Oxygen Toxicity and free radicals and antioxidants.

تعريف ← Radicals or free radicals ← عبارة عن (ions) or (molecules) or (atoms) تحتوي على إلكترون واحد أو أكثر (unpaired) فردي في مستوى (المدار) الخارجي.

∴ سبب تسميته (Radicals) ← لأن المدار الأخير تبعه أو مستوى الطاقة الأخير يحتوي على الأقل على [إلكترون واحد فردي]

كل (orbital) فيه (2 electrons) (paired) ← تلك الإلكترونات تتحرك بالاتجاه المعاكس لاتجاه الآخر.
⇓
أي حركة مغزلية معاكسة لبعضهم البعض.

مثال: (1) 1s 2s 2p → المدار الأخير يحتوي على unpaired electron

∴ الترتيب هو (free Radical) or (Radical)

* ملاحظة هامة ← Radical ← ليس خاص فقط في الذرات، الجزيئات بل و (molecules)

موجود [unpaired electron] في [atomic orbitals] ← يجعل Radical
- Reactive نشطة جداً
- +
- unstable غير مستقرة

↓

(*) وذلك لأن Radical يسعى دائماً إلى أن يستقر بسحبه لأخذ إلكترون من أي جزيء.

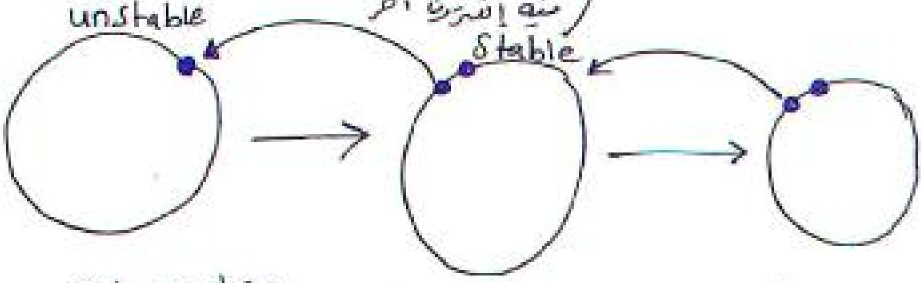
⇒ أي يسعى ليصبح على (paired electron)

∴
paired electrons	unpaired electron
⇓ تعني	⇓ تعني
Stable + inactive molecules	unstable Reactive molecules

Propagation of chain Reaction :- (free radical chain reaction).

أن (free radical) (unstable) ← يسعى للثبات (stability) عن طريق أخذ إلكترون من جزيء مجاور (stable)

∴ free radical —يهاجم→ stable molecule (عندما أخذ منه إلكترون آخر) —يصبح→ Stable molecule. → يصبح Stable molecule الذي أخذنا منه إلكترون (unstable) ⇓ ما يهاجم جزيء Stable آخر وهكذا ...



ومن الأمثلة: ممكن أن Radical يهاجم ← cell membran, proteins, DNA ويدمرهم

هناك أنواع كثيرة من free radicals ⇐ لكن سنتطرق لـ ④ أنواع :-

① Oxygen Derived free radicals
② Nitrogen derived free radicals.
③ Lipid derived free radicals.
④ Xenobiotic derived free radicals.

ملاحظة !
Free Radical
ليست في كل الحالات سيئة
بل هناك حالات تكون مفيدة

[1] Oxygen _ derived free radicals :- (Reactive oxygen species, ROS)

التعريف // عبارة (highly reactive) و (oxygen containing molecules)

* وهي عبارة عن [Most common in biological system]

* أنواعها //

① Superoxide anion ($O_2^{\cdot -}$) ⇐ عبارة عن O_2 (molecular oxygen) تحمل (unpaired electron)

لم يكون عندما تكتسب O_2 إلكترون .

molecular oxygen (O_2) في المدار الأخير تحمله أو يحتوي ($\pi^* 2p$) ⇒ يحتوي في هذا المدار على 2 electrons في نفس الاتجاه وهذا ما يجعل O_2 ⇐ خامل (inert)

(المدار الأخير 1 1 ، الكترونات في نفس الاتجاه ، (inert) O_2)

⇒ عندما تكتسب O_2 1 e⁻ فيصبح عنده (2 paired electrons) + (1 unpaired electron) في مدار الأخير ($\pi^* 2p$)

(⇅ 2 paired electrons , 1 unpaired electron) ⇐ مدار الأخير

⇓

فيصبح ($O_2^{\cdot -}$) Reactive

(16e⁻) عليه O_2 + e⁻ ⟶ $O_2^{\cdot -}$ (17e⁻) عليه

inert / inactive ⟶ Reactive.

$\therefore O_2^{\cdot -} = O_2 + 1e^-$

$(16e^- + 1e^-) = (17e^-)$ on O_2^{-1}

ملاحظة $O_2^{\cdot -}$ ⇐ (less Reactive) من $(OH^{\cdot})$

$\therefore$ Superoxide anion ($O_2^{\cdot -}$) less Reactive than Hydroxyl radical ($OH^{\cdot}$)

ملاحظة $O_2^{\cdot -}$ ⇐ قد تساهم في تكوين (H_2O_2) Hydrogen peroxide + ($OH^{\cdot}$) Hydroxyl radical .

ملاحظة: تتكون ($O_2^{\bullet -}$) إما من Enzymatic reaction
(مثل Xenphen oxidase)

أو من ← O_2 تكتسب e^- من الالكترونات التي يحدث لها leakage من الميتوكندريا في سلسلة نقل الالكترونات

② Hydrogen peroxide (H_2O_2) ⇒ لا يُعد (free radical) لكن علينا أن (نشير عليه radical)
نصنع (free radicals) شك أن نصنع منه ($OH^\bullet$)

∴ تكمن خطورة H_2O_2 لأنه ممكن يكون $OH^\bullet$ عن طريق (fenton reaction) الذي هو تفاعل
(H_2O_2) + (metal ions) خاصة Fe^{2+} (ferous).

③ hydroxyl Radical ($OH^\bullet$)
One of most reactive free radicals ⊛
⊛ ممكن تكوينه من (fenton reaction) أو من خلال التعرض لـ (UV radiation)

O_2 (diatomic Oxygen)

($\pi^* 2p$) آخر مدار → 2 unpaired electrons ⇓ كل واحد منهم في orbital 1، ويكونوا في نفس الاتجاه، وهذا ما يجعل O_2 لا يتفاعل مع أي شيء حوالينا.

- $\pi^* 2p_x$: 1 — $\pi^* 2p_y$: 1
- $\pi 2p_x = 2e^-$ ⇅ — $\pi 2p_y = 2e^-$ ⇅
- $\sigma 2p_z = 2e^-$ ⇅
- $\sigma^* 2s = 2e^-$ ⇅
- $\sigma 2s = 2e^-$ ⇅
- $\sigma^* 1s = 2e^-$ ⇅
- $\sigma 1s = 2e^-$ ⇅

$O_2^{\bullet -}$ (Superoxide radical)

اكتسب $1e^-$ ← خاصةً $\pi^* 2p_x$ يحتوي على 2 paired electrons، بينما $\pi^* 2p_y$ يحتوي على 1 unpaired electron.

- ⇅ (1) — 1
- ⇅ — ⇅
- ⇅
- ⇅
- ⇅
- ⇅
- ⇅

Reduction of O_2 →(تكون) Reactive Oxygen (ROS).

O_2 (starting point) $\xrightarrow{+e^-}$ $O_2^{\bullet -}$ $\xrightarrow{+e^- \text{ و } H^+}$ [H_2O_2 $\xrightarrow{\text{fenton}}$ $OH^\bullet$]

مسؤولة
$H_2O_2 + Fe^{2+}$ $\xrightarrow[\text{Reaction}]{\text{fenton}}$ ($OH^\bullet$) Very Reactive

AnyScanner

2

Nitrogen derived free radicals

ثانى أنواع free radicals

or [Reactive Nitrogen Oxygen Species (RNOS)] (RNS)

!! ركز الأمثلة حلوة //

[1] Nitric oxide (NO•) or (NOS) ⇒ [عنده 1 unpaired electron]

يحصل له إنتاج فى الـ cells من خلال التفاعل الذى يحدث فيه تحويل

L - Arginine → to L - Cirtulline

Nitric oxide يتم إنتاج فيه]

Nitric oxide Synthase (NOS) والذى يتم بمساعدة إنزيم

* $(NO^•)$ ⇐ يلعب دور فى Vasodilation من خلال (CAMP) pathway

يلعب دور فى (Neurotransmission in brain)

وفى Immune defens during infection.

⇒ ولو حدث زيادة (excessive) فى تصنيع $(NO^•)$ سيحدث تكوين لأنواع أخرى من (Reactive Nitrogen)

[2] peroxynitrite ($ONOO^-$)

تتكون من تفاعل جذرى

$NO^•$ (nitric oxide) + $O_2^{•-}$ (superoxide) ⟶ [$ONOO^-$ (peroxynitrite)] ⇒ عبارة عن Reactive Nitrogen But ليس عنده unpaired electron لذلك لا يمكننا القول انه free radicals

∴ إذن الكلام: $ONOO^-$ و H_2O_2 ليست free radicals لكنها تساهم فى تكوين free radical

(RNS) ثانى أهم الأمثلة على (Nitrogen dioxide) $NO_2^•$ لا يعتبر free radical

مثال مهم

* $ONOO^- + H^+$ (تحتاج) ⟶ $ONOOH$ (peroxynitrous acid) ⟶ (لو حدث له decomposition) سيعطى $•NO_2 + \dot{O}H$

[Nitrogen ـ free radicals] ⟵ مطلوب معرفة انه ثاني أهم أمثلة

①

3 lipid derived free radicals

L•	LOO•	LOOH	MDA
(lipid radicals)	Lipid peroxide	Lipid hyperoxide	Malondialdehyde.

(*) على الرغم من ان (Reactivity) لـ Lipids أقل من Oxygen إلا أن خطرها كبير لأن لها (more diffusible + long live span) تنتقل بـ membrane تتفاعل مع تركيبة DNA وتشكل خطر

Oxygen radicals	Lipid Radicals.
- Most Reactive	- less Reactive
* danger is limited	- more dangerous.
- (Short living span) لأنها	- long living.
- Stronger	- Weaker → (Reactivity) بالنسبة لـ
* لأنها تتفاعل (locally) أي مع المركبات التي جنبها وقريبة منها.	- attack more important molecules particulary DNA

4 Xenobiotic derived free Radicals. ⇘ (exogenous sources)

Xenobiotic ⇓ معناها أي مركب غريب لـ Biological system ومصدرها من البيئة لأنه exogenous source

يمكن تدخل الى الجسم ⇒

- مع 5 [free Radicals
- (*) يدخل لها أيض (Xenobiotic Metabolism) بواسطة cytochrome P450

تتحول هذه Xenobiotic إلى ⇐ Reactive Species

5

Sources of free Radicals :- → Exogenous مصادر من داخل الجسم → Endogenous. مصادر مسؤولة عن تكوين free Radicals

[I] Endogenous Sources :-

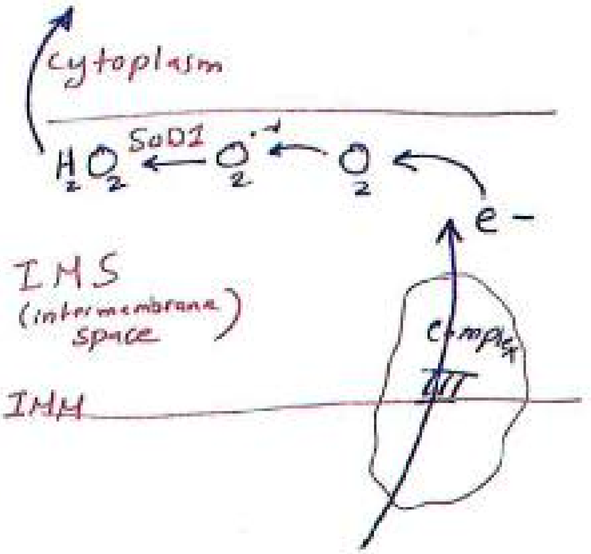
① ← أول مصدر من Mitochondrial ETC وأهم مصدر أيضاً في تكوين ROS

[2 → 2 %] *

من الالكترونات في سلسلة نقل الالكترون لا تتبع المسار الطبيعي بل تتسرب منه مكونة تتفاعل مع O_2 لينتج H_2O_2 or $O_2^{\cdot -}$

شرح / ممكن يحدث تسريب للالكترونات بيكون $O_2^{\cdot}$ from (complex I + II + III)

أيضاً / ممكن يحدث تسريب للالكترونات من Complex III للأكسجين (الكترون واحد) ويستقبل في IMS بيكون $O_2^{\cdot -}$ $\xrightarrow{SOD1}$ (إنزيم) H_2O_2



• المصدر الأساسي لـ (ROS) هو [Leakage of electrons from ETC]

ممكن تتحول نوعين من ROS ← $O_2^{\cdot -}$ or H_2O_2

② ثاني مصادر الـ Endogenous ← (cytochrom P450)

هذه العائلة من الإنزيمات التي تقوم بـ (detoxification for drugs + toxins + Xenobiotics)

* وهذه الإنزيمات تقوم أيضاً على اسمه [Mono oxygenation Reaction

$$RH + O_2 + [NADPH + H^+] \longrightarrow ROH + H_2O + NADP^+$$

(نقل $2e^-$) هذه من [NADPH + H$^+$] ($2e^-$)

في هذا التفاعل // يقوم الإنزيم (cytochrom P450) بنقل الالكترونات من [NADPH + H$^+$] إلى O_2] كأنه يعمل activation لـ [O_2 ، ثم تأخذ [1 atom] من O_2 (تنقله $2e^-$) مش ($1e^-$) تعطيه لـ substrate حتى تجعلها أكثر ذوباناً.

والذرة الأخرى من O_2 يحدث لها تفاعل اختزال إلى H_2O

لكن لو حدث [ineffecient electron Transfere] (عجز نقل $1e^-$) ممكن هذه العملية أن تكون غير منظمة بشكل كافي وبالتالي ممكن يحدث (partiall reduction of O_2) ويبدأ تكوين O_2 ROS على سبيل المثال / لو حدث انتقال ($1e^-$) إلى O_2 بالتالي سيكون $O_2^{\cdot -}$

وهذا يمثل طريقة في تكوينه باقي ROS

AnyScanner

[expression of cytochrom P450 enzyme] استهلاك الكحول وبعض الأدوية التي تزيد خصوصاً [phenobarbital]

⇓

وبالتالي هذا يعطي فرصة أكبر لتكوين ROS أو أن يحدث (monooxygenation reaction) لحدوث incomplete (أكسدة غير تامة)

ملاحظة: كلما زاد الإنزيم ↑ ← كلما زاد الخلل (تكوّن ROS)

لذلك المريض الذي عنده (abuse) للكحول ← يكون عنده قابلية لتكوين ROS بشكل أكبر.

③ ثالث مصدر Endogenous // (Oxidases and oxygenase enzymes)

① مثال [Xanthine Oxidase]

* الإنزيم الذي يساهم في [purine metabolism]

② مثال آخر [Aceyl CoA oxidase] الذي يدخل في metabolism of β oxidation of fatty acids in perixisome

①

hypoxanthine $\xrightarrow{\text{Xanthine Oxidase}}$ Xanthine $\xrightarrow{\text{Xanthine Oxidase}}$ Uric acid

$O_2 \rightarrow O_2^{\cdot-}$; $O_2 \rightarrow O_2^{\cdot-}$

$H_2O_2 \leftarrow SOD$; $H_2O_2 \leftarrow SOD$

← Xanthine oxidase يستخدم O_2 كـ (electron acceptor) مستقبل إلكترون، وبالتالي هنا الإنزيم ينتج superoxide anion $[O_2^{\cdot-}]$ ← قد يحدث له (dismutation) بواسطة SOD تعطي (H_2O_2)

Xanthine oxidase: ⇐ مصدر (endogenous source) التي تساهم في تكوين Radicals.

② Aceyl CoA oxidase ⇐ أول إنزيم في (β-oxidation) التي تحدث peroxisome:

أيضاً يستخدم O_2 كـ (electron acceptor)، حيث يعمل هذا الإنزيم على نقل الإلكترونات إلى FAD وتعطينا $(FADH_2)$ ⇐ يعطي $2e^-$ لـ O_2 ← فيتكون $\{H_2O_2\}$

$$O_2 \longrightarrow H_2O_2$$

$FADH_2$

AnyScanner

④ رابع مصدر Endogenous :: هي [Auto-oxidation Reaction]

Iron Auto-oxidation

$Fe^{2+} + O_2 \longrightarrow Fe^{3+} + O_2^{\cdot-}$

ferrous → ferric

Copper-Auto Oxidation

$Cu^{+} + O_2 \longrightarrow Cu^{2+} + O_2^{\cdot-}$

cuprous → cupric

⑤ خامس مصدر (Endogenous) بينتج منه free Radical

وهنا بنعتبر free radical مفيدة (ليست سيئة)

phagocytes (or) neutrophils ⟷ الذي يحدث منه ⇐ [Oxiditive burst] مفيدة في

عندما (neutrophil or macrophage) ⇐ تعمل phagocytosis للبكتريا في داخل (phagolysosome) تشارك مجموعة من الانزيمات في إنتاج كمية كبيرة من free radicals من أجل القضاء على البكتريا

(1) NADPH oxidase (2) myeloperoxidase (3) nitric oxide synthase

ومن ضمن هذه الانزيمات (NADPH oxidase) اختصاره (NOX2)

pathway 1:-

الذي يحول نقل الالكترونات من NADPH إلى O_2 وينتج

$[O_2^{\cdot-}] \longrightarrow$ يهاجم البكتريا ولكن ضعيف جدا

ولكن $O_2^{\cdot-}$ قليل سرعة يتحول SOD إلى H_2O_2

$H_2O_2 \longrightarrow$ يهاجم البكتريا [less activity than $O_2^{\cdot-}$] phagolysosome

H_2O_2 ممكن يحدث له (decomposition) حتى يكون $OH^{\cdot}$ ← ايضا يهاجم البكتريا

∴ $O_2^{\cdot-} \longrightarrow H_2O_2 \longrightarrow OH^{\cdot}$

* الثلاثة السابقة (يهاجم البكتريا)

* بتبدأ هذه العملية بواسطة (NOX2)

pathway 2:-

* ممكن H_2O_2 يتفاعل مع Cl^- (يدخل إلى داخل phagolysosome) من أجل إنتاج $HOCl^{\cdot}$ (hypochlorus acid)

$$H_2O_2 + Cl^- \xrightarrow{\text{myeloperoxidase}} HOCl^{\cdot}$$

pathway 3:- ⇒ (Nitric oxide) يتم منه إنتاج

$$L\text{-arginine} \xrightarrow[\text{synthase}]{\text{Nitric oxide}} L\text{-Citrulline}$$

AnyScanner

ماذا يحدث في حال حدث خلل في عملية إنتاج (NADPH oxidase)

← سيحدث خلل في انتاج $(O_2^{\cdot})$ مرض المتعلق بهذا الموضوع هو

[Chronic granulomatous disease]

[هو عبارة عن Genetic disorder X-linked disease+

ينتج mutation في الجين المسؤول عن انتاج (NADPH oxidase) وبالتالي ستصبح

macrophages + neutrophils غير قادرة على تكسير البكتيريا المبتلعة وبدلاً من تكسيرها تعمل لها (isolation)

∴ هؤلاء المرضى يكون عندهم [Recurrent Bacterial infection]

Exogenous Sources:- التي تساهم في انتاج free radicals

① → Cigarette smoke الذي ينتج كميات (free radicals)

② → Ozone (O_3)

③ ionizing radiation مثل < X ray / Y ray] → تنتج $(\cdot OH)$

④ non ionizing radiation مثل → UV rays.

⑤ بعض المواد المسرطنة مثل ① Benzopyrene

(عبارة عن Poly cyclic aromatic carbon) ينتج نتيجة لـ incomplete pyrene of organic mater.

② aniline dye (الصبغات)

⑥ air pollution → خاصة يتكون الهواء الناتج من حرق الغاز كامل من المركبات (fuel).

---

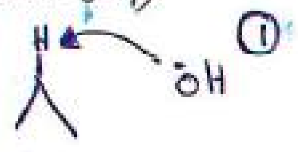
[1] التأثير التي تحدثه (free radicals) على مستوى الليبيدات :-

Lipid peroxidation ← تبدأ هذه العملية بتفاعل (OH•) + (poly unsaturated fatty acid) تهاجم

حتى تعمل نزع (H) وتخرج على صورة H_2O.

(from metylene group)

لذلك لأنها (more susceptible) لـ (Radical attack) ؟ لأن تكون القوى بينها ضعيفة وبالتالي سهل أن تخرج OH• تجد وتشكل H_2O.



H_2O ←

وبالتالي يصبح مكان H (unpaired e⁻) ⇐ لذلك يصبح لدينا (Lipid radical) (L•)

Lipid radical (L•)

∴ يتكون من تفاعل Polyunsaturated Ft + OH•

الآن ② Lipid radical ⇐ (Unstable) فيحاول أن يكون (stable) لوحدها

من خلال أن يعمل Re arrangment للرابطة الثنائية.

(هذه الخطوة مش مهم كثير)

③ بس بوجود مش مستقر كثير هو فقط بيحاول يكون أكثر استقرارية.

ثم بوجود O_2 يتكون (peroxyl radical)

[∴ Lipid Radical $\xrightarrow{O_2}$ peroxyl Radical]

هذا المركب بوجود شيء مستقر وليس للاستقرار -

لهذا عنده (activity) عالي (Hydrogen abstraction + propagation) من خلال الجزيء // خيارين

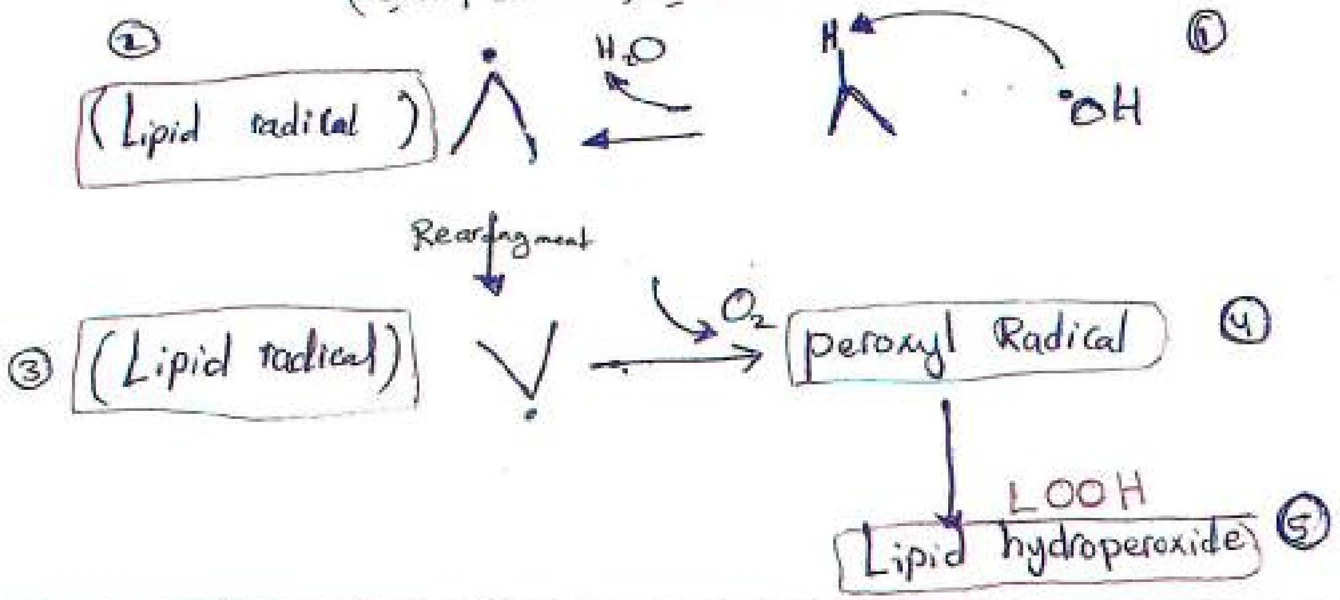
فالآن أمامه خيارين // إما أن يعمل اتحاد مع (other lipid Radical)

أو antioxidant مثل فيتامين A تعطيه إلكترون حتى تساعده في استقراره.

مباشرة يتكون عندي (Lipid hydroperoxide)

⇓

(❋ تكونه يعني انتهاء هذه العملية)



Malondialdhyde (MDA) :-
(Biomarker for lipid peroxidation)

فيتكون من خلال (lipid peroxidation) في المايتوكندريا (على ما شرحنا)

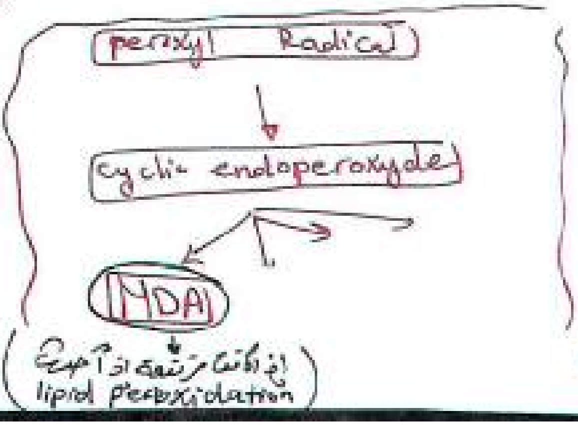
نفس الخطوات التي تكلمنا عنها في (lipid peroxidation) حيث (peroxyl radical)

→ peroxyl radical تحتوي لوجود قريبة جداً لرابطة ثنائية أخرى

سيعمل [intramolecular reaction] → سيؤدي

إلى تغيير لشكل وتكوين [Cyclic endoperoxyde]

→ يتم تكسيره لجزيئات صغيرة (MDA) من ضمنها



lipid peroxidation :-

* مجموعة من التفاعلات الناتجة بواسطة free radicals خاصة (hydroxyl radical) OH° التي تهاجم PUFAs

∴ perioxidation يؤثر على PUFA ستؤثر على:
- unsaturated phospholipids
- glycolipids
- cholesterol

} in cell membrane

* ستجد cell membrane بحالات تعرض لـ OH° ⇐ أنه تكون:
1. Malonaldhede
2. lipid-lipid cross linking.
3. fatty acid oxidation

∴ كل هذه التأثيرات ستخرب تركيب ووظيفة الغشاء وبالتالي (↑ fluidity
→ Change transport mechanisms
→ تثبيط للمستقبلات والانزيمات المرتبطة بـ cell membranes

2. التدمير يكون (free radicals) على مستوى البروتينات //

1. (oxidation of SH-groups)

أن radicals تسبب أكسدة لـ (cystine residue) التي تحتوي على -SH group وبالتالي ستتغير من شكل [Sulfohydryl group] فينتج عنها إما disulfid bridge (S-S)

أو higher Oxidation status
شكل ← sulfenic acid (R-S-OH)
مختلفة للأحماض ← Sulfinic acids (R-S(=O)OH).
← sulfonic acids (R-S(=O)$_2$OH).

2. Breakage of protein backbone ⇐ أي تكسر الروابط الببتيدية وبالتالي تكسر البروتينات

3. (بين البروتينات والمركبات الأخرى) cross linkage ⇐ أي تحفيز (induction) تكوين الروابط تساهمية بين البروتينات نفسها أو مع مركبات أخرى

* أي أنه تكون روابط تساهمية

بين

Protein - protein or Protein - macromolecule

* وكل هذه التأثيرات تؤدي إلى // 1. تدمير الـ (active site) تبع الإنزيم وبالتالي فقدان الإنزيم وظيفته.

2. تدمير التركيب البروتيني يؤدي إلى تدمير الخلية Cell membranes ⟵ Cell death.
(apiptosis)

* ومنه تكون ROS يسبب الموت الخلوي)

AnyScanner

تأثير الـ Radical على مستوى الـ DNA ← (DNA damage)

① يحدث تكسير للقواعد النيتروجينية والسكريات المكونة للنيوكليوتيدات

أهم مركب ينتج عند مواجهة الـ (free radical) للـ DNA هو

[8-OXo-2'-deoxyguanosine]

اختصاره (8-OXO-dG)

← حيث يحدث أكسدة على كربونة رقم 8 (إضافة Oxygen)

وبالتالي يتحول الـ Guanosine إلى

وهذا يؤدي إلى فقد الروابط بين (G و C) أي (G ≠ C) ← المتقابلة

وهذا ممكن يعمل تشوهات وطفرات على مستوى الـ DNA

② ممكن تؤدي إلى حدوث ← (double or single strand Breaks) من خلال مواجهة الـ free radical لـ سلسلة أو سلسلتين الـ DNA

أي إما قطع في سلسلة أو سلسلتين

③ تكوين روابط تساهمية Cross linking between
→ DNA + DNA
or → DNA + protein

* وكل هذا التدمير ممكن يؤدي لحدوث طفرات ← ممكن تؤدي إلى
→ cell death
or
→ cancer

Antioxidant :-

[عبارة عن أي جزيء أو إنزيم أو mechanism له أنه يمنع تكوين ① free radicals أو ② يثبطها أو يحيل ③ يصلح ما دمرته الـ free radicals (Scavenges)]

لدينا : ③ أنواع من antioxidant ⇐

① primary / prevention
تعمل على منع تكون free radicals

② Secondary / Scavenging
تعمل على إزالة الـ free radicals

③ Tertiary / Reparative
تعمل على إصلاح الشيء الذي دمرته free radicals

AnyScanner

[1] preventive antioxidants

Chelating proteins for transition metals
عباره عن بروتينات (antioxidant) ترتبط مع transition metals وتمنع وجودها في صورة حرة
ومن ثم تمنع تكوين (free radicals)

مثال:
- Transferrin
- ferritin
- Lactoferrin

⇒ عبارة عن Iron binding protein

- Ceruloplasmin → Copper binding protein.

Enzyme antioxidants مثل
① SOD
② GpX
③ catalase

عبارة عن (body's defense system aganist free radicals)

تقلل Neutralize
ROS — RNS
من خلال تفاعلات إنزيمية.
وبالتالي هي من النوع الـ (preventing)
↓
preventing oxidative damage حيث تقلل
→ DNA, proteins, lipids.

① SOD ⇒ $O_2 + H_2O_2 \leftarrow O_2^{\cdot}$ تحول الـ
من خلال تفاعل الـ (dismutation reaction) ← عبارة عن تفاعل كيميائي يكون فيه Single compound هو نفسه تم أكسدته واختزاله في نفس الوقت

هنا حدث أكسدة واختزال في نفس الوقت
أكسدة → O_2
اختزال → H_2O_2

وهكذا تقلل سمية الـ $O_2^{\cdot}$ بتحويله لـ H_2O_2 (أقل سمية)

SOD → له ③ أنواع → ① Cu/Zn-SOD
← موجود في السيتوبلازم
← يستخدم Cofactors 5 Cu^{2+} + Zn^{2+}

② Mn-SOD → موجود في الميتوكوندريا
يستخدم Mn^{2+} Cofactor 5

③ EC-SOD
↓
← موجود في (extracellular space)
← يستخدم Cofactors 5 Zn^{2+} و Cu^{2+}

② Catalase:
يفكك الـ H_2O_2 إلى H_2O و O_2

$$2H_2O_2 \xrightarrow{\text{catalase}} 2H_2O + O_2$$

* جيد أن تقلل إزالة الـ H_2O_2 حتى لا يتحول إلى الـ $(OH^{\cdot})$ (free radical)

- هذا الإنزيم الـ Catalase عبارة عن (Heme-containing enzyme)
أي يحتوي على (Fe) في (active site) تبعه

③ Glutathione peroxidase (GpX):-
① يقلل بعمل اختزال الـ H_2O_2 إلى H_2O : $H_2O_2 \xrightarrow{GPX} H_2O$
② يقلل اختزال الـ hydroperoxides (ROOH) إلى corresponding alcohol + H_2O : $ROOH \xrightarrow{GPX} ROH + H_2O$
(ROOH: hydroperoxide; ROH: corresponding alcohol)

* مهم جداً Gpx يستخدم ← Coenzyme 5 (reduced glutathione) GSH

$$H_2O_2 + 2GSH \xrightarrow{GPx} 2H_2O + GSSG$$:

$$ROOH + 2GSH \xrightarrow{GPx} ROH + H_2O + GSSG$$

[GSSG] ⇐ عبارة عن glutathione (Oxidazed) الشكل المؤكسد من glutathione

[2] Secondary antioxidants:-

⇒ مثال: فيتامين E

⇓

يعطي الالكترونات تبعته لـ radicals (شكل lipid radicals)

ويعمل له neutralizing

وبالتالي يعمل إيقاف للعملية. (أي توقف عملية peroxidation) بتوقفها عند lipid radical الذي يعطيه e⁻

لذلك سميناه هذا النوع من antioxidants بـ [Chain Breaking]

تلعب دور مهم في إيقاف [lipid peroxidation]

+ الطاسم (Breaking antioxidants) ⇐

وذلك لأنها تلعب دور مهم جداً في إيقاف lipid peroxidation

من الأمثلة على [Secondary antioxidants] ⇐

→ Vitamins (E و A و C)

→ non vitamins شكل (glucose, bilirubin و uric acid و albumin شكل ← proteins)

AnyScanner

function + Structure

③ Tertiary antioxidants

تقوم بإعادة إصلاح لـ macromolecules اللي تعرضت لـ free radicals .

من الأمثلة عليها / أول مثال //

① DNA Repair enzyme

تقوم بإصلاح oxidative damage اللذى حصل على مستوى cross linking between or DNA strands or DNA Bases

DNA + DNA (or) DNA + protein

Examples of DNA Repair Enzyme:-

mechanisms :- (of Repair)

① Base Excision Repair (BER)

فى هذه الـ mechansim يتم إصلاح (DNA Bases) التى تعرضت لـ oxidative damage مثل 8-OXO-deoxyguanosine

② Nucleotide Excision Repair (NER)

تقوم بإزالة المناطق التى حدث فيها lesions بسبب إما UV Radiation or oxidative damage

③ Double strand Break Repair (DSBR)

يتم إصلاح القطع الذى حدث على مستوى الـ DNA والذى سببه (Oxidative stress)

AnyScanner

② lysosomal Enzymes:-

ثاني مثال//

وظيفتها// تكسير + تحلل (recycle) للجزيئات المتهدمة.

بروتينات — لبيدات — أحماض نووية

* أي إذا (البروتينات أو لبيدات أو الأحماض الأمينية) حصل فيها تدمير لا يمكن إصلاحه بهذه الحالة (lysosomal Enzymes) تعمل تكسير لهذه الجزيئات المتهدمة و بعد ذلك يحدث لها Recycling again.

إعادة تدوير

من الأمثلة عليها//

① proteases:-

تعمل تكسير للبروتينات المتهدمة أو المؤكسدة.

② Lipases:-

تحلل الـ (oxidized lipids)

③ Nucleases:-

تعمل (hydrolyze) تحلل لـ DNA أو RNA المتهدمة.

Oxidative Stress:-

إذا أخذنا الوضع الطبيعي مستوى الـ free radicals يكون Balance مع مستوى الـ antioxidants الموجودة في الخلايا

← فلو حدث عندنا unBalanced بين free radical + antioxidants سيحدث (Oxidative Stress)

∴ Oxidative stress :-

عبارة عن حالة تنتج نتيجة لـ (unBalance) بين
كمية (free radicals) المنتجة و (antioxidant) في الجسم

∴ لو زاد مستوى free radicals : زيادة مفرطة عن المستوى الذي بإمكان (antioxidants defense mechanism) أن كابح بالتالي سيحدث imbalance

وبالتالي سيحدث oxidative stress

وأسباب حدوث الـ imBalance :-

① زيادة إنتاج free radicals زيادة مفرطة
② نقصان في مستوى الـ antioxidants سواء
primary or secondary or Tertiary

③ زيادة في انتقال الـ metals
(↑ availability of transition metal ions)

في أمثلة على الأمراض التي يسببها الـ
free radicals
خ جدول آخر السيداح
مطلوب فقط قراءة ومعرفتها

وأتمنى لكم التوفيق والسداد .

هذا التلخيص كتبته عن روح زميلنا

(د. محمد أسامة أبو الجديان)

ادعوله بالرحمة هو وعائلته.

AnyScanner