

**РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ И ВОССТАНОВЛЕНИЯ
БИООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ БИОЛЕКУЛ. ЛЕКЦИЯ 8.

Метаболизм (обмен веществ)

Живая клетка - **открытая** система, постоянно обменивающаяся с внешней средой **веществами и энергией**: в неё поступают питательные вещества, которые подвергаются превращениям и используются в качестве строительного и энергетического материала, из клетки выводятся конечные продукты метаболизма.

В клетке постоянно происходит большое количество разнообразных химических реакций, которые формируют **метаболические пути** - **последовательное превращение** одних соединений в другие.

Метаболизм - совокупность всех метаболических путей, протекающих в клетках организма.

Среди всех метаболических путей, протекающих в организме, выделяют противоположно направленные процессы: **катаболизм** и **анаболизм**.

Катаболизм - распад сложных веществ до простых с высвобождением энергии.

Анаболизм - синтез из простых более сложных веществ.

Пути катаболизма и анаболизма сопряжены через переносчиков энергии.

Метаболизм (обмен веществ)

Катаболизм – это фаза, на которой происходит расщепление сложных органических молекул до более простых конечных продуктов. Углеводы, жиры и белки, поступившие извне с пищей или присутствующие в самой клетке в качестве запасных веществ, распадаются в серии последовательных реакций до таких соединений, как молочная кислота, CO_2 и аммиак. Катаболические процессы сопровождаются высвобождением свободной энергии, заключенной в сложной структуре больших органических молекул. На определенных этапах соответствующих катаболических путей значительная часть свободной энергии запасается в форме высокоэнергетического соединения – АТФ (благодаря сопряженным ферментативным реакциям). Часть ее запасается также в богатых энергией водородных атомах кофермента NADH (NADPH), находящегося в восстановленной форме

Анаболизм, называемый также *биосинтезом*, – та фаза метаболизма, в которой из малых молекул-предшественников, или «строительных блоков», синтезируются белки, нуклеиновые кислоты и другие макромолекулярные компоненты клеток. Поскольку биосинтез – процесс, в результате которого увеличиваются размеры молекул и усложняется их структура, он требует затраты свободной энергии. Источником энергии служит распад АТФ до АДФ и неорганического фосфата. Для биосинтеза некоторых клеточных компонентов требуются также богатые энергией водородные атомы, донором которых является NADPH (



Окислительно-восстановительные реакции

Химические реакции, в процессе которых происходит перенос электронов от одной молекулы к другой, называются окислительно-восстановительными. Под окислением понимают процесс отдачи электронов молекулой, а под восстановлением — приобретение электронов.

Восстановители — доноры электронов, окислители — акцепторы электронов.

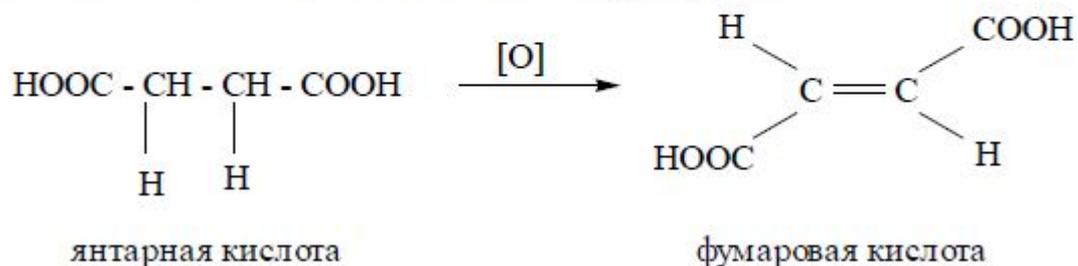
В органической химии под окислением понимают реакции, при которых происходит удаление из молекулы атомов водорода или образование более полярных связей из менее полярных.

Пример такого ОВ ряда.



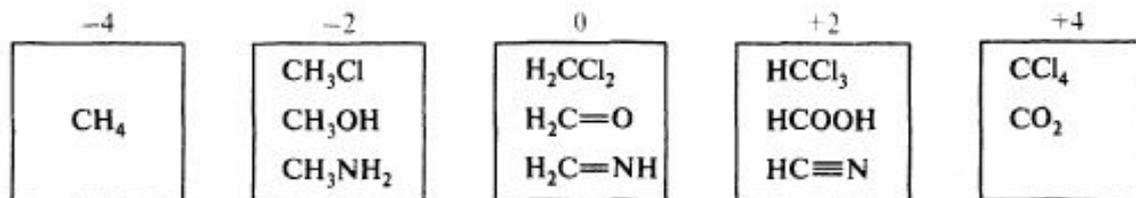
Окислительно-восстановительные реакции

Примерами реакций окисления и восстановления являются реакции дегидрирования и гидрирования. Например, на одной из стадий ЦТК происходит окисление янтарной кислоты до фумаровой



Степень окисления атома углерода в одноуглеродных соединениях

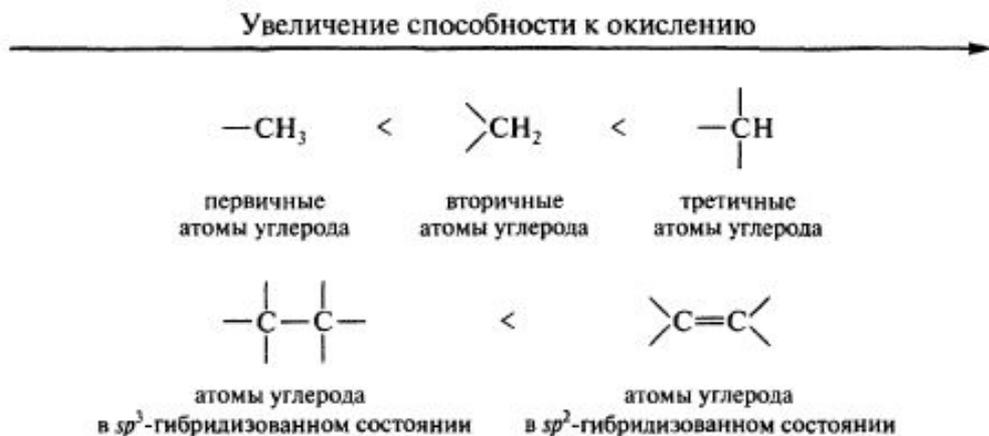
Увеличение степени окисления



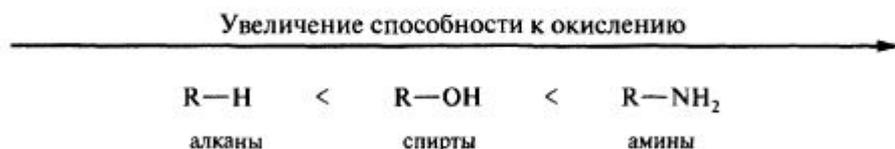
Окислительно-восстановительные реакции

Окислители представляют собой соединения, обладающие высоким сродством к электрону. Окислителями могут служить кислород, пероксиды, азотная кислота, галогены, гипогалогениты, хлорная кислота, соединения металлов в высших степенях окисления (например, оксид марганца(IV), оксид свинца(II), перманганат калия, хромовая кислота).

Склонность к окислению увеличивается от первичного к третичному атому углерода и при изменении типа его гибридизации от sp^3 к sp^2 .



Органические субстраты по способности к окислению можно расположить в следующий ряд.



Окислительно-восстановительные реакции

В ходе реакций катаболизма образуются первичные доноры электронов, которые окисляются ферментами NAD⁺-зависимыми и FAD-зависимыми дегидрогеназами.

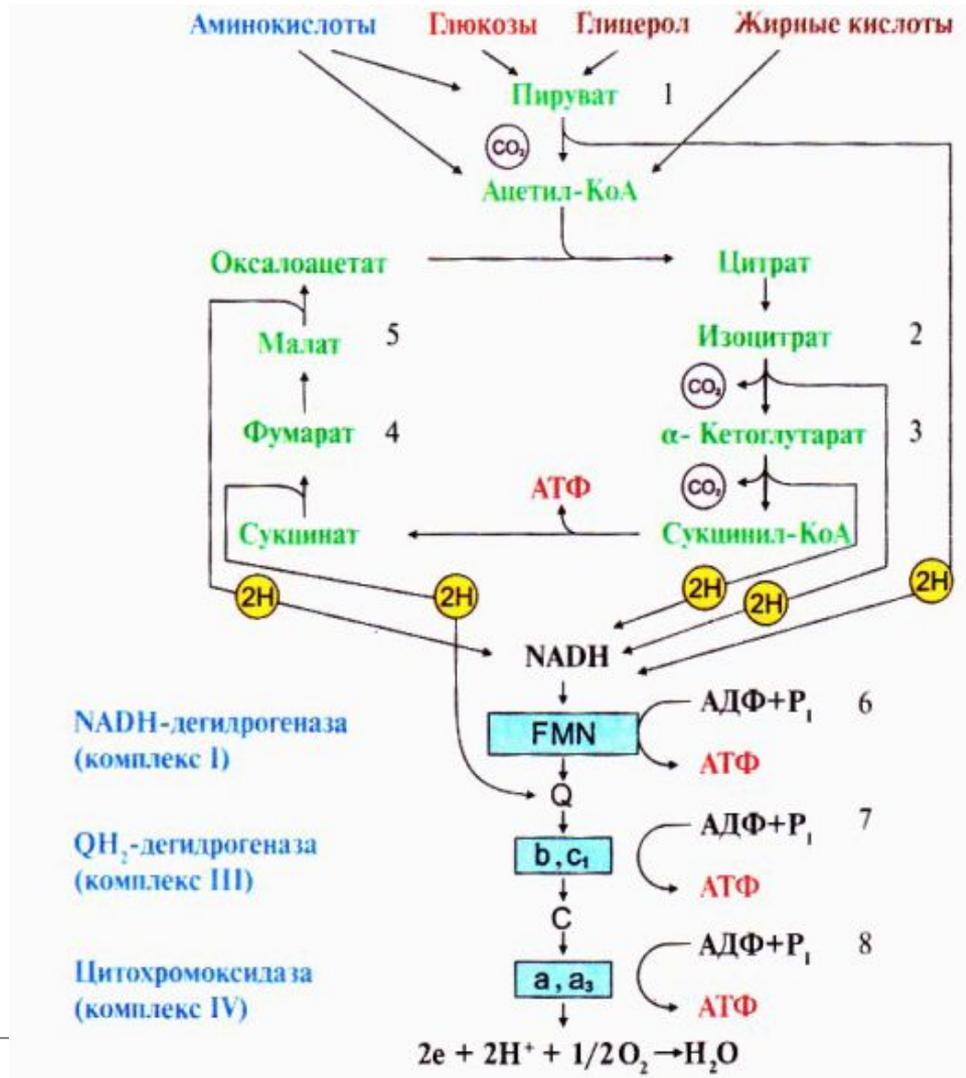
Дегидрогеназы доставляют электроны универсальным акцепторам электронов - никотинамиднуклеотидам (NAD⁺ или NADP⁺) или флавиноклеотидам (FAD или FMN).

Запасание энергии в ходе окисления субстратов связано с восстановлением NAD⁺ и FAD.

NAD-зависимые дегидрогеназы отщепляют от окисляемых субстратов 2 атома водорода: 1 в форме гидрид-иона присоединяется к NAD⁺, другой в виде иона H⁺ переходит в среду.

В восстановленной форме NADH (или NADPH) – водорастворимые переносчики, могут отсоединяться от фермента и служат донорами электронов для других ферментов (NADH в реакциях катаболизма, NADPH в реакциях анаболизма).

Флавиноклеотиды FMN или FAD связаны с белком прочными связями. Поэтому в реакциях участвует 2ой субстрат – как правило убихинон. Окисленные формы флавиноклеотидов могут принимать 1 электрон или 2 электрона с образованием FADH₂ или FMNH₂.



Механизмы окисления и восстановления

Существуют несколько способов передачи электронов от одной молекулы к другой.

1. Прямой перенос e^- (одноэлектронный перенос) $Fe^{2+} - e^- \rightarrow Fe^{3+}$. Эта ОВ пара может отдавать свои электроны любому восстанавливаемому соединению.

2. Перенос атома водорода (свободнорадикальный разрыв связи R-H).

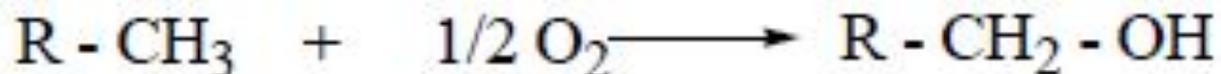
3. Перенос электронов от донора к акцептору в форме гидрид-иона H^- .

4. Перенос путем прямого взаимодействия органического восстановителя с кислородом, приводящего к продукту с ковалентно-связанным кислородом.



Механизмы окисления и восстановления

Примером последней реакции может служить алифатическое гидроксильное окисление – один из путей биотрансформации лекарственных средств (ЛС) в организме, приводящий к повышению полярности и гидрофильности ЛС, что способствует их выведению из организма.

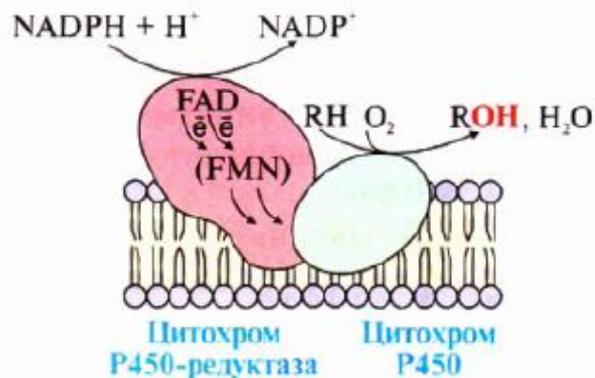
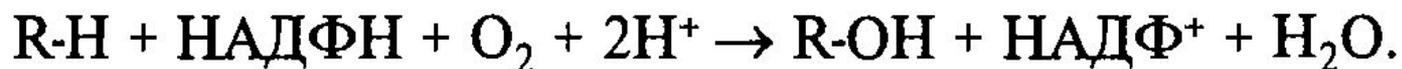


Микросомальное окисление - совокупность реакций первой фазы биотрансформации ксенобиотиков и эндогенных соединений, катализируемых ферментными системами мембран эндоплазматического ретикулума при участии цитохрома Р-450. Эта система наиболее активна в печени. В клетках некоторых тканей (кора надпочечников) окислительная система локализована в мембранах митохондрий.



Механизмы окисления и восстановления

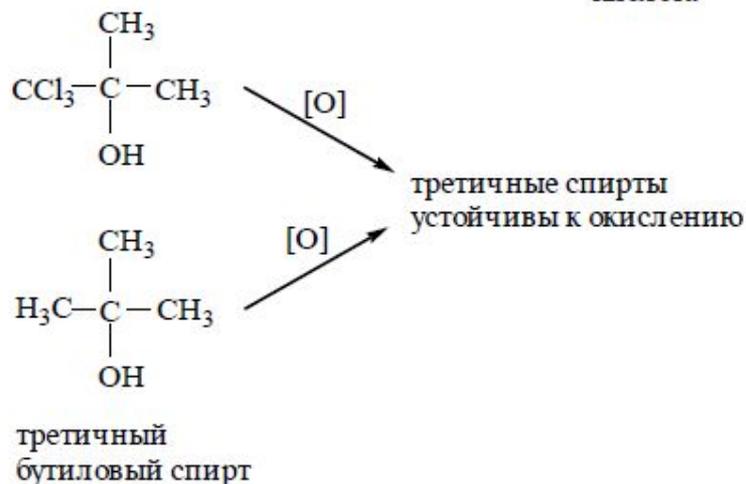
Наиболее типичная ферментативная активность микросомальной системы — **окисление липофильных субстратов**, осуществляемое с помощью активации молекулярного кислорода (**монооксигеназные реакции**):



Цитохром P450 может связывать в активном центре липофильное вещество RH и молекулу кислорода. Один атом кислорода принимает два электрона $2\bar{e}$ и переходит в форму O^{2-} . Донором электронов и протонов является $\text{НАДФН} + \text{H}^+$, который окисляет цитохром P450-редуктазой; O^{2-} взаимодействует с протонами и образуется вода: $\text{O}^{2-} + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}$. Второй атом кислорода включается в гидроксильную группу вещества R—OH.

Окисление гидроксильных и оксогрупп

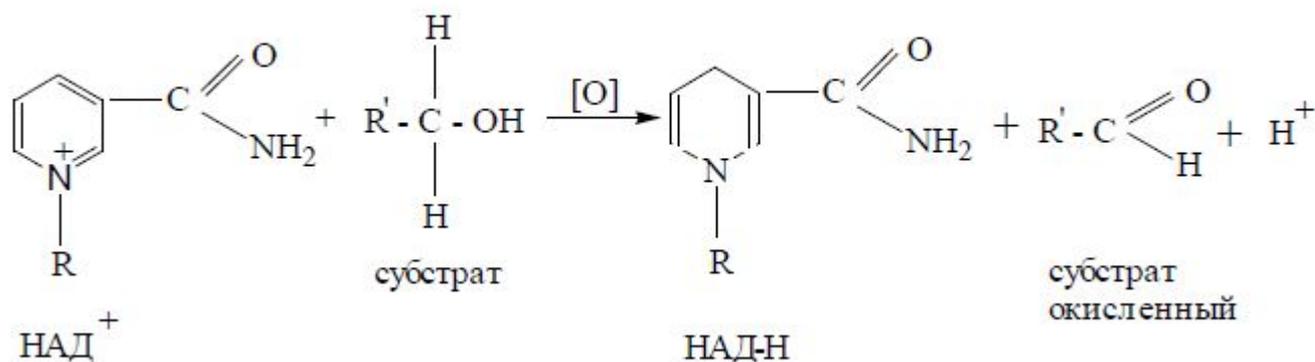
Спирты обладают большей способностью к окислению, чем насыщенные углеводороды.



Первичные и вторичные спирты легко окисляются до альдегидов и кетонов соответственно, третичные спирты к окислению устойчивы. Альдегиды окисляются в более мягких условиях, чем спирты, реакция окисления альдегидов до соответствующих кислот является качественной на альдегиды (серебряного зеркала и с $\text{Cu}(\text{OH})_2$).

Окисление гидроскильных и оксогрупп

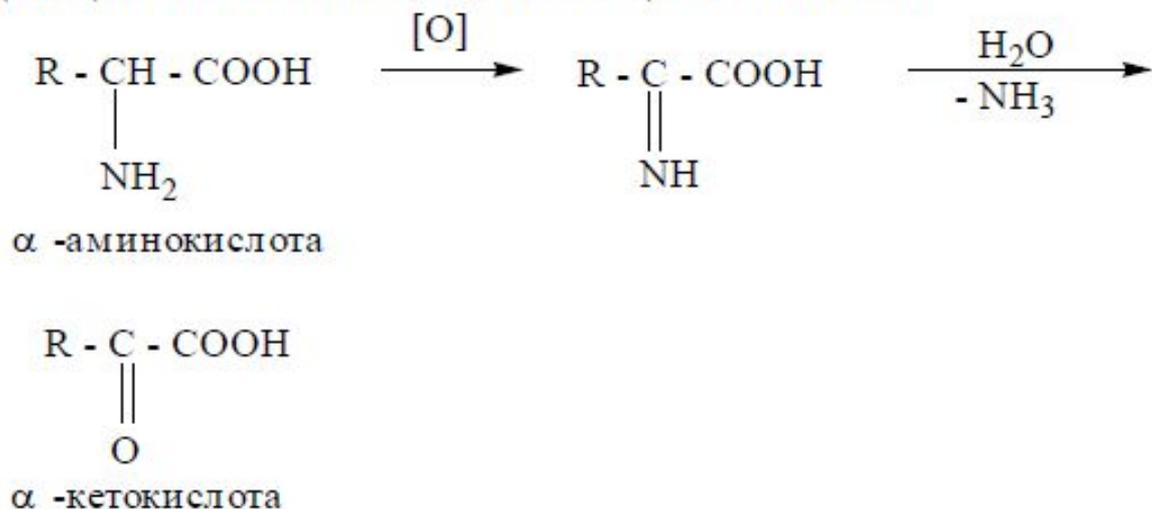
В организме окисление спиртов — ферментативная реакция, катализируется НАД(Ф) – зависимыми дегидрогеназами, коферментом которых является НАД^+ или НАДФ^+ , которые выступают в качестве акцептора электронов.



Реакция окисления с участием НАД^+ происходит по механизму гидридного переноса. Присоединение гидрид-иона приводит к образованию восстановленной формы НАД-Н. Очевидно, что НАД-Н может, в свою очередь, выступать в роли поставщика гидрид-иона и тем самым участвовать в реакциях восстановления.

Окислительное дезаминирование

Окислительное дезаминирование — пример биологически важной реакции окисления с участием НАД⁺ зависимых ферментов оксидаз. С помощью этой реакции снижается избыток α-аминокислот в организме, высвобождающийся аммиак включается в цикл мочевины.



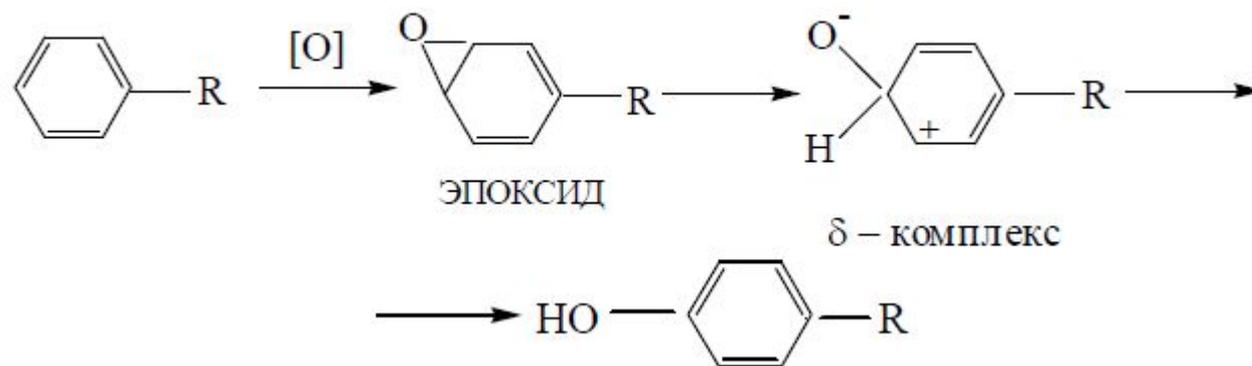
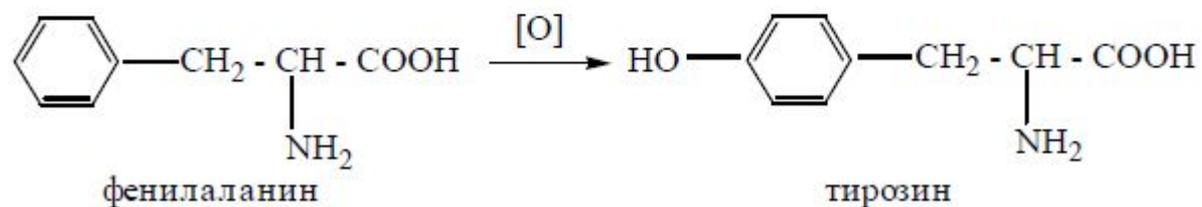
Окисление непредельных и ароматических соединений

Микросомальное окисление кислородом двойных связей приводит к образованию эпоксидов. Кислород при этом восстанавливается до H_2O .

Эпоксиды конденсированных ароматических соединений канцерогенны.

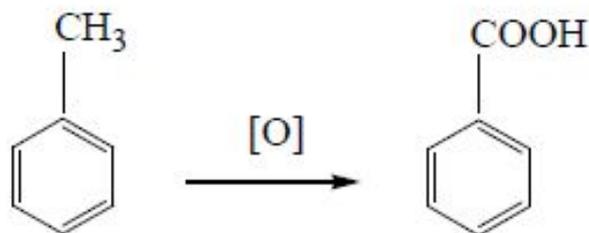
Образование эпоксидов является промежуточным этапом реакции ароматического гидроксילирования.

Так, гидроксילирование незаменимой α -аминокислоты — фенилаланина приводит к получению заменимой α -АМК — тирозина.



Окисление непредельных и ароматических соединений

В целом ароматическое кольцо довольно устойчиво к окислению, однако у соединений, имеющих алифатические боковые цепи окислению подвергается α -углеродный атом боковой цепи.



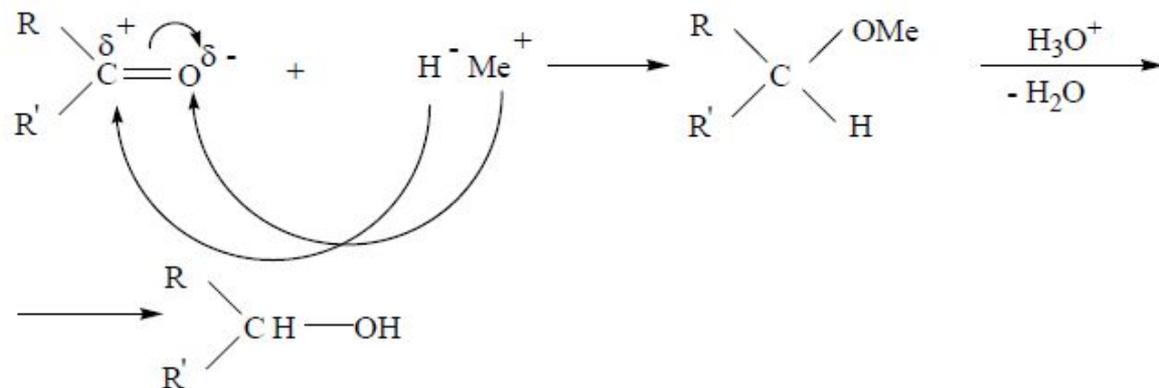
Поэтому толуол менее токсичен, чем бензол, так как в организме толуол окисляется в бензойную кислоту, которая ввиду высокой полярности сравнительно быстро выводится из организма.



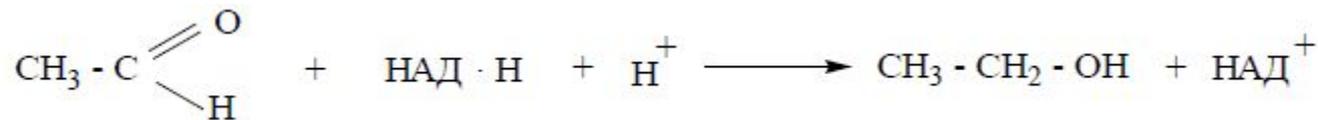
Реакции восстановления

Реакции восстановления обратны рассмотренным реакциям окисления: восстановление альдегидов приводит к образованию первичных спиртов; кетонов — вторичных спиртов.

В качестве восстанавливающего агента *in vitro* используют алюмогидрид лития либо гидриды щелочных металлов.

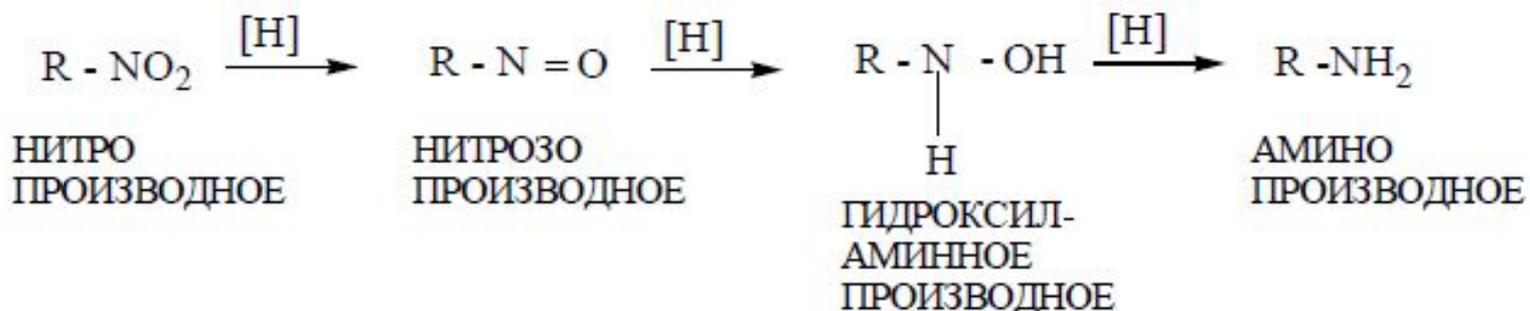


In vivo восстановление карбонильной группы происходит с участием ферментов, коферментом которых является НАД·Н, поставляющий гидрид-ион.



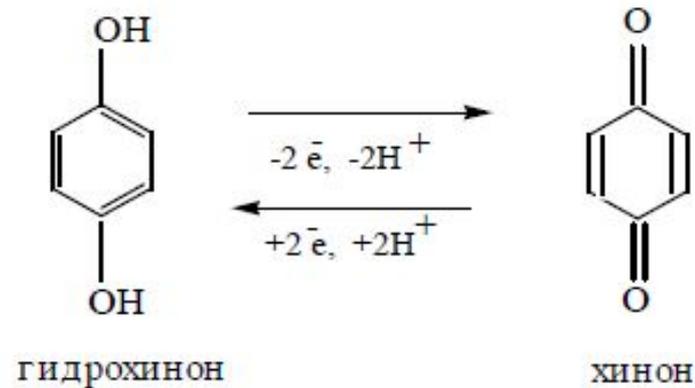
Реакции восстановления

Несколько отличным путем происходит восстановление нитросоединений. Эта реакция характерна для лекарственных средств производных ряда нитрофурана, в которых, в результате биотрансформации происходит восстановление нитрогруппы до аминогруппы через нитрозо- и гидроксил-аминное производное.



Обратимые окислительно-восстановительные системы организма

К обратимым ОВ системам организма относятся: гидрохинон-хинон и сульфид-дисульфид. Легкость перехода из окисленной в восстановленную форму и обратимость таких реакций служат основой для их участия в биологически важных процессах.

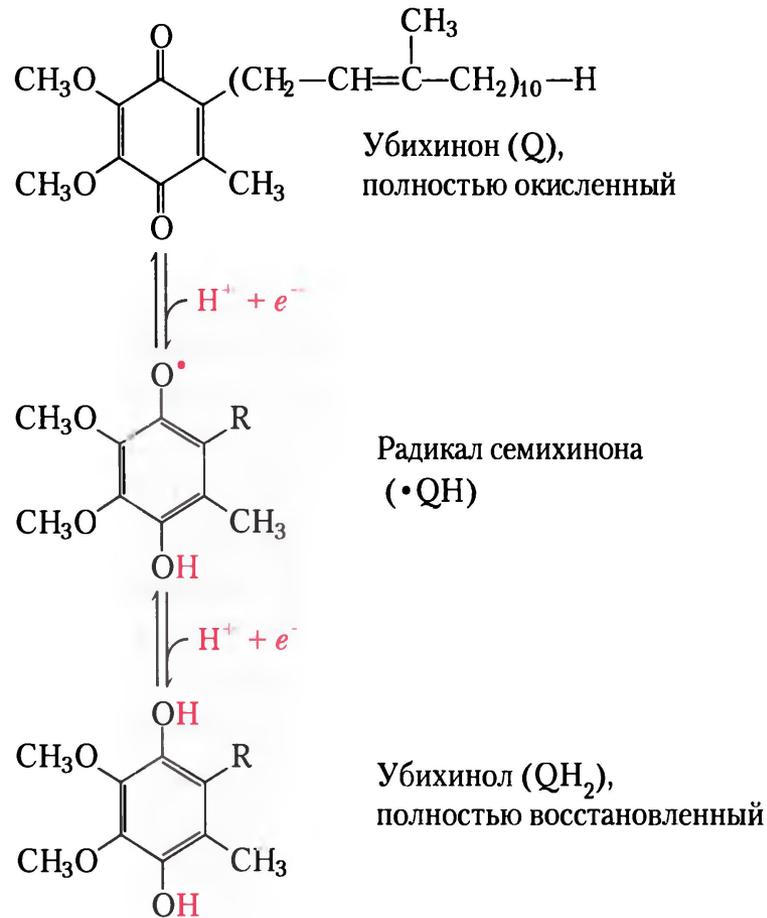


Система гидрохинон-хинон входит в состав кофермента Q-убихинон, который участвует в переносе электронов в митохондриях и дыхательной цепи.



Обратимые окислительно-восстановительные системы организма

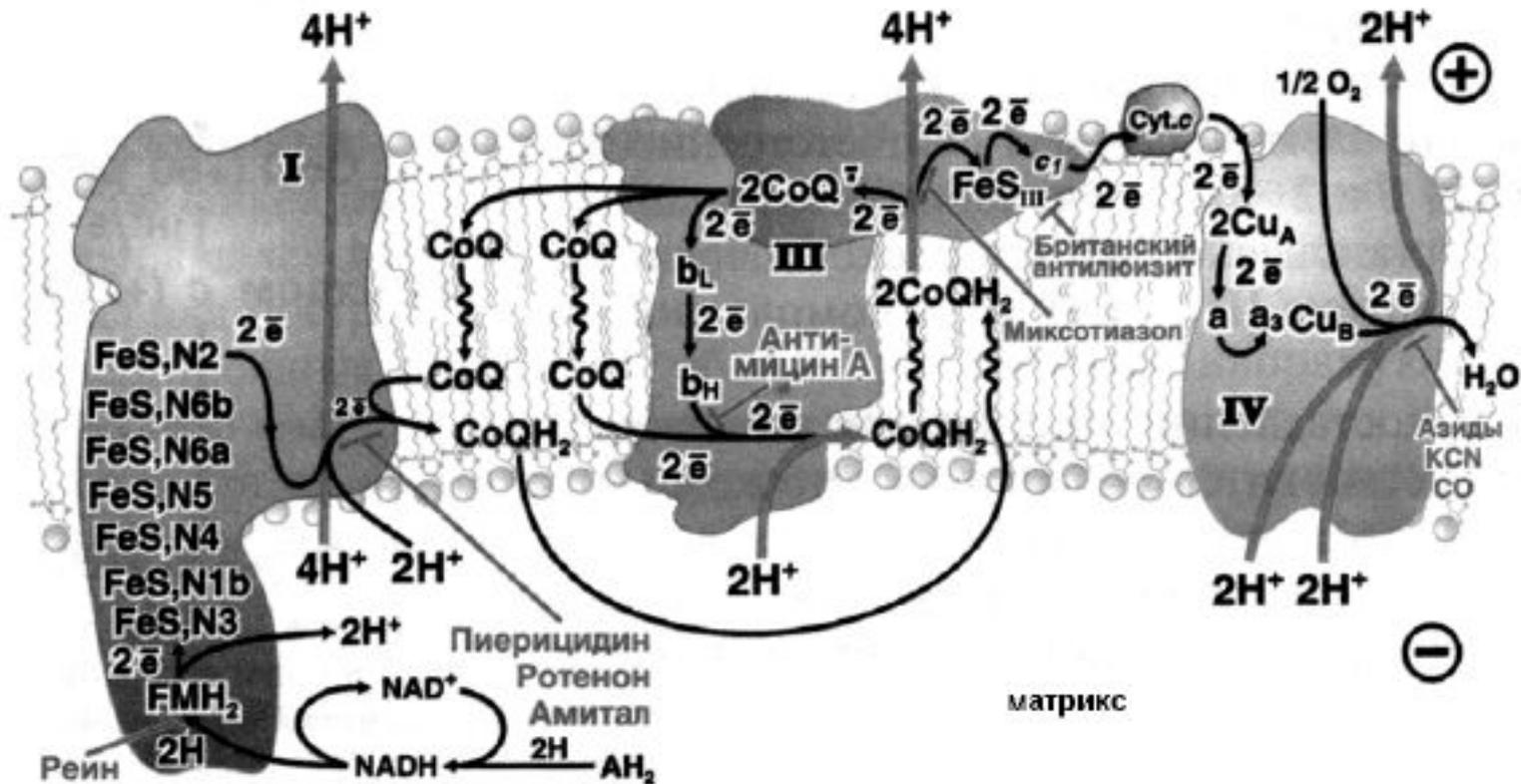
Убихинон



Обратимые окислительно-восстановительные системы организма

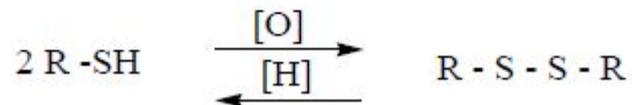
Организация дыхательной электрон-транспортной цепи

межмембранное пространство

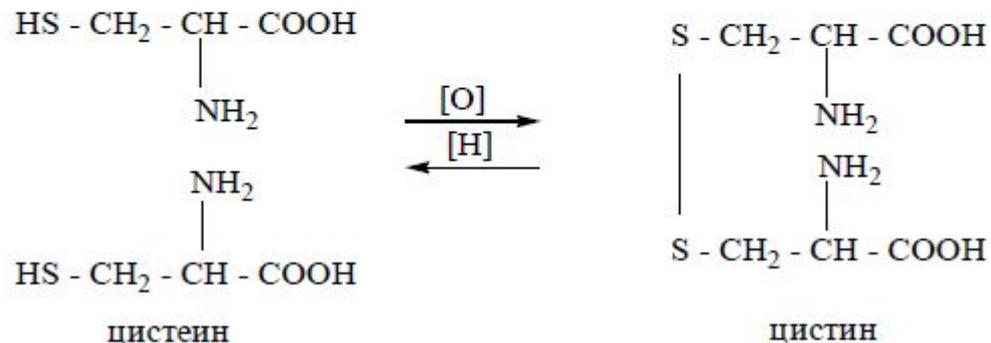


Обратимые окислительно-восстановительные системы организма

Легкость и обратимость реакций окисления-восстановления в системе тиол-дисульфид играют важную роль в формировании пространственной структуры белков. Тиолы легко подвергаются окислению, причем в отличие от спиртов расщепляется не С–Н связь, а S–Н связь.

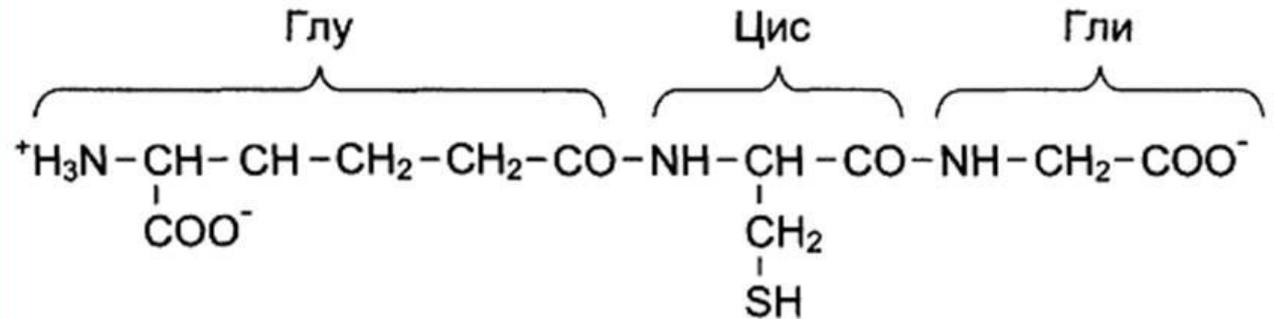
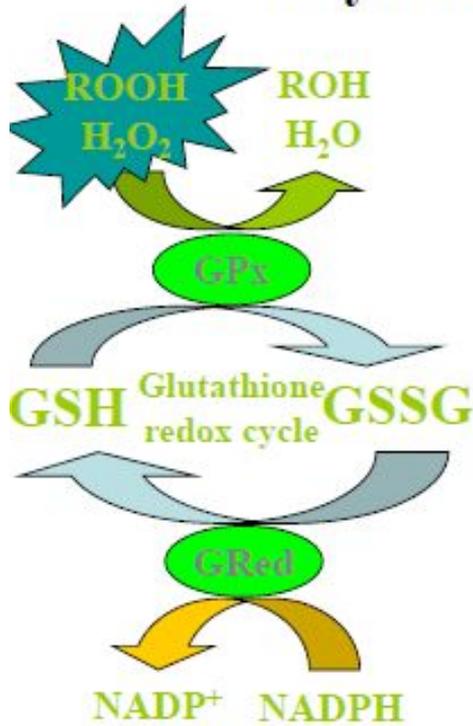


Из двух молекул цистеина образуется цистин. Дисульфидная связь содержится во многих пептидах и белках и участвует в создании третичной структуры. Особенно много цистеиновых звеньев в белке волос и шерсти — кератин.



Обратимые окислительно-восстановительные системы организма

Глутатионпероксидазная система



Обратимые окислительно-восстановительные системы организма

Превращение дигидролипоевой кислоты в липоевую играет важную роль в регулировании углеводного и липидного обмена.

