



**"Dexamethason und Selenige Säure als
Beispiele für ultraschnell wirksame
direkte Radikalfänger:
Quantenpharmakologische Untersuchungen"**

Priv.-Doz. Dr. Hans-Georg Mack
(hans-georg.mack@uni-tuebingen.de)

Computational Physical Chemistry

Department of Physical and Theoretical Chemistry, University of Tübingen



- Der Begriff "**Reaktive Sauerstoffspezies (ROS)**" bezieht sich sowohl auf **radikalische** (z.B. auf das **Hydroxyl-Radikal, HO·**) wie auch auf **nicht-radikalische** Verbindungen (z.B. **Wasserstoffperoxid, H₂O₂**)
- Als **Radikale** bezeichnet man Moleküle (und Atome), die mindestens **1 freies, ungepaartes Elektron** besitzen, das "einen Partner sucht", bzw. eine **chemische Bindung** ausbilden möchte
- Daher sind Radikale **chemisch äusserst aggressive** Substanzen
- Radikale, bzw. ROS im allgemeinen (**s. folgende Tabelle**), sind aus diesem Grunde, besonders in **hohen** Konzentrationen, **extrem schädlich** für den **gesamten** Organismus!



Verschiedene ROS und deren mögliche Quellen

Singulett-Sauerstoff, $^1\text{O}_2$

Elektromagnetische Strahlung,
Entzündungen ("**respiratory burst**")

Superoxidradikal-Anion, $\text{O}_2^{\cdot-}$

Mitochondriale Atmungskette,
Entzündungen, Photosynthese

Wasserstoffperoxid, H_2O_2

Mitochondriale Atmungskette,
Entzündungen

Hydroxyl-Radikal, $\text{HO}\cdot$

Ozonolyse, elektromagnetische und
radioaktive Strahlung, **Verbrennungen**,
Entzündungen

Stickstoffmonoxid, $\text{NO}\cdot$

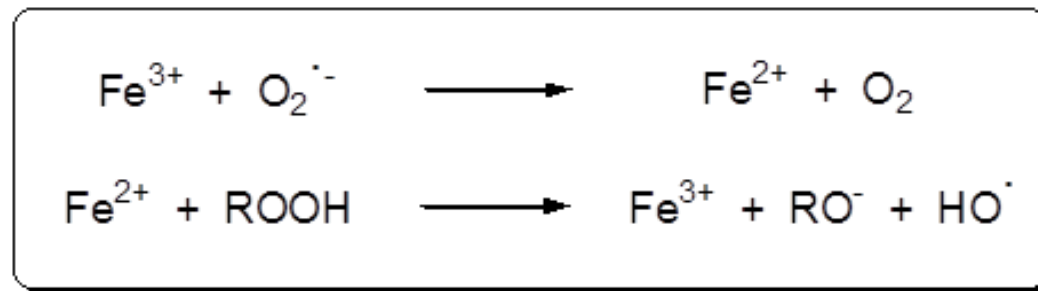
Zigarettenrauch, **Entzündungen**

Peroxinitrit, ONOO^-

Entzündungen (aus $\text{O}_2^{\cdot-}$ und $\text{NO}\cdot$)

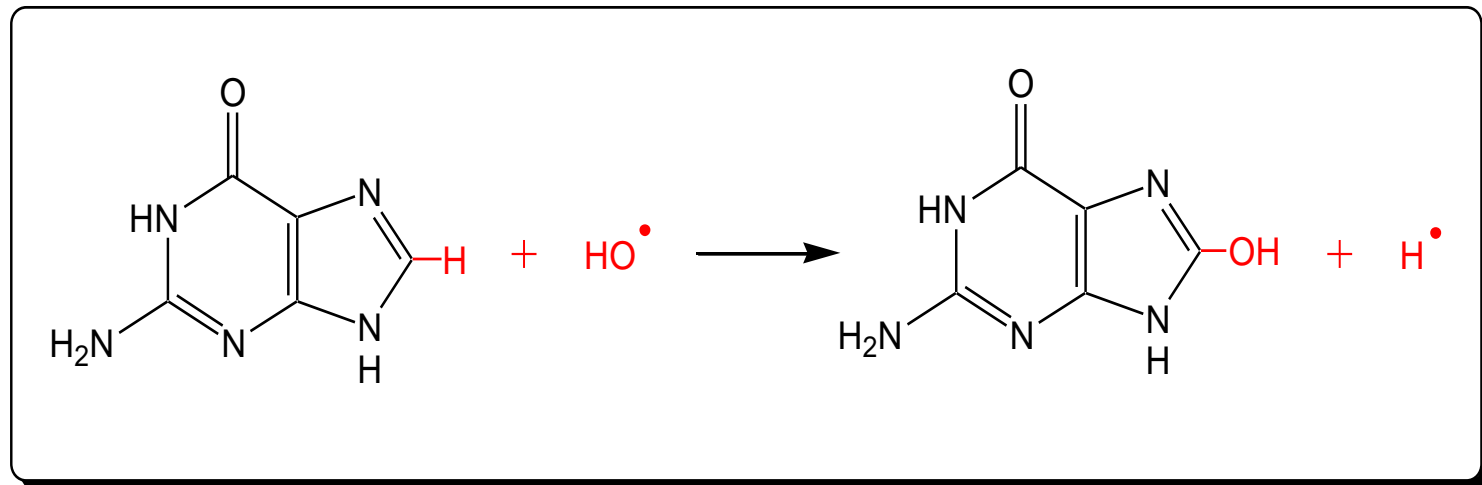


- Das bei weitem **reaktivste** und **agressivste** Teilchen ist das **Hydroxyl-Radikal**:
 - Bei **physiologischem** pH-Wert von **~7.4** (Blutserum) besitzt es eine **extrem kurze** Lebenszeit von **$\sim 10^{-8}$ s**
- Lebensdauer und Konzentration **steigen** mit **sinkendem** pH-Wert **an**, insbesondere bei **Entzündungsprozessen** ("**Oxidativer Stress**")!
- Hydroxyl-Radikale führen neben anderen reaktiven Spezies zur **Zerstörung** von **Membranen** ("**Lipidperoxidation**"):
 - Aus den dabei entstehenden **Lipidperoxiden**, **ROOH**, können, **katalysiert** durch **Fe²⁺** oder **Cu⁺**, **extrem schnell enorme** Mengen an Hydroxyl-Radikalen anfallen (**radikalische Kettenreaktion**):



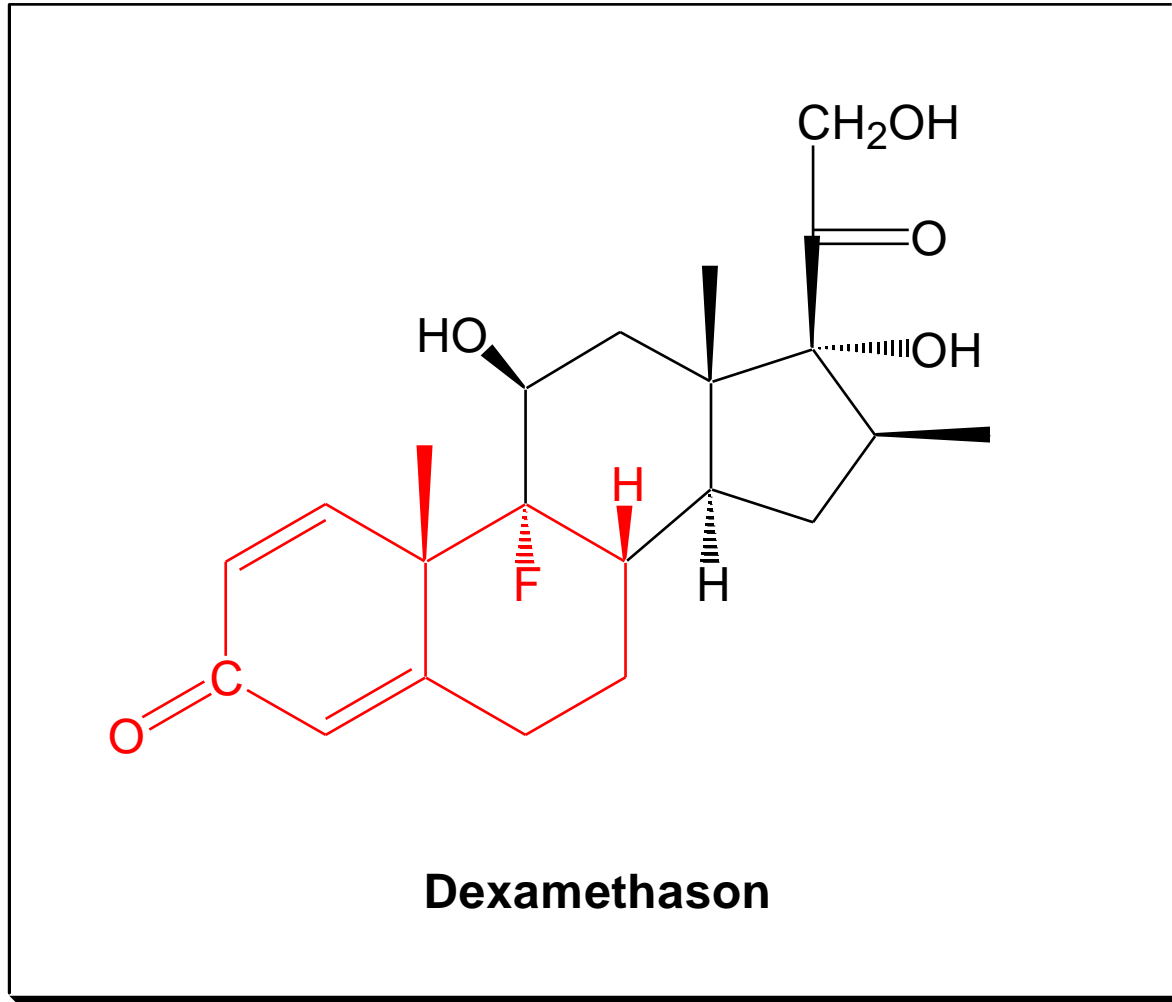


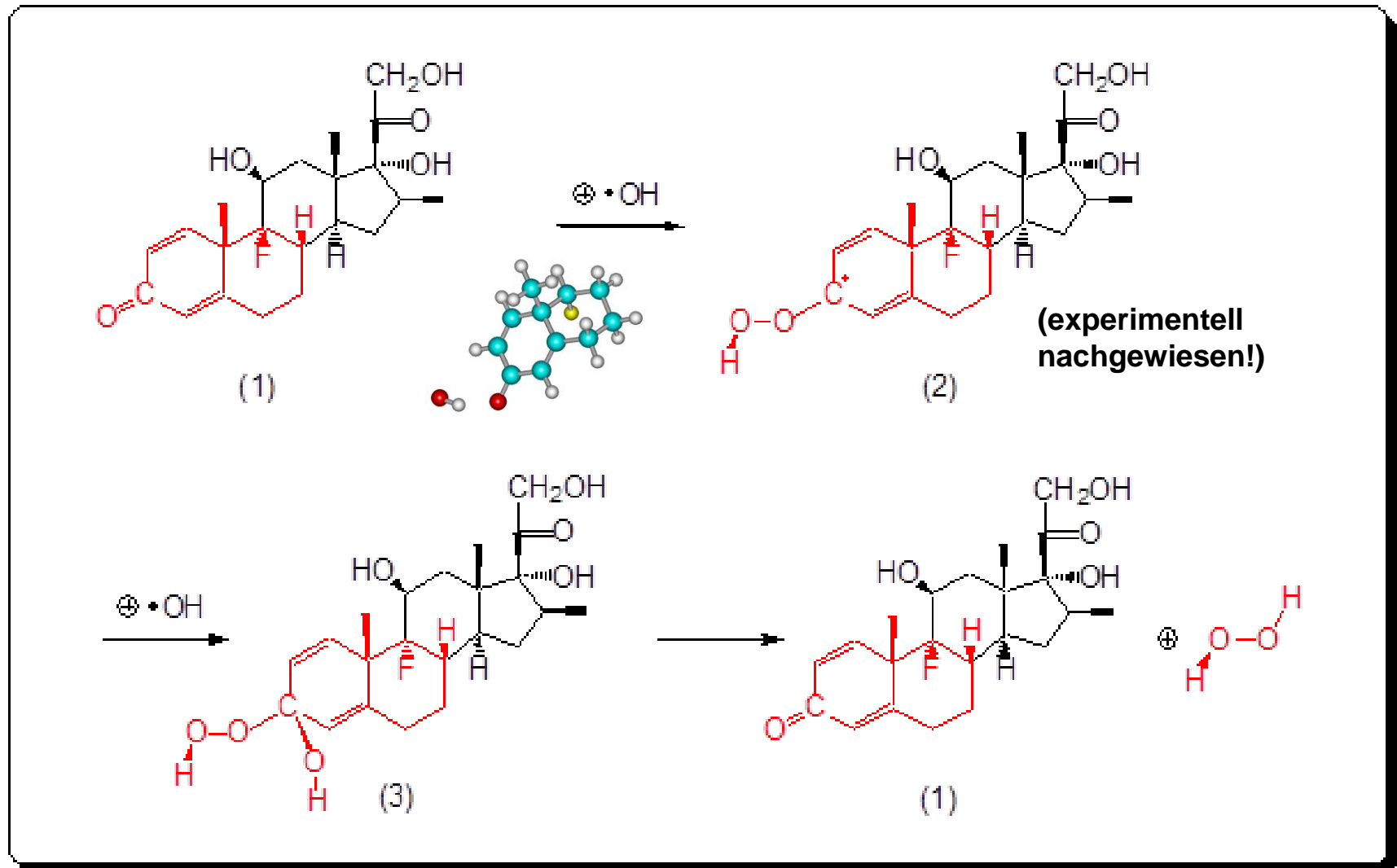
- Hauptangriffspunkte der ROS sind u.a. **DNA** und **RNA** bzw. deren **Bausteine (Adenin, Guanin, Cytosin, Thymin)**, **Proteine** und **Enzyme** sowie die **Lipide** jeglicher **Biomembranen** (Zellen, Organellen, etc.)
- Eine **eminente** Rolle spielen ROS auch bei der **Onkogenese**, z.B. durch **Punktmutationen**:
 - So kann **Guanin** in **8-Hydroxy-Guanin** umgewandelt werden, dieses paart sich nun **nicht** mehr mit **Cytosin**, sondern mit **Adenin**, d.h. es kommt zu einer sogenannten **G → T Transversion!**

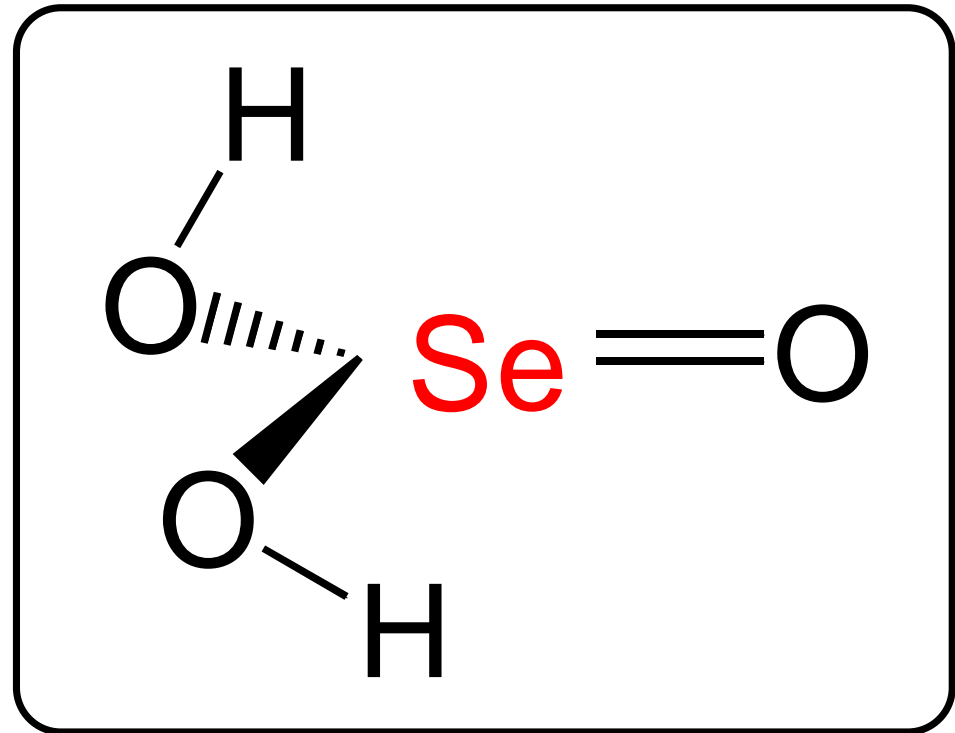
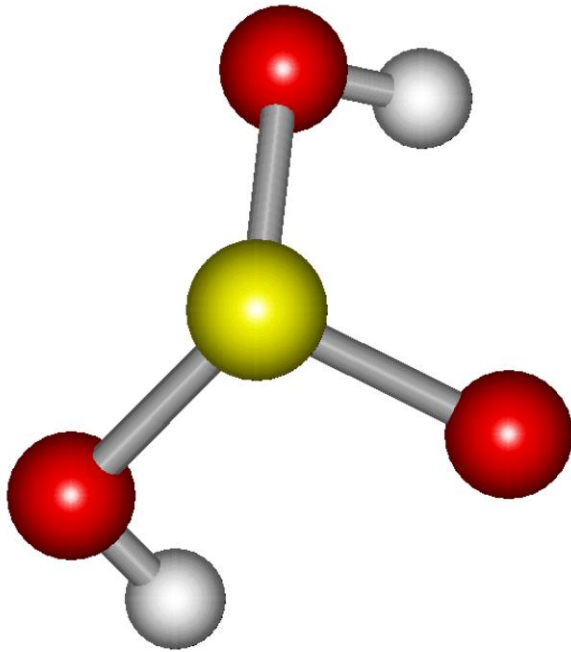




- ROS können durch **Radikalfänger** abgefangen und "vernichtet" werden
- Bei den **Wirkungsmechanismen** von Radikalfängern muss man zwischen **2** Reaktionsschemata unterscheiden:
 - **Katalytische Mechanismen (i)**, sowie
 - **"Verbrauchende " Reaktionen (ii)**
- Bei der primär **autokatalytischen** Reaktion (i) bleibt der Radikalfänger "unbeschädigt", z.B. **Dexamethason!**
- Entsprechend den **Ergebnissen** unserer **quantenpharmakologischen** Berechnungen (**ab initio** und **Dichtefunktional**-Methoden) verläuft die **Entsorgung** von **Hydroxyl-Radikalen** durch **Dexamethason** über den folgenden katalytischen **Zyklus**:

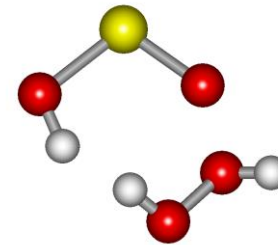
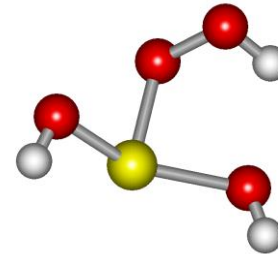
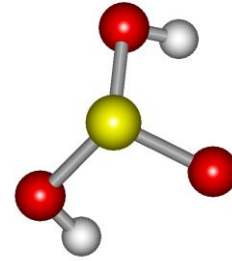
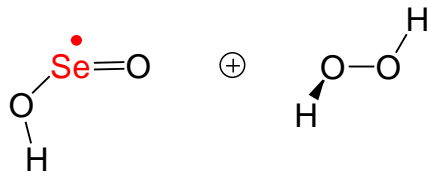
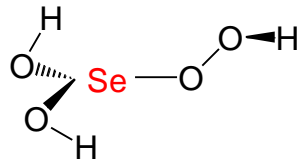
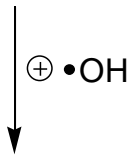
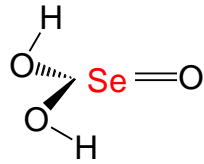


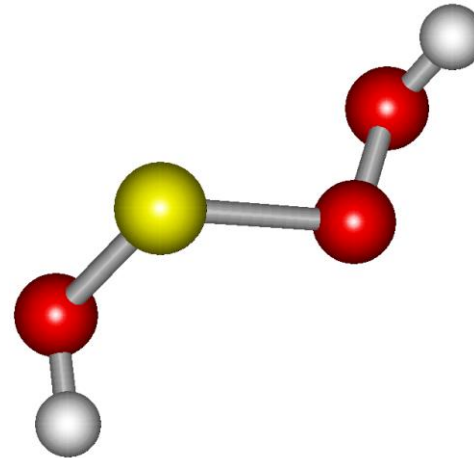
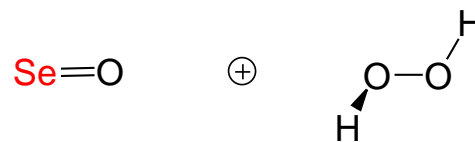
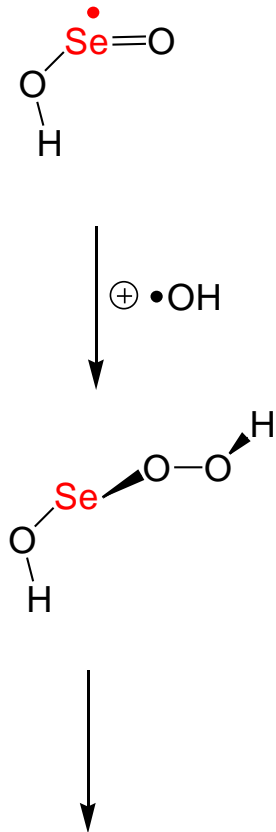




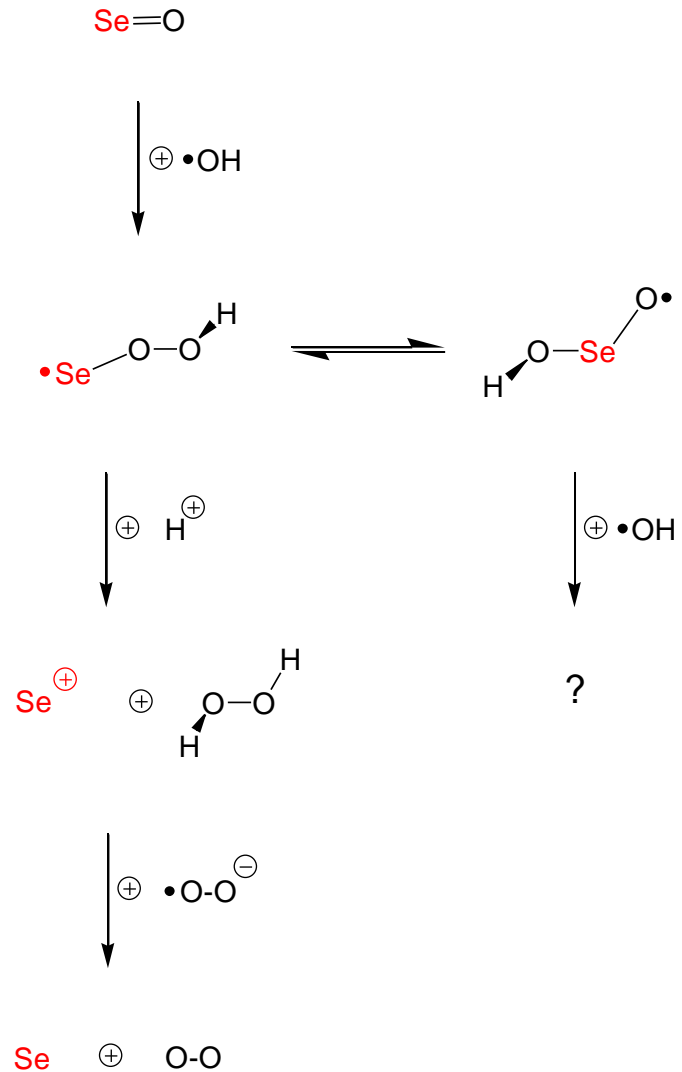


- Bei der "**verbrauchenden**" Reaktion (ii) wird der Radikalfänger stufenweise **abgebaut**, z.B. **Selenige Säure**!
- Entsprechende Berechnungen (**ab initio**, **DFT**) zeigen deutlich, dass bei der **Hydroxylradikal-Entsorgung** die Selenige Säure zunächst bis zur Stufe des **atomaren** Selens abgebaut wird
- Dieses elementare Selen im "**status nascendi**" erfährt auf diversen Wegen **Reduktionen** bis zur Stufe **Se²⁻** des extrem **giftigen Selenwasserstoffs (H₂Se)**
- **Bevor** jedoch Selenwasserstoff im Organismus als **Noxe** wirkt, kann H₂Se über verschiedene **Biomethylierungsmechanismen** **entgiftet** werden (s. unten)

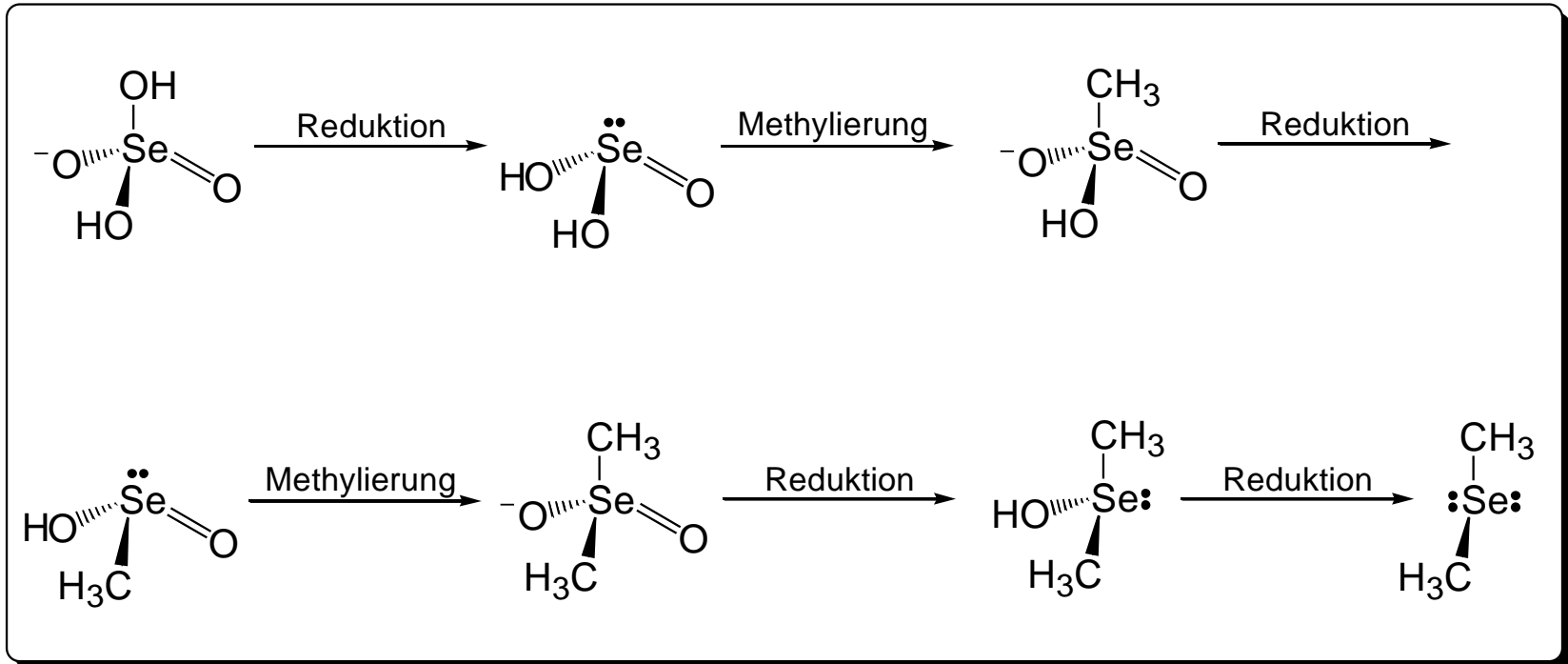




Selenige Säure: Hydroxylradikal-Entsorgung (3)



Selenige Säure: Biomethylierung von Selenat und Selenit



- Die **Biomethylierung** verläuft sowohl nach obigem **Challenger-Mechanismus** als auch entsprechend **neueren** Untersuchungen über **Methyl-Kationen**
- Die entstehenden **Methylierungsprodukte** sind entweder **flüchtig** und können damit über die **Lunge abgeatmet** werden, oder sie sind **nierengängig**



- Aus obigen Darstellungen **ergibt** sich, dass auf diesem Gebiet **umfangreiche** Grundlagenforschungen **notwendig** und **unumgänglich** sind
- Insbesondere **quantenpharmakologische** Methoden (**ab initio**, **DFT**) führen dabei zu einem **tieferen** Verständnis **metabolischer** Reaktionsmechanismen, die beim **oxidativen Stress** eine **bedeutende** Rolle spielen
- Vor allem für das Studium **ultraschneller** Prozesse der **Notfall- und Katastrophenmedizin** sind sie **unverzichtbar** und jeglichen **experimentellen** Untersuchungen klar überlegen (**extrem kurzlebige Intermediate!**)
- **Daher** sowie auch nicht zuletzt aus **ethischen** Gründen sind **randomisierte prospektive crossover-Studien** in diesen Fällen **nicht sinnvoll** durchführbar!
- Die Erkenntnisse der **konventionellen** Medizin werden durch die **vorgestellten** Ansätze in **vielerlei** Hinsicht **erweitert** und sie können in **absehbarer** Zeit zu einer **erheblichen Kostensenkung** im Gesundheitswesen beitragen!



- Hans-Georg Mack, Manfred Müsse,
"Dexamethason und Selenige Säure als Beispiele für ultraschnell wirksame direkte Radikalfänger: Quantenpharmakologisch Untersuchungen"
<http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:bsz:21-opus-70025> (2013).
- Manfred Müsse, Hans-Georg Mack:
"Methoden zur Neutralisierung hochreaktiver und destruktiver Radikale nach Exposition gegenüber Brandfolgeprodukten, freigesetzten toxischen Substanzen sowie emittierten radioaktiven Noxen"
<http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:bsz:21-opus-67873> (2013).
- Manfred Müsse:
"Der Glucocorticoide einsparende Effekt von Natriumselenit - eine Näherung"
<http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:bsz:21-opus-67860> (2013).
- Hans-Georg Mack, Manfred Müsse:
"Merkblätter zu den Fragmenten der Katastrophenmedizin I, II"
<http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:bsz:21-opus-70154> (2013).