

Received: 2008.01.22
Accepted: 2008.03.07
Published: 2008.03.26

Dwa oblicza wolnych rodników tlenowych

The two faces of reactive oxygen species

Agnieszka Zabłocka, Maria Janusz

Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda we Wrocławiu

Streszczenie

W warunkach homeostazy, reaktywne formy tlenu (RFT) uwalniane w ilościach fizjologicznych odgrywają rolę mediatorów i regulatorów wielu procesów komórkowych. Zaburzenie równowagi prooksydacyjno-antyoksydacyjnej nasila się wraz z wiekiem, a powstające reaktywne formy tlenu odgrywają ważną rolę w inicjacji i aktywacji procesów neurodegeneracyjnych, w tym w chorobie Alzheimera. Szkodliwe działanie RFT objawia się destrukcją składników komórki, tj. białek, kwasów nukleinowych czy lipidów. Aby przeciwdziałać tym zmianom organizm wykształcił system antyoksydacyjny, którego zadaniem jest przeprowadzanie wolnych rodników tlenowych w ich nieaktywne pochodne bądź hamowanie ich powstawania. System antyoksydacyjny tworzą enzymy, takie jak dysmutaza ponadtlenowa (SOD), katalaza (KAT), peroksydaza glutationu (GSHPx) oraz reduktaza glutationu (GSSGR), jak też oksydanty drobnocząsteczkowe m.in. glutation, białka osocza krwi czy witaminy A, C i E.

Słowa kluczowe:

enzymy antyoksydacyjne • antyoksydanty nieenzymatyczne • starzenie się • choroba Alzheimera

Summary

Oxidative stress has been implicated in playing a crucial role in aging and in the pathogenesis of a number of diseases, including neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease. Oxidative stress occurs due to an imbalance in prooxidant and antioxidant levels. Reactive oxygen species (ROS) are highly reactive and may modify and inactivate proteins, lipids, DNA, and RNA and induce cellular dysfunctions. To prevent free radical-induced cellular damage, the organism has developed a defense mechanism, the antioxidative system. This system includes antioxidant enzymes such as superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GSHPx), and glutathione reductase (GSSGR) and low-molecular antioxidants such as glutathion and plasma proteins. Glutathion plays a key role in maintaining the physiological balance between prooxidants and antioxidants. Plasma proteins can inhibit ROS generation and lipid peroxidation by chelating free transition metals. The major exogenous antioxidants are vitamins E, C, and A.

Key words:

antioxidant enzymes • nonenzymatic antioxidants • aging • Alzheimer's disease

Full-text PDF:

http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_62/11558.pdf

Word count:

2750

Tables:

–

Figures:

–

References:

97

Adres autorki:

dr Agnieszka Zabłocka, Zakład Immunochemii, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda, ul. R. Weigla 12, 53-114 Wrocław; e-mail: zablocka@iitd.pan.wroc.pl



Stres oksydacyjny jest wynikiem nadmiernej aktywności reaktywnych form tlenu (RFT), wynikającym z zachwiania równowagi pomiędzy wydzielaniem wolnych rodników tlenowych, a ich usuwaniem z komórki przez systemy antyoksydacyjne [75]. Wśród wolnych rodników tlenowych istotne znaczenie ma anionorodnik ponadtlenkowy (O_2^-) oraz produkty jego konwersji, takie jak nadtlenek wodoru (H_2O_2), rodnik hydroksylowy (OH^-) oraz nadtlenoazotyn ($ONOO^-$) [3,31,86]. Reaktywne rodniki tlenowe są produktami metabolizmu tlenowego zachodzącego w komórkach w warunkach fizjologicznych. Wydzielanie dużych ilości RFT następuje podczas aktywacji błonowej oksydazy NADPH, w cyklu przemian kwasu arachidowego oraz w szlaku cyklooksygenazy i lipooksygenazy.

Na straży przed toksycznym działaniem wolnych rodników tlenowych stoją dwa systemy antyoksydacyjne: enzymatyczny i nieenzymatyczny. Głównym ich zadaniem jest neutralizacja wolnych rodników, hamowanie wolnorodnikowych reakcji łańcuchowych oraz ochrona komórki przed ich toksycznym działaniem.

Do systemu enzymatycznego zalicza się dysmutazę ponadtlenową (SOD E.C. 1.15.1.1.) katalizującą reakcję dysmutacji anionorodnika ponadtlenowego, katalazę (CAT E.C.1.11.1.6.) rozkładającą nadtlenek wodoru do wody oraz enzymy uczestniczące w metabolizmie glutationu: peroksydazę glutationu (GSH-Px E.C.1.11.1.9) i reduktazę glutationu (GSSGR E.C. 1.6.4.2) [34,36,81]. System nieenzymatyczny obejmuje grupę drobnocząsteczkowych substancji zdolnych do neutralizacji RFT, takich jak glutation, kwas askorbinowy czy melatonina [16,51,70,82].

ROLA REAKTYWNYCH RODNIKÓW TIENOWYCH W WARUNKACH FIZJOLOGICZNYCH

W warunkach homeostazy, reaktywne rodniki tlenowe uwalniane w ilościach bezpiecznych dla komórki odgrywają rolę mediatorów i regulatorów wielu procesów komórkowych [91]. RFT indukują różnicowanie się i apoptozę komórek, wpływają na syntezę, uwalnianie lub inaktywację tlenu azotu oraz pobudzają transport glukozy do komórek. Zwiększając przepuszczalność ścian naczyń włosowatych warunkują prawidłowy przebieg reakcji zapalnej. Jednym z bardziej istotnych zadań wykonywanych przez RFT jest regulacja procesów przekazywania sygnałów z komórki do komórki oraz w jej obrębie [22]. Dobrymi kandydatami na przekaźniki informacji są jon ponadtlenowy oraz nadtlenek wodoru ze względu na małą reaktywność, selektywność oraz stałą dostępność w komórce. Funkcję przekaźnika wtórnego bądź modulatora działania szlaków przekazywania informacji pełnią one w szlaku cykazy adenylanowej czy w szlaku fosfolipazy C [22,91]. Ich działanie wydaje się również podstawowe w hamowaniu funkcji receptorów, głównie tych zawierających grupy -SH. Większość białek zawierających grupy tiolowe jest inaktywowana przez RFT, są też białka, których aktywność w ich obecności wzrasta. Zalicza się do nich m.in. cyklazę guanylanową (enzym wytwarzający cGMP) oraz wybrane białka transportowe np. 5-lipooksygenaza, która jest źródłem wolnych rodników generowanych przez pobudzone limfocyty. 5-lipooksygenaza utlenia wielonienasycone kwasy tłuszczowe, a powstające metabolity utrzymują wewnątrzkomórkową równowagę oksydacyjną aktywując szlaki przekazywania sygnału i ekspresję genów [5,55].

Komórki fagocytyjące (granulocyty, monocyty, makrofagi) wykorzystują wolne rodniki tlenowe do eliminacji patogenów. Proces ten wiąże się z kilkudziesięciokrotnym wzrostem zużycia tlenu i nazywany jest „wybuchem tlenowym”. Nazwa ta wiąże się z wykorzystaniem tlenu do wytworzenia i uwolnienia dużych ilości anionorodnika ponadtlenkowego – prekursora jonu hydroksylowego. RFT uczestniczą również w eliminacji pasożytów oraz czynników potencjalnie chorobotwórczych pojawiających się w jamie ustnej, gdzie w ślinie stwierdza się obecność peroksydazy i mieloperoksydazy [35].

Reaktywne formy tlenu uczestniczą też w regulacji procesów odpornościowych. Wykazano, iż RFT nasilają aktywność limfocytów T oraz indukują adhezję komórek leukocytarnych do śródbłonna, co umożliwia im przenikanie z układu krążenia do miejsca reakcji zapalnej [22,54,91]. Regulatorowe działanie niskich stężeń H_2O_2 przejawia się ponadto w aktywacji czynnika jądrowego NF- κ B, będącego aktywatorem ekspresji wielu genów w komórce. Geny znajdujące się pod kontrolą NF- κ B kodują cytokiny (np. IL-1 β czy IL-6), białka odpornościowe, tioredoksynę czy SOD [53].

Jednym z najbardziej istotnych zadań wolnych rodników jest udział w procesach starzenia. Częsteczki te nie tylko wpływają na starzenie się komórek, ale decydują również o ich śmierci lub przeżyciu. Aktywacja czynników transkrypcyjnych przez niskie stężenia RFT pobudza procesy różnicowania się komórek i umożliwia im przystosowanie się do zmienionych warunków. Ekspozycja na wyższe stężenia wolnych rodników powoduje natomiast kierowanie komórki na drogę apoptozy, co pozwala eliminować te komórki, które uległy dużym uszkodzeniom i mogłyby stanowić zagrożenie dla organizmu (np. prowadząc do rozwoju choroby nowotworowej) [91,94].

USZKADZANIE SKŁADNIKÓW KOMÓREK PRZEZ WOLNE RODNIKI TIENOWE

Wpływ wolnych rodników tlenowych na komórki zależy w dużym stopniu od ich stężenia i czasu działania. Małe stężenie RFT spełnia funkcje fizjologiczne, wyższe stężenia tych cząsteczek wywołują toksyczne uszkodzenia komórek prowadzące do ich destrukcji [91].

Szkodliwe działanie wolnych rodników tlenowych przejawia się m.in. w ich zdolności do utleniania białek [1,19,23,74,84,85,86,91]. Nadtlenki białek powstają w wyniku kontaktu białek z RFT powstającymi w reakcjach z udziałem ksantyny i oksydazy ksantynowej, mitochondrialnego łańcucha oddechowego czy pobudzonych komórek fagocytyjących. Białka, które uległy nieodwracalnym zmianom są selektywnie usuwane przez proteazy, jednak w miarę starzenia się komórek, gdy aktywność proteolityczna ulega obniżeniu mogą gromadzić się w komórce [19,74,78,84]. Utlenianie białek może prowadzić do rozzerwania łańcucha polipeptydowego, pojawienia się zmienionych reszt aminokwasowych oraz tworzenia się dimerów bądź agregatów białkowych. Zmiany te w konsekwencji powodują utratę aktywności funkcjonalnej enzymów, białek regulatorowych czy transporterów błonowych [7,36,56,58,74]. Mediatorem oksydacyjnego uszkodzenia białek jest najczęściej rodnik hydroksylowy. Anionorodnik ponadtlen-

kowy oraz nadtlenek wodoru mogą wywoływać takie modyfikacje, jak utlenianie grup –SH.

Oddziaływanie RFT z białkami może powodować nie tylko ich utlenianie, ale również tworzenie się w białkach grup redukujących zdolnych m.in. do redukcji cytochromu c i jonów metali. Za oksydacyjne uszkodzenie aminokwasów występujących w białkach jest odpowiedzialny również nadtlenoazotyn, powstający w wyniku reakcji tlenu azotu z jonem ponadtlenkowym. Nadtlenoazotyn jest wysoce reaktywny i zdolny do tworzenia pochodnej w postaci 3-nitrotryzyny [1,9,91]. Ponadto, może on reagować wewnątrz komórki z wolną komponentą sulfhydrylową. Wykazano, iż w wyniku oksydacyjnego działania nadtlenoazotynu zahamowaniu ulega aktywność takich białek, jak fibrynogen czy czynnik tkankowy [31,45,74].

Kwasy nukleinowe, w przeciwieństwie do białek i lipidów charakteryzują się większą stabilnością. Nadtlenek wodoru i anionorodnik ponadtlenkowy nie powodują ich uszkodzeń natomiast reakcje rodnika hydroksylowego oraz tlenu singletowego z kwasami nukleinowymi mogą prowadzić do uszkodzenia zasad purynowych i pirymidynowych, reszt cukrowych lub do rozerwania wiązań fosfodiesterowych łączących nukleotydy [8,15,29,38,68]. Prowadzi to do pęknięcia nici kwasów nukleinowych. Jednym z produktów oksydacyjnej modyfikacji kwasów nukleinowych jest 8-hydroksy,2-deoksyguanina oraz 8-hydroksyguanina – związki te traktuje się jako znacznik stopnia utleniania kwasów nukleinowych w komórkach. Ponadto, mitochondrialny DNA może być bardziej podatny na uszkodzenia oksydacyjne ze względu na bliskie sąsiedztwo z mitochondrialnym łańcuchem oddechowym [9,17,39,60,69].

Kolejne niebezpieczeństwo ze strony wolnych rodników tlenowych wiąże się z procesem peroksydacji lipidów, czyli z wolnorodnikowym procesem utleniania lipidów [73,88]. W przebiegu procesu peroksydacji lipidów wyróżnia się trzy fazy: inicjacji, propagacji i terminacji. Inicjacja peroksydacji lipidów polega na oderwaniu cząsteczki wodoru od cząsteczki nienasyconego kwasu tłuszczowego wchodzącego w skład fosfolipidów – głównych składników budujących błonę komórkową. Inicjacja może być zapoczątkowana m.in. przez rodniki: hydroksylowy (OH^\bullet), nadtlenkowy (LOO^\bullet) i alkilowy (LO^\bullet) oraz tlenek i dwutlenek azotu. W reakcjach propagacji (prolongacji) wolne rodniki alkilowe reagują z tlenem dając wolne rodniki nadtlenkowe (LOO^\bullet), a w końcu nadtlenek kwasu tłuszczowego. Ten cykl reakcji może się powtarzać wielokrotnie, aż do terminacji i może doprowadzić do przekształcenia w nadtlenek nawet kilkuset cząsteczek kwasów tłuszczowych. Reakcja terminacji może zachodzić między dwoma rodnikami alkilowymi, nadtlenkowymi lub dwoma różnymi rodnikami występującymi w układzie. Produktami tej reakcji są zmodyfikowane, uszkodzone cząsteczki lipidów. Wolne rodniki powstające w procesach peroksydacji lipidów mogą reagować również z białkami, dając wolne rodniki białek. Dalsze przemiany produktów peroksydacji lipidów prowadzą do rozpadu reszt wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i powstania kilku i kilkunastowęglowych fragmentów, takich jak dwualdehyd malonowy czy 4-hydroksynonenal [3]. Wiele białek wykazuje zdolność wiązania się z 4-hydroksynonenalem. Nie jest to jednak zjawisko korzystne dla komórki, gdyż białka występujące

w kompleksie z tym związkiem (np. transferaza GSH czy białko oporności wielolekowej MRP1) zmieniają się konformacyjnie oraz funkcjonalnie [88]. Produkty peroksydacji lipidów (LPO) zmieniają właściwości fizyczne błon komórkowych powodując m.in. zahamowanie aktywności enzymów błonowych i białek transportujących. Ponadto, mogą one indukować ekspresję cyklooksygenazy typu 2 (COX-2) w makrofagach i aktywować potencjał zapałny tych komórek [50].

MECHANIZMY OBRONNE

Reaktywne formy tlenu powstają podczas przebiegu wielu procesów metabolicznych. Ich stężenia w komórce są zbyt małe, żeby je wykryć, ale wystarczająco duże, by stanowić zagrożenie. Są one bowiem wysoce reaktywne i z łatwością wchodzą w reakcje ze składnikami komórki. W związku z tym organizm zaopatrzonego został w system obronny mający na celu ochronę komórek przed atakiem wolnych rodników tlenowych. W skład tego systemu wchodzi enzymy rozkładające RFT, a także nieenzymatyczne związki niskocząsteczkowe, które podlegając działaniu reaktywnego tlenu stanowią tym samym tarczę obronną dla cząsteczek ważnych dla komórki. Związki te nazywa się antyoksydantami. Występują one w małych stężeniach i mogą znacząco opóźniać lub zapobiegać utlenianiu substratu. Organizm broni się przed wolnymi rodnikami także w sposób pośredni, poprzez naprawę bądź eliminację tych składników komórki, które zostały uszkodzone [66,81,95].

ENZYMY ANTYOKSYDACYJNE

Strategia obrony przed prekursorami rodnika hydroksylowego, tj. anionorodnikiem ponadtlenowym i nadtlentkiem wodoru skierowana została w stronę ich słabego punktu: oba ulegają reakcji dysmutacji czyli dysproporcjonowania. Komórki mają dobrze rozwinięty system enzymatyczny zdolny do katalizowania tej reakcji. Do systemu tego zalicza się dysmutazę ponadtlenkową oraz katalazę [33,34,66,90].

Dysmutaza ponadtlenkowa (oksydoreduktaza ponadtlenek: ponadtlenek) jest głównym enzymem o działaniu antyoksydacyjnym, katalizującym reakcję dysmutacji anionorodnika ponadtlenkowego. W wyniku tej reakcji powstaje nadtlenek wodoru, który z kolei jest rozkładany do wody i tlenu z udziałem katalazy lub peroksydazy glutationu [34,81]. W zależności od miejsca występowania wyróżnia się trzy postaci dysmutazy ponadtlenkowej: cytoplazmatyczną zawierającą miedź i cynk, mitochondrialną zawierającą mangan oraz pozakomórkową, również zawierającą miedź i cynk, ale o strukturze zupełnie odmiennej niż cytoplazmatyczna [28,67].

Z dysmutazą ponadtlenkową ściśle współdziała katalaza. Katalaza występuje głównie w cytoplazmie oraz peroksyzomach komórek ssaków. Jest enzymem charakteryzującym się szczególnie skutecznym działaniem, a jej najwyższe stężenie stwierdza się w wątrobie, nerkach, erytrocytach i komórkach ośrodkowego układu nerwowego. Cząsteczka tego enzymu jest zbudowana z czterech identycznych podjednostek, z których każda zawiera w centrum aktywnym grupę hemową oraz cząsteczkę NADPH. Katalaza wykazuje dwie różne aktywności: przy dużym stężeniu nadtlenu



wodoru w komórce przeprowadza reakcję dysproporcjonowania, gdzie produktem końcowym reakcji jest woda. Natomiast gdy stężenie tego rodnika jest stosunkowo małe, może ona wykazywać aktywność peroksydazową i usuwać H_2O_2 jednocześnie utleniając związek organiczny. Katalaza odgrywa ważną rolę w ochronie erytrocytów narażonych na działanie dużych stężeń tlenu [66,88,90].

Peroksydaza glutationu (GSH-Px) występuje w wielu tkankach, przede wszystkim w wątrobie, erytrocytach i osoczu krwi. Jej obecność odnotowano także w komórkach ośrodkowego układu nerwowego: w neuronach i komórkach glejowych. Enzym ten katalizuje redukcję nadtlenu wodoru i nadtlenu organicznego przez zredukowany glutation [71,97]. Unikalną cechą tego enzymu jest występowanie w jego centrum aktywnym reszty selenocysteiny – analogu cysteiny, w którym atom siarki został zastąpiony atomem selenu. Dzięki temu enzym ten może przeprowadzać dwuelektronowe utlenianie glutationu bez uwalniania wolnego rodnika tiolowego glutationu. Najlepiej poznana postać GSHPx jest postać klasyczna, występująca wewnątrzkomórkowo m.in. w erytrocytach. Głównym jej zadaniem jest ochrona komórek przed stresem oksydacyjnym, a zwłaszcza przed nadtlaniem wodoru. Enzym ten ponadto reaguje bardzo szybko z nadtlazotynem, chroniąc komórki przed jego toksycznym działaniem. Produktem końcowym reakcji glutationu z nadtlaniem wodoru jest dwusulfid glutationu (GSSG) [66]. Dwusulfid glutationu jest związkiem szkodliwym dla komórki ze względu na jego zdolność tworzenia z białkami mieszanych dwusulfidów oraz utleniania grup tiolowych białek prowadzącego do ich inaktywacji. Aby nie dopuścić do gromadzenia się GSSG w komórce, peroksydaza glutationu pozostaje w ścisłym związku z reduktazą glutationu (GSHR) – enzymem zdolnym do odtwarzania zredukowanej postaci glutationu kosztem utleniania NADPH. Jeśli w komórce powstaje dużo dwusulfidu glutationu, a reduktaza GSH nie nadąża z jego redukcją, do akcji ratunkowej włączają się białka oporności wielolekowej, usuwające groźny dwusulfid na zewnątrz komórki [77].

ANTYOKSYDANTY NISKOCZĄSTECzkOWE

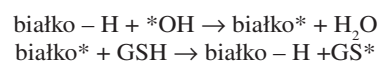
Inaktywacja wolnych rodników tlenowych jest związana z obecnością w komórce bądź w przestrzeni zewnątrzkomórkowej substancji o małej masie cząsteczkowej – oksydantów drobnocząsteczkowych. Zalicza się do nich m.in. glutation, kwas moczowy oraz pochodne estradiolu [4,26,49,76,91]. Reakcje antyoksydantów drobnocząsteczkowych z RFT są mniej swoiste niż działanie enzymów antyoksydacyjnych, co sprawia, iż związki te stają się bardziej uniwersalnymi obrońcami i mogą pełnić kilka funkcji. Działają one jako druga linia obrony degradując wolne rodniki, które umknęły dysmutazie ponadtlazotynowej czy katalazie.

Potencjał antyoksydacyjny organizmu jest zależny także od poziomu antyoksydantów egzogennych, dostarczanych głównie wraz z pożywieniem. Ważną rolę odgrywa witamina E. Dzięki swym lipofilnym właściwościom może wykazywać ochronne działanie w stosunku do fosfolipidów błonowych, chroniąc je przed peroksydacją. Jest ona również antyutleniaczem lipoprotein o małej gęstości (LDL) [16,76,82] oraz ważnym źródłem elektronów potrzeb-

nych do redukcji nadtlazotynu [2]. Działanie witaminy E uzupełnia β -karoten oraz jego metabolit – witamina A [76,82]. Witamina C z kolei wymiata rodnik hydroksylowy i ten singletowy, jest łatwo dostępna i częściowo regenerowana. Uważana jest za główny antyoksydant fazy wodnej (cytosolu, osocza) [51].

Szczególną rolę w wychwytywaniu reaktywnych form tlenu odgrywają białka osocza, takie jak albumina czy ceruloplazmina. Ceruloplazmina zdolna jest do wiązania jonów miedzi, przez co zapobiega powstawaniu rodnika hydroksylowego z nadtlenu wodoru. Istotną rolę odgrywają również białka wiążące jony żelaza, takie jak transferyna czy ferrytyna. Zdolność do wiązania jonów metali przejściowych oraz wychwytywania rodnika hydroksylowego ma również kwas moczowy [73].

Jednym z dominujących oksydantów drobnocząsteczkowych cieszących się w ostatnim dziesięcioleciu ogromnym zainteresowaniem jest glutation [4,42,95,97]. Glutation jest peptydem powszechnie występującym w różnego typu komórkach prokariotycznych i eukariotycznych. Jego biosynteza zachodzi w cytoplazmie z wykorzystaniem trzech aminokwasów: kwasu glutaminowego, cysteiny i glicyny, bez udziału matrycy RNA [61]. Jako kosubstrat GSH bierze udział w redukcji nadtlenu wodoru i nadtlenu organicznego, a powstający w tej reakcji disulfid glutationu jest następnie redukowany przez NADPH w reakcji katalizowanej przez reduktazę glutationową [71]. Oprócz wymiatania wolnych rodników oraz udziału w regeneracji innych antyoksydantów (witamina C i E), glutation bierze również udział w utrzymywaniu prawidłowego potencjału redoks w komórce oraz w odtwarzaniu uszkodzonych składników komórki, głównie białek i lipidów błon komórkowych [21]. Jedną z funkcji glutationu jest również utrzymywanie grup tiolowych białek w stanie zredukowanym, co zapewnia im aktywność funkcjonalną [15,47,96]. Reakcja ta umożliwia „naprawianie” cząsteczek białka kosztem tworzenia rodnika glutationu:



Obniżenie poziomu glutationu stwierdza się w przebiegu wielu chorób m.in. neurodegeneracyjnych (choroba Parkinsona, Alzheimer) [25,52,79,92] oraz wielu chorób spowodowanych niedoborami immunologicznymi (np. AIDS) [28,47]. Poziom GSH spada również z wiekiem [24,37,39,73].

STRES OKSYDACYJNY A STARZENIE SIĘ I NEURODEGENERACJA

Procesom starzenia się i neurodegeneracji towarzyszy destrukcyjne działanie wolnych rodników tlenowych i innych utleniaczy uwalnianych w nadmiernej ilości. Ich toksyczne działanie powoduje kumulację oksydacyjnie zmodyfikowanych składników komórki, co może być wynikiem osłabienia mechanizmów naprawczych lub systemów degradujących uszkodzone cząsteczki [11,47,63,69].

Następstwem zmian w powstawaniu reaktywnych rodników tlenowych są:

- modyfikacja systemów wewnętrznego transportu jonów i ich mechanizmów regulatorowych [69],

- wpływ na transport jonów przez peroksydację fosfolipidów błonowych, hamowanie procesów fosforylacji, obniżenie poziomu ATP oraz cytoplazmatycznego pH [20].

Mózg jest szczególnie wrażliwy na uszkodzenia oksydacyjne. Wynika to z zużycia dużych ilości tlenu, dużego stężenia nienasyconych kwasów tłuszczowych i relatywnie dużego stężenia jonów metali ciężkich. Ponadto w tkance mózgowej wykazano niewielką ilość substancji o właściwościach antyoksydacyjnych [9].

Wiele danych wskazuje na istotną rolę reaktywnych rodników tlenowych oraz szoku tlenowego w patogenezie wielu chorób, w tym w chorobie Alzheimera [6,8,33,43,57,58,63,72,83]. Choroba Alzheimera jest wieloprzyczynowym, postępującym schorzeniem neurodegeneracyjnym. Charakteryzuje się obecnością patologicznej postaci białka amyloidu beta oraz wewnątrzkomórkowych splotów nadmiernie fosforylowanego białka tau (NFT) [15,57]. Jednym z bezpośrednich skutków powstawania wyżej wymienionych struktur jest zaburzenie homeostazy wapniowej oraz wytwarzanie w nadmiernych ilościach reaktywnych rodników tlenowych, co prowadzi do destrukcji komórek nerwowych [3,11,36,59].

Głównym źródłem wolnych rodników tlenowych powstających w naszym organizmie jest proces fosforylacji oksydacyjnej zachodzący w mitochondrium [12,40]. Defektywna fosforylacja oksydacyjna w mitochondrium może być wywołana zaburzeniem homeostazy prooksydacyjno-antyoksydacyjnej i może prowadzić do uszkodzenia mitochondrialnego DNA [12]. W neuronach pacjentów z AD obserwuje się występowanie w dość znacznych ilościach utlenionego nukleozydu – 8-hydroksyguanozyny (8OHG). Towarzyszy temu spadek ekspresji enzymu naprawczego – mitochondrialnej glikozydazy 8OHG [44]. Ponadto, w fibroblastach pochodzących od chorych z AD stwierdzono zmiany w funkcjonowaniu mitochondrialnego łańcucha oddechowego. Powstający szok tlenowy indukuje proces peroksydacji lipidów i gromadzenie się toksycznych dla komórek

adduktów 4-hydroksynonenalu [57,62,65]. W mózgach chorych z AD, w obrębie złogów białka amyloidu β oraz w uszkodzonych neuronach obserwuje się ponadto kumulację jonów metali ciężkich, zwłaszcza żelaza (Fe III), miedzi (CuII), cynku (ZnII) i glinu (AlIII), działających prooksydacyjnie [18,43,89]. Jony Cu^{2+} i Zn^{2+} zdolne są do wiązania się z amyloidem beta nasilając jego agregację, czemu towarzyszy generowanie wolnych rodników tlenowych [1]. Powstające agregaty amyloidu beta mogą działać destrukcyjnie na astrocyty i komórki nerwowe prowadząc do zaburzenia homeostazy, a nawet ich śmierci [14]. Nadmierna glikacja białek oraz zaburzenie metabolizmu glukozy, przejawiające się spadkiem zużycia tlenu oraz defektywną glikozylacją to kolejne zmiany obserwowane zarówno w mózgu starzejącym się, jak i objętym zmianami chorobowymi [41]. Nieprawidłowa gospodarka cukrowa prowadzi do zaburzenia przebiegu cyklu kwasów trójkarboksylowych, co w konsekwencji zmniejsza wytwarzanie energii niezbędnej do kontroli potencjału błonowego neuronów oraz obniża ilość powstającej acetylocholiny [18,89].

Oslabienie systemu antyoksydacyjnego obserwowane w procesach starzenia się bądź neurodegeneracji może być skutkiem spadku aktywności enzymów antyoksydacyjnych bądź niedostatecznej ilości antyoksydantów niskocząsteczkowych, których pula ulega zużyciu w reakcji z wolnymi rodnikami generowanymi w nadmiernej ilości [13]. Obserwowane w erytrocytach osób starszych obniżenie aktywności reduktazy glutationu przy jednoczesnym wzroście aktywności peroksydazy glutationu znajduje swoje potwierdzenie we wzroście stężenia dwusulfidu glutationu oraz w obniżeniu potencjału utleniającego GSH/GSSG. Może to wynikać z zaburzenia równowagi pomiędzy pulą glutationu zredukowanego a ilością nadtlenu wodoru generowanego w warunkach stresu oksydacyjnego [2,16,21,66]. Sugeruje się, iż uzupełnianie poziomu egzogennych antyoksydantów niskocząsteczkowych, m.in. takich jak witamina A, askorbinian czy witamina E może być sposobem na kompensowanie osłabionego działania systemu antyoksydacyjnego [6,26,29,30,32,52,64,72,78,80,92].

PIŚMIENICTWO

- [1] Alvarez B., Radi R.: Peroxynitrite reactivity with amino acids and proteins. *Amino Acids*, 2003; 25: 295–311
- [2] Augustyniak A., Skrzydlewska E.: Zdolności antyoksydacyjne w starzejącym się organizmie. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2004; 58: 194–201
- [3] Bartosz G.: *Druga twarz tlenu*. Wydawnictwo Naukowe PWN, 2003; Warszawa, rozdz. 1.7: 99–120
- [4] Bilka A., Kryczyk A., Włodek L.: Różne oblicza biologicznej roli glutationu. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2007; 61: 438–453
- [5] Bonizzi G., Piette J., Merville M.P., Bours V.: Cell type-specific role for reactive oxygen species in nuclear factor κ B activation by IL-1. *Biochem. Pharmacol.*, 2000; 59: 7–11
- [6] Butterfield D.A., Drake J., Pocernich C., Castegna A.: Evidence of oxidative damage in Alzheimer's disease brain: central role for amyloid β -peptide. *Trends Mol. Med.*, 2001; 7: 548–554
- [7] Butterfield D.A., Kanski J.: Brain protein oxidation in age-related neurodegenerative disorders that are associated with aggregated proteins. *Mech. Ageing Dev.*, 2001; 122: 945–962
- [8] Butterfield D.A., Lauderback C.M.: Lipid peroxidation and protein oxidation in Alzheimer's disease brain: potential causes and consequences involving amyloid β -peptide-associated free radical oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.*, 2002; 32: 1050–1060
- [9] Butterfield D.A., Reed T., Newman S.F., Sultana R.: Roles of amyloid β -peptide-associated oxidative stress and brain protein modifications in the pathogenesis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Free Rad. Biol. Med.*, 2007; 43: 658–677
- [10] Camello-Almaraz C., Gomez-Pinilla P.J., Pozo M.J., Camello P.J.: Mitochondrial reactive oxygen species and Ca^{2+} signaling. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, 2006; 291: C1082–C1088
- [11] Camougrand N., Rigoulet M.: Aging and oxidative stress: studies of some genes involved both in aging and in response to oxidative stress. *Respir. Physiol.*, 2001; 128: 393–401
- [12] Castellani R., Hirai K., Aliev G., Drew K.L., Nunomura A., Takeda A., Cash AD., Obrenovich M.E., Perry G., Smith M.A.: Role of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *J. Neurosci. Res.*, 2002; 70: 357–360
- [13] Cecchi C., Fiorillo C., Sorbi S., Latorraca S., Nacmias B., Bagnoli S., Nassi P., Liguri G.: Oxidative stress and reduced antioxidant defenses in peripheral cells from familial Alzheimer's patients. *Free Radic. Biol. Med.*, 2002; 33: 1372–1379
- [14] Cherny R.A., Atwood C.S., Xilinas M.E., Gray D.N., Jones W.D., McLean C.A., Barnham K.J., Volitakis I., Fraser F.W., Kim Y., Huang X., Goldstein L.E., Moir R.D., Lim J.T., Beyreuther K., Zheng H., Tanzi R.E., Masters C.L., Bush A.L.: Treatment with a copper-zinc chelator markedly and rapidly inhibits beta-amyloid accumulation in Alzheimer's disease transgenic mice. *Neuron*, 2001; 30: 665–676



- [15] Chiueh C.C., Rauhala P.: The redox pathway of S-nitroglutathione, glutathione and nitric oxide in cell to neuron communications. *Free Radic. Res.*, 1999; 31: 641–650
- [16] Chow C.K., Ibrahim W., Wei Z., Chan A.C.: Vitamin E regulates mitochondrial hydrogen peroxide generation. *Free Radic. Biol. Med.*, 1999; 27: 580–587
- [17] Cooke M.S., Evans M.D., Dizdaroglu M., Lunec J.: Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation and disease. *FASEB J.*, 2003; 17: 1195–1214
- [18] Curtain C.C., Ali F., Volitakis I., Cherny R.A., Norton R.S., Beyreuther K., Barrow C.J., Masters C.L., Bush A.I., Barnham K.J.: Alzheimer's disease amyloid- β binds copper and zinc to generate an allosterically ordered membrane-penetrating structure containing superoxide dismutase-like subunits. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 20466–20473
- [19] Davies K.J.: Degradation of oxidized proteins by the 20S proteasome. *Biochimie*, 2001; 83: 301–310
- [20] Dobryszczyka W., Leszek J.: Demencje wieku podeszłego. Wydawnictwo Continuo, 2004; Wrocław, 29–36
- [21] Dringen R., Hirrlinger J.: Glutathione pathways in the brain. *Biol. Chem.*, 2003; 384: 505–516
- [22] Dróge W.: Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol. Rev.*, 2002; 82: 47–95
- [23] Du J., Gebicki J.M.: Proteins are major initial targets of hydroksyl free radicals. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 2004; 36: 2334–2343
- [24] Erden-Inal M., Sunal E., Kanbak G.: Age-related changes in the glutathione redox system. *Cell Biochem. Funct.*, 2002; 20: 61–66
- [25] Filipcik P., Cente M., Ferencik M., Hulín I., Nowak M.: The role of oxidative stress in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Bratisl. Lek. Listy*, 2006; 107: 384–394
- [26] Flora S.J.: Role of free radicals and antioxidants in health and disease. *Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*, 2001; 53: 1–2
- [27] Flora S.J., Saxena G., Mehta A.: Reversal of lead-induced neuronal apoptosis by chelation treatment in rats: role of reactive oxygen species and intracellular Ca^{2+} . *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2007; 322: 108–116
- [28] Fridovich I.: Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annu. Rev. Biochem.*, 1995; 64: 97–112
- [29] Galbusera C., Facheris M., Magni F., Galimberti G., Sala G., Tremolada L., Isella V., Guerini F.R., Appollonio I., Galli-Kienle M., Ferrarese C.: Increased susceptibility to plasma lipid peroxidation in Alzheimer disease patients. *Curr. Alzheimer Res.*, 2004; 1: 103–109
- [30] Gilgun-Sherki Y., Melamed E., Offen D.: Antioxidant treatment in Alzheimer's disease: current state. *J. Mol. Neurosci.*, 2003; 21: 1–11
- [31] Gow A.J., Duran D., Malcolm S., Ischiropoulos H.: Effects of peroxynitrite-induced protein modifications on tyrosine phosphorylation and degradation. *FEBS Lett.*, 1996; 385: 63–66
- [32] Grundman M., Delaney P.: Antioxidant strategies for Alzheimer's disease. *Proc. Nutr. Soc.*, 2002; 61: 191–202
- [33] Gu W., Zhao H., Yenari M.A., Sapolsky R.M., Steinberg G.K.: Catalase over-expression protects striatal neurons from transient local cerebral ischaemia. *Neuroreport*, 2004; 15: 413–416
- [34] Guemouri L., Artur Y., Herbeth B., Jeandel C., Cuny G., Siest G.: Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase in blood. *Clin. Chem.*, 1991; 37: 1932–1937
- [35] Hampton M.B., Kettle A.J., Winterbourn C.C.: Inside the neutrophil phagosome: oxidants, myeloperoxidase, and bacterial killing. *Blood*, 1998; 92: 3007–3017
- [36] Hensley K., Robinson K.A., Gabbita S., Salsman S., Floyd R.A.: Reactive oxygen species, cell signaling, and cell injury. *Free Radic. Biol. Med.*, 2000; 28: 1456–1462
- [37] Hernanz A., Fernández-Vivancos E., Montiel C., Vazquez J.J., Arnalich F.: Changes in the intracellular homocysteine and glutathione content associated with aging. *Life Sci.*, 2000; 67: 1317–1324
- [38] Higuchi Y.: Chromosomal DNA fragmentation in apoptosis and necrosis induced by oxidative stress. *Biochem. Pharmacol.*, 2003; 66: 1527–1535
- [39] Higuchi Y.: Glutathione depletion-induced chromosomal DNA fragmentation associated with apoptosis and necrosis. *J. Cell Mol. Med.*, 2004; 8: 455–464
- [40] Hirai K., Aliev G., Nunomura A., Fujioka H., Russel R.L., Atwood C.S., Johnson A.B., Kress Y., Vinters H.V., Tabaton M., Shimohama S., Cash A.D., Siedlak S.L., Harris P.L., Jones P.K., Petersen R.B., Perry G., Smith M.A.: Mitochondrial abnormalities in Alzheimer's disease. *J. Neurosci.*, 2001; 21: 3017–3023
- [41] Hoyer S.: Risk factors for Alzheimer's disease during aging. Impacts of glucose/energy metabolism. *J. Neural. Transm. Suppl.*, 1998; 54: 187–194
- [42] Huang X., Atwood C.S., Hartshorn M.A., Multhaup G., Goldstein L.E., Scarpa R.C., Cuajungco M.P., Gray D.N., Lim J., Moir R.D., Tanzi R.E., Bush A.I.: The A beta peptide of Alzheimer's disease directly produces hydrogen peroxide through metal ion reduction. *Biochemistry*, 1999; 38: 7609–7616
- [43] Huang X., Moir R.D., Tanzi R.E., Bush A.I., Rogers J.T.: Redox – active metals, oxidative stress, and Alzheimer's disease pathology. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2004; 1012: 153–163
- [44] Iida T., Furuta A., Nishioka K., Nakabeppu Y., Iwaki T.: Expression of 8-oxoguanine DNA glycosylase is reduced and associated with neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease brain. *Acta Neuropathol.*, 2002; 103: 20–25
- [45] Ischiropoulos H.: Biological selectivity and functional aspects of protein tyrosine nitration. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003; 305: 776–783
- [46] Jayakumar R., Kusiak J.W., Chrest F.J., Demehin A.A., Murali J., Wersto R.P., Nagababu E., Ravi L., Rifkind J.M.: Red cell perturbations by amyloid β -protein. *Biochim. Biophys. Acta*, 2003; 20: 1622: 20–28
- [47] Jones D.P., Mody V.C.Jr, Carlson J.L., Lynn M.J., Sternberg P.Jr.: Redox analysis of human plasma allows separation of pro-oxidant events of aging from decline in antioxidant defenses. *Free Radic. Biol. Med.*, 2002; 33: 1290–1300
- [48] Klatt P., Lamas S.: Regulation of protein function by S-glutathiolation in response to oxidative and nitrosative stress. *Eur. J. Biochem.*, 2000; 267: 4928–4944
- [49] Kontush K., Schekatolina S.: Vitamin E in neurodegenerative disorders: Alzheimer's disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2004; 1031: 249–262
- [50] Kumagai T., Matsukawa N., Kaneko Y., Kusumi Y., Mitsumata M., Uchida K.: A lipid peroxidation-derived inflammatory mediator: identification of 4-hydroxy-2-nonenal as a potential inducer of cyclooxygenase-2 in macrophages. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 48389–48396
- [51] Kurl S., Tuomainen T.P., Laukkanen J.A., Nyyssönen K., Lakka T., Sivenius J., Salonen J.T.: Plasma vitamin C modifies the association between hypertension and risk of stroke. *Stroke*, 2002; 33: 1568–1573
- [52] Leutner S., Czech C., Schindowski K., Touchet N., Eckert A., Müller W.E.: Reduced antioxidant enzyme activity in brains of mice transgenic for human presenilin-1 with single or multiple mutation. *Neurosci. Lett.*, 2000; 292: 87–90
- [53] Li N., Karin M.: Is NF- κ B the sensor of oxidative stress? *FASEB J.*, 1999; 13: 1137–1143
- [54] Los M., Dróge W., Stricker K., Baeuerle P.A., Schulze-Osthoff K.: Hydrogen peroxide as a potent activator of T lymphocyte functions. *Eur. J. Immunol.*, 1995; 25: 159–165
- [55] Los M., Schenk H., Hexel K., Baeuerle P.A., Dróge W., Schulze-Osthoff K.: IL-2 gene expression and NF- κ B activation through CD28 requires reactive oxygen production by 5-lipoxygenase. *EMBO J.*, 1995; 14: 3731–3740
- [56] Lushchak V.I.: Free radical oxidation of proteins and its relationship with functional state of organisms. *Biochemistry (Mosc.)*, 2007; 72: 809–827
- [57] Mariani E., Polidori M.C., Cherubini A., Mecocci P.: Oxidative stress in brain ageing, neurodegenerative and vascular diseases: an overview. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 2005; 827: 65–75
- [58] Markesbery W.R.: Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free Radic. Biol. Med.*, 1997; 23: 134–147
- [59] Mattson M.P.: Calcium and neurodegeneration. *Aging Cell.*, 2007; 6: 337–350
- [60] Mecocci P., MacGarvey, Beal M.F.: Oxidative damage to mitochondrial DNA is increased in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 1994; 36: 747–751
- [61] Meister A., Anderson M.E.: Glutathione. *Annu. Rev. Biochem.*, 1983; 52: 711–760
- [62] Montine K.S., Kim P.J., Olson S.J., Markesbery W.R., Montine T.J.: 4-hydroxy-2-nonenal pyrolytic adducts in human neurodegenerative diseases. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1997; 56: 866–871
- [63] Moreira P.I., Smith M.A., Zhu X., Honda K., Lee H.G., Aliev G., Perry G.: Oxidative damage and Alzheimer's disease: are antioxidant therapies useful? *Drug News Perspect.*, 2005; 18: 13–19

- [64] Morris M.C., Evans D.A., Bienias J.L., Tangney C.C., Bennet D.A., Aggarwal N., Wilson R.S., Scherr P.A.: Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer's disease in a biracial community study. *JAMA*, 2002; 287: 3230–3237
- [65] Munch G., Schinzel R., Loske C., Wong A., Durany N., Li J.J., Vlassara H., Smith M.A., Perry G., Riederer P.: Alzheimer's disease – synergistic effects of glucose deficit, oxidative stress and advanced glycation endproducts. *J. Neural. Transm.*, 1998; 105: 439–461
- [66] Nagababu E., Chrest F.J., Rifkind J.M.: Hydrogen-peroxide-induced heme degradation in red blood cells: the protective roles of catalase and glutathione peroxidase. *Biochim. Biophys. Acta*, 2003; 16201: 211–217
- [67] Noor R., Mittal S., Iqbal J.: Superoxide dismutase – applications and relevance to human diseases. *Med. Sci. Monit.*, 2002; 8: RA210–RA215
- [68] Nunomura A., Chiba S., Lipka C.F., Cras P., Kalaria R.N., Takeda A., Honda K., Smith M.A., Perry G.: Neuronal RNA oxidation is a prominent feature of familial Alzheimer's disease. *Neurobiol. Dis.*, 2004; 17: 108–113
- [69] Nunomura A., Perry G., Aliev G., Hirai K., Takeda A., Balraj E.K., Jones P.K., Ghanbari H., Wataya T., Shimohama S., Chiba S., Atwood C.S., Petersen R.B., Smith M.A.: Oxidative damage is the earliest event in Alzheimer disease. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 2001; 60: 759–767
- [70] Ozcankaya R., Delibas N.: Malondialdehyde, superoxide dismutase, melatonin, iron, copper, and zinc blood concentrations in patients with Alzheimer disease: cross-sectional study. *Croat Med. J.*, 2002; 43: 28–32
- [71] Pastore A., Federici G., Bertini E., Piemonte F.: Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification. *Clin.Chim. Acta*, 2003; 333: 19–39
- [72] Perry G., Castellani R.J., Smith M.A., Harris P.L., Kubat Z., Ghanbari K., Jones P.K., Cordone G., Tabaton M., Wolozin B., Ghanbari H.: Oxidative damage in the olfactory system in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol. (Berl)*, 2003; 106: 552–556
- [73] Perry G., Nunomura A., Hirai K., Zhu X., Perez M., Avila J., Castellani R.J., Atwood C.S., Aliev G., Sayre L.M., Takeda A., Smith M.A.: Is oxidative damage the fundamental pathogenic mechanism of Alzheimer's and other neurodegenerative diseases? *Free Radic. Biol. Med.*, 2002; 33: 1475–1479
- [74] Ponczek M.B., Wachowicz B.: Oddziaływanie reaktywnych form tlenu i azotu z białkami. *Post. Biochem.*, 2005; 51: 140–145
- [75] Praticó D.: Alzheimer's disease and oxygen radicals: new insights. *Biochem. Pharmacol.*, 2002; 63: 563–567
- [76] Rahman K.: Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clin. Interv. Aging*, 2007; 2: 219–236
- [77] Rychlik B., Pulaski L., Sokal A., Soszyński M., Bartosz G.: Transport of organic anions by multidrug resistance-associated protein in the erythrocyte. *Acta Biochim. Pol.*, 2000; 47: 763–772
- [78] Schuessel K., Frey C., Jourdan C., Keil U., Weber C.C., Müller-Spahn F., Müller W.E., Eckert A.: Aging sensitizes towards ROS formation and lipid peroxidation in PS1M146L transgenic mice. *Free Radic. Biol. Med.*, 2006; 40: 850–862
- [79] Schulz J.B., Lindenau J., Seyfried J., Dichgans J.: Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration. *Eur. J. Biochem.*, 2000; 267: 4904–4911
- [80] Shi Q., Gibson G.E.: Oxidative stress and transcriptional regulation in Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 2007; 21: 276–291
- [81] Sies H.: Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp. Physiol.*, 1997; 82: 291–295
- [82] Sies H., Stahl W., Sundquist A.R.: Antioxidant functions of vitamins. Vitamin E and C, beta-carotene and other carotenoids. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992; 669: 7–20
- [83] Smith M.A., Casadesu G., Joseph J.A., Perry G.: Amyloid- β and τ serve antioxidant functions in the aging and Alzheimer brain. *Free Radic. Biol. Med.*, 2002; 33: 1194–1199
- [84] Sohal R.S.: Role of oxidative stress and protein oxidation in the aging process. *Free Radic. Biol. Med.*, 2002; 33: 37–44
- [85] Stadtman E.R., Levine R.L.: Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino Acids*, 2003; 25: 207–218
- [86] Stadtman E.R., Levine R.L.: Protein oxidation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2000; 899: 191–208
- [87] Stamer K., Vogel R., Thies E., Mandelkow E., Mandelkow E.M.: Tau blocks traffic of organelles, neurofilaments, and APP vesicles in neurons and enhances oxidative stress. *J. Cell Biol.*, 2002; 156: 1051–1063
- [88] Sultana R., Butterfield D.A.: Oxidatively modified GST and MRP1 in Alzheimer's disease brain: implications for accumulation of reactive lipid peroxidation products. *Neurochem. Res.*, 2004; 29: 2215–2220
- [89] Szutowicz A.: Patomechanizmy i diagnostyka laboratoryjna choroby Alzheimer. *Diagn. Lab.*, 1999; 35: 9–18
- [90] Ścibior D., Czacot H.: Katalaza: budowa, właściwości, funkcje. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2006; 60: 170–180
- [91] Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T., Mazur M., Telser J.: Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2007; 39: 44–84
- [92] Varadarajan S., Yatin S., Aksenova M., Butterfield D.A.: Review: Alzheimer's amyloid beta-peptide-associated free radical oxidative stress and neurotoxicity. *J. Struct. Biol.*, 2000; 130: 184–208
- [93] Wang J.Y., Wen L.L., Huang Y.N., Chen Y.T., Ku M.C.: Dual effects of antioxidants in neurodegeneration: direct neuroprotection against oxidative stress and indirect protection via suppression of glia-mediated inflammation. *Curr. Pharm. Des.*, 2006; 12: 3521–3533
- [94] Weinert B.T., Timiras P.S.: Theories of ageing. *J. Appl. Physiol.*, 2003; 95: 1706–1716
- [95] Winiarska K.: Glutation: niezwykle funkcje pospolitego peptydu. *Post. Biochem.*, 2000; 46: 318–326
- [96] Włodek L., Iciek M.: S-tiolacja białek jako mechanizm antyoksydacyjny i regulacyjny. *Post. Biochem.*, 2003; 49: 77–84
- [97] Wu G, Fang Y.Z., Yang S, Lupton J.R., Turner N.D.: Glutathione metabolism and its implications for health. *J. Nutr.*, 2004; 134: 489–492

