



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

**«Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη,
Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών
προϊόντων»**

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**Αντιοξειδωτικές ενώσεις που συντίθενται στον ανθρώπινο
οργανισμό**

Της

ΦΩΤΙΑ ΕΙΡΗΝΗΣ

A.M. 202112

Παρουσιάστηκε για τη μερική εκπλήρωση των υποχρεώσεων για την απονομή του
Μεταπτυχιακού Τίτλου Σπουδών στο Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής.

Επιβλέπων: ΤΡΑΠΑΛΗ ΜΑΡΙΑ

ΑΘΗΝΑ, 2023



**UNIVERSITY OF WEST ATTICA
SCHOOL OF HEALTH AND CARE SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES**

Master of Science in

«Advanced Aesthetics and Cosmetic Science: Development-
Quality Control and Safety of new cosmetic products»

Master Thesis

Antioxidants produced in the human body

By

FOTIA EIRINI

R.N. 202112

Presented for the partial fulfillment of the obligations for the award of the
Master's Degree in the Department of Biomedical Sciences
of the University of West Attica.

Supervisor: TRAPALI MARIA

ATHENS, 2023

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

Αντιοξειδωτικές ενώσεις που συντίθενται στον ανθρώπινο οργανισμό

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

Α/Α	ΕΠΩΝΥΜΟ-ΟΝΟΜΑ	ΒΑΘΜΙΔΑ-ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1.	ΤΡΑΠΑΛΗ ΜΑΡΙΑ	ΛΕΚΤΟΡΑΣ	
2.	ΒΑΡΒΑΡΕΣΟΥ ΑΘΑΝΑΣΙΑ	ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
3.	ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ	ΛΕΚΤΟΡΑΣ	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη **Φωτιά Ειρήνη** του **Αθανασίου**, με αριθμό μητρώου **202112** φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών "Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη-Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια Νέων Καλλυντικών Προϊόντων" του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα

Φωτιά Ειρήνη

Πνευματική ιδιοκτησία © **2023** Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

Όλα τα δικαιώματα διατηρούνται

Copyright © **2023** University of West Attica

All rights reserved

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ ΠΟΥ ΣΥΝΤΙΘΕΝΤΑΙ ΣΤΟΝ

ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ

ΦΩΤΙΑ ΕΙΡΗΝΗ

Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, 2023

Η φυσιολογική λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού είναι αδιάρρηκτα συνυφασμένη με τη διαδικασία της αναπνοής, κατά την οποία προσλαμβάνεται απαιτούμενη ποσότητα οξυγόνου. Το οξυγόνο μπορεί να αντιδράσει με τον οργανισμό και να παραχθούν χημικές ενώσεις, οι οποίες ονομάζονται ελεύθερες ρίζες. Σε φυσιολογικά επίπεδα οι ελεύθερες ρίζες είναι απαραίτητες για τη διατήρηση στη ζωή, αν όμως υπερβούν τα «όρια ασφαλείας» του οργανισμού οδηγούν τα κύτταρα σε οξειδωτικό stress. Ως οξειδωτικό stress ορίζεται η κατάσταση του κυττάρου κατά την οποία δεν υπάρχει ισορροπία μεταξύ των παραγόμενων ελευθέρων ριζών και των αντιοξειδωτικών μηχανισμών. Τις τελευταίες δεκαετίες, το οξειδωτικό stress συσχετίζεται με την εκδήλωση παθοφυσιολογικών νοσημάτων αλλά και καταστάσεων του δέρματος, όπως η γήρανση. Για την εκτίμηση της οξειδωτικής βλάβης χρησιμοποιούνται δείκτες οξείδωσης γενετικού υλικού (DNA), πρωτεϊνών και λιπιδίων. Ο οργανισμός είναι ικανός να παράγει αντιοξειδωτικές ουσίες με σκοπό την προστασία των βιομορίων από τις βλαπτικές επιδράσεις των ελευθέρων ριζών και το οξειδωτικό stress. Τα ενδογενή αντιοξειδωτικά συστήματα αποτελούνται τόσο από ενζυμικούς αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς (καταλάση, υπεροξειδική δισμουτάση, υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, αναγωγή της γλουταθειόνης, υπεροξειρεδοξίνες), όσο από μη ενζυμικές αντιοξειδωτικές ουσίες (βιταμίνη E, βιταμίνη C, β-καροτένιο, συνένζυμο Q10, γλουταθειόνη, α-λιποϊκό οξύ). Οι βιοδείκτες γήρανσης θα δώσουν την πραγματική "βιολογική ηλικία", η οποία μπορεί να είναι διαφορετική από τη χρονολογική ηλικία. Οι κυριότεροι είναι: Ογκογονίδιο RET, λιπίδια, σιρτουίνες, θυρεοειδοτρόπος ορμόνη και ELOVL2. Σίγουρα απαιτούνται πολύ περισσότερες έρευνες στον τομέα εύρεσης ενζυμικών και μη ενζυμικών αντιοξειδωτικών μηχανισμών που εμπλέκονται με το οξειδωτικό στρες, την καταστροφή των κυττάρων και τη γήρανση.

Λέξεις κλειδιά: αντιοξειδωτικά, ενδογενή αντιοξειδωτικά συστήματα, ελεύθερες ρίζες, οξειδωτικό stress, λιπίδια, RET, σιρτουίνη.

ABSTRACT

ANTIOXIDANTS PRODUCED IN THE HUMAN BODY

FOTIA EIRINI

Department of Biomedical Sciences

University of West Attica, 2023

The normal functioning of the human body is inextricably linked to the process of respiration, during which the required amount of oxygen is absorbed. Oxygen can react with the body and produce chemical compounds, called free radicals. At normal levels, free radicals are essential for survival, but if they exceed the "safety limits" of the body, they lead the cells to oxidative stress. Oxidative stress is defined as the state of the cell in which there is no balance between the free radicals produced and the antioxidant mechanisms. In recent decades, oxidative stress has been associated with the manifestation of pathophysiological diseases and skin conditions, such as aging. Oxidation markers of genetic material (DNA), proteins and lipids are used to assess oxidative damage. The body is able to produce antioxidants in order to protect biomolecules from the harmful effects of free radicals and oxidative stress. Endogenous antioxidant systems consist of both enzymatic antioxidant mechanisms (catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, glutathione reductase, peroxiredoxins), as well as non-enzymatic antioxidants (vitamin E, vitamin C, β -carotene, coenzyme Q10, glutathione, α -lipoic acid). Biomarkers of ageing will give the actual 'biological age', which may be different from the chronological age. The main ones are: RET oncogene, lipids, sirtuins, thyroid hormone and ELOVL2. Certainly, much more research is needed in the area of finding enzymatic and non-enzymatic antioxidant mechanisms involved with oxidative stress, cell destruction and ageing.

Keywords: antioxidants, endogenous antioxidants systems, free radicals, oxidative stress, lipids, RET, sirtuin.

Στην οικογένειά μου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας τη μεταπτυχιακή διπλωματική μου εργασία θα ήθελα να αποδώσω ευχαριστίες στους ανθρώπους που συνέδραμαν στην αποπεράτωσή της.

Αρχικά, ευχαριστώ θερμά τους καθηγητές του μεταπτυχιακού προγράμματος "Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη-Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια Νέων Καλλυντικών Προϊόντων" για τις γνώσεις που αποκόμισα από αυτό.

Ειδικότερα, ως ένδειξη ελάχιστης ευγνωμοσύνης θέλω να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κυρία Τράπαλη Μαρία για την αμέριστη βοήθεια και στήριξη που μου προσέφερε για την εκπόνηση της διπλωματικής εργασίας. Μου έδωσε την ευκαιρία να ασχοληθώ με ένα πολύ ενδιαφέρον θέμα, ενώ ταυτόχρονα μου παρείχε συνεχή και ουσιαστική καθοδήγηση.

Επίσης, ευχαριστώ τον καθηγητή κύριο Παπαγεωργίου Σπυρίδων για την καθοδήγηση που είχα όσον αφορά το θέμα αυτής.

Τέλος, ευχαριστώ τη διευθύντρια του μεταπτυχιακού προγράμματος και καθηγήτρια μου κυρία Βαρβαρέσου Αθανασία και τον καθηγητή κύριο Παπαδόπουλο Απόστολο για τη συνεισφορά τους στην ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής εργασίας ως μέλη της τριμελούς επιτροπής.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 : ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ.....	2
1.1 ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ : ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ Η ΔΡΑΣΗ ΤΟΥΣ	2
1.1.1 Δραστικές Μορφές Οξυγόνου.....	4
1.1.1.1 Ρίζα σουπεροξειδίου ($O_2\cdot^-$)	4
1.1.1.2 Ρίζα υδροξυλίου ($\cdot OH$)	5
1.1.1.3 Ρίζες υπεροξειδίου και αλκοξυλίου ($RO_2\cdot$ και $RO\cdot$)	5
1.1.1.4 Ρίζα υδροπεροξυλίου ($HOO\cdot$)	6
1.1.1.5 Υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2)	6
1.1.2 Δραστικές μορφές αζώτου	6
1.1.2.1 Μονοξείδιο του αζώτου ($NO\cdot$)	6
1.1.2.2 Νιτρικό υπεροξειδίου ($ONOO^-$).....	7
1.2 ΠΗΓΕΣ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ.....	7
1.2.1 Εξωγενείς πηγές.....	7
1.2.2 Ενδογενείς πηγές	8
1.3 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ ΣΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΣΤΑ ΒΙΟΜΟΡΙΑ.....	9
1.3.1 Οξείδωση DNA.....	9
1.3.2 Οξείδωση πρωτεϊνών	9
1.3.3 Υπεροξειδωση λιπιδίων	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 : ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ	11
2.1 ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ : ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ Η ΔΡΑΣΗ ΤΟΥΣ.....	11
2.2 ΕΝΔΟΓΕΝΗ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ	12
2.2.1 Ενζυμικοί αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί.....	12
2.2.1.1 Καταλάση (CAT)	12
2.2.1.2 Υπεροξειδική δισμουτάση (SOD)	14
2.2.1.3 Υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx).....	15
2.2.1.4 Αναγωγάση της γλουταθειόνης (GR)	16
2.2.1.5 Υπεροξιδροξίνες (Prx)	17
2.2.2 Μη ενζυμικές αντιοξειδωτικές ουσίες	17
2.2.2.1 Βιταμίνη E (Τοκοφερόλη).....	18
2.2.2.2 Βιταμίνη C (Ασκορβικό οξύ)	20
2.2.2.3 Β-καροτένιο	23
2.2.2.4 Συνένζυμο Q10 (Ουβικινόνη).....	24
2.2.2.5 Γλουταθειόνη (GSH).....	26

2.2.2.6 Άλφα λιποϊκό οξύ.....	28
2.3 ΣΧΕΣΗ ΚΑΤΑΛΑΣΗΣ ΚΑΙ ΥΠΕΡΟΞΕΙΔΙΚΗΣ ΔΙΣΜΟΥΤΑΣΗΣ	31
2.4 ΣΧΕΣΗ ΣΥΝΕΝΖΥΜΟΥ Q10 ΚΑΙ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Ε.....	31
2.5 ΣΧΕΣΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ C ΚΑΙ Ε.....	31
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 : ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS.....	33
3.1 ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS.....	33
3.2 ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ STRESS.....	34
3.3 ΜΕΤΡΗΣΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ STRESS ΒΙΟΜΟΡΙΩΝ.....	34
3.3.1 Δείκτες οξείδωσης γενετικού υλικού (DNA).....	34
3.3.2 Δείκτες οξείδωσης πρωτεϊνών	35
3.3.3 Δείκτες οξείδωσης λιπιδίων	35
3.4 ΜΕΤΡΗΣΗ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ	36
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ	37
4.1 ΓΗΡΑΝΣΗ ΚΑΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ	37
4.1.1 Σύμπλεγμα διαφοροποίησης 14.....	39
4.1.2 ELOVL2.....	39
4.1.3 Κυκλικά RNAs	40
4.1.4 Μελατονίνη και σιρτουίνες.....	40
4.1.5 Λιπίδια.....	41
4.1.6 Ογκογονίδιο RET	41
4.1.7 Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη	42
ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....	42
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	43

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Δραστικές μορφές μορίων. (Γιαννακοπούλου, 2009).....	3
---	---

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Πηγές καταστροφής ελευθέρων ριζών (https://stock.adobe.com/gr_en/).	9
Εικόνα 2. Τρισδιάστατη αναπαράσταση της δομής της καταλάσης (https://gr.dreamstime.com/).....	14
Εικόνα 3. Μη ενζυμικό αντιοξειδωτικό δίκτυο (https://stock.adobe.com/gr_en/).	19
Εικόνα 4. Δομή της βιταμίνης E (α-τοκοφερόλης) (https://el.wikipedia.org/wiki/)	21
Εικόνα 5. Δομή της βιταμίνης C (ασκορβικού οξέος) (https://el.wikipedia.org/wiki/).	24
Εικόνα 6. Δομή του β-καροτενίου (https://repository.kallipos.gr/bitstream/).	25
Εικόνα 7. Δομή του συνενζύμου Q10 (ουβικινόνης) (https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Ubichinon.svg).	27
Εικόνα 8. Δομή της γλουταθειόνης (https://www.wikiwand.com/el/).	29
Εικόνα 9. Τρισδιάστατη αναπαράσταση της δομής της γλουταθειόνης (https://www.wikiwand.com/el/).	29
Εικόνα 10. Δομή του α-λιποϊκού οξέος (https://en.wikipedia.org/wiki/Lipoic_acid)	32
Εικόνα 11. Τρισδιάστατη αναπαράσταση της δομής του α-λιποϊκού οξέος (https://en.wikipedia.org/wiki/Lipoic_acid).	32
Εικόνα 12. Οξειδωτικό stress και κύτταρο (https://stock.adobe.com/gr_en/).	37

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ, ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΛΑ

	Αγγλική Ορολογία	Ελληνική Ορολογία
%	Percent	Ποσοστό επί τοις εκατό
ACN	Acetonitrile	Ακετονιτρίλιο
ALA	Alpha-lipoic acid	Άλφα λιποϊκό οξύ
ATP	Adenosine triphosphate	Τριφωσφορική αδενοσίνη
C	Carbon	Άνθρακας
CAT	Catalase	Καταλάση
CO ₂	Carbon dioxide	Διοξείδιο του άνθρακα
Cu	Copper	Χαλκός
DNA	Deoxyribonucleic acid	Δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό οξύ
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	Ανοσοενζυμική μέθοδος προσρόφησης
FAD	Flavin adenine dinucleotide	Δινουκλεοτίδιο φλαβίνης – αδενίνης
FDA	Food and Drug Administration	Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων
Fe	Iron	Σίδηρος
GP _x	Glutathione peroxidase	Υπεροξειδάση της γλουταθειόνης
GR	Glutathione reductase	Αναγωγή της γλουταθειόνης
GSH	Glutathione	Γλουταθειόνη
GSSG	Glutathione disulphide	Δισουλφίδιο γλουταθειόνης
H ⁺	Hydrogen	Υδρογόνο
H ₂ O	Water	Νερό
H ₂ O ₂	Hydrogen peroxide	Υπεροξείδιο του υδρογόνου
HNE	4-hydroxy-2-nonenal	4-υδοξυ-2-νονενάλη
HNO ₂	Nitrous acid	Νιτρώδες οξύ

HO ₂ ·	Hydroperoxyl radical	Ρίζα υδροϋπεροξυλίου
HOBr	Hypobromous acid	Υποβρωμιώδες οξύ
HOCl	Hypochlorous acid	Υποχλωριώδες οξύ
HPLC	High-performance liquid chromatography	Υψηλής Απόδοσης Υγρή Χρωματογραφία
kDa:	Kilodalton	Κιλοντάλντον
LOD	Limit of detection	Όριο ανίχνευσης
LOQ	Limit of quantitation	Όριο ποσοτικοποίησης
MDA	Malondialdehyde	Μαλονδιαλδεϋδη
Min	Minute	Λεπτό
Mm	Milimetre	Χιλιοστόμετρο
Mn	Manganese	Μαγγάνιο
NADP	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	Νικοτιναμιδοαδένινο φωσφινικό δινουκλεοτίδιο
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	Νικοτιναμιδοαδένινο φωσφινικό δινουκλεοτίδιο
Ni	Nickel	Νικέλιο
NMF	Natural moisturizing factor	Φυσικός παράγοντας ενυδάτωσης
NO	Nitrogen monoxide	Μονοξείδιο του αζώτου
NO ⁻	Nitrozone anion	Ανιόν νιτροζόνιο
NO ⁺	Nitrozone cation	Κατιόν νιτροζόνιο
NO ₂ ⁺	Nitronium ion	Ιόν νιτρονίου
NO ₂	Nitrogen dioxide	Διοξείδιο του αζώτου
NO ₂ Cl	Nitrite chloride	Νιτρώδες χλωρίδιο
O ₂	Oxygen	Οξυγόνο
O ₂ ⁻	Superoxide radical	Ρίζα σουπεροξειδίου
O ₃	Ozone	Όζον
OH ⁻	Hydroxyl	Υδροξύλιο
ONOO ⁻	Peroxynitrite ion	Υπεροξυνιτρώδες ιόν
pH	Measure of acidity and alkalinity	Ενεργός οξύτητα
Prx	Peroxiredoxins	Υπεροξυρεδοξίνες

RCS	Reactive chlorine species	Δραστικές μορφές χλωρίου
RNA	Ribonucleic acid	Ριβοζονουκλεϊκό οξύ
RNS	Reactive nitrogen species	Δραστικές μορφές αζώτου
RO·	Alkoxide	Αλκοξειδίο
RO ₂ ·	Hyperoxide radical	Ρίζα υπεροξειδίου
ROS	Reactive oxygen species	Δραστικές μορφές οξυγόνου
RSS	Reactive sulphur species	Δραστικές μορφές θείου
S	Sulphur	Θείο
SD	Standard deviation	Τυπική Απόκλιση
SO	Sulphur monoxide	Μονοξειδίο του θείου
SOD	Superoxide dismutase	Υπεροξειδική δισμουτάση
TBARS	Thiobarbituric acid	Θειοβαρβιτουρικό οξύ
UV	Ultraviolet radiation	Υπεριώδης ακτινοβολία
Zn	Zinc	Ψευδάργυρος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σύγχρονος τρόπος ζωής και η συνεχής έκθεση του ανθρώπου σε βλαπτικούς για την υγεία ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες, τον οδήγησε στην ανακάλυψη ουσιών που εξασφαλίζουν καλή ποιότητα ζωής. Τα αντιοξειδωτικά εμπίπτουν στην κατηγορία αυτών των ουσιών και αναγεννούνται από τον ίδιο τον οργανισμό. Πληθώρα ερευνών έχουν αποδείξει τη σπουδαιότητα των ενδογενών αντιοξειδωτικών για την προστασία και την καλή υγεία του οργανισμού.

Η μεταπτυχιακή διπλωματική αυτή εργασία έχει ως απώτερο σκοπό τόσο τη μελέτη ενδογενών αντιοξειδωτικών συστημάτων όσο και της αντιοξειδωτικής δράσης αυτών στα καλλυντικά σκευάσματα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 : ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ

1.1 ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ : ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ Η ΔΡΑΣΗ ΤΟΥΣ

Σημαντικός παράγοντας για το σχηματισμού των ελεύθερων ριζών είναι το οξυγόνο, το οποίο προσλαμβάνει ο άνθρωπος με τη διαδικασία της αναπνοής ως ζωτικής σημασίας συστατικό για τη φυσιολογική του λειτουργία. Για την ακρίβεια, το οξυγόνο αντιδρά με τον οργανισμό με επακόλουθο το σχηματισμό των ελευθέρων ριζών. Οι ελεύθερες ρίζες είναι ιδιαίτερα φορτισμένα μόρια οξυγόνου. Ως ελεύθερες ρίζες χαρακτηρίζονται οι δραστικές ομάδες ατόμων, μορίων ή ιόντων που εμπεριέχουν ένα ή περισσότερα μη συζευγμένα ηλεκτρόνια στην εξωτερική τους στιβάδα. (Di Meo S, 2020)

Η παρουσία τους στο χώρο δεν απαιτεί την ύπαρξη άλλων μορίων. Οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να αντιδράσουν μεταξύ τους ή να συμμετάσχουν σε αντιδράσεις οξειδοαναγωγής με γειτονικά μόρια. (Γιαννακοπούλου, 2009) Η αντίδραση των ριζών μεταξύ τους παράγει ένα ουδέτερο μη ριζικό μόριο το οποίο έχει μειωμένη ή καθόλου δραστηριότητα.

Η αντίδραση μιας ελεύθερης ρίζας με μια χημικά μόρια όπως λιπίδια και υδατάνθρακες, δημιουργεί μια αλυσιδωτή αντίδραση παραγωγής νέων ριζών με επιζήμια επακόλουθα στα βιολογικά συστήματα. Ταυτόχρονα, οι ελεύθερες ρίζες αποτελούν τοξικά παραπροϊόντα του αερόβιου μεταβολισμού, επιφέροντας οξειδωτική βλάβη και δυσλειτουργία των ιστών. Οι ελεύθερες ρίζες έχουν μικρή διάρκεια ζωής και υπολογίζεται ότι επιτίθενται σε κάθε κυτταρική μονάδα κατά προσέγγιση 1.000 φορές κάθε ημέρα.

Στα βιολογικά συστήματα παράγονται ποικίλες ελεύθερες ρίζες που διαφέρουν ως προς τη δραστηριότητά τους ανάλογα με το άτομο ή μόριο από το οποίο προέρχονται. Οι ελεύθερες ρίζες αποτελούν μία ομάδα μορίων με σημαντική ετερογένεια. Η πιο απλοϊκή από αυτές είναι το άτομο του υδρογόνου που φέρει ένα πρωτόνιο κι ένα ηλεκτρόνιο. Ανάλογα με το άτομο που βρίσκεται στο κέντρο τους, οι ελεύθερες ρίζες έχουν διαφορετικές μορφές. Πληθώρα βλαβών που εκδηλώνονται πρόωρα στην επιφάνεια του δέρματος όπως οι λεπτές γραμμές, οι πανάδες, η θαμπή όψη και οι ρυτίδες

είναι επιπτώσεις μιας αλυσιδωτής αντίδρασης που εξαρτάται από τις ελεύθερες ρίζες. (Di Meo S, 2020) (Halliwell, 2015) (Droge , 2002) (Bergendi L, 1999) (Commoner B, 1954)

Οι πιο σημαντικές ελεύθερες ρίζες είναι δραστικά μοριακά είδη που έχουν ως κέντρο το οξυγόνο, το άζωτο ή το χλώριο. Τα μοριακά είδη με κεντρικό άτομο το οξυγόνο είτε είναι ελεύθερες ρίζες είτε δεν είναι ονομάζονται δραστικές μορφές οξυγόνου. (Reactive Oxygen Species, ROS). (Rahal A, 2014) (Rosen GM, 1999) (Valko M, 2004) (He L, 2017) (Li R, 2016)

Οι κυριότερες μορφές είναι η ρίζα του σουπεροξειδίου ($O_2^{\cdot-}$), του υδροξυλίου ($\cdot OH$), του υπεροξειδίου (ROO^{\cdot}), του αλκοξυλίου (RO^{\cdot}), και η απλούστερη είναι του υδροπεροξυλίου (HOO^{\cdot}). Επίσης, τα μοριακά είδη που περιλαμβάνουν άζωτο αποκαλούνται με τον όρο δραστικές μορφές αζώτου (Reactive Nitrogen Species, RNS). (Rahal A, 2014) Ο όρος αυτός περιλαμβάνει ελεύθερες ρίζες αλλά και μόρια που μπορούν να μετατραπούν σε ελεύθερες ρίζες. Σε αυτήν την κατηγορία στις βασικές ρίζες ανήκουν: το μονοξειδίο του αζώτου (NO^{\cdot}) και το νιτρικό υπεροξειδίο ($ONOO^-$). Τέλος, υπάρχουν οι δραστικές μορφές χλωρίου (Reactive Chlorine Species, RCS) και οι δραστικές μορφές θείου (Reactive Sulphur Species, RSS). (Γιαννακοπούλου, 2009) (Valko M, 2007)

Πίνακας 1. Δραστικές μορφές μορίων. (Γιαννακοπούλου, 2009)

Ριζικά Είδη	Μη Ριζικά Είδη
Δραστικές Μορφές Οξυγόνου (ROS)	
Σουπεροξειδίο ($O_2^{\cdot-}$)	Υπεροξειδίο του υδρογόνου (H_2O_2)
Υδροξύλιο ($\cdot OH$)	Όζον (O_3)
Υπεροξειδίο (ROO^{\cdot})	Υποχλωριώδες οξύ ($HOCl$)
Αλκοξύλιο (RO^{\cdot})	Υποβρωμιώδες οξύ ($HOBr$)
Υδροπεροξύλιο (HOO^{\cdot})	

Δραστικές Μορφές Αζώτου (RNS)	
Οξειδίο του αζώτου ($\text{NO}\cdot$)	Νιτρώδες οξύ (HNO_2)
Διοξειδίο του αζώτου ($\text{NO}_2\cdot$)	Νιτρικό υπεροξειδίο (ONOO^-)
	Νιτρώδες χλωρίδιο (NO_2Cl)
	Ιόν νιτρονίου (NO_2^+)
	Κατιόν νιτροζόνιο (NO^+)
	Ανιόν νιτροζόνιο (NO^-)
Δραστικές Μορφές Χλωρίου (RCS)	
	Υποχλωριώδες οξύ (HOCl)
	Νιτρώδες χλωρίδιο (NO_2Cl)
Δραστικές Μορφές Θείου (RSS)	
Μονοξειδίο του θείου (SO)	

1.1.1 Δραστικές Μορφές Οξυγόνου

1.1.1.1 Ρίζα σουπεροξειδίου (O_2^-)

Η ρίζα σουπεροξειδίου είναι μια ρίζα με σχετικά μικρή δραστικότητα σε φυσιολογικές συνθήκες. Ειδικότερα, ο σχηματισμός του υπέρ-υπεροξειδίου είναι συχνά αποτέλεσμα της μεταφοράς ενός ατόμου υδρογόνου (H^+). Το σουπεροξειδίο έχει την ικανότητα να

αντιδρά με πρωτεΐνες που έχουν σαν προσθετική ομάδα άτομα σιδήρου (Fe), για παράδειγμα τα σύμπλοκα σιδήρου-θείου και τα μόρια αίμης. Αυτού του είδους οι αντιδράσεις επηρεάζουν τη λειτουργικότητα των πρωτεϊνών διότι προσβάλλονται οι αλληλουχίες των αμινοξέων που βρίσκονται σε κοντινή απόσταση από τις προσθετικές ομάδες. Κατά συνέπεια οι βλάβες που επιφέρει η ρίζα σουπεροξειδίου είναι αλληλένδετα συνδεδεμένες με την ύπαρξη ιόντων σιδήρου ή με αντίδραση με άλλου είδους ελεύθερες ρίζες όπως το οξειδίο του αζώτου (NO). (Γιαννακοπούλου, 2009) (Liochev SI, 1994)

1.1.1.2 Ρίζα υδροξυλίου ($\cdot\text{OH}$)

Η ρίζα υδροξυλίου είναι μια ισχυρότατη ρίζα η οποία μπορεί να « επιτεθεί » σε όλα τα βιομόρια του οργανισμού μεταξύ των οποίων είναι τα λιπίδια, οι πρωτεΐνες, οι υδατάνθρακες και το DNA. Κατά την παραγωγή και το σχηματισμό τους οι ελεύθερες ρίζες υδροξυλίου αποσπών ταχύτατα ηλεκτρόνια από τα διπλανά τους μόρια εξαιτίας του πολύ μικρού χρόνου ημιζωής τους που είναι περίπου 10 δευτερόλεπτα. Οι ρίζες υδροξυλίου μπορούν να παραχθούν μέσω των αντιδράσεων Fenton και Haber-Weiss μη ενζυμικά παρουσία ιόντων μετάλλων Fe^{2+} και Cu^+ καθώς και όταν το σώμα εκτίθεται σε χαμηλού μήκους ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία, όπως οι ακτίνες γ. Οι ακτίνες αυτές διασπών το νερό (H_2O) στο σώμα προς σχηματισμό ριζών υδροξυλίου. $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}^+ + \text{OH}^-$ (Pastor N, 2000) (Halliwell, 2015) (Γιαννακοπούλου, 2009) (Liochev SI, 1994)

1.1.1.3 Ρίζες υπεροξειδίου και αλκοξυλίου ($\text{RO}_2\cdot$ και $\text{RO}\cdot$)

Οι ρίζες υπεροξειδίου και οι αλκοξυλίου θεωρούνται ισχυροί οξειδωτικοί παράγοντες και παίρνουν μέρος στη διαδικασία της λιπιδικής υπεροξειδωσης. Ο σχηματισμός των υπεροξειδίων γίνεται μέσω μίας αντίδρασης η οποία απαιτεί τη δράση ενός ισχυρού οξειδωτικού παράγοντα σε οργανικές ενώσεις για δημιουργία νέων ελεύθερων ριζών που αντιδρούν με το O_2 των βιολογικών υγρών. Ακολούθως, η απόσπαση ενός ηλεκτρονίου από ένα διαφορετικό μόριο μετατρέπει τα υπεροξείδια σε σταθερότερες δομές. Η διάσπασή τους επιτυγχάνεται μόνο με παρουσία μετάλλων μετάπτωσης όπως ο δισθενής σίδηρος (Fe^{2+}) με δημιουργία εκ νέου ριζών υπεροξειδίου και αλκοξυλίου. Οι

αντιδράσεις που λαμβάνουν χώρα ευθύνονται για την υπεροξειδωση των λιποπρωτεϊνών καθώς και των μεμβρανών του κυττάρου, παίζοντας καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση παθολογικών καταστάσεων. Εν κατακλείδι, ορισμένες ρίζες υπεροξειδίου και αλκοξυλίου αρωματικών ενώσεων εμφανίζουν μειωμένη δράση εξαιτίας του μονήρους ηλεκτρονίου που διαχέεται στο βενζολικό δακτύλιο. Οι ρίζες αυτές μπορούν να δράσουν ως αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί δραστικών ελεύθερων ριζών. (Valko M, 2007) (Brieger K, 2012)

1.1.1.4 Ρίζα υδροπεροξυλίου (HOO·)

Η απλούστερη ρίζα είναι η ρίζα υδροπεροξυλίου. Είναι η πρωτονιομένη μορφή του ανιόντος του υπεροξειδίου και ευθύνεται για την υπεροξειδωση των λιπιδίων. (Γιαννακοπούλου, 2009)

1.1.1.5 Υπεροξείδιο του υδρογόνου (H₂O₂)

Το υπεροξείδιο του υδρογόνου μπορεί να μην είναι ρίζα αλλά συγκαταλέγεται στις ενεργές μορφές οξυγόνου. Αν και η οξειδωτική ικανότητα εμφανίζεται μειωμένη, μπορεί να μετατραπεί σε μια πολύ δραστική ρίζα τη ρίζα υδροξυλίου με τις αντιδράσεις Fenton και Haber-Weiss μη ενζυμικά παρουσία ιόντων μετάλλων Fe²⁺ και Cu⁺. Συμπληρωματικά, μπορεί να διαχέεται με ευκολία μέσω των κυτταρικών μεμβρανών και να μετατρέπεται σε ρίζα υδροξυλίου μέσα στις διάφορες υποκυτταρικές μονάδες στο εσωτερικό του κυττάρου προκαλώντας σημαντικές βλάβες. (Γιαννακοπούλου, 2009)

1.1.2 Δραστικές μορφές αζώτου

1.1.2.1 Μονοξείδιο του αζώτου (NO·)

Η ρίζα μονοξειδίου του αζώτου είναι η κύρια πηγή ελευθέρων ριζών αζώτου, έχει μικρή οξειδωτική ικανότητα αλλά μεγάλη ικανότητα διάχυσης. Η ρίζα NO· εμφανίζει εκλεκτική δραστηριότητα και μπορεί να αντιδράσει με πρωτεΐνες που περιέχουν ομάδες

δισθενούς και τρισθενούς σιδήρου (Fe^{2+} και Fe^{3+}) με θείο, με το σουπεροξειδίο ($O_2^{\cdot-}$) και το μοριακό οξυγόνο (O_2) καθώς και με άλλες ρίζες πρωτεϊνών και λιπών. Η σύνθεση του μονοξειδίου του αζώτου πραγματοποιείται από την αντίδραση οξείδωσης της L-αργινίνης προς κιτρουλλίνη με ενζυμική κατάλυση από τη συνθετάση του NO. Η ρίζα αν βρεθεί σε μεγάλες συγκεντρώσεις έχει ικανότητα αντίδρασης με το οξυγόνο ή το σουπεροξειδίο και να μετατραπεί σε άλλες δραστικές μορφές αζώτου με συνέπεια να είναι ιδιαίτερα τοξικό για τις κυτταρικές δομές. (Γιαννακοπούλου, 2009)

1.1.2.2 Νιτρικό υπεροξειδίο (ONOO-)

Η ρίζα νιτρικού υπεροξειδίου (ONOO-) είναι η πιο δραστική ρίζα αζώτου και χαρακτηρίζεται από ευκολία διάχυσης μέσω των κυτταρικών μεμβρανών. Η παραγωγή του νιτρικού υπεροξειδίου γίνεται από αντίδραση του μονοξειδίου του αζώτου με οξυγόνο ή με ανιόν υπεροξειδίου. Το ONOO- αντιδρά με βιομόρια του οργανισμού όπως οι πρωτεΐνες και οι θειαλκοόλες επιφέροντας αλλαγές στην λειτουργία τους ή οδηγώντας στην καταστροφή τους. Τέλος, η ρίζα αντιδρά με το διοξειδίο του άνθρακα CO_2 με αποτέλεσμα την παραγωγή ασταθών προϊόντων. (Γιαννακοπούλου, 2009) (Valko M, 2007)

1.2 ΠΗΓΕΣ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ

Οι ελεύθερες ρίζες είτε προσλαμβάνονται εξωγενώς είτε παράγονται ενδογενώς στο ανθρώπινο σώμα.

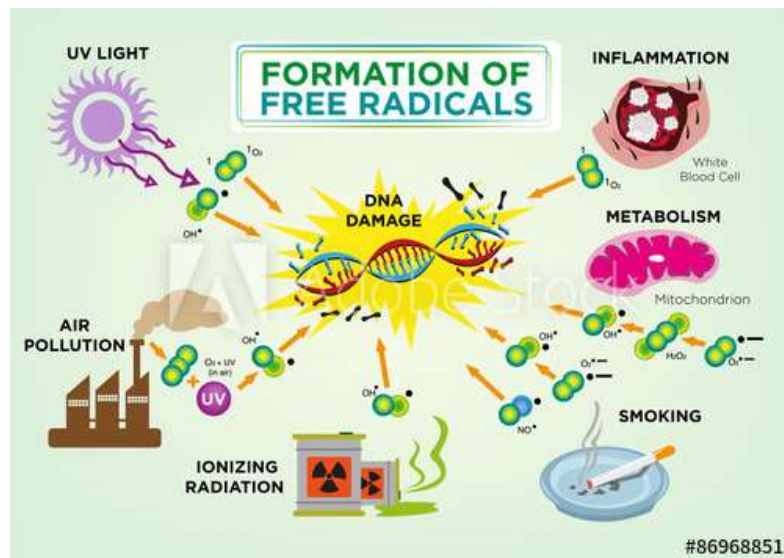
1.2.1 Εξωγενείς πηγές

Υπάρχουν ποικίλοι παράγοντες που συντελούν στη δημιουργία των ελεύθερων ριζών στον οργανισμό, όπως είναι το όζον και η ρύπανση της ατμόσφαιρας, η ηλιακή και η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία και τα βιομηχανικά απόβλητα. Συμπληρωματικά, η

διατροφή και κάποια φάρμακα φέρουν ευθύνη για την παραγωγή ελευθέρων ριζών. Τέλος, ο καπνός του τσιγάρου, το αλκοόλ και άλλες ξενοβιοτικές ουσίες, όπως διάφορες τοξίνες και τα εντομοκτόνα (Εικόνα 1). (Halliwell, 2015)

1.2.2 Ενδογενείς πηγές

Η πλειονότητα των ελευθέρων ριζών παράγεται ενδογενώς από τον ίδιο τον οργανισμό κατά τη διαδικασία βιοχημικών αντιδράσεων όπως της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, που πραγματοποιείται στην εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων και στα υπεροξειδώματα. Πιο συγκεκριμένα, οι ελεύθερες ρίζες που αναπτύσσονται ενδογενώς οφείλονται στις καύσεις του οργανισμού και στο σύνολο των μεταβολικών διαδικασιών που λαμβάνουν χώρα σε αυτόν όπως ο μεταβολισμός των κατεχολαμινών και η κυτταρική αναπνοή. (Halliwell, 2015)



Εικόνα 1. Πηγές καταστροφής ελευθέρων ριζών. (Halliwell, 2015)

1.3 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ ΣΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΣΤΑ ΒΙΟΜΟΡΙΑ

Όταν οι ελεύθερες ρίζες σχηματιστούν προσβάλλουν μακρομόρια του οργανισμού προκαλώντας μια σειρά από αλυσιδωτές αντιδράσεις οι οποίες είναι βλαπτικές όχι μόνο για το κύτταρο αλλά και για τον οργανισμό. Αν οι αλυσιδωτές αντιδράσεις επαναλαμβάνονται αδιάκοπα, μπορούν να οδηγήσουν στην πλήρη καταστροφή του βιολογικού υλικού. Επιπρόσθετα, ευθύνονται για την οξειδωτική βλάβη του γενετικού υλικού, των πρωτεϊνών και για την υπεροξείδωση των λιπιδίων των μεμβρανών και των λιποπρωτεϊνών. (Blokchina O, 2003)

1.3.1 Οξείδωση DNA

Η ρίζα υδροξυλίου αλληλεπιδρά σχεδόν με όλα τα συστατικά του DNA, προκαλώντας βλάβη τόσο στις βάσεις πουρίνης και πυριμιδίνης όσο και στο σκελετό των δεοξυριβοζών. Οι ρίζες υδροξυλίου, οξυγόνου και αζώτου προκαλούν οξειδωτική βλάβη στα νουκλεϊνικά οξέα DNA και RNA. Η οξείδωση του DNA από ρίζες υδροξυλίου πραγματοποιείται μετά από δέσμευση ιόντων Fe^{2+} , η οποία προκαλεί την τοπική παραγωγή ελευθέρων ριζών. Η παραγωγή 8- υδροξυγουανίνης κατά την οξείδωση γουανίνης αποτελεί δείκτη της οξείδωσης του DNA. Η τροποποίηση του γενετικού υλικού με αμείωτο ρυθμό μπορεί να οδηγήσει σε μεταλλάξεις, καρκινογένεση ακόμη και σε γήρανση. (Γιαννακοπούλου, 2009) (Marnett, 2000) (Cadet J, 1994) (Valko M, 2006) (Dizdaroglu, 1991)

1.3.2 Οξείδωση πρωτεϊνών

Οι ελεύθερες ρίζες εμφανίζονται ιδιαίτερα οξειδωτικές για τα αμινοξέα των πρωτεϊνών, κυρίως την ιστιδίνη, τη λυσίνη, την προλίνη και την αργινίνη. Πιο συγκεκριμένα, προκαλούν διάσπαση των πεπτιδικών δεσμών ή αλλαγές στη δομή τους οδηγώντας σε

δυσλειτουργία την πρωτεΐνη. Το είδος των αμινοξέων που περιέχουν καθορίζει το βαθμό της οξειδωτικής βλάβης. Τα αμινοξέα που μπορούν με σχετική ευκολία να οξειδωθούν είναι αυτά που περιέχουν θειούχες ομάδες και ακόρεστους δεσμούς. Η συγκέντρωση των πρωτεϊνικών καρβονυλίων που παράγονται από την οξείδωση των αμινοξέων αποτελεί το μέτρο της οξείδωσης των πρωτεϊνών από τις ελεύθερες ρίζες. (Γιαννακοπούλου, 2009) (Stadtman, 2006)

1.3.3 Υπεροξείδωση λιπιδίων

Οι ελεύθερες ρίζες προσβάλλουν τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα που βρίσκονται συνδεδεμένα στα φωσφολιποειδή, τα οποία αποτελούν τα βασικά συστατικά των κυτταρικών μεμβρανών και των λιποπρωτεϊνών αλλά και τη χοληστερόλη. Ξεκινά ένας μηχανισμός λιπιδικής υπεροξείδωσης η οποία αποτελείται από τρία στάδια: την έναρξη, τη διάδοση και τον τερματισμό. Η υπεροξείδωση μπορεί να προκληθεί από οποιαδήποτε ελεύθερη ρίζα, με την προϋπόθεση να είναι τόσο δραστική, ώστε να μπορεί να αποσπάσει ένα άτομο υδρογόνου (H) από μια μεθυλομάδα. Οι αντιδράσεις που αρχίζουν απαρτίζονται από τη ρίζα υδροξυλίου, τη ρίζα αλκοξειδίου και τη ρίζα υπεροξειδίου. Όσον αφορά τις τελευταίες μόλις σχηματιστούν μετατρέπονται μέσω μιας διαδικασίας κυκλοποίησης σε ενδοπεροξειδία, πρόδρομα προϊόντα της μαλονδιαλδεΐδης και τελικώς σε προϊόντα της υπεροξείδωσης που είναι η μαλονδιαλδεΐδη (MDA) και η 4-υδροξυ-2-νονενάλη (HNE). Η μαλονδιαλδεΐδη παρουσιάζει μεταλλαξιογόνο δράση στα κύτταρα των βακτηρίων και των θηλαστικών και είναι καρκινογόνος για τους επίμυες. Η δράση της 4-υδροξυ-2-νονενάλη είναι ήπια μεταλλαξιογόνος αλλά αποτελεί το κύριο τοξικό προϊόν της υπεροξείδωσης των λιπιδίων. Η συνεχής οξείδωση λιπιδίων της μεμβράνης επιφέρει επιβλαβή επακόλουθα σε αυτήν τα οποία αφορούν: τη λειτουργία της, τη διαπερατότητά της και τη ρευστότητα αυτής. Η υπεροξείδωση των λιπιδίων σχετίζεται με παθήσεις όπως: οι φλεγμονές, η αθηροσκλήρωση και ο καρκίνος. (Γιαννακοπούλου, 2009) (Siems WG, 1995) (Klaunig JE, 2004) (Valko M, 2006)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 : ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ

2.1 ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ : ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ Η ΔΡΑΣΗ ΤΟΥΣ

Τα θηλαστικά συμπεριλαμβανομένων των ανθρώπων έχουν αναπτύξει μια σειρά αντιοξειδωτικών αμυντικών συστημάτων για την προστασία ζωτικών βιομορίων από ROS και σχετικές βλάβες που προκαλούνται από είδη. Πρόκειται για φυσικές ουσίες οι οποίες στοχεύουν στην προστασία του οργανισμού, μειώνοντας ή αποτρέποντας την οξειδωτική διαδικασία. Οι αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί εδρεύουν στο κυτταρόπλασμα, στην κυτταρική μεμβράνη και στον εξωκυττάριο χώρο. Τα αντιοξειδωτικά προλαμβάνουν την οξείδωση και θεωρούνται ενώσεις ζωτικής σημασίας για την παραγωγή ενέργειας και την ομαλή λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Ως αντιοξειδωτικό ορίζεται οποιαδήποτε ουσία η οποία δεσμεύει τις ελεύθερες ρίζες και παρεμποδίζει την οξείδωση των κυττάρων του οργανισμού. (Γιαννακοπούλου, 2009) (Τσιρίβας Ε, Βαρβαρέσου Α, Παπαγεωργίου Σ. , 2013) (Blokhdina O, 2003)

Ανάλογα με τον τρόπο που δρουν τα αντιοξειδωτικά κατατάσσονται σε τρεις κατηγορίες:

1. Αντιοξειδωτικά που στοχεύουν άμεσα το υπάρχον ROS.
2. Αντιοξειδωτικά που αποτρέπουν τη δημιουργία ROS από τα κύτταρα.
3. Αντιοξειδωτικά που στοχεύουν στη διόρθωση των βλαβών που επιφέρουν τα ROS.

Τα αντιοξειδωτικά συστήματα μπορεί να είναι ενδογενή συστήματα ή εξωγενή συστήματα. (Cadenas, 1997)

2.2 ΕΝΔΟΓΕΝΗ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

Τα ενδογενή αντιοξειδωτικά τα παράγει ο ίδιος ο οργανισμός και είναι είτε ενζυμικά συστήματα που δρουν με την παρουσία άλλων ουσιών όπως βαρέων μετάλλων είτε μη ενζυμικές ουσίες. Οι δύο αυτοί αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί συνεργάζονται μεταξύ τους στοχεύοντας την εκκαθάριση του οργανισμού από τις ελεύθερες ρίζες. (Cristian O, 2009)

2.2.1 Ενζυμικοί αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί

Τα πιο βασικά ένζυμα του ανθρώπινου οργανισμού που απαρτίζουν αυτήν την κατηγορία και δρουν ενάντια στο οξειδωτικό stress είναι:

- Η καταλάση (Catalase, CAT)
- Η υπεροξειδική δισμουτάση (Superoxide dismutase, SOD)
- Η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (Glutathione peroxidase, GPx)
- Η αναγωγή της γλουταθειόνης (Glutathione reductase, GR)
- Οι Υπεροξυρεδοξίνες (peroxiredoxins, Prx)

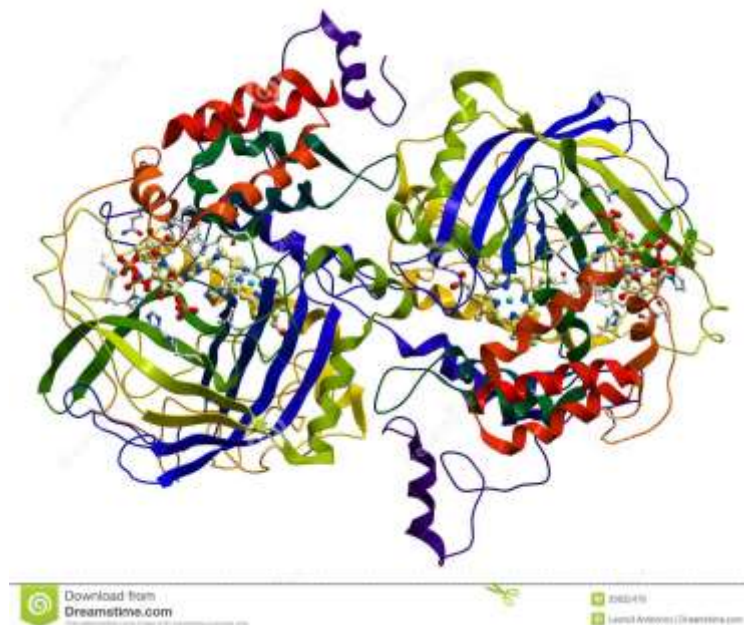
2.2.1.1 Καταλάση (CAT)

Η καταλάση είναι ένα ενδοκυττάριο αντιοξειδωτικό ένζυμο του αίματος το οποίο παράγεται φυσικά στον οργανισμό, περιέχει σίδηρο και βρίσκεται στα υπεροξεισωμάτια και σε μικρότερο βαθμό στα μικροσωμάτια και στο κυτταρόπλασμα, οργανίδια των κυττάρων. Η κύρια δράση της καταλάσης είναι η μετατροπή του υπεροξειδίου του υδρογόνου σε νερό και μοριακό οξυγόνο ($2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$). (Γιαννακοπούλου, 2009) Η καταλάση είναι ένα από τα πιο αποτελεσματικά ένζυμα που βρίσκονται στα κύτταρα. Κάθε μόριο καταλάσης μπορεί να μετατρέψει εκατομμύρια μόρια του υπεροξειδίου του υδρογόνου σε αβλαβές νερό και οξυγόνο κάθε λεπτό.

Η καταλάση δρα συνεργαστικά με την υπεροξειδική δισμουτάση για την πρόληψη των ελευθέρων ριζών στον οργανισμό, μετατρέποντας το υπεροξείδιο του υδρογόνου σε οξυγόνο και νερό. Η πλειονότητα των τύπων καταλάσης είναι τετραμερή αποτελούμενα

από τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες 500 αμινοξέων με ένα μόριο αίμης (Fe^{3+} πρωτοπορφυρίνη) στο ενεργό κέντρο κάθε υπομονάδας (Εικόνα 2). Μόνο το τετραμερές είναι ενεργό, ενώ η διάσπαση σε υπομονάδες συνεπάγεται και απώλεια της ενεργότητας του ενζύμου. Επιπρόσθετα, η απουσία καταλάσης ή ο σχηματισμός ανενεργών μορφών του ενζύμου δεν έχει εμφανείς δυσμενείς επιπτώσεις για τους οργανισμούς, αν και εμφανίζουν αυξημένη ευαισθησία σε υψηλές συγκεντρώσεις H_2O_2 . Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η απομάκρυνση του υπεροξειδίου του υδρογόνου επιτυγχάνεται με άλλα συστήματα που αναπληρώνουν την έλλειψη της καταλάσης.

Η καταλάση είναι ένα αντιοξειδωτικό ένζυμο που προστίθεται σε αντιγηραντικά καλλυντικά. (Rahal A, 2014) (Michiels C, 1994), (GOODSELL, 2004) (Rosen GM, 1999) (Heck DE, 2010) (Goyal MM, 2010) (Baureder M, 2014)



Εικόνα 2. Τρισδιάστατη αναπαράσταση της δομής της καταλάσης. (Goyal MM, 2010)

2.2.1.2 Υπεροξειδική δισμουτάση (SOD)

Η δισμουτάση του υπεροξειδίου του υδρογόνου αποτελεί τη σημαντικότερη αντιοξειδωτική άμυνα στα κύτταρα που χρησιμοποιούν οξυγόνο. Επιπλέον, είναι βασικό αντιοξειδωτικό ένζυμο που έχει ως κύρια δράση την κατάλυση των αντιδράσεων μετατροπής της δραστηκής ρίζας του οξυγόνου (O_2^-) είτε προς μοριακό οξυγόνο (O_2) είτε προς υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2). (Γιαννακοπούλου, 2009). Οι δραστηκές ρίζες οξυγόνου παράγονται ως παραπροϊόν του μεταβολισμού του οξυγόνου και προξενούν πολλούς τύπους κυτταρικών βλαβών. Το υπεροξείδιο του υδρογόνου είναι επιβλαβές για το κύτταρο και αποικοδομείται από άλλα ένζυμα όπως η καταλάση.

Η SOD έχει διττή δράση ως αντιοξειδωτικό και αντιφλεγμονώδες ένζυμο, συμβάλλοντας στην εκκαθάριση των ελεύθερων ριζών από το σώμα αποτρέποντας τις προ καρκινικές μεταβολές των κυττάρων. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι τα επίπεδα της υπεροξειδικής δισμουτάσης μειώνονται με την πάροδο της ηλικίας, ενώ τα επίπεδα των ελεύθερων ριζών αυξάνονται, η SOD συμβάλλει στην παραγωγή ινοβλαστών δίνοντας τη δυνατότητα χρήσης της για αντιγηραντική θεραπεία.

Το ένζυμο υφίστανται σε διάφορες ισομορφές οι οποίες επιτελούν παρόμοιες λειτουργίες αλλά αποκλίνουν ως προς τη φύση του μετάλλου στο ενεργό κέντρο, τη σύνθεση των αμινοξέων, τους συμπαράγοντες, τον αριθμό υπομονάδων και ως προς τη θέση τους στο κύτταρο. Η υπεροξειδική δισμουτάση απαντάται σε δυο μορφές όσον αφορά στην παρουσία μετάλλων στο μόριο του ενζύμου, η κάθε μορφή διαδραματίζει διαφορετικό ρόλο στα κύτταρα. Η μία μορφή είναι χαλκού / ψευδαργύρου (Cu/Zn) SOD και έχει ως στόχο την προστασία του κυτταροπλάσματος του κυττάρου, η δεύτερη μορφή είναι μαγγανίου (Mn) SOD και παρέχει προστασία στα μιτοχόνδρια από τις βλάβες των ελεύθερων ριζών. Τέλος, υπάρχουν δύο ακόμη μορφές SOD, η σιδήρου (Fe) SOD και η νικελίου (Ni) SOD, αλλά δεν απαντώνται στον άνθρωπο. (Γιαννακοπούλου, 2009)

Όσον αφορά στις πολυπεπτιδικές αλυσίδες της υπεροξειδικής δισμουτάσης υπάρχουν τρεις διαφορετικοί τύποι : Καταρχάς, η κυτταροπλασματική CuZn-SOD που το γονίδιο της βρίσκεται στο χρωμόσωμα 21 και είναι ομοδιμερής αποτελούμενο από δύο ταυτόσημες υπομονάδες με μοριακό βάρος 32 kDa, αποτελεί το 70% των ισομορφών της δισμουτάσης. Ο τύπος αυτός εδρεύει στο κυτταρόπλασμα αλλά και σε μικρότερο βαθμό στον πυρήνα του κυττάρου καθώς και στο διαμεμβρανικό χώρο των μιτοχονδρίων. Η

CuZn-SOD εντοπίζεται σε πληθώρα οργάνων του ανθρώπου, στα επιθήλια και σε όλους τους τύπους των φαγοκυττάρων. Ακολούθως, η εξωκυττάρια CuZn-SOD που το γονίδιο της βρίσκεται στο χρωμόσωμα 4 και είναι τετραμερής γλυκοπρωτεΐνη, έχει μοριακό βάρος 135 kDa και εμφανίζει υψηλή συγγένεια με την ηπαρίνη και άλλες θεικές γλυκοζαμινογλυκάνες όπως και για το κολλαγόνο τύπου 1. Ο τύπος αυτός υπάρχει σε υψηλές συγκεντρώσεις τόσο στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων όσο στους πνεύμονες. (Antonyuk SV, 2009) Τέλος, η μιτοχονδριακή Mn-SOD που το γονίδιο της βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6 και είναι τετραμερής, έχει τέσσερις υπομονάδες η κάθε μία από τις οποίες έχει μοριακό βάρος 95 kDa. Ο συγκεκριμένος τύπος βρίσκεται μόνο στα μιτοχόνδρια και τους παρέχει αντιοξειδωτική προστασία καθώς σε αυτά μεταβολίζεται σε ποσοστό 95% το οξυγόνο των κυτταρικών δομών. (Rahal A, 2014) (Michiels C, 1994) (Whittaker, 2000) (Whittaker, 2010) (Rosen GM, 1999) (McCord JM, 2014)

2.2.1.3 Υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx)

Το ένζυμο υπεροξειδάση της γλουταθειόνης ανήκει σε μια οικογένεια υπεροξειδασών όπου ανάγεται το υπεροξείδιο του υδρογόνου σε αβλαβές νερό και τα οργανικά υπεροξείδια σε αλκοόλες. Η αναγωγή επιτυγχάνεται με ηλεκτρόνια από την οξείδωση του τριπεπτιδίου της γλουταθειόνης και οι αντιδράσεις που λαμβάνουν χώρα είναι οι ακόλουθες:



Το υπόστρωμα για να δράσει η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης είναι η γλουταθειόνη και κατά την πραγματοποίηση της αντίδρασης οξειδώνεται σε GSSG. Κάθε δύο μόρια γλουταθειόνης δίνουν ένα υδρογόνο από τη δισουλφοδρυλική τους ομάδα για την αναγωγή του υπεροξειδίου του υδρογόνου ή του οργανικού υπεροξειδίου και ακολούθως ενώνονται με σχηματισμό δισουλφιδικού δεσμού. Έπειτα, η οξειδωμένη μορφή της γλουταθειόνης ανάγεται με το ένζυμο αναγωγάση της γλουταθειόνης σε γλουταθειόνη ως εξής:



Στον ανθρώπινο οργανισμό υπάρχουν τέσσερις διαφορετικές ισομορφές του ενζύμου

GPx 1-4, η καθεμία από τις οποίες βρίσκεται σε διαφορετικές θέσεις μέσα στον κυτταρικό χώρο. Μερικές εντοπίζονται στο κυτταρόπλασμα, άλλες στα μιτοχόνδρια και κάποιες στο πλάσμα. Κοινό σημείο αναφοράς τους είναι η συνδεδεμένη με σελήνιο κυστεΐνη που όλες φέρουν στο ενεργό κέντρο τους, η δράση του ενζύμου εξαρτάται από την επάρκεια του σεληνίου στις τροφές. Όμως, διαφέρουν ως προς τον αριθμό των υπομονάδων, τη φύση του δεσμού με το σελήνιο στο ενεργό κέντρο, καθώς και ως προς τους μηχανισμούς κατάλυσης. Οι GPx 1-4 περιέχουν σελήνιο στον ενεργό τους κέντρο ενώ η GPx6 είναι μια σελινοπρωτεΐνη. Οι GPx 1-3 είναι τετραμερείς πρωτεΐνες ενώ η GPx 4 είναι μονομερής. Η κυριότερη ισομορφή του ενζύμου είναι η GPx1 και απαντάται σχεδόν στο σύνολο όλων των ιστών. (Γιαννακοπούλου, 2009) (Rahal A, 2014) (Ursini F, 1985) (Brigelius-Flohe R, 2013)

2.2.1.4 Αναγωγή της γλουταθειόνης (GR)

Η βιολογική δράση της αναγωγής της γλουταθειόνης είναι η μετατροπή της γλουταθειόνης από την οξειδωμένη της μορφή (GSSG) στην αναχθείσα GSH, ενώ ταυτόχρονα οξειδώνεται το NADPH σε NADP, βασική αντίδραση για την ομαλή λειτουργία του ερυθροκυττάρου. Η GR είναι ένα διμερές ένζυμο με μοριακό βάρος περίπου 50 kDa, φέρει δύο μόρια FAD στα ενεργά του κέντρα, τα οποία χρησιμοποιούν το NADPH για την αναγωγή της δισουλφιδικής γλουταθειόνης. (Γιαννακοπούλου, 2009) Μετέπειτα, το NADPH αναδημιουργείται με τη δράση του ενζύμου δεϋδρογονάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης μέσω του κύκλου της φωσφορικής πεντόζης. Κάποια δυσλειτουργία στον κύκλο είναι δυνατό να προκαλέσει όχι μόνο οξειδωτικό stress αλλά και λύση του κυττάρου. (Brewer TF, 2015)

Η αναγωγή της γλουταθειόνης είναι εξαιρετικά σταθερό ένζυμο και μελέτες αποδεικνύουν ότι η δραστηριότητά του παραμένει αμετάβλητη με την πάροδο του χρόνου γεγονός που το καθιστά σε αντίθεση με τα υπόλοιπα ένζυμα που εμφανίζουν μειωμένης δράσης σε βάθος χρόνου. (Lopez-Barea J, 1990) (Michiels C, 1994)

2.2.1.5 Υπεροξειρεδοξίνες (Prx)

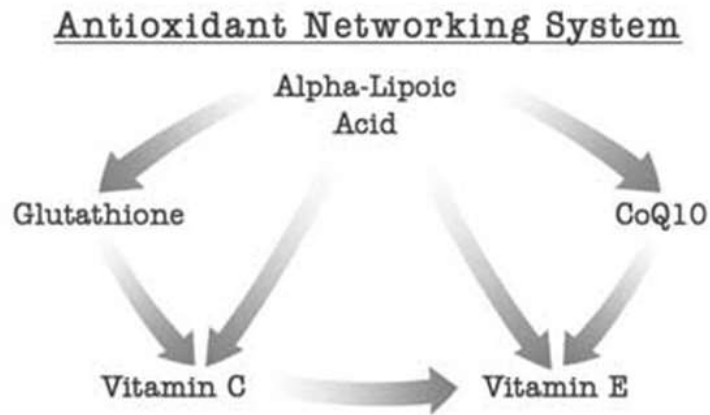
Οι υπεροξειρεδοξίνες είναι ένζυμα που αποσκοπούν στην προστασία των κυττάρων από τη βλαπτική επίδραση των δραστικών μορφών οξυγόνου. Εντοπίζονται σε όλα τα είδη κυττάρων, για την ακρίβεια αποτελούν περί το 1% των υδατοδιαλυτών πρωτεϊνών της κυτταρικής δομής και δεν απαιτούν ομάδες αίμης ή σελήνιο στο ενεργό τους κέντρο. Το μοριακό τους βάρος ανέρχεται στα 20-30 kDa και αξιοσημείωτο είναι ότι εμφανίζουν διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης τόσο για την προστασία του οργανισμού από το οξειδωτικό stress όσο για την ενίσχυση της ενδοκυττάριας μεταγωγής σημάτων.

Στα κύτταρα του ανθρώπου απαντώνται έξι διαφορετικές ισομορφές υπεροξειρεδοξίνης οι οποίες τείνουν να διαφέρουν ως προς τη δομή και το μηχανισμό κατάλυσης που ακολουθούν. Ο βασικός τους ρόλος είναι η αναγωγή του υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2) και άλλων οργανικών υπεροξειδίων σε νερό (H_2O) και αλκοόλες αντίστοιχα με τη χρήση των θειολικών ομάδων της θειορεδοξίνης. (Rosen GM, 1999) (Hanschmann EM, 2013)

2.2.2 Μη ενζυμικές αντιοξειδωτικές ουσίες

Τα ενδογενή μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά συστήματα αποτελούν μικρά μόρια που δύνανται να εξουδετερώσουν αλυσιδωτές αντιδράσεις οξειδοαναγωγής, ενισχύοντας τον οργανισμό. Τόσο οι ενζυμικοί όσο οι μη ενζυμικοί αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί συνεργάζονται μεταξύ τους να την εκκαθάριση του οργανισμού από τις ελεύθερες ρίζες. Τα κυριότερα φυσικά αντιοξειδωτικά που κατατάσσονται σε αυτήν την κατηγορία είναι (Εικόνα 3) :

- Η βιταμίνη E (Τοκοφερόλη)
- Η βιταμίνη C (Ασκορβικό οξύ)
- Το β-καροτένιο
- Το συνένζυμο Q10 (Ουβικινόνη)
- Η γλουταθειόνη (GSH)
- Το α-Λιποϊκό οξύ



Εικόνα 3. Μη ενζυμικό αντιοξειδωτικό δίκτυο. (Cadenas, 1997)

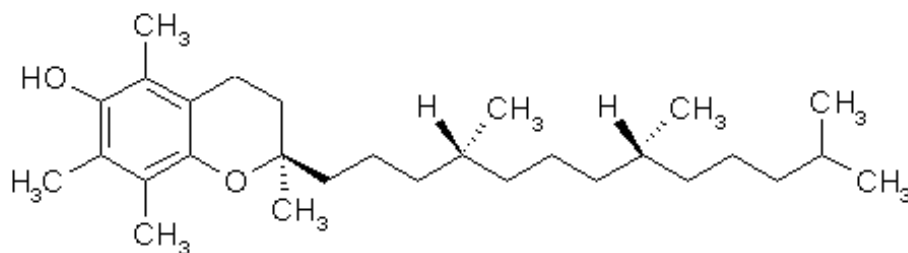
2.2.2.1 Βιταμίνη E (Τοκοφερόλη)

Η βιταμίνη E είναι ένα ισχυρό ενδογενές φυσικό λιποδιαλυτό αντιοξειδωτικό που βρίσκεται σε όλες τις κυτταρικές μεμβράνες του ανθρώπινου σώματος σε μικρά αποθέματα. Πρόκειται για μια ομάδα οργανικών ουσιών που περιέχουν μεθυλιωμένες φαινόλες και μια καρβονυλική αλυσίδα. Στη βιταμίνη E συγκαταλέγονται τέσσερις μορφές τοκοτριενόλης άλφα, βήτα, γάμα, δέλτα και τέσσερις μορφές τοκοφερόλης άλφα, βήτα, γάμα και δέλτα. (Γιαννακοπούλου, 2009) Οι δομές αυτές αποτελούνται από δύο δακτυλίους με αλυσίδα υδρογονανθράκων και είναι παρόμοιες μεταξύ τους (Εικόνα 4). Η πιο κοινή μορφή στον ανθρώπινο οργανισμό είναι αυτή της α-τοκοφερόλης που βρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες στους ιστούς και στο αίμα και συμβάλλει στη διατήρηση της ακεραιότητας της κυτταρικής μεμβράνης, αφού επιβραδύνει την καταστροφή της. (Cristian O, 2009) (Jiang, 2019)

Η βιταμίνη E δρα προστατευτικά για τα κύτταρα και τις κυτταρικές δομές των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων εξουδετερώνοντας τις ελεύθερες ρίζες, εμποδίζει την

οξειδωση τόσο των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας όσο των κορεσμένων λιπαρών οξέων που η τιμή τους αυξάνεται ως επακόλουθο μιας ανισορροπίας μεταξύ της παραγωγής και της απομάκρυνσης αντιδραστικών ειδών οξυγόνου και αζώτου μέσα στις μεμβράνες των κυττάρων. (Miyazawa T, 2019) (Engin, 2009) Πιο συγκεκριμένα, βοηθά στη σταθεροποίηση της κυτταρικής μεμβράνης των κυττάρων, αποτελεί ρυθμιστικό παράγοντα για τις οξειδωτικές αντιδράσεις και έχει ζωτικής σημασίας επακόλουθα στα ερυθρά και τα λευκά αιμοσφαίρια που περνούν από τους πνεύμονες. Συμπληρωματικά, η άλφα-τοκοφερόλη προστατεύει από την οξειδωση τη βιταμίνη Α, την καροτίνη, τις σεξουαλικές ορμόνες και τις ορμόνες που παράγονται από το βλεννογόνο και τα επινεφρίδια. Η βιταμίνη Ε είναι διαλυτή στα λίπη και τους οργανικούς διαλύτες αλλά αδιάλυτη στο νερό. Είναι σταθερή στο φως, τη θερμοκρασία, τα οξέα και τα αλκάλια, χωρίς την παρουσία αέρα. Καταστρέφεται από οξειδωτικά μέσα, ψύξη και το υπεριώδες φως. Τέλος, η βιταμίνη Ε έχει συνεργιστική δράση με τη βιταμίνη C, το διαιτητικό σελήνιο (συμπαράγοντας της γλουταθειόνης) και άλλα ένζυμα όπως η υπεροξειδική δισμουτάση και η καταλάση. Είναι απαραίτητη βιταμίνη και η έλλειψη της είναι συνδεδεμένη με την εμφάνιση ποικίλων προβλημάτων του οργανισμού. (Lee GY, 2018) Συμπερασματικά, η βιταμίνη Ε θωρακίζει τα κύτταρά του οργανισμού ενάντια στις συνεχείς επιθέσεις που δέχονται από τις ελεύθερες ρίζες. (Rahal A, 2014) (Zingg, 2019)

Η βιταμίνη Ε είναι ένα αντιοξειδωτικό που προστίθεται σε πληθώρα καλλυντικών προϊόντων όπως είναι τα αφρόλουτρα και σαπούνια, τα γαλακτώματα, οι κρέμες και οι μάσκες προσώπου. Η ικανότητα της βιταμίνης Ε να σταθεροποιείται στο νερό όχι μόνο την καθιστά εύχρηστη για τη σύνθεση προϊόντων αλλά και χρησιμοποιείται σε καλλυντικά για να διασφαλίσει την ακεραιότητα άλλων συστατικών. Τα οφέλη της βιταμίνης Ε είναι πολυάριθμα και σημαντικά. Αρχικά, συμπεριλαμβάνεται σε ενυδατικά προϊόντα διότι εμποδίζει τη διαδερμική απώλεια ύδατος και έτσι καταπολεμά την ξηρότητα της επιδερμίδας. Συμπληρωματικά, ενσωματώνεται σε αντηλιακά προϊόντα για την προστασία από τις δυσμενείς επιδράσεις της υπεριώδους ακτινοβολίας αλλά και σε καταπραϋντικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται μετά από έκθεση στον ήλιο για μείωση της ερυθρότητας του δέρματος. Ακόμη, η βιταμίνη Ε ή α-τοκοφερόλη έχει μαλακτική και αντιγηραντική δράση στην φωτογηρασμένη επιδερμίδα. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι είναι ζωτικής σημασίας για την καλή εμφάνιση της επιδερμίδας που συνεπάγεται μειωμένες ρυτίδες και δυσχρωμίες και εξαιτίας αυτού η χρήση της είναι επιτακτική στα αντίστοιχα προϊόντα. (Πλέσσας, 2010)



Εικόνα 4. Δομή της βιταμίνης E (α-τοκοφερόλης). (Πλέσσας, 2010)

2.2.2.2 Βιταμίνη C (Ασκορβικό οξύ)

Η βιταμίνη C είναι μια ισχυρή αντιοξειδωτική υδατοδιαλυτή οργανική ένωση που ως φυσική μορφή είναι μια λευκή, άοσμη κρυσταλλική σκόνη, ιδιαίτερα ανθεκτική στην ξηρασία του περιβάλλοντος και σταθερή στο φως και στον αέρα. (Γιαννακοπούλου, 2009) Το ασκορβικό οξύ είναι μια πολυαλκοόλη που φέρει έναν πενταμελή ετεροκυκλικό δακτύλιο, μπορεί να οξειδώνεται και δίνει ασκορβική ρίζα και διϋδροασκορβικό οξύ (Εικόνα 5). Ειδικότερα, εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες που προκαλούν οι περιβαλλοντικές συνθήκες, γεγονός που της προσδίδει αντιοξειδωτική δράση και συμβάλλει στην προστασία των LDL λιπιδίων από οξειδωτική βλάβη. Ταυτόχρονα, ενισχύει την παραγωγή της γλουταθειόνης που είναι το ισχυρότερο αμυντικό όπλο του οργανισμού έναντι των ελεύθερων ριζών. Επίσης, η βιταμίνη C ωθεί τους ινοβλάστες στη φυσική σύνθεση κολλαγόνου και ελαστίνης, διατηρώντας την ακεραιότητά τους. (Γιαννακοπούλου, 2009) Όμως, η αποικοδόμησή της από εξωτερικούς παράγοντες αλλάζουν την εμφάνιση του δέρματος το οποίο εμφανίζεται θαμπό, γηρασμένο με πρόωρη εμφάνιση ρυτίδων. Εκτός της βασικής μορφής χρησιμοποιούνται και παράγωγα της βιταμίνης C με σημαντικά οφέλη για την υγεία παραδείγματος χάριν το L-ασκορβικό οξύ, οι εστέρες και τα άλατα αυτού με μαγνήσιο και φωσφόρο, το φωσφορικό νάτριο του ασκορβικού οξέος, τα πολυπεπίδια του ασκορβικού οξέος, ο παλμιτικός εστέρας ασκορβικού οξέος και ο στεαρικός εστέρας του ασκορβικού οξέος και τέλος, το

ασκορβικό οξύ της χιτοσάνης. Η παρουσία μεγάλης ποσότητας σιδήρου προσδίδει στη βιταμίνη C προ-οξειδωτική δράση. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι επιδρά στον τρισθενή σίδηρο (Fe^{3+}) και τον ανάγει σε δισθενή σίδηρο (Fe^{2+}). Ο δισθενής σίδηρος όχι μόνο συμμετέχει στην αντίδραση Fenton παράγοντας ρίζες υδροξυλίου αλλά και αντιδρά με το μοριακό οξυγόνο δημιουργώντας τη δραστική υπεροξειδική ρίζα. Η μεταβολή αυτή σε οξειδωτικό μέσο είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τη συγκέντρωση των μεταλλικών ιόντων στο περιβάλλον. Κατά κανόνα το ασκορβικό οξύ έχει αντιοξειδωτική δράση διότι ο σίδηρος προσδένεται σε πρωτεΐνες όπως η φεριτίνη και η συγκέντρωση σε ελεύθερα ιόντα είναι μικρή.

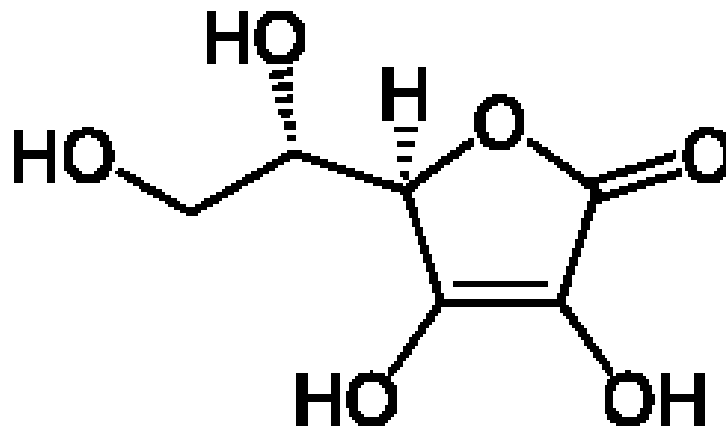
Η βιταμίνη C εξαιτίας της αντιοξειδωτικής της ικανότητας χρησιμοποιείται σε προϊόντα βελτίωσης της γηρασμένης όψης του δέρματος καθώς και σε αντηλιακά προϊόντα με σκοπό τη φωτοπροστασία της επιδερμίδας από τη βλαπτική επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας και κατά συνέπεια ολόκληρου του οργανισμού. Η δράση της βιταμίνης αυξάνεται και δίνει μέγιστα αποτελέσματα με συνεργασία της βιταμίνης E. (Γιαννακοπούλου, 2009) (Rahal A, 2014) (Πλέσσας, 2010) Συνοψίζοντας, το ασκορβικό οξύ παίζει καθοριστικό ρόλο στην υγεία του οργανισμού και στη διασφάλιση ενός υγιούς δέρματος ως αποτέλεσμα της αντιοξειδωτικής της δράσης.

Η βιταμίνη C είναι ένα αντιοξειδωτικό που εμπεριέχεται σε αρκετά κοσμητολογικά προϊόντα. Η περιεκτικότητά και η δράση της στα προϊόντα κυμαίνεται και εξαρτάται από τις συνθήκες επεξεργασίας και τον τρόπο εισαγωγής της βιταμίνης στο προϊόν.

Γενικά, η βιταμίνη C είναι σχετικά ασταθής και πρέπει να εισάγεται με pH περίπου 2,3 για να μπορεί το δέρμα να την απορροφήσει. Η βιταμίνη C είναι ένα μικρό μόριο που εμφανίζει μεγάλη συγγένεια με το δέρμα και όταν εφαρμόζεται τοπικά και απορροφάται από αυτό μπορεί να παραμείνει σε αυτό για 3 ημέρες και δεν αφαιρείται ούτε με τριβή, ούτε με νερό, ούτε με την εκδήλωση ιδρώτα. Καταρχάς, η βιταμίνη C ή αλλιώς ασκορβικό οξύ είναι μια ουσία που δρα ενεργά στη σύνθεση και στη διατήρηση της ακεραιότητας του κολλαγόνου. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω διέγερσης των ινοβλαστών ώστε να παράγουν κολλαγόνο και ελαστίνη. Παράλληλα, καθυστερεί την εμφάνιση πρόωρων ρυτίδων και λειαιίνει τις ήδη υπάρχουσες προσδίδοντας ελαστικότητα στο δέρμα. Απόρροια των προαναφερθέντων είναι η ενσωμάτωση της σε αντιγηραντικά προϊόντα. Ακολούθως, μελέτες έδειξαν ότι η βιταμίνη C είναι τόσο δραστική απέναντι στις φθορές της υπεριώδους ακτινοβολίας που δρα ενάντια στη φωτογήρανση, ενώ

μπορεί ακόμη να την αναστρέψει και να προστατέψει το δέρμα. Χάρη σε αυτό μπορεί να αποτελέσει συστατικό των αντηλιακών προϊόντων. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η βιταμίνη C βρίσκεται σε προϊόντα για την ακμή καθώς έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες με αποτέλεσμα να καταπολεμά την ακμή και τα σημάδια της και να μειώνει την οξείδωση του σμήγματος που οφείλεται στη UVA ηλιακή ακτινοβολία. Ακόμη, αρκετές φορές το ασκορβικό οξύ υπάρχει σε λευκαντικά προϊόντα επειδή δρα αποτελεσματικά στον αποχρωματισμό της επιδερμίδας, στις δυσχρωμίες και στην απομάκρυνση των κηλίδων.

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η χρήση της βιταμίνης C ως αντιοξειδωτικός παράγοντας αφού απομακρύνει τα κατεστραμμένα από τις ελεύθερες ρίζες κύτταρα και εμποδίζει την καταστροφή νέων μέσω της σωστής οξυγόνωσης αυτών. Τέλος, η βιταμίνη C μπορεί να περιλαμβάνεται σε επουλωτικά καλλυντικά σκευάσματα, σε προϊόντα για την περιποίηση των μαλλιών και σε ενυδατικά προϊόντα για την καταπολέμηση της ξηρότητας του δέρματος και την εμφάνιση υγιούς και φωτεινής επιδερμίδας. Συνοψίζοντας, η βιταμίνη C θεωρείται υψίστης σημασίας τόσο για το δέρμα όσο για τα μαλλιά για το λόγο αυτό υπάρχει σε διάφορες καλλυντικές συνθέσεις. (Griffiths HR, 2001)



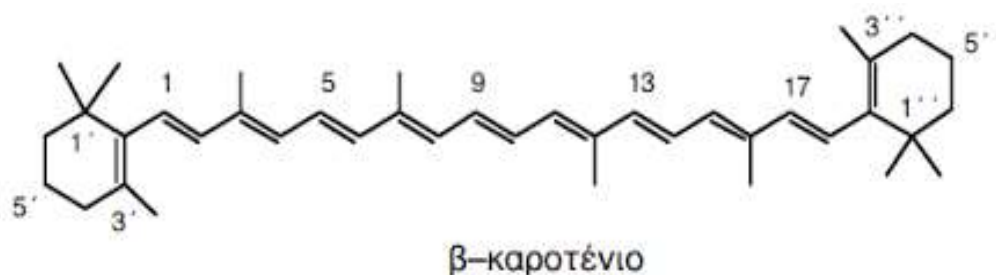
Εικόνα 5. Δομή της βιταμίνης C (ασκορβικού οξέος). (Πλέσσας, 2010)

2.2.2.3 Β-καροτένιο

Το β-καροτένιο είναι ένας λιποδιαλυτός υδρογονάνθρακας που εμφανίζει ισχυρή αντιοξειδωτική δράση. Ανήκει στην ευρύτερη οικογένεια των καροτενοειδών, κατατάσσεται στα τερπενοειδή και περιέχει μονάδες ισοπρενίου, ενώ ταυτόχρονα αποτελεί πρόδρομο ουσία της βιταμίνης Α και εμφανίζει ιδιότητες της προβιταμίνης Α. Στον ανθρώπινο οργανισμό το β-καροτένιο ανευρίσκεται στα επινεφρίδια, στα νεφρά, στο συκώτι, στις ωοθήκες και στο λίπος. Το β-καροτένιο αποτελείται από ένα μόριο με πολλούς συζυγιακούς διπλούς δεσμούς οι οποίοι γίνονται με ευκολία δότες ηλεκτρονίων και προσδίδουν σε αυτό αντιοξειδωτική ικανότητα (Εικόνα 6). (Cristian O, 2009) Ο αντιοξειδωτικός αυτός παράγοντας επιδρά στο μονήρες οξυγόνο το απενεργοποιεί και ανάγει τις υπεροξειδικές ρίζες (ROO·) σαν αποτέλεσμα είναι η προστασία των λιπιδίων από οξειδωτική βλάβη. (Foote CS, 1970)

Τα προϊόντα οξείδωσης που δημιουργούνται δεν είναι ευρέως γνωστά αλλά η δράση υπεροξειδικής ρίζας στο β-καροτένιο οδηγεί στο σχηματισμό ενός εποξειδίου στη θέση του διπλού δεσμού που βρίσκεται στο κέντρο του μορίου. (Burton GW, 1984)

Η αντιοξειδωτική δράση του καθορίζεται από συγκεκριμένους παράγοντες όπως οι αντιδράσεις μεταφοράς ηλεκτρονίων, η αλληλεπίδραση του με άλλες αντιοξειδωτικές ενώσεις. Αποδεικνύεται ότι η αντιοξειδωτική αυτή ένωση συμβάλλει στην αδρανοποίηση των ελευθέρων ριζών, στην προστασία του δέρματος και στην αποτροπή της οξείδωσης της χοληστερόλης. Η προσθήκη του β-καροτένιο σε διάφορα καλλυντικά προϊόντα όπως τα κραγιόν και οι κρέμες προσδίδει λάμψη, χρώμα και ταυτόχρονα αντιγηραντική προστασία του δέρματος. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το β-καροτένιο περιέχει φυσικά υγρά, άφθονο αμινοξύ και βιοδραστικές ουσίες. (Τσιρίβας Ε, Βαρβαρέσου Α, Παπαγεωργίου Σ. , 2013) (Edge R, 1997) (Chou H-E, 1972) (Krinsky, 1979) (Goodwin, 1980)



Εικόνα 6. Δομή του β-καροτενίου. (Cristian O, 2009)

2.2.2.4 Συνένζυμο Q10 (Ουβικινόνη)

Το συνένζυμο Q10 είναι μία λιπόφιλη αντιοξειδωτική ένωση που μοιάζει με βιταμίνη και εντοπίζονται στα περισσότερα οργανίδια και κυρίως σε όλα τα μιτοχόνδρια των κυττάρων του ανθρώπινου οργανισμού, σε υπεροξεισώματα και λυσοσώματα. (Lester RL, 1959) Η ουβικινόνη είναι ένα μεγάλο μόριο που αποτελείται από μία μονάδα 1,4-βενζοκινόνης και 10 μονάδες ισοπρενίου και είναι αδιάλυτη στο νερό (H₂O) (Εικόνα 7).

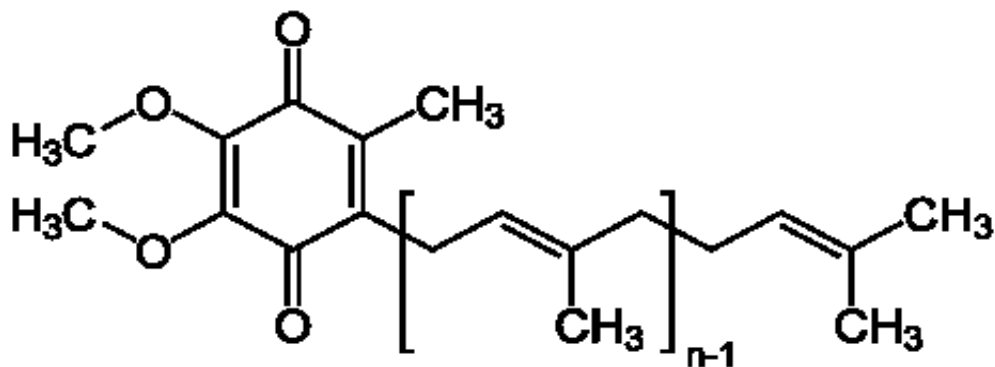
Η βιοσύνθεση του καταλύεται από το αμινοξύ τυροσίνη μέσω μίας πολύπλοκης διαδικασίας που συνενζύμου απαιτεί την ύπαρξη μεταξύ άλλων οκτώ βιταμινών κυρίως αυτών του συμπλέγματος B και αρκετών ιχνοστοιχείων. Η αντιοξειδωτική δράση του συνενζύμου Q10 οφείλεται στην ικανότητα μεταφοράς δύο ηλεκτρονίων μεταξύ οξειδωμένης και ανοιγμένης μορφής αυτού. (Cristian O, 2009) Η ανοιγμένη μορφή του ονομάζεται ουβικινόλη και η μερικώς ανοιγμένη μορφή του ονομάζεται σεμικινόνη. Επιπλέον, η ουβικινόνη εκτός από τη δράση της έναντι στις ελεύθερες ρίζες, συμμετέχει και στην αλυσιδωτή μεταφορά των ηλεκτρονίων ενώ προφυλάσσει τα κύτταρα από το οξειδωτικό stress και τη γήρανση. Είναι ένα ένζυμο το οποίο απαντάται στην αναπνευστική αλυσίδα των κυττάρων ως βασικό συστατικό της, συνδράμει στη μετατροπή της χημικής ενέργειας σε ATP και δρα στην αναδημιουργία της άλφα τοκοφερόλης. Συμπληρωματικά, η αντιμετώπιση του οξειδωτικού stress από το συνένζυμο Q10 διαδραματίζει μείζων ρόλο στη διατήρηση της καλής υγείας του οργανισμού και στην αποτροπή διαφόρων ασθενειών. Μερικές από αυτές είναι η καλή λειτουργία της

καρδιάς, η προστασία των πνευμόνων και παθήσεων αυτών όπως το άσθμα και η καλή λειτουργία του εγκεφάλου με αποτροπή εμφάνισης νόσων όπως το Parkinson και το Alzheimer. (Rahal A, 2014) (Sarter, 2002) Εν κατακλείδι, η παρουσία του συνενζύμου Q10 είναι ζωτικής σημασίας για τα κύτταρα και τον οργανισμό και κατά συνέπεια η μείωση του με την πάροδο του χρόνου πρέπει να συμπληρώνεται.

Τις τελευταίες δεκαετίες το συνένζυμο Q10 έχει μελετηθεί και ενσωματώνεται σε καλλυντικά σκευάσματα λόγω των σημαντικών ιδιοτήτων του. Η προσθήκη του συνενζύμου Q10 ως δραστικό συστατικό κυμαίνεται περίπου στο 1-2% και περιλαμβάνεται κυρίως σε ενυδατικές κρέμες, ορούς αλλά και αντιγηραντικά προϊόντα. (Turunen M, 2004) Παράλληλα, συνδυάζεται συχνά με υαλουρονικό οξύ, κολλαγόνο, ελαστίνη και φυσικά έλαια. Είναι ένα ήπιο αντιοξειδωτικό κατάλληλο για άτομα με ευαίσθητο και ατοπικό δέρμα.

Αρχικά, το συνένζυμο Q10 ή αλλιώς ουβικινόνη ενεργοποιεί των πολλαπλασιασμό των κυττάρων της επιδερμίδας και συμμετέχει στη διαδικασία της κυτταρικής αναπνοής παρέχοντας στους ιστούς και στα όργανα ό,τι χρειάζονται. Συγχρόνως, βασικός ρόλος του συνενζύμου είναι η διέγερση των ινοβλαστών για παραγωγή κολλαγόνου και ελαστίνης και η μη παραγωγή του ενζύμου που είναι υπεύθυνο για τη διάσπαση του κολλαγόνου. Ταυτόχρονα, όταν εφαρμόζεται στο δέρμα αποτρέπει την απώλεια υαλουρονικού οξέος.

Όσα προαναφέρθηκαν έχουν ως αποτέλεσμα, αφενός τη μείωση των ρυτίδων και την αποτροπή εμφάνισης νέων, αφετέρου τη βελτίωση της όψης του δέρματος που εμφανίζεται ενυδατωμένο, ελαστικό και νεανικό. Αξίζει, επιπλέον να αναφερθεί ο ρόλος του ως αντιοξειδωτικό λόγω του ότι προστατεύει το δέρμα από τις βλαβερές επιδράσεις των ελεύθερων ριζών, της υπεριώδους ηλιακής ακτινοβολίας και των δυσμενών εξωγενών παραγόντων όπως η ρύπανση. Επιλογικά, το συνένζυμο Q10 είναι ένα «νέο» δραστικό συστατικό που όπως προκύπτει από έρευνες παρέχει αρκετά οφέλη στην επιδερμίδα και γενικότερα στον ανθρώπινο οργανισμό.



Εικόνα 7. Δομή του συνενζύμου Q10 (ουβικινόνης). (Cristian O, 2009)

2.2.2.5 Γλουταθειόνη (GSH)

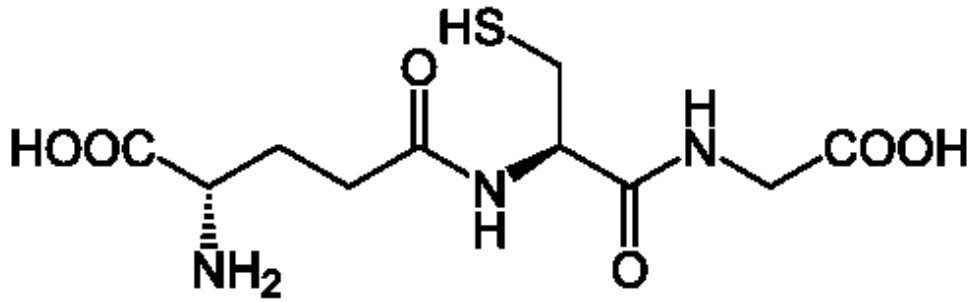
Η γλουταθειόνη είναι ένα ισχυρό υδατοδιαλυτό αντιοξειδωτικό τριπεπτίδιο που παράγεται από τα κύτταρά του οργανισμού και αποτελείται από τα αμινοξέα: κυστεΐνη, γλυκίνη και γλουταμινικό οξύ (Εικόνα 8,9). Η σύνθεσή της πραγματοποιείται στο κυτταρόπλασμα κυρίως του ήπατος σε δύο συνεχόμενες φάσεις που περιλαμβάνουν τα ένζυμα συνθετάση της γλουταθειόνης και συνθετάση του διπεπτιδίου γ-γλουταμυλ-κυστεΐνη. Η δράση της γλουταθειόνης ως αντιοξειδωτικό οφείλεται στη λειτουργία της ως συνένζυμο της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης. Η γλουταθειόνη δίνει ένα ηλεκτρόνιο για να καταστήσει αδρανείς τις παραγόμενες ελεύθερες ρίζες και σχηματίζει την οξειδωμένη της μορφή. Στην πλειονότητα των κυττάρων που υφίστανται οξειδωτικό stress απαντώνται αυξημένα ποσοστά οξειδωμένης μορφής γλουταθειόνης. Σε αντίθεση, τα φυσιολογικά κύτταρα απαρτίζονται από την ανοιγμένη μορφή της γλουταθειόνης. Η επαναφορά της γλουταθειόνης στην ανοιγμένης της μορφής από την οξειδωμένη γίνεται με τη μεσολάβηση του ενζύμου αναγωγάση της γλουταθειόνης.

Η γλουταθειόνη είναι ένας από τους σπουδαιότερους αντιοξειδωτικούς παράγοντες για τον ανθρώπινο οργανισμό. Αρχικά, συμβάλλει στην αποτοξίνωση του από τις βλαπτικές ελεύθερες ρίζες και προστατεύει από επιβλαβείς ουσίες και τοξίνες ζωτικά όργανα όπως το ήπαρ, οι πνεύμονες και τα νεφρά. Έπειτα, βοηθά στην ανανέωση και διατήρηση και άλλων αντιοξειδωτικών ουσιών όπως η βιταμίνη E και C με τη μείωση του υπεροξειδίου του υδρογόνου και ανάγει άλλες στην ενεργό μορφή τους με πρόσληψη ηλεκτρονίων

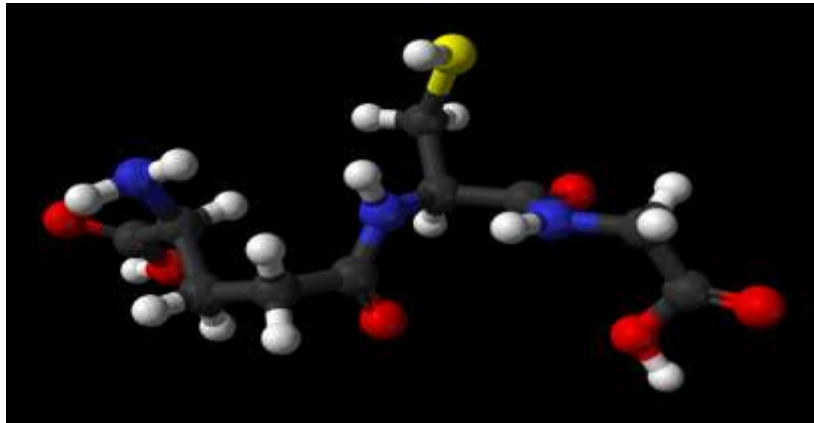
παραδείγματος χάριν η μετατροπή του διϋδροασκορβικού οξέος σε ασκορβικό οξύ. (Pastore A, 2003) Τέλος, η σύνδεση γλουταθειόνης με τοξίνες αποτοξινώνει τον οργανισμό όχι μόνο από λιποδιαλυτές τοξικές ενώσεις και βαρέα μέταλλα αλλά και από τοξίνες του περιβάλλοντος όπως υπεροξειδία λιπιδίων, διαλύτες και πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες. (Γιαννακοπούλου, 2009) Η μη ορθή σύζευξη γλουταθειόνης έχει ως επακόλουθο τον πολλαπλασιασμό των τοξινών και την εμφάνιση οξειδωτικού stress.

Τα επίπεδα γλουταθειόνης στον οργανισμό μειώνονται τόσο με την πάροδο της ηλικίας όσο με άλλους παράγοντες όπως η κακή διατροφή, το αλκοόλ, το κάπνισμα, κάποια φάρμακα, το άγχος και ορισμένες περιβαλλοντικές ουσίες. Η μείωση του ενζύμου μπορεί να συμβεί γρηγορότερα εφόσον υπάρχουν υψηλά επίπεδα τοξινών στον οργανισμό. Επίσης, ανεπάρκεια του ενζύμου έχει συνδεθεί με την εμφάνιση παθολογικών καταστάσεων. Η ανεπάρκεια αυτή είναι πολυπαραγοντική και μπορεί να προκληθεί είτε από την αναστολή σύνθεσης γλουταθειόνης λόγω ελλείψεων σε θρεπτικά συστατικά, είτε από διάφορες νόσους που απαιτούν αυξημένα επίπεδα του ενζύμου.

Ανακεφαλαιώνοντας, η γλουταθειόνη είναι ένας ισχυρός αντιοξειδωτικός και αντιγηραντικός παράγοντας που βρίσκεται σε άφθονη ποσότητα στον οργανισμό, απομακρύνει τα υψηλά επίπεδα οξειδωτικού stress και ρυθμίζει την οξειδοαναγωγική ομοίωση του κυττάρου. Η γλουταθειόνη ενσωματώνεται κυρίως σε αντιγηραντικά καλλυντικά. Τα δραστικά συστατικά που εμπεριέχονται στη γλουταθειόνη την καθιστούν σημαντικό αντιοξειδωτικό και αντιγηραντικό παράγοντα. Συν τοις άλλοις, η γλουταθειόνη αποτελεί συστατικό λευκαντικών καλλυντικών προϊόντων για τη βελτίωση του δέρματος από δυσχρωμίες που προκαλεί το μέλασμα. Αυτό γιατί η γλουταθειόνη μπορεί να αναστέλλει την παραγωγή υπεροξειδίων από τη μελανίνη για να μειώσει τη δράση των μελανοκυττάρων και να εξουδετερώσει τις χρωστικές ουσίες. Τέλος, η γλουταθειόνη βρίσκεται σε προϊόντα για τη φροντίδα του δέρματος λόγω της δυνατότητάς της να απομακρύνει από αυτό τοξικές ουσίες. (Rahal A, 2014) (Rosen GM, 1999) (Schmidt MM, 2011) (Sies, 1999) (Masella R, 2005) (Kirlin WG, 1999)



Εικόνα 8. Δομή της γλουταθειόνης. (Pastore A, 2003)



Εικόνα 9. Τρισδιάστατη αναπαράσταση της δομής της γλουταθειόνης. (Pastore A, 2003)

2.2.2.6 Άλφα λιποϊκό οξύ

Το άλφα λιποϊκό οξύ είναι μία οργανοθειική ένωση που προέρχεται από το οκτανοϊκό οξύ και παρουσιάζει μια ισχυρή αντιοξειδωτική δράση έναντι διαφόρων καταστάσεων που σχετίζονται με το οξειδωτικό stress. Η σύνθεσή του απαντάται ενδογενώς στον ανθρώπινο οργανισμό και συγκεκριμένα στα μιτοχόνδρια. (Solmonson A, 2018) Το α-λιποϊκό οξύ περιέχει δύο άτομα θείου (S) στους άνθρακες C6 και C8 που ενώνονται με δισουλφιδικό δεσμό με συνέπεια να οξειδώνεται. Το άτομο του άνθρακα (C6) είναι ασύμμετρο και απαντώνται σε αυτό δύο εναντιομερή: (R)-(+)-Lipoic Acid (RLA) και (S)-(-)-Lipoic Acid (SLA) (Εικόνα 10,11). (Raddatz G, 1997)

Το ALA είναι μια ένωση η οποία περιέχει θείο με μορφή θειόλων, δρα ως συμπαράγοντας για πληθώρα μιτοχονδριακών ενζύμων, καταλύοντας την οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση του περουβικού, του ακετογλουταρικού και των α-κετο-οξέων, με διακλαδισμένη αλυσίδα. Τόσο στην ανηγμένη του μορφή όσο στην οξειδωμένη έχει την ικανότητα να αντιδρά και να εξουδετερώνει τα ROS όπως οι ρίζες υπεροξειδίου, το απλό οξυγόνο, οι ρίζες υδροξυλίου, το υποχλωρώδες οξύ και οι ρίζες υπεροξυλίου. (Suzuki YJ, 1991) Ενώ, αξίζει να σημειωθεί ότι η παρουσία του α-λιποϊκού οξέος είναι απαραίτητη για τον αερόβιο μεταβολισμό των κυττάρων και του οργανισμού.

Το α-λιποϊκό οξύ είναι η μοναδική αντιοξειδωτική ουσία με διττή φύση ως μερικός υδατοδιαλυτός και λιποδιαλυτός αντιοξειδωτικός, με επακόλουθο η αντιοξειδωτική του δράση να αφορά όλον τον οργανισμό, εντός και εκτός των κυττάρων. Πιο συγκεκριμένα, η διαλυτότητά του είναι μικρή στο νερό και τα έλαια αλλά ιδιαίτερος αυξημένη στην αιθυλική αλκοόλη. (Park S, 2014) (Moini H, 2002)

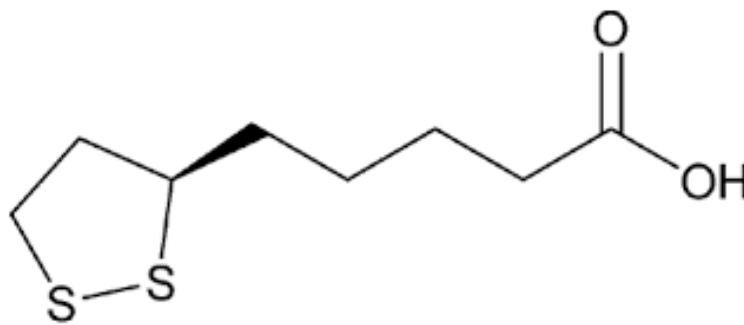
Το άλφα λιποϊκό οξύ ως αντιοξειδωτικό:

1. Εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και αλληλεπιδρά με δραστικές ρίζες σε όλα τα κύτταρα του σώματος γεγονός που το καταδεικνύει ως καθολικό αντιοξειδωτικό παράγοντα. (Jones W, 2002)
2. Δρα ως χηλικός παράγοντας και απομακρύνει βαρέα μέταλλα που ευθύνονται για οξειδωτικό stress. (Valko M, 2005)
3. Μειώνει τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα κατά τη διάρκεια της μεταβολικής δραστηριότητας.
4. Προστατεύει από οξείδωση λιπίδια, πρωτεΐνες και νουκλεϊκά οξέα. (Packer L, 1995)
5. Προστατεύει τις κυτταρικές μεμβράνες αλληλεπιδρώντας με τη βιταμίνη C, τη γλουταθειόνη, τη βιταμίνη E, ενώ, παράλληλα συμμετέχει στους μηχανισμούς ενδογενώς αναγέννησής τους. (Cristian O, 2009) (Rahal A, 2014) (Scott BC, 1994)

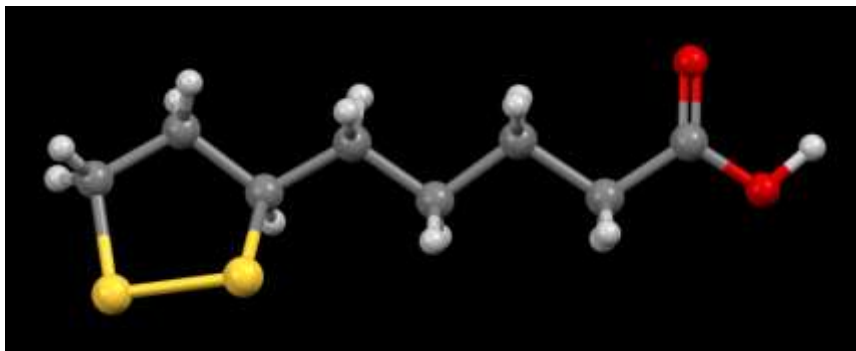
Με άλλα λόγια, το άλφα λιποϊκό οξύ αποκαθιστά άλλα αντιοξειδωτικά του αντιοξειδωτικού δικτύου του σώματος, συμπεριλαμβανομένου του συνεχόμενου Q10, της γλουταθειόνης και των βιταμινών C και E όταν αυτά βρίσκονται σε μειωμένα ποσοστά.

(Bast A, 2003) (Hier N., 2021) Αυτό έχει ως επακόλουθο τη διατήρηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας του ανθρωπίνου σώματος.

Το α-λιποϊκό οξύ προστίθεται σε διάφορα καλλυντικά λόγω των ιδιοτήτων του. (Barky EA, 2017) Προστίθεται σε αντιγηραντικά καλλυντικά ως δραστικό συστατικό κατά της γήρανσης, σε κρέμες, γαλακτώματα τόσο για την αντιρυτιδική του δράση και τη βελτίωση των ρυτίδων του προσώπου όσο για την αντιοξειδωτική του δράση και την προστασία του κολλαγόνου. (Sherif S, 2014) Επιπλέον, το άλφα λιποϊκό οξύ έχει βρεθεί ότι εμφανίζει φωτοπροστατευτική δράση και μπορεί να ενσωματωθεί σε αντηλιακά προϊόντα. (Lin JY, 2004) (Beitner, 2003) Ταυτόχρονα, δύναται να προστατεύει το φραγμό του δέρματος, εξαιτίας των ενυδατικών ιδιοτήτων του. (Campos PM, 2012) Τέλος, παρουσιάζει αντιφλεγμονώδη δράση με μείωση τόσο οιδημάτων αλλά και πρόληψη ερυθρημάτων. (Rabe JH, 2006) (Chaudhary P, 2006) (Gorąca A, 2011) (Salehi B, 2019)



Εικόνα 10. Δομή του α-λιποϊκού οξέος. (Raddatz G, 1997)



Εικόνα 11. Τρισδιάστατη αναπαράσταση της δομής του α -λιποϊκού οξέος. (Raddatz G, 1997)

2.3 ΣΧΕΣΗ ΚΑΤΑΛΑΣΗΣ ΚΑΙ ΥΠΕΡΟΞΕΙΔΙΚΗΣ ΔΙΣΜΟΥΤΑΣΗΣ

Η καταλάση και η υπεροξειδική δισμουτάση δρουν συνεργαστικά για την εξουδετέρωση των ελεύθερων ριζών για αυτό υπάρχουν σε κοινές συνθέσεις παρασκευής καλλυντικών.

2.4 ΣΧΕΣΗ ΣΥΝΕΝΖΥΜΟΥ Q10 ΚΑΙ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ E

Το συνένζυμο Q10 έχει αντιοξειδωτικές ικανότητες παρόμοιες με αυτές που εμφανίζει η βιταμίνη E. Επιπλέον, έχει την ικανότητα να ενεργοποιεί την παραγωγή της βιταμίνης E και να ενισχύει τη δράση της, εξουδετερώνοντας τις ελεύθερες ρίζες από τον οργανισμό. Διατηρώντας τη με αυτόν τον τρόπο σε καλά επίπεδα. Η ουβικινόνη και η βιταμίνη E είναι καλό να συνδυάζονται στις συνθέσεις για την παραγωγή νέων καλλυντικών προϊόντων με σκοπό τη διεύρυνση της δράσης τους. (Bast A, 2003)

2.5 ΣΧΕΣΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ C ΚΑΙ E

Οι βιταμίνες E και C εμφανίζουν μία ιδιαίτερη σχέση. Η βιταμίνη E έχει την ικανότητα να αναγεννάται από την οξειδωμένη στη δραστική της μορφή για να επιτευχθεί αυτό είναι απαραίτητη η ύπαρξη της βιταμίνης C. Κατά συνέπεια, η βιταμίνη C διατηρεί σταθερά τα επίπεδα της βιταμίνης E στον ανθρώπινο οργανισμό. Για αυτόν το λόγο συνήθως εμφανίζονται και οι δύο βιταμίνες στις συνθέσεις των καλλυντικών. Ο συνδυασμός των βιταμινών E και C επιτυγχάνει μέγιστη προστασία από την ηλιακή ακτινοβολία, κυρίως τη UVB αλλά και από τις βλαπτικές επιδράσεις των ελευθέρων ριζών. Ωστόσο, θα πρέπει να απαντώνται υψηλά ποσοστά και από τις δύο βιταμίνες στο δέρμα για να αποφευχθεί η συσσώρευση των ελεύθερων ριζών που δημιουργούνται από το ηλιακό φως.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 : ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS

3.1 ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS

Οι ελεύθερες ρίζες παρουσιάζουν διττό ρόλο στον οργανισμό. Από τη μία πλευρά έχουν ευεργετικές ιδιότητες απαραίτητες για την ορθή λειτουργία του οργανισμού αφού σε φυσιολογικά όρια προστατεύουν από ιούς, παράσιτα και μικρόβια θωρακίζοντας την άμυνα του, ενώ ταυτόχρονα συμμετέχουν στη μεταγωγή σήματος, στην οξειδοαναγωγική ομοιοστάση, στην έκφραση γονιδίων, στην κυτταρική διαφοροποίηση και στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Από την άλλη μεριά, όταν οι ελεύθερες ρίζες βρίσκονται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στον οργανισμό τείνουν να προκαλούν προβλήματα με βλαπτικές επιδράσεις για βιομόρια όπως τα λιπίδια, τις πρωτεΐνες και γενικότερα το DNA. Συνέπεια αυτών, είναι τόσο η εμφάνιση πρόωρης γήρανσης όσο και μια σειρά από νοσήματα. Η κατάσταση αυτή ονομάζεται οξειδωτικό στρες και είναι αυτό που προκαλείται όταν υπάρχει περίσσια ελευθέρων ριζών στον οργανισμό. Στα βιολογικά συστήματα η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της παραγωγής των δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) και της διαθεσιμότητας και δράσης των αντιοξειδωτικών συστημάτων συνιστά μια κατάσταση, η οποία ονομάζεται «οξειδωτικό στρες». (Rahal A, 2014)

Η εμφάνιση του οξειδωτικού stress είναι πολυπαραγοντική και επηρεάζεται από την UV ακτινοβολία, την ανεπάρκεια οξυγόνου στους ιστούς, τη χημειοθεραπεία, την ακτινοθεραπεία και παράγοντες γήρανσης. (Reuter S, 2010) (Johns, 2006) (Valko M, 2007) Επιπρόσθετα, ευθύνεται για την εκδήλωση παθοφυσιολογικών νοσημάτων και καταστάσεων του δέρματος. Μερικά από αυτά είναι ο καρκίνος, η νόσος Parkinson και το Alzheimer, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, το άσθμα, ο διαβήτης και η αρτηριοσκλήρωση, οι παθήσεις της καρδιάς και η υπέρταση, η πρόωρη γήρανση, οι φλεγμονώδεις παθήσεις, η φωτοτοξικότητα, η φωτοαλλεργία, καθώς και παθήσεις του ανοσοποιητικού συστήματος. (Γιαννακοπούλου, 2009) (Di Meo S, 2020) (Cristian O, 2009) (Rahal A, 2014) (Fossel, 2003) (Harman, 1956) (Ortona E, 2008) (MacPherson JC, 2001) (Sung MK, 2013) (Yoshizumi M, 2001) (Touyz, 2004) (Muhammad S, 2009) (Multhaup G, 1997) (Dworski R, 2001) (Tieu K, 2003) (Lau A, 2008) (Nyitrai M, 2015) (Liguori I, 2018)

3.2 ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ STRESS

Οι δείκτες οξειδωτικού stress είναι προϊόντα που παράγονται κατά την οξείδωση των λιπιδίων, των πρωτεϊνών και του γενετικού υλικού και χρησιμεύουν για την εκτίμηση της οξειδωτικής βλάβης και της προστασίας από τη δράση των αντιοξειδωτικών μηχανισμών βοηθώντας στην πρόληψη παθολογικών καταστάσεων. Επομένως, ως δείκτης οξειδωτικού stress ορίζεται ένα βιομόριο το οποίο έχει τροποποιημένη χημική δομή από τη δράση σε αυτό ενεργών μορφών οξυγόνου ή αζώτου. Υπάρχουν πολλές μέθοδοι για τη μέτρηση των δεικτών οξειδωτικού stress καθώς και των αντιοξειδωτικών που αφορούν κυρίως τον ορό του αίματος, το πλάσμα και τα ούρα. (Halliwell B, 2004) (Czerska M, 2015)

3.3 ΜΕΤΡΗΣΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ STRESS ΒΙΟΜΟΡΙΩΝ

3.3.1 Δείκτες οξείδωσης γενετικού υλικού (DNA)

Ο συνηθέστερος δείκτης για τη μέτρηση του DNA είναι η 8-OH-2'-δεοξυγουανοσίνη. Είναι προϊόν της τροποποιημένης βάσης του DNA γουανίνης έπειτα από οξειδωτική βλάβη. Η μέτρηση των επιπέδων της στον οργανισμό γίνεται είτε με ορό, είτε με πλάσμα, είτε με ούρα είτε με ιστούς. Στα βιολογικά δείγματα η μέτρηση γίνεται με ανοσολογικές ή χρωματογραφικές τεχνικές για παράδειγμα ELISA και HPLC αντίστοιχα. Η μέτρηση στα ούρα έχει αποδειχθεί ότι υποδηλώνει τη συνολική οξειδωτική βλάβη που έχει λάβει χώρα στον οργανισμό. (Marnett, 2000)

3.3.2 Δείκτες οξείδωσης πρωτεϊνών

Η μέτρηση του δείκτη οξείδωσης των πρωτεϊνών μπορεί να επιτευχθεί είτε με παράγωγα αμινοξέων για παράδειγμα τυροσίνη είτε με καρβονυλικές ομάδες ή ενώσεις αμινοξέων που ο προσδιορισμός τους γίνεται μέσα από κατάλληλη κατεργασία δείγματος με 2,4-δινιτροφαινυλδραζίνη. Αν και τα πρωτεϊνικά καρβονύλια μπορούν να ανιχνευθούν με ανοσολογικές ή χρωματογραφικές τεχνικές, καμία από αυτές τις τεχνικές δε δύναται να προσδιορίσει την αλληλουχία των αμινοξέων που έχουν υποστεί οξειδωτική βλάβη και την «ταυτότητα» της τροποποιημένης πρωτεΐνης. (Hawkins CL, 2009) (Levine RL, 1990) (Therond P, 2000) (Dalle-Donne I, 2005)

3.3.3 Δείκτες οξείδωσης λιπιδίων

Υπάρχουν αρκετές μέθοδοι που χρησιμεύουν στη μέτρηση του δείκτη οξείδωσης των λιπιδίων. Οι συνηθέστεροι από αυτούς είναι προϊόντα λιπιδίων ή προϊόντα λιπιδικής υπεροξείδωσης, ειδικότερα είναι τα λιπιδικά υδροπεροξειδία, η μαλονδιαλδεΐδη, το F-2 ισοπροσάνιο, τα ισοπροσάνια και η 4-υδροξυνοενάλη. Η μέθοδος TBARS είναι η συνηθέστερη και ευρέως χρησιμοποιούμενη για τη μέτρηση της MDA, τελικού προϊόντος της υπεροξείδωσης των λιπιδίων. Αρχικά, η MDA σχηματίζει σύμπλοκο με δύο μόρια θειοβαρβιτουρικού οξέος και η ένωση που δημιουργείται απορροφά στα 532-535 nm. Στη συνέχεια, γίνεται λήψη βιολογικού δείγματος όπου εμπεριέχονται θειοβαρβιτουρικό, υδροχλωρικό και τριγλωροοξικό οξύ και θερμαίνεται στους 50°C για 20 λεπτά. Τέλος, όταν το δείγμα κρυώσει μετριέται η απορρόφηση στο φασματοφωτόμετρο, οι τιμές της οποίας αντιστοιχούν στη συγκέντρωση της μαλονδιαλδεΐδης (MDA). Τα τελευταία χρόνια η μέθοδος TBARS συνδυάζεται με ευαίσθητες τεχνικές όπως η HPLC για να δώσουν ακριβή αποτελέσματα. (Dworski R, 2001) (Therond P, 2000) (Cherubini A, 2005)

3.4 ΜΕΤΡΗΣΗ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ

Η μέτρηση των ενζυμικών αντιοξειδωτικών μπορεί να υπολογιστεί άμεσα με τα επίπεδα αυτών στο αίμα, αφού κάτω από συνθήκες οξειδωτικού stress εμφανίζονται μειωμένα. Για παράδειγμα, κάποια από αυτά είναι η γλουταθειόνη, η βιταμίνη C, η βιταμίνη E, τα καροτενοειδή. Συμπληρωματικά, μπορούν να χρησιμοποιηθούν χρωματογραφικές και φασματοφθορισμομετρικές μέθοδοι για την ανάλυσή τους και ο υπολογισμός τους φανερώνει το οξειδωτικό stress του οργανισμού (Εικόνα 12). (Rahal A, 2014)



Εικόνα 12. Οξειδωτικό stress και κύτταρο. (Rahal A, 2014)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ

4.1 ΓΗΡΑΝΣΗ ΚΑΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Η γήρανση αποτελεί τη μεγαλύτερη πρόκληση των επιστημών υγείας στη σύγχρονη εποχή. Το γεγονός ότι κάθε οργανισμός γηράσκει με διαφορετικούς ρυθμούς και τρόπους, ανάλογα με τα μοναδικά χαρακτηριστικά του οργανισμού και τους εξωγενείς παράγοντες που δρουν σε αυτόν κατά τη διάρκεια της ζωής του, οδήγησε την επιστήμη στην αναζήτηση βιοχημικών δεικτών που θα βοηθούν στο καθορισμό του πραγματικού επιπέδου γήρανσης του οργανισμού. Η γήρανση του δέρματος είναι μια πολύπλοκη βιολογική διαδικασία που επηρεάζεται από το συνδυασμό ενδογενών και εξωγενών παραγόντων.

Υπάρχουν διάφορες βιολογικές διεργασίες που επιδρούν στη γήρανση και αποτελούν βάση για τον καθορισμό και επιλογή αντίστοιχων δεικτών. Οι βασικότερες διεργασίες είναι: η διατροφή και ο μεταβολισμός, εξωγενείς παράγοντες όπως ακτινοβολίες και ραδιενέργεια, φλεγμονές/ασθένειες, οξειδωτικό stress, γενετικές πληροφορίες στον οργανισμό (DNA), διαδικασία αναδόμησης κυττάρων. Οι βιοδείκτες γήρανσης θα δώσουν την πραγματική "βιολογική ηλικία", η οποία μπορεί να είναι διαφορετική από τη χρονολογική ηλικία. Επί του παρόντος, η καλή υγεία στην τρίτη ηλικία περιλαμβάνει μελέτες που διερευνούν ή συνδυάζουν βιοχημικούς δείκτες όπως:

1.Επιγενετικές αλλαγές: αναφέρονται στους μηχανισμούς, εκτός του DNA, που ρυθμίζουν τη γονιδιακή έκφραση στα κύτταρα, όπως η μεθυλίωση του DNA, η αλλοίωση των ιστονών και μη κωδικοποιημένο RNA. Η μεθυλίωση του DNA σχετίζεται με τη γήρανση και τις χρόνιες ασθένειες στον άνθρωπο. Αυξημένες ποσότητες μεθυλίωσης του DNA έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ενισχύοντας πολλές ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία. Τα μοντέλα πρόβλεψης της ηλικίας που βασίζονται στη μεθυλίωση του DNA δεν είναι μόνο σωστά για τη χρονολογική ηλικία, αλλά υπολογίζουν επίσης τους βιολογικούς ρυθμούς γήρανσης. Η ηλικία μεθυλίωσης του DNA περιγράφεται ως πολύτιμος βιοδείκτης για την πρόβλεψη της πραγματικής φυσικής κατάστασης των ηλικιωμένων και έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με την υψηλή συγκέντρωση ινσουλίνης, γλυκόζης και τριγλυκεριδίων.

2.Γονιδιωματική αστάθεια: όταν οι διαδικασίες επιδιόρθωσης του DNA δεν μπορούν να διορθώσουν την κυτταρική βλάβη. Το αποτέλεσμα είναι η συσσώρευση αλλοιώσεων του DNA, με αποτέλεσμα την απορρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης και την παραγωγή τροποποιημένων πρωτεϊνών που οδηγούν σε κυτταρική απώλεια.

3.Μήκος τελομερών: τα τελομερή τοποθετούνται στην τελική αλυσίδα του DNA και προστατεύουν τα άκρα των χρωμοσωμάτων από βλάβες. Κατά τη διάρκεια κάθε αναπαραγωγής, τα τελομερή αναπαράγονται, αλλά όχι εξ ολοκλήρου, οπότε μετατρέπονται σε μικρότερα και συμμετέχουν στην κυτταρική γήρανση. [2]

4.Μιτοχονδριακή διαταραχή: ένας καλός βιοδείκτης γήρανσης, που σχετίζεται με τη μείωση της μυϊκής ισχύος στην τρίτη ηλικία.

5.Απώλεια πρωτεόστασης: η πρωτεόσταση αναπτύσσεται με τη γήρανση και συμμετέχει στην ανοσολογική απόκριση.

6.Κυτταρική γήρανση: τα γηράσκοντα κύτταρα δημιουργούν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και χημειοκίνες, αυξητικούς παράγοντες και πρωτεάσες που ονομάζονται SASP (Senescence-Associated Secretory Phenotype). Το SASP έχει πρόσφατα αναδειχθεί ως ηγετικός θεραπευτικός στόχος για αρκετές νόσους που συνδέονται με την ηλικία, από τον νευροεκφυλισμό έως τον καρκίνο.

7.Ανίχνευση απορρυθμισμένων θρεπτικών συστατικών: γενετικές μεταβολές στην αυξητική ορμόνη και στον αυξητικό παράγοντα έχουν συνδυαστεί με τη διάρκεια ζωής. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι ο διατροφικός περιορισμός αυξάνει το προσδόκιμο επιβίωσης.

8.Αυτοφαγία: είναι πιο λειτουργική σε άτομα με μεγάλη διάρκεια ζωής και χαρακτηρίζεται από μείωση έως και εξάντληση των βλαστικών κυττάρων.

9.Τροποποιημένο ενδοκυτταρικό μήνυμα: καθώς η φλεγμονώδης απάντηση αυξάνεται, πρόσθετοι τρόποι επικοινωνίας όπως το ενδοκρινικό, το νευρωνικό και το ανοσοποιητικό σύστημα μετατρέπονται σε δυσλειτουργικά. (Salameh , et al., 2020) (Colloca, et al., 2020)

4.1.1 Σύμπλεγμα διαφοροποίησης 14

Το σύμπλεγμα διαφοροποίησης 14 (CD14) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη η οποία δεσμεύει λιποπολυσακχαρίτες και εμπλέκεται στην αναγνώριση των μικροβίων. Το sCD14 μπορεί να είναι χρήσιμος φλεγμονώδης βιοδείκτης, αφού έχει συσχετιστεί με διάφορους δείκτες γήρανσης του εγκεφάλου και τραυματισμού, συμπεριλαμβανομένης της ολικής ατροφίας του εγκεφάλου. Η έκφραση του συμπλέγματος διαφοροποίησης CD14 φαίνεται επίσης να αυξάνεται σε ασθενείς με τραυματική εγκεφαλική βλάβη. (Pase, et al., 2020)

4.1.2 ELOVL2

Η μεθυλίωση του ELOVL2 (fatty acid elongase 2) έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με τη βιολογική ηλικία του ατόμου. Το ELOVL2 είναι ένα ένζυμο που επιμηκύνει τα μακράς αλυσίδας ωμέγα-3 και ωμέγα-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Η αναστολή του *Elovl2* επιταχύνει τη γήρανση στον αμφιβληστροειδή των ματιών. Σε μικροσκοπικό επίπεδο, έχουν παρατηρηθεί εναποθέσεις κάτω από το επιθήλιο της χρωστικής του αμφιβληστροειδούς, που περιέχουν πολλά συστατικά αλλοίωσης των οπτικών θηλών των οφθαλμών, συμπεριλαμβανομένων των C3, C5b-9, πρωτεΐνη σερίνης Htra1, που έχουν εμπλακεί στην παθογένεση του εκφυλισμού της ωχράς κηλίδας του αμφιβληστροειδούς.

Η πρωτεΐνη Htra1 είναι ένα εκκρινόμενο ένζυμο που συμμετέχει στη ρύθμιση των αυξητικών παραγόντων και έχει επίσης προταθεί ως ρυθμιστής της κυτταρικής ανάπτυξης. Το τερματικό σύμπλεγμα συμπληρώματος C5b-9, γνωστό και ως σύμπλεγμα προσβολής εμπλέκεται στο ρυθμισμένο νεκρωτικό κυτταρικό θάνατο με χαρακτηριστική βλάβη στα ενδοκυτταρικά οργανίδια, συμπεριλαμβανομένων των μιτοχονδρίων. Τα καρκινικά κύτταρα υπερεκφράζουν πληθώρα προστατευτικών μέτρων που είτε εμποδίζουν την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, μειώνοντας έτσι τον αριθμό των συμπλεγμάτων C5b-9 που εισάγονται στη μεμβράνη, είτε διευκολύνουν την αποβολή του C5b-9 από την κυτταρική επιφάνεια. (Chaoa & Skowronska-Krawczyk, 2020)

4.1.3 Κυκλικά RNAs

Τα κυκλικά RNAs (circRNAs) είναι τάξη μη κωδικοποιούμενων μορίων RNA που ρυθμίζουν τη γονιδιακή έκφραση. Έχει αποδειχθεί ότι τρία διαφορετικά μόρια circRNAs (circDEF6, circFOXO3 και circEP300) συσχετίζονται με τη μακροζωία ενώ το circFNDC3B συσχετίζεται με τη διαφορική έκφραση της ανθρώπινης γήρανσης σε έναν ή περισσότερους τύπους κυττάρων. (Pase, et al., 2020)

4.1.4 Μελατονίνη και σιρτουίνες

Η μελατονίνη (MT) και οι σιρτουίνες (SIRT) είναι αντιγηραντικά θραύσματα που αναστέλλουν τη διαδικασία γήρανσης και τη διαδικασία ανάπτυξης ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία.

Οι SIRT κατευθύνουν τη μεταγραφή και την κυτταρική γήρανση μέσω της αποακετυλίωσης των πρωτεϊνών-στόχων των ιστονών. Οι SIRT1,2,6,7 των θηλαστικών βρίσκονται στον πυρήνα, οι SIRT1,2 στο κυτταρόπλασμα και οι SIRT3,4,5 στα μιτοχόνδρια. Η δράση της SIRT1 ελέγχεται στενά από τα κυτταρικά του NAD⁺, το οποίο είναι ένα απαραίτητο συνένζυμο όλων των ζωντανών κυττάρων. Η SIRT1 σχετίζεται με τη ρύθμιση των φλεγμονωδών αντιδράσεων και της μιτοχονδριακής λειτουργίας, αποτρέποντας την ιστική υποξία. Επίσης, ρυθμίζει ένα ευρύ φάσμα κυτταρικών λειτουργιών, όπως μεταβολικά μονοπάτια που σχετίζονται με το μεταβολισμό γλυκόζης - λιπιδίων και τη μιτοχονδριακή βιογένεση, τη φλεγμονή, την αυτοφαγία, τον κερκάδιο ρυθμό και άλλους μηχανισμούς, όπως την αντίσταση στο στρες. Η μείωση της σύνθεσης των SIRT1 και SIRT6 σχετίζεται με τη γήρανση των ενδοθηλιακών κυττάρων. Οι αγγειοπροστατευτικές ιδιότητες των SIRT1, SIRT3 και SIRT6, αναγνωρίσιμες στη γήρανση των ενδοθηλιακών κυττάρων, υποδηλώνουν έναν ελπιδοφόρο ρόλο στην επιβράδυνση της διαδικασίας γήρανσης και αναδεικνύουν τα μόρια αυτά ως πιθανά για θεραπευτικές προσεγγίσεις. (Carbone, et al., 2020)

4.1.5 Λιπίδια

Τα λιπίδια παρουσιάζουν μεγάλο ενδιαφέρον για την εκτίμηση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου (CVD) σε σύγκριση με τους συμβατικούς κλινικούς δείκτες. Παρά το γεγονός ότι η CVD σχετίζεται με την ηλικία, η πρόοδος της αυξάνεται με την πλούσια σε λιπαρά διατροφή, το κάπνισμα, την καθιστική ζωή και τη γενετική τάση. Η CVD είναι μία από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας στον κόσμο. Έχει διαπιστωθεί ότι ο κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου σχετίζεται με υψηλά επίπεδα λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL-C). Πολλά άτομα με φυσιολογικά επίπεδα LDL-C συνεχίζουν να αναπτύσσουν καρδιαγγειακά νοσήματα, πράγμα που σημαίνει ότι μόνο η LDL-C ως δείκτης δεν αρκεί για τη διάκριση των ασθενών υψηλού κινδύνου. Τα λιπίδια θεωρείται ότι συμβάλλουν στη μεταβολική δυσλειτουργία που σχετίζεται με τη νόσο. Τα αυξημένα επίπεδα αλκυλικών μορφών που προέρχονται από τη φωσφατιδυλοχολίνη (PC), με μικρότερες ανθρακικές αλυσίδες και διπλούς δεσμούς, η μειωμένη περιεκτικότητα σε αλκενυλικές μορφές που προέρχονται από τη φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη (PE), με μεγάλο μήκος αλυσίδας και πολλούς διπλούς δεσμούς, έχουν σημαντικό ρόλο στο υπόβαθρο της ανθρώπινης ζωής. Τα επίπεδα της σφιγγομυελίνης (SM) Δ18:1/20:0, SM Δ18:1/22:0 και SM Δ18:1/24:0 μειώνονται με την ηλικία, ενώ τα επίπεδα της SM Δ18:1/16:0, SM Δ18:1/18:0 και SM Δ18:1/24:1 αυξάνονται. Η αύξηση των σφιγγολιπιδίων Δ18:1/16:0 και Cer Δ18:1/24:1 αυξάνεται με την ηλικία. Τέλος, 140 λιπίδια σχετίζονται με την ηλικία, ενώ πολλά σφιγγολιπίδια, ιδίως οι ακυλοκαρνιτίνες και τα φωσφολιπίδια, περιέχουν ωμέγα-3 και ωμέγα-6 λιπαρά οξέα. (Ekroosa, et al., 2020)

4.1.6 Ογκογονίδιο RET

Το ογκογονίδιο RET κωδικοποιεί μια διαμεμβρανική κινάση της τυροσίνης η οποία εμπλέκεται στην ανάπτυξη και διαφοροποίηση των ιστών που προέρχονται από την νευρική ακρολοφία κατά την εμβρυογένεση. Πιθανός φυσιολογικός του ρόλος είναι η διαβίβαση μηνυμάτων σε κύτταρα νευρικής προέλευσης κατά την ανάπτυξη ενώ ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό, τη μετανάστευση, τη διαφοροποίηση και την επιβίωση των κυττάρων κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης. Το γκριζάρισμα των μαλλιών είναι ένα αντιπροσωπευτικό σημάδι γήρανσης σε ζώα και ανθρώπους. Σε έρευνα σε ποντίκια RET

έχει βρεθεί ότι η γήρανση συνδέεται με αύξηση των ώριμων κερατινοκυτάρων και με μειωμένα επίπεδα έκφρασης ενδοθηλίνης-1. (Iida , et al., 2020)

4.1.7 Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη

Η παραγωγή της θυρεοειδικής ορμόνης (TSH) είναι μια αυστηρά ελεγχόμενη διαδικασία με αρνητική ανατροφοδότηση που εμπλέκει τον υποθάλαμο, την υπόφυση και τον θυρεοειδή αδένα. Η ορμόνη απελευθέρωσης θυρεοειδούς (TRH) δημιουργείται στον υποθάλαμο. Μόλις απελευθερωθεί, η TRH επηρεάζει την υπόφυση, προσκολλάται στον υποδοχέα TRH και προκαλεί την παραγωγή και την έκκριση της TSH, επίσης γνωστής ως θυρεοειδοτρόπος ορμόνης. Στη συνέχεια, η TSH προσδένεται στον υποδοχέα TSH (TSHR) και προκαλεί την παραγωγή TSH. Η λειτουργία του θυρεοειδούς έχει κεντρική σημασία για τον έλεγχο των φυσιολογικών και παθοφυσιολογικών διεργασιών. Μεταβολές στη λειτουργία της TSH έχουν συσχετιστεί με ασθένειες καθώς και με τη φυσική κατάσταση, που ποικίλλουν από αξιοσημείωτη μακροζωία σε άτομα με χαμηλή θυρεοειδική λειτουργία έως έλλειψη βιωσιμότητας σε άτομα χωρίς TSH.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Ο ανθρώπινος οργανισμός εκτίθεται καθημερινά σε πληθώρα ελευθέρων ριζών με αποτέλεσμα την ανάγκη ανάπτυξης ενός αντιοξειδωτικού συστήματος. Η συνεχής παραγωγή και έκθεση του ανθρώπου στις δραστικές μορφές οξυγόνου και αζώτου, οδηγεί σε καταστροφή των κυττάρων και οξειδωτικό στρες. Το οξειδωτικό στρες προκαλείται από περίσσια ελευθέρων ριζών, ενώ σχετίζεται άμεσα με την πρόωρη γήρανση και την εκδήλωση διάφορων ασθενειών, όπως ο καρκίνος, ο διαβήτης και οι καρδιαγγειακές παθήσεις.

Τόσο οι ενζυμικοί όσο οι μη ενζυμικοί αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί συνεργάζονται μεταξύ τους, δεσμεύουν και απομακρύνουν τις ελεύθερες ρίζες. Συμβάλλουν στη διατήρηση ισορροπίας της αντιοξειδωτικής άμυνας και του οξειδωτικού στρες, με απώτερο σκοπό την προστασία άλλων ουσιών από την οξείδωση και τη φθορά και γενικότερα τη βέλτιστη υγεία και λειτουργία του ανθρώπινου σώματος.

Τα βασικότερα ένζυμα που δρουν ενάντια στο οξειδωτικό στρες είναι η καταλάση, η υπεροξειδική δισμουτάση, η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, η αναγωγή της γλουταθειόνης και οι υπεροξυρεδοξίνες. Τα κυριότερα ενδογενή, φυσικά, μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά είναι η βιταμίνη E, η βιταμίνη C, το β-καροτένιο, το συνένζυμο Q₁₀, η γλουταθειόνη και το α-λιποϊκό οξύ.

Επίσης, υπάρχουν διάφορες βιολογικές διεργασίες που επιδρούν στη γήρανση και αποτελούν βάση για τον καθορισμό και επιλογή αντίστοιχων δεικτών. Οι βασικότερες διεργασίες είναι: η διατροφή και ο μεταβολισμός, εξωγενείς παράγοντες όπως ακτινοβολίες και ραδιενέργεια, φλεγμονές/ασθένειες, οξειδωτικό stress, γενετικές πληροφορίες στον οργανισμό (DNA), διαδικασία αναδόμησης κυττάρων. Οι βιοδείκτες γήρανσης θα δώσουν την πραγματική "βιολογική ηλικία", η οποία μπορεί να είναι διαφορετική από τη χρονολογική ηλικία. Οι κυριότεροι είναι: Ογκογονίδιο RET, λιπίδια, σιρτουίνες, θυρεοειδοτρόπος ορμόνη και ELOVL2. Σίγουρα απαιτούνται πολύ περισσότερες έρευνες στον τομέα εύρεσης ενζυμικών και μη ενζυμικών αντιοξειδωτικών μηχανισμών που εμπλέκονται με το οξειδωτικό στρες, την καταστροφή των κυττάρων και τη γήρανση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Chaoa, D. & Skowronska-Krawczyk, . D., 2020. ELOVL2: Not just a biomarker of aging. *Transl Med Aging.*, 4, pp. 78–80.

Colloca, G., Di Capua, . B., Bellieni, A. & Fusco, D., 2020. Biological and Functional Biomarkers of Aging: Definition, Characteristics, and How They Can Impact Everyday Cancer Treatment. *Current Oncology Reports*, 22, Article number: 115.

Ekroosa,, K., Lavrynenkob, . O., Titzb, . B. & Paterb, . C., 2020. Lipid-based biomarkers for CVD, COPD, and aging – A translational perspective. *Progress in Lipid Research.*, 78,101030.

Pase, M. et al., 2020. Association of CD14 with incident dementia and markers of brain aging and injury. *Neurology*, pp. 21, 94(3), e254–e266 doi: 10.1212/WNL.0000000000008682.

Pase, M., Himali, J., Beiser, . A. & DeCarli, C., 2020. circRNAs expressed in human peripheral blood are associated with human aging phenotypes, cellular senescence and mouse lifespan. *Gero Science.*, 42(1), pp.183–199.

Salameh , Y., Bejaoui , Y. & El Hajj, N., 2020. DNA Methylation Biomarkers in Aging and Age-Related Diseases. *Front Genet.*, 1, pp.171.

- Actis-Goretta L, Carrasquedo F, Fraga CG., 2004. The regular supplementation with an antioxidant mixture decreases oxidative stress in healthy humans. Gender effect. *Clin Chim Acta*, 349(1-2), pp. 97-103.
- Antonyuk SV, S. R. M. S. H. S., 2009. The structure of human extracellular copper-zinc superoxide dismutase at 1.7 Å resolution: insights into heparin and collagen binding. *J Mol Biol*, 388(2), pp. 310--26.
- Barky EA, H. S. M. T., 2017. The potent antioxidant alpha lipoic acid. *J Plant Chem and Ecophysiol*, 2(1), p. 1016.
- Bast A, H. G., 2003. Lipoic acid: a multifunctional antioxidant. *Biofactors*, 17(1-4), pp. 207-13.
- Baureder M, B. E. H. L., 2014. In vitro assembly of catalase. *J Biol Chem*, 289(41), pp. 28411-20.
- Beitner, H., 2003. Randomized, placebo-controlled, double blind study on the clinical efficacy of a cream containing 5% alpha-lipoic acid related to photoageing of facial skin. *Br J Dermatol*, 149(4), pp. 841- 49.
- Bergendi L, B. L. D. Z. F. M., 1999. Chemistry, physiology and pathology of free radicals. *Life Sci*, 65(18-19), pp. 1865-74.
- Blokhina O, V. E. F. K., 2003. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review. *Ann Bot*, 91(2), pp. 179-94.
- Brewer TF, G. F. O. C. C. K. C. C., 2015. Chemical approaches to discovery and study of sources and targets of hydrogen peroxide redox signaling through NADPH oxidase proteins. *Annu Rev Biochem*, Τόμος 84, pp. 765-90.
- Briege K, S. S. M. F. J. K. K., 2012. Reactive oxygen species: from health to disease. *Swiss Med Wkly*, Τόμος 142.
- Brigelius-Flohe R, M. M., 2013. Glutathione peroxidases. *Biochim Biophys Acta*, 1830(5), pp. 3289-303.
- Burton GW, I. K., 1984. Beta-carotene: an unusual type of lipid antioxidant. *Science*, 224(4649), pp. 569-73.
- Cadenas, E., 1997. Basic mechanisms of antioxidant activity. *Biofactors*, 6(4), pp. 391-97.
- Cadet J, D. T. D. T. G. D. P. J. R. J., 1994. Hydroxyl radicals and DNA base damage. *Mutat Res*, 424(1-2), pp. 9-21.
- Campos PM, D. C. J. F. D. A. J. G. L., 2012. Efficacy of cosmetic formulations containing dispersion of liposome with magnesium ascorbyl phosphate, alpha-lipoic acid and kinetin. *Photochem Photobiol*, 88(3), pp. 748-52.
- Carbone , A., Linkova, . N., Polyakova, . V. & Mironov, . E., 2020. Melatonin and Sirtuins in Buccal Epithelium: Potential Biomarkers of Aging and Age-Related Pathologies. *Int. J. Mol. Sci.*, pp. 21, 8134.
- Chaudhary P, M. G. B. D., 2006. Lipoic acid inhibits expression of ICAM-1 and VCAM-1 by CNS endothelial cells and T cell migration into the spinal cord in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*, 175(1-2), pp. 87-96.

- Cherubini A, R. C. P. M. M. P., 2005. Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radic Biol Med*, 39(7), pp. 841-52.
- Chou H-E, B. W., 1972. Oxidative decoloration of b-carotene in low- moisture model systems. *J Food Sei*, Τόμος 37, pp. 66-68.
- Commoner B, T. J. P. G., 1954. Free radicals in biological materials. *Nature*, Τόμος 174, pp. 689-91.
- Cristian O, S. P. M. Y. G. P. D. M. D., 2009. Antioxidants and Skin Aging : A Review. *Cosmetic Dermatology*, 22(11), pp. 563-70.
- Czerska M, M. K. Z. M. G. J. W. W., 2015. Today's oxidative stress markers. *Med Pr*, 66(3), pp. 393-405.
- Dalle-Donne I, S. A. G. D. C. E. T. G. L. G. e. a., 2005. Proteins as biomarkers of oxidative/nitrosative stress in diseases: The contribution of redox proteomics. *Mass Spectrom Rev*, 24(1), pp. 55-99.
- Di Meo S, V. P., 2020. Evolution of the Knowledge of Free Radicals and Other Oxidants. *Oxid Med Cell Longev*, Volume 9829176.
- Dizdaroglu, M., 1991. Chemical determination of free radical-induced damage to DNA. *Free Radic Biol Med*, 10(3-4), pp. 225-42.
- Droge, W., 2002. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*, 82(1), pp. 47-95.
- Durrani AI, S. H. S. W. S. G., 2007. Alpha-Lipoic acid in dietary supplements: development and comparison of HPLC-CEAD and HPLC-ESI-MS methods. *J Pharm Biomed Anal*, 45(4), pp. 694-9.
- Dworski R, R. L. 2. M. J. M. J. H. T. S. J., 2001. Assessment of oxidant stress in allergic asthma by measurement of the major urinary metabolite of F2-isoprostane, 15-F2t-IsoP (8-iso-PGF2alpha). *Clin Exp Allergy*, 31(3), pp. 387-90.
- Edge R, M. D. T. T., 1997. The carotenoids as anti-oxidants--a review. *J Photochem Photobiol B*, 41(3), pp. 189-200.
- Engin, K., 2009. Alpha-tocopherol: looking beyond an antioxidant. *Mol Vis*, Τόμος 15, pp. 855-60.
- Foote CS, C. Y. D. R., 1970. Chemistry of singlet oxygen. X. Carotenoid quenching parallels biological protection. *J Am Chem Soc*, 92(17), pp. 5216-18.
- Fossel, M., 2003. *Cells, Aging and Human Disease*. New York: Oxford University Press.
- GOODSELL, D., 2004. *Catalase*. [Ηλεκτρονικό].
- Goodwin, T., 1980. *The Biochemistry of the Carotenoids*. London: Chapman and Hall.
- Gorąca A, H.-K. H. P. A. K. P. C. E. S. B., 2011. Lipoic acid--biological activity and therapeutic potential. *Pharmacol Repts*, 63(4), pp. 849-58.
- Goyal MM, B. A., 2010. Human catalase: looking for complete identity. *Protein Cell*, 1(10), pp. 888-97.

- Griffiths HR, L. J., 2001. Ascorbic acid in the 21st century - more than a simple antioxidant. *Environ Toxicol Pharmacol*, 10(4), pp. 173-82.
- Halliwell B, W. M., 2004. Measuring reactive oxygen species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean?. *Br J Pharmacol*, 142(2), pp. 231-55.
- Halliwell, B. G. J., 2015. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford U.K: Oxford University Press.
- Hanschmann EM, G. J. B. C. H. C. L. C., 2013. Thioredoxins, glutaredoxins, and peroxiredoxins--molecular mechanisms and health significance: from cofactors to antioxidants to redox signaling. *Antioxid Redox Signal*, 19(13), pp. 1539-605.
- Harman , D., 1956. Aging: A theory based on free-radical and radiation-chemistry. *J Gerontol*, 11(3), pp. 298-300.
- Hawkins CL, M. P. D. M., 2009. Quantification of protein modification by oxidants. *Free Radic Biol Med*, 46(8), pp. 965-88.
- He L, H. T. F. S. J. L. L. T. M. X., 2017. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cell Physiol Biochem*, 44(2), pp. 532-53.
- Heck DE, S. M. K. H. L. J. V. A., 2010. Mechanisms of oxidant generation by catalase. *Ann N Y Acad Sci*, Τόμος 1203, pp. 120-25.
- Hiep N., V. G., 2021. *Alpha-Lipoic Acid*. [Ηλεκτρονικό].
- Huber Ed, J., 1978. Instrumentation for high performance liquid. *Journal of chromatography*.
- Iida , M., Tazaki, . A., Yajima, . I. & Ohgami, N., 2020. Hair graying with aging in mice carrying oncogenic RET. *Aging Cell.*, pp. 19(11), e13273.
- Jiang, Q., 2014. Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. *Free Radic Biol Med*, Volume 72, pp. 76-90.
- Jiang, Q., 2019. Natural forms of vitamin E and metabolites-regulation of cancer cell death and underlying mechanisms.. *IUBMB Life.*, 71(4), pp. 495-506.
- Johns, D., 2006. Redefining oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*, 8(9-10), pp. 1865-79.
- Jones W, L. X. Q. Z. P. L. W. R. M. J., 2002. Uptake, recycling, and antioxidant actions of alpha-lipoic acid in endothelial cells. *Free Radic Biol Med*, 33(1), pp. 83-93.
- Khan A, K. M. I. Z. A. L. S. Y. W. D., 2010. Determination of lipoic acid in human plasma by HPLC-ECD using liquid-liquid and solid-phase extraction: Method development, validation and optimization of experimental parameters. *J Chromatogr B*, 878(28), pp. 2782-8.
- Kirlin WG, C. J. T. S. D. D. K. T. J. D., 1999. Glutathione redox potential in response to differentiation and enzyme inducers. *Free Radic Biol Med*, 27(11-12), pp. 1208-18.
- Klaunig JE, K. L., 2004. The role of oxidative stress in carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, Τόμος 44, pp. 239-67.

- Krinsky, N., 1979. Carotenoid protection against oxidation. *Pure & Appl Chem*, Τόμος 51, pp. 649-60.
- Lau A, V. N. S. Z. W. P. Z. D., 2008. Dual roles of Nrf2 in cancer. *Pharmacol Res*, 58(5-6), pp. 262-70.
- Lee GY, H. S., 2018. The Role of Vitamin E in Immunity. *Nutrients*, 10(11), p. 1614.
- Lester RL, C. F., 1959. The natural occurrence of coenzyme Q and related compounds. *J Biol Chem*, 234(8), pp. 2169-75.
- Levine RL, G. G. O. C. A. A. C. I. L. A. e. a., 1990. Determination of carbonyl content of oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol*, Τόμος 186, pp. 464-78.
- Li R, J. Z. T. M., 2016. Defining ROS in Biology and Medicine. *React Oxyg Species (Apex)*, 1(1), pp. 9-21.
- Liguori I, R. G. C. F. B. G. A. L. D.-M. D. e. a., 2018. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*, Τόμος 13, pp. 757-72.
- Lin JY, L. F. B. J. S. M. M.-R. N. G. J. e. a., 2004. Alpha-lipoic acid is ineffective as a topical antioxidant for photoprotection of skin. *J Invest Dermatol*, 123(5), pp. 996-98.
- Liochev SI, F. I., 1994. The role of O₂ in the production of HO: In vitro and in vivo. *Free Radic Biol Med*, 16(1), pp. 29-33.
- Lopez-Barea J, B. J. B. J. M.-G. E. P. J., 1990. *Structure, mechanism, functions, and regulatory properties of glutathione reductase. Glutathione: metabolism and physiological functions*. Boca Raton: CRC Press.
- MacPherson JC, C. S. E. S. K. D. L. M. e. a., 2001. Eosinophils are a major source of nitric oxide-derived oxidants in severe asthma: characterization of pathways available to eosinophils for generating reactive nitrogen species. *J Immunol*, 166(9), pp. 5763-72.
- Marnett, 2000. Oxyradicals and DNA damage.. *Carcinogenesis*, 21(3), pp. 361-70.
- Marnett, L., 2000. Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis*, 21(3), pp. 361-70.
- Masella R, D. B. R. V. R. F. C. G. C., 2005. Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: Involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. *J Nutr Biochem*, 16(10), pp. 577-86.
- Mathew J, S. P. V. M., 2019. *Physiology, Blood Plasma*. s.l.:StatPearls.
- McCord JM, F. I., 1969. Superoxide dismutase: An enzymic function for erythrocyte (hemocuprein). *J Biol Chem*, 244(22), pp. 6049-55.
- McCord JM, F. I., 2014. Superoxide dismutases: you've come a long way, baby. *Antioxid Redox Signal*, 20(10), pp. 1548-9.
- Michiels C, R. M. T. O. R. J., 1994. Importance of Se-glutathione peroxidase, catalase, and Cu/Zn-SOD for cell survival against oxidative stress. *Free Radic Biol Med*, pp. 235-48.
- Miyazawa T, B. G. I. M. N. K. M. T., 2019. Vitamin E: Regulatory Redox Interactions. *IUBMB Life*, 71(4), pp. 430-41.

- Moini H, P. L. S. N., 2002. Antioxidant and prooxidant activities of alpha-lipoic acid and dihydrolipoic acid. *Toxicol Appl Pharmacol*, 182(1), pp. 84-90.
- Muhammad S, B. A. S. M., 2009. Reactive oxygen species in diabetes-induced vascular damage, stroke, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 16(4), pp. 775-85.
- Multhaup G, R. T. S. A. H. L. B. D. M. C. e. a., 1997. Reactive oxygen species and Alzheimer's disease. *Biochem Pharmacol*, 54(5), pp. 533-39.
- Nikolin B, I. B. M.-V. S. S. M., 2004. High performance liquid chromatography in pharmaceutical analyses. *Bosn J Basic Med Sci*, 4(2), pp. 5-9.
- Nikolin B, I. B. M.-V. S. S. M., 2004. High performance liquid chromatography in pharmaceutical analyses. *BJBMS*, 4(2).
- Nyitrai M, B. G. B. J., 2015. Oxidative stress: one of the major causes of vascular calcification in chronic kidney disease patients. *Orv Hetil*, 156(47), pp. 1926-31.
- Ortona E, M. P. M. P. F. F. M. W., 2008. Redox state, cell death and autoimmune diseases: a gender perspective. *Autoimmun Rev*, 7(7), pp. 579-84.
- Packer L, W. E. T. H., 1995. Alpha-Lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med*, 19(2), pp. 227-50.
- Park S, K. U. J. N. J. J. L. I., 2014. Physiological effect and therapeutic application of alpha lipoic acid. *Curr Med Chem*, 21(32), pp. 3636-45.
- Pastor N, W. H. J. E. B. M., 2000. A detailed interpretation of OH radical footprints in a TBP-DNA complex reveals the role of dynamics in the mechanism of sequence-specific binding. *J Mol Biol*, 304(1), pp. 55-68.
- Pastore A, F. G. B. E. P. F., 2003. Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification. *Clin Chim Acta*, 333(1), pp. 19-39.
- Rabe JH, M. A. M. P. M. W. S. D., 2006. Photoaging: mechanisms and repair. *J Am Acad Dermatol*, 55(1), pp. 1-19.
- Raddatz G, B. H., 1997. Receptor site and stereospecificity of dihydrolipoamide dehydrogenase for R- and S-lipoamide: A molecular modeling study. *J Biotechnol*, 58(2), pp. 89-100.
- Rahal A, K. A. S. V. Y. B. T. R. C. S. e. a., 2014. Oxidative Stress, Prooxidants, and Antioxidants: The Interplay. *Biomed Res Int*, pp. 1-19.
- Reuter S, G. S. C. M. A. B., 2010. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked?. *Free Radic Biol Med*, 49(11), pp. 1603-16.
- Rosen GM, B. B. H. H. P. S., 1999. *Free Radicals: Biology and Detection by Spin Trapping*. New York: Oxford University Press.
- Salehi B, B. Y. Y. A. G. B. T. T. F. M. M. L. D. e. a., 2019. Insights on the Use of α -Lipoic Acid for Therapeutic Purposes. *Biomolecules*, 9(8), p. 356.
- Sarter, B., 2002. Coenzyme Q10 and Cardiovascular Disease: A Review. *J cardiovasc nurs*, 16(4), pp. 9-20.

- Satoh S, T. T. F. T. I. S., 2007. Simultaneous determination of alpha-lipoic acid and its reduced form by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr B*, 854(1-2), pp. 109-15.
- Schmidt MM, D. R., 2011. Glutathione (GSH) Synthesis and Metabolism. *Advances in Neurobiology*.
- Scott BC, A. O. E. P. O. C. V. d. V. A. C. C., 1994. Lipoic and dihydrolipoic acids as antioxidants. A critical evaluation. *Free Radic Res*, 20(2), pp. 119-33.
- Shay KP, M. R. S. E. S. A. H. T., 2009. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta*, 1790(10), pp. 1149-60.
- Sherif S, B. E. B. S., 2014. The clinical efficacy of cosmeceutical application of liquid crystalline nanostructured dispersions of alpha lipoic acid as anti-wrinkle. *Eur J of Pharm Biopharma*, 86(2), pp. 251-259.
- Siems WG, G. T. E. H., 1995. 4-hydroxynonenal formation during ischemia and reperfusion of rat small-intestine. *Life Sci*, 57(8), pp. 785-89.
- Sies, H., 1999. Glutathione and its role in cellular functions. *Free Radic Biol Med*, 27(9-10), pp. 916-21.
- Skoog DA, H. F. C. S., 2017. *Principles of instrumental analysis*. Unites States: Cengage Learning.
- Solmonson A, D. R., 2018. Lipoic acid metabolism and mitochondrial redox regulation. *J Biol Chem*, 293(20), pp. 7522-30.
- Stadtman, E., 2006. Οξειδωση και γήρανση πρωτεϊνών. *Free Radic Res*, 40(12), pp. 1250-8.
- Sung MK, B. S., 2013. Dietary Antioxidants and Rheumatoid Arthritis. Bioactive Food as Dietary Interventions for Arthritis and Related Inflammatory Diseases. *Elsevier Inc*.
- Suzuki YJ, T. M. P. L., 1991. Thiocctic acid and dihydrolipoic acid are novel antioxidants which interact with reactive oxygen species. *Free Radic Res Commun*, 15(5), pp. 255-63.
- Therond P, B.-R. D. D.-S. A. C. M. L. A., 2000. Biomarkers of oxidative stress: an analytical approach. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 3(5), pp. 373-84.
- Tieu K, I. H. P. S., 2003. Nitric oxide and reactive oxygen species in Parkinson's disease. *IUBMB Life*, 55(6), pp. 329-35.
- Touyz , R., 2004. Reactive oxygen species and angiotensin II signaling in vascular cells-implications in cardiovascular disease. *Braz J Med Biol Res*, 37(8), pp. 1263-73.
- Trapali M, F. E., 2022.. Determination of Alpha-Lipoic Acid in a Nutritional Supplement Using High Performance Liquid Chromatography.. *Journal of Diabetes Mellitus.*, 12(4).
- Turunen M, O. J. D. G., 2004. Metabolism and function of coenzyme Q.. *Biochim Biophys Acta.*, 1660(1-2), pp. 171-99.
- Ursini F, M. M. G. C., 1985. The selenoenzyme phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase. *Biochim Biophys Acta*, 839(1), pp. 62-70.
- Valko M, I. M. M. M. R. C. T. J., 2004. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem*, 266(1-2), pp. 37-56.

- Valko M, L. D. M. J. C. M. M. M. T. J., 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*, 39(1), pp. 44-84.
- Valko M, M. H. C. M., 2005. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem*, 12(10), pp. 1161-1208.
- Valko M, R. C. M. J. I. M. M. M., 2006. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact*, 160(1), pp. 1-40.
- Whittaker, 2010. Metal uptake by manganese superoxide dismutase. *Biochim Biophys Acta*, 1804(2), pp. 289-307.
- Whittaker, J., 2000. *Manganese superoxide dismutase. Metal Ions in Biological Systems*. Boca Raton: CRC Press.
- Yoshizumi M, T. K. T. T., 2001. Signal transduction of reactive oxygen species and mitogen-activated protein kinases in cardiovascular disease. *J Med Invest*, 48(1-2), pp. 11-24.
- Zingg, J., 2019. Vitamin E: Regulatory Role on Signal Transduction. *IUBMB Life*, 71(4), pp. 456-78.
- Βαρβαρέσου Α, Π. Σ. Μ. Φ. Ι. Κ., 2019. *Εργαστηριακές ασκήσεις Ποιοτικού ελέγχου καλλυντικών Προϊόντων*. Αθήνα: s.n.
- Γιαννακοπούλου, Ε., 2009. Οξειδωτικό stress – αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 26(1), pp. 23-25.
- Παντερή, Ε., 2022. *Υγροχρωματογραφία Υψηλής Απόδοσης*. s.l.:s.n.
- Πλέσσας, Σ., 2010. *Διαιτητική του Ανθρώπου*. Αθήνα: Εκδόσεις Φάρμακον- Τύπος.
- Τσιρίβας Ε, Βαρβαρέσου Α, Παπαγεωργίου Σ. , 2013. *Βασικές αρχές κοσμητολογίας*. Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιανού Α.Ε..
- Τσιρίβας Ε, Β. Α. Π. Σ., 2016. *Εφαρμοσμένη Κοσμητολογία-Δερμοκαλλυντικά*. Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιανού Α.Ε..