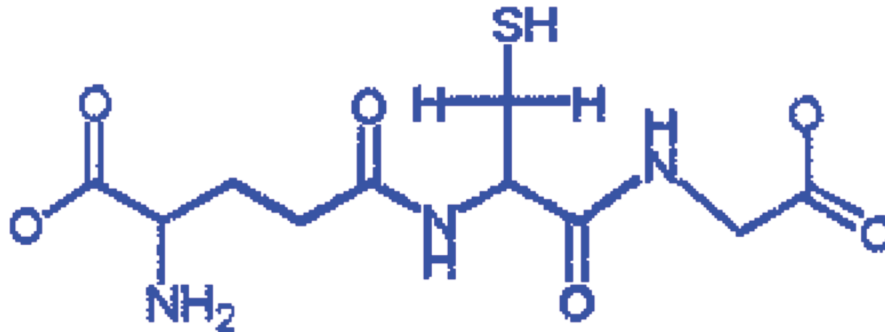


# Glutatione ridotto o L- Glutatione

## Composizione



## GLUTATHIONE (GSH)

gamma-glutamyl-cysteinyl-glycine

E' un tripeptide formato da **cisteina, glicina** e **acido glutamico**. Presente nell'organismo in forma ubiquitaria, secondo molti AA. sarebbe il più potente antiossidante endogeno. Nell'organismo origina dalla scissione del **Glutathione Disulfide (GSSG)** ad opera dell'enzima **Glutathione reduttasi**. La reazione necessita del coenzima **NADPH** \* (nicotinamide adenin dinucleotide fosfato) (vedi nota \*).

Il glutathione **GSSG** in effetti è glutathione in *forma ossidata* ed è formato da due molecole di GSH unite tra loro da un ponte disolfuro, donde il nome di *glutathione disolfuro*.

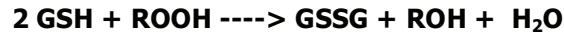
Alimenti quali avocado, cocomero, asparagi, pompelmo, patate, fragole, pomodori, arance, melone, carote, spinaci, pesche etc. sono ricchi di glutathione. Si noti tuttavia che la cottura delle verdure e della frutta ne distrugge completamente il contenuto.

## Biochimica

Il glutathione in forma ridotta, essendo un tripeptide a basso peso molecolare, può essere agevolmente assorbito a livello intestinale. La quota più importante, comunque, è quella della biosintesi endogena a partire dai precursori. Tuttavia, mentre la glicina è presente in forma abbondante nel latte e nelle uova, la cisteina è piuttosto rara negli alimenti. Inoltre la cisteina esogena viene rapidamente catabolizzata dall'organismo. In effetti l'apporto più importante viene fornito dall'aminoacido **cistina** che è formato da due molecole di cisteina unite tra loro da un ponte disolfuro. La cistina una volta assorbita dall'organismo si conserva più stabilmente e può essere scissa in molecole di cisteina da utilizzarsi per formare il glutathione. Per la biosintesi del glutathione l'organismo può utilizzare anche l'**acetilcisteina**.

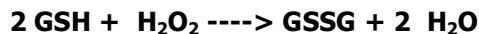
## Attività

1. L'azione più importante del L-glutatione è quella **antiossidante**. Quando lo stress ossidativo produce nell'organismo i perossidi si determina la reazione :



laddove 2 GSH rappresentano due molecole di L-glutatione e ROOH il perossido. Dalla reazione si produce acqua, alcool (ROH) e una molecola di glutathione disolfuro (GSSG).

Se il perossido in questione è rappresentato dall'acqua ossigenata, la reazione produrrà :



e cioè la formazione di due molecole di acqua e una di glutathione disolfuro.

Entrambe le reazioni sono catalizzate dall'enzima **glutatione perossidasi**. Incidentalmente si noti che l'enzima contiene selenio-cisteina. Nell'organismo la riconversione della forma ossidata in quella ridotta avviene ininterrottamente. Tale rigenerazione è catalizzata dall'enzima **glutatione reduttasi**. Vista la grande importanza dello *stress ossidativo* in svariate patologie degenerative e nell'invecchiamento, è facile comprendere che il glutathione ridotto è indispensabile per la rimozione dei radicali liberi dall'organismo.

## 2. Azione disintossicante

L'attività disintossicante del glutathione ridotto si esplica a parecchi livelli. Ne ricordiamo gli aspetti più conosciuti:

- a) **azione chelante** grazie alla quale vengono bloccati metalli pesanti quali il piombo, cadmio, mercurio, alluminio e altri tossici (droghe, alcool, tabacco, etc.) in modo da renderne più agevole e rapida l'eliminazione. Di fatto esso impedisce che questi veleni si leghino ai gruppi -SH delle proteine tissutali e degli enzimi deteriorandoli.
- b) **Azione favorente la biodisponibilità del ferro**, neutralizzando gli effetti tossici di tanti veleni esogeni quali nitriti, nitrati, derivati del benzolo, toluolo, anilina, etc. che producono l'ossidazione del ferro esogeno, trasformandolo dalla sua naturale forma ferrica (Fe 2+) nella forma ferrosa (Fe 3+). Tale trasformazione patologica del ferro altera profondamente la capacità del sangue di trasportare ossigeno e aumenta in esso la concentrazione di *metaemoglobina*, instaurando una sindrome ipossica. Si noti incidentalmente che una tale situazione viene a stabilirsi anche in alcune situazioni di immunodeficienza quali l'AIDS.

## 3) Attività immunitaria

Da numerose ricerche si evince che il Glutathione ridotto protegge il sistema immunitario. Con l'invecchiamento la concentrazione di glutathione presente nell'organismo diminuisce. Un analogo abbassamento del livello endogeno di glutathione si riscontra un numerose malattie tra le quali l'AIDS (Kameoka M. et Al. 1996, Marmor M. et Al. 1997, etc). Aumentando il livello del glutathione possiamo quindi intervenire positivamente sul sistema immunitario.

I globuli bianchi sono particolarmente sensibili alle variazioni della concentrazione di glutathione, con importanti ripercussioni sulla risposta immunitaria (Droge W. et Al. 1994, Villa P. et Al. 2002)

Anche la chemiotassi dei leucociti è influenzata dal livello di glutathione (Elferink J.G. – De Koster B.M. ,1991)

L'utilizzo del glutatione in malattie da immunodeficienza quali l'AIDS è oggetto di una serie numerosissima di studi internazionali.

#### 4) Attività protettiva nei riguardi del SNC

Sono state eseguite moltissime ricerche sul ruolo del glutatione in patologie di tipo neurodegenerativo quali il *morbo di Parkinson* e l'*Alzheimer*. In effetti il cervello è particolarmente sensibile al danno indotto dai radicali liberi perchè esso già normalmente produce per le sue attività molti più radicali liberi rispetto ad ogni altro tessuto. Il glutatione si dimostra essere il più potente antiossidante cerebrale (Gutman J.).

Nei soggetti affetti da Parkinson si riscontra effettivamente un basso livello di glutatione nella *substantia nigra* cerebrale, che è la sede elettiva delle modificazioni più importanti indotte dalla malattia. Si è scoperto inoltre che nel m. di Parkinson si verifica sia una diminuzione del livello di dopamina prodotta dai neuroni della *substantia nigra* sia una maggiore ossidazione della stessa. La diminuzione della produzione di dopamina è a sua volta responsabile di un'aumentata formazione di radicali liberi.

La dopamina viene ormai considerata come il più importante neurotrasmettitore chimico del cervello. Grazie ad essa è possibile la comunicazione tra *substantia nigra* e *corpo striato*. Pertanto una diminuzione locale della concentrazione di dopamina unitamente ad una maggiore ossidazione della stessa altera profondamente il meccanismo di comunicazione tra *substantia nigra* con gli altri centri nervosi e principalmente con lo striato.

Dall'ossidazione della dopamina originano le cosiddette "reactive oxygen species" o **ROS**, una serie di molecole altamente tossiche per i tessuti viventi, tra le quali si annoverano gli stessi radicali liberi superossido, idrossile e perossido. Le ROS sono inevitabilmente prodotte anche dai normali processi fisiologici e l'organismo sano è in grado di neutralizzarle. Tuttavia una loro eccessiva produzione è in grado di provocare danni rilevanti. Di fatti l'aumento della concentrazione di ROS nella *substantia nigra* nei soggetti affetti da Parkinson determina un danno rilevante dei neuroni in essa contenuti.

In definitiva nel m. di Parkinson si verifica un circolo vizioso *ossidazione dopamina-danno neuronale-riduzione di dopamina*, secondo lo schema :

OSSIDAZIONE DOPAMINA

Aumento Reactive Oxygen Species

#### DANNO NEURONALE

RIDUZIONE PRODUZIONE

Aumento Radicali Liberi



STRIATO

DI DOPAMINA

ALTERAZIONE DELLA COMUNICAZIONE CON LO

In numerose altre affezioni di tipo neuro-degenerativo come pure nelle lesioni traumatiche e in alcune malattie mentali quali la schizofrenia sono state riscontrate le medesime alterazioni della concentrazione di glutazione e dopamina.

Nell'Alzheimer in particolare è stata riscontrata un'aumentata attività dell'enzima glutazione perossidasi, che interviene nella distruzione dei radicali perossidi. Il che starebbe a dimostrare una più elevata produzione di tali radicali nell'Alzheimer (Anneren G. et Al., 1986). Viceversa un tale aumento non è stato riscontrato nella demenza per cause vascolari (Licastro F. et Al., 2001)

Sempre nell'Alzheimer è stata riscontrata una diminuzione del contenuto di glutazione nei globuli rossi dei pazienti di sesso maschile (Liu H. et Al., 2004).

In questi casi la somministrazione di Glutazione risulta essere positiva :

- a) perché aumenta la sensibilità dei centri nervosi verso la dopamina
- b) per l'energica azione anti-ossidante del glutazione ridotto.

Il glutazione viene utilizzato anche per *via endovenosa* nei soggetti affetti da Parkinson, Alzheimer, demenza senile e altre neuropatie. Secondo alcuni Autori il miglioramento osservato in questi casi sarebbe dovuto alla capacità chelante del glutazione nei confronti dei metalli tossici quali il mercurio che si sarebbero accumulati nel cervello (Perlmutter D., Summers W. K., 2001). Lo zinco viceversa eserciterebbe un ruolo neuroprotettivo in quanto bloccherebbe negli astrociti e nei neuroni la deplezione di glutazione che è calcio dipendente (Andrey Y. et Al., 2003)

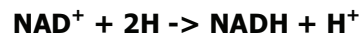
\* Il **NAD** (nicotinamide adenine dinucleotide) e l'analogo dinucleotide fosfato ( $\text{NADP}^+$ ) sono composti da due nucleotidi tenuti insieme da un legame fosfoanidridico fra i loro gruppi fosforici. Entrambi i nucleotidi possono subire una riduzione del gruppo nicotinamidico. Quando una molecola di substrato viene deidrogenata perde due atomi di idrogeno, a questo punto uno dei coenzimi citati, nella loro forma ossidata ( $\text{NAD}$  o  $\text{NADP}^+$ ) accetta uno ione idruro (ovvero l'equivalente di un protone e due elettroni dell'atomo di idrogeno) e si trasforma nella forma ridotta ( $\text{NADH}$  e  $\text{NADPH}$ ). Il secondo ione idrogeno ( $\text{H}^+$ ) rimosso dal substrato, è rilasciato nel solvente acquoso in cui avviene la reazione.

Sono oltre 200 gli enzimi noti che catalizzano reazioni nelle quali il  $\text{NAD}^+$  o il  $\text{NADP}^+$  accettano uno ione idruro da un substrato ridotto, o in cui il  $\text{NADH}$  o il  $\text{NADPH}$  donano uno ione idruro ad un substrato ossidato. A questi enzimi è associato il nome generico di **ossidoreduttasi o deidrogenasi**.

**Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD)** and its relative **nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP)** are two of the most important [coenzymes](#) in the cell. NADP is simply NAD with a third phosphate group attached as shown at the bottom of the figure. Because of the positive charge on the nitrogen atom in the nicotinamide ring, the oxidized forms of these important [redox](#) reagents are often depicted as  $\text{NAD}^+$  and  $\text{NADP}^+$  respectively.

In cells, most oxidations are accomplished by the removal of hydrogen atoms. Both of these coenzymes play crucial roles in this. Each molecule of  $\text{NAD}^+$  (or  $\text{NADP}^+$ ) can acquire two electrons; that is, be reduced

by two electrons. However, only one proton accompanies the reduction. The other proton produced as two hydrogen atoms are removed from the molecule being oxidized is liberated into the surrounding medium. For NAD, the reaction is thus:



**NAD** participates in many redox reactions in cells, including those

- in [glycolysis](#) and most of those
- in the citric acid cycle of [cellular respiration](#).

**NADP** is the reducing agent

- **produced** by the [light reactions](#) of **photosynthesis**
- **consumed** in the [Calvin cycle](#) of **photosynthesis** and
- used in many other [anabolic](#) reactions in both plants and animals.

Under the conditions existing in a normal cell, the hydrogen atoms shown in red are dissociated from these acidic substances.