

Marcin Durko, Roman Gondko

KONTROWERSYJNA ROLA NADTLENKÓW W ORGANIZMIE

Nie podlega dyskusji fakt, że reaktywne formy tlenu (RFT) są w stanie wywołać znaczne uszkodzenia komórek i tkanek. Z drugiej strony mogą pełnić ważne role w fizjologicznych procesach zachodzących w tychże komórkach. To, jaką będą spełniały rolę każdorazowo, warunkuje szereg czynników, takich jak miejsce i czas syntezy, a przede wszystkim ich stężenie oraz skład środowiska.

Niniejsze opracowanie poświęcono omówieniu kontrowersyjnej, tj. pozytywnej i szkodliwej roli RFT w procesach: zapaleniu, proliferacji, transformacji nowotworowej, peroksydacji lipidów i apoptozy.

1. WSTĘP

Tlen jest pierwiastkiem niezbędnym dla organizmów aerobowych, pozyskiwany głównie na drodze fotosyntezy, a odkrycie to zawdzięczamy Priestleyowi [27]. Tym niemniej umieszczona w czystym tlenie myszka ginie. Fakt ten pozostał niewyjaśniony do 1954 r., kiedy to Gershman i współpracownicy stwierdzili, że za ten efekt toksyczny tlenu odpowiedzialne są wolne rodniki tlenowe, tj. atomy lub cząsteczki mające na zewnętrznych orbitalach niesparowane elektrony [8].

Reaktywne rodniki, tj. anionorodnik ponadtlenkowy (O_2^-), rodnik wodorotlenowy ($^{\bullet}OH$), tlenek azotu ($NO^{\bullet}$), dwutlenek azotu ($NO_2^{\bullet}$) oraz nie będące rodnikami; tlen singletowy (1O_2) czy nadtlenek wodoru (H_2O_2), reagują ze składnikami komórek powodując ich uszkodzenie a często i śmierć organizmu. Te ważne pochodne tlenowe nazwano reaktywnymi formami tlenu (RFT). One to inicjują w komórkach łańcuchowe procesy wolnorodnikowe, w następstwie których generowane są nowe (inne) rodniki. Ich cechą charakterystyczną to ogromna aktywność oksydacyjna i w większości przypadków bardzo krótkie okresy półtrwania. Niekontrolowany przyrost RFT w komórkach, naruszający ich równowagę peroksydacyjno-antyoksydacyjną, nazwano stresem oksydacyjnym.

W 1969 r. McCord i Fridovich przedstawili hipotezę, że wolne rodniki tlenowe są integralnymi składnikami procesów metabolicznych. Otrzymanie przez wymienionych autorów enzymu – dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) katalizującej dysmutację O_2^- do H_2O_2 – zapoczątkowało w biologii i medycynie nową dziedzinę badań reakcji wolnorodnikowych [17]. Od tego też momentu następuje okres intensywnych badań udziału RFT w procesach metabolicznych, a także w stanach patologicznych człowieka.

W warunkach fizjologicznych RFT generowane są w toku wielu procesów fizjologicznych (tj. oddychanie, autooksydacja chinonów, leukoflawin, hemoglobiny i innych związków). Głównym źródłem rodników tlenowych w organizmach jest mitochondrialny łańcuch oddechowy. Obecnie przyjmuje się, że przemiana rodników tlenowych w organizmie przebiega cyklicznie [9].

Na pytanie, czy stałe generowanie wolnych rodników w komórce jest „błędem” ewolucyjnym, czy też niezbędnym wyselekcjonowanym w trakcie ewolucji szlakiem metabolicznym, brak jednoznacznej odpowiedzi. Większość danych prowadzi do wniosku, że redukcja cząsteczki tlenu do wody nie musi zachodzić etapowo z utworzeniem reaktywnych rodników tlenowych. Tym samym hipotezę o „błędzie” należy odrzucić, przyjmując hipotezę o fizjologicznej konieczności generowania rodników w mitochondrialnym łańcuchu oddechowym. Obecnie poznajemy coraz więcej dowodów świadczących o roli i znaczeniu RFT w normalnych reakcjach metabolicznych. W organizmach aerobowych reaktywne formy tlenu wydają się być niezbędnymi „normalnymi” metabolitami, a ich generowanie i usuwanie utrzymuje stan dynamicznej równowagi (homeostaza prooksydacyjno-antyoksydacyjna), którego naruszenie prowadzi do patologii [3]. Podwójną rolę tego pierwiastka omówiono w kilku pracach [3, 10].

2. DZIAŁANIE BAKTERIOBÓJCZE A ZAPALENIE

Jednym z przykładów podwójnej roli nadtlenu jest udział fagocytów zarówno w obronie organizmu przed inwazją mikroorganizmów, jak również w niszczeniu własnych zdrowych komórek (stan zapalny). Obecnie nie podlega dyskusji fakt, że bakteriobójcze działanie fagocytów jest udziałem wolnych rodników i ich metabolitów („wybuch tlenowy”). Powstają one w wyniku złożonego działania kompleksu oksydazy NADPH zlokalizowanej na zewnętrznej powierzchni błony plazmatycznej, jest ona jedynym enzymem w naszym organizmie nieprzypadkowo katalizującym wytwarzanie nadtlenu.

Genetycznie uwarunkowany niedobór oksydazy NADPH w fagocytach objawiający się upośledzonym wytwarzaniem nadtlenu znany jest jako *przewlekła choroba ziarniniakowa* (chronic granulomatous disease, CGD),

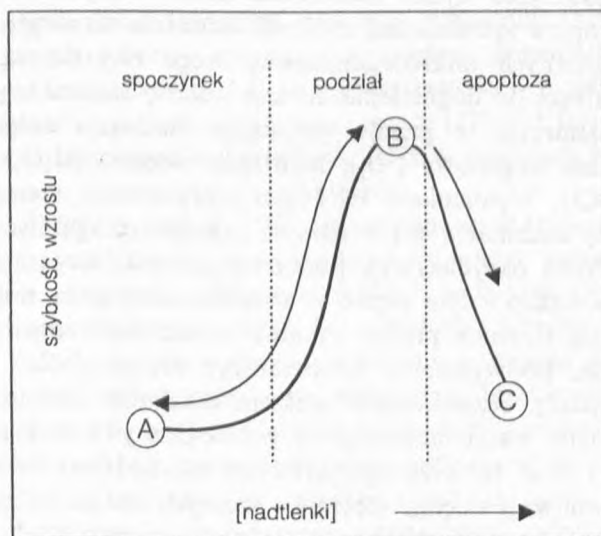
schorzenie zagrażające życiu. Neutrofile osób chorych na CGD mają w znacznym stopniu upośledzoną zdolność usuwania sfagocytowanych przez siebie nadal groźnych mikroorganizmów, czego efektem są nawracające infekcje prowadzące do uogólnienia infekcji i często śmierci organizmu [13].

Działanie neutrofilu to przede wszystkim eliminacja mikroorganizmów w oparciu o tlen singletowy ($^1\text{O}_2$), nadtlenek wodoru (H_2O_2) i kwas podchlorawy (HOCl). Wymienione RFT posiadają bardzo szerokie spektrum działania i przy nadmiarze także zdrowe komórki mogą być narażone na ich działanie (stres oksydacyjny), podobnie jak mikroorganizmy czy same neutrofile. W związku z tym często w zainfekowanej przez mikroorganizmy tkance toczy się również proces zapalny z udziałem zdrowych komórek (zaczerwienienie, podwyższenie temperatury, obrzęk, ból i upośledzenie funkcji) nie będący bezpośrednim efektem działania drobnoustrojów lecz wtórnym efektem walki neutrofilu z patologicznymi mikroorganizmami (nadmiar RFT). Stąd też przy tej podwójnej roli nadtlenu konieczne jest utrzymanie równowagi między stężeniem wolnych rodników oraz stężeniem antyoksydantów w ustroju. Utrzymanie równowagi peroksydacyjno-antyoksydacyjnej w organizmie jest nadzwyczaj trudnym procesem. Tak na przykład u podłoża *chorób autoimmunologicznych i alergii* leży nieprawidłowe rozpoznanie przez fagocyty zdrowych komórek uznanych za „nieprawidłowe”, które są niszczone przez wytworzone RFT. Innym przykładem są neutrofile osób z zespołem Downa (trisomia i translokacja 21 pary chromosomów), które zawierają o 50% więcej CuZn-SOD, niż neutrofile osób o prawidłowym kariotypie. Wyższa zawartość SOD powoduje obniżenie ilości wolnych rodników w tych komórkach, a tym samym osoby te mają obniżoną zdolność do obrony przed infekcjami [1].

3. PROLIFERACJA – ONKOGENEZA – APOPTOZA

Kolejny przykład podwójnej roli nadtlenu w organizmach to proces regulacji podziału komórek i wzrostu, karcynogeneza i apoptoza.

Wyniki wielu prac potwierdzają hipotezę, że umiarkowany stres oksydacyjny pobudza zdrowe komórki do podziału [18, 21, 22], podczas gdy nasilony stres powoduje ich uszkodzenie. Wzrost stężenia RFT w wyniku nagromadzenia aktywnych fagocytów jest sygnałem z jednej strony dla ocalałych komórek do rozpoczęcia proliferacji (w celu zastąpienia obumarłych komórek), a z drugiej strony, dla migracji fibroblastów w celu utworzenia blizny w uszkodzonym miejscu. Kiedy napływ fagocytów ulegnie zmniejszeniu, to procesy redoks powracają do równowagi i wówczas komórki przestają proliferować, co przedstawiono na rys 1.



Rys. 1. Hipotetyczna reakcja komórki na rosnące stężenie anionorodników ponadtlenkowych. W warunkach fizjologicznych komórki w sposób odwracalny mogą zmieniać swój stan między fazami: spoczynku A i podziału B. W przypadku nasilonego stresu oksydacyjnego dochodzi do procesu nieodwracalnego – apoptozy C

Zmiany w kodzie genetycznym (mutacje) w wyniku działania RFT mogą naruszać procesy oksydacyjne komórki. W takim przypadku komórki ulegają niekontrolowanej ciągłej proliferacji, zwanej transformacją nowotworową (komórka w punkcie B, niezdolna do powrotu do stanu wyjściowego). Komórki nowotworowe charakteryzują się niskim stężeniem Mn-SOD, katalazy i CuZn-SOD [22, 20]. Różne typy komórek, nawet w obrębie tej samej tkanki, mogą znacznie różnić się zawartością enzymów antyoksydacyjnych w zależności od ich roli w procesach metabolicznych. Genetycznie uwarunkowany niedobór Mn-SOD powoduje wzrost stężenia anionorodnika nadtlenkowego we wnętrzu komórki dając stały sygnał do rozpoczęcia ciągłej proliferacji [26]. Z drugiej strony, podwyższone stężenie Mn-SOD wywołuje ciągłą przewagę procesów redukcyjnych w ogólnym bilansie. St. Clair [23] wykazał, że komórki myszy pobudzone na drodze transfekcji do podwyższonej produkcji Mn-SOD są prawie dwukrotnie bardziej odporne na powstanie transformacji nowotworowej wywołanej promieniowaniem w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto wykazano, że transfekcja cDNA, kodującego Mn-SOD spowodowała utratę złośliwości kultur ludzkich komórek *czerniaka złośliwego* (melanoma). Klonowane komórki wykazujące pięciokrotny lub wyższy wzrost stężenia Mn-SOD nie wykazywały tendencji do tworzenia guzów nowotworowych po przeszczepieniu

ich na myszy, podczas gdy komórki nie poddane transfekcji doprowadzały do transformacji nowotworowej w 100% przypadków [5, 23].

Apoptoza jest formą zaprogramowanej śmierci komórki charakteryzującą się w czasie zmniejszaniem jej rozmiarów z fragmentacją jądra komórkowego [6, 14]. Apoptoza różni się od klasycznego procesu martwicy (charakteryzującego się obrzękiem) tym, że jest to proces aktywny wyzwalany przez różne bodźce wewnętrzne i zewnętrzne. Rolą apoptozy wydaje się być zapobieganie niekontrolowanej proliferacji komórek w przypadku dłużej utrzymującego się stresu oksydacyjnego. Przewaga procesów oksydacyjnych jest sygnałem do rozpoczęcia proliferacji przez komórkę. W przypadku, kiedy źródłem stresu oksydacyjnego są zmiany endogenne (np. mutacje genetyczne), wtedy sygnał do rozpoczęcia proliferacji jest praktycznie ciągły i efektem tego może być transformacja nowotworowa. Natomiast, kiedy przewaga procesów oksydacyjnych jest umiarkowana, wtedy apoptoza kontroluje całość procesów proliferacyjnych (punkt C, rys. 1).

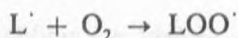
W wielu przypadkach, aby doszło do transformacji nowotworowej, stres oksydacyjny wewnątrzkomórkowy musi być skojarzony z upośledzeniem procesu apoptozy. Tak więc stres oksydacyjny jest jednym z warunków wywołujących apoptozę [4, 24, 25]. W wielu pracach stwierdzono, że stres oksydacyjny (zwykle o dużym nasileniu) powoduje obniżenie tempa wzrostu komórek, jednakże pominięto w nich badania procesu apoptozy.

4. INICJACJA CZY TERMINACJA PEROKSYDACJI LIPIDÓW?

Kolejnym przykładem kontrowersyjnej roli RFT w procesach fizjologicznych jest ich udział w procesie peroksydacji lipidów. Utlenianie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA) błon komórkowych niesie zagrożenie integralności i funkcji komórki. PUFA są predysponowane do wchodzenia w reakcje z tlenem cząsteczkowym szczególnie w obecności jonów metali. Proces ten zostaje zainicjowany przez utleniacz (X) zdolny do oderwania allilowego wodoru z łańcucha wielonienasyconego kwasu tłuszczowego (LH):



Powstały rodnik lipidowy ($L^{\cdot}$) bardzo łatwo przyłącza tlen cząsteczkowy tworząc rodnik nadtlenkowy ($LOO^{\cdot}$) będący wystarczająco silnym utleniaczem do oderwania allilowego wodoru z łańcucha innego nienasyconego kwasu tłuszczowego wytwarzając w ten sposób nadtlenek lipidowy ($LOOH$) i rodnik lipidowy tego kwasu tłuszczowego ($L^{\cdot}$).



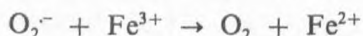
Rodnik $LOO^{\cdot}$ może ulec dalszemu przekształceniu z utworzeniem dialdehydu malonowego (MDA) i innych produktów peroksydacji zagrażających składnikom komórkowym. Z tych powodów komórka musi dysponować skutecznym układem kontrolującym natężenie procesów wolnorodnikowych. W tym przypadku peroksydaza glutationowa nadtlenu lipidów katalizuje redukcję nadtlenu lipidowych do alkoholi zapobiegając tym samym ich reakcji z reduktorami np.: jonami żelaza [15]. Antyoksydanty [witaminy E i C] mogą zmiatać rodniki nadtlenkowe przerywając łańcuchowy proces wolnorodnikowy [7]. Żelazo w tym procesie odgrywa wyjątkowo ważną rolę zapoczątkowując nowy proces peroksydacji [11, 2]. Jony żelazawe rozbijają wiązania między atomami tlenu w cząsteczce LOOH tworząc rodnik alkoksylowy ($LO^{\cdot}$), który zdolny jest do inicjowania reakcji wolnorodnikowych:



Interesujący problem to – czy generowany w procesie fizjologicznym (łańcuch oddechowy) anionorodnik ponadtlenkowy ($O_2^{\cdot-}$) może wpływać na proces peroksydacji. Okazuje się, że będąc w nadmiarze anionorodnik ponadtlenkowy może w komórce uwolnić jony żelaza z białka – ferrytyny (rezerwuar żelaza) w formie zredukowanej [12]:

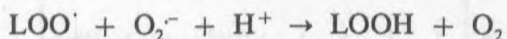
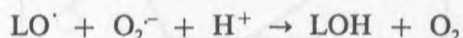


i wówczas dochodzi do inicjacji peroksydacji (p. wzór), a ponadto redukuje on żelazo:

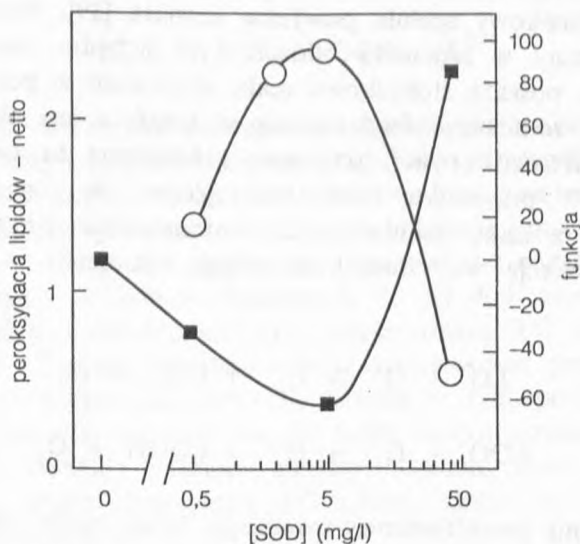


Zatem anionorodnik ponadtlenkowy może pośrednio zapoczątkować peroksydację lipidów. Jedyną drogą wyeliminowania rodnika z układu jest reakcja z innym rodnikiem (rodniki mają niesparowaną liczbę elektronów i w reakcji z nierodnikiem powstaje rodnik). Na tej podstawie można domniemywać, że gdyby do komórki w sposób ciągły dostarczano mało aktywne wolne rodniki, to w reakcji: rodnik-rodnik byłaby możliwa eliminacja

groźnych nadtlenujących rodników lipidowych. Wydaje się, że anionorodnik ponadtlenkowy spełnia powyższe kryteria [19]. Powstaje on jako produkt uboczny w łańcuchu oddechowym i będąc zawsze obecnym w komórkach, posiada stosunkowo małą aktywność w porównaniu z innymi wolnymi rodnikami. Jego stężenie w komórce jest niskie, ale nigdy nie osiąga wartości zerowej, ponieważ zabezpiecza to wewnątrzkomórkowa SOD. W przypadku, kiedy alkoksylowe lub ponadtlenkowe lipidowe rodniki zostaną usunięte przez anionorodnik ponadtlenkowy, to łańcuchowa reakcja wolnorodnikowa ulega terminacji w sposób następujący:



Anionorodnik ponadtlenkowy uwalniając żelazo może zapoczątkowywać peroksydację lipidów (inicjacja), ale także może hamować ten proces (eliminacja rodników lipidowych) na tyle skutecznie, że w przypadku jego eliminacji ($\text{O}_2^{\cdot-}$) rośnie tempo peroksydacji lipidów [19]. Jeśli hipoteza ta jest prawdziwa, wówczas poziom peroksydacji lipidów powinien być wysoki zarówno przy niskim stężeniu SOD (dużo $\text{O}_2^{\cdot-}$, Fe – inicjuje peroksydację), jaki i przy wysokim stężeniu SOD (mało $\text{O}_2^{\cdot-}$ – propagacja peroksydacji). Przy pośrednim stężeniu SOD, inicjacja tego procesu przez anionorodnik ponadtlenkowy byłaby ograniczona, natomiast proces terminacji przebiegałby stale, a w efekcie tego peroksydacja lipidów przebiegałaby z minimalną prędkością. Założenie to zostało zweryfikowane eksperymentalnie [19] (rys. 2). Wyizolowane serce królika poddano 60-minutowemu niedokrwieniu, po którym wywołano reperfuzję, a w jej wyniku wystąpił stres oksydacyjny (niedokrwienie). W miarę wzrostu stężenia SOD w płynie reperfuzyjnym w pierwszym etapie rosła peroksydacja lipidów z równoczesnym wzrostem pracy mięśnia sercowego, do stężenia 5 mg/l SOD. W drugim etapie dalszy wzrost stężenia SOD w płynie spowodował efekt odwrotny. Należy zwrócić uwagę na fakt, że powrót do stanu wyjściowego pracy serca osiągnięto, kiedy proces peroksydacji lipidów został ograniczony do minimum. Wyniki te sugerują, że dla jakiegokolwiek stresu oksydacyjnego istnieje pewne optymalne stężenie SOD, tj. stężenia anionorodnika nadtlenującego, który zapewnia równowagę między procesem inicjacji i terminacji peroksydacji lipidów. Każde inne, różne od optymalnego, stężenie SOD prowadzi do wzrostu peroksydacji lipidów i w związku z tym do nasilenia stresu oksydacyjnego.



Rys. 2. Zależności między peroksydacją lipidów - netto (■), funkcją serca królika (○), a stężeniem SOD. Czynność serca jest odwrotnie proporcjonalna do peroksydacji lipidów - netto. Efekt maksymalny pracy serca uzyskano przy stężeniu w płynie reperfuzyjnym 5 mg/l SOD [19]

Jak już wspomniano, nagły wzrost stężenia wolnych rodników w przypadku reperfuzji po niedokrwieniu budzi pewne wątpliwości, ponieważ rośnie ono maksymalnie w momencie ponownego dopływu tlenu i obniża się znacznie w ciągu pierwszej minuty tego procesu.

Ponieważ istnieje określone stężenie SOD zapewniające ochronę przed wolnymi rodnikami, podanie z zewnątrz SOD musiałoby korelować ze zmieniającą się szybkością generowania nadtlenu, co obecnie wydaje się niemożliwe do praktycznego wykonania. W okresie początkowego nagłego wzrostu wytwarzania nadtlenu znaczna ilość żelaza może zostać uwolniona z jego zapasów wewnątrzkomórkowych. Pomimo tego peroksydacja lipidów początkowo nie wydaje się być istotnym problemem, ponieważ nadtenki lipidowe (z którymi reagują jony żelazawe) jeszcze nie zdążą się nagromadzić, a wysokie stężenie anionorodnika ponadtlenkowego ($O_2^{\cdot-}$) skróci czas trwania reakcji łańcuchowej. Później systematycznie rośnie szybkość peroksydacji lipidów w wyniku spadku generowania nadtlenu z równoczesnym wzrostem ilości uwalnianego żelaza i nadtlenu wodoru.

W miarę postępujących zniszczeń tkanki po reperfuzji rozpoczyna się proces zapalny, w wyniku którego w uszkodzone miejsce zaczynają napływać neutrofile. W rezultacie stres oksydacyjny daje początek procesom naprawczym uszkodzonej tkanki.

Po raz pierwszy terminu apoptoza użył Kerr i wsp. [14] do opisu zjawiska obumierania niektórych hepatocytów w wątrobie poddanej niedokrwieniu. Obserwowali oni w centralnej strefie niedokrwienia wątroby klasyczną martwicę komórek z charakterystycznym obrzękiem. Natomiast w obwodowej części strefy niedokrwienia obraz patomorfologiczny był inny, tzn. komórki obumarłe były skurczone [16]. Obecnie wiadomo, że komórki te poddane zostały maksymalnemu stresowi oksydacyjnemu (generowanie anionorodnika ponadtlenkowego) w wyniku zaopatrywania je w tlen (apoptoza).

5. BIBLIOGRAFIA

- [1] Anneren G., Bjorksten B., Acta Pediatr. Scand. (1984), 73, 345–438.
- [2] Aust S. D., Morehouse L. A., Thomas C. E., Free Radic. Biol. Med. (1985), 1, 3–25.
- [3] Bartosz G., *Druga twarz tlenu* (1995), Warszawa.
- [4] Buttke T. M., Sandstrom P. A., Immunol. Today (1994), 15, 1–4.
- [5] Church S. L., Grant I. W., Ridnour L. A., Oberley L. W., Swanson P. E., Meltzer P. S., Trent J. M., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1993), 90, 3113–3117.
- [6] Cohen J. J., Hosp. Prac., December (1993), 28, 35–43.
- [7] Doba T., Burton G. W., Ingold K. U., Biochim. Biophys. Acta (1985), 835, 298–303.
- [8] Gershman R., Gilbert D. L., Nye S. W., Dwyer P., Fenn W. O., „Science” (1954), 119, 623–629.
- [9] Gondko R., Postępy Bioch. (1995), 41, 243–246.
- [10] Gondko R., „Wychowanie Fizyczne i Sport” (1990), 3, 99–112.
- [11] Halliwell B., Gutteridge J. M., Mol. Aspects. Med. (1985), 8, 89–193.
- [12] Harris L. R., Cake M. H., Macey D., J. Biochem. J. (1994), 301, 385–389.
- [13] Hochn D. C., Lehrer R. I., J. Clin. Invest. (1975), 55, 707–713.
- [14] Kerr J. F. R., Wyllie A. H., Currie A. R., Br. J. Cancer (1972), 26, 239–257.
- [15] Krinsky N. I., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1992), 200, 248–254.
- [16] Linnik M. D., Zobrist R. H., Hatfield M. D., „Stroke” (1993), 24, 2002–2008.
- [17] McCord J. M., Fridovich J., J. Biol. Chem. (1969), 244, 6049–6050.
- [18] Murrell G. A. C., Francis M. J. O., Biochem. Soc. Trans. (1989), 17, 484.
- [19] Nelson S. K., Bose S. K., McCord J. M., Free Radic. Biol. Med. (1994), 16, 195–200.
- [20] Oberley L. W., Buettner G. R., Cancer Res. (1979), 39, 1141–1149.
- [21] Oberley T. D., Allen R. G., Schultz J. L., Lauchner L. J. Free Radic. Biol. Med. (1991), 10, 79–83.
- [22] Oberley T. D., Oberley L. W., *Oxygen radicals and cancer*, [w:] Yu BP, Ed. Free Radicals in Aging. Boca Raton: CRC Press (1993).
- [23] St. Clair D. K., Wan X. S., Oberley T. D., Muse K. E., St. Clair W. H., Mol. Carcinogen. (1992), 6, 238–242.
- [24] Sandstrom P. A., Roberts B., Folks T. M., Buttke T. M., AIDS Res. Hum. Retrovir. (1993), 9, 1107–1113.
- [25] Sandstrom P. A., Mannie M. D., Buttke T. M., J. Leukocyte Biol. (1994), 55, 221–226.

- [26] Sun Y., Oberley L. W., Oberley T. D., Elwell J. H., Sierrarivera E., „Carcinogenesis” (1993), 14, 1457-1463.
[27] Wawrzyczek W., *Twórcy Chemii* (1959), Warszawa, 67-73.

Wpłynęło do Redakcji
„Folia biochimica et biophysica”
7.10.1996.

Katedra i Klinika Otolaryngologii,
Akademia Medyczna w Łodzi
Katedra Biofizyki Ogólnej,
Uniwersytet Łódzki

Marcin Durko, Roman Gondko

THE CONTROVERSIAL ROLE OF SUPEROXIDE RADICALS IN LIVING ORGANISMS

The destructive role of reactive oxygen species (ROS) in cell and tissue damage is well documented. However, so far a very little is known about their role as a regulating factor in the cellular metabolism. At present, we cannot judge out whether the superoxide radicals are beneficial or harmful to the organisms. Their positive or negative influence each time is determined by a numerous factors (e. g. site and time of radicals generation as well as their concentration). This may lay down at the bottom of some conflicting observations in free radical biology. The controversial role of the superoxide radicals in the vital metabolic processes (inflammation, proliferation, malignant transformation, apoptosis and lipid peroxidation) is discussed.