

## Hogyan tekintünk az antioxidánsokra

Dr. Molnár Ildikó, habilitált főorvos, kandidátus  
Immunendokrinológia, EndoMed, Debrecen, Bem tér 18/C.

### ***Mi az antioxidánsok szerepe az emberi szervezet működésében?***

**Az antioxidánsok olyan - az emberi, növényi és állati szervezetekben kis mennyiségben előforduló - anyagok, melyek meggátolják a szervezetet alkotó fehérjéknek, lipideknek és DNS molekuláknak a szabadgyökök okozta károsodását.** Ezt úgy tudják megtenni, hogy az antioxidánsok hamarabb találkoznak a szabadgyökökkel, és oxidálódnak emiatt. Az aerob folyamatok, - ami az életnek az oxigénhez való kötöttségét jelenti - sajátossága az, hogy számos reaktív szabadgyök képződik az oxigén „elégése” során. Ez a folyamat a sejtek energiát (adenozin trifoszfátot (ATP-t)) termelő mitokondrium „gyáraiban” megy végbe. Ugyanakkor sok szabadgyök keletkezik normális körülmények között a sejt folyamatok során is. Az élő szervezetek működésük során számos labilis, elektron plusszal (vagyis oxidáló tulajdonsággal) rendelkező szabadgyököt termelnek. **A szabadgyökök jellemzője az igen alacsony felezési idő és reaktivitás más anyagokkal** (kb.  $10^{-6}$  másodperc ill. ennél rövidebb felezési idő). A szabad elektronok átadása oxidálja a fehérje, lipid vagy DNS molekulákat, ami károsítja őket. **Az élő szervezetekben számos oxidációs (elektron felvétel) és redukciós (elektron leadás) folyamatlánc létezik.** Maga a mitokondriumban zajló és az oxigén „elégése” során létrejövő energia termelése is hasonló elektronátadási folyamatokon keresztül történik.

Természetesen **az élő szervezeteknek is megvannak a saját antioxidáns rendszereik,** amelyek bizonyos körülmények között kimerülnek, és felborul a szabadgyökök-antioxidánsok közötti egyensúly. A szabadgyökök túlsúlya számos betegséghez, kórfolyamatok kialakulásához vezethet. **Igen erős antioxidáns védelemmel rendelkeznek a légzőszervek és a bőr,** mivel folyamatosan ki vannak téve a levegőben található oxigén (ROS) és nitrogén (RNS) tartalmú szabadgyökök „rohamainak” (1.ábra). **Az emésztő rendszer esetében** a táplálékokkal visszük be a károsító, toxikus anyagokat, és a keletkező vagy bevitt szabadgyökök okozzák a károsodásokat.

## **A szabadgyökök képződése és jelentősége**

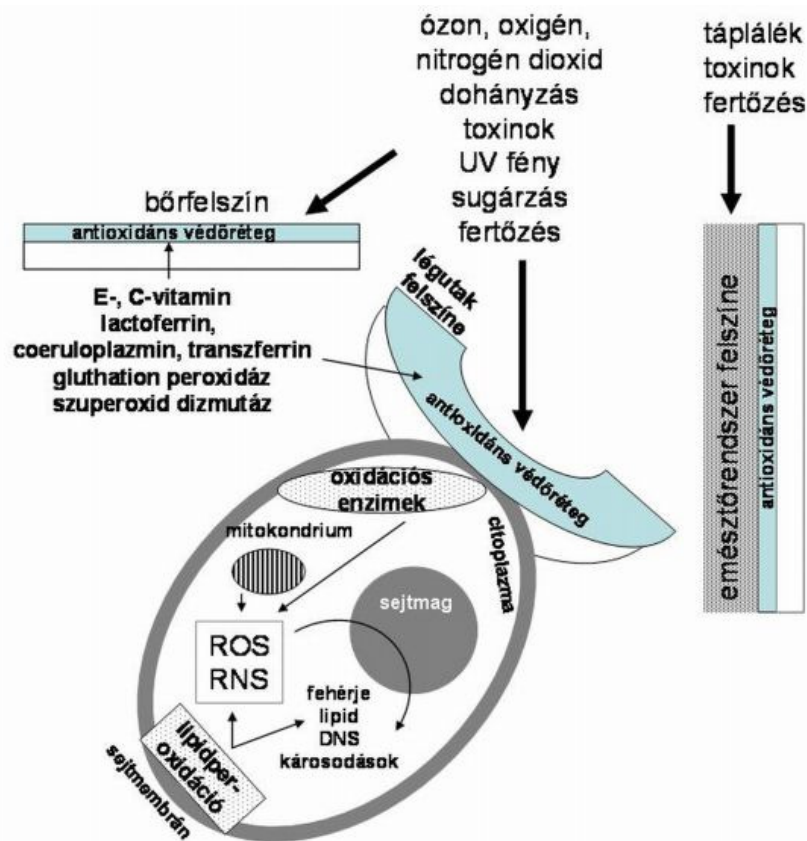
A szabadgyökök igen labilis anyagok az elektron plusz miatt. A legtöbb szabadgyök az oxigénből képződik, de jelentősek a nitrogénből és a lipidperoxidáció során képződő reaktív anyagok is. A reaktív anyagok származhatnak kívülről (**exogén forrás**) a légkörből, UV fény, sugárzás, dohányzás és toxikus anyagokból, de képződhetnek a szervezetben belül (**endogén forrás**) pl. gyulladások, fertőzések, egyéb betegségek során. **Maga a légkörben található ózon (O<sub>3</sub>) és a nitrogén dioxid (NO<sub>2</sub>) is igen reaktív anyag.** Az oxigén vízzé alakulása során (ami négy lépcsőben zajlik) a szervezetben képződő szabadgyökök az alábbiak: **szuperoxid (O<sup>-•</sup><sub>2</sub>)** és a **hydroxylgyök (•OH)**. Ugyanakkor a közti termék a **hydrogénperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)** is ide sorolható. Jól lehet nem gyök, de igen erős oxidáló képességgel bír. A **fémek**, pl. vas (Fe<sup>2+</sup>) vagy réz (Cu<sup>1+</sup>) **elősegítik** a szabadgyökök képződését.

A nitrogén monoxid (NO) nemcsak a sejtekben képződik, hanem a levegőben és a dohányfüstben is megtalálható. **A NO az oxigénnel reagálva aktív nitrát gyököt képez (NO<sup>-•</sup><sub>2</sub>).** Ezt a nitrát gyököt több peroxidáz enzim (myeloperoxidáz, eosinophil sejt-specifikus peroxidáz) oxidálja és nitrotyrozinok képződnek. **A NO oxidációja révén aktív thiol és thiol gyökök is képződhetnek.** A reaktív nitrogéngyökök kialakulásában az arginin aminosav, a nitrogén oxidáz és peroxidáz enzimek is résztvesznek.

**Miért veszélyesek a szabadgyökök?** Mert számos a normális sejt működéséhez szükséges anyaggal (fehérje, lipidek és DNS) képes reakcióba lépni és károsítani azok szerkezetét, s ezáltal a működésüket. **Lipidperoxidációnak** nevezett jelenségben a sejtmembránnal, lipoproteinekkal és egyéb lipideket tartalmazó anyagokkal lépnek reakcióba a szabadgyökök. A szabadgyökök okozta oxidációs hatásokat a sejtek szempontjából **oxidatív stressznek** is szokták nevezni. **A sejt károsodások, amit a szabadgyökök okoznak elősegítik a sejtek apoptózisát (a sejthalált), és a degeneratív folyamatok kialakulását.** (Apoptózis: sejthalálhoz vezető folyamat, „önpusztulás”; nekrozis: sejtpusztulás, gyulladással körülmények között.) A szabadgyökök a sejteken belül **beleavatkoznak a sejtszignál folyamatokba** is. Az egyes sejtekre jellemző speciális funkció a sejtszignál folyamatokon keresztül mutatkozik meg. A sejtszignál, a sejtreceptorokon keresztül a sejt belsejébe jutó és az ottani rendszereket aktiváló folyamatok jelentik. A sejtszignál a sejtmagban sejt-specifikus gének aktiválódását eredményezi, ami fehérjék, citokinek, kemokinek, növekedési faktorok, enzimek, hormonok, egyéb anyagok stb. képződéséhez vezet. A **ROS-nak (reaktív oxigéngyökök) vagy RNS-nek (reaktív nitrogéngyökök)** nevezett anyagok **képződése és felsza-**

**porodása** egyrészt gátolhatja a sejtülélésért felelős sejtszignál folyamatokat, másrészt gátolhatja az apoptózisért felelős folyamatokat.

**Azonban a fehérvérsejtekben** lévő oxidáz enzimek (pl. NAD(P)H oxidáz, myeloperoxidáz, citokrom P450, xanthin oxidáz, cyclooxygenáz, lipoxigenáz) által **képződő szabadgyököknek fontos szerepük van** az idegen anyagok, sejtek, fertőzések elleni **védekezésben, a phagocytózisban.**



1. ábra Szabadgyökök képződése és a természetes antioxidáns rétegek a légutak, bőr és emésztőrendszer felszínein. ROS: reaktív oxigén gyökök, RNS: reaktív nitrogén gyökök.

### **Az antioxidánsok felosztása, főbb típusai, és hatásuk**

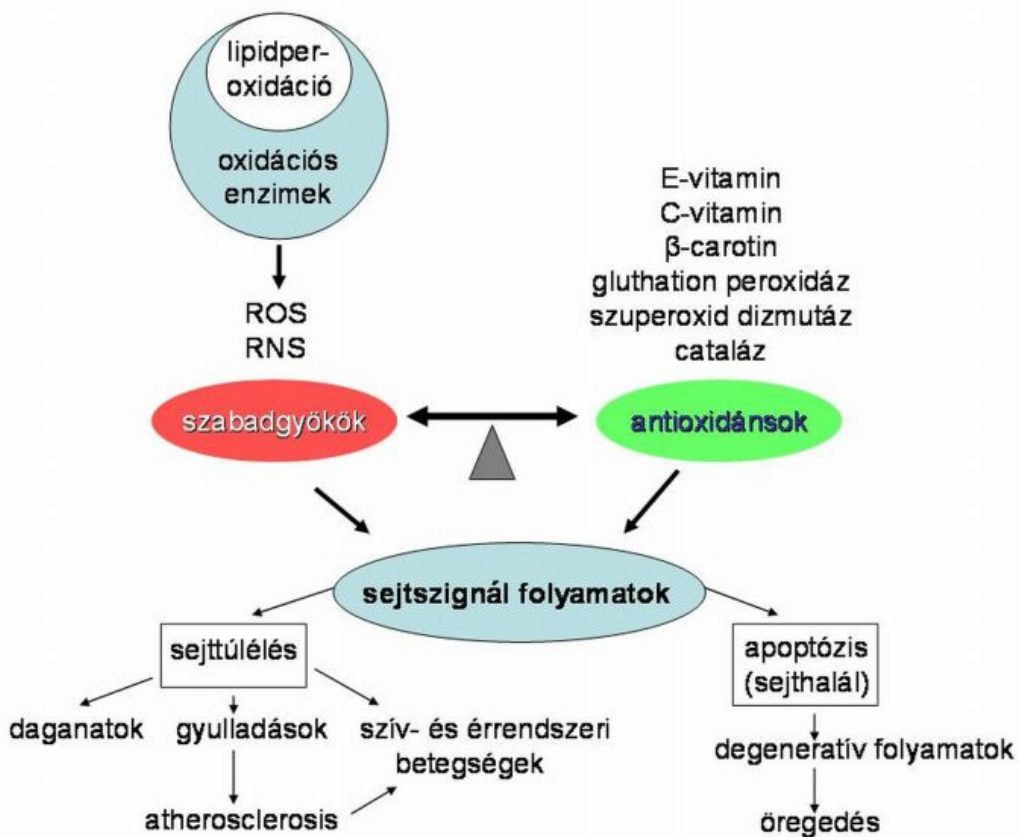
Az antioxidánsok lehetnek **exogén** (kivülről bevitt) vagy **endogén** (szervezetben belüli) anyagok. **Három nagy csoportba oszthatók:** 1/ antioxidáns enzimek, 2/ oxidációs láncolatot megszakító

anyagok, 3/ fémet kötő fehérjék. Az **antioxidás enzimek** közé tartoznak a cataláz, glutathion peroxidáz, szuperoxid dizmutáz enzimek. A cataláz enzimfehérje játszik szerepet a hidrogénperoxid vízzé és oxigénné történő lebomlásában. A sejteken belül a citoplazmában és a peroxiszomának nevezett sejtalkotó részben található. A máj és a vörösvértestek cataláz aktivitása a legnagyobb. **Glutathion peroxidáz** szintén a hidrogénperoxid és egyéb lipidperoxidok lebomlását segíti elő. Működéséhez szelén nyomelemre van szükség. Minden sejtben megtalálható, a citoplazmában és a mitokondriumokban. **Szuperoxid dizmutáz**, a szuperoxid szabadgyököket alakítja hidrogénperoxiddá. Attól függően, - hogy milyen fémkötéssel bír és hol található, - nevezik réz és cink, mangán és extraxelluláris (réz és cink tartalmú) szuperoxid dizmutáznak. Az **oxidációs láncolatot megszakító antioxidánsok**hoz tartoznak a jól ismert vitaminok C, E, A, ubiquinol 10 (Q10) és a flavonoidok. Lipidoldékony antioxidáns az E-vitamin ( $\alpha$ -tocopherol) és a Q10. Az E-vitamin gátolja a lipidperoxidációt, és ezáltal stabilizálja a membránstruktúrákat és lassítja a degeneratív folyamatokat. A C-vitamin vízoldékony antioxidáns, és számos enzim nélkülözhetetlen része, amelyek a hydroxylációs folyamatokat katalizálják. A C-vitamin elősegíti az E-vitamin és más antioxidáns hatásos formájának a visszaállítását (az oxidált forma redukálását). Ez a jelenség mutatja, hogy az **antioxidánsok más-résről prooxidánsok (oxidációt okozó anyagok) is lehetnek. Ezért kérdéses, hogy nagy dózisban és a tartósan adott antioxidánsok kedvező hatásúak maradnak-e**, vagy akár prooxidánsokként károsodásokat okozhatnak. Érdekes módon a carotinok közül, az A-vitamin előanyaga a  $\beta$ -carotin – bár a lipidperoxidációt gátolja – a nagy klinikai vizsgálatokban (szív- és érrendszeri, daganatok kialakulásában) a legszerényebb hatással bírt. Ugyanakkor a diabeteses szürkehályog kialakulásának megakadályozásában és egyéb retinopathiákban igen kedvező hatású. A legújabb adatok alapján **a C-vitamin sejtbe jutása ugyanazon a receptoron keresztül történik, ami részt vesz a cukor sejtbe jutásában is**. Ezért cukorbetegségben csökkent a sejtek C-vitamin tartalma. **Fémet kötő antioxidáns fehérjék**: lactoferrin, caeruloplazmin, transferrin, albumin. Különösen fontos szerepet játszanak a **légutak és az emésztőrendszer természetes védelmében**

### ***Tanulmányok összgezései az antioxidánsok hatásosságáról egyes betegségekben***

**A szabadgyökök szerepe különösen fontos az érrendszeri, a daganatos és a degeneratív betegségekben (2.ábra).** A lipid-

peroxidáció során jön létre az oxidált LDL (alacsony denzitású lipoprotein), ami a keringésben kimutatható. Ez indítja el az érlemezésedés kórfolyamatát, a gyulladós tüneteket, a gyulladós sejtek helyi felszaporodásával, és számos a folyamatot elősegítő aktív anyag termelődésével. A végeredmény az ér szűkülete, és vérrög általi elzáródása. A sejtszignál folyamatokon keresztül növekedési faktorok képződése és az apoptózis gátlása révén indulhatnak el a daganatos sejtburjánzások. **Az öregedésben, ami összefüggést mutat az immunrendszer csökkenő aktivitásával, kimutatható a szabadgyökök károsító szerepe.**



2. ábra Antioxidánsok és a szabadgyökök egyensúlyának a következménye, hogy milyen betegségek illetve kórfolyamatok indulhatnak el az emberi szervezetben. ROS: reaktív oxigén gyökök, RNS: reaktív nitrogén gyökök.

Éppen ezért **számos tanulmányban vizsgálták, elsősorban az E- és C-vitaminok illetve a β-carotin szerepét a betegségek**

**megelőzésében.** Összegezve az mondható, hogy a fenti vitaminok **csökkentik az érlemezsedés rizikóját.** Az E-vitamin esetében igazolták csak annak kedvező hatását a szív- és érrendszeri, ill. egyes daganatos betegségek (pl. emlőrák) megelőzésében (HOPE és HOPE-TOO tanulmányok). Ugyanakkor **számos egyéb tanulmány nem** igazolta az E-vitamin kedvező hatását. Hasonlóan ellentmondásosak azok a tanulmányok is, amelyek a C-vitamin hatását egyszer kedvezőnek, míg mások hatástalannak tartották. **Azonban a tanulmányok többségében a C- és E-vitaminok kedvező hatása a keringési és a daganatos betegségekben kimutatható.** Ugyanakkor **távolról sincs tisztázva a vitaminok szükséges mennyisége.** A vizsgálatokban igen nagy határok között mozogtak a dózisok. Azzal azonban egyet lehet érteni, hogy a **vitaminok prooxidáns hatásuk miatt tartósan igen magas mennyiségben kedvezőtlen hatással is járhatnak.**

Számos ismeret mellett még **sok kérdés tisztázatlan,** pl. az egyes vitaminok szabadgyök gátlása sejtspecifikus, és a képződő reaktív anyagok is sejt- és szövet-specifikusak. Emellett a vitaminok felszívódása, a keringésbe jutása, és lokális szöveti ill. sejten belüli koncentrációja igen nagy ingadozással bír.

### ***A testmozgás és az antioxidánsok közötti kapcsolat***

**Az antioxidánsok és a fizikai teljesítőképesség, az izomerő közötti kapcsolat még ellentmondásosabb.** Maga a fizikai aktivitás, testmozgás a szabadgyökök mennyiségének az emelkedésével jár. Ugyanakkor az is kimutatható, hogy a tartós testmozgás javítja a betegségekkel szembeni ellenállóképességet. Az **antioxidánsok bevitele az egészségeseknél is előnyös** a jó közérzet biztosításában illetve a szív- és érrendszeri, daganatos betegségek megelőzésében.

#### **Felhasznált irodalom:**

1. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM: Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of ageing. Proc Natl Acad Sci USA, 1993; 90:7915-7922.
2. Brookes PS, Yoon Y, Robotham JI, Anders MW, Shen SS: Calcium, ATP, and ROS: a mitochondrial love-hate triangle. Am J Physiol Cell Physiol 2004; 287:C817-C833.
3. Carr AC, McCall MR, Frei B: Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species. Reaction pathways and antioxidant protection. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20:1716-1723.
4. Carr AC, Zhu BZ, Frei B: Potential antiatherogenic mechanisms of ascorbate (Vitamin C) and  $\alpha$ -tocopherol (Vitamin E). Circ Res 2000; 87:349-354.

5. Ceriello A: New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a „causal“ antioxidant therapy. *Diabetes Care* 2003; 26:1589-1596.
6. Clarkson PM, Thompson HS: Antioxidants: what role do they play in physical activity and health? *Am J Clin Nutr* 2000; 72 (Suppl):637S-646S.
7. Comhair SAA, Erzurum SC: Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283:L246-L255.
8. Cross CE, van der Vliet A, Louie S, Thiele JJ, Halliwell B: Oxidative stress and antioxidants at biosurfaces: Plants, skin, and respiratory tract surfaces. *Environ Health Perspect* 1998; 106 (Suppl 5):1241-1251.
9. Cross CA, Valacchi G, Schock B, Wilson M, Weber S, Eiserich J, van der Vliet A: Environmental oxidant pollutant effects on biologic systems. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:S44-S50.
10. Droge W: Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82:47-95.
11. Engin KN: Alpha-tocopherol: looking beyond an antioxidant. *Mol Vis* 2009; 15:855-860.
12. Fuente MD: Effects of antioxidants on immune system ageing. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56 (Suppl 3):55-58.
13. Fusco D, Colloca G, lo Monaco MR, Cesari M: Effects of antioxidant supplementation on the aging process. *Clin Intervent in Aging* 2007; 2:377-387.
14. Girotti AW: Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. *J Lipid Res* 1998; 39:1529-1542.
15. Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M: NAD(P)H oxidase. Role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 2000; 86:494-501.
16. Herrera E, Jiménez R, Aruoma OI, Hercberg S, Sánchez-García I, Fraga C: Aspects of antioxidant foods and supplements in health and disease. *Nutr Rev* 2009 ;67 (Suppl 1):S140-S144.
17. Keaney JF, Simon DI JR, Freedman JE: Vitamin E and vascular homeostasis: implications for atherosclerosis. *FASEB J* 1999; 13:965-976.
18. Li Y, Schellhorn HE: New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin C. *J Nutr* 2007; 137:2171-2184.
19. Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS: Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:29-38.
20. Packer L, Weber SU, Rimbach G: Molecular aspects of  $\alpha$ -tocotrienol antioxidant action and cell signalling. *J Nutr* 2001; 131:369S-373S.
21. Ricciarelli R, Zingg JM, Azzì A: Vitamin E: protective role of a Janus molecule. *FASEB J* 2001; 15:2314-2325.
22. Rimbach G, Minihane AM, Majewicz J, Fischer A, Pallauf J, Virgli F, Weinberg PD: Regulation of cell signalling by vitamin E. *Proc Nutr Soc* 2002; 61:415-425.
23. Touyz RM: Reactive oxygen species and angiotensin II signaling in vascular cells-implications in cardiovascular disease. *Braz J Med Biol Res* 2004; 17:1263-1273.
24. Young IS, Woodside JV: Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 2001; 54:176-186.