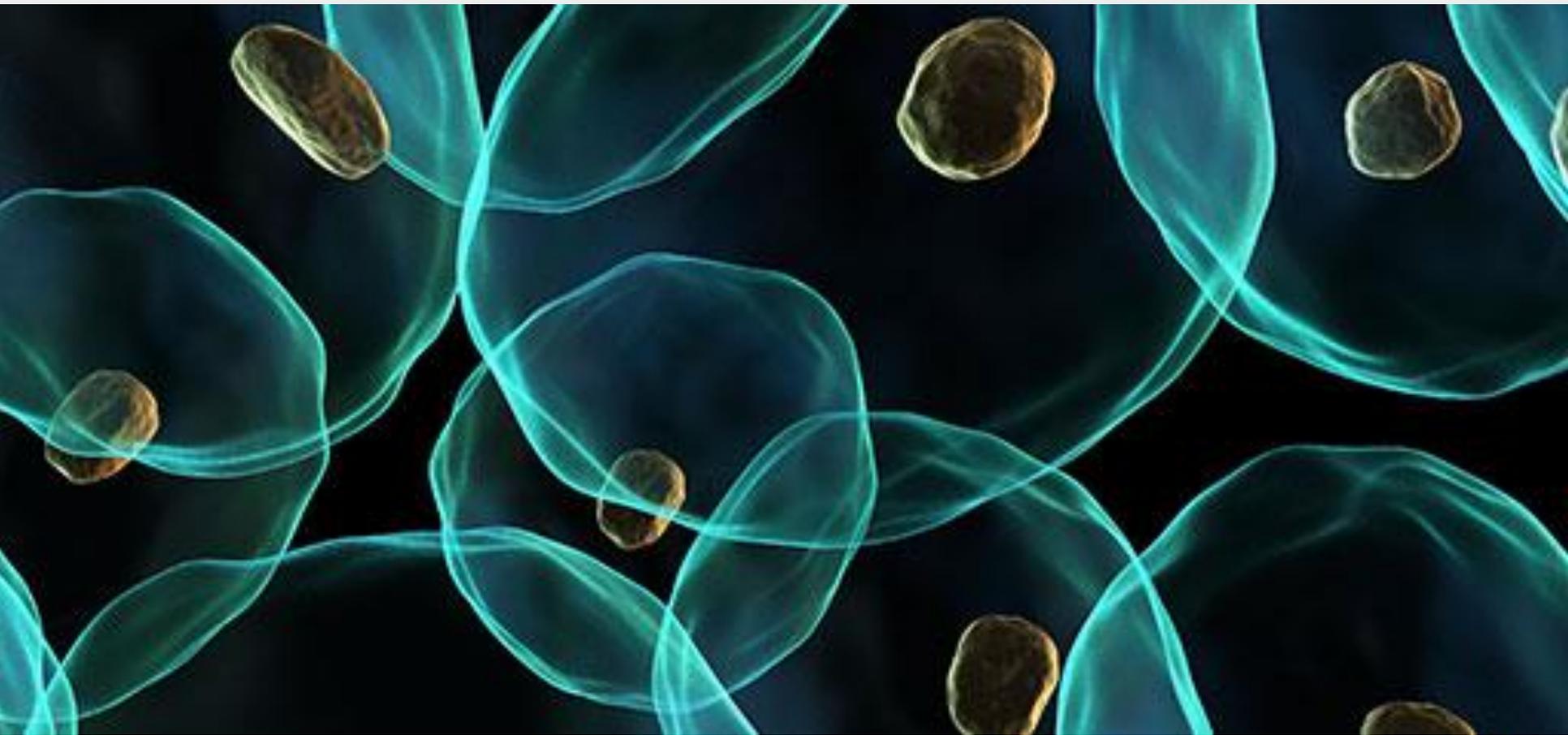




嶺南環宇有限公司
廣州領宇貿易有限公司
PCC WORLDWIDE LIMITED



细胞代谢的转变

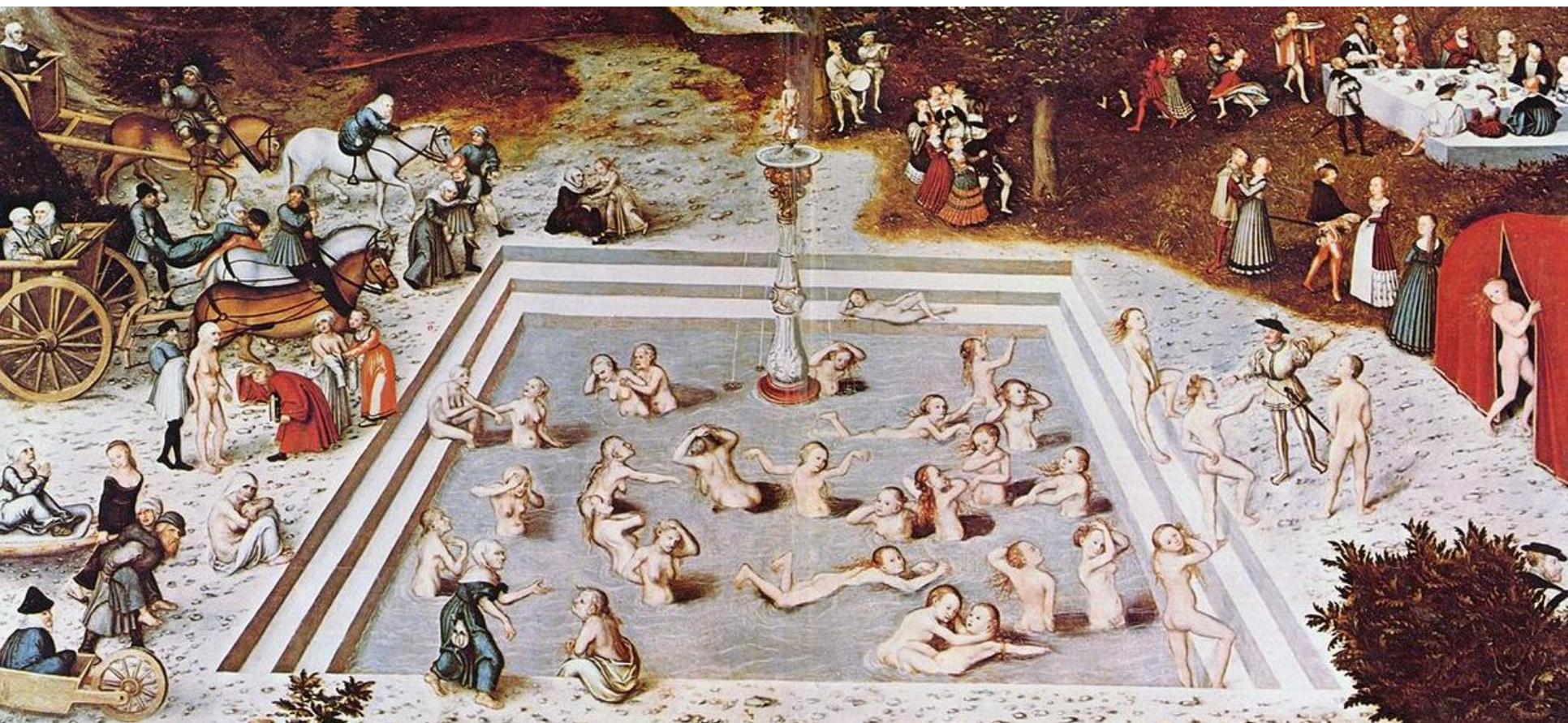
2015 个人护理品技术高峰论坛, 6月25 - 26日



嶺南環宇有限公司
廣州領宇貿易有限公司
PCC WORLDWIDE LIMITED

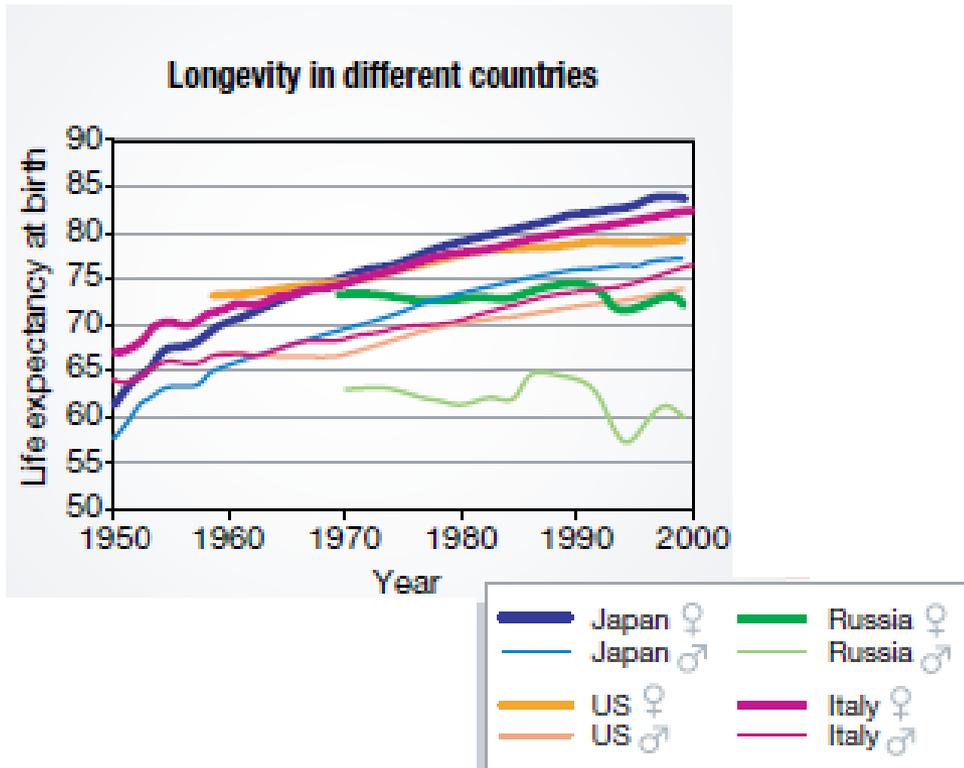


青春之泉 - 是梦想吗？





抗衰老： 衰老 vs. 长寿



基因控制？

环境？

生活方式？



年紀变大 → 外观变老？

坏消息

年轻时充满「青春活力」，年长时散发「成熟魅力」，
这是大自然的选择和定律



Jeanne Calment, 20/122 J.



外表漂亮 → 心情愉悦!



好消息

化妆品活性物/成品可抵抗衰老：

- 高科技应用
- 消费者愿意在这方面花更多钱

Carmen Dell'Orefice, 80 J.



为何我们不能「永生」？



- 小鼠 4岁 (90% 死亡<1岁)
- 狗 29岁
- 黑猩猩 59岁
- 大象 86岁
- 人类 122岁
- 海龟 190岁
- 鲸鱼 211岁
- 狐尾松 4838岁



我们的探索 对抗衰老的活性物

- 什么令我们变老？
- 我们如何应对？
- 为此开发的活性物
 - 预防
 - 延缓
 - 终止
 - 逆转衰老（青春之泉）



皮肤衰老的机制

- 糖化反应
- 光衰老及氧化压力
- 干细胞
- 细胞外基质分解
- 慢性炎症
- 肤色不均匀
- 皮肤形态学
- 荷尔蒙水平的下降
- **细胞代谢的转变** ←
- 卡路里限制模拟活性



细胞代谢的转变



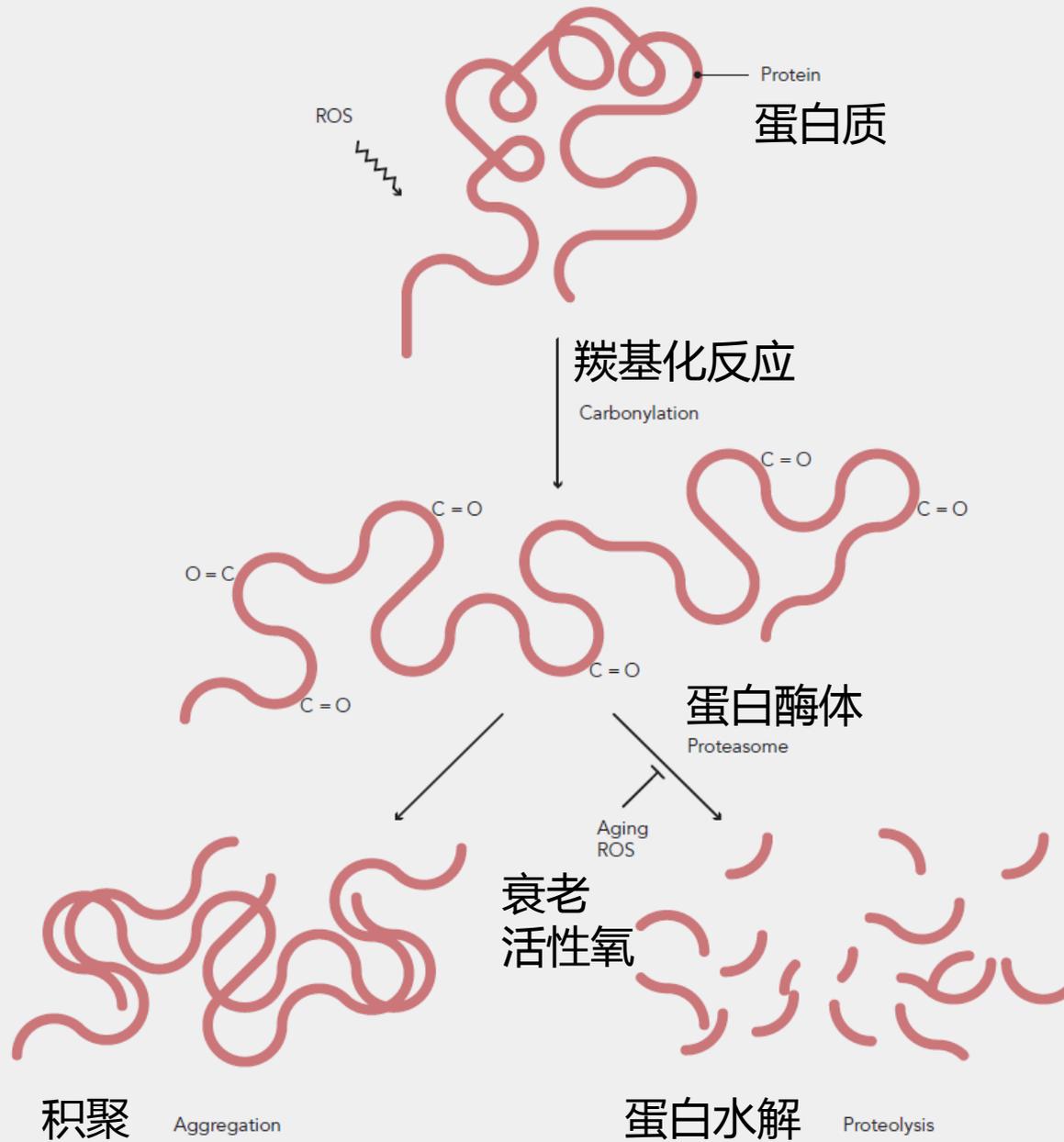
- 外源性和内源性的有害分子
- 现代的环境污染与生活方式，尤其是城市人
- 细胞自身的防御、清除或排毒系统受损
- 细胞代谢的转变 → 早衰



细胞代谢的转变：

1. 受损蛋白的积聚

- 蛋白质和脂质是细胞膜的主要成分
- 污染、紫外线和红外光产生ROS
- ROS氧化蛋白和脂质
 - 蛋白质 → 羧基化反应：不可逆转和不能自然修复
- 蛋白酶体分解受损和已氧化的蛋白
- 随着年龄增长，蛋白酶体的活性受损
 - 羧基化蛋白积聚
 - 成为细胞毒素
 - 帕金森氏症、阿尔茨海默氏病





化妆品成分

防止受损蛋白的积聚

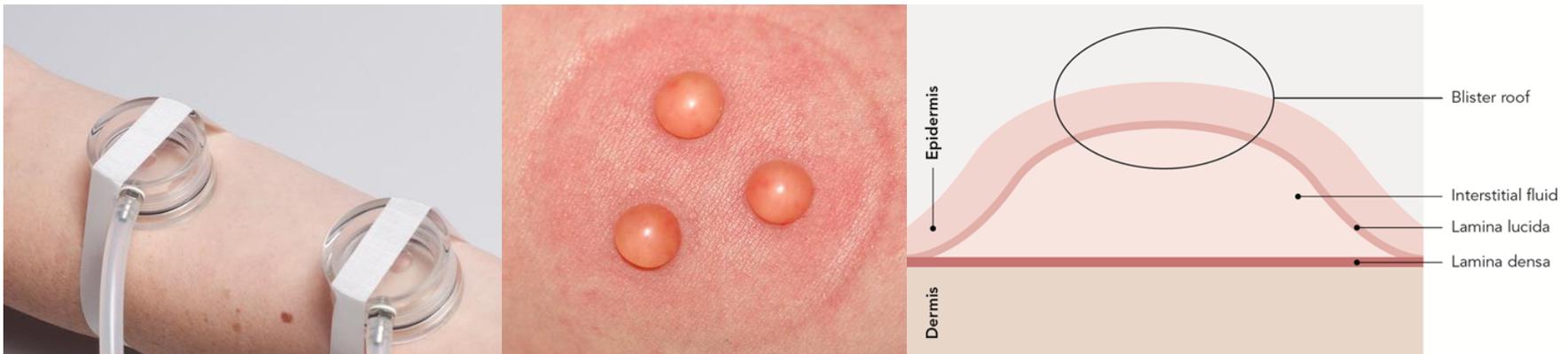
Alpine Rose Active 阿尔卑斯山野玫瑰活性物

瑞士阿尔卑斯山野玫瑰叶提取物

- 保护皮肤抵抗蛋白质氧化（羰基化）
- 加强防御力对抗病原体（抗病毒活性）



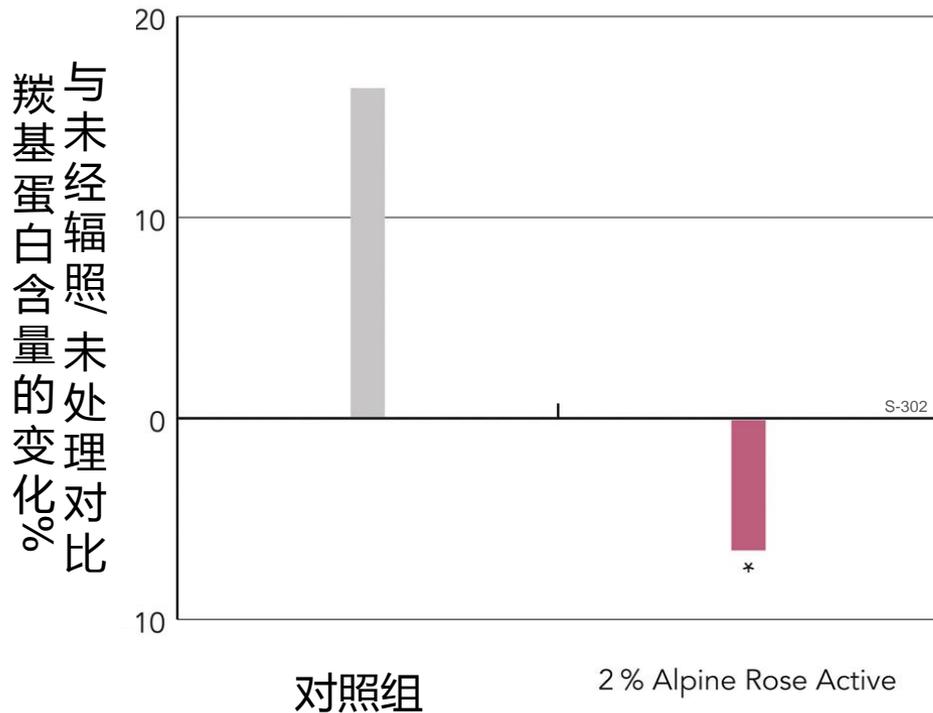
以负压吸泡法來評估蛋白質羰基化的情況



- 在皮膚測試區放置圓形開口的有機玻璃室，連接真空泵。
- 約2小時後，表皮慢慢與其下面的真皮分離，隆起的水泡被周圍組織的液體（組織液）填滿：负压吸泡法。
- 檢測參數：羰基蛋白作為蛋白質氧化的標記（ELISA）



阿尔卑斯山野玫瑰活性物 降低氧化压力的临床研究



*p = 0.0155 versus placebo

在前臂内侧使用测试产品，每天使用2次，连续使用14天

最后一次使用产品后，用UVA辐射（10 J/cm²）诱发氧化压力



阿尔卑斯山野玫瑰活性物防止了羰基蛋白的形成



细胞代谢的转变： 2. 排毒

来自环境的有害分子（外在因素）

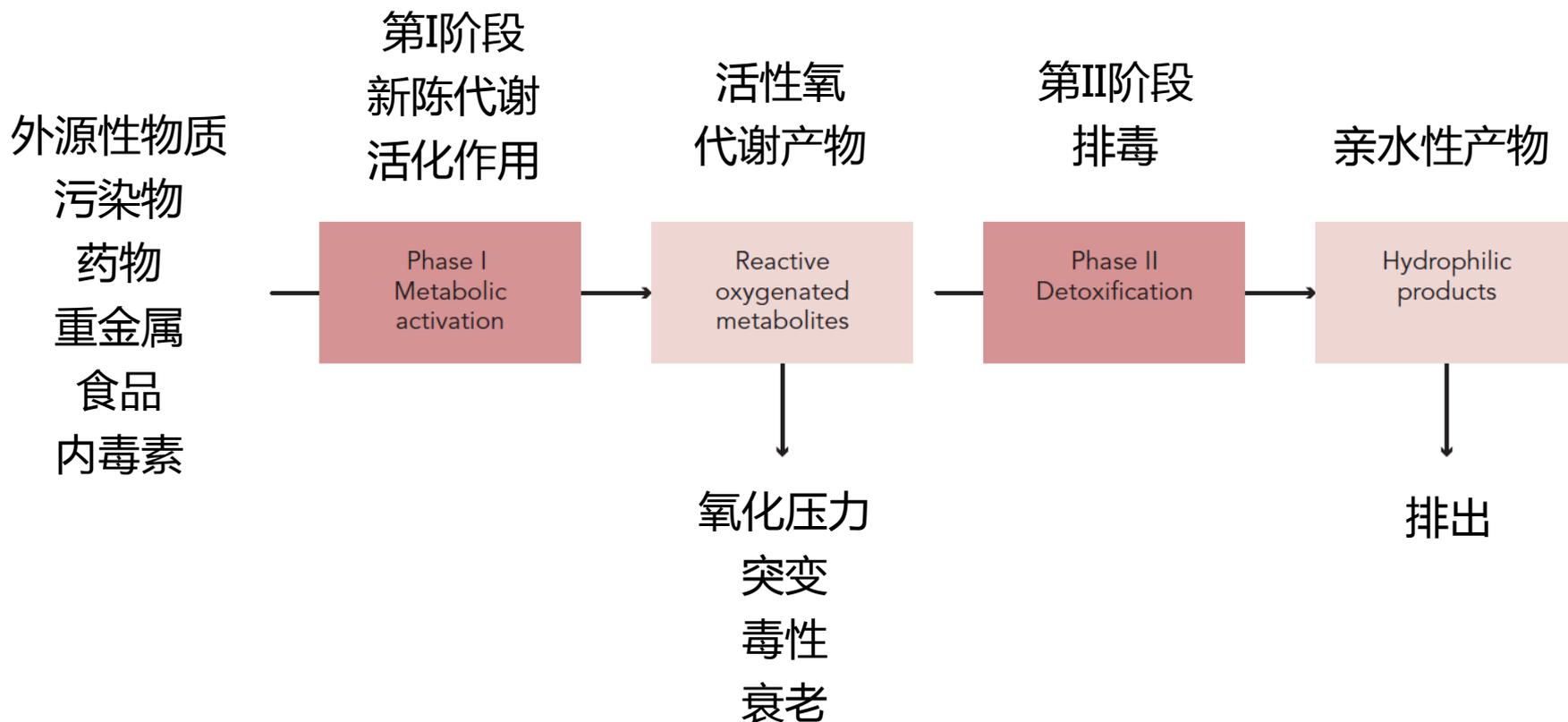
细胞代谢的过程会产生有害的副产物（能量生成，内在因素）



损害细胞膜、蛋白质、DNA



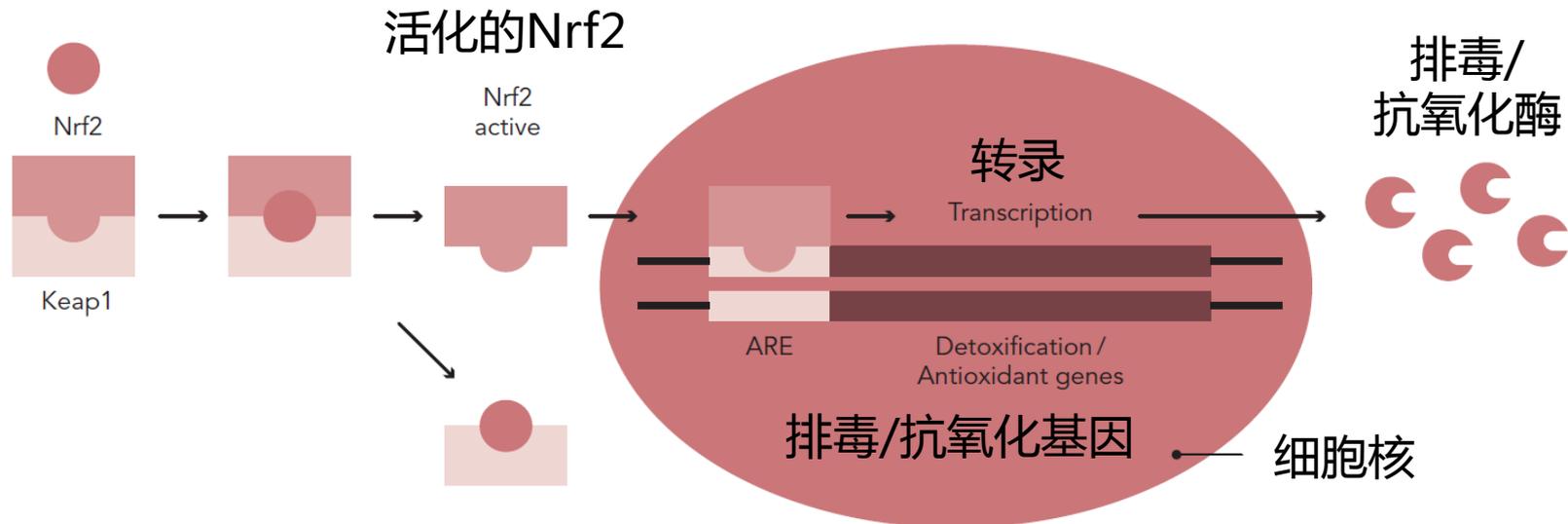
细胞排毒系统的2个步骤





排毒系统

- 第 II 阶段酶催化有毒分子和亲水性基团结合
- 启动开关蛋白Nrf2启动排毒/抗氧化酶的基因表达
- Nrf2一般被阻遏物 Keap1绑定





Nrf2：防止外源性及持续性衰老的总开关

Nrf2（核因子E2相关因子，Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2）– 存在于细胞溶质的转录因子，是促进细胞防御系统，抵抗衰老的总开关

激活后的Nrf2可

- 增加**细胞保护酶的合成**，抵抗加速衰老的氧化剂、自由基及毒素
- 补充及再利用如谷胱甘肽等细胞抗氧化剂

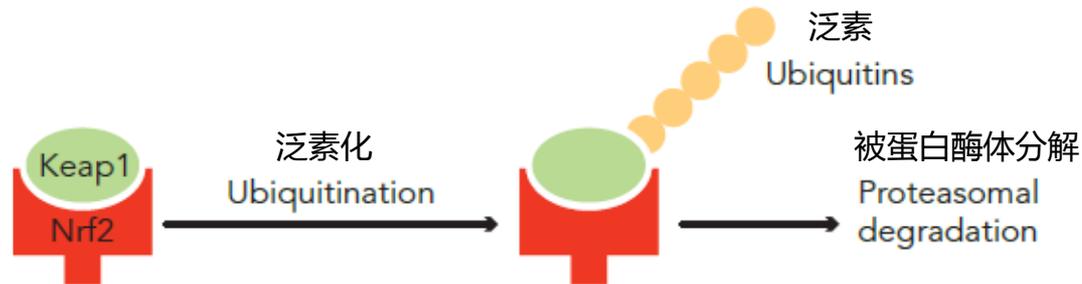
Nrf2 自我防御系统的活性随着衰老而下降，令细胞未能抵抗超量的有害物质

然而

→我们可进一步支持及活化此重要的**自我防御系统**



Nrf2 激活细胞保护酶



未受压力下的细胞（基本情况）：

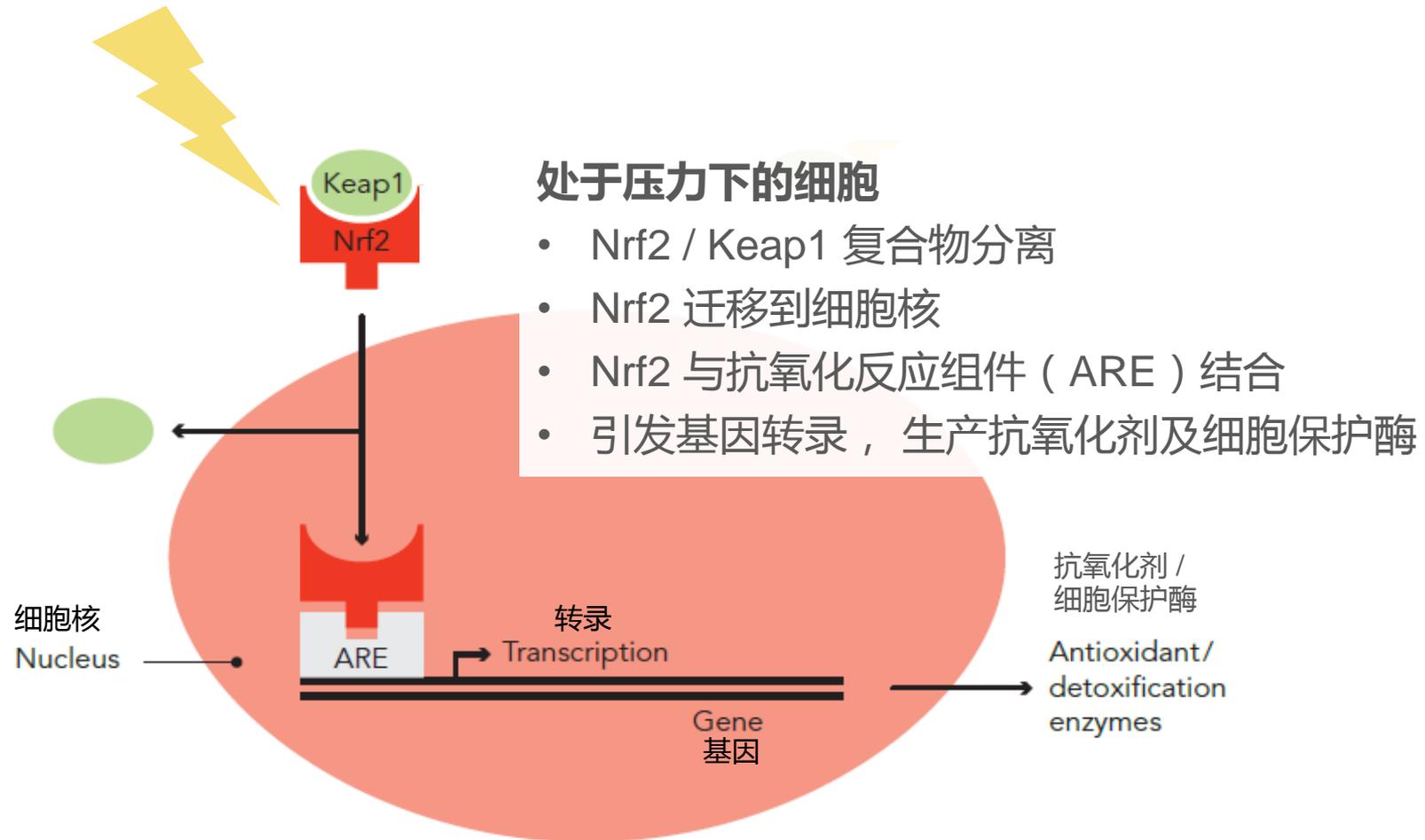
Keap1（Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白）蛋白抑制了Nrf2的活性

→ 泛素化

→ 被蛋白酶体分解



Nrf2 激活细胞保护酶





化妆品成分

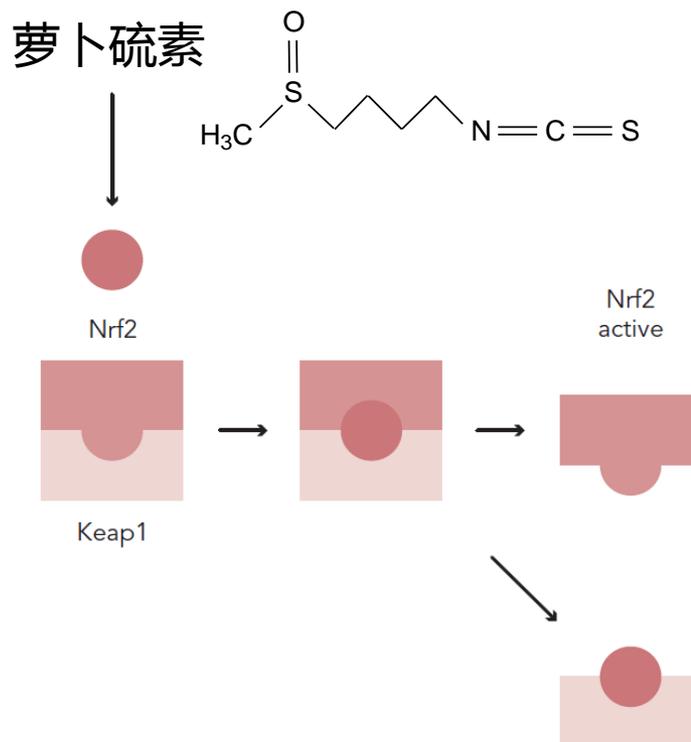
支援排毒系统

Detoxophane 萝卜硫素美白剂

瑞士家独行菜芽提取物富含萝卜硫素

- 强烈激活第 II 阶段酶/抗氧化酶
- 抑制第 I 阶段酶

→ 保护皮肤细胞抵抗毒素和有害的活性分子





调节酶的基因表现

方法

- 把人体的角质细胞放在标准的生长培养基上培养，直至细胞生长到80%汇合
- 添加不同浓度的 Detoxophane，培养细胞24小时
- 获取细胞和提取全部的RNA
- 采用实时定量PCR来分析基因表达水平

第I阶段 - 细胞色素P450同工酶2E1 (CYP2E1)

第II阶段 - NADPH：醌还原酶1 (NQO1)

- 血红素加氧酶1 (HO-1)

- 硫氧还蛋白还原酶1 (TrxR1)



调节第 II 阶段排毒酶的基因表达

萝卜硫素美白剂的浓度	与对照组相比，酶的基因表现 (%)	
	0.05%	0.2%
第 II 阶段酶		
醌还原酶1	75	214
血红素加氧酶1	212	4182
硫氧还蛋白还原酶1	184	2316



化妝品成分

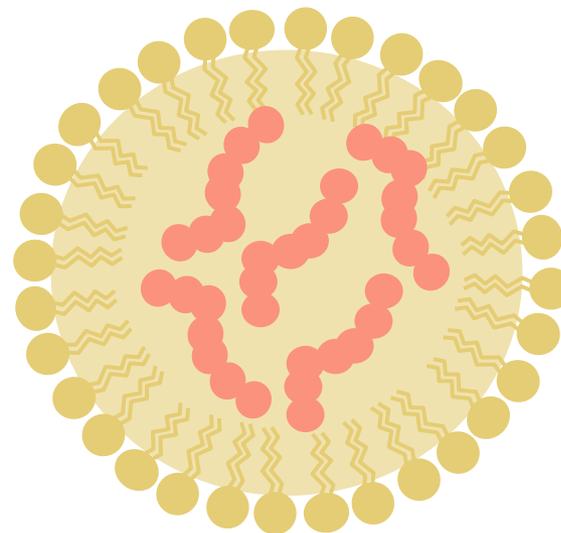
支援排毒系統

PerfectionPeptide P7 排毒多肽P7

七肽 乙酰基-DEETGEF

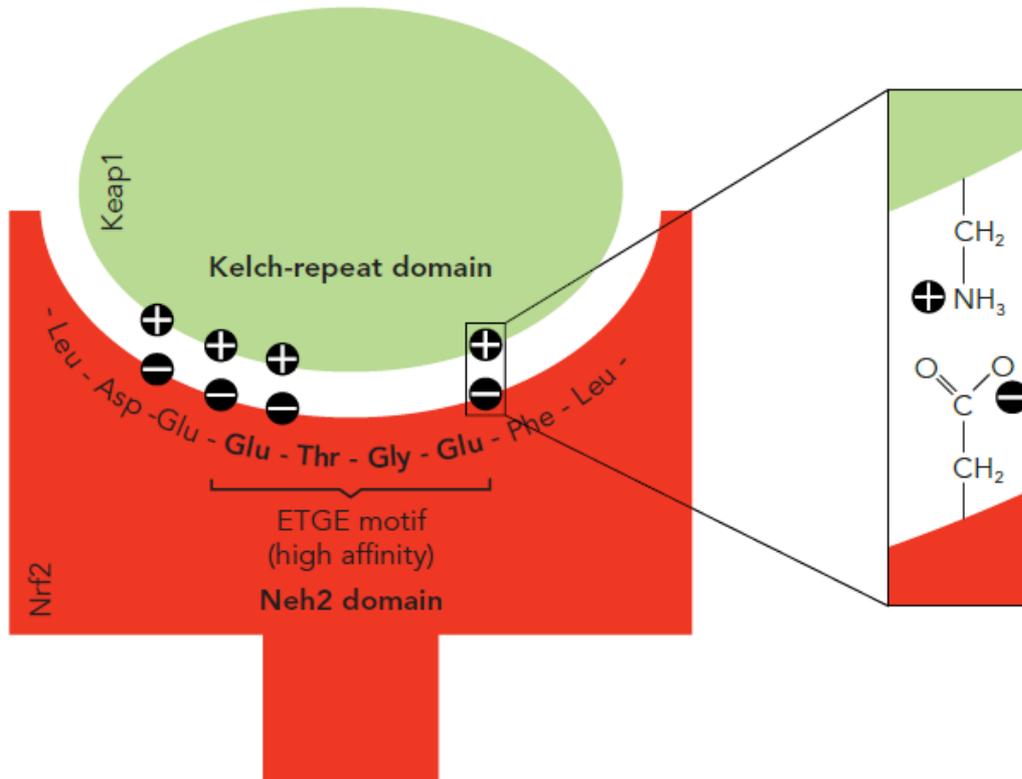
- 激活排毒與抗氧化酶級聯
- 激活皮膚自我保護機制
- 當壓力損害皮膚時，仿生啟動皮膚的自然防護機制

→ 保護皮膚抵抗有毒物質和自由基分子





Nrf2 / Keap1的相互作用



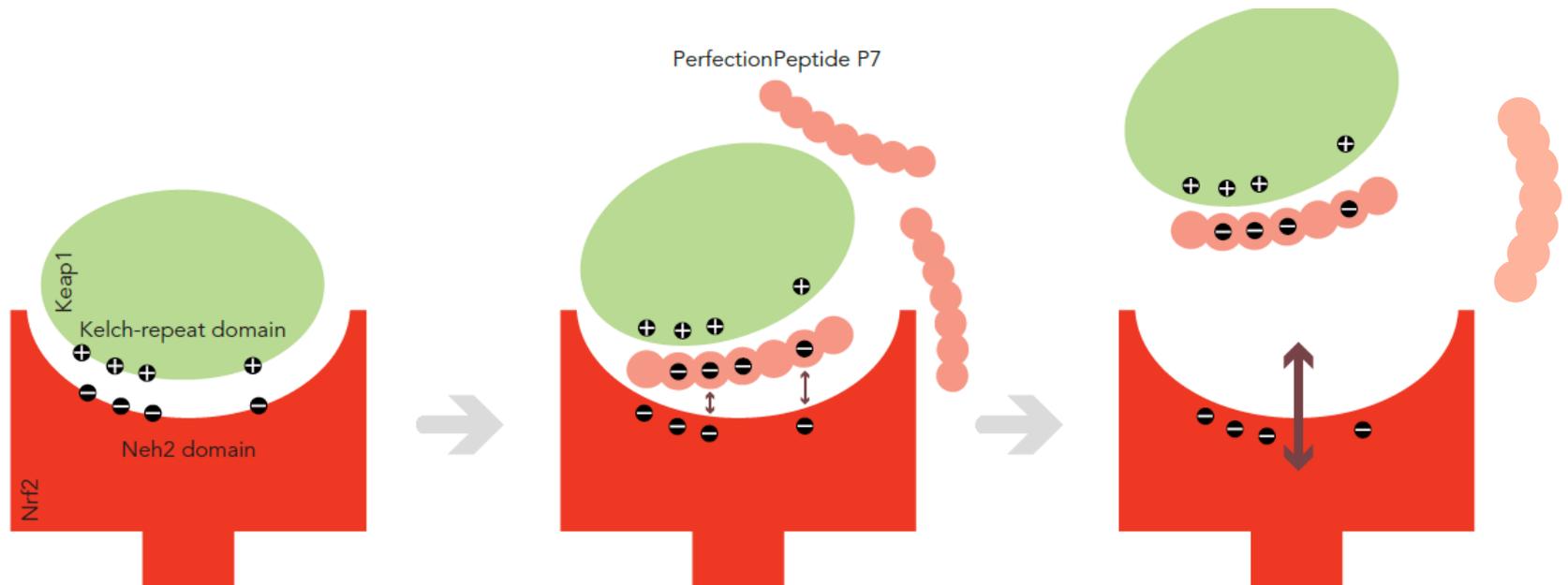
通过 Nrf2上Neh2结构域的ETGE氨基酸模序与Keap1的Kelch-重复结构域所产生的相互作用来形成Nrf2 / Keap1复合物

它们通过氨基酸之间的离子键来产生相互作用



排毒多肽P7 瓦解Nrf2/Keap1复合物

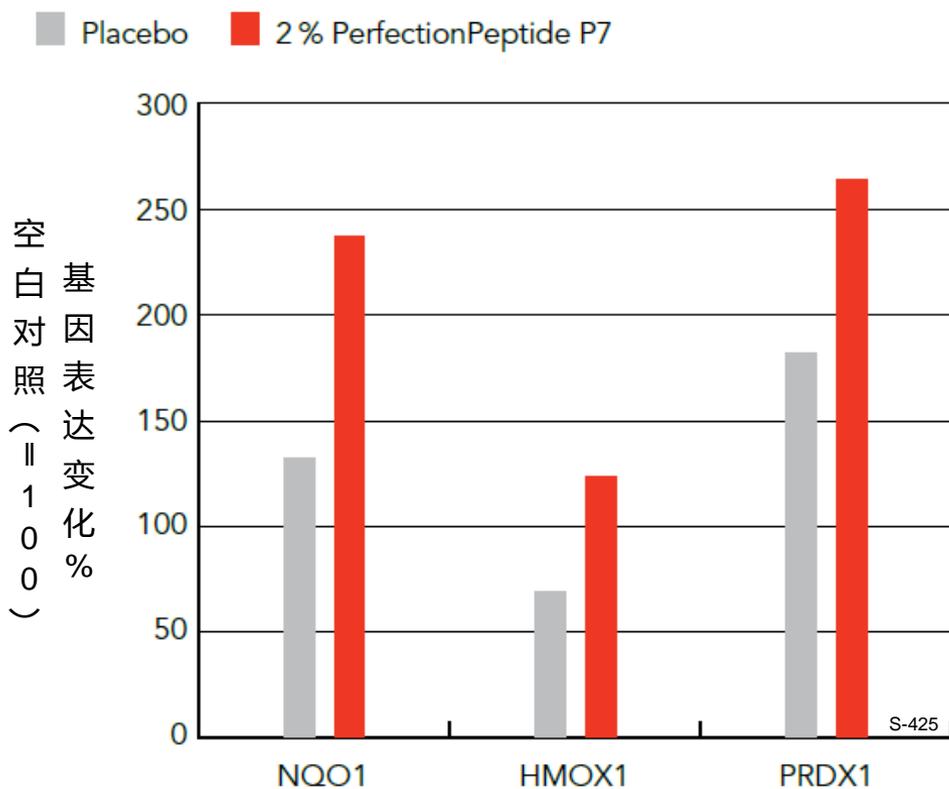
瑞士米百乐生化设计了一款包含了Nrf2 中ETGE 序列的七肽 – **排毒多肽P7**
排毒多肽P7 与Nrf2 竞争Keap 1 从而释放并激活Nrf2 → 引发细胞保护酶的生成





研究结果

激活细胞保护酶



测试产品

- 含2%排毒多肽P7的水包油膏霜
- 安慰剂

研究设计：从腹部整形手术获得的皮肤组织 +/- 测试产品，评估细胞保护酶的基因表达（定量PCR）

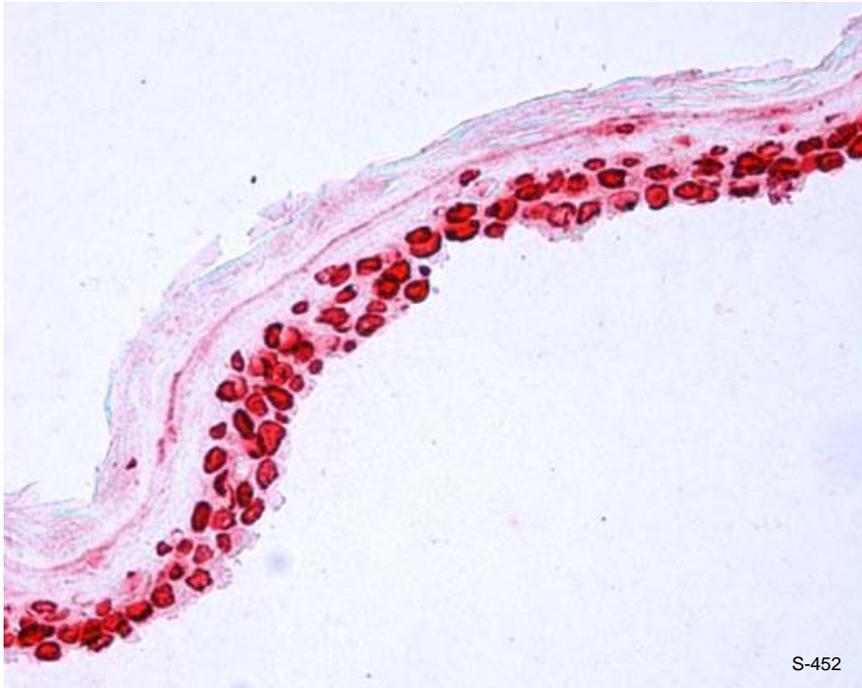


提升排毒及抗氧化酶的基因表达水平：

- **NQO1: NAD(P)H:醌氧化还原酶**，一种减少醌类的化学保护酶，可降低其毒性
- **HMOX1: 血红素氧化酶-1**，参与血红素的代谢
- **PRDX1: 人抗氧化蛋白-1**，减少过氧化物



降低氧化压力（表皮）



表皮经紫外线照射后使用负压吸泡法检测，通过8-羟基脱氧鸟苷染成红色的细胞数量和颜色强度，评估紫外线导致的氧化损伤。

测试产品

- 膏霜 + 2 % 排毒多肽P7
- 安慰剂

应用

- 持续使用14天，每天2次
- 前臂内侧

志愿者

10名（42 – 64岁，平均年龄 = 51.9岁）

照射量：20 J/cm² UVA

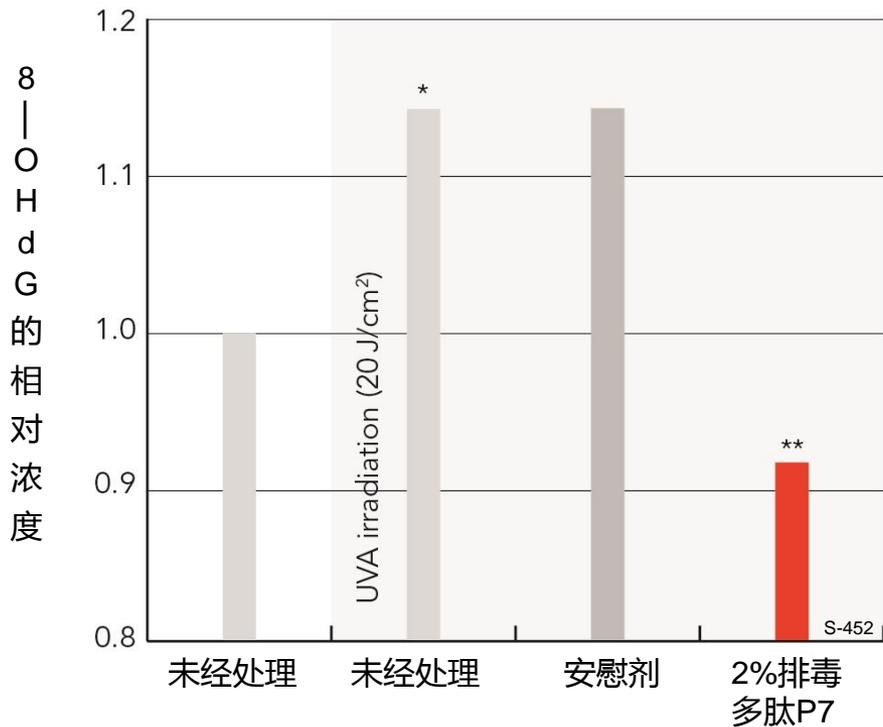
使用产品最后一次后2小时

评估项目：氧化压力水平

（经UVA照射后，表皮中DNA受损标志物8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)的浓度）



降低氧化压力（表皮）



*p<0.05 versus untreated, unirradiated

**p<0.05 versus placebo and untreated, irradiated

结果

经UVA照射后，表皮中8-OHdG的浓度明显增加；而曾经使用排毒多肽P7的皮肤的DNA受损程度却明显下降，其功效比安慰剂高20%。



排毒多肽P7能有效保护表皮抵抗由氧化压力所引起的DNA 损害



保护功效：抵抗晒伤细胞（SBC）的形成及朗格汉斯细胞（LC）的消耗

我们通过检测在皮肤植体中检测下列情况来评估排毒多肽P7在保护皮肤抵抗UV所引发压力方面的功效

1. 晒伤细胞的形成 (SBC)

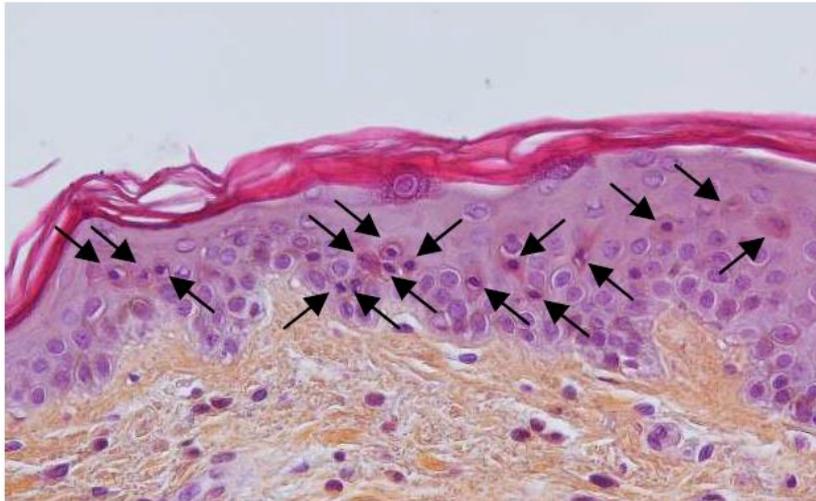
过量的UV照射令表皮的角质细胞凋亡，其存在指出细胞受严重的损害

2. 朗格汉斯细胞 (LC)的数量及形态

这些具抗原的细胞是皮肤免疫系统的一部份。当皮肤受到刺激时，这些树枝状的细胞会从表皮层迁移到真皮层，从而激活T-淋巴细胞；然而，朗格汉斯细胞对紫外线非常敏感，过量的UV照射会令其数量下降

1. 减少晒伤细胞 (SBC) 的形成

未经照射的对照组



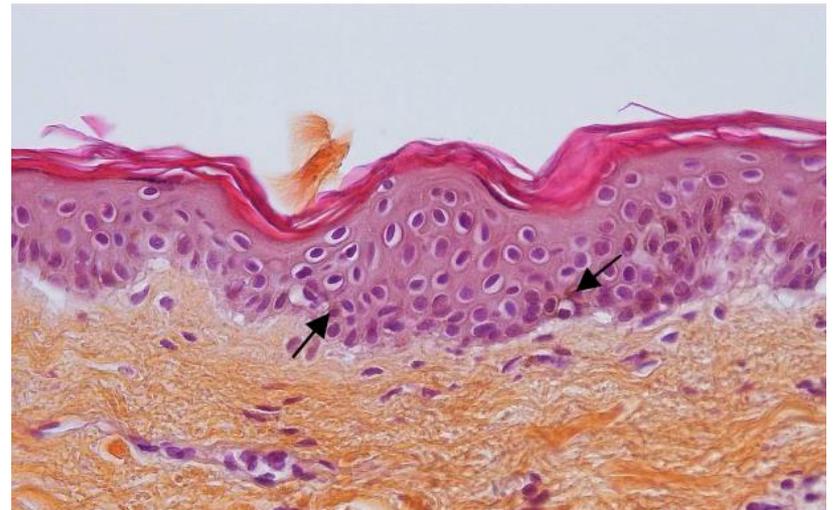
+ 0.037% 排毒多肽P7



+ SPF 30防晒霜

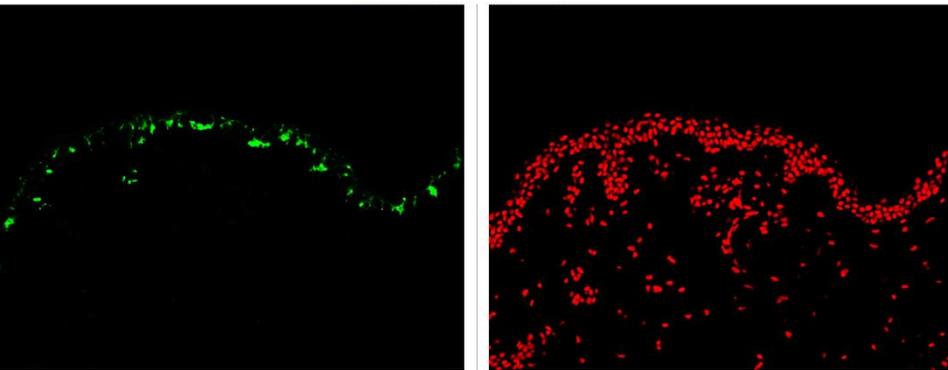


+ 0.11% 排毒多肽P7

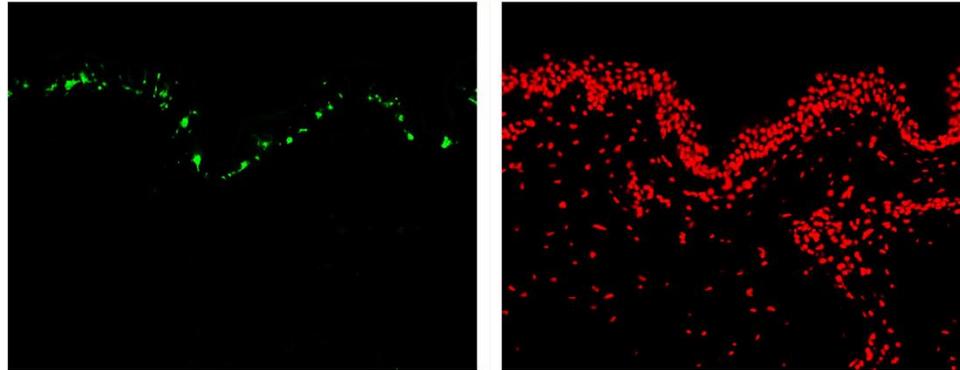


2. 对朗格汉斯细胞的影响

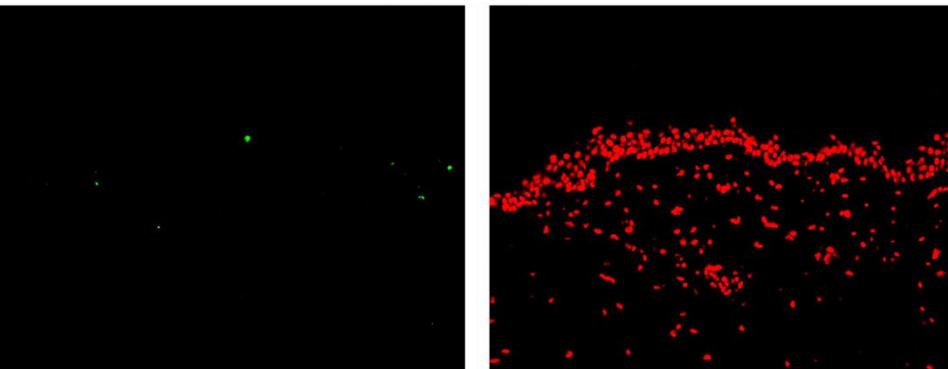
未经照射的对照组



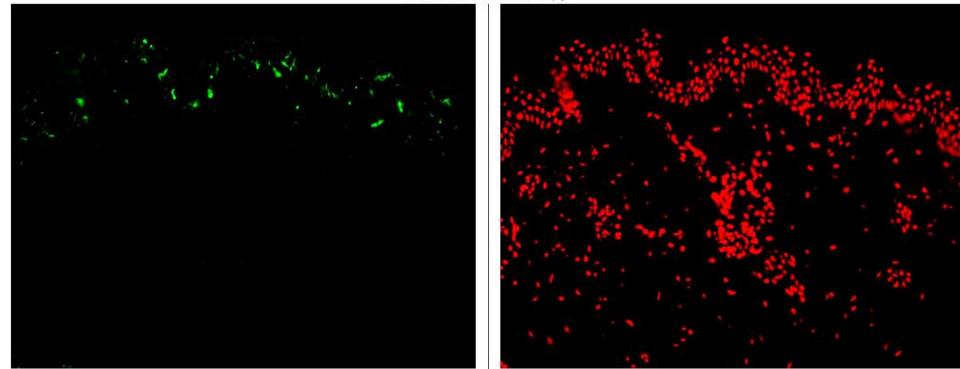
+ SPF 30防晒霜



照射后的对照组



+ 0.11% 排毒多肽P7



排毒多肽P7: 对朗格汉斯细胞的影响

在人体皮肤植体中 采用免疫表示法将朗格汉斯细胞染色 (CD1a^{pos}, 绿色) ; 同时, 采用碘化丙啶来为所有细胞核染色 (红色) 。



总结

- 人们希望变得成熟，却不想样子变老
- ROS 氧化结构性蛋白和脂质 → 有毒物质积聚，胶原蛋白变硬
- 随着年龄变大，细胞的自我防御、清除或排毒系统受损
- 通过改善细胞代谢，用化妆品活性物来抵抗皮肤衰老

1. 防止蛋白质羰基化 / 受损蛋白积聚

2. 活化排毒酶 / 激活 Nrf2