



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tvorba ROS a RNS, jejich technologický a biologický význam I

Důsledky interakce ROS a RNS s biomolekulami

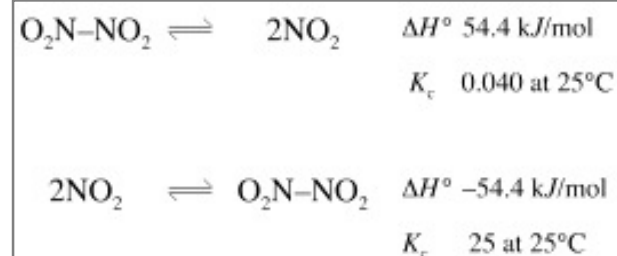
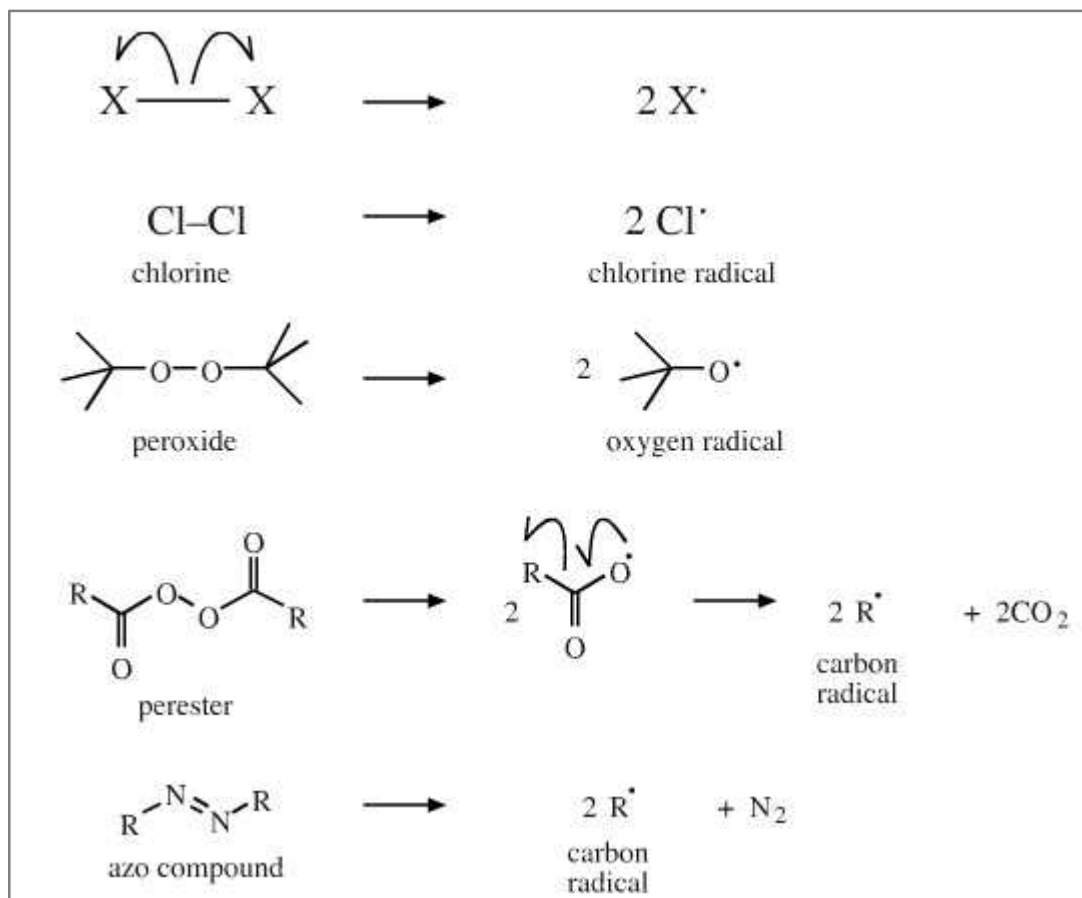
PharmDr. Ján Vančo, Ph.D.
Ústav chemických léčiv, FaF VFU Brno

Pozitivní stránky působení RONS - technologie

- **Radikálové reakce tvoří významnou součást technologických procesů**

- obvykle se jedná o reakce řetězové (adice a substituce), resp. selektivní zavádění funkčních skupin

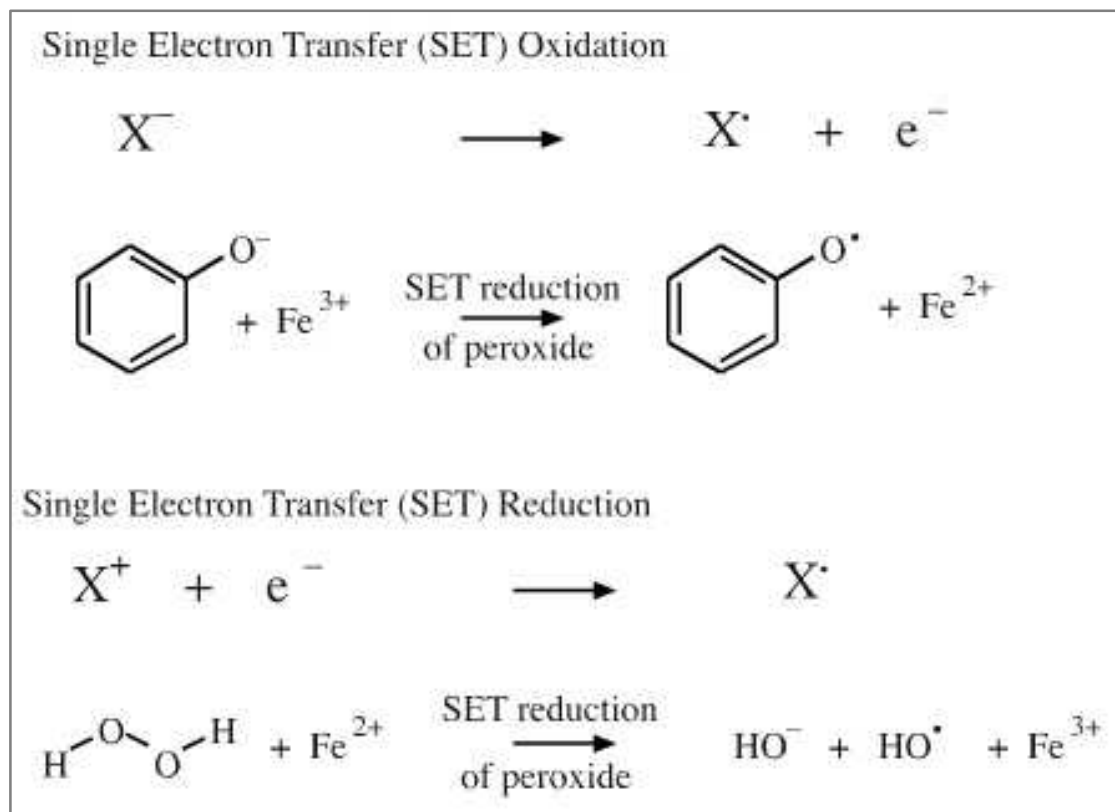
Tvorba radikálů homolytickým štěpením kovalentní vazby:



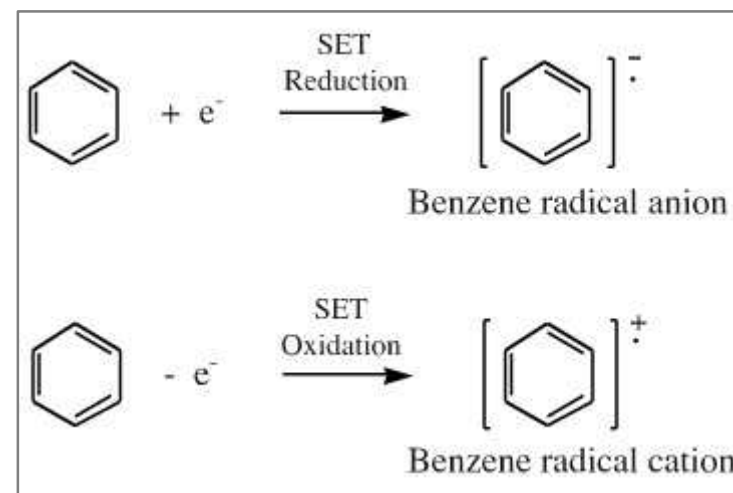
Pozitivní stránky působení RONS - technologie

Tvorba radikálů redoxním mechanismem (SET – single electron transfer):

- aniont může odevzdat elektron redoxně aktivnímu iontu kovu, který se redukuje (příklad fenolát – fenoxyl)
- kationt se přijetím elektronu mění na neutrální radikál (redukce), na redukčním principu je založena i Fentonova reakce



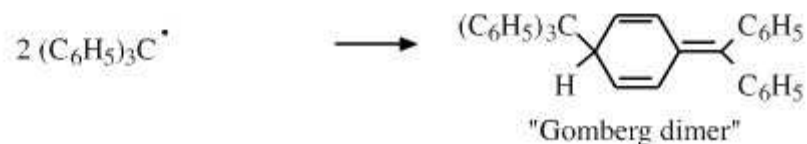
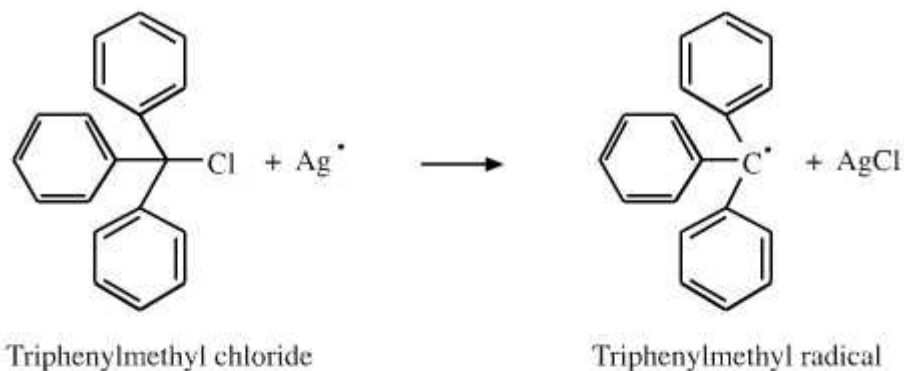
neutrální molekuly se SET mechanismem přeměňují na iont radikály



Pozitivní stránky působení RONS - technologie

Trifenylmethylový radikál – příklad stérického bránění vzájemné terminace

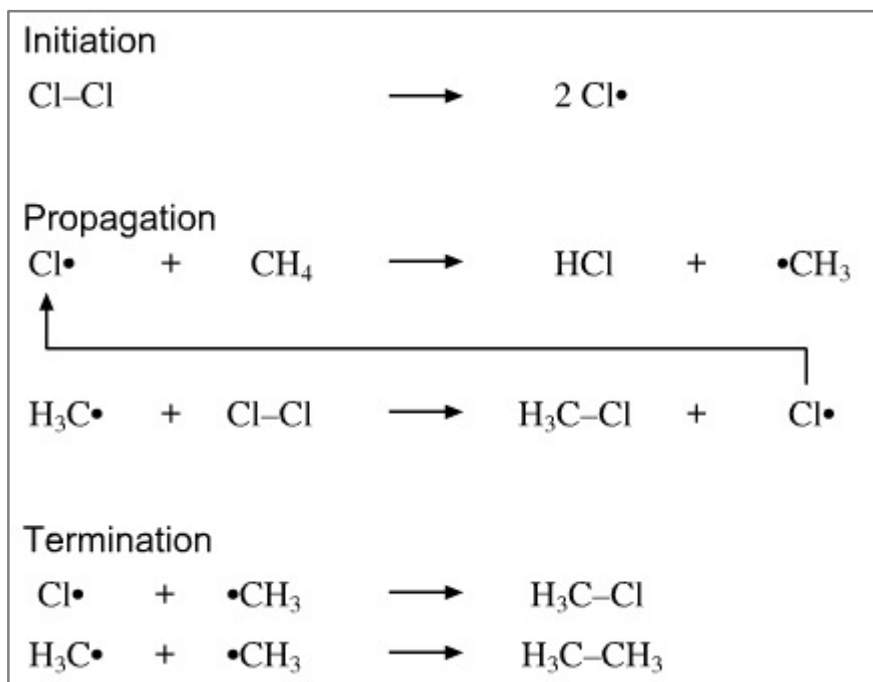
- vzniká reakcí s elementárním stříbrem
- radikál je v rámci jeho struktury velice pohyblivý a proto reaguje s malými molekulami, nebo s dalším trifenylmethylem po přenosu náboje na fenyl



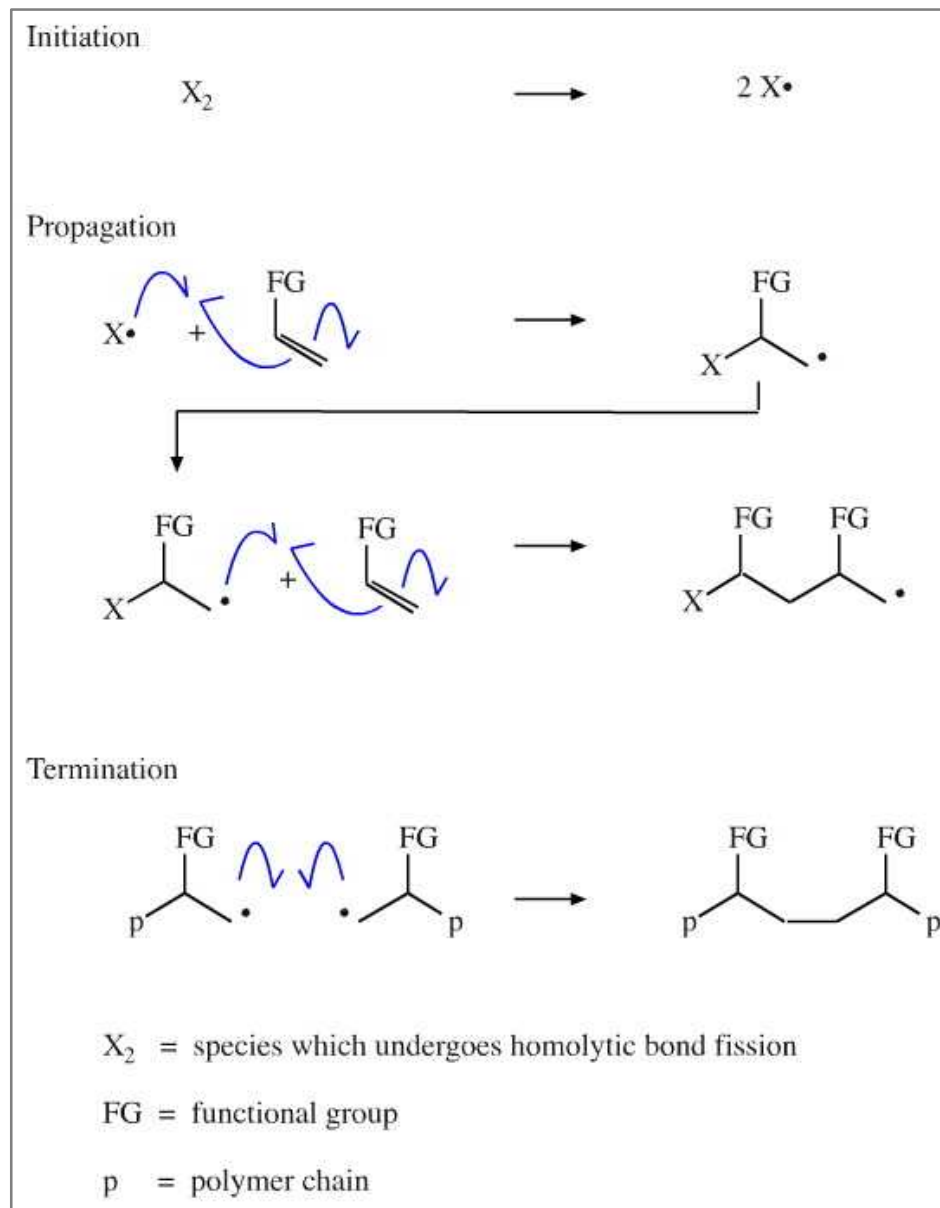
Pozitivní stránky působení RONS - technologie

Radikálové řetězové reakce:

Substituace



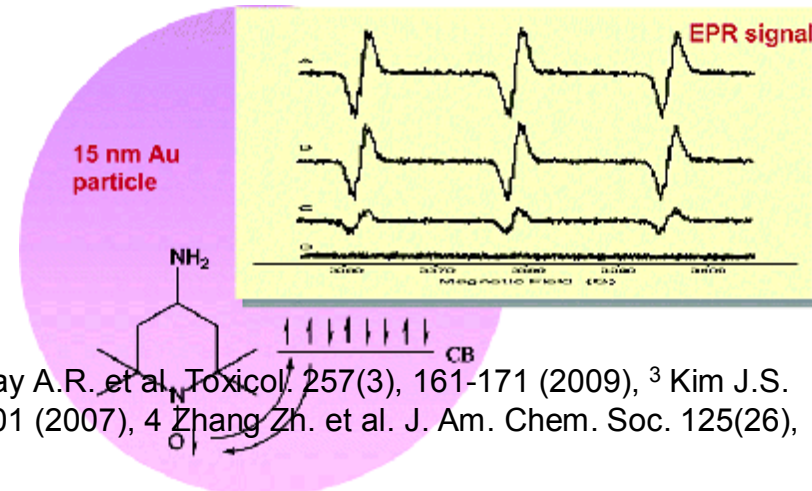
Adice



RONS a NANOTEchnologie

Moderní trendy:

- použití nanomateriálů na bázi TiO_2 , ZnO ¹ nebo ZrO_2 jako povrchové úpravy budov – tvorba volných radikálů, zejména hydroxylového radikálu *in situ* a účinná ochrana povrchů před prachem a imisemi, podobný efekt byl pozorován i s nanočásticemi křemíku
- tvorba volných radikálů byla prokázána u biologických testů nanomateriálů na bázi železa (kovy nebo směsné oxidy) a jednovrstvých uhlíkatých nanotrubiček²
- antimikrobní aktivita nanočástic stříbra je přisuzována nejen přímé interakci s membránovými proteiny mikroorganismů, ale také synergické tvorbě volných radikálů na jejich povrchu³
- nanočástice také volné radikály vycytávají – příklad fullereny (TRIMETASPHERE® a nebo nanočástice Au ⁴



¹ Wakefield G. et al. Mater. Sci. Technol. 20(8), 985-988 (2004), ² Murray A.R. et al. Toxicol. 257(3), 161-171 (2009), ³ Kim J.S. et al. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine 3(1), 95-101 (2007), ⁴ Zhang Zh. et al. J. Am. Chem. Soc. 125(26), 7959-7963 (2003).

Biologické účinky nanočástic (závislé na ROS a nezávislé na ROS)

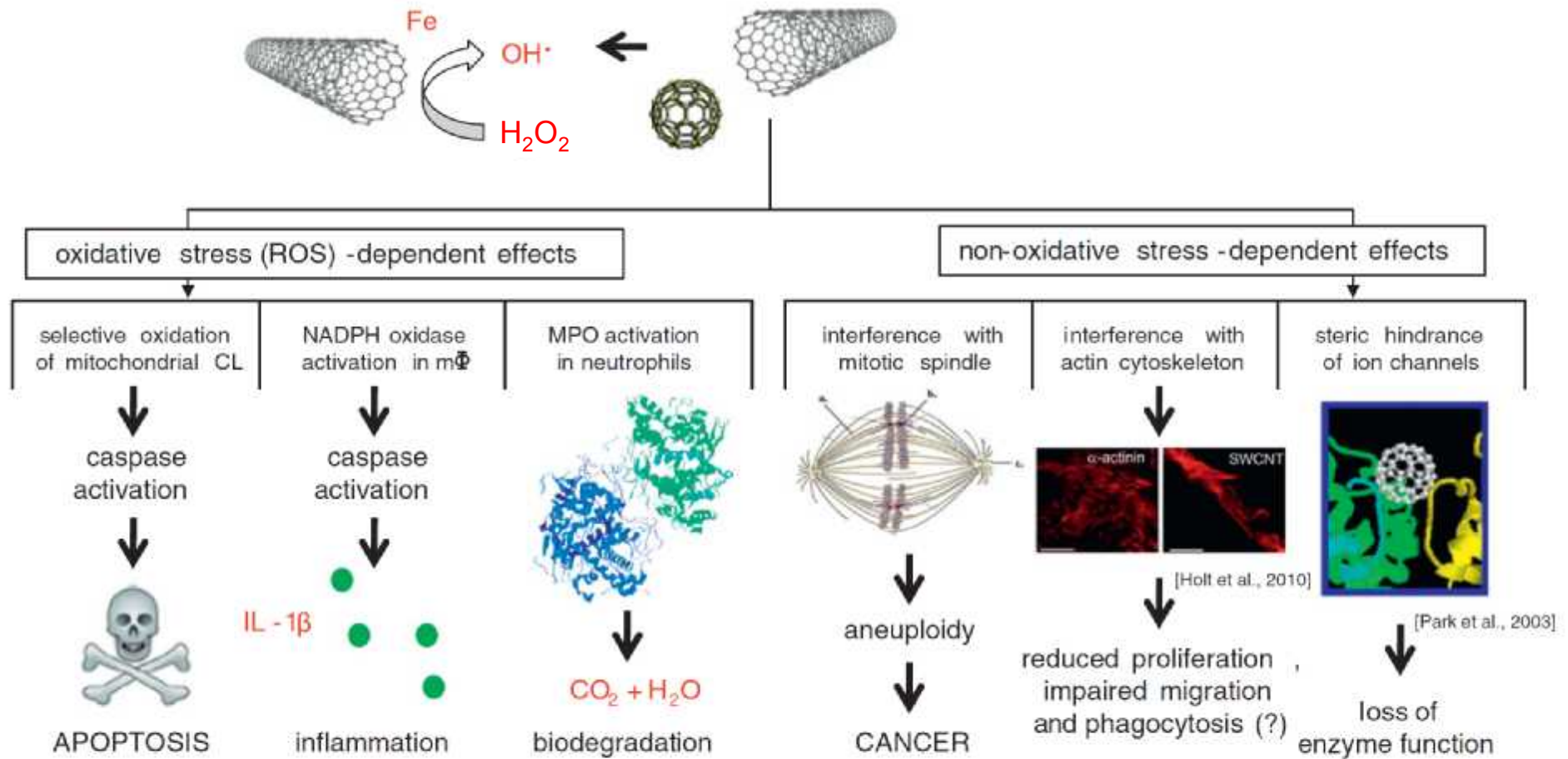
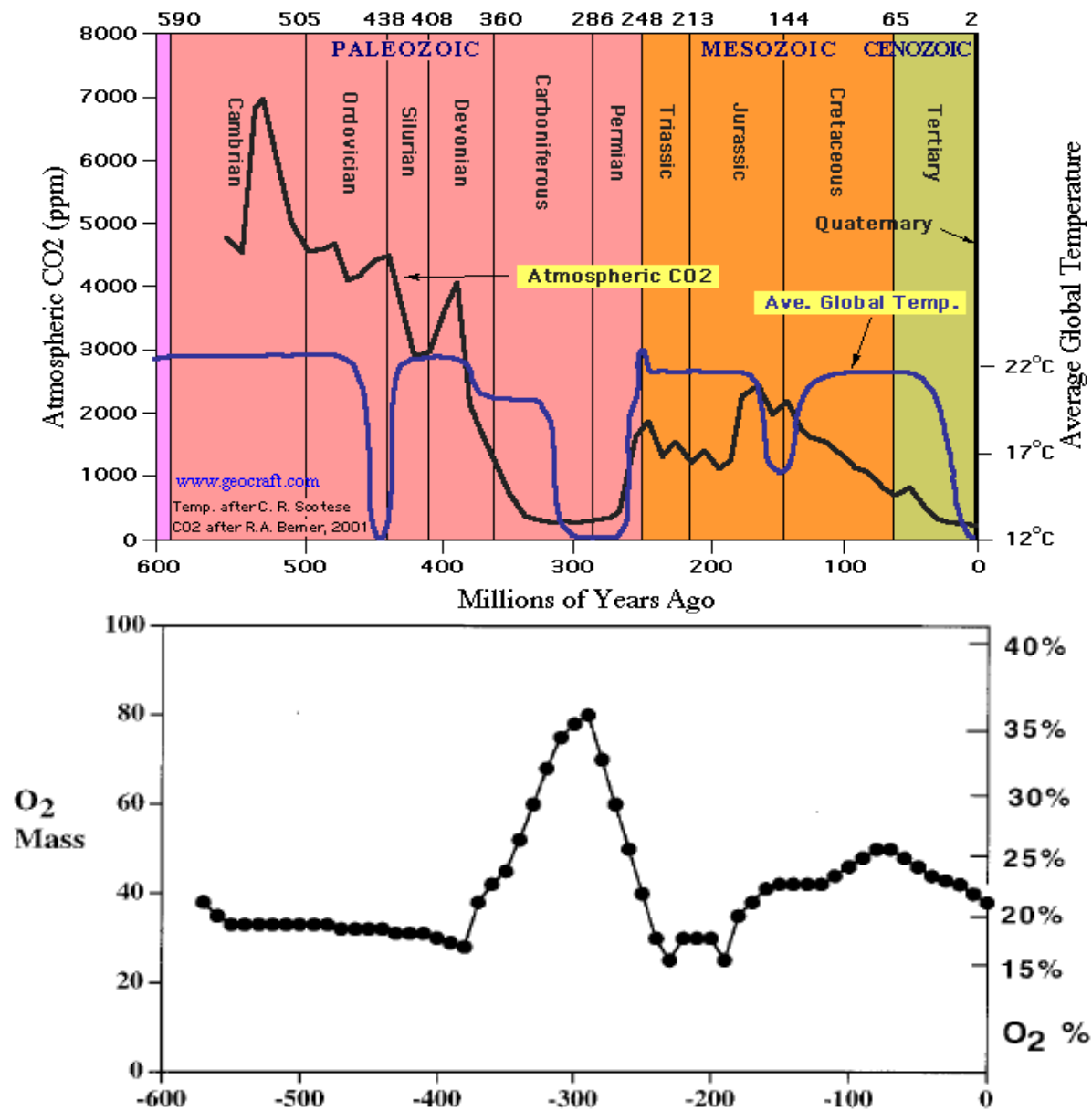


Fig. 4. Schematic figure depicting reactive oxygen species (ROS)-dependent and ROS-independent pathways of cellular toxicity induced by nanoparticles. Consult text for details.

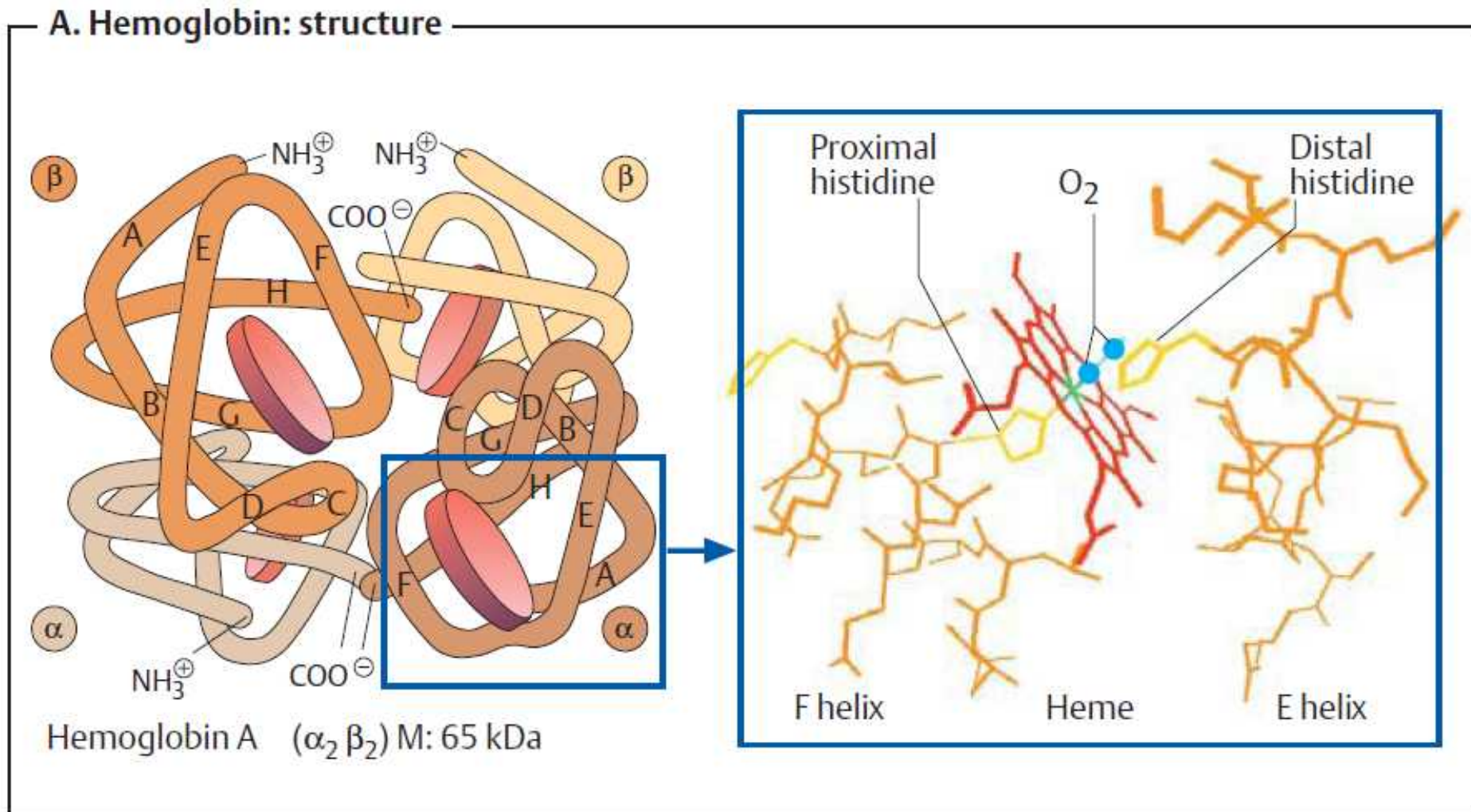
Pozitivní stránky působení ROS a RNS v biologických systémech

- **Diradikál dikyslíku**
 - podstata aerobních organismů, základ energetického metabolismu, evoluční výhoda
 - výhody i nevýhody reaktivity dikyslíku – možnost tvorby reaktivních forem kyslíku ve všech stupních metabolismu
- **Ochrana před cizorodými látkami**
 - respirační vzplanutí u fagocytů, úloha H_2O_2 , HOCl a HOI.
- **Význam pro zachování života**
 - úloha ROS při fertilizaci
- **Enzymatické reakce zprostředkované radikály**
 - oxidační, hydroxylační a karboxylační reakce
- **Využití ROS a RNS ve farmakoterapii**
 - fotosenzibilizace, psoralény, fotodynamická terapie (PDT), NO

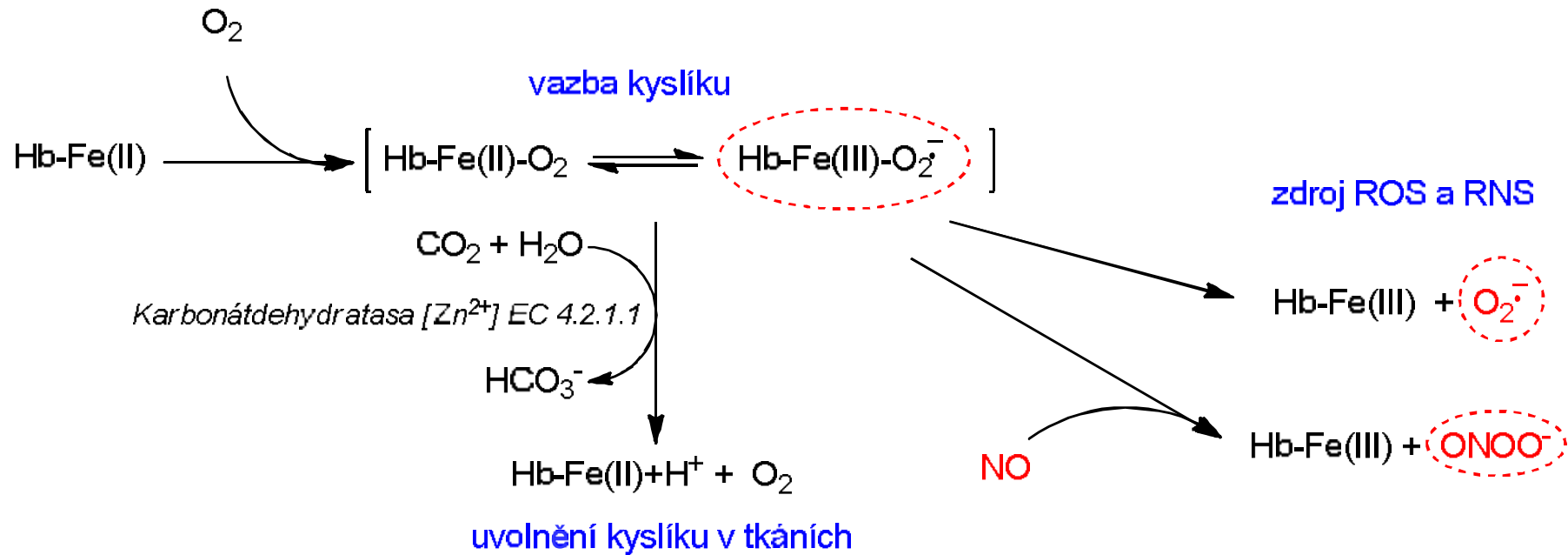
Historický vývoj hladin kyslíku a oxidu uhličitého – kauzální závislosti



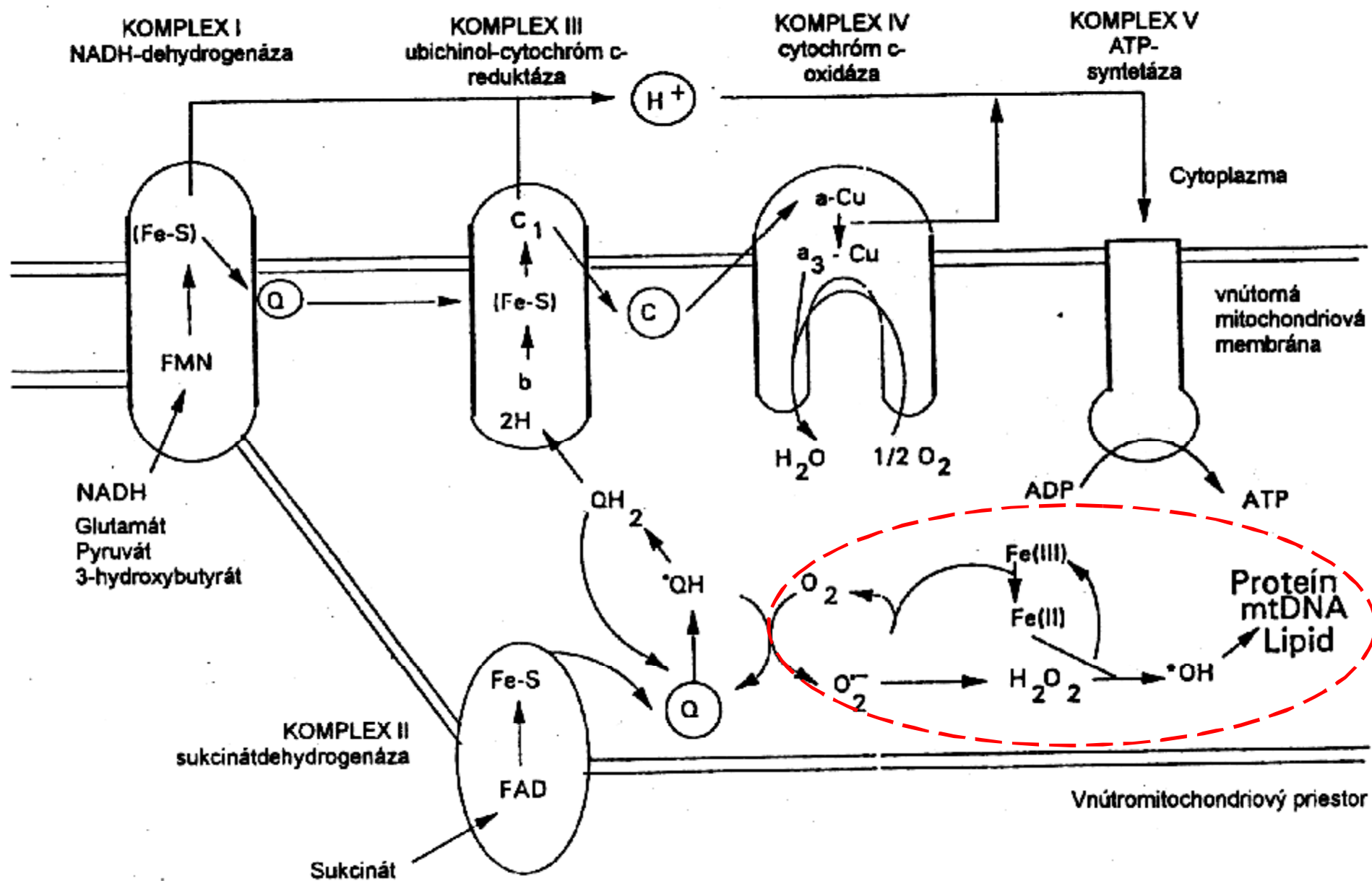
Transport kyslíku – příklad hemoglobinu A



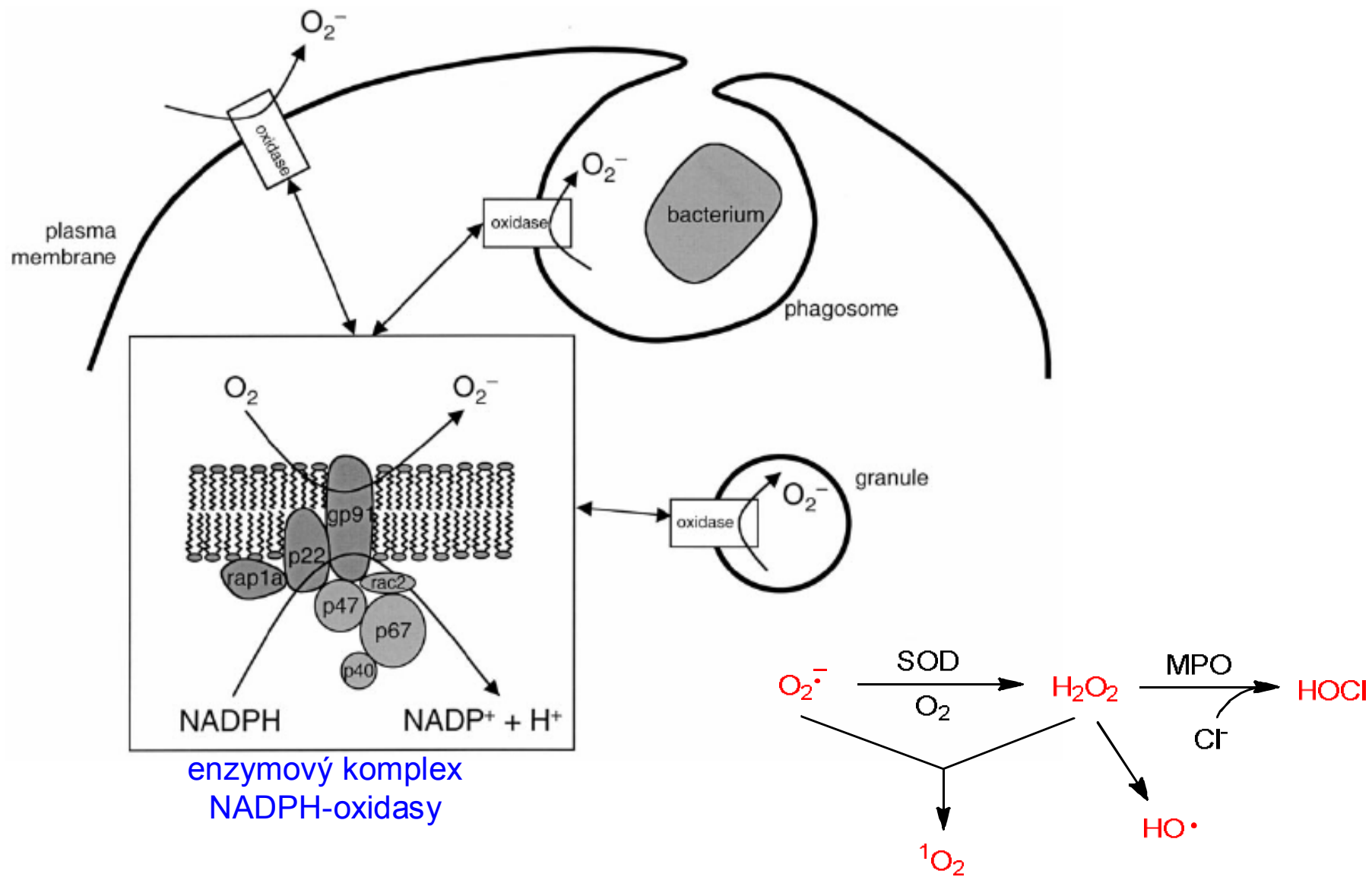
Transport kyslíku – možné zdroje ROS a RNS

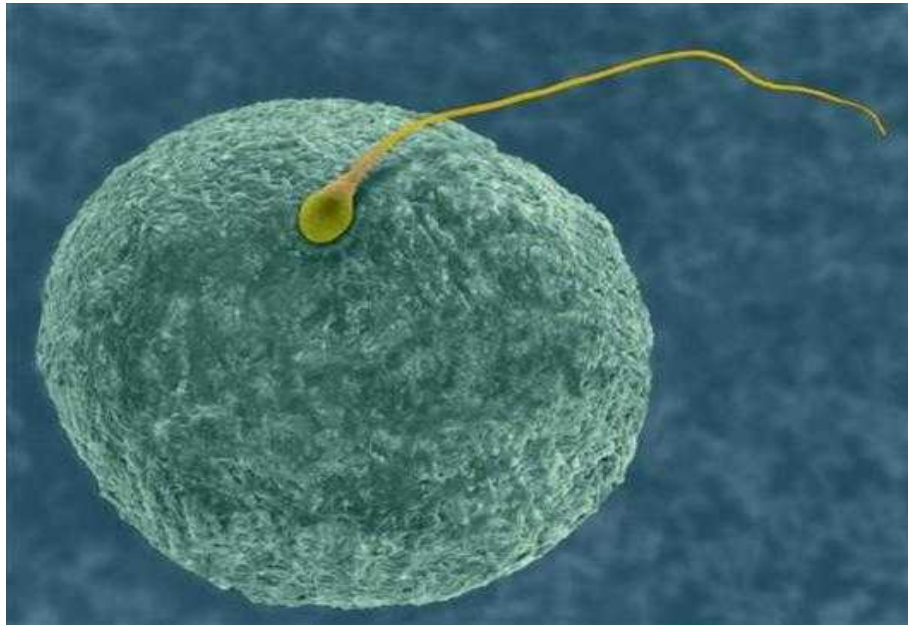


Uplatnění kyslíku v energetickém metabolismu mitochondrií

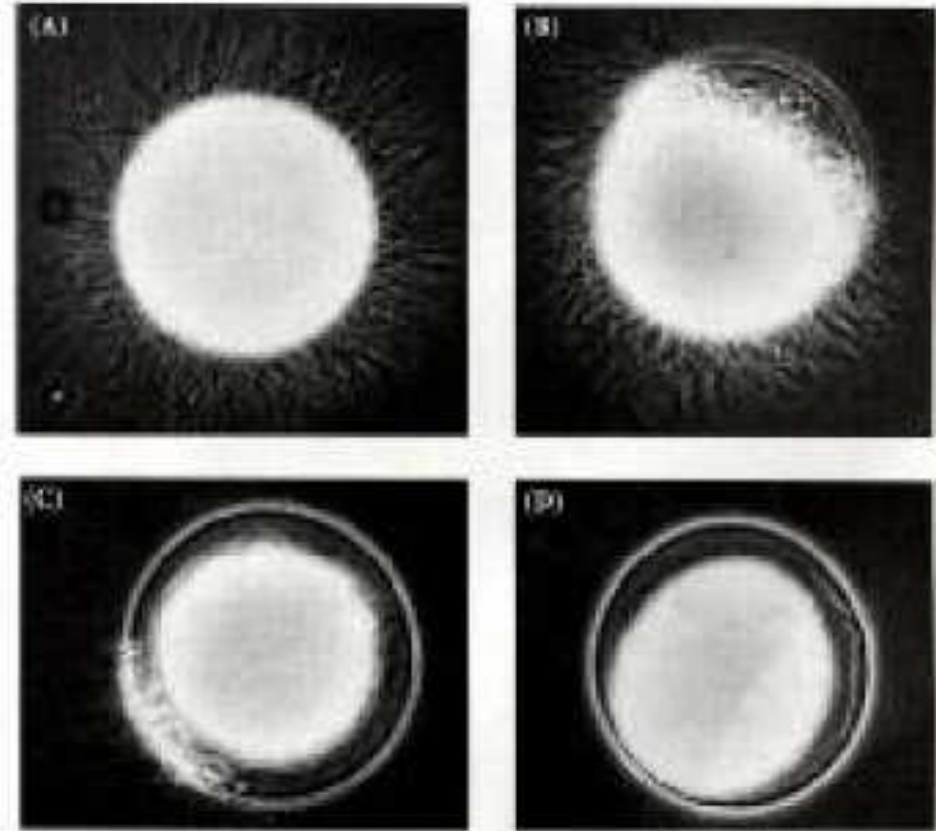
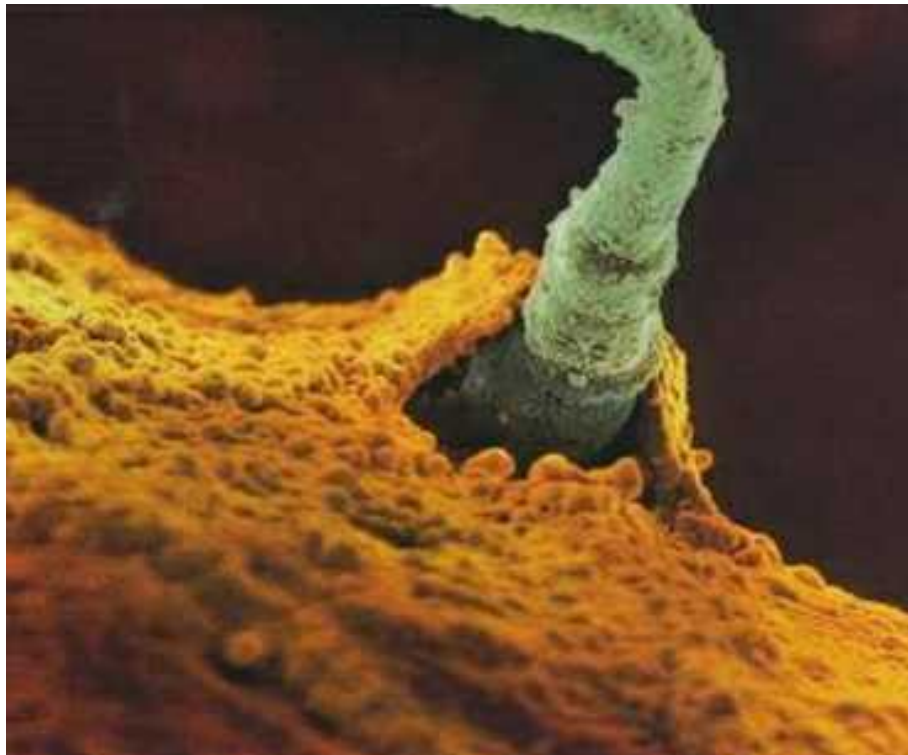


Respirační vzplanutí u fagocytů





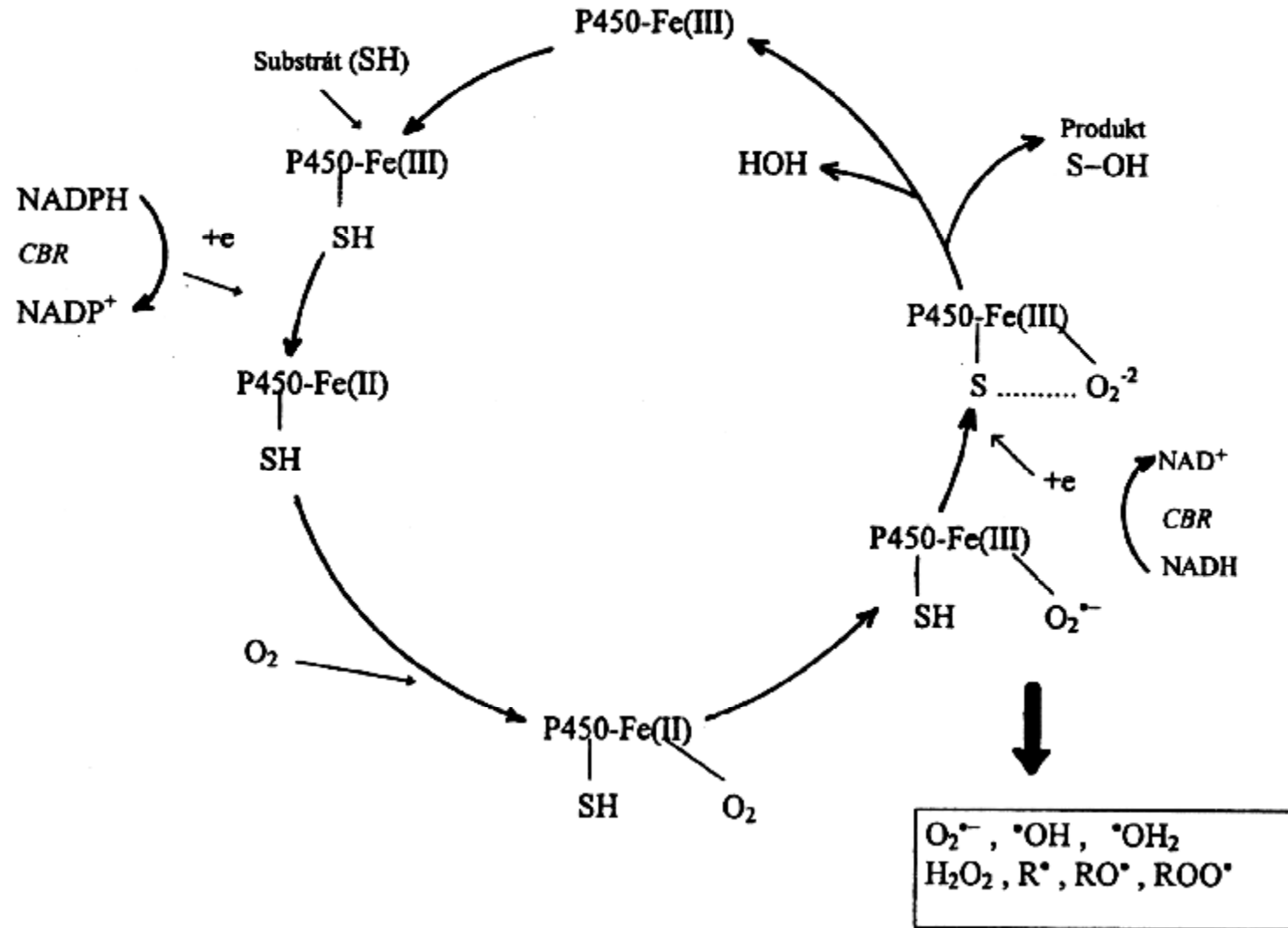
*Fertilizace – prevence polyspermie,
asistence při vytváření fertilizační
envelopy*



funkce H_2O_2 produkovaného duálními oxidasami na
polymeraci proteinů na povrchu fertilizační envelopy

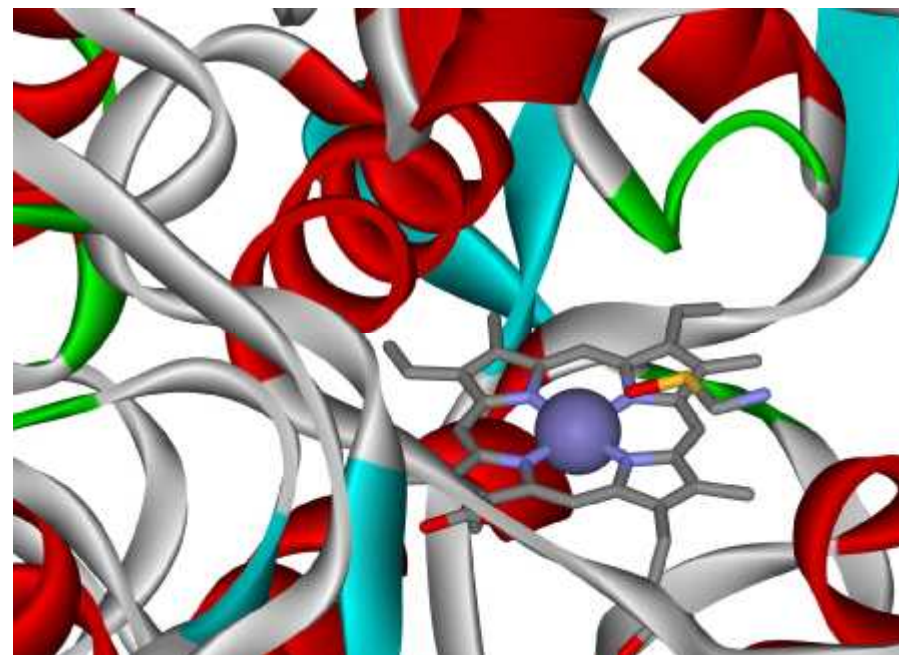
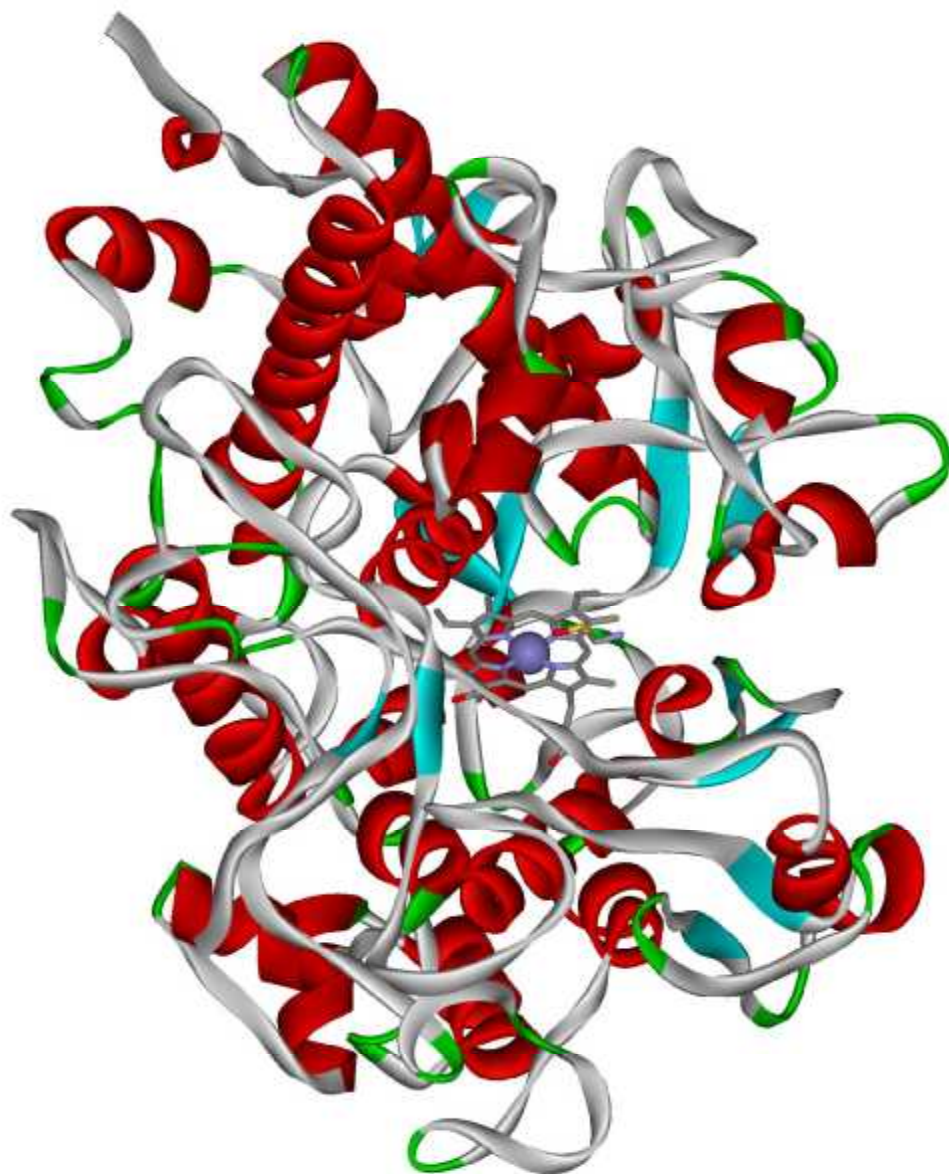
Lit.: Wong J. *et al. Developmental Cell* 7(6), 801–814 (2004);
Gilbert S.F. *Developmental Biology*, 8th ed., Sinauer Associates
Inc., 2006, 751 p.

Účast reaktivních forem kyslíku na hydroxylačních reakcích zprostředkovaných CYP 450 v endoplasmatickém retikulu



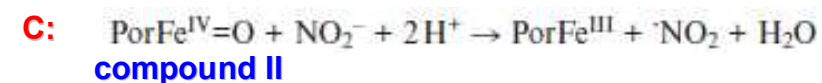
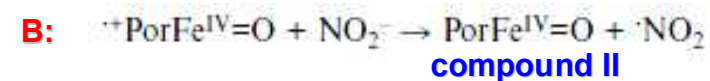
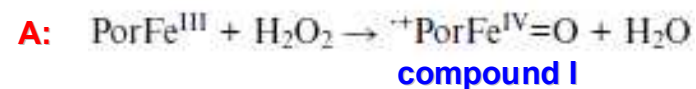
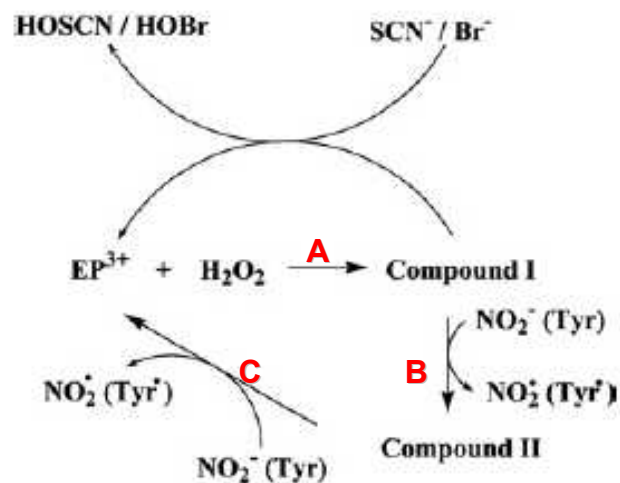
CBR – cytochrom b5 reduktasa

Peroxidasy – metaloenzymy s různorodým biologickým významem

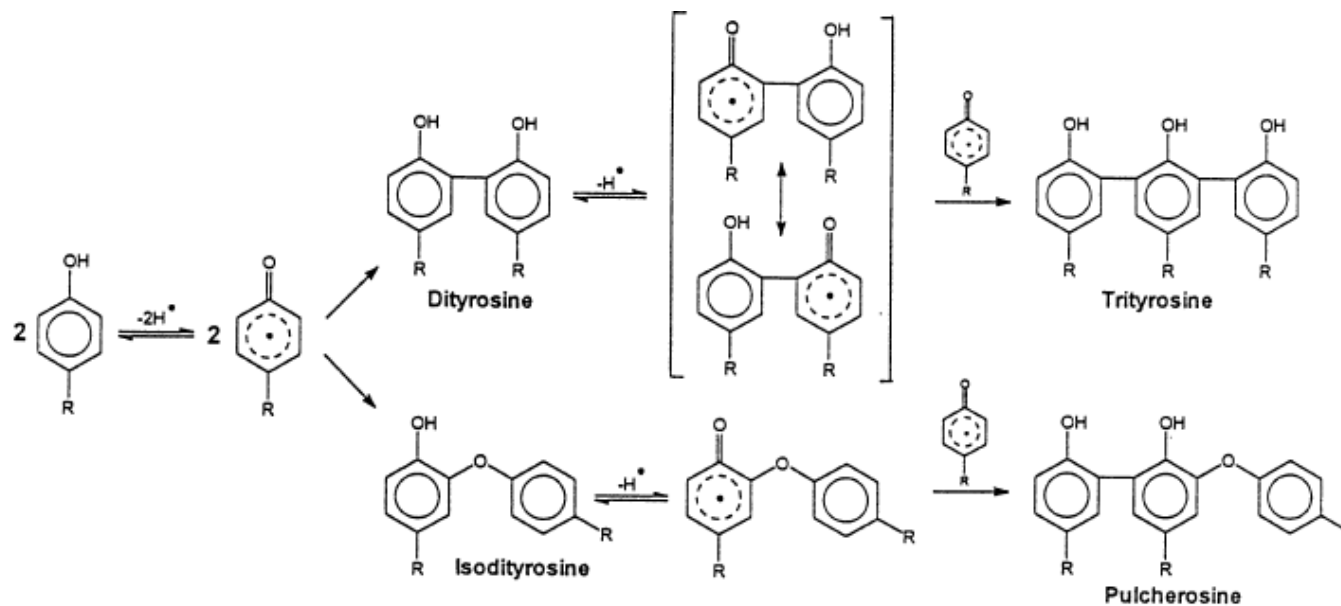


Model krystalové struktury laktoperoxidasy s přiblížením aktivního místa enzymu s navázaným oxidovaným produktem HOSCN

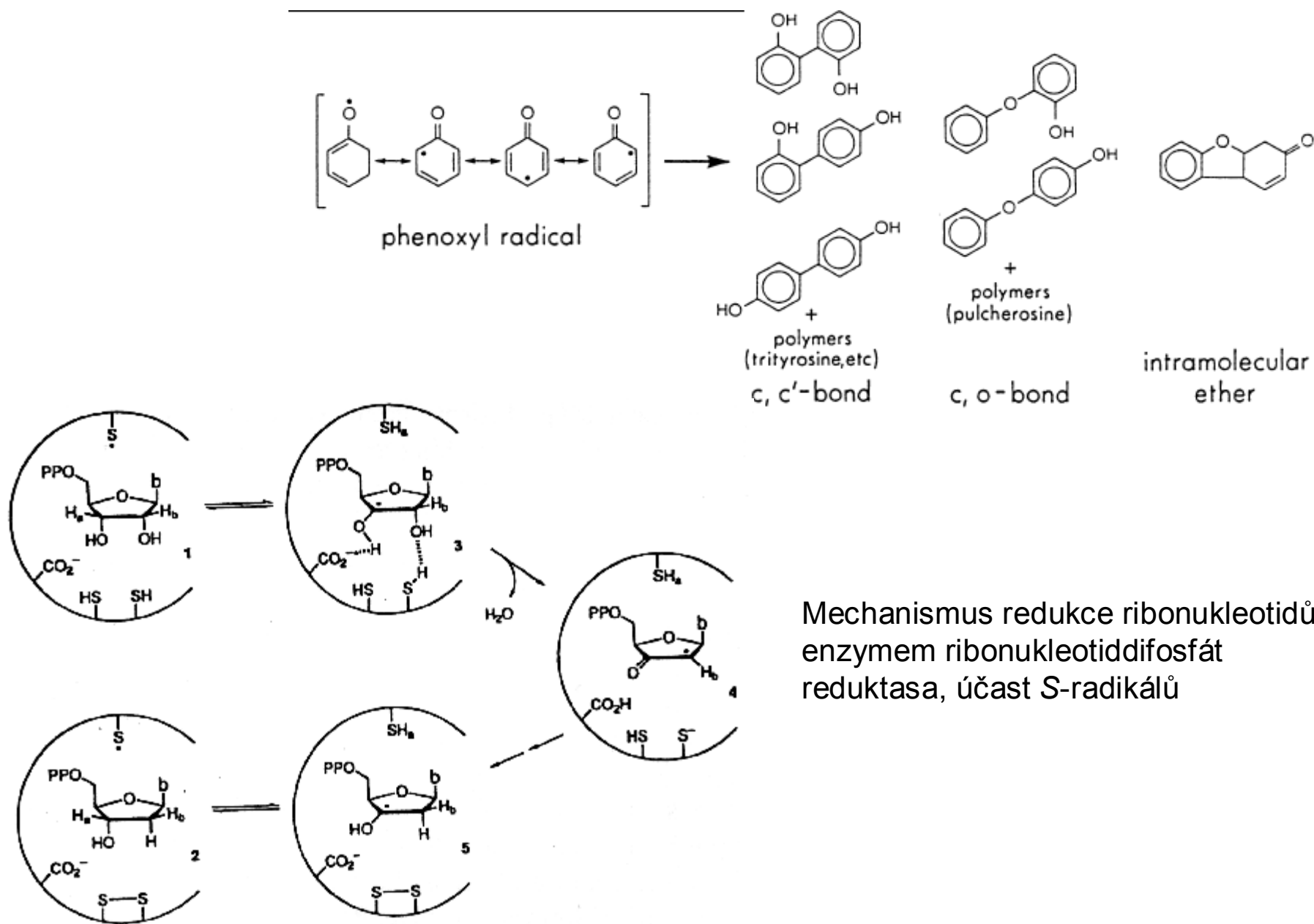
Peroxidasy – mechanismus účinku, vznikající ROS a RNS a jiné produkty



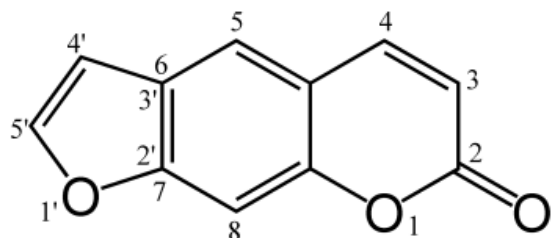
Scheme 1 The reaction mechanism for oxidation of substrates by eosinophil peroxidase



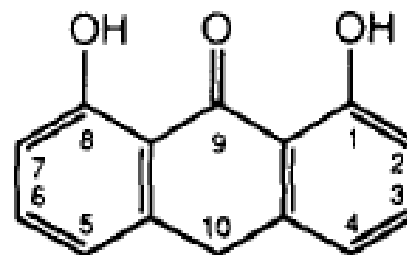
Enzymy – mechanismus účinku, vznikající ROS a RNS a jiné produkty



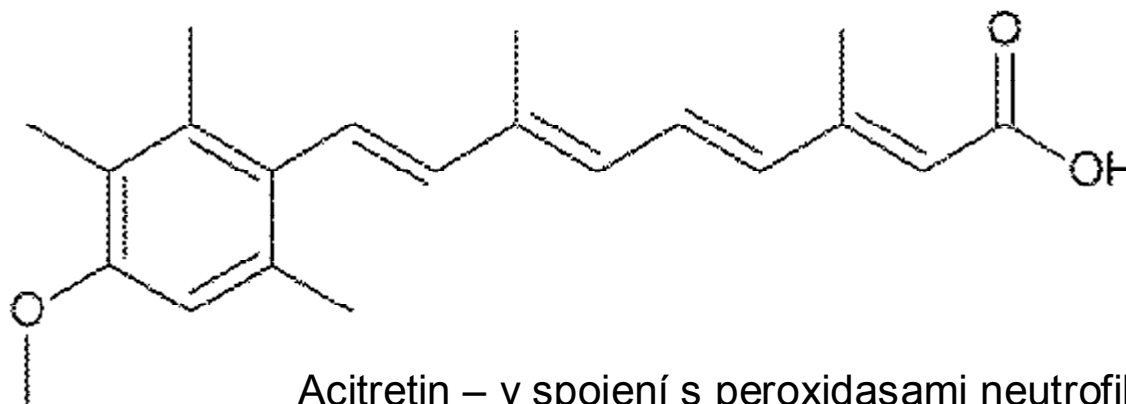
Terapie psoriázy – látky podporující vznik a lokální produkci ROS



Psoralen – v kombinaci s UV A zářením poskytuje kation-radikály a podporuje produkci singletového kyslíku, interaguje a oxiduje DNA a váže se na proteiny



Antralin – s ionty Fe(II) vytváří systém podobný Fentonově reakci s peroxidem vodíku za tvorby hydroxylových radikálů



Acitretin – v spojení s peroxidasami neutrofilů výrazně zvyšuje tvorbu hydroxylových radikálů

