

Bethanie Carney Almroth och

Anna Lennquist

Zoofysiologi, Zoologiska institutionen, Göteborgs universitet, Box 463, 405 30 Göteborg, Sverige

### **Antioxidanter- hälsosamt eller skadligt?**

**Vad är antioxidanter? Hur fungerar de och behöver vi dem?**

Om du gör en sökning på internet efter ordet "antioxidant" får du mer än 8 000 000 träffar. Vi bombarderas dagligen med information och reklam – som säger att vi behöver antioxidanter för att hålla oss friska, undvika förkylningar, förebygga cancer, förbättra våra träningsprestationer och till och med för att motverka åldrandet. Är detta verkligen sant? Vad är antioxidanter och hur fungerar de?

Det internet-baserade uppslagsverket Wikipedia definierar en antioxidant som en molekyl som kan fördröja eller förhindra oxidationen av andra molekyler.

Vad är då oxidation?

Oxidation definieras som att en molekyl tappar en elektron eller ökar sitt oxidationstal. En av de mest potenta oxidativa molekyler är syre, O<sub>2</sub>. Vad innebär detta?

### **Syrets paradox: Syre är nödvändigt för de flesta organismer på jorden, men syre är GIFTIGT!**

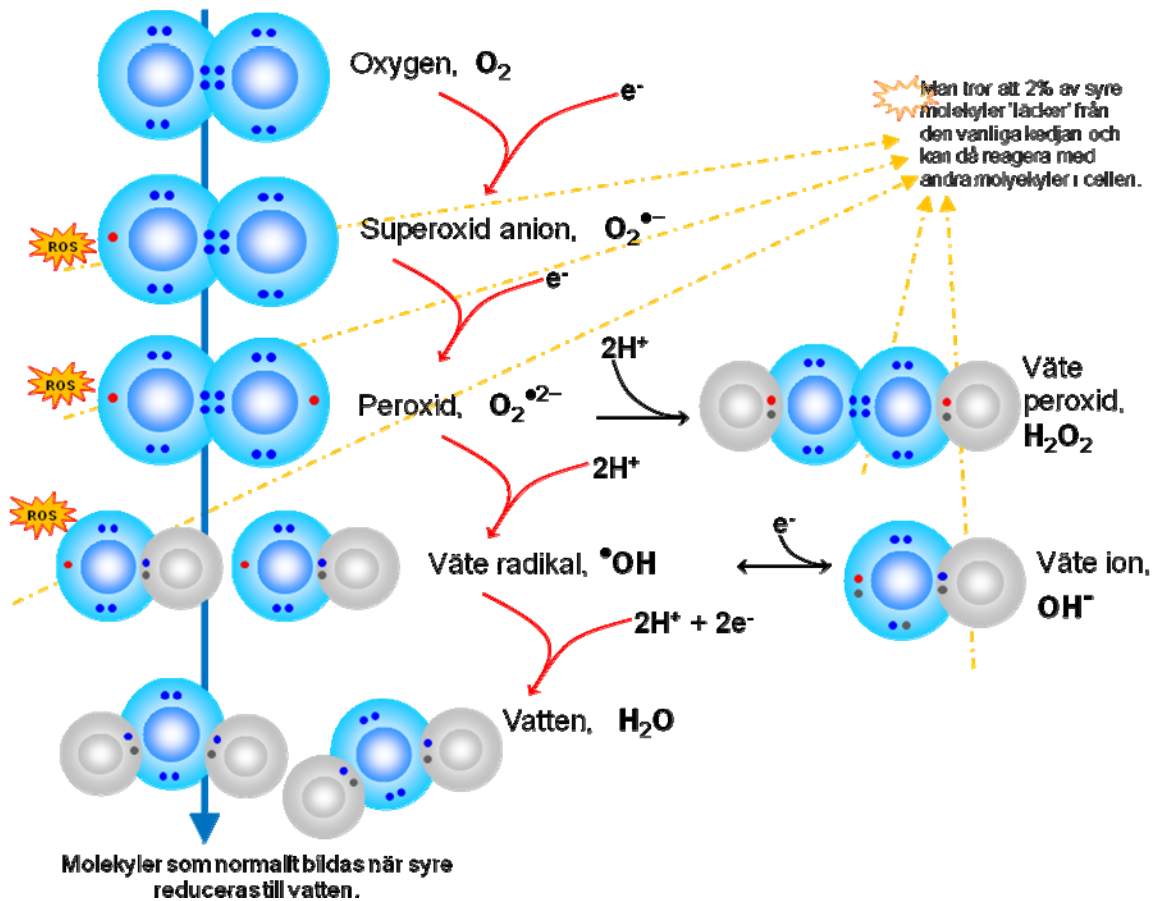
För att bättre förstå tar vi det från allra första början. Jordens tidiga, eller primordiala, atmosfär tros ha varit rik på metan, ammoniak, kväve och vattenånga. Allteftersom encelliga organismer, primitiva bakterier och så småningom tidiga former av växter utvecklades (för ca 2 500 000 000 år sedan) steg syrehalten i atmosfären. Syre är ju en restprodukt från växternas fotosyntes.

Ozonlagret bildades och skyddade från det skadliga UV-ljuset. Organismerna utvecklades och anpassade sig alltmer till den syrerika atmosfären. De började använda sig av syret för sin förbränning, metabolism. Eftersom syre är en energirik molekyl blir förbränning med hjälp av syre mycket mer effektiv än utan syre. Med syre kan en enda molekyl glukos ge 32 ATP-molekyler (cellernas energi), medan samma glukosmolekyl bara ger 2 ATP om inte syret finns med.

Men syre kan också vara giftigt! Detta beror på att syrgasmolekylen O<sub>2</sub> kan ta elektroner från andra molekyler som på så sätt omvandlas till "fria radikaler" (molekyler med ojämnt antal elektroner). De fria radikalerna, i sin tur, kan då attackera och skada andra viktiga molekyler.

*KORRESPONDENS TILL*  
Bethany Carney Almroth  
e-mail:  
[bethanie.carney@zool.gu.se](mailto:bethanie.carney@zool.gu.se)





Figur 2. När protoner pumpas över mitokondriens membran behövs energi. Energin kommer från syremolekylen. I fyra steg reduceras syre (blått) till vatten. Vättemolekylerna visas som grå. Parade elektroner visas som blåa, medan de röda elektroner är oparade och därför reaktiva. Väte och hydroxyl joner har inga oparade elektroner och de är därför mindre reaktiva än superoxid anjonen och hydroxyl radikalerna.

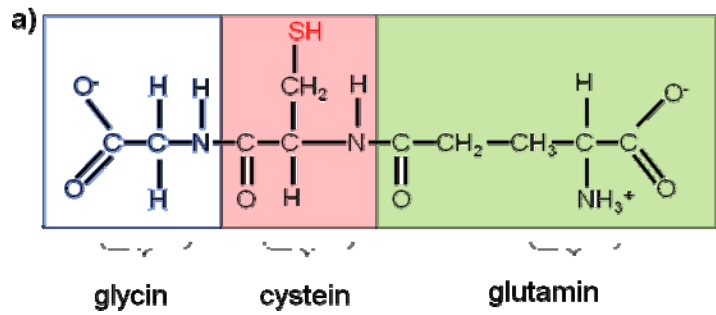
Flera av molekylerna här är reaktiva syreformer (ROS):  $O_2^{\bullet-}$ ,  $O_2^{\bullet-2}$  och  $\bullet OH$ .  $H_2O_2$  och  $-OH$  räknas ofta som ROS, trots att de inte har några oparade elektroner. Tillsammans bildar dessa vatten,  $H_2O$ .

De arter som överlevde och utvecklades i den syre-rika atmosfären utvecklade också försvar mot de reaktiva syreformerna (ROS). De utvecklade antioxidanter som försvarssystem. Flera av dessa försvarssystem är identiska oavsett om vi studerar en jästcell eller en människa.

En antioxidant kan definieras som "varje ämne som, då det finns i låga koncentrationer i jämförelse med ett oxiderbart substrat, fördröjer eller förhindrar oxidationen av detta substrat signifikant". Det finns två typer av antioxidanter: molekyllära och enzymatiska.

### Molekyllära antioxidanter

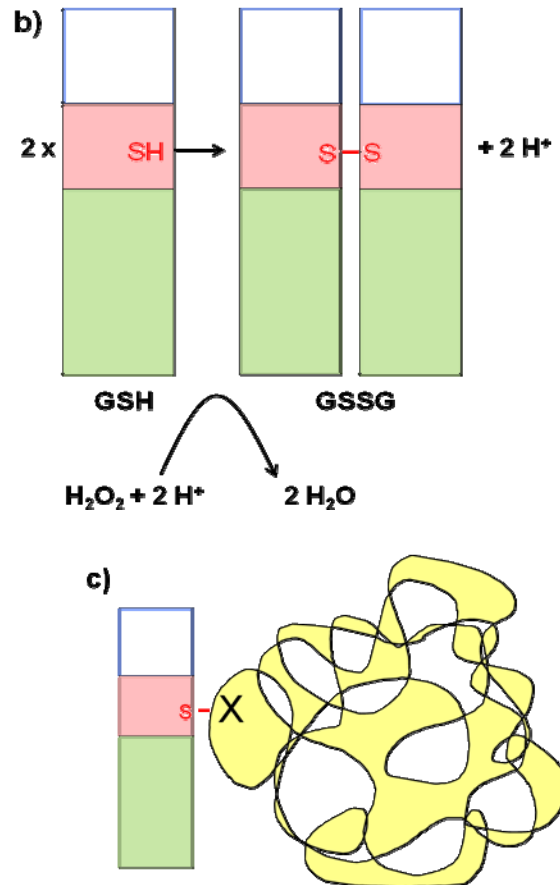
Molekyllära antioxidanter fungerar genom att binda till ROS eller genom att oxidera ROS. De kan också binda till redox-cyklare (ämnen som skapar en cyklisk oxidations-reduktions-reaktion genom att tappa och återuppta elektroner). Alla syreförbrukande celler tillverkar sina egna antioxidantmolekyler. Molekylen glutathion tros vara den viktigaste av dessa och den finns i höga koncentrationer (t.ex 5 mM i levervävnad). Glutathion finns i en oxiderad form (GSSG) och en reducerad form (GSH). Rätt balans mellan dessa två former är viktig för cellens olika funktioner. Glutathion är viktig i cellens försvar mot reaktiva syreformer som bildats av giftiga kemikalier eller virus (se figur 3).



Figur 3. Glutathione (GSH) är den vanligaste antioxidanten som bildas i kroppen. Här visas den molekylära strukturen. Glutathione består av tre peptider (a).

Cysteinpeptider kan binda till varandra med så kallade svavelbryggor. Två GSH molekyler bildar då en GSSG-molekyl. När det sker blir protoner över som kan användas för att reducera reaktiva syreformer (ROS) (b).

GSH kan också binda direkt till molekyler, t.ex från föroreningar (kallas X i figuren). Detta gör X-molekylen mer vattenlöslig och den kan då lättare lämna kroppen (kissas ut) (c).

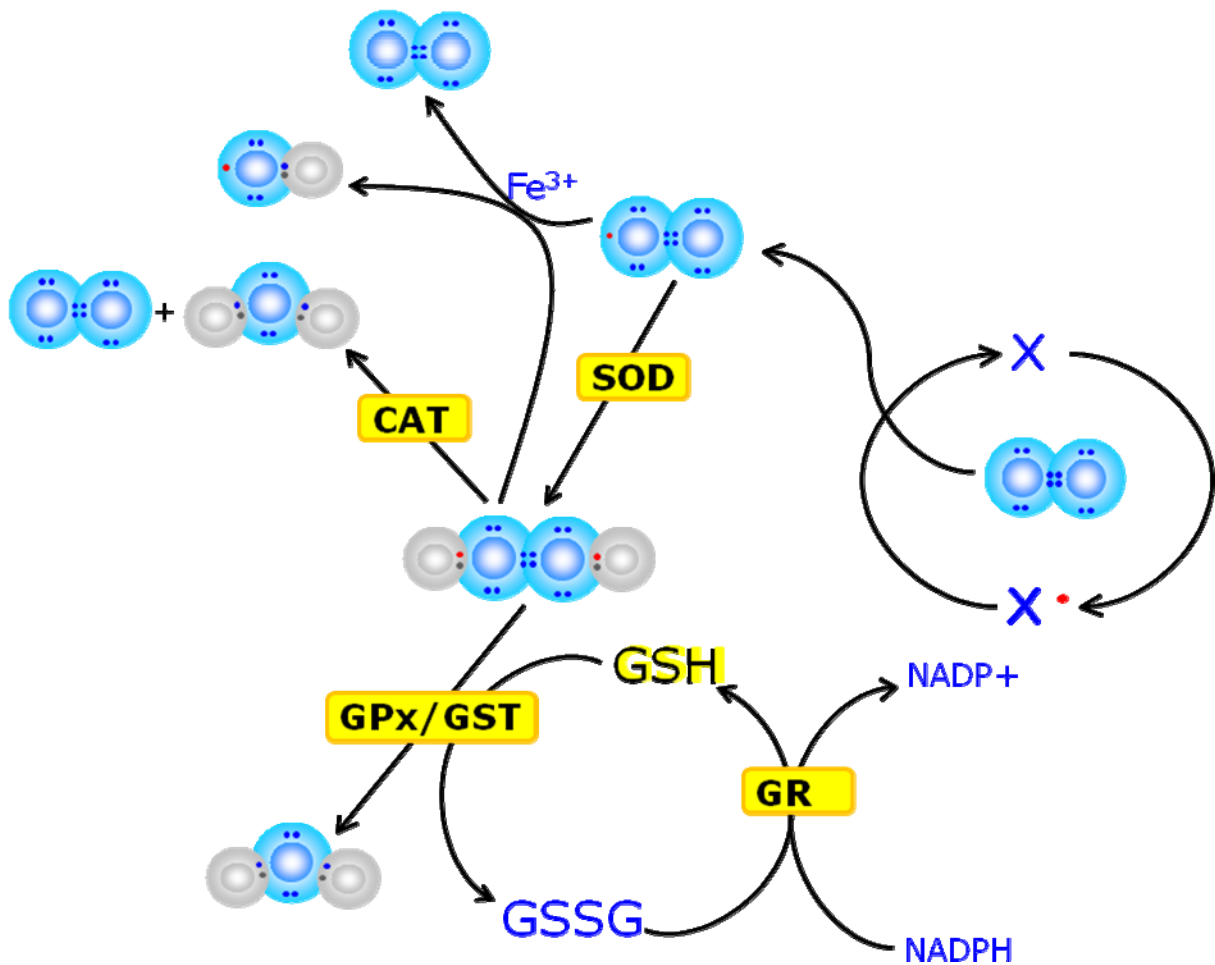


Det finns också antioxidanter som vi får i oss utifrån, framför allt via maten. Till dessa hör:

1.    Vitaminer (vit C och E, karotenoider).
2.    Spårämnen ( ex koppar, selen och zink) har ofta en viktig funktion i antioxidant-enzym.
3.    Andra ämnen, t.ex., ubiquinon, flavinoider och lycopen.

### Enzymatiska antioxidanter

Det finns flera olika enzymer som deltar i cellens antioxidant-försvar. Hur de fungerar illustreras i figur 4. Bäst undersökta är superoxid-dismutas (SOD) och katalas (CAT), som kan reducera superoxidradikalen



Figur 4. Schematiskt diagram över antioxidant-enzymernas aktivitet. SOD = superoxid-dismutas, CAT = katalas, GPx = glutathionreduktas, GST = glutathione-S-transferas, GSH = glutathion, GSSG = oxiderat glutathion, GR = glutathionreduktas. Dessa enzymer finns i cellens cytoplasma och de reducerar ROS så att vatten och syre bildas. X visar på ett ämne som bildar ROS, det kan vara en övergångsmetall (t.ex järn eller koppar), något ämne som bryts ner i cellen, läckage från elektrontransportkedjan eller andra enzymatiska reaktioner. ROS molekylerna kan du se i figur 2. Röda elektroner är reaktiva och kan orsaka skador.

(O<sub>2</sub><sup>•-</sup>) och väteperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Ett flertal enzymer använder sig av glutathion (GSH) för att reducera molekyler. Till dessa hör glutathionperoxid (GPx) som reducerar peroxider, och glutathione-S-transferas (GST) som hjälper till att transportera bort ämnen från cellen. Enzymet glutathionreduktas (GR) reducerar glutathion och återställer på så sätt balansen mellan GSH och GSSG.

Men, vi behöver faktiskt reaktiva syreformer (ROS) för att cellen skall fungera normalt! ROS och skadade molekyler fungerar som kommunikationssignaler inuti cellen, detta kallas redox-signaler. Immunförsvaret kan också använda sig av ROS för att döda bakterier!

### Skador till följd av oxidativ stress

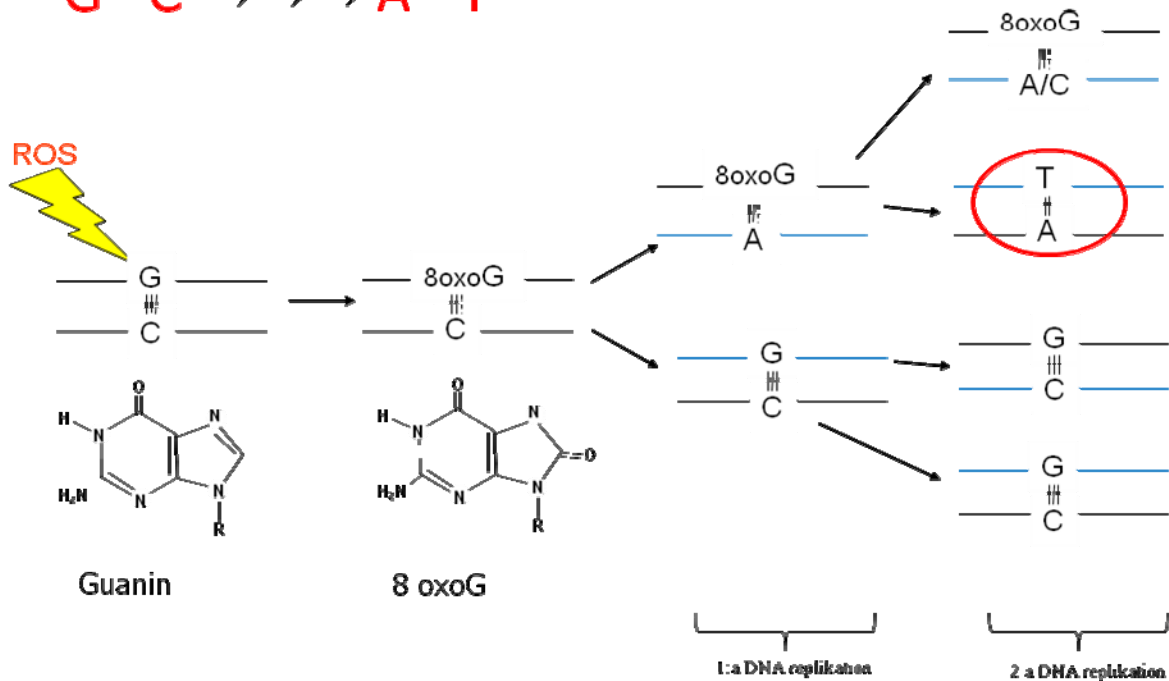
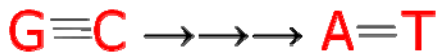
När mängden ROS ökar i en cell, och mängden ROS ökar mer än mängden antioxidant, då utsätts vi för oxidativ stress. Det innebär att ROS skadar viktiga molekyler i cellen, såsom proteiner, lipider och DNA.

#### DNA

DNA molekylerna innehåller fyra olika baser som kallas guanin (G), cytosin (C), adenin (A) och tymin (T). Guanin och cytosin binder alltid till varandra med tre väte-

bindningar, medan adenin och tymin binder till varandra med två vätebindningar. Guanin är den molekyl som lättast attackeras av ROS och den ombildas då till 8-oxo-guanin. En sådan molekyl kan råka binda till adenin eller tymin, istället för till cytosin. Sådana misstag kan repareras av olika proteiner, men ibland kvarstår felet och replikeras, och vi får en mutation. Mutationer kan i förlängningen leda till cancer (figur 5).

### Mutagen oxidation av DNA



Figur 5. DNA kan få oxidativa skador under en ROS attack. Under normala förhållanden binder guanin (G) till cytosin (C) Guanin och cytosin binder alltid till varandra med tre vätebindningar, medan adenin och tymin binder till varandra med två vätebindningar. Guanin är den molekyl som lättast attackeras av ROS och guanin ombildas då till 8-oxo-guanin. En sådan molekyl kan då råka binda till adenin eller tymin, istället för cytosin. Om detta inte åtgärdas av reparationsmekanismer kan det uppstå en mutation då DNA replikeras.

### Proteiner

ROS kan också påverka proteiner och skada dem. En del skador kan repareras av enzymer. (Till dessa skador hör S-thiolering av cysteinresidualer och oxidation av methion- och tyrosinresidualer). Att reparera skadorna kräver energi och molekylen NADPH, som fungerar som elektrongivare.

En annan typ av skada är proteinkarbylering. Denna skada kan inte repareras, utan det skadade proteinet måste brytas ner av ett enzym som kallas 20S proteosom. Man har sett att proteinkarbyleringen ökar när man åldras, och man har funnit samband mellan proteinkarbylering och vissa sjukdomar, såsom Alzheimers, Parkinsons och starr. På motsvarande sätt minskar mängden 20S proteosom med åldern och rester av skadade proteiner ackumuleras.



### *Lipider*

Lipider, eller fetter, är viktiga i cellens alla membran, i det yttre cellmembranet och i de membran som omger olika organeller (ex cellkärnan och mitokondrien). Även lipider kan få oxidativa skador. Detta händer när ROS stjälar vätemolekyler från bindningar i lipiderna. Den kvarvarande lipidradikalen är mycket reaktiv och kan i sin tur attackera andra lipider, proteiner eller DNA molekyler. Man har kunnat se samband mellan flera av produkterna från lipidoxideringen (t.ex malonaldehyd (MDA) och 4-hydroxynonenol (4-HNE)) och sjukdomar som benskörhet. Dessa produkter ökar också om man utsätts för skadliga kemikalier.

En reaktiv lipid kan dra igång en kedjereaktion genom att varje oxiderad lipid tar en elektron från sin granne som i sin tur blir reaktiv osv. Vitamin E och andra fettlösliga antioxidanter kan stoppa denna dominoeffekt.

Skador på proteiner, lipider och DNA leder till att cellen fungerar sämre och så småningom dör. Det finns starka samband mellan oxidativa skador och sjukdom och åldrande.

### **Oxidativ stress och åldrande går hand i hand**

Det finns olika teorier för att förklara åldrandet. Till exempel "*Rate of Living theory*", ungefär Livshastighets-teorin, som presenterades 1908 av Max Rubner. Han såg ett samband mellan metabolism, kroppsstorlek och livslängd. Små djur (t.ex. möss) har snabb metabolism och lever kortare tid än stora djur (t.ex. elefanter) med långsam metabolism.

"*Teorin om fria radikaler*" presenterades av Denham Harman 1957, och den definierar åldrandet som en ökad ansamling av restprodukter från oxidativa skador.

Dessa teorier hänger ihop på så sätt att en snabb syremetabolism ökar produktionen av reaktiva syreformer och cellen fylls då snabbare med oxidativa restprodukter, "skräp". När mängden skräp blivit tillräckligt stor får cellen allt svårare att fungera och dör så småningom. Ett djur med snabb metabolism fyller snabbare sina celler med oxidativa restprodukter och lever kortare tid.

Det finns ett fåtal studier där man tittat på åldrandet i modellorganismer. Modellorganismer är organismer som ofta används i vetenskapliga studier och som man därför har mycket bakgrundskunskap om. I åldrandestudier har man använt sig av bananflugor, rundmaskar och zebrafisk! Vetenskapsmän har kunnat visa att individer med gott om antioxidantzymer (t.ex. SOD och CAT) lever längre än andra individer, eftersom dessa enzymer förhindrar skador i cellen.

I människor är det praktiskt taget omöjligt att göra liknande kontrollerade studier. Men det finns forskning

som visar att aktiviteten av antioxidantzymer (SOD, CAT, GPx) minskar då vi blir äldre. Dessutom ökar produktionen av ROS i mitokondrierna då vi åldras. Tillsammans tros detta vara de viktigaste orsakerna till åldrandet och är också viktiga mekanismer i åldersrelaterade sjukdomar.

Genom att analysera stora mängder information om människor från olika befolkningsgrupper med olika livslängd, matvanor och livsmiljö, har man kommit fram till att det faktiskt finns faktorer som ökar livslängden. Till dessa hör vitamin A och E. Hos t.ex. italienare, som blivit över hundra år, kan man hitta mer vitamin A och E än hos resten av befolkningen.

### **Det finns organismer som inte verkar åldras!**

Vår vanliga definition av åldrande (gradvis nedsättning av olika funktioner, följt av sjukdom och död) stämmer inte in på alla organismer. Ett fåtal extremt långlivade arter har upptäckts. Det finns träd som kan bli mer än 4000 år gamla t.ex. Bristoltall, cypresser och idegran. Bland de mest långlivande djuren finns antarktiska svampdjur. Arten *Hexactinellids* kan leva mer än 15 000 år! Islands musslan kan bli 400 år.

Bland ryggradsdjuren finns grönlandsval, där man hittat individer som varit 211 år. Flera arter av kungsfiskar kan bli över 100 år, vissa upp till 200 år gamla. Bland fiskarna finns också de ryggradsdjur som har kortast livslängd, mindre än två månader.

### **Bör vi äta vitamintillskott? Behöver vi det?**

Vi har nu lärt oss att syre kan vara giftigt och att kroppen skyddar sig genom antioxidanter, som antingen tillverkas i kroppen (kroppsegna eller endogena) eller som vi får i oss via maten (kroppsfrämmande eller exogena). Betyder det att vi kan hjälpa kroppen att skydda sig mot ROS genom att äta mat med mycket antioxidanter? Kanske behöver vi till och med extra vitamintillskott?

Människor som äter mycket färsk frukt och grönsaker verkar drabbas mindre av en del cancertyper. Forskningen har däremot inte lyckats visa på samma positiva effekter av vitamintillskott. Piller verkar inte kunna ersätta de antioxidanter vi får i oss från maten. Forskarna är inte överrens huruvida de positiva effekterna av antioxidantrik mat beror på att de verkligen förebygger ROS i kroppen, eller om det sker indirekt, via andra signalvägar eller via genreglering. Frukt och grönsaker innehåller ju många bioaktiva ämnen med andra positiva egenskaper. Det är alltså bra att äta mat som innehåller mycket antioxidanter, men man vet inte exakt varför.



Resultat från studier av antioxidanter är ibland motsägelsefulla. I en stor undersökning av vitamin C kunde man inte visa – vad de flesta tror – att C-vitamin motverkar förkylningar (Douglas et al. 2008). Vitamin E har i vissa fall visat sig minska risken för hjärtsjukdomar. Andra studier har visat, både att vitamin E inte förebygger Alzheimers, och att det gör det. Te innehåller många antioxidanter och det har föreslagits som förklaring till att vissa cancerformer är ovanligare bland te-drickande kineser. Men i en holländsk studie av te-drickare kunde man inte se en sådan effekt.

Vitaminer kan också vara skadliga. Detta gäller speciellt i träningsmanhang, då produktionen av ROS ökar. Man tror idag att denna ökade produktion av ROS är nödvändig för att få positiva träningseffekter. Små skador i cellerna uppstår under träningen, och det triggar cellerna till återuppbyggnad, och därmed förbättring. Aktuell forskning visar att tillskott av vitaminer faktiskt kan förhindra de positiva effekterna av träning, tvärt emot vad man kan tro. C-vitamin förhindrar den nyproduktion av SOD och CAT som normalt sker vid träning. Mitokondrien är ju cellens kraftverk, och enzymerna SOD och CAT skyddar mot oxidativ stress.

Dessutom – vitaminer kan vara rena giftet! A-vitamin förgiftning kan ge fosterskador och leverskador. Å andra sidan, betakaroten som finns i morötter och är ett förstadium till vitamin A, orsakar inte sådana skador. Ett överintag av vitamin C kan ge diarré och ökar risken för blyförgiftning. När vitamin C reagerar med järn eller bly ökar produktionen av ROS och därmed den oxidativa stressen.

En del forskare hävdar att en överkonsumtion av antioxidanter, från tillskott eller berikad mat, kan göra så att kroppen börjar tillverka mindre av de egna antioxidanterna. Detta kan skada immunförsvaret och hindra läkandeprocesser (Gutteridge et al. 2010).

I en studie visades det nyligen att kvinnor som åt multivitamintillskott löpte 19 gånger större risk att drabbas av bröstcancer än de kvinnor som inte åt vitamintillskott (Larsson et al. 2010). I studien kunde man bara visa, att det finns ett samband mellan vitamintillskott och bröstcancer, men man har ännu inte kunnat förklara orsakerna bakom detta - fler studier behövs.

Vad kan vi nu dra för slutsatser av det här? Jo, att vi ska äta bra mat, mycket frukt och grönt! Vitamintillskott kan vara viktigt om vi har en tydlig brist, men med enbart vitaminpiller kommer man inte så långt.

Så sammanfattningsvis: antioxidanter skyddar cellen mot skadliga syreradikaler. Genom att förhindra skador på proteiner, lipider och DNA hjälper antioxidanterna oss att förebygga cancer och att fördröja åldrandet. Trots att kroppen själv kan producera en rad antioxidanter, behöver vi också få i oss antioxidanter från maten. En hälsosam och välbalanserad kost ger de antiox-

idanter och de byggstenar vi behöver. Under speciella omständigheter kan det vara viktigt med ytterligare tillskott.

**Lästips:**

*En omfattande bok som går på djupet:*

Free Radical in Biology and Medicine by Halliwell and Gutteridge, Oxford University Press.

*En översiktsartikel om antioxidanter och oxidativ stress:*

Sies, H. (1997). "Oxidative stress: oxidants and antioxidants." *Experimental Physiology* 82(2): 291-295.

*Upplysande hemsidor:*

AnAge: The animal aging and longevity database.

<http://genomics.senescence.info/species/>

Wikipedia har några bra sidor som förklarar antioxidanter samt biologiska processer som leder till elektrontransport kedjan. Sidorna är på engelska men länkar finns till svenska sidor där en viss del av informationen är översatt.

<http://en.wikipedia.org/wiki/Antioxidant>

[http://en.wikipedia.org/wiki/Citric\\_acid\\_cycle](http://en.wikipedia.org/wiki/Citric_acid_cycle)

<http://en.wikipedia.org/wiki/Glycolysis>

[http://en.wikipedia.org/wiki/Electron\\_transport\\_chain](http://en.wikipedia.org/wiki/Electron_transport_chain)

*Vetenskapliga artiklar:*

Douglas RM, Hemilä H, Chalker E, Treacy B. 2008. Cochrane review: Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal* 3: 672-720.

Gomez-Cabrera M-C, Domenech E, Romagnoli M, Arduini A, Borrás C, Pallardo FV, Sastre J, Vina J. 2008. Oral administration of vitamin C decreases muscle mitochondrial biogenesis and hampers training-induced adaptations in endurance performance. *Am J Clin Nutr* 87: 142-149.

Larsson SC, Akesson A, Bergkvist L, Wolk A. 2010. Multivitamin use and breast cancer incidence in a prospective cohort of Swedish women. *Am J Clin Nutr*: ajcn.2009.28837.