

GLI ANTIOSSIDANTI DELLA DIETA

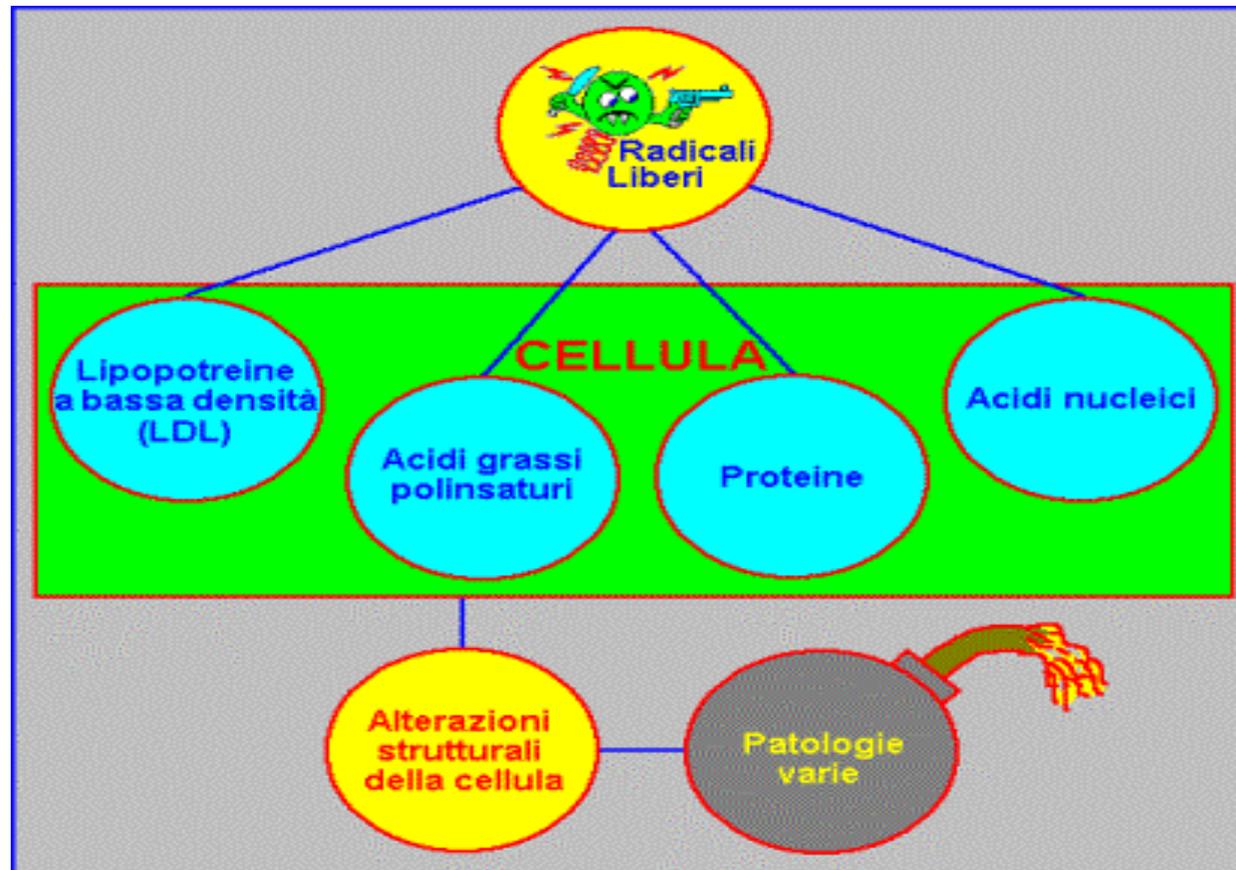


I RADICALI LIBERI

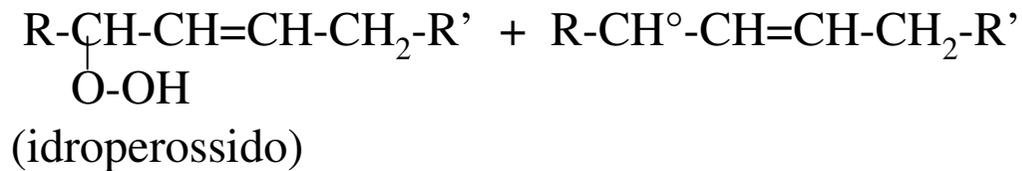
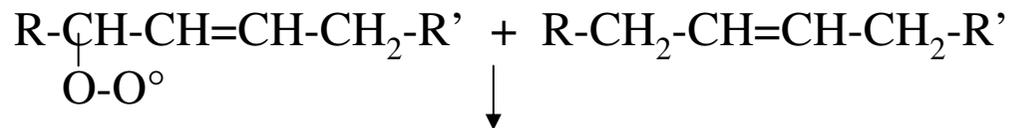
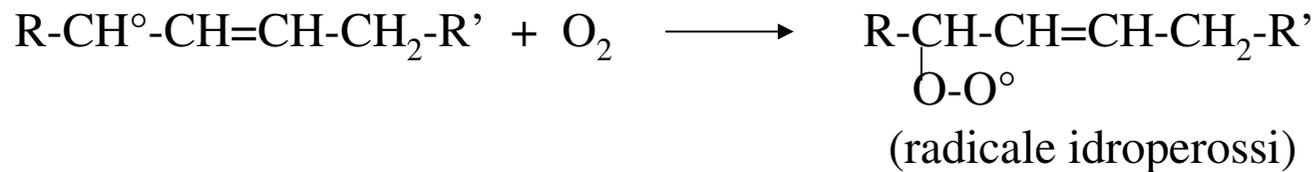
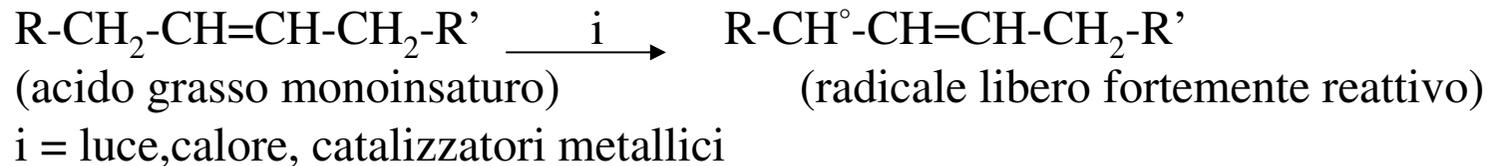
I radicali liberi, specie instabili e molto reattive aventi un elettrone spaiato.



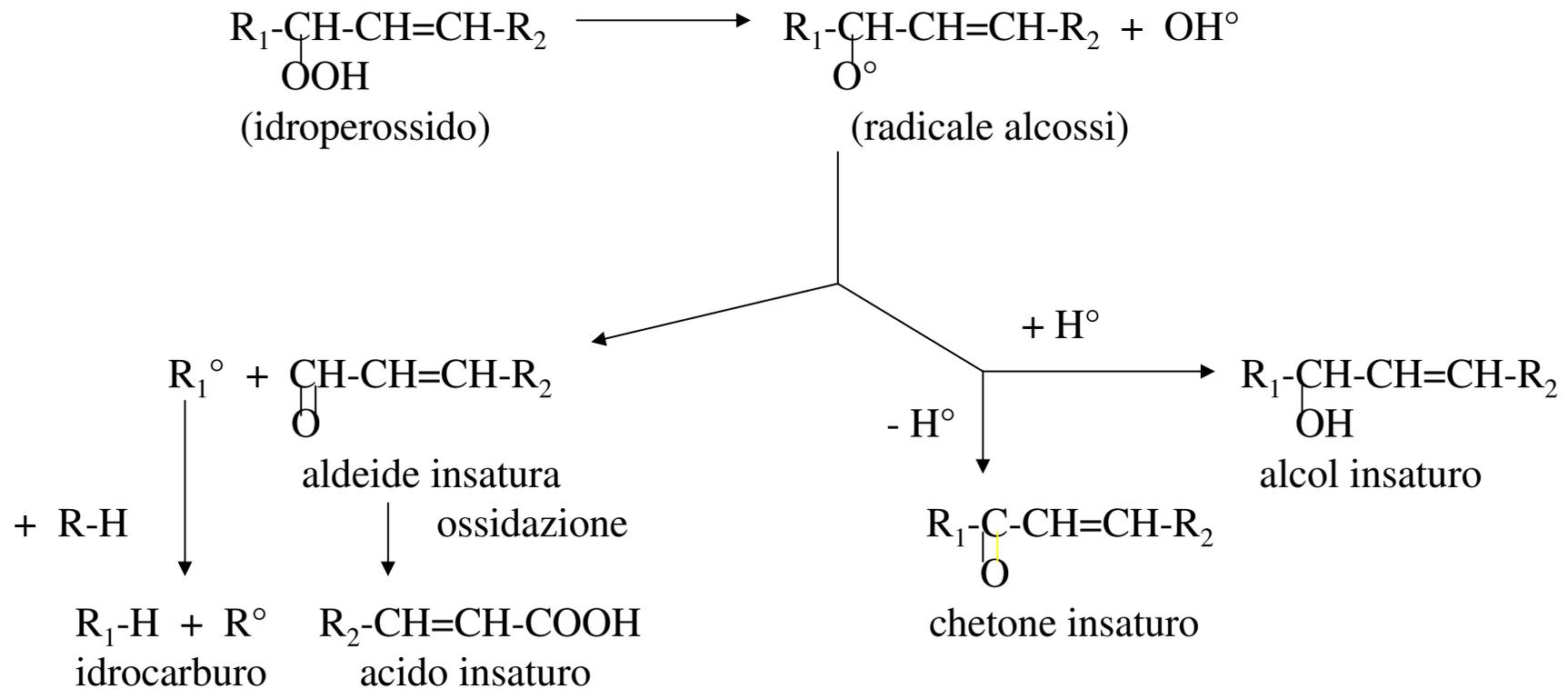
Qual è il bersaglio dei radicali liberi?



Perossidazione lipidica

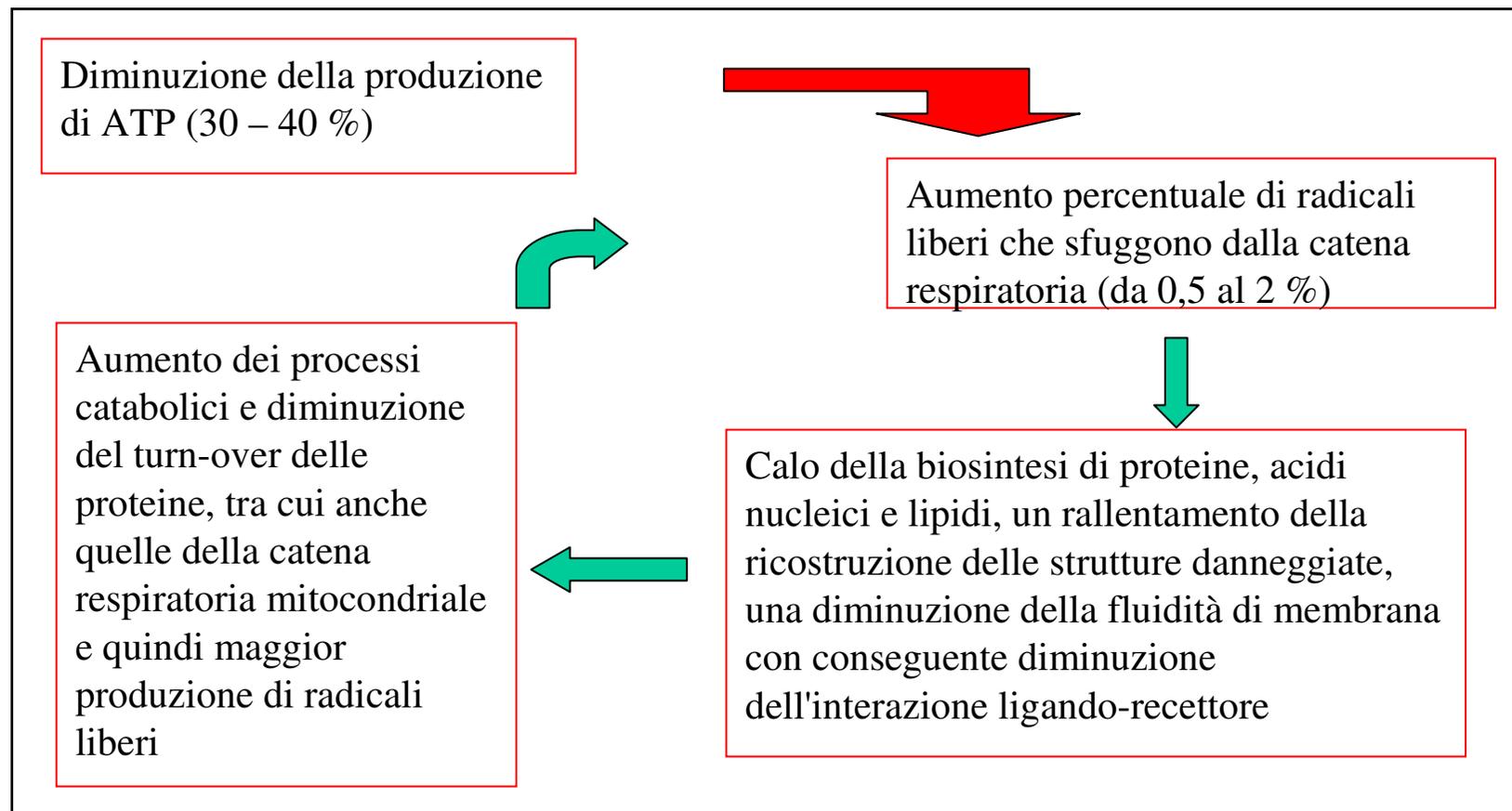


Perossidazione lipidica



Come si formano i radicali liberi?

invecchiamento:



reazioni enzimatiche specifiche:

radicale superossido ($O_2^{\cdot-}$) \longrightarrow fagociti (neutrofili, monociti, macrofagi, eosinofili) \longrightarrow inattivazione di virus e batteri

radicale nitrossido (NO^{\cdot}) \longrightarrow cellule endoteliali vascolari, fagociti, neurotrasmettitori \longrightarrow vasodilatatore, neurotrasmettitore, a concentrazioni elevate può diventare tossico.

altri fattori: radiazioni, agenti inquinanti, stress emotivo e fisico, additivi chimici.

Come agiscono gli antiossidanti?

- riducendo l'energia dei radicali liberi
- interrompendo la reazione a catena.
- donazione di un elettrone.

Antiossidanti endogeni

Enzimi cellulari: superossido dismutasi,
glutathione perossidasi

**Sostanze ad azione antiossidante presenti
nella cellula:** glutathione, acido urico

Sostanze antiossidanti della dieta

- **VITAMINE:** sia le idrosolubili, vitamina C e vitamine del complesso B, sia le liposolubili, vitamina A e vitamina E.
- **β CAROTENE e CAROTENOIDI:** α carotene, β carotene, licopene, ossicarotenoidi, zeaxantina e luteina funzionano da scavenger di radicali liberi. Svolgono soprattutto un'azione protettrice della membrana dalla perossidazione lipidica. L' α carotene genera vitamina A meno facilmente del β carotene ma ha una attività antiossidante maggiore del 38 %. Ancora più potente come antiossidante è il licopene che mostra una attività del 50 % superiore al β carotene. Il licopene conferisce il colore rosso ai prodotti derivati dal pomodoro ed è uno dei maggiori carotenoidi presenti nella dieta.

- **SOSTANZE VITAMINO SIMILI:** coenzima Q 10 e acido lipoico hanno una buona azione antiossidante soprattutto nei confronti dell'invecchiamento cellulare e dei tessuti, ma anche nella lotta contro l'ateriosclerosi, le malattie cardiovascolari ed il decadimento del sistema immunitario. Entrambi hanno un ruolo importante nella produzione di ATP.
- **MINERALI:** germanio, manganese, molibdeno, rame, selenio, zinco.
- **SOSTANZE DI NATURA LIPIDICA:** acidi grassi a catena corta, fosfolipidi. Ad esempio la lecitina, essendo donatrice di colina, migliora le trasmissioni colinergiche con miglioramento dell'efficienza intellettuale e delle capacità mnemoniche e maggior resistenza allo stress psichico.

- **AMINOACIDI ESSENZIALI e PROTEINE:** concorrono ad evitare l'insorgere della malnutrizione proteica che è una delle principali cause della deplezione del nostro sistema di difese organiche antiossidanti. Alcune proteine e aminoacidi svolgono anche azioni particolari. Ad esempio:

- **LATTOFERRINA:** numerose prove sperimentali “in vivo” ed “in vitro” hanno dimostrato che è in grado di sopprimere la formazione di idroperossidi lipidici e la degradazione ossidativa degli acidi nucleici.

- **TRIPTOFANO:** stimola la produzione di melatonina che ha capacità antiossidanti notevoli, può arrivare al cervello e pertanto essere utile nell'aterosclerosi, nell'Alzheimer e nel Parkinson.

- **POLIFENOLI**

Come si possono usare gli antiossidanti?

- come additivi nell'industria cosmetica e farmaceutica
- come principi attivi nell'industria cosmetica e farmaceutica
- per prevenire la perossidazione radicalica dei lipidi nell'industria alimentare: questa è una delle principali cause del deterioramento dei cibi sia durante il periodo della conservazione, sia durante i processi di trasformazione.

Nell'industria sono largamente utilizzati antiossidanti sintetici, i cui effetti uniti all'efficacia e all'economicità d'impiego ne hanno decretato il successo commerciale, anche se su molti di essi gravano seri dubbi sulla presunta mancanza di tossicità.

- integratori alimentari per il mantenimento dello stato di buona salute dell'organismo. In commercio sono presenti numerosi preparati a base di antiossidanti l'utilizzo dei quali può essere utile in momenti di particolare affaticamento dell'organismo, come ad esempio:

- gravidanza e allattamento
- attività sportiva intensa
- diete dimagranti protratte nel tempo
- stress fisico ed emotivo
- persone anziane con dieta poco variata.

POLIFENOLI

Categoria di sostanze caratterizzate dall'aver più cicli fenolici condensati.

Azioni dei polifenoli:

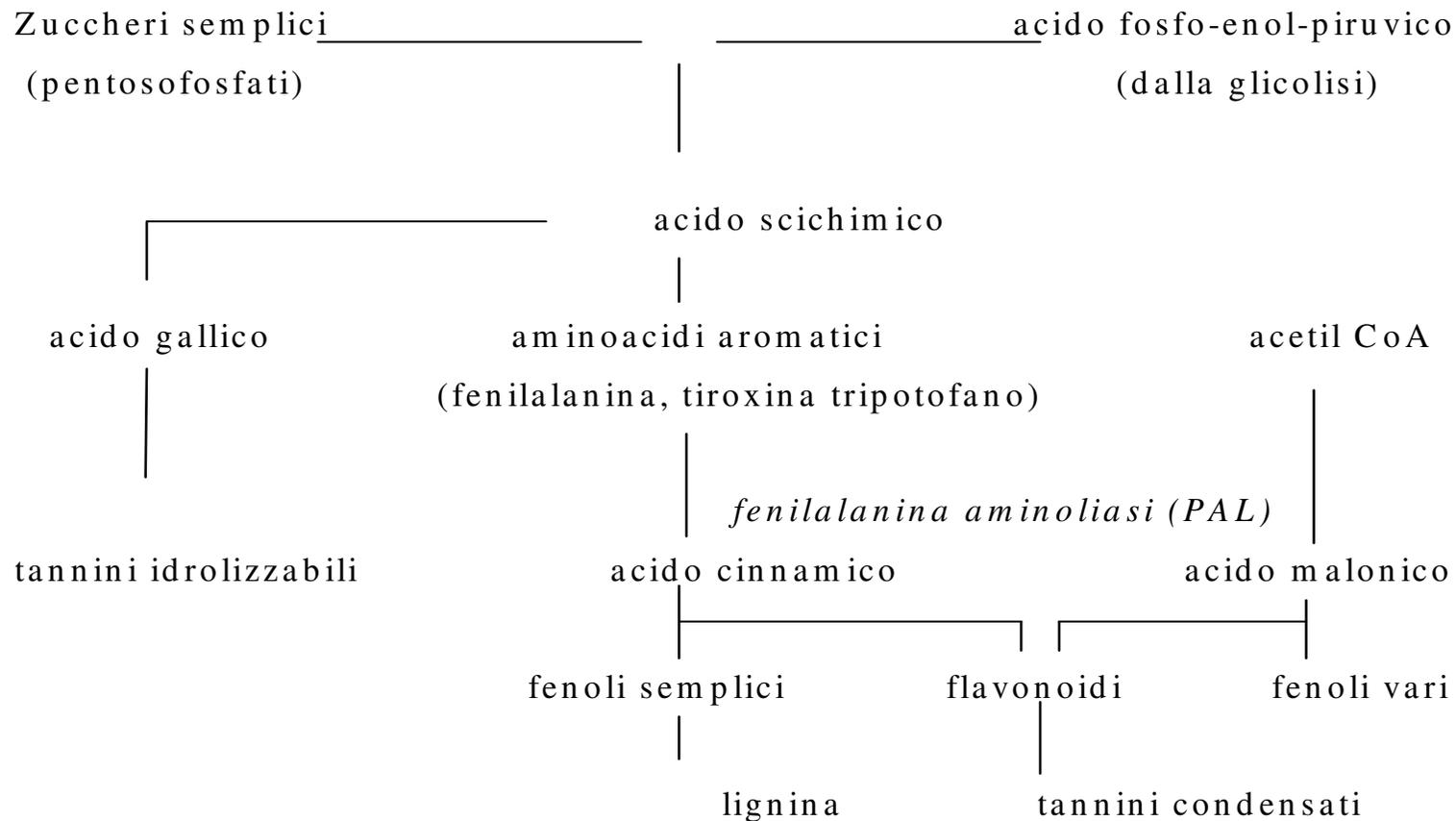
- antiossidante
- anticarcinogenica: in generale hanno mostrato un impatto sullo step di iniziazione dello sviluppo del cancro, proteggendo le cellule contro l'attacco diretto da carcinogeni o alterando il loro meccanismo di attivazione.
- antiaterogena: il principale meccanismo è la riduzione della coagulazione delle piastrine e delle HDL. Altri meccanismi sono l'inibizione della ossidazione delle lipoproteine, radical scavenger, e la modulazione del metabolismo degli eicosanoidi.
- antinfiammatoria,
- antibatterica ed antivirale.

Ruolo dei polifenoli

I composti fenolici sono prodotti secondari delle piante che a seconda della diversità chimica rivestono ruoli differenti nella pianta:

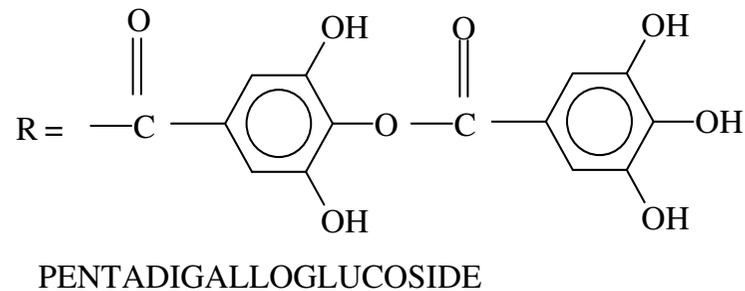
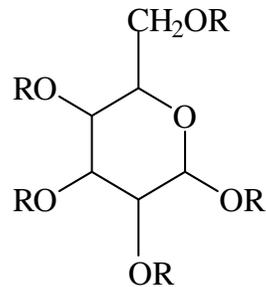
- difesa dagli animali erbivori (impartiscono sapore sgradevole)
- difesa dai patogeni
- sostegno meccanico
- attrazione per gli impollinatori e per la dispersione del frutto
- inibitori di crescita sulle piante in competizione.

Schema della biosintesi dei composti fenolici



TANNINI

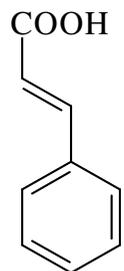
Al gruppo dei tannini appartengono due categorie: i tannini condensati e tannini idrolizzabili. I primi sono detti anche proantocianidine poiche per idrolisi con acidi forti danno antocianidine. I secondi sono polimeri eterogenei contenenti acidi fenolici (ac. Gallico) e zuccheri semplici.



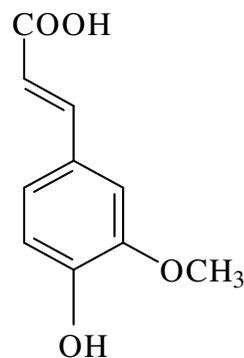
FENOLI SEMPLICI

Vi appartengono gli acidi fenolici le cumarine e gli acidi benzoici.

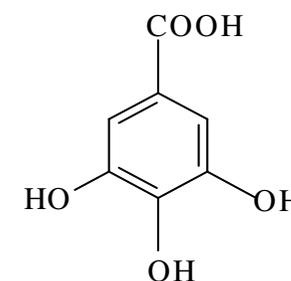
La condensazione di fenoli semplici può dare origine a polimeri come la lignina che è un polimero formato da tre diversi fenoli: alcol coniferilico, alcol cumarilico, alcol sinapilico.



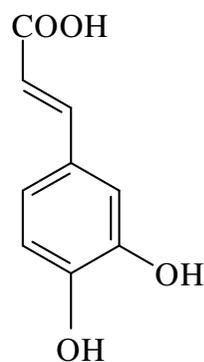
ACIDO TRANS CINNAMICO



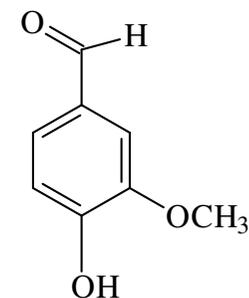
ACIDO TRANS FERULICO



ACIDO GALLICO



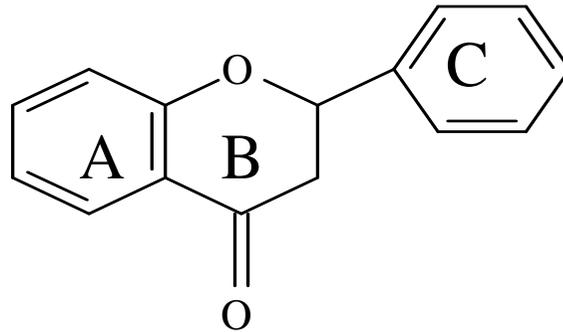
ACIDO CAFFEICO



VANILLINA

FLAVONOIDI

I flavonoidi costituiscono il più grande gruppo di fenoli naturali. Tutti i composti flavonoidici hanno come struttura di riferimento il 2-fenil-benzopirone o flavonone.



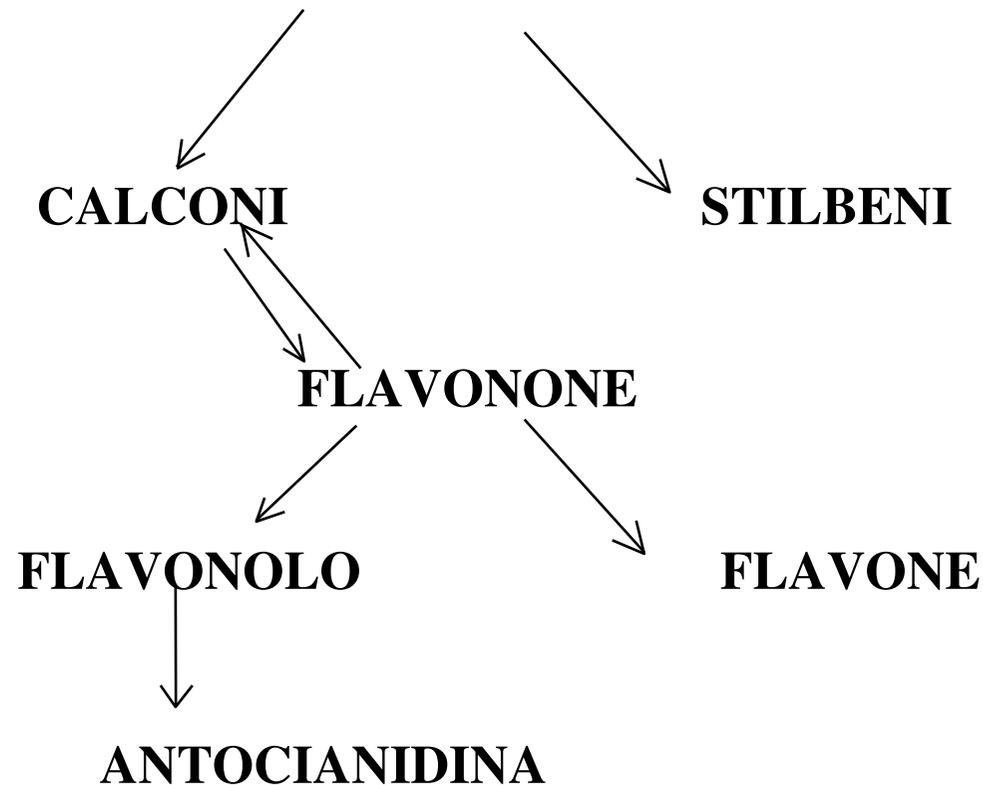
FLAVONONE

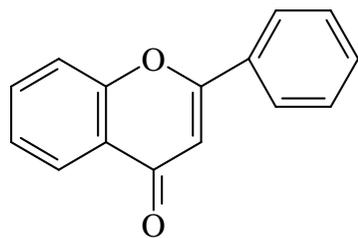
Struttura del 2-fenil-benzopirone.

Questa struttura è il risultato di due vie biosintetiche separate il ponte carbonioso e l'anello aromatico C derivano da una unità fenilpropanica sintetizzata a partire dalla fenilalanina prodotta nella via dell'acido scichimico, mentre l'anello aromatico A prende origine dalla via dell'acido malonico.

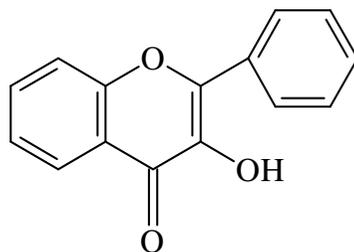
Schema della biosintesi dei composti flavonoidici

3 acido idrossimalonico attivato + acido idrossicinnamico attivato

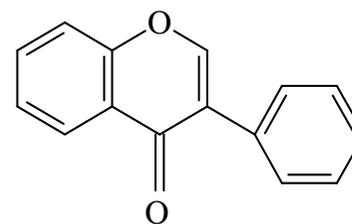




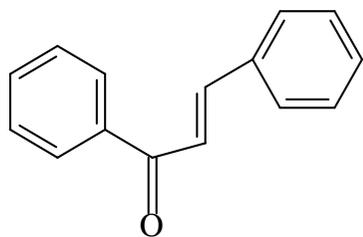
FLAVONE



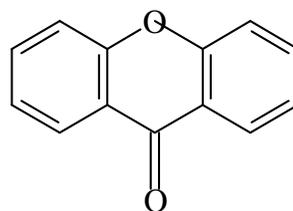
FLAVONOLO



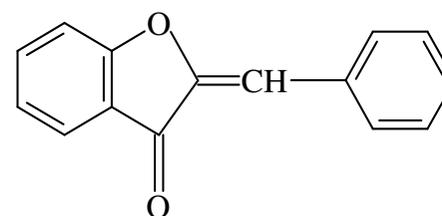
ISOFLAVONE



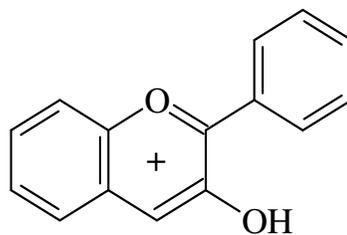
CALCONE



XANTONE

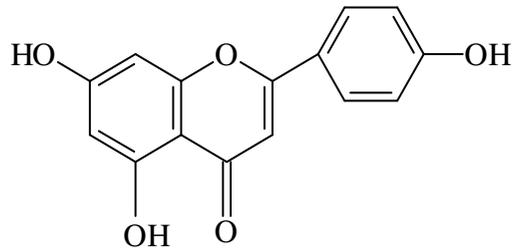


AURONE

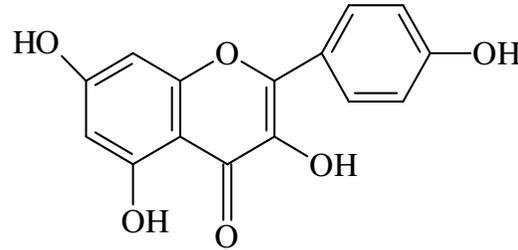


ANTOCIANIDINA

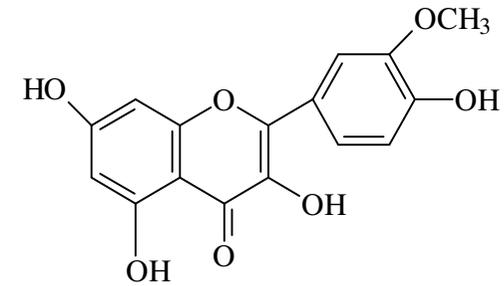
Flavonoidi più noti



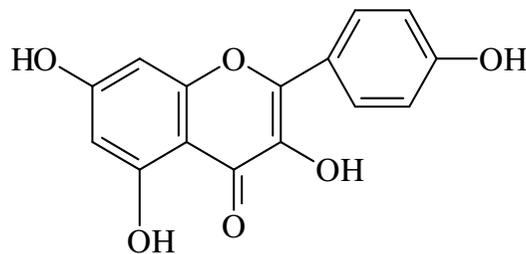
APIGENINA



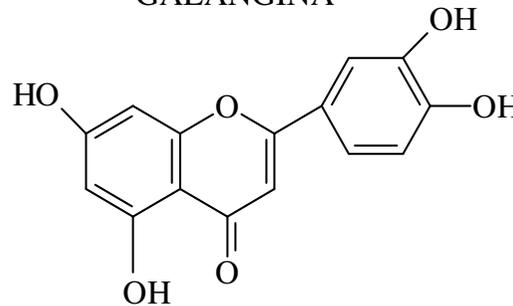
GALANGINA



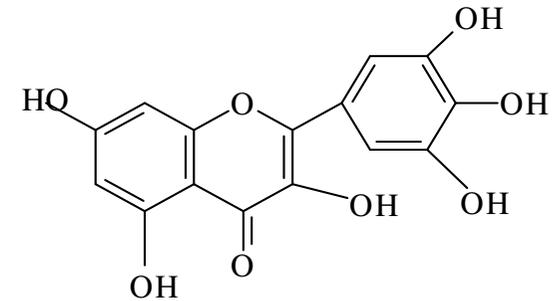
ISORAMNETINA



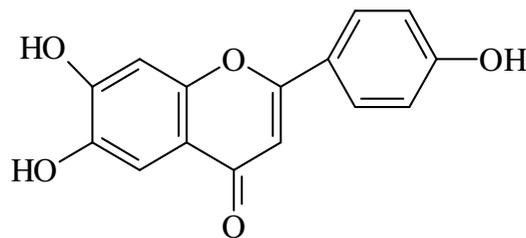
KAEMPFEROLO



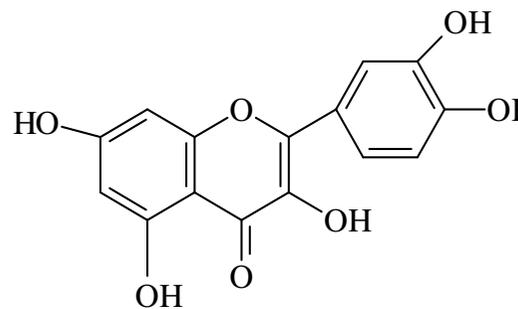
LUTEOLINA



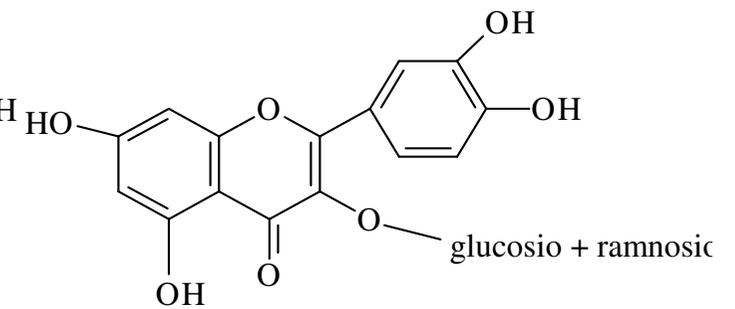
MIRICETINA



NARINGENINA



QUERCETINA



RUTINA

Azioni del flavonoidi in fase di studio: infiammazioni e disordini immunitari, infezioni da microrganismi, malattie del fegato, trombosi, disturbi vascolari, disturbi delle arterie coronariche, induzione del cancro, protezione da sostanze chimiche tossiche e disordini ormonali.

Cosa sappiamo?

I flavonoidi “in vitro” influenzano l’attività di molti sistemi enzimatici ed alcune evidenze indicano che possono farlo anche “in vivo”.

Cosa dobbiamo verificare?

Come i flavonoidi entrano nelle cellule e se possono accumularsi in un particolare organo o tessuto. Le azioni osservate “in vitro” avvengono anche in vivo”?

Campi di ricerca

1. Interazione tra flavonoidi ed enzimi

Protein chinasi, fosfolipasi A₂ e fosfolipasi C, lipoossigenasi e cicloossigenasi, fosfodiesterasi e adenilato ciclastasi.

- Alcuni flavonoidi sono capaci di inibire “in vitro” la protein chinasi C (PKC), enzima ubiquitario Ca²⁺ e fosfolipididipendente. Questo enzima fosforila residui di serina e treonina ed è coinvolto in un ampio spettro di attività cellulari, quali la promozione dei tumori, la stimolazione della moltiplicazione cellulare e dei processi secretori, stimolazione delle cellule infiammatorie e dei linfociti T.

- La quercetina, è un efficace inibitore della fosfolipasi A₂ (PLA₂) nei leucociti umani. Questo enzima catalizza l'idrolisi dei fosfolipidi a livello del secondo carbonio nello scheletro del glicerolo, posizione in cui si trova in genere l'acido arachidonico che viene così rilasciato. L'acido arachidonico è metabolizzato nella via della lipoossigenasi a leucotrieni e nella via della cicloossigenasi a prostaglandine.
- Alcuni flavonoidi sono in grado di inibire la lipoossigenasi e altri, come la luteolina e la galangina, sono in grado di inibire la cicloossigenasi. Si ha in questo modo una doppia inibizione sulla cascata dell'acido arachidonico. I flavonoidi mostrano attività inibitoria anche sulla fosfodiesterasi di diversi tipi cellulari: i requisiti strutturali minimi richiesti per tale effetto sono la presenza di uno scheletro di flavone, flavonolo o flavillo.

2. Attivita' antiossidante

Sono ipotizzati due meccanismi:

- chelazione di metalli di transizione, in particolare ferro e rame.
- inattivazione dei radicali liberi:
 - delocalizzazione degli elettroni
 - formazione di legami idrogeno intramolecolari
 - riarrangiamento delle strutture molecolari.
 - donatori di idrogeno

Azione sinergica con la vitamina C

- funzionano come antiossidanti per l'acido ascorbico, probabilmente perché chelano il rame ed altri metalli, ritardando così la sua conversione a deidroascorbato.
- agiscono come accettori di radicali liberi, poiché quest'ultimi sono responsabili dell'ossidazione dell'ascorbato.
- aumentano l'assorbimento intestinale dell'acido ascorbico.
- riducono il deidroascorbato ad ascorbato .

3. Interazione dei flavonoidi sul sistema cardiocircolatorio

E' ampiamente riportato come l'ossidazione dei lipidi ed in particolare delle LDL sia la causa dello sviluppo dell'arteriosclerosi e di conseguenza delle malattie ad essa correlate (ictus, patologie cardiache e coronariche, trombosi).

Studi "in vitro": hanno effettivamente provato il ruolo dei flavonoidi come inibitori della ossidazione delle LDL.

Studi epidemiologici sull'uomo: hanno dato risultati contrastanti.

Meccanismo d'azione: inibiscono la perossidazione lipidica e proteggono dall'ossidazione l' α -tocoferolo mantenendone elevati per molto tempo i livelli plasmatici. Più in particolare, è stato ipotizzato che i flavonoidi:

- diminuiscono la formazione o il rilascio di radicali liberi da parte dei macrofagi
- proteggano l' α -tocoferolo delle LDL dall'ossidazione, venendo ossidati essi stessi dai radicali liberi;
- rigenerino α -tocoferolo attivo, donando un atomo di idrogeno al radicale α -tocoferile che si forma quando la vitamina funziona da antiossidante;
- sequestrino ioni metallici, come ferro e rame, diminuendo così i radicali liberi prodotti nel medium.

4. Azione dei flavonoidi sulla carcinogenesi

Studi epidemiologici indicano una correlazione tra consumo di vegetali freschi e rischio di incidenza del cancro. Prove eseguite “in vitro” suggeriscono che i flavonoidi possono avere un ruolo importante in questo senso. Questi dati sarebbero confermati anche da ricerche effettuate su modelli animali per il cancro alla pelle, polmone, stomaco, esofago, duodeno pancreas, fegato, seno e colon.

I flavonoidi potrebbero esercitare i loro effetti protettivi mediante uno o più meccanismi:

- inibendo l'attivazione metabolica a intermedi reattivi;
- inducendo gli enzimi coinvolti nella detossificazione del carcinogeno;
- legando le forme reattive dei carcinogeni, prevenendo così la loro interazione con target cellulari fondamentali come DNA, RNA e proteine.
- In presenza di una carcinogenesi in atto i flavonoidi diminuendo la velocità di proliferazione cellulare e l'infiammazione e aumentando l'apoptosi.

5. Attivita' estrogenica dei flavonoidi

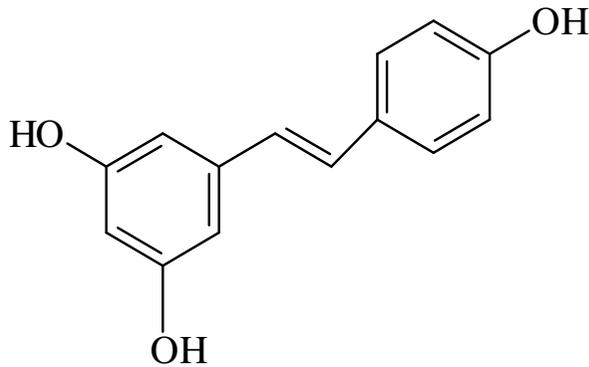
- Il potenziale estrogenico dei flavonoidi, in particolare genisteina, daidzeina e biochanina A ma anche apigenina, kaempferolo e naringenina, è connesso al pattern di idrossilazione ed è correlato più linearmente con la relativa affinità per il recettore estrogeno.
- è stato osservato in alcuni lavori l'inibizione da parte di alcuni bioflavonoidi sul metabolismo da first pass epatico del 17- β -estradiolo e dell'estrone provocando un aumento della quantità degli estrogeni; tale dato sarebbe nettamente in contrasto con la loro attività antiestrogenica. Al momento non esistono dati riguardanti studi eseguiti sull'uomo.

Utilizzi

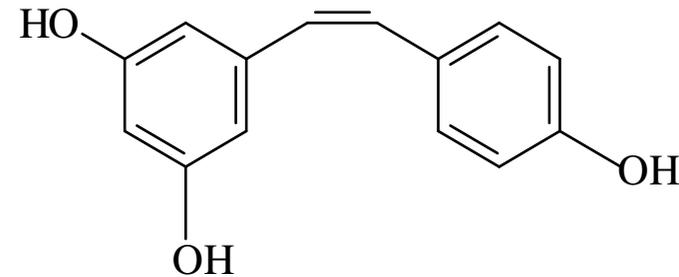
- integratori alimentari;
- antinfiammatori e protettori dei vasi capillari nel settore medico;
- agenti antiossidanti ed UV protettori nell'industria alimentare e della cosmesi. Derivati della quercetina e della catechina vengono utilizzati come principi attivi per creme sbiancanti e antiinvecchiamento.

STILBENI

Derivano alla via biosintetica dell'acido malonico e dall'acido scichimico.



TRANS RESVERATROLO



CIS RESVERATROLO

Il resveratrolo è considerato una fitoalessina e la sua formazione nella foglia e nella bacca è stata correlata alla resistenza alle malattie.

fitoalessine sono un gruppo di sostanze a basso peso molecolare, le quali sono inibitrici di microorganismi ed il cui accumulo nella pianta ha inizio quando vi è l'interazione con un microorganismo.

- Il resveratrolo è localizzato principalmente nella buccia mentre è assente o in concentrazioni molto limitate nella polpa del frutto, e sembra non avere un ruolo significativo nei confronti delle proprietà organolettiche.
- Oltre al trans resveratrolo, al suo isomero cis ed ai rispettivi β -D-glucopiranosidi (trans e cis piceid) sono presenti altri stilbeni idrossilati, molti dei quali sono dimeri (ϵ -viniferina), trimeri (α -viniferina, gnetina H) e tetrameri (r-viniferina) del resveratrolo.

Concentrazione di resveratrolo nel vino

- origini geografiche,
- varietà,
- sistema di allevamento,
- stato fitosanitario delle uve
- tecnica di vinificazione.

La quantità di trans resveratrolo nel vino è limitata (0,1-10 ppm) tuttavia sono presenti dei pentaidrossiflavonoidi, epicatechina e quercetina che hanno un potenziale antiossidante che è il doppio rispetto quello del resveratrolo e sono presenti in quantità maggiore: 15 mg/l e 25 mg/l rispettivamente.

Arachis hypogaeae

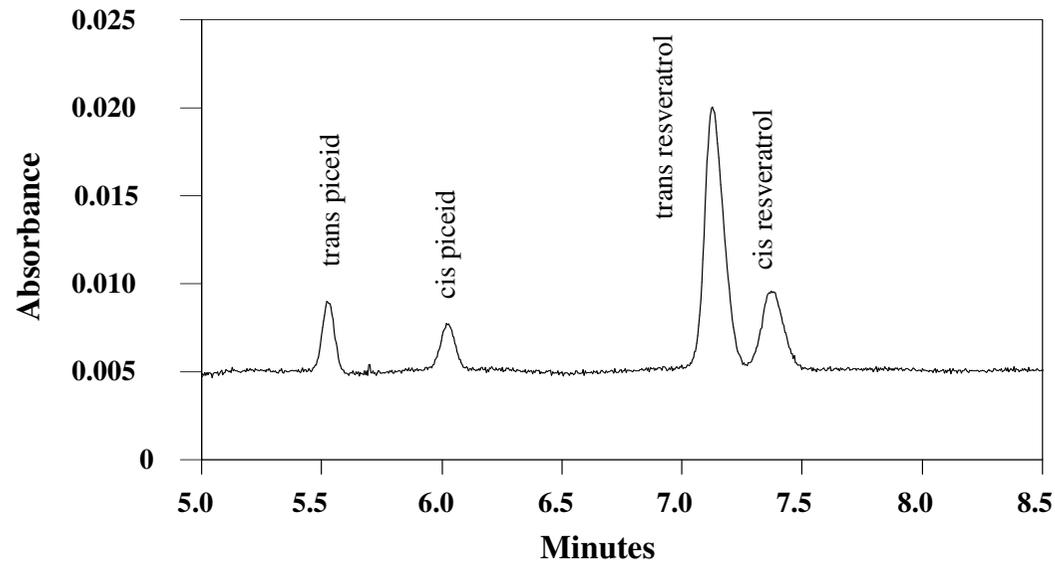
Nell'arachide il resveratrolo è prodotto in tutte le parti della pianta compreso il nocciolo; la sintesi avviene in risposta a stimoli esogeni, in particolare infezioni fungine. È stato riscontrato che nei noccioli immaturi c'è la più alta concentrazione di resveratrolo e poi decresce con lo stadio di maturazione.

Per quanto riguarda i derivati la concentrazione nelle arachidi tostate è bassa 0,018 – 0,080 µg/g, mentre il burro mostra un contenuto più alto di resveratrolo 0,148 – 0,504 µg/g.

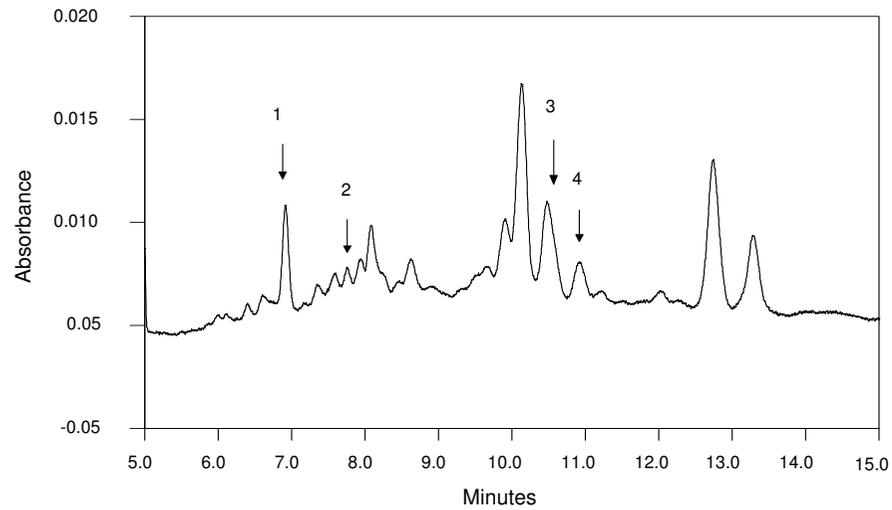
Polygonum cuspidatum

Una pianta erbacea appartenente alla famiglia delle Polygonaceae ed originaria dell'Asia. Benché non abbia alcuna importanza dal punto di vista alimentare il *Polygonum cuspidatum* è una pianta conosciuta sin dall'antichità per le sue proprietà curative. Nella medicina tradizionale cinese è annoverato un preparato della pianta denominato “Kojo-kon” efficace nel trattamento di infiammazioni, disturbi cardiaci e dermatiti. Per uso fitoterapeutico, la parte utilizzata della pianta è il rizoma dal quale si ricava un estratto secco che contiene resveratrolo in quantità ben 400 volte superiore rispetto all'uva ed ai suoi derivati.

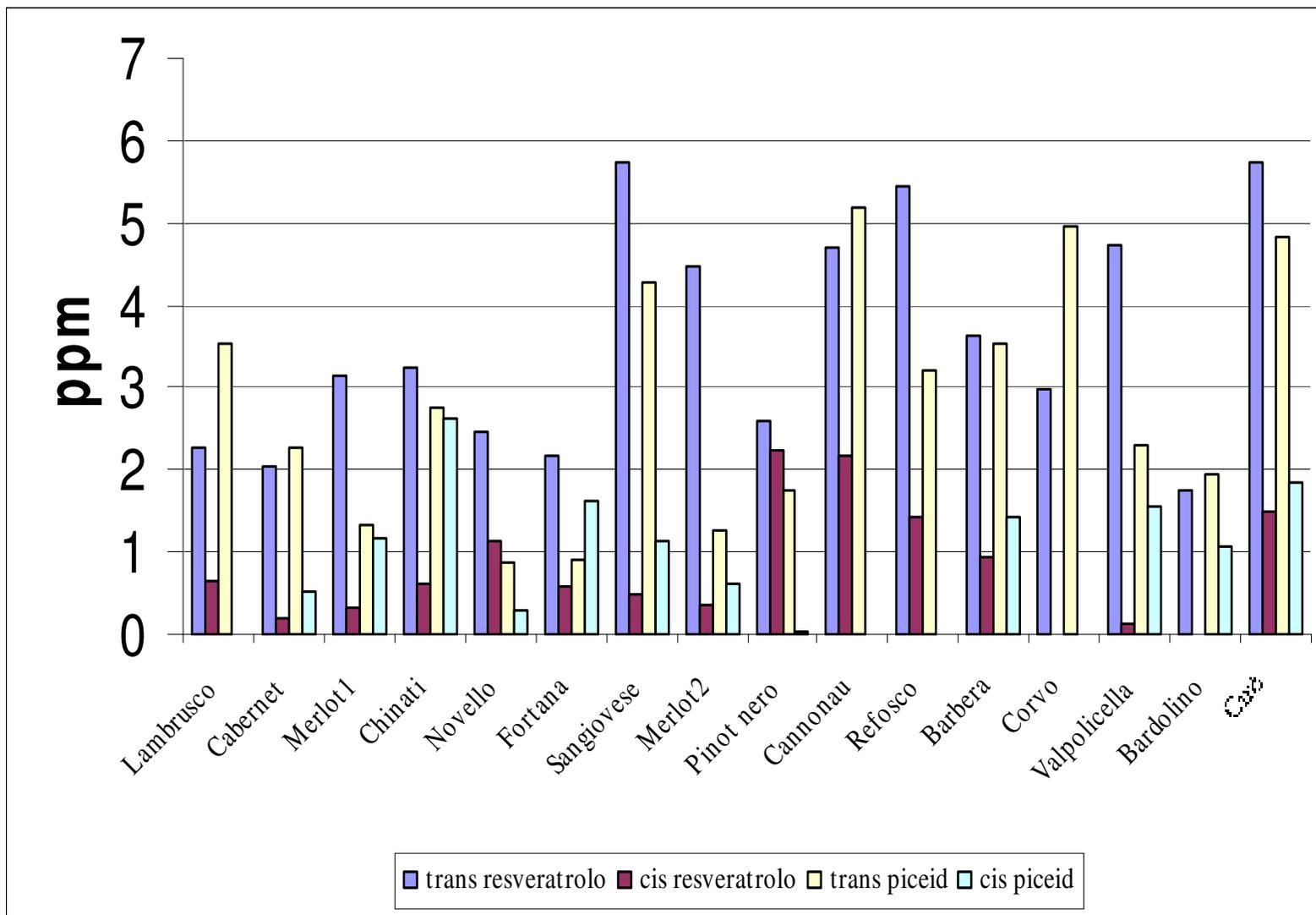
DETERMINAZIONE DEL TRANS RESVERATROLO NEI VINI

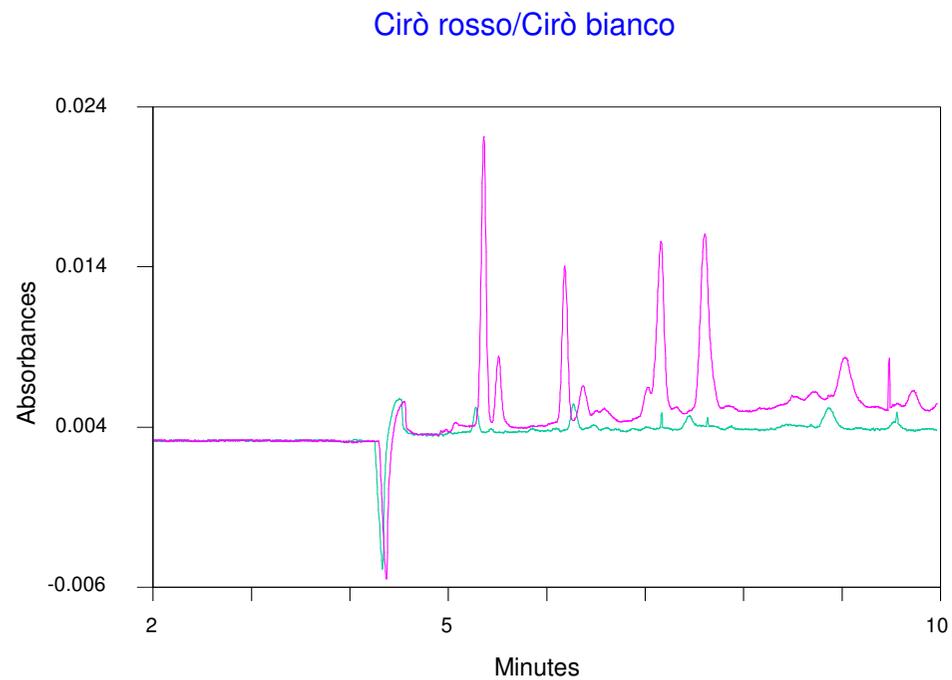


Elettroferogramma relativo alla separazione degli isomeri del resveratrolo e del piceid



Elettroferogramma di un estratto di vino Pinot nero. 1 = trans picedi, 2 = cis piceid, 3 = trans resveratrolo, 4 = cis resveratrolo.





Elettroferogrammi di un estratto di vino Cirò rosso (----) e di un estratto di vino Cirò bianco (----) (Calabria)

Azioni del resveratrolo in fase di studio:

- antiossidante
- inibisce l'aggregazione piastrinica
- protegge il fegato dalla perossidazione lipidica
- inibisce l'ossidazione delle LDL assumendo così un ruolo importante nella prevenzione delle malattie coronariche
- interviene sui tre stadi della carcinogenesi: iniziazione, promozione e progressione
- proprietà estrogeniche: è stata infatti osservata una affinità strutturale tra il resveratrolo e il dietilstilbestrolo, il che ha suggerito il resveratrolo come potenziale fitoestrogeno
- antivirale.

Perché non usare il resveratrolo come farmaco?

- Si sa poco dell'assorbimento e della clearance, dei metaboliti e degli effetti sul fegato.
- La ricerca è stata effettuata soprattutto “in vitro” e non su modelli umani.
- La probabile azione di potenziatore del carcinoma al seno può limitarne l'uso.
- La fonte principale è il vino rosso. La concentrazione è molto variabile e raccomandare un aumento del consumo di vino per aumentare l'apporto di resveratrolo può nuocere anziché far bene.