

〈特集：酸化ストレス〉

生体内における過酸化脂質の発生と消去

寺尾 純二

Occurrence of lipid peroxidation and its elimination in biological systems

Junji Terao

Summary In biological systems, lipid peroxidation occurs through the mechanism of both an enzymatic lipoxygenase reaction and a non-enzymatic free-radical chain reaction. Singlet molecular oxygen also participates in a non-enzymatic reaction which yields lipid hydroperoxides (LOOHs) from cholesterol and esterified lipids such as phospholipids and cholesteryl esters. Reactive carbonyls generated by a one-electron reduction of LOOH are believed to be the main substances responsible for the pathophysiological effects of lipid peroxidation. A biological system also possesses LOOH-detoxification enzymes by which glutathione peroxidase (GPx), glutathione S-transferase (GST) and peroxiredoxin (PrX) contribute mainly to the reduction of phospholipid hydroperoxide (PL-OOH). Thus, the LOOH level in tissues and fluids is undoubtedly a suitable oxidative stress biomarker reflecting the balance between their occurrence and elimination. Previous studies suggest that LOOHs and their related products do not exceed at least $1 \mu\text{M}$ in human plasma under physiological conditions. However, such low-level LOOHs may affect gene expression in a cellular system by acting as modulators of signal transduction pathways as well as by modifying the physical property of biomembranes. The effectiveness of LOOHs seems to be diverse depending on their original lipid species. It is therefore urgent to develop a new technique to analyze LOOHs simultaneously and exhaustively in the biological system, i.e., *peroxy lipidomics*.

Key words: Lipid peroxidation, Lipid hydroperoxide, 4-HNE, Glutathione peroxidase (GPx), Peroxiredoxin (PrX), Phospholipase A₂, Oxysterol

I. はじめに

多価不飽和脂肪酸を含む脂質は非酵素的ラジカル連鎖反応やリポキシゲナーゼ (lipoxygenase;

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
食品機能学分野
〒770-8503 徳島市蔵本町3丁目18-15

LOX) 酵素反応により脂質過酸化反応を惹起する。「過酸化脂質」は一連の脂質過酸化反応で生じる脂質ヒドロペルオキシド (lipid hydroperoxide; LOOH) をはじめとする種々の反応産物

Department of Food Science, Graduate School of Nutrition and Bioscience, Institute for Health Biosciences, the University of Tokushima,
3-18-15 Kuramoto-cho, Tokushima 770-8503, Japan

の総称として用いられることが多い。疾病の原因としての酸化ストレスの概念が一般的に認められる以前から、過酸化脂質と疾病との関係は広範囲にわたって研究されていた。現在では、過酸化脂質生成に関わる基本的な反応機構は明らかなものとなっている。生体における過酸化脂質生成と消去経路の概略を図1に示した。不飽和脂質はラジカル連鎖反応あるいは非ラジカル反応であるLOX反応や一重項酸素 (singlet molecular oxygen; 1O_2) 酸化反応によって分子状酸素を結合し、LOOHを生成する。生じたLOOHは安定な化合物であるが、銅、鉄などの遷移金属イオンやヘムたんぱく質と容易に反応し(1電子還元)、alkylperoxyl radical (LOO \cdot), alkoxy radical (LO \cdot)を経由して反応性に富む多種類の活性カルボニル化合物(reactive carbonyls)を生じる。この活性カルボニル化合物が生体毒性の本体とされ、たんぱく質や核酸との反応が研究されてきた。過酸化脂質測定法として汎用されているチオバルビツール酸反応物質(thiobarbituric acid reacting substances; TBARS)測定法は、この活性カルボニル化合物を非特異的に測定し、マロンアルデヒド量に換算するものである。一方、2電子還元によるLOOHの解毒機構にグルタチオンペルオキシダーゼ(glutathione peroxidase; GPx)が寄与することも知られていたが、最近ではペルオキシレドキシン(peroxyredoxin; PrX)も関わることもわかってきた。さらに、生体内酸化ストレスのバイオマーカーとしてLOOHを直接測定する試みもなされている。生体内のLOOH濃度は活性酸素

(reactive oxygen species; ROS)発生をひきかねとするLOOH生成速度とGPx、PrXなどの抗酸化酵素によるLOOH消去速度のバランスを反映するものであり、酸化ストレスを反映する優れたパラメーターになりうる。しかしながら、脂質過酸化反応の複雑さのゆえに克服すべき問題点も多い。また、生体膜中で生じたLOOHは膜を破壊しない程度の生理的レベルにおいても膜物性を変化させて生体膜の機能に影響を与えることや、膜間を移動して細胞内外に酸化ストレスを伝播することも示唆されている。そこで、本稿では脂質過酸化反応の一次生成物であるLOOHを中心にして、その生成と消去機構を解説するとともに酸化ストレスバイオマーカーおよび生理活性脂質としてのLOOHの意義についての最近の研究概要を紹介する。

II. 過酸化脂質の生成機構

ROSの標的としてとくに重要な脂質は細胞膜や細胞内膜を構成する主要脂質であるリン脂質(phospholipid; PL)とコレステロール(cholesterol; Ch)、血漿リポタンパク質においてはこれらに加えてコレステロールエステル(cholesteryl ester; ChE)であろう。PLおよびChEを構成する不飽和脂肪酸の場合、5-LOX、12-LOX、15-LOXなどのLOX反応によりLOOH異性体を生成する。たとえば、15-LOXの場合、アラキドン酸からは15-hydroperoxyeicosatetraenoic acid (15-HPETE)、リノール酸からは13-hydroperoxyoctadecadienoic acid (13-HPODE)が選択的に生じ

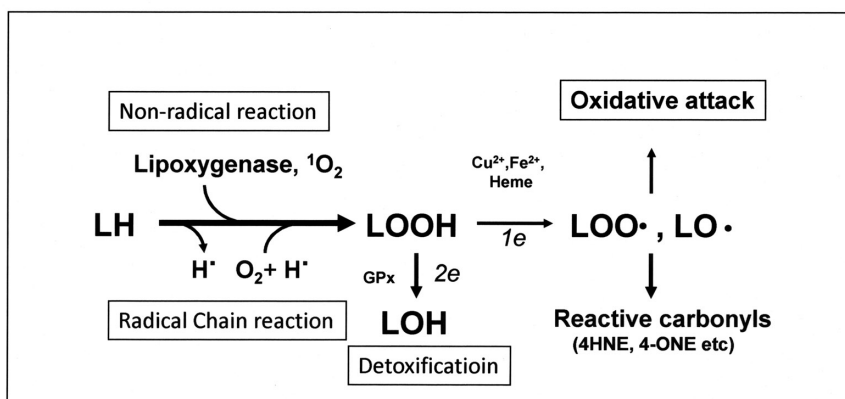


図1 酸化ストレス下における過酸化脂質の生成と消去の概略

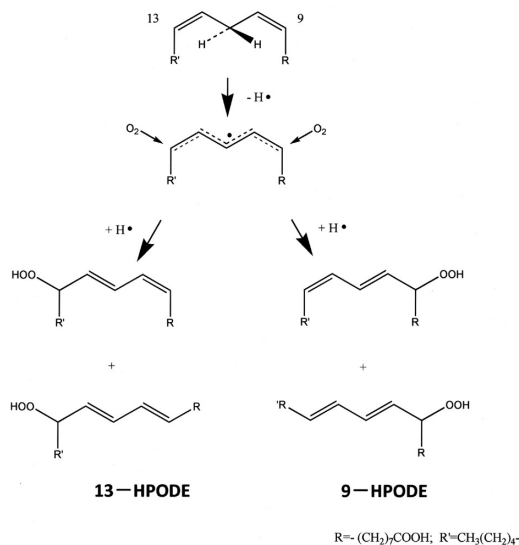


図2 リノール酸のラジカル連鎖酸化反応による LOOH生成機構

る。LOX反応が起こるのは例外を除いて遊離の多価不飽和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid; PUFA) であり、PLやChEなどのエステル型脂質は反応基質にならない。また、本反応は生理的条件下で起こるため、酸化ストレスの充進がLOX反応によるHPETEやHPODE生成を直接促進することは考えにくい。一方、フリーラジカル連鎖反応によるPUFAからのLOOH生成はエステル脂質でも同様に起こり、また連鎖開始はROSに依存することから、生体内酸化ストレスを直接反映するものと考えられる。

フリーラジカル連鎖反応による不飽和脂質からの水素の引き抜き反応は二重結合には含まれたメチレン水素 (二重アリル水素) で圧倒的に起こりやすいため、二重アリル水素をもつリノール酸以上のPUFAでのみラジカル連鎖反応は進行する。リノール酸では、11位のメチレン水素の選択的脱離とペンタジエン共鳴により共役ジエンを有する9-HPODEと13-HPODEが等量生じる (図2)。アラキドン酸など二重アリル水素を複数個有するPUFAでは、反応中間体であるペルオキシラジカルの一部から分子内付加反応によりプロスタグランジン様の環状過酸化物が生じる (図3)。この環状過酸化物に由来するイソプラスタン異性体 (isoprostanes; 8-iso-

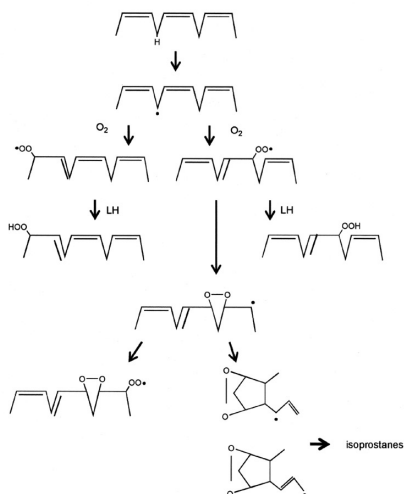


図3 アラキドン酸のラジカル連鎖反応による LOOHと環状過酸化物生成機構

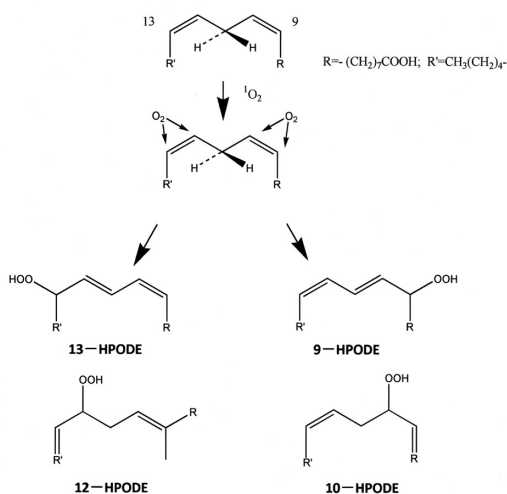


図4 リノール酸の一重項酸素酸化反応による LOOH生成機構

PGF_{2α}など) はTBARSに替わる生体内脂質過酸化反応のバイオマーカーとして近年よく利用されている。¹O₂と脂質の反応でも不飽和脂肪酸からLOOHが生じる。この反応では、¹O₂は二重結合に親電子付加し、アリル水素の転位と二重結合のトランス移動を伴う (ene反応)。¹O₂とリノール酸との反応では、9-位および12-位の二重結合を形成する炭素に¹O₂が直接結合するため、9-、10-、12-、13-HPODEの4種の異性体が生じる (図4)。¹O₂による酸化はフリーラジカル連

鎖反応とは異なり二重アリル水素を必要としないので、二重結合がひとつだけのオレイン酸も基質となる³⁾。一方、LOOH異性体は銅イオンや鉄イオンなどの遷移金属イオンやヘムたんぱくによる1電子還元反応により分解される。生体膜構成PLではsn-2位にPUFAが結合しているため、PL-ヒドロペルオキシド (PL-hydroperoxides; PL-OOH) から様々な短鎖アルデヒドおよびPLの2位がアルデヒド基をもつ血小板活性化因子 (platelet activating factor; PAF) 様物質 (コアアルデヒド; core aldehyde)を生じる³⁾。これらのアルデヒドは生体成分と反応して毒性や生理作用を発揮することが知られている。4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE)はその代表的アルデヒドであり、たんぱく質中のシステインやヒスチジン残基とマイケル付加反応 (Michael adduct reaction) で共有結合する⁴⁾。

ChはPUFAとは異なり二重アリル水素をもたないため、ラジカル連鎖反応は起こりにくい。生体内で発生する酸化コレステロール (oxysterol) としてcytochrome P-450 (CYP) ファミリー酵素反応により7-hydroxycholesterol (7-OHCh)、24-hydroxycholesterol (24-OHCh)、27-hydroxycholesterol (27-OHCh) などのhydroxycholesterolが生じる。7-OHChはラジカル酸化反応でも7-hydroperoxycholesterol (7-OOHCh) を経由して生じる (図5)。さらに、Chのラジカル酸

化反応ではcholesterol 5,6-epoxideや7-ketocholesterolおよびその加水分解物であるcholestane 3,5,6-triolも生成する。これらラジカル酸化反応由来oxysterolはChに富む加工食品に蓄積することが知られていたが、近年ではヒト血管動脈硬化病変部位にも検出されたことから、高Ch食による動脈硬化症発症における病理学的意義が目される⁵⁾。一方、Chと 1O_2 との反応で生成するのは5 α -hydroperoxycholesterol (5 α -OOHCh)のみであり、5 α -OOHChは生体内での 1O_2 生成を示すバイオマーカーになる。ただし、5 α -OOHChは容易に7-OOHChへ異性化するので注意が必要である。紫外線照射した実験動物の皮膚に5 α -OOHChが蓄積することが報告されている⁶⁾。なお、動脈硬化病巣に検出されるoxysterolであるatheronalはChのオゾン酸化で生じると考えられていたが、 1O_2 酸化を介して5 α -OOHChからも生じることが明らかにされた⁷⁾。

Ⅲ. 過酸化脂質の消去機構

生体内でLOOHは酵素的に2電子還元され、不活性なヒドロキシ体 (lipid hydroxide; LOH) に解毒される。この反応は少なくとも3種類の酵素 (GPx、グルタチオンS-トランスフェラーゼ; glutathione S-transferase (GST)、およびPrX) によって触媒される。さらに、膜構成PLから生じ

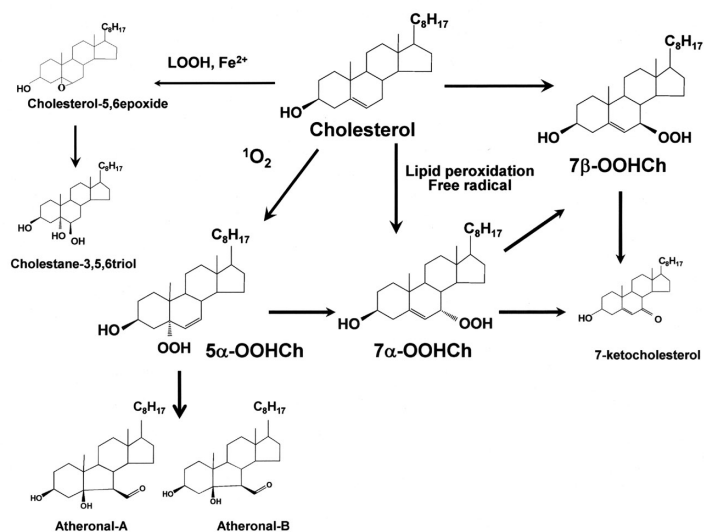


図5 PC-OOHの解毒代謝経路の推定

表1 GPxの分類と基質特異性

(Reference 8)

GPx isoforms	Common name	Protein Size	Cellular location	Tissue or Organ	Substrates
GPx1	Cytosolic or classical GPx (cGPx)	23-25 kDa subunit Homotetramer	Cytosol	Erythrocytes Liver, kidney, lung	H ₂ O ₂ Fatty acid hydroperoxides
GPx2	Gastrointestinal GPx (GIGPx)	22 kDa subunit Homotetramer	Cytosol	Liver, large intestine	H ₂ O ₂ Fatty acid hydroperoxides
GPx3	Plasma GPx (pGPx)	23-25 kDa subunit Homotetramer	Extracellular	Kidney HepG2, Caco-2 cells	H ₂ O ₂ Fatty acid hydroperoxides
GPx4	Phospholipid hydroperoxidase GPx (PHGPx)	19 kDa Monomer	Cytosol Mitochondria Nuclei	Testis	H ₂ O ₂ Fatty acid hydroperoxides Phospholipid hydroperoxides Cholesterol hydroperoxides Cholesterol ester hydroperoxides
GPx5	Epididymal non-selenium GPx (eGPx)	24-25 kDa	Secreted Protein Membrane-associated	Caput epididymidis	Very low activity toward hydroperoxides

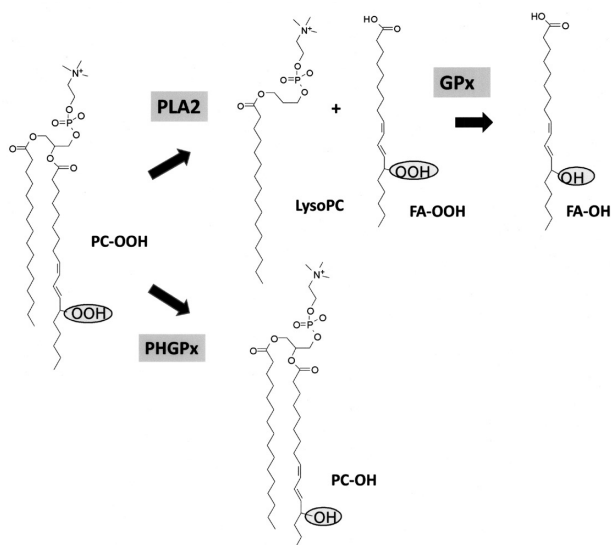


図6 PLOOHの還元消去経路

る PLOOH の修復にはホスホリパーゼ A₂ (phospholipase A₂; PLA₂) も関与する。GPx は活性中心にセレンシステインを含む抗酸化酵素であり、グルタチオン (glutathione; GSH) を電子供与体として LOOH を還元する。したがって、GPx の活性はグルタチオンレダクターゼと NADPH による酸化型 GSH の再生に基づく GSH の供給に依存する。現在までに GPx には 5 つのタイプが知られている (表 1)⁸⁾。すべての GPx は HPETE や HPODE などの遊離 PUFA 由来 LOOH を還元できるが、PLOOH や 7-OOHCh を直接還元で

きるのは GPx-4 (phospholipid hydroperoxidase; PHGPx) のみである。したがって、生体膜で発生した PLOOH の環元消去には、PHGPx あるいは GST を介した直接消去の経路と PLA₂ による HPETE, HPODE の遊離が先立って起こる経路の 2 つが考えられる (図 6)。PHGPx はミトコンドリアで生じるカルジオリピン由来 PLOOH を環元消去することによりミトコンドリアからのチトクローム C の遊離を抑制し、アポトーシスの抑制に働くことが示されている⁹⁾。最近では、PLA₂ 活性と GPx 活性を併せ持つ PrX

表2 HPLCによるヒト血漿PC-OOH測定値の文献データ (Reference. 14)

column type	n	Age	PCOOH (pmol/ml)	Reference
Aminopropyl	47	49 ± 4	160 ± 65	Kinoshita et al. <i>Clin Chem</i> 46, 822, 2000
	18	23 - 41	73 ± 32	Nakagawa et al. <i>J. Agr. Food Chem</i> 47, 3947, 1999
	43	20 - 79	55 ± 30	Adachi et al. <i>Lipids</i> 39, 897, 2004
	6	36 ± 6	36 ± 4	Yasuda et al. <i>J. Chromatogr</i> B693, 211, 1997
			ND	Yamamoto et al. <i>Anal. Biochem.</i> 160, 7, 1987
ODS	43	20 - 79	16 ± 10	Adachi et al. <i>Lipids</i> 39, 897, 2004
silica gel	14	27 ± 7	227 ± 119	Miyazawa et al. <i>J. Biochem.</i> 103, 744, 1988
	43		227 ± 68	Sanaka et al. <i>Clin. Nephrol.</i> 44, S33, 1995
	11	42 ± 22	88 ± 14	Hirayama et al. <i>Nephron</i> 86, 436, 2000
			ND	Yamamoto et al. <i>Method Mol Biol.</i> 108, 63, 1998

表3 ヒト血漿中に存在するラジカル酸化由来脂質過酸化反応産物濃度の推定値 (Reference 15)

Lipid peroxidation Products	nM	μ M/M parent lipid
F2-isoprostanes	1	10
Total HETE *	100	450
9- and 13-(E,E)-HODE**	130	100
7 β -OHCh	10-20	2-4
7-ketocholesterol	20-30	6

* hydroxyicosatetraenoic acid (GPx reduction products of HPETE)

** hydroxyoctadecadienoic acid (GPx reduction products of HPODE)

である1-Cys Prx (PrX6)がPLOOHを還元することも報告された¹⁰⁾。PrX6は他のPrXファミリーと異なり、チオレドキシンを電子供与体としない。PrX6はPHGPxと同様生体内に普遍的に存在する抗酸化酵素であり、とくに肺組織に特徴的にみられる。一方、著者らは胃粘膜による外来PLOOHの消去はPLA₂とGPxの協同作用で行われることを示唆した¹¹⁾。PHGPxやPrX6を過剰発現したマウスではROS毒性が弱められることや、PLA₂を過剰発現させた細胞ではミトコンドリアから産生するROS由来のアポトーシスが抑制された実験報告などから、両経路ともに生体内のLOOH消去に機能しているものと思われる⁹⁾。さて、アテローム性動脈硬化症の発症機序には酸化LDL (oxidized low-density lipoprotein)の生成が関与するが、血漿LDLに生成蓄積するPLOOHの消去にはHDL上に存在するパラオキシナーゼ1 (paraoxonase-1; PON-1)あるいはPAFアセチルヒドロラーゼ (PAF-acetylhydrolase)が関与するとされている^{12,13)}。両酵素ともに酸化LDL中に存在するコアアルデヒドを加水分解するこ

とが示されている。すなわち、PLOOHから生じたLDL中のコアアルデヒドを加水分解してリゾリン脂質と短鎖アルデヒドに変換し、酸化LDLから遊離させるものである。リゾリン脂質や短鎖アルデヒドそのものは動脈硬化促進因子であるが、HDLに結合した両酵素はLDLの酸化変性の抑制に働くと思われる。ただし、実際にこれらの酵素反応がHDLの抗動脈硬化作用にどの程度寄与するかは明確ではない。

IV. バイオマーカーとしての過酸化脂質

生体内に蓄積するLOOHは酸化ストレスのよい指標となることから、酸化ストレスバイオマーカーとしての血漿LOOH測定が様々な手法を用いて試みられてきた。しかし生体試料をそのまま分析対象とした場合には共存物質のために反応や測定が妨害されるため、正確な値を得ることは困難である。そこで試料からのLOOH分離のためにGLCやHPLCを導入した手法が開発されている。表2にHPLCを用いたヒト血漿ホスファチジルコリンヒドロペルオキシド (phosphatidylcholine hydroperoxide; PCOOH)量測定の報告例を示した¹⁴⁾。報告によってばらつきはあるが、血漿PC-OOH量はほぼ10-100 nMの範囲内である。なお、測定に際しては血漿の抽出操作中におけるartifactの生成に十分に留意する必要がある。Nikiは現在までに得られた血漿過酸化脂質に関する多くの報告から、健全なヒト血漿に蓄積するラジカル酸化反応由来過酸化脂質の濃度を表3のとおりに見積もった¹⁵⁾。その結果、血漿過酸化脂質総体として少なくとも1 μ Mを超えることはない結論つけている。意外なことにラジカル酸化反応が起こりにくいと

されるCh由来反応産物がPUFA由来反応産物と同様に蓄積することが示されたことから、血漿 oxysterolも酸化ストレスのよいバイオマーカーになることが考えられる。したがって、生成する可能性のある全ての脂質種由来のLOOHやその反応産物を同時測定する網羅的分析法（パーオキシリピドーム解析）の開発が今後は必要と思われる。

V. 過酸化脂質の生理活性と標的部位

生体内脂質過酸化反応の一次反応生成物であるLOOHそれ自体は体温でも安定な化合物であり、低温での有機溶媒希釈液では長期保存可能である。しかし、遷移金属イオンやヘムタンパクあるいは酸、アルカリにより容易に分解するという性質をもつ。ROSの攻撃によりフリーラジカル連鎖反応が生体膜に生じると、PL二重層中にPLOOHが生成蓄積すると考えられる。PLOOHから生成する活性カルボニル化合物は膜たんぱく質に結合するとともに、PL極性頭部に結合して生体膜の物理的性質を変える¹⁶⁾。生理的レベルの4-HNEを代表とする活性カルボニル化合物は、生体傷害性を示さずに細胞内情報伝達系に参与して遺伝子発現を調節することにより細胞の分化誘導や増殖抑制に寄与する。さらに、4-HNEはミトコンドリアの脱共役反応を促進させてROSによるミトコンドリア傷害をフィードバック制御することも示唆されている。一方、生体膜中のPLOOHはそのまま細胞内あるいは細胞間を移動して酸化ストレスを伝播させる可能性がある¹⁷⁾。さらに抗酸化活性を有するPLであるホスファチジルセリン (phosphatidylserine; PS) については、細胞のアポトーシスにおいて細胞膜内のPSが酸化されて生じたphosphatidylserine hydroperoxide (PS-OOH)が細胞膜の外側に露出し、マクロファージがPS-OOHを特異的に認識することにより貪食が始まることが提唱されている¹⁸⁾。また、細胞内情報伝達の最上流に位置する細胞膜の脂質ラフトはChとスフィンゴミエリンに富む。ラフトにおけるoxysterolの蓄積はラフト構造を修飾して下流へのシグナル伝達を変化させるかもしれない。以上の考察から、生体に傷害を与えない生理的レベルのLOOHは直接的あるいは活性カルボ

ニル化合物の前駆物質として作用することにより、生体内の酸化ストレス応答に密接に関与することが示唆される。したがって、生理的レベルでのLOOHおよびその産物をモニターすることが酸化ストレスバイオマーカーとして重要である。

VI. まとめ

従来から過酸化脂質は活性酸素による傷害をもたらす代表的な要因とみなされてきた。In vivo実験において実際に炎症部位など酸化ストレスが亢進すると考えられるところでは高濃度のLOOHが検出されることが多い。しかし、過酸化脂質が疾病の原因であるか。あるいは疾病の結果として多量に蓄積するのは未解決の疑問である。むしろ、生理条件下で酸化ストレスが高まっている場合のLOOH生成と消去のバランスがより重要であろう。過剰に生じたLOOHは多くの場合にはGPxなどの消去系で処理される。処理しきれないLOOHは生体シグナルとして抗酸化防御系を促進するとともに、酸化ストレスを生体の広範囲に伝播させる。しかし、LOOHの種類と発生部位およびその頻度によっては致命的なダメージを生体を与える可能性がある。したがって、酸化ストレスバイオマーカーとしてのLOOH測定にはより網羅的な分析が必要であり、この面での研究の進展に期待したい。

文献

- 1) 寺尾純二: 脂質ヒドロペルオキシド, 酸化ストレスマーカー(学会出版センター): p43-48, 2005
- 2) Minami Y, Yokoyama K, Bando N, Kawai Y, Terao J: Occurrence of singlet oxygen oxygenation of oleic acid and linoleic acid in the skin of live mice. *Free Radic. Res.*, 42: 197-204, 2008
- 3) Tokumura A, Sumida T, Toujima M, Kogure K, Fukuzawa K: Platelet-activating factor (PAF)-like oxidized phospholipids: relevance to atherosclerosis. *Biofactors*, 13: 29-33, 2000
- 4) Uchida K: 4-hydroxy-2-nonenal: a product and mediator of oxidative stress. *Prog. Lipid Res.*, 42: 318-343, 2003
- 5) Brown AJ, Jessup W: Oxysterols and Atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 142: 1-28, 1999
- 6) Minami Y, Kawabata K, Kubo Y, Arase S, Hirasaka K,

- Nikawa T, Bando N, Kawai Y, Terao J: Peroxidized cholesterol-induced matrix metalloproteinase-9 activation and its suppression by dietary β -carotene in photoaging of hairless mouse skin. *J. Nutr. Biochem.*, 20: 389-398, 2009
- 7) Brinkhorst J, Nara SJ, Pratt DA: Hock cleavage of cholesterol 5 α -hydroperoxide: An ozone-free pathway to the cholesterol ozonolysis products identified in arterial plaque and brain tissue. *J. Am. Chem. Soc.*, 130: 12224-12225, 2008
- 8) Miyamoto S, Arai H and Terao J: Biomarkers for antioxidant activity: Enzymatic antioxidant defenses. In *Biomarkers for Antioxidant defenses and oxidative damages*. Wiley and Blackwell, (in press)
- 9) 今井浩孝: リン脂質ヒドロペルオキシドグルタチオンペルオキシダーゼの機能解析をおとした細胞内機能制御分子としての脂質ヒドロペルオキシドに関する研究, *YAKUGAKU ZASSHI*, 124: 937-957, 2004
- 10) Chen J-W, Dodia C, Fein SI, Jain MK, Fisher AB: 1-Cys peroxiredoxin, a bifunctional enzyme with glutathione peroxidase and phospholipase A₂ activities. *J. Biol. Chem.*, 275: 28421-28427, 2000
- 11) Miyamoto S, Dupas C, Murota K, Terao J: Phospholipid hydroperoxides are detoxified by phospholipase A₂ and GSH peroxidase in rat gastric mucosa. *Lipids*, 38: 641-649, 2003
- 12) Mackness KI, Durrington PN, Mackness B: The role of paraoxonase 1 activity in cardiovascular disease: potential for therapeutic intervention. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, 4: 211-217, 2004
- 13) Karasawa K: Clinical aspects of plasma platelet-activating factor-acetylhydrolase. *Biochim. Biophys. Acta*, 1761: 1359-1372, 2006
- 14) Adachi J, Yoshioka N, Funae R, Nagasaki Y, Naito T, Ueno Y: Phosphatidylcholine hydroperoxide levels in human plasma are lower than previously reported. *Lipids*, 39: 891-896, 2004
- 15) Niki E: Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects. *Free Radic. Biol. Med.*, 47: 469-484, 2009
- 16) Catala A: Lipid peroxidation of membrane phospholipids generates hydroxyl-alkenals and oxidized phospholipids active in physiological and/or pathological conditions. *Chem. Phys. Lipids*, 157: 1-11, 2009
- 17) Girotti AW: Translocation as a means of disseminating lipid hydroperoxide- induced oxidative damage and effective action. *Free Radic. Biol. Med.*, 44: 956-968, 2008
- 18) Kagan V, Borisenko GG, Tyurina YY, Tyurin VA, Jiang J, Potapovich AI, Kini V, Amoscato AA, Fujii Y: Oxidative lipidomics of apoptosis: redox catalytic interactions of cytochrome c with cardiolipin and phosphatidylserine. *Free Radic. Biol. Med.*, 37: 1963-1985, 2004