



## Review

## 산화스트레스와 치매

유자연 · 윤정희 · 설국환 · 오미화 · 함준상\*

농촌진흥청 국립축산과학원

## Oxidative Stress and Alzheimer's Disease

Jayeon Yoo, Jeong-hee Yun, Kuk-Hwan Seol, Mi-Hwa Oh,  
and Jun-Sang Ham\*

National Institute of Animal Science, RDA, Wanju, Korea



Received: September 18, 2020  
Revised: September 22, 2020  
Accepted: September 22, 2020

\*Corresponding author :  
Jun-Sang Ham  
National Institute of Animal Science,  
RDA, Wanju, Korea  
Tel : +82-63-238-7366  
Fax : +82-63-238-7397  
E-mail : hamjs@korea.kr

Copyright © 2020 Korean Society of Dairy Science and Biotechnology.  
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

### ORCID

Jayeon Yoo  
<https://orcid.org/0000-0003-3593-5191>  
Jeong-hee Yun  
<https://orcid.org/0000-0001-5929-0055>  
Kuk-Hwan Seol  
<https://orcid.org/0000-0002-0907-882X>  
Mi-Hwa Oh  
<https://orcid.org/0000-0001-7838-5260>  
Jun-Sang Ham  
<https://orcid.org/0000-0003-4966-6631>

### Abstract

Oxidative stress is a cascade reaction characterized by a significant increase in the amount of oxidized components. Free radicals produced by oxidative stress are one of the common features in several experimental models of disease, and contribute to wide range of neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease. Iron (II) species can participate in the Fenton, and Fenton-like reactions, to react with hydrogen peroxide and generate hydroxyl radical. As iron accumulation and oxidative stress are associated with the pathological progression of neurodegenerative diseases, iron chelation and antioxidant therapies have become strategies to combat these diseases. Due to the complexity of the redox system *in vivo*, a multifaceted approach may be an attractive therapeutic strategy. Further investigations are highly expected for the prevention and treatment of neurodegenerative diseases in future.

### Keywords

oxidative stress, reactive oxygen species, Alzheimer

## 서론

산화스트레스(oxidative stress)는 산화된 성분 물질의 유의적 증가로 특징되는 다단계 반응이다. 산화스트레스는 중앙신경계에 직접 손상을 일으킬 수 있는 노화 과정의 핵심 기작이다. 실제로, 신경 세포는 높은 산소 요구와 낮은 항산화제 수준으로 산화스트레스 위험이 높다[1-3]. 정상적인 신체 조건하에서 자유라디칼(free radical)이나 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)이라 불리는 불안정하고 잠재적 세포독성 물질은 숙주 방어, 유전자 전사, 시냅스 가소성, 그리고 프로그램된 세포 사멸(apoptosis)에 복잡한 역할을 한다[4]. 소량의 ROS는 손상을 일으키지 않지만 산화촉진제와 항산화제 사이의 균형을 포함한 항상성을 유지하는 신체의 항산화 시스템을 조정한다. 항산화제는 superoxide dismutase(SOD), catalase(CAT), glutathione peroxidase과 glutathione-S-transferase와 같은 항산화 효소와 멜라토닌, 카르티노이드, 그리고 몇몇 미량원소 같은 비효소 항산화 요인들이 있다. 이러한 요인들은 ROS로 인한 손상을 방어하기 위해 서로 협력한다. SOD 같은 효소는 보통 보조인자라 불리는 구리, 아연, 그리고 망간을 포함하는 비효소적 항산화 요인과 협력하여 가능하다. 보조인자와 결합한 SOD는 Cu-SOD, Zn-SOD, 그리고 Mn-SOD 같은 효소 복합체를 형성한다[5]. 신체가 산소에 노출될 때 자연적으로 생산되는 일반 효소인 CAT는 4개의 단백질 부분과 4개의 철 이온으로 구성된다. 잘 구축된 항산화 시스템은 이러한 항산화제들이 자유라디칼을 중화시키고 항상성을 회복하도록 구성된다. 그런데, ROS가 세포의 항산화 활성을 압도하면 산화스트레스가 발생하여 세포독성 물질이 누적되어 단백질 붕괴, 효소 고장, 그리고 지방 파괴[6]뿐만 아니라

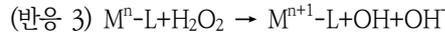
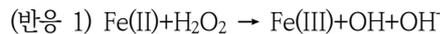
라, 대부분의 dopamine(DA)-neuronal tissue와 다른 형태의 뉴런 파괴를 일으킨다[7]. 산화스트레스가 파킨슨병(PD)과 알츠하이머병(AD)으로 고통받는 환자에서 신경 손상, 중앙신경시스템내 지방, 단백질, 그리고 DNA의 산화손상에 기여한다는 것은 의심의 여지가 없다[8-10].

철, 구리 및 아연을 포함하여 알츠하이머병 이행과 관련된 금속 중에서 건강한 뇌의 정상적 뇌기능을 위해 가장 풍부한 것은 철이다. 반대로, 철의 축적과 산화 스트레스는 알츠하이머병에서 초기에 나타나고, 산화환원-활성 철의 농도 증가는 뇌의 아밀로이드- $\beta(A\beta)$  집적과 산화적 손상을 촉발하는 잠재적 가능성이 제안된다[11]. 게다가, 최근에 인정된 철-의존성 프로그램화 세포 사멸인 ferroptosis는 지질 기반 ROS의 누적으로 발생될 뿐만 아니라, AD와 PD 같은 질환에서 신경 세포 사멸의 주요인으로 제안된다[12-16]. 따라서, 본 고에서는 ROS 발생에서 철의 역할과 자유라디칼에 의해 일어나는 산화적 손상을 기술하고, AD와 산화스트레스의 관계 및 잠재적 치료 전략에 대한 논문을 소개하고자 한다.

## 본 론

### 1. Fenton/Fenton-like 반응에 의한 수산화라디칼의 생성

수용액에서 수산화 라디칼은 수용성 철(II)의 존재하에 과산화수소에 의한 타르타르산의 촉매적 산화의 발견자 이름이 붙여진 Fenton 반응(반응 1 참조)에 의해 생성될 수 있다[17]. 또한, Fenton 유사반응(반응 2, 3 참조)으로 명명된 리간드(L)와 결합한 철(II) 복합물 및 다른 전환 금속 복합물( $M^n-L$ ; 다른 전환 금속, 예; 구리; n: 산화상태)과 과산화수소의 반응에서도 발생될 수 있다[18].



지질환경에서 철(II) 또는 다른 전환 금속과 지질과산화물(ROOH)의 Fenton 유사반응은 반응 1-3처럼 지질 alkoxyyl 라디칼( $\text{RO}^\bullet$ ; 반응 4-6 참조)을 생산할 수 있다.



하이드록시 라디칼과 철(IV)은 Fenton이나 Fenton 유사반응으로 생성될 수 있다[18,19]. 그런데, Fenton 반응에서 이러한 물질의 형성은 최근에 수용액에서만 확인되었고[20], 생물학적 관련성은 입증되지 않았다. 산화 종(oxidizing species)을 발생시키는 Fenton과 Fenton 유사반응에 금속의 참여는 생물질에 산화적 손상을 일으킬 수 있다. 그러므로 금속, 특히 철(II) 형태는 산화스트레스와 병리적 과정을 일으키는 잠재적 독성이 있다[19,21-27]. 생체에서 세포의 킬레이트 형성이나 산화환원 활성적인 불안정한 철 공급원은 단백질이나 구연산 같은 생리적 리간드와 결합한 철(II)이다[19]. 혈장내 산화환원 활성 철과 구연산의 농도는 각각  $15\text{-}50 \mu\text{mol/L}$ [19, 28]과  $0.1 \text{ mol/L}$ [29]로 평가된다. 철-구연산 복합물은 철이 과다한 병리적 상태 환자의 혈장내와 류머티즘성 관절염 환자의 관절액에서도 발견된다[29,30]. 생체 과산화수소는 xanthine oxidase와 superoxide dismutase를 포함하는 여러가지 효소에 의해 생산될 수 있고, 혈장 과산화수소 농도는  $1\text{-}5 \mu\text{mol/L}$ 의 범위에 있다[31]. 그러므로, 생체내 Fenton 유사반응의 반응물인 철(II)-구연산 복합물과 과산화수소는 이미 충

분하다. 철(II)-구연산과 과산화수소의 Fenton 유사반응은 신체에서 병리과정을 일으키는 산화스트레스 유발 기작으로 제안된 바 있다[19,24,26]. 리소조움으로 확산된 과산화수소는 Fenton이나 Fenton 유사 반응을 통해 금속과 결합하여 수산화 라디칼을 생성한다[19].

## 2. 수산화 라디칼에 의한 생체물질의 산화적 손상

ROS는 일중항 산소, 과산화 라디칼, 과산화수소, 그리고 수산화 라디칼을 포함하는 여러가지 라디칼 및 비 라디칼 종을 일컫는 일반적 용어이다[23]. 일중항 산소는 동물에서 발견되지 않으므로[23], 신경퇴행성 질병과 직접 관련이 없다. 초산화(superoxide) 라디칼은 약한 환원제이고, 과산화수소는 상대적으로 안정한 종이다[19,23]. 수산화 라디칼은 확산 속도에서 많은 물질과 반응할 수 있기 때문에 수산화 라디칼에 의한 공격은 비선택적이고 생체물질의 중요 부위에 덜 파괴적이라 제안되었다. 그런데, 이러한 비특이적 공격은 다른 라디칼 종을 빠르게 생성할 수 있고, 산소와 연쇄적 반응으로 과산화 라디칼을 형성하여 단백질의 과산화처럼 생체 물질에 특이적으로 산화적 손상을 일으킬 수 있음을 주목해야 한다[23]. 게다가 최근 연구는 Fenton 반응에 의해 생성된 수산화 라디칼이 핵 DNA에 부분적 공격을 일으킬 수 있음을 보였다[32]. 따라서, 수산화 라디칼이 생체 물질에 산화적 손상을 일으키는 해로운 능력은 간과되어서는 안된다.

수산화 라디칼은 모든 염기와 deoxyribose 구조를 포함하는 DNA의 모든 성분에 산화적 손상을 일으킬 수 있다[19]. 이러한 손상은 DNA의 영구적 변형을 일으킬 수 있고, 나아가 돌연변이, 발암, 그리고 노화를 일으킨다[33]. Fenton 반응에서 유래한 수산화 라디칼에 의한 손상은 핵 DNA에 국한됨이 밝혀졌다. 이러한 특정 부위 공격은 핵 DNA내 아데노신의 4번째 탄소 이중결합에 수산화 라디칼이 가해져 주로 일어난다[32]. 수산화 라디칼에 의한 DNA와 RNA의 산화는 8-hydroxy-2-deoxyguanosine(8OHdG)와 8-hydroxyguanosine(8OHG)를 표지물질로 사용하여 검출할 수 있다[34]. 8OHG의 증가는 신경세포체의 세포질내에서 발견되고, 이는 AD의 특징 병변인 신경원섬유 매듭과 관련이 있다[35]. 수산화 라디칼은 수소 추출과 수산화 첨가를 통해 생체물질과 반응하여 산소 분자와 반응하여 과산화 라디칼을 형성할 수 있는 다른 라디칼을 형성할 수 있다. 이러한 과산화 라디칼은 세포막의 지질 과산화와 단백질 과산화를 유발할 수 있다[23]. 지질 과산화는 인지질 조성 및 thiobarbituric acid 반응 물질, malonaldehydes, 4-hydroxy-2-transnonenal, 그리고 isoprostane 같은 여러가지 마커 변화로 설명될 수 있으며, 세포막의 온전성 변화를 나타낸다[34]. Creatine kinase BB, cytochrome c oxidase, 그리고 ketoglutarate dehydrogenase 복합체를 포함하는 대사 단백질의 산화적 변화는 카르보닐기를 함유하는 단백질과 tyrosine 잔기의 니트로화의 수준 증가로 증명되며, 이러한 산화적 변형은 단백질의 대사 활성 손상을 일으킨다[34]. 이러한 단백질의 과산화 및 산화적 변형은 AD에서 증가된다[36].

## 3. 산화 스트레스에서 철 및 산화종(Oxidizing species)과 AD

철 누적과 산화스트레스는 AD 초기에 발생하는 것으로 알려졌기 때문에 산화환원 활성 철의 수준 증가는 A $\beta$  응집과 산화 손상을 일으키는 핵심요인이 될 수 있다[11]. 그런데, 아밀로이드 플라그 핵심에 결합하는 산화환원 활성 철의 정확한 원천은 알려지지 않고 있다. Ferritin, transferrin, 그리고 불안정한 철 결합물 같은 다양한 유래의 철이 AD에서 아밀로이드-철 결합에 관여될 수 있다[11]. 비록 미토콘드리아가 heme, cytochrome, 그리고 aconitase 같은 금속 함유 기능성 생체물질로 구성되어 있지만, 작은 DNA 산화 마커(8OHdG)는 미토콘드리아에 축적된다[35]. 반대로, 리소솜은 거대 분자와 철이 풍부한 세포내 기관을 갖고 있기 때문에 세포에 산화적 손상을 일으킬 수 있는 철의 잠재적 공급원이 될 수 있다[19]. 리보솜 내부에 산성(pH 4-5)이고 환원적 환경에서 자가소화에 의해 분해되는 종류는 철(II) 형태이고, Fenton과 Fenton 유사반응을 통해 과산화수소와 직접 반응

할 수 있다(반응 1과 2 참조). 게다가, 리소좀에는 과산화수소를 무해한 물과 산소로 변화하는 활성 카탈라제가 없다. 그러므로, 리소좀으로 확산된 과산화수소는 Fenton/Fenton 유사반응에 의해 철(II)과 결합하여 수산화 라디칼을 생산할 수 있다[19]. 수산화 라디칼은 세포막의 지질 과산화를 일으켜 산화환원 활성 철이 세포질로 방출되도록 한다[37]. 이는 불안정한 철의 농도를 높여 세포 손상을 일으키고, 신경퇴행과 관련한 세포자살이나 괴사를 유발할 수 있다.

Ferroptosis는 최근에 알려진 철 의존성 세포사멸 현상으로 지질 기반의 ROS의 누적에 의해 발생된다[12,14]. Ferroptosis가 알려지기 전에는 뇌 세포 죽음이 세포자살이나 괴사 때문으로 알려져 왔다. 그런데, ferroptosis는 세포자살, 괴사, 또는 자가소화 억제물질에 의해 억제될 수 없다[38]. 철 농도 증가와 AD 환자 뇌에서 지질 과산화 증가 사이의 관련에 대한 증거 축적으로, ferroptosis는 AD에서 신경 세포 사멸의 주요인으로 제안되었다[12,13,15]. 비록 ferroptosis에서 철의 정확한 역할은 불명확하지만, 하나의 가능한 기작은 철이 Fenton 및 Fenton 유사반응으로 지질 과산화물과 반응하여 산화적 라디칼을 생산(반응 4-6 참조)하는 것이다[39]. 이 가설은 ferroptosis가 비타민 E 같은 지용성 항산화제와 deferoxamine을 포함하는 철 결합제에 의해 제한될 수 있다는 증거에 의해 지지된다[38]. Ferroptosis는 특히 철(II) 종의 산화환원 활성 철 증가에 기인한 항산화제의 파괴와 관련이 있다[12]. 세포에서 미토콘드리아를 제거해도 ferroptosis를 예방할 수 없다는 최근 연구는 ferroptosis가 미토콘드리아를 필요로 하지 않다는 것을 가리킨다[12].

#### 4. AD 대응 전략

산화환원 활성 철의 수준 증가는 A $\beta$  집적과 뇌의 산화적 손상을 일으키는 징후로 제안되었다[11]. 따라서, 철 대사를 타겟으로 철 킬레이트제 치료법이 개발되었다. 예를 들어, 철 킬레이트제인 deferoxiprone은 혈-뇌 장벽을 통과하여 뇌의 비정상적으로 높은 뇌동맥 철의 농도를 낮춘다[40]. 그런데, 최근까지 철 킬레이트제에 의한 신경퇴행성 질환의 강력한 임상 효과는 보이지 않고 있다[40]. 이는 철을 고갈시킬 수 있는 특이성과 신경 건강 유지에 필요한 다른 필수적 금속이 부족한 때문일 것이다[11].

최근의 전략은 ROS의 손상 효과에 맞서는 맞춤형 항산화제이다[38]. 예를 들어, 2,2,6,6-tetramethyl-piperidine-1-oxyl(Tempo)와 미토콘드리아를 타겟으로하는 펩타이드(XJB-5-131) 조합은 미토콘드리아에서 ROS에 의한 산화적 손상을 줄이기 위해 합성되었다[41]. XJB-5-131은 신경퇴행성 질환(Huntington's disease) 마우스 모델에서 미토콘드리아 DNA의 산화적 손상을 줄이고, 뉴런 생존 증진, 그리고 미토콘드리아 기능 개선 같은 뚜렷한 효과를 보였다[42]. Nitroxide Tempo는 세포막과 혈-뇌 장벽을 통과할 수 있다. 동물모델의 생체연구에서 nitroxide가 치료용 항산화제로서의 가능성을 보여주었다[43]. 그런데, nitroxides의 항산화 작용기작은 잘 알려지지 않았고 실험실적 연구에서 상충되는 결과도 있다[44]. 최근에 Nitroxide Tempo가 철(II)-구연산과 과산화수소의 Fenton 유사반응에서 철(II)-구연산을 철(III)-구연산으로 산화시키면서 발생하는 수산화 라디칼의 생산을 억제하여 Fenton 유사반응(반응 2 참조)을 억제하는 효과를 보였다[45]. 효과적인 항산화제는 Fenton 또는 Fenton 유사 반응에서 나오는 수산화 라디칼에 의한 산화적 손상을 다음의 방법으로 감소시킬 수 있다: (a) 사전적 방법 - ROS 생산 반응을 차단 또는 억제; 또는 (b) 반응적 방법 - ROS 소거 또는 무해한 종으로 변환[46]. 생산 반응을 차단 또는 억제하는 사전적 방법은 수산화 라디칼이 많은 생물질과 반응할 수 있기 때문에 라디칼을 소거하는 것보다 효과적이다. 수산화 라디칼을 소거하려면 항산화제는 라디칼이 생물질과 반응하기 전에 반응해야 하며, 이는 항산화제가 라디칼 근처에 있을 뿐만 아니라, 이들 생물질보다 높은 반응성과 농도가 필요하다. Ferroptosis를 억제하기 위해 여러가지 항산화제가 개발되었다. 예를 들어, ferrostatin-1은 ferroptosis의 억제제로 합성되었고, rat에서 glutamate 독성을 억제하였다[31]. 게다가, 비타민 E는 지질산화효소의 억제제로 제안되었고, ferroptosis를 억제하였다[12]. 지용성 항산화제인 CoQ10은

ROS에 의한 단백질, 지질, 그리고 DNA의 산화적 손상을 감소시켰다[47]. Ferroptosis를 줄이는 CoQ10의 역할에 대해서는 더 연구가 필요하다.

## 결론

철(II)은 과산화수소와 반응하는 Fenton 및 Fenton 유사 반응에 참여하여 가장 해로운 ROS 인 수산화 라디칼을 생산할 수 있다. 수산화 라디칼은 생물질과 즉시 반응하여 DNA, 단백질, 그리고 세포에 다양한 형태의 산화적 손상을 유발할 수 있다. 생체내에서 ROS의 과생산은 생리적 항산화체계를 압도하여 산화 스트레스를 유발한다. 철 축적과 산화 스트레스는 AD와 PD를 포함한 신경퇴행성 질환의 진전과 관계가 있으며, 철 킬레이트화 및 항산화제 치료가 이러한 질환과 싸우는 전략이 되었다. 그런데, 이러한 치료는 확실한 임상적 효과를 보이지 못했다. 철 킬레이트화 치료는 신경 기능과 건강을 유지하는데 필요한 철의 고갈을 가져왔다. 그러므로, 특별한 철, 특히 철(II) 복합물만을 타깃으로 하는 철 킬레이트제를 고안하는 것이 필수적이다. 수산화 라디칼에 의한 산화적 손상을 줄이는 항산화 치료의 관점에서 Fenton/Fenton 유사반응을 중단 또는 억제하는 것이 반응성이 높은 수산화 라디칼을 소거하는 것보다 효과적이다. 생체내에서 산화환원 체계의 복잡성 때문에 철 킬레이트화와 항산화제를 포함하는 다면적 접근의 조합이 치료 전략에서 효과적일 수 있다. 장래에 신경퇴행성 질환의 예방과 치료에 대한 더 많은 연구가 이루어지고, 항산화 유산균주의 개발 등을 통한 항산화 활성이 증진된 치매 예방용 유제품의 개발도 기대된다.

## Conflict of Interest

The authors declare no potential conflict of interest.

## 감사의 글

본 연구는 농촌진흥청 연구사업(세부과제명: 항산화 유산균주 선발 및 유제품 적용 연구, PJ01480301)에 의해 이루어졌습니다.

## References

1. Cho CH, Kim EA, Kim J, Choi SY, Yang SJ, Cho SW. N-Adamantyl-4-methylthiazol-2-amine suppresses amyloid beta-induced neuronal oxidative damage in cortical neurons. *Free Radic Res.* 2016;1-35.
2. Di Pietro V, Lazzarino G, Amorini AM, Tavazzi B, D'Urso S, Longo S, et al. Neuroglobin expression and oxidant/antioxidant balance after graded traumatic brain injury in the rat. *Free Radic Biol Med.* 2014;69:258-264.
3. Feuerstein D, Backes H, Gramer M, Takagaki M, Gabel P, Kumagai T, et al. Regulation of cerebral metabolism during cortical spreading depression. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36:1965-1977.
4. Brieger K, Schiavone S, Miller Jr FJ, Krause KH. Reactive oxygen species: from health to disease. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13659.
5. Padurariu M, Ciobica A, Hritch L, Stoica B, Bild W, Stefanescu C. Changes of some

- oxidative stress markers in the serum of patients with mild cognitive impairment and Alzheimers disease. *Neurosci Lett.* 2010;469:6-10.
6. Lee DH, Gold R, Linker RA. Mechanisms of oxidative damage in multiple sclerosis and neurodegenerative diseases: therapeutic modulation via fumaric acid esters. *Int J Mol Sci.* 2012;13:11783-11803.
  7. Shukla V, Mishra SK, Pant HC. Oxidative stress in neurodegeneration. *Adv Pharmacol Sci.* 2011;2011:572634.
  8. Jenner P. Oxidative stress in Parkinsons disease. *Ann Neurol.* 2003;53:S26-S36.
  9. Mancuso M, Orsucci D, LoGerfo A, Calsolaro V, Siciliano G. Clinical features and pathogenesis of Alzheimer's disease: involvement of mitochondria and mitochondrial DNA. *Adv Exp Med Biol.* 2010;685:34-44.
  10. Perfeito R, Cunha-Oliveira T, Rego AC. Reprint of: revisiting oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of Parkinson disease-resemblance to the effect of amphetamine drugs of abuse. *Free Radic Biol Med.* 2013;62:186-201.
  11. Everett J, Collingwood JF, Tjendana-Tjhin V, Brooks J, Lermyte F, Plascencia-Villa G, et al. Nanoscale synchrotron X-ray speciation of iron and calcium compounds in amyloid plaque cores from Alzheimers disease subjects. *Nanoscale.* 2018;10:11782-11796.
  12. Hirschhorn T, Stockwell BR. The development of the concept of ferroptosis. *Free Radic Biol Med.* 2019;133:130-143.
  13. Morris G, Berk M, Carvalho AF, Maes M, Walker AJ, Puri BK. Why should neuroscientists worry about iron? The emerging role of ferroptosis in the pathophysiology of neuroprogressive diseases. *Behav Brain Res.* 2018;341:154-175.
  14. Stockwell BR, Friedmann AJP, Bayir H, Bush AI, Conrad M, Dixon SJ, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell.* 2017;171:273-285.
  15. Guiney SJ, Adlard PA, Bush AI, Finkelstein DI, Ayton S. Ferroptosis and cell death mechanisms in Parkinson's disease. *Neurochem Int.* 2017;104:34-48.
  16. Belaidi AA, Bush AI. Iron neurochemistry in Alzheimers disease and Parkinson's disease: targets for therapeutics. *J Neurochem.* 2016;139:179-197.
  17. Fenton HJH. Oxidation of tartaric acid in presence of iron. *J Chem Soc Trans.* 1894;65:899-910.
  18. Prousek J. Fenton chemistry in biology and medicine. *Pure Appl Chem.* 2007;79:2325-2338.
  19. Koskenkorva-Frank TS, Weiss G, Koppenol WH, Burckhardt S. The complex interplay of iron metabolism, reactive oxygen species, and reactive nitrogen species: insights into the potential of various iron therapies to induce oxidative and nitrosative stress. *Free Radic Biol Med.* 2013;65:1174-1194.
  20. Bataineh H, Pestovsky O, Bakac A. pH-induced mechanistic changeover from hydroxyl radicals to iron(IV) in the Fenton reaction. *Chem Sci.* 2012;3:1594-1599.
  21. Lakhali-Littleton S. Mechanisms of cardiac iron homeostasis and their importance to heart function. *Free Radic Biol Med.* 2019;133:234-237.

22. Masaldan S, Bush AI, Devos D, Rolland AS, Moreau C. Striking while the iron is hot: iron metabolism and ferroptosis in neurodegeneration. *Free Radic Biol Med.* 2019; 133:221-233.
23. Koppenol WH, Hider RC. Iron and redox cycling. Do's and don'ts. *Free Radic Biol Med.* 2019;133:3-10.
24. Puliyl M, Mainous AG III, Berdoukas V, Coates TD. Iron toxicity and its possible association with treatment of cancer: lessons from hemoglobinopathies and rare, transfusion-dependent anemias. *Free Radic Biol Med.* 2015;13:342-344.
25. Spangler B, Morgan CW, Fontaine SD, Vander Wal MN, Chang CJ, Wells JA, et al. A reactivity-based probe of the intracellular labile ferrous iron pool. *Nat Chem Biol.* 2016;12:680-685.
26. Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology.* 2011;283:65-87.
27. Torti SV, Torti FM. Iron and cancer: more ore to be mined. *Nat Rev Cancer.* 2013; 13:342-355.
28. Tenopoulou M, Kurz T, Doulias PT, Galaris D, Brunk UT. Does the calcein-AM method assay the total cellular 'labile iron pool' or only a fraction of it?. *Biochem J.* 2007;403:261-266.
29. Adams F, Bounds PL, Kissner R, Koppenol WH. Redox properties and activity of iron-citrate complexes: evidence for redox cycling. *Chem Res Toxicol.* 2015;28: 604-614.
30. Nischwitz V, Berthele A, Michalke B. Speciation analysis of selected metals and determination of their total contents in paired serum and cerebrospinal fluid samples: an approach to investigate the permeability of the human blood-cerebrospinal fluid barrier. *Anal Chim Acta.* 2008;627:258-269.
31. Forman HJ, Benardo A, Davies KJA. What is the concentration of hydrogen peroxide in blood and plasma?. *Arch Biochem Biophys.* 2016;603:48-53.
32. Bhattacharjee S, Chatterjee S, Jiang J, Sinha BK, Mason RP. Detection and imaging of the free radical DNA in cells-Site-specific radical formation induced by Fenton chemistry and its repair in cellular DNA as seen by electron spin resonance, immune-spin trapping and confocal microscopy. *Nucleic Acid Res.* 2012;40:5477-5486.
33. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39:44-84.
34. Bonda DJ, Wang X, Lee HG, Smith MA, Perry G, Zhu X. Neuronal failure in Alzheimer's disease: a view through the oxidative stress looking-glass. *Neurosci Bull.* 2014;30: 243-252.
35. Castellani RJ, Moreira PI, Perry G, Zhu X. The role of iron as a mediator of oxidative stress in Alzheimer disease. *BioFactors.* 2012;38:133-138.
36. Sultana R, Butterfield Da. Oxidative modification of brain proteins in Alzheimer's disease: perspective on future studies based on results of redox proteomics studies.

- J Alzheimers Dis. 2013;33:S243-S251.
37. Kurz T, Eaton JW, Brunk UT. The role of lysosomes in iron metabolism and recycling. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011;43:1686-1697.
  38. Dixon SJ, Stockwell BR. The role of iron and reactive oxygen species in cell death. *Nat Chem Biol.* 2014;10:9-17.
  39. Shah R, Shchepinov MS, Pratt DA. Resolving the role of lipoxygenases in the initiation and execution of ferroptosis. *ACS Cent Sci.* 2018;4:387-396.
  40. Dusek P, Schneider SA, Aaseth J. Iron chelation in the treatment of neurodegenerative diseases. *J Trace Elem Med Biol.* 2016;38:81-92.
  41. Wipf P, Xiao J, Jiang J, Belikova NA, Tyurin VA, Fink MP, et al. Mitochondrial targeting of selective electron scavengers: synthesis and biological analysis of hemigramicidin-TEMPO conjugates. *J Am Chem Soc.* 2005;127:12460-12461.
  42. Xun Z, Rivera-Sanchez S, Ayala-Pena S, Lim J, Budworth H, Skoda EM, et al. Targeting of XJB-5-131 to mitochondria suppresses oxidative DNA damage and motor decline in a mouse model of Huntington's disease. *Cell Rep.* 2012;2:1137-1142.
  43. Wilcox CS. Effects of tempol and redox-cycling nitroxides in models of oxidative stress. *Pharmacol Ther.* 2010;126:119-145.
  44. Aronovitch Y, Godinger D, Israeli A, Krishna MC, Samuni A, Goldstein S. Dual activity of nitroxides as pro- and antioxidants: catalysis of copper-mediated DNA breakage and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dismutation. *Free Radic Biol Med.* 2007;42:1317-1325.
  45. Shi F, Zhang P, Mao Y, Wang C, Zheng M, Zhao Z. The nitroxide Tempo inhibits hydroxyl radical production from the Fenton-like reaction of iron(II)-citrate with hydrogen peroxide. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;483:159-164.
  46. Zhao Z. Iron and oxidizing species in oxidative stress and Alzheimer's disease. *Aging Med.* 2019;2:82-87.
  47. Bentinger M, Brismar K, Dallner G. The antioxidant role of coenzyme Q. *Mitochondrion.* 2007;7:S41-S50.