

Биофизические основы патологии клетки

Свободные радикалы и болезни человека

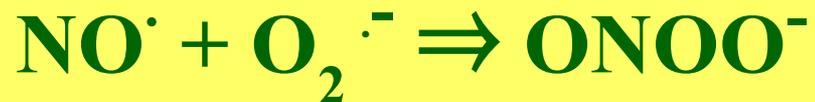
Ю.А. Владимиров, А.Н. Осипов
2018

Химические свойства NO

1. Реакция с кислородом:



2. Реакция с супероксидным радикалом:



3. Реакция с тиолами:



4. Реакция с металлопротеинами:



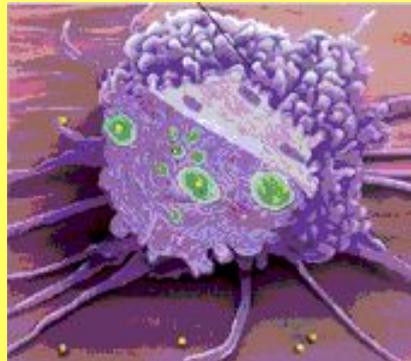
Физиологические функции NO

Нейроны в мозге



NO важен для передачи сигнала между нервными клетками в мозге

Макрофаг



NO участвует в защите от бактериальной инфекции и паразитов

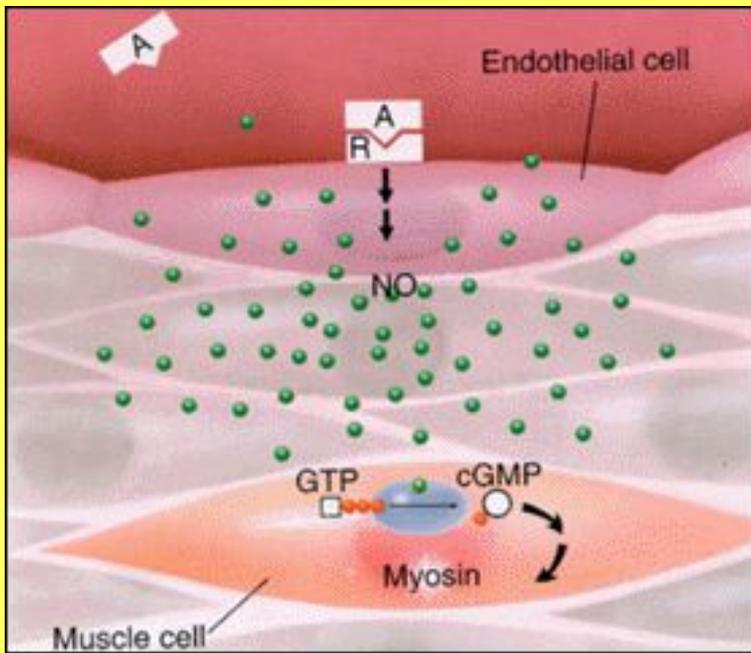
Сосуды в организме



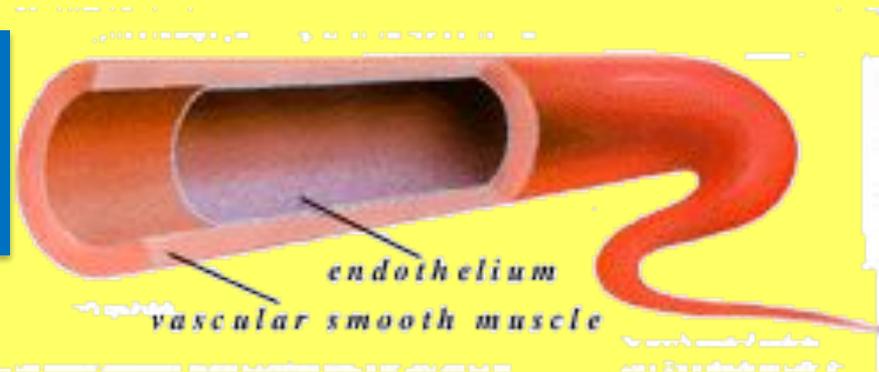
NO регулирует тонус сосудов

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.



NO индуцирует синтез цГМФ путем активации гуанилат-циклазы.

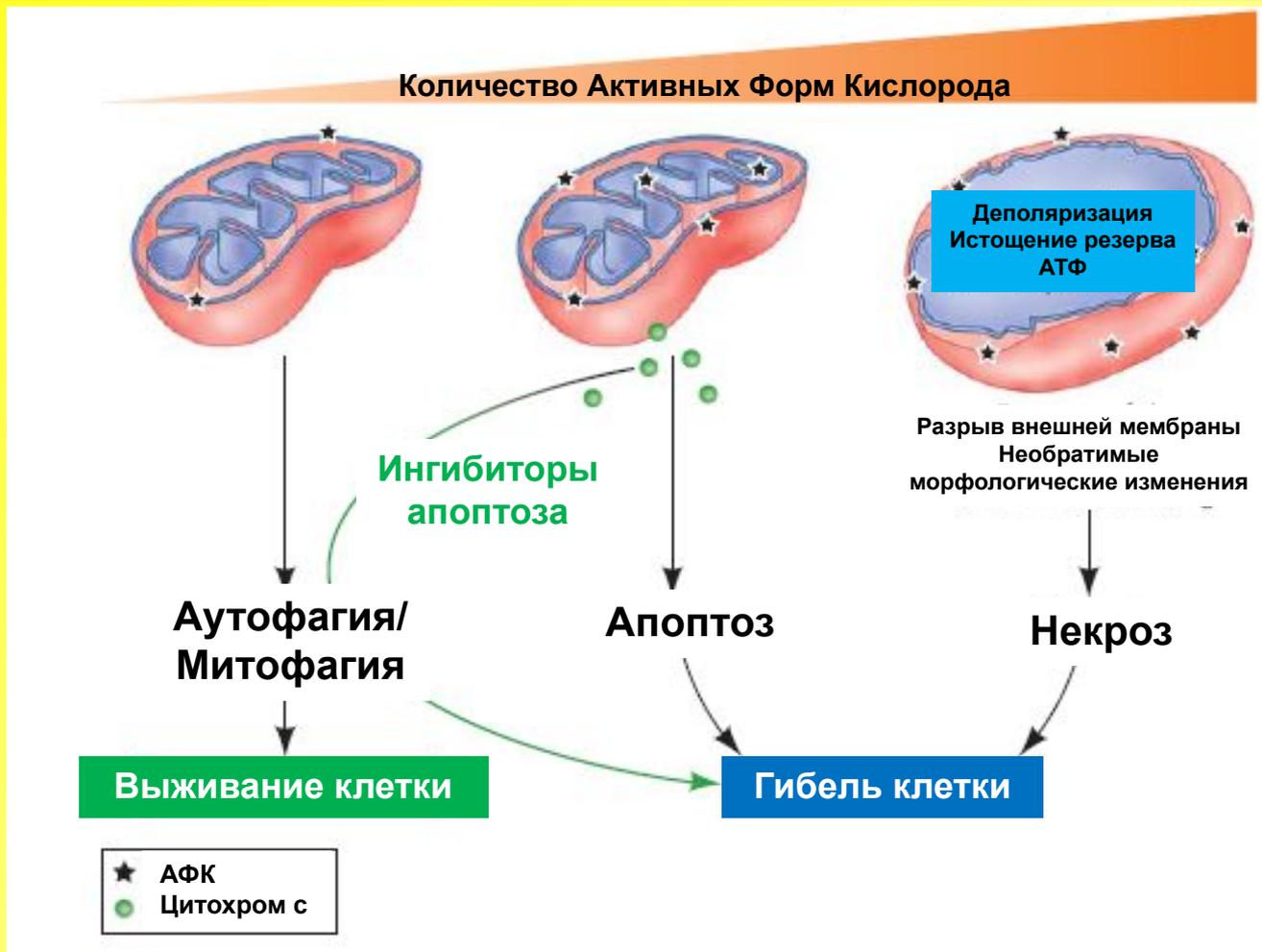


A computer-simulated image of the NO molecule

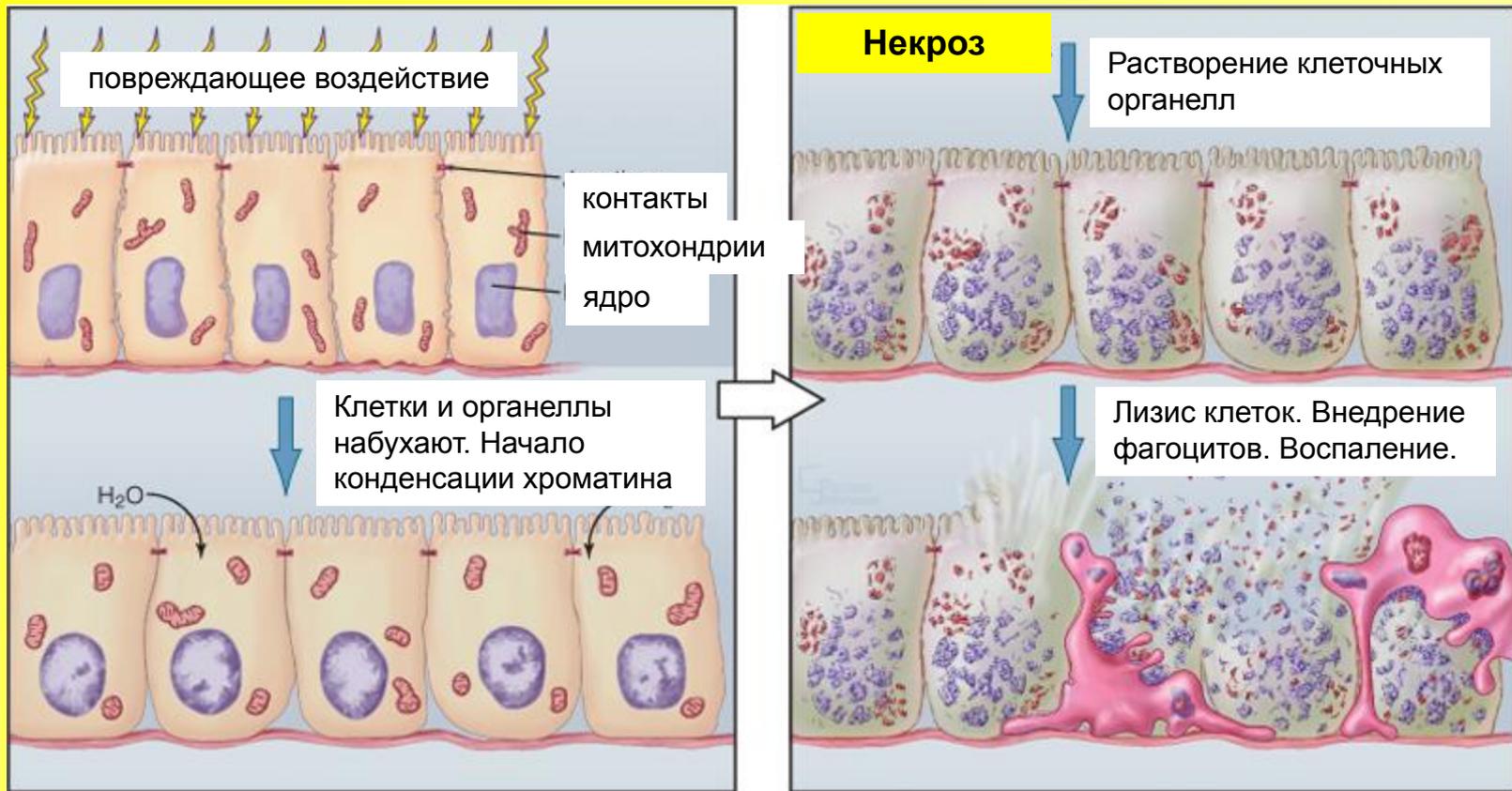
Оксид азота

Регуляция пероксидазной активности цитохрома с с помощью Оксида Азота

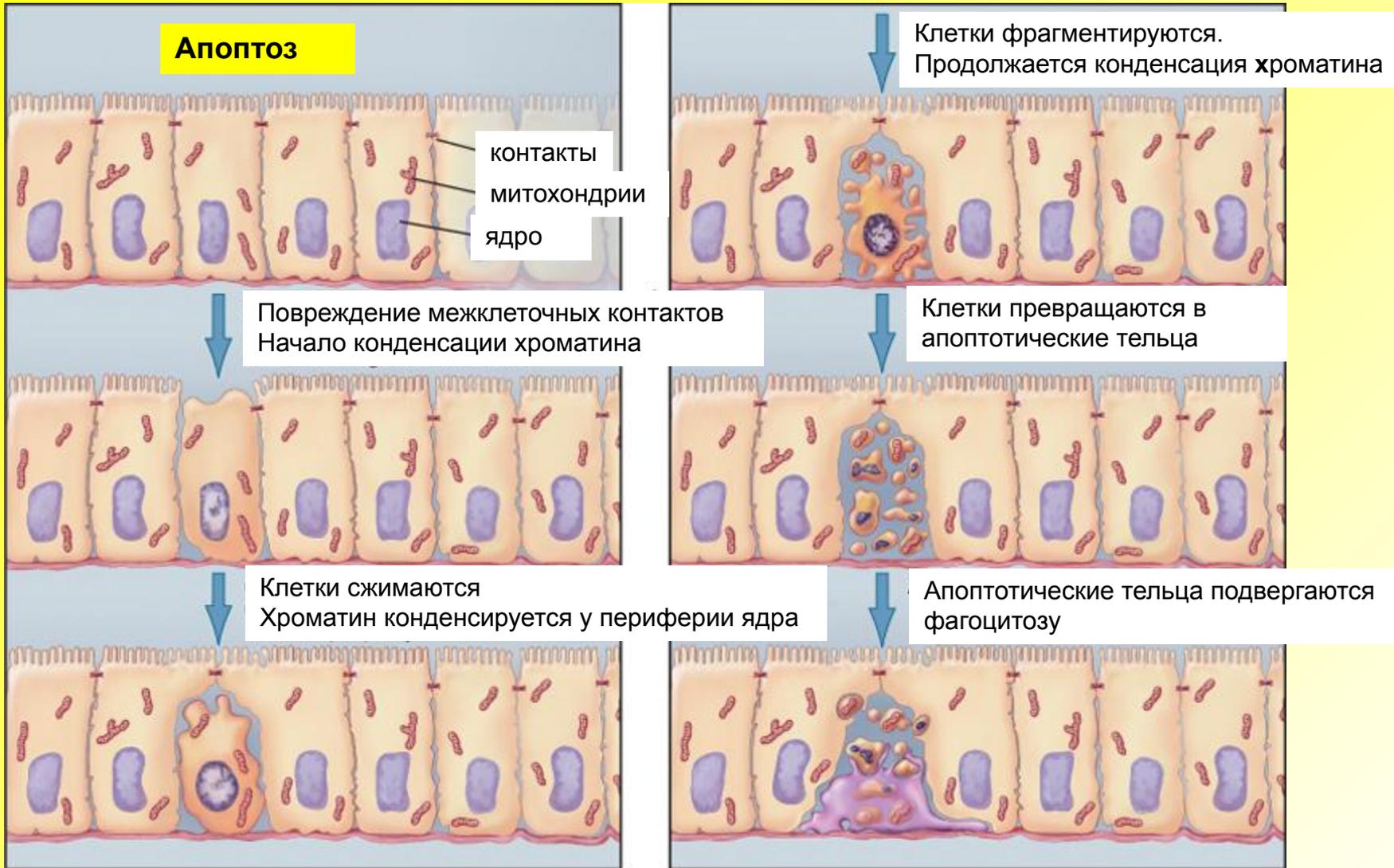
Влияние АФК на развитие процессов в клетке



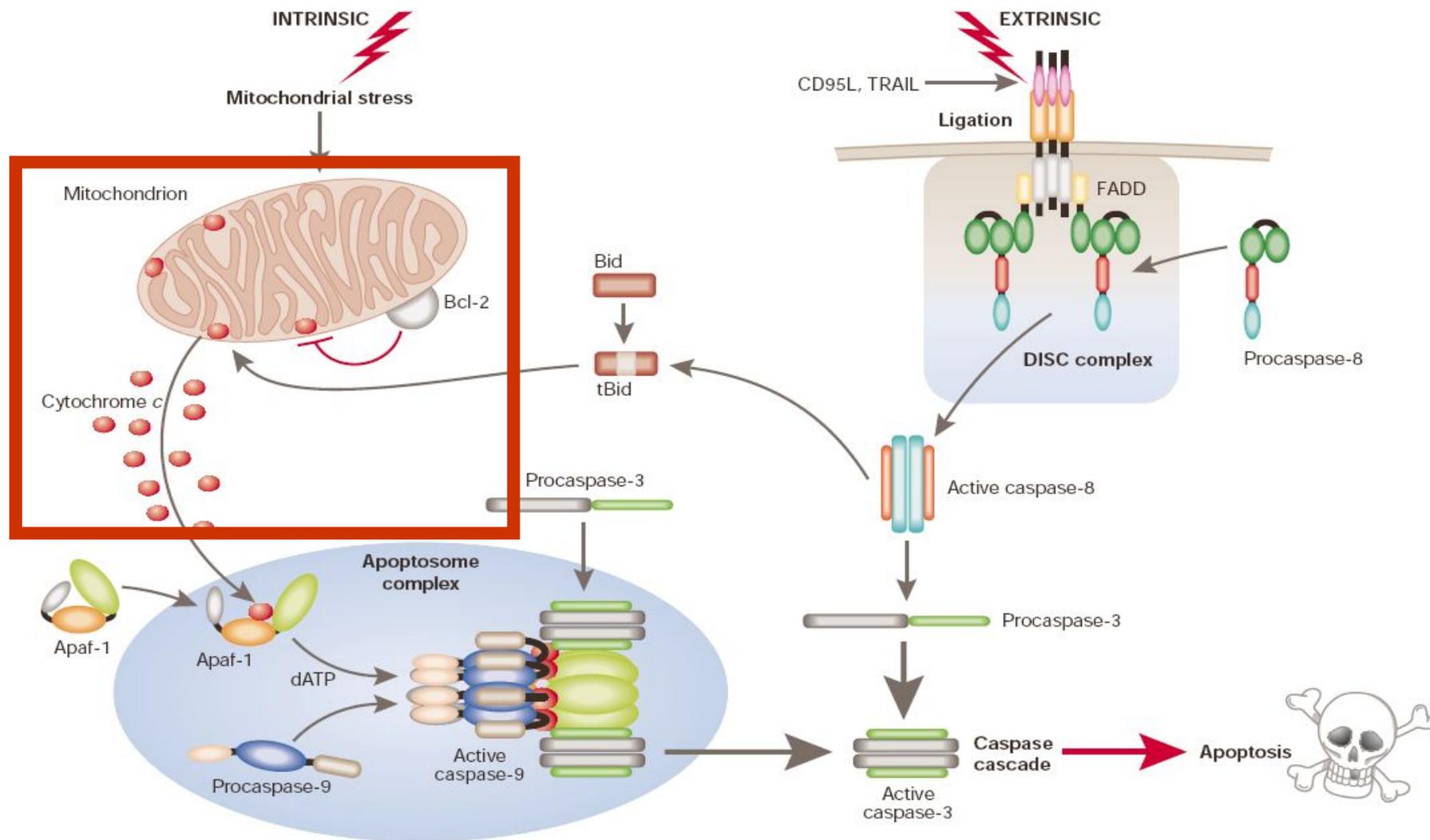
Этапы развития некроза



Этапы развития апоптоза



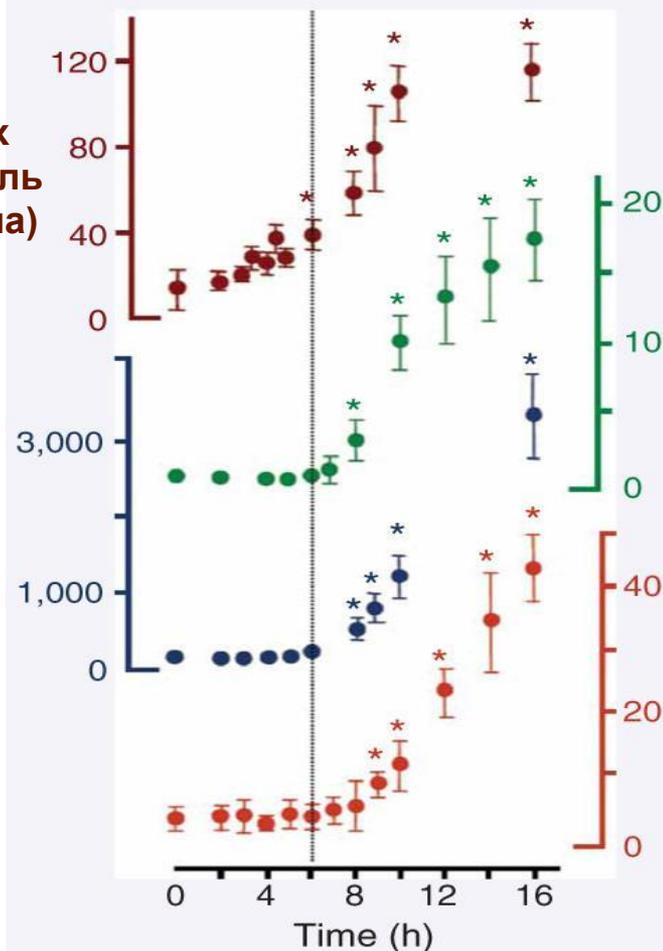
Общая схема апоптотических реакций



Кинетика процессов при апоптозе

Окисление
кардиолипина
митохондриальных
мембран (пмоль/нмоль
общего кардиолипина)

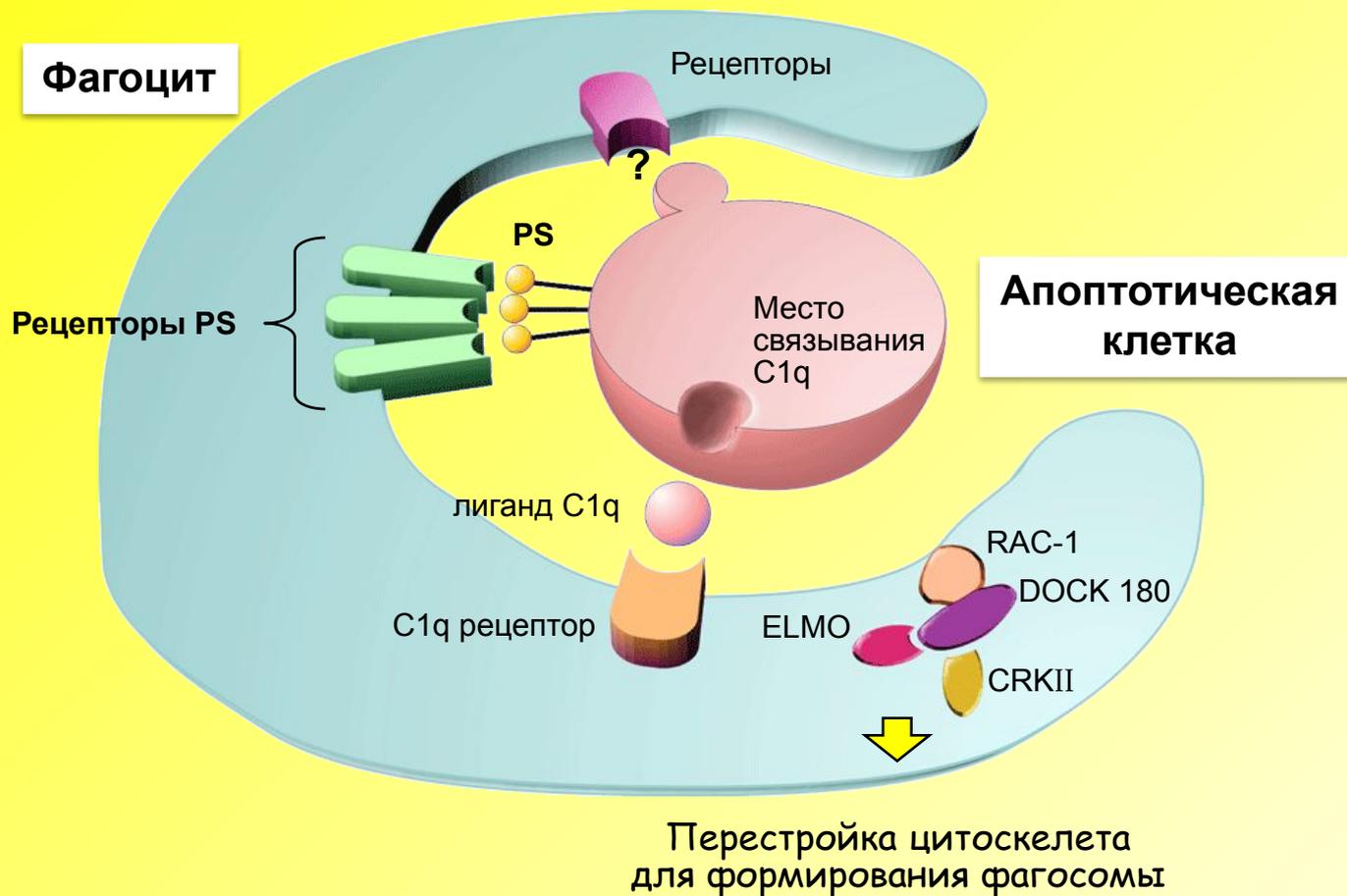
Активность каспаз
3/7 (ЕА/мг белка)



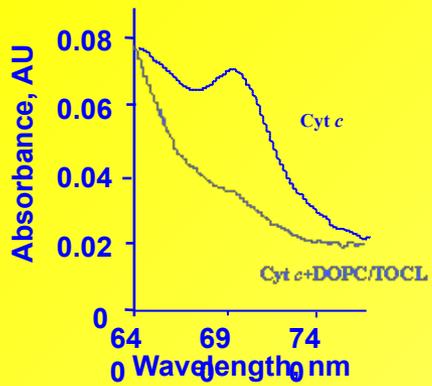
Цитохром С
(пмоль/мг белка)

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

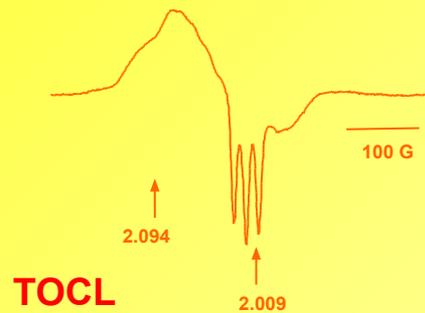
Механизм фагоцитоза при апоптозе



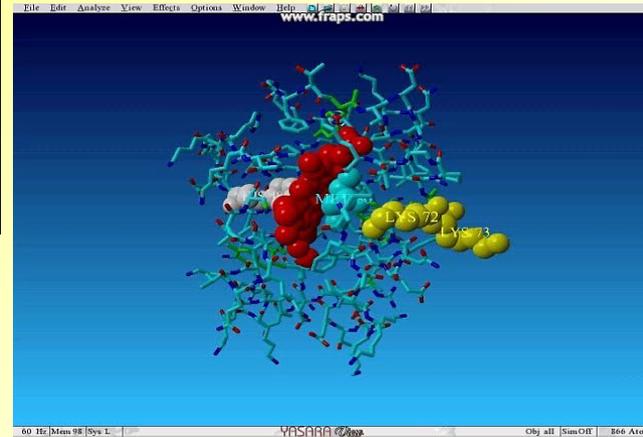
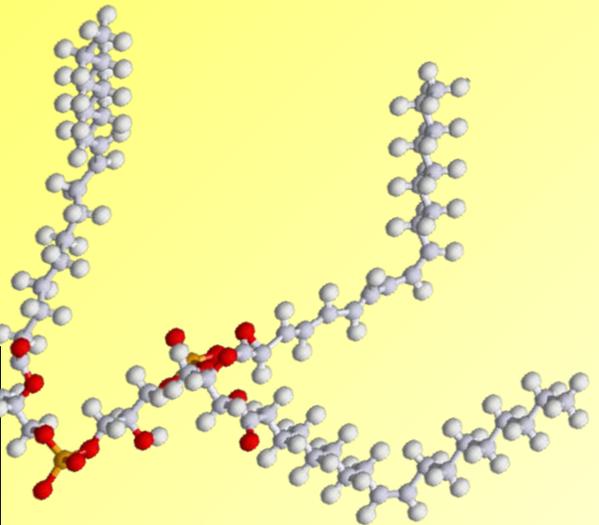
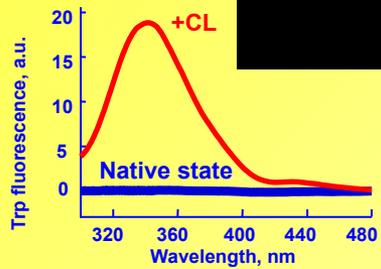
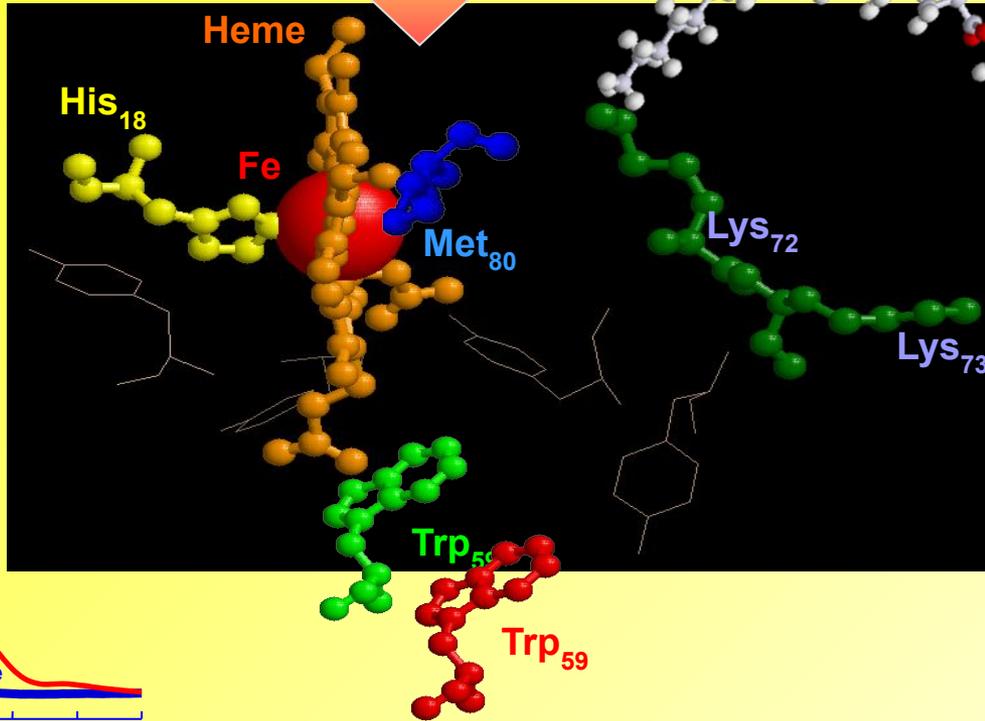
Фагоциты распознают на поверхности апоптотической клетки сигнал «съешь меня», формируемый фосфатидилсерином (PS) на внешней мембране клетки. Этот сигнал запускает процесс фагоцитоза апоптотической клетки



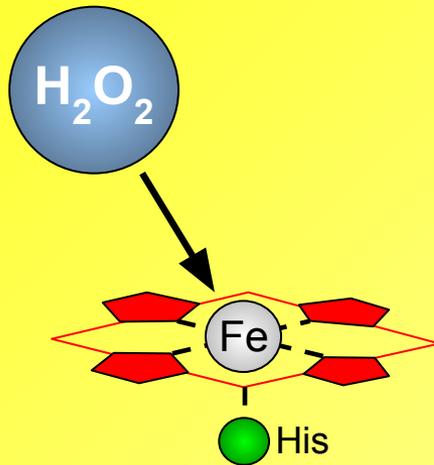
NO, H₂O₂



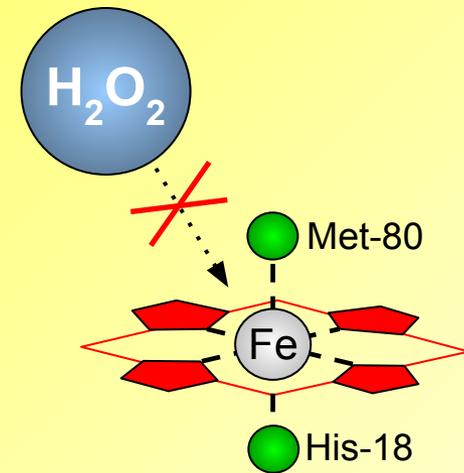
Кардиолипин



Строение активного центра пероксидазы и цитохрома с

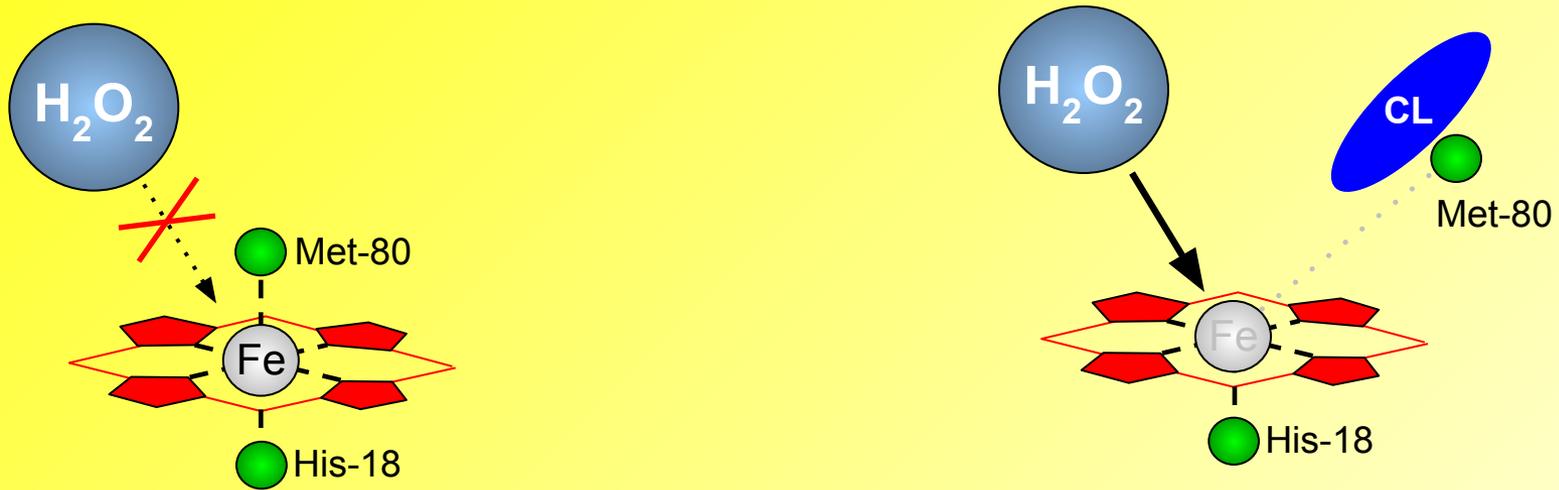


В пероксидазе H_2O_2 имеет свободный доступ к атому железа в активном центре



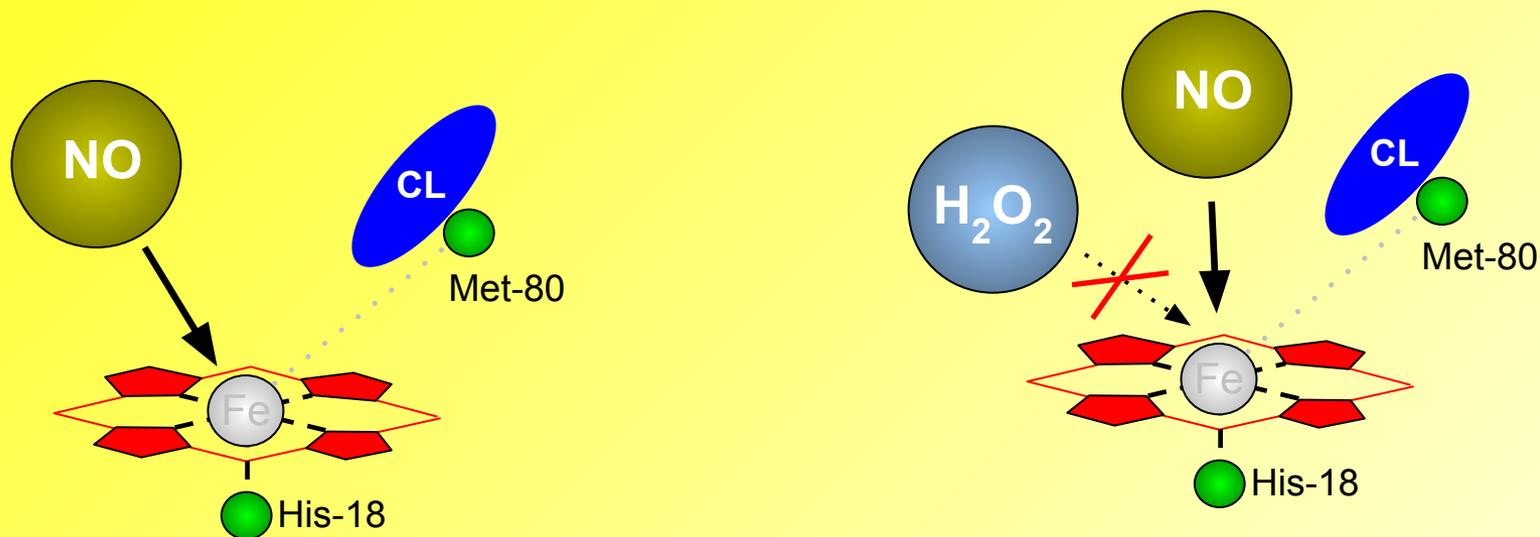
В цитохроме с H_2O_2 не имеет доступа к атому железа в активном центре т.к. 6 координационную связь занимает Met80

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

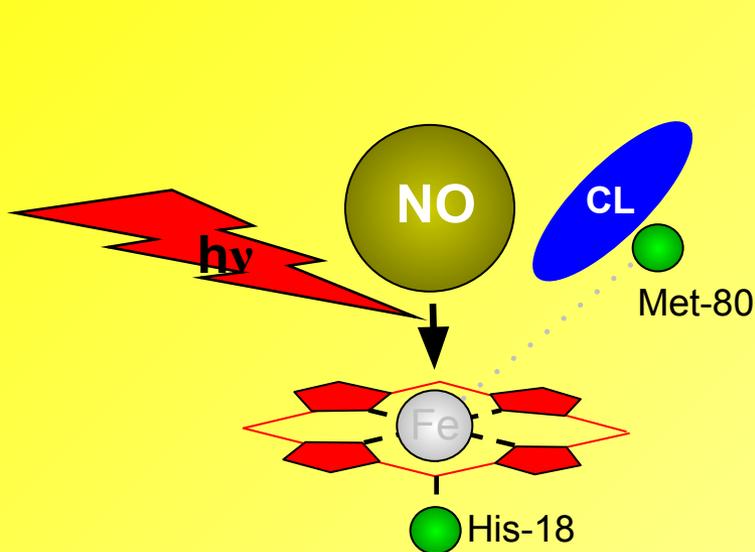
Связывание NO в активном центре цитохрома С в присутствии кардиолипина



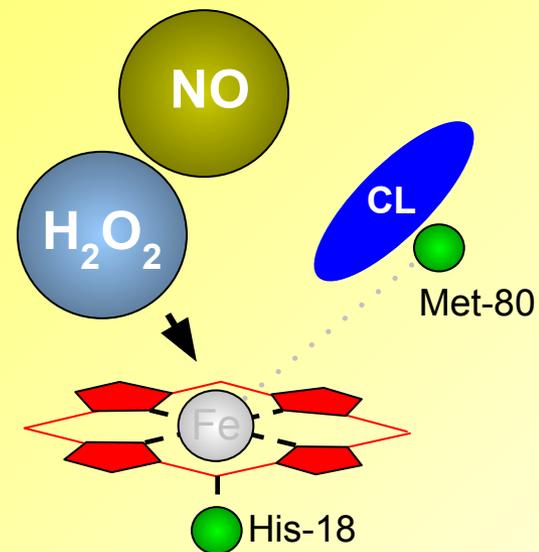
Не только H_2O_2 но и NO может взаимодействовать с железом гема, когда активный центр модифицирован кардиолипином

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

Лазерный фотолиз нитрозильного комплекса в активном центре в присутствии кардиолипина

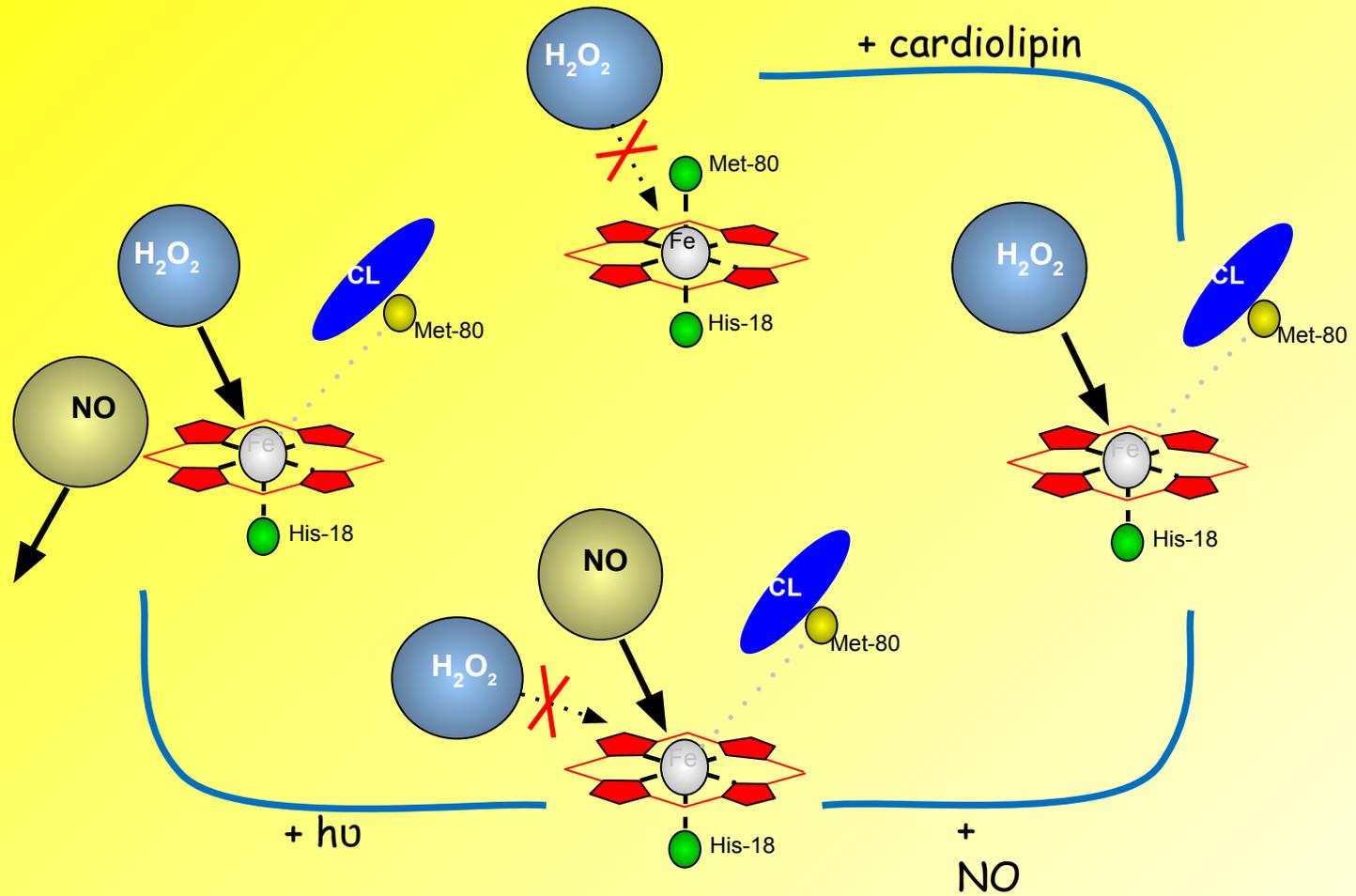


Нитрозильный комплекс цитохрома с чувствителен к действию видимого света и может быть разрушен при облучении видимым светом



Если NO удалено облучением, то H₂O₂ легко реагирует с гемом.

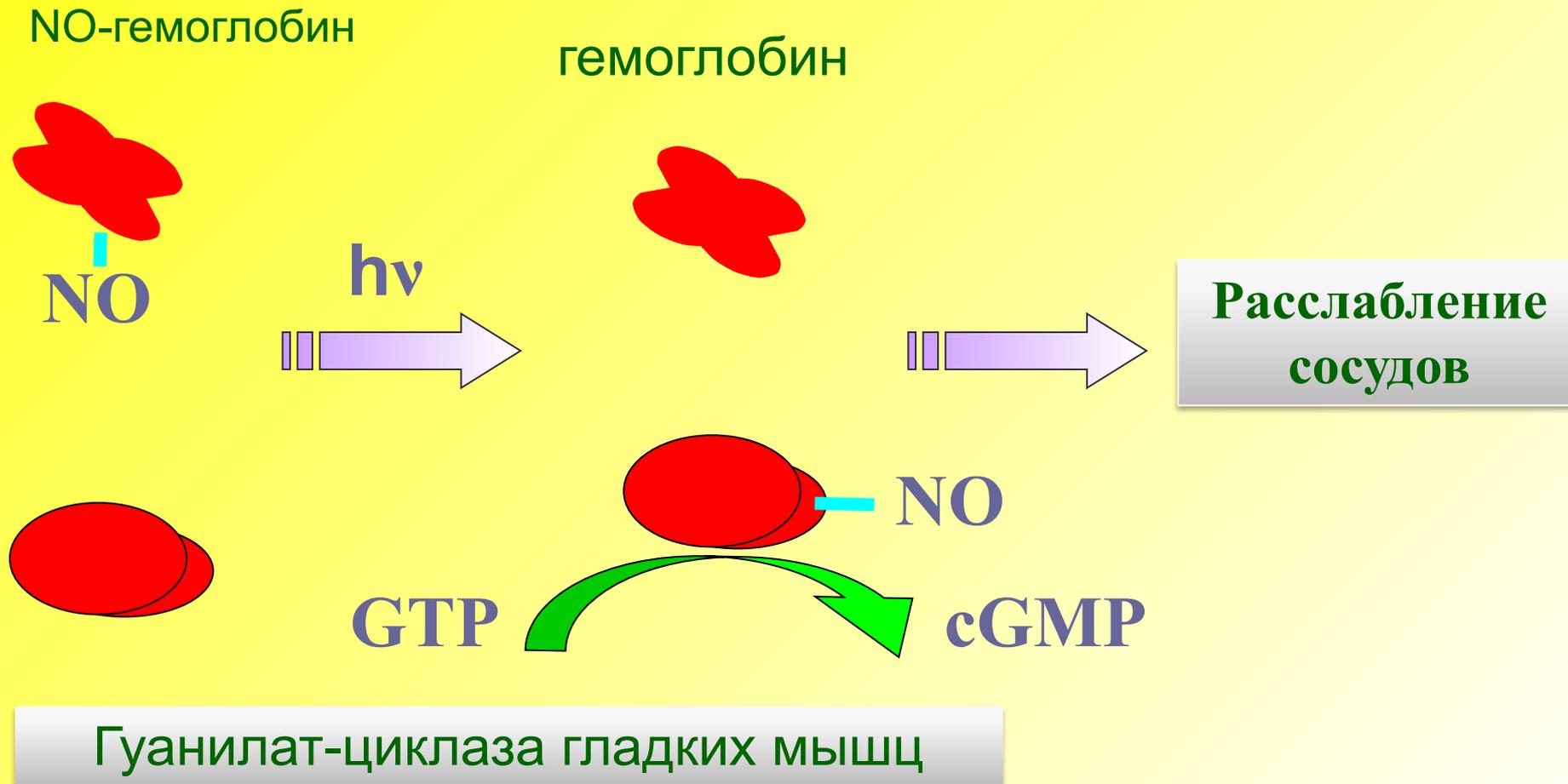
Суммарная схема



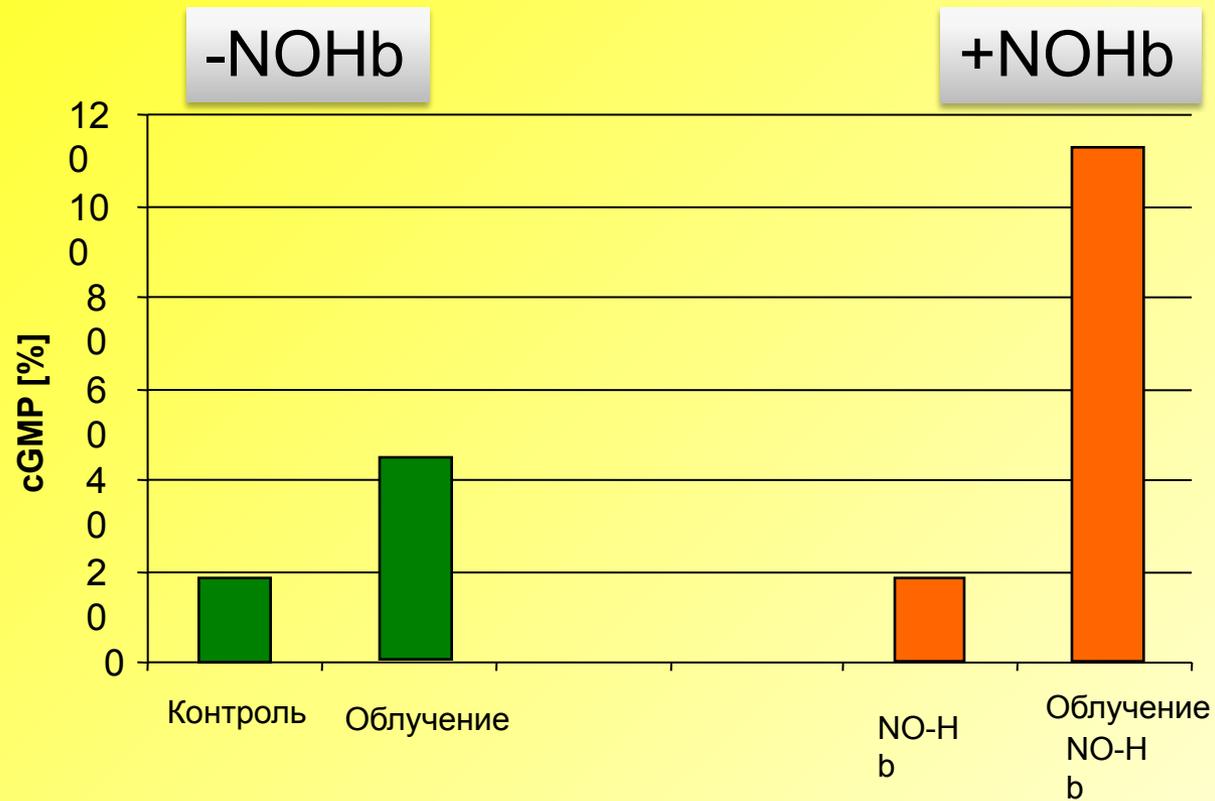
Оксид азота

Регуляция тонуса сосудов
с помощью Оксида Азота

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



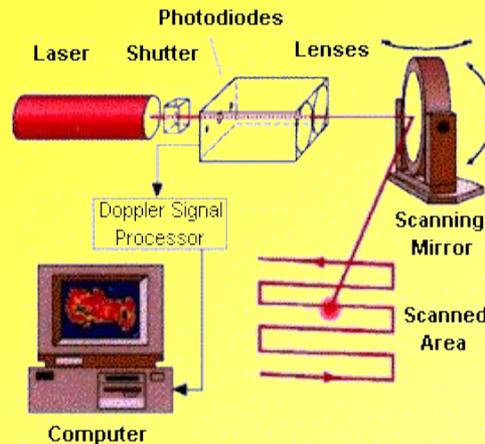
Индукция cGMP при лазерном облучении NO-Hb



Допплерография сосудов

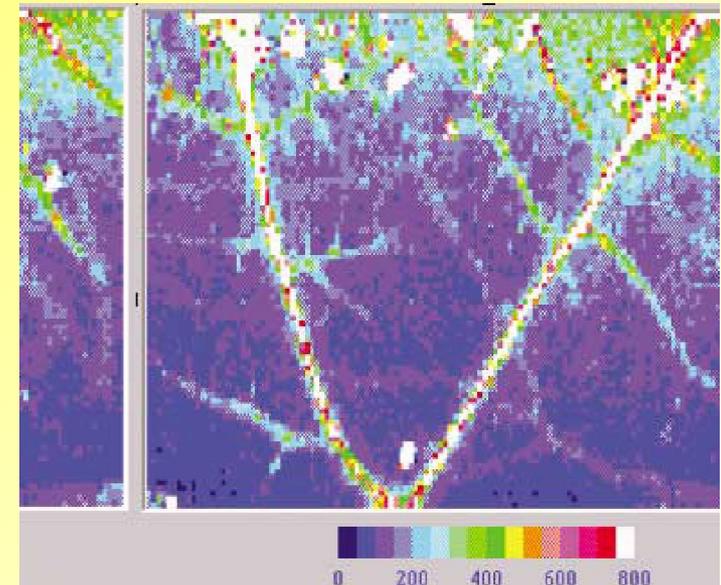


Аппарат для
Допплерографии



Принцип
Допплерографии

Допплерограмма



Подготовительные хирургические процедуры



Операция



Облучение *A. epigastrica*

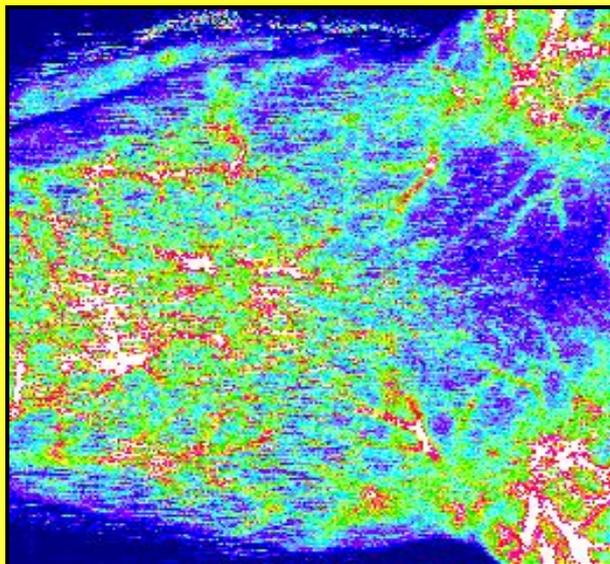


Выделение *A. carotis*

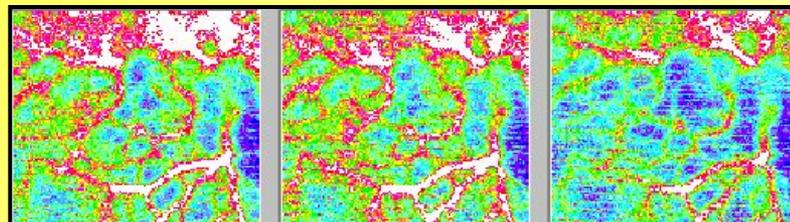


Выделение *A. femoralis*

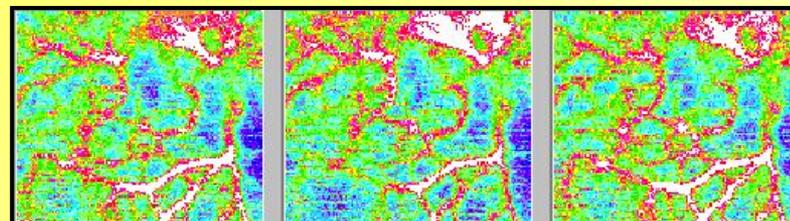
Результаты Допплерографии



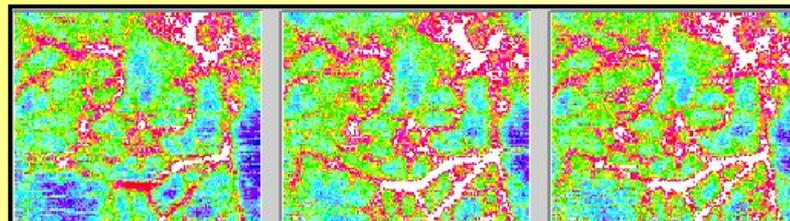
Контроль



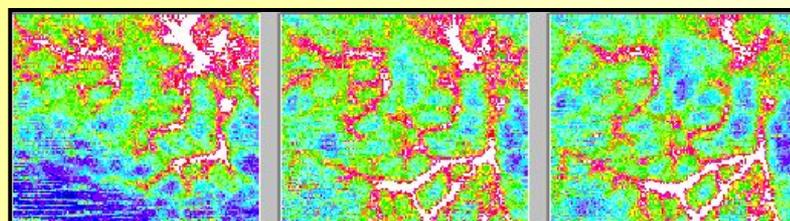
**Введение
НО-Нь**



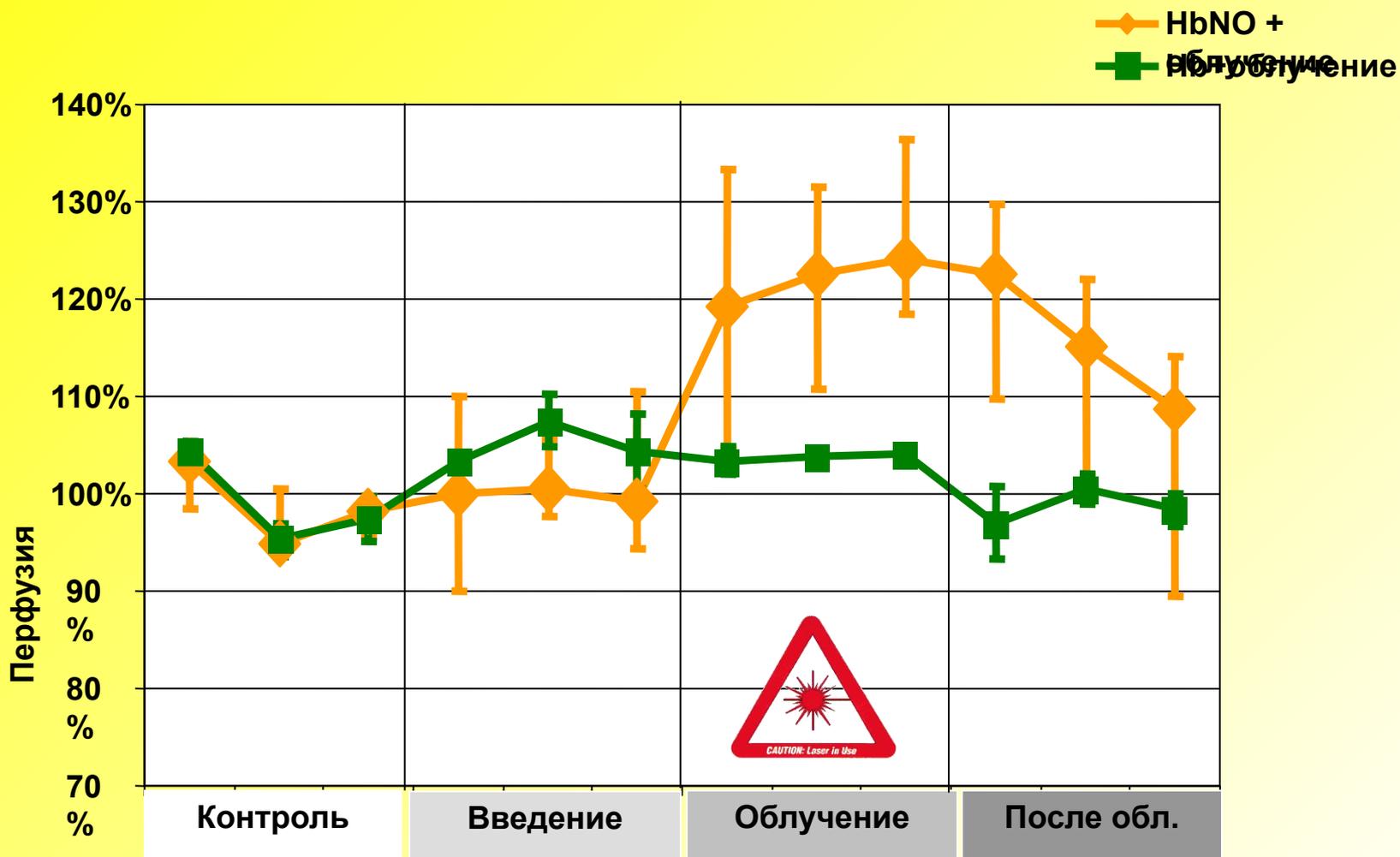
Облучение



**После
облучения**

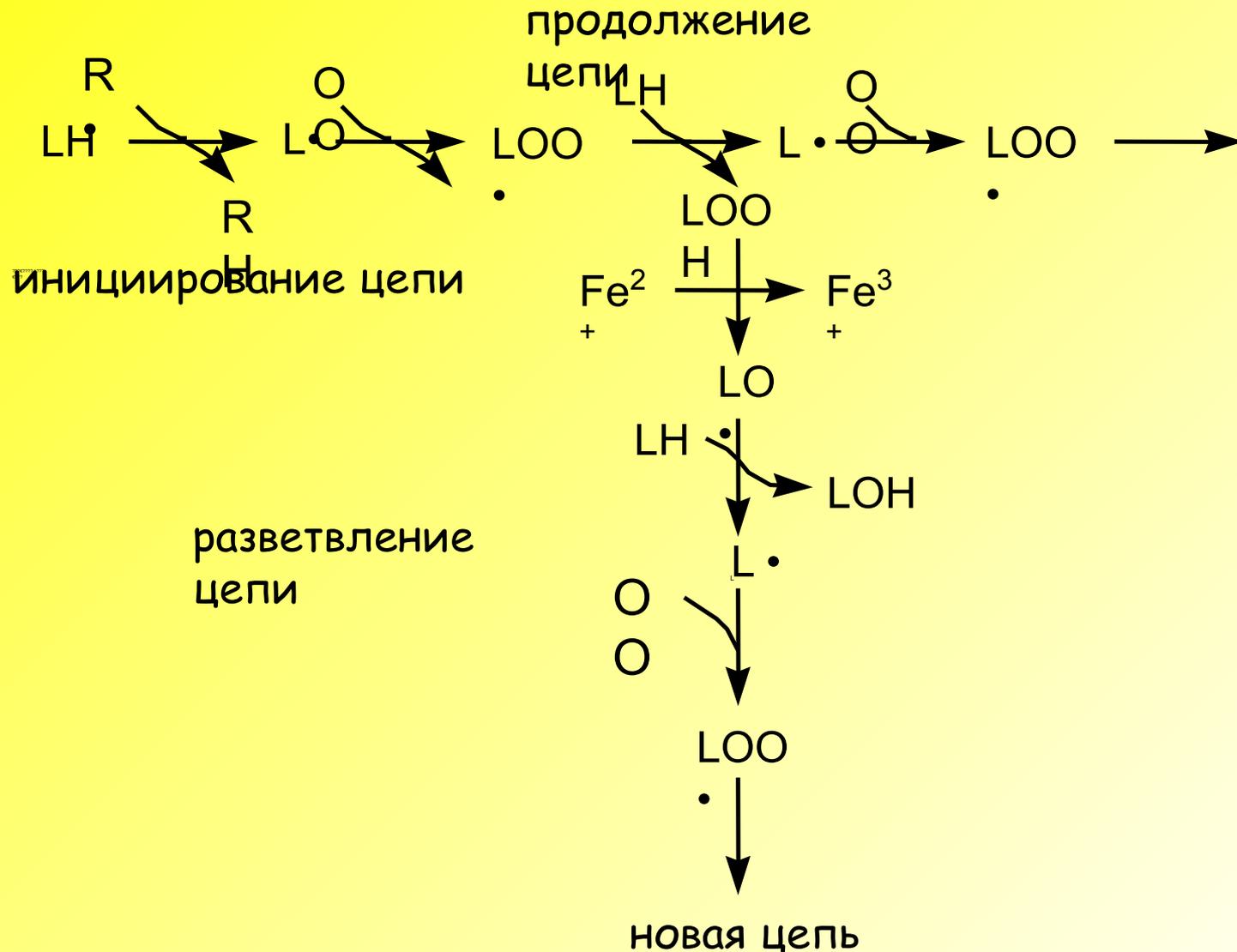


Изменение кровотока в *A. erigastica* (по данным доплерографии)

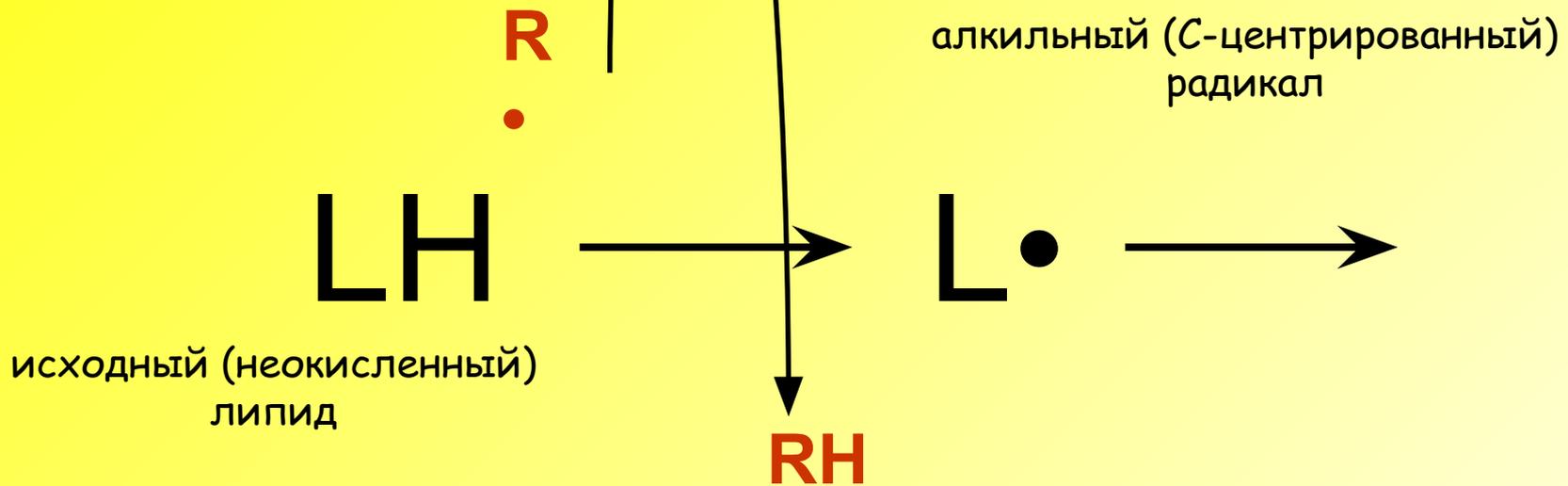


Перекисное
Окисление
ЛИПИДОВ

Общая схема реакций перекисного окисления липидов

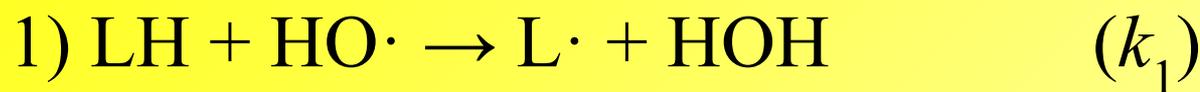
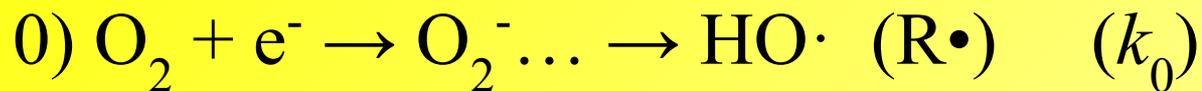


Реакции перекисного окисления липидов: инициирование цепи



инициирование цепи

Уравнения реакций цепного окисления липидов



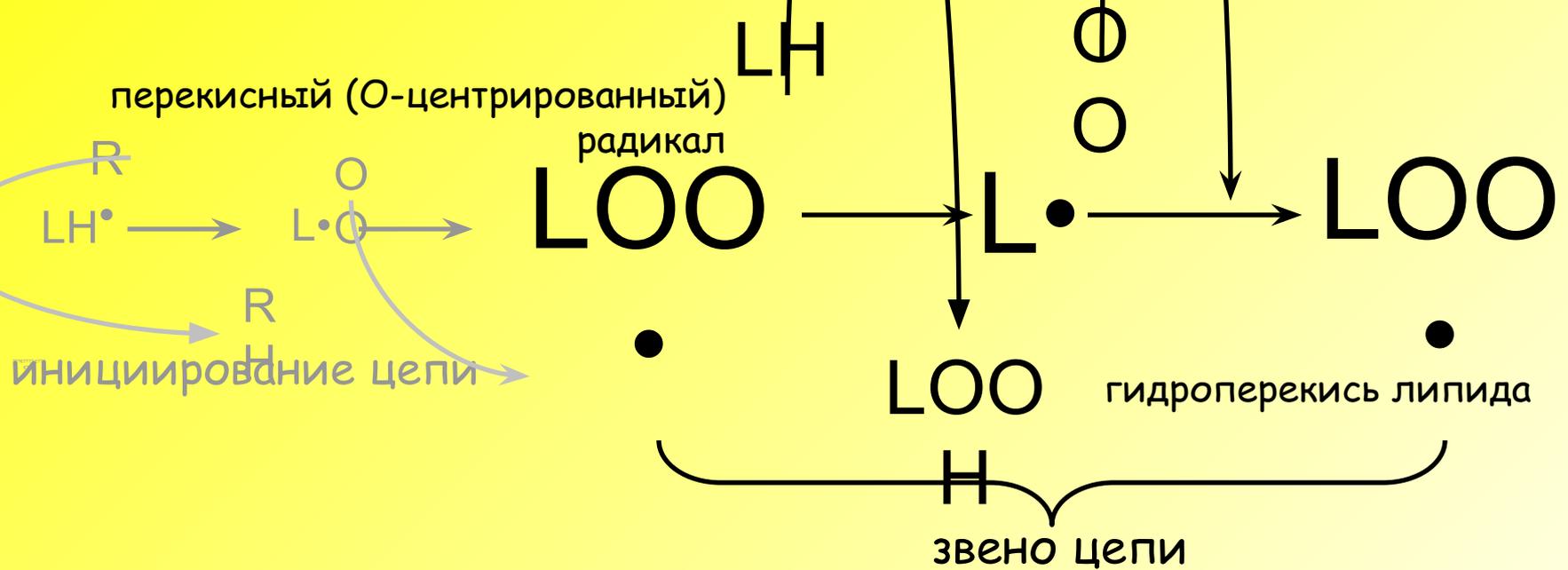
инициирование
цепи



(LH)

(L•)

Реакции перекисного окисления липидов: продолжение цепи

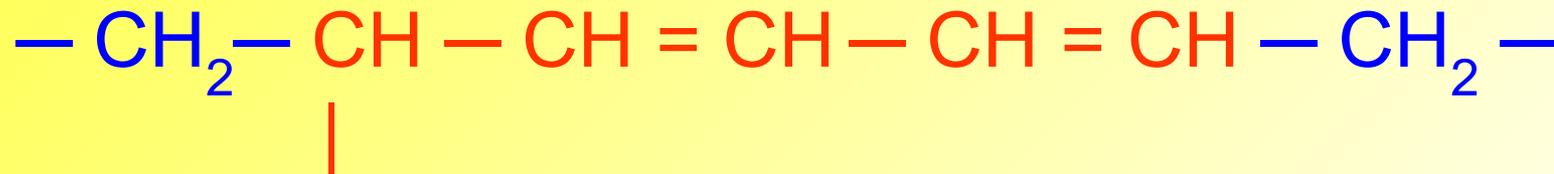


продолжение цепи

Уравнения реакций цепного окисления липидов

 (k_2)  (k_3)

продолжение
цепи



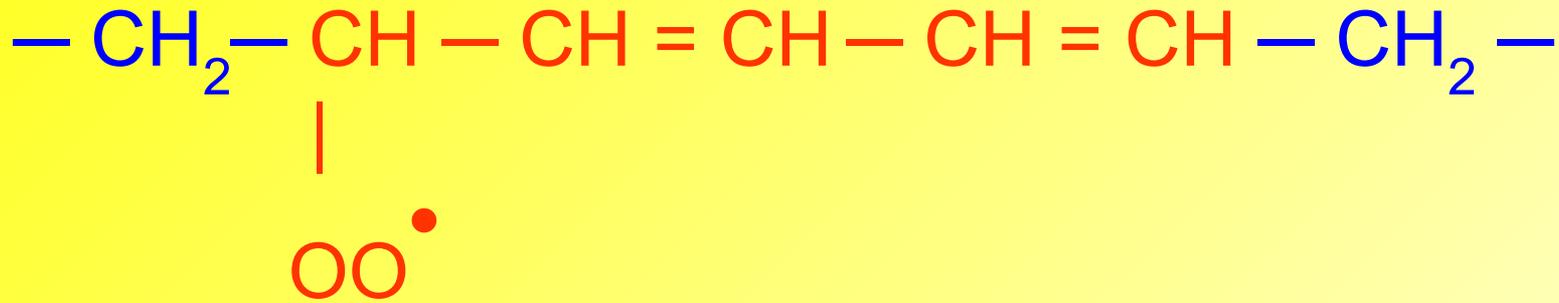
(L•)

(LOO•)

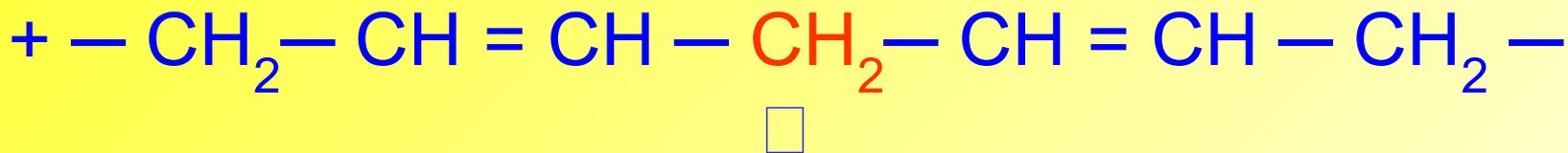
Уравнения реакций цепного окисления липидов



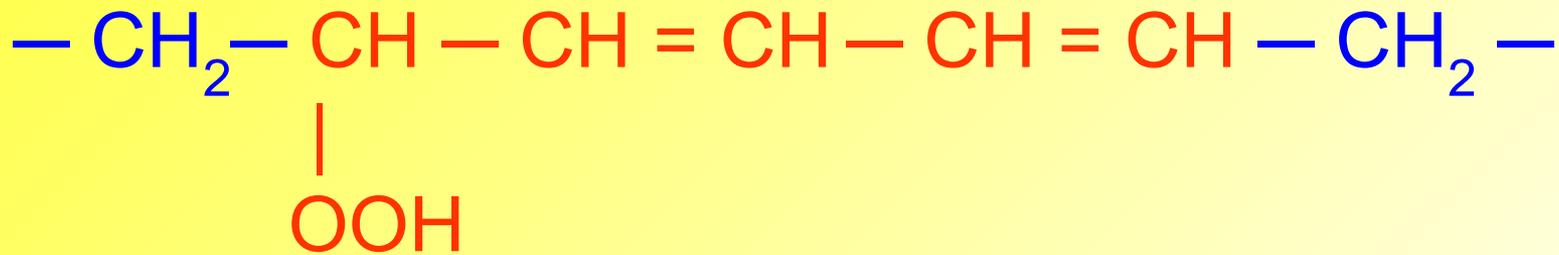
продолжение
цепи



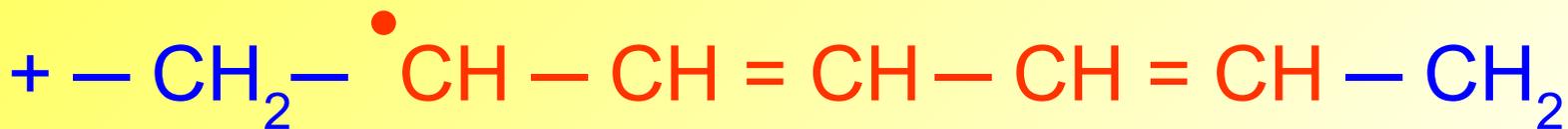
(LOO[•])



(LH)

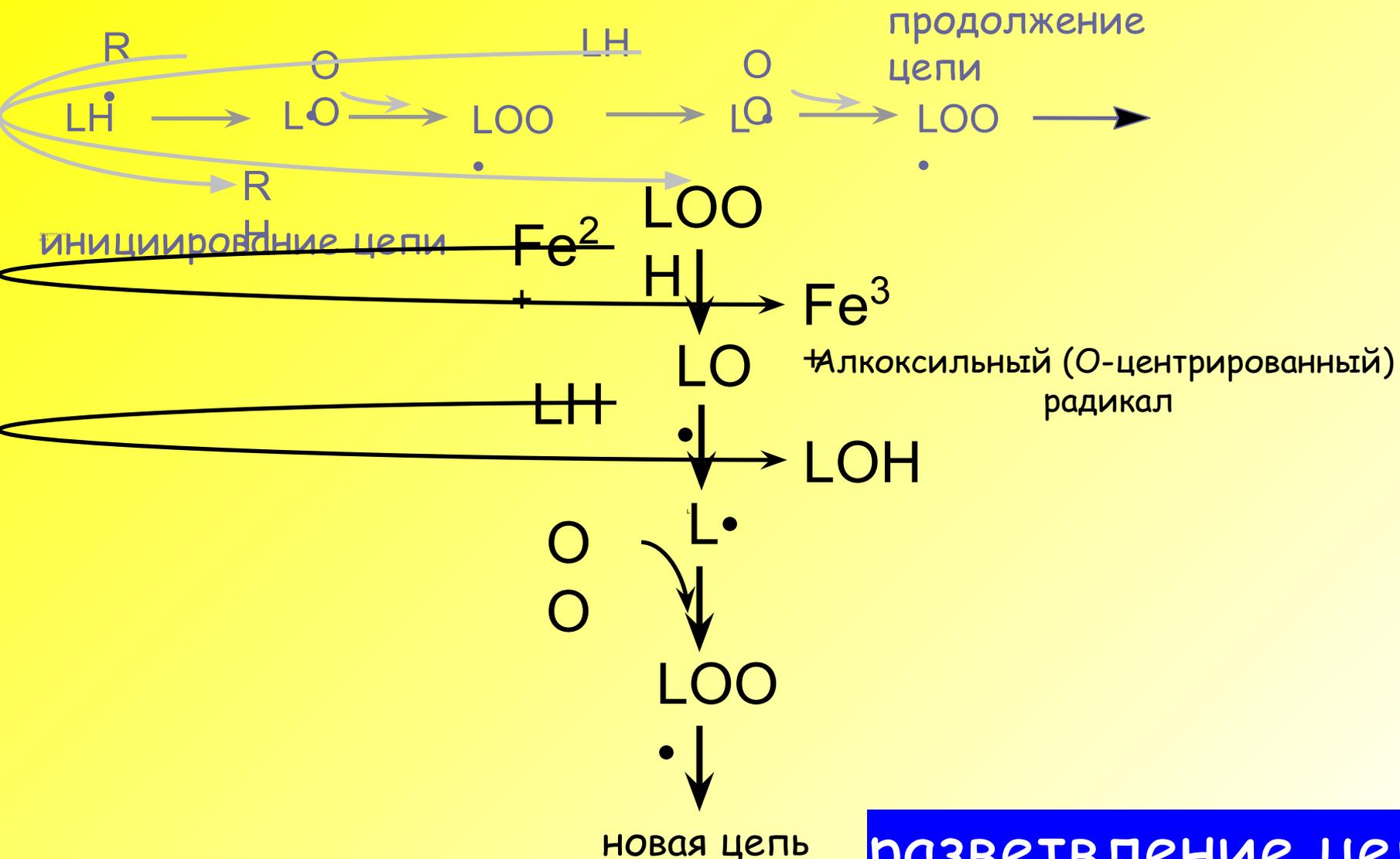


(LOOH)



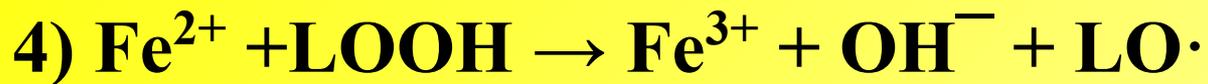
(L[•])

Реакции перекисного окисления липидов: разветвление цепи



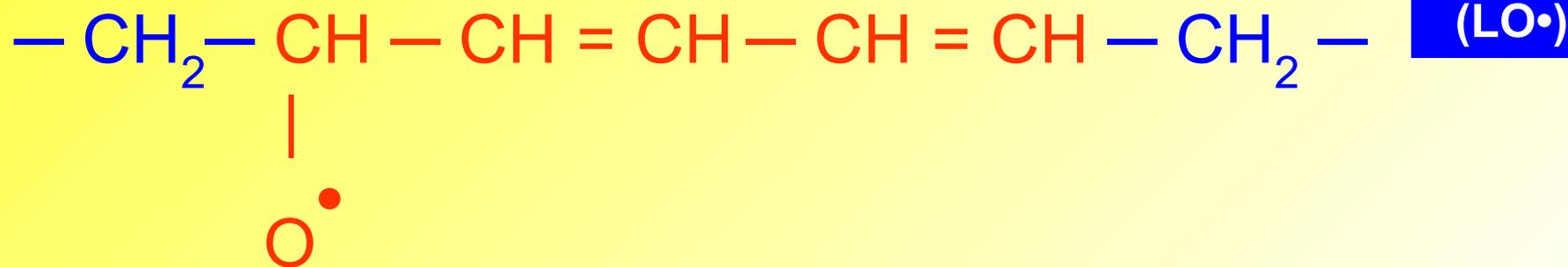
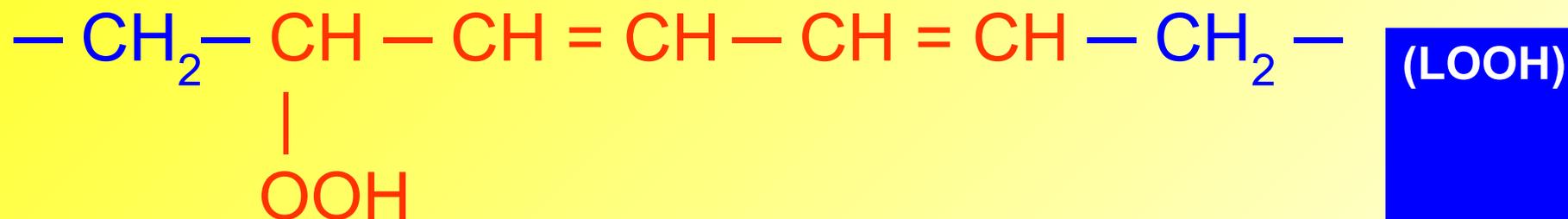
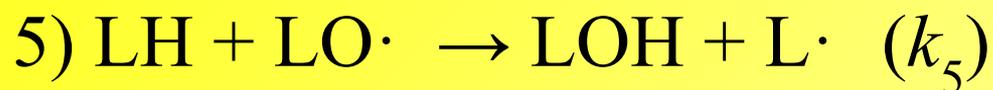
разветвление цепи

Уравнения реакций цепного окисления липидов

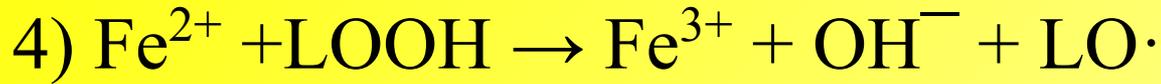


(k_p)

разветвление
цепи

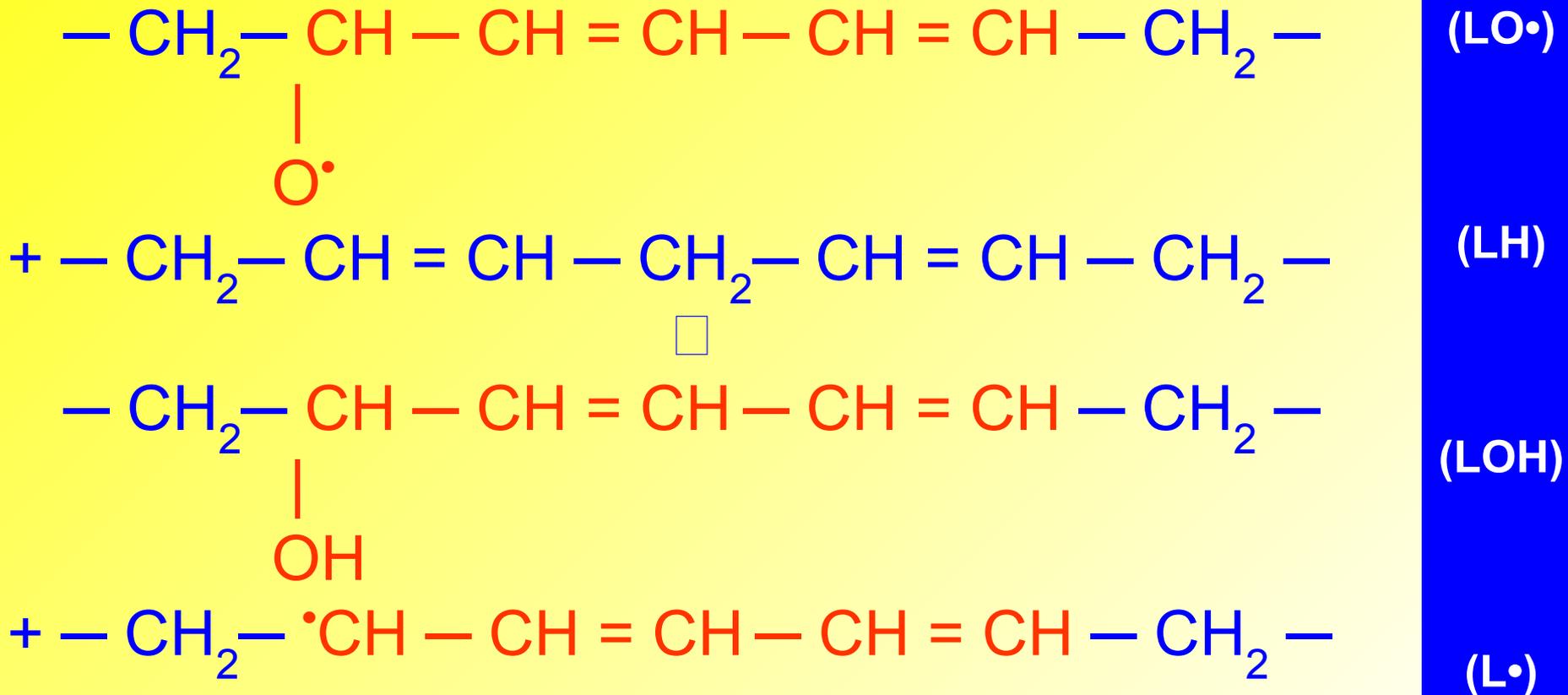
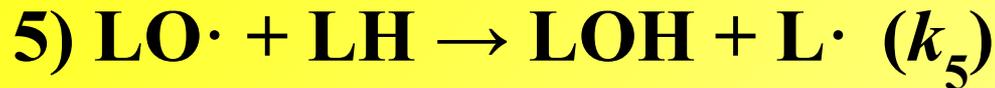


Уравнения реакций цепного окисления липидов

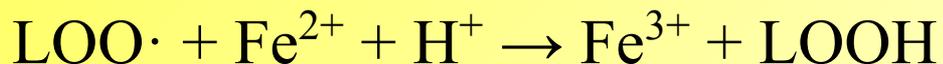
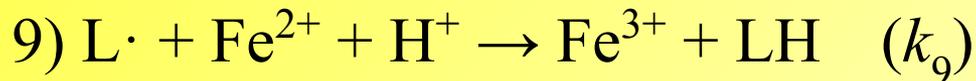
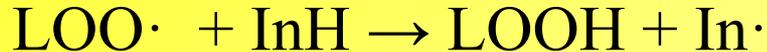
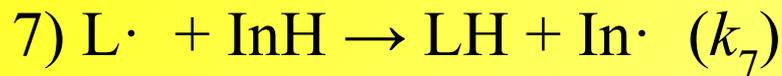
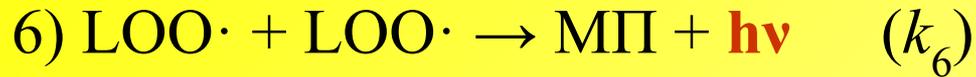


(k_p)

разветвление
цепи

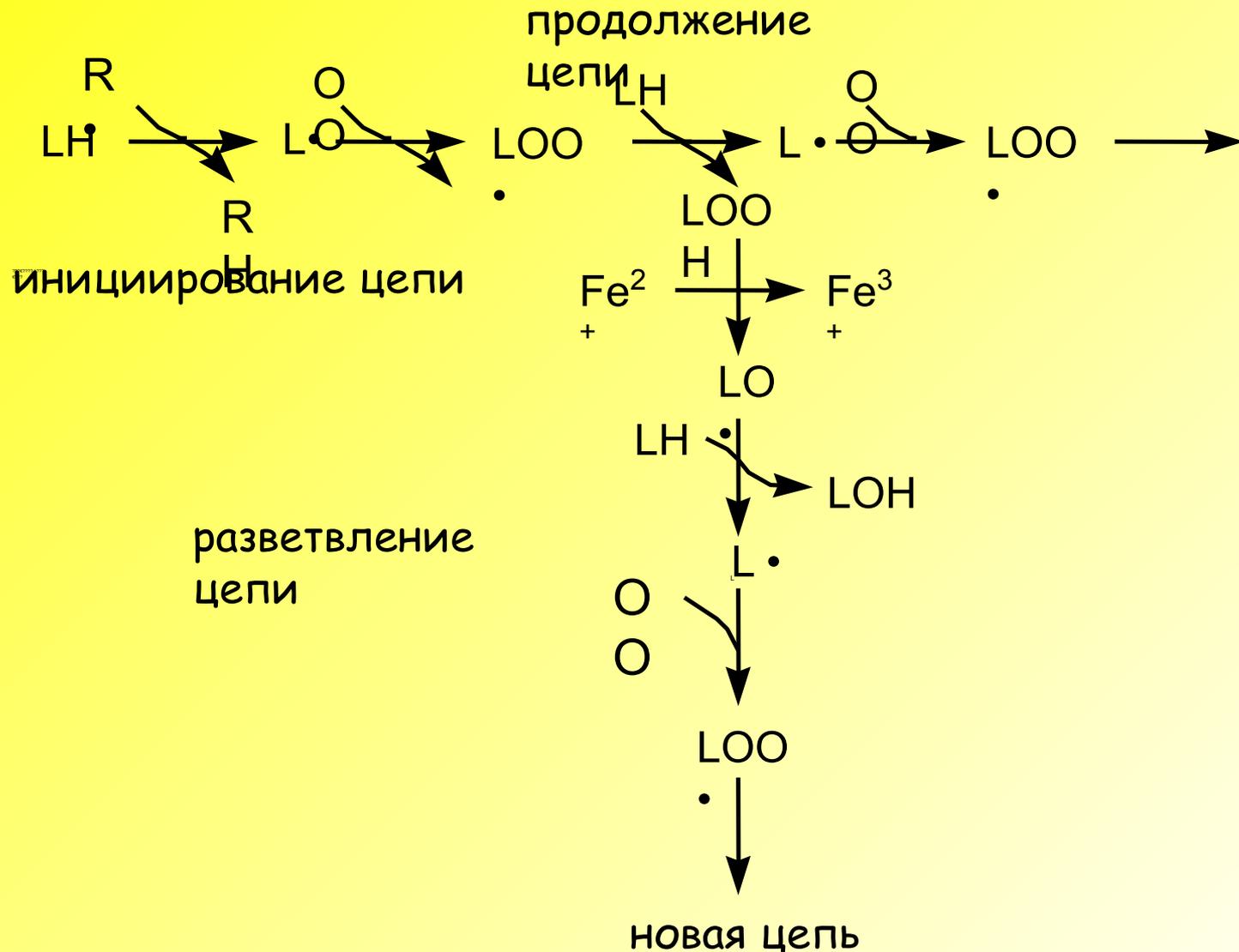


Уравнения реакций цепного окисления липидов



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.