
ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ

1.1. Εισαγωγή

«*Ουδέν καλόν αμιγές κακού*»: Το στοιχείο οξυγόνο (O) βρίσκεται στον αέρα που αναπνέουμε με τη μορφή διατομικού μορίου (O_2) και αποτελεί το 21% του ατμοσφαιρικού αέρα. Όλοι οι αερόβιοι οργανισμοί (ζώα, φυτά, βακτηρίδια) χρειάζονται το οξυγόνο για την παραγωγή ενέργειας. Ενώ, όμως, το οξυγόνο είναι απαραίτητο στοιχείο για τη ζωή, κάτω από ορισμένες συνθήκες μπορεί να γίνει πολύ τοξικό. Η τοξικότητά του σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από 21% είναι γνωστή από πολύ παλαιά (κατάδυση, υποβρύχια κολύμβηση κ.λπ.). Όμως, σε ορισμένες περιπτώσεις, ακόμη και σε συγκεντρώσεις 21%, μπορεί να έχει τοξική επίδραση στους ζωντανούς οργανισμούς. Η επίδραση αυτή ποικίλλει ανάλογα με τον οργανισμό, την ηλικία, τη φυσιολογική κατάσταση, αλλά και τη διατροφή¹. Η R. Gershman και ο D. Gilbert το 1954, για να εξηγήσουν την τοξικότητα του οξυγόνου πρότειναν τη θεωρία των ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Η θεωρία αυτή ενοχοποιεί για την τοξικότητα του οξυγόνου τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, που παράγονται κατά το μεταβολισμό του και όχι το ίδιο το οξυγόνο. Η θεωρία αυτή στη συνέχεια επιβεβαιώθηκε και αναπτύχθηκε από τους J. McCord και I. Fridovich το 1969, με την ανακάλυψη της ρίζας του σουπεροξειδίου.

1.2. Τι είναι οι ελεύθερες ρίζες

Σε ένα κανονικό ομοιοπολικό δεσμό τα δύο ηλεκτρόνια που συμμετέχουν σε ένα μοριακό τροχιακό είναι *συζευγμένα* (paired) και έχουν *αντιπαράλληλο spin* που συμβολίζεται ($\uparrow\downarrow$). Αντίθετα στις *ρίζες* (radicals) που ονομάζονται και *ελεύθερες ρίζες* (free radicals, FRs) ένα ή περισσότερα ηλεκτρόνια σε ένα ή περισσότερα ατομικά ή μοριακά τροχιακά είναι *ασύζευκτο* ή *ασύζευκτα* (unpaired) και έχουν *παράλληλο spin* που συμβολίζεται ($\uparrow\uparrow$). Σύμφωνα με τα παραπάνω, ελεύθερες ρίζες είναι άτομα ή μόρια που περιέχουν ένα ή περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια². Ο ευρύς αυτός ορισμός συμπεριλαμβάνει το άτομο του υδρογόνου (H) που έχει ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο, το μόριο του οξυγόνου (O_2) που έχει δύο ασύζευκτα ηλεκτρόνια, το οξειδίο του αζώτου (NO) που έχει ένα ασύ-

ζευκτο ηλεκτρόνιο, καθώς και τα περισσότερα μεταβατικά μέταλλα, όπως ο Fe^{2+} και ο Fe^{3+} που έχουν αντίστοιχα 4 και 5 ασύζευκτα ηλεκτρόνια και ο Cu^{2+} που έχει ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο. Το ασύζευκτο ηλεκτρόνιο προσδίδει συνήθως στις ελεύθερες ρίζες μεγάλη χημική δραστηριότητα και συμβολίζεται συνήθως με μία τελεία στο επάνω δεξιό μέρος του χημικού τύπου (P^\bullet). Επειδή όλες οι ελεύθερες ρίζες παρουσιάζουν παραμαγνητικές ιδιότητες μελετούνται με τα φάσματα ηλεκτρονικού παραμαγνητικού συντονισμού (electron paramagnetic resonance, EPR) ή με τα φάσματα συντονισμού του σπιν (electron spin resonance, ESR)³.

1.3. Σχηματισμός ελευθέρων ριζών

Οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να σχηματιστούν με δύο τρόπους:

α) Με ομολυτική διάσπαση: ο ομοιοπολικός δεσμός αποτελείται από ένα ζεύγος ηλεκτρονίων (:) που μετέχει μεταξύ δύο ατόμων. Με τη διάσπαση ενός τέτοιου δεσμού, το ζεύγος ηλεκτρονίων μπορεί να παραμείνει στο ένα μόνο άτομο του μητρικού μορίου (ετερολυτική διάσπαση) με αποτέλεσμα το σχηματισμό ιόντων:

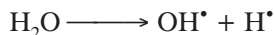


ή να διαχωριστεί και κάθε άτομο να διατηρήσει ένα ηλεκτρόνιο από το ζεύγος (ομολυτική διάσπαση) και να παραχθούν δύο ελεύθερες ρίζες⁴:



Η ομολυτική διάσπαση ενός ομοιοπολικού δεσμού απαιτεί, γενικά, για να γίνει μεγάλη ποσότητα ενέργειας, όπως είναι αυτή που περιέχεται στις ακτινοβολίες ιοντισμού, στις ακτινοβολίες UV και στη θερμότητα.

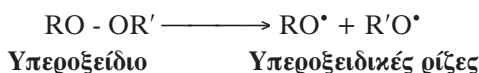
Οι ακτινοβολίες ιοντισμού (ηλεκτρόνια υψηλής ενέργειας, ακτίνες X, ακτίνες γ, πυρήνες υψηλής ενέργειας, κ.λπ), όταν προσπέσουν σε υδατικά διαλύματα προκαλούν ομολυτική διάσπαση του H_2O και παράγουν τις ελεύθερες ρίζες OH^\bullet , H^\bullet :



Οι ρίζες αυτές μπορούν να αντιδράσουν εύκολα με γειτονικά μόρια που είναι διαλυμένα στο νερό και να προκαλέσουν το σχηματισμό νέων ριζών. Έτσι, όταν ιοντισμένη ακτινοβολία προσπέσει σε βιολογικά υλικά μπορεί να προκαλέσει μία πολύπλοκη ποικιλία από προϊόντα ελευθέρων ριζών.

Επίσης, η υπεριώδης ακτινοβολία (UV) όταν προσπέσει σε βιολογικά υγρά μπορεί να προκαλέσει την παραγωγή ελευθέρων ριζών με ομολυτική διάσπαση ενός ομοιοπολικού δεσμού⁵. Η διάσπαση του δεσμού C-C απαιτεί ενέργεια περίπου 350 kJ/mole που αντιστοιχεί σε UV ακτινοβολία περίπου 300 nm.

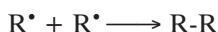
Η θερμότητα μπορεί επίσης να προκαλέσει ομολυτική διάσπαση ενός ομοιοπολικού δεσμού και επομένως να συμβάλει στην παραγωγή ελευθέρων ριζών:



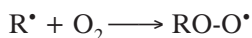
Οργανικές ενώσεις, όταν εκτίθενται σε υψηλές θερμοκρασίες, όπως είναι οι φωτιές ή οι άκρες των τσιγάρων που καίγονται, παράγουν ένα πολύπλοκο μίγμα από ελεύθερες ρίζες. Ο καπνός, που παράγεται από το τσιγάρο που καίγεται, περιέχει ένα πάρα πολύ μεγάλο αριθμό ελευθέρων ριζών⁶. Γενικά, για τη διάσπαση ενός ομοιοπολικού δεσμού χρειάζονται υψηλές θερμοκρασίες (450-600°C). Ορισμένοι όμως ομοιοπολικοί δεσμοί, όπως αυτοί που περιέχονται σε ορισμένες αζωενώσεις, δεν είναι τόσο ισχυροί και μπορούν να διασπαστούν ομολυτικά ακόμη και σε θερμοκρασία 30-50°C. Ουσίες που περιέχουν τέτοιους δεσμούς χρησιμοποιούνται συχνά ως *εκκινητές* (initiators) αντιδράσεων ελευθέρων ριζών. Τέτοιες ουσίες είναι οι αζωενώσεις (R-N=N-R) που διασπώνται μονομοριακά και παράγουν ένα μόριο αζώτου και δύο ρίζες με κέντρο τον άνθρακα (R[•]):



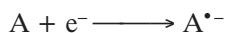
Οι ρίζες με κέντρο τον άνθρακα που σχηματίζονται σε ζεύγη, βρίσκονται πάρα πολύ κοντά μεταξύ τους, γι' αυτό μερικές ανασυνδέονται και σχηματίζουν σταθερά προϊόντα:



Όμως, πολλές από αυτές διαχέονται χωριστά, αντιδρούν γρήγορα με μοριακό οξυγόνο και σχηματίζουν υπεροξειδικές ρίζες (ROO[•]):



β) Με οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις: δηλαδή με την προσθήκη ενός ηλεκτρονίου σε ένα κανονικό μόριο (αναγωγή):



ή με την αφαίρεση ενός ηλεκτρονίου από ένα κανονικό μόριο (οξειδωση):



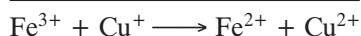
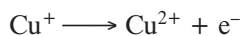
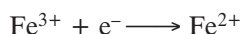
Η προσθήκη ή αφαίρεση ενός ηλεκτρονίου σε ένα κανονικό μόριο μπορεί να γίνει με απλές οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις ή με οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις που καταλύονται από ένζυμα ή από μέταλλα.

Στα βιολογικά συστήματα, όπως θα δούμε παρακάτω, η παραγωγή ελευθέρων ριζών γίνεται συνήθως με οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις, επειδή αυτές δεν

απαιτούν μεγάλη ενέργεια. Στις οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις μεταφέρονται ηλεκτρόνια από ένα δότη ηλεκτρονίων (electron donor) ή από ένα αναγωγικό αντιδραστήριο (reducing agent) σε ένα δέκτη ηλεκτρονίων (electron acceptor) ή οξειδωτικό αντιδραστήριο (oxidizing agent). Για παράδειγμα στην αντίδραση:



Ο Cu^+ , το αναγωγικό αντιδραστήριο, δίνει ένα ηλεκτρόνιο στο Fe^{3+} και οξειδώνεται σε Cu^{2+} , ενώ ο Fe^{3+} , το οξειδωτικό αντιδραστήριο, δέχεται ένα ηλεκτρόνιο και ανάγεται σε Fe^{2+} . Η οξειδοαναγωγική αυτή αντίδραση μπορεί να χωριστεί σε δύο μισές αντιδράσεις που έχουν ως άθροισμα την παραπάνω αντίδραση:

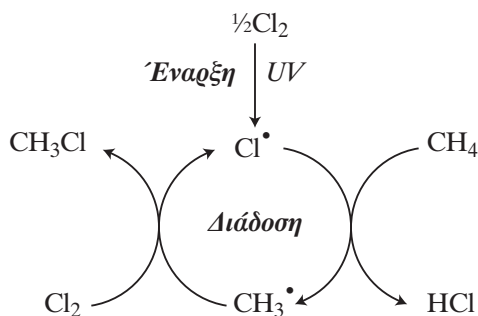


1.4. Βασικές χημικές ιδιότητες των ελευθέρων ριζών

Οι ελεύθερες ρίζες είναι, συνήθως, χημικά πολύ δραστικές, επειδή έχουν ισχυρή τάση να ζευγαρώσουν το ασύζευκτό τους ηλεκτρόνιο. Έτσι, αν μία ελεύθερη ρίζα αντιδράσει με μία ένωση που δεν είναι ελεύθερη ρίζα, τότε θα παραχθεί μία νέα ρίζα:



Η χαρακτηριστική αυτή ιδιότητα εμπλέκει ένα μηχανισμό αλυσιδωτών αντιδράσεων στον οποίο η αρχική ελεύθερη ρίζα υφίσταται μία σειρά από αντιδράσεις διάδοσης οι οποίες οδηγούν τελικά στο σχηματισμό αλυσιδωτών αντιδράσεων και στην αναγέννηση της αρχικής ρίζας (Σχ. 1.1).

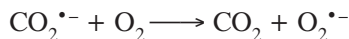


Σχ. 1.1. Αλυσιδωτή αντίδραση χλωρίωσης του μεθανίου με το μηχανισμό των ελευθέρων ριζών.

Αν, όμως, μία ελεύθερη ρίζα αντιδράσει με μία άλλη ελεύθερη ρίζα, τα ασύζευκτα τους ηλεκτρόνια θα ζευγαρώσουν και η ένωση που θα προκύψει δεν θα είναι πλέον ελεύθερη ρίζα⁷:



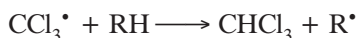
Οι ελεύθερες ρίζες μπορεί να έχουν αρνητικό, θετικό ή ουδέτερο φορτίο και μπορούν να προκαλέσουν διάφορες αντιδράσεις. Έτσι μπορούν να δώσουν ένα ηλεκτρόνιο:



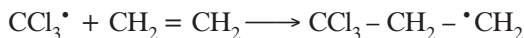
να δεχτούν ένα ηλεκτρόνιο:



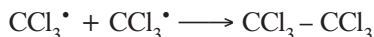
να αφαιρέσουν υδρογόνο από οργανικές ενώσεις:



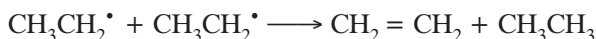
να προκαλέσουν αντιδράσεις προσθήκης:



να εξουδετερωθούν μεταξύ τους:



ή αντιδρώντας μεταξύ τους να σχηματίσουν διανάλογα προϊόντα⁸:



1.5. Βιβλιογραφία

1. *Halliwel B, Gutteridge JMC*. Free Radicals in Biology and Medicine, Oxford: Oxford University Press 1999.
2. *Halliwel B, Gutteridge JMC*. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. In: Parker L, Glazer AN, eds. Methods in Enzymology, Vol 186:1-85, Academic Press 1990.
3. *Cammac R*. Electron spin resonance. In: The biochemistry of plants, Vol 13: 229-57. New York: Academic Press 1987.
4. *Cheeseman KH, Slater TF*. An introduction to free radical biochemistry. In: Cheeseman KH., Slater TF. eds. Free Radicals in Medicine, British Medical Bulletin, Vol 49:481-93, Longman Singapore Publishers 1993.
5. *Wilson RL*. Free radicals and tissue damage: Mechanistic evidence from radiation studies. In: Biochemical Mechanisms of Liver Injury. New York: Academic Press 1978: 123-224.

6. *Pryor WA*. Biological effects of cigarette smoke, wood smoke and the smoke plastics: the use of ESR, *Free Rad Biol Med* 1992; 13: 659-76.
7. *Κουΐδου Σ, Παπαγεωργίου Γ, Τριάντος Α, Καβονκόπουλος Ε*. Σημειώσεις οργανικής χημείας, Υπηρεσία δημοσιευμάτων Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη 1993.
8. *Slater TF*. Free-radical mechanisms in tissue injury. *Biochem J* 1984; 222: 1-15.