

OXYGEN IN LIVING CELLS: GOOD AND EVIL

V. P. SKULACHEV

Relationships between a useful function of oxygen as oxidant of the main nutritions required to produce utilizable energy and damaging role of oxygen as oxidant of DNA and other molecules of vital importance to the living cell are considered.

В статье рассмотрено соотношение полезной функции кислорода как окислителя питательных веществ, снабжающих живую клетку энергией, и повреждающей роли кислорода как окислителя ДНК и других жизненно важных компонентов клетки.

КИСЛОРОД В ЖИВОЙ КЛЕТКЕ: ДОБРО И ЗЛО

В. П. СКУЛАЧЕВ

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

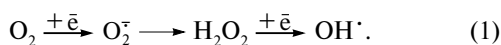
ВВЕДЕНИЕ

Кислород играет ключевую роль в энергетике большинства живых существ. Он служит окислителем питательных веществ при дыхании животных, растений, грибов и бактерий. Без кислорода обходятся лишь сравнительно немногочисленные виды, обитающие в бескислородных (анаэробных) условиях и покрывающие свои энергетические потребности за счет брожения.

Очевидно преимущество кислородного (аэробного) типа энергетике перед анаэробизмом. Количество энергии, выделяющейся при окислении данного питательного вещества кислородом, в несколько раз превышает энергию, выделяющуюся при его окислении, например, пировиноградной кислотой, используемой в качестве окислителя при таком распространенном типе брожения, как гликолиз. Такие соотношения обусловлены различиями в окислительно-восстановительных потенциалах пары “кислород/вода” (+0,82 В) и “пировиноградная кислота/молочная кислота” (-0,19 В). Если учесть, что потенциалы основных субстратов дыхания и брожения больше или равны -0,7 В, то максимальные разности потенциалов окислителя и восстановителя для дыхания будут составлять $0,7 \text{ В} + 0,82 \text{ В} = 1,52 \text{ В}$ и для гликолиза $0,7 \text{ В} - 0,19 \text{ В} = 0,51 \text{ В}$.

Однако высокая окислительная способность кислорода, необходимая для его функционирования в дыхательной системе, из добра превращается в зло, если принять во внимание возможность “паразитных” химических реакций окисления кислородом различных веществ живой клетки. Эти самопроизвольные, неферментативные реакции всегда начинаются с одноэлектронного восстановления молекулярного кислорода, давая его анион-радикал, или супероксид (O_2^-). Окислительно-восстановительный потенциал пары O_2/O_2^- расположен в отрицательной области (около -0,2 В), а кинетические барьеры реакций одноэлектронного восстановления O_2 веществами клетки достаточно высоки. Поэтому само по себе образование в клетке O_2^- — процесс медленный, хотя и довольно опасный, так как окисляются не специально выбранные для этой цели субстраты дыхания, а любые вещества с подходящим потенциалом. Однако гораздо страшнее, что O_2^- может служить (в реакции дисмутации) источником

перекиси водорода, которая, в свою очередь, восстанавливаясь, дает гидроксид-радикал OH^\cdot :



Потенциал системы $(\text{OH}^\cdot + \text{H}^+)/\text{H}_2\text{O}$ около +1,35 В, а реакционная способность OH^\cdot чрезвычайно высока. Вот почему OH^\cdot способен окислить с высокой скоростью практически любое вещество клетки, включая ДНК, со всеми вытекающими отсюда последствиями, которые зачастую оказываются необратимыми.

КАК СВЕСТИ К МИНИМУМУ ВРЕД ОТ ОБРАЗОВАНИЯ СУПЕРОКСИДА

O_2 — небольшая нейтральная молекула, предпочитающая гидрофобную фазу клетки гидрофильной (в системе жир/вода кислорода примерно в 10 раз больше в жире). Поэтому биологические мембраны, сделанные из жироподобных веществ — фосфолипидов и гидрофобных белков, не представляют преграды для проникновения O_2 , то есть мембраной от кислорода защититься нельзя. Более того, клетка, окруженная мембраной, становится ловушкой для O_2^- , который, в отличие от O_2 , заряжен, а стало быть, окружен молекулами связанной воды (гидратирован) и не может пройти сквозь гидрофобный мембранный барьер. Вероятно, по этой причине все аэробные клетки располагают специальным ферментом — супероксиддисмутазой, ускоряющей превращение O_2^- в нейтральную H_2O_2 , способную выйти из клетки. Если речь идет об одноклеточных существах, то вышедшая из клетки H_2O_2 разбавляется в океане внешней среды и тем самым становится безопасной.

Однако превращение O_2^- в H_2O_2 — обоюдоострое оружие. Напомним, что именно H_2O_2 служит непосредственным предшественником радикала OH^\cdot , наиболее опасного из продуктов реакции, развязанной одноэлектронным восстановлением кислорода. Чтобы уменьшить такую опасность, клетки используют каталазу и пероксидазы. Каталаза расщепляет H_2O_2 на H_2O и O_2 , а пероксидазы окисляют перекисью водорода специально выбранные для этой цели субстраты, такие, как, например, глутатион. Кроме того, существует целая группа веществ — антиоксидантов, реагирующих без участия ферментов с продуктами одноэлектронного восстановления кислорода и другими радикалами. Некоторые из них (витамин Е, витамин А и другие каротиноиды) локализованы в мембранах и встречают эти продукты прямо там, где они образуются (см. ниже). Другие (витамин С, карнозин, ансерин) находятся в цитозоле. Механизм действия всех этих низкомолекулярных веществ состоит в том, что они подставляют себя под удар реактивных производных кислорода (O_2^- , H_2O_2 , OH^\cdot и т.п.) и, окисляясь, прерывают опасную для клетки цепь реакций. Однако всем этим механизмам присущ один недостаток: они не

предотвращают зло (образование O_2^-), а лишь борются с его последствиями.

ЛУЧШЕ, ЧТОБЫ КИСЛОРОДА В КЛЕТКЕ БЫЛО НЕ СЛИШКОМ МНОГО

Снижение внутриклеточной концентрации кислорода является более кардинальным решением проблемы “кислородной опасности”. Хорошо известно, что фермент цитохромоксидаза и другие конечные оксидазы запасующих энергию дыхательных цепей имеют чрезвычайно высокое сродство к кислороду (полумаксимальная скорость наблюдается при концентрации O_2 менее $1 \cdot 10^{-6}$ М). В то же время “паразитные” процессы образования O_2^- представляют собой по существу неферментативные химические реакции, протекающие без специфического связывания O_2 . Вот почему скорость “паразитных” реакций линейно снижается с уменьшением концентрации кислорода в широком ее диапазоне (рис. 1). На рис. 1 выделены три области концентраций кислорода. Область А: кислорода слишком мало, чтобы насытить оксидазу (ниже $5 \cdot 10^{-7}$ М). Область В: оксидаза уже насыщена

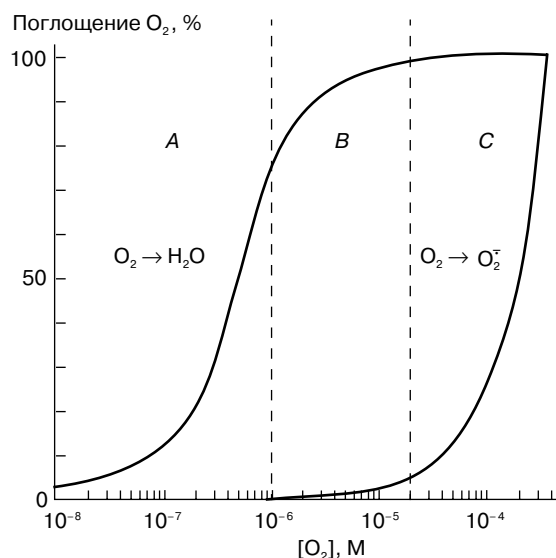
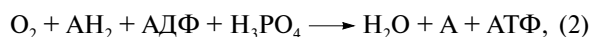


Рис. 1. Ферментативное (четырёхэлектронное) и неферментативное (одноэлектронное) восстановление O_2 как функция от концентрации кислорода $[\text{O}_2]$. Концентрация O_2 , обеспечивающая полумаксимальную скорость ферментативного восстановления ($\text{O}_2 \longrightarrow \text{H}_2\text{O}$), принята равной $3 \cdot 10^{-7}$ М. Принято также, что скорость неферментативного восстановления ($\text{O}_2 \longrightarrow \text{O}_2^-$) линейно повышается с ростом концентрации O_2 . Скорость поглощения O_2 при уровне O_2 , соответствующем атмосферному давлению кислорода (0,22 М), принята за 100%. При этом следует помнить, что абсолютная скорость поглощения O_2 , взятая за 100% для реакции $\text{O}_2 \longrightarrow \text{H}_2\text{O}$, примерно на два порядка больше, чем для реакции $\text{O}_2 \longrightarrow \text{O}_2^-$.

кислородом, но его еще недостаточно для обеспечения заметной скорости образования O_2^- . Область *C*: концентрация O_2 достаточно высока, чтобы начали накапливаться продукты одноэлектронного восстановления кислорода. Совершенно очевидно, что область *B* оптимальна для аэробной жизни. Природа использует несколько способов, позволяющих находиться в области *B*, а не *A* или *C*.

У подвижных бактерий эта цель достигается взаимодействием двух антагонистических систем направленного движения клеток (таксиса). Одна из них обуславливает отпугивающее (репеллентное) действие высоких концентраций O_2 , что опосредовано специфическим рецептором кислорода с низким сродством к O_2 . У бактерии *Salmonella typhimurium* полумаксимальный репеллентный эффект наблюдается при уровне O_2 , равном $1 \cdot 10^{-3}$ М. Что касается эффекта O_2 как привлекающего вещества (аттрактанта), здесь участвует совсем другой, гораздо более чувствительный сенсор O_2 (полумаксимальный эффект при $7 \cdot 10^{-7}$ М кислорода). В результате бактерии собираются в области *B*, поскольку их проникновение из *B* в *C* и *A* вызывает репеллентный эффект.

У животных снижение вентиляции легких и сужение кровеносных сосудов при переходе от состояния активности к покою можно рассматривать как физиологический ответ, предотвращающий нежелательное повышение уровня O_2 в состоянии покоя. Дело в том, что дыхание в клетках животного обычно протекает таким образом, что освобождающаяся энергия накапливается в виде “конвертируемой энергетической валюты клетки” – АТФ. Иными словами, дыхание сопряжено с синтезом АТФ из АДФ и неорганического фосфата:



где AH_2 и A – субстрат и продукт окисления.

Образующийся АТФ расщепляется затем каким-либо ферментом, производящим тот или иной вид полезной работы (например, сократительным белком мышц актомиозином):

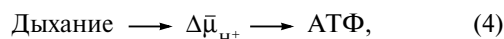


В состоянии покоя реакция (3) замедляется, концентрации АДФ и фосфата падают и, как следствие, тормозится потребление O_2 в реакции (2). Чтобы предотвратить повышение уровня O_2 в клетках, сужаются капилляры и замедляется доставка O_2 . Однако такого рода макроскопические механизмы имеют весьма существенное ограничение. Так, сужение капилляра должно привести к появлению в ткани кислородного градиента: концентрация O_2 будет понижаться по мере удаления от капилляра. В результате клетки, расположенные вблизи капилляра, будут по-прежнему насыщены кислородом, а удаленные от него попадут в анаэробные условия. Чтобы избежать такой неблагоприятной ситуации,

было бы желательно дополнить упомянутые выше надклеточные физиологические механизмы какими-то внутриклеточными, биохимическими. Одним из них может быть ослабление сопряженности между дыханием и синтезом АТФ в условиях покоя.

КАК ДЫХАНИЕ ОБРАЗУЕТ АТФ

Механизм сопряжения дыхания и фосфорилирования АДФ неорганическим фосфатом в клетках животных, растений, грибов и большинства бактерий показан на рис. 2. Энергия дыхания сначала используется для перекачки сквозь мембрану ионов H^+ . При этом ионы H^+ переносятся как бы “в гору” – в сторону большей их концентрации (при этом создается разность химических потенциалов ионов H^+) и против электрических сил, то есть от минуса к плюсу (создается разность электрических потенциалов). Этот процесс катализируется дыхательными ферментами. Другой фермент, встроенный в ту же мембрану, а именно протонная АТФ-синтаза, разрешает ионам H^+ вернуться назад, “под гору”, но при обязательном условии, что это возвращение приведет к синтезу АТФ. Таким образом, последовательность событий может быть описана уравнением



где $\Delta \bar{\mu}_{H^+}$ – разность электрохимических потенциалов ионов H^+ на мембране митохондрий или бактерий.

В состоянии покоя, когда протекание АТФ-синтазной реакции тормозится из-за нехватки АДФ, дыхание должно прекратиться, поскольку образующая $\Delta \bar{\mu}_{H^+}$, которая уже не потребляется H^+ – АТФ-синтазным механизмом, возрастает до таких величин, когда дальнейший перенос H^+ “в гору”

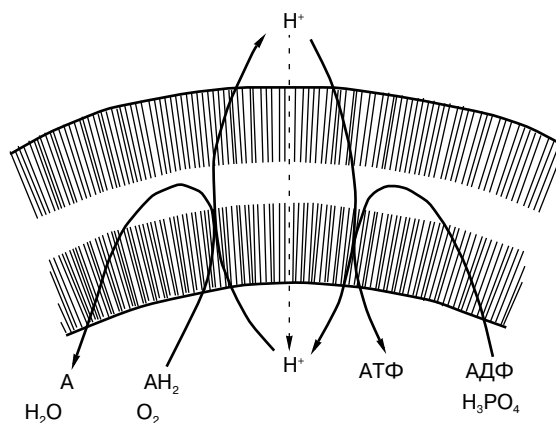


Рис. 2. Механизм сопряжения дыхания и фосфорилирования АДФ. Штриховой стрелкой показана утечка ионов H^+ .

оказывается термодинамически невозможным. Это происходит потому, что выигрыш в энергии от окисления субстратов кислородом становится меньшим, чем проигрыш в энергии от переноса H^+ в более кислый и заряженный положительно отсек (на рис. 2 — вверх).

В ЧЕМ ОПАСНОСТЬ ТОРМОЖЕНИЯ ДЫХАНИЯ ПРИ ИСЧЕРПАНИИ АДФ

Торможение дыхания митохондрий при истощении АДФ имеет очевидный положительный смысл, поскольку происходит экономия питательных веществ в условиях покоя. Однако здесь не обходится без “ложки дегтя”. Дело в том, что торможение дыхания при росте $\Delta\bar{\mu}_{H^+}$ сопровождается тремя событиями, резко повышающими вероятность “паразитного” одноэлектронного восстановления O_2 .

1. Из-за снижения скорости потребления кислорода растет его концентрация, сдвигаясь из области *B* в область *C* (см. рис. 1).

2. По той же причине возрастает степень восстановления флавинов, кофермента Q (CoQ) и негемовых железопротеинов, то есть основных мишеней для “паразитных” реакций с O_2 .

3. Пожалуй, еще большее значение может иметь тот факт, что не только возрастает количество восстановителей кислорода, но и меняется их качество. Здесь я имею в виду прежде всего CoQ. Показано, что в состоянии активного дыхания восстановленной формой этого компонента служит $CoQH_2$. Что касается убисемихинона (CoQ^{\cdot}), он играет роль мобильного короткоживущего промежуточного соединения (интермедиата), пока $\Delta\bar{\mu}_{H^+}$ не слишком велика. При увеличении $\Delta\bar{\mu}_{H^+}$ количество CoQ^{\cdot} возрастает экспоненциально. CoQ — весьма реакционноспособное подвижное соединение. Окислительно-восстановительный потенциал пары CoQ/CoQ^{\cdot} , как и потенциал O_2/Q^{\cdot} , сдвинут в отрицательную область. Этим CoQ отличается от $CoQH_2$. CoQ^{\cdot} чрезвычайно активен как одноэлектронный восстановитель O_2 .

“НЕОМИЧЕСКАЯ” УТЕЧКА ПРОТОНОВ

Как показали Боверис и Чанс, образование H_2O_2 митохондриями клеток животных в условиях *in vitro*, вполне заметное при дефиците АДФ, становится практически неизмеримым при добавлении АДФ. Поскольку сравнительно небольшое снижение $\Delta\bar{\mu}_{H^+}$, вызываемое аденозиндифосфатом, оказывается достаточным, чтобы прекратилось накопление H_2O_2 , можно принять, что такой эффект будет достигаться при сравнительно небольшом увеличении утечки ионов H^+ , не сопряженной с синтезом АДФ.

Заманчиво предположить, что митохондрии располагают специальным механизмом увеличения утечки в состоянии покоя. Этот механизм мог бы предотвратить полное торможение дыхания, сильное восстановление дыхательных ферментов и коферментов и накопление CoQ^{\cdot} . Он должен включаться, когда АДФ истощается, и выключаться, когда АДФ появляется вновь. В отличие от сужения капилляров, механизм утечки должен действовать на внутриклеточном, а не надклеточном уровне. Механизм такого рода может иметь отношение к явлению “неомичности” сопротивления митохондриальной мембраны. Суть его состоит в том, что при высоких $\Delta\bar{\mu}_{H^+}$ сопротивление резко снижается, перестав подчиняться закону Ома. Это происходит за счет роста протонной проводимости мембраны. Пороговое значение $\Delta\bar{\mu}_{H^+}$, выше которого включается “неомичность”, лежит над тем уровнем $\Delta\bar{\mu}_{H^+}$, который поддерживается в условиях синтеза АТФ. Есть данные, что “неомичность” стимулируется тиреоидными гормонами и подавляется мужскими половыми гормонами и прогестероном. “Неомичность” мембраны позволяет поддерживать низкую концентрацию O_2 независимо от доступности АДФ и без торможения синтеза АТФ. И, что, вероятно, еще важнее, она предотвращает накопление CoQ^{\cdot} , образуемого дыхательными ферментами, которые, во-первых, ответственны за генерацию большей части Q^{\cdot} в клетке и, во-вторых, локализованы во внутренней мембране митохондрий, то есть вблизи митохондриальной ДНК, находящейся в митохондриальном матриксе (рис. 3).

По-видимому, именно митохондриальная ДНК служит наиболее уязвимой мишенью для активных производных кислорода. Существует множество свидетельств, что окислительное повреждение митохондриальной ДНК играет ключевую роль в целом ряде “митохондриальных болезней”, а также в процессах старения. Что касается ядерной ДНК, она находится слишком далеко от мест образования активных производных кислорода, которые, вероятно, успевают инактивироваться еще на пути к ядру.

Эффекты такого рода могли бы объяснить недавнее наблюдение на мутанте дрожжей, дефицитном по супероксиддисмутазе. Рост этого мутанта резко тормозился при повышении концентрации кислорода. Неблагоприятный эффект O_2 удалось снять путем введения еще одной мутации (Rho^0), приводящей к отсутствию ферментов дыхания. Описаны благоприятные эффекты увеличения супероксиддисмутазы при нормальном уровне O_2 . Например, одновременная повышенная экспрессия супероксиддисмутазы и каталазы увеличивает продолжительность жизни дрозофил.

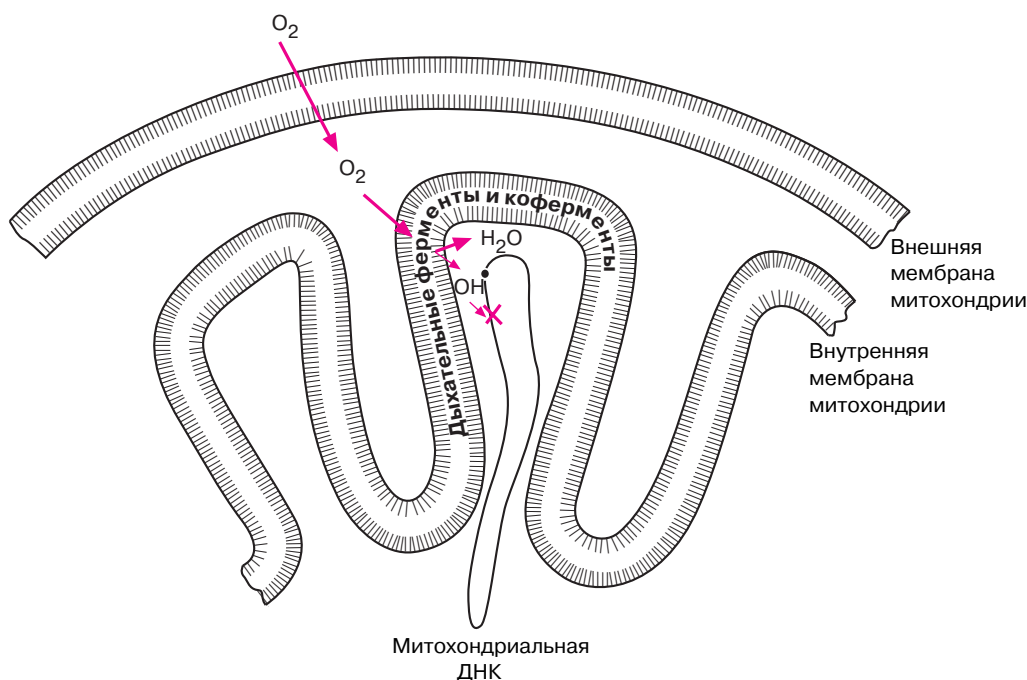


Рис. 3. Схема окислительного повреждения митохондриальной ДНК радикалом OH^\bullet , образуемым в цепи реакций одноэлектронного восстановления кислорода дыхательными ферментами и коферментами.

ПОРЫ В МЕМБРАНЕ МИТОХОНДРИЙ

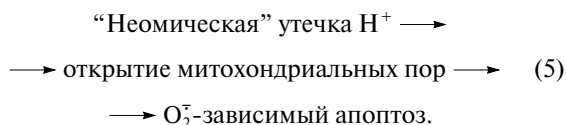
Утечка ионов H^+ служит, по-видимому, первым и наиболее деликатным механизмом поддержания низких уровней O_2 и CoQ^- . Если эта система оказывается недостаточной, включается более радикальный путь, ведущий к той же цели. Подобную роль, по нашему мнению, могли бы играть поры во внутренней митохондриальной мембране. Поры, о которых идет речь, проницаемы для веществ массой не более 1,5 кДа (килодальтон). Они образуются во внутренней мембране при определенных, весьма специфических условиях. Из-за большого диаметра пор их открытие приводит к немедленному выравниванию всех градиентов низкомолекулярных веществ, включая ионы H^+ и субстраты дыхания. В результате $\Delta\bar{\mu}_{\text{H}^+}$ полностью рассеивается, а дыхание достигает максимальных скоростей, будучи ограниченным только активностью дыхательных ферментов, но не $\Delta\bar{\mu}_{\text{H}^+}$ и не скоростями трансмембранных потоков субстратов через их переносчики. Фактически поры превращают митохондрию из “электростанции клетки” в “топку”, сжигающую субстраты кислородом без всякого накопления энергии. В данном контексте наиболее интересной чертой, присущей порам, является их способность открываться в ответ на накопление продуктов одноэлектронного восстановления O_2 .

Складывается впечатление, что накопление O_2^- , H_2O_2 или OH^\bullet служит сигналом для открывания пор. Это приводит к гораздо более сильной, чем “неомическая” утечка, стимуляции дыхания и, стало быть, к более быстрой уборке O_2^- . Когда концентрация O_2 падает, уменьшается скорость одноэлектронного восстановления кислорода и поры закрываются. Интересно, что открытие пор требует некоторого снижения $\Delta\bar{\mu}_{\text{H}^+}$. Поэтому можно предполагать, что “неомическая” утечка предшествует открытию пор.

АПОПТОЗ, ЗАВИСЯЩИЙ ОТ O_2^-

Вероятно, при некоторых неблагоприятных условиях оказывается неэффективным также и второй эшелон защиты от кислородной опасности, каким являются поры. Это может иметь место, например, при дефектах системы дыхательных ферментов. В таких случаях резко возрастает риск повреждения митохондриальной (а, может быть, также и ядерной) ДНК активными кислородными интермедиатами. Сосуществование клеток, страдающих подобными дефектами, с нормальными клетками в одной и той же ткани представляется опасным прежде всего в силу высокой вероятности злокачественного перерождения. Чтобы избежать такой ситуации, клетки, не способные предотвратить накопление активных продуктов кислорода, уничтожаются апоптозом — особым механизмом

самоубийства клетки, при котором в клетке активируются ферменты эндонуклеазы, расщепляющие клеточную ДНК на фрагменты. Известно, что один из типов апоптоза запускается в условиях аккумуляции O_2^- и последующих интермедиатов. Есть указания, что открытие митохондриальных пор необходимо для O_2^- -зависимого апоптоза, так же как “неомическая” утечка H^+ нужна для открытия пор. Таким образом, можно представить себе следующую цепь событий, обеспечивающих антикислородную защиту:



ПРОБЛЕМА КИСЛОРОДНОЙ ОПАСНОСТИ У РАСТЕНИЙ

Выше речь шла преимущественно о животных клетках. Однако проблема кислородной опасности стоит еще более остро у зеленых растений, клетки которых не только поглощают, но и образуют O_2 . Быть может, именно защитой от кислорода объясняются многочисленные случаи так называемого несопряженного дыхания в растительных клетках.

Среди таких дыхательных систем, не способных к образованию $\Delta\bar{\mu}_{H^+}$ и, следовательно, к синтезу АТФ, наиболее изучена цианидрезистентная $CoQH_2$ -оксидаза. Фермент локализован во внутренней мембране митохондрий. Он катализирует четырехэлектронное восстановление O_2 посредством $CoQH_2$. Интересно, что несопряженная $CoQH_2$ -оксидаза включается при гораздо больших отношениях $CoQH_2/CoO_2^-$, чем сопряженная оксидаза, имеющаяся в тех же митохондриях. Напомним, что это отношение растет при переходе митохондрий в состояние покоя, когда возрастает риск “паразитных” реакций одноэлектронного восстановления O_2 .

“ДЫХАТЕЛЬНОЕ ПРЕДОХРАНЕНИЕ” У БАКТЕРИЙ-АЗОФИКСАТОРОВ

Мысль о том, что дыхательная система может быть специализирована на снижении внутриклеточной $[O_2]$, первоначально обсуждалась применительно к двум проблемам, а именно биологической эволюции и фиксации азота. В первом случае предполагалось, что первичные дыхательные ферменты, возникшие в ответ на повышение количества O_2 в атмосфере, имели своей функцией уборку O_2 , продуцируемого фотосинтезом.

В клетках функция снижения уровня O_2 , несомненно, присуща одной из дыхательных систем N_2 -восстанавливающих бактерий. Этот феномен был назван “дыхательным предохранением”. Показано, что у таких бактерий поглощение O_2 в процес-

се дыхания поддерживает концентрацию O_2 на достаточно низком уровне, безопасном для нитрогеназы – фермента, восстанавливающего N_2 и чувствительного к кислороду. Интересны результаты опытов на бактерии *Azotobacter vinelandii*. Эта бактерия характеризуется необычно высокой скоростью потребления кислорода. Дыхание сопровождается рассеянием столь больших порций энергии, что происходит быстрый разогрев ростовой среды. *A. vinelandii* обладает двумя конечными оксидазами типов о и d. Делеция в гене оксидазы о не влияет на аэробную фиксацию N_2 , в то время как делеция в гене оксидазы d делает фиксацию N_2 невозможной, если не понизить количество O_2 до 1,5 объемных процентов. На основе этих фактов было сделано заключение, что оксидаза типа d ответственна за дыхательное предохранение у *A. vinelandii* при нормальном парциальном давлении кислорода.

Существование нескольких конечных оксидаз в одной и той же клетке типично для многих видов бактерий. По-видимому, часть из них используется в качестве протонных насосов, часть – натриевых насосов, в то время как остальные катализируют несопряженное дыхание. Среди последних некоторые могут быть специализированы на “дыхательном предохранении”, имеющем, вероятно, гораздо более общее значение, чем предохранение нитрогеназного механизма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, кислород полезен для живой клетки как окислитель питательных веществ, но вреден как окислитель ДНК и других жизненно важных компонентов. Клетка располагает глубоко эшелонированной системой защиты от повреждающего действия кислорода. Эта система состоит из механизмов: (1) предотвращающих “паразитные” химические реакции одноэлектронного восстановления кислорода и (2) убирающих продукты такого восстановления.

Среди способов, предотвращающих зло, – уменьшение концентрации кислорода и его одноэлектронных восстановителей. Это может достигаться поглощением O_2 , не сопряженным с синтезом АТФ вследствие (а) появления “неомической” протонной утечки в мембране митохондрий при повышении $\Delta\bar{\mu}_{H^+}$ над неким критическим уровнем; (б) образования пор в митохондриальной мембране; (в) активации особых дыхательных механизмов, не образующих $\Delta\bar{\mu}_{H^+}$.

В борьбе с уже возникшими продуктами “паразитных” реакций кислорода участвуют: (1) супероксиддисмутаза, которая образует из не проникающего через мембрану O_2^- проникающую H_2O_2 ; (2) каталаза, разрушающая H_2O_2 до O_2 и H_2O ; (3) пероксидаза, использующая H_2O_2 для окисления определенных субстратов, (4) антиоксиданты типа витаминов Е, А

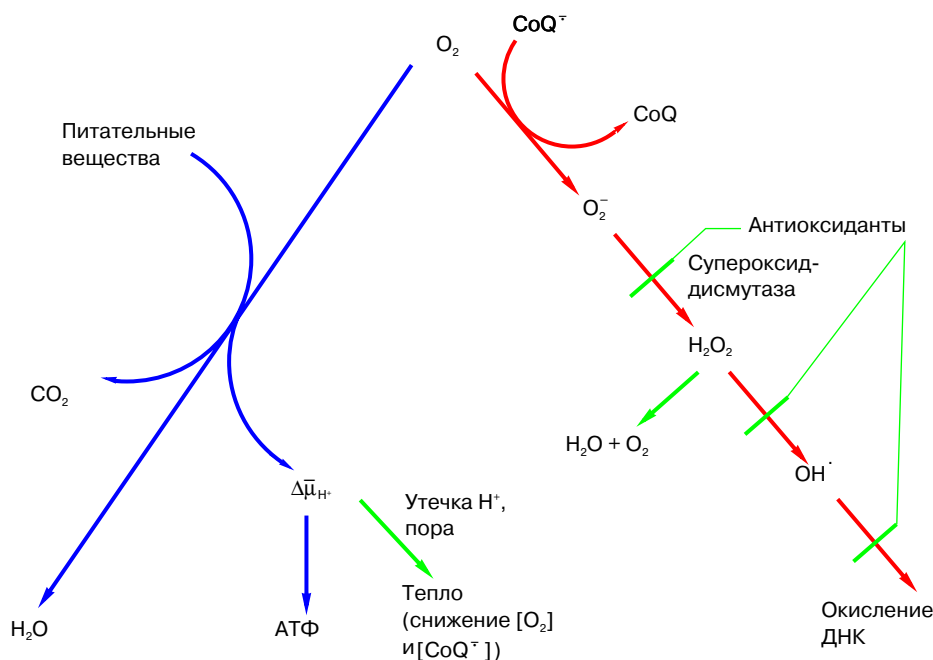


Рис. 4. Соотношение полезных и повреждающих эффектов кислорода и способов защиты от кислородной опасности. Синие стрелки – основной (полезный) путь утилизации кислорода, приводящий к запасанию энергии в форме сначала $\Delta\bar{\mu}_{H^+}$, а затем АТФ. Красные стрелки – “паразитный” путь одноэлектронного неферментативного восстановления кислорода посредством CoQ^\cdot и некоторых других дыхательных коферментов и ферментов, приводящий в конечном итоге к повреждению ДНК и других жизненно важных молекул. Зеленым цветом показаны три основных механизма борьбы с кислородной опасностью: 1) рассеяние $\Delta\bar{\mu}_{H^+}$ в виде тепла за счет “неомической” утечки протонов или образования митохондриальных пор, 2) разрушение H_2O_2 каталазой и 3) прерывание антиоксидантами цепных реакций, инициируемых посредством O_2^- , H_2O_2 и OH^\cdot . Для упрощения схемы не указаны: специальные дыхательные системы, окисляющие питательные вещества кислородом без образования $\Delta\bar{\mu}_{H^+}$ с целью снижения концентрации O_2 ; пероксидазы, использующие H_2O_2 для окисления своих субстратов.

и С, прерывающие цепные реакции, инициируемые продуктами “паразитных” реакций (рис. 4).

Клетки, не справившиеся с задачей защиты от кислородной опасности и тем самым поставившие под удар свой генетический аппарат, кончают самоубийством, включая апоптоз, зависящий от O_2^- .

ЛИТЕРАТУРА

1. Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э., Хилл Р., Леман И. Основы биохимии. М.: Мир, 1981.
2. Скулачев В.П. Мембранные преобразователи энергии. М.: Высшая школа, 1989.
3. Скулачев В.П. Энергетика биологических мембран. М.: Наука, 1989.

4. Скулачев В.П. // Биохимия. 1994. Т. 59. С. 1910.
5. Скулачев В.П. // Мол. биология. 1995. Т. 29. С. 709.

* * *

Владимир Петрович Скулачев, действительный член Российской Академии наук, президент Российского Биохимического общества, директор Института физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ. В.П. Скулачев – автор фундаментальных работ по энергетике клетки, 300 статей в российских и международных журналах, шести монографий и одного учебника. Лауреат Государственной премии СССР, премии им. А.Н. Баха Президиума АН СССР. Основатель отечественной школы энергетики биологических мембран. В течение многих лет читает курс биоэнергетики для студентов биологического факультета МГУ.