

自由基生物学 (第三版)

Free Radical Biology (3rd Edition)

■ 郑荣梁 黄中洋 主编
■ 方允中 审阅



高等教育出版社
Higher Education Press

自由基生物学

(第三版)

郑荣梁 黄中洋 主编
方允中 审阅



高等教育出版社
Higher Education Press

内容简介

为及时反映自由基生物学的迅速发展,对2001年出版的《自由基医学与农学基础》一书作了全面修订和增补,并恢复1992年初版的原名。全书分成3个部分共18章,包含了作者从事自由基生物学教学和研究46年的经验、成果和体会。第一部分为自由基的基础知识,介绍自由基确切定义、种类和特性,体内外的产生,特别是线粒体怎样产生自由基。还介绍新发现的3个气体神经递质,它们都与自由基密切相关;从分子和细胞水平叙述自由基有益和有害的两面性;机体对自由基的多层防御,防御不足和过度的危害;脂肪酸、DNA和蛋白质的自由基反应;DNA损伤的修复,尤其是新发现的非酶性修复;强调自由基对基因表达、信号传导和细胞功能的调控等。第二部分为自由基医学,介绍自由基致病机制,自由基与肿瘤、衰老、肥胖、毒品成瘾的关系,与艾滋病和非典相关的病毒复制与感染,缺血再灌性损伤,自由基对生殖和发育各过程的调控等。一些带有普遍性的医学问题。第三部分为自由基农学,介绍植物自由基的产生和防御,植物抗逆性的诱导,植物病原菌侵染中的自由基等。

该书可作为生命科学、基础和临床医学、药学、农学、环境科学和化学等领域的研究生教材,也可作为科研人员的参考书。备有索引和大量参考文献目录,便于查阅和深入追溯。

图书在版编目(CIP)数据

自由基生物学 / 郑荣梁, 黄中洋主编. --3版. --北京: 高等教育出版社, 2007. 6
ISBN 978-7-04-021583-0

I. 自… II. ①郑…②黄… III. 游离基-生物学
IV. Q5-05

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 058494 号

策划编辑 李冰祥 责任编辑 张晓晶 特约编辑 孙晓洁 封面设计 王凌波
责任绘图 朱 静 版式设计 马静如 责任校对 金 辉 责任印制 朱学忠

出版发行 高等教育出版社
社 址 北京市西城区德外大街4号
邮政编码 100011
总 机 010-58581000

经 销 蓝色畅想图书发行有限公司
印 刷 中青印刷厂

开 本 787×1092 1/16
印 张 19.75
字 数 480 000

购书热线 010-58581118
免费咨询 800-810-0598
网 址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>
网上订购 <http://www.landaco.com>
<http://www.landaco.com.cn>
畅想教育 <http://www.widedu.com>

版 次 1992年10月第1版
2007年6月第3版
印 次 2007年6月第1次印刷
定 价 36.70元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

物料号 21583-00

序

凡是需氧生物,其体内一定有活性氧等自由基。这些自由基的产生与被清除、对重要生物分子的损伤与修复,以及它们的生理作用均是自由基生物学的重要内容。自由基生物学与生命科学多个分支有紧密关系,因此,有关自由基生物学的书籍就成为生命科学中所有学科研究生的必修或进修教材,而且又是从事生命科学事业工作人员的必备参考书。自由基生物学的研究非常蓬勃,又非常迅速,在国内至今还缺乏新的相关教材,而郑荣梁与黄中洋主编的《自由基生物学》(第三版)恰好符合这样的需求。

该书的首章深入浅出地讲明了“自由基的定义与特性”,接下来的8章从传统概念到最新进展介绍了活性氧及其他自由基的基础知识。随后的6章多为新内容,涉及自由基生物学的前沿领域,如有些章节详述了自由基生物学的重要进展,包括:“生殖发育与自由基”、“癌与自由基”、“衰老与自由基”、“病毒感染与自由基”、“毒品依赖与自由基”、“肥胖与自由基”与“缺血再灌性损伤的自由基机制”。该书首次介绍了自由基稳衡性动态的概念,还进一步说明自由基稳衡性动态与氧化胁迫的关系。最后3章为“植物活性氧的产生及防御”、“植物逆境胁迫与抗逆性”与“植物遭病原菌感染后产生活性氧”,涉及自由基植物学和农学,但对于有关生命科学中所有学科研究生仍是值得学习的内容。

该书还是一本具有新学术见解的专著,如在“癌与自由基”的一章中提出了“快速修复DNA损伤使癌逆转”的新思路与新观点。《自由基生物学》(第三版)的出版将会有助于推动我国自由基生命科学事业的发展,故我乐于为该书作序。

方允中

2006年10月14日

前 言

本书第一版《自由基生物学》由高等教育出版社于1992年出版,在此书基础上2001年修订改名为《自由基医学与农学基础》。随着自由基生物学、医学、农学和环境科学等领域日新月异的发展,深感有必要再次修订,并恢复第一版原名。近年来对自由基有益作用的认识日臻完善,相应的对自由基平衡受干扰后致病和致衰的认识也更加深入,自由基生物学已摆脱了初创期对自由基的益害之争,肯定了自由基是基因表达和生物信号传导调控者的重要地位。线粒体是自由基产生和清除的源头,它的功能已不限于生物氧化和ATP合成的传统认识了,这次详细叙述了线粒体四大功能间的关系。还增加了最新形成的气体生物学内容,前年继一氧化氮之后,又令人惊奇地发现一氧化碳和硫化氢这两种毒气竟起神经递质作用,完全改变了一向认为神经递质都是液态的老观念和传统的递质受体学说。一氧化氮本身是自由基,后二者虽不是自由基,但是参与多种自由基反应,三者紧密配合调控着许多功能。DNA损伤的非酶性修复是近年来才发现的新成果,它与癌的逆转等重要医学问题有联系。令人忧虑的肥胖、毒品依赖、艾滋病和非典等重大疾病都有自由基的参与。建立在自由基生物学理论基础上的天然抗氧化剂保健品已形成了一个年贸易额达好几十亿美金的国际性朝阳产业,用来治疗顽疾的许多天然抗氧化剂药物也不断上市,天然抗氧化剂又与中药有着密切联系。详细讨论了抗氧化剂的特性和反作用,以期合理利用抗氧化剂于治疗和保健。对其他各章也作了普遍修订和更新。

本书可作为研究生教材和专业参考书,对原理、规律和定义有严格的叙述,常用图表归纳,便于阅读、记忆与温习;同时本书又是专著,介绍不同观点、假说和前沿成果,以供思考分析,列出大量新文献便于迅速掌握各分支的全貌和进展,并注意反映国内的重要研究成果。

初稿完成后,承蒙我国自由基生物学先驱和奠基人方允中教授逐字逐句地审阅和修订,并提出不少极宝贵的意见,他的严谨学风使我们深受感动和教育;又承蒙他慷慨作序,不胜感激。感谢张琪博士和牟萍博士的校对、润色和绘图等帮助,特别感谢林昌俊博士十分细心和费时地对全书整合。

敬请同行和读者批评赐教。

郑荣梁 黄中洋

2007. 1. 3

郑重声明

高等教育出版社依法对本书享有专有出版权。任何未经许可的复制、销售行为均违反《中华人民共和国著作权法》，其行为人将承担相应的民事责任和行政责任，构成犯罪的，将被依法追究刑事责任。为了维护市场秩序，保护读者的合法权益，避免读者误用盗版书造成不良后果，我社将配合行政执法部门和司法机关对违法犯罪的单位和个人给予严厉打击。社会各界人士如发现上述侵权行为，希望及时举报，本社将奖励举报有功人员。

反盗版举报电话：(010) 58581897/58581896/58581879

传 真：(010) 82086060

E - mail：dd@hep.com.cn

通信地址：北京市西城区德外大街4号

高等教育出版社打击盗版办公室

邮 编：100011

购书请拨打电话：(010)58581118

目 录

第一部分 基础知识

1 自由基的定义与特性	3	2.6 生物分子受损后产生更多的活性氧	24
1.1 自由基的定义及特性	3	参考文献	25
1.2 自由基在体外的生成	5	3 活性氮、活性卤及其与活性氧的相互作用(兼论气体生物学)	27
1.2.1 加热产生自由基	5	3.1 $\cdot\text{NO}$ 的性质	28
1.2.2 电磁辐射产生自由基	5	3.1.1 $\cdot\text{NO}$ 的自由基特征	28
1.2.3 氧化还原过程产生自由基	6	3.1.2 理化性质	28
1.3 自由基的化学反应	6	3.2 NO' 的合成和一氧化氮合酶	29
1.4 与自由基有关的疾病及农业问题	6	3.2.1 体内合成	29
参考文献	8	3.2.2 一氧化氮合酶	29
2 活性氧	9	3.2.3 对 NO' 生成的调控	30
2.1 活性氧的种类	9	3.3 硝化胁迫	31
2.2 活性氧在细胞器中的产生	11	3.4 RNS 与 ROS 的相互作用	32
2.2.1 线粒体电子传递链产生 $\text{O}_2^{\cdot-}$	11	3.5 NO' 的信号传导和对细胞因子调节的作用	34
2.2.2 微粒体产生 $\text{O}_2^{\cdot-}$	14	3.5.1 NO' 的信号传导功能	34
2.2.3 过氧化物酶体产生 H_2O_2	15	3.5.2 NO' 对细胞因子的调节作用	34
2.2.4 细胞膜产生 $\text{O}_2^{\cdot-}$	15	3.6 活性氮、活性氧和活性卤的相互作用	35
2.2.5 植物光合电子传递链产生的 $\text{O}_2^{\cdot-}$	15	3.7 NO' 、 CO 和 H_2S 三种气态递质的相互作用	37
2.3 在代谢过程中产生的活性氧	15	参考文献	40
2.3.1 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 的产生	15	4 对活性氧的防御	45
2.3.2 $\cdot\text{OH}$ 的产生	16	4.1 线粒体防御系统	45
2.3.3 H_2O_2 的产生	17	4.1.1 细胞色素氧化酶使氧直接还原成水	45
2.3.4 $^1\text{O}_2$ 的产生	18	4.1.2 线粒体的其他防御系统	45
2.4 活性氧的性质	18	4.2 抗氧化酶	50
2.5 活性氧对生物分子的损伤	19	4.3 抗氧化剂(清除剂)	52
2.5.1 不饱和脂肪酸	19		
2.5.2 蛋白质	21		
2.5.3 糖类	22		
2.5.4 核酸	24		

4.3.1 内源性抗氧化剂	52	6 活性氧调控信号传导、基因表达和 细胞功能 85	
4.3.2 外源性抗氧化剂	54		
4.3.3 间接抗氧化剂	55		
4.4 氧化性损伤的修复	56		6.1 氧化还原敏感的信号传导 通路
4.4.1 蛋白质的降解和修复	56		6.1.1 Ca^{2+} 信号通路
4.4.2 DNA 的降解和修复	57		6.1.2 cGMP 信号通路
4.4.3 脂质的降解和修复	57		6.1.3 蛋白磷酸化信号通路
4.5 凋亡	57		6.2 氧化胁迫、GSH、GSH/GSSG 平衡与信号传导
4.6 抗氧化剂的特性和相互作用	57		6.2.1 GSH 的合成与它的氧还循环
4.6.1 各施所长,互相配合	58		6.2.2 GSH 及 γ -谷氨酰半胱 氨酸合成酶的调控
4.6.2 互相代偿以维持总抗氧化 能力恒定	59		6.2.3 GSH/GSSG 平衡对信号 传导的调节
4.6.3 自由基稳衡性动态和氧化 胁迫	59		6.3 NADPH 氧化酶介导的活性氧 在信号传导中的作用
4.6.4 过度防御的危害	60		6.3.1 吞噬细胞 NADPH 氧化酶 与信号传导
4.6.5 抗氧化能力的诱导反应	60		6.3.2 非吞噬细胞 NADPH 氧化酶与信号传导
4.6.6 一些抗氧化剂也起促氧化 作用	60		6.3.3 植物 NADPH 氧化酶与 信号传导
4.6.7 正确评价抗氧化疗法	61		6.4 活性氧在信号传导中的作用 机制
4.6.8 营养素与抗氧化能力的关系	62		6.4.1 细胞内氧化还原状态的改变
4.6.9 抗氧化能力的量化	62		6.4.2 蛋白的氧化修饰
参考文献	65		6.5 活性氧调控基因转录
5 植物多酚类抗氧化剂	71		6.5.1 H_2O_2 激活转录因子 NF- κ B
5.1 植物多酚类的种类及作用	71	6.5.2 活性氧激活转录因子 AP-1	
5.1.1 多酚类的种类	71	6.5.3 活性氧激活转录因子 AP-2	
5.1.2 多酚类的抗氧化作用	72	6.5.4 活性氧调控转录因子 HIF-1	
5.2 茶多酚	72	6.5.5 p53 的氧化还原调控	
5.2.1 茶多酚对自由基的清除作用	72	6.5.6 小结	
5.2.2 茶多酚防护 DNA 氧化性 损伤	74	6.6 活性氧调控组蛋白乙酰化	
5.2.3 茶多酚的抗癌作用	74	6.6.1 活性氧和组蛋白乙酰化在 炎症基因转录中的作用	
5.2.4 茶多酚对神经系统疾病 的防治作用	75		
5.2.5 茶多酚的减肥作用(见 14.4)	75		
5.3 葡萄的多酚类	75		
5.3.1 白藜芦醇	75		
5.3.2 原花青素	76		
5.4 非食物来源的多酚类	77		
5.4.1 松树皮的多酚类	77		
5.4.2 蜂制品的多酚类	78		
参考文献	80		

6.6.2 氧化胁迫促进组蛋白乙 酰化	102	7.2.1 活性氧的产生及防御	127
6.6.3 氧化胁迫下调组蛋白乙 酰化	104	7.2.2 ROS使卵泡闭锁	128
6.7 活性氧调控基因表达	105	7.2.3 ROS参与黄体萎缩和溶解 ..	128
6.7.1 GSH在调控促炎症基因和 抗氧化保护基因中的作用 ..	105	7.2.4 ROS与胚胎和新生儿发育 ..	129
6.7.2 H ₂ O ₂ 调控OxyR及其 下游基因	106	7.3 NO在生殖发育中的作用	129
6.7.3 活性氧调控SoxR及其 下游基因	106	7.3.1 NO保障男性生育力	129
6.7.4 缺氧调控Fnr及其下游 基因	107	7.3.2 NO调节雌性生殖活动	130
6.7.5 活性氧调控 <i>rpoS</i> 基因 及其下游基因	107	参考文献	131
6.7.6 金属硫蛋白和MTF-1 防御氧化胁迫	107	8 活性氧对DNA的损伤及其修复	136
6.7.7 Nrf2-ARE通路与相关 基因表达	107	8.1 DNA的损伤方式	136
6.8 氧化胁迫调控线粒体基因 表达	108	8.2 DNA损伤的后果	138
6.9 氧化胁迫相关性疾病与基因 表达异常	108	8.3 DNA损伤的酶性修复	138
6.10 活性氧调控细胞功能	108	8.3.1 切除修复	138
6.10.1 活性氧调控细胞增殖	109	8.3.2 重组修复	140
6.10.2 活性氧调控细胞分化	111	8.3.3 SOS修复	140
6.10.3 活性氧调控细胞凋亡	112	8.3.4 错配修复	140
6.11 总结	112	8.4 DNA损伤的非酶性修复	141
参考文献	113	8.4.1 非酶性修复的化学反应	141
7 生殖发育与自由基	123	8.4.2 非酶性修复的确证	143
7.1 活性氧对精子结构与功能的 影响	123	8.4.3 非酶性修复的机制	143
7.1.1 精液中ROS的产生	123	参考文献	147
7.1.2 精液对ROS的防御	123	9 蛋白质自由基及其催化作用	150
7.1.3 适量ROS/RNS确保精子 生理功能	123	9.1 概述	150
7.1.4 过量ROS危害精子功能	124	9.1.1 蛋白质中的氨基酸自由基 ..	150
7.1.5 抗氧化剂在医学及农业 生产中的应用	126	9.1.2 氨基酸和修饰氨基酸 自由基的生成	151
7.2 活性氧对雌性生殖的影响	127	9.1.3 酶催化中产生的蛋白质 自由基的共性	153
		9.2 核苷酸还原酶	154
		9.2.1 I类核苷酸还原酶	154
		9.2.2 II类核苷酸还原酶	155
		9.3 丙酮酸甲酸裂合酶	158
		9.3.1 甘氨酸自由基的生成	159
		9.3.2 催化机制	159
		9.4 细胞色素c过氧化物酶	161
		9.4.1 CcP中的高铁血红素/色氨 酸阳离子自由基	162
		9.4.2 色氨酸自由基在电子传递 中的可能作用	163
		9.5 前列腺素H合酶	163

9.5.1 结构中的外露酪氨酸残基	164	9.7.1 铜依赖的胺氧化酶	169
9.5.2 酪氨酸自由基的生成及其 在催化中的作用	164	9.7.2 甲胺脱氢酶	172
9.6 半乳糖氧化酶	166	9.8 其他酶催化过程中产生的蛋 白质自由基	175
9.6.1 半乳糖氧化酶的不同氧化 还原状态	166	9.8.1 牛肝过氧化氢酶	175
9.6.2 结构中被半胱氨酸修饰的 酪氨酸残基	167	9.8.2 DNA 光修复酶	175
9.6.3 催化机制	167	9.8.3 多巴胺 β 加氧酶	175
9.7 醌蛋白	168	参考文献	178

第二部分 自由基医学

10 癌与自由基	187	10.3.5 ROS 抑制端粒酶使癌 细胞停止分裂	199
10.1 致癌物和促癌物必须变成 自由基后才起作用	187	10.4 活性氧也起抗癌作用	200
10.1.1 多环芳烃类	187	10.4.1 抗癌药产生大量 ROS 杀癌	200
10.1.2 芳胺和偶氮染料类	188	10.4.2 活性氧使癌细胞分化 和凋亡	200
10.1.3 硝基及亚硝基类	189	10.5 活性氧与癌	201
10.1.4 激素类	190	10.5.1 活性氮的致癌作用	201
10.1.5 促癌物	190	10.5.2 低浓度活性氮的杀癌 作用和阻止转移作用	201
10.2 活性氧引起细胞癌变	190	10.5.3 活性氮促进癌细胞 分化	203
10.2.1 金属离子生成活性氧 致癌	190	参考文献	203
10.2.2 慢性炎症生成活性氧 致癌	191	11 衰老与自由基	211
10.2.3 活性氧损伤 DNA 而 致癌	191	11.1 活性氧是衰老的决定性 因素	211
10.2.4 活性氧使染色体不稳定 而致癌	192	11.1.1 活性氧促衰	211
10.2.5 活性氧调控原癌基因和 抑癌基因	192	11.1.2 抗氧化能力过弱而致衰	212
10.2.6 活性氧参与癌侵袭、转 移和血管生成	193	11.1.3 衰老时核酸、蛋白质和脂 质的氧化性损伤加剧	212
10.2.7 癌细胞和癌病人都遭受 氧化胁迫	196	11.1.4 决定寿命的基因与其防 御活性氧的能力有关	215
10.3 减轻氧化胁迫以防癌	197	11.2 强抗氧化能力延寿	216
10.3.1 SOD 促进癌细胞分化	197	11.3 延寿的有效措施	218
10.3.2 抗氧化剂防癌	197	11.3.1 外加抗氧化剂延寿	218
10.3.3 快速修复 DNA 损伤使 癌逆转	198	11.3.2 保护线粒体以加强抗氧 化能力	218
10.3.4 限食和运动防癌	199	11.3.3 降低耗氧量延寿——	

合理锻炼	219	参考文献	239
11.3.4 限食缓解氧化胁迫而 延寿	221	13 毒品依赖与自由基	242
11.4 妇女抗氧化力强所以高寿	222	13.1 海洛因在体内的代谢	242
11.5 活性氧与老年性疾病	223	13.2 海洛因成瘾机制	242
11.5.1 活性氧引起脑老化	223	13.2.1 成瘾的受体机制	242
11.5.2 老年痴呆	223	13.2.2 成瘾的神经递质机制	243
11.5.3 早老性痴呆	224	13.3 阿片类毒品与活性氧的 关系	243
11.5.4 帕金森氏病	224	13.3.1 阿片类毒品诱发活性氧 生成	243
11.5.5 白内障	224	13.3.2 阿片类毒品使机体抗氧 化能力下降	244
11.5.6 糖尿病	225	13.3.3 阿片类毒品诱发全面的 氧化性损伤	244
11.5.7 动脉粥样硬化	225	13.3.4 抗氧化剂缓解毒品依赖 和戒断症状	245
11.5.8 皮肤老化	225	13.4 阿片类毒品与活性氮的 关系	246
参考文献	227	参考文献	247
12 病毒感染与自由基	235	14 肥胖与自由基	249
12.1 自由基与病毒感染	235	14.1 肥胖引起氧化胁迫	249
12.2 自由基与RNA病毒感染	236	14.2 肥胖引起硝化胁迫	251
12.2.1 RNA病毒感染后宿主 细胞产生自由基	236	14.2.1 肥胖降低机体NO的 生成和生物利用度	251
12.2.2 RNA病毒感染使宿主 细胞遭受氧化胁迫	236	14.2.2 肥胖上调eNOS的表达	252
12.2.3 氧化胁迫促进病毒 感染	236	14.2.3 肥胖引起硝化胁迫	253
12.2.4 抗氧化剂治疗RNA病 毒感染	237	14.3 肥胖相关疾病与活性氧 有关	253
12.3 自由基与DNA病毒感染	237	14.3.1 心血管疾病	253
12.3.1 DNA病毒感染后宿主 细胞产生自由基	237	14.3.2 高血压	254
12.3.2 DNA病毒感染使宿主 细胞遭受氧化胁迫	237	14.3.3 胰岛素抵抗和2型糖 尿病	254
12.3.3 抗氧化剂治疗DNA病 毒感染	237	14.3.4 癌症	255
12.4 自由基与反转录病毒感染	238	14.3.5 衰老	255
12.4.1 反转录病毒感染后宿 主细胞产生自由基	238	14.4 减肥和限食都可缓解肥胖 所致氧化和硝化胁迫	256
12.4.2 反转录病毒感染使宿 主细胞遭受氧化胁迫	238	14.5 抗氧化剂减肥	258
12.4.3 自由基对反转录病毒 的作用	238	参考文献	258
12.4.4 抗氧化剂治疗反转录 病毒感染	239	15 缺血再灌性损伤的自由基机制	260

15.1	与 ROS 的关系	260	15.2.4	NO 的保护机制	263
15.2	与 RNS 的关系	262	15.3	缺血再灌损伤的防治	264
	15.2.1	NO 降低 ROS 引起的 白细胞的黏着和募集	15.3.1	缺血预处理	264
	15.2.2	NO 改善内皮屏障功能 紊乱	15.3.2	缺血后处理	265
	15.2.3	NO 改善心肌损伤	15.3.3	抗氧化疗法	265
			参考文献	265

第三部分 自由基农学

16	植物活性氧的产生及防御	269	17.3.2	对 ROS 防御系统的双 相作用	284	
16.1	活性氧在植物中的产生	269	17.4	提高抗氧化能力以提高抗 逆性	284	
	16.1.1	光合系统产生活性氧	17.5	逆境胁迫与 NO	285	
	16.1.2	非光合系统产生活性氧	参考文献	285	
16.2	植物对活性氧的特有防御 机制	271	18	植物遭病原菌侵染后产生活性氧	288	
	16.2.1	彻底防止活性氧的生成	18.1	植物遭病原菌侵染后活性 氧的产生	288	
	16.2.2	抗氧化酶	18.2	侵染中活性氧的产生机制	288	
	16.2.3	植物线粒体解偶联蛋白		18.2.1	活性氧的产生部位和 参与的酶	288
	16.2.4	抗氧化剂		18.2.2	活性氧产生的信号 调控途径	289
16.3	植物活性氧的作用	274	18.3	活性氧在植物防卫中的 作用	289	
	16.3.1	有益作用		18.3.1	参与过敏反应	289
	16.3.2	有害作用		18.3.2	直接杀伤病原菌	290
16.4	植物对活性氧的调控网络	275		18.3.3	强化细胞壁	290
	16.4.1	正常条件下的调控网络		18.3.4	合成植保素	290
	16.4.2	逆境条件下的调控网络		18.3.5	调控防卫基因表达	291
16.5	植物一氧化氮	276	18.4	三种疾病实例	291	
	16.5.1	功能		18.4.1	马铃薯晚疫病	291
	16.5.2	来源		18.4.2	稻瘟病	292
参考文献	278		18.4.3	细菌病害中的过敏反应	292
17	植物逆境胁迫与抗逆性	281	参考文献	292	
17.1	逆境诱导活性氧产生	281	常用缩略词	295	
17.2	逆境中活性氧的保护作用	282	索引	297	
	17.2.1	活性氧调控抗性基因				
	17.2.2	活性氧诱导性地提高 抗逆性				
	17.2.3	活性氧的信使作用				
17.3	逆境中活性氧的损伤作用	283				
	17.3.1	对细胞器的损伤				

第一部分 基础知识

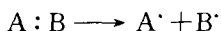
自由基的定义与特性

自由基生物学萌芽于 20 世纪 40 年代,1944 年专门测定自由基信号的电子顺磁共振仪(EPR)刚问世就被用来检测生物组织,但因设备昂贵进展缓慢。后来随着原子能的利用,自由基生物学得到了发展。1969 年 Fridovich I 和 McCord J 师生发现了超氧化物歧化酶(SOD),首次揭示需氧生物体内存在着专门清除自由基的酶,这一发现一方面肯定了自由基与机体的密切联系,另一方面使自由基生物学的研究不再受昂贵仪器的束缚,在普通生化实验室,甚至医院检验科就能进行,从此自由基生物学从生物物理学领域扩展到生物化学、细胞生物学、医药学、环境科学和农学等广泛领域。由于这些功绩,Fridovich I 于 1982 年成为诺贝尔奖的候选人。1998 年 Furchgot R, Ignarro L 和 Murad F 三位科学家因确定一氧化氮自由基是心血管系统信号分子而获得诺贝尔奖。我国自由基生物学创始于 20 世纪 60 年代初,中国科学院生物物理所、军事医学科学院和兰州大学生物系等机构配合原子能和平利用的研究发表了最早的论文和开设了相关课程。随后又有很多单位陆续参加这一领域,例如中国科学院上海应用物理研究所(原名上海原子核研究所)、北京大学医学部和协和医科大学等。1982 年国际自由基研究学会成立,Slater T F 任首届主席。1986 年在中国生物物理学会领导下成立了中国自由基生物学与自由基医学专业委员会,方允中任首届主任。1993 年出版了年刊《自由基生命科学进展》,至今已出版 10 集。2005 年在中华预防医学学会领导下成立自由基预防医学专业委员会,赵金垣任首届主任。还应提到的是国际电子顺磁共振学会成立于 1989 年,Swartz H M 任首届主席。我国自由基生物学的建立与发展并不晚,但研究水平尚待提高。方允中等(1993)撰写了我国自由基生物学的发展简史。

诺贝尔奖获得者 Szent-Györgyi A 在 20 世纪 50 年代首先提出“电子生物学”这个概念,即从电子行为上来研究生物功能,从一个全新的角度来了解生命的本质。自由基生物学正属于电子生物学范畴。

1.1 自由基的定义及特性

一切物质是由原子组成的,不同能量的电子分布在离原子核不同距离的原子轨道上,每个原子轨道上最多只能分布两个电子,它们自旋的方向必须相反,称为成对电子(paired electrons)。距原子核最远的电子能量最高,称为价电子,它可以与其他原子或分子的电子结合成共价键。当 A 与 B 两个分子或原子形成共价键时,就可用 A:B 来表示。构成共价键的两个电子既可以由 A 或 B 中任一个分子或原子提供,也可以由 A 和 B 各贡献一个电子,但这两个电子的自旋相反。外界物理能量,例如热、光、射线和化学能,都能使共价键断裂。构成共价键的两个电子有可能由 A 或 B 独占,称为异裂;也可能由 A 或 B 各分得一个电子,称为均裂:



均裂后 A 和 B 各得到一个电子,不再成对,称为不成对电子(unpaired electron)。这些独立存在的、具有不成对电子的分子、原子、离子和基团就定义为自由基(free radical)。可见自由基既可以是分子或原子,也可以是带有正或负电荷的离子,也可以是作为分子片段的基团,唯一的共同特征是最外层的电子不成对。有些过渡金属(transition metal)元素也具有不成对电子,不过这些不成对电子存在于电子层的内层,严格说来它们不是自由基。

具体分析一下从钪到锌的过渡金属元素的电子排布(表 1-1)可加深对自由基定义的理解,外层电子轨道 4s 能量比内层 3d 能量低,当电子排布时首先填满 4s 然后才填 3d,所以会出现 4s 先填满了 2 个电子,而 3d 却还没有填满的情况。从 Sc 直到 Ni 都有不成对电子,但这些不成对电子不在外层,在自由基生物学领域不把它们看作自由基。这一点与 Halliwell B. 和 Gutteridge J. M. C. 合著的 *Free Radical in Biology and Medicine*(1999)有明显的不同。还有两个元素 Cr 和 Cu 的最外层有不成对电子,符合自由基的定义,但也不把它们列入自由基中,只认为是过渡金属元素。需要说明在化学领域并不把除锌以外的过渡金属元素明确地排除出自由基范畴,因为它们既然具有不成对电子,就很容易参与自由基的电子传递反应。

表 1-1 从钪到锌过渡金属元素的电子构型

元素	3d	4s
Sc	↑	↑↑
Ti	↑ ↑	↑↑
Va	↑ ↑ ↑	↑↑
Cr	↑ ↑ ↑ ↑ ↑	↑
Mn	↑ ↑ ↑ ↑ ↑	↑↑
Fe	↑↑ ↑ ↑ ↑ ↑	↑↑
Co	↑↑ ↑↑ ↑ ↑ ↑	↑↑
Ni	↑↑ ↑↑ ↑↑ ↑ ↑	↑↑
Cu	↑↑ ↑↑ ↑↑ ↑↑ ↑	↑
Zn	↑↑ ↑↑ ↑↑ ↑↑ ↑↑	↑↑

自由基的表示方式是在分子式右上角加上一个小黑点表示带有不成对电子,例如氯原子(Cl[·]),羟自由基(OH[·]),超氧阴离子自由基(O₂^{·-})和一氧化氮分子(NO[·])等。有时为了更精确地表示这个不成对电子所处的确切位置,就把黑点标在贡献不成对电子的原子上,例如羟自由基在一般情况下可以用 OH[·] 来表示,但当确切表示时必须改为[·]OH 或 HO[·],以反映不成对电子由氧原子所贡献。羟烷基 R₂C[·]OH 表示不成对电子定位在 C 原子上。有些自由基过分频繁地出现于论文中,常不标出黑点,例如 NO 和超氧阴离子自由基。不过后者如不标出黑点,则必须标明阴离子,例如 O₂⁻,本书正文常采用 O₂^{·-},而在一些图表中采用 O₂⁻。

既然自由基具有不成对电子,它就很容易从周围的分子上夺到一个电子,或失去一个电子,结合为成对电子,即变成分子。也就是说自由基既易还原,也易氧化,所以自由基极不稳定,寿命极短,化学活性很强。寿命短和化学活性强是自由基的两大特点。在 37 °C 条件下,单线态氧($^1\text{O}_2$)、超氧阴离子自由基($\text{O}_2^{\cdot-}$)和烷氧基(RO^{\cdot})的半衰期为 10^{-6} s,羟自由基($\cdot\text{OH}$)为 10^{-9} s,烷基(R^{\cdot})为 10^{-8} s,烷过氧基(ROO^{\cdot})为 10^{-2} s。正因为如此,不论在溶液中或生物体内自由基浓度总是很低的。但也有例外,有些自由基寿命很长,称为稳定自由基(stable free radical)。例如一氧化氮(NO)的半衰期为 6~50 s,过氧化叔丁基的不成对电子被 3 个丁基笼罩住,不易夺得或丢失,半衰期长达 9 500 年!

两个电子或偶数电子未必是成对电子,只有当两个电子自旋相反时才称为成对电子。当能量相同的两个电子轨道上分别各有一个自旋方向相同的电子时仍称为不成对电子,例如氧分子具有两个这样的不成对电子就称为双基。也就是说氧分子是满足自由基定义的。

方允中(2002)对自由基的定义从电子水平上作了更加深入的论述。

1.2 自由基在体外的生成

1.2.1 加热产生自由基

很多化合物加热后可发生热均裂反应,称为热解(thermolysis)或焦解(pyrolysis)。例如在炒菜或煎炸食品时,食用油和脂肪温度很容易达到 200 °C,这就足以使脂肪酸断裂成脂质自由基,其实当油的温度达到 50 °C 就发生裂解产生自由基了。自由基是致癌物和促进衰老的物质,流行病学调查报道烹饪的家庭主妇和厨师患肺癌者较多,他们吸进了较多的自由基或通过自由基反应生成的有害物质。炸油条、薯片和烤肉等剩余的旧油中积累着这些物质。构成人体主要成分的脂肪、蛋白质和糖类都能发生热解。烤焦的糖、烤黄的馒头和面包皮都能测到自由基信号。

1.2.2 电磁辐射产生自由基

可见光和紫外线引起的均裂称为光解(photolysis)。皮肤中的蛋白质和核酸等成分极易吸收光而产生自由基,例如皮肤中的黑色素、酪氨酸、胡萝卜素和血液中的卟啉类化合物都能在日光或其他光的照射下产生自由基。日晒后的牛奶变味就是因为牛奶中酪氨酸经光解后生成酪氨酰自由基而发生的;除酪氨酸外,甲硫氨酸、组氨酸、色氨酸和半胱氨酸对光都很敏感。人在日光下长期曝晒后得皮肤癌也是因为黑色素等皮肤中的成分变成了自由基。白种人爱好日光浴,易患皮肤癌。

X 射线、 γ 射线以及由加速器产生的高速中子、电子、质子或 α 粒子统称为电离辐射,这些射线以极高的速度运行,能轰击前进道路上碰到的物质,把电子冲出去,或击中原子核,生成自由基。宇宙射线也属于电离辐射。由辐射产生的裂解称为辐解(radiolysis)。构成细胞的物质中,水占 70%~85%。当射线照射到细胞中的水后,水发生电离,产生羟自由基($\cdot\text{OH}$)和氢自由基(H^{\cdot}):