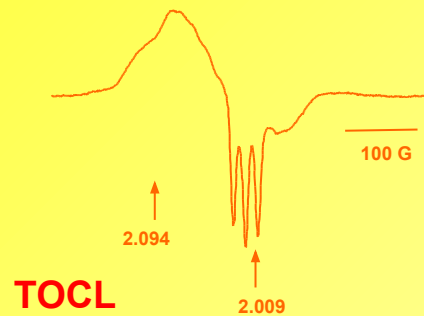
# Механизм фагоцитоза при апоптозе



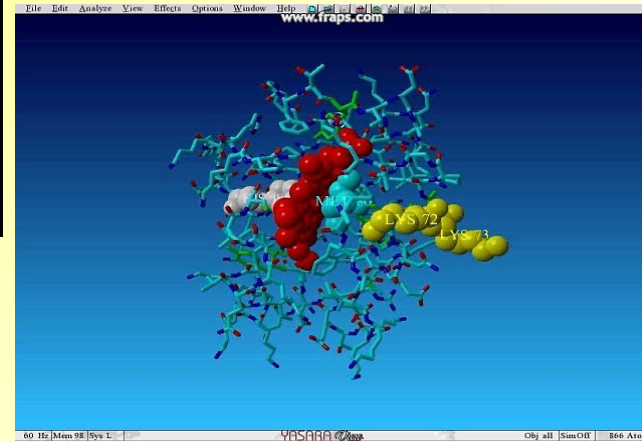
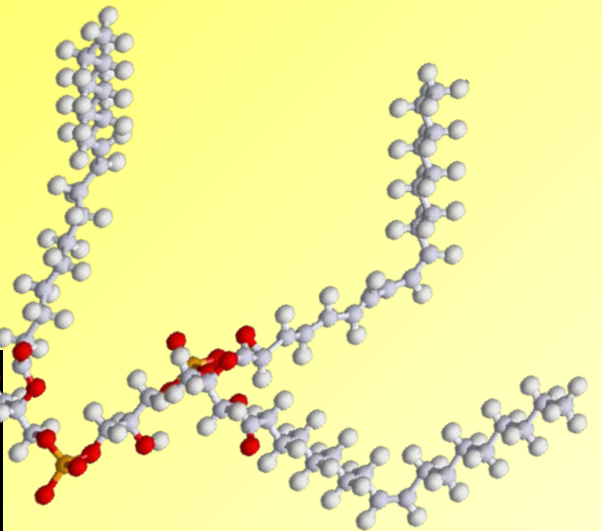
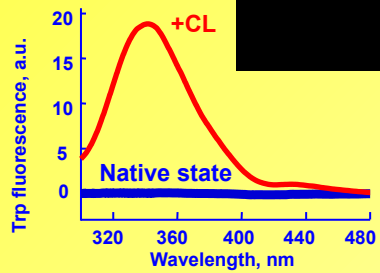
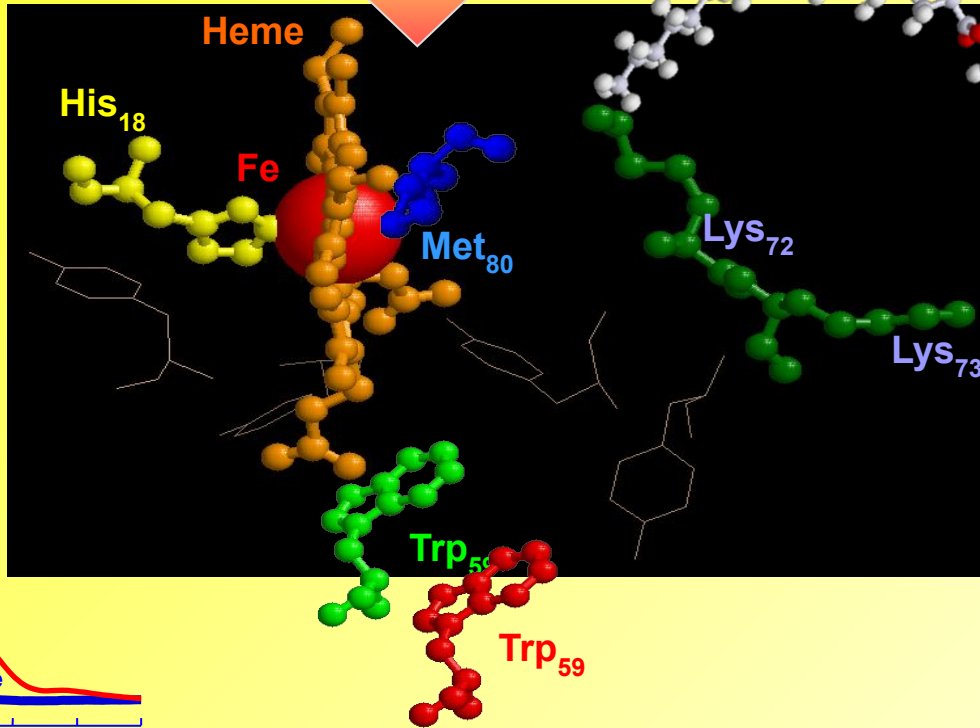
Фагоциты распознают на поверхности апоптотической клетки сигнал «съешь меня», формируемый фосфатидилсерином (PS) на внешней мембране клетки. Этот сигнал запускает процесс фагоцитоза апоптотической клетки



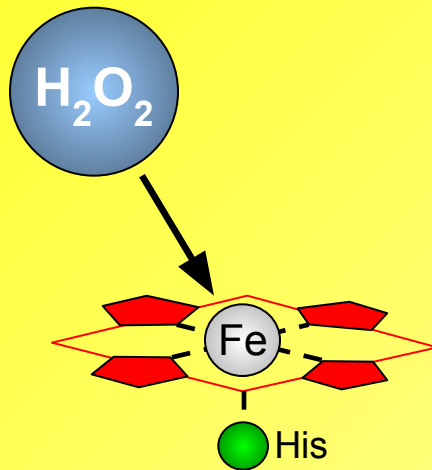
**NO, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**



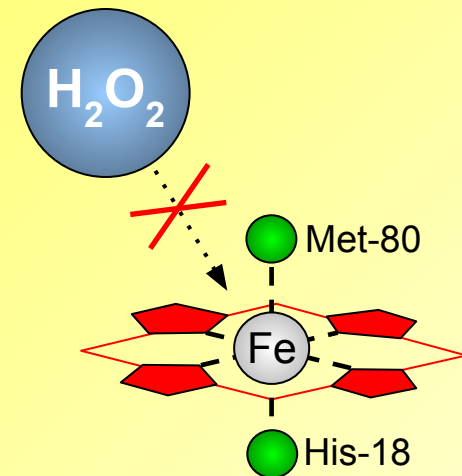
**Кардиолипин**



# Строение активного центра пероксидазы и цитохрома с



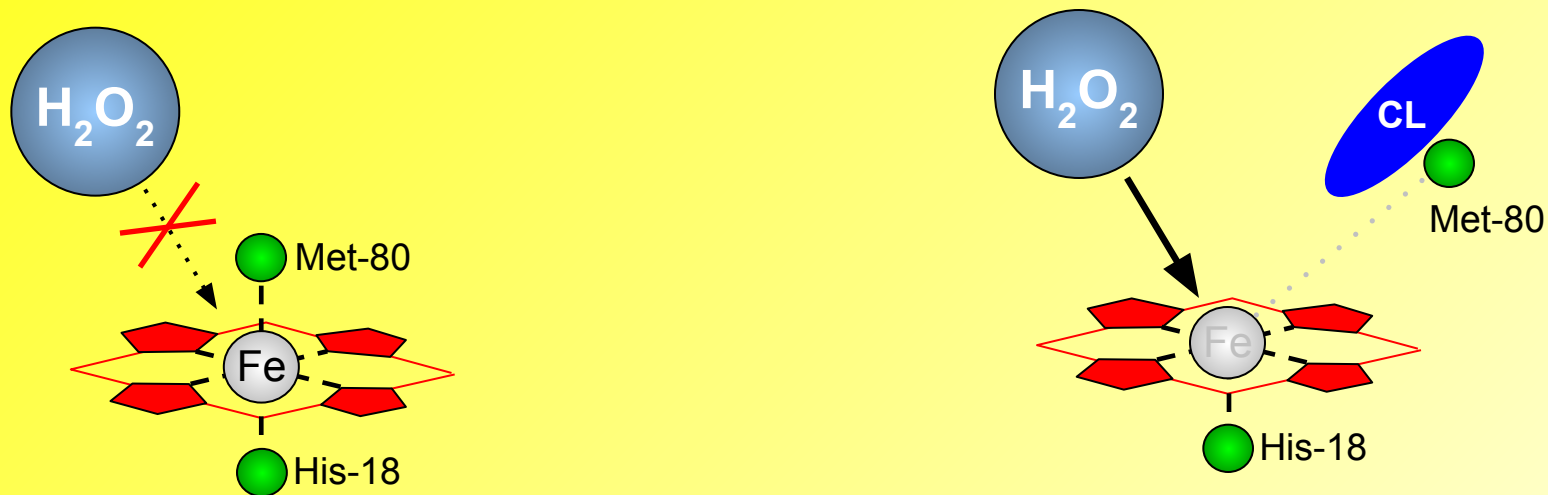
В пероксидазе  $H_2O_2$  имеет свободный доступ к атому железа в активном центре



В цитохроме с  $H_2O_2$  не имеет доступа к атому железа в активном центре т.к. 6 координационную связь занимает Met80

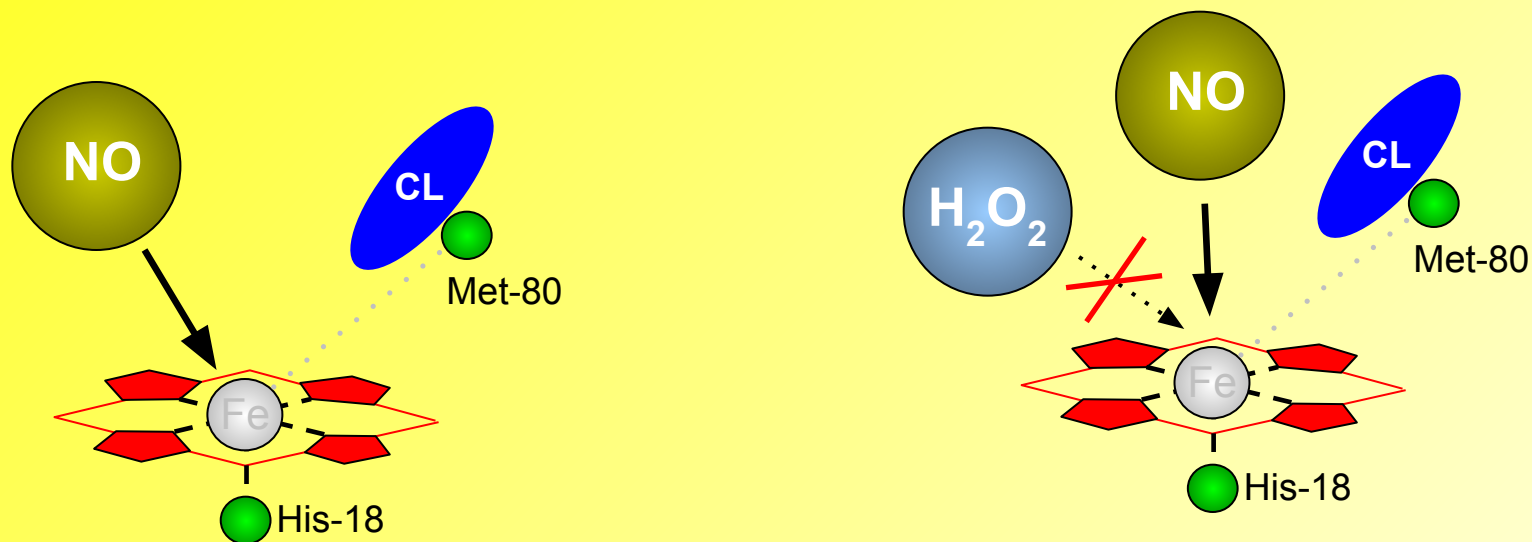


# Изменения в активном центре в присутствии кардиолипина



Кардиолипин смещает Met80 в активном центре и облегчает доступ  $H_2O_2$  к атому железа в активном центре

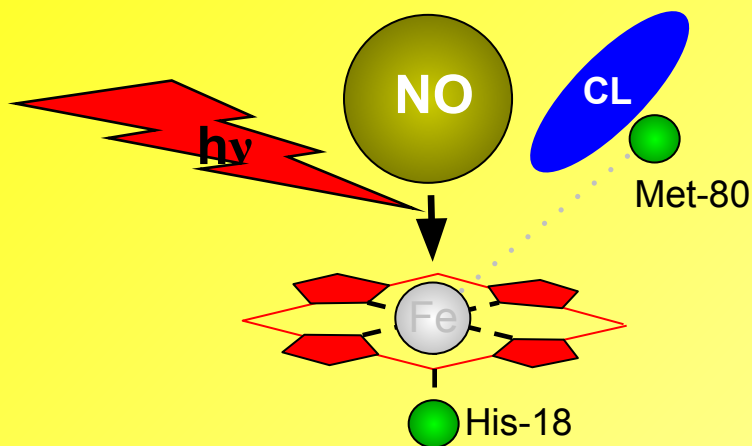
# Связывание NO в активном центре цитохрома С в присутствии кардиолипина



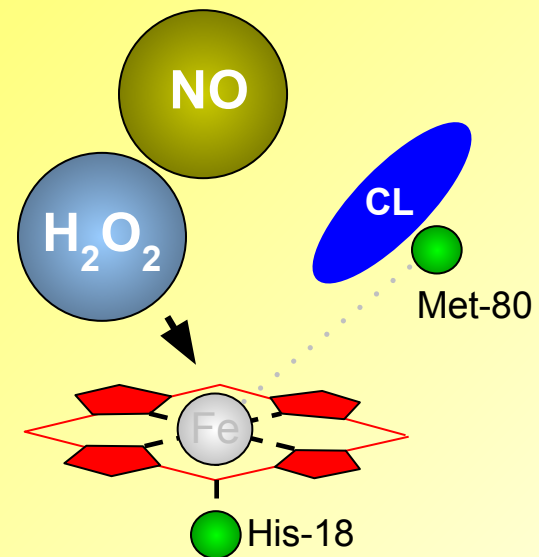
Не только  $H_2O_2$  но и NO может взаимодействовать с железом гема, когда активный центр модифицирован кардиолипином

Когда NO связался с железом,  $H_2O_2$  не может прореагировать с железом

# Лазерный фотолиз нитрозильного комплекса в активном центре в присутствии кардиолипина

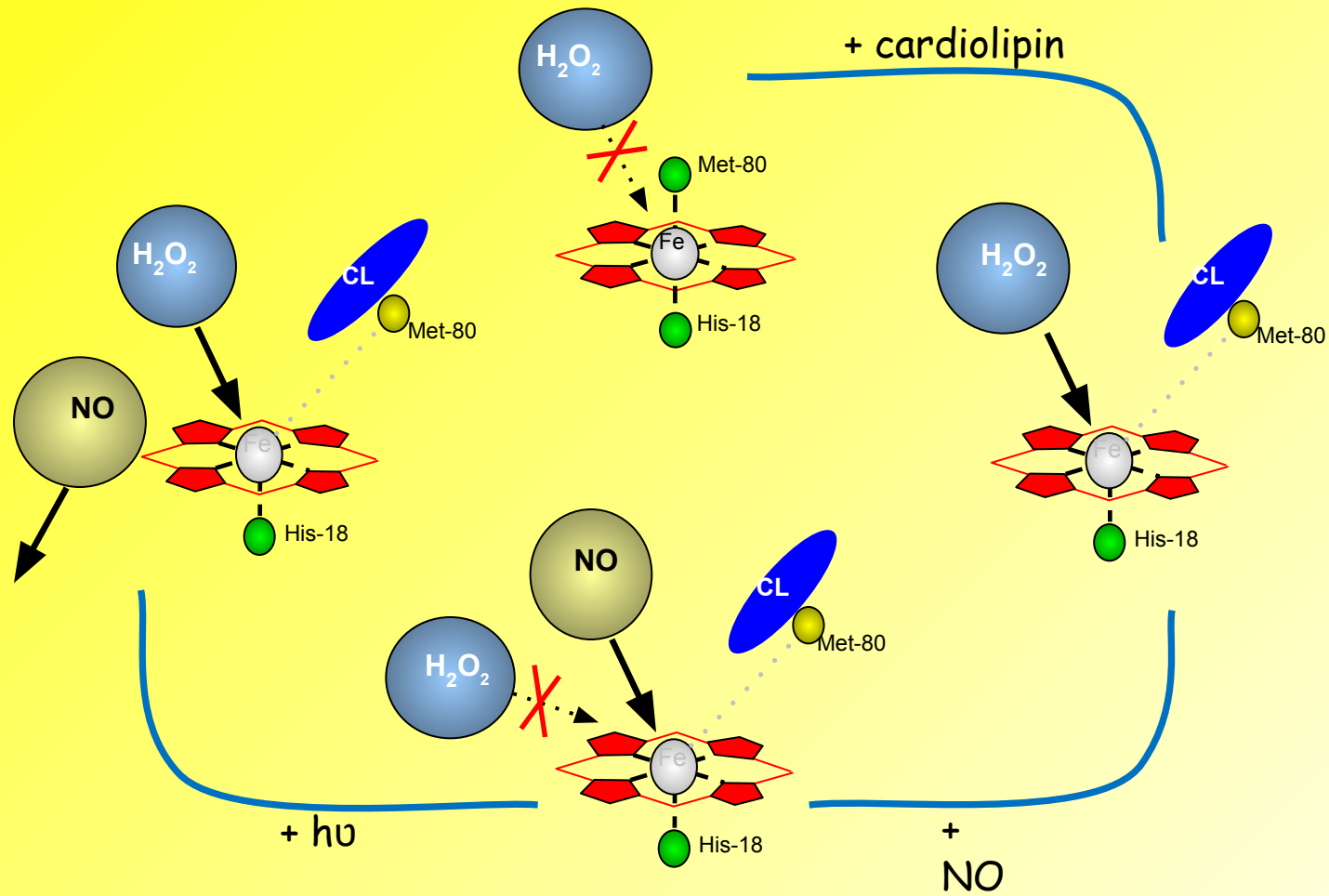


Нитрозильный комплекс цитохрома с чувствителен к действию видимого света и может быть разрушен при облучении видимым светом



Если NO удалено облучением, то  $H_2O_2$  легко реагирует с гемом.

# Суммарная схема

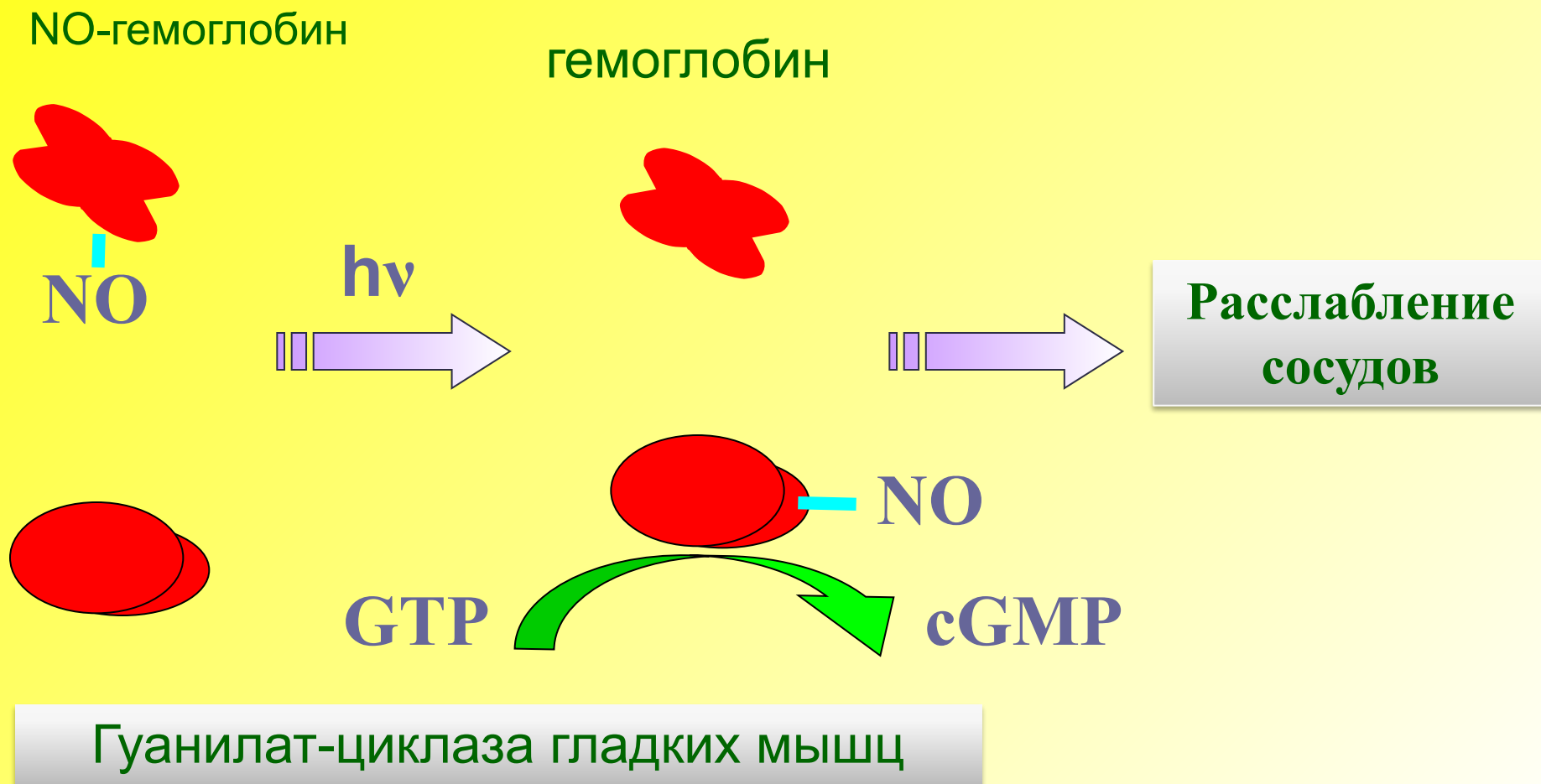


# Оксид азота

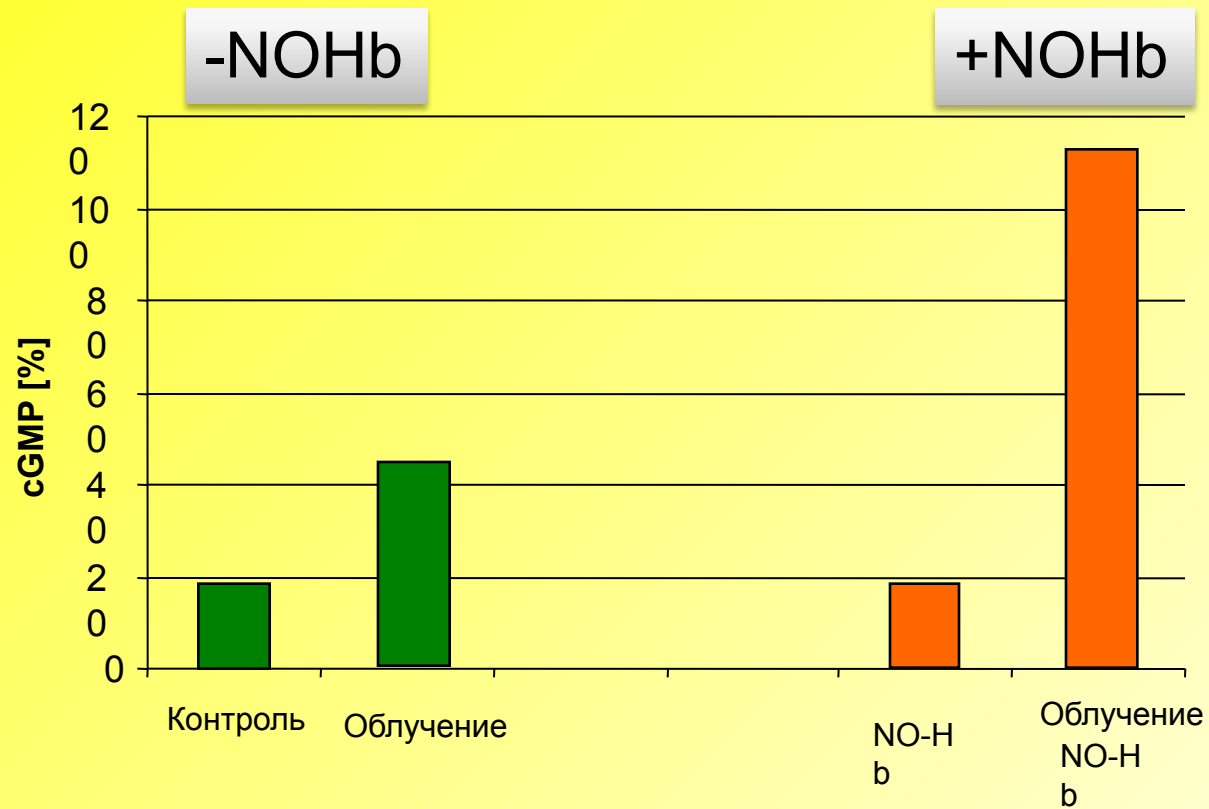
Регуляция тонуса сосудов  
с помощью Оксида Азота



# Перенос Оксида азота с Гемоглобина на Гуанилат-циклазу под действием Лазерного излучения



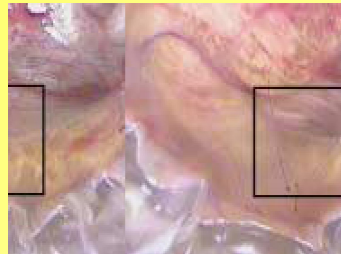
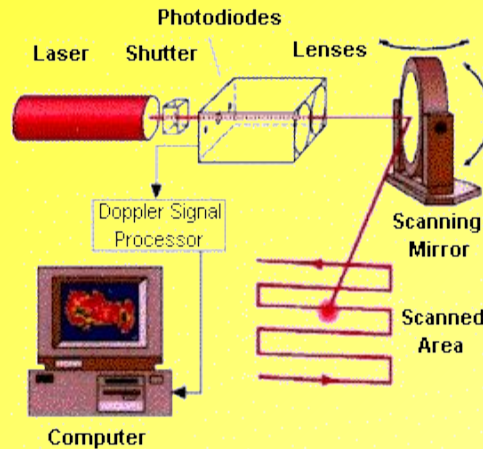
# Индукция cGMP при лазерном облучении NO-Hb



# Допплерография сосудов

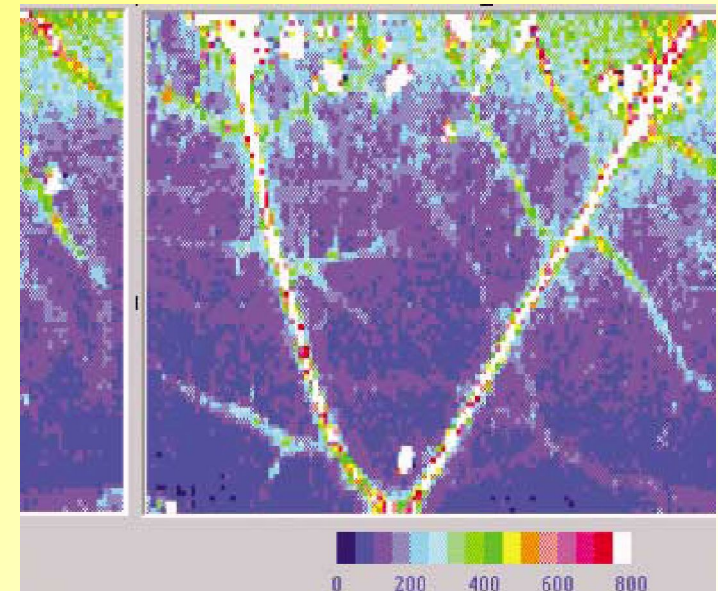


Аппарат для  
Допплерографии



Принцип  
Допплерографии

Допплерограмма



# Подготовительные хирургические процедуры



Операция



Облучение A. epigastrica



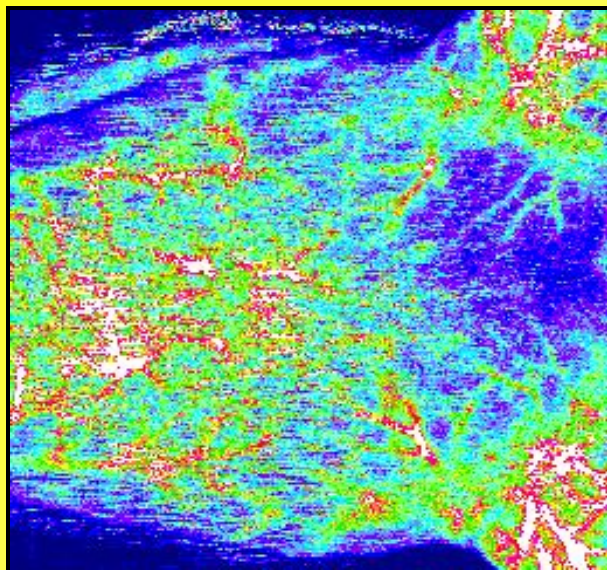
Выделение A. carotis



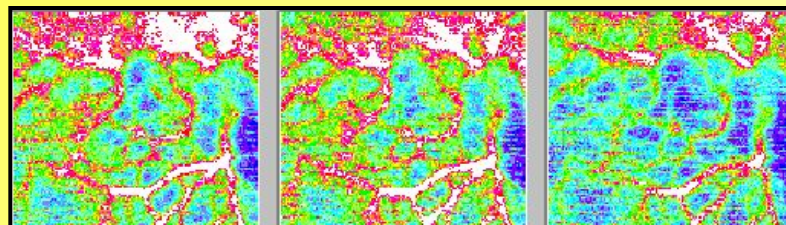
Выделение A. femoralis



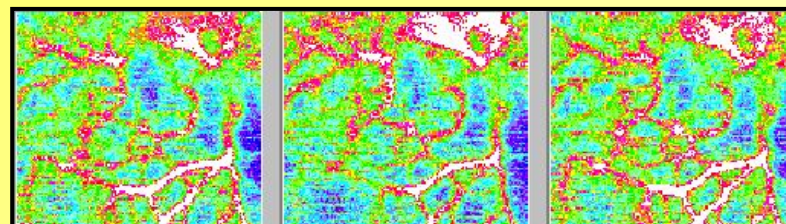
# Результаты Допплерографии



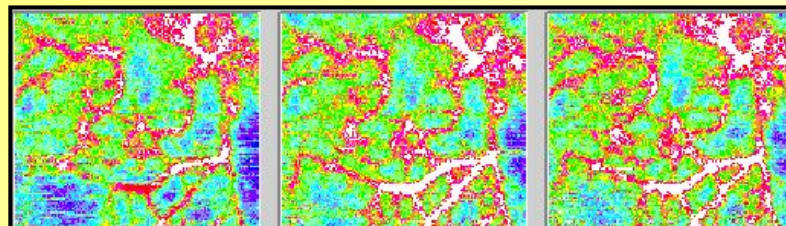
**Контроль**



**Введение  
НО-Нь**



**Облучение**

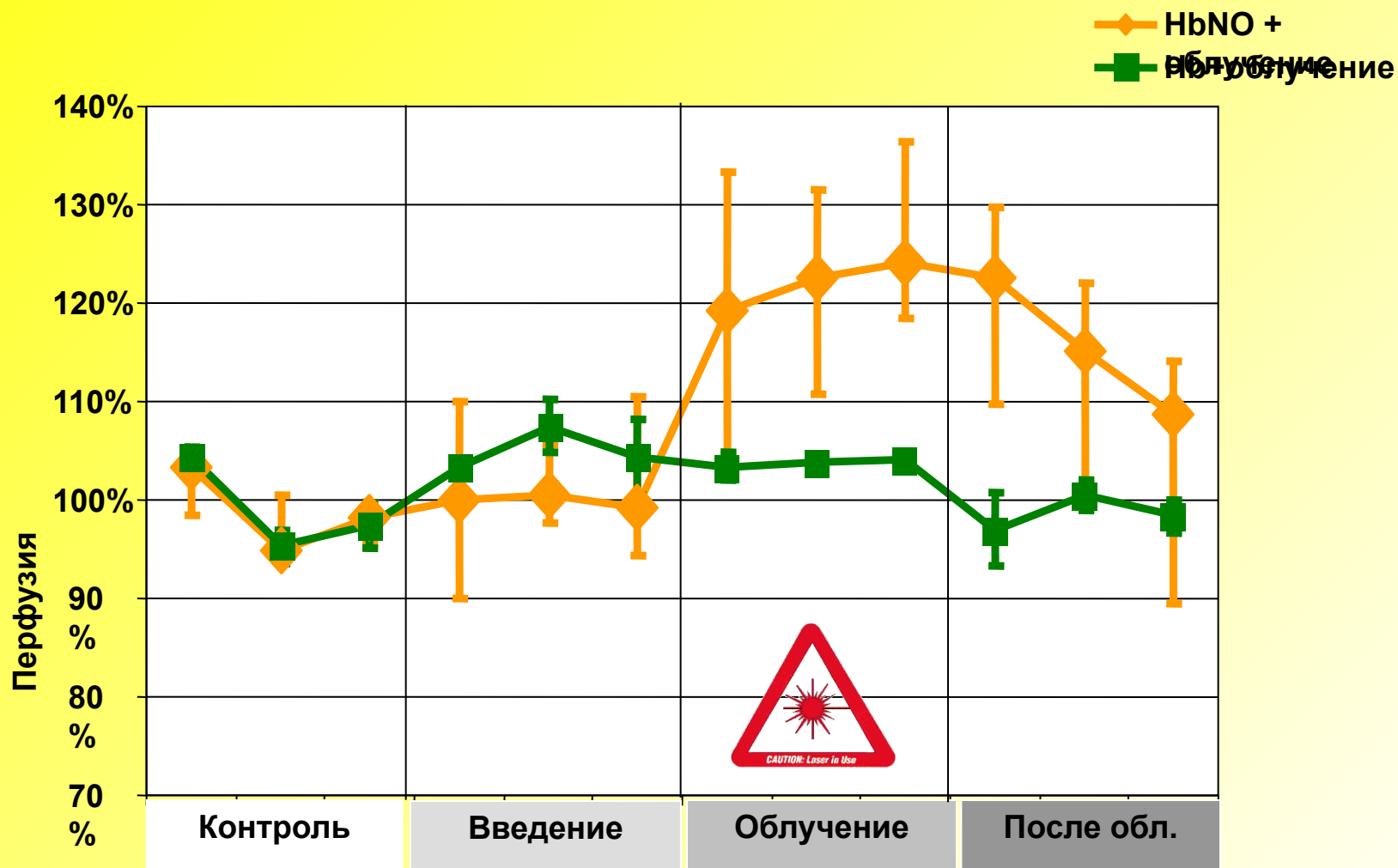


**После  
облучения**



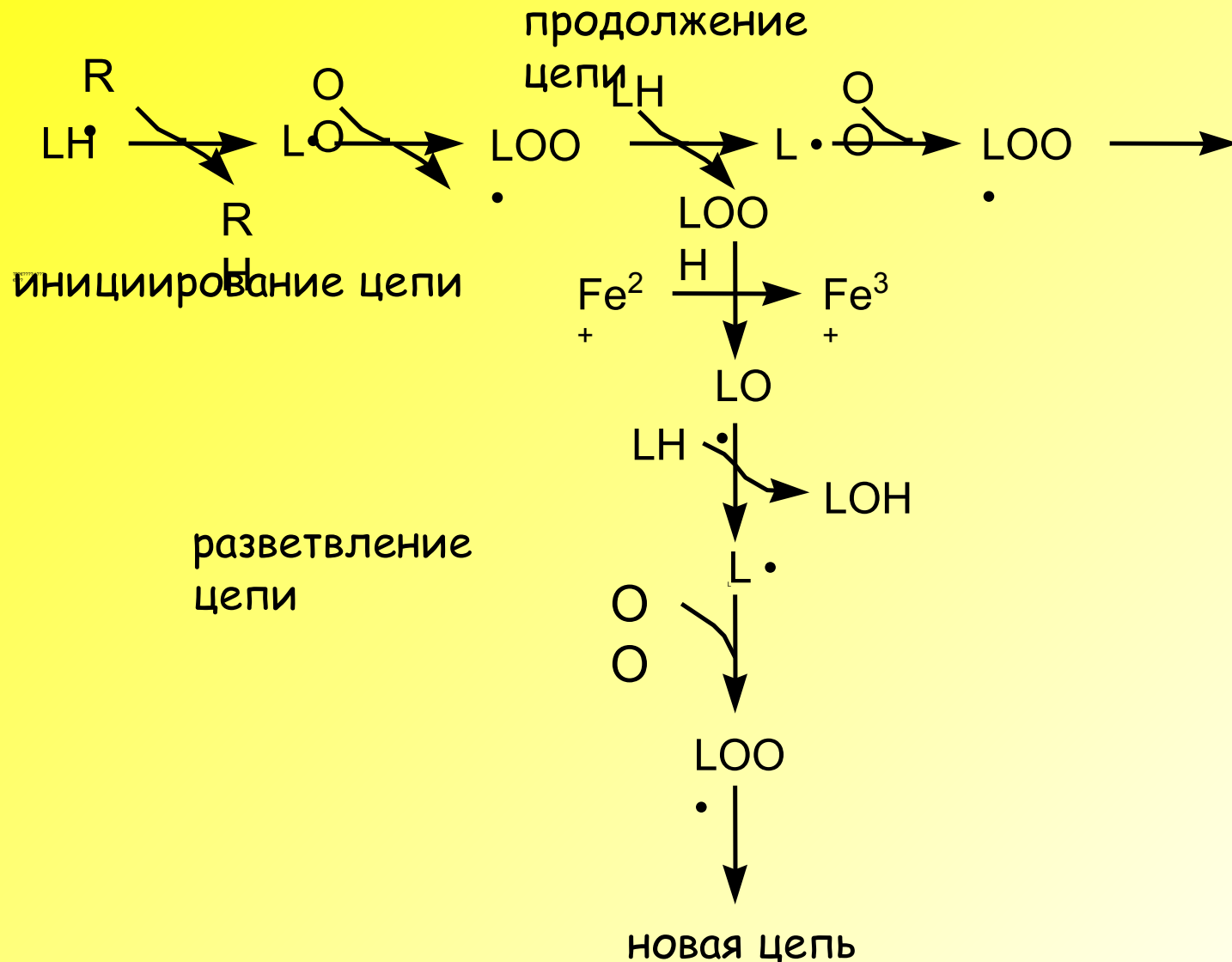


# Изменение кровотока в *A. erigastica* (по данным доплерографии)

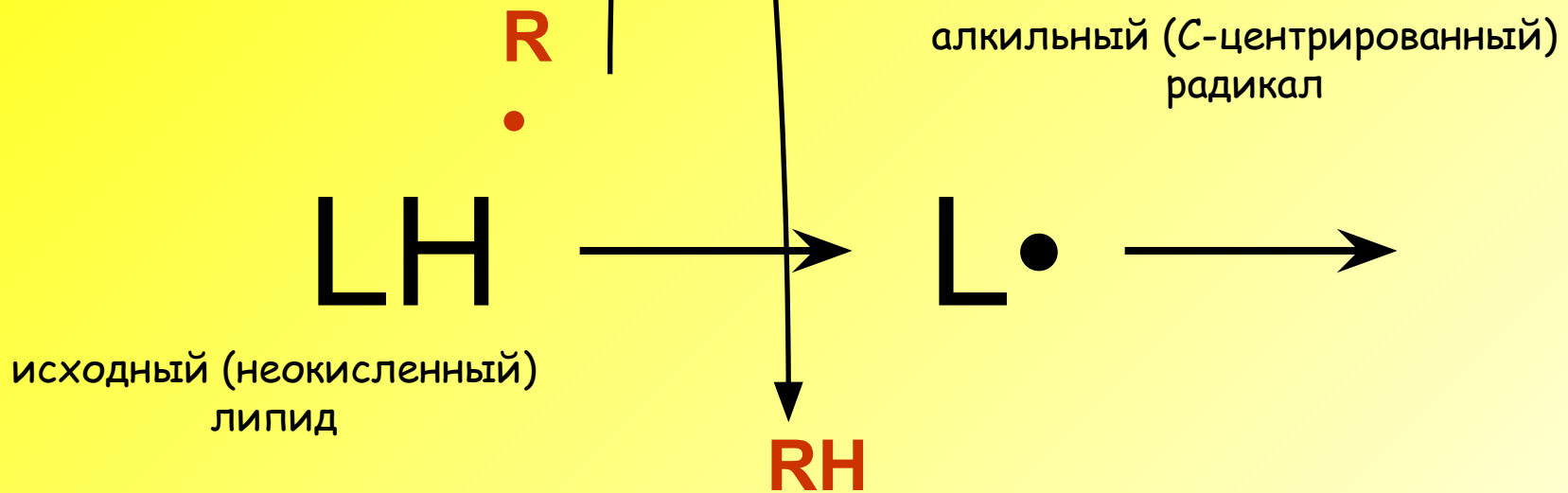


Перекисное  
Окисление  
ЛИПИДОВ

# Общая схема реакций перекисного окисления липидов

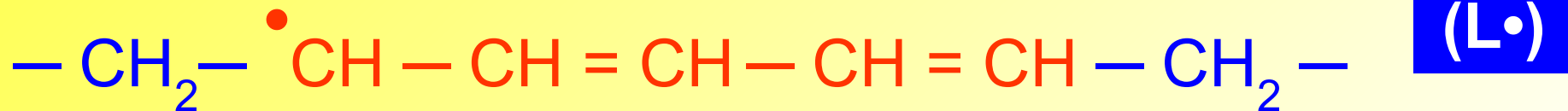
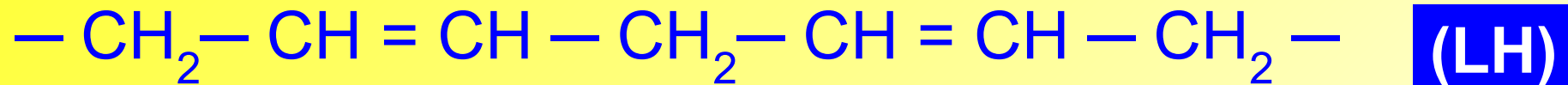
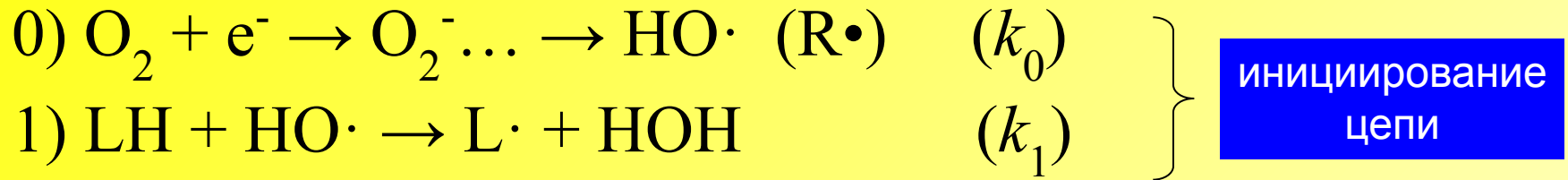


# Реакции перекисного окисления липидов: инициирование цепи



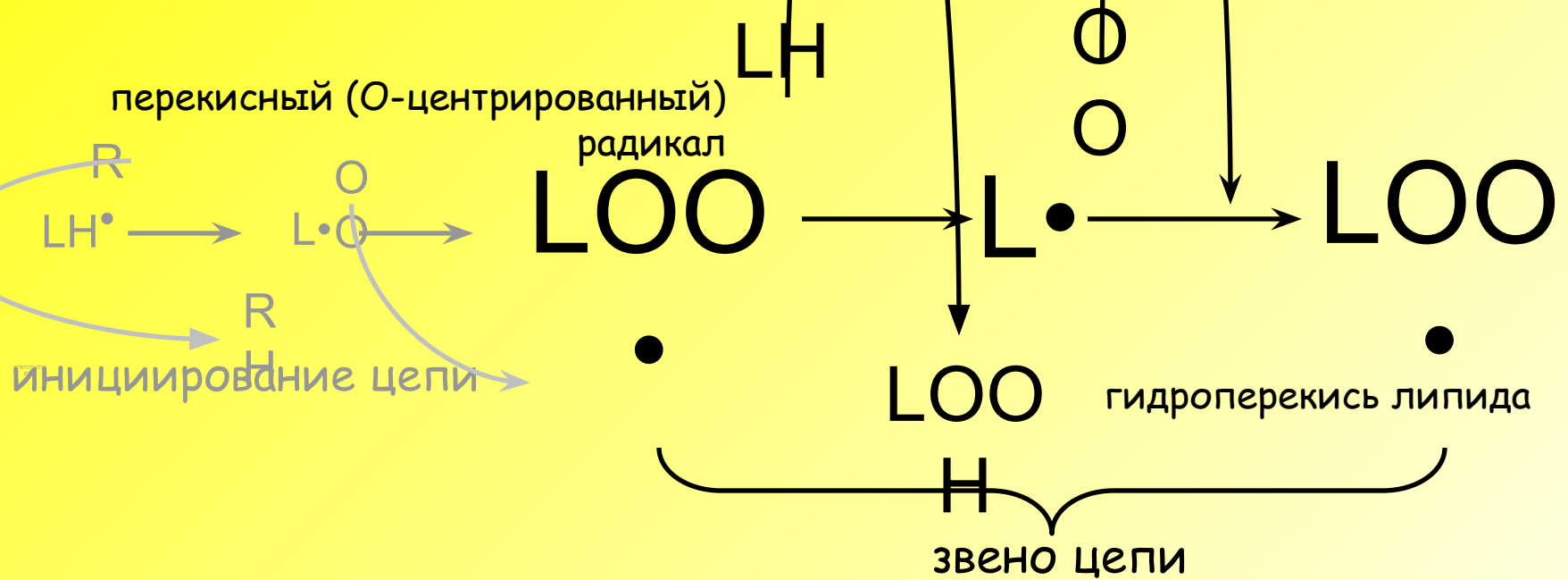
инициирование цепи

# Уравнения реакций цепного окисления липидов



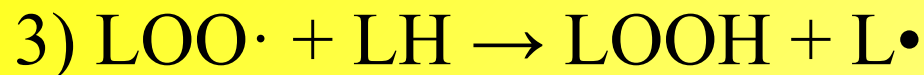


# Реакции перекисного окисления липидов: продолжение цепи

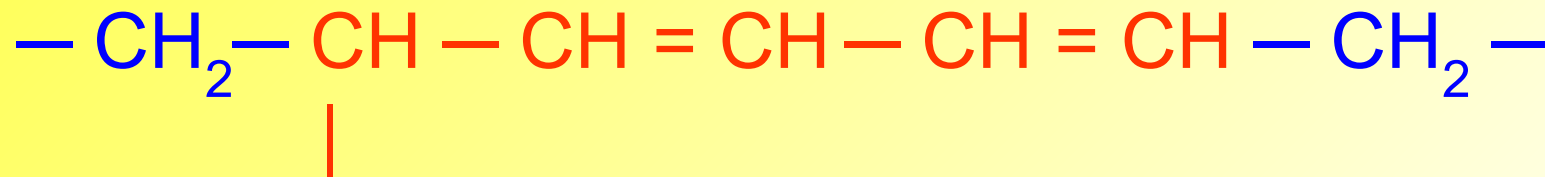


продолжение цепи

# Уравнения реакций цепного окисления липидов

 $(k_2)$  $(k_3)$ 

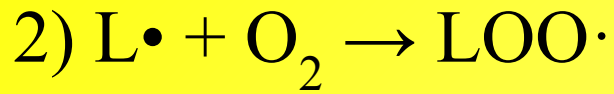
продолжение  
цепи



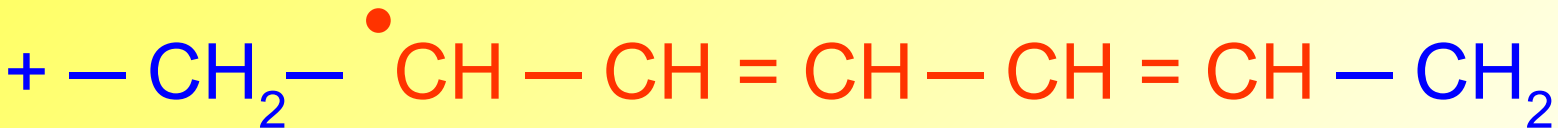
(L•)

(LOO•)

# Уравнения реакций цепного окисления липидов



продолжение  
цепи



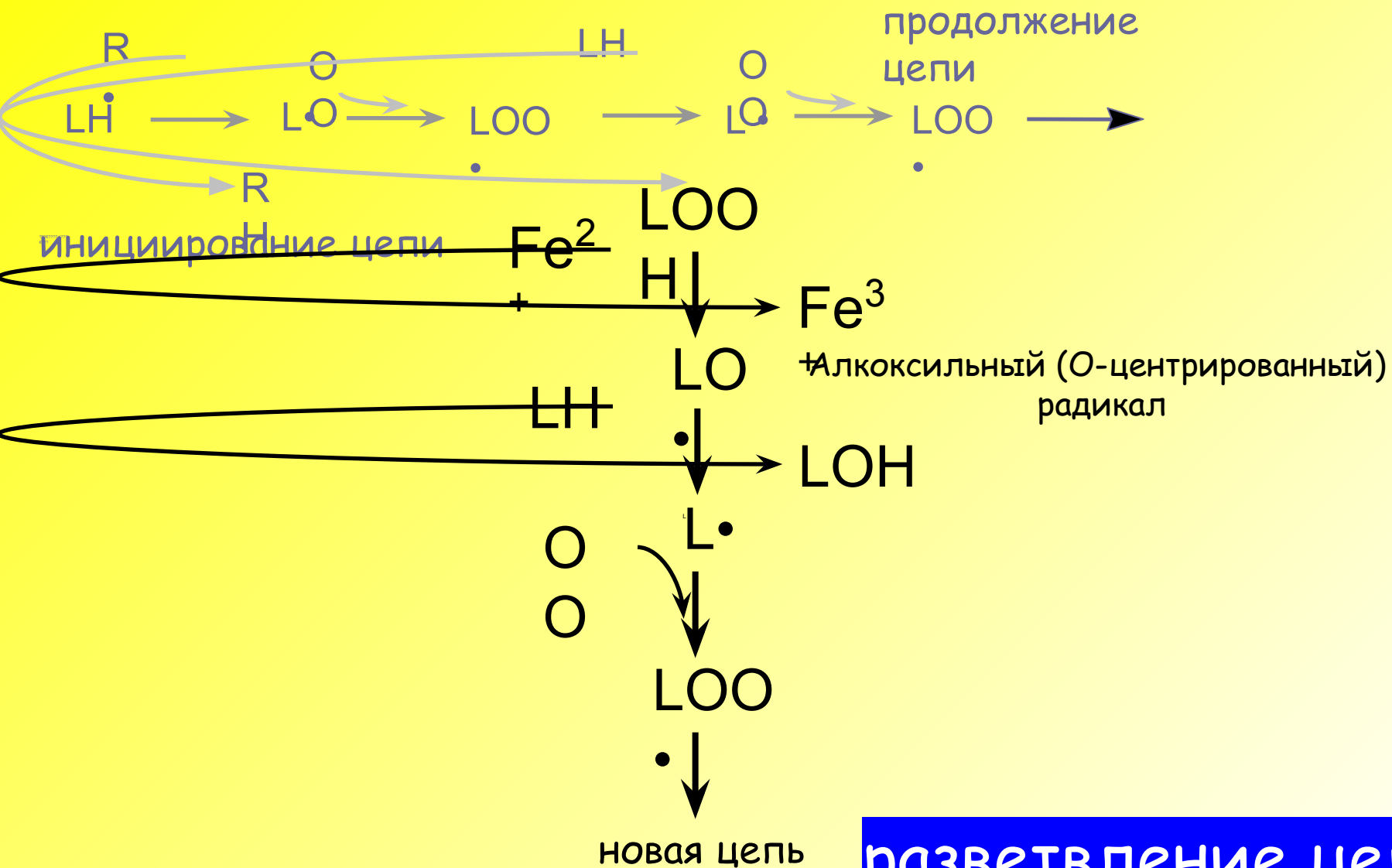
(LOO·)

(LH)

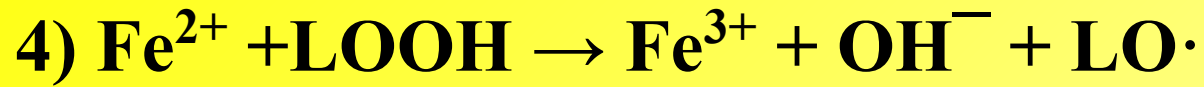
(LOOH)

(L·)

# Реакции перекисного окисления липидов: разветвление цепи

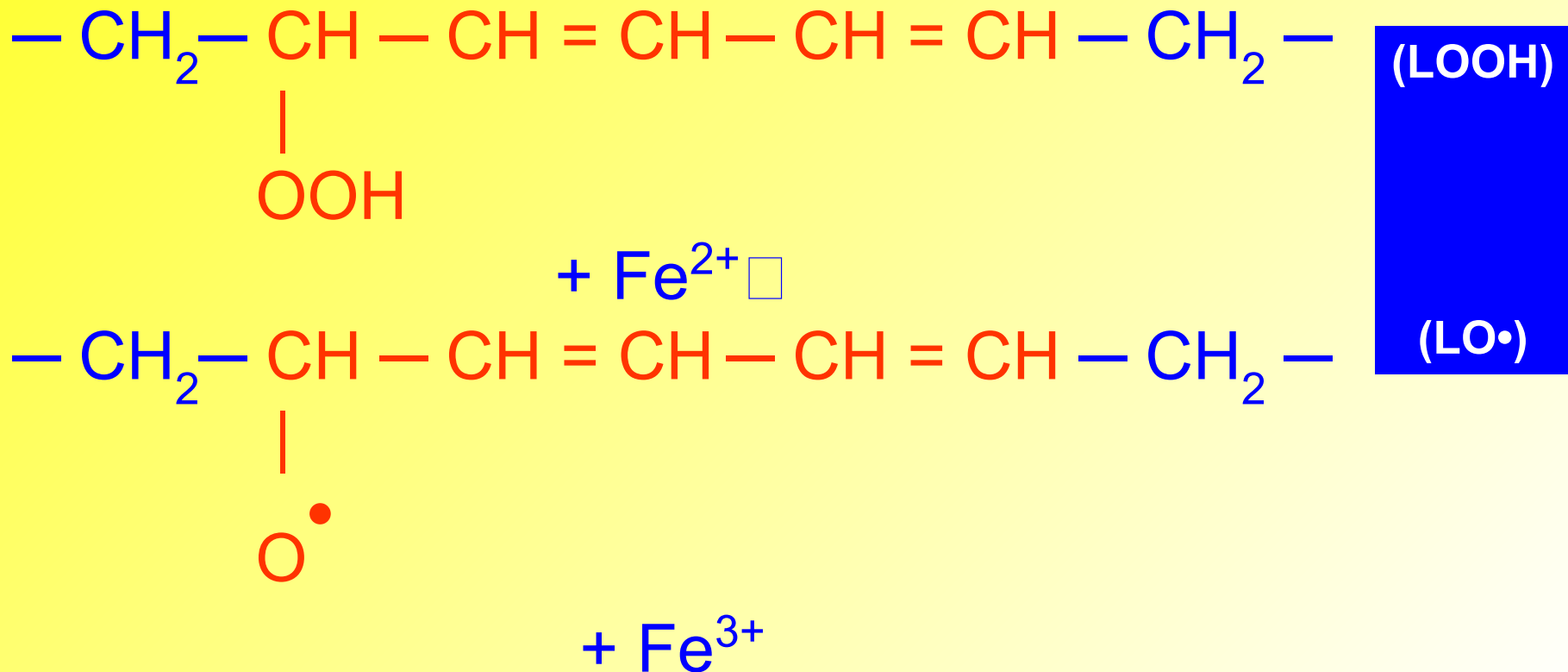
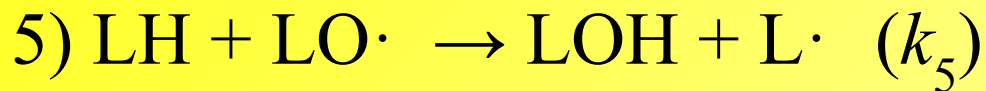


# Уравнения реакций цепного окисления липидов



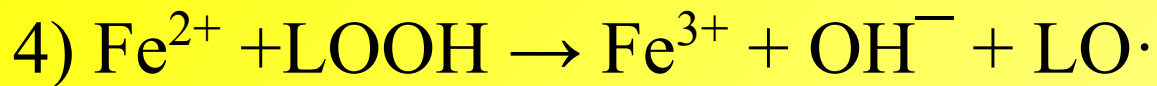
$(k_p)$

разветвление  
цепи



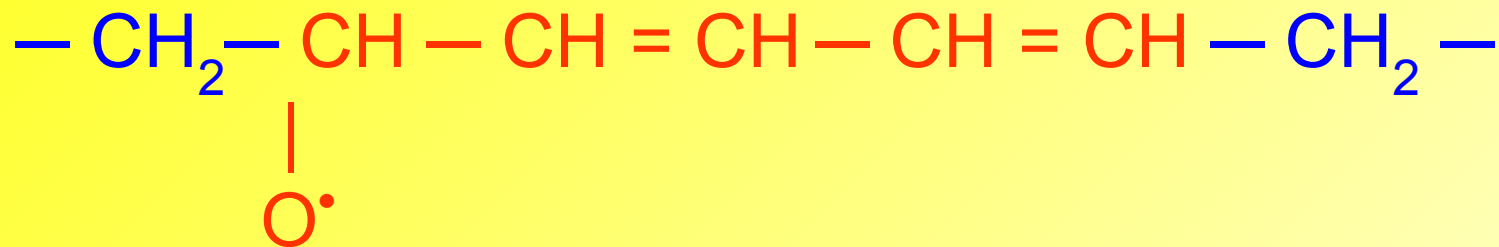
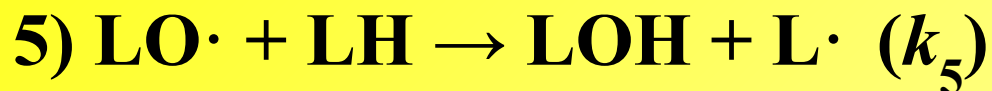


# Уравнения реакций цепного окисления липидов

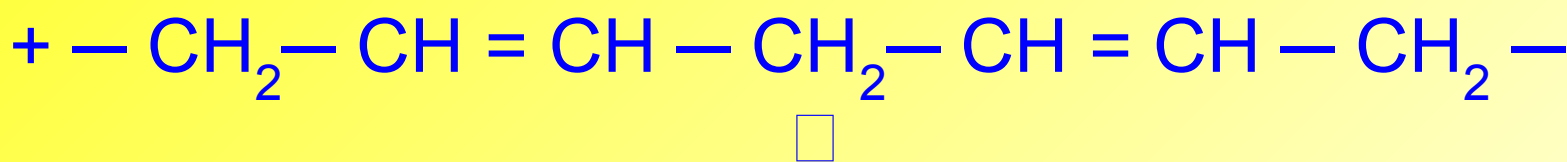


$(k_p)$

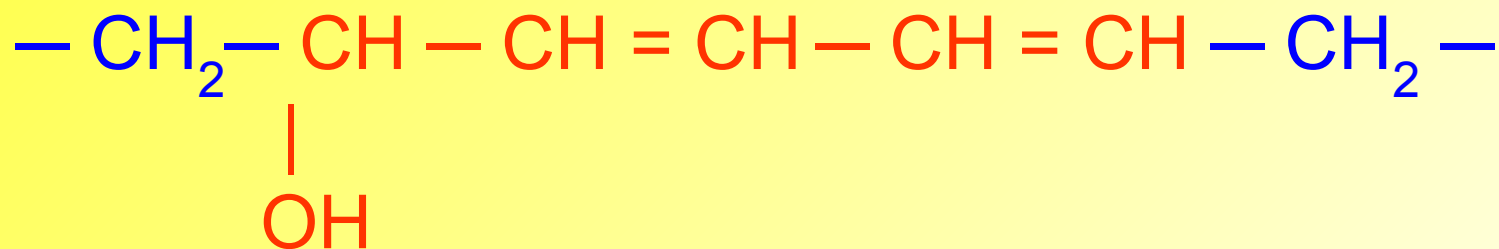
разветвление  
цепи



(LO $\cdot$ )



(LH)

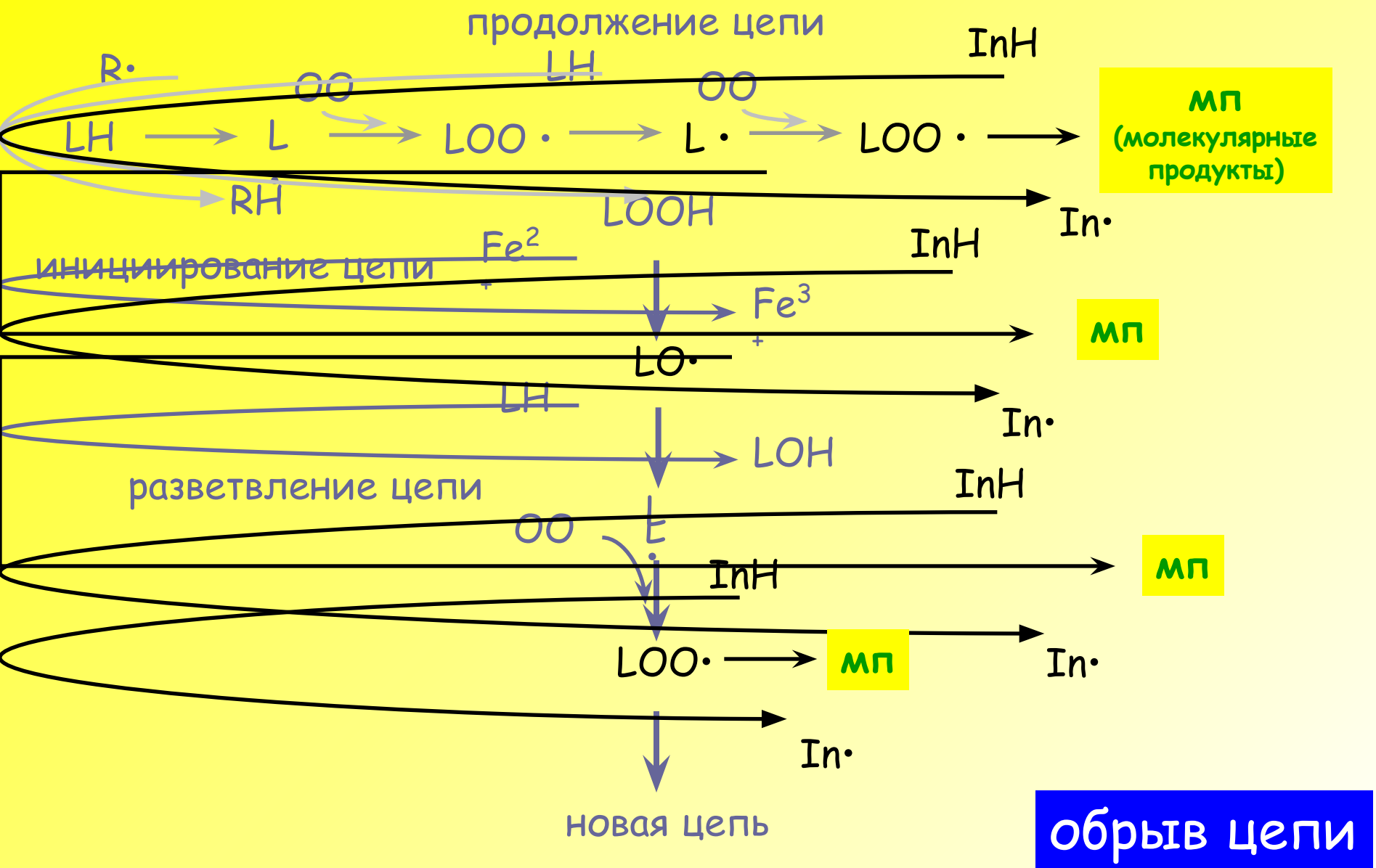


(LOH)

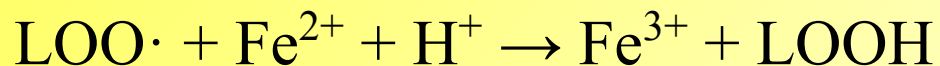
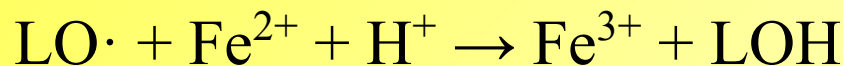
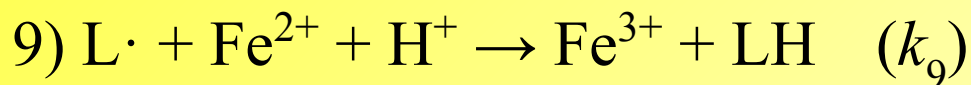
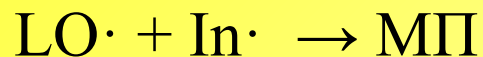
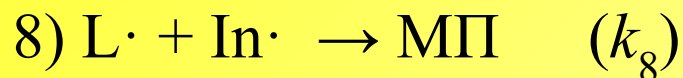
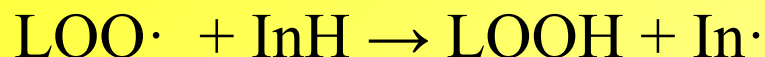
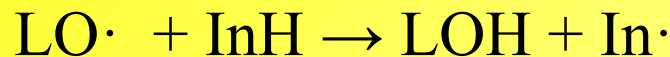
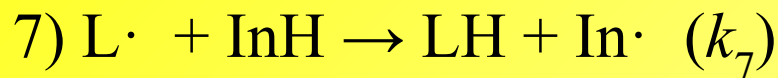
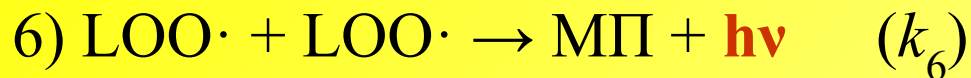


(L $\cdot$ )

# Реакции перекисного окисления липидов: обрыв цепи

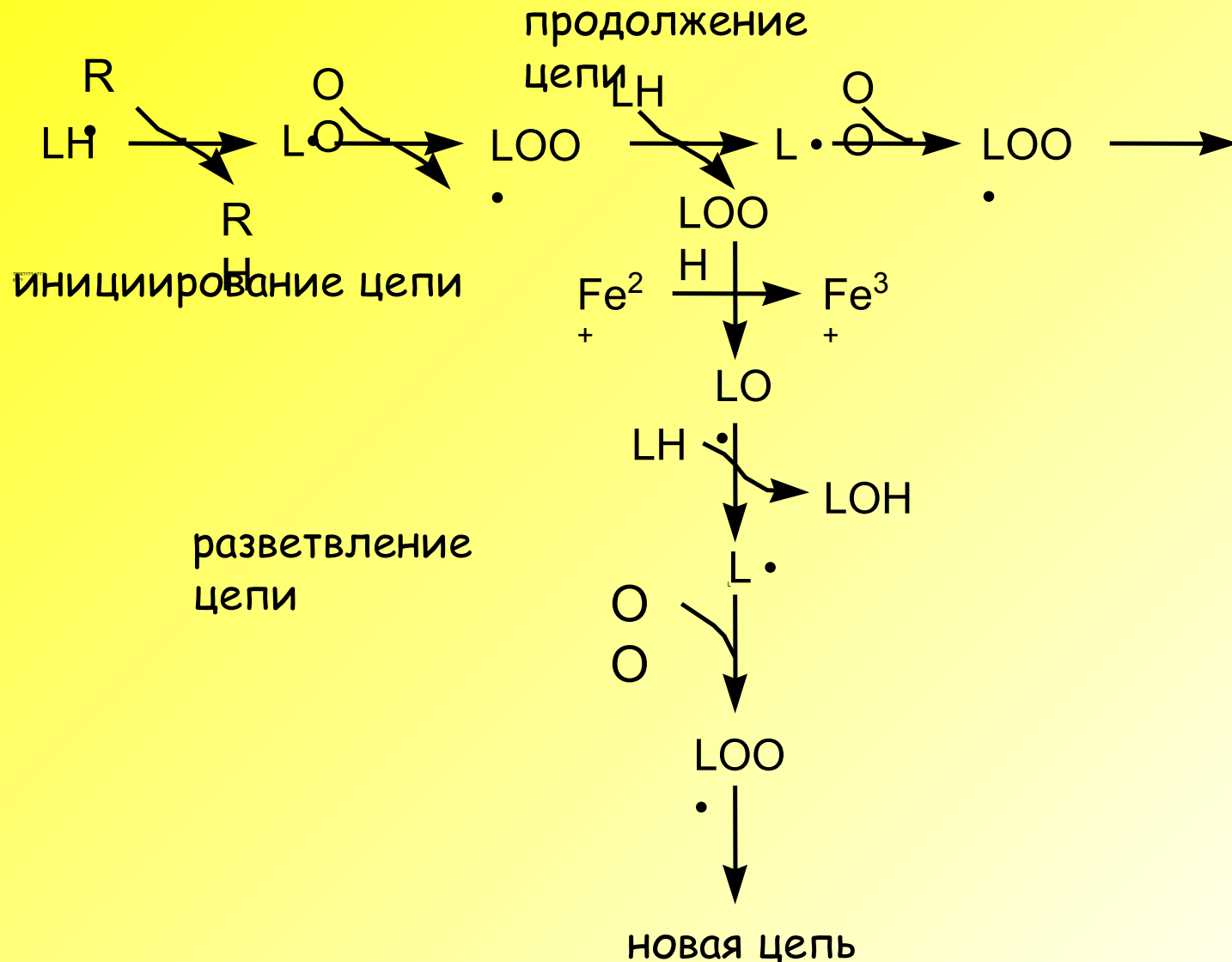


# Уравнения реакций цепного окисления липидов



обрывцепи

# Общая схема реакций перекисного окисления липидов



# Вопросы к зачету:

1. Кинетика реакций цепного окисления липидов
2. Кривые кинетики цепного окисления липидов в митохондриях и липосомах
3. Уравнения реакций цепного окисления липидов
4. Скорости парциальных реакций цепного окисления
5. Упрощение схемы химических реакций. Скорость системы параллельных реакций.
6. Упрощение схемы химических реакций. Скорость системы последовательных реакций.
7. Упрощение схемы химических реакций. Как из системы из 9 реакций мы приходим к системе из 5 реакций?
8. Алгоритм расчета кривых кинетики реакции на ЭВМ.
9. Аналитическое решение уравнений кинетики ПОЛ. Дальнейшее упрощение системы реакций (от 5 до 3).
10. Дифференциальные уравнения кинетики в системе трех реакций. Стационарное приближение Боденштейна – Семенова.
11. Зависимость скорости реакции пероксидации от концентрации ионов железа. Понятие "критической концентрации" железа.
12. Триггерная функция  $Fe^{2+}$ . Железо как про- и антиоксидант.