

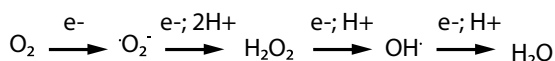
Свободни радикали и оксидативен стрес

Веселина Гаджева

Парадоксът на аеробния живот е, че жизненоважният кислород е едновременно смъртно токсичен! Свободните радикали са цената, която аеробните организми плащат за използването на кислорода!

Вулф Дроге

Причината за този парадокс е структурата на кислородната молекула, която представлява бирадикал и обуславя едноелектронната му редукция до кислородни радикали и други съдържащи кислород частици, наречени общо реактивни кислородни видове (ROS):



В резултат на тези реакции в живите организми се образуват голям брой ROS: супероксиден радикал ($\cdot\text{O}_2^-$), азотен оксид радикал ($\text{NO}^\cdot$), водороден пероксид (H_2O_2), хидроксиден радикал ($\text{OH}^\cdot$) и други свободни радикали. Свободните радикали са частици – молекули, атоми или йони, които се наричат парамагнитни, защото притежават един или повече несдвоени електрони в електронната обвивка. Именно този единичен електрон обуславя голямата реактивоспособност на ROS, които участват в различни свободнорадикалови реакции и окислителни процеси. Усвояването на кислорода в живите организми има две алтернативи: конструктивна – чрез ензимно контролираните

процеси на биологичното окисление, при които се получава необходимата за живота енергия, и деструктивна – чрез свободно радикаловите окислителни процеси, които нарушават нормални-

те биологични функции на кислорода и той става смъртно токсичен.

Присъствие на свободни радикали в биологичните материали е открито още през 1954 г. от Комонер (Comptoner) и сътрудници. Скоро след това Харман (Harman) предполага, че кислородните радикали могат да се образуват в живите организми като странични продукти при ензимни реакции. През 1956 г. той описва свободните радикали като Кутията на Пандора, от която са пръснати злините, предизвикващи цялостното увреждане на клетката, мутагенеза, рак и накрая, но не последно, дегенеративните процеси на биологичното стареене.

Науката за свободните радикали в живите организми навлиза в нова ера, след като Маккорд и Фридович (McCord and Fridovich) през 1969 г. откриха ензима супероксид дисмутаза (SOD) и успяха да убедят своите колеги изследователи, че свободните радикали имат голямо значение за химията, биологията и медицината.

Много учени се насочиха към изучаване оксидативните увреждания, нанесени от свободните радикали върху нуклеиновите киселини, протеините, липидите и други компоненти на клетката.

Третата ера започва през 1977 г. с появата на първата статия с автори Митал и Мурад (Mittal and Murad), описваща полезните биологични ефекти на свободните радикали. Игнаро (Ignarro) и сътрудници (1985 г.) и Монкада (Moncada) и сътрудници (1987 г.) независимо едни от други откриват ролята на азотния оксид като регулаторна молекула. Нашият организъм преобразува аминокиселината L-аргинин в азотен оксид – съединение, което помага на кръвоносните съдове да се отпуснат и разширят за по-добро кръвообращение. Азотният оксид е обявен за „молекула на годината“ през 1992 г., а шест години по-късно тримата учени – Мурад, Игнаро и Фърчгот, печелят Нобелова награда за медицина за изследванията си върху уникалното съединение и функциите му в човешкия организъм.

От началото на XX в. вече има огромен брой сведения, които показват, че живите организми не само се адаптират към съжителство със свободните радикали, но даже са развили механизми за извличане на полза от тях. Важни полезни физиологични функции, които включват свободни радикали или техни производни, са регулиране тонуса на кръвоносните съдове, клетъчната защита срещу микроорганизми, клетъчната диференциация и пролиферация, клетъчната чувствителност към парциалното налягане на кислорода и др. Ясно е, че деликатният баланс между полезните и вредните ефекти на свободните радикали е важен аспект от живота. Науката, която изучава този баланс, се нарича биологична „редокс регулация“ и е бързо развиващо се поле на проучване, с огромно значение за голям брой различни дисциплини. В днешно време проблемите на редокс регулацията получават нарастващо внимание във връзка с установената роля на свободните радикали при редица болестни състояния.

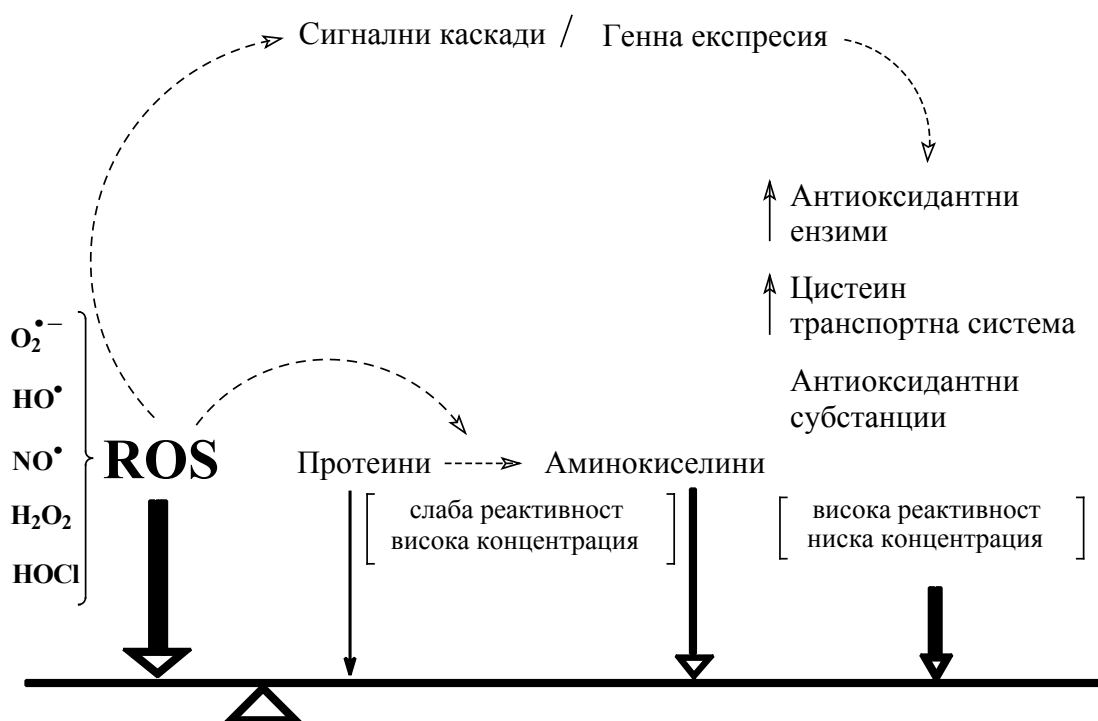


Проф. д.х.н. Веселина Гаджева е ръководител на Катедрата по химия и биохимия на Медицинския факултет, Тракийски университет, Стара Загора. Създател на Лабораторията по електрон парамагнитен резонанс (ЕПР) през 2003 г., в която са разработени разнообразни методици за определяне на важни показатели на оксидативния стрес в биологични материали.

При нормални физиологични условия в човешкия организъм съществува деликатен баланс между продукцията на ROS и тяхното елиминиране от защитните му системи. В ниски концентрации ROS играят важна роля в редица нормални физиологични и патофизиологични процеси. Обратно, във високи концентрации свободните радикали и техните производни са опасни за живите организми, тъй като увреждат всички основни клетъчни компоненти.

Нарушаването на баланса между процесите, продуциращи ROS, и антирадикаловите защитни системи води до възникване на оксидативен стрес, причиняващ клетъчни увреждания. Развитието на оксидативния стрес и последствията от него зависят от възможностите на организма самостоятелно или с помощ от вън да възстанови баланса между продукцията на ROS и антиоксидантите, което Вулф Дроге (Droge) представя като неравнотежност.

Как се образуват реактивните кислородни видове? Основни източници на тези високо реактивни частици са про-



Баланс между продукцията на ROS и различни видове радикалови уловители

цеси от нормалния метаболизъм на кислорода и се наричат ендогенни източници, някои от които са:

- **Дихателната верига.** В клетъчните органели, наречени митохондрии, които са източникът на енергия за клетката, електрон-транспортната верига е основен източник на кислородни радикали.

- **Окислението на хемоглобина.** Еритроцитите генерират супероксидни радикали и други ROS по време на неензимно окисление на хемоглобина до метхемоглобин. Около 1 – 3 % от цялото количество кислород, навлязъл в еритроцитите, се редуцира до супероксидни радикали, при което около 107 радикала се образуват на ген в един еритроцит.

- **Фагоцитозата.** Чрез активиране на макрофагите, клетки, които играят съществена роля при адаптивния имунитет на организма, във възпалени участъци се продуцира водороден пероксид, който може да достигне концентрация от 10 – 100 μM в околността на тези клетки. Масивната продукция на антимикробни и

тумороцидни ROS във възпалените участъци се нарича „оксидативен взрив“ и играе важна роля като първа линия на защита срещу патогени от околната среда.

В допълнение към тези механизми съществуват различни други ензимни и неензимни механизми за образуване на ROS. Всички външни източници, пряко или косвено генериращи ROS в биологичните системи, се наричат екзогенни източници на ROS. По своя характер те могат да бъдат разделени на две категории: физични и химични.

Към физичните източници на ROS се причисляват всички високоенергетични въздействия – йонизиращи лъчения, UV радиация, високо парциално налягане на кислорода, топлинни въздействия, ултразвук, физическо свръхнатоварване и др., които директно могат да генерират както неексигерирани свободни радикали, така и ROS. Повечето от радиобиологичните реакции, индуцирани *in vivo* от йонизираща радиация, са радикалови. Генотоксични ефекти в плазмата на облъчени

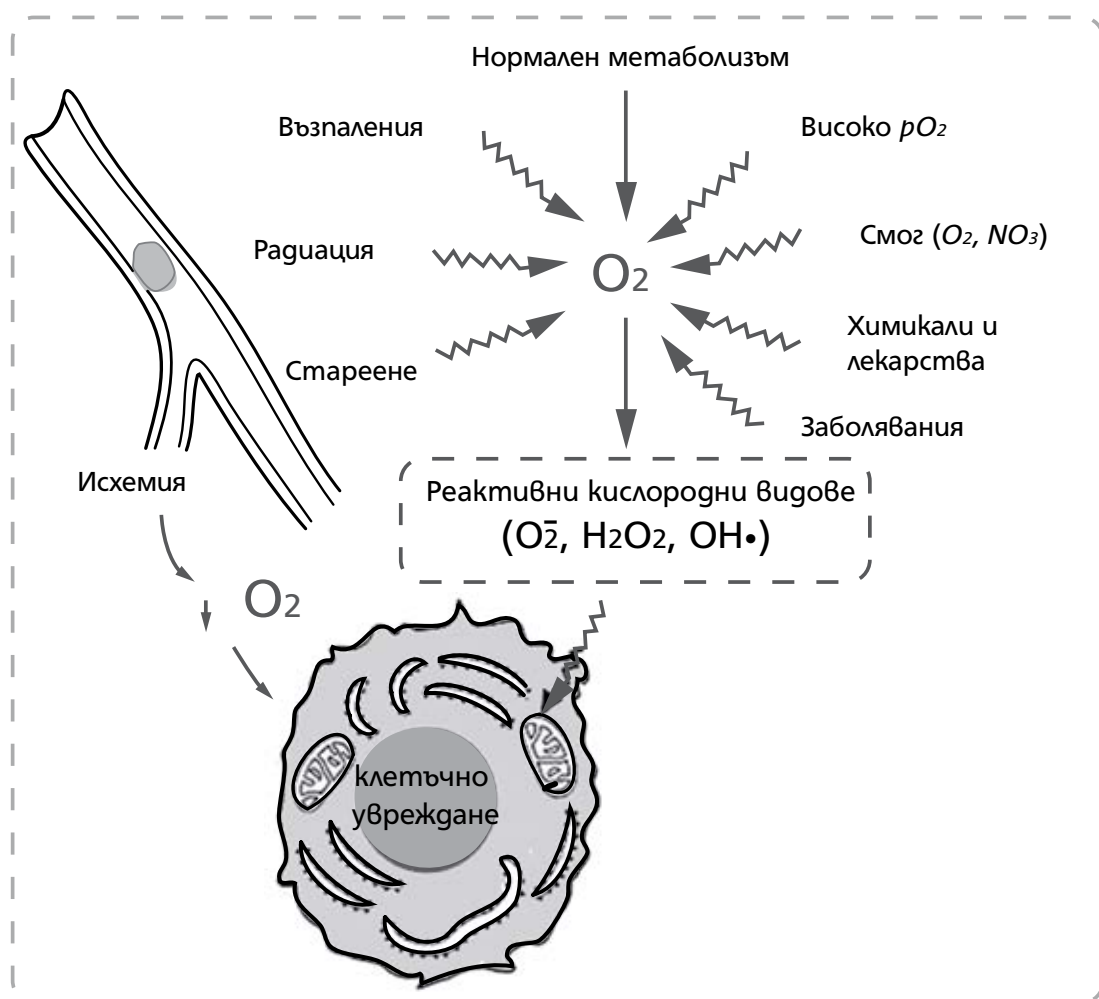
индивиди при атомната бомбардировка в Япония са установени години след експлозията. Въздействието на ултравиолетовите лъчи върху биологичните системи при облъчване от слънчевите лъчи също иницира свободнорадикалови процеси.

Към химичните фактори, продуциращи ROS, спадат активни химични компоненти на биосферата (озон, азотни оксиди); индустриални химични замърсители (пестициди, хербициди, торове, нитрати, тежки метали); лекарства (антибиотици, кортикостероиди, химиотерапевтици); компоненти на цигарения дим и много други. Органични

разтворители, азотсъдържащи вещества, полициклените ароматни въглеводороди и др., получаващи се при непълното изгаряне на горива в промишлеността, транспорта или при пожари и вулканични изригвания в природата, продуцират ROS и имат доказано токсично въздействие върху организмите.

Казаното дотук показва, че нерегулираната продукция на свободни радикали води до клетъчно увреждане и представлява сериозна опасност за здравето на организма.

За щастие, в процеса на еволюцията



Свободни радикали и оксидативен стрес, водещи до клетъчни увреждания в живите организми

клетките и организмът като цяло са изработили предпазни механизми срещу действието на ROS. Съществува сложна и прецизна защитна система, състояща се от радикалови уловители, наречени антиоксиданти, която предотвратява образуването на свободни радикали и ограничава техния токсичен ефект. Казано по-общо, всички фактори, които забавят или предотвратяват оксидативното увреждане на биологичните молекули, се приемат като антиоксиданти.

Защитната антиоксидантна система е съвкупност от всички антиоксиданти, свързани помежду си с многобройни функционални връзки, и включват ензима супероксиг дисмутаза (SOD), каталаза (CAT), глутатион пероксидаза (GPx), както и неензимни съединения, като α -токоферол (витамин Е), β -каротен, аскорбат (витамин С) и глутатион (GSH). Увреждането на един антиоксидантен фактор оказва съществено влияние върху ефекта на други. В допълнение, съществуват съединения, които притежават относително ниска антиоксидантна активност в ниски концентрации, но когато присъстват във високи концентрации, оказват значително влияние при процеси на повишени количества на ROS. Най-типични примери за такива антиоксиданти с високо ниво и ниска ефективност са свободните аминокиселини, пептиди и протеини.

Супероксигдисмутазата (SOD) е антиоксидантен ензим, който осигурява първата защитна стъпка в защитните механизми срещу оксидативни увреждания. SOD катализира превръщането на силно реактивоспособния супероксиден радикал, който е инициатор на верижни реакции, в по-малко реактивоспособни видове.

Каталазата (CAT) предпазва клетките от образувания в тях реактивен водороден пероксид, като го обезврежда до вода и молекулен кислород. Тази функция CAT поделва с глутатион пероксидазите (GPx). Каталазата се счита за несъществено важна за клетките при нормалните условия, но тя играе важна роля в адаптацията на клетките към окислителния стрес.

Неензимната антиоксидантна защитна система срещу ROS включва нискомолекулни хидрофобни и хидрофилни съединения, към които спадат и витамините С, А и Е. Най-общо тя предпазва от увреждане полиненаситените мастни киселини в клетъчните мембрани.

Тъй като повечето ROS се генерират първоначално във водна фаза, водоразтворимите антиоксиданти витамин С и редуцираният глутатион се явяват като радикалоуловители във водна среда. Витамин С и редуцираният глутатион взаимодействат с водородния пероксид, хидроксилните и супероксидните радикали, пероксиди и др., превръщайки ги в нерадикални продукти.

Витамин Е (токоферол) е най-разпространеният неензимен липофилен антиоксидант в природата, чиято роля е да протектира интегритета на биологичната мембрана на клетката, чрез инхибиране на реакциите на перокисление на полиненаситените мастни киселини. Това инхибиране в мембраните се осъществява чрез взаимодействие на витамин Е с пероксидните радикали, получени от мастните киселини.

Предшественик на витамин А (ретинол) е β -каротенът, който е смес от трите изомера α , β и γ , но най-голям интерес в биологично отношение представлява β -каротенът. Червеният цвят на каротените се обуславя от присъствието на система от спрегнати двойни връзки в химичната им структура.

Каротеноидите са втори по важност липоразтворими антиоксиданти в биологичните мембрани, които не се синтезират в човешкия организъм. β – каротенът е в най-голямо количество и е най-ефикасен като провитамин А. Има синергично действие с витамин Е, който защитава β -каротена от оксидация. Каротеноидите и токоферолите са известни като улавящи реактивните кислородни видове, образувани при фотооксидативен стрес, и могат да предпазват кожата от образуване на UV индуцирана еритема.

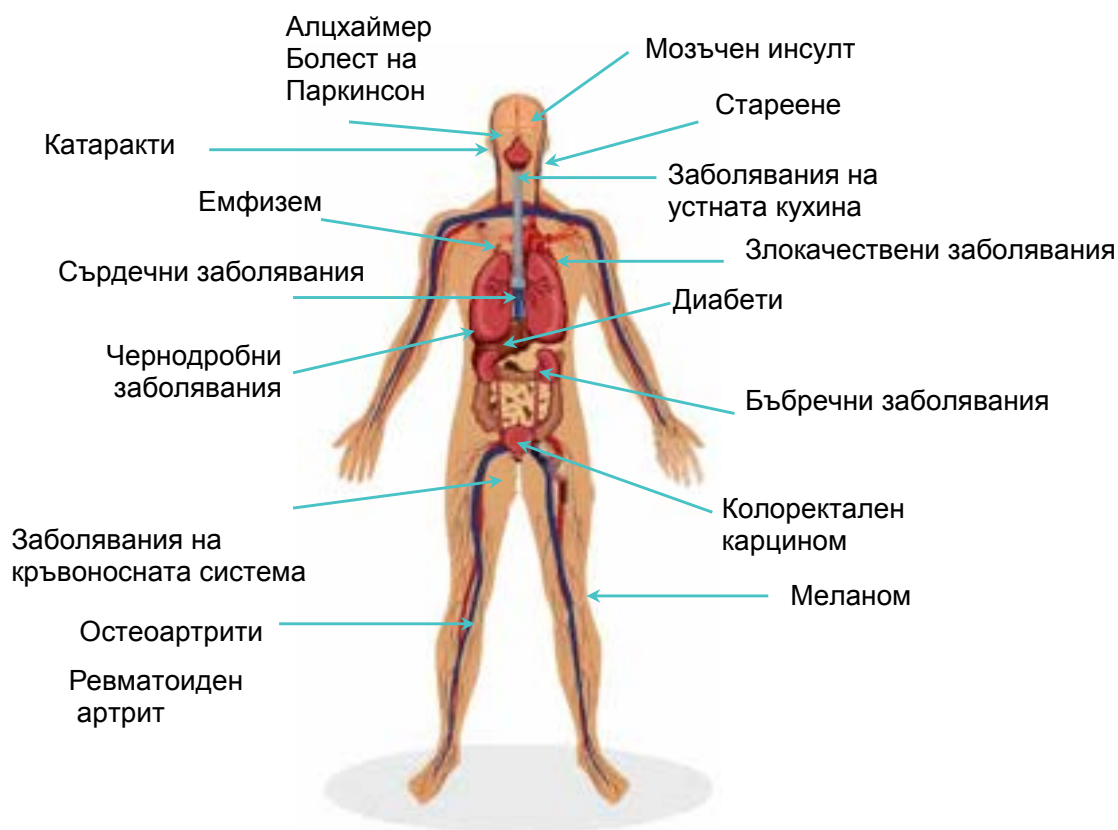
Витамините Q (коензими Q, или убихино-

ните) се синтезират в организмите на животни, растения и микроорганизми и имат повсеместно разпространение (от латински *ubi-que* – навсякъде). Благодарение на своята липоподобна хидрофобна структура те се концентрират във вътрешните мембрани на митохондриите, микрозомите, ядрата и апарата на Голджи заедно с менохиноните (Витамините K2).

Церулоплазминът (CER) е мед, съдържащ плазмен гликопротеин. CER се счита за плазмен антиоксидант поради способността му да свързва кислородни видове като супероксиден радикал и водороден пероксид чрез окисление на токсичните феро- до нетоксични фери йони.

Други неензимни субстанции с установено антиоксидантно действие са пикочната киселина, глюкозата, липоразтворимият билирубин, хормоните (естрогени, гlikоcокpтикoстepoиди) и др.

Важна част от защитната антиоксидантна система са външните, наречени екзогенни радикалови протектори, към които спадат природни и синтетични антиоксиданти с разнообразна химична структура, притежаващи способност да улавят радикали. Това са главно природни растителни продукти, като например силимарин, розмарин, лимонен и много други, които са богати източници на антиоксидантни субстанции.



Заболявания, свързани с оксидативен стрес

Особен интерес представляват биофлавоноидите, съдържащи се в голям брой растения, плодове, зеленчуци, червеното вино, чая. Въпреки че не са истински витамини, те често се наричат витамини Р. Флавоноидите увеличават абсорбцията на витамин С и трябва да се приемат едновременно. Изследванията, доказващи свойствата на флавоноидите да действат като „уловители“ на свободни кислородни/азотни радикали, както и свойството им да свързват в комплекси металите, катализиращи окислителните процеси, позволяват те да бъдат наречени естествени растителни антиоксиданти. Особено внимание се отделя на протективния ефект на биофлавоноиди срещу лекарствено индуцирана токсичност.

Много ефективни природни антиоксиданти са в основата на клинично използвани препарати. Например Легалон (Карсил), съдържащ силимарин, е мощен протектор на черния дроб при хроничен алкохолизъм, както и при токсични въздействия на хлороформ (CHCl₃), тетрахлормртан (CCl₄), гъбни отрови – аманитин, фалюидин и др.

През последното десетилетие много химици, биолози и групи изследователи насочват своето внимание към създаване и изследване на нови, по-ефективни синтетични антиоксиданти с цел инхибиране на свободнорадикаловите реакции и предпазващи биомолекулите от оксидативен стрес. В насто-

ящия момент се проучва такова действие на полифеноли, тиоли, каротеноиди и ретиноиди, карбохидрати, микроелементи, терпени, инголи, изотиоцианати и др.

Вече е добре известно, че ROS играят фундаментална роля във възникването на възпалителни процеси, свръхчувствителност, автоимунни реакции и канцерогенеза, които участват в патогенезата и развитието на редица заболявания. Антиоксидантните ензими също играят важна роля в определянето на индивидуалния риск от развитие на някои заболявания. Значително намаление на общия антиоксидантен защитен механизъм е докладван при пациенти с различни заболявания. Други автори съобщават за компенсаторно нарастване на активността на антиоксидантните ензими в резултат на активиране на процесите на пероксидация.

Напоследък се отдава все по-голямо значение на мястото на антиоксидантите в профилактиката и лечението на тези заболявания. В много международни медицински центрове са разкрити лаборатории за определяне нивото на токсичните кислородни радикали и активността на ензимите за антиоксидантна защита, т.нар. антиоксидантен статус с цел проследяване хода на заболявания, свързани с оксидативен стрес, както и в превантивната медицина за намаляване риска от определени заболявания чрез регулирано приемане на антиоксиданти. ■

ЛЮБОПИТНО

И шимпанзетата имат предпочитания към леглото

Известно е, че в края на всеки „трудоу“ ген шимпанзетата си избират място за нощна почивка и сън във високите корони на дърветата в района, в който пребивават. Семействата, начело със своя водач, избират привечер някои близко разположени клонести дървета в тропическата гора и набързо построяват временни легла от преплетени клони и листа, в които прекарват нощта. В построяването на леглата вземат участие всички членове на фамилията, без кърмачетата. Но оказва се, че това не става случайно и без подбор, както се смяташе доскоро, а след внимателно оглеждане и подбор на дървесните видове в района.

Д-р Дейвид Самсон (David Samson) и д-р Кевин Хънт (Kevin Hunt) от Университета в Индиана (САЩ) провели продължителни наблюдения в резервата Торо-Семлики в Уганда и установили, че източноафриканските шимпанзета (*Pan troglodytes schweinfurthii*) имат строги изисквания към дърветата, които използват за нощните си легла. Обект на техните наблюдения били общо 1844 шимпанзета от няколко семейства, обитаващи резервата. В него имало десетки различни видове дървета, но в 73,6 % от случаите шимпанзетата построявали леглата си върху един и същ дървесен вид – синометра александри (*Cynometra alexandri*). Американските учени проучили по-подробно чес-



тотата на срещане на този вид в резервата и с изненада установили, че синометра александри не е многочислен, а представлява едва 9,6 % от всички дървесни видове в резервата. Вторият дървесен вид, който шимпанзетата използвали, макар и значително по-рядко, бил кола гигантеа (*Cola gigantea*), който също не бил многочислен и заемал само около 9,2 % от общия дървесен състав. По-подробното запознаване на двамата изследователи с дървесните свойства и качества на посочените горски видове показали, че техните клони са много здрави, гъвкави, с обилна листна маса. Д-р Самсон и д-р Хънт заключават, че двата дървесни вида, макар и по-редки в резервата, се избират не случайно, а защото осигуряват най-голяма здравина, издръжливост, сигурност и удобство на шимпанзетата по време на нощната им почивка.

По PLOS One

Делфините се разпознават по имена

Социалното поведение и комуникациите между делфините винаги са учудвали учените, но механизмите на общуване между тях не са изяснени напълно. Поради това те са обект на непрестанен интерес и проучвания в много страни и понастоящем. Много от изследванията са и от секретен характер в напреварата на учените и тържавите да разгадаят тайните на сигнализацията и комуникацията между делфините за различни цели. Ново изследване на английски учени, извършено в продължение на много години и оповестено в края на 2013 г., убеждава, че и делфините имат лични имена, отговарящи на звуци с определена честота, с които те се разпознават и общуват помежду си във водните простори.

Изследванията са извършвани от учените д-р Стефани Кинг (Stephani King) и д-р Винсент Яник (Vincent Yanick) от Университета Сейнт-Ендрюс в източните крайбрежни води на Шотландия. Обект са били няколко групи родствени бутилконосови делфини (*Tursiops truncatus*). Учените записвали гласовите звуци, издавани от делфините в морето, които по-късно анализирани в лабораторни условия. Анализите на голям брой записи показали, че при срещите си в морето делфините често използвали едни и същи звуци с определена честота, чрез които те се викали и разпознавали. Преведени, техните позивни сигнали и звуци примерно изглеждали така: Един делфин извиква „Ей, Флипер!“, а отговорът на другия делфин бил:

„Да, тук е Флипер, кой ме вика?“.

Учените смятат, че имената си отделните индивиди получават вероятно в най-млада възраст с помощта на своите майки, с които се движат заедно още от първите часове и дни след раждането си. Установено било също, че при среща на две родствени групи делфини те се приветствали само от един делфин от групата, вероятно лидерът ѝ. Нещо повече, делфините отговаряли на имената си при повикване от делфини от родствениите им групи и не реагирали на делфини от други, непознати за тях групи. Д-р Кинг смята, че тези реакции на делфините наподобяват и реакциите на хората, които също не реагират при произнасяне на имената им от непознати. Според английските учени при делфините са регистрирани около 180 комуникационни звука, но тяхното разшифроване е много трудно и поради факта, че човешкото ухо различава само звуци с горна граница до 20 килохерца, а делфините произнасят и разпознават звуци и до 300 килохерца. Предполага се също, че чрез разпознаването си по имена делфините вероятно могат да извикат определен познат делфин при нужда или да узнаят къде по точно се намира всеки техен собрат от родствената им група. Новите изследвания са още едно доказателство за високите интелектуални възможности на делфините и необходимостта от тяхното бъдещо изследване.

По „Наука и живот“ и EcoNews