**Radicali liberi**

**Dr. Lidia Georgescu**

ANTIOXIDANTII -sunt substante chimice, care au proprietatea de a neutraliza RL care ataca membranele celulare, ADN , modifica produsi normali ai metabolismului, afectand homeostazia. Exista un sistem defensiv antioxidant- clasificarea didactica pentru AO fiind de tip: endogen si exogen , enzimatica si nonenzimatica. RL - pot fi neutralizati de enzime din sistemul defensiv celular constituit din enzime tip: superoxide dismutaza :SOD,catalaza:CAT, glutationperoxidaza: GPX ,dar si nonenzimatic: tip glutation[ reducerea glutationului] , substante endogene- seleniul, zincul, melatonina , acidul alpha lipoic, dehidroepiandrosteron-DHEA, etc dar si substante exogene tip: vitamine: vitamina A, vitamina E, ubiquinona, antociani , bioflavonoizi, quercitina ,epicatechingalatul, licopenul , etc.

SOD- descoperita in 1969 de McCord si Fridovich, face parte din prima linie de aparare a organismului impotriva stresului oxidative.SOD – este in organismul tuturor mamiferelor, identificandu-se trei izoforme: celulara-1-mitocondriala- SOD1, 2- in citosol: SOD 2 si extracelulara: SOD3. Este un puternic AO endogen cunoscut, de prima linie,dar, dupa varsta de 25 de ani, productia de SOD scade, fiecare organ avand de suferit- de ex: creierul unei personae de 25 de ani este cu 30%, ca volum, mai mare decat la 70 de ani.SOD este sintetizata de gena M, in prezenta : mangan, cupru si zinc. SOD exista sub mai multe forme: cu Zn si Cu,intracitoplamatic,cu Mn,in matricea mitocondriala si cu Fe- doar la plante si bacterii . SOD: catalizeaza distrugerea radicalului superoxid cu o rata de 10.000 de ori mai mare decat reactia din plasma la ph fiziologic. Cea mai cunoscuta SOD este CuZnSOD, care se gaseste in hematii. Este un sir de AA si chelarea de Cu si Zn la HYS. SOD- are 2 subunitati identice, ce contine 2Cu si 2Zn .Este o enzima cu localizare intracelulara.Exista si o enzima cu localizare extracelulara, in spatial interstitial, mai ales pulmonar, ce contine pe subunitate 4Cu si 4Zn.SOD- se gaseste in celulele cu metabolism aerob, preponderant la metabolism aerob intens tip:creier, ficat, inima, plamani.Se gaseste in cantitati mai mici si trahee, esofag, intestine subtire si gros, cartilaj articular, os, piele. Leucocitele; in speta PMN,desi folosesc radicalul superoxid si peroxid in apararea antibacteriana, contin mici cantitati de SOD. Continutul de SOD in hematii ,ramane constant, pe parcursul vietii. Concentratiile mari de Cu din organism- boala Willson sau intoxicatii ,cresc activitatea CuZnSOD. Incarcarea cu Cu la nivel hepatic, creste insa peroxidarea lipidelor.Tumorile isi pot mari cantitatea de SOD, daca sunt administrate medicamente tip antracicline, pentru ca aceasta clasa de substante determina aparitia de H2O2, O2. Rezistenta la radioterapie , este continutul inductiv de SOD , la nivelul unor organe cu metabolism intens.

CATALAZA- enzima de linia a2a in apararea anti RL, descompune H2O2 [apa oxigenata] in H2O si O2.Este o molecula cu 4 protoporfirine IV si 4 atomi de Fe.Se gaseste in cantitate mare in ficat si hematii,mai ales la nivelul mitocondriilor si peroxizomilor. Este principala enzima de descompunere a apei oxigenate, cu efect antitumoral important, [apa oxigenata ataca bazele purinice si pirimidinice ale ADN , apar deletii cromozomiale], efect de reparare si cicatrizare in focarul infectios, neovascularizatie – stimulare de factori locali de crestere. Catalaza este ca viteza de reactie , una din cele mai rapide enzime, descompune un milion de molecule de apa oxigenata pe secunda. Catalaza are un atom central de fier in stare trivalenta si nu sufera modificari de valenta in cadrul reactiilor enzimatice.Datorita unei cantitati mari de grupari SH, catalaza este inhibata de o serie de tioli, tip glutation sau cisteina. Exista defecte genetice ale catalazei-acatalazia- apar ulceratii bucale importante, sub actiunea florei microbiene, care produce , in mod normal, apa oxigenata, in metabolismul sau. Glutationperoxidaza- este o enzima din clasa selenproteinelor avand cinci tipuri de izoforme, notate: GPX1- GPX5, cu localizare diferita : mitocondrial-30%, citosol- 70%, legata de membrana celulara, legata de membrana nucleara, spatial extracelular. Distributia sa este diferita de la un organ la altul, bine reprezentata in: ficat, rinichi, plaman, spermatozoizi. Toate izoformele de GPX catalizeaza reducerea H2O2 [dar si alti hidroperoxizi] la H2O, utilizand ca donor de electroni glutationul redus[GSH]sau alte sisteme secundare antioxidante tip tioredoxina, glutaredoxina.GPX – contine 4 atomi de seleniu ,in situsul activ , legati de radicalul cisteinil, participand direct la reducerea peroxidului. Deficitul de seleniu , chiar mic, afecteaza direct activitatea enzimei. GPX1-izo forma cea mai abundenta , asigura protectie fata de lipoperoxidare,de la nivelul peretelui vascular.[ in special in DZ tip 2 ] GPX 2- numita si GPX gastrointestinal este mai abundenta la nivelul criptelor si scade spre lumen.Expresia GPX 2 este crescuta in neoplasmul colonic, dar si alte neoplazii cu celule scuamoase tip adenocarcinom pulmonar sau de san.Rolul sau protector este pe factorul antitumoral Nrf2, nu este specific tubului digestiv .GPX3 si GPX4 – sunt implicate in protectia impotriva apoptozei si fertilitatea masculina . GPX5, nu contine seleniu ,GPX6- protejeaza membrane spermatozoizilor de peroxidarea lipidica. S-a descries recent o noua forma de GPX-fosfolipidhidroperoxidglutationperoxidaza-PHGPX-care contine cisteina la situsul active este GPX7,cu rol esential in cancerul de san,reducand in celulele tumorale stresul oxidativ generat de acizii grasi polinesaturati. Expresia lui crescuta in celula tumorala, confera rezistenta la moartea celulara indusa de acidul eicosapentanoic.In cadrul procesului, glutationul e transformat in in forma sa oxidata, bisulfura de glutation(GSSG).Glutationul este gasit aproape exclusiv in forma sa redusa-GSH, deoarece enzima care detrmina revenirea la forma sa oxidata, glutation reductaza, este un constitutiv activ si inductibil, asupra stresului oxidativ.De fapt, raportul :de glutation redus la glutation oxidat in termen de celule, este adesea folosit ca o masura de toxicitate celulara.

DHEA: este un hormon secretat de glandele suprarenale iar activitatea fizica tip exercitiu aerob- fitnes,regulat ,stimuleaza sinteza si eliberarea plasmatica de DHEA. Beneficiul potential al DHEA este anabolismul, scaderea in greutate, cresterea masei musculare si a fortei musculare, accelereaza termogeneza, modifica raspunsul la insulina- nivelul DHEA este invers proportional cu al insulinei.Se discuta rolul sau in preventia imbatranirii, fara rezultate certe, se utilizeaza in reglarea raportului DHEA- cortizol in obezitate dar si in stresul cronic si raspunsul general al organismului . Se stie ca mecanismele de raspuns la stres diminua cu varsta, oxidarea aminelor biogene si cortizolul plasmatic crescut- au efect inductibil in aparitia radicalilor liberi.

.MELATONINA si SIRTUINELE –Melatonina este un hormon indolaminic, produs de epifiza, cu rol in sincronizarea ritmului circadian si reglare de ritmuri neuroendocrine: in special pentru glanda tiroda si glanda suprarenala. Confera o buna functionalitate epifizei. Sunt trei tipuri de receptori celulari: MT1 - MT2- MT3, la nivel de membrana celulara, nucleu si citosol. Are un receptor independent – Radical scavenging activity,cu rol de donor de electron, ca un antioxidant.Rolul interesant al melatoninei a fost in activitatea anti-agging in interactiunea cu sirtuinele. Sirtuinele- sunt histone deacetilate,NAD dependente , cu rol de up- reglare pentru genele ce codifica antioxidanti si al functionalitatii lantului energetic mitocondrial. Sunt sapte tipuri de sirtuine :S1- S7, cu localizare celulara diferita si functii diferite. Sirtuina :SIRT 1, SIRT 2, SIRT 6, SIRT 7- sunt localizate in nucleu,SIRT1 ,SIRT 2 –in citoplasma, SIRT4 ,SIRT 5 – in mitocondrie.Melatonina si SIRT 1- in celulele normale creste expresia – stimuleaza ,proliferarea si functia mitocondriei. In celulele tumorale, melatonina inhiba expresia SIRT1 , cu rol de a inhiba proliferarea, creste aparitia de RLO,creste apoptoza, micsoreaza migrarea celulara.

Acidul alpha lipoic- cunoscut si ca acid tiotic, este activ in forma sa redusa -acidul dihidrolipoic:DHLA, este solubil in apa si lipide.Este produs in mod normal in organismul uman, sinteza sa diminuand dupa 50 de ani.Este un AO puternic in combinatie cu vitamina A , si vitamina C .Penetrarea sa tisulara este mare {forma hidrosolubila si liposolubila},contribuind la reducerea formarii unor produsi toxici tip produsi finali de glicozilare avansata:AEGs – de ex- hemoglobina glicozilata.Prin reducerea AEGs ,are actiune protectoare asupra creierului, sistem nervos periferic,in special neuropatii- prototipul: neuropatia diabetica . Se absoarbe bine la administrare orala, cca 80%, devenind un AO mixt:endogen si exogen- prin aport. Are rol important in lipoperoxidare, protejand de oxidare HDL- colesterolul. . Are rol important in patologia hepatica: este un co- factor in sinteza de glutation.Este implicat in secvente ale ciclului oxidativ Krebs, potenteaza efectele periferice si hepatice ale insulinei.

.

.