

Glutathion w fizjologii i patologii

Glutathione in physiology and pathology

HANNA CZECZOT, JOANNA WITWICKA

Wyższa Szkoła Rehabilitacji

Streszczenie

Glutathion (GSH) jest naturalnym tripeptydem (cysteina, glicyna i kwas glutaminowy) występującym w wysokich stężeniach w tkankach organizmu. Źródłem GSH są produkty żywnościowe zawierające zarówno glutathion, jak i jego prekursorowe aminokwasy do jego endogennej syntezy oraz suplementy diety. GSH odgrywa kluczową rolę w zmniejszaniu stresu oksydacyjnego, utrzymaniu w komórkach równowagi redox, zwiększeniu detoksykacji ksenobiotyków i regulacji układu odpornościowego. GSH jest elementem nieenzymatycznego i enzymatycznego systemu antyoksydacyjnego chroniącego komórki przed oksydacyjnymi uszkodzeniami. Niedobór GSH w organizmie prowadzi do zaburzenia równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej w jego komórkach i powoduje w nich stres oksydacyjno/nitrozacyjny, który bezpośrednio lub pośrednio może być czynnikiem ryzyka wystąpienia wielu zaburzeń oraz chorób.

W artykule przedstawiono metabolizm GSH w organizmie i jego implikacje dla zdrowia i chorób spowodowanych jego niedoborem. Pokarm, ale też stosowanie suplementów diety dostarczają GSH i/lub prekursorów do jego endogennej syntezy, co ma kluczowe znaczenie dla rozwoju skutecznych strategii terapeutycznych w celu zapobiegania i leczenia szerokiego spektrum chorób u ludzi, w tym powikłań sercowo-naczyniowych, zaburzeń neurodegeneracyjnych, dysfunkcji immunologicznych czy nowotworów i innych.

Słowa kluczowe: glutathion, antyoksydant, funkcje biologiczne, skutki niedoboru

Abstract

Glutathione (GSH) is a natural tripeptide (cysteine, glycine and glutamic acid) found in high concentrations in the body's tissues. The source of GSH are food products containing both glutathione and its precursor amino acids for its endogenous synthesis, as well as dietary supplements. GSH plays a key role in reducing oxidative stress, maintaining redox balance in cells, increasing xenobiotic detoxification and regulating the immune system. GSH is an element of the non-enzymatic and enzymatic antioxidant system that protects cells against oxidative damage.

GSH deficiency in the body leads to a disturbance of the oxidative-antioxidant balance in its cells and causes oxidative / nitrosative stress in them, which may directly or indirectly be a risk factor for many disorders and diseases.

The article presents the metabolism of GSH in the body and its implications for health and diseases caused by its deficiency. Food, but also the use of dietary supplements, provide GSH and / or precursors for its endogenous synthesis, which is crucial for the development of effective therapeutic strategies to prevent and treat a wide spectrum of human diseases, including cardiovascular complications, neurodegenerative disorders, and dysfunctions. immunological or cancer and others.

Key words: glutathione, antioxidant, biological functions, deficiency effects

Hanna Czeczot, Joanna Witwicka

Wstęp

Komórki organizmu posiadają systemy umożliwiające im funkcjonowanie w warunkach stresu oksydacyjnego, którego następstwem są oksydacyjne uszkodzenia makrocząsteczek komórkowych: DNA, białek, lipidów błonowych. W ochronie przed skutkami niszczącego działania czynników utleniających, komórka syntetyzuje różne związki o właściwościach przeciwutleniających i jednym z nich jest glutation (GSH) – niskocząsteczkowy, nieenzymatyczny antyoksydant.

GSH pełni wszechstronne i ważne funkcje biologiczne, których zasadniczą podstawą jest jego zdolność do redukcji, umożliwiającą mu udział w bezpośrednich (nieenzymatycznych) reakcjach z czynnikami utleniającymi, jak i w reakcjach pośrednich (enzymatycznych) – jako kosubstrat antyoksydacyjnych enzymów GSH-zależnych (peroksydazy, S-transferazy i reduktazy glutationowej). Pozwala mu to na istotny udział w unieczynnianiu wolnych rodników oraz innych reaktywnych form tlenu i azotu (RFT, RFN), a także w detoksykacji ksenobiotyków.

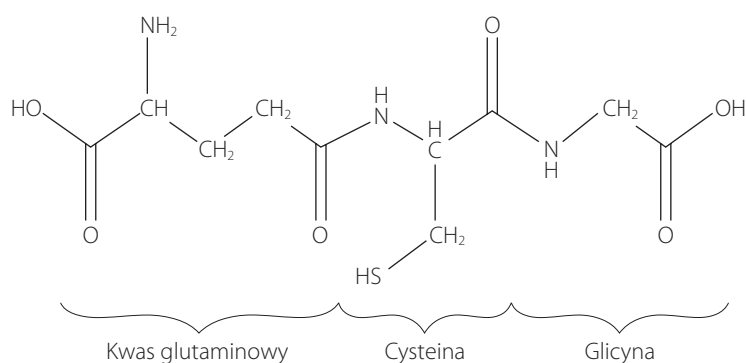
Spośród innych występujących w organizmie związków drobnocząsteczkowych posiadających reaktywną grupę – SH, GSH charakteryzuje się występowaniem w najwyższym stężeniu (1–10mM) i największym potencjałem antyoksydacyjnym w utrzymaniu fizjologicznej równowagi między procesami oksydacyjno – redukcyjnymi, zachodzącymi w środowisku wodnym komórek. GSH odpowiada za utrzymanie w białkach grup tiolowych (–SH) w stanie zredukowanym, pełniąc

funkcję wewnątrzkomórkowego „buforu tiolowego”, odpowiedzialnego za utrzymanie tiolowego potencjału redox.

Odgrywa także ważną rolę w procesie podziału i różnicowania komórek, regulacji metabolizmu i w apoptozie. Ponadto uczestniczy w powstawaniu leukotrienów (LT) C₄, D₄ i E₄, które są ważnymi regulatorami w wielu schorzeniach, którym towarzyszy stan zapalny i reakcje nadwrażliwości/nadreaktywności (np. astma oskrzelowa). Zapewnienie niezbędnego stężenia GSH w organizmie jest istotne dla zachowania możliwości realizacji jego biologicznych funkcji. Nieprzerwaną dostępność glutationu w organizmie zapewnia włączenie do diety właściwych produktów żywnościowych zasobnych w GSH lub jego aminokwasy prekursorowe, bądź też, poprzez przyjmowanie odpowiednich suplementów, szczególnie w sytuacjach zwiększonego zapotrzebowania. Liczne badania naukowe potwierdzają skuteczność przyjmowania suplementów diety zawierających glutation na wzrost jego stężenia w tkankach organizmu.

Glutation (GSH) – budowa

Glutation (γ -glutamylcysteinylglycyna), to tripeptyd zbudowany z trzech aminokwasów: glutaminianu (Glu), cysteiny (Cys) i glicyny (Gly). Jest związkiem drobnocząsteczkowym, rozpuszczalnym w wodzie, zaliczanym podobnie jak cysteina, cysteinylglicyna czy homocysteina do tioli. Występuje powszechnie w komórkach roślinnych



Rycina 1. Budowa glutationu

i zwierzęcych, w dwóch formach – zredukowanej (GSH) lub utlenionej jako disulfid glutationu (GSSG) [8, 9, 11, 18, 24, 27, 35, 51].

Cząsteczka glutationu (GSH) posiada dwa istotne funkcyjnie ugrupowania chemiczne: wiązanie γ -glutamylowe i reaktywną grupę tiolową/sulfhydrylową ($-SH$) [34, 53].

Wiązanie γ -glutamylowe to nietypowe wiązanie γ -peptydowe, które wiąże grupę α -aminową ($-NH_2$), cysteiny z grupą γ -karboksylową ($-COOH$) kwasu glutaminowego – drugą grupą karboksylową glutaminianu (będącą w pozycji γ względem grupy aminowej), zamiast z grupą α -karboksylową, co ma miejsce w typowym wiązaniu peptydowym [6–9, 34]. To nietypowe wiązanie pomiędzy cysteiną, a kwasem glutaminowym wykazuje oporność na degradację przez wewnątrzkomórkowe peptydazy (aminopeptydazy), tym samym stabilizując stężenie glutationu w komórce [6, 7, 9, 51]. Jedyne enzym, który jest zdolny do hydrolizy tego wiązania to γ -glutamylotranspeptydaza (γ -GT), nazwana glutationazą – enzym błonowy umiejscowiony po zewnętrznej stronie błony komórkowej. Oznacza to, że degradacja glutationu zachodzi na zewnątrz komórki [6–8, 51, 52].

Drugie funkcyjnie ważne ugrupowanie chemiczne w cząsteczce glutationu to reaktywna grupa tiolowa/sulfhydrylowa ($-SH$) o właściwościach redukujących, wbudowana w łańcuch boczny reszty cysteiny [8, 9, 34, 52, 53]. Grupa ($-SH$) warunkuje właściwości redukcyjne GSH, dzięki którym realizuje on swoje główne, biologiczne funkcje – antyoksydacyjne i detoksykacyjne [6–8, 52].

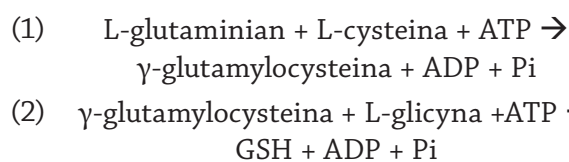
GSH w organizmie

Biosynteza i degradacja GSH w organizmie jest możliwa dzięki połączonemu działaniu enzymów cyklu γ -glutamylowego Meistera [6–9, 34, 38, 52].

Biosynteza GSH

Glutation powstaje z trzech aminokwasów prekursorowych: L- α glutaminianu, L- α cysteiny

i L- α glicyny. Proces jego biosyntezy zachodzi w cytoplazmie komórek w dwóch reakcjach enzymatycznych, przy udziale zależnych od ATP enzymów: syntetazy γ -glutamylcysteinowej (γ -SGC) i syntetazy glutationowej [6–9, 24, 51].



Pierwszą reakcją (1) katalizuje, zależna głównie od cysteiny, syntetaza γ -glutamylcysteinowa (γ -SGC). W reakcji powstaje nietypowe wiązanie γ -glutamylowe pomiędzy grupą aminową cysteiny ($-NH_2$), a grupą γ -karboksylową ($-COOH$) glutaminianu – w rezultacie, z glutaminianu i cysteiny powstaje dwu-aminokwasowa γ -glutamylcysteina. Jest to etap regulujący szybkość syntezy GSH.

Drugą reakcją (2) katalizuje syntetaza glutationowa (SG). W reakcji tej tworzy się wiązanie peptydowe pomiędzy grupą karboksylową ($-COOH$) cysteiny, a grupą aminową ($-NH_2$), glicyny – w rezultacie z γ -glutamylcysteiną i glicyną powstaje zredukowany glutation (GSH). Wydajność syntezy GSH zależy: od dostępności cysteiny, co z kolei zależy od wydajności transportu przez błonę komórkową cysteiny, cystyny i metioniny; aktywności γ -SGC; w wątrobie – od wydajności metabolizmu metioniny, stanowiącej prekursor cysteiny [6–9, 11, 33, 35, 36].

Regulacja aktywności γ -SGC odbywa się na poziomie transkrypcji poprzez indukcję jej ekspresji i poprzez hamowanie przez końcowy produkt reakcji – GSH. Kluczową rolę w procesie ekspresji aktywności γ -SGC odgrywa czynnik transkrypcyjny Nrf2 (ang. *nuclear erythroid 2-related factor*) wiążący się z elementem odpowiedzi antyoksydacyjnej (ARE) jądrowego DNA (szlak Keap1/Nrf2/ARE), co umożliwia syntezę GSH i zwiększa jego poziom wewnątrz komórek. Natomiast GSH jako końcowy produkt reakcji katalizowanej przez γ -SGC hamuje jej aktywność na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego, co blokuje jego biosyntezę. Nadmiar glutaminianu w komórkach poprzez wzajemne oddziaływanie z miejscem regulatorowym γ -SGC nasila biosyntezę GSH [28].

Hanna Czeczot, Joanna Witwicka

Zsyntetyzowany w cytoplazmie GSH jest przez zlokalizowane w wewnętrznej błonie mitochondrialnej białkowe nośniki kwasu dikarboksylogowego (ang. *dicarboxylate carrier*) lub α -ketoglutaranu (ang. *oxoglutarate carrier*) transportowany do mitochondriów i retikulum endoplazmatycznego, natomiast na drodze transportu pasywnego do jądra. Główna rola GSH w mitochondriach, to obrona tych organelli komórkowych przed skutkami stresu oksydacyjnego. W retikulum endoplazmatycznym GSH pomaga w utrzymaniu środowiska sprzyjającego tworzeniu mostków disiarczkowych niezbędnych przy zwijaniu się nowosyntetyzowanych białek. W jądrze komórkowym GSH jest odpowiedzialny za utrzymanie w stanie zredukowanym reszt –SH białek odpowiedzialnych za naprawę oraz ekspresję DNA [6–9, 11, 35, 36, 51].

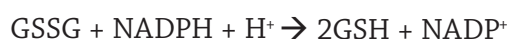
Prekursory do syntezy GSH przedostają się do komórek poprzez dyfuzję ułatwioną lub kotransport z kationami sodowymi. Jest to możliwe dzięki specyficznym transporterom aminokwasów i dipeptydów [6–9,11].

Induktory biosyntezy GSH

Możliwość biosyntezy GSH zależy od wewnątrzkomórkowej dostępności jego aminokwasów prekursorowych (szczególnie cysteiny) oraz dostępności i aktywności enzymów syntetyzujących (syntetazy γ -glutamylcysteinowej oraz syntetazy glutationu), regulujących wydajność procesu [9, 10, 35]. Stężenie cysteiny, cystyny i glicyny w komórce – zwykle niższe niż glutaminianu i glutaminy, ogranicza wydajność syntezy glutationu [6, 7]. Dostępność cysteiny zależy od szybkości przemian metabolicznych pozwalających na jej uzyskanie z hydrolizy białek pokarmowych, cyklu metioninowego (proces transsulfuracji), redukcji cystyny, czy też z GSH i GSSG obecnych w żółci [9, 35, 52]. Dostępność cysteiny reguluje także sprawność transportu przez błonę komórkową cysteiny, cystyny i metioniny – komórki wątroby najszybciej pobierają cysteinę, wolniej metioninę i najwolniej cystynę [52, 53]. Ponieważ cysteina w organizmie człowieka występuje głównie (ok.

90%) w postaci utlenionej cystyny, to jej dostępność wymaga obecności również zredukowanego kwasu liponowego (dihydroliponianu), który razem z witaminą C i E oraz koenzymem Q10 (ubichinonem) uczestniczy w redukcji cystyny do cysteiny [8, 9, 27 53].

Drugim zasadniczym procesem regulującym stężenie GSH w komórce jest szybkość jego regeneracji z GSSG – w reakcji katalizowanej przez reduktazę glutationową (GR) wykorzystującej NADPH [8, 9, 27]. W reakcji regeneracji GSH z GSSG następuje redukcja GSSG do GSH. Istotą przemian glutationu jest jego ponowne (odwracalne) utlenienie do GSSG i powtórna redukcja [6, 7, 24, 27].



Inhibitory biosyntezy GSH

Biosynteza glutationu jest regulowana głównie przez aktywność syntetazy γ -glutamylcysteinowej (γ -SGC) i dostępność cysteiny. Proces ten hamuje również na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego GSH. Wysokie stężenie GSH hamuje aktywność syntetazy γ -glutamylcysteinowej – poprzez blokowanie w enzymie przez jego resztę γ -glutamylową miejsce wiążące glutaminian, a resztę cysteiny – miejsce wiążące cysteinę. Aktywność syntetazy γ -glutamylcysteinowej może być też zahamowana przez nadmiar GSSG w komórce, co jest wynikiem jej glutationylacji [8, 52, 53].

Biosyntezę GSH obniża niedobór aminokwasów prekursorowych, niewydajny transport substratów przez błonę komórkową, niski poziom ATP w komórce (enzymy syntezy są ATP-zależne) [52, 53]. Spadek syntezy GSH w wątrobie, która jest głównym jego źródłem w organizmie, obniża poziom GSH we wszystkich tkankach. Również obniżona aktywność γ -glutamylotranspeptydazy skutkuje nieefektywną degradacją GSH, czego konsekwencją jest niedobór cysteiny, niezbędnej do resyntezy GSH [8, 10, 52, 53]. Nadmiar GSH w komórkach hamuje jego syntezę, na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego [8, 10, 52, 53].

Biodegradacja GSH

Biodegradacja GSH zachodzi w procesie zewnątrzkomórkowej hydrolizy z udziałem dwóch enzymów ulokowanych w błonie komórkowej po jej zewnętrznej stronie – γ -glutamylotranspeptydazy (γ -GT) i dipeptydazy cysteinyloglicynowej [8, 52]. γ -GT jest jedynym enzymem zdolnym do degradacji wiązania γ -glutamylowego, które jest odporne na działanie innych peptydaz [8, 9]. Proces biodegradacji GSH, podobnie jak biosyntezy, przebiega w dwóch reakcjach [51, 52].

- (1) GSH + aminokwas (akceptorowy) \rightarrow
 γ -glutamilo-aminokwas +
L-cysteinyloglicyna
- (2) L-cysteinyloglicyna \rightarrow L-cysteina +
L-glicyna

W pierwszej reakcji (1) γ -glutamylotranspeptydaza hydrolizuje wiązanie γ -glutamylowe między grupą γ -karboksylową glutaminianu, a grupą α -aminową cysteiny. Reszta γ -glutamylowa, uwolniona z cząsteczki GSH, zostaje przeniesiona na aminokwas akceptorowy. W efekcie powstaje aminokwas γ -glutamylowy (γ -Glu-AA) oraz cysteinyloglicyna (Cys-Gly) [6–9, 35, 52].

W drugiej reakcji (2) zewnątrzkomórkowej hydrolizy GSH, dipeptydaza cysteinyloglicynowa, rozszczepia cysteinyloglicynę uwalniając cysteinę oraz glicynę, które wraz z powstałym uprzednio γ -Glu-AA, powracają do komórki. Biodegradacja glutationu uwalniając cysteinę na zewnątrz komórki, umożliwia jej transport pomiędzy narządami [8, 52]. Degradacja GSH jest możliwa dzięki współdziałaniu γ -glutamylotranspeptydazy z γ -glutamylotransferazą. W komórce, γ -glutamylotransferaza, katalizuje reakcję uwolnienia aminokwasu z γ -Glu-AA i przemianę reszty γ -glutamylowej w 5-oksoprolinę. Zależna od ATP 5-oksoprolinaza katalizuje reakcję przekształcenia 5-oksoproliny do glutaminianu. Odzyskane z enzymatycznej hydrolizy glutationu aminokwasy (glutaminian, cysteina, glicyna) mogą zostać wykorzystane do jego ponownej biosyntezy [6–9, 11].

Dystrybucja GSH w organizmie

W komórkach organizmu glutation występuje przede wszystkim (ok. 99%) w formie zredukowanej (GSH) a około 1% stanowi forma utleniona (GSSG). Większość komórkowego GSH (85–90%) znajduje się w cytoplazmie (stężenie 1–10 mM), a pozostałe ok. 10–15% – w mitochondrium, jądrze komórkowym i retikulum endoplazmatycznym. W mitochondrium, ze względu na pełnione tam funkcje fizjologiczne 30–50% glutationu występuje w formie utlenionej [6–9, 23, 27, 35, 51].

Każda komórka w organizmie człowieka, wykazuje zdolność do syntezy GSH. Jednak podstawowym i najważniejszym miejscem tej syntezy jest wątroba. Jest to możliwe dzięki zdolności hepatocytów do pozyskania w procesie transulfuracji cysteiny z egzogennej metioniny. Nerki, płuca, jelita i inne narządy są głównymi konsumentami pochodzącego z wątroby GSH [11, 24, 27, 32, 35, 51, 52].

Zawartość GSH w hepatocytach wynosi około 4 g, podczas gdy jego całkowita zawartość w komórkach organizmu wynosi około 15 g. Hepatocyty, w porównaniu do komórek innych narządów, wykazują najwyższe stężenie GSH [8, 9, 18, 51, 52].

Z hepatocytów glutation jest wydzielany do krwi i żółci; do żółci – bezpośrednio przez błony kanalików żółciowych, do krwi – przez błony hepatocytów do żyły wrotnej i dalej z krwią – do innych tkanek [9, 35]. Stężenie uwalnianego do krwi, a tym samym – do tkanek i żółci GSH jest regulowane przez hepatocyty, gdzie zachodzi jego synteza [6, 7, 9, 35, 52].

W ośrodkowym układzie nerwowym stężenie GSH waha się od 1–3 mM i znajduje się głównie w komórkach glejowych – astrocytach i w mniejszych ilościach w neuronach, gdzie zachodzi jego synteza. Wyższe stężenie GSH w astrocytach wynika z lepszej dostępności prekursorowych aminokwasów do jego syntezy [6,7, 37].

Komórki organizmu mogą pobierać GSH z krwi, dzięki obecności w błonie komórkowej γ -glutamylotranspeptydazy (γ -glutamylotransferazy). Wysoka aktywność tego enzymu oznacza, efektywne pobieranie GSH z krwi przez:

Hanna Czeczot, Joanna Witwicka

krwinki czerwone i białe, komórki jelit, nerek, trzustki, płuc, serca i mózgu czy mięśni [6–9, 35].

W warunkach fizjologicznych proporcja stężenia GSH do GSSG w cytoplazmie i mitochondriach wynosi 10:1 [35, 36]. Stężenie GSH poza komórką jest około 4-krotnie niższe niż w komórce [24, 51]. Stężenie GSH w komórkach, zależnie od tkanki waha się od 0,1–10 mM i jest znacznie wyższe niż stężenie innych drobnocząsteczkowych związków tiolowych [6, 7, 51]. W zewnątrzkomórkowych płynach ustrojowych: w osoczu krwi, limfie, żółci – stężenie GSH jest niskie od 1 do 20 μM np. osocze zawiera: ok. 3 μM GSH (i ok. 0,4 μM GSSG), żółć – 1–4 μM [6, 7]. Ponad 98% obecnego we krwi GSH znajduje się w erytrocytach. Stężenie GSH w pełnej krwi odzwierciedla jego zawartość w krwinkach czerwonych [9].

Czynniki regulujące stężenie GSH w komórkach organizmu

Stężenie GSH w komórkach determinuje jego biosynteza oraz funkcje biologiczne. Regulują to dwa procesy – synteza GSH *de novo* oraz odtworzenie z GSSG jego formy zredukowanej (GSH) [8, 9].

Funkcje biologiczne GSH

Obecność w strukturze GSH reaktywnej grupy tiolowej (-SH), determinuje jego działanie antyoksydacyjne – zdolność do eliminacji związków utleniających i redukcji wiązań disiarczkowych (-SS-). Sprzyja temu wysokie stężenie GSH w komórkach oraz jego niska wartość biologicznego potencjału redoks (-240 mV).

GSH – drobnocząsteczkowy antyoksydant

Ten drobnocząsteczkowy, nieenzymatyczny przeciwutleniacz, razem z enzymami antyoksydacyjnymi jest częścią systemu antyoksydacyjnego, chroniącego komórkę przed skutkami stresu oksydacyjnego [6, 7, 9, 25, 26].

GSH jak i inne niskocząsteczkowe, nieenzymatyczne antyoksydanty redukują związki utleniające poprzez bezpośrednie przekazanie/

oddanie im elektronów, co prowadzi do ich neutralizacji/unieczynnienia [6–11, 52]. Są to reakcje nieswoiste, w przeciwieństwie do swoistych reakcji enzymów antyoksydacyjnych, a zatem uniwersalne i zasięg ich możliwości redukcyjnych obejmuje wiele związków utleniających obecnych w środowisku komórki. W reakcjach nieenzymatycznych GSH reaguje bezpośrednio z wolnymi rodnikami: $\text{OH}\cdot$, $\text{ONOO}\cdot$, H_2O_2 , $\text{NO}\cdot$, tlenem singletowym. Potencjał redox GSH umożliwia mu również reakcje z utlenionymi innymi, nietiolowymi antyoksydantami (askorbinianem, witaminą E), co ma duże znaczenie przy ich regeneracji [6, 7, 17, 29].

Ponieważ w komórkach organizmu stężenie GSH jest wyższe w porównaniu do innych, niskocząsteczkowych związków tiolowych (cysteina, homocysteina) wykazujących również właściwości redukujące jest on najważniejszym wewnątrzkomórkowym buforem potencjału redox [6, 7, 52].

Antyoksydacyjne enzymy GSH – zależne

GSH działa w komórkach, nie tylko jako drobnocząsteczkowy antyoksydant, który wchodzi w bezpośrednie reakcje z utleniaczami, ale jest też składnikiem enzymatycznego systemu antyoksydacyjnego [6–11, 52, 53]. Bierze udział w reakcjach katalizowanych przez enzymy GSH-zależne, do których zaliczamy: peroksydazy i S-transferazy glutationowe oraz reduktazę glutationową. Enzymy GSH-zależne oraz dysmutaza ponadtlenkowa, katalaza wraz z wieloma nieenzymatycznymi antyoksydantami drobnocząsteczkowymi (wit. A, C, E, koenzym Q10 i inne) tworzą system chroniący komórki przed skutkami niszczącego działania wolnych rodników i reaktywnych form tlenu oraz azotu [6–11, 20, 35, 52].

Peroksydazy glutationowe (GPx) redukują nadtlarki nieorganiczne (H_2O_2) i nadtlarki organiczne (ROOH) utleniając przy tym, zredukowany glutation [7, 10, 11, 20, 27, 35]. W reakcjach tych, wolne grupy –SH glutationu oddają atomy wodoru, potrzebne peroksydazie glutationowej, do redukcji nadtlarku wodoru H_2O_2 (do wody) i redukcji nadtlarku organicznego (do alkoholu) z utlenieniem GSH do GSSG [6–10, 20].

GPx występuje w 4 izoformach, zależnie od występowania w tkankach i struktury podjednostek są to: peroksydaza cytozolowa (cGPx), osoczowa (pGPx), żołądkowo-jelitowa (gi-GPx) i wodoronadtlenków lipidowych (ph-GPx) [6, 7, 26, 35].

Powstały w reakcji katalizowanej przez GPx GSSG zostaje zredukowany do GSH przez NADPH-zależną reduktazę glutationową (GR). Reduktaza glutationowa (GR) redukuje GSSG do GSH, kosztem utlenienia NADPH. GR wykorzystując NADPH+H⁺ redukuje mostek disiarczkowy (-S-S-) w GSSG, uwalniając 2 cząsteczki GSH [10, 14, 20, 35, 52].

Powstający, głównie w szlaku pentozofosforanowym NADPH, stanowiąc źródło wodoru do redukcji GSSG utrzymuje razem z GR, odpowiednie stężenie GSH w komórce. Zatem szybkość syntezy NADPH wpływa na szybkość regeneracji GSH z GSSG [14, 35].



Reakcje katalizowane przez GPx nie zużywają GSH – jest on cyklicznie regenerowany. GR odnawia zasoby GSH, przenosząc elektrony z NADPH na GSSG, dzięki czemu około 99% glutationu w komórce ma formę zredukowaną [35, 36]. Spadek poziomu GSH w komórkach o 80–90%, prowadzi do wzrostu stężenia GSSG, co powoduje obniżenie aktywności peroksydaz glutationowych, dla których GSH jest kosubstratem oraz wysycenie reduktazy glutationowej [35]. GSH reaguje również z różnymi strukturalnie endogennymi i egzogennymi związkami elektrofilowymi (np. leukotrieny, ksenobiotyki, w tym leki). Reakcje sprzęgania GSH z tymi związkami katalizują S-transferazy glutationowe (GST). Koniugacja ksenobiotyku z GSH znosi, całkowicie lub częściowo, jego właściwości toksyczne, a powstające koniugaty GSH są usuwane z organizmu. Niestety koniugacja ksenobiotyków z GSH nieodwracalnie zmniejsza jego wewnątrzkomórkowy poziom [6, 51–53].

Leukotrieny syntetyzowane z kwasu arachidonowego są endogennymi S-koniugatami

glutationu (LTC₄), cysteinyloglicyny (LTD₄) i cysteiny (LTE₄). Ich synteza jest nasiloną szczególnie, w stanach zapalnych, które towarzyszą większości schorzeń. Są to związki biologicznie aktywne, które biorą udział w kurczliwości mięśni gładkich, w zwiększaniu przepuszczalności naczyń krwionośnych, czy aktywacji leukocytów. Mechanizm skurczowego działania leukotrienów w astmie oskrzelowej polega na bezpośrednim oddziaływaniu na mięśnie gładkie oskrzeli [1, 8, 9, 20, 40, 52].

Stres oksydacyjny w komórce aktywuje szlak Keap1/Nrf2/ARE, który indukuje ekspresję genów enzymów zaangażowanych w metabolizm GSH, w tym γ -SGC, GSx, GPx i GST. Pozwala to przywrócić homeostazę komórkową redox [1, 31, 54].

GSH – bufor tiolowy w układzie oksydacyjno – redukcyjnym GSH/GSSG

GSH funkcjonuje jako swoisty, wewnątrzkomórkowy bufor tiolowy, który umożliwia zachowanie odpowiedniego stanu oksydacyjno-redukcyjnego w komórkach organizmu. Jego miarą jest stosunek stężeń formy zredukowanej do utlenionej glutationu: GSH/GSSG, oznaczony symbolem R [8, 11, 27, 30]. Wartość współczynnika R jest zmienna. W warunkach fizjologicznych w hepatocytach, współczynnik R wynosi 300–400, podczas głodu – około 150, a podczas silnego stresu oksydacyjnego następuje spadek R do 2 [11, 30]. Wynika to z przewagi czynników utleniających nad redukującymi, które obniżając szybkość przemiany GSSG w GSH, powodują wzrost stężenia GSSG w komórce i spadek współczynnika R do wartości 1–10 [21, 25]. Wysoki stosunek stężeń GSH/GSSG, za który odpowiada tempo przemiany GSSG w GSH, zapewnia komórce wydolność redukującą, która chroni ją przed czynnikami utleniającymi [52].

Proces przemiany GSH w GSSG i ponownie w GSH, czyli tioli w disiarczki i odwrotnie, zapewnia utrzymanie potencjału redukcyjnego komórki (przewagi tioli nad disiarczki), a glutation, regulując ten potencjał, służy i działa w nim jako bufor tiolowy. Zdolność GSH do ciągłej przemiany w stan utleniony i zredukowany jest miarą jego aktywności przeciwutleniającej [27, 52, 53].

Hanna Czeczot, Joanna Witwicka

GSH – reduktor grup tiolowych

W stresie oksydacyjnym, największym zagrożeniem dla komórki jest nieodwracalne utlenienie grup –SH cysteiny w białkach do kwasu hydroksylsulfenowego (SOH), sulfinowego (SO₂H), kwasów sulfonowych (SO₃H) lub utworzenie wiązań/mostków dwusiarczkowych/disulfidowych (S-S) [8, 11, 44, 52, 53].

W niektórych białkach grupy tiolowe –SH regulują ich funkcje, aktywność biologiczną i lokalizację w komórce. Nadmiar wiązań S-S w białkach powstających w procesie tiolacji może prowadzić do wadliwego fałdowania niektórych białek i/lub ich agregacji oraz utraty aktywności biologicznej [8, 9, 12, 13, 15, 44].

Stres oksydacyjny (nasilona produkcja RFT, RFN) sprzyja podwyższaniu potencjału oksydacyjno-redukcyjnego komórki, w wyniku czego grupy tiolowe (–SH) cysteiny w białkach mogą ulegać odwracalnym modyfikacjom potranslacyjnym, wśród których szczególną rolę odgrywają S-glutationylacje. Modyfikacje te mogą zmieniać funkcje białek zawierających cysteiny w centrach aktywnych lub w miejscach regulatorowych, które odpowiedzialne są nie tylko za metabolizm białek, ale także kwasów nukleinowych oraz za przemiany energetyczne (enzymy glikolizy, cyklu Krebsa) w komórkach organizmu [12, 13, 44].

S-glutationylacja polega na utworzeniu mieszanych mostków disulfidowych między grupami tiolowymi białek a GSH (białko-S-S-glutation). Jest to jeden ze sposobów odwracalnej, kowalencyjnej modyfikacji białek o znaczeniu regulacyjnym i antyoksydacyjnym. W warunkach fizjologicznych S-glutationylacja odgrywa funkcje regulatorowe i sygnalizacyjne: reguluje aktywność białek związanych ze szlakami sygnalizacji komórkowej, homeostazę jonów wapnia oraz aktywność kanałów jonowych w komórkach oraz uczestniczy w utrzymaniu równowagi redox. Ponadto chroni enzymy glikolityczne przed nieodwracalnymi uszkodzeniami oraz reguluje proces fałdowania białka [12, 13, 15, 44, 47].

Natomiast w warunkach stresu oksydacyjnego S-glutationylacja ochrania białka przed nieodwracalnymi zmianami oksydacyjnymi, nawet kosztem okresowego zmniejszenia ich aktywności

biologicznej wynikających np. ze zmian konformacyjnych [30, 44]. Antyoksydacyjne działanie S-glutationylacji polega na ochronie grup –SH przed nieodwracalnym utlenianiem, a tym samym przed nieodwracalną utratą biologicznej aktywności. Skuteczność funkcji regulacyjnej i antyoksydacyjnej S-glutationylacji zależy od szybkiego przywracania grup tiolowych białek do postaci zredukowanej w procesie S-deglutationylacji. Z kolei szybkość S-deglutationylacji zależy od aktywności dwóch enzymów regulujących homeostazę tiolowo-disiarczkową w komórkach: glutaredoksyny (GRX) i tioredoksyny (TRX) [8, 12, 13, 25].

W warunkach fizjologicznych S-glutationylacji ulega około 1% wszystkich białek komórkowych. Poziom ten wzrasta w stresie oksydacyjnym przy nasilonej syntezie RFT i RFA. S-glutationylacji ulegają zarówno białka komórkowe (np. kinazy białkowe, czynniki transkrypcyjne AP-1 i NF-κB, białka opiekuńcze i inne) jak i białka pozakomórkowe np. hemoglobina, krystalina w soczewkach [12, 13].

Reakcja redukcji, którą przeprowadza glutacion (GSH) i sam się w niej jednocześnie utlenia (GSSG), polega na dwuelektronowym odwodowaniu grup tiolowych GSH. GSH oddając dwa atomy wodoru (reakcja wymaga dwóch cząsteczek GSH), przechodzi tym samym w formę utlenioną (GSSG). Elektrony pochodzące z utlenienia GSH, zostają przyłączone przez związek utleniający (rodnik lub inną cząsteczkę utlenioną), powodując jego redukcję, czyli deaktywację [9, 27, 30, 44, 52]. Powstały w tych reakcjach GSSG, w warunkach niskiego stężenia czynników utleniających, zostaje enzymatycznie ponownie zredukowany do GSH (reakcja z udziałem reduktazy glutationowej). Jednak silny stres oksydacyjny, powodując spadek potencjału redukcyjnego komórki, ogranicza redukcję GSSG, więc jego stężenie wzrasta i środowisko wewnątrzkomórkowe staje się toksyczne [25].

W warunkach fizjologicznych, GSH skutecznie zapobiega skutkom reakcji utleniania grup –SH. Grupa –SH glutationu przeprowadza redukcję mostków disiarczkowych (wiązań disiarczkowych między grupami –SH w tej samej cząsteczce tiolu lub między grupami –SH różnych tioli) do

wolnych grup –SH, utrzymując je w ten sposób w stanie zredukowanym. [11, 44]. Reakcja ta ma istotne znaczenie w utrzymaniu grup –SH w tiolach, do których należą białka oraz niebiałkowe drobnocząsteczkowe związki w stanie zredukowanym, gdyż nieodwracalne utlenienie grup –SH białek do kwasów sulfinowych i sulfonowych, prowadzi do utraty ich biologicznych funkcji [8, 11, 44, 52, 53].

W ostatnich latach wykazano nowe funkcje biologiczne GSH w organizmie, dotyczące jego udziału w metabolizmie tlenu azotu (NO), transdukcji sygnału, ekspresji genów, apoptozie [4, 23, 46, 49].

Konsekwencje niedoboru GSH w komórce

Spadek stężenia GSH w komórce prowadzi do nasilenia reakcji utleniających i niewydolnej obrony przed oksydacyjnymi uszkodzeniami białek, lipidów w błonach komórkowych oraz w jądrowym i mitochondrialnym DNA [5, 27, 51]. Utlenienie lipidów i grup tiolowych białek występujących w błonach komórkowych, prowadzi do ich dezintegracji i wzrostu przepuszczalności dla jonów, białek, a także, do pogorszenia ich właściwości fizyko-chemicznych, zaburzenia w transporcie przez błonowy i w przewodzeniu sygnałów [27, 51].

Niedobór GSH w komórkach to bezpośrednie zagrożenie funkcjonowania mitochondriów, które nie mają enzymów uczestniczących w syntezie GSH; spadek poziomu GSH w cytoplazmie komórek powoduje jego obniżenie w mitochondriach [35, 36, 52, 53]. Utlenione grupy tiolowe białek w błonie mitochondrialnej, prowadzą do zaburzenia aktywności łańcucha oddechowego poprzez spadek wydolności procesu fosforylacji oksydacyjnej na skutek napływu nadmiaru jonów wapnia przez uszkodzoną błonę mitochondrium i w rezultacie – do spadku wytwarzania energii. Brak odpowiedniej ilości ATP, ogranicza przemiany komórkowe i może doprowadzić nawet do śmierci komórki [9, 27, 36, 51–53].

GSH jest niezbędny w zachowaniu prawidłowej struktury erytrocytów i utrzymaniu hemoglobiny w stanie zredukowanym, zdolnym

do przyłączenia cząsteczki tlenu przez Hb-Fe²⁺. Oksydacyjna destrukcja błonowych lipidów i białek w erytrocytach prowadzi do uszkodzenia ich cytoszkieletu i spadku przeżywalności. Natomiast utlenienie grup –SH w białkach komórkowych, to zniesienie ich biologicznych funkcji. Z kolei utlenienie zasad azotowych w mitochondrialnym i jądrowym DNA skutkuje powstaniem w nich licznych mutacji, co prowadzi do transformacji nowotworowej [9, 11, 51].

Spadek stężenia GSH może wynikać z jego bezpośredniego zużycia w reakcjach z czynnikami utleniającymi i wykorzystania przez enzymy zależne od GSH, konsekwencją czego jest wzrost stężenia GSSG w komórce [10, 27, 35, 36, 52, 53]. Niedobór GSH w komórkach prowadzi, zarówno do obniżenia bezpośredniej (nieenzymatycznej) redukcji związków prooksydacyjnych oraz zahamowania aktywności enzymów GSH-zależnych. Silny stres oksydacyjny, a także nitrozacyjny bardzo szybko wyczerpuje zapasy komórkowego GSH [26, 27, 52, 53].

Niedobór GSH w komórkach organizmu manifestuje się głównie zwiększoną ich podatnością na stres oksydacyjny, którego negatywne skutki działania są przyczyną wielu stanów chorobowych. Ponieważ GSH odgrywa również ważną rolę w procesie różnicowania, proliferacji i apoptozie komórek, to zaburzenia jego homeostazy będą sprzyjać powstawaniu i rozwojowi wielu chorób [5, 11, 50, 51, 54].

Niedobór GSH a stany patologiczne

Wyniki wielu badań jednoznacznie wskazują, że niedobór GSH w organizmie indukuje w jego komórkach stres oksydacyjno/nitrozacyjny, który odgrywa kluczową rolę w procesie starzenia się oraz w rozwoju i przebiegu wielu chorób. Do chorób związanych z niedoborem GSH należą:

- przewlekłe choroby związane z wiekiem (zaćma, zwyrodnienie płamki żółtej, jaskra, upośledzenie słuchu)
- zaburzenia neurodegeneracyjne (choroba Alzheimera, Parkinsona, Huntingtona, stwardnienie zanikowe boczne – SLA, stwardnienie rozsiane)

Hanna Czeczot, Joanna Witwicka

- choroby immunologiczne (HIV, choroba autoimmunologiczna i inne)
- choroby płuc (astma, POCHP, ostry zespół zaburzeń oddychania)
- choroby sercowo-naczyniowe (zawał, udar mózgowy, nadciśnienie)
- choroby wątroby
- cukrzyca
- mukowiscydoza
- infekcje bakteryjne i wirusowe
- wiele innych [1–3, 5, 19, 37, 42, 45, 50, 51, 54].

GSH w diecie

Źródłem glutationu w organizmie człowieka są produkty żywnościowe – zawierają zarówno GSH,

jak i jego aminokwasy prekursorowe, endogenna synteza z pokarmowych substratów oraz preparaty farmaceutyczne – suplementy diety [9, 11].

Najwięcej GSH jest w mięsach. Stosunkowo dużo GSH jest w niektórych świeżych warzywach i owocach. Wśród warzyw najwięcej glutationu zawierają szparagi (świeże, gotowane) – ok. 28 mg/100g oraz szpinak (świeże liście) – ok. 10 mg / 100g. Z owoców, sporą ilość GSH zawiera awokado – ok. 28 mg / 100g. Natomiast w zbożach i produktach mlecznych jest go najmniej lub nie występuje wcale [9, 11].

Zawartość GSH w pokarmie zależy od rodzaju produktu spożywczego oraz sposobu jego przygotowania. Produkty świeże i mrożone posiadają porównywalną zawartość GSH, to ich przetwarzanie – obróbka termiczna i konserwowanie

Tabela 1. Zawartość GSH w wybranych składnikach diety [9]

Produkt spożywczy	Stężenie GSH w mg/100g	GSH w mg/średnia porcja
Warzywa		
Szparagi (świeże, gotowane)	28,3 ± 5,4	26,3
Marchew (surowa)	7,9 ± 1,5	5,4
(świeża, gotowana)	5,8 ± 1,5	4,3
(z puszki, pasteryzowana)	0,0	0,0
Ziemniaki (świeże, gotowane)	13,6 ± 2,5	12,7
Owoce i soki		
Awocado	28 ± 5,5	8,4
Jabłko (świeże)	4,2 ± 0,1	7,9
Sok jabłkowy (butelkowany)	3,3 ± 0,5	0,0
Sok pomarańczowy (liofilizowany)	7,3 ± 0,8	10,6
Mięsa		
Szynka (gotowana)	23,3 ± 6,5	13,0
Kurczak (smażony)	13,1 ± 2,8	13,4
Wołowina (mielona, smażona)	17,5 ± 0,8	14,9
Bekon (smażony)	5,0 ± 0,7	0,8
Zboża, ziarna zbóż, rośliny strączkowe		
Masło orzechowe	2,4 ± 0,5	0,4
Chleb (pszenny)	1,2 ± 0,1	0,6
Ryż	1,6 ± 0,1	2,1
Fasola (puszkowana, pasteryzowana)	0,6 ± 0,1	0,9
Nabiał		
Mleko	0,0	0,0
Ser żółty	0,0	0,0

(wydłużenie przydatności do spożycia) – powodują znaczną lub całkowitą utratę GSH, co istotnie ogranicza jego biodostępność [9, 11].

W produktach spożywczych poza GSH mogą występować prekursorowe aminokwasy (przede wszystkim metionina i cysteina) do jego endogennej syntezy. Są one w spożywanej diecie powszechne, a przez to bardziej dostępne [9]. Najwyższą ich zawartość ma mięso, jaja i mleko (Tabela 2).

Tabela 2. Zawartość metioniny i cysteiny w wybranych składnikach diety [9]

Produkt spożywczy	Cysteina i metionina w mg/g białka
Wołowina	40
Kurczak, jaja	57
Mleko krowie	33
Mleko ludzkie	42
Mleko owcze	32
Mleko kozie	35

Spożycie glutationu i jego aminokwasów składowych z dietą ma istotne znaczenie w dostarczeniu substratów do jego endogennej syntezy i w zapewnieniu odpowiedniego stężenia GSH w komórkach [9].

Pomimo, że w produktach spożywczych jest niewiele GSH i aminokwasów prekursorowych, to ich regularne spożycie z dietą wpływa na wzrost jego zawartości w organizmie. Można dodatkowo jeszcze zwiększyć jego zasoby w organizmie stosując suplementację preparatami zawierającymi w swoim składzie GSH lub prekursorowe aminokwasy [9].

Suplementacja GSH w profilaktyce i terapii

Niedobór GSH w organizmie, oznacza zwiększoną wrażliwość komórki na stres oksydacyjny a wynikające z niego uszkodzenia są związane z wieloma stanami chorobowymi. Biorąc pod uwagę wiele różnych funkcji biologicznych gluta-

tionu, trudno jednoznacznie przypisać mu bezpośrednią przyczynę w patogenezie danej choroby, niemniej mechanizm inicjacji i rozwoju wielu chorób pozostaje w związku z obniżonym stężeniem GSH i potencjałem redox w komórce. Odnowianie zasobów komórkowych GSH jest konieczne dla zachowania zdolności komórki do skutecznej ochrony przed uszkodzającymi ją czynnikami utleniającymi i w efekcie – stanami patologicznymi [5, 8, 19, 27, 37, 42, 45, 50, 51, 54].

Aktualny stan wiedzy wskazuje, że istnieją potencjalne możliwości wykorzystania egzogenego glutationu, do zwiększenia jego stężenia w komórkach organizmu [8, 22, 41, 43]. Bezpieczne i wydajne podniesienie poziomu komórkowego GSH poprzez jego bezpośrednie dostarczenie w aktywnej, zredukowanej formie, to możliwość uniezależnienia od endogennej syntezy związanej z dostępnością substratów i zdolnością organizmu do wykorzystania ich w syntezie glutationu [8, 30].

Farmakologiczne zwiększenie stężenia glutationu w komórce może być istotnym elementem profilaktyki i terapii, szczególnie w patogenezie chorób związanych ze spadkiem jego poziomu w komórce [8, 16, 39, 41, 48, 51–53].

Jednak przejście GSH z przestrzeni zewnątrzkomórkowej przez błonę komórkową do wnętrza komórki wymaga przemian, które ograniczają jego wykorzystanie w egzogennej postaci. Transport przez błonę komórkową egzogenego GSH oznacza najpierw jego degradację na poszczególne aminokwasy w przewodzie pokarmowym, z których dopiero we wnętrzu komórki zostanie ponownie *de novo* zsyntetyzowany. Ograniczenia w bezpośrednim wykorzystaniu spożywanego egzogenego GSH przez komórki organizmu przyniosło rozwiązanie tego problemu przez spożywanie jego prekursorów lub analogów [8, 27, 41, 51–53].

Bezpieczne i wydajne podniesienie poziomu komórkowego GSH poprzez stosowanie diety i suplementacji preparatami zawierającymi w swoim składzie GSH daje możliwość uniezależnienia od endogennej syntezy GSH związanej z dostępnością substratów i zdolnością organizmu do wykorzystania ich w syntezie glutationu, która maleje wraz z wiekiem i w wielu chorobach,

Hanna Czeczot, Joanna Witwicka

a zwłaszcza w zaburzeniach czynności wątroby, kluczowego narządu syntezy GSH [8, 27, 41, 51].

W profilaktyce i terapii wielu chorób opracowanie strategii żywieniowych wywołujących wzrost stężenia GSH w tkankach organizmu ma istotne znaczenie dla jego prawidłowego funkcjonowania. GSH podawany doustnie jest słabo wchłaniany w przewodzie pokarmowym i jego biodostępność jest niska. W celu zwiększenia biodostępności GSH prowadzone są intensywne badania dotyczące jego stosowania w formie dożyłnej, domięśniowej, dooskrzelowej (inhalacyjnej) czy donosowej z zastosowaniem nowoczesnych technologii. Zwiększenie stężenia GSH w tkankach jest również możliwe dzięki zastosowaniu suplementacji prekursorami glutationu (np. N-acetylocysteina, sól sodowa GSH) [8].

Nadal jednak nie ma ostatecznego rozstrzygnięcia, co do najlepszego sposobu/systemu dostarczania GSH do organizmu. Podanie dożylnie, podjęzykowe i liposomalne egzogenego GSH pozwala ominąć jego rozpad podczas trawienia w układzie pokarmowym, co ma miejsce przy doustnej suplementacji.

W badaniach wykazano, że suplementacja GSH preparatami farmaceutycznymi w postaci doustnej jest dobrze tolerowana i nie wywołuje skutków ubocznych. Suplementacja GSH w formie podjęzykowej wykazuje szybką biodostępność. Natomiast postać donosowa preparatów z GSH zwiększa jego wychwyty w mózgu, a liposomalna (nieдоступna dla enzymów hydrolitycznych) – dostarcza do komórki nienaruszoną cząsteczkę GSH [39, 41, 43, 48, 55]. Suplementy GSH tego typu są nieinwazyjne, wygodne i proste w użyciu (samodzielna aplikacja). Biodostępność egzogenego GSH w formie liposomalnej, a także podjęzykowej, jest zdecydowanie lepsza niż doustna forma suplementów GSH [48].

Natomiast forma dożylna suplementów GSH – zapobiega jego potencjalnym stratom w przewodzie pokarmowym, ale może wiązać się z ograniczeniem w powszechnym dostępie [39].

Badania wykorzystujące model choroby Parkinsona wykazały, że liposomalny GSH ma 100-krotnie większy potencjał niż nieliposomalny GSH w dostarczaniu GSH w neuronach, co zapewnia pełną ochronę tym komórkom [39, 55].

Uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują na możliwość wykorzystania suplementacji egzogenym GSH, w celu podniesienia jego poziomu w tkankach w profilaktyce i terapii procesów chorobowych związanych z jego niskim stężeniem [8, 39, 41, 43, 48]. W świetle wyników wielu badań naukowych, suplementacja GSH wydaje się być istotną strategią podnoszenia jego poziomu w tkankach, gdyż przewaga korzyści jest nieprzeceniona wobec braku skutków ubocznych i przeciwwskazań [8, 27, 41, 50].

Niestety, obecnie brak jest jeszcze wyczerpującej wiedzy naukowej, która mogłaby pozwolić na ustalenie jednolitych zaleceń dotyczących realizacji zapotrzebowania organizmu na glutation i profilaktycznych dawek jego pobrania w różnych grupach wiekowych.

Podsumowanie

Ze względu na funkcje biologiczne jakie pełni GSH, istotne jest utrzymanie takiego jego stężenia w komórkach i płynach ustrojowych, które zapewni prawidłowe funkcjonowanie organizmu człowieka.

Realizacja zapotrzebowania organizmu na GSH jest możliwa zarówno poprzez spożywanie odpowiednich produktów żywnościowych jak i stosowanie dobrej jakości suplementów. W obu przypadkach realizacji zapotrzebowania organizmu na GSH – dostarczania z dietą lub w formie suplementów – ważna jest dostępność zarówno enzymów jak i kofaktorów koniecznych do syntezy GSH z aminokwasów prekursorowych pozyskanych z diety lub z suplementów; przejście glutationu przez przewód pokarmowy w zredukowanej, aktywnej biologicznie formie; sprawność mechanizmów transportujących GSH do docelowych komórek oraz wystarczająca ilość ATP do wszystkich koniecznych przemian biochemicznych.

Na podstawie analizy zawartości GSH w wybranych produktach żywnościowych można stwierdzić, że świeże i nieprzetworzone produkty pokarmowe (głównie mięso, szparagi, awokado) są umiarkowanym, ale wystarczającym źródłem GSH pod warunkiem ich regularnego spożycia.

Bardziej powszechnym i obfitszym źródłem GSH w diecie (mięso, jaja, mleko) są jego prekursorzy – metionina i cysteina wykorzystywane do jego endogennej syntezy.

Uzupełnianie diety w glutation umożliwia zastosowanie suplementacji. W Polsce dostępna jest spora liczba suplementów zawierających w swoim składzie glutation, które można stosować zarówno w profilaktyce jak i terapii wielu chorób cywilizacyjnych. Możliwość wyboru spośród wielu rodzajów produktów zawierających

w swoim składzie GSH i/lub prekursorów do jego endogennej syntezy pozwala na ich dopasowanie do indywidualnych potrzeb i preferencji sposobu użycia.

Suplementacja jako alternatywne źródło GSH daje możliwość wzrostu jego stężenia bez uzależnienia go od dostępności aminokwasów prekursorowych z diety, niezbędnych do syntezy endogennej glutationu, zwłaszcza w procesach chorobowych, w których wychwyty substratów i synteza mogą być ograniczone.

Piśmiennictwo

1. Allocati N, Masulli M, Di Ilio C, Federici L. Glutathione transferases: substrates, inhibitors and pro-drugs in cancer and neurodegenerative diseases. *Oncogenesis* 2018; 7 (1): 8.
2. Aoyama K, Nakaki T. Impaired glutathione synthesis in neurodegeneration. *Int J Mol Sci* 2013; 14 (10): 21021–21044.
3. Augustyniak A, Skrzydlewska E. Zdolności antyoksydacyjne w starzejącym się organizmie. *Post Hig Med Dośw* 2004; 58: 194–201.
4. Aw TY. Cellular redox: a modulator of intestinal epithelial cell proliferation. *News Physiol Sci* 2003; 18: 201–204.
5. Ballatori N, Krance SM, Notenboom S, Shi S, Tieu K, Hammond CL. Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases. *Biol Chem* 2009; 390 (3): 191–214.
6. Bartosz G. Druga twarz tlenu. Wolne rodniki w przyrodzie. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN, 2013.
7. Bartosz G. Metabolizm glutationu. *Post Bioch* 1993; 39 (1): 32–38.
8. Bilka A, Kryczyk A, Włodek L. Różne oblicza biologicznej roli glutationu. *Post Hig Med Dośw* 2007; 61: 438–453.
9. Bukowska B. Glutation: biosynteza, czynniki indukujące oraz stężenie w wybranych jednostkach chorobowych. *Med Pr* 2004; 55 (6): 501–509.
10. Czajka A. Wolne rodniki tlenowe a mechanizmy obronne organizmu. *Now Lek* 2006; 75 (6): 582–586.
11. Czeczot H. Antyoksydacyjne działanie glutationu. *Farm Pol* 2003; 59 Supl: 4–9.
12. Dalle-Donne I, Milzani A, Gagliano N, Colombo R, Giustarini D, Rossi R. Molecular mechanisms and potential clinical significance of S-glutathionylation. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10: 445–473.
13. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo G, Giustarini D, Milzani A. Protein S-glutathionylation: a regulatory device from bacteria to humans. *Trends Biochem Sci* 2009; 34: 85–96.
14. Derejczyk J. Reakcje wolnorodnikowe i antyoksydanty. *Post Nauk Med* 1999; XII (4): 3–14.
15. Di Simplicio P, Franconi F, Frosali S, Giuseppe D. Thiolation and nitrosation of cysteines in biological fluids and cells. *Amino Acids* 2003; 25: 323–339.
16. Exner R, Wessner B, Manhart N, Roth E. Therapeutic potential of glutathione. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112 (14): 610–616.
17. Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition* 2002; 18: 872–879.
18. Fitzpatrick AM, Jones DP, Brown LA S. Glutathione Redox Control of Asthma: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2012; 17 (2): 375–408.
19. Franco R, Schoneveld OJ, Pappa A, Panayiotidis MI. The central role of glutathione in the pathophysiology of human diseases. *Arch Physiol Biochem* 2007; 113 (4–5): 234–258.
20. Gałęcka E, Jacewicz R, Mrowicka M, Florkowski A, Gałęcki P. Enzymy antyoksydacyjne – budowa, właściwości, funkcje. *Pol Merk Lek* 2008; 25 (147): 266–268.

Hanna Czeczot, Joanna Witwicka

21. Griffith OW. Biologic and pharmacologic regulation of mammalian glutathione synthesis. *Free Radic Biol Med* 1999; 27 (9–10): 922–935.
22. Guilford FT. Commentary to “Randomized controlled trial of oral glutathione supplementation on body stores of glutathione”. *Europ J Nutr* 2015; 54 (5): 859–860.
23. Jones DP. Redox potential of GSH/GSSG couple: assay and biological significance. *Methods Enzymol* 2002; 348: 93–112.
24. Kamińska A, Kumański K. Alkohol a glutaton. *Kosmos* 2012; 61 (1): 105–120.
25. Karolczak K, Olas B, Kołodziejczyk J. Rola tioli w aktywacji płytek krwi. *Post Biol Komórki* 2009; 36 (1): 101–120.
26. Karpńska A, Gromadzka G. Stres oksydacyjny i naturalne mechanizmy antyoksydacyjne – znaczenie w procesie neurodegeneracji. Od mechanizmów molekularnych do strategii terapeutycznych. *Post Hig Med Dośw* 2013; 67: 43–53.
27. Karwicka E. Rola glutatonu w oporności wielolekowej nowotworów. *Post Biol Komórki* 2010; 37 (2): 323–341.
28. Kumar SM, Dey A. Regulation of Glutathione in Health and Disease with Special Emphasis Chronic Alcoholism and Hyperglycaemia Mediated Liver Injury: A Brief Perspective. *Springer Sci Rev* 2014; 2: 1–13.
29. Lei XG. In vivo antioxidant role of glutathione peroxidase: evidence from knockout mice. *Methods Enzymol* 2002; 347: 213–225.
30. Lenartowicz E, Włodarczyk J, Dębska G. Regulacja stopnia oksydoredukcji grup tiolowych w komórkach zwierzęcych. *Post Bioch* 1996; 42 (2): 154–161.
31. Lu SC. Regulation of glutathione synthesis. *Curr Top Cell Regul* 2002; 36: 95–116.
32. Lu SC. Glutathione synthesis. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830: 3143–3153.
33. Lu SC. Regulation of hepatic glutathione synthesis: current concepts and controversies. *FASEB J* 1999; 13: 1169–1183.
34. Lutz W. Przemiana glutatonu i transport aminokwasów. Cykl γ -glutamylowy. *Post Bioch* 1976; 22 (3): 387–400.
35. Łukaszewicz-Hussain A. Rola glutatonu i enzymów z nim związanych w procesach antyoksydacyjnych organizmu. *Med Pr* 2003; 54 (5): 473–479.
36. Łukaszewicz-Hussain A. Uszkodzenie komórki – rola mitochondriów. *Post Bioch* 2003; 49 (4): 250–256.
37. Martin HL, Teismann P. Glutathione – a review on its role and significance in Parkinson’s disease. *FASEB J* 2009; 23: 3263–3272.
38. Meister A. Glutathione deficiency produced by inhibition of its synthesis, and its reversal: applications in research and therapy. *Pharmacol Ther* 1991; 51:155–194.
39. Mischley LK, Lau RC, Shankland EG, Wilbur TK, Padowski JM. Phase II b Study of Intranasal Glutathione in Parkinson’s Disease. *J Parkinsons Dis* 2017; 7 (2): 289–299.
40. Nebert DW, Vasiliou V. Analysis of the glutathione S-transferase (GST) gene family. *Hum Genom* 2004; 1: 460–464.
41. Park EY, Shimura N, Konishi T, Sauchi Y, Wada S, Aoi W, Nakamura Y, Sato K. Increase in the protein-bound form of glutathione in human blood after the oral administration of glutathione. *J Agric Food Chem* 2014; 62 (26): 6183–6189.
42. Pizzorno J. Glutathione! *Integr Med* 2014; 13: 8–12.
43. Richie JrJP, Nichenametla S, Neidig W, Calcagnotto A, Haley JS, Schell TD, Muscat JE. Randomized controlled trial of oral glutathione supplementation on body stores of glutathione. *Europ J Nutr* 2015; 54: 251–263.
44. Rodacka A, Gerszon J, Puchała M. Biologiczne znaczenie oksydacyjnych modyfikacji reszt cysteinowych w białkach na przykładzie dehydrogenazy aldehydu 3-fosfoglicerynowego. *Post Hig Med Dośw* 2014; 68: 280–290.
45. Saharan S, Mandal PK. The emerging role of glutathione in Alzheimer’s disease. *J Alzheimers Dis* 2014; 40 (3): 519–529.
46. Sen CK. Cellular thiols and redox-regulated signal transduction. *Curr Top Cell Regul* 2000; 36: 1–30.
47. Shenton D, Grant CM. Protein S-thiolation targets glycolysis and protein synthesis in response to oxidative stress in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochem J* 2003; 374: 513–519.

48. Sinha R, Sinha I, Calcagnotto A, Trushin N, Haley JS, Schell TD, Richie JP. Oral supplementation with liposomal glutathione elevates body stores of glutathione and markers of immune function. *Eur J Clin Nutr* 2018; 72: 105–111.
49. Townsend DM, Tew KD, Tapiero H. The importance of glutathione in human disease. *Biomed Pharmacother* 2003; 57: 145–155.
50. Traverso N, Ricciarelli R, Nitti M, Marengo B, Furfaro AL, Pronzato MA, Marinari UM, Domenicotti C. Role of Glutathione in Cancer Progression and Chemoresistance. *Oxid Med Cell Longev* 2013; Article ID: 972913.
51. Winiarska K, Drożak J. Glutation w terapii. *Post Hig Med Dośw* 2002; 56 (4): 521–536.
52. Włodek L. Biotiole w warunkach fizjologicznych, patologicznych i w terapii. Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, 2003.
53. Włodek L, Iciek M. S-tiolacja białek jako mechanizm antyoksydacyjny i regulacyjny. *Post Bioch* 2003; 49 (2): 77–84.
54. Wu G, Fang YZ, Yang S, Lupton JR, Turner ND. Glutathione metabolism and its implications for health. *J Nutr* 2004; 134: 489–492.
55. Zeevalk GD, Bernard LP, Guilford FT. Liposomal-glutathione provides maintenance of intracellular glutathione and neuroprotection in mesencephalic neuronal cells. *Neurochem Res* 2010; 35 (10): 1575–1587.