

Szentmihályi Klára

Szentmihályi Klára (Élelmiszertudomány)

MTA TTK/Anyag- és Környezetkémiai Intézet

Fémelemlhomeosztázis és szabad gyökök

In: Blázovics Anna;

Mézes Miklós; Róth Erzsébet (szerk.)

Blázovics Anna (Hepatológiai és gastroe...)

OXIDATIVE STRESSZ ÉS BETEGSÉGEK. 200 p.

Konferencia helye, ideje: Budapest, Magyarország, 2014.10.06-2014.10.07. Gödöllő: Szent István Egyetemi Kiadó, 2015. pp. 53-57.

(ISBN:978-963-269-500-6)

A könyv az „OXIDATÍV STRESSZ ÉS BETEGSÉGEK”
című konferencia előadásainak rövid összefoglalóiból készült

© Blázovics Anna, Mézes Miklós, Róth Erzsébet, 2015

ISBN 978-963-269-500-6

Borítóterv
Horváth Balázs Zsigmond
művészettörténész

Készült és Szent István Egyetemi Kiadó Nonprofit Kft. nyomdájában

Felelős vezető: Lajos Mihály ügyvezető

SZERKESZTŐK

Dr. Blázovics Anna Ph.D. D.Sc.
egyetemi tanár
Semmelweis Egyetem Farmakognóziai Intézet

Dr. Mézes Miklós Ph.D. D.Sc., akadémikus
egyetemi tanár
Szent István Egyetem
Mezőgazdaság- és Környezettudományi Kar
Állattudományi Alapok Intézet, Takarmányozástani Tanszék

Dr. Róth Erzsébet Ph.D. D.Sc.
professor emerita
Pécsi Tudományegyetem, Szentágotthai János Kutató Központ,
Keringéskutató Laboratórium

LEKTOROK

Dr. Blázovics Anna D.Sc. egyetemi tanár
Semmelweis Egyetem Farmakognóziai Intézet

Dr. Lemberkovich Éva Ph.D. professzor
Semmelweis Egyetem Farmakognóziai Intézet

Dr. Róth Erzsébet Ph.D. D.Sc. professor emerita
Pécsi Tudományegyetem, Szentágotthai János Kutató Központ,
Keringéskutató Laboratórium

Dr. Mézes Miklós Ph.D. D.Sc. akadémikus, egyetemi tanár
Szent István Egyetem
Mezőgazdaság- és Környezettudományi Kar
Állattudományi Alapok Intézet, Takarmányozástani Tanszék

A szerkesztők köszönetet mondanak **Várhegyi Lászlónak**, az Egészségügy + Üzlet portál ügyvezető igazgatójának, aki biztosította a feltételeket a **„Oxidatív stressz és betegségek”** című konferencia sikeres lebonyolításához.

TARTALOMJEGYZÉK

Előszó	5
Blázovics Anna	6
Oxidatív stressz biológiai rendszerekben	
Hagymási Krisztina, Egresi Anna	12
Természetes antioxidánsok: tények és kétségek	
Feke Dorina	16
Izotiocianátok jelentősége a rákterápiában	
Borbély József, Róth Erzsébet	29
Az oxidatív stressz labordiagnosztikai mérési lehetősége	
Róth Erzsébet, Balatonyi Borbála	36
Oxidatív stressz mérése a járóbetegellátásban – különös tekintettel a Gere-féle kékszőlő-magőrlemény antioxidáns hatására	
Róth Erzsébet, Balatonyi Borbála	43
A glutation-S-transzferáz enzim szerepe az oxidatív stresszben és az intracelluláris szignál folyamatokban	
Kocsis Ibolya	49
Hogyan befolyásolhatják a gyógynövény eredetű hatóanyagok a labordiagnosztikai vizsgálatok eredményeit? Azaz... „Jobb félni, mint megijedni!...”	
Szentmihályi Klára	53
Fémelemhomeosztázis és a szabad gyökök	
Mézes Miklós, Balogh Krisztián	58
A szelén jelentősége a táplálkozási láncban	
Molnár Jeannette	63
Szelénpótlás betegségek kapcsán	
May Zoltán	68
A toxikus fémek szerepe az emberi betegségekben: történeti áttekintés az ókortól napjainkig.	
Somogyi Anikó	73
Oxidatív stressz és diabetes	
Horváth Eszter Mária	78
Oxidatív stressz és gesztációs diabétesz	
Stark Júlia	83
Az oxidatív stressz szerepe az atherogenesisben	
Szelényi Zsuzsanna, Vereckei András	89
Az oxidatív stressz és gyulladás patogenetikai szerepe a hipertóniás betegek bal kamra dysfunctiójában és a megőrzött ejectió frakciójú szívelégtelenségben	
Ábel Tatjana	96
Az oxidatív stressz és az obezitás	
Lantos János	100
Endogén adaptáció	
Halmosi Róbert	104
Oxidatív stressz folyamatok szívelégtelenségben	
Fehér Erzsébet, Altdorfer Károly, Lengyel Gabriella	110
Neuroimmun moduláció autoimmun hepatitisben	
Kleiner Dénes	116
Transzmetilezés és a szabad gyökök	

Rosero Olivér, Kovács Tibor, Garbaisz Dávid, Turóczy Zsolt, Fülöp András, Harsányi László, Szijártó Attila	121
Vékonybél ischaemias károsodásának kivédése adaptív sebészi technikákkal	
Algoritmusok	
Gyetvai Ágnes, Jeney Viktória, Balla József	125
Vaszkuláris kalcifikáció és krónikus vesebetegség	
Sárváry Enikő	136
Szabadgyökös reakciók traszplantáció során	
Lázár Renáta	144
Az antioxidáns védelmi rendszer fejlődése ikerterhességben	
Szöllősiné Varga Ilona	148
A vörösvérttest oxidatív érzékenységének változása különböző kórképekben	
Blázovics Anna	153
Oxidatív stressz és a transzmetilálás kapcsolata tumorban	
Békési Gábor	160
A szteroid hormonok mint antioxidánsok	
Marczell István	166
Az oxidatív stressz szerepe az oncogenesisben	
Szilvás Ágnes	174
Oxidatív stressz gasztrointestinális tumorokban	
Fébel Hedvig	180
Lehetőségek az állati eredetű élelmiszerekben egyes biológiailag aktív vegyület szintjének növelésére	
Hegedűs Attila	186
A gyümölcsök bioaktív vegyületeinek hatása különböző betegségekben	
Balázs Andrea	191
Gyógynövények a metabolikus szindróma, kiemelten az obesitas kezelésében	
Szerzői címjegyzék	199

ELŐSZÓ

A Magyar Szabadgyök-Kutató Társaság tagjait több évtizedes közös gondolkozás és számos kooperációban végzett kutatás kovácsolta össze. A kétévenkénti konferenciák és a közöttük megrendezésre kerülő munkaértekezletek során olyan sok ismeret halmozódott fel, hogy a könyv szerzői úgy gondolták, itt az idő, hogy szélesebb tudományos fórum előtt is felhívják a figyelmet a szervezetben végbemenő szabadgyökös reakciókra és az antioxidáns védekezés Janus arcára. Bemutassák azokat a tényezőket, amelyek befolyásolják a szervezet redox-homeosztázisát. Ismertessék az oxidatív stressz jelentőségét egészséges szervezetben, és rombolását különböző betegségekben. Foglalkozzanak az oxidatív stressz elleni gyógyszeres kezelésekkel, műtéti technikákkal. Felhívják a figyelmet a természetes eredetű bioaktív molekulák és táplálkozási faktorok jelentőségére egészségesebben és betegségek kapcsán. A szerzők törekedtek arra, hogy a tudománytörténeti ismeretek mellett a legújabb kutatási eredményekről is beszámoljanak. Reményeink szerint ez a könyv hasznos lehet a szakterületeken dolgozóknak és a téma iránt érdeklődőknek egyaránt.

Szerkesztők

FÉMELEMHOMEOSZTÁZIS ÉS SZABAD GYÖKÖK

Szentmihályi Klára

**MTA Természettudományi Kutatóközpont Anyag- és Környezetkémiai Intézet,
Budapest**

A fémek makro- és mikroelemek szerepe a gyógyításban jól ismert. A változó vegyértékű esszenciális fémionok (Cu-, Fe-, Mn-, Zn-ion) alapvető szerepet játszanak a biológiai oxidációban és az antioxidáns védekező rendszerben egyaránt. Az átmeneti fémionok redukciója az oxidatív stressz fokozódásával járhat, így befolyásolják az apoptózis és nekrozis folyamatát. Az átmeneti fémionok, illetve néhány nemfémes elem és nem-változó vegyértékű fémion (S, Se, P, Mg-, Ca) sejten belüli koncentrációjának megváltozása hatással van a jelátviteli folyamatokra, az NF- κ B és AP-1 aktiválásában, az I κ B kinázok szabályozásában. Az intracelluláris Ca- illetve Mg koncentráció jelentős változása, például a MAPK foszforilációs/defoszforilációs jelkaskádára hatva transzkripciós faktorokat aktivál (NF- κ B/I κ B, AP-1, NF-AT, stb.). Ezek a faktorok prooxidáns citokineket: interleukineket (IL-1, IL-6, IL-8), tumornekrozis (TNF- α , és - β) és növekedési faktorokat (EGF- α , TGF- β , FGF, PDGF), interferonokat (IFN- α , - γ), kemokineket, limfotoxinokat és mitogéneket szabadítanak fel. Ezáltal számos enzim termelését indítják el, így például a NADPH-oxidáz, Cyt P450, Cu,ZnSOD, MnSOD. A gastrointestinalis megbetegedések kialakulásában, illetve kezelésében is fontosak a fémek, mivel összefüggés áll fenn a fémek túlzott jelenléte, hiánya és a gyulladós mediátorok között. A gyulladós eredetű légzőszervi és gastrointestinalis megbetegedésekben keletkező gyulladós mediátorok, prosztaglandinok (PGD₂, PGE₂), leukotriének és citokinek (IL-1 β , IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, TNF- α) termelődése az NF- κ B által szabályozott. A prosztaglandin képződésekor keletkező reaktív oxigén gyökök gátolják a ciklooxygenázok működését, melyek közül a COX2 gátlása a gyulladós folyamatok ellen hat.

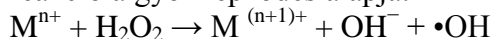
Átmeneti fémionok - szabad gyökök – redoxi rendszerek

Az esszenciális átmeneti fémionok (Co-, Cu-, Fe-, Mn) betöltetlen elektronpályáik miatt különleges tulajdonsággal rendelkeznek, emiatt alapvető szerepet játszanak a redox folyamatokban, így a biológiai oxidációban és az antioxidáns védekező rendszerben [1,2,3,4]. Az átmeneti fémionok redox folyamatai révén befolyásolják az apoptózis és nekrozis folyamatát.

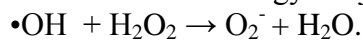
Sejten belül a szabad gyökök keletkezésének elsődleges forrása a NADPH-oxidáz, ami által termelt szuperoxid gyök további folyamatok beindításával reaktív oxigén szabad gyökök (ROS) egész sorát termeli [5]. A szuperoxid gyököket a Mn- és a Cu-Zn-tartalmú SOD-ok alakítják át hidrogén-peroxiddá, amit a vastartalmú kataláz képes csökkenteni vagy a szeléntartalmú glutation-peroxidáz alakítja át hidroxilgyökön keresztül vízzé [6].

Ezek a folyamatok megfelelő fémion-ellátottság mellett a szervezet által kontrollálhatók. Az esszenciális fémionok szintje a humán szervezetben szabályozott. Ha ezek koncentrációja, vagy egymáshoz viszonyított aránya jelentősebb mértékben megváltozik, az a szabadgyök-képződést és az antioxidáns rendszert megváltozását is maga után vonja. Valamilyen fémion hiány esetén az endogén enzimrendszer zavara következik be és a reaktív oxigén szabad gyökök eliminálása gátolt lesz. Bizonyos betegségek esetében a redox-homeosztázis megváltozásával párhuzamosan a fémek-homeosztázis is megváltozik és az antioxidáns rendszerben fontos egyes átmeneti fémionokból (Cu, Zn, Mn) hiány alakulhat ki. Ilyen például alkoholizmusban a Zn- és Mn-hiány, anémia esetében a Fe-hiány, egyes bőrbetegségekben a Zn-hiány, cukorbetegségben a Cr-, Mn- és Zn-hiány, Menkes-szindrómában pedig a Cu-hiány [7-11].

Az átmeneti fémek okozta stresszfolyamatokban alapvetően az ismert Fenton (Fe (II) által indukált), illetve Fenton-típusú (más átmeneti fémion, pl. Mn(II), V(IV) által indukált) reakció a gyökképződés alapja:



A keletkező hidroxilgyök újabb hidrogén-peroxiddal reagálva szuperoxid gyököt ad [12]



Ezután a már ismert lánreakciók követik egymást.

A sejten belüli és kívüli tér átmenetifémion-koncentrációjának növekedését okozhatja pl. a táplálkozás következtében felvett és akkumulálódott nagyobb mennyiségű fémion, vagy a ferritinből szuperoxid hatására, hemokromatózis következtében, vagy tumor kemoterápia után felszabaduló vas. A réz akkumulációja és koncentrációjának növekedése tapasztalható Wilson-kórban, májcirrhosisban és reumás sokizületi gyulladásban. Jelentős Zn-, Al-, Cu-, Mn- és Fe-koncentráció emelkedést találtak Alzheimer-betegek (AD) agyában és vérében, ami a szuperoxid termelésnek és az oxidatív stressznek kedvez [13]. A fémterhelés és a citokinek overexpressziója az NF- κ B aktiválását okozza, amely fontos az Alzheimer betegségben kialakuló β -amiloid proteinek (APP) felhalmozódásában [14].

Bizonyos fémionok (Hg, Cd és Cu) nagy affinitással kötődnek a szulfhidril csoportokhoz, így a glutationhoz is, és a májból a glutation kiürülése következhet be, ami a lipidperoxidáció felerősödést okozza. Az As szintén fokozza a glutation-kiürülést a májból lipidperoxidációt indukálva. A SOD enzimek aktivitásának csökkenését okozhatja pl. a Cd- vagy Cr-mérgezés. A Cd kiszorítja a vasat a ferritinből, ezzel lipidperoxidációt indukálva. A Ni felszabadítja a vasat a májból és a rezet a plazma ceruloplazminból, ami szabad vasat és rezet termelve növeli a lipidperoxidációt [12].

Átmeneti fémionok és a jelátviteli utak

Az átmeneti fémionok fontos szerepet játszanak a sejtek szignálfolyamatainak szabályozásában a transzkripciós faktorokon (pl. NF- κ B) és géneken keresztül. Az NF- κ B a citoszolban inaktív formában van jelen az inhibitor I κ B-hez kötve [15]. Az NF- κ B aktiválásában és transzkripciós szabályozásában két MAP kináz kaszkád vesz részt, a JNK és a p38 kináz út. Az NF- κ B és a nyomelemek közötti kapcsolat mechanizmusának számos részlete még nem ismert, de a fémek (Mn, Cu, Zn, Co, Cr, V, Ni, Cd, Hg) által előidézett redox-függő stresszhatások az NF- κ B-I κ B rendszerre egyértelműek [15]. A genotoxikus fémeknek (Cr, Ni, Hg) az I κ B- β foszforilálása révén jelentős szerepük van a különböző toxikus és gyulladásos betegségek kialakulásában [16]. Bizonyított a H₂O₂ indukált NF- κ B-aktiválás gátlása is a Cu- és Zn-ionok által bizonyos koncentrációtartományban [17].

Azok a komponensek (H₂O₂, TNF- α , IL-1, IL-6), amelyek aktiválják az NF- κ B-t, a MnSOD génexpresszióját is indukálják. A MnSOD overexpressziója a tumoros sejt szignálútját gátolja, ami az NF- κ B és AP-1 aktiválásához vezet [18].

A Zn nem átmeneti fémion, mégis fontos szerepe van a Zrt/Irt-protein (ZIP) és Zn-tionein (ZnT) transzportercsalád által az intracelluláris jelátviteli utak szabályozásában, a csontépítésben, a növekedésben, az endokrin rendszer szabályozásában, az immunrendszer működésében és a citokintermelésben [19]. ZnT5 szükséges az PKC (proteinkináz C)- NF- κ B jelátviteli út szabályozásához. Bár pontos mechanizmus még nem ismert hogyan szabályozza a ZnT5 a PKC áthelyeződését a plazmamembránon, de a PKC Zn-kötőhelyet tartalmaz, ami kulcsfontosságú a folyamatban. A Zn mint másodlagos hírvivő hatással van több szignálmolekula, mint a PKC, Ca-kalmodulinfüggő protein kináz II, Erk1/2, cAMP-függő protein kináz, protein kináz foszfátát, kaszpáz 3 működésére [20]. Kétfajta Zn-jel különböztethető meg, korai és késői Zn-jel. A korai Zn-jel esetében az extracelluláris jel hatása után szinte azonnal bekövetkezik az intracelluláris Zn-szint emelkedése, amit Zn-hullámnak neveznek. Ez a Zn-hullám vagyis a Zn-koncentráció emelkedése az

endoplazmatikus retikulum ZnT-ből felszabaduló Zn által következik be, ami Ca^{2+} -beáramlás és Erk1/2 aktiválás-függő folyamat [21]. A felszabaduló cink neurotoxikus, mert aktiválja a 12-lipoxigenázt és a MAPK-t.

Nemfémes elemek valamint nem-átmeneti fémionok és a jelátviteli utak

Néhány nemfémes elem és nem-változó vegyértékű fémion (S, Se, P, Mg, Ca) sejten belüli koncentrációjának megváltozása is hatással van a jelátviteli folyamatokra, az NF- κ B és AP-1 aktiválásában, az I κ B kinázok szabályozásában [3,15,22,23].

A kalcium szerepe a jelátviteli utak szabályozásában

A Ca szerepe az élő szervezet redox rendszerében univerzális, elsődleges és másodlagos hírvivőként is fontos a jelátviteli folyamatokban, melynek kulcseleme az intercelluláris Ca-koncentráció növekedése. A Ca-koncentráció növekedésének több forrása is lehetséges.

Elsődleges hírvivőként az extracelluláris tér Ca-koncentrációjának jelentős emelkedése a membránkött kalcium-érzékeny receptorok (CaSRs) aktiválásával, hormon vagy növekedési faktorszerű tulajdonságával beindít a sejten belül egy jelátviteli folyamatot, amiben először a plazmamembrán citoszol felőli oldalán aktivál egy G-proteint, ami aktiválja a foszfolipáz C-t (PLC) és katalizálja a foszfoinozitol-difoszfát (PIP₂) hidrolízisét inozitol-trifoszfáttá (IP₃) valamint diacil-glicerollá (DAG) [24,25]. Az IP₃ az endoplazmatikus retikulumon található receptorjához kötődve Ca felszabadulását indukálja az endoplazmás retikulum raktáraiból a rianodin receptoron (RZR) és/vagy a Na⁺/Ca²⁺-kicszerelő ioncsatornán (NKC) keresztül. A felszabaduló Ca-ionok aktiválják a foszfokináz C-t (PKC) [25,26]. A DAG szintén szekunder messenger és szintén foszfokináz C-t (PKC) aktivál. Megjegyzendő, hogy az extracelluláris Ca-koncentráció növekedés mellett a stressz, a hő és a fény is képes aktiválni a G-proteint és beindítani a fent leírt szignálat, amivel az intracelluláris Ca-koncentráció nő [26].

Az intracelluláris Ca-koncentráció növekedésének másik útja a kalciumcsatornákon át a Ca-beáramlás következtében vagy a citoszolban komplexen kötött kalciumból (kalmodulin) felszabaduló Ca-ionok miatt, illetve a magnéziumkoncentráció tranziens csökkenése miatt bekövetkező IP₃ képződésének aktiválódása, ami további Ca-ionokat szabadít fel az endoplazmatikus retikulum Ca-raktáraiból. Ezek a Ca-ionok aktiválják a PKC-t és innen kezdve a folyamat kiindulási jelétől függetlenül egy úton halad. A PKC aktiválja a Raf-kinázt (MAPKKK-t) [27], majd beindul a MAPK jelátviteli kaszkád (foszforiláció-defoszforiláció), ami további Ca²⁺-ionok jelenlétében transzkripciós faktorokat (NF- κ B/I κ B, AP-1, NF-AT, stb) aktivál [28-32]. A transzkripciós faktorok a sejtmagba jutva citokineket: interleukineket (IL-1, IL-6, IL-8), tumornekrózis faktorokat (TNF- α , - β), növekedési faktorokat (EGF- α , TGF- β , FGF, PDGF), interferonokat (IFN- α , - γ), kemokineket, limfotoxinokat, mitogéneket szabadítanak fel [33]. A citokinek számos, a gyöktermelés és az antioxidáns rendszer részét képező, enzim termelését indítják be, mint például a NADPH-oxidáz, xantin-oxidáz/-dehidrogenáz, COX, lipoxigenáz, Cyt P450, NO-szintáz, Cu,ZnSOD, MnSOD. Az intracelluláris magnéziumkoncentráció emelkedésével ezek a folyamatok, a prooxidáns citokinek termelődése gátolható [34,35].

Gastrointestinalis megbetegedések

A gastrointestinalis megbetegedések kialakulásában, illetve kezelésében fontosak a fémes elemek. Szoros összefüggés áll fenn a fémek túlzott jelenléte, hiánya és a gyulladós mediátorok között. A gyulladós eredetű légzőszervi és gasztrointestinalis megbetegedésekben keletkező gyulladós mediátorok, prosztaglandinok (PGD₂, PGE₂), leukotriének és citokinek (IL-1 β , IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, TNF- α) termelődése szintén az NF- κ B által szabályozott [1,36,37,38]. A prosztaglandin képződésekor keletkező reaktív

oxigén gyökök viszont gátolják a ciklooxygenázok működését, melyek közül a COX2 gátlása a gyulladásos folyamatok ellen hat [2].

Irodalom

- [1] *Szentmihályi, K., Vinkler, P., Fodor, J. et al.*: A mangán szerepe az emberi szervezet működésében. *Orv. Hetil.*, 2006, *147*, 2027-2030.
- [2] *Seibert, K., Zhang, Y., Leahy, K. et al.*: Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. *PNAS*, 1994, *91*, 12013–12017.
- [3] *Blázovics, A.*: Redox homeostasis, bioactive agents and transduction therapy. *Curr. Signal Transduction Ther.*, 2007, *2*, 226-239.
- [4] *Szentmihályi, K., May, Z., Then, M. et al.*: Metal elements, organic agents in herbal remedy, *Species thymi composite*, and its drug-constituents. *Eur. Chem Bull.*, 2012, *1*, 14-21.
- [5] *Halliwell, B.*: Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet*, 1994, *344*, 721 – 724.
- [6] *Devasagayam, T.P.A., Tilak, J.C., Boloor, K.K. et al.*: Free radicals and antioxidants in human health: Current status and future prospects. *JAPI*, 2004, *52*, 794-804.
- [7] *Prasad, A.S.*: Zinc deficiency in human subjects. *Progr. Clin. Biol. Res.* 1983, *129*, 1-33.
- [8] *Allen L.H.*: Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000, *71*, 1280s-1284s.
- [9] *Prasad, A.S., Fitzgerald, J.T., Hess, J.W. et al.*: Zinc deficiency in elderly patients. *Nutrition*, 1993, *9*, 218-224.
- [10] *Kazi T.G., Afridi H.I., Kazi N. et al.*: Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc level in biological samples of diabetes mellitus patients. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2008, *122*, 1-18.
- [11] *Kodama H.*: Recent development in Menkes diseases. *J. Inher. Metab. Dis.*, 1993, *16*, 791-799.
- [12] *Siegel A., Siegel H.*: Interrelations between free radicals and metal ion in life processes. In: *Metal Ion in Biological Systems*, Marcel Dekker Inc., New York, 1999, Vol 36.
- [13] *Hordijewska, A., Popiolek, L., Kocot, J.*: The many „faces” of copper in medicine and treatment. *Biomaterials*, 2014, *27*, 611-621.
- [14] *Cuajungco M.P., Lees G.J.*: Zinc and Alzheimer’s diseases: is there a direct link? *Brain Res. Rev.*, 1997, *23*, 219-236.
- [15] *Kudrin, A.V.*: Trace elements in regulation of NF- κ B activity. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 2000, *14*, 129-142.
- [16] *Thompson J.E., Phillips R.J., Erdjument-Bromage H. et al.*: I κ B-regulates the persistent response in a biphasic activation of NF- κ B. *Cell*, 1997, *91*, 299-302.
- [17] *Satake H., Suzuki K., Aoki T. et al.*: Cupric ion blocks NF- κ B activation through inhibiting signal-induced phosphorylation of I κ B. *Biochem Biophys. Res. Commun.*, 1995, *216*, 568-573.
- [18] *Li J.J., Oberlay L.W., Fan M. et al.*: Inhibition of AP-1 and NF- κ B by manganese-containing superoxid dismutase in human breast cancer cells. *FASEB J.*, 1998, *12*, 1713-1723.
- [19] *Fukada T., Yamasaki S., Nishida K. et al.*: Zinc homeostasis and signaling in health and diseases. *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2011, *16*, 1123-1134.
- [20] *Murakami M., Hirano T.*: Intracellular zinc homeostasis and zinc signaling. *Cancer Sci.*, 2008, *99*, 1515–1522.

- [21] *Yamasaki, S., Sakata-Sogawa, K., Hasegawa, A. et al.*: Zinc is a novel intracellular second messenger. *J. Cell Biol.*, 2007, *177*, 637-645.
- [22] *Lakatos, B., Balla, J., Vinkler, P. et al.*: Az esszenciális makrofémionok szerepe az emberi szervezet működésében. *Orv. Hetil.*, 2006, *147*, 925-930.
- [23] *Bootman M.D.*: Calcium signaling. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2012, *4*, 1-2.
- [24] *Spitzer N.C.*: Calcium: first messenger. *Nature Neurosci.*, 2008, *11*, 243-244.
- [25] *Carafoli E.*: Calcium- a universal carrier of biological signals. *FEBS J.*, 2005, *272*, 1072-1089.
- [26] *Calphan D.E.*: Calcium signaling. *Cell*, 2007, *131*, 1047-1058.
- [27] *Gopalakrishna, R., Jaken, S.*: Protein kinase C signaling and oxidative stress. *Free Rad. Biol. Med.*, 2000, *28*, 1349-1361.
- [28] *Kyriakis, J.M., Avruch, J.*: Mammalian mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways activated by stress and inflammation. *Physiol. Rev.*, 2001, *81*, 806-859.
- [29] *Chang, L., Karin, M.*: Mammalian MAP kinase signalling cascades. *Nature*, 2001, *410*, 37-40.
- [30] *Dolmetsch, R.E., Lewism, R.S., Goodnow, C.C. és mtsa*: Differential activation of transcription factors induced by Ca²⁺ response amplitude and duration. *Nature*, 1997, *386*, 855-858.
- [31] *Lumley, M., Hart, D.J., Cooper, M.A. et al.*: A biophysical characterisation of factors controlling dimerisation and selectivity in the NF-κB and NFAT families. *J. Mol. Biol.*, 2004, *339*, 1059-1075.
- [32] *Shaulin, E., Karin, M.*: AP-1 as a regulator of cell life and death. *Nature Cell Biol.*, 2002, *4*, E131-E136.
- [33] *Lee, J. C., Laydon, J.T., McDonnell, P.C. et al.*: A protein kinase involved in the regulation of inflammatory cytokine biosynthesis. *Nature*, 1994, *372*, 739-746.
- [34] *Bernardini, D., Nasulewic, A., Mazur, A. et al.*: Magnesium and microvascular endothelial cells: a role in inflammation and angiogenesis. *Front Biosci.*, 2005, *1*, 1177-1182.
- [35] *Szentmihályi, K., May, Z., Kocsis, I. et al.*: Magnesium supplementation and microelement homeostasis. *Eur. Chem. Bull.*, 2012, *1*, 307-310.
- [36] *Tani, T., Ayuzawa, R., Takagi, T. Et al.*: Angiotensin II bi-directionally regulates cyclooxygenase-2 expression in intestinal epithelial cells. *Mol. Cell. Biochem.*, 2008, *315*, 1185-1193.
- [37] *Portanova, J.P., Zhang, Y., Anderson, G.D. et al.*: Selective neutralization of prostaglandin E2 blocks inflammation, hyperalgesia, and interleukin 6 production in vivo. *JEM*, 1996, *184*, 883-891
- [38] *Blázovics, A., Lugasi, A., Hagymási, K. et al.*: Natural antioxidants and tissue regeneration: Curative effect and reaction mechanism. In: *Phytochemistry and Pharmacology II.*, Majumdar, D.K., Govil, J.N., Sigh, E. (eds.), SciTech Publishing Llc, Texas, 2003, Chapter 8, 107-148.