الجذور الحرة ومضادات الأكسدة Free Radicals and Antioxidants

هناك عشرة أسباب رئيسية للوفاة في الولايات المتحدة:

١. أمراض القلب Heart diseases(٣٢)
٢. السرطانات Cancers(٢٣)
٣. السكتات الدماغية Strokes(7)
٤. أمراض الرئة Lung Diseases(5)
٥. الحوادث Accidents(4)
٦. الالتهاب الرئوي والأنفلونزا Pneumonia & Influenza(4)
٧. مرض السكري Diabetes Mellitus(٣)
٨. الإيدز (AIDS (٢
٩. الانتحار Suicide (1)
١٠. مرض الكبد Liver Disease(1)

إذاً:

- الأمراض المرتبطة بالنظام الغذائي تشكل (65)٪
- وأكثر من ٩٠%حالات المرض سببها الأذيات الناجمة عن الجذور الحرة.

وفي هذه المحاضرة سوف نجيب عن الأسئلة التالية:

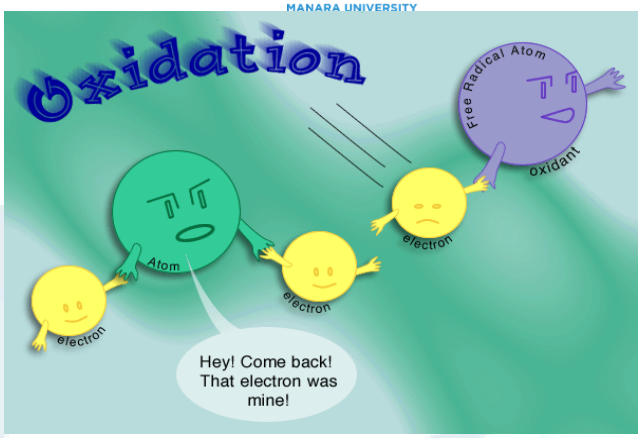
١. ما هي الجذور الحرة؟
٢. أنواع الجذور الحرة
٣. مصادر الجذور الحرة
٤. مضادات الأكسدة(Antioxidant) كمضادات للجذور الحرة .

ما هي الجذور الحرة free radicals:

أي جزيء يحتوي على واحد أو أكثر من الإلكترونات المفردة(unpaired) يسمى **جذر حر** وهذه الإلكترونات المفردة تشكل بسهولة جزيئات الجذور الحرة التي تتفاعل كيميائيا مع غيرها لتستقر.

تنتج هذه الجذور في الحالة الطبيعية لكن إنتاجها بشكل فائض مؤذٍ للجسم.

https://manara.edu.sy/



أنواع الجذور الحرة Types of free radicals:

١. Superoxide, O_2^- (مافوق الأكاسيد)

٢. Hydrogen peroxide, H_2O_2 (الماء الأكسيجيني)

٣. Hydroxyl radical, OH^- (الهيدروكسيل)

٤. Singlet oxygen, $^1O_2$ (الأكسيجين المفرد)

٥. Hydroperoxy radical, HOO^- (الهيدروبيروكسيل)

٦. Lipid peroxide radical, ROO^- (بيروكسيد الدسم)

٧. Nitric oxide, NO^- (اكسيد النتريت)

٨. peroxynitrite, $ONOO^-$ (البيروكسي نتريت)

Triplet Oxygen (ground state)	· O–O ·
Singlet Oxygen	O–O :
Superoxide	· O–O :
Perhydroxyl Radical	· O–O : H
Hydrogen Peroxide	H : O–O : H
Hydroxyl Radical	H : O ·
Hydroxyl Ion	H : O :
Water	H : O : H

خصائص الجذور الحرة :

١. شديدة التفاعل.
٢. نصف عمرها قصير جدا.
٣. إنتاجها يتم عن طريق سلسلة من التفاعلات.
٤. تسبب الأذية للجزيئات الحيويةbiomolecules والخلايا والأنسجة.

معظم الجذور الحرة في النظم البيولوجية هي مشتقات أكسجينية (أنواع الاكسجين التفاعلية **Reactive Oxygen Species, ROS**) ولكن هناك أيضا مشتقات نيتروجينية(أنواع النيتروجين التفاعلية **Reactive Nitrogen Species, RNS**).

أنواع الاكسجين التفاعلية(Reactive Oxygen Species (ROS

١. مافوق أكاسيد الأكسجين Superoxide (O2. -)
٢. بيروكسيد الهيدروجين(Hydrogen Peroxide (H2O2
٣. جذور الهيدروكسيل Hydroxyl Radical (OH).
٤. الأكسجين المفرد Singlet oxygen, 1O2

إنتاج هذه الجذور الحرة يتم من خلال:

١. **الاستقلاب الخلوي Cellular metabolism:**

يتم تحول حوالي(١-٤٪) من الأكسجين المأخوذ في الجسم إلى جذور حرة يتم إنتاجها باستمرار خلال الأكسدة الطبيعية للمواد الغذائية بسبب:

a) **التسرب** الحاصل في سلسلة نقل الإلكترون في المتقدرات.

حيث يتم في ا لمتقدرة:

إنتاج الطاقة ATP.

الغلوكوز- الحموض الدسمة – الحموض الأمينية.

$$O2 \xrightarrow[4e+4H]{} 2H2O$$

تسرب o_2^-(superoxidase).

تسرب H_2O_2(Hydrogen peroxidase).

https://manara.edu.sy/

b) **بعض الإنزيمات** مثل الكزانتين أوكسيداز xanthine oxidase وألدهيدالأوكسيداز aldehyde oxidase تشكل مافوق الأكاسيد أو بيروكسيدالهيدروجين hydrogen peroxide

c) **البالعات الكبيرة** Macrophage تنتج اكسيد النيتريك(NO) من الأرجينين بواسطة أنزيم صانع اكسيد النتريك nitric oxide synthase وهذه آلية هامة كمضادة للبكتيريا.

٢. **التأثيرات البيئية Environmental effects:**

وهي غالباً ناجمة عن:

a) استقلاب الأدوية .

b) أذيات الأشعة فوق البنفسجية أو الأشعة السينية.

c) التدخين أو الكحول.

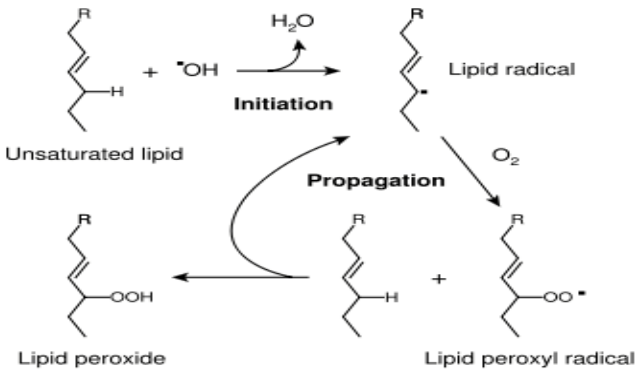
الآثار الضارة للجذور الحرة:

a) على الجزيئات الحيوية :

١. **البروتينات**: تسبب أكسدة مجموعات سلفهيدريل(sulfhydryl groups)، وتغيير في بنية الحموض الامينية كما أن (ROS) قد تؤدي إلى تلف البروتينات عن طريق تجزئتها مما يؤدي إلى فقدان الدور البيولوجي للبروتينات.

٢. **الدسم**: جزيئات الدسم غير المشبعة للأغشية الخلوية هي عرضة بشكل خاص للتأثيرات الضارة للجذور الحرة مؤدية لسلسلة من التفاعلات غير المضبوطة والمسماة (بيروكسيد الدسم lipid peroxidation)، ففي هذه العملية تسرق الجذور الحرة الالكترونات من اللبيدات في الأغشية الخلوية مؤدية إلى الموت الخلوي حيث تنشأ هذه العملية عن آلية تفاعل سلسلة الجذور الحرة. حيث أن النواتج النهائية لهذه العملية لها تأثيرات قد تكون مطفرة(mutagenic) ومسرطنة (carcinogenic). ويمكن تلخيص هذه العملية بمايلي:

https://manara.edu.sy/



٣. **الكربوهيدرات:**Glycation يزيد من فرص تعرض البروتينات للهجوم من قبل الجذور الحرة.

٤. **الحموض النووية**: تسببالجذور الحرة تفسخات ضفيرة الحمض النووي DNA ، وتفتيت الأسس والديوكسي ريبوز المكونة لل DNA وهذا يسبب السمية الخلوية و الطفرات.

b) على الأمراض:

١. **أمراض القلب والأوعية الدموية** Cardiovascular diseases (CHD) : أكسدة جزيئاتLDL(ox-LDL) بفعل الجذور الحرة، تعزز من حدوثCHD وتصلب الشرايين.

٢. **السرطان:**تلف الحمض النووي DNA الناجم عن السمية الخلوية للجذور الحرة له الدور الرئيسي في التسرطن.

٣. **الأمراض الالتهابية** :أذية المكونات خارج الخلوية(الكولاجين وحمض الهيالورونيك) بفعل الجذور الحرة، تعزز حدوث بعض الامراض الالتهابية مثل التهاب الكبب والكلية والتهاب الكولون القرحي.

٤. **أمراض الجهاز التنفسي** :تدمير البطانة ووذمة الرئة الناجمة عن الجذور الحرة هذا فضلاً عن احتواء دخان السجائر المزيد من الجذور الحرة.

٥. **الداء السكري** : بسبب تدمير جزر لانغرهانس.

٦. **الساد**

٧. **العقم عند الرجال:**لما تسببه من قلة حركية الحيوانات المنوية وقدرتها على البقاء.

٨. **الشيخوخة.**

https://manara.edu.sy/

٩. **أمراض أخرى**:مثل مرض باركنسونParkinson، مرض الزهايمر Alzheimer's disease،التصلب المتعددmultiple sclerosis، تشمع الكبدliver cirrhosis وضمور العضلاتmuscular dystrophy

هذا ويمكن تلخيص العلاقة بين شدة(الشدةالتأكسدية) و(العواقب البيولوجية)بالتالي:

شدةالشدةالتأكسدية	العواقب البيولوجية
-مستوى منخفض وتدريجي	العمر الطويل
-مستوى متوسط وسريع	التسرطن والطفرات
- مستوى كبيرو سريع	الموت، السكتة الدماغية، الصدمة، التشعيع المؤين

ومن هنا كان لابد من استخدام مضادات الأكسدة كمضادات للجذور الحرة والتي يشار لها بعبارة **Antioxidant**:

هي مواد موجودة بتراكيز منخفضة نسبيا بالقياس إلى الركيزة القابلة للأكسدة وهذه المواد:

- **تؤخر**أو**تقلل** من أكسدة الركيزة كما و تقلل من تأثير الأكسدة الخطرة عن طريق ارتباطها مع هذه الجزيئات الضارة، وبالتالي خفض قدرتها التدميرية.
- تساعد في**إصلاح الأضرار**التي سببتها هذه الجذور الحرة.
- تقوم **بكنس**(***scavengers***) للجذور الحرة.
- ويمكن أيضاً خلال التفاعل أن تضحي مضادات الإكسدةبنفسهاوذلك بأكسدة ذاتهالحماية العضوية.

إذاً، التزود بمضادات الأكسدةيجب أن يكون مستمراًإذ أن جزيئة واحدة من مضادات الأكسدةيمكن أن تتفاعل فقط مع جزيء واحد من الجذور الحرة وبالتالي، هناك حاجة دائمة لتجديد موارد مضادات الأكسدة.

وبذلك نرى أن مضادات الأكسدة تقوم بمايلي:

- منع نقل الإلكترون منO_2 للجزيئات العضوية.

https://manara.edu.sy/

- المحافظة على استقرارالجذور الحرة.
- إنهاء تفاعلات الجذور الحرة.

تصنيف مضادات الأكسدةClassification of antioxidant :

١. **<u>وفقا لموقعها:</u>**

a) المواد المضادة للاكسدة**البلازمية**:Plasma antioxidants

حمضالاسكوربيك(فيتامينC)، البيليروبين، حمض البول، الترانسفيرين، السيرولوبلازمين، -

βكاروتين.

b) المواد المضادة للاكسدة**الغشائية**:αCell membrane antioxidants–توكوفيرول(فيتامينE)

c) المواد المضادة للاكسدة**داخل الخلوية**:Intracellular antioxidants

بيروكسيد الديسموتاز(superoxide dismutase) والكاتالاز(catalase)

والغلوتاتيون بيروكسيداز(glutathione peroxidase)

٢. **<u>وفقا لطبيعتها وعملها:</u>**

a) مضادات الأكسدة**الأنزيمية**:Enzymatic antioxidants

superoxide dismutase وcatalase وglutathione peroxidase

b) مضادات الأكسدة**غيرالأنزيمية**Non-enzymatic antioxidants:

-مضادات الأكسدةالغذائية:

حمض الاسكوربيكascorbic acid، فيتامين E (**α-tocopherol**)**والكاروتينات**β**-carotene**

- مضادات الأكسدةالإستقلابية:

البيليروبين، حمض البول، السيرولوبلازمين، الفيريتين، ترانسفيرين، الالبومين ،الجلوتاثيون

مضادات الأكسدةالأنزيمية: Enzymatic antioxidants

١. **superoxide dismutase (SOD)**

$$2O_2^{\cdot -} + 2H^+ \xrightarrow{SOD} H_2O_2 + O_2$$

https://manara.edu.sy/

مافوق أكاسيد الديسموتاز موجودة في الأساس في كل خلايا الجسم ممثلة من قبل مجموعة من الأنزيمات المعدنية(metalloenzymes) الحاوية على زمر ضميمية مختلفة مبدئيةثلاثة أشكال:

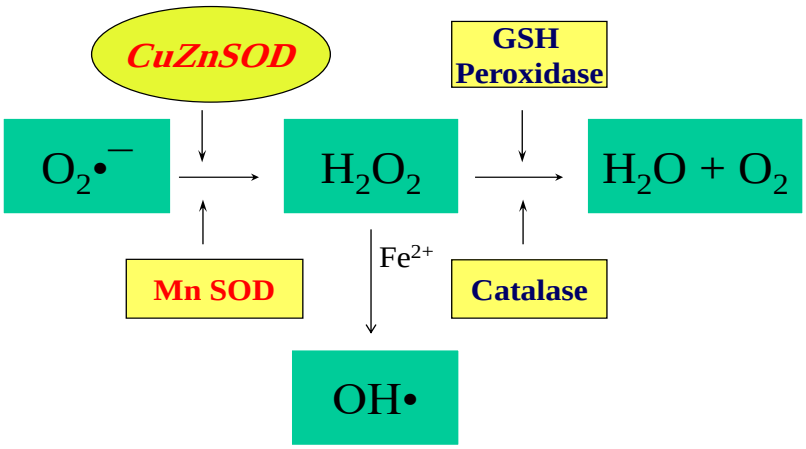
a) **Cu-Zn SOD**: في السيتوبلازما مع اثنين من ماتحت وحداتهما.

b) **Mn-SOD** : في المتقدرات.

c) **Cu-SOD**:خارج الخلية.

وهذاهو خطالدفاع الأوللحمايةالخلايا منالآثارالضارة لما فوق الأكاسيد.

Oxygen Radical Defense Enzyme

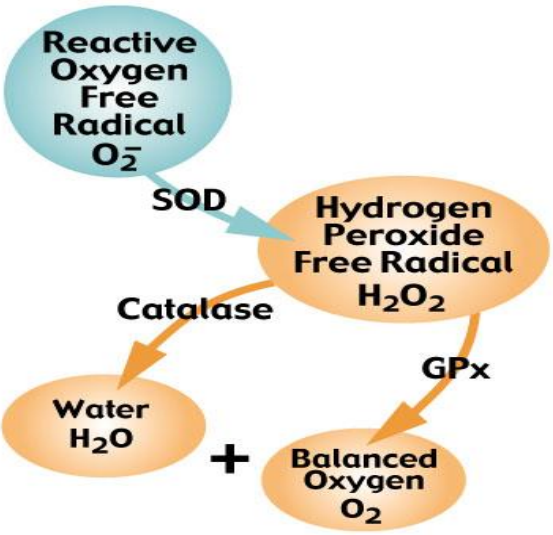


٢. **catalase, CAT:**

$$2H_2O_2 \xrightarrow{\text{catalase}} 2H2O + O2$$

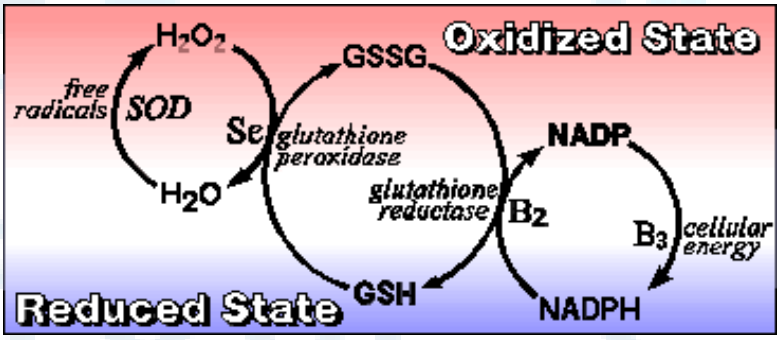
الكاتالاز هو انزيم معتمد على الحديد(iron dependent enzyme)، موجود في جميع أعضاء الجسم خصوصا الكبد وكريات الدم الحمراء في حين الدماغ والقلب والعضلات والهيكل العظمي تحتوي على كميات قليلة فقط.

https://manara.edu.sy/



٣. **glutathione peroxidase, GPx:**

يلخص عملها بالمحافظة على الغلوتاتيون بشكله المرجع لمنع تحطم كريات الدم الحمراء بفعل العوامل المؤكسدة كما في المخطط التالي:



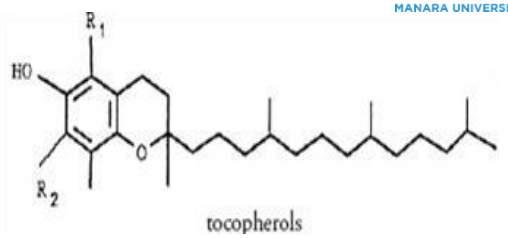
وهذا يعتمد على سلامة سبيل البنتوز أحادي الفوسفات وسلامة مستويات هرمونات الغدة الدرقية، وسلامة المتقدرات.

وهو أنزيم معتمد على السيلينيوم(selenium-dependent enzyme)

مضادات الأكسدةالغذائية Nutrient antioxidant **(الثانوية)**

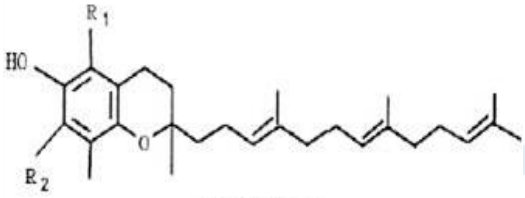
١. **α–توكوفيرول(فيتامينE)(α-tocopherol (vitamin E**

https://manara.edu.sy/



tocopherols

R_1	R_2	
CH_3	CH_3	a-tocopherol (a- T)
CH_3	H	b-tocopherol (b- T)
H	CH_3	g-tocopherol (g- T)
H	H	d-tocopherol (d- T)

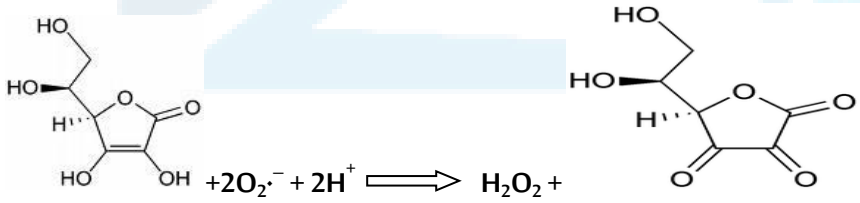


tocotrienols

R_1	R_2	
CH_3	CH_3	a-tocotrienol (a- T_3)
CH_3	H	b-tocotrienol (b- T_3)
H	CH_3	g-tocotrienol (g- T_3)
H	H	d-tocotrienol (d- T_3)

- أهم مضادات الأكسدةالقابلة للذوبانبالدسم
- موجود في جميعالأغشيةالخلوية.
- يؤمن الحمايةضدبيروكسيد الدسم(**lipid peroxidation**)

٢. **حمضالاسكوربيك(فيتامينC)(vitamin C) ascorbic acid :**



وهومضاد أكسدة منحل في الماءويوجد في الفواكه والحمضيات والبطاطا

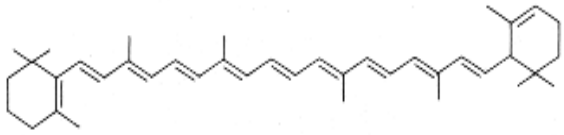
والبندورة والخضروات الورقية الخضراء .

ويتجلى فعله المضاد للأكسدة بدوره كعامل مرجع(reducing agent) أوكمانح للإلكترون(electron) donorكما أنهيكنس(scavenges) الجذور الحرة ويثبط تأكسد الدهون(lipid peroxidation). كما ويعززأيضا من تجديدα-توكوفيرول.

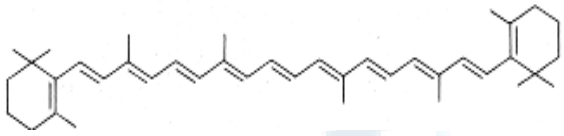
٣. **الكاروتينات carotenoids:**

https://manara.edu.sy/

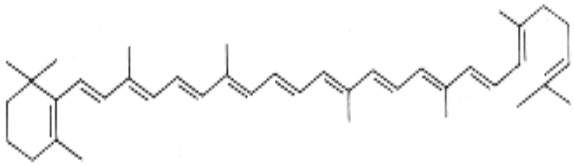
α-carotene ($C_{40}H_{56}$; orange; λ_{max}, 456 nm)



β-carotene ($C_{40}H_{56}$ orange; λ_{max}, 463 nm)



γ-carotene ($C_{40}H_{56}$; orange; λ_{max}, 460 nm)



الكاروتينات مركبات ذات سلاسل(C40) معروابط مزدوجة ، وهي تمتص الضوء القوي، وهي تتشكل كأصباغ في البكتيريا والطحالب والنباتات العليا.

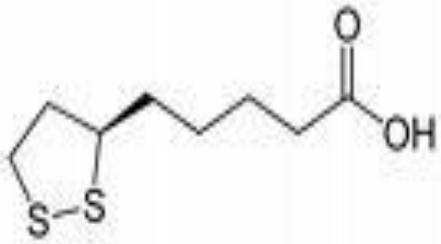
البيتا كاروتين هو الأكثر أهمية ويتألف من جزيئتين من الفيتامين A المرتبطتين معاً.

البيتا كاروتين الغذائي يتحول إلى الريتانول في مستوى المخاطية المعوية القادر على استخماد الأكسجين SINGLET.

تخميد الأكسجين هو الأساس لفعاليته العلاجية المعروفة جيداً في البروتوبورفيرية المكونة للحمر (الاضطراب الحساس للضوء).

الليكوبين مسؤول عن لون عدة فواكه وخضار مثل الطماطم ويمتلك أيضاً خاصية مقاومة للتأكسد.

٤- الأحماض-α-ليبويك: **α-lipoic acids**



https://manara.edu.sy/

- وهومركب شبيه بالفيتامين(vitamin-like compound) ينتجهالجسم،إلى جانب مصادره النباتية والحيوانية .
- له دور رئيسي في إعادة تدوير المواد المضادة للاكسدة الهامة الأخرى مثل حمض الاسكوربيك، α-توكوفيرول والغلوتاثيون.

٤. **مضادات الاكسدة الأخرى ذات المصدر الغذائي:**

- Coenzyme Q_{10}: موجود في اللحوم عموماً وخاصةلحم البقر والدجاج.
- Selenium: موجود في الأطعمة البحريةواللحوم والحبوب الكاملة
- Proanthocyanidins : موجود في بذورالعنب.
- Catechins : موجود في الشاي الأخضر.
- Quercetin: موجود في البصل، والنبيذ الأحمر والشاي الأخضر
- Ellagic acid:موجود في التوتوالجوزوالرمان.

مضادات الأكسدةالإستقلابيةMetabolic antioxidant

- Uric acid:كنس الأكسجين المفرد وجذور الهيدروكسيل.
- Ceruloplasmin: تمنع بيروكسيد الدهون بتثبيط الحديد والنحاس.
- Transferrin : تمنع تشكيل الجذور الحرة المحفزة بالحديد.
- Albumin : يقوم بكنس الجذور الموجودة على سطح الحلية.
- Bilirubin:يحمي الألبومين الحامل للحموض الدسمةFFAمن مافوق الأكسدة .
- Haptoglobin: يرتبط مع خضاب الدم الحر ويمنع التسريع من بيروكسيد الدهون.

إذاً لمكافحةالأثار الضارة للجذور الحرة اتبع التالي:

- لاتدخن.
- لا تتطرف بتعرضك لأشعة الشمس.
- لاتكثر من استهلاك الكحول.
- لا تستهلك الأطعمة التي تحتوي على الدهون غير المشبعة أو الزيوت المهدرجة.
- قم بممارسة الرياضة .
- تناول الأطعمة الغنية بمضادات الأكسدة.
- خفض مستويات التوترللحد الأدنى.