

Received: 2012.02.06
Accepted: 2012.03.23
Published: 2012.04.16

Rola białek w chorobach neurodegeneracyjnych

The role of proteins in neurodegenerative disease

Aleksandra Szwed, Katarzyna Miłowska

Katedra Biofizyki Ogólnej, Uniwersytet Łódzki

Streszczenie

Obecnie wydaje się, że wszystkie choroby neurodegeneracyjne są związane z patologią i akumulacją białek. Białka to podstawowe składniki, zarówno strukturalne jak i funkcjonalne, każdej komórki, a ich funkcje związane są z ich składem aminokwasowym i ze strukturą przestrzenną. Prawidłowe ich funkcjonowanie jest więc konieczne dla poprawnego działania całego systemu, którym jest organizm. W przypadku zaburzeń struktury przestrzennej białek, może dochodzić do rozwoju procesów patologicznych. Akumulacja patologicznych białek jest toksyczna dla komórek nerwowych i jest przyczyną neurodegeneracji. Do tego typu chorób neurodegeneracyjnych zaliczamy m.in. choroby: Parkinsona, taupatii, Alzheimerera, prionowe. W przypadku choroby Parkinsona toksyczny wpływ na neurony ma α -synukleina. Patologia białka tau jest swoista dla taupatii, białek prionowych dla chorób prionowych. Natomiast w przypadku choroby Alzheimerera jest to β -amyloid. Wszystkie białka odpowiedzialne za proces patologiczny występują w stanie fizjologicznym w organizmie. Obszar mózgu objęty procesem chorobotwórczym oraz objawy kliniczne są charakterystyczne dla danej choroby. Szczegółowe poznanie mechanizmów powstawania choroby jest ważnym elementem w opracowaniu efektywnych metod leczenia.

Słowa kluczowe:

choroby neurodegeneracyjne • α -synukleina • białka tau • białka prionowe • β -amyloid

Summary

All neurodegenerative diseases are related to pathology and accumulation of proteins. Proteins are basic structural and functional components of each cell and their functions are associated with their amino acid composition and spatial structure. The proper functioning of protein is necessary for the proper operation of the body system. In the case of disorders of proteins' spatial structure, the development of pathological processes may occur. Accumulation of abnormal proteins is toxic to nerve cells and causes neurodegeneration. Different disorders are characterized by abnormalities of various proteins. This type of neurodegenerative diseases includes Parkinson's disease, tauopathies, Alzheimer's disease, and prion diseases. Parkinson's disease is characterized by toxicity of α -synuclein. The pathology of tau protein is specific for tauopathies, prion protein for prion diseases. In the case of Alzheimer's disease it is β -amyloid. All proteins responsible for the pathology are present in the physiological state in the organism. Damage to the area of the brain covered by the pathological process and the clinical symptoms are characteristic for a particular type of disease. Detailed knowledge of the mechanisms of the disease can be an important element in the development of effective ways of treatment.

Key words:

neurodegenerative diseases • α -synuclein • tau proteins • prion proteins • β -amyloid

Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=991446>

Word count:	4348
Tables:	–
Figures:	5
References:	55

Adres autorki: dr Katarzyna Miłowska, Katedra Biofizyki Ogólnej, Uniwersytet Łódzki, ul. Pomorska 141/143, 90-236 Łódź; e-mail: milowska@biol.uni.lodz.pl

Wykaz skrótów: **Aβ** – β-amyloid; **AADC** – dekarboksylaza aromatycznych L-aminokwasów; **AD** – choroba Alzheimer; **ALS** – stwardnienie zanikowe boczne; **AS** – α-synukleina; **APOE** – apolipoproteina E; **APP** – białko prekursora β-amyloidu; **BACE** – γ-sekretaza; **CBD** – zwirowanie korowo-podstawne; **Cdk5** – cyklinozależna kinaza; **CJD** – choroba Creutzfeldta-Jakoba; **iCJD** – jatrogena postać choroby Creutzfeldta-Jakoba; **sCJD** – sporadyczna postać choroby Creutzfeldta-Jakoba; **vCJD** – wariant choroby Creutzfeldta-Jakoba; **CNS** – ośrodkowy układ nerwowy; **DA** – dopamina; **DAT** – transporter dopaminy; **DLB** – otępienie z ciałami Lewy’ego; **DOPAC** – kwas 3,4-dihydroksyoctowy; **FFI** – śmiertelna rodzinna bezsenność; **FTD** – otępienie czołowo-skroniowe; **GPI** – glikozylofosfatydyloinozylol; **GSK3β** – kinaza syntazy glikogenu 3β; **GSS** – choroba Gerstmana-Sträusslera-Scheinkera; **LB** – ciała Lewy’ego; **L-DOPA** – L-3,4-dihydroksyfenyloalanina; **MAP-tau** – białko tau; **MARK** – kinaza regulująca powinowactwo; **MBDs** – domeny wiążące mikrotubule; **MAS** – zanik wieloukładowy; **NAC** – niebędący białkiem β-amyloidowy składnik blaszek starczych; **NFT** – splątki neurofibrylarne; **PD** – choroba Parkinsona; **PHF** – helikalnie(?) zwinięte sparowane włókienka; **PNS** – obwodowy system nerwowy; **PrD** – choroby prionowe; **PRNP** – gen kodujący białko prionowe; **PrP^c** – prawidłowe białko prionowe; **PrP^{Sc}** – patologiczne białko prionowe; **PSP** – postępujące porażenie nadjądrowe; **S/T/Y** – seryna/ treonina/tyrozyna; **TH** – hydroksylaza tyrozynowa; **TSE** – pasażowalne encefalopatie gąbczaste; **UPS** – system ubikwityna-proteasom; **VMAT2** – pęcherzykowy transporter monoamin.

ZNACZENIE STRUKTURY PRZESTRZENNEJ BIAŁEK W NEURODEGENERACJI

Białka o nieprawidłowej strukturze przestrzennej i mechanizmy zapobiegające ich gromadzeniu

Struktura przestrzenna jest swoistą cechą danego białka i determinuje jego funkcje w organizmie. Strukturę tę białko uzyskuje w procesie fałdowania [14,47]. Prawidłowy przebieg procesu fałdowania wymaga przyjęcia przez białko jednej, określonej, swoistej konformacji o możliwie najniższej energii, zapewniającej stabilność cząsteczki. Zwijanie łańcucha polipeptydowego zapobiega niekorzystnym interakcjom między białkami. Dzieje się tak dzięki maskowaniu części sekwencji aminokwasowych, zdolnych do nieswoistych reakcji. Nieprawidłowy przebieg tego procesu prowadzi do wytworzenia zdegenerowanych białek. Gromadzenie się takiej postaci w neuronach powoduje ich agregację. W konsekwencji powstają blaszki starcze, splątki neurofibrylarne, ciała Picka, ciała Lewy’ego i inne patologiczne zmiany w budowie neuronów [31,34,47]. Niewłaściwy przebieg procesu fałdowania może być wynikiem mutacji genu kodującego białko, jego potranslacyjnej obróbki, urazu, niedokrwienia, czy stresu oksydacyjnego [14,42,47].

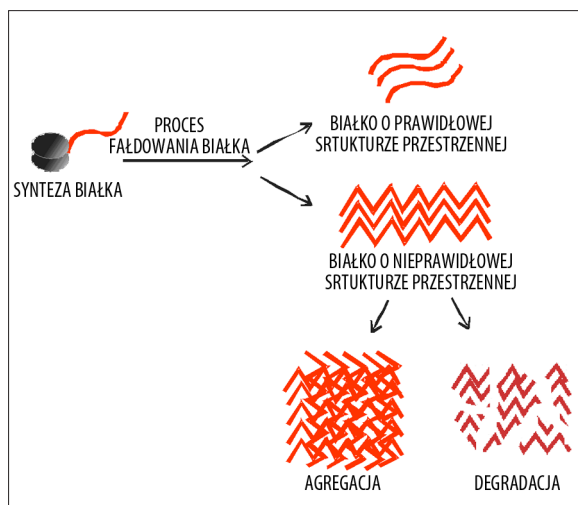
Każda komórka, aby prawidłowo funkcjonować musi zawierać mechanizmy chroniące ją przed negatywnymi skutkami powstawania oraz gromadzenia się białek o nieprawidłowej konformacji. Ważną rolę odgrywają tutaj białka opiekuńcze (chaperony) [14,18,47]. Są one pierwszymi strukturami odpowiedzialnymi za przyjęcie przez białko prawidłowej struktury przestrzennej. Chaperony wiążą się

z nowo powstającym białkiem, zapobiegając błędnemu zwijaniu się łańcucha polipeptydowego. Promują tym samym przyjęcie najbardziej korzystnej energetycznie, stabilnej struktury przestrzennej, umożliwiającej prawidłowe funkcjonowanie białka. Rola białek opiekuńczych na tym się jednak nie kończy. Biorą one również udział w: wyłapywaniu źle sfałdowanych białek, ułatwianiu ich ponownego, poprawnego zwinięcia, translokacji nowo powstałych białek do miejsca ich przeznaczenia, tworzeniu oligomerów białkowych oraz obronie komórki przed następstwami stresu [27,47].

Mimo obecności białek opiekuńczych, zdarzyć się może, że proces fałdowania łańcucha polipeptydowego, przebiegnie nieprawidłowo. W takim wypadku rozpoczyna swoją działalność system ubikwityna-proteasom (UPS). Ubikwityna, białko bardzo konserwatywne ewolucyjnie, występuje m.in. w cytoplazmie oraz jądrze komórkowym. Jej funkcja polega na rozpoznawaniu, a następnie znakowaniu zdegenerowanych białek. Tak oznaczone białka trafiają do struktury, zwanych proteasomami. To właśnie w proteasomach, dzięki obecności proteaz, zachodzi właściwa degradacja łańcucha polipeptydowego. W warunkach prawidłowych, właśnie w ten sposób dochodzi do eliminacji białek z komórki. Odkładanie patologicznych białek zaczyna się, gdy UPS jest zaburzony [14,47].

Agregacja patologicznych białek i ich neurotoksyczność

Patologiczne zmiany obserwowane w neuronach są wynikiem agregacji zdegenerowanych postaci białek. Patologiczne białka nabywają skłonności do agregacji,



Ryc. 1. Schemat agregacji białka o nieprawidłowej strukturze

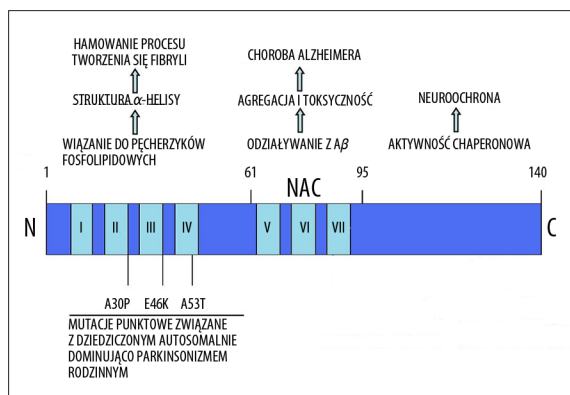
gdy w komórce znajduje się ich wystarczająca ilość. Taka sytuacja zdarza się, gdy system kontroli białek zawiedzie (ryc. 1). Powstają wtedy agregaty białkowe, które mogą mieć różny skład i umiejscowienie w neuronie [34,47]. Zwykle zbudowane są one ze struktur białkowych, zawierających strukturę β -harmonijki, zwanych amyloidem. Ich cechą charakterystyczną jest oporność na działanie enzymów proteolitycznych oraz nierozpuszczalność [34,41]. Ważnym elementem podczas tworzenia agregatów białkowych jest wytworzenie jądra agregacji. Wokół zbudowanego z oligomerów białkowych jądra agregują monomery peptydowe, w wyniku czego powstają w pierwszym rzędzie protofilamenty, a następnie coraz większe struktury włóknienkowe. Cały proces, zachodzący w uporządkowany sposób, jest dla komórki niekorzystny ze względu na energetycznych [14]. Skutkiem tego zjawiska jest zaburzenie funkcji komórki, co w konsekwencji prowadzi do jej śmierci [14,47]. Jak się więc wydaje, zaburzenia w procesie fałdowania oraz eliminacji jego produktów, mogą mieć istotne znaczenie w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych [14,47].

W ostatnich latach pojawiło się wiele prac wykazujących, że odpowiedzialne za neurodegenerację są nie tylko złoże białkowe [14]. Są one przypuszczalnie nieaktywne lub ich rola polega na izolacji zdegenerowanych białek. Zapobiega to wzajemnemu oddziaływaniu między tymi białkami a składnikami komórki. Neurotoksyczne dla komórki mogą być z kolei, powstające podczas agregacji, pośrednie formy strukturalne, takie jak rozpuszczalne oligomery białkowe oraz protofibryle. Prawdopodobnie zaburzają one funkcję kanałów jonowych i powodują wzrost przepuszczalności błon komórkowych oraz działają na struktury komórkowe czy też zakłócają wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe. Prawidłowo funkcjonujący organizm w wyniku apoptozy eliminuje komórki zawierające patologiczne białka. Jest to mechanizm pozwalający na usmiercenie uszkodzonej komórki bez wpływu na sąsiednie komórki oraz bez wywołania stanu zapalnego [14].

BIAŁKA ODPOWIEDZIALNE ZA CHOROBY NEURODEGENERACYJNE

α -Synukleina w chorobie Parkinsona

Choroba Parkinsona (PD), to choroba neurodegeneracyjna dotykająca 2–3% populacji po 65 roku życia, znacznie

Ryc. 2. Struktura molekularna oraz charakterystyka funkcjonalna α -synukleiny

częściej występująca w postaci sporadycznej niż rodzinnej [5,13,33,36]. Najbardziej charakterystycznymi objawami klinicznymi dla tej choroby są: sztywność mięśni, bradykineza, drżenie spoczynkowe oraz zaburzenia postawy ciała. Pojawienie się objawów jest wynikiem degeneracji neuronów dopaminergicznych, w części zbitej istoty czarnej oraz neuronów monoaminergicznych w pniu mózgu [26,41,45]. W obszarach mózgu objętych procesem patologicznym obserwuje się, poza utratą neuronów dopaminergicznych, głozone oraz występowanie ciał Lewy'ego (LB). LB są to eozynofilne złoże obecne w cytoplazmie komórek nerwowych złożone głównie z α -synukleiny [33,47].

α -Synukleina (AS) jest 140-aminokwasowym białkiem występującym głównie w zakończeniach presynaptycznych neuronów. W stanie fizjologicznym, natywna α -synukleina, jest niepofałdowana, dobrze rozpuszczalna oraz termostabilna [46]. Struktura pierwszorzędowa α -synukleiny charakteryzuje się obecnością trzech regionów (ryc. 2):

- regionu N-końcowego (aminokwasy 1-60) zawierającego cztery 11-aminokwasowe powtórzenia, ze stałym motywem KTKEGV. Domena ta zaangażowana jest w wiązanie lipidów. W wyniku przyłączenia lipidu AS przyjmuje, w znacznej części, konformację α -helisy, która jest niezbędna do jej prawidłowego funkcjonowania. Ponadto w obrębie domeny N-końcowej znajdują się trzy punktowe mutacje związane z występowaniem dziedzicznego autosomalnie dominującego parkinsonizmu rodzinnego;
- regionu (aminokwasy 61–95) składającego się z silnie hydrofobowej, amyloidogennej sekwencji NAC (non-A β -component of AD amyloid) oraz trzech 11-aminokwasowych powtórzeń, ze stałym motywem KTKEGV. Prawdopodobnie to właśnie ta domena jest odpowiedzialna za agregację α -synukleiny;
- regionu C-końcowego (aminokwasy 96–140) bogatego w prolinę, kwas asparaginowy oraz kwas glutaminowy. Region ten odgrywa ważną rolę w zapobieganiu agregacji włóknienek AS, skutkiem stresu oksydacyjnego oraz wykazuje aktywność chaperonową [6,11,16,32,46].

Pomimo dobrze poznanej budowy α -synukleiny, jej funkcja w organizmie nie została do końca wyjaśniona. Wydaje się, że ma ona swój udział w plastyczności synaptycznej, syntezie i uwolnieniu neuroprzekazników, regulacji transportu pęcherzykowego oraz w utrzymaniu homeostazy dopaminy [11,37,43]. Jaki natomiast jest jej związek z chorobą Parkinsona?

Istnieje wyraźny związek pomiędzy występowaniem mutacji punktowych w N-końcowym regionie AS, a parkinsonizmem rodzinnym. Mutacje zmiany sensu A30P, E46K, A53T, są dziedziczone autosomalnie dominująco i zawsze skutkują zmianami patologicznymi w istocie czarnej. Jest to jednak rzadko występująca postać choroby Parkinsona [39,55]. Przyczyna sporadycznego parkinsonizmu, występującego z większą częstotliwością jest niewyjaśniona. Czy są podstawy by szukać związku pomiędzy α -synukleina, a degeneracją neuronów dopaminergicznych?

Funkcją neuronów dopaminergicznych jest synteza i uwalnianie dopaminy. Dopamina (DA) jest neuroprzekaznikiem z grupy katecholamin. Jej główna rola w układzie pozapiramidowym, to kontrola ruchu, napięcia mięśni i koordynacji. Dopamina jest syntetyzowana dwuetapowo w cytosolu z tyrozyny. Enzymami biorącymi udział w tej reakcji są: hydroksylaza tyrozynowa (TH) i dekarboksylaza aromatycznych L-aminokwasów (AADC). W pierwszym etapie TH przekształca tyrozinę do L-3,4-dihydroksyfenyloalaniny (L-DOPA). Następnie, w reakcji katalizowanej przez AADC, z L-DOPA powstaje dopamina [11,49]. Zsyntetyzowana w cytosolu dopamina, przez pęcherzykowy transporter monoamin (VMAT2), jest natychmiast transportowana do wnętrza pęcherzyków synaptycznych. Stąd w wyniku egzocytozy uwalniana jest do przestrzeni synaptycznej, gdzie wychwytywana jest przez transporter dopaminy (DAT). DAT transportuje DA z powrotem do cytosolu. Z udziałem VMAT2 jest ona ponownie pakowana do pęcherzyków, a następnie degradowana [10]. Degradacja dopaminy przez oksydazę monoaminową oraz dehydrogenazę aldehydową do nietoksycznego kwasu 3,4-dihydroksyfenylooctowego (DOPAC) i nadtlenu wodoru (H_2O_2) lub jej transport do wnętrza lizosomów również się zdarza, jeśli jej ilość w cytoplazmie przekracza normę. W przypadku, gdy w cytoplazmie znajduje się nadmiar DA, w warunkach fizjologicznego pH oraz w obecności O_2 , dochodzi do spontanicznego utleniania. Powstają wówczas toksyczne dla komórki rodniki hydroksylowe, anionorodniki ponadtlennokowe oraz chinony. Wynika z tego, że każde zaburzenie homeostazy dopaminy może mieć negatywny wpływ na neurony dopaminergiczne [7].

Jednym z czynników odpowiedzialnych za utrzymanie homeostazy dopaminy jest AS. Stąd wniosek, że AS ma funkcje ograniczone tylko do obszaru neuronów dopaminergicznych, a więc jest niezbędna do ich prawidłowego funkcjonowania [49]. Jak sugerują badania, α -synukleina ma zdolność do zmniejszania stopnia ufosforylowania TH. Dzięki zmianie stopnia fosforylacji, AS może się wiązać z hydroksylazą tyrozynową, hamując w ten sposób jej aktywność. Wynikałoby z tego, że α -synukleina wpływa pośrednio na biosyntezę dopaminy przez regulację ekspresji aktywności TH [11,49]. AS wpływa również na pęcherzykowy transporter monoamin, który jest odpowiedzialny za transport dopaminy do pęcherzyków synaptycznych. We wnętrzu pęcherzyków panuje pH niższe od pH w cytosolu, co zapobiega utlenianiu dopaminy. W przypadku kiedy dochodzi do nadekspresji AS, ilość VMAT2 maleje, co prowadzi do niekorzystnej akumulacji DA w cytoplazmie [7,11]. Ma ona również swój negatywny wpływ na transporter dopaminy, odpowiedzialny za regulację stężenia DA w przestrzeni synaptycznej [35]. Wynika z tego, że odpowiednie stężenie α -synukleiny w istocie czarnej jest

niezbędne do prawidłowego funkcjonowania układu ruchu. Każde zaburzenie jej stężenia wpływa niekorzystnie na neurony dopaminergiczne, a więc również jej agregacja [11].

W stanie fizjologicznym α -synukleina występuje w postaci niesfałdowanych monomerów lub w przypadku związania z lipidami, α -helisy. Monomery α -synukleiny, przyjmując strukturę β -kartki, stają się zdolne do agregacji. W wyniku ich agregacji powstają oligomery, tworzące następnie fibryle, będące głównymi składnikami ciał Lewy'ego. Istnieje też przypuszczenie, że pewne produkty metabolizmu dopaminy mogą wchodzić w interakcje z AS. Co więcej, że mają one zdolność do stabilizowania włókienek α -synukleiny oraz hamują proces mający na celu przywrócenie jej prawidłowej struktury. Wynikałoby z tego, że nadmiar DA w cytoplazmie neuronów, sprzyja tworzeniu agregatów białkowych [10].

α -Synukleina to tylko jedna z przyczyn choroby Parkinsona. Istnieje wiele innych czynników, nie do końca wyjaśnionych, składających się na etiologię tej choroby. W pracach naukowych proponuje się wpływ zarówno środowiska, wieku, uwarunkowań genetycznych, jak i innych czynników. Wydaje się jednak, że najistotniejsza rola przypada właśnie α -synukleinie [26].

Taupatie

Taupatie to wspólna nazwa grupy chorób związanych z patologią białka tau. Należą tu m.in. choroba Alzheimera (AD), postępujące porażenie nadjądrowe (PSP), zwyrodnienie korowo-podstawne (CBD) oraz otępienie czołowo-skroniowe (FTD) [9,20]. Charakterystyczną cechą wyżej wymienionych chorób jest neurodegeneracja swoistych obszarów mózgu, która związana jest z występowaniem patologicznych złożeń białka tau [3,44].

W przypadku AD neurodegeneracja zaczyna się w strukturach układu limbicznego, ciele migdałowatym oraz w jądrze Meynerta. Następnie proces ten obejmuje korę mózgową i jądra podstawy. Zmiany patologiczne w tych obszarach wywołują objawy charakterystyczne dla choroby Alzheimera czyli zaburzenia pamięci, uwagi, orientacji wzrokowo-przestrzennej oraz prakcję. Jedną z przyczyn tych zmian jest odkładanie się nieprawidłowego białka tau w postaci spletków neurofibrilarnych (NFT) lub plak neurotycznych [21]. Drugą z przyczyn jest agregacja β -amyloidu, która zostanie omówiona w następnym rozdziale.

Postępujące porażenie nadjądrowe oraz zwyrodnienie korowo-podstawne są to choroby wchodzące w skład tzw. zespołu „parkinsonizm-plus”. Charakterystycznymi objawami PSP są m.in.: zaburzenie pionowych ruchów gałek ocznych (szczególnie ku dołowi), spowolnienie ruchów skokowych gałek, zaburzenia odruchów podstawnych, dodatnie objawy piramidowe, sztywność, zespół rzekomoopuszki, poszerzenie układu komorowego oraz neurodegeneracja w obrębie pnia mózgu. Ponadto jest to szybko postępująca choroba doprowadzająca do śmierci już po kilku latach [54]. Natomiast w przebiegu zwyrodnienia korowo-podstawnego (CBD) obserwuje się: asymetryczny zanik korowo-podkorowy, osłabienie metabolizmu w obszarze czołowo-ciemieniowo-skroniowym oraz w jądrach podstawy, objawy pozapiramidowe charakteryzujące się początkową asymetrią, uczucie

„obcości kończyny” powiązane z jej apraksją, mioklonie, zaburzenia czucia. Mogą występować również, aczkolwiek rzadko, zaburzenia ruchów pionowych gałek ocznych, zespół rzekomoopuszczkowy oraz zaburzenia funkcji podstawowych. Przyczyną degeneracji neuronów w PSP i CBD jest agregacja białka tau, w neuronach i komórkach gleju, w postaci spletków neurofibrilarnych. W obszarach patologicznie zmienionych obserwuje się występowanie achromatycznych, balonowato rozdętych neuronów (komórek Picka) oraz zasadochłonne wtręty w astrogleju [24].

Choroba Picka, warianty czołowy i skroniowy otępienia czołowo-skroniowego, otępienie czołowo-skroniowe z parkinsonizmem czy afazja pierwotnie postępująca (PPA) to przykłady chorób należących do zespołu otępień czołowo-skroniowych. Wśród tej grupy schorzeń wyróżnia się tauopatie związane z mutacjami genu kodującego białko tau. Charakterystycznymi objawami dla tej grupy są: zanik płatów czołowych i przedniej części płatów skroniowych, zmiany w obszarze wzgórza, układu limbicznego i prążkowania, występowanie spletków neurofibrilarnych i ciałek Picka oraz w 25% przypadków komórek Picka. U osób chorych obserwuje się m.in. utratę świadomości osobistej i społecznej, agresywne zachowanie, okazywanie popędu seksualnego, zaburzenia koncentracji oraz zaburzenia mowy, a w późniejszym okresie zespół pozapiramidowy z akinezją, drżenie i sztywność [38].

Poza wyżej wymienionymi przykładami do tauopatii zaliczamy również otępienie z ziarnami argylofilnymi, zwirodnienie korowo-podstawne, encefalopatię bokserską, zespół Downa, zanik wieloukładowy oraz wiele innych. Ich wspólną cechą jest występowanie patologicznego zmienionego białka tau, które jest zdolne do agregacji. W zależności od obszaru mózgu dotkniętego procesem chorobotwórczym można wyróżnić inną tauopatię [3,44].

Białko tau (MAP-tau), należące do rodziny białek związanych z mikrotubulami (MAP), zostało odkryte w 1975 roku. Jego główna rola związana jest ze składaniem i stabilizacją mikrotubul, co ma istotne znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania cytoszkieletu. Ekspresja tego cytoplazmatycznego białka, zachodzi głównie w komórkach nerwowych. MAP-tau jest zaangażowane w transport aksonalny postępujący, w związku z czym to właśnie w aksonach obserwuje się jego największą koncentrację [20,28]. Białko tau jest kodowane przez gen znajdujący się na 17 chromosomie człowieka. Składa się on z co najmniej 16 eksonów, a w wyniku jego ekspresji, w ośrodkowym systemie nerwowym (CNS), może powstawać nawet sześć różnych izoform MAP-tau [51]. Powstawanie izoform jest wynikiem potranskrypcyjnego alternatywnego składania eksonów 2, 3 i 10. Stosunek ilościowy izoform zmienia się podczas rozwoju. Wydaje się również, że różne neurony mają inne izoformy białka tau [20]. W strukturze białka tau można wyróżnić cztery regiony:

- region N-końcowy, kodowany przez eksony 1–5, przy czym eksony 2 i 3 kodują wstawki w tym regionie. W zależności od liczby wstawek, wyróżniamy izoformy: 0N (brak wstawek), 1N (jedna wstawka kodowana przez ekson 2), 2N (dwie wstawki kodowane przez eksony 2 i 3). Należy tu również zaznaczyć, że ekson 2 może występować samodzielnie, natomiast występowanie eksonu 3 jest uzależnione od występowania eksonu 2. Ekson 4A,

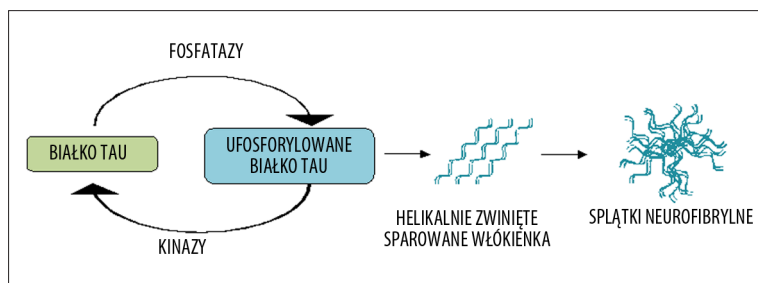
którego ekspresja ograniczona jest do obwodowego systemu nerwowego (PNS), koduje białko zwane „big tau”, o masie ~100 kDa;

- region bogaty w prolinę, kodowany przez ekson 7 i pierwszą połowę eksonu 9;
- region odpowiedzialny za wiązanie białka tau z mikrotubulami, kodowany przez eksony 9–12. Zawierają 3 lub 4 powtórzenia aminokwasowe, będące domenami wiążącymi mikrotubule (MBDs). Domeny te zawierają stały motyw KXGS, w którym seryna może ulegać fosforylacji. Liczba powtórzeń zależy od obecności 10 eksonu. Jeżeli jest on obecny, powstaje izoforma 4R, zawierająca cztery powtórzenia. Jeśli go brak, mamy do czynienia z izoformą 3R;
- region C-końcowy, kodowany przez ekson 13 [20,28].

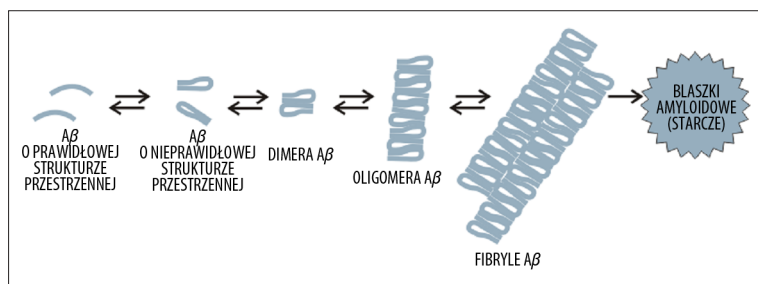
Ważną rolę w zachowaniu prawidłowego funkcjonowania białka tau pełni stosunek izoformy 4R do 3R. Ze względu na to, że izoforma 4R w porównaniu do 3R, wykazuje większe powinowactwo do mikrotubul, zmiany stosunku 4R/3R zaburzają prawidłowe funkcjonowanie białka tau. Stąd wniosek, że rolę w neurodegeneracji może odgrywać również alternatywny splicing, od którego zależy powstawanie tych dwóch izoform [44].

Na stopień złożoności izoform, wpływają dodatkowo ich potranslacyjne modyfikacje. Do tych modyfikacji zaliczamy m.in.: fosforylację, glikozylację, ubikwitynację, deaminację oraz oksydację [20]. W fizjologicznym stanie, wszystkie wyżej wymienione procesy mają na celu regulację zdolności wiązania się białka tau do mikrotubul. Największe znaczenie przypisuje się jednak procesowi fosforylacji [44]. Ma to związek z odkryciem, że głównym składnikiem helikalnie zwiniętych sparowanych włókienek (PHF) jest hiperfosforylowane MAP-tau [51].

Za stopień fosforylacji białka tau odpowiadają kinazy i fosfatazy. Kilka z nich zostało powiązanych z zaburzoną fosforylacją MAP-tau. Do grupy tych enzymów zaliczamy m.in.: kinazę regulującą powinowactwo MARK (microtubul affinity regulating kinase), cyklozależną kinazę 5 (Cdk5), kinazę syntazy glikogenu 3β (GSK3β) oraz fosfatazę białkową 2A [44]. Kinazy katalizują przyłączenie grupy fosforanowej podczas reakcji estryfikacji, do jednego z trzech aminokwasów: seryny (S), treoniny (T) lub tyrozyny (Y), występujących w cząsteczce MAP-tau. W najdłuższej izoformie białka tau, występującej w CNS, znajduje się aż 85 możliwych miejsc fosforylacji [20,28]. W chwili zaburzenia równowagi pomiędzy kinazami, a fosfatazami dochodzi do hiperfosforylacji MAP-tau. Nieprawidłowości te mogą być związane ze zwiększoną aktywnością kinaz lub też z obniżoną aktywnością fosfataz, odpowiedzialnych za defosforylację [51]. Wysoki stopień fosforylacji cząsteczki MAP-tau wpływa na zmniejszenie jej powinowactwa do mikrotubul, uniemożliwiając proces prawidłowego ich składania. Skutkiem tego jest zaburzenie stabilności cytoszkieletu. Ufosforylowane białko tau ma również zdolność do wiązania się z mikrotubulami, w miejscach przeznaczonych dla kinezyn, czego konsekwencją jest zaburzenie transportu aksonalnego [20,28]. Ponadto, jak zaznaczono wcześniej, hiperfosforylowane białko tau jest głównym składnikiem PHF. Natomiast agregacja PHF prowadzi do powstania spletków neurofibrilarnych (ryc. 3), charakterystycznych złożeń białkowych m.in. dla choroby Alzheimera



Ryc. 3. Schemat agregacji białka tau



Ryc. 4. Schemat powstawania blaszek starczych

[28]. Należy jednak zaznaczyć, że nie są to jedyne postaci agregatów, w powstaniu których odgrywa rolę hiperfosforylowane białko tau. Ma ono również swój udział w formowaniu ciałek Picka [44].

Uważa się, że proces agregacji MAP-tau jest wieloetapowy. W pierwszym etapie ulega procesowi fosforylacji i odłączenia od mikrotubul. Następnie hiperfosforylowane MAP-tau przemieszcza się do obszaru somatodendrytycznego, gdzie dochodzi jeszcze do fosforylacji oraz zmian strukturalnych. W konsekwencji prowadzi to do jego agregacji w postaci splątków neurofibrylarnych. Wykazano, że fosforylacja w odpowiednich miejscach (Ser396 i Ser404) jest związana ze zwiększeniem skłonności do formowania PHF. Występujące w aksonach i dendrytach agregaty białka tau noszą nazwę nici neuropilowych.

Mechanizmy toksycznego wpływu agregatów białka tau na neurony nie są do końca poznane. Spekuluje się jednak, że nie same agregaty są toksyczne, a postaci pośrednie prowadzące do ich powstania, takie jak np. oligomery. Prawdą jest jednak, że nieprawidłowe funkcjonowanie białka tau skutkuje najpierw zaburzeniami funkcji neurona, a w konsekwencji jego śmiercią. W przypadku taupatii białko tau jest głównym, lecz prawdopodobnie nie jedynym czynnikiem warunkującym chorobę [44].

β -Amyloid a choroba Alzheimera

Choroba Alzheimera (AD) jest najczęstszą przyczyną demencji. W 2006 roku cierpiało na nią aż 26,6 mln ludzi na całym świecie. Około 15% wszystkich przypadków AD to postać rodzinna, związana z mutacjami genów APP, PSEN1 i PSEN2. Natomiast pozostałe 85% przypadków to postać sporadyczna. Do czynników ryzyka związanych z występowaniem sporadycznej postaci AD należy polimorfizm genu APOE (apolipoproteiny E). Obecność allelu $\epsilon 4$ zwiększa ryzyko wystąpienia choroby trzykrotnie u heterozygot i aż 15-krotnie u homozygot [8,38].

Dzięki szczegółowym badaniom nad AD udało się powiązać jej patogenezę z białkiem tau i β -amyloidem ($A\beta$) [8].

Wydaje się, że neurodegeneracja w AD jest procesem kaskadowym, a swoją rolę odgrywają w niej: zewnątrzkomórkowa agregacja β -amyloidu w postaci blaszek starczych, hiperfosforylacja i wewnątrzkomórkowa agregacja białka tau w postaci splątków neurofibrylarnych oraz stres oksydacyjny [19]. W poprzednim rozdziale omówiono rolę MAP-tau, jako jednego z czynników etiologicznych AD.

Zmiany związane z patologią β -amyloidu i jego agregacją dotyczą tych samych obszarów mózgu, co w przypadku białka tau. $A\beta$ jest 40–42 aminokwasowym peptydem, uwalnianym z większego białka prekursora β -amyloidu (APP) [38,48]. APP jest białkiem transbłonowym, najczęściej występującym w jednej z trzech izoform: APP695, APP751, APP770. Powstawanie izoform o długości 695, 751 i 770 aminokwasów jest wynikiem alternatywnego splicingu genu APP. Natomiast proteoliza białka, będącego produktem tego genu, może zachodzić jedną z dwóch alternatywnych dróg [29]. W sposób amyloidogenny, β -sekretaza (BACE) hydrolizuje łańcuch polipeptydowy APP770 po 671 aminokwasie. W rezultacie zostaje uwolniony duży fragment rozpuszczalnego β -sAPP. Pozostały zakotwiczony w błonie peptyd o długości 99 aminokwasów (C99) ulega dalszej hydrolizie przez kompleks γ -sekretazy [19,29]. W prawidłowych warunkach w wyniku tego procesu powstaje głównie $A\beta 40$ oraz w mniejszym stopniu $A\beta 42$ [15]. W sposób nieamyloidogenny bierze udział α - i γ -sekretaza. Następnym działaniem α -sekretazy jest uwolnienie rozpuszczalnego α -sAPP i pozostawienie związanego z błoną fragmentu składającego się z 83 reszt aminokwasowych (C83). C83 jest następnie poddany działaniu kompleksu γ -sekretazy, w wyniku czego powstają peptydy p3 [29]. Prawidłowo uwalnia się z komórki β -amyloidu 90% $A\beta 40$, a pozostałe 10% to $A\beta 42$. $A\beta 40$ wydaje się mieć znaczenie w późniejszych fazach choroby Alzheimera. Złożony z 42 reszt aminokwasowych β -amyloid, jest ważnym czynnikiem w patogenezie AD. W porównaniu z $A\beta 40$ jest on bardziej podatny na agregację. W związku z tym to właśnie $A\beta 42$ jest głównym składnikiem blaszek starczych. Toksyczność złożeń $A\beta$ objawia się głównie: uszkodzeniami synapsy, zaburzeniami homeostazy jonów wapnia, stresem oksydacyjnym oraz indukcją

apoptozy [19,50]. Proces powstawania blaszek starczych schematycznie przedstawiono na ryc. 4.

Szczegółowe badania dotyczące patogenezы AD dostarczają dowodów potwierdzających hipotezę kaskady amyloidowej [19]. Według tej hipotezy zaburzenia równowagi pomiędzy tworzeniem, a degradacją β -amyloidu są źródłem zmian patologicznych w mózgu. Wynika z tego, że pierwotnym zdarzeniem w patogenezie AD jest odkładanie się $A\beta$ w postaci blaszek starczych, natomiast pozostałe zmiany mają charakter wtórny [8].

Choroby prionowe

Choroby prionowe (PrD) czy też pasażowalne encefalopatie gąbczaste (TSE) znalazły się w centrum zainteresowania naukowców ze względu na ryzyko przenoszenia się ich ze zwierząt na ludzi. Co ciekawe, okazało się, że czynnikiem infekcyjnym w przypadku tych chorób są białka zwane prionami. Za odkrycie tych białkowych cząstek infekcyjnych S. Prusiner w 1997 roku otrzymał Nagrodę Nobla.

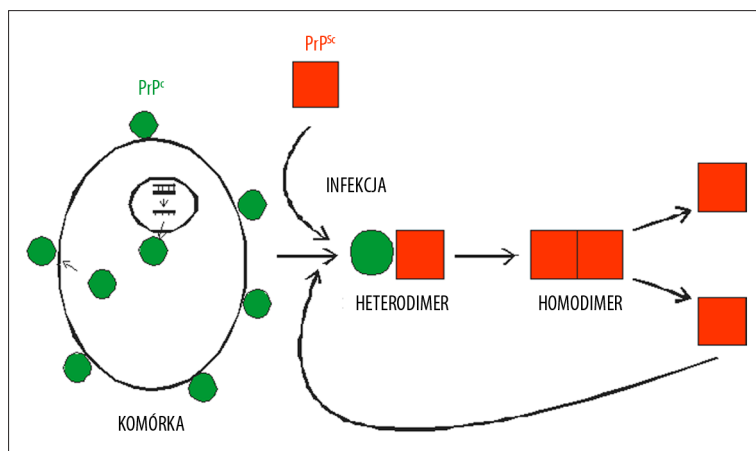
Choroby prionowe to grupa stosunkowo rzadko występujących, śmiertelnych chorób. Ponadto są to choroby, które możemy zaliczyć zarówno do grupy chorób neurodegeneracyjnych jak i zakaźnych [22,30]. Toczący się w obszarze mózgu proces chorobotwórczy objawia się pewnymi zmianami w jego strukturze, tj. utratą neuronów, powstawaniem złogów patologicznego białka prionowego, wakuolizacją oraz proliferacją astrocytów. Wyżej wymienione zmiany skutkują powstaniem obrazu histopatologicznego przypominającego gąbkę [53]. Do PrD zaliczamy: chorobę Creutzfeldta-Jakoba (CJD), śmiertelną rodzinną bezsenność (FFI), chorobę Gerstmana-Strüsslera-Scheinkera (GSS) oraz kuru. Należy jednak zaznaczyć, że spośród wymienionych chorób najczęściej występującą jest sporadyczna postać CJD (sCJD) [23,52].

Choroby prionowe można podzielić na sporadyczne, dziedziczne i nabyte. Do pierwszej grupy zaliczamy sporadyczną postać choroby Creutzfeldta-Jakoba. sCJD dotyczy zwykle osób w wieku 55–65 lat. Charakteryzuje się postępującą demencją, ataksją oraz zaburzeniami widzenia i zachowania, a także objawami pozapiramidowymi i miokloniami. Wśród chorób dziedzicznych autosomalnie dominująco, związanych z mutacją w genie PRNP wyróżniamy: rodzinną postać CJD, śmiertelną rodzinną bezsenność oraz chorobę Gerstmana-Strüsslera-Scheinkera [22]. Z rodzinną CJD powiązано ponad 10 mutacji typu substytucji lub insercji w sekwencjach oktapeptydowych. Objawy w tej postaci CJD są podobne jak w przypadku sCJD. Natomiast rodzinną postać CJD dotyczy zazwyczaj osób poniżej 55 roku życia, a zgon następuje od jednego roku do pięciu lat [30]. Choroba Gerstmana-Strüsslera-Scheinkera (GSS) objawia się przede wszystkim postępującym zespołem mózdkowym. Inne objawy to m.in. demencja oraz porażenie rzekomoopuszkowe [17]. Choroba pojawia się zazwyczaj pomiędzy 50 a 60 rokiem życia i trwa 5–6 lat. Śmiertelna bezsenność rodzinna (FFI) może się zacząć rozwijać między 20 a 60 rokiem życia. W przypadku tej choroby śmierć następuje po około 15 miesiącach [22]. Objawami charakterystycznymi dla FFI są: zmiany rytmu dobowego, bezsenność, dysregulacja autonomicznego układu nerwowego, demencja oraz mioklonie [17]. Do grupy nabytych PrD

zaliczamy również jatrogenną CJD (iCJD), kuru oraz wariant CJD (vCJD). Jatrogenne, czyli inaczej przepasażowana CJD jest wynikiem zarażenia prionami. Do zainfekowania dochodzi najczęściej w wyniku spożycia mięsa zwierząt chorych. Objawy wynikające z postępu choroby są podobne do objawów przy sCJD [22]. Ponadto iCJD charakteryzuje się długim okresem inkubacji, od 1,5 roku do nawet 18 lat [17]. Kuru, to choroba zakaźna występująca tylko u członków plemienia Fore w Papui Nowej Gwinei. Przekazywanie tej choroby w transmisji horyzontalnej miało prawdopodobnie związek z rytuałami kanibalistycznymi. Kuru najczęściej dotyczyło kobiet i dzieci powyżej 4 lat. W zależności od drogi zarażenia różni się okresem inkubacji, który może trwać nawet do kilkudziesięciu lat. Objawami charakterystycznymi dla kuru są: zaburzenia równowagi, intensywne drżenie, dyzartria oraz dysfagia. Ostatnim przykładem choroby nabytej jest tzw. wariant CJD. vCJD jest skutkiem spożycia przez człowieka mięsa bydła chorego na bydlęcą encefalopatię gąbczastą (BSE), tzw. chorobą szalonych krów. W przebiegu tej choroby typowymi objawami są: depresja, lęk, agresywność, zaburzenia urojeniowe, demencja, mioklonie, drżenie, objawy mózdkowe i piramidowe. vCJD w przeciwieństwie do sCJD dotyka zazwyczaj osób poniżej 40 roku życia, a śmierć następuje po około 14 miesiącach [17,22,40].

Choroby prionowe są charakteryzowane przez obecność u osób chorych patologicznego białka prionowego PrP^{Sc}. Białko takie powstaje w wyniku zmian konformacyjnych fizjologicznie występującego PrP^C [23,52]. Prawidłowe białko prionowe (PrP^C), jest umiejscowione na powierzchni błony komórkowej i związane z nią poprzez C-końcowy fragment glikozylofosfatydylinozytolu (GPI). Jest syntetyzowane przez komórki ssaków, ptaków, a także owadów, drożdży i grzybów nitkowych. PrP^C jest obecne głównie na neuronach mózgu i rdzenia kręgowego, w mniejszym stopniu na komórkach gleju oraz innych komórkach poza centralnym układem nerwowym, m.in. leukocytach oraz niedojrzałych immunocytach [52,53]. Funkcja tego białka jak dotąd nie została poznana [25]. Biosynteza PrP^C zachodzi w sposób analogiczny do innych białek. W wyniku procesów najpierw transkrypcji oraz translacji, a następnie modyfikacji potranslacyjnych powstaje funkcjonalne, dojrzałe 208-aminokwasowe białko, które jest translokowane na powierzchnię komórki. PrP^C jest glikoproteiną i na N-końcu ma dołączone dwa łańcuchy oligosacharydowe [30,52]. W prawidłowo działającej komórce białko o zaburzonej konformacji są degradowane przez proteiny w lizosomach [53].

Patologiczne białko prionowe od fizjologicznego różni się strukturą drugorzędową. W pierwszym przypadku jest to β -karkta, w drugim zaś α -helisa. Ma to wpływ na strukturę przestrzenną oraz właściwości obu izoform. Nie ma natomiast różnicy w sekwencji aminokwasowej [47]. W przypadku PrP^{Sc} przewaga domen β -karkty skutkuje równoległym ułożeniem łańcuchów aminokwasowych. Cząsteczka przyjmuje postać liniową, co sprawia, że jest ona oporna na działanie czynników enzymatycznych i fizykochemicznych. PrP^{Sc}, w przeciwieństwie do PrP^C, jest nierozpuszczalne i częściowo odporne na działanie proteiny K, przez co niemożliwa jest jego degradacja. Co więcej, PrP^{Sc} jest również odporne na działanie promieni UV, wysokiej temperatury oraz na standardową sterylizację [2,53]. Najważniejszą cechą PrP^{Sc} jest jego zdolność do agregacji.



Ryc. 5. Schemat obrazujący hipotezę infekcyjności prionów

Ma to zasadnicze znaczenie w patogenezie chorób prionowych. Patologiczne białko prionowe odkłada się w postaci płytek lub włókienek amyloidowych w centralnym układzie nerwowym osób chorych. Twory te działają toksycznie na komórki, wewnątrz których się znajdują [53].

Choroby prionowe to choroby charakteryzujące się szybkim postępem. W przebiegu tych chorób można wyróżnić trzy fazy:

- infekcji i replikacji w obwodowym układzie nerwowym,
- neuroinwazji,
- neurodegeneracji.

W pierwszej fazie dochodzi do replikacji prionów. Proces ten zachodzi głównie w tkankach limfoidalnych, m.in. śledzionie i węzłach chłonnych. Następnie dochodzi do tzw. transmigracji czynnika zakaźnego z miejsc replikacji do ośrodkowego układu nerwowego. To właśnie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego dochodzi do nieodwracalnych zmian neurodegeneracyjnych, konsekwencją czego jest śmierć osobnika [2]. Interesujące wydaje się to, że pojawienie się w organizmie PrP^{Sc} nie indukuje odpowiedzi immunologicznej [53]. Skąd infekcyjność białek prionowych? Hipoteza dotycząca prionów zakłada, że zmienione konformacyjnie, patologiczne białko, katalizuje reakcję przejścia fizjologicznego białka w patologiczne (ryc. 5) [4,40]. Ze względu na to, iż gen kodujący to białko (PRNP) występuje nie tylko u ludzi, ale także u wszystkich innych kręgowców, choroby prionowe mogą być przenoszone międzygatunkowo [30,53]. Źródła PrD mogą być egzo- lub endogenne. W przypadku tych pierwszych, czynnik zakaźny, czyli w tym wypadku PrP^{Sc}, dostaje się do organizmu najczęściej drogą oralną lub poprzez transfuzje krwi. Gdy mówimy o endogennych PrD, mamy na myśli te związane z mutacjami spontanicznymi w komórkach gospodarza [53].

Inne przykłady chorób neurodegeneracyjnych

Do grupy chorób związanych z akumulacją patologicznych białek poza wyżej wymienionymi zalicza się jeszcze m.in. chorobę Huntingtona (HD) i stwardnienie zanikowe boczne (ALS) [14,41].

Choroba Huntingtona, to choroba dziedziczona autosomalnie dominująco. Przyczyną degeneracji neuronów jest pierwotnie mutacja w genie huntingtyny. Mutacja ta polega na zwiększeniu liczby powtórzeń CAG, kodujących glutaminę; we fragmencie N-końcowym białka pojawia się ciąg powtórzeń glutaminy [41]. Huntingtyna w warunkach fizjologicznych jest białkiem obecnym w cytoplazmie nie tylko neuronów, ale także innych komórek. Białko to prawdopodobnie bierze udział w transporcie aksonalnym, aczkolwiek jego dokładna funkcja nie została poznana. Ekspresja patologicznej huntingtyny prowadzi do pojawienia się wewnątrzjądrowych oraz cytoplazmatycznych wtędotów w neuronach, szczególnie kory mózgu [1,12].

Stwardnienie zanikowe boczne jest postępującą śmiertelną chorobą wywołaną przez mutację w genie kodującym dysmutazę ponadtlenkową. Proces degeneracyjny obejmuje dolne neurony motoryczne rdzenia kręgowego oraz górne neurony motoryczne kory mózgowej. W związku z tym postępujący proces patologiczny skutkuje zaburzeniami ruchowymi [14,41].

Warto podkreślić, że szczegółowe badania dotyczące mechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie tych chorób oraz zrozumienie toksycznego wpływu nieprawidłowych białek na neurony, może dać podstawy do opracowania efektywnych metod leczenia [47].

PIŚMIENICTWO

- [1] Agorogiannis E.I., Agorogiannis G.I., Papadimitriou A., Hadjigeorgiou G.M.: Protein missfolding in neurodegenerative diseases. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 2004; 30: 215–224
- [2] Aguzzi A., Heikenwalder M., Miele G.: Progress and problems in the biology, diagnostics, and therapeutics of prion diseases. *J. Clin. Invest.*, 2004; 114: 153–160
- [3] Avila J.: Tau aggregation into fibrillar polymers: taupathies. *FEBS Lett.*, 2000; 476: 89–92
- [4] Baskakov I.V., Breydo L.: Converting the prion protein: what makes the protein infectious. *Biochim. Biophys. Acta*, 2007; 1772: 692–703
- [5] Bate C., Gentleman S., Williams A.: α -synuclein induced synapse damage is enhanced by amyloid- β 1–42. *Mol. Neurodegener.*, 2010; 5: 55
- [6] Binolfi A., Rodríguez E.E., Valensin D., D'Amelio N., Ippoliti E., Obal G., Duran R., Magistrato A., Pritsch O., Zweckstetter M., Valensin G., Carloni P., Quintanar L., Griesinger C., Fernández C.O.: Bioinorganic chemistry of Parkinson's disease: structural determinants for the copper-mediated amyloid formation of alpha-synuclein. *Inorg. Chem.*, 2010; 49: 10668–10679
- [7] Bisaglia M., Mammi S., Bubacco L.: Kinetic and structural analysis of the early oxidation products of dopamine: analysis of the interactions with α -synuclein. *J. Biol. Chem.*, 2007; 282: 15597–15605

- [8] Blennow K., de Leon M.J., Zetterberg H.: Alzheimer's disease. *Lancet*, 2006; 368: 387–403
- [9] Bulic B., Pickhardt M., Mandelkow E.M., Mandelkow E.: Tau protein and tau aggregation inhibitors. *Neuropharmacology*, 2010; 59: 276–289
- [10] Caudle W.M., Colebrooke R.E., Emson P.C., Miller G.W.: Altered vesicular dopamine storage in Parkinson's disease: a premature demise. *Trends Neurosci.*, 2008; 31: 303–308
- [11] Cheng F., Vivacqua G., Yu S.: The role of alpha-synuclein in neuro-transmission and synaptic plasticity. *J. Chem. Neuroanat.*, 2011; 42: 242–248
- [12] Davies S., Ramsden D.B.: Huntington's disease. *Mol. Pathol.*, 2001; 54: 409–413
- [13] Di Monte D.A., Lavasani M., Manning-Bog A.B.: Environmental factors in Parkinson's disease. *Neurotoxicology*, 2002; 23: 487–502
- [14] Dziewulska D., Rafałowska J.: Rola zaburzeń przestrzennej budowy białek w patomechanizmie chorób układu pozapiramidowego. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 2005; 39: 397–404
- [15] Findeis M.A.: The role of amyloid β peptide 42 in Alzheimer's disease. *Pharmacol. Ther.*, 2007; 116: 266–286
- [16] Fink A.L.: The aggregation and fibrillation of α -synuclein. *Acc. Chem. Res.*, 2006; 39: 628–634
- [17] Gelpi E., Kovacs G.G.: Prion diseases: a primer for general pathologists. *Diagn. Histopathol.*, 2011; 17: 217–224
- [18] Gregersen N., Bolund L., Bross P.: Protein misfolding, aggregation, and degradation in disease. *Methods Mol. Biol.*, 2005; 232: 3–16
- [19] Hampel H., Shen Y., Walsh D.M., Aisen P., Shaw L.M., Zetterberg H., Trojanowski J.Q., Blennow K.: Biological markers of amyloid β -related mechanisms in Alzheimer's disease. *Exp. Neurol.*, 2010; 223: 334–346
- [20] Hernández F., Avila J.: Tauopathies. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2007; 64: 2219–2233
- [21] Heutink P.: Untangling tau-related dementia. *Hum. Mol. Genet.*, 2000; 9: 979–986
- [22] Hirsch N.: Prion diseases. *Anaesth. Intens. Care Med.*, 2010; 11: 369–371
- [23] Hu W., Kieseier B., Frohman E., Eagar T.N., Rosenberg R.N., Hartung H.P., Stüve O.: Prion proteins: physiological functions and role in neurological disorders. *J. Neurol. Sci.*, 2008; 264: 1–8
- [24] Jamrozik Z., Sławek J., Budrewicz S., Janik P., Friedman A., Rudzińska M., Kuźma M., Koszewicz M., Bogucki A., Gajos A.: Zwyczajne korowo-podstawne – analiza kliniczna 17 chorych ze szczególnym uwzględnieniem objawów początkowych. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 2008; 42(Suppl. 1): S61–S66
- [25] Kaski D., Mead S.: Prion diseases. *Medicine*, 2009; 37: 579–581
- [26] Kim S., Seo J.H., Suh Y.H.: α -synuclein, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2004; 10(Suppl. 1): S9–S13
- [27] Longshaw V.M., Nicoll W.S., Botha M., Ludewig M.H., Shonhai A., Stephens L.L., Blatch G.L.: Getting practical with molecular chaperones. *Biotechnol. Int.*, 2006; 18: 24–27
- [28] Martin L., Latypova X., Terro F.: Post-translational modifications of tau protein: implications for Alzheimer's disease. *Neurochem. Int.*, 2011; 58: 458–471
- [29] Marzolo M.P., Bu G.: Lipoprotein receptors and cholesterol in APP trafficking and proteolytic processing, implications for Alzheimer's disease. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 2009; 20: 191–200
- [30] Mastrianni J.A.: Prion diseases. *Clin. Neurosci. Res.*, 2004; 3: 469–480
- [31] Miller N., Limited B.: The misfolding diseases unfold. http://www.beremans.com/pdf/The_misfolding_diseases_unfold.pdf (11.01.2012)
- [32] Miłowska K., Malachowska M., Gabryelak T.: PAMAM G4 dendrimers affect the aggregation of α -synuclein. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2011; 48: 742–746
- [33] Moran L.B., Croisier E., Duke D.C., Kalaitzakis M.E., Roncaroli F., Deprez M., Dexter D.T., Pearce R.K., Graeber M.B.: Analysis of alpha-synuclein, dopamine and parkin pathways in neuropathologically confirmed parkinsonian nigra. *Acta Neuropathol.*, 2007; 113: 253–263
- [34] Nalepa I.: O wspólnych korzeniach chorób neurodegeneracyjnych. <http://www.if-pan.krakow.pl/ptp/4.html> (11.01.2012)
- [35] Oaks A.W., Sidhu A.: Synuclein modulation of monoamine transporters. *FEBS Lett.*, 2011; 585: 1001–1006
- [36] Orr C.F., Rowe D.B., Halliday G.M.: An inflammatory review of Parkinson's disease. *Prog. Neurobiol.*, 2002; 68: 325–340
- [37] Perez R.G., Hastings T.G.: Could a loss of α -synuclein function put dopaminergic neurons at risk? *J. Neurochem.*, 2004; 89: 1318–1324
- [38] Pokryszko-Dragan A., Zagrajek M.M., Słotwiński K.: Taupatie – choroby zwyrodnieniowe ośrodkowego układu nerwowego związane z patologią białka tau. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2005; 59: 386–391
- [39] Polymeropoulos M.H., Lavedan C., Leroy E., Ide S.E., Dehejia A., Dutra A., Pike B., Root H., Rubenstein J., Boyer R., Stenroos E.S., Chandrasekharappa S., Athanassiadou A., Papapetropoulos T., Johnson W.G., Lazzarini A.M., Duvoisin R.C., Di Iorio G., Golbe L.I., Nussbaum R.L.: Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*, 1997; 276: 2045–2047
- [40] Riesner D.: Molecular basis of prion diseases. *J. Neurovirol.*, 2002; 8(Suppl. 2): 8–20
- [41] Ross C., Poirier M.: Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nat. Med.*, 2004; 10(Suppl.): S10–S17
- [42] Sokołowska D., Wendorff J.: Rola wolnych rodników w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych. *Studia Medyczne*, 2009; 16: 49–54
- [43] Solecka J., Adamczyk A., Strosznajder J.B.: Alpha-synuclein in physiology and pathology of the brain. *Postępy Biol. Kom.*, 2005; 2: 343–357
- [44] Spires-Jones T.L., Stoothoff W.H., de Calignon A., Jones P.B., Hyman B.T.: Tau pathophysiology in neurodegeneration: a tangled issue. *Trends Neurosci.*, 2009; 32: 150–159
- [45] Sulzer D.: Multiple hit hypotheses for dopamine neuron loss in Parkinson's disease. *Trends Neurosci.*, 2007; 30: 244–250
- [46] Tashiro M., Kojima M., Kihara H., Kasai K., Kamiyoshihara T., Ueda K., Shimotakahara S.: Characterization of fibrillation process of α -synuclein at the initial stage. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2008; 369: 910–914
- [47] Taylor J.P., Hardy J., Fischbeck K.H.: Toxic proteins in neurodegenerative disease. *Science*, 2002; 296: 1991–1995
- [48] Turner P.R., O'Connor K., Tate W.P., Abraham W.C.: Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory. *Prog. Neurobiol.*, 2003; 70: 1–32
- [49] Venda L.L., Cragg S.J., Buchman V.L., Wade-Martins R.: α -Synuclein and dopamine at the crossroads of Parkinson's disease. *Trends Neurosci.*, 2010; 33: 559–568
- [50] Verdile G., Fuller S., Atwood C.S., Laws S.M., Gandy S.E., Martins R.N.: The role of beta amyloid in Alzheimer's disease: still a cause of everything or the only one who got caught? *Pharmacol. Res.*, 2004; 50: 397–409
- [51] Wang J.Z., Liu F.: Microtubule-associated protein tau in development, degeneration and protection of neurons. *Prog. Neurobiol.*, 2008; 85: 148–175
- [52] Westergaard L., Christensen H.M., Harris D.A.: The cellular prion protein (PrP^C): its physiological function and role in disease. *Biochim. Biophys. Acta*, 2007; 1772: 629–644
- [53] Wierzbicka A., Deptuła W.: Rola układu odpornościowego w patogenezie chorób prionowych. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2008; 62: 166–173
- [54] Wierzbicki P., Szpilewska M., Gmiński B., Kuśmerek M., Florkowski A., Gałęcki P.: Zespół depresyjny jako objaw postępującego porażenia nadjądrowego. *Opis przypadku. Psych. Psychoter.*, 2010; 6: 3–10
- [55] Zarranz J.J., Alegre J., Gómez-Esteban J.C., Lezcano E., Ros R., Ampuero I., Vidal L., Hoenicka J., Rodriguez O., Atarés B., Llorens V., Gomez Tortosa E., del Ser T., Munoz D.G., de Yébenes J.G.: The new mutation, E46K, of α -synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann. Neurol.*, 2004; 55: 164–173

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.