

Fyziologická úloha reaktivních forem kyslíku v organismu

Reaktivní formy kyslíku a dusíku (především **volné radikály**) jsou vysoce reaktivní látky. V organismu mohou poškozovat biomolekuly. Mimo patologických dějů se však účastní i mnoha dějů fyziologických (tkáňové hormony, zbraně fagocytů, enzymy, buněčná signalizace).

Jak už bylo řečeno, jsou schopny poškozovat organismus (oxidační stres). Jejich množství musí být regulováno **enzymy antioxidační ochrany**.

Tkáňové hormony

Oxid dusnatý

Produkován NO-syntázami. V organismu má spoustu funkcí, které závisí na tom, kde se vyskytuje.

Neuronální (NOS I)

Neurotransmitter CNS. Podílí se na synaptické plasticitě, procesech **učení a paměti** apod.

Mediátor fagocytů (NOS II)

Tvořen makrofágy při **respiračním vzplanutí**, se superoxidem vytváří peroxinitrit, který působí baktericidně.

Endoteliální (NOS III)

Proniká intracelulárně, kde aktivuje guanylátcyklázu, která zvyšuje hladinu intracelulárního cGMP. cGMP aktivuje Ca^{2+} pumpu, která sníží koncentraci vápníku v cytosolu. To způsobí relaxaci hladkého svalstva cév (**vazodilatátor**).

Dále inhibuje aktivované leukocyty nebo agregované destičky.

Superoxid

Má protichůdné účinky, než NO – vazokonstrikce, aktivace leukocytů, agregace destiček.

Pokud se tyto dva radikály setkají, tak se navzájem zničí.
 $\text{NO}\cdot + \cdot\text{O}_2^- \rightarrow \text{OONO}^-$ (peroxynitrit)

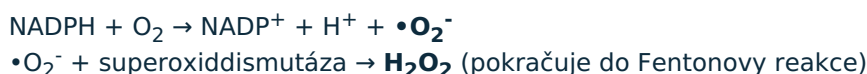
Zbraně fagocytů

Fagocyty (neutrofily, makrofágy atd.) využívají reaktivní formy kyslíku pro **rozklad fagocytovaného materiálu**. Této reakci říkáme **respirační vzplanutí** (*respiratory burst*). Respirační vzplanutí zvyšuje spotřebu O_2 (vznik superoxidu NADPH-oxidázou) a glukózy (vznik NADPH v pentózovém cyklu).

Fagocyty jsou pro tuto likvidaci vybaveny **NADPH-oxidázou** (produkuje superoxid vně nebo do fagozomů) a **myeloperoxidázou** (jež vytváří chloraminy). Dalšími enzymy, které se podílejí na ničení mikroorganismů jsou **proteázy**.

Respirační vzplanutí

Aktivace NADPH-oxidázy



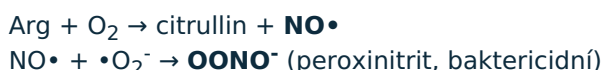
Uvolnění železa ze zásob a Fentonova reakce



Myeloperoxidáza z fagolysosomů



Syntéza NO účinkem cytokinů a mikrobů

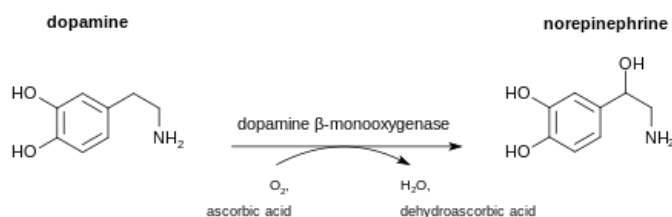


Porucha respiračního vzplanutí se nazývá **chronická granulomatózní choroba**. Fagocyty nedokážou zabít pohlcené patogeny. Dochází ke hromadění fagocytovaných molekul, které vytváří tzv. granulomy.

Enzymy

Monooxygenázy (hydroxylázy)

Enzymy, které katalyzují **vnesení hydroxyskupiny** do organické sloučeniny. Nejčastěji se účastní syntézy kolagenu, steroidních hormonů, katecholaminů, žlučových kyselin nebo odstranění xenobiotik (cytochrom P450) v játrech.



V aktivním centru obsahují **železo**, které funguje jako katalyzátor a urychluje reakci. Do aktivního centra se naváže O₂. NADPH dodá reakci elektrony. Jeden kyslík je přenesen do substrátu reakce a jeden je převeden na vodu.

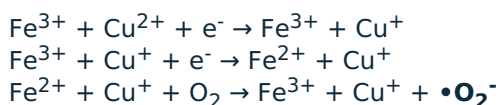
Jako meziprodukty mohou vznikat reaktivní formy kyslíku (interakce železa v aktivním centru s volným kyslíkem = **Fentonova reakce**). Reaktivní formy jsou rychle **odbourávány antioxidačními enzymy** těla, aby nedošlo k oxidačnímu stresu.

Oxidázy

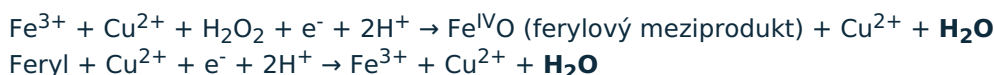
Cytochromoxidáza

Její funkcí je **oxidace cytochromu C** (dýchací řetězec). Elektrony pak předává kyslíku (koncový akceptor aerobního metabolismu). Ve svém aktivním centru obsahuje **železo a měď**, které fungují jako katalyzátory.

Jedna molekula kyslíku v průběhu dýchacího řetězce přijme 4 elektrony za vzniku 2 molekul vody. V případě úniku elektronů dochází ke vzniku reaktivních forem kyslíku.



2 molekuly vody vznikají reakcemi:



NADPH-oxidáza

Enzym obsažený ve **fagocytech**, který se účastní respiračního vzplanutí. Dochází ke vzniku reaktivních forem, které jsou použity při **likvidaci fagocytovaného materiálu**. (Viz výše).

Redoxní signalizace

Účast na buněčné signalizaci uvnitř buněk (signální transdukce). Probíhá ve velmi **omezeném množství**, protože v intracelulárním prostředí je velké množství antioxidačních enzymů.

Uvnitř buněk jsou snadno oxidovatelné skupiny, tzv. **redoxní senzory** (SH skupiny, Fe-S centra). Oxidační stres tedy aktivuje signální kaskády proteinkináz a transkripčních faktorů. Výsledným efektem je **aktivace či inhibice různých dějů** (proliferace, diferenciací, stárnutí, apoptóza atd.).