

SERBEST RADİKALLER VE ÖNEMLERİ

FREE RADICALS AND THEIR ROLES

Dildar Konukoğlu¹

Özet

Hücrelerde aerobik metabolizma yoluyla normal olarak toksik oksijen metabolitleri oluşur ve bu oluşum diyabet, ateroskleroz ve reperfüzyon hasarı gibi bazı patolojik koşullarda önemli derecede artar. Eğer antioksidan savunma kapasitesi bu oksidan oluşum karşısında yetersiz kalırsa doku hasarı meydana gelir. Bu olay reaktif oksijen metabolitlerini tutan, oluşumlarını engelleyen veya endojen antioksidan kapasiteyi arttıran çeşitli maddelerle, farmakolojik olarak farklı mekanizmalarla etkilenir.

Bu yazı serbest radikaller ve antioksidanlar ile bunların sağlık ve hastalığındaki rolleri hakkında bilgi vermektedir.

Anahtar sözcükler: Antioksidan, oksijen, radikal

Summary

Toxic metabolites of oxygen are generated normally by aerobic metabolism in cells and this generation can significantly increase in certain pathologic conditions, eg. diabetes, atherosclerosis or reperfusion damage. When endogenous antioxidant defense capabilities are exceeded by this oxidant flux, tissue injury occurs. This process can be intercepted pharmacologically at different levels with agents that scavenge reactive oxygen metabolites, block their generation, or enhance endogenous antioxidant capabilities.

This article provides the knowledge of free radicals and antioxidants and their roles in health and disease.

Key words: Antioxidant, oxygen, radical

Giriş

Serbest radikaller son yıllarda gittikçe artan bir önemde tartışılmaktadır. Genellikle kabul edilen görüş, diyabet, kanser gibi çeşitli durumlarda serbest radikal düzeylerindeki artışın hastalıkların direkt nedeni olmayıp hastalıkların gelişmesi ve seyri ile ilgili patolojilerin bir sonucu olduğudur. Serbest radikal hücrenin normal metabolizması sırasında da oluşmaktadır. Ancak antioksidan sistemler kullanılarak serbest radikal hasarından korunulmaktadır. Çeşitli klinik patolojilerin ortaya çıkmasında antioksidan sistemlerin yetersizliği veya eksikliği söz konusudur. Bu nedenle antioksidan uygulamalar araştırılmaktadır. Bu yazıda serbest radikallerin oluşması, etkileri ve antioksidan savunma sistemleri özet bir şekilde ele alınmıştır.

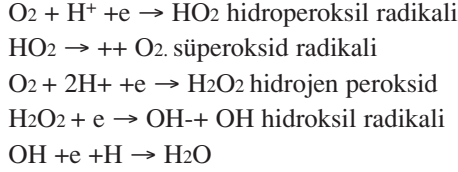
Serbest radikal reaksiyonları biyolojik sistemlerde önemli bir yer tutarlar. Serbest radikal, bir orbitalinde paylaşılmamış bir elektron taşıyan herhangi bir bileşiktir. Atomun yapısında bulunan elektronlar orbital adı verilen bölgelerde birbirine göre zıt yönde hareket ederler ve her orbitalde en fazla iki elektron bulunabilir. Elektronların bu hareketine spin denir ve bu hareketlerinden dolayı manyetik bir alana sahiptirler. Aynı orbitalde birbirine zıt spin'e sahip bir elektron çiftinin ise manyetik alanı yoktur. Ancak paylaşılmamış elektron'a sahip moleküller bir manyetik alan yaratabilirler. Elektronlar orbitalinde çift halinde bulduklarında o bileşik daha kararlı ve sabit bir yapıya sahip olur. Eksik elektronlu moleküller, herhangi bir molekül ile etkileşime girer ve bu molekülden ya bir elektron alır ya da bir elektron verirler. Bu

¹⁾ İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Doç. Dr.

nedenle; serbest radikallerin reaksiyon gücü, radikal olmayan bileşiklerden daha fazladır.^{1,2}

Serbest Radikal Kaynakları

1. *Oksijen*: Aerobik metabolizması olan memelilerdeki başlıca serbest radikal kaynağı, oksijenin suya indirgenmesi sırasında yer alan tek elektron aktarmaları sonucunda oluşan reaktif partikülleridir.³ Bu reaksiyonlar sırası ile;



Superoksid radikali; kuvvetli bir indirgeyici ajandır. Hızlı bir şekilde dismutasyona uğrayarak H₂O₂ ve O₂ oluşturur. Protonlanmış şekli olan hidroperoksil radikali (HO₂) daha kuvvetli bir oksidandır. H₂O₂ ise zayıf bir oksidoredüktandır. Ortamda transisyon metalleri (Fe, Cu gibi) olmadığında oldukça sabittir. Katalaz ve glutatyon peroksidaz (GSHPx) tarafından parçalanır.⁴ OH radikali; lipid peroksidasyonunu uyaran başlıca radikal olup süperoksid radikalden veya Fe iyonları etkisi ile H₂O₂'den oluşur.⁵

2. *Aktive nötrofiller*: Hipoklorik asid aktive nötrofillerden üretilen güçlü bir oksidandır. Fagosit sitoplazmasında bulunan ve HEM içeren bir enzim olan miyeloperoksidaz (MPO), H₂O₂ ve Cl iyonlarından hipoklorik asid (HOCl) oluşumunu katalize eder. HOCl süperoksid radikali veya demir tuzları ile reaksiyona girerek hidroksil radikalini oluşturur.^{6,7}

3. *Nitrik oksid*: Nitrik oksid ve nitrojen dioksid tek sayılı elektron taşırlar, bundan dolayı da serbest radikallerdir. Nitrik oksit kendisi zayıf bir indirgeyici ajan olmasına karşın endojen serbest radikaller ile birleşerek peroksinitrit radikalini meydana getirir. Bu güçlü bir oksidan olup kolaylıkla hidroksil radikalini oluşturabilir.²

4. *Mitochondriyal elektron transport sistemi*: Mitokondride oksijenin suya indirgenmesi sırasında iç membranda lokalize elektron transport zincirinin bir bölümünün otooksidasyonu ile süperoksid radikali oluşur.⁸

5. *Endoplazmik retikulum*: Bu hücre içi membranlar sitokrom P 450 ve sitokrom b5 sistemlerini içermektedirler. Bu sistemler doymamış yağ asidlerinin ve ksenobiyotiklerin oksidasyonunda rol oynarlar. Bu reaksiyonların oluşumu sırasında serbest radikaller meydana gelir.⁹

6. *Peroksizomlar*: Peroksizomlar yüksek oranda oksidaz içerdiklerinden güçlü bir hücre H₂O₂ kaynağı oluştururlar. Bu peroksizomal enzimler arasında; D-Aminoasid oksidaz, urat oksidaz, acil-KoA oksidaz bulunmaktadır.¹⁰

7. *Plazma membranları*: Serbest radikal üretimine yol açan plazma membran enzimleri lipooksijenaz ve siklooksijenaz'dır. Bu enzimlerin katalize ettiği reaksiyonlar sonucunda prostaglandinler, tromboksanlar, lökötrienler ve anafilaksinin yavaş etkili maddesi sentezlenir.¹¹

Serbest Radikallerin Etkileri

Serbest radikaller oldukça reaktif moleküllerdir. Bir çok biyomolekül ile reaksiyona girerek çeşitli bileşikler oluştururlar. Bu bileşikler çoğu kez toksik özellikler taşımaktadırlar.

1. *Serbest radikallerin proteinler üzerindeki etkileri*: Proteinlerin serbest radikal hasarına karşı duyarlılığı, aminoasid bileşimine, proteinin aktivasyonundan veya yapısının düzenlenmesinden sorumlu aminoasidlerin yerleşimine, hasarlı proteinin onarılabiliğine bağlıdır. Peptid bağları, prolin ve lizin gibi aminoasidler serbest radikallerden oldukça kolay etkilenirler.¹²

2. *Serbest radikallerin nükleik asidler ve DNA üzerindeki etkileri*: İyonize radyasyondan kaynaklanan hücre mutasyonları ve ölüm, serbest radikallerin DNA ile reaksiyonu ile oluşur. Bu olaydan özellikle hidroksil radikali sorumlu tutulmaktadır. Nükleik asid baz değişimleri ve DNA'da zincir kırılmaları sitotoksiste'ye neden olurlar. Tamir sistemlerindeki yetersizlik sonucu mutasyonlar gelişir.^{13,14}

3. *Serbest radikallerin lipidler üzerindeki etkisi*: Lipid peroksidasyonu serbest radikaller tarafından başlatılan ve membran yapısında bulunan poliansatüre yağ asidlerinin oksidasyonunu içeren kimyasal bir olaydır. Lipid peroksidasyonunu başlatan radikaller, süperoksid radikali, hidroksil radikali, peroksil radikal ve alkoksil radikali'dir. Demir iyonları özellikle lipid peroksidasyonunda önemli bir rol oynarlar.¹⁵ Lipid peroksidasyonu iki tiptir:

a. *Nonenzimatik lipid peroksidasyonu*: Herhangi bir radikalın poliansatüre yağ asidindeki metilen karbonundan hidrojen atomunu uzaklaştırması.

b. *Enzimatik lipid peroksidasyonu*: Siklooksijenaz ve lipooksijenaz reaksiyonları sonucunda oluşan hidroperoksidler ve endoperoksidler.

Oksidatif hasarın derecesini membranın lipid/protein oranı, fosfolipidlerin miktarı, yağ asidlerinin bileşimi ve doymamışlık derecesi ve membranın akışkanlığı etkiler.

Membran lipid peroksidasyonu sonucunda; hücrenin membran yapısındaki hasar membran transport sistemlerinde bozulmaya yol açar. Bunu iyon dengelerinin bozulması ile hücre içi kalsiyum artışı ve buna bağlı proteazların aktivasyonu izler. Hücre içi organellerde de oluşan lipid peroksidasyonuna bağlı membran hasarını ve çeşitli litik enzimlerin salgılanması ve buna bağlı hasar artışları izler.

Radikallere Karşı Savunma Sistemleri

Serbest radikallere karşı vücutta 'antioksidanlar' olarak isimlendirilen savunma sistemleri bulunmaktadır. Antioksidanlar çeşitli mekanizmalarla etkilerini göstermektedirler.¹⁶ Bu mekanizmalar şunlardır:

1. Radikal oluşumunun sınırlandırılması,
 2. Tetiklenen biyokimyasal reaksiyonların durdurulması
 3. Radikal reaksiyonlarının sona erdirilmesi,
 4. Oluşan radikallerin detoksifikasyonu,
 5. Hasarlı moleküllerin ortadan kaldırılması
- Antioksidan moleküller yerleşim bölgelerine göre sınıflandırılırlar:

a. Hücre içi antioksidanlar;

Superoksid dismutaz (SOD): Superoksid radikalini uzaklaştırır.¹⁷

Katalaz; yüksek konsantrasyonda oluşan hidrojen peroksidin'in detoksifikasyonunu sağlar.⁴

GSHPx; Düşük konsantrasyonda oluşan hidrojen peroksid'in detoksifikasyonunu sağlar.⁴

Sitokrom oksidaz; oksijen'in suya indirgenmesi sırasında radikal oluşumunu önler.⁸

Glutatyon; hücre içi en önemli antioksidan olup proteinlerin aktif şekilde kalmasını sağlar.¹⁸

b. Membranda bulunan antioksidanlar:

E vitamini; yağda erir, en kuvvetli antioksidan vitamindir. Radikal reaksiyonları sırasında zincirleme giden reaksiyonları bozmak suretiyle etki gösterir.¹⁹

A Vitamini (Beta karoten); radikal toplayıcı etkisi ile antioksidan etki göstermektedir.²⁰

Membranın yapısal organizasyonu; fosfolipid/kolesterol oranı radikal hasarında önemlidir. Doymamışlığın artması radikal etkisini artırırken, fosfolipid artışı savunmayı güçlendirir.²¹

c. Hücre dışı antioksidanlar;⁸

Transferrin; metal katalizli lipid peroksidasyonuna yol açan demir iyonlarını bağlayarak serbest demir oluşmasını önler.

Laktoferrin; demir'i bağlamak suretiyle etkili olan süt proteinidir.

Haptoglobulin ve hemopeksin hemoglobini bağlayarak serbest hemoglobin oluşumunu sınırlarlar.

Seruloplazmin; bakır iyonlarını bağlamak suretiyle metal katalizli reaksiyonları kısıtlar.

Ürik asid; radikal tutucu özelliği bulunmaktadır.

Askorbik asid; suda eriyen, antioksidan bir vitamindir, glutatyonla beraber E vitaminin antioksidan etkisinde rol oynarlar.

SOD ve GSHPx; Plazmada çok kısıtlı antioksidan etkileri bulunmaktadır.

Bilurubin,

Mukus; içerdiği enzimler açısından antioksidan özellik taşımaktadır

Glukoz; fizyolojik konsantrasyonlarda antioksidan etkilidir. Yüksek konsantrasyonlarda radikal üretici olarak davranmaktadır.

Radikal Hasarlarının Klinik Önemi

Patojenezinde lipid peroksidasyonunun rol oynadığı çok sayıda klinik tablo bulunmaktadır; yaşlanma süreci,²² radyasyonunun toksik etkileri,²³ karsinojenik etkiler sonucu tümör gelişimi,¹³ iskemi, hemoraji, travma,^{24,25} kronik metabolik hastalıklar; Diabetes Mellitus,^{26,27} bazı karaciğer hastalıkları,²⁸ yanık²⁹ ve ateroskleroz^{30,31} buna örnek verilebilir.

Sonuç olarak reaktif oksijen molekülleri önemli hücre hasarlarına neden olmaktadır. Serbest radikal oluşumlarına ait mekanizmaların aydınlatılması doğal antioksidanların tedavi amaçlı kullanımına ve yeni antioksidan ilaçların geliştirilmesinin hedeflenmesine yol açmıştır.

Kaynaklar

1. Del Maestro R, Thow HH, Bjark J, Planker M, Arfors KE. Free radicals as mediators of tissue injury. *Acta Physiol Scand* 1980 Suppl 492; 43-7.
2. Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames EN, Saul RL. Oxygen free radicals and human disease. *Ann Intern Med* 1987; 107: 526-45.
3. Reilly PM, Schiller HJ, Bulkley GB. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *Am J Surgery* 1991; 161: 488-501.
4. Gaelani GF, Galiano S, Canepo L, Ferraris AM, Kirkman HN. Catalase and glutathione peroxidase are equally active in detoxification of hydrogen peroxide in erythrocytes. *Blood* 1989; 73: 334-9.
5. Halliwell B, Gutteridge JMC. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J* 1984; 219: 744-52.
6. Klebanoff SJ. Oxygen metabolism and the toxic properties of phagocytes. *Ann Intern Med* 1980; 100: 480-9.
7. Simpson R, Alon R, Kobzik L, Valeri R, Shepro D, Hechtman HB. Neutrophil and nonneutrophil-mediated injury in intestinal ischemia reperfusion. *Annals of Surgery* 1993; 218(4): 444-54.
8. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 7155-65.
9. Jabs CM, Heglen P, Eklof B. Breakdown of adenine nucleotides formation of oxygen free radicals, and early markers of cellular injury in endotoxic shock. *Eur J Surg* 1995; 161: 147-55.
10. Lefer AM. Eicosanoids of ischemia and shock. *Fed Proc* 1985; 44: 275-80.
11. Kellogg EW, Fridovich I. Liposome oxidation and erythrocyte lysis by enzymically generated superoxide and hydrogen peroxide *J Biol Chem* 1977; 6721-5.
12. Trelstad RL, Lawley KR, Holmes LB. Nonenzymatic hydroxylations of proline and lysine on reduced oxygen derivatives. *Nature* 1981; 289: 310-5.
13. Kanofsky JR. Singlet oxygen production by biological systems. *Chem Biol Interact* 1989; 70: 1-28.
14. Floyd RA. Role of oxygen free radicals in carcinogenesis and brain ischemia. *FASEB J* 1990; 4: 2587-97.
15. Slater TF. Free radical mechanism in tissue injury. *Biochem J* 1984; 222: 1-15.
16. Barber D, Harris S. Oxygen free radicals and antioxidants. A review. *Am Pharma* 1994; 9: 26-35.

17. **Michelon AM, McCord JM, Fridovich I (Eds)**. Superoxide and superoxide dismutase. London, Academic Press, 1976.
18. **Griffith OW, Meister A**. Glutathione: interorgan translocation, turnover and metabolism. *Proc Natl Acad Sci* 1979; 76: 5606-10.
19. **Liebler DC**. The role of metabolism in the antioxidant function of vitamin E. *Crit Reviews Toxicology* 1993; 23(2): 147-69.
20. **Burton GW, Ingold KV**. Beta carotene: an unusual type of lipid antioxidant. *Science* 1984; 224: 569-73.
21. **Jaeschke H**. Mechanisms of oxidant stress-induced acute tissue injury. *PSEBM* 1995; 209:104-11.
22. **Jain SK**. Evidence for membrane lipid peroxidation during the invivo aging of human erythrocytes. *Biochem Biophys Acta* 1988; 937: 205-10.
23. **Ward JF**. Molecular mechanisms of radiation-induced damage to nucleic acids. *Adv Radiat Biol* 1977; 5: 181-7.
24. **Jeroudi MO, Hartley CJ, Bolli R**. Myocardial reperfusion injury: Role of oxygen radicals and potential therapy with antioxidants. *Am J Cardiol* 1994; 73(10) 2B-7B.
25. **Taşçı I, Apaydın BB, Konukoğlu D ve ark**. Karaciğer iskemi ve reperfüzyon hasarında ibuprofen, siklosporin ve streptokinazın etkileri. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 1996; 10: 76-81.
26. **Konukoğlu D, Çelik Ç, Akçay T, Hatemi H**. Gliklazid uygulanan STZ diyabetik sıçanların karaciğer, böbrek ve abdominal aorta dokularının glutatyon ve malondialdehit düzeyleri. *Klinik Gelişim* 1995; 8: 3566-9.
27. **Konukoğlu D, Hatemi H, Özer EM, Gönen S, Akçay T**. The erythrocyte glutathione levels during oral glucose tolerance test. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 471-5.
28. **Marubayashi S, Dohi K, Ochi K, Kawasaki T**. Role of free radicals in ischemic rat liver cell injury. *Surgery* 1989; 99: 184-92.
29. **Çetinkale O, Belce A, Konukoğlu D ve ark**. Evaluation of lipid peroxidation and total antioxidant status in plasma of rats following thermal injury. *Burns* 1997; 23(2): 114-7.
30. **Belch JFF, Chopra M, Hutchinson S ve ark**. Free radical pathology in chronic arterial disease. *Free Radic Biol Med* 1989; 6: 375-8.
31. **Konukoğlu D, Hatemi H, Akçay T, Taşan E**. Trimetazidin'in eritrosit lipid peroksidasyonu ve glutatyon düzeyine etkisi. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Dergisi* 1997; 10(2): 73-7.

Geliş tarihi: 05. 07. 1997

Kabul tarihi: 23. 08. 1997

İletişim adresi:

Doç. Dr. Dildar Konukoğlu
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı
K. M. Paşa 34303 İSTANBUL
Tel: (0212) 558 48 00