

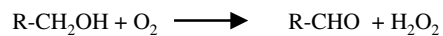
1. Oksidacije, ki niso povezane z dihalno verigo

2. Reaktivne kisikove in dušikove zvrsti

3. Fosfoglukonatna pot

## Oksidaze

- **Oksidaze:** katalizirajo oksidacije substratov, pri katerih nastopa kisik neposredno kot sprejemnik elektronov, reducira se do H<sub>2</sub>O ali H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>



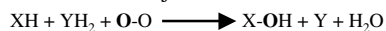
**Katere pomembne oksidaze poznaš?**

## Oksigenaze

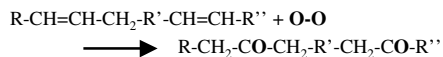
- **Oksigenaze:** katalizirajo oksidacije, pri katerih se kisik direktno vključi v molekulo substrata

**Monooksigenaze,** oksidaze z mešano funkcijo, hidroksilaze

-I atom O se vključi v molekulo



**Dioksigenaze** - v molekulo se vključita oba O atoma)

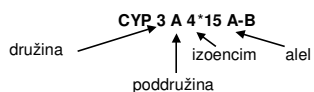


*Katere pomembne oksigenaze poznaš?*

Zakaj so pomembni encimi družine P450?

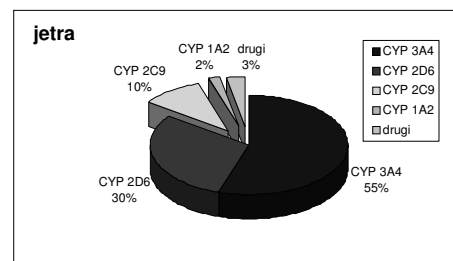
## Citokromi P450

V endogenem metabolizmu so vključeni v biosintezo steroidnih hormonov in žolčnih kislin ter metabolizem maščobnih kislin.



## Citokromi P450

Vključeni so v metabolizem ksenobiotikov in zdravil (posebno CYP 3A4, CYP 2D6 in CYP 2C9)



Podobno velja za tanko črevo!

### Reakcije s citokromi P450

Kakšen bo učinek te reakcije?

$$\text{X-H} + \text{O}_2 \xrightarrow{\text{CYP}} \text{X-OH} + \text{H}_2\text{O}$$

NADPH → NADP<sup>+</sup>

Železo je vpeto v obroč hema

### Citokromi P450- substratna specifičnost

CYP 1A2	verapamil, imipramin, amitriptilin, kafein
CYP 2A6	nikotin
CYP 2B6	ciklofosfamid
CYP 2C9	naproxen, varfarin
CYP 2C19	diazepam, omeprazol, propranolol
CYP 2D6	amitriptilin, kaptopril, kodein, mianserin, klorpromazin
CYP 2E1	dapson, etanol, halotan, paracetamol
CYP 3A4	alprazolam, terfenadin, ...

### Kaj pa vrednosti K<sub>m</sub> za različne substrate?

Individualne razlike v aktivnostih in količini izraženih encimov P450!

### Indukcija nekaterih "CYP-ov"

CYP 1A2	omeprazol, insulin, aromatski ogljikovodiki (cigaretni dim, charbroiled meat)
CYP 2C9	rifampicin, sekobarbital
CYP 2C19	carbamazepin, prednison
CYP 2D6	deksametazon
CYP 2E1	etanol, izoniazid
CYP 3A4	glukokortikoid, fenobarbiton, rifampicin.....

### Tipični inhibitorji nekaterih "CYP-ov"

CYP 1A2	cimetidin... sok grenivke (naringin, 6',7'-dihidroksi-bergamotin)
CYP 2C9	kloramfenikol, amiodaron, omeprazol,...
CYP 2C19	fluoksetin, fluvastatin, sertralin,...
CYP 2D6	fluoksetin, paroksetin.....
CYP 2E1	disulfiram, cimetidin,...
CYP 3A4	eritromcin, ritonavir, ketokonazol, sok grenivke.....

1. Oksidacije, ki niso povezane z dihalno verigo
2. Reaktivne kisikove in dušikove zvrsti
3. Fosfoglukonatna pot

### Oksidativni stres in antioksidanti

Prosti radikali  
molekule ali atomi (nabite ali nenabite) z nesparjenim elektronom- ZELO REAKTIVNE

- Reakcija, v kateri sodeluje radikal, ustvari nov radikal razen če reagirata med sabo dva radikala.
- To je malo verjetno zaradi nizke koncentracije radikalov in njihovega izjemno kratkega razpolovnega časa (10<sup>-9</sup> - 10<sup>-12</sup> s).
- Reakcije z radikali so verižne reakcije.

compu...

Presentation copyright © 2002 David A Bender and some images copyright © 2002 Taylor & Francis Ltd

### Oksidativni stres in antioksidanti

#### ROS in RNS (reaktivne kisikove in dušikove spojine)

ROS in RNS vključujejo poleg radikalov še neradikalne reaktivne molekule\*\*:

- > superoksidni anion  $\cdot\text{O}_2^-$
- > hidroksilni radikal  $\cdot\text{OH}$
- > vodikov peroksid  $\text{H}_2\text{O}_2$
- > dušikov oksid NO
- > hipoklorovo kislino  $\text{HOCl}$

Presentation copyright © 2002 David A Bender and some images copyright © 2002 Taylor & Francis Ltd

### Izvor prostih radikalov

> metabolizem- reakcije, pri katerih kisik nastopa kot sprejemnik elektronov (npr. dihalna veriga, reakcije z monooksigenazami)

> nastanek pod vplivom okolja, npr. kot posledica ionizirajočega sevanja

Presentation copyright © 2002 David A Bender and some images copyright © 2002 Taylor & Francis Ltd

### Izvor prostih radikalov

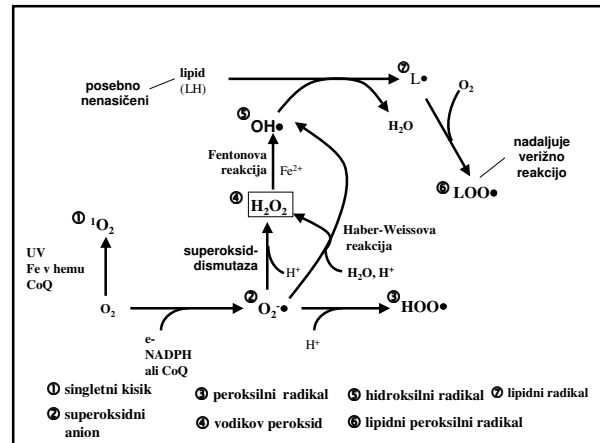
#### > makrofagi

> citotoksično delovanje makrofagov je posledica tvorbe ROS

V aktiviranih makrofagih NADPH - oksidaza katalizira redukcijo  $\text{O}_2$  to  $\cdot\text{O}_2^-$



Presentation copyright © 2002 David A Bender and some images copyright © 2002 Taylor & Francis Ltd



### Poškodbe, ki jih povzročajo ROS in RNS

> poškodbe na DNA

> oksidacije polinenasičenih maščobnih kislin v lipidih

> oksidacije aminokislin v proteinih

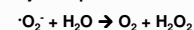
● Poškodbe zaradi delovanja radikalov spremljajo ali so vzrok številnih bolezni.

Presentation copyright © 2002 David A Bender and some images copyright © 2002 Taylor & Francis Ltd

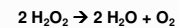
### Zaščita organizma pred ROS in RNS

#### > ENCIMI

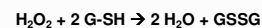
> reakcija s superoksid- dismutazo



reakcija s katalazo



reakcija z glutation- peroksidazo



> PROTEINI, ki vežejo kovinske ione ( $\text{Cu}^+$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ )

Presentation copyright © 2002 David A Bender and some images copyright © 2002 Taylor & Francis Ltd


### Zaščita organizma pred ROS in RNS

Vitamini: vitamin E, vitamin C  
in drugi antioksidanti iz sadja in zelenjave

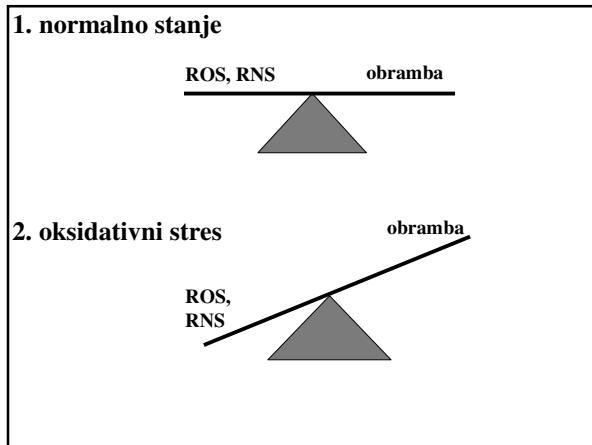
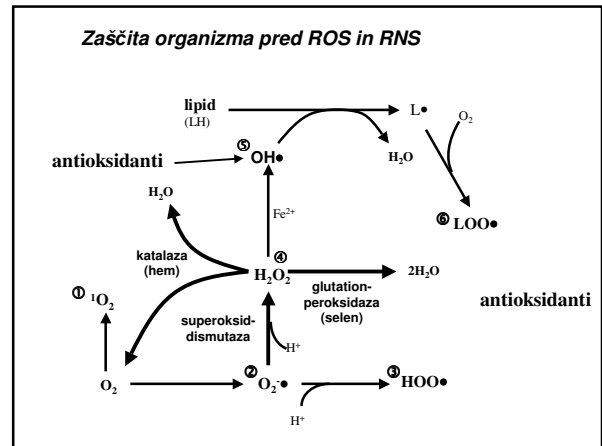
Poznamo tudi endogene antioksidante?

hrana z veliko sadja in zelenjave ima:

- ✓ veliko antioksidantov
- ✓ malo maščob
- ✓ malo nasičenih maščob
- ✓ druge spojine s potencialnim zaščitnim delovanjem



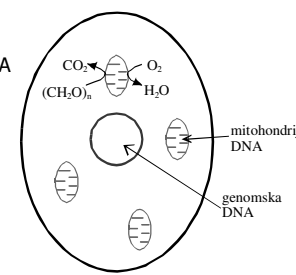
Presentation copyright © 2002 David A Bender and some images copyright © 2002 Taylor & Francis Ltd



### ROS, RNS in staranje

#### Mitohondriji

- mutacije mitohondrijske DNA pogostejše kot genomske DNA
- mitohondrijski respiratorni encimi z leti manj aktivni

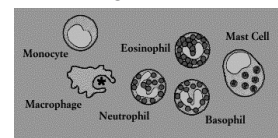


#### Nastanek ROS v mitohondrijih

-1% porabljenega O<sub>2</sub> se pretvori v ROS

### ROS and vnetje

#### Fagociti

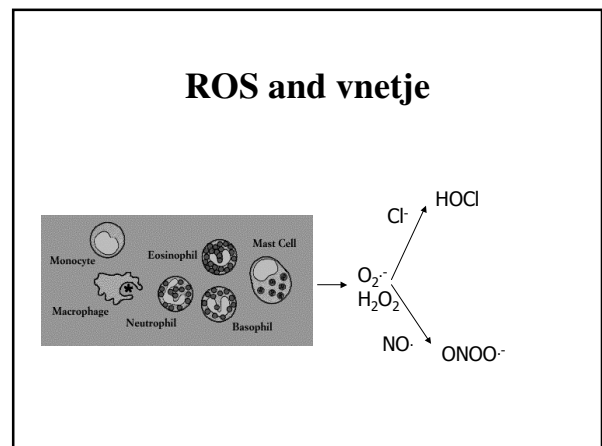


Infekcije  
-virusi  
-bakterije  
-paraziti

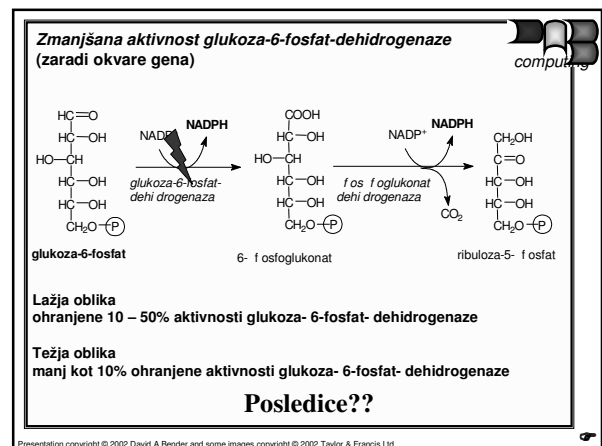
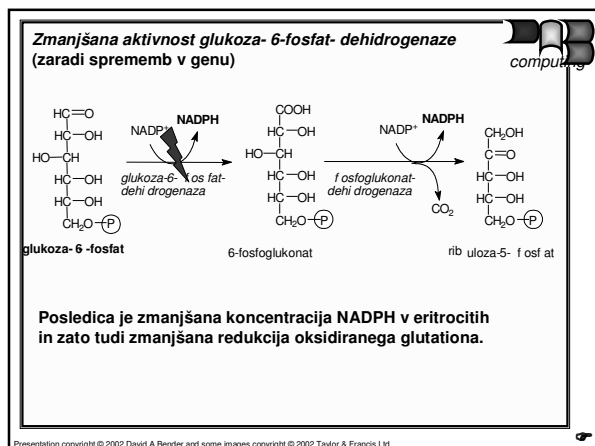
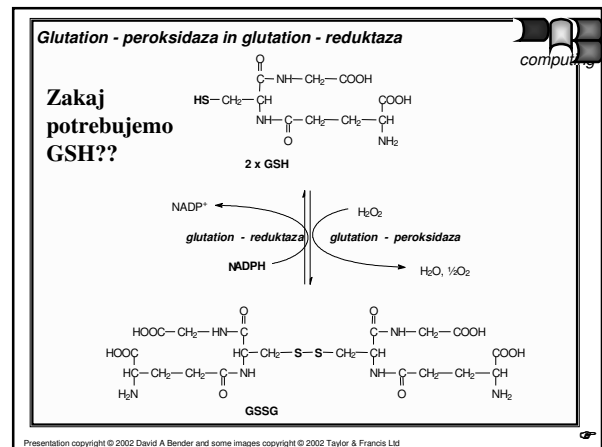
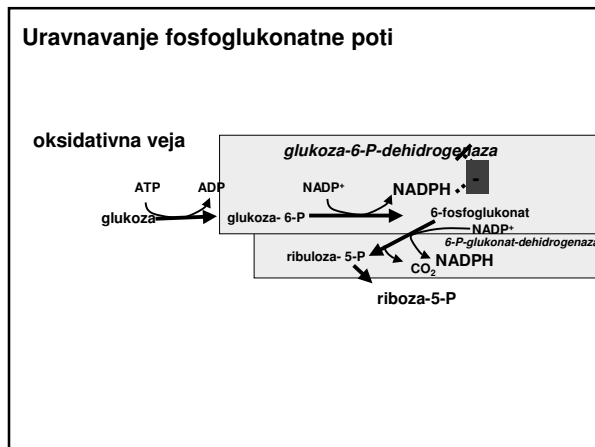
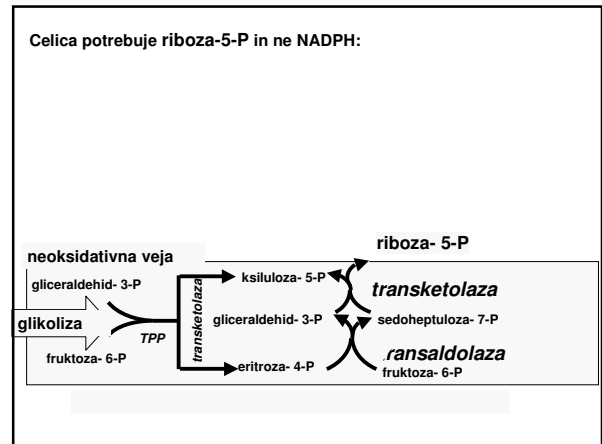
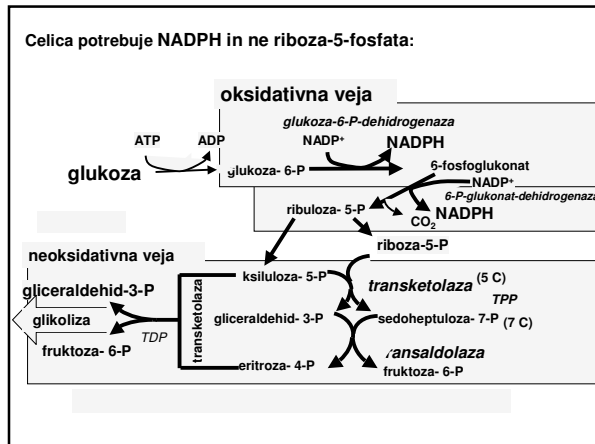
Toksini  
-dim  
-azbest

Poškodovano tkivo  
-vročina  
-mehanske poškodbe  
-UV

Aktivacija obrambe → ROS RNS









### Ali veste, ....

- katere spojine so substrati za encime P450
- kaj uvedba -OH skupine pomeni za metabolit ali ksenobiotik
- kaj so radikali in kakšna je njihova vloga v organizmu
- kaj je del obrambe pred radikali
- kaj je namen fosfoglukonatne poti
- zakaj potrebujemo riboza-5-fosfat
- .....



### Se še spomnite ....

- kaj je značilno za reakcije oksidacije
- katere reakcije katalizirajo oksidaze in oksigenaze
- zakaj potrebujemo NADPH
- zakaj je pomemben glutatjon