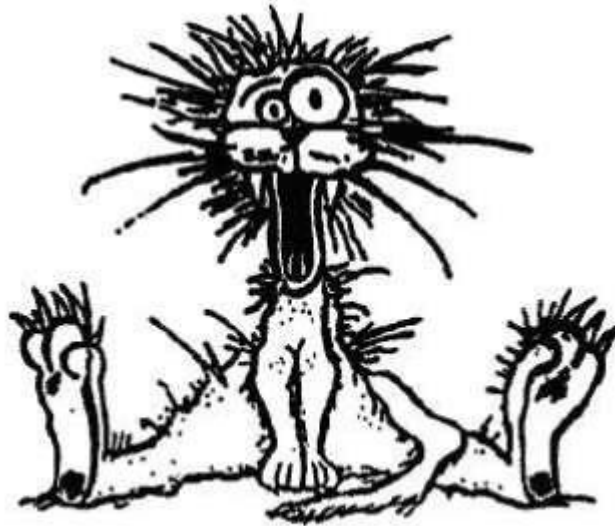


Az oxidatív stressz és az antioxidánsok



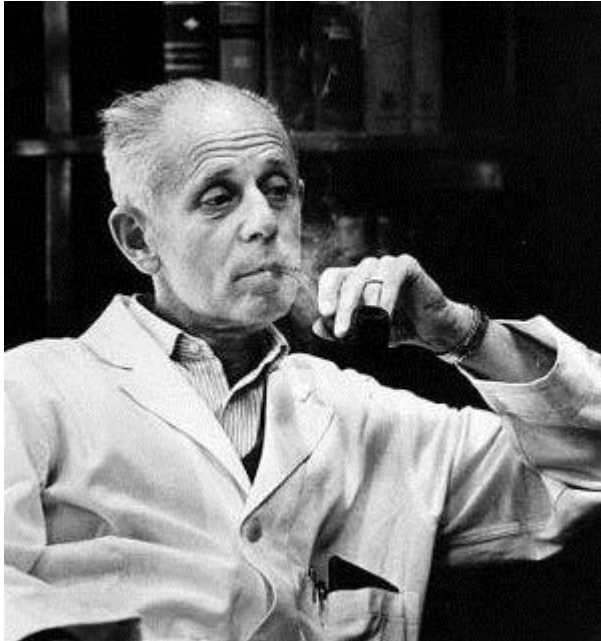
"STRESS"

Ferencz Ágnes

Biokémiai és Molekuláris Biológiai Tanszék

TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0012 projekt

Stressz?



Selye (1965)

„A stressz az élet sava-borsa. Enélkül nem élnénk, csak vegetálnánk”

Levitt (1980)

„Any environmental factor potentially unfavorable to living organisms.”

STRESSZ

környezeti stresszorok:

geológiai adottságok:

**szervetlen növényi tápanyagok, hordalék
anyagok, kőzetekből kioldódott nehézfémek**

ipari és mezőgazdasági tevékenység:

**szerves és szervetlen vegyületek,
nehézfémek, kőolaj származékok, savak**

radioaktív sugárzás

klimatikus változások

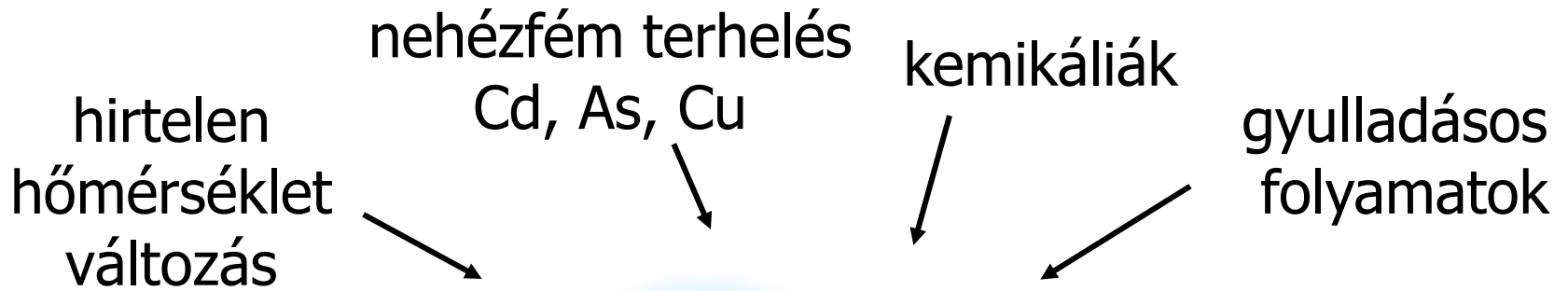
patofiziológiás hatások:

láz, gyulladás, ischemia, oxidatív sejtkárosodás

normális sejtműködéssel kapcsolatos hatások:

sejtosztódási ciklus, differenciáció, növekedési faktorok

Stresszhatások



- **Fehérje denaturáció**
(direkt/indirekt)

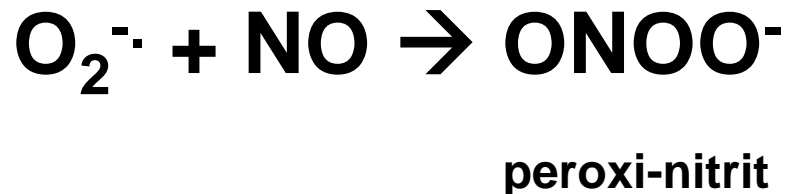
- **Szabadgyök képződés
oxidatív stressz**
(fehérje, DNS, lipid károsodás)

Szabadgyökök

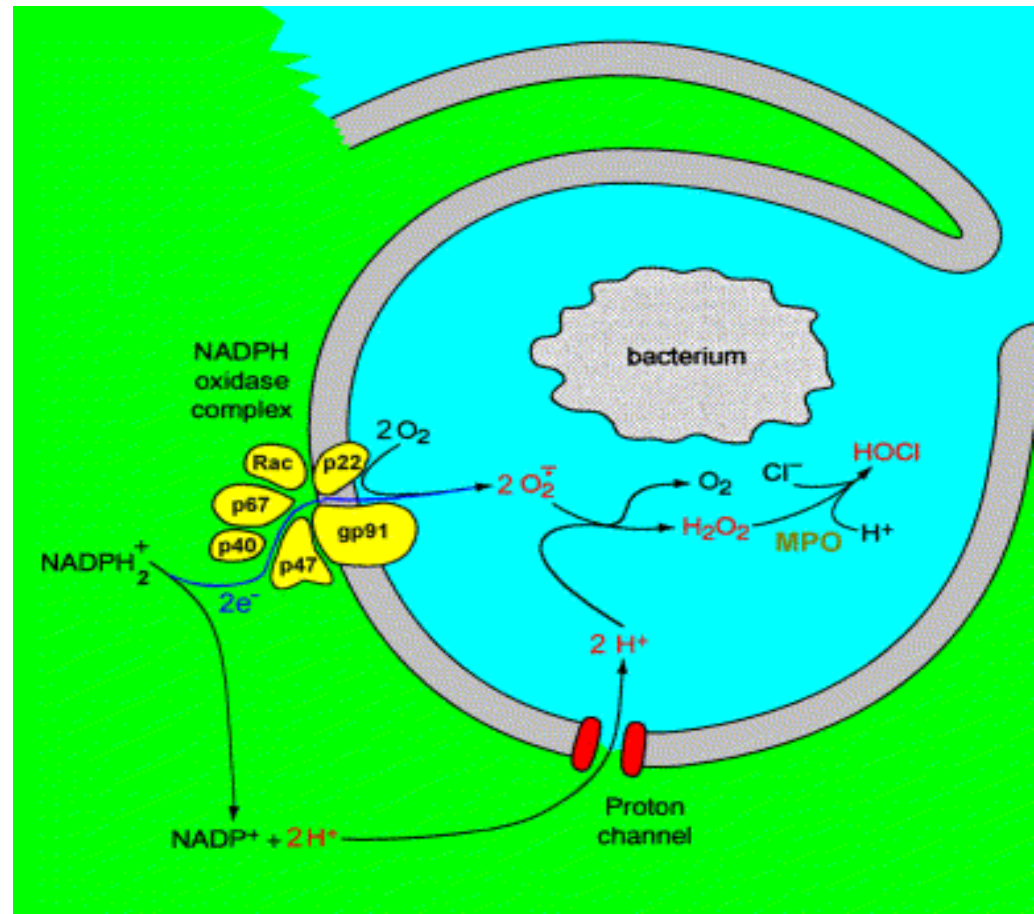
ROS (reactive oxygen species)



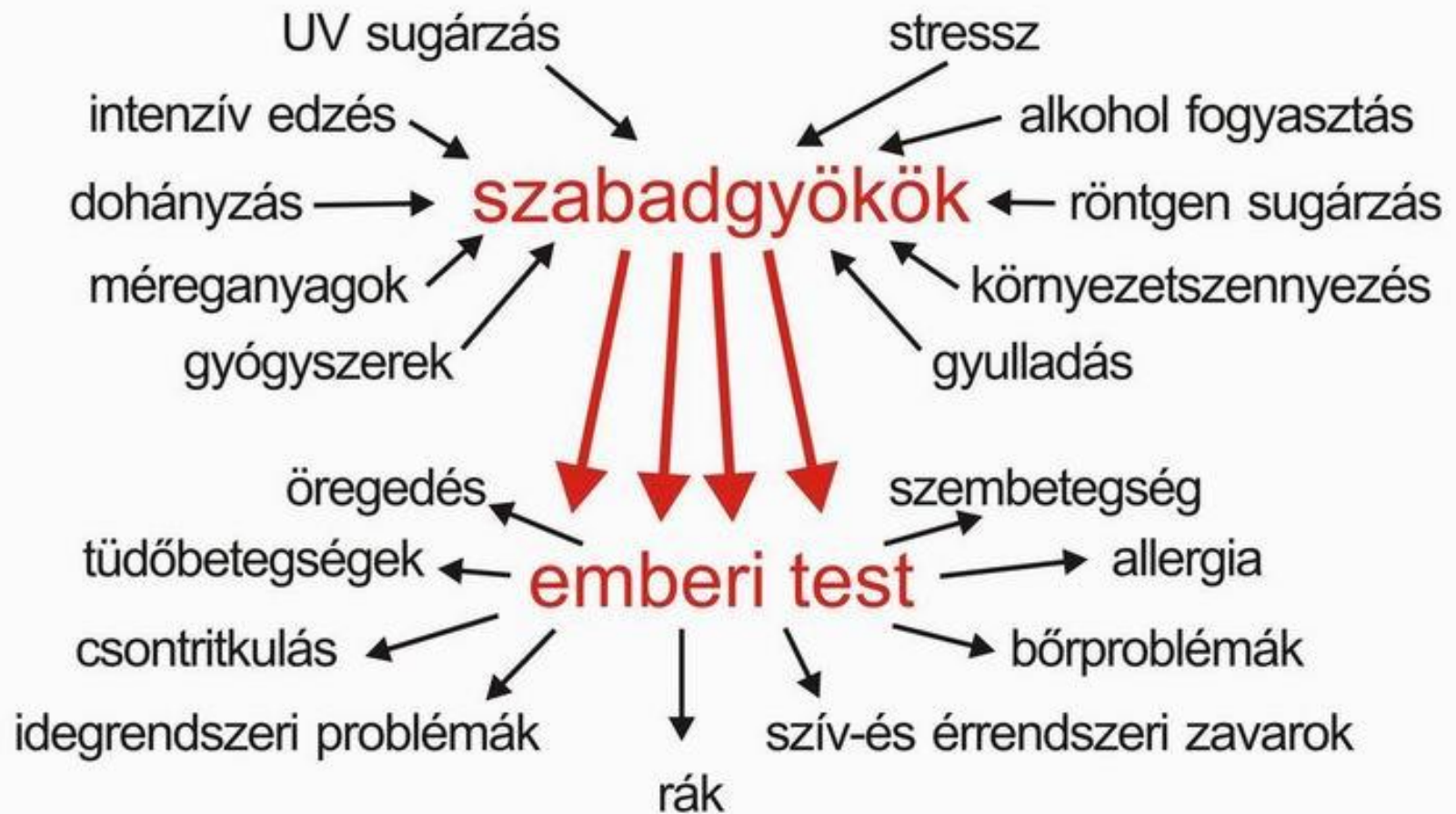
RNS (reactive nitrogene species)



1. SZIGNÁL TRANSZDUKCIÓS FOLYAMATOK
2. SEJTMŰKÖDÉS SZABÁLYOZÁSA
3. SEJTOSZTÓDÁS
4. GYULLADÁSOS FOLYAMATOK
5. APOPTÓZIS



Szabadgyök-források és következményei

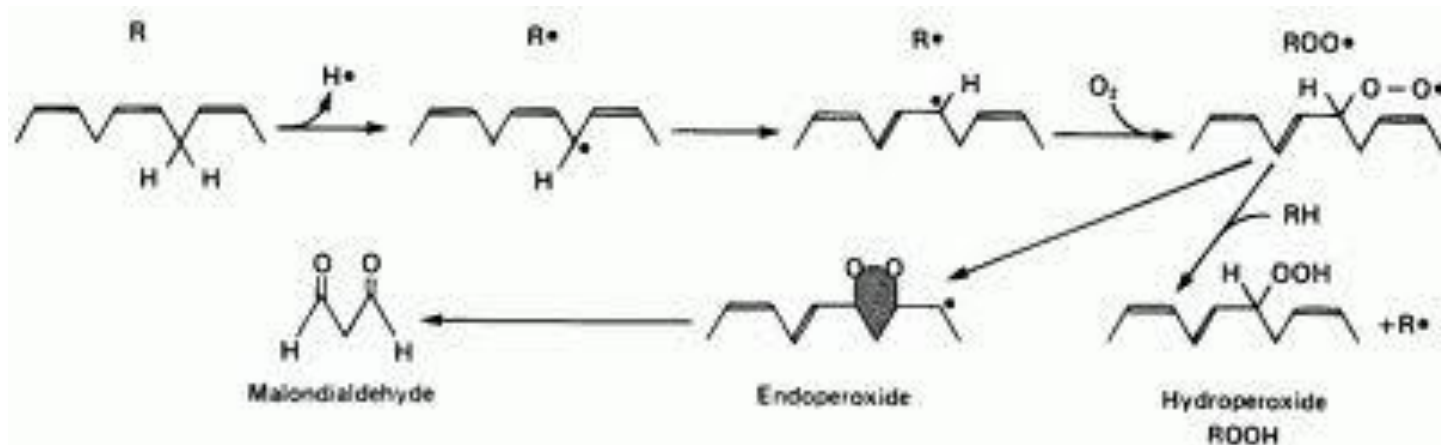
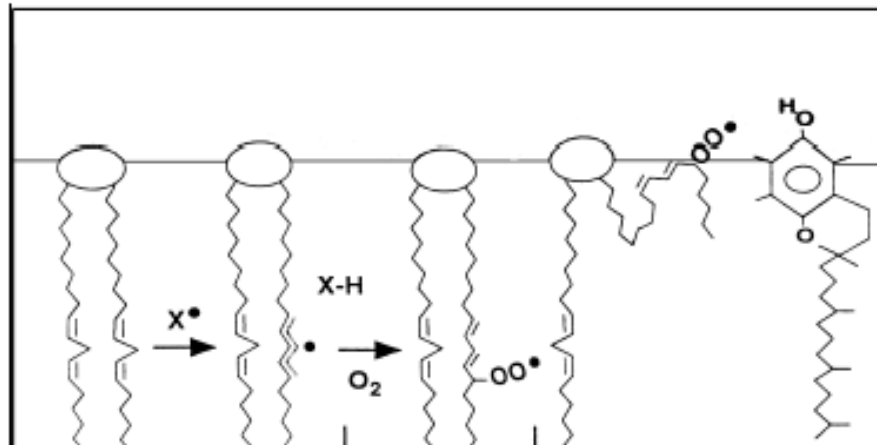


→ **LÁNCREAKCIÓ**

ROS károsíthat: - lipidek

membránok:

telített zsírsavak, rigidebb, permeabilitás nő



Nem alkoholos eredetű zsírmáj

a lakosság 10-24 %, gyakran tünetmentes

kialakulása: inzulin rezisztencia + oxidatív stressz

+ túlsúly, magas koleszterin szint



KETTŐS CSAPÁS:

zsírsavak mennyiségének növekedése

+

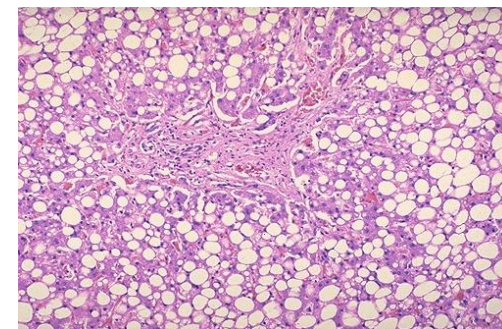
fokozott oxidatív stressz, szabadgyökök képződése



indukált lipidperoxidáció

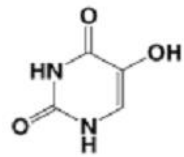
antioxidáns védelmi rendszer kimerülése

→ májzsugor (6-7 ezer)

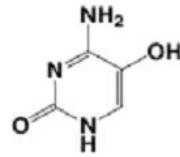


ROS károsíthat: - nukleinsavak

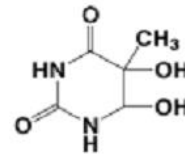
bázismódosulások, fragmentálódás, száltörések



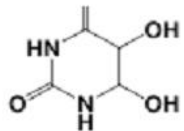
5-hidroxi-dU



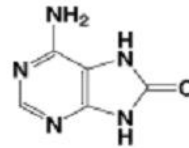
5-hidroxi-dC



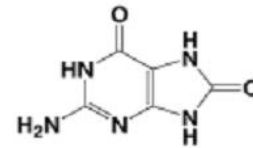
timin-glikol



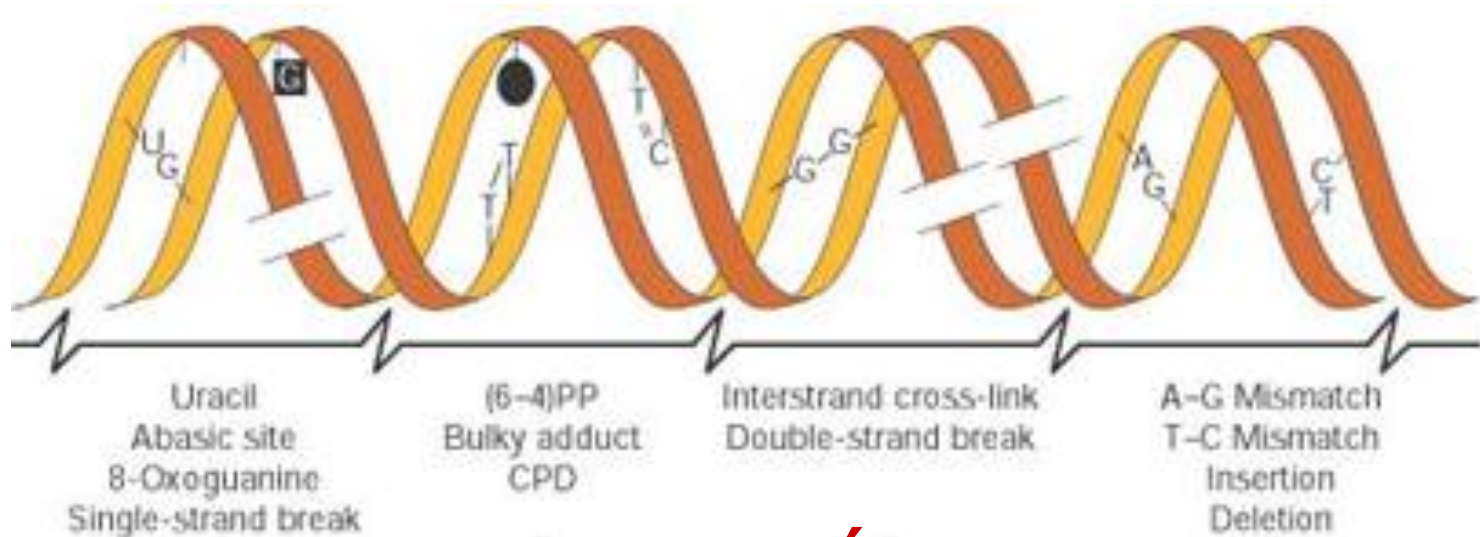
uracil-glikol



8-oxo-dA



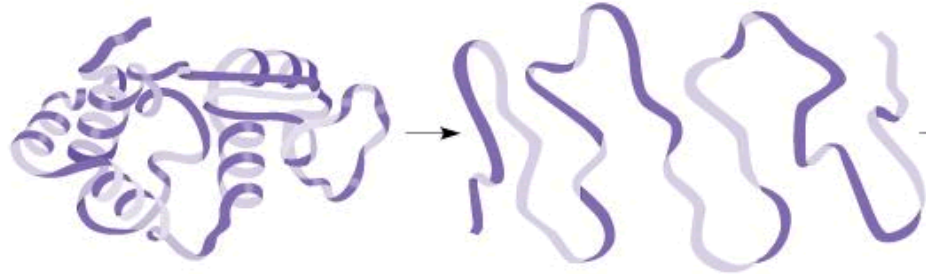
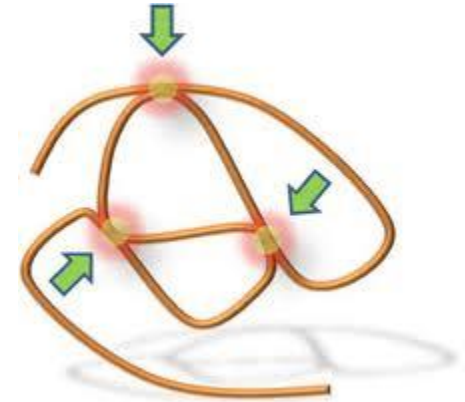
8-oxo-dG



→ **APOPTÓZIS**

ROS károsíthat: - fehérjék

- oxidáció, amely fragmentálódáshoz vezet
- fehérje-fehérje keresztkötések kialakulása
- aminosav oldalláncok oxidációja
- reaktív karbonil-származékok kialakulása



→ Fehérje konformációs betegségek

Fehérje KONFORMÁCIÓS betegségek

a neurodegeneratív betegségek nagy része fehérje-aggregátumok képződésével jár

Betegség	Fehérje-aggregátum
1. Alzheimer-kór	β -amiloid (plakkok) tau (neurofibrilláris kötegek)
2. Parkinson-kór	α -synuclein / ubiquitin
3. Huntington-kór	poli-glutamin / ubiquitin
4. Prion-betegség	prion protein

fehérje konformációváltás (α -hélix \rightarrow β -redő)

aggregátumok enzim-rezisztensek és neurotoxikus hatásúak

öröklött vagy multifaktoriális eredetűek

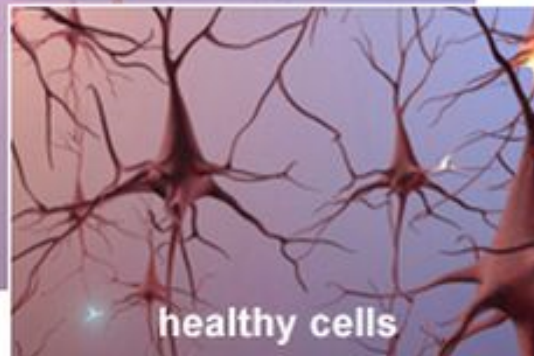
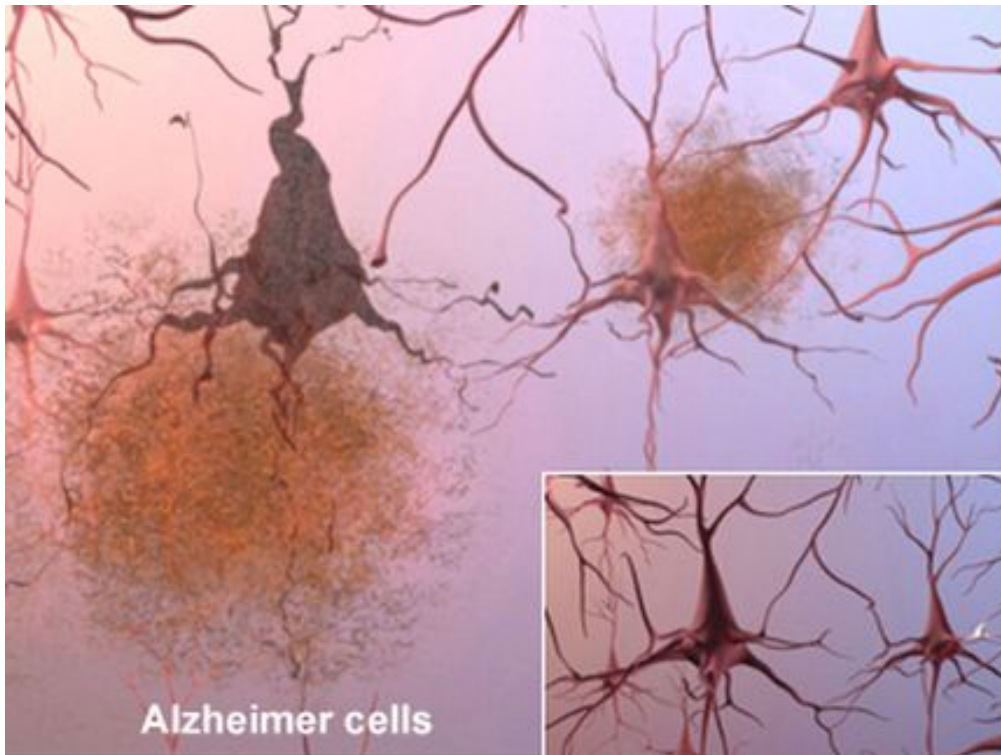
Alzheimer-kór

amiloid plakkok kialakulása

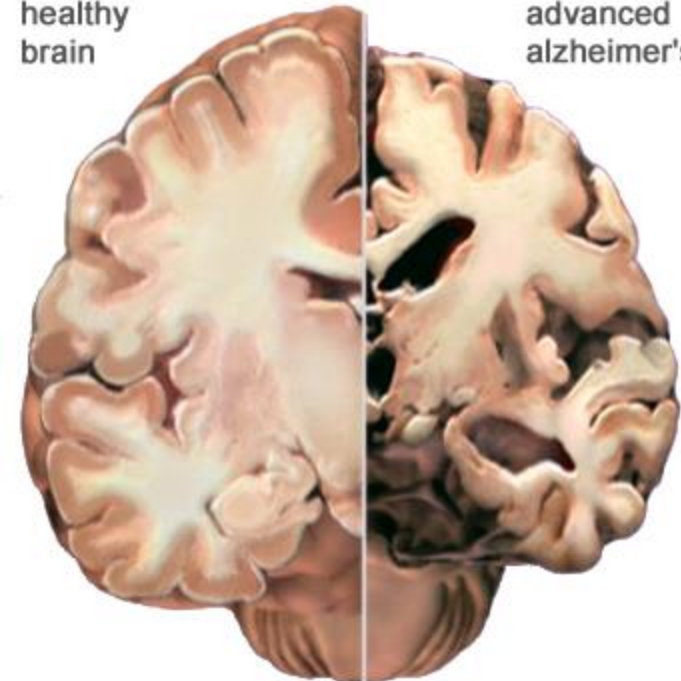
szinapszisok és a kolinerg neuronok pusztulása

mitokondriumok sérülése, ATP-hiányt okoz

amiloid aggregátumok neurotoxikus hatásúak



healthy
brain



advanced
alzheimer's



Parkinson-kór

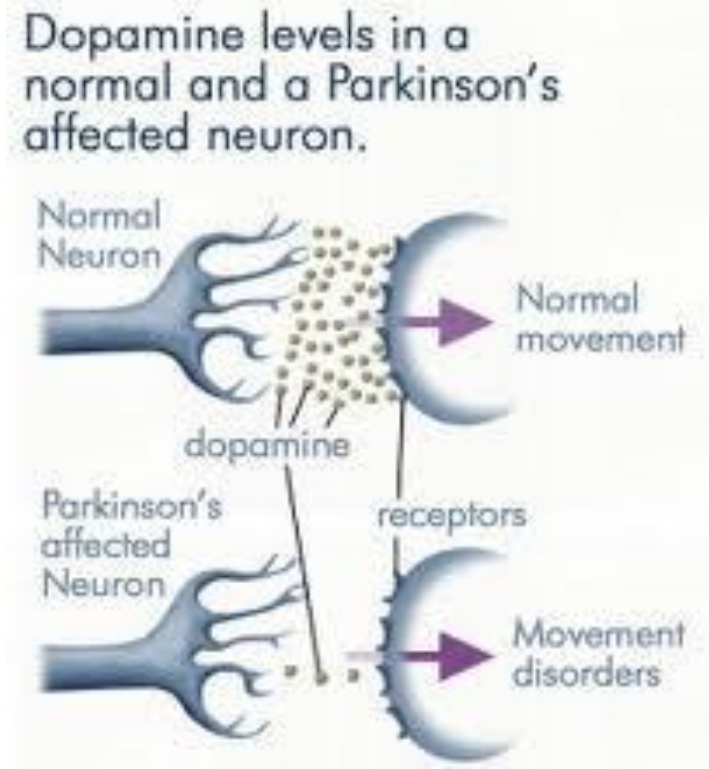
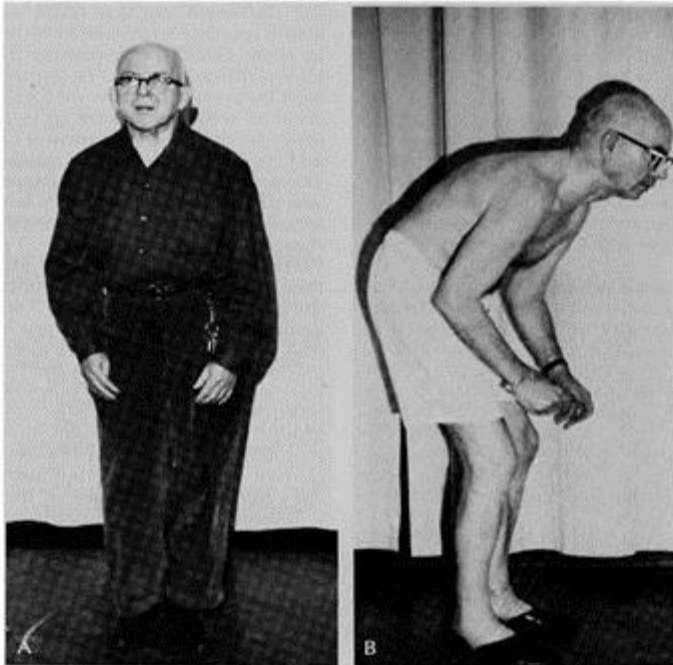
„reszkető bénulás”

agytörzsi ganglionok károsodása

csökken a [dopamin](#) termelődése

nyugalmi remegés, izommerevség és a meglassultság

Parkinson's Disease



Huntington-kór

örökletes betegség

idegsejtek elhalásával jár

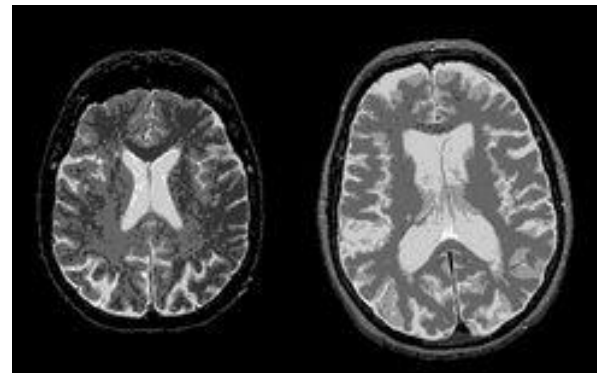
a koleszterin szállítása akadályozott az agyban

akaratlan mozgások, érzelmi kitörések és szellemi leépülés



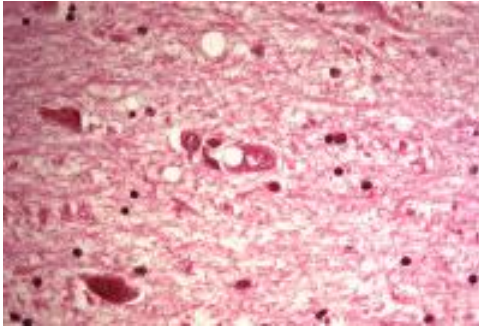
The human brain, showing the impact of HD on brain structure in the basal ganglia region of a person with HD (top) and a normal brain (bottom).

<http://kobiljak.msu.edu>

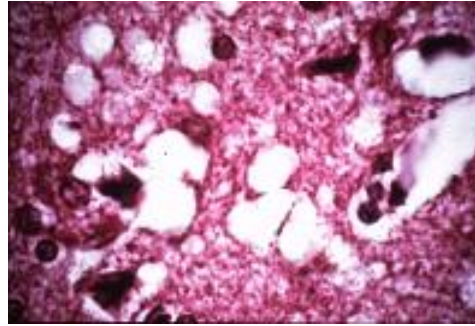


Prionok

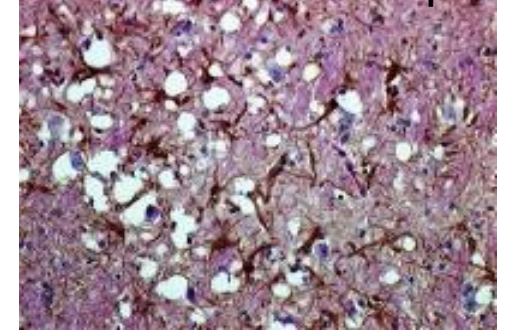
BSE



kuru



scrapie



juhok surlókórja

szarvasmarha szivacsos agysorvadás

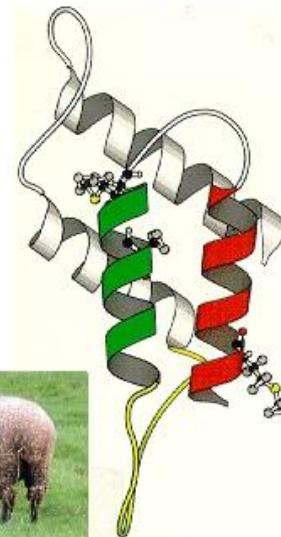
kuru

Creutzfeldt-Jacob kór

variáns Creutzfeldt-Jacob kór

Fatális insomnia

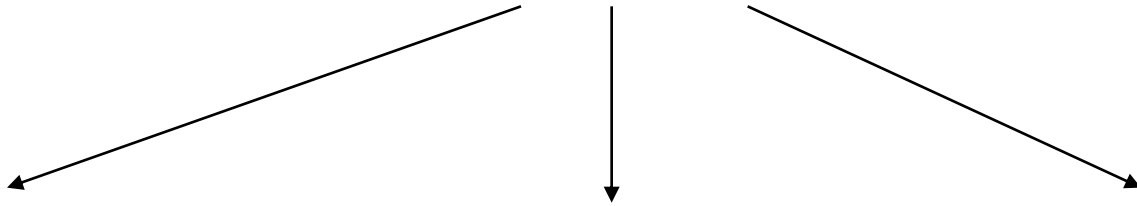
Prion normal : PrP



Prion anormal : PrPsc



Oxidatív stressz



Környezeti stresszhatások



Krónikus betegségek



diabétesz

bélgyulladás

alkoholfogyasztás

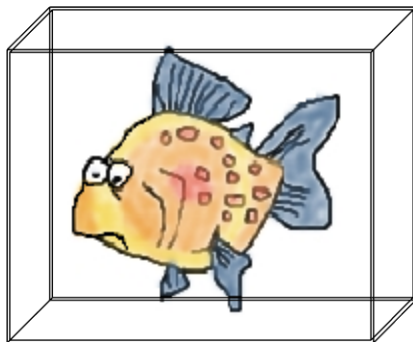
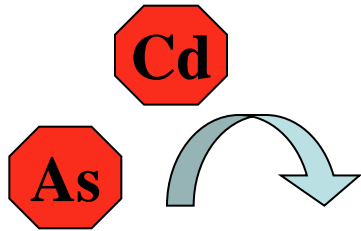
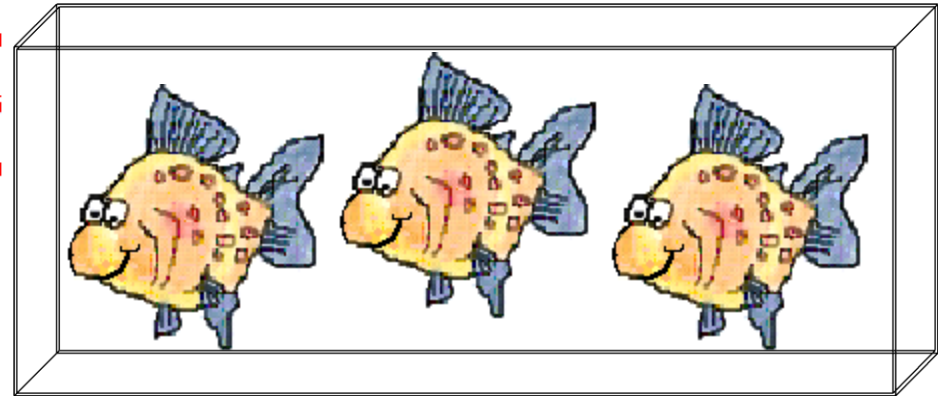
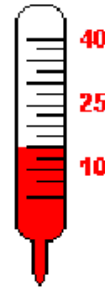
Újszülöttek



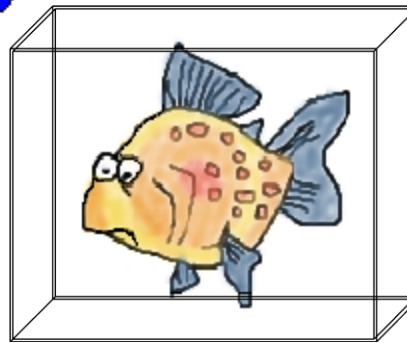
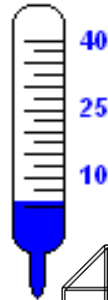
gén azonosítása
szöveti expresszió
stresszvizsgálat

Alkalmazott kezelések

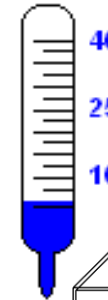
akklimatizáció



Nehézfém kezelés
(1-10mg/l)



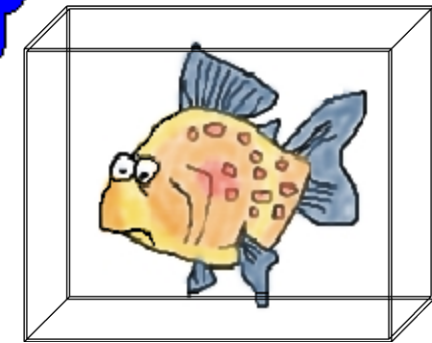
Hideg kezelés
(5-10°C)



1.



2.



Kombinált kezelés

Kadmium

források:

- természetes közeterózió
- réz, ólom, cink bányászat mellékterméke
- autó kipufogók
- cigaretta füst (1-2 mg Cd)

• felhasználás:

- nikkel-kadmium akkumulátor (70 %)
- festék pigmentek (13 %)
- műanyag stabilizálók (7 %)
- gombaölő szerek (2 %)

• belégzés: 15-50% megkötődik

• táplálkozás: 8-25 µg/nap; 6% megkötődik, 80%-a növényi eredetű

növényi eredetű: táplálékok (burgonya, gabona félék...)

állati eredetű: máj és vese (50-75%-a májban, vesében halmozódik fel)

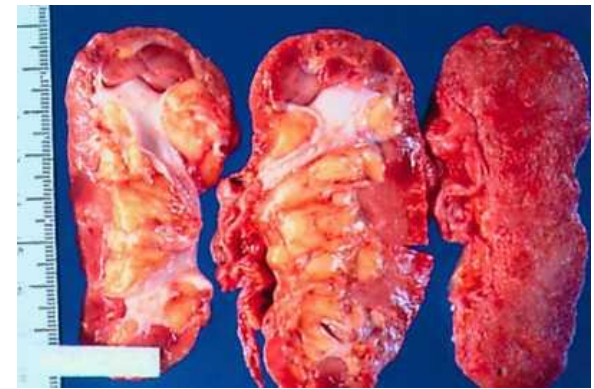
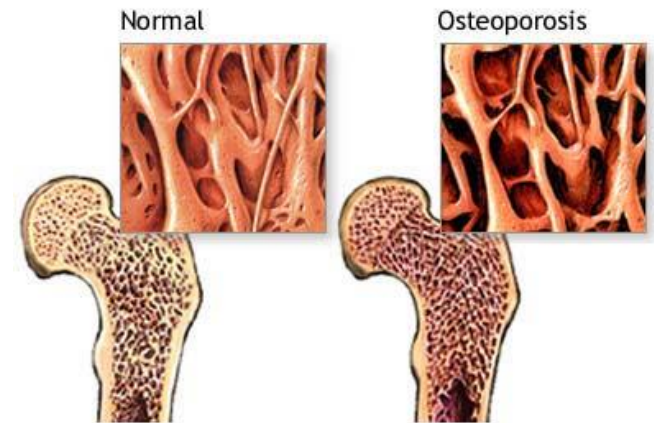
Fokozott felhalmozódás Ca^{2+} , Zn^{2+} , vagy Fe^{2+} hiányt okoz a szervezetben

Fél-életidő 20 - 30 év

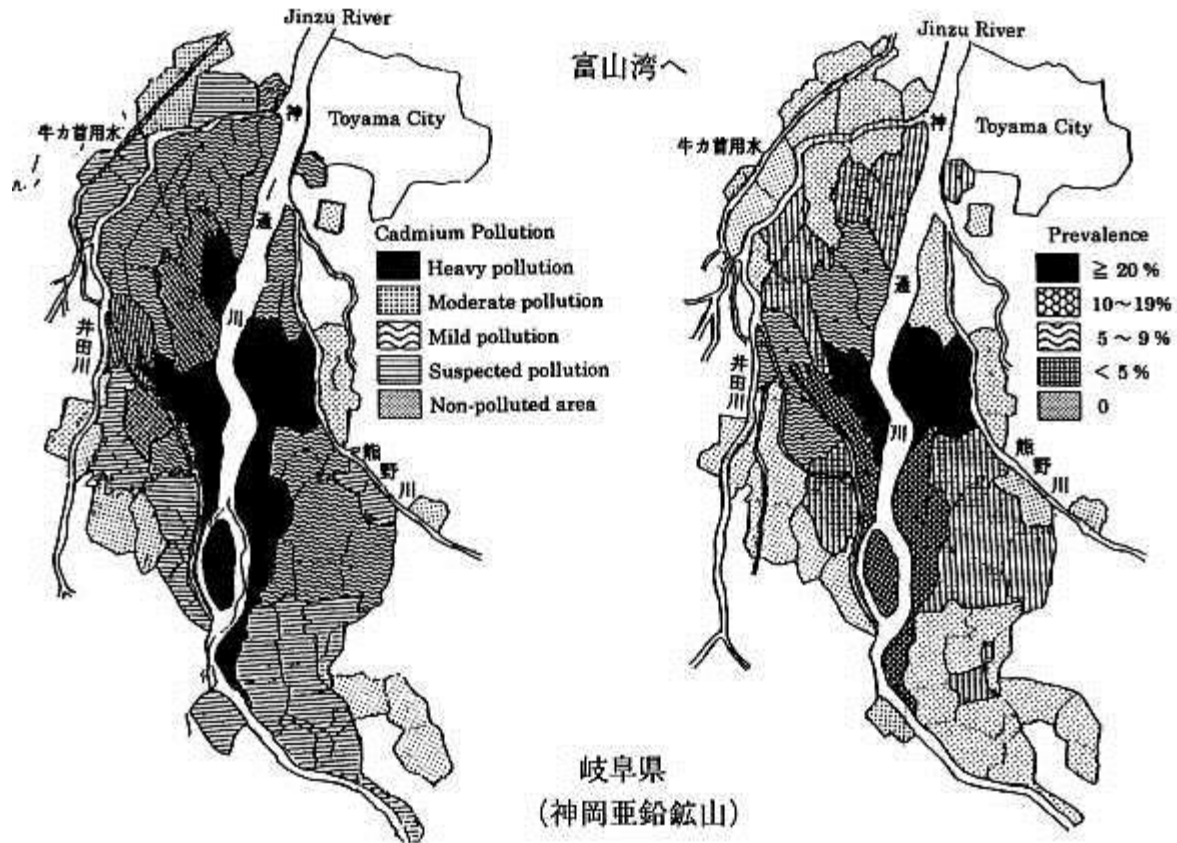
Kadmium

Toxicitás

- **tüdő toxicitás:**
 - ödéma, megöli a tüdő makrofágokat
- **Vese:**
 - méretbeli, szerkezeti változások, vesetubulusok diszfunkciója
 - 7%
- **csontozat:**
 - Osteoporosis and osteomalacia
- **tumor:**
 - karcinogén (állat kísérletek)
 - **tüdő rák ~8%-a Cd-hoz köthető**



Japan Cd contamination - kidney damage



Arzén

- **kémiája:**
 - **extrém komplexitás: létezhet fémes formában. Vegyületeiben lehet 3+ illetve 5+ vegyértékű, organikus és anorganikus**
 - **Minden formája széles körben előfordul a természetben**
- **források:**
 - **Ezüst, arany, réz, cink bányászat,**
 - **mezőgazdaságban használt herbicidek és fungicidek**
 - **cigaretta füst**
 - **leggyakoribb forrás a pesticidek és herbicidek előállítása**
- **környezeti hatás:**
 - **felszíni és földalatti vízforrásainkban**
 - **felhalmozódhat a növényekben**
 - **akkumulálódhat a vízi élőlényekben (halak)**

Arzén toxicitás

- Arzén akkumuláció:
 - **máj** megnagyobbodás
 - **tumor** képződés
 - nagy affinitással kötődik a fehérjék szulfhidril csoportjaihoz, ezzel **gátolja a -SH függő enzimek** működését
 - **szabadgyökök keletkeznek**, gátolják a DNS *repair* rendszer működését, **DNS szál törés**
- Bőr betegségek:
 - Keratosis, hyperpigmentation
 - 200000 ember



Stressz-válasz

- Hő sokk fehérjék (Hsp70, Hsc70, Hsp90)
- Metallothioneinek/MTF-1
- Antioxidáns rendszerek

Antioxidáns enzimek

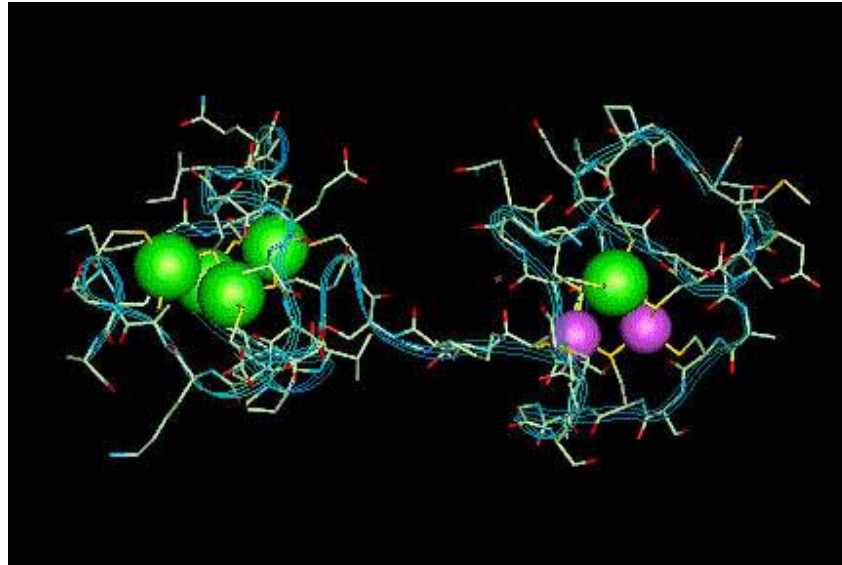
Gpx, GR, Kataláz, SOD

Kismolekulasúlyú antioxidánsok

GSH/GSSG

- evolúciósan rendkívül konzervált
- halakban nem ismert

Metallothioneinek (MT)



- **Eszenciális fémek homeosztázisának fenntartása**
 - **Nehézfém detoxifikáció (Cd)**
- **Szabadgyökökkel és alkalikus ágensekkel szembeni védekezés**

A kadmium detoxifikáció két fő útja

MTF-1

```
graph TD; MTF-1 --> MT[Metallothioneine]; MTF-1 --> GSH[GSH és GSH homeosztázis enzimjei];
```

Metallothioneinek

- **nehézfém-kötés**
- reaktív szabadgyökök semlegesítése ($\cdot\text{OH}$)

GSH és GSH homeosztázis enzimjei

- nehézfém-kötés
- **reaktív szabadgyökök semlegesítése ($\text{O}_2\cdot^-$, H_2O_2)**

Glutation

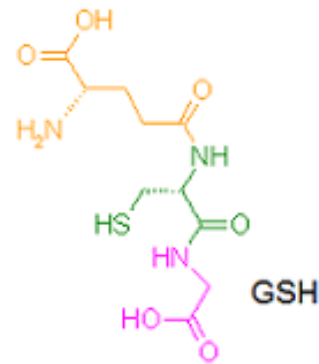
az egyik legfontosabb, kis molekulasúlyú antioxidáns

tripeptid:

glutamát

cisztein

glicin



könnyebben oxidálódik, mint a sejt SH-csoportot tartalmazó enzimjei

hidrogén-peroxid, lipidperoxidok eltávolítása → GPx

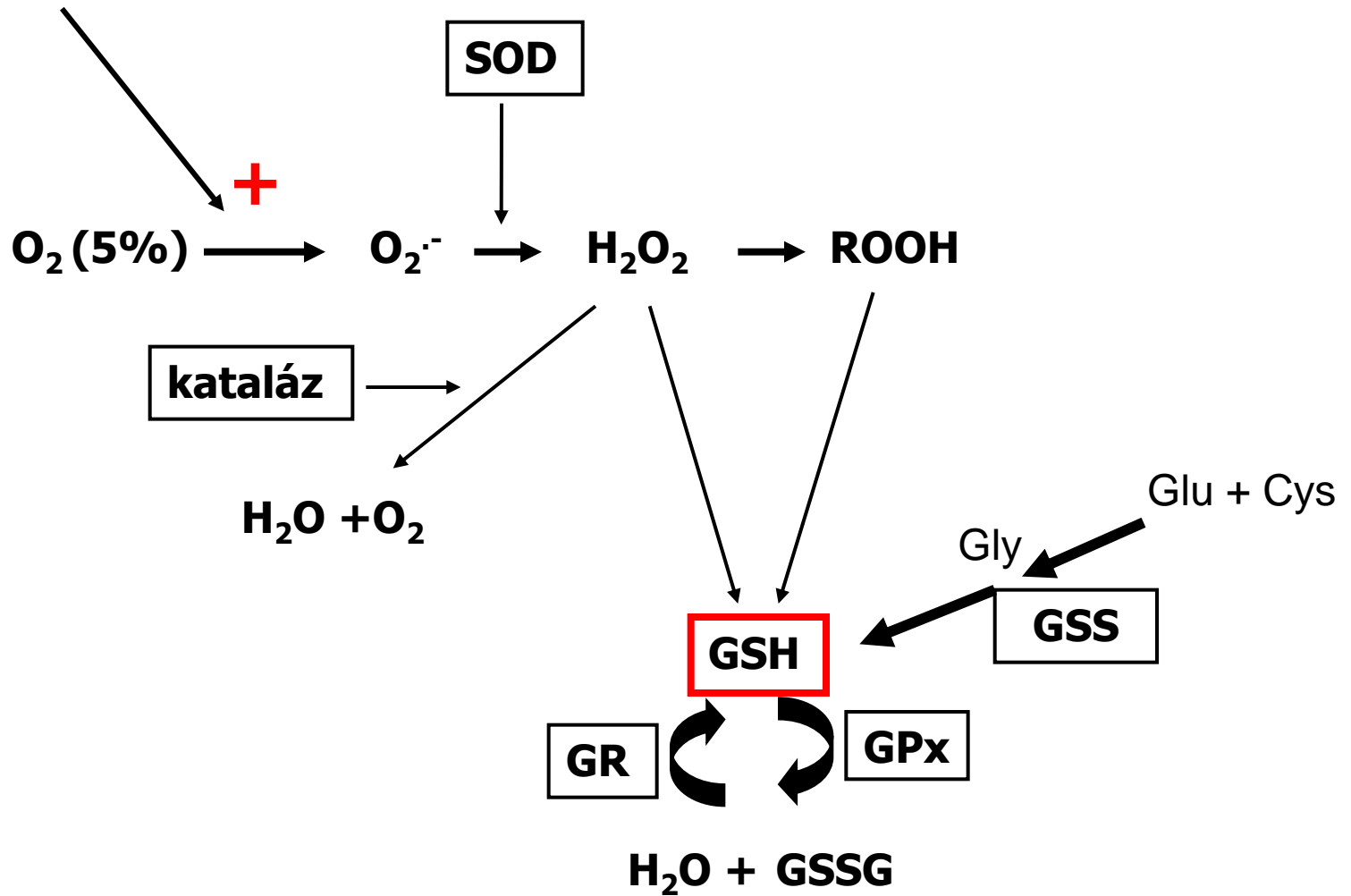
xenobiotikumok átalakítása → GST

aszcorbinsav és rajta keresztül az α -tokoferol **regenerálása**

öregedést késleltető, rák megelőző hatás

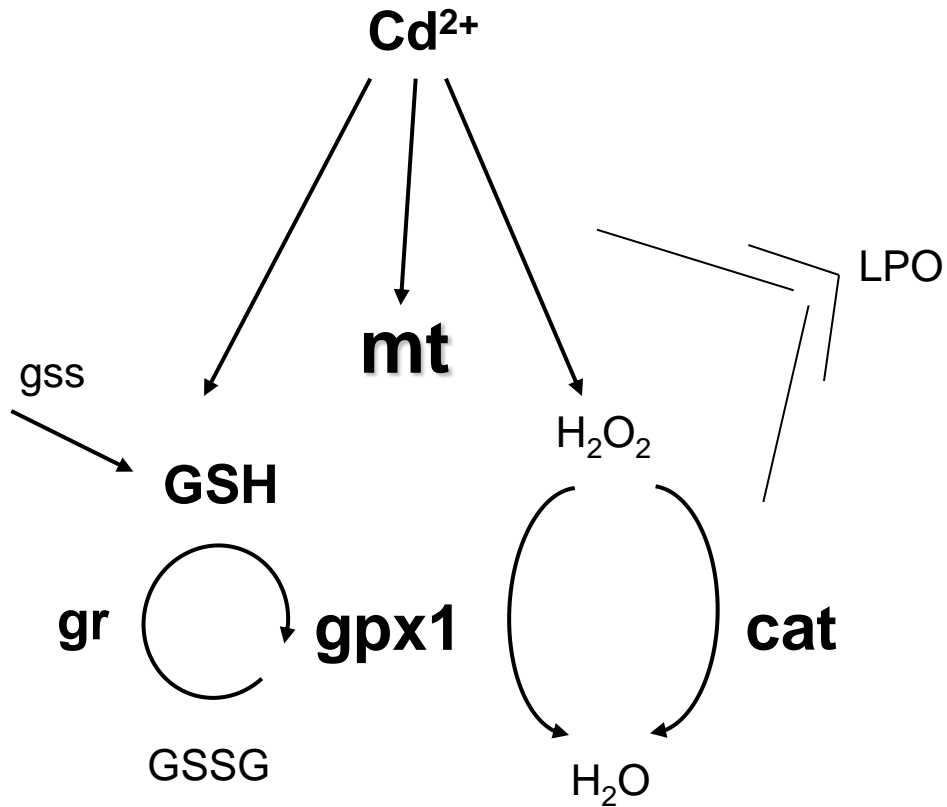
Antioxidánsok

akut kadmium expozíció



Szövet-specifikus stresszválasz

A /máj



B /vese

