

PROTEİN OKSİDASYONUNUN ANA MEKANİZMALARI *

Refik KAYALI, Ufuk ÇAKATAY

Background.- The oxidative modification of proteins by reactive species is implicated in the etiology or progression of a panoply of disorders and diseases. We summarize here the basic mechanisms of protein oxidation. Oxidation of proteins can lead to nitration of aromatic amino acid residues, oxidation of thiol groups, advanced oxidation protein products formation, and conversion of some amino acid residues to carbonyl derivatives. Oxidation can lead also to cleavage of polypeptide chain and to formation of cross-linked protein aggregates. Furthermore, functional groups of proteins can react with oxidation products of polyunsaturated fatty acids and with carbohydrate derivatives (glycation/glycooxidation) to produce inactive derivatives. Alterations in protein conformations can lead to increased aggregation, fragmentation, distortion of secondary and tertiary structure, susceptibility to proteolysis, and diminution of normal function.

Kayalı R, Çakatay U. Basic mechanisms of protein oxidation. Cerrahpaşa J Med 2004; 35: 83-89.

Protein oksidasyonu, proteinlerin reaktif oksijen türevleri veya oksidatif stres ürünleri ile kovalent modifikasyonu sonucu meydana gelir.¹ Protein oksidasyonunun biyokimyasal sonuçları enzim aktivitesindeki azalma, protein fonksiyonlarının kaybı, proteaz inhibitör aktivitenin kaybı, protein agregasyonu, proteolize artmış/azalmış yatkınlık, reseptör aracılı endositozun bozulması, gen transkripsiyonundaki değişimler, immünojen aktivitedeki artış olarak sıralanabilir.^{2,3} Reaktif türevler tarafından proteinlerin oksidatif modifikasyonu, bir dizi bozukluk ve hastalığın etyolojisi ile ilerlemesinde rol oynar.⁴ Bu hastalıklar arasında başlıcaları; Alzheimer, amiyotrofik lateral skleroz, katarakt oluşumu, kronik böbrek yetmezliği, kistik fibroz, diyabet, iskemi ve reperfüzyon hasarı, Parkinson, romatoid artrit ve sepsis olarak sayılabilir.⁴

Amacımız, klinik önemi yeni yeni aydınlatılmaya başlanan protein oksidasyonunun ana mekanizmalarını özetleyerek bu konuda çalışmak isteyen araştırmacılara temel düzeyde bilgi içeren Türkçe bir kaynak sağlamaktır.

Tarihçe

Protein oksidasyonu reaksiyonları ilk defa Swallow⁵, Garrison⁶ ile Shuessler ve Schilling⁷ adlı araştırmacıların çalışmalarıyla aydınlatıl-

maya başlanmıştır. Bu araştırmacılar protein oksidasyonuna yol açan ana mekanizmanın polipeptid omurgasındaki çeşitli amino asitlerin α -karbon atomlarından OH⁻ (hidroksil) radikalinin etkisiyle hidrojen atomunun çıkarılması sonucunda başladığını saptamışlardır.^{5,6,7}

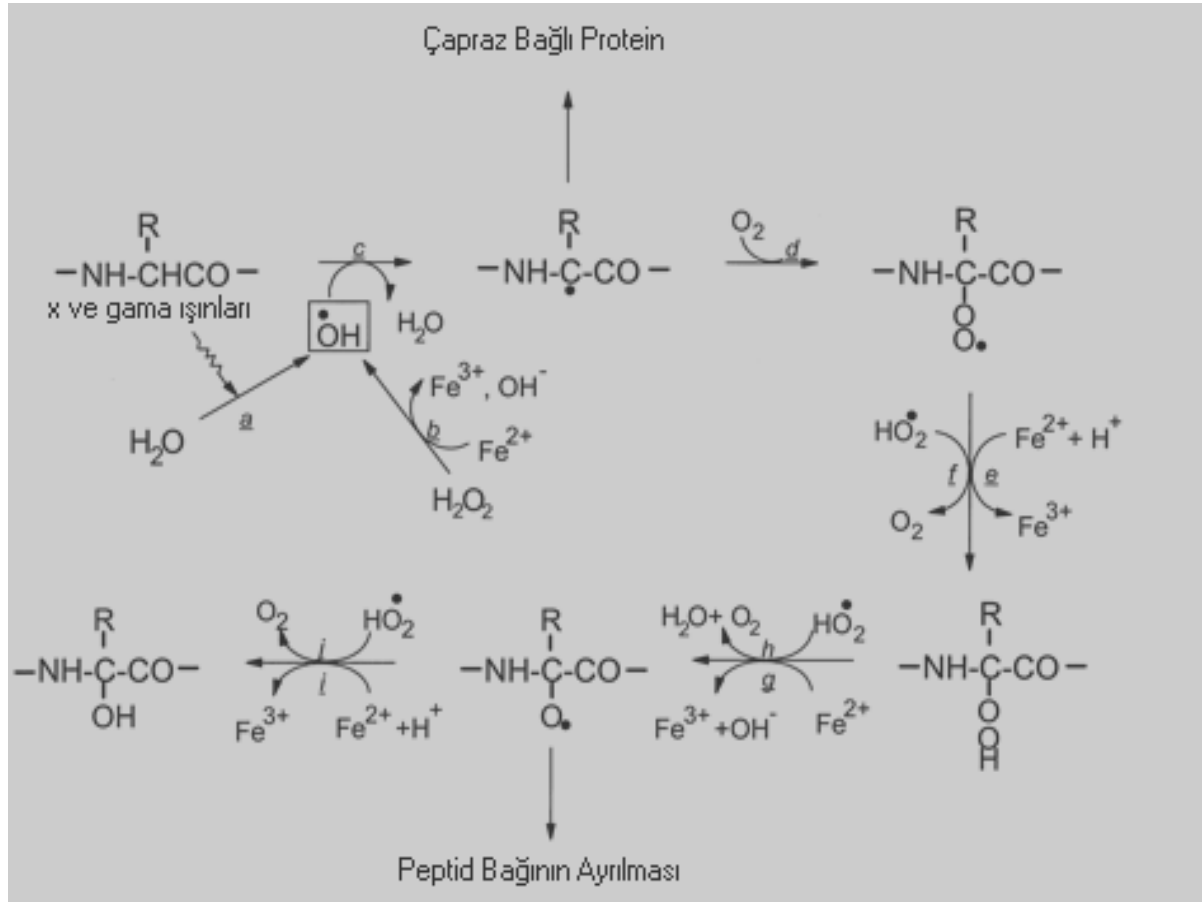
Protein oksidasyonu XX. yüzyılın ortalarından beri araştırılmış olmakla birlikte bu reaksiyonların ürünlerinin *in vivo* oksidatif hasarın spesifik, genel marker'ları olarak kullanılması ancak son yıllarda gerçekleşmiştir. Bunun nedeni oluşan ürünlerin yapısının bilinmemesi ve bu ürünleri biyolojik materyalde saptayacak duyarlı metodların mevcut olmamasıdır.³ Protein oksidasyonunun protein karbonil (PCO) gibi marker'larının *in vivo* protein oksidasyonunun derecesini gösterecek bir araç olarak kullanılması ise nispeten daha uzun bir geçmişe dayanmaktadır.^{8,9}

Protein Oksidasyonunun Başlıca Mekanizmaları

Proteinlerde yapısal değişikliğe yol açan başlıca moleküler mekanizmalar PCO oluşumu^{1,4,10-13} ile karakterize edilen metal katalizli protein oksidasyonu, protein tiyol (P-SH) gruplarının kaybı^{1,14,15}, nitrotirozin (NT)^{1,11,13,16-20} ve ileri oksidasyon protein ürünlerinin (AOPP)²¹⁻²⁴ oluşumu olarak sıralanabilir.

* **Anahtar Kelimeler:** Protein oksidasyonu, protein karbonil, nitrotirozin, tiyol grupları, ileri oksidasyon protein ürünleri; **Key Words:** Protein oxidation, protein carbonyl, nitrotyrosine, thiol groups, advanced oxidation protein products; **Alındığı Tarih:** 23 Ocak 2004; **Dr. Refik Kayalı:** İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul; **Doç.Dr.Ufuk Çakatay:** İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Biyokimya Merkez Laboratuvarı, Çapa, İstanbul; **Yazışma Adresi (Address):** Doç. Dr. Ufuk Çakatay, Şenesenevler Abdüllezal Paşa Sok. Çiçek Apt. No: 9/7 Bostancı, İstanbul.

<http://www.ctf.istanbul.edu.tr/dergi/online/2004v35/s2/042r2.pdf>



Şekil 1. Protein karbonil oluşumuna yol açan primer modifikasyon reaksiyonları²⁵.

Reaktif türevlerin doğrudan proteinler (primer modifikasyon reaksiyonları), şekerler ve lipitlerle reaksiyona girmesi sonucunda oluşan ürünler, tekrar proteinler ile reaksiyona girerek sekonder modifikasyon reaksiyonlarına yol açmaktadır. Reaktif türevler ya peptit bağları ile yada amino asit yan zincirleri ile reaksiyona girer. Bu reaksiyonlar, redoks reaksiyonlarına giren demir ve bakır gibi metal katyonlardan etkilenir. Oksidatif modifikasyona uğramış proteinler ya düşük molekül ağırlıklı ürünlere ayrılır yada çapraz bağlı yüksek molekül ağırlıklı ürünleri oluşturur.⁸ Proteinlerdeki oksidatif modifikasyonların sınıflandırılmasında bu özellikler esas alınsa da, genel olarak kabul edilmiş bir sınıflandırma sistemi mevcut değildir.¹² Bununla birlikte proteinlerde modifikasyonlara yol açan reaksiyonların; oksidasyona ve peptid bağının ayrılmasına yol açan reaksiyonlar ve yan zincir modifikasyonuna yol açan

reaksiyonlar olmak üzere iki grupta sınıflandırılmasının daha kolay bir sınıflandırma sistemi olacağı öne sürülmektedir.¹² Protein oksidasyonu esas olarak hidroksil radikali (OH[•]) ile başlar. Diğer taraftan oksidasyon sürecinde O₂ ile birlikte, süperoksit anyon radikali (O₂^{•-}), ve süperoksit radikalinin protonlanmış formu olan hidroperoksit (HO₂[•])'in varlığı da gereklidir. Adı geçen bu reaktif oksijen türevleri amino asitlerin yan zincirlerinin oksidasyonuna, protein-protein çapraz bağlarının oluşumuna ve protein omurgasının oksidasyonu yolu ile protein fragmentasyonuna neden olur.^{8,25} (Şekil 1).

Protein Fragmentasyonu ve Karbonil Türevlerinin Oluşumu

PCO türevlerinin oluşumuna yol açan primer modifikasyon reaksiyonları (Şekil 1) amino asitlerin α- karbon atomlarının veya R yan

zincirlerinin oksidatif modifikasyonlarından ve bu modifikasyonları takiben meydana gelen reaktif oksijen-aracılı peptit ayrılması reaksiyonundan oluşmaktadır.^{8,25} Reaktif oksijen türevlerinin proteinlerle etkileşimi sonucunda, histidin, prolin, arjinin ve lizin gibi çok sayıda amino asit bakiyesinde ve/veya proteinlerin peptit omurgasında oluşan oksidatif hasara bağlı olarak PCO ürünleri meydana gelir. PCO düzeylerinin saptanması protein oksidasyonunu belirlemede duyarlı ve genel olarak kabul görmüş bir yöntemdir.^{1,4,8,10,12,26}

Polipeptit omurgasındaki α -karbon atomundan OH radikali ile α -hidrojen atomunun çıkarılması sonucunda amino asit bakiyesi karbon merkezli radikal haline dönüşür (Şekil 1, Reaksiyon c). Bu reaksiyona yol açan OH radikali suyun radyolizinden (x ve γ ışınlarıyla) veya H_2O_2 'in metal katalizli yıkımından açığa çıkar (reaksiyon a ve b). Oluşan karbon merkezli radikal moleküler oksijen ile hızlı bir şekilde reaksiyonlaşarak (reaksiyon d) daha sonra alkilperoksidi verecek olan alkilperoksil radikal ara ürününü oluşturur. Alkilperoksit, alkoksil radikali (reaksiyon h) üzerinden hidroksi protein türevini verir (reaksiyon j). Reaksiyon basamaklarının pek çoğunda Fe^{++} ve Cu^+ varlığında HO_2 ile etkileşim önem taşır (reaksiyon e,g,i). Bu metabolik yolda oluşan alkil, alkilperoksil, ve alkoksil radikal ara ürünleri aynı veya farklı protein molekülündeki R yan zincirleri ile, yan reaksiyonlar ile etkileşerek yeni karbon merkezli radikallerin oluşumuna yol açar. Oluşan bu yeni karbon merkezli radikaller ile yukarıdaki reaksiyonlar tekrarlanır. Oksijen yokluğunda (reaksiyon d) gerçekleşmez. Oluşan karbon merkezli radikal diğer bir karbon merkezli radikal ile etkileşerek protein-protein çapraz bağlarının oluşumuna yol açar (Şekil 1).

Alkoksil radikalının oluşumu (Şekil 1, Reaksiyon h ve g) peptit bağının diamit veya α -amidasyon metabolik yolları ile ayrılmasına neden olur.

Diamit metabolik yoluyla ayrılma sonucunda, diamit ve izosiyanat yapısı, α -amidasyon metabolik yolunda ise amid ve N- α -ketoaçil yapısına sahip peptid fragmentleri oluşur.^{8,25}

Diamit ve α -amidasyon metabolik yolları dışında polipeptid zincirinin serbest radikal aracılı ayrılması; prolil, glutamil ve aspartil bakiyelerinin oksidasyonu ile de gerçekleşebilmektedir.⁸

Bununla birlikte Tablo I'de görüldüğü gibi, lizin, arginin, prolin direkt oksidasyon ile karbonil türevlerini verir.²⁷

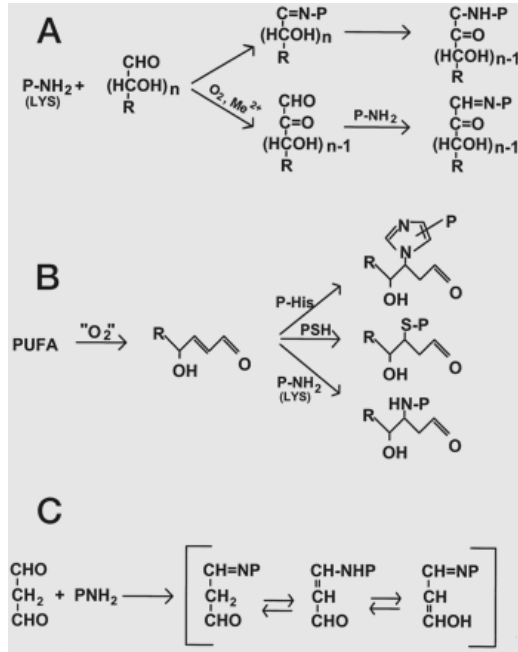
Tablo I. Oksidasyona yatkın olan amino asitler ve oksidasyon ürünleri²⁷

Amino asit	Oksidasyon ürünleri
Sistein	Disülfidler, sisteik asit
Metionin	Metionin sülfoksit, metionin sülfon
Triptofan	2-,4-,5-,6- ve 7-Hidroksitriptofan, nitrotriptofan, kinürenin, formil ve hidroksi kinürenin
Fenilalanin	2,3-Dihidroksifenilalanin, 2-,3-, ve 4-hidroksifenilalanin
Tirozin	3,4-Dihidroksifenilalanin, tirozin-tirozin çapraz bağları, Tyr-O-Tyr, çapraz bağlı nitrotirozin
Histidin*	2-Oksihistidin, asparagin, aspartik asit
Arginin*	Glutamik semialdehit, 5-hidroksi-2-amino valerik asit
Lizin*	Lizin hidroperoksitleri ve hidroksitleri, α -aminoadipik semialdehit
Glisin	Amino valerik asit
Prolin*	2-Pirrolidon, 4- ve 5-hidroksiprolin, piroglutamik asit, glutamik semialdehit
Valin*	Valin hidroperoksitleri ve hidroksitleri
Lösin*	Lösin hidroperoksitleri ve hidroksitleri, α -ketoizokaproik asit, izovalerik asit ve aldehit
İzolösin	İzolösin hidroperoksitleri
Treonin	2-Amino-3-ketobütirik asit
Glutamik asid	Okzalik asit, pirüvik asit

(* Protein karbonil oluşumuna yol açan amino asitler)

PCO oluşumuna yol açan sekonder modifikasyon reaksiyonları; proteinlerin karbonhidrat ve lipit oksidasyon ürünleri ile reaksiyonlarını içermektedir²⁵ (Şekil 2). Lipit peroksidasyonu sırasında oluşan aldehitler (4-hidroksi-2-none-

nal, malondialdehit), indirgen şekerler veya bu şekerlerin oksidasyon ürünlerinin proteinlerdeki lizin bakiyeleri ile reaksiyonu (glikasyon ve glikoksidasyon reaksiyonları) sonucu oluşan reaktif karbonil türevleri (ketoaminler, ketoaldehitler, deoksiozonlar) protein yapısına karbonil gruplarının katılmasına yol açar.²⁵ Lipitlerden türevlenen aldehitler veya otooksidasyona uğramış şekerler Schiff bazı oluşumu yolu ile proteinlerdeki amino gruplarına bağlanır. Schiff bazı oluşumu geri dönüşümlü bir reaksiyon olmakla birlikte, sıklıkla geri dönüşümsüz bir reaksiyon olan Amodori düzenlemesine uğrar.¹¹



Şekil 2. Glikasyon, glioksidasyon ve poliansatüre yağ asitlerinin (PUFA) peroksidasyon ürünleri ile proteinlerin reaksiyonları sonucu, protein karbonil gruplarının oluşumu (Sekonder modifikasyon reaksiyonları)²⁵ (A: Şekerlerin proteinlerdeki lizin amino grupları (P-NH₂) ile reaksiyonu; B: Michael tipi katılma reaksiyonu ile 4-hidroksi-2-nonenal'in proteinlerdeki lizin P-NH₂), histidin (P-His), veya sistein (P-SH) bakiyelerine bağlanması; C: Proteinlerdeki amino grupları ile lipid peroksidasyon ürünü malondialdehitin reaksiyonu)

Okside proteinlerin birikimi sadece protein oksidasyonunun hızını değil, aynı zamanda okside proteinlerin yıkılım hızını da yansıtır. Proteinlerin yıkılım hızı proteazların konsantrasyonuna ve bu proteazların proteolitik aktivitesini etkileyen metal iyonlarının, inhibitörlerin,

aktivatörlerin ve regülatör proteinlerin varlığına bağlıdır.

Tiyol Gruplarının Oksidasyonu

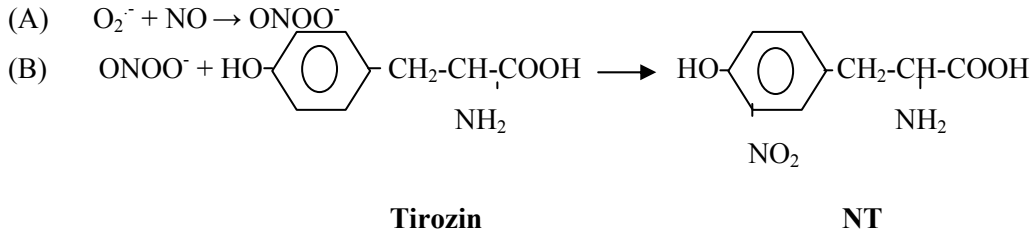
Serbest radikallerin proteinlerdeki tiyol (-SH) gruplarının oksidasyonuna yol açtığı gösterilmiştir.^{14,15} Sisteinin -SH grubu oksidatif atağa oldukça yatkındır ve -SH gruplarından değişik mekanizmalarla oluşan tiil radikali (-S[•]) proteinlerdeki disülfid bağlarının oluşumuna öncülük eder.¹ -SH gruplarının disüfitle ve oksiasitler gibi diğer oksitlenmiş türevlere dönüşümü, radikal aracılı protein oksidasyonunun en erken gözlenebilen belirtisidir.¹¹ Birçok araştırmacı grubu elektron paramanyetik rezonans (EPR) tekniği kullanarak peroksinitritin tiyol grupları ile reaksiyonu sonucu tiil radikallerinin oluştuğunu göstermiştir. Tiyol gruplarının diğer bir oksidasyon şekli; 4-Hidroksinonenal'in, proteinlerdeki -SH gruplarına Michael reaksiyonu sonucunda tioeter bağıyla bağlanmasıyla gerçekleşmektedir. Michael reaksiyonu geri dönüşümlü bir reaksiyondur^{11,25} (Şekil 2B).

Nitrotirozin Oluşumu

NT oluşumu protein oksidasyonuna yol açan bir başka moleküler mekanizmadır. Peroksinitrit (ONOO⁻), nitrik oksidin (NO), O₂⁻ ile in vivo reaksiyonu sonucunda oluşan sitotoksik bir türevdir.^{1,11,13,28} NT oluşumu reaksiyon (A) ve (B)'de görülmektedir.

Bu reaksiyonun (A) hız sabiti $1.9 \times 10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ sn}^{-1}$ 'dir.²⁸ Süperoksit ve nitrik oksit radikallerinin peroksinitrite göre nispeten daha dayanıklı olmalarına karşılık, peroksinitrit daha reaktif bir türevdir.²⁹ Normal koşullarda, süperoksit dismutaz, oluşan tüm süperoksit radikallerini dismutasyona uğratmaya yetecek düzeydedir fakat, süperoksit düzeyleri çok artmışsa yada fazla miktarda NO radikali meydana gelmişse peroksinitrit oluşur.²⁸

Peroksinitrit oluşumu oksidatif protein hasarının hem ortaya çıkışına, hem de ilerlemesine sebep olmaktadır.^{1,11,13} ONOO⁻'in proteinler üzerine atağının ana ürünü tirozinin *orto* pozisyonunda nitrolanmasıdır, bu da NT oluşumuna yol açar.



NT, $ONOO^{\cdot-}$ 'nin in vivo spesifik bir marker'dır.^{16,18} $ONOO^{\cdot-}$; DNA'yı, enzimleri, proteinleri, lipitleri ve tiyol gruplarını okside edebilmesinden dolayı yüksek toksisiteye sahiptir.^{17,18,20} Tirozinin geri dönüşümsüz olarak nitasyonu, tirozinin fosforillenmiş ve fosforillenmemiş formlarının birbirine dönüşümünü engelleyerek, enzim aktivitesinin düzenlenmesini ve sinyal ileti mekanizmalarının regülasyonunu etkiler.²⁵

NT'nin, $ONOO^{\cdot-}$ oksidasyonunun stabil son ürünü olmasına bağlı olarak, NT konsantrasyonu NO-bağımlı in vivo hasarın tespitinde kullanışlı bir marker'dır.²⁰ Bugünkü bilgilere göre, $ONOO^{\cdot-}$ tek başına nitrik oksitten ve süperoksit radikalinden daha güçlü bir oksidan ve sitotoksik mediatördür.¹⁹

İleri Oksidasyon Protein Ürünlerinin Oluşumu

Son zamanlarda protein oksidasyonunun yeni bir marker'ı olan ileri oksidasyon protein ürünleri (Advanced Oxidation Protein Products-AOPP) çeşitli araştırmacıların dikkatini çekmeye başlamıştır.^{21-24,30} AOPP, ditirozin içeren çapraz bağlı protein ürünleri olarak tanımlanmaktadır.²¹ Diğer taraftan AOPP'nin yapısal olarak ileri glikasyon son ürünlerine benzediği bildirilmektedir.²⁴

AOPP protein oksidasyonunun derecesini belirlemede duyarlı bir marker'dır.^{21,23,24} Witko-Sarsat ve arkadaşları²³ tarafından yapılan çalışmada, AOPP düzeylerinin, protein oksidasyonunun göstergesi olan plazma ditirozin ve ileri glikasyon son ürünü olan pentozidin düzeyleri ile korelasyon gösterdiği, fakat lipit peroksidasyon marker'ı olan tiyobarbütirik asit ile reaksiyonlaşan maddelerle korelasyon göstermediği bildirilmiştir.

Protein hidroperoksit'lerinin oluşumu

Proteinlerin moleküler oksijen varlığında, ROS ile etkileşimi sonucunda diğer proteinleri, DNA'yı, antioksidanları ve lipitleri hasara uğratabilecek $PrOOH$ 'lerinin oluşumu, sırasıyla karbon merkezli protein radikali (Pr) ve reaktif protein peroksil radikali ($PrOO^{\cdot}$) üzerinden meydana gelir.³¹⁻³³ (Şekil 1). Protein hidroperoksitleri geçiş metal iyonlarının varlığında bozularak yeni serbest radikalleri oluşturur.³⁴ hücrel antioksidanlar ile reaksiyona girer, glutatyon redüktazı inaktive eder, DNA'ya çapraz bağlanır.³¹⁻³³

Amino asit, peptit ve protein hidroperoksitler; glutatyon peroksidaz, glutatyon ve askorbat tarafından indirgenerek dayanıklı bir ürün olan ve protein oksidasyonunun marker'ı olarak kullanılan alkol türevlerine oluşturur.³¹⁻³³

Klinik önemi yeni yeni aydınlatılmaya başlanan protein oksidasyonu mekanizma'larının anlaşılmasının, bu konudaki tedavi yaklaşımlarına ışık tutacağı görüşündeyiz.

ÖZET

Proteinlerin reaktif türevler tarafından oksidatif modifikasyonu bir dizi bozukluğun ve hastalığın etyolojisi veya ilerlemesinde rol oynar. Yazımızda protein oksidasyonunun temel mekanizmalarını özetlemeye çalıştık. Proteinlerin oksidasyonu aromatik amino asit bakiyelerinin nitratlaşmasına, tiyol gruplarının oksidasyonuna, ileri oksidasyon protein ürünlerinin oluşmasına ve bazı amino asit bakiyelerinin karbonil türevlerine dönüşümüne yol açar. Oksidasyon aynı zamanda polipeptit zincirinin yarılmasına ve çapraz bağlı protein agregatlarının oluşumuna yol açabilir. Ayrıca, proteinlerdeki

fonksiyonel gruplar poliansatüre yağ asitlerinin oksidasyon ürünleri ve glikasyon/glikooksidasyon reaksiyonları sonucu oluşan karbonhidrat türevler ile reaksiyona girerek inaktif türevleri oluştururlar. Proteinlerin konformasyonel değişimi; agregasyon ve parçalanmadaki artışın yanı sıra sekonder ve tersiyer yapının bozulmasında da artışa yol açarak proteinlerin proteolize yatkınlığına ve normal fonksiyonlarında azalmaya yol açar.

KAYNAKLAR

- Shacter E. Protein oxidative damage. *Methods Enzymol* 2000; 319: 428-436.
- Shacter E. Quantification and significance of protein oxidation in biological samples. *Drug Metab Rev* 2000; 32: 307-326.
- Davies MJ, Fu S, Wang H, Dean RT. Stable markers of oxidant damage to proteins and their application in the study of human disease. *Free Radic Biol Med* 1999; 27: 1151-1163.
- Dalle-Donne I, Giustarini D, Colombo R, Rossi R, Milzani A. Protein carbonylation in human diseases. *Trends Mol Med* 2003; 9: 169-176.
- Swallow AJ. Radiation chemistry of organic compounds. New York, John Wiley & Sons, 1960; 211-224.
- Garrison WM, Jayko ME, Bennett W. Radiation-induced oxidation of protein in aqueous solution. *Rad Research* 1962; 16: 483-502.
- Schuessler H, Schilling K. Oxygen effect in radiolysis of proteins. Part 2. Bovine serum albumin. *Int J Radiat Biol* 1984; 45: 267-281.
- Stadtman ER, Levine RL. Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino Acids*, 2003; 25: 207-218.
- Stadtman ER. Protein modification in aging. *J Gerontol* 1988; 43: 112-120.
- Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clin Chim Acta* 2003; 329: 23-38.
- Dean RT, Fu S, Stocker R, Davies MJ. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem J* 1997; 324: 1-18.
- Levine RL. Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging, and disease. *Free Radic Biol Med* 2002; 32: 790-796.
- Stadtman ER, Levine RL. Protein oxidation. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 899: 191-208.
- Bindoli A, Rigobello MP. Mitochondrial thioredoxin reductase and thiol status. *Methods Enzymol*, 2002; 347: 307-316.
- Netto LES., Kowaltowski AJ, Castilho RF, Vercesi AE. Thiol enzymes protecting mitochondria against oxidative damage. *Methods Enzymol* 2002; 348: 260-270.
- Gow AJ, Duran D, Malcolm S, Ischiropoulos H. Effect of peroxynitrite-induced protein modifications on tyrosine phosphorylation and degradation. *FEBS Lett* 1996; 385: 63-66.
- Halliwell B. What nitrates tyrosine? Is nitrotyrosine specific as a biomarker of peroxynitrite formation in vivo. *FEBS Lett* 1997; 411: 157-160.
- Ischiropoulos H, Al-Mehdi AB. Peroxynitrite-mediated oxidative protein modification. *FEBS Lett* 1995; 364: 279-282.
- Szabo C. The pathophysiological role of peroxynitrite in shock, inflammation, and ischemia-reperfusion injury. *Shock* 1996; 6: 79-88.
- Ter Steege JCA, Koster-Kamphuis L, van Straaten EA, Forget PP, Buurman WA. Nitrotyrosine in plasma of celiac disease patients as detected by a new sandwich ELISA. *Free Radic Biol Med* 1998; 25: 953-963.
- Alderman CJJ, Shah S, Foreman JC, Chain BM, Katz DR. The role of advanced oxidation protein products in regulation of dendritic cell function. *Free Radic Biol Med* 2002; 32: 377-385.
- Witko V, Nguyen AT, Descamps-Latscha B. Microtiter plate assay for phagocyte-derived taurine-chloramines. *J Clin Lab Anal*, 1992; 6: 47-53.
- Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillere-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J, Jungers P, Descamps-Latscha B. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996; 49: 1304-1313.
- Witko-Sarsat V, Friedlander M, Nguyen Khoa T, Capeillere-Blandin C, Nguyen AT, Canteloup S, Dayer JM, Jungers P, Drüeke T, Descamps-Latscha B. Advanced oxidation protein products as a novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J Immunol*, 1998; 161: 2524-2532.
- Berlett BS, Stadtman ER. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem* 1997; 272: 20313-20316.
- Requena JR, Levine RL, Stadtman ER. Recent advances in the analysis of oxidized proteins. *Amino Acids* 2003; 25: 221-226.
- Çakatay U, Telci A. Oksidatif protein hasarı ve saptanmasında kullanılan marker'lar. *İst Tıp Fak Mecmuası* 2000; 63: 314-317.

28. Koppenol WH. The basic chemistry of nitrogen monoxide and peroxynitrite. *Free Radic Biol Med* 1998; 25: 385-391.
29. Squadrito GL, Pryor WA. Oxidative chemistry of nitric oxide: the roles of superoxide, peroxynitrite and carbon dioxide. *Free Radic Biol Med* 1998; 25: 392-403.
30. Kayalı R, Telci A, Çakatay U, Karaca Ç, Akçay T, Sivas A, Altuğ T. Oxidative protein damage parameters in plasma in chronic experimental diabetes in rats. *Eur J Med Res* 2003; 8: 307-312.
31. Simpson JA, Narita S, Gieseg S, Gebicki S, Gebicki JM, Dean RT. Long-lived reactive species on free radical-damaged proteins. *Biochem J* 1992; 282: 621-624
32. Gebicki S, Gebicki JM. Formation of peroxides in amino acids and proteins exposed to oxygen free radicals. *Biochem J* 1993; 289: 743-749.
33. Gieseg S, Duggan S, Gebicki JM. Peroxidation of proteins before lipids in U937 cells exposed to peroxy radicals. *Biochem J* 2000; 350: 215-218.
34. Headlam HA, Davies MJ. Cell-mediated reduction of protein and peptide hydroperoxides to reactive free radicals. *Free Radic Biol Med* 2003; 34: 44-55.