

ROLA METALI W ROZWOJU CHOROBY ALZHEIMERA I PARKINSONA

THE ROLE OF METALS IN DEVELOPMENT OF THE ALZHEIMER'S AND PARKINSON'S DISEASES

Justyna Żygowska, Aneta Szymańska*

*Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii, Katedra Chemii Biomedycznej
ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk
e-mail: aneta.szymanska@ug.edu.pl

Abstract

Wprowadzenie

1. Choroba Alzheimerera

1.1. Białko prekursorowe amyloidu β

1.2. Białko tau

2. Choroba Parkinsona

2.1. Agregacja α -synukleiny

3. Żelazo

3.1. Toksyczność jonów żelaza

3.2. Jony żelaza a stres oksydacyjny

3.3. Oddziaływanie żelaza z białkami

3.4. Aktywność α -sekretyazy i ekspresja APP

4. Miedź

4.1. Jony miedzi a stres oksydacyjny

4.2. Oddziaływanie z amyloidem β i białkiem tau

4.3. Oddziaływanie z α -synukleina

4.4. Receptory NMDA

5. Cynk

6. Glin

Uwagi końcowe

Podziękowanie

Piśmiennictwo cytowane

Mgr Justyna Żygowska urodziła się w 1993 r. w Gdyni. W latach 2012-2017 studiowała na kierunku *Chemia*, specjalności *Chemia biomedyczna*, na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Tematem jej pracy magisterskiej było poszukiwanie modulatorów aktywności ludzkiego proteasomu 20S wśród związków naturalnych. Obecnie znajduje się na piątym roku Stacjonarnych Studiów Doktoranckich Chemii i Biochemii na tym samym wydziale, pod opieką naukową prof. UG dr hab. Anety Szymańskiej. W kręgu jej zainteresowań znajdują się białka amyloidogenne takie jak β -amyloid i cystatyna C oraz ich oddziaływania z jonami metali.



<https://orcid.org/0000-0001-9142-0163>

Dr hab. Aneta Szymańska, prof. UG - pracownik Katedry Chemii Biomedycznej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, z którym związała całą swoją karierę zawodową. Stopień naukowy doktora uzyskała w 2006 roku, doktora habilitowanego w 2013. Jej zainteresowania naukowe koncentrują się wokół tematyki peptydów i białek o charakterze amyloidogennym. Głównym przedmiotem badań jest ludzkie białko cystatyna C i jej analogi. Jest autorką ponad 50 publikacji w czasopiśmie naukowych i kilku patentów.



<https://orcid.org/0000-0002-8664-2041>

ABSTRACT

Neurodegenerative diseases are the consequence of progressive brain degeneration caused by the death of nerve cells. Many factors that influence the neurodegeneration development are still not fully known. A lot of studies indicate the contribution of metal ions in this process. Copper, zinc, and iron are trace elements essential for proper functioning of the body. They are part of many enzymes participating in the transmission of the nerve signals, electrons transport, neurotransmitters and nucleic acids synthesis, and oxygen storage. Disorder of metals homeostasis leads to the development of severe diseases and nervous system degenerations. An excess of copper and iron ions causes a significant increase in cellular oxidative stress. Metals catalyze the reactions of free radicals formation that destroy proteins, lipids, and nucleic acids.

High concentration of copper and iron ions were found in the deposits of amyloidogenic proteins. Amyloid β (Alzheimer disease) and α synuclein (Parkinson disease) have ions binding chain structures. The metal-protein interaction increases oligomerization speed in vitro. A lot of evidence suggests that the disorder of Cu, Zn and Fe homeostasis accelerates the progress of brain neurodegeneration.

Human organism contains many metals, which are not needed for the proper functioning of the body, e.g. aluminum. Al binds to nucleic acids causing an increase in cellular oxidative stress and initiating proteins oligomerization. The presence of aluminum is also considered to be disadvantageous for the nervous system.

The lack of medicines for neurodegenerative diseases forces us to search for new therapies. The development of degenerations could be slowed down by chelators of toxic metals, but first, these diseases must be better understood. Adverse effects of high concentration of metal ions on brain functioning are not fully known. This knowledge is necessary to find effective drugs.

Keywords: neurodegenerative diseases, amyloidogenic proteins, amyloid β , metal ions, Alzheimer disease, Parkinson disease

Słowa kluczowe: choroby neurodegeneracyjne, jony metali, β -amyloid, białka amyloidogenne, choroba Alzheimer, choroba Parkinsona

WPROWADZENIE

Choroby neurodegeneracyjne, to szeroka grupa schorzeń nabytych bądź wrodzonych, które w wyniku uszkodzenia OUN (ośrodkowego układu nerwowego) ostatecznie prowadzą do śmierci chorego. Etiologia tych chorób nie jest do końca poznana. Na ich występowanie i przebieg wpływa wiele czynników, począwszy od uwarunkowań genetycznych, aż po możliwy wpływ środowiska zewnętrznego tj. zanieczyszczeń powietrza czy sposobu odżywiania [1,2]. Ze względu na ciągły wzrost średniej długości życia, w ostatnich latach odnotowano wzmożone występowanie neurodegeneracji takich jak choroba Alzheimera (AD) czy Parkinsona (PD) oraz wynikający z nich znaczny wzrost śmiertelności [3]. Obie te choroby ściśle związane są z akumulacją w mózgu peptydów i białek tworzących nierozpuszczalne złoże. Złożony mechanizm rozwoju tych schorzeń oraz fakt, że powodują apoptozę komórek nerwowych sprawia, że w dalszym ciągu są one nieuleczalne i stanowią coraz większe zagrożenie.

Badania wykazały, że w agregatach zarówno β -amyloidu w chorobie Alzheimera, jak i α -synukleiny w chorobie Parkinsona, występują wysokie stężenia niektórych metali np. Cu, Fe czy Zn [4]. Jony miedzi, żelaza oraz cynku oddziałują z domenami wiążącymi wyżej wymienionych białek, przez co mogą przyspieszać formowanie złożeń białkowych w mózgu, a zaburzenie ich homeostazy może wpływać na procesy biochemiczne prowadzące do obumierania neuronów [5]. Ponadto, obecność wysokich stężeń jonów metali (np. miedzi, żelaza, cynku czy glinu) zwiększa poziom stresu oksydacyjnego poprzez udział w generowaniu reaktywnych form tlenu [6], co jest dodatkowym czynnikiem proapoptycznym w komórkach nerwowych [7].

Zarówno jony miedzi, cynku jak i żelaza są niezbędne do właściwego funkcjonowania organizmu. Zaproponowano, że zaburzenie ich homeostazy może być jednym z czynników, który wpływa na postęp neurodegeneracji [8,9]. Niniejszy artykuł omawia podstawowe funkcje jonów żelaza, miedzi i cynku w organizmie człowieka, wskazuje na negatywny wpływ jonów glinu na komórki nerwowe oraz stanowi przegląd literatury odnoszącej się do zaangażowania jonów metali w procesy degeneracji neuronów.

1. CHOROBA ALZHEIMERA

Choroba Alzheimera (AD) pierwszy raz opisana została w 1906 roku przez niemieckiego neuropatologa Aloisa Alzheimera, który zaobserwował u jednej z pacjentek postępujące zaniki pamięci połączone z zaburzeniami funkcji motorycznych [10]. AD jest najczęściej występującą przyczyną demencji; dotyczy 60-80% jej przypadków. Rozwija się bardzo powoli i przez lata może nie dawać żadnych objawów. Pierwszymi sygnałami, które mogą wskazywać na jej wystąpienie są trudności w zapamiętywaniu ostatnich wydarzeń bądź rozmów,

apatia, a u niektórych pacjentów także depresja. Wraz z czasem pojawiają się również zmiany w zachowaniu chorego, dezorientacja, zaniki pamięci oraz trudności w mówieniu i poruszaniu się [3].

Uszkodzenie OUN w chorobie Alzheimera następuje na skutek odkładania się w przestrzeni międzykomórkowej agregatów β -amyloidu powstającego z białka prekursorowego amyloidu (APP) oraz, w przestrzeni wewnątrzkomórkowej, hiperfosforylowanego białka tau. Tworzące się złogi mają właściwości neurotoksyczne i prowadzą do apoptozy neuronów. Dokładne przyczyny występowania i rozwoju AD są przedmiotem wielu badań [11–13]. Złożoność mechanizmów, które odpowiadają za tworzenie się agregatów białkowych do tej pory nie pozwoliła na jednoznaczne określenie czynników chorobotwórczych. Dotychczasowe badania wskazują, że dużą rolę w procesie rozwoju AD mogą mieć występujące w organizmie człowieka metale takie jak żelazo, miedź, cynk czy glin. Wysokie stężenie jonów tych metali w tkance mózgu i w samych złogach β -amyloidu może wskazywać na ich udział w agregacji i wspomagając rozpad neuronów [12,14].

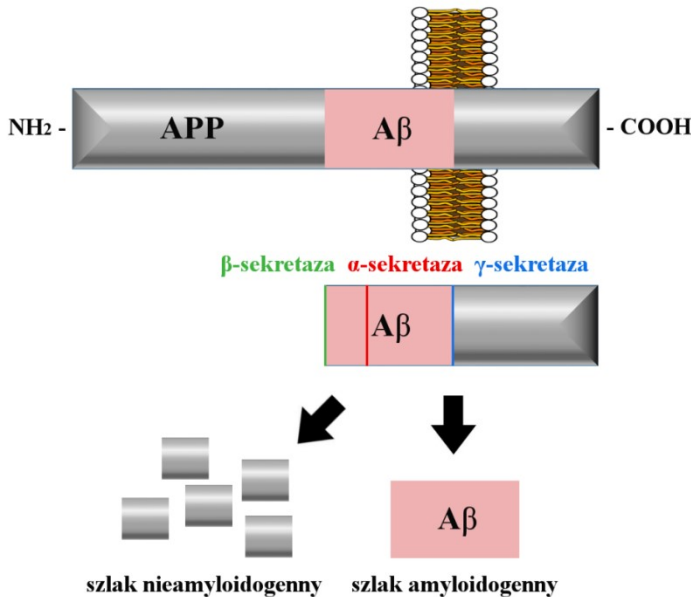
1.1. BIAŁKO PREKURSOROWE AMYLOIDU β

APP jest białkiem transbłonowym o masie około 120 kDa. Jego N-końcowy fragment skierowany jest na zewnątrz komórki, natomiast C-końcowy znajduje się w cytoplazmie. W bardzo niewielkim stężeniu APP występuje we wszystkich komórkach organizmu. Jego funkcje fizjologiczne, a dokładnie funkcje produktów jego degradacji, nie są jeszcze do końca poznane. Postuluje się zaangażowanie peptydu $A\beta$ w poprawianie procesów pamięciowych [15], zaś białka APP w rozwoju neuronów i synaptogenezie [16].

Białko APP trawione jest przez trzy enzymy zwane sekretazami (α -, β - oraz γ). Jak wskazuje nazwa, produkty powstałe w wyniku tych procesów usuwane są na zewnątrz komórki (*sekrecja* – wydzielanie). W zależności od aktywności poszczególnych sekretaz, cięcie białka może zająć na dwa sposoby - na drodze szlaku amyloidogennego bądź nieamyloidogennego [17] (Rys. 1).

W szlaku nieamyloidogennym α - i γ -sekretazy generują powstanie peptydu, który posiada tylko część domeny odpowiadającej za fibrylizację. Skutkiem tego jest brak zdolności do tworzenia agregatów, a więc i brak szkodliwości dla organizmu. W szlaku amyloidogennym dominuje działanie β - oraz γ -sekretaz. W wyniku wycięcia z APP fragmentu z domeny zewnątrzkomórkowej (β -sekretaza) oraz fragmentu z domeny transbłonowej (γ -sekretaza) powstaje białko posiadające od 38 do 42 reszt aminokwasowych, nazwane β -amyloidem ($A\beta$). Produkcja $A\beta$ odbywa się przez cały okres życia człowieka, nie tylko w stanie chorobowym, co sugeruje, że nie jest on z natury toksyczny, a może nawet pełnić określone

funkcje biologiczne np. wspomniana wcześniej poprawa pamięci [15,18]. Dopiero jego agregacja i tworzenie płytek amyloidowych prowadzi do patologicznych uszkodzeń mózgu [19–22].



Rysunek 1. Miejsca cięcia APP przez α -, β - i γ -sekretazy. Amyloid β powstaje na drodze szlaku amyloidogennego w wyniku działania β - oraz γ -sekretaz. W szlaku nieamyloidogennym produkowane są biologicznie aktywne białka niskocząsteczkowe, nietoksyczne dla organizmu

Figure 1. APP cleavage by α -, β - and γ -secretase. β amyloid is formed in the amyloidogenic pathway by the action of β - and γ -secretases. The non-amyloidogenic pathway produces biologically active, low-molecular-weight proteins that are non-toxic to the body

1.2. BIAŁKO TAU

Białko tau występuje głównie w komórkach nerwowych i nie posiada ściśle uporządkowanej struktury drugorzędowej. Jego najlepiej poznaną funkcją jest oddziaływanie z mikrotubulami czyli sztywnymi strukturami zbudowanymi z tubuliny i wchodzącymi w skład cytoszkieletu [23]. Organizm człowieka produkuje 6 izoform białka tau zbudowanych, w zależności od izoformy, z 352 do 441 reszt aminokwasowych [24], które posiadają 3 lub 4 domeny wiążące z mikrotubulami. Obecność białka tau oraz stopień jego fosforylacji reguluje stabilność spolimeryzowanej tubuliny i odpowiedzialny jest za jej asocjacje z neurofilamentami i organellami komórkowymi [23]. Dodatkowo białko to za pomocą N-końca bierze udział w kaskadzie sygnalizacyjnej prowadzącej do zahamowania transportu aksonalnego [25].

Istnieją doniesienia, że z agregacją β amyloidu w AD ściśle związane jest tworzenie złożeń neurofibrylarnych hiperfosforylowanego białka tau. Nie jest do końca jasne czy agregacja jednego białka jest niezależna od agregacji drugiego, ale według badań przeprowadzonych na modelu mysim, oligomery β amyloidu stymulują hiperfosforylację tau, promując tworzenie neurofibryli [26]. Wielu naukowców skłania się ku hipotezie, że dopiero jednoczesne oddziaływanie na organizm obu tych białek prowadzi do zmian patologicznych w komórkach nerwowych [27].

2. CHOROBA PARKINSONA

Choroba Parkinsona (PD) pierwszy raz opisana została w *An Essay on the Shaking Palsy* autorstwa brytyjskiego lekarza Jamesa Parkinsona w roku 1817. Pierwotną nazwą tego schorzenia była *drżączka porażna*, jednak wraz z czasem wprowadzono określenie *choroba Parkinsona* nawiązujące do nazwiska odkrywcy [28]. PD występuje głównie u osób starszych i prowadzi do trwałego, nieodwracalnego uszkodzenia niektórych obszarów mózgu [29]. Mechanizm powstawania i rozwoju tej choroby, tak samo jak w przypadku AD, nie jest do końca poznany. Złożoność procesów, które zachodzą w organizmie obciążonym PD powoduje, że istnieje wiele hipotez mówiących o czynnikach wspomagających degradację neuronów. Niektóre z nich wskazują, że choroba Parkinsona wynika z połączenia niekorzystnych warunków środowiskowych (np. zanieczyszczeń), podatności genetycznej oraz procesu starzenia, ale z szerokiej gamy badań wynika, że nie są to jedyne czynniki warunkujące zachorowalność [30,31].

PD jest uważane za drugie, zaraz po chorobie Alzheimera, najczęstsze zaburzenie zwyrodnieniowe mózgu które, ze względu na wydłużający się wiek społeczeństwa, stanowi coraz większe zagrożenie. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych nowe roczne zachorowania na PD obejmują ponad 1 mln osób i liczba ta wzrasta z roku na rok [32]. Choroba Parkinsona postępuje bardzo powoli, a najczęściej zaczyna się w wieku około 55 lat. Badania statystyczne wykazały, że częstość zachorowań zależy od płci (mężczyźni chorują dwa razy częściej od kobiet), rasy, grupy etnicznej czy położenia geograficznego [33,34]. Osoby rasy białej mają największą tendencję do zapadania na PD, ale osoby rasy czarnej oraz Latynosi są statystycznie bardziej narażeni na wystąpienie zaburzeń poznawczych. Natura tych różnic nie została jeszcze szczegółowo wyjaśniona.

Charakterystycznymi objawami choroby Parkinsona są zaburzenia ruchowe (spowolnienie, niezgrabność), zaburzenia równowagi, powłóczenie nogami, chodzenie drobnymi kroczkami, drżenie i spięcie mięśni, postawa pochyłona ku przodowi oraz spowolnienie procesów myślowych (zaburzenia poznawcze) [35].

Pierwsze objawy parkinsonizmu, tak samo jak w przypadku AD, są często mylone z objawami starzenia, dlatego też zdarza się, że pacjenci trafiają do lekarza dopiero kiedy choroba jest już mocno rozwinięta. Średni czas życia od momentu pojawienia się pierwszych sygnałów chorobowych do śmierci szacuje się na około 10 do 13 lat (w AD to około 10 lat). Upośledzenie ruchowe oraz myślowe zwiększa prawdopodobieństwo zgonu na skutek przypadku a nie samej choroby np. w wyniku upadku, zapalenia płuc czy niedożywienia [28].

2.1. AGREGACJA α -SYNUKLEINY

W mózgach osób cierpiących na chorobę Parkinsona odkryto nierozpuszczalne złogi białkowe zwane ciałami Lewy'ego. Są to duże agregaty zbudowane między innymi z ubikwityny oraz, jako głównego składnika, α -synukleiny [36]. Ostatnie z wymienionych białek zbudowane jest ze 140 reszt aminokwasowych. Obficie występuje we fragmentach presynaptycznych neuronów, gdzie prawdopodobnie bierze udział w uwalnianiu neuroprzekaźników z pęcherzyków presynaptycznych [37,38]. Istnieje szereg dowodów potwierdzających udział α -synukleiny w procesie chorobotwórczym w PD. Zarówno jej nadekspresja jak i mutacje w kodującym ją genie, prowadzą do powstania objawów odpowiadających chorobie Parkinsona [39].

α -Synukleina należy do rodziny białek IDP (ang. *Intrinsically Disordered Proteins*). W postaci natywnej posiada strukturę wysoce nieuporządkowaną i może istnieć w różnych stanach konformacyjnych, również w postaci oligomerycznej. Wynika to z połączenia takich cech jak niska hydrofobowość białka, mała złożoność sekwencji oraz wysoki ładunek netto [40]. Procesowi agregacji oraz tworzeniu fibryli towarzyszy przekształcenie struktury niesfaldowanej w dobrze zdefiniowaną strukturę trzeciorzędową bogatą w β -kartki [41–43]. Wiele dowodów wskazuje na to, że to nierozpuszczalne oligomery i protofibryle, a nie same włókna amyloidowe, odpowiadają za toksyczność α -synukleiny. Potrafią one przenikać przez błony komórkowe, wiązać się z nimi oraz tworzyć w nich kanały podobne do porów [44,45]. Badania wykazały, że agregację białka *in vitro* promują takie czynniki jak wzrost jego stężenia, spadek pH (w pH około 3,0 α -synukleina wykazuje częściowo uporządkowaną strukturę), wzrost temperatury (do 60°C, powyżej fibrylizacja zostaje zahamowana [46]), dodatek jonów metali (żelaza, miedzi, glinu, manganu czy kobaltu), dodatek agrochemikaliów (herbicydów lub pestycydów) czy oddziaływania z innymi białkami [39].

Patogenność oligomerów α -synukleiny opiera się na niszczeniu neuronów dopaminergicznych istoty czarnej. Dopamina jest jednym z głównych neuroprzekaźników niezbędnym do prawidłowego funkcjonowania mózgu. Obniżenie produkcji dopaminy skutkuje osłabieniem sygnałów nerwowych,

co prowadzi do przedstawionych wcześniej objawów parkinsonizmu. We wczesnych stadiach choroby podaje się pacjentom prekursorzy dopaminy (np. lewodopę) aby pobudzić inne komórki do jej produkcji. Nie powstrzymuje to jednak postępu choroby, dlatego ciągle poszukiwane są nowe rozwiązania.

3. ŻELAZO

U ssaków żelazo jest jednym z mikroelementów niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Jony tego metalu, samodzielnie lub w postaci klastery żelazowo-siarkowych, wchodzi w skład licznych metaloprotein o różnorodnych funkcjach biologicznych. Przykładem mogą być białka odpowiedzialne za transport i magazynowanie tlenu jak hemoglobina i mioglobina czy cytochromy uczestniczące w transporcie elektronów w komórkach [47]. Jony żelaza pośrednio odpowiadają za utrzymanie prawidłowych funkcji neuronalnych np. są kofaktorami metaloprotein biorących udział w przekazywaniu sygnału nerwowego oraz uczestniczą w procesie syntezy mieliny [48]. Ponadto pełnią kluczową rolę w syntezie i naprawie DNA [49].

Żelazo jest metalem przejściowym, który wykazuje stabilność na dwóch stopniach utlenienia. W organizmach żywych występuje w postaci zredukowanej Fe(II) i utlenionej Fe(III). Potencjał redoks wodnego układu Fe(III)/Fe(II) wynosi około 0,77 V dzięki czemu konwersja z jednego stopnia utlenienia na drugi nie wymaga dużego nakładu energii. Jony żelaza mogą działać zarówno jako donory jak i akceptory elektronu w układach biologicznych i stąd też wynikają ich niezwykle ważne funkcje [50], których przykłady opisane zostały powyżej. Wraz z wiekiem poziom żelaza wzrasta stopniowo w określonych obszarach mózgu takich jak jądro ogoniaste, skorupa, istota czarna czy gałka biała, które odpowiedzialne są między innymi za właściwą koordynację i kontrolę ruchów mimowolnych. Jest to naturalny proces, który może być spowodowany zwiększeniem przepuszczalności bariery krew-mózg, zapaleniem w danym obszarze tkanki czy zaburzeniem w ogólnej homeostazie metalu. Nagromadzenie żelaza w neuronach w zbyt dużych ilościach prowadzi do ich uszkodzenia np. poprzez indukcję zwiększonego uwalniania prozapalnych cytokin [51]. W przypadku wystąpienia AD lub PD prawdopodobnie jest to jeden z czynników wspomagających rozwój tychże chorób. Ponadto jony żelaza przyczyniają się między innymi do generowania wolnych rodników w komórkach nerwowych, przyspieszają agregację białek amyloidogennych oraz wpływają na ich ekspresję [51].

3.1. TOKSYCZNOŚĆ JONÓW ŻELAZA

Głównym białkiem magazynującym jony żelaza w organizmie jest ferrytyna. Białko to ma zdolność utleniania jonów Fe(II) do Fe(III) i przechowywania ich w „klatce białkowej”. Wykazano, że w mózgu osób cierpiących na choroby neurodegeneracyjne (głównie chorobę Parkinsona), poziom ferrytyny jest niższy przy jednoczesnym wzroście stężenia jonów żelaza [52]. U ludzi starszych następuje nasilone uwalnianie jonów żelaza z ferrytyny, co sugeruje obniżanie pojemności magazynowej białka postępujące wraz z wiekiem. W AD i PD, towarzyszące temu zjawisku duże obciążenia ferrytyny żelazem oraz zmniejszenie jej produkcji spowodowanej utrzymującą się aktywnością IRP1 (ang. *Iron-Responsive Element-Binding Protein*) wywołuje toksyczność tego metalu w wyniku jego zbyt dużego nagromadzenia w komórce [51].

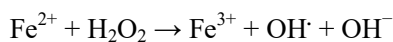
Wolne jony żelaza oddziałują z szeregiem związków biologicznych np. z katecholaminami, katalizując ich przemianę w niebezpieczne dla komórek produkty [51]. W chorobie Parkinsona następuje rozpad neuronów dopaminergicznych (patrz pkt. 2.1). Interakcja między jonami Fe i dopaminą (przedstawicielem katecholamin) prowadzi do wygenerowania neurotoksycznych produktów [53]. Obecnie zaproponowano dwa schematy reakcji wyjaśniających toksyczność metabolitów dopaminy. Pierwszy z nich mówi, że dopamina zostaje utleniona przez jony żelaza i tlen tworząc, jako główny produkt, chinon dopaminy oraz produkt poboczny neurotoksynę, 6-hydroksydopaminę (6-OHDA). Chinony nadają toksyczność białkom promując ich utlenianie w obecności wolnych rodników oraz poprzez alkilowanie grup tiolowych i aminowych w łańcuchach bocznych aminokwasów. Natomiast 6-OHDA jest silnym inhibitorem I i IV kompleksu mitochondrialnego, a ponadto może być dalej utleniana do reaktywnych semichinonów. Zaburzenie pracy mitochondriów skutkuje upośledzeniem produkcji ATP niezbędnego do przeprowadzaniu szeregu procesów biologicznych [53].

Drugi mechanizm zaprzecza bezpośredniemu utlenianiu dopaminy przez jony żelaza, natomiast mówi o tworzeniu niestabilnego kompleksu żelazo-dopamina, którego rozpad prowadzi do wytworzenia 6-OHDA. W przypadku obu mechanizmów utleniania dopaminy towarzyszy powstanie cząsteczek nadtlenu wodoru, substratów do produkcji rodników tlenowych. Zakłócenie pracy mitochondriów w połączeniu z uszkodzeniem aktywnych biologicznie białek i generowaniem stresu oksydacyjnego prowadzi do śmierci komórek nerwowych w określonych obszarach mózgu osób obarczonych PD [53].

3.2. JONY ŻELAZA A STRES OKSYDACYJNY

W mózgu osób cierpiących na choroby neurodegeneracyjne wykryto znaczny wzrost stężenia jonów żelaza w porównaniu do osób zdrowych w podobnym wieku. Gdy poziom metalu jest większy od wydajności sekwestracji przez białka transportujące i magazynujące, staje się on toksyczny dla komórek [51]. Jony żelaza biorą czynny udział w reakcjach Fentona oraz Habera-Weissa, generujących reaktywne formy tlenu, a w szczególności rodniki hydroksylowe.

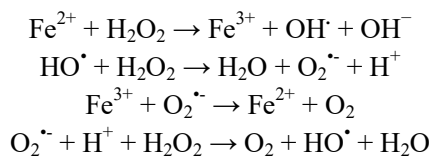
W 1894 r. brytyjski chemik Henry J. H. Fenton zaproponował mechanizmy leżące u podstaw toksyczności wolnych rodników. Reakcją Fentona nazywamy proces, w którym jony żelaza na drugim stopniu utlenienia reagują z nadtlaniem wodoru i prowadzą do wytworzenia bardzo reaktywnego rodnika hydroksylowego (Rys. 2) [54].



Rysunek 2. Reakcja Fentona

Figure 2. Fenton reaction

W 1934 r. chemicy Joseph Weiss oraz Fritz Haber opisali rozszerzenie teorii Fentona. Reakcja Habera-Weissa dodatkowo uwzględnia redukcję jonów Fe(III) w reakcji z anionorodnikiem ponadtlenkowym, co skutkuje zajściem reakcji łańcuchowej (Rys. 3) [55].



Rysunek 3. Rodnikowa reakcja łańcuchowa Habera-Weissa

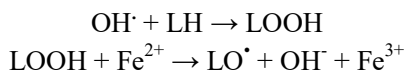
Figure 3. Radical Haber-Weiss chain reaction

Reakcja Fentona zachodzi w organizmie obciążonym neurodegeneracją szybko i wydajnie ze względu na powszechnie dostępne substraty. Rezerwuuar jonów żelaza samoistnie tworzy się w samych komórkach nerwowych, natomiast nadtlenek wodoru łatwo przedostaje się przez błony komórkowe głównie na drodze dyfuzji.

Reaktywne formy tlenu stanowią ogromne zagrożenie dla żywych komórek. Rodnik hydroksylowy, powstający w reakcjach katalizowanych przez jony żelaza, reaguje z mitochondrialnym DNA, co skutkuje zniszczeniem jego struktury. Łańcuch kwasu nukleinowego pęka, tworzą się nowe wiązania, a zasady budujące nie zostają zmodyfikowane. Komórki nieobjęte neurodegeneracją (nienarażone na

nadmierną produkcję HO[•]) potrafią radzić sobie z takimi uszkodzeniami. Szacuje się, że w zdrowej komórce dochodzi do 10 000 uszkodzeń DNA dziennie. Do prawidłowego funkcjonowania komórki niezbędne są liczne enzymy odpowiadające za naprawę nici, takie jak polimerazy czy nukleazy, które usuwają utlenione fragmenty kwasów nukleinowych [56].

Oprócz uszkodzania DNA, rodniki hydroksylowe reagują z szeroką gamą białek biologicznie czynnych. Utlenione białka zazwyczaj posiadają zmienioną strukturę II- i III-rzędową, co skutkuje utratą ich aktywności biologicznej. Ponadto, rodniki HO[•] niespecyficzne utleniają cząsteczki lipidów znajdujących się w błonie komórkowej, nienasycone kwasy tłuszczowe obecne w fosfolipidach oraz cholesterol. Proces utleniania tego rodzaju związków jest o tyle niebezpieczny, że w dalszych etapach jony Fe(II) katalizują reakcje tworzenia z nich kolejnych rodników (Rys. 4) [57,58]. Jeżeli zdolność antyoksydacyjna komórki jest niewystarczająca, to komórka ulega apoptozie na skutek uszkodzenia ważnych struktur komórkowych.



Rysunek 4. Reakcja rodnika hydroksylowego z lipidami (LH) i jonami żelaza
Figure 4. Reactions of the hydroxyl radical with lipids (LH) and iron ions

3.3. ODDZIAŁYWANIE ŻELAZA Z BIAŁKAMI

Wysokie stężenia jonów metali znalezione w złogach amyloidowych wskazują na bezpośrednie oddziaływanie metal-białko. W warunkach *in vivo* wykazano, że A β posiada zdolność do akumulowania jonów żelaza(III) w swoich agregatach, przy czym oddziaływanie to prowadzi do redukcji jonów Fe(III) do Fe(II) [59]. Jon żelaza(III) nie wiąże się z białkiem w sposób trwały, ale powoduje, że struktura powstających fibryli jest mniej uporządkowana [60]. Do zbadania tego zjawiska wykorzystano między innymi metodę dichroizmu kołowego. Ustalono, że zarówno w próbkach z jonami tego metalu, jak i bez niego, we włóknach amyloidowych, następował wzrost ilości struktur β -kartkowych w czasie. Udowodniono jednak, że żelazo opóźnia ten proces, co przyczynia się do wydłużenia długości życia mniejszych, rozpuszczalnych agregatów uważanych za najbardziej toksyczne w przypadku AD. Potwierdzeniem tej hipotezy może być fakt, że w obecności wyższego stężenia ferrytyny agregaty amyloidu β nie wykazują toksyczności. Dojrzałe fibryle utworzone z pomocą jonów żelaza również posiadają strukturę krzyżową utworzoną z β -kartek, ale wykazują przy tym znacznie mniejsze

uporządkowanie struktury i nie oddziałują z tioflawiną T w przeciwieństwie do fibryli pozbawionych dostępu do Fe [60].

W chorobie Alzheimer, żelazo oddziałuje nie tylko z amyloidem, ale także wewnątrzkomórkowo z białkiem tau. Nieprawidłowa agregacja tego białka następuje między innymi przez rozregulowanie działania kinaz i fosfataz odpowiadających za stopień jego ufosforylowania. Sploty neurofibrylarne prowadzące do uszkodzenia neuronów, tworzą się na skutek hiperfosforylacji tau. W normalnych warunkach fosforylacji ulega tylko część reszt seryny i treoniny. W mózgach pacjentów z AD białko tau jest od trzech do czterech razy bardziej ufosforylowane niż u osób zdrowych [61]. Związane jest to między innymi z produkcją β -amyloidu, który ma zdolność do modulacji szlaków sygnałowych kontrolujących stopień fosforylacji białka tau [62]. Istnieją również doniesienia, że jony żelaza pobudzają aktywność niektórych fosfataz (badania wykonywane na myszach transgenicznym), co w konsekwencji może prowadzić do wzmożonej fosforylacji [63]. Poza tym zasugerowano, że jony Fe(III) w przeciwieństwie do Fe(II) mają zdolność do oddziaływania z hiperfosforylowanym białkiem tau powodując jego agregację [64]. Inne testy laboratoryjne potwierdzają, że wystawienie białka tau na działanie jonów żelaza(II) powoduje zmiany w jego konformacji promując tworzenie α -helisy. Nie ma jednak pewności, że ma to bezpośredni wpływ na tworzenie złożeń neurofibrylarnych [65].

W przypadku PD badania *in vitro* wykazały, że α -synukleina także oddziałuje z jonami Fe(II). Żelazo w kompleksie metal-białko jest wystawione na działanie środowiska, a jony Fe(II) narażone na działanie utleniaczy łatwo przechodzą w jony Fe(III). Reakcji tej towarzyszy tworzenie reaktywnych form tlenu uszkadzających struktury komórkowe. Żelazo(III) ulega oddysocjowaniu od α -synukleiny, a na jego miejsce przyłączany jest kolejny jon Fe(II), co generuje dodatkowy komórkowy stres oksydacyjny w chorobie Parkinsona [66].

3.4. AKTYWNOŚĆ α -SEKRETAZ I EKSPRESJA APP

Furyna to białko będące konwertazą probiałkową z rodziny proteaz serynowych [67]. Jej aktywność proteolityczna wymagana jest w wielu procesach komórkowych takich jak produkcja α i β -sekretaz oraz ogólnoustrojowej kontroli poziomu jonów żelaza. W wątrobie odpowiada za przekształcenie prohepcydyny w aktywny hormon peptydowy, hepcydynę [68]. Hepcydyna jako inhibitor ferroptyny, transportera jonów żelaza, kontroluje poziom jonów tego metalu we krwi i w konsekwencji, w całym organizmie. Niedobór tego białka może prowadzić do szeregu chorób związanych ze zbyt wysokim poziomem jonów żelaza w komórkach. Badania wykazały, że furyna ma również zdolność do produkcji rozpuszczalnej hemojuweliny biorącej udział w aktywacji hepcydyny [69].

Rola furyny w chorobie Alzheimera została potwierdzona zarówno *in vitro* [70] jak i *in vivo* [71]. Bierze ona udział w cięciu dwóch metaloproteaz, ADAM10 oraz TACE/ADAM17 przez co wzmaga ich aktywność biologiczną (obie wykazują aktywność α -sekretyz). W organizmach nadmiernie obciążonych żelazem, jak w przypadku AD, wykazano znacząco obniżony poziom mRNA furyny [71]. Zwiększone stężenie jonów metalu skutkuje obniżoną produkcją furyny, co niesie za sobą szereg konsekwencji. Zmniejszenie aktywności hepcydyny jest naturalną odpowiedzią organizmu na przeładowanie żelazem jednak może prowadzić do zmian chorobowych w wyniku ogólnego zaburzenia homeostazy żelaza. Natomiast obniżenie aktywności α -sekretyz, odpowiadających za nieamyloidogenne cięcie APP, promuje produkcję β -amyloidu przyspieszając postęp neurodegeneracji. Dzieje się tak nie tylko ze względu na blokowanie enzymów, ale także przez jednoczesny wzrost ekspresji białka prekursorowego amyloidu. Wykazano, że ekspresja APP jest ściśle zależna od stężenia jonów żelaza. RNA APP posiada w swojej strukturze dwie sekwencje zbliżone do IRE (sekwencje reagujące na żelazo, ang. *Iron Responsive Element*) zmapowane w regionie niepodlegającym translacji 5'-UTR oraz we fragmencie kodującym amyloid β [72]. W przypadku translacji ferrytyny, która również posiada IRE w 5'-UTR, przy niedoborze jonów żelaza, białka IRP1 i IRP2 wiążą się z IRE, co blokuje translację mRNA. W chorobie Alzheimera, duże stężenie jonów żelaza daje efekt odwrotny. Translacja APP RNA nie zostaje przerwana ze względu na brak aktywności białek IRP [73]. Wzrost ekspresji APP w połączeniu z obniżeniem aktywności α -sekretyz prowadzi do wzmózonej produkcji amyloidu β .

4. MIEDŹ

Miedź to kolejny pierwiastek śladowy, który jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania organizmu, w tym także mózgu. Podobnie jak jony żelaza, jony miedzi są kofaktorami szerokiej gamy enzymów na przykład dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) mającej właściwości przeciwutleniające. Nadmiar jonów miedzi w komórkach powoduje wzrost stresu oksydacyjnego ze względu na wzmózoną produkcję wolnych rodników, jednak odpowiedni metabolizm miedzi (efektywny transport oraz tworzenie SOD) wykazuje efekt odwrotny, chroni komórki przed nadmiernym utlenianiem. Jony tego metalu pośrednio uczestniczą w takich procesach jak oddychanie komórkowe, synteza czerwonych krwinek, synteza neuroprzekaźników czy metabolizm żelaza [48,74].

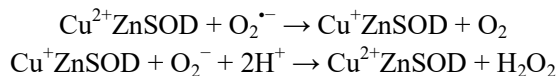
W układach biologicznych miedź występuje w postaci jonów Cu(I) oraz Cu(II). Tworzą one liczne kompleksy zarówno z ligandami organicznymi jak i nieorganicznymi. Udowodniono, że potencjał redoks układu Cu(II)/Cu(I) ściśle

zależy od rodzaju liganda oraz pH środowiska. W warunkach fizjologicznych jony miedzi mogą być donorami i akceptorami elektronu, co warunkuje ich szerokie funkcje biologiczne [48].

Miedź obecna jest w całym obszarze mózgu (m. in. w hipokampie, jądrach podstawnych czy mózdzku) [75] przez co uważana jest za jeden z czynników pogłębiających procesy neurodegeneracyjne. Bierze ona udział w generowaniu wolnych rodników oraz oddziałuje z białkami tworzącymi złoże, prawdopodobnie przyspieszając ich kształtowanie. We wczesnych stadiach AD stężenie jonów miedzi we krwi pozostaje niezmienione i dopiero wraz z rozwojem choroby ulega podwyższeniu. Z tego względu, naukowcy bardziej skłaniają się ku hipotezie, że zaburzenie homeostazy Cu nie jest bezpośrednim czynnikiem wywołującym zwyrodnienie mózgu, a jedynie jego następstwem, które przyspiesza postęp choroby.

4.1. JONY MIEDZI A STRES OKSYDACYJNY

Miedź pośrednio posiada właściwości antyoksydacyjne. Wraz z cynkiem wchodzi w skład enzymu SOD katalizującego dysmutację anionorodnika nadadtlenkowego (patrz Rys.5) [76].



Rysunek 5. Reakcja dysmutazy nadadtlenkowej z anionorodnikiem nadadtlenkowym

Figure 5. Reaction of superoxide dismutase with the superoxide radical anion

Jednak w warunkach fizjologicznych jony miedzi, również w postaci wolnej, łatwo przechodzą z jednego na drugi stopień utlenienia ($\text{Cu}^+ \leftrightarrow \text{Cu}^{2+}$), a reakcjom tym często towarzyszy produkcja reaktywnych form tlenu, które wyniszczają komórki nerwowe. W mózgu nieobarczonym neurodegeneracjami stężenie jonów miedzi waha się między 0,2 a 1,7 μM , co umożliwia SOD oraz innym przeciwutleniaczom szybką dezaktywację wolnych rodników. Natomiast w złożach amyloidowych osób z AD stężenie to oznaczono na około 400 μM [77], co przewyższa zdolności antyoksydacyjne organizmu. Miedź tak jak żelazo, cynk czy glin jest substratem do reakcji Fentona oraz Habera-Weissa. Jednak badania *in vitro* wskazują, że jony Cu silniej od pozostałych wiążą się z amyloidem β . W konsekwencji, generowanie wolnych rodników następuje głównie na drodze reakcji redoks aktywnego kompleksu metal-białko (patrz rys. 6), a nie wolnego metalu [78,79].



Rysunek 6. Reakcja Fentona z udziałem kompleksu A β -Cu
Figure 6. Fenton reaction involving the A β -Cu complex

Utlenione jony miedzi w kolejnym etapie zostają zredukowane z wytworzeniem H₂O₂, substratu do produkcji ROS [80]. Produkty tych reakcji łańcuchowych prowadzą do nieodwracalnych uszkodzeń struktur komórkowych i ostatecznie do śmierci komórek nerwowych.

4.2. ODDZIAŁYWANIE Z AMYLOIDEM β I BIAŁKIEM TAU

Amyloid β zarówno w postaci monomeru jak i dużego oligomeru, ma zdolność do wiązania jonów miedzi. Główna domena wiążąca Cu znajduje się na N-końcu peptydu i obejmuje obszar od 1 do 16 reszty aminokwasowej. Wiązanie metalu zachodzi bardzo dynamicznie, dlatego nie wyklucza się możliwości oddziaływania z nim również innych fragmentów sekwencji. Badania *in vitro* potwierdziły, że jony miedzi wiążą się z amyloidem β również na jego C-końcu, ale z powinowactwem mniejszym o prawie dwa rzędy wielkości, dlatego fakt ten może nie mieć istotnego znaczenia biologicznego [81].

Za koordynację jonów miedzi odpowiadają pierścienie imidazolowe reszt histydyny w pozycji 6, 13 i 14, atomy tlenu z łańcuchów bocznych Asp1 i Asp6 oraz grupa aminowa znajdująca się na N-końcu amyloidu β . A β posiada wystarczająco wysokie powinowactwo do wiązania miedzi na poziomie zewnątrzkomórkowych stężeń fizjologicznych i w związku z tym, wiele badań potwierdziło udział Cu w procesie tworzenia złogów. Krytyczną resztą w łańcuch amyloidu odpowiadającą za oddziaływanie z jonami Cu(II) jest His13. Wykazano, że szczury typu dzikiego nie zapadają na AD, ponieważ szczurzy amyloid β nie posiada w pozycji 13 reszty histydyny, która jest niezbędna do indukowanej przez miedź agregacji. Mechanizm takiej oligomeryzacji może być związany ze zmianą ładunku na N-końcu łańcucha białka. Oddziaływanie z jonem metalu powoduje redukcję ładunku z obojętnego na silnie ujemny, co wpływa także na rozpuszczalność A β [82].

Niektóre źródła literaturowe podają, że jony miedzi(II) tak jak jony żelaza(III) pobudzają agregację również białka tau. Organizm produkuje 6 izoform tau, które różnią się ilością powtórzeń sekwencji aminokwasowych na C-końcu białka. Wraz ze wzrostem liczby powtórzeń (zazwyczaj 3 lub 4), wzrasta także powinowactwo do mikrotubul oraz tendencja do agregacji. Badania *in vitro* sugerują, że miedź wiąże się do drugiego i trzeciego regionu powtórzeń powodując tworzenie struktury α -helikalnej promującej tworzenie włókien neurofibrylarnych. Jedna z teorii mówi

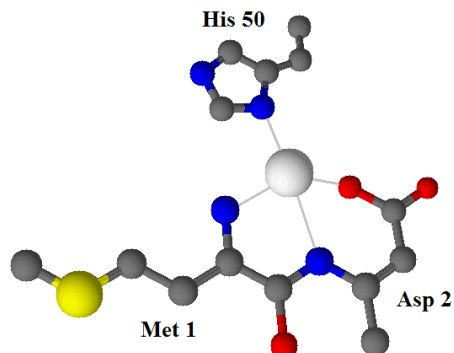
również, że białko tau podobnie jak A β , jest zdolne do redukcji jonów miedzi generując przy tym wytwarzanie nadtlenu wodoru. Aby potwierdzić obie teorie należałoby jednak przeprowadzić szereg dodatkowych badań, również w celu ustalenia samego mechanizmu agregacji białka tau katalizowanego jonami miedzi [83].

4.3. ODDZIAŁYWANIE Z α -SYNUKLEINĄ

α -Synukleina, odpowiedzialna za proces zaniku istoty czarnej w chorobie Parkinsona, wykazuje się wysokim powinowactwem do jonów miedzi [84,85]. Substancja czarna jest częścią zwojów podstawnych mózgu, w których występuje największe w OUN stężenie tych jonów, co sugeruje ich wpływ na przebieg PD. Domena wiążąca miedź znajduje się na N-końcu łańcucha białka. Za proces koordynacji odpowiadają N-końcowa grupa aminowa Met1, pochodzące od Asp2 grupa amidowa i karboksylowa oraz pierścień imidazolowy His50 (patrz Rys.7) [86]. Wiele źródeł literaturowych wskazuje na wpływ jonów miedzi(II) na proces agregacji α -synukleiny. Niektóre z nich mówią o zdolności jonów metalu do przyspieszania oligomeryzacji białka [85,87]. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że indukcja agregacji α -synukleiny przez ekspozycję na jony miedzi, w wielu dotychczas przeprowadzonych badaniach wymaga bardzo niskich stężeń białka, ponadfizjologicznych stężeń jonów i długich czasów reakcji, co może nie odzwierciedlać procesów zachodzących *in vivo* [88]. Okazuje się jednak, że dodatek DOPAL (3,4-dihydroksyfenyloacetaldehyd) jednego z głównych metabolitów dopaminy, do roztworu α -synukleiny powoduje jej silną oligomeryzację. Obecność dwuwartościowych jonów metali w takiej mieszaninie dodatkowo wzmacniało agregację, a spośród wykorzystanych metali tj. Cu, Fe, Mn, to miedź wykazywała najsilniejszy efekt. W tym przypadku zastosowanie chelatorów kationów znacznie osłabiło toksyczny wpływ białka na badane komórki [89]. Mechanizm ten nie wymaga bardzo wysokich stężeń reagentów, co skłania ku hipotezie, że mogłyby zachodzić w warunkach *in vivo*.

Ze względu na wysokie powinowactwo jonów Cu²⁺ do α -synukleiny, mogą one mieć bezpośredni wpływ na tworzenie agregatów. Oddziaływanie metal—białko wywołuje zmiany konformacyjne, które promuje powstawanie konkretnego rodzaju oligomerów. Badania *in vitro* wykazały, że w obecności jonów Cu(II) cząsteczki α -synukleiny chętniej tworzą pierścieniowe protofibryle niż włókienka, co może tłumaczyć zwiększenie jej toksyczności w obecności tego metalu. Pierścieniowe protofibryle wykazują bardzo wysokie powinowactwo do błon komórkowych. Łącząc się z membraną generują powstanie porów mogących prowadzić do śmierci komórek nerwowych [90]. Obecnie nie ma jednoznacznych dowodów na potwierdzenie toksyczności zarówno pierścieniowych protofibryli, jak

i dojrzałych fibryli czy samych oligomerów, jednak nie ma wątpliwości co do powiązania agregacji α -synukleiny z degeneracją neuronów dopaminergicznych.



Rysunek 7. Domena wiążąca jon Cu(II) w α -synukleinie
 Figure 7. The domain binding the Cu(II) ion in α -synuclein

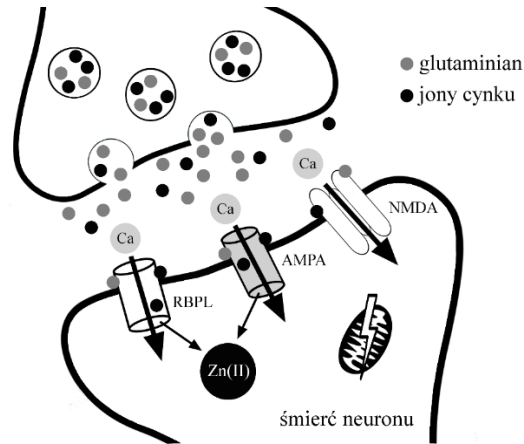
4.4. RECEPTORY NMDA

W chorobach neurodegeneracyjnych następuje upośledzenie przekazywania sygnałów nerwowych w danym obrębie mózgu. Głównym neuroprzekaźnikiem OUN jest kwas glutaminowy, który znajduje się w blisko połowie neuronów mózgowych. Pełni on szereg ważnych funkcji w procesie uczenia się i zapamiętywania, ale jego nadmiar, jak w przypadku PD i AD, okazuje się ekscytotoksyczny [91]. Dochodzi do tego w wyniku zbyt silnej aktywacji receptorów glutaminianowych np. NMDA (jonotropowego receptora N-metylo-D-asparaginowego) znajdującego się w błonie postsynaptycznej. Pobudzenie NMDA (przyłączenie glutaminianu i glicyny/seryny) powoduje otwarcie nieselektywnego kanału jonowego, przez który jony wapnia i sodu przedostają się do cytozolu. Następuje depolaryzacja błony postsynaptycznej czyli przekazanie sygnału elektrycznego do kolejnej komórki nerwowej. Badania wykazały, że jony miedzi mają pośrednią zdolność do aktywacji receptora NMDA [92], co stymuluje produkcję $A\beta$ oraz pobudza uwalnianie jonów miedzi z ATP7A, ATPazy transportującej metal. W niektórych przypadkach AD generuje to powstanie błędnego koła. Zaburzenie homeostazy miedzi przyspiesza produkcję i agregację amyloidu w szczelinie synaptycznej, gdzie jej stężenie zwiększa się wraz ze stężeniem $A\beta$ [83]. Podobny wpływ na receptor NMDA posiadają także jony cynku, jednak charakteryzują się one mniejszym powinowactwem do amyloidu β .

5. CYNK

Cynk jest jednym z najważniejszych pierwiastków śladowych występujących w organizmach ludzkich. Jony Zn(II) wchodzą w skład metaloproteinaz bezpośrednio związanych z układem neurologicznym, immunologicznym i rozrodczym. Dodatkowo biorą udział między innymi w procesach organogenezy, spermatogenezy, odczuwania smaków czy wydzielania enzymów żołądkowych. Cynk zaangażowany jest także w syntezę i degradację białek oraz kwasów nukleinowych. Przykładami enzymów cynkozależnych są dehydrogenaza alkoholowa, anhidraza węglanowa oraz polimerazy RNA [93]. Ze względu na swoje szerokie właściwości, cynk znajduje się we wszystkich tkankach i wydzielinach ciała, a jego najbardziej stabilny, a tym samym najpowszechniejszy stopień utlenienia to +2. [94].

Wiele źródeł literaturowych wskazuje na udział cynku, obok żelaza i miedzi, w rozwoju chorób neurodegeneracyjnych [95] np. poprzez stymulację agregacji białka tau [96]. Ze względu na rolę jonów Zn(II) w regulacji uwalniania neurotransmiterów do szczelin synaptycznych, są one ściśle łączone z objawami demencji starczej. Chelatowane jony cynku znajdują się w pęcherzykach presynaptycznych neuronów glutaminergicznych i wraz z glutaminianem uwalniane są do szczeliny synaptycznej podczas wzbudzenia (Rys. 8). W stanach niedokrwienia mózgu, na niedobór tlenu oraz glukozy neurony reagują nagłym niekontrolowanym wyrzutem glutaminianu i jonów cynku do szczeliny synaptycznej. Glutaminian oddziałuje z receptorami na błonie postsynaptycznej (NMDA, AMPA oraz receptorami bramkowanymi potencjałem typu L (RBPL)) powodując otwarcie kanałów jonowych dla wapnia. Nadmierne pobudzenie receptorów skutkuje przedostaniem się do wnętrza komórki także jonów cynku, które w nadmiarze stają się neurotoksyczne [97]. Zn(II) ma zdolność do inhibowania pracy szeregu enzymów, hamowania procesu oddychania komórkowego, co pozbawia komórkę energii oraz uczestniczy w produkcji wolnych rodników [98]. Negatywne skutki działania cynku w połączenia z nadmiarem jonów wapnia w neuronach powoduje ich obumieranie. W ciągu trzech miesięcy, u osób po udarach mózgu, bardzo często rozwijają się objawy demencji, dlatego takim pacjentom podawane są leki profilaktyczne, zmniejszające ryzyko wystąpienia otępienia.



Rysunek 8. Nieprawidłowe działanie synapsy indukujące śmierć komórki nerwowej w stanie niedokrwienia mózgu

Figure 8. Abnormal functioning of the synapse inducing the death of a nerve cell in the state of cerebral ischemia

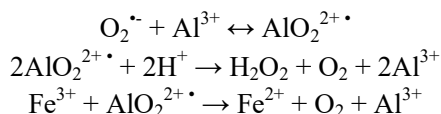
6. GLIN

Glin nie jest pierwiastkiem istotnym z punktu widzenia organizmu. Nie jest potrzebny do prawidłowego funkcjonowania i przeprowadzania procesów życiowych dlatego nie znajduje się na liście niezbędnych makro- oraz mikroelementów, ale mimo tego jest obecny w organizmach ludzkich, również w tkance mózgu [99]. Dostaje się tam głównie z pożywieniem i w nadmiarze wykazuje właściwości cytotoksyczne prowadząc do rozwoju chorób neurodegeneracyjnych.

Obecność glinu w komórkach mózgu (glin przedostaje się przez barierę krew-mózg) powoduje wzrost ogólnego stresu oksydacyjnego. Istnieje kilka mechanizmów, które tłumaczą to zjawisko. Jeden z nich mówi, że jony $Al(III)$ wiążą się z ujemnie naładowanymi fosfolipidami zawierającymi wielonienasycone kwasy tłuszczowe, ułatwiając ich reakcję z wolnymi rodnikami obecnymi w komórce [100]. Inny natomiast wskazuje na reakcję jonu glinu z anionorodnikiem ponadtlenkowym w celu wytworzenia kompleksu AlO_2^{2+} reagującego następnie z jonami żelaza lub ulegającym przekształceniu do nadtlenku wodoru (patrz Rys. 9) [101].

Glin występuje w organizmie głównie w postaci jonów $Al(III)$. W porównaniu do jonów wapnia czy cynku posiadają one mały promień jonowy w połączeniu z dużym ładunkiem dodatnim, co pozwala na silne wiązanie z niektórymi aminokwasami np. z histydyną czy tyrozyną. Dzięki temu, glin

stanowi pewien środek sieciujący inicjujący zmiany konformacyjne i oligomeryzację białek (w tym także A β czy białka tau) utrudniając ich degradację enzymatyczną.



Rysunek 9. Rodnikowa reakcja łańcuchowa z udziałem jonów glinu
Figure 9. Radical chain reaction involving aluminum ions

Ponadto glin silnie stymuluje oligomeryzację α -synukleiny [102] i podobnie do wcześniej opisanych jonów metali akumuluje się w złogach amyloidu β [103] i na drodze wielu szlaków biochemicznych przyczynia się do pogłębiania choroby Alzheimer [14]. Poza stymulacją rozwoju chorób neurodegeneracyjnych, jony glinu same w sobie są neurotoksyczne [104]. Chętnie oddziałują z grupami fosforanowymi i silnie wiąże się z kwasami nukleinowymi wpływając bezpośrednio na ich topologię i ekspresję genów kluczowych dla prawidłowego funkcjonowania mózgu. Dodatkowo, blokują one kanały wapniowe bramkowane napięciem utrudniając przekazywanie sygnałów nerwowych i upośledzając szereg funkcji mózgowych jak pamięć oraz zdolność uczenia się [105,106].

UWAGI KOŃCOWE

Choroby neurodegeneracyjne stanowią coraz większe zagrożenie dla współczesnego społeczeństwa i coraz większą zagadkę dla współczesnej medycyny. Zwrócenie uwagi na rolę jonów metali w procesach chorobotwórczych rzuciło nowe światło głównie na choroby AD i PD. Żelazo, cynk, miedź, glin oraz szereg innych pierwiastków mają duży udział w procesach pogłębiania neurodegeneracji, chociaż nie stanowią ich bezpośredniej przyczyny. Metale, nawet te niezbędne do prawidłowego funkcjonowania organizmu jak Fe, Cu czy Zn, w stanie zaburzenia ich homeostazy, mogą znacznie podwyższać poziom stresu oksydacyjnego w komórkach nerwowych prowadzącego do wyniszczenia ważnych struktur komórkowych. Produkcja wolnych rodników odbywa się przy udziale nie tylko wolnych jonów, ale także ich kompleksów z białkami, jak w przypadku miedzi wykazującej silne powinowactwo do amyloidu β .

Cu, Zn, Al oraz Fe posiadają zdolność do indukowania agregacji białek amyloidogennych, przez co mogą przyczyniać się do zwiększania ich toksyczności. Białko tau, amyloid β oraz α -synukleina posiadają domeny wiążące metale z różnym powinowactwem. Jony te wpływają także na ekspresję białek (również tych amyloidogennych), proces przekazywania sygnałów nerwowych oraz zdolność uczenia

się i zapamiętywania. Prawidłowa homeostaza cynku, miedzi i żelaza oraz ochrona przed nadmiernym dostarczaniem do organizmu glinu może mieć kluczowy wpływ na spowolnienie, a może nawet zatrzymanie procesów neurodegeneracyjnych. Chelatory jonów metali są szeroko rozpatrywane jako nowe leki przeciwko wyniszczaniu komórek nerwowych [107–109]. Wyłapywanie nadmiaru takich jonów w tkance mózgu obciążonej degeneracją istotnie obniżyłoby poziom stresu oksydacyjnego, spowolniło agregację białek amyloidogennych i zapobiegło ich ogólnej cytotoxyczności. Jednak aby znaleźć prawdziwie skuteczny środek musimy odpowiedzieć jeszcze na wiele ważnych pytań stanowiących klucz do właściwego zrozumienia chorób neurodegeneracyjnych.

PODZIĘKOWANIE

Praca finansowana ze środków Narodowego Centrum Nauki, grant UMO-2016/21/B/NZ1/02823.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] M. Chin-Chan, J. Navarro-Yepes, B. Quintanilla-Vega, *Front. Cell. Neurosci.*, 2015, **9**, 1.
- [2] V. Nicolai, M. Lucarelli, A. Fusco, *Exp. Gerontol.*, 2015, **68**, 8.
- [3] Alzheimer's Association, 2017 Alzheimer's disease facts and figures, *Alzheimer's Dement.*, 2017, **13**, 325.
- [4] C.E. Cicero, G. Mostile, R. Vasta, V. Rapisarda, S.S. Signorelli, M. Ferrante, M. Zappia, A. Nicoletti, *Environ. Res.*, 2017, **159**, 82.
- [5] N. Das, J. Raymick, S. Sarkar, *Metab. Brain Dis.*, 2021, **36**, 1627.
- [6] M. Khalid, S. Hassani, M. Abdollahi, *Curr. Opin. Toxicol.*, 2020, **20–21**, 55.
- [7] E. Radi, P. Formichi, C. Battisti, A. Federico, *J. Alzheimers. Dis.*, 2014, **42**, Suppl 3, S125.
- [8] J. Mitra, V. Vasquez, P.M. Hegde, I. Boldogh, S. Mitra, T.A. Kent, K.S. Rao, M.L. Hegde, *Neurol. Res. Ther.*, 2014, **1**, 107.
- [9] K. Wojtunik-Kulesza, A. Oniszczyk, M. Waksmundzka-Hajnos, *Biomed. Pharmacother.*, 2019, **111**, 1277.
- [10] A. Alzheimer, *Allg. Zeitschrift Psychiatr.*, 1907, **64**, 146.
- [11] N.J. Justice, *Neurobiol. Stress*, 2018, **8**, 127.
- [12] L. Wang, Y.-L. Yin, X.-Z. Liu, P. Shen, Y.-G. Zheng, X.-R. Lan, C.-B. Lu, J.-Z. Wang, *Transl. Neurodegener.* 2020, **9**, 10.
- [13] Y. Liu, M. Nguyen, A. Robert, B. Meunier, *Acc. Chem. Res.*, 2019, **52**, 2026.
- [14] A. Mirza, A. King, C. Troakes, C. Exley, *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 2017, **40**, 30.
- [15] J.E. Morley, S.A. Farr, W.A. Banks, S.N. Johnson, K.A. Yamada, L. Xu, *J. Alzheimers. Dis.*, 2010, **19**, 441.
- [16] M. del C. Cardenas-Aguayo, M. del C. Silva-Lucero, M. Cortes-Ortiz, B. Jimnez-Ramos, L. Gmez-Virgilio, G. Ramirez-Rodriguez, E. Vera- Arroyo, R. Fiorentino-Prez, U. Garca, J. Luna-Muoz, M. A. Meraz Ros, M. del C. Crdenas-Aguayo, M. del C. Silva-Lucero, M. Cortes-Ortiz, B. Jimnez-Ramos, L. Gmez-Virgilio, G. Ramirez-Rodriguez, E. Vera- Arroyo, R. Fiorentino-Prez, U. Garca, et al., w: *Neurochemistry, InTech*, 2014.
- [17] H. Zhang, Q. Ma, Y. Zhang, H. Xu, *J. Neurochem.*, 2012, **120** Suppl, 9.

- [18] H.M. Brothers, M.L. Gosztyla, S.R. Robinson, *Front. Aging Neurosci.*, 2018, **10**, 118.
- [19] V.J. De-Paula, M. Radanovic, B.S. Diniz, O. V. Forlenza, *Subcell. Biochem.*, 2012, **65**, 329.
- [20] G.K. Gouras, T.T. Olsson, O. Hansson, *Neurotherapeutics*, 2015, **12**, 3.
- [21] A. Sanabria-Castro, I. Alvarado-Echeverría, C. Monge-Bonilla, *Ann. Neurosci.*, 2017, **24**, 46.
- [22] D. Suzhen, D. Yale, G. Feng, H. Yinghe, Z. Zheng, *Transl. Neurodegener.*, 2012, **1**, 18.
- [23] T. Guo, W. Noble, D.P. Hanger, *Acta Neuropathol.*, 2017, **133**, 665.
- [24] E.-M. Mandelkow, E. Mandelkow, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2012, **2**, a006247.
- [25] N.M. Santana, G.A. Morfini, N.E. LaPointe, G.F. Pigino, K.R. Patterson, Y. Song, A. Andreadis, Y. Fu, S.A. Brady, L.I. Binder, *J. Neurosci.*, 2011, **31**, 9858.
- [26] B. Nizynski, W. Dzwolak, K. Nieznanski, *Protein Sci.*, 2017, **26**, 2126.
- [27] M.A. Chabrier, D. Cheng, N.A. Castello, K.N. Green, F.M. LaFerla, *Neurobiol. Dis.*, 2014, **64**, 107.
- [28] B. Politynska, *The Clinical Presentation of Parkinson's Disease and the Dyadic Relationship between Patients and Carers : a Neuropsychological Approach*, Cambridge Scholar Publishing, Newcastle upon Tyne, 2013.
- [29] L. V Kalia, A.E. Lang, *Lancet (London, England)*, 2015, **386**, 896.
- [30] T. Gasser, T. Wichmann, M.R. DeLong, *Parkinson Disease and Other Synucleinopathies*, w: *Neurobiol. Brain Disord.*, Elsevier, 2015: p. 281.
- [31] R. Balestrino, A.H.V. Schapira, *Eur. J. Neurol.*, 2020, **27**, 27.
- [32] W. Yang, J.L. Hamilton, C. Kopil, J.C. Beck, C.M. Tanner, R.L. Albin, E. Ray Dorsey, N. Dahodwala, I. Cintina, P. Hogan, T. Thompson, *Npj Park. Dis.* 2020, **61**, 1.
- [33] A.W. Willis, B.A. Evanoff, M. Lian, S.R. Criswell, B.A. Racette, *Neuroepidemiology*, 2010, **34**, 143.
- [34] A. Ben-Joseph, C.R. Marshall, A.J. Lees, A.J. Noyce, *J. Parkinsons. Dis.*, 2020, **10**, 31.
- [35] D. Aarsland, L. Batzu, G.M. Halliday, G.J. Geurtsen, C. Ballard, K. Ray Chaudhuri, D. Weintraub, *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2021 **71**, 1.
- [36] M.G. Spillantini, R.A. Crowther, R. Jakes, M. Hasegawa, M. Goedert, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1998, **95**, 6469.
- [37] J.T. Bendor, T.P. Logan, R.H. Edwards, *Neuron*, 2013, **79**, 1044.
- [38] F.N. Emamzadeh, *J. Res. Med. Sci.*, 2016, **21**, 29.
- [39] L. Breydo, J.W. Wu, V.N. Uversky, *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Basis Dis.*, 2012, **1822**, 261.
- [40] J.N. Rao, C.C. Jao, B.G. Hegde, R. Langen, T.S. Ulmer, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **32**, 8657.
- [41] M. Vilar, H.-T. Chou, T. Lührs, S.K. Maji, D. Riek-Loher, R. Verel, G. Manning, H. Stahlberg, R. Riek, T. Lü, S.K. Maji, D. Riek-Loher, R. Verel, G. Manning, H. Stahlberg, R. Riek, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2008, **105**, 8637.
- [42] S.J. Roeters, A. Iyer, G. Pletikapić, V. Kogan, V. Subramaniam, S. Woutersen, *Sci. Rep.*, 2017, **7**, 41051.
- [43] L.C. Serpell, J. Berriman, R. Jakes, M. Goedert, R. a Crowther, R. Verel, G. Manning, H. Stahlberg, R. Riek, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2000, **97**, 8637.
- [44] A. Iyer, M.M.A.E. Claessens, *Biochim. Biophys. Acta - Proteins Proteomics*, 2019, **1867**, 468.
- [45] C. Liu, Y. Zhao, H. Xi, J. Jiang, Y. Yu, W. Dong, *Front. Cell. Neurosci.*, 2021, **15**, 633727.
- [46] W. Ariesandi, C.F. Chang, T.E. Chen, Y.R. Chen, *PLoS One*, 2013, **8**, e53487.
- [47] T. Ganz, *Physiol. Rev.*, 2013, **93**, 1721.
- [48] I.F. Scheiber, J.F.B. Mercer, R. Dringen, *Prog. Neurobiol.*, 2014, **116**, 33.
- [49] S. Puig, L. Ramos-Alonso, A.M. Romero, M.T. Martínez-Pastor, *Metallomics*, 2017, **9**, 1483.
- [50] N. Abbaspour, R. Hurrell, R. Kelishadi, *J. Res. Med. Sci.*, 2014, **19**, 164.
- [51] R.J. Ward, F.A. Zucca, J.H. Duyn, R.R. Crichton, L. Zecca, *Lancet Neurol.*, 2014, **13**, 1045.
- [52] D.T. Dexter, A. Carayon, F. Javoy-Agid, Y. Agid, F.R. Wells, S. Daniel, A.J. Lees, P. Jenner, C.D. Marsden, *Brain*, 1991, **114**, 1953.

- [53] D.J. Hare, K.L. Double, *Brain*, 2016, **139**, 1026.
- [54] H.J.H. Fenton, *J. Chem. Soc., Trans.*, 1894, **65**, 899.
- [55] W.H. Koppenol, *Redox Rep.*, 2001, **6**, 229.
- [56] H. Puzanowska-Tarasiewicz, L. Kuźmicka, M. Tarasiewicz, *Bromat. Chem. Toksykol.*, 2010, **43**, 9.
- [57] Z. Cheng, Y. Li, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 749.
- [58] T. Zhuang, H. Han, Z. Yang, *Nutrients*, 2014, **6**, 3968.
- [59] J. Everett, E. Cespedes, L.R. Shelford, C. Exley, J.F. Collingwood, J. Dobson, G. van der Laan, C.A. Jenkins, E. Arenholz, N.D. Telling, *J. R. Soc. Interface*, 2014, **11**, 20140165.
- [60] B. Liu, A. Moloney, S. Meehan, K. Morris, S.E. Thomas, L.C. Serpell, R. Hider, S.J. Marciniak, D.A. Lomas, D.C. Crowther, *J. Biol. Chem.*, 2011, **286**, 4248.
- [61] M. Jouanne, S. Rault, A.S. Voisin-Chiret, *Eur. J. Med. Chem.*, 2017, **139**, 153.
- [62] J.M. Oliveira, A.G. Henriques, F. Martins, S. Rebelo, O.A.B. Da Cruz E Silva, *J. Alzheimer's Dis.*, 2015, **45**, 495.
- [63] C. Guo, P. Wang, M.-L.L. Zhong, T. Wang, X.-S.S. Huang, J.-Y.Y. Li, Z.-Y.Y. Wang, *Neurochem. Int.*, 2013, **62**, 165.
- [64] A. Yamamoto, R.W. Shin, K. Hasegawa, H. Naiki, H. Sato, F. Yoshimasu, T. Kitamoto, *J. Neurochem.*, 2002, **82**, 1137.
- [65] S. Ahmadi, I.I. Ebralidze, Z. She, H.-B. Kraatz, *Electrochim. Acta*, 2017, **236**, 384.
- [66] Y. Peng, C. Wang, H.H. Xu, Y.-N. Liu, F. Zhou, *J. Inorg. Biochem.*, 2010, **104**, 365.
- [67] I. Małuch, A. Walewska, E. Sikorska, A. Prahł, *Postepy Biochem.*, 2016, **62**, 472.
- [68] S. Wichaiyo, P. Yatmark, R.E. Morales Vargas, P. Sanvarinda, S. Svasti, S. Fucharoen, N.P. Morales, *Toxicol. Reports*, 2015, **2**, 415.
- [69] L. Silvestri, A. Pagani, C. Camaschella, *Blood*, 2008, **111**, 924.
- [70] A. Anders, S. Gilbert, W. Garten, R. Postina, F. Fahrenholz, *FASEB J.*, 2001, **15**, 1837.
- [71] E.M. Hwang, S.-K. Kim, J.-H. Sohn, J.Y. Lee, Y. Kim, Y.S. Kim, I. Mook-Jung, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2006, **349**, 654.
- [72] J.T. Rogers, A.I. Bush, H.-H. Cho, D.H. Smith, A.M. Thomson, A.L. Friedlich, D.K. Lahiri, P.J. Leedman, X. Huang, C.M. Cahill, *Biochem. Soc. Trans.*, 2008, **36**, 1282.
- [73] P. Lipiński, R. Starzyński, *Postepy Hig. Med. Dosw.*, 2006, **60**, 322.
- [74] M. Araya, M. Olivares, F. Pizarro, *Int. J. Environ. Heal.*, 2007, **1**, 608.
- [75] E. Madsen, J.D. Gitlin, *Annu. Rev. Neurosci.*, 2007, **30**, 317.
- [76] A. Ahuja, K. Dev, R.S. Tanwar, K.K. Selwal, P.K. Tyagi, *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 2015, **29**, 11.
- [77] M.A. Lovell, J.D. Robertson, W.J. Teesdale, J.L. Campbell, W.R. Markesbery, *J. Neurol. Sci.*, 1998, **158**, 47.
- [78] J. Mayes, C. Tinker-Mill, O. Kolosov, H. Zhang, B.J. Tabner, D. Allsop, *J. Biol. Chem.*, 2014, **289**, 12052.
- [79] C. Hureau, P. Faller, *Biochimie*, 2009, **91**, 1212.
- [80] T. Kanti Das, M.R. Wati, K. Fatima-Shad, *Arch. Neurosci.*, 2014, **2**, e20078.
- [81] M. Del Barrio, V. Borghesani, C. Hureau, P. Faller, w: *Biometals in Neurodegenerative Diseases*, Academic Press, 2017, p. 265.
- [82] C.D. Syme, R.C. Nadal, S.E.J. Rigby, J.H. Viles, *J. Biol. Chem.*, 2004, **279**, 18169.
- [83] Y.H. Hung, A.I. Bush, R.A. Cherny, *JBIC J. Biol. Inorg. Chem.*, 2010, **15**, 61.
- [84] S. Li, K. Kerman, *Anal. Chem.*, 2019, **91**, 3810.
- [85] P. Ranjan, D. Ghosh, D.S. Yarramala, S. Das, S.K. Maji, A. Kumar, *Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj.*, 2017, **1861**, 365.
- [86] C.G. Dudzik, E.D. Walter, G.L. Millhauser, *Biochemistry*, 2011, **50**, 1771.

- [87] Y. Li, C. Yang, S. Wang, D. Yang, Y. Zhang, L. Xu, L. Ma, J. Zheng, R.B. Petersen, L. Zheng, H. Chen, K. Huang, *Int. J. Biol. Macromol.*, 2020, **163**, 562.
- [88] V.N. Uversky, J. Li, A.L. Fink, *J. Biol. Chem.*, 2001, **276**, 44284.
- [89] Y. Jinsmaa, P. Sullivan, D. Gross, A. Cooney, Y. Sharabi, D.S. Goldstein, *Neurosci. Lett.*, 2014, **569**, 27.
- [90] H. Zhang, J.C. Rochet, L.A. Stanciu, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2015, **464**, 342.
- [91] A. Permoda-Osip, J. Rybakowski, *Farmakoter. w Psychiarii i Neurol.*, 2011, **2**, 57.
- [92] P.K. Stys, H. You, G.W. Zamponi, *J. Physiol.*, 2012, **590**, 1357.
- [93] L. Prashanathm K.K. Kattapagari, R.T. Chitturi, V.R.R. Baddam, L.K Prasad, *J. Dr. NTR Univ. Heal. Sci.*, 2015, **4**, 75.
- [94] M. Valko, K. Jomova, C.J. Rhodes, K. Kuča, K. Musílek, *Arch Toxicol*, 2016, **90**, 1.
- [95] C. Garza-Lombó, Y. Posadas, L. Quintanar, M.E. Gonsebatt, R. Franco, *Antioxidants Redox Signal.*, 2018, **28**, 1669.
- [96] G.G. Moreira, J.S. Cristóvão, V.M. Torres, A.P. Carapeto, M.S. Rodrigues, I. Landrieu, C. Cordeiro, C.M. Gomes, *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, **20**, 1.
- [97] N.K. Isaev, E. V Stelmashook, E.E. Genrikhs, *Rev. Neurosci.*, 2020, **31**, 233.
- [98] D. Mizuno, M. Kawahara, *Int. J. Mol. Sci.*, 2013, **14**, 22067.
- [99] C. Exley, M.J. Mold, *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2019, **24**, 1279.
- [100] C.Y. Yuan, Y.J. Lee, G.S.W. Hsu, *J. Biomed. Sci.*, 2012, **19**, 51.
- [101] C. Exley, *Coord. Chem. Rev.*, 2012, **256**, 2142.
- [102] A. Santner, V.N. Uversky, *Metallomics*, 2010, **2**, 378.
- [103] C. Exley, M.J. Mold, *Heliyon*, 2020, **6**, e03839.
- [104] M. Shahnawaz Khan, S. Tabrez, M.T. Rehman, M.S. Alokail, *Saudi J. Biol. Sci.*, 2020, **27**, 2221.
- [105] S. Maya, T. Prakash, K. Das Madhu, D. Goli, *Biomed. Pharmacother.*, 2016, **83**, 746.
- [106] M. Kawahara, M. Kato-Negishi, *Int. J. Alzheimers. Dis.*, 2011, 276393.
- [107] K.D. Fasae, A.O. Abolaji, T.R. Faloye, A.Y. Odunsi, B.O. Oyetayo, J.I. Enya, J.A. Rotimi, R.O. Akinyemi, A.J. Whitworth, M. Aschner, *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 2021, **67**, 126779.
- [108] M. Tosato, V. Di Marco, *Biomolecules*, 2019, **9**, 269.
- [109] R.J. Ward, D.T. Dexter, R.R. Crichton, *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 2015, **31**, 267.

Praca wpłynęła do Redakcji 30 sierpnia 2021 r.

