رادیکال های آزاد
و
سیستم های خنثی کننده آن ها

دکتر وحید کیارستمی: استادیار دانشگاه
لاله ثمینی: کارشناس ارشد، کارخانه داروسازی جابرابن حیان

رادیکال های آزاد مولکول هایی با یک الکترون جفت نشده (unpaired electron) هستند و در نتیجه مولکول های بسیار فعال می باشند زیرا نیاز به جفت کردن الکترون منفرد خود دارند و باید یک الکترون دوم را از مولکول های مجاورشان بگیرند. رادیکال های آزاد در بدن انسان می توانند از غذای چرب، سیگار، الکل، آلودگی های محیطی، هیدروژن پراکساید، اُزن، سموم، مواد سرطان زا، یونیزه شدن و غیر منشا بگیرند. اکثریت رادیکال های آزاد در بدن به عنوان یک محصول غیر قابل اجتناب سیستم زنده تولید می شوند. رادیکال های آزاد حد واسط در تحت شرایط نرمال در موجود زنده تولید می شوند و بدن به روش های مختلف جهت خنثی کردن آن ها فعالیت می کند. رادیکال های آزاد اصلی $O_{2-}^{\bullet}$ و $OH^{\bullet}$ هستند که از زنجیرهای انتقال الکترون میتوکندری ها و شبکه آندوپلاسمیک تولید و نشت می کنند. رادیکال های آزاد تولید شده مثل آنیون سوپراکساید $O_{2-}^{\bullet}$ و رادیکال هیدروکسیل $OH^{\bullet}$ و نیز هیدروژن پراکساید non – radical

می‌توانند به ماکرومولکول‌ها از جمله DNA، پروتئین‌ها و لیپیدها آسیب بزنند. محصولات دیگر متابولیسم اکسیژن مثل لیپیدهای اکسید شده نیز در این آسیب سهیم می‌باشند. متابولیت‌های راکتیو ناشی از لیپید پراکسیداسیون به مولکول‌هایی مثل DNA، پروتئین‌ها، لیپیدها و کاربوهیدرات‌ها به‌عنوان هدف حمله‌ور شده و منجر به آسیب آن‌ها می‌شوند.

رادیکال‌های سوپراکساید که در مقایسه با سایر رادیکال‌ها کمتر فعال هستند توسط سیستم‌های بیولوژیک تبدیل به مولکول‌های راکتیو فعال‌تر مثل پراکسی رادیکال‌ها ($ROO^{\bullet}$) و هیدروکسیل ($OH^{\bullet}$) می‌شوند. چهار نوع آسیب توسط رادیکال‌های آزاد ایجاد می‌شود:

۱ـ آسیب به چربی‌ها

چربی غشا سلول‌ها، هدف اصلی برای حمله رادیکال‌های آزاد هستند. وقتی غشا سلولی آسیب ببیند توانایی خود برای انتقال اکسیژن و مواد غذایی یا آب را به داخل سلول از دست می‌دهد.

۲ـ آسیب به پروتئین‌ها

به خوبی ثابت شده است که رادیکال‌های لیپیدی می‌توانند به پروتئین‌ها آسیب بزنند. محصولات نهایی لیپید پراکسیداسیون مثل مالون دی‌آلدیید نیز جزو مواد غیرفعال کننده پروتئین‌ها می‌باشد. غیرفعال شدن پروتئین توسط لیپید پراکسید غالباً همراه با اتصال لیپید به پروتئین است.

۳ـ آسیب به اسیدهای نوکلئیک

رادیکال‌های آزاد به اسیدهای نوکلئیک حمله‌ور شده و آسیب به اسیدهای نوکلئیک می‌تواند باعث رشد غیرطبیعی سلول شود که مرحله اول پیدایش سرطان (سرطان‌زایی رادیکال‌های آزاد) می‌باشد.

۴ـ آسیب لیزوزومی

لیزوزوم‌ها ساک‌های کوچک در درون سلول‌ها هستند که حاوی آنزیم‌های تخریب کننده می‌باشند. وقتی غشا لیزوزومی آسیب ببیند آنزیم‌ها به بیرون نشت کرده و شروع به هضم پروتئین‌های خود سلول می‌کنند.

تولید رادیکال‌های آزاد و رساندن آسیب به مولکول‌ها و سلول‌ها، نه تنها در اثر سمیت مواد بیگانه برای بدن (Xenobiotics)، بلکه در نتیجه پاتوفیزیولوژی بالا رفتن سن (aging) و تعدادی بیماری‌های وابسته به سن مثل آب مروارید (کاتاراکت)، تصلب شرایین (آترواسکلروزیس)، بیماری‌های بدخیم، دیابت و بیماری‌های التهابی مزمن و غیره به‌صورت جدی مطرح است. خوشبختانه بدن روش‌های شیمیایی مختلف یا سیستم‌های مختلف برای خنثی کردن رادیکال‌های آزاد دارد. عواملی وجود دارند که با رادیکال‌های آزاد مقابله می‌کنند و نقش آن‌ها اعطاء الکترون‌های جفت نشده به رادیکال‌های آزاد است که رادیکال‌های آزاد به آن‌ها متصل شده و از لحاظ آسیب‌رسانی به سلول‌های بدن خلع سلاح می‌شوند. این نوع نجات دهنده‌های سلولی (Cell – savers) را به نام آنتی‌اکسیدان

می‌نامند. به شرایطی که رادیکال‌های آزاد بیشتر از توانایی آنتی‌اکسیدان‌های بدن تولید شوند اکسیداتیواسترس گفته می‌شود که به عنوان یک مکانیسم پاتوفیزیولوژیک اصلی واسطه‌گری کننده بیماری‌های مختلف مطرح می‌باشد. نام آنتی‌اکسیدان به این جهت انتخاب شده که آن‌ها با اکسیداسیون مبارزه می‌کنند (combat oxidation). اکسیداسیون واکنشی است که در آن یک مولکول، الکترون از دست می‌دهد. دو منبع اصلی آنتی‌اکسیدان‌ها شامل آنتی‌اکسیدان‌های دریافت شده از غذا یا مکمل‌های غذایی و نیز آنتی‌اکسیدان‌های تولید شده در بدن هستند. بعضی از انواع آنتی‌اکسیدان‌ها مثل فلاوونوییدها که در میوه‌جات و دانه‌ها وجود دارند توانایی گرفتن فیزیکی رادیکال‌های آزاد (Physically capture of free radicals) را دارند تا بدن بتواند بعداً آن‌ها را حذف کند. آنتی‌اکسیدان‌های معروف ویتامین‌های C، E و A هستند که توسط میوه‌جات، سبزیجات، روغن ماهی، چای سبز و زوغن کنجد یا مکمل‌های ویتامینی وارد بدن می‌شوند. بعضی از آنتی‌اکسیدان‌ها جزو مواد معدنی هستند که سلنیوم، مس و روی از این دسته هستند و از آنجایی که این فلزات برای عملکرد آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان ضروری می‌باشند جزو آنتی‌اکسیدان‌ها طبقه‌بندی می‌شوند. مکانیسم‌های دفاعی بدن برای مقابله با ROS (Reactive oxygen species) شامل آنزیم‌های سوپراکساید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز و مواد آنتی‌اکسیدان مثل اسید اسکوربیک (ویتامین C)، گلوتاتیون، α - توکوفرول (ویتامین E) و ملاتونین می‌باشند که با رادیکال‌های آزاد مقابله می‌کنند. نقش بیولوژیک سلنیوم در پستانداران به حضور Selenocysteine در جایگاه فعال آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز نسبت داده می‌شود. این آنزیم برای احیا کردن پراکسیدها در سلول‌ها از گلوتاتیون استفاده می‌کند و به این طریق باعث محافظت لیپیدها، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک از آسیب ناشی از اکسیدان‌ها یا رادیکال‌های آزاد می‌شود. نمونه آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان، گلوتاتیون ردوکتاز است که فرم اکسیده گلوتاتیون (GSSG) را به فرم احیا شده آن (GSH) تبدیل می‌کند. امروزه مشخص شده است جهش (موتاسیون) در ژن‌های مربوط به SOD می‌تواند باعث پیدایش یک نوع بیماری مربوط به تخریب اعصاب فلج پیشرونده و کشنده به نام ALS می‌شود. تخریب اعصاب با پیشرفت سن نیز می‌تواند نتیجه به هم خوردن تعادل بین رادیکال‌های آزد و آنتی‌اکسیدان‌ها (اکسیداتیواسترس) باشند که این وضعیت می‌تواند با تجمع محصولات اکسیداتیو نرمال متابولیسم سلول و یا با اثر شیمیایی سم رخ دهد. فرم احیا شده گلوتاتیون (GSH) یک سیستم حفاظتی است که آسیب سلولی ناشی از اکسیداتیواسترس را به حداقل می‌رساند. عوامل اکسید کننده، GSH را به فرم دی‌سولفید آن یعنی GSSG تبدیل کرده و به این ترتیب نقش حفاظتی آن را از بین می‌برند. وقتی GSH سلولی به ۲۰ تا ۳۰ درصد حالت نرمال تقلیل یابد دفاع سلول در

برابر ترکیبات سمی آسیب‌پذیر شده و مرگ سلول (نکروز) ایجاد می‌شود.

ملاتونین نیز در بدن اثر حفاظتی در مقابل رادیکال‌های آزاد به عهده دارد. ملاتونین در غده اپی‌فیز از ۵ ـ هیدروکسی تریپتامین (سروتونین) ساخته می‌شود. با توجه به این که با افزایش سن فعالیت غده اپی‌فیز به علت کالسیفیه شدن کم می‌شود در نتیجه تولید ملاتونین کاهش می‌یابد و از فعالیت آنتی‌اکسیدانی بدن کاسته می‌شود. به این جهت این هورمون (ملاتونین) برای مبارزه با پیری و به‌عنوان داروی ضد پیری و افزایش دهنده طول عمر مطرح است.

از آنجایی که آب مروارید نتیجه اکسیداسیون سلول‌های عدسی چشم است به ملاتونین اثر ضدکاتاراکت نیز نسبت داده شده است. اثر ضدسرطانی ملاتونین و اثر حفاظتی آن در مقابل ایجاد آسیب کلیوی ناشی از بعضی از داروها مثل سیس‌پلاتین (که از طریق تولید رادیکال‌های آزاد باعث آسیب سلول‌های کلیوی می‌شود)، بیماری‌های مربوط به تخریب اعصاب (آلزایمر، پارکینسون) همگی به اثر ضدرادیکال آزادی ملاتوین نسبت داده می‌شود. مطالعات متعدد نشان داده که کمبود ملاتونین درون‌زا (آندوژن) آسیب عصبی را افزایش می‌دهد. ملاتونین در حالت طبیعی به‌عنوان محافظت‌کننده مغز در برابر آسیب انجام وظیفه می‌کند و احتمالاً کاهش فعالیت آن در بروز بیماری‌های ناشی از تخریب عصب مثل پارکینسون و آلزایمر در دوران پیری دخالت دارد.

منابع

1. Brozuzinski, A. Melatonin in human, Journal of Sci. N. Engl. 1997; 336: 186-195.

2. Malgorzata, K. Anticarcinogenic actions of melatonin which involved antioxidative processes, Jaurnal of International Biochem Cell Biol, 2001; 33: 735-753.

3. Urbanavicius, A. Free radical damages in proteins, Journal of Biochemistry, 1997; 324: 1-18.