Modelowanie molekularne białka β-amyloidu ze szczególnym uwzględnieniem jego roli w rodnikowych procesach redox towarzyszących chorobie Alzheimera

I. Zarys stanu wiedzy dotyczącej molekularnych przyczyn choroby Alzheimera i roli białka β-amyloidu w jej patogenezie.

Choroba Alzheimera (AD, Alzheimer's disease) jest jednym z głównych powodów demencji starczej. Ocenia się, że u około piętnastu procent osób powyżej sześćdziesiątego piątego roku życia, które cierpią z powodu demencji, około połowa przypadków chorobowych jest związana z AD. Przy czym, ogólny procent przypadków demencji podwaja się wraz z wiekiem mniej więcej co dwadzieścia lat.¹

Zgodnie z obecnym stanem wiedzy, kluczowym dla patogenezy AD jest powstawanie i pozakomórkowa agregacja białka β -amyloidu (β AP)² (polipeptydu o masie rzędu 4-4,5 kDa³) której towarzyszy podwyższona ilość β AP obserwowana we wszystkich dziedziczonych formach choroby. Agregacja β AP w rejonach mózgu szczególnie podatnych na procesy neurodegeneracyjne jest jednym z podstawowych kryteriów diagnostycznych tej choroby. Przeważająca liczba badań wskazujących na fakt, że β AP jest toksyczny wobec neuronów i klonowanych kultur linii komórkowych,⁴⁻⁶ prowadzi do szeroko podzielanego przekonania o szczególnej roli β AP w patogenezie AD.⁷

Sekwencje i konformacje fragmentów β*AP obecne w patogenezie AD:* Peptyd βAP1-42 (sekwencja w kodzie jednoliterowym: DAEFRH₆DSGYEVH₁₃H₁₄QKLVFFAEDVG₂₅SNKG-A₃₀IIGL*M*₃₅VGGV₃₉V₄₀IA₄₂) został zidentyfikowany jako główny składnik złogów podczas gdy fragment βAP1-40 jest główną sekwencją cyrkulującą w płynie mózgowo-rdzeniowym.^{8,9} Inne fragmenty sekwencji βAP25-35 oraz βAP31-35, dla których stwierdzono zdolności do tworzenia wolnych rodników/ROS i/lub neurotoksyczność *in vitro*,¹⁰ okazały się być mniej znaczące *in vivo*. Badania strukturalne βAP1-40 i βAP1-42 w układach micelarnych metodą 2D-NMR/MD,^{11,12} pokazały, że rodzimy βAP pomiędzy resztami aminokwasowymi 1-14 i 37-40(42) ma strukturę nieuporządkowaną, posiada też dwa odcinki α-helikalne 15-24 i 28-36 rozdzielone przez zagięcie około reszt 25-27.^{11,13} Stwierdzono ponadto, że utlenienie Met₃₅ do sulfotlenku w βAP1-40 zaburza strukturę C-końcowej helisy.¹⁴ Podobne badania strukturalne wykonane dla N-końcowego fragmentu peptydu βAP1-28 w rozcieńczonym roztworze wodnym (<300 μM, pH 5.6)¹⁵ pokazały kompletny brak helikalności, która pojawia się dopiero po przejściu do innych rozpuszczalników.¹⁶⁻¹⁸ Co wielce znamienne, wprowadzenie kationów Cu²⁺ i Zn²⁺ do ujemnie naładowanego środowiska lipidowego indukuje w βAP1-28 i β AP1-42 zmiany konformacyjne od β -kartki do α -helisy, którym towarzyszą oligomeryzacja peptydu i pojawienie się zdolności do przenikania przez membrany.¹⁹

Postulowane przyczyny neurotoksyczności βAP : (i) oddziaływanie z receptorami powierzchniowymi komórek²⁰ lub substancja P receptora NK-1²¹ (ii) uszkodzenie membran komórkowych^{22,23} i/lub tworzenie kanałów jonowych,^{24,25} zwiazane z tym (iii) naruszenie homeostazy jonowej komórki,^{6,26} (iv) tworzenie wolnych rodników (FR, free radicals) i/lub reaktywnych form tlenu (ROS, reactive oxygen species²⁷), prowadzace do utleniania lipidów i białek.10 20,26,28-39 Ta ostatnia hipoteza wydaje się być bardzo racjonalna gdyż mózg chorego na AD charakteryzuje się rozległym stresem oksydacyjnym.^{7,34,40-44} Jakkolwiek nie opracowano jeszcze szczegółowego mechanizmu chemicznego zależnego od BAP powstawania wolnych rodników i reaktywnych form tlenu,²⁸ to przedstawiono dowody na "spontaniczne" utlenianie i fragmentację BAP1-40 roztworze buforowym z jednoczesnym powstawaniem wolnych rodników.³⁰ W istocie, zależne od β AP powstawanie *FR/ROS* zostało zidentyfikowane jako potencjalnie znacząca droga patologii AD gdyż, przynajmniej częściowo, <u>neurotoksyczność βAP wydaje się korelować ze zdolnością βAP do red</u>ukcji Cu^{II} i tworzenia FR.³⁵ Ostatnio odkryto silna tendencję rodzimego βAP do redukcji kompleksowanej przez peptyd Cu^{II.35} Co ważne, ani skrócona na C-końcu sekwencja βAP1-28, ani skrócona na N-końcu sekwencja βAP25-35 nie redukuja Cu^{II}. Dane te zinterpretowano postulując, że Cu^{II} jest związana przez reszty His na N-końcu peptydu podczas gdy elektron redukujący Cu^{II} pochodzi z C-końcowej reszty Met.^{35,45,46} Zgodny z tą interpretacją jest brak redukcji Cu^{II} przez βAP1-42 podstawiony w pozycji 35 sulfotlenkiem metioniny (MetO) lub Nle³⁵

Różnica pomiędzy $E_{Cu^{1/H}\beta AP}^{0} = 0.5 - 0.55 \text{ V}^{46}$ a potencjałem anodowym utleniania Met ~1.5 V⁴⁷ wynosi około 1.0 V. W normalnych warunkach powinno to zapewnić przesunięcie równowagi reakcji 1 w lewą stronę.

$$MetS + Cu^{II} \qquad \stackrel{k_1}{\longleftarrow} \qquad MetS^{\bullet +} + Cu^{I} \qquad (1)$$

Z drugiej jednak strony, obydwa produkty reakcji, $MetS^{\bullet+}$ i Cu^{I} , mogą być wydajnie usuwane z równowagi 1. W rezultacie równowaga 1 może być przesunięta w prawo, podobnie jak to ma miejsce np. podczas utleniania p-ksylenu przez Ce^{IV} gdzie takie niekorzystne termodynamicznie przeniesienia elektronu napędzane jest przez następującą po nim silnie egzoenergetyczną reakcję deprotonacji prowadzącą do rodnika 4-metylobenzylowego.⁴⁸

Zależne od obecności O₂ powstawanie H₂O₂ podczas inkubacji β AP1-42⁴⁶ sugeruje że Cu^I jest usuwane z równowagi 1, najprawdopodobniej przez tworzenie kompleksów Cu^{II}/ponadtlenkowych (reakcja 2), które są znanymi produktami pośrednimi w wielu reakcjach Cu^I/O₂.⁴⁹⁻⁵³

$$Cu^{I}$$
 + O_2 $\stackrel{k_2}{\underset{k_2}{\longleftarrow}}$ $Cu^{II}...O_2^{\bullet}$ (2)

Istnieje wiele przyczyn które mogą wpływać na równowagę 1 wspierając powstawanie MetS^{•+}. W ogólności procesy redox w tioeterach organicznych przebiegają z udziałem grup sąsiadujących kinetycznie i termodynamicznie stabilizujących kationorodnik tioeterowy (jak np. MetS^{•+}) poprzez tworzenie kompleksów typu kationorodnik–nukleofil.⁵⁴⁻⁵⁷ Można to przedstawić ogólną reakcją 3, w której X reprezentuje heteroatomy S, Se, Te, O, N, P, Cl, Br, i I (L = ligand organiczny, m = 0-2; n = 0,1).

$$R_2S^{+\bullet} + (L_mX)^{n-} \stackrel{k_3}{\underset{k_3}{\longleftarrow}} [R_2S-XL_m]^{(1-n)+}$$
(3)

W przypadku Met i jej kationorodnika, MetS^{•+}, takie oddziaływanie może obniżać potencjał redukcji zwiększając k_1 i odpowiednio zmniejszając $k_{.1}$. Jedynym nukleofilem w bezpośrednim otoczeniu Met₃₅ w β AP jest wiązanie peptydowe. Ostatnio przedstawiliśmy dowody eksperymentalne oddziaływania pomiędzy kationorodnikiem tioeterowym a wiązaniem peptydowym podczas jedno-elektronowego utleniania Met w modelowym amidzie *N*-acetylmetioniny,⁵⁸ potwierdzające potencjalną rolę tego rodzaju mechanizm we wspomaganiu utleniania Met w β AP. W kilku przypadkach pokazano, iż podobne wiązania mogą promować jedno-elektronowe utlenianie związków modelowych,⁵⁹ stąd przypuszczamy że podobny mechanizm może towarzyszyć utlenianiu β AP.

Opierając się na rezultatach badań w modelowych peptydach postawiliśmy hipotezę, że jedno-elektronowe utlenianie Met₃₅ w β AP jest ułatwiane przez efekt grupy sąsiadującej, gdyż w α -helikalnym C-końcowym fragmencie β AP Ile₃₁ jest położona bardzo blisko Met₃₅^A i dzięki tworzeniu wiązania trójelektronowego (S:O) może stabilizować powstający w procesie jedno-elektronowego utleniania Met₃₅ kationorodnik Met(S^{•+}).

Ponieważ, bezpośrednia detekcja eksperymentalna powstawania wiązania (S-O) w βAP z użyciem czasowo-rodzielczej spektroskopii jest utrudniona ze względu na niewielką rozpuszczalność peptydu, hipoteza ta została przez nas, przynajmniej częściowo,

^A Średnia odległość S-O pomiędzy Met₃₅ i Ile₃₁-C=O w optymalizowanych strukturach, wynosząca ~3.6 Å, ¹³ jest bliska sumie promieni van der Waalsa tych dwu atomów ~3.3 Å.⁶⁸

zweryfikowana z użyciem metod modelowania molekularnego. Modelowanie pokazało, że dzięki specyficznym własnościom strukturalnym fragment βAP26-40, reprezentatywny dla rodzimego βAP1-42, przejawia większą tendencję do tworzenia wiązania (S-O) pomiędzy Ile₃₁C=O i Met₃₅ niż modelowe βAP26-36, βAP26-40(Ile₃₁Pro), czy peptyd o odwróconej sekwencji βAP40-26.⁶⁰

II. Założenia projektu

Cel projektu: Celem proponowanego projektu jest zdefiniowanie parametrów odniesienia dla eksperymentalnego badania procesu transferu elektronu Met₃₅(S) \rightarrow Cu^{II} - hipotetycznego procesu inicjacji przemian rodnikowych w β AP. Wyniki modelowania w swoim założeniu powinny być skonfrontowane z rezultatami planowanych eksperymentów radiolizy impulsowej i EPR dla wybranych fragmentów β AP w obecności i braku kationów miedzi w układzie. Modelowania winno obejmować charakteryzację centrów redox potencjalnego donora elektronu tj. wewnątrzcząsteczkowego kompleksu β AP{Met₃₅S^{...}Ile₃₁C=O} (A1) i jego utlenionej formy β AP{(Met₃₅(S⁺⁺)^{...}Ile₃₁C=O)} (A2), akceptora elektronu tj. Cu^{II}/Cu^I kompleksowanej przez β AP w otoczeniu reszt aminokwasowych His₁₃ i His₁₄ (B1) lub His₆ (B2) oraz zaproponowanie drogi transferu elektronu pomiędzy centrami redox.

Literatura cytowana

1) Evans, J. New paths to Alzheimer's drugs. Chem. Br. 37: 47-51.; 2001.

- Knowles, R.B.; Gomez-Isla, T.; Hyman, B.T. Aβ associated neutropil changes: correlation with neuronal loss and dementia. J.Neuropathol.Exp.Neurol. 57: 1122-1130.; 1998.
- 3) Naslund, J.; Haroutunian, V.; Mosh, R.; Davis, K.L.; Davis, P.; Greengard, P.; Buxbaum, J.D. Correlation between elevated levels of amyloid beta-peptide in the brain and cognitive decline. *JAMA* **283**: 1571-1577.; 2000.
- 4) Pike,C.J.; Walencewicz-Wasserman,A.J.; Glabe,C.G.; Cotman,C.W. Aggregation related toxicity of synthetic β–amyloid protein in hippocampal cultures. *Eur.J.Pharmacol.* **207**: 367-368.; 1991.
- 5) Yankner, B.A.; Duffy, L.K.; Kirschner, D.A. Neurotrophic and neurotoxic effects of amyloid-β protein: reversal by tachykinin neuropeptides. *Science* **250**: 279-282.; 1990.
- 6) Mattson, M.P. Cellular action of beta-amyloid precursor protein and its soluble and fibrillogenic derivatives. *Physiol.Rev.* **77**: 1081-1082.; 1997.
- 7) Selkoe, D.J. Amyloid beta-protein and the genetics of Alzheimer's disease. J.Biol. Chem. 271: 18295-18298.; 1996.
- Haass,C.; Koo,E.H.; Mellon,A.; Hung,A.Y.; Selkoe,D.J. Targeting of cell-surface beta-amyloid precursor protein to lysosomes: alternative processing into amyloid-bearing fragments. *Nature* 357: 500-503.; 1992.
- 9) Seubert, P.; Vigo-Pelfrey, C.; Esch, F.; Lee, M.; Dovey, H.; Davis, D.; Sinha, S.; Schlossmacher, M.; Whaley, J.; Swindlehurst, C.; . Isolation and quantification of soluble Alzheimer's beta-peptide from biological fluids. *Nature* **359**: 325-327.; 1992.
- Butterfield, A.D. b-Amyloid-associated free radical oxidative stress and neurotoxicity: implications for Alzheimer's disease. Chem. Res. Toxicol. 10: 495-506.; 1997.

- Shao,H.; Jao,S.; Ma,K.; Zagorski,M.G. Solution structures of micelle-bound amyloid β-(1-40) and β-(1-42) peptides of Alzheimer's disease. J.Mol.Biol. 285: 755-773.; 1999.
- Sticht, H.; Bayer, P.; Willbold, D.; Dames, S.; Hilbich, C.; Beyreuther, K.; Frank, R.W.; Rosch, P. Structure of amyloid A4-(1-40)peptide of Alzheimer's disease. *Eur.J.Biochem.* 233: 293-298.; 1995.
- 13) Coles, M.; Bicknell, W.; Watson, A.A.; Fairlie, D.P.; Craik, D.J. Solution structure of amyloid beta-peptide(1-40) in a water-micelle environment. Is the membrane-spanning domain where we think it is? *Biochemistry* 37: 11064-11077.; 1998.
- 14) Watson, A.A.; Fairlie, D.P.; Craik, D.J. Solution structure of methionine-oxidized amyloid beta-peptide (1-40). Does oxidation affect conformational switching? *Biochemistry* **37**: 12700-12706.; 1998.
- 15) Lee,J.P.; Stimson,E.R.; Ghilardi,J.R.; Mantyh,P.W.; Lu,Y.A.; Felix,A.M.; Llanos,W.; Behbin,A.; Cummings,M.; Van Criekinge,M.; Timms,A.; Maggio,J.E. ¹H NMR of Aβ -amyloid peptide congeners in water solutio. Conformational cannges correlate with plaque competance. *Biochemistry* **34**: 5191-5200.; 1995.
- 16) Sorimachi,K.; Craik,D.J. Structure determination of extracellural fragments of amyloid proteins involved in Alzheimer's disease and Duch-type hereditary cerebral haemorrhage with amylosis. *Eur.J.Biochem.* 219: 237-251.; 1994.
- Talafous,J.; Marcinowski,K.J.; Klopman,G.; Zagorski,M.G. Solution structure of residues 1-28 of the amyloid β-peptide. *Biochemistry* 33: 7788-7796.; 1994.
- 18) Zagorski,M.G.; Barrow,C.J. NMR studies of amyloid β-peptides: Proton assignments, secondary structure, and mechanism of an αhelical-β-sheet conversion for a homologous, 28-residue, N-terminal fragment. J.Biol.Chem. 269: 627-632.; 1992.
- 19) Curtain,C.C.; Ali,F.; Volitakis,I.; Cherny,R.A.; Norton,R.S.; Beyreuther,K.; Barrow,C.J.; Masters,C.L.; Bush,A.I.; Barnham,K.J. Alzheimer's disease amyloid-beta binds copper and zinc to generate an allosterically ordered membrane-penetrating structure containing superoxide dismutase-like subunits. *J.Biol.Chem.* 276: 20466-20473.; 2001.
- 20) Yan,S.D.; Chen,X.; Fu,J.; Chen,M.; Zhu,H.; Roher,A.; Slattery,T.; Zhao,L.; Nagashima,M.; Morser,J.; Migheli,A.; Nawroth,P.; Stern,D.; Schmidt,A.M. RAGE and amyloid-beta peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* **382**: 685-691.; 1996.
- 21) Shimohigashi, Y.; Matsumoto, H.; Takano, Y.; Saito, R.; Iwata, T.; Kamiya, H.; Ohno, M. Receptor-mediated specific biological activity of a beta-amyloid protein fragment for NK-1 substance P receptors. *Biochem.Biophys.Res.Commun.* **193**: 624-630.; 1993.
- 22) McLaurin, J.; Chakrabartty, A. Membrane disruption by Alzheimer beta-amyloid peptides mediated through specific binding to either phospholipids or gangliosides. Implications for neurotoxicity. J.Biol. Chem. 271: 26482-26489.; 1996.
- 23) Buchet, R.; Pikula, S. Alzheimer's disease: its origin at the membrane, evidence and questions. Acta Biochim. Pol. 47: 725-733.; 2000.
- 24) Durell,S.R.; Guy,H.R.; Arispe,N.; Rojas,E.; Pollard,H.B. Theoretical models of the ion channel structure of amyloid beta-protein. *Biophys.J.* 67: 2137-2145.; 1994.
- 25) Dworakowska, B.; Dolowy, K. Ion channels-related diseases. Acta Biochim. Pol. 47: 685-703.; 2000.
- 26) Hensley,K.; Butterfield,D.A.; Mattson,M.; Aksenova,M.; Harris,M.; Wu,J.F.; Floyd,R.; Carney,J. A model for beta-amyloid aggregation and neurotoxicity based on the free radical generating capacity of the peptide: implications of "molecular shrapnel" for Alzheimer's disease. *Proc. West Pharmacol.Soc.* 38: 113-120.; 1995.
- 27) Bartosz, G. Druga twarz tlenu. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN; 1995.
- 28) Butterfield,D.A.; Hensley,K.; Harris,M.; Mattson,M.; Carney,J. beta-Amyloid peptide free radical fragments initiate synaptosomal lipoperoxidation in a sequence-specific fashion: implications to Alzheimer's disease. *Biochem.Biophys.Res.Commun.* 200: 710-715.; 1994.
- 29) Butterfield, D.A.; Martin, L.; Carney, J.M.; Hensley, K. A beta (25-35) peptide displays H2O2-like reactivity towards aqueous Fe2+, nitroxide spin probes, and synaptosomal membrane proteins. *Life Sci.* **58**: 217-228.; 1996.
- 30) Hensley,K.; Carney,J.M.; Mattson,M.P.; Aksenova,M.; Harris,M.; Wu,J.F.; Floyd,R.A.; Butterfield,D.A. A model for beta-amyloid aggregation and neurotoxicity based on free radical generation by the peptide: relevance to Alzheimer disease. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 91: 3270-3274.; 1994.
- Hensley, K.; Aksenova, M.; Carney, J.M.; Harris, M.; Butterfield, D.A. Amyloid beta-peptide spin trapping. II: Evidence for decomposition of the PBN spin adduct. *Neuroreport* 6: 493-496.; 1995.
- 32) Harris, M.E.; Hensley, K.; Butterfield, D.A.; Leedle, R.A.; Carney, J.M. Direct evidence of oxidative injury produced by the Alzheimer's beta- amyloid peptide (1-40) in cultured hippocampal neurons. *Exp. Neurol.* **131**: 193-202.; 1995.
- 33) Smith, C.D.; Carney, J.M.; Starke-Reed, P.E.; Oliver, C.N.; Stadtman, E.R.; Floyd, R.A.; Markesbery, W.R. Excess brain protein

oxidation and enzyme dysfunction in normal aging and in Alzheimer disease. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 88: 10540-10543.; 1991.

- 34) Varadarajan,S.; Yatin,S.; Aksenova,M.; Butterfield,D.A. Review: Alzheimer's amyloid beta-peptide-associated free radical oxidative stress and neurotoxicity. J.Struct.Biol. 130: 184-208.; 2000.
- 35) Varadarajan,S.; Kanski,J.; Aksenova,M.; Lauderback,C.; Butterfield,D.A. Different mechanisms of oxidative stress and neurotoxicity for alzheimer's abeta(1-42) and abeta(25-35). J.Am. Chem. Soc. 123: 5625-5631.; 2001.
- 36) Rottkamp,C.A.; Raina,A.K.; Zhu,X.; Gaier,E.; Bush,A.I.; Atwood,C.S.; Chevion,M.; Perry,G.; Smith,M.A. Redox-active iron mediates amyloid-beta toxicity. *Free Radic.Biol.Med.* 30: 447-450.; 2001.
- 37) Rottkamp,C.A.; Nunomura,A.; Raina,A.K.; Sayre,L.M.; Perry,G.; Smith,M.A. Oxidative stress, antioxidants, and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis.Assoc.Disord.* 14 Suppl 1: S62-S66; 2000.
- Smith,C.D.; Carney,J.M.; Tatsumo,T.; Stadtman,E.R.; Floyd,R.A.; Markesbery,W.R. Protein oxidation in aging brain. Ann.N.Y.Acad.Sci. 663: 110-119.; 1992.
- 39) Smith,M.A.; Rottkamp,C.A.; Nunomura,A.; Raina,A.K.; Perry,G. Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biochim.Biophys.Acta* 1502: 139-144.; 2000.
- 40) Flitter, W.; Rowley, D.A.; Halliwell, B. Superoxide-dependent formation of hydroxyl radicals in the presence of iron salts. What is the physiological iron chelator? *FEBS Lett.* **158**: 310-312.; 1983.
- 41) Riley, P.A. Free Radicals in Biology: Oxidative Stress and the Effects of Ionizing radiation. Int. J. Radiat. Biol. 65: 27-33.; 1994.
- 42) Stadtman, E.R. Metal ion-catalyzed oxidation of proteins: Biochemical mechanism and biological consequences. *Free Radical Biol.Med.* **9**: 315-325.; 1990.
- 43) Markesbery, W.R. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. Free Radic.Biol.Med. 23: 134-147.; 1997.
- 44) Sayre,L.M.; Zagorski,M.G.; Surewicz,W.K.; Krafft,G.A.; Perry,G. Mechanisms of neurotoxicity associated with amyloid beta deposition and the role of free radicals in the pathogenesis of Alzheimer's disease: a critical appraisal. *Chem.Res.Toxicol.* 10: 518-526.; 1997.
- 45) Rauk,A.; Armstrong,D.A.; Fairlie,D.P. Is oxidative damage by b-amyloid and prion peptides mediated by hydrogen atom transfer from glycine a-carbon to methionine sulfur within b-sheets? *J.Am.Chem.Soc.* **122**: 9761-9767.; 2000.
- 46) Huang,X.; Cuajungco,M.P.; Atwood,C.S.; Hartshorn,M.A.; Tyndall,J.D.; Hanson,G.R.; Stokes,K.C.; Leopold,M.; Multhaup,G.; Goldstein,L.E.; Scarpa,R.C.; Saunders,A.J.; Lim,J.; Moir,R.D.; Glabe,C.; Bowden,E.F.; Masters,C.L.; Fairlie,D.P.; Tanzi,R.E.; Bush,A.I. Cu(II) potentiation of alzheimer abeta neurotoxicity. Correlation with cell-free hydrogen peroxide production and metal reduction. *J.Biol.Chem.* **274**: 37111-37116.; 1999.
- 47) Sanaullah; Wilson,S.; Glass,R.S. The effect of pH and complexation of amino acid functionality on the redox chemistry of methionine and X-ray structure of [Co(en)₂(L-Met)](ClO₄)₂.H₂O. J.Inorg.Biochem. 55: 87-99.; 1994.
- 48) Baciocchi,E.; Rol,C.; Mandolini,L. Changeover from rate-determining electron transfer to rate-determining proton transfer in the oxidation of alkyl aromatic compounds by ceric ammonium nitrate. J.Am. Chem. Soc. 102: 7597-7598.; 1980.
- 49) Fox,S.; Karlin,K.D.In Dioxygen reactivity in copper proteins and complexes. In: Selverstone Valentine,J., Foote,C.S., Greenberg,A., Liebman,J.F., Eds.; Active oxygen in biochemistry, Glasgow: Blackie Academic & Professional. 1995:
- 50) Kitajima, N.; Moro-oka, Y. Copper-dioxygen complexes. Inorganic and bioinorganic perspectives. Chem. Rev. 94: 737-757.; 1994.
- Ho,R.Y.N.; Liebman,J.F.; Selverstone Valentine,J.In Biological reactions of dioxygen: an introduction. In: Selverstone Valentine,J., Foote,C.S., Greenberg,A., Liebman,J.F., Eds.; *Active oxygen in biochemistry*, Glasgow: Blackie Academic & Professional. 1995:pp 1-36.
- Zuberbühler, A.D.In Kinetics and mechanism of Cu¹/O₂ reactions. In: Karlin, K.D., Tyeklar, Z., Eds.; *Bioinorganic chemistry of copper*, New York, London: Chapman & Hall. 1993:pp 264-276.
- 53) Solomon, E.I.; Hemming, B.L.; Root, D.E.In Electronic structures of active sites in copper proteins: coupled binuclear and trinuclear cluster sites. In: Karlin, K.D., Tyeklar, Z., Eds.; *Bioinorganic chemistry of copper*, New York, London: Chapman & Hall. 1993:pp 3-20.
- 54) Asmus,K.-D. Stabilization of oxidized sulfur centers inorganic sulfides. radical cations and odd-electron sulfur-sulfur bonds. *Acc.Chem.Res.* **12**: 436-442.; 1979.
- 55) Pogocki,D.; Schöneich,C. Computational characterization of sulfur-oxygen bonded sulfuranyl radicals derived from alkyl- and (carboxyalkyl)thiopropionic acids: Evidence for σ^* -type radicals. *J.Org.Chem.* **67**: 1526-1535.; 2002.

Opis projektu, Dariusz Pogocki

- 56) Steffen,L.K.; Glass,R.S.; Sabahi,M.; Wilson,G.S.; Schöneich,C.; Mahling,S.; Asmus,K.-D. OH radical induced decarboxylation of amino acids. Decarboxylation vs bond formation in radical intermediates. J.Am. Chem.Soc. 113: 2141-2145.; 1991.
- 57) Bobrowski,K.; Hug,G.L.; Marciniak,B.; Miller,B.L.; Schöneich,C. Mechanism of one-electron oxidation of β-, γ-, and δhydroxyalkyl sulfides. Catalysis through intramolecular proton transfer and sulfur-oxygen bond formation. *J.Am. Chem. Soc.* **119**: 8000-8011.; 1997.
- Schöneich, C.; Pogocki, D.; Wisniowski, P.; Hug, G.; Bobrowski, K. Intramolecular sulfur-oxygen bond formation in radical cations of N-acetylmethionine amide. J.Am. Chem. Soc. 122: 10224-10225.; 2000.
- 59) Glass,R.S.In Neighboring group participation: general principles and application to sulfur-centered reactive species. In: Chatgilialoglu,C.A.K.D., Ed.; Sulfur-Centered Reactive Intermediates in Chemistry and Biology, New York: Plenum Press. 1990:
- Pogocki,D.; Schöneich,C. Redox properties of Met³⁵ in neurotoxic β-amyloid peptide. A molecular modeling study. *Chem.Res.Toxicol.* 2002.
- 61) Anonymous HyperChem[®] Computational Chemistry. Waterloo, Ontario, Canada: Hypercube Inc.; 1996.
- 62) Barone, V. In Chong, D.P., Ed.; Recent Advances in Density Functional Methods, Part I, Singapore: World Scientific Publ. Co. 1996:
- Barone, V.; Adamo, C.; Russo, N. Density functional theory: An effective theoretical tool for the study of s radicals. Int.J.Quantum.Chem. 52: 963-971.; 1994.
- 64) Dapprich, S.; Komáromi, I.; Byun, K.S.; Morokuma, K.; Frisch, M.J. Journal of Molecular Structure (Theochem) 461-462: 1-21.; 1999.
- 65) Beratan, D.N.; Onuchic, J.N.In Electron transfer. From model compounds to proteins. In: Bolton, J.R., Mataga, N., McLendon, G.L., Eds.; *Electron Transfer in Inorganic, Organic, and Biological Systems*, American Chemical Society. 1991:pp 71-90.
- 66) Beratan, D.N.; Betts, J.N.; Onuchic, J.N. Protein electron transfer rates set by the bridging secondary and tertiary structure. *Science* **252**: 1285-1288.; 1991.
- 67) Bobrowski,K.; Holcman,J.; Poznański,J.; Wierzchowski,K.L. Pulse radiolysis studies of intramolecular electron transfer in model peptides and proteins. 7. Trp - TyrO radical transformation in hen egg-white lysozyme. Effects of pH, temperature, Trp62 oxidation and inhibitor binding. *Biophys.Chem.* 63: 153-166.; 1997.
- 68) Bondi, A.J. Van der Waals volumes and radii. J. Phys. Chem. 68: 441-451.; 1964.