

自由基生命科学进展

第8集

**ADVANCES IN FREE
RADICAL LIFE
SCIENCES**

VOL.8

主编 郑荣梁

原子能出版社

自由基生命科学进展

第 8 集

ADVANCES IN FREE RADICAL LIFE SCIENCES
VOL. 8

主 编 郑荣梁
副主编 田亚平
刘凯勋
黄中洋
刘珊林

原子能出版社

图书在版编目(CIP)数据

自由基生命科学进展/郑荣梁主编. —北京:原子能出版社, 2001. 4
ISBN 7-5022-2407-6

I. 自… II. 郑… III. 游离基-生命科学-研究-汉、英 IV. Q5-05

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 19198 号

内 容 简 介

本书以介绍自由基生命科学的最新科研成果,促进学术交流为主。自由基生命科学早已深入医学、农学及生物学各个相关领域,近来更成为保健及环保的重要支柱。书中的标题、图表及摘要均有英文表达,以便广泛交流。

原子能出版社出版 发行

责任编辑:张 梅

社址:北京市海淀区阜成路 43 号 邮政编码:100037

北京朝阳科普 印刷厂印刷 新华书店经销

开本:787×1092 mm 1/16 印张 9.25 字数 226 千字

2001 年 4 月北京第 1 版 2001 年 4 月北京第 1 次印刷

印数:1—1000

定价:18.00 元

《自由基生命科学进展》编辑委员会名单

名誉主编:方允中(北京)

主 编:郑荣梁(兰州)

副主 编:田亚平(北京) 刘凯勋(兰州)

黄中洋(台北) 刘珊林(上海)

编 委:(以姓氏笔划为序)

王 钢(南京) 石益民(广州) 刘耕陶(北京)

吕 星(北京) 孙存普(北京) 李文彬(北京)

苏海翔(兰州) 沈文梅(北京) 陈仁惇(北京)

陈执中(上海) 陈 修(长沙) 陈锦泽(台北)

林仁混(台北) 罗勤慧(南京) 张尔贤(汕头)

张红雨(济南) 张志义(北京) 张荣泉(北京)

胡天喜(上海) 姚思德(上海) 姚晓渝(济南)

赵金垣(北京) 赵保路(北京) 高锦明(香港)

海春旭(西安) 莫 简(西安) 陶大立(沈阳)

夏寿萱(北京) 袁勤生(上海) 程 时(北京)

谢炳市(天津) 鲍光宏(北京)

目 录

一氧化氮、超氧化物自由基与超氧化物歧化酶	方允中 周潮 蒋德席等	(1)
EXCERPT OF SFRR 2000	黄中洋	(8)
国际健康食物增补剂会议见闻	郑荣梁	(12)
国际一氧化氮生物、化学和治疗应用会议介绍	田亚平	(13)
硝化胁迫与氧化胁迫间的平衡	邱 嵘 郑荣梁	(15)
衰老问题:衰老的自由基理论	王道毅 邹文俊 陈守春 李 忌	(19)
一种高活性的超氧离子自由基清除剂——二(二氧四胺)双核铜配合物的研究	张建军 罗勤慧 蒋晓青 沈孟长	(25)
野生沙梨果汁清除羟自由基效能的研究	郭香凤	(28)
维生素 E 防治心血管疾病的机制研究	田亚平	(30)
功能食品的自由基生物学问题	邱 嵘 郑荣梁	(35)
活性氧治疗癌症的综合疗法	刘德梅	(39)
氧化应激在糖代谢紊乱中的作用	叶于薇 仲伟鉴 董妙珠等	(44)
表征单酚类抗氧化剂清除自由基活性理论参数的选取	孙友敏 陈德展 张红雨	(48)
芦荟小分子提取物对超氧阴离子自由基的清除作用	张 岐 王 睿 于文霞等	(54)
益智乙醇提取物对超氧阴离子自由基的清除作用	张 岐 易美华 于文霞等	(57)
茶多酚抗氧化的构效关系	胡秀芳 杨贤强 刘凯勋	(60)
兔肝金属硫蛋白的诱导合成及分离纯化	李秋荣 王 森 靳月华	(70)
金属硫蛋白的病理生理作用	李秋荣 王 森 靳月华	(75)
用单细胞电泳揭示的 DNA 氧化性损伤及修复	刘国安 郑荣梁	(81)
氧化应激与 Alzheimer 病	叶 静 刘协和 刘 艾	(87)
An Integrated Hypothesis for the Mechanisms of Freezing Injury of Plants	Tao Dali Jin Yuehua	(92)
一氧化氮与过敏性炎症的研究进展	宋淑珍 田亚平	(101)
半自动生化分析仪方法测血清中亚硝酸盐	童红莉 田亚平	(107)
活性氧是生物进化的动力	孙立波 郑荣梁	(111)
抗氧化性维生素与肿瘤的防治	苏海翔 郑荣梁	(115)
丹参酮抗氧化作用的量子化学研究 I	官宝安 程建波 郑秋生	(123)
丹参酮抗氧化作用的量子化学研究 II	官宝安 程建波 郑秋生等	(128)
丹参酮抗氧化作用的量子化学研究 III	官宝安 程建波 郑秋生等	(133)
SOD 在啤酒中的应用	袁庆利	(137)

CONTENTS

Nitric Oxide, Superoxide Radical and Superoxide Dismutase	
<i>Fang Yunzhong et al.</i>	(7)
EXCERPT OF SFRR 2000	
<i>Chung Yang Huang</i>	(8)
The Synopsis of an International Conference of Health Dietary Supplement	
<i>Zheng Rongliang</i>	(12)
Balance between Nitrosative Stress and Oxidative Stress	
<i>Qiu Rong et al.</i>	(18)
The Aging Problem:Free Radical Theory of Aging	
<i>Wang Daoyi et al.</i>	(24)
A Highly Active Scavenger for Superoxide Free Radical —— A Study on Bis(Dioxotetraamine) Bicopper Complex	
<i>Zhang Jianjun et al.</i>	(27)
Effect of Fruit Juice of <i>Pyrus pyrifolia</i> (Brum.f.) Nakai on the Efficiency of Scavenging Hydroxyl Radical	
<i>Guo Xiangfeng</i>	(29)
The Advancement of Vitamin E studies on the Prevention of Cardiovascular Diseases	
<i>Tian Yaping</i>	(34)
Functional Food Involved in Free Radical Biology	
<i>Qiu Rong et al.</i>	(38)
A Hypothesis of Combination Treatment with Active Oxygen in Treating Cancers	
<i>Liu Demei</i>	(43)
Effects of Oxidative Stress in Glycometabolism Disorder	
<i>Ye Yuwei et al.</i>	(47)
Selection of Theoretical Parameters Characterizing Free Radical Scavenging Activity of Monophenolic Antioxidants	
<i>Sun Youmin et al.</i>	(53)
The Tentative Study on Scavenging Superoxide Radical Effect of Water-Leaching Liquor of Aloe	
<i>Zhang Qi et al.</i>	(56)
Investigation of Scavenging Superoxide Radical Effect by Ethanol Leaching Liquor of <i>Alpinia oxyphylla</i> Miq.	
<i>Zhang Qi et al.</i>	(59)
Structure-activity Relationship of Tea Polyphenols	
<i>Hu Xiufang et al.</i>	(69)
The MT Induced in Rabbit Liver, its Extraction and Purification	
<i>Li Qiurong et al.</i>	(74)
The Pathological and Physiological Roles of Metallothionein	
<i>Li Qiurong et al.</i>	(80)
DNA Damage Determinedy Single Cell Electrophoresis	
<i>Liu Guoan et al.</i>	(85)

Oxydative Stress and Alzheimer's Disease	
<i>Ye Jing et al.</i>	(91)
An Integrated Hypothesis for the Mechanisms of Freezing Injury of Plants	
<i>Tao Dali et al.</i>	(92)
Advances on the Nitric Oxide and Allergic Inflammation	
<i>Song Shuzhen et al.</i>	(106)
The Studies on Serum Nitrite Measurement by a Semiautomatic Method	
<i>Tong Hongli et al.</i>	(109)
Reactive Oxygen Species (ROS) is the Driving Force in Biological Evolution	
<i>Sun Libo et al.</i>	(114)
Antioxidative Vitamins in Cancer Prevention and Treatment	
<i>Su Haixiang et al.</i>	(122)
Quantum Study on the Tanshinone Antioxidation I	
<i>Gong Baoan et al.</i>	(127)
Quantum Study on the Tanshinone Antioxidation II	
<i>Gong Baoan et al.</i>	(132)
Quantum Study on the Tanshinone Antioxidation III	
<i>Gong Baoan et al.</i>	(136)

一氧化氮、超氧化物自由基与超氧化物歧化酶

方允中

军事医学科学院 北京 100850

周 潮 蒋德席 樊绍文

四川蜀阳企业集团自由基生物学与医学应用研究所 成都 610214

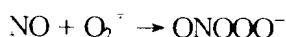
摘要: 本文以化学、生物化学与生物学的观点讨论一氧化氮、超氧化物自由基与超氧化物歧化酶的相互关系并对其理论研究与实际应用提出了展望。

关键词: 一氧化氮 超氧化物自由基 超氧化物歧化酶 过氧亚硝酸(ONOO^-) 活性氧 活性氮

一氧化氮(NO)是自由基,具有生理学作用与病理生理学作用的独特生物学效应。该项重大发现掀起了世界各国科学家的研究热潮,有关 NO 的研究报告与专论像雪崩一样极大量地涌现于许多的著名学术刊物与权威著作。在短短的一二十年内就推动生命科学新领域的开拓并取得了丰收。有关 NO 的研究资料涉及到活性氧,特别是超氧化物自由基(O_2^-),而且必然地联系到超氧化物歧化酶(SOD)。这些新发现与新进展不仅充实了自由基生物学及医学的某些空白领域,而且把这门新学科的发展推向前所未有的新高度。在本文中仅讨论一氧化氮、超氧化物自由基与超氧化物歧化酶的相互关系。

一、NO 与 O_2^- 反应产物 ONOO^- 作用反映了这两种自由基的相互关系^[1]

NO 与 O_2^- 都是化学性质较不活泼的自由基。但 NO 与 O_2^- 反应生成的 ONOO^- 化学性质却极为活泼。其反应速率常数(k)为 $7 \times 10^9 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$



$$\frac{d[\text{ONOO}^-]}{dt} = \text{反应速率} = k[\text{NO}][\text{O}_2^-]$$

从该反应的速率公式,可以看出 ONOO^- 的产生速率不仅决定于 k ,而且决定于 O_2^- 与 NO 的各自浓度。由于 NO 与 O_2^- 的反应产物 ONOO^- 作用反映了这两种自由基相互关系,在 ONOO^- 产生量的多寡上,必然要涉及到影响 NO 与 O_2^- 浓度的因素。

(一) 影响 NO 浓度的因素

1. NO 的生物合成

在动物体内 NO 是 NO 合酶(NOS)的酶促反应产物。NOS 有 3 种类型,即 NOS I, NOS II 与 NOS III。NOS I 与 NOS III 最初分别从神经细胞与内皮组织提纯,因此又称为 nNOS 与 eNOS。这两种亚型 NOS 原存在于组织细胞内,但为非活化状态。当 Ca^{2+} 浓度增加到足以使 NOS 活化,才发生酶促反应,产生 NO,因此这两种亚型 NOS 还可称为内生型 NOS (cNOS)。这两种 NOS 的酶促反应产生的 NO 最大浓度小于 $1 \mu\text{mol/L}$,一般约为 $10 \sim 100 \text{ nmol/L}$ 。NOS II 必须在干扰素、生物激动剂如脂多糖(LPS)或内毒素等刺激下,细胞内 NOS II 基因才可表达,因此 NOS II 又称为诱生型 NOS(iNOS)。它最初由巨噬细胞提纯,故

曾称为 macNOS。其酶促反应产生的 NO 量大于 $1 \mu\text{mol/L}$ 。

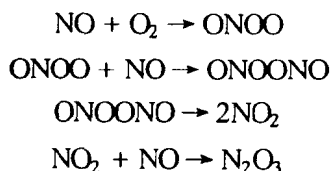
从三种亚型 NOS 产生 NO 量来看,影响 NO 与 O_2^- 反应生成 ONOO^- 的 NO 量主要为 iNOS 生物合成。

2. NO 与生物分子的反应

生物合成后的 NO 一定扩散,其浓度随着扩散距离而减少。它可以通过细胞膜等生物膜,而且在生物膜的非水溶媒中溶解度比水中溶解度高 7~8 倍。它可与血红蛋白等生物分子反应,因此半衰期很短,但仍可到达生物靶分子,发生生化反应。

3. NO 与 O_2 的反应

NO 与 O_2 的反应生成活性衍生物,常称为活性氮(reactive nitrogen species)或活性氮氧化物(reactive nitrogen oxide species)。



必须说明的是 NO 与 O_2 反应后产物虽不是 ONOO^- ,但是 ONOO 与生物靶分子作用后,可能取得 1 个电子,而成为 ONOO^- 。

(二) 影响 O_2^- 浓度的因素

1. O_2^- 的产生

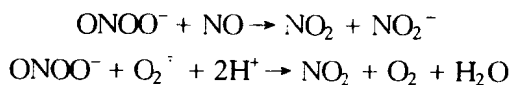
通过非酶反应与酶反应都可产生 O_2^- 。

2. O_2^- 的清除

O_2^- 虽可与 O_2 自动歧化为 O_2 与 H_2O_2 ,但反应速率常数仅为 $< 100 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$,而 SOD 酶使反应速率常数高达 $9 \times 10^9 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ 。至于生物体内合成的其它抗氧化剂如谷胱甘肽与外源性抗氧化剂如抗坏血酸也可清除 O_2^- ,但对 O_2^- 的清除起到决定性作用的还是 SOD。

NO 与 O_2^- 反应速率决定于 NO 与 O_2^- 的浓度。在生理情况下, O_2^- 的浓度常小于 1 nmol/L ,而 NO 浓度常决定于 iNOS,其浓度一般为 $\mu\text{mol/L}$ 水平,即其浓度较 O_2^- 约高 1000 倍以上。在反应动力学上属于二级反应,但在反应中可以将 $[\text{NO}]$ 视为常数,即 $k[\text{NO}]$ 可当作假一级反应常数, ONOO^- 产生速率就可与 O_2^- 的浓度成正比。在这方面 SOD 活性是 O_2^- 浓度的决定性因素。

此外,还应该考虑 NO 与 O_2^- 不平衡时,可能发生以下反应,使 ONOO^- 的产生量降低,但 NO_2 产生量增高,因此仍显示 NO 的生物学效应。



二、 ONOO^- 具有活性氧与活性氮的双重生化作用^[2]

ONOO^- 的产生有两条途径,一是 O_2^- 与 NO 的反应,二是 NO 与 O_2 反应产物 ONOO 获

得电子。另外,在过量 NO 的存在下 ONOO^- 可转变为 NO_2 ,后者与 NO 反应成为化学活性活泼的 N_2O_3 。因此 ONOO^- 实际上可表现活性氮及活性氧的双重作用。详见图 1。

另外, ONOO^- 可与 H^+ 结合成 ONOOH ,再转变为活性的 ONOOH^* ,发挥 NO_2 与 $\cdot\text{OH}$ 的作用,而且 ONOO^- 还可与体内碳酸盐缓冲剂中 CO_2 反应生成 ONOOCOO^- ,发挥间接生化作用(图 2)。

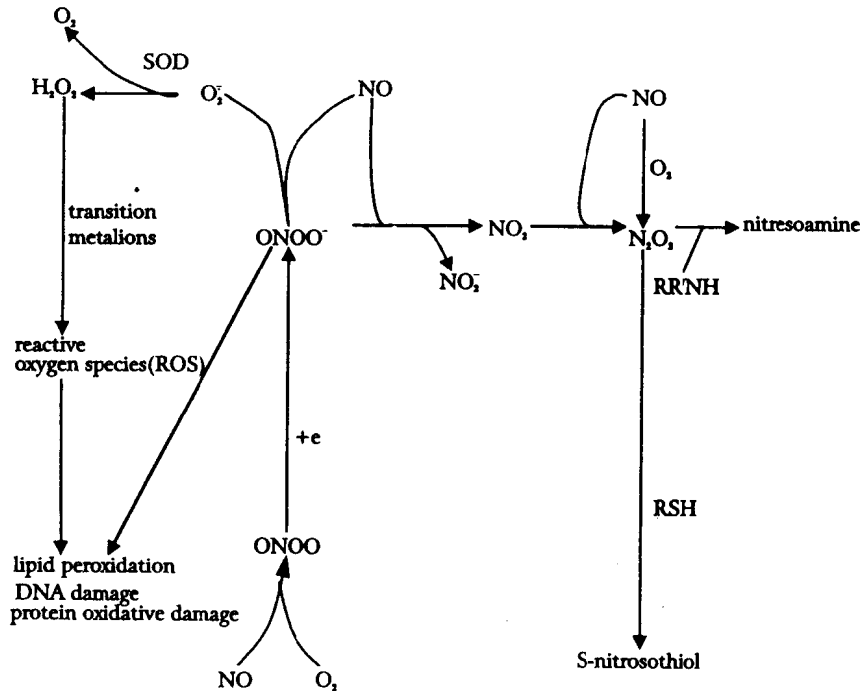


Fig. 1 Direct biochemical actions of ONOO^- and N_2O_3

三、SOD 在 NO 和 O_2^- 相互作用中起到了减轻效应^[2]

在生理情况下 NO 不会产生过量,同时 O_2^- 可及时被 SOD 清除,因此不会发生 ONOO^- 的活性氮及活性氧双重作用,但在衰老、应激与病理情况下,不仅会发生活性氧的损伤作用,而且也可发生活性氮对机体的损伤作用,甚至可通过 ONOO^- 的直接或间接生化作用,损伤生物分子。 ONOO^- 的质子化产物 ONOOH 以及 ONOO^- 与 CO_2 结合而成的活性产物 ONOOCO_2^- 也可损伤生物分子。很明显,提高 SOD 活性,可降低 O_2^- ,从而可减少 ONOO^- 及其活性衍生物。在这方面,Cu,Zn-SOD 的治疗炎症机理应该增添该酶间接减低 ONOO^- 及其活性衍生物的作用。1998 年 5 月在巴黎召开 SOD 的国际会议中交流了 SOD 的基础研究,SOD 在疾病机理中作用以及 SOD 的治疗应用,指出了 SOD 应用的理论依据与治疗纤维变性(fibrosis)、视网膜缺血、风湿性关节炎等疾病的效果。在我国,SOD 的理论基础与应用研究也取得进展,但在 NO 与 O_2^- 相互作用中起到的减轻效应却少报道,其应用研究几乎还是空白。我们认为,应该深入开展此领域的研究。

在此反应中,Cu,Zn-SOD分子中酪氨酸硝基化,但不影响酶活性,而Fe-SOD与Mn-SOD的酶活性却减低,仅分别相当原酶活性70%与75%。

五、一氧化氮合酶在精氨酸不存在下可产生 O_2^- , O_2^- 可能与业已生物合成的 NO 反应成为 $ONOO^-$

一氧化氮合酶分子实际上由还原酶区域与加氧酶区域构成,前者具有结合NADPH、FAD、FMN等区域,可传递NADPH的电子至FAD与FMN,以参加NO的生物合成,但在精氨酸不存在的情况下,电子可以传递到 O_2 成为 O_2^- 。

O_2^- 可能与业已生物合成的NO反应成为 $ONOO^-$ 。如果SOD及生物体内抗氧化剂清除了 O_2^- ,当不会发生 O_2^- 与业已生物合成的NO反应生成 $ONOO^-$ 。

六、对一氧化氮、超氧化物自由基、超氧化物歧化酶相互关系研究的建议

(一) 从生物进化上找出一氧化氮、超氧化物自由基与超氧化物歧化酶的相互关系

McCord与Fridovich发现SOD后不久,就提出 O_2^- 毒性学说,从生物进化上说明厌氧菌不含有SOD,故在空气中不能抵御 O_2 代谢中产生 O_2^- 的生物毒性,但实际上只能说明 O_2^- 的活性衍生物对生物大分子的损伤。近年来已有报道,细菌内也会产生一氧化氮;在低等微生物体内也有防御NO的机制或者有避免NO危害机体的能力;在生物氮循环中反硝化作用过程就可通过亚硝酸还原酶将 NO_2^- 转变为NO,详见图3。

值得考虑的是低等生物体内既可产生NO,同时也会产生 O_2^- 。SOD作用是清除 O_2^- ,当可防止 O_2^- 与NO生成 $ONOO^-$ 。在理论上虽可推测,在生物进化的过程中NO、 O_2^- 与SOD之间存在相互关系,然而如何探究并取得实验证据呢?

(二) 防治肠炎或肠癌中细菌及粪便内NO与 O_2^- 产生 $ONOO^-$ 及其活性衍生物

在正常人的肠内就存在大肠杆菌,可以产生NO及其活性衍生物。粪便中 Fe^{2+} 或 Fe^{3+} 还可诱生活性氮或活性氧,但在生理情况下不会发生活性氮或活性氧的危害^[3]。值得研究的问题是:肠炎或肠癌的发生是否与活性氮或活性氧危害作用有关?是否涉及 $ONOO^-$?按理,口服SOD可以清除人体胃肠内 O_2^- ,并可防止 O_2^- 与NO生成 $ONOO^-$ 及其它活性衍生物。SOD是否对肠炎或肠癌的防治有效?

(三) 疾病中一氧化氮、超氧化物自由基与抗氧化系统(包括SOD)的相互作用

凡是引起iNOS基因表达的疾病均可能诱发NO量的增加,而且 O_2^- 生成也会增加,NO与 O_2^- 可能生成 $ONOO^-$ 。例如炎症,从某些文献中已查明,乙型肝炎中iNOS基因表达增高,同时 O_2^- 也增加,但有关 $ONOO^-$ 的研究还相对较少。已知人免疫球蛋白可以预防乙型肝炎,但在预防实验中有关NO、 O_2^- 及抗氧化系统相互作用研究几乎还是空白。关节炎既可引发 O_2^- 增加,又可诱生NO。按理在临床上应用SOD的效果不仅是清除 O_2^- ,而且还防止 O_2^- 与NO产生 $ONOO^-$ 及其活性衍生物,但如何在这方面取得有说服力的实验依据,却尚未报道。

当然,对于抗御活性氮与活性氧的危害,应在防治疾病的同时,注意增强机体抗氧化的能力,但有关的实验资料却很少。

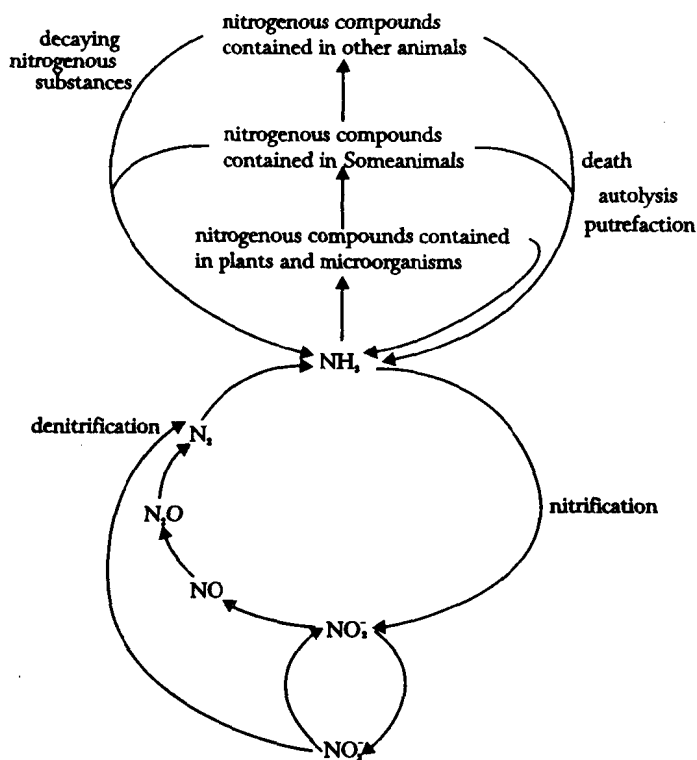


Fig. 3 Biologic nitrogen cycle

展 望

一氧化氮、超氧化物自由基与超氧化物歧化酶相互关系研究不仅在理论上开拓了新的领域,而且对该酶在医药中应用还提出了新的开发远景。

参 考 文 献

- 1 方允中,一氧化氮的化学与生物化学,见:方允中,郑荣梁主编,自由基生物学理论和应用,北京:科学出版社(待出版)
- 2 Pryor W A, Squadito G L. The chemistry of peroxynitrite: A product from the reaction of nitric oxide with superoxide. *Am. J. Physiol.* 1995(268): L698 ~ L722
- 3 Babbs C F. Free radicals and the etiology of colon cancer *Free Radic. Biol. Med.* 1990(8): 191 ~ 200

Nitric Oxide, Superoxide Radical and Superoxide Dismutase

Fang Yunzhong

(*Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850*)

Zhou Chao Jiang Dexi Fan Shaowen

(*Institute of Applied Free Radical Biology and Medicine, Sichuan Shu-Yang
Enterprise Group, Chengdu 610214*)

Abstract: This review article was written with the viewpoints of chemistry, biochemistry and biology, discussing the relationships among nitric oxide, superoxide radical and superoxide dismutase as well as suggesting the prospects on their theoretical researches and practical applications.

Key words: Nitric oxide; superoxide radical; superoxide dismutase; peroxynitrite(ONOO^-); reactive oxygen species; reactive nitrogen species

EXCERPT OF SFRR2000

Chung Yang Huang

Mederi Research Center, Taipei

黄中洋

台北广思医学精研中心

第十届国际自由基研究学会学术研讨大会于10月16日至20日在日本京都召开。这两年度一度的盛会吸引了许多与自由基有关的研究人员的参与。国内研究学者除了忻文娟教授以外,少有人参加,本人应郑荣梁教授的指示,将参加心得简单报告如下,敬请各位先生指示。

此次大会邀请了200多位口头报告者,计有750位以上的参与者,发表300篇以上的论文,其中有一名 Trevor Slattr 讲座、一名特别讲座、4名大会讲座、3名夜间讲座、25类口头报告、29类海报报告以及4个研究会。节目安排得十分紧张,内容包括自由基化学、氧化损伤指标、氧化迫害有关的细胞传导与基因表达、抗氧化物的生化与分子作用机理以及自由基与健康 and 生物体疾病的关系,包括人体、动物、微生物与植物等。

此次研讨会与笔者以前参加数次的最大不同处在于本次有许多报告是关于自由基与细胞讯息传导和基因表达的研究,自由基的研究可说又迈进了一步。

由于此次研究会内容浩瀚,笔者下列的报告无法完全涵盖,多所遗漏,在所难免,敬请见谅!

The 10th Biennial Meeting of the International Society for Free Radical Research (SFRR2000) was held in Kyoto International Conference Hall in Kyoto, Japan between October 16th to 20th, 2000. I was invited to make an oral presentation. Professor Zheng Rong Liang of the Department of Biology of Lanzhou University had registered to attend but later cancelled it due to conflict of schedule. Other than Professor Xin Wenjuan of Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, who chaired a session, very few people from China attended the Meeting. Because of this and the importance of the Meeting, Professor Zheng asked me to write an excerpt for this issue.

More than 750 participants attended the Meeting including almost all the Prominent researchers in the field such as Bruce Ames, Lester Packer, Kelvin Davis, Helmut Sies, Motoharu Kondo, Etsuo Niki, and so on. The program Committee invited more than 200 speakers and about 300 presentations from all over the world to inflammatory response, modulating signal transduction pathways to increase the formation of inflammatory mediators, and so on. Akiko Shiotani reported that *Helicobacter pylori* infection in gastric mucosa forms peroxynitrite and monochloramine which are the resistant cytotoxic free radicals; intraluminal NO suppresses apoptosis induced by the later while peroxynitrite derived from NO induces apoptosis in primary gastric mucosal epithelial cells.

NITRIC OXIDE

Hiroshi Ohshima reported that his laboratory has identified new nucleic acid adducts formed by nitric oxide, superoxide and hypochlorous acid, including 8-nitroguanine and 8-chloroguanine. These DNA modifications may contribute to multistage carcinogenesis process. Taotao Wei reported that reactive oxygen species are involved in nitric oxide-induced apoptosis in neuronal cells and can be inhibited by hemoglobin. Paul S. Brookes suggested there is cytoprotective effects of NO and other reactive nitrogen species in cGMP independent pathways. Joao Laranjinha reported that nitric oxide and dopamine metabolism may converge in a common pathway that ultimately may lead to mitochondrial dysfunction underlying neurodegeneration.

OTHERS

There were other sessions and symposia such as ESR, Reoxygenation Injury, Mitochondrial Disease, Diabetes Mellitus, etc. where excellent speakers reported their accomplishments. For instance, Roger Dean talked about glycoxidation, protein oxidation and diabetic complications.

After the Kyoto meeting, I also went to Okinawa to attend a SFRR2000 satellite symposium, Aging and Natural Antioxidant. There couldn't be better than having Okinawa as a place to hold a seminar on aging. We all know that Japanese people have the longest life span among developed countries. Okinawan people live even longer than Japanese main islanders. At the symposium, Bruce Ames talked about delaying aging with acetyl carnitine and lipoic acid. Kelvin J. A. Davies, the next President of International SFRR, talked about proteasome inhibition and protein oxidation in Aging. Some Okinawan researchers presented excellent talks too. Makoto Suzuki said Okinawan centenarians not only have long life but also healthy and joyful life. The keys to such "successful" longevity were better dietary habits, diversion of stresses, and increasing relaxation. One of the hosts, Yoko Aniya, reported that many Okinawan herbs, such as *Psidium guajava*, *Artemisia campestris* and *Limonium wrightii*, are rich in antioxidants. Okinawan people include a lot of herbs in their diet.

Vitamin E can attenuate atherosclerosis.

Carmia Borek reported that Vitamin E plays a dual role in apoptosis. On one hand, vitamin E inhibits apoptosis in a variety of normal cells and on the other hand, Vitamin E produces apoptosis in cells that are already cancerous.

OXIDATIVE DNA DAMAGE AND CANCER

Shosuke Kawanishi was able to pinpoint the role of sequence-specific DNA damage mediated by oxidative stress in carcinogenesis and aging. Lester Packer reported that signal transduction pathways and gene expression are influenced by free radicals and oxidants that may act as second messengers. Shinya Toyokuni reported that not only genetic changes but also epigenetic changes play a role in oxidative stress-induced carcinogenesis.

ANTIOXIDANTS

Lester Packer reported that some antioxidants affect gene expression and which can be dem-

onstrated by the application of the Affymetrix GeneChips. Thomas Devasagavam reported that caffeine protects both the membranes and DNA against oxidative damage induced by gamma-radiation. D. Bagchi reported that proanthocyanidins protect multiple organs from drug-and chemical-induced toxicity. Alex Sevanian reported that phytoestrogens and ascorbate act to protect LDL against oxidation complementarily. Bernard Dugas reported that a novel preparation of Cu/Zn-SOD could enhance the effectiveness of interferon-alpha therapy in type C hepatitis.

NERVOUS SYSTEM, RENAL, AND DIGESTIVE DISEASES

George Perry reported that in Alzheimer disease mitochondrial DNA or cytochrome oxidase increases several fold suggesting that increased oxidative damage may be as much as result of decreased turnover of damaged components as it is of increased production of oxidized macromolecules. M. P. Mason reported that 4-hydroxy-2,3-nonenal alters neurotransmitter and neurotrophic factor signal transduction pathways, which may contribute to cognitive dysfunction in Alzheimer's disease. John R. Raymond have explored the linkages between rapid alterations of cellular redox and the activation of proliferative and fibrotic signal transduction pathways in cultured rat kidney mesangial cells. Martin Tepel reported that the spontaneous production of reactive oxygen species was significantly higher in lymphocytes from patients with end-stage renal failure compared with healthy control subjects. Hartmut Jaeschke discussed various effect of reactive oxygen species on inflammatory liver injury such as acting as chemoattractants to propagate be the key communicators of the Meeting that featured a Trevor Slater's Award Lecture, a Special Lecture, 4 Plenary Lectures, 3 Evening Lectures, 25 oral sessions, 29 poster sessions, and 4 symposia. SFRR2000 covered a broad range of research topics such as chemistry of free radicals, oxidative stress markers, oxidative stress-associated cell signaling and gene expression, biochemical and molecular mechanism of antioxidant functions as well as roles of free radicals in health and diseases of humans, animals, microorganisms and plants.

The major difference of SFRR2000 from the previous SFRR meetings that I attended was that a great number of papers concentrated on the relationships between free radicals and cell signaling or gene expression. The followings are the excerpts that I compiled which by no means covers all the information presented at the Meeting. I apologize for the constraint of my time and knowledge that prohibited me from giving you a full coverage of the Meeting.

REDOX REGULATION

Junji Yodoi reported that Thioredoxin (TRX) promotes DNA binding of transcription factors such as NF- κ B, SP-1 and p53. Hajime Nakamura reported that TRX is a Redox-sensitive chemotactic factor responsive against inflammatory disorders. Thus, redox regulation by TRX plays a crucial role in biological responses against oxidative stress and may become a new therapeutic agent for inflammatory disorders.

INFLAMMATION AND LIPID PEROXIDATION

Giuseppe Poli reported that in fibrotic diseases, lipid peroxidation up regulates gene expres-