



## مرور اجمالی بر انتی‌اکسیدانت‌های طبیعی و مصنوعی

پوهنمل دکتور کیومرث پولادیان

دپارتمنت کیمیای عمومی و غیرعضوی، پوهنځی کیمیا، پوهنتون کابل، کابل، افغانستان  
ایمیل: qumarspoladian@gmail.com

### چکیده

انتی‌اکسیدانت به هر ماده‌ی که در غلظت کم اکسیدیشن پروتئین‌ها، کاربوهایدریت‌ها، لیپیدها و DNA را به تأخیر بیندازد، اطلاق می‌شود. انتی‌اکسیدانت‌ها مرکباتی هستند که می‌توانند از آسیب به حجرات ناشی از مالیکول‌هایی به نام رادیکال‌های آزاد جلوگیری کنند. رادیکال‌های آزاد توسط پروسه‌های فیزیولوژیکی طبیعی مانند میتابولیزم تولید می‌شوند؛ اما می‌توانند توسط عوامل محیطی مانند آلوده‌گی، تشعشع و دود سیگرت نیز تولید شوند. زمانی که رادیکال‌های آزاد در بدن انباشته می‌شوند، باعث اکسیداتیو استرس شده که می‌تواند به حجرات، پروتئین‌ها و DNA آسیب برساند. انتی‌اکسیدانت‌ها به شکل طبیعی در منابع مختلف غذایی مانند میوه‌جات، سبزی‌جات، حبوبات و لبنیات یافت می‌شوند. انتی‌اکسیدانت‌های مصنوعی در لابراتوارها سنتز شده که در برخی موارد فعالیت انتی‌اکسیدانتی بیشتری را نشان می‌دهند، اما در وقت مصرف از احتیاط کار گرفته شود؛ زیرا دارای سمیت هستند. در این مقاله در باره انتی‌اکسیدانت‌ها، پروسه مرتبط به آن‌ها، میکانیزم دفاعی انتی‌اکسیدانت‌ها و انواع انتی‌اکسیدانت‌ها بررسی صورت می‌گیرد.

**اصطلاحات کلیدی:** انتی‌اکسیدانت‌ها؛ رادیکال‌های آزاد؛ انتی‌اکسیدانت‌های طبیعی؛ انتی‌اکسیدانت‌های مصنوعی؛ اکسیداتیو استرس

## An Overview of Natural and Synthetic Antioxidants

Sr. Teaching Asst. Dr. Qumars Poladian

Department of Inorganic Chemistry, Faculty of Chemistry, Kabul University, Kabul, Afghanistan

Email: qumarspoladian@gmail.com

### Abstract

Antioxidants are any substances that delay the oxidation of proteins, carbohydrates, lipids, and DNA at low concentrations. Antioxidants are compounds that can prevent cell damage caused by molecules called free radicals. Free radicals are produced by natural physiological processes such as metabolism but can also be produced by environmental factors such as pollution, radiation, and cigarette smoke. When free radicals accumulate in the body, they cause oxidative stress that can damage cells, proteins, and DNA. Antioxidants are naturally found in various food sources such as fruits, vegetables, grains, and dairy products. Synthetic antioxidants are synthesized in laboratories, and in some cases, they show more antioxidant activity, but caution should be taken while using these compounds due to their toxicity. This article investigates antioxidants, the processes related to them, the defense mechanism of antioxidants, and types of antioxidants.

**Keywords:** Antioxidant; Free Radicals; Natural Antioxidants; Synthetic Antioxidants; Oxidative Stress

## مقدمه

انتی‌اکسیدانت‌ها قبل از این‌که توسط مردم مصرف شوند، چندین پروسه را طی می‌کنند. محققان در اواسط قرن بیست و یکم پس از انجام تحقیقات فراوان دریافته‌اند که طول عمر افراد با مصرف طبیعی انتی‌اکسیدانت‌ها افزایش می‌یابد و همچنان از بروز بیماری‌های کشنده جلوگیری می‌کند. در پایان قرن نوزدهم، از انتی‌اکسیدانت‌ها برای چندین پروسه صنعتی مانند جلوگیری از فرسایش فلزات<sup>۲۲</sup>، ولکانیزیشن رابر<sup>۲۳</sup> استفاده به عمل می‌آورد. ساینس‌دان‌ها دریافته‌اند که انتی‌اکسیدانت‌ها از فلز در برابر فرسایش محافظت می‌کنند و اکسیدیشن فلزات را محدود می‌سازند (1,2).

انتی‌اکسیدانت‌ها به طور گسترده‌یی منیث یک عنصر در مکمل‌های غذایی برای ارتقاء سلامت و پیشگیری از بیماری‌های مانند سرطان، بیماری‌های قلبی عروقی<sup>۲۴</sup> استفاده می‌شود. علاوه بر این، از انتی‌اکسیدانت‌ها همچنان منیث نگهدارنده برای غذاها استفاده می‌شوند. این استفاده در واقعیت در اواسط قرن ۲۰ اتفاق افتاد. همه‌چیز با تلاش ساینس‌دان‌ها برای افزایش عمر غذاها آغاز شد. با ترکیب انتی‌اکسیدانت‌ها با غذاهایی که شحم غیرمشبوع بالایی دارند، این تجربه‌ها توانستند از شروع ترشیده‌گی (فاسد شدن) جلوگیری کنند، پروسه‌یی بد که طی آن شحمیات غیرمشبوع تجزیه می‌شوند و بوی و طعمی شبیه ترش ایجاد می‌کنند (3). با ادامه این روند؛ اطلاعات جدید به دست آمده، به سرعت کشف شد که تعدادی از ویتامین‌های کلیدی و حیاتی ضروری در رژیم غذایی انسان در واقعیت می‌توانند منیث انتی‌اکسیدانت نیز طبقه‌بندی شوند. بدین معناست که در طول ۱۰۰۰ سال گذشته، مردم به‌طور روزانه انتی‌اکسیدانت مصرف می‌کردند (4).

در این مقاله کوشش می‌شود تا در مورد اکسیدانت‌ها، انتی‌اکسیدانت‌ها، پروسه‌های مربوطه و انواع انتی‌اکسیدانت‌ها بررسی همه‌جانبه صورت گیرد.

## اکسیدانت‌ها

رایج‌ترین اکسیدانت‌ها در سیستم‌های بیولوژیکی رادیکال‌های آزاد<sup>۲۵</sup> می‌باشند. رادیکال‌های آزاد اتوم‌ها، مالیکول‌ها یا آیون‌های دارای الکترون‌های طاق استند که در تعاملات کیمیای با مالیکول‌های دیگر بسیار بی‌ثبات و فعال می‌باشند. یک الکترون طاق در این رادیکال‌های آزاد باعث می‌شود که آن‌ها به جستجو و گرفتن الکترون از مواد دیگر پردازند تا خود را به حالت پایدار برسانند. اگرچه حمله اولیه

<sup>۲۲</sup> Metal Corrosion

<sup>۲۳</sup> Rubber Vulcanization

<sup>۲۴</sup> Cardiovascular Disease

<sup>۲۵</sup> Free Radicals

باعث جفت شدن الکترون طاقه شده است؛ اما رادیکال آزاد دیگری در این پروسه تشکیل می‌شود که باعث ایجاد یک تعامل زنجیری می‌گردد (5).

در سیستم‌های بیولوژیکی، رادیکال‌های آزاد اکثراً از مالیکول‌های اکسیجن، نایتروجن و سلفر به دست می‌آیند. این رادیکال‌های آزاد بخش‌هایی از گروه‌های مالیکول‌ها به نام گونه‌های فعال اکسیجن<sup>۲۶</sup>، گونه‌های نایتروجن فعال<sup>۲۷</sup> و گونه‌های سلفر فعال<sup>۲۸</sup> می‌باشند. به طور مثال، ROS شامل رادیکال‌های آزاد مانند انیون سوپراکساید ( $O_2^{\cdot-}$ )، رادیکال پرهایدروکساید ( $HO_2^{\cdot}$ )، رادیکال‌هاییدروکساید ( $\cdot OH$ )، نایتریک اکساید و گونه‌های دیگر مانند هایدروجن پراکساید ( $H_2O_2$ )، اکسیجن طاقه ( $O_2$ )، هایپوکلورس اسید ( $HOCl$ ) و پراوکسی نایتريت ( $ONOO^{\cdot}$ ) می‌شود (۶). RNS از نایتریک اکساید از طریق تعامل با  $O_2^{\cdot-}$  به دست می‌آید و  $ONOO^{\cdot}$  را تشکیل می‌دهد. RSS به آسانی از تیول‌ها در نتیجه تعامل با ROS تشکیل می‌شود (7). ROS در جریان میتابولیزم حجروی و فعالیت‌های عملکردی تولید می‌گردد.

### تشکیل رادیکال‌های آزاد در حجرات

رادیکال‌های آزاد به ۳ روش تشکیل می‌شوند، (i) با قطع هومولیتیکی رابطه اشتراکی یک مالیکول عادی، که هر قطعه یکی از الکترون‌های جفت شده را حفظ می‌کند، (ii) با از دست دادن الکترون طاقه از مالیکول عادی و (iii) با علاوه نمودن یک الکترون به یک مالیکول عادی. رادیکال‌های آزاد به طور مداوم در داخل بدن<sup>۲۹</sup> تولید می‌شوند (8).

ملاحظه می‌گردد که چهار منبع اندوجن<sup>۳۰</sup> بیشتر اکسیدانت‌های تولید شده توسط حجرات را تشکیل می‌دهند.

تنفس هوازی طبیعی که در آن مایتوکاندريا  $O_2$  مصرف می‌کند، آن را با مراحل متوالی کاهش می‌دهد تا  $O_2$ ،  $H_2O_2$  و  $\cdot OH$  را منحيث محصولات جانبی تولید کند.

حجرات آلوده به باکتری یا ویروس در اثر فاگوسایتوز<sup>۳۱</sup> در نتیجه اکسیدیشن شدید نایتریک اکساید ( $NO$ )،  $O_2^{\cdot-}$  و  $H_2O_2$  از بین می‌روند.

<sup>۲۶</sup> Reactive Oxygen Species (ROS)

<sup>۲۷</sup> Reactive Nitrogen Species (RNS)

<sup>۲۸</sup> Reactive Sulphur Species (RSS)

<sup>۲۹</sup> in vivo

<sup>۳۰</sup> Endogenous Sources

<sup>۳۱</sup> Phagocytosis

پراوکسی زومها<sup>۳۲</sup> H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> را منحيث يک محصول جانبي تيزاب‌هاي شحمي و ساير تجزيه ماليکولي ليپيد توليد مي‌کنند که بيشتر توسط کتلايز تجزيه مي‌شود. شواهد حاکی از آن است که شرايط خاصي به نفع فرار مقداري از پراوکساید از تخريب، در نتيجه آزاد شدن آن در ساير بخش‌هاي حجره و افزايش اکسيداتيو استرس<sup>۳۳</sup> منجر به آسیب DNA مي‌گردد.

انزايمل‌هاي سايتوکروم P<sub>450</sub> حيواني يکي از سيستم‌هاي دفاعي اوليه مي‌باشند که در برابر مواد کيمياوي سمی طبيعي گياهان، منبع اصلي سموم غذايي، محافظت مي‌کنند. حتي اين انزايمل‌ها در برابر اثرات سمی حاد ناشی از مواد کيمياوي خارجي از وجود محافظت مي‌کنند؛ اما ممکن است بعضی محصولات جانبي اکسيداتيو توليد کنند که به DNA آسیب مي‌رسانند (9-12).

### انتي‌اکسيدات‌ها

در غذاها، انتي‌اکسيدات‌ها منحيث مواد تعريف شده اند که در مقادير کم مي‌توانند از اکسيديشن مواد به آساني قابل اکسيديشن مانند شحميات (13) جلوگیری کرده يا تا حد زيادي به تأخير بيندازد، بنابراین، انتي‌اکسيدات‌ها معمولاً با مهارکننده‌هاي زنجير-شکن ليپيد پراکسيديشن برابري مي‌کنند؛ اما نه به طور انحصاري. بسياری از انتي‌اکسيدات‌ها مورد مطالعه قرار گرفته اند و در طيف وسيعی از غذاها از جمله نوشابه‌ها استفاده مي‌شوند. بنابراین، برای غذاها و نوشابه‌ها، انتي‌اکسيدات‌ها ماليکول‌هايی مي‌باشند که مي‌توان آن‌ها را با محافظت از ماکروماليکول‌ها در برابر اکسيديشن برابر دانست (14). در سيستم‌هاي بيولوژيکی، تعريف پذيرفته شده اين است که انتي‌اکسيدات به ماده‌ي اطلاق مي‌شود که وقتی در غلظت‌هاي پايين در مقايسه با يک بستر قابل اکسيديشن وجود داشته باشد، به طور قابل توجهی اکسيديشن آن بستر را به تأخير مي‌اندازد يا از آن جلوگیری مي‌کند (15-16). اين يک تعريف گسترده‌تر است که بسياری از ماکروماليکول‌هاي آسیب‌پذير (مانند DNA، ليپيدها و پروتئين‌ها) را در بر مي‌گيرد که مي‌توانند تحت تأثير اکسيديشن قرار گيرند. از نظر بيولوژيکی، پذيرفته شده است که هر ماليکول که بتواند عملکرد اکسيدات‌ها را به تأخير بيندازد يا از آن جلوگیری کند، مي‌تواند منحيث انتي‌اکسيدات در نظر گرفته شود (17). چنين تعريف وسيع به اين معنی است که مرکبات که انزايمل‌هاي اکسیدی‌کننده خاص

<sup>۳۲</sup> Peroxisomes

<sup>۳۳</sup> اکسيداتيو استرس عدم تعادل راديکال‌هاي آزاد و انتي‌اکسيدات‌ها در بدن است که مي‌تواند منجر به آسیب حجروي و نسجي شود. اکسيداتيو استرس به طور طبيعي رخ مي‌دهد و در روند پيري نقش دارد.

را مهار می‌کنند، با اکسیدانت‌ها قبل از آسیب رساندن به مالیکول‌ها، جداسازی آیون‌های فلزی خطرناک یا حتی سیستم‌های ترمیم مانند پروتئین‌های انتقال آهن، تعامل نشان می‌دهند.

انتی‌اکسیدانت‌ها همچنان می‌توانند منحيث موادی تعريف شود که اشکال مضر اکسیجن را به دام می‌اندازند و از آسیب رساندن به حجرات جلوگیری می‌کنند (18). تعاریف میخانیکي اکسیدانت‌ها معمولاً بر توانایی هایدروجن دونر یا الکترون دونر متمرکز است. بسیاری از تست‌های مکرر ظرفیت انتی‌اکسیدانت<sup>۳۴</sup> را می‌توان به طور کلی منحيث تست انتقال هایدروجن<sup>۳۵</sup> یا تست مبتنی بر تعامل انتقال الکترون طاقه<sup>۳۶</sup> طبقه‌بندی کرد. این تست‌ها به ترتیب ظرفیت مهار رادیکال یا توانایی کاهش را اندازه‌گیری می‌کنند، نه ظرفیت انتی‌اکسیدانتی پیشگیرانه نمونه را (19).

### پروسه‌های انتی‌اکسیدانتی

انتی‌اکسیدانت‌ها با خنثی کردن رادیکال‌های آزاد، پروسه اکسیدیشن را مانع می‌سازند. با انجام این کار، خود انتی‌اکسیدانت‌ها اکسیدی می‌شوند. دو طریقه ممکن شکستن-زنجیر و بازدارنده در پروسه‌های انتی‌اکسیدانتی کار می‌کنند (20).

شکستن زنجیر: زمانی که رادیکال آزاد یک الکترون را آزاد یا جدا می‌کند، رادیکال دوم تشکیل می‌شود. سپس این مالیکول به دور خود می‌چرخد و همین کار را با مالیکول سومی انجام می‌دهد و تولید محصولات بی‌ثبات ادامه می‌یابد که پروسه اختتام یابد، یا رادیکال توسط یک انتی‌اکسیدانت زنجیر شکن مانند  $\beta$ -کروتین و ویتامین‌های C و E پایدار شده، یا به ساده‌گی به یک محصول بی‌ضرر تبدیل می‌گردد.

بازدارنده: انتی‌اکسیدانت‌ها با کاهش سرعت آغاز زنجیر از اکسیدیشن جلوگیری می‌کنند. یعنی با از بین بردن رادیکال‌های آغازگر، چنین انتی‌اکسیدانت‌هایی می‌توانند زنجیر اکسیدیشن را از به حرکت در آوردن خنثی کنند. آن‌ها همچنان می‌توانند با تثبیت رادیکال‌های فلزات انتقالی مانند مس و آهن از اکسیدیشن جلوگیری کنند.

### میکانیزم‌ها

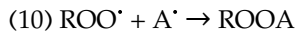
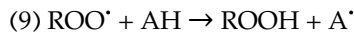
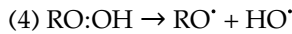
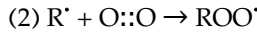
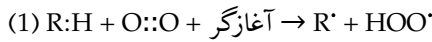
هرگاه ترکیبی از تشکیل رادیکال‌های آزاد در مرحله آغاز جلوگیری کند، یا هرگاه مرکب کیمیاوی تکثیر زنجیر رادیکال آزاد را قطع کند، مرکب می‌تواند آغاز را به تأخیر بیندازد یا سرعت تعامل کیمیاوی

<sup>۳۴</sup> Antioxidant Capacity

<sup>۳۵</sup> Hydrogen Transfer Assays

<sup>۳۶</sup> Single Electron Transfer

اکسیدیشن لیپید را کاهش دهد. آغاز تشکیل رادیکال‌های آزاد را می‌توان با استفاده از عامل‌های شیلات فلزی، مهار کننده‌های اکسیجن طاقه و ثابت‌کننده‌های پراکساید به تأخیر انداخت. تکثیر تعامل زنجیری رادیکال آزاد را می‌توان با دادن هایدروجن از انتی‌اکسیدانت‌ها و عامل‌های شیلات فلزی به حد اقل رساند (21).



شکل ۱: میکانیزم اثر انتی‌اکسیدانت‌ها

### دفاع انتی‌اکسیدانتی

انتی‌اکسیدانت به معنای "ضد اکسیدیشن" است. انتی‌اکسیدانت‌ها از لیپیدها در برابر اکسیدیشن توسط رادیکال‌ها محافظت می‌کنند. انتی‌اکسیدانت‌ها مؤثر استند؛ زیرا میل دارند الکترون‌های خود را در اختیار رادیکال‌های آزاد بگذارند. زمانی که رادیکال آزاد الکترون را از یک انتی‌اکسیدانت تصاحب شود، دیگر نیازی به حمله به حصره ندارد و تعامل زنجیری اکسیدیشن قطع می‌شود (22). پس از دادن یک الکترون، یک انتی‌اکسیدانت طبق تعریف به رادیکال آزاد تبدیل می‌شود. انتی‌اکسیدانت‌ها در این حالت مضر واقع نمی‌شوند، زیرا می‌توانند با تغییر الکترون‌ها بدون فعال بودن سازگار شوند. بدن انسان دارای یک سیستم دفاعی انتی‌اکسیدانتی بسیار بالا است. انتی‌اکسیدانت‌ها در بدن ساخته می‌شوند و همچنان می‌توانند از غذاهایی که انسان می‌خورد مانند میوه‌جات، سبزیجات، حبوبات، مغز، گوشت و روغن استخراج شوند.

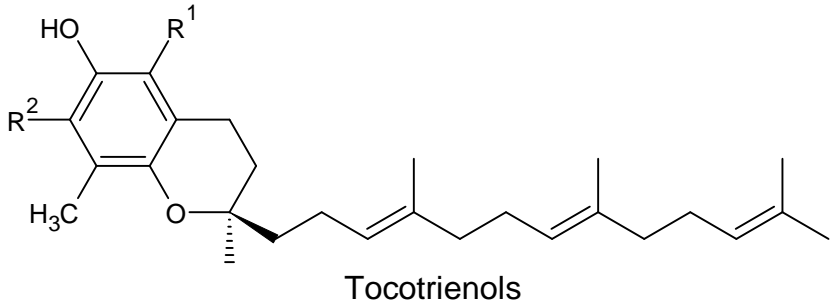
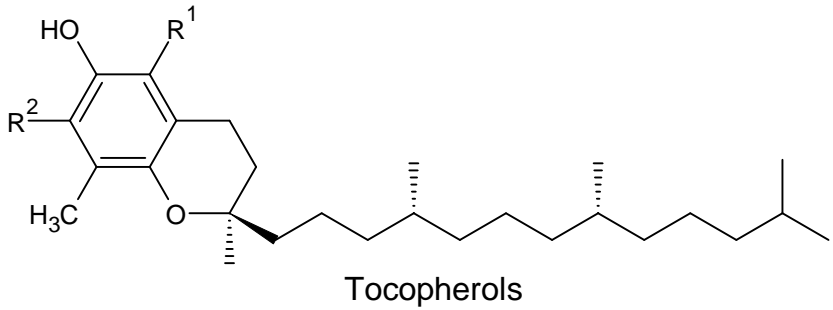
## انواع انتی‌اکسیدانت‌ها

سیستم انتی‌اکسیدانت شامل، انزایم‌های انتی‌اکسیدانت (مانند SOD، GPx و ریدکتاز، CAT، و غیره)، انتی‌اکسیدانت‌های مشتق شده از مواد مغذی (مانند اسکوربیک اسید و توکوفیرول، کاروتنوئیدها، گلویتون و لیپویک اسید)، پروتئین‌های اتصال‌ی فلزی (مانند فیریتین، لکتوفیرین، البومین و سیروپلازمین) و سایر مواد مغذی نباتی انتی‌اکسیدانت موجود در طیف وسیع از غذاهای نباتی، می‌باشند. انتی‌اکسیدانت‌های غذایی، مانند ویتامین C منحل در آب و مرکبات فنولیک و هم‌چنان ویتامین E منحل در شحم و کاروتنوئیدهای موجود در سبزیجات، هم به اولین و هم خط دفاعی دوم در برابر اکسیدانتیو استرس کمک می‌کنند (23).

## انتی‌اکسیدانت‌های طبیعی

انتی‌اکسیدانت‌های طبیعی به دو گروه عمده انزایمی و غیرانزایمی تقسیم می‌شود. انتی‌اکسیدانت‌های غیر-انزایمی: انتی‌اکسیدانت‌های غیر انزایمی شامل انتی‌اکسیدانت‌های مستقیم استند که در دفاع و در مقابل اکسیدانتیو استرس بسیار مهم می‌باشند. بیشتر آن‌ها از جمله اسکوربیک اسید و لیپویک اسید، پولی‌فنول‌ها و کاروتنوئیدها از منابع غذایی به دست می‌آیند. خود حجره تعداد کمی از این مالیکول‌ها را سنتز می‌کند. انتی‌اکسیدانت‌های غیر مستقیم عمدتاً شامل عامل‌های شیلاتی استند و برای جلوگیری از تولید رادیکال‌های آزاد به فلزات ریدوکس متصل می‌شوند (24).

ویتامین E یک صفت عمومی برای همه مشتقات توکوفیرول (Toc) و توکوتراینول (Toc-3) می‌باشد. توکوفیرول‌ها دارای یک زنجیر فینایل می‌باشند، در حالی‌که توکوتراینول‌ها دارای زنجیر مشابه بوده؛ اما با سه رابطه دوگانه در موقعیت‌های 3', 7' و 11'. توکوفیرول‌ها و توکوتراینول‌ها هر دو دارای چهار ایزومیر استند که با نام‌های  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - و  $\delta$ - تعیین می‌شوند که با تعداد و موقعیت‌گروپ‌های میتایل بالای حلقه کرومان تفاوت دارند (25). همه این مالیکول‌ها دارای فعالیت انتی‌اکسیدانتی بوده، اگرچه  $\alpha$ -توکوفیرول (Toc- $\alpha$ ) از نظر کیمیاوی و بیولوژیکی فعال‌ترین به‌شمار می‌روند (26-27).  $\alpha$ -توکوفیرول اصلی‌ترین ویتامین E در داخل بدن است و بیشترین فعالیت بیولوژیکی را دارد. توکوفیرول‌ها در روغن‌های نباتی غیر مشبوع چندانگانه و در جوانه دانه‌های غلات وجود دارند، در حالی‌که توکوتراینول‌ها در لایه‌های آلورون<sup>۳۷</sup> دانه‌های غلات و در روغن خرما یافت می‌شوند.



$\alpha$   $R_1=R_2=CH_3$ ;  $\beta$   $R_1=CH_3$ ,  $R_2=H$ ;

$\gamma$   $R_1=H$ ,  $R_2=CH_3$ ;  $\delta$   $R_1=R_2=H$

شکل ۲: ساختمان ویتامین E

مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که  $\alpha$ -Toc-3 دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانتی ۴۰ تا ۶۰ برابر بیشتر از  $\alpha$ -Toc در برابر پراکسیدیشن لیپید ناشی از فیروس (آهن)/اسکوربات و فیروس آهن/NADPH در مایکروزم‌های جگر موش صحرایی است (28) و  $\alpha$ -Toc-3 قدرت مهار رادیکال پراکسیل بیشتری نسبت به  $\alpha$ -Toc در غشاهای لیپوزومی نشان داده است (29).

تعامل آنتی‌اکسیدانتی  $\alpha$ -tocopherol تعاملی با اکسیجن نیست. بسیاری از مالیکول‌ها با اکسیجن تعامل نشان می‌دهند؛ اما این کار را بدون آنتی‌اکسیدانت انجام می‌دهند. برای مثال  $\beta$ -Carotene به آسانی با اکسیجن تعامل می‌کند؛ اما به هیچ وجه یک آنتی‌اکسیدانت مؤثر نیست (30). اساس یک تعامل آنتی‌اکسیدانتی حذف اکسیجن نیست، بلکه متوقف کردن پروسه زنجیری رادیکال اکسیدیشن خودکار<sup>۳۸</sup> است که توسط اکسیجن نه، بلکه توسط تیزاب‌های شحمی تداوم می‌یابد.

$\alpha$ -توکوفیرویل با رادیکال‌های پراکسیل تیزاب شحمی، محصولات اولیه پراکسیدیشن لیپید، تعامل می‌کند و تعامل زنجیری را قطع می‌نماید (31). چیزی که  $\alpha$ -توکوفیرویل را به یک آنتی‌اکسیدانت بسیار مؤثر تبدیل می‌کند (i) این است که با رادیکال پراکسیل بسیار سریع تعامل می‌نماید، بسیار سریع‌تر از اینکه اجازه

<sup>۳۸</sup> Autoxidation



دهد رادیکال پراکسیل هر تعامل دیگری را انجام دهد؛ (ii) ویژه‌گی رادیکال را از تیزاب شحمی اکسیدی‌کننده می‌گیرد و از تعاملات رادیکال بیشتر جلوگیری می‌کند؛ (iii) در تعامل انتی‌اکسیدانتی،  $\alpha$ -توکوفیرول به یک رادیکال نسبتاً با ثبات تبدیل می‌شود. در شرایط عادی، فقط با یک رادیکال دیگر (یک رادیکال توکوفیروکسیل یا یک رادیکال تیزاب شحمی پراکسیل) تعامل نشان می‌دهد تا محصولات با ثبات و غیر رادیکالی را تشکیل دهد. در این شرایط،  $\alpha$ -توکوفیرول قوی‌ترین انتی‌اکسیدانت منحل در شحم شناخته شده است و اخیراً انتی‌اکسیدانت‌های مصنوعی جدیدی ساخته شده اند که از ظرفیت انتی‌اکسیدانتی  $\alpha$ -توکوفیرول فراتر می‌روند (32). از نظر کیمیاوی، جدا کردن هایدروجن 6-OH یک رادیکال توکوفیروکسیل تولید می‌کند. توکوفیرول را می‌توان با کاهش رادیکال توکوفیروکسیل با معرف‌های فعال ریدوکس مانند ویتامین C (ascorbate) یا (ubiquinol) حفظ کرد (33-37). در اکسیدیشن خودکار فاز محلول هوموجن، رادیکال توکوفیروکسیل با یک رادیکال دوم تعامل نموده و محصولات غیر رادیکالی تولید می‌کند. این تعامل دوم منجر به تخریب یک توکوفیرول منحل یک انتی‌اکسیدانت می‌شود. بنابراین، یک مالیکول  $\alpha$ -توکوفیرول می‌تواند دو زنجیر اکسیدیشن خودکار را خاتمه دهد.

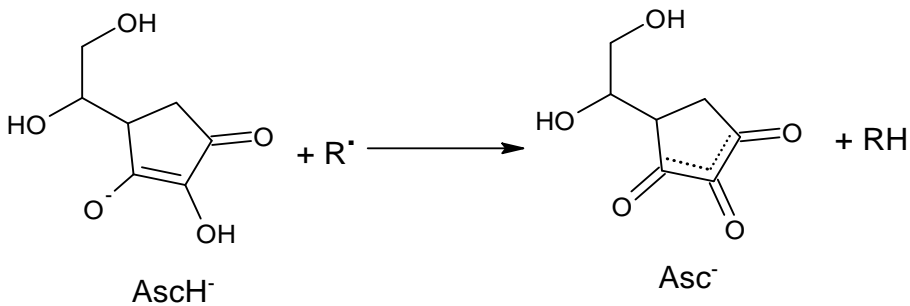
منبع اصلی جذب ویتامین E از طریق رژیم غذایی، غذای نباتی (سبزیجات، میوه‌جات، دانه‌ها و روغن دانه‌ها) است. دانه‌های گل آفتاب‌پرست، روغن زیتون و بادام منابع غنی  $\alpha$ -توکوفیرول هستند. در حالی که سایر دانه‌ها و روغن دانه‌ها عموماً حاوی  $\gamma$ -توکوفیرول بیشتری نسبت به  $\alpha$ -توکوفیرول هستند، عکس این موضع در مورد برگ‌های سبز صدق می‌کند.  $\beta$ -توکوفیرول و  $\delta$ -توکوفیرول کم‌ترین مقدار را دارند و بنابراین، به طور کلی، توکوترینول‌های متفاوت می‌باشند (38).

ویتامین C (اسکوربیک اسید و اسکوربات) یک لکتون شش کاربنه است که توسط بسیاری از حیوانات از گلوکوز سنتز می‌شود. ویتامین C یک ویتامین منحل در آب می‌باشد. به این ترتیب، رادیکال‌های آزاد را که در یک محلول آبی (آب) قرار دارند، از بین می‌برد. وقتی ویتامین C کافی در رژیم غذایی وجود نداشته باشد، انسان از بیماری اسکوربات ناشی از کمبود بالقوه‌کننده رنج می‌برد (39).

ویتامین C یک الکترون دونر (عامل ارجاع‌کننده یا انتی‌اکسیدانت) است و احتمالاً تمام عملکردهای بیوکیمیاوی و مالیکولی آن را می‌توان با این عملکرد توضیح داد. ویتامین C منحل یک الکترون دونر برای ۱۱ انزایم عمل می‌کند (40-41). ویتامین C تیزاب معده ممکن است از تشکیل مرکبات N-nitroso که به طور بالقوه جهش‌زا هستند جلوگیری می‌کند (42). مصرف زیاد ویتامین C با کاهش خطر سرطان معده ارتباط دارد (43) اما رابطه علت و معلول ثابت نشده است. ویتامین C از لیپوپروتئین‌های با کثافت

کم در شرایط خارج بدن<sup>۳۹</sup> در برابر اکسیدیشن محافظت می‌کند و ممکن است به طور مشابه در خون عمل کند (44).

ویتامین C نقش مهمی در تولید کولژن<sup>۴۰</sup> دارد. کولژن به جلد خاصیت ارتجاعی می‌دهد که با افزایش سن افراد، جلد آن‌ها حاوی سطوح کم‌تری از کولژن است. بنابراین، اکثر کریم‌های ضد پیری حاوی مقدار زیادی ویتامین C هستند. این کار با افزایش خاصیت ارتجاعی جلد را جوان و سالم نگه می‌دارد.



شکل ۳: تشکیل رادیکال اسکوربات

یکی از ویژگی‌های رایج کمبود ویتامین C کم‌خونی است. خواص آنتی‌اکسیدانتهی ویتامین C ممکن است فولات<sup>۴۱</sup> را در غذا و پلازما تثبیت کند و افزایش دفع مشتقات فولات اکسیدی شده در اسکوربات انسان گزارش شده است (45). ویتامین C جذب آهن غیر-هیم<sup>۴۲</sup> منحل را احتمالاً از طریق شیلات شدن یا صرفاً با حفظ آهن در شکل ارجاع شده (فیرس،  $\text{Fe}^{2+}$ ) افزایش می‌دهد (46-47). این اثر را می‌توان با مقادیر ویتامین C به دست آمده در غذاها به دست آورد. با این حال، مقدار ویتامین C رژیم غذایی مورد نیاز برای افزایش جذب آهن از 25 mg به بالا متغیر است و تا حد زیادی به مقدار مهارکننده‌هایی مانند فیتات‌ها<sup>۴۳</sup> و پولی فینول‌ها در وعده غذایی بستگی دارد (48). به عنوان مثال، ویتامین C (اسکوربات،  $\text{AsCH}^-$ )، می‌تواند یک اتم هایدروجن را به یک مالیکول آزاد بدهد و در نتیجه رادیکال آزاد را خنثی کند (اسکوربیک اسید، به طور کلی با دادن اتم‌های هایدروجن از گروپ‌های هایدروکسیل خود منحنیث یک آنتی‌اکسیدانت عمل می‌کند تا گونه‌های فعال رادیکال را خاموش کند) و ایجاد روابط دوگانه به جای هایدروجن از دست رفته برای مهار نمودن کثافت الکترون از دست رفته. با این حال، زمانی که این اتفاق

<sup>۳۹</sup> ex vivo

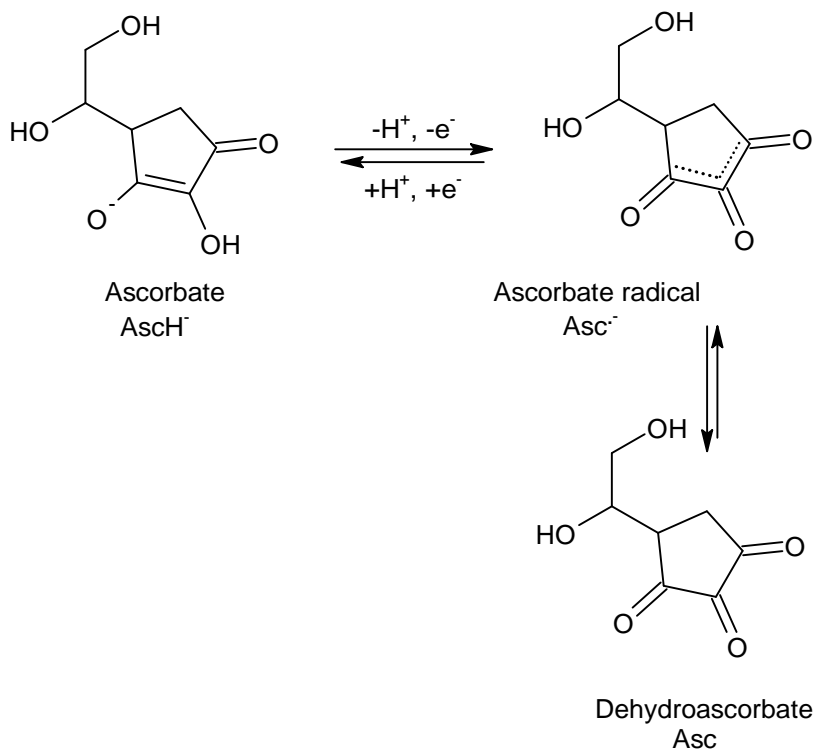
<sup>۴۰</sup> Collagen

<sup>۴۱</sup> Folate

<sup>۴۲</sup> non-haem

<sup>۴۳</sup> Phytates

می‌افتد، مالیکول ویتامین C خود اکسیدی می‌شود و بنابراین، توسط انواع انزایم‌ها، از جمله گلوکوتاتیون<sup>۴۴</sup> به شکل قابل استفاده مالیکول ویتامین C تبدیل می‌شود.



شکل ۴: اکسیدیشن ویتامین C

اما رادیکال آزاد اسکوربیک اسید به‌خاطر ساختمان ریزونانسی مربوطه بسیار با ثبات است (49). به طور کلی، منابع اخیر در مورد تعامل بین ویتامین C و ویتامین E پشتیبانی قوی برای بازسازی غیر انزایمی  $\alpha$ -توکوفرول از رادیکال  $\alpha$ -توکوفرولکسیل، ایجاد شده زمانی که  $\alpha$ -توکوفرول یک رادیکال پراکسیل (ROO<sup>•</sup>) را توسط اسکوربیک اسید از بین می‌برد.

ویتامین C در بسیاری از میوه‌جات و سبزیجات یافت می‌شود (50). میوه‌جات سیترس و آب میوه منابع مهم ویتامین C استند؛ اما سایر میوه‌جات از جمله خربوزه، گیلاس، کیوی، ام، توت زمینی، تربوز و غیره نیز حاوی مقادیر متغیر ویتامین C می‌باشند. سبزیجات مانند کرم، بروکلی، متر، گلپی، برگ سبزی، مرچ سرخ و سبز، بادنجان رومی و کچالو ممکن است منابع مهم ویتامین C نسبت به میوه‌جات باشند.

## β-کاروتین

<sup>۴۴</sup> Glutathione

کاروتینویدها گروپ وسیع از رنگ‌های طبیعی منحل در شحم می‌باشند. بیش از ۷۰۰ کاروتینوید طبیعی شناسایی شده، تنها شش مورد از آن‌ها ( $\beta$ -کاروتین،  $\beta$ -کرپتوکسانتین<sup>۴۵</sup>،  $\alpha$ -کاروتین، لیکوپین<sup>۴۶</sup>، لوتین<sup>۴۷</sup> و زاکسانتین<sup>۴۸</sup> بیش از ۹۵٪ از مجموعه کاروتینویدهای خون را تشکیل می‌دهند.  $\beta$ -کاروتین (BC) یک کاروتینوید کاربن - هایدروجن نارنجی رنگ طبیعی است که در میوه‌جات و سبزیجات زرد-نارنجی و سبزیجات برگ‌دار سبز تیره فراوان می‌باشند (51). همچنان پرکاربردترین کاروتینوید در غذاها است (52). BC تحت ایزومیرایشن ترانز (E) تاسیس (Z) قرار می‌گیرد (53) در حالی که شکل (all-E) ایزومیر غالب موجود در غذاهای گیاهی غنی از کاروتین پروسس نشده است (54-55).

تغذیه نقش به‌سزایی در جلوگیری از بسیاری از بیماری‌های مزمن مانند بیماری‌های قلبی عروقی (CVD)، سرطان‌ها و بیماری‌های دژنراتیو مغز دارند (56). به نظر می‌رسد مصرف انتی‌اکسیدانت‌های موجود در مواد غذایی مانند BC برای جلوگیری از دژنراشن مالیکولی<sup>۴۹</sup> و کترک مفید باشد (57). همچنان به شکل‌های مصنوعی موجود است و به صورت تجارتي از موادی مانند روغن خرما و الگی‌ها پروسس می‌شود. BC به‌خاطر ساختمان کیمیای و تعامل با غشاهای بیولوژیکی دارای خواص انتی‌اکسیدانتی بالقوه می‌باشد (58). به خوبی شناخته شده است که BC اکسیجن طاقه را با کارایی چندبرابر بالاتر از  $\alpha$ -توکوفیرول مهار می‌کند (59). علاوه براین، نشان داده شده است که ایزومیر-(Z)  $\beta$ -کاروتین دارای فعالیت انتی‌اکسیدانتی در شرایط لابراتواری (in vitro) استند (60-62).

استراتژی دیگری که با آن انتی‌اکسیدانت‌ها از اکسیدیشن جلوگیری می‌کنند، استفاده از روابط دوگانه برای دادن کثافت الکترونی است. از آنجایی که الکترون‌های روابط دوگانه، مستحکم‌تر به مالیکول نگه داشته می‌شوند، به آسانی در دسترس قرار دارند. به‌طور کلی، انتی‌اکسیدانت‌هایی که از این استراتژی استفاده می‌کنند، غیر قطبی استند و دارای زنجیرهای هایدروکاربنی با طول متوسط می‌باشند. سه انتی‌اکسیدانت طبیعی برجسته که از این روش استفاده می‌کنند، کاروتین، لیکوپین و ویتامین A می‌باشند. کاروتین و لیکوپین میکانیزم‌های فعالیت انتی‌اکسیدانتی بسیار مشابهی دارند؛ زیرا هر دو ساختمان کیمیای مشابهی دارند و در خانواده مالیکول‌های کاروتینوید قرار می‌گیرند.

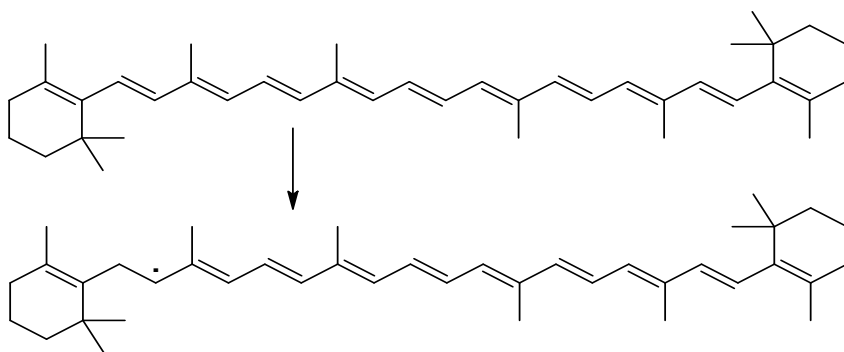
<sup>۴۵</sup> B-Cryptoxanthin

<sup>۴۶</sup> Lycopene

<sup>۴۷</sup> Lutein

<sup>۴۸</sup> Zeaxanthin

<sup>۴۹</sup> Molecular Degeneration



شکل ۵: اکسیدیشن کاروتین توسط دادن یک الکترون از یک رابطه دوگانه

### انتهی اکسیدانت‌های فینولی

مرکبات فینولی گروه بزرگی از متابولیت‌های ثانوی هستند که در قلمرو نباتات (گیاهان) گسترده می‌باشند. آن‌ها براساس ساختمان شان به کتگوری‌ها طبقه‌بندی می‌شوند و در هر طبقه با توجه به تعداد و موقعیت گروه‌های هایدروکسیل و وجود سایر معاوضه‌ها به کتگوری‌های فرعی دسته‌بندی می‌شوند. وسیع‌ترین و متنوع‌ترین گروه پولی فینول‌ها فلاونوئیدها<sup>۵۰</sup> می‌باشند که بالای اسکلیت فلاون C6-C3- C6 ساخته می‌شوند. علاوه براین، مرکبات فینولی دیگری مانند بنزوئیک اسید یا مشتقات سینامیک اسید در میوه‌جات و سبزیجات شناسایی شده است (63-64).

مرکبات فینولی به ویژه فلاونوئیدها دارای فعالیت‌های بیولوژیکی متفاوتی هستند؛ اما مهم‌ترین آن‌ها فعالیت انتهی اکسیدانتی، اثر محافظتی کاپیلاری و اثر بازدارنده‌گی ناشی از مراحل مختلف تومور می‌باشد (65-68). فینولیک‌ها به‌خاطر خواص الکترون دهنده شان قادر به حذف گونه‌های اکسیجن فعال می‌باشند. اثر انتهی اکسیدانتی آن‌ها به ثبات در سیستم‌های مختلف و همچنان تعداد و محل گروه‌های هایدروکسیلی بستگی دارد. در بسیاری از مطالعات لابراتواری (in vitro)، مرکبات فینولی فعالیت انتهی اکسیدانتی بالاتری نسبت به ویتامین‌ها و کاروتینوئیدها نشان داده اند (69-70).

فینولیک‌های اصلی انتهی اکسیدانتی در نباتات را می‌توان به چهار گروه عمومی تقسیم کرد: فینولیک اسیدها (اسیدهای گالیک، پروتوچوئیک<sup>۵۱</sup>، کافیک<sup>۵۲</sup> و ریزومارینیک<sup>۵۳</sup>، دای‌ترین‌ها (کارنوسول<sup>۵۴</sup>) و

<sup>۵۰</sup> Flavonoids

<sup>۵۱</sup> Protochatechuic

<sup>۵۲</sup> Caffeic

<sup>۵۳</sup> Rosmarinic

<sup>۵۴</sup> Carnosol

کارنوزویک اسید<sup>۵۵</sup>، فلاونوئیدها (کوآرسیتین<sup>۵۶</sup> و کاتچین<sup>۵۷</sup> و روغن های مفر (اویژینول<sup>۵۸</sup>، کارواکرول<sup>۵۹</sup>، تیمول<sup>۶۰</sup> و مینتول<sup>۶۱</sup>) (71). فینولیک اسیدها به طور کلی با به دام انداختن رادیکال های آزاد منجیث انتی اکسیدانت عمل می کنند در حالی که فلاونوئیدها می توانند رادیکال های آزاد و شیلات های فلزی را نیز از بین ببرند (72).

میکانیزم های زیادی برای جلوگیری از اکسیداتیو استرس پولی فینول و تولید ROS/RNS در شرایط لابراتواری (in vitro) و داخل جسم زنده (in vivo) پیشنهاد شده اند. مهار رادیکال توسط پولی فینول ها به طور گسترده منتشر شده برای فعالیت انتی اکسیدانتی آنها است. در این میکانیزم مهار رادیکال، پولی فینول ها به طور مؤثری ROS/RNS مانند  $OH^{\cdot}$ ،  $O_2^{\cdot-}$ ،  $NO^{\cdot}$  و  $OONO^{\cdot}$  را پس از تولید کاهش می دهند و از آسیب به مالیکول های زنده<sup>۶۲</sup> یا تشکیل ROS های فعال جلوگیری می کنند (73-75). ترتیب فضایی معاوضه ها شاید عامل تعیین کننده مهم برای فعالیت انتی اکسیدانتی نسبت به ستون فقرات فلاون به تنهایی باشد. همسان با اکثر انتی اکسیدانت های پولی فینول، هم ساختمان الکترونی و هم تعداد مجموعی گروپ های هایدروکسیل به طور قابل ملاحظه یی بر چندین میکانیزم انتی اکسیدانتی تأثیر می گذارد (78-76).

### انتی اکسیدانت های انزایمی

انزایم های انتی اکسیدانتی می توانند رادیکال های آزاد را قبل از حمله به اجزای حجروی تثبیت یا غیر فعال کنند. آنها با کاهش انرژی رادیکال های آزاد یا واگذاری بعضی از الکترون های خود برای استفاده از آن عمل می کنند و در نتیجه باعث ثبات آن می شوند. علاوه براین، آنها همچنان ممکن است با تعامل زنجیری اکسیدیشنی قطع کنند تا آسیب ناشی از رادیکال های آزاد به حداقل برسد. با کاهش قرار گرفتن در معرض رادیکال های آزاد و افزایش مصرف غذاهای غنی از انزایم انتی اکسیدانت یا مکمل های انزایم انتی اکسیدانتی، پوتانشیل بدن ما برای کاهش خطر مشکلات سلامت مرتبط با رادیکال های آزاد بیشتر قابل لمس می شود (79). بنابراین، انزایم های انتی اکسیدانت برای حفظ سلامت حجروی و سیستمیک بهینه بسیار حیاتی هستند. انزایم های ترمیم کننده که می توانند بعضی از انتی اکسیدانت ها را بازسازی کنند عبارتند از SOD، GPx، گلوکاتایون ریدکتاز (GR)، CAT، و سایر میتوالوانزایم ها. SOD، CAT و GPx

<sup>55</sup> Carnosic

<sup>56</sup> Quercetin

<sup>57</sup> Catechin

<sup>58</sup> Eugenol

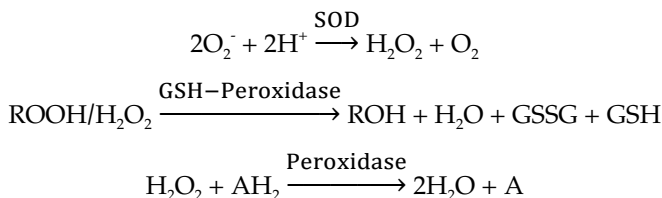
<sup>59</sup> Carvacrol

<sup>60</sup> Thymol

<sup>61</sup> Menthol

<sup>62</sup> biomolecules

یک تیم دفاعی متقابل در برابر ROS را تشکیل می‌دهند. در حالی که SOD سطح حالت پایدار  $O_2^-$  را کاهش می‌دهد، کتلاز و پراکسیدازها همین کار را برای  $H_2O_2$  انجام می‌دهند.



شکل ۶: میکانیزم اثر انتی‌اکسیدانت انزیمی

انزیم‌های انتی‌اکسیدانتی GPx، هیم پراکسیداز، CAT و SOD واسطه‌های سمی اکسیداتیو را میتابولیز می‌کنند و برای فعالیت کتلازی بهینه به کوفکتورهای میکرومغذی مانند سلنیوم، آهن، مس، جست و منگنیز نیاز دارند (80).

انزیم‌های انتی‌اکسیدانتی سوپراکساید دیسمیوتاز (SOD)، کتلاز (CAT) و گلوکوتایون پراکسیداز (GPx) منحنی خط دفاعی اولیه در از بین بردن رادیکال‌های آزاد عمل می‌کنند. گلوکوتایون نقش‌های مختلفی را در بدن ایفا می‌کند، به عنوان مثال، اثربخشی ویتامین C را بهبود می‌بخشد. SOD ابتدا رادیکال سوپراکساید ( $O_2^-$ ) را کاهش می‌دهد (به آن یک الکترون اضافه می‌کند تا هایدروجن پراکساید ( $H_2O_2$ ) و اکسیجن ( $O_2$ ) را تشکیل دهد. سپس کتلاز و GPx به طور همزمان با پروتئین گلوکوتایون برای کاهش هایدروجن پراکساید و در نهایت تولید آب ( $H_2O$ ) کار می‌کنند. سپس گلوکوتایون اکسیدی شده توسط انزیم‌های انتی‌اکسیدانتی دیگر گلوکوتایون ریدکتاز ارجاع می‌شود. آن‌ها با هم، DNA اکسیدی شده را ترمیم می‌کنند، پروتئین اکسیدی شده را تجزیه می‌کنند و لیپید اکسیدی شده (مواد شحمی مانند که از اجزای غشای حجروی استند) را از بین می‌برند. انزیم‌های مختلف دیگر منحنی یک میکانیزم دفاعی انتی‌اکسیدانتی ثانوی برای محافظت از آسیب بیشتر عمل می‌کنند (80).

SOD انزیم‌های انتی‌اکسیدانتی است که دیسمیوتیشن سوپراکساید بسیار فعال به  $O_2$  و گونه‌های کمتر فعال  $H_2O_2$  را کتلاز می‌کند. پراکساید را می‌توان با تعاملات CAT یا GPx از بین برد (81-83). در انسان سه شکل SOD وجود دارد، Cu/Zn-SOD سایتوزولیک، Mn-SOD مایتوکاندری و SOD خارج حجروی (EC-SOD) (84-85). SOD اکساید  $O_2^-$  را با اکسیدیشن و ریدکشن متوالی فلز انتقالی در سایت فعال در میکانیزم نوع پینگ پانگ با سرعت تعامل بسیار بالا از بین می‌برد (86). همه انواع SOD به انیون‌های چارجدار طاقه مانند azide و فلوراید متصل می‌شوند، اما تفاوت‌های مشخصی در حساسیت‌های Fe، Mn یا Cu/Zn-SODs مشاهده شده است. Cu/Zn-SOD به طور رقابتی توسط  $CN^-$ ،  $N_3^-$  و  $F^-$  (87) مهار می‌شود (88).

SOD در جلد انسان یافت می‌شود و برای این که بدن ما مقادیر کافی از حجرات سازنده جلد به نام فایبروبلاست<sup>۳</sup> را تولید کند ضروری است. از جمله منابع طبیعی رایج SOD می‌توان به کرم، علف گندم، علف جو و بروکولی اشاره کرد.

کتلاز (CAT) انزایمی است که مسوول تجزیه هایدروجن پراکساید می‌باشد. این یک انزایم محافظتی است که تقریباً در تمام حجرات حیوانی وجود دارد. عملکرد کتلاز از ایتروسایت انسانی شامل کتلاز کردن تجزیه  $H_2O_2$  به آب و اکسیجن می‌باشد. این ماده یک تترامیر از ۴ زنجیر پولی پیتاید تشکیل شده است. همانند انتی‌اکسیدانت‌های کیمیاوی، حجرات در برابر اکسیداتیو استرس توسط شبکه‌یی از انزایم‌های انتی‌اکسیدانت در تعامل محافظت می‌شوند (89).

گلوکوتایون پراکسیداز (GPx) انزایمی است که مسوول محافظت از حجرات در برابر آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد مانند هایدروجن و لپید پراکساید است. GPx حاوی یک بقیه سلینوسیستاین (Sec) در هر یک از چهار واحد فرعی یک‌سان است که برای فعالیت انزایم ضروری می‌باشد (90). پنج ایزوانزایم GPx در پستانداران یافت می‌شود. بنابراین، عملکرد گلوکوتایون پراکسیداز کاهش هایدروجن پراکسیداز لپیدی به الکل‌های مربوطه و کاهش  $H_2O_2$  آزاد به آب است. سطوح GPx در بدن ارتباط نزدیکی با گلوکوتایون، انتی‌اکسیدانت اصلی دارد. گلوکوتایون (به اختصار GSH) یک برای پیتاید است که نه تنها از حجرات در برابر اثرات سوء آلوده‌گی محافظت می‌کند؛ همچنان منحث تقویت‌کننده سیستم ایمنی بدن عمل می‌کند. این ماده در غلظت‌های بالایی در حجرات وجود دارد و نقش اساسی در حفظ آن‌ها در حالت کاهش یافته ایفا می‌کند تا مبادا در اثر اکسیدیشن توسط رادیکال‌های آزاد آسیب ببینند. ترکیبی از انتی‌اکسیدانت‌های خاص مانند گلوکوتایون، ویتامین‌های C و E، سلنیوم و گلوکوتایون پراکسیداز در کمک به بدن در مبارزه با رادیکال‌های آزاد بسیار قدرت‌مند استند. GSH تضمین می‌کند که حجرات سرخ دست نخورده باقی مانده و از حجرات سفید خون (که مسوول ایمنی استند) محافظت می‌کند. گلوکوتایون در سبزیجات و میوه‌جات یافت می‌شود، اما پخت و پز به میزان قابل توجهی قدرت آن را کاهش می‌دهد. مصرف آن منحث مکمل مفکوره خوبی است.

گلوکوتایون-S-ترانسفراز (GST) خانواده‌یی از انزایم‌ها است که شامل لیستی از پروتئین‌های سایتوزولیک، مایتوکاندری و مایکروزومی است که قادر به تعاملات متعدد با بسیاری از سوبسترات‌ها، هم اندوژن و هم زینویوتیک استند. GST ها با کاندوگیست کردن این مرکبات با گلوکوتایون کاهش یافته برای تسهیل انحلالیت در محیط‌های آبی حجروی و خارج حجروی و از آن‌جا به خارج از بدن، به تبدیل بیولوژیکی



فاز II زینویوتیک‌ها کمک می‌کنند. GST ها ترکیب گلوپروتئین ارجاع شده را از طریق گروپ سلفیدریل به مراکز الکتروفیل در طیف وسیع از بسترها کتلاز می‌کنند. این فعالیت در سم زدایی از مرکبات اندوژن مانند لپیدهای پراکساید شده و همچنان میتابولیزم زینویوتیک‌ها مفید است.

گلوپروتئین ریدکتاز (GR) با کمک به حفظ سطوح مناسب گلوپروتئین داخل حجروی (GSH) نقش غیر مستقیم اما اساسی را در جلوگیری از آسیب اکسیداتیو داخل حجره ایفا می‌کند. GSH در ارتباط با انزایم گلوپروتئین پراکسیداز (GP)، ارجاع‌کننده عمل می‌کند که مسوول به حد اقل رساندن سطوح مضر هایدروژن پراکساید حجروی است. بازسازی GSH توسط GR کتلاز می‌شود. GR ریدکشن گلوپروتئین اکسیدی شده (GSSG) را به گلوپروتئین ارجاع شده با استفاده از فاسفیت دای نوکلئوتید  $\beta$ -نیکوتین امید (NADPH) منحیث پروتون‌دهنده کتلاز می‌کند. مالیکول‌های مانند NADPH منحیث هایدراید دونر در انواع پروسه‌های انزایمی عمل می‌کنند. با توجه به نقش آن در ریدکشن مجدد GSSG به GSH و در نتیجه حفظ قدرت انتی‌اکسیداتی گلوپروتئین، NADPH منحیث یک انتی‌اکسیدانت غیرمستقیم عمل می‌کند.

### مسیرهای کیمیاوی انتی‌اکسیدانت‌های طبیعی

پس از جذب تمام انتی‌اکسیدانت‌ها تحت تعاملات کیمیاوی خاصی قرار می‌گیرند تا از سایر مرکبات در برابر اکسیدیشن محافظت کنند. اکثر انتی‌اکسیدانت‌های طبیعی دارای بخش‌های با کثافت الکترونی بالا در داخل خود استند تا از باقی ماندن مالیکول‌های دیگر منحیث رادیکال برای مدت زمانی طولانی جلوگیری نمایند.

انتی‌اکسیدانت‌های طبیعی از دو منبع غنی از الکترون، الکترون می‌دهند: گروپ‌های هایدروکسیل و روابط دوگانه. پس از دادن الکترون، انتی‌اکسیدانت‌های طبیعی تحت تعاملات کیمیاوی بیشتری قرار می‌گیرند تا تجزیه آن‌ها را تسهیل کنند. اولین روش عمده که چندین انتی‌اکسیدانت به منظور جلوگیری از اکسیدیشن در مرکبات دیگر استفاده می‌کنند، دادن الکترون از گروپ‌های هایدروکسیل ( $\text{OH}^-$ ) آن‌ها است (91).

### منابع انتی‌اکسیدانت‌های طبیعی

انتی‌اکسیدانت‌های مختلفی از طریق رژیم غذایی به بدن انسان می‌رسد، چه نباتی و چه غیر نباتی. ویتامین‌های C و E،  $\beta$ -کاروتین و کوآنزایم Q رایج‌ترین انتی‌اکسیدانت‌های رژیم غذایی استند که از این میان، ویتامین E در روغن‌های نباتی وجود دارد و به وفور در جوانه گندم یافت می‌شود. این ویتامین منحل در شحم است که در روده جذب می‌شود و توسط لیپوپروتئین‌ها در پلازما حمل می‌شود. هرگاه

۸ حالت ایزومیر طبیعی ویتامین E وجود داشته باشد،  $\alpha$ -توکوفرول رایج‌ترین و قوی‌ترین شکل ایزومیر مربوطه است. ویتامین E که منحل در شحم است، می‌تواند به طور مؤثری از پراکسیدیشن لیپیدی غشای پلازمایی جلوگیری کند (92-93).

گیاهان (میوه‌جات، سبزی‌جات، گیاهان دارویی) امکان دارد حاوی طیف وسیع از مالیکول‌های مهارکننده رادیکال‌های آزاد مانند؛ مرکبات فنولیک (فنولیک اسیدها، فلاونوئیدها، کینون‌ها، کومارین‌ها، لیگنان‌ها، استیلین‌ها، تانین‌ها و غیره)، مرکبات نایتروجن دار (الکالوئیدها، امین‌ها، بیتالین‌ها و غیره)، ویتامین‌ها، تربین‌ها (از جمله کاروتینوئیدها) و بعضی دیگر از میتابولیت‌های اندوژن که سرشار از فعالیت انتی‌اکسیدانتی هستند، باشند (94-97).

### انتی‌اکسیدانت‌های مصنوعی

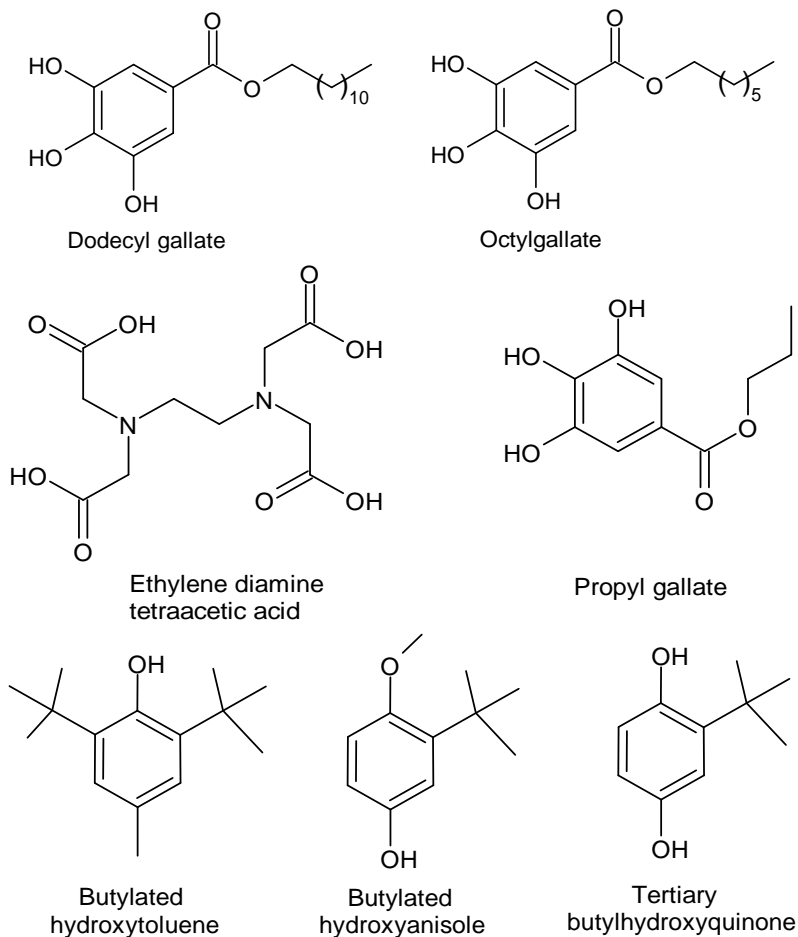
انتی‌اکسیدانت‌های مصنوعی مرکبات کیمیاوی سنتز شده می‌باشند؛ زیرا در طبیعت وجود ندارند و منجیح محافظت‌کننده به مواد غذایی اضافه می‌شوند تا از اکسیدیشن لیپیدها جلوگیری کنند. به‌خاطر بی‌ثباتی ذاتی انتی‌اکسیدانت‌های طبیعی، از چندین انتی‌اکسیدانت مصنوعی برای اثبات ساختن شحمیات و روغن‌ها استفاده شده است. بیوتیلیت هایدروکسی تالوین<sup>۶۴</sup> و بیوتیلیت هایدروکسی انیزول<sup>۶۵</sup> در ابتدا برای محافظت از نفت در برابر صمغ اکسیداتیو ساخته شدند (98). با این حال، این مرکبات از سال ۱۹۵۴ منجیح انتی‌اکسیدانت در غذاهای انسان‌ها مورد استفاده قرار گرفته اند و شاید رایج‌ترین انتی‌اکسیدانت‌هایی استند که امروزه در آن غذاها استفاده می‌شود (99). BHT و BHA نه تنها نام‌های مشابهی دارند، بلکه ساختمان و فعالیت انتی‌اکسیدانتی مشابهی نیز دارند و اکثراً با هم در شحمیات و روغن‌ها استفاده می‌شوند. با وجود این واقعیت که هر دو BHT و BHA در لست موادی قرار دارند که "به طور کلی منجیح بی‌خطر پذیرفته شده اند". بعضی از مطالعات سمیت مزمن، BHT را منجیح یک ترویج‌کننده‌ی تومور بالقوه در هنگام تغذیه در سطوح بالا دخیل دانسته اند (100-101). در مقابل، BHA و BHT، هر دو ممکن است به‌خاطر عملکرد انتی‌اکسیدانتی خود، مهارکننده‌های مهم سرطان‌زایی باشند (102). بنابراین، تلاش‌هایی برای حذف این انتی‌اکسیدانت‌ها صورت گرفته است، TBHQ یکی دیگر از انتی‌اکسیدانت‌های مصنوعی است که به طور گسترده در صنعت خوراک استفاده می‌شود. مانند؛ BHT و BHA، TBHQ دارای یک حلقه بنزین یا ساختمان فنولی است. مثال‌های دیگر از انتی‌اکسیدانت‌های

<sup>64</sup> Butylated Hydroxytoluene (BHT)

<sup>65</sup> Butylated Hydroxyanisole (BHA)

<sup>66</sup> Tert-Butylhydroxyquinone

مصنوعی عبارتند از پروپایل گالیت<sup>۷۷</sup>، دودیکایل گالیت<sup>۷۸</sup>، اوکتایل گالیت<sup>۷۹</sup> و ایتایلین دای امین تتراستیتک اسید<sup>۷۰</sup>.



شکل ۷: ساختمان‌های برخی از انتی‌اکسیدانت‌های مصنوعی

<sup>۷۷</sup> Propyl Gallate (PG)

<sup>۷۸</sup> Dodecyl Gallate (DG)

<sup>۷۹</sup> Octylgallate (OG)

<sup>۷۰</sup> Ethylene Diaminetetraacetic Acid (EDTA)

## نتیجه‌گیری

به صورت عموم، انتی‌اکسیدانت‌ها منحنیث عوامل ضد اکسیدیشنی از اهمیت خاصی در زنده‌گی روزمره انسان‌ها و حیوانات برخوردار می‌باشند. انتی‌اکسیدانت‌ها با اعمال میکانیزم‌های دفاعی خاصی از ادامه پروسه رادیکالی زنجیری جلوگیری نموده که باعث ایمنی در مقابل بیماری‌های مختلفی منجمله سرطان‌ها و بیماری‌های قلبی عروقی می‌شوند. انتی‌اکسیدانت‌ها به اشکال طبیعی و مصنوعی یافت شده که انتی‌اکسیدانت‌های مصنوعی در برخی موارد دارای فعالیت انتی‌اکسیدانتی بیشتری می‌باشند. با این حال، بیشتر انتی‌اکسیدانت‌های مصنوعی در غلظت‌های پایین مؤثر استند و افزودن سطوح بالاتر ممکن است منجر به اثر پراکسیدانت شود. علاوه براین، دوزهای زیادی از انتی‌اکسیدانت‌های مصنوعی گزارش شده است که مشکلات ایمنی را ایجاد می‌کند. بنابراین، زمان انتخاب و افزودن انتی‌اکسیدانت‌ها در سیستم‌های غذایی باید احتیاط کرد. در همین حال، ایمنی انتی‌اکسیدانت‌های طبیعی را نباید بدیهی انگاشت؛ زیرا انتی‌اکسیدانت‌های منابع طبیعی توجه بیشتری را به خود جلب می‌کنند. بهترین راه جهت دریافت انواع انتی‌اکسیدانت‌ها در رژیم غذایی، خوردن غذاهایی است که تمام رنگ‌های رنگین کمان را نشان می‌دهند. هر رنگ اثرات انتی‌اکسیدانتی منحصر به خود را دارد. میوه‌جات و سبزی‌جات روشن، زرد تیره مانند زردگ، لبلبو و زردآلو یک نوع انتی‌اکسیدانت را فراهم می‌کنند. غذاهایی سرخ رنگی مانند رومی یکی دیگر از آن‌ها را فراهم می‌نماید. سبزیجات سبز مانند بروکلی و کرم و غذاهای آبی یا بنفش مانند آلو بخارا هر کدام بسته‌های انتی‌اکسیدانتی خاص خود را دارند.

1. (1) Matill HA. Antioxidants. *Ann. Rev. Biochem.* 1947: 16, 177-192.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.bi.16.070147.001141>.
2. German JB. Food Processing and Lipid Oxidation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1999: 459, 23-50. [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-4853-9\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-4853-9_3).
3. Baillie JK, et al. Oral antioxidant supplementation does not prevent acute mountain sickness: double blind, randomized placebo-controlled trial. *An International Journal of Medicine.*, 2009: 102(5), 341-348. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcp026>.
4. Bjelakovic G, et al. Mortality in Randomized Trials of Antioxidant Supplements for Primary and Secondary Prevention Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.*, 2007: 297(8), 842-57. <https://doi.org/10.1001/jama.297.8.842>.
5. Bandyopudya U, Das D, Banerjee RK. Reactive oxygen species: Oxidative damage and pathogenesis. *Curr. Sci.* 1999: 77(5), 658-666.
6. Vajragupta O, Boonchoong P, Berliner LJ. Manganese Complexes of Curcumin Analogues: Evaluation of Hydroxyl Radical Scavenging Ability, Superoxide Dismutase Activity and Stability towards Hydrolysis. *Free Radic. Res.* 2004: 38, 303-314. <https://doi.org/10.1080/10715760310001643339>.
7. Giles GI, Jacob C. Hypothesis: the role of reactive sulfur species in oxidative stress. *Biol. Chem.*, 2002: 383, 375-388. <https://doi.org/10.1515/BC.2002.042>
8. Hudson BJB. *Food Antioxidants*, 1st ed., Elsevier Science Publishing CO., INC., 1990: <https://doi.org/10.1007/978-94-009-0753-9>.
9. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1993: 90, 7915-7922.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.90.17.7915>.
10. Inoue M, Sato EF, Nishikawa M, Park AM, Kira Y, Imada I, Utsumi K. Mitochondrial Generation of Reactive Oxygen Species and its Role in Aerobic Life. *Curr. Med. Chem.* 2003: 10, 2495-2505. <https://doi.org/10.2174/0929867033456477>
11. Capdevila, J, et al. The oxidative metabolism of arachidonic acid by purified cytochromes P-450. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1981: 101, 1357-1363.  
[https://doi.org/10.1016/0006-291X\(81\)91597-7](https://doi.org/10.1016/0006-291X(81)91597-7).
12. Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol. Cell Biochem.* 2004: 266, 37-56.  
<https://doi.org/10.1023/B:MCBI.0000049134.69131.89>.
13. Chipault JR. *Antioxidants for Use in Foods*, Vol II, ed. by Lundberg W., Interscience, New York, 1962.
14. Becker EM, Nissen LR, Skibsted LH. Antioxidant evaluation protocols: Food quality or health effects. *Eur. Food Res. Technol.* 2004: 219, 561-571.  
<https://doi.org/10.1007/s00217-004-1012-4>.
15. Halliwell B. *Free Rad. Res. Commun.* 1990: 9, 1-32.  
<https://doi.org/10.3109/10715769009148569>.
16. Halliwell B. How to Characterize a Biological Antioxidant. *Adv. Pharmacol.* 1997: 38, 3-20. [https://doi.org/10.1016/S1054-3589\(08\)60976-X](https://doi.org/10.1016/S1054-3589(08)60976-X).
17. Scott G, *Antioxidants in Science, Technology, Medicine and Nutrition*. Albion Publishing, Chichester, 1997. <https://doi.org/10.1533/9780857099938>.

18. Tortora G, Derrickson B. Antioxidants Beyond the Hype Medline Plus: Antioxidants "Introduction to the Human Body, 2010. <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/antioxidants/>
19. MacDonald-Wicks LK, Wood LG, Garg ML. Methodology for the determination of biological antioxidant capacity in vitro: a review. *J. Sci. Food Agric.* 2006; 86, 2046-2056. <https://doi.org/10.1002/jsfa.2603>.
20. Buttriss JL, Hughes J, Kelly CNM, Stanner S. Antioxidants in food: a summary of the review conducted for the Food Standards Agency. *Nutr. Bull.* 2002; 27(4), 227-236. <https://doi.org/10.1046/j.1467-3010.2002.00267.x>.
21. Brewer MS. Natural Antioxidants: Sources, Compounds, Mechanisms of Action, and Potential Applications. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2011; 10(4), 221-247. <https://doi.org/10.1111/j.1541-4337.2011.00156.x>.
22. Dekkers JC, van Doornen LJP, Kemper HCG. The Role of Antioxidant Vitamins and Enzymes in the Prevention of Exercise-Induced Muscle Damage. *Sports Med.* 1996; 21, 213-238. <https://doi.org/10.2165/00007256-199621030-00005>.
23. Podsedek A. Natural antioxidants and antioxidant capacity of Brassica vegetables: A review. *LWT.* 2007; 40, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2005.07.023>.
24. Gilgun-Sherki Y, Melamed E, Offen D. Oxidative stress induced-neurodegenerative diseases: the need for antioxidants that penetrate the blood brain barrier. *Neuropharmacology.* 2001; 40, 959-975. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(01\)00019-3](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(01)00019-3).
25. Machlin LJ. Handbook of Vitamins, 2ed. Marcel Dekker, New York, 1991.
26. Yoshida Y, Niki E, Noguchi N. Comparative study on the action of tocopherols and tocotrienols as antioxidant: chemical and physical effects. *Chem. Phys. Lipids.* 2003; 123, 63-75. [https://doi.org/10.1016/S0009-3084\(02\)00164-0](https://doi.org/10.1016/S0009-3084(02)00164-0).
27. Schneider C. Chemistry and biology of vitamin E. *Mol. Nutr. Food Res.* 2005; 49, 7-30. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200400049>.
28. Servinova E, Kagan V, Han D, Packer L. Free radical recycling and intramembrane mobility in the antioxidant properties of alpha-tocopherol and alpha-tocotrienol. *Free Rad. Biol. Med.* 1991; 10, 263-275. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(91\)90033-Y](https://doi.org/10.1016/0891-5849(91)90033-Y).
29. Suzuki YJ, Tsuchiya M, Wassall SR, Choo YM, Govil G, Kagan VE, Packer L. Structural and dynamic membrane properties of .alpha.-tocopherol and .alpha.-tocotrienol: Implication to the molecular mechanism of their antioxidant potency. *Biochemistry.* 1993; 32, 10692-10699. <https://doi.org/10.1021/bi00091a020>.
30. Burton W, Ingold KU.  $\beta$ -Carotene: an Unusual Type of Lipid Antioxidant. *Science.* 1984; 224, 569-573. <https://doi.org/10.1126/science.6710156>.
31. Burton W, Ingold KU. Autoxidation of biological molecules. 1. Antioxidant activity of vitamin E and related chain-breaking phenolic antioxidants in vitro. *J. Am. Chem. Soc.* 1981; 103, 6472-6477. <https://doi.org/10.1021/ja00411a035>.
32. Wijtmans M, et al. 6-Amino-3-Pyridinols: Towards Diffusion-Controlled Chain-Breaking Antioxidants. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2003; 42(26), 4370-4373. <https://doi.org/10.1002/anie.200351881>.
33. Niki E, Saito T, Kawakami A, Kamiya, Y. Inhibition of oxidation of methyl linoleate in solution by vitamin E and vitamin C. *J. Biol. Chem.* 1984; 259, 4177-4182.
34. Doba T, Burton GW, Ingold KU. Antioxidant and co-antioxidant activity of vitamin C. The effect of vitamin C, either alone or in the presence of vitamin E or a water-

- soluble vitamin E analogue, upon the peroxidation of aqueous multilamellar phospholipid liposomes. *Biochim. Biophys. Acta.* 1985: 835, 298-303.
35. Liebler DC, Kling DS, Reed DJ. Antioxidant protection of phospholipid bilayers by alpha-tocopherol. Control of alpha-tocopherol status and lipid peroxidation by ascorbic acid and glutathione. *J. Biol. Chem.* 1986: 261, 12114-12119.
  36. Neuzil J, Stocker R. Free and albumin-bound bilirubin are efficient co-antioxidants for alpha-tocopherol, inhibiting plasma and low density lipoprotein lipid peroxidation. *J. Biol. Chem.* 1994: 269, 16712- 16719.
  37. Shi H, Noguchi N, Niki E. Comparative study on dynamics of antioxidative action of alpha-tocopheryl hydroquinone, ubiquinol, and alpha-tocopherol against lipid peroxidation. *Biol. Med.* 1999: 27, 334- 346.
  38. Grusak MA, DellaPenna D. IMPROVING THE NUTRIENT COMPOSITION OF PLANTS TO ENHANCE HUMAN NUTRITION AND HEALTH<sup>1</sup>. *Ann. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* 1999: 50, 133-161.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.arplant.50.1.133>.
  39. Stewart CP, Guthrie D. Lind's treatise on scurvy, Edinburgh, University Press, Edinburgh, 1953.
  40. Levine MN. New Concepts in the Biology and Biochemistry of Ascorbic Acid. *Engl. J. Med.* 1986: 314, 892-902. <https://doi.org/10.1056/NEJM198604033141407>.
  41. Englard S, Seifter S. The Biochemical Functions of Ascorbic Acid. *Annu. Rev. Nutr.* 1986: 6, 365-406. <https://doi.org/10.1146/annurev.nu.06.070186.002053>.
  42. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 1992: 52, 6735-6740.
  43. Byers T, Guerrero N. Epidemiologic evidence for vitamin C and vitamin E in cancer prevention. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995: 62, 1385S-1392S.
  44. Jialal I, Grundy SM. Preservation of the endogenous antioxidants in low density lipoprotein by ascorbate but not probucol during oxidative modification. *J. Clin. Inv.* 1991: 87, 597-601. <https://doi.org/10.1172/JCI115035>.
  45. Stokes PL, Melikian V, Leeming RL, Portman-Graham H, Blair JA, Cooke WT. Folate metabolism in scurvy. *Am. J. Clin. Nutr.* 1975: 28, 126-9.
  46. Hallberg D, Brune M, Rossander-Hulthen L. Is There a Physiological Role of Vitamin C in Iron Absorption?. *Ann. NY Acad. Sci.* 1987: 498, 324-332.  
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1987.tb23771.x>.
  47. Hallberg L, Rossander L, Persson H, Svahn E. Deleterious effects of prolonged warming of meals on ascorbic acid content and iron absorption. *Am. J. Clin. Nutr.* 1982: 36, 846-850.
  48. Hallberg L. Wheat fiber, phytates and iron absorption. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1987: 129, 73-79. <https://doi.org/10.3109/00365528709095855>.
  49. Buettner GR, Jurkiewicz BN. Catalytic Metals, Ascorbate and Free Radicals: Combinations to Avoid. *Radiat. Res.* 1996: 145, 532-541.  
<https://doi.org/10.2307/3579271>.
  50. Haytowitz D. Information from USDA's Nutrient Data Bank. *J. Nutr.* 1995: 125, 1952-1955.
  51. Krinsky NI, Johnson EJ. Carotenoid actions and their relation to health and disease. *Mol. Aspects Med.* 2005: 26, 459-516. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2005.10.001>.

52. Rodriguez-Amaya DB, Kimura M, Godoy HT, Amaya-Farfan J. Updated Brazilian database on food carotenoids: Factors affecting carotenoid composition. *J. Food Compos. Anal.* 2008; 21, 445-463. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2008.04.001>.
53. Zechmeister L, Tuzson P. Isomerization of carotenoids. *Biochem. J.* 1938; 32, 1305-1311. <https://doi.org/10.1042/bj0321305>.
54. Castenmiller JJ, West CE. BIOAVAILABILITY AND BIOCONVERSION OF CAROTENOIDS. *Ann. Rev. Nutr.* 1998; 18, 19-38. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.18.1.19>.
55. Failla ML, Thakkar SK, Kim JY. In Vitro Bioaccessibility of  $\beta$ -Carotene in Orange Fleshed Sweet Potato (*Ipomoea batatas*, Lam.). *J. Agric. Food Chem.* 2009; 57, 10922-10927. <https://doi.org/10.1021/jf900415g>.
56. Voutilainen S, Nurmi T, Mursu J, Rissanen TH. Carotenoids and cardiovascular health. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83, 1265-1271. doi: 10.1093/ajcn/83.6.1265.
57. Agte V, Tarwadi K. The Importance of Nutrition in the Prevention of Ocular Disease with Special Reference to Cataract. *Ophthalmic Res.* 2010; 44, 166-172. <https://doi.org/10.1159/000316477>.
58. Riccioni G. Carotenoids and cardiovascular disease. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2009; 11, 434-439. <https://doi.org/10.1007/s11883-009-0065-z>.
59. Di Mascio P, Kaiser S, Sies H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch. Biochem. Biophys.* 1989; 274, 532-538. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(89\)90467-0](https://doi.org/10.1016/0003-9861(89)90467-0).
60. Levin G, Mokady S. Antioxidant activity of 9-cis compared to all-trans  $\beta$ -carotene in vitro. *Free Radic. Biol. Med.* 1994; 17, 77-82. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(94\)90009-4](https://doi.org/10.1016/0891-5849(94)90009-4).
61. Levin G, Yeshurun M, Mokady S. In vivo antiperoxidative effect of 9-cis  $\beta$ -carotene compared with that of the all-trans isomer. *Nutr. Cancer.* 1997; 27, 293-297. <https://doi.org/10.1080/01635589709514540>.
62. Böhm V, Puspitasari-Nienaber NL, Ferruzzi MG, Schwartz SJ. Trolox Equivalent Antioxidant Capacity of Different Geometrical Isomers of  $\alpha$ -Carotene,  $\beta$ -Carotene, Lycopene, and Zeaxanthin. *J. Agric. Food Chem.* 2002; 50, 221- 226. <https://doi.org/10.1021/jf010888q>.
63. Aherne SA, O'Brien NM. Dietary flavonols: chemistry, food content, and metabolism. *Nutrition.* 2002; 18, 75-81. [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(01\)00695-5](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(01)00695-5).
64. Robards P, Prenzler D, Tucker G, Swatsitang P, Glover W. Phenolic compounds and their role in oxidative processes in fruits. *Food Chem.* 1999; 66, 401-436. [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(99\)00093-X](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(99)00093-X).
65. Cook NC, Samman S. Flavonoids—Chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources. *Nutr. Biochem.* 1996; 7, 66-76. [https://doi.org/10.1016/0955-2863\(95\)00168-9](https://doi.org/10.1016/0955-2863(95)00168-9).
66. Cieczot H. *Pol. J. Food Nutr. Sci.* 2000; 950(4), 3-13.
67. Hollman PCH, Hertog MGL, Katan MB. Analysis and health effects of flavonoids. *Food Chem.* 1996; 57(1), 43-46. [https://doi.org/10.1016/0308-8146\(96\)00065-9](https://doi.org/10.1016/0308-8146(96)00065-9).
68. Kuntz S, Wenzel U, Daniel H. Comparative analysis of the effects of flavonoids on proliferation, cytotoxicity, and apoptosis in human colon cancer cell lines. *Eur. J. Nutr.* 1999; 38(3), 133-142. <https://doi.org/10.1007/s003940050054>.





69. Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Rice-Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic. Biol. Med.* 1999; 26(9/10), 1231-1237. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(98\)00315-3](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(98)00315-3).
70. Vinson A, Dabbagh YA, Serry M, Jang J. Plant Flavonoids, Especially Tea Flavonols, Are Powerful Antioxidants Using an in Vitro Oxidation Model for Heart Disease. *J. Agric. Food Chem.* 1995; 43, 2800-2802. <https://doi.org/10.1021/jf00059a005>.
71. Shan B, Cai Y Z, Sun M, Corke H. Antioxidant Capacity of 26 Spice Extracts and Characterization of Their Phenolic Constituents. *J. Agric. Food Chem.* 2005; 53(2), 7749-7759. <https://doi.org/10.1021/jf051513y>.
72. Engeseth NJ, Geldof N. Antioxidant Capacity of Honeys from Various Floral Sources Based on the Determination of Oxygen Radical Absorbance Capacity and Inhibition of in Vitro Lipoprotein Oxidation in Human Serum Samples. *J. Agric. Food Chem.* 2002; 50, 3050-3055. <https://doi.org/10.1021/jf0114637>.
73. Visioli F, Bellomo G, Galli C. Free Radical-Scavenging Properties of Olive Oil Polyphenols. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998; 247, 60-64. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.8735>.
74. Hanasaki Y, Ogawa S, Fukui S. The correlation between active oxygens scavenging and antioxidative effects of flavonoids. *Free Radic. Bio. Med.* 1994; 16, 845-850. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(94\)90202-X](https://doi.org/10.1016/0891-5849(94)90202-X).
75. Cos P, Ying L, Calomme M, Hu JP, Cimanga K, Poel BV. Structure-Activity Relationship and Classification of Flavonoids as Inhibitors of Xanthine Oxidase and Superoxide Scavengers. *J. Nat. Prod.* 1998; 61, 71-76. <https://doi.org/10.1021/np970237h>.
76. Pannala S, Chan TS, O'Brien PJ, Rice-Evans CA. Flavonoid B-Ring Chemistry and Antioxidant Activity: Fast Reaction Kinetics. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 282 1161- 1168. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.4705>.
77. Haenen GR, Paquay JB, Korthouwer RE, Bast A. Peroxynitrite Scavenging by Flavonoids. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; 236, 591-593. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.7016>.
78. Burda S, Oleszek W. Antioxidant and Antiradical Activities of Flavonoids. *J. Agric. Food Chem.* 2001; 49, 2774-2779. <https://doi.org/10.1021/jf001413m>.
79. Worthington Enzyme Manual. Worthington Biochemical Corp., 1993.
80. Krishnamurthy P, Wadhvani A. Antioxidant enzymes and human health, antioxidant enzyme, El-Missiry, M. A. (ed.), InTech, 2012.
81. Fridovich I. SUPEROXIDE RADICAL AND SUPEROXIDE DISMUTASES. *Annu. Rev. Biochem.* 1995; 64, 97-112. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.64.070195.000525>.
82. Teixeira HD, Schumacher RI, Meneghini R. Lower intracellular hydrogen peroxide levels in cells overexpressing CuZn-superoxide dismutase. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1998; 95, 7872-7875. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.14.7872>.
83. Sandalio LM, Lo'pez-Huertas E, Bueno P, del Rio LA. Immunocytochemical Localization of Copper, Zinc Superoxide Dismutase in Peroxisomes from Wihermelon (*Citrullus vulgaris* Schrad.) Cotyledons. *Free Radic. Res.* 1997; 26, 187-194. <https://doi.org/10.3109/10715769709097798>.

84. Sandström J, Nilsson P, Karlsson K, Marklund SL. 10-fold increase in human plasma extracellular superoxide dismutase content caused by a mutation in heparin-binding domain. *J. Biol. Chem.* 1994: 269, 19163-19166.
85. Sun E, Xu H, Liu Q, Zhou J, Zuo P, Wang J. The mechanism for the effect of selenium supplementation on immunity. *Biol. Trace. Elem. Res.* 1995: 48, 231-238. <https://doi.org/10.1007/BF02789405>.
86. Meier B, Scherk C, Schmidt M, Parak F. pH-dependent inhibition by azide and fluoride of the iron superoxide dismutase from *Propionibacterium shermanii*. *Biochem. J.* 1998: 331, 403-407. <https://doi.org/10.1042/bj3310403>.
87. Leone M, Cupane A, Militello V, Stroppolo ME, Desideri A. Fourier Transform Infrared Analysis of the Interaction of Azide with the Active Site of Oxidized and Reduced Bovine Cu,Zn Superoxide Dismutase. *Biochemistry.* 1998: 37, 4459-4464. <https://doi.org/10.1021/bi971878e>.
88. Vance CK, Miller AF. Spectroscopic Comparisons of the pH Dependencies of Fe-Substituted (Mn)Superoxide Dismutase and Fe-Superoxide Dismutase. *Biochemistry.* 1998: 37, 5518- 5527. <https://doi.org/10.1021/bi972580r>.
89. Reaume A, et al. Motor neurons in Cu/Zn superoxide dismutase-deficient mice develop normally but exhibit enhanced cell death after axonal injury. *Genet.* 1996: 13(1), 43- 77. <https://doi.org/10.1038/ng0596-43>.
90. Speranza MJ, Bagley AC, Lynch RE. Cells enriched for catalase are sensitized to the toxicities of bleomycin, adriamycin, and paraquat. *J. Biol. Chem.* 1993: 268, 19039-19043.
91. Hossain A, Asada K. Monodehydroascorbate reductase from cucumber is a flavin adenine dinucleotide enzyme. *J. Biol. Chem.* 1985: 260, 12920- 12926. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)38813-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)38813-0).
92. Burton GW, Ingold KU. Vitamin E as an in vitro and in vivo antioxidant. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1989: 570, 7-22. <https://doi.org/10.1111/j.1749- 6632.1989.tb14904.x>.
93. Burton GW, Ingold KU. *CRC Handbook of Free Radicals and Antioxidants in Biomedicine*, Vol. II, Miguel A, Quintanilha AT, Weber H. (Eds.), CRC Press Inc. Boca Raton, FL., 1990.
94. Cai YZ, Sun M, Corke H. Antioxidant Activity of Betalains from Plants of the Amaranthaceae. *J. Agric. Food Chem.* 2003: 51(8), 2288-2294. <https://doi.org/10.1021/jf030045u>.
95. Cotellet N, Bernier JL, Cateau JP, Pommery J, Wallet JC, Gaydou EM. Antioxidant properties of hydroxy-flavones. *Free Rad. Bio. Med.* 1996: 20(1), 35-43. [https://doi.org/10.1016/0891- 5849\(95\)02014-4](https://doi.org/10.1016/0891- 5849(95)02014-4).
96. Velioglu YS, Gao G, Mazza L, Oomah BD. Antioxidant Activity and Total Phenolics in Selected Fruits, Vegetables, and Grain Products. *J. Agric. Food Chem.* 1998: 46(10), 4113-4117. <https://doi.org/10.1021/jf9801973>
97. Zheng W, Wang SY. Antioxidant Activity and Phenolic Compounds in Selected Herbs. *J. Agric. Food Chem.* 2001: 49(11), 5165-5170. <https://doi.org/10.1021/jf010697n>.
98. Simec MG, Porter KM. *Autoxidation in Foods and Biological Systems*, Plenum Press, New York, 1980. <https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9351-2>
99. Sherwin ER. Antioxidants for vegetable oils. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 1976: 53, 430-436. <https://doi.org/10.1007/BF02605739>.

100. Kaczmariski M, Wojcicki J, Samochowiec L, Dutkiewicz T, Sych Z. The influence of exogenous antioxidants and physical exercise on some parameters associated with production and removal of free radicals. *Die Pharmazie*. 1999; 54, 303- 306.
101. Witschi HP. Enhancement of tumor formation in mouse lung by dietary butylated hydroxytoluene. *Toxicology*. 1981; 21, 95-104. [https://doi.org/10.1016/0300-483X\(81\)90120-7](https://doi.org/10.1016/0300-483X(81)90120-7).
102. Benson AM, Cha Y, Bueding E, Heine HS, Talalay P. Elevation of extrahepatic glutathione S-transferase and epoxide hydratase activities by 2(3)-tert-butyl-4-hydroxyanisole. *Cancer Res*. 1979; 39, 2971-2927.