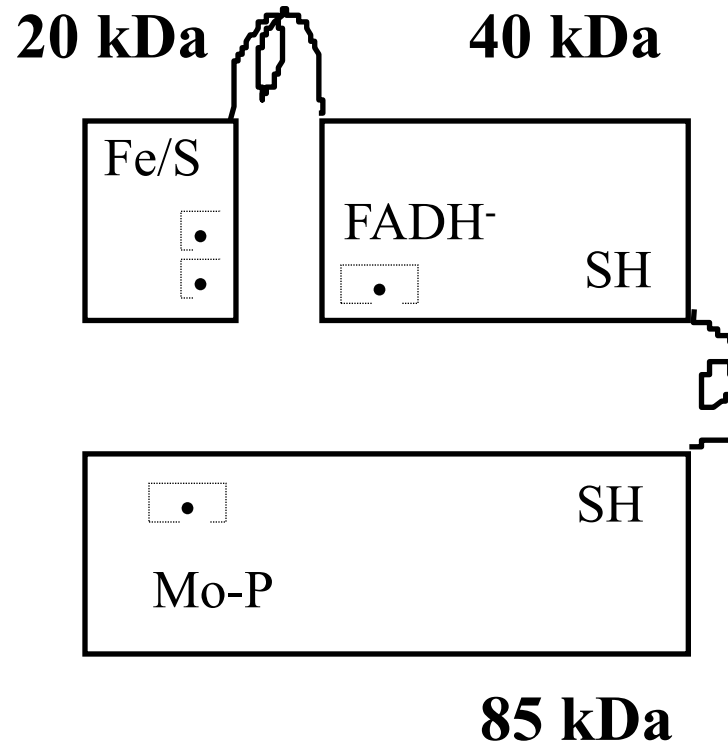


# Endogenní zdroje volných radikálů

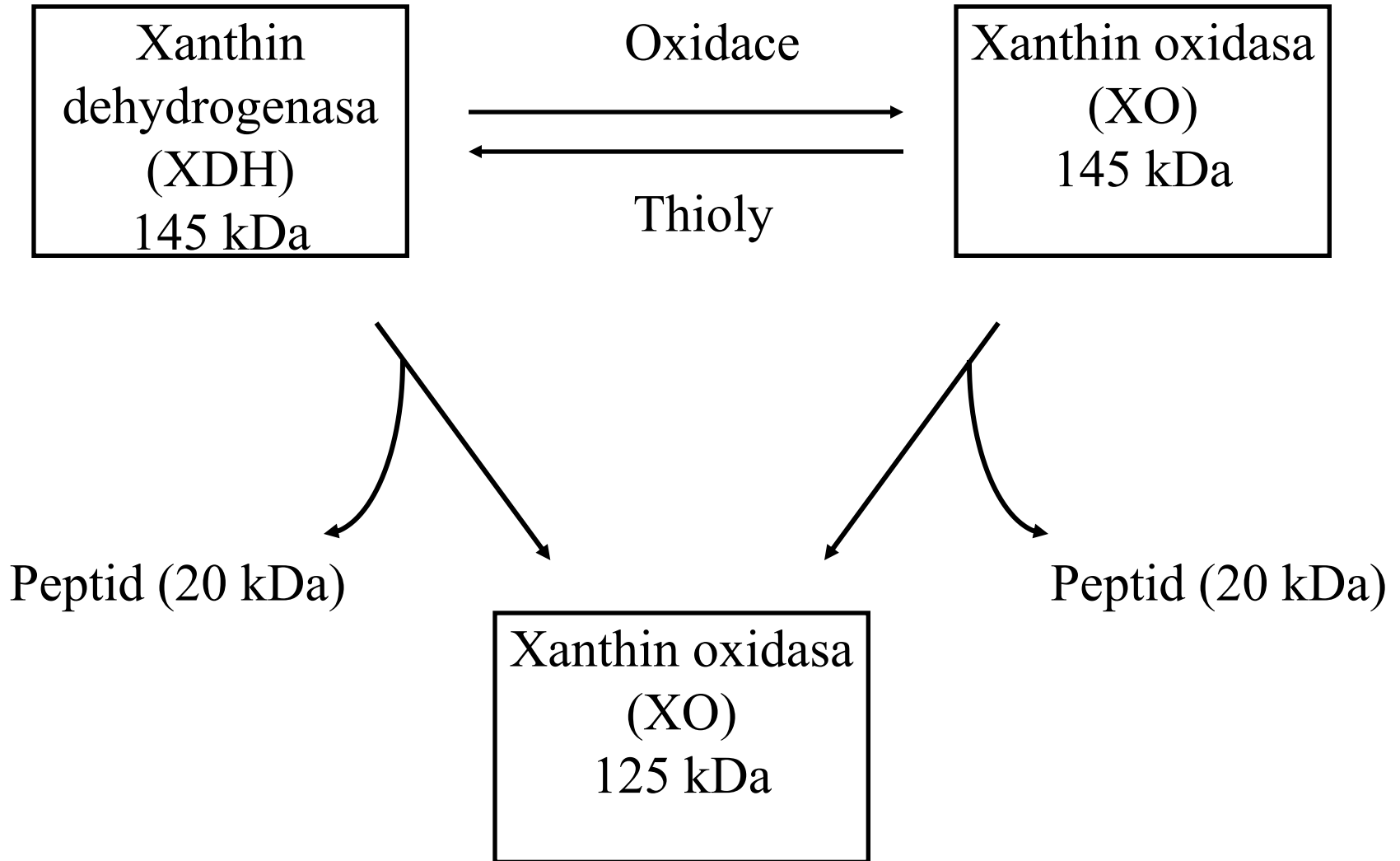
Fyziologické vs. patofyziologické procesy

- ~ Enzymatické systémy: Xanthin / Xanthin oxidasa, NADPH oxidasa, Peroxidasy, NO syntasa, Cytochrom P450
- ~ Autooxidační reakce: glyceraldehyd, adrenalin, noradrenalin, dopamin, cystein, katecholaminy aj.
- ~ Proteiny obsahující hem
- ~ Elektronový transportní řetězec mitochondrií

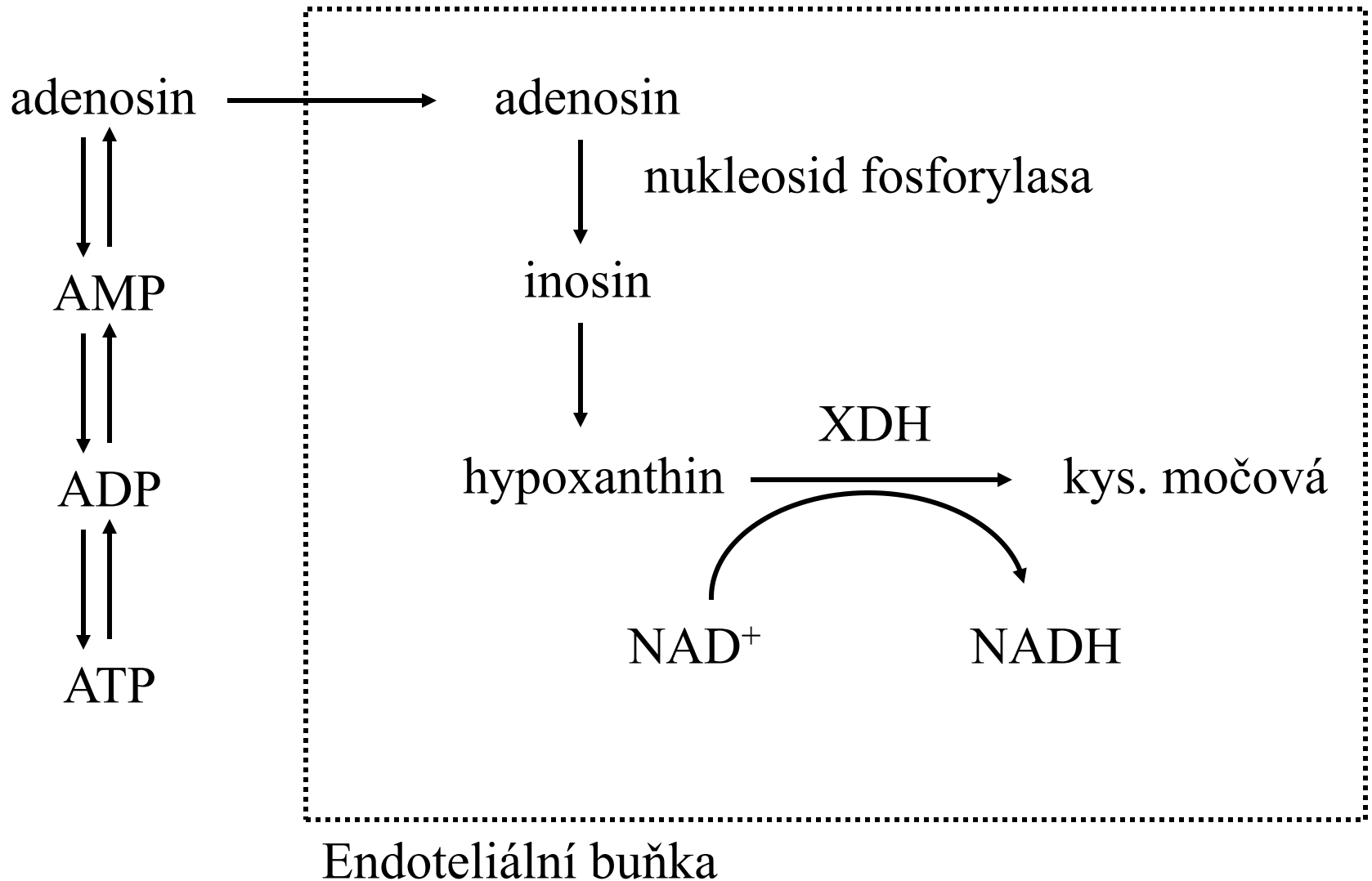
# Xanthin oxidoreduktasa



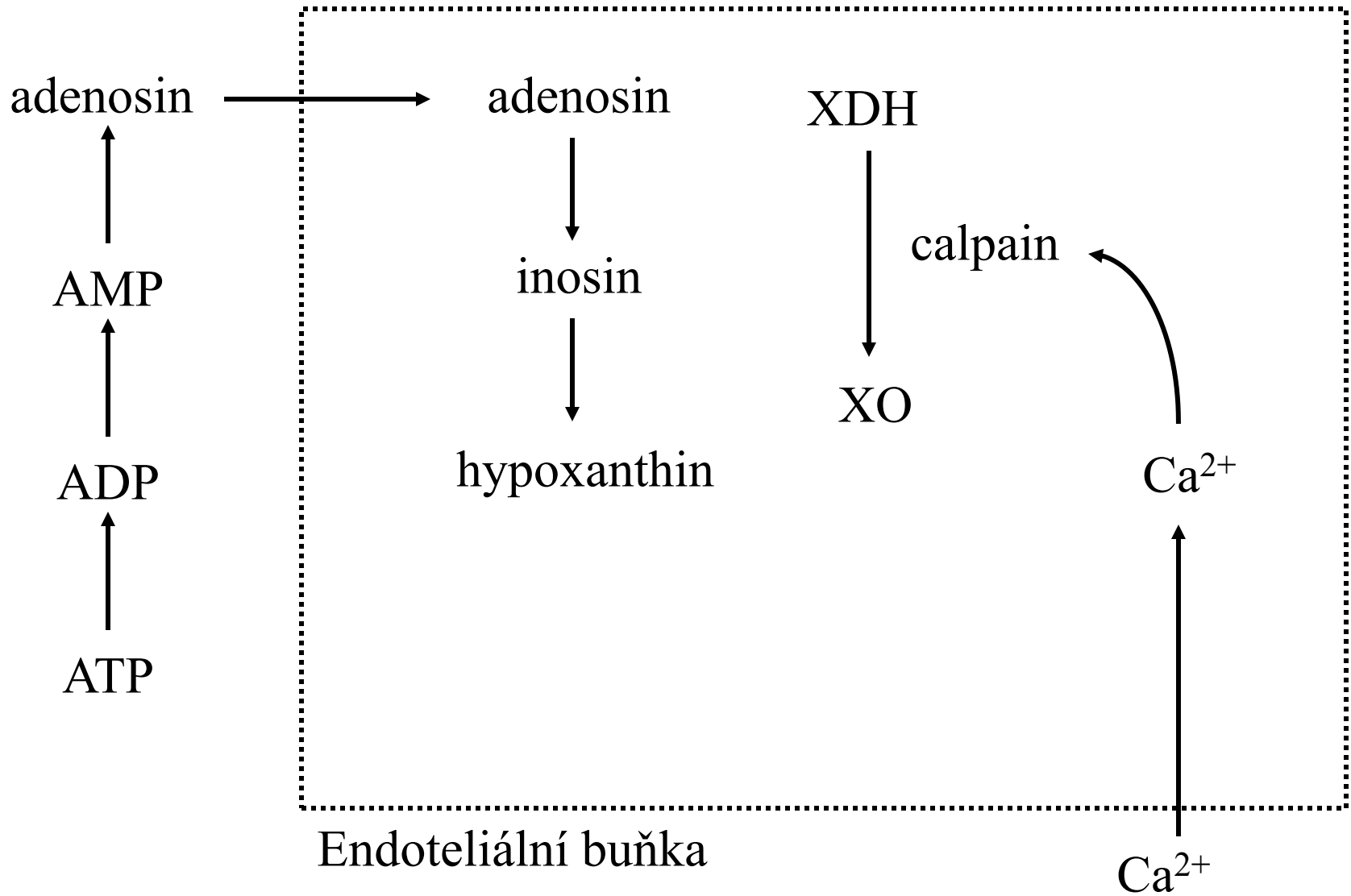
# Xanthin oxidoreduktasa



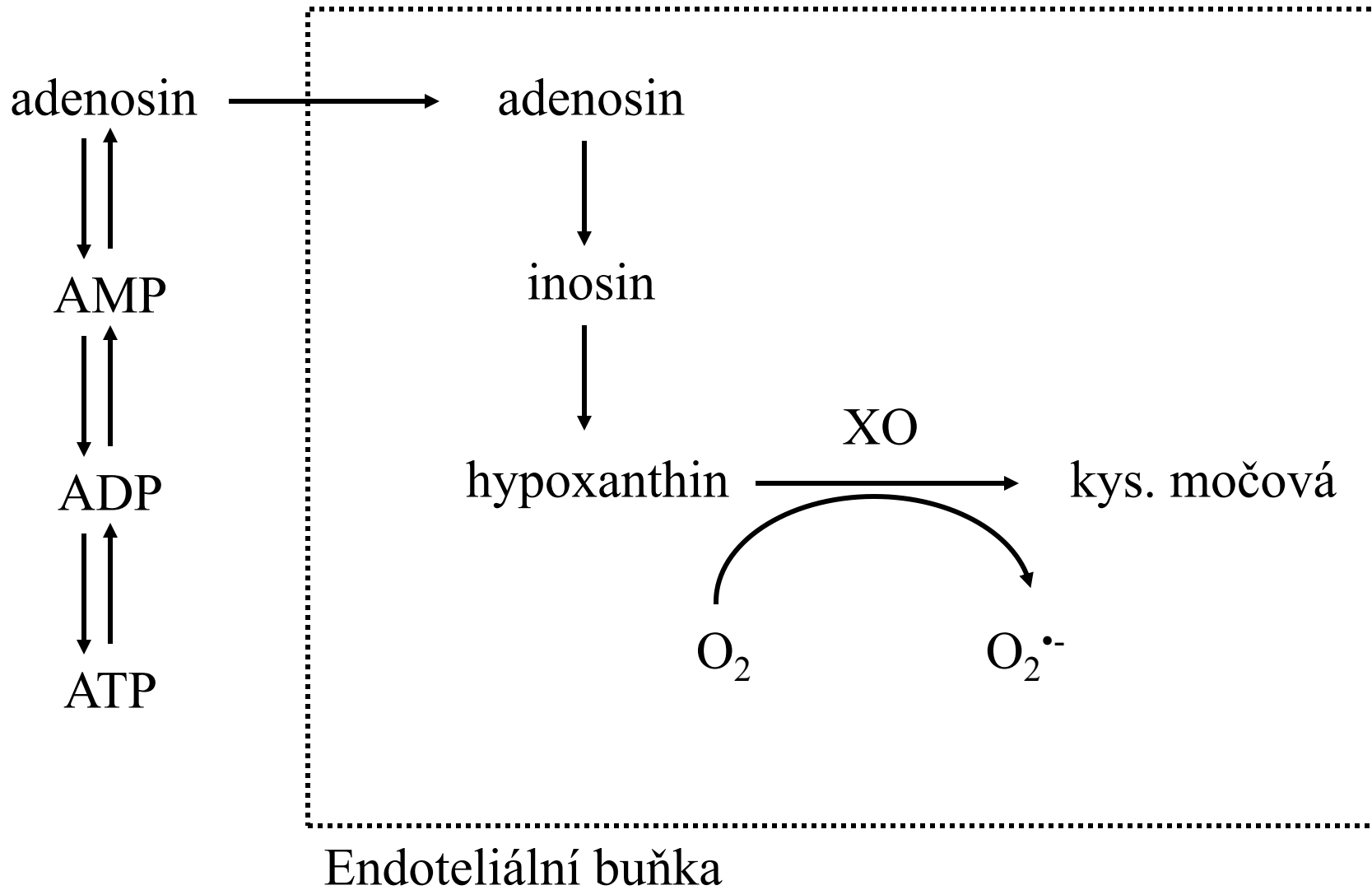
# Xanthin dehydrogenasa



# Xanthin oxidasa - ischemie

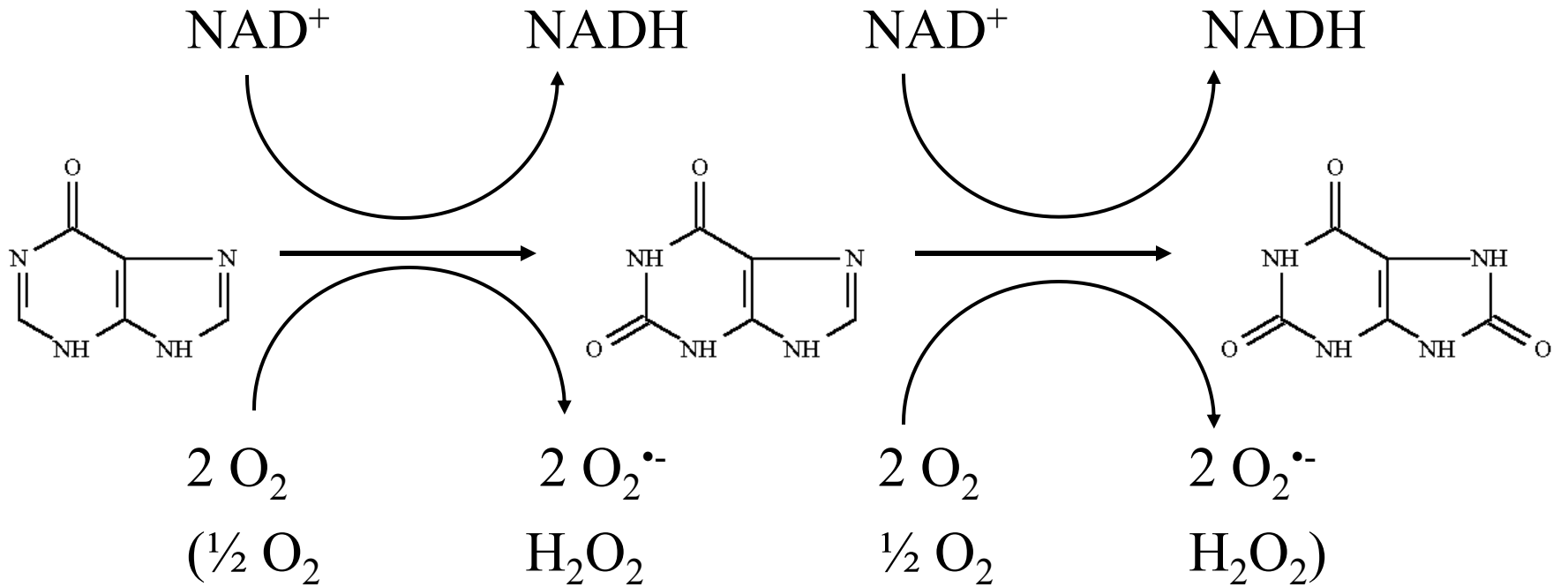


# Xanthin oxidasa - reperfuze



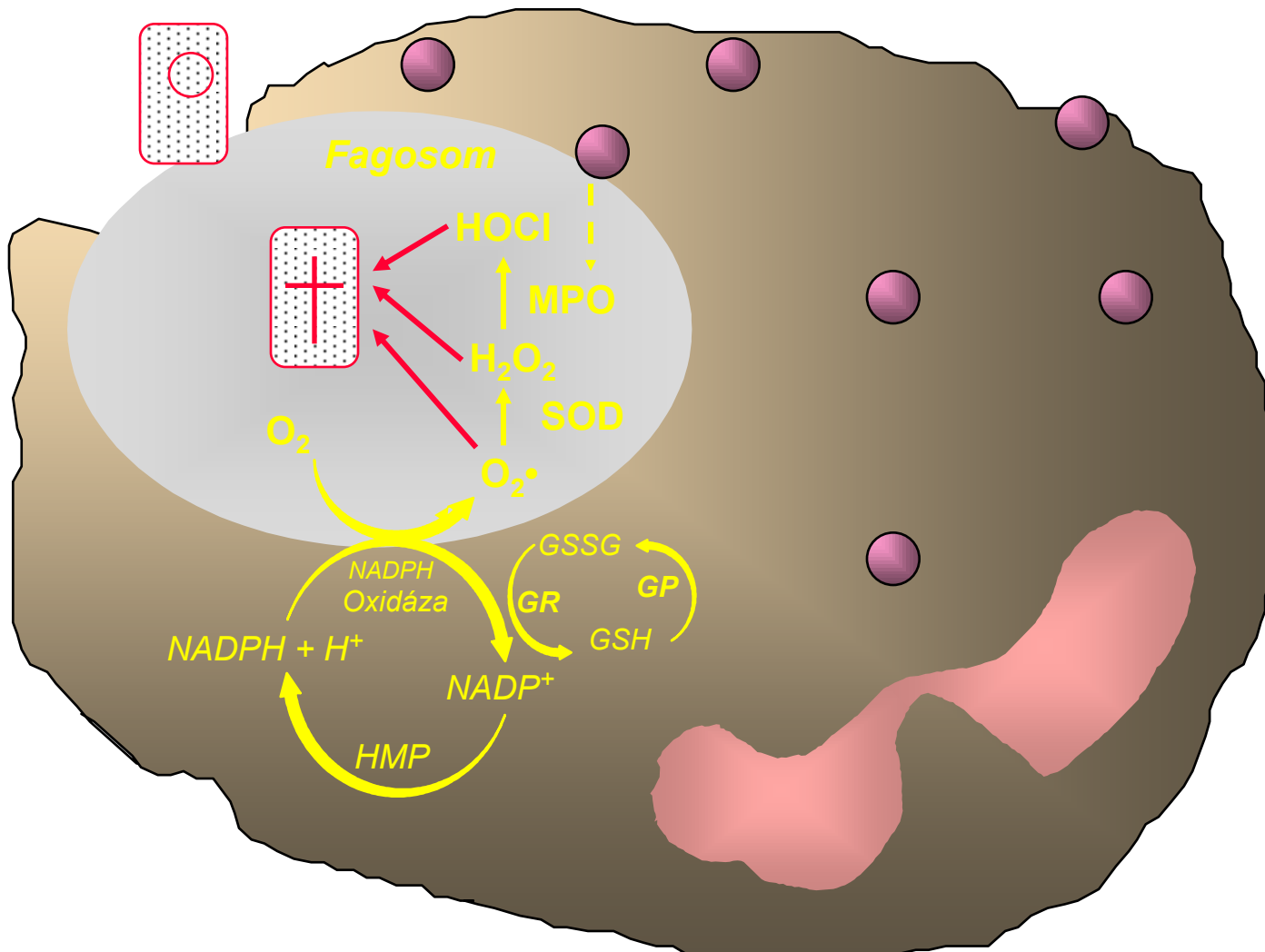
# Xanthin oxidoreduktasa

XDH



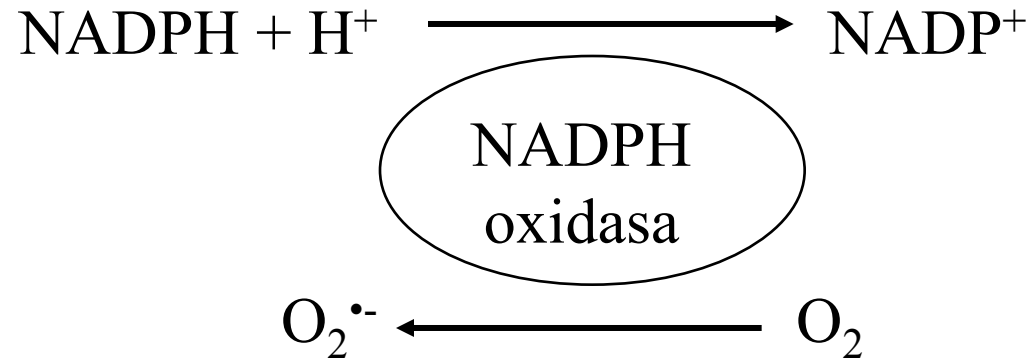
XO

# Oxidativní vzplanutí neutrofilů





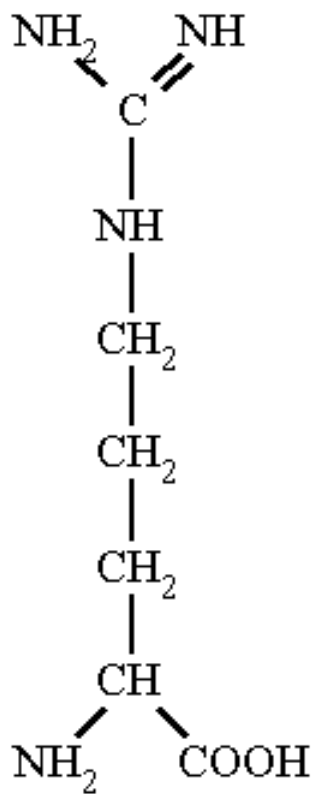
# NADPH oxidasa



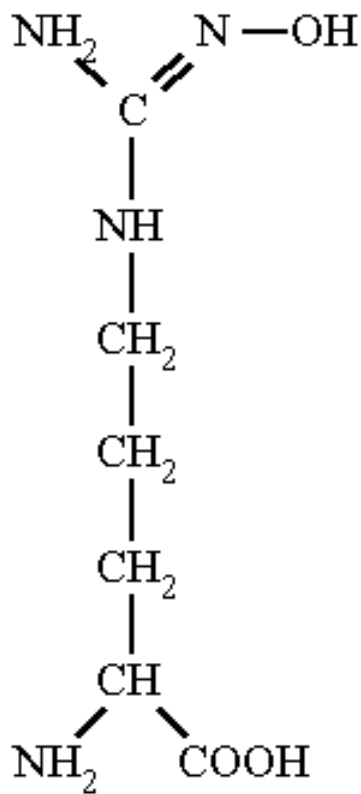
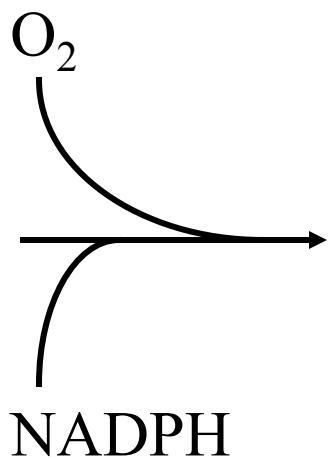
# Myeloperoxidasa



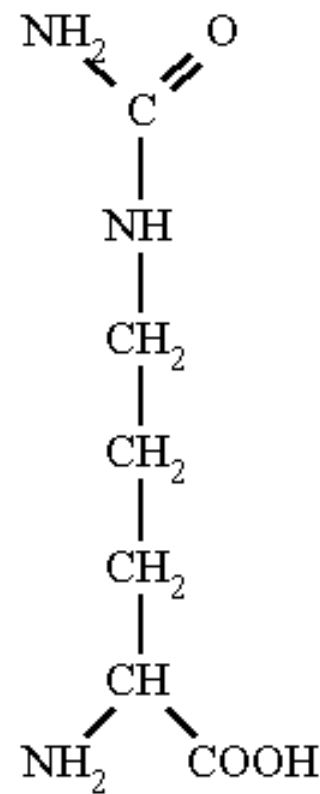
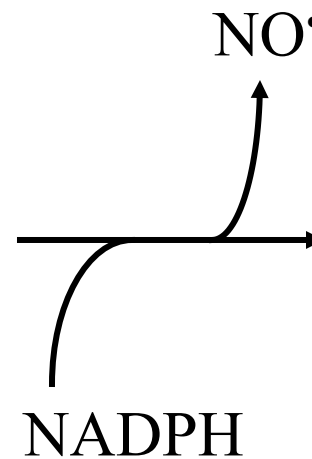
# Syntéza oxidu dusnatého



L-arginin



hydroxy-L-arginin



citrulin

# Syntasy oxidu dusnatého (NOS)

Společné vlastnosti:

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

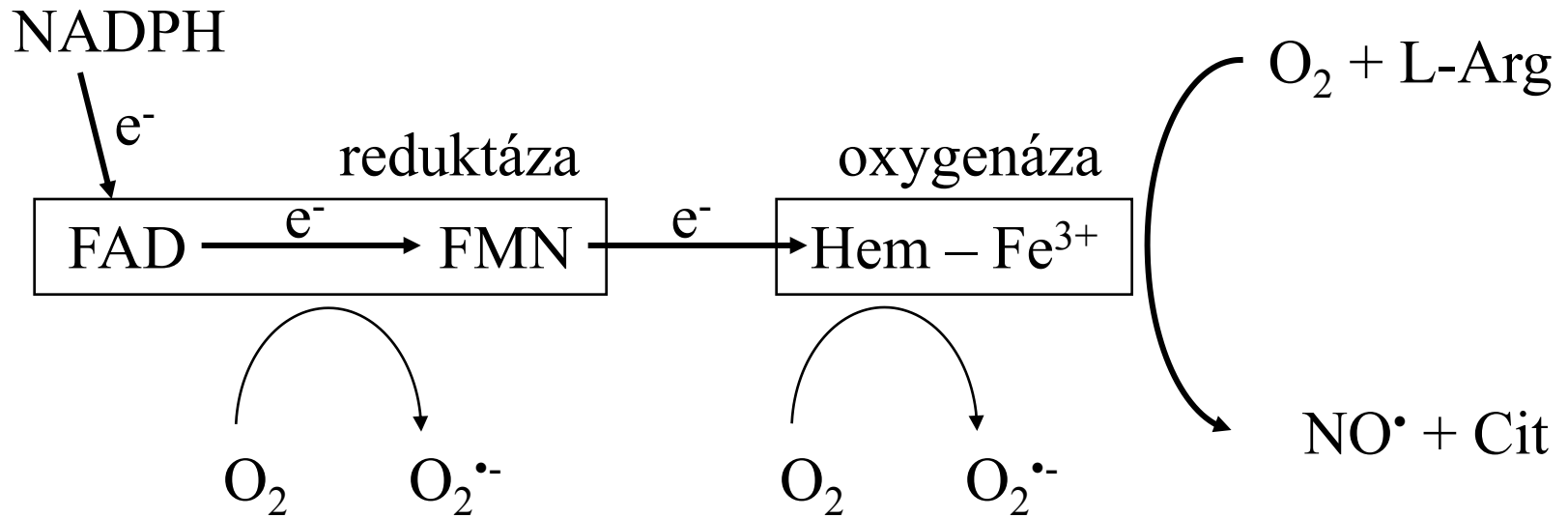
cNOS: ncNOS (~ NOS I) – nervová tkáň (plíce, neutrofily)

ecNOS (~ NOS III) – endoteliální buňky

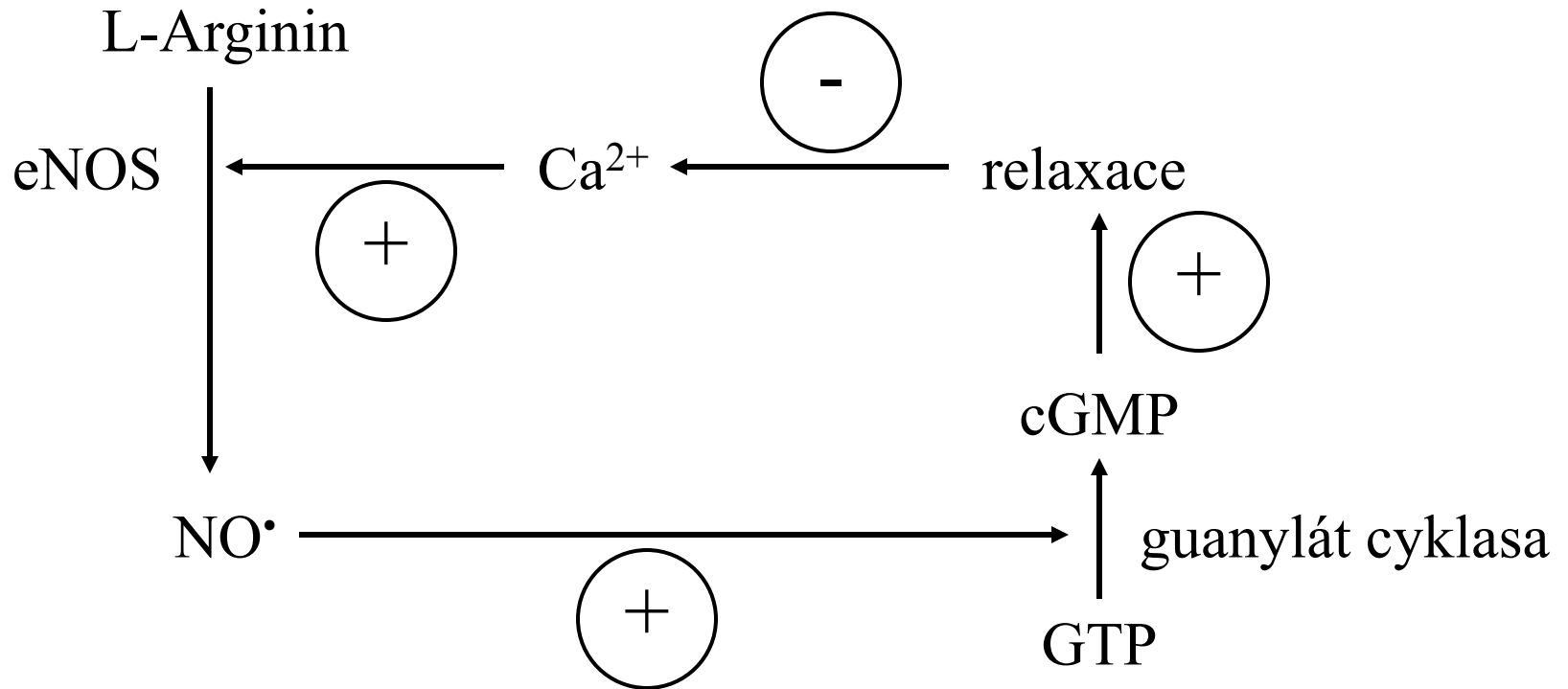
iNOS (~ NOS II) - makrofágy, neutrofily

- stimulace cytokiny, mikrobiálními produkty

# NOS – produkce NO a superoxidu



# Regulace homeostázy vaskulárního napětí



# Oxygenasy

Enzymy důležité pro oxidační reakce v metabolismu xenobiotik a endogenních sloučenin

- **Monoxygenasy** (na substrát se přenáší 1 atom z  $O_2$ )
- **Dioxygenasy** (na substrát se přenáší 2 atomy z  $O_2$ )

# Monooxygenasy

## Cytochromy P450

Monooxygenasy obsahující flavin

Dopamin  $\beta$ -monooxygenasy

Monooxygenasy obsahující měď

Monooxygenasy závislé na pteridinu



# Cytochrom P450 (= CYP)

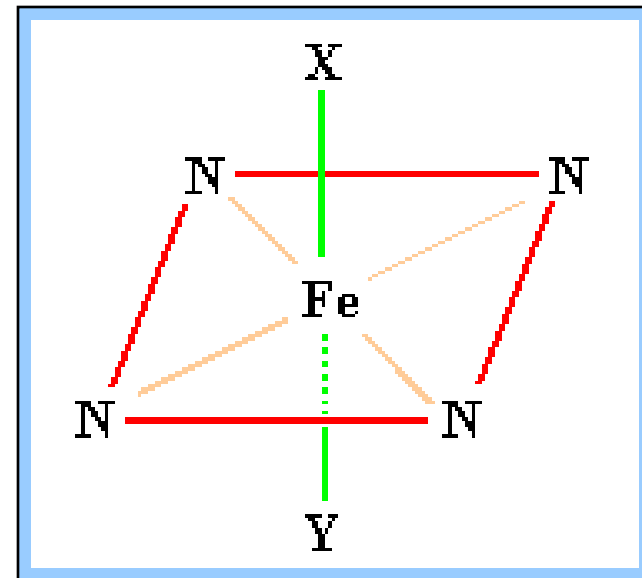
- ~ Procaryota, Eucaryota
- ~ téměř všechny orgány a tkáně
- ~ vázány na membránu (endoplazmatické retikulum, mitochondrie)
- ~ hlavní úloha v evoluci: ochrana proti zvyšující se koncentraci O<sub>2</sub> v atmosféře
- ~ pozdější úloha: oxidační reakce
  - anabolismus/katabolismus endogenních sloučenin
  - detoxikace xenobiotik

# Cytochrom P450 (= CYP)

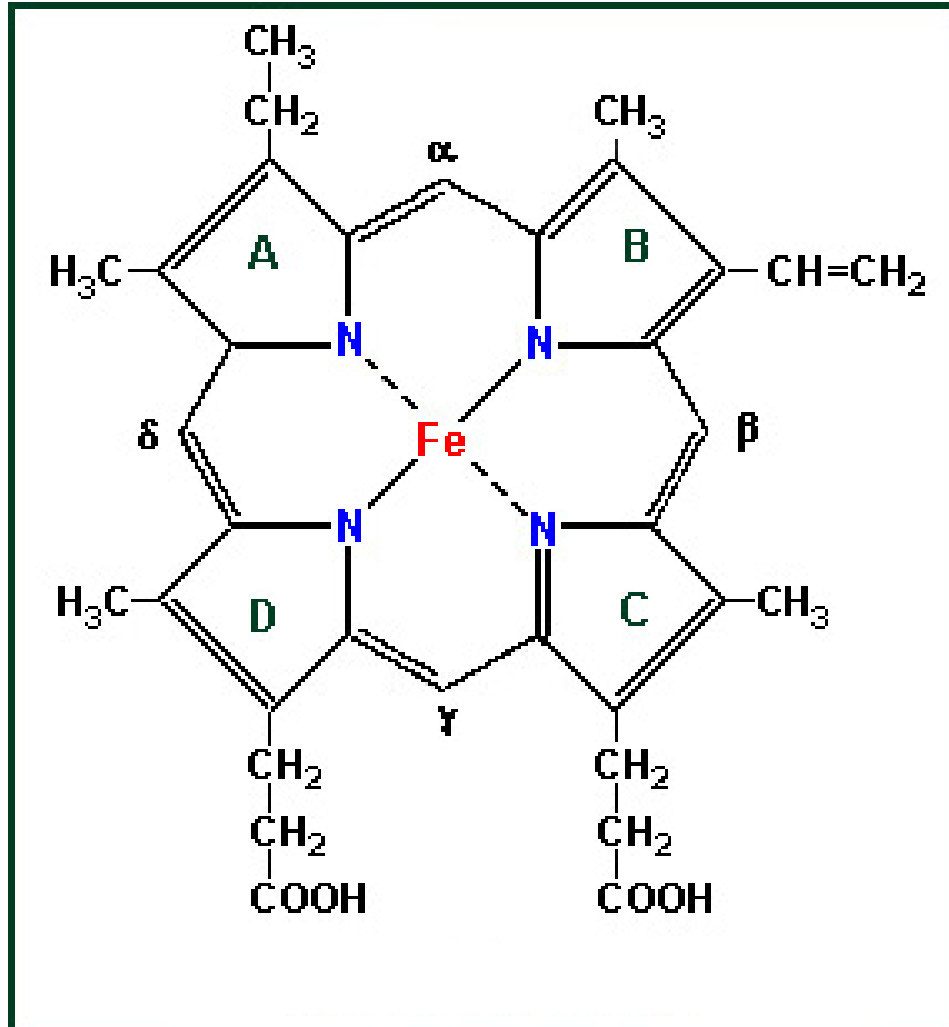
Hemoprotein

~ protein

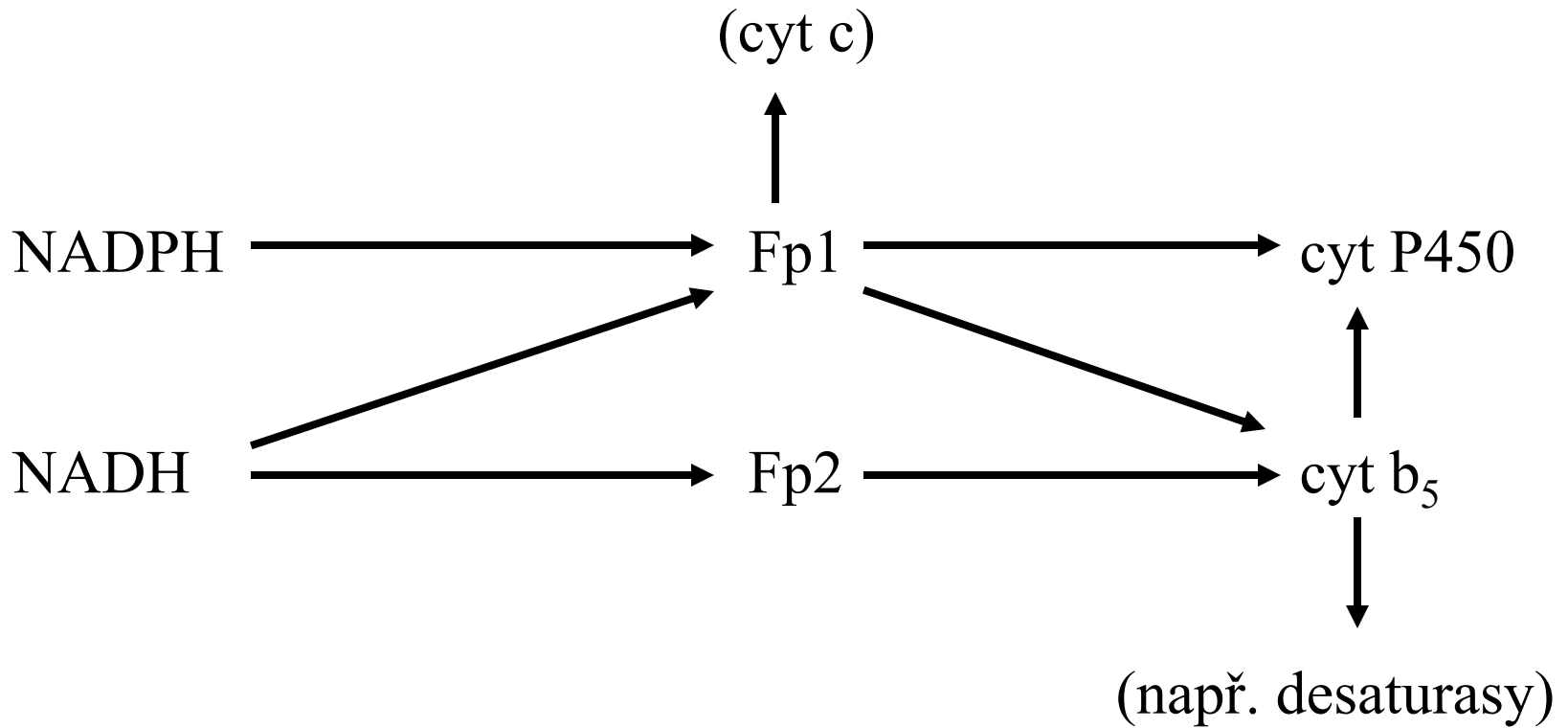
~ hem (Fe-protoporfyrin IX)



# Cytochrom P450 (= CYP)

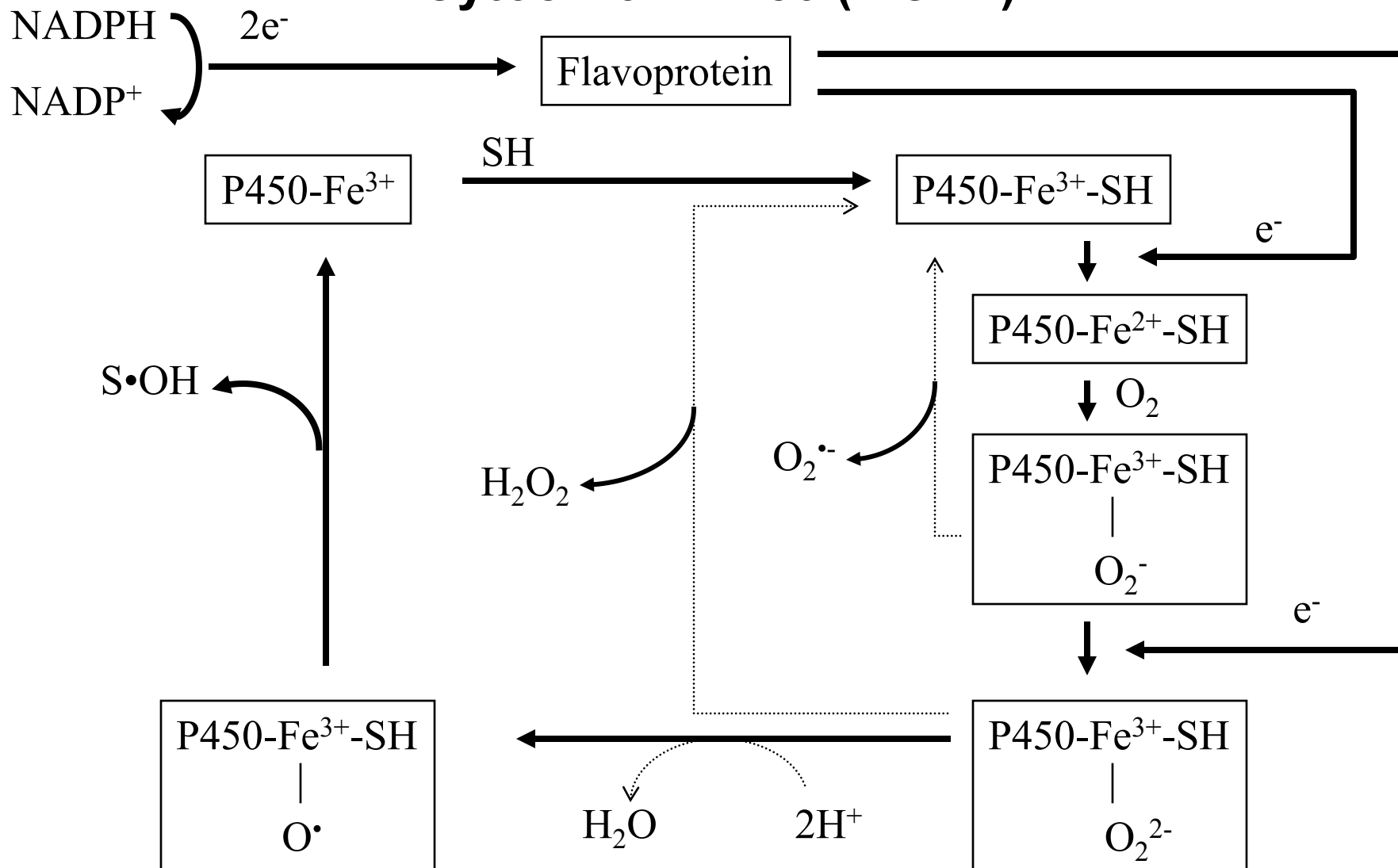


# Cytochrom P450 (= CYP)



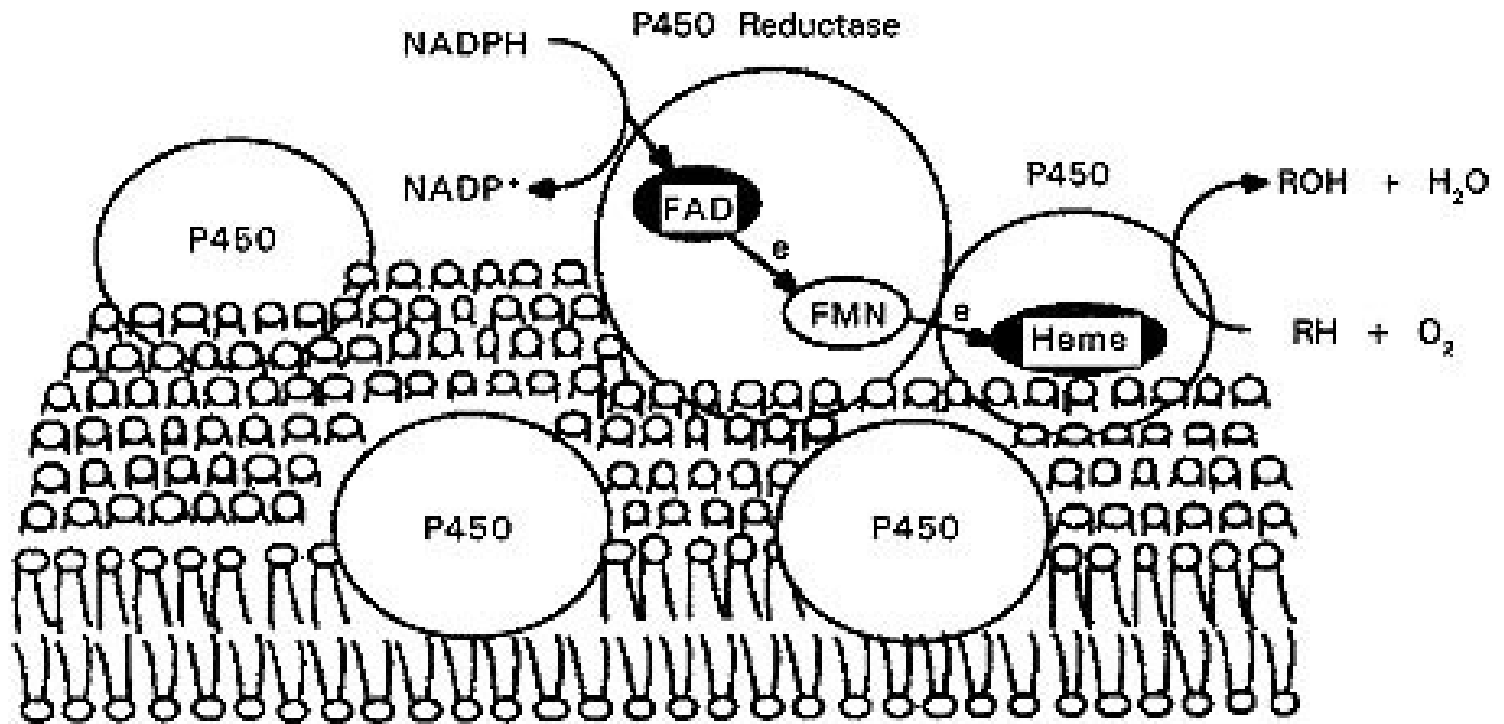
Přenos elektronů na mikrosomální cyt P450

# Cytochrom P450 (= CYP)



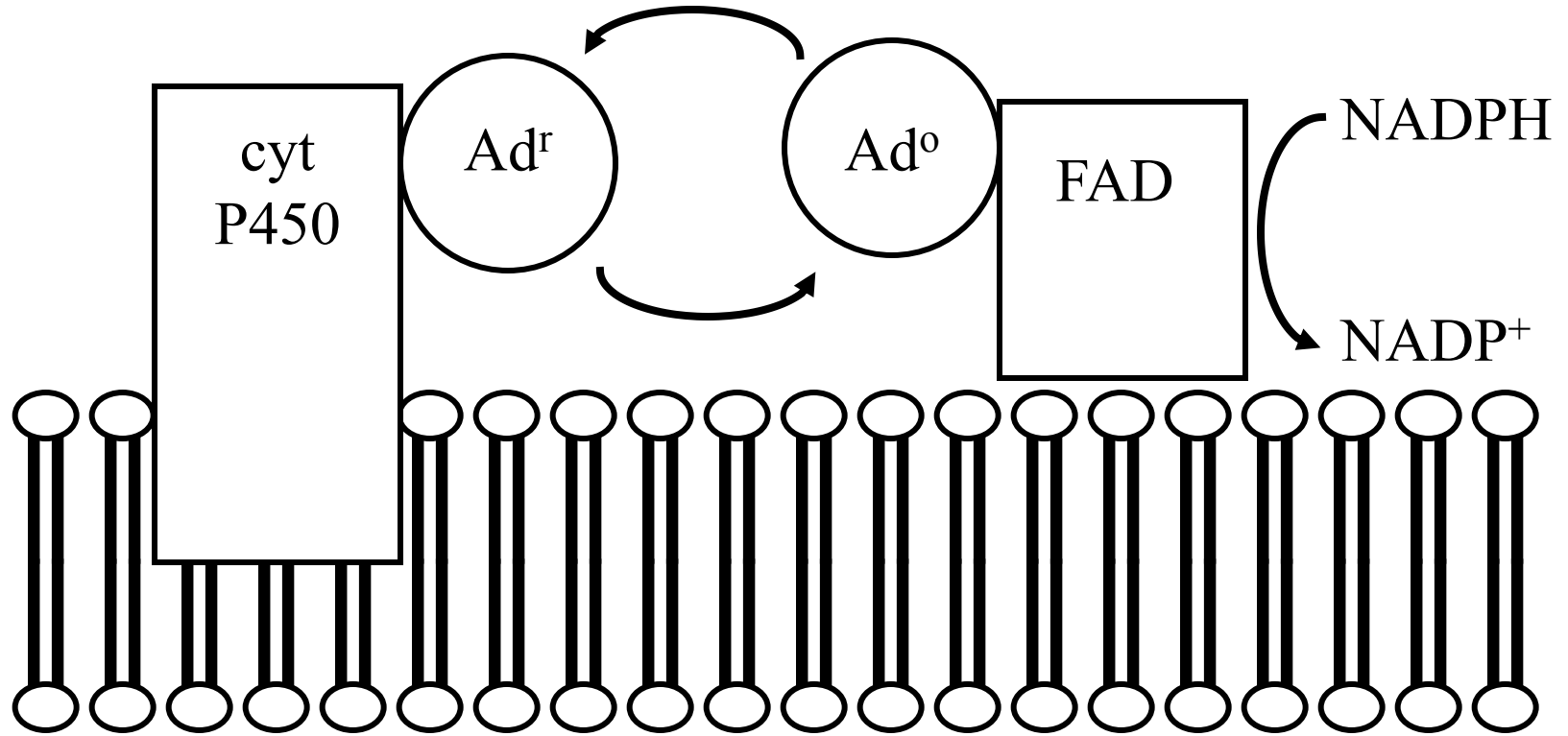
Přenos elektronů na cyt P450 v jaterním endoplazmatickém retikulu

# Cytochrom P450 (= CYP)



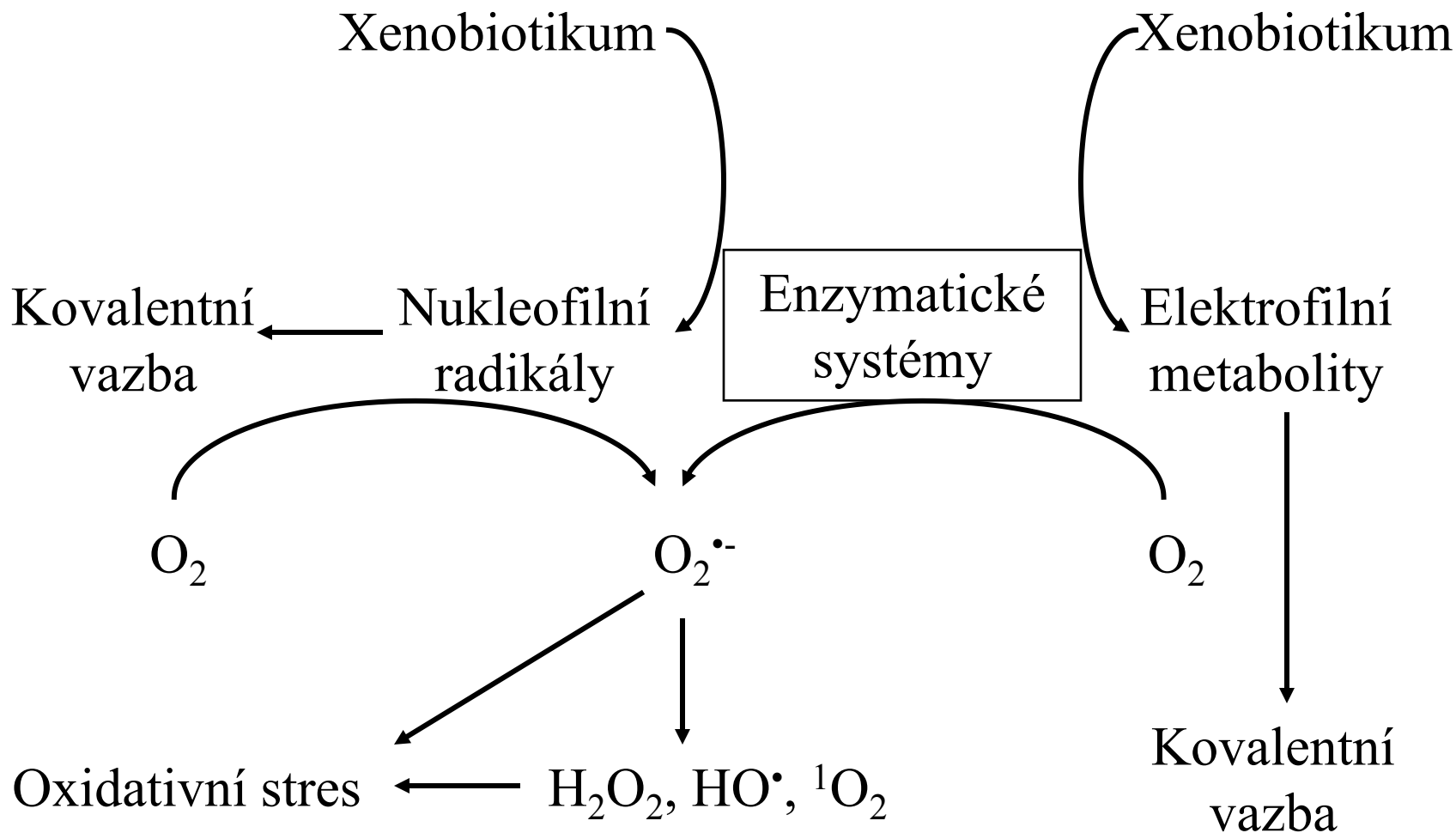
Source: Ghikawa *et al.* 1998

# Cytochrom P450 (= CYP)



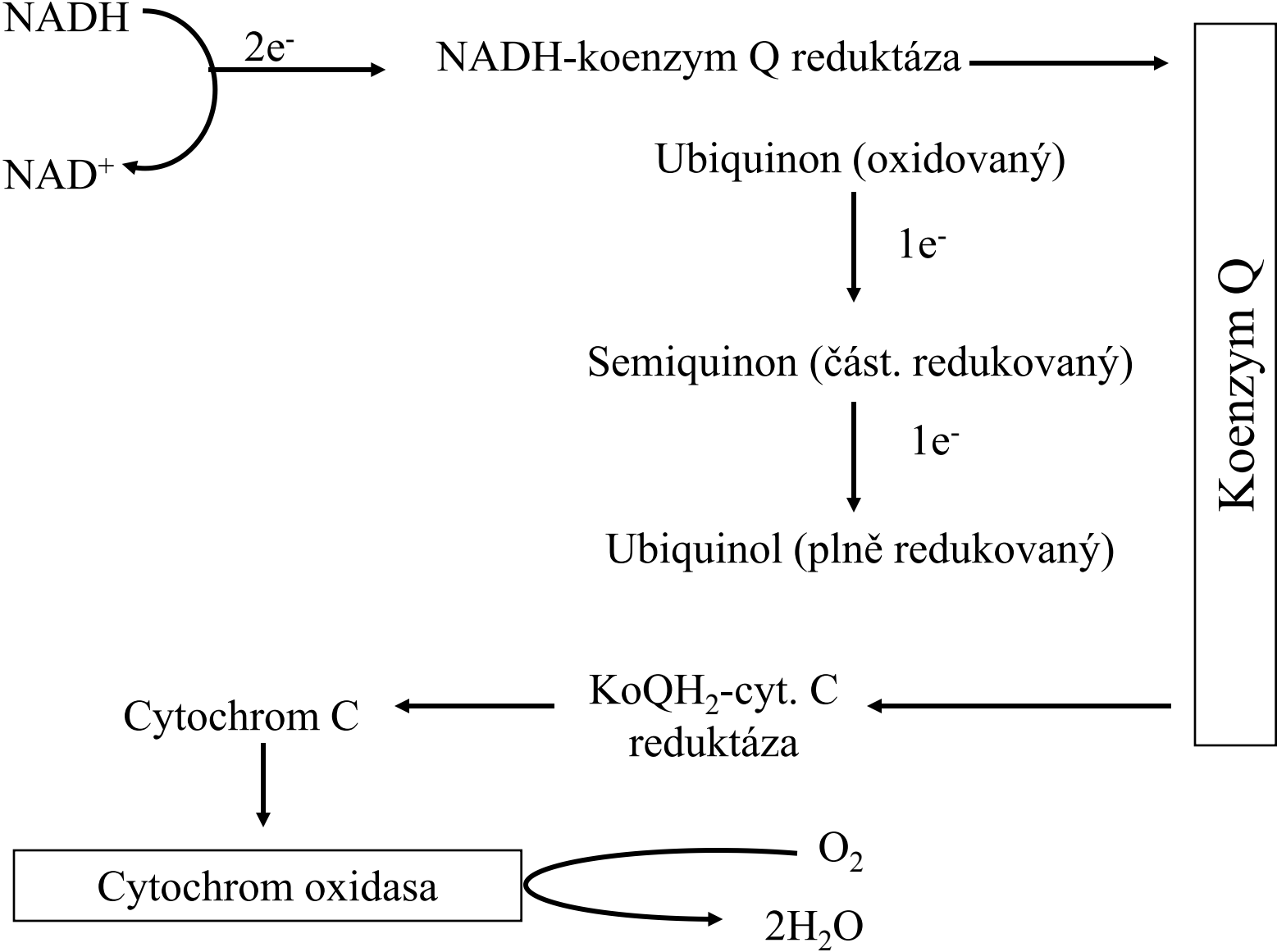
Přenos elektronů na mitochondriální cyt P450

# Cytochrom P450 (= CYP)

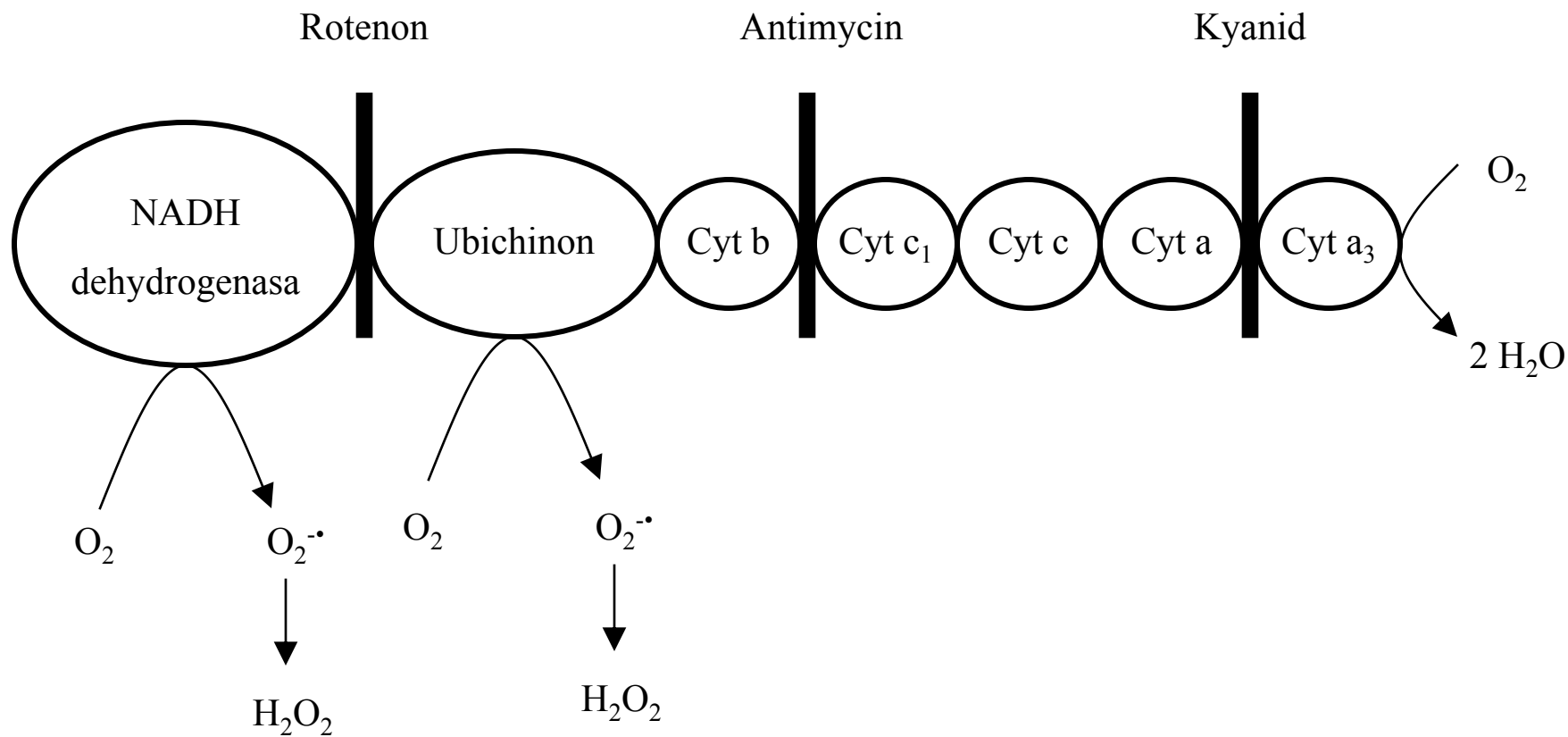




# Dýchací řetězec



# 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