

## LİPOİK ASİT: EVRENSEL ANTİOKSİDAN

E. Gülçin KARACA

Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi

### ÖZET:

Alfa lipoik asit bazı yiyeceklerde bulunan ve aynı zamanda vücutta sentezlenen doğal bir maddedir. Serbest radikal hasarını önleyen lipoik asit yağda ve suda çözünebilmesi açısından antioksidanlar arasında tektir. İnsanlarda lipoik asit enerji oluşumunu içeren çeşitli 2-oksoasit dehidrogenazların bir parçasıdır. Okside lipoik asit ve redükte lipoik asit olarak 2 formu bulunmaktadır. Redükte lipoik aside dihidrolipoik asit de denmektedir. Dihidrolipoik asit biyolojik olarak daha aktiftir. Lipoik asit mitokondride oktanoik asit ve bir sülfür kaynağından sentez edilmektedir. Lipoik asit oral verildiğinde % 93'den fazlası barsaktan emilir, karaciğerde metabolizmayla % 20-30 ilk geçiş etkisine uğrar.  $\alpha$ -Lipoik asidin insanlardaki primer metabolik yolu S-metilasyon  $\beta$ -oksidasyondur. Lipoik asit açıl taşıyıcı olup iki elektron taşımakla görevlidir.  $\alpha$ - ketoglutarat dehidrogenaz ile pirüvat dehidrogenaz enzim kompleksleri içinde bulunur. Lipoik asit pirüvatın oksidatif dekarboksilasyonunda koenzim olarak görev yapmaktadır. Lipoik asidin serbest radikal hasarını uzaklaştıran vitamin E ve vitamin C' yi rejenere ettiği gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:**  $\alpha$ -Lipoik asit, serbest radikaller, antioksidan, rejenerasyon.

## LİPOIC ACID: AN UNIVERSAL ANTIOXIDANT

### ABSTRACT:

Alpha-lipoic acid is a natural substance found in a variety of foods and also synthesized in the human body. It prevents free radical damage and it is unique among anti-oxidants because of its solubility in both oil and water. In humans, lipoic acid is part of various 2-oxo-acid dehydrogenases that play a key role in energy production. There are two forms of alpha-lipoic acid: oxidized and reduced lipoic acid. The reduced form is also called as dihydrolipoic acid. Dihydrolipoic acid is biologically more active than the

reduced lipoic acid. Lipoic acid is synthesized in mitochondria from oktanoic acid and a sulfur source. When given orally, more than 93 percent of it is absorbed by the intestine and its first-pass effect by the liver is 20 to 30 percent. The primary metabolic pathway of alpha-lipoic acid in humans is S-methylation and  $\beta$ -oxidation. Lipoic acid acts as a carrier and transports two electrons. It participates in alpha-ketoglutarate dehydrogenase and pyruvate dehydrogenase enzyme complexes. Lipoic acid acts as a coenzyme in oxidative decarboxylation of pyruvate. Lipoic acid has been shown to regenerate Vitamin C and E which prevents free radical damage.

**Key Words:** Alpha-lipoic acid, free radicals, antioxidant, and regeneration.

## 1. GİRİŞ:

Hücre ve dokular, radikal reaksiyonları ve ürünleri inhibe eden bir sisteme sahiptir. Radikallerle oldukça hızlı reaksiyonlara girerek otooksidasyon/peroksidasyon ilerlemesini önleyen maddeler antioksidan olarak tanımlanır [1].

Bir şekilde oluşturulan herhangi bir ilk radikal ürünün reaktif karakterine bağlı olarak biyomoleküller ve hücresel yapılara saldırmasının önlenmesi antioksidan savunma sisteminin bir parçasıdır [2]. Zincir kırma reaksiyonlarının her basamağında az da olsa hidroperoksit oluşması, ortamdaki ürünler ve haraplanmanın sıfırlanamaması nedeniyle oksidasyon reaksiyonları ve radikaller tamamen yok edilemez [3]. Oksidanların arttığı veya antioksidanların yetersiz kaldığı durumlarda organizmanın maruz kaldığı oksidatif stres sonucunda bozulan hücresel metabolizma, moleküler yıkılma ve doku hasarını getirir [4].

Antioksidan savunma:

- 1-Radikal metabolit üretiminin önlenmesi,
- 2-Üretilmiş radikallerin temizlenmesi,
- 3-Oluşan hücre haraplanmasının onarılması,
- 4-Sekonder radikal üreten zincir reaksiyonlarının durdurulması,
- 5-Endojen antioksidan kapasitenin artırılması olarak ayrımlanan beş değişik blokta yürür [5].

Hem yağda hem de suda çözünebilen tek antioksidan olan  $\alpha$ -lipoik asit bütün bu etkileri gösterdiği için evrensel antioksidan olarak adlandırılabilir.

## 2. LİPOİK ASİDİN TARİHÇESİ

Lipoik asit(LA) vücutta doğal olarak üretilmesine rağmen araştırmacılar 1930 yılına kadar varlığının farkında değillerdi. 1937 yılında Laktobasillus'un gelişimi için gerekli olan, growth faktör denen patates ekstresinin bir komponenti olarak bulunmuştur [6]. 1951 yılında Reed ve arkadaşları karaciğer rezidüsünün 100 kilogramından 30 miligram lipoik asit saflaştırmışlardır [7]. Takip eden yıllarda moleküler yapı açığa kavuşmuş ve 1,2 ditiyolen-3 pantotenik asit olarak adlandırılmıştır [2,8].

## 3. LİPOİK ASİDİN BULUNDUĞU YERLER

Alfa lipoik asit(ALA) bazı yiyeceklerde bulunan ve aynı zamanda vücutta sentezlenen doğal bir maddedir. Mitokondriyal kompleksleri bol olan hayvan ve bitki dokularında bol miktarda bulunur. Bitkiler içinde en fazla lipoik asit içerenler sırasıyla ıspanak, brokoli ve domatesdir. Hayvan dokuları içerisinde en fazla böbrek, kalp ve karaciğerde bulunur [9].

**Tablo 1.** Çeşitli Kaynakların Lipoillisin\* İçerikleri [6].

Kaynak	kuru ağırlık ( $\mu\text{g/g}$ )
Bezelye	$0.39 \pm 0.07$
Brüksel lahanası	$0.39 \pm 0.21$
Pirinç	$0.16 \pm 0.02$
Yumurta	$0.05 \pm 0.07$
Bira mayası	$0.27 \pm 0.05$
E. coli	8.07
Böbrek	$2.64 \pm 1.23$
Kalp	$1.51 \pm 0.75$
Karaciğer	$0.86 \pm 0.33$
Dalak	$0.36 \pm 0.08$
Beyin	$0.27 \pm 0.08$
Pankreas	$0.12 \pm 0.05$
Akciğer	$0.12 \pm 0.08$
Ispanak	$3.15 \pm 1.11$
Brokoli	$0.94 \pm 0.25$
Domates	$0.56 \pm 0.23$

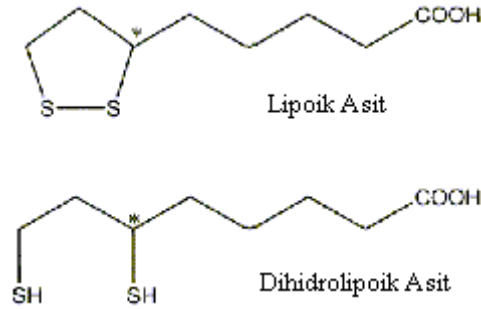
\*Lipoillisin x 0,62 = Lipoik asit.

#### 4. LİPOİK ASİDİN YAPISI

Lipoik asit; enerji üretimi ve metabolizmada yer alan mitokondriyal enzimlerde bir kofaktör olarak görev yapan, doğal olarak meydana gelen bir bileşiktir [10]. Pek çok prokaryotik ve ökaryotik hücre tiplerinde bulunur. İnsanlarda lipoik asit enerji oluşumunu içeren çeşitli 2-oksoasit dehidrogenazların parçasıdır [9]. Sekiz karbonlu bir bileşiktir ve ditiyolen halka yapısında iki sülfür atomu içerir [10].

#### 5. LİPOİK ASİDİN FORMLARI

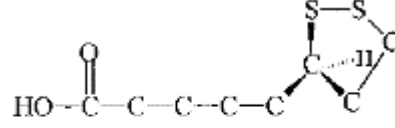
İki formu bulunmaktadır: 1-Okside lipoik asitte 6. ve 8. pozisyonlarda bulunan kükürtler kapalı bir halka meydana getirir. 2-Lipoik asidin redükte şekli açık zincir şeklinde olup 6. ve 8. pozisyonunda bulunan kükürtler sülfidril grubu halinde bulunmaktadır. Lipoik asidin redükte şekline dihidrolipoik asit(DHLA) adı verilmektedir [11].



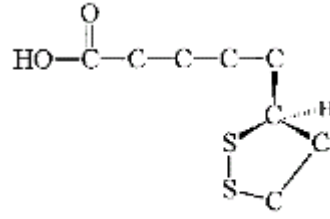
**Şekil 1.** Lipoik Asit ve Dihidrolipoik Asidin Kimyasal Yapıları [9].

Lipoik asidin bu iki formu oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları ile birbirine dönüşebilmektedir [11]. Hem redükte hem de okside formlar biyolojik aktivite göstermesine rağmen dihidrolipoik asit biyolojik olarak daha aktif form olarak kabul edilmektedir [4].

Alfa lipoik asidin R- $\alpha$  lipoik asit ve S- $\alpha$ - lipoik asit olarak iki enantiyomeri vardır. Bu iki form aynı sayı ve pozisyonunda atom içerir, fakat moleküllerinde atomlarının farklı düzenlenmelerine sahiptirler. Hem R hem de S formları izomerdir [12]. R-enantiyomer S-enantiyomerden 28 defa daha hızlıdır [13]. A.B.D. ve Avrupa'daki araştırmacılar sentetik lipoik asit ile çalışırlar, çünkü doğal lipoik asidi elde etmek çok zordur. Sentetik lipoik asit bu iki enantiyomerin yarı yarıya karışımından oluşur [12].



R- Lipoik Asit



S- Lipoik Asit

**Şekil 2.** Alfa Lipoik Asidin R ve S Formlarının Kimyasal Yapıları [10].

Canlı hücrelerde, LA'in potent antioksidan form olan DHLA'e redüksiyonu enzimatik işlemlerle meydana gelir, bu nedenle LA'in stereokimyası belirgin önemli bir rol oynar. LA'i DHLA'e indirgeyen birkaç enzim bildirilmiştir. Bu enzimler LA'in R- enantiyomerine çok özel bir enzim olan lipoamid dehidrogenaz; S-enantiyomeri için çok özel olan glutasyon redüktaz ve tiyoredoksin redüktazdır. Çeşitli dokularda LA'in DHLA'e redüksiyonu onun antioksidan aktivitesi için kritik işlemdir. Mitokondride NADPH bağımlı glutasyon redüktaz S(-) lipoat stereoizomerine karşı biraz daha fazla afinite gösterirken NADH bağımlı dihidrolipoamid dehidrogenaz R(+) lipoat için göze çarpan bir üstünlük göstermektedir. Sıçan karaciğer sitozolünde NADPH bağımlı redüksiyon NADH' dan daha çoktur. Sıçan karaciğer ekstrelerinde NADH ve NADPH redüksiyonu eşit iken sıçan kalp, böbrek ve beyin hücrelerinden hazırlanan çözeltilerde NADH bağımlı redüksiyonun NADPH bağımlı redüksiyondan % 70-90 kadar daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bir sağlam organ çalışması izole perfüze sıçan kalbinde R-LA'in redüksiyonunun S-LA'inkinden 6-8 kez daha fazla olduğunu göstermektedir. Bu bilgi izole kalp mitokondrilerinde yüksek mitokondriyal dihidrolipoamid dehidrogenaz aktivitesiyle uyum halindedir. Diğer taraftan mitokondriden yoksun olan eritrositlerde S indirgenme R-LA' den daha aktiftir. Bu sonuçlar çeşitli doku ve hücrelerde redüksiyon hızında stereospesifik değişiklikler göstermektedir.  $\alpha$ - lipoatın indirgenme mekanizmaları doku spesifiktir ve  $\alpha$ -lipoatın eksojen olarak verilmesinin etkileri dihidrolipoamid dehidrogenaz aktivitesi ve doku glutasyon redüktazı ile saptanmaktadır [14].

Alfa lipoik asidin her iki formu vücuda verildiği zaman R formunun daha aktif olduğu bulunmuştur. Örneğin Almanya'daki araştırmacılar S formunun izole hücrelerde ATP üretmediğini bildirmişlerdir. Ayrıca R formu membran akıcılığı ve transportunu artırırken S formu akıcılığı azaltma eğilimindedir [15].

LAP (LA'in amin analogu= $\alpha$ -lipoik asit-plus) ve LM ( $\alpha$ -lipoamid), LA'den yaklaşık 1000 ve 3000 kez daha etkilidir [16]. LA CRLA (controlled-release LA) olarak verildiğinde  $T_{max}=1,25$  saattir ve yaklaşık ORLA (quick-release LA) ile karşılaştırıldığında 2,5 kat daha uzundur. CRLA verilmesinden sonra ne karaciğer ne de böbrek fonksiyonlarında ve kan profillerinde değişiklikler veya ciddi yan etki bildirilmiştir [17].

## 6. LİPOİK ASİDİN SENTEZİ

Lipoik asit yaygın olarak birçok bitki ve hayvan dokularında olduğu gibi pekçok prokaryotik ve ökaryotik mikroorganizmalarda da meydana gelir [18,19]. Lipoik asit bakteriden insana kadar olan tüm organizmalarda sentezlenir. İnsanlarda sentez yeri karaciğer ve diğer dokulardır [20]. Ökaryotlarda lipoik asitin biyosentez yolu mitokondride bulunur. Bununla beraber bitkilerde biyosentez yolunun plastidlerde de bulunduğu hipotezi vardır [21].

Lipoik asit mitokondride oktanoik asit ve bir sülfür kaynağından sentezlenmektedir. Lipoik asitteki sekiz karbon birimi oktanoik asitten sağlanmaktadır ve iki karbon sülfür bandlarının oluşumu lipoik aside yol açar [22].

## 7. LİPOİK ASİDİN TAŞINMASI

Lipoik asit oral alındığında veya intravenöz kullanıldığında hızla absorbe edilir ve hücre içine girerek burada daha aktif formu olan dihidrolipoik aside indirgenir. Lipoik asidin geri alınımı perfüze sıçan karaciğeri ve izole hepatositlerde çalışılmıştır. İki ayrı transport mekanizması bildirilmiştir:

1-Taşıyıcı uptake: 75'  $\mu$ m den daha küçük bir taşıyıcıdır.

2-Pasif difüzyon: Daha yüksek konsantrasyondan geçiş olur [23].

## 8. LİPOİK ASİDİN METABOLİZMASI

Lipoik asit oral verildiğinde % 93' den fazlası barsaktan emilir, karaciğerde metabolizmayla % 20-30 ilk geçiş etkisine uğrar. ALA emilmesini takiben 1,2 ditiyolen halkasının indirgenmesiyle DHLA formuna indirgenir,

sonradan S-metilasyona uğrayabilir. ALA ve DHLA her ikisi de aynı zamanda  $\beta$ - oksidasyona uğrarlar. Hem ratlarda hem de insanlarda ALA idrarla atılır, ana metaboliti 4,6 bismetilmerkaptotioheksanoik asittir. Sıçanlarda oral verilen radyoaktif ALA'nın yaklaşık % 80'i idrarda bulunmuştur [24].

İnsanlarda tek kullanımında rasemik lipoik asidin biyoyararlanımı oldukça yüksek bulunmuştur. Lipoik asit 50-600 mg arasında kullanıldığında doz orantılı olarak T<sub>max</sub>'a 0,5-1 saatte ulaşır. 200 mg lipoik asidin aköz solusyonda absolu biyoyararlanımı tahminen R- lipoik asit için % 38 ve S- lipoik asit için % 28' dir. Lipoik asidin nispeten düşük biyoyararlanımı yüksek ilk geçiş etkisine bağlanabilir. Bulgular lipoik asidin karaciğerde metabolizmasının oldukça geniş olduğunu göstermektedir [9].

Radyoaktif lipoik asit 0,5mg/100gr vücut ağırlığı düzeyinde intraperitoneal enjeksiyonla sıçana verilmiştir. Radyoaktivitenin yaklaşık % 56' sı idrarda bulunmuştur. Benzenle asidifiye ve ekstrekte edildiğinde aköz fazda radyoaktivitenin % 92' si kalmıştır. Jel filtrasyon ve kağıt kromatografisi kullanılarak benzen ekstretinde lipoik, bisnorlipoik ve tetranorlipoik asit olarak 3 bileşik ayırt edilmiştir. Aynı zamanda bir keto bileşik de var gibi gözükmemektedir [25]. Bu formlar lipoik asidin  $\beta$ -oksidasyonu sonucu meydana gelir. Lipoik asidin  $\beta$ -oksidasyonu aynı zamanda insanlarda da meydana gelir. Gönüllülerde tek doz 1 gr R-lipoik asit kullanılmasından sonra 3-ketolipoik asit ve bisnorlipoik asit plazmada tespit edilmiştir [9].  $\alpha$ - lipoik asidin insanlardaki primer metabolik yolu S-metilasyon  $\beta$ - oksidasyondur. Major sirkülasyon metabolitleri S- metilasyon  $\beta$ - oksidasyon ürünleri 4,6-bismetiltioheksanoik asit ve 2,4-bismetiltiyobutanoik asit iken onun konjuge formları idrarda major atılım ürünü olarak tanımlanmaktadır. Endojen metabolizmada bir primer sustrat olan  $\alpha$ - lipoik asidin komplike kullanımı, safra salınımı ve ayrıca elektrokimyasal inaktif bozunma ürünleri dikkate alınmalıdır [26]. Plazma yarı ömrünün kısa olması ve presistemik eliminasyonunun geniş olması nedeniyle bu etkiler meydana gelmektedir. Böylece lipoik asit tekrarlanan oral dozlarında maksimum plazma düzeyine hızla ulaşmaktadır. LA' in 600 mg oral dozunu takiben plazma konsantrasyonu tipik olarak 10-24  $\mu$ M arasında olmaktadır. LA' in yararlı etkileri 10  $\mu$ M konsantrasyonda tespit edilmiş ve maksimal etki 300  $\mu$ M' de gözlenmiştir [9].

## 9. LİPOİK ASİDİN GÖREVİ

Lipoik asit açıl taşıyıcı olup iki elektron taşımakla görevlidir.  $\alpha$ -ketoglutarat dehidrogenaz ile pirüvat dehidrogenaz olarak bilinen iki multienzim kompleksi içinde bulunur [27]. Lipoik asit pirüvatın oksidatif dekarboksilasyonunda koenzim olarak görev almaktadır. Pirüvat önce

karboksil grubunu kaybeder ve hidroksietil türevi halinde enzime bağlı tiyamin pirofosfata bağlanır. Daha sonra elektronlar ve asetil grubu dihidrolipoil transasetilaz enzimine bağlı olan lipoik aside transfer edilmekte ve 6-asetildihidrolipoik asit meydana gelmektedir. Daha sonra lipoik asit üzerinde bulunan asetil grubunu koenzim A'ya transfer etmekte ve redükte dihidrolipoik asit meydana gelmektedir. Lipoik asidin okside şekle dönüşmesi dihidrolipoil dehidrogenaz tarafından sentezlenmektedir. Lipoik asit karboksil grubundan dihidrolipoil dehidrogenaz enzimindeki lizin aminoasidinin  $\epsilon$ -amino grubuna bir amid bağı ile bağlanmaktadır. Bu bağlanma ATP bağımlı sentetaz tarafından başarılmakta, koparılma ise bir hidrolaz tarafından gerçekleştirilmektedir [28].

Lipoik asit açıl gruplarını bağlar ve onları diğer enzim kompleksinin bir parçasına transfer eder. Bu işlem boyunca lipoik asit dihidrolipoik aside indirgenir ki bu sonradan NADH' ın oluşumu altında lipoamid dehidrogenaz ile reokside olur. Böylece lipoik asit ve dihidrolipoik asit bir redoks çifti gibi davranabilir, NAD' ye dehidrogenazın substratından elektron taşır [6]. İnsan hücrelerinde R-LA oksidatif metabolizmada ana bir rol oynayan mitokondriyal proteinlerde lipoillisin formunda bağlı olarak bulunur.

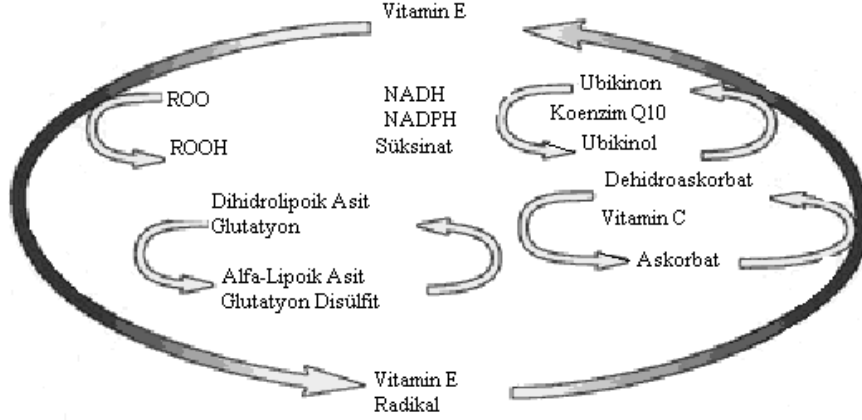
R-LA doğal olarak 5 mitokondriyal proteinde kofaktör olarak bulunur:

- 1-Pirüvat kompleksinin açıl transferaz bileşimi
- 2- $\alpha$ - ketoglutarat
- 3-Bağlı zincirli  $\alpha$ -ketoglutarat dehidrogenaz kompleksleri
- 4-Pirüvat dehidrogenaz kompleksinde protein X
- 5-Glisin bölünme sisteminde H protein [29].

## 10. LİPOİK ASİDİN ETKİ MEKANİZMASI

Araştırmacılar son yıllarda lipoik asidin serbest radikal hasarını uzaklaştıran vitamin E ve vitamin C' yi rejenere ettiğini göstermişlerdir. Antioksidan döngüsünün ana bileşenlerinden biri vitamin E' dir. Bu vitamin membranlar ve yağ dokusundaki yüksek serbest radikal reaktivasyonunu durdurmak için çalışır [30].





**Şekil 3.** Antioksidan rejenerasyon yolu. R-lipoik asit vitamin E, vitamin C ve onun redükte formlarında geri dönüşüm yaparken dihidrolipoik asit mitokondri içinde güçlü antioksidan olarak aktivite gösterir [9].

Lipid peroksit ve lipid alkoksil gibi yağlı serbest radikalleri yok etme işlemi sırasında vitamin E' nin kendisi de serbest radikal haline gelir. Vitamin E radikali vitamin C ile rejenere olur. Bu ise bir radikalden tekrar bir antioksidan meydana gelmesiyle sonuçlanır. Fakat bu işlemin sonunda vitamin C' nin stabil olmayan formu olan yeni bir semikarbon radikali meydana gelir. Vitamin C tekrar glutatyon ile çevrilebilir. Bu noktada vitamin E, vitamin C ve glutatyon hücre hasarı önleme ve serbest radikal kontrolü için birlikte uyum içinde çalışırlar. Bu aynı zamanda, antioksidan rejenerasyon döngüsünde sınırlandırıcı bir faktör olarak kaydedilen glutatyonun elde edilmesinde önemli bir basamaktır [30].

## 11. LİPOİK ASİDİN ANTIOKSİDAN AKTİVİTESİ

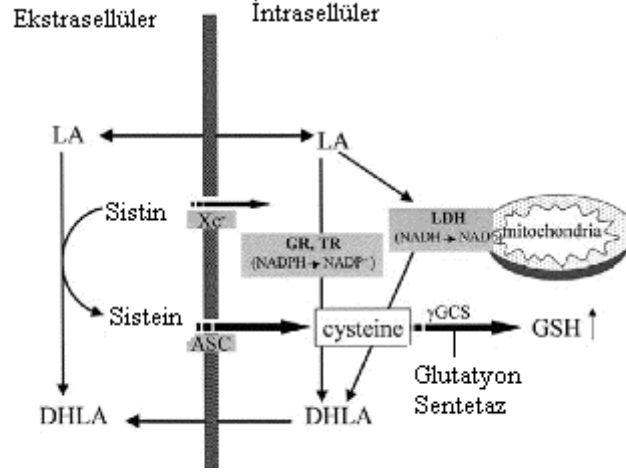
Mitokondriyal dehidrogenaz reaksiyonlarında önemli bir rol oynayan lipoik asit son zamanlarda önemli bir antioksidan olarak dikkat çekmektedir. Lipoat veya onun redükte formu dihidrolipoat; süperoksit radikalleri, hidroksil radikalleri, peroksil radikalleri ve singlet oksijen gibi reaktif oksijen bileşikleriyle reaktif olur. Lipoik asit aynı zamanda vitamin E' yi rejenere eden vitamin C ve glutatyon ile birbirlerini etkileyerek membranları korur. Diyabet, iskemi-reperfüzyon hasarı, katarakt oluşumu, HIV aktivasyonu, sinir dejenerasyonu ve radyasyon hasarı gibi oksidatif stres modellerinin bir kısmında lipoik asit verilmesinin yararlı olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca lipoat miyogloblin, prolaktin, tiyoredoksin ve NF kappa B transkripsiyon faktör gibi proteinlerin indirgeyici düzenleyicisi olarak fonksiyon görebilir [31]. Lipoik asit antioksidan moleküller arasında tektir,

çünkü hem redükte hem de okside formlarında koruyucu etkilere sahiptir. Bununla beraber DHLA antioksidan fonksiyonları yerine getirmekte daha etkindir.

Antioksidan aktivitesi rölatif olarak genel bir kavramdır, oksidatif substratın ve oksidatif stresin tipine bağlıdır. Packer ve arkadaşlarına göre bir maddenin antioksidan potansiyelini değerlendirirken şu kriterler göz önünde tutulmalıdır: 1- Serbest radikalleri uzaklaştırmadaki spesifikliği, 2- Diğer antioksidanlarla etkileşimi, 3- Metal şalazyon aktivitesi, 4- Gen ekspresyonundaki etkileri, 5- Biyoyararlanımı, 6- Lokalizasyonu, 7- Oksidatif hasarı tamir edebilmesi. İdeal bir antioksidan bu kriterlerin hepsini yerine getirmelidir. LA/DHLA redoks çifti ideale yaklaşmaktadır, evrensel antioksidan sayılabilir [32]. Lipoik asit ve onun redükte formu DHLA dokularda serbest halde bulunur. DHLA güçlü bir redüktandır ve böylece okside antioksidanları rejenere edebilir. Antioksidanlar, radikalleri uzaklaştırdıkları zaman kendileri radikal hale gelirler. DHLA direkt ve indirekt olarak askorbat, glutatyon, koenzim Q10 ve vitamin E' yi rejenere edebilir [9].

DHLA bütün antioksidanları redükte edebilir ve lipoamid redüktaz, glutatyon redüktaz ve tiyoredoksin redüktaz enzimlerini rejenere edebilir. Böylece lipoik asit ve DHLA antioksidan ağda merkezi bir görev alır. Lipoik asit suda ve yağda çözünme özelliklerine sahip olduğundan lipid/su fazları arasındaki okside antioksidanların indirgenmesini olanaklı kılar. Üstelik lipoik asitle tedavi *invivo* ve *invitro* glutatyon (GSH) düzeylerini yükseltir [33-38].

Sistein kullanılrlığı glutatyon sentezinde hız kısıtlayıcı faktör olarak bilinmektedir. Lipoik asit hücreye hızla alınır ve ortamda serbest olarak bulunan DHLA'e redükte olur. Daha sonra DHLA sistini sisteine indirger. Hücre sisteini sistinden on kat hızlı alır, GSH' nun biyosentezi hızla meydana gelir. Bu yolda dihidrolipoik asidin indirekt antioksidan aktivitesi gözlenmiştir. Bu durum rat karaciğer mikrozomları kullanılarak açıklanmıştır [38].



**Şekil 4.** Sistein biyoyararlanımında artma ile hücresel glutatyon biyosentezinin lipoata bağlı düzenlenmesinde ve  $\alpha$ -lipoik asidin dihidrolipoik aside biyoredüksiyonu için hücresel yollar [10].

LA'ın redüksiyonu ile oluşan DHLA, LA'den daha çok antioksidan özelliğe sahiptir. Yalnız DHLA endojen antioksidanları rejenere eder ve oksidatif hasarı tamir ederken hem DHLA hem de LA metal şalazyonu ve serbest oksijen ürünlerini uzaklaştırabilme kapasitesine sahiptir. LA  $Fe^{+2}$  ve  $Cu^{+2}$  şalazyonu ile antioksidan aktivite gösterirken, DHLA  $Cd^{+2}$  şalazyonu da yapabilir [24]. DHLA aynı zamanda tokoferolün bulunduğu mikrozomal lipid peroksidasyonuna karşı koruyucudur. Bu sistemde DHLA direk olarak tokoperoksil radikallerini indirgeyebilir. Ultraviyole ışımına maruz kalan lipozomlarda tokoperoksil radikalinin DHLA'ın varlığında indirgendiği bulunmuştur [31].

Dihidrolipoik asidin antioksidan aktivitesinin yanında aynı zamanda prooksidan özelliği de vardır. Vitamin E ve vitamin C'ye benzer şekilde lipoik asidin prooksidan aktivitesi muhtemelen transizyon metallerin redüksiyonu ile aracılık etmektedir. Diğer antioksidanlarla kombinasyonunda dihidrolipoik asidin ubisemiquinonu ubiquinale, semidehidroaskorbata askorbata ve okside glutatyonu redükte glutatyonla rejenere ettiği gösterilmiştir [13].

Dihidrolipoik asit protein tamir sürecinde rol oynar. Bu  $\alpha_1$ -antiproteazın tamiri ile gösterilmektedir.  $\alpha_1$ -antiproteaz gibi proteaz inhibitörlerinin inaktivasyonu protein bağlı enzimler üzerindeki proteaz-antiproteaz dengelerini değiştirir. Bu nötrofil ve makrofajların fonksiyonlarında

önemlidir. Bu hücreler enflamasyon boyunca oksidanlar salgırlar. Bu nedenle proteinlerdeki metiyonin kalıntıları metiyonin sülfoksite okside olabilirler.  $\alpha_1$ -antiproteazdaki metiyonin oksidasyonu onun fonksiyonunu inhibe eder. Sonraki artmış proteaz aktivasyonu fagositoza yardım eder. Oksidasyon ile  $\alpha_1$ -antiproteazın inaktivasyonu elastinin bozulması ve akciğer amfizemine neden olan elastaz aktivitesinde artmaya neden olur. Metiyonin sülfoksite redüktaz enziminin protein yapısındaki okside metiyonini azalttığı bildirilmiştir. Tiyoredoksin sistem karşılıklı indirgenme ile enzimi korur. Dihidrolipoik asidin analogu dihidrolipoamid tiyoredoksini indirgeyebilir. Böylece okside  $\alpha_1$ -antiproteazı indirger ve aktive eder [9].

## SONUÇ

Sonuç olarak  $\alpha$ -lipoik asit; hem suda hem yağda çözünmesi, serbest radikalleri uzaklaştırması, diğer antioksidanları rejenere etmesi, ağır metalleri bağlayıp atımlarını kolaylaştırması etkileri ile günümüzde önem kazanan antioksidanlar arasında öne çıkmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Aslan R., Şekeroğlu M.R., Bayıroğlu F., Serbest radikal türlerin membran lipid peroksidasyonuna etkileri ve hücrel antioksidan savunma. Sağlık Bil. Derg.; 2: 137-142. (1995).
2. Byung P.Y., Cellular defenses against damage from reactive species. *Aphysiological Reviews*; 74(1): 139-172. (1994).
3. Dünder Y., Aslan R., Hekimlikte oksidatif stres ve antioksidanlar. Afyon Kocatepe Üniversitesi Yayınları, Ankara; Yayın No: 29 (1): 5,6,9-11,30,52. (2000).
4. Bullock M.W., Brockmann J.A., Patterson E.L., Pierce J.V., Macchi M.E., Proposed structures for protogen-A and protogen-B. *J. Am. Chem. Soc*; 76:1827-1828. (1954)
5. Gutteridge J.M., Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin. Chem.*; 41(12): 1819-1828. (1995).
6. Snell E.E., Strong F.M., Peterson W.H., Growth factors for bacteria. *Biochem J*; 31:1789-1799. (1937).
7. Reed L.J., Busk B.G., Gunsalus I.C., Schnakenberg G.H.F., Crystalline a lipoic-acid: a catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. *Science*; 114:93. (1950).
8. Morris T.W., Reed K.E., Cronan J.E., Lipoic acid metabolism in *Escherichia coli*: the *lipA* and *lipB* genes define redundant pathways for ligation of lipoyl groups to apoprotein. *J. Bacteriol*; 177:1-10. (1995).

9. Kramer K., Nutra ceutials in Heath and Disease Prevention. Marcel Dekker Incorporated, New York; 8:113. (2001).
10. Cadenas E., Handbook of antioxidants (2nd ed). Marcel Dekker Incorporated, Newyork; 23:473. (2001).
11. Gözükarar E.M., Biyokimya. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi yayınları, Malatya; 55,56,705,845-848. (1989).
12. Streeper R.S., Henriksen E.J., Jacob S., Hokama J.Y., Donovan L.F., Tritschler H.J., Differential effects of lipoic acid stereoisomers on glucose metabolism in insulin-resistant skeletal muscle. *Am. J.Physiol*; 273:E185-E191. (1997).
13. Aalt Bast and Guido R.M.M. Haenen., The toxicity of antioxidants and their metabolites. *Environmental toxicology and Pharmacology*. Volume 11, Issues 3-4, July 2002, 251-258. (2002).
14. Cadenas, Enrique., Handbook of Antioxidants, Second Edition, Revised and Expanded. New York,NY,USA: Marcel Dekker Incorporated, 477-478. (2001).
15. Kagan V.E., Shvedova A., Serbinova E., Dihidrolipoic acid-a universal antioxidant both in the membrane and in the aqueous phase. Reduction of peroxy, ascorbyl and chromanoxyl radicals. *Biochem pharmacol*; 44:1637-1649. (1992).
16. Persson L.H., Brunk U.T., A lysomotropic form of alpha-lipoic acid: a possible therapy of diabetic complications?. *Div.of Pathology H, University Hospital, Linkoping, Sweden*. ( 2000 ).
17. Evans JL, Haymann CS, Goldfire ID , Gavin LA., *Endocr Pract. Pharmacokinetics, tolerability and fructosamine lowering effect of a novel, controlled-relese formulation of alpha-lipoic acid*; Jan-Feb; 8(1): 29-35. (2002).
18. Herbert A.A., Guest J.R., Lipoic acid content of Escherichia coli and other microorganisms. *Arch Microbiol*; 106:259-266. (1975).
19. Busby R:W, Schelvis J.P.M., Yu D.S., Babcock G.t., Marletta M.a. Lipoic acid biosynthesis: Lip A is an Iron- Sulfur protein. *J. Am.Chem. Soc.*; 121: 4706-4707. (1999).
20. Biewenga G., Haenen G.R., Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmac.*; 29: 315-331. (1997).
21. Yasuno R., Wada H. The biosynthetic pathway for lipoic acid is present in plastids and mitochondria in arabidopsis Thaliana. *FEBS Lett.*; 517:110-114. (2002).
22. Perham R.N., Domains, motifs and linkers in 2-oxo-acid dehydrogenase multienzyme complexes: a paradigm in the desing of a multifunctional protein. *Biochemistry*; 30: 8501-8512. (1991).

23. Peinado J., Sies H., Akerboom T.P., Hepatic lipoate uptake. *Arch. Biochem. Biophys.*; 273: 389-395. (1989).
24. Cremer D.R., Rabeler R., Roberts A., Lynch B. Safety evaluation of  $\alpha$ -lipoic acid (ALA). *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. Volume 46, Issue 1, October 2006, Pages 29-41. (2006).
25. Josephv T.Spence AND Donald B. Mc Cormick., Lipoic acid metabolism in the rat. Available on line 2004. ( 1975).
26. Teichert J,Hermann R,Ruus P, Preiss R., Plasma kinetics,metabolism and urinary excretion of alpha-lipoic acid following oral administration in healty volunTERS. *J. Clin Pharmacol. Nov* ; 43(11): 257-67. (2003).
27. Ersoy E., Bayşu N., *Biyokimya*. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları, Ankara.: 454. (1986).
28. Gözükara E.M., *Biyokimya*. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi yayınları, Malatya; 55,56,705,845-848. (1989).
29. Navari-Izzo F., Quartacci M.F., Sgherri C., Lipoic acid: a unique antioxidant in the detoxification of activated oxygen species. *Plant Physiol. Biochem*; 40: 463-470. (2002).
30. Busse E., Zimmer G., Schopohl B., Kornhuber B., Influence of  $\alpha$ -lipoic acid on intracellular glutathione in vitro and in vivo. *Arzneim-Forsch/Drug Res.*; 42: 829-832. (1992).
31. Packer L., Witt E., Tritschler H.J.,  $\alpha$ -Lipoic acid as a biological antioxidant. *Science Direct-Free Radical Biology & Medicine*; 19(2): 227-250. (1995).
32. Han D., Handelman G., Marcocci L., Sen C.K., Roy S., Kobuchi H., Flohe L., Packer L., Lipoic acid increases de novo synthesis of cellular glutathione by improving cysteine utilization. *Biofactors*; 6: 321-338. (1997).
33. Podda M., Tritschler H.J., Ulrich H., Packer L.,  $\alpha$ -Lipoic acid supplementation prevents symptoms of vitamin E deficiency. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*; 204: 98-104. (1994).
34. Sen C.K., Roy S., Han D., Packer L., Regulation of cellular thiols on human lymphocytes by alpha-lipoic acid: a flow cytometric analysis. *Free Rad. Biol. Med.*; 22: 1241-1257. (1997).
35. Sen C.K., Roy S., Packer L.,  $\alpha$ -Lipoic acid: cell regulatory function and potential therapeutic implications. San Diego; Academic Press: 111-119. (1999).
36. Haenen G.R.M.M., Bast A., Protection against lipid peroxidation by a microsomal glutathione-dependent labile factor. *FEBS Lett.*; 159: 24-28. (1983).

37. Quartacci M.F., Sgherri C., Lipoic acid: a unique antioxidant in the detoxification of activated oxygen species. *Plant Physiol.Biochem*; 40: 463-470. (2002).
38. Ou P., Tritschler H.J., Wolff S.P., Thioctic (lipoic) acid : a therapeutic metal-chelating antioxidant? *Biochem Pharmacol*; 50(1): 123-126. (1995).

