

## **СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ В ХИМИИ, БИОЛОГИИ, МЕДИЦИНЕ**

**Учебная программа для специальности:**

**1-31 05 01 Химия (по направлениям)**

Направление специальности:

1-31 05 01-03 Химия (фармацевтическая деятельность)

## ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

Свободнорадикальные процессы играют важную роль при функционировании организма в норме и патологии. С их активацией связывают возникновение более 50 видов различных заболеваний человека. Для лечения такого рода патологий используются ингибиторы свободнорадикальных реакций, среди которых наибольшее распространение получили природные и синтетические антиоксиданты.

**Целью курса** является ознакомление студентов с молекулярными основами возникновения заболеваний свободнорадикальной этиологии и существующими способами их химиотерапии.

В задачи предлагаемого курса входит рассмотрение следующих основных разделов

- Способы инициирования свободнорадикальных процессов;
- химия свободных радикалов;
- свободнорадикальные превращения биологически важных веществ;
- свободнорадикальные процессы в биохимии;
- свободнорадикальные процессы в целостном организме;
- фармакологически активные ингибиторы свободнорадикальных реакций.

В результате изучения дисциплины обучаемый

**должен знать:**

- особенности генерирования свободных радикалов различными инициаторами;
- основные типы реакций свободных органических радикалов;
- взаимосвязь между структурой с реакционной способностью органических радикалов;
- основные механизмы повреждения биомолекул при окислительном стрессе;
- принципы антиоксидантной защиты организма.

**должен уметь:**

- использовать монографическую и периодическую литературу по свободнорадикальной химии и биологии;
- предсказать возможные пути гомолитических превращений биомолекул;
- предложить способы выбора ингибиторов свободнорадикальных процессов для защиты биосистем;
- оценить взаимосвязь между структурой антиоксидантов и их фармакологической активностью.

При изучении данной дисциплины реализуются такие формы занятий как лекции, семинары и самостоятельная работа студентов.

Программа рассчитана на 50 часов, в том числе 30 часов лекций, 10 часов семинарских занятий и 10 часов КСР.

## СОДЕРЖАНИЕ УЧЕБНОГО МАТЕРИАЛА

### Введение

История открытия и исследований свободных радикалов. Определение понятия «свободный радикал». Способы генерирования свободных радикалов. Свободные радикалы в окружающей среде.

### 1. Химия свободных радикалов

**1.1.** Гомолиз и гетеролиз химической связи. Структура и устойчивость свободных радикалов. Химические и физические способы генерирования свободных радикалов. Методы обнаружения свободных радикалов.

### 1.2. Основные типы реакций с участием свободных радикалов

Мономолекулярные превращения органических свободных радикалов. Реакции фрагментации органических радикалов за счет разрыва  $\alpha$ -связи,  $\beta$ -связи и двух  $\beta$ -связей. Реакции перегруппировки органических радикалов за счет 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-миграции атомов и групп. Реакции циклизации органических радикалов.

### Бимолекулярные реакции с участием свободных радикалов

Радикал-молекулярные процессы замещения, присоединения и окисления-восстановления. Бирадикальные реакции рекомбинации и диспропорционирования.

### 1.3. Гомолитические превращения органических соединений

*Монофункциональные вещества* - спирты, альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты, амины, галогеналкилы и др.

*Бифункциональные органические соединения* -  $\alpha$ -диола и их эфиры, аминокислоты, аминокислоты, окси- и кетокислоты и др.

### 2. Гомолитические превращения биополимеров и их составляющих в водных растворах

#### 2.1. Химия свободных радикалов углеводов

Образование и пути реакции радикалов моносахаров. Модификации глюкозы, рибозы и дезоксирибозы без раскрытия цикла. Гомолитические реакции, приводящие к раскрытию пиранозного и фуранозного циклов. Влияние кислорода, ионов металлов переменной валентности на гомолитические превращения моносахаров. Гомолитические превращения водорастворимых полисахаридов. Гомолитическая деструкция полисахаридов с разрывом O-гликозидной связи. Модификация полисахаридов при действии радикальных инициаторов. Влияние кислорода и ионов металлов на гомолитическую деструкцию и модификацию полисахаридов.

#### 2.2. Свободнорадикальные превращения пептидов и белков

Гомолитическое дезаминирование и деструкция пептидов. Факторы, влияющие на эти процессы. Особенности гомолитического разрыва

пептидной связи. Сшивка веществ белковой природы при действии свободнорадикальных агентов.

### **2.3. Свободнорадикальные превращения нуклеиновых кислот и их составляющих**

Взаимодействие радикальных интермедиатов с азотистыми основаниями. Свободнорадикальные превращения нуклеозидов в водных растворах. Гомолитические реакции, приводящие к разрыву N–гликозидной связи в нуклеозидах. Разрыв фосфоэфирной связи в нуклеотидах при их гомолитических превращениях. Отличительные особенности гомолитических превращений РНК-ых и ДНК-ых нуклеотидов. Основные пути гомолитических превращений РНК и одноцепочечной ДНК. Типы свободнорадикальных повреждений ДНК.

### **2.4. Гомолитические реакции с участием липидов и моделирующих их веществ**

Свободнорадикальные превращения глицерофосфолипидов и их составляющих. Химия свободных радикалов глицерина и различных глицеридов. Свободнорадикальные превращения полиненасыщенных карбоновых кислот. Гомолитические реакции, затрагивающие полярную составляющую глицерофосфолипидов. Перекисное окисление глицерофосфолипидов. Понятие об антиоксидантах. Гомолитические превращения сфинголипидов.

## **3. Свободнорадикальные процессы в организме**

### **3.1. Токсичность кислорода и его активные формы**

Химические и биохимические реакции образования активных форм кислорода. Процессы повреждения биосистем с участием активных форм кислорода. Понятие об оксидантном стрессе, его причинах и последствиях. Роль азотцентрированных радикалов в повреждении биосистем. Реакции повреждения биосистем, протекающие с участием углеродцентрированных радикалов.

### **3.2. Антиоксидантная защита организма**

Биохимические способы защиты от оксидантного стресса. Супероксиддисмутаза и ее роль. Каталазы и пероксидазы как ингибиторы свободнорадикальных процессов в организме. Природные антиоксиданты. Отличительные особенности взаимодействия витаминов А, Е, С и радикальными интермедиатами. Убихиноны и их роль. Синтетические антиоксиданты.

### **3.3. Патофизиологическая роль свободнорадикальных процессов**

Болезни, обусловленные активацией свободнорадикальных процессов. Заболевания, вызывающие активацию свободнорадикальных процессов. Лекарства, ингибирующие свободнорадикальные реакции в организме. Научные подходы к созданию эффективных ингибиторов свободнорадикальных реакций с полезными медицинскими свойствами.

## Примерный тематический план

| №п/п | Наименование разделов, тем  | Количество часов |                    |             |     |                |
|------|---|------------------|--------------------|-------------|-----|----------------|
|      |   | Аудиторные       |                    |             |     | Самост. работа |
|      |   | Лекции           | Практич., семинар. | Лаб. занят. | КСР |                |
| 1.   | Введение. Исторический очерк. Способы генерирования свободных радикалов   | 2                |                    | -           |     |                |
| 2.   | Структура и реакционная способность свободных радикалов.  | 2                |                    | -           |     |                |
| 3.   | Типы реакций с участие свободных радикалов. Мономолекулярные реакции свободных радикалов.                           | 2                | 2                  | -           |     |                |
| 4.   | Радикал-молекулярные реакции. Радикал-радикальные реакции.  | 2                |                    | -           |     |                |
| 5.   | Гомолитические превращения монофункциональных органических соединений (спирты, альдегиды, амины)                    | 2                |                    | -           |     |                |
| 6.   | Гомолитические превращения бифункциональных органических соединений.  | 2                | 2                  | -           |     |                |
| 7.   | Гомолитические превращения углеводов (моносахариды и полисахариды)  | 2                |                    | -           |     |                |
| 8.   | Гомолитические превращения аминокислот, пептидов, белков.   | 2                |                    | -           |     |                |
| 9.   | Гомолитические превращения нуклеиновых кислот и их составляющих.  | 2                | 2                  | -           |     |                |
| 10.  | Гомолитические превращения липидов и моделирующих их соединений   | 4                |                    | -           |     |                |
| 11.  | Токсичность кислорода и ее причины. Пути образования и утилизации АФК.  | 2                |                    | -           |     |                |
| 12.  | АФК и антиоксидантная защита (биохимическая и химическая)   | 2                | 2                  | -           |     |                |
| 13.  | Антиоксиданты (природные и синтетические). Регуляторы свободнорадикальных процессов, их фармакологические свойства. | 2                |                    | -           |     |                |
| 14.  | Фармакологические аспекты антиоксидантной терапии.  |                  | 2                  | -           |     |                |

## ЛИТЕРАТУРА

1. Нонхибел Дж., Уонтон Дж. Химия свободных радикалов. - М., Мир, 1977.
2. Прайор У. Свободные радикалы. - М., Мир, 1975.
3. Прайор У. Свободные радикалы в биологии, 1-2 т. - М., Мир, 1979.
4. Ингольд К., Робертс Т. Реакции гомолитического замещения. - М., Мир, 1976.
5. Шарпаты В.А. Радиационная химия биополимеров. - М., Энергоиздат, 1981.
6. Сейфула Р.Д., Борисова И.Г. Проблемы фармакологии антиоксидантов. – Фармакология и токсикология, 1990, т. 53, № 6, с.3-10.
7. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free Radicals in Biology and Medicine. Oxford, University press, 1999. - 1002 p.
8. Милинчук В.К. Макрорадикалы. – М., Химия, 1980.
9. Perkins M.J. Radical Chemistry, 1995.

### Примерная тематика семинарских занятий

1. Методы генерирования и обнаружения радикалов. Движущая сила реакций и энергетика процессов Важнейшие реакции с участием свободных радикалов.
2. Превращения моно- и бифункциональных соединений под действием свободнорадикальных агентов.
3. Особенности химии свободных радикалов углеводов, белков и нуклеиновых кислот.
4. Токсичность кислорода и его активных форм.
5. Свободнорадикальные процессы повреждения биосистем и способы их защиты.