

АКАДЕМИЯ НАУК СССР

УСПЕХИ ХИМИИ

ВЫПУСК 6

ИЮНЬ — 1979 г.

ТОМ XLVIII

МОСКВА

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1932 ГОДУ
ВЫХОДИТ 12 РАЗ В ГОД

УДК 546.21 + 541.127

АНИОН-РАДИКАЛ КИСЛОРОДА O_2^- В ХИМИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

И. Б. Афанасьев

Обзор посвящен исследованиям химических и биохимических процессов, протекающих с участием анион-радикала кислорода O_2^- , а также его основных физико-химических характеристик. Рассмотрены методы получения O_2^- в водной и аprotонной средах, реакции протонирования, нуклеофильного замещения и окислительно-восстановительные процессы, протекающие с его участием; образование O_2^- в ферментативных процессах и в фотосинтезе; роль O_2^- в процессах оксигенирования гемов, фагоцитоза, патологических процессах, токсическом эффекте кислорода и т. д. Библиография — 675 ссылок.

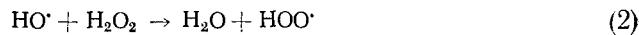
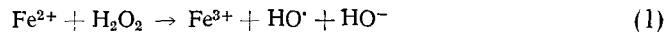
ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	977
II. Физические свойства O_2^-	978
III. Химические свойства O_2^-	980
IV. Образование O_2^- и его взаимодействие с биологически активными субстратами	987
V. Участие O_2^- в окислительно-восстановительных ферментативных процессах	990
VI. Участие O_2^- в окислительно-восстановительных реакциях природных макроциклических комплексов металлов и их моделей	997
VII. Токсический эффект O_2^- , его участие в патологических процессах и фагоцитозе	999

I. ВВЕДЕНИЕ

В 1957—60 гг. в работах Н. М. Эмануэля и сотр.^{1—3} впервые была показана важность участия свободных радикалов в нормальных и патологических процессах жизнедеятельности организмов. Одним из наиболее убедительных подтверждений свободно-радикальной гипотезы в биологии оказалась идентификация в биологических системах анион-радикала кислорода O_2^- . Предположение об участии O_2^- в ферментативных процессах было высказано Хандлером и Фридовичем в 1958—62 гг.^{4—6}. Однако еще в 1934 г. на возможность участия O_2^- в химических

реакциях указали Хабер и Вайс^{7,8} при изучении разложения перекиси водорода и окисления кислородом ионов металлов в водных растворах:



В настоящее время образование O_2^\cdot доказано во многих химических реакциях. Однако особенно бурно стали развиваться исследования биохимических процессов, в которых участвует O_2^\cdot (ферментативные реакции, катализируемые оксидоредуктазами, взаимодействие гемов с кислородом, механизм защиты организма от токсического действия кислорода, проблемы фагоцитоза и т. д.). За последнее время опубликован ряд обзоров, посвященных различным вопросам химии и биохимии O_2^\cdot ⁹⁻¹⁹. В данном обзоре нам представлялось целесообразным обобщить все основные исследования по химическим и биохимическим свойствам O_2^\cdot .

II. ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА O_2^\cdot

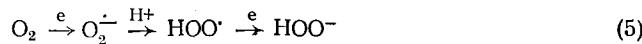
В «свободном» анион-радикале кислорода неспаренный электрон делокализован на обоих атомах кислорода. Однако в жидкой и твердой фазах возможно образование ионных пар O_2^\cdot с противоионами — катионами металлов или органическими катионами. Соединения NaO_2 и KO_2 — кристаллические вещества, трудно растворимые в органических растворителях. В отличие от них NR_4O_2 (R — алкил) легко растворяется в диметилформамиде (ДМФА), диметилсульфоксиде (ДМСО), ацетонитриле и др. Структура MO_2 (M — металл) исследовалась методами ИК-, Раман-²⁰⁻²⁴ и ЭПР-спектроскопии²⁵⁻³⁴. Спектр ЭПР O_2^\cdot наблюдался только при низкой температуре (77 К). Обнаружено²⁵, что спектр ЭПР O_2^\cdot , полученного электрохимическим восстановлением кислорода в ДМФА, характеризуется анизотропным g -фактором ($g_1=2,006$, $g_2=2,009$ и $g_3=2,041$). Аналогичные спектры ЭПР получены при восстановлении O_2 в пиридине²⁶, для комплексов MO_2 (M = Ti^{4+} , Hf^{4+} , Tl^{4+} , Sn^{4+} и др.) в растворах^{30,31} и для кристаллического NaO_2 ²⁹. Кроме того, с использованием техники быстрого замораживания в²⁷ и²⁸ получены спектры ЭПР O_2^\cdot и¹⁷ O_2^\cdot в процессе окисления ксантина ксантинооксидазой. Наблюдаемые значения g -фактора объясняются взаимодействием O_2^\cdot с растворителем или катионами³⁴. Кроме комплексов O_2^\cdot с катионами металлов описаны также его соединения с комплексами кобальта(III)³⁵⁻³⁷ и родия(III)³⁸, которые могут существовать в виде как мономеров, так и димеров.

Методом импульсного радиолиза найдено, что УФ-спектр O_2^\cdot в водных растворах имеет максимум при 250 нм ($\varepsilon=1800-2000 \text{ л/моль}\cdot\text{см}$)³⁹⁻⁴⁴. Для раствора O_2^\cdot в пиридине $\lambda_{\text{max}}=462 \text{ нм}$ ⁴⁵. В работах^{46,47} описан спектр O_2^\cdot в ацетонитриле с максимумом при 250 или 255 нм. Однако обнаружение этого максимума может быть следствием инструментальных ошибок⁴⁷, тем более что известно^{48,49}, что в аprotонных растворителях максимумы поглощения анион-радикалов должны быть смещены в

длинноволновую область по сравнению с водными растворами вследствие гидратации анион-радикалов в последних.

Восстановление кислорода в аprotонных растворителях протекает по одноэлектронному механизму. Показано²⁵, что O_2 восстанавливается в ДМСО и ДМФА соответственно при $E_{1/2} = -0,73$ и $-0,80$ в, а O_2^- — при $-2,40$ и $-2,8$ в. Аналогичные данные получены для восстановления O_2 в ДМСО на Pt, Au и Hg^{26, 50, 51} и в пиридине, DMA, ацетонитриле, ацетоне, хлористом метилене, диметилацетамиде и др. на Hg^{26, 52-54}. Одноэлектронное восстановление кислорода является квазиобратимым²⁶, причем отклонение от обратимости по-видимому обусловлено протонированием и дисмутацией O_2^- ⁵⁵. Вследствие быстрой реакции O_2^{2-} с растворителем восстановление O_2^- является полностью необратимым процессом⁵⁶. При восстановлении кислорода в ДМФА и ДМСО в присутствии катионов металлов наблюдается анодный сдвиг одноэлектронной волны (вследствие образования ионных пар MO_2) и образуется смесь перекисей и надперекисей соответствующих металлов^{51, 57}.

В отличие от аprotонных растворителей, в водных растворах кислород восстанавливается электрохимически по формально двуэлектронному механизму, состоящему из двух одноэлектронных стадий⁵⁸:



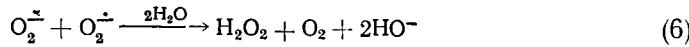
Однако недавно обнаружено^{59, 60}, что в присутствии поверхностно-активных веществ (хинолина или окиси трифенилфосфина) протонирование O_2^- на поверхности катода затруднено. В этих условиях и при высоких значениях pH (когда скорость диспропорционирования O_2^- мала) O_2^- может быть получен и в водных растворах. Предложено также генерировать O_2^- непрерывным радиолизом раствора формиата, насыщенного кислородом^{50, 51}.

В последнее время большое внимание уделялось уточнению потенциала восстановления O_2 в водных растворах — параметра, имеющего большое биохимическое значение. Первоначальная величина $E_0(O_2/O_2^-) = -0,56$ в (относительно водородного электрода)⁶³ безусловно занижена. Термодинамический расчет дал $E_0(O_2/O_2^-) = -0,18$ в⁴⁴. Вуд критически рассмотрел опубликованные значения E_0 ^{60, 63, 65, 66} и пришел к заключению, что $E_0 = -0,33 \pm 0,01$ в⁶⁴. Затем в⁶⁷ вновь получено более высокое значение $E_0(O_2/O_2^-) = + (0,07 \pm 0,02)$ в⁶⁷. Однако теперь этот вопрос, по-видимому, следует считать решенным: в ряде независимых работ по изучению восстановления O_2 в присутствии поверхностно-активных веществ⁶⁸ и равновесия в реакциях O_2^- с хинонами⁶⁹⁻⁷¹ и цитохромом с⁷² получены значения $E_0(O_2/O_2^-) = -0,28 \div -0,32$ в. Следует уточнить, что данные значения рассчитаны для $p_{O_2} = 1$ atm; пересчет к $[O_2] = 1$ M приводит соответственно к $E_0(O_2/O_2^-) = (-0,11) \div (-0,15)$ в. Повышение потенциала восстановления O_2 в водных растворах по сравнению с аprotонными растворителями, вероятно, объясняется различием в энергии сольватации O_2^- ⁷³. Действительно, энергия сольватации O_2^- молекулами воды в газовой фазе на 2—3 ккал/моль выше, чем молекулами ацетонитрила⁷⁴.

III. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА O_2^\cdot

1. Время жизни O_2^\cdot в растворах

Ранее предполагали, что время жизни O_2^\cdot в водных растворах очень мало, а константа скорости диспропорционирования велика: $k_6 = 2 \cdot 10^7 \text{ л/моль} \cdot \text{сек}^{75-77}$.

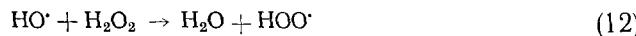
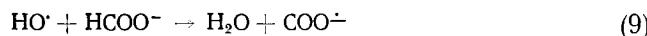


Однако в дальнейшем было показано, что $k_6 < 10 \text{ л/моль} \cdot \text{сек}^{42, 68, 73}$, благодаря чему при $pH > 7$ O_2^\cdot существует относительно долго (период полураспада $\sim 1 \text{ мин}$ при $pH 13^{68}$). По последним данным реакцией (6) можно вообще пренебречь ($k_6 < 0,3 \text{ л/моль} \cdot \text{сек}$), а в реальных водных растворах O_2^\cdot исчезает в результате реакции с HO^\cdot или примесями⁷⁹.

В аprotонных растворителях O_2^\cdot существует значительно дольше. В зависимости от условий восстановления кислорода и, в первую очередь, от возможности контакта O_2^\cdot с водными растворами и анолитом, а также от концентрации O_2^\cdot период полураспада O_2^\cdot в основных растворителях (ДМФА, ДМСО) равен 1—20 час^{50, 73, 80-84}. В ацетонитриле стабильность O_2^\cdot значительно ниже^{84, 85}, и поэтому нельзя согласиться с рекомендациями по применению ацетонитрильных растворов O_2^\cdot в биохимических экспериментах^{46, 47}. Данные авторов⁴⁶ о нестабильности O_2^\cdot в ДМФА, по-видимому, объясняются присутствием в использованном растворителе влаги и других примесей⁸³.

2. Реакции O_2^\cdot в водных растворах

Анион-радикал кислорода может образовываться в водных растворах в различных окислительно-восстановительных процессах, например, в упоминавшемся ранее цикле Хабера—Вайса^{7, 8}, а также при окислении гидрохинонов⁸⁶ и антранолов⁸⁷ в щелочной среде. Однако в настоящее время для генерирования O_2^\cdot широко применяются фотолиз и радиолиз насыщенных кислородом водных растворов, которые могут содержать перекись водорода или муравьиную кислоту*:



* Недавно для изучения реакций O_2^\cdot в водных растворах предложили использовать $KO_2^{78, 88}$. Однако точность количественных расчетов в данном случае вызывает сомнение.

Кроме того, $O_2^{\cdot-}$ может также образовываться в процессах переноса электрона:



Константы скорости данных реакций приведены в табл. 1. Образование $O_2^{\cdot-}$ при окислении кислородом макроциклических комплексов Ni(I) описано в ¹⁰⁴, одновалентных ионов Ag^+ , Cd^+ , Co^+ , $HgCl^+$, Pb^+ и Zn^+ — в ¹⁰⁵.

ТАБЛИЦА 1

Константы скорости реакций образования $O_2^{\cdot-}$ по уравнению (14)
в водных растворах при 25°С

A	pH	$k_{14} \cdot 10^{-8}$, л/моль·сек	Ссылки
Бензохинон *	7	$4,5 \cdot 10^{-5}$	72
2,5-Диметиленхинон	7	0,0048	71
Дурохинон	7	$0,2 \pm 0,05$	89
Дурохинон	7	0,22	70
Менадион	7	0,2	89
Менадион	7	0,24	70
Индигодисульфонат	7	0,03	70
Антрахинон-1-сульфонат	—	0,42	90
Антрахинон-2-сульфонат	—	0,46	90
Ацетофенон	12	2,3	91
Аденин	—	3,6	91
Тимин	—	3,5	91
CO_2	6,9	4,6	92
CO_2	—	2,4	93
CO_2	—	$4,2 \pm 0,4$	94
Диметилфумарат	—	2,2	95
$CH-CO$ $CH-CO$ NC ₂ H ₅	—	2,0	96
Дитиотреитол	—	1,37	97
Нифуроксим	—	1,5	98
SO_2^{**}	—	0,0013	99
$Ru(bpy)_3^{+***}$	6—7	1,8	101
$Ru(bpy)_3^{+***}$	6—7	$7,2 \pm 0,8$	102
$Ru(bpy)_3^{+***}$	—	7,4	103
Пиразин ****	13,6	1,9	100
Хиноксалин ****	13,6	0,37	100

* Метод конкурентных реакций.

** Метод остановленной струи.

*** Импульсный фотолиз; в остальных случаях для определения констант применяли импульсный радиолиз.

**** Нейтральный протонизированный радикал.

Нейтральные органические радикалы, как правило, реагируют с кислородом, образуя перекисные радикалы. Однако конечным продуктом окисления α -оксиалкильных радикалов в щелочной среде может быть $O_2^{\cdot-}$ ^{106, 107}:

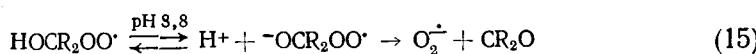


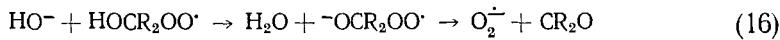
ТАБЛИЦА 2

Константы скорости реакций переноса электрона (17) в водных растворах при 25° С *

A	pH	$k_{17} \cdot 10^{-9}$, л/моль·сек	Ссылки
Бензохинон	7	1,0	93
Бензохинон	7	0,98	66
Метилбензохинон	7	0,76±0,10	89
Метилбензохинон	7	0,80	66
2,3-Диметилбензохинон	7	0,45±0,10	89
2,5-Диметилбензохинон	7	0,36±0,10	89
2,5-Диметилбензохинон	7	0,17; 50±10 ^a	71
2,5-Диметилбензохинон	—	0,75	66
2,6-Диметилбензохинон	7	0,58±0,10	89
Дурохинон	7	0,023 ^a	89
Дурохинон	7	0,01; 0,046 ^a	66
2,5-Дихлорбензохинон	7	1,1	66
Менадион	7	0,038; 0,16 ^a	66
2,3-Диметилнафтохинон ^b	—	0,02 ^a	89
Нафтохинон-2-сульфонат	7	0,66; 55 ^a	66, 71
o-Нафтохинон	7	0,72	66
o-Нафтохинон-4-сульфонат	7	0,84	66
Дифенохинон	7	1,4	66
Дихлориндофенол	7	1,7±0,3	111
Индигодисульфонат	7	9·10 ⁻⁴ ; 0,029 ^a	66
Тетранитрометан	5,6—6,2	1,9±0,4	112
Тетранитрометан	—	2,0	113
Тетранитрометан	—	2,0	114
HO [·]	0,46—6,75	10,1	115
CO ₃ ^b	—	0,4±0,1	43
CO ₃	—	1,5	116
CO ₃	—	0,28 ^r	117
Br ₂ ^K	—	5,6±0,7	118
HOO [·]	—	0,085	42
Fe(CN) ₆ ³⁻	9,5—9,7	(2,7±0,9)·10 ⁻⁷	119
KFe(CN) ₆ ²⁻	9,5—9,7	(6,2±0,6)·10 ⁻⁶	119
Fe ³⁺ (ЭДТА)	7	0,0048	120
Fe ²⁺ (ЭДТА)·OH ⁻	9—10	(2±0,3)·10 ⁻³	120
Cu ^{2+д, л}	—	1,4	121
Cu ²⁺	—	8,4	122
Cu ²⁺	—	2,7±0,2	123
Cu ²⁺	—	1,9	124
Cu(HCO ₃) ⁺	—	1,7	124
Cu(HCO ₃) ₂	—	0,3	124
Cu(HCO ₃) ₃ ⁻	—	0,8	124
Cu(HCO ₃) ₄ ²⁻	—	0,4	124
Cu(NH ₃) ₂ ⁺	5,8—8,5	2,2±0,6	124
Cu(NH ₃) ₂ ⁺	5,8—8,5	2,2±0,8	124
Cu(NH ₃) ₃ ²⁺	5,8—8,5	1,0±0,5	124
Cu(NH ₃) ₄ ²⁺	5,8—8,5	0,2±0,08	124
Cu(II)-аланин	7,4	(2,8—3,5)·10 ⁻³	124
Cu(II)-глутамат	7,1	(1—2)·10 ⁻³	124
Cu(II)-глицин	7,9	2,4·10 ⁻³	124
Cu(II)-оксипролин	8,1	0,001	124
Cu(II)-метионин	7,1—7,8	0,006	124
Cu(II)-пролин	7,5	5·10 ⁻⁴	124
Cu(II)-валин	6,2	0,24	124
Cu(II)-глицилглицин	6,7	0,07	124
Co(II) (4,11-дис-Н ₄) ^{e, ж}	7—8	1,4	125
Co(II) (1,3,8,10-тетраен-Н ₄) ^{е, з}	7—8	1,6	125
Co(II) (bpy) ₂ ^{е, и}	—	1,9	125
Mo(CN) ₈ ³⁻	8,3—10,4	(3,0±0,5)·10 ⁻⁴	126
Mn ^{2+д}	6,7	0,41±0,02	127
Mn ²⁺ -пироfosфат	7,8	0,006	128

* Примечание к табл. 2 см. на стр. 983.

Возможен также бимолекулярный процесс:



Найдены константы скорости для следующих радикалов:

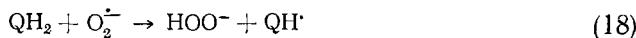
Радикалы	k_{15} , сек $^{-1}$	k_{16} , л/моль · сек
HOCH ₂ OO [·]	$< 10^{108}$	$1,5 \cdot 10^{108}$
HOCH(CH ₃)OO [·]	52^{108}	$8 \cdot 10^{108}$
(CH ₃) ₂ C(OH)OO [·]	$550^{107}, 665^{108}$	$5 \cdot 10^{108}$
(HO) ₂ C ₆ H ₅ OO [·]	$8 \cdot 10^{109}$	—
^-OOCCH(NH ₂)OO [·]	$1,5 \cdot 10^{110}$	—

Важнейшими химическими процессами, в которых принимает участие $O_2^{\cdot-}$, являются реакции протонирования и переноса электрона. Реакция протонирования (13) является обратимой. Константу равновесия этой реакции обычно характеризуют значением pK для радикала HOO[·]. Показано^{42, 44}, что ранее опубликованные значения $pK_{(HOO^{\cdot})}$ являются заниженными; с помощью метода импульсного радиолиза найдено $pK_{(HOO^{\cdot})} = 4,9 \pm 0,1$. Термодинамические значения $pK_{(HOO^{\cdot})}$ и $pK_{(O_2^{\cdot-})}$ равны нулю⁴⁴. Недавно было найдено: $k_{-13} = 4,7 \cdot 10^{10}$ л/моль · сек⁶⁸ и $(5 \pm 1) \cdot 10^{10}$ л/моль · сек⁹⁴; $k_{13} = (7 \pm 2) \cdot 10^5$ сек $^{-1}$ ⁹⁴.

Реакции одноэлектронного окисления $O_2^{\cdot-}$



в водных растворах изучались главным образом методом импульсного радиолиза. Константы скорости реакций (17) приведены в табл. 2. Реакции восстановления $O_2^{\cdot-}$ до дианиона перекиси водорода O_2^{2-} в водных растворах неизвестны. Энергетически более выгодным является совмещение двух процессов: протонирования $O_2^{\cdot-}$ и восстановления образующегося перекисного радикала. Так, найдено⁶⁷, что константы скорости реакции



равны $(1,3-1,7) \cdot 10^7$ л/моль · сек (QH₂ — гидрохинон, метилгидрохинон или 2,5-дихлоргидрохинон).

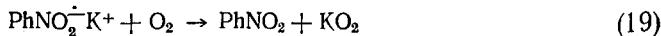
Недавно показано, что $O_2^{\cdot-}$ может присоединяться в водных растворах к комплексам Co(II)¹²⁵ и Fe(II)^{120, 129}, а также к ионам Mn²⁺^{127, 130} без изменения валентности металлов. Продукты реакции могут иметь строение суперокси- или пероксикомплексов. Аналогичные оксигенированные комплексы образуются в реакции $O_2^{\cdot-}$ с природными комплексами кобальта и железа и их аналогами (см. стр. 998).

П р и м е ч а и н е к т а б л. 2.

^a Константа равновесия; ^b реакцию проводили в смеси изопропанол — ацетон; ^c предполагают, что образуется CO_5^{2-} ; ^d пересчитано в⁴⁸; ^e считают, что реакция протекает с образованием MeO_2^+ ; ^f считают, что образуются оксигенированные комплексы без изменения валентности металла; ^g 4,11-дien N₄ — 5,7,7,12,14,14-гексаметил-1,4,8,11-тетраазациклогекадекадиен-4,11; ^h 1,3,8,10-тетраен N₄ — 2,3,9,10-тетраметил-1,4,8,11-тетраазациклогекатетраен-1,3,8,10; ⁱ бру — 2,2-дипиридин; ^j радиолиз в проточной системе; ^k метод вращающегося сектора; в остальных случаях для определения констант скорости применяли метод импульсного радиолиза.

3. Реакции O_2^- в аprotонной среде

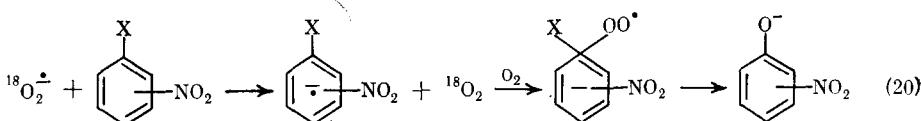
Растворы O_2^- в аprotонных растворителях можно приготовить двумя способами: с использованием готовых NaO_2 , KO_2 и $R_4N^+O_2^-$, или электрохимическим восстановлением кислорода в присутствии солей тетраалкиламмония ($R_4N^+O_2^-$ может быть получен смешением порошков K_2O и R_4NOH ^{131, 132}). Кроме того, O_2^- образуется при окислении кислородом различных органических соединений (дикетонов, гидрохинонов, азо- и нитросоединений, енолятов и др.)¹³³⁻¹³⁸, например¹³⁶:



Аналогичным образом $Ru(bpy)_3^+$ восстанавливает O_2 до O_2^- в ацетонитриле с $k=8,5 \cdot 10^8$ л/моль·сек¹³⁹. Недавно обнаружили, что O_2^- образуется при индуцированном основаниями разложении перекиси водорода в пиридине¹⁴⁰.

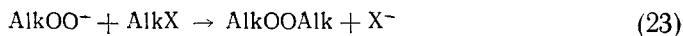
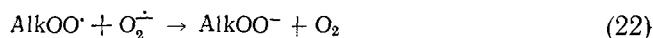
В ранней работе²⁰ показано, что KO_2 и NaO_2 в тетрагидрофуране (ТГФ) и бензole реагируют с ангидридами и хлорангидридами по S_N2 -механизму, образуя перекиси ацилов. Эти результаты недавно были подтверждены¹⁴¹. Авторы¹⁴² обнаружили, что растворимость KO_2 в аprotонных растворителях резко увеличивается в присутствии краун-эфиров. В дальнейшем было показано, что в этих условиях KO_2 легко реагирует с алкилгалогенидами¹⁴³⁻¹⁴⁵, тозилатами^{143, 145}, сульфонатами¹⁴⁴ и сложными эфирами¹⁴⁶. В зависимости от растворителей могут образовываться перекиси¹⁴⁴ или спирты^{143, 145, 147}. Последние, вероятно, являются продуктами превращения гидроперекисей^{145, 148}. С помощью метода «спиновых ловушек» показано образование в реакции KO_2 с $RHal$ радикалов RO^\cdot , возникающих, вероятно, в результате побочных реакций ROO^\cdot ¹⁴⁹. Методом остановленной струи определены константы скорости реакции KO_2 с бромистыми алкилами в ДМСО при 25° С: $MeBr$ 670 ± 20 , $EtBr$ 350 ± 20 , $BuBr$ 150 ± 10 , изо- $PrBr$ 65 ± 1 л/моль·сек¹⁵⁰. Авторы сделали вывод, что O_2^- , по-видимому, является наиболее мощным нуклеофилом в аprotонных растворителях.

Подобно алкилгалогенидам, арилгалогениды реагируют с KO_2 , образуя с высоким выходом фенолы^{151, 152}. Однако в данном случае реакция, вероятно, протекает с переносом электрона, поскольку в продукт реакции вводится кислород из воздуха:



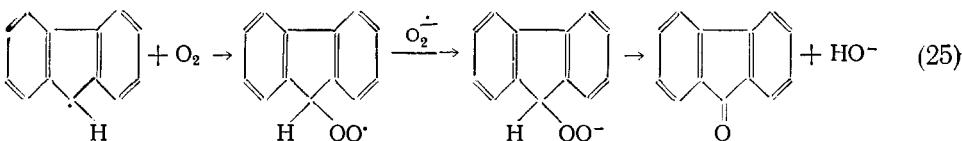
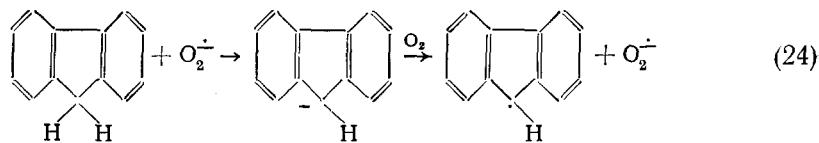
Аналогичным образом бром- и хлорхинолины в реакции с KO_2 образуют оксихинолины¹⁵³, тогда как бис-галогенметиларены превращаются в циклические перекиси¹⁵⁴.

Несколько ранее нуклеофильные реакции анион-радикала кислорода были исследованы с использованием O_2^- , приготовленного электрохимическим путем. В работах^{155, 156} показано, что в ДМФА и ДМСО O_2^- реагирует с первичными алкилгалогенидами, количественно образуя перекиси алкилов, и впервые обоснован механизм нуклеофильного замещения:



Недавно показано¹⁵⁷, что в реакции генерированного электрохимически $O_2^{\cdot-}$ с фенилбензоатом и *n*-хлорфенилбензоатом образуются перекиси арилов с константами скорости, равными $3 \pm 0,3$ и 25 ± 5 л/моль·сек. Для бензилбромида в ДМФА $k_{21} = 1,1 \cdot 10^4$ л/моль·сек¹⁵⁸.

Исследовано полярографическое протонирование $O_2^{\cdot-}$ фенолами, карбоновыми кислотами и спиртами в ДМФА¹⁵⁹. Константы скорости реакций лежали в интервале 10^2 — 10^3 л/моль·сек и не коррелировали со значениями pK доноров протонов. Указывают¹⁶⁰, что наличие кислотно-катализитического диспропорционирования (6) обуславливает способность $O_2^{\cdot-}$ реагировать со слабыми кислотами типа воды. В ряде работ предположено, что $O_2^{\cdot-}$ способен отрывать атом водорода от соединений с активной C—H-связью. Так, для цепного окисления флуорена супероксидным ионом предложен следующий механизм реакции¹⁵:



Выход флуоренона по току равен 5000%. По аналогичному механизму дифенилметан окисляется в бензофенон (выход 400%), а 9,10-дигидроантрацен — в смесь антрацена и антрахинона (выход 2000%). Кроме ДМФА в качестве растворителя могут быть использованы пиридин⁴⁵ и ДМСО¹⁶¹. Описано также нуклеофильное присоединение $O_2^{\cdot-}$ к активированным двойным связям; так, например, бензилиденфлуорен реагирует с $O_2^{\cdot-}$, образуя флуоренон¹⁵⁵, а 1,3- и 1,4-гексадиены — бензол¹⁶¹. Циклогексен-2-он-1 в аналогичных условиях образует эпоксид¹⁵⁵. По последним данным $O_2^{\cdot-}$ в аprotонной среде окисляет гидразины¹⁶², гидразоны¹⁶², амины¹⁶³, производные бензопиридина¹⁶⁴, нитроалкилбензолы¹⁶⁵ и восстанавливает стирол¹⁶⁶.

В аprotонных растворителях, так же как в водных растворах, $O_2^{\cdot-}$ легко восстанавливает хиноны (редокси-потенциалы которых больше, чем O_2) до семихинонов. Изучена реакция $O_2^{\cdot-}$ с бензохиноном, trimetilbenzoхиноном, менадионом, убихинонами Q_0 и Q_8 , токоферилхиноном и витамином K_1 в ДМФА^{80-82, 167, 168}. Во всех случаях, кроме бензохинона, реакция является обратимым процессом. Спектрофотометрически определены константы равновесия реакции $O_2^{\cdot-}$ с хинонами: trimetilbenzoхинон $7,9 \pm 0,6$, менадион $1,5 \pm 0,1$, убихинон Q_0 $2,0 \pm 0,4$, убихинон Q_8 $2,9 \pm 0,2$, токоферилхинон $1,9 \pm 0,2$, витамин K_1 $5,6 \pm 0,4$ ¹⁶⁸. Близость значений констант равновесия к единице говорит о способности природных

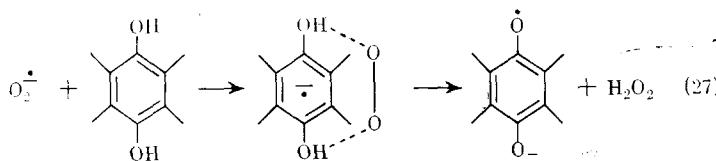
хинонов выступать в биологических системах в роли ловушек $O_2^{\cdot-}$ (см. стр. 987). Одноэлектронное восстановление хинонов¹⁶⁹ и α -метилакридана¹⁷⁰ наблюдалось и в реакциях с KO_2 ; KO_2 легко восстанавливал $Cu(II)$ до $Cu(I)$ в фенантреновых комплексах¹⁴² и органических солях меди¹⁷¹. Описаны также восстановление супероксидным ионом феноксильных радикалов до фенолов¹⁷² и реакция $O_2^{\cdot-}$ с катион-радикалом тиантрена¹⁷³.

Недавно обнаружено^{174, 175}, что $O_2^{\cdot-}$ способен подавлять синглетный кислород по реакции обмена электрона:



По данным¹⁷⁴, $k_{26} = 1,6 \cdot 10^9$ л/моль·сек в ДМСО. В⁴⁶ найдено значительно меньшее значение k_{26} , по-видимому, вследствие использования неправильного коэффициента экстинкции⁴⁶ при расчете концентрации $O_2^{\cdot-}$. Предполагают, что перенос электрона является первой стадией взаимодействия KO_2 с халконами $RC_6H_4COCH=CNC_6H_4R$ ¹⁷⁶ и тетрациклическими¹⁷⁷.

Возможность окисления *n*- и *o*-гидрохинонов супероксидным ионом в аprotонной среде впервые была показана в 1976 г.¹⁷⁸⁻¹⁸⁰. Было обнаружено, что реакция проходит с промежуточным образованием семихинонных анион-радикалов; в частности с помощью электронной и ЭПР-спектроскопии были идентифицированы семихиноны пирокатехина¹⁷⁸⁻¹⁸¹, триметилгидрохинона, дофамина^{187, 181}, адреналина и норадреналина¹⁸⁷. Отсутствие кислорода в реакционной смеси указывает на одностадийный механизм образования семихинонов¹⁸¹.



Описано восстановление $O_2^{\cdot-}$ до O_2^{2-} ароматическими дианионами с константами скорости 10^{-3} л/моль·сек при $0^{\circ}C$ ¹⁸².

Особый интерес, в первую очередь для биохимических исследований, представляют реакции $O_2^{\cdot-}$, сопровождающиеся хемилюминесценцией. В первоначальных работах Штауффа и сотр.^{183, 184} указывалось, что в реакции $O_2^{\cdot-}$ с $HOO^{\cdot-}$ и при диспропорционировании $O_2^{\cdot-}$ наблюдается хемилюминесценция, обусловленная образованием синглетного кислорода:



По данным¹⁸⁵, обусловленная той же причиной хемилюминесценция наблюдается в реакциях KO_2 с антраценом, флюоресцином и др., а по данным¹⁸⁶ — в реакциях, катализируемых ксантинооксидазой.

Хотя в дальнейшем эти результаты были поставлены под сомнение^{169, 187, 188}, образование $O_2(^1S)$ в процессе протонирования $O_2^{\cdot-}$ было подтверждено в опытах со специфическим реагентом на синглетный кислород — 1,3-дифенилизобензофuranом¹⁸⁹. Так как образование $O_2(^1S)$ возможно только в том случае, если теплота реакции больше энергии возбуждения O_2 из основного триплетного в возбужденное синглетное

состояние, то хемилюминесценция, обусловленная образованием $O_2(^1S)$, должна наблюдаваться в наиболее быстрых реакциях O_2^- . Действительно, обнаружено¹⁹⁰ образование $O_2(^1S)$ в реакциях рекомбинации O_2^- с катион-радикалами. Следует отметить, что еще в 1970 г. Дитц и др.⁷³ предположили, что $O_2(^1S)$ образуется в реакции O_2^- с катион-радикалом дифенилантрацена. Хан¹⁹¹ рассмотрел возможность образования $O_2(^1S)$ в результате прямого диспропорционирования O_2^- , однако по мнению авторов⁷⁹ этот процесс невозможен в реальных системах. Недавно образование синглетного кислорода обнаружено в реакции O_2^- с диацилперекисями¹⁹².

Кроме $O_2(^1S)$, хемилюминесценция при реакциях O_2^- может быть обусловлена другими соединениями. Так, эмиссия света наблюдалась при реакциях O_2^- с люцигенином¹⁹³, N-метилакрилоном¹⁷⁰, люминолом и люциферином¹⁹⁴. Некоторые из этих реакций нашли применение в биохимических исследованиях для идентификации O_2^- .

IV. ОБРАЗОВАНИЕ O_2^- И ЕГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ СУБСТРАТАМИ

Поскольку O_2^- присутствует практически во всех компонентах живой клетки, актуальной задачей становится выяснение источников его образования и вероятного направления последующих реакций. В настоящем разделе рассматриваются реакции с участием биологически активных субстратов; ферментативные реакции O_2^- и его взаимодействие с гемами обсуждаются ниже.

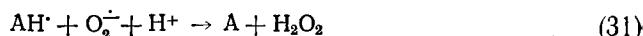
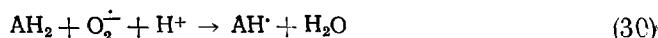
В 1969 г. Мэсей и др.¹⁹⁵ показали, что O_2^- образуется при облучении видимым светом восстановленных флавинов в аэробных условиях. Реакции ингибиравались супероксиддисмутазой (СОД) — ферментом, вызывающим быструю дисмутацию O_2^- на O_2 и H_2O_2 (см. главу V). Аналогичные результаты получены в¹⁹⁶, причем в качестве одноэлектронных восстановителей кислорода кроме флавинов использовались флюоресценции, эозин, метиленовый синий и акридин. При фотолизе происходило восстановление тетразолия нитроголубого, что указывало на образование O_2^- ¹⁹⁷⁻¹⁹⁹. Одноэлектронное восстановление кислорода флавиновыми радикалами и восстановленными флавинами изучено с помощью методов импульсного радиолиза и фотолиза в воде²⁰⁰⁻²⁰² и остановленной струи в ДМФ²⁰³. Флюоресцеин, триптофан и НАДФ-Н₂ способны инициировать образование соединения III лактопероксидазы (Fe^{3+} -комплекса O_2^-) при облучении в аэробных условиях²⁰⁴; реакция также ингибиравалась СОД. Показано²⁰⁵, что O_2^- образуется при аэробном окислении НАД-Н₂ феназинметосульфатом. Описанные методы широко применяются в настоящие времена для генерирования O_2^- в биохимических экспериментах.

Известны и другие способы генерирования O_2^- . Показано, что O_2^- образуется при фотолизе и обработке ультразвуком воды^{206, 207}, при разложении в водных растворах K_3CrO_8 ²⁰⁸, при фотолизе водной суспензии CdS ²⁰⁹. С помощью СОД обнаружено, что O_2^- образуется в реакциях окисления пирогаллола²¹⁰, тиолов (дитиотреитола, меркаптоэтанола и глютатиона)²¹¹, 2-амино-4-окси-6,7-диметил-5,6,7,8-тетрагидроптеридина и природного кофактора — тетрагидробиоптерина²¹²⁻²¹⁴, фенилгидразина²¹⁵, ряда цитотоксических агентов (6-оксиофамина, 6-аминодофамина, дигаллуревой кислоты и др.)²¹⁶⁻²¹⁸, гидроксиамина^{219, 220}, диокси-фумаровой кислоты²²¹, а также при фотолизе растворов триптофана

^{222, 223}, дианизидина ²²⁴ и производных феноксазина ²²⁵. Важное биологическое значение (см. стр. 999) имеет процесс образования O_2^- при окислении катион-радикала гербицида параквата (1,1-диметил-4,4-бис-пиридиниевого иона) ²²⁶. Эванс и сотр. ²²⁷ поставили под сомнение возможность данной реакции, однако последующие исследования ^{228, 229} подтвердили первоначальные выводы ²²⁶.

Изучение реакций O_2^- с биологически активными субстратами имеет особое значение, поскольку таким образом может быть выявлен механизм токсического действия O_2^- в живых организмах и возможности борьбы с ним. В связи с этим значительный интерес был проявлен к реакциям O_2^- с природными гидрохинонами, механизм которых в аprotонной среде рассматривался ранее (см. главу III). Еще в 1970 г. Миллер обнаружил ¹⁹⁸, что *o*-диоксибензолы (пирокатехин, тирон и 3,4-диоксибензойная кислота) ингибируют восстановление цитохрома *c* супероксидным ионом. Показано ²³⁰, что генерируемый ксантинооксидазой O_2^- окисляет адреналин в адренохром. Эта реакция стала важным методом идентификации O_2^- в биологических системах. Следует однако учитывать, что окисление адреналина и других катехоламинов сопровождается образованием O_2^- ^{231, 232}. В дальнейшем реакции O_2^- с *o*-диоксибензолами были исследованы методом импульсного радиолиза ^{233, 234}.

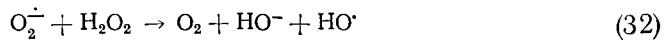
α -Токоферол не окислялся анион-радикалом кислорода в водных растворах ^{235, 236}. Однако это, по-видимому, обусловлено малой растворимостью токоферола, поскольку O_2^- реагирует с его водорастворимым аналогом в воде ²³⁵ и с 6-окси-2,2,5,7,8-пентаметилхроманом в ТГФ ²³⁷. Недавно было показано ¹⁶⁷, что как токоферол, так и токоферилацетат способны реагировать с O_2^- в ДМФА. Аналогично гидрохинонам с O_2^- реагирует аскорбиновая кислота ²³⁸. Ранее предполагали ²³⁹, что O_2^- может образовываться при окислении аскорбиновой кислоты. Однако идентификация O_2^- в этом процессе была ошибочной ²⁴⁰, и, следовательно, аскорбиновая кислота является эффективной «ловушкой» супероксидного иона. В роли «ловушек» O_2^- могут также выступать тиолы ^{236, 241}. Для данных реакций общепринятым механизмом является двухстадийная схема с промежуточным образованием нейтрального се-миксина:



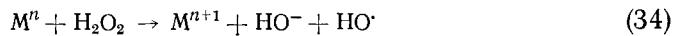
Следует, однако, учитывать возможность протекания реакций с образованием анион-радикалов, как это было показано для аналогичных процессов в аprotонной среде (см. главу III).

В 1970 г. Янг показал ²⁴², что в аэробных условиях окисление метионина бисульфитом натрия ингибируется СОД, на основании чего он предположил участие в этой реакции O_2^- (Однако по последним данным ²⁴³ O_2^- лишь в незначительной степени способен реагировать с метионилем.) Предполагается также участие O_2^- в сульфоксидировании этионамида (2-этил-4-тиоизоникотинамида, активного туберкулостатика второго порядка) системой НАД-Н₂ — феназинметосульфат и в соответствующем ферментативном процессе ²⁴⁴. Показана возможность специфического взаимодействия O_2^- с модельными липидными мембранами, обусловленного притяжением O_2^- к положительно заряженной стороне мембранны ²⁴⁵.

В ряде работ исследована возможность взаимодействия O_2^- с H_2O_2 («реакция Хабера — Вайса») — процесса, обеспечивающего образование в живых клетках гидроксильного радикала:



В противоположность первоначальной гипотезе, по последним данным скорость реакции (32) крайне мала²⁴⁶⁻²⁴⁸ (хотя возможна реакция между O_2^- и *трет*-ВиООН²⁴⁹). Однако HO^{\cdot} , по-видимому, образуется в присутствии комплексов железа или меди^{248, 250, 251}.



Константы скорости реакций биологически активных субстратов и ферментов с O_2^- и O_2 приведены в табл. 3.

ТАБЛИЦА 3
Константы скорости реакций биологически активных субстратов и ферментов
с O_2^- и O_2

A	k , л/моль·сек	Ссылки	A	k , л/моль·сек	Ссылки
$A^{\cdot} + O_2 \rightarrow A + O_2^-$			$O_2^- + A (AH_2) \rightarrow O_2 + A^{\cdot}$ или $HO^- + AH^{\cdot}$		
НАД	$1,9 \cdot 10^9$	252	Адреналин ^в	$4,0 \cdot 10^4$	241
НАД	$2,0 \cdot 10^9$	253	Адреналин ^в	$1,7 \cdot 10^4$	235
Люмифлавин ^а	$1,6 \cdot 10^8$	200	Тирон	$5 \cdot 10^8$	233
Рибофлавин ^а	$1,38 \cdot 10^9$	200	Аскорбиновая кислота ^в	$2,7 \cdot 10^5$	238
ФАД ^а	$5 \cdot 10^7$	200	Аскорбиновая кислота	$1 \cdot 10^8$	233
ФМН ^а	$9 \cdot 10^7$	200	Аскорбат	$(1,52 \pm 0,1) \cdot 10^5$	259
Цитохром a_3^{II} ^б	$3,3 \cdot 10^7$	254	Пластоцианин ^в	$1,1 \cdot 10^6$	128
Цитохромоксидаза ^б	$3,3 \cdot 10^7$	255	Цистеин ^в	$2,7 \cdot 10^6$	241
ЛДГ·НАД	$10^9 - 10^{10}$	256	Глутатион (восст.) ^в	$6,7 \cdot 10^5$	241
Цитохром c^{Iv}	$3 \cdot 10^{-2}$	72	Гомоцистеин ^в	$4,6 \cdot 10^5$	241
Цитохром b_5^{Iv}	23	257	Дитиотреитол ^в	$1,0 \cdot 10^6$	241
B_{12r}	$5 \cdot 10^7$	258	Тетразолий нитроголубой ^в	$5,94 \cdot 10^4$	259
Паракват (PQ) ^г	$6,0 \cdot 10^8$	227	ЛДГ·НАД· H_2	$(1,0 \pm 0,2) \cdot 10^5$	260
			Соединение I пероксидазы		
			хрина	$1,6 \cdot 10^6$	261
			Пероксидаза хрина ^в	$10^7 - 10^8$	262
			Цитохром c^{IIIb}	$1,6 \cdot 10^{5e}$	263
			Цитохром c^{III}	$1,5 \cdot 10^{6d}; 2,5 \cdot 10^{5e}$	264
			То же	$1,1 \cdot 10^{5e}$	265
			»	$1,4 \cdot 10^{6d}; 3,0 \cdot 10^{5e}$	266
			»	$6,5 \cdot 10^{5d}; 2,6 \cdot 10^{5e}$	267
			»	$1,1 \cdot 10^6 d$	268
			»	$(2,6 \pm 0,2) \cdot 10^5$	259
			HbO_2^B	$4 \cdot 10^3$	269
			met Hb^B	$6 \cdot 10^3$	269

^{а, б, в} Для определения k применяли методы импульсного фотолиза, остановленной струи и конкурентный метод соответственно; в остальных случаях — метод импульсного радиолиза; ^г $PQ^{\cdot} + O_2 \rightarrow PQ^{2+} + O_2^-$; ^d pH ~7; ^e pH ~8,4; ^ж pH 9.

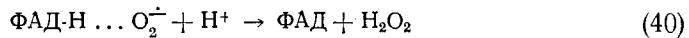
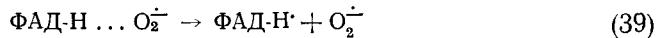
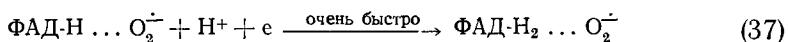
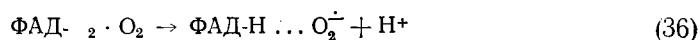
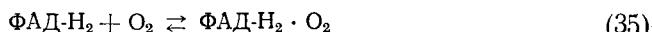
V. УЧАСТИЕ O_2^{\cdot} В ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ФЕРМЕНТАТИВНЫХ ПРОЦЕССАХ

1. Участие O_2^{\cdot} в реакциях, катализируемых дегидрогеназами, оксигеназами, гидроксилазами и пероксидазами

В первых работах Хандлера и Фридовича⁴⁻⁶ гипотеза об образовании O_2^{\cdot} в реакциях, катализируемых ксантинооксидазой молока (КФ 1.2.3.2) * — ферментом, под действием которого ксантин окисляется в мочевую кислоту, была основана на способности этой системы инициировать окисление сульфита. При этом предполагалось, что участвующий в реакции O_2^{\cdot} связан с ферментом. В дальнейшем был найден специфический фермент — супероксиддисмутаза (СОД, КФ 1.15.1.1), способный вызывать быструю дисмутацию O_2^{\cdot} ^{271, 272}. На основании спектра ЭПР O_2^{\cdot} был идентифицирован непосредственно в реакции ксантина с ксантинооксидазой (КО)^{27, 28}, а также в процессе окисления восстановленного тетраацетилрибофлавина²⁶³ и ферредоксина²⁷³. Для окончательной идентификации O_2^{\cdot} в реакциях, катализируемых КО, Брей и сотр.²⁸ использовали изотопно-замещенный кислород.

В течение ряда лет в литературе обсуждался вопрос, какой из активных центров КО ответствен за образование O_2^{\cdot} . Мэсей и др.¹⁹⁵ показали, что в аэробных условиях восстановленные флавины легко восстанавливают цитохром *c*, причем реакция ингибитируется СОД. Показано также^{273, 274}, что после удаления флавина КО не способна продуцировать O_2^{\cdot} . На основании этого был сделан вывод, что O_2^{\cdot} в КО генерируется флавинаденидинуклеотидом (ФАД). Однако в^{275, 276} найдено, что скорость генерирования O_2^{\cdot} ферредоксином в ~12 раз выше, чем флавинами.

Проведенный недавно тщательный анализ взаимоотношений различных переносчиков электронов в КО показал^{277, 278}, что окисление кислородом восстановленного фермента состоит из двух стадий, причем первая, быстрая стадия, в течение которой на кислород переходит пять электронов, обусловлена взаимодействием кислорода с флавином, тогда как вторая, медленная, в которой происходит перенос одного электрона, — взаимодействием кислорода с ферредоксином. Авторами предложен следующий механизм процесса:



Как уже указывалось, реакции, катализируемые КО, сопровождаются хемилюминесценцией¹⁸⁶, что указывает на накопление O_2^{\cdot} в тече-

* Классификация ферментов дана в соответствии с рекомендациями комиссии по биохимической номенклатуре²⁷⁰.

ние первых трех минут реакции²⁷⁹. Однако источник люминесценции точно не установлен²⁸⁰.

Естественно предположить, что ксантинооксидаза не может являться единственным ферментом, генерирующим O_2^- ; последний безусловно должен образовываться и в других ферментативных системах. Еще в 1969 г. было высказано предположение²⁸¹, что восстановление O_2 в O_2^- может протекать в любой биологической системе, обладающей сильными восстановительными свойствами.

Мэсей и др.²⁸² предположили, что три группы флавопротеидов — дегидрогеназы (участвующие в процессах дегидрирования), оксигеназы (под действием которых в субстрат вводятся два атома кислорода) и гидроксилазы (вводящие в субстрат гидросильную группу) способны в восстановленной форме реагировать с O_2 , образуя перекисные соединения $FOOH$, однако лишь в случае дегидрогеназ $FOOH$ распадается на флавосемихинон и O_2^- . Эта точка зрения на строение промежуточных соединений дигидрофлавинов с кислородом стала общепринятой²⁸³, однако в последнее время высказано предположение, что на семихинон и O_2^- распадается не гидроперекись, а комплекс с переносом заряда²⁸⁴.

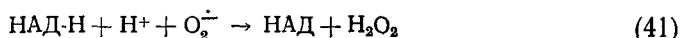
Способность дегидрогеназ генерировать супероксидный ион показана в ряде работ. Мэсей и др.¹⁹⁵ обнаружили, что СОД ингибитирует аэробное восстановление цитохрома *c* системами НАДФ-Н₂+липоксидаза (КФ 1.13.11.12), НАДФ-Н₂+глутатион-редуктаза (КФ 1.6.4.2), НАДФ-Н₂+ферредоксин-НАДФ-редуктаза (КФ 1.6.99.4) и НАДФ-Н₂+НАДФ-дегидрогеназа (КФ 1.6.99.1), т. е., как и в случае КО, перенос электронов от данных систем на цитохром *c* осуществляется анион-радикалом кислорода. Для системы НАДФ-Н₂-+ферредоксин-НАДФ-редуктаза эти данные были подтверждены²⁸⁵. В дальнейшем было показано, что эта ферментная система может продуцировать O_2^- при окислении ферредоксина²⁷⁶, ФМН или менадиона²⁸⁶. Продуcentом O_2^- может также являться комплекс ферредоксин — ферредоксин-НАДФ-редуктаза, причем, по мнению авторов^{287, 288}, в этом случае O_2^- образуется при окислении ферредоксина, а не флавина.

В 1969 г. обнаружили²⁸⁹, что при добавлении лактопероксидазы (КФ 1.11.1.7) к системе НАДФ-Н₂+НАДФ-Н₂-цитохромоксидаза (КФ 1.6.2.4) образуется соединение III пероксидазы, которое является комплексом O_2^- с ферментом. На основании этого был сделан вывод о способности НАДФ-Н₂-цитохромоксидазы генерировать O_2^- , подтвержденный в работах²⁹⁰⁻²⁹². Показано²⁹³, что при низких температурах цитохромоксидаза образует оксигенированный комплекс $Cu(II)Fe(II)O_2^-$.

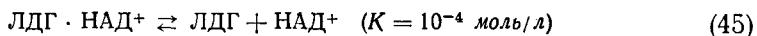
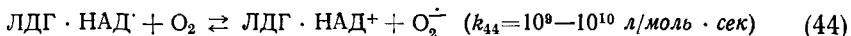
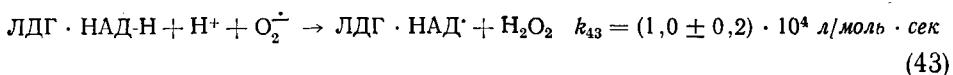
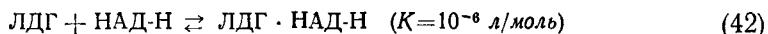
В отличие от ранее полученных данных¹⁹⁵, Накано и др.²⁹¹ показали, что при значениях $pH > 9$ оксидаза *L*-аминокислот (КФ 1.4.3.2), вероятно, способна генерировать O_2^- . Доказано участие O_2^- (в виде активного комплекса $Cu^{2+}O_2^-$) в реакциях, катализируемых галактозооксидазой (КФ 1.1.3.9)^{294, 295}. Более ранние данные²⁹⁶ об отсутствии ингибирования реакции СОД объясняются присутствием пероксидазы²⁹⁵. Ион O_2^- образуется в процессе окисления 2-нитропропана в ацетон, катализируемого 2-нитропропандиоксигеназой, на что указывает ингибирование реакции при добавлении СОД и ускорение — при добавлении KO_2 ²⁹⁷. По данным²⁹⁸⁻³⁰⁰, O_2^- образуется в реакциях, катализируемых митохондриальными ферментами: дегидрооротатдегидрогеназой (КФ 1.3.3.1) (ДОД) и, возможно, сукцинатдегидрогеназой (КФ 1.3.99.1) (СД). ДОД содержит флавин и негеминовое железо и потому по своим свойствам должна

быть похожа на ксантинооксидазу. Действительно, авторы²⁹⁸⁻³⁰⁰ обнаружили, что восстановление дихлорфенолиндофенола в реакциях, катализируемых СОД, на 30% ингибитируется добавлением СОД. Хотя аналогичная реакция с участием СД полностью ингибитируется СОД, ее первоначальная скорость составляет всего 3% от скорости окисления сукцинатов в фумарат, причем в присутствии феназинметосульфата СОД не ингибитирует восстановления дихлорфенолиндофенола сукцинатдегидрогеназой. Считают, что феназинметосульфат и кислород конкурируют друг с другом при взаимодействии с активным центром СД.

Очень интересна и специфична роль лактатдегидрогеназы (КФ 1.1.2.3) (ЛДГ) в окислении НАД-Н₂ супероксидным ионом. Известно³⁰¹, что в присутствии протонов О₂[·] способен медленно окислять НАД-Н₂:



Обнаружено^{302, 303}, что скорость окисления НАД-Н₂ резко возрастает, когда НАД-Н₂ связан с ЛДГ. Реакция протекала по цепному механизму (длина цепи при рН 7,35 равна 6,2) и ингибиравалась СОД. Образование комплексов НАД-Н₂ с неспецифически связывающим белком (альбумином) не ускоряло окисления. Предложен следующий механизм реакции^{256, 260}:



Как уже указывалось, по мнению Мэссея и др.²⁸² оксигеназы и гидроксилазы должны быть значительно менее эффективными продуцентами О₂[·], чем дегидрогеназы. Однако следует учитывать, что здесь речь идет о сравнении активности флавинов, входящих в состав ферментов; естественно, что существуют и другие активные центры, генерирующие О₂[·] (например гемы и негеминовое железо).

Бреди и др.³⁰⁴ указали на возможность активации анион-радикалом кислорода триптофаноксигеназы (КФ 1.13.11.11), но они считали такую активацию несущественной. Однако в ряде работ³⁰⁵⁻³¹¹ показано, что О₂[·] является субстратом катализируемых этим ферментом реакций, образуя с гемином оксигенированный комплекс, распад которого в присутствии триптофана приводит к образованию продукта реакции — формилинуренина. Обнаружено³¹², что люциферин окисляется электролитически полученным О₂[·] в оксилюциферин. Авторы³¹² считают, что О₂[·] также участвует в окислении люциферина люциферазой из *Pholas dactylus*. Однако эта реакция не ингибитируется СОД, поскольку, по мнению авторов, О₂[·] связан с Fe³⁺-формой фермента. Участие О₂[·] в окислении цистамина, катализируемом цистаминооксигеназой, показано в³¹³.

Имеются указания на возможность участия О₂[·] или продуктов его последующих превращений НОО[·] и О₂^{·(1S)} в реакциях гидроксилирования ароматических соединений³¹⁴⁻³¹⁷. Как и в случае модельных систем, СОД ингибитирует гидроксилирование в присутствии ряда ферментов. Так,

показано, что СОД ингибитирует гидроксилирование *m*-оксибензоата и антракинолата 3-оксибензоат-4-монооксигеназой (КФ 1.14.93.13) и антракинолат-3-монооксигеназой (КФ 1.14.16.3)³¹⁸, окисление дофамина в норадреналин дофаминмонооксигеназой (КФ 1.14.17.1) надпочечной железы³¹⁹, гидроксилирование бензфетамина совокупностью трех микросомальных компонентов: цитохрома Р-450, НАДФ-Н₂-цитохром-Р-450-редуктазы и фосфатидилхолина^{320, 321}, т. е. во всех этих ферментативных системах следует ожидать образования O_2^- .

Более подробно изучен механизм гидроксилирования с участием цитохрома Р-450. Штробел и Кун предположили³²⁰, что из трех микросомальных компонентов, упомянутых выше, гидроксилирование осуществляется цитохромом Р-450, тогда как НАДФ-Н₂-цитохром-Р-450-редуктаза переносит электроны от НАДФ-Н₂ на цитохром *c*, а фосфатидилхолин — от НАДФ-Н₂ на цитохром Р-450. Однако в 1973 г. Кун и сотр.³²² обнаружили, что O_2^- образуется как в присутствии, так и в отсутствие цитохрома Р-450, т. е. его продуцирует редуктаза; НАДФ-Н₂ и редуктаза могут быть заменены другими системами, генерирующими O_2^- , например, системой КО+ксантин. Показано^{323, 324}, что при гидроксилировании камфоры системой НАД-Н₂-путидаредоксинаоксидоредуктаза+путидаредоксин (белок, содержащий два атома железа и два атома серы) +цитохром Р-450_{кам} из *Pseudomonas putida* наблюдается хемилюминесценция, ингибируемая СОД. Считают, что O_2^- образуется в данной системе в результате побочного окисления оксигенированного комплекса цитохрома Р-450_{кам}³²⁵.

Ранее предполагали^{326, 327}, что при терминальном гидроксилировании алканов и жирных кислот ферментативной системой, состоящей из рубредоксина, НАД-Н₂-рубредоксинаоксидоредуктазы (КФ 1.6.99) и ω -гидроксилазы (КФ 1.14.99) из *Pseudomonas oleovorans* не образуется O_2^- , поскольку реакция не ускоряется КО и не ингибируется СОД. Однако Мей и др.³²⁸ показали, что в присутствии НАД-Н₂ данная система инициирует окисление адреналина, ингибируемое СОД, т. е. генерирует O_2^- . Гидроксилирование ароматических соединений гидроксилазами (например бензопирен-3-монооксигеназой печени крыс (КФ 1.14.14.2)), содержащими цитохром Р-450 также индуцируется O_2^- ^{329, 330}.

Еще в 1963 г. было высказано предположение³³¹ об участии O_2^- в реакциях, катализируемых пероксидазами (КФ 1.11.1.7). Действительно, показано³³²⁻³³⁵, что оксигенированная форма миелопероксидазы и пероксидазы хрена (соединение III) представляет собой продукт реакции Fe^{3+} -формы ферментов с O_2^- . Так, например, соединение III миелопероксидазы образуется при обработке фермента раствором O_2^- в ДМФА³³⁵. Показано также³³⁶, что пероксидаза вызывает гидроксилирование кумаровой кислоты, ингибируемое СОД. Соединение III пероксидазы может диссоциировать на Fe^{3+} -форму фермента и O_2^- , поскольку оно окисляет НАД-Н₂ и адреналин^{334, 337}, причем обе реакции ингибируются СОД. Бельски и сотр. исследовали реакцию O_2^- с пероксидазой хрена методом импульсного радиолиза^{331, 338} (см. табл. 3).

Предполагается, что O_2^- участвует в катализируемом пероксидазами окислении НАД-Н₂³³⁹⁻³⁴² и диоксифумаровой кислоты²²¹. По аналогичному механизму НАД-Н₂, по-видимому, окисляется каталазой в присутствии перекиси водорода³⁴³. Возможно участие O_2^- в биосинтезе простагландинов³⁴⁴ и реакциях, катализируемых церулоплазмином³⁴⁵.

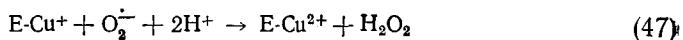
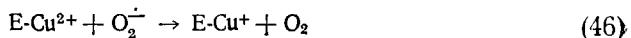
Показано, что O_2^\cdot образуется в митохондриях печени³⁴⁶, сердечной мышцы³⁴⁷⁻³⁵⁰ и микросомах печени^{351, 352}. По данным³⁴⁷, O_2^\cdot генерируется компонентом дыхательной цепи митохондрий, локализованным между местами ингибиции антибиотиком и ротеноном, и затем под действием СОД, защищающей ферменты и мембранные от его токсического действия, превращается в H_2O_2 . Однако около 20% всего количества O_2^\cdot , по-видимому, не успевает прореагировать с СОД и мигрирует через мембранные, вызывая пероксидацию липидов³⁵³.

В качестве продуцентов O_2^\cdot рассматриваются флавины³⁵⁴, цитохром b_{566}^{353} , убихиноны^{355, 356} в митохондриях и цитохром Р-450³⁵⁷⁻³⁵⁹, НАДФ- H_2 -цитохром- c -редуктаза^{360, 361} в микросомах. По данным³⁶¹, в микросомах печени новорожденных крыс O_2^\cdot генерирует только НАДФ- H_2 -цитохром- c -редуктаза, в то время как у взрослых животных с одинаковой эффективностью действуют как редуктаза, так и цитохром Р-450. Однако недавно доказательства образования O_2^\cdot под действием НАДФ- H_2 -цитохром- c -редуктазы были подвергнуты сомнению³⁶². Рич и Боннер³⁶³ считают, что образование O_2^\cdot в митохондриях не имеет особого физиологического значения, являясь «коротким замыканием» цепи переноса электрона.

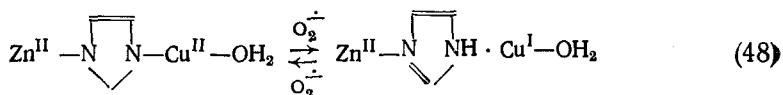
При изучении способности митохондрий и микросом генерировать O_2^\cdot необходимо учитывать возможность артефактов, вызванных изменением концентрации кислорода в опытах *in vitro*. В частности, мало вероятно, что продуцентами O_2^\cdot могут являться убихиноны^{355, 356}, поскольку как гидроубихиноны, так и убихиноны являются эффективными «ловушками» анион-радикала кислорода^{167, 168}.

2. Реакции супероксиддисмутазы

Как уже указывалось, супероксиддисмутаза (СОД) является ферментом, вызывающим дисмутацию O_2^\cdot до H_2O_2 и O_2 . Из эритроцитов крови быка выделена Си-содержащая СОД²⁷². В дальнейшем из бактерий *E. coli* выделили Mn- и Fe-содержащие СОД³⁶⁴. Механизм взаимодействия СОД с O_2^\cdot основан на способности атома переменной валентности (например Си) попаременно окислять и восстанавливать O_2^\cdot в присутствии протонов:



Считают³⁶⁵, что одно из положений координации атома Си свободно, и именно оно является местом связывания O_2^\cdot . Однако расчет редокс-потенциала кислорода, сделанный исходя из термодинамики взаимодействия СОД с O_2^\cdot , свидетельствует в пользу внешнесферного механизма⁷¹. Показано, что в реакции (47) не участвуют протоны воды³⁶⁶. По последним данным³⁶⁷, наиболее вероятным донором протона является остаток имидазола, связывающий ионы Zn и Cu:



Изучая оптические спектры восстановленной и окисленной форм Си-содержащей СОД, Фильден и др. установили³⁶⁸, что после добавления раствора O_2^- в обоих случаях образуется равновесная смесь обеих форм. Авторы работы³⁶⁹ показали обратимость реакций (46) и (47), используя для сдвига равновесия влево такой сильный акцептор электронов, как тетранитрометан. Считают³⁷⁰, что при $pH > 12$ СОД связывает ионы гидроксила и способствует их окислению кислородом с образованием O_2^- . Показано, что одновалентные анионы (Cl^- , HO^- и др.),

ТАБЛИЦА 4

Константы скорости ($л/моль \cdot сек$) окислительно-восстановительных реакций СОД при $25^\circ C$ и $pH 6-7$

Фермент	$k_{46} \cdot 10^{-9}$	$k_{47} \cdot 10^{-9}$	Ссылки	Фермент	$k_{46} \cdot 10^{-9}$	Ссылки
Си-СОД из эритроцитов крови быка	2,3	—	373	Mn-СОД из <i>E. coli</i> **	2,0	378
То же	$1,4 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,6$	374	Mn-СОД из <i>E. coli</i> *	0,09 ($pH 9,76$)	377
»	$1,2 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,4$	375	Mn-СОД из митохондрий печени цыплят**	$3,6^{***}$	378
»	$2,37 \pm 0,18$	2,4	376	Mn-СОД из <i>Bacillus stearothermophilus</i>	0,56	381
»	2,6	—	123	Fe-СОД из <i>E. coli</i> **	1,9	377
»*	2,3	—	377	Fe-СОД из <i>Photobacterium leognathi</i>	$0,38 (pH 10,2)$	377
»**	1,9	—	378	$Cu^{2+} (lys)_2$	$0,52 (pH 8)$	382
»**	0,18	—	262	$Cu^{2+} (gly-his)_2$	$0,58 \pm 0,10$	123
»	2,6	—	379	$Cu^{2+} (gly-his-leu)_2$	$0,30 \pm 0,02$	123
Mn-СОД из <i>E. coli</i>	$1,3 \pm 0,13$	$1,6 \pm 0,6$	380	$Cu^{2+} (tyr)_2$	$0,21 \pm 0,02$	123
					2,6	379

* Полярографический метод определения значений k .

** Конкурентный метод (во всех остальных случаях — метод импульсного радиолиза).

*** Значения k_{46} разделено на 2, так как фермент состоит из четырех субъединиц вместо двух.

способные связываться с атомом Си, являются конкурентными ингибиторами СОД^{371, 372}.

Значения констант скорости реакций, катализируемых СОД, были найдены с помощью метода импульсного радиолиза, а также полярографическим методом и методом конкурентных реакций (табл. 4). Как видно из табл. 4, $k_{46} \approx k_{47} = (1-3) \cdot 10^9$ л/моль · сек, причем для Си-содержащей СОД значения k_{46} практически не зависели от pH . В случае Mn- и Fe-содержащей СОД значения k_{46} уменьшались с увеличением pH . Найдена энергия активации реакции (46), равная 4600 кал/моль³⁷⁶.

В реакции Mn-содержащей СОД наблюдались два процесса гибели O_2^- : быстрый, в котором Mn менял валентность от 3 до 2, и медленный, в котором образовывался Mn^{+} ³⁸⁰. Возможно, однако, что в медленном катализитическом процессе также участвуют Mn^{2+} и Mn^{3+} -СОД (а не Mn^+ -СОД), но в ином гидролитическом состоянии³⁸³. *In vivo*, по-видимому, протекают лишь быстрые реакции. Обнаружено³⁸⁴, что между $lg k_{46}$ и $\mu^{1/2}$ (μ — ионная сила раствора) наблюдается линейная зависимость, тангенс угла наклона равен $-1,5$ для анионов ClO_4^- , SO_4^{2-} , HPO_4^{2-} и $-2,23$ для Cl^- . Авторы³⁸⁴ полагают, что значение $-1,50$ соответствует теории Бренстеда. Однако это утверждение неверно, поскольку на самом деле в реакции (47) восстанавливается не O_2^- (как принято в расчетах), а HO^\cdot . Влияние электролитов на катализитическую активность СОД изучалось также в работе³⁸⁵.

При использовании СОД для идентификации O_2^- следует учитывать, что Си-содержащая СОД инактивируется перекисью водорода^{366, 386, 387},

причем инактивация сопровождается люминесценцией и восстановлением цитохрома *c*. Поэтому в сомнительных случаях необходимо использовать Mn-содержащую СОД. Применение Fe-СОД также может привести к ошибкам, вследствие наличия в ней следов железа, способных реагировать с $O_2^{\cdot-}$ ³⁸⁸.

Способность СОД вызывать быструю дисмутацию $O_2^{\cdot-}$ ранее рассматривалась как уникальная особенность данного фермента. Однако уже в 1973 г. Савада и Ямазаки обнаружили²⁶², что пероксидаза проявляет дисмутазную активность. Аналогичным образом неспецифическая СОД-активность обнаружена для галактозооксидазы³⁸⁹, каталазы, гемоглобина и метгемоглобина³⁹⁰. Везер и сотр.^{123, 379, 391, 392} показали, что дисмутазной активностью обладают простые хелаты Cu^{2+} . Аналогичной активностью, по-видимому, обладают хинолиновые комплексы марганца^{383, 393} и железа³⁹⁴.

В последнее время в литературе дискутируется вопрос, является ли $O_2^{\cdot-}$ единственным субстратом СОД, или же данный фермент способен подавлять образование синглетного кислорода^{395, 396}. По данным^{397, 398}, СОД не ингибирует реакции синглетного кислорода, полученного традиционными методами. Однако противоположные результаты получены Везером и др.³⁹⁷⁻⁴⁰², так что этот вопрос остается неясным.

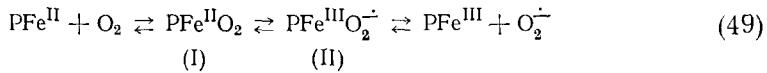
3. Участие $O_2^{\cdot-}$ в фотосинтезе

В ряде работ обсуждается вопрос о возможной роли $O_2^{\cdot-}$ в процессах фотосинтеза. Обнаружено⁴⁰³⁻⁴⁰⁵, что аэробное окисление сульфита и восстановление цитохрома *c* хлоропластами шпината ингибируется СОД. Авторы⁴⁰³⁻⁴⁰⁵ предположили, что $O_2^{\cdot-}$ генерируется фотосистемой I, поскольку блокирование транспорта электронов, осуществляемого фотосистемой I, приводило к ингибированию фотоокисления адреналина. Эпель и Нойман⁴⁰⁶ предположили, что $O_2^{\cdot-}$ образуется при окислении акцепторов электрона с низким редокси-потенциалом, типа метилвиологена, что было подтверждено в опытах с использованием ловушек свободных радикалов⁴⁰⁷. Продуцентом $O_2^{\cdot-}$ по-видимому, является первичный акцептор электронов фотосистемы I^{403-405, 408}, хотя не исключается участие ферредоксина^{409, 410}. В⁴¹¹ показано, что $O_2^{\cdot-}$ образуется также при облучении омыленного хлорофилла.

Содержащиеся в хлоропластах соединения Mn^{2+} проявляют дисмутазную активность^{128, 412}. Показано¹²⁸, что Mn^{2+} -лирофосфат некаталитически окисляется супероксидным ионом. Предполагают⁴¹³, что образующийся в хлоропластах $O_2^{\cdot-}$ может участвовать в гидроксилировании *n*-кумаровой кислоты. По данным^{414, 415}, восстановление кислорода до $O_2^{\cdot-}$ хлоропластами стимулируется аскорбатом, который окисляет $O_2^{\cdot-}$ по механизму, рассмотренному ранее (см. главу IV). Сделано предположение⁴¹⁶ об участии $O_2^{\cdot-}$ в окислительном расщеплении α, β -диоксиэтилтиаминлирофосфата, катализируемом транскетолазой в процессе фотосинтеза.

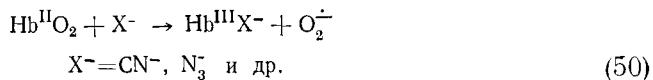
VI. УЧАСТИЕ O_2^- В ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ ПРИРОДНЫХ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ КОМПЛЕКСОВ МЕТАЛЛОВ И ИХ МОДЕЛЕЙ

Взаимодействие природных комплексов металлов, например, порфириновых комплексов железа (гемов) с кислородом может быть представлено в общем виде уравнением:



Как известно, гемоглобин (Hb) и миоглобин (Mb) образуют стабильные оксигенированные комплексы (HbO_2 и MbO_2), тогда как для цитохромов (за исключением цитохрома o^{417}) оксигенированные формы не обнаружены. В отличие от Со-аналогов гемов, для которых твердо установлено, что их оксигенированные комплексы имеют строение ионных пар $\text{Co}^{III}\text{O}_2^{418-432}$, строение оксигенированных комплексов гемов продолжает обсуждаться в литературе. Имеются данные в пользу как структуры (I) $^{433-437}$, так и структуры (II) $^{306, 332, 438-443}$. В недавней работе 444 на основании анализа флюоресцентных эмиссионных спектров MbO_2 сделано заключение, что между формами (I) и (II) существует равновесие, которое в обычных условиях смешено в сторону формы (I). В последние годы было показано, что простые порфириновые Fe^{II} -комплексы могут образовывать оксигенированные структуры при пониженной, а в случае стерически затрудненных комплексов — при нормальной температуре $^{437, 444-450}$.

Как видно из уравнения (49), O_2^{\cdot} может образовываться при разложении оксигенированных комплексов гемов. Действительно, супероксидный ион был обнаружен при автоокислении оксигемоглобина и оксимиоглобина⁴⁵¹⁻⁴⁵⁴. Показано, что окисление HbO_2 , сопровождающееся образованием O_2^{\cdot} , ускоряется под действием фенолятов^{455, 456}, гидрохинона, пирокатехина⁴⁵⁷, фенилгидразина^{455, 458}, менадиона⁴⁵⁸ и др. Можно предположить, что в реакции с донорами электронов (гидрохинонами, фенолятами) происходит восстановление координированного O_2^{\cdot} до HO^- с последующей диссоциацией комплекса на *met* Hb и HO^- ⁴⁵⁵. Подобная реакция была описана для оксигенированных комплексов кобальта⁴⁶⁰. В случае акцепторов электронов (например, хинонов) возможно прямое одноэлектронное окисление оксигемоглобина⁴⁵⁹. Кроме того, O_2^{\cdot} образуется при импульсном фотолизе HbO_2 ⁴⁶¹, а также в реакциях лигандного замещения^{462, 463}.



В настоящее время подробно изучена кинетика реакции O_2^\cdot с цитохромом $c^{263-268}$ (см. табл. 3):



Отличительными особенностями реакции (51) являются сравнительно низкая скорость и зависимость константы скорости от pH. Считают²⁶⁷, что малая скорость этой реакции объясняется вовлечением в переходное состояние молекул воды; по мнению авторов работы²⁶⁸, O_2^- атакует край

порфиринового кольца. Реакция протекает без образования промежуточного комплекса^{266, 267}. Зависимость константы скорости от рН, по-видимому, обусловлена изменением конформации цитохрома^{266, 267}, однако результаты могут быть искажены влиянием ионной силы²⁶⁸. Кроме цитохрома с O_2^- способен восстанавливать его производные, например, ацетилированный цитохром с⁴⁶⁴.

Автоокисление ферроцитохрома с является медленной реакцией ($k_{-51} = 3 \cdot 10^{-2}$ л/моль·сек⁷²). Как и следовало ожидать, СОД ускоряет автоокисление, вызывая быструю дисмутацию O_2^- ^{465, 466}. Цитохром b_5 , потенциал восстановления которого на 200 мв меньше, чем у цитохрома с, окисляется с образованием O_2^- уже со значительно большей скоростью (константа скорости равна 23 л/моль·сек)²⁵⁷. В соответствии с уравнением (49) O_2^- при реакции с мет Hb образует HbO_2 ^{269, 467-469}, однако он не реагирует с мет Hb₄⁴⁶⁹. В то же время O_2^- способен окислять HbO_2 до мет Hb, очевидно, по рассмотренному выше механизму^{269, 467, 470, 471}. В отличие от нормального гемоглобина, в реакциях с нестабильными гемоглобинами O_2^- окисляет тиольные группы, образуя димеры⁴⁶⁷.

В последнее время началось изучение механизма взаимодействия O_2^- с природными комплексами металлов и их моделями в аprotонной среде, что имеет особое значение, так как реальные биохимические процессы с участием гемов протекают в гидрофобном окружении. Еще в 1973 г. Эллис и Пратт показали⁴⁷², что O_2^- при $-50^\circ C$ образует оксигенированный комплекс с оксикобаламином (витамином B_{12a}) в ДМФА. Аналогичные наблюдения были сделаны и в случае реакции O_2^- с диметиловым эфиром Fe(III)-протопорфирина IX⁴⁷³. Недавно показано⁴⁷⁴, что при комнатной температуре O_2^- восстанавливает Co(II)-фталоцианин ($Co^{II}Pc$) до $Co^I P_c$, в то время как в реакции O_2^- с $Co(II)$ -тетрафенилпорфирином ($Co^{II}TPP$) образуется биядерный комплекс $TPPCo^{II}OOCo^{II}TPP$ ⁴⁷⁵, хотя промежуточным соединением также является $Co^I TPP$. В водном растворе O_2^- , по-видимому, не способен восстанавливать цианкобаламин²⁵⁸, однако в ДМФА он реагирует при комнатной температуре как с окси-, так и с цианкобаламином, причем первый восстанавливается до $Co(II)$ -формы (витамин B_{12r})⁴⁷⁶. Конечными продуктами реакции в обоих случаях вероятно являются биядерные пероксикомплексы⁴⁷⁵.

Подобно цианкобаламину геминхлорид не восстанавливается анион-радикалом кислорода в водных растворах⁴⁷⁷, однако реакция протекает в ДМФА, причем при большом избытке O_2^- образуется новый стабильный оксигенированный комплекс гема, имеющий структуру $PFe^{II}O_2^-$ или $PFe^{II}(O_2^-)_2$ ⁴⁷⁸. В этой же работе⁴⁷⁸ оспаривается надежность идентификации оксигенированного комплекса в реакции O_2^- с диметиловым эфиром протопорфирина IX⁴⁷³. Описано также восстановление анион-радикалом кислорода $Mn(III)$ -тетрафенилпорфирина в ДМСО при комнатной температуре⁴⁷⁹ и образование оксигенированного комплекса $ZnTPPO_2^-$ в реакции KO_2 с $ZnTPP$ ⁴⁸⁰.

VII. ТОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ O_2^- ; УЧАСТИЕ В ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ И ФАГОЦИТОЗЕ

Можно ожидать, что образующийся в ферментативных реакциях O_2^- способен вступать в побочные реакции с его непосредственным окружением и оказывать тем самым токсическое действие на структуры клеток. Еще в 1969 г. было высказано предположение²⁷², что защитную роль против токсического действия O_2^- в организме выполняет СОД. В дальнейшем было показано⁴⁸¹, что при выращивании микроорганизмов *Str. faecalis* и *E. coli* под давлением кислорода до 20 атм содержание СОД резко повышается. Подавление синтеза СОД пуримицином приводило к уменьшению количества жизнеспособных клеток. Добавление СОД увеличивало время жизни в кислородной среде клеток *E. coli*, выращенных анаэробно, а также подавляло токсическое действие на них стрептонигрина^{482, 483}, что, по мнению авторов, указывает на способность стрептонигрина продуцировать в аэробных условиях O_2^- . Аналогичные эффекты обнаружены для эукариотов *Saccharomyces cerevisiae*, выращенных в анаэробных условиях, на воздухе и в кислородной среде⁴⁸⁴.

Показано, что увеличение активности СОД в эритроцитах способствует выживанию новорожденных детей⁴⁸⁵. В печени зародышей крыс СОД не содержится, и ее образование индуцируется дыханием⁴⁸⁶. В последнее время выявлено радиозащитное действие СОД. Обнаружено, что кислород повышает летальность клеток при радиационном облучении (по-видимому, вследствие образования O_2^-), в то время как СОД увеличивает их сопротивляемость⁴⁸⁷⁻⁴⁹³.

Как уже указывалось, клетки *E. coli* содержат Mn- и Fe-СОД. Найдено³⁶⁴, что Mn-СОД локализована в матрице клеток и защищает организм от действия эндогенного O_2^- , тогда как Fe-СОД, присутствующая в периплазме,— от экзогенного O_2^- . Показано^{494, 495}, что легочная токсичность кислорода обусловлена образованием O_2^- . Поражение легких, вызванное той же причиной, возможно в процессе окисления гербицида параквата^{496, 497}, способность которого генерировать O_2^- показана и на других биологических объектах^{498, 499} (см. также главу (IV)). Для уменьшения действия образующегося при курении O_2^- на легкие предложено использовать СОД в качестве лекарственного препарата⁵⁰⁰. Кроме того, O_2^- способен вызывать окислительную деструкцию рибонуклеазы, автоокисление лизил-T-РНК-синтетазы (КФ 6.1.1.6)⁵⁰¹, понижать уровень глютатиона в клетках с дефицитом глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы⁵⁰², вызывать инактивацию ДНК⁵⁰³.

В литературе рассматриваются различные механизмы токсического эффекта O_2^- . В ряде работ высказано предположение об участии O_2^- или образующегося при его дисмутации синглетного кислорода в пероксидации липидов^{400, 504-512}. Однако возможно, что O_2^- участвует в пероксидации липидов лишь косвенно, восстановливая комплекс Fe^{3+} -АДФ до Fe^{2+} -АДФ, который далее реагирует с липидами^{513, 514}. Показано⁵¹⁵, что O_2^- не способен непосредственно реагировать с холестерином — важным компонентом липидных мембран. Предполагают, что O_2^- , образующийся при автоокислении менадиона^{459, 502}, 1,4-нафтохинон-2-сульфоната⁵¹⁶, фенилгидразина^{455, 458, 502, 517}, диаллуровой кислоты²¹⁷ и диоксифумаровой кислоты^{518, 519}, вызывает гемолиз эритроцитов. Однако более вероятно, что истинными гемолитическими агентами являются HO^{\cdot} , $O_2(1S)$ и H_2O_2 ⁵²⁰⁻⁵²², образующиеся в результате вторичных реакций O_2^- .

Обнаружено, что реакция O_2^- с катехоламинами¹⁶⁷, кобаламинами и их моделями^{125, 475} приводит к образованию стабильных соединений, по-видимому, уже не способных участвовать в нормальных процессах метаболизма. Это нашло подтверждение в работе⁵²³, в которой обнаружено, что взаимодействие O_2^- с катехоламинами в микросомах печени крыс вызывает ковалентное связывание катехоламинов с белками; это может быть причиной гепатита. Способность генерировать O_2^- , вероятно, является причиной токсического эффекта 6-окси-, 6-аминодофамина²¹⁷ и β -лапахона⁵²⁴.

Недавно показано⁵²⁵, что O_2^- вызывает уменьшение вязкости синовиальной жидкости вследствие деполимеризации гиалуроновой кислоты, что, по мнению автора, приводит к возникновению артритов воспалительного типа; СОД ингибитирует этот процесс и, следовательно, может применяться для лечения подобных заболеваний. Имеются и другие указания на участие O_2^- в воспалительных процессах^{526–528}, причем некоторые антивоспалительные лекарства и их производные (комплексы меди с салициловой кислотой^{171, 529} и пеницилламином⁵³⁰, кортикоиды^{527, 528} и др.) способны эффективно взаимодействовать с O_2^- . Однако по данным³⁵¹ кортикоиды не ингибитируют, а напротив, способствуют образованию O_2^- . Аналогичным действием обладает Na_2PtCl_6 ⁵³¹. Образование O_2^- в воспалительных процессах может быть причиной агрегации тромбоцитов и выделения серотонина⁵³².

Тайлор обнаружил⁵³³, что O_2^- может ингибировать активность НАД-Н₂-дегидрогеназы. Поэтому для защиты ферментов дыхательной цепи от O_2^- , генерируемого в процессе дыхания, митохондрии содержат СОД, расположенную в непосредственной близости от НАД-Н₂-дегидрогеназы³⁴⁹. Показано⁵³⁴, что генерируемый ксантинооксидазой O_2^- может вызывать мобилизацию железа из ферритина.

Очень интересным является вопрос о роли супероксидного иона при раковых заболеваниях. Показано⁵³⁵, что O_2^- способен повышать канцерогенность ароматических углеводородов. Генерирование O_2^- , возможно, является причиной канцерогенности N-окси 4-нитрохинолина⁵³⁶. Противоречивые данные имеются о наличии и роли СОД в опухолевых тканях^{346, 537–543}. Высказывается мнение⁵³⁷, что раковые ткани более, чем нормальные, чувствительны к действию O_2^- . Считают⁵⁴⁴, что O_2^- причастен к угнетающему действию блеомицина на раковые ткани. В ряде работ обсуждается роль O_2^- в действии другой группы противораковых антибиотиков: адриамицина, дауномицина и др. Обнаружено, что эти антибиотики способствуют образованию свободных радикалов⁵⁴⁵ и ускоряют окисление НАДФ-Н₂ в микросомах^{546, 547} и субмитохондриальных частицах⁵⁴⁸. Во всех случаях отмечено образование O_2^- , что может быть причиной высокой кардиотоксичности данных антибиотиков (вследствие пероксидации липидов⁵⁴⁹).

Однако предположение о способности семихинонов адриамицина и дауномицина восстанавливать кислород до супероксидного иона^{546–549} не подтвердилось при изучении взаимодействия O_2^- с адриамицином в аprotонной среде⁵⁵⁰. Напротив, было обнаружено, что при смешении растворов O_2^- и адриамицина в ДМФА количественно образуется семихинон адриамицина, т. е. адриамицин является эффективной ловушкой для O_2^- . Следовательно, адриамицин имеет относительно высокий ре-

докси-потенциал, чем и объясняется его способность ингибировать дыхание в митохондриях^{551, 552}. Образование O_2^- в присутствии адриамина, по-видимому, является следствием неизвестных побочных процессов.

Высокая реакционная способность O_2^- может обуславливать не только патологические явления, но и защитную реакцию организма против внешних воздействий. Поэтому в литературе широко обсуждается вопрос о возможном участии O_2^- в фагоцитозе. Так, Бабьер и сотр.⁵⁵³ показали, что полиморфоядерные лейкоциты восстанавливают цитохром *c*, причем процесс ингибируется СОД. По данным⁵⁵⁴, введение СОД на частицах латекса в фагоцитозные вакуоли совместно с бактериями *E. coli* и *Str. aureus* приводит к полному ингибированию фагоцитоза. В дальнейшем образование O_2^- при фагоцитозе было подтверждено как для полиморфоядерных, так и для моноядерных лейкоцитов⁵⁵⁵⁻⁵⁶⁷, макрофагов^{568, 569} и плазмы крови⁵⁷⁰. Обнаружено также генерирование O_2^- тромбоцитами крови человека⁵⁷¹. Можно рассматривать O_2^- как один из агентов, от которых зависит бактерицидная активность лейкоцитов^{572, 573}, хотя значительно более активными, по-видимому, являются HO^- и H_2O_2 ^{573, 574}.

Фагоцитоз сопровождается резким возрастанием поглощения кислорода гранулоцитами^{555, 576}. Считают, что за респираторный взрыв ответственна генерирующая O_2^- ферментная система, которая в качестве донора электронов использует НАДФ-Н₂⁵⁷⁶. Интересно, что у больных хроническим грануломатозом (ХГМ) при фагоцитозе не наблюдается повышения поглощения кислорода и увеличения скорости продуцирования O_2^- ⁵⁷⁷. Однако субклеточные фракции нормальных и ХГМ-лейкоцитов генерируют O_2^- с одинаковой скоростью^{559, 578}. Поэтому возможно, что причина, вызывающая ХГМ, лежит вне системы метаболизма кислорода⁵⁷⁸.

Механизм участия O_2^- в фагоцитозе недостаточно ясен. Предполагают, что O_2^- образуется в фагосоме в результате ферментативного⁵⁷³ или катализируемого Mn^{2+} ⁵⁸⁰ окисления НАДФ-Н₂. Система, генерирующая O_2^- , вероятно ассоциирована с поверхностью лейкоцита⁵⁸¹. Однако неясно, каким образом происходит резкое повышение активности фермента при фагоцитозе, подавляют ли вирулентные бактерии его действие, или они имеют особую защиту от O_2^- . Генерирование O_2^- при фагоцитозе возрастает в присутствии сульфидрильных групп, иона фтора, цитохалазинов^{582, 583}, имуноглобулина *G*^{583, 584}, жирных кислот⁵⁸⁵, анионных детергентов (дигитонина, деоксихолата и чимозана)^{584, 586-590}. Важную роль в стимуляции образования O_2^- при фагоцитозе, по-видимому, играет мембранные сиаловые кислоты⁵⁹¹, в то время как миелопероксидаза⁵⁹² и некоторые локальные анестетики⁵⁹³ ингибируют его образование. Высказаны также сомнения в надежности некоторых экспериментов по доказательству участия O_2^- в фагоцитозе^{594, 595}. Таким образом, вопрос о роли O_2^- в фагоцитозе еще ждет окончательного выяснения.

За время подготовки обзора к печати появились новые работы, посвященные химическим и биохимическим свойствам O_2^- . Описаны новые методы генерирования O_2^- : окислением Cu_2O ⁵⁹⁶, ионов металлов⁵⁹⁷, разложением H_2O_2 на окисях металлов⁵⁹⁸, фотолизом водных растворов⁵⁹⁹, фотолизом CdS в неводных средах⁶⁰⁰, $Ru(bpy)_3^{2+}$ ⁶⁰¹, суспензии

меламина⁶⁰², а также при электрокатализе в присутствии хелатов кобальта⁶⁰³. В противоположность более ранним данным найдено, что O_2^- не образуется в реакции НАД-Н₂ с феназинметосульфатом⁶⁰⁴. Продолжается изучение химических свойств O_2^- , а именно: реакций нуклеофильного замещения с галогеналканами, перекисями⁶⁰⁵ и сложными эфирами⁶⁰⁶, реакций переноса электрона — с Cu(II)-салицилатами⁶⁰⁷, цитохромом с⁶⁰⁸, а также взаимодействия O_2^- с аскорбиновой кислотой и токоферолом⁶⁰⁹⁻⁶¹¹, перекисью водорода (в присутствии ионов железа)^{612, 613}, олефинами⁶¹⁴ и кетонами (в присутствии катализаторов межфазового переноса)⁶¹⁵. Описано образование азотокислых радикалов в реакции O_2^- с N-окисями гетероциклических соединений^{616, 617} и хемилюминесцентные реакции O_2^- в присутствии карбоната⁶¹⁸. Описаны новые комплексы O_2^- с Ba²⁺ и Ca²⁺⁶¹⁹, комплексами Ro(III)⁶²⁰ и Co(III)⁶²¹.

В ряде работ исследовано генерирование O_2^- митохондриями^{622, 623} и микросомами⁶²⁴⁻⁶²⁷, а также восстановленным флавинмононуклеотидом⁶²⁸ и питательными микробными растворами⁶²⁹. Продолжено изучение свойств СОД и ее моделей⁶³⁰⁻⁶³⁵; показано, что данные об участии в катализе только одного из двух атомов меди, по-видимому, не верны⁶³⁶. Показано участие O_2^- в реакциях, катализируемых азоредуктазой⁶³⁷, дофамин-β-гидроксилазой⁶³⁸, диаминооксидазой почек⁶³⁹ и 2-нитропропандиоксигеназой⁶⁴⁰. Изучалось также участие O_2^- в реакциях пероксидазы^{641, 642} и *μ*-оксибензоат-4-гидроксилазы⁶⁴³, в витамин К-зависимом карбоксилировании остатков глутаминовой кислоты протромбина⁶⁴⁴, в окислении цитохромомоксидазы кислородом при 173 К⁶⁴⁵ и при инактивации папаина⁶⁴⁶. Роль O_2^- в процессах фотосинтеза исследовалась в работах^{647, 648}.

Продолжено изучение реакций O_2^- с гемами^{649, 650}, роли O_2^- при раковых заболеваниях^{651, 652}, участия O_2^- в воспалительных процессах⁶⁵³⁻⁶⁵⁷ и фагоцитозе⁶⁵⁸⁻⁶⁶⁶. Показано участие O_2^- в процессах радиационного повреждения бактериофагов⁶⁶⁷, гемолиза и автоокисления оксигемоглобина^{668, 669}, повреждения мембран эритроцитов солями меди⁶⁷⁰, автоокисления линолевой кислоты⁶⁷¹, деградации гиалуроновой кислоты⁶⁷². Показана также способность O_2^- проникать сквозь мембранны эритроцитов через анионные каналы⁶⁷³ и защитная роль СОД в тканях хрусталика глаза^{674, 675}.

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. Б. Бурлакова, Б. Г. Дзантиев, Г. Б. Сергеев, Н. М. Эмануэль, в сб. Биохимические и физико-химические основы биологического действия радиации, Изд. МГУ, М., 1957, стр. 10.
2. Н. М. Эмануэль, Л. П. Липчина, ДАН СССР, 121, 141 (1958).
3. Е. Б. Бурлакова, Н. М. Эмануэль, ДАН СССР, 135, 599 (1960).
4. I. Fridovich, P. Handler, J. Biol. Chem., 233, 1578 (1958).
5. I. Fridovich, P. Handler, Там же, 236, 1836 (1961).
6. I. Fridovich, P. Handler, Там же, 237, 916 (1962).
7. F. Haber, J. Weiss, Proc. Roy. Soc., A142, 332 (1934).
8. J. Weiss, Naturwiss., 23, 64 (1935).
9. B. H. J. Bielski, J. M. Gebicki, Adv. Radiat. Chem., 2, 177 (1970).
10. G. Czapski, Ann. Rev. Phys. Chem., 22, 171 (1971).
11. I. Fridovich, Accounts Chem. Res., 5, 321 (1972).
12. W. Bors, M. Soran, E. Leugfelder, R. Spoettl, C. Michel, Current Topics Radiat. Res., 9, 247 (1974).
13. T. E. King, H. S. Mason, M. Morrison, Oxidases and Related Redox Systems, Wiley, N. Y., v. 2, 1973, p. 78.
14. I. Fridovich, Adv. Enzymol., 41, 35 (1974).

15. *M. H. Мерзляк, A. С. Соболев*, Биофизика (ВИНИТИ, Итоги науки), 5, 118 (1975).
16. *Л. С. Вартанян*, Успехи химии, 44, 1851 (1975).
17. *В. М. Мишин, В. В. Ляхович*, Успехи соврем. биол., 82, 338 (1976).
18. *K. Farhataziz, A. B. Ross*, Nat. Stand. Ref. Data Ser., Nat. Bur. Stand., 59, 113 (1977).
19. *E. Lee-Ruff*, Chem. Soc. Rev., 6, 195 (1977).
20. *A. LeBerre, Y. Berguer*, Bull. soc. chim. France, 1966, 2363.
21. *L. Andrews*, J. Phys. Chem., 73, 3922 (1969).
22. *D. E. Milligan, M. E. Jacox*, J. Chem. Phys., 55, 1003 (1971).
23. *R. R. Smardzewski, L. Andrews*, Там же, 57, 1327 (1972).
24. *L. Andrews, J.-T. Hwang, C. Trindle*, J. Phys. Chem., 77, 1065 (1973).
25. *D. L. Maricle, W. G. Hodgson*, Anal. Chem., 37, 1563 (1965).
26. *M. E. Peover, B. S. White*, Electrochim. Acta, 11, 1061 (1966).
27. *P. F. Knowles, J. F. Gibson, F. M. Pick, R. C. Bray*, Biochem. J., 111, 53 (1969).
28. *R. C. Gray, F. M. Pick, D. Samuel*, Europ. J. Biochem., 15, 352 (1970).
29. *F. J. Adrian, E. L. Cochran, V. A. Bowers*, J. Chem. Phys., 59, 56 (1973).
30. *В. М. Бердников, П. В. Счастлив, А. А. Меркулов, А. В. Балаев, Н. М. Бажин, Ю. В. Гатилов*, Ж. структ. химии, 14, 634 (1973).
31. *В. Ф. Шувалов, А. П. Моравский, Я. С. Лебедев*, ДАН СССР, 235, 877 (1977).
32. *А. А. Меркулов, В. М. Бердников, Ю. В. Гатилов, Н. М. Бажин*, Ж. неорг. химии, 17, 3253 (1973).
33. *D. M. Lindsay, D. R. Herschbach, A. L. Kwiran*, Chem. Phys. Letters, 25, 175 (1974).
34. *G. W. Eastland, M. C. R. Symons*, J. Phys. Chem., 81, 1502 (1977).
35. *V. M. Miskowski, J. L. Robins, I. M. Treitel, H. B. Gray*, Inorg. Chem., 14, 2318 (1975).
36. *D. A. White, A. S. Solodar, M. Braizer*, Там же, 11, 2160 (1972).
37. *G. McLendon, S. R. Pickens, A. E. Martell*, Там же, 16, 1551 (1977).
38. *R. D. Gillard, J. D. P. de Jesus, L. R. H. Tipping*, Chem. Commun., 1977, 58.
39. *J. H. Baxendale*, Radiat. Res., 17, 312 (1962).
40. *J. Rabani, S. O. Nielson*, J. Phys. Chem., 73, 3736 (1969).
41. *D. Behar, G. Czapski*, Isr. J. Chem., 8, 699 (1970).
42. *D. Behar, G. Czapski, J. Rabani, L. M. Dorfman, H. A. Schwarcz*, J. Phys. Chem., 74, 3209 (1970).
43. *D. Behar, G. Czapski, J. Duchovny*, Там же, 74, 2206 (1970).
44. *J. H. Baxendale, M. D. Ward, P. Wardman*, Trans. Faraday Soc., 67, 2532 (1971).
45. *M. Tezura, Y. Ohkatzu, T. Osa*, Bull. Chem. Soc. Japan, 48, 1471 (1975).
46. *J. A. Fee, P. G. Hildenbrand*, FEBS Letters, 39, 79 (1974).
47. *T. Ozawa, A. Hanaki, H. Yamamoto*, Там же, 74, 99 (1977).
48. *M. Hoshino, S. Arai, M. Imamura*, J. Phys. Chem., 78, 1473 (1974).
49. *И. Б. Афанасьев, Н. И. Полозова, Г. И. Самохвалов*, Ж. орг. химии, 12, 2536 (1976).
50. *D. T. Sawyer, J. L. Roberts*, J. Electroanal. Chem., 12, 90 (1966).
51. *E. L. Johnson, K. H. Pool, R. E. Hamm*, Anal. Chem., 38, 183 (1966).
52. *D. C. Luehrs, D. G. Leddy*, J. Electroanal. Chem., 41, 113 (1973).
53. *T. Fujinaga, S. Sakura*, Bull. Chem. Soc. Japan, 47, 2781 (1975).
54. *Л. П. Выходцева, Л. Н. Некрасов, Н. И. Дубровина*, Электрохимия, 13, 1366 (1977).
55. *G. Feroci, S. Roffia*, J. Electroanal. Chem., 71, 191 (1976).
56. *A. D. Goolsby, D. T. Sawyer*, Anal. Chem., 40, 83 (1968).
57. *E. J. Johnson, K. H. Pool, R. E. Hamm*, Там же, 39, 888 (1967).
58. *D. T. Sawyer, E. T. Seo*, Inorg. Chem., 16, 499 (1977).
59. *B. Kastening, G. Kazenniifard*, Ber. Bunsen Ges. Phys. Chem., 74, 551 (1970).
60. *J. Chevalet, F. Rouelle, L. Gierts, J. P. Lambert*, J. Electroanal. Chem., 39, 201 (1972).
61. *P. L. Airey, H. C. Sutton*, J. Chem. Soc. Faraday Trans. I, 1976, 2441.
62. *P. L. Airey, H. C. Sutton*, Там же, 1976, 2452.
63. *В. М. Латимер*, Окислительные состояния элементов и их потенциалы в водных растворах, ИЛ, М., 1954.
64. *P. M. Wood*, FEBS Letters, 44, 22 (1974).
65. *В. М. Бердников, О. С. Журавлева*, Ж. физ. химии, 46, 2658 (1972).
66. *P. S. Rao, E. Hayon*, Biochem. Biophys. Res. Commun., 51, 468 (1973).
67. *P. S. Rao, E. Hayon*, J. Phys. Chem., 79, 397 (1975).
68. *J. Divisek, B. Kastening*, J. Electroanal. Chem., 65, 603 (1975).
69. *Y. A. Ilan, D. Meisel, G. Czapski*, Isr. J. Chem., 12, 891 (1974).
70. *D. Meisel, G. Czapski*, J. Phys. Chem., 79, 1503 (1975).
71. *Y. A. Ilan, G. Czapski, D. Meisel*, Biochim. Biophys. Acta, 430, 209 (1976).
72. *Y. Sawada, T. Iyanagi, I. Yamazaki*, Biochemistry, 14, 3761 (1975).
73. *R. Dietz, M. E. Peover, P. Rothbaum*, Chem. Ing. Techn., 42, 182 (1970).
74. *R. Yamdagni, J. D. Payzand, P. Kebabie*, Canad. J. Chem., 51, 2507 (1973).
75. *G. Czapski, L. D. Dorfman*, J. Phys. Chem., 68, 1169 (1964).

76. K. Schmidt, *Z. Naturforsch.*, **16B**, 206 (1961).
77. G. Czapski, B. H. Bielski, *J. Phys. Chem.*, **67**, 2180 (1963).
78. S. Marklund, *J. Biol. Chem.*, **251**, 7504 (1976).
79. B. H. J. Bielski, A. O. Allen, *J. Phys. Chem.*, **81**, 1048 (1977).
80. И. Б. Афанасьев, С. В. Пригода, Т. Я. Мальцева, Г. И. Самохвалов, *ДАН СССР*, **209**, 376 (1973).
81. И. Б. Афанасьев, С. В. Пригода, Г. И. Самохвалов, *Кинетика и катализ*, **15**, 922 (1974).
82. I. B. Afanas'ev, S. V. Prigoda, T. Ya. Mal'tseva, G. I. Samokhvalov, *Int. J. Chem. Kinet.*, **6**, 643 (1974).
83. И. Б. Афанасьев, С. В. Пригода, Г. И. Самохвалов, *Ж. общ. химии*, **47**, 2507 (1977).
84. M. Tezura, H. Hamada, Y. Ohkatsu, T. Osa, *Denki Kagaku*, **44**, 17 (1976).
85. H. J. Guirand, C. S. Foote, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 1984 (1976).
86. J. A. Pederson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, **1973**, 424.
87. Y. Ogata, K. Nata, M. Yamashita, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **47**, 174 (1974).
88. G. J. McClune, J. A. Fee, *FEBS Letters*, **67**, 294 (1976).
89. K. B. Patel, R. L. Willson, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, **I**, **1973**, 814.
90. B. E. Hulme, E. J. Land, G. O. Phillips, *Там же*, **1972**, 1992.
91. R. L. Willson, *Trans. Faraday Soc.*, **67**, 3008 (1971).
92. M. Simic, E. Hayon, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **50**, 364 (1973).
93. G. E. Adams, R. L. Willson, *Trans. Faraday Soc.*, **65**, 2981 (1969).
94. Y. Ilan, J. Rabani, *Int. J. Rad. Phys. Chem.*, **8**, 609 (1976).
95. E. Hayon, M. Simic, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 2433 (1973).
96. M. Simic, E. Hayon, *Int. J. Rad. Biol.*, **20**, 589 (1971).
97. P. C. Chan, B. H. J. Bielski, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 5504 (1973).
98. J. E. Biaglow, O. F. Nygaard, C. L. Greenstock, *Biochem. Pharm.*, **25**, 393 (1975).
99. D. O. Lamberth, G. Palmer, *J. Biol. Chem.*, **248**, 6095 (1973).
100. R. N. Moorthy, E. Hayon, *J. Phys. Chem.*, **78**, 2615 (1974).
101. J. H. Baxendale, M. Fiti, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1972**, 1995.
102. D. Meisel, M. S. Matheson, W. A. Mulac, J. Rabani, *J. Phys. Chem.*, **81**, 1449 (1977).
103. Q. G. Mulazzani, S. Emmi, P. G. Fuochi, M. Z. Hoffman, M. Venturi, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 981 (1978).
104. A. M. Tait, M. Z. Hoffman, E. Hayon, *Inorg. Chem.*, **15**, 934 (1976).
105. R. M. Sellers, M. G. Simic, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 6145 (1976).
106. J. Rabani, D. Klug-Roth, A. Henglein, *J. Phys. Chem.*, **78**, 2089 (1974).
107. I. Ilan, J. Rabani, A. Henglein, *Там же*, **80**, 1558 (1976).
108. E. Bothe, G. Behrens, D. Schulte-Frohlinde, *Z. Naturforsch.*, **32B**, 886 (1977).
109. O. Micic, M. T. Nenadovic, *J. Phys. Chem.*, **80**, 940 (1976).
110. S. Abramovitch, J. Rabani, *Там же*, **80**, 1562 (1976).
111. G. L. Greenstock, G. W. Ruddock, *Int. J. Rad. Phys. Chem.*, **8**, 367 (1976).
112. J. Rabani, W. A. Mulac, M. S. Matheson, *J. Phys. Chem.*, **69**, 53 (1965).
113. K. D. Asmus, A. Henglein, M. Ebert, J. P. Keene, *Ber. Bunsen Ges. Phys. Chem.*, **68**, 657 (1964).
114. H. C. Sutton, *J. Chem. Soc., Faraday Trans I*, **1975**, 2142.
115. K. Sehested, O. L. Rasmussen, H. Fricke, *J. Phys. Chem.*, **72**, 626 (1968).
116. G. E. Adams, J. W. Boag, B. D. Michael, *Proc. Roy. Soc. A289*, 321 (1965).
117. E. Hayon, J. J. McCarvey, *J. Phys. Chem.*, **71**, 1472 (1967).
118. H. C. Sutton, M. T. Downes, *J. Chem. Soc., Faraday Trans I*, **1972**, 1498.
119. D. Zehavi, J. Rabani, *J. Phys. Chem.*, **76**, 3703 (1972).
120. I. A. Ilan, G. Czapski, *Biochim. Biophys. Acta*, **498**, 386 (1977).
121. Ю. Н. Козлов, В. М. Бердников, *Ж. физ. химии*, **47**, 583 (1973).
122. J. Rabani, D. Klug-Roth, J. Lillie, *J. Phys. Chem.*, **77**, 1169 (1973).
123. R. Brigelius, R. Spoettl, W. Bors, E. Lendfelder, M. Sarau, U. Weser, *FEBS Letters*, **47**, 72 (1974).
124. D. Klug-Roth, J. Rabani, *J. Phys. Chem.*, **80**, 588 (1976).
125. M. Simic, M. Z. Hoffman, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2370 (1977).
126. M. Faraggi, *J. Phys. Chem.*, **80**, 2316 (1976).
127. M. Pick-Kaplan, J. Rabani, *Там же*, **80**, 1840 (1976).
128. Y. Kono, M. A. Takahashi, K. Asada, *Arch. Biochem. Biophys.*, **174**, 454 (1976).
129. G. J. McClune, J. A. Fee, G. A. McClusky, J. T. Groves, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 5220 (1977).
130. B. H. J. Bielski, P. C. Chan, *Там же*, **100**, 1920 (1978).
131. A. D. McElroy, J. S. Hashman, *Inorg. Chem.*, **3**, 1798 (1964).
132. Е. И. Латышева, Е. Н. Черкасов, С. А. Токарева, Н. Г. Великова, И. И. Вольнов, *Изв. АН СССР, сер. хим.*, **1974**, 1684.
133. G. A. Russell, E. G. Janzen, A. G. Bemis, E. J. Geels, A. J. Moye, S. Mak, E. T. Storm, *Adv. Chem. Ser.*, **51**, 112 (1965).
134. G. A. Russell, A. G. Bemis, E. J. Geels, E. J. Janzen, A. J. Moye, *Там же*, **75**, 174 (1968).
135. G. A. Russell, R. K. Norris, *Rev. Reactive Species Chem. React.*, **1**, 65 (1973).

136. G. A. Russell, A. G. Bemis, *Inorg. Chem.*, **6**, 403 (1967).
137. M. J. A. Grath, *Tetrahedron*, **32**, 377 (1976).
138. С. П. Соловьев, Изв. АН СССР, сер. хим., 1976, 996.
139. G. P. Anderson, D. J. Salmon, T. J. Meyer, R. C. Young, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 1980 (1977).
140. J. A. Roberts, M. M. Morrison, D. T. Sawyer, Там же, **100**, 329 (1978).
141. R. A. Johnson, *Tetrahedron Letters*, 1976, 331.
142. J. S. Valentine, A. B. Curtis, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 224 (1975).
143. J. S. Filippo, C.-I. Chern, J. S. Valentine, *J. Org. Chem.*, **40**, 1678 (1975).
144. R. A. Johnson, E. G. Nidy, Там же, **40**, 1680 (1975).
145. E. J. Corey, K. C. Nicolaou, M. Shibasaki, Y. Machida, C. S. Shiner, *Tetrahedron Letters*, 1975, 3183.
146. J. S. Filippo, L. J. Romano, C.-I. Chen, J. S. Valentine, *J. Org. Chem.*, **41**, 586 (1976).
147. E. J. Corey, K. C. Nicolaou, M. Shibasaki, *Chem. Communns.*, 1975, 658.
148. M. J. Gibian, T. Ungermann, *J. Org. Chem.*, **41**, 2500 (1976).
149. M. V. Merritt, R. A. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3713 (1977).
150. W. C. Danen, R. J. Warner, *Tetrahedron Letters*, 1977, 989.
151. P. F. Levonowich, H. P. Tannebaum, R. C. Dougherty, *Chem. Communns.*, 1975, 597.
152. A. Frimer, I. Rosenthal, *Tetrahedron Letters*, 1976, 2809.
153. T. Yamaguchi, H. C. van der Plas, *Rec. trav. chim.*, **96**, 89 (1977).
154. L. H. Dao, A. C. Hopkinson, E. Lee-Ruff, J. Rigauby, *Canad. J. Chem.*, **55**, 3791 (1977).
155. R. Dietz, A. E. Forno, B. E. Larcombe, M. E. Peover, *J. Chem. Soc. B*, 1970, 816.
156. M. V. Merritt, D. T. Sawyer, *J. Org. Chem.*, **35**, 2157 (1970).
157. F. Magno, G. Bontemelli, *J. Electroanal. Chem.*, **68**, 337 (1976).
158. F. Magno, R. Seeber, S. Valcher, Там же, **83**, 131 (1977).
159. H. J. James, R. F. Broman, *J. Phys. Chem.*, **76**, 4019 (1972).
160. D. T. Sawyer, M. J. Gibian, M. M. Morrison, E. T. Seo, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 627 (1978).
161. Y. Moro-oka, O. J. Chung, H. Arakawa, T. Ikawa, *Chem. Letters*, 1976, 1293.
162. C.-I. Chern, J. SanFilippo, *J. Org. Chem.*, **42**, 178 (1977).
163. F. E. Scully, R. C. Davis, Там же, **43**, 1467 (1978).
164. A. Picot, P. Milliet, M. Cherest, X. Lusiuschi, *Tetrahedron Letters*, 1977, 3811.
165. H. Sagae, M. Fujihira, T. Osa, H. Lund, *Chem. Letters*, 1977, 793.
166. G. Feroci, S. Roffia, *J. Electroanal. Chem.*, **81**, 387 (1977).
167. И. Б. Афанасьев, Н. И. Полозова, *Хим. фарм. ж.*, 1979, № 4, 16.
168. И. Б. Афанасьев, Н. И. Полозова, *Ж. орг. химии*, в печати.
169. R. Pouprko, I. Rosenthal, *J. Phys. Chem.*, **77**, 1722 (1973).
170. I. Rosenthal, T. Bercovici, *Chem. Communns.*, 1973, 200.
171. L. R. de Alvare, K. Soda, T. Kimura, *Biochem. Biophys. Res. Communns.*, **69**, 687 (1976).
172. A. Nishinaga, T. Shimizu, T. Matsuura, *Chem. Letters*, 1977, 547.
173. T. L. Parker, *Diss. Abstr. Int.*, **B37**, 3968 (1977).
174. H. J. Guirand, C. S. Foote, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 1984 (1976).
175. I. Rosenthal, *Isr. J. Chem.*, **13**, 86 (1975).
176. I. Rosenthal, A. Frimer, *Tetrahedron Letters*, 1976, 2805.
177. I. Rosenthal, A. Frimer, Там же, 1976, 3731.
178. И. Б. Афанасьев, Н. И. Полозова, *Ж. орг. химии*, **12**, 1833 (1976).
179. Y. Moro-oka, C. S. Foote, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 1510 (1976).
180. E. Lee-Ruff, A. B. P. Lever, J. Rigauby, *Canad. J. Chem.*, **54**, 1837 (1976).
181. И. Б. Афанасьев, Н. И. Полозова, *Ж. орг. химии*, **14**, 1013 (1978).
182. G. Feroci, S. Valcher, *Atti Accad. Naz. Lincei, Cl. Sci. Fis. Mat. Natur. Rend.*, **51**, 525 (1971).
183. J. Stauff, H. Schidkeenz, G. Hartmann, *Nature*, **198**, 281 (1963).
184. U. Sandler, J. Stauff, *An. Asoc. Quim. Argentina*, **59**, 149 (1971).
185. A. U. Khan, *Science*, **168**, 475 (1970).
186. R. M. Arneson, *Arch. Biochem. Biophys.*, **136**, 352 (1970).
187. J. Stauff, U. Sandler, W. Jaeschke, *Chemiluminescence and Bioluminescence*, N. Y., 1973, p. 131.
188. R. Nilsson, D. R. Kearns, *J. Phys. Chem.*, **78**, 1681 (1974).
189. E. A. Mayeda, A. J. Bard, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 4023 (1974).
190. E. A. Mayeda, A. J. Bard, Там же, **95**, 6223 (1973).
191. A. U. Khan, Там же, **99**, 370 (1977).
192. W. C. Danen, R. L. Arudi, Там же, **100**, 3944 (1978).
193. K. D. Legg, D. M. Hercules, Там же, **91**, 1902 (1969).
194. A. M. Michelson, *Biochemie*, **55**, 465 (1973).
195. V. Massey, S. Strickland, S. G. Mayhew, L. G. Howell, P. C. Engel, R. G. Matthews, M. Sehman, P. A. Sullivan, *Biochem. Biophys. Res. Communns.*, **36**, 891 (1969).
196. C. Beauchamp, J. Fridovich, *Anal. Chem.*, **44**, 276 (1971).
197. K. V. Rajagopalan, P. Handler, *J. Biol. Chem.*, **239**, 2022 (1964).
198. R. W. Miller, *Canad. J. Chem. Biochem.*, **48**, 935 (1970).

199. *L. E. A. Henry, B. Halliwell, D. O. Hall*, FEBS Letters, **66**, 303 (1976).
200. *S. P. Vaish, G. Tolin*, J. Bioenergetics, **2**, 61 (1971).
201. *M. Faraggi, P. Hemmerich, I. Pecht*, FEBS Letters, **51**, 47 (1975).
202. *D. E. Edmonson, F. Rizzuto, G. Tolin*, Photochem. Photobiol., **25**, 445 (1977).
203. *V. Favaudon*, Europ. J. Biochem., **78**, 293 (1977).
204. *C. Balny, P. Douzou*, Biochem. Biophys. Res. Commun., **56**, 386 (1974).
205. *M. Nishikimi, N. A. Rao, K. Yagi*, Там же, **46**, 849 (1972).
206. *J. M. McGord, I. Fridovich*, Photochem. Photobiol., **17**, 115 (1973).
207. *B. Lippitt, J. M. McCord, I. Fridovich*, J. Biol. Chem., **247**, 4688 (1972).
208. *E. K. Hodgson, I. Fridovich*, Biochemistry, **13**, 3811 (1974).
209. *J. R. Harbour, M. L. Hair*, J. Phys. Chem., **81**, 1791 (1977).
210. *S. Marklund, G. Marklund*, Europ. J. Biochem., **47**, 469 (1974).
211. *H. P. Misra*, J. Biol. Chem., **249**, 2151 (1974).
212. *R. E. Heikkila, G. Cohen*, Experientia, **31**, 169 (1974).
213. *M. Nishikimi*, Fed. Proc., **33**, 1256 (1974).
214. *M. Nishikimi*, Arch. Biochem. Biophys., **166**, 273 (1975).
215. *H. P. Misra, I. Fridovich*, Biochemistry, **15**, 681 (1976).
216. *R. E. Heikkila, G. Cohen*, Science, **181**, 456 (1973).
217. *G. Cohen, R. E. Heikkila*, J. Biol. Chem., **245**, 2447 (1974).
218. *R. E. Heikkila, F. S. Cabbat*, Res. Commun. Chem. Pathol. Pharm., **17**, 649 (1977).
219. *W. Bors, E. Lengfelder, M. Saran, C. Michel, C. Fuchs, C. Frenzel*, Biochem. Biophys. Res. Commun., **75**, 973 (1977).
220. *Y. Kono*, Arch. Biochem. Biophys., **186**, 189 (1978).
221. *B. Halliwell*, Biochem. J., **163**, 441 (1977).
222. *P. Walrant, R. Santus, L. J. Grossweiner*, Photochem. Photobiol., **22**, 63 (1975).
223. *J. P. McCormick, T. Thomason*, J. Am. Chem. Soc., **100**, 312 (1978).
224. *H. P. Misra, I. Fridovich*, Arch. Biochem. Biophys., **181**, 308 (1977).
225. *M. Nishikimi, H. Yamada, K. Yagi*, Photochem. Photobiol., **27**, 269 (1978).
226. *J. A. Farrington, M. Ebert, E. J. Land, K. Fletcher*, Biochim. Biophys. Acta, **314**, 372 (1973).
227. *A. G. Evans, N. K. Dodson, N. H. Rees*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, **1976**, 859.
228. *L. K. Patterson, R. D. Small, J. C. Scialano*, Radiat. Res., **72**, 218 (1977).
229. *J. A. Farrington, M. Ebert, E. J. Land*, J. Chem. Soc., Faraday Trans. I, **1978**, 665.
230. *H. P. Misra, I. Fridovich*, J. Biol. Chem., **247**, 3170 (1972).
231. *T. Takabe, M. Miyakawa, S. Nikai*, Bull. Chem. Soc. Japan, **51**, 321 (1978).
232. *W. Bors, C. Michel, M. Saran, E. Lengfelder*, Biochim. Biophys. Acta, **540**, 162 (1978).
233. *G. L. Greenstock, R. W. Miller*, Там же, **396**, 11 (1975).
234. *W. Bors, M. Saran, C. Michel, E. Lengfelder, C. Fuchs, R. Spoettl*, Int. J. Rad. Biol., **28**, 353 (1975).
235. *M. Nishikimi, L. J. Machlin*, Arch. Biochem. Biophys., **170**, 684 (1975).
236. *O. С. Брусов, А. М. Герасимов, Л. Ф. Панченко*, Бюлл. эксп. биол. мед., **81**, 33 (1976).
237. *S. Matsumoto, M. Matsuo*, Tetrahedron Letters, **1977**, 1999.
238. *M. Nishikimi*, Biochem. Biophys. Res. Commun., **63**, 463 (1975).
239. *K. Puget, A. M. Michelson*, Biochemie, **56**, 1255 (1974).
240. *B. Halliwell, C. H. Foyer*, Biochem. J., **155**, 697 (1976).
241. *K. Asada, S. Kanematsu*, Agr. Biol. Chem., **40**, 1891 (1976).
242. *S. F. Yang*, Biochemistry, **9**, 5008 (1970).
243. *W. Bors, E. Lengfelder, M. Saran, C. Michel*, Biochem. Biophys. Res. Commun., **70**, 81 (1976).
244. *K. Prema, K. P. Gopinathan*, Biochem. J., **137**, 119 (1974).
245. *A. Petkau*, Canad. J. Chem., **49**, 1187 (1971).
246. *B. Halliwell*, FEBS Letters, **72**, 8 (1977).
247. *A. Rigo, R. Stevanato, A. Finazzi-Argo, G. Rotilio*, Там же, **80**, 130 (1977).
248. *J. J. van Hemmen, W. J. A. Meulding*, Arch. Biochem. Biophys., **182**, 743 (1977).
249. *J. W. Peters, C. S. Fote*, J. Am. Chem. Soc., **98**, 873 (1976).
250. *K.-L. Fong, P. B. McCay, J. Poyer, H. R. Misra, B. B. Keele*, Chem. Biol. Interact., **15**, 77 (1977).
251. *J. M. McCord, E. D. Day*, FEBS Letters, **86**, 139 (1978).
252. *R. L. Willson*, J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1970**, 1005.
253. *E. J. Land, A. J. Swallow*, Biochim. Biophys. Acta, **234**, 34 (1971).
254. *B. Chance, M. Erecinska*, Arch. Biochem. Biophys., **143**, 675 (1971).
255. *B. Chance*, Disc. Faraday Soc., **17**, 120 (1954).
256. *B. H. Bielski, P. C. Chan*, J. Biol., **250**, 318 (1975).
257. *M. C. Berman, C. M. Adnams, K. M. Ivanetch, J. E. Keuch*, Biochem. J., **157**, 237 (1976).
258. *M. Faraggi, J. G. Leopold*, Biochem. Biophys. Res. Commun., **50**, 413 (1973).
259. *B. H. J. Bielski, H. W. Richter*, J. Am. Chem. Soc., **99**, 3019 (1977).

260. B. H. J. Bielski, P. C. Chan, J. Biol. Chem., 251, 3841 (1976).
 261. B. H. J. Bielski, J. M. Gebicki, Biochim. Biophys. Acta, 364, 233 (1974).
 262. Y. Sawada, Y. Yamazaki, Там же, 327, 257 (1973).
 263. D. Ballou, G. Palmer, V. Massey, Biochem. Biophys. Res. Commun., 36, 898 (1969).
 264. M. Simic, I. A. Taub, J. Tocci, P. A. Hurwitz, Там же, 62, 161 (1975).
 265. E. J. Land, A. J. Swallow, Arch. Biochem. Biophys., 145, 365 (1971).
 266. J. Butler, G. G. Jayson, A. J. Swallow, Biochim. Biophys. Acta, 408, 215 (1975).
 267. H. Seki, Y. A. Ilan, Y. Ilan, G. Stein, Там же, 440, 573 (1976).
 268. W. H. Koppenol, K. J. H. van Buuren, J. Butler, R. Braams, Там же, 449, 157 (1976).
 269. H. C. Sutton, P. B. Roberts, C. C. Winterbourne, Biochem. J., 155, 503 (1976).
 270. Enzyme Nomenclature, Recommendations of JUPAC and JUB, Elsevier, Amsterdam, 1972.
 271. J. M. McCord, I. Fridovich, J. Biol. Chem., 243, 5753 (1968).
 272. J. M. McCord, I. Fridovich, Там же, 244, 6049 (1969).
 273. W. H. Orme-Johnson, H. Beinert, Biochem. Biophys. Res. Commun., 36, 905 (1969).
 274. H. Komai, V. Massey, G. Palmer, J. Biol. Chem., 244, 1692 (1969).
 275. I. Fridovich, Там же, 245, 4053 (1970).
 276. H. P. Misra, I. Fridovich, Там же, 246, 6886 (1971).
 277. J. S. Olson, D. P. Ballou, G. Palmer, V. Massey, Там же, 249, 4350 (1974).
 278. J. S. Olson, D. P. Ballou, G. Palmer, V. Massey, Там же, 249, 4363 (1974).
 279. E. K. Hodgson, I. Fridovich, Biochim. Biophys. Acta, 430, 182 (1976).
 280. E. K. Hodgson, I. Fridovich, Arch. Biochem. Biophys., 172, 202 (1976).
 281. R. Nilsson, F. M. Pick, R. C. Bray, Biochim. Biophys. Acta, 192, 145 (1969).
 282. V. Massey, G. Palmer, D. Ballou, Flavins, Flavoproteins, III Int. Symp. Univ. Park Press, Baltimore, 1971, p. 349.
 283. P. Hemmerich, A. Wessiak, Flavins, Flavoproteins, V Int. Symp., Elsevier Scient. Publ., Co., Amsterdam, 1976, p. 9.
 284. C. Kemal, T. W. Chan, T. C. Bruce, J. Am. Chem. Soc., 99, 7272 (1977).
 285. J. M. McCord, I. Fridovich, J. Biol. Chem., 245, 1374 (1970).
 286. H. P. Misra, I. Fridovich, Там же, 247, 188 (1972).
 287. S. Nakamura, Biochem. Biophys. Res. Commun., 41, 177 (1970).
 288. S. Nakamura, T. Kimura, J. Biol. Chem., 247, 6462 (1972).
 289. S. Nakamura, I. Yamazaki, Biochim. Biophys. Acta, 189, 29 (1969).
 290. S. D. Aust, D. L. Roerig, T. C. Pederson, Biochem. Biophys. Res. Commun., 47, 1133 (1972).
 291. M. Nakano, T. Noguchi, Y. Tsutsumi, K. Sugioka, Y. Shimizu, Y. Tsuji, H. Inaba, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 147, 140 (1974).
 292. I. Ishiguro, R. Shinozaki, A. Ishikura, J. Naito, Cherm. Pharm. Bull., 222, 2935 (1974).
 293. B. Chance, J. S. Leigh, Proc. Natl Acad. Sci. USA, 74, 4777 (1977).
 294. G. A. Hamilton, R. D. Libby, C. R. Hartzell, Biochem. Biophys. Res. Commun., 55, 333 (1973).
 295. G. A. Hamilton, P. K. Adolf, J. de Jersey, G. C. Du Bois, G. R. Dyrkacz, R. D. Libby, J. Am. Chem. Soc., 100, 1899 (1978).
 296. L. D. Kwiatkowski, D. J. Kosman, Biochem. Biophys. Res. Commun., 53, 715 (1973).
 297. T. Kido, K. Asada, K. Soda, J. Biol. Chem., 253, 226 (1978).
 298. H. J. Forman, J. A. Kennedy, Biochem. Biophys. Res. Commun., 60, 1044 (1974).
 299. H. J. Forman, J. A. Kennedy, J. Biol. Chem., 250, 4332 (1975).
 300. H. J. Forman, J. A. Kennedy, Arch. Biochem. Biophys., 173, 219 (1976).
 301. E. J. Land, A. J. Swallow, Biochim. Biophys. Acta, 234, 34 (1971).
 302. B. H. J. Bielski, P. C. Chan, Arch. Biochem. Biophys., 159, 873 (1973).
 303. P. C. Chan, B. H. J. Bielski, J. Biol. Chem., 249, 1317 (1974).
 304. F. O. Brady, H. J. Forman, P. Feigelson, Там же, 246, 7119 (1971).
 305. F. Hirata, O. Hayaishi, Там же, 246, 7825 (1971).
 306. O. Hayaishi, Y. Ishimura, H. Fujisawa, M. Nozaki, Oxidases and Related Redox Systems, 1, 125 (1973).
 307. F. Hirata, S. Nomiyama, O. Hayaishi, Acta Vitaminol., 29, 288 (1976).
 308. T. Taniguchi, F. Hirata, O. Hayaishi, J. Biol. Chem., 252, 2774 (1977).
 309. O. Hayaishi, F. Hirata, T. Ohnishi, J.-P. Henry, I. Rosenthal, A. Katoh, J. Biol. Chem., 252, 3548 (1977).
 310. F. Hirata, T. Ohnishi, O. Hayaishi, Там же, 252, 4637 (1977).
 311. T. Ohnishi, F. Hirata, O. Hayaishi, Там же, 252, 4643 (1977).
 312. A. Michelson, M. F. Isambert, Biochemie, 55, 619 (1973).
 313. S. Dupre, G. Federici, L. Santoro, F. Rossi, D. Gavallini, Mol. Cell. Biochem., 9, 149 (1975).
 314. K. R. Prema, S. D. Rabindranath, C. S. Vaidyanathan, N. A. Rao, Biochem. Biophys. Res. Commun., 48, 1049 (1972).
 315. S. D. Rabindranath, A. A. Kumar, R. P. Kumar, C. S. Vaidyanathan, N. A. Rao, Arch. Biochem. Biophys., 165, 478 (1974).

316. *S. Strickland, V. Massey*, Oxidases and Related Redox Systems, Wiley and Sons, New York, v. 1, 1973, p. 189.
317. *S. A. Coscin, I. Fridovich*, Arch. Biochem. Biophys., **153**, 778 (1972).
318. *K. P. Prema, S. D. Ravindranath, C. S. Vaidyanathan, N. A. Rao*, Biochem. Biophys. Res. Commun., **49**, 1422 (1972).
319. *T. Z. Lin, J.-T. Shen, W. F. Ganong*, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **146**, 37 (1974).
320. *H. W. Strobel, M. J. Coon*, J. Biol. Chem., **246**, 7826 (1971).
321. *M. J. Coon, T. van der Hoeven*, IX Int. Congr. Biochem., Stockholm, 1973, p. 7Sc3.
322. *M. J. Coon, A. P. Autor, R. F. Boyer, E. T. Lode, H. W. Strobel*, Oxidases and Related Redox Systems, Wiley, N. Y., v. 2, 1973, p. 529.
323. *S. G. Sligar, J. D. Lipscomb, P. G. Debrunner, I. C. Gunsalez*, Biochem. Biophys. Res. Commun., **61**, 290 (1974).
324. *S. G. Sligar, P. Debrunner*, Fed. Proc., **33**, 1256 (1974).
325. *J. D. Lipscomb, S. G. Sligar, M. J. Namtvedt, I. C. Gunsalez*, J. Biol. Chem., **251**, 1116 (1976).
326. *T. Ueda, M. J. Coon*, Там же, **247**, 5010 (1972).
327. *S. W. May, B. J. Abbott*, Там же, **248**, 172 (1973).
328. *S. W. May, B. J. Abbott, A. Felix*, Biochem. Biophys. Res. Commun., **54**, 1540 (1973).
329. *A. J. Paine, A. E. M. McLean*, Там же, **58**, 482 (1974).
330. *A. J. Paine, A. E. M. McLean*, Biochem. Soc. Trans., **2**, 605 (1974).
331. *I. Yamazaki, L. H. Piette*, Biochim. Biophys. Acta, **77**, 47 (1963).
332. *J. Peisach, W. E. Blumberg, B. A. Wittenberg, J. B. Wittenberg*, J. Biol. Chem., **243**, 1871 (1968).
333. *T. Odajima, I. Yamazaki*, Biochim. Biophys. Acta, **206**, 77 (1970).
334. *T. Odajima*, Там же, **235**, 52 (1971).
335. *T. Odajima, I. Yamazaki*, Там же, **284**, 355 (1972).
336. *B. Halliwell, S. Ahluwalia*, Biochem. J., **153**, 513 (1976).
337. *G. Rotilio, G. Falcioni, E. Fioretti, M. Brunori*, Там же, **145**, 405 (1975).
338. *B. H. J. Bielski, D. A. Comstock, A. Haber, P. C. Chan*, Biochim. Biophys. Acta, **350**, 113 (1974).
339. *I. Yamazaki, K. Yokota*, Moll. Cell Biochem., **2**, 39 (1973).
340. *K. Yokota, I. Yamazaki*, Biochemistry, **16**, 1913 (1977).
341. *K. Takayama, M. Nakano*, Там же, **16**, 1921 (1977).
342. *B. Halliwell*, Planta, **140**, 81 (1978).
343. *B. Halliwell*, FEBS Letters, **80**, 291 (1977).
344. *C. Deby*, Arch. Int. Physiol. Biochem., **84**, 867 (1976).
345. *I. Pecht, M. Goldberg*, Fast Proc. Rad. Chem. Biol., **1975**, p. 277.
346. *O. Dionisi, T. Galeotti, T. Terranova, A. Azzi*, Biochim. Biophys. Acta, **403**, 292 (1975).
347. *G. Loschen, A. Azzi, C. Richter, L. Flohé*, FEBS Letters, **42**, 68 (1974).
348. *A. Boveris, V. E. Bechis*, Rev. Soc. Argent. Biol., **50**, 38 (1974).
349. *A. Boveris, E. Cadenas*, FEBS Letters, **54**, 311 (1975).
350. *D. D. Tyler*, Biochim. Biophys. Acta, **396**, 335 (1975).
351. *D. N. Nelson, A. Ruhmann-Wehnhold*, J. Clin. Invest., **56**, 1062 (1975).
352. *B. M. Мишин, А. Г. Покровский, В. В. Ляхович*, Биохимия, **41**, 763 (1976).
353. *H. Nohl, D. Hegner*, Europ. J. Biochem., **82**, 862 (1978).
354. *H. Ninnemann, R. J. Strasser, W. L. Butler*, Photochem. Photobiol., **26**, 41 (1977).
355. *A. Boveris, E. Cadenas, A. O. M. Stoppani*, Biochem. J., **156**, 435 (1976).
356. *E. Cadenas, A. Boveris, C. I. Ragan, A. O. M. Stoppani*, Arch. Biochem. Biophys., **180**, 248 (1977).
357. *H. A. Sasame, J. R. Mitchell, J. R. Gillette*, Fed. Proc., **34**, 729 (1975).
358. *C. Richter, A. Azzi, U. Weser, A. Wendel*, J. Biol. Chem., **252**, 5061 (1977).
359. *C. Auclair, D. DeProst, J. Hakim*, Biochem. Pharmacol., **27**, 355 (1978).
360. *B. В. Ляхович, В. М. Мишин, А. Г. Покровский*, Биохимия, **42**, 1323 (1977).
361. *G. M. Bartoli, T. Galeotti, G. Palombini, G. Parisi, A. Azzi*, Arch. Biochem. Biophys., **184**, 276 (1977).
362. *C. Auclair, M. Torres, J. Hakim*, FEBS Letters, **89**, 26 (1978).
363. *P. R. Rich, W. D. Bonner*, Arch. Biochem. Biophys., **188**, 206 (1978).
364. *E. M. Gregory, F. J. Yost, I. Fridovich*, J. Bacteriol., **115**, 987 (1973).
365. *J. A. Fee, R. L. Ward*, Biochem. Biophys. Res. Commun., **71**, 427 (1976).
366. *E. K. Hodgson, I. Fridovich*, Biochemistry, **14**, 5294 (1975).
367. *M. E. Adam, E. M. Fielden, F. Lavelle, L. Calabrese, D. Cocco, G. Rotilio*, Biochem. J., **167**, 271 (1977).
368. *E. M. Fielden, P. B. Roberts, R. C. Bray, G. Rotilio*, Biochem. Soc. Trans., **1**, 52 (1973).
369. *E. K. Hodgson, I. Fridovich*, Biochem. Biophys. Res. Commun., **54**, 270 (1973).
370. *M. A. Symonyan, R. M. Nalbandyan*, Там же, **71**, 1131 (1971).
371. *A. Rigo, P. Viglino, G. Rotilio*, Там же, **63**, 1013 (1975).
372. *A. Rigo, R. Stevanato, P. Viglino, G. Rotilio*, Там же, **79**, 776 (1977).

373. D. Klug, J. Rabani, I. Fridovich, J. Biol. Chem., 247, 4839 (1972).
 374. J. Rabani, D. Klug, I. Fridovich, Isr. J. Chem., 10, 1095 (1972).
 375. D. Klug-Roth, I. Fridovich, J. Rabani, J. Am. Chem. Soc., 95, 2786 (1973).
 376. E. M. Fielden, P. B. Roberts, R. C. Gray, D. J. Lowe, G. N. Mautner, G. Rotilio, L. Calabrese, Biochem. J., 139, 49 (1974).
 377. A. Rigo, R. Tomat, G. Rotilio, J. Electroanal. Chem., 57, 291 (1974).
 378. H. J. Forman, I. Fridovich, Arch. Biochem. Biophys., 158, 396 (1973).
 379. R. Brigelius, H. J. Hartmann, W. Bors, M. Saran, E. Lengfelder, U. Weser, Z. Physiol. Chem., 356, 739 (1975).
 380. M. Pick, J. Rabani, F. Yost, I. Fridovich, J. Am. Chem. Soc., 96, 7329 (1974).
 381. M. E. McAdam, R. A. Fox, F. Lavelle, E. M. Fielden, Biochem. J., 165, 71 (1977).
 382. F. Lavelle, M. E. McAdam, E. M. Fielden, Там же, 161, 3 (1977).
 383. J. K. Howie, M. M. Morrison, D. T. Sawyer, ACS Symp. Ser., 1977, 97.
 384. A. Rigo, P. Viglino, G. Rotilio, R. Tomat, FEBS Letters, 50, 86 (1975).
 385. M. E. McAdam, Biochem. J., 161, 697 (1977).
 386. M. A. Symanyan, R. M. Nalbandyan, FEBS Letters, 28, 22 (1972).
 387. E. K. Hodgson, I. Fridovich, Biochemistry, 14, 5299 (1975).
 388. B. Halliwell, FEBS Letters, 56, 34 (1975).
 389. L. Cleveland, L. Davis, Biochim. Biophys. Acta, 341, 517 (1974).
 390. K. Kovacs, B. Matkovics, Enzyme, 20, 1 (1975).
 391. K. E. Joester, G. Jung, U. Weber, U. Weser, FEBS Letters, 25, 28 (1972).
 392. M. Younes, U. Weser, Там же, 71, 87 (1976).
 393. J. K. Howie, D. T. Sawyer, J. Am. Chem. Soc., 98, 6698 (1976).
 394. E. T. Seo, T. L. Riechel, D. T. Sawyer, Inorg. Chem., 16, 734 (1977).
 395. A. F. Argo, C. Grovagnoli, P. DeSole, L. Calabrese, G. Rotilio, B. Mondoni, FEBS Letters, 21, 183 (1972).
 396. W. Paschen, U. Weser, Biochim. Biophys. Acta, 327, 217 (1973).
 397. K. Goda, T. Kimura, A. L. Thaler, K. Kees, A. P. Schaap, Biochem. Biophys. Res. Commun., 58, 660 (1974).
 398. A. P. Schaap, A. L. Thaler, G. R. Falter, K. Goda, T. Kimura, J. Am. Chem. Soc., 96, 4025 (1974).
 399. U. Weser, W. Paschen, M. Younes, Biochem. Biophys. Res. Commun., 62, 769 (1975).
 400. C. Richter, A. Wendel, U. Weser, A. Azzi, FEBS Letters, 51, 300 (1975).
 401. W. Paschen, U. Weser, Z. Physiol. Chem., 356, 727 (1975).
 402. M. Younes, U. Weser, FEBS Letters, 61, 209 (1976).
 403. K. Asada, K. Kiso, Europ. J. Biochem., 33, 253 (1973).
 404. K. Asada, K. Kiso, K. Yoshikawa, J. Biol. Chem., 249, 2175 (1974).
 405. K. Asada, K. Kiso, Agr. Biol. Chem., 37, 453 (1973).
 406. B. L. Epel, J. Neumann, Biochim. Biophys. Acta, 325, 520 (1973).
 407. J. R. Harbour, J. R. Bolton, Biochem. Biophys. Res. Commun., 64, 803 (1975).
 408. F. Boucher, G. Gingras, Там же, 67, 421 (1975).
 409. E. F. Elstner, C. Stoffer, A. Heupel, Z. Naturforsch., 30c, 53 (1975).
 410. J. F. Allen, Biochem. Biophys. Res. Commun., 66, 36 (1975).
 411. L. S. Jahnke, A. W. Frenkel, Там же, 66, 144 (1975).
 412. J. Lumsden, D. O. Hall, Там же, 64, 595 (1975).
 413. B. Halliwell, Europ. J. Biochem., 55, 355 (1975).
 414. J. F. Allen, D. O. Hall, Biochem. Biophys. Res. Commun., 52, 856 (1973).
 415. J. F. Allen, D. O. Hall, Там же, 58, 579 (1974).
 416. S. Asami, T. Akazawa, Biochemistry, 16, 2202 (1977).
 417. Y. Orii, D. A. Webster, Plant Cell Physiol., 18, 521 (1977).
 418. J. H. Bayston, N. K. King, F. D. Looney, M. E. Winfield, J. Am. Chem. Soc., 91, 2775 (1969).
 419. B. M. Hoffman, D. L. Diemente, F. Basolo, Там же, 92, 61 (1970).
 420. F. A. Walker, Там же, 92, 4235 (1970).
 421. S. A. Cockle, H. O. Hill, R. J. P. Williams, Inorg. Nucl. Chem. Letters, 6, 131 (1970).
 422. E. Melamud, B. L. Silver, Z. Dori, J. Am. Chem. Soc., 96, 4689 (1974).
 423. H. C. Stynes, J. A. Ibers, Там же, 94, 5125 (1972).
 424. D. V. Stynes, H. C. Stynes, J. A. Ibers, B. R. James, Там же, 95, 1142 (1973).
 425. F. A. Walker, Там же, 95, 1154 (1973).
 426. M. J. Carter, D. P. Rillema, F. Basolo, Там же, 96, 392 (1974).
 427. J. P. Collman, R. R. Gagne, J. Kouba, H. Ljusberg-Wahren, Там же, 96, 6800 (1974).
 428. B. M. Hoffman, D. H. Petering, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 67, 637 (1970).
 429. J. C. W. Chien, L. C. Dickinson, Там же, 69, 2783 (1972).
 430. T. Yonetani, H. Yamamoto, T. Iizuka, J. Biol. Chem., 249, 2168 (1974).
 431. B. M. Hoffman, T. Szymanski, F. Basolo, J. Am. Chem. Soc., 97, 673 (1975).
 432. D. Getz, E. Melamud, B. L. Silver, Там же, 97, 3846 (1975).
 433. L. Pauling, C. D. Coyell, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 22, 210 (1933).
 434. L. Pauling, Nature, 203, 182 (1964).

435. *C. H. Barlow, J. C. Maxwell, W. J. Wallace, W. S. Caughey*, Biochem. Biophys. Res. Commun., 55, 91 (1973).
436. *J. C. Maxwell, J. A. Volpe, C. H. Barlow, W. S. Caughey*, Там же, 58, 166 (1974).
437. *J. P. Collman, R. R. Gagne, C. A. Reed, T. R. Halbert, G. Lang, W. T. Robinson*, J. Am. Chem. Soc., 97, 1427 (1975).
438. *J. J. Weiss*, Nature, 202, 83 (1964).
439. *J. J. Weiss*, Там же, 203, 183 (1964).
440. *J. B. Wittenberg, B. A. Wittenberg, J. Peisach, W. E. Blumberg*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 67, 1846 (1970).
441. *Y. Yshimura, V. Ullrich, J. A. Peterson*, Biochem. Biophys. Res. Commun., 42, 140 (1971).
442. *H. Schleyer, D. Y. Cooper, O. Rosenthal*, Oxidases and Related Redox Systems, 1, 469 (1973).
443. *J. P. Collman, J. I. Brauman, T. R. Halbert, K. S. Suslick*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 73, 333 (1976).
444. *A. S. Koster*, J. Chem. Phys., 63, 3284 (1975).
445. *G. C. Wagner, R. J. Kassner*, J. Am. Chem. Soc., 96, 5593 (1974).
446. *W. S. Brinigar, C. K. Chang*, Там же, 96, 5595 (1974).
447. *W. S. Brinigar, C. K. Chang, J. Geibel, T. G. Traylor*, Там же, 96, 5597 (1974).
448. *D. L. Anderson, C. J. Weschler, F. Basolo*, Там же, 96, 5599 (1974).
449. *J. Almug, J. E. Baldwin, R. L. Dyer, J. Huff, C. J. Wilkerson*, Там же, 96, 5600 (1974).
450. *C. K. Chang, T. G. Traylor*, Biochem. Biophys. Res. Commun., 62, 729 (1975).
451. *H. P. Misra, I. Fridovich*, J. Biol. Chem., 247, 6960 (1972).
452. *R. Wever, B. Oudega, B. F. van Gelder*, Biochim. Biophys. Acta, 302, 475 (1973).
453. *M. Brubori, G. Falcioni, E. Fioretti, B. Giardina, G. Rotilio*, Europ. J. Biochem., 53, 99 (1975).
454. *T. Cotoh, K. Shikama*, J. Biochem., 80, 397 (1976).
455. *B. Goldberg, A. Stern*, J. Biol. Chem., 250, 2401 (1975).
456. *W. J. Wallace, W. S. Caughey*, Biochem. Biophys. Res. Commun., 63, 561 (1975).
457. *O. Augusto, G. Cilento*, Arch. Biochem. Biophys., 168, 549 (1975).
458. *B. Goldberg, A. Stern, J. Peisach*, J. Biol. Chem., 251, 3045 (1976).
459. *B. Goldberg, A. Stern*, Biochim. Biophys. Acta, 437, 628 (1976).
460. *E. W. Abell, J. M. Pratt, R. Whelan, P. J. Wilkinson*, J. Am. Chem. Soc., 96, 7120 (1974).
461. *L. S. Demma, J. M. Salhany*, J. Biol. Chem., 252, 1226 (1977).
462. *W. J. Wallace, J. C. Maxwell, W. S. Caughey*, Biochem. Biophys. Res. Commun., 57, 1104 (1974).
463. *А. Е. Мышикин, В. М. Чибрикин, Л. А. Пирузян*, Ж. общ. химии, 45, 1624 (1975).
464. *A. Azzi, C. Montecucco, C. Richter*, Biochem. Biophys. Res. Commun., 65, 597 (1975).
465. *K. A. Markossian, R. M. Nalbandyan*, Там же, 67, 870 (1975).
466. *R. H. Cassell, I. Fridovich*, Biochemistry, 14, 1866 (1975).
467. *C. C. Winterbourn, B. M. McGrath, R. W. Carrell*, Biochem. J., 155, 493 (1976).
468. *D. Haristoy*, Report IPNO-T-76-04 (1976); C. A., 87, 97671 (1977).
469. *Y. A. Ilan, J. Rabani, G. Czapski*, Biochim. Biophys. Acta, 446, 277 (1976).
470. *R. E. Lynch, G. R. Lee, G. E. Cartwright*, J. Biol. Chem., 251, 1015 (1976).
471. *R. E. Lynch, J. E. Thomas, G. R. Lee*, Biochemistry, 16, 4563 (1977).
472. *J. Ellis, J. M. Pratt*, Chem. Commun., 1973, 781.
473. *H. A. O. Hill, D. R. Turner*, Biochem. Biophys. Res. Commun., 56, 739 (1974).
474. *С. В. Пригода, А. А. Штейнман, И. Б. Афанасьев*, Коорд. хим., 3, 1684 (1977).
475. *И. Б. Афанасьев, С. В. Пригода*, Коорд. химия, в печати.
476. *С. В. Пригода, И. Б. Афанасьев*, Там же, 4, 1386 (1978).
477. *J. Butler, G. G. Jayson, A. J. Swallow*, J. Chem. Soc., Faraday Trans. I, 1976, 13.
478. *И. Б. Афанасьев, С. В. Пригода, А. М. Хенкин, А. А. Штейнман*, ДАН СССР, 236, 641 (1977).
479. *J. S. Valentine, A. E. Quinn*, Inorg. Chem., 15, 1997 (1976).
480. *J. S. Valentine, Y. Tatsuno, M. Nappa*, J. Am. Chem. Soc., 99, 3522 (1977).
481. *E. M. Gregory, I. Fridovich*, J. Bacteriol., 114, 543 (1973).
482. *E. M. Gregory, I. Fridovich*, Там же, 114, 1193 (1973).
483. *H. M. Hassan, I. Fridovich*, Там же, 129, 1574 (1977).
484. *E. M. Gregory, S. A. Coscin, I. Fridovich*, Там же, 117, 456 (1974).
485. *B. W. Bonta, E. R. Gawron, J. B. Warshaw*, Pediatr. Res., 11, 754 (1977).
486. *K. Utsumi, T. Yoshioka, N. Yamanaka, T. Nakazawa*, FEBS Letters, 79, 1 (1977).
487. *F. J. Yost, I. Fridovich*, Arch. Biochem. Biophys., 175, 514 (1976).
488. *H. P. Misra, I. Fridovich*, Там же, 176, 577 (1976).
489. *L. W. Oberley, A. L. Lingren, S. A. Baker, R. H. Stevens*, Radiation Res., 68, 320 (1976).
490. *A. Petkau, K. Kelly, W. S. Chelak, S. D. Plescach, C. Barefoot, B. E. Meeker*, Biochem. Biophys. Res. Commun., 67, 1167 (1975).

491. A. Petkau, K. Kelly, W. Schelak, C. Barefoot, Там же, 70, 452 (1976).
 492. A. Petkau, W. S. Chelak, Biochim. Biophys. Acta, 433, 445 (1976).
 493. A. Petkau, W. S. Chelak, S. D. Pleskach, Life Sci., 22, 867 (1978).
 494. J. D. Crapo, D. Tierney, Amer. J. Physiol., 226, 1401 (1974).
 495. R. S. Bhatnagar, Biochem. Eff. Environ. Pollut., 1977, 47.
 496. A. P. Autor, Life Sci., 14, 1309 (1974).
 497. M. R. Montgomery, Res. Commun. Chem. Path. Pharm., 16, 155 (1977).
 498. J. A. Farrington, Proc. XIII British Weed Control Conf. ICI Ltd., Bracknell/Berks, v. 1, 1976, p. 225.
 499. G. N. Giannopolitis, S. K. Ries, Weed Sci., 25, 298 (1977).
 500. M. G. Saifer, L. D. Williams, W. Huber, Пат. США 4022224 (1977); C. A., 87, 48777 (1977).
 501. F. Lavelle, A. M. Michelson, L. Dimitrijevic, Biochem. Biophys. Res. Commun., 55, 350 (1973).
 502. R. M. Leipzig, G. J. Brewer, W. C. Kruckeberg, Prog. Clin. Biol. Res., 1, 711 (1975).
 503. J. J. van Hemmen, W. J. A. Meuling, Biochim. Biophys. Acta, 402, 133 (1975).
 504. J. A. Fee, H. D. Teitelbaum, Biochem. Biophys. Res. Commun., 49, 150 (1972).
 505. T. C. Pederson, S. D. Aust, Там же, 48, 798 (1972).
 506. R. Zimmermann, L. Flohé, U. Weser, H. J. Hartmann, FEBS Letters, 29, 117 (1973).
 507. T. C. Pederson, S. D. Aust, Biochem. Biophys. Res. Commun., 52, 1071 (1973).
 508. J. S. Bus, S. D. Aust, J. E. Gibson, Там же, 58, 749 (1974).
 509. U. Takahama, M. Nishimura, Plant Cell Physiol., 17, 111 (1976).
 510. J. M. C. Cuttridge, Biochem. Biophys. Res. Commun., 77, 379 (1977).
 511. I. M. Goldstein, G. Weissman, Там же, 75, 604 (1977).
 512. М. Н. Мерзляк, С. Г. Юферова, А. С. Соболев, Биофизика, 22, 846 (1977).
 513. T. Noguehi, N. Nakano, Biochim. Biophys. Acta, 368, 446 (1974).
 514. D. D. Tyler, FEBS Letters, 51, 180 (1975).
 515. L. L. Smith, M. J. Kulig, J. I. Teng, Chem. Phys. Lipids, 20, 211 (1977).
 516. B. Goldberg, A. Stern, J. Biol. Chem., 251, 6468 (1976).
 517. A. Valenzuela, H. Rios, G. Neiman, Experientia, 33, 962 (1977).
 518. B. Goldberg, A. Stern, Arch. Biochem. Biophys., 178, 218 (1977).
 519. B. Goldberg, A. Stern, Acta Biol. Med. Cer., 36, 731 (1977).
 520. A. M. Michelson, P. Durosay, Photochem. Photobiol., 25, 55 (1977).
 521. E. W. Kellogg, I. Fridovich, J. Biol. Chem., 252, 6721 (1977).
 522. R. E. Lynch, I. Fridovich, Там же, 253, 1838 (1978).
 523. E. Dybing, S. D. Nelson, J. R. Mitchell, H. A. Sasame, J. R. Gillette, Mol. Pharm., 12, 911 (1976).
 524. R. Docampo, F. S. Cruz, A. Boveris, R. P. A. Muniz, D. M. S. Esquivel, Arch. Biochem. Biophys., 186, 292 (1978).
 525. J. M. McCord, Science, 185, 529 (1974).
 526. Y. Oyanagui, Biochem. Pharm., 25, 1465 (1976).
 527. Y. Oyanagui, Там же, 25, 1473 (1976).
 528. I. M. Goldstein, D. Roos, G. Weissmann, H. B. Kaplan, Inflammation, 1, 305 (1976).
 529. U. Weser, C. Richter, A. Wendel, M. Younes, Bioinorg. Chem., 8, 201 (1978).
 530. M. Younes, U. Weser, Biochem. Biophys. Res. Commun., 78, 1247 (1977).
 531. Y. Oyanagui, Biochem. Pharm., 26, 473 (1977).
 532. R. I. Handin, R. Karabin, G. J. Boxer, J. Clin. Invest., 59, 957 (1977).
 533. D. D. Tyler, IX Int. Congress on Biochemistry, Stockholm, 1973, p. 231.
 534. D. M. Williams, G. R. Lee, G. E. Cartwright, J. Clin. Invest., 53, 665 (1974).
 535. A. M. Michelson, M. E. Buckingham, Biochem. Biophys. Res. Commun., 58, 1079 (1974).
 536. J. E. Biaglow, B. E. Jacobson, O. F. Nygaard, Cancer Res., 37, 3306 (1977).
 537. A. B. Пескин, И. Б. Збарский, А. А. Константинов, ДАН СССР, 229, 751 (1976).
 538. В. З. Ланкин, С. М. Гуревич, Там же, 226, 705 (1976).
 539. R. H. Wickramasinghe, P. R. K. Ready, L. Klein, C. A. Villee, Clin. Biochem., 9, 24 (1976).
 540. G. M. Bartoli, T. Galeotti, A. Azzi, Biochim. Biophys. Acta, 497, 622 (1977).
 541. A. Petkau, L. G. Monasterski, K. Kelly, H. G. Friesen, Res. Commun. Chem. Pathol. Pharm., 17, 125 (1977).
 542. A. V. Peskin, Ya. M. Koen, I. B. Zbarsky, A. A. Konstantinov, FEBS Letters, 1977, 11.
 543. S. K. Sahu, L. W. Oberley, R. H. Stevens, E. F. Riley, J. Natl. Cancer Inst., 58, 1125 (1977).
 544. R. Ishida, T. Takahashi, Biochem. Biophys. Res. Commun., 66, 1432 (1975).
 545. K. Handa, S. Sato, Gann, 66, 47 (1975).
 546. S. Sato, M. Iwaizumi, K. Handa, Y. Tamura, Там же, 68, 603 (1977).
 547. N. R. Bachur, S. L. Gordon, M. V. Gee, Mol. Pharm., 13, 901 (1977).
 548. W. S. Thaler, Chem. Biol. Interactions, 19, 265 (1977).
 549. J. Goodman, P. Hochstein, Biochem. Biophys. Res. Commun., 77, 797 (1977).
 550. И. Б. Афанасьев, Н. И. Полозова, Г. И. Самохвалов, Bioorganic Chemistry, в печати.

551. *M. Gosalvez, M. Blanco, J. Hunter, M. Miko, B. Chance*, *Europ. J. Cancer*, **10**, 567 (1974).
552. *Y. Yamamoto, I. L. Hansen, T. H. Porter, K. Folkers*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **58**, 633 (1974).
553. *B. M. Babior, B. S. Kipnes, J. T. Curnutte*, *J. Clin. Invest.*, **52**, 741 (1973).
554. *R. B. Johnston, B. Keele, L. Webb, D. Kessler, K. V. Rajagopalan*, *Там же*, **52**, 44a (1973).
555. *I. Fridovich, N. England*, *J. Med.*, **290**, 624 (1974).
556. *R. C. Allen, S. J. Yevich, R. W. Orth, R. H. Steele*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **60**, 909 (1974).
557. *A. Nakagawara, S. Minakami*, *Там же*, **64**, 760 (1975).
558. *D. B. Brath, M. L. Karnovsky*, *J. Exp. Med.*, **141**, 257 (1975).
559. *R. B. Johnston, B. B. Keele, H. P. Misra, J. E. Lehmeier, L. S. Webb, R. L. Baehner, K. V. Rajagopalan*, *J. Clin. Invest.*, **55**, 1357 (1975).
560. *R. B. Johnston, B. B. Keele, H. P. Misra, J. E. Lehmeier, L. S. Webb*, *Phagocytic Cell Host Resistance*, *N. Y.*, 1975, p. 61.
561. *M. L. Salin, J. M. McCord*, *J. Clin. Invest.*, **56**, 1319 (1975).
562. *R. S. Weening, R. Wever, D. Loos*, *J. Lab. Clin. Med.*, **85**, 245 (1975).
563. *R. B. Johnston, J. E. Lehmeier, L. A. Curthrie*, *J. Exp. Med.*, **146**, 1551 (1976).
564. *S. Weiss, G. Kling, A. L. Buglio*, *Clin. Res.*, **23**, 497a (1975).
565. *M.-F. Tsan, B. Newman, P. A. McIntyre*, *Br. J. Haematol.*, **33**, 189 (1976).
566. *L. R. DeChatelet, D. Mulliken, C. E. McCall*, *J. Infect. Dis.*, **131**, 443 (1975).
567. *L. R. DeChatelet, P. S. Shirley, L. McPhail, C. C. Huntley, H. B. Muss, D. A. Bass*, *Blood*, **50**, 525 (1977).
568. *D. B. Drath, M. L. Karnovsky*, *J. Exp. Med.*, **141**, 257 (1975).
569. *M. Rister, R. L. Baehner*, *Br. J. Haematol.*, **36**, 241 (1977).
570. *F. J. Yost, I. Fridovich*, *Arch. Biochem. Biophys.*, **161**, 395 (1974).
571. *A. J. Marcus, S. T. Silk, L. B. Safier, H. L. Ultman*, *J. Clin. Invest.*, **59**, 149 (1977).
572. *B. M. Babior, J. T. Curnutte, R. S. Kipnes*, *J. Lab. Clin. Med.*, **85**, 235 (1975).
573. *W. J. Litchfield, W. W. Wells*, *Arch. Biochem. Biophys.*, **188**, 26 (1978).
574. *L. R. DeChatelet, P. S. Shirley, P. R. Goodman, C. E. McCall*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **8**, 146 (1975).
575. *J. T. Curnutte, B. M. Babior*, *J. Clin. Invest.*, **53**, 1662 (1974).
576. *B. M. Babior, J. T. Curnutte, B. J. Murrich*, *Там же*, **58**, 989 (1976).
577. *J. T. Curnutte, D. M. Whitten, B. M. Babior*, *N. England J. Med.*, **290**, 593 (1974).
578. *B. M. Babior, J. T. Curnutte, R. S. Kipnes*, *J. Clin. Invest.*, **56**, 1035 (1975).
579. *P. Patriarca, D. Dri, K. Kakinuma, F. Rossi*, *Biochim. Biophys. Acta*, **385**, 380 (1975).
580. *C. Auclair, E. Cramer, J. Hakim, P. Bovin*, *Biochemie*, **58**, 1359 (1976).
581. *I. M. Goldstein, M. Cerqueira, S. Lund, H. B. Kaplan*, *J. Clin. Invest.*, **59**, 249 (1977).
582. *J. T. Curbutto, B. M. Babior*, *Blood*, **45**, 851 (1975).
583. *A. Nakagawara, K. Kakinuma, H. Shin, S. Miyazaki, S. Minakami*, *Clin. Chim. Acta*, **70**, 133 (1976).
584. *D. Roos, I. M. Goldstein, H. B. Kaplan, G. Weissmann*, *Agent Act.*, **6**, 256 (1976).
585. *K. Kakinuma, S. Minakami*, *Biochim. Biophys. Acta*, **538**, 50 (1978).
586. *I. M. Goldstein, D. Roos, H. B. Kaplan, G. Weissmann*, *J. Clin. Invest.*, **56**, 1155 (1975).
587. *C. Auclair, J. Hakim, P. Bovin*, *FEBS Letters*, **79**, 390 (1977).
588. *K. Takanaka*, *Hiroshima Kogyo Daigaku Kenkyu Kiyo*, **11**, 1 (1977).
589. *H. J. Cohen, M. E. Chovaniec*, *J. Clin. Invest.*, **61**, 1081 (1978).
590. *H. J. Cohen, M. E. Chovaniec*, *Там же*, **61**, 1088 (1978).
591. *M. F. Tsan, P. A. McIntyre*, *J. Exp. Med.*, **146**, 1308 (1976).
592. *H. Rosen, S. J. Klebanoff*, *J. Clin. Invest.*, **58**, 60 (1976).
593. *I. M. Goldstein, S. Lund, S. Hoffstein, G. Weissmann*, *J. Exp. Med.*, **146**, 483 (1977).
594. *D. Amano, Y. Kagozaki, T. Usui, S. Yamamoto, O. Hayaishi*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **66**, 272 (1975).
595. *D. Klebanoff*, *J. Biol. Chem.*, **249**, 3724 (1974).
596. *H. H. Dollwet*, *Sci. Biol.*, **J.**, **4**, 29 (1978).
597. *A. M. Michelson*, *Superoxide and Superoxide Dismutases*, *Acad. Press, London*, **1977**, p. 19.
598. *N. Kitajima, S. Fukuzumi, Y. Ono*, *J. Phys. Chem.*, **82**, 1505 (1978).
599. *R. A. Holroyd, B. H. J. Bielski*, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 5796 (1978).
600. *J. R. Harbour, M. L. Hair*, *J. Phys. Chem.*, **82**, 1397 (1978).
601. *V. S. Srinivasan, D. Podolski, N. J. Westrick, D. C. Neckers*, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 6513 (1978).
602. *C. C. Felix, J. S. Hyde, T. Sarna, R. C. Sealy*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **84**, 335 (1978).
603. *A. Puxeddu, N. Marsich, G. Costa*, *Chem. Commun.*, **1978**, 339.
604. *B. Halliwell*, *Biochem. J.*, **167**, 279 (1977).

605. C.-I. Chern, R. DiCosimo, R. DeJesus, J. SanFillippo, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 7317 (1978).
606. W. G. Niehaus, *Bioorg. Chem.*, **7**, 77 (1978).
607. M. Younes, E. Lengfelder, S. Zienau, U. Weser, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **81**, 576 (1978).
608. Y. Ilan, Y. A. Ilan, G. Czapski, *Biochim. Biophys. Acta*, **503**, 399 (1978).
609. M. Nishikimi, K. Yagi, *Biochem. Med. Aspects Act. Oxygen, Papers of symposium*, University Park Press, Baltimore, 1977, p. 79; C. A., **89**, 55350 (1978).
610. P. B. McCay, K.-L. Fong, E. K. Lai, M. M. King, *Proc. Int. Symp. Tocopherol, Oxygen Biomembr.*, Elsevier, Amsterdam, 1978, p. 41.
611. K. Yagi, H. Yamada, M. Nishikimi, Там же, p. 1.
612. G. Cohen, см.⁵⁹⁷, p. 317.
613. B. Halliwell, *FEBS Letters*, **92**, 321 (1978).
614. A. A. Frimer, J. Rosenthal, S. Hoz, *Tetrahedron Letters*, 1977, 4631.
615. M. Lissel, E. V. Dehmilow, Там же, 1978, 3689.
616. A. Rigo, E. Argese, R. Stevanato, E. F. Orsega, P. Viglino, *Inorg. Chim. Acta*, **24**, 471 (1977).
617. G. R. Buetner, L. W. Oberley, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **83**, 69 (1978).
618. J. P. Henry, A. M. Michelson, см.⁵⁹⁷, p. 283.
619. R. C. Bray, G. N. Mautner, E. M. Fielden, C. I. Claire, Там же, p. 61.
620. H. Calderaru, K. DeArmond, K. Hanck, *Inorg. Chem.*, **17**, 2030 (1978).
621. S. R. Pickens, A. E. Martell, G. McLendon, A. B. P. Lever, H. B. Gray, Там же, **17**, 2190 (1978).
622. A. Boveris, R. A. Sanchez, M. T. Beconi, *FEBS Letters*, **92**, 333 (1978).
623. S. Huq, J. P. Palmer, *Plant Sci. Letters*, **11**, 351 (1978).
624. P. J. O'Brien, *Pharm. Therapeutics*, **A2**, 517 (1978).
625. C. Auclair, D. DeProst, J. Hakim, *Biochem. Pharm.*, **27**, 355 (1978).
626. H. Kuthan, H. Tsuji, H. Graf, V. Ullrich, J. Werringloer, R. W. Estabrook, *FEBS Letters*, **91**, 343 (1978).
627. R. C. Sealy, H. M. Swartz, R. L. Olive, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **82**, 680 (1978).
628. A. M. Michelson, см.⁵⁹⁷, p. 87.
629. J. Carlsson, G. Nyberg, J. Wrethen, *Appl. Environ. Microbiol.*, **36**, 223 (1978).
630. S. Kanematsu, K. Asada, *Arch. Biochem. Biophys.*, **185**, 473 (1978).
631. H. P. Misra, I. Fridovich, Там же, **189**, 317 (1978).
632. J. A. Fee, G. J. McClune, *Dev. Biochem.*, **1**, 273 (1978), C. A., **89**, 142577 (1978).
633. C. C. Winterbourn, J. K. Freuch, R. F. C. Claridge, *FEBS Letters*, **94**, 269 (1978).
634. E. Lengfelder, E. F. Elstner, *Z. Physiol. Chem.*, **359**, 751 (1978).
635. D. Stone, P. S. Lin, L. Kwock, *Int. J. Radiat. Biol.*, **33**, 393 (1978).
636. S. A. Cockle, R. C. Bray, см.⁵⁹⁷, p. 215.
637. R. P. Mason, F. J. Peterson, J. L. Holtzman, *Mol. Pharm.*, **14**, 665 (1978).
638. J.-P. Henry, F. Hirata, O. Hayaishi, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **81**, 1091 (1978).
639. M. Younes, U. Weser, *Biochim. Biophys. Acta*, **526**, 644 (1978).
640. K. Soda, T. Kido, K. Asada, см.⁶⁰⁹, p. 119.
641. I. Yamazaki, K. Yokota, R. Nakajima, Там же, p. 91.
642. J. DeRycker, B. Halliwell, *Biochem. J.*, **175**, 601 (1978).
643. A. A. Kumar, C. S. Vaidyanathan, N. A. Rao, *Indian J. Biochem. Biophys.*, **15**, 5 (1978).
644. M. P. Esnouf, M. R. Green, H. A. O. Hill, G. B. Irvine, S. J. Walter, *Biochem. J.*, **174**, 345 (1978).
645. G. M. Clore, E. M. Chance, Там же, **173**, 799 (1978).
646. W. S. Lin, D. A. Armstrong, M. Lal, *Int. J. Radiat. Biol.*, **33**, 231 (1978).
647. E. F. Elstner, M. Saran, W. Bors, E. Lengfelder, *Europ. J. Biochem.*, **89**, 61 (1978).
648. P. A. Jursinic, *FEBS Letters*, **90**, 15 (1978).
649. T. Miura, N. Ogawa, T. Ogiso, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 1261 (1978).
650. B. K. Колтковер, О. И. Кофман, А. М. Хенкин, А. А. Штейнман, Изв. АН СССР, сер. хим., 1978, 1690.
651. N. R. Bachur, S. L. Gordon, M. V. Gee, *Cancer Res.*, **38**, 1745 (1978).
652. L. W. Oberley, I. B. Bize, S. K. Sahu, S. W. H. C. Leuthauser, H. E. Gruber, *J. Nat. Cancer Inst.*, **61**, 375 (1978).
653. Y. Oyanagui, *Biochem. Pharm.*, **27**, 777 (1978).
654. H. Ohmori, K. Komoriya, A. Azuma, Y. Hashimoto, S. Kurozumi, Там же, **27**, 1397 (1978).
655. R. B. Johnston, J. E. Lehmeier, см.⁵⁹⁷, p. 291.
656. P. Puig-Parellada, J. M. Planas, *Biochem. Pharm.*, **27**, 535 (1978).
657. M. Rister, K. Bauermeister, U. Gravert, E. Gladtke, *Lancet*, 1978, 1094.
658. R. B. Johnston, C. A. Godzik, Z. A. Cohn, *J. Exp. Med.*, **148**, 115 (1978).

659. *S. H. Stokes, W. B. Davis, W. A. Sorber*, J. Reticuloendothelial Soc., 24, 101 (1978).
660. *K. Takanaka, T. Usui*, Hiroshima J. Med. Sci., 27, 23 (1978).
661. *B. M. Babior*, см. ⁵⁹⁷, p. 271.
662. *R. L. Salin, J. M. McCord*, Там же, p. 257.
663. *R. C. Jandl, J. Andre-Schwartz, L. Borges-DuBois, R. S. Kipnes, B. J. McMurrich, B. M. Babior*, J. Clin. Invest., 61, 1176 (1978).
664. *C. Auclair, M. Torres, J. Hakim*, Biochem. Biophys. Res. Commun., 81, 1067 (1978).
665. *S. J. Weiss, G. W. King, A. F. LaBuglio*, Am. J. Hematol., 4, 1 (1978).
666. *T. Gabig, R. S. Kipnes, B. M. Babior*, J. Biol. Chem., 253, 6663 (1978).
667. *A. Samuni, M. Chevion, Y. S. Halpern, Y. A. Ilan, G. Czapski*, Radiat. Res., 75, 489 (1978).
668. *J. K. Freuch, C. C. Winterbourn, B. W. Carrell*, Biochem. J., 173, 19 (1978).
669. *G. Rotilio, E. Fioretti, G. Falcioni, M. Brunori*, см. ⁵⁹⁷, p. 239.
670. *K. S. Kumar, C. Rowse, P. Hochstein*, Biochem. Biophys. Res. Commun., 83, 587 (1978).
671. *M. J. Thomas, K. S. Mehl, W. A. Pryor*, Там же, 83, 927 (1978).
672. *B. Halliwell*, FEBS Letters, 96, 238 (1978).
673. *R. E. Lynch, I. Fridovich*, J. Biol. Chem., 253, 4697 (1978).
674. *S. D. Varma, T. K. Ets, R. D. Richards*, Ophthalmic Res., 9, 421 (1977).
675. *K. C. Bhuyan, D. K. Bhuyan*, Biochim. Biophys. Acta, 542, 28 (1978).

Всесоюзный научно-исследовательский
витаминный институт, Москва