

A citokróm P450 szerepe az oxidatív stresszben

Tárgyszavak: citokróm P450, oxidatív stressz; reaktív oxigénvegyületek; szabad gyök.

A sejtekben és szövetekben végbemenő oxidatív stressz általában olyan helyzetre utal, amelyben túl sok szuperoxid és peroxid képződik, bár más reaktív oxigénvegyületek (ROS) – pl. hidroxil- és perhidroxilion – is keletkezhetnek (1. táblázat). Az oxigéntermelő gyökök és reaktív oxigénvegyületek termelése a sejtek glutation- és NADPH-szintjének csökkenéséhez vezet, amely pedig fontos szerepet játszik mint antioxidáns és redoxi pufferrendszer (2. táblázat). Tehát az oxidatív stressz a természetes védekező mechanizmusok – a ROS-képzés útján elért – megsemmisítésének tekinthető.

1. táblázat

Reaktív oxigénvegyületek

Oxigénvegyület	Védőmechanizmus
Szuperoxid, $O_2^{\cdot-}$	szuperoxid-dizmutáz (SOD)
Peroxid, O_2^{2-}	kataláz és glutation-peroxidáz
Hidroxilgyök, OH^{\cdot}	glutation (GSH)
Szingulett oxigén, O_2^{\cdot}	antioxidánsok: pl. β -karotin (A-vitamin)
Peroxigyök, RO_2^{\cdot}	antioxidánsok: pl. E-vitamin és C-vitamin
Alkoxigyök, RO^{\cdot}	gyökkioltók: pl. α -tokoferol (E-vitamin), aszkorbát (C-vitamin)

2. táblázat

Másodlagos védőrendszerek ROS ellen

Enzim	Reakció
Szuperoxid-dizmutáz (SOD)	$2O_2^{\cdot-} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$
Kataláz	$2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$
Glutation-peroxidáz (GPX)	$2GSH + H_2O_2 + 2H^+ \rightarrow GSSG + 2H_2O$

Számos elfajulásos kórforma (3. táblázat) függ össze az oxidatív stresszel (pl. különféle ráktípusok, reumatoid arthritis, isémia, AIDS, korai öregedés) járó túlzott ROS-termelés következtében. Azonban különböző védekezési mechanizmusok léteznek a ROS ellen (pl. szuperoxid-dizmutáz – SOD –, kataláz, glutation-peroxidáz – GPX), amelyek szabad glutationt (GSH) termelnek.

3. táblázat

Oxidatív stresszel és ROS-sal összefüggő kóros állapotok

Autoimmun betegségek
Parkinson-kór
Sclerosis multiplex
Érelmeszesedés
Rák
Emfizéma (kötőszöveti gázgyülem)
Izomsorvadás
Sarlósejtes anémia
Reumás ízületi gyulladás
Malária

Az oxidatív stressz mechanizmusának, a reaktív oxigénvegyületek kulcsszerepének és a vas redoxi sajátságainak megértése szempontjából tanulmányozni kell azokat az elektronállapotokat, amelyekben a dioxigén-molekula létezhet, valamint az aktiválódást kiváltó módokat.

Oxigén és reaktív oxigénvegyületek (ROS)

Az oxigén igen gyakori elem az emberi testben (és más, aerob szervezetekben), a Földön és általában a világmindenségben. Rendszerint elemi állapotban fordul elő – amely energetikailag igen stabil – vagy kémiaiilag kötve (H_2O) és anionos alakban (hidroxid, karbonát, nitrát, szulfát), amelyek sok kőzetben és ásványban található. Biológiai rendszerekben az oxigén fehérjékben, nukleinsavakban, lipidekben, valamint sok, kis, kovalens szerves molekulában (szteroid hormonok, prosztaglandinok, zsírsavak, nukleinsavak, aminosavak, szénhidrátok) fordul elő. Az oxigén O_2 alakjában található a légkörben (kb. 20%-ban), de ha 1% alá csökken a koncentrációja (több mint 2000 millió évvel ezelőtt), anaerob életmód alakul ki. Azonban világos, hogy a szabad légköri oxigén nélkülözhetetlen az aerob élethez, ahol a globinfehérjék oxigénhordozóként működnek (mioglobin és hemoglobin), mivel megkötik a dioxigént a hem vasközpontjához, mert igen nagy az oxigénkötő affinitásuk. Bár az oxigén általában kémiaiilag reaktív elemnek tekinthető, a dioxigén-molekula viszonylag inert. Ennek oka a dioxigénkötés nagyfokú stabilitása (497 kJ/mol), valamint az oxigénmolekula szokatlan elektronszerkezete.

A molekuláris oxigén triplett alapállapotban van, mivel a molekulának két páratlan elektronja van. Ez az állapot a spinkvantumszám képletéből ($2S + 1$) adódik, ahol $S = 1/2$ mindegyik páratlan elektrorra vonatkozóan. A képlet alkalmazása az egész spinállapotra nézve 3-as értéket eredményez, mivel a teljes $S = 1(1/2+1/2)$. Kimutatható, hogy a kétatomos oxigén biradikális típus – $\dot{O}-\dot{O}$ –, ahol a két páratlan elektron két π^* kötésátló molekulaorbitálon helyezkedik el. Ez megfelel a párhuzamos elektronspinek energetikai preferenciájának degenerált orbitálokban, és fokozza az oxigén paramágneses jellegét. A szerves molekulák túlnyomó többsége szingulett állapotban van, mivel nem tartalmaznak páratlan elektront ($S = 0$, így $2S + 1 = 1$), mert az összes elektronjuk páros a molekulaorbitálokban. A triplett és szingulett molekulák reakciói energetikailag kedvezőtlenek, így a molekuláris dioxid alapállapotban kémiaiailag inert, szerves vegyületek tekintetében. Ez igen kívánatos helyzet a légzéshez oxigént igénylő szervezetek szempontjából, mert nélkülözhetetlen ahhoz, hogy a komplex életformák anyagcseréjükhöz hasznosíthassák az oxidatív tulajdonságokat. A vas igen fontos az oxigénaktiváláshoz, eltekintve az oxigéntoxicitástól, ha aktív állapotban van.

Ha az oxigén aktiválódik, elektronok adódnak a kétatomos molekulához, így megváltozik az általános elektronállapot, bár elektronátrendeződés folytán szingulett oxigén – az elem igen reaktív alakja – képződik. Azonban egy vagy két elektron hozzáadása a triplett dioxidhoz szuper-, illetve peroxidot eredményez (4. táblázat). Ezenkívül a peroxid kombinációja protonokkal H_2O_2 képződéséhez vezet, amely viszonylag instabil, és könnyen képez hidroxilgyököt szimmetrikus hasadás útján. Ezek a ROS-ok felelősek lehetnek a biológiai rendszerekben végbemenő oxidatív stresszért, amikor a természetes védekező mechanizmusok nem működnek.

4. táblázat

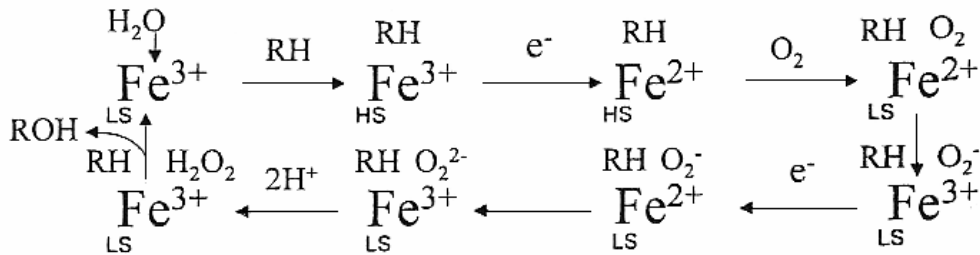
A dioxidvegyületek kötэшossza és kötési energiái

Vegyület	Kötэшossz (Å)	Kötési energia (kJ/mol)
Dioxid, O_2	1,21	497
Szuperoxid, O_2^-	1,26	276
Peroxid, O_2^{2-}	1,49	146

Vas és P450 szerepe az oxigénaktiválásban

A P450 reakció-körfolyamatban a vasatom (amely a hemcsoportban van jelen) kölcsönhatásba képes lépni dioxidéval, mivel mindkettő maximális spinállapotban van. A dioxid triplett alapállapotban és a vas Fe(III) redoxi

alakban van a szubsztrátkötés előtt, majd Fe(II)-vé redukálódik. Azonban nyugalmi állapotban a P450-ben levő ferri-ion főleg minimális spinhelyzetben van: maximális spinállapotba megy át a szubsztráttal való kölcsönhatást követően, amikor a hemrész deszolvatálódik (1. ábra).



1. ábra A P450 katalitikus ciklus

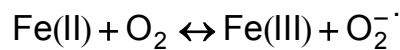
(RH = szubsztrátum; LS = minimális spinállapot; HS = maximális spinállapot)

A vas a periódusos táblázatban az átmeneti elemek csoportjába tartozik, tehát elektronszerkezete hat elektront tartalmaz a 3d alhéjon. Az atomos vas külső (vegyérték-) elektronjait a $3d^6 4s^2$ képlet fejezi ki, és ha elektronleadással pozitív ionokat képez, akkor a $4s^2$ elektronok könnyebben eltávolíthatók energetikai okokból. Tehát a Fe^{2+} vagy Fe(II) külső elektronkonfigurációját a $3d^6$, míg az Fe^{3+} vagy Fe(III) ionét a $3d^5$ fejezi ki. Ez a redoxi állapot viszonylag stabil, mivel egy félig betöltött d-héjat képvisel. A $3d^5$ redoxi állapot maximális spinnel rendelkezhet – öt páratlan elektronnal – és ez energetikailag kedvező a Fe^{3+} -ionok számára, gázállapotban. Azonban, ha a ferri-ion a P450 hemcsoportjához van kötve, akkor a vas inkább minimális spint mutat, ahol négy elektron két elektrópárt képez, és csak egy marad páratlan. Ennek egyik oka a ferriállapot maximális és minimális spinformáinak ionsugaraiban rejlik: a minimális spinforma ionsugara kisebb, mint a maximálisé. Másik tényező a hemvas kötésének mértéke, bár ez a két hatás összefügg.

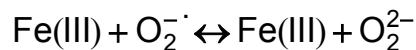
Nyugalmi állapotban a P450 főleg minimális spinállapotú ferri-iont (hem) tartalmaz, ahol hat ligandum van, amelyek négy nitrogént tartalmaznak a porfiringyűrűből, egy tiolátként egy ciszteinmaradékból és egy vízmolekulát a túlsó hemfelszínen. A ferri-ion leginkább minimális spinállapotban van (1. ábra) és a hemcsoport síkjában helyezkedik el, mivel ionsugara pontosan beleillik a porfiringyűrű közepén levő mélyedésbe. Ha egy szubsztrát az enzim aktív oldalához kötődik, akkor a vízmolekula kiszorul, és a ferri-ion spinállapota maximálissá alakul, miközben a vas kimozdul a porfirin síkjából, mert ionmérete megnövekedett. Valamilyen – eddig még nem tisztázott – módon a szubsztrátkötés, valamint a vas ionállapotának és a hem geometriájának változásai a

P450 enzim redukcióját indítják meg redoxipartnere (reduktáz flavoprotein) útján, emlősök mikroszómarendszerében.

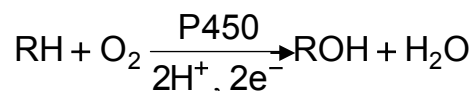
A redoxipotenciálok igen fontosak a redukciós folyamatban, mivel a szubsztrátkötés csökkenti a P450 Fe(III)/Fe(II) redoxipotenciálját, ami megkönnyíti a ferri ferrová való redukcióját (5. táblázat). Ez annak tulajdonítható, hogy a P450 nem tud könnyen redukálódni reduktáz hatására kötött szubsztrát hiányában, mert a vas redoxipotenciálja túl nagy. Ha már eljutott a ferroállapotba a P450 könnyen megköti a dioxigént, mivel az I_2 -nek nagy az affinitása ferro-hemoprotein iránt (pl. mioglobinnal, hemoglobinnal). Ez a komplex stabilizálódik egy elektronátviteli állapottal való rezonancia útján:



ahol a jobbra haladó reakciót elősegíti a szuperoxi-anion protonációja. Tehát a P450 katalitikus ciklusának kezdeti szakaszaiban aktiválta a dioxigén-molekulát szuperoxiddá úgy, hogy az oxigén csak egyetlen elektront veszít, amit az oxigén–oxigén kötés gyengülése kísér (4. táblázat). A P450 gyorsan képes megkötni az oxigént, mivel a vas és oxigén egyaránt spinmentes állapotban van, ezenkívül az oxigén elektronhiányos és a P450 redukált alakja képes átadni egy elektront a dioxigénnek, és a képződő szuperoxid reaktív oxigénvegyület. Azonban a P450 – ciklusának befejezése céljából – egy második redukción megy át, így a ferri-szuperoxid komplex ferro-szuperoxiddá alakul, amely könnyen képez ferri-peroxidot elektrontranszfer útján:



ahol a jobbra haladó reakciót ismét elősegíti a peroxid protonálása. A ferri-peroxid állapotban a P450 kémiai igen reaktív (a peroxid szingulett állapotban van) és könnyen oxidálja a szerves szubsztrátokat (RH):



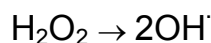
Így a teljes katalitikus ciklushoz két redukáló ekvivalens (két elektron vagy két proton) egymást követő bevitelére van szükség, amelyet a NADPH-függő FAD- és FMN-tartalmú reduktáz flavoprotein biztosít. A P450-rendszer szokatlan redoxi és katalitikus sajátságai a Fe^{2+}/Fe^{3+} redoxipotenciál és a spinállapot egyensúlyának szabályozásából és „finombeállításából” erednek, amely a szubsztrát hemkörnyezetbe való kötéséből származik. Az aktív hely mentén elhelyezkedő aminosav-maradékok részt vesznek a szubsztrát kötésében, míg az oxigén aktiválásában a tiolát-ciszteinnek van szerepe.

A P450 katalitikus ciklusban szereplő vegyületek redoxipotenciálja
(mikroszomális rendszer)

Vegyület	E° (mV)
NADP/NADPH	-324
FAD/FADH	-290
FMNH/FMNH ₂	-270
Fe ²⁺ /Fe ³⁺ P450	-300 → -237 – -255 (szubsztráthoz kötött)
O ₂ /O ₂ ⁻	-160
O ₂ ⁻ /OH ⁻	-100
[O]/H ₂ O	+450

Az oxidatív stressz mechanizmusa

A P450 reakcióciklus aktív oxigénvegyületeket (szuperoxid, peroxid) eredményez. A peroxid protonálása után H₂O₂ képződik, amelyből hidroxilgyökök keletkeznek:

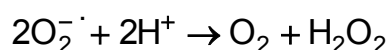
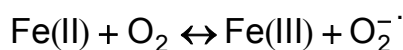


ahol a H₂O₂-molekula szimmetrikus hasítása megy végbe. Az aktív oxigénvegyületek általában csak *in situ* képződnek a P450-ciklus folyamán, mivel a szubsztrát reagál ezekkel (6. táblázat). Azonban szétkapcsolás is előfordulhat, amikor a P450-rendszer feleslegben szabadít fel ROS-t, amely oxidatív stresszhez és toxikus tünetekhez vezető sejtkárosodást okozhat. Ez olyankor fordul elő, amikor a szubsztrát megindítja a katalitikus ciklust, de nehezen oxidálódik, és így az oxidációs anyagcserével szemben ellenálló. Az eredménytelen és a redoxi körfolyamat összefüggő mechanizmusai fokozzák a ROS-termelést a P450 monooxigenáz rendszerben, miközben kinonoid szubsztrátokból szabadgyökös szemikinonok képződnek. A mitokondriális szállítólánc is képes ROS létrehozására a redoxi körfolyamat útján. Azonban van egy P450 enzim, amely általában maximális spinállapotban van (P450_{2E}) és képes ROS-képzésre, ha elegendő koncentrációban van jelen tipikus szubsztrátja (benzol, etanol, haloalkánok). Nem megfelelő szubsztrát hatására fokozódik a ROS-termelés, ami meghaladja a természetes védekező rendszer kapacitását.

Különböző P450 modellrendszerek anizolhidroxilezésének összehasonlítása

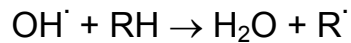
Oxidáló rendszer	Reagensek	Anizol hidroxilezése (%)		
		orto	meta	para
Citokróm P450	Fe(II), O ₂ ²⁻ , 2H ⁺	11	0	89
Fenton-reagens	Fe(II), H ₂ O ₂ (OH [·])	84	0	16
Udenfriend-rendszer	Fe(II), O ₂ , EDTA, C-vitamin	46	22	32
Hamilton-rendszer	Fe(II)/Fe(III), H ₂ O ₂ , hidrokinon	66	0	34
Ullrich-rendszer	Sn(II), O ₂ , HPO ₄ ²⁻	36	47	17
Trifluor-peroxi-ecetsav	CF ₃ CO.O ₂ H	74	0	26

Hasonló helyzet fordulhat elő a mitokondriális szállítóláncban (citokrómok részvételével) és a flavoprotein-reduktáz is képes ROS képzésére az oxigén közvetlen redukciójával vagy kinonok (adriamicin, paraquat, duquat, daunomicin) közvetítésével. Ezenkívül a xantinoxidáz növelheti a szuperoxidot az isémia (helyi vérszegénység) reperfüziós szakaszában, amit a sejtes oxigén kiürülése követ. Az isémiás roham kalciumbeáramlást eredményez, amely stimulálja a xantindehidrogenázt és a xantinszint emelkedik az intracelluláris ATP kiürülése következtében. Ezenkívül felhalmozódnak a redukált mitokondriális elektrontranszport komponensei, amely további szuperoxidképződéshez vezet. Lipidperoxidáció akkor fordul elő, ha feleslegben képződik ROS, különösen OH-gyökök. Ezek megindítják a szabadgyökök képződésének és szaporodásának folyamatait, bár pl. az E-vitamin megszünteti az oxidatív stressznek ezt a jellegét. Közel azonos koncentrációjú Fe(II) és Fe(III) jelenléte kedvez a lipidperoxidációnak (nagy mértékű ROS-termelés elérésével) és ez feltehetően a Haber–Weiss reakció biológiai ekvivalansának tulajdonítható:

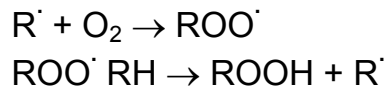


A katalitikus vas lehetséges forrásai közé tartozik a ferritin vastároló fehérje, amelyből szabad vas keletkezik a kinonok redoxifolyamata útján, ahol a reduktáz szolgál elektronforrásként.

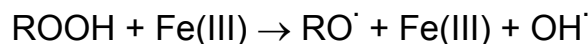
A lipidperoxidáció által keletkező szabadgyökös folyamatokhoz egy indítógyök (OH^\cdot vagy CCl_3^\cdot) szükséges, amely reagál a membrán-foszfolipid többszörösen telítetlen oldalláncával:



ahol az RH képviseli egy többszörösen telítetlen zsírsav (PUFA) oldalláncát. Ezt követően a szaporodás a lipidgyök (R^\cdot) és a molekuláris oxigén kombinációja útján történik, és a keletkező peroxilgyök (ROO^\cdot) képes reagálni több foszfolipiddel, így további lipidgyökök képződnek:



Ezentúl a peroxidált foszfolipid (ROOH) képes reagálni ferro-ionnal és más gyöktípusokat képez:



A lipidperoxidációs folyamatok elvégezhetők E-vitaminnal vagy peroxidációs folyamat során képződő gyökös regensek kombinálásával, nem gyökös típusok termelődése céljából. Az aszkorbát is képes csökkenteni a Fe(III)-katalizált lipidperoxidáció hatását, valószínűleg mivel az igen hatékony redukálószer, az aszkorbinsav redukálja a Fe(III)-t Fe(II)-vá. Másik hatásos lipidperoxidáz-gátló a kataláz, amely részt vesz a H_2O_2 -nak O_2 -vé és H_2O -vá való átalakulásában. Bár az OH-gyökök bizonyíthatóan szerepet játszanak a lipidperoxidációban, kimutatták, hogy egy – azonos koncentrációjú Fe(II)-t és Fe(III)-t létrehozó – rendszer erősen fokozhatja a lipidperoxidációt oxigéngyökök távollétében. Tehát feltehető, hogy a vas homeosztázisának (állandó belső környezet) megzavarása a szabad vas és a dioxid között könnyen végbemenő reakciónak tulajdonítható. Szintén ROS-képződést eredményező folyamatok: az oxigén fotoaktiválása a gerjesztett szingulett állapot elérésére, OH-gyökök képződése CFC aktiválásával, CCl_3^\cdot gyökök keletkezése enzimreakcióval vagy fotokémiai hasítás eredményeképpen. A ROS képződése oxidatív stresszt eredményez, ha a természetes védekező rendszerek inaktíválódnak a reaktív molekulák fehérjékre, lipidekre és DNS-re gyakorolt támadása folytán (7. táblázat). Kimutatható, hogy az OH^\cdot -val végbemenő reakció sebessége lineárisan függ össze a vegyületek ionizációs energiájával és hasonló összefüggés tapasztalható a P450 által közvetített katalízis egyéb területein is.

A ROS-típusok és toxikus hatásai

ROS	Céltott biomolekulák	Káros hatások
O_2^- ($\rightarrow OH\cdot$)	fehérjék	enzimkárosodás
H_2O_2	lipidek	lipidperoxidálás és membránkárosodás
1O_2	DNS	sejttoxicitás, mutagenitás és rákkeltés

ROS elleni védekező mechanizmusok

Számos biológiai védekező rendszer fejlődött ki, mivel a légköri oxigén-szint emelkedése (kb. 2000 millió évvel ezelőtt) aerob szervezetek és soksejtes fajok evolúcióját eredményezte. Az emlősök mind elsődleges, mind másodlagos védekező vonalakat fejlesztettek ki az esetleges oxigéntoxicitás ellen: az elsővel elérhető a vas és oxigén szétválasztása, valamint ezek kölcsönhatásának szabályozása. Így pl. a vas-homeosztázis fenntartása megelőzi az ellenőrizetlen érintkezést a szabad vasion és a sejt oxigén között, a ferritinben tárolt vas és a transferrin útján való transzport által. Ezenkívül a vastartalmú redoxi központok védve vannak a fehérjék aktív helyeiben (pl. ferredoxinok, mioglobin, hemoglobin, citokrómok) és az enzimekben (ferrokelatáz, citokróm P450, xantinoxidáz). Ráadásul a citokrómoxidáz és ceruloplazmin képesek oxidációkat katalizálni, de nem redukálnak oxigént a folyamatban; az utóbbi különösen fontos, mivel oxidálja a Fe(II)-t és beépíti a ferriont a transferrinbe, egyidejűleg víz képződik az oxigénből – de ROS nem termelődik.

A másodlagos védőmechanizmusok közé tartozik három enzimrendszer, amelyek a ROS-t oxigénné és/vagy vízzé alakítják: a szuperoxid-dizmutáz (SOD), kataláz és glutation-peroxidáz (GPX). A 6. táblázat mutatja azokat a reakciókat, amelyeket ezek katalizálnak. Ezek az enzimek részt vesznek a szuperoxid a H_2O_2 -vé alakításában (SOD), amit további méregtelenítés követ, miáltal H_2O_2 vízzé alakul (kataláz és GPX). Ez az enzimes védőrendszer a biológiai szervezeteknek olyan képességet biztosít, amellyel kezelhetők a túl sok oxigén esetleges kockázatai. A glutation tripeptid (GSH) szintén meg tudja védeni a sejt környezetet ROS ellen, mivel természetes antioxidánsként és redoxipufferként működik. A GPX szeléntartalmú enzim, amely a GSH-t oxidálja GSSG-vé, amelyben diszulfidkötés van két ciszteinmaradék között. Más antioxidánsok (A-, C- és E-vitamin) további védelmet nyújtanak a ROS által okozott oxidatív stressz ellen. A két utóbbi vitamin elősegíti a lipidperoxidáció gátlását, míg az A-vitamin olyan antioxidáns, amely láncszakadás ellen véd.

Különböző vélemények szerint a C-vitamin megadózisai meghosszabbítják végső szakaszban levő rákbetegek életét, és a szöveti SOD-szintek jól egybevágnak különböző állatfajok élettartamával. Ezentúl a tápanyagban levő antioxidánsok közé tartozó flavonoidok és tokoferolok – Az ABC-vitaminokkal együtt – természetes védelmet nyújtanak az oxigén káros hatásai ellen (rák, érlemezés és öregedés). Végül a terápiás rendszerekhez tartoznak vas-kelátképző szerek és spinbefogó vegyületek, amelyeket nemrég fejlesztettek ki (pl. a dezferri-oxamin és a bidentát Fe(III)-kelátképző) és a gyógyszeripar fokozódó érdeklődését váltották ki.

(Dr. Pálfi Ágnes)

Lewis, D. F. V.: Oxidative stress: the role of cytochrome P450 in oxygen activation. = Journal of Chemical Technology and Biotechnology, 77. k. 10. sz. 2002. p. 1095–1100.

Lewis, D. F. V.; Hlavica, P.: Interactions between redox partners in various cytochrome P450 systems; Funkcional and structural aspects. = Biochimica et Biophysica Acta, 1460. sz. 2000. p. 353–374.

EGYÉB IRODALOM

Moss, E. G.: Silencing in healthy alleles naturally. (Egészségtelen, mutáns allélek gátlása.) = Trends in Biotechnology, 21. k. 5. sz. 2003. p. 185–187.

Tagg, J. R.; Dierksen, K. P.: Bacterial replacement therapy: adapting „germ warfare” to infection prevention. (Bakteriális helyettesítési terápia fertőzés megelőzésére.) = Trends in Biotechnology, 21. k. 5. sz. 2003. p. 217–223.

Guerin, M.; Huntley, M. E.; Olaizola, M.: *Haematococcus* astaxanthin; application for human health and nutrition. (*Haematococcus*ból származó asztaxantin alkalmazása a gyógyászatban és az élelmezésben.) = Trends in Biotechnology, 21. k. 5. sz. 2003. p. 210–216.

Barna M.: Az élelmezésipar szerepe a táplálékallergiás betegek biztonságos élelmezés-ellátásában. = Élelmezési Ipar, 57. k. 5. sz. 2003. p. 133–135.

Bíró Gy.: Funkcionális élelmezés, természetes antioxidánsok szerepe az egészségmegőrzésben. = Élelmezési Ipar, 57. k. 4. sz. 2003. p. 117–123.

Farkas J.: Élelmezés – táplálkozás – egészség. = Élelmezési Ipar, 56. k. 3. sz. 2003. p. 70–71.