



UNIVERZITA KOMENSKÉHO
V BRATISLAVE



JESSENIOVA LEKÁRSKA FAKULTA V MARTINE
Ústav lekárskej biochémie

Biochemické zmeny v organizme
človeka v procese starnutia

doc. Mgr. Eva Babušíková, PhD.

Starnutie

☞ progresívny, vnútorný, univerzálny proces

☞ neodvratný biologický proces, ktorý možno charakterizovať ako postupné zhoršenie fyziologických funkcií a metabolických procesov po reprodukčnej fáze života

☞ postupná akumulácia zmien s časom, ktoré sú spojené alebo zodpovedné za stále sa zvyšujúcu citlivosť k chorobe a smrti s pribúdajúcim vekom

Starnutie

KOMBINÁCIA VIACERÝCH FAKTOROV:

- ✧ rýchlosť metabolizmu
- ✧ kalorický príjem
- ✧ genetické faktory
- ✧ environmentálne faktory
- ✧ životný štýl

Starnutie

postupná strata vitality/aktivity a efektivity väčšiny, ak nie všetkých fyziologických funkcií

atrofia väčšiny orgánov

zvýšená náchylnosť k infekciám, traume a rozličným, imunitným abnormalitám

zvýšená citlivosť k vzniku zhubných nádorov

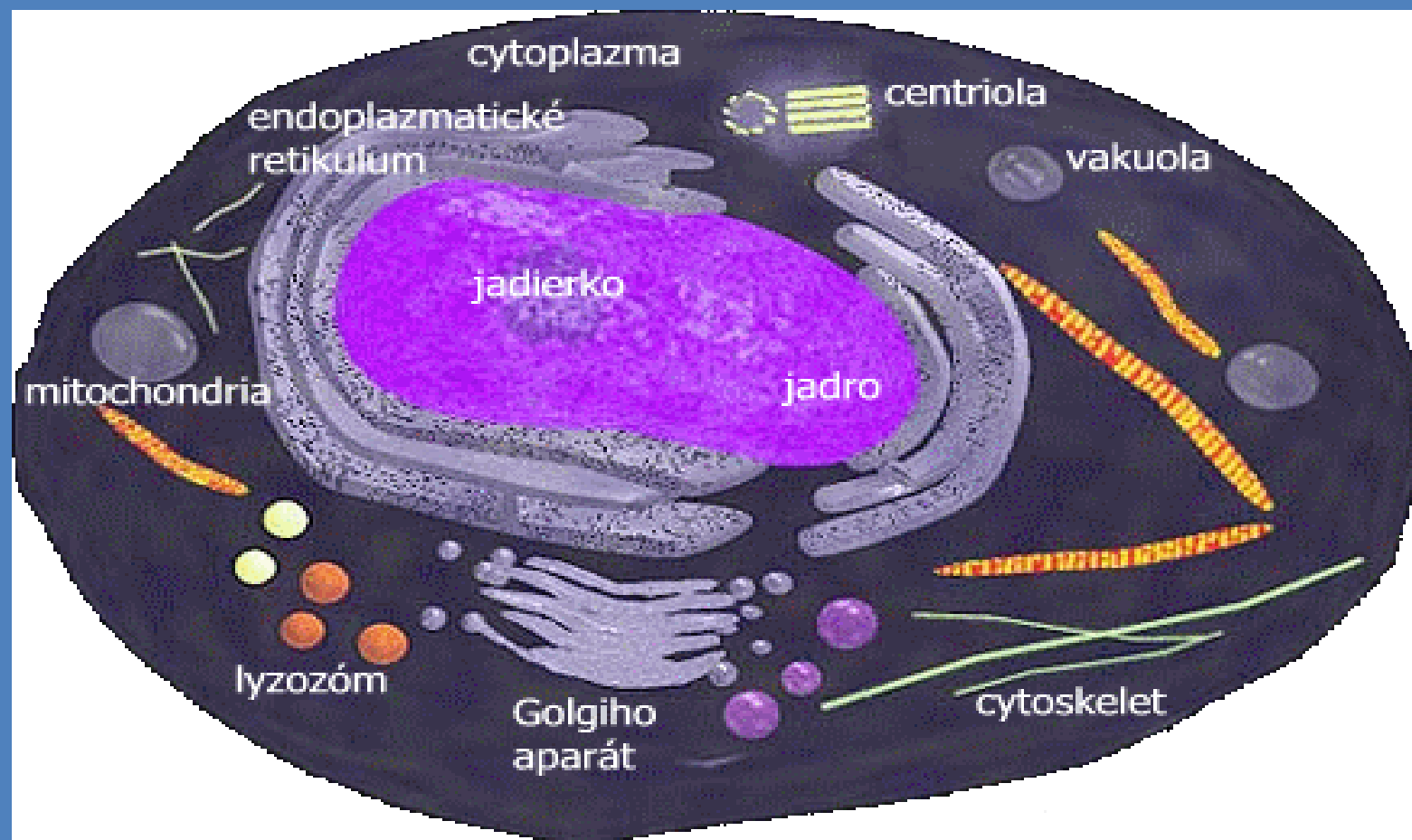
Život

vzájomné interakcie biomolekúl

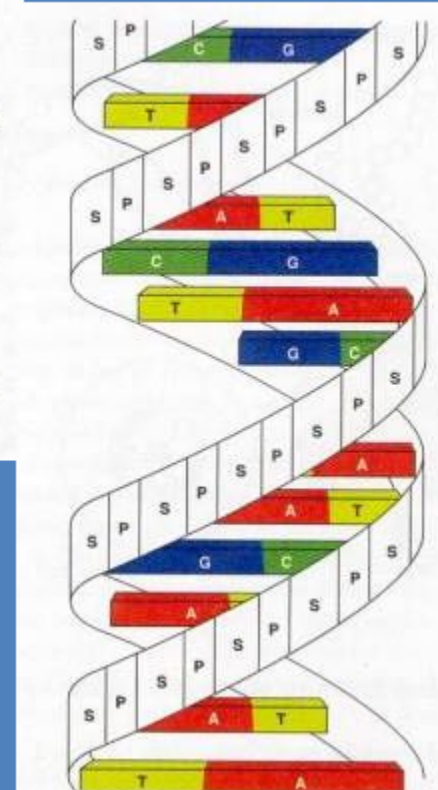
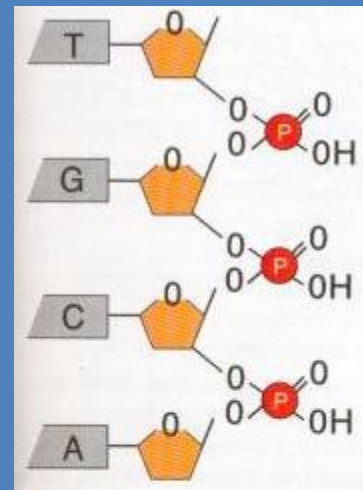
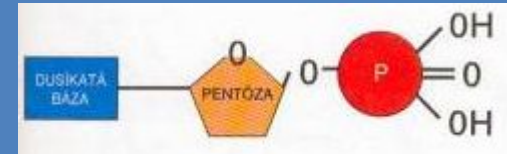
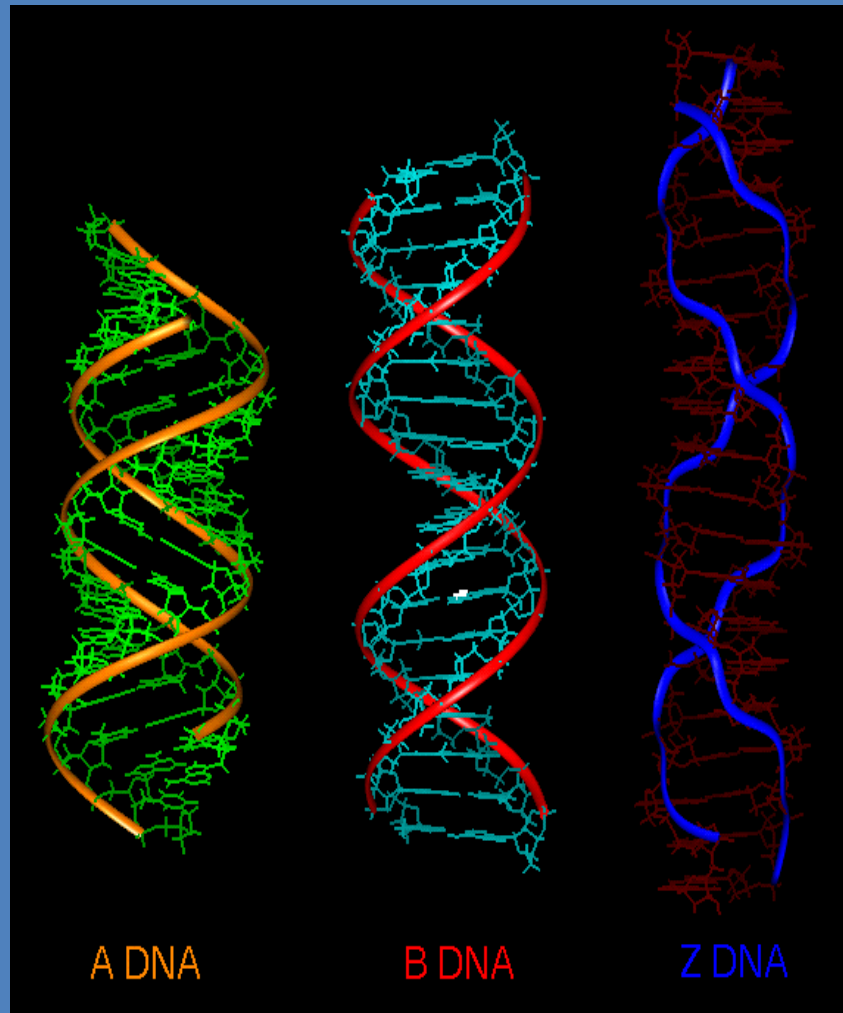
BIOCHÉMIA

chemické zloženie živých organizmov
metabolické procesy v živých sústavách
vzájomné interakcie medzi molekulami

Bunka



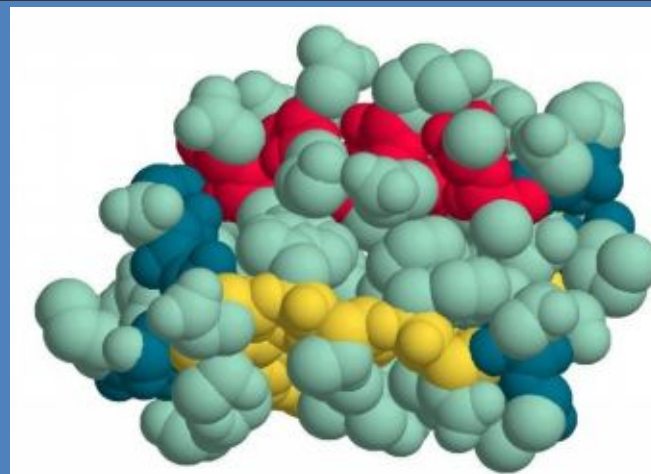
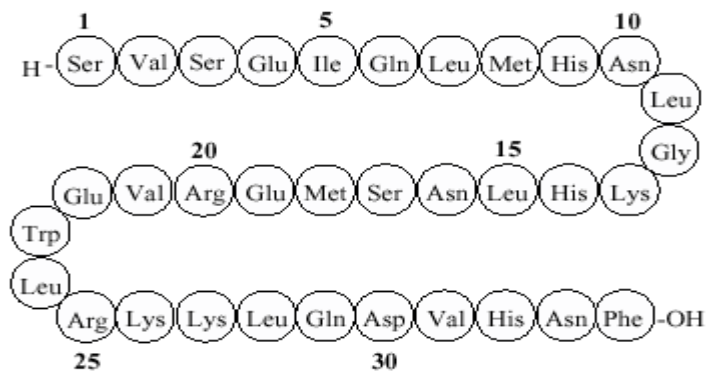
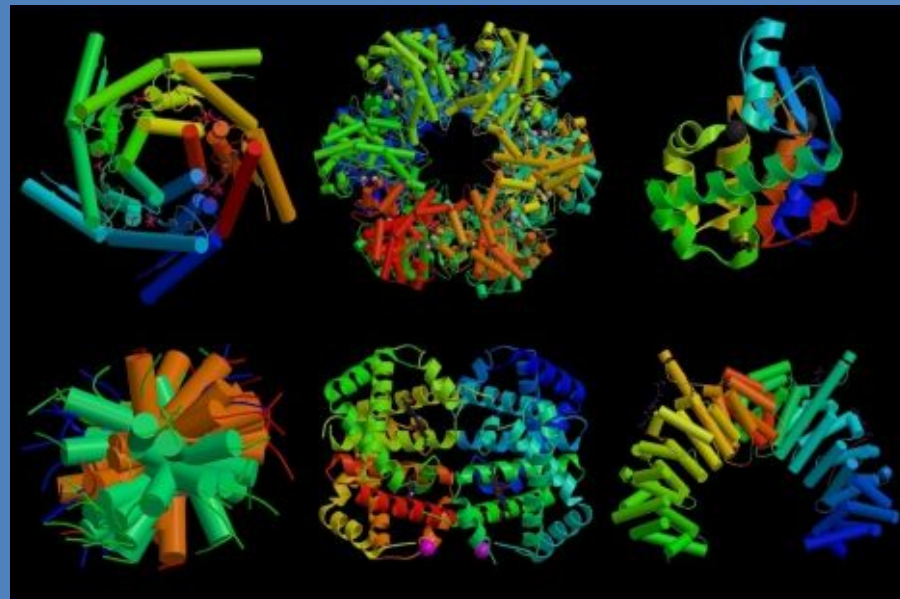
Biomolekuly – DNA



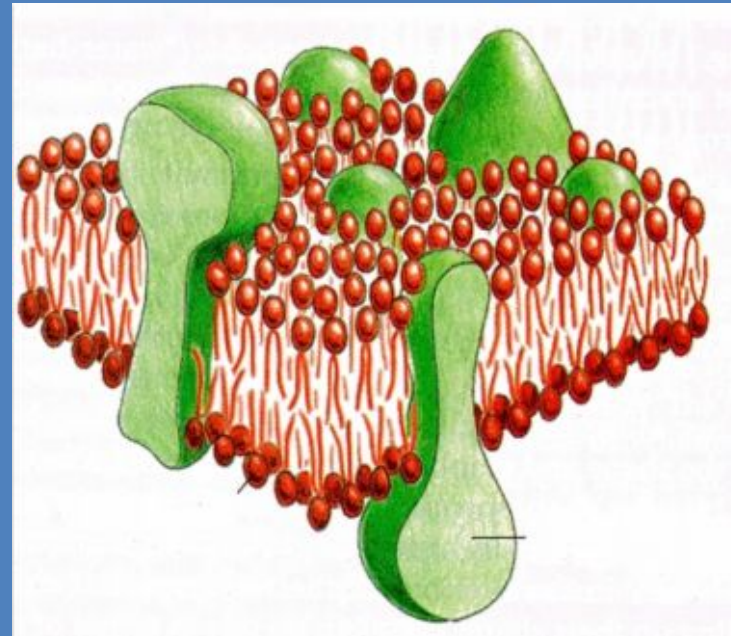
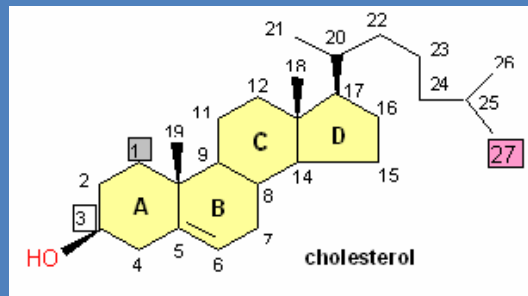
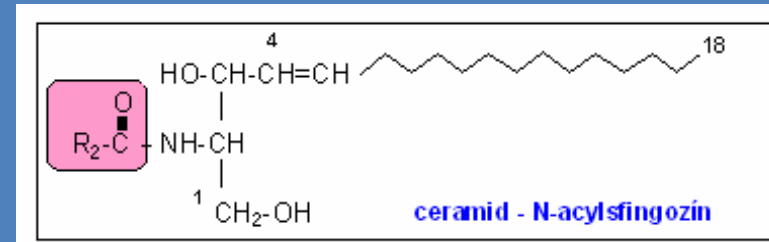
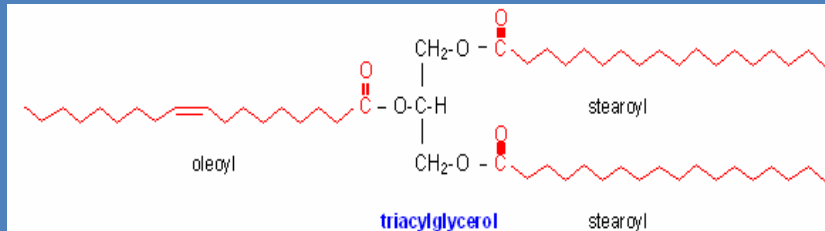
Biomolekuly – bielkoviny

```

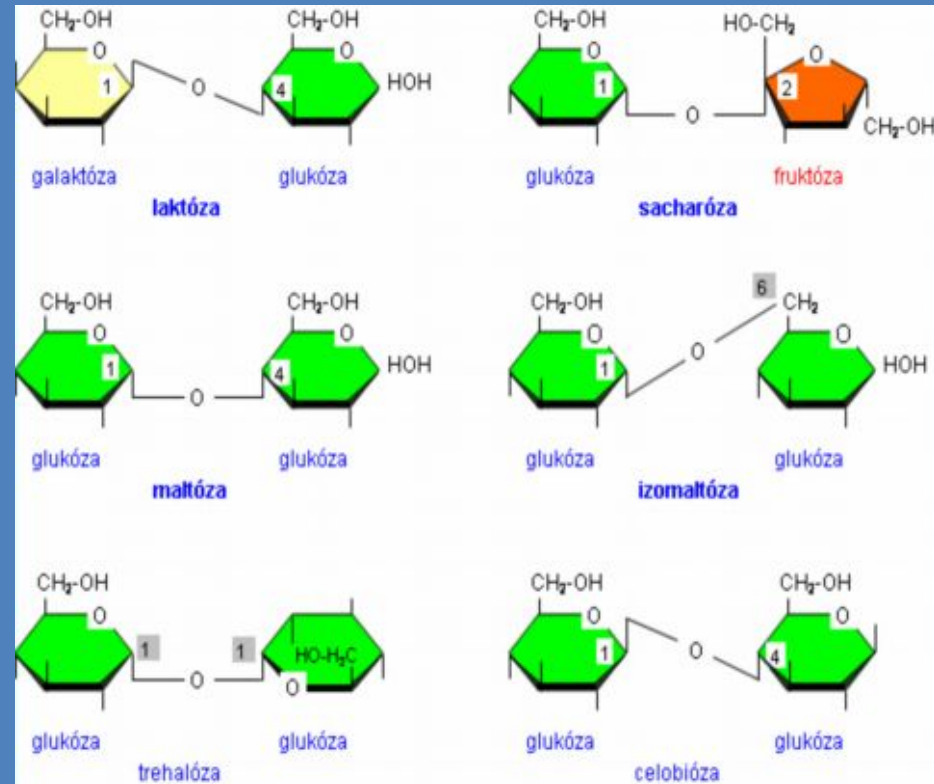
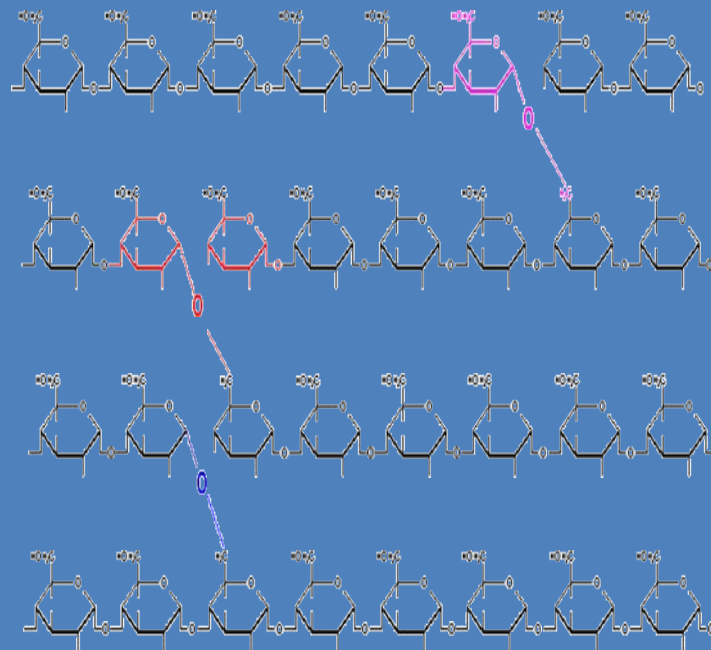
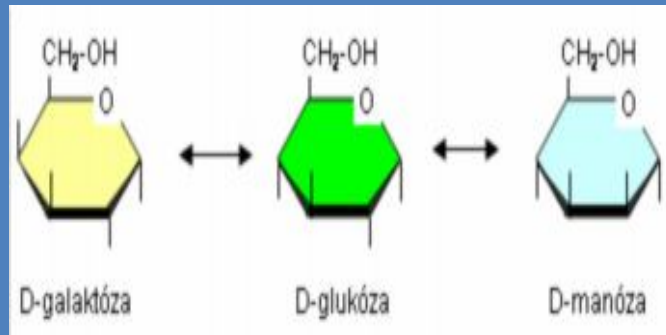
1          gcccaagaacataattttgaaccaacagacctctgcigge
45  atctgcgattgcatttttctgttttaacaacggctgtgctagacgaagtgggaagcccaagac
111  ttatttttgagctcgtgtaagactgagaatcaagtagtcttctgaaaccactaagaggaaaa
177  atgtctgtgacactgcatacagatgtagtgatattaaaatgaagtcitctgtgagaggacccc
    M S V T L H T D V G D I K I E V F C E R T P      22
243  aaacatgtagaatttcttggctcttgtgccagtaattactacaatggctgtatatttcattgg
    K T C E N F L A L C A S N Y Y N G C I F H R      44
309  aatatacagggtttcatggttcaaacaggagatccaacaggaaactggaagaggaggaacagtatt
    N I K G F M V Q T G D P T G T G R G G N S I      66
375  tggggcaagaagtgtgagatgaatcacagtgaatctttaaagcacaatgttagaggtgtgtatct
    W G K K F E D E Y S E Y L K H N V R G V V S      88
441  atggctaatatggcccgaaacccaatggatctcagttcttcacacatattgcaaacagccacat
    M A N N G P N T N G S Q F F I T Y G K Q P H      110
507  ttggacatgaatacacccgtatttggaaaggaatagatggctcggaaactctagatgagttggag
    L D M K Y T V F G K V I D G L E T L D E L E      132
573  aagttgccagtaantgagaagacataccgacctttaaagatgtacacattaaggacataactatt
    K L P V N E K T Y R P L N D V H I K D I T I      154
639  catgccaacccatttgcctcagtagctatgatagacctggacaataaacttgacaaattgtcggaac
    H A N P F A Q *      161
705  acacttattgtgttttaccgggttttaattatgtcagagattgcacatccttctgtgttttaca
771  actatgatcttctatgaatgggtgtaccaggggcgcaccaacagcttttatcccatctcttagag
837  cataattctttatataatgatattccaacataattcttttaattttaaatacaaaaatacatcattt
903  aatttttgttacataigaacattcatttttaaatgctcagccctcaagtcaggcatlttttagtgg
969  cctgattacataattcttccacagcaagtcctgtatcctggagtgtaattttataaaaatttaa
1035  aaagtttttaagaatttaactgtaggacaatttaataatatttgttaaaattaccttcaggct
1101  aaaaaaaaaa
    
```



Biomolekuly – lipidy



Biomolekuly – sacharidy



Starnutie

Stochastické teórie

somatické mutácie

mutačná katastrofa

proteínová glykozylácia

Genómové teórie

vnútorná mutagenéza

programová teória

Vývojové teórie

imunitné teórie

neuroendokrinné teórie

Teória voľných radikálov

Starnutie

🔗 1956 – voľno-radikálová teória starnutia
TEÓRIA OXIDAČNÉHO POŠKODENIA

fyziologický stav



minimálne
oxidačné
poškodenie

stres, ochorenie



zvýšené oxidačné
poškodenie,
ochorenia, starnutie

Starnutie

tvorba $O_2^{\bullet-}$ v mitochondriách

MnSOD

$\bullet NO$

Haberova-Weissova/
Fentonova reakcia

H_2O_2

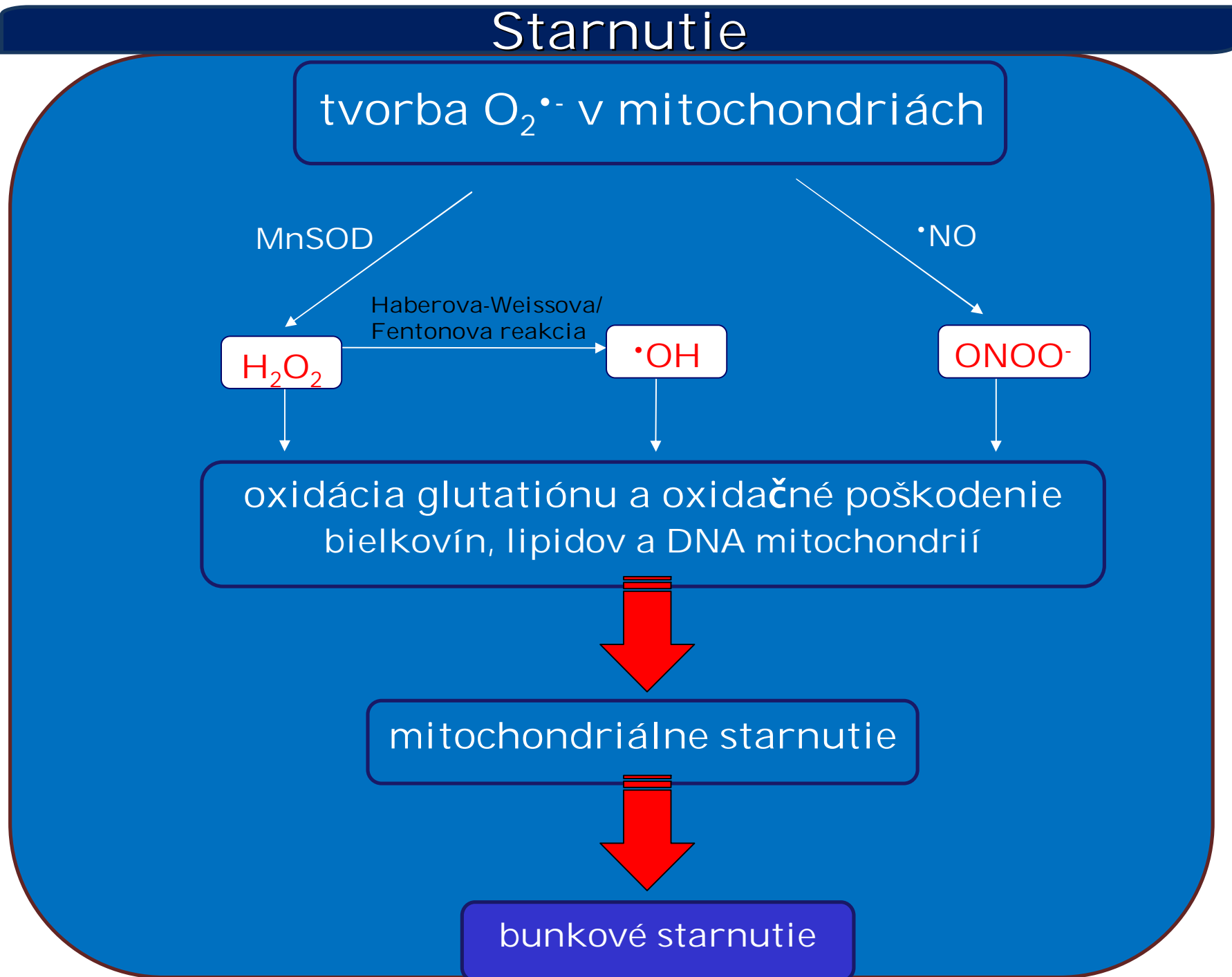
$\bullet OH$

$ONOO^-$

oxidácia glutatiónu a oxidačné poškodenie
bielkovín, lipidov a DNA mitochondrií

mitochondriálne starnutie

bunkové starnutie



Oxidačné poškodenie

starnutie

ateroskleróza

kardiomyopatia
(Keshanova choroba)

cataracta a makulárna
degenerácia

chronická
granulomatózna choroba

diabetes mellitus

poruchy imunitného
systému

ischémia a reperfúzia

hepatopatie

nefropatie

pneumopatie

neurodegeneratívne
poruchy

nutričné karencie

radiačné poškodenie

kožné chorobné stavy

toxický stav
(xenobiotiká, toxicita kovov)

Oxidačný stres/poškodenie

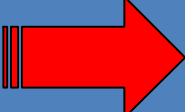
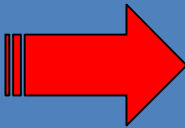


endogénne a exogénne zdroje reaktívnych foriem kyslíka a reaktívnych foriem dusíka



enzymatické a neenzymatické antioxidačné obranné systémy



porušenie rovnováhy v prospech oxidantov  modifikácia bielkovín, modifikácia lipidov, modifikácia nukleových kyselín, modifikácia sacharidov  vznik a rozvoj ochorení

Oxidačné poškodenie

endogénne zdroje reaktívnych foriem kyslíka

mitochondrie

peroxizómy

fagocyty

cytochróm P₄₅₀ enzýmy

NADPH oxidázy

syntáza oxidu dusného

xantínoxidáza

endoplazmatické retikulum

hémové bielkoviny

intenzívna fyzická činnosť

reakcie iónov kovov (Fe, Cu,
Ti, Ni, Co, V, Pb, Mo, As)

exogénne zdroje reaktívnych foriem kyslíka

cigaretový dym

ultrafialové svetlo

ionizujúce žiarenie

znečistenie prostredia

ozón

chemoterapeutiká

pesticídy

organické rozpúšťadlá

alkohol

kovy

REAKTÍVNE FORMY KYSLÍKA /REAKTÍVNE FORMY DUSÍKA

voľné radikály

$O_2^{\bullet-}$	superoxidový anión
$\bullet OH$	hydroxylový radikál
$ROO\bullet$	lipidový peroxid
$RO\bullet$	alkoxylový radikál
$RS\bullet$	tiyl
$\bullet NO$	oxid dusnatý
$NO_2\bullet$	dusíkový dioxid
$ONOO^-$	nitrozoperoxylový anión
$\bullet CCl_3$	trichlórmetyl

ne-radikály

H_2O_2	peroxid vodíka
$HClO$	kyselina chlórna
1O_2	singletový kyslík
O_3	ozón
HNO_2	kyselina dusitá
N_2O_3	oxid dusitý
NO^-	anión oxidu dusného
$ROONO$	peroxynitrit alkylu

ANTIOXIDAČNÉ OBRANNÉ MECHANIZMY

enzymatické

SOD – superoxiddismutáza
 $2O_2^{\bullet-} + 2H \rightarrow H_2O_2 + O_2$

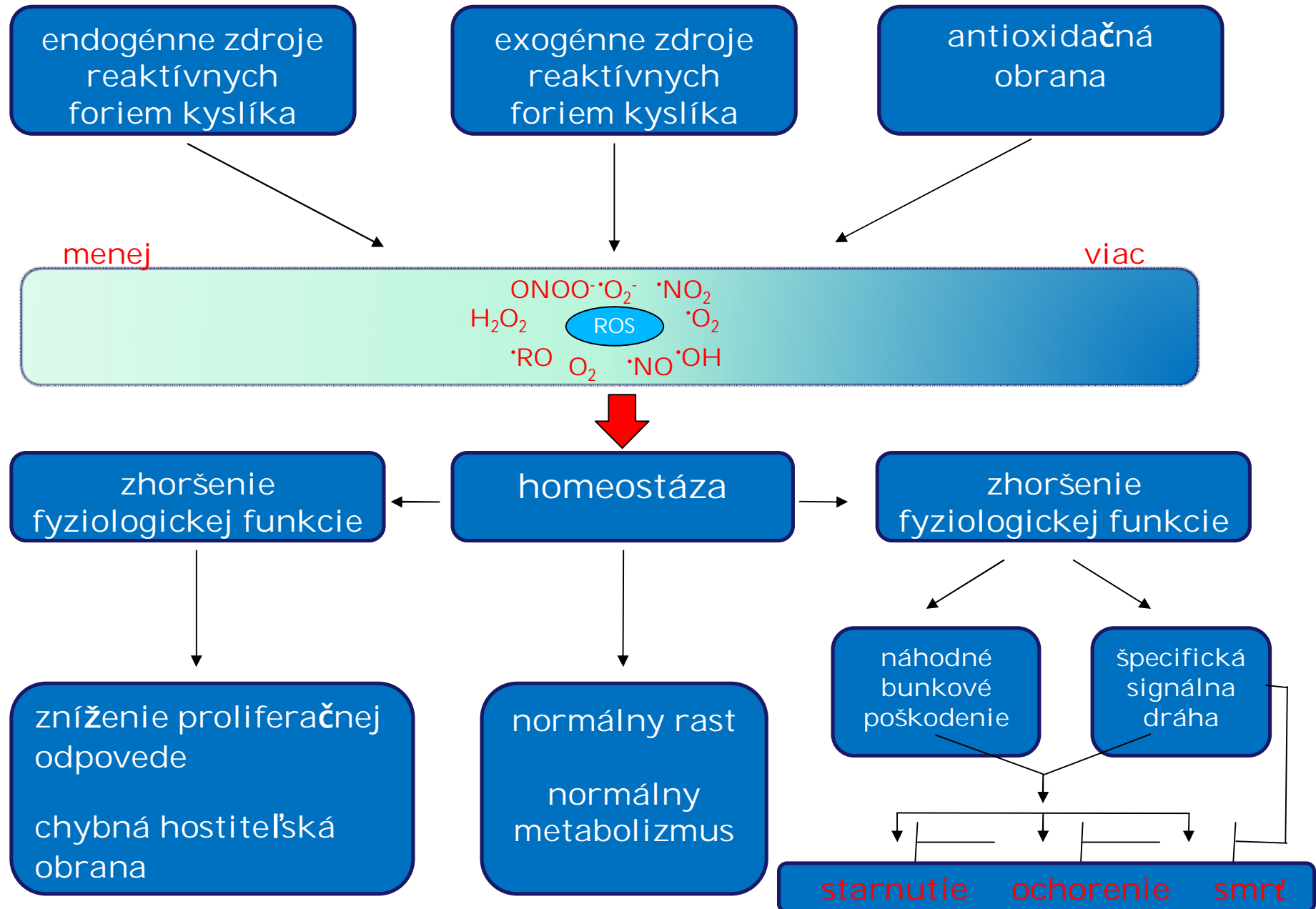
CAT – kataláza (peroxizomálne viazaná)
 $2H_2O_2 \rightarrow O_2 + H_2O$

GTPx – glutatiónperoxidáza
 $2GSH + H_2O_2 \rightarrow GSSG + 2H_2O$
 $2GSH + ROOH \rightarrow GSSG + ROH + 2H_2O$

neenzymatické

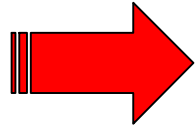
albumín, transferín, ceruloplazmín
 vitamín A, vitamín C, vitamín E
 cysteín, sulfhydrylová skupina,
 koenzým Q
 kyselina močová, bilirubín
 flavonoidy
 tioéterové zlúčeniny

Oxidačné poškodenie

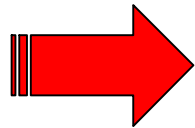


Oxidačné poškodenie

lipidy

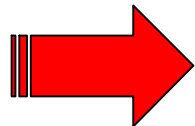


hydroperoxidy lipidov
reaktívne aldehydy

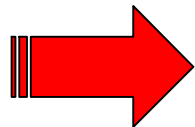


zmeny fluidity a priepustnosti
membrán, sekundárne
poškodenie bielkovín a DNA

DNA



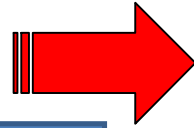
modifikácia báz, zlomy, krížne
väzby



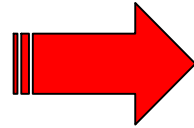
mutácie, translačné chyby,
inhibícia proteosyntézy

Oxidačné poškodenie

bielkoviny

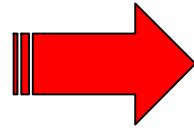


sieťovanie, fragmentácia, nové funkčné skupiny

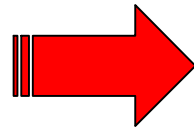


zmeny v transporte iónov, vstup Ca^{2+} do cytoplazmy, zmeny v aktivite enzýmov

sacharidy



glykácia, glykooxidácia
vznik koncových produktov
pokročilej glykácie

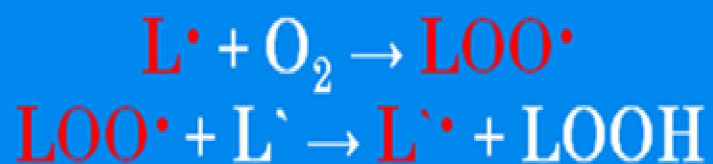


sekundárne modifikácie
bielkovín, lipidov

Oxidačné poškodenie



iniciácia

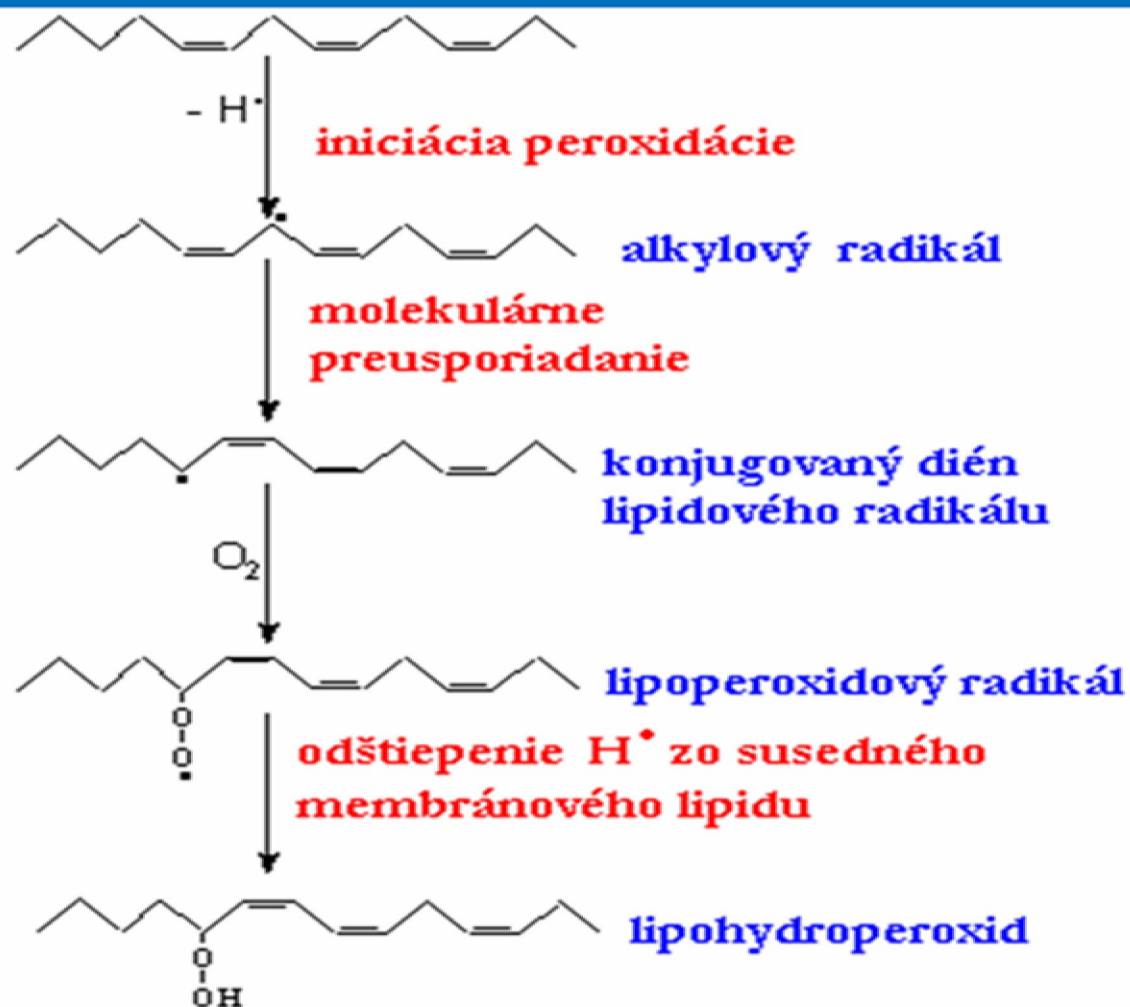


propagácia
propagácia

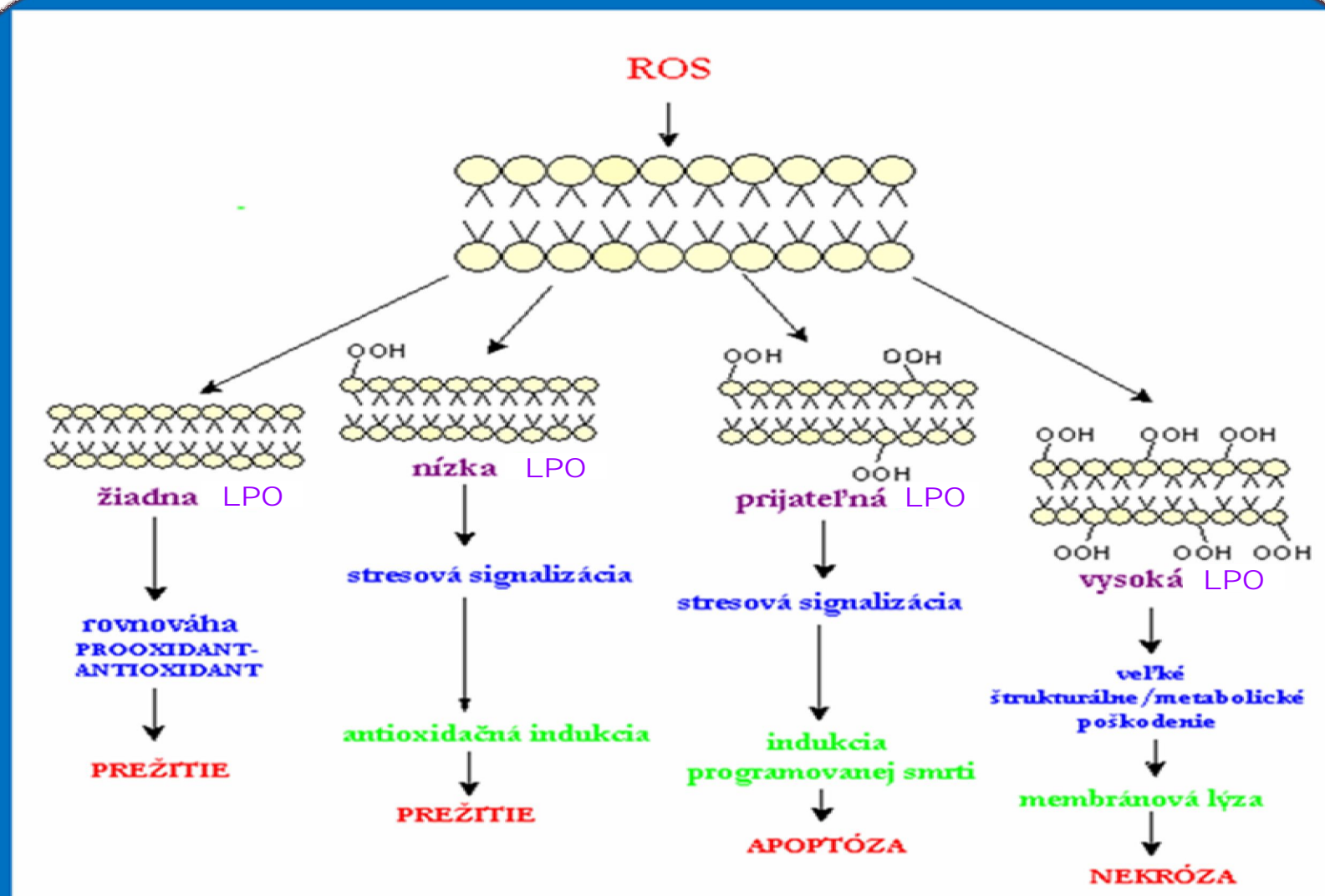


terminácia
terminácia

Oxidačné poškodenie



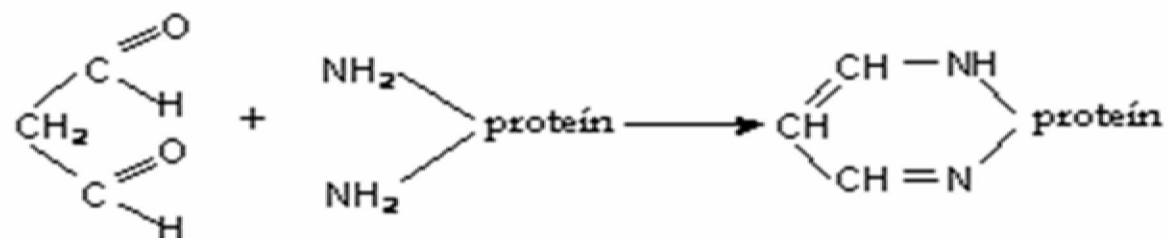
Oxidačné poškodenie



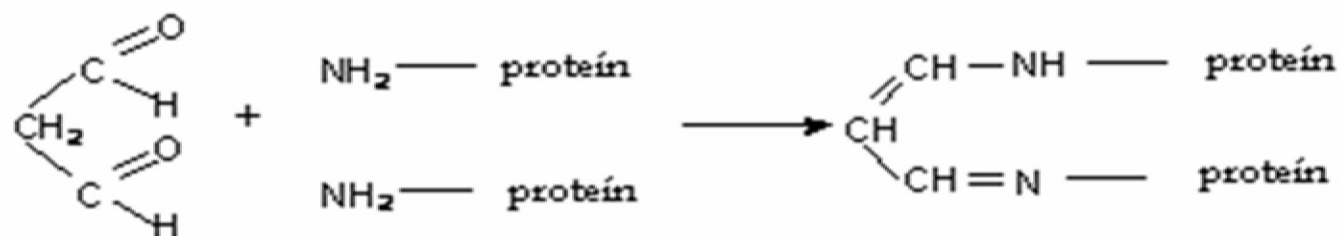
Oxidačné poškodenie

SIEŤOVANIE BIELKOVÍN

a) intramolekulárne

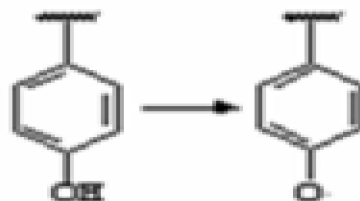


b) intermolekulárne

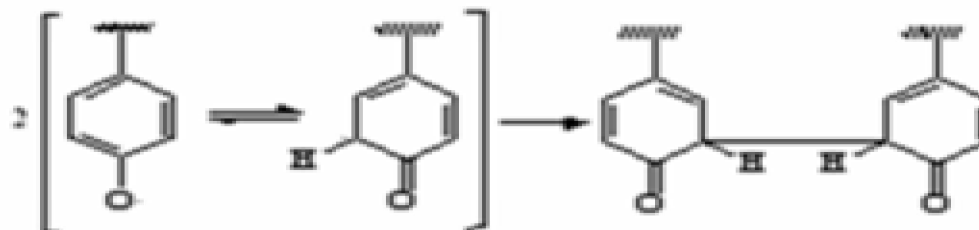


Oxidačné poškodenie

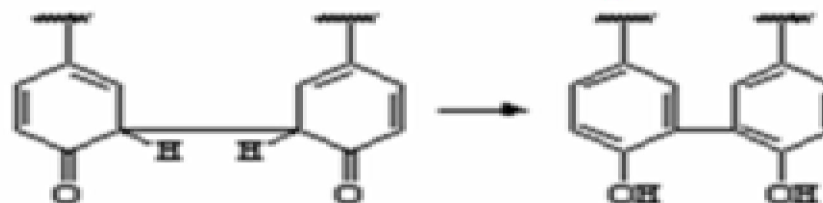
tvorba tyrozylového radikálu



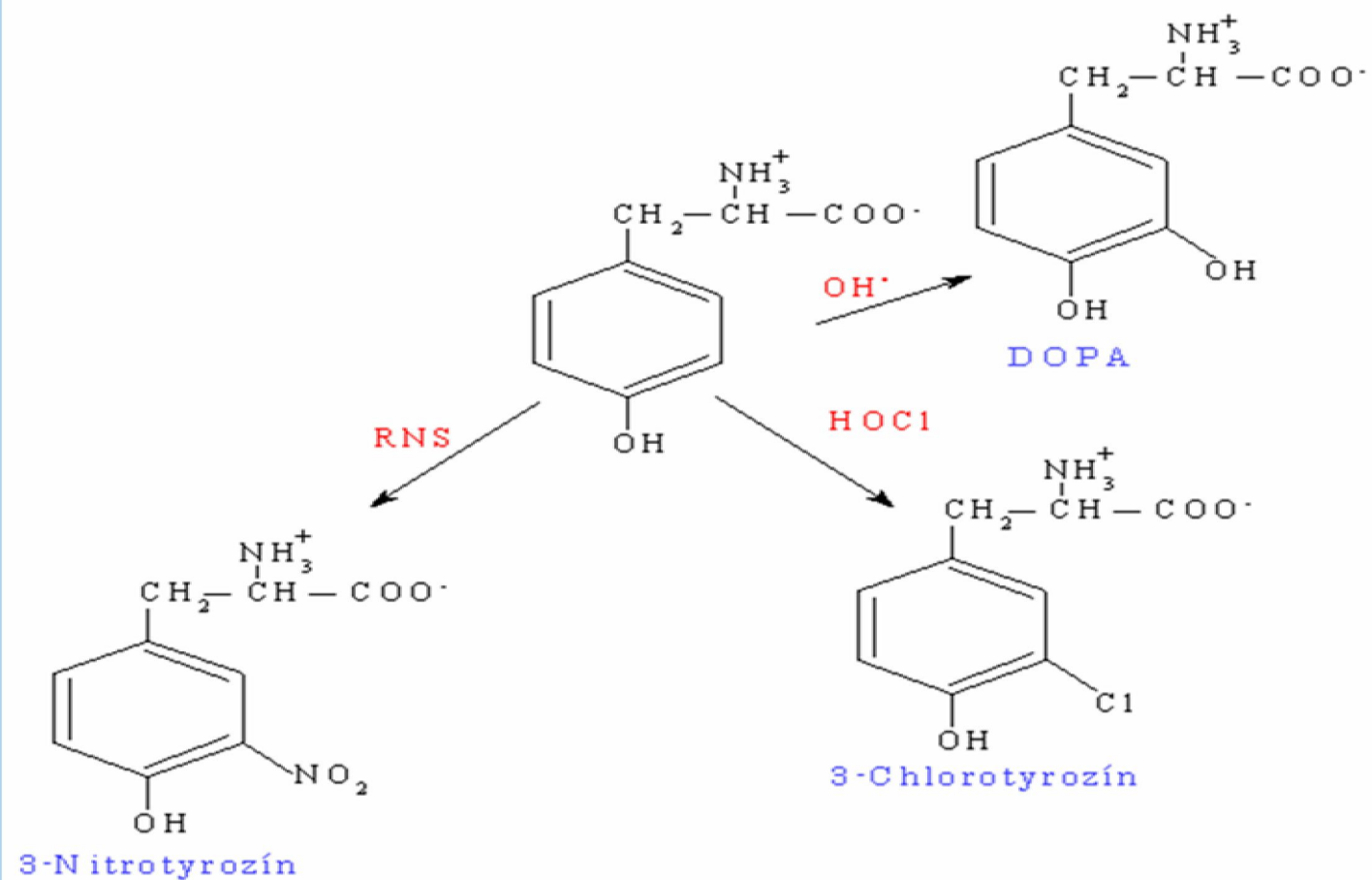
izomerizácia radikálu a diradikálová reakcia



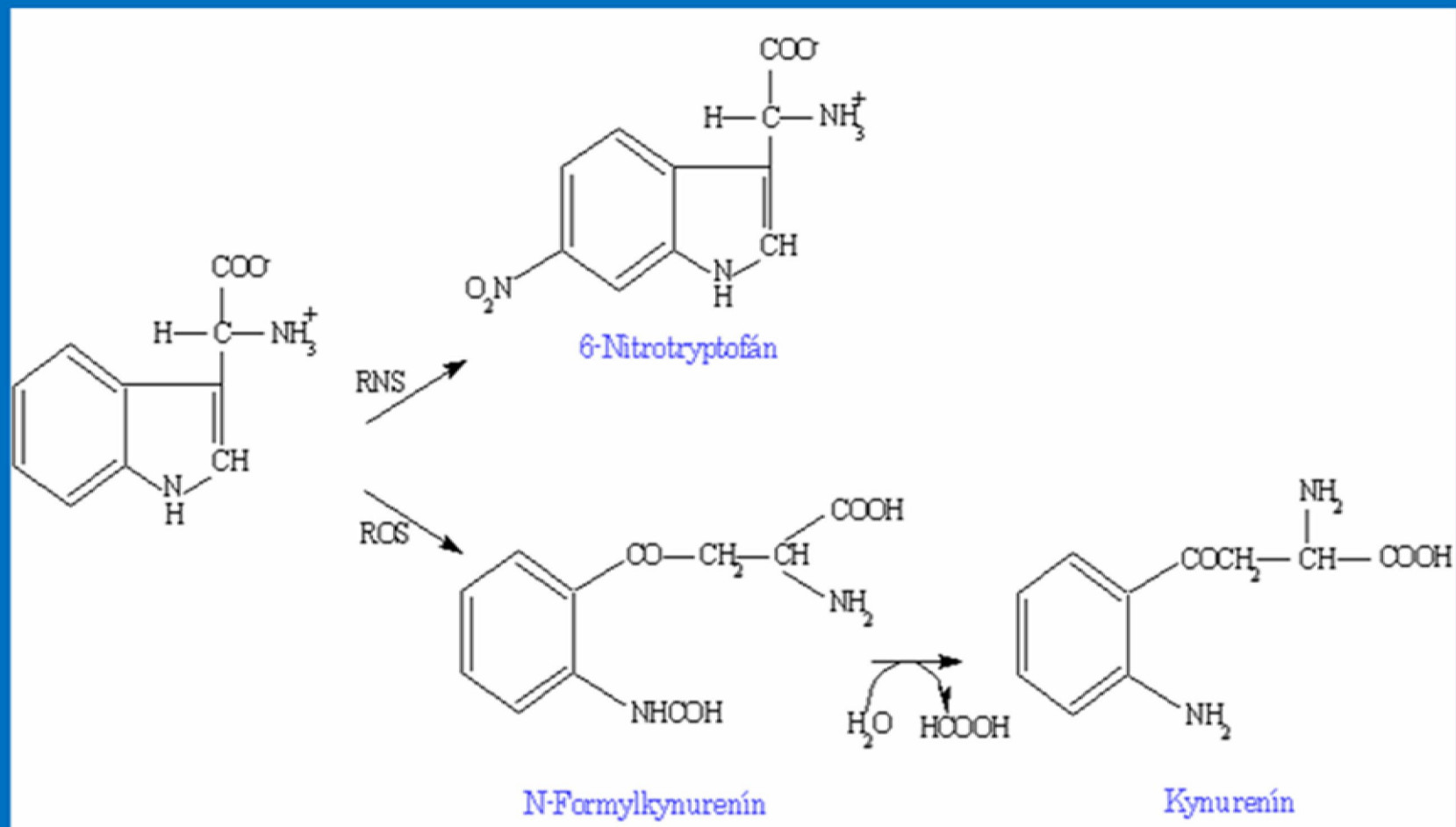
tautomerizácia - vznik dityrozínu



Oxidačné poškodenie



Oxidačné poškodenie



Mozog

☞ vysoký obsah nenasýtených mastných kyselín

☞ spotrebuje veľké množstvo kyslíka

☞ exkluzívne využívanie glukózy

☞ chudobný na antioxidanty

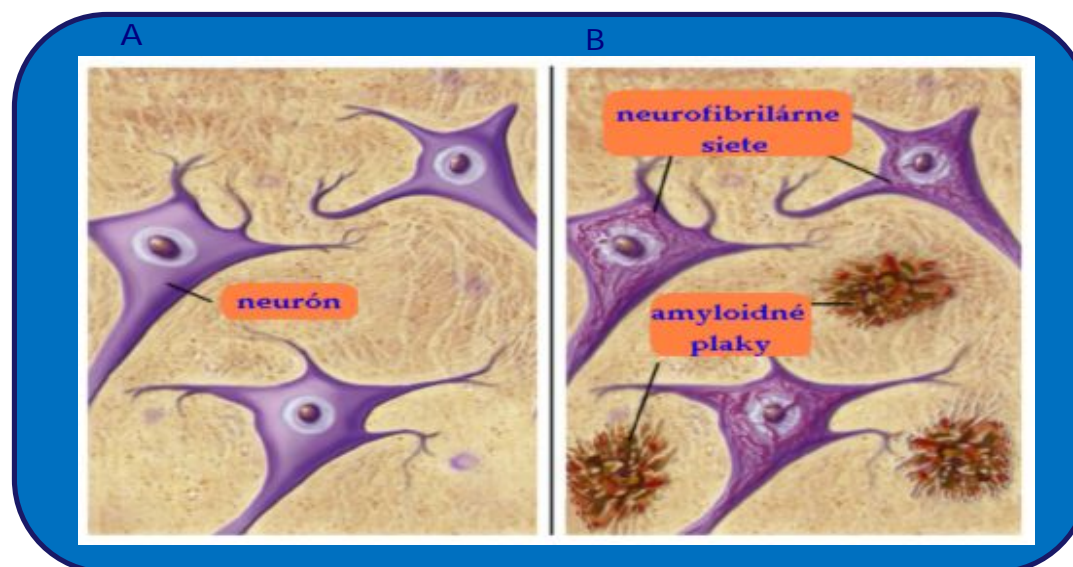
☞ vysoký obsah železa

Alzheimerova choroba

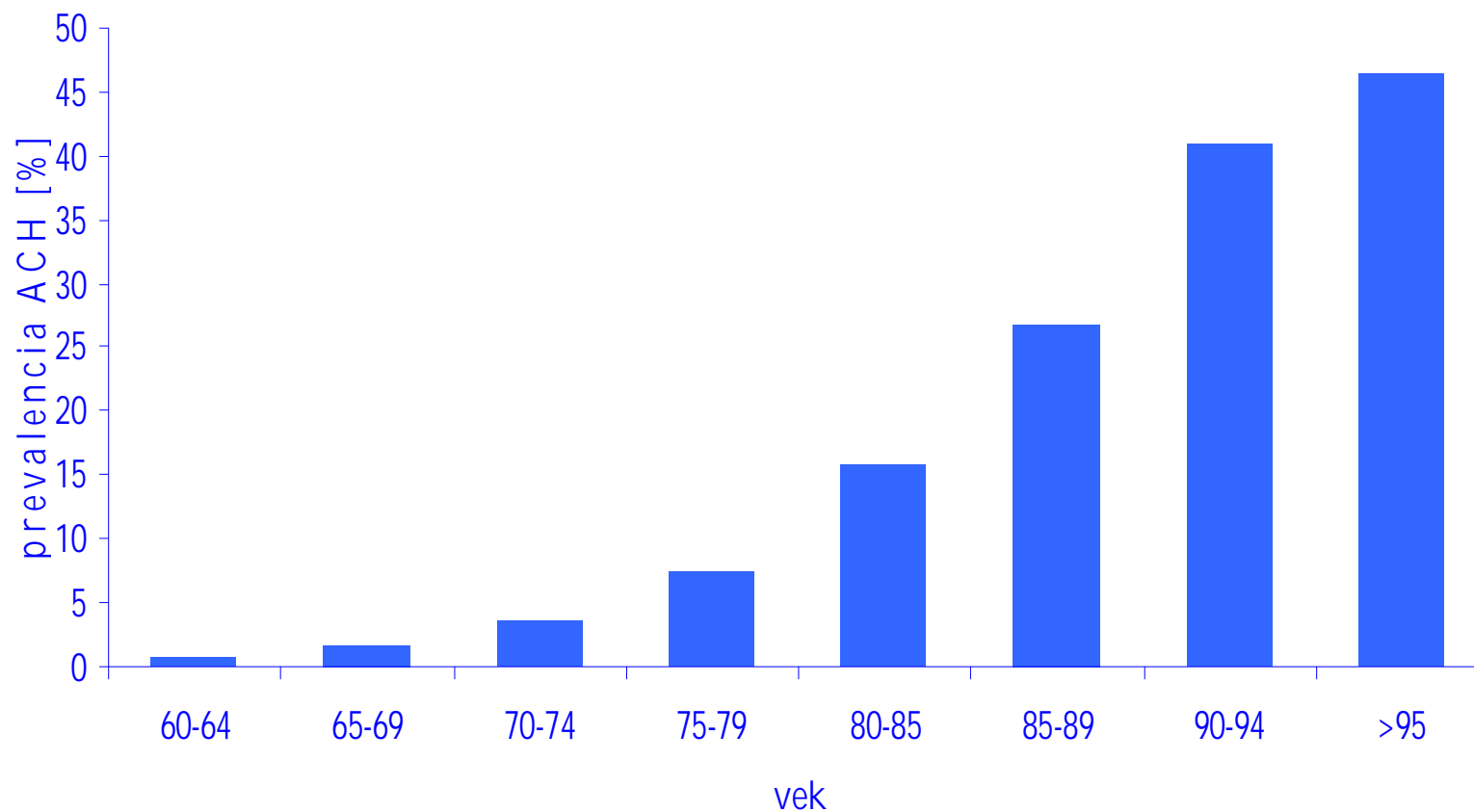
🧠 senilné plaky, β -amyloidný peptid, τ -bohaté neurofibrilárne siete

🧠 genetické (mutácie v APP, PS1, PS2, ApoE) faktory

🧠 environmentálne faktory



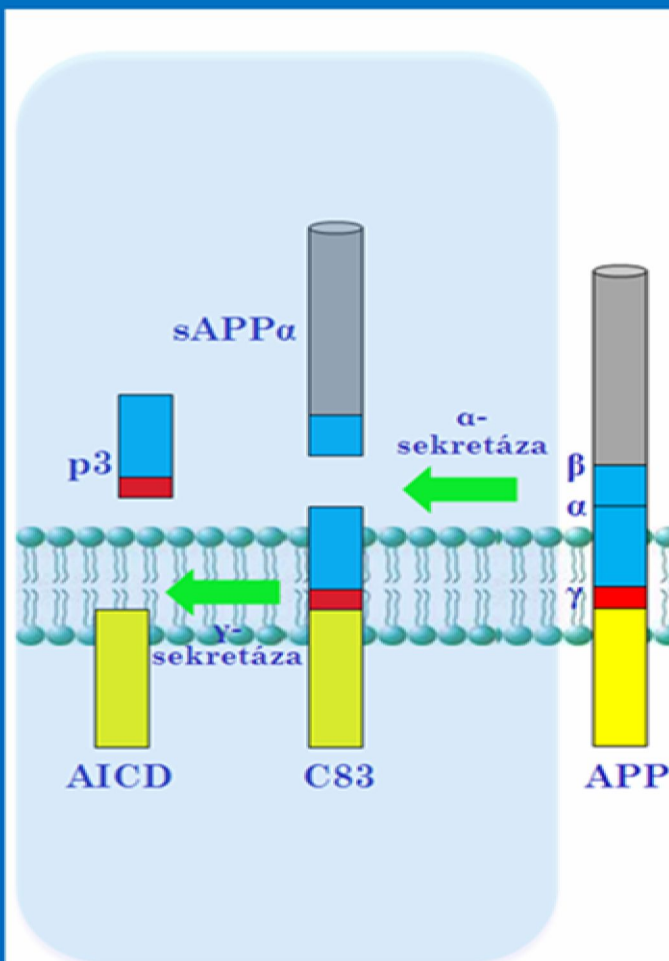
Alzheimerova choroba



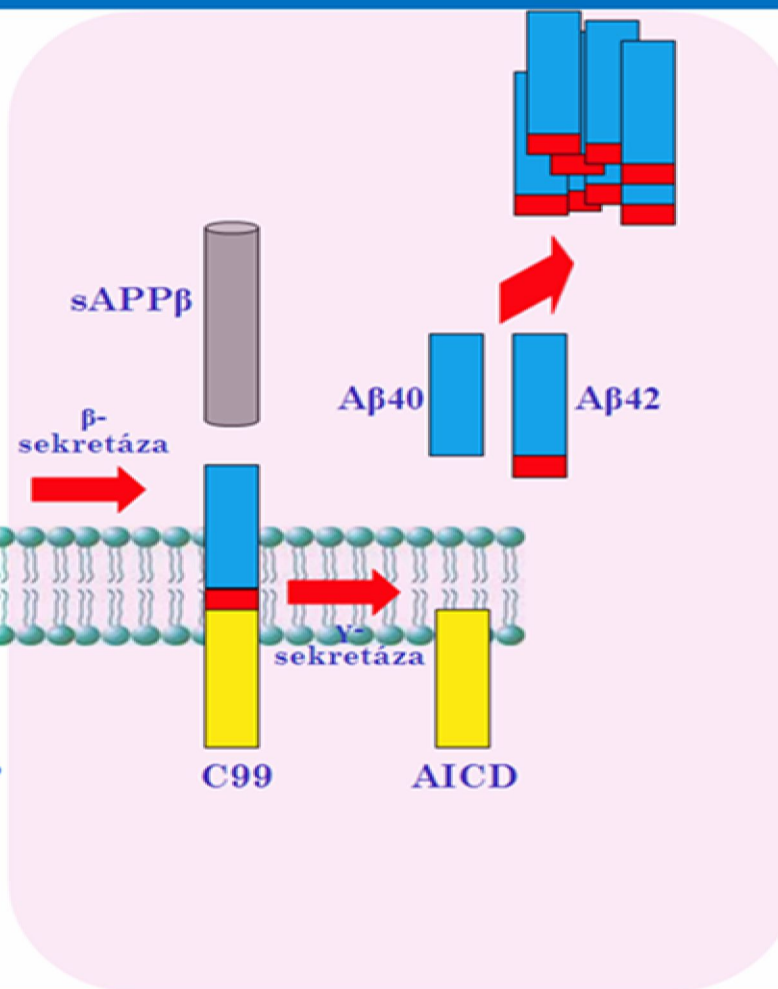
EuroCoDe (2009)

Alzheimerova choroba

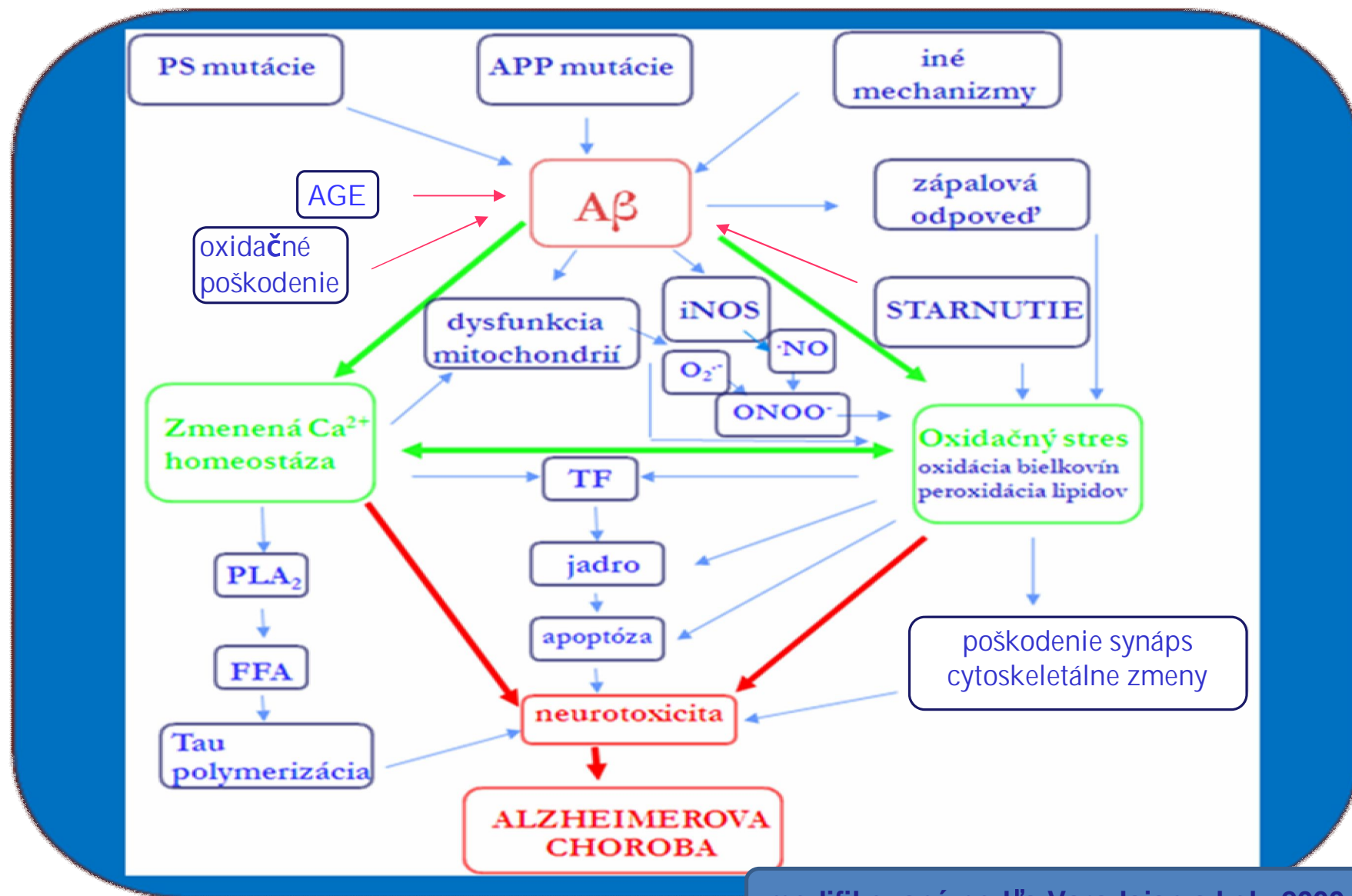
Neamyloidná úprava APP



Amyloidná úprava APP



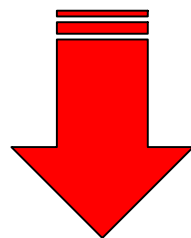
Alzheimerova choroba



modifikované podľa Varadajan a kol., 2000

Alzheimerova choroba

Oxidačné poškodenie je dôležitou súčasťou mechanizmov poškodzujúcich neuronálne tkanivo pri Alzheimerovej chorobe.



Reaktívne formy kyslíka a reaktívne formy dusíka môžu byť faktormi, ktoré urýchľujú metabolické procesy pri Alzheimerovej chorobe.

Starnutie – prevencia

☞ mentálne aktívny spôsob života

☞ fyzicky aktívny spôsob života

☞ správna životospráva

☞ minimalizovať škodlivé faktory
vonkajšieho prostredia

Ďakujem za pozornosť

„...veda je budova s neskutočnou krásou a rozlohou, stavaná ľuďmi, z ktorých každý pridá svoj kameň do rastúcej štruktúry, každý však musí vystúpiť po kameňoch svojích predchodcov, aby sa dostal na miesto, kde môže položiť svoj príspevok...”