

OKSİDATİF STRES DURUMUNDA ANTIOKSİDAN ENZİMLERİN ROLÜ - SÜPEROKSİT DİSMUTAZ (SOD), KATALAZ (CAT) VE GLUTATYON PEROKSİDAZ (GPx)

THE ROLE OF ANTIOXIDANT ENZYMES IN OXIDATIVE STRESS - SUPEROXIDE DISMUTASE(SOD), CATALASE (CAT) AND GLUTATHIONE PEROXIDASE (GPx)

Rahime ASLANKOÇ¹, Deniz DEMİRCİ², Ümmahan İNAN², Mahmut YILDIZ², Ahmet ÖZTÜRK², Mevlüt ÇETİN², E.Şirin SAVRAN², Burak YILMAZ²

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

²Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Isparta, Türkiye

Cite this article as: Aslankoç R, Demirci D, İnan Ü, Yıldız M, Öztürk A, Çetin M, Savran EŞ, Yılmaz B. The Role Of Antioxidant Enzymes İn Oxidative Stress - Superoxide Dismutase (Sod), Catalase (Cat) And Glutathione Peroxidase (Gpx). Med J SDU 2019; 26(3): 362-369.

Öz

Vücut enzimatik ve enzimatik olmayan karmaşık bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Antioksidan mekanizmalar vücut dokuları için zararlı etkilere sahip olan serbest radikallere karşı savunma sistemi geliştirirler. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) hücrede serbest radikallere karşı temel savunma hattını oluştururlar. Serbest radikaller özellikle mitokondriyal enerji üretim yoluyla sürekli olarak üretilir.

Serbest radikallerin hücrede birikmesi oksidatif strese ve hücre hasarına neden olur. Hücre reaktif oksijen türlerinde artışın nörodejeneratif, kardiyovasküler, diyabet ve böbrek hastalıkları gibi bir çok hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı ifade edilmektedir. SOD, CAT ve GPx'in hücre hasarı önlemedeki rolü sürekli olarak araştırılmaktadır.

Bu derleme makalesi, SOD, CAT ve GPx antioksidan enzimlerinin oksidatif stresi önlemedeki rolünü açıklamak için yazılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Süperoksit dismutaz, Katalaz, Glutatyon peroksidaz, Oksidatif stres, Antioksidan

Abstract

The human body has a complex antioxidant defense system that is enzymatic and non-enzymatic. Antioxidant mechanisms develop a defense system against free radicals which have harmful effects on body tissues. Superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPx) occur the basic line of defense against free radicals in the cell. Especially free radicals are produced continuously through production of mitochondrial energy. The accumulation of free radicals in the cell causes oxidative stress and cellular damage. It is stated that increased reactive oxygen species in the cell, play a role in the pathogenesis of many diseases such as neurodegenerative, cardiovascular, diabetic and kidney diseases. The role of SOD, CAT, and GPx in preventing cellular damage is constantly being investigated. This review article was written to explain the role of SOD, CAT and GPx antioxidant enzymes in preventing oxidative stress.

Keywords: Superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, oxidative stress, antioxidant

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: asrahime@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 17.05.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 24.06.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Giriş

Normal fizyolojik koşullarda, hücrelerde sürekli oluşan reaktif oksijen türleri (ROS) ile onlarla etkileşime geçen antioksidanlar arasında bir denge vardır. Bu dengenin ROS lehine bozulması yani hücrede süperoksit radikallerinin birikmesi ya da endojen savunma sistemlerinin yetersiz kalması oksidatif stres olarak tanımlanır (1, 2). Serbest radikaller organizmada moleküler düzeyde birçok etkiye neden olur. ROS'da artış hücre için toksiktir ve hücrede proteinleri, lipidleri ve nükleik asitleri hasara uğratarak hücre içi sinyal yollarını bozar (3). Serbest radikallerle uyarılan oksidatif stresin, Parkinson, Alzheimer, Huntington, Amyotrofik lateral skleroz, immün sistem bozuklukları, diyabet, kanser, kardiyovasküler bozukluklar ve kanser gibi yüzden fazla hastalığın oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir (4). Ayrıca, serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasarın ilerleyici olması, yaşlanma ve yaşlanmaya bağlı dejeneratif hastalıkların (katarakt, ateroskleroz) ortaya çıkmasına neden olmaktadır (5).

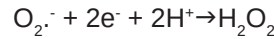
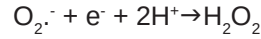
Hücrede sürekli olarak üretilen serbest radikaller vücutta normal metabolizma süresince üretilen antioksidan savunma sistemleri tarafından yok edilir. Antioksidanlar temel olarak hücrede serbest radikalleri temizleyerek hücre hasarını önler ya da geciktirir. Antioksidanlar vücutta doğal olarak üretilebildiği gibi dışardan besinlerden de sağlanabilir (6). Antioksidan savunma sistemleri enzimatik ve enzimatik olmayan karmaşık sistemlere sahiptir. Bu nedenle hücrede birinci, ikinci, üçüncü antioksidan savunma mekanizmalarından bahsedebiliriz. Birinci savunma hattı serbest radikallerin oluşumunu baskılayan süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) antioksidan savunma sistemleridir (7).

Reaktif Oksijen Türleri; Oluşum Mekanizması ve Fonksiyonu

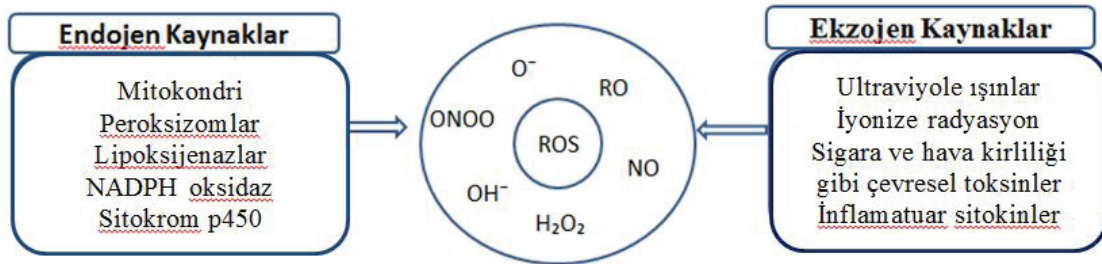
Serbest radikaller, dış orbitallerinde bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron içeren moleküler yapılar

olarak tanımlanır. Bu moleküller oksijenin kısmen indirgenmesi sonucu oluşan kısa ömürlü ve güçlü oksidan özellikte oksijen metabolitleridir. Bu serbest oksijen radikalleri başka bir radikalle veya radikal olmayan bir ajanla birleşir. Böylece organizmada moleküler düzeyde birçok biyolojik etkiye neden olur. Ekzojen ve endojen serbest radikallerin oluşumu engellenemez (8). Hem metabolik süreçler (hücre solunum) hem de çevresel oksidanların (ilaç toksisitesi, sigara dumanı, ultraviyole radyasyon, hava kirliliği, yoğun fiziksel aktivite ve alkol gibi) etkisi ile sürekli olarak üretilir (9, 10) (Şekil 1).

Serbest radikallerin kaynağı moleküler oksijendir. Moleküler oksijen paralel spin durumunda iki eşlenmemiş elektrona sahiptir. Organizmadaki geçiş metallerini (Fe, Cu gibi) içeren enzimler vasıtasıyla moleküler oksijene tek elektron transferi ile oksitlenme reaksiyonları meydana gelir. Eşlenmemiş elektron içeren moleküler oksijen, ROS oluşumunda önemli rol oynar (11). ROS hem serbest radikalleri hem de hidrojen peroksit (H_2O_2), süperoksit ($O_2^{\cdot-}$), singlet oksijen ($1/2 O_2$) ve hidroksil radikali (OH) gibi serbest radikal olmayan oksijenli molekülleri içerir. Hidrojen peroksit (H_2O_2), süperoksit ($O_2^{\cdot-}$), singlet oksijen ($1/2 O_2$) ve hidroksil radikali (OH) gibi aktifleşmiş oksijen türleri oldukça reaktiftir ve organlarda toksik etkilere yol açar. Hidrojen peroksit (H_2O_2), süperoksidin çevresindeki moleküllerden bir elektron veya moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması sonucu oluşan peroksidin iki proton (H^+) ile birleşmesi sonucu meydana gelir (12).

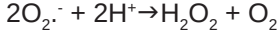


Biyolojik sistemlerde hidrojen peroksidin üretimi süperoksidin ($O_2^{\cdot-}$) dismutasyonu ile gerçekleşir. Bu reaksiyonda iki tane süperoksit molekülü iki proton alarak hidrojen peroksit ve moleküler oksijeni oluşturur. Süperoksit dismutaz enzimi bu reaksiyonu katalizler ya



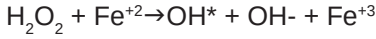
Şekil 1
Reaktif Oksijen Türlerinin (ROS) Kaynakları

da spontan olarak gerçekleşir (13).

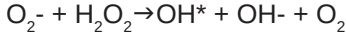


Hidrojen peroksit serbest radikal değildir. Ancak ROS kapsamına girer ve serbest radikal oluşumunda önemli rol oynar. Çünkü hidrojen peroksit, geçiş metallere (Fe+2, Cu+ gibi) varlığında Fenton reaksiyonu ile ve süperoksit radikallerinin varlığında Haber-Weiss reaksiyonu sonucunda hidroksil radikalini (OH*) oluşturur (Şekil 2). OH* radikali, DNA, proteinler, lipitler, aminoasitler, glikoz ve metallerle etkileşime girebilen en güçlü oksitleyici radikal olarak tespit edilmiştir (14, 15).

Fenton reaksiyonu



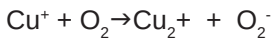
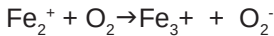
Haber-Weiss reaksiyonu



Şekil 2

Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonu

Süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$) oksijen (O_2) molekülünün bir elektron alarak indirgenmesi sonucu oluşur. İndirgenmiş geçiş metallere otoksidasyonunda süperoksit radikali meydana getirebilir. Süperoksit radikali yüksek derecede reaktif değildir ve direkt olarak zarar vermez. Bu radikal anyonun asıl önemi, hidrojen peroksit kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır.



Süperoksit radikali çoğunlukla mitokondride oluşur. Mitokondride enerji dönüşümü sırasında meydana gelen az miktarda elektron kaçakları oksijenin $O_2^{\cdot-}$ 'lerine dönüşümüne neden olur ve Parkinson gibi çeşitli hastalıkların oluşumunda rol oynar (16).

Serbest radikaller nitrojen kaynaklı olabilir. Reaktif nitrojen türleri (RNS) nitrik oksit ve nitrojen dioksittir. Nitrik oksit, L-arjininin nitrik oksit sentaz (NOS) enzimleri tarafından sentezlenmesiyle oluşur ve vazodilatör bir etkiye sahiptir. İmmün sistem reaksiyonu sonucunda monositler, makrofajlar ve nötrofiller tarafından salınır. Nitrik oksit süperoksit radikali ile reaksiyona girerek yüksek oranda reaktif, zarar verici ve oldukça güçlü bir oksidan olan peroksinitriti oluşturur. Peroksinitrit ($ONOOH$), hidroksile benzer şekilde davranır ve DNA hasarından sorumludur.

Lipit Peroksidasyonu ve Malondialdehit

Serbest radikaller hücre membranındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları ile kolayca reaksiyona girerek lipit peroksidasyonunu meydana getirir. Lipid peroksidasyonu yağ asidi zincirlerinden hidrojen atomlarının koparılması sonucunda yağ asidi zincirinin bir lipid radikali (L^*) özelliği kazanması ile başlar. Lipid radikali daha sonra bir dizi değişikliğe uğrar. Lipid radikallerinin moleküler oksijenle reaksiyona girmesi sonucu lipid peroksit radikalleri (LOO^*) oluşur. Lipit peroksit radikalleri membran yapısındaki diğer yağ asitlerini etkileyerek yeni lipid radikalleri oluşumuna neden olur. Bu reaksiyonda açığa çıkan hidrojeni lipid peroksit bağlayarak lipitperoksitlerine ($LOOH$) dönüştürür. Böylece zincirleme bir reaksiyon başlamış olur. Lipid peroksitler yıkıldığında açığa çıkan yıkım ürünleri (acrolein, malondialdehit, 4-hidroksinonenal) biyolojik olarak aktiftir. Bunlar ya hücrede metabolize edilir ya da hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayar (14, 17).

Malondialdehit (MDA), çoklu doymamış yağ asidi peroksidasyonunun ana ve en çok çalışılan ürünüdür. MDA yağ asidi oksidasyonunun spesifik yada kantitatif bir göstergesi olmamakla beraber lipit peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir. 1960'lardan bu yana, in vivo ve in vitro olarak oksidatif stres seviyesini ölçmek için bu molekül değerlendirilmiş ve birkaç yöntem geliştirilmiştir (18).

MDA, araşidonik asidin ve daha büyük çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) enzimatik veya enzimatik olmayan yolla ayrışması sonucu oluşan son üründür. Enzimatik süreçlerle MDA üretimi iyi bilinmektedir. Fakat MDA kimyasal olarak kararlı, ROS'a göre membrandan daha kolay geçebilen, 4-HNE (4-hidroksinonenal) ve metil-glikoaldan daha az toksik olmasına rağmen, MDA'nın biyolojik fonksiyonları ve muhtemel doza bağlı rolü araştırılmamıştır (19). Bazı çalışmalar MDA'nın gen ekspresyonunu düzenleyici ve haberci olarak çalıştığını göstermiştir (20, 21). Öte yandan, enzimatik olmayan işlemlerle MDA üretimi, potansiyel terapötik değerlerine rağmen yeterince anlaşılmamıştır. Çünkü bu ürünün proteinlerin veya DNA gibi çoklu biyomoleküller ile reaksiyona girme kabiliyeti yüksektir (22). Bu nedenle yapılan çalışmalarda aşırı MDA üretimi oksidatif stresin bir göstergesi olarak Alzheimer hastalığı, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, karaciğer hastalıkları ve Parkinson gibi farklı patolojik durumlarla ilişkilendirilmiştir (17, 23, 24).

MDA, tiyobarbitürik asitle (TBA) kolay reaksiyona girmesi nedeniyle omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu için uygun bir biyobelirteç olarak uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. TBA testi, yoğun

renkli bir kromojen floresan renk absorbanı elde etmek için TBA'nın MDA'ya reaktivitesine dayanır.

Oksidatif Stres ve Fizyopatoloji

Oksidatif Stres ve Nörodejeneratif Hastalıklar

Lipoperoksidasyon sonucu membran fosfolipidlerinin azalması Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıkların majör nedeni olabilir. Lipit oluşumu ve azalmış antioksidan enzim aktiviteleri Alzheimer hastalarının beyinde plak oluşumuna neden olmaktadır. Oksidatif stres belirteçleri (akrolein, malondialdehit, hidroksinonenal gibi) yapılan çalışmalarda Alzheimer hastalarının beyin dokusunda ve beyin omurilik sıvılarında tespit edilmiştir. Hücrede ROS üretimi nöronal glikoz taşıyıcısı GLUT3'ün, glutamat taşıyıcılarının, Na⁺/ K⁺ ATPaz pompasının, membran proteinlerinin fonksiyonlarının, iyon transportunun ve kinazların aktivitesinin bozulmasına yol açarak nörodejeneratif hastalıkların oluşmasına neden olur (4). Parkinson, oksidatif stres durumunda oluşan diğer bir nörodejeneratif hastalıktır. Malondialdehit ve hidroksinonenal gibi lipit peroksidasyon ürünlerinin substantia nigrada yoğunluğunun artması Parkinson hastalığının oluşumunda kilit rol oynamaktadır (25). Oksidatif stres ayrıca Down sendromunun temel biyolojik yapısına katılır. Yani serbest radikallerin metabolizmadaki dengesizliği Down sendromu fizyopatolojisinde önemli rol oynar (4).

Oksidatif Stres ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Oksidatif stres aterosklerozun fizyopatolojisinde önemli rol oynar (26). Oksidasyon, düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) makrofajlar tarafından alınımı başlatır. Ayrıca oksidasyon süreci proinflamatuvar etkileri olan lipitlere okside olabilir. Ayrıca LDL'nin dışında kan damarları duvarında bulunan diğer lipidler ve lipoproteinler inflamasyon ve ateroskleroza neden olabilir (4). Deneysel ve klinik çalışmalar oksidatif stres ve ROS'un atriyal fibrilasyon patogenezinde, ve kalbin elektriksel ritminin patogenezinde rol oynadığını göstermiştir (27). Ayrıca damar endotel hücrelerinde bulunan NADPH oksidazlar, nitrik oksit sentaz metabolizmasının önemli enzimlerindedir. Nitrik oksit (NO) sentezinin artmasının toksik etkileri olduğu bilinmektedir. NO'nun önemli reaksiyonlarından birisi oksijen radikallerinden süperoksit anyonu ile reaksiyona girmesidir. Böylece fazla reaktif olmayan NO daha reaktif olan peroksinitriti oluşturur. Peroksinitrit özellikle proteinlerdeki tirozil, sisteinil ve triptofan halkalarının nitritlenmesine neden olmaktadır. NO ekspresyonunda artış makro ve mikro vasküler hastalıklarla ilişkilendirilmektedir (28).

Oksidatif Stres ve Kansere

Oksidan ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması, DNA gibi tüm temel biyolojik bileşiklerin za-

rar görmesini, membran lipitleri ve hücre ölümlerinin oluşmasına neden olabilir. Kansere hücrelerinin sağlıklı hücrelerden daha fazla miktarda reaktif oksijen türü ile karakterize olduğu ve reaktif oksijenli türlerin kanser fenotipinin korunmasından sorumlu olduğu kanıtlanmıştır. ROS onkogenler için uyarıcı olarak tanımlanmıştır (29). ROS, hücre membran proteinlerine, lipit, lipoprotein ve DNA'ya önemli derecede zarar verir. Oksidatif hasar sonucu oluşan malondialdehit DNA yapısındaki bazlarla reaksiyona girerek mutajenik etki gösterir. Hidroksil radikalleri DNA bazlarının oksidatif hasarına veya zincirlerin kopmasına neden olur. Hidroksilin DNA ile etkileşmesi kanser oluşumunda önemli rol oynar (4).

Oksidatif Stres ve İnflamatuvar Hastalıklar

Astım ve alerjik rinit dahil kronik inflamasyon ve oksidatif stres arasında oksidatif türler ve antioksidanlar arasında bir korelasyon olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Hidroksil radikallerinin, süperoksit radikal anyonlarının ve peroksitlerin artması hava yolu mukozasında bir dizi değişikliği başlatabilir. Lipit peroksidasyonu, hava yollarında mukozal duyarlılık ve sekresyonda artış aynı zamanda vasküler permeabilitede artışa neden olur. Temelde oksidatif stres araşidonik asit metabolizmasını bozar hava yolu ve sistemik inflamasyon oluşumunu artırır. Epidemiyolojik çalışmalar oksidatif stresin astım riskini arttırdığını göstermektedir (30).

ROS üretiminin artması romatoid artrit patogenezinde önemli rol oynar. İnflamasyon fagositik hücreleri aktive eder. Artan fagositik hücreler sinoviyal inflamatuvar proliferatif cevabı güçlendirir. Tekrarlayan hipoksi ve reoksijenasyon döngüleri sinovyal perfüzyondaki değişikliklerle bağlantılıdır ve hipoksi ile uyarılan faktör-1- α ve nükleer faktör-k-B tetikleyebilir. Hücresel oksijenasyon ve sitokin stimülasyonundaki değişiklikler bu iki faktör ile düzenlenebilir. Bu faktörlerdeki artış sinoviyal inflamasyonla sonuçlanır (31, 32).

Birinci Basamak Antioksidan Savunma Sistemleri

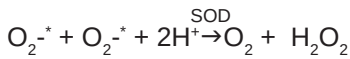
Hücrede lipit, protein ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin serbest radikaller tarafından oksidasyonunu önleyebilen veya geciktirebilen maddelere antioksidan, bu mekanizmalara ise antioksidan savunma sistemleri denir. Antioksidanlar serbest radikallere elektron transferi yaparak hücresel düzeydeki hasarı engellemektedir. Antioksidanların dört farklı mekanizması vardır. (1) Temizleme etkisi; serbest oksijen radikallerini etkileyerek onların tutulması ya da oksidanları daha zayıf bir moleküle dönüştürerek etkisizleştirir. Antioksidan enzimler ve mikromoleküller bu yolla etki eder. (2) Baskılama etkisi; Oksidanlara bir hidrojen aktararak onları etkisiz hale getirme ya da

etkilerinin veya reaksiyon hızlarının azaltılması. Vitaminler ve flavonoidler ise etkilerini bu yolla gösterirler. (3) Onarma etkisi; serbest radikallerin lipiti protein ve DNA gibi yapılarda oluşturdukları biyolojik hasarın onarılması. (4) Zincir koparma etkisi; serbest oksijen radikallerini bağlayarak, zincirlerini kırıp işlevlerinin engellenmesi (33).

Antioksidanların bir kısmını vücut diyetle alırken (enzimatik olmayan) bir kısmını kendisi hücre düzeyinde (enzimatik olarak) üretir. Vücudun serbest radikallere karşı ürettiği birinci basamak antioksidanlar (enzimatik); katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidazdır (34). Sağlık açısından önemli enzimatik olmayan antioksidanlar vardır. Bunlar; A, E ve C vitaminleri, sebze, meyve, baharat, tahıllarda yaygın olarak bulunan fenolik maddeler, resveratrol (35) ile kuersetin (36) ve kateşin (37) gibi flavonoidlerdir. Normal fizyolojik koşullarda bu antioksidanların hücre içi seviyeleri ve aktiviteleri arasında denge vardır. Birçok çalışma, enzimatik antioksidanların (SOD, CAT, GPx) ve enzimatik olmayan antioksidanların (C Vitamini, E Vitamini, karotenoidler, lipoik asit ve diğerleri) oksidatif strese karşı korunmasında çeşitli rolleri olduğunu gösterdi (38- 43).

Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit dismutaz (SOD), ROS ve süperoksit anyon radikallerine karşı en önemli antioksidan savunma sistemidir. SOD bir süperoksit radikalini O_2^- molekülüne yükseltgeyip, diğer bir süperoksit radikalini ise daha az reaktif bir molekül olan hidrojen perokside (H_2O_2) indirgenmesini katalize eder.



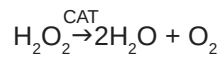
SOD'un üç farklı izoformu vardır. Bunlar; Cu-Zn-SOD (SOD 1), Mn-SOD (SOD 2) ve Cu-SOD (SOD 3) (24). SOD 1, 32,000 dalton ağırlığında ve sitoplazmada, nükleer bölmelerde ve lizozomlarda bulunur. SOD 1 gen mutasyonları Down sendromu, Amniyotrofik Lateral Skleroz (ALS) hastalıklarının patofizyolojisinde rol oynamaktadır (44). SOD 2, aerobik hücrelerin mitokondrisinde bulunur ve 23,000 dalton ağırlığındadır. SOD 2, hücre farklılaşmasında, tümörögenesizde ve pulmoner toksisite ile uyarılan hipoksizde majör rol oynar. Ayrıca, SOD 2 gen mutasyonları nadir görülen ailesel motor nöron hastalıkları, idiyopatik kardiyomyopati ve erken yaşlanma ile ilişkilendirilebilir (44, 45). SOD 3, SOD ailesinin en son tespit edilen üyesidir. Bu enzim 135,000 dalton ağırlığında, plazmada, lenfte ve sinoviyal sıvıda bulunur. SOD 3 özellikle damar duvarlarında yüksek oranda bulunur. Vasküler düz kas hücrelerinin büyük oranda SOD 3 sentezlediği gösterilmiştir. Bu hücrelerin vasküler duvardaki enzi-

min ana kaynağı olduğu düşünülmektedir. Histamin, vazopressin, oksitosin, endotelin-1, anjiyotensin-II ve serotonin, bir G-protein bağlı mekanizma yoluyla vasküler düz kas hücrelerinde EC-SOD ekspresyonunu düzenleyebilir (46). SOD 3, heparine karşı yüksek afiniteye sahiptir. Bu nedenle heparin ve heparan sülfat protein kinaz C aracılı mekanizma ile SOD 3 ekspresyonunu düzenleyebilir. SOD 3 seviyelerinin düzenlenmesi, ateroskleroz, koroner arter hastalıkları (47), hipertansiyon (48), diyabet (49) ve iskemi / reperfüzyon (50) hasarı gibi vasküler kaynaklı hastalıkların patogenezinde özellikle önemli rol oynayabilir. Farelerde SOD 3'ün, hipokampus, striatum, suprakiazmatik çekirdek, glial hücreler, beyin omurilik sıvısı bulunduğu ifade edilmektedir. Bu nedenle, SOD 3 ekspresyonu, öğrenme ve bellek, serebral iskemi, travmatik beyin hasarı gibi nörolojik bozukluklarla ilişkilendirilebilir. Ayrıca romatoid artrit, akut akciğer hasarı ve inflamasyonun patogenezinde önemli rol oynar (46). SOD enzim eksikliği yaygındır. SOD seviyesinin düşmesi serbest radikal oluşumunu artırır. Yaşlanma ile birlikte SOD seviyeleri azalır. Günlük SOD desteğini bağışıklık sistemini koruyarak hastalıklara yakalanma şansını ve yaşlanma sürecini azaltır. SOD kaynakları içinde lahanası, Brüksel lahanası, buğday çimi, arpa çimi ve brokoli sayılabilir (34).

Katalaz (CAT)

Katalaz (CAT) enzimi temel olarak peroksizomlarda bulunur. Memeli hücrelerinin mitokondrilerinde yoktur. Bunun tek istisna yeri sıçan kalbinde bulunan mitokondridir (34). Mitokondride oksijenin suya indirgenmesi sırasında, toplam oksijen tüketiminin %1-2'si, potansiyel olarak süperoksit ve hidrojen peroksiti gibi sitotoksik türlerin oluşumuna yol açar. Artan süperoksit radikalleri mitokondriye hasar verir. ROS'un oluşturabileceği hasara karşı antioksidan savunma sistemleri önlem alır. Mitokondride oluşan süperoksit radikalleri ilk olarak Mn-SOD (SOD 2) ve glutatyon peroksidaz enzimleri tarafından yok edilir. Ancak önemli bir miktar H_2O_2 mitokondriden ayrılarak sitoplazmaya geçer (51).

Mitokondriden sitozole geçen H_2O_2 'in detoksifikasyonu peroksizomlar tarafından sentezlenen CAT enzimi tarafından gerçekleştirilir. Peroksizomlardan sentezlenen CAT, glutatyon peroksidaza göre daha yüksek kararlı durumdaki H_2O_2 konsantrasyonlarını temizler (51). Glutatyon peroksidaz'ın H_2O_2 'e karşı Km'si (Michaelis-Menten Sabiti) CAT'a göre daha düşüktür. Yani, glutatyon peroksidaz daha düşük konsantrasyonlarda H_2O_2 'i parçalar.



Katalaz, her bir polipeptit alt birimi yapısında tek bir ferriprotoporfirin içeren bir hemoproteindir. H_2O_2 moleküllerini sürekli olarak izler ve yoğunlukları artar. CAT bir saniyede milyonlarca H_2O_2 molekülünü parçalayabilir (34). CAT etkinliği iki adımda gerçekleşir. Bir hidrojen peroksit molekülü Hem'i bir oksiferril türüne okside eder. Bir oksidasyon eşdeğeri, bir porfirin halkasından ve demirden çıkarıldığı zaman bir porfirin katyon radikali meydana gelir. İkinci bir hidrojen peroksit molekülü, dinlenme durumu enzimini yeniden oluşturmak için bir oksijen ve su molekülü üreten bir indirgeyici ajan olarak görev yapar (52). Hidrojen peroksit düşük miktarlarda hücre proliferasyonunda sinyal iletimi, hücre ölümü, karbonhidrat metabolizması, mitokondriyal fonksiyon ve trombosit aktivasyonu ve normal tiyol redoks dengesinin korunması gibi bazı fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde rol oynar (53). Ancak yüksek konsantrasyonlarda hücre için çok zararlı olduğu ifade edilmektedir (34). Bu nedenle, CAT'ın hücrelerde H_2O_2 konsantrasyonunu etkili bir şekilde sınırlayabilmesi, fizyolojik süreçlerde birinci basamak antioksidan savunma enzimi olarak rol oynaması önemlidir. CAT enzimin eksikliği veya mutasyonu çeşitli hastalık koşulları ve anormallikler ile ilişkilendirilmektedir. Yapılan çalışmalarda, CAT gen aktivitesinin değişmesi ve genetik polimorfizm ile bireylerde oksidatif DNA hasarı ve kanser duyarlılığı riskinin arttığı (54), CAT'ı kodlayan gendeki polimorfizmin sonucunda mental bozuklukların gelişimi ifade edilmektedir (55). Diğer çalışmalarda, CAT düzeyi düşük olan kişilerin tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon için daha fazla eğilimli oldukları (56) ve bazen ateroskleroz ve neoplazmadan etkilendikleri gösterilmektedir. CAT bu anlamda en çok çalışılan enzim sınıflarından biridir ve birçok farklı organizmada antioksidan çalışmalarının temelini oluşturmaktadır (52).

Glutasyon Peroksidaz (GPx)

Glutasyon peroksidaz mitokondri ve bazen de sitozolde hidrojen peroksidi suya parçalayan önemli bir antioksidandır (46). Çoğu zaman aktivitesi selenyuma bağlıdır. Bu nedenle selenyuma bağlı olan - GPx ve selenyuma bağlı olmayan - GPx olarak ayrılabilir. GPx asıl önemli rolü oksidatif strese karşı hücreyi korumadır (57). Tanımlanmış en az 8 tane GPx enzimi vardır; GPx1-GPx-8. GPx 1-8 genleri sırasıyla 3, 14, 5, 19, 6, 6, 1 ve 5 kromozomlarına eşlenir. GPx'lerin ekspresyonunun olduğu yerler; GPx1 selenyum bağımlıdır ve hemen hemen her dokuda; GPx2, gastrointestinal sistemde; GPx3 ekspresyonu başlıca böbrekte, ancak çeşitli dokularda eksprese edilir ve glikoprotein olarak hücre dışı sıvılara salgılanır; GPx4 fosfolipid hidroperoksitleri azaltan tek GPx enzimidir. Ayrıca enzim oksidatif strese apoptotik tepkiye aracılık eden ve sperm olgunlaşmasında bağımsız yapı-

sal role sahip olan mitokondriyal bir izoforma sahiptir (24); GPx5 ve GPx6 selenyum içermez ancak GPx6 insan gen araştırmalarında selenoprotein olarak tanımlanmıştır. GPx7 ve GPx8 selenyumdan bağımsız hidrojen peroksit temizleyicisi olarak görev yapmaktadır. Araştırmalara göre düşük GPx seviyeleri antioksidan sistemin bozulmasına neden olur. Sonuçta, membran yağ asitler ve fonksiyonel proteinlerde oksidatif hasarın oluşması buna bağlı olarak nörotoksik hasarın gelişmesi ve nörodejenerasyon ile birlikte kalıcı hasarların oluşması antioksidan savunma sisteminin bozulduğunu göstermektedir (58). Başka bir çalışmada, elektriksel alanla uyarılan testis dokusunda GPx'in azaldığı, sperm DNA hasarının olduğu, sperm sayısında ve motilitesinde azalmanın meydana geldiği gösterilmiştir (25). Blankenber ve ark. (2003) yaptıkları çalışmada koroner arter hastalığı olan hastalarda, GPx1 aktivitesinin azalması kardiyovasküler hastalık riski ile bağımsız olarak ilişkilendirilebileceğini göstermiştir (59).

Sonuç

Serbest radikaller kardiyovasküler, inflamatuvar, kanser ve nörodejeneratif hastalıkların patafizyolojisinde rol oynar. Antioksidanlar serbest radikal oluşumunu önleyerek doku hasarını önler ya da azaltır. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutasyon peroksidaz (GPx) enzim aktiviteleri hücrede temel savunma sistemlerini oluşturur ve oksidatif hasarın neden olduğu hastalıklara karşı kilit rol oynar.

Kaynaklar

1. Sies H, Cadenas E. Oxidative stress: damage to intact cells and organs. *Philos. Trans. R. Soc.* 1985; B311: 617-31
2. Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochemical Society Transactions*; 35, part 5.
3. Lopez-Alarcon C, Denicola A. Evaluating the antioxidant capacity of natural products: a review on chemical and cellular-based assays. *Anal. Chim. Acta*; 2013; 763: 1e10.
4. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2015; 97: 55-74
5. Percival, M., Antioxidants. *Clinical Nutrition Insights* 1998; 10:1-4
6. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev.* 2010; 4(8): 118-126.
7. Niki E. Antioxidant defenses in eukaryotic cells. In: Poli G, Albano E, Dianzani MU, editors. *Free radicals: From basic science to medicine*. Basel, Switzerland: Birkhauser Verlag; 1993. pp. 365-73.
8. Poljsak B, Jamnik P, Raspor P, Pesti M. Oxidation-antioxidation-reduction processes in the cell: impacts of environmental pollution, in: N. Jerome (Ed.), *Encyclopedia of Environmental Health*, Elsevier, 2011, pp. 300e306.
9. Poljsak B, Suput D, Milisav I. Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants. *Oxid. Med. Cell. Longev* 2013;2013: Article ID 956792, 11 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/956792>.

10. Sen S, Chakraborty R, Sridhar C, Reddy YSR, De B. Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: Current status and future prospect. *Int J Pharm Sci Res* 2010; 3(1): 91-100.
11. Gutteridge JMC. Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection, *Chem. Biol. Interact.* 1994; 91: 133-140.
12. Kohen R, Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification, *Toxicol. Pathol.* 2002; 30(6): 620- 650.
13. Miao L, Clair DKS. Regulation of superoxide dismutase genes: implications in disease, *Free Radic. Bio. Med.* 2009;47: 344-356.
14. Young IS, Woodside J V. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol.* 2001; 54: 176-186.
15. Al-Omar MA, Beedham C, Alsarra IA. Pathological roles of reactive oxygen species and their defence mechanisms. *Saudi Pharm J.* 2004;12: 1-18.
16. Valko M, Izakovic M, Mazur M, Christopher J, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol. Cell. Biochem.* 2004; 266(1-2): 37-56.
17. Ayala A, Munoz MF, Argüelles S. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2014; 2014: Article ID 360438, 31 pages
18. Frankel EN, Neff WE. Formation of malonaldehyde from lipid oxidation products. *Biochim Biophys Acta* 1983;754(3): 264-270.
19. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and Biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radical Biology and Medicine* 1991;11(1): 81–128
20. Wang X, Lei XG, Wang J. Malondialdehyde regulates glucose-stimulated insulin secretion in murine islets via TCF7L2-dependent Wnt signaling pathway. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2014; 382(1): 8–16.
21. Garcí a-Ruiz I, de la Torre P, D'iaz T, Esteban E, Fernandez I, Munoz T, et al. "Sp1 and Sp3 transcription factors mediate malondialdehyde-induced collagen alpha 1(I) gene expression in cultured hepatic stellate cells," *The Journal of Biological Chemistry* 2002; 277(34): 30551–30558
22. Blair IA. DNA adducts with lipid peroxidation products," *Journal of Biological Chemistry* 2008;283(23): 15545–15549.
23. Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2005; 15: 316-328
24. Sanyal J, Bandyopadhyay SK, Banerjee TK, Mukherjee SC, Chakraborty DP, Ray BC, Rao VR. Plasma levels of lipid peroxides in patients with Parkinson's disease. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2009;13(2): 129–132.
25. Gandhi S, Abramov AY. Mechanism of oxidative stress in neurodegeneration. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2012 (2012), <http://dx.doi.org/10.1155/2012/428010>. Article ID 428010, 11 pages.
26. Meagher E, Rader DJ. Antioxidant therapy and atherosclerosis: animal and human studies. *Trends Cardiovasc. Med.*2001; 11: 162-165.
27. Rodrigo R. Prevention of postoperative atrial fibrillation: novel and safe strategy based on the modulation of the antioxidant system. *Front. Physiol.* 2012;3: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2012.00093>. Article 93.
28. Manea A. NADPH oxidase-derived reactive oxygen species: involvement in vascular physiology and pathology. *Cell. Tissue Res.* 2010; 342: 325-339.
29. Tandon VR, Sharma S, Mahajan A, Bardi GH. Oxidative stress: a novel strategy in cancer treatment, *JK Sci.* 2005;7 (1): 1-3.
30. Sequeira S, Rao AV, Rao A. Increased oxidative stress and altered antioxidants status in patients with chronic allergic rhinitis. *Adv. Biosci. Biotechnol.* 2012;3: 951-956.
31. Mirshafiey A, Mohsenzadegan M. The role of reactive oxygen species in immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* 2008;7: 195-202.
32. Hitchon CA, El-Gabalawy HS. Oxidation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2004; 6: 265-278.
33. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2007; 39: 44–84
34. Ighodaro OM, Akinloye OA. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine* 2018;54: 287–293.
35. Aslankoc R, Gumral N, Saygin M, Senol M, Asci H, Cankara FN, Comlekci S. The impact of electric fields on testis physiopathology, sperm parameters and DNA integrity—The role of resveratrol. *Andrologia* 2018;50:e12971.
36. Postaci I, Coskun O, Senol N, Aslankoc R, Comlekci S. The physiopathological effects of quercetin on oxidative stress in radiation of 4.5 g mobile phone exposed liver tissue of rat. *Bratisk Lek Listy.* 2018;119(8):481-489.
37. Lotito SB, Fraga CG. (+)-Catechin prevents human plasma oxidation. *Free Radic Biol Med.* 1998;24: 435-441
38. Kojo S. Vitamin C: Basic metabolism and its function as an index of oxidative stress. *Curr. Med. Chem.* 2004; 11: 1041–1064.
39. Landis GN, Tower J. Superoxide dismutase evolution and life span regulation. *Mech. Ageing Dev.* 2005; 126, 365–379.
40. Sharoni Y, Danilenko M, Dubi N, Ben-Dor A, Levy J. Carotenoids and transcription. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2004;430: 89–96.
41. Smith AR, Shenvi SV, Widlansky M, Suh JH, Hagen TM. Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress. *Curr. Med. Chem.* 2004; 11: 1135–1146.
42. Topsakal S, Ozmen O, Aslankoc R, Aydemir DH. Pancreatic damage induced by cigarette smoke: the specific pathological effects of cigarette smoke in the rat model. *Toxicol Res (Camb).* 2016;5(3): 938-945.
43. Saygin M, Ozmen O, Erol O, Ellidağ HY, İlhan I, Aslankoc R. The impact of electromagnetic radiation (2.45 GHz, Wi-Fi) on the female reproductive system: The role of vitamin C. *Toxicol Ind Health.* 2018;34(9): 620-630.
44. Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radical Biology & Medicine* 2002; 33(3): 337–349.
45. Takada Y, Hachiya M, Park SH, Osawa Y, Ozawa T, Akashi M. Role of Reactive Oxygen Species in Cells Overexpressing Manganese Superoxide Dismutase: Mechanism for Induction of Radioresistance. *Molecular Cancer Research* 2002;1: 137–146.
46. Fattman CL, Schaefer LM, Oury TD. Extracellular superoxide dismutase in biology and medicine. *Free Radical Biology & Medicine* 2003; 35(3): 236–256.
47. Landmesser U, Merten R, Spiekermann S, Buttner K., Drexler H, Hornig B. Vascular extracellular superoxide dismutase activity in patients with coronary artery disease: relation to endothelium-dependent vasodilation. *Circulation*; 2000;101:2264–2270.
48. Fukai T, Siegfried MR, Ushio-Fukai M, Griendling KK, Harrison DG. Modulation of extracellular superoxide dismutase expression by angiotensin II and hypertension. *Circ. Res.*1999; 85: 23–28.
49. Kimura F, Hasegawa G, Obayashi H, Adachi T, Hara H, Ohta M, et al. Serum Extracellular Superoxide Dismutase in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1246–1250.
50. Schneider MP, Sullivan JC, Wach PF, Boesen RI, Yamamoto T, Fukai T, Harrison DG, Pollock DM, Pollock JS. Protective role

- of extracellular superoxide dismutase in renal ischemia/reperfusion injury. *Kidney International* 2010; 78: 374–381
51. Radi R, Turrens JF, Chang LY, Bush KM, Crapo JD, Freeman BA. Detection of catalase in rat heart mitochondria. *J Biol Chem*. 1991;266:22028–22034.
 52. Chelikani P, Fita I, Loewen PC. Diversity of structures and properties among catalases. *Cell Mol Life Sci*. 2004;61: 192–208.
 53. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2002;82: 47–95.
 54. Zámocký M, Koller F. Understanding the structure and function of catalases: clues from molecular evolution and in vitro mutagenesis. *Prog Biophys Mol Biol*. 1999;72: 19–66.
 55. Khan MA, Tania M, Zhang DZ, Chen HC. Antioxidant enzymes and cancer. *Chinese J Cancer Res*. 2010;22: 87–92.
 56. Góth , Rass P, Páy A. Catalase enzyme mutations and their association with diseases. *Mol Diagn*. 2004;8: 141–149.
 57. Cnubben NHP, Rietjens IMCM, Wortelboer H, Van Zanden J, Van Bladeren PJ. The interplay of glutathione-related processes in antioxidant defense. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2001;10:141-152.
 58. Chabory E, Damon C, Lenoir A, Kauselmann G, Kern H, Zevnik B, et al. Epididymis seleno-independent glutathione peroxidase 5 maintains sperm DNA integrity in mice. *J Clin Invest*. 2009;119(7):2074-2085.
 59. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Torzewski M, Hafner G, Tiret L, Smieja M, Cambien F, Meyer J, Lackner KJ. Glutathione Peroxidase 1 Activity and Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2003; 349:1605-1613

