

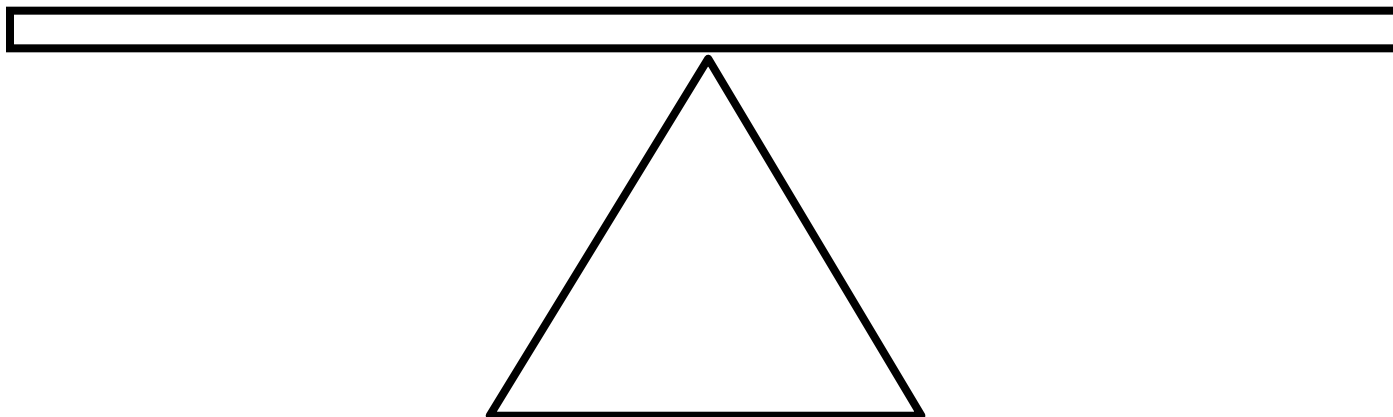
Úloha reaktivních metabolitů kyslíku a dusíku v patofyziologii vybraných onemocnění

Oxidativní stres

Prooxidanty



Antioxidanty



Patofyziologie RMK a RMD

FYZIOL. FUNKCE

ZDROJ

POŠKOZENÍ

oxidace
xenobiotik

Cyt. P-450

regulace
hladkého
svalstva

Endotel. buňky

destrukce
patogenů

Fagocyty

DNA
proteiny
lipidy
sacharidy

```
graph LR; CytP450[Cyt. P-450] --> Oxidace[oxidace xenobiotik]; CytP450 --> Damage[DNA, proteiny, lipidy, sacharidy]; Endotel[Endotel. buňky] --> Regulace[regulace hladkého svalstva]; Endotel --> Damage; Fagocyty[Fagocyty] --> Destrukce[destrukce patogenů]; Fagocyty --> Damage;
```

Oxidativní poškození makromolekul

<i>Cíl</i>	<i>Poškození</i>	<i>Následky</i>
nenasycené mastné kyseliny v lipidech	ztráta dvojných vazeb, tvorba reaktivních metabolitů (peroxydy, aldehydy)	změněná fluidita lipidů, změny v propustnosti membrán, vliv na membránově vázané enzymy, tvorba chemoatraktivních látek pro makrofágy
proteiny	agregace a síťování, fragmentace a štěpení, modifikace thiolových skupin a benzenových jader aminokyselin, reakce s hemovým železem	změny v transportu iontů, vstup Ca^{2+} do cytosolu, změny v aktivitě enzymů
DNA	štěpení kruhu deoxyribózy, modifikace a poškození bází, zlomy řetězce, křížové vazby řetězců	mutace, translační chyby, inhibice proteosyntézy

Důsledky oxidativního poškození proteinů

Změna enzymatické aktivity

Změna iontové homeostáze buňky (porucha funkce transportních pump)

V cytosolu se hromadí Ca^{2+} → aktivace proteáz a fosfolipáz

Vznik nových antigenních determinantů a nástup autoimunitních reakcí

Změny v molekulární buněčné signalizaci

Důsledky oxidativního poškození DNA

Důsledky oxidativního poškození

Řetězcové zlomy

vedou k aktivaci PARP (poly(ADP-ribose)polymerasa) – enzymu vázaného na chromatin, který využívá NAD^+ k nápravě zlomů). Nadměrná aktivace PARP = deplece NAD^+ = interference se syntézou ATP = buněčná smrt.

Modifikace bazí vedou k **mutacím**.

Příklad:

RNS deaminují A na HX, C na U a G na X, což má za následek nesprávné párování bazí (např. správné párování A – T je nahrazeno HX – C)

Úloha RMK a RMD v patofyziologii

PŘÍČINA CHOROBY

X ?

SYMPTOMATICKÝ PROJEV CHOROBY

Neurodegenerativní onemocnění - excitotoxicita

glutamát – excitační neurotransmitter v mozku (75%), podílí se na tvorbě paměti a učení v hipokampu

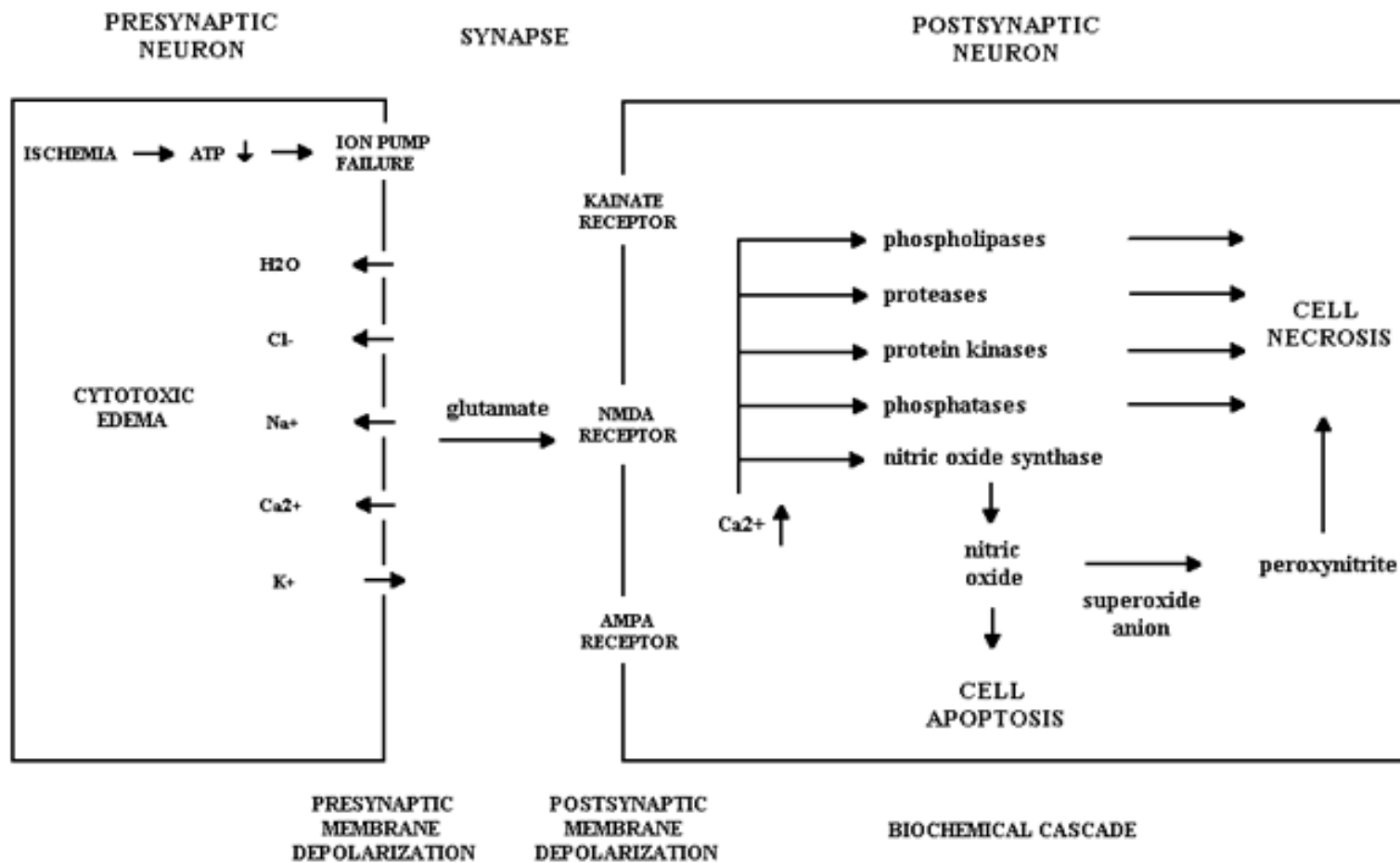
4 typy receptorů – NMDA-receptor (N-metyl-D-aspartát) aj.

extrémní nebo dlouhodobá aktivace → poškození a smrt buněk

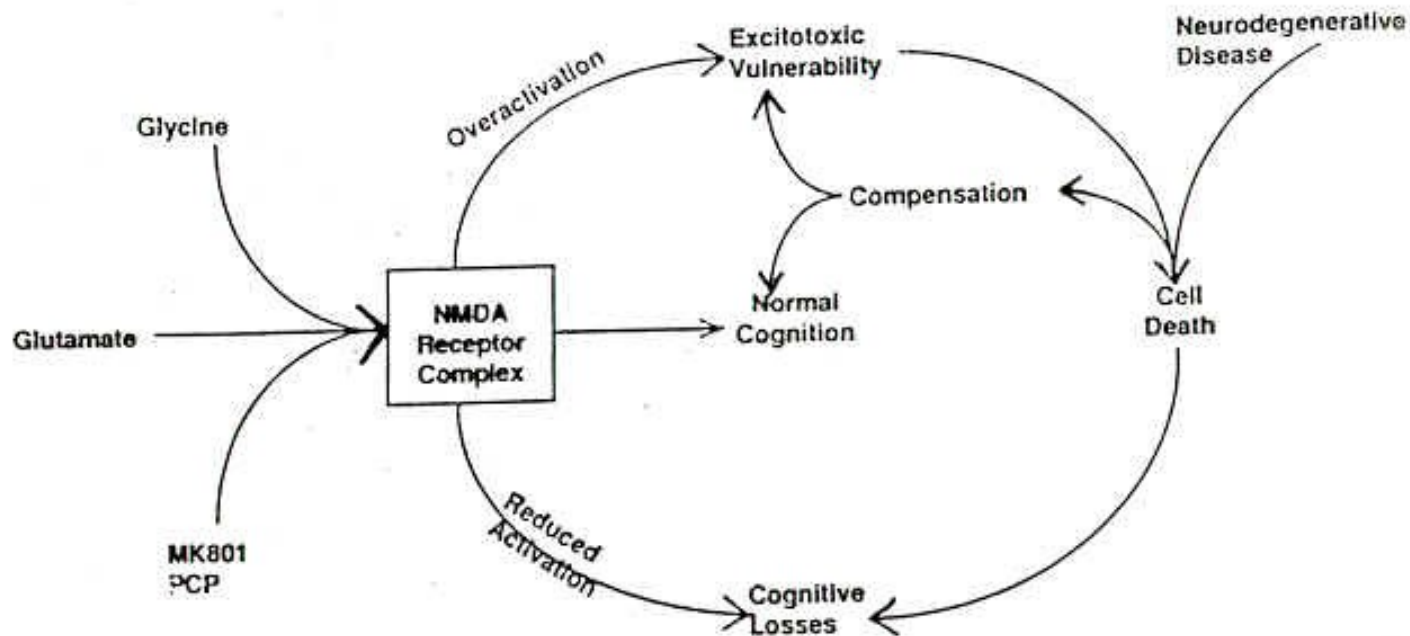
zvýšená hladina Ca^{2+} → zvýšená produkce RMK mitochondriemi, aktivace NOS, RMK jako vedlejší produkt metabolismu kys. arachidonové → peroxynitrit

→ poškození makromolekul, energetické vyčerpání, pozměněná aktivita glutamátových receptorů

Neurodegenerativní onemocnění - excitotoxicita



Neurodegenerativní onemocnění - excitotoxicita



Parkinsonova choroba

vyšší věkové skupiny (nad 65 let)

V ČR asi 12.000 až 15.000 lidí

- zpomalení pohybů
- ztuhlost svalů
- klidový třes



Parkinsonova choroba

hypokineticko-hypertonické poruchy jsou způsobeny zánikem dopaminergních neuronů v zona compacta substantiae nigrae

klíčovým procesem degenerace neuronů v SN je oxidativní stres

autooxidace dopaminu → semichinony, chinony, neuromelanin

oxidace dopaminu MAO → H_2O_2

zvýšená peroxidace lipidů

oxidační poškození proteinů

Parkinsonova choroba

snížená aktivita mitochondriálního komplexu I → přerušení řetězce přenosu elektronů → otevření zvláštních membránových pórů → apoptóza

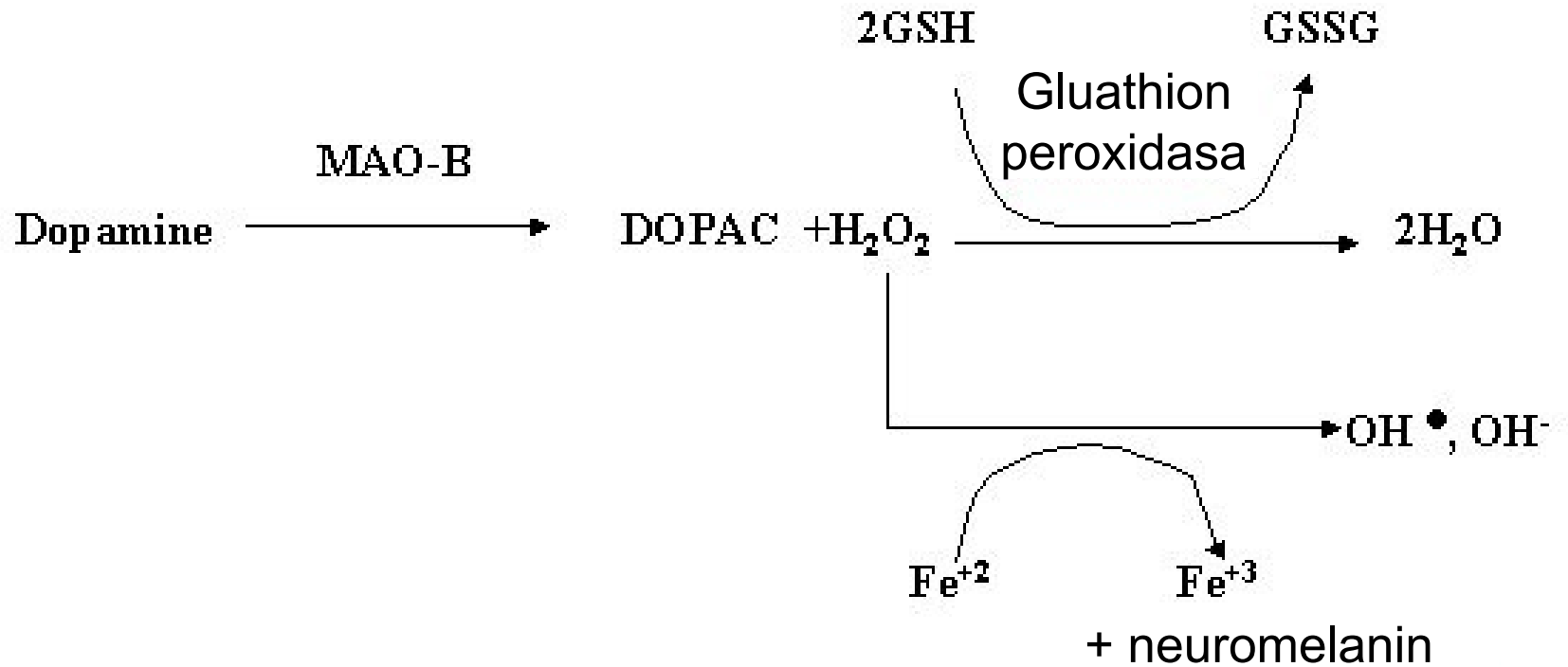
zvýšená aktivita Mn-SOD

výrazný pokles GSH

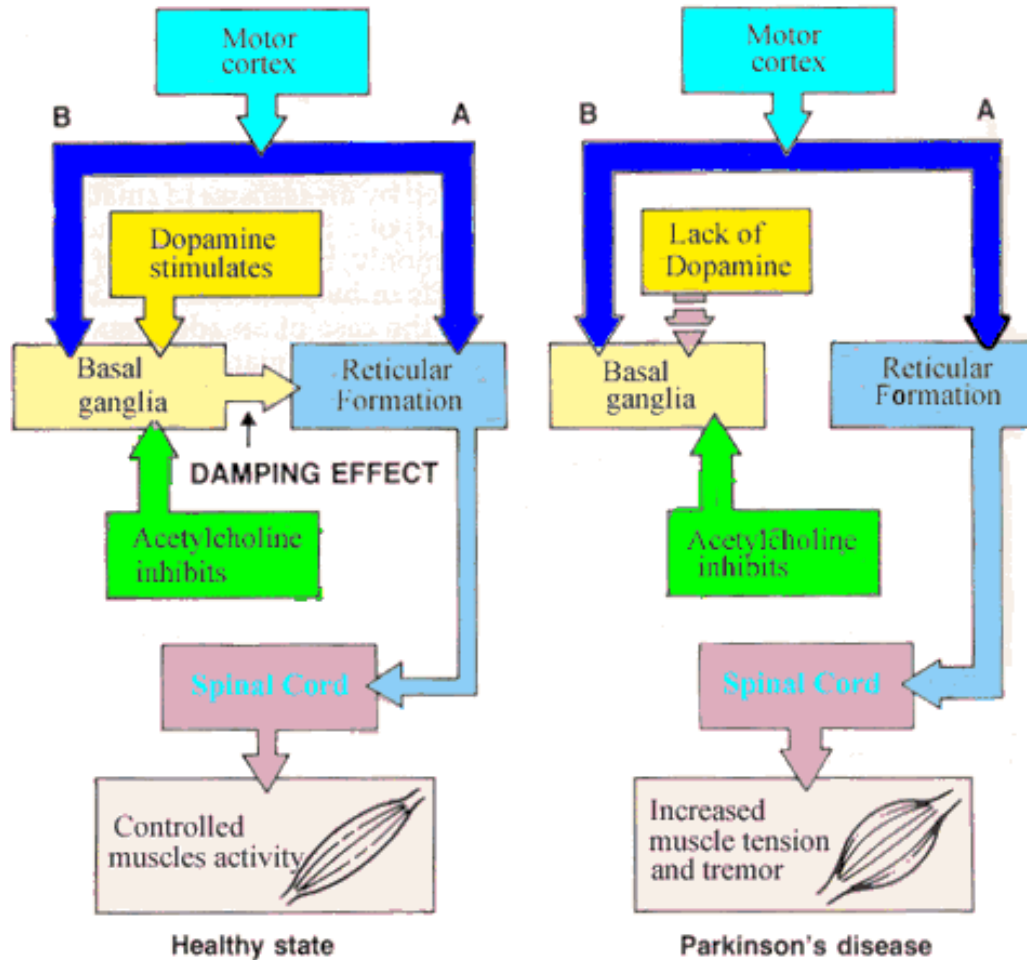
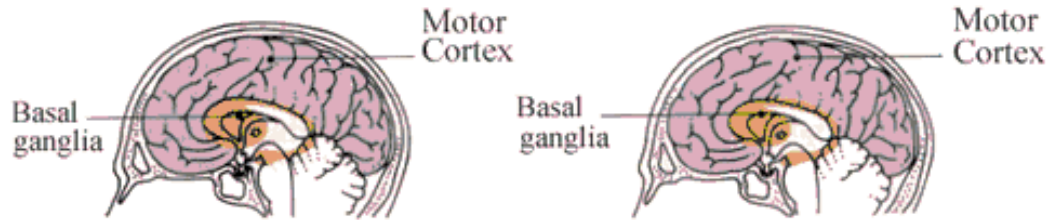
vyšší obsah Fe a změny jeho molekulární distribuce (neuromelanin = chelátor železa)

přítomnost aktivovaných mikroglíí

Parkinsonova choroba



Parkinsonova choroba



Alzheimerova choroba

vyšší věkové skupiny (nad 65 let)

progresivní mozková degenerace

- změna osobnosti
- poruchy paměti
- agnóze
- afázie

na světě asi 15 milionů lidí



Alzheimerova choroba

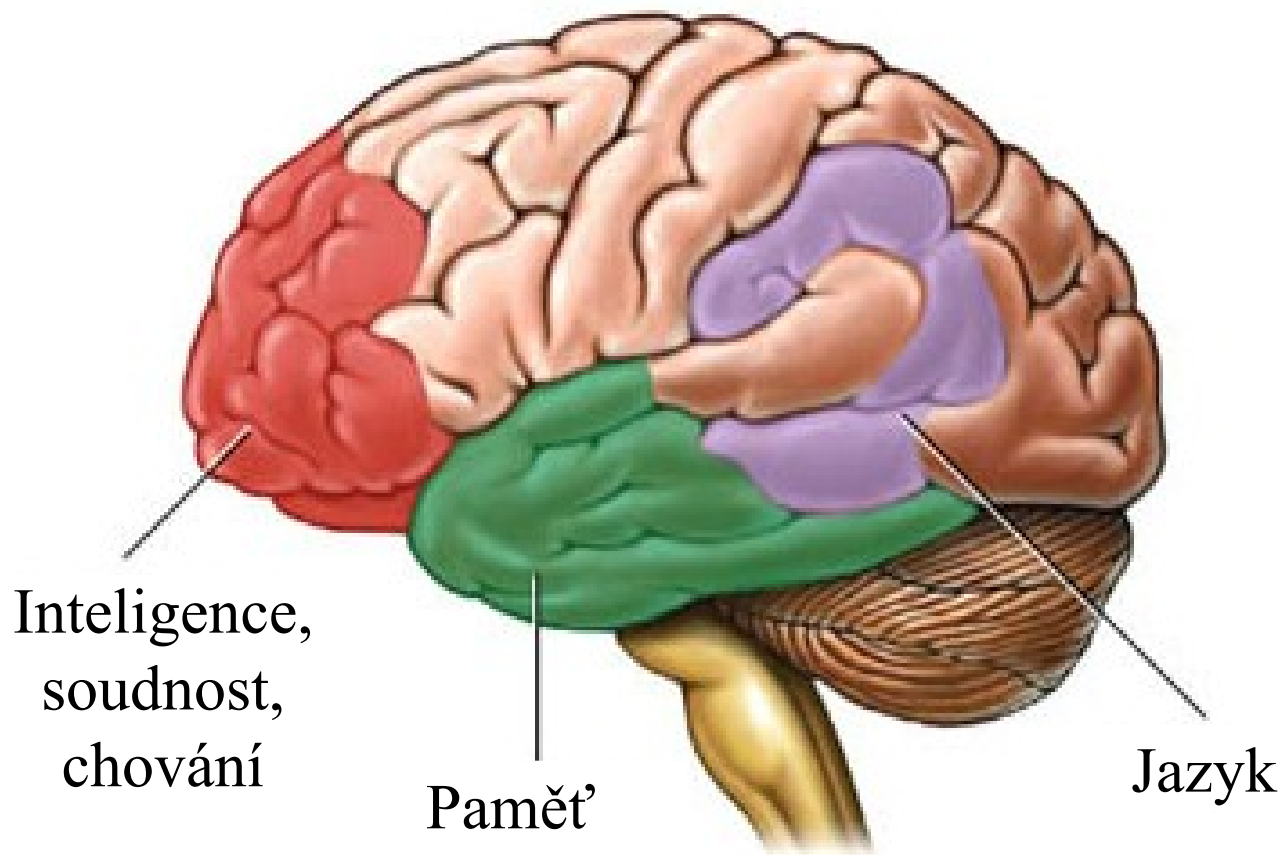
hromadění velkého počtu amorfních proteinových agregátů – tzv. amyloidů
tvorba senilních plaků v mozku

spleti změněných neurofibril

zánik neuronů ve frontálním, parietálním a temporálním laloku

významné poškození cholinergního systému

Alzheimerova choroba



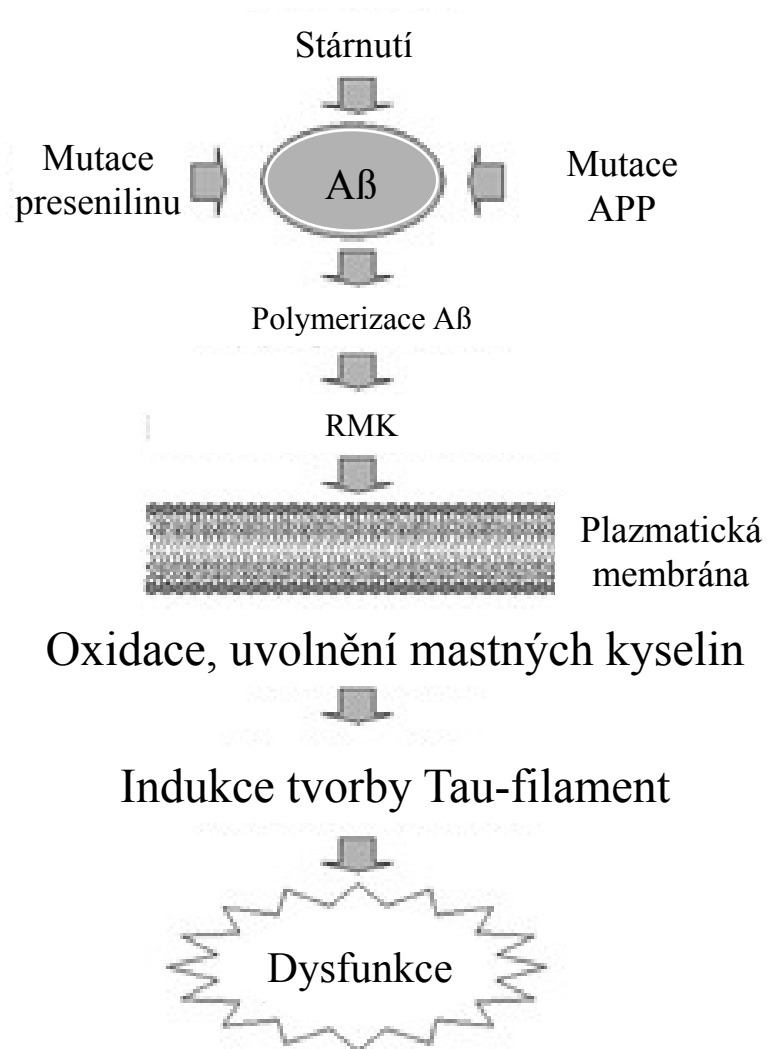
Alzheimerova choroba

primární příčiny vzniku nejsou známy
úloha RMK a RMD v patogenezi

hlavní složkou amyloidních depozit je amyloidní peptid β ($A\beta$), který vzniká z amyloidového prekurzorového proteinu – APP

APP → solubilní APPs → ochrana neuronů před glutamátovou neurotoxicitou

Alzheimerova choroba



Alzheimerova choroba

1. přímý neurotoxický účinek A β
 - interakce s NMDA-receptorem
 - katalýza vzniku RMK (vazba a redukce Cu²⁺)
2. aktivace mikroglie

Alzheimerova choroba

acetylcholin moduluje informační procesy v mozku prostřednictvím muskarinových receptorů



PKC



fosforylace APP



neuroprotektivní APPs

snížená aktivita cholinacetyltransferázy

Oxidativní poškození oka

exogenní zdroje RMK:

- atmosferický kyslík
- sluneční záření

noxy zevního prostředí

- ozon
- toxické oxidy dusíku a síry

endogenní mechanismy

- aktivované fagocyty
- elektronový transport

Oxidativní poškození oka

oční tkáň – vysokomolekulární (enzymatické) antioxidanty

- SOD
- kataláza
- GSH-peroxidáza

oční tekutiny – nízkomolekulární antioxidanty

- kys. askorbová

Oxidativní poškození oka

dlouhodobé působení světla a RMK → oční zákal (poškození složek čočky a jejich precipitace)

konstantní expozice světlu → degenerace sítnice (tzv. fotoperoxidace zejm. v retinální fotoreceptorové membráně)

290-320 nm (UVB) – není potřeba fotosenzibilizátoru

Patologie těhotenství a perinatálního vývoje

Preeklampsie

hypertenze, proteinurie, edémy, sklon k hemokoagulaci, poruchy funkce jater a ledvin, intrauterinní retardace růstu plodu

- teorie VLDL/antitoxická aktivita albuminu
- teorie uteroplacentární ischemie
- teorie porušené imunitní adaptace
- teorie genetického původu preeklampsie

lokální oxidativní stres v uteroplacentární oblasti

Patologie těhotenství a perinatálního vývoje

Preeklampsie

peroxidace lipidů, aktivace neutrofilů, vyplavování xanthin oxidoreduktasy do oběhu → **systemová endotelová dysfunkce**

Patologie těhotenství a perinatálního vývoje

Bronchopulmonální dysplazie

chronická respirační tíseň – poškození cévního a kapilárního endotelu, dysbalance v regulaci vazomotoriky plic

porucha nezralých novorozenců (75% novorozenců s porodní hmotností 1 kg, 20-45% dětí narozených před 32. týdnem těhotenství)

nedokončený vývoj antioxidantního ochranného systému

porod = značný oxidační stres

(hypoxické intrauterinní prostředí → normoxie)

Patologie těhotenství a perinatálního vývoje

Nekrotizující enterokolitida

12% nezralých novorozenců

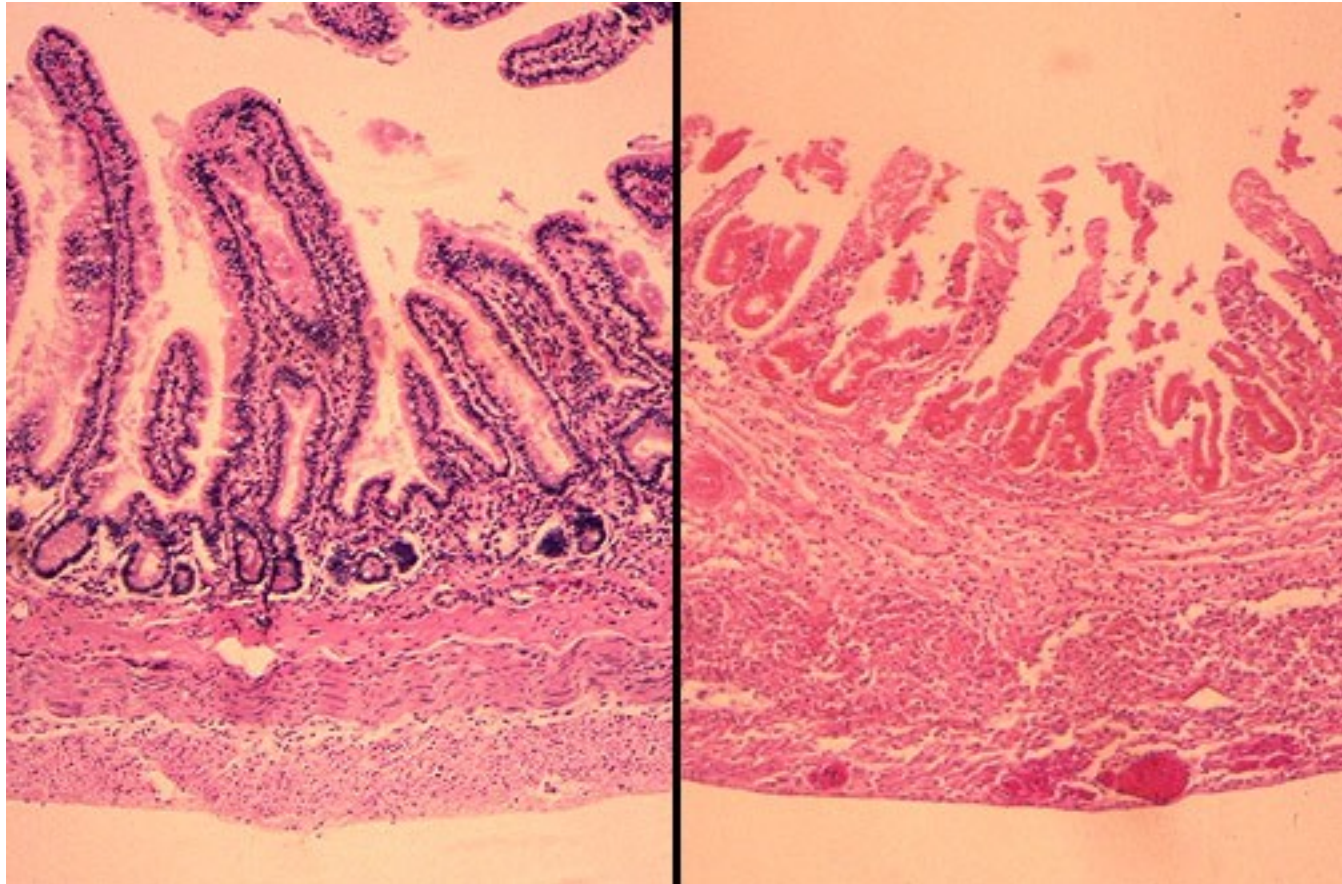
těžká poškození střevní sliznice, mikrotromby, krvácení do střeva, dehydratace, případně gangréna a perforace střeva

mortalita 20–30%

xanthin oxidoreduktasa

infiltrace neutrofilů: MPO, PAF → ulcerogeneze

Patologie těhotenství a perinatálního vývoje



Patologie těhotenství a perinatálního vývoje

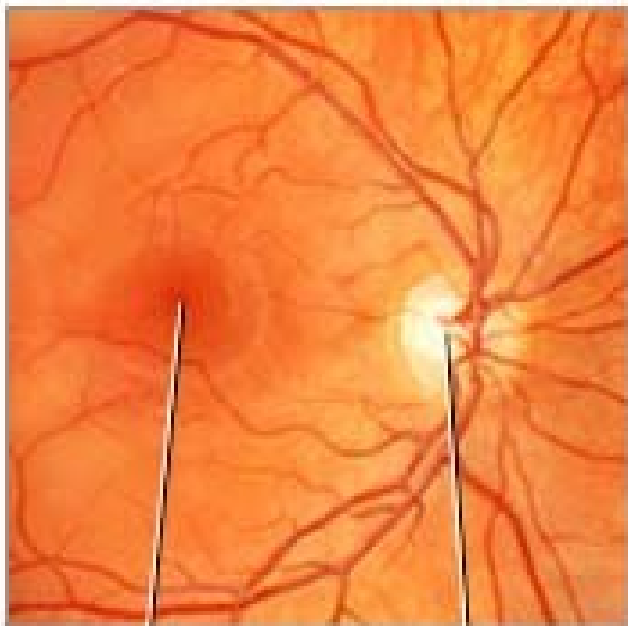
Retinopatie z nezralosti

hyperoxická terapie → růst sítnicových cév → ztráta integrity → hemoragie
→ ablace sítnice → oslepnutí

lipidová peroxidace v důsledku hyperoxie
zvýšená hotovost iontů Fe

Patologie těhotenství a perinatálního vývoje

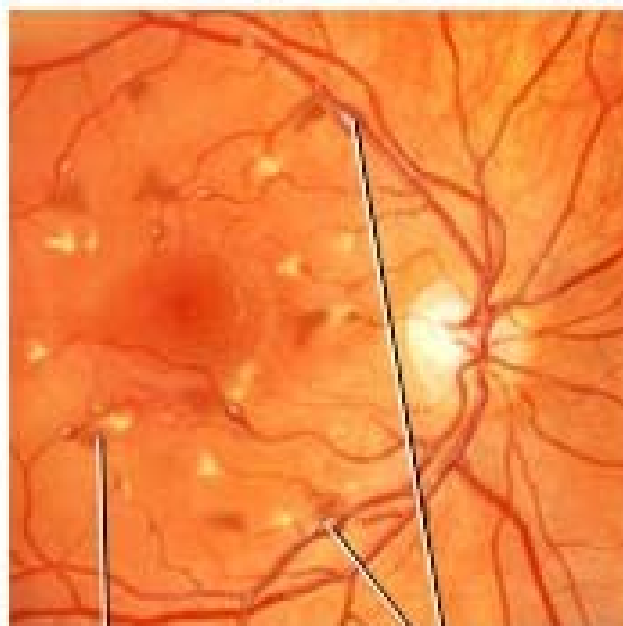
Normální sítnice



Žlutá
skvrna

Optický
disk

Retinopatie



Krvácení Aneurismata

Patologie těhotenství a perinatálního vývoje

Terapie a prevence chorob novorozence z nezralosti

1. blokáce tvorby RMK
deferoxamin, allopurinol
2. vychytávání RMK po jejich vzniku
modifikovaná SOD
3. zastavení řetězové reakce tvorby sekundárních oxidantů
vit. E
4. posílení endogenní antioxidační ochrany
glutathion, acetylcystein, SOD + kataláza
5. blokáce tvorby sekundárních toxických metabolitů
inhibice infiltrace neutrofilů, antagonisté PAF

Onkologická onemocnění

vznik nádorového bujení

- (sekundární promotory → mutace → indukce onkogenů)

řízení apoptózy a proliferace buněk

- (redoxní mechanismy → aktivita faktorů buněčné signalizace)

Stárnutí

Buněčné teorie stárnutí

- Volné radikály
oxidativní metabolismus produkuje RMKD, které poškozují proteiny, DNA, mitochondrie
- Opotřebování – akumulace běžného poškození
teorie glykoxidace (AGE – glukosa + proteiny + oxidace)
teorie zánětu
- Apoptóza
vnitřní poškození a geneticky determinované události
- Stárnutí
fenotypové projevy stárnutí v důsledku zvýšené frekvence ve stárnoucích buňkách
replikativní teorie stárnutí – zkracování telomer
buněčná teorie stárnutí – buněčný stres

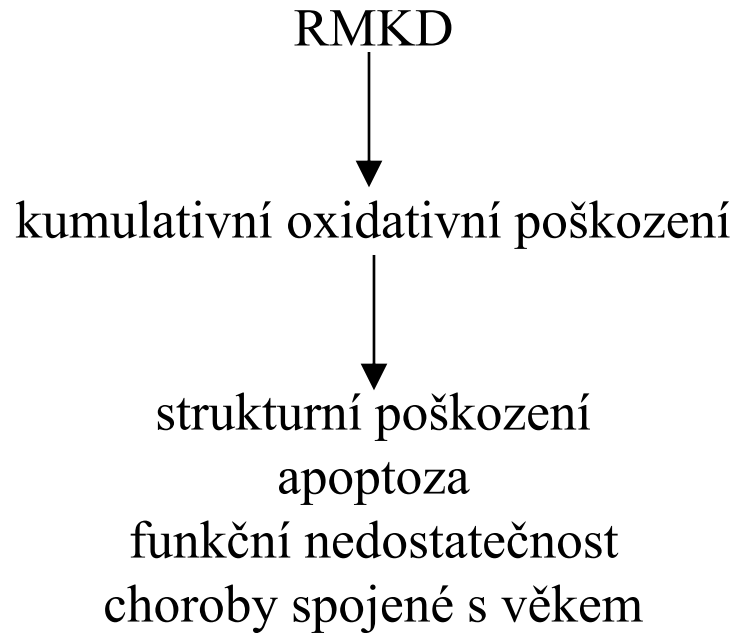
Stárnutí

Systemové teorie stárnutí

- Životní míra
daný metabolický potenciál
- Neuroendokrinní
změny v kontrole homeostase → fyziologické změny
- Imunologické
pokles imunitních funkcí s věkem, zvýšený výskyt chorob

Stárnutí

Volně-radikálová teorie stárnutí



Stárnutí

Mitochondriální teorie stárnutí

