

Radikali, verižne radikalske reakcije, ROS, RNS, RSS in oksidativni stres, Antioksidanti

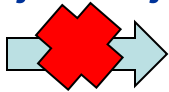
doc.dr. Janez Mravljak, mag.farm.



- *Predavanja: **Radikali: reaktivnost, kemične in biološke lastnosti**; prof.dr. Slavko Pečar; predavanja pri FK1*
- *Učbenik: B. Halliwell, J. Gutteridge: **Free radicals in biology and medicine**; 4. izdaja, 2007*
- *Seminar na domači strani FFA: **Antioksidanti***

Kaj so radikali? Kako nastanejo?

- Radikali so *atomi, ioni* ali *molekule*, ki imajo v svoji strukturi najmanj **en nesparjen elektron**.



Izjema: elementi prehodnih kovin (ioni, kompleksi)


- Nastanejo pri enoelektronskih *redukcijah, oksidacijah* in pri *homolitski cepitvi kovalentne vezi* pod vplivom *svetlobe, toplote* in *sevanja*.
- Težnja elektrona po pritegnitvi partnerskega elektrona je vzrok za **kemično reaktivnost radikalov**, ki je odvisna od strukture radikala. Radikali so lahko izredno reaktivni - življenjska doba je v področju 10^{-3} s, lahko pa so stabilni desetletja.

Značilnosti radikalnih reakcij



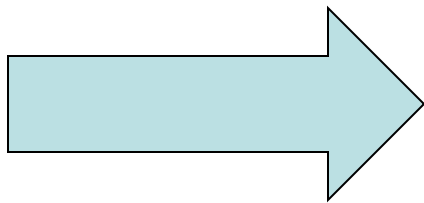
- Radikalne reakcije so na splošno zelo hitre, razvejane, stalno prisotne, nanje ne vplivajo okoliški pogoji.

(hitrostna konstanta za $\text{HO}\cdot$: $10^8 - 10^{11} \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$)

- Radikalne reakcije so dostikrat verižne reakcije, to so reakcije, kjer stalno nastajajo novi radikali.
 - Fiziološke koncentracije radikalov: $10^{-7} - 10^{-11} \text{ mol/L}$
- 

Značilnosti radikalnih reakcij

- Najpomembnejša značilnost radikalnih reakcij je, da radikali reagirajo po enem od opisanih načinov:
 - privzem vodika,
 - adicija na dvojno vez
 - reakcija z radikaloms katerokoli spojino, ki jo srečajo.



KAOS

- Pritegnitev vodikovega atoma:



- Pritegnitev elektrona:



- Adicija na dvojno vez



- Reakcija dveh radikalov



Hitrostne konstante za reakcijo HO• z makromolekulami

DNA $8 \times 10^8 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$

RNA $1 \times 10^9 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$

Hialuronan $7 \times 10^8 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$

Linolenska kisl. $9 \times 10^9 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$

Kolagen $4 \times 10^{11} \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$

Albumin $8 \times 10^{10} \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$

Antioksidanti:

Askorbat $1 \times 10^{10} \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1},$

GSH $1.4 \times 10^{10} \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1},$

Trolox C $6.9 \times 10^9 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$

Radikalske okvare lipidov, proteinov in DNK

**Membrane, lipidi: LIPIDNA
PEROKSIDACIJA**

Spremenjena struktura in funkcija

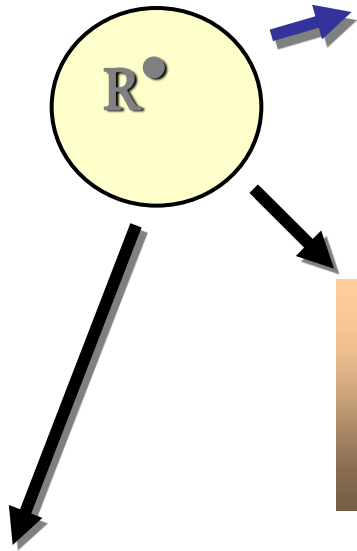
**PROTEINI: peptidna veriga, stranske
skupine**

Spremenjena struktura in funkcija

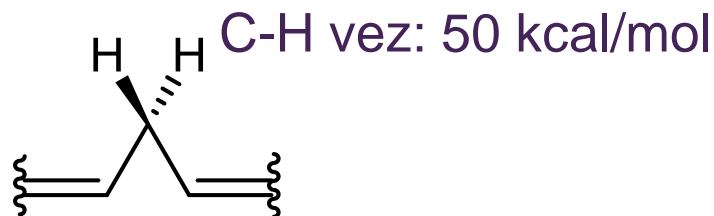
DNA: nukleinske baze, sladkor

Spremenjena struktura in funkcija:

mutacije, teratogenost, kancerogenost



Lipidna peroksidacija

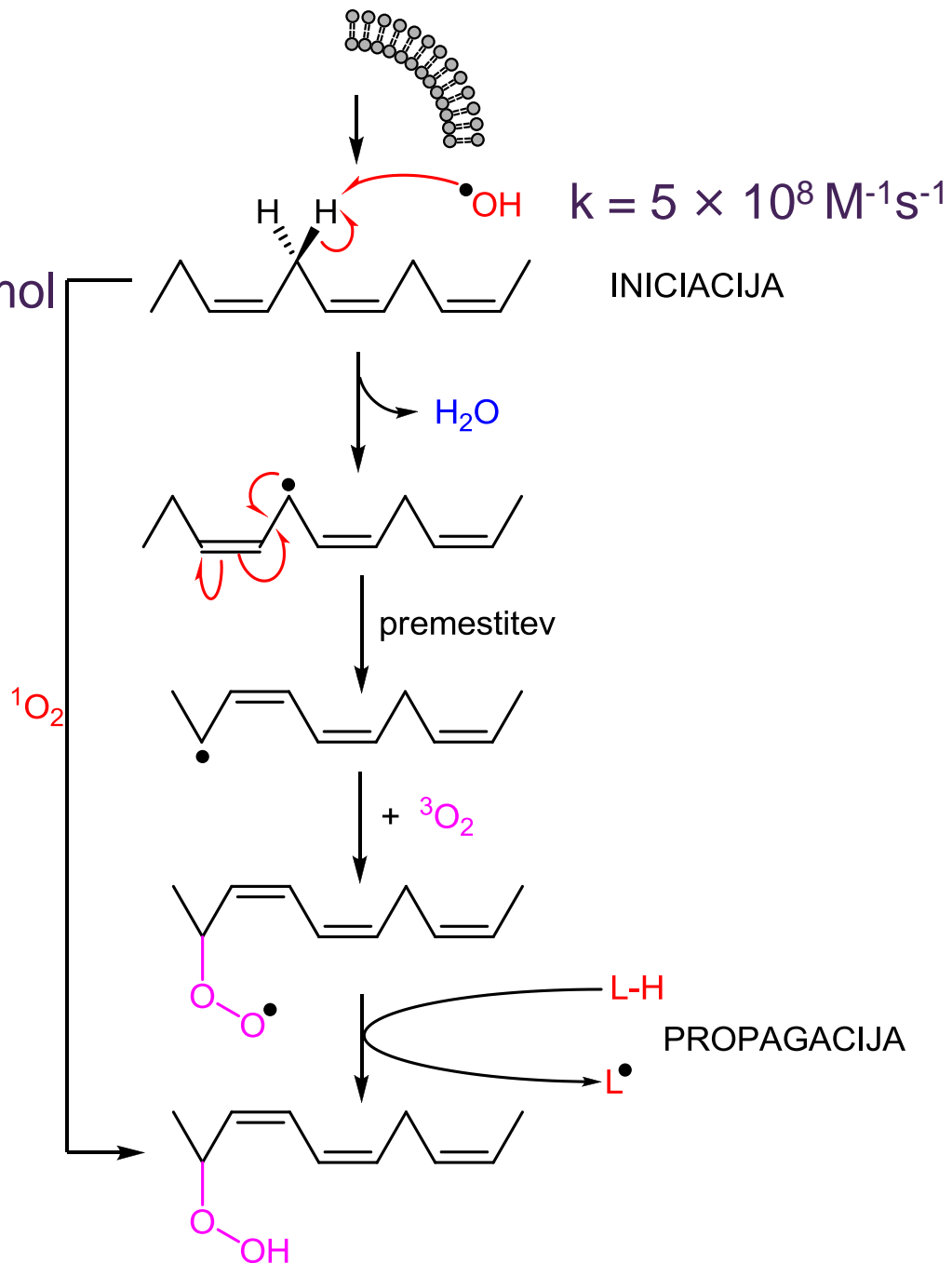


Redukcijski potencial
(PUFA[•]/PUFA):

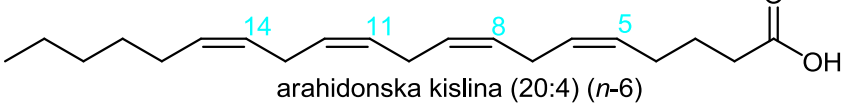
$$E^{\circ} = 0,6 \text{ V} \quad (\text{pH} = 7)$$

PUFA lahko oksidirajo:
OH[•], HO₂[•], RO[•], ROO[•]

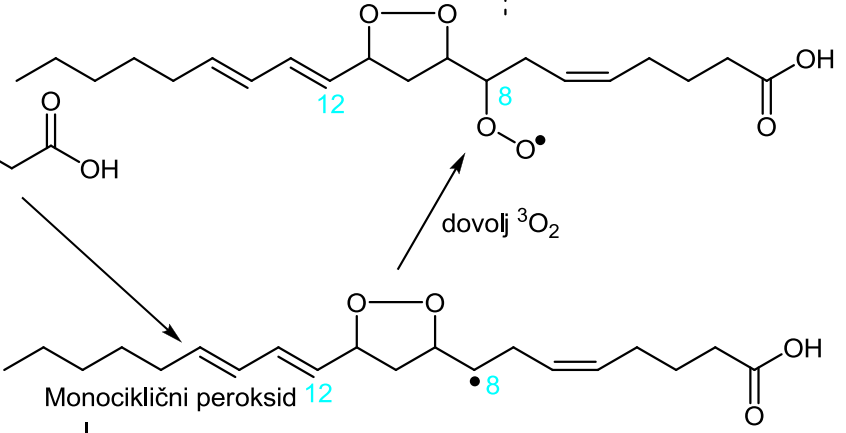
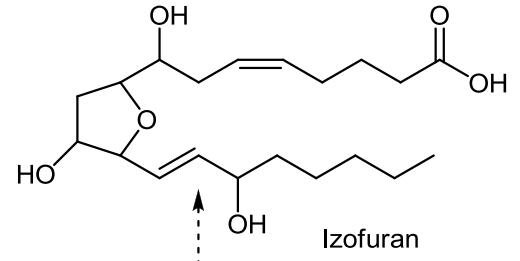
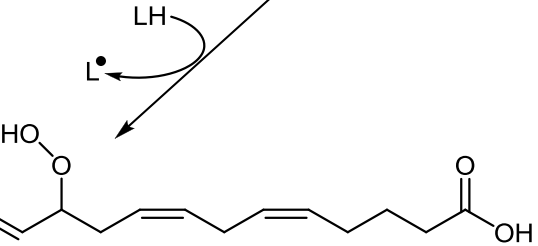
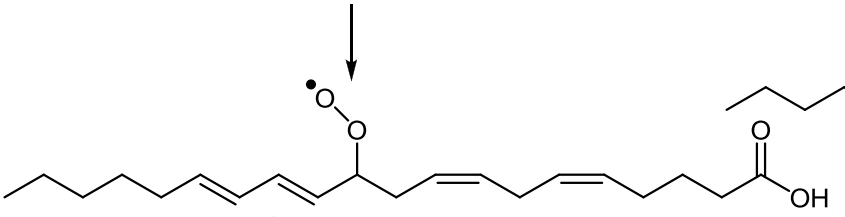
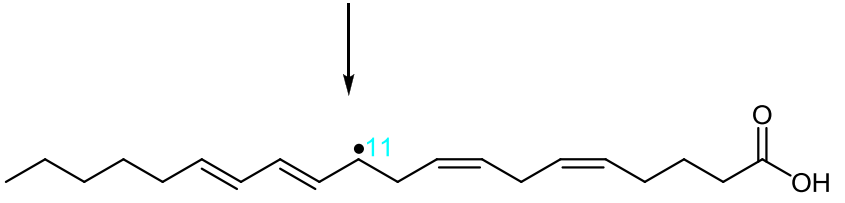
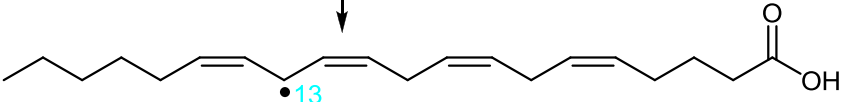
Ni stereospecifična reakcija!



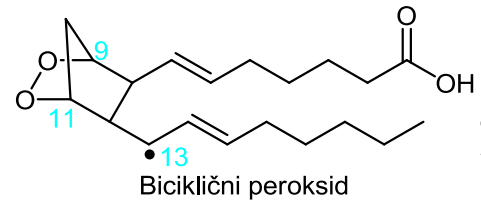
Tvorba lipidnih hidroperoksidov in cikličnih peroksidov iz AA:



- H[•]



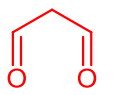
Intramolekularna odtegnitev H[•]
ni dovolj ³O₂



reakcija z ³O₂ in redukcija z GSH

F₂-izoprostan

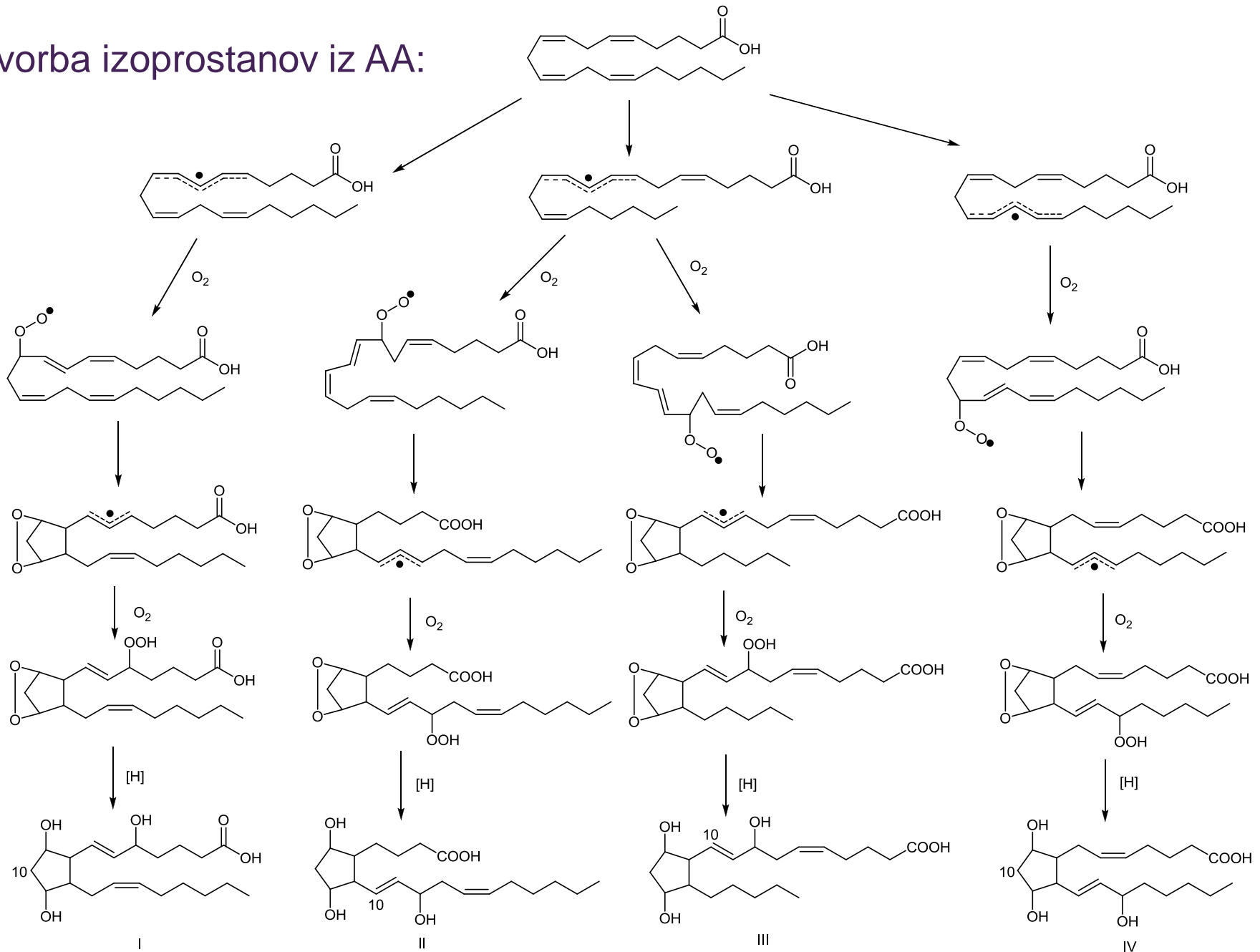
ob hidrolizi ali segrevanju



+ ostali produkti

dovolj ³O₂

Tvorba izoprostanov iz AA:



64 možnih izomerov

Biomarkerji lipidne peroksidacije

Reaktivne kisikove zvrsti (ROS)

Radikali:

$O_2^{\cdot-}$ Superoksid

$\cdot OH$ Hidroksil

ROO^{\cdot} Peroksil

RO^{\cdot} Alkoksil

HOO^{\cdot} Hidroperoksil

Ne-radikali:

H_2O_2 Vodikov peroksid

$HOCl$ Hipoklorna kislina

O_3 Ozon

1O_2 Singletni kisik

$ONOO^-$ Peroksinitrit

Reaktivne dušikove zvrsti (RNS)

Radikali:

- NO^\bullet Dušikov oksid
- NO_2^\bullet Dušikov dioksid

Ne-radikali:

- ONOO^- Peroksinitrit
- ROONO Alkil peroksinitrit
- N_2O_3 Didušikov trioksid
- N_2O_4 Didušikov tetraoksid
- HNO_2 Dušikova(III) kislina
- NO^{2+} Nitronium kation
- NO^- Nitrozil anion
- NO^+ Nitrozil kation

Reaktivne žveplove zvrsti (RSS)

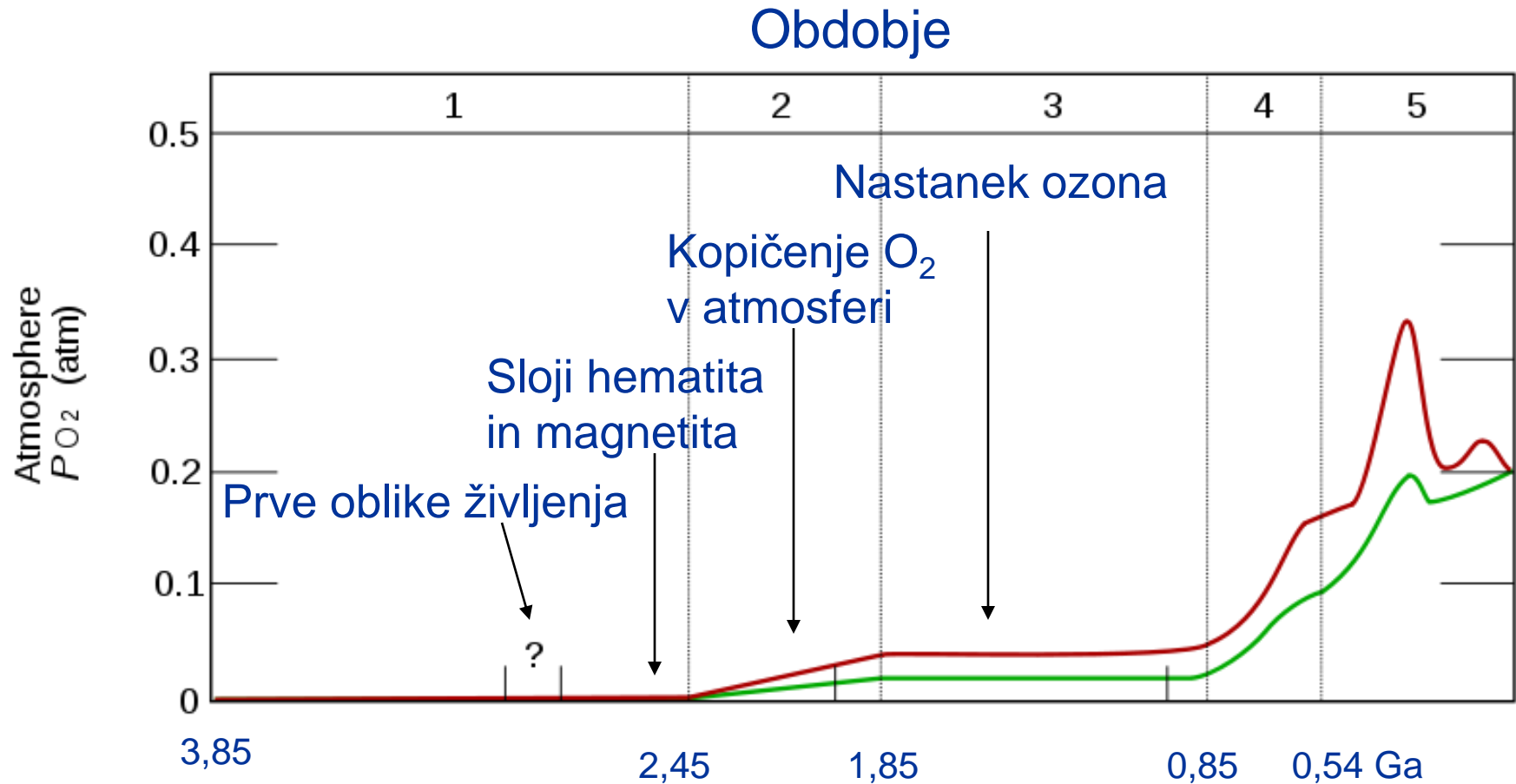
Radikali:

$RS\cdot$	Til
$RSO\cdot$	Sulfinil
$RSO_2\cdot$	Sulfonil
$RSO_2OO\cdot$	Sulfonil peroksil

Ne-radikali:

H_2S	Vodikov sulfid
$RSOH$	Sulfenska k.
RSO_3H	Sulfonska k.

Kisik v atmosferi



Kisik v atmosferi je biogenega izvora – stranski produkt fotosinteze.

Viri reaktivnih zvrsti v telesu

energetske

- celično dihanje, transport O_2 s Hb

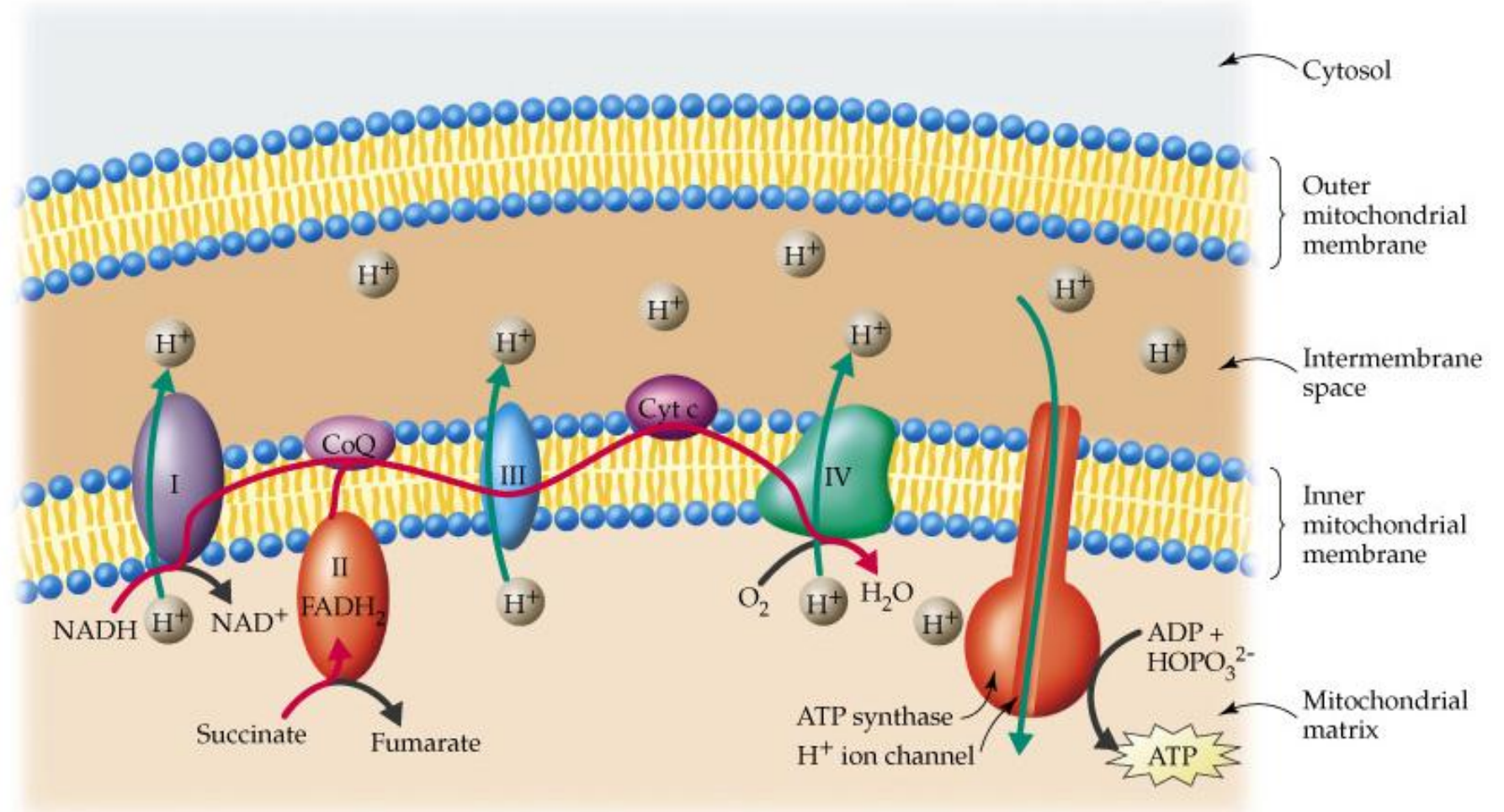
reaktivni

- oksidativni izbruh – del obrambe imunskega sistema

metabolni

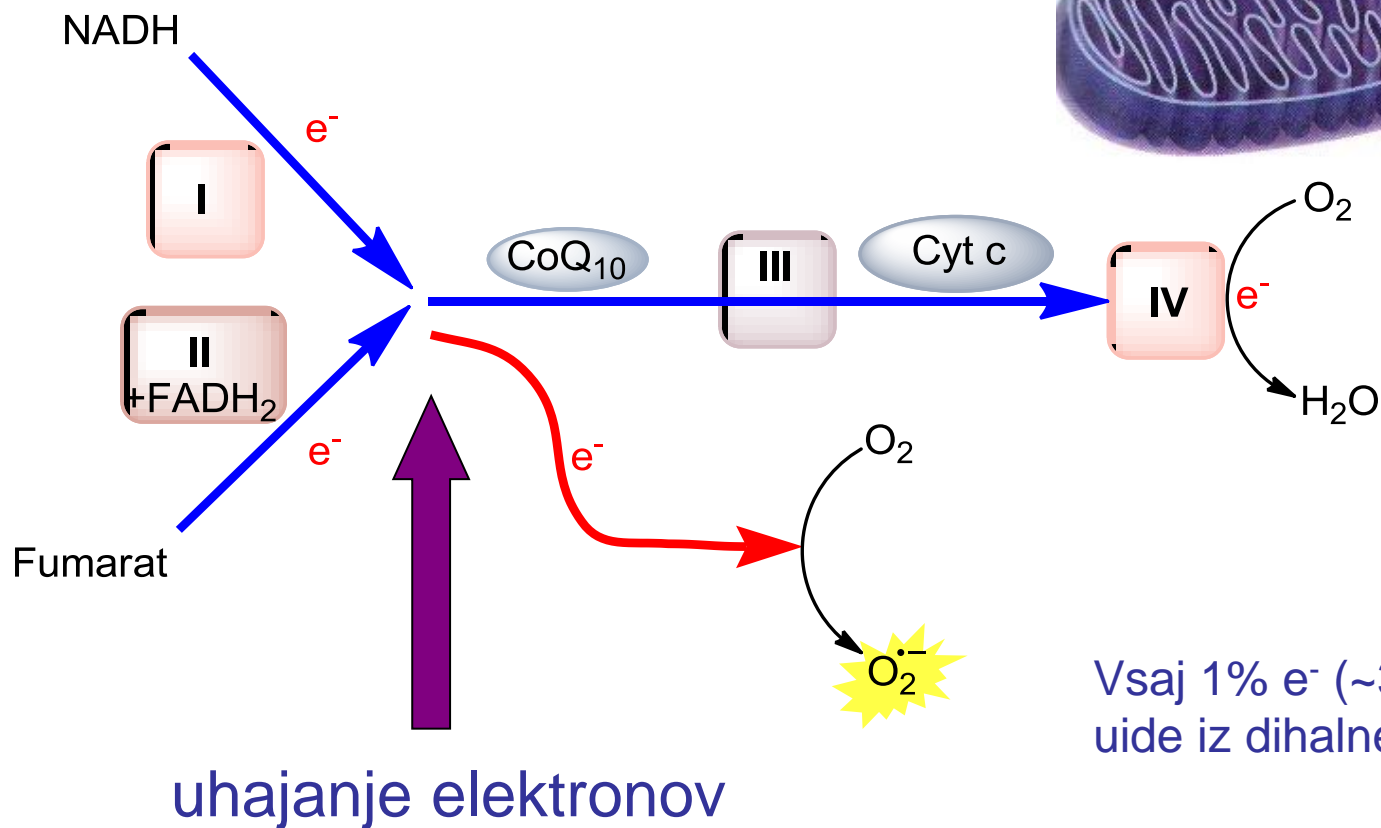
- metabolizem telesu lastnih spojin in ksenobiotikov

Dihalna veriga



Dihalna veriga

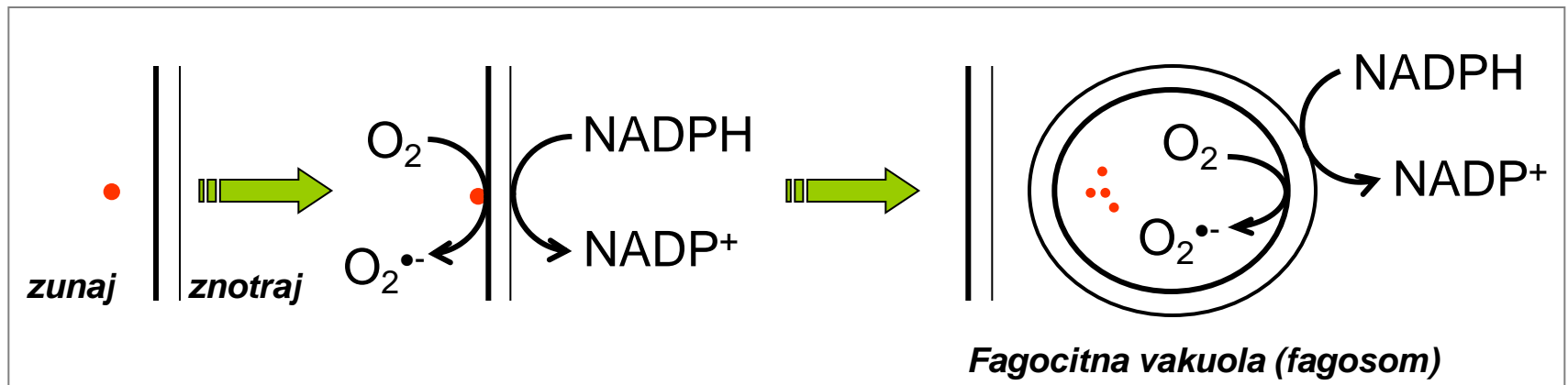
- Veriga prenašanja elektronov je **najpomembnejši vir $O_2^{\cdot-}$ *in vivo*** v večini aerobnih celic.



Vsaj 1% e⁻ (~3 mol/dan) uide iz dihalne verige.

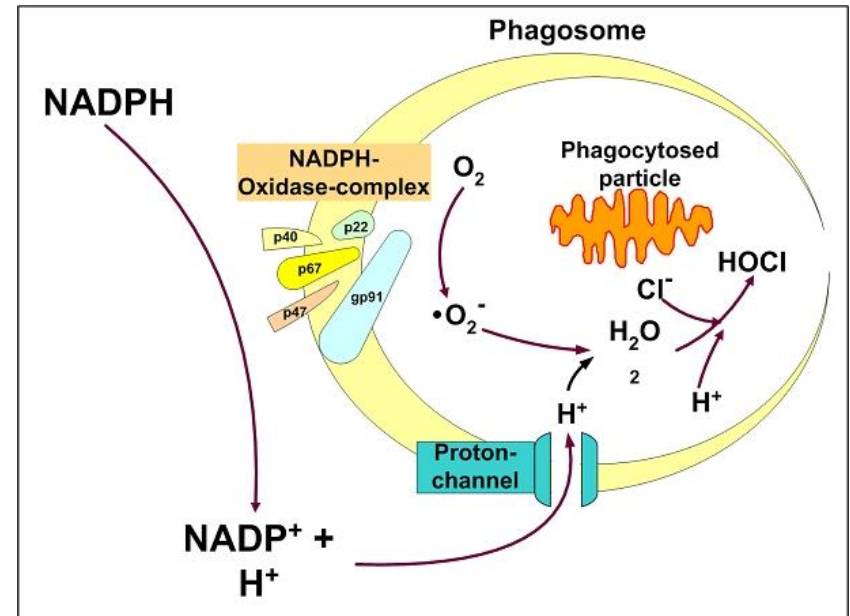
Oksidativni izbruh

- Mieloperoksidaza
 - Oksidira Cl^- do hipoklorne kisline (HOCl)
 - Odsotnost: kronična granulomatозна bolezen
- NADPH oksidaza



NADPH oksidazni kompleks

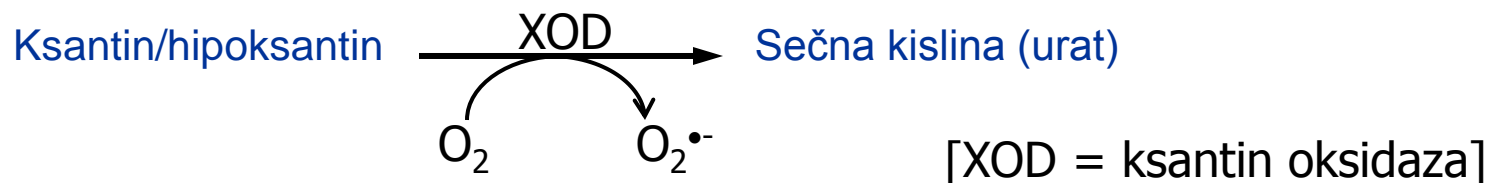
- Citoplazemski proteini
(p47, p67, gp91, p22)
- $\text{NADPH} \longrightarrow \text{NADP}^+ + \text{H}^+$
- Elektron se prenese iz NADPH na O_2 , pri tem se tvori $\text{O}_2^{\bullet-}$



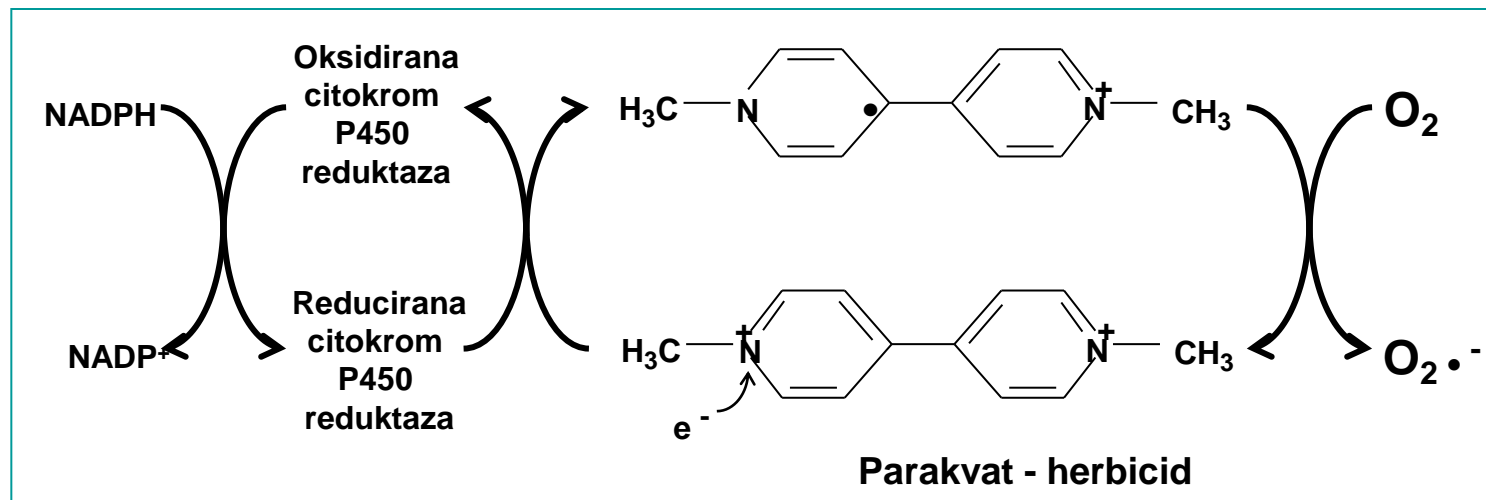
[NADPH : Reduciran Nikotinamid Adenin Dinukleotid Fosfat]

Metabolizem telesu lastnih spojin in ksenobiotikov

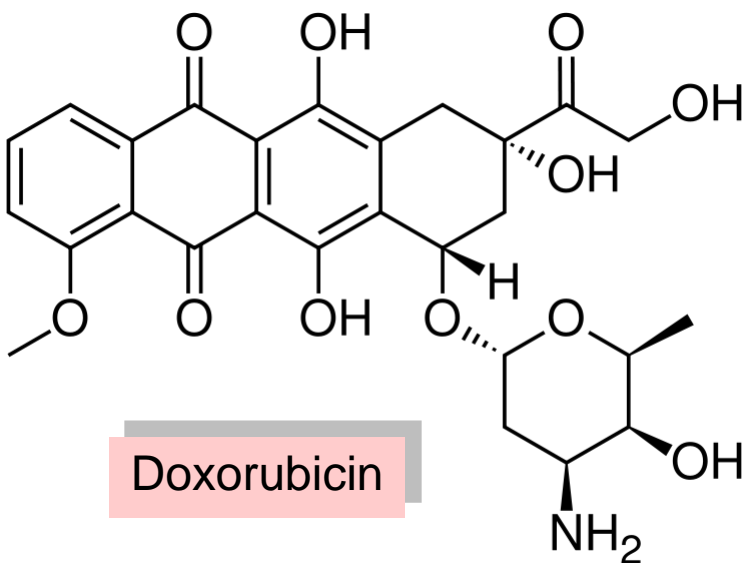
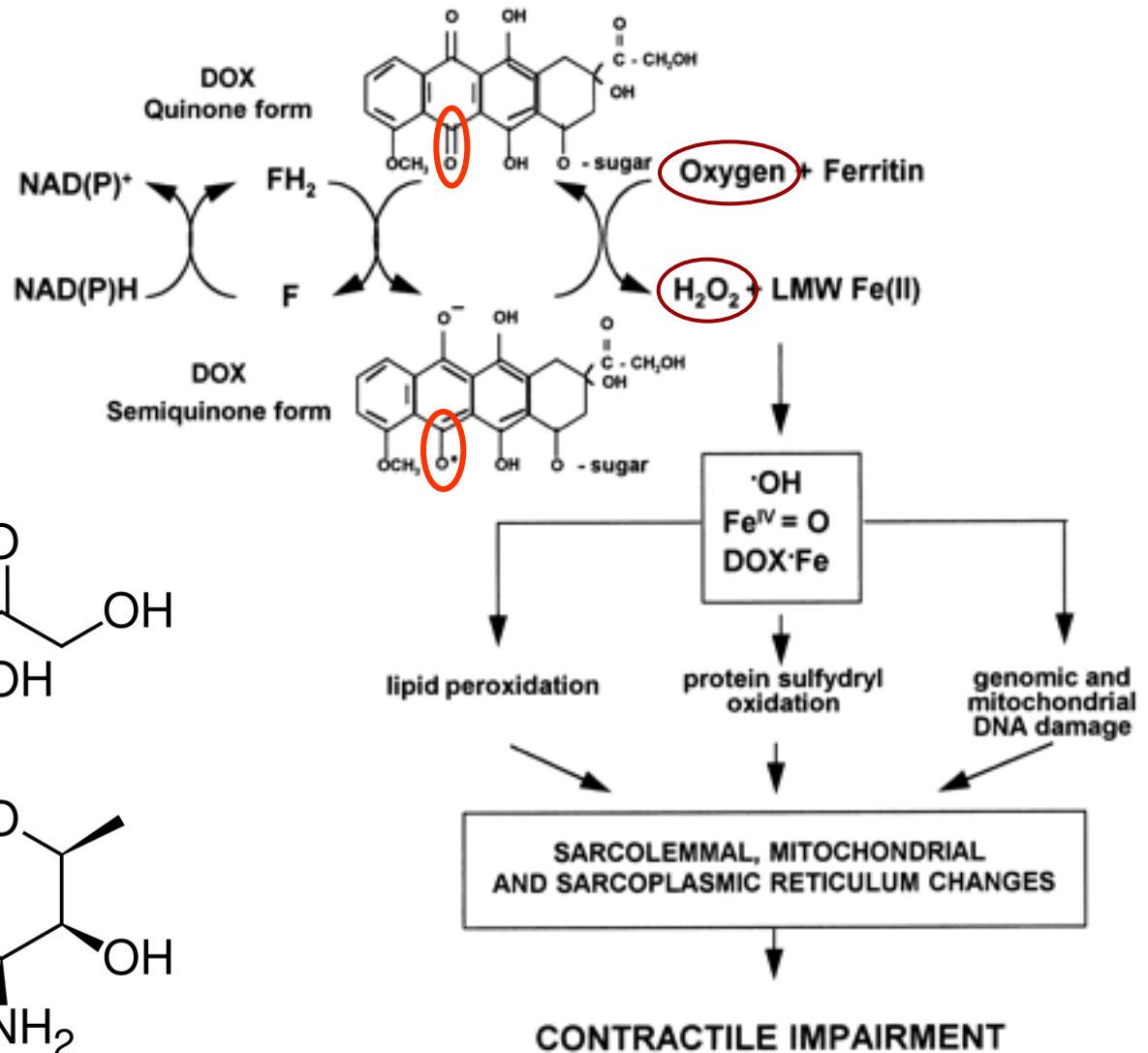
- **Encimska redukcija kisika**



- **Redoks kroženje: Parakvat**

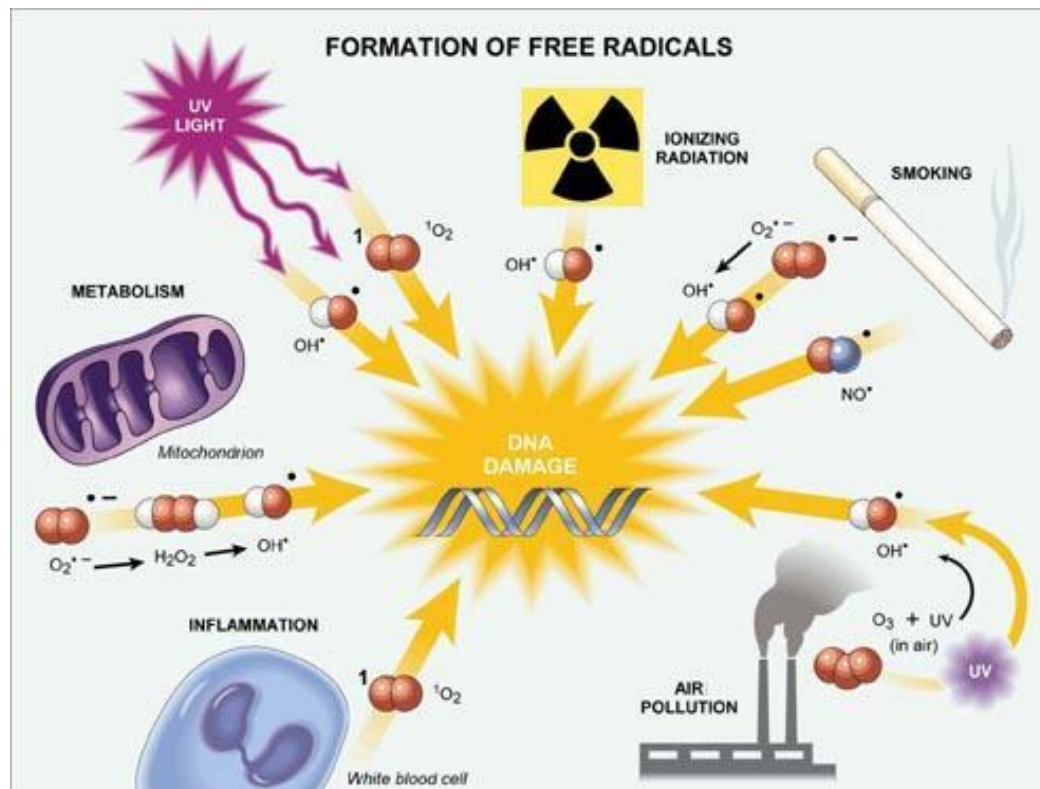


Metabolizem ksenobiotikov – primer doksorubicina

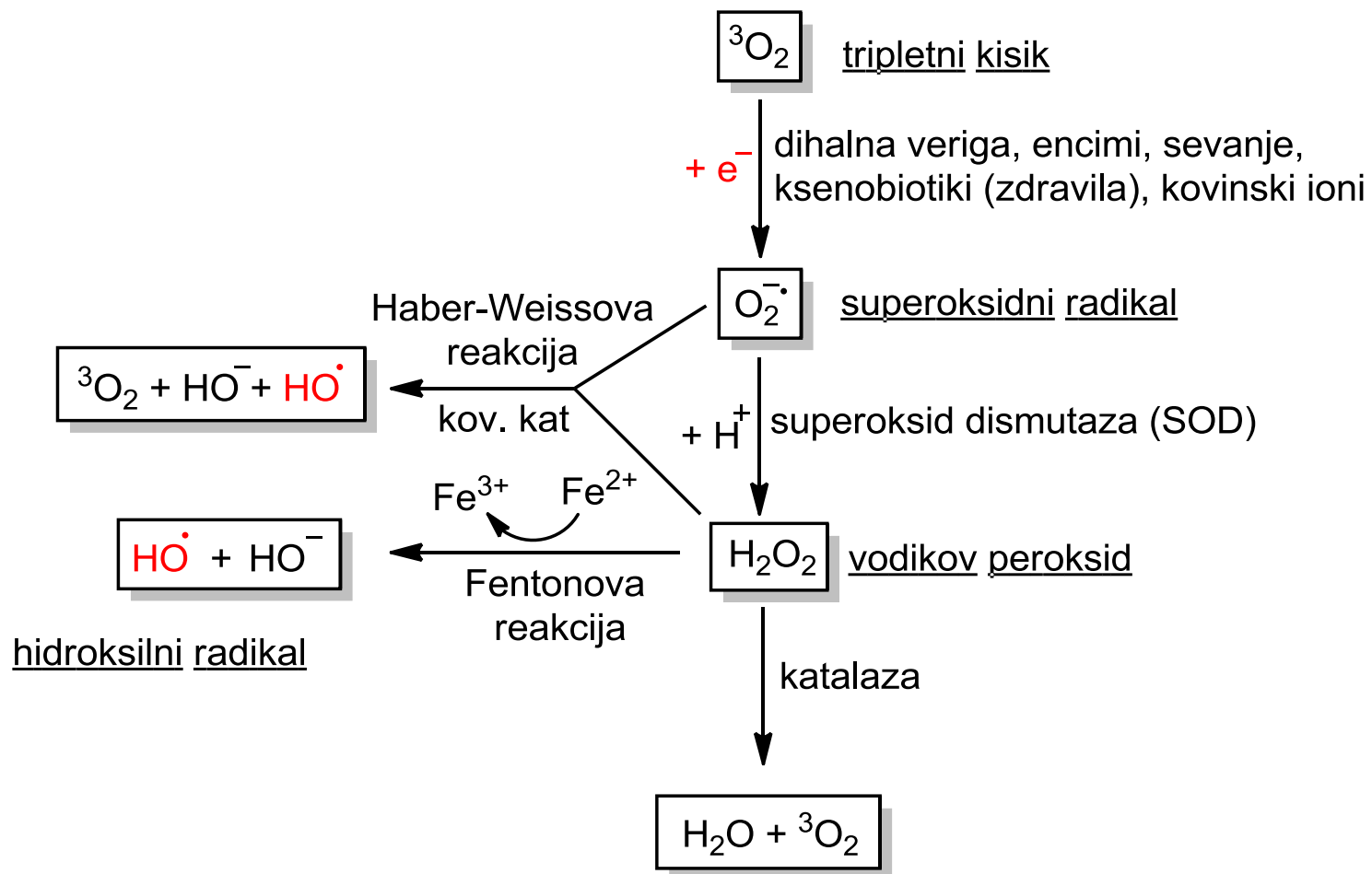


Viri reaktivnih zvrsti iz okolja

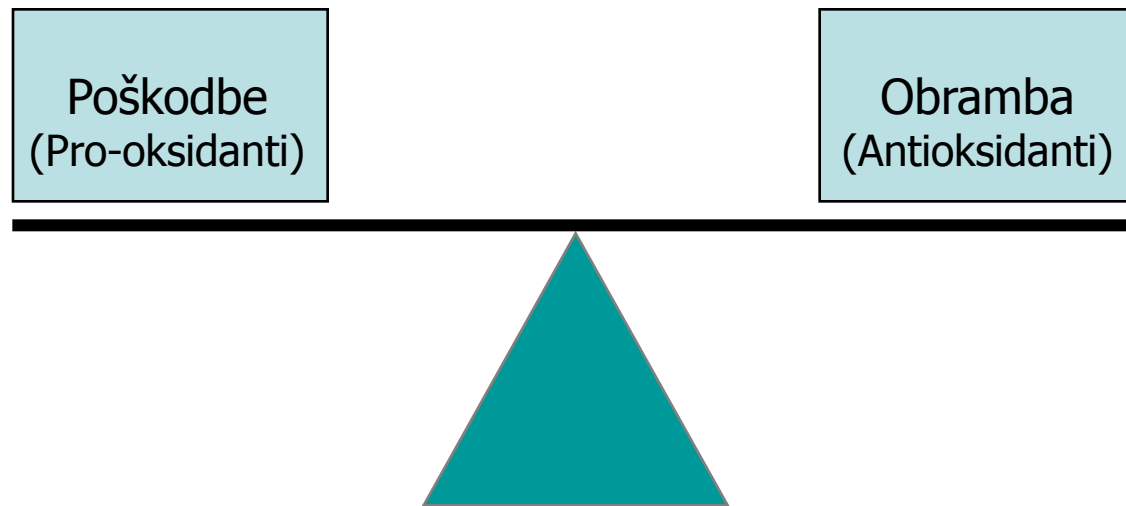
- Eksogeni viri reaktivnih zvrsti
 - Ionizirajoče sevanje
 - Ultraviolično sevanje
 - Ultrazvok (močan: 20-100 kHz)
 - Kemikalije, tobačni dim, itd



Reaktivne kisikove zvrsti



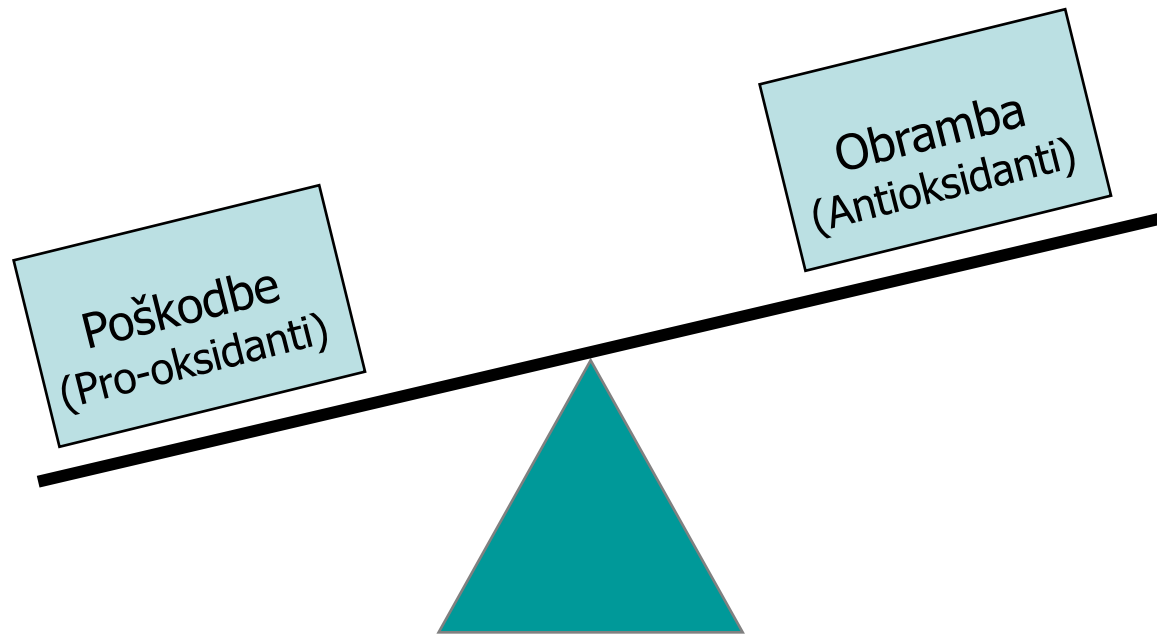
Oksidativno – antioksidativno ravnotežje



Oksidativni procesi, ki vključujejo reaktivne zvrsti so v organizmu “pod nadzorom”. Vlada dinamično ravnovesje.

Reaktivne zvrsti (RS) – radikali in neradikali, ki lahko nenadzorovano oksidirajo gradnike celic.

Oksidativni stres



Oksidativni stres – porušeno ravnotežje med tvorbo RS in antioksidativno obrambo kar vodi do možnih poškodb celice.

OS je posledica: znižanega nivoja antioksidantov ali povečane tvorbe RS

Celični obrambni mehanizmi pred OS

- Izolacija področij tvorbe reaktivnih zvrsti (RS)
- Inhibicija propagacijske faze radikalske reakcije
- Odstranjevanje reaktivnih zvrsti
- Popravilo poškodb povzročenih z reaktivnimi zvrstmi

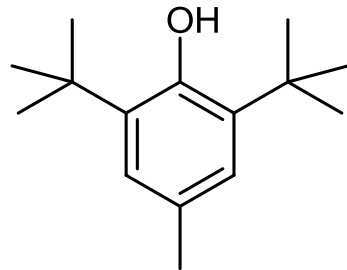
Obramba pred poškodbami z RS

- Neposredna obramba pred RS
 - Superoksid dismutaza, glutation peroksidaza, katalaza
- Nespecifični redukcijski sistem
 - Glutation, vitamin C
- Obramba pred lipidno peroksidacijo
 - Glutation peroksidaza, vitamin E, β -karoten
- Izločitev / skladiščenje ionov prehodnih kovin
 - Transferin, laktoferin, feritin, metalotionin
- Popravljalni sistemi
 - DNK popravljalni encimi, glutation transferaza

- Antioksidant je vsaka snov, ki upočasni, prepreči ali odstrani oksidativno poškodbo tarčne molekule.

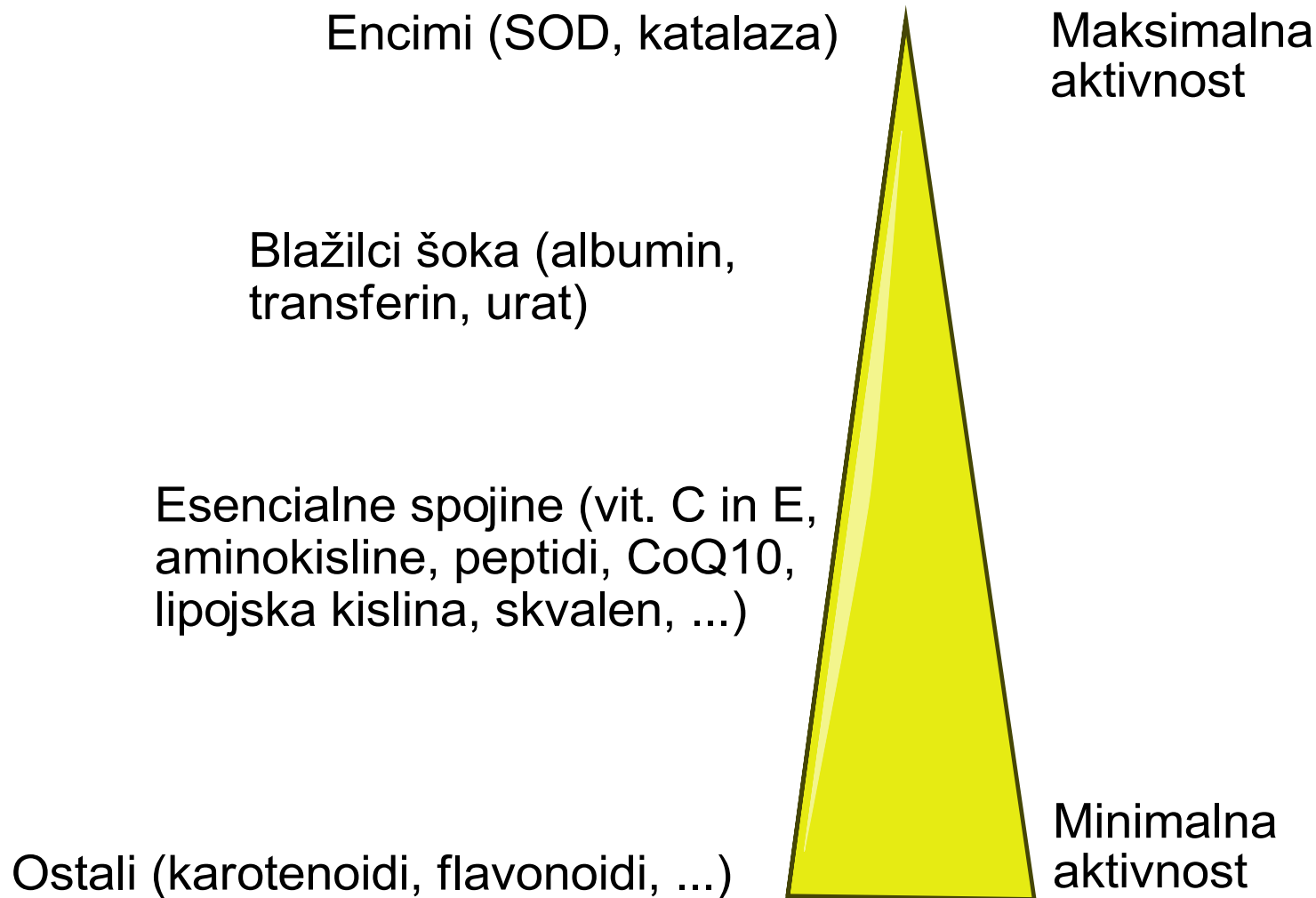
(Halliwell, Gutteridge)

- Antioksidanti kot konzervansi v tehnologiji:
 - Inhibitorji oksidacije
 - Pomožne snovi v farmacevtski tehnologiji



BHT

Hierarhija antioksidantov



Razdelitev antioksidantov glede na :

FI/KE lastnosti:

- lipofilni,
- hidrofilni

Izvor:

- endogeni,
- eksogeni

zmožnost regeneracije

- obnovljivi
- neobnovljivi

mehanizem delovanja:

- neposredni: prekine verižno reakcijo
- posredni

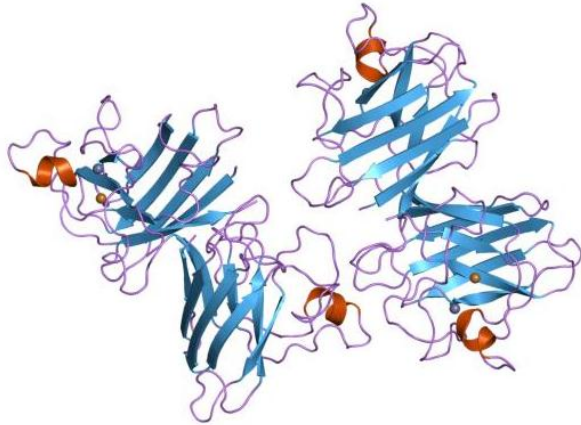
- **Encimi - antioksidanti**

- Superoksid dismutaza (SOD)
- Katalaza (CAT)
- Glutation peroksidaza (GPx)

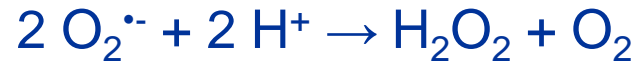
- **Endogeni neencimski antioksidanti**

- GSH, bilirubin
- 

Superoksid dismutaza



Funkcija: odstranjuje $O_2^{\bullet-}$



$$k \sim 2-4 \times 10^9 M^{-1}s^{-1}$$

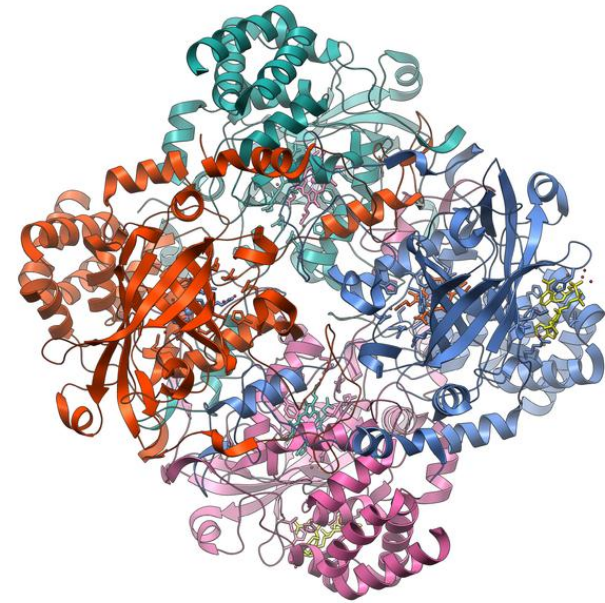
- Edini poznani encim, ki reagira s $O_2^{\bullet-}$.
- SOD “obvlada” ves $O_2^{\bullet-}$, ki nastane v celici pri normalnem metabolizmu
- SOD je prvi encim antioksidativne obrambe
- Več oblik encima SOD: v aktivnem mestu lahko imajo Cu-Zn, Fe, Mn ali Ni (prokarionti)

Katalaza (CAT)

Funkcija: odstranjuje H₂O₂

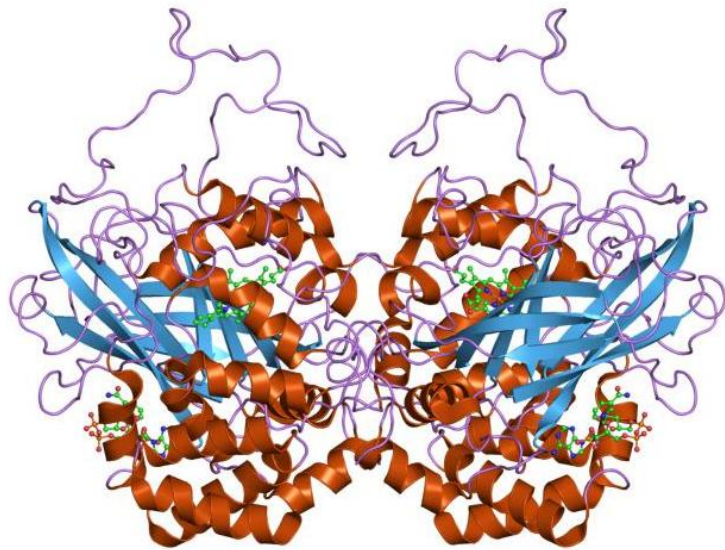


$$k \sim 2 \times 10^7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$$



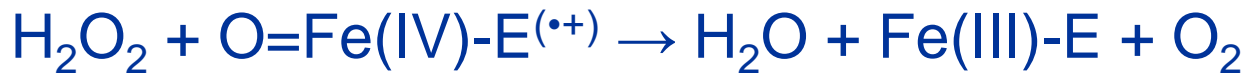
- Encim sestavljen iz 4 podenot, ki imajo Fe³⁺-hem v aktivnih mestih.
- Nahaja se intracelularno predvsem v peroksisomih, manj v mitohondrijih

Mehanizem delovanja katalaze



Ko H_2O_2 vstopi v aktivno mesto, interagira z asparaginom in histidinom, ki vežeta proton. Prost kisikov atom se koordinativno veže na Fe atom, sprosti pa se nastala voda. Fe(IV)=O reagira z drugo molekulo H_2O_2 nazaj do Fe(III)-E in tvori vodo in kisik .

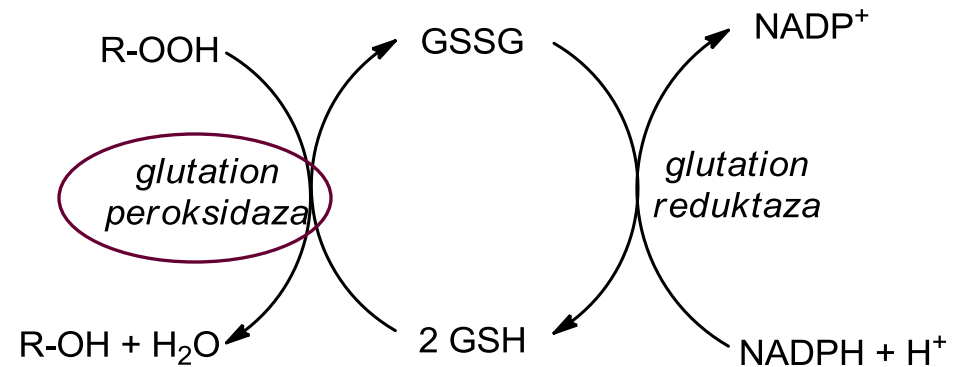
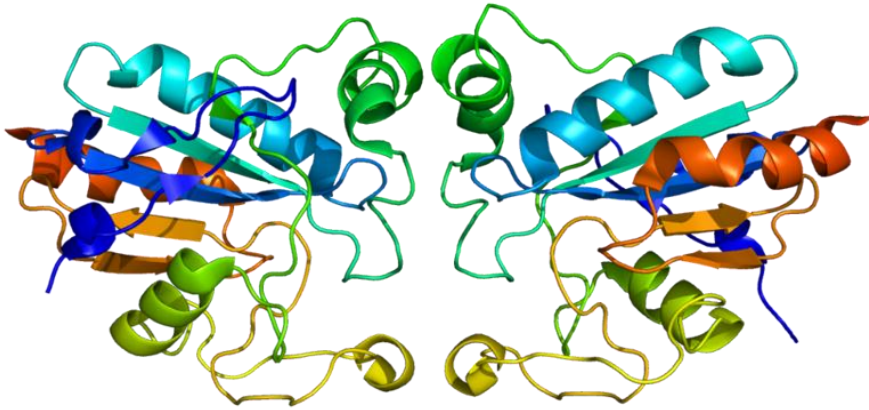
- Mehanizem delovanja ni v celoti pojasnjen; reakcija poteče v dveh delih:



$\text{Fe(IV)-E}^{(\bullet+)}$ je mezomerna oblika Fe(V)-E , kar pomeni da železo ni popolnoma oksidirano do +V; "manjkajoči elektron" prejme od hemskega liganda. Ta hem mora biti zato označen kot radikal kation $(\bullet+)$.

Glutation peroksidaza (GPx)

Funkcija: odstranjuje H_2O_2 in ROOH
Varuje pred lipidno peroksidacijo.

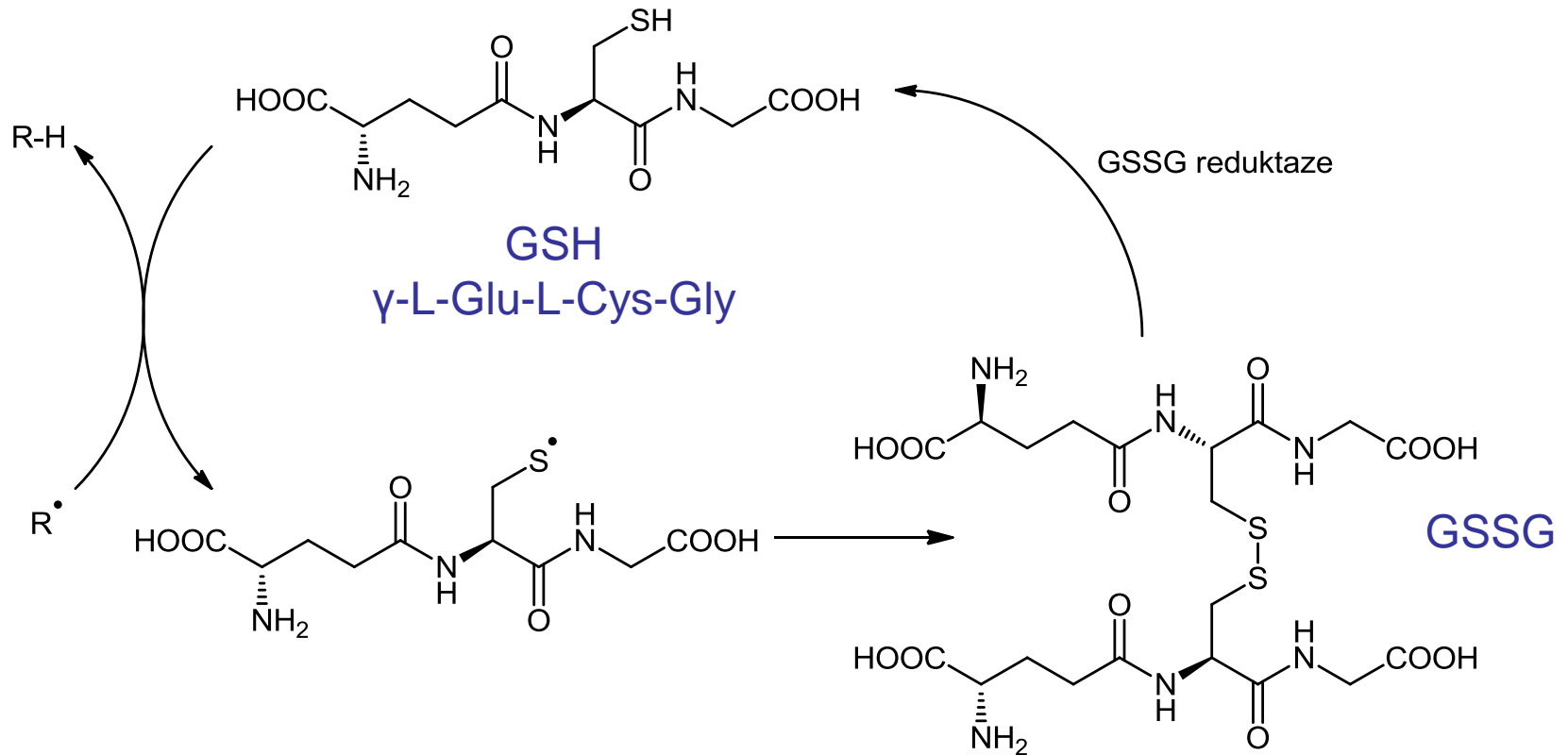


- V aktivnem mestu encima je **selenocistein**, za normalno delovanje encima je potrebna zadostna preskrbljenost organizma s selenom (priporočen dnevni vnos = 50 $\mu\text{g}/\text{dan}$)
- Družina več izoencimov: GPx1 – Gpx8 pri človeku

Mehanizem delovanja GPx

- Reakcija odstranjevanja peroksidov poteka na selenocisteinu, ki je v $R-Se^-$ obliki v stanju mirovanja. Ta se oksidira do $R-SeOH$ ki nato reagira z molekulo GSH tako, da tvori $GS-Se-R$ in vodo. Nato se s še eno molekulo GSH pretvori nazaj do $R-Se^-$. Kot stranski produkt se sprosti $GS-SG$.

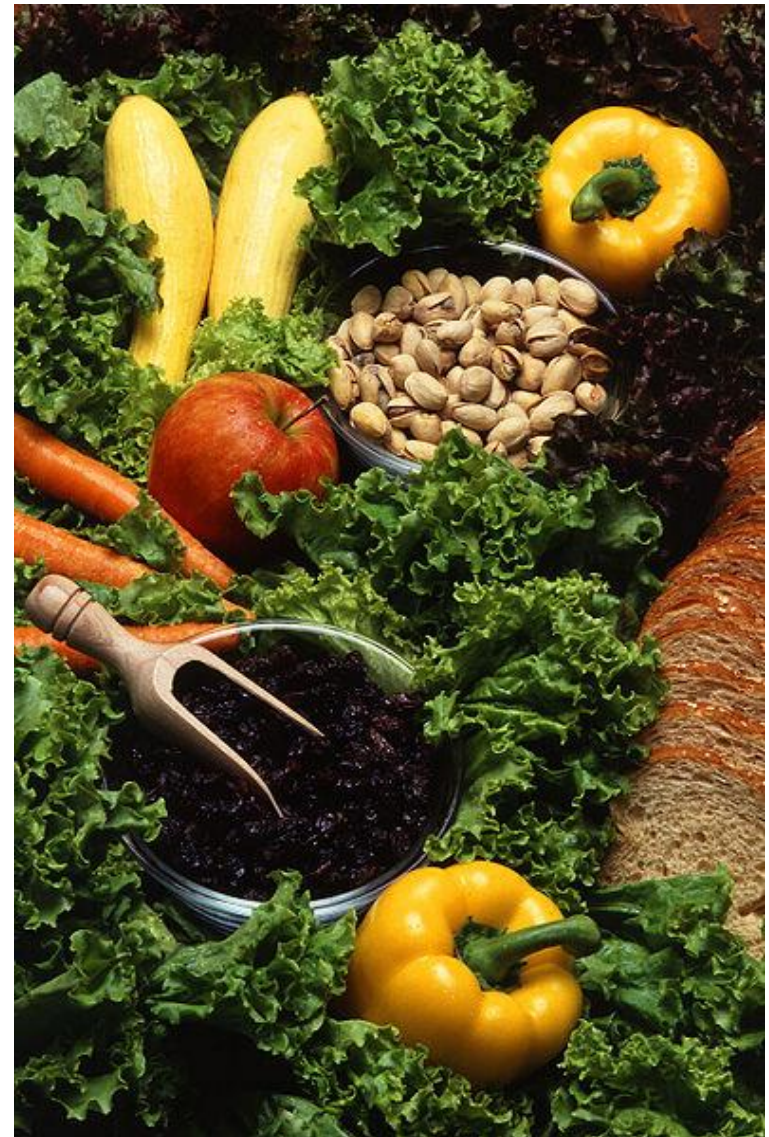
Glutation (GSH)



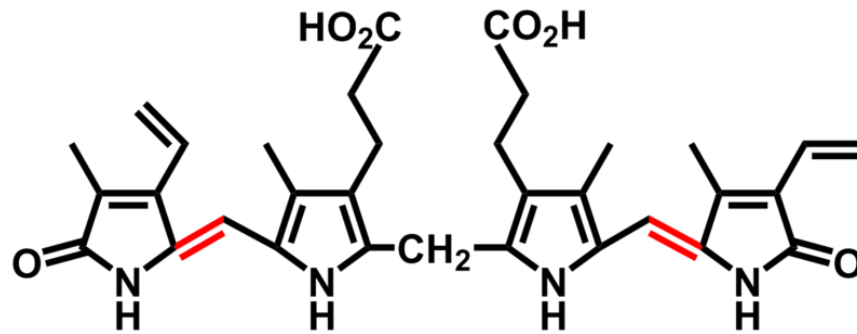
- GSH je reducent, ki lahko neposredno reagira z radikali ali pa vstopa v encimsko katalizirane redukcije.

Nizkomolekularni antioksidanti

- Spojine endogenega izvora
 - Bilirubin,
 - Koencim Q,
 - Lipojska kislina,
 - Sečna kislina,
 - Ženski spolni hormoni
 - Melatonin
- Spojine pridobljene s hrano
 - Askorbinska kislina (vitamin C),
 - Tokoferol (vit. E)
 - Karotenoidi
 - Polifenoli rastlinskega izvora

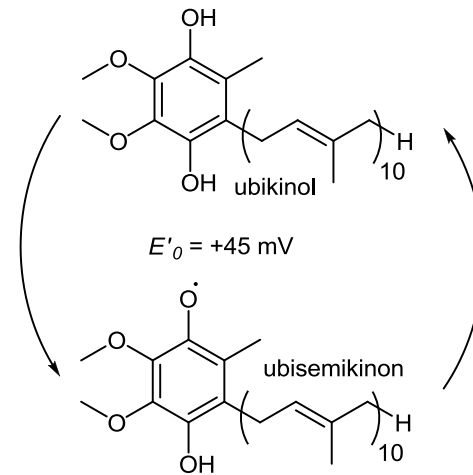
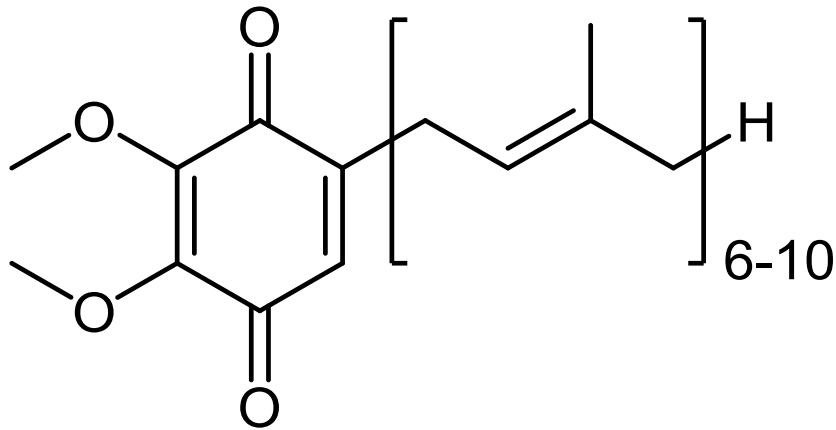


Bilirubin



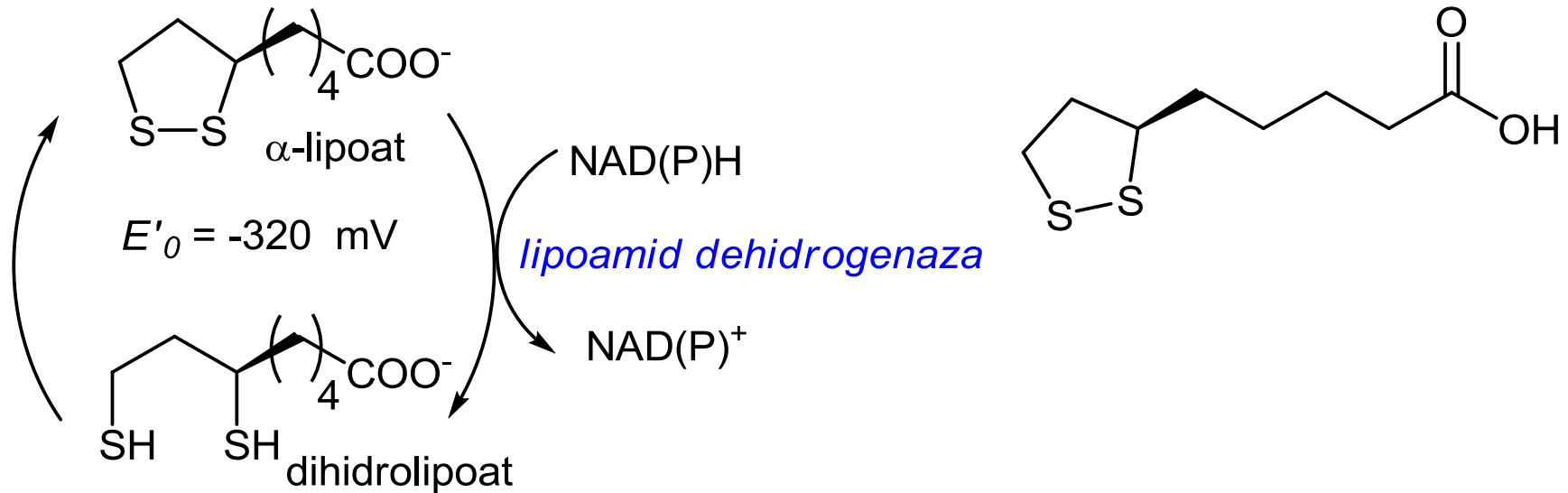
- Metabolit hema (80% iz hemoglobina) – rumene barve
- ~270 mg/dan
- Se veže na albumin, ki ga transportira v jetra, varuje albumin pred ROS, RNS
- *In vitro* odstranjuje ROO[•], RO[•], ONOOH in ¹O₂.
- Lahko tvori ¹O₂ ob obsevanju s svetlobo.

Koencim Q



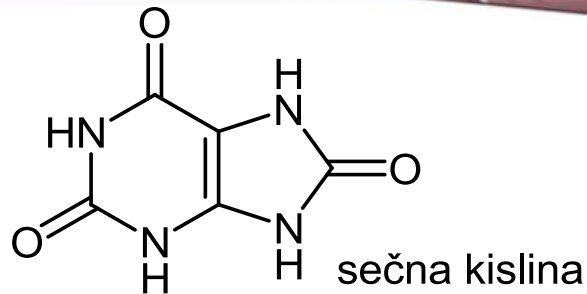
- Nastopa v dihalni verigi v mitohondrijih
- *In vitro* lahko ubikinol (CoQH_2) odstranjuje ROO^\bullet in inhibira lipidno peroksidacijo.
- Lahko regenerira tokoferil radikal:
$$\alpha\text{-Toc}^\bullet + \text{CoQH}_2 \rightarrow \text{CoQH}^\bullet + \alpha\text{-TocH}$$
- *In vivo* zlasti pomemben v mitohondrijih
- Razmerje ubikinol / ubikinon v plazmi je lahko pokazatelj OS.

Lipojska kislina



- Močan reducent, ki lahko reducira GSSG, dehidroaskorbat in αToc^\bullet ter številne RS: ROO^\bullet , HOCl , $\text{CO}_3^{\bullet-}$, NO_2^\bullet , OH^\bullet , ONOOH .
- Relativno nizke koncentracije v tkivih (12.3-43.1 ng/mL)
- Vezana kot **lipoamid** (lipoilizinska ročica) je esencialna komponenta nekaterih encimskih kompleksov (piruvat dehidrogenaza)

Sečna kislina

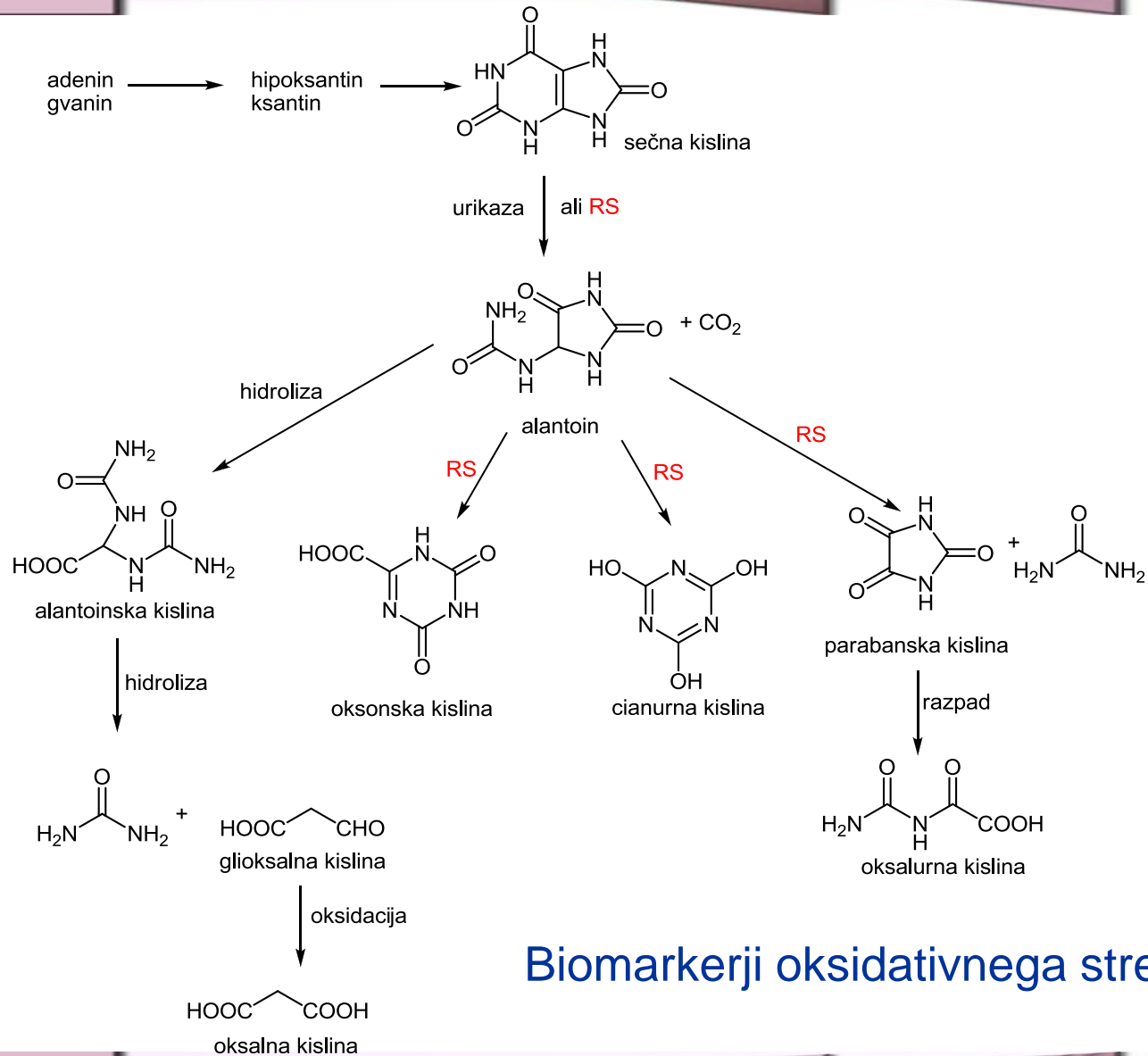


$$pK_a = 5,4$$

- V plazmi dosega **visoke koncentracije** (0,2-0,4 mM), ker je pri človeku in primatih okvarjen gen za **urat oksidazo**.
- Je močan antioksidant: $E^{0'} = 590$ mV (urat / urat radikal)
- Učinkovito odstranjuje O_3 in NO_2^{\cdot} ; $ONOO^-$
- Kelira kovinske ione Fe in Cu

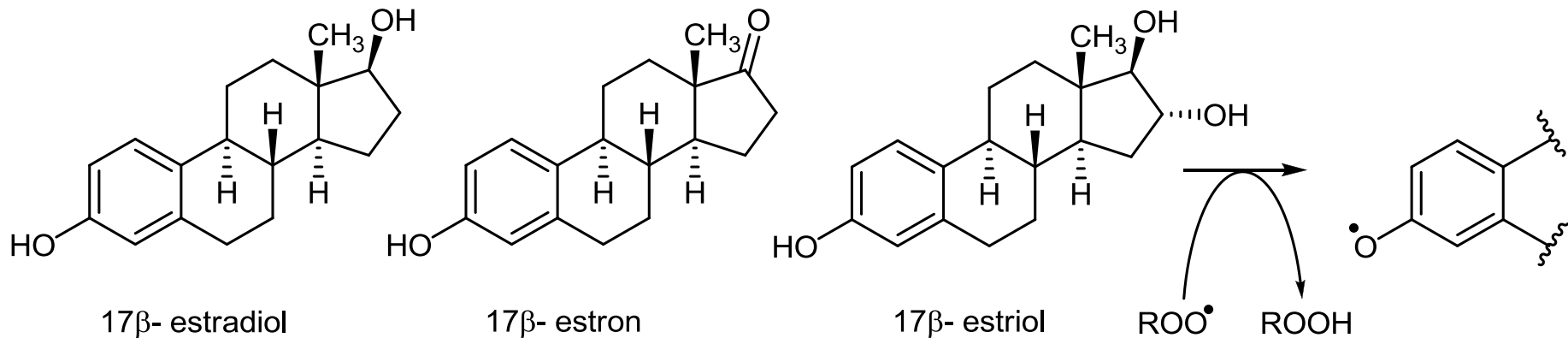
- Urat radikal lahko izkazuje prooksidativne lastnosti – reducirajo ga številni flavonoidi ($k = 10^6$ M⁻¹s⁻¹) in $O_2^{\cdot-}$ ($k = 8 \times 10^8$ M⁻¹s⁻¹).

Metabolizem sečne kisline

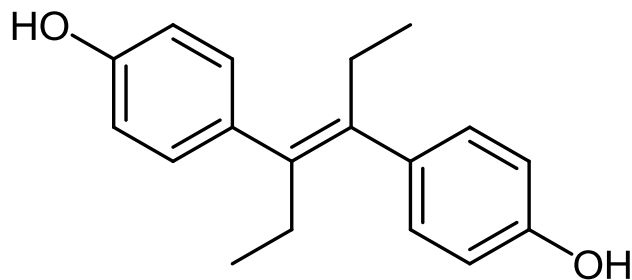


Biomarkerji oksidativnega stresa

Ženski spolni hormoni



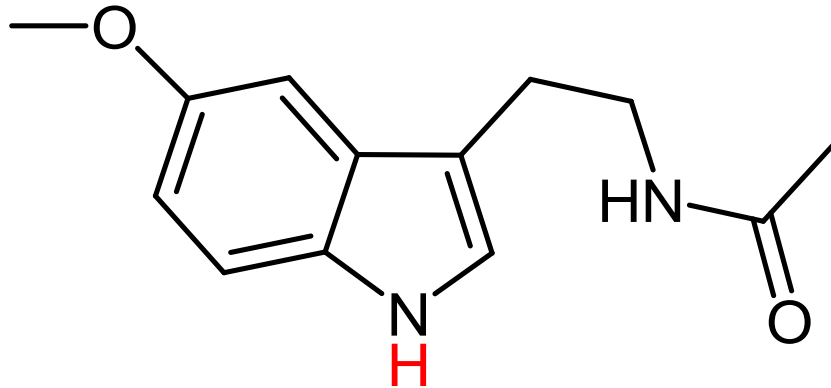
- V pM koncentracijah
- *In vitro* lahko inhibirajo lipidno peroksidacijo zaradi fenolne –OH skupine (potrebne μM koncentracije).



dietilstilbestrol

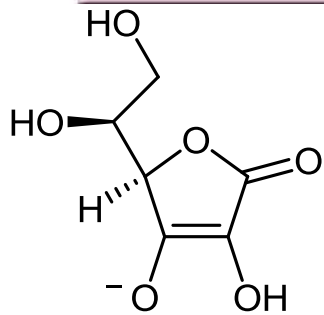
Sintetični estrogen dietilstilbestrol je učinkovit zaviralec lipidne peroksidacije v μM območju *in vitro* a je žal kancerogen.

Melatonin

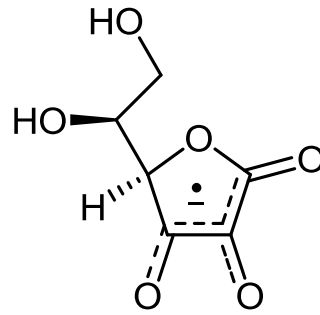
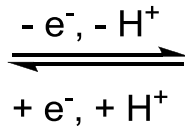


- Nastaja v češariki iz serotonina, ureja cirkadiani ritem
- *in vivo* < 1 nM
- Ima zmerne antioksidativne učinke, lahko donira H[•]
- Bolj kot neposreden antioksidant pomemben, ker vpliva na povišan nivo encimov-antioksidantov in zavira sintezo citokinov ter izražanje iNOS.

Askorbinska kislina – vitamin C

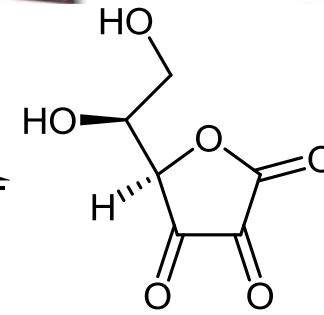
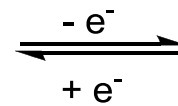


askorbat



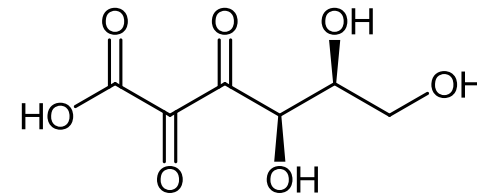
askorbil radikal anion

malo reaktiven

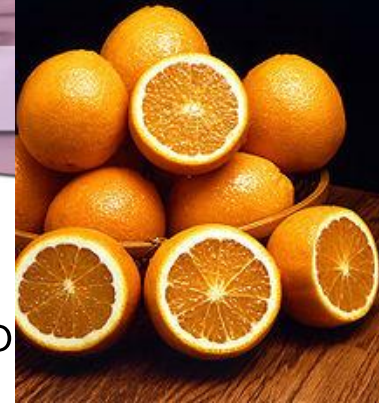


dehidroaskorbinska kislina

H₂O



diketo-L-gulonska kislina



$pK_{a1} = 4,25$; $pK_{a2} = 11,5$

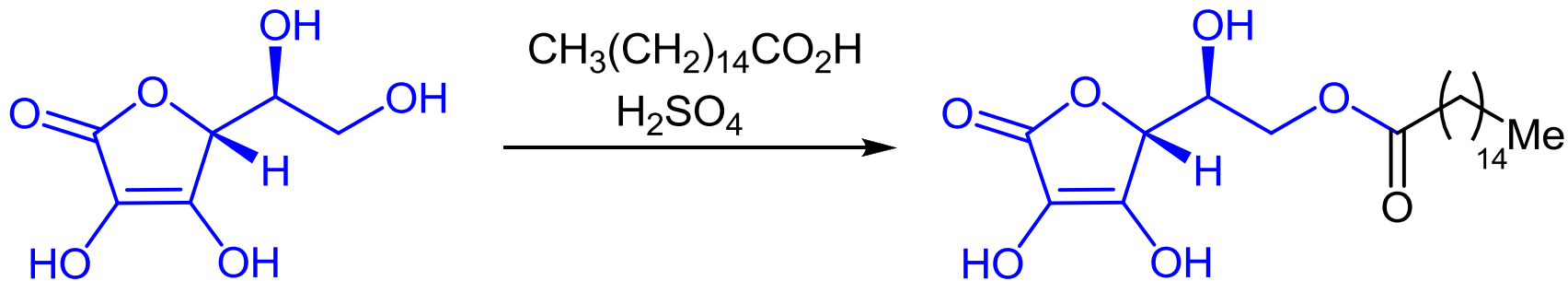
V plazni: 30 – 90 μ M

Priporočen dnevni vnos: 90 mg/dan

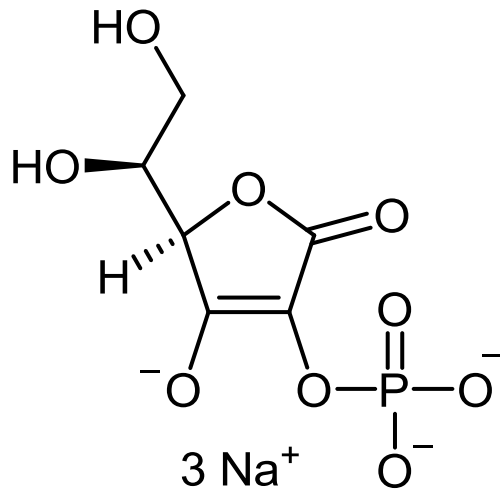
Maksimalni dnevni odmerek: 2000 mg/dan

- Esencialni vit.: mutacija gena za encim **gulonolakton oksidaza**
- **Kofaktor** vsaj 8 encimov: pri sintezi kolagena, pri sintezi NA iz dopamina, pri sintezi karnitina, pri metabolizmu tirozina
- Posredno je lahko **prooksidant** saj reducira Fe^{3+} v Fe^{2+}

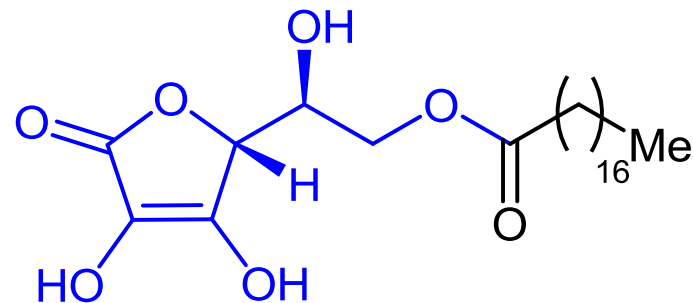
Derivati askorbinske kisline



Askorbilpalmitat

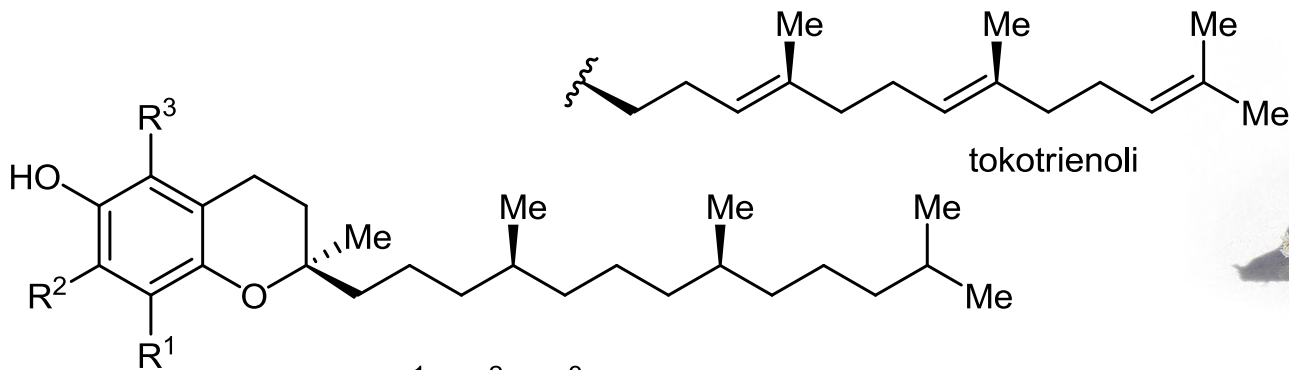


Askorbil fosfat



Askorbilstearat

Vitamin E - tokoferoli

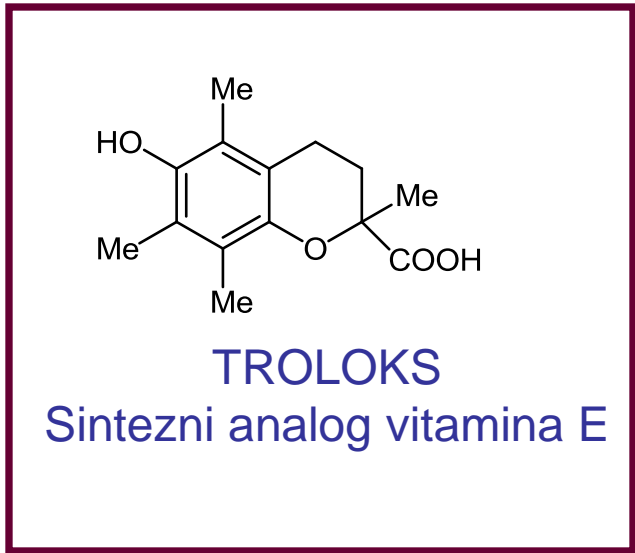
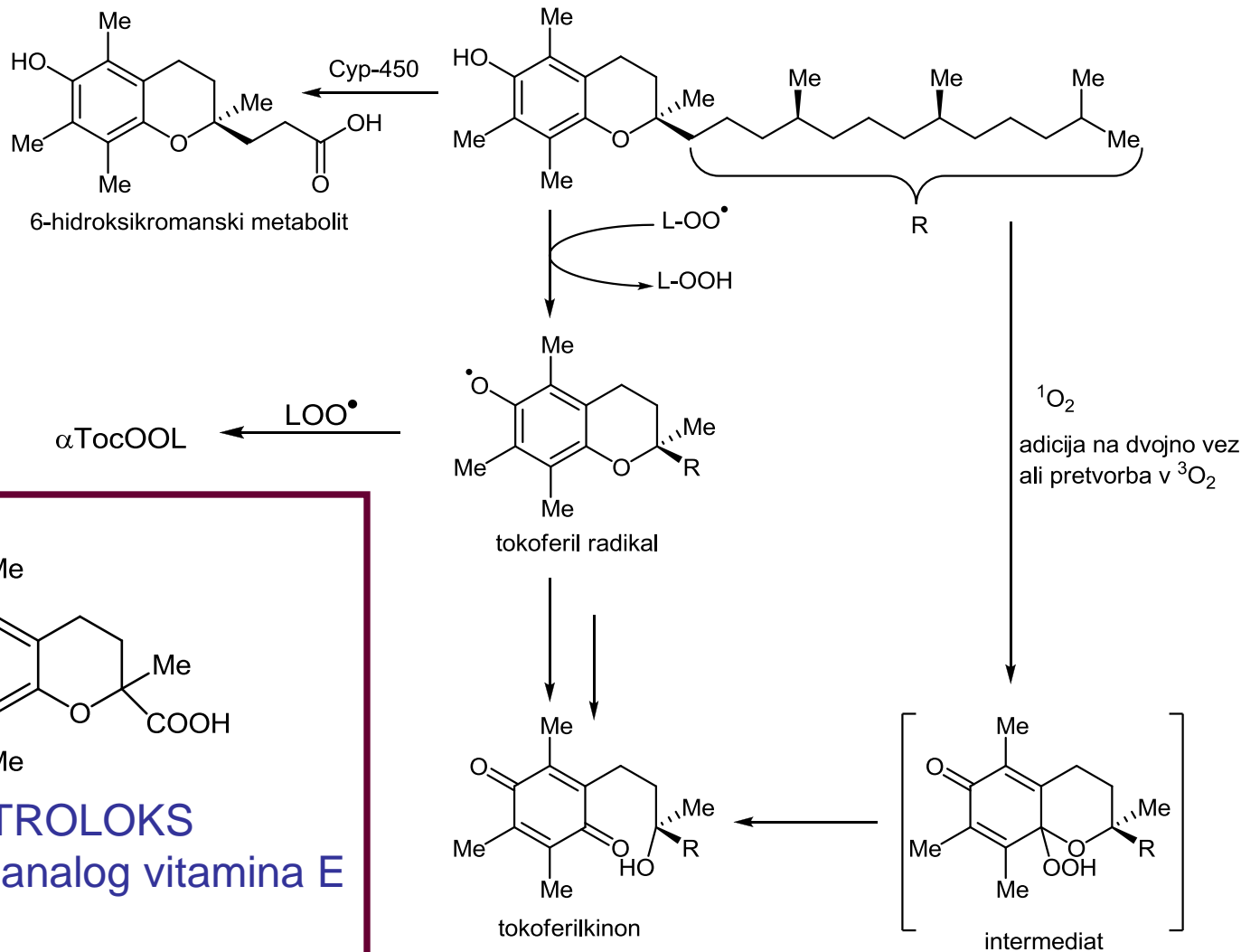


vitamin E

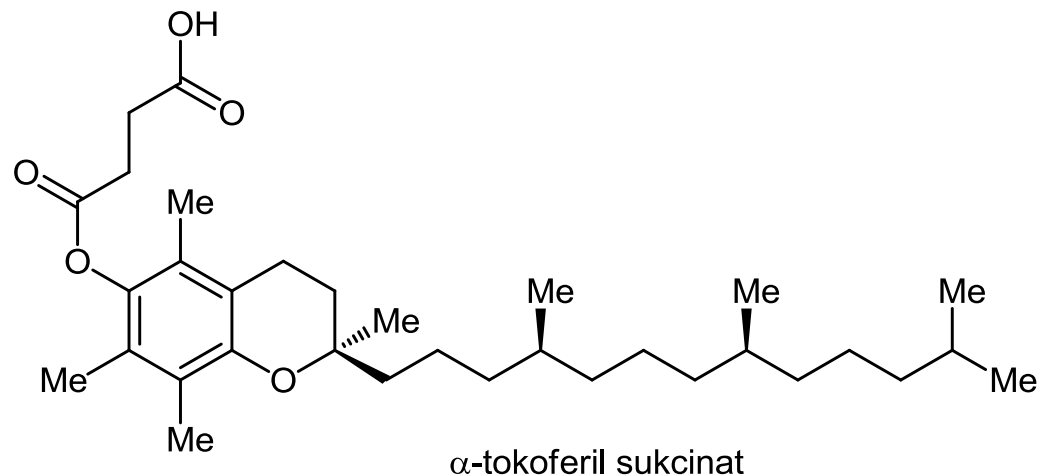
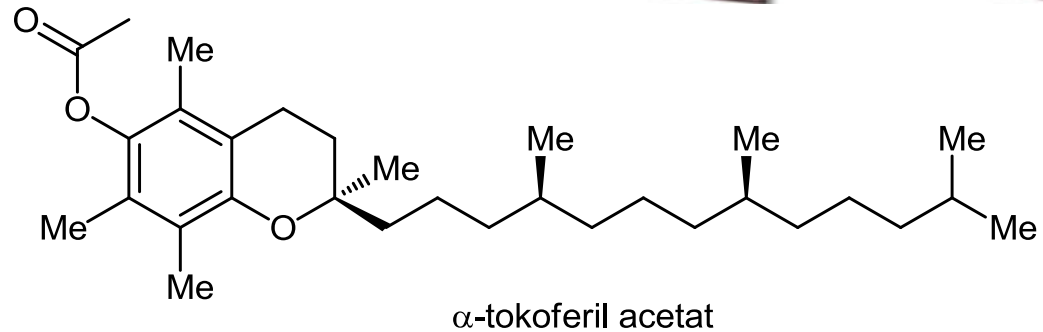
α -tokoferol $R^1 = R^2 = R^3 = \text{CH}_3$
 β -tokoferol $R^1 = R^3 = \text{CH}_3, R^2 = \text{H}$
 γ -tokoferol $R^1 = R^2 = \text{CH}_3, R^3 = \text{H}$
 δ -tokoferol $R^1 = \text{CH}_3, R^2 = R^3 = \text{H}$

- Inhibitor lipidne peroksidacije – prekine verižno radikalno reakcijo
- Lipidotopen antioksidant (v mitohondrijih je na 2100 lipidov 1 α Toc)
- Priporočen dnevni odmerek: 15 mg/dan (odrasli)
- Absorbira se ga 25 - 50%, s hilomikroni (pri \uparrow vnosih je \downarrow absorpcija)
- **Prooksidativi** učinki ob kopičenju α Toc \cdot :
 $\alpha\text{Toc}\cdot + \text{L-H} \rightarrow \text{L}\cdot + \alpha\text{Toc-H}$ - lahko sproži lipidno peroksidacijo
- α Toc lahko reducira ione kovin Fe^{3+} in Cu^{2+} do Fe^{2+} in Cu^+

Metabolizem tokoferola



Drugi derivati tokoferola



- Estri se uporabljajo v pripravkih z vitaminom E, ker so bolj stabilni za skladiščenje. V črevesju hitro poteče hidroliza estra.

Karotenoidi

- Prekurzorji vitamina A (retinol)
 - Pomemben za rast in diferenciacijo celic
 - Za vid

- **Odstranjujejo $^1\text{O}_2$**

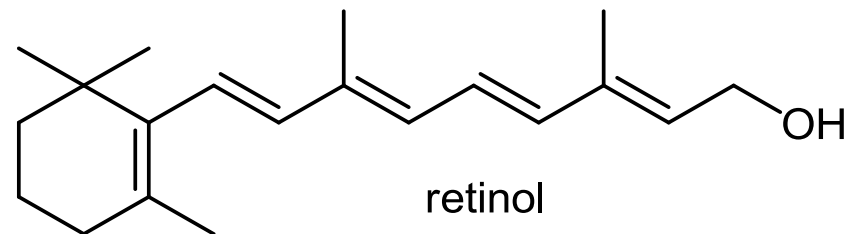
- Kako reagirajo z radikali?



Pri visokih koncentracijah O_2 lahko izkazujejo prooksidativne učinke:



CarO_2^\cdot lahko sproži lipidno peroksidacijo.



ROO^\cdot lahko reagira s Car na 3 načine:

1. Prenos elektrona:



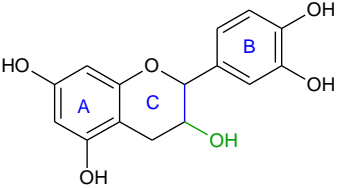
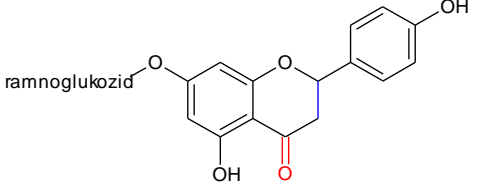
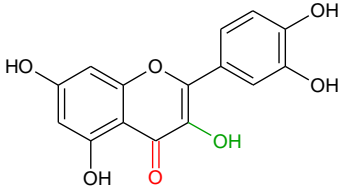
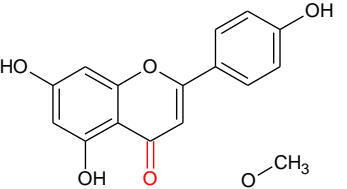
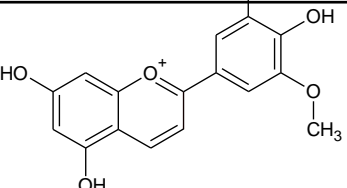
2. Abstrakcija H^\cdot :



3. Adicija na dvojno vez:

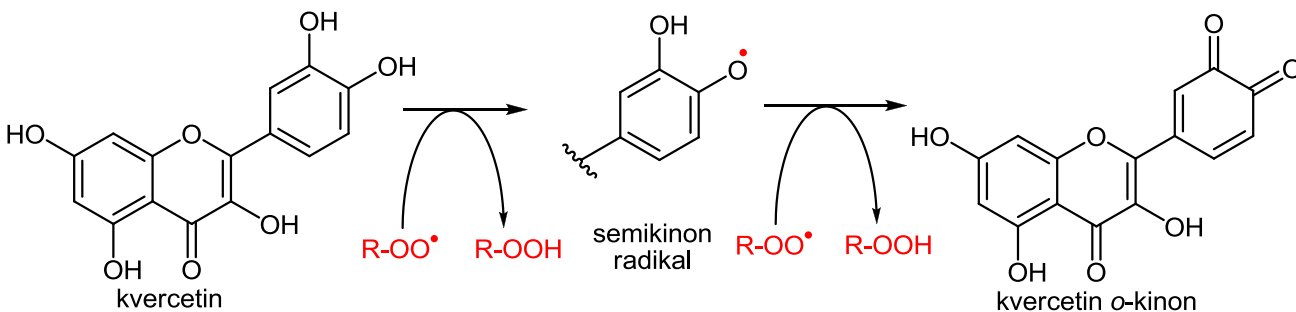


Polifenoli: flavonoidi

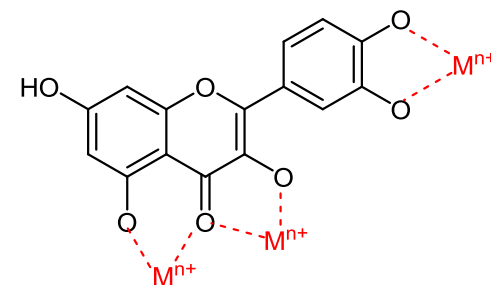
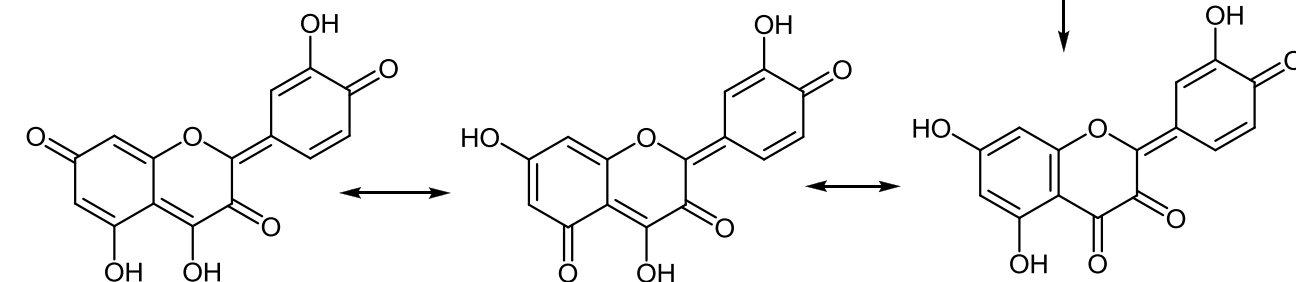
spojina	struktura	Primeri spojin	vir
flavanoli		epikatehin katehin epigalokatehin epikatehin galat epigalokatehin galat	zeleni čaj rdeče vino kakav, čokolada
flavanoni		naringin taksifolin	citrusi
flavonoli		kamferol kvercetin mircetin	endivija, brokoli, por, radič, grenivka, črni čaj čebula, solata, brokoli, brusnice, lupina jabolk, jagodičevje, olive, čaj, rdeče vino brusnice, grozdje, rdeče vino
flavoni		apigenin, luteolin, tangeritin	zelena, peteršilj
antocianidini		malvidin cianidin apigenidin	rdeče grozdje, rdeče vino češnje, maline, jagode, grozdje obarvano sadje in lupine



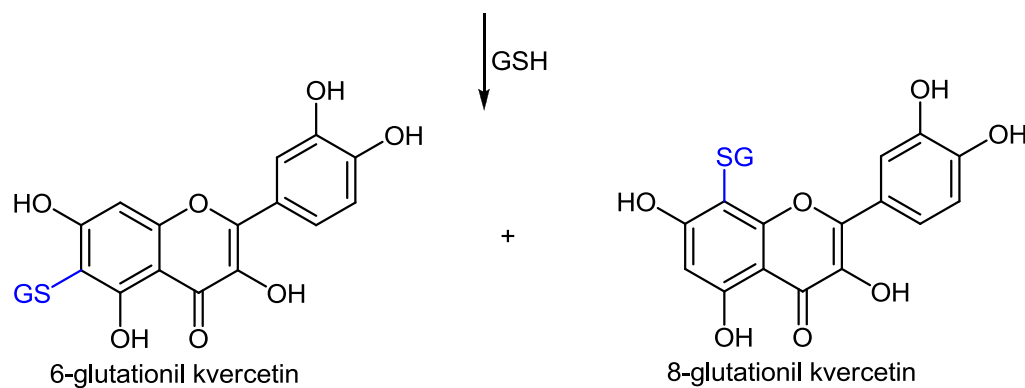
Flavonoidi



Dobri antioksidanti *in vitro*, ustavijo lipidno peroksidacijo

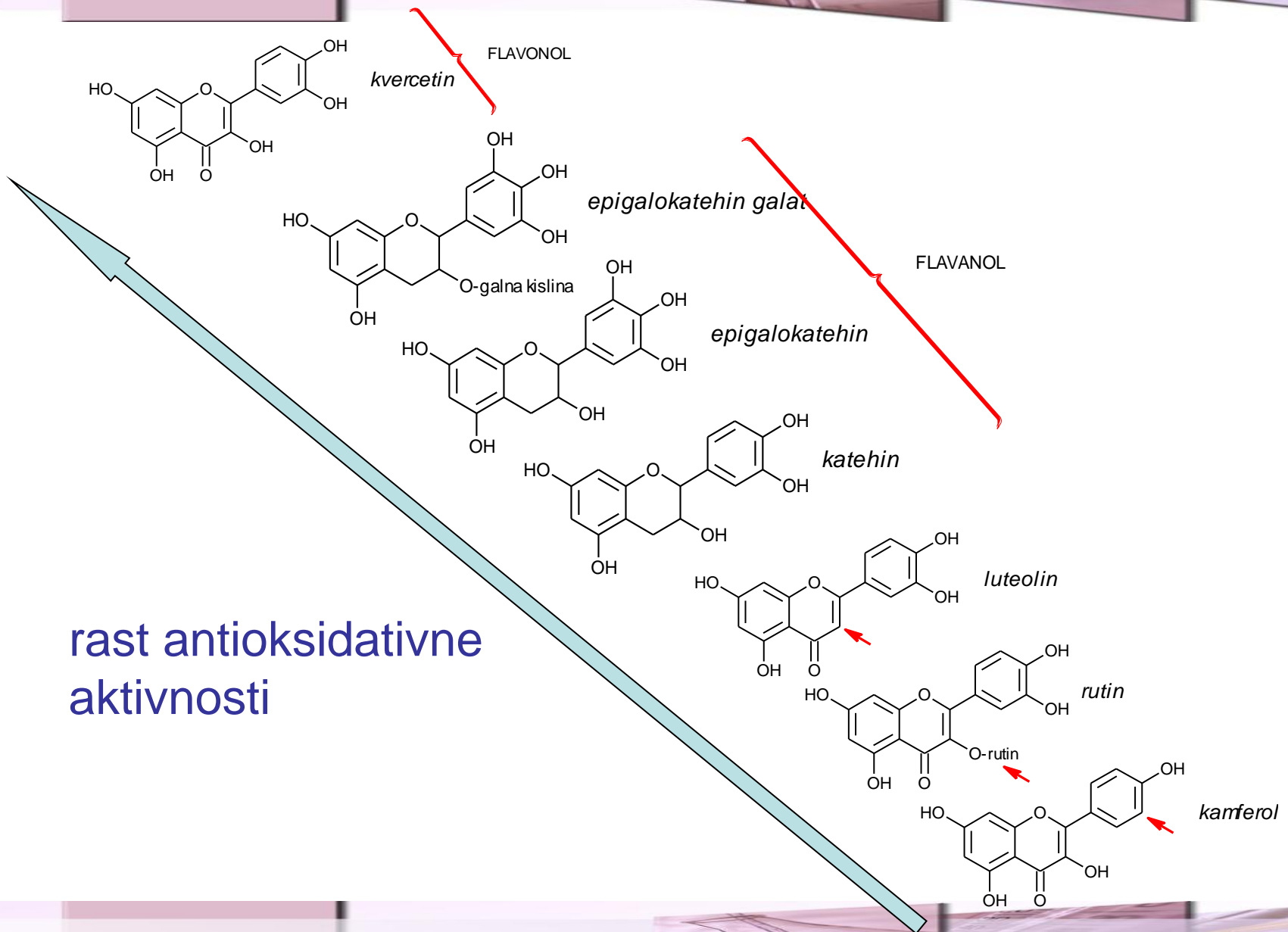


Kelatorji kovinskih ionov

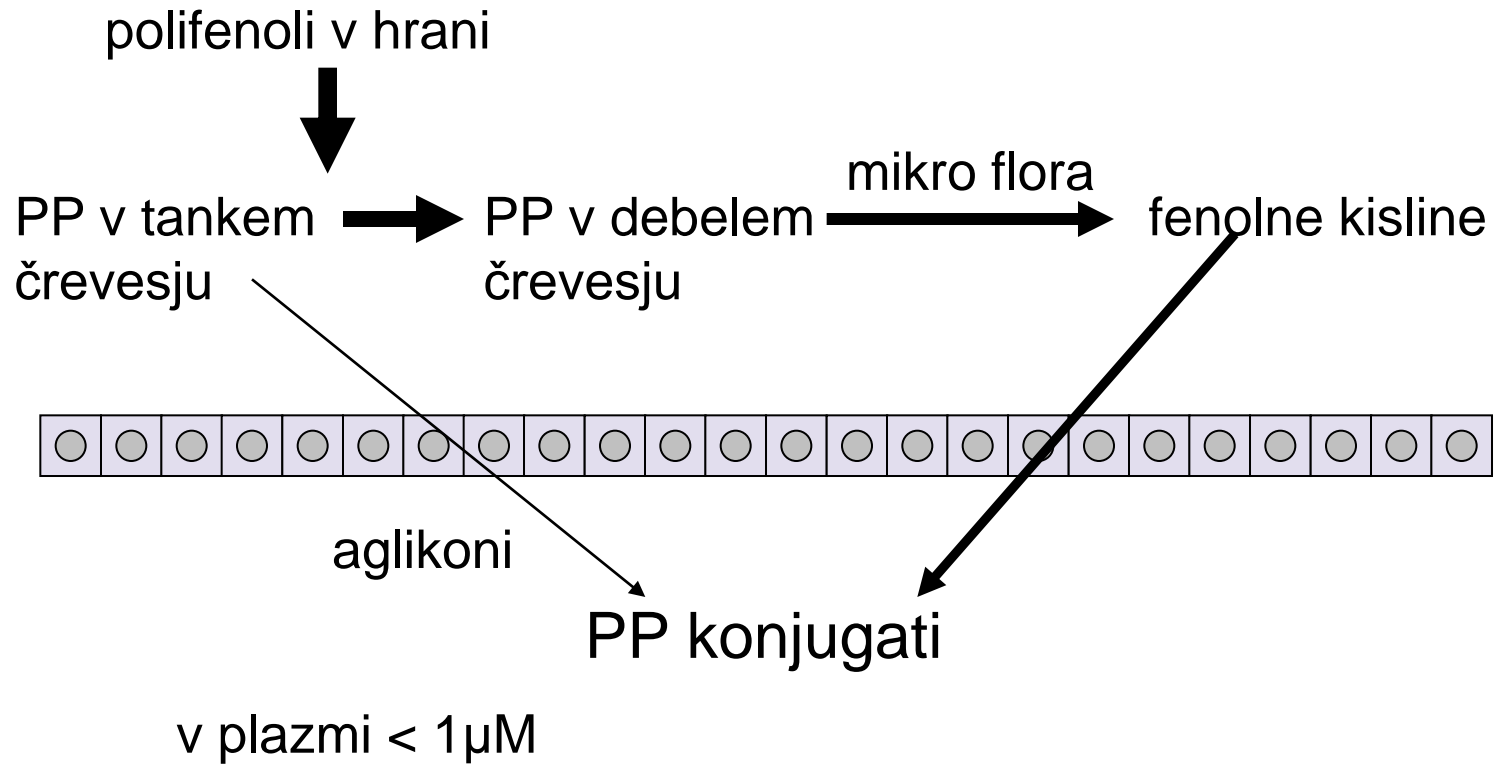


Lahko znižajo zaloge GSH v celicah *in vitro*

Odnos med strukturo in antioksidativno aktivnostjo PP

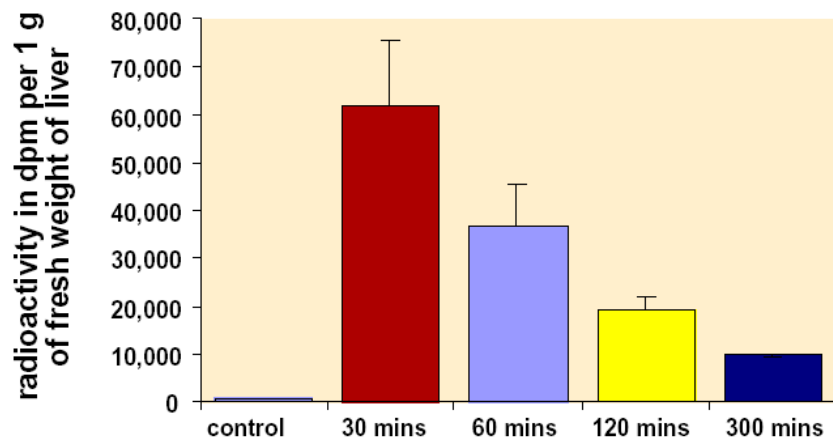


Biološka uporabnost PP



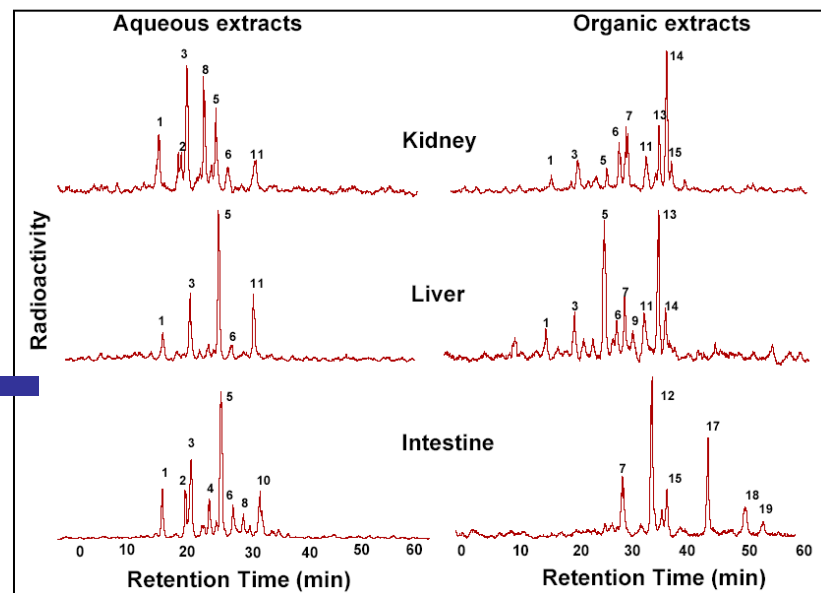
Hiter metabolizem in izločanje PP

¹⁴C-labelled polyphenols

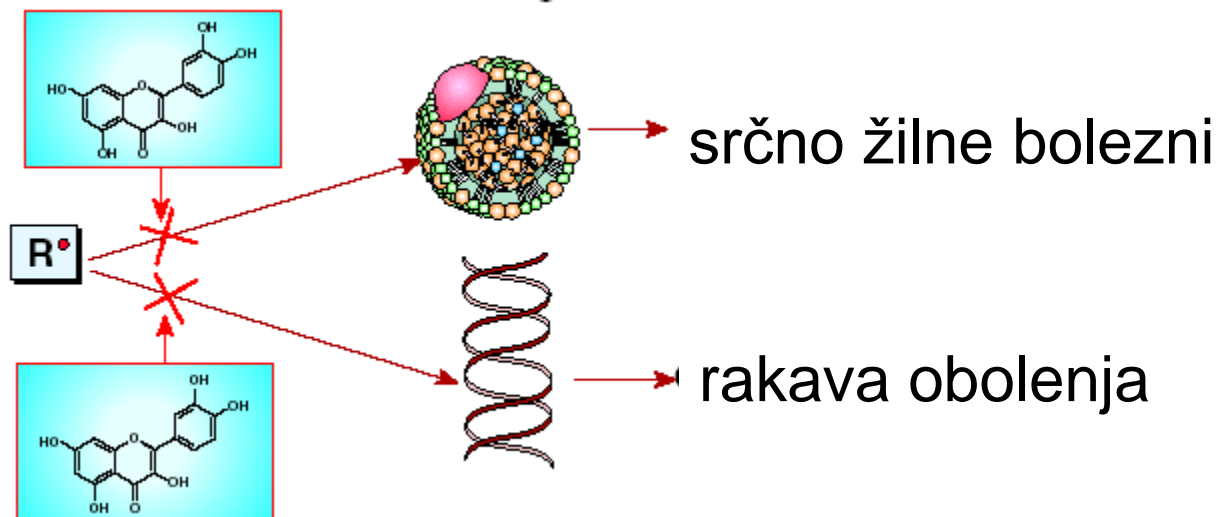


Hitro izločanje

Nastanek številnih metabolitov

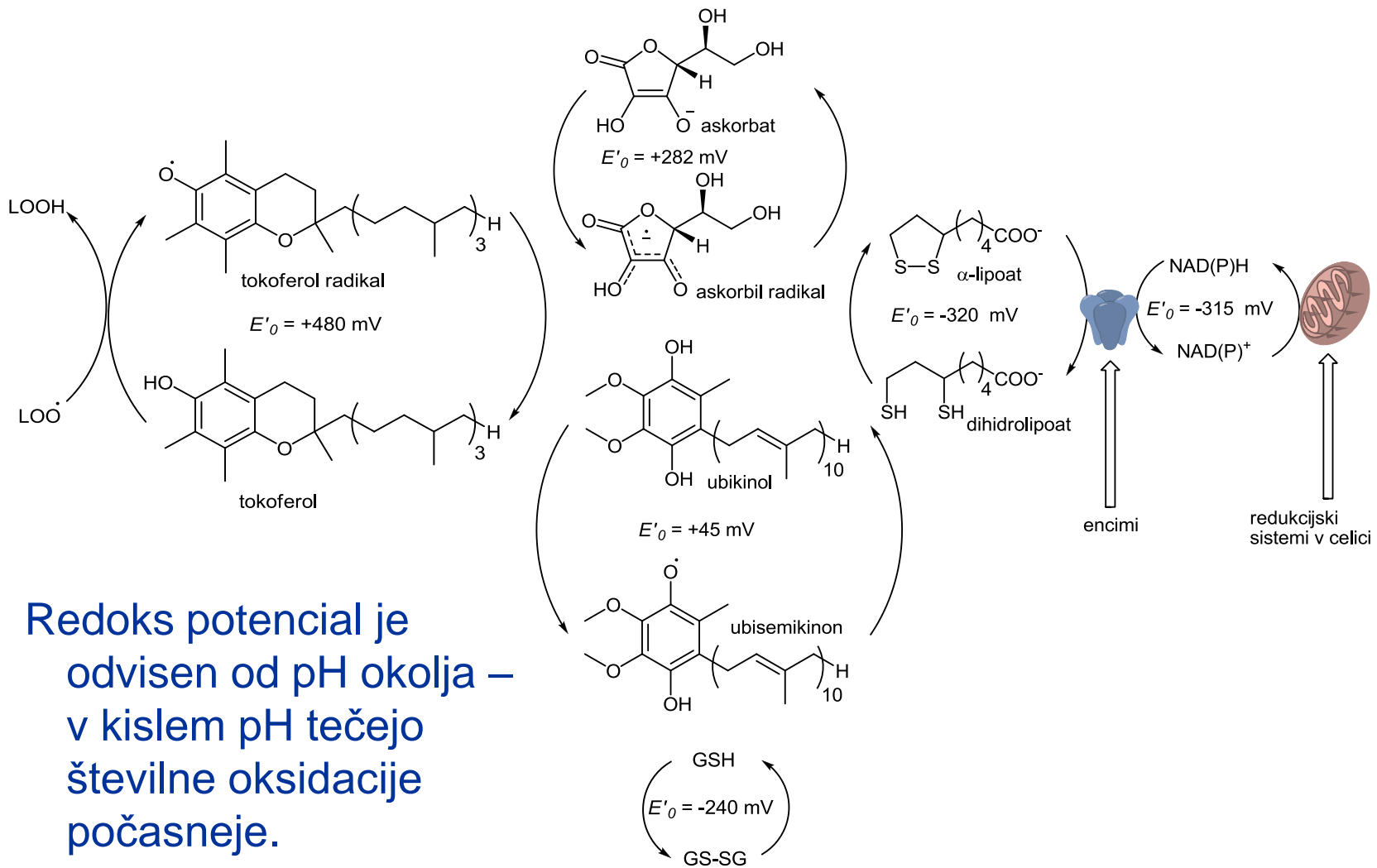


Ali so PP antioksidanti *in vivo*?



- epidemiologija
- eksperimentalno – celične kulture
- eksperimentalno – živalski modeli
- klinične študije

Antioksidativna mreža



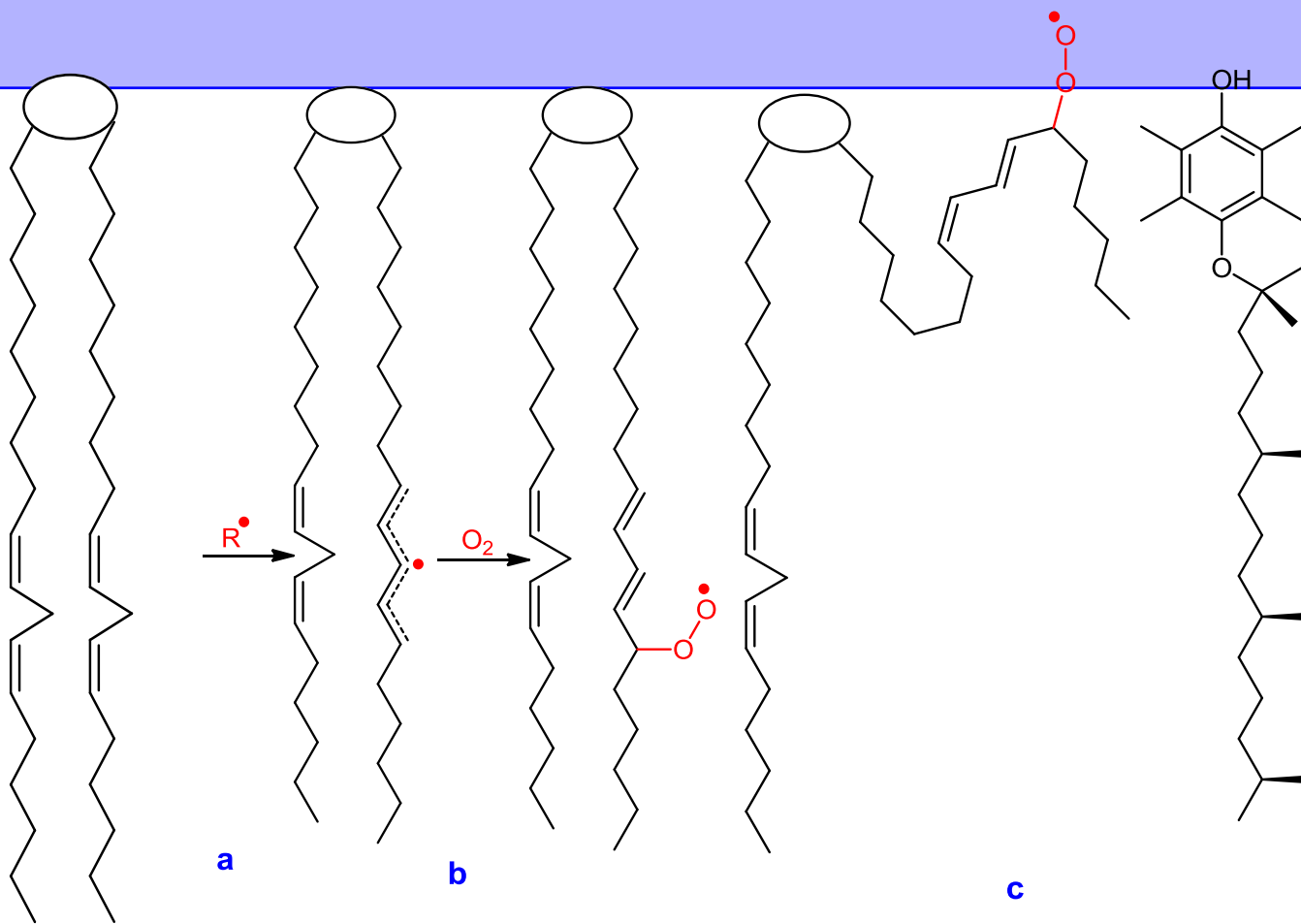
Redoks potencial je odvisen od pH okolja – v kislem pH tečejo številne oksidacije počasneje.

Nekatere snovi, ki so del antioksidativne mreže pri človeku

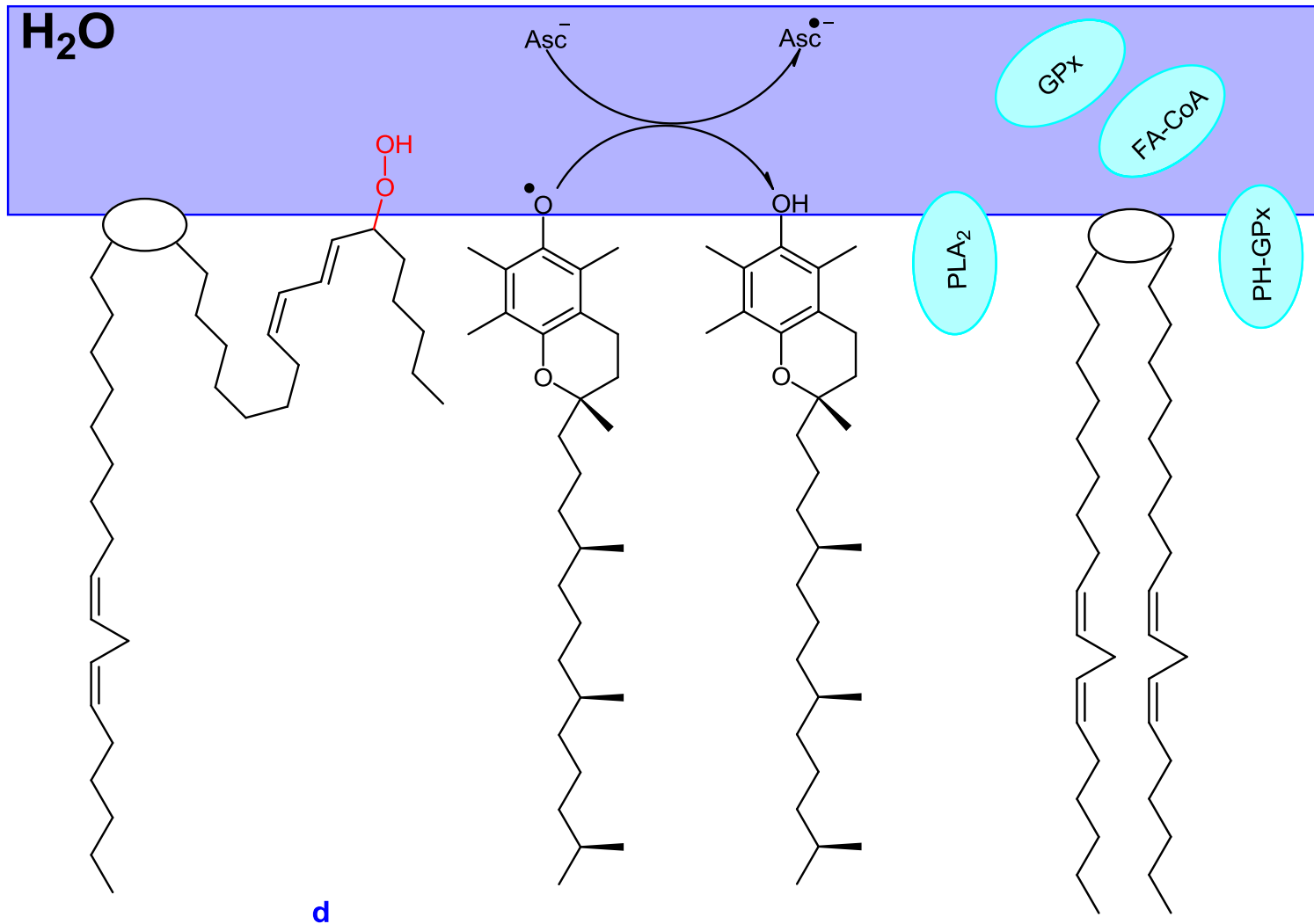
funkcija/ struktura	primeri
vitamini	retinol, vitamin E, vitamin C, nikotinamid, riboflavin, niacin
maščobe in lipidi	ω -3, ω -6, skvalen
amino kisline in tioli	taurin, L-arginin, L-histidin, glicin, L-cistein, L-glutamin, L-metionin, N-acetilcistein, S-adenozil-L-metionin
peptidi	karnozin, γ -glutamilcisteinilglicin (glutation, GSH)
proteini in encimi	albumin, tioredoksin, laktoferin, transferin, ceruloplazmin, superoksid dismutaza (SOD), katalaza, peroksidaza, metalotionein
spojine rastlinskega izvora	polifenoli (derivat hidrokscimetne kisline, hidroksibenzojske kisline, flavonoli, flavoni, antocianidini, flavanoli, izoflavoni, flavanoni, stilbeni, lignani), glukozinolati, karotenoidi (α , β , γ , δ -karoten, likopen, lutein), fitinska kislina, alicin, ...
Kovinski ioni	cink, železo, baker, selen, krom
metaboliti	sečna kislina, lipojska kislina, bilirubin

Primer: lipidna peroksidacija

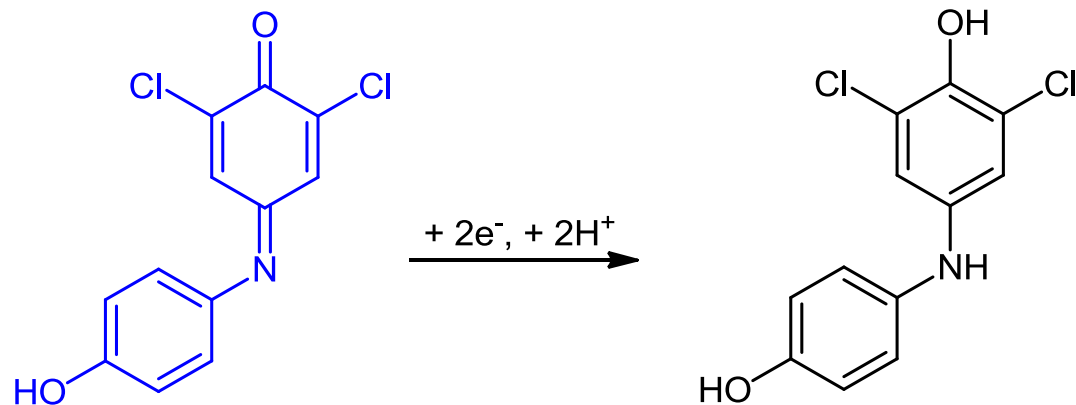
H₂O



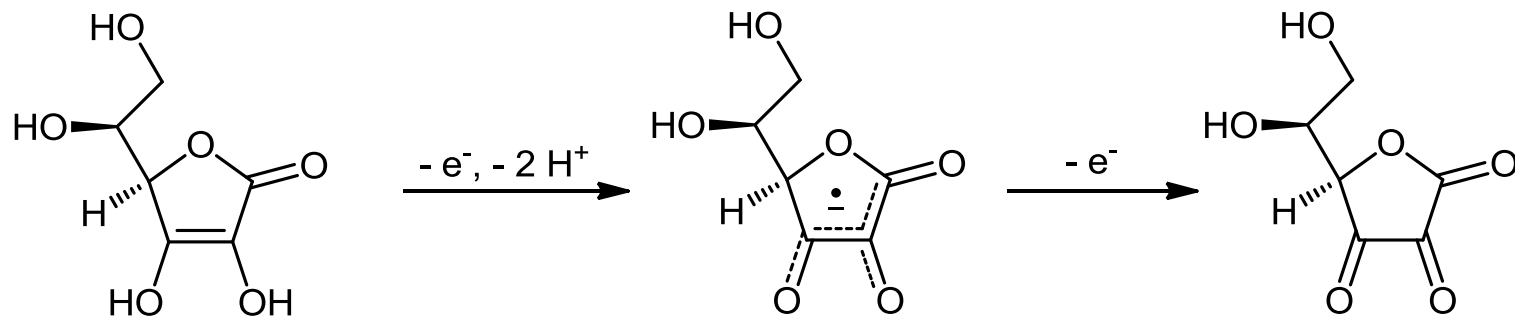
Primer: lipidna peroksidacija



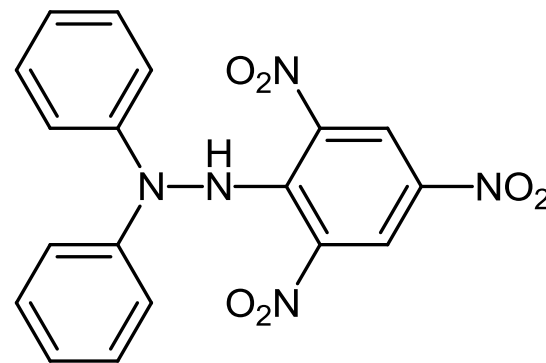
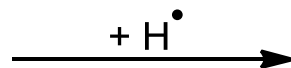
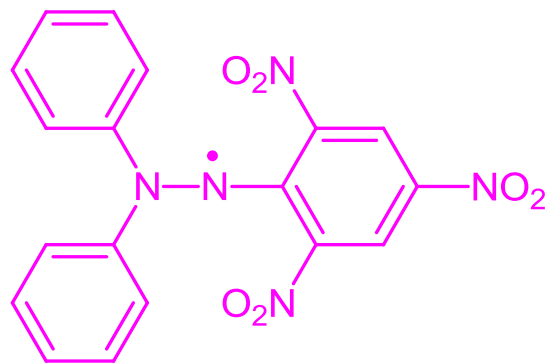
Razlaga poskusa



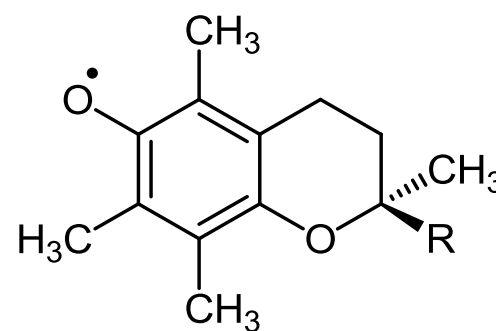
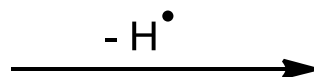
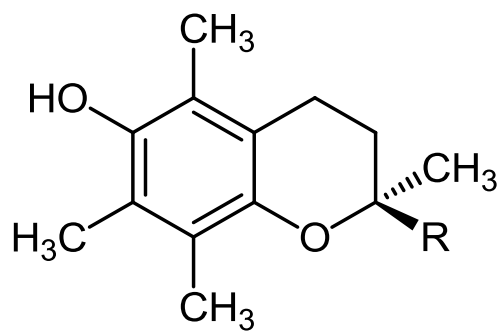
diklorofenolindofenol (DCPIP)



Razlaga poskusa



2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH)



Antioksidanti: zdravilne učinkovine ali prehranska dopolnila?

Antioksidanti so v prosti podaji najpogosteje kot prehranska dopolnila.

Antioksidant je zdravilna učinkovina, če se uporablja v terapevtske namene.

Primeri:

1. Kronična holestatična hepatobiliarna bolezen
 2. Abetalipoproteinemija
 3. Ataksija z izoliranim pomanjkanjem vit. E – okvara gena za α Toc transportni protein v jetrih, ki vgrajuje vit. E v VLDL.
- Višji (terapevtski) odmerki vitamina E.

• Živalski modeli

- Transgene miši s povečano ekspresijo SOD, katalaze in glutation peroksidaze so **manj dovzetne za oksidativne poškodbe** (ishemija-reperfuzija, poškodbe srca in možgan, hiperoksija, toksičnost adriamicina in parakvata)
- Miši z utišanimi geni (knockout mice) za antioksidantne encime **so bolj dovzetne za oksidativne poškodbe** (ishemija-reperfuzija, tvorba radikalov)

• Študije na ljudeh


- **Staranje** (okvare mitohondrijev vodijo do povečane tvorbe radikalov – poškodba tkiv), s starostjo pogojena obolenja (katarakta, rak,...)
- **Kronične bolezni** (rak, kardiovaskularna obolenja, diabetes, neurodegenerativna obolenja, vnetja, ...)
- **Oksidativne poškodbe** povzročene s kemikalijami, zdravilnimi učinkovinami, ...



Napotki za uporabo antioksidantov I.

- Da bi nadzorovali OS, ni dobro uporabljati **en sam antioksidant v visokih odmerkih**, ker je možna prevlada pro-oksidativnega učinka nad antioksidativnim.
- Bolje je uporabiti (naravno) **kombinacijo antioksidantov**.

Vsak posamezni antioksidant v kombinaciji naj se da v odmerkih blizu **priporočenega dnevnega odmerka** ali, če ta ni določen, v odmerkih, ki se običajno zaužijejo s hrano.

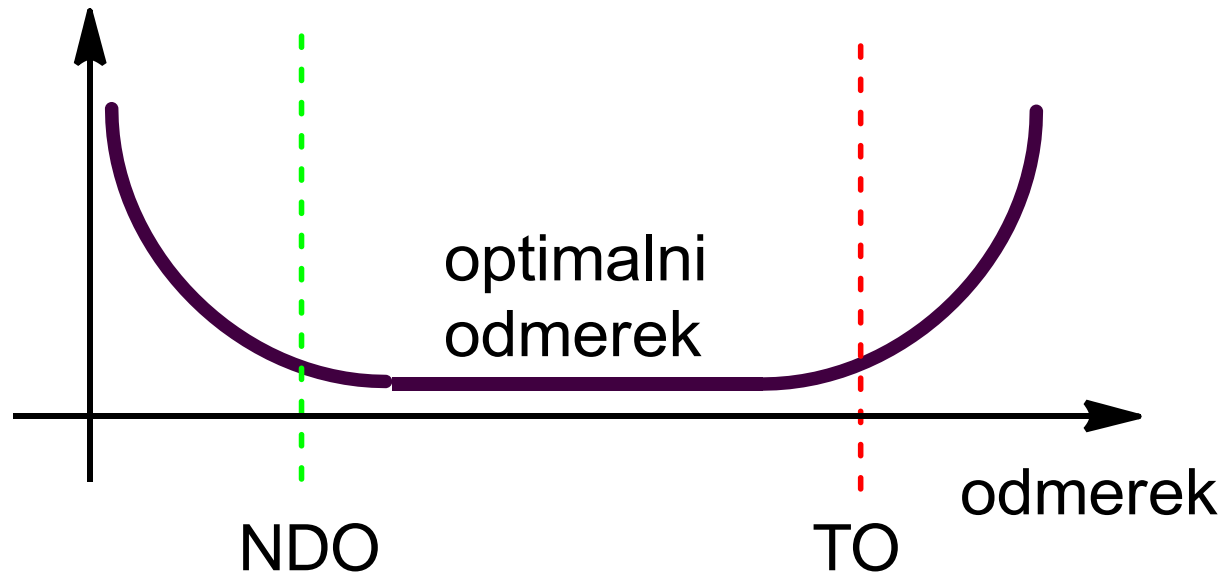


Napotki II.

- Potrebno je **določiti OS v telesnih tekočinah**, da se izognemo aplikaciji antioksidantov, ko ti niso potrebni.
- **Povečano uživanje sadja in zelenjave ali zmerno uživanje živil bogatih z antioksidanti** (kot npr. olivno olje, čaj, vino in kava v zmernih količinah, temna čokolada, ...) **naj sledi oziroma nadomešča jemanje prehranskih dopolnil.**

Prehrambena paradigma

bolezen,
stranski
učinki %



NDO – najnižji (še zadostni) dnevni odmerek

TO – toksični odmerek

Clinics in Dermatology, 2009, 27, 175-194.