

# Schutzmechanismen des Körpers

Dr. Nicole M. Nitschke:

Da aerob lebende Zellen, wie bereits erwähnt, in ihrem Stoffwechsel auf molekularen Sauerstoff angewiesen sind, kann die Entstehung einer gewissen Menge an reaktiven Spezies nicht verhindert werden. Alle Körperzellen enthalten deshalb zum Schutz gegen ROS und RNS ein Abwehrsystem, das eine oxidative Schädigung verhindern soll. Dieses System umfasst verschiedene enzymatische und nicht-enzymatische Mechanismen. Erstere beinhalten die Enzyme Superoxid Dismutase, Katalase, Glutathion-Peroxidase, GSH-Reduktase und Thioredoxin-Reduktase. Eisen- und kupferbindende Proteine, Reparaturmechanismen des Körpers sowie verschiedene hydro- und lipophile Antioxidantien stellen die nichtenzymatische Abwehr dar.

**Das antioxidative enzymatische System** Das antioxidative enzymatische System beinhaltet Enzyme wie die Superoxid-Dismutase (SOD) [...] Im Zytoplasma und im Extrazellularraum ist die Kupfer-Zink-SOD (CuZnSOD), in den Mitochondrien die Mangan-SOD (MnSOD) anzutreffen. Weiterhin gehören zum antioxidativen enzymatischen System die Enzyme Katalase (CAT) und Glutathion-Peroxidase (GPX), die das entstandene H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> schließlich in O<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O umwandeln. [...] Enzyme wie die GSH-Reduktase oder die Thioredoxin-Reduktase tragen ebenfalls zur antioxidativen Abwehr des Körpers bei, indem sie bereits oxidierte Antioxidantien oder redoxaktive Thiol-Gruppen (z. B. im Glutathion, siehe 2.3.3.2) wieder reduzieren, die somit der Abwehr erneut zur Verfügung stehen. [...]

**Das antioxidative nicht-enzymatische System** Eisen- und Kupferionen können die Entstehung bestimmter reaktiver Spezies unterstützen. [...] Daher hat der Körper Mechanismen entwickelt, das Vorkommen von freien Eisen und Kupferionen zu kontrollieren und zu reduzieren. Im Serum befinden sich die eisenbindenden Proteine Transferrin und Ferritin und das kupferbindende Ceruloplasmin. Transferrin stellt das Transportprotein der Eisenionen im Blut dar, überzählige Ionen werden an Apoferritin gebunden und schließlich als Ferritin intrazellulär gespeichert. Damit wird eine Teilnahme dieser Übergangsmetallionen an der Erschaffung reaktiver Spezies verhindert.

Daneben tragen die Reparaturmechanismen des Körpers zum Schutz vor oxidativen Schäden bei. So werden z. B. DNA-Schäden mittels Exzisionsreparatur entfernt. Hierzu schneidet eine spezifische Exzisionsendonuklease den betroffenen Abschnitt heraus. Anhand der Sequenz des Gegenstrangs ersetzt eine DNAPolymerase das fehlende Stück, das durch eine DNA-Ligase in die entstandene Lücke eingefügt wird. Spezielle Enzyme (Lipasen, Proteasen) bauen geschädigte Lipide und Proteine ab. Durch diese Mechanismen wird eine Anhäufung von defekten Biomolekülen und von ihnen ausgehende weitere schädigende Auswirkungen verhindert. [...]

Vitamin C (Ascorbinsäure) ist ein potenter Radikalfänger [...] im wässrigen Milieu des Zytosols, des Plasmas und anderer Körperflüssigkeiten. Es kann außerdem auch Tocopheroxyl-Radikale zu Vitamin E regenerieren (Sies et al., 1992).

Die Regeneration des Vitamin C selbst erfolgt schließlich durch die Reduktionsmittel NADH, NADPH oder GSH.

Harnsäure zählt für den Menschen zu den wichtigsten Antioxidantien. Es fällt beim Abbau von Purinbasen an. Da die Harnsäure bei Tieren jedoch größtenteils mit Hilfe des Enzyms Uricase weiter in Allantoin umgewandelt wird, spielt sie in der Tiermedizin eine untergeordnete Rolle. Zu den lipophilen Antioxidantien gehören neben Vitamin E auch die reduzierte Form von Coenzym Q, Flavonoide und Carotinoide. Vitamin E (hauptsächlich  $\alpha$ -, daneben aber auch  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -Tocopherol und Tocotrienole) ist schon lange dafür bekannt, dem Verderb von Fetten und Ölen der Nahrung („ranzig werden“) entgegenzuwirken. Es schützt gegenüber Oxidation empfindliche Strukturen jedoch nicht nur außerhalb, sondern auch innerhalb des Körpers. So werden Zellmembranen vor Peroxidationsschäden bewahrt, indem  $\alpha$ -Tocopherol ( $\alpha$ -TH) Lipidperoxyl-Radikale abfängt, bevor sie mit anderen Lipiden weiterreagieren und damit eine Kettenreaktionen beginnen können (Sies und Stahl, 1995). [...]

Coenzym Q (Ubichinon/ Ubichinol) übernimmt in der oxidierten Form als Ubichinon in der Atmungskette die Funktion eines Überträgers von Reduktionsäquivalenten, d. h. von Elektronen und Protonen. Die reduzierte Form Ubichinol (CoQH<sub>2</sub>) besitzt eine Wirkung als Antioxidans und geht durch Abgabe von Wasserstoffatomen in seine oxidierte Form Ubichinon über. Ubichinol kann damit mit einer mit Vitamin E vergleichbaren Effektivität vor Lipidperoxidation schützen, indem es Peroxyl-Radikale reduziert (Frei et al., 1990). Das entstandene Ubisemichinon-Radikal (CoQ•-) kann ein weiteres Peroxyl-Radikal entschärfen. [...]

Flavonoide sind natürlich vorkommende Benzo- $\gamma$ -Pyron-Derivate, die in vielen Pflanzen anzutreffen sind. Ihre antioxidative Wirkung erzielen sie durch ihre Fähigkeiten, sowohl freie Radikale abfangen (Chen et al., 1990) als auch Eisenionen binden zu können (Sestili et al., 1998).

Auch unkonjugiertes Bilirubin spielt eine Rolle als Fänger von Superoxid- und Peroxylradikalen sowie von Singulett-Sauerstoff. Im Blut von Neugeborenen wurden erhöhte Konzentrationen von Bilirubin festgestellt, die zu einer Verbesserung des antioxidativen Status beitrugen (Maisels, 1988; Dennery et al., 1995). Schließlich sind auch die Carotinoide wichtige Vertreter der lipophilen Antioxidantien.

**Antioxidative Wirkmechanismen von Carotinoiden** Carotinoide spielen als Antioxidantien eine bedeutende Rolle. Ein ihnen allen gemeinsames Merkmal ist ihr System aus konjugierten Doppelbindungen, d. h. sie selbst sind Reduktionsmittel und reagieren somit leicht mit oxidierenden Substanzen, werden selbst oxidiert, indem sie „bereitwillig“ Elektronen abgeben, und schützen dadurch andere Moleküle vor Oxidation. Abgesehen davon können sie Energie von Molekülen im Erregungszustand übernehmen. [...]

Schon 1968 zeigten Foote und Denny, dass  $\beta$ -Carotin photosensibilisierte Oxidationsprozesse verhindern kann und damit ein Inaktivator („Quencher“) von Singulett-Sauerstoff ist. Seitdem wurde dieser Effekt auch bei zahlreichen anderen Carotinoiden nachgewiesen. Es gibt zwei verschiedene Mechanismen, durch die Carotinoide Singulett-Sauerstoff entschärfen. In seltenen Fällen kommt es zu einem chemischen Deaktivierungsprozess, der zu einer Zerstörung des beteiligten Carotinoids führt (Liebler, 1993). Hauptsächlich bewirken Carotinoide (CAR) jedoch einen Energietransfer über Elektronenaustausch, wodurch sie den Triplett-Zustand erreichen (Farmilo und Wilkinson, 1973).

Quelle: Internetveröffentlichung der Dissertation von Frau Nicole M. Nitschke, angefertigt unter der Leitung von Prof. Dr. W. A. Rambeck, Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München 2005; Seiten 42 ff