

DERLEME: EGZERSİZİN DNA ÜZERİNE ETKİLERİ

Zuhal HAMURCU*

ÖZET

Düzenli fiziksel egzersizin sağlık açısından yararlı olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte uzun süreli ve yoğun egzersizlerin alınan oksijen miktarının artmasıyla birlikte reaktif oksijen türlerinin (ROT) aşırı üretilmesinden dolayı sağlığa zarar verdiği ileri sürülür. Reaktif oksijen konsantrasyonlarındaki ciddi artışlar normal hücre fonksiyonu bozabilir; proteinler, lipidler ve hücresel DNA'nın hasarlanmasına yol açabilir. Egzersizin DNA üzerine olan etkilerini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Ancak bu çalışma sonuçları birbirleri ile çelişkili olup, egzersizin DNA'da hasara yol açtığı, hiçbir etkisinin olmadığı ya da DNA hasarlarını azalttığı gösterilmiştir. ROT'nin organ ve doku hasarı ile değişik hastalıkların etiyopatogenezinde rolü bulunur. ROT'lar birincil olarak hastalık nedeni olabildiği gibi, bazı hastalıklarda ise ikincil olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, egzersiz sırasında yüksek oksijen tüketiminin, DNA üzerindeki etkileri önemlidir. Bu derlemede egzersizle DNA hasarının gerçekleşme mekanizmalarına ilişkin görüşler derlenmektedir.

Anahtar sözcükler: DNA hasarı, egzersiz, 8-hidroksideoksiguanozin

SUMMARY

REVIEW: THE EFFECTS OF EXERCISE ON DNA

Regular physical exercise is known to be beneficial to health. However, the energy demand during physical exercise causes an increased oxygen uptake, which may increase the production of reactive oxygen species (ROS). Excessive ROS production may lead to damage of lipids, proteins and DNA. Some studies have investigated the influence of exercise on DNA. However, results of these studies are conflicting with each other. Some investigators observed an increase or decrease of DNA damage after exercise, while others reported no change. ROS have a role

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

in the aetiopathogenesis of organ and tissue damage, and of various diseases. Reactive oxygen compounds may be the primary cause in some diseases or be the secondary result of other diseases. Therefore, the effects of high oxygen consumption during exercise on DNA are important. Mechanisms that underline DNA damage as a result of exercise are reviewed in the present article.

Key words: DNA damage, exercise, 8-hydroxydeoxyguanosine

GİRİŞ

Oksijen canlıların yaşamlarını sürdürebilmeleri için mutlak gerekli bir elementtir. Metabolizmada hücre içinde dört elektron gerektiren bir dizi reaksiyon sonucunda oksijen indirgenir (H_2O 'ya dönüşür), bu sırada hücre kendisi için gerekli olan enerjiyi sağlar.

Bu süreçte oksijenin az bir kısmı (%1-3) tam olarak suya dönüşmez ve bu reaksiyonlarda ara ürün olarak bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron ihtiva eden atom veya moleküller olan süperoksit anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil serbest radikalleri (OH \cdot) oluşur (1,8,14).

Reaktif oksijen türevleri (ROT) kas kasılması gibi normal fiziksel aktivitelerin düzenlenmesinde önemli katkıları olmasına rağmen, bunların derişimindeki ciddi artışlar normal hücre fonksiyonu bozabilir, protein ve lipidler gibi çeşitli biyomoleküllerin ve hücre DNA'nın oksidatif hasar görmelerine yol açabilir (2,19,22,28). ROT'ların vücutta meydana getirdiği bu hasarları önlemek üzere hücrelerin kendi geliştirdikleri serbest radikal zincir reaksiyonlarını baskılayan enzim kaynaklı süperoksit dismütaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz (GPX) ve enzim kaynaklı olmayan E vitamini, β -karoten, C vitamini, melatonin gibi antioksidanlar görev alır (4,16,30). Bunlar antioksidan savunma mekanizmasını oluştururlar.

Serbest radikaller, hücrelerde endojen ve egzojen kaynaklı faktörlere bağlı olarak oluşurlar. Endojen etmenler organizmada normal olarak meydana gelen oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları ve DNA'daki spontan değişimlerdir. Egzojen kaynaklı etmenler arasında stres, virüsler, enfeksiyon, hava kirliliği, hipoksi, ısı, egzersiz, iskemi, travma, çeşitli kimyasallara maruz kalma gibi durumlar sayılabilir (7,10,34). Vücutta ROT'ların aşırı üretilmesi sonucunda, oksidan-antioksidan dengesinin bozulmasına yol açan biyolojik durum oksidatif stres olarak adlandırılır (33).

Oksidatif stresin farklı mekanizmalar ile DNA'da baz ve şeker modifikasyonları, tek ve çift zincir kırıkları (kromozom kırıkları), DNA-protein çapraz bağlanması gibi bir takım lezyonlara neden olarak hasara yol açtığı bilinmektedir (5,8,19,34).

Genetik materyalin moleküler bütünlüğünde DNA replikasyonu ve DNA rekombinasyonu gibi hücrenel olaylar sırasında veya çevresel faktörlerin etkisiyle meydana gelen tüm değişiklikler DNA hasarı olarak adlandırılır (9).

Egzersiz ve DNA hasarı

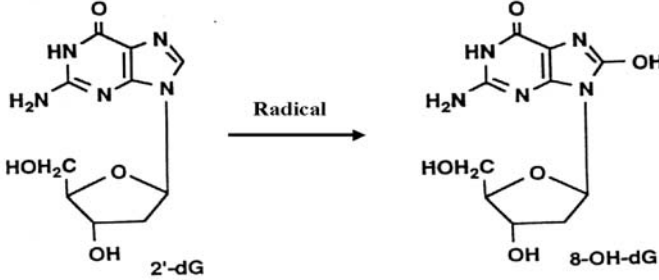
Oksidatif stresle oluşan DNA hasarı; yaşlanma, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, immün sistem hastalıkları, diyabet, dejeneratif hastalıklar gibi doku fonksiyonlarının bozulması ile ortaya çıkan hastalıkların etiyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Düzenli egzersizin kardiyovasküler fonksiyonları düzelttiği; diyabet, kanser gibi birçok patolojik hastalıkların oluşma riskini azalttığı; yaşam süresini uzattığı için sağlık açısından yararlı olduğu bilinmektedir (22,27,29). Bununla birlikte, akut ve yoğun egzersizin oksidatif hasarı tetiklediği ileri sürülmektedir (8,26,28). Çünkü, egzersiz sırasında enerjiye ihtiyaç duyulmakta ve oksijen tüketimi artmaktadır. Bu tüketimin dinlenik duruma göre 10-15 kat arttığı, hatta aktif kas hücrelerinde bu artışın 100 kat kadar olduğu tahmin edilmektedir (1). Egzersiz sırasında serbest radikal üretiminin temel kaynaklarından biri mitokondride gerçekleşen elektron taşıma zinciridir (19).

ROT'nin organ ve doku hasarı ile değişik hastalıkların etiopatogenezindeki rolü, son yıllarda tıbbın giderek artan bir ilgi alanı olmuştur. Egzersiz sırasında yüksek oksijen tüketiminin oksidatif strese neden olup olmadığı, DNA ve lipid-protein metabolizması gibi biyolojik sistemler üzerinde risk oluşturup oluşturmadığına ilişkin soruların yanıtlanması için araştırmalar yapılmıştır. Birçok çalışmada egzersizin DNA üzerine etkilerini araştırmada yaygın olarak kullanılan oksidatif DNA ürünü olan 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin düzeyi incelenmiştir.

8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG)

Reaktif oksijen türleri DNA'da 20'den fazla oksidatif baz hasar ürününün oluşmasına yol açar (6). Bu bazlar arasında 8-OHdG oldukça duyarlı ve en sık karşılaşılan oksidatif DNA hasarı göstergesidir (15,17,19). Guanin, DNA bileşenleri içerisinde en düşük iyonizasyon potansiyeline sahip olan ve oksidasyona en yatkın bazdır (18). Modifiye

bir baz olan 8-OHdG, DNA'da guaninin 8. karbon atomuna hidroksil radikalinin bağlanması sonucu oluşur (Şekil 1).



Şekil 1. 8-Hidroksideoksiguanozin

Bu ürün, normal oksidatif metabolizma sırasında üretilen endojen veya egzogen kaynaklı ROT tarafından DNA'da oluşan bir mutajendir. DNA replikasyonu sırasında G-C'den A-T'ye dönüşüme neden olarak mutasyona eğilimi artırır (17,18,19,20) ve bu bileşiğin DNA'yı tamir edici enzimler tarafından ortadan kaldırılması da yeni hatalara sebep olur (23). Bu nedenle 8-OHdG ölçümü, DNA'daki oksidatif hasarın doğrudan göstergesi olarak kabul edilmekte ve egzersiz çalışmalarında da oksidatif DNA hasarını belirlemek için kullanılan en yaygın yöntem olmaktadır (17,18,19).

Literatürün değerlendirilmesi

Poulsen ve ark. (24), yaş ortalaması 22 olan 20 sağlıklı erkeğe 30 gün boyunca haftada altı gün, günde 8-10 saat çeşitli egzersizler yaptırmışlar ve egzersiz öncesi ile bu süreç sonrasında idrar örneklerinde 8-OHdG düzeylerine bakmışlardır. Yoğun egzersiz sonrası örneklerde 8-OHdG düzeylerinin arttığını, DNA'daki bu modifikasyonu %33 oranında bulmuşlardır.

Tsai et al (31), 42 km'lik maraton yarışına katılan 14 erkek sporcunun idrar örneklerinde 8-OHdG düzeyinin yarıştan sonra anlamlı bir şekilde arttığını ve ancak 14 gün sonra bu madde içeriğinin egzersiz öncesi düzeye ulaştığını saptamışlardır.

Orhan ve ark. (22), orta düzeyde antrene sekiz bireye bisiklet ergonometresinde maksimal O₂ tüketiminin %70'inde 60 dk egzersiz yaptırmışlardır. İdrar örneklerinde 8-OHdG düzeylerinin egzersiz yapıldıktan hemen sonra ve bir gün sonrasında egzersiz öncesine göre önemli ölçüde yükseldiğini bulmuşlardır.

Üç erkek ve üç kadına 1.5 km yüzme, 40 km bisiklet ve 10 km koşudan oluşan triatlon protokolü uygulanmış ve kişilerin dört gün boyunca 24 saatlik idrar örnekleri toplanmıştır. Dört gün boyunca alınan idrar örneklerindeki 8-OHdG içeriği ile egzersiz öncesi değerler arasında herhangi anlamlı bir fark belirlenmemiştir (11).

Bloomer ve ark. (3), benzer kas gruplarını kullanan 10 erkek gönüllüye aerobik ve anaerobik egzersizlerden oluşan 30 dk'lık çapraz antrenman programı uygulamışlar; egzersizden önce ve 24 saat sonrasında alınan kan örneklerinin serum 8-OHdG düzeylerinde herhangi anlamlı bir fark bulmamışlardır.

İyi antrene uzun mesafe koşucusu 10 atlet, tekrarlayan egzersizin DNA hasarı üzerinde etkisinin olup olmadığını araştırmak için sekiz günlük kampa tabi tutulmuşlardır. Kamp süresince her gün ortalama 30 km'lik uzun mesafe koşusu yapmışlardır. Kamp sonrasında atletlerin idrar örneklerinde 8-OHdG düzeyinin önemli ölçüde arttığı saptanmış; ancak kamp öncesi ve sonrası lenfosit DNA'sı 8-OHdG içeriklerinde fark olmadığı gözlenmiştir (21).

Günlük koşu mesafeleri 93 km, 120 km, 56 km ve 59 km olan dört günlük yarış boyunca beş ultramaraton koşucusunun idrar örneklerinde 8-OHdG içeriği Radak ve ark. (28) tarafından analiz edilmiştir. İdrar örnekleri her yarış öncesi ve sonrasında toplanmıştır. İlk gün 8-OHdG düzeyinin önemli ölçüde yükseldiği, sonraki günlerde ise düşmeye başladığı saptanmıştır. Son gün idrar 8-OHdG içeriğinin diğer üç güne oranla anlamlı ölçüde azaldığı belirlenmiştir.

Tsakiris ve ark. (32) 10 basketbol oyuncusunda maçın 8-OHdG içeriğine etkisini araştırmışlardır. Sporculardan maçtan önce ve sonra kan örneği almışlar; maç sonrası serum örneklerinde 8-OHdG'nin anlamlı ölçüde arttığını göstermişlerdir.

Inoue et al (12) antrene dokuz yüzücü ve atletin idrar örneklerinde ve lenfositlerinde 8-OHdG içeriğini ölçmüşlerdir. Sporcuların egzersiz öncesi 8-OHdG içeriklerine baktıklarında, yüzücülerin lenfosit DNA'sı 8-OHdG içeriğinin daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Yüzücülere 90 dk'lık yüzme (4.5 km), atletlere 70 dk'lık (15 km) koşu yaptırmışlar ve egzersizden hemen sonra da örneklerinin 8-OHdG içeriklerini analiz etmişlerdir. Yüzücülerin lenfosit DNA'larının 8-OHdG düzeylerinde artış belirlerlerken, atletlerde bir değişim saptamamışlardır. Ne atletlerin, ne de yüzücülerin idrar örneklerinde ise herhangi anlamlı bir değişiklik bulmamışlardır.

Itoh ve ark. (13) sedanterlere maksimum kalp atım sayısının %75'i düzeyinde olacak şekilde 1 saatlik (10 km) koşu yaptırmışlar ve plazma örneklerinde egzersizden hemen sonra 8-OHdG düzeyinin azaldığını, 24 saat sonra ise başlangıçtaki düzeye tekrar döndüğünü göstermişlerdir.

Sato et al (29) bisiklet ergonometresinde maksimal O₂ tüketiminin %50'sinde olacak şekilde orta düzeyde 30 dk'lık egzersizin DNA üzerine etkilerini yedi antrene ve sekiz sedanter kişide araştırmışlardır. Egzersizden hemen sonra lökositlerde 8-OHdG içeriğini antrene kişilere oranla daha yüksek bulmuşlar, egzersizden 48 saat sonrasında ise sadece sedanterlerde 8-OHdG içeriğinin azaldığını göstermişlerdir.

Literatürün yorumlanması

Derlenen literatür sonuçlarına göre egzersizin oksidatif DNA hasarı üzerine etkileri konusunda çelişkili sonuçlar görülmektedir. Sonuçlardaki bu çelişki, egzersiz uygulanan kişilerin antrenman durumlarındaki farklılıktan, uygulanan egzersizin yoğunluğundan ve süresinden, egzersizin yapıldığı ortamdan (laboratuar şartları, doğal ortam koşulları), analiz edilen örneklerin farklı olmalarından (idrar, serum, plazma, lenfosit, lökosit), örneklerin alınma zamanındaki farklılıklardan, deneylerin tasarımındaki farklılıktan kaynaklanabilir.

Egzersiz sırasında oluşan serbest radikallerden dolayı, düzenli egzersiz oksidatif hasarı önlemek için bir adaptasyon süreci geliştirir. Bu adaptasyon fizyolojik fonksiyonların iyileşmesine ve oksidatif strese karşı direncin artmasına yol açmaktadır (25,27). Oksidatif adaptasyonların, özellikle oksidatif DNA tamir enzimlerinin aktivitelerinin artışında önemli bir etkiye sahip olduğu belirtilmektedir (25).

Literatürde sunulan çalışma sonuçlarına göre, akut ve yoğun olarak yapılan egzersiz oksidatif DNA hasarını arttırmakta ve bu hasar artışının egzersizden birkaç gün sonra tekrar eski haline döndüğü gözlenmektedir. Veriler; egzersizden hemen sonra DNA'da oksidatif hasarın arttığını, tekrarlanan düzenli egzersizden kaynaklanan adaptasyona bağlı olarak bu hasarların tamir edildiğini ve yeniden eski değerler ulaşıldığını düşündürmektedir. Bu nedenle egzersizi takiben 24 saatten daha az bir süre içerisinde DNA hasarını ölçmek, bir hasarın varlığını kanıtlamak için geçerli olmayabilir.

Ancak şu bir gerçektir ki; fiziksel egzersiz önerilse de, egzersiz sırasında oksijen tüketimindeki artış vücutta serbest radikal üretimini arttırmaktadır. Özellikle akut ve yoğun egzersiz vücutta oksidatif hasarı tetiklemektedir. Diğer taraftan, fiziksel inaktivite de fizyolojik işlevlerde

bozulmalara ve oksidatif strese karşı vücut direncinde düşüşlere yol açmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar düzenli egzersizin kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, Alzheimer, Parkinson ve bazı kanserler gibi oksidatif stresle ilişkili hastalıkların insidansını azalttığı göstermektedir. Egzersizin bu yararlı etkisi, düzenli egzersizle oluşan oksidatif strese karşı vücudun geliştirdiği adaptasyonla ilişkili olabilir. Gelecekte fiziksel egzersizin DNA üzerindeki etkilerinin tam mekanizmasını anlamak için daha kapsamlı çalışmalar gerekecektir.

KAYNAKLAR

1. Banerjee AK, Mandal A, Chanda D, Chakraborti S: Oxidants, antioxidants and physical exercise. *Mol Cell Biochem* **253**: 307-12, 2003.
2. Bloomer RJ, Goldfarb AH, Mckenzie JM: Oxidative stress response to aerobic exercise: comparison of antioxidant supplements. *Med Sci Sports Exerc* **38**: 1099-105, 2006.
3. Bloomer RJ, Goldfarb AH, Wideman L, McKenzie MJ, Consitt LA: Effects of acute aerobic and anaerobic exercise on blood markers of oxidative stress. *J Strength Cond Res* **19**: 276-85, 2005.
4. Chow KC: Dietary vitamin E and cellular susceptibility to cigarette smoking. *Ann NY Acad Sci* **39**: 393-426, 1982.
5. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroğlu M, Lunec J: Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J* **17**: 1195-214, 2003.
6. Dizdaroğlu M: Facts about the artifacts in the measurement of oxidative DNA base damage by gas chromatography-mass spectrometry. *Free Radic Res* **29**: 551-63, 1998.
7. Fraga CG, Shigenaga MK, Park JW, Degan P, Ames BN: Oxidative damage to DNA during aging: 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in rat organ DNA and urine. *Proc Natl Acad Sci USA* **87**: 4533-7, 1990.
8. Freemann BA, Crapo JD: Biology of diseases; free radicals and tissue injury. *Lab Invest* **47**: 412-24, 1982.
9. Gontijo AM, Green CM, Almouzni G: Repairing DNA damage in chromatin. *Biochimie* **85**: 1133-47, 2003.
10. Halliwell B: Why and how should we measure oxidative DNA damage in nutritional studies? How far have we come? *Am J Clin Nutr* **72**: 1082-7, 2000.
11. Hartmann A, Pfuhrer S, Dennog C, Germadnik D, Pilger A, Speit G: Exercise-induced DNA effects in human leukocytes are not accompanied by increased formation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine or induction of micronuclei. *Free Radic Biol Med* **24**: 254-51, 1998.

12. Inoue T, Mu Z, Sumikawa K, Adachi K, Okochi T: Effect of physical exercise on the content of 8-hydroxydeoxyguanosine in nuclear DNA prepared from human lymphocytes. *Jpn J Cancer Res* **84**: 720-5, 1993.
13. Itoh H, Ohkuwa T, Yamazaki Y, Shimoda T, Takashashi H, Shimaoka K: Influence of endurance running on plasma 8-hydroxydeoxyguanosine levels in humans. *Jpn J Phys Fit Sports Med* **55**: 241-5, 2006.
14. Ji LL: Exercise-induced modulation of antioxidant defense. *Ann NY Acad Sci* **959**: 82-92, 2002.
15. Lodovici M, Casalini C, Cariaggi R, Michelucci L, Dolara P: Levels of 8-hydroxydeoxyguanosine as a marker of DNA damage in human leukocytes. *Free Radic Biol Med* **28**: 13-7, 2000.
16. Lunec J: Free radicals, their involvement in disease process. *Am Clin Biochem* **27**: 173-82, 1990.
17. Maura L, Casalini C, Cariaggi R, Michelucci L, Dolara P: Levels of 8-Hydroxyguanosine as a marker of DNA damage in human leukocytes. *Free Radic Biol Med* **28**: 13-7, 2000.
18. McDorman KS, Pachkowski BF, Nakamura J, Wolf DC, Swenberg JA: Oxidative DNA damage from potassium bromate exposure in Long-Evans rats is not enhanced by a mixture of drinking water disinfection by-products. *Chem Biol Interact* **152**: 107-17, 2005.
19. Nakatani K, Komatsu M, Kato T, et al: Habitual exercise induced resistance to oxidative stress. *Free Radical Res* **39**: 905-11, 2005.
20. Ohkuwa T, Itoh H, Yamamoto T, et al: Effects of hypoxia and hypoxic training on 8-Hydroxyguanosine and Glutathione Levels in the liver. *Metabolism* **53**: 716-9, 2004.
21. Okamura K, Doi T, Hamada K, et al: Effect of repeated exercise on urinary 8-hydroxy-deoxyguanosine excretion in humans. *Free Radic Res* **26**: 507-14, 1997.
22. Orhan H, Van Holland B, Krab B, et al: Evaluation of a multiparameter biomarker set for oxidative damage in man: Increased urinary excretion of lipid, protein and DNA oxidation products after one hour of exercise. *Free Radical Res* **38**: 1269-79, 2004.
23. Peng T, Shen HM, Liu ZM, et al: Oxidative DNA damage in peripheral leukocytes and its association with expression and polymorphisms of hOGG₁: A study of adolescents in a high risk region for hepatocellular carcinoma in China. *World J Gastroenterol* **9**: 2186-93, 2003.
24. Poulsen HE, Loft S, Vistisen K: Extreme exercise and oxidative DNA modification. *J Sports Sci* **14**: 343-61, 1996.
25. Radak Z, Apor P, Pucsok J, et al: Marathon running alters the DNA base excision repair in human skeletal muscle *Life Sci* **72**: 1627-33, 2003.

26. Radak Z, Kaneko T, Tahara S, et al: The effect of exercise training on oxidative damage of lipids, proteins, and DNA in rat skeletal muscle: evidence for beneficial outcomes. **27**: 69-74, 1999.
27. Radak Z, Naito H, Kaneko T, et al: Exercise training decreases DNA damage and increases DNA repair and resistance against oxidative stress of proteins in aged rat skeletal muscle. *Pflug Arch Eur J Phy* **445**: 273-8, 2002.
28. Radak Z, Pucsuk J, Boros S, Jospai L, Taylor AW: Changes in urine 8-hydroxydeoxyguanosine levels of super marathon runners during a four-day race period. *Life Sci* **66**: 1763-7, 2000.
29. Sato Y, Nanri H, Ohta M, Kasai H, Ikeda M. Increase of human MTH1 and decrease of 8-hydroxydeoxyguanosine in leukocyte DNA by acute and chronic exercise in healthy male subjects. *Biochem Biophys Res Commun* **305**: 333-8, 2003.
30. Sies H: Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am J Med* **91**: 31-8, 1991.
31. Tsai K, Hsu TG, Hsu KM, et al: Oxidative DNA damage in human peripheral leukocytes induced by massive aerobic exercise. *Free Radic Biol Med* **31**: 1465-72, 2001.
32. Tsakiris S, Parthimos T, Parthimos N, Tsakiris T, Schulpis KH: The beneficial effect of L-cysteine supplementation on DNA oxidation induced by forced training. *Pharmacol Res* **53**: 386-90, 2006.
33. Urso ML, Clarkson PM: Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology* **189**: 41-54, 2003.
34. Williams GM, Jeffrey AM: Oxidative DNA damage: endogenous and chemically induced. *Regul Toxicol Pharmacol* **32**: 283-92, 2000.

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Zuhâl Hamurcu
Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,
Erciyes Üniversitesi, Kayseri
e-mail: zhamurcu@erciyes.edu.tr
Tel: 0352 437 4901/ 23334
GSM: 0 542 722 1754