

## LİPİD PEROKSİDASYONU

Kader Köse\*, Pakize Doğan\*\*

**Özet:** Lipid peroksidasyonu, poliansature lipidlerin serbest oksijen radikalleri tarafından oksidatif bozunması reaksiyonudur. Lipid peroksidasyonuna yol açan serbest radikaller, bir yada daha çok sayıda eşleşmemiş elektronları içeren moleküllerdir. Bu radikaller hem ekzojen hem de endojen kaynaklı olabilirler. Biyolojik membran sistemlerinde peroksidasyon reaksiyonlarının mekanizması, son yıllarda anlaşılmaya başlanmıştır. Lipid peroksidasyonu sonucu açığa çıkan ürünler, aynı hücrenin bir çok komponentiyle reaksiyona girerek, selüler ve metabolik fonksiyonlar üzerinde toksik etkilerini göstermektedir. Ayrıca, lipid peroksidasyonunun yapısal hasara yol açmasının yanı sıra, yapısal hasarların da lipid peroksidasyonuna neden olduğu bilinmektedir. Bu derlemede lipid peroksidasyonuna neden olduğu bilinmektedir. Bu derlemede lipid peroksidasyonuna yol açan metabolik durumlar, lipid peroksidasyonunun mekanizması ve sonuçları değerlendirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Serbest oksijen radikalleri, lipid peroksidasyonu, malondialdehit

Lipid peroksidasyonu, membronda bulunan (fosfolipid, glikolipid, gliserid ve sterol yapısında yer alan) poliansature yağ asitlerinin, serbest oksijen radikalleri tarafından peroksitler, alkoller, aldehitler,

### Lipid peroxidation

**Summary:** Lipid peroxidation is the process by which polyunsaturated lipids are decomposed due to oxidative decomposition reactions by oxygen free radicals. Free radicals which can lead to lipid peroxidation, are the molecules that have an odd number of electrons. These radical can be generated exogenously as well as endogenously. At recent years, the mechanism of peroxidation reactions in biological membrane systems has been studied in detail. The products of lipid peroxidation can exert their toxicity on cellular and metabolic functions by reacting with various similar cellular components. It is known that lipid peroxidation can lead to tissue damage, as well as lipid peroxidation can arise as a consequence of tissue injury in many disease states. In this review, the metabolic status which can lead to lipid peroxidation, the mechanism and the consequences of lipid peroxidation are surveyed.

**Key words:** Oxygen free radicals, lipid peroxidation, malondialdehyde.

hidroksi yağ asitleri, etan ve pentan gibi çeşitli ürünlere yıkılması reaksiyonudur (9,10).

### Serbest Oksijen Radikalleri

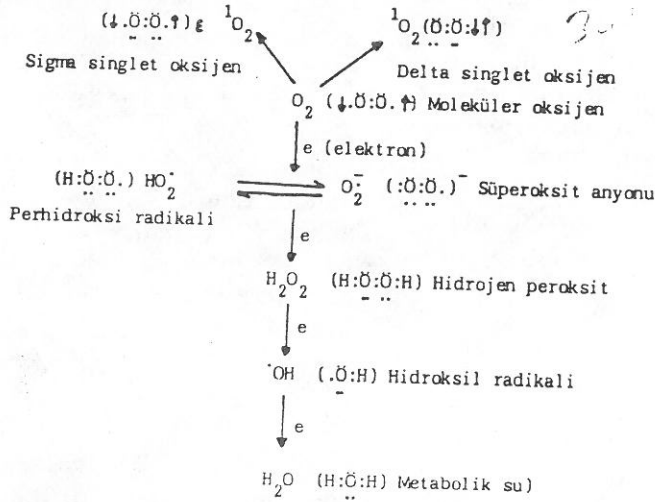
\*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Uzmanı

\*\*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Lipid peroksidasyonuna yol açan serbest radikaller, bir yada daha çok sayıda eşleşmemiş elektronları içeren moleküllerdir. Eşleşmemiş iki elektronu nedeniyle kararsız yapıda olan moleküler oksijenin redüklenmesi ya da eksitasyonu süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), hidroksil radikali ( $OH^\cdot$ ) ve singlet oksijen ( $^1O_2$ ) gibi, serbest oksijen radikallerini oluşturmaktadır (Şekil 1). (1,23,28).

bolik durumlarda büyük oranda üretilen serbest oksijen radikalleri, membrahlar, enzimler, nükleik asitler ve polisakkaritler üzerinde toksik etkiler yaparak çeşitli doku hasarlarına neden olmaktadır (1,4,9,12,19).

Lipid peroksidasyonuna yol açan bu radikaller hem ekzojen hem de endojen kaynaklı olabilirler (9,14). Antibiyotikler, anestezikler, aromatik hidrokarbonlar, fotokimyasal maddeler, sigara dumanı, iskemi, hiperoksi durumu, inflamasyon,



Şekil 1: Moleküler oksijenden, serbest oksijen radikallerin oluşumu.

Oksijenle yaşayan tüm canlılarda, normal metabolik işlemler sırasında serbest oksijen radikalleri kaçınılmaz bir şekilde üretilmektedir (19)

Bu nedenle normal metabolizma sırasındaki oksido-redüksiyon

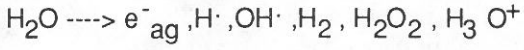
reaksiyonlarının ürünleri olan serbest oksijen radikallerinin oluşması, biyolojik bir bozukluk olarak değerlendirilmemelidir (12,19). Ancak hiperoksi, inflamasyon, iskemi, radyasyon, antibiyotik tedavisi gibi bazı hücresel meta-

antineoplastik ajanlar, hava kirliliği ve radyasyon gibi çevresel faktörler, serbest radikallerin ekzojen kaynaklarıdır. Ekzojen kaynaklar ya serbest radikaller şeklinde etki yapabilmekte ya da intraselüler metabolizma ve detoksifikasyon işlemleriyle radikal türlere çevrilebilmektedirler (9).

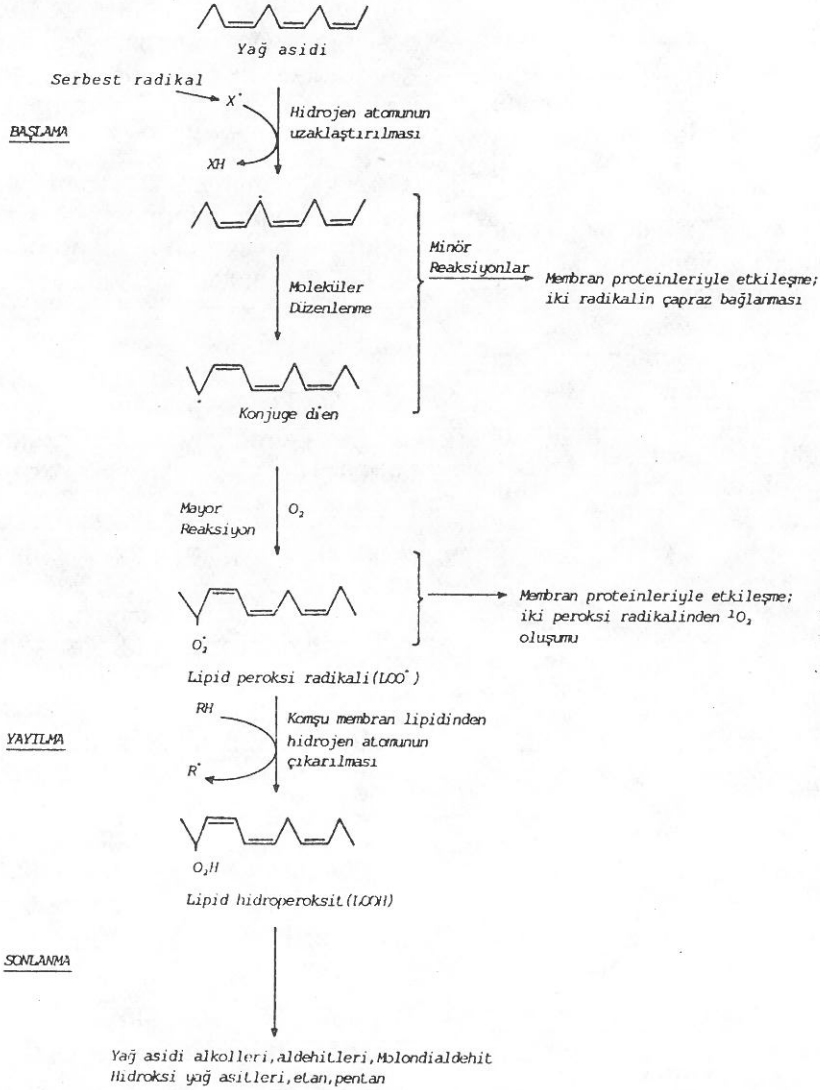
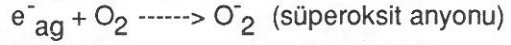
Örneğin, elektromanyetik dalgalar ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $x$  ışınları), biyolojik sistemlerde, kendi enerjilerini hücre komponentlerine aktarırlar. Bu ışınlara maruz kalan su, iyonlaşmakta ve

çeşitli ürünlere parçalanmaktadır:

Radyasyon

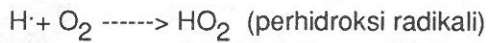


reaksiyona girerek, serbest radikalleri oluştururlar (13,28):



Şekil 2. Biyomembranlarda, Serbest Radikallerle İndüklenen Lipid Peroksidasyon

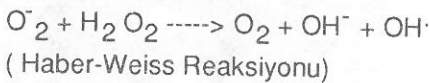
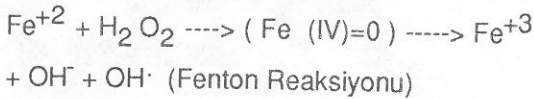
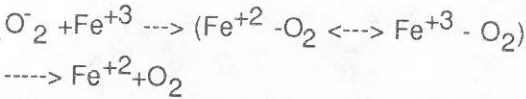
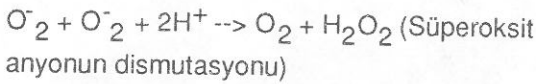
Bu primer radikaller, daha sonra çözünmüş oksijen veya diğer selüler solutlarla



Mitokondriyal elektron transport zinciri, mikrozomal sistem, plazma membranları, fagozitoz olayı, peroksizomlar, çeşitli sitozolik enzimler ve bazı küçük moleküller, bu radikallerin endojen kaynaklarını oluştururlar (1,9,12,19,25).

Biyomembranlar ve subselüler organelerde meydana gelen lipid peroksidasyonu, serbest radikallerin hepsi tarafından stimüle edilebilir (8,27). Fakat redoks katalistleri olarak görev yapan metallerin varlığında, bu stilmülasyon daha da güçlü olmaktadır (9,28). Süperoksit anyonunun kendisi, nisbeten inert bir ajan olmakla beraber, geçiş metallerinin katalitik etkisiyle son derece aktif hidroksil radikallerine çevrilebilmektedir (Haber-Weiss Reaksiyonu) (1, 4, 28). Süperoksit radikallerinin enzimatik ya da spontan dismutasyonu ile oluşan hidrojen peroksit de, hidroksil radikallerinin üretilmesine olanak sağlamaktadır (Fenton Reaksiyonu) (1, 4, 23).

Bu reaksiyonlar aşağıda gösterildiği gibi formüle edilebilir (1,14):



### Lipid Peroksidasyonunun Mekanizması

Biyolojik membranlarda serbest radikallerle indüklenen lipid peroksidasyonu, başlama, yayılma ve sonlanma reaksiyonları şeklinde

değerlendirilebilir (Şekil 2) (3,10,14).

**Başlama:** Peroksidasyon, serbest radikallerin, poliansature yağ asitlerinin yan zincirindeki metilenik karbonlardan hidrojen atomunu çıkarmak için yaptıkları atakla başlar (10). Demir ve bakır gibi eşleşmemiş elektronlara sahip olan geçiş metal iyonlarının varlığı, peroksidasyonun başlaması için gereklidir (1, 9).

Hidrojen atomunun zincirden çıkarılması, karbon atomu üzerinde eşleşmemiş bir elektron bıraktığında, karbon-merkezli radikal (L.) oluşumuna yol açar. Bu lipid radikalının bir çok akibeti vardır. Fakat aerobik hücrelerde en sık görülen olay, bu radikalın moleküler düzenlenme ile konjuge dien şeklinde çevrildikten sonra, moleküler oksijenle reaksiyona girerek peroksi radikalını (LOO.) üretmesidir (10,14).

**Yayılma:** Bu peroksi radikali, diğer bir peroksi radikaliyle birleşebilir ya da membran proteinleriyle etkileşebilir. Fakat en önemlisi, peroksi radikallerinin membrandaki komşu yan zincirlerden hidrojen atomlarını çıkarabilmeleri ve peroksidatif zincir reaksiyonunu yaymalarıdır. Böylece, yan zincirden hidrojen atomunun çıkarılması ile, her defasında lipid hidroperhidroksitleri (LOOH) ve yeni bir peroksi radikali oluşmaktadır. Peroksidasyon, bir kere başladıktan sonra, otokatalitik olarak yayılabilmekte ve yüzlerce yağ asidi zincirleri, lipid hidroperoksitlerine çevrilebilmektedir (3,9,10,14).

Yayılma zincirinin uzunluğu, birçok faktöre bağlıdır (3,10):

1- Membrandaki lipid/protein oranı: Membran proteini ile etkileşen radikalın şansı, membranın protein içeriği arttıkça yükselecektir.

2 - Yağ asidi bileşimi: Membranda poliansature yağ asidi içeriğinin artması,

peroksidasyonu olan duyarlılığı artırmaktadır. Halbuki kolesterolün varlığı peroksidasyona baskılamaktadır. Normal insan eritrositlerinde lipid peroksidasyonunun derecesi ile , membran kolesterol konsantrasyonu arasında, belirgin bir negatif korelasyon bulunmuştur. Plazma membranında kolesterolün varlığı, bazı radikallerin yollarının kesilmesine neden olduğu gibi; yağ asidi yan zinciriyle kolesterolün yollarının kesilmesine neden olduğu gibi; yağ asidi yan zinciriyle kolesterolün hidrofobik halkasının etkileşmesi, membranın iç yapısını değiştirmektedir.

### 3 - Oksijen konsantrasyonu

4 - Vitamin E gibi, zincir reaksiyonlarını kesen anti oksidanların varlığı: Biyolojik membranlarda serbest radikal toplayıcısı olarak görev yapan vitamin E, kendi hidrojen atomunu peroksi radikallerine vererek, hidroperoksitlerin oluşumuna yol açar. Bu hidroperoksitler, daha sonra, glutatyon peroksidaz ile kendilerine karşılık gelen non-toksik hidroksi bileşiklerine ayrılmaktadır.

**Sonlanma:** Demir ve bakır iyonları ya da bu iyonların fosfat esterleriyle oluşturduğu basit kelatları ( $Fe^{+2}$ - ADP ), hem, hemoglobin ve miyoglobini de içeren bazı demir proteinleri, lipid hidroperoksitlerini bozarak peroksidasyonu sonlandırmaktadır. Bu kompleks bozunma reaksiyonlarının ürünleri: Etan, pentan gibi hidrokarbon gazları; : ROOH, RCOOH, ROH ve RCHO gruplarını içeren kısa zincirli yağ asitleridir (9,10).

Biyolojik Sistemlerde Lipid Peroksidasyonunun Sonuçları (Şekil 3):

Lipid peroksidasyonu sonucu açığa çıkan ürünler, membran permeabilitesini ve mikroviskozitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Membranlardaki yağ asitlerinin peroksidasyonu ile oluşan kısa zincirli yağ asitleri ve

triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metionin ve sistein gibi amino asitleri içeren yapısal proteinlerin oksidasyonu, membran permeabilitesinin artmasına ve membrandaki akışkanlığın azalmasına neden olmaktadır (8,15).

Lipid hidroperoksitleri ve lipid peroksi radikalleri, serbest oksijen radikalleri gibi, aynı hücrenin birçok komponentiyle reaksiyona girerek, selüler ve metabolik fonksiyonlar üzerinde toksik etkilerini gösterirler (9,10):

- Membrana bağlı reseptörlerin ve enzimlerin inaktivasyonuna yol açarlar.

- Membranın sekretuar fonksiyonunun kaybına neden olurlar.

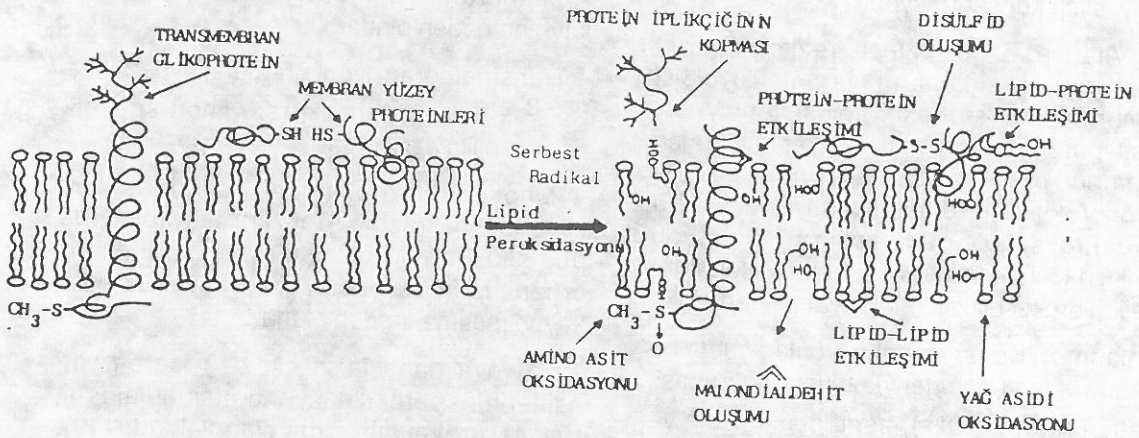
- Transmembran iyon gradientini bozarlar.  $Ca^{+2}$  gibi iyonlara karşı non-spesifik permeabiliteyi artırırlar.

- Mitokondride oksidatif fosforilasyonu çözerler, mikrozomal enzim aktivitelerinde değişikliklere yol açarlar, subselüler organellerin (lizozom gibi) bütünlüğünün kaybolmasına neden olurlar.

- Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu, malondialdehit (MDA) üretimi ile sonuçlanmaktadır (9). Membran komponentlerinin polimerizasyonuna ve çapraz bağlanmalarına neden olan MDA; deformabilite, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzeyindeki determinantların agregasyonu gibi, iç membranın bazı özelliklerini değiştirmektedir. Ayrıca, diffüze olabildiğinden, DNA'nın nitrojen bazlarıyla reaksiyona girmektedir. MDA, bu özelliklerinden dolayı, mutajenik, genotoksik ve karsinojenik bir bileşiktir (8,9).

Lipofuskin diye adlandırılan yaşlılık pigmentleri, muhtemelen lipid peroksidasyonu sırasında, MDA'nın lipid ve proteinle reaksiyona girmesi sonucu oluşan insolubl





Şekil: 3 Lipid Peroksidasyonunun Sonuçları

konjuge schiff bazlarının lizozomal akümülayonu ile meydana gelmektedir (9).

Yüksek konsantrasyonda poliansatüre yağ asitleri, moleküler oksijen ve güçlü bir metal katalisti içeren eritrositlerin peroksidasyona uğramaları multemeldir. Eritrosit membranında fosfolipidlerin yapısında bulunan

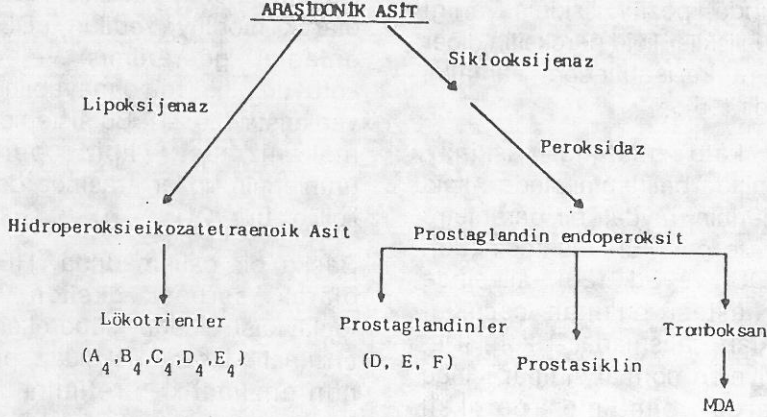
yoliansatüre yağ asitlerinin allilik hidrojenleri, azalmış bağ dissosiyasyon enerjisinden dolayı, oksidatif hasara karşı özellikle duyarlıdır (3). Serbest radikaller, peroksidasyonun yanısıra, membran bütünlüğünün bozulmasına, eritrosit enzimlerinin inaktivasyonuna ve hemoglobin molekülünün denaturasyonuna neden olmaktadır.

Çekirdeği olmayan olguneritrosit, protein sentezleyemediği için, hasar görmüş komponentleri yerine koyamamaktadır (3). Böylece oksidatif hasar, eritrositlerde sürekli defekti indüklemekte, hemolitik hastalıklara ve yaşlanmaya iştirak etmektedir (3,11).

Peroksidasyon sonucu oluşan yağ asidi hidroperoksitlerinin başka bir toksik etkisi de araşidonik asit metabolizmasında görülmektedir (7,17). Lipoksijenaz ve siklooksijenaz gibi, mikrozomal ve plazma membranlarıyla ilişkili enzimlerin substratı olan araşidonik asit; prostaglandin, prostasiklin, tromboksan, lökotrien gibi biyolojik olarak aktif ürünlere çevirmektedir (Şekil 4) (7,9). Prostaglandin ve lökotrienlerin

vasküler hastalığın gelişmesinde, önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir (17,22). Lipid peroksit üretimi ve katabolizması arasındaki denge, normal prostasiklin seviyesinin sürdürülmesini sağlamaktadır. Yüksek lipid peroksid seviyeleri prostasiklin sentezini güçlü bir şekilde inhibe edeceğinden, araşidonik asit metabolizması tromboksan sentezine doğru yeniden düzenlenecektir. Böylece nötrofil stimülasyonu, süperoksit anyonu üretimi ve plateletlerin agregasyonu modüle edilebilmektedir (14,22).

Ateroskleratik proseste ilk adım, vasküler endotelial tabakanın hasarıdır. Serbest radikallerle indüklenen lipid



Şekil : 4 Araşidonik Asit Metabolizması

biyosentzinde, ara bileşikler olarak ortaya çıkan hidroperoksitler, prostasiklin ve tromboksan sentezinden sorumlu sentez enzimlerini, farklı feed-back mekanizmalarla inhibe etmektedirler. Prostasiklin ve tromboksan etki bakımından birbirinin antagonisti olduğundan, prostasiklin/tromboksan oranının düzenlenmesi, birçok

peroksidasyonunun endotelial hasara yol açtığına dair direkt bir kanıt olmamasına rağmen, indirekt kanıtlar mevcuttur. Aterosklerotik plağın yapısındaki ansature yağ asidlerinin oksidasyonu sonucu açığa çıkan lipid peroksitleri, ilave peroksit üretimine yol açabildikleri gibi, arteriyel duvarın başka komponentlerini (protein, mu-

kopolisakkarit) de hasara uğratabilmektedirler (22). İnsan aterom plaklarında bulunan LDL 'nin yapısındaki kolesterol linoleatın, hidroperoksit türevlerini içerdiği de gösterilmiştir (14).

Ayrıca, STINGER ve ark. (24), 100 aterosklerozlu hasta üzerinde yaptıkları çalışma da, yüksek plazma TG, lipid peroksit seviyeleri saptayarak; plazma TG-T.kol. seviyeleri arasında kuvvetli bir pozitif korelasyon ile, TG- lipid peroksitleri arasında zayıf fakat önemli bir korelasyonun varlığını; buna karşılık, peroksitler ve total kolesterol arasında bir ilişkinin olmadığını belirlemiştir.

Bir başka çalışmada ise, aterosklerotik hasta gruplarında, yüksek MDA ve TG seviyeleri tesbit edilmiş; plazma MDA-T.kol. ,MDA-TG seviyeleri arasında, pozitif ilişkinin varlığı gösterilmiştir. Bu ilişkiler, lipid peroksidin diğer metabolik yollara karışabileceği ihtimalini düşündürmektedir (15).

Aterosklerotik kalp hastalığı riskinin, çocukluk döneminde belirlenmesinde , lipid peroksit seviyelerinin, faydalı bir parametre olabileceği fikri de öne sürülmektedir (26). Çünkü, SZAMOSI ve ark (26), ailesinde koroner kalp hastası bulunan çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmada, T.kol.,HDL-kol. ve TG seviyeleri normal sınırlar içinde olan çocuklarda bile, lipid peroksit düzeylerinin yüksek olduğunu gözlemişlerdir.

İnsan plazma Lp.leri arasında, en çok LDL'lerin peroksidasyona maruz kaldığı gösterilmiştir. Peroksidasyon, LDL'nin bileşimini ve biyolojik özelliklerini değiştirerek, "modifiye LDL" oluşumuna yol açmaktadır (24).

Modifikasyon, fosfolipidler başta olmak üzere, lipidlerin oksidasyonunu ve Apo B'nin farklılaşmasını içerir. Son yıllarda okside olmuş modifiye LDL'nin ateroskleroz de önemli

bir rol oynayabileceği üzerinde durulmaktadır (5). Endotelial hücreler gibi spesifik hücreler ya da bakır gibi redoks metalleriyle LDL'nin inkübasyonuna dayanan in vitro model deneylerinde, modifiye LDL'nin endotelial hücreler, fibroblastlar, aortik düz kas hücreleri üzerinde sitotoksik etkisi gösterilmiş ve bu toksisitenin lipid peroksidasyonu aracılığıyla olabileceği öne sürülmüştür (14). Okside olmuş modifiye LDL'ler, normal apoprotein reseptörlerinden farklı, toplayıcı reseptörler (asetil-LDL reseptörü) tarafından tanınmakta; bu durum, hücrelerde kontrolsüz kolesterol birikimine yol açarken, ACAT enzimini de aktive etmektedir (5,24).

LDL oksidasyonunu önlenmesinin, ateroskleroz gelişimini azaltabileceği öne sürülmektedir (5). Çünkü invitro çalışmalarla, Apo A1 içeren Lp.lerin, özellikle HDL'nin, oksidatif olarak modifiye edilen LDL'nin üretimini önlediği gösterilmiş ve aterosklerozde koruyucu bir rol oynayabileceği kanısına varılmıştır (20,21). Bu sistemde HDL'nin etki mekanizması, lipid peroksidasyonu ürünlerinin Lp.ler arasında değiş tokuşu ile ilgili olabilir (21).

Başka bir çalışmada, HDL'nin in vitro olarak serbest oksijen radikallerinin toplayıcısı olduğu; süperoksit anyonlarının enzimatik (ksantin oksidaz, peroksidaz ) ve non-enzimatik üretimini önlediği ve mikrozomlarda askorbatla stimüle edilen MDA oluşumunu baskıladığı gösterilmiştir (2).

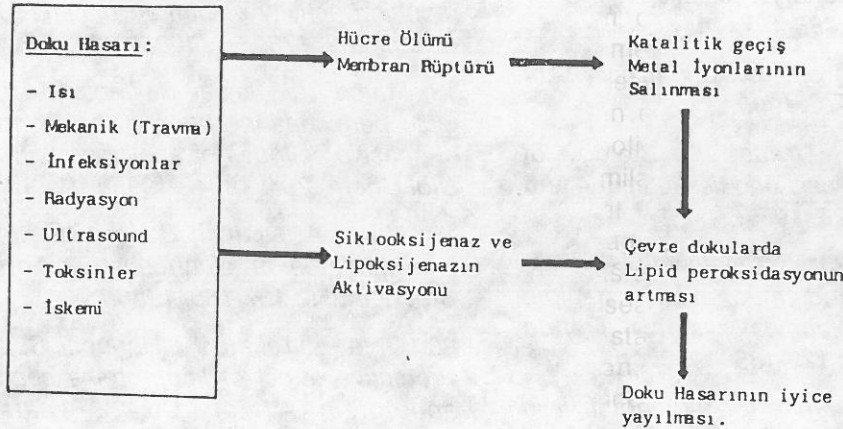
Sağlıklı genç kişilerde, yüksek lipid peroksit seviyelerinin, düşük serum HDL2-kol.konsantrasyonları ve düşük HDL2 /HDL3 ve Apo A<sub>1</sub>/A-II oranlarının, düşük peroksit seviyeleriyle ilişkili olması, HDL-Apo A<sub>1</sub>in muhtemelen kimyasal çapraz bağlanmanın sonucu olarak, Apo A<sub>1</sub> 'in antijenitesini ve konformasyonunu değiştirdiğini gösteren in



vitro çalışmaları da mevcuttur (18).

Lipid peroksidasyonunun yapısal hasara yol açmasının yanısıra, günümüzde bunun tersi,yani yapısal hasarların da lipid peroksidasyonuna neden olduğu bilinmektedir (Şekil 5) (6,10). Çünkü,hücre ve doku harabiyeti sonucu, peroksidasyonu stimüle edebilen geçiş metal iyonları,hasar görmüş hücrelerden salınarak, bu hücrelerdeki antioksidan mekanizmaları iyice

peroksidasyonunun, klinik laboratuvarlarda rutin ölçümü için isteklerin gelecek birkaç yıl içinde artacağına inanıyoruz.



Şekil:5 Yapısal hasarların Lipid Peroksidasyonuna Yol Açması

zayıflatmaktadır (10).

Sonuç olarak diyebiliriz ki, lipid peroksidasyonunun lipid (trigliserid, fosfolipid, kolesterol), lipoproteinler (LDL, HDL ve alt fraksiyonları) ve Apo A<sub>1</sub> ile yakın ilişkili olduğunu vurgulayan çalışmalar da dikkate alınacak olursa; hücre membranı hasarında, aterosklerozda, kanser ve yaşlanmada etiyolojik bir faktör olarak öne sürülen lipid peroksidasyonu, gözönünde tutulması gereken biyolojik bir olaydır. Gün geçtikçe daha da önem kazanan lipid

#### Kaynaklar

1. Cadenas E : *Biochemistry of oxygen toxicity. Annu Rev Biochem* 58: 79-110, 1989.
2. Chander R,Kapoor NK: *High-density lipoprotein is a scavenger of superoxide anions. Biochem Pharmacol* 40: 1663-1665, 1990.
3. Clemens MR, Waller HD: *Lipid peroxidation in erythrocytes. Chem Phys Lipids* 45: 251-268, 1987.

4. Czapski G: Reaction of OH: In Colowick SP, Kaplan NO (eds). *Methods in Enzymology*. Volume 105. **Academic Press, Inc.** New York, San Fransisco, London 1984.pp. 209-215.
5. Davis RA: Hepatic lipoprotein and cholesterol metabolism. Report of a conference, **J.Lipid Res** 29: 1603-1611, 1988.
6. Dormandy TL : In praise of peroxidation. **Lancet** ii: 1126-1128, 1988.
7. Feurstein G. Goldstein RE: Lipid peroxides and coronary circulation. **Am Rev Respir Dis** 136: 485-487, 1987.
8. Frank L, Massaro D: Oxygen toxicity. **Am J Med** 69: 117-126, 1980.
9. Freeman Ba, Crapo JD: Biology of disease, Free radicals and tissue injury. **Lab Invest** 47: 412-426, 1982.
10. Gutteridge JMC, Halliwell B: The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. **Trends Biochem Sci** 15: 129-135, 1990.
11. Jain SK: Evidence for membrane lipid peroxidation during the in vivo aging of human erythrocytes. **Biochim Biophys Acta** 937: 205-210, 1988.
12. Klebanoff SJ: Oxygen metabolism and the toxic properties of phagocytes. **Ann Intern Med** 93: 480-489, 1980.
13. Klug D, Rabani J: A direct demonstration of the catalytic action of superoxide dismutase through the use of pulse radiolysis. **J Biol Chem** 247: 4839-4942, 1972.
14. Kostner JF, Biemond P, Stam H: Lipid peroxidation and myocardial ischemic damage; cause or consequence? **Basic Res Cardiol** 82 (Suppl.1): 253-260, 1987.
15. Ledwozyw A, Michalak J, Stepien A, et al: The relationship between plasma triglycerides, cholesterol, total lipids and lipid peroxidation products during human atherosclerosis. **Clin Chim Acta** 155: 275-284, 1986.
16. Luoma PV, Stengard J, Korpela H, et al: Lipid peroxides, glutathione peroxidase, HDL-subfractions and apolipoproteins in young adults. **J Intern Med** 227: 287-289, 1990.
17. Maddipati KR, Marnet LJ: Characterization of the major hydroperoxide reducing activity of human plasma. **J Biol Chem** 262: 17398-17403, 1987.
18. Marcel YL, Jewer D, Leblond L, et al: Lipid peroxidation changes the expression of specific epitopes of apolipoprotein A1 . **J Biol Chem** 264: 19942-19950, 1989.
19. Naqui A, Chance B: Reactive oxygen intermediates in biochemistry. **Ann Rev Biochem** 55: 137-166, 1986.
20. Ohta T, Takata K, Horiuchi S, et al : Protective effect of lipoproteins containing apoprotein A1 on Cu<sup>+2</sup> - catalyzed oxidation of human low-density lipoprotein. **FEBS Lett** 257: 435-438, 1989.
21. Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG: High density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. **Biochim Biophys Acta** 1044: 275-283, 1990.
22. Piotrowski JJ, Hunter GC, Eskelson CD, et al: Evidence for lipid peroxidation in atherosclerosis. **Life Sci** 46: 715-721, 1990.
23. Ramasarma T: Generation of H<sub>2</sub> O<sub>2</sub> in biomembranes. **Biochim Biophys Acta** 694: 69-93, 1982.
24. Stringer MD: Görög PE, Freeman A, et

