

**Syreupptag**

**Andning**

**Inflammationer**

**Infektioner**

**Fleromättat fett**

**Lipidperoxidation**

**Amalgam**

**Kvicksilver**

**Rökning**

**Bilavgaser**

# **Syreradikaler och OXIDATIV STRESS**

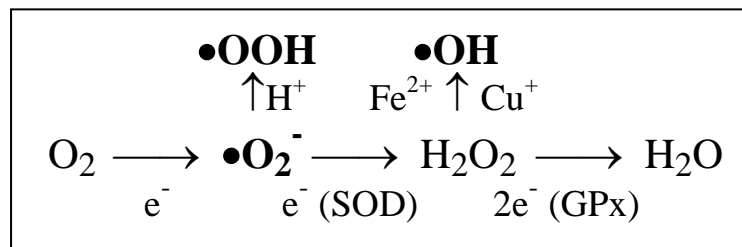
## **Grundorsaker bakom cancer, allergier och åldrande**

Denna översikt syftar till att ge en förståelse av oxidativ stress i betydelsen förhöjd förekomst av reaktiva syreradikaler i celler och vävnader.

Se även: [ANTIOXIDANTER – för skydd mot syreradikaler](#)

Rapport till Cancer- och Allergifonden

Tillämpad biokemisk miljö- och hälsoforskning



## Syre och andning

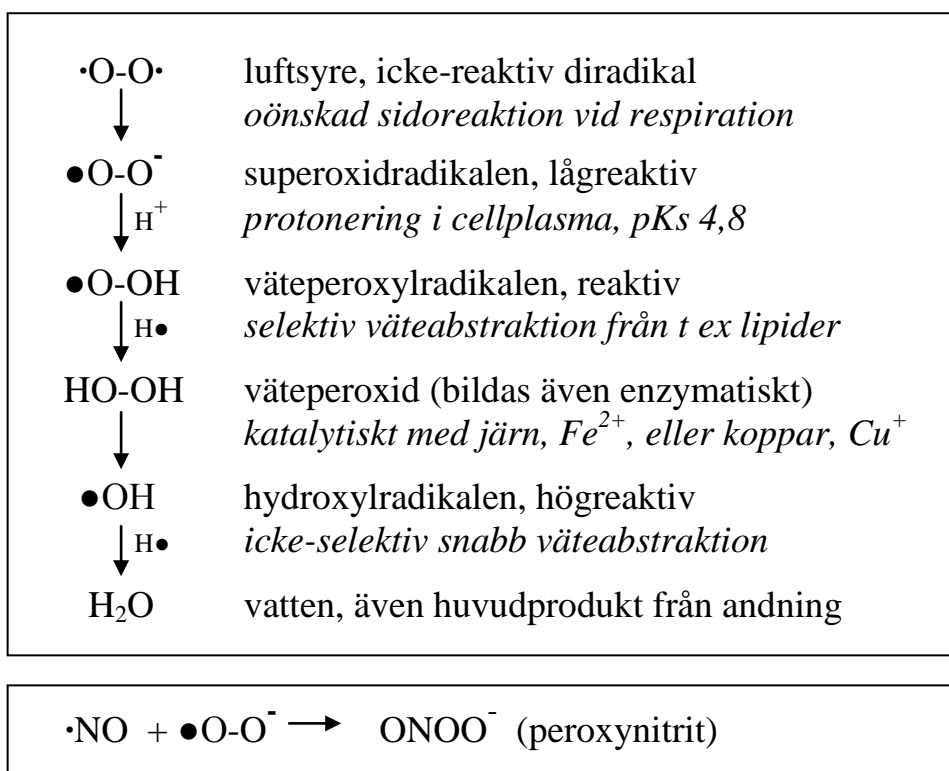
Människan är liksom andra organismer helt beroende av syreanvändning för sin energiförsörjning. Detta är oundvikligt förenat med bildning av syreradikaler.

**Respiration:** Till vardags talar vi om inandning av luft som innehåller ca 20 % syre. Biokemiskt betecknas andning respiration och syftar då på de enzymatiska reaktioner där energi utvinns och syre förbrukas i slutsteget. Respirationen sker i små cellorganeller som kallas mitokondrier. I den enzymatiska andningskedjan överförs syre ( $\text{O}_2$ ) effektivt och välkontrollerat till vatten ( $\text{H}_2\text{O}$ ).

**Läckage av syreradikaler:** Problemet är att någon procent av syret undgår den enzymatiska kontrollen och i stället bildar syreradikaler enligt reaktionsschemat. I varje cell uppstår då typiskt mer än 1 000 000 reaktiva radikaler per sekund. Först bildas den negativt laddade superoxidradikalen  $\bullet\text{O}_2^-$  genom överföring av en elektron till syre. I cellen omvandlas den till väteperoxyradikalen  $\text{HOO}\bullet$  via upptag av en vätejon.

**Radikalernas struktur:** En radikal definieras av att den har en oparad elektron som vanligen gör radikalen mycket reaktiv. Elektronen avbildas oftast som en rund prick. De viktigaste radikalerna har den oparade elektronen på en syreatom och kallas därför syreradikaler.

**Enzym mot radikaler:** Radikalerna skulle snabbt döda cellen utan det effektiva enzymatiska skydd som finns mot dem. Superoxidradikalen överförs blixtnabbt till väteperoxid,  $\text{HOOH}$ , och syre av enzymet superoxiddismutas (SOD). Även väteperoxid är reaktiv och kan bilda mycket destruktiva OH-radikaler. Enzymet glutationperoxidas (GPx) reducerar väteperoxid till vatten. Dessutom omvandlar enzymet katalas mycket effektivt väteperoxid till syre och vatten.



## Radikaler bakom oxidativ stress

Oxidativ stress betecknar förhöjd förekomst av skadliga reaktiva syreradikaler i celler och vävnader. Rutorna ovan ger en översikt av viktiga radikaler. Oxidativ stress kan minskas genom att minimera bildning av syreradikaler och genom att maximera destruktion av dem med antioxidanter.

**Superoxidradikalen**,  $\bullet\text{O}_2^-$ , bildas i stor mängd genom läckage i andningskedjan. Den negativa laddningen gör radikalen hydrofil (vattenlöslig) och den passerar därför inte genom cellmembraner.

**Väteperoxyradikalen**,  $\text{HOO}\bullet$ , bildas från superoxidradikalen vid lågt pH. Den är oladdad och lipofil och tas lätt upp i membraner, där den kan orsaka allvarlig lipidperoxidation.

**Hydroxylradikalen**,  $\text{HO}\bullet$ , reagerar snabbt med de flesta organiska molekyler som den kommer i närheten av och är därför mycket destruktiv. Dess bildning från väteperoxid katalyseras av metaller som järn, koppar och kvicksilver.

**Peroxynitrit**,  $\text{ONOO}^-$ , bildas genom att superoxidradikalen kan reagera med kväveoxid, NO, som finns särskilt i blod och där håller blodkärlen elastiska. Peroxynitrit kan i blodet skada lipoproteinet LDL och därigenom medverka till ateroskleros. Peroxynitrit bildas från en syreradikal men är i sig ingen radikal.

$^1\text{O}_2$	$\text{O}=\text{O}$	högreaktivt singlettsyre
$^3\text{O}_2$	$\cdot\text{O}-\text{O}\cdot$	lågreaktivt triplettsyre (vanligt syre)

## Singlettsyre

Singlettsyre är en exciterad reaktiv form av syre som inte är någon radikal men ändå kan reagera med och skada biologiska molekyler på liknande sätt. När man vill inkludera singlettsyre talar man ibland om reaktiva syreföreningar (reactive oxygen species, ROS) i stället för syreradikaler.

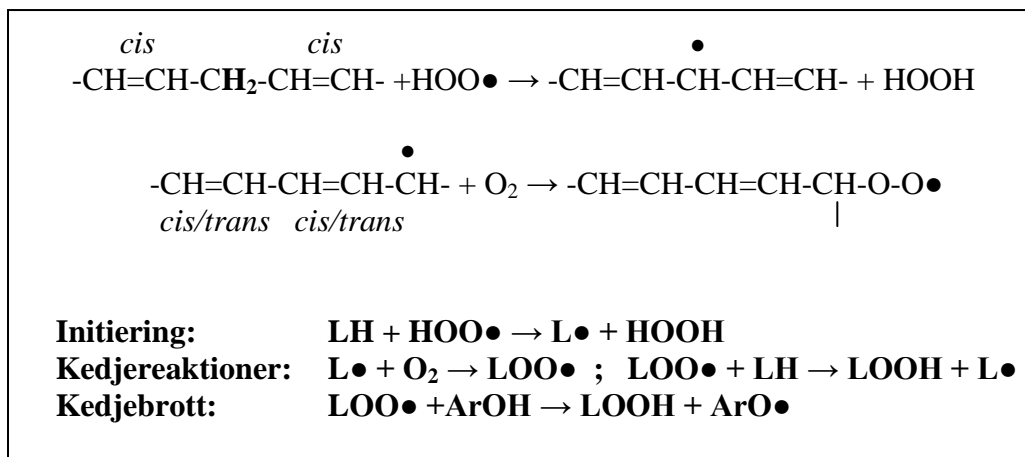
**Syreformer:** I sitt normaltillstånd har syremolekylen två oparade elektroner och är då en diradikal. Den har låg reaktivitet och betecknas triplettsyre. Triplettsyre kan på olika sätt exciteras till singlettsyre som har ett högre energiinnehåll och mycket högre reaktivitet trots avsaknad av oparade elektroner.

**Bildning:** Singlettsyre bildas främst genom att ljus från ultraviolett till synligt exciterar kemiska ämnen som i sin tur kan excitera triplettsyre till singlettsyre. Vissa komplexa färgade organiska ämnen har störst betydelse. Singlettsyre kan även bildas rent kemiskt t ex genom sönderfall av vissa peroxider.

**Reaktioner:** Singlettsyre har mycket korta halveringstider från  $\mu\text{s}$  i vatten till ms i fett. Reaktion med fleromättat fett bildar peroxider utan intermediära radikaler. Singlettsyrereaktioner kan påvisas genom att bildade isomerers sammansättning blir annorlunda än vid radikalinitierad lipidperoxidation. Vissa typer av ämnen kan ge ett skydd, på liknande sätt som antioxidanter, genom att snabbt reagera med singlettsyre. Bland sådana märks karotenoider som lykopen.

**Effekter:** Hud blir särskilt känslig för skador av singlettsyre i och med att ljus medverkar vid dess bildning. Singlettsyre kan därför antas vara en viktig faktor bakom hudens åldrande. Påverkan av blod i ytliga kapillärer kan även ge vissa spridningseffekter till kroppen i övrigt.

**Solskydd:** Minskad exponering för starkt ljus minskar bildning av singlettsyre. Solskyddsmedel och hudkrämer med syreexciterande färgade organiska ämnen kan medföra ökad bildning. Titandioxid är ett oorganiskt ämne som katalyserar bildning av singlettsyre. Trots detta är titandioxid vanlig i solskyddsmedel.



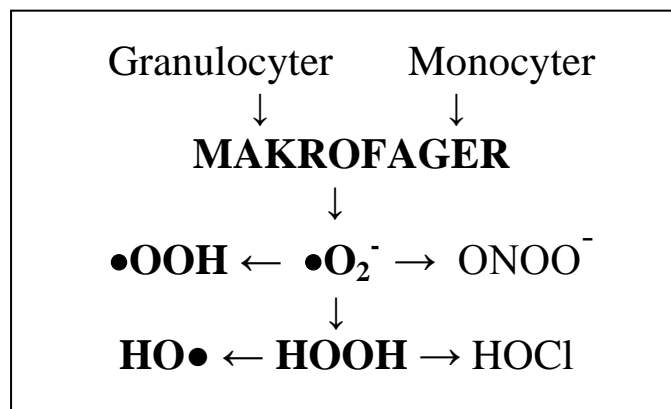
## Lipidperoxidation

Mer komplicerade radikaler bildas särskilt från lipider i biologiska membraner som innehåller för radikalbildning känsliga *fleromättade fettsyror*. Processen brukar kallas lipidperoxidation, där ovan illustrerade reaktioner är centrala.

**Initiering:** Oxidationen av en lipid, LH, startar med att en väteatom abstraheras från en fettsyra. En väteatom på kolet mellan dubbelbindningarna i fleromättade fettsyror har låg bindningsenergi och rycks lätt bort av den lipofila och därmed membranlösliga väteperoxyradikalen, HOO•, vilket förklarar dess farlighet. Den primärt bildade radikalen omlagras snabbt till en stabilare radikal som har konjugerade dubbelbindningar i *cis*- eller *trans*-form.

**Kedjereaktioner:** Den kolcentrerade radikalen, L•, adderar snabbt syre under bildning av en peroxyradikal, LOO•, enligt ovan. Peroxyradikalen kan sedan abstrahera en väteatom från en ny fettsyra med bildning av en peroxid, LOOH, och en ny fettsyraradikal, L•, som i sin tur reagerar vidare. På detta sätt kan varje initiering ge upphov till hundratals peroxiderade fettsyror. Dessa passar inte in i membranets struktur och försämrar dess funktioner. De reagerar också till nya radikaler och ger farligt reaktiva aldehyder vid nedbrytning.

**Kedjebrott:** Kedjereaktioner med radikaler avbryts ofta genom att två radikaler reagerar med varandra, vilket i biologiska membraner kan leda till destruktiva tvärbindingar mellan fettsyrakedjor. Ett mycket gynnsammare alternativ är att kedjereaktionen avbryts genom att radikalerna reagerar med en antioxidant som själv övergår till en lågreaktiv och oftast harmlös radikal. Tokoferoler och andra lipofila fenoler, ArOH, spelar här en nyckelroll.



### Vapen för lymfocyter

Paradoxalt nog är syreradikalerna livsnödvändiga som kemiskt vapen för vissa vita blodkroppar i kampen mot patogena bakterier.

**Makrofager:** En dominerande typ av vita blodceller är neutrofila granulocyter. De fungerar som makrofager vilket innebär att de bekämpar bakterier genom att innesluta, döda och upplösa dem. För detta används enzymer och syreradikaler. Granulocyterna cirkulerar med blodet och verkar som makrofager i infekterade vävnader. Livslängden för en makrofag är någon dag och den kan döda tiotals bakterier innan den själv dukar under av radikalskador.

**Radikaltyper:** När makrofagen innesluter en bakterie aktiveras dess bildning av superoxidradikaler genom elektronöverföring till syre. Detta medför bildning av HOO•, HOOH och HO• som alla skadar offret. Via addition av NO kan även peroxynitrit bildas. Detta ämne kan ses som transportör av superoxidradikalen och används vid forskning på syreradikaler. Peroxynitrit är också reaktivt i sig. Makrofager kan även bilda HOCl som är det aktiva ämnet vid klordesinficering.

**Blodkärl:** Monocyter är en annan typ av blodceller som på ett flexibelt sätt kan verka som makrofager. När det viktiga lipoproteinet LDL skadas genom lipidperoxidation eller på annat sätt fastnar det ofta i artärens väggar. Där angräps, innesluts och upplöses det av makrofager från patrullerande monocyter i blodet. Radikaler medverkar då liksom vid efterföljande upplösning av uttjänta makrofager. Vid massiva skador på LDL överbelastas systemet och plack med åtföljande ateroskleros kan uppstå.

$$\text{Fe, Cu, Hg} + \text{O}_2 \rightarrow \bullet\text{OO}^-$$

metaller ger radikaler vid redoxpendling

$$\text{CH}_x + \text{P-450} \rightarrow \bullet\text{OO}^-$$

kolväten ger radikaler vid biotransformering

$$=\text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH} = + \text{O}_2 \rightarrow \text{ROOH}$$

fleromättat fett peroxideras

## Kost och miljö

En rad kemiska faktorer knutna till kost och miljö påverkar radikalbildning och oxidativ stress.

**Järn och koppar:** Båda de essentiella metallerna järn och koppar kan i kroppen lätt avge en elektron till syre via reaktionerna  $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$  och  $\text{Cu}^+ \rightarrow \text{Cu}^{2+}$  med bildning av superoxidradikaler. Än värre är att järn och koppar också katalyserar bildning av den aggressiva OH-radikalen från väteperoxid.

**Kvicksilver och amalgam:** Tandfyllningar med amalgam avger kontinuerligt kvicksilverånga som via lungorna kan överföras till blodet och kroppens organ. Kvicksilver kan i vardera av de två stegen  $\text{Hg}^0 \rightarrow \text{Hg}^+$  och  $\text{Hg}^+ \rightarrow \text{Hg}^{2+}$  avge en elektron till syre med bildning av superoxidradikaler.

**Kolväten:** Lösningemedel, tobaksrök, bensinångor och bensinavgaser medför exponering för kolväten av olika slag. Dessa kan biotransformeras oxidativt av enzystemet P-450 som då ger ett visst läckage av superoxidradikaler.

**Fleromättat fett och socker:** Via lipidperoxidationens kedjereaktioner överförs fleromättat fett snabbt till destruktiva peroxider, ROOH, både i membraner och i blodets lipoproteiner. Peroxidgruppen förstör fettsyornas struktur och funktion. Den kan också liksom väteperoxid spjälkas till reaktiva syreradikaler. Förhöjda halter av blodglukos skadar lipoproteiner som i sin tur orsakar inflammationer med radikalbildning i blodkärlens väggar.

## Sju hälsorisker att undvika

Viktiga sätt att minimera radikalbildning och oxidativ stress kan sammanfattas i följande sju punkter.

**Infektioner och inflammationer:** Att så långt möjligt förebygga och förkorta bakterieinfektioner i t ex luftvägar, urinvägar och tänder eliminerar åtföljande oxidativ stress. Detsamma gäller för inflammationer kopplade till autoimmuna sjukdomar, vävnadsskador och överbelastningar.

**Syreexponering:** Hård fysisk aktivitet som kroppen är dåligt förberedd på ger en skadlig radikalbelastning. För de flesta är det bäst med en allsidig motion på lågintensiv nivå. Syrgas för inandning bör användas endast av medicinska skäl.

**Amalgam och metaller:** Frisättning av kvicksilver från amalgam kan minskas genom att undvika varma drycker, tuggummi och guldinsättningar. Saneringar måste ske genomtänkt med skydd mot förhöjd kvicksilverexponering. Generellt bör även överintag av de radikalbildande metallerna järn och koppar undvikas. Kosttillskott med dessa metaller är rimliga endast vid speciella behov.

**Rökning, avgaser och lösningsmedel:** Minskad exponering för luftföroreningar är motiverad både med hänsyn till oxidativ stress och andra hälsoeffekter. Den som är medveten om problemen kan effektivt minska intaget genom att undvika förorenade närmiljöer.

**Fleromättat fett:** Bildning av peroxider och radikaler via lipidperoxidation är kopplad till höga intag av fleromättat fett. De numera oftast alltför höga intagen av omega-6 kan minskas genom att undvika speciellt majsolja, solrosolja och bordsmargarinet Becel. Riskabelt förhöjda intag av vegetariskt omega-3 orsakas främst av linfröolja.

**Snabba kolhydrater:** Höga nivåer av blodglukos medför ökad icke-enzymatisk glykosylering. Liksom lipidperoxidation ger detta skador på lipoproteinet LDL med åtföljande radikalbildning och ateroskleros i blodkärlen. Mindre socker och lättspjälkad stärkelse motverkar även diabetes, övervikt och andra hälsoproblem.

**Brist på antioxidanter:** Ofta är ett starkt antioxidantskydd det viktigaste vapnet mot syreradikaler. Förhöjd oxidativ stress av ovan nämnda orsaker kan effektivt motverkas av antioxidanter. Biokemiska aspekter på olika typer av antioxidanter är ett mycket stort forskningsområde och beskrivs i en parallell översikt.