

Biologický význam ROS a RNS

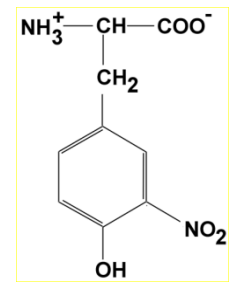
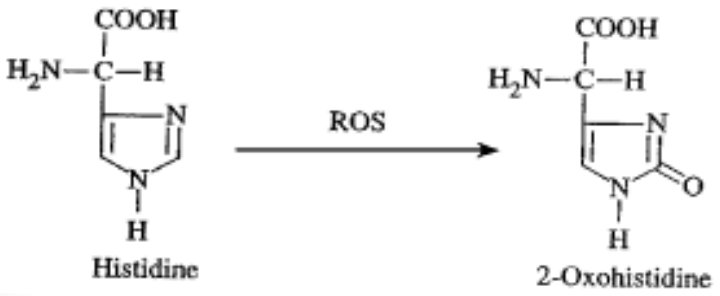
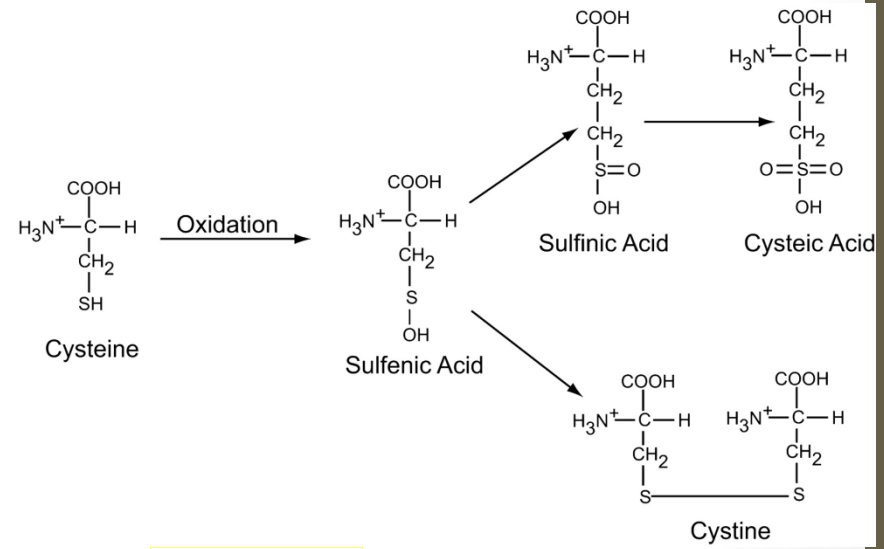
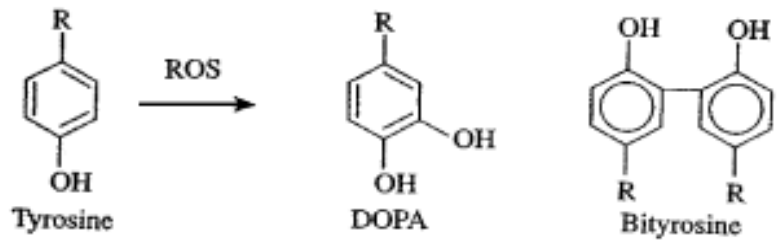
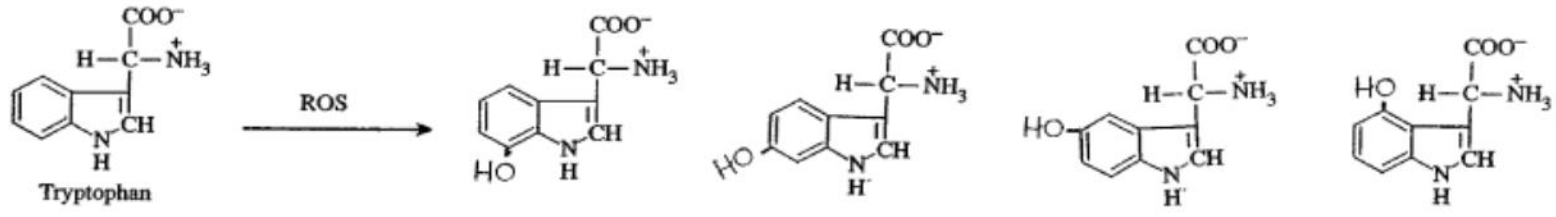
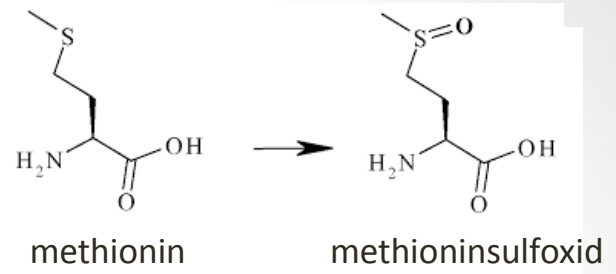
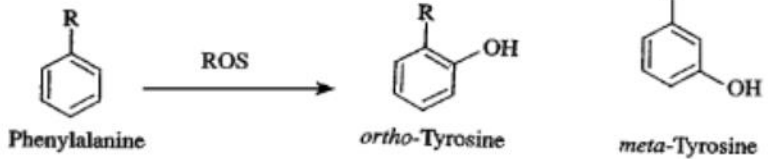
negativní stránky.....

Negativní působení ROS a RNS

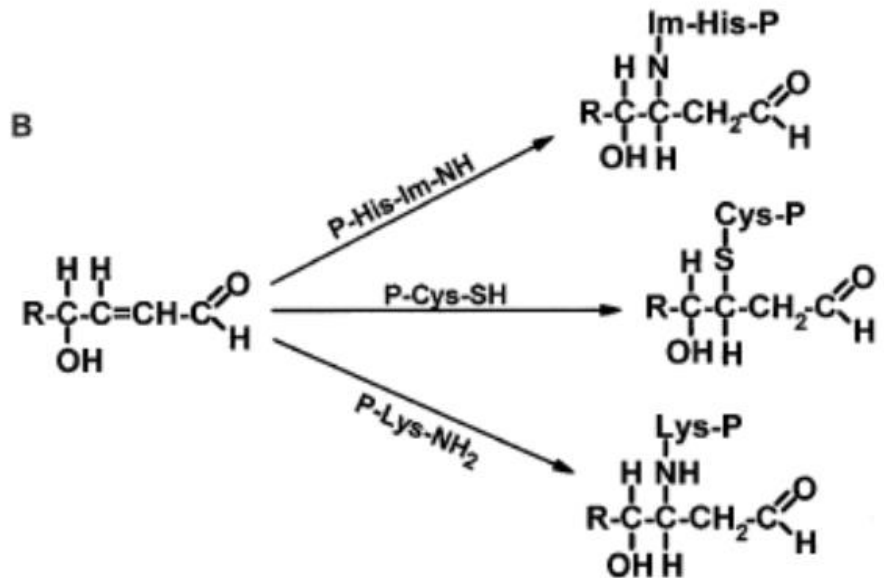
- poškození struktury proteinů
(fragmentace, hydroxylace, nitrace, oxidace, agregace)
- poškození struktury DNA a RNA
(oxidační poškození bází, hydrolýza řetězců)
- poškození struktury lipidů

Poškození polypeptidového řetězce

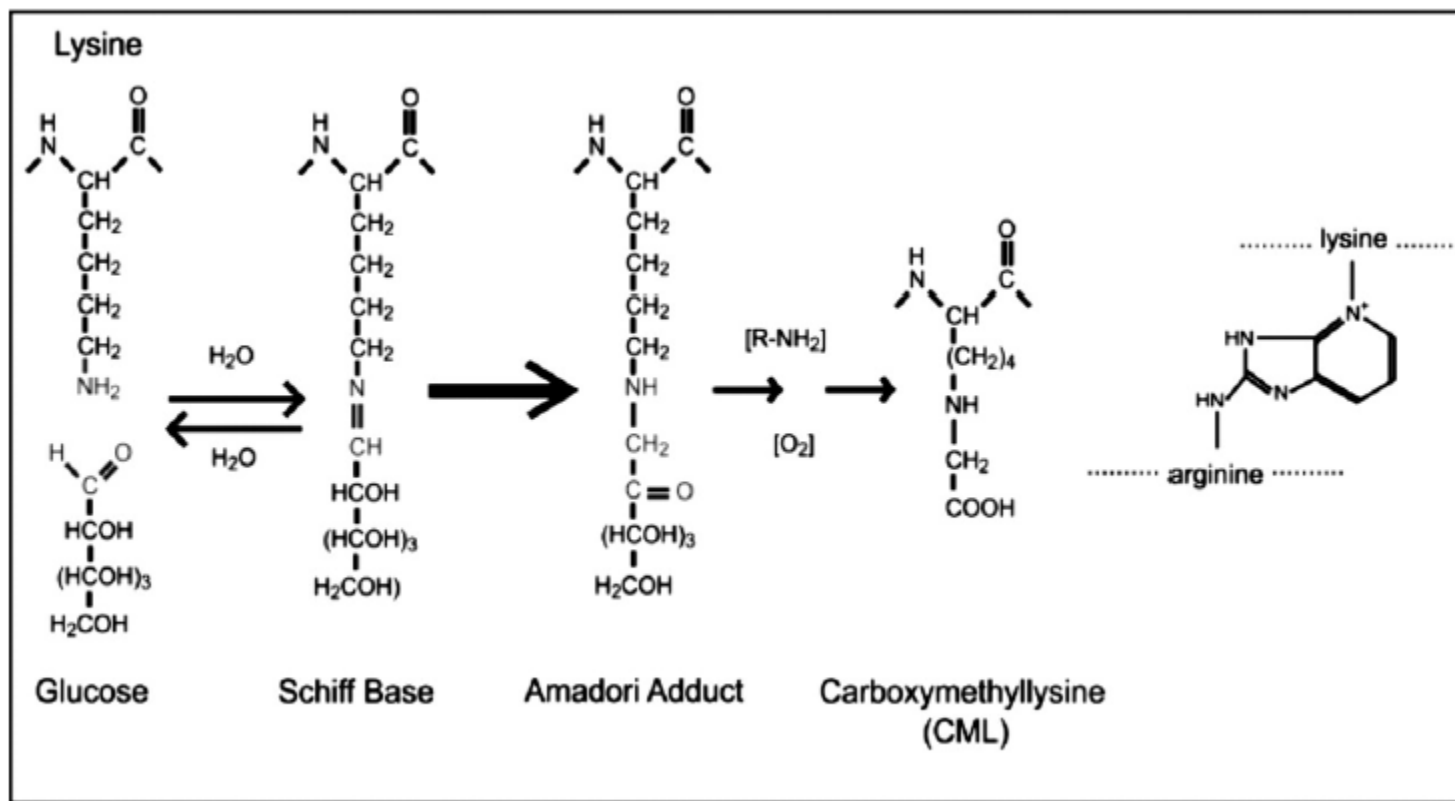
- primární modifikace způsobené RONS – oxidace AMK, nitrace AMK
- sekundární modifikace - proteiny jsou modifikovány molekulami vzniklými při oxidaci jiných biomolekul (kovalentní modifikace proteinů způsobená MDA a 4-hydroxynonenalem)
- proteiny poškozované železem koordinovaným na jejich strukturu



- vznik aldehydů a ketonů

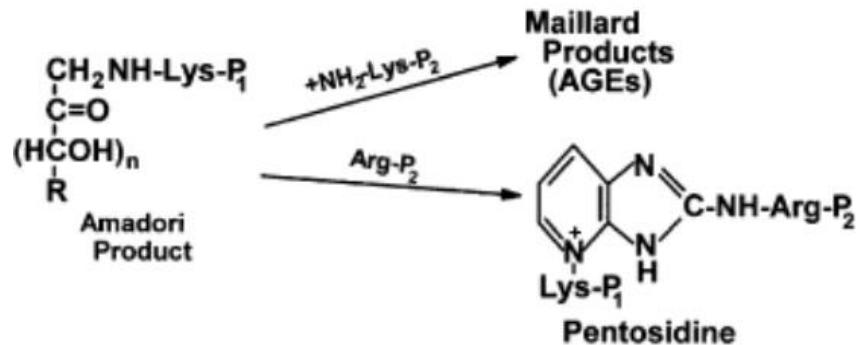
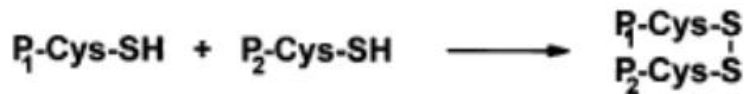
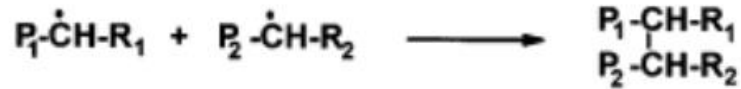


Proteiny –glykace proteinů

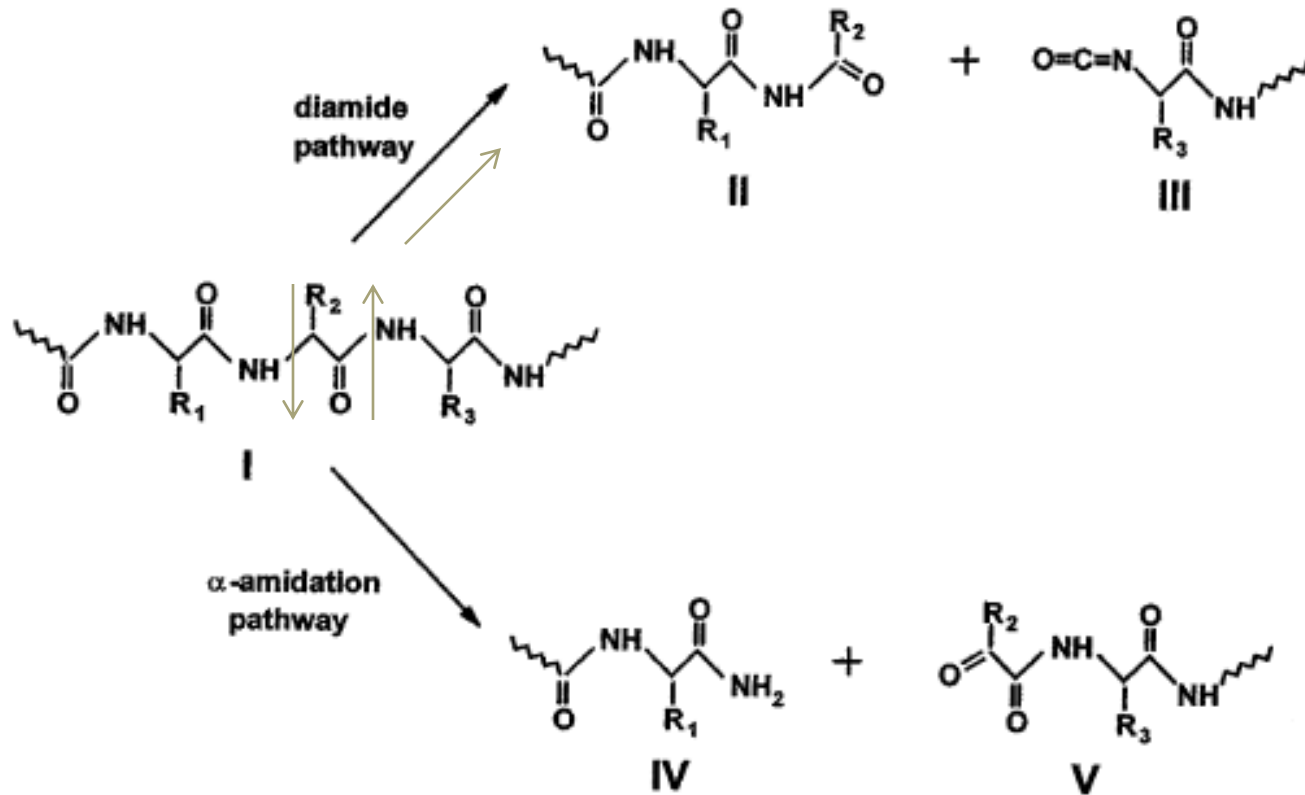


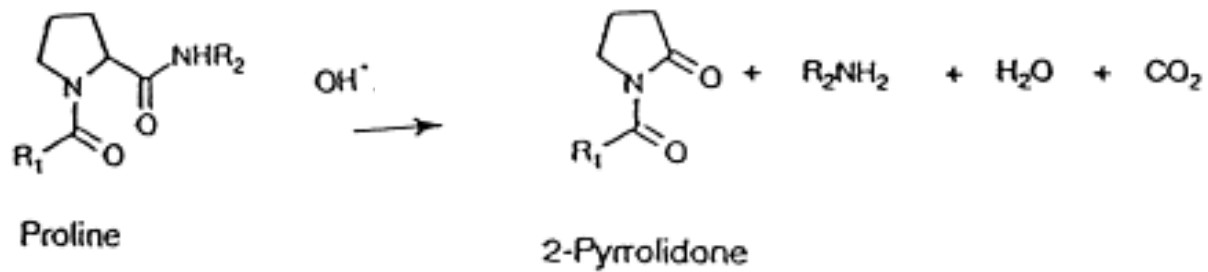
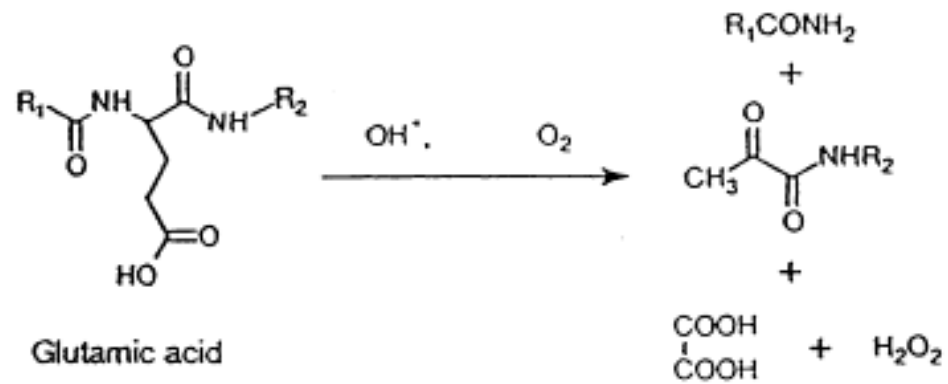
produkt časně glykace přechodný produkt produkt pokročilé glykace

Proteiny – zesíťování (cross-linky)



Proteiny – fragmentace

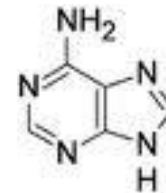
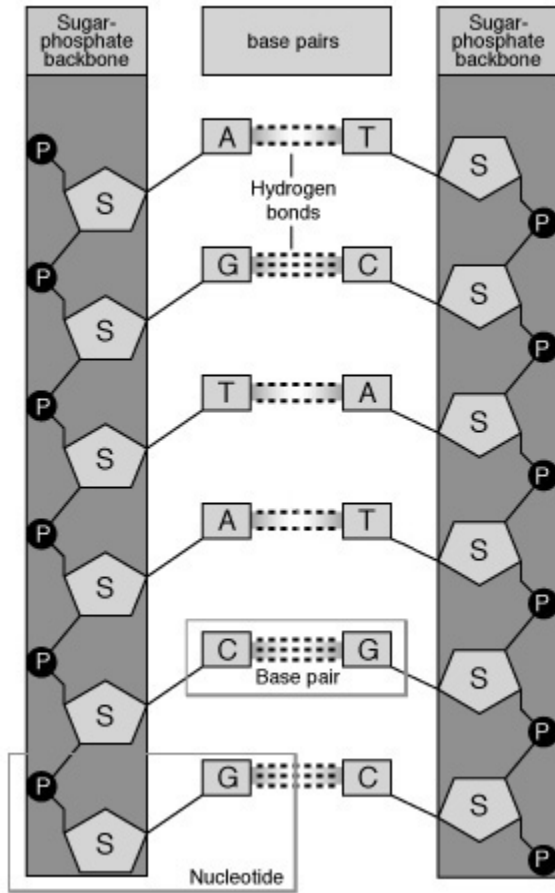




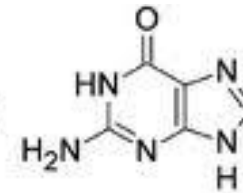
Oxidace proteinů – následky

- mění se aktivita enzymů
- pumpy neudrží iontovou homestázu
- v cytosolu se hromadí Ca^{2+} , čímž se aktivují některé enzymy
- zvyšuje se možnost autoimunitních reakcí

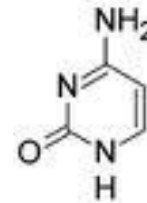
NA – úvod



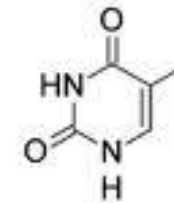
adenine



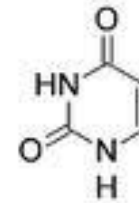
guanine



cytosine

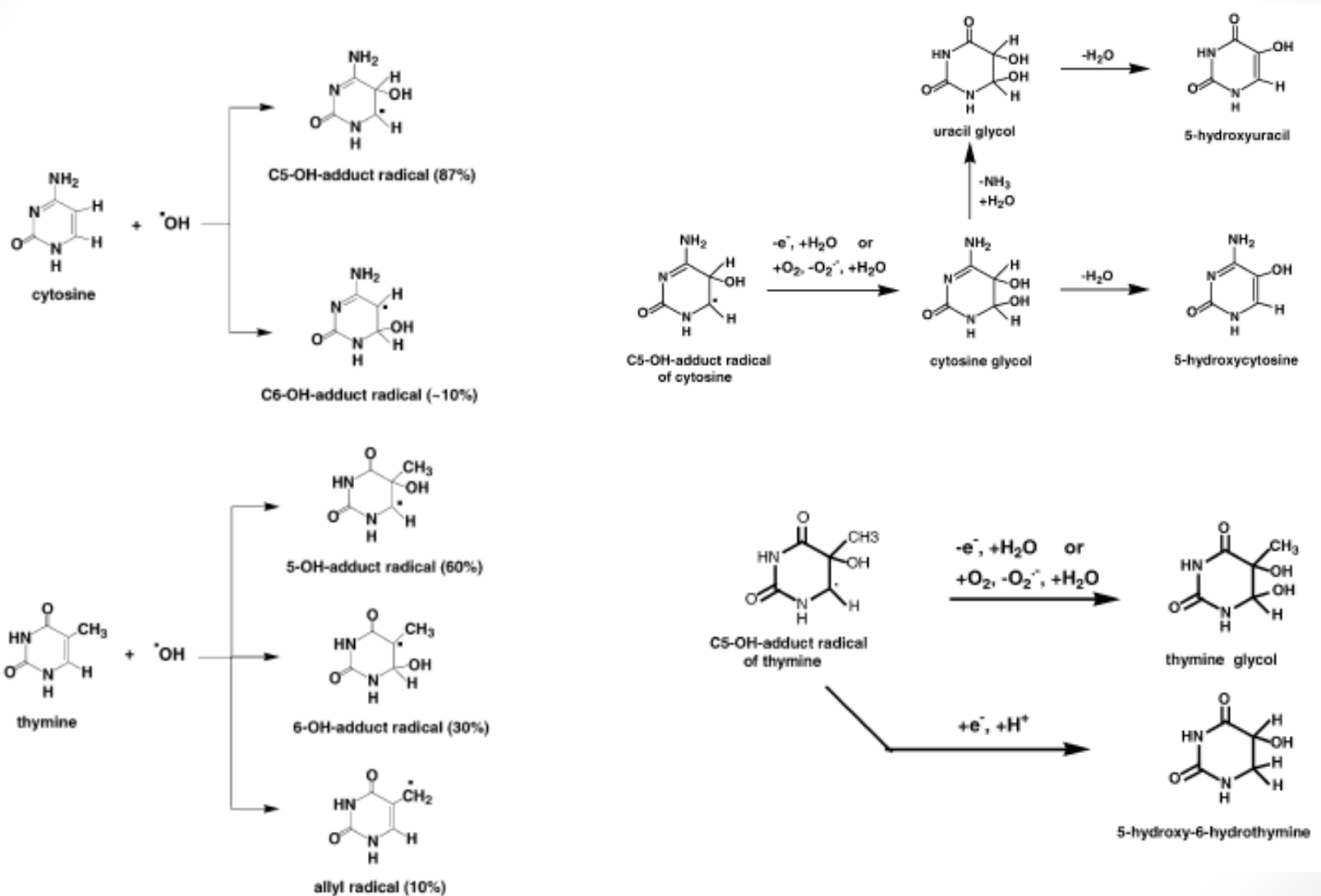


thymine



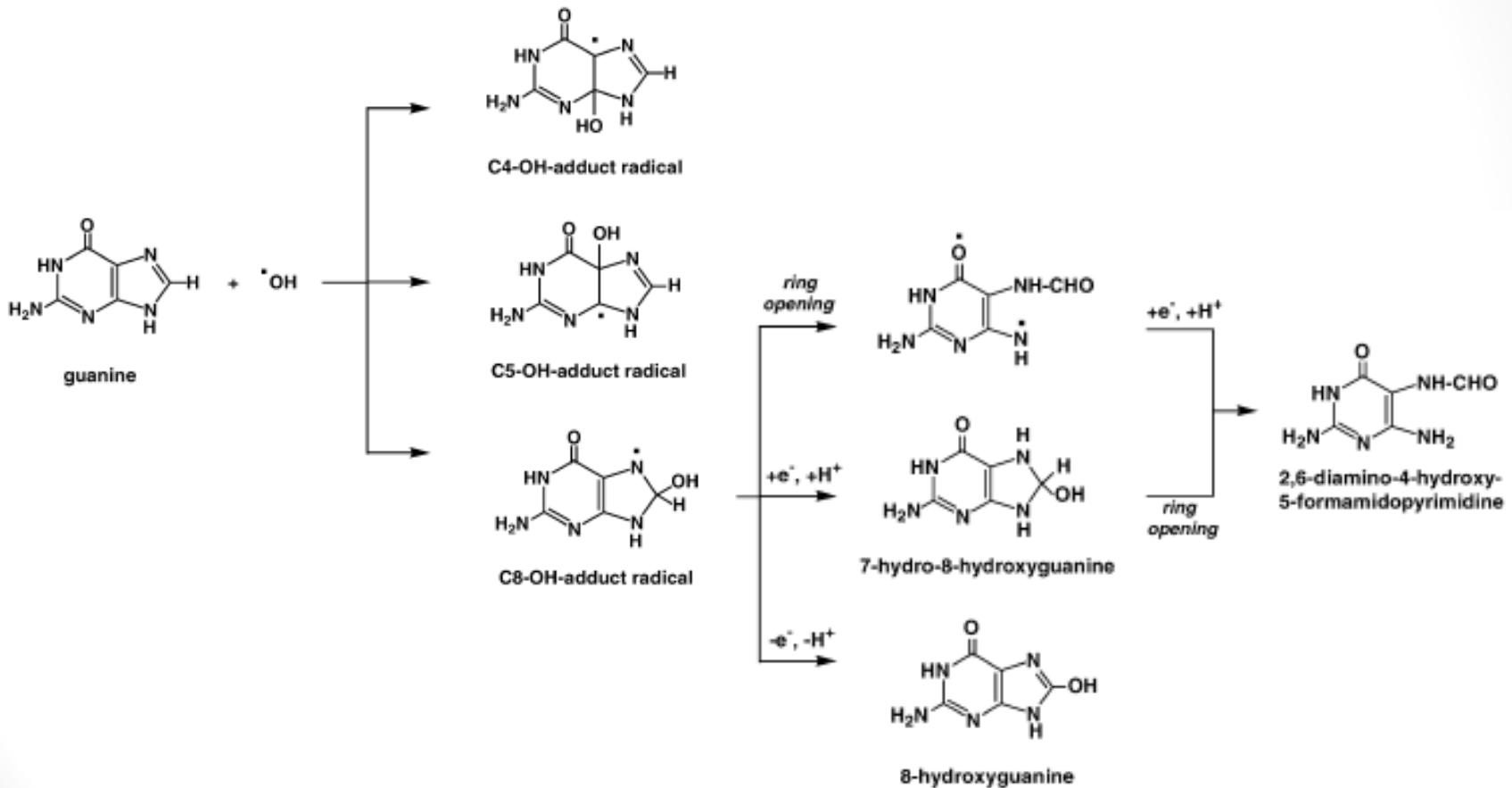
uracil

NA – poškození pyrimidinů



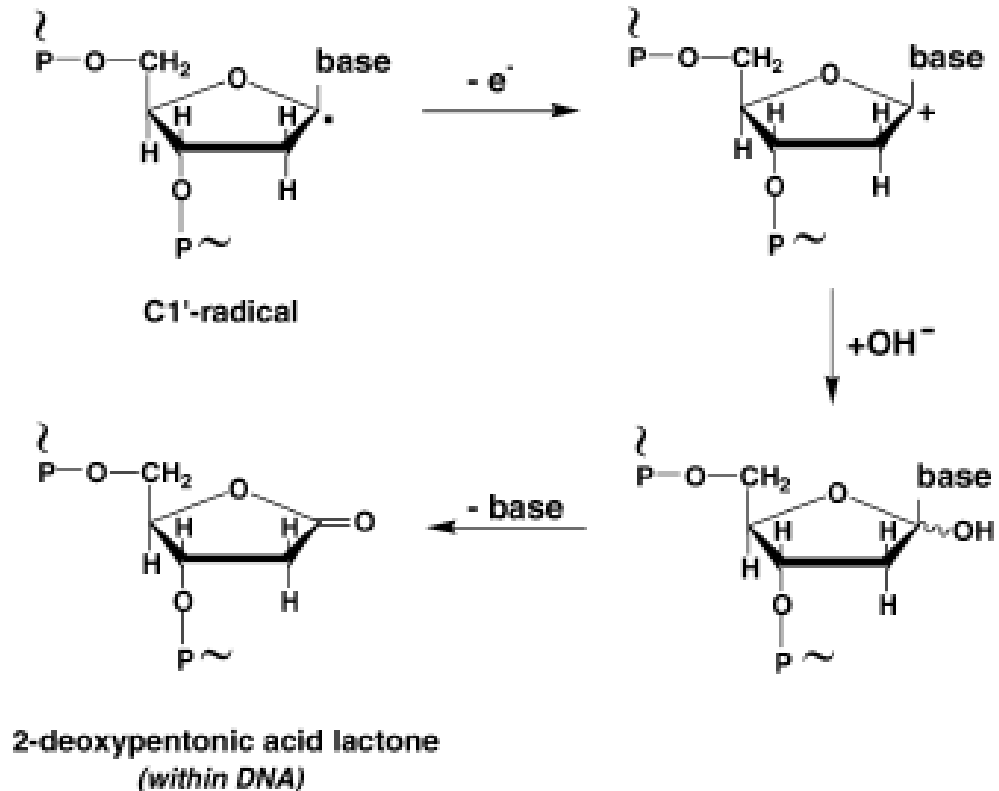
REF: Evans M.D. *et al. Mutation Research* 567, 1-61 (2004)

NA – poškození purinů

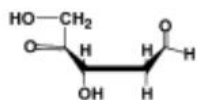


REF: Evans M.D. *et al. Mutation Research* 567, 1-61 (2004)

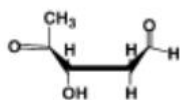
NA – poškození cukrů



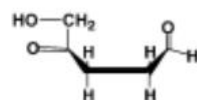
NA – poškození cukrů



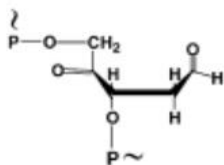
2-deoxypentose-4-ulose



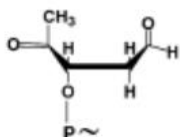
2,5-dideoxypentose-4-ulose



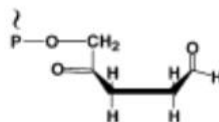
2,3-dideoxypentose-4-ulose



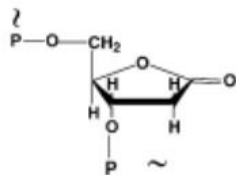
2-deoxypentose-4-ulose
(within DNA)



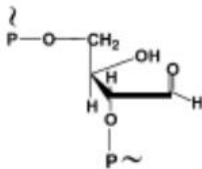
2,5-dideoxypentose-4-ulose
(as a 5'-end group)



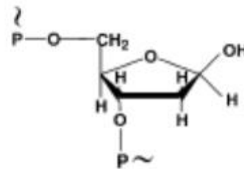
2,3-dideoxypentose-4-ulose
(as a 3'-end group)



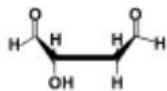
2-deoxypentonic acid lactone
(within DNA)



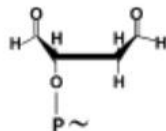
erythrose
(within DNA)



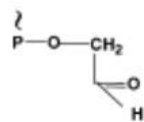
base-free site
(within DNA)



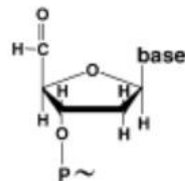
2-deoxytetrodialdose



2-deoxytetrodialdose
(as a 5'-end group)

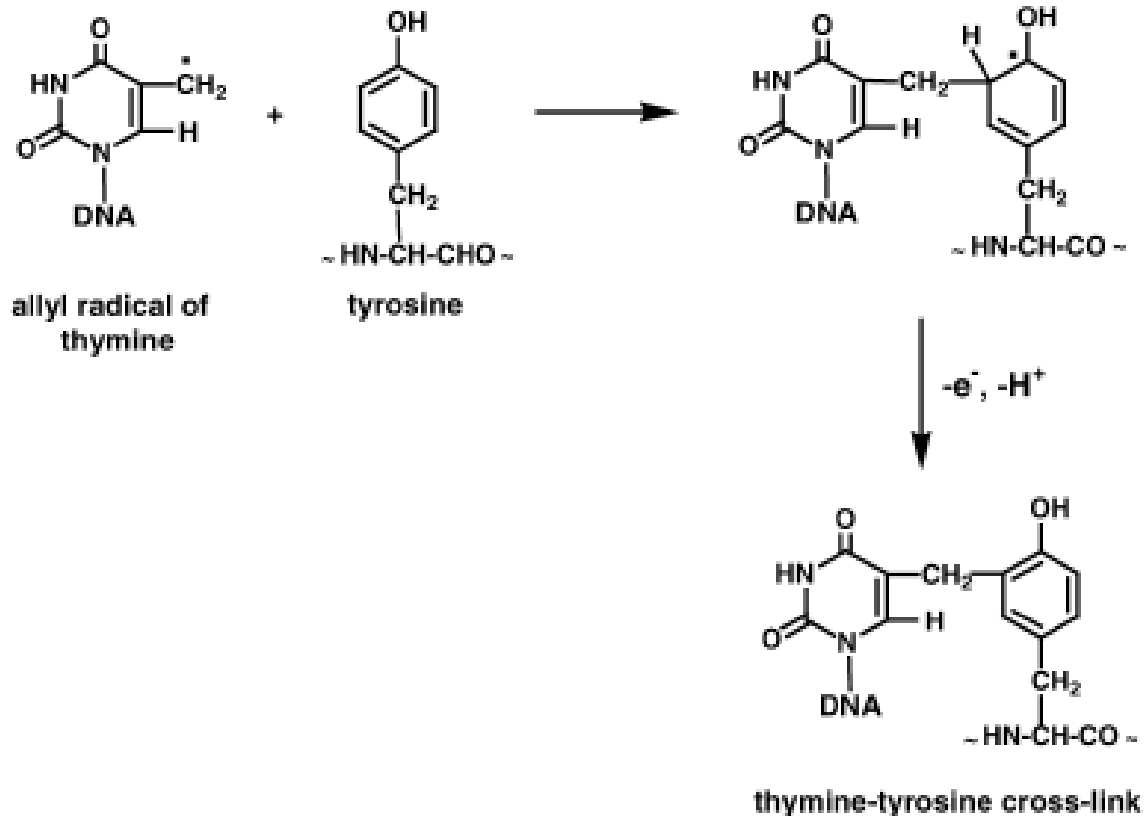


glycolic acid
(as a 3'-end group)



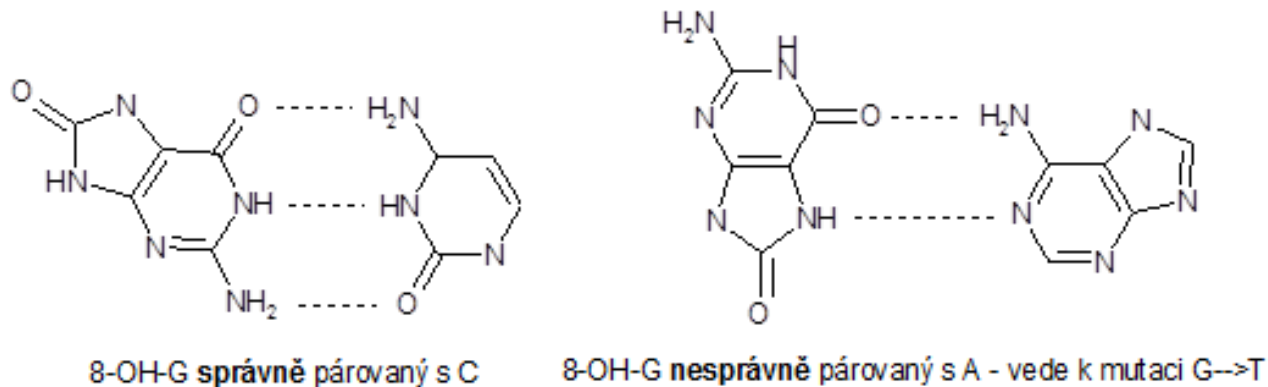
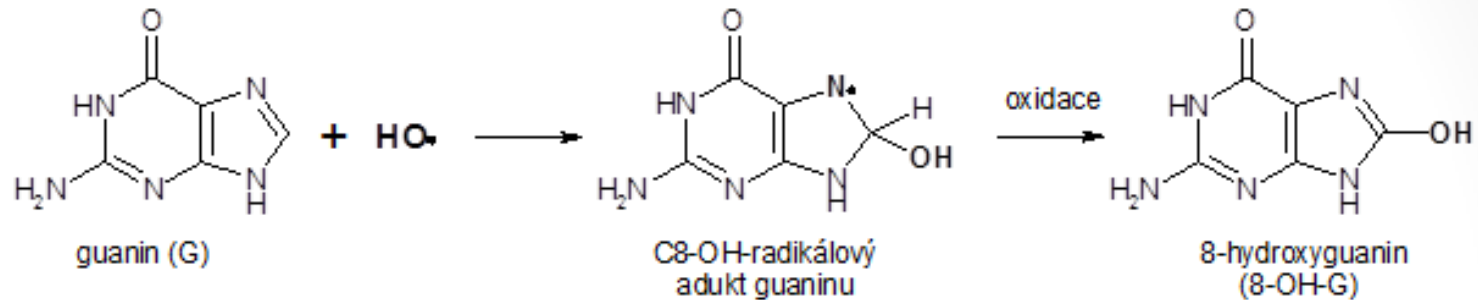
5'-aldehyde
nucleoside
(as a 5'-end group)

NA – cross-links proteiny



REF: Evans M.D. *et al. Mutation Research* 567, 1-61 (2004)

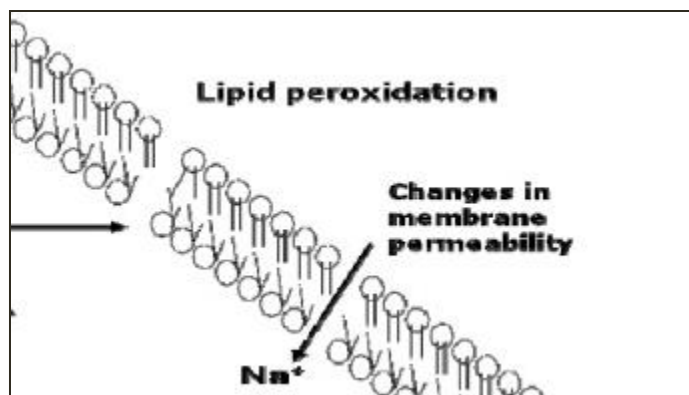
NA – mutace párování bazí



chybné párování – **mutace** – poškození DNA –
apoptóza, mutagenze, karcinogeneze, stárnutí

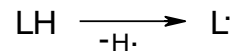
Lipidy – lipoperoxidace

- známá odedávna jako žluknutí tuků a olejů
- týká se hlavně **nenasycených mastných kyselin (PUFA)**
- výsledek?
ztráta dvojných vazeb, tvorba reaktivních metabolitů (peroxydy, aldehydy)
- změny fluidity lipidů, propustnosti membrán

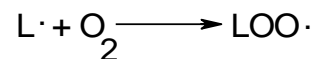


Lipidy – lipoperoxidace

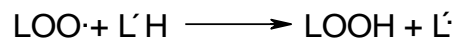
- lipidní peroxidace je zahajována odejmutím atomu vodíku z nenasycené mastné kyseliny, což vede k vytvoření uhlíkového radikálu



- z něj atakem molekulárního kyslíku vzniká peroxylový radikál



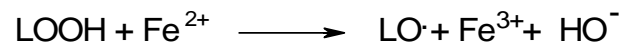
- peroxyradikál může přijmout vodík z další molekuly lipidu a vytvořit hydroperoxid



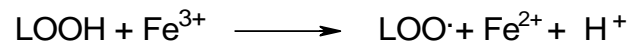
- nebo cyklizovat na endoperoxid
- terminace

Lipidy – další změny

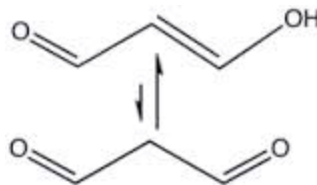
- hydroperoxid lipidu je reakční produkt, který se teplem spontánně rozkládá nebo s ionty kovů jako katalysátory iniciuje vznik alkoxylového radikálu



- trojmocné železo reaguje za vzniku peroxylového radikálu



- lipidní alkoxyradikál může podléhat štěpení C-C vazby. Vzniká nenasycený aldehyd MK a alkyl radikál, který iniciuje další reakce



MDA

- produktem jsou i alkany, které vydechujeme

Další změny

- Atak kyseliny močové ROS vede ke vzniku alantoinu, kyseliny kyanurové a dalších produktů.

