وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة القـــــادسية

كلية العلـــــوم

قسم الكيمياء

Ministray of Higher Education

&Scietific Research

AL-Qadisiya Universty

Science college

Section chemical

مضادات الاكسدة في جسم الانسان

بحث مقدم الى مجلس كلية العلوم/قسم الكيمياء كجزء من متطلبات نيل شهادة

البكالوريوس في علوم الكيمياء للعام الدراسي ٢٠١٥-٢٠١٦

اعداد الطالبين

عقيـــــل مسلم كاظـــم

سمـــــر ثابـــت عبـــد

بأشراف الدكتورة

زينب طـــارق ابـــــراهيم

٢٠١٦م ١٤٣٧هـ

المقدمة

في كثير من الأحيان عندما نذهب لأطباء التغذية أو إلى مراكز شراء الأغذية الصحية تجد من ينصحك بأخذ هذا المنتج أو تناول هذا النوع من العصائر أو المشروبات وذلك لأنها تحتوي على مضادات للأكسدة ، وكذلك عندما تقرأ موضوع عن فوائد الشاي الأخضر أو تتحدث مع صديق عن فوائده وقال لك إن الشاي الأخضر مليء بمضادات الأكسدة ، وتساءلت في نفسك ما معني مضادات الأكسدة.

بداية الأكسدة هى انتقال الكترونات من مادة ما الى العامل المؤكسد حيث ان العامل المؤكسد هو المادة القادرة على ان تختزل (تستقبل الكترونات)و تؤكسد غيرها (اى تفقد غيرها الكترونات).

تعتبر الأكسدة أحد التفاعلات الأساسية والمهمة في جسم الإنسان ، فمثلاً يقوم الجسم بأكسدة الغذاء للحصول على الطاقة ، فنحتاج الأكسجين لذلك و لكن نواتج تلك الأكسدة هى ما لا تحمد عقباه حيث فتقوم الجذور الحرة بتقسيم جزيئات الخلية وتدمرها من خلال سلسلة من التفاعلات ، كما تدمر الأحماض الدهنية الموجودة في الخلية مما يجعل أجسامنا عرضه للعديد من الالتهابات والفيروسات والسرطانات لذا يمكن القول ان أكسدة خلايا الأنسان هو الخلل الذي يحدث لخلايا الجسم نتيجة لأرتباط الجذور الحرة بها (الناتجه عن الأكسدة) فتقوم هى بأكسدة الخلايا و تدميرها تعطى الكترونات حتى تهدأ الجذور الحرة و تستقر فلا تفسد فى خلايا الجسم .

بداية الأكسدة هى انتقال الكترونات من مادة ما الى العامل المؤكسد حيث ان العامل المؤكسد هو المادة القادرة على ان تختزل تستقبل الكترونات) و تؤكسد غيرها (اى تفقد غيرها الكترونات)

تفاعلات الفلافونويدات مع الجذور الحرة والمعادن

تمتلك الفلافونويدات بنية خاصة تمكنها من التفاعل مع الانواع الجذرية واعطائها استقرارية اكثر ، حيث تقوم الفلافونويدات (Flavon-OH) بارجاع الجذور الاوكسجينية ($R^{\cdot}$) مثل $O_2^{\cdot -}$ و $OH^{\cdot}$ و

$LO^{\cdot}$ و $LOO^{\cdot}$ وذلك بنقل الهيدروجين والكترون (الشكل 11) ، تتفاعل النواتج (الجذور الفلافونويدية)

المؤكسدة مع بعضها لانتاج بنية quinine مستقرة ، كما تتعرض الفلافونويدات الى عدة تغيرات بعد امتصاصها منتجة بذلك اشكال مختلفة التي بامكانها ان تعمل كعوامل مرجعة ومزيجة من ROS :

الشكل 11 : تفاعل الفلافونويدات مع ROS

في دراسة قام بها De Souza و De Giovani على التاثيرات المضادة للاكسدة لكل من quercetin

Rutin و catechem و galangin وجد ان التاثير الازاحي لهذه الفلافونويدات مجتمعة على $O_2^{\cdot -}$

يكون اكثر فعالية من تاثير كل واحد على حدة . وافترض ان هذه الفعالية العالية ترجع لامتلاك مركز اضافي لازاحة $O_2^{\cdot -}$ تمنع الفلافونويدات اكسدة اللبيدات على عدة مستويات ، حيث يمكنها ازاحة جذور

Proxyl الناتجة عبر مختلف مراحل اكسدة اللبيدات او تقوم بارجاع -α tocopheryl على مستوى الاغشية ، كما ان قدرة الفلافونويدات على تثبيط فوق اكسدة اللبيدات مرتبطة ببنيتها الكيميائية ، حيث ان وجود مجموعة Catechcol يرفع من هذه النشاطية تتفاعل الفلافونويدات مع المعادن وتشكل معها مركبات مستقرة (الشكل ١٢) مانعة بذلك حيث تشكل ROS عبر تفاعل fenton فمثلا تفاعل quercetin مع ايونات الحديد (المصدر الهام لهذه الجذور الحرة) يؤدي الى حماية الاغشية لكريات الدم الحمراء من اضرار الاجهاد التاكسدي .

الشكل 12 ارتباط الفلافونويدات مع المعادن

ثبيط الانزيمات المنتجة لـ ROS

بامكان الفلافونويدات تثبيط انتاج حمض اليوريا مــن جهة وازاحة ROS التي ينتجها XO من جهة اخرى

في انسجة الانسان ، بين pauff في دراســــــــــــة التاثير التثبيطي لكل من luteolin ، silibinin ، querctin و curcumin على XO ان querctin و luteolin يثبطان الانزيم بشكل تنافسي بينما يمكن لـ silibini nان يثبط XO بشكل تنافسي او غير تنافسي في حين ان curcumin لا يملك اي تاثير تثبيطي على نشاطية XO وفي دراسة اخرى قام بها Cos واخرون ١٩٩٨ اجريت على 30

مركب فلافونويدي حول امكانية تثبيط انتاج حمض اليوريا وازاحة جذر $O_2^{\cdot -}$ توصل الى ان مركبات

Flavonols و flavones تمتلك نشاطية تثبيطية لانزيم XO بينما لاتمتلك المركبات الاخرى هذه النشاطية يعود هذا التثبيط الى وجود رابطة مزدوجة بين C2-C3 عند Flavonols و flavones

بمقدار نشاطية مركبات Flavonols و flavones تبين ان غياب مجموعة OH في C3 يزيد قليلا من النشاطية التثبيطية لانزيم OX وذلك لوجود مجموعة الهيروكسيل على C7 وc5 ووجود رابطة ثنائية بين C 3 وC 2 وغياب مجموعة OH في C 3 كما تعتبر مشتقات ISOFLAVONOIDS مثبطات قوية للانزيمات التي تدخل في السلسلة التنفسية مثل NADPH OXIDASE كما يستطيع catechin حماية الخلايا الطلائية للاوعية الدموية من الاجهاد التاكسدي عبر تثبيط نشاطية وتعبير انزيم NADPH oxides . يستطيع quercetin ومشتقاته خفض اكسدة البروتينات والبروتينات الدهنية وذلك بتثبيط انزيمMop الخلايا البالعة مما يخفض الاصابة بامراض قلبية.

الاجهاد التاكسدي

يعرف الاجهاد التاكسدي في النظام البيولوجي على انه انه اختلال في التوازن بين مضادات الاكسدة ومولدات الاكسدة هذا الاحتلال راجع الى الانتاج المفرط لمولدات الاكسدة او نقص في مضادات الاكسدة . تسبب الجزيئات المؤكسدة اضرار خلوية ونسيجية غالبا عكسية

المؤكسدات

تعرف الجذور الحرة بانها انواع كيميائية (ذرات او جزيئات) تملك الكترون او اكثر حر في المدار الخارجي وجود الكترون حر يجعل هذا الانواع غير مستقر او اكثر نشاطية مع نصف عمر قصير . تنتج الخلايا المؤكسدات والنواع النشطة بتراكيز ضعيفة خلال العمليات الايضية ويكون هذا الانتاج مراقبا بواسطة جهاز دفاعي مضاد للاكسدة ، عدم استقرارية هذه الانواع يجعل من الصعب مراقبتها في الاوساط البيولوجية كثير من التفاعلات البيولوجية تقوم باكسدة مواد التفاعل يكون فيها الاوكسجين الجزيئي هو المستقبل النهائي للالكترونات الذي يدخل في تشكيل الانواع الاكسيجينية النشطة (Reactive (ROS oxygene spescies التي يمكن ان تكون جذرية او غير جذرية .

أهم أنواع الاكسيجينية النشطة

جذور فوق الاكسيد (O_2) Superoxide anion

يعتبر هذا الجذر طليع العملية التاكسدية داخل الخلية ،اذ يمكنه الى انواع اكسيجينية اخرى ، حيث ينتج هذا الجذر عن الارجاع الاحادي لجزيئ الاكسجين عند استقبالها للالكترون . تقوم مجموعة من الانظمة الخلوية الانزيمية الارجاعية بانتاج O_2 و 20% من هذا الناتج يطرح خارج الخلية .

الاكسجين الاحادي (O_2) Singlet oxygen

يعتبر الاكسيجين الاحادي من الانواع الاكسجينية غير الجذرية ،يتميز بغياب الكترون حر في المدار الخارجي وبميزات تاكسدية عالية ينتج عن طريق التحفيز الضوئي كما يمكن ان ينتج اجهاد تاكسدي محفز بواسطة تنشيط الخلايا البالعة الكبيرة او خلال عملية اكسدة الدهون ، يلحق الاوكسجين الاحادي اضرار خلوية مه الدهون والبروتينات و DNA وذالك حسب مواقع انتاجه

-: Hydrogen peroxide (H_2O_2)

ينتج النوع (H_2O_2) عن عملية دسمتة (dismutation) ايون جذر فوق الاكسيد بواسطة

انزيم (SOD) Super oxidismutase حسب التفاعل التالي

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

يعتبر H2O2 من الانواع الاوكسيجينية الاكثر سميةغياب شحنة عليه يجعله قابل للمرور عبر

الاغشية البيولوجية ، كما يمكن لبيروكيد الهايدروجين ان يتحول الى جذر $OH\cdot$ في وجود بعض

ايونات المعادن وفقا لتفاعل Fenton بتفاعل مع $O_2^{\cdot -}$ حسب المعادلة

$$H_2O_2 + O_2^{\cdot -} \rightarrow HO^- + HO\cdot + O_2$$

جذر ($OH\cdot$) -: Hydroxyl redical

يعتبر هذا الجذر الاكثر نشاط و الاقل استقرارا من بين مجاميع ROS ، حيث يملك نصف عمر

صغير جدا يقدر بالنانو ثانية .

يتفاعل ·OH بسهوله مـــــــع العديد مـــــــن الجـــــــــزيئات التـــــــي تكون قريبة منه

خاصة الدهون حيث يعمل على ازالة او اضافة الهيدروجين لروابط غير مشبعة ، مما يؤدي الى

مضاعفة الاضرار وزيادة بشكل كبير في السمية الخلوية التي تحدثها ROS

الجذر (·NO) Nitric oxide

ينتج هذا الجذر عن طريق اكسدة L-arginine بواسطة انزيم (NOS) **Nitric oxide synthase**

في وجود الاكسجين في العديد من الانواع الخلوية مثل الخلايا الطلائية والاعصاب ، حيث يلعب دور

في نقل الاشارة الخلوية ، وفي الدفاع ضد العضيات الدقيقة . يمكن ل·NO ان يتحد مع $O_2^{\cdot -}$ لاعطاء

جذر ($ONOO^-$) peroxynitrite الذي يعتبر مؤكسد قوي جدا وعالي النشاطية ، والذي بامكانه

ان يساهم في هدم الانسجة في حال الالتهابات المزمنة .

Chorid hydroxyl (HOCL)

تقوم انزيم (Myeloperoxidase (MPO الخلايا المتعادلة باكسدة ايونات CL^- في وجود

H_2O_2 ، هذا الاخير يمكن ايتفاعل مع جذر $O^{\cdot -}$ لاعطاء جذر $OH^{\cdot}$.

$$+ \ CL^- + H^+ \xrightarrow{HOCL} H_2O$$

H_2O_2

مصادر انواع الاكسجينية النشطة

تنتج الجذور الحرة بشكل مستمر من خلال اليات مختلفة .

أ- المصادر الداخلية

تنتج الانواع الاكسجينية النشطة داخل العضوية كالية للحماية ضد الجزيئات الغريبة او كجزء من

نواتج العملية الايضية عبر العديد من الاليات الموجودة داخل الجسم .

الاغشية الميتكوندريا

تمثل الميتكوندريا المصدر الرئيسي للانواع الاكسيجينية النشطة في الفيزيولوجيا ، اذ تنتج حوالي

٩٠% من ROS عبر الميتابوليزم الخلوي و السلسلة التنفسية .يعتبر كل من المركبين

NADH-ubiquinone oxidoreductase و ubiquinone-cyte reductase من انزيمات

الميتكوندريا التي تنتج $O_2^{\cdot -}$ و H_2O_2 كما تقوم الميتكوندريا بانتاج H2O2 وجذر $OH^{\cdot}$ من خلال

تحول $O2^{\cdot -}$ وتفاعل Fenton . يتحول حوالي ٤% من الاكسجين الموجود داخل الميتوكوندريا الى

$O2^{-}$ ، وتعتبر الاكسدة الذاتية لمادة ubiqisemiquinone اهم مصدر ل $O2^{\cdot -}$ في سلسلة نقل الالكترونات في

الميتوكوندريا وذلك عن طريق ارجاع ubiquinone حسب التفاعل التالي

$+ e^-$ ubiqisemiquinone + O_2 Ubiquinone + O_2

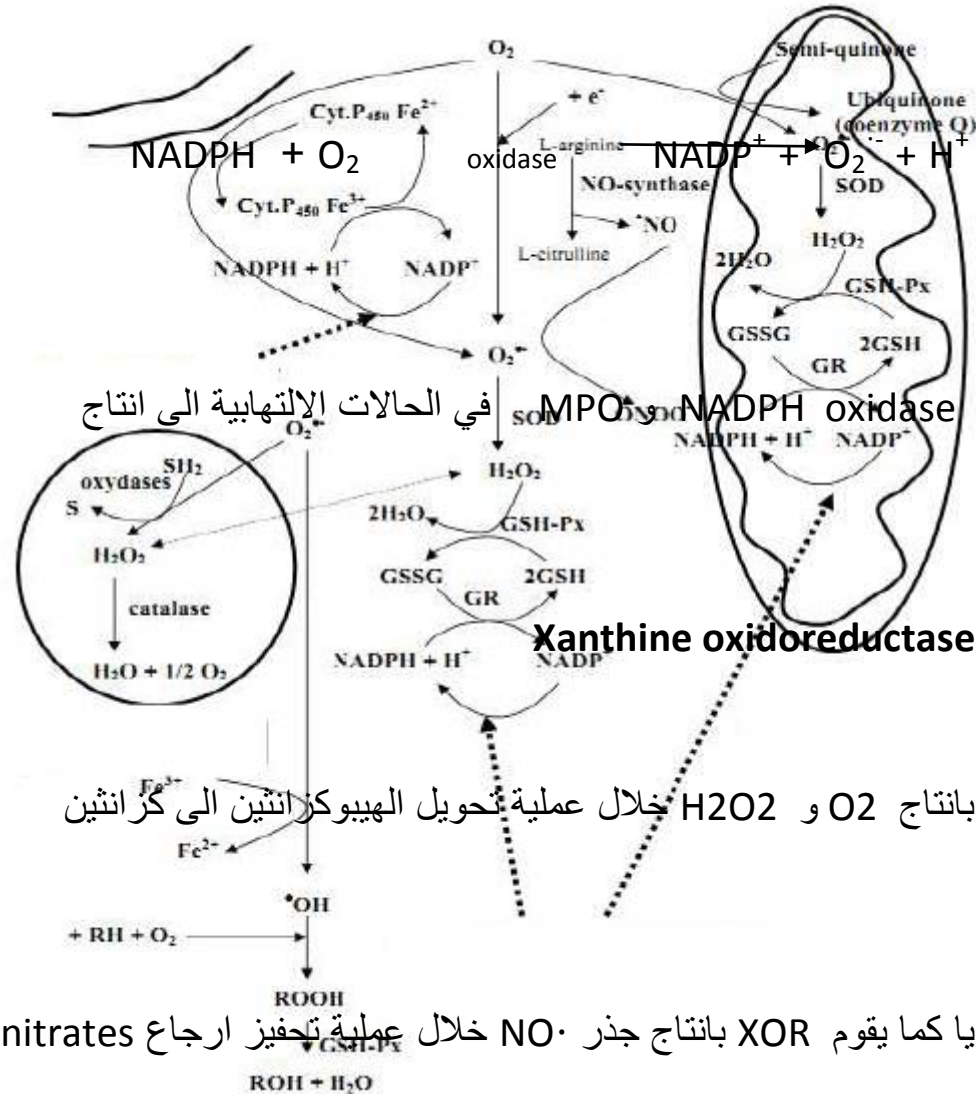
Ubiquinone

انزيم NADPH oxidase

يتواجد هذا الانزيم في العديد من الخلايا على مستوى الخشاع البلازمي ، حيث يلعب دور اساسيا

في الاستجابة المناعية ضد العضيات الدقيقة و ذلك بانتاج كميات عالية من جذر $O2^{\cdot -}$ وفق التفاعل

التالي



$$NADPH + O_2 \xrightarrow{\text{oxidase}} NADP^+ + O_2^{\cdot -} + H^+$$

كما يؤدي تنشيط NADPH oxidase و MPO في الحالات الإلتهابية الى انتاج HOCL .

انزيم (Xanthine oxidoreductase (XOR

يقوم هذا الانزيم بانتاج O2 و H2O2 خلال عملية تحويل الهيبوكزانثين الى كزانثين والكزانثين الى

الى حمض اليوريا كما يقوم XOR بانتاج جذر ·NO خلال عملية تحفيز ارجاع nitrates وnitrites

الى nitrites و ·NO على التوالي .

السيتوزول الشبكة

الاندوبلازمية

الميتوكوندريا

البيروكسيوزوم

مسلك البنتوزات

االشكل ١ : اهم المصادر الداخلية للانواع الاكسيجينية النشطة

انزيم Nitric oxide synthase (NOS)

يوجد هذا الانزيم في انسجة الثديات على ثلاثة اشكال هي
neuronal nitric oxide synthase (nNOS)

و Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) و inducible nitric oxide (iNOS) synthase

تنظم نشاطية كل من nNOS و eNOS بواسطة التركيز الداخلي لايونات الكاليسيوم او عن طريق

الوسائطة الالتهابية ، تقوم الاشكال الثلاثة بتحفيز انتاج جذر NO· في العديد من الخلايا عن طريق

اكسدة L-arginine او ارجاع nitrites . .

انزيم Lipoxygenase (LOX)

يمثل هذا الانزيم مصدرا اخر للجذور الحرة في جدران الاوعية الدموية . حيث يتخل الانزيم 5-LOX

في اكسدة الاحماض الدهنية غير المشبعة لاعطاء مشتقات هيدروبيروكسيد الاحماض الدهنية التي

تعتبر سامة بالنسبة للخلايا ، كما يتدخل في انتاج انواع اكسيجينية اخرى عند تنشيط اللمفاويات البائية

في مزارع خلوية .

ب- المصادر الخارجية

يتعرض الجسم لمختلف العوامل الخارجية التي يمكن ان تؤدي الى تكوين الجذور الحرة ، حيث تتسبب

الاشعة فوق البنفسجية في انتاج $O_2^{\cdot -}$ و $OH^{\cdot}$ و$^1O_2$ ، كما تؤدي اكسدة الادوية والكحولات على

مستوى الكبد الى زيادة انتاج الجذور الحرة . تدخل عدة سموم منتشرة في الغذاء والمحيط (التبغ ،

المبيدات ، الاضافات الغذائية ....) في انتاج الجذور الحرة عبر تنشيط الانزيمات . يقوم انزيم

Cyt p450 يتحول (CCl_4) في خلايا الكبد الى $CCl_3^{\cdot}$ ، هذا الاخير يتحول

الى $CCl_3OO^{\cdot}$ في وجود الاكسجين ليبدا الاكسدة الذاتية للاحماض الدهنية غير المشبعة .

تعتبر المعادن السامة مثل الاكروم Cr و النحاس Cu والفنيديوم V محفزات قوية لتفاعلات

الاكسدة وانتاج الجذور الحرة ، كما يمكن للمخدرات مثل الكوكايين ان تسبب اضرارا تاكسدية

على مستوى الجلد وذلك بتنشيطها لانزيمي XOR و NOS .

تاثير الاجهاد التاكسدي على الجزيئات الداخلية

ان الانتاج المفرط للانواع الاكسيجينية و الجزيئات المؤكسدة يلحق اضرار بالجزيئات البيولوجية

خاصة اللبيدات ، بما في ذلك الكولسترول الغشائي و الاحماض الدهنية الحرة والغشائية و البروتينات و DNA

فوق اكاسيد اللبيدات

تحتوي الاغشية الخلوية على كميات كبيرة من البروتينات الدهونية وفوسفولبيدات غنية بالاحماض

الدهنية غير المشبعة ،والتي تكون عرضة للجذور الحرة مؤدية الى حدوث فوق اكسدة اللبيدات تتم

تتم عملية فوق اكسدة اللبيدات على ثلاث مراحل :

- مرحلة البدية : اثناء هذه المرحلة يتشكل جذر (L·) alkyl radical،حيث يقوم الجذر

OH· بمهاجمة للاحماض الدهنية غير المشبعة LH ،وينتزع H من احدى ذرتي كربون الرابطة الثنائية (الشكل٢) .

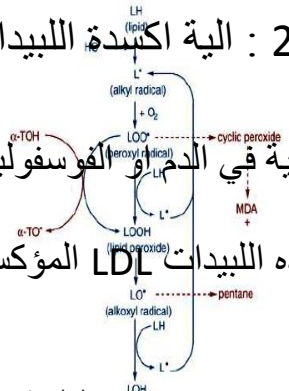
- مرحلة الانتشار : يتاكسد الجذر L· في وجود الاكسجين الى جذر (LOO·) peroxyl، هذا

التفاعل يدعى بفوق اكسدة اللبيدات والتي تشكل تفاعلات متسلسلة ، لان جذر (LOO·) المتشكل

يتحول الى جذر (LOOH) عند تفاعله مع حامض دهني اخر مشكلا جذر L· جديد .

- مرحلة النهاية : تتوقف تفاعلات عملية فوق اكسدة اللبيدات اما بتدخل مركب مضاد للاكسدة مثل
فيتامين A لكسر السلسلة او تشكيل هذه الجذور فيما بينها جزيئات غير جذرية

الشكل 2 : الية اكسدة اللبيدات



يمكن للبروتينات اللبيدية الجارية في الدم او الفوسفولبيدات الغشائية ان تتعرض للهجوم التاكسدي اذ ينتج عن اكسدة هذه اللبيدات LDL المؤكسد الذي يلتهم من طرف البالعات ، مشكلا

بذلك ترسبات لبيدية تكون سببا في الامراض القلبية الوعائية ، كما تسبب فوق اكسدة اللبيدات

تغيرات في ميوعة ونفاذية الاغشية الخلوية وبالتالي تغير وظائف العديد من المستقبلات والنواقل

ونقل الاشارات الخلوية .

اكسدة البروتينات

تعتبر البروتينات من المكونات السائدة في الخلية لذا فهي هدف من اهداف الجذور الحرة ، اذ

تطرا على الجزيئات البروتينية تغيرات جوهرية من خلال تفاعلات الاكسدة التي تستهدف

الاحماض الامينية . ترتبط حساسية البروتينات تجاه الجذور الحرة بانواع الاحماض الامينية

المكونة لها ، حيث ان الاحماض الحاملة للوظيفة thiol (SH) والاحماض الامينية العطرية اكثر

عرضة للاكسدة ، بحيث تؤدي اكسدة مجاميع SH الى تشكيل جسور ثنائية الكبريت ، كما تؤدي

التغيرات التاكسدية في الاحماض الامينية العطرية الى قطع السلاسل متعددة الببتيد . تؤدي اكسدة

البروتينات الى حجب مجموعة الامين المؤينة او اظهار المناطق الكارهة للماء ، هذا التغير يودي

الى تشكيل كتل بروتينية – لبيدية تعرف ب Lipofuscins المميزة للانسجة المسنة ، كما ان

البروتينات المتغيرة بالاكسدة تفقد نشاطها وخصائصها البيولوجية وتصبح اكثر عرضة للتحليل

بواسطة الانزيمات الحالة للبروتينات .

اكسدة DNA

تمثل الميتوكوندريا المصدر الرئيسي ل ROS وبالتالي فان مكوناتها تكون اكثر عرضة للاكسدة

بما فيها DNA الميتوكوندريا (حوالي 10 مرات اكثر من DNA النووي . يوجد خمس انواع

رئيسية من الاضرار التاكسدية المحفزة بواسطة ROS : القواعد المؤكسة ، المواقع غير

القاعدية ، اضافة جزيئات بين ذراعي DNA وتكوين جسور DNA – بروتين . تتعرض القواعد

المكونة ل DNA و خاصة الغوانين الى الاكسدة مؤدية الى تشكيل قواعد متغيرة منها :

8-oxoguanine و Formamido و uracile ، 8-oxo adenine ،

formamido pyimidine و 8-nitro guanine . وقد يؤدي الاجهاد التاكسدي الى قطع

الرابطة الموجودةبين القاعدة والسكر الريبي مشكلا مواقع لاقاعدية .

الاجهاد التاكسدي وعلاقته بالامراض

ان التاثيرات التي تحدثها الجذور الحرة على العديد من الجزيئات البيولوجية يمكن ان تؤدي الى

تغيرات في شكل ووظيفة ونمو الخلية حيث اظهرت كثير من الدراسات ان الاجهاد التاكسدي

مرتبط بظهور العديد من الامراض كعامل محفز لها او بالمضاعفات المطورة لها . ترتبط معظم

الامراض المحفزة بالاجهاد بالسن ، لان الشيخوخة تخفض من الدفاع المضادات للاكسدة لجذور

وتزيد من انتاج الميتوكوندريا للجذور الحرة ، بعض الامراض التي يعتبر الاجهاد التاكسدي

محفز رئيسيا هي :

- السرطان
- امراض القلب والاوعية
- السكري
- الالتهاب
- التهاب المفاصل
- الشيخوخة

- الحساسية
- Parkinson ،Alzheimer

مثبطات اخرى

يضم الصنف الثاني من المثبطات غير المشابهة في بنيتها لمادة التفاعل ،حيث يمكن لحمض الفولك (folic) ان يتفاعل مع انزيم OX ويثبطه بشكل تنافسي وقد يثبط الانزيم بتركيز عالي من مادة التفاعل الهيبوكزانثين ،او بنواتج تفاعله مثل حمض اليوريا بشكل لا تنافسي كمـــــــا يستطيع arsenite تثبيط XOR بواسطة التفاعل مع مركز MO وتمنع انتقال الالكترونات بين المركزين fe/S و FAD تستطيع بعض القواعد Schiff تثبيط انزيم XO بشكل كبير من بين المركبات التي درست بصورة واسعة كمثبطات انزيم XOR هي المركبات الطبيعية المعزولة من النباتات ،هذه المركبات تتغير بكثرة وتمتلك اهمية بالغة في العلاج ،حيث بأمكان الفلافونويدات ان يثبط XO بشكل تنافسي وقوي مثل مشتقات apigenin ،حيث يمكن لـ aloneic acid dilactone المستخلص من نبات lagerstroemia speciosa ان يثبط انزيم XOR بفعالية اكبر من allopurinol .

مضادات الاكسدة

يطلق مصطلح مضادات الاكسدة على كل مركب او مادة له فعالية ضد الاضرار التأكسدية ويعمل على تأخير او الوقاية من فعل الجذور الحرة ،تعمل مضادات الاكسدة على الحماية بعدة طرق اما بالتثبيط المباشر لانتاج ROSاو منع انتشارها او هدمها .تستعمل الخلية العديد الاليات المضادات للاكسدة ،وتختلف طبيعة هذه الانظمة المضادة للاكسدة حسب الانسجة والنوع الخلوي وحسب تواجدها في الوسط داخل وخارج الخلوي. تقسم الانظمة المضادة للاكسدة الى انظمة انزيمية واخرى غير انزيمية .

مضادات الاكسدة الانزيمية

يمتلك الجسم العديد من مضادات الاكسدة الانزيمية اهمها ,SOD,CAT,GPX

١- انزيم superoxide dismutase

) من الانزيمات التي تدخل في تحليل النواتج السامه للميتابولزم الخلوي ،فيقوم (SODيعتبر انزيم بمساعدة بعض المعادن مثل السيلينيوم H202 وذلك بتسريع معدل تحوله الى 02بازالة الجذر والنحاس والزنك .

يوجد ثلاث نظائر انزيمية لـ SODعند الثدييات والتي تختلف حسب توزها الخلوي والمعادن المرتبطة بها ،اذ نميز الشكل CU/ZN-SOD الذي يتواجد اساسا في السيتوزول والنواة والشكل Mn-SOD الذي يتواجد في المايتوكوندري، اما الشكل Ec-SODفيتواجد خارج الخلية

انزيم Catalase

يتكون انزيم (CAT) من اربع تحت وحدات ، تحتوي كل تحت وحدة على مجموعة هيم مرتبطة بالموقع النشط . يوجد انزيم (CAT) في اغلب الكائنات الحية وفي كل اعضاء الجسم ويتركز خاصة في الكبد وكريات الدم الحمراء والكلى وبكميات قليلة في المخ والقلب والعضلات الهيكلية ،كما يتواجد في المايتوكوندري والسيتوزول والبيروكسيزومات .يعمل (CAT) على التخلص من H202 وذلك بتحويله الى H20 و 02

انزيم Glutathion peroxidase و انزيم Glutathion reductase

ينتشر كل من (Gpx) و(GR) في العديد من الانواع الخلوية ،حيث يتمركزان في المايتوكوندري والسيتوزول ، ويعتبران من اهم الانظمة الانزيمية المضادة للاكسدة ،وذلك لقدرتهما على ازاحة عدد من الجذور والهيدروبيروكسيدات الناتجة من اكسدة الكولسترول والاحماض الدهنية وفق التفاعلات الاتية :

$$H_2O_2 + 2GSH \longrightarrow 2H_2O + GSSG$$

$$LOO^{\cdot} + 2GSH \longrightarrow LOH + H_2O + GSSG$$

يقوم انزيم GR باعادة تجديد GSH (Y-glutamyl-cysteniyl-glycine) انطلاقا من GSSG ، ويتطلب هذا التفاعل عامل مساعد هو NADH .

Peroxiredoxins

تعرف Peroxiredoxins ايضا باسم thioredoxin peroxidase . وقد تم تحديد فعلها المضاد للاكسدة حديثا ،وتوجد ستة انواع منها عند الثدييات توضع اساسا في السيتوزول والمايتوكوندري ،كما تتصل هذه البروتينات بالنواة والاغشية الخلوية .تقوم Peroxiredoxins بتحويل كل من $ONOO^{-}$,$NO^{\cdot}$,H2O2 وذلك بفضل النشاطية peroxidase .رغم فعاليتها الضعيفة مقارنة بـCAT و Gpxا لا ان هذه البروتينات تلعب دورا مهما في التخلص من الهيدروبيروكسيدات وذلك لكميتها المعتبرة ، اذ تمثل 0.1-0.8% من البروتينات الحرة الخلوية .

مضادات الاكسدة غير الانزيمية

على عكس مضادات الاكسدة الانزيمية ، معظم هذه المركبات لاتنتج من طرف العضوية وقد تأتي من الاغذية تشمل هذه المركبات كل من الجزيئات الصغيرة مثل الفيتامينات (E,C vit.) و glutathione وubiquinone .

كما يمكنها ان تكون داخلية المنشأ مثل coenzyme والميلاتونين وحمض اليوريا .تتميز مضادات الاكسدة غير الانزيمية باوزان جزيئية منخفضة والقدرة على الوقاية او الحد من اضرار الاجهاد التاكسدي .

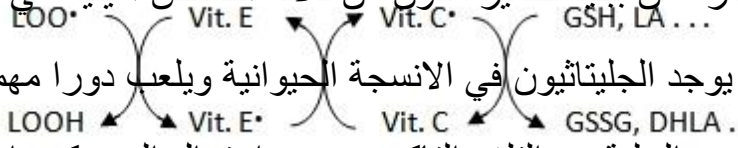
فيتامين C وفيتامين E

يقوم كل من فيتامين .vit E و .vit C بمساعدة النظام الدفاعي للجسم على ازالة سمية بعض المواد الكيميائية وذلك عن طريق عملية الاكسدة والاختزال في الجسم . يمكن لـ vit C ان يقوم بازاحة كل من $OH^{\cdot}, O2^{\cdot -}, NO2^{\cdot}$ الناتجة من الايض الخلوي $OH^{\cdot}, O2^{\cdot -}, NO2^{\cdot}$، كما يمكنه استحلاب المعادن ومنع اكسدة LDL . يعتبر فيتامين E من المركبات الضادة للاكسدة الذائبة في الدهون ، يتواجد على مستوى الاغشية ويثبط سلسلة تفاعلات فوق اكسدة الدهون حيث يتفاعل فيتامينE مع الجذور اللبيدية ويمنع انتشارها ، حيث يعمل على استحلاب هذه الجذور ويتحول بدوره الى جذر حر لكنه اقل نشاطا مقارنة بجذر البيروكسيل ($LOO^{\cdot}$) ، كما يعمل فيتامين C على الرفع من فعالية فيتامين E وذلك بارجاع الجذر ($\alpha\text{-}TO^{\cdot}$)

الشكل رقم (8) الية التخلص من الجذور اللبيدية بواسطة vit. E و vit. C والجيليتاثيون

الجليتاثيون Glutathion

الجليتاثيون (GSH) عبارة عن ببتيد قصير مكون من ثلاثة احماض امينية هي (كلوتاميك ،سايتيسين، كلايسين) يوجد الجليتاثيون في الانسجة الحيوانية ويلعب دورا مهما كمضاد للاكسدة داخل الجسم ، حيث يحمي الخلية من التلف التاكسدي عبر اختزال البيروكسيداز وجذر ($\alpha\text{-}TO^{\cdot}$)



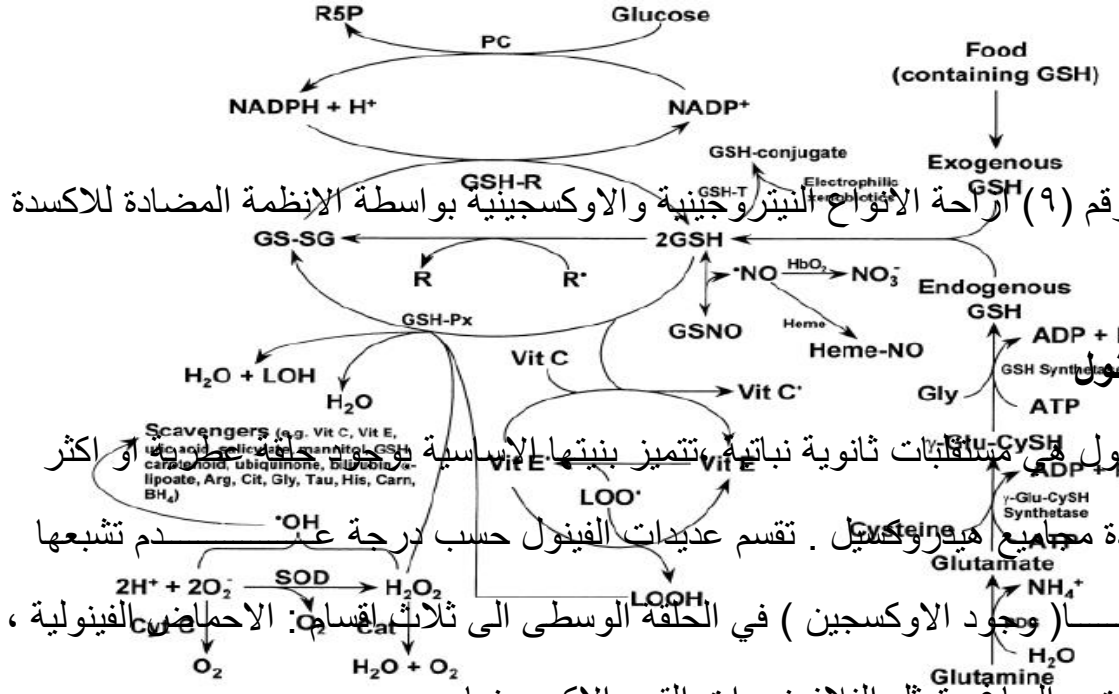
، كما يعمل GSH كمساعد الانزيم Gpx ، Glutathion S transfrase . يستطيع GSH التفاعل مع الجذور الحرة من $OH^{\cdot}, O2^{\cdot -}, LOO^{\cdot}, LO^{\cdot}$ حيث تفقد مجموعة الكبريت ذرة هيدروجين مما يودي الى انتاج جذر ($GS^{\cdot}$) ، بامكانه الانضمام الى جذر اخر لتكوين جزيئة GSSG .

الفلافونويدات

الفلافونويدات عبارة عن مركبات نباتية من عائلة عديدات الفينول تمتلك بنيات كيميائية مختلفة وقد حضيت حديثا باهتمام كبير لنشاطاتها الحيوية الكبيرة ، اذ تساهم في الدفاع الخلوي لمضادات الاكسدة والوقاية من العديد من الامراض المزمنة المتعلقة بالاجهاد التاكسدي . تقوم الفلافونويدات بالتاثير المضاد للاكسدة عن طريق تثبيط الانزيمات المنتجة للجذور الحرة او ازاحة هذه الجذور

واستحلاب المعادن او تحريض على تعبير الانزيمات المضادة للاكسدة ، وتجديد الانظمة المضادة للاكسدة .

يعتبر اخصائيو التغذية ان تعزيز النظام الغذائي الطبيعي الشامل بمعظم انواع المضادات الاكسدة يؤدي الى فترة اطالة حياة الكائن الحي وتحسين صحته وتخفيف علامات الشيخوخة .تعمل مضادات الاكسدة بصفة عامة كمجموعة واحدة متكاملة ضد انواع مختلفة من الجذور الحرة في اجراء مختلفة من الخلايا وفي مواضع مختلفة من الجسم وبطرق مختلفة ايضا ،اي ان تأثيرات مضادات الاكسدة مجتمعة تكون افضل من تأثير كل مضاد اكسدة بمفرده ،كما تستعيد بعض مضادات الاكسدة فاعليتها بواسطة مضادات الاكسدة الاخرى ،وهذه احدى الاسباب الهامة لتأثيرها التأزري



الشكل رقم (٩) ازاحة الانواع النيتروجينية والاوكسجينية بواسطة الانظمة المضادة للاكسدة

عديدات الفينول

عديدات الفينول هي مستقلبات ثانوية نباتية ،تتميز بنيتها الاساسية بوجود حلقة عطرية او اكثر مرتبطة بعدة مجاميع هيدروكسيل . تقسم عديدات الفينول حسب درجة عدم تشبعها واكسدتها (وجود الاوكسجين) في الحلقة الوسطى الى ثلاث اقسام: الاحماض الفينولية ، الفلافونويدات ، الدباغ وتمثل الفلافونويدات القسم الاكبر منها

الاحماض الفينولية phenolic acids

الاحماض الفينولية هي مركبات قابلة للذوبان في المذيبات العضوية القطبية وتنقسم الى ثلاثة اقسام :

احماض فينولية بسيطة ،احماض مشتقة من حمض البنزويك ، واحماض مشتقة من حمض السيناميك ويعتبر القسم الاول ماعدا مركبات hydroquinone التي توجد في العديد من العائلات النباتية ،اما الاحماض مشتقة من حمض البنزويك تتواجد عموما في الحالة الحرة ، كما يمكن ان ترتبط بسكريات او استرات . بينما تنتشر الاحماض مشتقة من حمض السيناميك بكثرة ويعتبر حمض caffeic وحمض ferulic من الانواع الرئيسية لها . ويوجد حمض caffeic بكثرة في القهوة اما حمض ferulic فيتواجد في الاغذية الغنية بالحبوب .

الدباغ Tannins

تتواجد الدباغ تقريبا في كل جزء من النبات (الاوراق ، القشرة ، الثمار ، البذور) وزنها الجزيئي يتراوح مابين 500 الى 30000 دالتون ، وتقسم الدباغ الى مجموعتين : دباغ قابلة للاماهه ودباغ مكثفة . تتكون الدباغ القابلة للاماهه من مركز سكري غالبا ما يكون الكلوكوز ، اما الدباغ المكثفة فهي عبارة عن تكاثف وحدات من flavan – ols كما تتميز الدباغ بخاصية الارتباط بالبروتينات مشكلة معها معقدات

الفلافونويدات

الفلافونويدات عبارة عن عائلة واسعة من المركبات الفينولية التي ينتجها النبات ، تحتوي على اكثر من 6000 نوع . تمتلك الفلافونويدات بنية كيميائية مشتركة يتكون فيها الهيكل الكاربوني من 15 ذرة كاربون موزعة على حلقتين عطريتين سداسيتين (حلقة A وB) مرتبطتين بحلقة غير متجانسة pyrane او pyrone تدعى بالحلقة C . تتوزع الفلافونويدات بكثرة في الاوراق والقشرة وفي الازهار ، كما تنتشر بكثرة في الخضر الورقية . تساهم الفلافونويدات في اعطاء النكهة واللون للازهار والثمار والاوراق حيث ان غالبية الالوان عبارة عن Chalcone و Aurones وanthocyanine ، كما لها دور في نمو وتكاثر النبات والمقاومة ضد العوامل الممرضة للنبات واشعة UV . تؤدي التغيرات الحاصلة على مستوى الحلقات الى وجود عدة اقسام من الفلافونويدات

ومشتقاتها التي تختلف فيما بينها في عدد ومواقع مجاميع OH ، وكذلك في طبيعة ومدى الارتباط بالسكريات وهذه الاقسام هي:,FLavanonols وFLavanonoes وflavones وflavonols و flavanols و isoflavones و anthocyanine وAurones وChalcone و flavan – ols وflavan3,4diols

الشكل 10 : الشكل العام للفلافونويدات واهم المواقع المتداخلة في تاثيراتها الحيوية

النشاطية الحيوية للفلافونويدات

اثبتت ان كثير من الدراسات ان تناول الاغذية بالمركبات الفينولية خاصة الفلافونويدات لها تاثيرات ايجابية على الصحة ، اذ تتميز الفلافونويدات بتاثيرات حيوية مختلفة : كمضادات اكسدة ومضادات التهابات ومضادات للحساسية ومضادات للبكتيريا كما تحمي من امراض القلب والالاوعية ومرض السرطان ولها دور مهم في حماية الجهاز العصبي

التاثيرات المضادة للاكسدة الفلافونويدات

يعود التاثير الوقائي للفلافونويدات من الامراض اساسا الى تاثيراتها المضادة للاكسدة ، اذ بامكانها ان تمنع الاصابات الناتجة من الجذور الحرة بعدة طرق منها : ازاحة الجذور الحرة ،ازاحة الايونات المعدنية المسؤولة عن انتاج ROS ، تثبيط الانزيمات المسؤولة عن تشكيل هذه الجذور ، تنشيط وتجديد الانظمة المضادة للاكسدة .

تفاعلات الفلافونويدات مع الجذور الحرة والمعادن

تمتلك الفلافونويدات بنية خاصة تمكنها من التفاعل مع الانواع الجذرية واعطائها استقرارية اكثر ، حيث تقوم الفلافونويدات (Flavon-OH) بارجاع الجذور الاوكسجينية ($R^{\cdot}$) مثل $O_2^{\cdot -}$ و $OH^{\cdot}$ و $LO^{\cdot}$ و $LOO^{\cdot}$ وذلك بنقل الهيدروجين والكترون (الشكل 11) ، تتفاعل النواتج (الجذور الفلافونويدية)

المؤكسدة مع بعضها لانتاج بنية quinine مستقرة ، كما تتعرض الفلافونويدات الى عدة تغيرات بعد امتصاصها منتجة بذلك اشكال مختلفة التي بامكانها ان تعمل كعوامل مرجعة ومزيجة من ROS :

الشكل 11 : تفاعل الفلافونويدات مع ROS

في دراسة قام بها De Souza و De Giovani على التاثيرات المضادة للاكسدة لكل من quercetin و Rutin و catechem و galangin وجد ان التاثير الازاحي لهذه الفلافونويدات مجتمعة على $O_2^{\cdot -}$ يكون اكثر فعالية من تاثير كل واحد على حدة . وافترض ان هذه الفعالية العالية ترجع لامتلاك مركز اضافي لازاحة $O_2^{\cdot -}$ تمنع الفلافونويدات اكسدة اللبيدات على عدة مستويات ، حيث يمكنها ازاحة جذر Proxyl الناتجة عبر مختلف مراحل اكسدة اللبيدات او تقوم بارجاع α-tocopheryl على مستوى الاغشية ، كما ان قدرة الفلافونويدات على تثبيط فوق اكسدة اللبيدات مرتبطة ببنيتها الكيميائية ، حيث ان وجود مجموعة Catechcol يرفع من هذه النشاطية تتفاعل الفلافونويدات مع المعادن وتشكل معها مركبات مستقرة (الشكل ١٢) مانعة بذلك حيث تشكل ROS عبر تفاعل fenton فمثلا تفاعل quercetin مع ايونات الحديد (المصدر الهام لهذه الجذور الحرة) يؤدي الى حماية الاغشية

لكريات الدم الحمراء من اضرار الاجهاد التاكسدي .

الشكل 12 ارتباط الفلافونويدات مع المعادن

ثبيط الانزيمات المنتجة لـ ROS

بامكان الفلافونويدات تثبيط انتاج حمض اليوريا مـــن جهة وازاحة ROS التي ينتجها XO من جهة اخرى

في انسجة الانسان ، بين pauff في دراســــــــــــة التاثير التثبيطي لكل من luteolin ، silibinin ، querctin و curcumin على XO ان querctin و luteolin يثبطان الانزيم بشكل تنافسي بينما يمكن لـ silibini nان يثبط XO بشكل تنافسي او غير تنافسي في حين ان curcumin لا يملك اي تاثير تثبيطي على نشاطية XO وفي دراسة اخرى قام بها Cos واخرون ١٩٩٨ اجريت على 30

مركب فلافونويدي حول امكانية تثبيط انتاج حمض اليوريا وازاحة جذر $O_2^{\cdot-}$ توصل الى ان مركبات

Flavonols و flavones تمتلك نشاطية تثبيطية لانزيم XO بينما لاتمتلك المركبات الاخرى هذه النشاطية يعود هذا التثبيط الى وجود رابطة مزدوجة بين C2-C3 عند Flavonols و flavones بمقدار نشاطية مركبات Flavonols و flavones تبين ان غياب مجموعة OH في C3 يزيد قليلا من النشاطية التثبيطية لانزيم OX وذلك لوجود مجموعة الهيروكسيل على C7 وc5 ووجود رابطة ثنائية بين C 3 وC 2 وغياب مجموعة OH في C 3 كما تعتبر مشتقات ISOFLAVONOIDS مثبطات قوية للانزيمات التي تدخل في السلسلة التنفسية مثل NADPH OXIDASE كما يستطيع

catechin حماية الخلايا الطلائية للاوعية الدموية من الاجهاد التاكسدي عبر تثبيط نشاطية وتعبير انزيم NADPH oxides . يستطيع quercetin ومشتقاته خفض اكسدة البروتينات والبروتينات الدهنية وذلك بتثبيط انزيمMop الخلايا البالعة مما يخفض الاصابة بامراض قلبية.

ا لمصادر

(1)موقع الدكتور . جابر بن سالم القحطاني

(2)مقال للدكتور .أحمد سالم باهمام

(3)مقال للدكتور . محمد عبد الرحمن الوكيل

Nutrition Healing (4)1 James F. Balch and Phyllis A. Balch, Prescription for Secord Edition 2001Avery, Penguim Putnum. Inc

2 Judy New house, new choices in Natural Healing, Rodal Inc, 1995

3 Physician's Desk Reference for Herbal Medicine, Medical Economic Copany 2000

الدكتور / طه بن عبدالله قمصاني
أستاذ الكيمياء الحيوية
كلية العلوم – جامعة الملك عبدالعزيز – جدة
الدكتور / خالد بن علي المدني
استشاري التغذية والمشرف العام على إدارة التغذية
بمنطقة مكة المكرمة – وزارة الصحة