

# **Orvosi biokémia, molekuláris és sejtbiológia II.**

**Az intermedier anyagcsere**

[www.ovi.sote.hu](http://www.ovi.sote.hu)

Intézeti tanulmányi felelős:

**Dr. Müllner Nándor** egyetemi docens

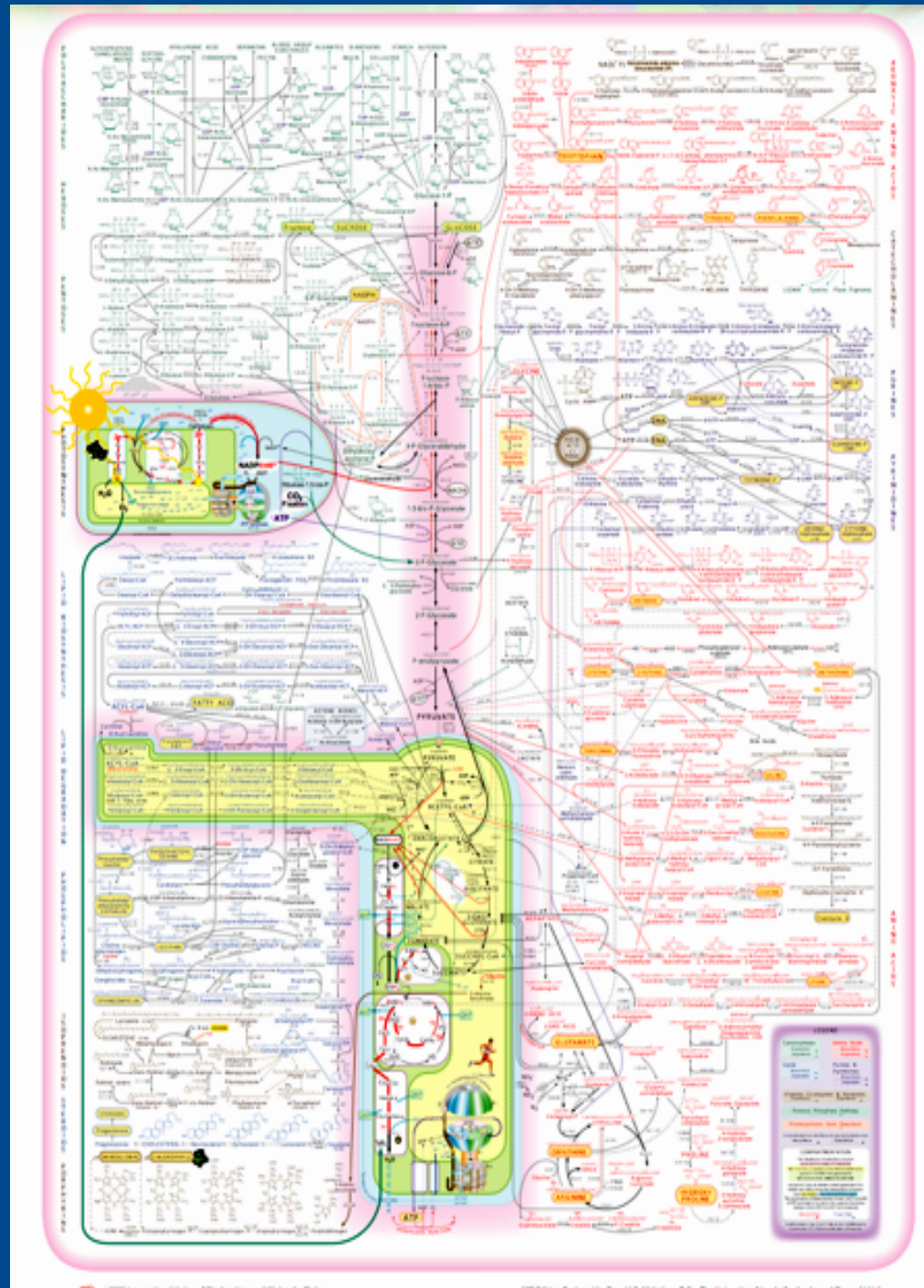
II. évfolyam orvosi biokémia oktatási felelős:

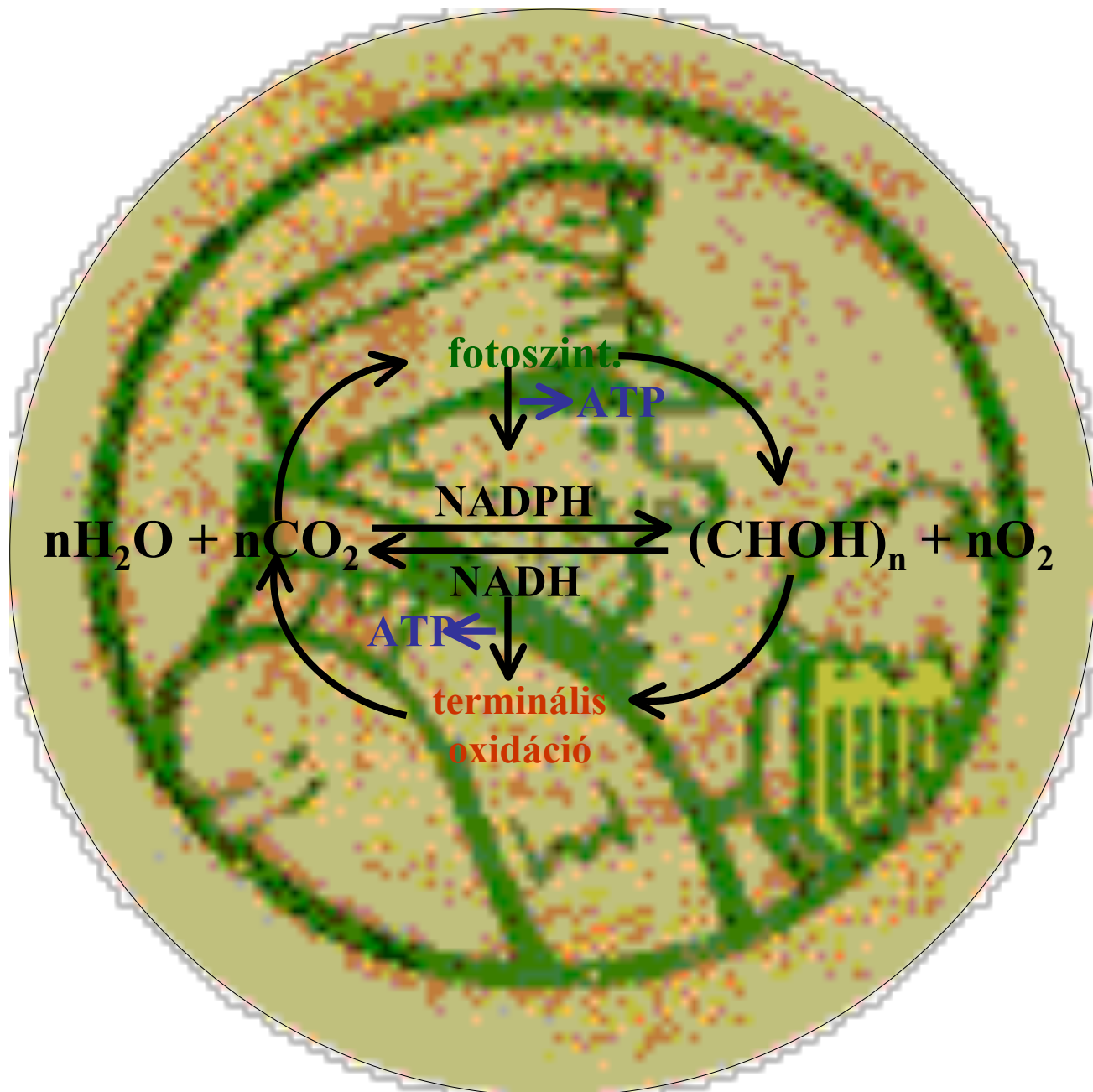
**Dr. Csala Miklós** egyetemi docens

# Molekuláris orvostudományi kutatások

csütörtök, 18h  
Hári terem

Hét	Időpont	Előadás címe	Előadó
1.	Szept. 13.	Fehérje előállítás kémcsőben, avagy hogyan termeljük eukarióta és toxikus fehérjét gyorsan egyszerűen	Nagy Szilvia
2.	Szept. 20.	MikroRNS-ek szerepe a fehérjeszintézis szabályozásában: genetikai variációk molekuláris vizsgálata	Rónai Zsolt
3.	Szept. 27.	Állványfehérjék vizsgálata	Bögel Gábor, Pesti Szabolcs
4.	Okt. 4.	Hipoxia hatása a neurotranszmisszióra	Keszler Gergely
5.	Okt. 11.	Minőség ellenőrzés az endoplazmás retikulumban, vagyis hogyan különböztetik meg a dajkafehérjék a félkész fehérjét a selejtestől	Lizák Bea
6.	Okt. 18.	Stressz-tanulás-öregedés: kutatások sejteken és fonálférgeken	Gyurkó Dávid, Nguyen Minh Tu, Somogyvári Milán
7.	Okt. 25.	Ritka betegségek patobiokémiai megközelítése	Kardon Tamás
8.	Nov. 1.	szünet	
9.	Nov. 8.	Alternatív anyagcsere-utak és azok klinikai vonatkozásai	Hrabák András
10.	Nov. 15.	Az endoplazmás retikulum szerepe a zsírsavanyagcserében – út a metabolikus szindróma felé	Kereszturi Éva
11.	Nov. 22.	Élet-halál döntések rendszerszemléletű vizsgálata	Kapuy Orsolya
12.	Nov. 29.	NaK-ATPáz szerepe a diabétesz patomechanizmusában	Avramucz Zsuzsanna, Vér Ágota
13.	Dec. 6.	A hasnyálmirigy gyulladása. A jóslás, prevenció, diagnosztika és a kezelés biokémiai lehetőségei	Kukor Zoltán
14.	Dec. 13.	számonkérés	

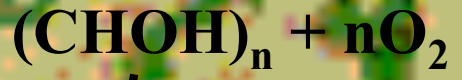
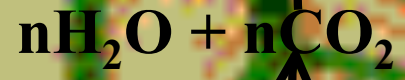




fotoszint.

ATP

NADPH



NADH

ATP

terminális  
oxidáció

# Bioenergetika

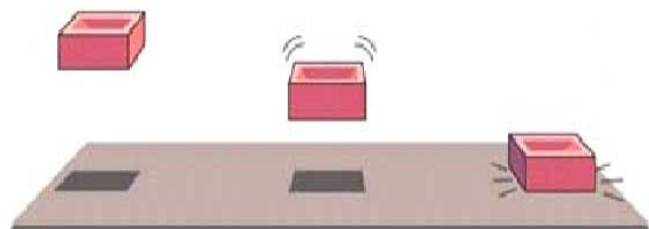
Bánhegyi Gábor

2012. szeptember 11-14.

# Bioenergetika & termodinamika

- I. az energiatípusok egymásba alakíthatók, de összegük a világegyetemben állandó
- II. a világegyetem rendezetlensége fokozódik
- az élőlény nyílt (izoterm, izobár) rendszer

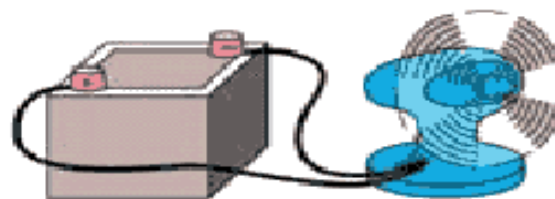
# Az energia átalakítása



helyzeti  
energia

mozgási  
energia

hő



kémiai  
energia

elektromos  
energia

mozgási  
energia



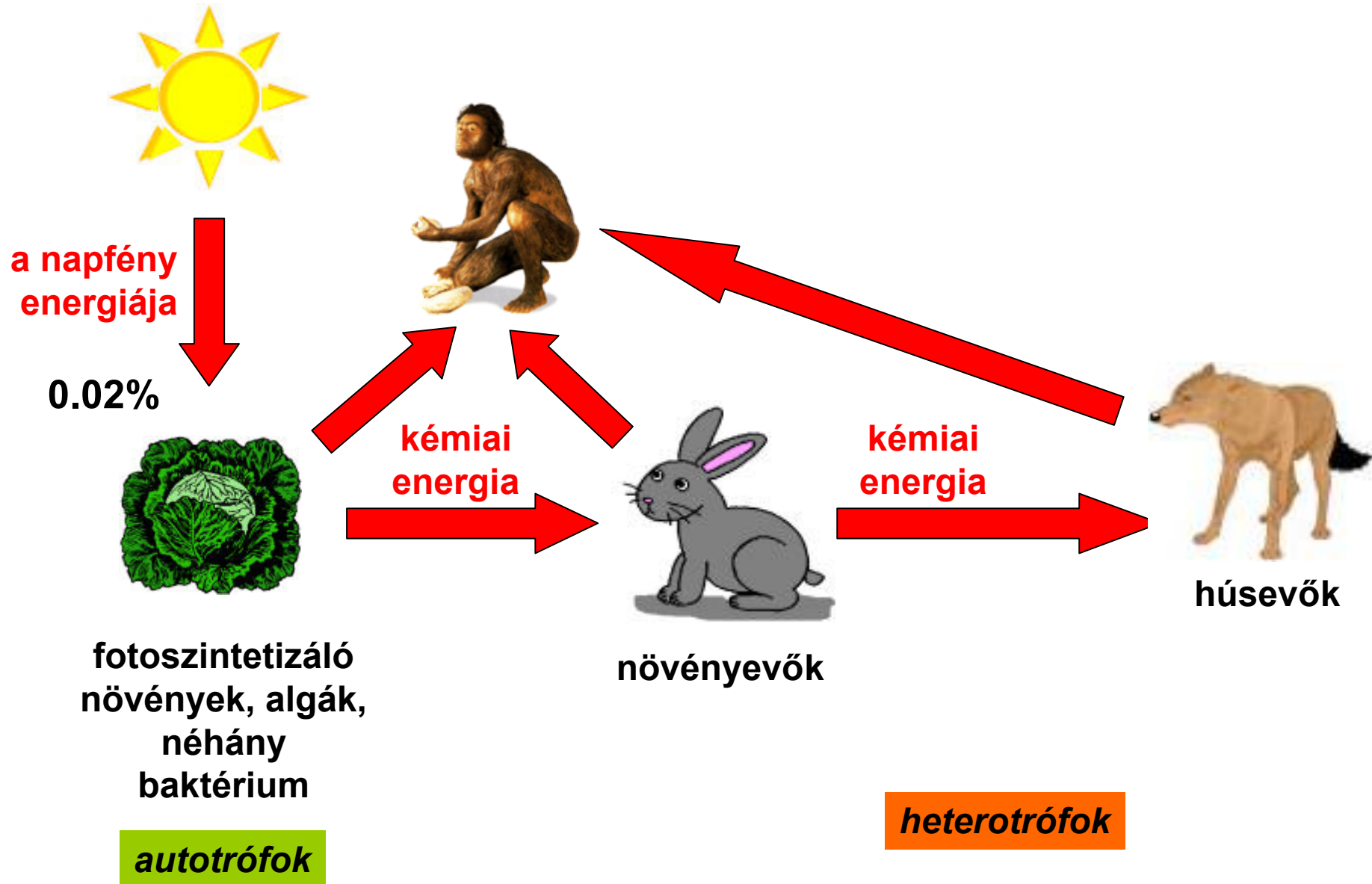
$2\text{H}_2 + \text{O}_2$   
kémiai  
energia

hő

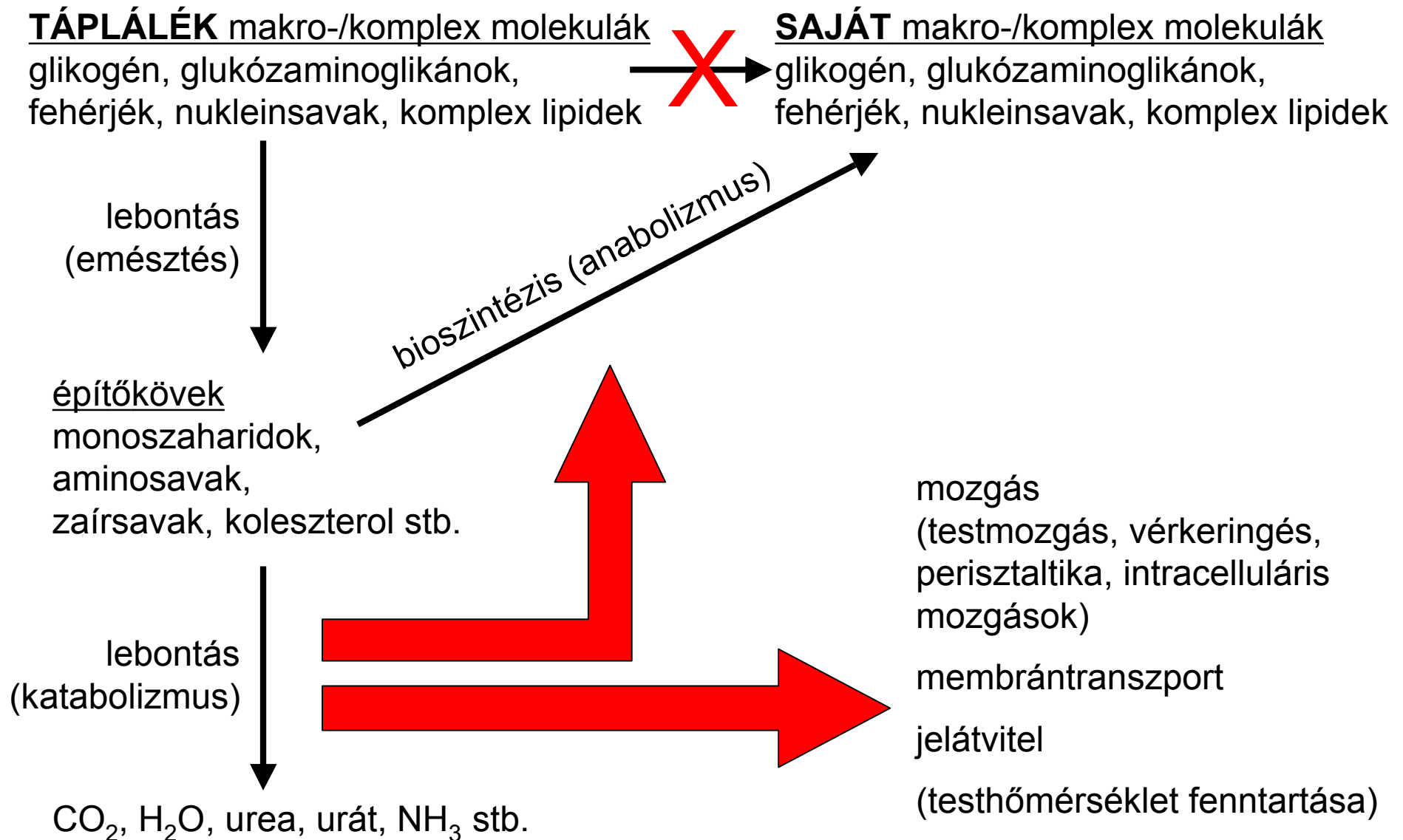
$2\text{H}_2\text{O}$



# Az energia átalakítása

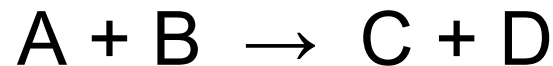


# Az energia átalakítása - metabolizmus



# Energiahasznosítás

- $\Delta G$ : szabadenergiaváltozás  
a rendszer munkavégző képessége állandó hőmérsékleten és nyomáson
- $\Delta G^\circ$ : standard szabadenergiaváltozás  
szabadenergiaváltozás meghatározott körülmények között  
( $T = 298\text{K} / 25\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $P = 1\text{ atm}$ ,  $c_{\text{szubsztrátok és termékek}} = 1\text{M}$ )
- $\Delta G'^\circ$ : standard szabadenergiaváltozás pH 7,0-en



Ha  $T = 298\text{K}$ ,  $P = 1\text{ atm}$ ,  $[A] = [B] = [C] = [D] = 1\text{M}$  és  $\text{pH} = 7,0$  akkor:  $\Delta G = \Delta G'^\circ$

**máskor**

$$\Delta G = \Delta G'^\circ + RT \ln \frac{[C][D]}{[A][B]}$$

$R = 8.315\text{ J/mol/K}$   
( $25\text{ }^\circ\text{C}$ -on  $RT = 2.479\text{ kJ/mol}$ )  
 $\ln x = 2,3 \log x$

ha  $\Delta G = 0$

$$\Delta G'^\circ = -2,3 RT \log K'_{\text{eq}}$$

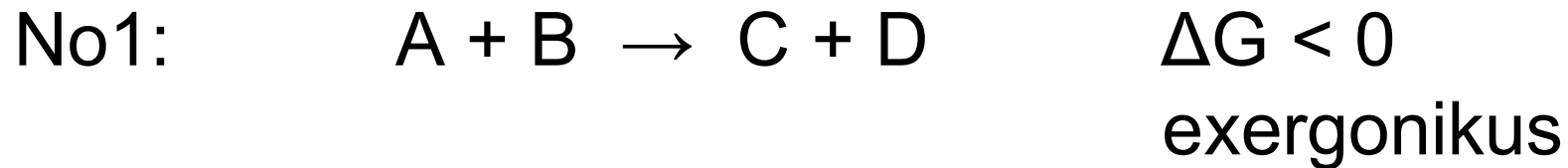
# Összefüggés a kémiai reakciók egyensúlyi állandója és a standard szabadenergia-változás között

$K'_{eq}$	$\Delta G'^{\circ}$	
	(kJ/mol)	(kcal/mol)
$10^3$	-17.1	-4.1
$10^2$	-11.4	-2.7
$10^1$	-5.7	-1.4
1	0.0	0.0
$10^{-1}$	5.7	1.4
$10^{-2}$	11.4	2.7
$10^{-3}$	17.1	4.1
$10^{-4}$	22.8	5.5
$10^{-5}$	28.5	6.8
$10^{-6}$	34.2	8.2

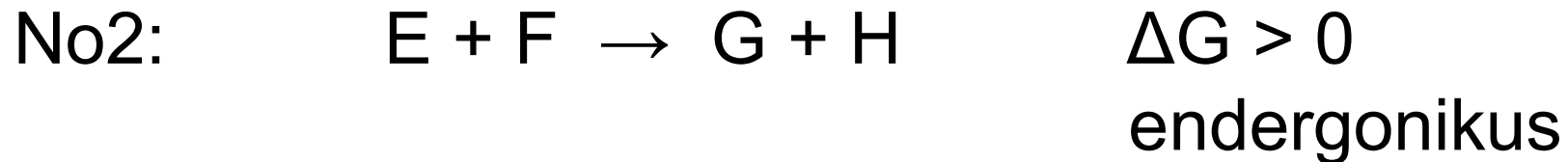
**exergonikus**

**endergonikus**

# Spontán vagy nem-spontán



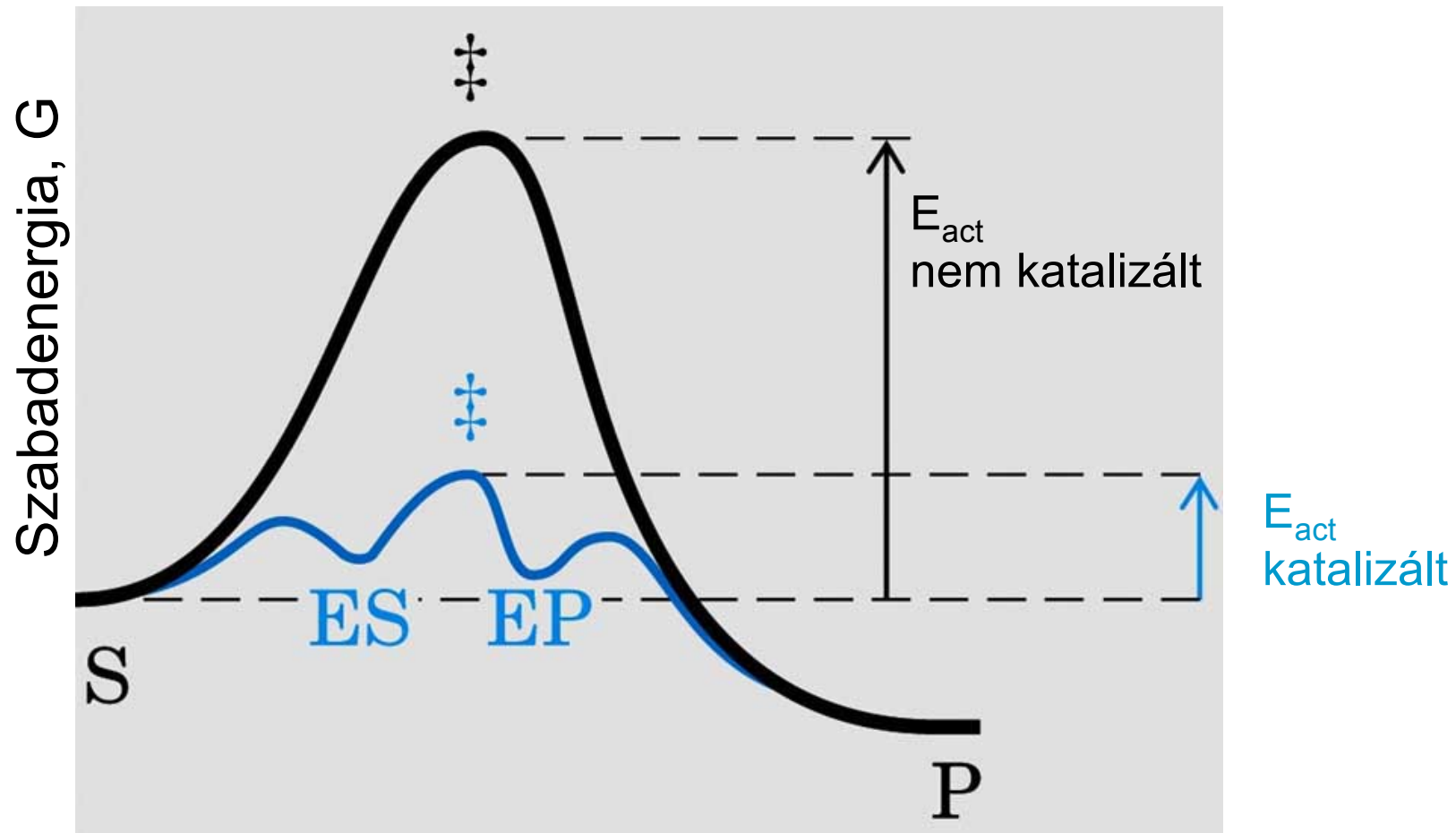
Ha a reakció aktiválási energiája alacsony, **előre** halad.  
Ha a reakció aktiválási energiája magas, **katalízis** szükségeltetik.



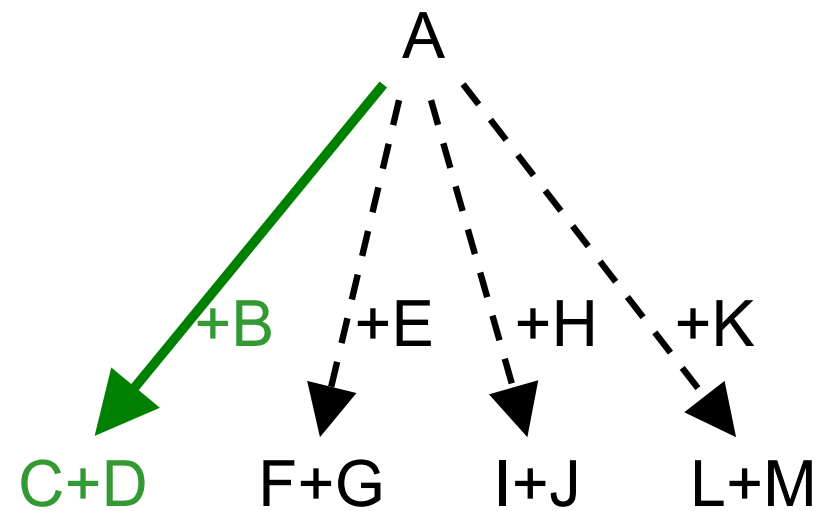
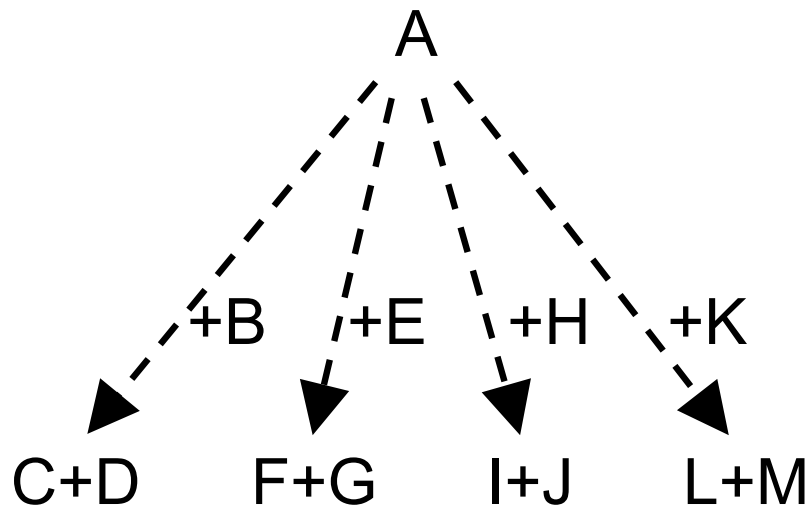
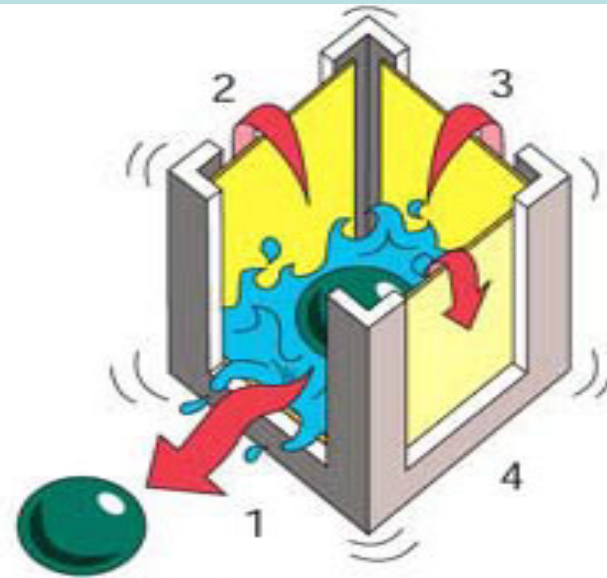
Ha a reakció aktiválási energiája alacsony, **hátrafelé** halad.  
Ha a reakció aktiválási energiája magas, **katalizátor** jelenlétében **hátrafelé** halad.

A katalizátor nem változtatja meg az adott reakció irányát!

# Enzimkatalízis : az enzimek csökkentik az aktiválási energiát



# Enzimkatalízis : az enzimek irányítják a reakciót



## Enzimkatalízis: az enzimek fokozzák a reakció sebességét

---

Cyclophilin	$10^5$
Carbonic anhydrase	$10^7$
Triose phosphate isomerase	$10^9$
Carboxypeptidase A	$10^{11}$
Phosphoglucomutase	$10^{12}$
Succinyl-CoA transferase	$10^{13}$
Urease	$10^{14}$
Orotidine monophosphate decarboxylase	$10^{17}$



# Kapcsolt reakciók

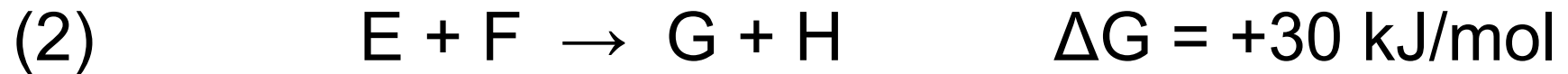
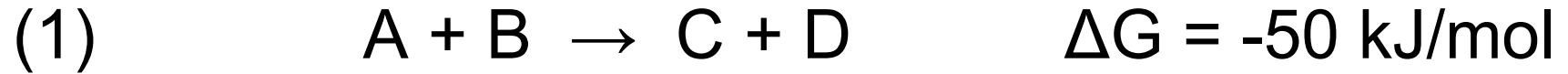
A spontán reakció szabadenergia változása részben felhasználható és/vagy más energiatípusává alakítható



Az enzim, mely egy spontán reakciót kapcsolni tud egy nem-spontánnal, vagy mindkét reakciót katalizálja egyidejűleg, vagy egyiket sem.

- közös intermedier az aktív centrumban
- konformációváltozás az enzimfehérjében

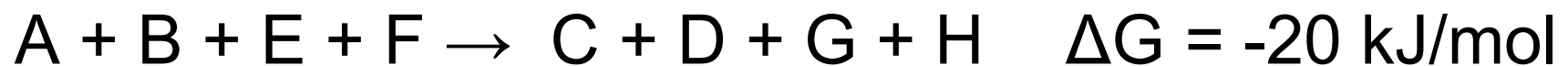
# Kapcsolt reakciók



Ha a reakciók aktiválási energiája alacsony, előre (1) illetve hátrafelé (2) haladnak, nincs lehetőség az összekapcsolásukra.

Ha a reakciók aktiválási energiája magas, vagyis katalízis szükséges, a két reakciót egy **közös enzim** katalizálhatja, és mindkettő **előrefelé** halad.

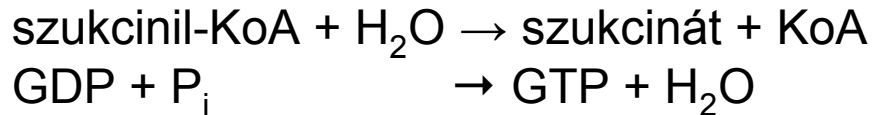
Ebben az esetben a kapcsolt reakció:



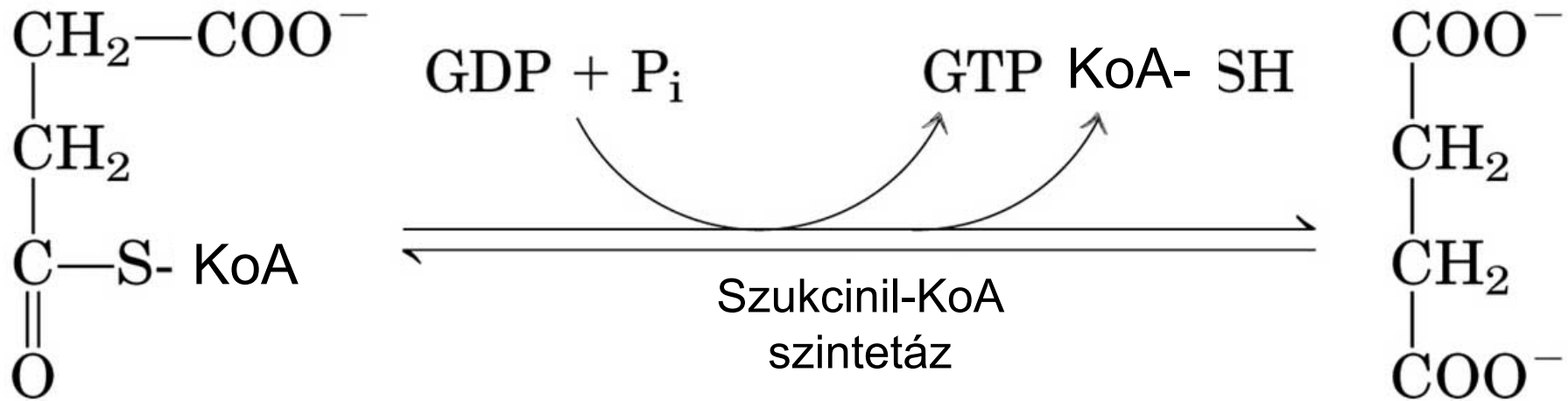
# Kapcsolt reakciók

Két reakció kapcsolása egy enzimmel:

pl. szukcinil-KoA szintetáz (citrát ciklus)



spontán  
nem spontán

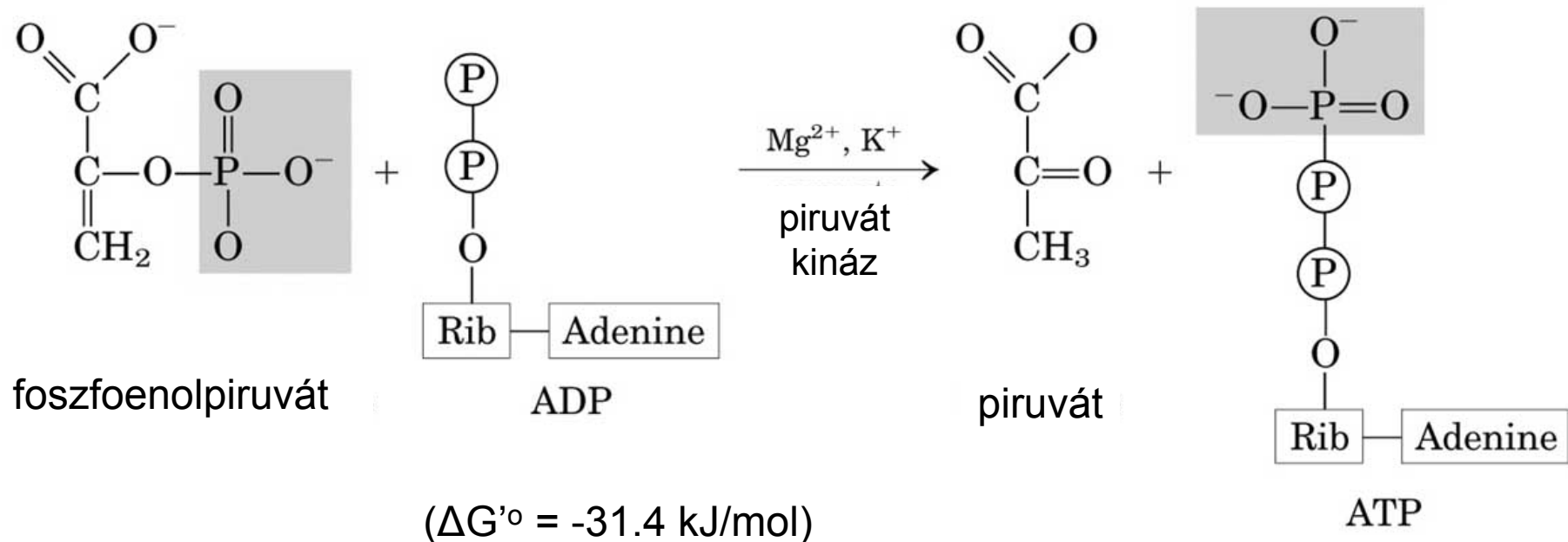
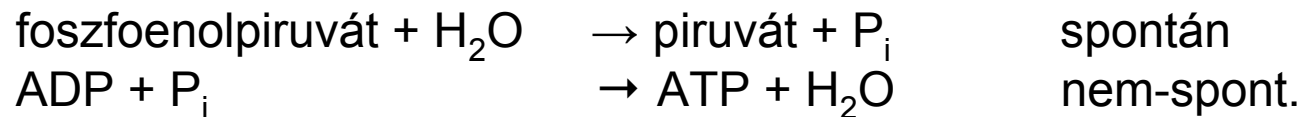


$$(\Delta G'^{\circ} = -2.9 \text{ kJ/mol})$$

# Kapcsolt reakciók - csoportátvitel

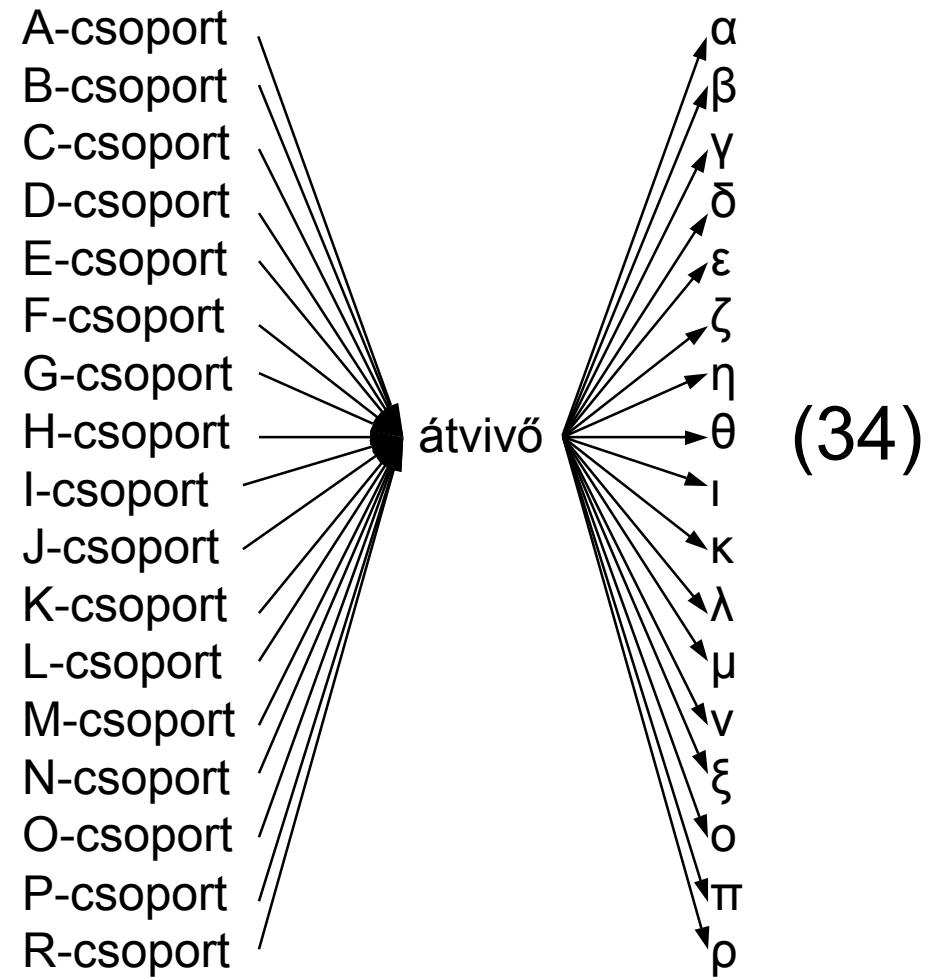
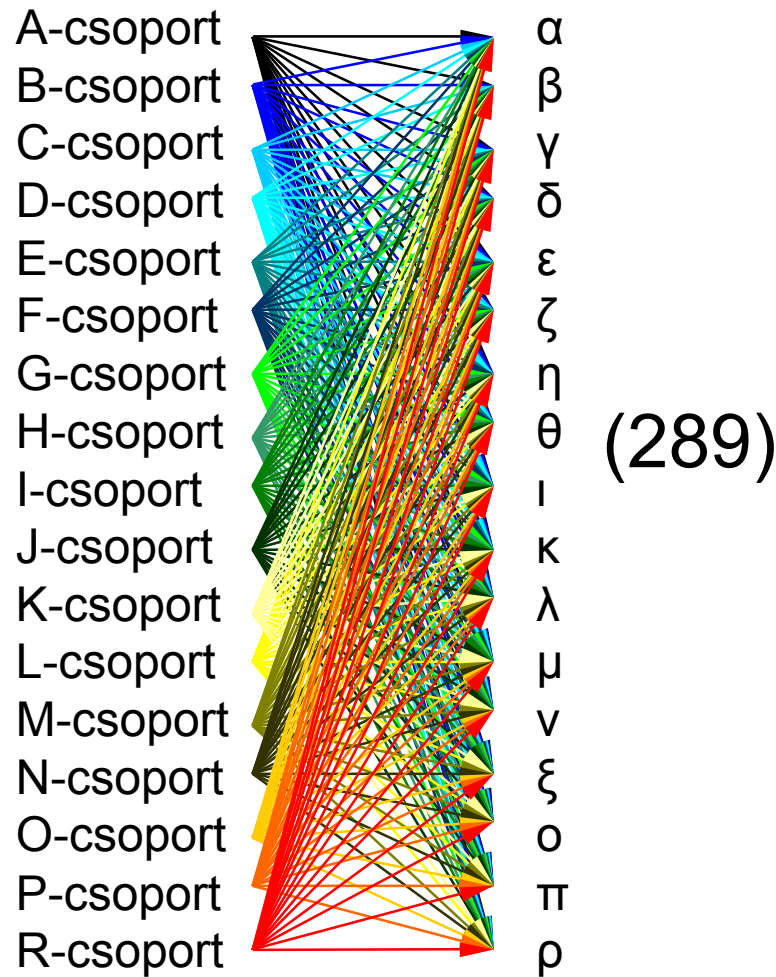
Két reakció kapcsolása egy enzimmal:

pl. piruvát kináz (glikolízis)



# Csoportátvivők

Ugyanaz a csoport különböző eredetű lehet és sokféle szubsztrátra vihető át.



A csoportátvivők csökkentik a szükséges enzimek számát.

## Koenzimek, melyek csoportátvivőként működnek

koenzim	Átvitt kémiai csoportok	prekurzor emlősökben
Biotin	CO <sub>2</sub>	Biotin
koenzim A	Acil csoportok	Pantoténsav (B <sub>5</sub> )
5'-Deoxiadenozilkobalamin és metilkobalamin	H atomok és alkil csoportok	B <sub>12</sub> vitamin
Flavin adenin dinukleotid (FAD)	Elektronok	Riboflavin (B <sub>2</sub> )
Liponsav	Elektronok és acil csoportok	-
Nikotinamid adenin dinukleotid (NAD <sup>+</sup> )	Hidrid ion (:H <sup>-</sup> )	Nikotinsav (niacin)
Piridoxál foszfát	Amino csoportok	Piridoxin (B <sub>6</sub> )
Tetrahydrofolát	Egyszénatomos csoportok	Folát
Tiamin pirofoszfát	Aldehidek	Tiamin (B <sub>1</sub> )
Purin nukleotidok (ATP/GTP)	foszforil csoport	-

# Csoportátviteli potenciál (csáp)



## Definíció:

A hidrolízis negatív szabadenergia változása.  
(A csoport eltávolításakor felszabaduló szabadenergia.)

**$-\Delta G_{\text{hidrolízis}}$  (kJ/mol)**

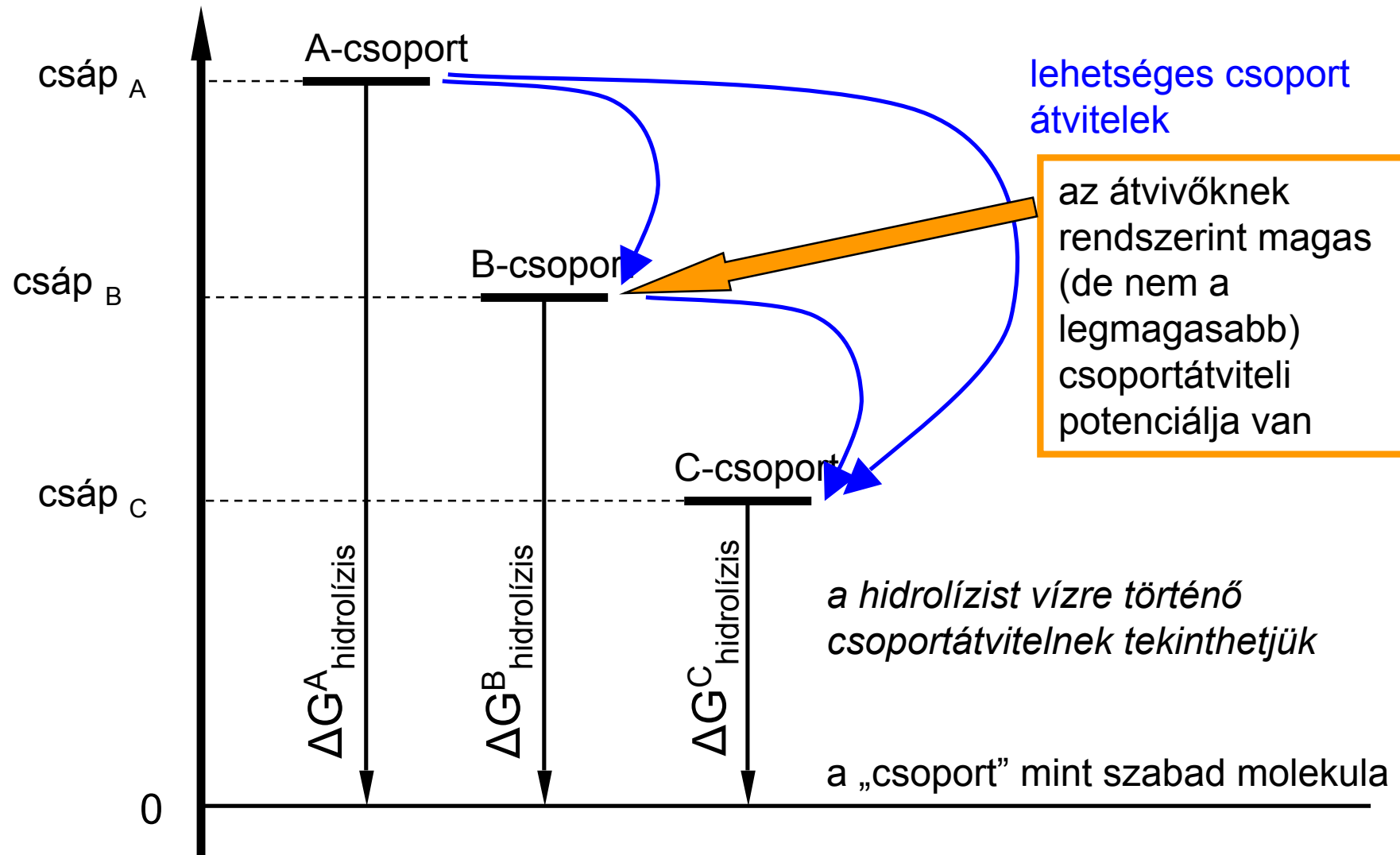
## Jelentése:

A csoportátadás tendenciáját mutatja: a magasabb csoportátviteli potenciállal rendelkező molekula a donor, az alacsonyabbal az akceptor. (A csoportátvitel iránya előre jelezhető).

## Használata:

A csoportátviteli reakció szabadenergia változása kiszámítható a csoportátviteli potenciálok különbségéből.

# Csoportátviteli potenciál





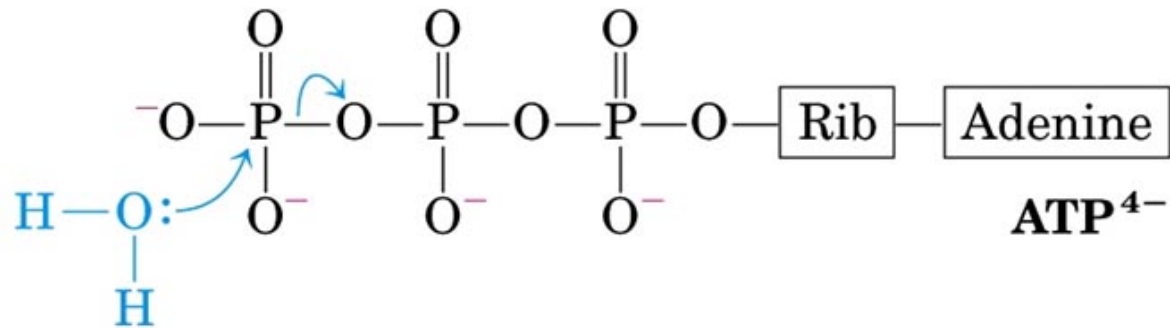
# Foszforil csoport átvitel

a foszforil csoport átvitele központi szerepet játszik a kapcsolásban  
az ATP a sejt anyagcseréjének „szabadenergia eurója”

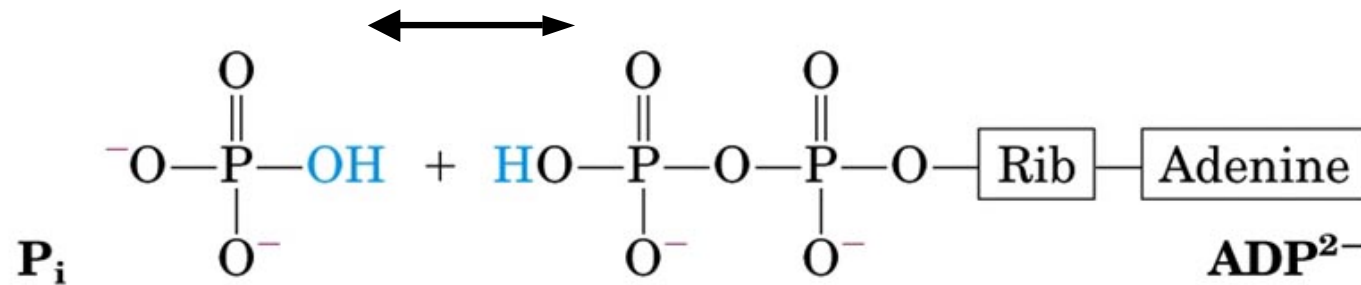
miért jó átvivő az ATP:

- a poláros P = O kettős kötés a foszfátokat érzékennyé teszi a nukleofil támadás s így a hidrolízis iránt
- a negatívan töltött (fiziológias pH-n) foszforil csoportok taszítják egymást
- az eltávolított foszfátot a rezonancia (delokalizáció) stabilizálja
- a hidrolízist savi disszociáció követi fiziológias pH-n

nukleofil támadás (hidrolízis)

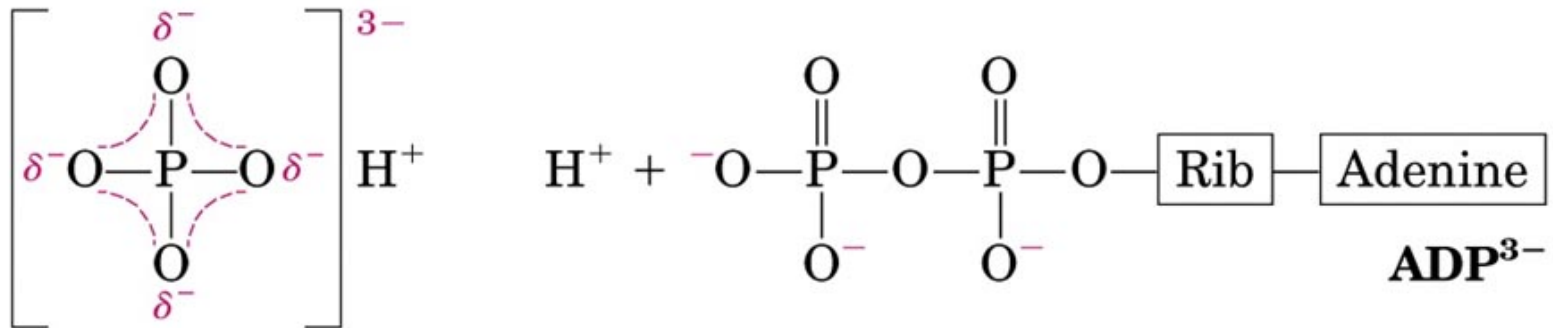


a negatívan töltött foszforil csoportok taszítják egymást



a rezonancia (delokalizáció) stabilizál

savi disszociáció



# ATP

A leggyakoribb foszforilcsoport átvivő a sejtben.  
Két magas csáp-ú savanhidrid kötésének bontása

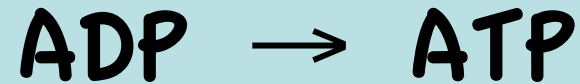
30,5 kJ/mol (ATP → ADP) vagy  
64,6 kJ/mol (ATP → AMP) szabadenergiát szolgáltat.

Intracelluláris koncentráció: 2-10 mM

Teljes mennyiség emberben: ≈ 50 g.

Felhasználás: ≈ 50 kg/nap (nyugalomban)  
≈ 0.5 kg/min (sport)

$$\text{"energiatöltés"} = \frac{[ATP] + \frac{1}{2} [ADP]}{[ATP] + [ADP] + [AMP]} \quad (0 < E \text{ töltés} < 1)$$



A katabolizmus szabadenergiaváltozásának terhére.

A.) Oxidatív foszforiláció

az ATP termelést a mitokondrium légzési lánc biztosítja  
(ATP szintézis spontán ion transzporthoz kapcsolt)  
a fő ATP forrás aerob körülmények között

B.) Szubsztrátszintű foszforiláció

Minden más ATP termelő reakció a sejtben  
(az ATP szintézis spontán biokémiai reakcióhoz kapcsolt)  
az egyedüli ATP forrás anaerob körülmények között (1,2)

1. foszfoglicerát kináz (glikolízis)
2. piruvát kináz (glikolízis)
3. szukcinil-KoA szintetáz (citrát ciklus)
- (4. kreatin kináz)

# ATP → ADP

Az ATP szabadenergiát és/vagy foszforil csoportot szolgáltat.

## A.) Bioszintézis

a nem-spontán anabolikus reakciókat ATP felhasználás hajtja (tipikus kapcsolt reakció). Más átvivők feltöltéséhez is gyakran ATP szükséges (kaszád kapcsolás).

## B.) Mozgás

Izomösszehúzódás (aktin-miozin) és intracelluláris mozgások.

## C.) Transzport

Primer aktív transzport (pumpák) a gradiensek fenntartására.

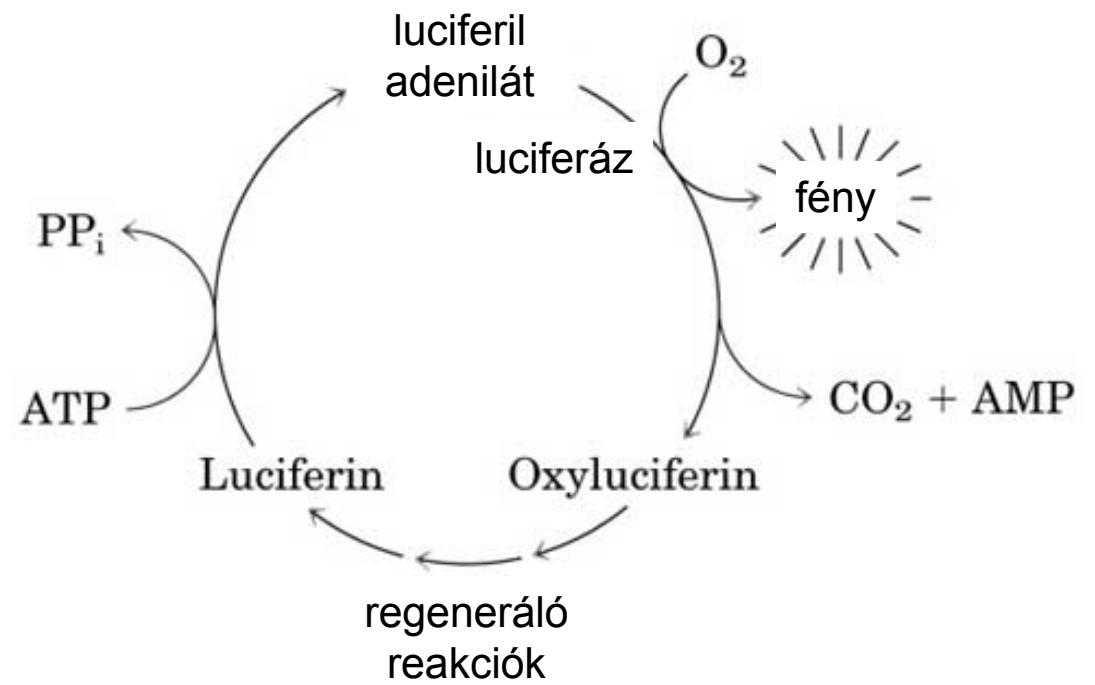
Másodlagos aktív transzport indirekt módon, a grádiensek terhére.

## D.) Jelátvitel és szabályozás

Receptorok, regulátor fehérjék, transzkripciós faktorok és effektor enzimek foszforilációja. cAMP szintézis ATP-ből (adenilát cikláz).

## E.) Egyéb

Speciális ATP felhasználó folyamatok.



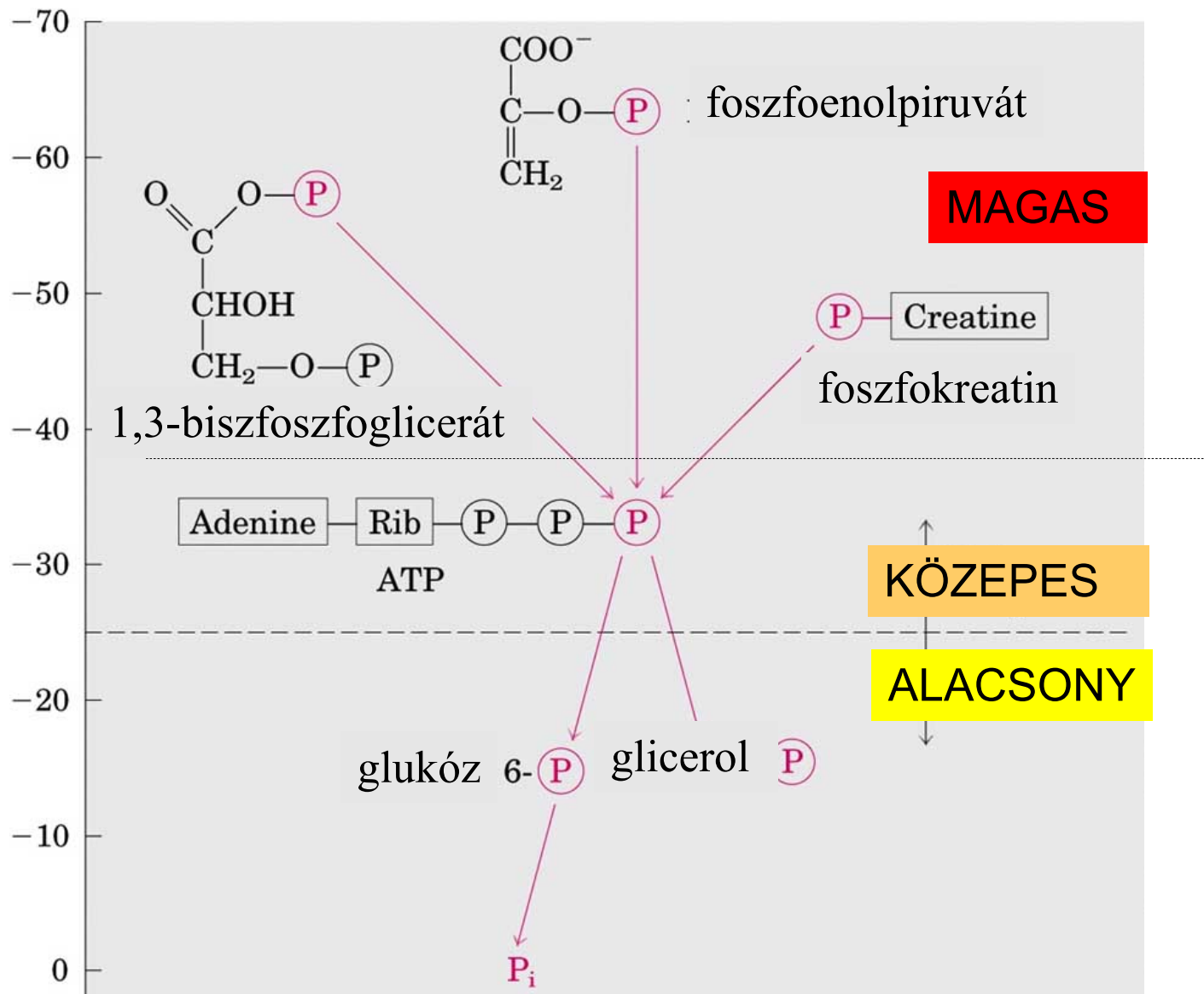
# Foszforil csoport átviteli potenciálok

foszforilált vegyület	$\Delta G'^{\circ}_{\text{hydr}}$ (kJ/mol)
foszfoenolpiruvát	-61.9
1,3-biszfoszfoglicerát ( $\rightarrow$ 3-foszfoglicerát + $P_i$ )	-49.3
ATP ( $\rightarrow$ AMP + $PP_i$ )	-45.6
foszfo kreatin	-43.0
ADP ( $\rightarrow$ AMP + $P_i$ )	-32.8
ATP ( $\rightarrow$ ADP + $P_i$ )	-30.5
AMP ( $\rightarrow$ adenozin + $P_i$ )	-14.2
$PP_i$ ( $\rightarrow$ 2 $P_i$ )	-19.0
glukóz 1-foszfát	-20.9
Fruktóz 6-foszfát	-15.9
glukóz 6-foszfát	-13.8
Glicerol 1-foszfát	-9.2

M  
A  
G  
A  
S

-30

A  
L  
A  
C  
S  
O  
N  
Y

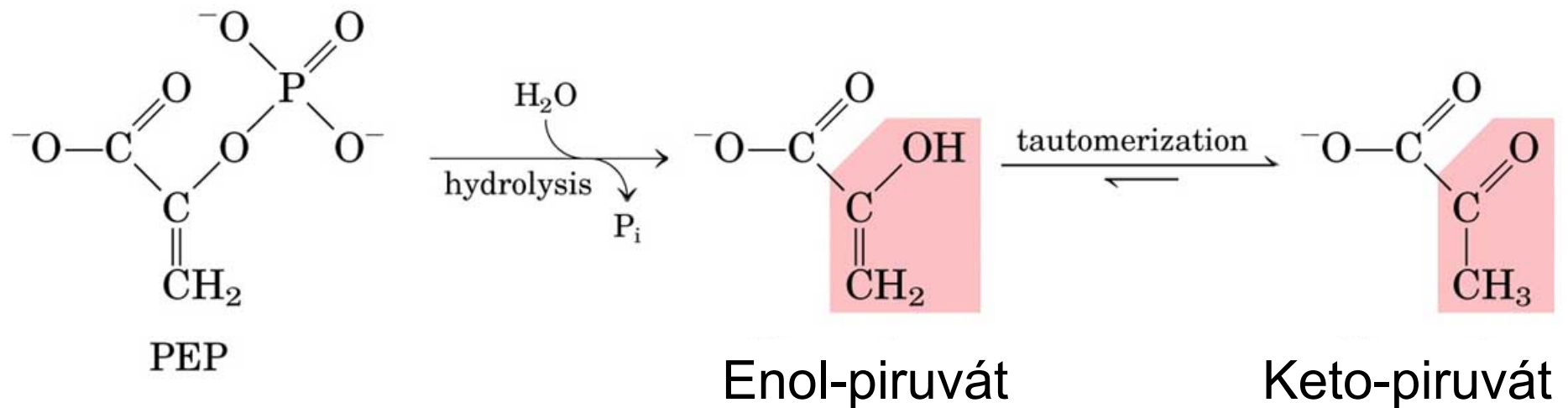




# Magasenergiájú foszfátok

foszfoenolpiruvát (enol-észter)

- glikolítikus intermedier

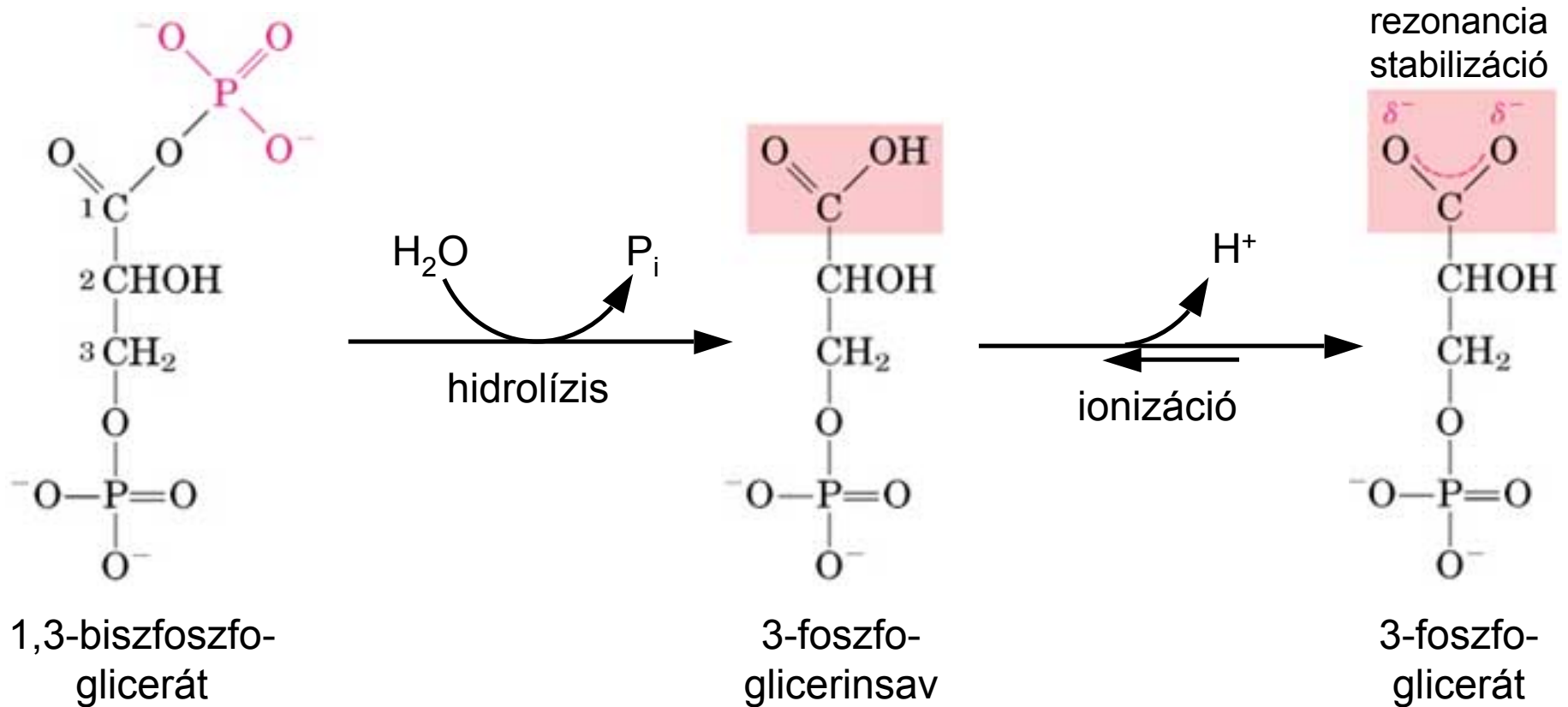


$$(\Delta G'^{\circ} = -61.9 \text{ kJ/mol})$$

# Magasenergiájú foszfátok

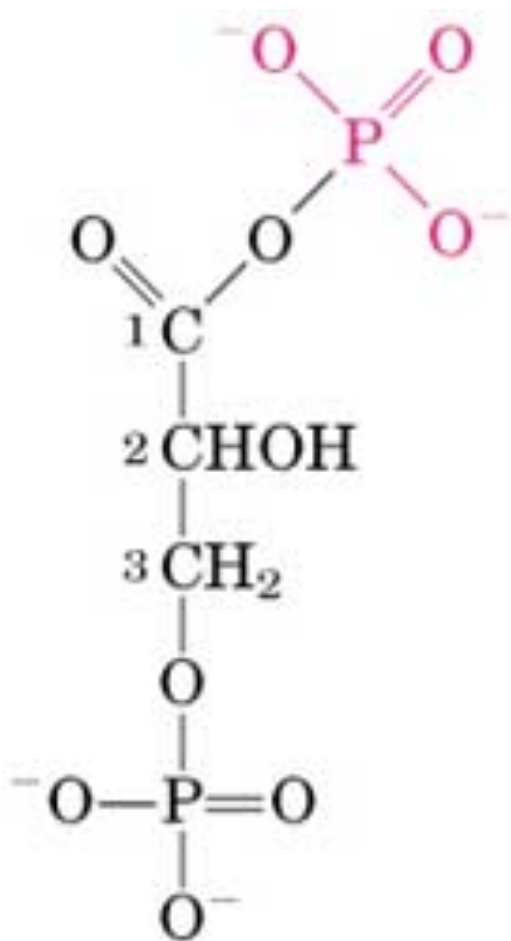
## 1,3-biszfoszfoglicerát (vegyes savanhidrid)

- glikolítikus intermedier



$$(\Delta G'^{\circ} = -49.3 \text{ kJ/mol})$$

# Magasenergiájú foszfátok



1,3-biszfoszfo-  
glicerát

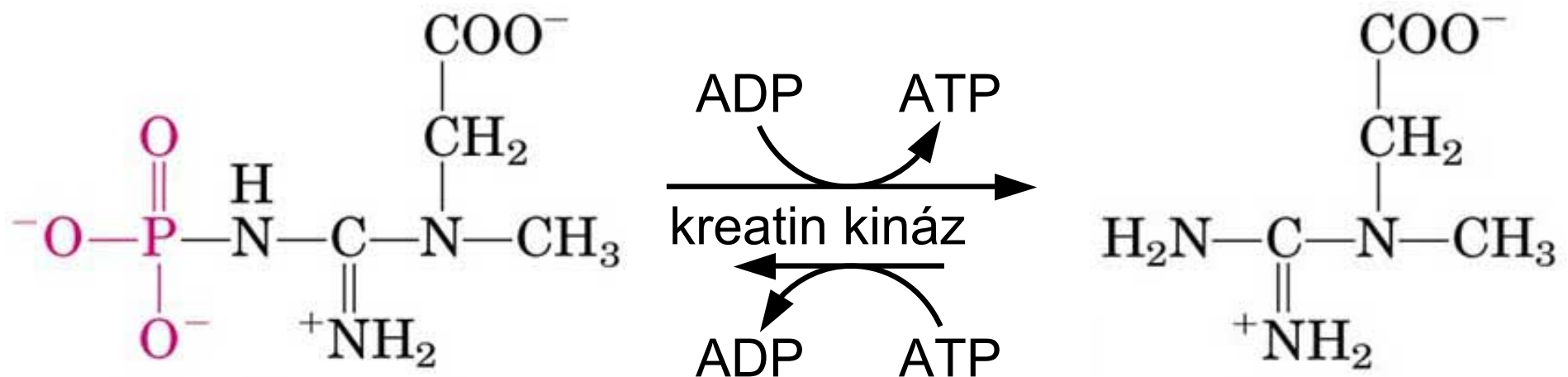
Magasenergiájú foszfát  
(vegyes savanhidrid)  
 $\Delta G'^{\circ} = -49.3 \text{ kJ/mol}$

Alacsonyenergiájú foszfát  
(észter)  
 $\Delta G'^{\circ} = -13.4 \text{ kJ/mol}$

# Magasenergiájú foszfátok

foszfokreatin (savamid)

- gyorsan mobilizálható energiaraktár a vázizomban, szívben és agyban



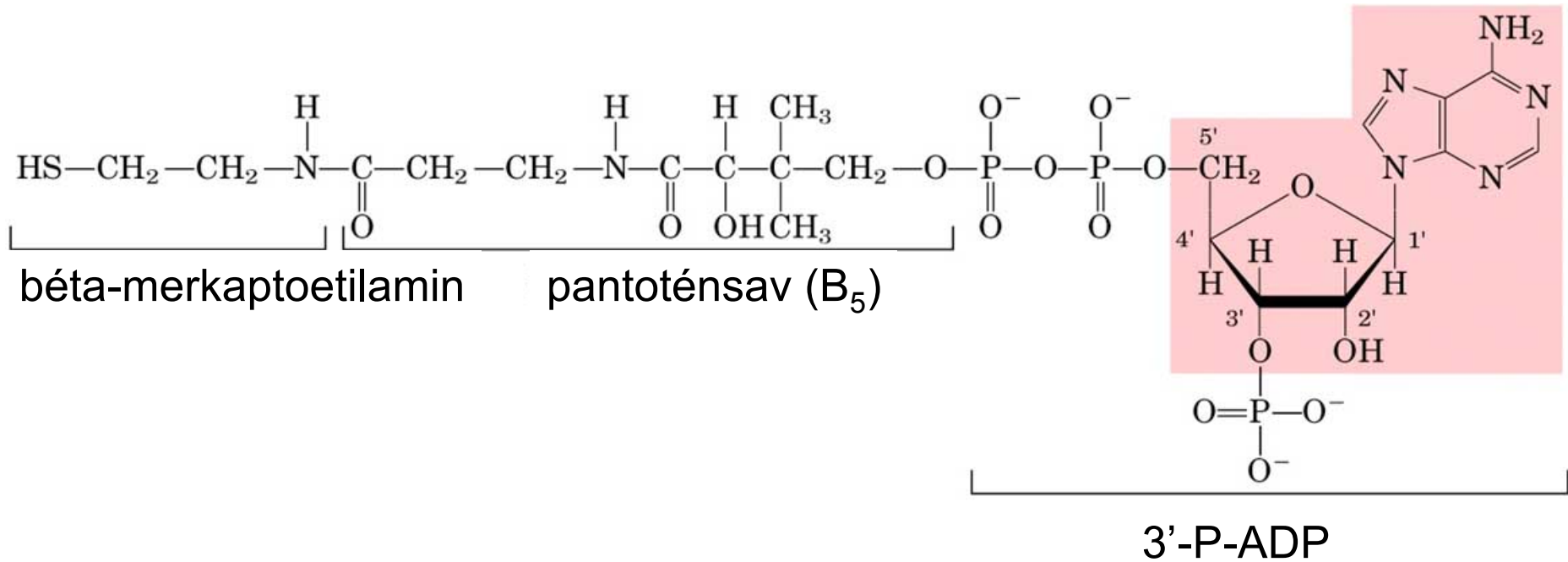
$$K = \frac{[\text{ATP}][\text{kreatin}]}{[\text{ADP}][\text{foszfokreatin}]} = 162$$

$$\Delta G'^0 = -12.6 \text{ kJ/mol}$$

# Adenin-nukleotid és foszfokreatin koncentrációk

	ATP	ADP	AMP	PKR
Patkány májsejt	3.38	1.32	0.29	0
Patkány vázizom	8.05	0.93	0.04	28
Patkány idegsejt	2.59	0.73	0.06	4.7
Humán vvt	2.25	0.25	0.02	0

# Koenzim A



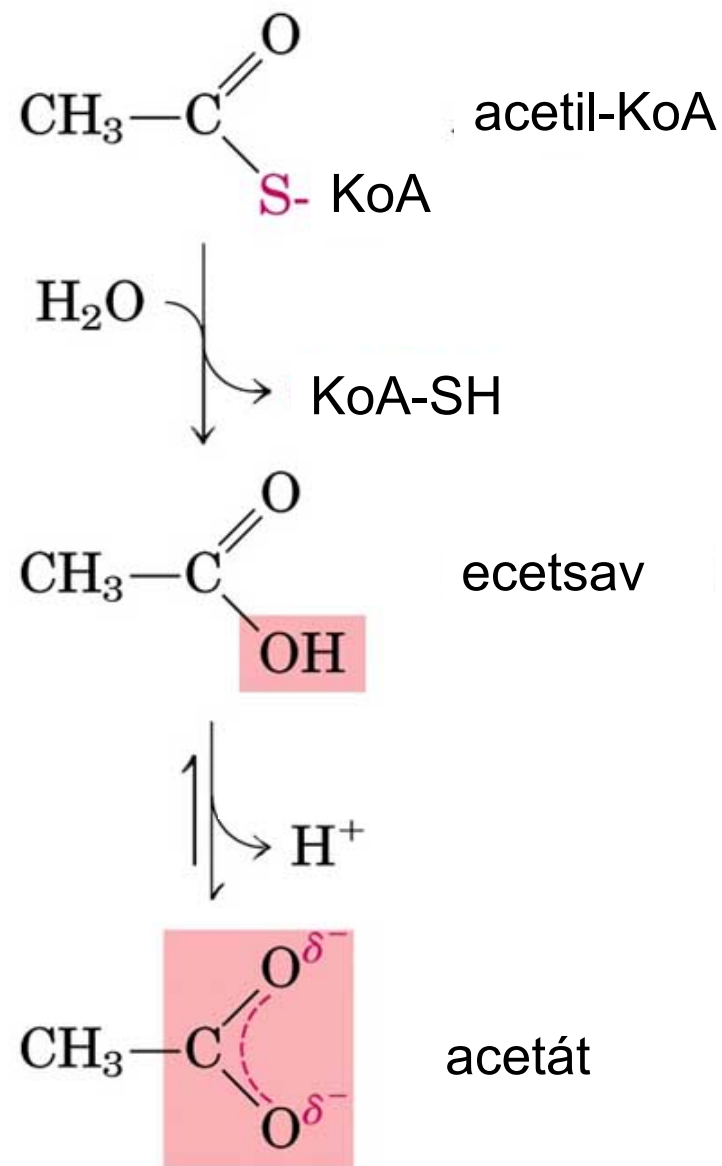
Jelölés: KoA vagy KoA-SH

Funkció: acilcsoport átvivő

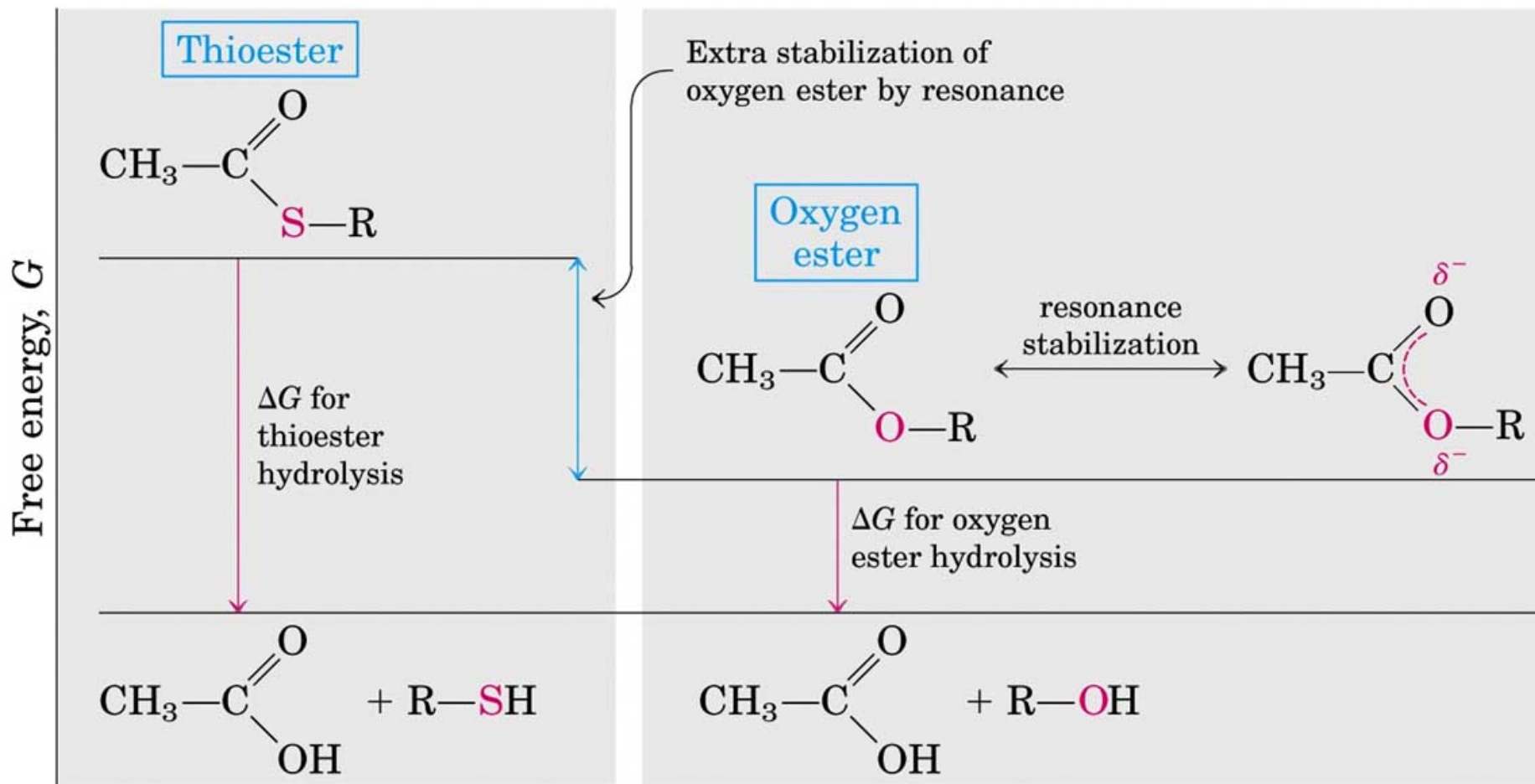
Vitamin prekursor: Pantoténsav (B<sub>5</sub>)

# Nagyenergiájú tioészter kötés az acil-koenzim A- ban

( $\Delta G'^{\circ} = -32.2 \text{ kJ/mol}$ )

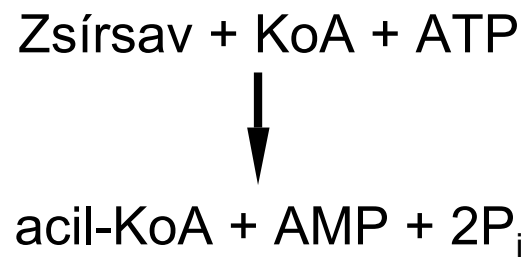


# Az észter és tioészter összehasonlítása

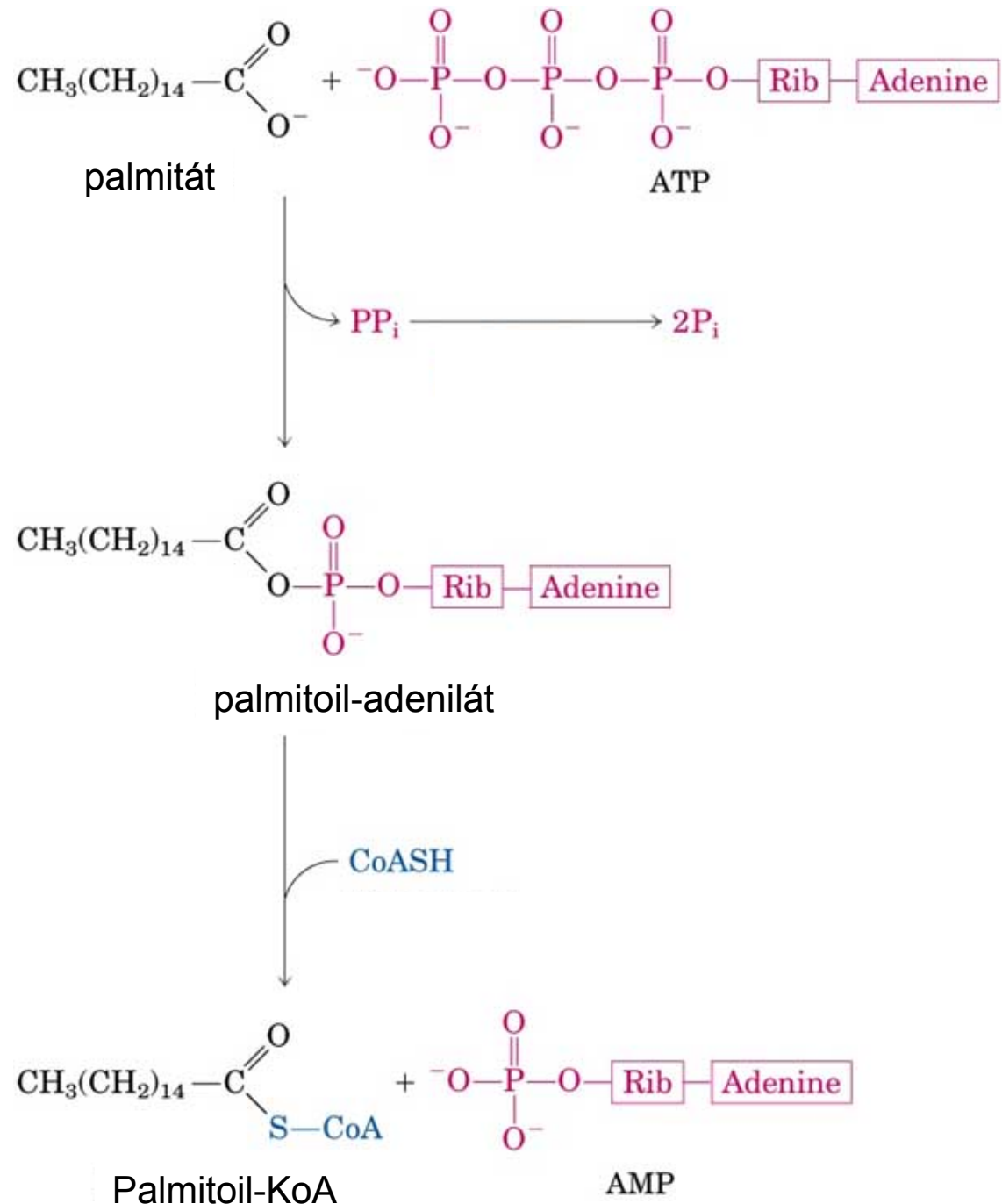




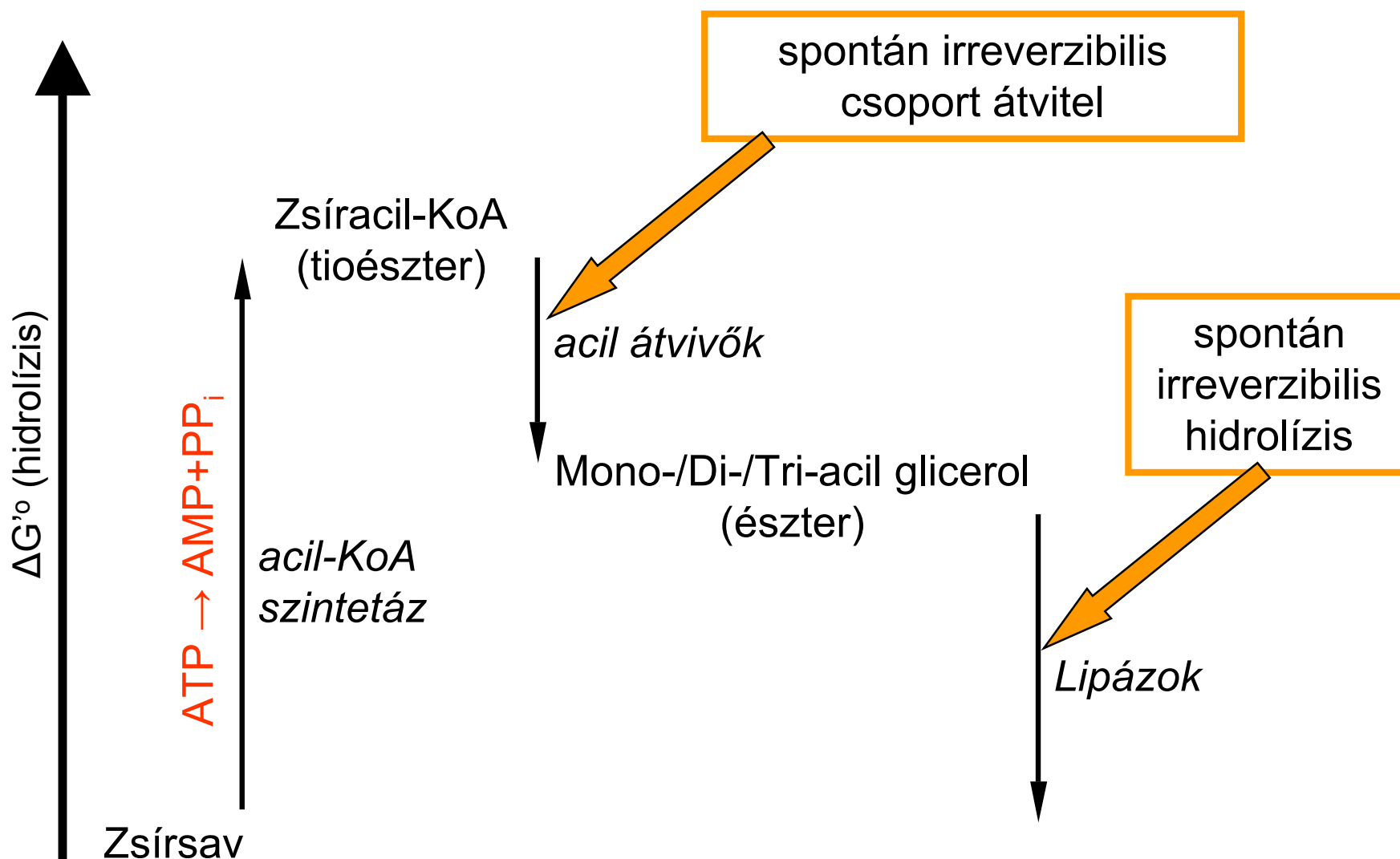
**Az acil-KoA szintetáz két nagyenergiájú foszfát kötést használ el**



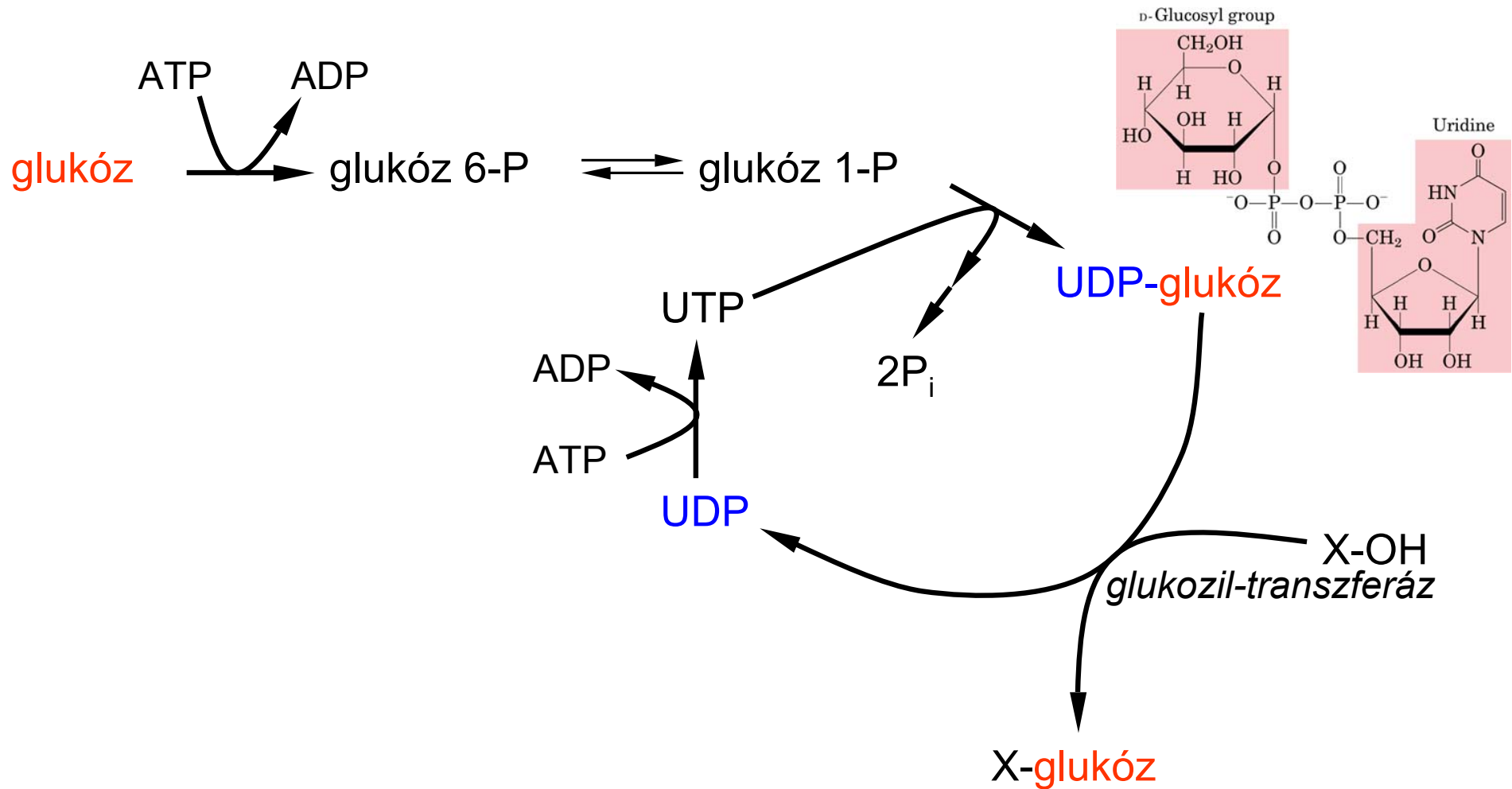
$$(\Delta G'^{\circ} = -32.5 \text{ kJ/mol})$$



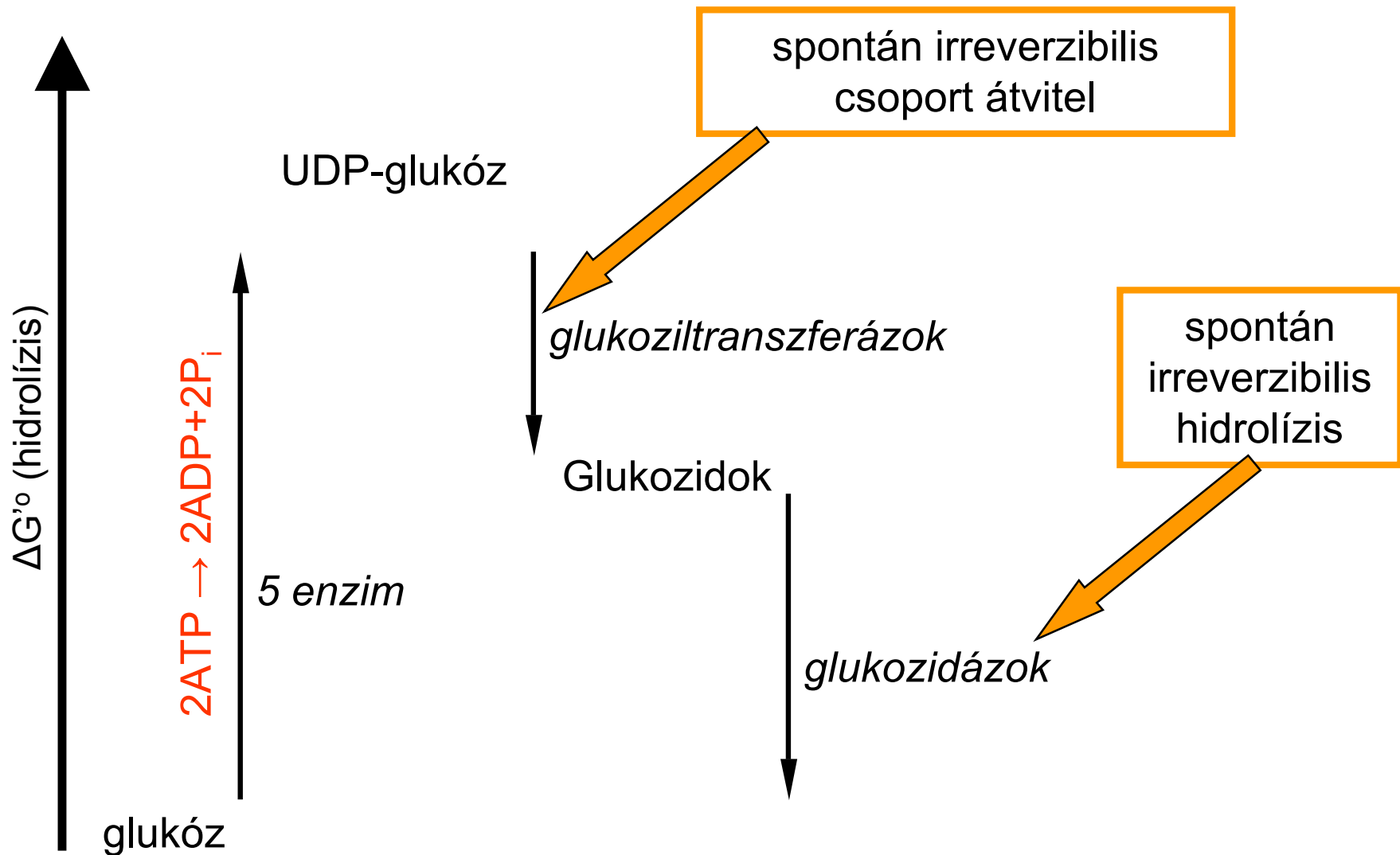
# Acil csoport átviteli diagram



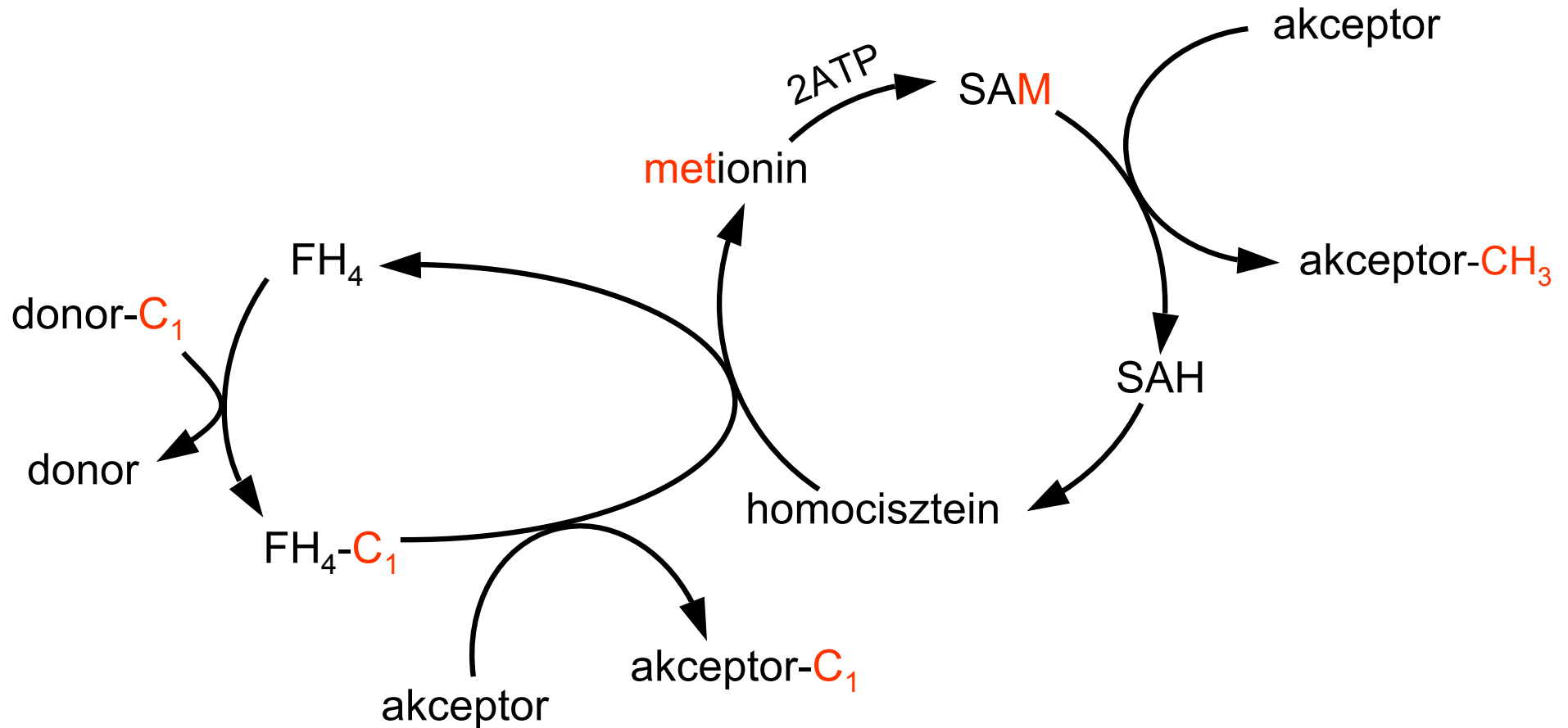
# Glukozil csoport átvitel



# Glukozil csoport átviteli diagram

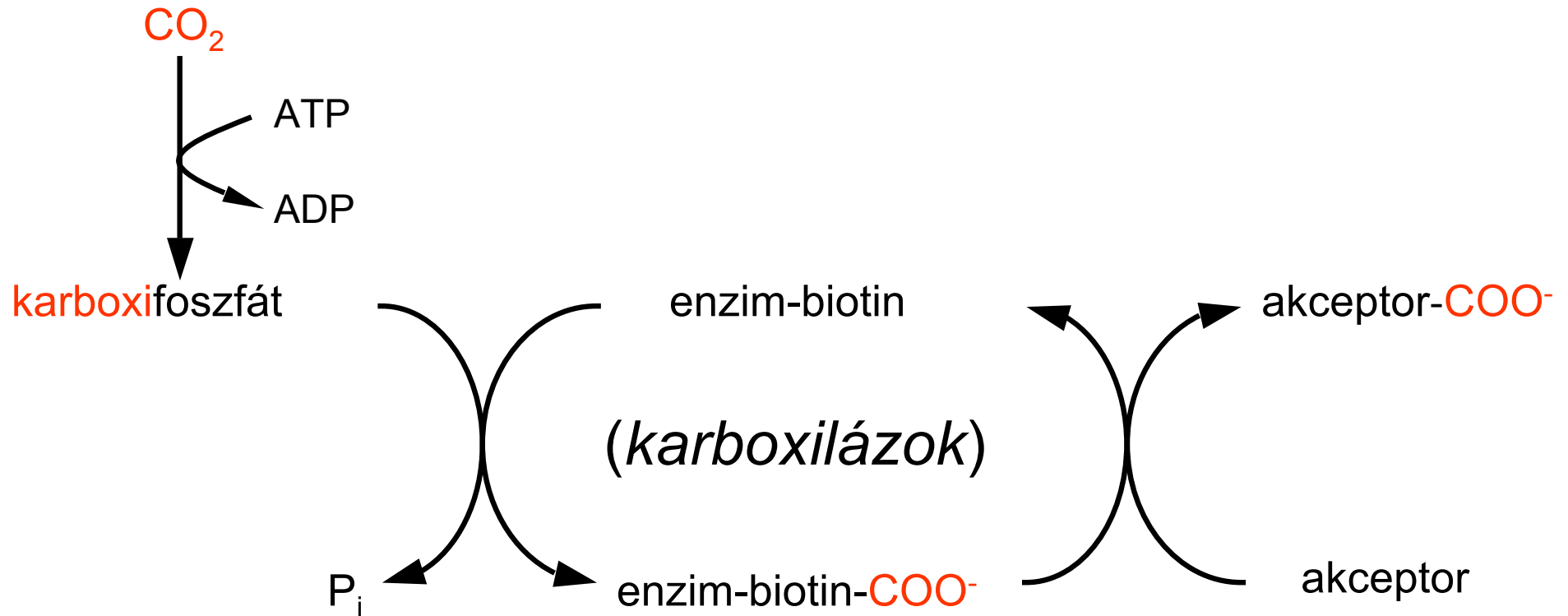


# Egy szénatomos csoport átvitele

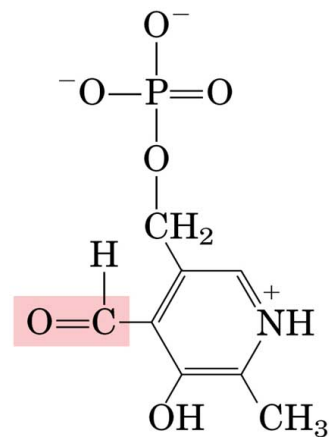
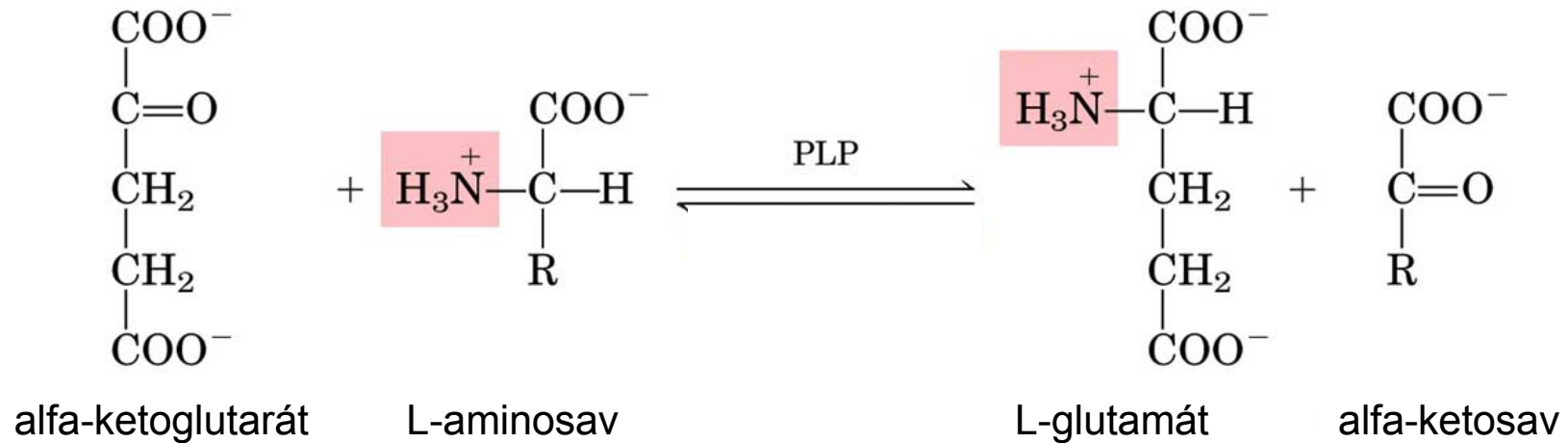


FH<sub>4</sub>: tetrahidrofólsav  
SAM: S-adenozil metionin  
SAH: S-adenozil homocisztein

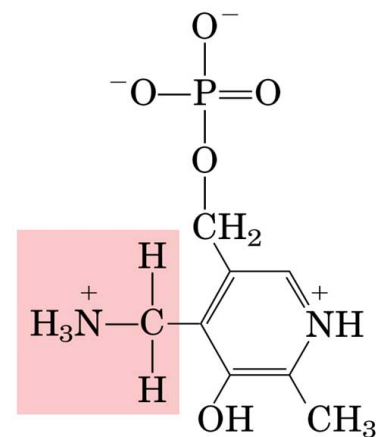
# Karboxil csoport átvitele (biotin)



# Aminocsoport átvitel (piridoxál-foszfát)

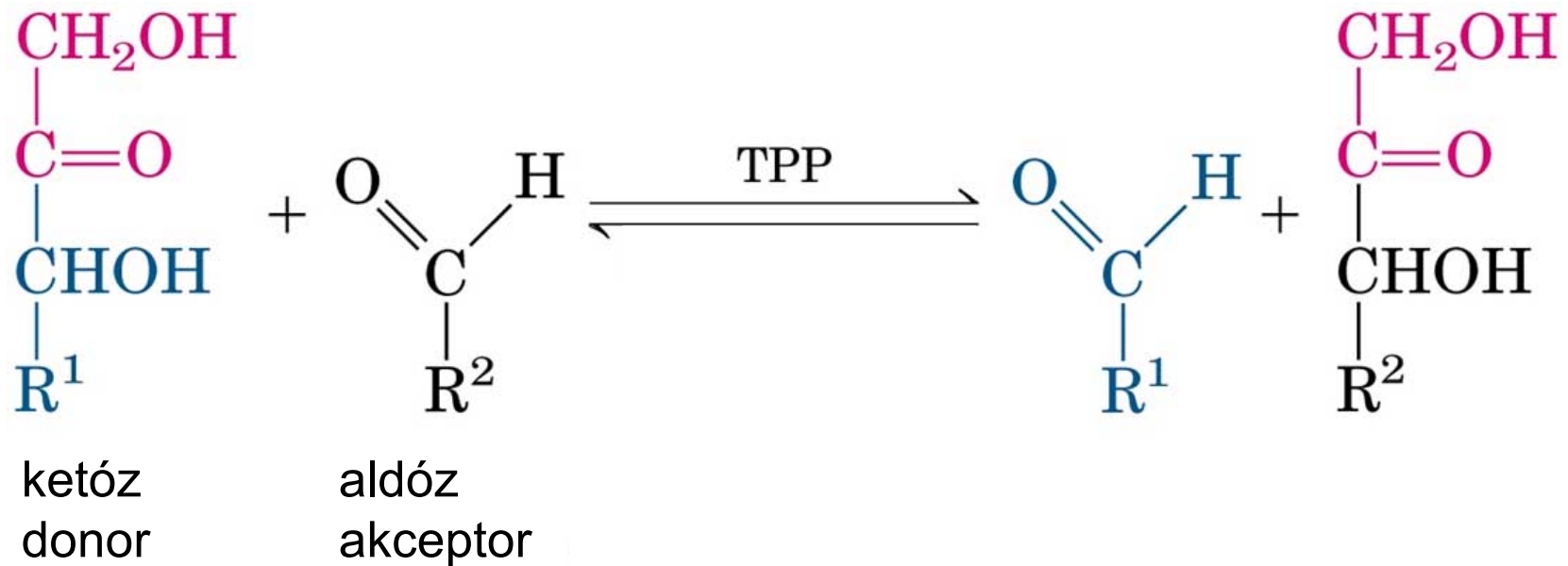


piridoxál-foszfát



piridoxamin-foszfát

# Aldehidcsoport átvitel (tiamin-pirofoszfát)



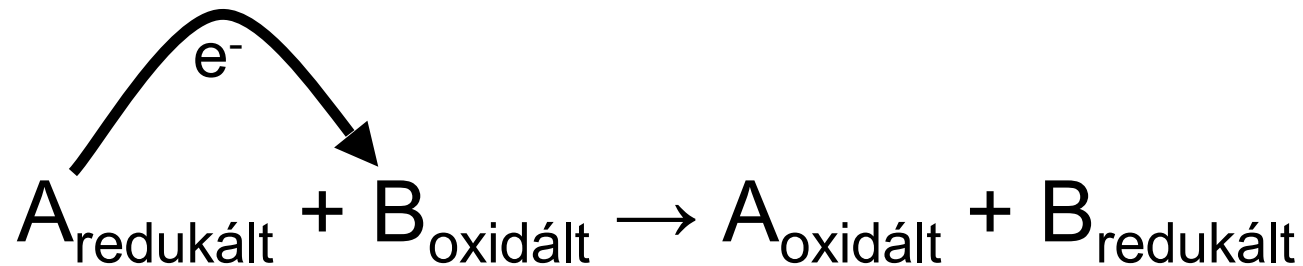


## Összefoglalás:

- ✓ kapcsolt reakciók elve
- ✓ csoportátvitel, csoportátviteli potenciál
- ✓ ATP mint központi energiaátvivő

# **Biológiai oxidáció (elektronátvitel)**

# Biológiai oxidáció (elektronátvitel)



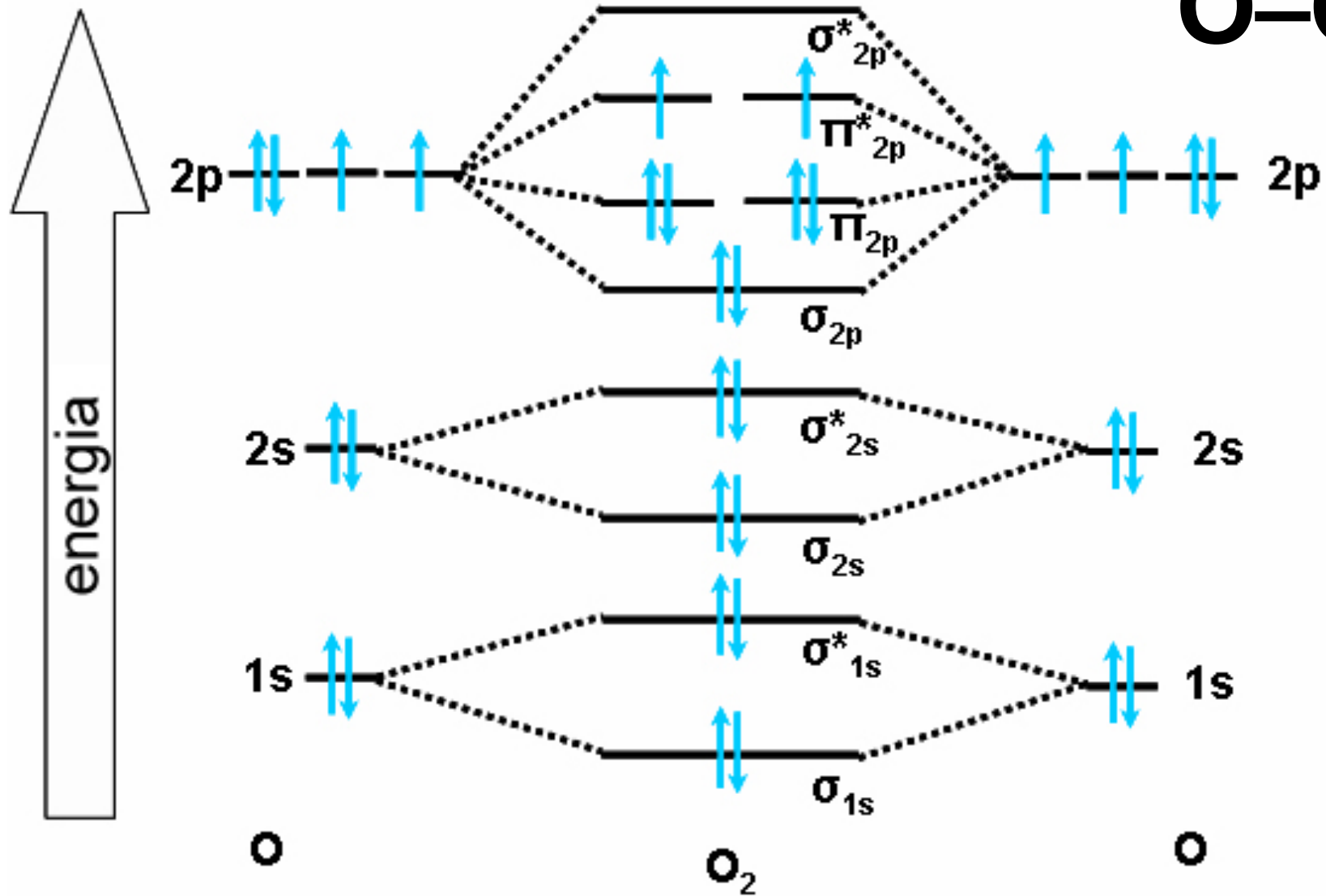
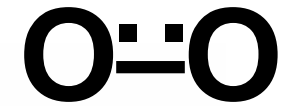
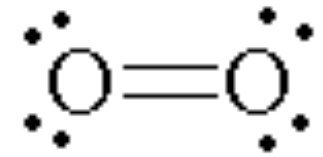
$$\epsilon_{MF}'^0 = \epsilon_B'^0 - \epsilon_A'^0$$

a redox reakciók szabadenergia változása az elektromotoros erőből számítható (a redox potenciálok különbsége)

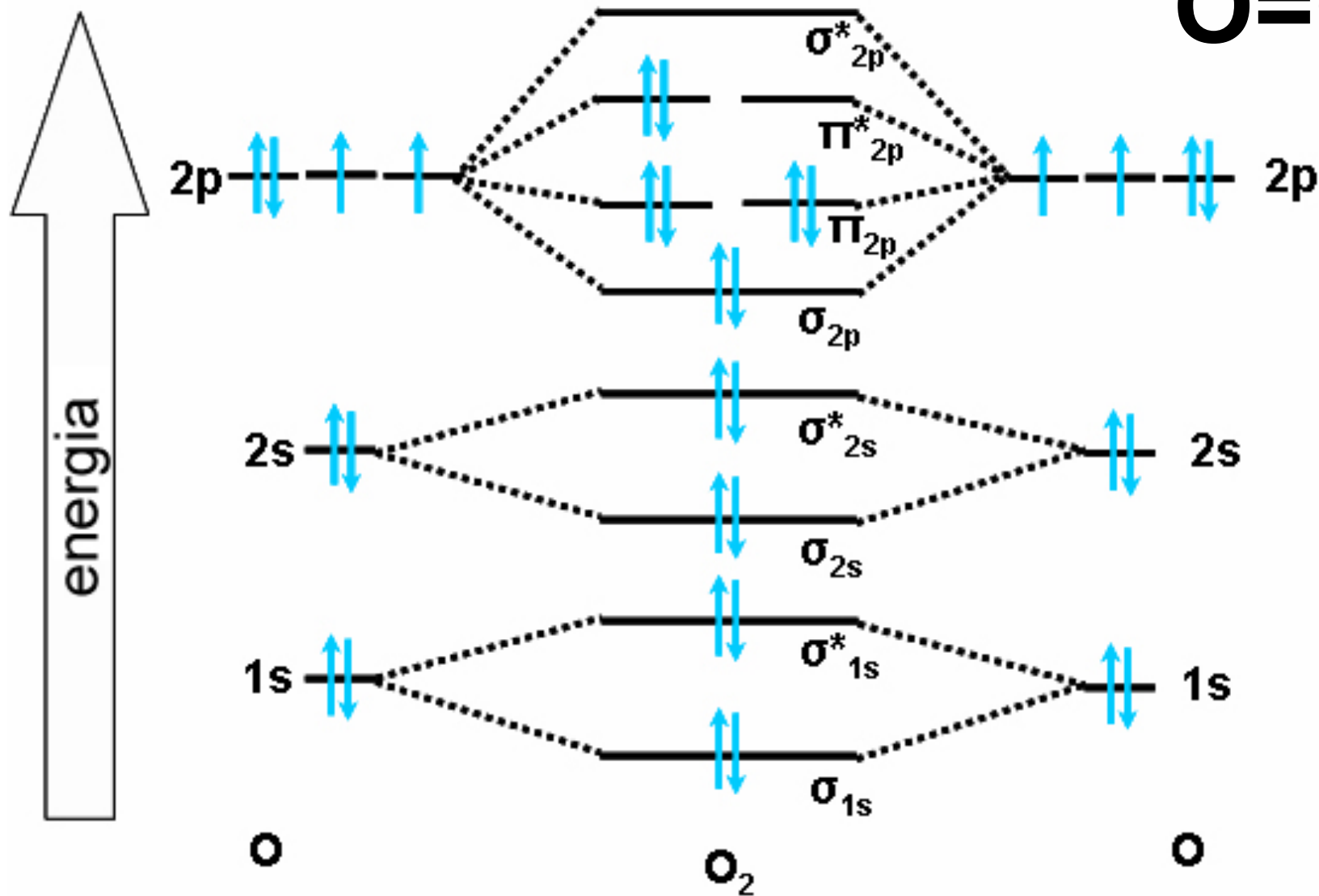
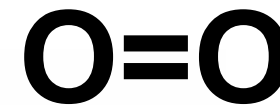
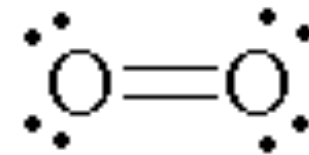
$$\Delta G'^0 = -nF\epsilon'^0$$

a reakció spontán, ha  $\epsilon_{MF}$  pozitív (irreverzibilis ha  $\epsilon > 0,1$  V).

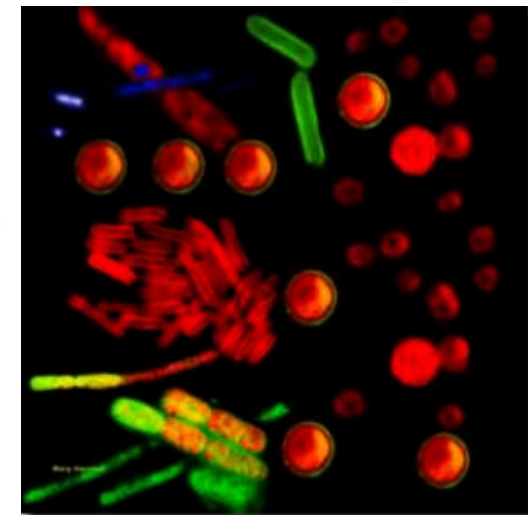
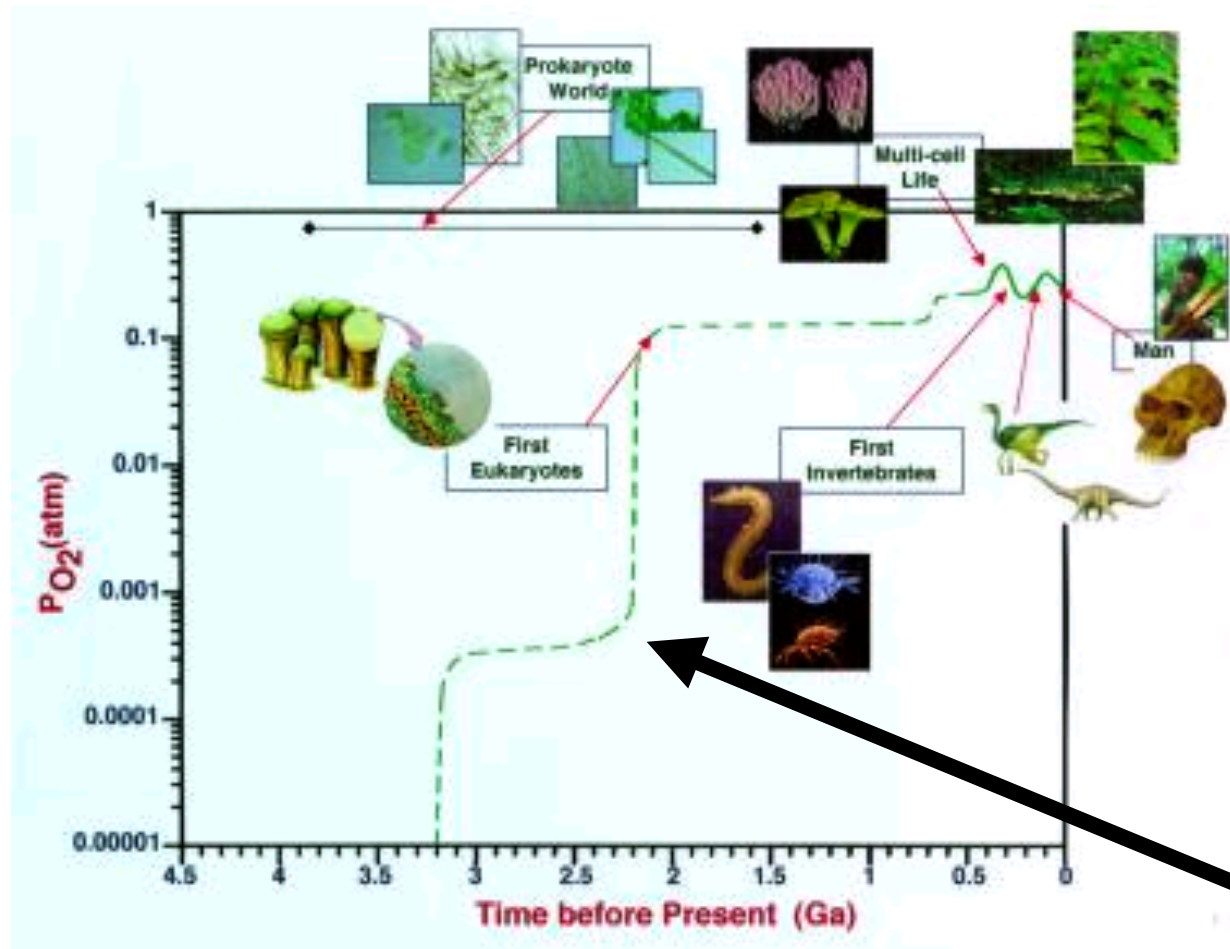
# Alapállapotú (triplet) oxigén



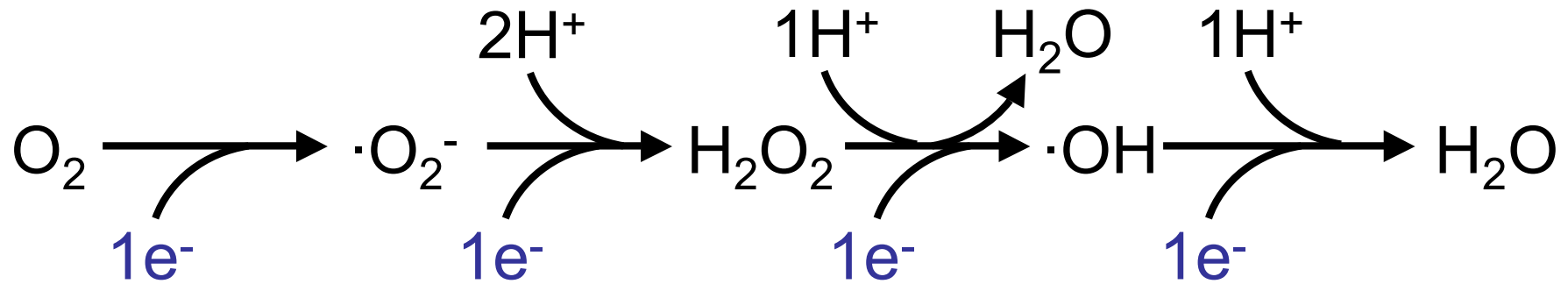
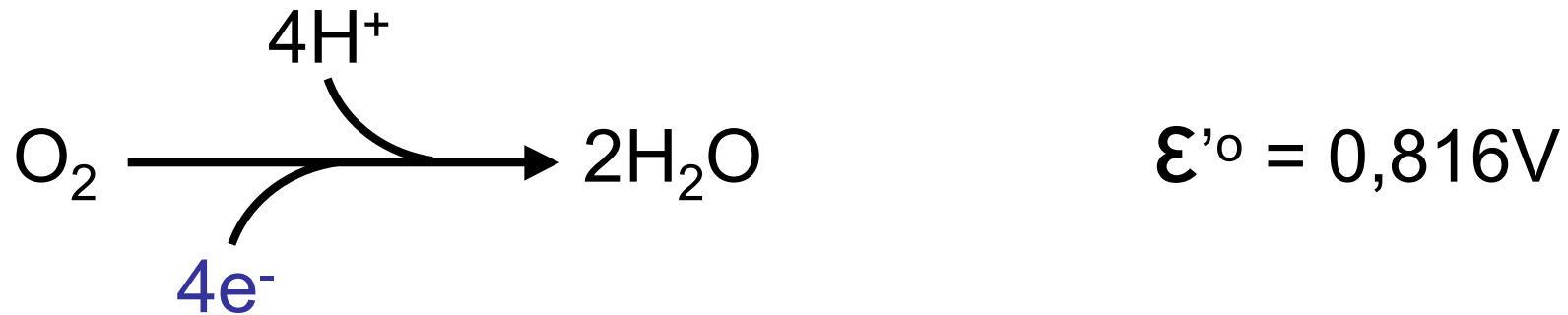
# Gerjesztett (szinglet) oxigén



# Az oxigén evolúciója



# Az oxigén redukciója



# Biológiai oxidáció (elektronátvitel)

magasabb redox potenciál: erősebb oxidáló hajlam

az oxigén-víz redox rendszernek igen magas a redox potenciálja: az oxigén erős oxidálószer



az oxigén a végső elektron (hidrogén) akceptor a humán metabolizmusban.

az elektron (hidrogén) donorok a táplálék redukált szerves vegyületei

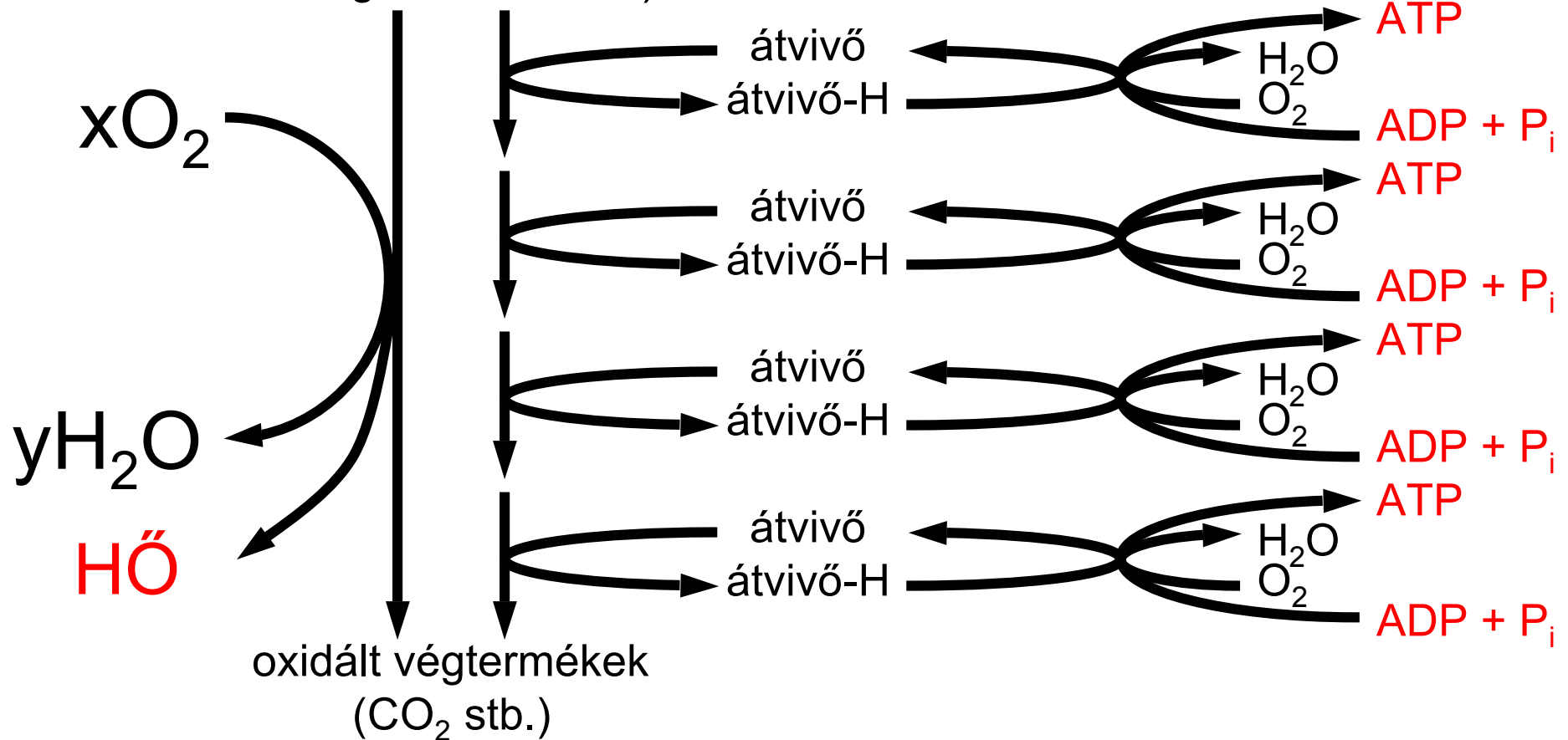


# Biológiai oxidáció (elektronátvitel)

*direkt átvitel*

*indirekt átvitel*

redukált szerves vegyületek  
(szénatomokhoz kötött  
hidrogén atomokkal)



# Biológiai oxidáció (elektronátvitel)

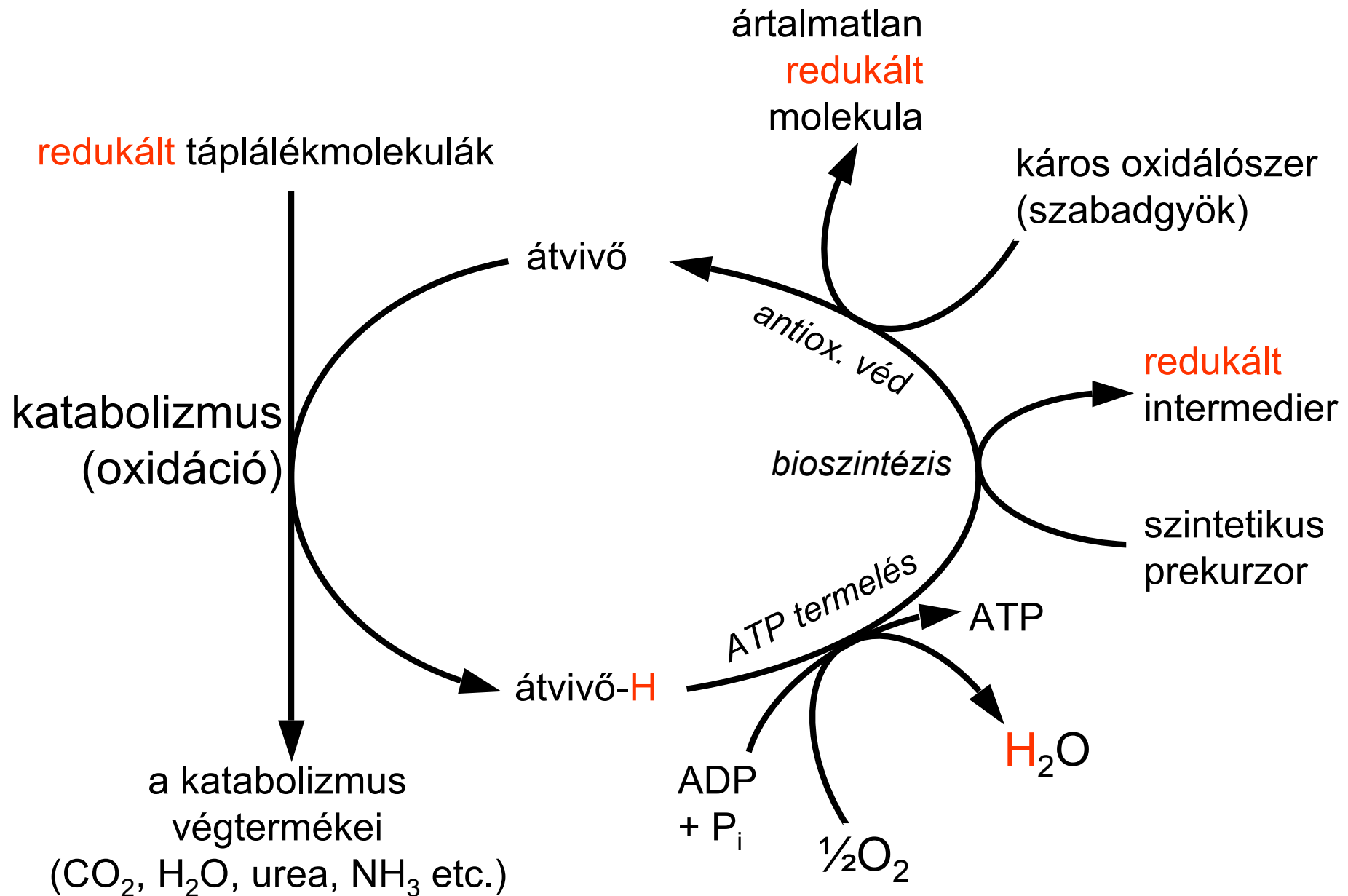
Ha az **elektronok közvetlenül, egy lépésben** kerülnek át a tápanyagokról az oxigénre, a szabadenergia változás hővé alakul → **égés**

Az intermedier metabolizmusban, az **elektronok** általában **közvetett** módon, több lépésben, **elektron átvivők** által kerülnek az oxigénre → **biológiai oxidáció**

Előnyei:

- szabályozható
- **ATP szintézishez** kapcsolható, tehát a szabadenergia megőrizhető
- az elektronok más célra is felhasználhatók (reduktív bioszintézis, antioxidáns védelem stb)

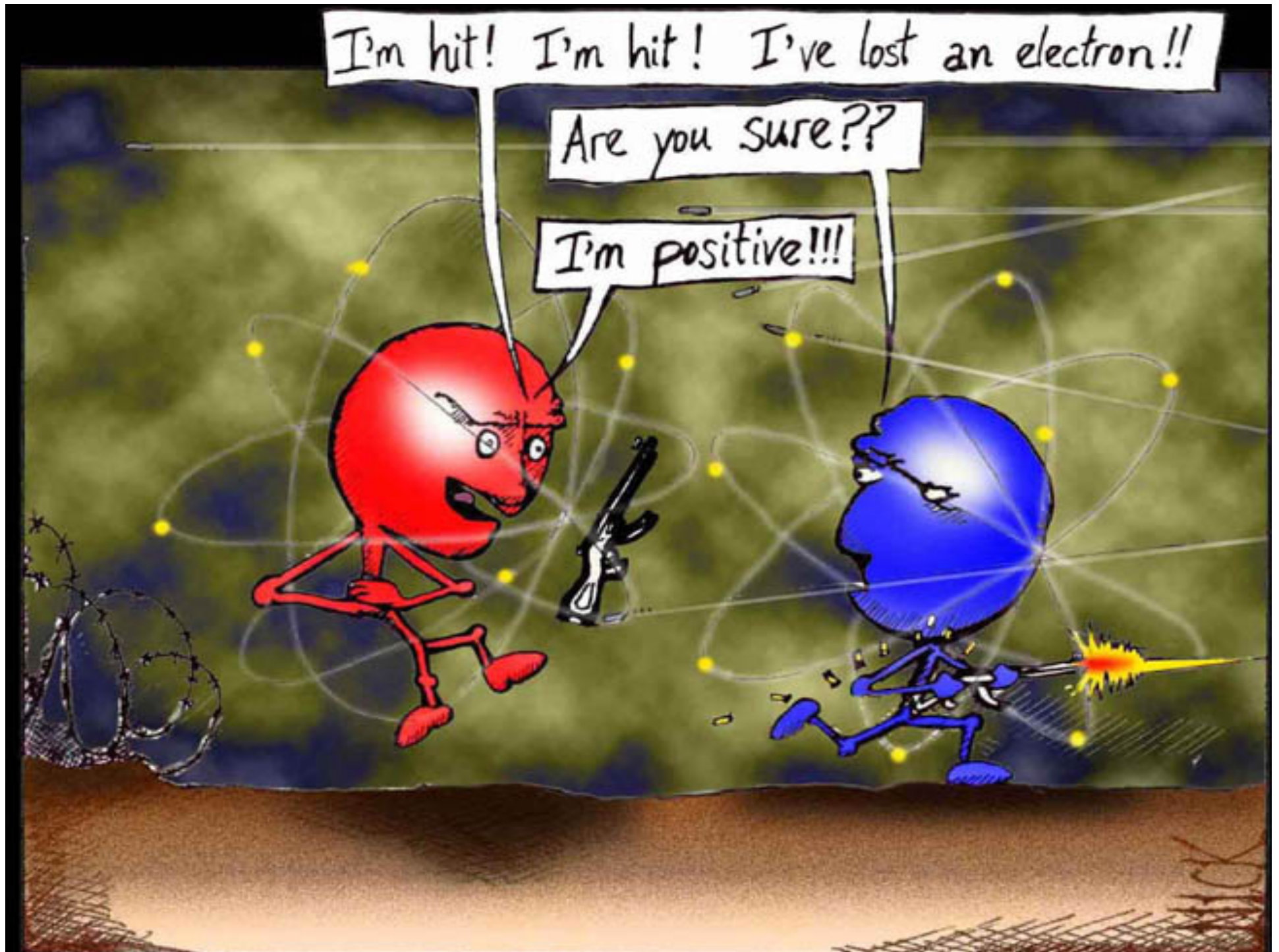
# Biológiai oxidáció



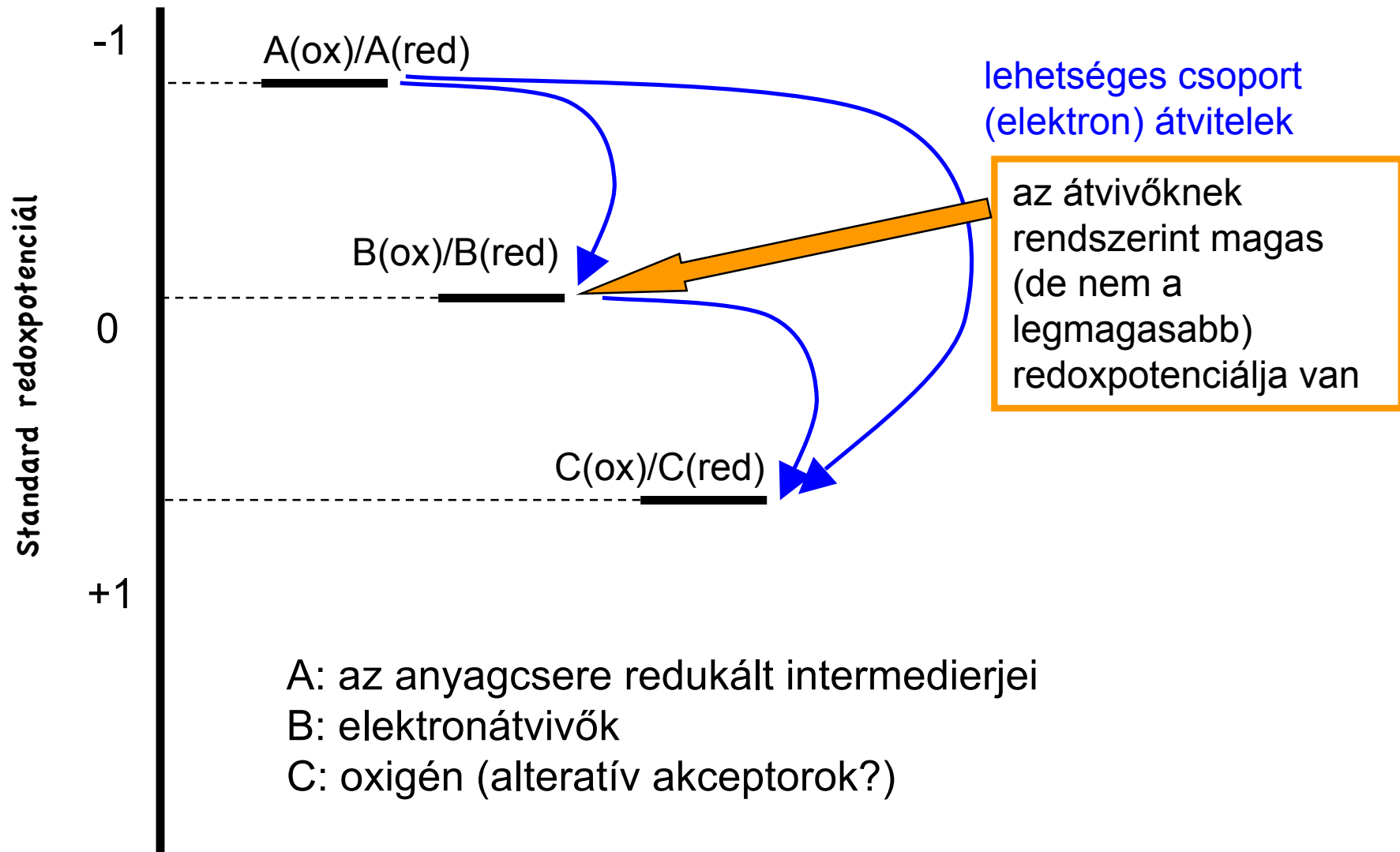
I'm hit! I'm hit! I've lost an electron!!

Are you sure??

I'm positive!!!



# Elektronátvivők hierarchiája



# Elektron karrierék az anyagcserében

a legfontosabb elektronátvivők az  $\epsilon'^0$ -növekvő sorrendjében:

- nikotinamid adenin dinukleotid (NAD<sup>+</sup>)  
(szabad koenzim)
- nikotinamid adenin dinukleotid foszfát (NADP<sup>+</sup>)  
(szabad koenzim)
- flavin adenin dinukleotid (FAD) és flavin mononukleotid (FMN)  
(többnyire enzimhez kötött prosztetikus csoport)
- ubikinon (koenzim Q)  
(membrán-kötött lipofil molekula)
- vas-kén komplexek  
(enzimhez kötött prosztetikus csoport)
- hem  
(enzimhez kötött prosztetikus csoport)

# Elektron karrierék az antioxidáns védelemben

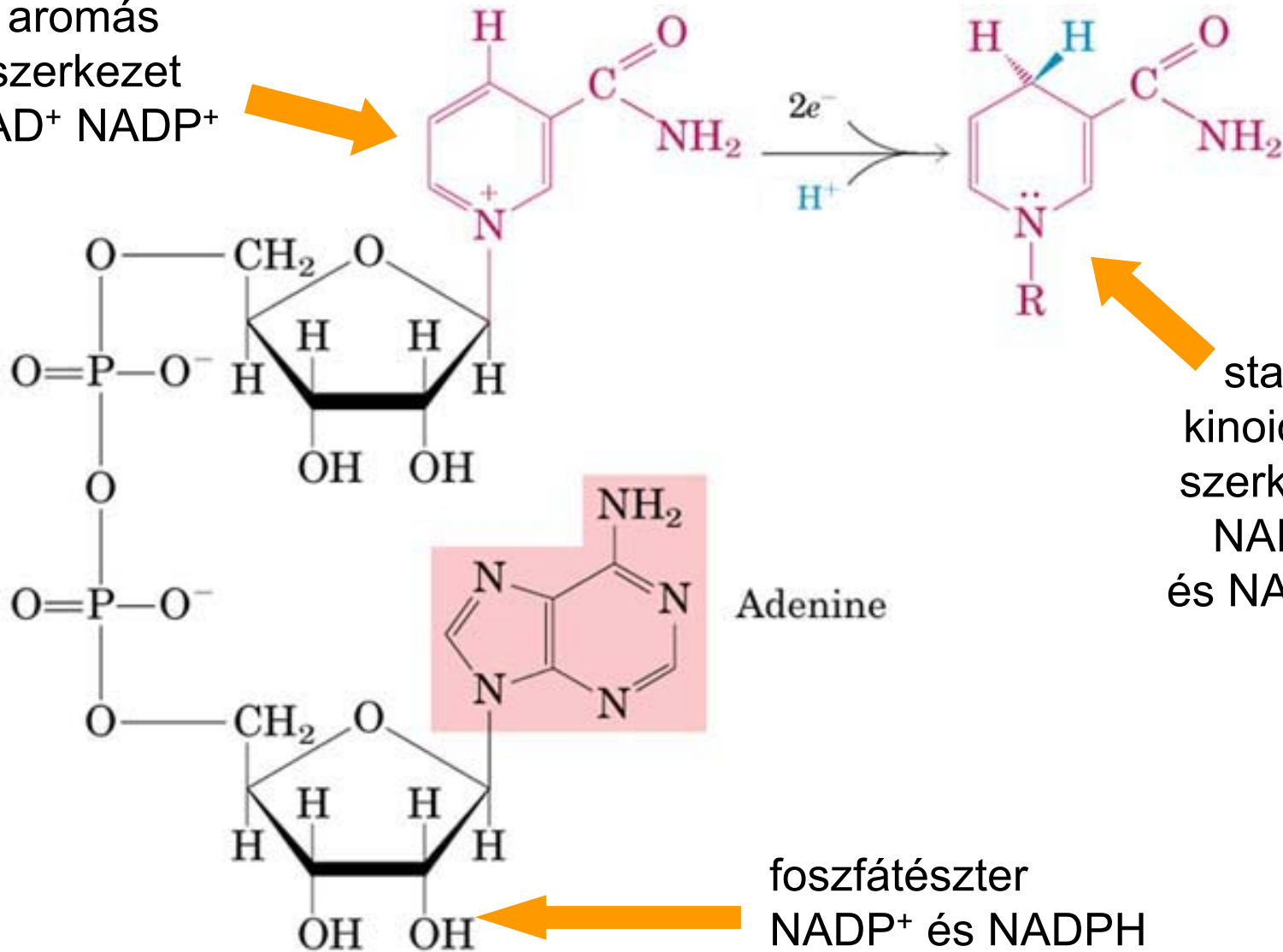
a legfontosabb elektronátvivők az  $\epsilon'^{\circ}$ -növekvő sorrendjében:

- glutation (GSH/GSSG)
- aszkorbinsav
- E-vitamin

és még rengeteg egyéb átvivő...

# NAD<sup>+</sup> / NADH és NADP<sup>+</sup> / NADPH

stabil  
aromás  
szerkezet  
NAD<sup>+</sup> NADP<sup>+</sup>

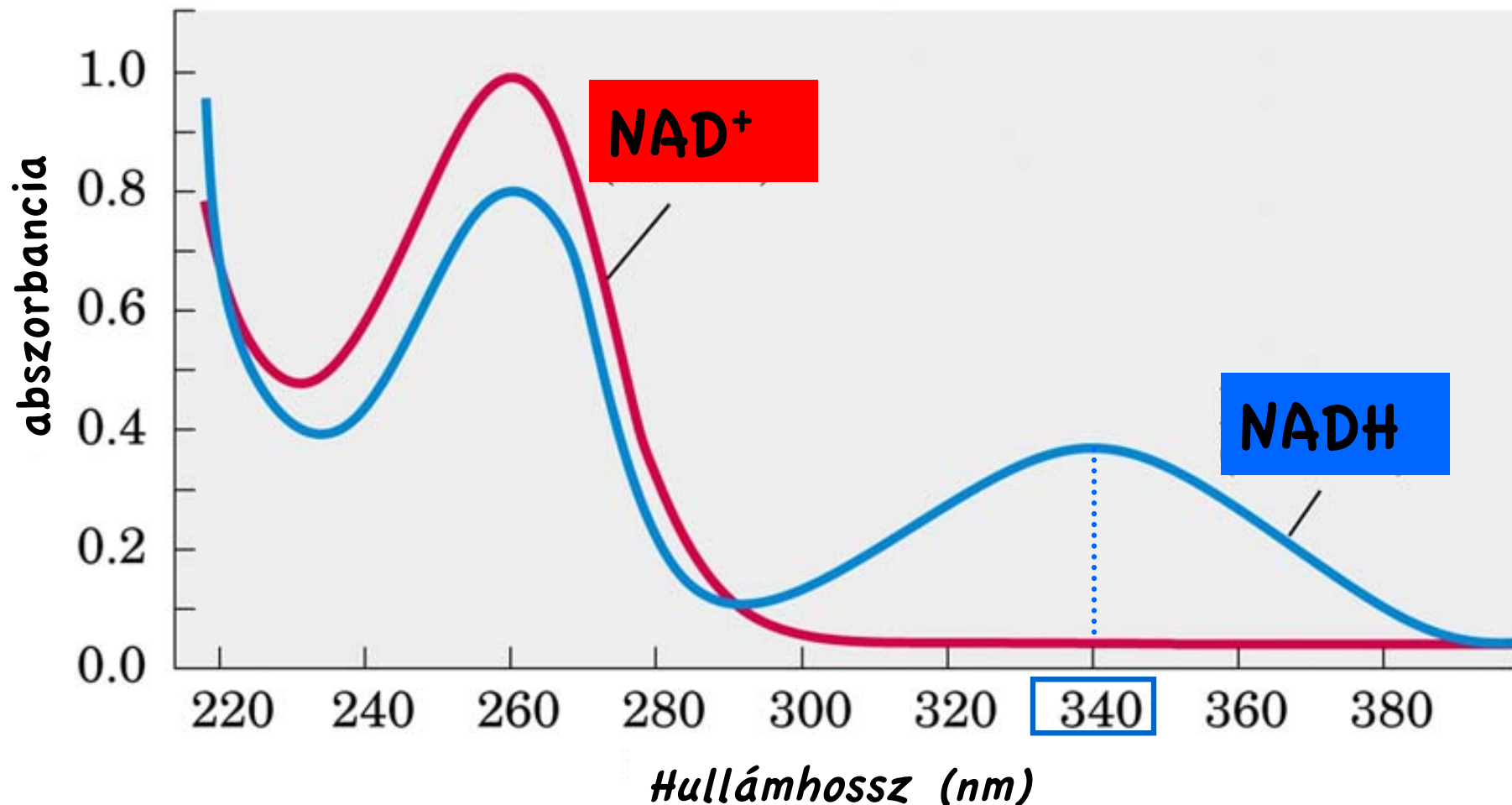


stabil  
kinoidális  
szerkezet  
NADH  
és NADPH

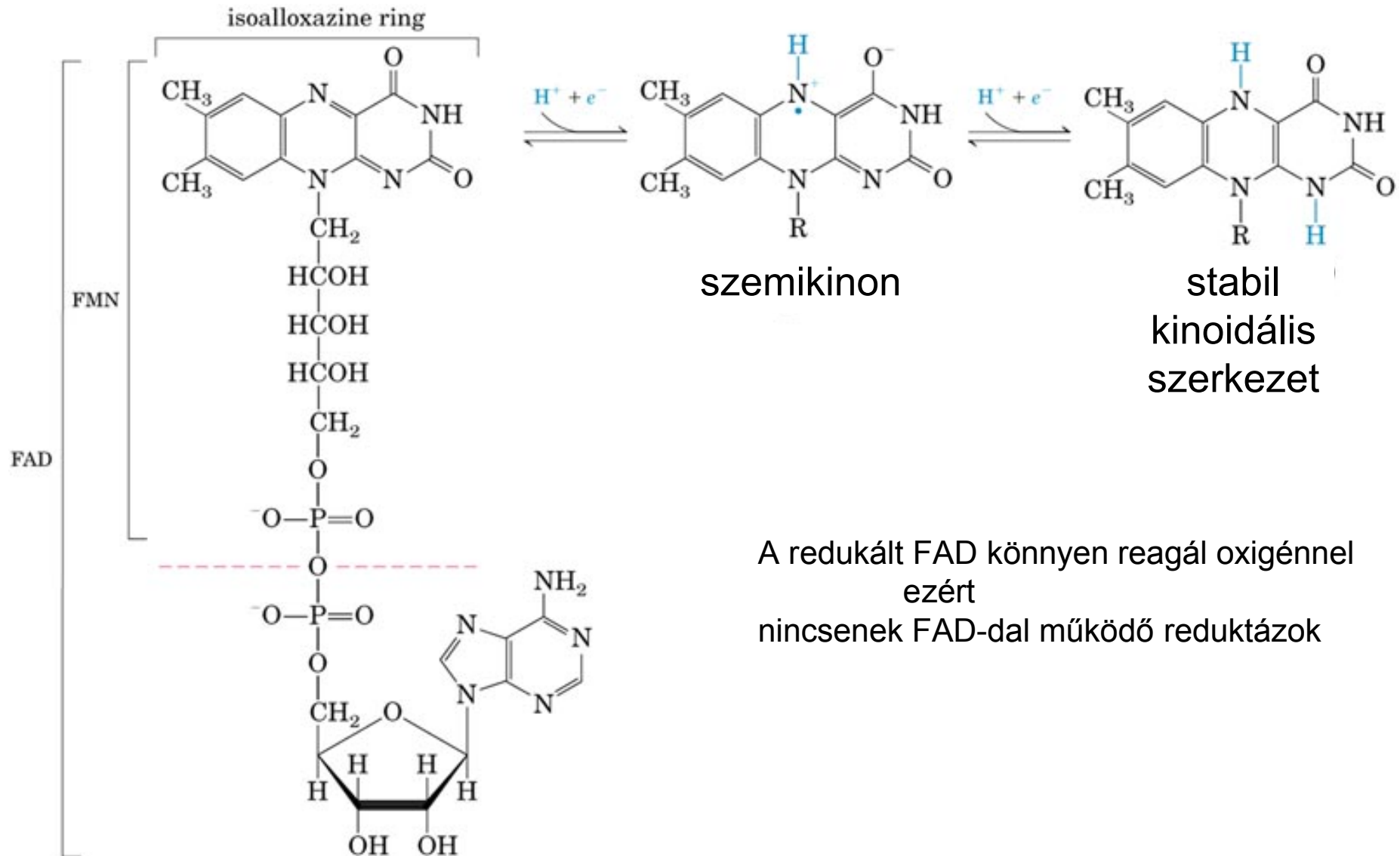
foszfátészter  
NADP<sup>+</sup> és NADPH



# A $\text{NAD}^+$ / $\text{NADH}$ oxidációs állapota spektrofotométerrel detektálható



# FAD / FADH<sub>2</sub> és FMN / FMNH<sub>2</sub>



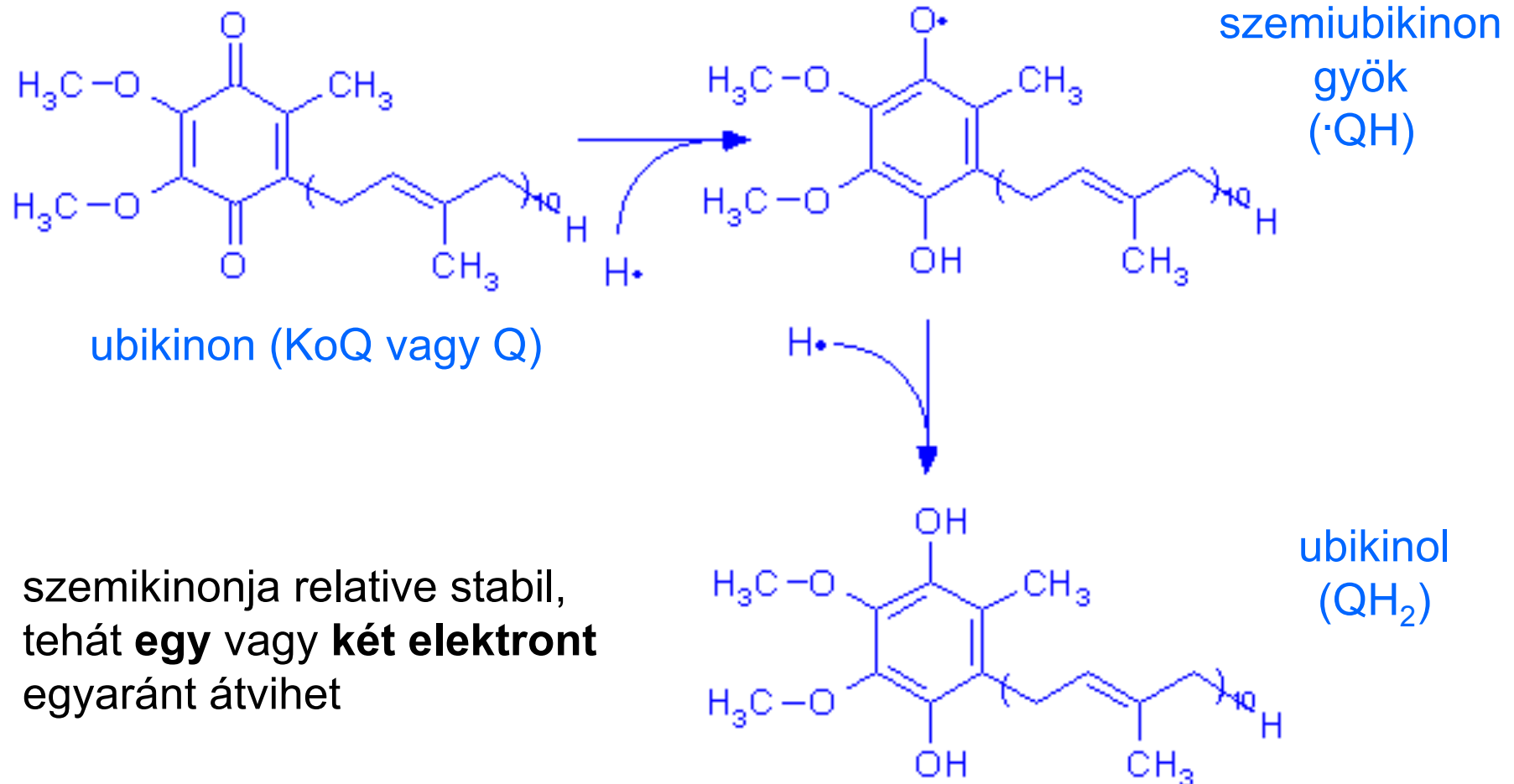
A redukált FAD könnyen reagál oxigénnel ezért nincsenek FAD-dal működő reduktázok

# Flavoproteinek: flavin nukleotid koenzimeket használó enzimek

<b>enzim</b>	<b>Flavin nukleotid</b>
Zsíracyl KoA dehidrogenáz	FAD
Zsíracyl KoA oxidáz	FAD
szukcinát dehidrogenáz	FAD
glicerol 3-foszfát dehidrogenáz	FAD
Tioredoxin reduktáz	FAD
NADH dehidrogenáz (komplex I)	FMN
Glikolát dehidrogenáz	FMN

# Ubikinon

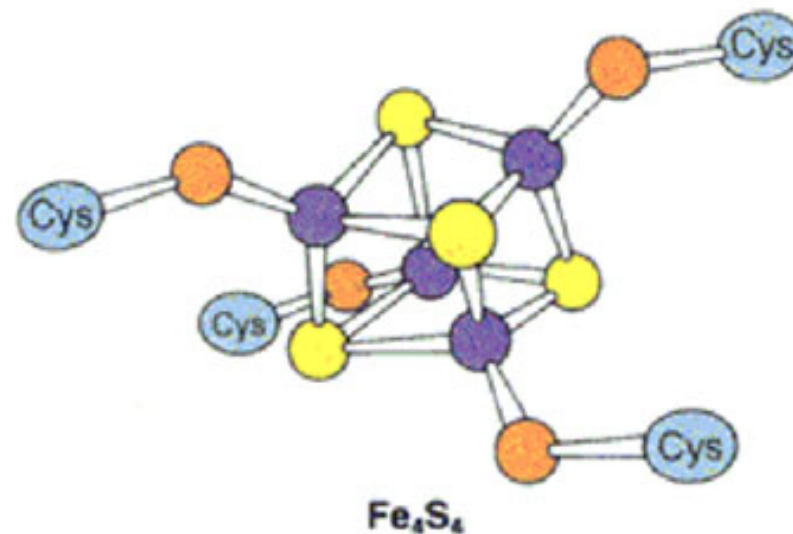
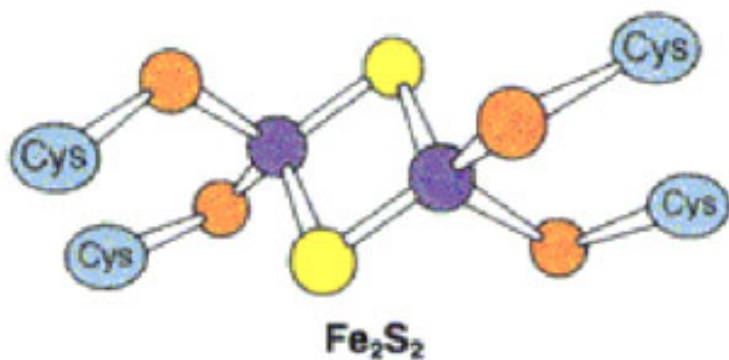
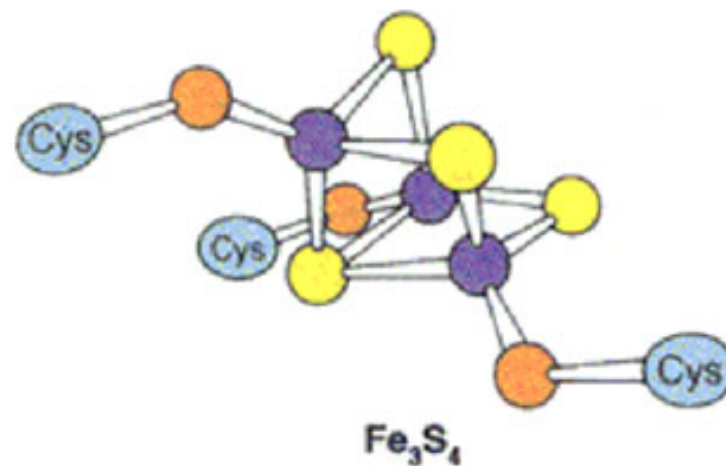
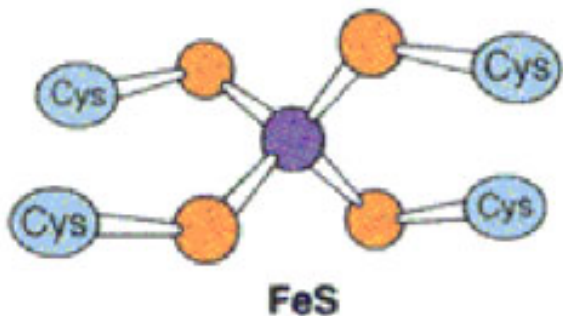
A terminális oxidációban vesz részt a belső mitokondriális membránban.



szemikinonja relative stabil, tehát **egy** vagy **két elektront** egyaránt átvihet

# vas-kén fehérjék

A terminális oxidáció I. II. és III. komplexében

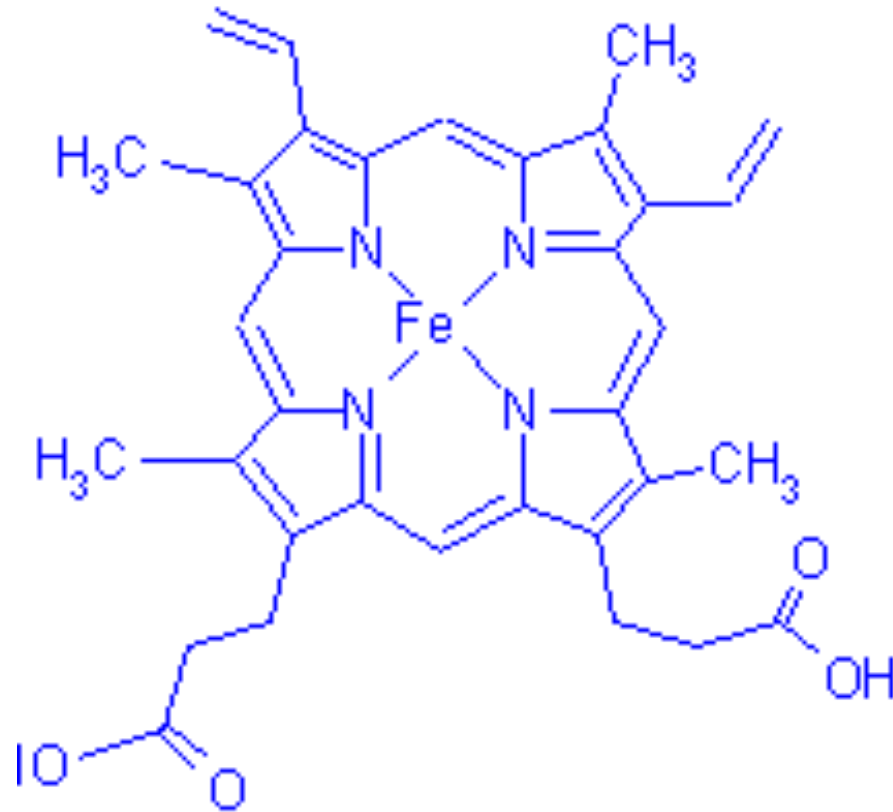


- vas
- szervetlen kén
- cisztein kén

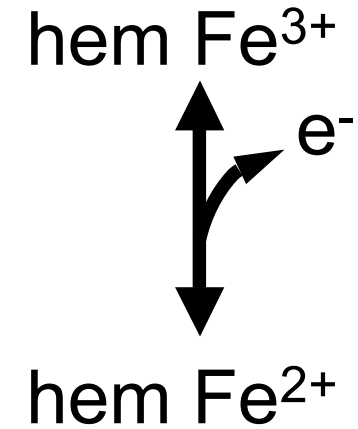
# Hem

citokrómokban (terminális oxidáció, citokróm P450 monooxygenázok és kataláz)

(a mioglobin és hemoglobin hem csoportja nem visz át elektront)



egy elektron átvitel



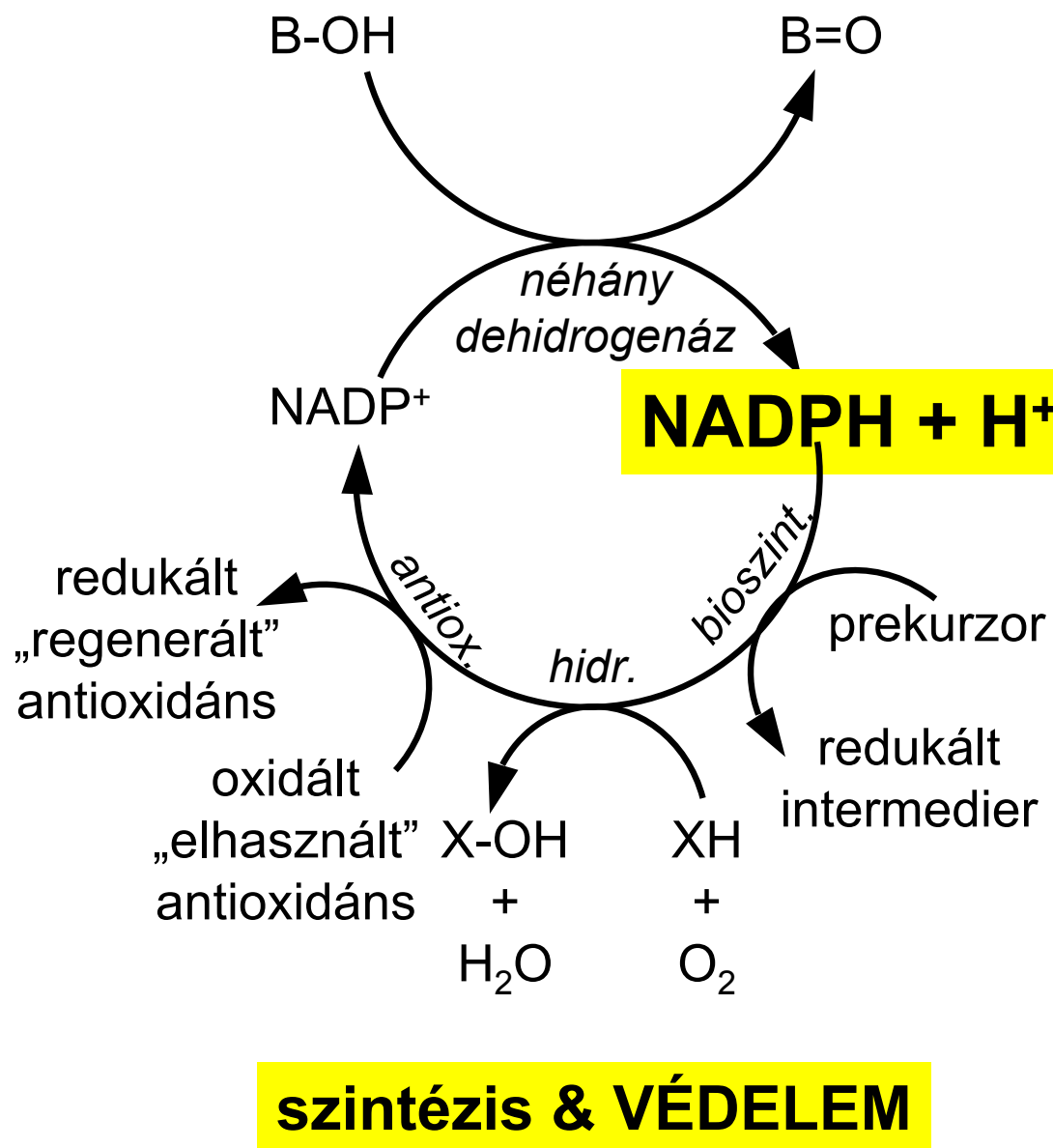
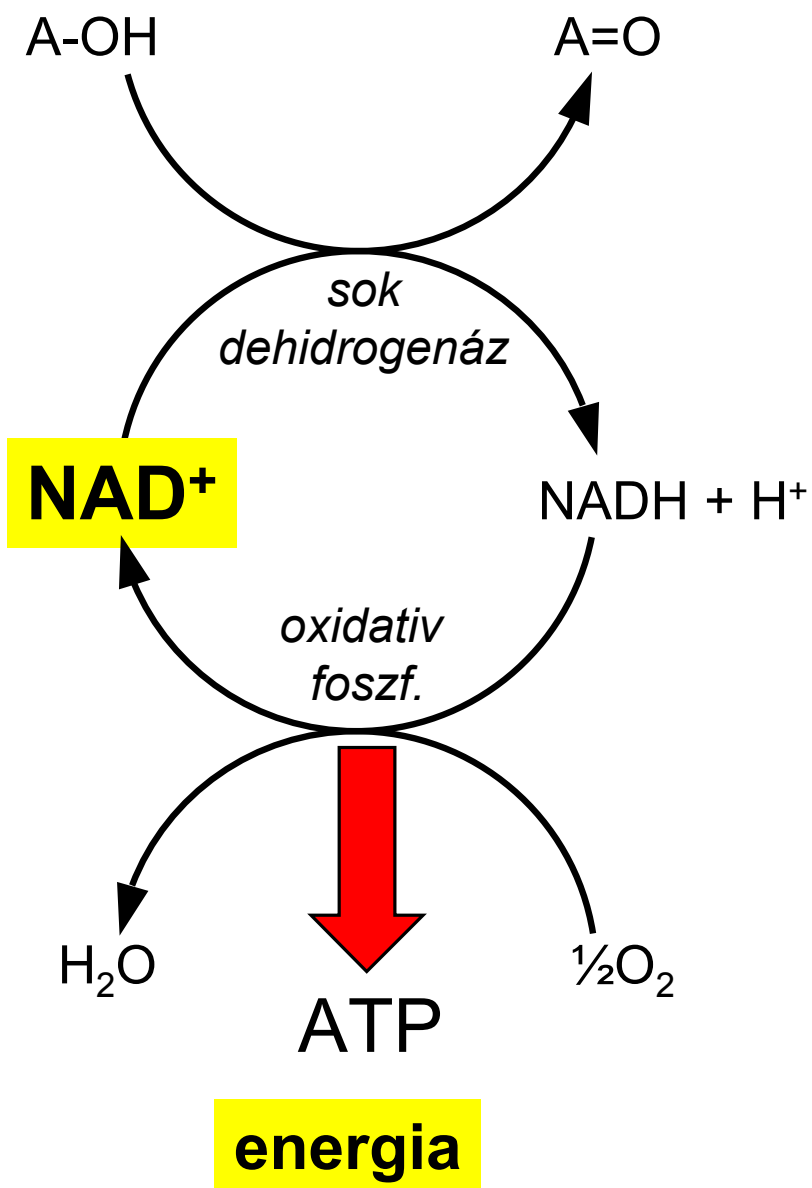
# Elektron karrierek: mikor melyiket?

- REDOXPOTENCIÁL
- Egy v. két elektron átvitele
- Hidrofil v. hidrofób környezet
- Az átvivőt felhasználó enzimek természete
- Közvetlen reakció oxigénnel

## Az átvitel módja:

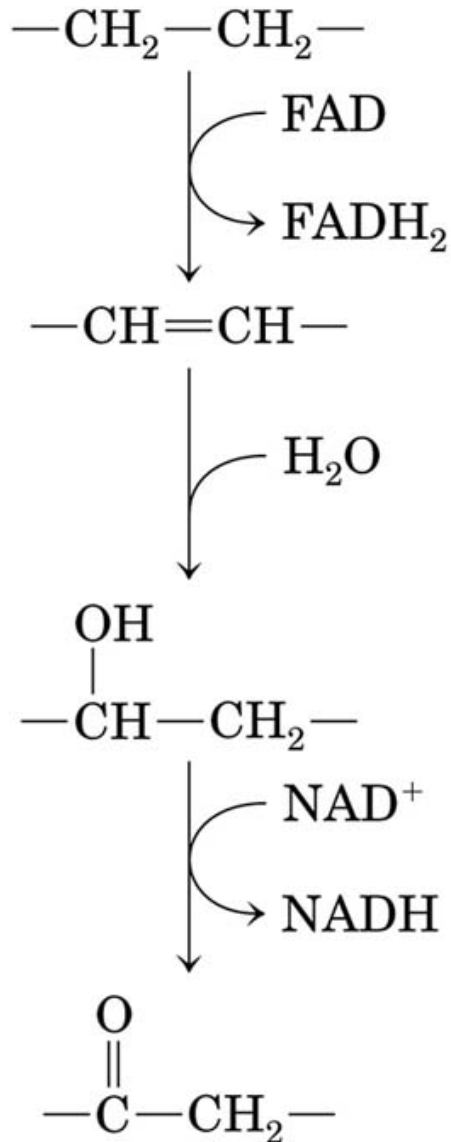
- Szubsztrátról átvivőre (egyszerű enzimreakció)
- Szubsztrátról átvivő közvetítésével oxigénre
- Szubsztrátról átvivők sorozatán keresztül oxigénre  
(elektrontranszfer láncok)

# NAD<sup>+</sup> vagy NADP<sup>+</sup>?





# NAD-dal vagy FAD-dal?



a C=C kettős kötést  
FAD-enzimek (flavoproteinek)  
hozzák létre

gyakran tandemben működve  
keto csoportot hoznak létre

a hidroxil csoport általában  
NAD<sup>+</sup> koenzimmal oxidálódik

# Oxidoreduktázok (redox enzimek) I

## oxidázok

a szubsztrátot molekuláris oxigénnel oxidálja  
(pl. xantin oxidáz v. citokróm c oxidáz)



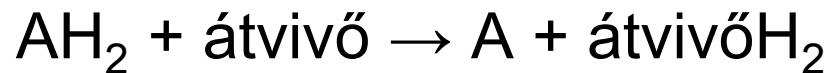
Általában flavoproteinek (beépített átvivő)

# Oxidoreduktázok (redox enzimek) II

## Dehidrogenázok (vagy reduktázok)

elektronátvivők (NEM oxigén!) segítségével oxidálnak vagy redukálnak

(pl. laktát dehidrogenáz)



Az oxigén nem vesz részt a reakcióban!!!

Elektronátvivő leggyakrabban NAD(P)(H), ritkábban FAD vagy FMN

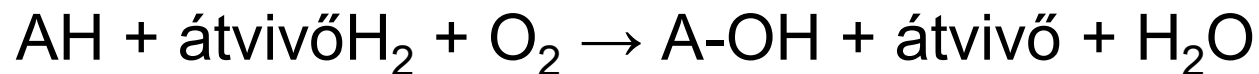
# Oxidoreduktázok (redox enzimek) III

## oxigenázok

oxidálják a szubsztrátot oxigén beépítésével

két típus:

**A.) Monooxygenáz (egy oxigén atom beszúrása)**  
(pl. citokróm P450 hidroxiláz izoenzimek)



**B.) Dioxigenáz (két oxigén atom beszúrása)**  
(pl. ciklooxigenáz vagy lipoxigenáz)



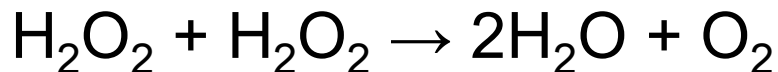
# Oxidoreduktázok (redox enzimek) IV

## Peroxidázok

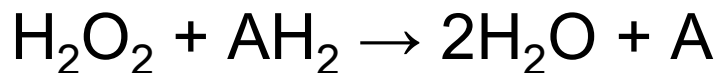
hidrogén peroxidot és hidroperoxidokat redukálnak

két típusa:

**A.)** kataláz (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-val redukálja a H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-t; diszproporcionálódás)



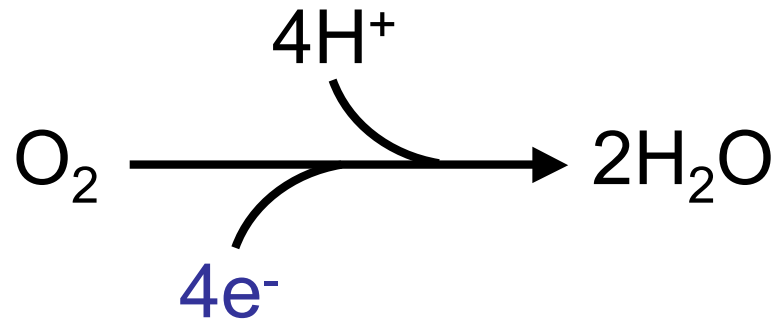
**B.)** Peroxidáz (antioxidánszal redukálja a H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-t)  
(pl. glutation peroxidáz)



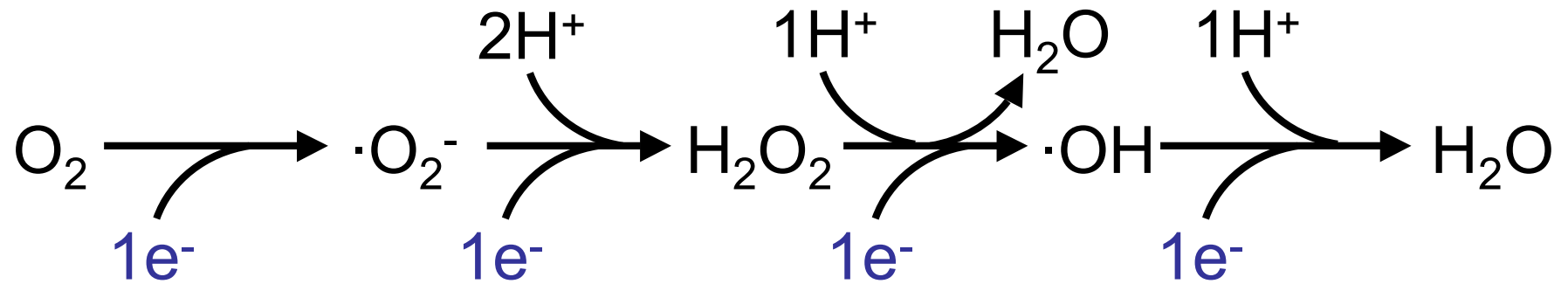
# Oxigén metabolizmus, toxicitás és jelátvitel



2012. szeptember 19.



$$\epsilon'^{\circ} = 0,816\text{V}$$



# ROS („reactive oxygen species“)

## Szabadgyök

szuperoxid,  $\cdot\text{O}_2^-$

hidroxil gyök,  $\cdot\text{OH}$

peroxil gyök,  $\text{ROO}\cdot$

alkoxil gyök,  $\text{RO}\cdot$

hidroperoxil gyök,  $\text{HO}_2\cdot$

## Nem szabadgyök

hidrogén-peroxid,  $\text{H}_2\text{O}_2$

hipoklórossav,  $\text{HClO}$

ózon,  $\text{O}_3$

szinglet oxigén,  $^1\text{O}_2^*$



# RNS („reactive nitrogen species“)

## Szabadgyök

nitrogén(II)-monoxid, NO•

nitrogén(IV)-dioxid, NO<sub>2</sub>•

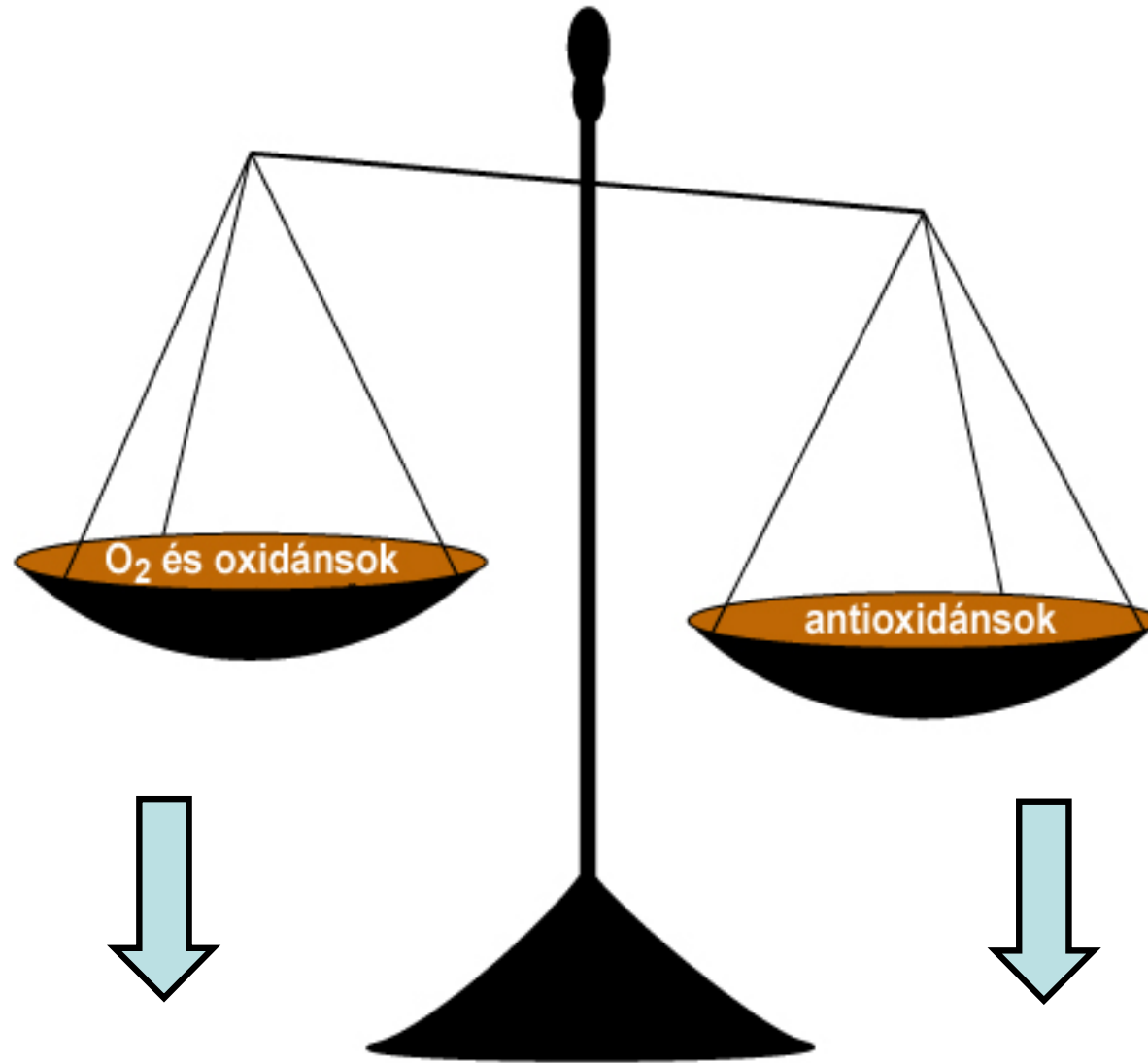
## Nem szabadgyök

salétromossav, HONO

nitrogén(III)-oxid, N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

peroxinitrit, ONOO<sup>-</sup>

alkil-peroxinitrit, ROONO



“oxidatív stressz”

?

# ROS és RNS képződés – prooxidáns hatások

- szándékolt, az enzimreakció főterméke (NADPH oxidáz, NO szintáz)
- a reakció obligát mellékterméke (flavoprotein oxidázok)
- a reakció véletlen mellékterméke, „kémiai baleset” (citokróm oxidáz, citokróm P450)
- nem-enzimatkus, spontán képződés



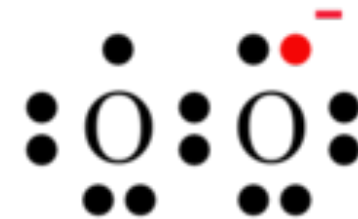
Andy Oxidant meets Free Radical.

# ROS és RNS hatástalanítás – antioxidáns hatások

- kis molekulasúlyú antioxidánsok
  - endogén vagy exogén
  - vízoldékony vagy zsíroldékony
- antioxidáns fehérjék
  - enzimek
  - egyéb fehérjék

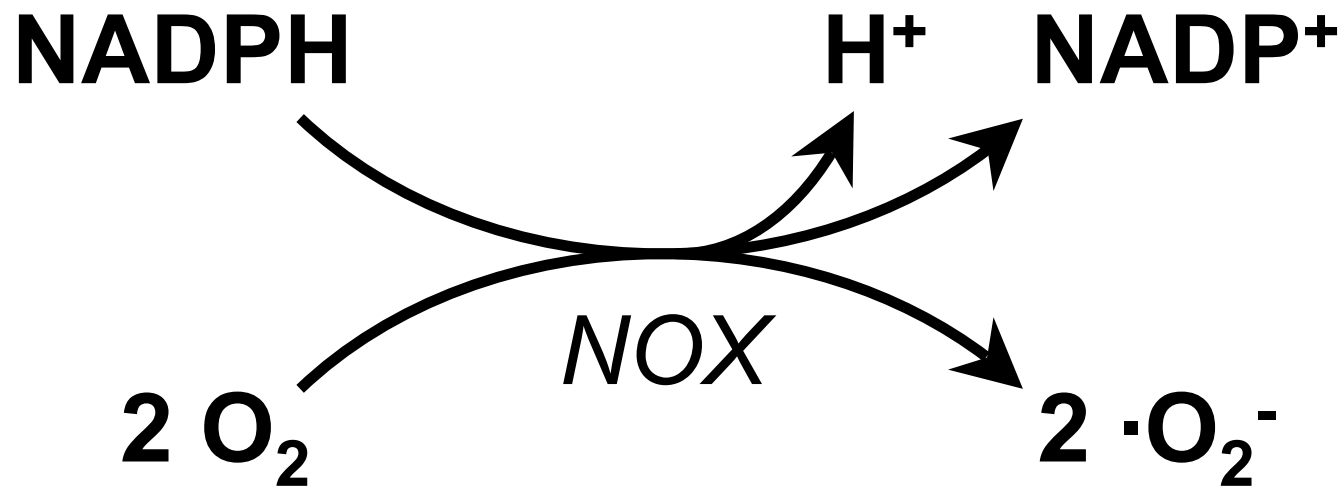
# Szuperoxid anion gyök keletkezése

- Mitokondriális légzési lánc
- Mikroszomális légzési lánc
- Egyéb monooxygenázok
- Hemoglobin oxigénkötése
- Xantin-oxidáz
- Dioxigenázok (COX, LOX)
- Oxigén reakciója  $\text{Fe}^{2+}$  ionnal (aszkorbát paradoxon)
- Oxigén reakciója szemikinonokkal



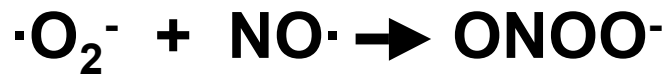
**A belélegzett  $\text{O}_2$  1-3%-a  $\cdot\text{O}_2^-$  lesz (kb. 2 kg  $\cdot\text{O}_2^-$  termelődik évente).**

## NADPH oxidáz (NOX)

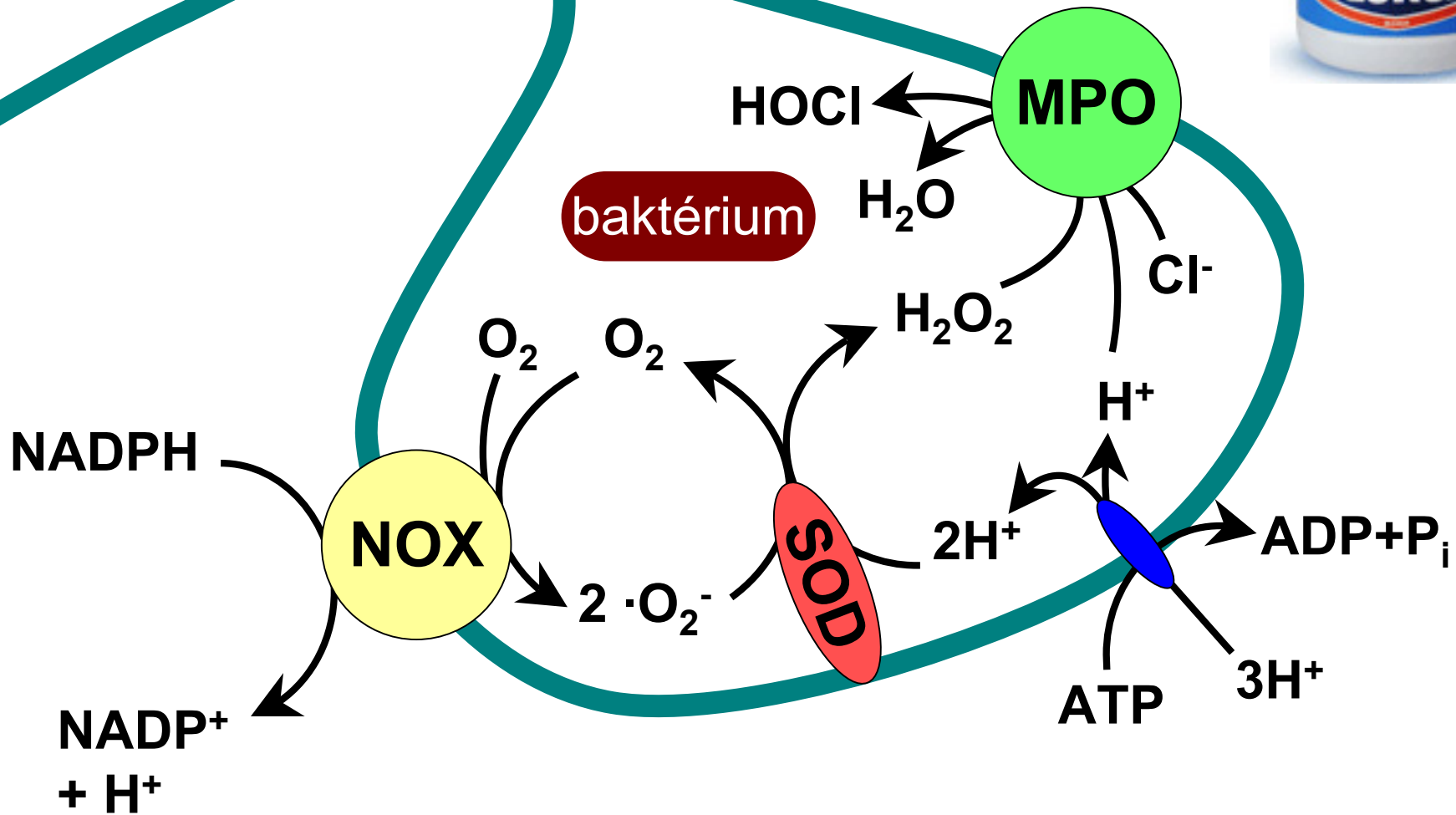


„respiratory burst“

# NADPH oxidáz



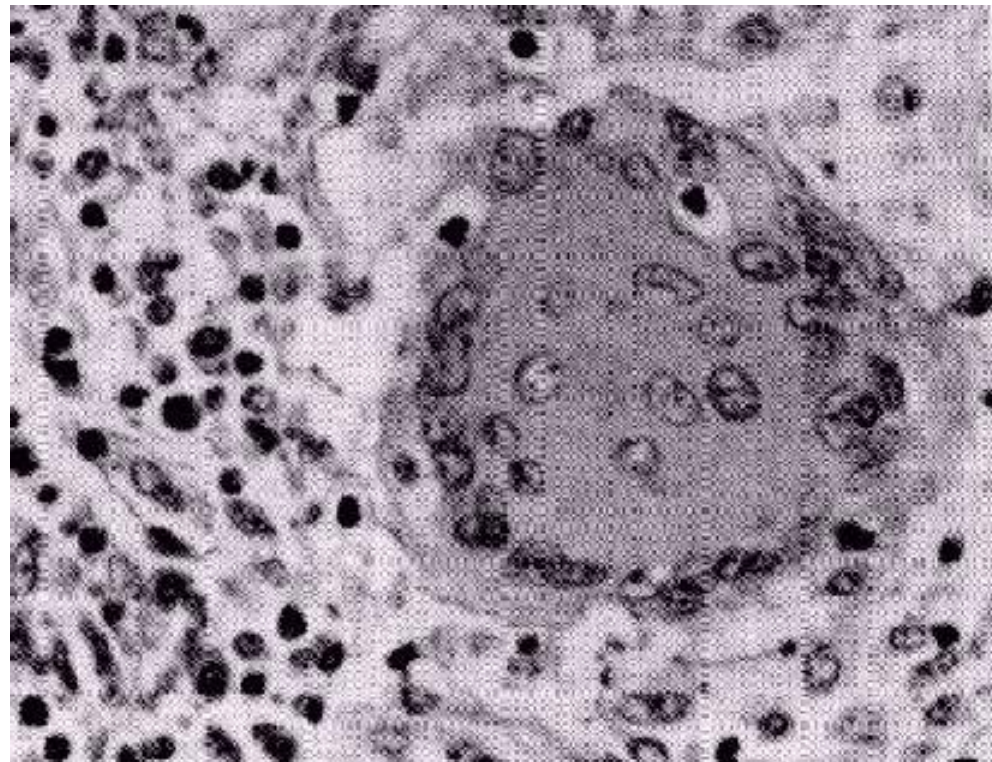
PMN sejt  
fagoszóma

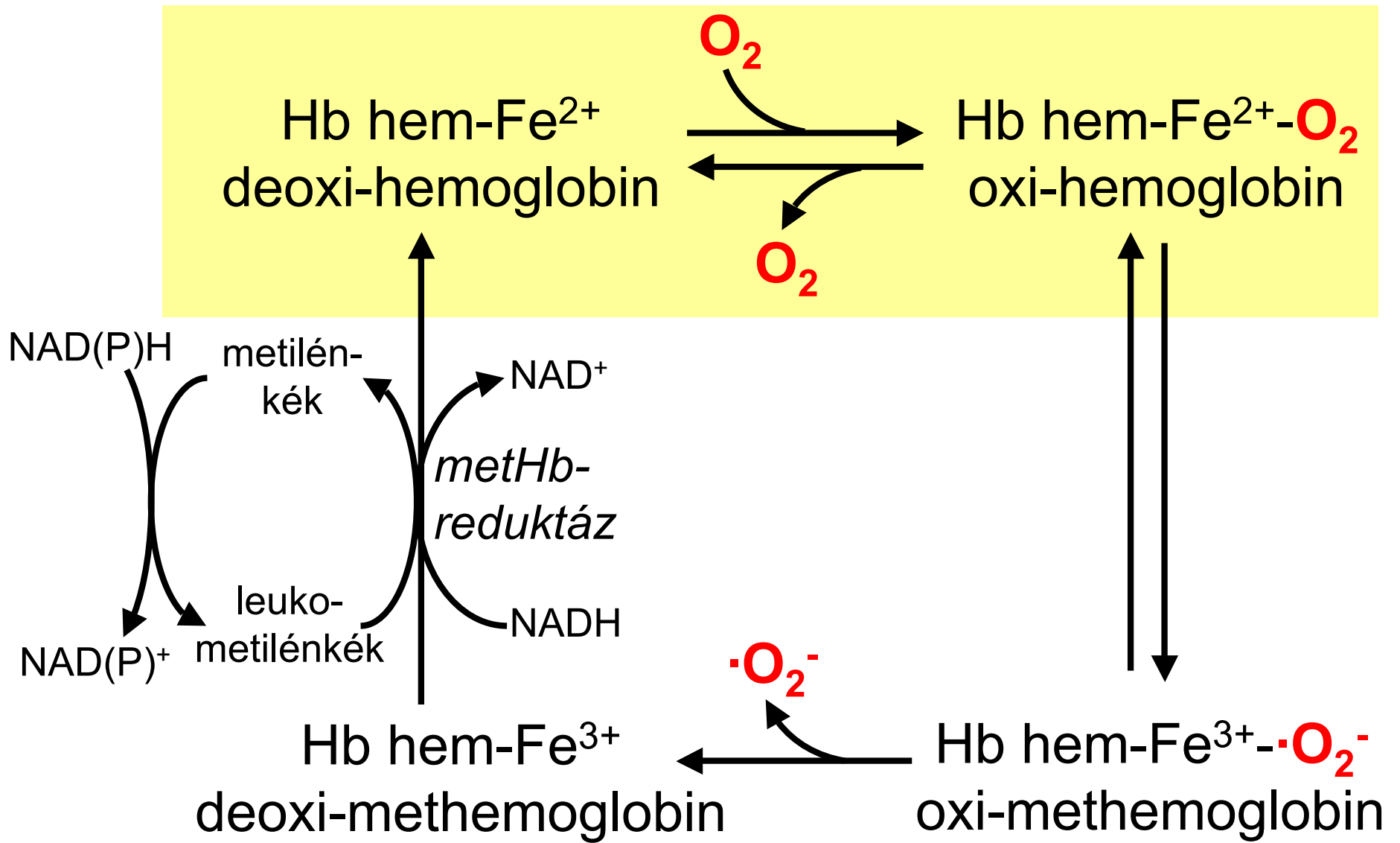




# NADPH oxidáz

Hiánya vagy működési zavara:  
krónikus granulomatózus betegség (CGD), melyet  
visszatérő makacs fertőzések jellemeznek.  
Általában rossz prognózisú.





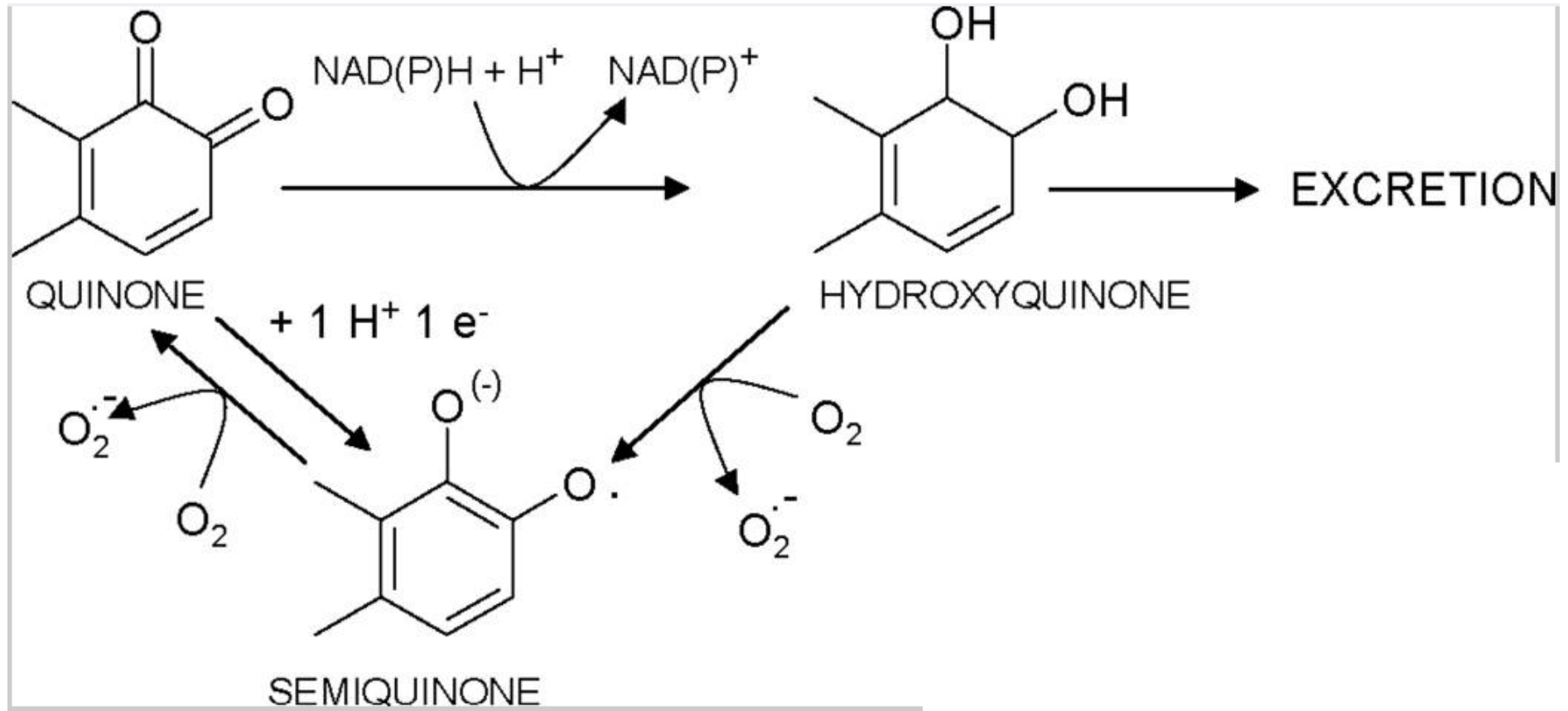
# Methemoglobinémia



nagy dózisú  
C-vitamin



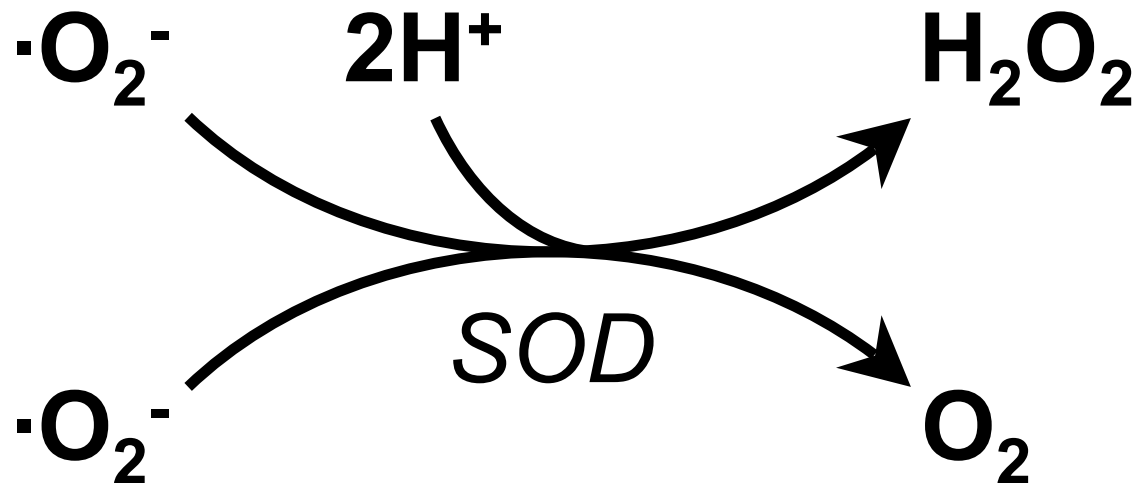
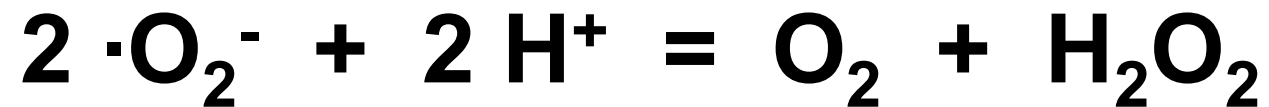
# Kinonok redox ciklusa



A szemikinon gyökök hajlamosak „adduktot” képezni fehérjékkel és nukleinsavakkal.

# Hidrogén-peroxid keletkezése

Szuperoxid anion gyök dizmutációja

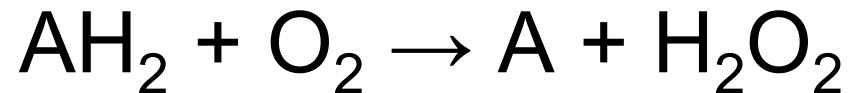


# Hidrogén-peroxid keletkezése

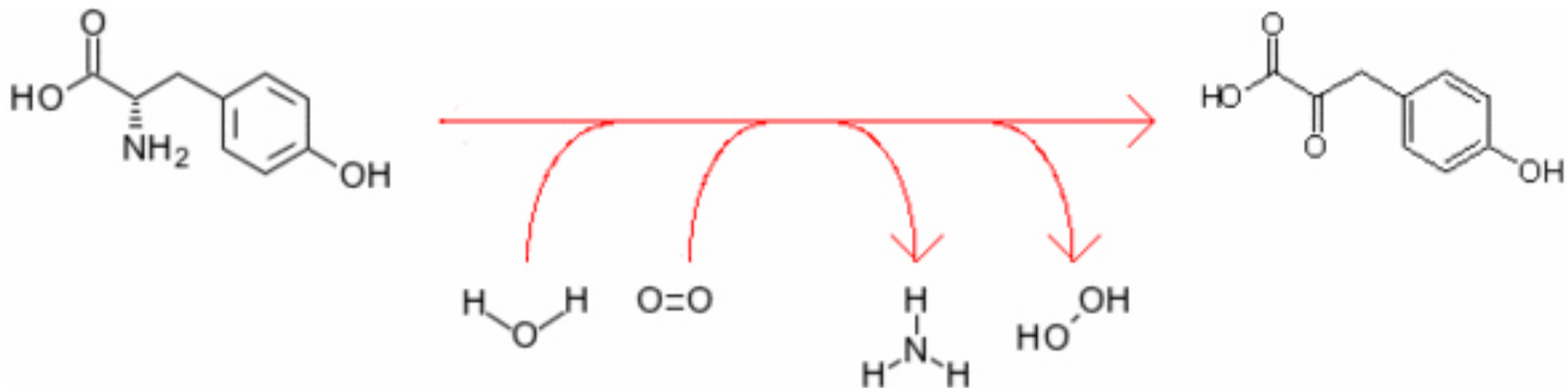
## Flavin prosztetikus csoportot tartalmazó oxidázok

a szubsztrátot molekuláris oxigén oxidálja

két elektron átadása történik (rendszerint a peroxiszómában)

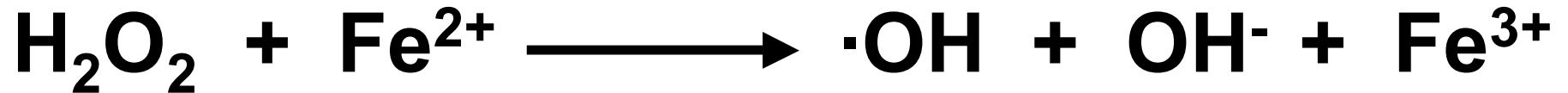


pl. aminosav-oxidáz



# Hidroxiil gyök keletkezése

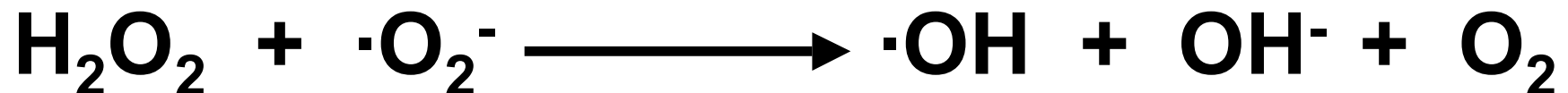
Fenton reakció



Szuperoxid anion gyök visszaoxidálása triplet oxigénné



Haber-Weiss reakció (fém ion katalizátorral)



# Szabadgyökök reakciói egymással

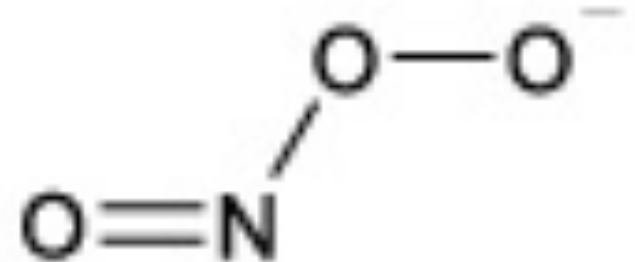
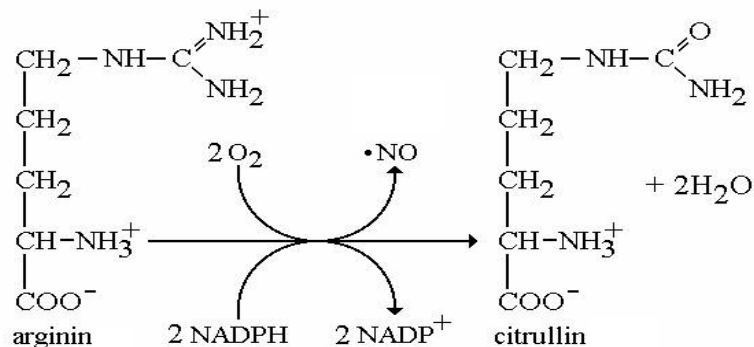
Szinglet oxigén keletkezése



Peroxi-nitrit keletkezése



Nitrogén-monoxid szintáz (NOS)





## ROS in vivo káros hatásai

Membránlipidek peroxidációja → membránkárosodás

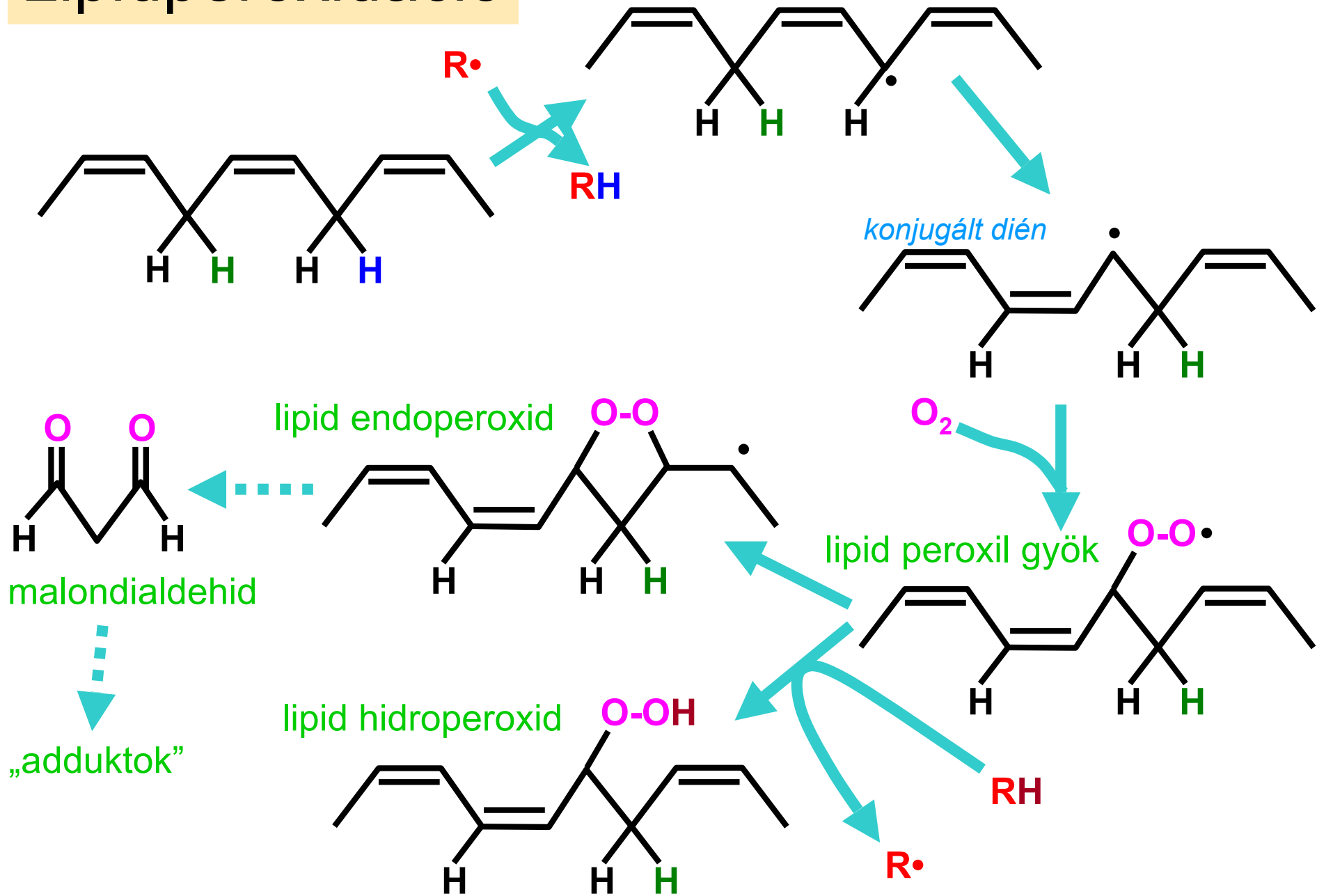
Lipoproteinek peroxidációja → → ateroszklerózis

(Élelmiszer-lipidek peroxidációja → avasodás)

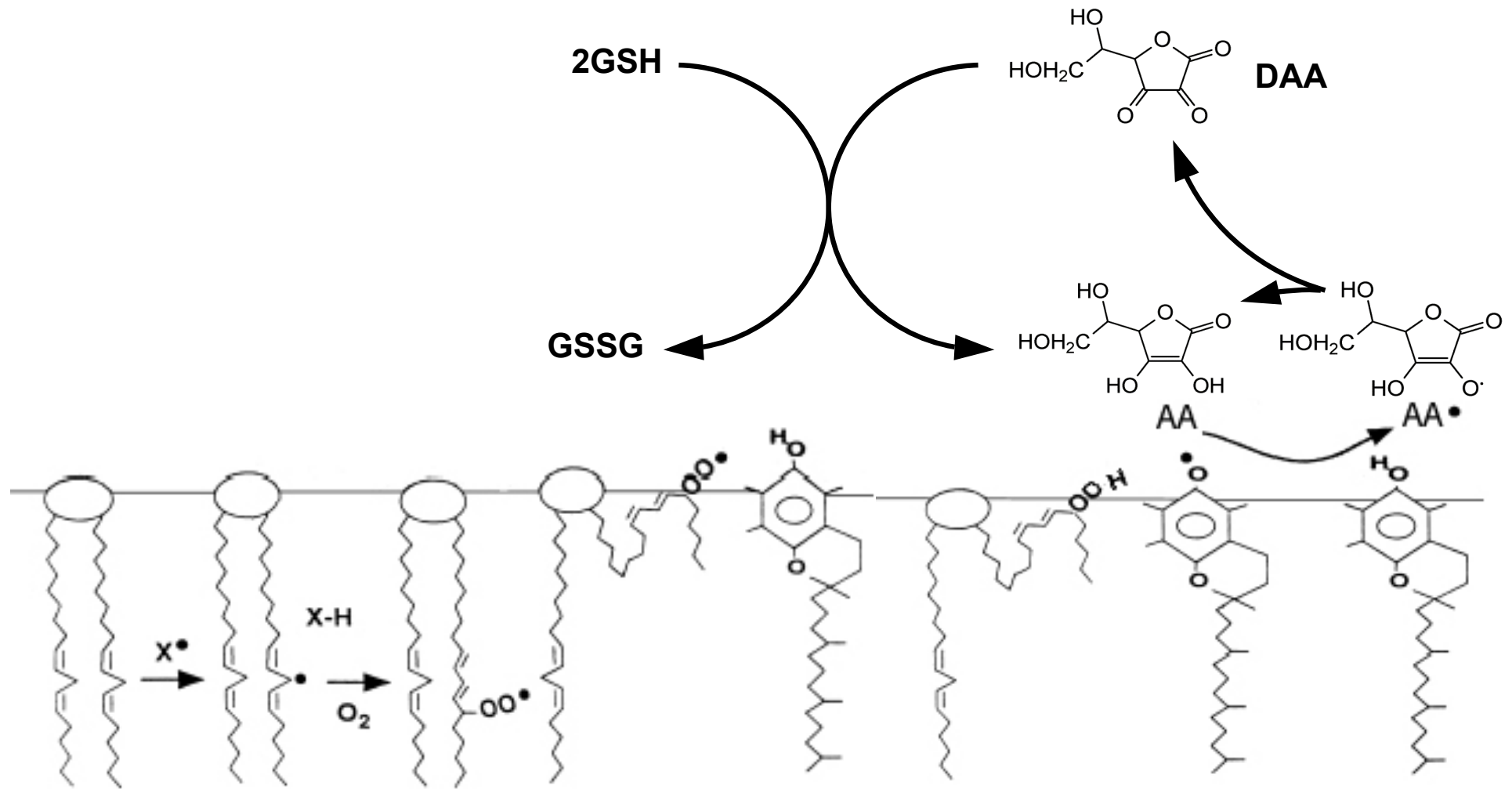
DNS / RNS bázisok oxidatív károsodásai → mutáció

Fehérje aminosav-oldalláncok oxidatív károsodásai

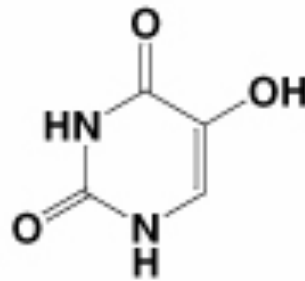
# Lipidperoxidáció



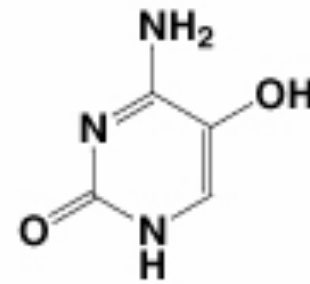
# Lipidperoxidáció terminációja



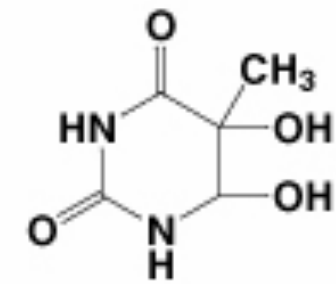
DNS / RNS  
bázisok  
oxidatív  
károsodásai



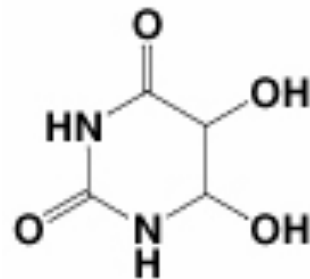
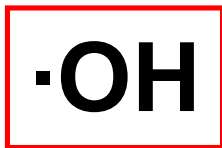
5-hidroxi-T



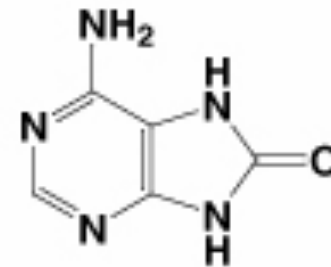
5-hidroxi-C



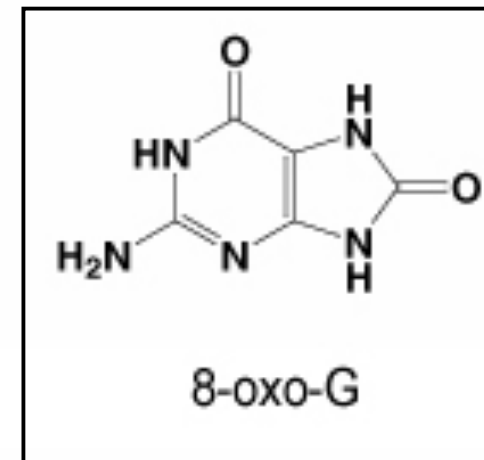
T-glikol



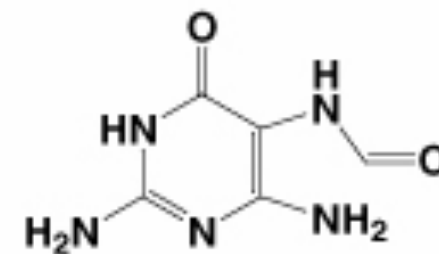
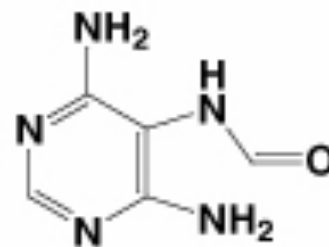
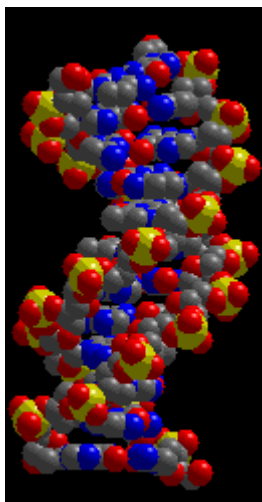
U-glikol



8-oxo-A

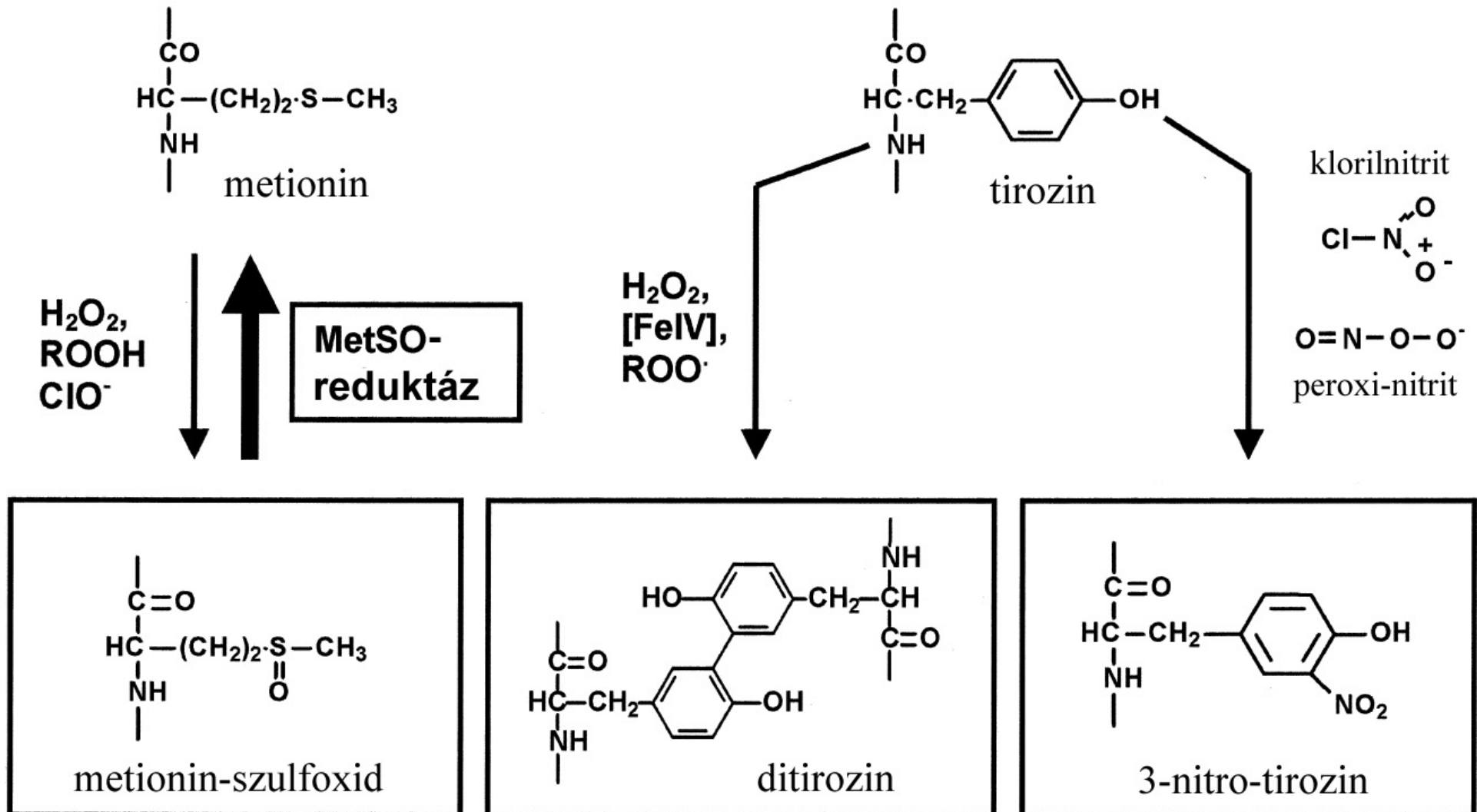


8-oxo-G



formamido-pirimidinek

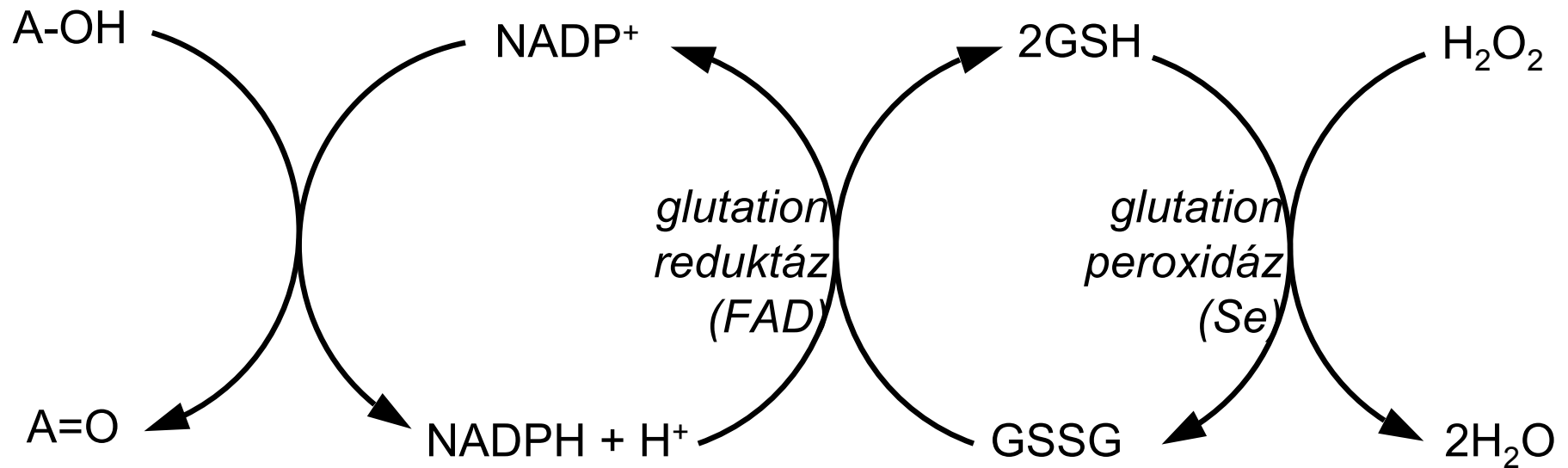
# Fehérje aminosav-oldalláncok oxidatív károsodásai



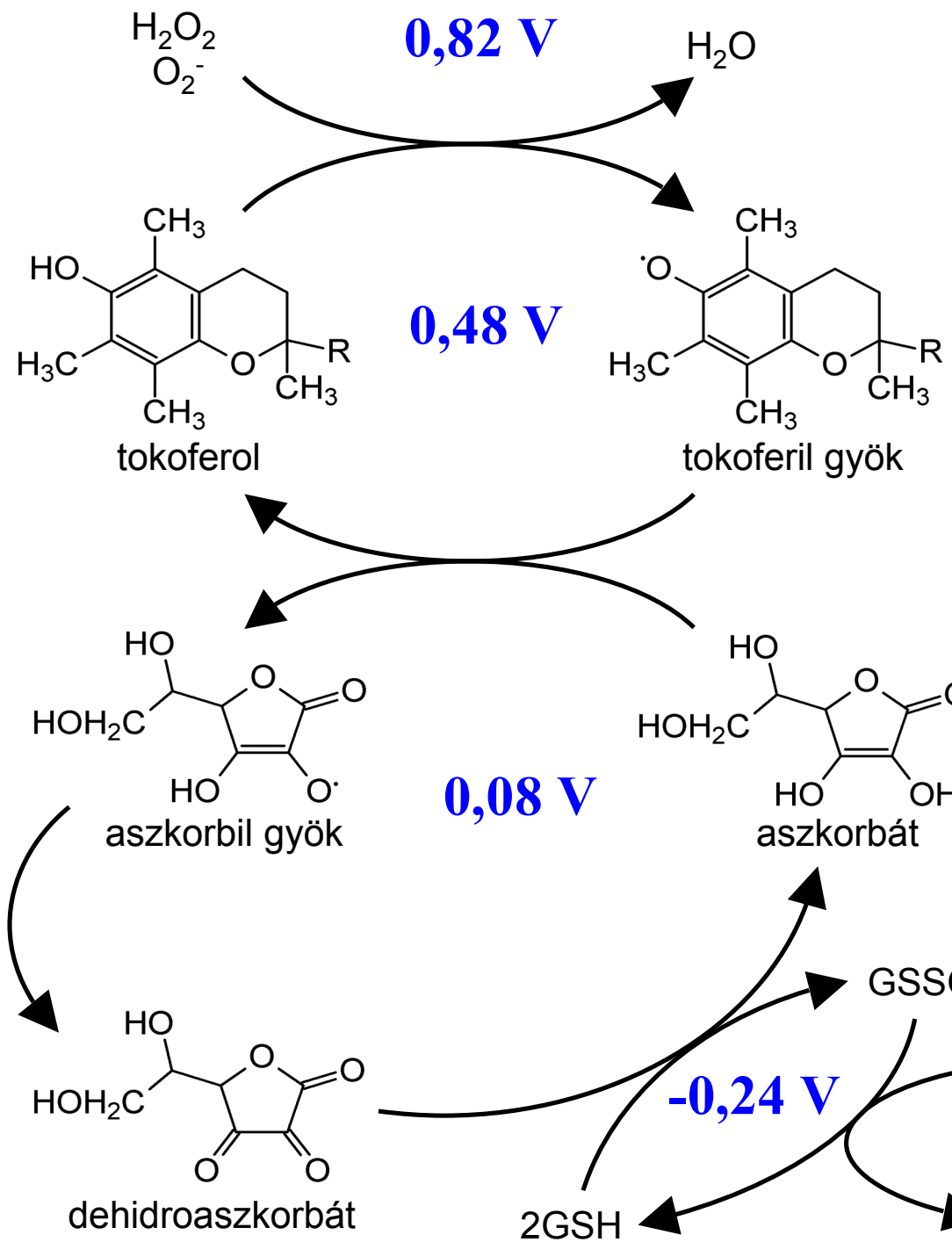
# Antioxidánsok

1. Kis molekulasúlyú antioxidánsok
  - a) endogén vagy exogén
  - b) vízoldékony vagy zsíroidékony
  
2. Antioxidáns fehérjék  
enzimek és egyéb fehérjék

# A NADPH antioxidáns funkciói



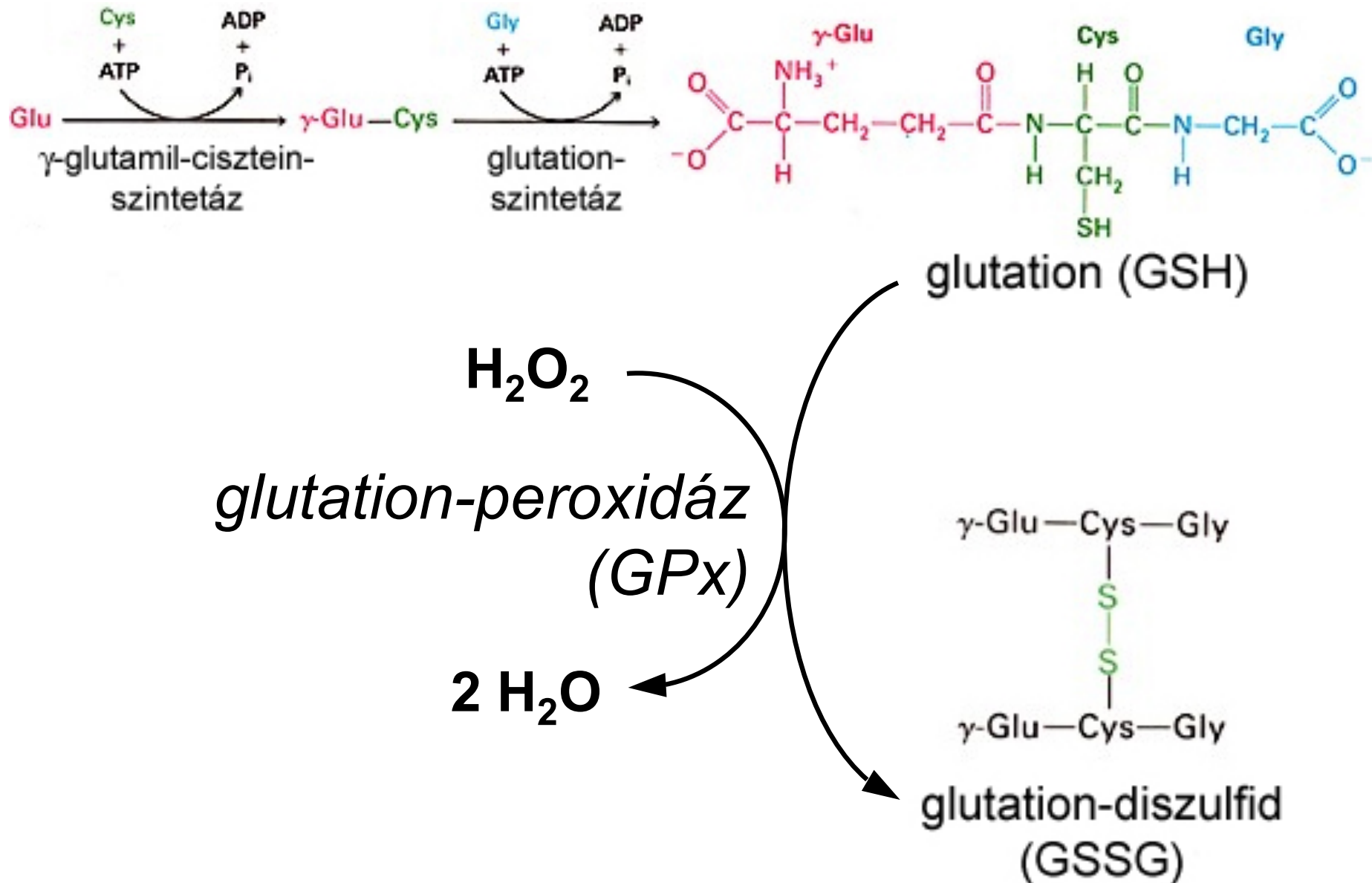
a GSH más antioxidánsokat is redukál (regenerál)  
(dehidroaszorbát → aszorbát, E vitamin gyök → E vitamin ).



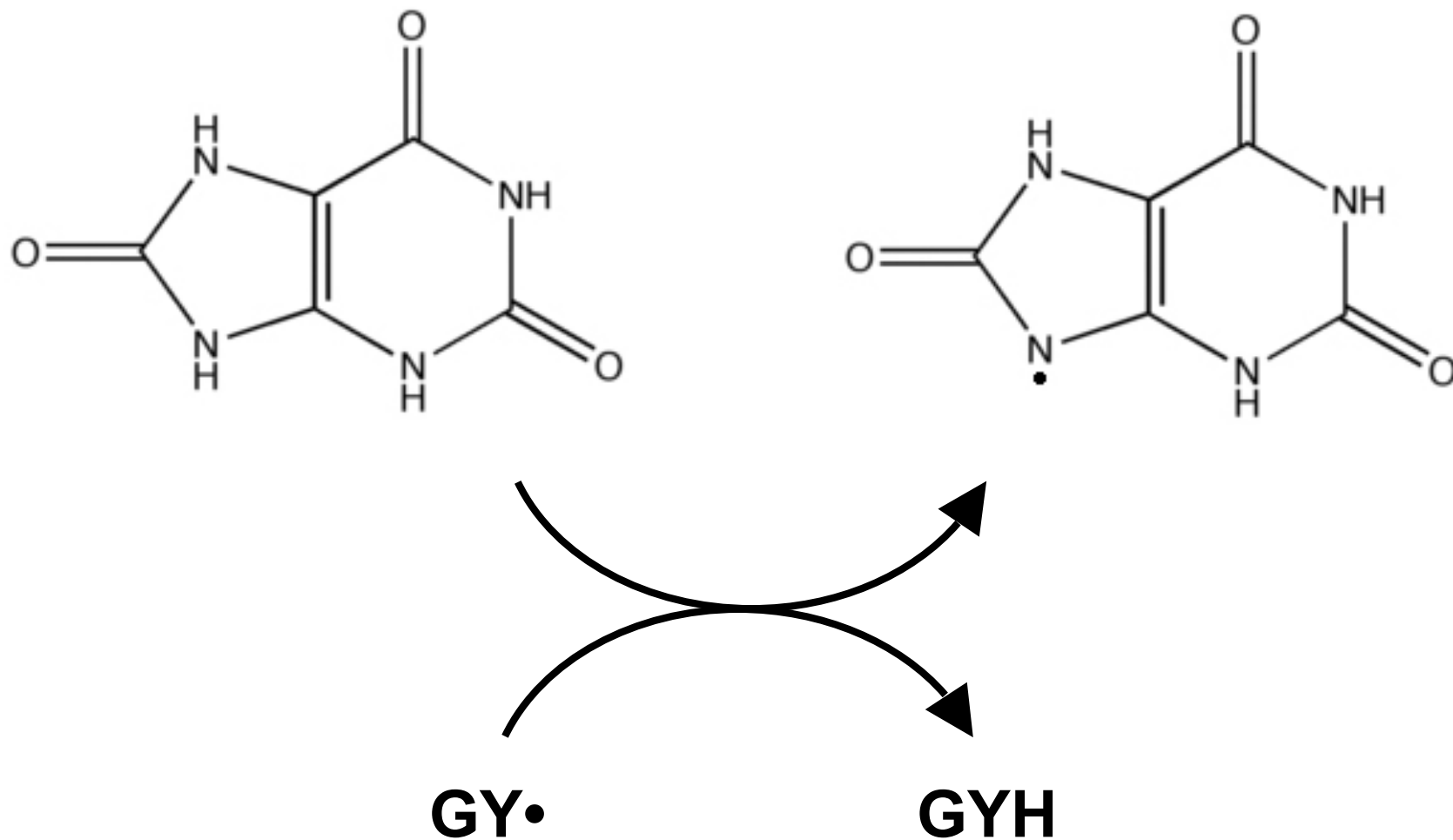
**Az antioxidánsok redox láncája (Halliwell-Asada ciklus)**



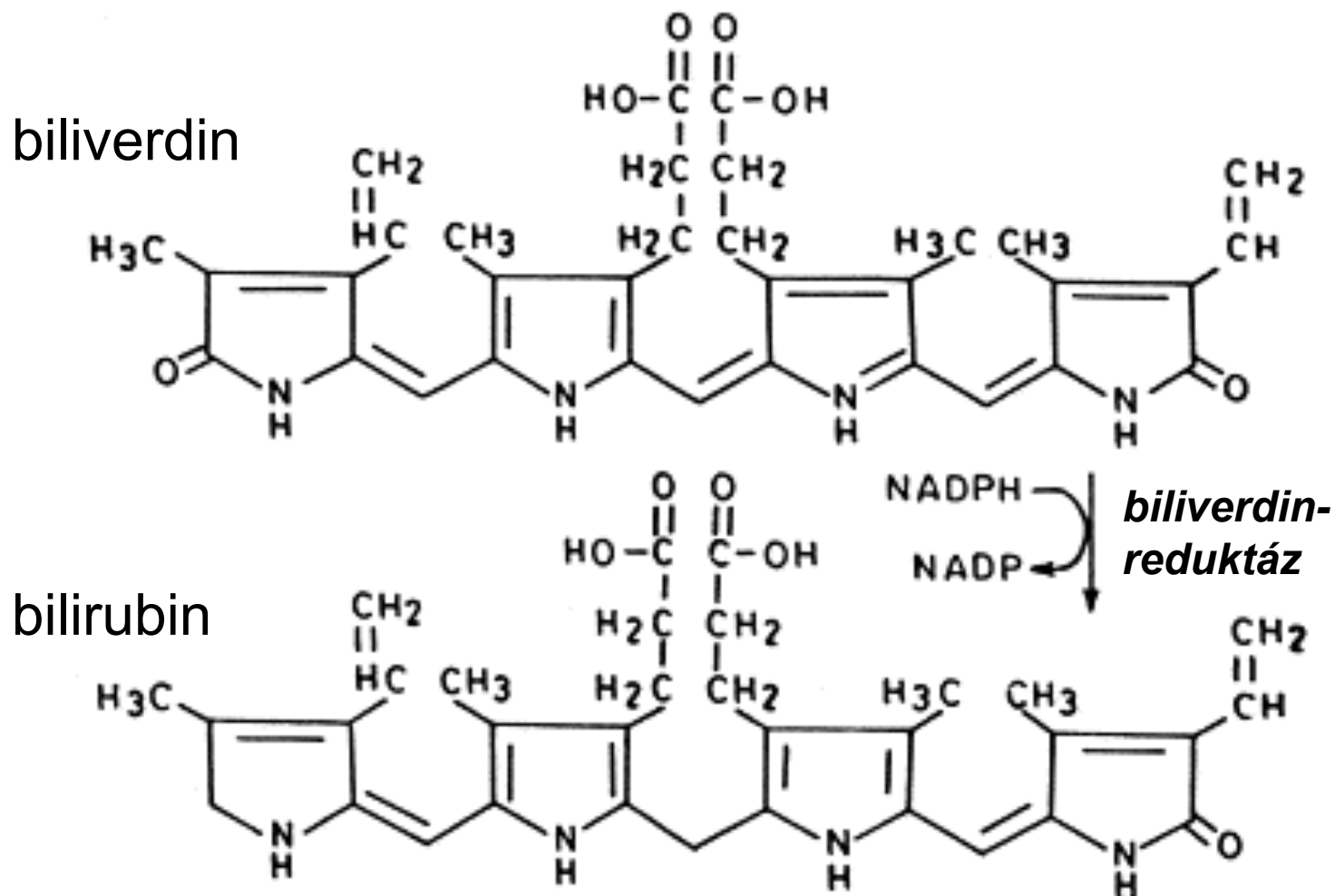
# Kis molekulasúlyú endogén antioxidáns: GSH



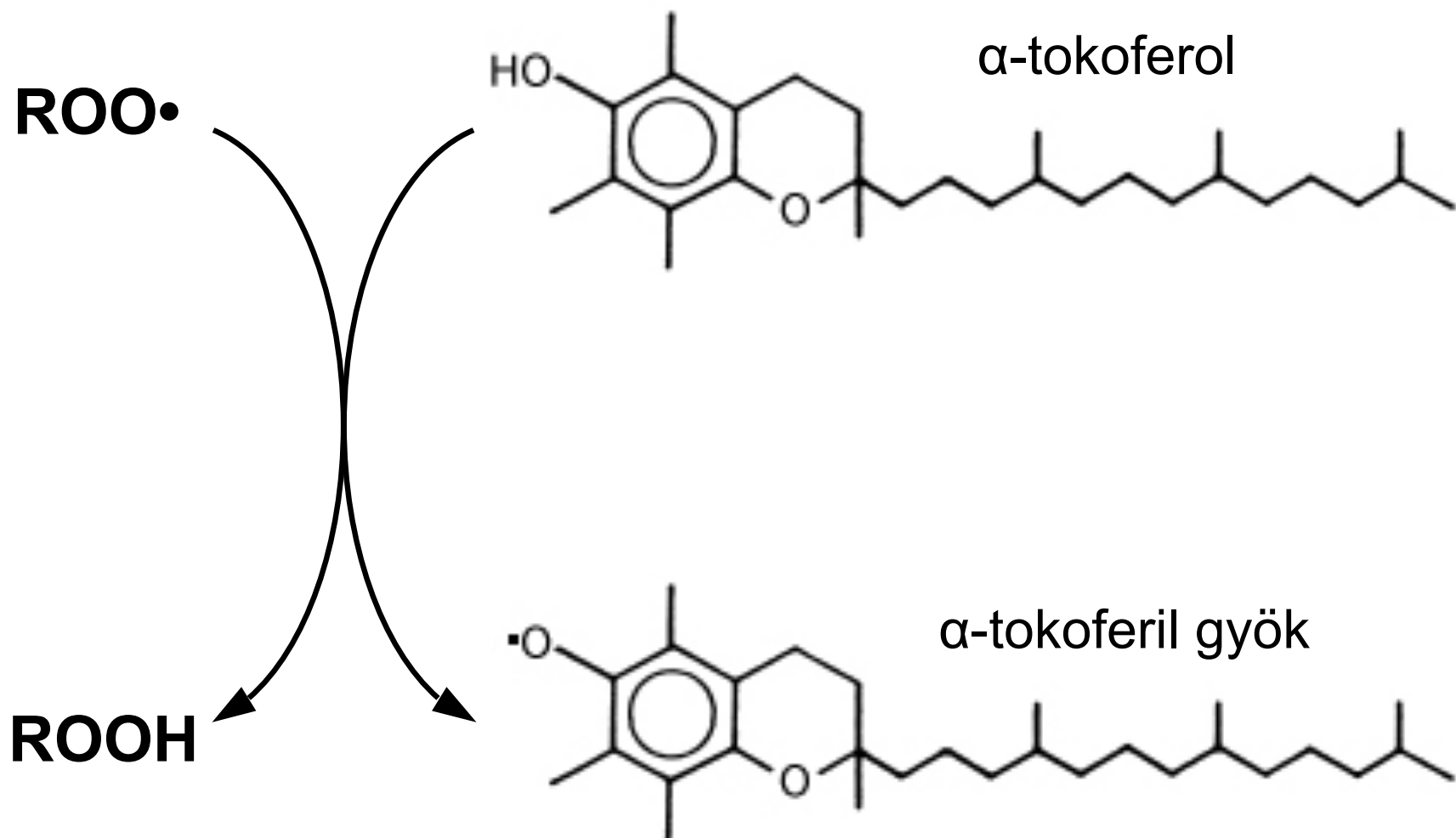
# Kis molekulasúlyú endogén antioxidáns: **urát**



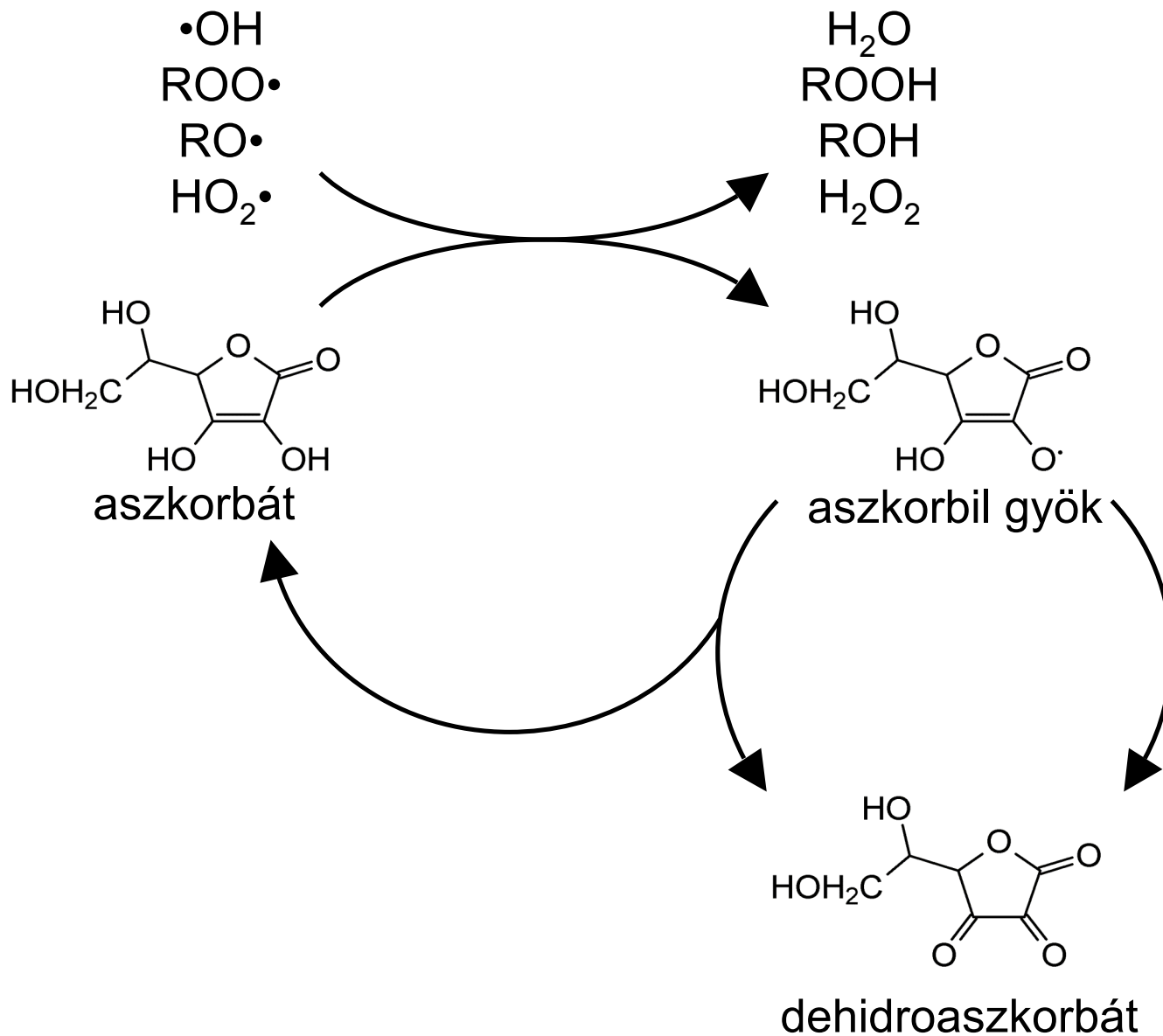
# Kis molekulasúlyú endogén antioxidáns: bilirubin

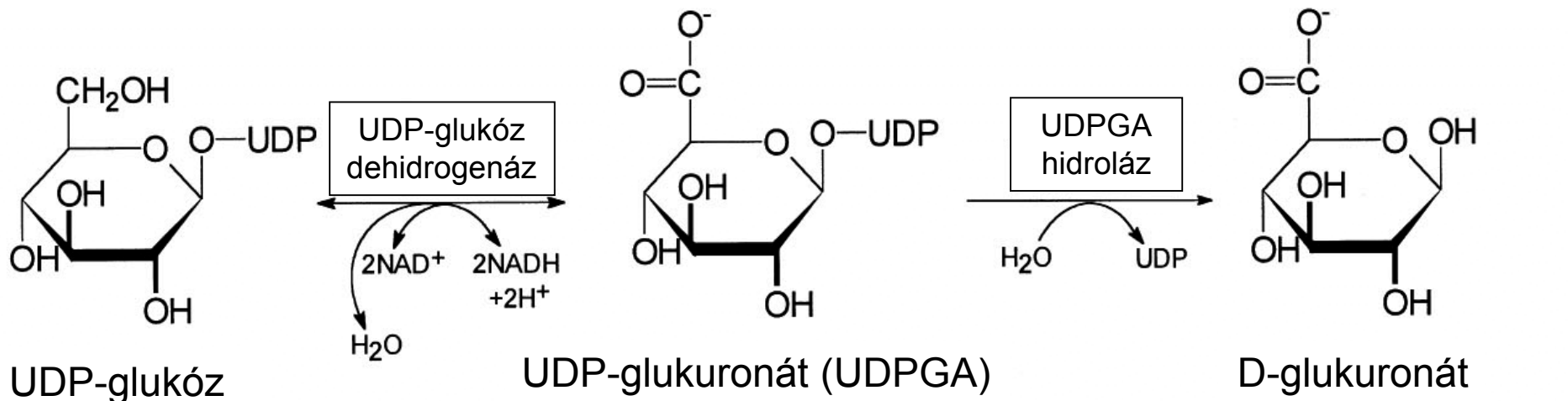


# Kis molekulasúlyú exogén antioxidáns: **tokoferol**

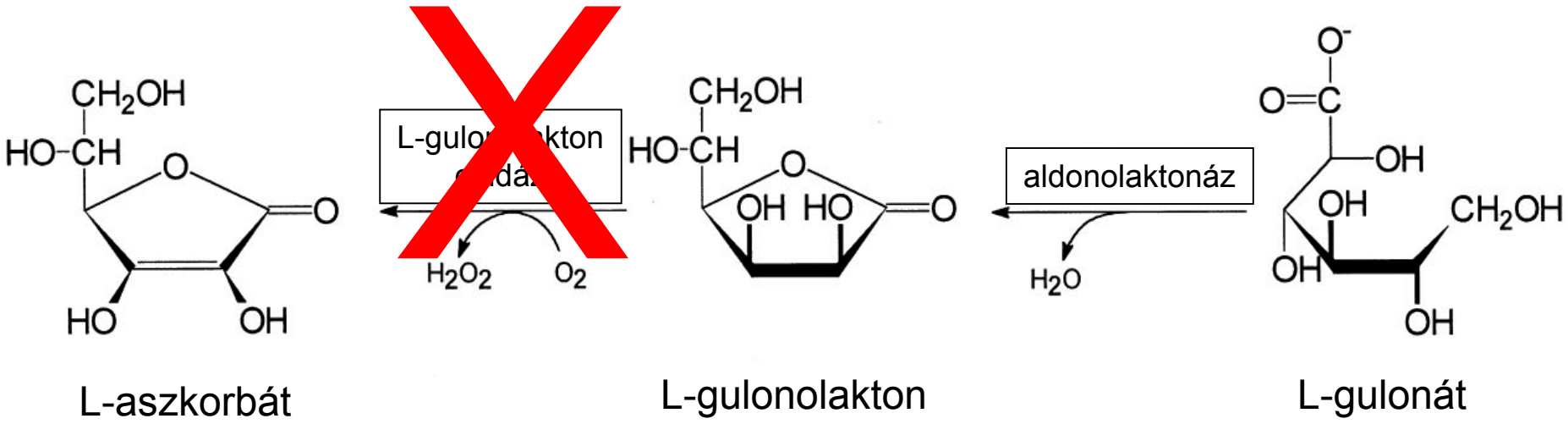
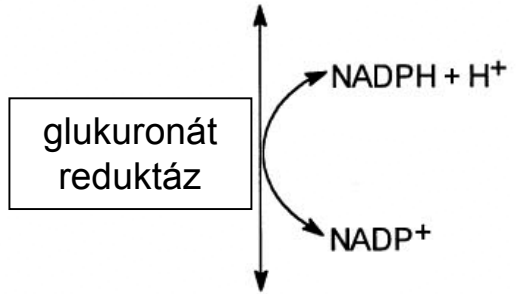


# Kis molekulasúlyú exogén antioxidáns: **aszorbát**





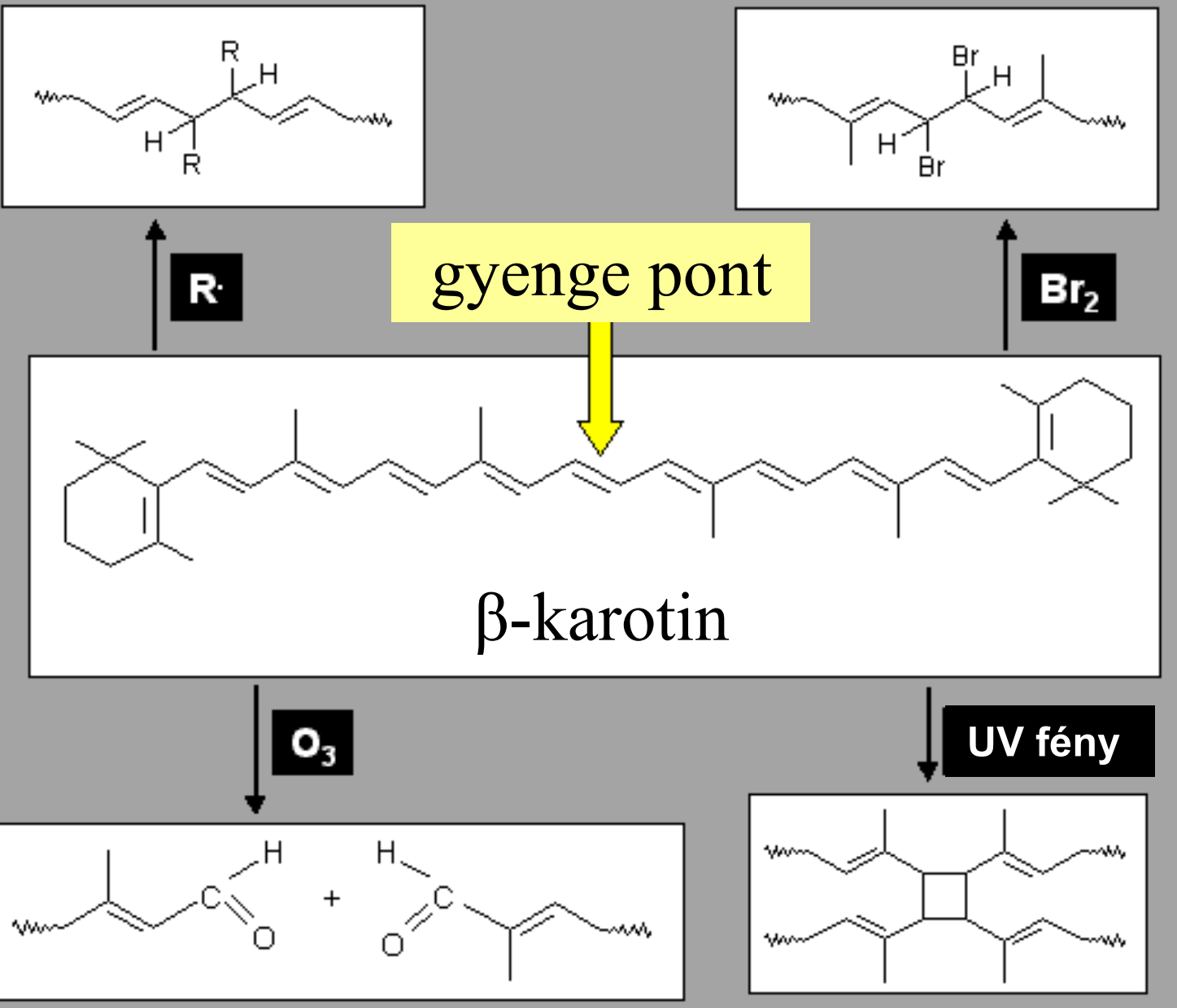
**Az aszkorbát szintézise (állatokban)**



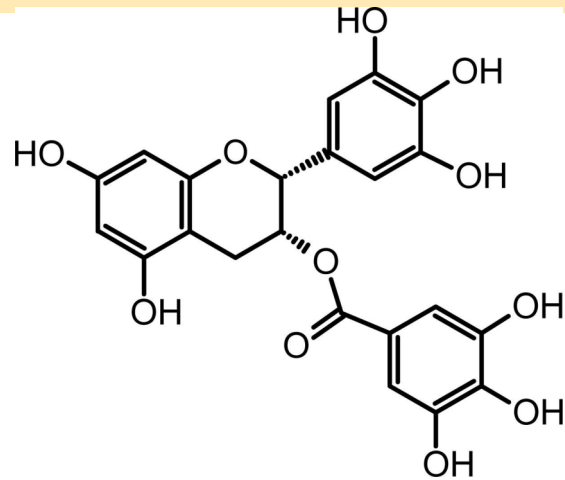
<b>Az aszkorbát által ártalmatlanított oxidánsok</b>
<i>ROS</i>
hidroxil gyök ( $\cdot\text{OH}$ )
alkoxil gyök ( $\text{RO}\cdot$ )
peroxil gyök ( $\text{RO}_2\cdot$ )
szuperoxid anion/ ( $\text{O}_2\cdot^-$ )
hidroperoxil gyök ( $\text{HO}_2\cdot$ )
hipoklórossav ( $\text{HOCl}$ )
ózon ( $\text{O}_3$ )
szinglet oxigén ( $^1\text{O}_2$ )
<i>RNS</i>
nitrogén-dioxid ( $\text{NO}_2\cdot$ )
dinitrogén-trioxid ( $\text{N}_2\text{O}_3$ )
dinitrogén tetroxid ( $\text{N}_2\text{O}_4$ )
nitrogén-monoxid ( $\text{NO}$ )
peroxinitrit/peroxi-salétromossav ( $\text{ONOO}\cdot/\text{ONOOH}$ )
<i>antioxidáns eredetű gyökök</i>
tokoferil gyök ( $\cdot\text{TO}$ )
tiil (merkaptil)/szulfenil gyök ( $\text{RS}\cdot/\text{RSO}\cdot$ )
urát gyök ( $\text{UH}\cdot$ )
$\beta$ -karotinil gyök kation ( $\beta\text{-C}^{+\cdot}$ )



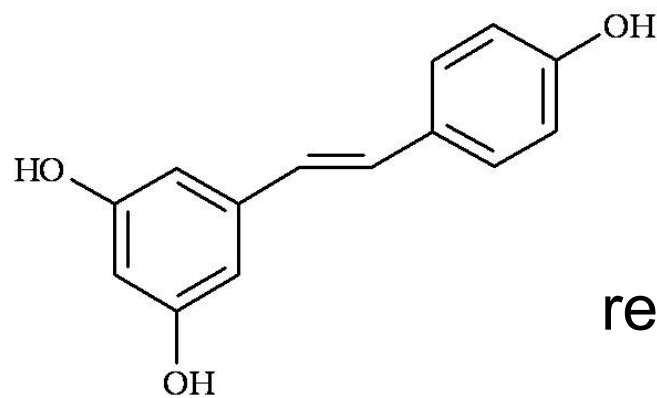




# Kis molekulasúlyú exogén antioxidáns: **növényi anyagcseretermékek**



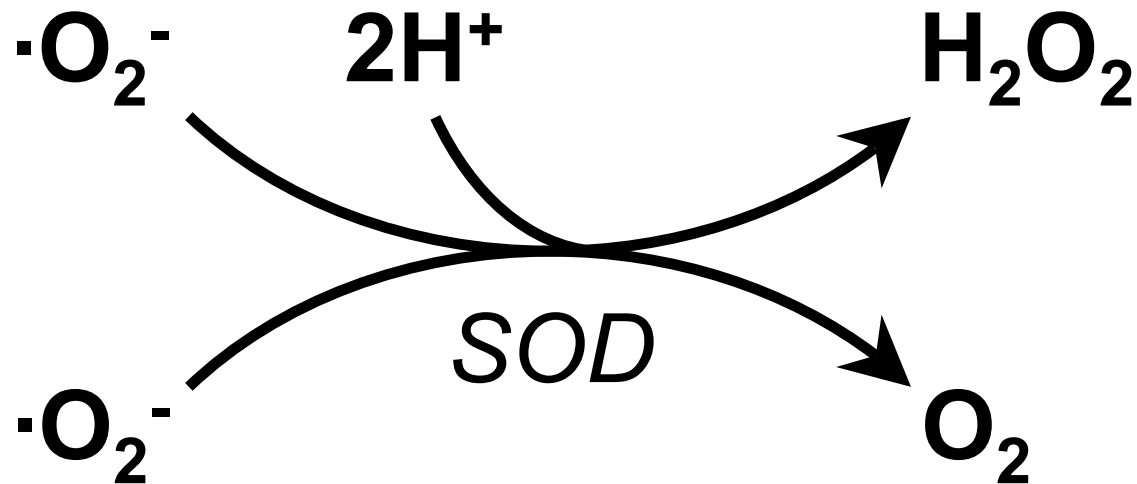
EGCg



rezveratrol

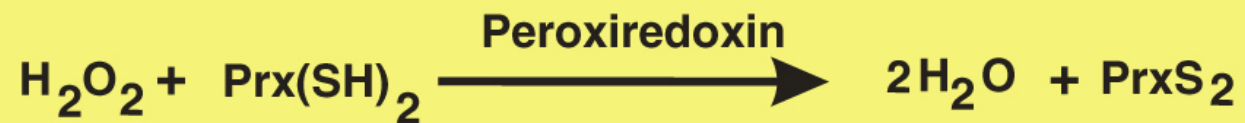
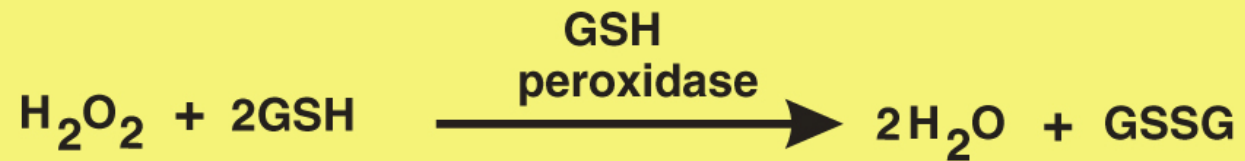
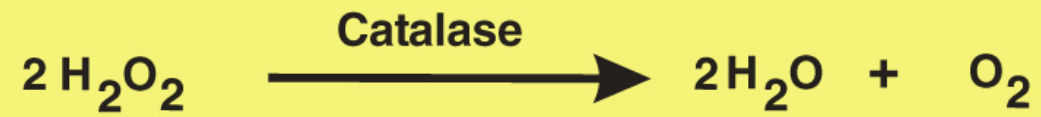


# Antioxidáns enzim: szuperoxid-dizmutáz

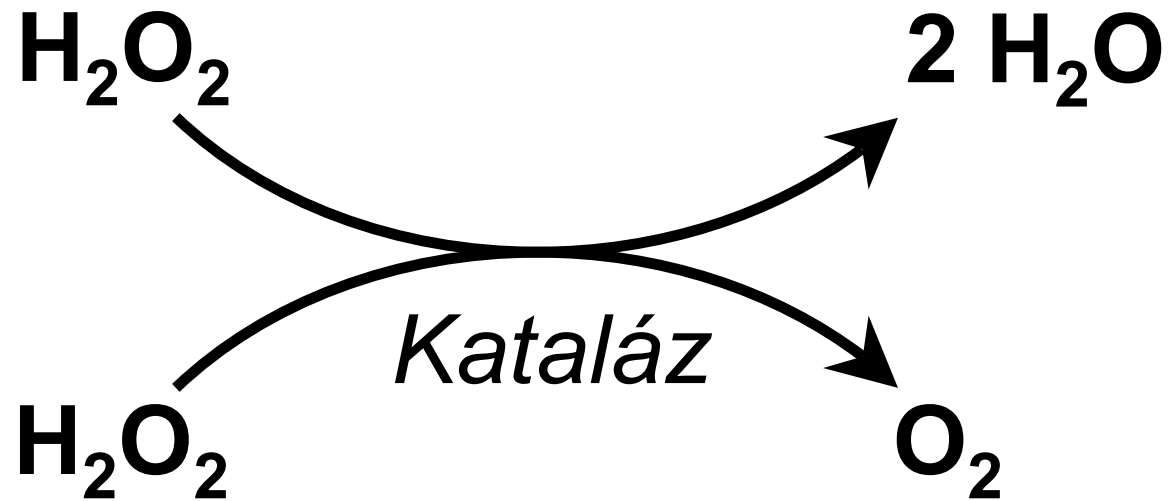


(citoplazmában Cu/Zn-SOD  
mitokondriumban Mn-SOD)

## H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> metabolismus

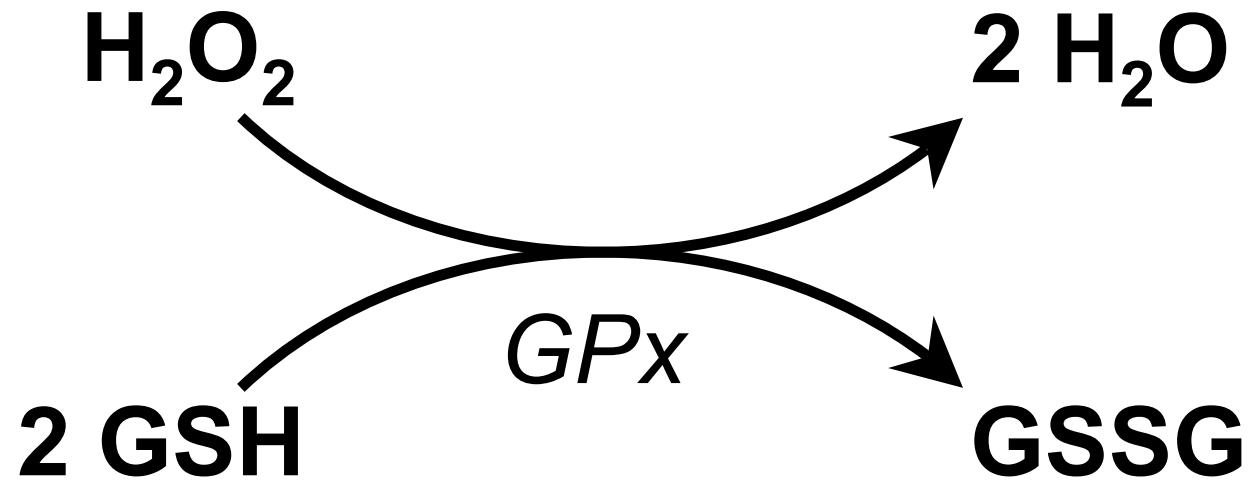


## Antioxidáns enzim: **kataláz**



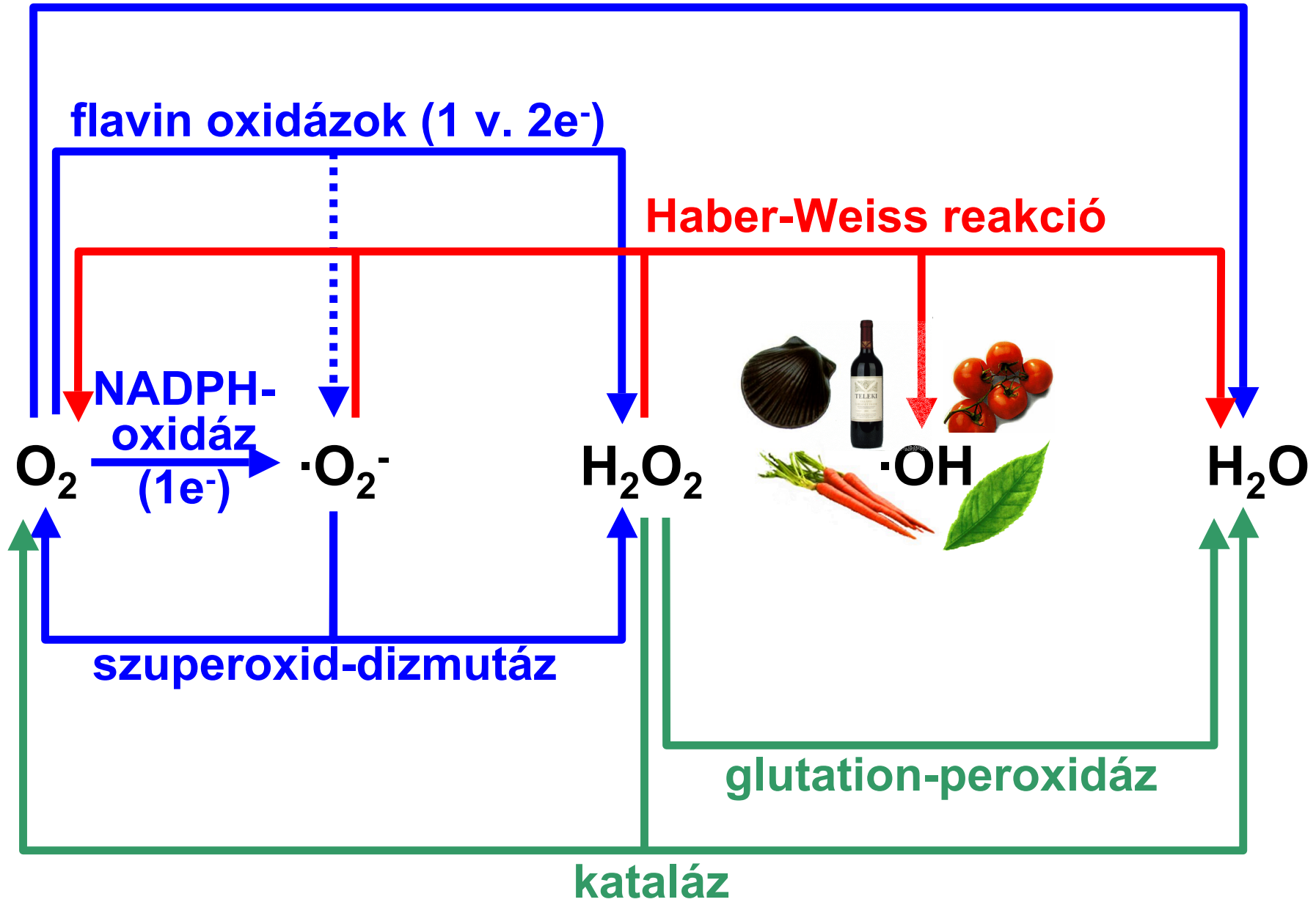
(tetramer - négy hem prosztetikus csoport)

# Antioxidáns enzim: glutation-peroxidáz



(Se, selenocisztein)

# citokróm-c-oxidáz (4e<sup>-</sup>)



# Extracelluláris antioxidáns fehérjék

## Transzferrin

Megköti a ferri ionokat a plazmában

Preventív antioxidáns

## Hemopexin

Megköti a szabad hemet a plazmában.

Preventív antioxidáns.

## Haptoglobin

Megköti a szabad hemoglobint.

Preventív antioxidáns.

## Albumin

Sok tiol csoportja miatt jó gyökfogó.

Hozzá asszociált rézionok a hidrogén-peroxidból gyököket képeznek, amit a fehérje egyből hatástalanít.

## Cöruoplazmin

Megköti a rézionokat a plazmában.