

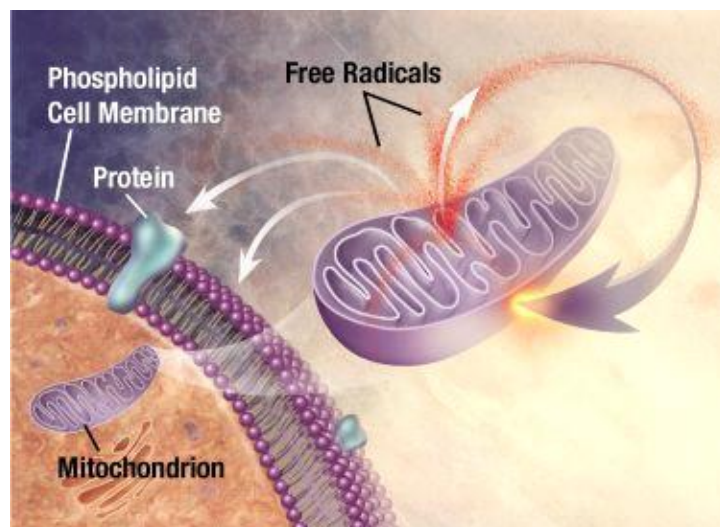
ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΑΙΣΘΗΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ ΣΤΗ ΓΗΡΑΝΣΗ

Εισηγήτρια : ΦΥΡΙΓΟΥ ΙΣΑΒΕΛΛΑ

Επιβλέπουσα καθηγήτρια : ANNA ΓΙΑΝΝΑΚΟΥΔΑΚΗ MSc



ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 2014

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πτυχιακή αυτή εργασία πραγματεύεται το θέμα της γήρανσης μέσω κάποιων χημικών διαδικασιών που ενεργοποιούνται κυρίως από τις ελεύθερες ρίζες, αλλά και από άλλους παράγοντες όπως τα δραστικά είδη οξυγόνου. Στην αρχή, γίνεται μια γρήγορη αναφορά στα εξωτερικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα της γήρανσης και στη συνέχεια αναλύεται η δράση των ελεύθερων ριζών. Αναφέρεται η προέλευσή τους, αλλά και οι ιδιότητές τους και ύστερα ο τρόπος δράσης τους μέσω χημικών αντιδράσεων που πραγματοποιούνται σε κυτταρικό επίπεδο. Παρατηρείται η σύσταση πρωτεϊνών του δέρματος που βλάπτονται κατά τη γήρανση, πριν και μετά τη δράση των ελεύθερων ριζών και άλλων δραστικών μορφών που ενισχύουν τη δράση τους. Ακόμα παρουσιάζονται άλλες βλάβες και δυσλειτουργίες στο δέρμα οι οποίες σχετίζονται με την επίδραση των ελεύθερων ριζών και με το φαινόμενο του οξειδωτικού στρες. Επιπρόσθετα, αναφέρονται και οι λειτουργίες των ελεύθερων ριζών, που είναι προκαθορισμένες από τον ίδιο μας τον οργανισμό καθώς και η πιθανή αντιμετώπιση και πρόληψη της γήρανσης. Με αφορμή την πρόληψη και την αντιμετώπιση του φαινομένου αυτού, παρουσιάζονται και οι ιδιότητες των αντι-οξειδωτικών καθώς και η δράση τους, αλλά και ο ρόλος των βιταμινών.

SUMMARY

This bachelor thesis dissertates the issue of aging through chemical process which is activated not only due to free radicals but also to other factors such as reactive oxygen species. Firstly, there is a brief reference to the external characteristics of aging and then there is a deeper analysis of the action of free radicals; their origin, their capacity and finally their way of acting through chemical process in a cellular basis. It is expanded the substance of skin proteins which are destroyed by aging before and after the process of free radicals. Moreover, there are mentioned other skin malfunctions and detriments related to free radicals and to the phenomenon of oxidative stress. In conclusion, it is reported even the normal function of free radicals as well as

some possible therapy and prevention of aging making essential the reference to antioxidants and vitamins.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ.....	1-3
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	4
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^ο	
<i>ΓΗΡΑΝΣΗ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ.....</i>	<i>5</i>
1.1 ΤΥΠΟΙ ΓΗΡΑΝΣΗΣ.....	5
1.2 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΓΝΩΡΙΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ.....	5
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ^ο	
<i>ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ.....</i>	<i>6</i>
2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ.....	6
2.2 ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΘΕΩΡΙΑΣ ΤΩΝ ΑΣΥΖΕΥΚΤΩΝ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΩΝ.....	6
2.3 ΠΗΓΕΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ.....	7
2.4 Η ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ ΣΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ.....	8
2.5 ΠΟΤΕ ΑΥΞΑΝΕΤΑΙ Η ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ.....	9
2.6 ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΕΙΔΗ ΟΞΥΓΟΝΟΥ.....	9
2.7 ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΗΓΩΝ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΜΟΡΦΩΝ ΟΞΥΓΟΝΟΥ.....	10-12
2.8 ΤΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΤΟΥ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ.....	12
2.9 ΤΟ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ Η ΘΕΩΡΙΑ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ.....	14
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ^ο	
<i>ΚΟΛΛΑΓΟΝΟ, ΕΛΑΣΤΙΝΗ.....</i>	<i>14</i>
3.1 ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΠΟΥ ΒΛΑΠΤΟΝΤΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ.....	14
3.1.1 ΔΙΑΤΑΞΗ ΤΟΥ ΚΟΛΛΑΓΟΝΟΥ.....	15-16
3.2 ΛΙΓΑ ΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΛΑΣΤΙΝΗ.....	17
3.2.1 Η ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΕΛΑΣΤΙΝΗΣ.....	17

3.3 ΤΟ ΚΟΛΛΑΓΟΝΟ ΚΑΙ Η ΕΛΑΣΤΙΝΗ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ.....	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο	
<i>ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ ΚΑΙ ΧΗΜΙΚΕΣ ΔΙΕΡΓΑΣΙΕΣ ΠΟΥ ΟΔΗΓΟΥΝ ΣΤΗ ΓΗΡΑΝΣΗ.....</i>	19
4.1 ΑΡΧΕΣ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ-ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΑΛΥΣΙΔΩΤΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ.....	19
4.2 ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΜΕΣΩ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ.....	20
4.2.1 ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΣΗΣ.....	21
4.2.2 ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΕΣΩΤΕΡΙΚΑ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΠΟΥ ΔΙΕΥΚΟΛΥΝΟΥΝ ΤΟ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟ ΤΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ.....	22
4.3 ΧΗΜΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ,ΚΟΛΛΑΓΟΝΟΥ ΚΑΙ ΕΛΑΣΤΙΝΗΣ.....	23
4.4 ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΣΤΟ DNA ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ.....	24
4.5 ΒΛΑΒΕΣ ΤΟΥ DNA ΑΠΟ ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ.....	25
4.6 ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΜΕΤΑΞΥ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ ΚΑΙ DNA	26
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο	
<i>ΒΛΑΒΕΣ ΑΛΛΩΝ ΔΟΜΩΝ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΛΟΓΩ ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ.....</i>	27
5.1 ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΔΥΣΧΡΩΜΙΕΣ.....	28
5.2 ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΛΕΥΚΗ.....	28
5.3 ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΙΤΙΔΑ.....	29
5.4 ΑΚΜΗ ΚΑΙ ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ.....	29
5.5 ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΤΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΠΟΥ ΚΑΤΑΛΥΟΥΝ ΤΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ ΣΤΟ ΔΕΡΜΑ.....	30
5.6 Η ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΩΝ ΚΑΙ ΟΙ ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ.....	31
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο	
<i>ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ.....</i>	32
6.1 ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ.....	32-36
6.2 ΤΥΠΟΙ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ ΔΙΑΣΠΑΣΗΣ ΑΛΥΣΙΔΑΣ.....	36

6.2.1 ΛΙΠΑΡΗΣ ΦΑΣΗΣ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ.....	37-39
6.2.2 ΥΔΑΤΙΚΗΣ ΦΑΣΗΣ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ.....	40-42
6.3 ΤΡΟΠΟΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ.....	42
6.4 ΠΟΙΕΣ ΕΙΝΑΙ ΟΙ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΧΟΥΝ ΤΑ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΓΙΑ ΝΑ ΕΙΝΑΙ ΔΡΑΣΤΙΚΑ.....	43
6.5 Ο ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ.....	44
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 ^ο	
<i>ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ ΑΠΟ ΤΙΣ ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ.....</i>	<i>45</i>
7.1 ΕΠΙΔΙΟΡΘΩΣΗ ΤΟΥ DNA ΑΠΟ ΕΝΖΥΜΑ.....	45
7.2 Η ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΕΙΔΩΝ ΟΞΥΓΟΝΟΥ ΚΑΙ Η ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ.....	46-48
7.3 ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ ΑΠΟ ΤΙΣ ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ.....	48
7.4 ΟΙ ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΤΑΠΟΛΕΜΗΣΗ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ.....	49
7.4.1 ΒΙΤΑΜΙΝΗ Α.....	49
7.4.2 ΒΙΤΑΜΙΝΗ Β1.....	49-50
7.4.3 ΒΙΤΑΜΙΝΗ 12.....	50
7.4.4 ΒΙΤΑΜΙΝΗ 2.....	51
7.4.5 ΒΙΤΑΜΙΝΗ 3.....	51
7.4.6 ΒΙΤΑΜΙΝΗ 5.....	52
7.4.7 ΒΙΤΑΜΙΝΗ 6.....	52
7.4.8 ΒΙΤΑΜΙΝΗ C.....	53
7.4.9 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D.....	53
7.4.10 ΒΙΤΑΜΙΝΗ Ε	54
7.4.11 ΒΙΤΑΜΙΝΗ Κ.....	54
ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....	55
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	56-59

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η γήρανση του δέρματος είναι ένα θέμα ευρέως γνωστό το οποίο απασχολεί ένα μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού και είναι επανεξεταζόμενο . Όσο περνάνε τα χρόνια βρίσκονται εκ νέου μέθοδοι αντιμετώπισης και πρόληψης και προσπάθειες επεξήγησης αυτού του φαινομένου. Η πτυχιακή αυτή θα πραγματευτεί κυρίως τη χημική προσέγγιση της διαδικασίας της γήρανσης και εστιάζει στο ρόλο που διαδραματίζουν οι ελεύθερες ρίζες. Η επιλογή των ελεύθερων ριζών για να συμπεριληφθεί σαν θέμα έγινε λόγω του ότι είναι ένας παράγοντας ο οποίος πιστεύεται ότι παίζει κυρίαρχο ρόλο στο φαινόμενο της διαδικασίας της γήρανσης. Αντιμετωπίζουμε καθημερινά τις επιπτώσεις των ελεύθερων ριζών κατά του ανθρώπινου οργανισμού χωρίς να δίνεται η απαραίτητη σημασία. Η ύπαρξη των ελεύθερων ριζών για πολλούς θεωρείται αμελητέα αλλά και ακίνδυνη. Υπάρχουν όμως και οι δυο πλευρές της ύπαρξης των ελεύθερων ριζών, οι οποίες συμπεριλαμβάνουν τα θετικά των λειτουργιών τους αλλά και τα αρνητικά, που είναι εξίσου σημαντικές. Η χημεία που βρίσκεται πίσω από τις ελεύθερες ρίζες εξηγεί την πολυπλοκότητα της δράσης τους και το βαθμό επικινδυνότητάς τους. Το φαινόμενο της γήρανσης είναι μη αναστρέψιμο, γεγονός το οποίο δεν είναι αποδεκτό από όλους. Σκοπός της πτυχιακής αυτής είναι η εσωτερική διερεύνηση της διαδικασίας της γήρανσης όσον αφορά το χημικό κομμάτι της, διότι εξαρτάται και από άλλους παράγοντες. Επίσης, ένας στόχος ακόμη είναι η προσπάθεια κατανόησης αυτού του μηχανισμού μέσω άλλων μηχανισμών δράσης των ελεύθερων ριζών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΓΗΡΑΝΣΗ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

1.1 ΤΥΠΟΙ ΓΗΡΑΝΣΗΣ

Η γήρανση μπορεί να διακριθεί σε δυο κατηγορίες, τη << βιολογική γήρανση >> και την << πρόωρη γήρανση >>. ¹ Και στις δυο αυτές περιπτώσεις η πτυχιακή αυτή πραγματεύεται τις χημικές διεργασίες που πιθανώς λαμβάνουν χώρα και προκύπτει τελικά το φαινόμενο της γήρανσης! Στην πρώτη περίπτωση παρατηρείται αρμονική εξέλιξη και αναπόφευκτη φθορά όλων των οργάνων και των ιστών του σώματος, κατά συνέπεια και του δέρματος. Στη δεύτερη περίπτωση της πρόωρης γήρανσης του δέρματος παρατηρείται μια δυσαρμονική και πρόωρη φθορά των οργάνων που οφείλεται σε νοσολογικά αίτια και εξωτερικούς παράγοντες (κάπνισμα, αλκοόλ, ηλιακή ακτινοβολία, ατμοσφαιρική ρύπανση).

1.2 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΓΝΩΡΙΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ ΣΤΟ ΔΕΡΜΑ

Έχοντας λοιπόν ως δεδομένο, πως το φαινόμενο της γήρανσης είναι αποτέλεσμα πολυπαραγοντικό και εξαρτάται από τη φυσική εξέλιξη του ανθρώπου αλλά και από εξωτερικές βλαπτικές επιδράσεις αναφέρονται κάποια στοιχεία του φαινομένου στο δέρμα :²

- Η επιδερμίδα γίνεται λεπτότερη, αποτελείται από λιγότερα δερματικά στρώματα
- Επιπεδοποίηση της βασικής στιβάδας με το χόριο
- Χάνει την ελαστικότητα της
- Μειώνεται η δραστηριότητα των κυττάρων της βασικής στιβάδας (καθυστέρηση αναγέννησης της επιδερμίδας)
- Μειώνεται η δέσμευση υγρασίας στην κεράτινη στιβάδα
- Μείωση αριθμού ινών κολλαγόνου και ελαστίνης¹

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ

2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ

Οι ελεύθερες ρίζες είναι άτομα ή μόρια, οργανικά και ανόργανα τα οποία έχουν ένα ή περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια στην εξωτερική τους στιβάδα. Οι ελεύθερες ρίζες είναι ενδιάμεσα ασταθή προϊόντα που δημιουργούνται κατά τη διάσπαση ουσιών του φυσιολογικού μεταβολισμού, απελευθερώνονται φυσιολογικά στον ανθρώπινο οργανισμό από τα μιτοχόνδρια, τα οποία αποτελούν για το κύτταρο, το εργοστάσιο παραγωγής ενέργειας (οξειδωση των τροφών). Τα χημικά αυτά προϊόντα όμως σχηματίζονται και από εξωτερικούς παράγοντες όπως η υπεριώδης ακτινοβολία, οι ακτίνες Χ, η θερμοκρασία και άλλες σύνθετες χημικές διαδικασίες. Οι πιο βλαβερές ελεύθερες ρίζες είναι αυτές που δημιουργούνται από περιβαλλοντικούς εξωτερικούς παράγοντες.⁴

2.2 ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΘΕΩΡΙΑΣ ΤΩΝ ΑΣΥΖΕΥΚΤΩΝ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΩΝ

Τα μόρια αποτελούνται από άτομα, από τους πυρήνες των οποίων περιβάλλονται ηλεκτρόνια. Τα ηλεκτρόνια είναι διευθετημένα σε έναν αριθμό τροχιακών, τα οποία βρίσκονται σε διαφορετικές αποστάσεις από τον πυρήνα. Στα περισσότερα μόρια τα ηλεκτρόνια που βρίσκονται σε κάθε τροχιακό ζευγαρώνουν με ένα άλλο ηλεκτρόνιο. Τα δύο ηλεκτρόνια κάθε ζεύγους περιστρέφονται γύρω από τον εαυτό τους (spin) σε αντίθετες κατευθύνσεις. Τα ζευγαρωμένα ηλεκτρόνια διατηρούν το μόριο σχετικά σταθερό, σε μικρότερη ενεργειακή κατάσταση, και ως εκ τούτου λιγότερο δραστικό. Όταν ένα ή περισσότερα ηλεκτρόνια, ιδιαίτερα αυτά που βρίσκονται στα εξωτερικά τροχιακά του ατόμου, είναι ασύζευκτα, δεν έχουν δηλαδή ζευγάρι, τότε το μόριο γίνεται ασταθές, σε μεγαλύτερη ενεργειακή κατάσταση, και συνεπώς πιο δραστικό από άλλα μόρια. Ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο έχει τεράστια έλξη στα ηλεκτρόνια γειτονικών ατόμων με αποτέλεσμα την πρόκληση χημικών αντιδράσεων μεταξύ ατόμων ή μορίων, κατά τις οποίες έχουμε μεταφορά ηλεκτρονίων. Οι αντιδράσεις αυτές λέγονται οξειδοαναγωγικές. Κατά την οξειδωση έχουμε απώλεια ηλεκτρονίων, ενώ κατά την αναγωγή έχουμε απόκτηση ηλεκτρονίων από ένα άτομο. Πολύ γνωστό παράδειγμα οξειδοαναγωγικής αντίδρασης αποτελεί η οξειδωση των μετάλλων από

το οξυγόνο της ατμόσφαιρας, το γνωστό σκούριασμα. Ένα άτομο ή μόριο με ένα ή περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια και ασταθή παρουσία λέγεται ελεύθερη ρίζα και συμμετέχει πολύ εύκολα σε αντιδράσεις οξειδοαναγωγής με γειτονικά μόρια. Κατά τις αντιδράσεις αυτές όχι μόνο μεταβάλλονται σημαντικά τα γειτονικά μόρια στόχοι, αλλά μερικές φορές μεταβιβάζονται τα ασύζευκτα ηλεκτρόνια από στόχο σε στόχο, δημιουργώντας έτσι μία δεύτερη, τρίτη και ούτω καθεξής ελεύθερη ρίζα υπό μορφή αλυσιδωτής αντίδρασης. Η πολύ μεγάλη βλαπτική επίδραση των ελευθέρων ριζών οφείλεται ακριβώς στον πολλαπλασιασμό των μεταβολών που προκαλούνται από παρόμοιες αλυσιδωτές αντιδράσεις.⁵

2.3 ΠΗΓΕΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ

Οι κυριότερες από τις φυσιολογικές διαδικασίες παραγωγής ελευθέρων ριζών περιλαμβάνουν:

(α) Την παραγωγή ελευθέρων ριζών σουπεροξειδίου, ως παραπροϊόν κατά τη λειτουργία της αναπνευστικής αλυσίδας των μιτοχονδρίων των κυττάρων. Κατά τη διαδικασία αυτή ορισμένα ηλεκτρόνια ξεφεύγουν από τα μόρια που μεταφέρουν τα ηλεκτρόνια στην αναπνευστική αλυσίδα και περνούν στο οξυγόνο ανάγοντας το σε σου-περοξειδίο.

(β) Τη φυσιολογική δράση οξειδωτικών ενζύμων όπως, οι λιποξυγονάσες, οι κυκλοοξυγονάσες, οι υπεροξειδάσες και οι αφυδρογονάσες κατά την οποία παράγονται ελεύθερες ρίζες ως παραπροϊόντα των ενζυμικών αντιδράσεων.

(γ) Την παραγωγή ελευθέρων ριζών υδροξυλίου, οι οποίες είναι και οι πλέον δραστικές, με χημικές αντιδράσεις παρουσία μεταλλικών ιόντων.

(δ) Την παραγωγή ελευθέρων ριζών ως μέρος της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος. Ορισμένα από τα κύτταρα του συστήματος αυτού παράγουν ελεύθερες ρίζες για να εξουδετερώσουν βακτήρια εισβολείς. Σε περιπτώσεις που η διαδικασία αυτή είναι εκτός ελέγχου, όπως συμβαίνει με τις αυτοάνοσες ασθένειες, μερικές ελεύθερες ρίζες που παράγονται προκαλούν βλάβες στα ίδια μας τα κύτταρα.

Ένας αριθμός παραγόντων που βρίσκεται εκτός του σώματος μας μπορεί επίσης να αποτελέσει πηγή παραγωγής ελευθέρων ριζών από τη στιγμή που θα έρθει σε

επαφή με το σώμα μας. Μερικά παραδείγματα τέτοιων πηγών αποτελούν ο καπνός του τσιγάρου, οι ακτίνες-Χ, η υπεριώδης ακτινοβολία, διάφορες χημικές ενώσεις και φάρμακα καθώς επίσης το νέφος της ατμοσφαιρικής ρύπανσης (όζον, νιτροξειδία).⁵

2.4 Η ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ ΣΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

Η όλο και αυξανόμενη έκθεση του ανθρώπου σε όλους αυτούς τους εξωγενείς παράγοντες, έχει ως επακόλουθο την υπέρμετρη παραγωγή ελευθέρων ριζών στα κύτταρά του. Οι τελευταίες, λόγω της μεγάλης δραστικότητάς τους, βλάπτουν την υγεία, καθώς αντιδρούν με βασικά συστατικά των κυττάρων, όπως λιπίδια, πρωτεΐνες, DNA και υδατάνθρακες προκαλώντας:

- υπεροξειδωση των λιπιδίων
- μετουσίωση των πρωτεϊνών και θρυμματισμό
- μεταλλάξεις και θρυμματισμό του DNA
- τροποποιήσεις και θρυμματισμό των υδατανθράκων.⁴

Στο δέρμα συγκεκριμένα, που εκτίθεται άμεσα στις εξωτερικές αλλαγές και κυρίως στην ηλιακή ακτινοβολία, πιστεύεται πως οι ρίζες αυτές:

- εκφυλίζουν τις βιολογικές μεμβράνες των κυττάρων λόγω της υπεροξειδωσης των λιπιδίων
- επηρεάζουν δυσμενώς το εξωκυττάριο υλικό αλλά και τη θεμέλιο ουσία διασπώντας το υαλουρονικό οξύ
- υπεισέρχονται στην οξειδωση του αραχιδονικού οξέως, ουσίας καταλύτη στη σύνθεση των προσταγλαδινών, προκαλώντας φλεγμονή και
- προκαλούν απενεργοποίηση των αντιοξειδωτικών ενζύμων, όπως το υπεροξειδίο δισμουτάσης, και βλάπτουν τα πυρηνικά οξέα και το DNA.⁴

Αποτέλεσμα όλων αυτών των ενεργειών είναι η γήρανση του δέρματος. Έχει εκτιμηθεί ότι κάθε κερατινοκύτταρο (κύτταρα που βρίσκονται στην εξωτερική στιβάδα του δέρματος) στο δέρμα μας έχει 5.000 εκτεθειμένα σημεία για ελεύθερες ρίζες κάθε μέρα, με αποτέλεσμα το δέρμα να γερνάει γρηγορότερα από κάθε άλλο όργανο του σώματος .

2.5 ΠΟΤΕ ΑΥΞΑΝΕΤΑΙ Η ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ

Η πλειονότητα των ελεύθερων ριζών παράγεται εντονότερα στον ίδιο μας τον οργανισμό όταν υπάρχει αυξημένη ανάγκη για αποτοξίνωση, για παράδειγμα σε περιπτώσεις υπερέκθεσης του οργανισμού σε τοξικές ουσίες, η υπερβολική κατανάλωση θερμίδων και λίπους, δηλαδή η υπέρμετρη παραγωγή ενέργειας και η παρατεταμένη ανοσολογική απάντηση! Ακόμα άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν στην υπεραπαγωγή ελεύθερων ριζών είναι η αυξημένη παραγωγή στεροειδών σε στρεσογόνες καταστάσεις, η έκθεση του οργανισμού σε συντηρητικά τροφίμων, η αυτοξειδωση διαφόρων χημικών ουσιών και βιομορίων για παράδειγμα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και τέλος κατά τη λιπιδική υπεροξειδωση (δηλαδή η επίδραση των ελεύθερων ριζών επί των λιπιδίων που υπάρχουν στις μεμβράνες των κυττάρων με αποτέλεσμα το σχηματισμό των υπεροξειδίων).

2.6 ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΕΙΔΗ ΟΞΥΓΟΝΟΥ

Οι πλέον σημαντικές ελεύθερες ρίζες είναι μοριακά είδη με κέντρο το οξυγόνο και μερικές φορές το άζωτο ή τον άνθρακα. Το ίδιο το οξυγόνο που αναπνέουμε αποτελεί μία ελεύθερη ρίζα, αφού περιέχει δύο ασύζευκτα ηλεκτρόνια που βρίσκονται σε δύο διαφορετικά τροχιακά. Η μορφή όμως αυτή του O_2 , που λέγεται οξυγόνο τριπλής κατάστασης (triplet state) και συμβολίζεται με 3O_2 , δεν είναι ιδιαίτερα δραστικό. Το μοριακό όμως αυτό οξυγόνο μπορεί να ενεργοποιηθεί, έτσι ώστε τα δύο ηλεκτρόνια να βρεθούν στο ίδιο τροχιακό. Η πολύ δραστική αυτή μορφή οξυγόνου ονομάζεται οξυγόνο μονής κατάστασης (singlet state) και συμβολίζεται με 1O_2 . Αν και το οξυγόνο μονής κατάστασης δεν αποτελεί ελεύθερη ρίζα, τα ηλεκτρόνια του βρίσκονται σε διεγερμένη κατάσταση, δηλαδή είναι πολύ δραστικά και ως εκ τούτου μπορεί να προκαλέσουν βλαπτικές αντιδράσεις παρόμοιες με αυτές των ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Παρόμοιο μόριο το οποίο δεν είναι ελεύθερη ρίζα αλλά περιέχει δραστικό οξυγόνο αποτελεί και το υπεροξειδίο του υδρογόνου. Συνολικά όλα τα μοριακά είδη που περιλαμβάνουν οξυγόνο, είτε είναι ελεύθερες ρίζες είτε όχι, ονομάζονται δραστικά είδη οξυγόνου (ΔΕΟ). Τα κυριότερα δραστικά είδη οξυγόνου είναι: η ρίζα σουπεροξειδίου (O_2^-), η ρίζα υδροξυλίου (OH), η ρίζα υπεροξειδίου (ROO), το O_2 απλής κατάστασης, το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H_2O_2) και το υπο-χλωριώδες οξύ ($HOCl$). Στα δραστικά αυτά μοριακά είδη συμπεριλαμβάνεται επίσης και η δραστική μορφή αζώτου, το μονοξειδίο του αζώτου (NO^{\cdot}), το οποίο είναι ελεύθερη ρίζα (με

τελεία συμβολίζεται η ελεύθερη ρίζα, ενώ με (-) συμβολίζεται το αρνητικό φορτίο της ρίζας και με R, ένα άτομο ή μία ομάδα ατόμων, κυρίως αλυσίδα ατόμων άνθρακα).

2.7 ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΗΓΩΝ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΜΟΡΦΩΝ ΟΞΥΓΟΝΟΥ

Οι δραστικές μορφές οξυγόνου (ΔΜΟ) και γενικότερα οι ελεύθερες ρίζες δημιουργούνται στα κύτταρα δια μέσου διαφόρων φυσικών και βιοχημικών διαδικασιών.⁶

- Υπεριώδεις και ιονίζουσες ακτινοβολίες
Μπορούν να προκαλέσουν είτε τη φωτολυτική διάσπαση ευαίσθητων ενώσεων προκαλώντας τη δημιουργία δυο ελεύθερων ριζών, είτε τη διέγερση άλλων οι οποίες στη συνέχεια αποσπούν ή αποδίδουν ηλεκτρόνια
- Φαγοκύτωση
Τα ουδετερόφιλα τα οποία αποτελούν το κυριότερο φαγοκυτταρικό πληθυσμό στο ανθρώπινο αίμα αλλά και τα μακροφάγα και άλλα φαγοκύτταρα έχουν την ικανότητα όταν διεγείρονται να παράγουν μεγάλες ποσότητες $O_2^{\cdot -}$. Η αναγωγή του O_2 προς παραγωγή $O_2^{\cdot -}$ επιτελείται με ένα πολύπλοκο ενζυμικό μηχανισμό ο οποίος βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη και ονομάζεται NADPH οξειδάση. Η διέγερση των φαγοκυττάρων και η ενεργοποίηση του ενζυμικού μηχανισμού προκαλείται από ένα μεγάλο αριθμό ουσιών. Η επαφή των φαγοκυττάρων με αυτές τις ουσίες συνεπάγεται μια σειρά αλληλοδιαδοχικών φαινομένων που έχουν σαν αποτέλεσμα τη φωσφορυλίωση των κυτοπλασματικών υπομομάδων (p46 και p64), τη μεταφορά τους στη μεμβράνη και την ενεργοποίηση της NADPH οξειδάσης. Αυτή η ενεργοποίηση έχει σαν αποτέλεσμα την υπερκατανάλωση του O_2 από το φαγοκύτταρο, ένα φαινόμενο το οποίο καλείται << αναπνευστική έκρηξη>>. Από το NADPH προέρχονται τα απαραίτητα ηλεκτρόνια για την αναγωγή του O_2 σε $O_2^{\cdot -}$ το οποίο στη συνέχεια μετατρέπεται σε H_2O_2 . Αυτές οι δύο ενώσεις δεν είναι αρκετά δραστικές ώστε να εξουδετερώσουν τα μικρόβια γι αυτό εκλύεται το ένζυμο μυελοπεροξειδάση (MPO), μία πρωτεΐνη η οποία χρησιμοποιεί το H_2O_2 σαν υπόστρωμα για την οξειδωση ιόντων χλωρίου σε υποχλωριώδες οξύ (HOCl).
- Οξειδάση της ξανθίνης

Καταλύει την οξειδωση τόσο της υποξανθίνης όσο και της ξανθίνης σε ουρικό οξύ με ταυτόχρονη αναγωγή του O_2 σε $O_2^{\cdot-}$ και H_2O_2 σε περιπτώσεις όπως τραυματισμό των ιστών όπου είναι δυνατόν να προκαλείται η μετατροπή της αφυδρογονάσης σε οξειδάση της ξανθίνης με αποτέλεσμα τη δημιουργία $O_2^{\cdot-}$.

- Αναπνευστική αλυσίδα στα μιτοχόνδρια

Είναι πιθανόν να αποτελούν την πιο σημαντική πηγή ΔΜΟ στους αερόβιους οργανισμούς. Η κυτοχρωμική οξειδάση ανάγει το O_2 σε H_2O χωρίς την απελευθέρωση ενδιάμεσων μορφών αναγωγής ενώ μερικές άλλες πρωτεΐνες της αναπνευστικής αλυσίδας αποδίδουν μερικά ηλεκτρόνια απευθείας στο O_2 μετατρέποντας το σε $O_2^{\cdot-}$. Οι φλαβοπρωτεΐνες του συμπλόκου I και η ελεύθερη ρίζα του συνενζύμου Q φαίνεται να ευθύνονται στις περισσότερες περιπτώσεις.

- Ενδοπλασματικό δίκτυο και πυρήνας

Στα μικροσωμάτια η δημιουργία $O_2^{\cdot-}$ φαίνεται ότι προέρχεται από το σύστημα των κυτοχρωμάτων P-450 και συγκεκριμένα τα ηλεκτρόνια φαίνεται να διαφεύγουν από τις φλαβίνες. Στο ενδοπλασματικό δίκτυο υπάρχουν επίσης ένζυμα τα οποία εισάγουν διπλούς δεσμούς σε ορισμένες θέσεις στα λιπαρά οξέα. Τα σύμπλοκα αυτά χρειάζονται O_2 , NADPH και ένα ειδικό κυτόχρωμα το b-5. Και οι φλαβοπρωτεΐνες και το κυτόχρωμα αυτό μπορούν να προκαλέσουν αναγωγή του O_2 με παράλληλη διοχέτευση ηλεκτρονίων. Τα ηλεκτρόνια μπορούν να διαφεύγουν από την πυρηνική μεμβράνη σχηματίζοντας $O_2^{\cdot-}$ το οποίο μπορεί να έχει ειδική σημασία λόγω του ότι βρίσκονται πολύ κοντά στο DNA.

- Μεταβολισμός των εικοσανοειδών

Ο μεταβολισμός του αραχιδονικού οξέος συνοδεύεται από τη δημιουργία δραστικών μορφών οξυγόνου. Οι ρίζες αυτές έχουν χαρακτηριστικά ριζών υδροξυλίου $\cdot OH$.

- Αιμοσφαιρίνη

Περίπου τρία τις εκατό της αιμοσφαιρίνης στον οργανισμό οξειδώνεται καθημερινά από οξυαιμοσφαιρίνη σε μεθαιμοσφαιρίνη (Fe^{3+}). Ο διαχωρισμός των ηλεκτρονίων μεταξύ του Fe^{2+} και O_2 μπορεί μερικές φορές να οδηγήσει σε απελευθέρωση ενός $O_2^{\cdot-}$.

- Οξειδοαναγωγική ανακύκλωση

Αυξημένη αναγωγή του O_2 με μονά ηλεκτρόνια προκαλείται επίσης όταν εξωγενείς κυρίως, αλλά και ενδογενείς ουσίες ανάγονται με ένα ηλεκτρόνιο από διάφορες κυτταρικές αναγωγάσες και στη συνέχεια αντιδρούν με το O_2 δημιουργώντας $O_2^{\cdot-}$. Κατά συνέπεια αυτές οι ουσίες δρουν σαν καταλύτες οι οποίοι ανακυκλώνονται συνεχώς και σε κάθε επανάληψη έχουμε κατανάλωση αναγωγικών μονάδων(NADPH ή NADH) και δημιουργία επιπλέον $O_2^{\cdot-}$. Στις ουσίες οι οποίες έχουν την ικανότητα για << οξειδοαναγωγική ανακύκλωση >> περιλαμβάνονται διάφορες ομάδες χημικών μορίων, όπως κινάσες νιτροαρωματικοί υδρογονάνθρακες, αρωματικές αμίνες και άλλα.

- Αντιδράσεις αυτοοξειδωσης

Πολλά μόρια με σημαντικούς βιολογικούς ρόλους όπως οι τετραυδροπρωτερίνες, θειλικές ενώσεις όπως η κυστεΐνη, οι νευροδιαβιβαστές ντοπαμίνη, οι ορμόνες αδρεναλίνη, νοραδρεναλίνη και C-DOPA(διυδροξυφαιτυλανίνη) αυτοοξειδώνονται παρουσία O_2 σχηματίζοντας $O_2^{\cdot-}$. Το σχηματιζόμενο $O_2^{\cdot-}$ στη συνέχεια συμβάλλει στην περαιτέρω οξειδωση αυτών των ενώσεων σε μια σειρά πολύπλοκων αντιδράσεων. Οι αντιδράσεις αυτές ευνοούνται παρουσία ιόντων μετάλλων μετάπτωσης όπως σιδήρου και χαλκού και είναι πιθανόν ότι όλες οι αντιδράσεις αυτοοξειδωσης απαιτούν την ύπαρξη μετάλλων.

2.8 ΤΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΤΟΥ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ

Η οξειδωτική καταστροφή («οξειδωτικό στρες»), των βιομορίων (πρωτεΐνες, κυτταρικές μεμβράνες, DNA) από τις ελεύθερες ρίζες αυξάνεται παράλληλα με την αύξηση της ηλικίας και θεωρείται ότι αποτελεί έναν από τους κυριότερους παράγοντες της διαδικασίας της γήρανσης.⁷

Είναι γνωστό ότι ο οργανισμός μας χρησιμοποιεί το οξυγόνο για την καύση των τροφών και την παραγωγή της ενέργειας που χρειάζεται για τη λειτουργία του. Αυτό λαμβάνει χώρα μέσα στα μιτοχόνδρια των κυττάρων με μία διαδικασία μεταφοράς ηλεκτρονίων που ονομάζεται οξειδωτική φωσφορύλιση, κατά την οποία παράγονται ΔΕΟ ως προϊόντα αναγωγής του οξυγόνου, με σκοπό την παραγωγή ATP, μορίων δηλαδή που χρησιμοποιούνται για την αποθήκευση μεγάλων ποσών ενέργειας .

Οι ελεύθερες ρίζες είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας των αμυντικών συστημάτων του οργανισμού μας. Βασικό στοιχείο της άμυνας του οργανισμού έναντι παθογόνων μικροοργανισμών είναι τα μακροφάγα κύτταρα τα οποία κυκλοφορούν στο σώμα μας και εξουδετερώνουν βακτήρια και άλλους μικροοργανισμούς με μηχανισμό που περιλαμβάνει τη δημιουργία ΔΕΟ. Το ήπαρ χρησιμοποιεί επίσης την ελεγχόμενη παραγωγή ελευθέρων ριζών με σκοπό την αποτοξίκωση, δηλαδή τη μείωση της τοξικότητας ορισμένων ουσιών με χημικές μεταβολές που οδηγούν είτε σε ενώσεις με μικρότερη τοξικότητα είτε στην ταχύτερη απομάκρυνση τους από τον οργανισμό.

Τα ΔΕΟ παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην κυτταρική σηματοδότηση. Έτσι ο οργανισμός χρησιμοποιεί τη δημιουργία και απελευθέρωση ΔΕΟ για να στέλνει ρυθμιστικά σήματα είτε μέσα στα κύτταρα (ενδοκυτταρική σηματοδότηση) είτε από το ένα κύτταρο (διακυτταρική σηματοδότηση) στο άλλο με σκοπό τον έλεγχο της λειτουργίας τους.⁵

2.9 ΤΟ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ Η ΘΕΩΡΙΑ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ

Οι ελεύθερες ρίζες και ιδιαίτερα οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, οι ρίζες αζώτου και χλωρίου θεωρούνται σημαντικά προϊόντα βιολογικού μεταβολισμού που συμβάλλουν σε κυτταρικές βλάβες. Οι ενώσεις αυτές λόγω της τοξικής τους επίδρασης στη δομή των βασικών βιομορίων, ενοχοποιούνται για το φαινόμενο της γήρανσης και άμεσα ή έμμεσα οδηγούν και σε παθολογικές καταστάσεις. Η θεωρία της γήρανσης που στηρίζεται στη θεωρία συσσώρευσης βλαβών, υποστηρίζει ότι οι κύριες διεργασίες είναι μηχανισμοί που βλάπτουν βασικά βιομόρια, ιστούς και κύτταρα, οι οποίες δεν μπορούν να επιδιορθωθούν και επιφέρουν πολλαπλές ανωμαλίες στο μεταβολισμό, εκφυλισμό και θάνατο των κυττάρων. Οι κύριες βλάβες είναι οξειδωτικές, μέσω μηχανισμού ελευθέρων ριζών που δεν αντιμετωπίζονται από τους αμυντικούς αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς. Οι σημαντικότερες βλάβες που προκαλούν οι ROS κατά τη γήρανση αφορούν στα μιτοχόνδρια (μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό DNA), στις πρωτεΐνες (διάσπαση, οξείδωση), στα λιπίδια (υπεροξειδωση) και στο DNA (σωματικές μεταλλάξεις).⁸

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

ΚΟΛΛΑΓΟΝΟ , ΕΛΑΣΤΙΝΗ

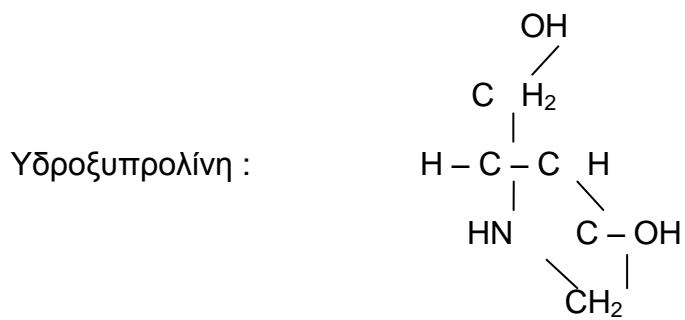
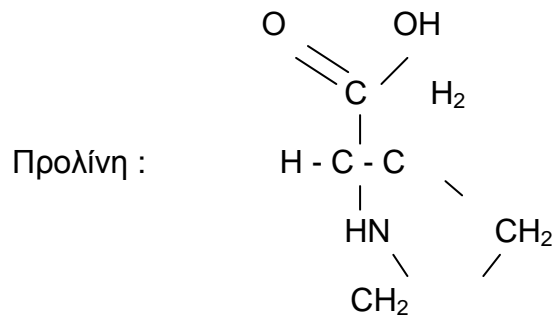
3.1 ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΠΟΥ ΒΛΑΠΤΟΝΤΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ

Τα κύρια στοιχεία που είναι υπεύθυνα για την ελαστικότητα και τη διατήρηση της σφρυγιλής και τονωμένης επιδερμίδας είναι το κολλαγόνο και η ελαστίνη! Το κολλαγόνο είναι η πρωτεΐνη που υποστηρίζει τους ιστούς του σώματος ενώ η ελαστίνη είναι εκείνη που προσδίδει στο δέρμα ελαστικότητα. Το κολλαγόνο είναι μια ομάδα ινώδων πρωτεϊνών η οποία προσδίδει δύναμη στους συνδεστικούς ιστούς. Το χαρακτηριστικό ενός τυπικού μορίου κολλαγόνου είναι η μακριά, άκαμπτη τρίκλωνη ελικοειδής μορφή του, στην οποία τρεις πεπτιδικές αλυσίδες κολλαγόνου περιελίσσονται η μια γύρω από την άλλη σε μια σχοινοειδή έλικα. Με τη σειρά τους τα μόρια αυτά συναρμολογούνται σε πολυμερή γνωστά ως ινίδια κολλαγόνου και αυτά με τη σειρά τους σε ακόμη παχύτερες ίνες κολλαγόνου. Άλλα μόρια κολλαγόνου βρίσκονται στην επιφάνεια των ινιδίων κολλαγόνου και διασυνδέουν τα ινίδια τόσο το ένα με το άλλο, όσο και με άλλα συστατικά του εξωκυττάριου χώρου. Στο σώμα μας υπάρχουν 28 διαφορετικά είδη κολλαγόνου. Οι βασικοί τύποι κολλαγόνου που εντοπίζονται στο δέρμα είναι ο τύπος I, ο τύπος II και ο τύπος III. Το κολλαγόνο τύπου I απαντά στο δέρμα, στα νύχια, τα μαλλιά, τους μύες, τους τένοντες και τα οστά. Στα οστά, το κολλαγόνο ενισχύεται με ιόντα ασβεστίου ώστε να σηκώσει το βάρος του σώματος. Το κολλαγόνο τύπου 2 απαντά στους χόνδρους των αρθρώσεων.⁹

3.1.1 ΔΙΑΤΑΞΗ ΤΟΥ ΚΟΛΛΑΓΟΝΟΥ

Ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό του κολλαγόνου είναι η τακτική διάταξη των αμινοξέων σε κάθε μία από τις τρεις αλυσίδες αυτών των υπομονάδων κολλαγόνου. Η αλληλουχία ακολουθεί συχνά το μοτίβο Gly-Pro- X ή Gly -X- Hyp , όπου το X μπορεί να είναι οποιοδήποτε από διάφορα άλλα υπολείμματα αμινοξέων. Η προλίνη ή υδροξυπρολίνη αποτελούν περίπου το 1 /6 του συνολικού αλληλουχίας. Με γλυκίνη να αντιπροσωπεύει το 1/3 της αλληλουχίας , αυτό σημαίνει ότι περίπου το μισό της αλληλουχίας κολλαγόνου δεν είναι γλυκίνη , προλίνη ή υδροξυπρολίνη, ένα γεγονός συχνά διφορούμενο λόγω της δυσκολίας προσοχής του ασυνήθους χαρακτήρα του κολλαγόνου GX1X2 αλφα- πεπτίδια. Η υψηλή περιεκτικότητα σε γλυκίνη του κολλαγόνου είναι σημαντική όσον αφορά την σταθεροποίηση της έλικας του κολλαγόνου , καθώς αυτό επιτρέπει την πολύ στενή σύνδεση των ινών εντός του μορίου , διευκολύνοντας τους δεσμούς υδρογόνου και το σχηματισμό ενδομοριακών σταυροειδών δεσμών. Στη δομή του κολλαγόνου συνδέονται και μόρια νερού που μπορούν να σχηματίσουν επιπλέον δεσμούς υδρογόνου με διάφορες καρβοξυλομάδες ή αμινομάδες. Το τέσσερα τις εκατό του μορίου αποτελείται από τα τελοπεπτίδια, που είναι μη ελικοειδείς περιοχές στα άκρα των α αλυσίδων, όπου η γλυκίνη δεν εμφανίζεται σε κάθε τρίτη θέση . Η μία περιοχή είναι καρβοξυλική και η άλλη αμινική. Τα τελοπεπτίδια παίζουν σημαντικό ρόλο στον σχηματισμό μικροϊνιδίων και ινιδίων του κολλαγόνου .¹⁰

ΤΟ ΜΟΡΙΟ ΤΟΥ ΚΟΛΛΑΓΟΝΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΙΤΑΙ ΑΠΟ :



3.2 ΛΙΓΑ ΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΛΑΣΤΙΝΗ

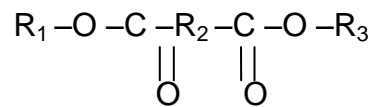
Η ελαστίνη είναι ένα ουσιαστικό μέρος των ανθρώπινων ιστών που εξαρτώνται από την ελαστικότητα. Αυτοί οι συνδετικοί ιστοί περιλαμβάνουν το δέρμα, τους πνεύμονες και τις αρτηρίες. Η ελαστίνη παρέχει αυτούς τους ελαστικούς ιστούς με την ικανότητα να τεντώνει και να ανακάμπτει, διαδραματίζει κύριο ρόλο υποστηρίζοντας και διατηρώντας τα υγιή κύτταρα. Στο δέρμα η περισσότερη ποσότητα ελαστίνης βρίσκεται στο χόριο. Σε περίπτωση βλάβης όπως για παράδειγμα τραυματισμό του δέρματος, έγκαυμα, ή γήρανση του δέρματος το χαμηλό επίπεδο παραγωγής της ελαστίνης μπορεί να σημαίνει ότι η βλάβη αυτή δεν αναπληρώνεται και το δέρμα χάνει σταδιακά την ελαστικότητα του. Τα μόρια της ελαστίνης σχηματίζονται από σχετικά χαλαρές πολυπεπτιδικές αλυσίδες, χωρίς ιδιαίτερη δομική οργάνωση, οι οποίες διασυνδέονται ομοιοπολικά μεταξύ τους και σχηματίζουν ένα ελαστικό πλέγμα. Η ελαστίνη αποτελεί το κύριο συστατικό των ελαστικών ινών και είναι μία υψηλά υδροφοβική πρωτεΐνη 750 αμινοξέων, πλούσια σε προλίνη και γλυκίνη, αλλά μη γλυκοσυλιωμένη και φτωχή σε υδροξυπρολίνη και υδροξυγλυκίνη. Η γλυκίνη κατανέμεται τυχαία στο μόριο της ελαστίνης, γεγονός που την καθιστά ιδιαίτερα υδροφοβική.

Οι ελαστικές ίνες επιτρέπουν στο δέρμα και σε άλλους ιστούς να διατείνονται και κατόπιν να επανέρχονται στην αρχική τους κατάσταση χωρίς να υφίστανται ρήξη, ιδιότητα που οφείλεται στην ικανότητα των μορίων της ελαστίνης να αποσυσπειρώνονται αντιστρεπτά κατά τη διάταση. Μεταλλάξεις στην ελαστίνη προκαλούν εύθραυστα αιμοφόρα αγγεία.¹⁰

3.2.1 Η ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ ΕΛΑΣΤΙΝΗΣ

Ελαστική ίνα αποτελείται από μικρές ινώδεις πρωτεΐνες και την ελαστίνη, κατασκευασμένη από απλά αμινοξέα όπως γλυκίνη, βαλίνη, αλανίνη, προλίνη. Η ελαστίνη γίνεται συνδέοντας πολλά διαλυτά μόρια πρωτεΐνης τροποελαστίνης, σε μια αντίδραση που καταλύεται από την λυσυλο οξειδάση, για να κάνει μια μαζική αδιάλυτη, ανθεκτική διασυνδεδεμένη συστοιχία. Το αμινοξύ το οποίο είναι υπεύθυνο για αυτούς τους σταυροειδείς δεσμούς είναι η λυσίνη(Που απαιτεί βιταμίνη C).

Και το μόριο της ελαστίνης επίσης αποτελείται από γλυκίνη και προλίνη αλλά αποτελείται και από άλλα απλά αμινοξέα όπως βαλίνη, αλανίνη, λυσίνη. Γενικός χημικός τύπος της ελαστίνης :



Για να κατανοήσουμε, λοιπόν, πώς δρα μια ελεύθερη ρίζα προκαλώντας άμεση καταστροφή στο μόριο και στη σύσταση του κολλαγόνου και της ελαστίνης και κατά συνέπεια πώς προκαλείται γήρανση του δέρματος αρκεί να δούμε σε ποια σημεία βλάπτονται αυτά τα στοιχεία του δέρματος. Η βλάβη προκαλείται στην αλυσίδα του γενετικού υλικού του κολλαγόνου και της ελαστίνης. Η ελεύθερη ρίζα θα αντιδράσει με το μόριο της ελαστίνης και του κολλαγόνου αντίστοιχα στο σημείο που είναι πιο ευαίσθητο να αποσπαστεί. Και στις δυο αυτές πρωτεΐνες υπάρχουν αλκυλομάδες (ενώσεις με άνθρακα και υδρογόνο), συνήθως αποσπάται το υδρογόνο για να καλύψει την ανάγκη της ελεύθερης ρίζας που είναι ασταθές προϊόν να γίνει σταθερό παίρνοντας ένα ηλεκτρόνιο από κάποιο μόριο που δεν είναι ασταθές, κάνοντας το ,αφαιρώντας του ένα από την εξωτερική στιβάδα!

3.3 ΤΟ ΚΟΛΛΑΓΟΝΟ ΚΑΙ Η ΕΛΑΣΤΙΝΗ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ

Το κολλαγόνο, πρωτεΐνη του δέρματος, είναι ιδιαίτερα επιρρεπές στις βλάβες από τις ελεύθερες ρίζες με αποτέλεσμα όταν αυτές οι βλάβες λάβουν χώρα, τα μόρια του κολλαγόνου να διασπώνται και μετά να επανασυνδέονται αλλά με διαφορετικό τρόπο, γνωστό ως σταυρωτή σύνδεση. Η σταυρωτή αυτή σύνδεση κάνει το συνήθως <<κίνητο >> κολλαγόνο να γίνει άκαμπτο και λιγότερο ευκίνητο. Η πολλαπλή έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία οδηγεί σε σταθερή αύξηση των ενζύμων που προκαλούν αποσύνθεση του κολλαγόνου του δέρματος. Ένα ηλικιακά γερασμένο δέρμα που προστατεύεται από τον ήλιο διατηρείται λεπτό και με μειωμένη ελαστικότητα, είναι όμως απαλό και χωρίς κηλίδες. Η ελαστίνη μετά από έκθεση στην ακτινοβολία UV και

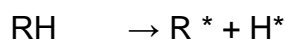
τη δράση των ελεύθερων ριζών αποσυντίθεται, σε συνδυασμό με τη σημαντική απώλεια του κολλαγόνου, δημιουργείται η εικόνα ενός φωτογηρασμένου δέρματος.²⁸

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

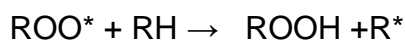
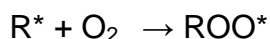
ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ ΚΑΙ ΧΗΜΙΚΕΣ ΔΙΕΡΓΑΣΙΕΣ ΠΟΥ ΟΔΗΓΟΥΝ ΣΤΗ ΓΗΡΑΝΣΗ

4.1 ΑΡΧΕΣ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ- ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΑΛΥΣΙΔΩΤΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ

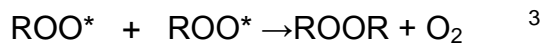
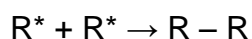
1. Έναρξη



2. ΔΙΑΔΟΣΗ

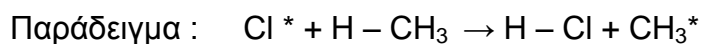


3. ΛΗΞΗ

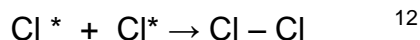


Οι ελεύθερες ρίζες αντιδρούν με :

- ουδέτερα μόρια, αποσπώντας άτομα. Έτσι σχηματίζεται η ρίζα του μορίου (με σχάση ενός δεσμού) και ένα νέο ουδέτερο μόριο.



- ένα άλλο άτομο ή ρίζα(ίδια ή διαφορετικά) , με αποτέλεσμα να σχηματιστεί ένα ουδέτερο μόριο.



4.2 ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΜΕΣΩ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ

Οι αντιδράσεις ριζών-ριζών είναι σημαντικού συνθετικού

ενδιαφέροντος γιατί οδηγούν στην εξουδετέρωση μορίων ριζών και

τερματισμό αλυσιδωτών (αλυσωτών) αντιδράσεων. Υπάρχουν δύο τύποι

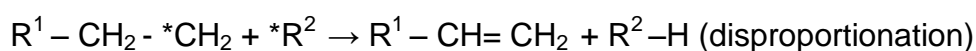
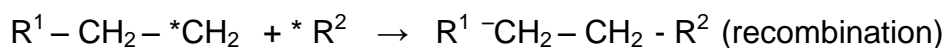
αντιδράσεων μεταξύ ριζών:

α) συνδυασμός (recombination) που οδηγεί σε ένα μόριο.

β) δυσανάλογη κατανομή (disproportionation) που οδηγεί στη μεταφορά

υδρογόνου από μία ρίζα σε μία άλλη, σχηματίζονται δύο μόρια, εκ των

οποίων το ένα είναι κορεσμένο και το άλλο ακόρεστο.



Οι αντιδράσεις συνδυασμού αποκαλούνται και αντιδράσεις σύζευξης (coupling) ή διμερισμού (dimerization) , όταν οι ρίζες είναι όμοιες.

Η δυσανάλογη ανακατανομή (disproportionation) γίνεται με μεταφορά του β υδρογόνου από το ριζικό κέντρο σε άλλη ρίζα δίνοντας ένα κορεσμένο μόριο και ένα ακόρεστο μόριο. Η πιθανότητα να λάβει χώρα για τέτοια αντίδραση αυξάνεται σύμφωνα με τον αριθμό των β υδρογόνων. ¹³

Οι **αντιδράσεις υποκατάστασης** με ελεύθερες ρίζες είναι ομολυτικές αντιδράσεις, σημαντικές σε αλυσιδωτούς μηχανισμούς. Στις αντιδράσεις αυτές οι ελεύθερες ρίζες παίρνουν μέρος σε διάφορες διεργασίες. Στην ένωση $\text{Rad}^2 \text{ A}$, ένα τμήμα της αντικαθίσταται από τη ρίζα $\text{Rad}^1 \cdot$ και σχηματίζεται μια καινούρια ρίζα $\text{Rad}^2 \cdot$.

Οι **αντιδράσεις προσθήκης** ελευθέρων ριζών είναι μία από τις πιο συνηθισμένες μεθόδους δημιουργίας δεσμών $\text{C}-\text{C}$ ή $\text{C}-\text{E}$ ($\text{E} =$ ετεροάτομο) και στην παραγωγή προϊόντων με πολλαπλές χαρακτηριστικές ομάδες. Συνήθως στις αντιδράσεις αυτές η ρίζα προστίθεται σε ακόρεστο σύστημα $\text{C}=\text{C}$ και $\text{C}\equiv\text{H}$. Η ταχύτητα της προσθήκης εξαρτάται από τους υποκαταστάτες στην ρίζα και στο διπλό δεσμό.

Οι **αντιδράσεις κατάτμησης ή θρυμματισμού** (fragmentation) είναι το αντίθετο των αντιδράσεων προσθήκης. Η διεργασία είναι συνήθως ενδόθερμη και ευνοείται με την αύξηση της θερμοκρασίας. Η δυναμικότητα της αντίδρασης εξαρτάται από την αύξηση της εντροπίας που έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό δύο ξεχωριστών ενώσεων από μία ένωση. Οι παράγοντες που προωθούν την κατάτμηση είναι αρκετοί και ανάλογοι με αυτούς της ενδομοριακής προσθήκης. Η ενθαλπία της αντίδρασης, δηλαδή σταθερότητα της ρίζας που σχηματίζεται, και ο στερεοηλεκτρονικός έλεγχος παίζουν ρόλο.

4.2.1 ΤΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΣΗΣ

Το κολλαγόνο και η ελαστίνη, είναι πρωτεΐνες που είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες σε μια εσωτερική χημική αντίδραση μέσα στο σώμα, που ονομάζεται γλυκοζυλίωση. Αυτή είναι μια αντίδραση μεσολάβησης μη ενζύμου που λαμβάνει χώρα μεταξύ της ελεύθερης αμινομάδας σε πρωτεΐνες και ένα σάκχαρο όπως γλυκόζη. Η ίδια η γλυκόζη που παρέχει την ενέργεια για τα κύτταρα μας μπορεί να αντιδράσει με πρωτεΐνες (όπως το κολλαγόνο και η ελαστίνη), με αποτέλεσμα το σχηματισμό προχωρημένης γλυκοζυλίωσης τελικών προϊόντων και αντιδραστικών ειδών οξυγόνου. Αυτά συμβάλλουν στην εγκάρσια σύνδεση των πρωτεϊνικών ινών, την απώλεια της ελαστικότητας και αλλαγές στο χόριο που συνδέονται με τη διαδικασία της γήρανσης.

4.2.2 ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΕΣΩΤΕΡΙΚΑ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΠΟΥ ΔΙΕΥΚΟΛΥΝΟΥΝ ΤΟ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟ ΤΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ

Το O_2 λαμβάνει τα ηλεκτρόνια που προέρχονται από τις βασικές οξειδωτικές διαδικασίες των κυττάρων και ανάγεται σε νερό (H_2O). Η αντίδραση αυτή λαμβάνει χώρα στην εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων και καταλύεται από το ένζυμο κυτοχρωμική οξειδάση. Η αναγωγή του μοριακού O_2 σε H_2O απαιτεί τέσσερα ηλεκτρόνια ενώ δεν παρατηρείται απελευθέρωση ενδιάμεσων μορίων αναγωγής από το ενεργό κέντρο ενζύμου. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, ένα μικρό ποσοστό από το O_2 που καταναλώνεται στα μιτοχόνδρια διαφεύγει και ανάγεται με μονά ηλεκτρόνια, μέσω άλλων οδών, με αποτέλεσμα το σχηματισμό ενδιάμεσων μορφών αναγωγής (ROS-reactive oxygen species). Τα μόρια αυτά, που δεν είναι όλα ελεύθερες ρίζες, μπορούν κάτω από ορισμένες συνθήκες να συμμετέχουν σε μηχανισμούς ελεύθερων ριζών και πολύ εύκολα να παράγουν ελεύθερες ρίζες (επίδραση ιόντων μετάλλων όπως ο σίδηρος Fe^{2+} και ο χαλκός Cu^{2+} - αντίδραση Fenton). Αρκετές από τις ROS έχουν ισχυρή οξειδωτική δράση όπως το όζον (O_3), το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2), το νιτρώδες οξύ (HNO_2), το υποχλωριώδες οξύ ($HOCl$), το υπεροξυνιτρώδες οξύ ($ONOO^-$) και το υπεροξυνιτρώδες ανιόν ($ONOOH$).⁶

4.3 ΧΗΜΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ , ΚΟΛΛΑΓΟΝΟΥ ΚΑΙ ΕΛΑΣΤΙΝΗΣ

Val+ HO· παρουσία O ₂	Υπεροξειδία Βαλίνης και υδροξειδία καρβονυλικών ενώσεων
Lys+ HO· παρουσία O ₂	Υπεροξειδία λυσίνης και υδροξειδία καρβονυλικών ενώσεων
Pro+ HO· παρουσία O ₂	Υδροπεροξειδία προλίνης και υδροξειδία 5 υδροξυ-2αμινοβαλερικού οξέος καρβονυλικών ενώσεων
Arg+ HO· παρουσία O ₂	5-υδροξυ-2αμινοβαλερικό οξύ
Ile+ HO· παρουσία O ₂	Υπεροξειδίο ισολευκίνης, υπεροξειδία ισολευκίνης καρβονυλικών ενώσεων
Gly: άτομο υδρογόνου προερχόμενο από άνθρακα ακολουθούμενο από αντίδραση με ρίζες CO ₂ ^{·-}	Αμινομηλονικό οξύ
Met+ HO· ή οξειδωση ενός ηλεκτρονίου	Σουλφοξειδίο μεθειονίνης
Cys+ HO· ή άλλο άτομο υδρογόνου προερχόμενο από άτομα	Οξέα κυστίνης
Όλα τα αμινοξέα που είναι εκτεθειμένα σε φωτοοξειδωση,οξειδώνοντας ελεύθερες ρίζες ή HOCl	Είδη RCHO σχηματιζόμενα από αποκαρβοξυλίωση ή απαμίνωση

15

4.4 ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΣΤΟ DNA ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Η οξειδωτική δράση των οξυγονούχων ελευθέρων ριζών δραστηκών οξυγονούχων μορίων που προκύπτουν από ενδογενείς και εξωγενείς πηγές προκαλούν αλλοιώσεις στο μόριο των νουκλεοπρωτεϊνών και του DNA με οξείδωση, μεθυλίωση, αποπουρίνωση (depurination) και απαμίνωση (deamination). Οι χημικές αυτές αλλοιώσεις είναι κυρίως προσθήκες ή σχάσεις στις νουκλεοβάσεις, στο υδατανθρακικό τμήμα του DNA, αλλά και σε τμήματα εκτός της νουκλεοβάσης, μονοκλωνικές θραύσεις και σταυροσυνδέσεις DNA-πρωτεϊνών με μεγάλη ποικιλία μηχανισμών. Οι οξειδωτικές αντιδράσεις που λαμβάνουν χώρα με την επίδραση των ελευθέρων ριζών στις νουκλεοβάσεις οφείλονται κυρίως στις ρίζες υδροξυλίου ($\text{HO}\cdot$) και σε ενυδατωμένα ηλεκτρόνια (e^-_{aq}). Οι ρίζες υδροξυλίου προστίθενται στον διπλό δεσμό μεταξύ του C5-C6 των πυριμιδινών (ουρακίλη, θυμίνη και κυτοσίνη), σχηματίζοντας 5-υδροξυ-6-υλο- και 6-υδροξυ-5-υλο- ελεύθερες ρίζες. Η θέση C5 στις πυριμιδίνες είναι η θέση που προτιμάται λόγω της υψηλότερης ηλεκτρονικής πυκνότητας και της υψηλής ηλεκτρονιόφιλης φύσης της ρίζας υδροξυλίου. Στην περίπτωση των πυριμιδινικών βάσεων των νουκλεϊνικών οξέων, θυμίνης και κυτοσίνης, η προσθήκη της ρίζας υδροξυλίου γίνεται στη θέση C5 σε ποσοστό 60% και 90% (περίπου) αντίστοιχα, και στη θέση C6 σε ποσοστό 30% και 10% αντίστοιχα. Εκτός από την προσθήκη, η ρίζα υδροξυλίου αφαιρεί ένα άτομο H από τη μεθυλο-ομάδα της θυμίνης σε ποσοστό (περίπου) 10%. Η ελεύθερη ρίζα που προκύπτει διαφέρει ως προς τις οξειδοαναγωγικές της ιδιότητες. Η 5-υδροξυ-6-υλο- ρίζα έχει αναγωγικές ιδιότητες, ενώ η 6-υδροξυ-5-υλο- ρίζα έχει οξειδωτικές ιδιότητες.¹⁴

4.5 ΒΛΑΒΕΣ ΤΟΥ DNA ΑΠΟ ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ

Οι βλάβες στο DNA από ελεύθερες ρίζες είναι κυρίως τριών ειδών:

α. Πρόκληση δομικών αλλαγών στο DNA: μεταλλάξεις σε ζεύγος βάσεων (base pair mutations), μεταθέσεις, απάλειψη (deletion), εισαγωγές και επέκταση της σειράς-διαδοχής (αλληλουχία) των νουκλεοβάσεων (insertions, sequence amplifications), νίτρωση, απαμίνωση . Τέτοια είδη βλαβών μπορούν να προκληθούν από τη ρίζα υδροξυλίου, το μονήρες Οξυγόνο (O_2 , singlet oxygen), αλκοξυ- και υπεροξυλο- ρίζες ($RO\cdot$, $ROO\cdot$), το όζον (O_3), το υπεροξυνιτρώδες ανιόν ($O=NOO^-$, peroxynitrite anion) και τα οξειδία του αζώτου. Τα δραστικά οξυγονούχα είδη ενώσεων (που δεν είναι ελεύθερες ρίζες, αλλά έχουν ισχυρή οξειδωτική δράση) μπορούν να προκαλέσουν σημειακές μεταλλάξεις και μαζικές αλλαγές στα χρωμοσώματα. Οι αλλαγές αυτές συμβάλλουν στην αδρανοποίηση ή απώλεια δεύτερου φυσικού (άγριου)τύπου αλληλόμορφου (second wild-type allele) ενός μεταλλαγμένου πρωτο-ογκογονιδίου ή κατασταλτικού ογκογονιδίου κατά τη διάρκεια της προαγωγής ή μετεξέλιξης του κακοήθους κυττάρου, επιτρέποντας την έκφραση μεταλλαγμένου φαινοτύπου.¹⁶⁻¹⁸

β. Η δεύτερη σημαντική επίδραση των οξυγονούχων ελευθέρων ριζών στην κυτταρική λειτουργία είναι στους μηχανισμούς-οδούς μεταγωγής σημάτων (signal transduction pathways) σε κυτταροπλασματικό και πυρηνικό επίπεδο. Για παράδειγμα, το H_2O_2 που διαπερνά εύκολα τις μεμβράνες των κυττάρων και οργανιδίων, μπορεί να οδηγήσει σε μετατόπιση της ανασταλτικής υπομονάδας από τον κυτταροπλασματικό μεταγραφικό παράγοντα στον πυρηνικό παράγοντα κB, επιτρέποντας στον παράγοντα ενεργοποίησης να μεταναστεύει στον πυρήνα. Σε άλλο παράδειγμα, η νίτρωση της τυροσίνης από το $O=NOO^-$ μπορεί να παρεμποδίζει την φωσφορυλίωση.¹⁹⁻²²

γ. Οι ελεύθερες ρίζες (οξυγονούχες και αζωτούχες) μπορούν να διαμορφώσουν την ενεργότητα των πρωτεϊνών και γονιδίων που ανταποκρίνονται στο οξειδωτικό στρες και τα οποία ρυθμίζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, διαφοροποίηση και κυτταρική απόπτωση. Πολυάριθμες έρευνες δείχνουν ότι οι οξυγονούχες ελεύθερες ρίζες ενεργοποιούν ογκογονίδια με τα οποία θεωρείται ότι συμβάλλουν σε μηχανισμούς καρκινογένεσης.^{23,24}

Η παραπάνω αναφορά ήταν γενική όσον αφορά στις βλάβες του DNA που δημιουργούνται λόγω της δράσης των ελεύθερων ριζών. Πιο συγκεκριμένα για τη βλάβη της γήρανσης που είναι και αυτή αποτέλεσμα της δράσης των ελεύθερων ριζών εξετάζονται συγκεκριμένα οι πρωτεΐνες που είναι υπεύθυνες για την ελαστικότητα και τον τόνο του δέρματος (κολλαγόνο, ελαστίνη). Αυτές οι δύο πρωτεΐνες αποτελούνται από βάσεις(μόρια DNA) όπως προαναφέρθηκε, εκεί εντοπίζονται και οι δράσεις των ελεύθερων ριζών. Πιο απλά, αλλάζοντας την αλληλουχία της αλυσίδας (έλικας) των πρωτεϊνών, που παίζουν πρωταρχικό ρόλο στη διατήρηση της ελαστικότητας και του τόνου του δέρματος, διαφοροποιείται και διαστρεβλώνεται η φυσιολογική τους λειτουργία. Η διαδικασία της οξειδωσης, είτε από του εξωγενείς παράγοντες είτε από ενδογενείς, είναι αυτή που προκαλεί τη φθορά των κυττάρων και οδηγεί στη γήρανση.

4.6 ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΜΕΤΑΞΥ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ ΚΑΙ DNA

Οι αντιδράσεις που λαμβάνουν χώρα με την επίδραση των ελευθέρων ριζών στα τμήματα των βάσεων και των σακχάρων του DNA είναι αρκετές για να δώσουν ποικιλία προϊόντων που έχουν προσδιορισθεί με αρκετά ευαίσθητες αναλυτικές τεχνικές. Οι ρίζες που σχηματίζονται με την επίδραση των ελευθέρων ριζών, ιδιαίτερα με την απόσπαση H, μπορούν να οξειδωθούν ή να υποστούν αναγωγή ανάλογα με τις οξειδοαναγωγικές τους ιδιότητες και τις ουσίες με τις οποίες αντιδρούν. Για παράδειγμα, η οξειδωση της 5-υδροξυ-6-υλο-ρίζας της θυμίνης συνοδεύεται με την προσθήκη HO[•] (ή προσθήκη νερού συνοδευόμενη με αποπρωτονίωση) που οδηγεί στο σχηματισμό της θυμινικής γλυκόλης. Παρουσία οξυγόνου, σχηματίζεται αρχικά η 5-υδροξυ-6-υπεροξυλο-ρίζα και με απώλεια O₂⁻ παράγεται ξανά γλυκόλη της θυμίνης. Τα αρχικά προϊόντα προσθήκης σε πουρινικές βάσεις (για παράδειγμα η γουανίνη) της ρίζας υδροξυλίου και μετά το σχηματισμό της ρίζας C8-OH, μπορούν να υποστούν αντιδράσεις οξειδοαναγωγής. Η οξειδωση ενός ηλεκτρονίου (1e⁻) οδηγεί σε 8-υδροξυπουρίνες, ενώ οι φορμαμιδο-πυριμιδίνες σχηματίζονται από την αναγωγή με 1e⁻ του ανοικτού ιμιδαζολικού δακτυλίου. Επίσης, η αναγωγή 1e⁻ της ρίζας-προσθέτου C8-OH, χωρίς τη διάνοιξη δακτυλίου, οδηγεί αρχικά στην 7-υδρο-8-υδροξυγουανίνη και μετά στη φορμαμιδοπυριμιδίνη. Οι πειραματικές συνθήκες των

θραύσεων του DNA με ακτινοβολία (UV) χρησιμοποιούνται ως πρότυπα, γιατί αντιπροσωπεύουν κλασικές καρκινογόνες δράσεις στο DNA, μέσω ελευθέρων ριζών και προσομοιάζουν με βλάβες των οξυγονούχων ελευθέρων ριζών.²⁵⁻²⁷

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

ΒΛΑΒΕΣ ΑΛΛΩΝ ΔΟΜΩΝ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΛΟΓΩ ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ

Το νεανικό δέρμα παρουσιάζει μια ισορροπημένη σύσταση και κατανομή συγκεκριμένων κυττάρων όπως των κερατινοκυττάρων της πολυστρωματικής επιδερμίδας, των μελανοκυττάρων που βρίσκονται στη βασική μεμβράνη, οι ινοβλάστες εντός της δερμίδας και ξεχωριστών συστατικών του εξωκυττάρου υγρού. Το εσωτερικό γερασμένο δέρμο είναι ατροφικό και παρουσιάζει μείωση στην επιδερμική και δερμική πυκνότητα. Τα δομικά συστατικά του εξωκυττάρου υγρού όπως το διάμεσο κολλαγόνο και η ελαστίνη μειώνονται ενώ αυξάνονται οι σύνθετες συνδέσεις στις κολλαγόνες ίνες. Οι ινοβλάστες μειώνονται σε αριθμό και αποκαλύπτουν μερικώς ένα γερασμένο τόσο μορφολογικά όσο και λειτουργικά φαινότυπο. Το φωτογηρασμένο δέρμα συχνά παρουσιάζει υπερπλασία με αύξηση στην πυκνότητα του κερατώδους στρώματος, την επιδερμίδα και το δέρμα. Η επιδερμίδα επιδεικνύει μια ακάνθωση, ήπια υπερκεράτωση, της οποίας τα κλινικά χαρακτηριστικά είναι η τραχύτητα και η ξηρότητα. Η κατανομή των μελανοκυττάρων γίνεται πιο ανομοιογενής με αποτέλεσμα να πραγματοποιούνται χρωστικές αλλαγές που ποικίλουν από χρωστικές κηλίδες έως και περιοχές με υπόχρωση. Τα συνδετικά ινίδια τα οποία συνδέουν την επιδερμίδα με το δέρμα μειώνονται σε αριθμό ενώ μειώνεται και υπόκειται σε σοβαρές βλάβες το διάμεσο κολλαγόνο. Η μακροχρόνια έκθεση στον ήλιο έχει ως αποτέλεσμα μια φλεγμονώδη κατάσταση (ηλιοδερματίτιδα) που προκαλεί αύξηση στα φλεγμονώδη κύτταρα.

5.1 ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΔΥΣΧΡΩΜΙΕΣ

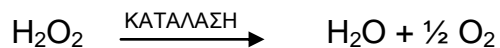
Οι κηλίδες που εμφανίζονται με την ηλικία αποτελούν συγκεντρώσεις χρωστικής ουσίας λόγω της έκθεσης στον ήλιο, οι οποίες μπορεί να έχουν προκληθεί και απ'ο μελανιές που αφήνουν συγκεντρώσεις αίματος. Οι κηλίδες αυτές εμφανίζονται συνήθως στα χέρια αλλά μπορεί να παρουσιαστούν σχεδόν παντού , ειδικά σε περιοχές που εκτίθενται στον ήλιο, όπως το πρόσωπο, την πλάτη, τα μπράτσα, τα πόδια και τους ώμους, διαφέρουν από τις πανάδες, οι οποίες προκαλούνται από συγκεντρώσεις μελανίνης που αντιδρούν στην έκθεση του ήλιου, σε άτομα με ανοιχτόχρωμο δέρμα. Οι κηλίδες αυτές αποτελούν το αποτέλεσμα μιας <<κηρώδους >> χρωστικής ουσίας που συσσωρεύεται στο δέρμα των ηλικιωμένων, αυτά είναι και τα εξωτερικά σημάδια των βλαβών που προκαλούν οι ελεύθερες ρίζες μέσα στο ανθρώπινο σώμα. Μέσω των ελεύθερων ριζών πραγματοποιείται υπεροξειδωση των λιπών στα κύτταρα και προκαλούνται βλάβες, αυτές οι βλάβες παράγουν << απόβλητα >> στα κύτταρα όλου του σώματος συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου και του ήπατος.

5.2 ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΛΕΥΚΗ

Η λεύκη αποτελεί μία κατάσταση του δέρματος στην οποία παρατηρείται απώλεια χρωστικής ουσίας από διάφορες περιοχές του δέρματος με αποτέλεσμα να εμφανίζονται λευκές κηλίδες παρόλο που το δέρμα εξακολουθεί να έχει φυσιολογική υφή. Τα αίτια της λεύκης δεν έχουν ακόμα κατανοηθεί πλήρως, παρόλα αυτά υπάρχει πληθώρα πιθανών παραγόντων που οδηγούν σε αυτή. Θεωρείται πως η προδιάθεση στη λεύκη είναι γενετική, ότι αποτελεί μια διαταραχή που σχετίζεται με αυτό-ίαση ή ακόμα ότι είναι μία δυσλειτουργία, και σχετίζεται με εσωτερικές παθογένειες. Πιο πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι η λεύκη μπορεί να σχετίζεται με την υπερβολική συσσώρευση υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2) στο δέρμα. Επομένως το οξειδωτικό στρες μπορεί να οδηγήσει στην ασθένεια της λεύκης καθώς τα άτομα με λεύκη δεν διαθέτουν το κατάλληλο ένζυμο της καταλάσης (εξειδικευμένο ένζυμο που βρίσκεται στο ήπαρ και εξουδετερώνει την πολύ οξειδωτική ουσία H_2O_2 που οδηγεί

στη γήρανση, τον καρκίνο και εκφυλισμό του DNA) ή τουλάχιστον την απαιτούμενη ποσότητα για να διασπάται το υπεροξειδίο υδρογόνου, που συσσωρεύεται με φυσικό τρόπο στο δέρμα.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΕΞΟΥΔΕΤΕΡΩΣΗΣ ΤΟΥ H₂O₂ ΜΕ ΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΤΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ ΚΑΤΑΛΑΣΗ



5.3 ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΙΤΙΔΑ

Η κυτταρίτιδα προκαλείται από την προοδευτική <<κατάρρευση>> του κυκλοφορικού συστήματος κάτω από το δέρμα. Αυτό αποτελεί την πρώτη ένδειξη ενός μεγαλύτερου προβλήματος : την έναρξη μιας εκτεταμένης κυκλοφορικής ανεπάρκειας σε ολόκληρο το σώμα. Ένας από τους κύριους παράγοντες που συμβάλλουν σε αυτήν την κατάσταση είναι και η υπερβολική συγκέντρωση ελεύθερων ριζών στον οργανισμό. Οι ελεύθερες ρίζες μαζί με άλλα ιδιαίτερες ενεργές χημικές ενώσεις βρίσκονται σχεδόν παντού στο σώμα μας. Το πρόβλημα δημιουργείται όταν αυτά συγκεντρώνονται σε μεγάλες ποσότητες. Είτε οι ελεύθερες ρίζες παράγονται στον ίδιο τον οργανισμό, είτε λαμβάνονται από τη διατροφή ή το περιβάλλον μας το αποτέλεσμα είναι το ίδιο. Τα κυτταρικά τοιχώματα εξασθενούν και τα γενετικά μόρια του DNA καταστρέφονται. Σε βάθος χρόνου αυτό οδηγεί σε αποδόμηση της κυκλοφορίας η οποία είναι και υπεύθυνη για την κυτταρίτιδα.²⁹

5.4 ΑΚΜΗ ΚΑΙ ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ

Όταν συμβαίνουν λοιμώξεις ακμής, το δέρμα παράγει υπεροξειδίο του υδρογόνου (H₂O₂) για να σκοτώσει τα βακτήρια. Το υπεροξειδίο του υδρογόνου όπως έχει προαναφερθεί είναι μια δραστική ελεύθερη ρίζα και προκαλεί βλάβες στα συστατικά του δέρματος. Οι μολύνσεις καταστρέφουν τα συστατικά του δέρματος και όλα αυτά

τα συστατικά πρέπει να επισκευαστούν ή να αναπαραχθούν. Αυτό δημιουργεί ξανά όγκους χημικών διεργασιών που παράγουν πρόσθετες επιβλαβών ελεύθερων ριζών.

5.5 ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΤΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΠΟΥ ΚΑΤΑΛΥΟΥΝ ΤΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ ΣΤΟ ΔΕΡΜΑ

Στο δέρμα εφαρμόζονται διάφορες χημικές ουσίες με: κρέμες, διαλύματα, αλοιφές, τοξικά υλικά του νερού, για παράδειγμα χλώριο, διαλυμένα μεταλλικά ιόντα, αποσμητικά και ανθιδρωτικά που περιέχουν άλατα αργιλίου, προϊόντα βακτηρίων του δέρματος ή άλλα που περιέχονται και απεκκρίνονται με τον ιδρώτα. Πολλά από τα σώματα αυτά μπορούν να προκαλέσουν ή να καταλύσουν αλυσιδωτές αντιδράσεις ελευθέρων ριζών. Ως παράδειγμα αναφέρεται το βενζοϋλο-υπεροξειδίο. Το βενζοϋλο-υπεροξειδίο χρησιμοποιείται στην ακμή (acne vulgaris): Δρα επειδή απελευθερώνει H_2O_2 , το οποίο ασκεί αντιβακτηριακή δράση. Επίσης, προκαλεί τοπικό ερεθισμό και απολέπιση, επάγοντας αναγέννηση των κυττάρων της επιδερμίδας. Χρησιμοποιείται για τον ίδιο λόγο για τον αποχρωματισμό μαλλιών και λεύκανση οδόντων. Η χρήση του δεν είναι ελεύθερη ανεπιθύμητων ενεργειών, καθώς υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης τοξικότητας, ιδιαίτερος στις εκτεθειμένες σε φως και αέρα περιοχές, λόγω οξειδωτικών διαδικασιών. Το σοβαρότερο πρόβλημα που φαίνεται ότι αντιμετωπίζει το δέρμα είναι η υπεριώδης (UV) ακτινοβολία. Διακρίνεται, αναλόγως του μήκους κύματος, σε UVA, UVB και UVC. Αυτή που φθάνει σ' εμάς είναι η UVA. Μόνο το 10% της UVB φθάνει στην επιφάνεια της γης, ενώ η UVC δεν διαπερνά τη γήινη ατμόσφαιρα. Η υπεριώδης ακτινοβολία δεν περιέχει τόση ενέργεια ώστε να δημιουργήσει ελεύθερες ρίζες, όπως κάνει η ιονίζουσα ακτινοβολία (π.χ. ακτίνες X- και γ). Σαφώς όμως είναι βλαπτική, λόγω της έμμεσης παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου (φωτοοξειδωτική βλάβη), μέσω φωτοευαισθητοποιητικών ουσιών. Τέτοιες ουσίες μπορεί να υπάρχουν σε καλλυντικά, ορισμένα φάρμακα και σε προϊόντα μικροοργανισμών που συνήθως απαντούν στο δέρμα, κυρίως ατόμων που πάσχουν από ακμή (*Propionibacterium acne*). Φωτοευαισθητοποιητές είναι και μερικά φυτικής προέλευσης υλικά, όπως από τον κατιφέ (καλεντούλα), το φωτοευαισθητοποιό α-τερθειενύλιο, που χρησιμοποιείται ως εντομοκτόνο, και από το υπερίκο, η ισχυρά

φωτοευαισθητοποιητική ουσία υπερίκίνη. Αλλά και αρκετά κοινά τρόφιμα, όπως το σέλινο και ο μαϊντανός, έχουν φωτοευαισθητοποιητικά συστατικά, που από μόνα τους φυσικά, με κατανάλωση αυτών των τροφίμων, δεν δημιουργούν πρόβλημα, θα μπορούσαν όμως να δράσουν αθροιστικά σε συνδυασμό με άλλες φωτοευαισθητοποιητικές ουσίες. Άλλες φωτοευαισθητοποιητικές ουσίες είναι: Φάρμακα, όπως φαινοθειαζίνες (αντιισταμινικά, νευροληπτικά), χλωροδιαζεποξείδιο (αγχολυτικό), ψωραλένια. Ειδικότερα για τα ψωραλένια, αναφέρουμε ότι είναι παράγωγα φουροκουμαρινών, που απαντώνται στη φύση. Η κυριότερη εφαρμογή τους είναι η αγωγή δερματικών προβλημάτων, σε συνδυασμό με υπεριώδη ακτινοβολία. Η αγωγή εκμεταλλεύεται την ιδιότητα των ψωραλενίων να απορροφούν έντονα την ακτινοβολία αυτή. Έτσι, χρησιμοποιούνται στην αγωγή της ψωρίασης, σε έκζεμα, σε λεύκη και μερικές φορές, στην αλωπεκία. Όμως, είναι μεταλλαξιογόνες και φωτοκαρκινογόνες ενώσεις! Παρόλα αυτά, μέχρι το 1996 εύρισκαν χρήση ως παράγοντες που βοηθούν στο μαύρισμα της επιδερμίδας, επειδή διεγείρουν το σχηματισμό μελανίνης.³⁰

5.6 Η ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΩΝ ΚΑΙ ΟΙ ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ

Η σοβαρότερη βλάβη που μπορεί να δημιουργήσει η υπεριώδης ακτινοβολία είναι ο καρκίνος του δέρματος, το πολύ επικίνδυνο μελάνωμα. Ηπιότερη, αλλά σημαντική βλάβη είναι η γήρανση του δέρματος η οποία ήδη έχει αναφερθεί εκτενώς. Η φωτογήρανση του δέρματος συνοδεύεται από εμφάνιση ρυτίδων, απώλεια ελαστικότητας, αύξηση της ευθραυστότητας αυτού και επιβράδυνση επούλωσης τραυμάτων. Επιπλέον, η ερυθρότητα που προκαλείται στο δέρμα από την υπεριώδη ακτινοβολία είναι ένδειξη φλεγμονής, που σημαίνει απ' ευθείας σχηματισμό ελευθέρων ριζών. Με την υπεριώδη ακτινοβολία αυξάνεται ο σίδηρος της αίμης στα κερατινοκύτταρα, που καταλύει σχηματισμό ελευθέρων ριζών. Μειώνονται τα επίπεδα β-καροτινίου και λυκοπινίου στο δέρμα, που είναι φυσιολογικά αντιοξειδωτικά. Το δέρμα αυτοπροστατεύεται από την υπεριώδη ακτινοβολία με αύξηση της βιοσύνθεσης της μελανίνης, χρωστικής του δέρματος με ικανότητα να απορροφά την ακτινοβολία, αλλά και να δρα αντιοξειδωτικά. Η άμυνα του δέρματος συμπληρώνεται με αύξηση ενδογενών αντιοξειδωτικών, όπως βιταμινών Α και Ε και μερικών αντιοξειδωτικών ενζύμων όπως η καταλάση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο

ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ

6.1 ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ

Τα αντιοξειδωτικά είναι χημικές ουσίες που είναι σε θέση να δωρίσουν ένα ηλεκτρόνιο σε μια ελεύθερη ρίζα, σταθεροποιώντας τη και σταματώντας την αλυσίδα των χημικών αντιδράσεων και την πιθανή βλάβη. Τα αντιοξειδωτικά είναι σε θέση να δωρίσουν το ηλεκτρόνιο που λείπει σε μια ελεύθερη ρίζα, χωρίς το αντιοξειδωτικό να γίνει μια ελεύθερη ρίζα. Με τον τρόπο αυτό τα αντιοξειδωτικά εμποδίζουν τη δράση των ελεύθερων ριζών ή με άλλα λόγια, επιβραδύνουν τη διαδικασία γήρανσης. Το σώμα αντιδρά μέσω αντιοξειδωτικού συστήματος παράγοντας ένζυμα, όπως η υπεροξειδική δισμουτάση, η καταλάση, υπεροξειδάση γλουταθειόνης, κ.λ.π. Τα αντιοξειδωτικά γενικά λειτουργούν με δύο τρόπους: (1) είτε παρεμποδίζουν τη δημιουργία ΔΕΟ, (2) είτε σταματούν τη διάδοση των ελεύθερων ριζών που προκαλείται από τις αλυσιδωτές αντιδράσεις. Επίσης είναι δυνατόν η παρουσία κάποιου αντιοξειδωτικού (για παράδειγμα της βιταμίνης C) να συμβάλλει στη διατήρηση της αντιοξειδωτικής δράσης κάποιου άλλου αντιοξειδωτικού, όπως της τοκοφερόλης. Στην περίπτωση αυτή έχουμε συνεργατική δράση των δύο αντιοξειδωτικών και λέμε ότι η βιταμίνη C έχει συν-αντιοξειδωτική δράση.

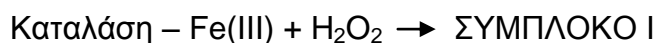
Μπορούμε επίσης να διαφοροποιήσουμε τα αντιοξειδωτικά ανάλογα με την προέλευση τους και τη χημική τους σύσταση. Έτσι υπάρχουν ενδογενείς αντιοξειδωτικές ουσίες και αντιοξειδωτικά τα οποία προσλαμβάνει ο οργανισμός μας με την τροφή. Τα ενδογενή αντιοξειδωτικά διακρίνονται σε ουσίες: μεγάλου Μοριακού Βάρους (ΜΒ) και μικρού (ΜΒ). Στην πρώτη κατηγορία περιλαμβάνονται ένζυμα, όπως η δισμουτάση του υπεροξειδίου, η καταλάση, η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, η παραοξονάση και το πρωτεάσωμα τα οποία ελατώνουν τη δημιουργία ΔΕΟ μέσω της απομάκρυνσης δυνητικών οξειδωτικών ή μετατρέποντας ΔΕΟ σε σχετικά σταθερές χημικές ενώσεις.⁵

Στα αντιοξειδωτικά συγκαταλέγονται:

Ένζυμα: Παράγονται από το ανθρώπινο σώμα και λειτουργούν μέσα στα κύτταρα για την εξουδετέρωση των ελεύθερων ριζών κατά τον σχηματισμό τους. Το πιο γνωστό ένζυμο είναι η σουπεροξειδική δισμουτάση ή αλλιώς SOD. Τα ένζυμα χρειάζονται

συνήθως την παροχή πληθώρας μετάλλων όπως ψευδάργυρο, σελήνιο, χαλκό και μαγγάνιο για την άριστη παραγωγή και λειτουργία τους. Δύο άλλα σημαντικά αντιοξειδωτικά ένζυμα είναι η καταλάση και η υπεροξειδάση. Τα ένζυμα αυτά, κυρίως το υπεροξειδίο της γλουταθειόνης, είναι απαραίτητα για την ασφαλή απομάκρυνση του υπεροξειδίου του υδρογόνου, η οποία θα εμποδίσει την διάσπαση του σε ελεύθερες ρίζες. Η γλουταθιονική υπεροξειδάση περιέχει σελήνιο και χρειάζεται βιταμίνη Ε για την σωστή λειτουργία της. Φαίνεται λοιπόν η σπουδαιότητα των συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών ως αντιοξειδωτικά. Καθαριστικά (scavenging) θρεπτικά συστατικά: Ένα πλήθος θρεπτικών συστατικών τα οποία συναντώνται στα τρόφιμα, χρησιμοποιούνται ευθέως (άμεσα) για την παγίδευση των ελευθέρων ριζών.

Η καταλάση είναι το πρώτο αντιοξειδωτικό ένζυμο που ταυτοποιήθηκε και καταλύει τα δύο στάδια μετατροπής του υπεροξειδίου του υδρογόνου σε νερό και οξυγόνο:



Η καταλάση αποτελείται από τέσσερις πρωτεϊνικές υπομονάδες, κάθε μια από τις οποίες περιέχει μια ομάδα αίμης και ένα μόριο NADPH. Ο συνεχής ρυθμός των αντιδράσεων αυτών είναι εξαιρετικά υψηλός, υποδεικνύοντας ότι είναι σχεδόν απίθανο να κορεστεί το ένζυμο αυτό in vivo. Η καταλάση κατά κύριο λόγο εντοπίζεται μέσα στα κυτταρικά 65 υπεροξειδιοσώματα, που περιέχουν επίσης τα περισσότερα από τα ένζυμα που έχουν την ικανότητα να παράγουν το υπεροξειδίο του υδρογόνου. Το ποσό της καταλάσης στο κυτταρόπλασμα και άλλα υποκυτταρικά οργανίδια παραμένει αδιευκρίνιστο, επειδή τα υπεροξειδιοσώματα διαρρηγνύονται πολύ εύκολα κατά τη διάρκεια των κυτταρικών χειρισμών. Η μεγαλύτερη δραστηριότητά του εντοπίζεται στο ήπαρ και τα ερυθροκύτταρα, αλλά μικρά ποσά καταλάσης περιέχονται σε όλους τους ιστούς.³³

Υπεροξειδάσες και ρεδοκτάσες της γλουταθειόνης.

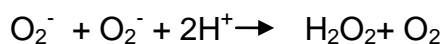
Οι υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης καταλύουν την οξειδωση της γλουταθειόνης με ταυτόχρονη κατανάλωση υδροϋπεροξειδίων, όπως το υπεροξειδίο του υδρογόνου ή άλλα είδη λιπιδικών υδροϋπεροξειδίων :



Άλλα υπεροξειδία, συμπεριλαμβανομένων των λιπιδικών υδροϋπεροξειδίων, μπορούν επίσης να δράσουν ως υποστρώματα ορισμένων ενζύμων, και συνεπώς να διαδραματίσουν κάποιο ρόλο στην επιδιόρθωση της καταστροφής των λιπιδίων που προκαλείται από την υπεροξειδωση. Οι υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης απαιτούν σελήνιο στην ενεργή περιοχή, και συνεπώς σοβαρή έλλειψη σεληνίου μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη αυτών των ενζύμων. Πολλές ενζυμικές υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης κωδικοποιούνται από διαφορετικά ένζυμα . Η μορφή της υπεροξειδικής γλουταθειόνης στο πλάσμα πιστεύεται ότι συντίθεται στα νεφρά . Μέσα στα κύτταρα, οι υψηλότερες συγκεντρώσεις εντοπίζονται στο ήπαρ παρότι η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης κατανέμεται σε όλους σχεδόν τους ιστούς. Η επικρατέστερη υποκυτταρική διανομή των ενζύμων αυτών είναι στα μιτοχόνδρια και το κυτταρόπλασμα, υποδεικνύοντας ότι η υπεροξειδική γλουταθειόνη είναι ο κύριος εκκαθαριστής του υπεροξειδίου του υδρογόνου στα υποκυτταρικά οργανίδια.

Υπεροξειδική δισμουτάση

Οι υπεροξειδικές δισμουτάσες καταλύουν την μεταβολή δύο υπεροξειδίων σε υπεροξειδίο του υδρογόνου:



Το υπεροξειδίο του υδρογόνου στη συνέχεια θα απομακρυνθεί από την καταλάση ή την υπεροξειδική δισμουτάση με τους μηχανισμούς που αναφέρθηκαν ήδη.

Υπάρχουν τρεις μορφές υπεροξειδικής δισμουτάσης στους ιστούς των θηλαστικών , κάθε μια από τις οποίες παρουσιάζει διαφορετική κατανομή στους ιστούς και συγκεκριμένο εντοπισμό υποκυτταρικά :

i. Υπεροξειδική δισμουτάση χαλκού – ψευδαργύρου (CuZnSOD): η CuZnSOD βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα και τα κυτταρικά οργανίδια σχεδόν όλων των κυττάρων των θηλαστικών . Έχει μοριακό βάρος 32000 kDa , και αποτελείται από δύο πρωτεϊνικές υπομονάδες, κάθε μια από τις οποίες περιέχει ενζυμικά ενεργά άτομα χαλκού και ψευδαργύρου.

ii. Μαγνήσιο υπεροξειδική δισμουτάση (MnSOD): η MnSOD βρίσκεται στα μιτοχόνδρια όλων σχεδόν των κυττάρων και έχει μοριακό βάρος 40000 kDa. Αποτελείται από τέσσερις πρωτεϊνικές υπομονάδες , κάθε μια από τις οποίες περιέχει ένα άτομο μαγνησίου.

Η αλληλουχία των αμινοξέων της MnSOD είναι εντελώς διαφορετική από της CuZnSOD και η δράση της δεν αναστέλλεται από το κυανίδιο , επιτρέποντας τη δραστηριότητα της MnSOD να διαφοροποιείται από αυτή της CuZnSOD σε μίγματα των δύο ενζύμων.

iii. Εξωκυττάρια υπεροξειδική δισμουτάση (EC-SOD):

η EC-SOD περιγράφηκε από τον Mark-lund το 1982 και αποτελεί εκκριτικό παράγοντα χαλκού και ψευδαργύρου, που περιέχεται στην SOD, διαχωρίζοντάς τα, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω. Η EC-SOD συντίθεται μόνο από μερικά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των ινοβλαστών και των επιθηλιακών κυττάρων, και εκφράζονται στην επιφάνεια των κυττάρων όπου προσδένονται σε σουλφίδια. Ακόμη, η EC-SOD αποτελεί την κύρια τάξη SOD που εντοπίζεται στα εξωκυττάρια υγρά και απελευθερώνονται στην κυκλοφορία από την επιφάνεια του αγγειακού επιθηλίου μετά από έγχυση ηπαρίνης. Η EC-SOD πιστεύεται ότι παίζει ρόλο στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου, επειδή ο ενδοθηλιακά προερχόμενος παράγοντας ανάπαυσης (νιτρικό οξύ ή άλλα σχετικά συστατικά), απενεργοποιείται στο πλάσμα από υπεροξειδία .

Οικογένεια θειορεδοξίνης

Άλλα συστήματα που οδηγούν σε υποβάθμιση του H_2O_2 (και των ROS) είναι οι πρωτεΐνες της οικογένειας της θειορεδοξίνης , που δρουν σε συνδυασμό με τις εξαρτώμενες από τη θειορεδοξίνη υπεροξειδικές δισμουτάσες , και μια οικογένεια, τρανσφερασών της γλουταθειόνης , ανεξάρτητων από το σελήνιο . Οι GSTs

Καταλύουν την εξαρτώμενη από την GSH αναγωγή, τόσο των PLOOH όσο και των FAOOH, καθώς και τις αντίστοιχες αλδεΐδες τους. Η θειορεδοξίνη είναι συγκεντρωμένη κυρίως στο ενδοπλασματικό δίκτυο, και κατά κάποιον τρόπο είναι ένα αντιοξειδωτικό που περιέχει θειόλη και ανάγει τις δισουλφιδικές γέφυρες των πρωτεϊνών που υπόκεινται σε οξειδωτική καταστροφή. Ενώ η γλουταθειόνη σχηματίζει μεσομοριακά δισουλφίδια, η θειορεδοξίνη παράγει κυρίως ενδομοριακά και το σύστημά της παρουσιάζει διαφορετικές προτιμήσεις ως προς τα υποστρώματα. Σημειώνεται ότι, το NADPH αποτελεί πηγή αναγωγικών ισοδύναμων και για τα δύο συστήματα, τόσο της θειορεδοξίνης όσο και της γλουταθειόνης. Το NADPH μαζί με την ρεδοκτάση της θειορεδοξίνης ανάγει πρωτεΐνες μοριακού βάρους 12 kDa, της οικογένειας της θειορεδοξίνης, που μαζί με την GSH ή την υπεροξειρεδοξίνη διατηρούν τις πρωτεϊνικές θειόλες σε αναγωγική κατάσταση.³²

Βιταμίνη C: Ο ρόλος της βιταμίνης C είναι να σταματήσει την αλυσιδωτή αντίδραση προτού αρχίσει. Συλλαμβάνει την ελεύθερη ρίζα και την εξουδετερώνει. Η βιταμίνη E από την πλευρά της είναι ένα αντιοξειδωτικό που σπάει την αλυσίδα. Όποτε καθίσει σε μια μεμβράνη σπάει την αλυσιδωτή αντίδραση. Τα φλαβονοειδή είναι η μεγαλύτερη κατηγορία αντιοξειδωτικών. Οι ερευνητές έχουν εντοπίσει περίπου 5.000 φλαβονοειδή σε διάφορα τρόφιμα. Οι πολυφαινόλες είναι μια μικρότερη κατηγορία αντιοξειδωτικών στις οποίες οι επιστήμονες αναφέρονται συχνά αποκαλώντας τις απλώς φαινόλες. Όροι όπως «φυτοχημικά» είναι πιο γενικοί και χρησιμοποιούνται για να περιγραφούν τα θρεπτικά συστατικά και οι χημικές ουσίες στα φυτά. Το σώμα χρειάζεται ένα αμυντικό αντιοξειδωτικό φυσικό δίκτυο, όπως ακριβώς μια χώρα χρειάζεται ένα στρατιωτικό αμυντικό σύστημα και κάθε αντιοξειδωτικό παίζει ανάλογα με τη σημασία του το ρόλο του στρατιώτη, του λοχία, του αξιωματικού ή του στρατηγού.³¹

6.2 ΤΥΠΟΙ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ ΔΙΑΣΠΑΣΗΣ ΑΛΥΣΙΔΑΣ

Όποτε μια ελεύθερη ρίζα αλληλεπιδρά με ένα άλλο μόριο, μπορεί δευτερογενώς να παραχθούν ρίζες, που στη συνέχεια θα αντιδράσουν με άλλους στόχους για την παραγωγή ακόμη πιο δραστικών ιονικών ειδών. Το κλασσικό παράδειγμα μιας τέτοιας αντίδρασης διάσπασης είναι η υπεροξειδωση των λιπιδίων, και η αντίδραση

συνεχίζει να διαδίδεται έως ότου, είτε συνδυαστούν δύο ρίζες προς σχηματισμό ενός σταθερού προϊόντος, είτε οι ρίζες απενεργοποιηθούν από αντιοξειδωτικά διάσπασης της αλυσίδας αντίδρασης . Τα αντιοξειδωτικά διάσπασης της αλυσίδας είναι μικρά μόρια, που μπορούν να δεχθούν ένα ηλεκτρόνιο από μια ρίζα ή να δωρίσουν ένα ηλεκτρόνιο σε μια ρίζα, προωθώντας το σχηματισμό σταθερών παραπροϊόντων. Γενικά, το φορτίο που προκύπτει από την παρουσία ενός μονήρους ηλεκτρονίου, δεσμεύεται από ένα εκκαθαριστή και το προκύπτον προϊόν δεν έχει πλέον τη δυνατότητα να δεχθεί ένα ηλεκτρόνιο ή να δωρίσει ένα ηλεκτρόνιο σε ένα άλλο μόριο, προλαμβάνοντας τη συνέχιση της αλληλουχίας της αλυσιδωτής αντίδρασης. Τέτοιου είδους αντιοξειδωτικά μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε δύο κυρίως τάξεις: τα αντιοξειδωτικά υδατικής και λιπαρής φάσης.

6.2.1 ΛΙΠΑΡΗΣ ΦΑΣΗΣ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ

Αυτά τα αντιοξειδωτικά, δεσμεύουν τις ελεύθερες ρίζες στις μεμβράνες και τα μόρια των λιποπρωτεϊνών και είναι ζωτικής σημασίας, για την πρόληψη της υπεροξειδωσης των λιπιδίων. Το πιο σημαντικό αντιοξειδωτικό λιπαρής φάσης είναι η βιταμίνη E . Η βιταμίνη E, συναντάται στη φύση σε οκτώ διαφορετικές μορφές, που διαφέρουν σημαντικά ως προς το βαθμό της βιολογικής τους δραστηριότητας. Οι τοκοφερόλες (α, β, γ και δ), έχουν ένα χρωμοφόρο δακτύλιο και μια φυτοχημική αλληλουχία, και διαφέρουν στον αριθμό και τη θέση των μεθυλομάδων στον δακτύλιο. Οι τοκοτριενόλες(α, β, γ και δ), είναι δομικά παρόμοιες αλλά περιέχουν ακόρεστες αλυσίδες. Όλες οι τάξεις είναι λιποδιαλυτές και έχουν ξεκάθαρες αντιοξειδωτικές ιδιότητες . Αντιδρούν με τις ρίζες υπεροξειδίου, με μεγαλύτερη ταχύτητα από τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα , και κατά αυτό τον τρόπο δρουν διασπώντας την αλληλουχία των αντιδράσεων που οδηγούν στην υπεροξειδωση των λιπιδίων. Επιπρόσθετα, στον αντιοξειδωτικό της ρόλο, η βιταμίνη E μπορεί να έχει ένα δομικό ρόλο στη σταθεροποίηση των μεμβρανών . Η έλλειψη βιταμίνης E στους ανθρώπους είναι σπάνια , παρόλα αυτά μπορεί να επιφέρει αιμόλυση και μπορεί να συμβάλει στην περιφερική νευροπάθεια που προκύπτει από λιποπρωτεϊναιμία.

Η απορρόφηση, η μεταφορά και η ρύθμιση των συγκεντρώσεων βιταμίνης E στο ανθρώπινο πλάσμα, έχει ανασκοπηθεί από τους Kayden και Traber , παρότι ο

μεταβολισμός της βιταμίνης E δεν έχει περιγραφεί λεπτομερώς. Η θεμελιώδης αντιοξειδωτική λειτουργία της βιταμίνης E, στις κυτταρικές μεμβράνες και τις λιποπρωτεΐνες είναι η παγίδευση των υπεροξειδικών ριζών και η διάσπαση της αλληλουχίας της αντίδρασης της λιπιδικής υπεροξειδωσης . Η βιταμίνη E, σε ένα πλούσιο σε λιπίδια περιβάλλον, δεν προλαμβάνει την αρχική ανάπτυξη ριζών που έχουν ως κεντρικό άτομο άνθρακα, αλλά ελαχιστοποιούν την παραγωγή δευτερογενών ριζών. Η α-τοκοφερόλη, είναι το πιο δυνητικό αντιοξειδωτικό από τις τοκοφερόλες και επίσης είναι το πλέον αφθονότερο στους ανθρώπους. Αντιδρά ταχύτατα με τις υπεροξειδικές ρίζες, προς σχηματισμό μιας σχετικά σταθερής τοκοφεροξυλικής ρίζας, με το πλεονάζον φορτίο που προκύπτει από ένα επιπλέον ηλεκτρόνιο, να διασκορπίζεται μέσα στο χρωμοφόρο δακτύλιο. Αυτή η σταθερά συντονισμένη ρίζα μπορεί να αντιδρά διαδοχικά με περισσότερους από ένα τρόπους. Η α-τοκοφερόλη μπορεί να παραχθεί από την αντίδραση της υδατικής επιφάνειας με το ασκορβικό οξύ, ή με ένα άλλο υδατοδιαλυτό αντιοξειδωτικό διάσπασης της αλυσίδας, όπως η ανηγμένη γλουταθειόνη ή ο εστέρας του ουρικού οξέως . Εναλλακτικά, δυο α- τοκοφεροξυλικές ρίζες μπορεί να συνδυαστούν προς σχηματισμό ενός σταθερού διμερούς, ή η ρίζα μπορεί να οξειδωθεί πλήρως προς σχηματισμό τοκοφερολικής κινόνης.³²

Τα καροτενοειδή είναι μια ομάδα λιποδιαλυτών αντιοξειδωτικών που οικοδομείται από ένα ανθρακικό ισοπρενοϊδή σκελετό. Το πιο σημαντικό από αυτά είναι το β -καροτένιο, παρότι τουλάχιστον 20 από αυτά είναι παρόντα στις μεμβράνες και τις λιποπρωτεΐνες. Είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικοί δεσμευτές μονήρους οξυγόνου , αλλά μπορούν επίσης να παγιδεύουν ρίζες υπεροξειδίου σε συνθήκες υποξίας. Επειδή αυτές οι συνθήκες επικρατούν σε πολλούς βιολογικούς ιστούς, τα καροτενοειδή μπορεί πιθανότατα να διαδραματίζουν κάποιο προληπτικό ρόλο στην υπεροξειδωση των λιπιδίων in vivo. Ο άλλος σημαντικός ρόλος συγκεκριμένων καροτενοειδών είναι ότι αποτελούν πρόδρομες ουσίες της βιταμίνης A(ρετινόλη). Η βιταμίνη A, έχει επίσης αντιοξειδωτικές ιδιότητες , οι οποίες ωστόσο υποδεικνύουν μια εξάρτηση από τις συγκεντρώσεις οξυγόνου.

Τα φλαβονοειδή, αποτελούν μια μεγάλη ομάδα πολυφαινολικών αντιοξειδωτικών που βρίσκονται σε πολλά φρούτα, λαχανικά και ροφήματα, όπως το τσάι και το

κρασί . Έχουν αναγνωρισθεί πάνω από 4000 φλαβονοειδή και διαιρούνται σε πολλές ομάδες σύμφωνα με τη χημική τους δομή, και συμπεριλαμβάνουν τις φλαβονόλες(κερκετίνη και καμφερόλη), τις φλαβανόλες (κατεχίνες), τις φλαβόνες και τις ισοφλαβόνες. Επιδημιολογικές μελέτες προτείνουν ότι υπάρχει αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ της πρόσληψης φλαβονοειδών και την εμφάνιση χρόνιων ασθενειών όπως η στεφανιαία νόσος . Ωστόσο , λίγα είναι μέχρι σήμερα γνωστά ως προς την απορρόφηση και το μεταβολισμό των φλαβονοειδών και οι επιδημιολογικές συσχετίσεις μπορεί να αποτελούν αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης με άλλους παράγοντες. Από διάφορες μελέτες προκύπτει ότι η βιοδιαθεσιμότητα πολλών φλαβονοειδών είναι φτωχή , και οι τιμές που μετρώνται στο πλάσμα πολύ χαμηλές, παρόλο που υπάρχουν κάποια αποδεικτικά στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η αύξηση της πρόσληψης φλαβονοειδών μπορεί να βελτιώσει τους βιοχημικούς δείκτες της οξειδωτικής καταστροφής. Πέρα από τα φλαβονοειδή, άλλα διατροφικά φαινολικά συστατικά μπορούν επίσης να συνεισφέρουν σε μικρό βαθμό στην συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα. Η ουβικινόλη -10, η ανοιγμένη μορφή του συνενζύμου Q10, είναι επίσης ένα αποτελεσματικό υδατοδιαλυτό αντιοξειδωτικό διάσπασης της αλυσίδας. Παρόλο που είναι παρών σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις από ότι η α – τοκοφερόλη, μπορεί να δεσμεύσει τις λιπιδικές υπεροξειδικές ρίζες με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από ότι η α-τοκοφερόλη ή τα καροτενοειδή, και μπορεί επίσης να αναπαράγει την μεμβρανικά συνδεδεμένη α-τοκοφερόλη από την τοκοφερυλική ρίζα . Όντως, κάθε φορά που το πλάσμα ή η απομονωμένη LDL χοληστερόλη, εκτίθεται σε ελεύθερες ρίζες που παράγονται στη λιπαρή φάση , η ουβικινόλη -10 είναι το πρώτο αντιοξειδωτικό που καταναλώνεται, γεγονός το οποίο υποδηλώνει ότι μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη της εξάπλωσης της λιπιδικής υπεροξειδωσης. Παρόλα αυτά , η έρευνα για να διευκρινιστεί ο ρόλος της , εμποδίζεται από την ευκολία με την οποία η ουβικινόλη-10 οξειδώνεται κατά τη διάρκεια χειρισμού ή ανάλυσης του δείγματος.

6.2.2 ΥΔΑΤΙΚΗΣ ΦΑΣΗΣ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ

Αυτά τα αντιοξειδωτικά δεσμεύουν άμεσα τις ελεύθερες ρίζες που είναι παρούσες στο υδατικό τμήμα. Ποιοτικά, το πιο σημαντικό αντιοξειδωτικό αυτού του τύπου είναι η βιταμίνη C . Στους ανθρώπους, το ασκορβικό οξύ δρα ως απαραίτητος συμπαράγοντας για αρκετά ένζυμα που καταλύουν αντιδράσεις υδροξυλίωσης. Στις περισσότερες περιπτώσεις, παρέχει ηλεκτρόνια στα ένζυμα που απαιτούν αναγωγικά μεταλλικά ιόντα ως συμπαράγοντες για να επιτύχουν πλήρη ενζυμική δραστηριότητα. Ο πιο γνωστός ρόλος του είναι ως συμπαράγοντας στην οξειδωση συστατικών κατά τη σύνθεση του κολλαγόνου. Πολλές άλλες βιοχημικές διαδικασίες εξαρτώνται επίσης από την παρουσία ασκορβικού οξέος. Πέρα από τον ρόλο του ως ενζυμικού συμπαράγοντα, μία άλλη σημαντική λειτουργία του ασκορβικού οξέος είναι η δράση του ως αντιοξειδωτικό-κλειδί για τη διάσπαση αλυσιδωτών αντιδράσεων στην υδατική φάση. Έχει δείχθει ότι το ασκορβικό οξύ δεσμεύει το υπεροξειδίο, το υπεροξειδίο του υδρογόνου, την υδροξυλική ρίζα, το υποχλωριούχο οξύ, τις υδατοδιαλυτές υπεροξυλικές ρίζες, και το μονήρες οξυγόνο. Κατά τη διάρκεια της αντιοξειδωτικής του δράσης, το ασκορβικό οξύ μετατρέπεται αρχικά(με την αποβολή ενός ηλεκτρονίου) σε ημιδεϋδροασκορβλική (semidehydroascorbyl) ρίζα και στη συνέχεια, με αποβολή ενός ακόμα ηλεκτρονίου, σε δεϋδροασκορβικό οξύ. Η ημιδεϋδροασκορβλική ρίζα είναι σχετικά σταθερή, εξαιτίας της κατανομής του φορτίου της και μπορεί να ανιχνευθεί εύκολα από τον συντονισμό της περιστροφής των ηλεκτρονίων στα σωματικά υγρά κατά την αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών. Το δεϋδροασκορβικό οξύ είναι σχετικά ασταθές και υδρολύεται εύκολα σε δικετογουλονικό οξύ, το οποίο στη συνέχεια διασπάται σε οξαλικό οξύ. Έχουν περιγραφεί δύο μηχανισμοί, με τους οποίους το δεϋδροασκορβικό οξύ μπορεί να αναχθεί σε ασκορβικό οξύ. Ο ένας μηχανισμός καταλύεται από το σεληνοένζυμο θειορεδοξίνη ρεδοουκτάση και ο άλλος μηχανισμός καταλύεται από μία μη- ενζυμική αντίδραση η οποία χρησιμοποιεί ανοιγμένη γλουταθειόνη . Το δεϋδροασκορβικό οξύ στο πλάσμα, πιθανόν προσλαμβάνεται ταχέως από τα ερυθροκύτταρα προτού ανακυκλωθεί, με αποτέλεσμα πολύ λίγο (και αν) δεϋδροασκορβικό οξύ να βρίσκεται παρών στο πλάσμα .Εκτός από το ασκορβικό οξύ, είναι παρόντα στο πλάσμα σε υψηλές συγκεντρώσεις και άλλα αντιοξειδωτικά. Το ουρικό οξύ, μετατρέπόμενο σε αλλαντοΐνη, φαίνεται ότι δεσμεύει αποτελεσματικά τις ελεύθερες ρίζες . Ο εστέρας του ουρικού οξέος μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντικός στην παροχή προστασίας έναντι

ορισμένων οξειδωτικών παραγόντων, όπως είναι το όζον. Πράγματι, έχει προταθεί ότι η αύξηση της διάρκειας ζωής των ανθρώπων, κατά τη διάρκεια της εξέλιξης, μπορεί να εξηγηθεί μερικώς από την προστατευτική δράση που παρέχει το ουρικό οξύ στο ανθρώπινο πλάσμα. Μέρος της αντιοξειδωτικής επίδρασης του εστέρα του ουρικού οξέος μπορεί να οφείλεται στον σχηματισμό σταθερών μη-αντιδραστικών σύμπλοκων με σίδηρο, αλλά αποτελεί επίσης έναν άμεσο δεσμευτή ελευθέρων ριζών. Η αλβουμίνη ενωμένη με την βιλιρουβίνη αποτελεί επίσης έναν αποτελεσματικό δεσμευτή ελευθέρων ριζών, και πιστεύεται ότι παίζει θεμελιώδη ρόλο στην προστασία των νεογνών από οξειδωτικό στρες, επειδή στα νεογέννητα είναι κοινή η ανεπάρκεια άλλων αντιοξειδωτικών διάσπασης της αλυσίδας. Άλλα σημαντικά αντιοξειδωτικά διάσπασης της αλυσίδας στο πλάσμα είναι οι ομάδες θειόλης ενωμένες με πρωτεΐνη. Οι σουλφυδρικές ομάδες, που είναι παρούσες στις πρωτεΐνες του πλάσματος, μπορούν να λειτουργήσουν ως αντιοξειδωτικά διάσπασης της αλυσίδας δίνοντας ένα ηλεκτρόνιο για να εξουδετερωθεί η ελεύθερη ρίζα, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό μίας πρωτεϊνικής θειικής ρίζας. Η αλβουμίνη είναι η κυρίαρχη πρωτεΐνη στο πλάσμα και παρέχει τη μέγιστη συμβολή στις σουλφυδρικές ομάδες του πλάσματος, παρόλο που έχει αρκετές ακόμη αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Η αλβουμίνη περιέχει 17 δισουλφιδικές γέφυρες και ένα μονήρες υπόλειμμα κυστεΐνης. Το υπόλειμμα αυτό είναι υπεύθυνο για την ικανότητα της αλβουμίνης να αντιδρά και να εξουδετερώνει τις υπεροξειδικές ρίζες. Αυτή η ιδιότητα είναι σημαντική όσον αφορά τον ρόλο που παίζει η αλβουμίνη στην μεταφορά ελεύθερων λιπαρών οξέων στο αίμα. Επιπρόσθετα, η αλβουμίνη έχει την ικανότητα να δεσμεύει ιόντα χαλκού και εμποδίζει τη λιπιδική υπεροξειδωση που εξαρτάται από το χαλκό και τον σχηματισμό υδροξυλικών ριζών. Είναι επίσης ένας ισχυρός δεσμευτής του φαγοκυτταρικού προϊόντος, υδροχλωριούχου οξέος, και αποτελεί την σημαντικότερη άμυνα του πλάσματος έναντι αυτού του οξειδωτικού. Επειδή η αλβουμίνη καταστρέφεται όταν δρα ως αντιοξειδωτικό, θεωρείται θυσιαζόμενο μόριο που αποτρέπει την καταστροφή που λαμβάνει χώρα στα περισσότερα ζωικά είδη. Η υψηλή συγκέντρωση αλβουμίνης στο πλάσμα και ο σχετικά μικρός χρόνος ημίσειας ζωής δηλώνουν ότι οποιαδήποτε καταστροφή έχει υποστεί είναι απίθανο να έχει βιολογική σημασία. Παρόλα αυτά, *in vitro* έρευνα έχει δείξει ότι οι πρωτεϊνικές θειικές ρίζες μπορούν να δράσουν ως μία πηγή αντιδραστικών οξειδωτικών. Η θειική ρίζα μπορεί να αποσπάσει ένα ηλεκτρόνιο από ένα πολυακόρεστο λιπαρό οξύ και να ξεκινήσει η διαδικασία της λιπιδικής υπεροξειδωσης, μία διαδικασία που μπορεί να

ανασταλεί από το ασκορβικό οξύ και τη ρετινόλη. Οι αντιοξειδωτικές επιδράσεις της αλβουμίνης και άλλων πρωτεϊνών έχειδειχθεί ότι μειώνονται σε υψηλές συγκεντρώσεις και πιστεύεται ότι αυτό προκύπτει επειδή οι θειικές ρίζες μπορούν να καταστρέψουν οξειδωτικά άλλα μόρια. Η σημασία αυτών των ευρημάτων, για τον αντιοξειδωτικό ρόλο της αλβουμίνης in vino, δεν είναι ξεκάθαρη. Η ανοιγμένη γλουταθειόνη (GSH) είναι μία σημαντική πηγή θειολικών ομάδων στο ενδοκυττάριο τμήμα αλλά δεν είναι ιδιαίτερης σημασίας στο εξωκυττάριο διάστημα. Η GSH μπορεί να λειτουργεί άμεσα ως αντιοξειδωτικό, δεσμεύοντας μία ποικιλία ελευθέρων ριζών, καθώς επίσης να δρα ως ένας απαραίτητος παράγοντας για την υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (που περιγράφηκε παραπάνω). Η θειορεδοξίνη μπορεί επίσης να λειτουργήσει ως ένα ενδοκυττάριο αντιοξειδωτικό κλειδί, ενεργοποιώντας ιδιαίτερα παράγοντες μεταγραφής που διεγείρονται από την οξειδοαναγωγή.³²

6.3 ΤΡΟΠΟΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ

Έχουν αναπτυχθεί ποικίλες μέθοδοι για τον προσδιορισμό της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας διαφόρων βιολογικών δειγμάτων, όπως το πλάσμα ή ο ορός, το κρασί, τα φρούτα και τα λαχανικά, ή ζωικοί ιστοί. Οι μέθοδοι αυτοί είναι απαραίτητοι λόγω: (α) της δυσκολίας της μέτρησης κάθε αντιοξειδωτικού συστατικού ξεχωριστά και (β) των πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των διαφόρων αντιοξειδωτικών συστατικών σε πολύπλοκα βιολογικά δείγματα. Ο προσδιορισμός της αντιοξειδωτικής δράσης ενός δείγματος περιλαμβάνει κυρίως την ικανότητα του δείγματος να δώσει ηλεκτρόνια (ή άτομα υδρογόνου) σε ένα ειδικό ΔΕΟ ή σε κάθε δέκτη ηλεκτρονίων. Το προϊόν της αντίδρασης αυτής μετράται τελικά με μία αναλυτική μέθοδο όπως αυτές που αναφέρθηκαν στην περίπτωση προσδιορισμού των ΔΕΟ. Παρακάτω αναφέρεται μερικές από τις σπουδαιότερες μεθόδους μέτρησης αντιοξειδωτικής δράσης.

Για τη μέτρηση της αντιοξειδωτικής δράσης καθαρών ενώσεων, συστατικών τροφίμων ή κυτταρικών εκχυλισμάτων χρησιμοποιείται η αντίδραση των αντιοξειδωτικών με σταθερές έγχρωμες ελεύθερες ρίζες (ABTS, DPPH) η οποία έχει ως αποτέλεσμα τον αποχρωματισμό τους.

Η μέθοδος ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity / Ικανότητα Απορροφητικότητας Ριζών Οξυγόνου) στηρίζεται στην ελάττωση του φθορισμού ορισμένων ουσιών (φυκοερυθρίνες) με την προσθήκη ελευθέρων ριζών. Η δράση αυτή των ελευθέρων ριζών αναστέλλεται παρουσία των αντιοξειδωτικών. Με τη μέθοδο EPR μπορούμε να προσδιορίσουμε την αντιοξειδωτική δράση ουσιών με βάση την ελάττωση του EPR σήματος συγκεκριμένων ελευθέρων ριζών μετά την αντίδραση τους με το αντιοξειδωτικό παρουσία μιας παγίδας σπιν. Η μέθοδος FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power/Αντιοξειδωτική Ισχύς Αναγωγής Τρισθενούς Σιδήρου) στηρίζεται στην αναγωγή ενός συμπλόκου του τρισθενούς σιδήρου από το αντιοξειδωτικό προς ένα προϊόν με έντονο κυανούν χρώμα. Η μέθοδος TRAP (Total Peroxyl Radical-Trapping Potential/ Συνολικό Δυναμικό Παγίδευσης Ριζών Υπεροξειδίου) Βασίζεται στην αντίδραση ελευθέρων ριζών υπεροξειδίου με μία ουσία, τη λουμινόλη. Το προϊόν της αντίδρασης είναι μία ρίζα λουμινόλης η οποία εκπέμπει φως (χημειοφωταύγεια) το οποίο και μετράται. Παρουσία αντιοξειδωτικών, η χημειοφωταύγεια ελαττώνεται.⁵

6.4 ΠΟΙΕΣ ΕΙΝΑΙ ΟΙ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΧΟΥΝ ΤΑ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΓΙΑ ΝΑ ΕΙΝΑΙ ΔΡΑΣΤΙΚΑ

- Να είναι δραστικά και σταθερά σε μεγάλη περιοχή pH
- Να είναι διαλυτά στα λίπη που θα δράσουν
- Οι ενώσεις που σχηματίζονται από τις αντιδράσεις τους να είναι άοσμες, άχρωμες, μη τοξικές.
- Να είναι συμβατά χημικά με τα άλλα συστατικά και τα υλικά συσκευασίας.
- Να μην είναι τοξικά, ερεθιστικά .
- Να μην αποχρωματίζουν τα προϊόντα.³

Συνοπτικά τα αντιοξειδωτικά :

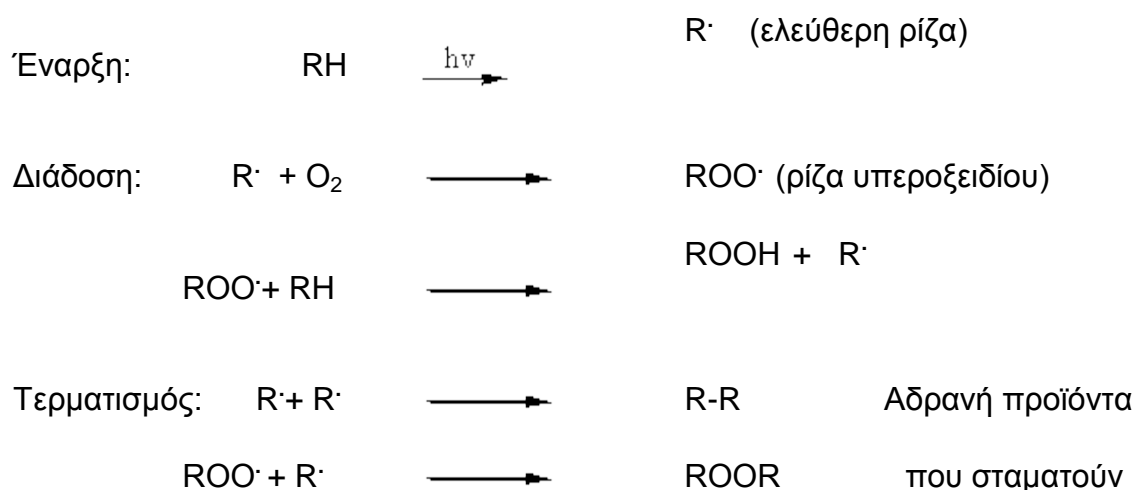
- Συμβάλλουν στην μείωση των αχνών γραμμώσεων και των ρυτίδων.
- Συμβάλλουν στην ομαλοποίηση του ρυθμού φυσικής απολέπισης του δέρματος.

- Συμβάλλουν στην προστασία του δέρματος από την ακτινοβολία UV και τις σχετιζόμενες με αυτή φλεγμονώδεις αντιδράσεις.
- Συμβάλλουν στην επιτάχυνση της διαδικασίας επούλωσης των πληγών του δέρματος.
- Συμβάλλουν στην πρόληψη και μείωση των ουλών.
- Η βιταμίνη C είναι απαραίτητη για την βιοσύνθεση του κολλαγόνου (συνδετικός ιστός του δέρματος) βοηθώντας το δέρμα να βελτιώσει την ελαστικότητά και σφριγηλότητά του.
- Η βιταμίνη C αναστέλλει την βιοσύνθεση της ελαστίνης και επομένως θα μπορούσε να είναι χρήσιμη στην μείωση της υπερβολικής συσσώρευσης ελαστίνης που παρατηρείται στο φωτο-γηρασμένο δέρμα.
- Η βιταμίνη E βοηθά το δέρμα να διατηρήσει την απαλότητα και λειότητα του.
- Η βιταμίνη C μειώνει την σύνθεση χρωστικής ουσίας συμβάλλοντας στο ξεθώριασμα των κηλίδων που σχετίζονται με την ηλικία.³³

6.5 Ο ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ

Η δράση των φαινολικών αντιοξειδωτικών οφείλεται στην εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών του τύπου R[•] και ROO[•] που δημιουργούνται από την αυτοξειδωση των λιπαρών ουσιών :

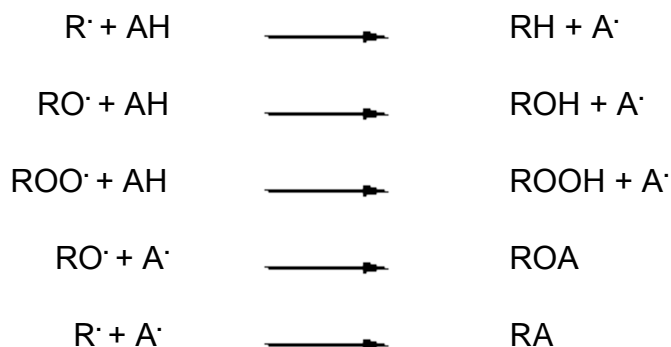
Αυτοξειδωση λιπών





* RH: υδρογονάνθρακας, κορεσμένα λιπαρά οξέα, εστέρας, αλδεΐδες.

Δράση αντιοξειδωτικών



*Τα αντιοξειδωτικά AH (φαινολικά) δίνουν άτομα υδρογόνου στις ελεύθερες ρίζες (τις ανάγουν) και τις μετατρέπουν σε αδρανείς ενώσεις. Τα φαινολικά αντιοξειδωτικά μιμούνται την δράση του φυσικού αντιοξειδωτικού βιταμίνη E ή τοκοφερόλη.³⁴

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο

ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ ΑΠΟ ΤΙΣ ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ

7.1 ΕΠΙΔΙΟΡΘΩΣΗ ΤΟΥ DNA ΑΠΟ ΕΝΖΥΜΑ

Η επιδιόρθωση των βλαβών του DNA από ηλεκτρονιόφιλες ουσίες, ελεύθερες ρίζες, μεταλαξιογόνες και επιγενετικές καρκινογόνες ουσίες είναι μεγάλης σημασίας για τους βιολογικούς οργανισμούς. Μερικές ομοιοπολικές μετατροπές στο DNA επιδιορθώνονται με ένζυμα, όπως η φωτολυάση DNA, η οποία κάνει εκτομή των γειτονικών πυριμιδινών που διμερίζονται από το υπεριώδες φως. Αρκετά πρόσθετα, όπως μεθυλομάδες που συνδέονται στην O6 θέση της γουανίνης, απομακρύνονται με την O6- αλκυλογουανινο-DNA-αλκυλοτρανσφεράση. Οι πιο σημαντικές βλάβες συμβαίνουν στις νουκλεοβάσεις και τα νουκλεοτίδια του DNA. Οι βλάβες αυτές απομακρύνονται με εκτομή. Μετά την εκτομή αντικαθίστανται το τμήμα με το ακριβές νουκλειοτίδιο με τη βοήθεια πολυμεράσης του DNA και συγκολλάται στη θέση της με λιγάση του DNA. Όταν οι αλλοιώσεις είναι ογκώδεις (όπως στα πρόσθετα ή σύμπλοκα, adducts, αφλατοξίνης ή αμινοφλουορενίου), τότε η επιδιόρθωση γίνεται

με νουκλεοτιδική-εκτομή (nucleotide-excision repair). Μία νουκλεάση του εξαρτάται από το ATP αναγνωρίζει την αλλοιωμένη έλικα του DNA και κάνει εκτομή νουκλεοτιδίων και από τις δύο πλευρές της αλλοίωσης μαζί με το πρόσθετο. Το χάσμα που δημιουργείται αποκαθίσταται με την εισαγωγή σωστού νουκλεοτιδίου από πολυμεράση και λιγάση του DNA. Η δράση της εκτομής νουκλεοτιδίων του DNA μπορεί να πιστοποιηθεί με την ανίχνευση (HPLC) αλλοιωμένων δεοξυνουκλεοτιδίων στα ούρα. Η επιδιόρθωση με εκτομή έχει εξαιρετική ικανότητα και μικρό λάθος, περίπου 1 βάση σε 10⁶ βάσεις που επιδιορθώνονται. Επιδιόρθωση με ανασυνδυασμό (recombination repair) είναι μία ακόμη επιδιορθωτική τεχνική του DNA όταν αποτύχει η επιδιόρθωση εκτομής πριν την αντιγραφή του DNA. Η διεργασία αυτή επιδιορθώνει διπλόκλωνες θραύσεις (double-strand breaks).³⁵

7.2 Η ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΕΙΔΩΝ ΟΞΥΓΟΝΟΥ ΚΑΙ Η ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ

Λόγω της μεγάλης δραστικότητας και επίδρασης των ΔΕΟ στα βιολογικά συστήματα δεν είναι περίεργο το γεγονός ότι η φυσική επιλογή βρήκε τρόπους για να εκμεταλλευτεί τη δράση τους αυτή προς όφελος των οργανισμών. Έτσι, είναι γνωστό ότι ο οργανισμός μας χρησιμοποιεί το οξυγόνο για την καύση των τροφών και την παραγωγή της ενέργειας που χρειάζεται για τη λειτουργία του. Αυτό λαμβάνει χώρα μέσα στα μιτοχόνδρια των κυττάρων με μία διαδικασία μεταφοράς ηλεκτρονίων που ονομάζεται οξειδωτική φωσφορυλίωση, κατά την οποία παράγονται ΔΕΟ ως προϊόντα αναγωγής του οξυγόνου, με σκοπό την παραγωγή ATP, του μορίου δηλαδή που χρησιμοποιείται για την αποθήκευση μεγάλων ποσών ενέργειας. Οι ελεύθερες ρίζες είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας των αμυντικών συστημάτων του οργανισμού μας. Βασικό στοιχείο της άμυνας του οργανισμού έναντι παθογόνων μικροοργανισμών είναι τα μακροφάγα κύτταρα τα οποία κυκλοφορούν στο σώμα μας και εξουδετερώνουν βακτήρια και άλλους μικροοργανισμούς με μηχανισμό που περιλαμβάνει τη δημιουργία ΔΕΟ. Το ήπαρ χρησιμοποιεί επίσης την ελεγχόμενη παραγωγή ελευθέρων ριζών με σκοπό την αποτοξίκωση, δηλαδή τη μείωση της τοξικότητας ορισμένων ουσιών με χημικές μεταβολές που οδηγούν είτε σε ενώσεις με μικρότερη τοξικότητα είτε στην ταχύτερη απομάκρυνση τους από τον

οργανισμό.

Τα ΔΕΟ παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην κυτταρική σηματοδότηση. Έτσι ο οργανισμός χρησιμοποιεί τη δημιουργία και απελευθέρωση ΔΕΟ για να στέλνει ρυθμιστικά σήματα είτε μέσα στα κύτταρα (ενδοκυτταρική σηματοδότηση) είτε από το ένα κύτταρο (διακυτταρική σηματοδότηση) στο άλλο με σκοπό τον έλεγχο της λειτουργίας τους.

Η χαρακτηριστική ιδιότητα των ελευθέρων ριζών, δηλαδή η μεγάλη τους δραστηριότητα, η οποία έχει ως αποτέλεσμα σε πολλές περιπτώσεις τη δημιουργία κυτταρικών βλαβών, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για θεραπεία και ιδιαίτερα στην περίπτωση του καρκίνου. Η ραδιοθεραπεία, αποτελεί την πλέον γνωστή μορφή θεραπείας του καρκίνου με τη βοήθεια ιοντίζουσας ακτινοβολίας (ακτίνες-Χ, ακτίνες-γ, σωματιδιακή ακτινοβολία). Η ακτινοβόληση δημιουργεί τεράστιες ποσότητες ΔΕΟ στην περιοχή των καρκινικών όγκων (ο ιστός-στόχος) τα οποία και καταστρέφουν τα καρκινικά κύτταρα. Λόγω όμως της μη αποτελεσματικής στόχευσης, τις περισσότερες φορές η ακτινοβολία καταστρέφει μαζί με τα καρκινικά και υγιή κύτταρα. Μία άλλη μορφή ραδιοθεραπείας χρησιμοποιεί ραδιοσημασμένα αντισώματα (ραδιοανοσοθεραπεία) τα οποία στοχεύουν επακριβώς μόνο πρωτεΐνες των καρκινικών κυττάρων, στα οποία και αποδεσμεύουν την απαραίτητη ακτινοβολία που θα τα καταστρέψει.

Μία άλλη μεθοδολογία με την οποία επιτυγχάνουμε θεραπευτική δράση με τη Βοήθεια των ΔΕΟ αποτελεί και η φωτοδυναμική θεραπεία (PDT)³⁶, ο πλέον γνωστός τύπος φωτοχημειοθεραπείας, η οποία χρησιμοποιεί το υπεριώδες, ορατό και υπέρυθρο φως παράλληλα με τη χορήγηση ορισμένων χημικών ενώσεων γνωστών ως φωτοευαισθητοποιητών, όπως οι πορφυρίνες, συστατικό της αιμοσφαιρίνης. Κατά την PDT θεραπεία του καρκίνου, ο φωτοευαισθητο-ποιητής που εισέρχεται στα καρκινικά κύτταρα, απορροφά ενέργεια από τα φωτόνια και στη συνέχεια μεταφέρει την ενέργεια αυτή σε γειτονικά μόρια οξυγόνου δημιουργώντας έτσι οξυγόνο απλής κατάστασης (δραστικό οξυγόνο) και ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Τα ΔΕΟ αυτά είναι υπεύθυνα για την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Μία παρόμοια μέθοδος για τη θεραπεία του καρκίνου, ονομάζεται ηχοδυναμική θεραπεία³⁷ και χρησιμοποιεί την ενέργεια υπερήχων, οι οποίοι κατευθύνονται στην εστία του όγκου όπου και ενεργοποιούν ορισμένα φάρμακα-ηχοευαισθητοποιητές. Κατά τη διαδικασία της ηχοευαισθητοποίησης παράγονται επίσης ελεύθερες ρίζες και ΔΕΟ στα οποία

οφείλεται η αντικαρκινική δράση των υπερήχων. Στο πλαίσιο της χρησιμοποίησης των ΔΕΟ για τη θεραπεία του καρκίνου έχει αρχίσει να μελετάται πρόσφατα, η χρήση κατάλληλων χημικών ενώσεων που ονομάζονται προφάρμακα (prodrugs). Οι ενώσεις αυτές, όπως το ινδολο-3-οξικό οξύ -η ένωση αυτή είναι φυτική ορμόνη- ενεργοποιούμενες κατάλληλα σε καρκινικούς στόχους από το ένζυμο υπεροξειδάση, παράγουν ελεύθερες ρίζες οι οποίες έχουν κυτταροτοξική δράση.⁵

7.3 ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ ΑΠΟ ΤΙΣ ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ

Οι κρέμες αντιγήρανσης περιέχουν αντιοξειδωτικές ουσίες, οι οποίες καταστρέφουν τις ελεύθερες ρίζες που είναι υπεύθυνες για την γήρανση του δέρματος. Οι αντιοξειδωτικές ουσίες που περιέχονται στις κρέμες αντιγήρανσης είναι η βιταμίνη C, η βιταμίνη A (ρετινόλη, ρετιναλδεύδη), η βιταμίνη E, τα υδροξυοξέα (AHA) και τέλος τα βιοφλαβονοειδή. Ειδικά, η βιταμίνη CB στην ενεργή μορφή της, δηλαδή το LB ασκορβικό οξύ B, αποτελεί ένα από τα κύρια αντιοξειδωτικά μόρια, ενώ είναι επίσης απαραίτητη για την σύνθεση κολλαγόνου, τον καταβολισμό της τυροσίνης και την ενεργοποίηση αρκετών ορμονών. Χρησιμοποιείται στις κρέμες σε συγκέντρωση 35%, ενώ δρα συνεργικά, με τα ρετινοειδή. Τα ρετινοειδή βελτιώνουν την ποιότητα του δέρματος με τρεις τρόπους : δρουν στο τραχύ δέρμα, βελτιώνοντας το μέσω της εναπόθεσης γλυκοζαμινογλυκανών στην επιδερμίδα (υαλουρονικό οξύ), δρουν στις ηλιακές φακίδες (καφέ κηλίδες), που μέσω της δράσης της στην τυροσινάση εξαλείφονται τα γεμάτα μελανίνη κερατινοκύτταρα, δρουν στις ρυτίδες, οι οποίες βελτιώνονται λόγω της συσσώρευσης κολλαγόνου (I, III, VII). Η συγκέντρωση ρετινόλης σε μία κρέμα φθάνει το 1%. Η βιταμίνη E είναι το αφθονότερο ενδογενές λιποδιαλυτό αντιοξειδωτικά και η α- τοκοφερόλη είναι η βιολογικά ενεργότερη μορφή. Μελέτες έχουν αποδείξει πως σε συγκέντρωση 0,2-2,0%, προστατεύει από τα κλινικά σημεία της φωτογήρανσης (σχηματισμό ρυτίδων, τραχύτητα δέρματος, εφηλίδες).

Το οξέα, που προέρχονται από φυσικές ουσίες, όπως γάλα (γαλακτικό οξύ), φρούτα (κιτρικό οξύ), ζάχαρη (γλυκολικό οξύ), ενισχύουν την σύνθεση των γλυκοζαμινογλυκανών βελτιώνοντας τον συνδετικό ιστό του δέρματος (κολλαγόνο), ενώ ταυτόχρονα μειώνει τις καφέ κηλίδες. Ιστολογικά μετά από 6 μήνες χρήσης κρεμών υδροξυοξέων με συγκέντρωση 25% σε γλυκολικό ή κιτρικό οξύ

παρατηρήθηκε αύξηση της αντοχής της επιδερμίδας κατά 25%, αύξηση της παραγωγής κολλαγόνου και βλενοπολυσακχαριτών και βελτίωση της ποιότητας των ελαστικών ινών. Τέλος τα βιοφλαβονοειδή είναι συμπλέγματα βιταμίνης Β. Είναι παράγωγα αναγκαία στην διατήρηση της ακεραιότητας των αγγείων και ανευρίσκονται σε ποικίλα φυτά και ειδικότερα στο κίτρο, πορτοκάλι, λεμόνι κλπ. Δρουν ως αντιοξειδωτικά μόρια. Η κρέμα αντιγήρανσης έχει θέση μετά την ηλικία των 30 ετών και ανάλογα πάντα με το βαθμό τόσο της ενδογενούς φυσιολογικής γήρανσης, δηλαδή πως είναι γενετικά καθορισμένο να γεράσει το δέρμα, όσο και της εξωγενούς γήρανσης φωτογήρανσης, δηλαδή πως έχει συμπεριφερθεί το δέρμα σε ήλιο, χημικούς ρύπους, κάπνισμα και αν χρησιμοποιεί αντιηλιακό.³⁸

7.4 ΟΙ ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΤΑΠΟΛΕΜΗΣΗ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ

Οι βιταμίνες είναι οργανικές ενώσεις απαραίτητες για την κανονική αύξηση και διατήρηση των ζώντων οργανισμών, που δεν είναι σε θέση να συνθέσουν. Οι βιταμίνες δρουν σε ελάχιστες ποσότητες, δεν αποδίδουν ενέργεια στον οργανισμό και δεν χρησιμοποιούνται από τον οργανισμό στη σύνθεση οικοδομικών συστατικών του οργανισμού. Επίσης οι βιταμίνες διακρίνονται ανάλογα με τη διαλυτότητα τους, σε υδατοδιαλυτές και λιποδιαλυτές. Οι πρώτες διαλύονται στο νερό και οι άλλες στα λίπη και τους διαλύτες τους.³⁹

7.4.1 Βιταμίνη Α: Η βιταμίνη Α (ρετινόλη) αποτελεί μη ενζυματικής φύσης αντιοξειδωτικό το οποίο δεσμεύει τις υπεροξυλικές και θειικές επιβλαβείς ρίζες, διαδραματίζοντας κάποιο ρόλο στην πρόληψη πολλών ασθενειών όπως ο καρκίνος. Προστατεύει τις κυτταρικές μεμβράνες και την LDL, έναντι στο οξειδωτικό στρες. Στα βιολογικά συστήματα, η βιταμίνη Α αλληλεπιδρά με τη βιταμίνη Ε, με σκοπό την αποτελεσματική άμυνα έναντι της οξειδωσης. Ακόμη μελέτες αποδεικνύουν ότι προλαμβάνει και θεραπεύει τη φωτογήρανση που διεγείρεται από την UV ακτινοβολία.

7.4.2 Βιταμίνη Β1(θειαμίνη) : Η θειαμίνη στην τριφωσφορική της μορφή (TDP) αποτελεί ένα σημαντικό συνένζυμο για την τρανσκετολάση (TK), την πυροσταφυλική δευδρογενάση, την α-κετογλουταρική δευδρογενάση και το σύμπλοκο της α-

κετογλουταρικής δευδρογενάσης με διακλαδισμένη αλυσίδα. Τα ένζυμα αυτά συμμετέχουν στην διατήρηση των επιπέδων της NADPH και στον μεταβολισμό των υδατανθράκων στο κύτταρο. Τα παράγωγα της αντίδρασης αυτής μεθυλ – γλυοξαλ (methylglyoxal) και γλυοξαλ (glyoxal) είναι ενδογενή τοξικά παράγωγα, καρκινογόνα, διεγέρτες των όγκων και έχουν άμεσες μεταλλαξιόνες ιδιότητες σε πολλά κύτταρα. Έχει δειχθεί ότι η συσσώρευση αυτών των τοξικών παραγώγων μπορεί να προληφθεί από τη θειαμίνη. Τα δύο αυτά παράγωγα αποτοξινώνονται ενδογενώς από το σύστημα δεοξυλασών υπό την παρουσία GSH, και από την οικογένεια των ενζύμων οξειδοορεδοκτάσης. Τα ένζυμα αυτά βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα και απαιτούν για να δράσουν ως συνένζυμα NADPH ή NADH. Κάτω από συνθήκες οξειδωτικού στρες οι συγκεντρώσεις της GSH μειώνονται, γεγονός που επηρεάζει αρνητικά τον αποτοξινωτικό μηχανισμό των δεοξυλασών. Από την άλλη ο μεταβολισμός της θειαμίνης επηρεάζει αυτό το μηχανισμό μέσω της έμμεσης παρέμβασής του στη βιοχημική πορεία των ενζύμων της οξειδοορεδοκτάσης. Έλλειψη συνεπώς θειαμίνης μπορεί να οδηγήσει σε ελλιπή επίπεδα NADPH, που οδηγούν σε μείωση των συγκεντρώσεων GSH. Συνεπώς, το οξειδωτικό στρες μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις θειαμίνης, αλλά επίσης όταν το οξειδωτικό στρες συνδυάζεται με ελλιπή επίπεδα θειαμίνης μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση ενδογενών κυτταροτοξικών, γονιδιοτοξικών και καρκινογενετικών παραγόντων.

7.4.3 Βιταμίνη 12 : Η βιταμίνη B12 απαιτείται για την παραγωγή των ερυθρών και λευκών κυττάρων του αίματος και των αιμοπεταλίων, η παραγωγή των οποίων είναι απαραίτητη για την σωστή λειτουργία των κυττάρων, και το μεταβολισμό των θρεπτικών συστατικών που είναι απαραίτητα για την κυτταρική ανάπτυξη. Επίσης, είναι ζωτικής σημασίας για την ανακύκλωση ορισμένων ενζύμων που διατηρούν την υγεία του αίματος, των νεύρων και άλλων κυττάρων. Επιπρόσθετα, βοηθά το μεταβολισμό των πρωτεϊνών, των λιπών και των υδατανθράκων. Μπορεί επίσης να διεγείρει την όρεξη στα παιδιά. Η βιταμίνη B 12 συνεργάζεται με το φολικό οξύ και τη βιταμίνη B6 ώστε να διατηρείται το αμινοξύ ομοκυστεΐνη σε χαμηλά επίπεδα στο αίμα. Συγκεκριμένα, στους ανθρώπους η βιταμίνη B12 αποτελεί συμπαραγόντα δύο ενζύμων της συνθάσης της μεθειονίνης και της μεθυλμαλονυλ -coA μουτάσης. Ελλιπή επίπεδα B12 στο αίμα, οδηγεί σε μειωμένη δραστηριότητα αυτών των ενζύμων, με αποτέλεσμα ατελή αναγέννηση της μεθειονίνης από την ομοκυστεΐνη,

που οδηγεί σε συσσώρευση της ομοκυστεΐνης στο αίμα, βλάβη στον κύκλο της μεθυλίωσης και σε εξασθένηση της βιοσυνθετικής πορείας του DNA. Αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης σχετίζονται με την ασθένεια του Alzheimer, του Parkinson, το οξειδωτικό στρες, την οστεοπόρωση, και σχετίζονται με αυξημένο ρίσκο για καρδιακές παθήσεις και έμφραγμα.

7.4.4 Βιταμίνη 2: Η βιταμίνη B2 είναι μια ζωτική βιταμίνη για το σχηματισμό του FAD και του FMN, τα οποία είναι απαραίτητα για το μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών και καθιστούν την ενέργεια διαθέσιμη στο σώμα. Η βιταμίνη B2 είναι επίσης σημαντική για τη διατήρηση του μεταβολισμού σε καλή κατάσταση και για την υγιή και σωστή λειτουργία του καρδιαγγειακού και νευρικού συστήματος. Συμμετέχουν στην αναπνευστική αλυσίδα των μιτοχονδρίων και συνεπώς στην παραγωγή ελευθέρων ριζών, καθώς και στο αμυντικό σύστημα του οργανισμού. Συγκεκριμένα, προστατεύει έναντι της καταστροφής που προκαλούν οι ελεύθερες ρίζες και είναι γνωστό ότι από τη θειαμίνη εξαρτάται η ακετυλίωση (σύζευξη των τοξινών με το ακετυλ-CoA), ένα στάδιο της φάσης II του συστήματος αποτοξίνωσης του ήπατος, σημαντικό για τη διατήρηση της καλής λειτουργίας του οργανισμού. Το ένζυμο NADPH κυτοχρωμική P 450 ρεδοκτάση και η συνθάση του νιτρικού οξέος είναι τυπικά μέλη της οικογένειας των πρωτεϊνών FAD και FMN. Το σύστημα P450 αποτελεί σημαντικό αποτοξινωτικό μηχανισμό του σώματος.

7.4.5 Βιταμίνη 3 (νιασίνη): Η βιταμίνη B3 είναι ζωτικής σημασίας για την απελευθέρωση της ενέργειας στους ιστούς και τα κύτταρα, δεδομένου ότι βοηθά στη διαμόρφωση των συνενζύμων NAD και NADP, τα οποία εμπλέκονται στην διαδικασία απελευθέρωσης της ενέργειας από τα τρόφιμα. Συμμετέχουν στην αναπνευστική αλυσίδα των μιτοχονδρίων και συνεπώς στην παραγωγή ελευθέρων ριζών, καθώς και στο αμυντικό σύστημα του οργανισμού. Συγκεκριμένα, τα συνένζυμα αυτά αποτελούν απαραίτητα συμπράγοντα σε πολλές ενζυμικές αντιδράσεις οι οποίες είναι σημαντικές για την εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών. Παραδείγματος χάρη, συμμετέχουν στη συνεργηστική αλληλεπίδραση της βιταμίνης E, της βιταμίνης C και της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης κατά την απενεργοποίηση των ελευθέρων ριζών, καθώς και στις βιοχημικές πορείες της γλουταθειόνης και των σχετικών με την σύζευξη της γλουταθειόνης ενζύμων κατά τη φάση II του συστήματος αποτοξίνωσης,

εφόσον το NADH μαζί με το NAD είναι απαραίτητα συνένζυμα για τη λειτουργία της ρεδοκτάσης της γλουταθειόνης, του σημαντικότερου ενζύμου για την αναγέννηση της γλουταθειόνης. Το νιασιναμίδιο έχει διαπιστωθεί επίσης ότι, βελτιώνει σημαντικά την εμφάνιση της επιδερμίδας. Συγκεκριμένα, οδηγεί σε μείωση των λεπτών γραμμών και ρυτίδων, των υπερμελαγχρωματικών κηλίδων, και της ωχρότητας της επιδερμίδας. Ακόμη έχει δειχθεί ότι βελτιώνει την ελαστικότητα του ιστού.

7.4.6 Βιταμίνη 5(πανθενόλη) : Η βιταμίνη B5 είναι απαραίτητη για το σχηματισμό του συνενζύμου A και της ακυλο-μεταφορικής πρωτεΐνης, τα οποία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην απελευθέρωση της ενέργειας από τα λίπη, τις πρωτεΐνες και τους υδατάνθρακες. Το παντοθενικό οξύ(B5) είναι θεμελιώδες για τη λειτουργία του επιθηλίου. Τοπικά η δεξπανθενόλη, το σταθερό αλκοολικό ανάλογο του παντοθενικού οξέος, δρα ως υγραντικό, βελτιώνει την ενυδάτωση της κεράτινης στιβάδας, μειώνει την απώλεια της υγρασίας διαμέσου της επιδερμίδας, και διατηρεί την ελαστικότητα και την απαλότητα του δέρματος. Επίσης, ενεργοποιεί τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών, βελτιώνοντας την επούλωση των ουλών. Έχει δειχθεί ότι προσδίδει αντιφλεγμονώδεις δραστηριότητες μειώνοντας το ερύθημα που προκαλείται από την UV ακτινοβολία.

7.4.7 Βιταμίνη 6(πυριδοξίνη): Η B6 μεταβολίζει τις πρωτεΐνες, τα λίπη και τους υδατάνθρακες, διαμορφώνει ορμόνες για την αδρεναλίνη και την ινσουλίνη και είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της υγείας του νευρικού συστήματος. Απαιτείται επίσης για το σχηματισμό της αιμογλοβίνης στα ερυθροκύτταρα και των αντισωμάτων που βοηθούν στην καταπολέμηση των μολύνσεων. Η βιταμίνη B6 χρησιμοποιείται στη σύνθεση του RNA και του DNA και απαιτείται για την παραγωγή του υδροχλωρικού οξέος. Βοηθά επίσης στη ρύθμιση των σωματικών υγρών. Επίσης, το ένζυμο N-(4 πυριδοξυμεθυλεν)-I-σερίνη(PYSer), που προέρχεται από την πυριδοξίνη παρέχει αντιοξειδωτικές δραστηριότητες περιορίζοντας την παραγωγή των δραστικών ειδών μορίου οξυγόνου που καταλύονται από το σίδηρο, δεσμεύοντας το σίδηρο. Η δράση αυτή φαίνεται ότι προστατεύει το δέρμα από την φωτοκαταστροφή που προκαλεί η UV-B ακτινοβολία. Η βιταμίνη B6, το φολικό οξύ και η βιταμίνη B12 απαιτούνται για το μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης δρώντας ως συμπαραγοντες για την συνθάση της μεθειονίνης(B12), τη συνθάση της κυσταθειόνης(B6), και την κυσταθειονάση(B6). Οι

βιταμίνες αυτές διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη μείωση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης στο αίμα. Αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο αίμα συνδέονται με οξειδωτικό στρες, αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιακών παθήσεων και εμφράγματος και ασθενειών όπως η νόσος του Alzheimer, το Parkinson και η οστεοπόρωση.

7.4.8 Βιταμίνη C (ΑΣΚΟΡΒΙΚΟ ΟΞΥ) : Η βιταμίνη C είναι ισχυρά αντιοξειδωτική και προστατεύει τα κύτταρα από την καταστροφή των ελευθέρων ριζών , επομένως μπορεί να προστατεύσει το σώμα από πολλές μορφές καρκίνου και βοηθά στην πρόληψη του οξειδωτικού στρες . Το ασκορβικό οξύ δρα ως απαραίτητος συμπαραγόντας για αρκετά ένζυμα που καταλύουν αντιδράσεις υδροξυλίωσης. Συνεργάζεται με τη βιταμίνη E για την αναγέννηση της α -τοκοφερόλης, από τις α-τοκοφερολικές ρίζες, στις μεμβράνες και τις λιποπρωτεΐνες . Πέρα από το ρόλο του ως ενζυμικού συμπαραγόντα, μια άλλη σημαντική λειτουργία του ασκορβικού οξέος είναι η δράση του ως αντιοξειδωτικό κλειδί για τη διάσπαση αλυσιδωτών αντιδράσεων στην υδατική φάση . Είναι επίσης ζωτικής σημασίας για το σχηματισμό και τη συντήρηση του κολλαγόνου(το κύριο συστατικό του δέρματος για υγιές δέρμα) και φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο επίσης, στη ρύθμιση της μεταγραφής των γονιδίων του κολλαγόνου τύπου I και II . Ακόμη έχει δειχθεί ότι παρέχει φωτοπροστατευτικές ιδιότητες και μειώνει τη φωτοκαταστροφή στο ανθρώπινο δέρμα.

7.4.9 Βιταμίνη D (ΕΡΓΟΚΑΛΣΙΦΕΡΟΛΗ) : Το δέρμα αποτελεί την κυριότερη πηγή βιταμίνης D . Η βιταμίνη D και το ασβέστιο, αλληλεπιδρούν και συμμετέχουν στη ρύθμιση διαδικασιών του δέρματος, όπως η εκβλάστηση και η διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων. Οι διαδικασίες αυτές αποτελούν στενά ελεγχόμενες διαδικασίες κρίσιμης σημασίας για τη διατήρηση των λειτουργιών της επιδερμίδας, συμπεριλαμβανομένου του φραγμού έναντι των εξωγενών προσβολών και των ενδογενών απωλειών. Πιστεύεται ότι η βιταμίνη D διεγείρει την διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων και με αυτό τον τρόπο προλαμβάνει την ανάπτυξη του καρκίνου του δέρματος .

7.4.10 Βιταμίνη E (ΤΟΚΟΦΕΡΟΛΗ) : Η βιταμίνη E είναι ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό που βοηθά στην εξουδετέρωση των καταστρεπτικών ελευθέρων ριζών, και αποτρέπει τη διάσπαση των πολυακόρεστων ελαίων . Οι τοκοφερόλες (μορφές της βιταμίνης E), αντιδρούν με τις υπεροξειδικές ρίζες ταχύτερα από ότι τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και συνεπώς δρουν διακόπτοντας την αλυσιδωτή αντίδραση της υπεροξειδωσης των λιπιδίων. Η οξειδωμένη μορφή της βιταμίνης E μπορεί να αναχθεί από την γλουταθειόνη ή το ασκορβικό οξύ . Αυξημένη έκφραση των MMP-1 στο mRNA, έχει ως αποτέλεσμα τον εκφυλισμό του κολλαγόνου στο δέρμα και επακόλουθα το σχηματισμό ρυτίδων . Οι βιταμίνες E και C, φαίνεται ότι προστατεύουν έναντι των MMP-1 που διεγείρονται από την UVA ακτινοβολία, προσφέροντας φωτοπροστατευτικές ιδιότητες στο δέρμα και μειώνοντας την οξειδωτική καταστροφή του . Τέλος, η βιταμίνη E παρέχει στο δέρμα φωτοπροστατευτικές ιδιότητες .

7.4.11 Βιταμίνη K : Η βιταμίνη K είναι ζωτικής σημασίας για το σχηματισμό διάφορων πρωτεϊνών, αποκαλούμενων ως « παράγοντες πήξης», οι οποίοι ρυθμίζουν την πήξη του αίματος μέσα στο σώμα. Επίσης, απαιτείται για το σχηματισμό μερικών πρωτεϊνών που είναι σημαντικές για την σωστή μεταλλοποίηση των οστών και την υγεία των δοντιών.^{33,40}

ΕΠΙΛΟΓΟΣ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Κλείνοντας, πρέπει να αναφερθεί ότι η γήρανση του δέρματος μπορεί να είναι ένα φαινόμενο ανεπιθύμητο για τους ανθρώπινους οργανισμούς αλλά είναι και κάτι μη αναστρέψιμο. Ίσως αυτό να οφείλεται στο γεγονός ότι εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, αλλά και λόγω του ότι είναι κάτι φυσικό και επόμενο γενετικά. Παρόλα αυτά, υπάρχουν διάφοροι τρόποι πρόληψης και αντιμετώπισης κάποιων εξωγενών παραγόντων. Είτε φυσικοί, είτε τεχνητοί, ανάλογα με το αίτιο το οποίο είναι υπεύθυνο για τις διάφορες φθορές του δέρματος που το κάνουν να φαίνεται γερασμένο. Σε αυτή την περίπτωση ,μιλάμε για πρόωρη γήρανση. Όσο αφορά αυτό το είδος γήρανσης, είναι επιλογή των ανθρώπων να περιποιούνται και να προστατεύουν ανάλογα το δέρμα τους ώστε να επιτευχθεί η όσο το δυνατόν καλύτερη πρόληψη. Στην περίπτωση που η φυσιολογική φθορά επέρχεται και δεν εξαρτάται τόσο από τους εξωτερικούς παράγοντες(ήλιος, κάπνισμα, αλκοόλ, κακός τρόπος ζωής), αλλά και το γενετικό υλικό των ανθρώπων, δεν υπάρχει κάποια ουσιαστική και μόνιμη επέμβαση ώστε να την εμποδίσει. Εξετάζοντας όμως τις εσωτερικές διαδικασίες και τους μηχανισμούς που ενεργοποιούνται πριν και κατά τη διαδικασία της γήρανσης δίνονται κάποιες λύσεις που δίνουν απάντηση για την αναστολή –παράταση αυτού του φαινομένου ή ακόμα και την απενεργοποίηση κάποιων μηχανισμών.

Στις ημέρες μας όμως δεν συμβιβάζομαστε εύκολα με τη φυσική εξέλιξη, και όχι μόνο δεν προστατεύουμε το δέρμα μας αλλά επεμβαίνουμε με όσο πιο αφύσικα και ξένα για τον οργανισμό μας σκευάσματα. Ίσως σε αυτό να παίζει ρόλο και το βιοτικό ποιοτικά επίπεδο που είναι αρκετά χαμηλό, είμαστε καθημερινά εκτεθειμένοι σε καταστάσεις όπως άγχος και περιτριγυρισμένοι από ένα περιβάλλον αρκετά ανθυγιεινό(ρύποι) που συμβάλλουν όλο και περισσότερο στην πιο εύκολη και γρήγορη επίτευξη των μηχανισμών και αντιδράσεων που καταλήγουν στη γήρανση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Δερβίσογλου Κυριακή, *Αισθητική Προσώπου II*, 2002, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ, ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ (16)
2. Δραζινάκη –Πετρίδη Μάγδα, *Ελεύθερες ρίζες : ο καταστροφικός ρόλος στο δέρμα*, 20/1/2011, ανακτήθηκε από: <http://www.advancehealth.gr/el/sections/2articles/832-eleutheres-rizes-o-katastrophikos-rolos-tous-sto-derma>
3. Αναγνώστης Σ. Βεγκος, *ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΙΑ*, 2004, Interbooks, Αθήνα
4. Νατάσα Αστρίτη, *ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ ΚΑΙ ΔΕΡΜΑ*, (χ.χ), ανακτήθηκε από : <http://www.mybeutynet.gr/eleytheres-rizes/eleytheres-rizes-kai-derma>
5. Θεόδωρος Γ. Σωτηρούδης, *Ελεύθερες Ρίζες, Αντιοξειδωτικά και Υγεία*, (χ.χ.), Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, ανακτήθηκε από : <http://helios-eie.ekt.gr/EIE/bitstream/10442/535/1/M01.036.18.pdf>, (208-210)
6. ΜΠΟΜΠΑΪ ΜΠΕΡΛΙΝΑ, *Επίδραση άσκησης υπεραντοχής στην ανάπτυξη οξειδωτικού στρες και αντιοξειδωτικής ικανότητας*, (χ.χ.), ανακτήθηκε από: <http://estia.hua.gr:8080/dspace/bitstream/123456789/502/1/mpompai.pdf>
7. Πέτρος Μουσκίδης, *ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ*, 14/07/2011, ανακτήθηκε από : <http://www.chemist.gr/2011/07/5706/> (πηγή:thesecretrealthruth.blogspot.com)
Free radical damage, 2006 Skintactix, ανακτήθηκε από : http://www.skintactix.com/Free_radical_damage.htm
- Φωτεινή Βασιλοπούλου, *Anti-aging: Η νεότητα δεν είναι ηλικία, είναι τρόπος ζωής* (χ.χ.), ανακτήθηκε από: <http://archive.in.gr/Reviews/placeholder.asp?lngReviewID=103045&lngchapterID=-1&lngItemID=103073>
8. Ε.Χ. Ντουνούση, Κ.Χ. Σιαμόπουλος, *Οξειδωτικό Στρες, μηχανισμοί δράσης, και ο ρόλος τους στη χρόνια νεφρική νόσο*, 2009, ανακτήθηκε από: http://www.nephrology.uoi.gr/files/publications/greek/125_Dounousi_EIINephrol_2009.pdf
9. Wikipedia, 26/5/2014, ανακτήθηκε από: <http://el.wikipedia.org/wiki/Κολλαγόνο>

10. Γεωργιλέ Μαρία, Διπλωματική εργασία <<ΒΙΟΪΛΙΚΑ ΣΤΑ ΤΕΧΝΗΤΑ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΑΚΡΙΒΕΙΑΣ ΤΩΝ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΩΝ>>, Αθήνα 2007, ανακτήθηκε από :
<http://nemertes.lis.upatras.gr/jspui/bitstream/10889/692/1/%CE%A0%CE%9B%CE%97%CE%A1%CE%95%CE%A3%20%CE%9A%CE%95%CE%99%CE%9C%CE%95%CE%9D%CE%9F.pdf>
11. Dr.Diana Howard, *What Causes Skin Aging*, (n.d.),ανακτήθηκε από :
http://www.dermalinstitute.com/us/library/23_article_What_Causes_Skin_Aging_.html
12. R.B. Woodward, *Οργανική Χημεία*,(χ.χ), ανακτήθηκε από :
http://www.aua.gr/gr/dep/gen/ximia/organ_fyt_zoi_Haroutounian.pdf
13. ΑΘ.Π. ΒΑΛΑΒΑΝΙΔΗΣ, *ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ ΣΤΗΝ ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ*, Αθήνα 2006, ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ανακτήθηκε από :
<http://www.eeeros.gr/eBOOK.pdf> , (70-80)
14. ΑΘ.Π. ΒΑΛΑΒΑΝΙΔΗΣ, *ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ ΣΤΗΝ ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ*, Αθήνα 2006, ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ανακτήθηκε από :
<http://www.eeeros.gr/eBOOK.pdf> ,(214)
15. Adomas Urbanavicius, *Free radical Damages in Proteins*, (n.d.) ,ανακτήθηκε από:
http://www.cryst.bbk.ac.uk/pps97/assignments/projects/adomas/Free_Radical_Damages_In_Proteins.html
16. Dizdaroglu M. *Chemistry of free radical damage to DNA and nucleoproteins*. In:Halliwell B, Aruoma OI, eds. *DNA and Free Radicals*. Ellis Horwood Ltd, Chichester, 1993:19-39. (ΚΕΦ 4.5)
17. Cerutti PA. *Prooxidant states and tumor promotion*. *Science* 1985
18. Steenken S. *Purine base, nucleosides, and nucleotides: aqueous solution redox chemistry and transformation reactions of their radical cations and e- and OH adducts*. *Chem Rev* 1989
19. Cerutti PA. *Oxy-radicals and cancer*. *Lancet* 1994
20. Burton RH, Alliangana D, Gill V. *Endogenously generated active oxygen species and cellular glutathione levels in relation to BHK-21 cell proliferation*. *Free Rad Res* 1994(ΚΕΦ 4.5β)
21. Hu JJ, Dubin N, Kurland D, Ma B-L, Roush GC. *The effects of hydrogen peroxide on DNA repair activities*. *Mutat Res* 1995(ΚΕΦ 4.5β)

22. Ischiropoulos H, Zhu L, Chen J, Tsai M, Martin J, Smith C, Beckman JS. Peroxynitrite-mediated nitration of tyrosine catalyzed by superoxide dismutase. *Arch Biochem Biophys* 1992(KEΦ 4.5β)
23. Schreck R, Albermann K, Bauerle PA. Nuclear factor κB: an oxidative stressresponsive transcription factor of eukaryotic cells. *Free Rad Res Commun* 1992(KEΦ 4.5γ)
24. Stevenson MA, Pollock SS, Coleman CN, Calderwood SK. X-irradiation, phorbol esters, and H₂O₂ stimulated nitrogen-activated pro NIH-373 cells through the formation of reactive oxygen intermediates. *Cancer Res* 1994(KEΦ 4.5γ)
25. Dizdaroglu M, Bergtold DS. Characterization of free-radical-induced base damage in DNA at biologically relevant levels. *Anal Biochem* 1986(KEΦ 4.7)
26. Teoule R. Radiation-induced DNA damage and its repair. *Int J Radiat Biol* 1987
27. Teoule R, Cadet J. Radiation-induced degradation of the base component in DNA and related substances-final products. In: Huttermann J, Kohnlein W, Teoule R, Bertinchamps AJ, eds. *Effects of Ionizing Radiation on DNA*. Springer, New York, 1978
28. Anthony S. Weiss, *The Science of Elastin*, (n.d.), ανακτήθηκε από : http://www.elastagen.com/media/The_Science_of_Elastin.pdf
- Fuciarelli AF, Wegher BJ, Blakely WF, Dizdaroglu M. Yields of radiation-induced base products in DNA: effects of DNA conformation and gassing conditions. *Int J Radiat Biol* 1990
- Simic MG. DNA markers of oxidative processes in vivo: relevance to carcinogenesis and anticarcinogenesis. *Cancer Res* 1994
29. ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΟΜΟΡΦΙΑ, (χ.χ.), ανακτήθηκε από: http://www.sciencetech.gr/arxeia/ARTHRA/HEALTH/OXIDOTIKO%20STRESS%20KAI%20OMORFIA_NEWSLETTER28.pdf
- Χαντζηνικόλας Μιχαήλ, Ανίχνευση του ενζύμου Καταλάση- Παράγοντες που επηρεάζουν τη δράση του, ανακτήθηκε από : <http://ekfe.dod.sch.gr/anixneusienzimoukatalasistazoikakaifitikakitar.pdf>, (2)
30. Ελένη Α. Ρέκκα, Επίδραση και αντιμετώπιση οξειδωτικού στρες στο δέρμα, 2010, Αθήνα, ΗΛΙΑΣ ΚΑΥΚΑΣ, ανακτήθηκε από : http://users.uoa.gr/~gpapaio/files/KALLYNTIKO_23.pdf
31. Τι είναι οι ελεύθερες ρίζες και πως λειτουργούν τα αντιοξειδωτικά, 2/4/2014, ανακτήθηκε από : <http://www.medinova.gr/ti-einai-eleytheres-rizes-kai-pos-leitourgoun-antioxeidotika/>

32. Κακαβελάκη Χριστίνα, Τα αντιοξειδωτικά των βιολογικών προϊόντων και η γήρανση του δέρματος, (χ.χ), ανακτήθηκε από :
<http://estia.hua.gr:8080/dspace/bitstream/123456789/558/1/kakavelakh.pdf>,
ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ, ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ, (175-194), (200-203), (207-209)
33. ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ&ΟΜΟΡΦΙΑ, (χ.χ.), ανακτήθηκε από:
http://www.sciencetech.gr/arxeia/ARTHRA/HEALTH/OXIDOTIKO%20STRESS%20KAI%20OMORFIA_NEWSLETTER28.pdf , (3 /18)
34. 17lyk-thess.sch.gr/files/antonakou/files/foodadditives/antioxidants1.htm
35. http://www.chem.uoa.gr/courses/organiki_1/oikotoxikologia/oiktx_k02.pdf
36. Dolmans D.E.J.G, Fukumurad, and, jain R.K, <<Photodynamic therapy for cancer>> Nature Reviews Cancer, 3 (2003), 380-387
37. Miyoshi N, sostaric jzand Riezz P., <<Correlation between sonochemistry of surfactant solutions and human leukemia cell killing by ultrasound and porphyrus>>, Free rad. Biol Med, 34 (2003), 710-719
38. ΠΛΕΞΙΔΑ ΜΑΡΙΑΝΝΑ, <<Η ΓΗΡΑΝΣΗ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ>>, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 2008, ανακτήθηκε από :
http://eureka.lib.teithe.gr:8080/bitstream/handle/10184/878/marianna_pleksida.pdf?sequence=1
39. Δουλγέρης Χρήστος, ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ ΑΝΟΡΓΑΝΗΣ –ΟΡΓΑΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ ΑΙΣΘΗΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΙΑΣ, 2004, Ο.Μ. ΦΥΣΙΚΗΣ ΚΑΙ ΧΗΜΕΙΑΣ, Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Θεσσαλονίκης-Σ.Τ.Ε.Φ. (157)