

# Oxidanter och antioxidanter

Bilder från ett seminarium om åldersrelaterad maculadegeneration arrangerat för Ögonläkare av Novartis Ophthalmics.

Göteborg den 24:e november 2004

Per Leanderson, Toxikolog  
Yrkes- och miljömedicinskt Centrum i Linköping

Tel: 013-224410  
E-post: per.leanderson@lio.se

## Oxidanter är reaktiva syre- och kväveföreningar som bildas;

### Slumpmässig

Reduktion av syre (mitokondrier, ...)  
Elektron-donerande enzym (oxidaser, P<sub>450</sub>,...)  
Auto-oxidering och kemikalier (quinoner, katekolaminer,...)  
Radiolys av vatten

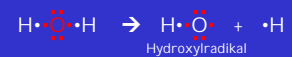


### Avsiktligt

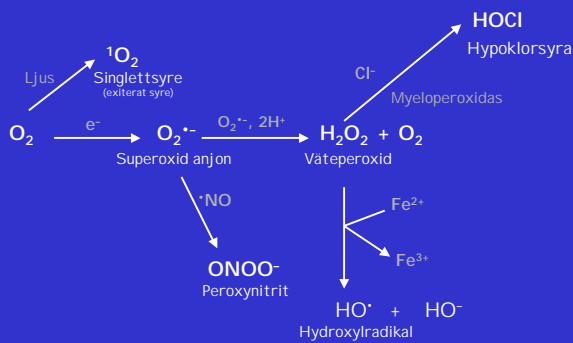
Inflammatoriska celler bildar oxidanter för att slå ut mikroorganismer.

Typ av oxidant	Kemisk formel och namn			
Radikal	O <sub>2</sub> <sup>-•</sup> Superoxidanjön	HO <sup>•</sup> Hydroxylradikal	ROO <sup>•</sup> , RO <sup>•</sup> Peroxyl och alkoxylradikal	NO <sup>•</sup> , NO <sub>2</sub> <sup>•</sup> Kväveoxid och kvävedioxid
Icke-Radikal	O <sub>3</sub> Ozon	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Väteperoxid	HOCl Hypoklorsyra	ONOO <sup>-</sup> Peroxynitrit anjon

Exempel på bildning av en radikal (radiolys av vatten)



## Bildning av oxidanter



Stor variation i halveringstid – ex. HO<sup>•</sup> = 10<sup>-9</sup> sek., O<sub>2</sub><sup>-•</sup> - enzymberoende

En **antioxidant** är en substans som i låg koncentration jämfört med ett oxiderbart substrat fördröjer eller hämmar en oxidation av detta.

(Traditionellt en hämmare av lipidperoxidation)

**Substratet kan vara:**

- lipid
- protein
- DNA
- andra molekyler

Exempel på antioxidativ verkan när det gäller lipidperoxidation (härskning);

1. Minska koncentrationen av O<sub>2</sub> (ex. Livsmedel skyddat med N<sub>2</sub>).
2. Förhindra initiering av lipidperoxidation (ex uppfångande av HO<sup>•</sup>).
3. Binda metalljoner så att de inte kan katalysera bildningen av oxidanter.
4. Bryta ner peroxider (ex. glutation peroxidas).
5. Bryta kedjan i lipidperoxidationsprocessen (donera väte till alkoxy- eller peroxyradikaler (vitamin E, polyfenoler m fl)).

## Skydd mot oxidanter – olika strategier

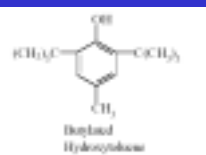
- Prevention – ex. Proteinbindning av metaller
- Enzymatisk sönderdelning/neutralisation – ex. SOD, GPx
- Reaktion med oxidanter – ex. Vit. E ger väte till radikal, antioxidant binder oxidant
- Upptag av elektroner eller energi (quenching) – ex. karotenoider
- Reparation av uppkomna skador – ex. DNA - reparation

Enzymatiskt	Icke-enzymatiskt	
	Vattenlösliga	Fettlösliga
Superoxid dismutas	Vitamin C*	Vitamin E
Glutation peroxidas	Glutation*	Karotenoider
Katalas	Urinsyra	Polyfenoler
Reparationsenzym	Polyfenoler	

\*Ospecifika reducerare (donerar väte)

## Antioxidanter tillsatta i livsmedel

E 300 Ascorbinsyra	E 325 Natriumlaktat	E 354 Kalciumtartrat
E 301 Natriumaskorbat	E 326 Kalliumlaktat	E 355 Adipinsyra
E 302 Kalciumaskorbat	E 327 Kalciumlaktat	E 356 Natriumadipat
E 304 Askorbylpalmitat/stearat	E 330 Citronsyra	E 357 Kalliumadipat
E 306 Tokoferolrika extrakt	E 331 Natriumcitrat	E 363 Bärnstensyra
E 307 Alfa-tokoferol	E 332 Kalliumcitrat	E 380 Triammoniumcitrat
E 308 Gamma-tokoferol	E 333 Kalciumcitrat	E 385 KNa <sub>2</sub> -EDTA
E 309 Delta-tokoferol	E 334 L-Vinsyra	
E 310 Propylgallat	E 335 Natriumtartrat	
E 311 Oktylgallat	E 336 Kalliumtartrat	
E 312 Dodecylgallat	E 337 Natriumkalliumtartrat	
E 315 Isoaskorbinsyra	E 338 Fosforsyra	
E 316 Natriumisoaskorbat	E 339 Natriumfosfater	
E 320 Butylhydroxylanisol (BHA)	E 340 Kalliumfosfater	
E 321 Butylhydroxitoluen (BHT)	E 341 Kalciumfosfater	
E 322 Lecitin	E 343 Magnesiumfosfater	
	E 350 Natriummalat	
	E 351 Kalliummalat	
	E 352 Kalciummalat	
	E 353 Metavinsyra	




Olika delar av cellen är olika feta och binder olika typer av antioxidanter.

Vissa celler eller organeller behöver mer antioxidanter (pga hög  $O_2^-$ -exponering/produktion).



Vilket antioxidativt skydd som kommer att verka beror på vilken typ av oxidant som ska "bekämpas" (hur reaktiv den är och hur länge den existerar) och var den bildas (i vatten- eller fettrika delar av cellen/kroppen).

I blodet binds fetter i lipoproteinpartiklar där de skyddas av fettlösliga antioxidanter.



Viktigt att LDL inte oxideras då bildning av oxLDL ökar risken för hjärtkärlsjukdom.

**I håran**

- 1600 molekyler kolesterol
- 170 molekyler triglycerider

**I det omslutande membranet**

- 700 fosfolipider (lecithin...)
- 600 molekyler kolesterol
- En apoB molekyl
- Vitamin E (α, β, γ, δ, ε, ζ)
- Karotenoider, ubiquinol-10

En LDL-partikel

### Oxidant - Antioxidantjämvikten

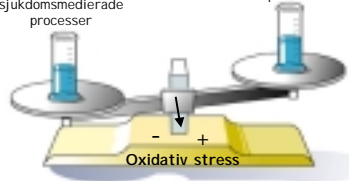
Oxidativ stress uppkommer vid en överproduktion av oxidanter eller vid brist på antioxidanter.

**Oxidanter**

Från avsiktliga, oavsiktliga eller sjukdomsmedierade processer

**Antioxidativt försvar**

Prevention, uppfångning, kedjebrytande eller reparation

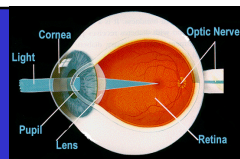


Oxidativ stress leder till ackumulering av oxidativa skador vilket kan leda till förhöjd sjukdomsrisik.

### Oxidativ stress och antioxidanter i ögat

**Problemer**

1. UV-ljus kan skada protein - ackumulering av skador i linsprotein med lång omsättningstid.
2. Oxidanter kan depolymerisera hyaluronsyra i glaskroppen - mindre viskositet - ökad blödningsrisk
3. Linsens epitelceller kan lätt skadas av  $H_2O_2$
4. Lättoxiderade Fettsyror i membranen i näthinns stavar har mycket fleromättade fetter (DHA - "docosahexaenoic acid")
5. Singlettsyre kan öka bildningen av reaktiva lipidperoxidationsprodukter

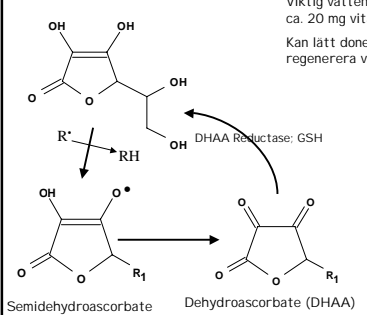


**Lösningar**

1. Syrgastrycket är lågt i lins och glaskropp
2. Hög halt av antioxidativa enzymer  
Gutationperoxidas och catalas finns  
Superoxid dismutas finns (Cu, Zn SOD)
3. Hög halt av lågmolekylära antioxidanter
  - ↑ Glutation - ex. i linsen
  - ↑ Vitamin E - ex. i näthinns epitel
  - ↑ Vitamin C i många delar av ögat (ex. 1-2 mmol/L i linsen)
 melanin (zinkinnehållande) finns i näthinna - binder järn, fångar singlettsyre och absorberar ljus
4. Metallbindande protein (transferrin, laktoferrin mfl. minskar risken för bildning av oxidanter.
5. Karotenoider - UV-filter samt uppfångare av singlettsyre och peroxyradikaler.

### Vitamin C (askorbinsyra)

Viktig vattenlöslig antioxidant (cytosol, plasma) ca. 20 mg vitamin C/kg kroppsvikt (1,5 g/person). Kan lätt donera elektroner till oxidanter och kan regenerera vitamin E genom att donera ett väte.

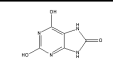


DHAA transporteras över membran och reducerats sedan till askorbinsyra. I plasma och intracellulärt mest i den reducerade formen. Reducerar järn till  $Fe^{2+}$  vilket ökar upptaget i tarmen. Ca 90% av vitamin C kommer från frukt och grönsaker.

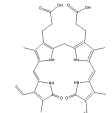
Prov	Vitamin C (µmol/100 g vätvikt)
Hypofys	227-284
Binjure	170-227
Leukocyter	40-800
Ögats lins	142-176
Hjärna	74-85
Lever	57-91
Mjälte och pankreas	57-85
Njure	28-85
Hjärtmuskel	28-85
Lunga	40
Skelettmuskel	17
Cerebrospinal vätska	13-26
Plasma	1.7-8.5
Saliv	0.01-0.5

Från: Shils et al Modern Nutrition in Health and Disease, ninth ed.


**Urinsyra** - kedjebrytande och uppfångare av oxidanter  
Hög koncentration i blodplasma (250 - 450 µmol/L).



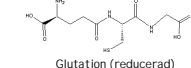
**Bilirubin** - från nedbrytning av hemgrupper (3-20 µmol/L i blodplasma).



**Glukos** - kan fånga upp  $HO^\bullet$  (runt 4,5 mmol/L i blodplasma).



**Tioler såsom glutation** - kedjebrytande, substrat för glutationperoxidas. Bindar till toxiska ämnen mha glutation. Finns i hög koncentration i många celler.



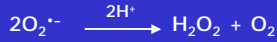
**Protein kan fånga oxidanter** - (40 - 80 mg protein/ml plasma)

Andra låg-molekylära ämnen, producerade endogent, som kan fungera som antioxidanter.  
**könshormon, coenzym Q, melanin, melatonin, lipic acid**



## Enzymatiskt skydd

- Superoxid dismutas (SOD)  
Cu-Zn SOD (cytosolärt, mitokondriellt och i lysosomer)  
Mn-SOD (mitokondriellt)



- Katalas (hemenzym i peroxisomer)  
Bryter ner enkla peroxider

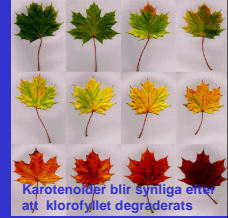


- Glutation peroxidas (Se-enzym i cytosol och mitokondrier)  
Bryter ner lipid hydroperoxider och enkla peroxider

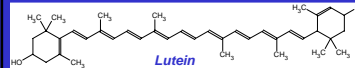


## Karotenoider -

Stor grupp ämnen (närmare 1000)  
I blodplasma finns lycopen och  $\beta$ -karoten i högst halter  
Har 40 kolatomer och 11 konjugerade dubbelbindningar  
Är strukturella isomerer  
Kan absorbera ljus  
Kan oskadliggöra singlettsyre ( $^1O_2$ ).  
Kan reagera med peroxyradikaler

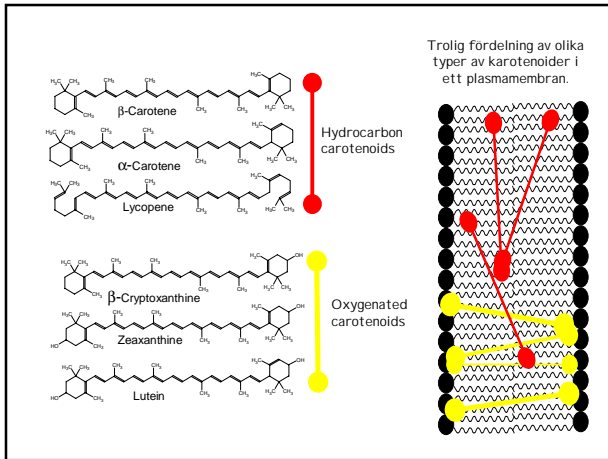


- Livsmedel med höga halter av karotenoider -
- mörkgröna bladgrönsaker (persilja, spenat, ...)
- gula, orange och röda frukt och grönsaker



Är "antennpigment" i växter och absorberar ljus som inte klorofyll kan absorbera.

$Karo + Ljus \rightarrow ^1Karo$   
 $^1Karo + Kloro \rightarrow Karo + ^1Kloro$



**Karotenoider i ögat:**  
Lutein och zeaxanthin filtrerar bort upp till 90% av det blåa ljuset innan det når fotoreceptorerna.

De fångar singlettsyre och oskadliggör peroxyradikaler.

Ca. 1 mmol/L i gula fläcken (>1000 ggr mer än i plasma).

I centrum mest zeaxanthin, perifert mer lutein.

Vilken betydelse har karotenoider för risk för maculadegeneration?

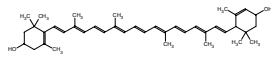
Mozaffari *et al* *Nutrition Journal* 2003, 2:20 doi:10.1186/1475-2891-2-20  
Conclusion: "An intake of dietary supplied nutrients rich in the carotenoids, lutein and zeaxanthin, appears to be beneficial in protecting retinal tissues, but this is not proven. Until scientifically sound knowledge is available we recommend for patients judged to be at risk for AMD to: alter their diet to more dark green leafy vegetables, wear UV protective lenses and a hat when outdoors."

Lista över studier:  
<http://www.biomedcentral.com/content/supplementary/1475-2891-2-20-S1.doc>  
<http://www.biomedcentral.com/content/supplementary/1475-2891-2-20-S2.doc>

Richer *et al* Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry*. 2004 Apr;75(4):216-30.  
CONCLUSION: In this study, visual function is improved with lutein alone or lutein together with other nutrients. Further studies are needed with more patients, of both genders, and for longer periods of time to assess long-term effects of lutein or lutein together with a broad spectrum of antioxidants, vitamins, and minerals in the treatment of atrophic age-related macular degeneration.

Ny review; Beatty *et al* Macular pigment optical density and its relationship with serum and dietary levels of lutein and zeaxanthin. *Arch Biochem Biophys*. 2004 Oct 1;430(1):70-6.

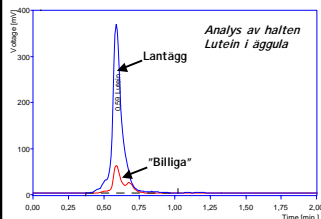
## Hög biotillgänglighet av lutein från ägg



Halten av lutein i äggula avgörs av vad honsen ätit.



Mängden av den essentiella fettsyran  $\alpha$ -linoleinsyra (C18:3, n3) är också högre i ägg från frigående hons.



Ämne	Halt ( $\mu\text{mol/L}$ )	
	"Billiga"	Lantägg
Lutein	3,6	22,0
Vitamin A	13,5	11,9
Vitamin E	45,2	79,9

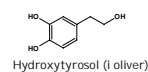
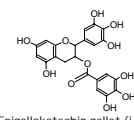
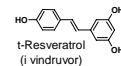
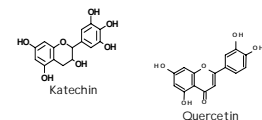
## Växtpolyfenoler

Stor grupp av ämnen - mer än 4000 olika - varje växtart har sin unika uppsättning.

Naturligt förekommande med en eller flera fenolgrupper.

Finns i frukter och grönsaker, te, rött vin mm.

Kan ;  
Vara antioxidanter  
Binda metaller  
Inducera apoptos i cancerceller  
Hämna inflammatoriska protein



## Fyra råd för en bra antioxidant- och vitaminstatus

### 1. Öka konsumtionen av frukt och grönsaker då de är bra källor till:

Vitamin C	Svartvinbär, paprika, gröna bladgrönsaker, citrusfrukter, broccoli, tomater,
Vitamin E	Vetegroddar, nötter, mandel, margarin, solrosfrö
Karotenoider	
Lutein, zeaxanthin, $\beta$ - kryptoxanthin	Mörkgröna bladgrönsaker såsom spenat, bladpersilja, röd paprika, orange frukter såsom apelsiner/mandariner, aprikoser, mango m fl
Lykopen	Tomater -tomatprodukter (tomatpuré, tomatsoppa, ketchup mm)
$\alpha$ - och $\beta$ -karoten	Mörötter, spenat, mm
Polyfenoler	Lök, broccoli, äpple, te, mörk choklad, rött vin, blå/lila frukt och grönsaker
Folater	Böner, ärtor, apelsiner, mörkgröna bladgrönsaker (spenat m fl)
Svavelinnehållande grönsaker	Lök, purjolök, gräslök, vitlök
Kopparinnehållande produkter	vindruvor, mango, bananer, hallon, plommon, sparris
Manganinnehållande produkter	Rodbeta, björnbär, ananas, baljfrukter, spenat, bananer, hallon

### 2. Öka intaget av fullkornsprodukter och nötter

### 3. Öka intaget av fisk och skaldjur

### 4. Ha en varierad kosthållning där även mindre mängder av ägg, kött och mejeriprodukter ingår

Källa: Modifierad efter: Strain & Benze, Antioxidants: Diet and Antioxidant Defence, Encyclopedia of Nutrition