

OSSIGENO E FUNZIONE MITOCONDRIALE

Prof. Ivo **BIANCHI**

(Medico chirurgo specialista in medicina interna
esperto OMS di medicina tradizionale dell'Università di Milano)

La relazione si articola in 4 punti fondamentali e chiarificatori del metabolismo di base della cellula, in realtà si tratta della constatazione di quattro fatti della biochimica e fisiologia dei tessuti.:

Fatto 1

Il Mitocondrio, piccolissimo organulo cellulare comparso relativamente tardi nella filogenesi della vita sulla Terra, ha svolto un ruolo essenziale nella evoluzione della cellula ed ha sostanzialmente permesso, mettendo a disposizione una grande quantità di energia sotto forma di ATP, le forme di vita superiori. Il mitocondrio ha reso possibile l'utilizzazione, ai fini energetici, dell'Ossigeno con la conseguenza di una miglior degradazione dei metaboliti nutritivi. La glicolisi anaerobica della cellula primitiva, utilizzando direttamente glucosio, metabolizzato solo fino allo stadio di acido lattico, da una parte produceva grandi quantità di scorie acide, dall'altra scarso ATP. La glicolisi aerobica mitocondriale da una parte permette utilizzazione completa dei substrati nutritivi, fino alla formazione di acqua ed anidride carbonica, dall'altra una grande produzione energetica e la sintesi di molecole importanti per il metabolismo cellulare, dagli aminoacidi agli acidi grassi, dai nucleotidi a nuovo glucosio. Fini meccanismi di controllo intramitocondriali, regolano, a seconda delle necessità metaboliche della cellula, l'attivazione delle specifiche vie biosintetiche o energetiche, che sono, nella glicolisi anaerobica molteplici, rispetto alla via metabolica unica della glicolisi anaerobica.

Fatto 2

Per tutto quanto suddetto è importante mantenere una buona funzione mitocondriale, evitare blocchi enzimatici ed accumuli metabolici. E' necessario fornire ed attivare l'utilizzazione di tutti i fattori del metabolismo aerobico e garantire una presenza sufficiente di anti ossidanti che proteggano il delicato DNA mitocondriale dai possibili danni che si possono verificare nell'ambito di un attivo metabolismo ossidativo. La disfunzione mitocondriale si ripercuote a tutti i livelli dell'organismo ed è spesso la fase iniziale della malattia. Il mitocondrio infatti, non solo regola la produzione di energia e la riparazione strutturale, ma anche decide, in base ai segnali chimici che ne riceve, se la cellula deve autodistruggersi, tramite l'apoptosi. Questo meccanismo è alla base della protezione antineoplastica di base. La cellula che ha perso le sue capacità funzionali, se non si annichila, diventa anormalmente immortale, ovvero cancerogena.

Fatto 3

Nonostante quanto suddetto, deve essere compreso a fondo che non esiste un primato del metabolismo ossidativo su quello anaerobico, ma che la vita nella sua complessità, ha potuto svilupparsi nell'interazione mutualistica di questi due atteggiamenti biochimici. La glicolisi anaerobica rimane una via di rifornimento energetico cui la cellula ricorre nei momenti di maggior richiesta metabolica, rappresenta un importante meccanismo di riserva soprattutto per alcuni tessuti, quali ad esempio i muscoli, che facilmente possono andare in deficit energetico momentaneo. La prevalenza eccessiva della via aerobica, del resto, porta ad uno squilibrio in senso apoptotico del pool cellulare. Un atteggiamento a senso unico di questo tipo, causa depauperamento eccessivo della cellularità tissutale, premessa di malattia cronico degenerativa.

Fatto 4

L'ottimizzazione della funzionalità del ciclo di Krebs vuol dire, da una parte buon rendimento energetico, dall'altra minimizzazione dei danni correlati al metabolismo aerobico. A questo proposito dovranno essere forniti o attivati tutta una serie di sostanze chiave per la cellula:

Substrati metabolici

Il carburante utilizzato dal mitocondrio nel ciclo di Krebs rappresentato dai prodotti di degradazione degli alimenti. Proteine, lipidi e glucidi sono metabolizzati ad un prodotto unico, l'acetil CoA, che veicola una molecola a 2 atomi di carbonio sull'acido Ossalacetico, residuo del giro precedente del ciclo, reinnesandolo. In carenza di o squilibrio di questi due metaboliti si determinano danni cellulari di tipo energetico o strutturale.

Al di là di acetil CoA ed Ossalacetato, tutti gli altri substrati (acido citrico, alfa-chetoglutarico, succinico, fumarico e malico) sono importanti. La carenza di uno di essi viene infatti rimpiazzata dall'organismo degradando specifici aminoacidi e creando quindi problemi con i neuro peptidi, ormoni e proteine ad essi correlati.

Coenzimi e Vitamine

L'ossidazione di un substrato richiede ovviamente la corrispondente riduzione di un'altra molecola. A fronte della degradazione ossidativa dei vari acidi del ciclo di Krebs, avremo la riduzione di specifici coenzimi, di cui i più importanti sono quelli derivati dalla vitamina B2 (FAD) e dalla vitamina B3 (NAD)

Altre vitamine sono coinvolte a diverso titolo nel ciclo di Krebs. La vitamina B5 fondamentale per la sintesi di CoA, la vitamina B6 alla base della sintesi degli anti ossidanti intramitocondriali e la vitamina C essa stessa un anti ossidante fondamentale.

Aminoacidi

Gli aminoacidi sono il carburante di riserva del ciclo di Krebs. La loro disponibilità importante perchè permette di evitare di intaccare il pool aminoacidico legato a proteine e molecole importanti per la vita della cellula. Comprendendo la problematica biochimica del paziente, l'integrazione aminoacidica potrebbe essere mirata.

Minerali

Diversi minerali sono coinvolti nelle reazioni mitocondriali. Essi hanno effetto regolatorio ai vari livelli. Il loro equilibrio fondamentale perchè le reazioni non siano troppo accelerate e causa di danni ossidativo o troppo lente e causa di danno degenerativo. Il Ferro ed il Rame hanno un comune effetti di stimolo ossidativo. Lo Zolfo, il Selenio ed il Manganese, hanno un ruolo chiave nella struttura degli anti ossidanti di protezione a livello mitocondriale. Il Calcio attiva e lo Zinco inibisce, la produzione di energia a livello mitocondriale.

Anti Ossidanti

Il ruolo in ambito preventivo e curativo degli anti ossidanti non è del tutto chiarito e la loro prescrizione non deve essere casuale. L'esempio più illustrativo è dato dal beta Carotene che, come ogni anti ossidante, svolge il suo ruolo ossidandosi a sua volta. Ebbene, in determinate circostanze tissutali, quali si verificano nel fumatore, questa molecola rappresenta un rimedio peggiore del male e si comporta come un potente cancerogeno. Molto interessante è invece il potere anti ossidante lineare di molecole assai più semplici, che agiscono grazie ai minerali in esse contenute. La più innovativa di queste è il Deutrosulfazyme, (CELLFOOD®), un particolare tipo di solfato di Deuterio. Le sue caratteristiche chimiche sono tali che, in ambiente acquoso, libera Ossigeno e Deuterio allo stato elementare. L'Ossigeno va a tamponare e neutralizzare i radicali liberi dell'Ossigeno stesso prodotti nel corso della glicolisi aerobica, mentre il Deuterio agisce rendendo meno turbolente le interazioni atomiche mitocondriali e quindi riducendo la produzione di radicali liberi in toto preservando quindi l'integrità mitocondriale.

CONCLUSIONI

E' stato inequivocabilmente stabilito come l'ossigeno molecolare sia un elemento assolutamente necessario per la sopravvivenza delle forme di vita aerobiche, inclusa quella umana. Nonostante l'ossigeno sia uno degli ingredienti più importanti nella produzione di energia utilizzabile (ATP), il trasporto d'ossigeno, l'ossigenazione cellulare, ed il rilevamento dell'ossigeno sono fenomeni cruciali nella regolazione della fosforilazione ossidativa mitocondriale. A parte la sua partecipazione nella produzione di ATP, l'ossigeno molecolare può anche essere trasformato in ROS altamente reattive, che giocano un ruolo utile nelle normali funzioni fisiologiche oppure possono risultare dannose per l'organismo, a seconda dell'equilibrio ossidanti-antiossidanti.

I livelli dell'ossigenazione cellulare e tissutale sono strettamente controllati dal consumo cellulare d'ossigeno, dai complessi segnali del sistema sensore d'ossigeno, ed dal trasporto dell'ossigeno; mantengono inoltre lo stato normale della fosforilazione ossidativa. In condizioni di cambiamento degli stati ossigenativi tissutali e cellulari (ipossia e iperossia), l'ossigeno molecolare si allontana e viene trasformato in ROS, che sono dannose per l'omeostasi fisiologica. Questo fenomeno anormale si riscontra spesso in una pleora di condizioni fisiopatologiche e malattie. Un'ampia comprensione del comportamento dell'ossigeno molecolare ai diversi livelli di ossigenazione, trasporto, sensori, fosforilazione ossidativa, e la produzione di ROS nelle normali condizioni fisiologiche e in condizioni fiso patologiche, offrirà certamente un miglioramento delle strategie terapeutici di gravi disturbi e malattie nel quale l'ossigeno gioca un ruolo principale.

Se si è compresa, da quanto suddetto, è la fondamentale importanza del mitocondrio per la funzione della cellula e per la salute dei tessuti, deve apparire anche chiaro il ruolo chiave in terapia di tale molecola, sia in ambito antineoplastico che antidegenerativo, e, ovvero nei confronti della totalità delle malattie croniche.

REFERENZE

1. Abou-Sleiman PM, Muqit MM, and Wood NW. Expanding insights of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci* 7: 207–219, 2006.
2. Acker T and Acker H. Cellular oxygen sensing need in CNS function: physiological and pathological implications. *J Exp Biol* 207: 3171–3188, 2004.
3. Al-Waili NS, Butler GJ, Beale J, Hamilton RW, Lee BY, and Lucas P. Hyperbaric oxygen and malignancies: a potential role in radiotherapy, chemotherapy, tumor surgery and phototherapy. *Med Sci Monit* 11: RA279–R289, 2005.
4. Alves OL, Daugherty WP, and Rios M. Arterial hyperoxia in severe head injury: a useful or harmful option? *Curr Pharm Des* 10: 2163–2176, 2004.
5. Baas AS and Berk BC. Differential activation of mitogen-activated protein kinases by H₂O₂ and O₂⁻ in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 77: 29–36, 1995.
6. Baynes JW and Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 48: 1–9, 1999.
7. Bell EL, Emerling BM, and Chandel NS. Mitochondrial regulation of oxygen sensing. *Mitochondrion* 5: 322–332, 2005.
8. Bernstein JA, Alexis N, Barnes C, Bernstein IL, Bernstein JA, Nel A, Peden D, Diaz-Sanchez D, Tarlo SM, and Williams PB. Health effects of air pollution. *J Allergy Clin Immunol* 114: 1116–1123, 2004.
9. Bhandari V and Elias JA. Cytokines in tolerance to hyperoxia-induced injury in the developing and adult lung. *Free Radic Biol Med* 41: 4–18, 2006.
10. Blokhina O, Virolainen E, and Fagerstedt KV. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review. *Ann Bot (Lond)* 91(spec no): 179–194, 2003.
11. Bottaro DP and Liotta LA. Cancer: out of air is not out of action. *Nature* 423: 593–595, 2003.
12. Bowler RP. Oxidative stress in the pathogenesis of asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 4: 116–122, 2004.
13. Brems JJ. Ischemia-reperfusion: putting the pieces of the puzzle together. *Crit Care Med* 34: 1570–1571, 2006.
14. Brigelius-Flohe R, Kluth D, and Banning A. Is there a future for antioxidants in atherogenesis? *Mol Nutr Food Res* 49: 1083–1089, 2005.
15. Broussard CL. Hyperbaric oxygenation and wound healing. *J Vasc Nurs* 22: 42–48, 2004.
16. Brown NS and Bicknell R. Hypoxia and oxidative stress in breast cancer: oxidative stress: its effects on the growth, metastatic potential and response to therapy of breast cancer. *Breast Cancer Res* 3: 323–327, 2001.
17. Buchwald H, Menchaca HJ, Michalek VN, Rohde TD, Hunninghake DB, and O'Dea TJ. Plasma cholesterol: an influencing factor in red blood cell oxygen release and cellular oxygen availability. *J Am Coll Surg* 191: 490–497, 2000.
18. Buchwald H, O'Dea TJ, Menchaca HJ, Michalek VN, and Rohde TD. Effect of plasma cholesterol on red blood cell oxygen transport. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 27: 951–955, 2000.
19. Buettner GR, Ng CF, Wang M, Rodgers VG, and Schafer FQ. A new paradigm: manganese superoxide dismutase influences the production of H₂O₂ in cells and thereby their biological state. *Free Radic Biol Med* 41: 1338–1350, 2006.
20. Burlacu A, Jinga V, Gafencu AV, and Simionescu M. Severity of oxidative stress generates different mechanisms of endothelial cell death. *Cell Tissue Res* 306: 409–416, 2001.
21. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Foschino-Barbaro MP, Resta O, Gramiccioni E, and Barnes PJ. Supplementary oxygen in healthy subjects and those with COPD increases oxidative stress and air way inflammation. *Thorax* 59: 1016–1019, 2004.
22. Ceconi C, Boraso A, Cargnoni A, and Ferrari R. Oxidative stress in cardiovascular disease: myth or fact? *Arch Biochem Biophys* 420: 217–221, 2003.
23. Cherniack NS. Oxygen sensing: applications in humans. *J Appl Physiol* 96: 352–358, 2004.
24. Chikungwa MT and Jonsson K. The need for peri-operative supplemental oxygen. *Cent Afr J Med* 48: 72–74, 2002.

25. Chowdhury AK, Watkins T, Parinandi NL, Saatian B, Kleinberg ME, Usatyuk PV, and Natarajan V. Src-mediated tyrosine phosphorylation of p47phox in hyperoxia-induced activation of NADPH oxidase and generation of reactive oxygen species in lung endothelial cells. *J Biol Chem* 280: 20700–20711, 2005.
26. Clarkson AN, Sutherland BA, and Appleton I. The biology and pathology of hypoxia-ischemia: an update. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 53: 213–225, 2005.
27. Comhair SA and Erzurum SC. Antioxidant responses to oxidant mediated lung diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 283: L246–L255, 2002.
28. Corff KE and McCann DL. Room air resuscitation versus oxygen resuscitation in the delivery room. *J Perinat Neonatal Nurs* 19: 379–390, 2005.
29. Coyle JT and Puttfarcken P. Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. *Science* 262: 689–695, 1993.
30. Crack PJ and Taylor JM. Reactive oxygen species and the modulation of stroke. *Free Radic Biol Med* 38: 1433–1444, 2005.
31. Delfino RJ, Sioutas C, and Malik S. Potential role of ultrafine particles in associations between airborne particle mass and cardiovascular health. *Environ Health Perspect* 113: 934–946, 2005.
32. Domej W, Foldes-Papp Z, Flogel E, and Haditsch B. Chronic obstructive pulmonary disease and oxidative stress. *Curr Pharm Biotechnol* 7: 117–123, 2006.
33. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 82: 47–95, 2002.
34. Foldes-Papp Z, Domej W, Demel U, and Tilz GP. Oxidative stress caused by acute and chronic exposition to altitude. *Wien Med Wochenschr* 155: 136–142, 2005.
35. Forster RE and Estabrook RW. Is oxygen an essential nutrient? *Annu Rev Nutr* 13: 383–403, 1993.
36. Freeman BA. Oxygen: the air-borne nutrient that both sustains and threatens life. *Nutrition* 16: 478–480, 2000.
37. Gill AL and Bell CN. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. *QJM* 97: 385–395, 2004.
38. Goldstone HM and Stegeman JJ. Molecular mechanisms of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin cardiovascular embryotoxicity. *Drug Metab Rev* 38: 261–289, 2006.
39. Groves JT. The bioinorganic chemistry of iron in oxygenases and supramolecular assemblies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 3569–3574, 2003.
40. Han JF, Wang SL, He XY, Liu CY, and Hong JY. Effect of genetic variation on human cytochrome p450 reductase-mediated paraquat cytotoxicity. *Toxicol Sci* 91: 42–48, 2006.
41. Hanania NA, Ambrosino N, Calverley P, Cazzola M, Donner CF, and Make B. Treatments for COPD. *Respir Med* 99(suppl B): S28–S40, 2005.
42. Harris AL. Hypoxia: a key regulatory factor in tumour growth. *Nat Rev Cancer* 2: 38–47, 2002.
43. Heck DE, Kagan VE, Shvedova AA, and Laskin JD. An epigrammatic (abridged) recounting of the myriad tales of astonishing deeds and dire consequences pertaining to nitric oxide and reactive oxygen species in mitochondria with an ancillary missive concerning the origins of apoptosis. *Toxicology* 208: 259–271, 2005.
44. Heistad DD. Oxidative stress and vascular disease: 2005 Duff lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26: 689–695, 2006.
45. Heyneman CA and Lawless-Liday C. Using hyperbaric oxygen to treat diabetic foot ulcers: safety and effectiveness. *Crit Care Nurse* 22: 52–60, 2002.
46. Hockel M and Vaupel P. Tumor hypoxia: definitions and current clinical, biologic, and molecular aspects. *J Natl Cancer Inst* 93: 266–276, 2001.
47. Hoshi T and Lahiri S. Cell biology: oxygen sensing: It's a gas! *Science* 306: 2050–2051, 2004.
48. Khan N, Shen J, Chang TY, Chang CC, Fung PC, Grinberg O, Demidenko E, and Swartz H. Plasma membrane cholesterol: a possible barrier to intracellular oxygen in normal and mutant CHO cells defective in cholesterol metabolism. *Biochemistry* 42: 23–29, 2003.
49. Knaapen AM, Borm PJ, Albrecht C, and Schins RP. Inhaled particles and lung cancer, part A: mechanisms. *Int J Cancer* 109: 799–809, 2004.

50. Kuhn DE, Roy S, Radtke J, Khanna S, and Sen CK. Laser microdissection and capture of pure cardiomyocytes and fibroblasts from infarcted heart regions: perceived hyperoxia induces p21 in peri-infarct myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292: H1245–H1253, 2007.
51. Kumagai Y, Arimoto T, Shinyashiki M, Shimojo N, Nakai Y, Yoshikawa T, and Sagai M. Generation of reactive oxygen species during interaction of diesel exhaust particle components with NADPH-cytochrome P450 reductase and involvement of the bioactivation in the DNA damage. *Free Radic Biol Med* 22: 479–487, 1997.
52. Kundu N, Zhang S, and Fulton AM. Sublethal oxidative stress inhibits tumor cell adhesion and enhances experimental metastasis of murine mammary carcinoma. *Clin Exp Metastasis* 13: 16–22, 1995.
53. Kung AL, Wang S, Klco JM, Kaelin WG, and Livingston DM. Suppression of tumor growth through disruption of hypoxia-inducible transcription. *Nat Med* 6: 1335–1340, 2000.
54. Lahiri S, Roy A, Baby SM, Hoshi T, Semenza GL, and Prabhakar NR. Oxygen sensing in the body. *Prog Biophys Mol Biol* 91: 249–286, 2006.
55. Lander HM. An essential role for free radicals and derived species in signal transduction. *FASEB J* 11: 118–124, 1997.
56. Lane N. *Oxygen: the molecule that made the world*. Oxford: Oxford University Press, 2002.
57. Lavrovsky Y, Chatterjee B, Clark RA, and Roy AK. Role of redox-regulated transcription factors in inflammation, aging and age-related diseases. *Exp Gerontol* 35: 521–532, 2000.
58. Lee SH and Rubin LJ. Current treatment strategies for pulmonary arterial hypertension. *J Intern Med* 258: 199–215, 2005.
59. Lenzi P, Zoccoli G, Walker AM, and Franzini C. Cerebral circulation in REM sleep: is oxygen a main regulating factor? *Sleep Res Online* 3: 77–85, 2000.
60. Mandelker L. The natural activities of cells: the role of reactive oxygen species, and their relation to antioxidants, nutraceuticals, botanicals, and other biologic therapies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 34: 39–66, 2004.
61. Mariani E, Polidori MC, Cherubini A, and Mecocci P. Oxidative stress in brain aging, neurodegenerative and vascular diseases: an overview. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 827: 65–75, 2005.
62. Maritim AC, Sanders RA, and Watkins JB 3rd. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol* 17: 24–38, 2003.
63. Martin CJ and Goeddeke-Merickel CM. Oxidative stress in chronic kidney disease. *Nephrol Nurs J* 32: 683–685, 2005.
64. Maulik N and Das DK. Redox signaling in vascular angiogenesis. *Free Radic Biol Med* 33: 1047–1060, 2002.
65. Maulik N, Yoshida T, and Das DK. Oxidative stress developed during the reperfusion of ischemic myocardium induces apoptosis. *Free Radic Biol Med* 24: 869–875, 1998.
66. Maxwell PH, Dachs GU, Gleadle JM, Nicholls LG, Harris AL, Stratford IJ, Hankinson O, Pugh CW, and Ratcliffe PJ. Hypoxia inducible factor-1 modulates gene expression in solid tumors and influences both angiogenesis and tumor growth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94: 8104–8109, 1997.
67. McCunney RJ. Asthma, genes, and air pollution. *J Occup Environ Med* 47: 1285–1291, 2005.
68. McGinnis WR. Oxidative stress in autism. *Altern Ther Health Med* 10: 22–36; quiz 37, 92, 2004
69. Mehta JL, Rasouli N, Sinha AK, and Molavi B. Oxidative stress in diabetes: a mechanistic overview of its effects on atherogenesis and myocardial dysfunction. *Int J Biochem Cell Biol* 38: 794–803, 2006.
70. Moldovan L and Moldovan NI. Oxygen free radicals and redox biology of organelles. *Histochem Cell Biol* 122: 395–412, 2004.
71. Mossman BT, Lounsbury KM, and Reddy SP. Oxidants and signaling by mitogen-activated protein kinases in lung epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 34: 666–669, 2006.
72. Nelson AR, Fingleton B, Rothenberg ML, and Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications. *J Clin Oncol* 18: 1135–1149, 2000.
73. Nelson KK and Melendez JA. Mitochondrial redox control of matrix metalloproteinases. *Free Radic Biol Med* 37: 768–784, 2004.
74. New A. Oxygen: kill or cure? prehospital hyperoxia in the COPD patient. *Emerg Med J* 23: 144–146, 2006.

75. Niedowicz DM and Daleke DL. The role of oxidative stress in diabetic complications. *Cell Biochem Biophys* 43: 289–330, 2005.
76. Oberley LW and Buettner GR. Role of superoxide dismutase in cancer: a review. *Cancer Res* 39: 1141–1149, 1979.
77. Pacher P, Nivorozhkin A, and Szabo C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol Rev* 58: 87–114, 2006.
78. Parinandi NL, Kleinberg MA, Usatyuk PV, Cummings RJ, Pennathur A, Cardounel AJ, Zweier JL, Garcia JG, and Natarajan V. Hyperoxia-induced NAD(P)H oxidase activation and regulation by MAP kinases in human lung endothelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 284: L26–L38, 2003
79. Pennathur S, Bergt C, Shao B, Byun J, Kassim SY, Singh P, Green PS, McDonald TO, Brunzell J, Chait A, Oram JF, O'Brien K, Geary RL, and Heinecke JW. Human atherosclerotic intima and blood of patients with established coronary artery disease contain high density lipoprotein damaged by reactive nitrogen species. *J Biol Chem* 279: 42977–42983, 2004.
80. Prabhakar NR. Oxygen sensing by the carotid body chemoreceptors. *J Appl Physiol* 88: 2287–2295, 2000.
81. Pryor WA, Houk KN, Foote CS, Fukuto JM, Ignarro LJ, Squadrito GL, and Davies KJ. Free radical biology and medicine: it's a gas, man! *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 291: R491–R511, 2006.
82. Rahman I and Kilty I. Antioxidant therapeutic targets in COPD. *Curr Drug Targets* 7: 707–720, 2006.
83. Reiter RJ. Oxidative processes and antioxidative defense mechanisms in the aging brain. *FASEB J* 9: 526–533, 1995.
84. Roy S, Khanna S, Bickerstaff AA, Subramanian SV, Atalay M, Bierl M, Pendyala S, Levy D, Sharma N, Venojarvi M, Strauch A, Orosz CG, and Sen CK. Oxygen sensing by primary cardiac fibroblasts: a key role of p21(Waf1/Cip1/Sdi1). *Circ Res* 92: 264–271, 2003.
85. Roy S, Khanna S, Wallace WA, Lappalainen J, Rink C, Cardounel AJ, Zweier JL, and Sen CK. Characterization of perceived hyperoxia in isolated primary cardiac fibroblasts and in the reoxygenated heart. *J Biol Chem* 278: 47129–47135, 2003.
86. Sarlauskas J, Nemeikaite-Ceniene A, Anusevicius Z, Miseviciene L, Julvez MM, Medina M, Gomez-Moreno C, and Cenas N. Flavoenzyme-catalyzed redox cycling of hydroxylamino- and amino metabolites of 2,4,6-trinitrotoluene: implications for their cytotoxicity. *Arch Biochem Biophys* 425: 184–192, 2004.
87. Sarma VJ, Huber-Lang M, and Ward PA. Complement in lung disease. *Autoimmunity* 39: 387–394, 2006.
88. Saugstad OD. Oxygen for newborns: how much is too much? *J Perinatol* 25(suppl 2): S45–S49; discussion S50, 2005.
89. Saunders PJ. Hyperbaric oxygen therapy in the management of carbon monoxide poisoning, osteoradionecrosis, burns, skin grafts, and crush injury. *Int J Technol Assess Health Care* 19: 521–525, 2003.
90. Schumacker PT. Current paradigms in cellular oxygen sensing. *Adv Exp Med Biol* 543: 57–71, 2003.
91. Schwela D. Air pollution and health in urban areas. *Rev Environ Health* 15: 13–42, 2000.
92. Sen CK, Khanna S, and Roy S. Perceived hyperoxia: oxygen-induced remodeling of the reoxygenated heart. *Cardiovasc Res* 71: 280–288, 2006.
93. Serracino-Inglott F, Habib NA, and Mathie RT. Hepatic ischemiareperfusion injury. *Am J Surg* 181: 160–166, 2001.
94. Sieck GC. Oxygen sensing in health and disease. *J Appl Physiol* 96: 1–2, 2004.
95. Simonian NA and Coyle JT. Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 36: 83–106, 1996.
96. Smith CJ, Perfetti TA, and King JA. Perspectives on pulmonary inflammation and lung cancer risk in cigarette smokers. *Inhal Toxicol* 18: 667–677, 2006.
97. Stefansson E. Oxygen and diabetic eye disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 228: 120–123, 1990.
98. Stocker R and Keaney JF, Jr. New insights on oxidative stress in the artery wall. *J Thromb Haemost* 3: 1825–1834, 2005.
99. Storz P. Reactive oxygen species in tumor progression. *Front Biosci* 10: 1881–1896, 2005.

100. Tandara AA and Mustoe TA. Oxygen in wound healing: more than a nutrient. *World J Surg* 28: 294–300, 2004.
101. Tao F, Gonzalez-Flecha B, and Kobzik L. Reactive oxygen species in pulmonary inflammation by ambient particulates. *Free Radic Biol Med* 35: 327–340, 2003.
102. Tasman W, Patz A, McNamara JA, Kaiser RS, Trese MT, and Smith BT. Retinopathy of prematurity: the life of a lifetime disease. *Am J Ophthalmol* 141: 167–174, 2006.
103. Taylor PC and Sivakumar B. Hypoxia and angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 17: 293–298, 2005.
104. Toyokuni S, Okamoto K, Yodoi J, and Hiai H. Persistent oxidative stress in cancer. *FEBS Lett* 358: 1–3, 1995.
105. Valavanidis A, Fiotakis K, Bakeas E, and Vlahogianni T. Electron paramagnetic resonance study of the generation of reactive oxygen species catalysed by transition metals and quinoid redox cycling by inhalable ambient particulate matter. *Redox Rep* 10: 37–51, 2005.
106. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, and Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 160: 1–40, 2006.
107. Winyard PG, Moody CJ, and Jacob C. Oxidative activation of antioxidant defence. *Trends Biochem Sci* 30: 453–461, 2005.
108. Zhong H, De Marzo AM, Laughner E, Lim M, Hilton DA, Zagzag D, Buechler P, Isaacs WB, Semenza GL, and Simons JW. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1 α in common human cancers and their metastases. *Cancer Res* 59: 5830–5835, 1999.