

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. https://nmapo.edu.ua/images/Novosti/22_04_20-42.pdf
2. http://4ua.co.ua/medicine/sa3bd78b5d53a89521306c27_0.html
3. <https://core.ac.uk/download/pdf/144954141.pdf>
4. Розв'язування диференціальних рівнянь з використанням математичних пакетів. Автор: Черкаська Анастасія (кандидат педагогічних наук, доцент Нічишина В. В.) Центральний державний педагогічний університет імені Володимира Винниченка.
5. https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%A7%D0%B8%D1%81%D0%B5%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%96_%D0%BC%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D0%94%D0%B8%D1%84%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BD%D1%86%D1%96%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%96_%D1%80%D1%96%D0%B2%D0%BD%D1%8F%D0%BD%D0%BD%D1%8F
6. https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D1%96%D0%B1%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D1%87%D1%87%D1%96%D0%A7%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%B0_%D0%A4%D1%96%D0%B1%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D1%87%D1%87%D1%96

УДК 577.2

ДОСЛІДЖЕННЯ SOD1 ОПОСЕРЕДКОВАНОГО МЕХАНІЗМУ НАДХОДЖЕННЯ ГЛЮКОЗИ В ЕРИТРОЦИТИ

І. В. Микуцька

Анотація. Супероксиддисмутаза – фермент, що каталізує диспропорціонування супероксидних радикалів на перекис водню та молекулярний кисень. За допомогою спектрофотометричних та кінетичних методів досліджували змінення активності SOD1 в еритроцитах людини, що інкубувалися продовж п'яти годин при 20°C в окисному середовищі складу $\text{AscH} - 1 \cdot 10^{-4} \text{ M}$, $\text{Cu}^{2+} - 5 \cdot 10^{-6} \text{ M}$ з різним вмістом глюкози (від 0 до 50 мМ). Виходячи з отриманих експериментальних даних зроблено припущення, що за умов присутності глюкози SOD1 бере участь у стабілізації двох гомологів 1-гамма (СК1γ) казеїнкінрази, Yck1p та Yck2p, необхідних для пригнічення зв'язування кисню і посилення гліколізу. Показано, що змінення активності SOD1 відбувається за рахунок зв'язування з мембраною еритроциту та з цитоплазматичним дегроном Yck1p/Yck2p.

Ключові слова: Еритроцити людини, супероксиддисмутаза, окисний стрес, казеїнкінза

Вступ

Еритроцит ссавців функціонує як транспортер кисню і, отже, постійно зазнає окисного стресу (ОС) [1, 2]. Очевидно, що окисно-відновний стан клітини та активність захисних механізмів є ключовим фактором, що визначає життєздатність клітин [3]. Антиоксидантна система захисту в еритроцитах представлена неферментативними агентами, такі як глутатіон, аскорбат, та інші, і ферментативними – пероксидазами, які працюють разом для детоксикації клітини від активних форм кисню, що утворюються всередині або поза клітиною [2].

Першу лінію захисту від вільних радикалів забезпечує супероксиддисмутаза [2]. Супероксиддисмутази (SOD) – це сімейство антиоксидантних ферментів, які знешкоджують супероксид-аніон радикал ($\text{O}_2^{\cdot-}$). SOD дуже добре збереглися від бактерій до людини і каталізують реакцію диспропорціонування супероксидного аніона ($\text{O}_2^{\cdot-}$) до молекулярного кисню (O_2) та перекису водню (H_2O_2) [4]:

Хоча перекис водню є менш реакційноздатним, ніж супероксид, він здатен окислювати, розгортати та інактивувати SOD, принаймні *in vitro*. Втрата функції SOD призводить до збільшення супероксидних аніонів, що спричиняє негативні ефекти, включаючи загибель клітин в умовах кисневого стресу. Одним з можливих механізмів інактивації SOD є окислення власним продуктом реакції – перекисом водню [5]. Реакція дисмутації, що каталізується SOD, надзвичайно ефективна, протікає при швидкості реакції $\sim 10^9 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, наближаючись до меж дифузії, що робить SOD одними з найшвидших ферментів у біології [4, 6].

SOD унікальні тим, що вони одночасно впливають як на вміст $\text{O}_2^{\cdot-}$, так і на H_2O_2 і, як наслідок, грають подвійну роль у захисті від токсичності $\text{O}_2^{\cdot-}$ та регулюванні H_2O_2 -опосередкованої окисно-відновної сигналізації [6].

Існує три ізоформи цього ферменту, відомі як SOD1, SOD2 і SOD3. SOD1 – цитозольна мідь (Cu) -цинк (Zn) димерна форма, SOD2 – мітохондріальна манганова SOD-тетрамерна форма, SOD3 – позаклітинна Cu, Zn-тетрамерна форма [7]. SOD1 – це єдина форма супероксиддисмутази, яка присутня у зрілих еритроцитах, позбавлених мітохондрій. Тому можна очікувати, що дефіцит або повна відсутність CuZnSOD матиме значні наслідки, особливо для еритроцитів. Встановлено, що еритроцити мишей, нокаутовані за SOD1, мають скорочений термін життя з показниками окисного стресу в крові, такими як підвищений вміст заліза в сироватці крові та знижений аскорбат плазми. Їх еритроцити демонструють знижену виживаність, підвищену вразливість до окисного стресу та посилене зв'язування аутологічних IgG [1].

До недавнього часу супероксиддисмутаза еритроцитів вважалася цитоплазматичним ферментом, але з'явилися дані про те, що SOD1 знайдена в мембранах, вміст останньої за умов гіпоксії збільшується у 1,5 рази [6]. Все більше даних вказують на те, що SOD1 діє як регуляторний білок різноманітних клітинних процесів, таких як передача сигналів та дихання, і відіграє важливу роль при захворюваннях людини, таких як рак, хвороба Паркінсона, Альцгеймера та Аміотрофічний бічний склероз (ALS) [9]. Виявлено, що SOD1 діє як джерело H_2O_2 , що стабілізує пару кazeїнкіназ плазматичної мембрани, Yck1 та Yck2, які контролюють зондування поживних речовин та енергетичний обмін [6]. Отриманий за рахунок SOD1 H_2O_2 також регулює окислення білкової тирозинфосфатази та рецептора фактору росту тирозинкінази.

Відносний внесок SOD1 у захист від токсичності $O_2^{\cdot -}$ та опосередкованої H_2O_2 окисно-відновної сигналізації недостатньо вивчені [6]. Використовуючи дріжджі (*Saccharomyces cerevisiae*) як еукаріотичну модель, було виявлено, що за відсутності окисного стресу та токсичності $O_2^{\cdot -}$ більшість SOD1 задіяні в процесах, не пов'язаних з її роллю у знешкодженні $O_2^{\cdot -}$. Однак, коли клітини зазнають окисного стресу, більша частина SOD1 може виконувати функцію диспропорціонування $O_2^{\cdot -}$ [6]. Ці результати закликають переглянути оцінку фізіологічної ролі SOD1 [6].

За допомогою дріжджів та клітинних ліній людини було визначено нову роль SOD1 у клітинному метаболізмі, а саме здатність інтегрувати сигнали від кисню та глюкози з метою придушення дихання всередині клітин [10]. Механізм передбачає SOD1-опосередковану стабілізацію двох гомологів 1-гамма (CK1 γ) кazeїнкінази, Yck1p та Yck2p, необхідних для пригнічення зв'язування кисню [11]. У присутності кисню та глюкози НАДФН-оксидаза, YNO1, утворює супероксидний субстрат для SOD1, необхідний для регулювання Yck1 та Yck2 [10]. SOD1 асоціюється з С-кінцевим дегроном Yck1p/Yck2p та запобігає його деградації шляхом каталізу диспропорціонування супероксиду в пероксид, який стабілізує комплекс [4, 10]. Це призводить до придушення аеробного дихання та сприяє аеробному бродінню. Коли SOD1 відщеплюється, Yck1p та Yck2p деградують, змушуючи клітини піддаватися аеробному диханню [10]. Це регулювання залежить від H_2O_2 , оскільки Yck1 також може стабілізуватися, коли клітини дріжджів піддаються постійному впливу перекису водню. H_2O_2 приймає роль у сигналізації шляхом активації внутрішньоклітинних тирозинкіназ. У цьому випадку специфічне окислення сульфгідрильних груп цистеїну викликає конформаційні зміни, що призводять до активації кінази [12]. Стабілізація Yck1 за допомогою SOD1 призводить до подальшого сигнального каскаду, який індукуює гени, необхідні для засвоєння глюкози, ферментації та зондування амінокислот, одночасно пригнічуючи гени, необхідні для дихання [4]. Здатність SOD1 стабілізувати CK1 γ не є виключною для *S. Cerevisiae*, а спостерігається у ссавців та в клітинних лініях людини [4]. В одному ланцюзі кисень, глюкоза та реактивний кисень можуть пригнічувати дихання за допомогою сигналізації SOD1/CK1 γ . Цей механізм для еритроцитів не описаний, але ми вважаємо, що він може мати місце і в еритроцитах людини. На це вказує наявність в еритроцитах серин/треонінових кazeїнкіназ типу I і II. Кazeїнакіназа I фосфорилує CDB3, регулює структурні властивості мембрани еритроцитів [13]. Кazeїнкіназа II відноситься до загальних регуляторів процесів внутрішньоклітинної сигналізації та метаболізму, фосфорилуючи широкий спектр протеїнів. В еритроцитах кazeїнкіназа II здійснює модулюючий ефект на $O_2^{\cdot -}$ [14].

Таким чином, мета роботи полягала в проведенні експериментальних досліджень, на основі яких можна було б оцінити вклад SOD1 в процеси засвоєння глюкози еритроцитами.

Методи досліджень

Протокол експериментальної частини дослідження відповідає принципам біологічної етики та погоджений з Локальним етичним комітетом Донецького національного університету імені Василя Стуса, факультету хімії, біології і біотехнологій (м. Вінниця, Україна).

У експериментах використовували периферичну кров практично здорових донорів однієї статі та приблизно одного віку. Еритроцити тричі відмивали центрифугуванням з Na-фосфатним буфером (0,015 моль, pH 7,4), що містив 0,15 моль NaCl. Відмиті від плазми і упаковані еритроцити ресуспендували в цьому ж буфері, що містив різний вміст глюкози. Кількість глюкози вводили відповідно до кількості упакованих еритроцитів у суспензії. Кількість введеної глюкози складала 0; 0,5; 2; 4; 6; 15; 35; 50 mM на 10^{12} еритроцитів/л. Суспензія еритроцитів вводилася у окисне середовище наступного складу: аскорбінова кислота (AscH) $1 \cdot 10^{-4}$ M, Cu^{2+} $5 \cdot 10^{-6}$ M, Na-фосфатний буфер (0.015 M, 0.15 M NaCl, pH 7,4). Клітини інкубували протягом 5-ти годин при 20°C. Кількість еритроцитів в середовищі інкубування підтримували на рівні, що відповідав вмісту гемоглобіну 3,0-3,2 мг/мл. Через певні часові інтервали проби відмивали центрифугуванням з Na-фосфатним буфером (pH 7,4), після чого відмиті еритроцити ресуспендували в вихідному об'ємі цього ж буферу.

Для подальших досліджень використовували: (1) відмиті від окисного середовища еритроцити у буферному розчині складу 1, (2) гемолізат еритроцитів, відмитих від окисного середовища.

Для отримання гемолізату, що у подальшому використовували для визначення SOD1-активності, до 1 мл суспензії еритроцитів додавали 0,3 мл 0,02 % розчину сапоніну в 0,01 M Na-фосфатному буфері (pH 7,4). Гемоліз проводили в умовах холоду протягом 10 хв.

В якості контролю використовували показники, отримані для еритроцитів, що не піддавалися впливу радикалгенеруючих систем і знаходилися у буферному розчині 1 з відповідною кількістю глюкози.

Активність мембраноз'язаного ферменту визначали з використанням цілих еритроцитів, активність цитоплазматичної фракції – по різниці між активністю гемолізатів і активністю, що реєстрували на поверхні клітин.

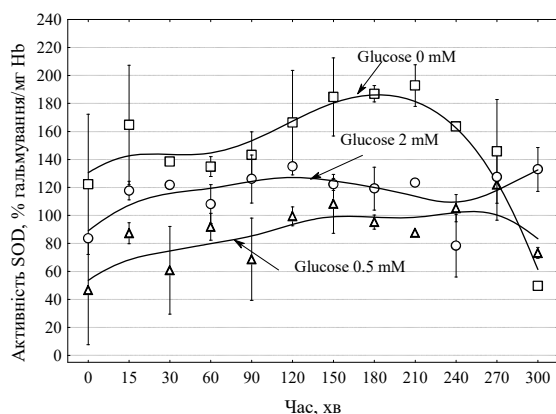
Визначення супероксиддисмутазної активності виконували методом, що базується на гальмуванні реакції аутоокислення адреналіну у лужному середовищі (карбонатний буфер) [15]. Продукт окислення адреналіну має поглинання в області 347 нм, його утворення відбувається в відсутності додаткових чинників генерації $\text{O}_2^{\cdot -}$ і є чутливим до SOD1. Про величину активності SOD1 в гемолізатах і цілих клітин еритроцитів судили за ступенем інгібування ферментом швидкості аутоокислення адреналіну. Відсоток інгібування розраховували за формулою:

$$\% \text{ інгібування} = [1 - (\Delta D(\text{проби}) / \Delta D(\text{контролю}))] \cdot 100 \%,$$

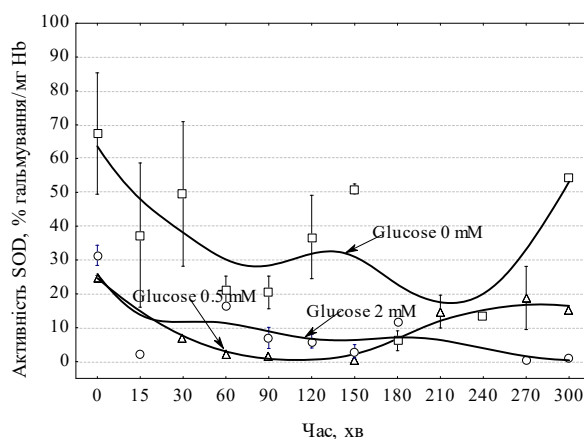
де $\Delta D(\text{проби})$ і $\Delta D(\text{контролю})$ – швидкості реакції аутоокислення адреналіну в присутності гемолізату, відповідно. Активність SOD1 перераховували на кількість гемоглобіну у пробі (в мг).

Результати експерименту

У середовищі без глюкози, протягом перших трьох годин експерименту (0–180 хв) активність мембранозв'язаної SOD1 еритроцитів зростала в 1,5 рази, що неочікувано для цього ферменту, дуже чутливого до окисних пошкоджень (рис. 1, а). При цьому активність SOD1 у цитоплазмі знижувалася у 3,68 рази (рис. 1, б). Після 210 хв інкубування активність мембранозв'язаної SOD1 стрімко знижувалася, і в кінці експерименту втрачала більше 70 % активності. Активність SOD1 у цитоплазмі зростала, але була зниженою у 4 рази від початкового рівня. Була встановлена зворотна кореляція між цитоплазматичною і мембраноасоційованою формами SOD1 (–0,66). Зафіксовані величини змінення активності SOD1 на поверхні і в цитоплазмі дозволяють припустити, що зв'язування ферменту відбувається в частково денатурованому стані з втратою активності. Ріст активності SOD1, що реєструється, відбувається за рахунок збільшення кількості мембраноасоційованої форми білка.



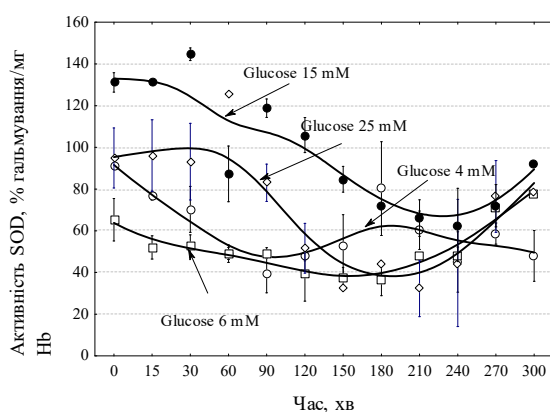
а



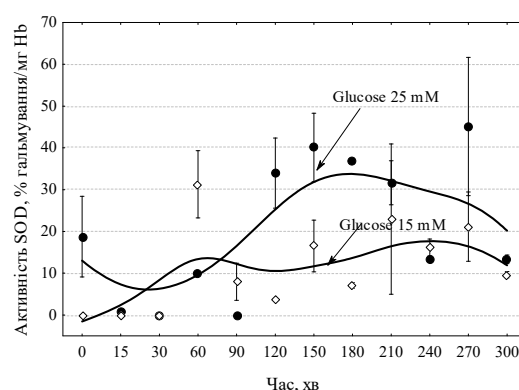
б

Рис. 1. Зміна мембранозв'язаної (а) та цитоплазматичної (б) SOD-активності еритроцитів, що інкубувалися в середовищі Cu^{2+} -Asc.

Додавання глюкози (до 2 мМ) приводить до меншого приросту активності мембранозв'язаної SOD1 відносно контрольного рівня (рис. 1, а), при цьому активність ферменту залишалась стабільною продовж часу експерименту. У цитоплазмі активність SOD1 виявлялась на дуже низькому рівні (рис. 1, б). В експериментах з концентрацією глюкози від 4 до 25 мМ характер змінення активності SOD1 інший. Так, за наявності глюкози концентрацією 4 мМ активність мембранозв'язаної SOD1 продовж 90–150 хв від початку експерименту поступового знижувалася в два рази, після чого незначно зростала, але залишалася на рівні нижче контрольного (рис. 2, а). При цьому ми не виявили SOD1-активності у цитоплазмі. В даному випадку вся SOD1 знаходилася у зв'язаному стані з мембраною. Це вказує на додаткові варіанти зв'язування SOD1 з мембраною, що активізуються за наявності глюкози. В експериментах за концентрацій глюкози 15 та 25 мМ ми отримали подібний характер змінення активності мембранозв'язаної SOD1 (рис. 2., а). Але при цих концентраціях глюкози в середовищі, через 2 години інкубування реєструється приріст активності SOD1 у цитоплазмі, тим більший, чим більше концентрація глюкози в пробі (рис. 2, б). В роботі ми намагалися пояснити чим викликаний подібний характер змінення активності і пояснити можливі місця зв'язування ферменту з мембраною.



а



б

Рис. 2. Зміна мембранозв'язаної (а) та цитоплазматичної (б) SOD-активності еритроцитів, що інкубувалися в середовищі Cu^{2+} -Asc.

Відомо, що SOD1 задіяна в передачі сигналів від кисню та глюкози для репресії дихання. SOD1-опосередкований механізм стабілізації казеїнкінази (необхідний для пригнічення зв'язування кисню) здійснюється шляхом каталізу перетворення супероксиду в пероксид. Зв'язування SOD1 з казеїнкіназою обумовлює падіння активності ферменту. В роботі, яку ми виконували раніше, ми встановили, що є кореляційний зв'язок активності

мембранозв'язаної SOD1 з вмістом внутрішньоклітинного перекису водню і з лігандними формами мембранозв'язаного гемоглобіну. У складі мембранозв'язаного гемоглобіну суттєво зростає вміст деохуHb, який сприяє протіканню гліколізу. Це дозволяє регулювати потік глюкози в клітину [16]. Можливо, казеїнкіназа також активує переносники глюкози, що також сприяє засвоєнню глюкози.

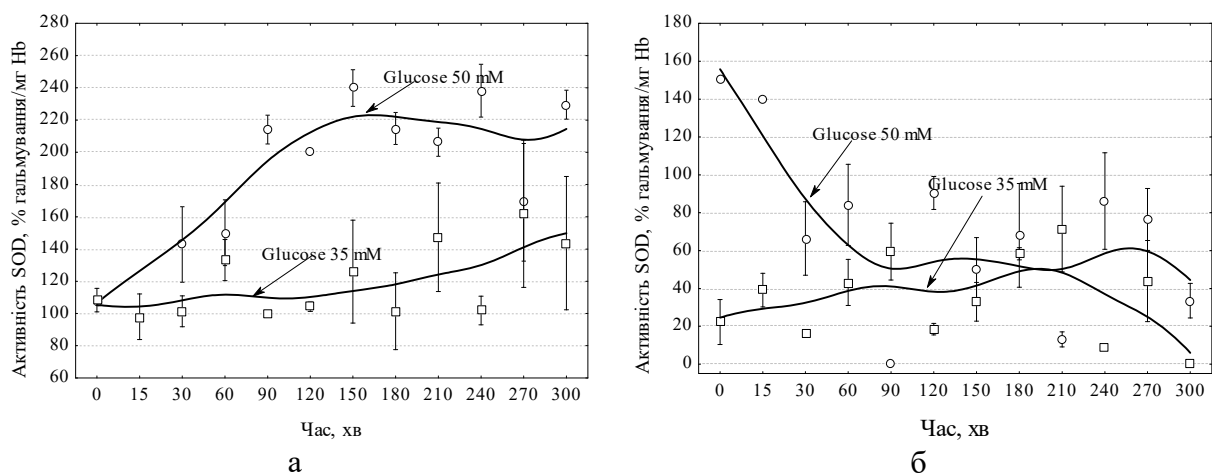


Рис. 3. Зміна мембранозв'язаної (а) та цитоплазматичної (б) SOD-активності еритроцитів, що інкубувалися в середовищі Cu^{2+} -Asc

В експериментах з концентрацією глюкози 35 і 50 мМ спостерігається ріст активності мембранозв'язаної SOD1 відносно контрольного рівня. При концентрації 50 мМ спостерігається стрімке зростання активності мембранозв'язаної SOD1 в 2 рази продовж 150 хв від початку експерименту і до кінця експерименту залишалася приблизно на цьому ж рівні. В експериментах з концентрацією глюкози 25–50 мМ SOD1-активність у цитоплазмі залежала від концентрації глюкози у середовищі інкубування, що вказує на активацію окисних процесів у цитоплазмі і залучення SOD1 в інактивацію $\text{O}_2^{\cdot-}$. Зміна активності SOD1 нагадує варіант без глюкози. Можна припустити, що в цьому випадку можуть відбуватися процеси глікації або карбонілування, що посилюють генерацію активних форм кисню і сприяють додатковому зв'язуванню SOD1 з компонентами мембрани.

Висновки

1. Встановлено, що за умов виснаження за глюкозою та окисного навантаження SOD1 зв'язуються з мембраною еритроциту, що приводить до її інактивації.
2. Введення глюкози у середовище інкубування у концентраціях 4 і 6 мМ приводить до повного зв'язування SOD1 з мембраною еритроцитів. В цьому випадку зв'язування SOD1 має регуляторний характер і є інструментом налаштування властивостей мембрани і вуглеводного метаболізму в умовах окисного навантаження.
3. В інтервалі концентрацій глюкози 15–25 мМ SOD1 зберігає регулятивні властивості вуглеводного метаболізму, поряд з цим цей фермент виявляється у цитоплазмі через дві години від початку експерименту, що свідчить про її залученість до процесів інактивації $\text{O}_2^{\cdot-}$ у цитозолі.
4. Встановлено, що підвищення концентрації глюкози до 35–50 мМ веде як до посиленої асоціації SOD1 з мембраною еритроцитів, так і підвищення активності цитоплазматичної SOD1.
5. Активність мембранозв'язаної і цитоплазматичної SOD1 є інформативним показником метаболічного і окисно-відновного стану еритроцитів.

Аннотація. Супероксиддисмутаза – фермент, который катализирует диспропорционирование супероксидных радикалов на перекись водорода и молекулярной кислород. С помощью спектрофотометрических и кинетических методов исследовали изменение активности SOD1 в эритроцитах человека, которые инкубировали в течение пяти часов при 20°C в окислительной среде состава AscH – $1 \cdot 10^{-4}$ М, Cu^{2+} – $5 \cdot 10^{-6}$ М с различным содержанием глюкозы (от 0 до 50 мМ). Исходя из полученных экспериментальных данных сделано предположение, что в присутствии глюкозы SOD1 участвует в стабилизации двух гомологов 1-гамма (CK1γ)

казеинкиназы, Yck1p и Yck2p, необходимых для подавления связывания кислорода и усиления гликолиза. Показано, что изменение активности SOD1 происходит за счет связывания с мембраной эритроцита и с цитоплазматической деградацией Yck1p / Yck2p.

Ключевые слова: Эритроциты человека, супероксиддисмутаза, окислительный стресс, казеинкиназа

Abstract. Superoxide dismutase is an enzyme that catalyzes the disproportionation of superoxide radicals to hydrogen peroxide and molecular oxygen. Using spectrophotometric and kinetic methods, we studied the change in SOD1 activity in human erythrocytes, which were incubated for five hours at 20 ° C in an oxidizing medium of the composition AscH – $1 \cdot 10^{-4}$ M, Cu^{2+} – $5 \cdot 10^{-6}$ M with different glucose content (from 0 up to 50 mM). Based on the experimental data obtained, it was assumed that, in the presence of glucose, SOD1 participates in the stabilization of two homologues of 1-gamma (CK1 γ) casein kinase, Yck1p and Yck2p, which are required to suppress oxygen binding and enhance glycolysis. It was shown that the change in SOD1 activity occurs due to binding to the erythrocyte membrane and to the cytoplasmic degra Yck1p / Yck2p.

Keywords: human erythrocytes; superoxide dismutase; oxidative stress; casein kinases

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Agnieszka Grzelak, Marcin Kruszewski, Ewa Macierzyńska, Łukasz Piotrowski, Łukasz Pułaski, Błażej Rychlik, Grzegorz Bartosz. The effects of superoxide dismutase knockout on the oxidative stress parameters and survival of mouse erythrocytes. *Cell Mol Biol Lett*. 2009. № 14(1). P. 23–34. doi:10.2478/s11658-008-0031-8.
2. Melo D., Rocha S., Coimbra S., Santos Silva A. Interplay between Erythrocyte Peroxidases and Membrane. In A. Tombak, (Ed.). *Erythrocyte*. IntechOpen, London, UK. 2019. P. 65–84. doi.org/10.5772/intechopen.83590.
3. Junichi Fujii, Theingi Myint, Ayako Okado, Hideaki Kaneto and Naoyuki Taniguchi. Oxidative stress caused by glycation of Cu,Zn-superoxide dismutase and its effects on intracellular components. *Nephrol Dial Transplant*. 1996. № 11. P. 34–40.
4. Chynna N. Broxton. SOD enzymes in a human fungal pathogen: oxidative stress protection versus cellular signaling. Doctoral Dissertations. 2017. 125 p. URI <http://jhir.library.jhu.edu/handle/1774.2/44691>
5. Jared R. Auclair, Joshua L. Johnson, Qian Liu, Joseph P. Salisbury, Melissa Rotunno, Gregory A. Petsko, Dagmar Ringe, Robert H. Brown, Jr, Daryl A. Bosco, and Jeffrey N. Agar. Post-Translational Modification by Cysteine Protects Cu/Zn-Superoxide Dismutase From Oxidative Damage. *Biochemistry*. 2013. № 52(36). P. 6137–6144. doi: 10.1021/bi4006122
6. Claudia Montllor-Albaladea, Alyson E. Colina, Bindu Chandrasekharana, Naimah Bolajic, Joshua L. Andersend, F. Wayne Outtenc, Amit R. Reddia. Extra-mitochondrial Cu/Zn superoxide dismutase (Sod1) is dispensable for protection against oxidative stress but mediates peroxide signaling in *Saccharomyces cerevisiae*. *Redox Biology*. 2019. № 21: 101064. P. 1–10. doi: 10.1016/j.redox.2018.11.022
7. Sungmun Lee, Myung Chul Choi, Kenana Al Adem, Suryani Lukman, Tae-Yeon Kim. Aggregation and Cellular Toxicity of Pathogenic or Non-pathogenic Proteins. *Sci Rep*. 2020. № 10 (5120). P. 3–14. DOI: 10.1038/s41598-020-62062-3
8. Sidorenko S. V., Ziganshin R. H., Luneva O. G., Deev L. I., Alekseeva N. V., Maksimov G. V., Orlov S. N. Proteomics-based identification of hypoxia-sensitive membrane-bound proteins in rat erythrocytes. *Journal of Proteomics*. 2018. 184. P. 25–33. doi:10.1016/j.jprot.2018.06.008
9. Dorival Martins, Ann M. English. SOD1 oxidation and formation of soluble aggregates in yeast: Relevance to sporadic ALS development. *Redox Biol*. 2014. № 2. P. 632–639. doi: 10.1016/j.redox.2014.03.005
10. Rosie K. A. Bunton-Stasyshyn, Rachele A. Saccon, Pietro Fratta, and Elizabeth M. C. Fisher. SOD1 Function and Its Implications for Amyotrophic Lateral Sclerosis Pathology: New and Renascent Themes. *The Neuroscientist*. 2015. № 21(5). P. 519–529. DOI: 10.1177/1073858414561795
11. Reddi A. R., Culotta V. C. SOD1 integrates signals from oxygen and glucose to repress respiration. *Cell*. 2013. № 152(1–2). P. 224–235. doi.org/10.1016/j.cell.2012.11.046
12. Wang Y., Branicky R., Noë A., Hekimi S. Superoxide dismutases: dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. *The Journal of cell biology*. 2018. 217(6). P. 1915–1928. doi:10.1083/jcb.201708007
13. Wang C. C., Tao M., Wei T., Low P. S. Identification of the major casein kinase I phosphorylation sites on erythrocyte band 3. *Blood*. 1997. 89(8). P. 3019–3024. doi.org/10.1182/blood.V89.8.3019
14. Iakovenko I. N., Zhirnov V. V., Kozachenko A. P., Shablykin O. V., & Brovarets V. S. Participation of protein kinase CK 2 in regulation of human erythrocytes plasma membrane redox system activity: relative contribution of Ca^{2+} -dependent and Ca^{2+} -independent mechanisms of its activation [Uchast' protei'nkinazy SK2 v reguljacii' aktyvnosti redoks-systemy plazmatychnyh membran erytrocytiv ljudyny: vidnosnyj vnesok Ca^{2+} -zaleznyh ta Ca^{2+} -nezaleznyh mehanizmiv i'i' aktyvacii']. *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2012. 84(5). P. 55–60.
15. Grzelak A., Kruszewski M., Macierzyńska E., Piotrowski Ł., Pułaski Ł., Rychlik B., Bartosz G. The effects of superoxide dismutase knockout on the oxidative stress parameters and survival of mouse erythrocytes. *Cellular & molecular biology letters*. 2009. 14, №1. P. 23–34. doi.org/10.2478/s11658-008-0031-8
16. Dotsenko O. I., Mykutska I. V., Taradina G. V., Boiarska Z. O. Potential role of cytoplasmic protein binding to erythrocyte membrane in counteracting oxidative and metabolic stress. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2020. 11(3). P. 93–100. doi:10.15421/022071