



อนุมูลอิสระและสารต้านอนุมูลอิสระกับสุขภาพ (Free Radicals and Anti-oxidants in Human Health)

อนงนาฏ ไพนุงศ์*

คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยราชภัฏภูเก็ต

บทคัดย่อ

อนุมูลอิสระเป็นสารที่มีอิเล็กตรอนโดดเดี่ยวภายในอะตอมหรือโมเลกุล มีความไม่คงตัว และทำปฏิกิริยาได้อย่างรวดเร็วกับสารชีวโมเลกุล เช่น ลิพิด โปรตีน และดีเอ็นเอ นำไปสู่การทำลายเนื้อเยื่อ โรคหลายชนิดเกิดจากสาเหตุของอนุมูลอิสระ เช่น การชรา โรคหัวใจ โรคหลอดเลือด โรคความจำเสื่อม โรคภูมิแพ้ ความดันโลหิตสูง ความผิดปกติของสายตา และความผิดปกติของระบบประสาท เป็นต้น โดยปกติอนุมูลอิสระที่ถูกสร้างขึ้นถูกควบคุมโดยการที่เรียกว่า สารต้านอนุมูลอิสระ ด้วยกลไกที่หลากหลาย เช่น การดักจับอนุมูลอิสระ การจับกับโลหะที่สามารถเร่งปฏิกิริยาออกซิเดชัน การยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องในการสร้างอนุมูลอิสระ โดยสารต้านอนุมูลอิสระที่ทั้งที่เป็นเอนไซม์และไม่เอนไซม์ เช่น วิตามินซี, วิตามินอี และวิตามินเอ, บีต้า-แคโรทีน, เอนไซม์ซูเปอร์ออกไซด์ ดิสมิวเทส, กลูตาไทโอนเพอร์ออกซิเดส, กลูตาไทโอนรีดักเทส และเอนไซม์แคแทเลส

Abstract

Free radicals are atom or molecules with an unpaired electron which are very unstable and react quickly with biomolecules such as lipids protein and DNA leading to tissue damage. Many diseases are caused by free radicals, for instance, aging, cancer, coronary heart disease, Alzheimer's disease, allergies, high blood pressure, eye problems, and also nervous system abnormality etc. Normally free radical formation is controlled naturally by various beneficial compounds known as antioxidants. There are many mechanisms related to antioxidant activity, such as radical scavenging, metal chelation, and enzyme inhibition. Antioxidants can be classified into enzymatic antioxidants and non-enzymatic antioxidants such as vitamin C E and A, β -carotene, superoxide dismutases, glutathione peroxidases, glutathione reductase and catalase etc.

Keyword : Free radicals, Reactive oxygen species (ROS), Reactive Nitrogen species (RNS), Antioxidants

* ผู้ประสานงาน (Corresponding Author)

E-mail: ap_scpk@yahoo.com

1. บทนำ

อนุมูลอิสระ (free radicals) เป็นอะตอมหรือโมเลกุลที่มีอิเล็กตรอนโดดเดี่ยว (unpaired electron) ซึ่งทำให้ไม่เสถียร (unstable) และว่องไวในการทำปฏิกิริยา ตัวอย่างอนุมูลอิสระ เช่น superoxide anion, hydroxyl radical, singlet oxygen, peroxynitrite สามารถจับกับโมเลกุลหลายชนิดที่เป็นองค์ประกอบของเซลล์ เช่น ลิพิด, โปรตีนและดีเอ็นเอ (DNA, deoxyribonucleic acid) เพื่อให้มีความเสถียร อนุมูลอิสระเกิดขึ้นตลอดเวลาในสิ่งมีชีวิตที่ใช้ ออกซิเจน ผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึม (metabolism) เช่น การหายใจระดับเซลล์เพื่อสร้างพลังงานซึ่งเกิดในไมโทคอนเดรีย (mitochondria) นอกจากนี้เกิดจากการที่เซลล์เกิดการบาดเจ็บและการอักเสบจากผลการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาวในระบบภูมิคุ้มกัน เพื่อทำลายสิ่งแปลกปลอม เป็นต้น อย่างไรก็ตามการสร้างอนุมูลอิสระหรือการกระตุ้นให้เกิดการสร้างอนุมูลอิสระทั้งจากอนุมูลอิสระและสารที่ไม่ใช่อนุมูลอิสระ (non-radicals) ของ ROS และ RNS [1] ส่งผลให้เกิดอนุมูลอิสระจำนวนมากซึ่งไม่สมดุลกับสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidants) ที่ถูกสร้างขึ้นในการกำจัดทำให้เกิดภาวะที่เรียกว่า oxidative stress ซึ่งเป็นสาเหตุของโรค ได้แก่ โรคกระดูก โรคหัวใจขาดเลือด โรคความจำเสื่อม โรคที่เกิดจากความผิดปกติของระบบประสาท โรคภูมิแพ้ โรคความผิดปกติเกี่ยวกับสายตา รวมถึงการแก่ชรา [2, 3] การทำลายอนุมูลอิสระอาศัยสารต้านอนุมูลอิสระพบในผัก ผลไม้ และร่างกายสร้างได้เองตามธรรมชาติ

2. อนุมูลอิสระ

อนุมูลอิสระเป็นโมเลกุลที่ว่องไวในการทำปฏิกิริยากับสารชีวโมเลกุลซึ่งเป็นองค์ประกอบหลักของเซลล์ มีทั้งที่อยู่ในรูปของ reactive oxygen species (ROS) และ reactive nitrogen species (RNS) อนุมูลอิสระและไม่ใช่อนุมูลอิสระซึ่งจะไปกระตุ้นการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันทำให้เกิดอนุมูลอิสระตลอดเวลาและเกิดเป็นลูกโซ่ในสิ่งมีชีวิตที่หายใจโดยใช้ออกซิเจน ดังแสดงตารางที่ 1 พบแหล่งผลิตอนุมูลอิสระจากหลายแหล่ง ไม่ว่าจะเป็นเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน (immune system cells) เช่น เซลล์เม็ดเลือดขาวระหว่างเกิดการอักเสบ โดยจะผลิตออกมาในรูปของ ROS และ oxy-radicals เป็นส่วนมาก นอกจากนี้ยังผลิตได้จากกระบวนการสร้างพลังงานภายในเซลล์ ภาวะความเครียด (stress) มลภาวะ (pollution) ต่าง ๆ ทั้งทางอากาศและทางน้ำ สารพิษ ได้แก่ แร่ใยหิน (asbestos), เบนซีน (benzene), คาร์บอนมอนอกไซด์ (carbon monoxide), คลอรีน (chlorine), ฟอรัลดีไฮด์ (formaldehyde), โอโซน (ozone), ยาสูบ (tobacco smoke), ทูลูอิน (toluene), ยาฆ่าแมลง (pesticides), คลอโรฟอร์ม (chloroform), คาร์บอนเตตระคลอไรด์ (carbon tetrachloride) ยาบางชนิด เช่น adriamycin, bleomycin, mitomycin C, nitrofurantoin และ chlorpromazine รวมถึงแอลกอฮอล์ สารเติมแต่งอาหาร กาแฟ และอาหารปิ้งย่าง [2] อนุมูลอิสระสามารถแบ่งได้เป็น 3 ชนิด คือ

2.1 oxygen-centered radicals ซึ่งสร้างจาก ไมโทคอนเดรีย โดยกระบวนการ

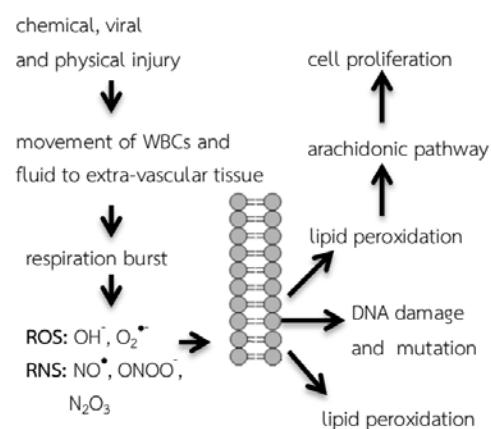
ถ่ายทอดอิเล็กตรอน (electron transport chain, ETC) และระบบของหลอดเลือดที่มีความผิดปกติ (cardiovascular system) ซึ่งอนุมูลอิสระอยู่ในรูปของ superoxide anion, hydrogen peroxide (H_2O_2), hydroxyl radical และ singlet oxygen เป็นต้น

2.2 carbon-centered radicals ได้แก่ peroxy และ alkoxy radicals

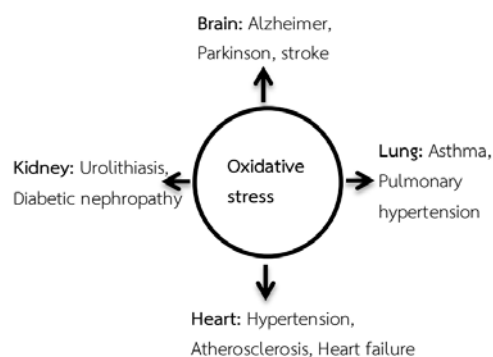
2.3 nitrogen-center free radicals ได้แก่ nitric oxide (NO) และ by-product ของ nitric oxide เช่น nitrate (NO_3^-), nitrite (NO_2^-), peroxynitrite ($ONOO^-$), 3 nitrotyrosine และ nitrogen dioxide [6]

บทบาทสำคัญของ ROS และ RNS เกี่ยวข้องในกระบวนการอักเสบจากสาเหตุการติดเชื้อ (infection) การสูบบุหรี่ (smoking) หรือได้รับสิ่งกระตุ้นอื่น ๆ เช่น สารพิษ (toxins) ยาบางชนิด ทำให้เม็ดเลือดขาวเคลื่อนที่ไปยัง extra vascular tissue ทำให้เกิด cell proliferation และ tissue repair regeneration โดยที่อนุมูลอิสระทั้งรูป ROS และ RNS ไปมีผลทำลายโครงสร้างของลิพิด, โปรตีน บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ (plasma membrane) และทำลายโครงสร้างของดีเอ็นเอ เกิดการกระตุ้น transcription factors ผ่าน signal transduction pathways เช่น mitogen-activated protein kinase (MAPK) และ protein kinase C (PKC) ทำให้เกิดอนุมูลอิสระอย่างต่อเนื่อง และการเกิดความไม่สมดุลกับสารต้านออกซิเดชัน ทำให้เกิดภาวะ oxidative stress นำไปสู่การทำลายโครงสร้างของสารพันธุกรรมเกิดการตายของเซลล์ (apoptosis) หรือเซลล์ถูกกระตุ้นให้เพิ่มจำนวน

มากเกิดมะเร็ง ดังภาพที่ 1 ทำให้กระทบต่อคุณภาพชีวิตนำไปสู่การเกิดโรค [6, 7] ภาวะของการเกิดอนุมูลอิสระจำนวนมาก นำไปสู่การเกิดโรค ได้แก่ cancer, atherosclerosis, malaria, chronic fatigue syndrome, rheumatoid arthritis และ neurogenerative disease เช่น Alzheimer's disease (AD), Parkinson disease และ Hunting's disease [4] ดังภาพที่ 2



ภาพที่ 1 บทบาทของ ROS และ RNS ในการทำลายเนื้อเยื่อและการนำไปสู่การเกิดมะเร็ง [ดัดแปลงจาก 3]



ภาพที่ 2 ผลกระทบจากภาวะ oxidative stress ต่อสุขภาพ [ดัดแปลงจาก 4]

ตารางที่ 1 ROS และ RNS ที่เกิดภายในเซลล์

radicals		non-Radicals	
ROS			
$O_2^{\bullet -}$	superoxide	H_2O_2	hydrogen peroxide
$OH^{\bullet}$	hydroxyl	$HOCl^-$	hypochlorus
$RO_2^{\bullet}$	peroxyl	O_3	ozone
$RO^{\bullet}$	alkoxyl	1O_2	singlet oxygen peroxynitrite
$HO_2^{\bullet}$	hydroperoxyl	$ONOO^-$	
RNS			
$NO^{\bullet}$	nitric oxide	$ONOO^-$	peroxynitrite
$NO_2^{\bullet}$	nitrogen dioxide	$ROONO$	alkyl
		N_2O_3	peroxynitrites
		N_2O_4	dinitrogen
		HNO_2	trioxide
		NO_2^+	dinitrogen
		NO	tetraoxide
		NO^-	nitrous acid
		NO^+	nitronium anion
		NO_2Cl	nitroxyl anion
			nitrosyl cation
			nitryl chloride

^aReactive oxygen species (ROS), Reactive nitrogen species (RNS) [2]

3. สารต้านอนุมูลอิสระ

สารต้านอนุมูลอิสระเป็นสารที่ช่วยป้องกันหรือยับยั้งปฏิกิริยาออกซิเดชัน [8] ช่วยกำจัดและลดปริมาณอนุมูลอิสระไม่ให้ไปทำลายสารประกอบของเซลล์ สิ่งมีชีวิตจะมีระบบการสร้างสารต้านออกซิเดชันเพื่อป้องกันการทำลายเนื้อเยื่อ โดยที่สารต้านอนุมูลอิสระมีทั้งชนิดที่เป็นเอนไซม์ (enzymatic antioxidants) และชนิดที่ไม่ใช่เอนไซม์ (non-enzymatic antioxidants [5, 10] ดังตารางที่ 2 โดยทั่วไปสามารถแบ่งสารต้านอนุมูลอิสระได้เป็น 5 ชนิด ดังนี้

3.1 primary antioxidant ซึ่งเป็น phenolic compound ทำหน้าที่หยุดปฏิกิริยาลูกโซ่ในปฏิกิริยาของการออกซิเดชันไขมัน ทำหน้าที่เป็นตัวให้อิเล็กตรอน

3.2 oxygen scavenger ได้แก่ วิตามินซีหรือ ascorbic acid โดยจะเข้าทำปฏิกิริยากับออกซิเจน ช่วยลดออกซิเจนได้

3.3 secondary antioxidant ได้แก่ thiopro-pionic acid ซึ่งช่วยสลาย lipid hydroperoxide

3.4 enzymatic antioxidant ได้แก่ เอนไซม์ superoxide dismutase (SODs), catalase (CAT) ช่วยกำจัดออกซิเจนและอนุพันธ์ออกซิเจน เช่น H_2O_2

3.5 metal chelating ได้แก่ กรดซิตริก (citric acid), กรดอะมิโน (amino acid) ทำหน้าที่จับกับไอออนของโลหะ (metal ions)

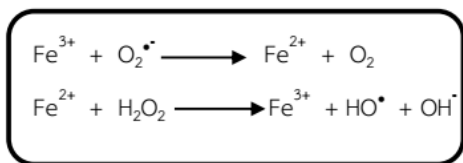
พบสารต้านอนุมูลอิสระจากแหล่งหลัก

เช่น วิตามินซี (vitamin C), วิตามินอี (vitamin E), บีต้า-แคโรทีน (α -carotene), ไลโคพีน (lycopene), ซีลีเนียม (selenium), โพลีฟีนอล (polyphenol), กลูตาไทโอน (glutathione), เพอร์ออกซิเดส (peroxidase) และยังพบได้ในน้ำผลไม้ ผลไม้ ผักชนิดต่าง ๆ และชา [8, 10] ซึ่งช่วยป้องกันโรค

กลไกการทำงานของสารต้านอนุมูลอิสระมีหลายรูปแบบ เช่น free radicals scavenging โดยสารที่ผ่านกลไกนี้ ได้แก่ butylated hydroxyl anisole (BHA) และ วิตามินอี (alpha-tocopherol) กลไกการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ (enzyme inhibition) เช่น ฟลาโวนอยด์ (flavonoids phenolic acid) ที่ยับยั้งการทำงานของ lipoxygenase ซึ่งไปจับกับโลหะของเหล็กที่ทำหน้าที่เป็น โคแฟกเตอร์ (cofactor) ของเอนไซม์ เป็นต้น นอกจากนี้ยังอาศัยกลไกการจับกับโลหะหนักที่ทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยาออกซิเดชันเพื่อสร้างอนุมูลอิสระ (metal chelation) การยับยั้งการทำงานของออกซิเจนที่ขาดอิเล็กตรอน (singlet oxygen quenching) มีสารที่ผ่านกลไกนี้ เช่น carotenoids กลไกอื่น ๆ เช่น หยุดปฏิกิริยาการสร้างอนุมูลอิสระ (chain breaking) และการเสริมฤทธิ์ (synergism) เป็นต้น

ตัวอย่างการทำงานของสารต้านออกซิเดชันที่เป็นเอนไซม์ เช่น superoxide dismutase (SODs) ที่พบได้ในเซลล์ทุกชนิด ทำหน้าที่เร่งสลายการเปลี่ยน superoxide ให้เป็น

H₂O₂ ซึ่งจะถูกเปลี่ยนไปเป็นน้ำและ O₂ โดย อาศัยเอนไซม์ catalase การขาดเอนไซม์ SODs และ catalase ทำให้เกิด Fenton reaction ดัง ภาพที่ 3 ซึ่งจะเปลี่ยน H₂O₂ ไปเป็น hydroxyl radicals ซึ่งเป็นสาร oxidizing agent ที่รุนแรง



ภาพที่ 3 การเกิด Fenton reaction ของโลหะหนัก

ตารางที่ 2 สารต้านออกซิเดชันชนิดที่เป็น เอนไซม์ และไม่ใช่เอนไซม์ ซึ่งป้องกันการเกิด ROS/RNS

Enzymatic	non-enzymatic
antioxidants	antioxidants
catalase	vitamins C, E, A
peroxidase	thiols
thioredoxin	β -carotene
peroxiredoxins	polyphenols
glutaredoxin	zinc, selenium
reduced glutathione	glutathione
oxidized glutathione	lycopene
glutathione reductase	allyl sulfide
superoxide dismutase	indoles

ดังนั้นสารต้านอนุมูลอิสระมีความสำคัญ เป็นอย่างมากต่อสุขภาพของคนเรา เช่น ช่วย ป้องกันการทำลายดีเอ็นเอ, ลดขนาดของ atheromatous lesion, ยับยั้ง platelet aggregation, ลด LDL oxidation ป้องกัน

ผิวหนังจาก oxidative stress ที่เกิดจากการ กระตุ้นด้วยรังสี UV, ลดภาวะการเกิด oxidative stress [6] ที่เป็นสาเหตุของโรคและความรุนแรง ที่จะนำไปสู่การสูญเสียชีวิตในที่สุด

4. บทสรุป

อนุมูลอิสระในรูปของ ROS และ RNS เช่น superoxide anion, hydroxyl radicals nitric oxide, nitrogen dioxide ดังตารางที่ 1 ซึ่งเกิดจากกระบวนการใช้ออกซิเจนของสิ่งมีชีวิต เช่น กระบวนการหายใจ การติดเชื้อแบคทีเรีย หรือไวรัส รังสี UV รังสีเอกซ์ รังสีแกมมา รวมถึง มลพิษ เช่น แก๊สจากท่อไอเสียรถยนต์ โอโซน ยาโลหะหนัก ควินูห์รี และสารพิษ เป็นต้น โดย ที่ปริมาณของอนุมูลอิสระที่เกิดมากจนเกินไปไม่ สมดุลกับสารต้านอนุมูลอิสระ ทำให้เกิดภาวะ oxidative stress ซึ่งนำไปสู่การเกิดโรค เช่น มะเร็ง โรคหัวใจขาดเลือด โรคความจำเสื่อม โรคเบาหวาน ระบบประสาทผิดปกติและโรค เกี่ยวกับสายตาและเกิดความชรา เป็นต้น โดย ธรรมชาติสิ่งมีชีวิตมีการสร้างสารต้านอนุมูลอิสระ ทำหน้าที่หรือจับกับอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นใน ร่างกาย ซึ่งสารต้านอนุมูลอิสระทั้งที่เป็นเอนไซม์ และไม่ใช่เอนไซม์ ดังตารางที่ 2 ทั้งนี้เพื่อช่วยลด ปริมาณของอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นไม่ให้ส่งผล กระทบหรือลดระดับของการทำลายโครงสร้าง และหน้าที่ของสารชีวโมเลกุลไม่ว่าจะเป็นลิพิด โปรตีน และดีเอ็นเอ ซึ่งจะช่วยลดความเสี่ยงต่อ การเกิดโรค ทั้งนี้การป้องกันสารอนุมูลอิสระอาจ ต้องรับประทานอาหารที่มีสารต้านออกซิเดชัน เช่น ผัก ผลไม้ เข้าไปช่วยเพิ่มปริมาณของสาร

ต้านอนุมูลอิสระ ที่อาจไม่มากพอที่ร่างกายสร้าง
ช่วยทำลายอนุมูลอิสระ

5. เอกสารอ้างอิง

- [1] Halliwell, B. (2001). Free Radicals and other reactive species in Disease. *Encyclopedia of Life Sciences*, 1-7.
- [2] Dhawan, V. (2014). Chapter 2 Reactive Oxygen and Nitrogen Species: General Considerations, 27-47.
- [3] Sarms, A. D., Mallick, A. R., & Ghosh, A. K. (2010). Free radicals and Their Role in Different Clinical Conditions: An Overview. *International Journal of Pharma Sciences and Research (IJPSR)*, 1(3), 185-192.
- [4] Rahman, T., Hosen, I., Towhidul Islam, M. M., & Shekhar, H. U. (2012). Oxidative stress and human health. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 3, 997-1019.
- [5] del Rio, L. A. (2015). ROS and RNS in plant physiology: an overview. *Journal of Experimental Botany*, 66(10), 2827-2837.
- [6] Mut-Salud, N., Alvarez, P. J., Garrido, J. M., Carrasco, E., Aranega, A., & Rodriguez-Serrano. (2015). Antioxidant Intake and Antitumor Therapy: Toward Nutritional Recommendations for Optimal Results. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 1-19.
- [7] Robert, R. A., Smith, R. A., Safe, S., & Szabo, C. (2010). Toxicological and pathophysiological roles of reactive oxygen and nitrogen species. *Toxicology*, 276, 85-94.
- [8] Kumar, S. (2014). The Importance of Antioxidant and Their Role in Pharmaceutical Science-A Review. *Asian Journal of Research in Chemistry and Pharmaceutical Sciences*, 1(1), 27-44.
- [9] Valko, M., Rhodes, C. J., Moncol, J., Izakovic, M. & Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 160(1), 1-40.
- [10] Jebur, A. B., Mokhamer, MH., & El-Demerdash, F. M. (2016). A Review on Oxidative Stress and Role of Antioxidants in Diabetes Mellitus. *Austin Endocrinology and Diabetes Case*, 1(1), 01-06.
- [11] Thomas, C., Mackey, M. M., Diaz, A. A., & Cox, D. P. (2009). Hydroxyl radicals is produced via the Fenton reaction in submitochondrial



particles under oxidative stress:
implications for disease associated
with iron accumulation. *Redox
Report*, 14(3), 102-108.

- [12] Noori, S. (2012). An Overview of
Oxidative Stress and Antioxidant
Defensive System. *Open Access
Scientific Reports*, 1(8) 2-9.