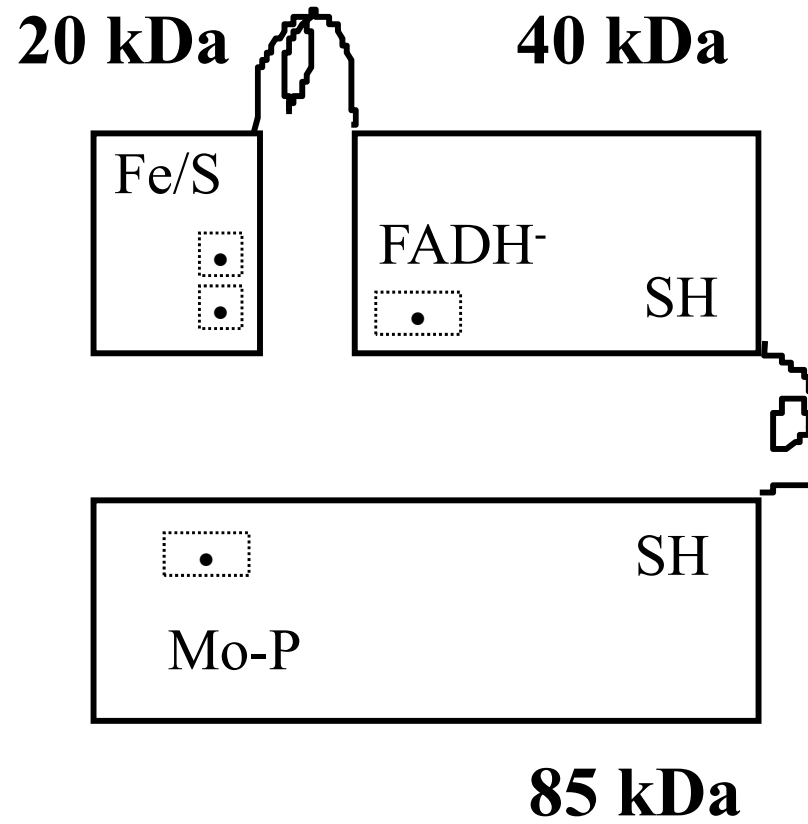


Endogenní zdroje volných radikálů

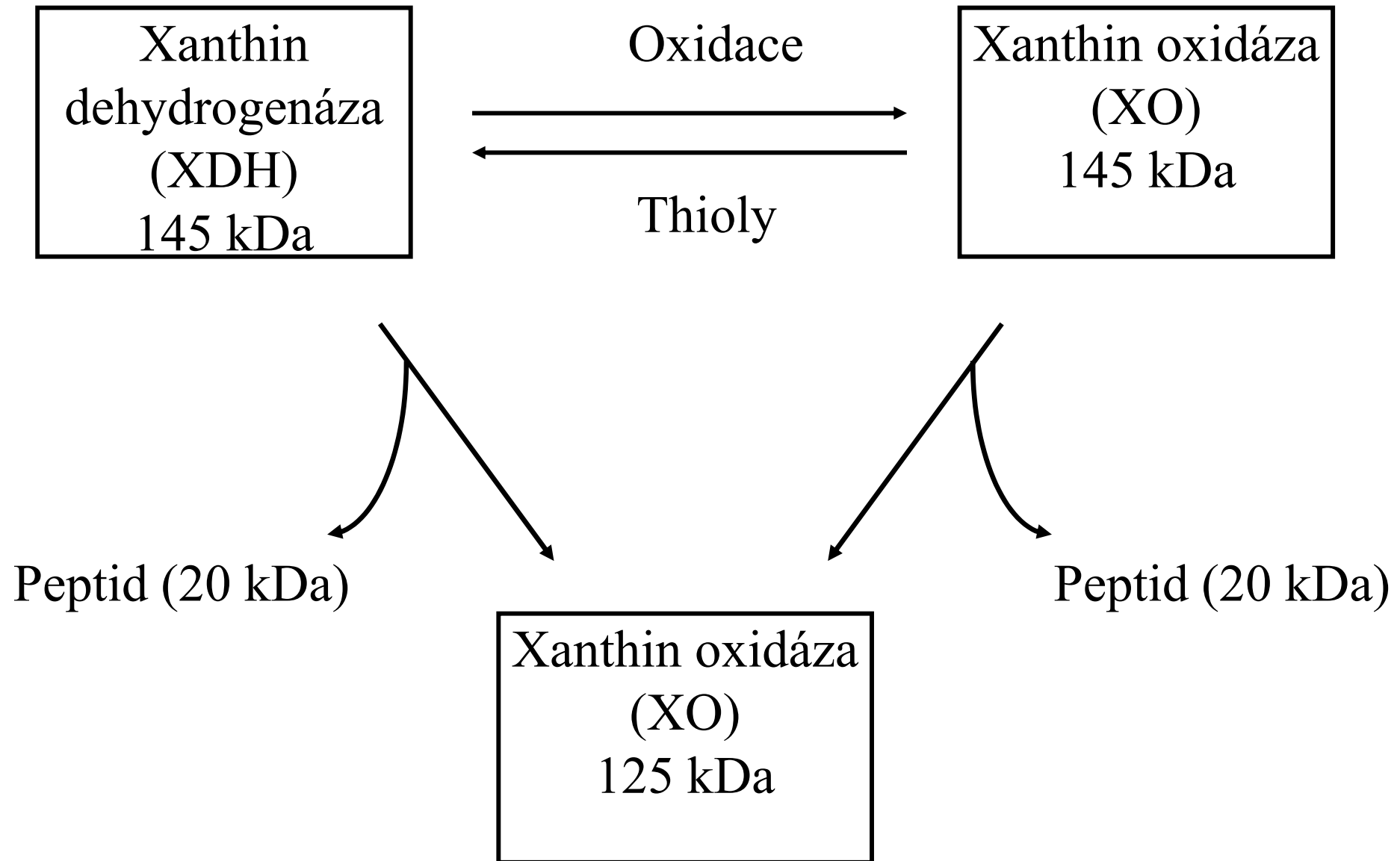
Fyziologické vs. patofyziologické procesy

- ~ Enzymatické systémy: Xanthin / Xanthin oxidáza, NADPH oxidáza, Peroxidázy, NO syntáza, Cytochrom P450
- ~ Autooxidační reakce: glycerinaldehyd, adrenalin, noradrenalin, dopamin, cystein, katecholaminy aj.
- ~ Proteiny obsahující hem
- ~ Elektronový transportní řetězec mitochondrií

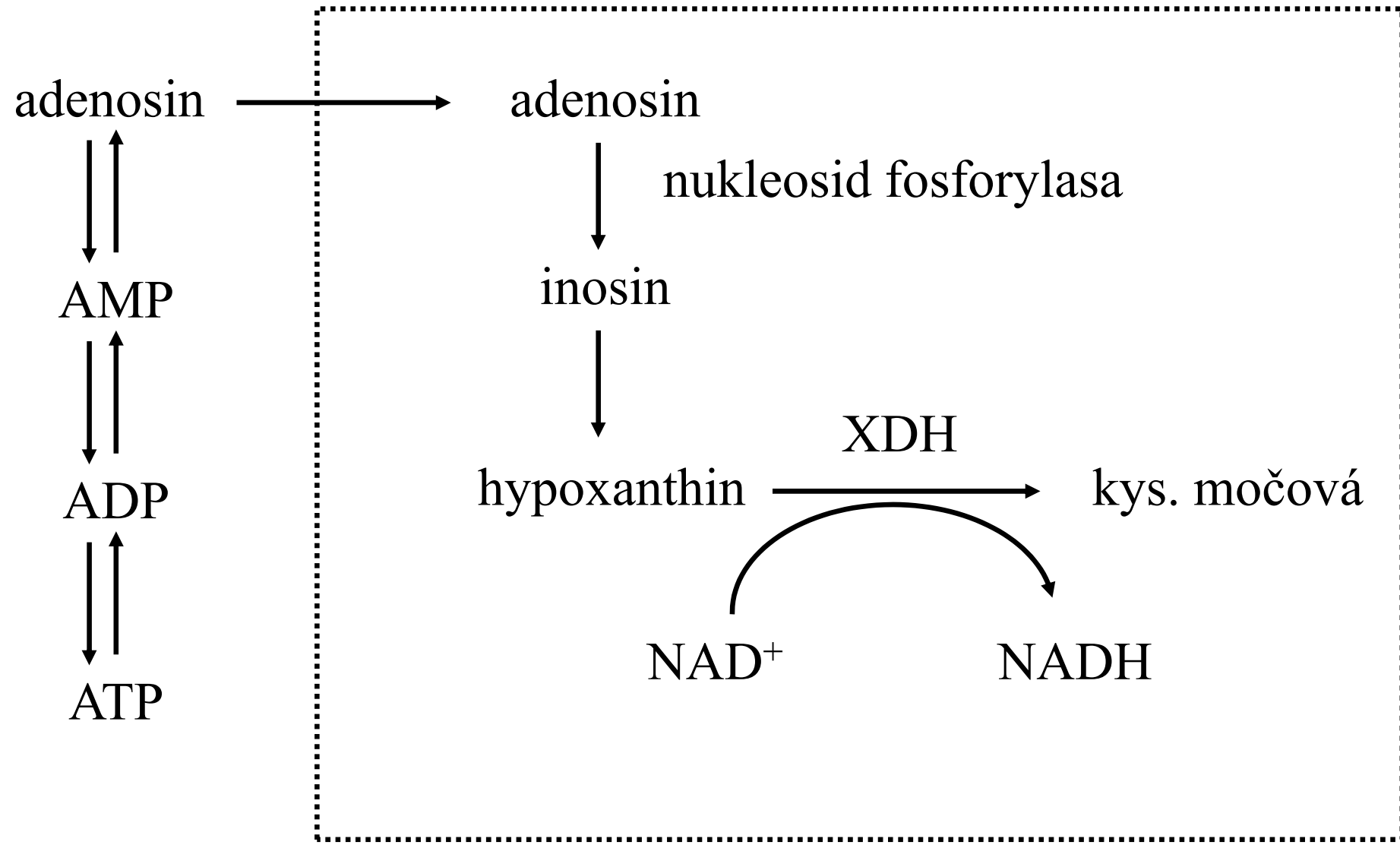
Xanthin oxidoreduktáza



Xanthin oxidoreduktáza

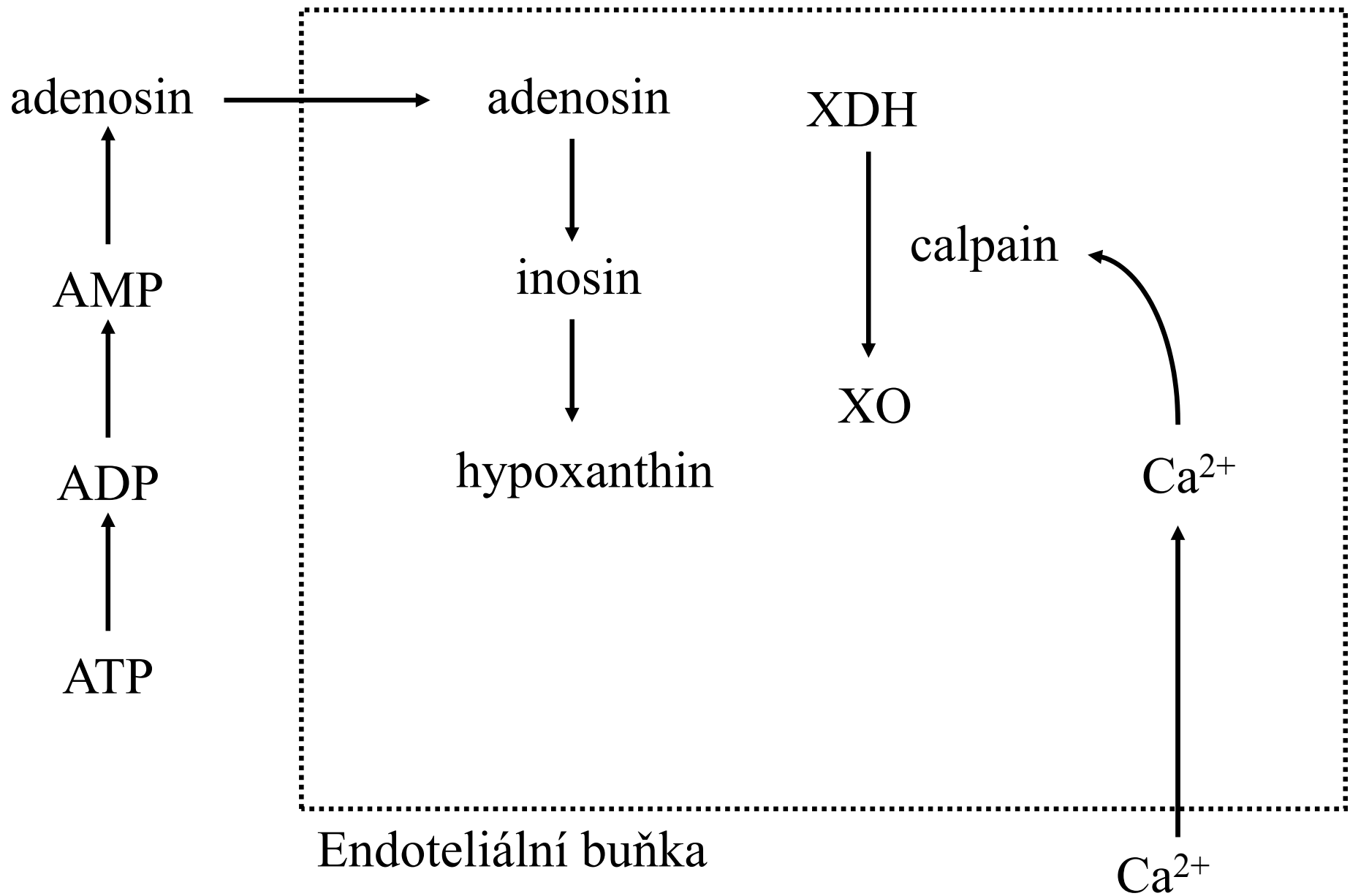


Xanthin dehydrogenáza

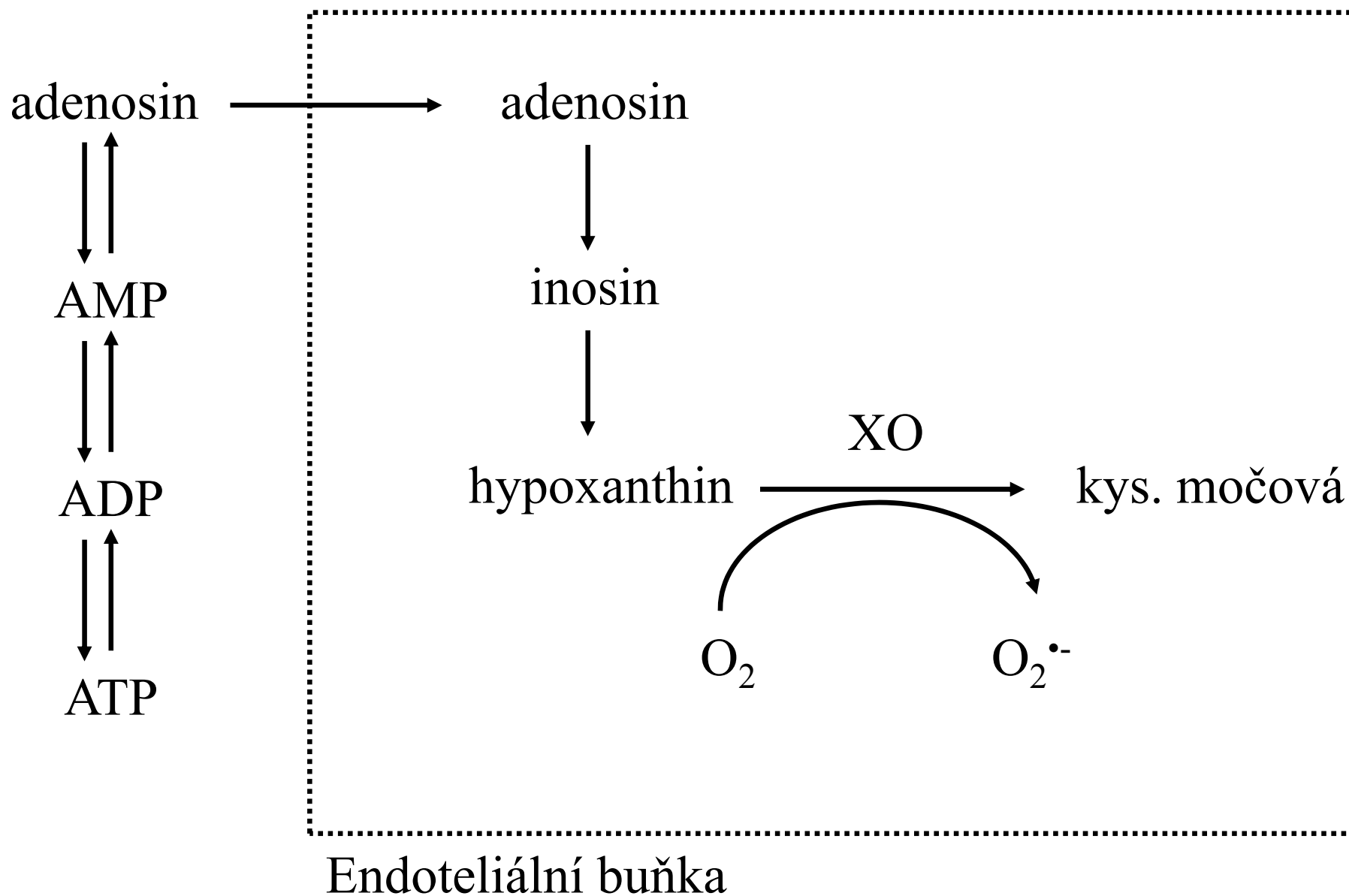


Endoteliální buňka

Xanthin oxidáza - ischemie

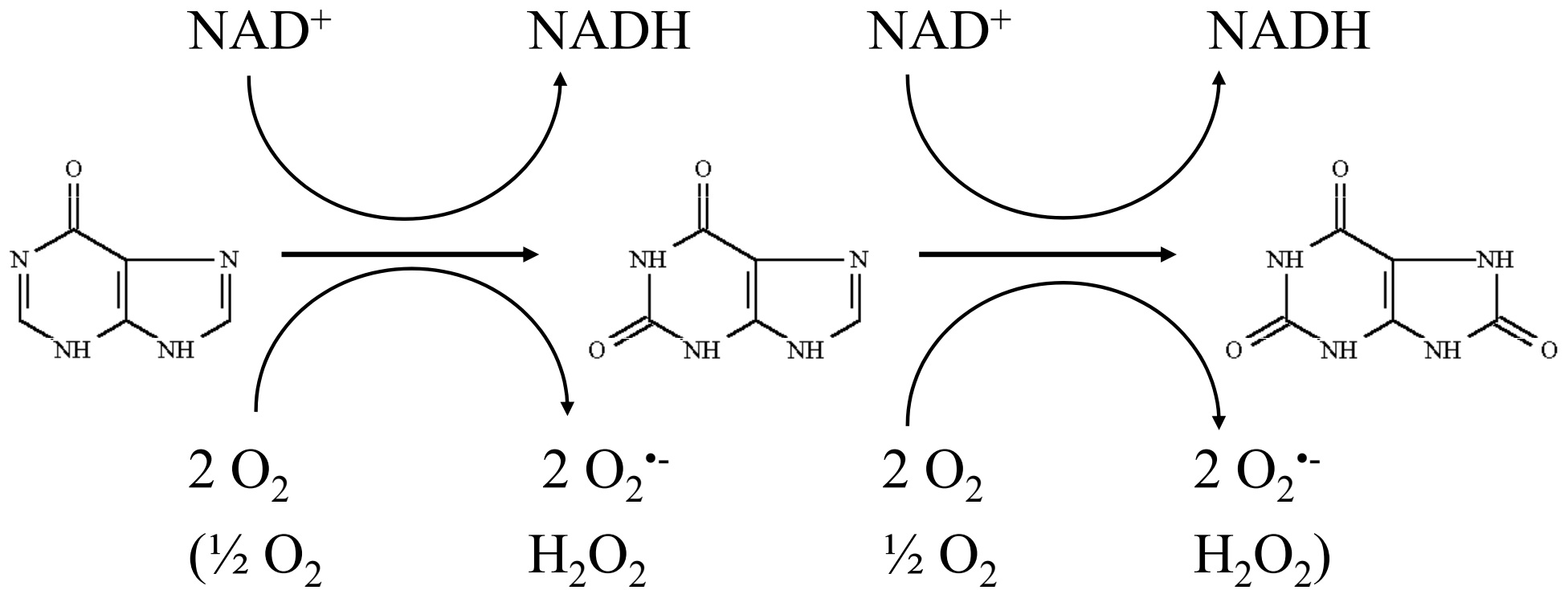


Xanthin oxidáza - reperfuze



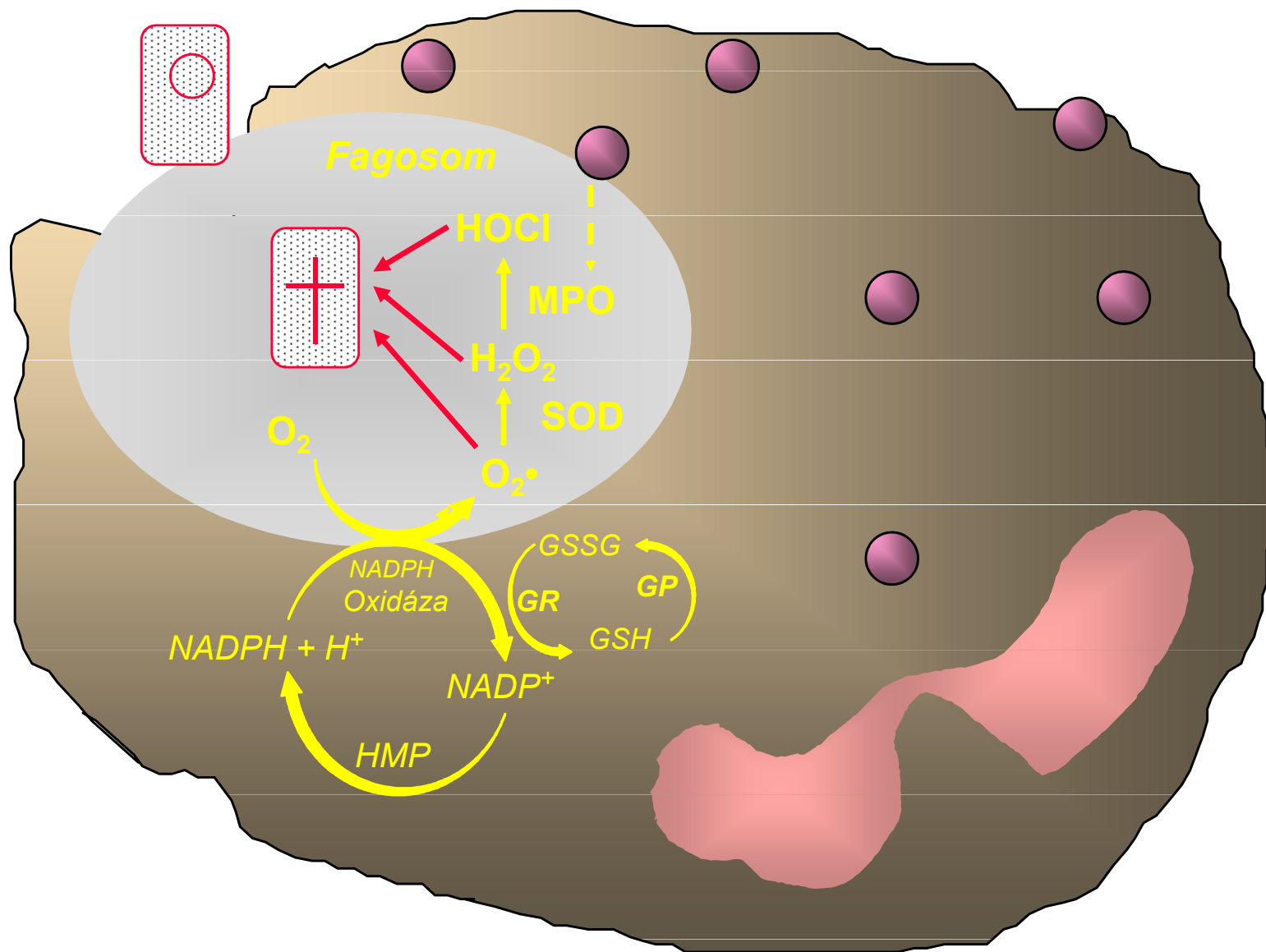
Xanthin oxidoreduktáza

XDH

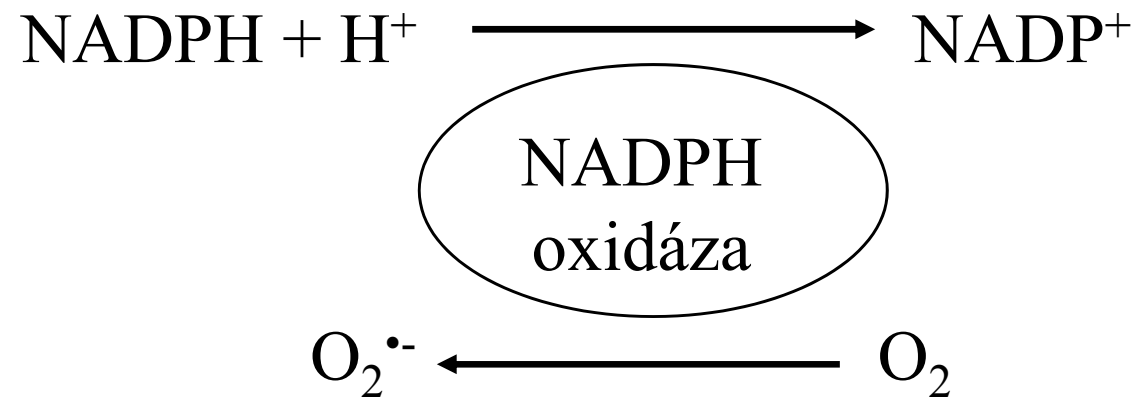


XO

Oxidativní vzplanutí neutrofilů



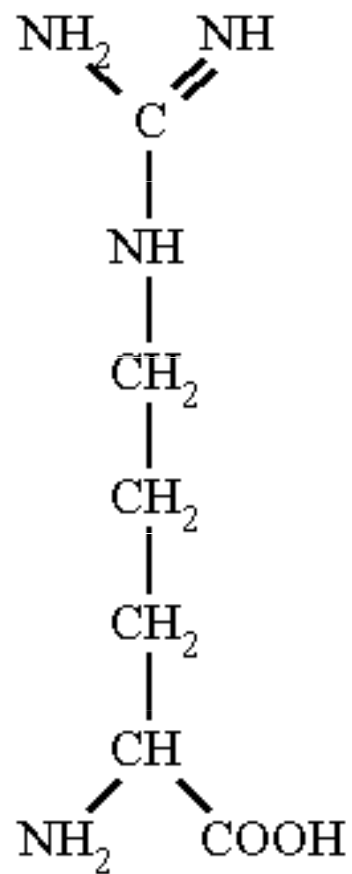
NADPH oxidáza



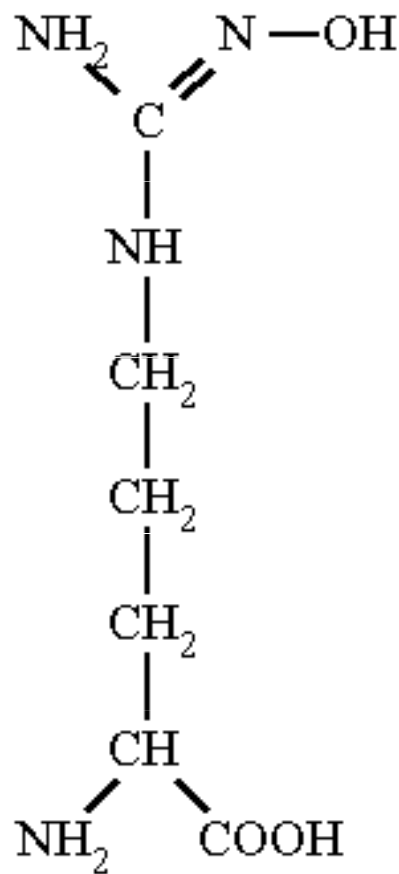
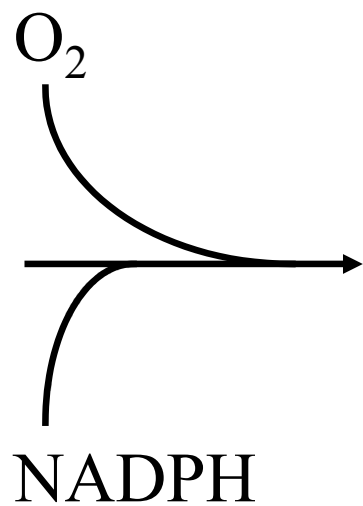
Myeloperoxidáza



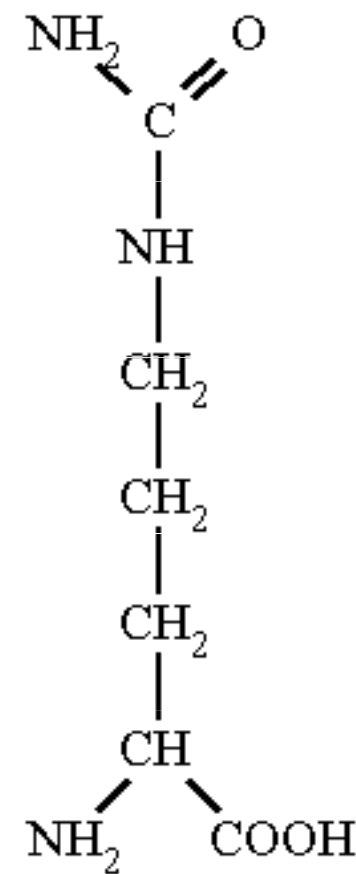
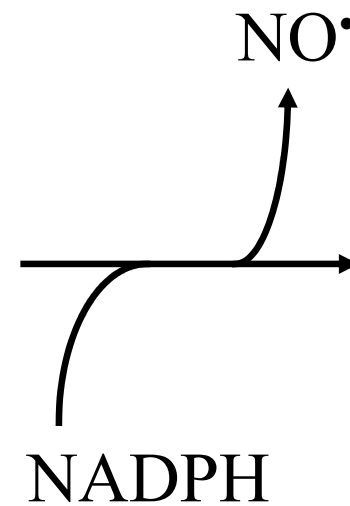
Syntéza oxidu dusnatého



L-arginin



hydroxy-L-arginin



citrulin

Syntázy oxidu dusnatého (NOS)

Společné vlastnosti:

Substrát	L-Arginin
Kofaktory	NADPH, FAD, FMN, H ₄ -biopterin
Hemová skupina	Protoporfyrin IX

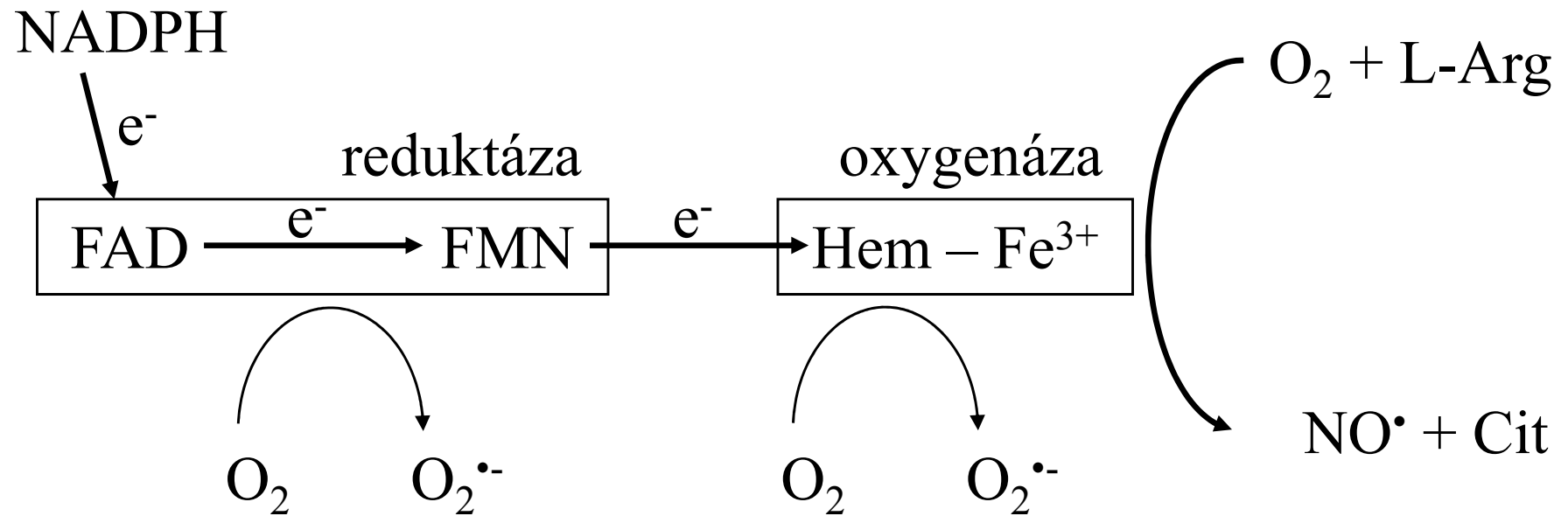
cNOS: ncNOS (~ NOS I) – nervová tkáň (plíce, neutrofily)

ecNOS (~ NOS III) – endoteliální buňky

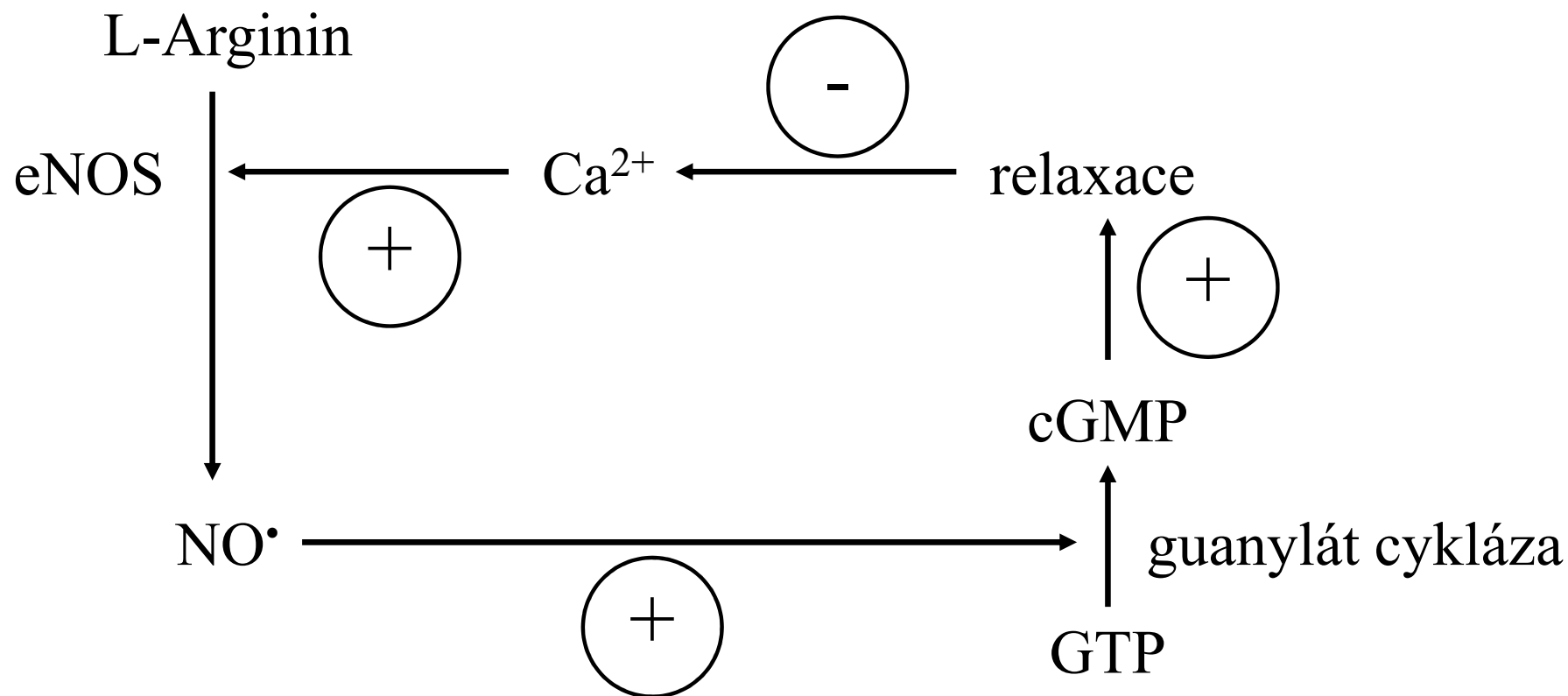
iNOS (~ NOS II) - makrofágy, neutrofily

- stimulace cytokiny, mikrobiálními produkty

NOS – produkce NO a superoxidu



Regulace homeostázy vaskulárního napětí



Oxygenázy

Enzymy důležité pro oxidační reakce v metabolismu xenobiotik a endogenních sloučenin

- **Monoxygenázy** (na substrát se přenáší 1 atom z O₂)
- **Dioxygenázy** (na substrát se přenáší 2 atomy z O₂)

Monooxygenázy

Cytochromy P450

Monooxygenázy obsahující flavin

Dopamin β -monooxygenázy

Monooxygenázy obsahující měď

Monooxygenázy závislé na pteridinu

Cytochrom P450 (= CYP)

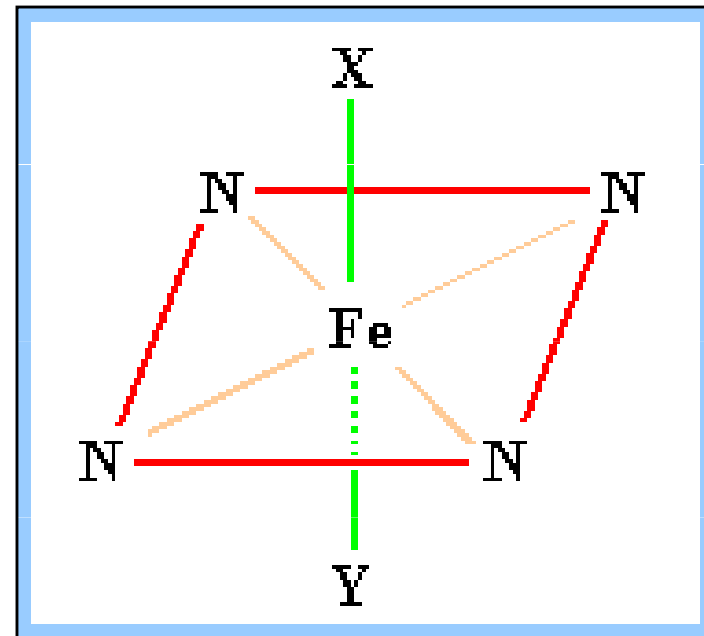
- ~ Procaryota, Eucaryota
- ~ téměř všechny orgány a tkáně
- ~ vázány na membránu (endoplazmatické retikulum, mitochondrie)
- ~ hlavní úloha v evoluci: ochrana proti zvyšující se koncentraci O₂ v atmosféře
- ~ pozdější úloha: oxidační reakce
 - anabolismus/katabolismus endogenních sloučenin
 - detoxikace xenobiotik

Cytochrom P450 (= CYP)

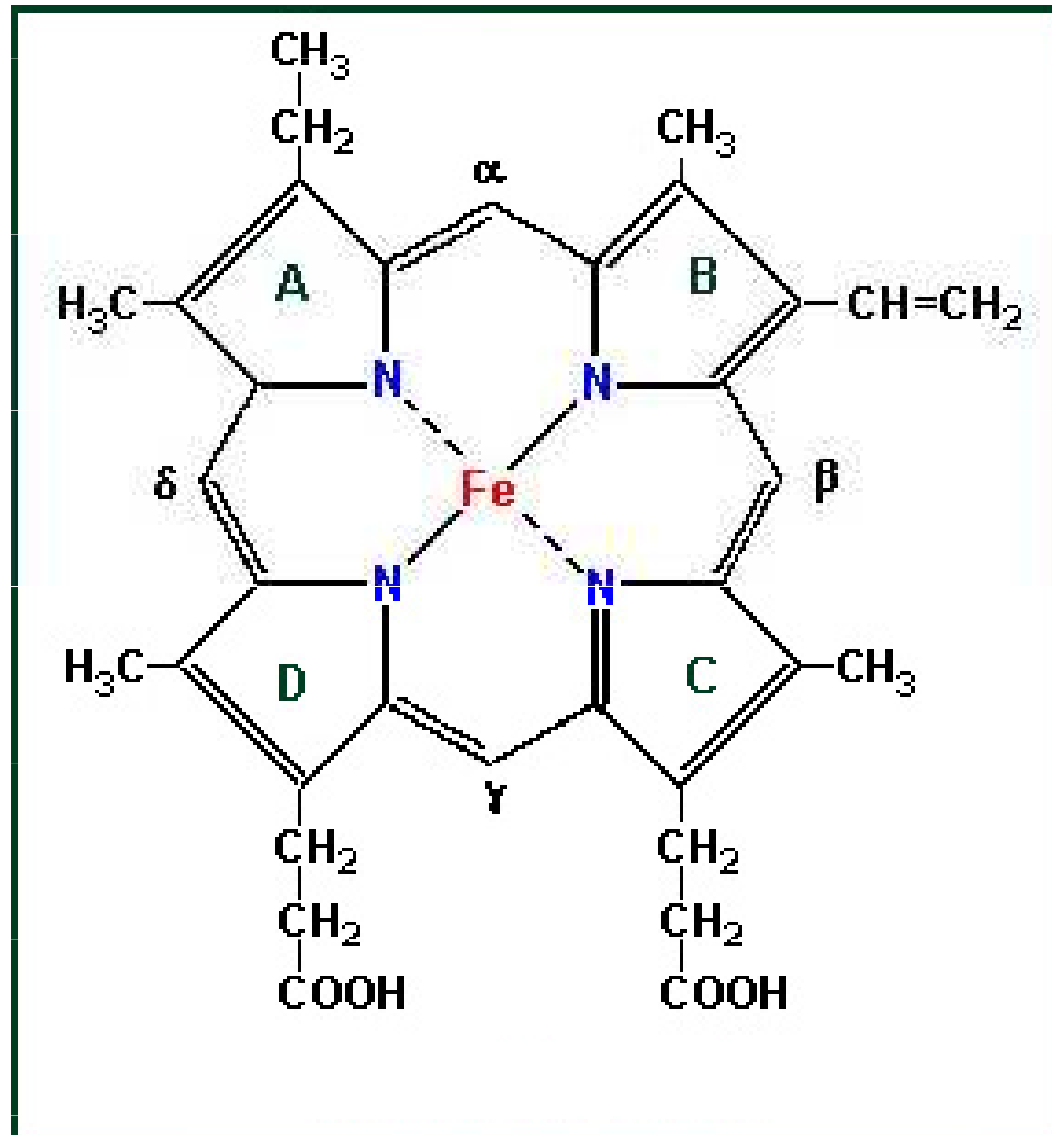
Hemoprotein

~ protein

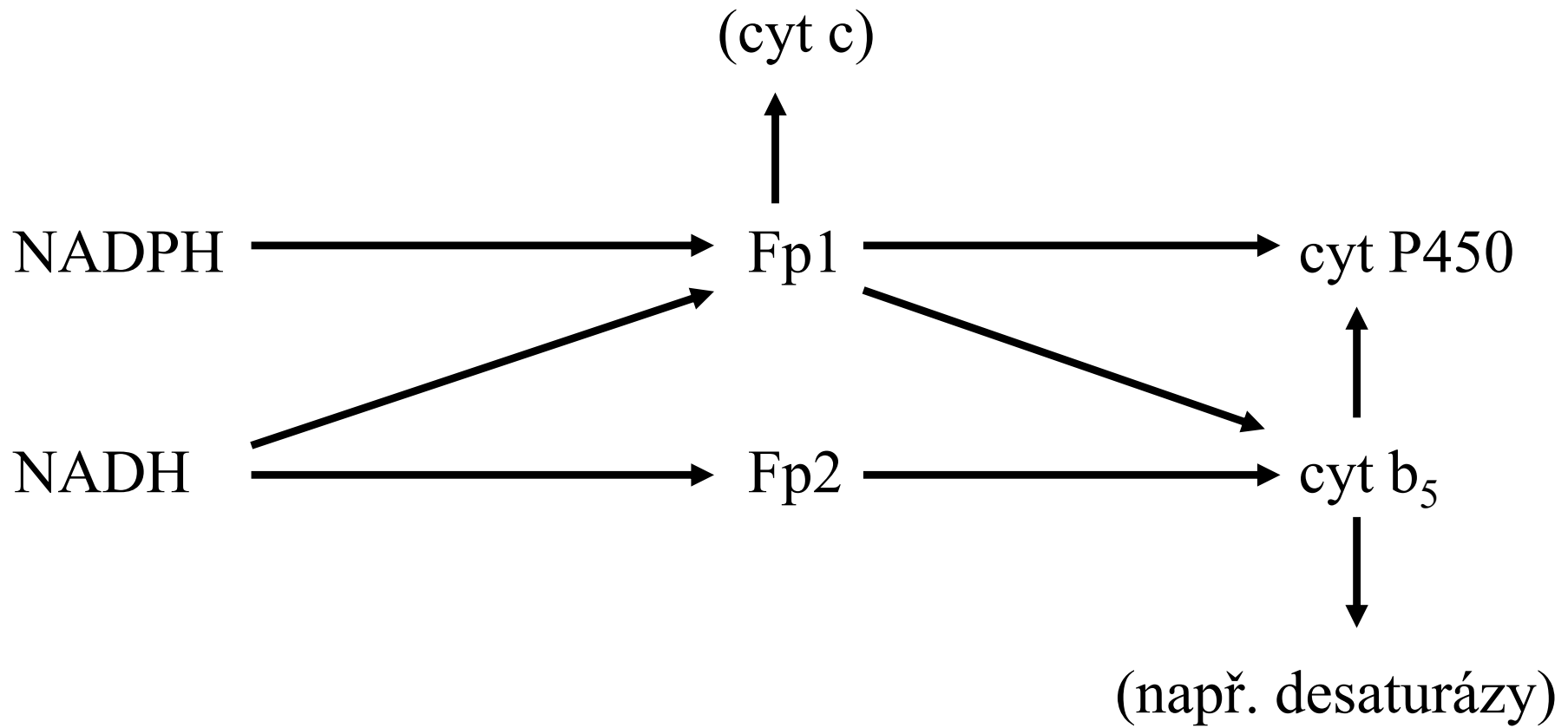
~ hem (Fe-protoporfyrin IX)



Cytochrom P450 (= CYP)

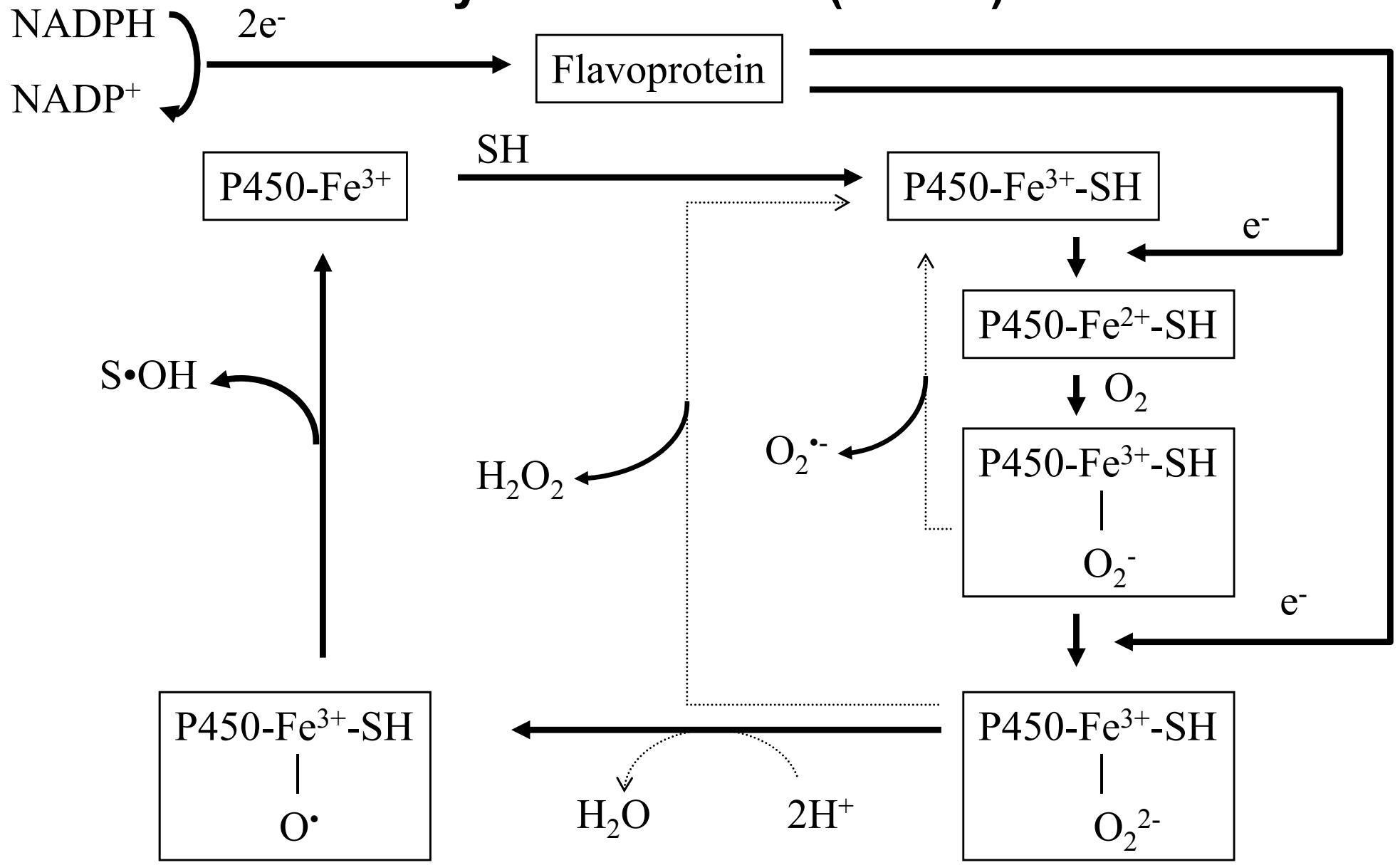


Cytochrom P450 (= CYP)



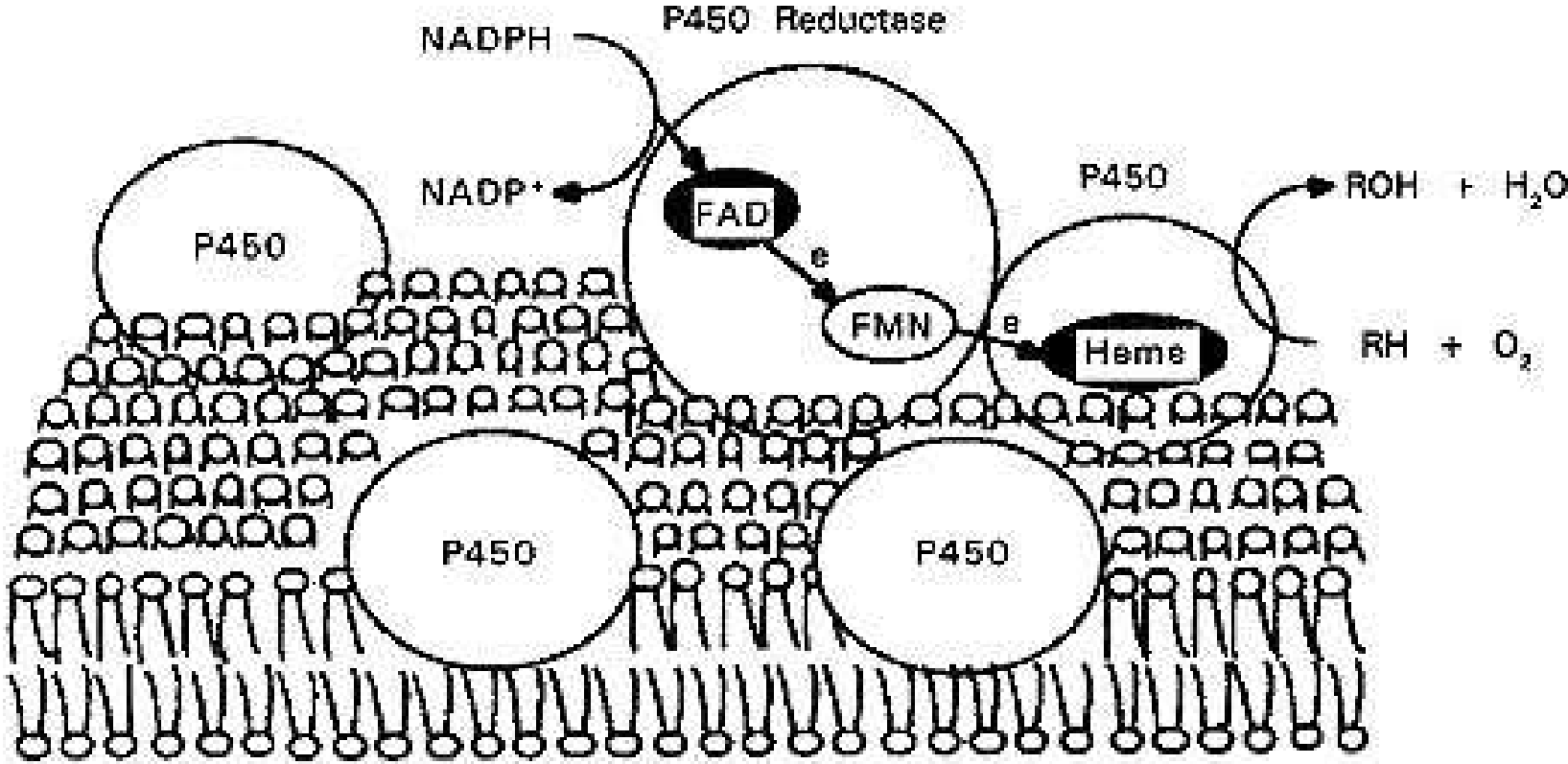
Přenos elektronů na mikrosomální cyt P450

Cytochrom P450 (= CYP)



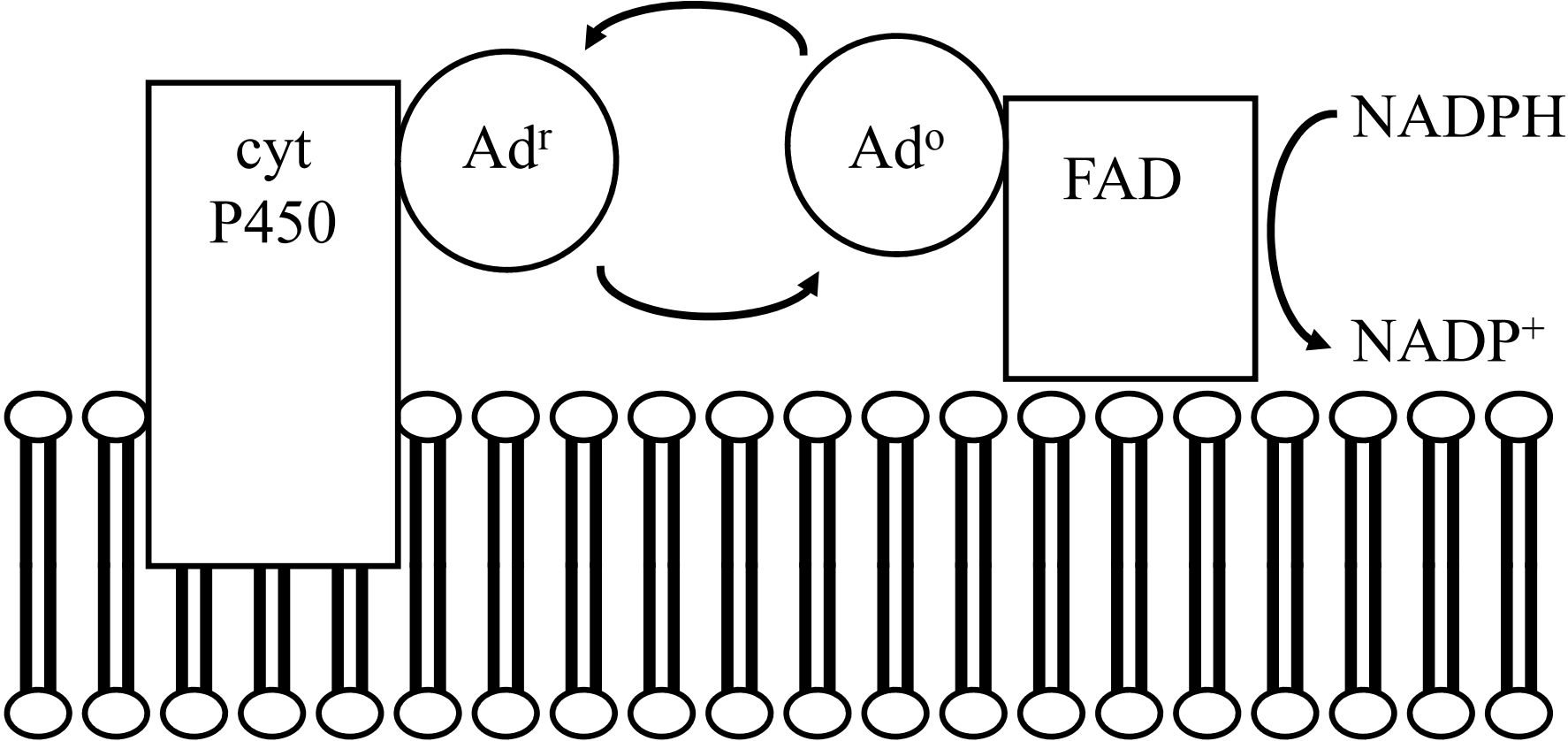
Přenos elektronů na cyt P450 v jaterním endoplazmatickém retikulu

Cytochrom P450 (= CYP)



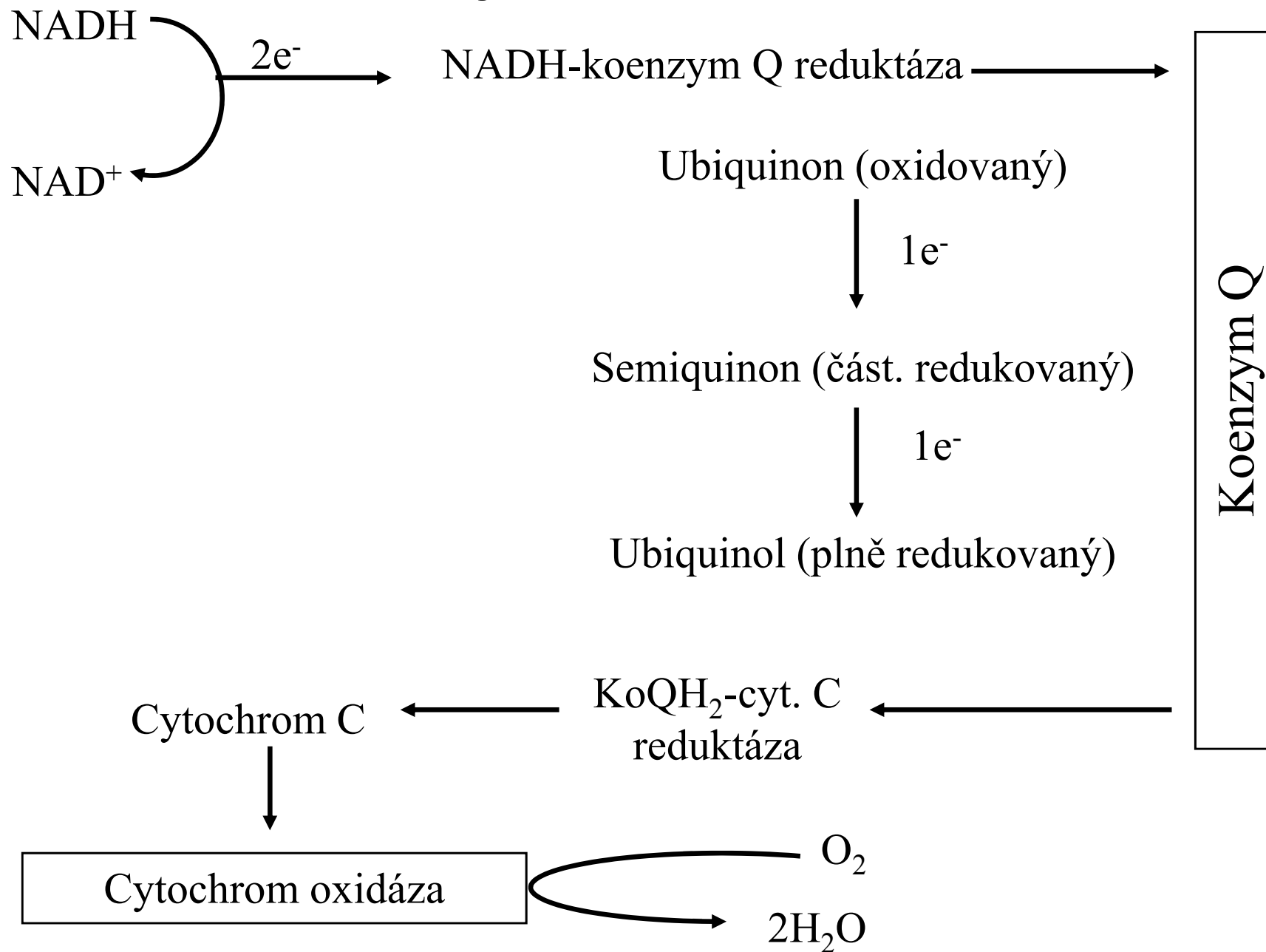
Source: Ohkawa *et al.* 1998

Cytochrom P450 (= CYP)

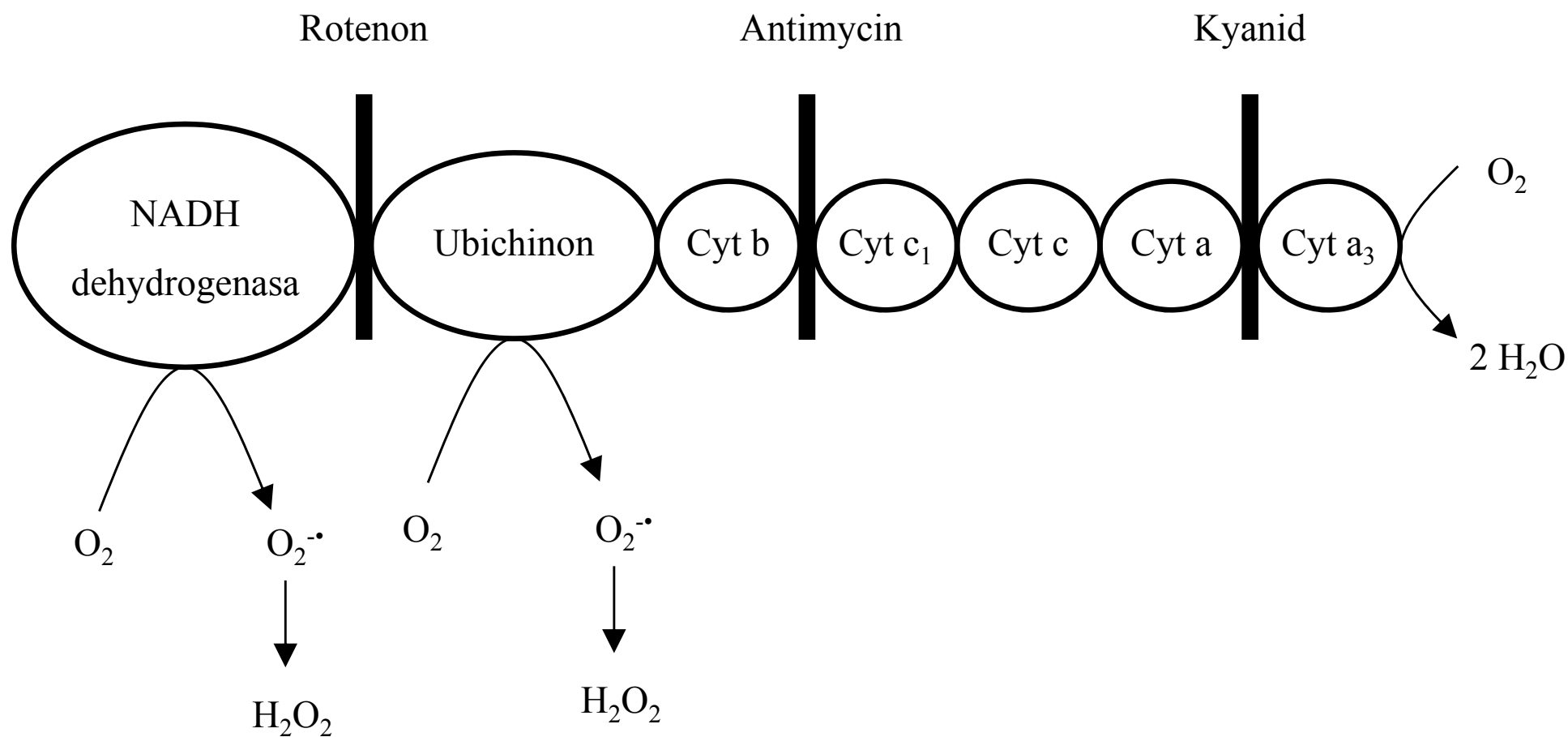


Přenos elektronů na mitochondriální cyt P450

Dýchací řetězec



Produkce superoxidu v dýchacím řetězci



Kolik superoxidu vyprodukuje dospělý člověk?

- dospělá osoba v klidu spotřebuje $3,5 \text{ ml O}_2 / \text{kg} / \text{min}$
 - ~ $352,8 \text{ l} / \text{den}$ (při 70 kg)
 - ~ $14,7 \text{ mol} / \text{den}$
- jestliže $1 \% \text{ O}_2 \Rightarrow \text{O}_2^{\bullet-} \sim 0,147 \text{ mol O}_2^{\bullet-} / \text{den}$
 - ~ $53,66 \text{ mol O}_2^{\bullet-} / \text{rok}$
 - ~ $1,7 \text{ kg O}_2^{\bullet-} / \text{rok}$
- při námaze: až 10x více

Exogenní zdroje volných radikálů

- složky potravy
- léčiva
- UV záření
- ionizující záření
- znečištěné prostředí