

اهمیت فیزیولوژیکی گلوکوتایون در سلامت و بیماری

دکتر جعفر نوروززاده^۱ - ابراهیم افتخار^۲

چکیده

گلوکوتایون فراوانترین ترکیب تیولدار غیر پروتئینی با جرم مولکولی پایین می‌باشد که نقش اصلی را در دفاع سلولی علیه استرس اکسیداتیو به عهده دارد؛ همچنین گلوکوتایون در تنظیم بیان ژن، انتقال سیگنال، تکثیر و مرگ سلولی، تولید سیتوکین‌ها و پاسخ ایمنی دخیل می‌باشد. غلظت گلوکوتایون داخل سلولی در حدود ۱-۱۰ میلی مولار می‌باشد که قسمت اعظم آن به فرم گلوکوتایون احیا می‌باشد. نسبت گلوکوتایون احیا/گلوکوتایون اکسید مهمترین شاخص کارایی و سلامتی یک سلول می‌باشد. کمبود گلوکوتایون در فرایند پیری و پاتوژنز بسیاری از بیماریها شامل بیماریهای قلبی-عروقی، دیابت، ایدز، بیماریهای سیستم عصبی و تنفسی نقش ایفا می‌کند. استفاده از مواد پروتئینی حاوی پیش‌سازهای سنتز گلوکوتایون و دوری از عوامل اکسیدان خارجی مانند اشعه‌های یونیزه کننده، سیگار، ورزشهای شدید و مصرف بی رویه برخی داروها همگی می‌توانند راهکارهای مناسبی در جهت جلوگیری از تهی شدن سلولها از منابع گلوکوتایون باشند.

واژه‌های کلیدی: گلوکوتایون؛ بیوستنز؛ استرس اکسیداتیو

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند (دوره ۱۴؛ شماره ۳؛ پاییز سال ۱۳۸۶)

پذیرش: ۱۳۸۶/۸/۲۹

دریافت: ۱۳۸۶/۵/۱۹ اصلاح نهایی: -

^۱ نویسنده مسؤول؛ استاد گروه آموزشی بیوشیمی و تغذیه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

آدرس: ارومیه - نازلو - دانشگاه علوم پزشکی ارومیه - دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی و تغذیه

تلفن: ۰۴۴۱-۲۷۸۰۸۰۷ - نمابر: ۰۴۴۱-۲۷۸۰۸۰۷ - پست الکترونیکی: jnouroozzadeh@yahoo.co.uk

^۲ کارشناس ارشد بیوشیمی؛ دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

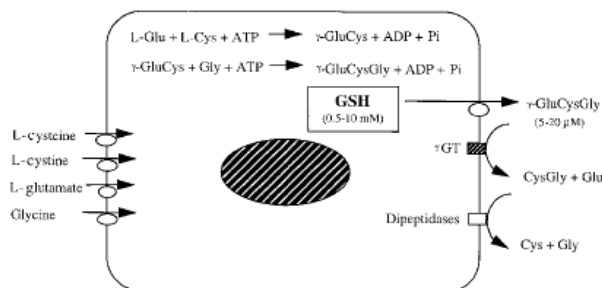
مقدمه

آنزیم گاما گلوتامیل سیستئین سنتتاز مهمترین آنزیم محدودکننده مسیر سنتز گلوتاتیون می‌باشد. این آنزیم هترودیمیتری متشکل از دو زیر واحد سبک (۳۰ kDa) و سنگین (۷۳ kDa) می‌باشد که از طریق پل دی سولفیدی به هم متصل می‌باشند. زیرواحد سنگین مسؤل فعالیت کاتالیتیکی آنزیم است؛ در حالی که زیرواحد سبک، Km آنزیم برای گلوتامات و همچنین حساسیت آن را به مهار فیدبکی نسبت به گلوتاتیون تنظیم می‌کند (۶).

تجزیه گلوتاتیون در خارج سلول و توسط دو آنزیم گاما گلوتامیل ترانسفراز (E.C.۲,۳,۲,۲:δGT) و دی‌پپتیداز که بر روی سطح غشای سلول‌های اپی‌تلیال (بوپژه سلول‌های کلیوی) یافت می‌شوند، صورت می‌گیرد. آنزیم گاما گلوتامیل ترانسفراز ریشه گاما گلوتامیل را از مولکول گلوتاتیون جدا می‌سازد. در مرحله بعد آنزیم دی‌پپتیداز باعث جداسازی ریشه گلیسیل می‌شود. آمینو اسیدهای حاصل از تجزیه گلوتاتیون می‌توانند باز جذب سلول شده و مطابق واکنش‌های ۱ و ۲ جهت سنتز گلوتاتیون داخل سلولی مورد استفاده قرار گیرند (۷).

لازم به ذکر است کلیه، ریه و روده مهمترین برداشت‌کنندگان گلوتاتیون پلاسمایی محسوب می‌گردند (۸). شکل ۱ مراحل سنتز و تجزیه گلوتاتیون را نشان می‌دهد (۴).

سنتز گلوتاتیون در داخل تمام سلول‌ها امکان‌پذیر است؛ اگرچه تجزیه آن در خارج سلول و فقط در سلول‌های حاوی δGT انجام می‌پذیرد.



شکل ۱- سنتز و تجزیه گلوتاتیون

گلوتاتیون (گاما گلوتامیل سیستئیل گلیسین) فراوانترین ترکیب تیول‌دار غیر پروتئینی با جرم مولکولی پایین (۳۰۷ دالتون) است که نقش اصلی را در برقراری تعادل اکسیداسیون/احیای داخل سلولی ایفا می‌کند (۲،۱)؛ علاوه بر این، گلوتاتیون نقش مهمی در تنظیم رشد، تکثیر، سیگنال‌دهی، ایمنی و مرگ سلولی به عهده دارد (۳).

گلوتاتیون در بیشتر سلول‌ها با غلظتی در حد میلی مولار یافت می‌شود. جزء کلیدی و فعال مولکول گلوتاتیون رزیدوی سیستئین آن می‌باشد که با فراهم آوردن ریشه تیول واکنش‌پذیر باعث توانایی گلوتاتیون جهت مشارکت در طیف وسیعی از واکنش‌ها می‌شود. در ساختار گلوتاتیون، پیوند گاما گلوتامیل وجود دارد که این پیوند گلوتاتیون را از تجزیه توسط پپتیدازهای داخل سلولی مصون می‌دارد.

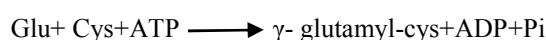
در شرایط فیزیولوژیک در حدود ۹۸٪ گلوتاتیون داخل سلولی به فرم احیا* (GSH) و بقیه آن به صورت باند شده با پروتئین‌ها یا به فرم گلوتاتیون دی سولفید† (GSSG) وجود دارد (۴).

بیوسنتز و تجزیه گلوتاتیون

کبد جایگاه اصلی سنتز، ذخیره و صادر کننده پلاسمایی گلوتاتیون به حساب می‌آید. عمل سنتز در سیتوزول و طی دو واکنش متوالی که به ترتیب توسط آنزیم‌های گاما گلوتامیل سیستئین سنتتاز (E.C.۶,۳,۲,۲; GCS) و گلوتاتیون سنتتاز (E.C.۶,۳,۲,۳; GS) کاتالیز می‌گردد، صورت می‌پذیرد (۵).

واکنش ۱

GCS



واکنش ۲

GS



* Glutathione (GSH)

† Glutathione Disulfide (GSSG)

مهمترین نقشهای فیزیولوژیک گلوتاتیون

▪ نقش آنتی‌اکسیدانی

غلظت و پتانسیل اکسیداسیون/ احیای بالای گلوتاتیون آنتی‌اکسیدان قوی و اولین خط دفاعی علیه رادیکال‌های آزاد در سلول‌ها محسوب گردد. گلوتاتیون کوفاکتور آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز می‌باشد که نقش مهمی در پاکسازی لیپید پراکسیدها بر عهده دارد (۱۱). آنزیم دهیدروآسکوربات ردوکتاز با استفاده از گلوتاتیون به عنوان عامل احیاکننده دی‌هیدروآسکوربات را به آسکوربات احیا می‌کند. گلوتاتیون آنتی‌اکسیدان‌های مرحله لیپیدی مانند ویتامین E و احتمالاً کاروتنوئیدها را نیز در حالت احیا نگه می‌دارد (۱۳، ۱۴).

▪ نقش سم‌زدایی †

گلوتاتیون کارآمدترین ابزار سلولی جهت سم‌زدایی داروها، ترکیبات حشره‌کش و سایر مواد گزنبیوتیک می‌باشد و آنها را قبل از واکنش با اجزای سلولی مانند اسیدهای نوکلئیک و پروتئین‌ها خنثی می‌سازد. واکنشهای شیمیایی و آنزیمی در فعالیت سم‌زدایی گلوتاتیون دخیل می‌باشند. در واکنش شیمیایی گلوتاتیون به طور مستقیم با ترکیبات گزنبیوتیک وارد واکنش می‌شود. در واکنش آنزیمی گلوتاتیون در حضور آنزیم گلوتاتیون S- ترانسفراز با ترکیبات سمی کنژوگه می‌گردد. کنژوگه‌های حاصل از طریق ناقلین غشایی به خارج سلول انتقال یافته و در نهایت به شکل مرکاپتوریک اسید از بدن دفع می‌شوند. وجود مقادیر زیاد ترکیبات سمی با تهی ساختن منابع گلوتاتیون، سلول‌ها را در مقابل صدمات استرس اکسیداتیو ثانویه بسیار آسیب‌پذیر می‌گرداند (۱۱، ۱۵).

▪ نقش تنظیمی

گلوتاتیونیل‌اسیون § (فرایندی که طی آن گروه تیول پروتئین‌ها به طور برگشت‌پذیر به گلوتاتیون باند می‌گردد)، نقش مهمی در تنظیم عملکرد پروتئین‌ها ایفا می‌کند. گلوتاتیونیل‌اسیون در پایداری پروتئین‌های خارج سلولی،

سطوح گلوتاتیون و توزیع آن در سلول‌ها و پلاسما

غلظت گلوتاتیون داخل سلولی با توجه به نوع سلول‌ها در حدود ۱۰-۰/۵ mmol/L می‌باشد که ۸۵٪-۹۰٪ در سیتوزول و بقیه آن در سایر ارگانل‌های سلولی بویژه میتوکندری یافت می‌شود (۹، ۸). غلظت گلوتاتیون خارج سلولی نسبتاً پایین (۲-۲۰ μmol/L در پلاسما) می‌باشد (۱۰). گلوتاتیون به دلیل داشتن رزیدوی سیستئین به آسانی و به صورت غیر آنزیمی در حضور ترکیبات الکتروفیل (مانند رادیکال‌های آزاد) اکسید شده و گلوتاتیون اکسیده را به وجود می‌آورد که مقداری از آن دوباره توسط آنزیم گلوتاتیون ردوکتاز (E.C. ۱.۶.۴.۲؛ GR) و با مصرف NADPH* احیا می‌گردد.

واکنش ۳

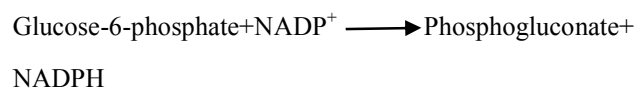
GR



NADPH مورد نیاز جهت فعالیت گلوتاتیون ردوکتاز از

راه پنتوز فسفات و طبق واکنش زیر تولید می‌گردد.

G6PD



مبتلایان به کمبود آنزیم گلوکز ۶-فسفات دهیدروژناز (G6PD)† میزان NADPH پایین‌تری در مقایسه با افراد سالم دارند. در نتیجه، احیای گلوتاتیون در این افراد کمتر صورت می‌گیرد که این امر موجب می‌گردد گلبول‌های قرمز آنها در حضور عوامل اکسیدان بسیار مستعد همولیز شوند (۱۱). غلظت گلوتاتیون در پاسخ به سوء تغذیه پروتئین، استرس اکسیداتیو و بسیاری از شرایط پاتولوژیک شدیداً کاهش می‌یابد (۸).

نسبت GSH/GSSG اندیکاتور حساس استرس اکسیداتیو به حساب می‌آید که معمولاً در شرایط فیزیولوژیک مقدار آن بیش از ۱۰ می‌باشد (۱۲).

† Detoxification

§ Glutathionylation

* Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH)

† Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)

هیپاتیت C مزمن میزان گلوکوتایون منوسیت‌های در گردش خون کاهش داشته است؛ علاوه بر این که توازن نسبت GSH/GSSG نیز بر هم خورده است (۲۸). در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که افزایش استرس اکسیداتیو در پاتوژنز آن دخیل می‌باشد (۲۹-۳۳) نیز کاهش غلظت گلوکوتایون گزارش شده است (۳۴، ۳۵)؛ علاوه بر این نشان داده شده که فعالیت آنزیم آنتی‌اکسیدان گلوکوتایون پراکسیداز نیز در این بیماران کاهش چشمگیری دارد (۳۰). مطالعه انجام‌شده جهت ارزیابی استرس اکسیداتیو در کورتکس کلیه موش‌های دیابتی نشان داد که سطح گلوکوتایون احیا و نسبت GSH/GSSG آنها در مقایسه با گروه شاهد به ترتیب کاهش و افزایش دارد. در این تحقیق مشخص شد که تزریق ۱۰۰ mg/Kg DL- α ، لیپوئیک اسید به موش‌های دیابتی به مدت ۳ هفته، از کاهش گلوکوتایون و افزایش نسبت GSH/GSSG جلوگیری می‌کند (۳۶). برخی یافته‌ها نشان داده تزریق گلوکوتایون به موش‌های دیابتی باعث مهار بیان عامل رونویسی NF-kB می‌گردد. عامل رونویسی NF-kB در شروع و پیشرفت دیابت نقش دارد (۳۷).

کمبود گلوکوتایون در برخی بیماریهای تنفسی نیز مشاهده شده است. بیماران مبتلا به سندرم دیسترس تنفسی حاد در مقایسه با افراد سالم میزان گلوکوتایون بسیار پایینی در مایع مفروش‌کننده اپی‌تلیال مجرای تنفسی دارند. درصد بالایی از گلوکوتایون این بیماران به شکل اکسید شده می‌باشد که خود نشان‌دهنده افزایش استرس اکسیداتیو در مجاری تحتانی تنفسی می‌باشد (۳۸، ۳۹). تزریق N-استیل سیستئین که افزایش‌دهنده سطوح گلوکوتایون مایع مفروش‌کننده اپی‌تلیال می‌باشد، موجب بهبود کار ریه و ترخیص سریعتر بیماران نسبت به گروه شاهد، از واحد مراقبت‌های ویژه می‌شود (۴۰). مبتلایان به بیماریهای عروق کرونر، سطوح گلوکوتایون پایینی دارند (۴۱-۴۳). تزریق وریدی گلوکوتایون پیش از عمل بای پس قلبی- ریوی باعث بهبود جریان خون عمومی و عملکرد کلیه می‌شود (۴۴). تزریق گلوکوتایون به بیماران دچار

حفاظت از ریشه‌های سیستئین حساس در مقابل اکسیداسیون و تنظیم فعالیت بسیاری از آنزیم‌ها و عوامل رونویسی نقش دارد (۱۶). بسیاری از پروتئین‌ها که دچار گلوکوتایونیل‌اسیون می‌گردند آنزیم‌های مسیرهای مختلف متابولیسم کربوهیدرات/انرژی و نیز پروتئین‌های اسکلت سلولی می‌باشند (۱۷، ۱۸). علاوه بر این گلوکوتایونیل‌اسیون زنجیره‌های انتقال سیگنال را - که در تکثیر سلولی نقش دارند مانند H-ras (۱۹)، C-jun (۲۰) و پروتئین کاسپاز-۳ (۲۱) که در مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده (Apoptosis) نقش دارند- تحت تاثیر قرار می‌دهد.

▪ نقش ایمنی

شواهد زیادی نقش اساسی گلوکوتایون در عملکرد سیستم ایمنی بخصوص در طی فرایند فعال‌سازی لنفوسیت‌ها را مطرح ساخته‌اند (۲۲). ساب کلاس‌های مختلف لنفوسیت‌ها جهت فعال شدن به مقادیر متفاوت گلوکوتایون وابسته‌اند. فقدان یا کاهش شدید گلوکوتایون اعمال لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک و CD+8 را مهار می‌کند؛ در حالی که سلول‌های CD+4 در این شرایط فعالیت بیشتری از خود نشان می‌دهند (۲۳). علاوه بر این متابولیسم برخی سیتوکین‌ها مانند اینترلوکین-۲ نیازمند وجود گلوکوتایون می‌باشد (۲۴)؛ اگرچه اساس مولکولی ارتباط میان گلوکوتایون و سیستم ایمنی به طور کامل شناخته نشده، اما شاید میانکنش میان گلوکوتایون و عوامل رونویسی NF-kB در این فرایند دخیل باشد (۲۵).

گلوکوتایون و تغییرات آن در برخی بیماریها

نقش گلوکوتایون در طیف وسیعی از فرایندهای بیولوژیک شامل دفاع آنتی‌اکسیدانی، تنظیم مسیرهای انتقال سیگنال و یکپارچگی سیستم ایمنی، باعث شده است سنجش و ارزیابی تغییرات آن در بسیاری از بیماریها همواره مورد توجه باشد. کاهش سطوح گلوکوتایون پلازما، منوسیت، لنفوسیت و مایع مفروش‌کننده اپی‌تلیال مجرای تنفسی بیماران مبتلا به عفونت HIV گزارش شده است (۲۶، ۲۷). در بیماران مبتلا به

شده جذب و آن را وارد جریان خون می‌کند تا در اختیار سلول‌ها قرار گیرد (۵۸). برخی سلول‌ها مانند سلول‌های عصبی، گلبول‌های قرمز و لنفوسیت‌ها قادر نیستند گلوکاتایون را به صورت تری پپتید دست‌نخورده برداشت کنند. این سلول‌ها می‌بایست در چند مرحله گلوکاتایون را از آمینواسیدهای تشکیل‌دهنده آن سنتز کنند؛ بنابراین تجویز گلوکاتایون به شکل مولکول کامل باعث افزایش گلوکاتایون در برخی سلول‌ها می‌شود اما روش مقرون به صرفه‌ای نیست (۵۸).

I- متیونین: جزء آمینو اسیدهای ضروری است که طی متابولیسم خود ابتدا می‌بایست به سیستئین تبدیل گردد. مسیر متابولیسمی سنتز سیستئین از متیونین نیازمند بسیاری از کوفاکتورها است و ممکن است در نوزادان و برخی بزرگسالان مانند افراد مبتلا به بیماریهای کبدی غیرفعال باشد (۵۸).

آلفا لیپوئیک اسید: استفاده از لیپوئیک اسید یا دهیدرولیپوئیک اسید باعث افزایش سطوح گلوکاتایون سلول‌ها می‌گردد (۵۹، ۳۶). لیپوئیک اسید باعث احیا و بازیابی گلوکاتایون اکسید می‌گردد (۶۰).

N- استیل سیستئین: بهترین و مؤثرترین منبع خوراکی گلوکاتایون می‌باشد. N- استیل سیستئین که پیش‌ساز سیستئین می‌باشد، بخوبی در روده باریک جذب می‌شود و در گردش خون با داستیلاسیون به سیستئین تبدیل می‌گردد (۶۱).

نتیجه گیری

از میان شواهد موجود می‌توان استنباط کرد که گلوکاتایون نقش کلیدی در مقاومت سلولی علیه صدمات اکسیداتیو و در کل حفظ هموستاز سلولی ایفا می‌کند. ارزیابی نسبت GSH/GSSG شاید بهترین اندیکاتوری باشد که به کمک آن بتوان در مورد سلامتی یک سلول قضاوت کرد. استرس اکسیداتیوی که در نتیجه کمبود گلوکاتایون و سایر آنتی‌اکسیدان‌ها در بدن ایجاد می‌گردد، نقش اساسی در فرایند

آترواسکلروز، باعث افزایش گشادی عروق کوچک در پاسخ به استیل کولین می‌شود (۴۵). علاوه بر این برخی مطالعات جدید ارزیابی گلوکاتایون را جهت شناسایی افراد سالم که در خطر آترواسکلروز اولیه هستند، را پیشنهاد کرده‌اند (۴۶).

برخی یافته‌ها تغییرات سطوح گلوکاتایون در بیماریهای مربوط به سیستم عصبی را نشان می‌دهند. در بیماری پارکینسون غلظت گلوکاتایون ماده سیاه شدت کاهش و پراکسیداسیون لیپیدها در این ناحیه افزایش یافته است (۴۷، ۴۸)؛ علاوه بر این در بیماری آلزایمر، غلظت گلوکاتایون در ناحیه کورتکس و هیپوکامپ کاهش داشته است (۴۸). در بیماران همودیالیزی و افراد مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی که افزایش استرس اکسیداتیو در آنها نشان داده شده است (۴۹، ۵۰)، نیز کاهش غلظت گلوکاتایون گلبول‌های قرمز و خون تام گزارش شده است (۵۱). مطالعه انجام‌شده بر روی این بیماران، نشان دهنده افزایش گلوکاتایون توتال در پلاسما بوده است (۵۲).

عوامل خارجی مسبب تخلیه گلوکاتایون سلول‌ها

عوامل اکسیدان خارجی با تخلیه بدن از آنتی‌اکسیدان‌ها و بخصوص گلوکاتایون قدرت دفاعی بدن را در مقابل بیماریها و شرایط استرس اکسیداتیو بشدت کاهش می‌دهند. برخی از مهمترین عوامل خارجی اکسیدان عبارتند از:

- سیگار که محتوی هزاران ماده شیمیایی است و استفاده از آن باعث تولید مقادیر زیادی رادیکال‌های آزاد می‌گردد (۵۳).

- ورزشهای شدید (۵۴)

- اشعه‌های یونیزه‌کننده شامل اشعه ایکس و ماورای بنفش (۵۵)

- گرانباری آهن (۵۳)

- صدمات بافتی مانند ایسکمی (۵۶) و جراحی (۵۷)

راهبردهای افزایش گلوکاتایون سلول‌ها

گلوکاتایون خوراکی: سلول‌های انتروسیست مفروش‌کننده سطح لومنی روده باریک، گلوکاتایون را از طریق انتشار تسهیل

پیری و پاتوژن‌های بسیاری از بیماریها دارد. دریافت پروتئین‌ها و جهت پیشگیری و درمان طیف وسیعی از بیماریها شامل پیش‌سازهای سنتز گلووتاتیون می‌تواند راهکارهای مناسبی بیماریهای قلبی-عروقی، سرطان و بیماریهای تنفسی باشد.

منابع:

- 1- Meister A. Glutathione metabolism and its selective modification. *J Biol Chem.* 1988; 263: 17205-208.
- 2- Haddad JJ, Olver RE, Land SC. Antioxidant/pro-oxidant equilibrium regulates HIF-1 and NF- κ B redox sensitivity. Evidence for inhibition by glutathione oxidation in alveolar epithelial cells. *J Biol Chem.* 2000; 275: 21130-139.
- 3- Powis G, Briehl M, Oblong J. Redox signaling and the control of cell growth and death. *Pharmacol Ther.* 1995; 68: 149-73.
- 4- Wang W, Ballatori N. Endogenous glutathione conjugates: occurrence and biological function. *Pharmacol Rev.* 1998; 50: 335-52.
- 5- Mabrouk GM, Jois M, Brosnan JT. Cell signaling and the hormonal stimulation of the hepatic glycine cleavage enzyme system by glucagons. *Biochem J.* 1998; 330: 759-63.
- 6- Griffith OW, Mulcahy RT. The enzymes of glutathione biosynthesis: γ -glutamylcysteine synthetase. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol.* 1999; 73: 209-67.
- 7- Meister A. On the enzymology of amino acid transport. *Science.* 1973; 180: 33-39.
- 8- Lu SC. Regulation of glutathione synthesis. *Curr Top Cell Regul.* 2000; 36: 95-116.
- 9- Griffith OW, Meister A. Origin and turnover of mitochondrial glutathione. *Proc Natl Acad Sci.* 1985; 82: 4668-72.
- 10- Chevion M, Navok T, Glaser G, Mager J. The chemistry of favism-inducing compounds. The properties of isouramil and divicine and their reaction with glutathione. *Eur J Biochem.* 1982; 127: 405-409.
- 11- Hayes JD, McLellan LI. Glutathione and glutathione-dependent enzymes represent a co-ordinately regulated defence against oxidative stress. *Free Radic Res.* 1999; 31: 273-300.
- 12- Jones DP. Redox potential of GSH/GSSG couple: assay and biological significance. *Methods Enzymol.* 2002; 348: 93-112.
- 13- Martensson J, Meister A. Glutathione deficiency decreases tissue ascorbate levels in newborn rats: ascorbate spares glutathione and protects. *Proc Natl Acad Sci.* 1991; 88: 4656-60.
- 14- Jacob RA. The integrated antioxidant system. *Nutr Res.* 1995; 15: 755-66.
- 15- Pompella A, Visvikis A, Paolicchi A, Tata VD, Casini AF. The changing faces of glutathione, a cellular protagonist. *Biochem Pharmacol.* 2003; 66: 1499-1503.
- 16- Pastore A, Federici G, Bertini E, Piemonte F. Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification. *Clin Chim Acta.* 2003; 333: 19-39.
- 17- Cotgreave IA, Gerdes RG. Recent trends in glutathione biochemistry. Glutathione-protein interactions: a molecular link between oxidative stress and cell proliferation? *Biochem Biophys Res Commun.* 1998; 242:1-9.
- 18- Klatt P, Lamas S. Regulation of protein function by S-glutathionylation in response to oxidative and nitrosative stress. *Eur J Biochem.* 2000; 267: 4928-44.
- 19- Mallis RJ, Buss JE, Thomas JA. Oxidative modification of H-ras: S-thiolation and S-nitrosylation of reactive cysteines. *Biochem J.* 2001; 355: 145-53.
- 20- Klatt P, Molina EP, De Lacoba MG, Padilla CA, Martinez-Galesteo E, Barcena JA, et al. Redox regulation of C-jun DNA binding by reversible S-glutathiolation. *FASEB J.* 1999; 13: 1481-90.
- 21- Davis DA, Newcombe FM, Starke DW, Ott DE, Mieyal JJ, Yarchoan R. Thioltransferase (glutaredoxin) is detected within HIV-1 and can regulate the activity of glutathionylated HIV-1 protease in vitro. *J Biol Chem.* 1997; 272: 25935-40.

- 22- Droge W, Pottmeyer-Gerber C, Schmidt H, Nick S. Glutathione augments the activation of cytotoxic T lymphocytes in vivo. *Immunobiology*. 1986; 172: 151-56.
- 23- Gmunder H, Droge W. Differential effects of glutathione depletion on T cell subsets. *Cell Immunol*. 1991; 138: 229-37.
- 24- Wu D, Meydani SN, Sastre J. In vitro glutathione supplementation enhance interleukin-2 production and mitogenic response of peripheral blood mononuclear cell from young and old subjects. *J Nutr*. 1994; 124: 655-63.
- 25- Mihm S, Galter D, Droge W. Modulation of transcription factor NF-kB activity by intracellular glutathione levels and by variations of the extracellular cysteine supply. *FASEB J*. 1995; 9: 246-52.
- 26- Dröge W, Gross A, Hack V, Kinscherf R, Schykowski M, Bockstette M, et al. Role of cysteine and glutathione in HIV infection and cancer cachexia: therapeutic intervention with N-acetylcysteine. *Adv Pharmacol*. 1997; 38: 581-600.
- 27- Buhl R, Jaffe HA, Holroyd KJ, Wells FB, Mastrangeli A, Saltini C, et al. Systemic glutathione deficiency in symptom free HIV-1 seropositive individuals. *Lancet*. 1989; 1294-98.
- 28- Altomare E, Vendemiale G, Alano O. Hepatic glutathione content in patients with alcoholic and non alcoholic liver diseases. *Life Sci*. 1998; 43: 991-98.
- 29- Rehman A, Nourooz-Zadeh J, Moller W, Tritschler H, Pereira P, Halliwell B. Increased oxidative damage to all DNA bases in patients with type II diabetes mellitus. *FEBS Lett*. 1999; 448:120-22.
- 30- Zitouni K, Nourooz-Zadeh J, Harry D, Kerry SM, Betteridge DJ, Cappuccio FP, et al. Race-specific differences in antioxidant enzyme activity in patients with type 2 diabetes: a potential association with the risk of developing nephropathy. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1698-1703.
- 31- Nourooz-Zadeh J, Rahimi A, Tajaddini-Sarmadi J, Tritschler H, Rosen P, Halliwell B, et al. Relationships between plasma measures of oxidative stress and metabolic control in NIDDM. *Diabetologia*. 1997; 40: 647-53.
- 32- Nourooz-Zadeh J, Tajaddini-Sarmadi J, McCarthy S, Betteridge DJ, Wolff SP. Elevated levels of authentic plasma hydroperoxides in NIDDM. *Diabetes*. 1995; 44: 1054-58.
- 33- Berg TJ, Nourooz-Zadeh J, Wolff SP, Tritschler HJ, Bangstad HJ, Hanssen KF. Hydroperoxides in plasma are reduced by intensified insulin treatment. A randomized controlled study of IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetes Care*. 1998; 21: 1295-1300.
- 34- Sathiyapriya V, Selvaraj N, Bobby Z, Agrawal A. Perturbation of erythrocyte antioxidant barrier, lipid peroxidation and protein carbonylation in non-diabetic first degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007; 78(2):171-5.
- ۳۵- نوروززاده ج، حفیظی غ، انصاری م ح، کیوان پژوه ک. شاخصهای استرس اکسیداتیو در بیماران دیابت تیپ ۲ بدون عوارض. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان. ۱۳۸۵؛ سال یازدهم (شماره ۲): ۲۲-۲۸.
- 36- Obrosova IG, Fathallaha L, Liu E, Nourooz-Zadeh J. Early oxidative stress in the diabetic kidney: effect of DL- α -Lipoic acid. *Free Radic Biol Med*. 2003; 34: 186-95.
- 37- Wang YT, Wang J, Zhao M, DI HJ. Inhibitory effects of reduced glutathione sodium on renal nuclear factor-kappaB expression in rats with diabetes of different stages. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2007; 27: 332-35.
- 38- Pacht ER, Timerman AP, Lykens MG, Merola AJ. Deficiency of alveolar fluid glutathione in patients with sepsis and the adult respiratory distress syndrome. *Chest*. 1991; 100: 1397-1403.
- 39- Bunnell E, Pacht ER. Oxidized glutathione is increased in alveolar fluid of patients with adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Resp Dis*. 1993; 148: 1174-78.
- 40- Suter PM, Domenighetti G, Schaller MD, Laverrière MC, Ritz R, Perret C. N-acetylcysteine enhances recovery from acute lung injury in man. *Chest*. 1994; 105:190-94.
- 41- Bridges AB, Scott NA, Pringle TH, McNeill GP, Belch JJ. Relationship between the extent of coronary artery disease and indicators of free radical activity. *Clin Cardiol*. 1992; 15: 169-74.

- 42- Haghparast F, Nourooz-Zadeh J. Correlation between α -tocopherol and glutathione levels and lipid peroxidation in coronary artery disease. *Clin Chim Acta*. 2005; 335: S89.
- 43- Haghparast F, Nourooz-Zadeh J, Khademwatan K. Plasma measures of oxidative stress in patients with coronary artery disease. 8th Iranian congress of biochemistry and the first International congress of biochemistry and molecular biology; 2005; Sep11-15, Tehran, Iran.
- 44- Amano J, Suzuki A, Sunamori M. Salutary effect of reduced glutathione on renal function in coronary artery bypass operation. *J Am Coll Surg*. 1994; 179: 714-20.
- 45- Kugiyama K, Ohgushi M, Motoyama T, Hirashima O, Soejima H, Misumi K, et al. Intracoronary infusion of reduced glutathione improves endothelial vasomotor response to acetylcholine in human coronary circulation. *Circulation*. 1998; 97: 2299-2301.
- 46- Ashfaq S, Abramson JL, Jones DP, Rhodes SD, Weintraub WS, Hooper WC, et al. The relationship between plasma levels of oxidized and reduced thiols and early atherosclerosis in healthy adults. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47:1005-1011.
- 47- Sofic E, Lange KW, Jellinger K, Riederer P. Reduced and oxidized glutathione in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 1992; 142: 128-30.
- 48- Jenner P. Oxidative damage in neurodegenerative disease. *Lancet*. 1994; 796-98.
- 49- Galle J. Oxidative stress in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16: 2135-37.
- 50- Nourooz-Zadeh J. Effect of dialysis on oxidative stress in Uraemia. *Redox Rep*. 1999; 4:17-22.
- 51- Ross EA, Koo LC, Moberly JB. Low whole blood and erythrocyte levels of glutathione in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1997; 30: 489-94.
- 52- Epperlein MM, Nourooz-Zadeh J, Jayasena SD, Hothersall JS, Noronha-Dutra A, Neild GH. Nature and biological significance of free radicals generated during bicarbonate hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1998; 9: 457-63.
- 53- Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, et al. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med*. 1987; 107: 526-45.
- 54- Ji LL. Oxidative stress during exercise: implication of antioxidant nutrients. *Free Rad Biol Med*. 1995; 18: 1079-86.
- 55- Biaglow JE, Varnes ME, Epp ER, Clark EP, Tuttle SW, Held KD. Role of glutathione and other thiols in cellular response to radiation and drugs. *Drug Metab Rev*. 1989; 20: 1-12.
- 56- Blaustein A, Deneke SM, Stolz RI, Baxter D, Healey N, Fanburg BL. Myocardial glutathione depletion impairs recovery after short periods of ischemia. *Circulation*. 1989; 80:1449-57.
- 57- Viña J, Gimenez A, Puertes IR, Gasco E, Viña JR. Impairment of cysteine synthesis from methionine in rats exposed to surgical stress. *Brit J Nutr*. 1992; 68: 421-29.
- 58- Lomaestro BM, Malone M. Glutathione in health and disease: pharmacotherapeutic issues. *Annals Pharmacother*. 1995; 29: 1263-73.
- 59- Nourooz-Zadeh J. Plasma lipid hydroperoxide and vitamin E profile in patients with diabetes mellitus. In: Packer L, Rosen P, Tritscher HJ, King GL, Azzi A. (eds.). *Antioxidant in diabetes management*. 1th ed. New York. Marcel Dekker Press; 2000.
- 60- Jocelyn PC. The standard redox potential of cysteine-cystine from the thiol-disulphide exchange reaction with glutathione and lipoic acid. *Eur J Biochem*. 1967; 2 (3):327-31.
- 61- Anderson ME. Glutathione and glutathione delivery compounds. *Adv Pharmacol*. 1997; 38: 65-78.

Title: Physiological importance of glutathione in health and disease

Authors: J. Nourooz-Zadeh¹, E. Eftekhar²

Abstract

Glutathione (GSH) is the most abundant low molecular weight- thiol and thus representing the first line of cellular defense against oxidative stress in biological systems. Other important functions of glutathione include regulation of gene expression, signal transduction, cell proliferation and apoptosis, cytokine production and immune response. Intracellular glutathione concentrations vary from 1-10 mM with the reduced GSH being the predominating form. Consequently, the measurement of the ratio of GSH/GSSG is considered as an important index of cell functionality and viability. Glutathione deficiency has been implicated in aging as well as pathogenesis of many diseases including cardiovascular disease, diabetes, AIDS, pulmonary and neurodegenerative diseases. Preventive measures against glutathione depletion include consumption of protein diet containing glutathione precursors, protection against ionizing radiation and avoiding smoking, exhaustive sports as well as overuse of over counter drugs.

Key Words: Glutathione; Biosynthesis; Oxidative stress

¹ Corresponding author; Professor, Department of Biochemistry and Nutrition, Faculty of Medicine, Uraemia University of Medical Sciences. Uraemia, Iran. jnouroozzadeh@yahoo.co.uk

² MSc. in Biochemistry, Uraemia University of Medical Sciences. Uraemia, Iran.