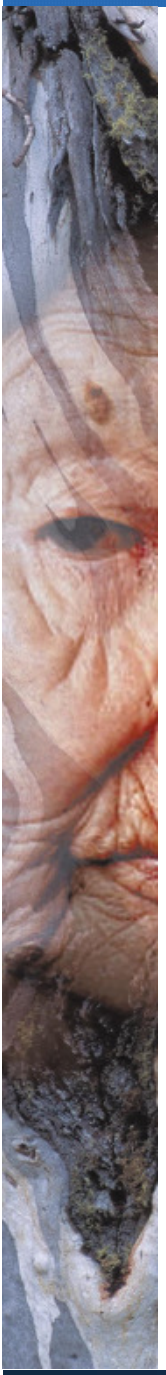


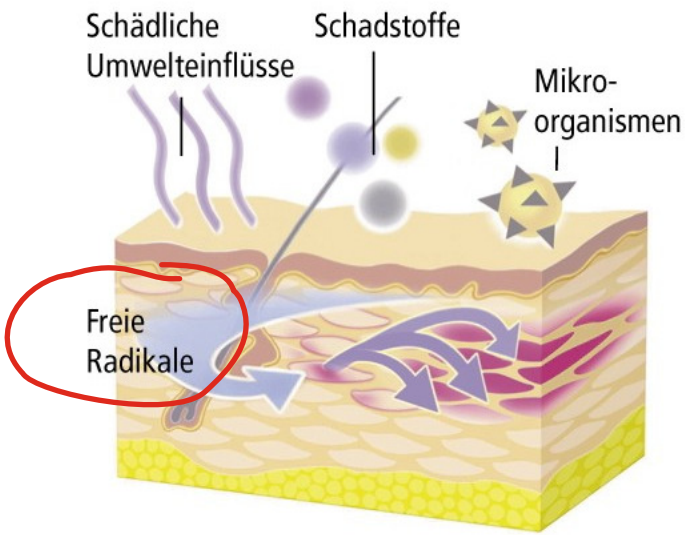
Freie Radikale - Feinde des Organismus?

G. Jeschke
ETH Zürich, Lab. Phys. Chem.

Arteriosklerose, Krebs und Rheuma - diesen unterschiedlichen Erkrankungen ist eins gemeinsam:
Sie werden durch freie Radikale (mit)verursacht,
äusserst reaktionsfreudige, **gefährliche Stoffwechselprodukte**.

Was sie anrichten, sieht man jeden Morgen im Spiegel,
denn **freie Radikale fördern den Alterungsprozess**.

Sonja Luz, Via medici 5/97



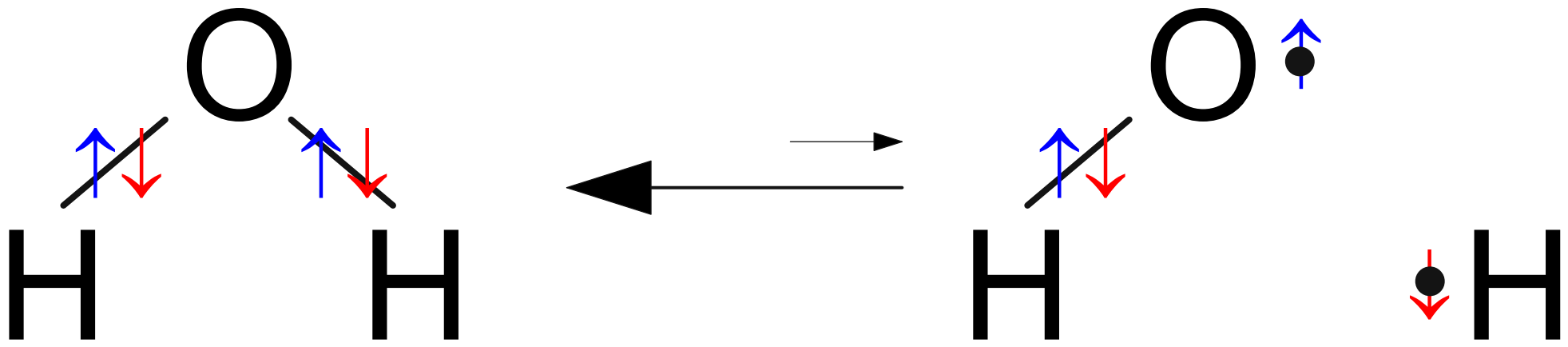
T. Finkel, N. J. Holbrook,
Nature **2000**, 408: 239-247.

http://lebenswasser.eu/pages/de/wasser-und-gesundheit.php

Was sind eigentlich freie Radikale?

Paarbildung von Elektronen schafft kovalente Bindungen

Bindungsbruch führt zu Radikalen

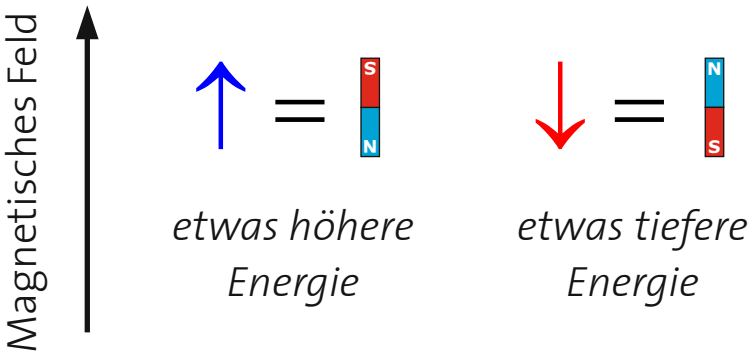


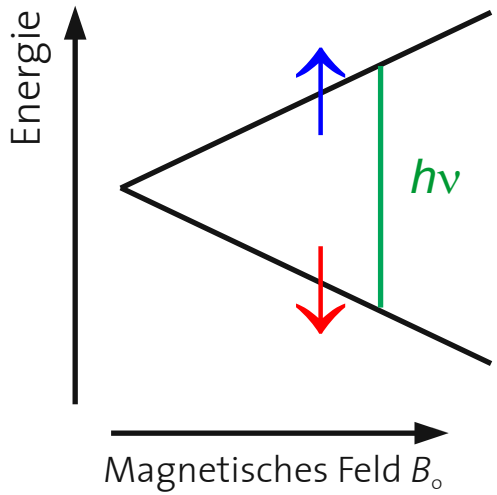
ungepaarte Elektronen "suchen" Bindungspartner

Kann man freie Radikale sehen?

Nicht direkt, aber

ungepaarte Elektronen sind kleine Magnete



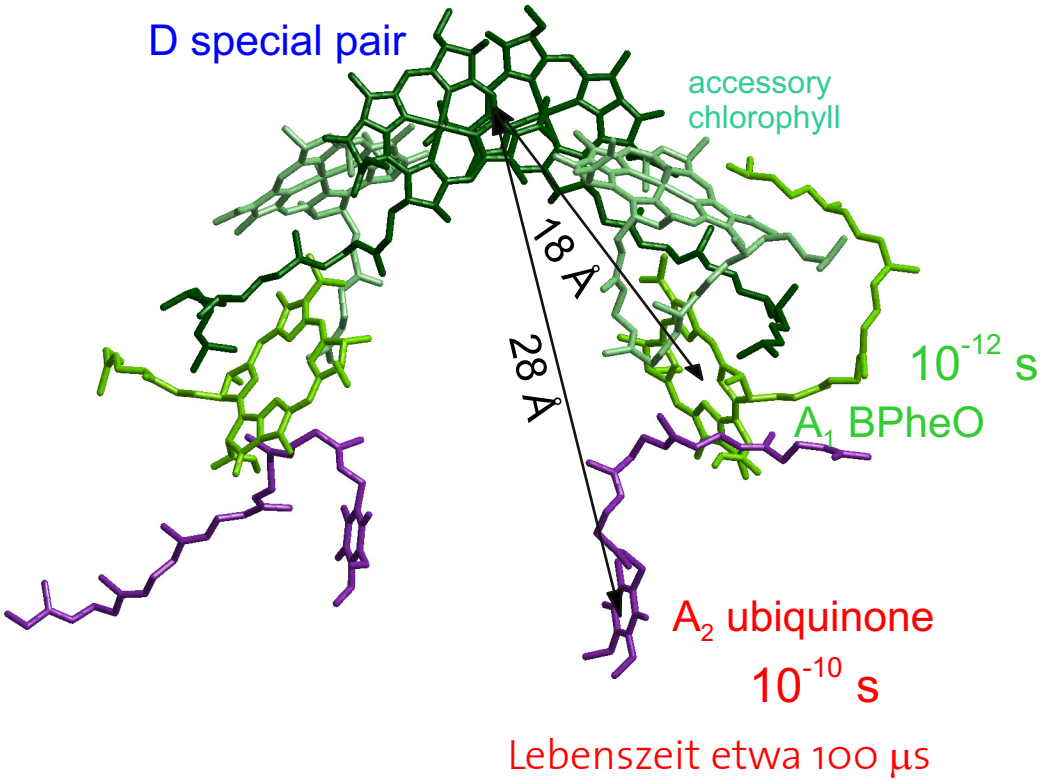


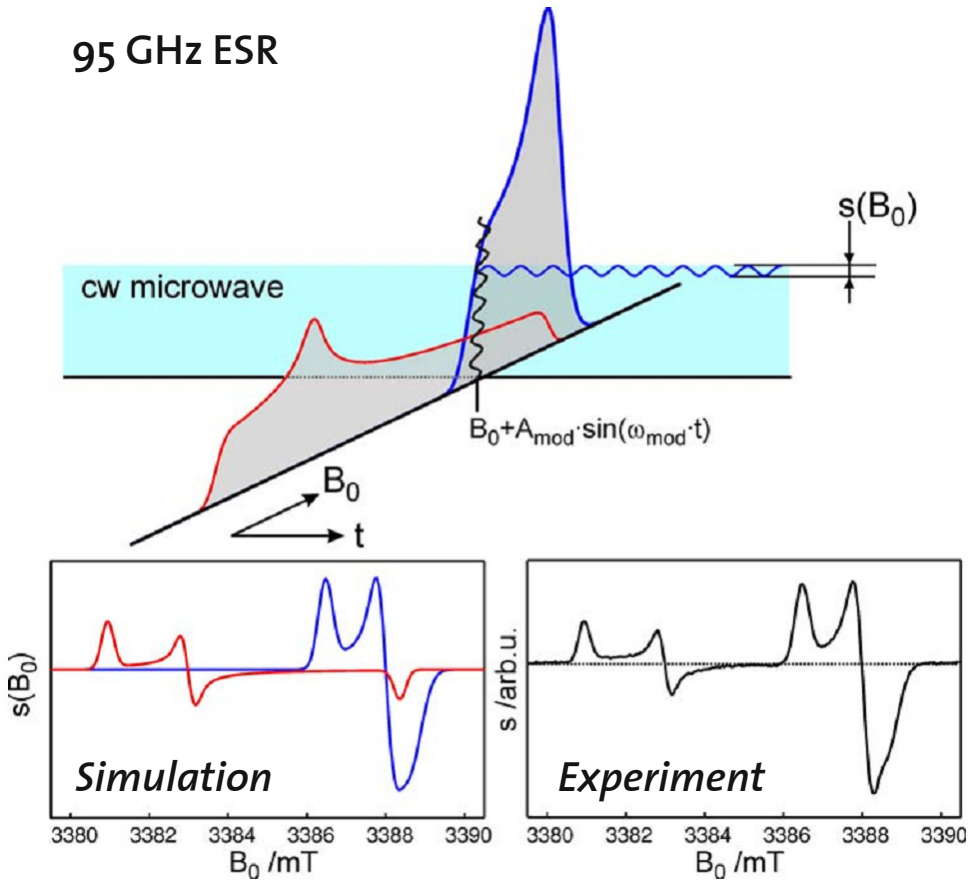
Elektronenspinresonanz-Spektroskopie (ESR)

freie Radikale im Magnetfeld absorbieren
Mikrowelle- wenn die Frequenz stimmt

Ein Beispiel- freie Radikale in der Photosynthese

Elektronentransfer in photosynthetischen Reaktionszentren



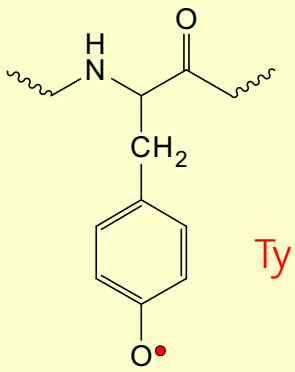


aus: A. SAVITSKY, K. MÖBIUS, *Photosynth. Res.* **2009**, 102: 311-333.

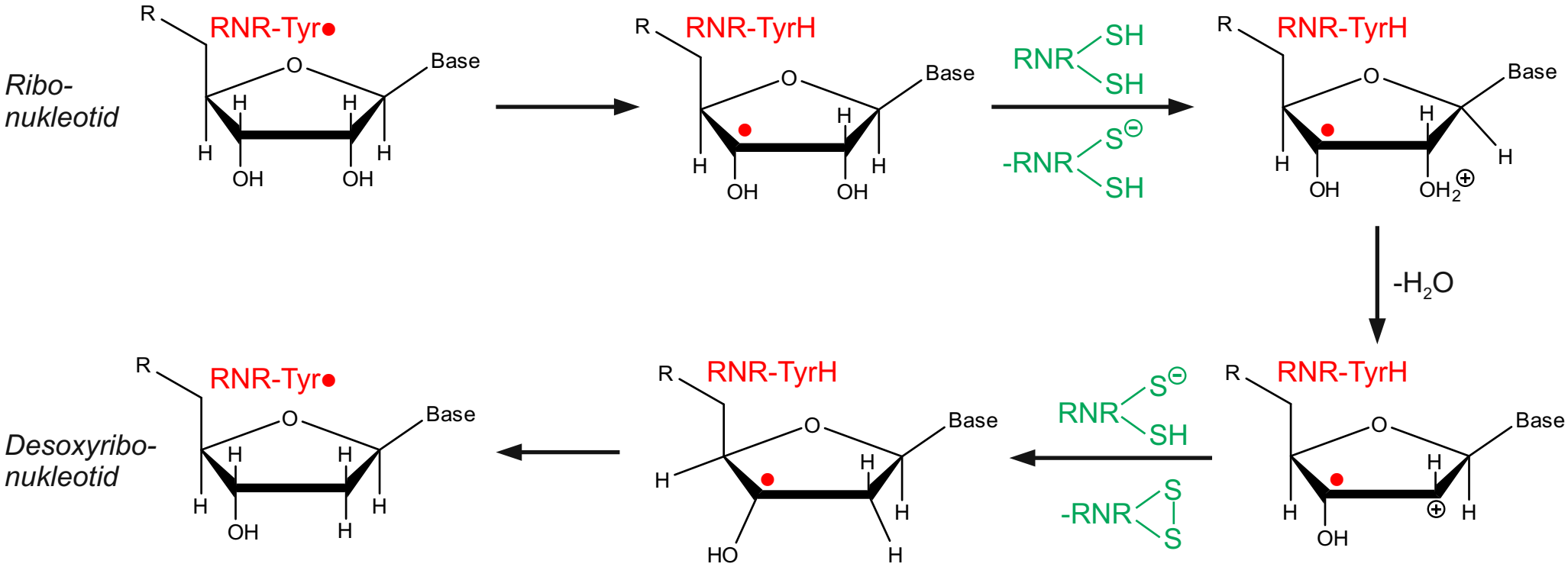
Wo kommen freie Radikale im menschlichen Organismus vor?

Beispiel 1: Ribonukleotid-Reduktase

- katalysiert Umwandlung von RNS zu DNS
- diese Katalyse ist streng konserviert in allen Lebewesen



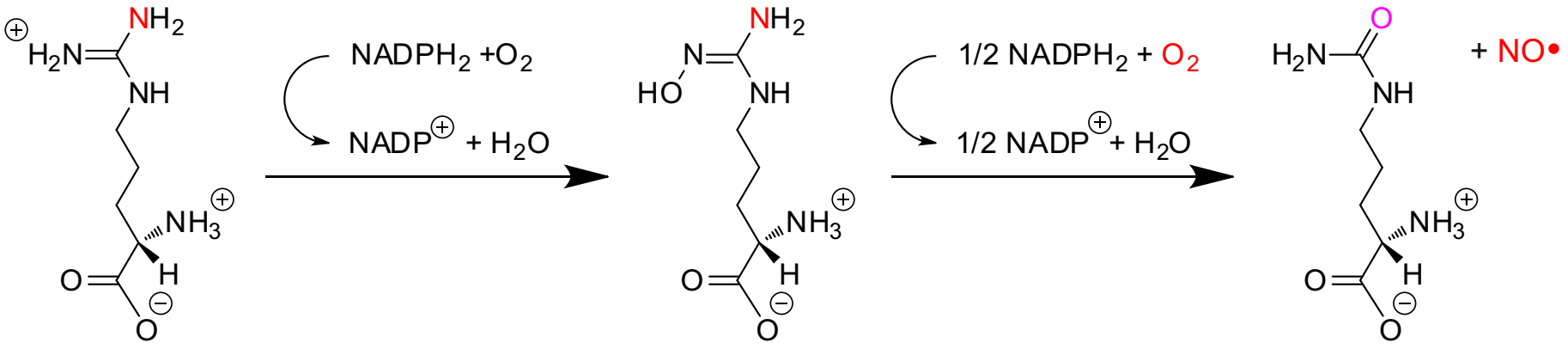
Tyrosyl-Radikal, RNR-Tyr•



Wo kommen freie Radikale im menschlichen Organismus vor?

Beispiel 2: Der Neurotransmitter NO•

- NO• wirkt muskelentspannend,
- dient der positiven Rückkopplung in der synaptischen Reizübertragung (Hypothese)
- nur 5 s Halbwertszeit im Gehirn ⇒ ständige Neuproduktion bei Bedarf

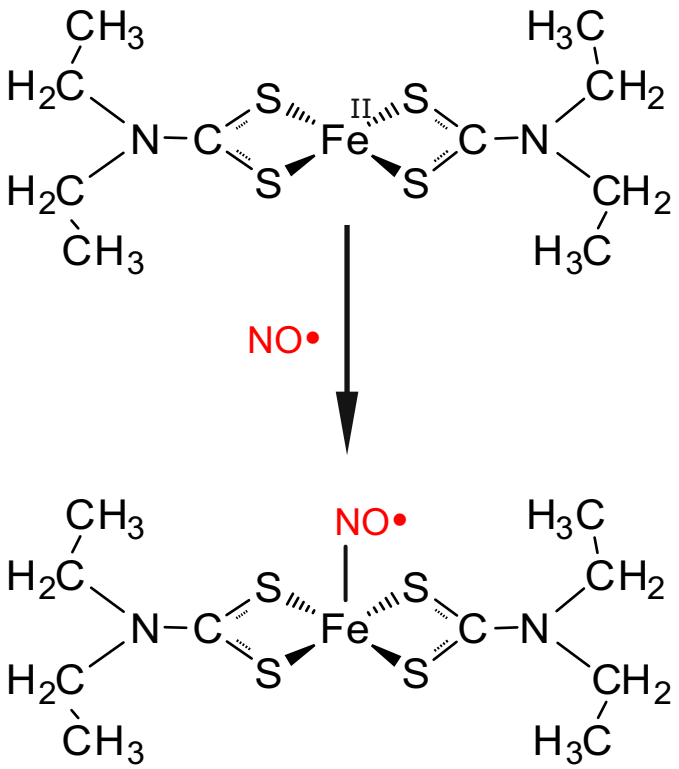


siehe auch: http://www.swisseduc.ch/chemie/schwerpunkte/no/docs/no.pdf

Achtung Falle! Wie man kurzlebige Radikale detektiert

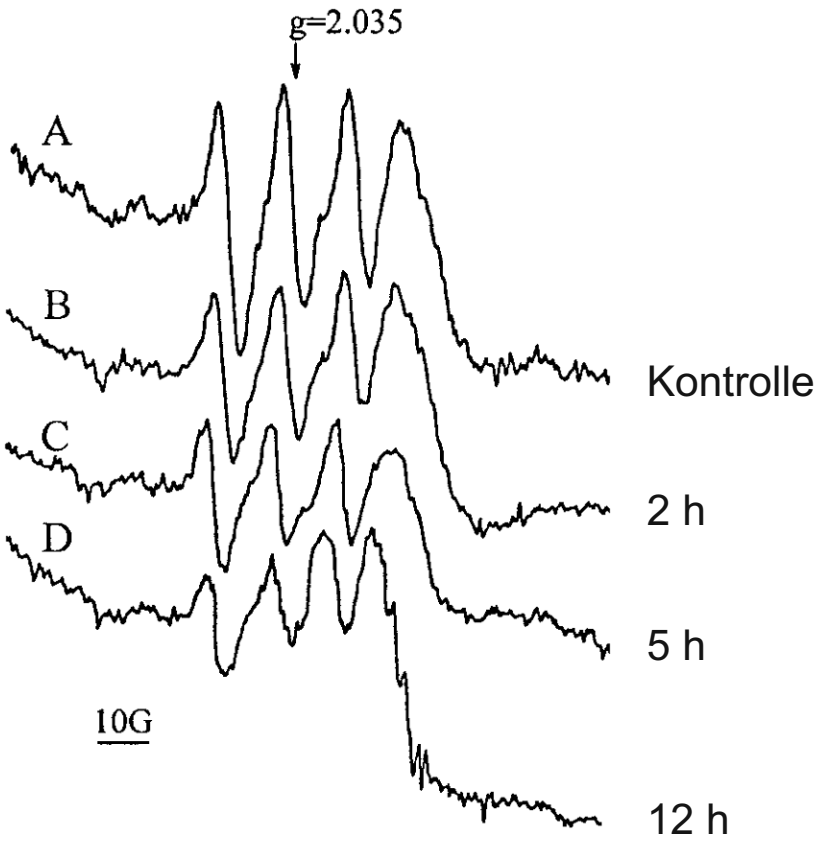
Spinfallen

- diamagnetische Substanzen (kein ESR-Signal), die mit reaktiven Radikalen zu stabilen Radikalen reagieren



Inhibition der NO-Generation in Mäuseleber durch das Chemotherapeutikum Doxorubicin

ESR-Spektren zu verschiedenen Zeiten nach Doxorubicin-Injektion



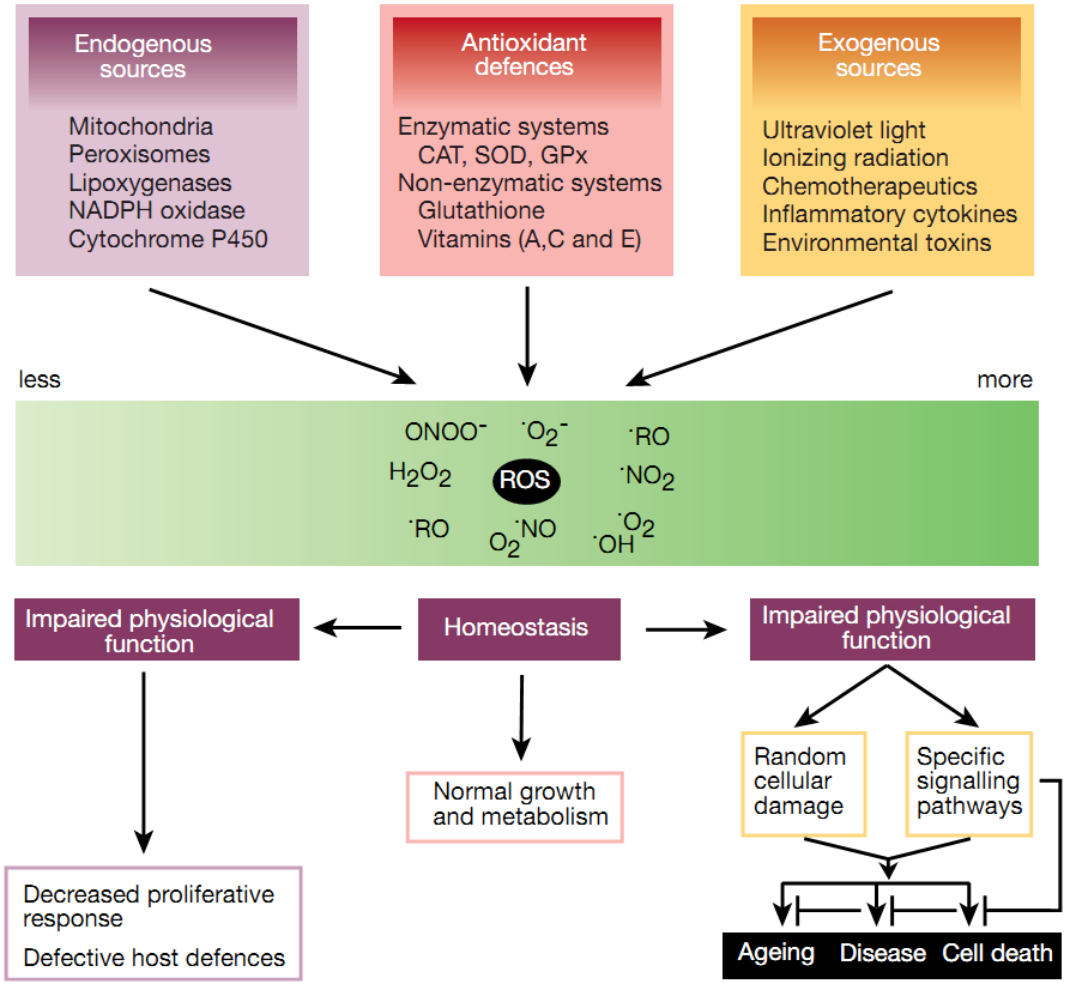
G. Zhou *et al*. Biotech. Technol. **1999**, 13: 507-511.

Reaktive Sauerstoff-Spezies: ROS

Die Öffentlichkeit entdeckt freie Radikale und Antioxidantien

T. FINKEL, N. J. HOLBROOK, *Nature* **2000**, 408: 239-247.

"Hier besprechen wir Hinweise darauf, dass die *angemessene und unangemessene* Produktion von Oxidantien, zusammen mit der Fähigkeit von Organismen, auf oxidativen Stress zu reagieren, *auf komplexe Weise* mit der Alterung und der Lebenszeit verbunden ist."



Warum gibt es in der lebenden Zelle ROS?

Nichts ist perfekt

- Sauerstoff ist sehr reaktiv
- auch enzymatische Reaktionen haben Nebenprodukte

  Superoxid ensteht in Mitochondrien als Nebenprodukt der Atmung

  (1-2% des Sauerstoffs)

$O_2^{-\bullet}$ enzymatischer Abbau durch Superoxid-Dismutase (SOD)

$$2\,H^+ + 2\,O_2^{-\bullet} \xrightarrow{[SOD]} H_2O_2 + O_2$$

Verwandlung von Imperfektion in einen Vorteil

- hochreaktive ROS - Waffen gegen äussere und innere Feinde

  Immunsystem produziert $O_2^{-\bullet}$ (und $\bullet OH$) gezielt

  Apoptose (programmierter Zelltod) wird durch ROS reguliert

Schärfung der Waffen

- $O_2^{-\bullet}$ wird zu Wasserstoffperoxid H_2O_2 umgewandelt
- Fenton-Reaktion: $2\,H_2O_2 \xrightarrow{[Fe^{2+}]} \bullet OH + \bullet OOH + H_2O$

$\bullet OH$ kein enzymatischer Abbau
Gegenspieler:
Vitamin E, Glutathion

Phagozyten- Die Soldaten des menschlichen Organismus

Militärische Analogie

- angreifende Armee: pathogene Bakterien
- verteidigende Armee: Immunsystem
- Soldaten der verteidigenden Armee: Phagozyten
- wichtigstes Waffensystem: ROS

Wie produziert ein Phagozyt ROS?

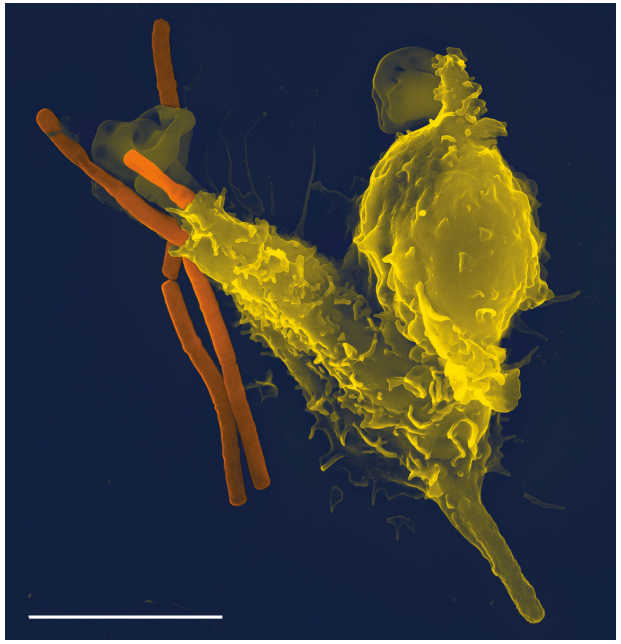
NADPH-Oxidase reduziert Sauerstoff zu $O_2^{-\bullet}$

Superoxid- Gut oder böse?

- Mutationen in NADPH-Oxidase (zu wenig $O_2^{-\bullet}$)
  $\Rightarrow$ ständige bakterielle Infektionen
- hohe NADPH-Oxidase-Aktivität (zu viel $O_2^{-\bullet}$)
  $\Rightarrow$ Arteriosklerose

ROS gehören zur *Balance* des Organismus.

Phagozyt bei der Inkorporation eines Anthrax-Bakteriums



Oxidative Burst

❶ Phagozyt inkorporiert Bakterium

❷ Phagozyt produziert $O_2^{-\bullet}$, $\bullet OH$, ClO^-

❸ Bakterium wird oxidativ zerstört

Nachweis von ROS und ihren Produkten

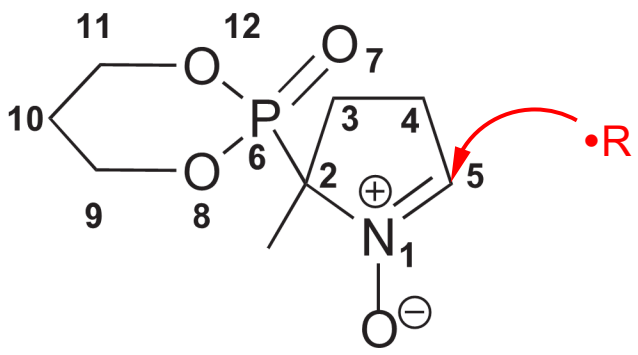
Hochreaktive freie Radikale sind schwer nachweisbar

- Halbwertszeit von •OH in der Zelle: ≈1 Nanosekunde

  ⇒ extrem geringe Konzentrationen

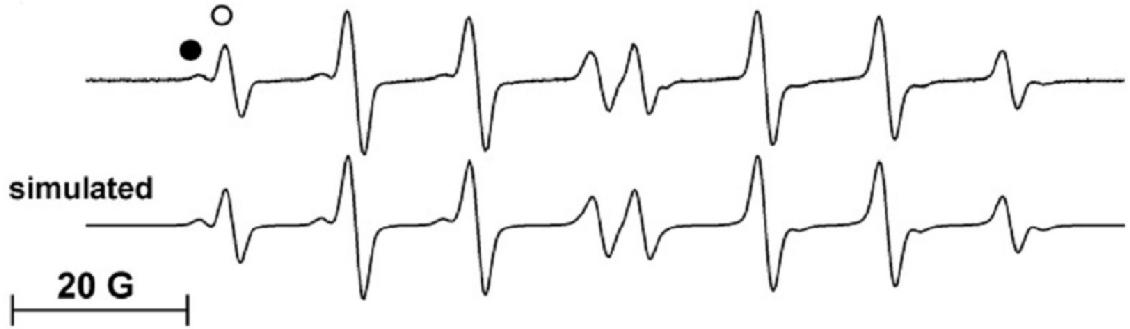
Optimierte Spinfallen

- dort verfügbar, wo ROS entstehen
- charakteristische ESR-Spektren
- möglichst stabile Abfangprodukte
- möglichst wenig toxisch



G. Gosset *et al.* Bioorg. Medicin. Chem. **2011**, 19: 2218-2230

Glutathionyl-Radikal



Hydroxyl-Radikal •OH

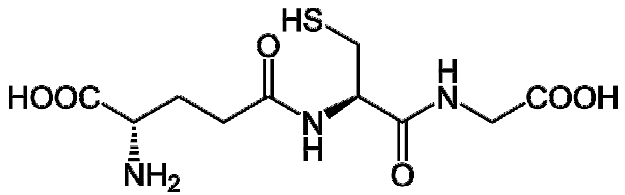
ROS und das Altern

Schädigung des Organismus durch ROS

- DNS wird unbrauchbar
- Arteriosklerose
- Zellwachstum wird gestoppt

Gegenspieler

- DNS-Reparaturenzyme
- Antioxidantien (Vitamine C, E, Glutathion)



Wann gibt es zu viel ROS?

- oxidativer Stress

  ROS-Produktion gewinnt Oberhand über Antioxidantien
- bei hohem Nahrungsumsatz
- bei sportlicher Betätigung
- bei Entzündungen

Fast alle Schäden werden repariert. Aber die nicht reparierten akkumulieren sich über die Lebensdauer.

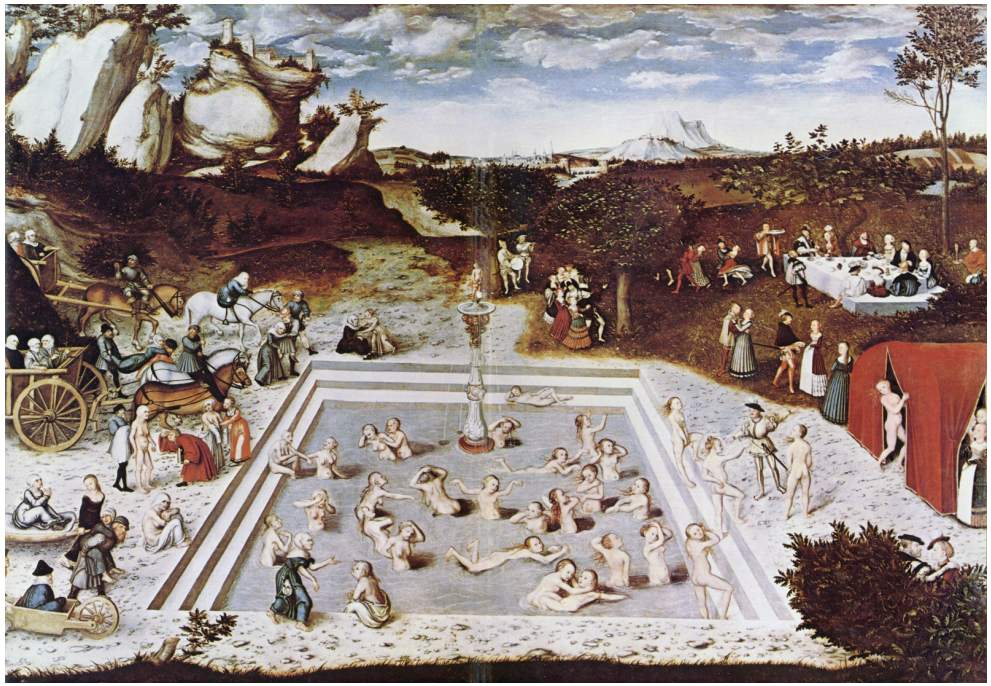
Strategien gegen ROS-bedingtes Altern?

"Plausible Geschichten" haben wenig Wert

- Sport führt zu oxidativem Stress
  ⇒ Vermeidung von Sport verlängert das Leben?
- zu wenig Antioxidantien führen zu Schäden
  ⇒ Nahrungsergänzungsmittel?

Vom Wert klinischer Studien

- Bestätigung der Hypothese ⇒ höhere Publikationswahrscheinlichkeit
- kleiner Effekt ⇒ grosse Publizität
- Korrelation ist keine Evidenz für eine Ursache-Wirkungs-Beziehung

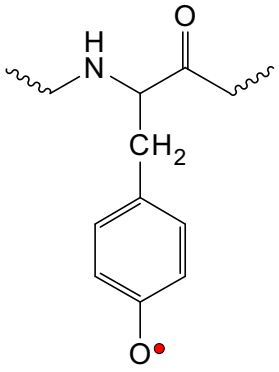


Leben ist Balance und Leben ist komplex

- jeglicher Fundamentalismus ist schädlich
- Ausgewogenheit und Vielseitigkeit
- es gibt keinen "Jungbrunnen" und schon gar keinen ohne Nebenwirkungen

Die Rolle freier Radikale im Organismus

es geht nicht ohne



zu viele sind schädlich

$O_2^{-\bullet}$ $\bullet OH$

keines ist per se schlecht oder gut

alle Abbildungen ohne Zitat: Wikimedia Commons