

DOBRY AMYLOID β ? WŁAŚCIWOŚCI CHEMICZNE PEPTYDÓW $A\beta_{4-x}$ WSKAZUJĄ NA ICH ZNACZENIE BIOLOGICZNE

GOOD β -AMYLOID? CHEMICAL PROPERTIES OF $A\beta_{4-x}$ PEPTIDES INDICATE THEIR BIOLOGICAL RELEVANCE

Prof. dr hab. Wojciech Bal

Instytut Biochemii i Biofizyki Polskiej Akademii Nauk

Alzheimer's Disease (AD) is an irreversible progressive dementia caused by death of neurons in brain structures responsible for memory. So far no therapeutic approach succeeded in curing or preventing this disease, which affects tens of millions of patients worldwide. The amyloid cascade is one of popular mechanisms of AD development. It proposes that death of neurons is caused by the formation of fibrils and oligomers composed of $A\beta$, a family of peptides of an unclear physiological role, whose amino acid sequences differ mainly by terminal truncations. Its copper variant includes the role of redox reactive $A\beta/Cu(II)$ complexes. Previous research was focused on $A\beta_{1-42}$ and $A\beta_{1-40}$ peptides, largely ignoring a very abundant $A\beta_{4-42}$ species and related $A\beta_{4-x}$ peptides. Our studies indicated that the complexes are very strong, inert to redox and exchange reactions, do not produce reactive oxygen species and seem not to damage membranes. We proposed $A\beta_{4-42}$ to be a primary $Cu(II)$ binding agent in extracellular spaces in the brain, with a physiological role in cleansing the synaptic cleft from Cu^{2+} ions and thereby enabling neurotransmission. This concept provides clues to the origin of AD and designing novel therapies.

Choroba Alzheimera (AD) jest nieodwracalną, postępującą demencją, wywołaną przez śmierć neuronów w strukturach mózgu odpowiedzialnych za pamięć. Jak dotąd w żadnym podejściu terapeutycznym nie uzyskano wyleczenia lub prewencji tej choroby, dotykającej dziesiątek milionów ludzi na całym świecie. Kaskada amyloidowa jest jednym z popularnych mechanizmów rozwoju AD. Według niej śmierć neuronów jest spowodowana tworzeniem fibryli i oligomerów zbudowanych z $A\beta$, rodziny peptydów o niejasnej roli fizjologicznej, których sekwencje aminokwasowe różnią się głównie przez skrócenia przy końcach. Jej wariant miedziowy uwzględnia rolę aktywnych redoks kompleksów $A\beta/Cu(II)$. Uprzednie badania skupiały się na peptydach $A\beta_{1-42}$ i $A\beta_{1-40}$, z pominięciem występującej obficie formy $A\beta_{4-42}$ i spokrewnionych peptydów $A\beta_{4-x}$. Nasze badania wykazały, że kompleksy są bardzo trwałe, inertne w reakcjach redoks i wymiany, nie wytwarzają reaktywnych form tlenu i zdają się nie uszkadzać błon. Zaproponowaliśmy, że $A\beta_{4-42}$ jest pierwszoplanowym czynnikiem wiążącym $Cu(II)$ w przestrzeniach pozakomórkowych mózgu, którego rola fizjologiczna polega na oczyszczaniu szczeliny synaptycznej z jonów Cu^{2+} , co umożliwia neurotransmisję. Ta koncepcja dostarcza wskazówek co do źródła AD i projektowania nowych terapii.