



УДК 577.158

Н. Я. Головенко, акад. АМН України, д-р биол. наук, проф.

ПАРАДОКСАЛЬНАЯ РОЛЬ КИСЛОРОДА В СТАНОВЛЕНИИ И РАЗВИТИИ БИОСФЕРЫ

Фізико-хімічний інститут ім. А. В. Богатського НАН України, Одеса, Україна

УДК 577.158

М. Я. Головенко

ПАРАДОКСАЛЬНА РОЛЬ КИСНЮ У СТАНОВЛЕННІ ТА РОЗВИТКУ БІОСФЕРИ

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса, Україна

Проведено аналіз літературних даних щодо ролі вільного (молекулярного) кисню в процесах виникнення та еволюції життя. Показано подвійну роль кисню у цих процесах. Хімічна еволюція стала можливою завдяки безкисневому середовищу та відсутності озонового шару. Біологічна еволюція завдячує фотосинтетичному кисню, який дозволив організмам перейти від процесу бродиння до дихання. Розглянуто також біохімічні реакції за участю активних форм кисню та їх роль у генних мутаціях. Показано еволюцію антикисневих захисних систем організмів.

Ключові слова: молекулярний кисень, активні форми кисню, хімічна та біологічна еволюція.

UDC 577.158

N. Ya. Golovenko

PARADOXICAL ROLE OF THE OXYGEN IN THE FORMATION AND DEVELOPMENT OF BIOSPHERE

A. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine, Odessa, Ukraine

It was carried out the analysis of literature data on free (molecular) oxygen contribution to the processes of arising and evolution of the life. The dual role of oxygen in these processes was demonstrated. The chemical evolution became possible owing to the unoxxygen medium and the absence of ozone layer. The biological evolution was due to the photosynthetic oxygen, which had allowed the organisms to pass from fermentation process to respiration. The biochemical reactions with the assistance of active forms of oxygen and their contribution in gene mutations was also considered. It was shown the evolution of antioxygen protective systems of the organisms.

Key words: molecular oxygen, active forms of oxygen, chemical and biological evolution.

Происхождение и эволюция нашей планетной системы, а также появление и развитие биосферы на Земле стало возможным благодаря наличию строительного материала (химических элементов). Для всего живого характерно избирательное отношение к окружающей среде. Биосфера, как совокупность растительных и животных организмов, состоит, в основном, из водорода, кислорода, углерода и азота, на все же остальные вместе взятые элементы приходится менее 1 %. В земной коре больше всего кислорода, кремния, алюминия, натрия, кальция, железа, магния и калия, остальные элементы также составляют 1 %. Таким образом, если не считать кислорода, между элементами, наиболее обильно представленными в живой и неживой природе, перекрывания нет. Кислород — самый тяжелый из преобладающих элементов живой материи и, наоборот, самый легкий из представленных элементов в зем-

ной коре. Таким образом, можно сделать вывод, что живые системы из доступных им элементов литосферы и атмосферы выбирают именно легкие элементы. С другой стороны, если упрощенно биосферу представить как сложную смесь соединений углерода, которые непрерывно возникают, изменяются и разлагаются, то выбор этих элементов в качестве основных строительных блоков неслучайный, так как с химической точки зрения они обладают исключительно высокой реакционной способностью.

Кислород — самый распространенный элемент на Земле. Количество его в земной коре, включая атмосферу и гидросферу, достигает 49 % по массе. Литосфера (без океана и атмосферы) состоит из 47,2 % кислорода, воды — 88,89 %. В океанической воде, с учетом всех растворенных в ней химических компонентов, кислород составляет 85,82 %. В живом веществе кислорода заключено около 65 % по массе [1].

Свободный кислород содержится исключительно в атмосфере. В непрерывном круговороте биосфера обменивается с атмосферой и гидросферой кислородом, двуокисью углерода и водяным паром. Вся вода нашей планеты проходит цикл расщепления в растительных клетках (фотосинтез) и восстановления в животных и растительных клетках (дыхание) примерно за 2 млн лет. Образующийся при этом кислород поступает в атмосферу. Весь кислород атмосферы проходит через живое вещество за 2000 лет. Двуокись углерода, выдыхаемая живыми организмами, уходит в атмосферу и вновь фиксируется растительными клетками примерно за 300 лет [2].

Роль свободного кислорода в развитии и современном функционировании биосферы не только универсальна, но и двойственна. Более развитые формы животной жизни, вероятно, не смогли бы появиться, не будь окислительного метаболизма (возможного при наличии кислорода) с его высоким выходом энергии. В тоже время, свободный кислород очень опасен для всех форм жизни, основанных на углеводе.

Цель настоящего сообщения — провести анализ данных, свидетельствующих о разнообразных проявлениях кислорода в живых организмах.

Происхождение свободного кислорода

Известно, что растительность не только продуцирует (выделяет) кислород в процессе своей жизнедеятельности, но и потребляет его при дыхании. Для дыхания растение отбирает 15 % массы кислорода, ним же произведенного. Итак, первый логический парадокс: чтобы появилась растительность на планете, необходим был свободный кислород, а чтобы появился кислород, необходима растительность. Из этого замкнутого круга можно найти выход, утверждая [3], что в добиогенный этап развития Земли свободный кислород появился и находился в результате реакций лучистой (световой) энергии с водой и углекислым газом, т. е. фотохимических реакций в верхних слоях нашей праатмосферы.

Поскольку возраст наиболее древних пород земной коры оценивается в 4,5 млрд лет, с этого времени можно начать отсчет геологического развития нашей планеты. Понятно, что появление свободного кислорода в атмосфере совершилось позднее 4,5 млрд лет, но раньше 3 млрд лет в промежутке от начала геологического развития планеты до появления фотосинтезирующих организмов.

Не исключена возможность, что до биогенного (фотосинтетического) кислорода в природе появился эндогенный или глубинный, возникающий постоянно как продукт дегазации базальтовой магмы.

Источником фотосинтетического кислорода является морская и континентальная растительность. Подсчитано, что около 80 % общего количества продуцируемого кислорода в настоящее время образуется в результате жизнедеятельности фитопланктона, заключенного в верхних слоях морей и океанов, остальное приходится на наземные растительные организмы.

Молекула свободного кислорода (O_2) в невозбужденном состоянии является стабильным бирадикалом ($O-O$), так как содержит два неспаренных электрона с параллельно ориентированными спинами, т. е. находится в триплетном состоянии.

Существуют три изотопа кислорода — ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O . В обычных условиях их содержание в атмосфере составляет соответственно 99,76; 0,04 и 0,20 %.

Роль кислорода в химической и биологической эволюции

Происхождение жизни может быть охарактеризовано химическими и биологическими аспектами. Возникновению жизни на Земле предшествовала довольно длительная и сложная эволюция химического состава атмосферы, в конечном итоге приведшая к образованию ряда органических молекул.

Исходя из того факта [4], что планеты образуются из первичного газово-пылевого облака, химический состав которого аналогичен химическому составу Солнца и звезд, первоначально их атмосфера состояла, в основном, из простейших соединений водорода — наиболее обильного элемента в космосе. Превалирующими были молекулы H_2 , H_2O , NH_3 и CH_4 . Кроме того, такая атмосфера должна быть богата инертными газами, прежде всего гелием и неона. Тот факт, что в настоящее время наличие благородных газов на Земле по сравнению с Солнцем ничтожно мало, означает, что они в свое время также, как и водород, диссипировали в межпланетное пространство.

Таким образом, современная атмосфера Земли имеет вторичное происхождение. Она образовалась после диссипации первичной атмосферы благодаря газам, вошедшим в состав твердой коры Земли, а также благодаря некоторым соединениям первичной атмосферы.

В связи с обсуждаемой проблемой наиболее интересным периодом химической эволюции является время, когда состав вторичной атмосферы незначительно отличается от первичной. В этот период из-за диссипации водородных молекул было мало. Преобладающими были H_2O , NH_3 , и CH_4 . После того как образовалась гидросфера, большинство молекул аммиака растворилось в воде. С течением времени основными молекулами атмосферы, содержащими азот, становились молекулы N_2 . Насыщенная кисло-

родом атмосфера Земли формировалась значительно позже и постепенно.

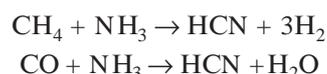
Следовательно, история земной атмосферы включает два этапа — бескислородный и кислородный. Какова продолжительность существования на Земле бескислородной атмосферы? Имеются надежные геологические и геохимические данные, указывающие на то, что уже 3,5 млрд лет назад земная атмосфера была богата кислородом. С другой стороны, возраст земной коры оценивается геологами в 4,5 млрд лет. Очевидно, время существования неокисленной атмосферы на Земле не превышало 1 млрд лет. Возможно, период в 3,5–4 млрд лет тому назад и является началом химической эволюции, предшествующей возникновению жизни на Земле.

Соединения углерода дважды обязаны своим возникновением отсутствию свободного кислорода. Во-первых, только в условиях бескислородной атмосферы они и могли образовываться абиогенным способом, тогда как в современных условиях лишь процессы жизнедеятельности организма дают необходимую энергию для таких синтезов. Во-вторых, только в бескислородных условиях они могли оставаться стабильными или хотя бы разрушаться медленнее, чем происходил синтез. Ведь в бескислородной атмосфере не происходили процессы окисления и органического разложения. Тем не менее, химическая эволюция не имела бы места на Земле, если бы кислород не присутствовал в составе химических соединений, из которых самым важным, как полагают, была вода.

Все современные теории происхождения жизни предполагают химическую эволюцию на первых этапах, как синтез органических соединений неорганическим путем [5]. Это стало возможным благодаря коротковолновым ультрафиолетовым лучам Солнца, за счет которых была возможность активации компонентов примитивной атмосферы. Дело в том, что тогда не было кислородно-озонового экрана, поглощающего эти лучи, и они свободно проходили через бескислородную атмосферу и падали на поверхность Земли. Такое коротковолновое излучение вызывало неорганические фотохимические реакции, невозможные теперь, под защитой озонового экрана. Ультрафиолетовые лучи настолько богаты энергией, что они способствовали образованию химических связей ряда элементов атмосферы и гидросферы. Поскольку этот процесс основан на поглощении квантов света, идущих от Солнца, его называют фотосинтезом. Однако это так называемый неорганический фотосинтез. В классическом органическом фотосинтезе, который происходит в растениях при участии хлорофилла, используется энергия квантов красной части спектра.

Наука не располагает точными данными о составе примитивной атмосферы, точно также мы не имеем ясного представления о составе, количестве и концентрации простых соединений углерода, созданных за счет неорганических процессов в бескислородной среде. Однако многие ученые сходятся в одном мнении, что среди них были такие реакционноспособные вещества, как цианистый водород, а также дицианимид и их производные.

Действительно, во всех последовательностях реакций, ведущих к образованию простых органических соединений, центральное место занимает цианистый водород, который легко образуется в результате следующих реакций:



На основе цианистого водорода возможен синтез более 50 различных органических производных (рисунок).

Гидросфера представляла собой смесь воды с этими веществами. Часто эту смесь изображают как нечто вроде «жидкого бульона» [6].

Из схемы также следует, что исходные соединения могут служить строительными блоками в реакциях конденсации. Некоторые из названных соединений, также как и сама вода, выступают на определенных этапах химической эволюции в качестве примитивных катализаторов. Наконец возникли и матричные системы, регулирующие поток информации от одной системы к другой. Критическим моментом эволюции является возникновение уникальной системы, объединившей многочисленные макромолекулярные компоненты, образовавшиеся абиотическим путем. Такие системы обладали преимуществом при отборе и послужили основой формирования клетки. Каждый из перечисленных этапов очень длительный и сложный, детально описан в ряде монографий [3–6].

Вероятно, что химические реакции, приводящие к образованию «бульона», происходили долгое время и после того, как на Земле возникла жизнь. На заре своего развития жизнь

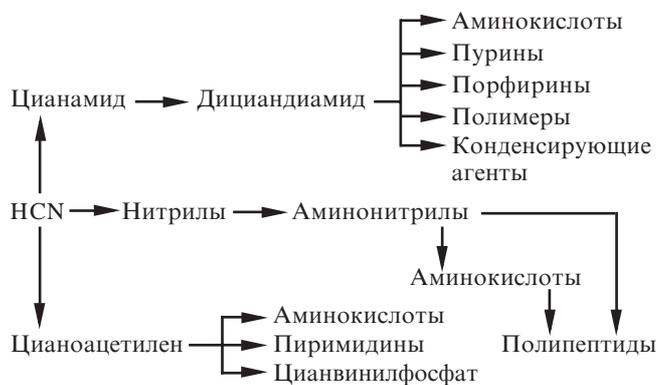


Рисунок. Синтез органических производных на основе цианистого водорода

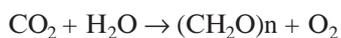
могла существовать с преджизнью в течение примерно 2 млрд лет. Тогда в пищу живому шли органические молекулы, синтезированные неорганическим путем. Философ Д. Газкинс [7] назвал этот «бульон» чем-то вроде водного Эдема — ведь тогда в любой капле океана жизнь могла найти все необходимое на этой ранней стадии чисто химической эволюции.

Одной из значительных проблем возникшей жизни была ограниченность ее распространения. Место обитания ранней жизни лимитировалось тогда двумя факторами. Первый — смертоносное ультрафиолетовое излучение, проникавшее через атмосферу, делало сушу непригодной для жизни. Ранняя жизнь была представлена бентосными организмами. Глубины менее 10 м были ей недоступны, с другой стороны, она не могла заходить глубже 50 м, так как ниже этого уровня видимый солнечный свет сильно ослаблен. Второй фактор — низкий уровень развития самой жизни, которая не могла извлекать максимум возможного из окружающей среды.

Жизнедеятельность первого организма была основана на брожении. Субстратами, как уже указывалось, служили органические вещества, образовавшиеся в результате неорганического фотосинтеза. Значит, первый организм был не только анаэробом, но и гетеротрофом, т. е. он зависел от наличного запаса органических веществ и был не способен вырабатывать себе пищу путем фотосинтеза или других процессов автотрофного питания.

Постепенно органических соединений в «бульоне» становилось все меньше, возникла необходимость использования альтернативных источников питания. Обеднение первичного «бульона» органическими азотистыми соединениями должно было привести к возникновению систем, способных фиксировать атмосферный азот. Впоследствии, как это имело место в сине-зеленых водорослях, появились фотосинтезирующие азотфиксирующие растительные организмы — своего рода кульминация метаболической адаптации к существованию в первобытных водоемах, уже полностью лишенных органических углеродных и азотистых веществ.

По-видимому, фотосинтезирующие растительные организмы сыграли главную роль в дальнейшей эволюции биосферы. Во-первых, они обеспечили себя альтернативным источником питания $(\text{CH}_2\text{O})_n$. С другой стороны, исходя из общей реакции фотосинтеза, выделяется в атмосферу кислород:

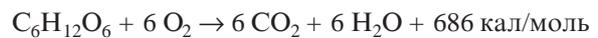


Для организмов, сумевших перейти к фотосинтезу, этот процесс стал богатым «поставщиком энергии», превзошедшим в этом отношении все другие способы метаболизма. Ни

одна реакция из тех, что происходят без участия свободного кислорода, — брожение, восстановление нитратов, сульфатов и карбонатов — не может сравниться по выходу энергии с ассимиляцией двуокиси углерода. Этот новый образ жизни давал несомненные преимущества в борьбе за существование.

Глобальный результат органического фотосинтеза — накопление в атмосфере свободного кислорода. Оно происходило медленно, постепенно и заняло примерно 2 млрд лет, тем не менее этот результат в конечном счете гораздо важнее, чем те преимущества, которые фотосинтез дал самим организмам. Благодаря фотосинтезу свободный кислород постепенно стал важным компонентом атмосферы.

После того как в атмосфере накопилось достаточное количество кислорода, смог возникнуть процесс дыхания; по-видимому, это произошло в процессе мутации [2]. Дыхание в некотором смысле противоположно фотосинтезу; в этом процессе двуокись углерода не разлагается, а образуется. С другой стороны, оно имеет много общего с фотосинтезом. Во-первых, дыхание тоже является высокоэнергетическим процессом обмена — оно дает гораздо больше энергии, чем брожение:



Это объясняется тем, что при дыхании акцептором электрона служит кислород. Органическое вещество, представляющее собой конечный продукт брожения, в процессе дыхания окисляется до конца, давая дополнительно большое количество энергии.

Во-вторых, дыхание и фотосинтез, приводящие к столь разным результатам, осуществляются при участии очень схожих между собой сложных молекул — гема и хлорофилла.

Кислород, растворенный в воде, может диффундировать через наружную и внутренние мембраны клетки, к одиночным клеткам, да и мелким многоклеточным организмам вполне достаточно кислорода, поступающего путем диффузии. Но сложные, дифференцированные многоклеточные организмы нуждаются в более совершенных способах подачи кислорода к тканям и органам. Анатомические структуры, ответственные за транспорт кислорода, — это жабры и легкие, а биохимические переносчики, как уже указывалось, белки — миоглобин и гемоглобин.

Исходя из вышеизложенного, можно отметить следующий парадокс кислорода, относящийся к его роли в химической и биологической эволюции. Во-первых, химическая эволюция на Земле, при наличии различных условий, может быть осуществлена только в отсутствии

или при наличии незначительных количеств свободного кислорода. Во-вторых, появление больших и сложных молекул без участия живых организмов в современных условиях почти исключено. Если даже случится невероятное и такая молекула образуется, она тут же будет разрушена. Поэтому крупные органические молекулы в наше время не могут существовать сами по себе, не будучи связанными с живыми организмами, или, точнее, не входя в их состав. Такие молекулы не образуются за счет химических процессов в неживой природе, а если это происходит, то они тут же разлагаются. Этот процесс имеет определенное отношение и к кислороду, так как на некоторых стадиях гниения (разложения) он принимает активное участие. В-третьих, благодаря кислороду, а точнее, по мере роста его содержания в атмосфере, возникла возможность расширения зоны обитания ранней жизни. Достигалось это за счет физико-химических свойств молекулярного кислорода и особенно озона (O₃), экранирующих биосферу от ультрафиолетового излучения, а также энергетически выгодного перехода организмов от брожения к дыханию.

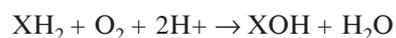
Химическая сущность дыхания состоит в соединении углерода и водорода органических веществ с кислородом воздуха. Если окисление происходит вне организма и протекает с выделением большого количества тепла и света, его обычно называют горением. Отдавая должное огню наряду с другими факторами в эволюции человека, мы должны помнить о роли кислорода в этом процессе. Однако это явление уже относится к экзосоматической эволюции [8], которая представляет собой эволюционное (рукотворное) нововведение человечества. Этому процессу мы обязаны и нашим биологическим превосходством, и нашими надеждами на будущий прогресс.

Биохимические реакции молекулярного кислорода и его активированных форм

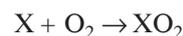
Наличие свободного кислорода подготовило почву для совершенствования организмов на молекулярном уровне и создания аэробного метаболизма. В результате этого переворота в природе установилось динамическое равновесие, которое известно нам в настоящее время как жизненный цикл, т. е. процесс, при котором растения образуют из двуокиси углерода и воды углеводы и другие молекулы, служащие пищей животным, а животные и другие аэробные организмы живут за счет энергии, получаемой при окислении углеводов и других молекул пищи вновь до двуокиси углерода и воды.

Однако следует отметить, что этим фундаментальным процессом многие живые организмы не ограничились в «эксплуатации» кислорода в своих целях.

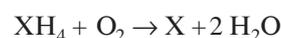
В биологических системах в процессе эволюции выработались реакции кислорода, которые можно разделить на два больших класса: к первому относятся реакции, при которых кислород сам присоединяется к субстрату (веществу). Это могут быть монооксигеназные процессы, в результате которых один атом кислорода внедряется в субстрат, а второй восстанавливается до воды:



Если в субстрат внедряются оба атома молекулярного кислорода, то такие реакции носят название диоксигеназных:



Ко второму классу относятся реакции, при которых кислород служит просто окислителем и, в зависимости от природы и условий, восстанавливается до перекиси водорода или воды:



Молекулярный кислород является парамагнитным, потому что он содержит два неспаренных электрона с параллельно ориентированными спинами. Эти неспаренные электроны находятся на разных орбиталях, поскольку два электрона не могут занимать одну и ту же орбиталь, если их спины не противоположны. Соответственно, восстановление O₂ путем прямого введения пары электронов невозможно без «обращения» спины одного из двух электронов. Однако такой процесс очень медленный, поэтому O₂ гораздо менее реакционноспособен, чем следовало бы ожидать. Вообще, если бы не спиновые запреты, сосуществование O₂ и органической материи было бы маловероятно.

В природе существует ряд способов преодоления инертности O₂:

- 1) образование синглетного возбужденного кислорода (¹O₂);
- 2) последовательное одноэлектронное восстановление O₂;
- 3) компенсирование O₂ ионами металлов переменной валентности;
- 4) превращение субстратов в неустойчивые радикальные промежуточные продукты, содержащие неспаренные электроны.

Возвращаясь к этапам химической и биологической эволюции, необходимо допустить и такую возможность, что возникновение живых клеток из неживой материи происходило неоднократно, а то и многократно, причем в разных местах из разных строительных блоков. Но выжить, по-видимому, смогла лишь одна линия клеток, от которой и произошли все современные организмы. Следовательно, в первичном «бульоне» могли концентрироваться не только синтезированные органические молекулы,

идушие на строительство живых организмов, а затем на их питание, но и побочные продукты реакций, не имеющие никакого отношения к биогенным процессам. Такие вещества по аналогии с чужеродными для ныне живущих организмов и синтезированных человеком называют ксенобиотиками.

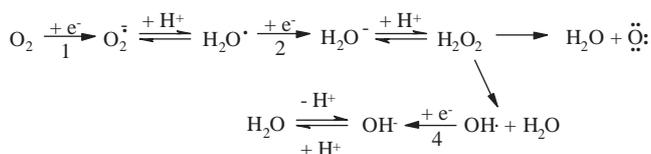
Возможность наличия ксенобиотиков в эпоху возникновения жизни доказывают косвенные данные по изучению органических соединений углистых метеоритов [9]. Сюда относятся насыщенные углеводороды (алканы, изопреноиды, циклоалканы), олефиновые углеводороды, ароматические углеводороды (алкилбензолы, нафталин, аценафтены, фенантрены, антрацены, пирены), карбоновые кислоты (бензолкарбоновые, оксibenзойная), азотистые основания (триазины).

Обе группы органических веществ, с одной стороны, уже ставшие природными и, с другой, ксенобиотики могут быть субстратами реакций O_2 , а также оказывать взаимное влияние друг на друга. Учитывая тот факт, что в классической биохимии реакции O_2 изучены в достаточной степени и описаны в соответствующих учебниках, нами будут проанализированы аналогичные процессы, где в качестве субстратов выступают ксенобиотики. Естественно, такой анализ возможен только на основании исследований современной биосферы.

Электронно-возбужденные состояния O_2 , который не содержит неспаренные параллельные спины (сенсibiliзирoванные окислительные процессы), гораздо более реакционноспособен. Это так называемый синглетный кислород, в котором оба электрона находятся на одной из двух вырожденных по энергии π^* -орбиталей. В отличие от O_2 , 1O_2 является донором по отношению к сильным акцепторам электронам.

Синглетный кислород способен окислять при комнатной температуре с высокими скоростями алкены. Реакция идет нерадикальным путем с образованием эндоперекисей.

Спиновый запрет восстановления O_2 может быть преодолен последовательным добавлением одиночных электронов, поэтому одноэлектронные пути восстановления O_2 , в которых участвуют свободнорадикальные промежуточные продукты, более вероятны, разумеется, при том условии, что они энергетически возможны. Полное восстановление O_2 до H_2O требует 4 электрона:



Присоединение одного электрона (1) к молекулярному кислороду приводит к образованию супероксид-аниона (O_2^-), входящего в состав

многих надперекисей. Супероксид-анион протонируется до пергидроксильного радикала (HO_2), который, в свою очередь, может диссоциировать до $O_2^{\cdot-}$.

Супероксид-анион довольно часто образуется в клетке. Заметные его количества генерируются в реакциях некоторых окислительных ферментов (ксантиноксидаза, альдегидоксидаза, дегидрооротатдегидрогеназа) при окислении флавинодержащих систем или автоокислении гемопротеидов. Имеются данные и о том, что этот анион формируется в каталитическом акте цитохрома р-450 (СУР 450).

В этом отношении заслуживают внимания НАДРН-оксидазы, локализованные в лейкоцитах и генерирующие значительные количества супероксид-аниона. Поглощение бактерий лейкоцитами в процессе фагоцитоза сопровождается интенсивным дыханием клеток, названных в литературе «дыхательным взрывом». Необходимо добавить, что в активированном лейкоците образуются также 1O_2 , H_2O_2 и $HO\cdot$.

В физиологических условиях супероксид-анион не способен окислять такие ксенобиотики, как алканы, алкены, ароматические соединения. Это доказано в опытах с модельной системой (НАДН-феназинметасульфат и ксантиноксидаза), генерирующей $O_2^{\cdot-}$ при рН 7,4 [10].

Несмотря на то, что пергидроксильный радикал является более сильным окислителем, чем супероксид-анион, он также сохраняет амфотерные окислительно-восстановительные свойства. Радикал HO_2^{\cdot} окисляет алканы и ароматические соединения при температурах выше 80 °С. В обычных физиологических условиях этот радикал не способен окислять ксенобиотики, ввиду значительных эндотермических эффектов.

Присоединение двух электронов к O_2 или одного к $O_2^{\cdot-}$ (2) сопровождается образованием O_2^{2-} . В свободном состоянии он не обнаружен, а известен лишь в кристаллических решетках перекисей. В процессе восстановления аниона образуется H_2O_2 .

Перекись водорода относится к первичным продуктам восстановления O_2 таких оксидаз, как ксантиноксидаза, уриназа, оксидаз аминокислот и др. Так, в печени на образование H_2O_2 потребляется 1,7 % суммарного поглощения этим органом кислорода.

В физиологических условиях H_2O_2 не может участвовать в процессах окисления ксенобиотиков. Также как и органические гидроперекиси, она может быть активным промежуточным соединением только в присутствии катализаторов, например, в случае инициирования радикалов по реакции Габера — Вайсса. В тоже время, значение перекиси водорода в реакциях окисления ксенобиотиков заключается в том, что она является мощным источником активных форм кислорода в реакциях разложения в

водных растворах при наличии ионов или комплексов железа в качестве катализаторов.

Третья стадия восстановления O_2 характеризуется образованием ион-радикала, который в кислой среде превращается в гидроксильный радикал (НО). В биологических системах гидроксильный радикал генерируется в результате восстановления железа супероксид-анионом с последующей реакцией Фентона [11], либо в результате каталитического диспропорционирования H_2O_2 в апротонных средах.

Гидроксильный радикал отмечается высокой реакционной способностью и при физиологических условиях атакует любую С–Н связь в молекулах ксенобиотиков. Этот радикал взаимодействует с липидами с высокой скоростью, инициируя их перекисное окисление (ПОЛ).

Высказано [12] также предположение о том, что окисление многих ксенобиотиков должно происходить с высокой эффективностью в том случае, когда у гидроксилирующей частицы (электрофильной или радикальной) будет недостаток электронов. Основанием для такого заключения послужил известный в химии факт, свидетельствующий, что карбены ($:CR_2$) и нитрены ($:NR$), имеющие по шесть электронов вокруг ядра углерода и азота, являются реакционноспособными промежуточными формами.

Аналогом карбена или нитрена может быть оксен ($::\ddot{O}:$), атом кислорода, имеющий шесть электронов на внешней оболочке. Не исключена возможность, что оксеноидом в монооксигенных реакциях может быть частица $[Fe^{3+}O:]$, образующаяся после предварительного расщепления O–O связи и освобождения воды.

В процессе формирования в атмосфере озона из молекулярного кислорода не исключена возможность окисления ксенобиотиков этим трехатомным соединением. Об этом свидетельствуют многочисленные данные по использованию озона в органическом синтезе [13].

Таким образом, благодаря активным формам кислорода, в процессе биогенеза была возможность окисления ксенобиотиков. Это достигалось химическим, а затем каталитическим путем. В последнем случае могли использоваться ионы металлов или порфирины, моделирующие действие ферментов [14], или непосредственно сами ферменты.

Образование клетки способствовало развитию ферментных систем, катализирующих окисление органических соединений. Так, из более чем 500 изоформ СУР 450, образовавшихся во время дивергенции бактерий, растений и животных, обнаружен СУР 51, не претерпевший существенных изменений за последних 2 млрд лет.

Какую пользу извлекли организмы, получив возможность окислять органические вещества? Прежде всего, это превращение неполярных

молекул в полярные (водорастворимые). Для природных соединений животных это означало приобретение физиологической активности (гормоны, простагландины, биогенные амины, ретиноиды и др.). Растительные организмы используют, например, СУР 450 для гидроксирования веществ и образования соединений, определяющих вкус, запах и окраску (пигменты) цветков.

Увеличение растворимости окисленных ксенобиотиков приводило к их разбавлению в водной среде (первичный «бульон») или удалению из организма, что предотвращало их аккумуляцию с нежелательными последствиями. Со временем ферментные системы метаболизма ксенобиотиков совершенствовались вплоть до образования в организме позвоночных животных кластерной системы (СУР-450–УДФ-глюкуронозилтрансфераза), обеспечивающей не только их окисление, но и конъюгацию с глюкуроновой кислотой [15].

Антиоксидантные системы организмов

С момента возникновения жизни и до сих пор даже одни и те же организмы, не говоря уже о различных видах, неоднозначно реагируют на кислород. Практически во всех случаях мы встречаемся с двойственной ролью кислорода — положительной и отрицательной. Для облигатных анаэробов любой контакт с кислородом приводит к их гибели. Для факультативных микроорганизмов содержание кислорода в атмосфере, составляющее 1 % современной, как доказал Пастер, дают возможность перехода от брожения к окислительному метаболизму. Для млекопитающих негативное действие оказывают гипоксия и гипероксия. И, наконец, особые проблемы возникают у организмов при генерации активных форм кислорода, поэтому на протяжении всей эволюции организмы приобретали антиоксидантные системы. Здесь под антиоксидантной подразумевается любая система организма, предотвращающая пагубное влияние кислорода, а не только средство защиты от ПОЛ.

По-видимому, первой антиоксидантной системой организмов была клеточная организация, включающая люциферин и люциферазу. В результате ферментативного окисления субстрата выделявшаяся энергия превращается в световую. Это частичный случай окислительной хемоллюминесценции, называемой биоллюминесценцией. Такое явление наблюдается у многих видов животных, бактерий, грибов и простейших, расходующих избыток кислорода.

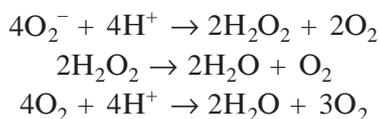
Вторая система защиты сформировалась в организмах в результате развития мембранных структур, способствующих компартиментализации анаболических и катаболических процессов. Так, синтез кислорода у растений осуществ-

ляется в хлоропластах, а дыхание — в митохондриях. Кроме того, многие клетки высших организмов содержат специальные органеллы — пероксисомы. Главная их функция состоит в защите клетки от кислорода. В них содержатся ферменты, катализирующие прямое восстановление активных форм кислорода путем окисления таких продуктов обмена, как аминокислоты и другие органические кислоты.

Один из продуктов такого окисления — перекись водорода. Каталаза, содержащаяся в пероксисомах, использует перекись водорода при окислении таких субстратов, как этанол или молочная кислота. Скорость восстановления кислорода в пероксисомах возрастает пропорционально увеличению его концентрации, так что излишек кислорода в клетке ускоряет его восстановление в пероксисомах.

Существует мнение [2], что ферменты пероксисом — это древние примитивные катализаторы, развивающиеся для защиты от кислорода еще в то время, когда он впервые появился в атмосфере. Они обеспечили первым клеткам с окислительным метаболизмом возможность использовать кислород в качестве акцептора водорода и таким способом вновь окислять восстановленные продукты брожения. Некоторыми признаками этот процесс схож с окислительными реакциями в митохондриях. В обоих случаях в результате образования окислительных переносчиков водорода становится возможным последующее дегидрирование. Не исключена возможность, что в начале эволюции клеток пероксисома и митохондрии существовали в виде отдельных организмов. Впоследствии они были поглощены более крупными клетками с симбиотическими проявлениями.

Очень важным процессом обезвреживания активных форм кислорода является восстановительный цикл, представленный мембраносвязанными ферментами — супероксиддисмутазой, глутатионпероксидазой и глутатионредуктазой:



Наряду с отрицательным действием на живые организмы свободного кислорода, особенно его восстановленных форм, аналогичное влияние оказывают и электрофильные продукты, образующиеся в процессе окисления ксенобиотиков органической [17] и неорганической [18] природы. На протяжении эволюции животные выработали и против них целый ряд защитных механизмов. К ним можно отнести эндогенные тиолы (глутатион), витамины и антиоксиданты, индукцию ферментов и др.

В заключение хотелось бы отметить, что возникновение всей цепи сложных совокупностей сопряженных реакций, связанных с кислородом, в любом случае есть результат множественных мутаций и длительного естественного отбора. Вполне вероятно, что и сам кислород, и особенно его активные формы, вызывали разнообразные генные мутации, и от точковых, ведущих и к транзициям, и к трансверзиям, и даже к «сдвигу рамки» до изменений на обширных участках ДНК.

Следовательно, кислороду обязаны и расцвет и угасание жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бгатов В. И. История кислорода земной атмосферы. — М.: Недра, 1985. — 87 с.
2. Клауд П., Джиббор А. Круговорот кислорода // Биосфера. — М.: Мир, 1977. — С. 73-90.
3. Руттен М. Происхождение жизни. — М.: Мир, 1973. — 411 с.
4. Шкловский И. С. Вселенная, жизнь, разум. — М.: Наука, 1985. — 355 с.
5. Кальвин М. Химическая эволюция. — М.: Мир, 1971. — 278 с.
6. Опарин А. И. Материя, жизнь, интеллект. — М.: Наука, 1977. — 206 с.
7. Hawkins D. The language of nature. — San Francisco: Freeman, 1964. — 372 p.
8. Медавар П., Медавар Дж. Наука о живом. — М.: Мир, 1983. — 207 с.
9. Nagy B. Carbonaceous meteorites // Endeavour. — 1968. — Vol. 27. — P. 81-86.
10. Woolf T. Handbook of drug metabolism. — N. Y.: Marsel Dekker, 1999. — 596 p.
11. Метелица Д. И. Активация кислорода ферментными системами. — М.: Наука, 1982. — 255 с.
12. Головенко Н. Я. Механизмы реакций метаболизма ксенобиотиков в биологических мембранах. — К.: Наук. думка, 1982. — 220 с.
13. Озон и его реакции с органическими соединениями / С. Д. Разумовский, С. К. Раковски, Д. М. Шопов, Г. Е. Заиков. — София: БАН, 1983. — 287 с.
14. Головенко Н. Я., Карасева Т. А. Сравнительная биохимия чужеродных соединений. — К.: Наук. думка, 1983. — 210 с.
15. Головенко Н. Я. Уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза. Структура и каталитические свойства // Успехи совр. биологии. — 1980. — Т. 89, Вып. 3. — С. 360-376.
16. Тиунов Л. А. Основные механизмы метаболизма ксенобиотиков в организме человека и животных // Итоги науки и техники. Токсикология. — 1981. — Т. 12. — С. 5-64.
17. Головенко Н. Я. Современное состояние и пути развития некоторых аспектов биохимии, химии и молекулярной биологии и генетики цитохрома Р-450 // Совр. проблемы токсикологии. — 2001. — № 3.
18. Биохимические механизмы токсичности оксидов азота / Л. А. Тиунов, Н. Я. Головенко, Б. Н. Галкин, В. А. Баринов // Успехи совр. биологии. — 1991. — Т. 52. — С. 738-750.