

自由基医学 与农学基础

郑荣梁 黄中洋 主 编



CHEP
高等教育出版社



Springer
施普林格出版社

自由基医学与农学基础

郑荣梁 黄中洋 主编



CHEP
高等教育出版社



Springer
施普林格出版社

图书在版编目(CIP)数据

自由基医学与农学基础 / 郑荣梁 黄中洋 主编. - 北京: 高等教育出版社;
海德堡: 施普林格出版社, 2001

ISBN 7-04-009162-3

I. 自… II. 郑… III. ①游离基-应用-临床医学 ②游离基-应用-农学
IV. R55

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 77563 号

责任编辑 邹学英 封面设计 王凌波
责任排版 李 杰 责任印制 陈伟光

自由基医学与农学基础
郑荣梁 黄中洋 主编

出版发行 高等教育出版社 施普林格出版社
社 址 北京市东城区沙滩后街 55 号 邮政编码 100009
电 话 010-64054588 传 真 010-64014048
网 址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>

经 销 新华书店北京发行所
印 刷 北京民族印刷厂

开 本 787×1092 1/16 版 次 2001 年 11 月第 1 版
印 张 16.75 印 次 2001 年 11 月第 1 次印刷
字 数 410 000 定 价 29.00 元

©China Higher Education Press Beijing and Springer-Verlag Heidelberg 2001

版权所有 侵权必究

前 言

15年前,自由基一词仅仅在少数极专门的科学研究和教学用语中出现,目前这一词汇却已常常见诸报刊和广告了。一个极专门的学术用语如此迅速地进入寻常百姓家似乎还不多见,究其原因,在于自由基与工农业生产、医疗保健、环境保护等十分广泛的人类活动领域发生了密切的关系。近年来自由基医学和农学自身也有了飞速的发展,从自由基的定义直到它的生物学作用都出现了新概念和新成果,突出表现在三方面:①自由基的生物学作用从过去以干扰机体氧化还原状态为主的认识上升到了现今以调控机体广泛功能为主的认识,已认识到自由基起着信使的作用,这大大提高了自由基作用的重要性。1996年国际自由基研究学会主席 L. Packer 预测,当完成人类基因组计划后,下一个国际特大型课题将是自由基对基因组功能的开关作用;②在已知自由基与七八十种重要疾病的发病过程有关的基础上,又发现自由基与许多病毒性疾病也有关,尤其与困扰人类的艾滋病、感冒、肝炎等疾病有关,把自由基医学推到了更为广泛的领域;③一氧化氮这个在细胞内以气体形式存在的自由基新成员,它的广泛生理学作用促进了自由基生命科学的发展,也鼓舞了中医学中有关“气”的研究。1998年诺贝尔医学奖授予了一氧化氮药理作用的发现者,表明国际主流科学界对自由基生命科学的重视。诺贝尔医学奖委员会已经两次关注自由基生命科学这一重要学科了,20世纪80年代中期曾选出超氧化物歧化酶的发现者为诺贝尔医学奖提名人,因为这一酶的发现大大推动了自由基生命科学的发展。现在自由基生物学又成了天然健康食品产业的重要理论支柱,这在2000年10月于美国 Las Vegas 举行的国际健康食品增补剂会议上得到了充分的体现。

本书为了满足各种不同专业人士的需要,力求用具体的例子来说明确切的科学原理和最新的成就,突出医学和农学的共同规律,在内容上不雷同于国内外已出版的相关专著,国际上至今还没有一本书介绍自由基农学的成就,本书填补了这一空白。我们既希望有时间和有兴趣的学者能从头到尾系统地读下去,也想使一些时间紧迫、只想了解个别问题的人可以挑选着读,为此建议读完头4章后,从目录中找出感兴趣的内容来读。我们力求目录详细明确,并在正文中标出前后相关内容的章节,便于查找相关的知识。章后列举大量最新文献或经典文献以及中英文索引是为了便于研究者去追索。感谢博士生林昌俊和王春明对本书的细心校对、润色和绘图。

郑荣梁

兰州大学生命科学学院干旱农业生态国家重点实验室

黄中洋

台北广思医学精研中心

2001.9.28

目 录

1	自由基的产生与特性 (郑荣梁、黄中洋)	(1)
1.1	自由基的定义及特性	(1)
1.2	在体外的自由基	(3)
1.2.1	加热产生自由基	(3)
1.2.2	电磁辐射产生自由基	(3)
1.2.3	氧化还原过程产生自由基	(4)
1.3	与自由基有关的疾病及农业问题	(5)
	参考文献	(6)
2	活性氧 (郑荣梁、黄中洋)	(7)
2.1	活性氧的由来	(7)
2.2	活性氧在细胞中的产生	(9)
2.2.1	黄嘌呤氧化酶	(9)
2.2.2	髓过氧化物酶	(9)
2.2.3	还原型辅酶 II 氧化酶	(9)
2.2.4	蛋白激酶 C	(9)
2.2.5	一氧化氮合酶	(9)
2.3	活性氧的性质	(10)
2.4	活性氧对生物分子的损伤	(11)
2.4.1	不饱和脂肪酸	(11)
2.4.2	蛋白质	(12)
2.4.3	碳水化合物	(13)
2.4.4	核酸	(14)
2.5	生物分子受损后产生更多的活性氧	(14)
	参考文献	(15)
3	活性氮 (邱嵘)	(17)
3.1	一氧化氮(NO)的主要理化性质及活性氮的生成	(18)
3.1.1	与 O ₂ 发生反应	(18)
3.1.2	与其他自由基发生复合反应	(18)
3.1.3	与过渡金属离子发生加成反应或氧化还原反应	(19)
3.2	生物体内 NO [•] 的合成	(19)
3.3	NO [•] 生物合成的调控	(20)
3.3.1	cNOS 基因表达及其酶活性的调控	(21)
3.3.2	iNOS 基因表达和酶活性的调控	(21)

3.3.3	调节 NO [•] 生物合成的其他因素	(22)
3.3.4	中药对 NO [•] 生成和释放的影响	(22)
3.4	NO [•] 的生物学效应及其分子基础	(22)
3.4.1	NO [•] 对生物体的生理调节作用	(22)
3.4.2	NO [•] 对细胞的生理调节作用	(23)
3.5	NO [•] 的检测方法	(26)
3.5.1	NO [•] 的直接测量法	(26)
3.5.2	NO [•] 的间接测量法	(27)
	参考文献	(27)
4	自由基的清除及自由基性损伤的修复 (黄中洋、郑荣梁)	(33)
4.1	第一道防线: 细胞色素氧化酶使氧直接还原成水	(33)
4.2	第二道防线: 抗氧化酶	(34)
4.3	第三道防线: 清除剂(抗氧化剂)	(37)
4.3.1	内源性清除剂	(37)
4.3.2	外源性清除剂	(39)
4.3.3	间接清除剂	(40)
4.3.4	O ₂ ^{-•} 、 [•] OH 和 LOO [•] 的清除剂及清除效率	(42)
4.4	第四道防线: 自由基性损伤的修复	(43)
4.4.1	蛋白质的降解和修复	(44)
4.4.2	DNA 的降解和修复	(44)
4.4.3	脂类的降解和修复	(45)
4.5	第五道防线: 凋亡	(45)
	参考文献	(45)
5	清除剂间的相互作用及复杂性 (黄中洋、郑荣梁)	(48)
5.1	互相配合	(48)
5.2	互相保护	(49)
5.3	互相代偿	(50)
5.4	适应性诱导反应	(50)
5.5	抗氧化剂常起促氧化作用	(51)
5.6	清除剂的理想标准	(53)
	参考文献	(53)
6	自由基的有益作用和清除过度的危害 (张红、郑荣梁)	(56)
6.1	杀菌作用	(56)
6.2	杀癌作用	(57)
6.3	调节细胞生长	(58)
6.4	使精子获能和超激动性运动	(58)
6.5	保障男性生育力	(59)
6.6	使卵泡闭锁	(59)
6.7	参与黄体萎缩和溶解	(59)

6.8	使胚胎正常发育	(60)
6.9	卵泡内 NOS 的分布及对卵子成熟和排卵的调节	(61)
6.10	NO 对妊娠的有益作用	(61)
6.10.1	抑制妊娠期子宫收缩	(61)
6.10.2	诱导分娩期子宫颈成熟	(62)
6.10.3	NO 合成不足是先兆子痫的发病因素之一	(62)
6.10.4	NO 合成不足造成胎儿宫内生长发育迟缓	(62)
6.11	NO 的广泛生理作用	(63)
6.12	自由基生成与防御间的新平衡观	(63)
6.13	过度清除自由基的危害	(64)
	参考文献	(64)
7	自由基对 DNA 的损伤及其修复 (赵晨阳)	(68)
7.1	损伤方式和损伤产物	(68)
7.2	损伤与突变的差别	(71)
7.3	损伤的修复	(71)
7.3.1	直接修复	(72)
7.3.2	间接修复	(72)
7.3.3	线粒体 DNA 损伤及修复	(77)
7.4	DNA 损伤的后果	(77)
	参考文献	(79)
8	酶催化中的蛋白质自由基 (苏海翔)	(80)
8.1	概述	(80)
8.1.1	蛋白质中的氨基酸自由基	(80)
8.1.2	氨基酸和修饰氨基酸自由基的生成	(81)
8.1.3	酶催化中产生的蛋白质自由基的共性	(83)
8.2	核苷酸还原酶	(83)
8.2.1	I 类核苷酸还原酶	(83)
8.2.2	II 类核苷酸还原酶	(84)
8.3	丙酮酸甲酸裂合酶	(87)
8.3.1	甘氨酸自由基的生成	(88)
8.3.2	催化机制	(88)
8.4	细胞色素 c 过氧化物酶	(90)
8.4.1	CcP 中的高铁血红素/色氨酸阳离子自由基	(90)
8.4.2	色氨酸自由基在电子传递中的可能作用	(91)
8.5	前列腺素 H 合酶	(92)
8.5.1	结构中的外露酪氨酸残基	(92)
8.5.2	酪氨酸自由基的生成及其在催化中的作用	(93)
8.6	半乳糖氧化酶	(94)
8.6.1	半乳糖氧化酶的不同氧化还原状态	(94)

8.6.2	结构中被半胱氨酸修饰的酪氨酸残基	(95)
8.6.3	催化机制	(95)
8.7	醌蛋白	(96)
8.7.1	铜依赖的胺氧化酶	(97)
8.7.2	甲胺脱氢酶	(100)
8.8	其他酶催化过程中产生的蛋白质自由基	(102)
8.8.1	牛肝过氧化氢酶	(102)
8.8.2	DNA 光复活酶	(103)
8.8.3	多巴胺 β 加氧酶	(104)
	参考文献	(105)
9	活性氧对细胞分裂、分化和基因的调控 (郑荣梁、康九红、王振华)	(113)
9.1	活性氧对细胞分裂的调控	(113)
9.1.1	现象	(113)
9.1.2	机理	(115)
9.2	活性氧是细胞分裂和死亡的信号	(115)
9.3	脂类过氧化物对细胞分裂的调控	(116)
9.4	活性氧对细胞分化的调控	(118)
9.5	活性氧对基因转录和表达的调控	(119)
9.5.1	活性氧对 NF- κ B 的活化	(120)
9.5.2	活性氧对活化蛋白-1 的活化	(121)
9.5.3	活性氧与激酶的活化	(122)
9.5.4	活性氧与植物抗性基因活化	(122)
	参考文献	(123)
10	活性氧的信号传导功能 (邱嵘)	(128)
10.1	活性氧信号传导作用的证据	(128)
10.1.1	活性氧参与细胞稳态的调节	(128)
10.1.2	活性氧参与调节心血管功能	(131)
10.1.3	活性氧参与免疫反应和艾滋病病毒感染过程	(131)
10.1.4	活性氧对前列腺素合成的调节作用	(132)
10.2	活性氧的信号传导途径	(132)
10.2.1	调节鸟苷酸环化酶活性	(133)
10.2.2	调节蛋白激酶/磷酸酶活性	(134)
10.2.3	激活 Ca^{2+} 相关信号传导途径	(135)
10.2.4	调节转录因子活性	(135)
10.3	活性氧的信号传导机理	(135)
10.4	活性氧的信号传导作用与细胞的氧化还原状态	(136)
10.5	活性氧信号传导模型	(136)
	参考文献	(137)

11 自由基与癌 (郑荣梁)	(142)
11.1 致癌物必须变成自由基后才起作用.....	(143)
11.1.1 苯并芘类.....	(143)
11.1.2 芳胺和偶氮染料类.....	(145)
11.1.3 硝基及亚硝基类.....	(145)
11.1.4 激素类.....	(146)
11.1.5 促癌物.....	(146)
11.2 活性氧引起正常细胞癌变.....	(147)
11.3 癌细胞常处于氧胁迫状态.....	(147)
11.4 SOD 促进细胞分化.....	(148)
11.5 活性氧使癌逆转或凋亡.....	(149)
11.6 活性氧参与癌细胞侵袭和转移.....	(150)
11.7 金属离子的致癌作用归因于活性氧.....	(150)
11.8 慢性炎症致癌归因于活性氧.....	(151)
11.9 活性氧清除剂对癌的防治.....	(151)
11.10 高浓度活性氧杀癌.....	(152)
11.11 DNA 的自由基性损伤与修复.....	(153)
11.12 快速修复 DNA 损伤与癌逆转.....	(153)
11.13 限食抑癌归因于修复能力的增强.....	(154)
11.14 活性氧使染色体不稳定.....	(155)
11.15 NO 与癌.....	(156)
11.15.1 高浓度 NO 的致癌作用.....	(156)
11.15.2 低浓度 NO 的杀癌作用和抑制转移作用.....	(157)
11.16 小结.....	(157)
参考文献.....	(159)
12 自由基与衰老 (郑荣梁)	(164)
12.1 引言.....	(164)
12.2 活性氧是衰老的决定性因素.....	(165)
12.2.1 抗氧化力越强,寿命越长.....	(167)
12.2.2 活性氧损伤线粒体使之产生更多活性氧.....	(171)
12.3 活性氧损伤 DNA 引起衰老.....	(172)
12.3.1 DNA 氧化性损伤引起衰老.....	(172)
12.3.2 活性氧使线粒体 DNA 丢失引起衰老.....	(174)
12.3.3 活性氧使 DNA 破碎引起细胞凋亡.....	(175)
12.3.4 活性氧加速染色体端粒缩短引起细胞衰老.....	(175)
12.4 活性氧使蛋白质氧化引起衰老.....	(176)
12.5 活性氧使脂类过氧化引起衰老.....	(177)
12.6 延寿的有效措施.....	(178)
12.6.1 外加抗氧化剂的延寿作用.....	(178)

12.6.2	降低耗氧量可延寿——合理锻炼	(178)
12.6.3	限食竟是最有效的延寿措施!	(180)
12.7	为什么妇女的寿命总较高?	(182)
12.8	活性氧与老年性疾病	(182)
12.8.1	自由基引起的拟脑老化效应	(183)
12.8.2	老年痴呆	(183)
12.8.3	早老性痴呆	(183)
12.8.4	帕金森氏病	(184)
12.8.5	白内障	(184)
12.8.6	糖尿病	(185)
12.8.7	动脉粥样硬化	(186)
12.9	活性氧引起皮肤老化	(187)
12.9.1	皮肤中自由基的生成	(187)
12.9.2	皮肤防御自由基的能力不强	(188)
12.9.3	活性氧引起皮肤损伤及老年斑	(188)
12.9.4	抗氧化剂保护皮肤	(188)
12.10	小结	(189)
	参考文献	(190)
13	自由基与病毒感染 (魏亚明)	(199)
13.1	自由基与病毒感染(总论)	(199)
13.2	自由基与 RNA 病毒感染	(200)
13.2.1	RNA 病毒感染后宿主细胞产生自由基的能力	(200)
13.2.2	RNA 病毒感染对宿主细胞促/抗氧化平衡的影响	(201)
13.2.3	抗氧化剂治疗 RNA 病毒感染的效果	(201)
13.3	自由基与 DNA 病毒感染	(201)
13.3.1	DNA 病毒感染后宿主细胞产生自由基的能力	(201)
13.3.2	DNA 病毒感染对宿主细胞促/抗氧化平衡的影响	(201)
13.3.3	抗氧化剂治疗 DNA 病毒感染的效果	(202)
13.4	自由基与逆转录病毒感染	(202)
13.4.1	逆转录病毒感染后宿主细胞产生自由基的能力	(202)
13.4.2	逆转录病毒感染对宿主细胞促/抗氧化平衡的影响	(203)
13.4.3	自由基对逆转录病毒的作用	(203)
13.4.4	抗氧化剂治疗逆转录病毒感染的效果	(203)
13.5	抗氧化剂治疗病毒感染的前景	(203)
	参考文献	(204)
14	缺氧-复氧性损伤的自由基机制 (常城)	(206)
14.1	缺血再灌损伤现象	(206)
14.2	缺血再灌损伤中活性氧的生成	(207)
14.3	活性氧促进白细胞聚集	(210)

14.4	脂类过氧化与损伤的关系	(210)
14.5	NO 缓解缺血再灌损伤	(211)
14.5.1	NO 降低活性氧引起的白细胞的粘着和募集	(211)
14.5.2	NO 改善内皮屏障功能紊乱	(212)
14.5.3	NO 与超氧阴离子自由基共同调节缺血再灌性损伤	(212)
14.5.4	NO 用于心肌再灌性损伤的治疗	(213)
14.5.5	NO 供体对心肌防护的机制	(213)
14.6	反复缺血再灌的保护作用	(214)
	参考文献	(214)
15	植物抗逆性与自由基 (徐仰仓、姚春娜)	(217)
15.1	干旱	(217)
15.1.1	干旱使植物细胞生成自由基	(217)
15.1.2	干旱胁迫对活性氧防御系统的影响	(218)
15.1.3	基因工程与植物抗逆性	(219)
15.2	酸雨	(220)
15.3	盐分	(221)
15.4	寒冷	(222)
15.5	光氧化	(223)
15.6	污染	(224)
15.6.1	大气污染	(225)
15.6.2	重金属污染	(226)
	参考文献	(226)
16	植物体内自由基的产生及防御 (赵志光、祭美菊)	(231)
16.1	植物光合作用中活性氧的产生、作用和防御	(231)
16.1.1	光合作用、光合电子传递链简介	(231)
16.1.2	光合作用中活性氧的产生	(232)
16.1.3	活性氧对光合作用的调节作用	(233)
16.1.4	活性氧对光合系统的损伤	(233)
16.1.5	叶绿体中活性氧的清除	(233)
16.2	植物的抗氧化力	(234)
16.2.1	可产生活性氧的植物细胞器	(234)
16.2.2	植物细胞中的抗氧化酶	(235)
16.2.3	抗氧化剂	(235)
16.2.4	基因工程改变植物的抗氧化能力	(236)
16.3	不同海拔高寒植物的抗氧化成分变化	(236)
16.4	活性氧与果实成熟	(237)
16.5	活性氧在植物抗病中的作用	(237)
16.5.1	氧化性爆发	(237)
16.5.2	H ₂ O ₂ 的作用	(237)

16.6 植物衰老	(238)
16.6.1 植物衰老时脂类过氧化增加	(239)
16.6.2 活性氧促进植物衰老	(239)
参考文献	(240)
17 植物遭病原菌侵染中的活性氧 (李红玉)	(243)
17.1 植物遭病原菌侵染中活性氧的产生	(243)
17.1.1 寄主植物-病原真菌相互作用过程中的活性氧	(243)
17.1.2 寄主植物-病原细菌相互作用过程中的活性氧	(244)
17.1.3 寄主植物-植物病毒相互作用过程中的活性氧	(244)
17.2 植物遭病原菌侵染中活性氧的产生机制	(244)
17.2.1 寄主植物-病原真菌相互作用过程中的活性氧产生的地点	(244)
17.2.2 寄主植物-病原菌相互作用过程中活性氧产生的信号调控途径	(245)
17.3 活性氧在植物防卫反应中的意义	(245)
17.3.1 参与植物的过敏反应	(245)
17.3.2 对病原菌的直接杀伤作用	(246)
17.3.3 对植物细胞壁的强化作用	(246)
17.3.4 诱导植物体内植保素的合成	(247)
17.3.5 对防卫基因表达的调控作用	(247)
17.4 各论	(248)
17.4.1 马铃薯晚疫病	(248)
17.4.2 稻瘟病	(248)
17.4.3 细菌病害中的过敏反应	(249)
参考文献	(249)
中文名词索引	(253)
英文名词索引	(255)

1

自由基的产生与特性

自由基生物学萌芽于 20 世纪 50 年代初期,当时主要借助电子顺磁共振仪来检测器官或组织中的自由基信号,研究自由基浓度的变化,由于仪器昂贵,因此这一学科的发展缓慢。1969 年 I. Fridovich 和 J. McCord 共同发现了超氧化物歧化酶(SOD)后,新建了许多不需昂贵设备的普通生物化学测定方法,于是自由基生物学得以大发展。SOD 的发现是自由基生物学迅猛成长的里程碑,由于这一功绩,I. Fridovich 于 1982 年成为诺贝尔奖的候选人。

1.1 自由基的定义及特性

一切物质是由原子组成的,原子的中心称为原子核,核的外周分布着电子,能量低的电子靠近核,能量高的电子远离核,因此不同能量的电子分布在不同的电子轨道上,每个轨道上最多只能分布两个电子,它们自旋的方向相反,即一个是顺时针旋转,另一个必然是逆时针旋转的,它们称为成对电子(paired electrons)。最外面的电子能量最高,称为价电子,它可以与其他原子或分子的电子连结起来成为键。形成一个共价键必需有两个电子,我们用一个黑点来表示电子,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。这两个电子既可以由 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。由共价键结合起来的物质即 A:B 在得到外界的能量时,例如热、光、射线和化学能,都能使共价键断裂,原来构成共价键的两个电子有可能由 A 或 B 独占,称为异裂;也有可能由 A 或 B 各分得一个电子,称为均裂,可以用下列反应式表示均裂:



A:B 的共价键电子本来是成对电子,当得到能量均裂后,A 或 B 各得到一个电子,不再成对,称为不配对电子,或孤独电子(unpaired electron)。这些单独存在的、具有不成对价电子的分子、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。所以要特别强调最外层电子不成对,是因为过渡性金属 (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,它们不是自由基。这是近年来才建立的新概念 (Rice-Evans CA 等, 1993), 以前把过渡性金属元素也看作自由基,直到 1989 年出版的《中国大百科全书》上还这么写着:“自由基又称游离基,为具有不成对电子的化学物质,它可以是原子、分子或者基团”。在这个定义中还没有专门强调最外层电子不成对才符合自由基的定义。

不妨具体分析一下从钪到锌的过渡金属元素 (表 1-1), 外层电子轨道 4s 的能量比内层 3d 轨道低, 当电子排布时首先填充低能量轨道, 即先填满 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。按照自由基的严格定义, 从 Sc 直到 Ni 都有不成对电子, 但这些不成对电子不在外层, 所以不能称为自由基。这一点是与 Halliwell B 和 Gutteridge JMC 合著的 *Free Radical in Biology and Medicine* (1999, 第 3 版) 一书的定义有明显的差别, 它们把过渡性金属元素也看作自由基, 其原因就在于他们对自由基的定义只界定具有不成对电子, 而没有限制在最外层中的电子不成对才称为自由基这个严格的定义。还应该指出这个严格定义下的两个例外元素, 过渡金属元素中 Cr 和 Cu 的最外层是不成对电子, 符合自由基的严格定义, 但又不把它们列入自由基中。

表 1-1 从钪到锌过渡金属元素的电子构型

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

自由基的表示方式是在分子式上加一个黑点作为不成对电子。例如, 氯原子 (Cl^\bullet), 羟自由基 ($^\bullet\text{OH}$), 超氧阴离子自由基 ($\text{O}_2^{\bullet-}$) 和一氧化氮分子 (NO^\bullet) 等等。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^\bullet 来表示, 但当确切表示时就必须改为 $^\bullet\text{OH}$ 或 HO^\bullet , 反映出不成对电子是由 OH 中的氧原子所贡献的, 或者说不成对电子是定位在 O 氧原子上的。羟烷基 $\text{R}_2\text{C}^\bullet\text{OH}$ 表示不成对电子定位在 C 原子上。有些自由基常不标出黑点, 例如, NO 和超氧阴离子自由基, 不过超氧阴离子自由基不标出黑点时, 必须标出阴离子, 例如 O_2^- 。

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, 恢复为成对电子, 即变成了分子。也就是说自由基很容易还原, 也很容易氧化, 所以自由

本身极不稳定,寿命极短,化学活泼性很强。寿命短和活泼性强就是自由基的两大特点,它们是互相依存的。正因为如此,不论在溶液中或身体中自由基浓度总是很低的。但也有例外,有些种类的自由基很稳定,寿命很长,例如 NO^\bullet 、抗坏血酸自由基、维生素 E 自由基、酚氧基等等。在 37°C 条件下,单线态氧($^1\text{O}_2$)、超氧阴离子自由基($\text{O}_2^{\bullet-}$)和烷氧基(RO^\bullet)的半衰期为 10^{-6} s,羟自由基($^\bullet\text{OH}$)为 10^{-9} s,烷基(R^\bullet)为 10^{-8} s,烷过氧基(ROO^\bullet)为 10^{-2} s,氧分子(O_2) >100 s,一氧化氮(NO)为 $6\sim 50$ s。

1.2 在体外的自由基

上节已经讲过自由基可以通过共价键的均裂产生,使一个键分裂显然是需要外界提供能量的。下面稍加叙述。

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(pyrolysis),生成活泼的自由基。例如食用油和脂肪在炒菜或煎炸食品时温度很容易达到 200°C ,这就足以使脂肪酸断裂成脂类自由基;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,前几年国外流行病学调查报告烹饪的家庭主妇和掌勺的厨师患肺癌者比其对照组高,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。上节已提到有些自由基于于分子结构的原因是较稳定的,它们的寿命很长,例如在脂肪酸热解后生成的过氧化叔丁基的寿命在室温下可达 9 500 年!由此我们很容易想到炸油条、土豆片和肉排等的油日复一日地不断加热,自由基及其产物不断在陈油中积累,其危害可想而知了。构成人体三大主要成分的脂肪、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含有自由基。

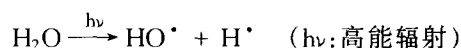
1.2.2 电磁辐射产生自由基

可见光、紫外光、X 射线和其他能产生电离作用的射线都称为电磁辐射,它们所提供的能量也能使共价键裂解生成自由基。在日常生活中最容易接触到的就是可见光和紫外光,这些波长不等的光所引起的裂解称为光解(photolysis)。皮肤中的蛋白质和核酸等成份是极易吸收光产生自由基的,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,使体内相应物质的自由基增加。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成分变成了自由基引起的。白种人爱好日光浴,以晒红或晒黑的皮肤为健美,但是为了这种健美要以增加患皮肤癌的机率作为代价。

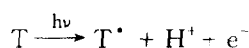
由于大部分自由基达到一定浓度后对细胞有杀伤作用,有些化合物特别容易发生光解生成自由基,人们就利用这些特点来治疗和诊断疾病。好几百年前人们就知道用糠香豆素(furocumarin)来治疗皮肤白斑病,后来发现含有糠香豆素结构的补骨脂素(psoralen)可以治疗牛皮癣,其原因就是因补骨脂素极易吸收紫外光产生自由基,对癣起杀伤作用。前几年国内许多单位都研究血卟啉衍生物,它进入体内后能集中贮留于癌组织中。用 405 nm 波长激光照射后,癌细胞呈现出桔红色荧光,以此作为癌的诊断和定位;如用 630 nm 波长的

激光照射,可产生大量自由基,杀伤癌细胞,以此来治疗。值得提到的是我国首先发现的光敏药竹红菌甲素(hypocrellin A),可治疗妇女外阴白斑病和瘢痕疙瘩等顽症(1981)。它是从寄生于箭竹上的竹红菌(*Hypocrella bambusae* B. et Br. Sacc.)提取出来的一种北醌衍生物。在吸收光后能产生多种自由基,使细胞膜和线粒体损伤。它是从云南民间用竹红菌治妇科病得到的启发(胡义镇等,1993;张志义等,1989)。笔者实验室也发现四溴荧光素,甲烯蓝和双香豆素等的光敏杀癌是通过自由基起作用的。

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,这些放射线以极高的速度前进,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)。人们也许没有想到构成细胞的物质中,水竟占了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($\cdot\text{H}$):



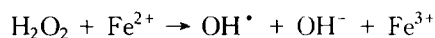
当射线照射到细胞中的蛋白质、核酸、脂肪和糖类时,也能产生自由基。我们把上述生物分子称为靶分子(T)。



在这个反应中核酸是最重要的靶分子,因为核酸受到射线轰击变成自由基后,就会使细胞产生突变和癌变等一系列严重的损伤后果,受到原子弹爆炸的幸存者人群当代或下一代都易患癌,易出现畸形儿都与此有关。

1.2.3 氧化还原过程产生自由基

当体内物质例如过氧化氢(H_2O_2)、维生素C等与金属离子发生单电子氧化还原变化时,可以产生自由基。最著名和重要的该是Fenton反应了,当细胞内的过氧化氢碰到体内二价铁离子后可生成 $\text{OH}\cdot$:

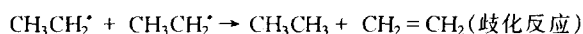


其他过渡性金属也能进行Fenton反应。人固然不能缺少铁,因为铁是血红素的重要成分,没有铁血液就不能输送氧;可是当铁太多,或者当铁从血红素分子上解离下来成为游离的铁离子,它就能催化Fenton反应生成 $\text{OH}\cdot$,引起由于铁过载的多种疾病。

自由基反应可分成3大类:抽氢、电子转移和自由基加成(表1-2)。

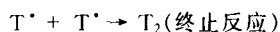
表 1-2 自由基反应

1. 抽氢: $\text{A}\cdot + \text{RH} \rightarrow \text{AH} + \text{R}\cdot$



2. 电子转移: $\text{X}\cdot + \text{Y} \rightarrow \text{X} + \text{Y}\cdot$

3. 自由基加成: $\text{X}\cdot + \text{RCH} = \text{CHR} \rightarrow \text{XRCH} - \text{CHR}\cdot$



1.3 与自由基有关的疾病及农业问题

如果自由基在体内生成过多,同时机体对自由基的防御能力不足,则易引起动植物许多病理性变化。已知数以百计的疾病与自由基有着密切关系(表 1-3)。

表 1-3 与自由基有关的疾病和损伤

肺	脑
支气管炎	各种退行性变化
石棉沉着症	眼
吸入高压氧和氧化剂	白内障
成人呼吸窘迫	早产儿视网膜病
肺气肿	光性视网膜病
肺纤维化	皮肤
心血管系统	日晒或辐射
梗塞	热及烧伤
血管硬化	光敏剂致伤
缺硒	接触性皮炎
血色沉着病	肌肉
酒精中毒	运动紊乱
肾	多发性硬化
重金属或胺甙类中毒	其他自身性病变
肝	衰老
卤代烃, 醌, 铁, 酒精等中毒	癌变
内毒素	辐射损伤
肝炎	铁过载
胃肠道	风湿性关节炎
中毒	自身免疫性疾病
血液	炎症
原卟啉光氧化	艾滋病
疟疾	病毒性疾病
各种贫血	创伤

自由基对植物代谢影响的重要性决不亚于在动物中的作用,举一个例子就足以说明,高等植物不可或缺的光合作用就有许多自由基反应的参与。但是自由基农业的研究晚于自由基医学的研究,积累的资料也较少和较不系统,这是一片正待发展的研究领域。在自由基医学中获得的有些规律同样也存在于植物中,当然植物也有其特有规律,植物细胞自身能产生氧,成为地球上氧的唯一来源,氧经细胞代谢后产生大量自由基;另一方面植物经受着阳光、宇宙线等电离辐射及化学污染物的威胁,这些外界因素都能产生自由基;第三方面,植物不能像动物那样躲避有害外界因素,只能承受胁迫。基于这 3 个原因,植物在进化过程中发展出了许多防御自由基的特殊物质,这些物质是动物所没有的,它们不但保护了植物自身,还可作为动物的食物成分,或发展成药物或保健品,以保障动物和人类的健康,于是植物性抗