

# Freie Radikale – mehr Schaden als Nutzen?

ULRICH MOSER



Radikale sind Atome oder Moleküle mit mindestens einem ungepaarten Elektron. Ungepaarte Elektronen sind in der Regel instabil, daher auch kurzlebig (< 1 Sekunde) und tendieren zu spontanen Reaktionen mit Molekülen in der unmittelbaren Umgebung, um als Elektronenpaar einen energetisch stabileren Zustand anzunehmen. In der Biologie spielen vor allem die freien Radikale des Sauerstoffs eine wichtige Rolle. Diese entstehen einerseits als unerwünschte Nebenprodukte von Oxidationsprozessen (z.B. bei der Atmungskette), andererseits sind sie aber auch ein unverzichtbarer Teil immunologischer Abwehrmechanismen. Nachfolgend werden die Entstehung und die wichtigsten Eigenschaften dieser hochreaktiven Moleküle mit ihren Wirkungen und Nebenwirkungen kurz zusammengefasst.

Redoxreaktionen spielen eine entscheidende Rolle in metabolischen Prozessen, bedeuten aber auch eine Gefahr für biologische Moleküle. Organische Strukturen wie Fette, Eiweisse oder Kohlenhydrate können oxidativ modifiziert werden, was ihre physiologische Funktion beeinflussen oder verfälschen kann. Unkontrollierte Oxidationen werden meistens durch freie Radikale ausgelöst, also durch Moleküle oder Atome mit wenigstens einem ungepaarten Elektron auf der äussersten Elektronenhülle. Biologisch relevante Beispiele sind Sauerstoff mit zwei ungepaarten Elektronen oder Stickstoffmonoxid. Die Gefährlichkeit der durch solche Radikale ausgelösten Reaktionen liegt darin, dass sie sich durch eine Kettenreaktion selbstständig verbreiten können.

Drei Schritte prägen das Bild einer durch Radikale ausgelösten Oxidationswelle:

- **Aktivierung:** Sie ist geschwindigkeitsbestimmend und langsam. Sie kann durch Hitze, Licht oder Spurenelemente ausgelöst werden.
- **Ausbreitung:** Der Aktivierung können Tausende Ausbreitungsschritte folgen,

was die Gefährlichkeit der Radikale für biologische Systeme erklärt.

- **Beendigung:** Die Reaktion wird erst gestoppt, wenn Moleküle mit einem Radikal in der Weise reagieren, dass das Elektronendefizit ausgeglichen ist, oder wenn ein nicht reaktives Radikal entsteht.

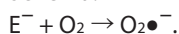
Anhand eines Beispiels der Oxidation von ungesättigten Fettsäuren soll der Vorgang erläutert werden (*Kasten*).

## Quellen freier Radikale

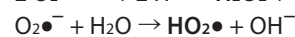
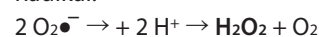
Radikale entstehen entweder endogen in unserem Organismus, oder sie erreichen uns aus exogenen Quellen.

### Endogene Quellen

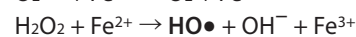
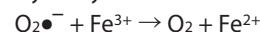
Die Möglichkeit, Sauerstoff zur Energiegewinnung zu nutzen, war ein Quantensprung in der Evolution. Die Reduktion des Sauerstoffs in den Mitochondrien gelingt jedoch nur zu etwa 98 Prozent. Die unvollständig übertragenen Elektronen ( $E^-$ ) führen zur Bildung von reaktiven Sauerstoffmolekülen nach folgendem Schema:



Das Superoxidradikal wird in wässrigem Milieu spontan zu Wasserstoffperoxid umgewandelt oder reagiert mit Wasser zum eher fettlöslichen Peroxy-Hydroxy-Radikal:



Wasserstoffperoxid wiederum reagiert mit Superoxid oder Metallionen wie zum Beispiel  $Fe^{2+}$  zum äusserst reaktiven Hydroxylradikal:



Das Hydroxylradikal ist reaktiver als Wasserstoffperoxid oder das Superoxidradikal und kann Makromoleküle wie Proteine, Fettsäuren, DNS und andere oxidieren und somit schädigen. Wasserstoffperoxid entsteht auch bei mehreren metabolischen Prozessen in dafür spezialisierten Organellen, den sogenannten Peroxisomen, zu deren Aufgaben unter anderen auch die Abwehr und Neutralisation von Zellgiften gehören. Auch Leukozyten nutzen Wasserstoffperoxid, das sie zusammen mit Chlor zur Synthese unterchloriger Säure (HOCl) einsetzen, um damit eindringende Fremdorganismen wie Bakterien und Viren abzu-

**Kasten: Die radikalische Kettenreaktion am Beispiel der Oxidation ungesättigter Fettsäuren**

Abkürzung	Bedeutung
I	Aktivator
LH	Fettsäure (FS)
L•	Alkylradikal der FS
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
LOO•	Peroxyradikal der FS
LOOH	Hydroxyperoxid der FS
TOH	Tocopherol (Vitamin E)
TO•	Tocopheroxyradikal

• **Aktivierung:**  
 $I + LH \rightarrow L\bullet + IH$

• **Ausbreitung:**  
 $L\bullet + O_2 \rightarrow LOO\bullet$  (sehr schnell)  
 $LOO\bullet + LH \rightarrow LOOH + L\bullet$  (langsamer)

Da in dieser Reaktion immer wieder ein Alkylradikal der Fettsäure entsteht, können schnell Tausende von FS-Molekülen oxidiert werden, was zum Beispiel in einer Membranschädigung resultieren kann.

• **Beendigung:** Moleküle, die in der Lage sind, mit Radikalen zu reagieren, ohne selbst zu einem reaktiven Radikal zu mutieren, beenden die Kettenreaktion. Ein Beispiel ist das  $\alpha$ -Tocopherol (Vitamin E), das mit dem Peroxyradikal der FS nach folgendem Schema reagiert:  
 $LOO\bullet + TOH \rightarrow LOOH + TO\bullet$

Das so gebildete Hydroxyperoxid der Fettsäure ist stabil, und das Tocopheroxyradikal ist wesentlich stabiler als das Peroxyradikal der FS. Es kann mit anderen Peroxyradikalen zu inaktiven Produkten weiterreagieren, oder es kann durch Ascorbinsäure (Vitamin C) regeneriert werden. Das Ascorbylradikal wiederum wird enzymatisch durch die Semidehydroascorbat-reduktase (EC 1.6.5.4.) zu Ascorbat reduziert.

Das Beispiel zeigt, dass Antioxidanzien in der Lage sind, zerstörerische Kettenreaktionen abzubrechen und stabile Endprodukte zu hinterlassen, die intrazellulär kontrolliert abgebaut werden können.

Die unterchlorige Säure ist ein starkes Oxidationsmittel, das eine Reihe von biologischen Molekülen zerstören kann, wie beispielsweise Bakterienmembranen. Eine Störung dieser Reaktion führt zu erhöhter, lebensbedrohlicher Infektionsanfälligkeit. Die entstandenen Radikale können zudem die Prostaglandinsynthese aus Arachidonsäure aktivieren, was weitere chemotaktische Faktoren zur Immunabwehr freisetzt.

Auch ausserhalb des Organismus entstehen freie Radikale, die der Umwelt nützlich sind. So spielt zum Beispiel das Hydroxylradikal, das in der Atmosphäre aus Ozon und Wasser unter der Einwirkung von UV-Bestrahlung gebildet wird, eine wichtige Rolle beim Abbau von Luftverunreinigungen.

**Schaden der Radikale**

Freie Radikale schädigen nicht nur Membranen von Mikroorganismen, sondern auch gesundes Gewebe. Kommt es im Organismus zu einer vermehrten Radikalbildung, wie beispielsweise bei entzündlichen Prozessen, kann oxidativer Stress entstehen, der vom Organismus – insbesondere bei Versagen der körpereigenen antioxidativen Schutzmechanismen – oft schlecht kontrolliert werden kann. Anhand von Tiermodellstudien konnte gezeigt werden, dass chronische Erkrankungen wie Krebs oder Diabetes mellitus sowie Atherosklerose und Bluthochdruck durch oxidativen Stress verursacht werden können. Bei den Gefässerkrankungen wird auch das Endothel der Gefässwand durch freie Radikale geschädigt, wobei die daraus resultierenden entzündlichen Prozesse wiederum Radikale erzeugen. So kann das Superoxidradikal die Bildung des Stickstoffmonoxids NO hemmen und Wasserstoffperoxid die Gefässstruktur verändern, was zu Bluthochdruck führt. Darüber hinaus werden auch normale Alterserscheinungen mit fortschreitenden oxidativen Prozessen und dadurch ausgelösten Genmutationen – insbesondere in der mitochondrialen DNS – in Zusammenhang gebracht. Die vier Basen der DNS paaren sich gemäss der Anzahl Wasserstoffbrücken, die sie untereinander bilden können: Cytosin und Guanin je

wehren. Zu einem Anstieg von Sauerstoffradikalen kommt es auch bei der verminderten Durchblutung eines Organs (z.B. während einer Operation oder eines Myokardinfarkts) und der nachfolgenden Reperfusion, was in der Folge mit einer Schädigung des entsprechenden Organs einhergehen kann.

Das Stickstoffmonoxidradikal (NO•) – ein wichtiger Botenstoff im Organismus – wird im Endothelium der Blutgefässe aus Arginin synthetisiert.

**Exogene Quellen**

UV-Strahlung vermag die Elektronen des Sauerstoffs zu einem höheren Energiezustand anzuregen, was unter anderem zu Hautschädigungen führen kann. Jeder Verbrennungsprozess erzeugt Radikale, seien es Heizungen, Verbrennungsmotoren oder Industrieanlagen. Bei hohen Temperaturen, wie sie in Verbrennungsmotoren herrschen, reagiert der sonst inerte Stickstoff mit Sauerstoff zu reaktiven Stickstoffradikalen wie Stickoxiden und Peroxinitriten. Das relativ stabile Stickoxid kann reaktive Zwischenprodukte bilden, die Biomoleküle schädigen können. So kann beispielsweise die Modifizierung von Tyrosin in Rezeptormolekülen zu einer gestörten Zellkommunikati-

on führen. Stickstoffradikale können auch Lipide verändern, was zu Nitrolipiden und Nitroeoicosanoiden führt mit negativen Konsequenzen für die Zellregulation. Bekannt ist auch, dass Zigarettenrauch eine hervorragende Quelle für Radikale ist, mit den entsprechenden negativen Konsequenzen für die Gesundheit der Raucher (1). Als weitere exogene Quellen gelten unter anderem exzessiver Alkoholkonsum, Arzneimittel (z.B. Chemotherapeutika) sowie Stress und extreme körperliche Belastungen (Leistungssport).

**Nutzen und Schaden der freien Radikale**

Die bei zahlreichen Stoffwechselprozessen entstehenden freien Radikale können ihre zelltoxischen Eigenschaften entweder zum Nutzen oder zum Schaden des Organismus entfalten.

**Nutzen der Radikale**

Makrophagen und Phagozyten bilden mittels der NADPH-Oxidase verschiedene Sauerstoffradikale als Abwehrreaktion gegen pathogene Mikroorganismen. Dabei wird auch unterchlorige Säure nach folgender durch die Myeloperoxidase katalysierter Reaktion synthetisiert:  
 $H_2O_2 + Cl^- + H^+ \rightarrow HOCl + H_2O$

drei, Adenin und Thymin je zwei. Durch oxidative Beeinflussung dieser Verbindungen kommt es zu falschen Paarungen und somit zu einer fehlerhaften Eiweissynthese mit entsprechenden Folgen für den Organismus. Im einfachsten Fall wird die falsche Stelle repariert, oder die Zelle wird der Apoptose zugeführt. Im schlimmsten Fall wird das falsche Genom übernommen, und es kann zur unkontrollierten Zellteilung kommen.

### Antioxidanzien

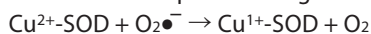
Zur Kontrolle der Redoxprozesse braucht es effiziente Instrumente, die schnell und gezielt überall da eingesetzt werden können, wo Reaktionen zu entgleisen drohen. Alle biologischen Systeme, die Sauerstoff verwenden, haben ähnliche Probleme, deshalb braucht der menschliche Organismus nicht alle antioxidativ wirkenden Moleküle selbst zu synthetisieren. Die Synthese von Substanzen, deren Versorgung durch die Nahrung normalerweise gewährleistet ist, wurde im Verlauf der Evolution zugunsten anderer Energieverbraucher aufgegeben. So ist zum Beispiel das Gen für die L-Gulonogamma-Lacton-Oxidase, das letzte Enzym in der Vitamin-C-Synthese, bei uns zwar vorhanden, aber in mutierter inaktiver Form (2). Für den Organismus ist die endogene Enzymsynthese wichtiger, da funktionsfähige Eiweisse nicht aufgenommen werden können. Hingegen ist es sinnvoll, die Energie für die körpereigene Herstellung von Vitaminen und Karotinoiden zu sparen, da deren Vorkommen in der Nahrungskette normalerweise genügt.

#### Körpereigene (endogene) Antioxidanzien

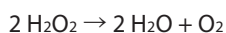
Um die in Stoffwechselprozessen entstehenden freien Radikale in Schach zu halten und sich vor ihren zelltoxischen Wirkungen zu schützen, verfügt der Organismus über körpereigene hochpotente Enzyme wie die Superoxiddismutase (SOD) und die Glutathionperoxidase (GSH), die die aggressiven Moleküle abfangen und neutralisieren. Ihre Funktionsfähigkeit ist von verschiedenen essenziellen Spurenelementen abhängig (Kupfer, Mangan, Selen und Zink), die je-

weils das reaktive Zentrum der Enzyme bilden.

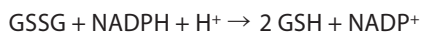
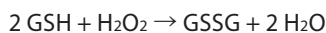
Die SOD existiert in drei Formen – je nach Wirkungsort. Zwei Formen enthalten die essenziellen Spurenelemente Kupfer und Zink im reaktiven Zentrum, die mitochondriale Form ist manganabhängig. Aufgabe des Enzyms ist die rasche und effiziente Neutralisierung der Superoxidradikale, bevor es zu Zellschädigungen kommen kann. Dabei wird Superoxid zu Sauerstoff und Wasserstoffperoxid umgewandelt:



$\text{Cu}^{1+}\text{-SOD} + \text{O}_2\bullet^- + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{Cu}^{2+}\text{-SOD} + \text{H}_2\text{O}_2$   
Nachfolgend katalysiert das Enzym Katalase den Abbau von Wasserstoffperoxid zu Wasser plus Sauerstoff; es hat die höchste Umsatzrate aller Enzyme:



Die GSH reduziert Wasserstoffperoxid zu Wasser. Das Enzym enthält Selenium im reaktiven Zentrum und arbeitet mit der Glutathionreduktase zusammen. GSH ist ein Tripeptid, das aus den Aminosäuren Cystein, Glutamat und Glycin besteht; es kann leicht zum Dimeren GSSG oxidiert werden.



Ausser diesen Enzymen steht unter anderem auch das fettlösliche Ubiquinon oder Coenzym Q10 (siehe *Abbildung*) zur Verfügung, das im Organismus (in 17 Schritten) synthetisiert wird. Die Ringstruktur stammt von der Aminosäure Tyrosin, und die Isoprenseitenkette wird aus Acetyl-CoA gemacht. Um dieses Molekül zu konstruieren, werden sieben Vitamine als Kofaktoren benötigt (Vitamine B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, C, Folsäure, Niacin und Pantothen säure). Die Synthese der Seitenkette erfolgt nach dem gleichen Modus wie der Beginn der Cholesterinsynthese; das heisst, dass hier auch die HMG-CoA-Reduktase involviert ist, die von den cholesterinsenkenden Statinen inhibiert wird. Deshalb sind Statine auch in der Lage, die Ubiquinonspiegel um bis zu 40 Prozent zu senken (3). Ubiquinon dient einerseits dem Elektronentransfer in der mitochondrialen Atmungskette, andererseits wirkt es in den Zellen als potenzielles fettlösliches Antioxidans. Die Synthesekapazität des Organismus nimmt mit zunehmendem Alter ab.

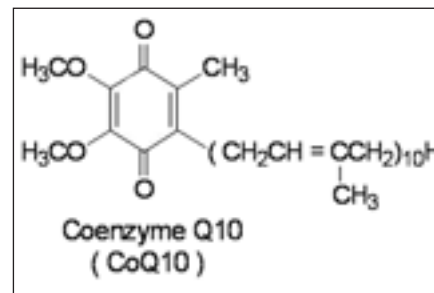


Abbildung: Ubiquinon

Ausser den erwähnten Komponenten verfügt der Organismus noch über weit mehr Moleküle mit antioxidativem Charakter, zu denen beispielsweise die  $\alpha$ -Liponsäure oder die Harnsäure, aber auch verschiedene eisen- oder kupferbindende Proteine gehören, wie Ferritin, Transferritin, Haptoglobin oder Ceruloplasmin, die ebenfalls Radikalfängereigenschaften besitzen.

#### Exogene Antioxidanzien

Neben den endogenen Systemen umfasst das Antioxidanzienetzwerk verschiedene Substanzen, die sich in drei Kategorien einteilen lassen:

- Die essenziellen Vitamine C und E, deren Mangel schwerste Erkrankungen hervorrufen kann und deren Bedarf gut dokumentiert ist, was Behörden zur Publikation von Empfehlungen veranlasst hat (z.B. DACH).
- Moleküle mit exzellenten antioxidativen Eigenschaften, deren Bedarf schlecht dokumentiert ist, da keine Mangelkrankheiten bekannt sind, aber deren Nutzen gut belegt ist; dazu zählen Polyphenole wie etwa Flavonoide.
- Karotinoide sind keine Antioxidanzien im eigentlichen Sinn, können jedoch die Energie des angeregten Sauerstoffs aufnehmen und so Kettenreaktionen verhindern. Betakarotin und Beta-Kryptoxanthin sind zudem Vorstufen von Vitamin A.

Dank ihrer Struktur weisen diese Moleküle unterschiedliche Lösungseigenschaften auf und sind so in der Lage, als Netzwerk in allen Zellkompartimenten – also sowohl im wässrigen als auch im lipophilen Milieu – Radikale zu neutralisieren. Da bei jeder Reaktion wieder ein Radikal entsteht, das wieder von einem anderen

Antioxidans abgefangen werden muss, ist es wichtig, dass ein breiter Fächer verschiedener Antioxidanzien zur Verfügung steht. Einzig das Ascorbylradikal kann enzymatisch durch die Semidehydroascorbatreduktase zu Ascorbat umgewandelt werden.

### Schlussfolgerung

Radikale können bei zahlreichen Stoffwechselfvorgängen als unerwünschte Nebenprodukte entstehen. Spezialisierte Zellen setzen sie zur Immunabwehr ein, was für Leben und Gesundheit unabdingbar ist. Aufgrund ihrer Reaktion mit Molekülen wie Eiweissen, Lipiden oder Erbsubstanz (DNS, RNS) haben sie allerdings auch das Potenzial, biologische Strukturen derart zu modifizieren, dass deren physiologische Funktion verloren geht oder verändert wird. Der Organismus schützt sich dagegen mit einer Vielfalt von Enzymen und Substanzen, den Antioxidanzien, die er entweder selbst synthetisiert (Enzyme, Ubiquinon) oder mit der Nahrung (Vitamine, Polyphenole, Karotinoide) aufnimmt. Wie wichtig eine gute antioxidative Versorgung ist, zeigt ein Beispiel aus der Drosophila-Forschung: Das Ausschalten eines Gens, das für die endogene antioxidative Superoxid-Dismutase codiert, ist für die Fruchtfliege mit einer verkürzten Lebenserwartung verbunden (4).

### Korrespondenzadresse:

Dr. Ulrich Moser  
Holbeinstr. 85, 4051 Basel  
E-Mail: ulrichmoser@bluewin.ch

### Referenzen:

1. Kodama M, Kaneko M, Aida M, Inoue F, Nakayama T, Akimoto H. Free radical chemistry of cigarette smoke and its implication in human cancer. *Anticancer Res* 1997 Jan–Feb; 17 (1A): 433–437.
2. Nishikimi M, Fukuyama R, Minoshima S, Shimizu N, Yagi K. Cloning and chromosomal mapping of the human nonfunctional gene for L-gulonono-gamma-lactone oxidase, the enzyme for L-ascorbic acid biosynthesis missing in man. *J Biol Chem* 1994; 269 (18): 13 685–13 688.
3. Ghirlanda G, Oradei A, Manto A, Lippa S, Uccioli L, Caputo S, Greco A, Littarru G. Evidence of plasma CoQ10-lowering effect by HMG-CoA reductase inhibitors: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 1993; 33 (3): 226–229.
4. Martin I, Jones MA, Rhodenizer D, Zheng J, Warrick JM, Seroude L, Grotewiel M. Sod2 knockdown in the musculature has whole-organism consequences in *Drosophila*. *Free Radic Biol Med*. 2009; 47 (6): 803–813.