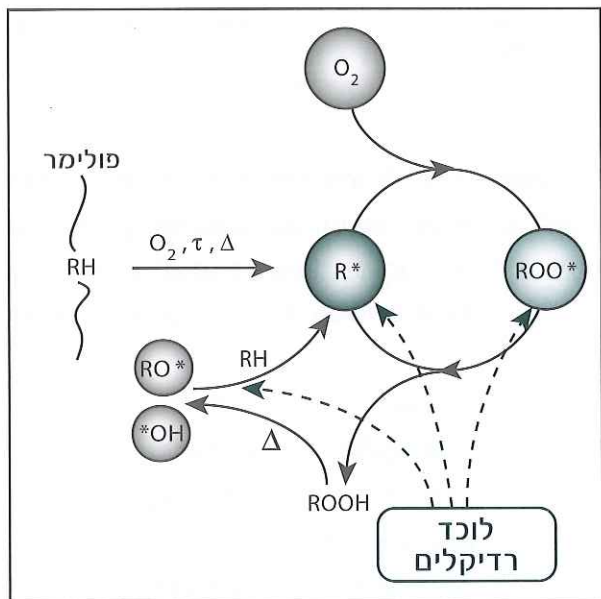
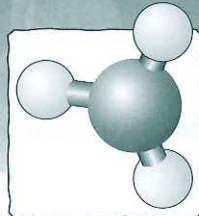


# נוגדי חמצון - ואריכות חיים

דפנה מנדלר\*



איור 1. תהליך החמצון של פולימר, התהליך מתבצע בנוכחות חום -  $\Delta$  או אור -  $\tau$

באחת מהרצאותיו שניתנה בכנס בשנת 1932 דר' ניומן סיכם ואמר שהקרטנואידים, כדוגמת  $\beta$ -קרזול, פועלים כנוגדי חמצון במערכות שומניות.

כיום עדיין מתנהל הויכוח האם הקרטנואידים הם נוגדי חמצון, בעיקר לאור מחקרים שפורסמו בפינלנד, המורים על עליה במספר מקרי סרטן הראות אצל מעשנים כבדים שצרכו  $\beta$ -קרזול.  $\beta$ -קרזול ומולקולות דומות לו יכולים לתפקד גם כמעודדי חמצון. תכונותיהם נוגדות החמצון יכולות להיות כתוצאה מהעובדה שהם עוברים חמצון בצורה מועדפת ועל ידי כך מונעים חמצון של חומרים אחרים בסביבתם.

במחקרים נוספים של דר' ניומן, תוך שיתוף פעולה עם חוקרים נוספים, הוא החל לחקור את נוגדי החמצון הפנוליים. ההנחה הייתה שמולקולות אלה מגיבות עם

נוגדי חמצון - חומרים שהם נוגדי חמצון, או בלעז: אנטי-אוקסידנטים, מונעים או מעכבים את פעולת החמצון התאית. מכיוון שתהליכי חמצון-חיזור עומדים בבסיסם של רבבות תהליכים תאיים שונים, הרי שאין אנטי-אוקסידנט בודד, אחד ויחיד, אשר מסוגל להפריע לכל התהליכים הללו אלא קימות מגוון של מולקולות אשר תפקידן בגוף הולך ומתברר עם התקדמות המחקר.

התגובה של חמצן ( $O_2$ ) עם מולקולות אורגניות בתנאים עדינים (תמיסה בלחץ אטמוספרי ובטמפרטורה נמוכה מ- $100^{\circ}C$ ) קבלה את השם תגובה חמצון עצמי (autoxidation). נוגדי חמצון מגבילים את מידת החמצון העצמי של מולקולות אורגניות. בגלל הפעילות הכימית (הראקטיביות) המיוחדת של החמצן, והעובדה שהוא מרכיב קבוע באטמוספירה, מהווה 21% ממנה, תהליך החמצון העצמי במולקולות אורגניות ובכלל, מתרחש כל העת. כל החומר האורגני יתפרק בסופו של דבר על ידי חמצון עצמי או על ידי חמצון בנוכחות אור. חלק מהחומרים שעוברים תהליך של חמצון עצמי, הם פלסטיקים, ציפויים, צמחים, מזון, דלקים ויצורים חיים.

חומרים אלה הם פולימרים. תהליך שבו חל שינוי של התכונות של הפולימר לעומת פולימר המוצא נקרא דגרדציה. חמצון עצמי של פולימרים, מולקולות אורגניות, מתואר באיור 1.

אחד השחקנים המרכזיים בהבנת המבנה והתפקוד של נוגדי חמצון הוא דר' רוי ניוטון (Roy C. Newton). ניוטון יחד עם שותפו, מר ריצרדסון, אחראים למחקרים הראשונים במולקולות נוגדות חמצון. השיא של עבודתם היה בשנת 1930 בה הם רשמו פטנט על "שיטות לייצוב שומנים ושמיים" על ידי שילוב שמן תמרים, העשיר בקארטנואידים, לתוך שומן או שמיים על מנת לייצבם.

\* דפנה מנדלר, עורכת עמיתה עיתון "על-כימיה", תלמידת מחקר (דוקטורנטית) במחלקה להוראת המדעים של מכון ויצמן, מורה לכימיה, תיכון הראל, מבשרת ציון, והגימנסיה העברית, ירושלים.

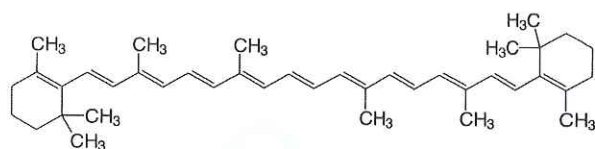
נוגדות חמצון יעילות יותר משרף ה- guaiac. דוגמאות למולקולות אלה ניתן לראות בטבלה.

העובדה שתהליך החמצון העצמי משפיע גם על בני האדם (ויונקים אחרים), הוכרה לראשונה לאחר 1956, כאשר דנהם הרמן (Denham Herman) העלה לראשונה את תיאורית הרדיקלים החופשיים וההזדקנות. ההשערה הייתה שהזדקנות היא תוצאה של רדיקלים חופשיים שמיוצרים באופן טבעי במהלך המטבוליזם בגוף, ובאופן מתמשך ואקראי פוגעים בביו פולימרים. בסופו של דבר, היכולת של ביו פולימרים אלה לשמר את תהליך הֹמֵאֹסְטָסִיס (homeostasis - שמירה על שווי משקל פנימי במערכת) הופכת לבלתי אפשרית והתוצאה היא מוות. מכאן שתיאורית הרדיקלים החופשיים להזדקנות חוזה שאם ליונק יש מערכת מונעת חמצון אופטימלית אז הנזק לביו פולימרים הוא מזערי ולכן משך החיים יגדל.

אולם, לאחר שנים רבות של מחקר, החוקרים הראו שאורך החיים המקסימלי אצל יונקים אינו יכול להשתנות בצורה משמעותית כתוצאה משימוש בחומרים נוגדי חמצון. הבשורות ממחקר זה היו שאורך החיים הממוצע של יונקים יכול לעלות. המשמעות היא שאחוז גדל של אוכלוסייה מסוימת יכול להגיע למקסימום שנות חיים שלהם. בשנת 1987, לאור ממצאים אלה, וויליאם פריור (William Pryer) הציע תיאוריה העוסקת במחלות הקשורות לרדיקלים חופשיים והזדקנות. תיאוריה זו קובעת שרדיקלים חופשיים ותגובות של רדיקלים חופשיים קשורות בהתפתחות של רבות מהמחלות הכרוניות שתורמות לקיצור זמן החיים הפוטנציאלי. בבני האדם מחלות כרוניות אלה כוללות נפחת (emphysema), טרשת העורקים (atherosclerosis) סרטן ...

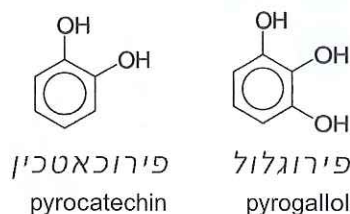
בשנות ה-80, תהליך החמצון העצמי של ליפו חלבונים בעלי צפיפות נמוכה (LDL) נקשר בברור עם מחלת טרשת העורקים בבני אדם. LDL הוא החלבון העיקרי הקושר כולסטרול בפלסמה של הדם. תהליך החמצון עצמי של אפילו חלק מחלבון זה, הוצע כאחראי להתחלת שרשת האירועים שמשנים את מבנה ה- LDL לצורה שבודאות שוקעת על דפנות העורקים.

רדיקלים חופשיים והופכת אותם ללא פעילים או ליצירת רדיקלים פנוליים יציבים יותר ופעילים פחות.



β - קרוטין

נוגדי החמצון הנפוצים יותר כמו פירוגלול (pyrogallol) ופירוקאטכין (pyrocatechin), נמצאו כמתאימים לשמש כנוגדי חמצון לשומנים ושומנים, אך הם הפכו ללא יעילים כאשר עורבבו עם מרכיבים המכילים לחות.



פירוקאטכין  
pyrocatechin

פירוגלול  
pyrogallol

לחות זו מיצתה את נוגדי החמצון הפנוליים לתוך התווך המימי ותהליך החמצון יכול היה להתרחש בשכבה השומנית. בנוסף נוגדי חמצון אלה תרמו פעמים רבות לריחות וטעמים דוחים למוצרים אליהם הם הוספו. דר' גרטי, אחד משותפיו של דר' נויטון, ידע ששרף במזואין (benzoin) שימש פעמים רבות כדי לעקב התפתחות של ריחות וטעמים רעים בשמנים רפואיים. הוא מצא שהשרף guaiac, שרף טבעי מעץ ה- wood of Guajacum officinale L, שימש בעבר לטיפול במחלות כמו רומטיזם, יכול להפוך לנוגד חמצון יעיל בשמנים ושומנים.

בנושא זה נרשם פטנט נוסף בשנת 1933. תוצאה מיידית של מחקר זה היתה שהשרף guaiac הפך לנוגד החמצון הראשון שאושר להוספה במזונות.

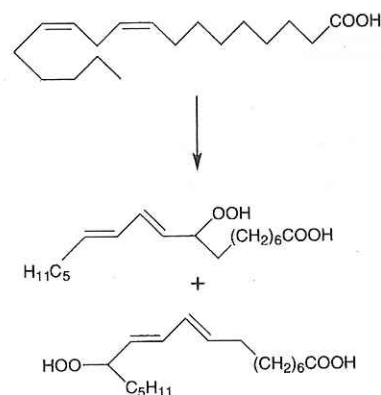
נוגדי חמצון הפכו לעובדה מוגמרת ומותרת לשימוש במזונות. ובכל זאת החוקרים המשיכו לחפש אחר נוגדי חמצון יעילים יותר. ואכן מאז פותחו מולקולות



במהלך העשור האחרון, גדלה במידה משמעותית ההבנה של התפקיד החשוב אותו ממלאים נוגדי חמצון בשמירה על בריאות אופטימלית של הגוף. שני נוגדי החמצון חשובים הם הויטמינים E ו-C.

### ויטמין E וויטמין C ומנגנון מניעת החמצון

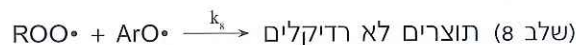
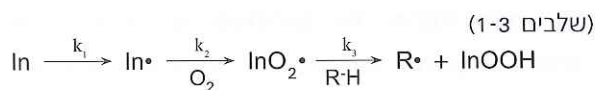
כדי להבין את מנגנון הפעולה של נוגדי חמצון, נבחן את אחד מהתהליכים הביולוגיים החשובים והוא היפוך של חומצה לינולאית (linoleic acid) לאיזומר הידרופראוקסים.



תהליך הפיכת חומצה לינולאית להידרופראוקסים

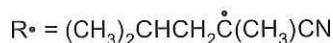
כדי להבין את פרטי המנגנון של תהליך זה, עלינו להעריך תחילה את הייחודיות של חמצן מולקולרי. המצב היסודי של החמצן הוא טריפלט, כלומר, הקונפיגורציה האלקטרונית של החמצן המולקולרי מורכבת משני אלקטרונים לא מזווגים. מצב הטריפלט בחמצן המולקולרי משפיע על הרקטיביות הכימית לפחות בשתי דרכים: הראשונה, בדומה לרב המולקולות עם אלקטרון לא מזווג, החמצן מגיב במהירות (מהירות תגובה של  $10^{-8} \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ ) עם רדיקלים חופשיים שבמרכזם אטום פחמן. התהליך הוא תהליך אקזותרמי ונוצר קשר פחמן-חמצן בקלות יחסית. השנייה, בתנאים עדינים חמצן בדרך כלל לא מגיב עם מולקולות אורגניות במצבו הסינגלטי (כלומר האלקטרונים מזווגים). כתוצאה מכך, רב המולקולות האורגניות חייבות להפוך לצורונים רדיקלים (שלב ההתחלה) לפני שהם יכולים להגיב עם מולקולת החמצן. שתי עובדות אלה הקשורות לראקטיביות של

חמצן מולקולרי מודגמות בשלבים באיור 2.



איור 2. שרשרת התגובות המועברות בתהליך החימצון של החמצן, In – מולקולה מתחילה בשרשרת (Ar – מתייחס לטבעת ארומטית)

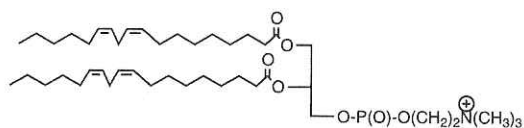
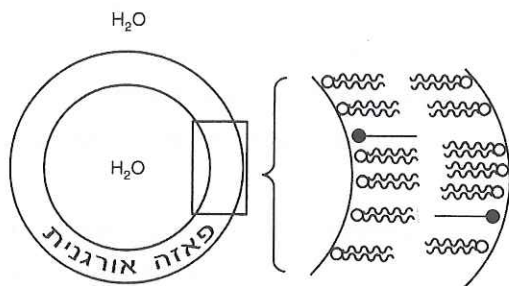
בשלב הראשון מספר תהליכים אחרים להפיכת המולקולה In לצורונים רדיקלים. לדוגמה שלב ההתחלה של החמצון של חומצה לינולאית בבנזן דורש חמום עדין וכמות קטנה של (2,2'-azobis(2,4-dimethyl-valeronitrile) בנכחות חום חל פרוק הקשרים C-N, והתוצאה היא קבלת שני רדיקלים אלקילים וחנקן מולקולרי.



בשלב השני, חלק מהרדיקלים האחראים להתחלת התהליך מגיבים במהירות עם חמצן  $\text{O}_2$  ליצירת רדיקל פראוקסיד. בשלב 3 רדיקלים אלו מושכים אטום מימן מחומצה לינולאית לקבלת מתחיל התגובה (initiator) הדרופראוקסיד וחומצה לינולאית רדיקלית. בתגובה מהירה בין  $\text{O}_2$  לבין רדיקל החומצה הלינולאית מתקבל הרדיקל לינולאי פראוקסיד בשלב 4. בשלב 5 רדיקל זה מושך אטום מימן מחומצה לינולאית נוספת ומתקבל רדיקל נוסף שמרכזו אטום הפחמן. התוצאה היא קבלת תהליך שרשרת שבו תהליכים 4 ו-5 חוזרים על עצמם מספר רב של פעמים.

חמצן עצמי מתרחש גם ללא הוספת חומר מתחיל. אולם, בתוך הגוף, מוסכם שרבים מהצורונים הרדיקלים נוצרים במהלך המטבוליזם הנורמלי והם יכולים להתחיל את תהליך החמצון העצמי הביולוגי.





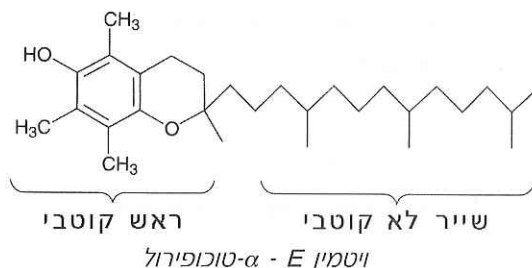
איור 2. מודל של הממברנה הדו שכבתית תוך הדגשת המיקום של ויטמין E

### עד כמה יעילים הויטמינים E ו-C כנוגדי חמצון?

מאחר והתפקיד העיקרי של הויטמינים E ו-C בני אדם הוא כנוגדי חמצון, יהה זה מעניין להשוות עד כמה יעילות מולקולות אלה במניעת חמצון עצמי בהשוואה לנוגדי חמצון מסחריים טיפוסיים. אחד מנוגדי החמצון המסחריים הנפוצים הוא הידרוקסי טולואן שעבר בוטילציה (butylated hydroxytolouene, BHT). המבנה של BHT מוצג בטבלה 1. חומר זה ונגזרותיו משמשים כנוגדי חמצון בדלקים למטוסים, במוצרי נייר, גומי ופולימרים. טבלה 1 היא ההדרה (קומפילציה) של קבעי מהירות שנמדדו עבור תהליך איבוד אטום המימן מקבוצת ה-OH, שנמצאת על מולקולות אלה על ידי רדיקל פראוקסילי ( $k_7$  בטבלה) בממס אורגני בטמפרטורה של  $30^{\circ}\text{C}$ . בחינה של הטבלה מגלה שערכי  $k_7$  עבור  $\alpha$ -טוכופירול גדולים בלפחות שני סדרי גודל בהשוואה לאלה שנמדדו עבור BHT. חומר 7 בטבלה הוא האנלוג של ויטמין C. אנלוג זה מסיס בתווך אורגני בעוד שויטמין C מסיס אך ורק במים. אף על פי שחומר 7 אינו פעיל כמו  $\alpha$ -טוכופירול,

### היכן נמצאים בגוף הויטמינים E ו-C

אחד המרכיבים העיקריים של רקמת שומן בגוף האדם הוא אסטרים זרחתיים של החומצות לינולאית ואראגיזונית. לדוגמה, מולקולות אלה הם המרכיבים העיקריים של הליפופרוטאינים נמוכי הצפיפות (LDL). בשיירים אלה של החומצות השומניות, קשרי C-H זמינים למסור פרוטון בתהליך החמצון העצמי. כמו שהוזכר לעיל, לתהליך החמצון העצמי של LDL יש קשר למחלת טרשת העורקים בבני אדם. ויטמין E הוא החומר העיקרי המשמש כנוגד חמצון ברקמות שומניות בבני אדם ולכן הוא חשוב במניעת התפתחות המחלה. כאשר אנו אומרים ויטמין E אנחנו מתכוונים למשפחה של פנולים מסיסים בשומן שהצורה הפעילה ביותר היא  $\alpha$ -טוכופירול ( $\alpha$ -tocopherol). המסיסות של ויטמין E בשומן היא הודות לשרשרת הפחמימנית הארוכה, כפי שניתן לראות באיור שלהלן.



בתוך הממברנה השומנית, נראה שויטמין E מסתדר כך שהראש הקוטבי (קבוצת הפנול) מכוונת לשטח הפנים של המעטפת החיצונית הקוטבית של הממברנה, הנמצא בסביבה מימית. כתוצאה מטלטול, מולקולות של ויטמין E שומרות על מגע הן עם החלק הפנימי הלא קוטבי של הממברנה והסביבה המימית הקוטבית מחוץ לממברנה. איור 2 הוא תיאור סכמאטי של התנהגות זו.

בסביבה מימית שבתוכה נמצאות הממברנות כולן, הוכח שויטמין C (חומצה אסקורבית) הוא נוגד חמצון מרכזי. העובדה שויטמין C מסיס רק בסביבה מימית ברורה וזאת תוך בחינה של מהנוסחה המולקולארית שלו,  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$ . שלושה חמצנים בוויטמין C הם קבוצות כהליות שמאפשרות מסיסות גבוהה במים תוך יציאת קשרי מימן.



עדיין הוא יותר פעיל בשני סדרי גודל לעומת BHT. מכאן, שהויטמינים E ו-C יותר בתגובה עם רדיקלים פראוקסילים לעומת נוגדי חמצון תעשייתיים.

הגורם המבני החשוב ביותר, המשותף לכל נוגדי החמצון, יכולת מסירה של אטום מימן לרדיקל פראוקסילי לקבלת רדיקל חופשי, שלו צורות רזונטיביות לא מאותרות. את החשיבות של המבנה המתואר ניתן להדגים על ידי השוואה בין האנרגיה הדרושה לתהליך השבירה ההומוליטי של הקשר OH בפאזה הגזית בכוהל (110 קילו קלוריות/מול) לזו של פנול (87 קילו קלוריות/מול). מתמירים על מולקולת הפנול מייצבים את הרדיקל.

תגובה עם חומר 7 המופיע בטבלה 1 היא אקזותרמית. מתוך הנחת המונד (Hammond postulate) ניתן לקשר את היציבות של הרדיקל נוגד החמצון יחד עם היציבות של מצב המעבר המתקבל כתוצאה ממעבר אטום המימן בשלב 7. מכאן, ככל הרדיקל של מולקולת נוגד החמצון יציב יותר, כך אנרגית השפעול למעבר המימן נמוכה יותר ו- $k_7$  גדול יותר.

בחינה של טבלה 1 מאפשרת ניתוח של הגורמים המבניים המשפיעים על  $k_7$ .

השוואה של ערכי  $k_7$  עבור חומר 1 עם חומר 4 ( $\alpha$ -tocopherol) מגלה שהאחרון פי 200 פעיל יותר לעומת הרדיקלים הפראוקסילים. העובדה שחומר 2 הוא פעיל פי 1/3 לעומת  $\alpha$ -טוכופרול מראה שיש חשיבות מבנית לקבוצת מתוקסי בעמדת פארה (ביחס לקבוצה הפנוליית OH).

ויטמין C הוא אנלוגי למולקולה 7 והוא נוגד חמצון יעיל הרבה יותר מ-BHT (1). ניתן להסביר זאת על ידי הסתכלות על הרדיקל הנוצר כתוצאה מסילוק מימן ממולקולה 7. לרדיקל הנוצר יש יותר צורות רזונטיביות בהשוואה לרדיקל המתקבל מ-1.

ויטמין C הוא מולקולה שמתפקדת כנוגדת חמצון בסביבה מימית. מבחינה מבנית ויטמין C הוא הומולוג לחומצה קרבוקסילית. לכן ב-pH פיסילוגי (~7) חומצה אסקורבית מיוננת לחלוטין. מחקרים מראים שכתוצאה מאיבוד אטומי המימן מתקבל רדיקל יציב במיוחד.

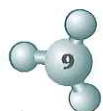
כיום החוקרים סבורים שנוגדי חמצון כדוגמת ויטמין C וויטמין E עובדים יחד תוך שיתוף פעולה. במערכות חד

No.	מבנה	$k_7/(M^{-1} s^{-1})$
1		$1.4 \times 10^4$
2		$94 \times 10^4$
3		$39 \times 10^4$
4		$320 \times 10^4$
5		$570 \times 10^4$
6		$2870 \times 10^4$
7		$110 \times 10^4$

טבלה 1. מבנה וערכי  $K_7$  של מספר נוגדי חמצון פנוליים

## מדוע ויטמין E וויטמין C הם נוגדי חמצון מאוד יעילים?

אחת ההנחות הבסיסיות שמנחות אותנו המורים בהוראת כימיה אורגנית הוא שיש קשר בין המבנה המולקולארי לבין הפעילות הכימית. גישה זו תשמש אותנו היטב גם כאן. גורם מרכזי המבקר את היעילות של נוגד חמצון מסוים הוא גודל קבוע מהירות התגובה שלו עם רדיקל פראוקסילי,  $k_7$ , ראה איור 1. ככל שהיחס  $k_7/k_5$  גדול יותר כך נוגד החמצון מסוים טוב יותר במניעת חמצון של סובסטרט מסוים.



התוצאה תוביל להתחלה ולהתקדמות של סרטן. מכאן שלמרות שאין הוכחות ישירות, הוכחות עקיפות מורות שלנוגדי חמצון יש תרומה במניעת התפתחות גידולים סרטניים.

### מקורות

<http://www.thedoctorslounge.net/oncolounge/articles/oxidcar/oxidcar2.htm>

<http://www.thedoctorslounge.net/oncolounge/articles/oxidcar/oxidcar3.htm>

[http://learn.md.huji.ac.il:1050/hujistudent/Download.asp?id=7708&name=brain\\_energy\\_metabol\\_4.ppt#12](http://learn.md.huji.ac.il:1050/hujistudent/Download.asp?id=7708&name=brain_energy_metabol_4.ppt#12)

<http://www.kehilot.co.il/ArticleDetails.asp?ArticleID=57>

[http://199.203.242.172/club50/text\\_item.aspx?tid=256](http://199.203.242.172/club50/text_item.aspx?tid=256)

Donnelly, T. H., "The Origins of the Use of Antioxidants in Foods", *Journal of Chemical Education*, vol.73, 1996, pp. 158-161

Beaver, Bruce D., "Motivating Students in Sophomore Organic Chemistry by Examining Nature's Way- Why Are Vitamins E and C Such Good Antioxidants?"

*Journal of Chemical Education*, vol. 76, 1999, pp. 1108-1112

תאיות ויטמין C נמצא בתווך המימי וידוע שהוא מחזר את ויטמין E, הנמצא בתווך האורגני.

### מונעי סרטן

עד לפני 25 שנים החוקרים היו בטוחים שנוגדי חמצון המשמשים כתוספי מזון היו גם מונעי סרטן. תפיסה זו השתרשה בעיקר בגלל שבארצות הברית, בה היה מותר השימוש בתוספים אלה, מספר מקרי הסרטן היה קטן יותר באופן יחסי למקומות אחרים בעולם המערבי. כיום, יש עדויות רבות שאלדהיד מלוני ( $O=CHCH_2HC=O$ ), שהוא תוצר העיקרי בתהליך החמצון של קשרי פחמן כפולים במולקולות ביולוגיות, הוא מאוד קרצינוגני. בנוסף כיום מקובלת הדעה שנוגדי חמצון שמוספים למזון, כמו ויטמין E וויטמין C כנראה תורמים במידה כלשהיא למניעת סרטן.

על מנת להתחיל תהליך סרטן, צריך שיהיה שינוי גנטי קבוע שיעבור הלאה לתולדות של התא הראשוני, בו החל הסרטן. השינוי ב-DNA חייב להיות עקשני מספיק כדי "להתחמק" מתהליכי התיקון בתא, אך גם לא נרחב מספיק כך שיגרום למותו של התא. רבים מהפגמים הגנטיים הנגרמים כתוצאה מתהליכי חימצון הם רעילים; הנזק הנגרם על ידי מנגנוני חימצון יכול לגרום לאובדן פעילות של גנים מסוימים שתפקידם לדכא גידולים.

"You do not really understand something unless you can explain it to your grandmother."

Albert Einstein

