Antioksidansi

Knez, Marija

Undergraduate thesis / Završni rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:182:518137

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Department of Chemistry, Osijek

Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku

Odjel za kemiju

Preddiplomski studij kemije

Marija Knez

ANTIOKSIDANSI

Završni rad

Mentor:

Prof.dr.sc. Elizabeta Has-Schön

Osijek, 2014. godina

Sažetak:

Reaktivne kisikove jedinke („reactive oxygen substances“, ROS) i reaktivne dušikove jedinke („reactive nitrogen substances“, RNS) su pojmovi koji opisuju slobodne radikale i čestice koje nisu slobodni radikali, a također imaju oksidativno djelovanje. ROS se odnose na jedinke sa oksidativnim djelovanjem nastale od O_2, dok su radikali jedinke koje sadrže barem jedan nespareni elektron. Veći dio struktura u sastavu ROS-a su slobodni radikali, a čine ih superoksidni anion ili superoksid ($O_2^{\cdot-}$), hidroksilni radikal ($HO^{\cdot}$), peroksilni radikal ($RO_2^{\cdot}$), alkoksilni radikal ($RO^{\cdot}$) i hidroksilni radikal ($OH^{\cdot}$). Reaktivne kisikove jedinke koje nisu slobodni radikali su vodikov peroksid (H_2O_2), hipokloritna kiselina (HOCl), ozon (O_3) i jednostavni singletni kisik ($^1O_2$). Navedene strukture mogu lako i brzo prijeći u reaktivne radikale kisika. ROS se međusobno razlikuju u svojim reaktivnostima i toksičnosti. H_2O_2 je manje reaktivan od $O_2^{\cdot-}$, ali zato je više toksičan zbog svoje sposobnosti prodiranja kroz biološke membrane. Reaktivne dušikove jedinke (RNS) se odnose na molekule nastale od dušikovog monoksida (NO), primjerice: peroksinitriti ($ONOO^-$), dušikov dioksid ($NO_2^{\cdot}$) i nitritna kiselina (HNO_2). RNS za razliku od $HO^{\cdot}$ i $O_2^{\cdot-}$ imaju duži poluživot. Pri niskim koncentracijama, ROS i RNS su potrebne za proces sazrijevanja staničnih struktura, u sustavu obrane domaćina te u funkcijama brojnih staničnih signalnih sustava. U normalnom fiziološkom stanju u organizmu se održava ravnoteža između djelovanja oksidansa i antioksidativne obrane organizma. Oksidacijski stres nastaje zbog povećane količine oksidansa proizvedenih u organizmu ili funkcionalnog smanjenja sustava antioksidativne obrane. U ljudskom organizmu ROS nastaju iz molekularnog kisika djelovanjem UV zračenja ili procesima redukcije oksidativnih enzima. Najveća količina ROS-a u obliku $O_2^{\cdot-}$ nastaje svakodnevno u mitohondrijskom lancu za prijenos elektrona. Od ukupnog kisika unesenog u organizam u mitohondrijima se potroši 85-90 %. Antioksidansi su tvari koje nastoje neutralizirati štetne učinke ROS-a i RNS-a. Antioksidansi se dijele na: antioksidativne enzime i neenzimske antioksidanse. Među najvažnijim antioksidativnim enzimima ističu se: superoksid-dismutaza (SOD), katalaza, glutation-peroksidaza (GPRx), askorbat-oksidaza (AOx), glutation-S-transferaza (GSTs) i glutation-reduktaza (GR), dok među neenzimskim antioksidansima: flavonoidi, karotenoidi, glutation, vitamin C, vitamin E i koenzim Q10.

Ključne riječi:

slobodni radikali, oksidacijski stres, antioksidansi, reaktivne kisikove jedinke (ROS), reaktivne dušikove jedinke (RNS)

Abstract:

ROS and RNS are the terms collectively describing free radicals and other non-radical reactive derivatives also called oxidants. ROS refer to a number of chemically reactive molecules derived from O_2, whereas free radicals refers to the low molecular weight molecules with at least one unpaired electron. The most important group of free radicals are ROS which are superoxide anion or superoxide ($O_2^{\cdot -}$), hydroxyl radical ($HO^{\cdot}$), peroxyl radical ($RO_2^{\cdot}$), alkoxy radical ($RO^{\cdot}$) and hydroxyl radical ($OH^{\cdot}$). There are some ROS which are not free radicals: hydrogen peroxide (H_2O_2), hypochlorite acid (HOCl), ozone (O_3) and simple singlet oxygen ($^1O_2$). These ROS can easily and quickly switch to reactive oxygen radicals. ROS vary in their reactivities and toxicities. H_2O_2 is less reactive, but more toxic than $O_2^{\cdot -}$, because of its ability to penetrate biological membranes. RNS refer to molecules derived from nitrogen monoxide (NO), for example: peroxynitrite ($ONOO^-$), nitrogen dioxide ($NO_2^{\cdot}$) and nitrous acid (HNO_2). The half-lives of RNS are generally longer that $HO^{\cdot}$ and $O_2^{\cdot}$. At low or moderate concentrations, ROS and RNS are necessary for the maturation process of cellular structures, in the defense system of the host and in the functions of a number of cell signaling systems. In the normal physiological state, the body maintains a balance between the action of oxidants and antioxidant defense. Oxidative stress occurs due to increased amounts of oxidants produced in the body or functional reduction of antioxidant defense. In the human body ROS are formed from molecular oxygen by UV radiation or processes reducing oxidative enzymes. The largest amount of ROS in the form O_2 occurs daily in the mitochondrial electron trasport chain. Out the total body oxygen mitochondria consume 85-90 %. Antioxidants are substances that tend to neutralize the harmful effects of ROS and RNS. Antioxidants can be divided into two groups: enzymatic antioxidants and nonenzymatic antioxidants. The most important enzymatic antioxidants are superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione-peroxidase (GPRx), ascorbate-oxidase (AOx), glutathione-S-transferases (GSTs) and glutathione-reductase (GR), and nonenzymatic antioxidants are flavonoids, carotenoids, glutathione, vitamin C, vitamin E and coenzyme Q10.

Keywords:

free radicals, oxidative stress, antioxidants, reactive oxygen substances (ROS), reactive nitrogen substances (RNS)

Sadržaj:

1. Uvod 5
2. Reaktivne kisikove jedinke (ROS) 5
3. Reaktivne dušikove jedinke (RNS) 8
4. Slobodni radikali 9
4.1. Karakteristike slobodnih radikala i reaktivnost 10
4.2. Proizvodnja slobodnih radikala u tijelu 13
5. Oksidacijski stres 14
5.1. Bolesti uzrokovane oksidacijskim stresom 14
5.1.1. Oštećenje makromolekula 14
5.1.2. Tumor i oksidacijski stres 16
5.1.3. Kardiovaskularne bolesti (bolesti srca i krvnih žila) i oksidacijski stres 16
5.1.4. Neurološke bolesti i oksidacijski stres 17
6. Antioksidansi 17
6.1. Antioksidativni enzimi 17
6.2. Neenzimski antioksidansi 19
6.2.1. Vitamin C 20
6.2.2. Vitamin E 21
6.2.3. Koenzim Q10 22
6.3. Djelovanje antioksidansa 23
7. Zaključak 25
8. Literatura 26

1. Uvod

Kisik je element koji je neophodan za život. Kada ga stanice koriste za proizvodnju energije, nastaju ROS i RNS kao posljedica oksidativnog procesa u mitohondrijima. Ukoliko su njihove koncentracije visoke u organizmu, oni prouzrokuju oksidacijski stres. Značajan udio u sastavu ROS i RNS čine slobodni radikali koji imaju nesparen broj elektrona, što ih čini izrazito nestabilnima i reaktivnima. Kada se molekula slobodnog radikala reducira, primanjem jednog elektrona od neke molekule, postaje stabilna, a gubitkom elektrona oksidirana molekula postaje novi slobodni radikal. Iako ROS i RNS imaju kratko vrijeme trajanja u organizmu, njihova mala početna količina zahvaljujući lančanim reakcijima stvara u konačnici velike količine novih jedinki, koje sveukupno dugotrajno djeluju u organizmu. S godinama tijelo proizvodi manje prirodnih antioksidansa koji neutraliziraju učinak slobodnih radikala. Kada se ROS i RNS nagomilaju, oksidativni procesi i štete nastale njihovim djelovanjem glavni su razlozi narušenog zdravlja i ubrzanog starenja.

2. Reaktivne kisikove jedinke (ROS)

ROS su ioni ili vrlo male molekule koje uključuju ione kisika, slobodne radikale i perokside, anorganske ili organske. Među njima pripadaju:

a) superoksid ($O_2^{\cdot -}$),

b) vodikov peroksid ($HO^{\cdot}$),

c) hipokloritna kiselina (H_2O_2)

d) hidroksilni radikal ($OH^{\cdot}$)

a) Superoksid ($O_2^{\cdot -}$)

Značajne količine superoksida proizvedu se u reakciji sa O_2, pri čemu je elektron koji sudjeluje u reakciji nastao u respiratornom lancu u mitohondrijima:

$$\mathbf{O_2 + e^- \rightarrow O_2^{\cdot -}} \qquad \mathbf{(1)}$$

Unutar organizma $O_2^{\cdot -}$ može nastati pomoću flavoenzima ksantin oksidaze, lipoksigenaze i ciklo-oksigenaze. Kompleks NADPH ovisna oksidaza, koja se nalazi u fagocitnim

stanicama, oslobađa velike količine $O_2^{\cdot -}$ tijekom bakterijskih infekcija. Budući da je $O_2^{\cdot -}$ anion prilično reaktivan spoj, zahtijeva određeni transportni sustav koji može proći kroz staničnu membranu proizvodeći daljne štete. U ograđenim odjeljcima nastaje superoksidni radikal aniona, koji je manje toksičan od $HO^{\cdot}$.

b) Vodikov peroksid (H_2O_2)

Vodikov peroksid nastaje pri detoksifikaciji $O_2^{\cdot -}$ pomoću Cu, Zn–superoksid-dismutaze (SOD) u citosolu ili mangan superoksid-dismutaze (Mn-SOD) u mitohondrijima:

$$\mathbf{2\ O_2^{\cdot -} + 2H^+ \rightarrow 2\ H_2O_2 + O_2} \quad \mathbf{(2)}$$

H_2O_2 ima ulogu unutarstanične signalne molekule. Vodikov peroksid može prepraviti strukturu stanica i aktivirati transkripcijske faktore. Nastali H_2O_2 se uklanja pomoću enzimatskih antioksidansa kao što su katalaza, GPRx i peroksiredoksina, koji nije enzim:

$$\mathbf{2\ H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2} \quad \mathbf{(3)}$$

Kada je brzina proizvodnje H_2O_2 veća od brzine reakcije jednadžbe 3, vodikov peroksid se nagomila i postane štetan zbog svog oksidativnog karaktera, pri čemu može doći do stvaranja hidroksilnog radikala i hipokloritne kiseline.

b) Hipokloritna kiselina (H_20_2)

Hipokloritna kiselina nastaje enzimatskom reakcijom H^+, Cl^- i H_2O_2 kataliziranom pomoću enzima mijeloperoksidaze:

$$\mathbf{H^+ + Cl^- + H_2O_2 \rightarrow HOCl + H_2O} \quad \mathbf{(4)}$$

Mijeloperoksidaza se nalazi u fagosomima neutrofila kako bi proizvodila HOCl, antimikrobno sredstvo za eliminaciju bakterija nastalih od fagocita. HOCl prekida replikaciju bakterijske DNA onemogućavajući ukotvljenje DNA u bakterijsku membranu.

c) Hidroksilni radikal ($HO^{\cdot}$)

Hidroksilni radikal može nastati spontano reakcijom HOCl sa $O_2^{\cdot -}$ (jednadžba 5), ili metal ionskom-posredovanom katalitičkom reakcijom (jednadžbe 6 i 7):

$$\mathbf{HOCl + 0_2^{\cdot -} \rightarrow O_2 + HO^{\cdot} + Cl^-} \quad \mathbf{(5)}$$

$$\mathbf{HOCl + Fe^{2+} \rightarrow HO^{\cdot} + Cl^{-} + Fe^{3+}} \qquad \mathbf{(6)}$$

$$\mathbf{HOCl + Cu^{+} \rightarrow HO^{\cdot} + Cl^{-} + Cu^{2+}} \qquad \mathbf{(7)}$$

Hidroksilni radikal je jako reaktivan. Jednadžbom 5 je prikazana reakcija u kojoj nastaju najveće količine hidroksilnog radikala, ne računajući proizvodnju $HO^{\cdot}$ u aktiviranim fagocitima. Nastajanje $HO^{\cdot}$ od H_2O_2 u Fenton reakcijama (jednadžba 8 i 9), također se odvija pomoću metalnih iona (Fe^{2+} ili Cu^{+}) vezanih na proteine ili druge molekule:

$$\mathbf{H_2O_2 + Fe^{2+} \rightarrow HO^{\cdot} + OH^{-} + Fe^{3+}} \qquad \mathbf{(8)}$$

$$\mathbf{H_2O_2 + Cu^{+} \rightarrow HO^{\cdot} + OH^{-} + Cu^{2+}} \qquad \mathbf{(9)}$$

Potrebna je mala količina metalnih iona za reakcije u jednadžbama 8 i 9, budući da se metalni ioni obnovljaju reagirajući sa O_2 (jednažba 10 i 11):

$$\mathbf{O_2^{\cdot -} + Fe^{3+} \rightarrow O_2 + Fe^{2+}} \qquad \mathbf{(10)}$$

$$\mathbf{O_2^{\cdot -} + Cu^{2+} \rightarrow O_2 + Cu^{+}} \qquad \mathbf{(11)}$$

Ukupna reakcija u kojoj H_2O_2 reagira sa $O_2^{\cdot -}$ kako bi se dobio $HO^{\cdot}$, OH^{-} i O_2, naziva se Haber-Weiss reakcijom:

$$\mathbf{H_2O_2 + O_2^{\cdot -} \rightarrow O_2 + HO^{\cdot} + OH^{-}} \qquad \mathbf{(12)}$$

Reagirajući sa $O_2^{\cdot -}$ metalni ioni u Haber-Weiss reakciji se oslobode pomoću feritina ili kofaktora različitih dehidrolaza. $HO^{\cdot}$ je najviše toksičan među ROS zbog svoje visoke reaktivnosti, kratkog poluživota i nepovratne izmjene lipida, proteina i DNA.

Tablica 1. Reaktivne kisikove jedinke

Slobodni radikali	Čestice koje nisu slobodni radikali
Superoksidni, $O_2^{\cdot -}$	Vodikov peroksid, H_2O_2
Hidroksilni, $OH^{\cdot}$	Hipokloritna kiselina, HClO
Peroksilni, $ROO^{\cdot}$	Ozon, O_3
Alkoksilni, $RO^{\cdot}$	Singletni kisik, $^1O_2$
Hidroperoksilni, $HO_2^{\cdot}$	

3. Reaktivne dušikove jedinke (RNS)

Uz reaktivne kisikove jedinke veliki značaj u biokemiji imaju i reaktivne dušikove jedinke (RNS), koje nastaju metaboliziranjem dušikovih spojeva. Neki od najvažnijih spojeva su:

a) dušikov monoksid ($NO^{\cdot}$),

b) peroksinitriti ($^{-}ONOO$)

c) dušikov dioksid (NO_2)

a) Dušikov monoksid ($NO^{\cdot}$)

Dušikov monoksid se sintetizira enzimatski pomoću NO sintaze (NOS). Postoje tri različite izoforme NOS sintaze: nNOS, iNOS i eNOS. Korištenjem jednog elektrona od nikotinamid-adenin-dinukleotidfosfata ($C_{21}H_{30}N_7O_{17}P_3$), NOS katalitički oksidira L-arginin ($C_6H_{14}N_4O_2$) u obliku L-citrulina ($C_6H_{13}N_3O_3$), pri čemu nastaje NO:

$$\mathbf{C_6H_{14}N_4O_2 + O_2 + C_{21}H_{30}N_7O_{17}P_3 \rightarrow}$$

$$\mathbf{C_6H_{13}N_3O_3 + NO + C_{21}H_{30}N_7O_{17}P_3^{+} + e^{-}} \quad \mathbf{(13)}$$

NO ima dug poluživot (1s-10s) u usporedbi sa $O_2^{\cdot -}$ (10^{-8} s) i $HO^{\cdot}$ (10^{-9} s). NO stabilizira slobodne radikale kao što su $O_2^{\cdot -}$ i $HO^{\cdot}$, reagirajući s njima. Pri normalnim fiziološkim koncentracijama, NO ima ulogu unutarstaničnog glasnika za gvanilat ciklazu i protein kinazu. Stabilnost NO omogućava mu prolaženje kroz stanične membrane i prijenos signala u stanicama. NO se uklanja konjugacijom pomoću glutationa: kada su niske razine glutationa (starenje), prekomjeran NO može nitrozilirati proteine, pri čemu dolazi do njihove disfunkcije ili reagirati sa drugim reaktivnim molekulama pri čemu nastaju RNS **[15].**

b) peroksinitriti ($^{-}OONO^{-}$)

Kada NO reagira sa $O_2^{\cdot -}$, nastaju peroksinitriti, kojima je poluživot 0,9 s:

$$\mathbf{NO + O_2^{\bullet -} \rightarrow {}^{-}OONO} \qquad \mathbf{(14)}$$

Spomenuta reakcija se natječe sa SOD za $O_2^{\cdot -}$ stvarajući $^{-}OONO$ **[15].** Peroksinitriti su kemijski nestabilni te pri fiziološkim uvjetima dovode do nastajanja nitrata putem izomerizacije. U stanicama sisavaca nitrat je biokemijski inertan, stoga ova reakcija služi kao način uklanjanja O_2^{-}. Peroksinitriti mogu sudjelovati i u prijenosu jednog elektrona, što će dovesti do stvaranja slobodnih radikala [5].

c) Dušikov dioksid (NO_2)

Prekomjerna proizvodnja peroksinitrita dovodi do autohomolize u $OH^{\cdot}$ i NO_2, pri kiselim uvjetima zbog stanične koncentracije CO_2:

$$^{-}OONO + H^{+} \rightarrow HO^{\cdot} + NO_2 \qquad (15)$$

Razgradnja $^{-}OONO$ je primarni izvor NO_2. NO_2 može nastati i izravnom oksidacijom sa O_2:

$$2NO + H^{+} \rightarrow 2NO_2 \qquad (16)$$

[15]

Tablica 2. Reaktivne dušikove jedinke

Slobodni radikali	Čestice koje nisu slobodni radikali
Dušikov (II) oksid, $NO^{\cdot}$	Nitrozil, NO^{+}
Dušikov (IV) oksid, $NO_2^{\cdot}$	Nitritna kiselina, HNO_2
	Dušikov (III) oksid, N_2O_3
	Peroksinitrit, $^{-}ONOO$

4. Slobodni radikali

Slobodni radikali su kemijske strukture koje su izrazito kratkog vijeka trajanja zbog toga što sadrže nesparene elektrone. Takova "nepotpuna" elektronska konfiguracija, čini ih nestabilnima i izrazito reaktivnima. To im omogućuje da mogu donirati elektron ili primiti elektron od drugih molekula, ponašajući se kao oksidansi ili reducensi. Novostvoreni slobodni radikal može reagirati ponovo sa drugim molekulama i time se stvara "začarani krug" koji šteti staničnim strukturama. Štetni učinci koje takve izrazito reaktivne jedinke mogu nanijeti je oštećenje molekula kao što su DNA, proteini, ugljikohidrati i lipidi [2].

Primjeri slobodnih radikala su atomi halogena ili alkalijskih radikala, jer imaju nesparen broj elektrona. I sama molekula kisika ima nesparani broj elektrona, bez obzira što ju čine pet elektronskih parova. Zbog toga se kisik naziva diradikalom. Slobodni radikali mogu biti električki nabijeni ioni ili nenabijene jedinke [14].

Detekcija slobodnih radikala je moguća metodama elektronske paramagnetske rezonancije (EPR) i kemijske inducirane dinamičke nuklearne polarizacije (CIDNP). Postojanje magnetskog momenta, koji nastaje gibanjem elektrona oko jezgre, povezan je sa spinom nesparenog elektrona. To je zapravo i temelj ove poznate metode. Magnetskim kvantnim brojevima ± ½ se određuje koja će od dva usmjerenja imati magnetski moment. EPR metoda je vrlo učinkovita, čak i u očitavanju radikala koncentracije 10^{-12} mol/L.

Međutim, postoje kratkotrajni radikali koji ne mogu postići tu koncentraciju, stoga je njihov način otkrivanja moguć takozvanom spinskom stupicom. Spin zapravo možemo definirati kao vlastiti moment količine gibanja koji sadrži elektron. U tom postupku koristi se neka dijamagnetična tvar koja će u reakciji sa slobodnim radikalom omogućiti nastajanje radikala duljeg trajanja. Većinom se u tu svrhu rabi nitrozo-skupina pri čemu nastaje stabilan slobodni nitroksil-radikal.

Metoda kemijski inducirane dinamičke nuklearne polarizacije, je zapravo NMR (nuklearna magnetska rezonancija) metoda koja ima drugačiji temelj od EPR metode. Prisutnost nesparenog elektrona dovodi do promjena normalnih spinskih stanja i emisijskih signala. Razlika je u tome što se u CMID metodi proučava stabini reakcijski produkt, bez nestabilnih radikalskih međuprodukata [14].

4.1. Karakteristike slobodnih radikala i reaktivnost

Slobodni radikali nastaju u dva tipa reakcija: homolitičkim cijepanjem veza te reakcijama molekula s drugim slobodnim radikalima. To su početne reakcije svakog radikalskog procesa. Za homolitička cijepanja σ-veza potrebna je visoka temperatura kako bi došlo do selektivnog disociranja unutar molekule. Postoji i slična reakcija, koja se naziva fotoliza.

Takvi novostvoreni radikali su preteče koji daju prednost nastajanju drugih radikala. Većinom radikali nastaju otcjepljenjem vodikova atoma iz molekule i to također pod

utjecajem slobodnog radikala. Kao primjer možemo navesti reakciju alkoksil-radikala sa bromovodikom, pri čemu nastaju atomi broma (slobodni radikali) i alkohol.

Svaki mehanizam nastajanja slobodnih radikala se odvija u tri osnovna koraka:

- inicijacija (započinjanje) - dolazi do pucanja kovalentne veze i u molekuli nastaju dva slobodna radikala, povećava se broj slobodnih radikala;
- propagacija (napredovanje lančane reakcije) - stvoreni slobodni radikal daje novi radikal i stabilni produkt, održava broj slobodnih radikala;
- terminacija (završavanje) – spajanje dvaju radikala i nastajanje stabilnog neradikalskog produkta, te smanjenje broja slobodnih radikala [14].

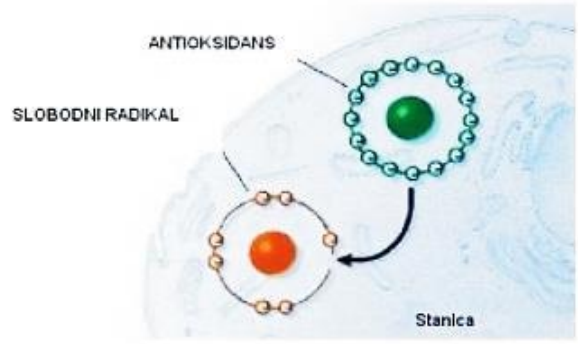
Mjerenje reaktivnosti slobodnih radikala moguće je mjerenjem brzine otcjepljenja vodikova atoma s neke neradikalske molekule djelovanjem promatranih radikala. Bitan je i položaj radikala u samoj molekuli jer i o tome će ovisiti brzina otcjepljenja vodikova atoma. Time se postiže da se kod zasićenih ugljikovodika vodikov atom na tercijarnom ugljiku brže otcjepljuje, nego na sekundarnome. Redoslijed reaktivnosti radikala je slijedeći: tercijarni > sekundarni > primarni. Reaktivnost u slobodnoradikalskim reakcijama ovisi i o energijama veza koje se kidaju ili nastaju, te o steričkim faktorima. Nastajanje slobodnog radikala na kiralnom ugljikovom atomu optički aktivne molekule, daje racemični produkt [14].

Smatra se da ugljikovi slobodni radikali imaju planarnu ili tetraedarsku konfiguraciju. Tetraedarsku konfiguraciju imaju većinom slobodni radikali u kojima vlada prenatrpanost kao što je tert-butil-radikal. Slobodni radikali sudjeluju u mnogim reakcijama kao što su eliminacije, supstitucije, adicije, oksidacije i redukcije. Fragmentiranje je proces u kojem nastaju mnogi slobodni radikali, pri čemu dolazi do otpuštanja male stabilne molekule prethodno stvorenog radikala, to je zapravo primjer eliminacijskih reakcija. Supstitucija se ističe većom važnošću i učestalošću u reakcijama slobodnih radikala. Primjer takve supstitucije je halogeniranje na zasićenom ugljikovu atomu. Spomenuta metoda zapravo ima ulogu uvođenja funkcionalne skupine u molekulu. Jedna od važnih reakcija je radikalska adicija na višestruke veze ugljik-ugljik jer je osnova većine procesa vinilne polimerizacije. Inicijator takve reakcije se adira na alken i započinje propagaciju, međutim, prije nego što dođe do terminacije može se adirati veliki broj novih molekula alkena [14].

Smatra se da su zapravo većina oksidacijsko-redukcijskih reakcija organskih spojeva, reakcije slobodnih radikala. Uvjet za odvijanje industrijskih oksidacija je visoka temperatura u prisutnosti kisika. Tim zapravo termičkim nastajanjem slobodnih radikala, uz dodani inicijator, započinje propagacija pri čemu se kao produkt dobivaju hidroperoksidi. Nadalje dolazi do cijepanje veza kisik-kisik u peroksidima te razgradnjom nastalih alkoksil-radikala nastaju aldehidi i ketoni. Nadalje oni se mogu oksidirati do karboksilnih kiselina [14].

Postoji i takozvana autooksidacija ili spora oksidacija spojeva u prisutnosti kisika. Izlaganju sunčevoj svjetlosti i zraku, može doći do kvarenja organskih tvari, kao što je razgradnja gume i plastičnih materijala. Primjer autooksidacije je i užeglost hrane, što se npr. dešava oksidacijom nezasićenih masnih kiselina u lipidima pri čemu se razgrađuju dajući karboksilne kiseline neugodnog mirisa. Autooksidacijom etera nastaju hidroperoksidi i peroksidi, koji su vrlo eksplozivni. U većini slučajeva dodavanjem antioksidansa usporava se proces autooksidacije [14].

Radikali podliježu redukcijama s metalima koji se otapaju, pri čemu metal služi kao izvor elektrona. Na početku reakcije metal prenosi elektrone na karbonilnu skupinu spoja koji se reducira pri čemu nastaje radikal-anion odnosno ketil, a atom metala se oksidira u kation. Potom protoniranjem dolazi do nastajanja električki neutralnog slobodnog radikala koji će se pomoću nekog drugog atoma reducirati u karbanion. Takve reakcije se obično izvode u alkoholu ili tekućem amonijaku [14].

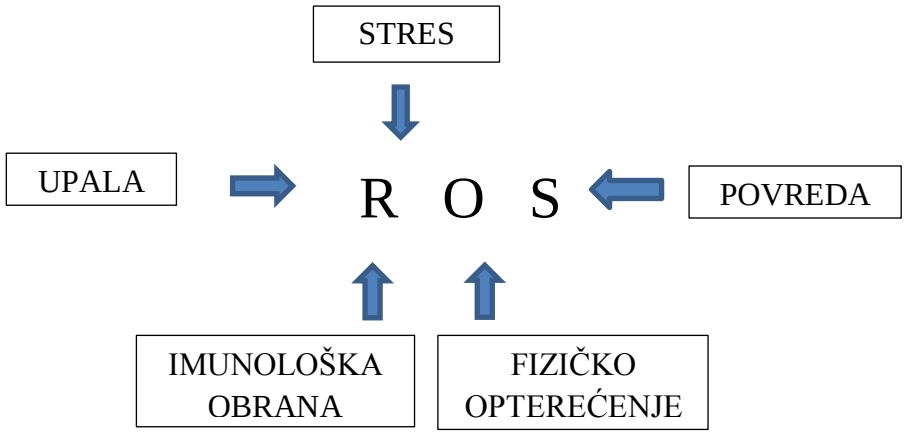


Slika 1. Prikaz razlike slobodnog radikala i antioksidansa u broju elektrona. Slobodni radikali sadrže nespareni, dok antioksidansi spareni broj elektrona, zbog čega su antioksidansi stabilne molekule, a slobodni radikali nestabilne.

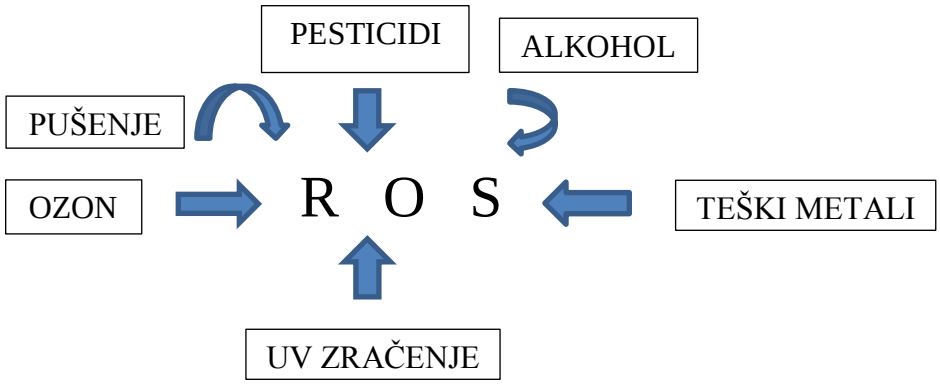
elektronički izvor [23]

4.2. Proizvodnja slobodnih radikala u tijelu

Postoje endogeni ili unutrašnji te egzogeni ili vanjski izvori ROS-a kod čovjeka. Svakodnevni način života (stres, fizičko opterećenje, nesanica) utječu na proizvodnju ROS-a. Vanjski izvori ROS-a su: štetne kemikalije, određeni lijekovi, alkohol, metan, smog, teški metali, dok unutrašnji: upala, imunološka obrana, povreda. Vođenjem zdravijeg načina života i prehrane moguće je neke izvore ROS-a izbjeći. [2]



Slika 2. Prikaz endogenih ili unutrašnjih izvora ROS-a kod čovjeka. Stres, upala, povreda, imunološka obrana te fizičko opterećenje mogu prouzrokovati nastajanje, ROS-a koji nadalje svojim lančanim reakcijama započinju niz štetnih učinaka tkivima ili stanicama



Slika 3. Prikaz egzogenih ili vanjskih izvora ROS-a kod čovjeka. Pesticidi, alkohol, teški metali, pušenje, ozon i UV zračenje, također, mogu prouzrokovati nastajanje ROS-a. Međutim, postoji još nekolicina drugih vanjskih štetnih učinaka, kao što su primjerice zagađivači okoliša, kemikalije, određeni lijekovi, metan itd.

5. Oksidacijski stres

ROS i RNS u fiziološkim (vrlo malim) koncentracijama su dio signalnog procesa koji regulira bitne stanične membranske funkcije. ROS i RNS utječu na intracelularne redoks sustave te aktivacije protein-kinaze i drugih posredničkih staničnih signalnih struktura. Njihovo djelovanje na seriju receptora i ne-receptora tirozin-kinaze te protein-kinaze C, dovodi do raznovrsnih staničnih odgovora [12].

Onda kada su ROS i RNS te slobodni radikali zastupljeni u velikoj količini ili na neprikladnim mjestima u organizmu, ravnoteža između nastajanja i uklanjanja je poremećena, te kao posljedica nastaje oksidacijski stres. Oksidacijski stres je neravnoteža između prozvodnje slobodnih radikala i sposobnosti tijela da neutralizira njihove štetne učinke neutralizacijom antioksidansa [2].

Kratkotrajni oksidacijski stres se može pojaviti u tkivima ozlijeđenih traumom, infekcijama, toplinom ili prekomjernom tjelovježbom. Takva ozlijeđena tkiva nadalje utječu na veću proizvodnju enzima uključenih u nastajanju ROS (ksantin, lipoksigenaze, ciklooksigenaze), oslobađanje slobodnog željeza ili bakra te na prijenos elektrona procesu oksidativne fosforilacije, time što ga narušavaju proizvodeći višak ROS [2].

5.1. Bolesti uzrokovane oksidacijskim stresom

Stvaranje viška ROS i RNS i prisutnosti oksidacijskog stresa, uzroci su mnogih kroničnih bolesti, nekih oblika raka, neuroloških i kardiovaskularnih bolesti.

5.1.1. Oštećenje makromolekula

Reaktivne kisikove jedinke oštećuju strukturu i funkciju svih staničnih makromolekula:

- DNA
- lipida
- proteina
- ugljikohidrata

Oštećenja strukture DNA zbog djelovanja ROS-a su:

- lomovi dvostruke uzvojnice
- modifikacija baza
- mutacije

U mitohondrijima se stvara velika količina ROS-a. Štetnom djelovanju ROS-a je snažno izložena mitohondrijska DNA (mtDNA). Mitohondrijska DNA bez proteina je nezaštićena, te time podložnija štetnim učincima ROS-a. U DNA reaktivne kisikove jedinke mijenjaju odnos i raspored između purinskih i pirimidinskih baza nukleotida, na milijun baza DNA stvori se i do 8 oksidiranih baza. Najčešće dolazi do promjene gvanina u spoj 8 hidroksi-2-deoksigvanin. U limfocitima i mokraći bolesnika oboljelih od tumora, povećana je količina spomenutog spoja, stoga se njega smatra pouzdanim biokemijskim markerom mutagenih promjena DNA. Prilikom slijedeće replikacije DNA, 8 hidroksi-2-deoksigvanin trasverzijom mijenja redoslijed nukleotida gvanin-citozin u adenin-timin. Posljedica takve transverzije je smanjenje aktivnosti ili sinteze novih enzima. Egzogeno stvorene reaktivne kisikove jedinke značajni su faktori somatskih mutacija ljudi, koje su temelj za razvoj mnogih tumorskih promjena.

Djelovanjem ROS-a u dugim lancima viših masnih kiselina pucaju dvostruke nezasićene veze između ugljika i vodika. U procesu lipidne peroksidacije, unutar molekula lipida nastaju peroksidni radikali ($LOO^{\cdot}$) koji oštećuju lančanu strukturu lipida te se lipidne molekule raspadaju na manje fragmente čime se gubi kontinuitet membrane. Zbog toga sve stanične membranske strukture postaju porozne i propusne za različite ione. Posljedice ulaženja Ca^{2+} iz okoline u stanicu su povećana propusnost membrane te promjena pH, ionske aktivnosti i akcijskog potencijala. Ulaženjem iona kalcija u matriks mitohondrija dodatno se stimulira proizvodnja ROS-a.

ROS oksidiraju slobodne aminokiseline i stanične proteine. Najčešće dolazi do oksidacije metionina (Met) u spoj sulfoksid te oksidacije prolina (Pro), tirozina (Tyr) i histidina (Hys). U polipeptidnim lancima ROS mijenjaju strukturu lizina (Lys): N-terminalni dio lizina CH_2-NH_2 mijenja se u karbonilnoj reakciji u karbonilni oblik CH=NH. Tako nastaju karbonil proteini. Procesom karbonilacije mijenja se primarna struktura i funkcija nekih proteina (primjerice, kolagena i enzima glutamin sintetaze).

ROS omogućuju da se disaharidi, primjerice glukoza u procesu glikacije, polimeriziraju sa proteinima u velike netopljive komplekse poznate pod nazivom konačni glikacijski proizvodi. Spomenuti promijenjeni kompleksi stalno stvaraju $O_2^{\cdot -}$, pogotovo kod bolesnika sa šećernom bolesti koji imaju visoku razinu glukoze. U njihovim eritrocitima je 8-10 % hemoglobina glicirano, pa je to pouzdani biokemijski parametar za šećernu bolest.

5.1.2. Tumor i oksidacijski stres

Razvitak tumora kod ljudi složen je proces koji podrazumijeva stanične i molekularne promjene posredovane raznim endogenim i egzogenim stimulansima. Oksidativna oštećenja DNA uzrok su nastanka tumora. Inicijacija i napredovanje tumora povezani su s oštećenjima kromosoma, a aktivacija onkogena izazvana je reaktivnim kisikovim jedinkama. Najčešći oblik oštećenja je nastajanje hidroksiliranih DNA baza što predstavlja važan korak u kemiji nastanka tumora. Navedene tvorevine utječu na rast normalnih stanica jer uzrokuju genetičke mutacije i mijenjaju normalnu gensku transkripciju. Oksidativna DNA oštećenja također izazivaju višestruke promjene u strukturi DNA kao što su lezije (oštećenja) šećera i dušičnih baza, prekide u strukturi i povezivanje DNA proteina s dijelovima DNA bez dušičnih baza. Pušenje duhana i kronične upale uzrokovane neinfektivnim bolestima kao što je azbestoza, izvori su oksidiranih DNA oštećenja koja mogu pridonijeti razvitku tumora pluća i drugih organa. Značajna korelacija između konzumiranja masnoća i smrtnosti od leukemije, tumora dojki, jajnika i rektuma kod starijih ljudi može biti uzrok povećane lipidne peroksidacije.

5.1.3. Kardiovaskularne bolesti (bolesti srca i krvnih žila) i oksidacijski stres

Kardiovaskularne bolesti (KVB) nastaju uslijed multifaktorijalnih poremećaja povezanih s različitim faktorima rizika, koji uvjetuju njihov razvitak, kao što su npr. povišeni kolesterol, povišeni krvni tlak, pušenje, šećerna bolest, dijeta, stres i nedostatatak fizičke aktivnosti. Posljednja istraživanja izazvala su raspravu o tome da li je oksidacijski stres primarni ili sekundarni uzrok mnogih kardiovaskularnih bolesti. Nadalje, studije u živim i neživim uvjetima dale su dragocjene dokaze koji potvrđuju ulogu oksidacijskog stresa u brojnim KVB, kao što su ateroskleroza, ishemija, hipertenzija, kardiomiopatija, srčana hipertrofija i kongestivni zastoj srca.

5.1.4. Neurološke bolesti i oksidacijski stres

Oksidacijski stres istraživan je u neurološkim bolestima kao što su Alzheimerova bolest, Parkinsonova bolest, multipleskleroza, amiotrofna lateralna skleroza (ALS) ili Lou Gehrigova bolest, gubitak pamćenja, depresija. Kod bolesti kao štoje Alzheimerova, brojna eksperimentalna i klinička istraživanja pokazala su kako oksidativna oštećenja igraju ključnu ulogu u propadanju neurona i progresivnoj demenciji. Stvaranje β-amiloida, toksičnog peptida koji se nalazi u mozgu oboljelih od Alzheimerove bolesti, ima veliku ulogu u neurodegenerativnim procesima. [9]

6. Antioksidansi

Antioksidansi su tvari koje se nastoje oduprijeti oksidacijskom stresu, time što inhibiraju ili usporavaju oksidaciju drugih molekula, što nadalje dovodi do sprečavanja lančanih reakcija slobodnih radikala. Njihova je uloga da neutraliziraju višak slobodnih radikala, zaštite stanice od njihovih toksičnih učinaka i imaju doprinos u prevenciji bolesti. U bilo kojem trenu antioksidansi mogu reagirati sa slobodnim radikalom, ponašajući se kao donori elektrona.

Antioksidansi se moraju neprestano obnavljati u tijelu, kako bi se uvijek uspostavila ravnoteža između njih i slobodnih radikala u tijelu. Ljudski antioksidativni obrambeni sustav sastoji se od antioksidativnih enzima i neenzimskih antioksidansa. U antioksidativne enzime spadaju SOD, GSPHx, AOx, GSTs, katalaza i GR; a dok u neenzimske antioksidanse spadaju flavonoidi, karotenoidi, glutation, vitamin C, vitamin E, koenzim Q10 [6].

6.1. Antioksidativni enzimi

Antioksidativni enzimi su: SOD, GSPHx, AOx, GSTs, katalaza i GR.

SOD je jedna od primarnih unutarnjih antioksidativnih obrana u tijelu, a ima ključnu ulogu u smanjenju oksidacijskog stresa. SOD katalizira dismutaciju superoksida u kisik i vodikov peroksid pa je važan antioksidativni čimbenik u obrani gotovo svih stanica izloženih aerobnom metabolizmu:

$$2O_2^{\cdot -} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2 \quad (17)$$

SOD su proteini koji kao kofaktore sadrže bakar, cink, mangan, željezo ili nikal.

Katalaza razlaže vodikov peroksid na molekulu kisika i vode:

$$2H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2H_2O \quad (18)$$

Vodikov peroksid je štetni produkt mnogih metaboličkih procesa, stoga katalaza pomaže pri ubrzavanju razgradnje vodikovog peroksida u manje reaktivni plinovit kisik i vodu. Katalaza je tetramer sastavljen od četiri polipeptidna lanca, te četiri porfirinska hema [6]. Katalaza se smatra glavnim regulatorom metabolizma vodikovog peroksida [7].

AOx je enzim koji katalizira oksidaciju askorbinske kiseline (vitamin C) pri čemu nastaje dihidrogen askorbinska kiselina:

2 L-askorbinska kiselina + O_2 → 2 L-dihidrogen askorbinska kiselina + 2 H_2O (19)

Uloga ovog enzima je reguliranje koncentracije oksidiranog i reduciranog glutationa i NADPH. AOx je član obitelji oksidaza koje sadrže bakar.

GSTs pripada citosolnim multifunkcionalnim enzimima. GSTs katalizira konjugaciju glutationa sa različitim reaktivnim elektrofilnim spojevima, pri čemu neutralizira aktivna elektrofilna mjesta i stvara matični spoj više topljivim u vodi. Reakcija nitroglicerina sa reduciranim oblikom glutationa (GSH) :

$$CH_2(ONO_2)CH(ONO_2)CH_2ONO_2 + 2GSH \rightarrow$$

$$CH_2(ONO_2)CH(OH)CH_2ONO_2 + GSSG + HNO_2 \quad (20)$$

GPRx djeluje kao membranski stabilizator te se nalazi u svakoj stanici u našem tijelu [6]. Sadrži selen u svojem aktivnom mjestu, a katalizira redukciju vodikovog peroksida i lipidnog hidroperoksida, koji nastaje tijekom lipidne peroksidacije [19] :

$$H_2O_2 \qquad H_2O$$

$$2GSH \xrightarrow{\qquad} GSSG \quad (21)$$

GR je dimer koji katalizira regeneraciju reduciranog oblika glutationa uz NADPH kao donor elektrona:

$$GSSG + NADPH + H^+ \rightarrow 2GSH + NADP^+ \quad (22)$$

Svaka podjedinica ovog dimernog enzima sastoji se od područja vezanja $NADP^+$, FAD i područja međusobnog kontakta. Glutation se veže na FAD-područje jedne i kontaktno područje druge podjedinice [18].

6.2. Neenzimski antioksidansi

Neenzimskim antioksidansima pripadaju flavonoidi, karotenoidi, glutation, vitamin C, vitamin E i koenzim Q10.

Glutation je najvažniji antioksidans u organizmu. Glutation je tripeptid koji se sastoji od tri aminokiseline: glutaminske kiseline (Glu), cisteina (Cys) i glicina (Gly). Uloga mu je da inaktivira oksidanse, tako da daje nezasićenim spojevima svoj atom vodika u reakciji:

$$\mathbf{2\ GSH \rightarrow GSSG + 2H^+} \quad \mathbf{(23)}$$

Glutation je kofaktor mnogih citoplazmatskih enzima te ima bitan učinak u post-translacijskoj modifikaciji u nekim staničnim proteinima [15]. Glutation može biti i u oksidiranom i u reduciranom obliku, prema jednažbi 23. 99 % glutationa u normalnim okolnostima je u reduciranom stanju. Glutation ima ulogu u detoksifikaciji, u reakcijama sa vodikovim peroksidom i s organskim peroksidima:

$$\mathbf{2GSH + R\text{-}O\text{-}OH \rightarrow GSSG + H_2O + R\text{-}OH} \quad \mathbf{(24)}$$

Bitna je značajka da je glutation odgovoran za održavanje hemoglobina u Fe^{2+} obliku [18].

Flavonoidi su biljni pigmenti koji uključuju flavone, izoflavone i flavanone, pri čemu djeluju kao antioksidansi peroksilnih i hidroksilnih radikala. Također mogu djelovati kao prooksidansi u prisutnosti Cu^{2+}. Jedno od glavnih svojstava i funkcija flavonoida jest da se apsorbiraju u tijelu i nakon toga vrlo brzo izlučuju te pridonose detoksikaciji enzima u jetri. [1].

Karotenoidi su velika skupina žutih, crvenih i narančastih pigmenata u prirodi se nalaze u listovima, plodovima i cvjetovima voća i povrća, žumanjku jajeta, te u nekim karakteristično obojenim životinjskim vrstama. Sintetiziraju ih svi fotosintetski organizmi, neke bakterije i gljivice. Djelujući kao antioksidansi oni mogu spriječiti kronične bolesti. Mješavinom karotenoida s nekim drugim vrstama antioksidansa kao što je primjerice vitamin E, može se povećati njihovo djelovanje pri uklanjanju viška slobodnih radikala [13].

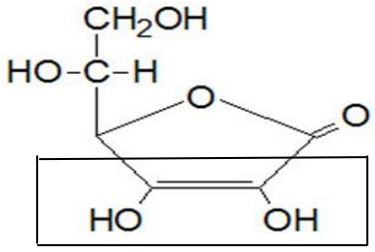
6.2.1. Vitamin C

Vitamin C ili askorbinska kiselina je bitan antioksidans koji je uključen u mnoge biološke i biokemijske procese. Najviše ga nalazimo u voću i povrću. Upravo svakodnevno konzumiranje voća i povrća može pružiti pomoć pri razvoju malignih tumora i bolesti krvožilnog sustava. Uloga vitamina C povezuje se i sa ublažavanjem siptoma prehlade, te smanjivanju koncentracije fibrinogena u osoba koje imaju povećani rizik nastanka bolesti krvožilnog sustava.

Čovjek i svi primati moraju hranom unositi vitamin C zbog nedostatka L-glukonolakton-oksidaze, posljednjeg enzima u biosintetskom stvaranju tog vitamina. Osim što kao antioksidans sprečava oksidaciju drugih spojeva, vitamin C obnavlja tokoferoksilni radikal vitamina E te tako omogućava da vitamin E ponovno djeluje kao antioksidans. Osim toga vitamin C je i donor elektrona za 8 enzima koji su uključeni u biosintezu kolagena, karnitina i noradrenalina, amidaciju peptidnih hormona te u metabolizam tirozina. Zbog svog redoks potencijala i međuprodukta slobodnog radikala ima i ne-enzimske reduktivne funkcije. Ubrajamo ga u vitamine koji su topljivi u vodi.

Najveća koncentracija vitamina C se nalazi u nadbubrežnoj žlijezdi gdje pomaže u biosintezi kateholamina i adrenalne steroidogeneze. Uzimanjem vitamina C oralno, apsorbira se dobro u manjim koncentracijama, ali mu se apsorpcija smanjuje povećanjem doze. Međutim, vitamin C nije vezan za proteine u krvi i zato se filtrira i reapsorbira u bubrezima.

Askorbinska kiselina se lako oksidira u dehidroaskorbinsku kiselinu (DHA) koju stanice koristeći glutation preuzimaju i reduciraju u askorbinsku kiselinu. Budući da se izvanstanični oksidirani askorbat unutar stanice reciklira, proces se zove recikliranje askorbata. U reakciji s reaktivnim radikalima ili lipidnim peroksidima askorbat otpušta jedan elektron, stvarajući manje reaktivan askorbilni radikal. Prehrambeni unos od 100 mg/dan vitamina C povezan je sa smanjenom pojavom ili smrtnošću od srčanih bolesti, moždanog udara ili karcinoma [3].

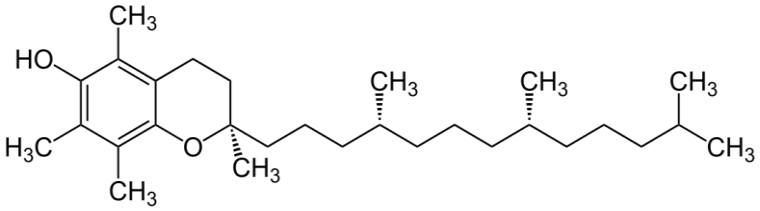


Slika 4. Struktura vitamina C u kojoj je prisutna endiolna skupina koja mu omogućava snažno antioksidativno djelovanje
elektronički izvor [24]

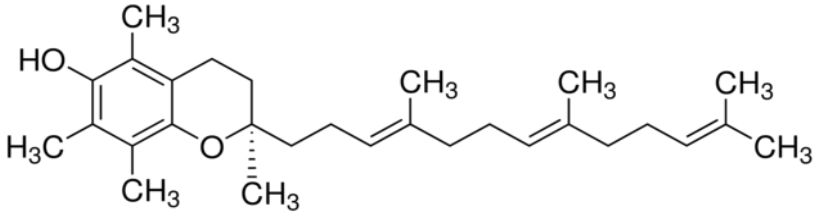
6.2.2. Vitamin E

Vitamin E je jedan od najvažnijih vitamina topljivih u mastima. U prirodi se pojavljuje u najmanje osam različitih oblika: α, β, γ i δ tokoferoli, te α, β, γ i δ tokotrienoli. Antioksidativno djelovanje tokotrienola je jače od tokoferola. Tokotrienoli brzo prodiru kroz kožu i učinkoviti su u borbi protiv slobodnih radikala uzrokovanih UV-zračenjem ili ozonom. Također imaju i blagotvorni učinak kod bolesti krvožilnog sustava, budući da inhibiraju oksidaciju LDL-a i reguliraju 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A reduktazu (HMG-CoA), ključni enzim u mevalonatnom putu. Tokotrienoli se razlikuju od odgovarajućih tokoferola samo svojim alifatskim nastavkom. Razlika u oblicima tokotrienola je samo u metilnim supstituentima (α-tokotrienol ima tri metilne skupine, dok beta i gama dvije, a delta samo jednu metilnu skupinu).

Svaki od ovih oblika vitamina E ima drugačiju biološku moć. Mogu se apsorbirati različiti oblici vitamina E, ali samo α-tokoferol se zadržava u tijelu. Vitamin E se nalazi u staničnim membranama u kojima učinkovito inhibira peroksidaciju lipida. Utvrđeno je da je učinkovitost α-tokotrienola pri zaštiti od lipidne peroksidacije, 40 puta veća nego α-tokoferola. Također je α-tokotrienol 6,5 puta učinkovitiji pri zaštiti citokroma P-450 od oksidativnog oštećenja. Vjeruje se da je osnovni razlog njihove različite učinkovitosti njihova struktura. Vitamin E ne djeluje samostalno, nego je sudionik međusobno povezanih antioksidativnih ciklusa, odnosno „antioksidativne mreže“ [10].



Slika 5. Prikaz terpenoidne strukture α-tokoferola, koji posjeduje zasićeni diterpenski bočni lanac na aromatskoj skupini
elektronički izvor [21]



Slika 6. Prikaz strukture α-tokotrienola koji za razliku od α-tokoferola ima dvostruke veze na izoprenoidnoj jedinici
elektronički izvor [20]

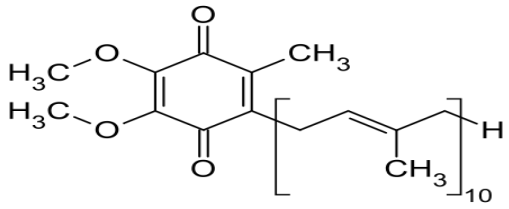
6.2.3. Koenzim Q10

Koenzim Q10 je derivat kinona. Nalazi se posvuda u biološkim sustavima iz tog razloga ga možemo nazvati i ubikinon. Sadrži izoprenske jedinice (u sisavaca 10). Ova molekula je izrazito nepolarna zbog izoprenoidnog repa. Ubikinon je jedan od nosača proteina u respiracijskom lancu. Nije kovalentno spojen s molekulom proteina, te djeluje kao pokretljivi nosač elektrona između flavoproteina i citokroma u lancu za prijenos elektrona [17].

Koenzim Q10 pomaže pri snižavanju krvnog tlaka (nepoznatim mehanizmom smanjuje se periferni otpor) [11]. Učinkovit je i u kontroli membranskih kanala te pri ekspresiji gena. Veliki učinak koenzim Q10 ima kod parodontoze. To je ozbiljna upala desni koja nastaje napadom bakterije na tkivo koje je već upaljeno. Smatra se da upalu izazivaju različiti slobodni radikali, odnosno prvenstveno reaktivne kisikove jedinke. Uslijed hiperprodukcije ROS-a nastaje oštećenja kolagena ili mekanih tkiva. Ubikvinol (smanjeni oblik koenzima Q10) služi kao endogeni antioksidans koji povećava koncentraciju koenzima Q10 kod bolesti zubnog mesa te time učinkovito suzbija posljedične parodontalne bolesti [8].

Bakterije sadrže nekoliko strukturno različitih kinona, među kojima pripadaju: ubikinon (UQ), menakinon (MK) i demetilmenakinon (DMK). Ovi spojevi se nalaze u

citoplazmatskoj membrani, gdje sudjeluju kao nosači elektrona u respiratornom lancu te pomažu pri formiranju disulfidnih veza. Kod odrasle osobe, ukupna masa koenzima Q10 iznosi približno 0,5-1,5 g. Ljudske stanice sintetiziraju koenzim Q10 u osam koraka, i to počevši od aromatske aminokiseline tirozin (Tyr), te uz odgovarajuće količine različitih vitamina, kao što su: folna kiselina (vitamin B9), niacin (vitamin B3), riboflavin (vitamin B2) i piridoksin (vitamin B6). Topljivost koenzima Q10 ovisi o fizikalnim svojstvima u samoj pripremi spoja. Utvrđeno je da otopljeni koenzim Q10 ima najveću apsorpciju i bioraspoloživost, zbog čega je i najpoželjniji [8].



Slika 7. Prikaz strukture koenzima Q10 koji sadrži dugi izoprenoidni rep sa deset izoprenskih jedinica

elektronički izvor [22]

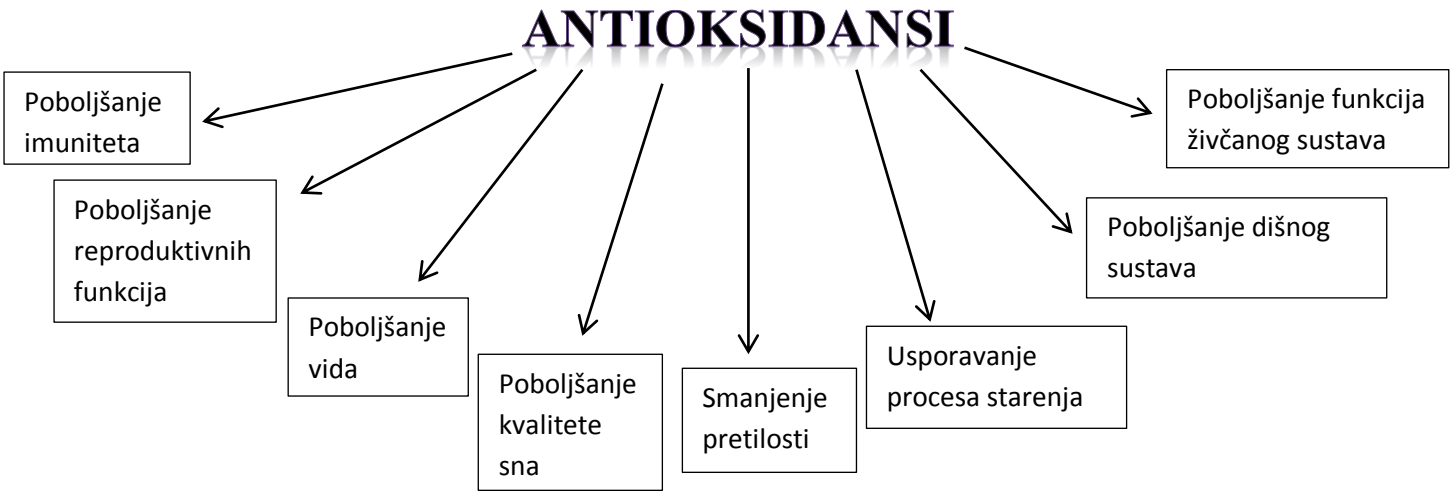
6.3. Djelovanje antioksidansa

Jedan način obrane od ROS-a i RNS-a, uključuje vezivanje metalnih iona, najčešće željeza ili bakra. Takvo povezivanje je jedna od glavnih mjera kontroliranja lipidne peroksidacije i fragmentacije DNA. Proteini kao što su feritin i transferin su od središnje važnosti u takvim reakcijama [16].

Drugim načinom obrane od ROS-a i RNS-a se nastoji povećati otpornost na oksidacije koje ovise o vezanju metala, te time izmijeniti potencijalnu štetu. Obrana od antioksidativnog učinka zračenja moguća je uz specijalizirane pigmente: melanin štiti od ultraljubičastog zračenja, dok karotenoidi od ROS u pobuđenom stanju poput singletnog kisika [16].

Antioksidansi su bitni faktori u održavanju zdravlja pri čemu imaju mnoga pozitivna djelovanje na organizam. Pozitivna djelovanja utječu na poboljšanje funkcija živčanog sustava, dišnog sustava, reproduktivnih funkcija, imuniteta, smanjenje pretilosti te samog procesa starenja. Dva su izvora antioksidansa: unutarnji, tj. vlastiti organizam koji je sposoban proizvesti antioksidanse, uz pomoć vitamina i minerala; vanjski izvor antioksidansa je hrana. Ako je organizam optimalno opskrbljen vitaminima i mineralima

kako bi mogao proizvoditi vlastite antioksidanse i ako je hrana koju čovjek jede bogata prirodnim antioksidansima, bolja je i zaštita od oksidacijskog stresa.



Slika 8. Pozitivni učinci djelovanja antioksidansa na zdravlje čovjeka

7. Zaključak

ROS su produkti staničnog metabolizma. Postaju štetne za organizam kada nadjačaju antioksidativnu obranu što je pokazano kod velikog broja kroničnih bolesti i u procesu starenja. Budući da su ROS stalni potencijalni izvor oštećenja različitih struktura stanice i cijelog organizma, ljudski organizam je razvio antioksidativnu obranu. Antioksidansi su tvari koje u niskoj koncentraciji u odnosu na tvar koja se oksidira, brzo smanjuju ili sprečavaju oksidaciju te tvari s većim ili manjim učinkom. Djelotvorni antioksidans treba zadovoljiti određene parametre: ne smije biti toksičan, u malim koncetracijama treba iskazivati antioksidativno djelovanje, u organizmu treba biti prirodno prisutan u dovoljnoj koncentraciji i lako se obnavljati. Prirodni izvori antioksidansa značajni su za očuvanje ljudskog zdravlja, primjerice vitamin C je djelotvorni antioksidans kojeg čovjek ne može sintetizirati, ali ga uzima svakodnevno u raznim oblicima hrane. Brojni antioksidansi biljnog porijekla u voću i povrću, koje ljudi svakodnevno konzumiraju, uključeni su u „antioksidativnu mrežu“. Poremećena ravnoteža između ROS-a i antioksidativne obrane organizma uzrokuje oksidacijski stres, te posljedice niz kroničnih bolesti poput AIDS-a, šećerne bolesti i mnogih oblika raka.

8. Literatura:

[1] G. Cao, R. L. Prior, E. Sofic: Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids-structure-activity relationships, 1997., Free radical biology and medicine, 22 (749-760)

[2] N. Chandra, V. Lobo, A. Patil, A. Phatak: Free radicals, antioxidants and functional foods-impact on human health, 2010., Pharmacognosy Reviews, 4 (118-126)

[3] R. Domitrović: Vitamin C u prevenciji i liječenju bolesti, 2006., Pharmacognosy reviews, 16 (107-125)

[4] R. Domitrović, L. Štefan, T. Tepšić, D. Tota, M. Urukalo, T. Zavidić: Lipidna peroksidacija-uzroci i posljedice, 2007., Medicina Fluminensis, 43 (84-93)

[5] B. A. Freeman, H. Jo, J. McAndrew, R. P. Patel, H. Sellak, V. M. D. Usmar, R. White: Biological aspects of reactive nitrogen species, 1999., Biochimica et biophysica acta, 1411 (385-400)

[6] V. K. Gopalakrishnan, T. Starlin: Enzymatic and non-enzymatic antioxidant properties of Tylophora pauciflora Wight and Arn.–an in vitro study, 2013., Asian Journal Of Pharmaceutical and Clinical Research, 4 (68-71)

[7] L. Góth, A. Páy, P. Rass: Catalase enzyme mutations and their association with diseases, 2004., Molecular Diagnosis & Therapy, 8 (141-149)

[8] M. Hans, S. Prakash, J. Sunitha: Role of coenzyme Q10 as an antioxidant and bioenergizer in periodontal diseases, 2010., Indian journal of pharmacology, 42 (334-337)

[9] H. He, C. Pham-Huy, L. A. Pham-Huy: Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health, 2008., International journal of Biomedical science, 4 (89-96)

[10] K. Kline, B. G. Sanders, Weiping Yu: Vitamin E and breast cancer, 2004., The journal of nutrition, 134 (3458S-3462S)

[11] M. Leonard, T. Morledge, M. Wyman: Coenzyme Q10 - A therapy for hypertension and statin-induced myalgia, 2010., Cleveland clinic journal of medicine, 77 (435-441)

[12] Y. Naito, T. Yoshikava: What is oxidative stress, Journal of the Japan medical association, 2000., 124 (1549-1553)

[13] S. A. Paiva, R. M. Rusell: Beta-carotene and other caroteinds as antioxidants, 1999., Journal of the American college of nutrition, 18 (426-433)

[14] S. H. Pine: Slobodni radikali, in: Organska kemija, urednice: dr. Vesna Runje, Dubravka Bešelić, 1994., Školska knjiga, Zagreb, 910-940

[15] H. F. Poon : Free radicals and brain aging, 2004., Clin Geriatr Med, 20 (329-359)

[16] H. Sies: Strategies of antioxidant defense, 1993., European journal of biochemistry, 215 (213-219)

[17] L. Stryer: Oksidacijska fosforilacija, in: Biokemija, urednica: dr.Vesna Runje, 1991., Školska knjiga, Zagreb, 268

[18] L. Stryer: Put pentoza fosfata i glukoneogeneza, in: Biokemija, urednica: dr.Vesna Runje, 1991., Školska knjiga, Zagreb, 296-298

Elektronički izvori:

[19] S. K. Panda: Assay Guided Comparison for Enzymatic and Non-Enzymatic Antioxidant Activities with Special Reference to Medicinal Plants, Antioxidant Enzyme, 2012., Prof. Mohammed Amr El-Missiry (Ed.), in: InTech

http://www.intechopen.com/books/antioxidant-enzyme/assay-guided-comparison-for-enzymatic-and-non-enzymatic-antioxidant-activities-with-special-reference

(13.9.2014.)

[20]
http://www.orochem.com/index.php?route=product/categoryinfo&path=3_17_143
(13.9.2014.)

[21]

https://lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=alpha-tocopherol&lang=1
(13.9.2014.)

[22] **http://cosmeticinsight.blogspot.com/** (13.9.2014.)

[23] **http://mediko.sveznadar.info/20Lijekovi/20Vitamini/Radikali.html** (1.9.2014.)

[24] **http://themedicalbiochemistrypage.org/vitamins.php** (13.9.2014.)