



Toksyczność amyloidu beta a stres oksydacyjny w patogenezie choroby Alzheimerera

Amyloid beta peptide toxicity and oxidative stress in the pathogenesis of Alzheimer's disease

TADEUSZ PIETRAS

Z Pracowni Gerontologii Kliniki Pneumonologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Cel. Choroba Alzheimerera charakteryzuje się odkładaniem złogów białkowych złożonych głównie z amyloidu beta. W pracy skoncentrowano się na prooksydacyjnych i antyoksydacyjnych właściwościach białka amyloidu beta.

Poglądy. Amyloid beta stanowi osiowe białko w patogenezie zmian neuropatologicznych w przebiegu choroby Alzheimerera. W niskich stężeniach białko amyloidu beta posiada zdolność wiązania kationów metali grup przejściowych zapobiegając stresowi oksydacyjnemu na drodze hamowania reakcji Fentona. W stężeniach mikromolarnych białko amyloidu ulega procesowi nukleacji i katalizuje powstanie reaktywnych postaci tlenu, takich jak nadtlenek wodoru i rodnik hydroksylowy. Wykazano również, że białko amyloidu beta w dużych stężeniach posiada prooksydacyjną aktywność oksydazy cholesterolowej i peroksydazy z hemem jako grupą prostetyczną. Cząsteczki amyloidu beta aktywują również oksydazę NADPH zawartą w granulocytach obojętnochłonnych i w komórkach mikrogleju poprzez oddziaływanie z receptorem neurokininowym, białkiem Rac i wewnątrzkomórkowymi kinazami.

Wnioski. Białko amyloidu beta, które w warunkach fizjologicznych pełni funkcję antyoksydacyjną, w chorobie Alzheimerera przy nadmiernym wytwarzaniu staje się źródłem reaktywnych postaci tlenu uszkadzających neurony.

SUMMARY

Objectives. Alzheimer's disease is characterized by the formation of plaques and neurofibrillary tangles around nerve cells. Amyloid beta peptide is the major component of these plaques. This review is aimed at weighing up the evidence that supports both the trophic and toxic properties of amyloid beta peptide.

Review. Amyloid beta protein is the pivotal factor in the pathogenesis of Alzheimer's dementia. In low concentrations the amyloid beta peptide can bind Cu, Zn, and Fe cations, and protect against oxidative stress by inhibiting Fenton's reaction. In high (micromolar) concentrations the amyloid beta peptide undergoes nucleation process and acts as a catalyst participating in the formation of toxic reactive oxygen species such as hydrogen peroxide and hydroxyl radical. Moreover, amyloid beta peptide in high concentrations was found to display prooxidative activities of cholesterol oxidase and peroxidase with heme as the prosthetic group. Molecules of amyloid beta peptide activate also strongly prooxidative NADPH oxidase enzyme in granulocytes and microglial cells in the brain via interaction with the neurokinine receptor, Rac protein, and intracellular kinases.

Conclusion. Our conclusion is that amyloid beta peptide under physiological conditions is an important factor of the brain antioxidant system, but when overproduced in Alzheimer's disease it has prooxidative properties, being the source of neuron-damaging reactive oxygen species.

Słowa kluczowe: otępienie / amyloid beta / stres oksydacyjny / oksydaza NADPH

Key words: dementia / amyloid beta / oxidative stress / NADPH oxidase

Podstawowym zagadnieniem współczesnej psychiatrii starzejącego się społeczeństwa są zespoły otępienne. Powstają one bardzo często w wyniku odkładania w mózgowiu złogów patologicznych białek o strukturze molekularnej beta pofaludowanej kartki [1, 2]. Powstaje pytanie, czy zachodzi związek pomiędzy procesami depozycji białek a otępieniem, bowiem nie ma prostej korelacji pomiędzy rodzajem odkładanego złogu, lokalizacją zmian neuropatologicznych, a stwierdzanymi deficytami funkcji poznawczych [1, 2]. Sytuację komplikuje fakt, że granice poszczególnych zespołów otępiennych nie są ostre i często różne przyczyny choroby współwystępują u tego samego pacjenta. Objawy kliniczne oraz badania obrazowe i laboratoryjne mogą, co najwyżej, zasugerować określoną przyczynę choroby, którą ostatecznie potwierdzić może tylko

badanie histopatologiczne mózgowia. Rodzaje nieprawidłowych białek deponowanych w mózgowiu w przebiegu otępień związane są z określonymi klinicznie zespołami ujętymi w klasyfikacji ICD-10.

Otępienie w przebiegu choroby Alzheimerera jest najwcześniej opisanym i najlepiej scharakteryzowanym zespołem spośród wszystkich otępień. Odkładanie się złogów amyloidu beta stanowi histopatologiczny wykładnik zespołu [3]. Również depozycja białka amyloidu beta powszechnie uważana jest za przyczynę otępienia [3]. Tworzenie się złogów złożonych z amyloidu beta jest zarazem modelowym przykładem amyloidoz mózgowych. Ujęcie takie jest jednak zbyt schematyczne, bowiem do tej pory nie wykazano jednoznacznie, czy amyloid beta jest istotnie przyczyną zespołu, czy też jego odkładanie stanowi wtórny proces

neuropatologiczny, który równolegle z odkładaniem się białek prowadzi do rozwoju postępującego deficytu funkcji poznawczych (w tym pamięci) [4]. Pojawiają się nawet kontrowersyjne opinie, że odkładanie się złożeń amyloidu beta jest przejawem mechanizmów regulacyjnych hamujących degradację komórek ośrodkowego układu nerwowego [5]. Wykazanie toksyczności amyloidu beta może stanowić pośredni dowód, że białko to jest związane z patogenezą uszkodzenia mózgowia. Jednym z dość dobrze poznanych mechanizmów toksyczności amyloidu beta w ośrodkowym układzie nerwowym jest indukowanie przez to białko stresu oksydacyjnego. Artykuł stanowi próbę przybliżenia współczesnej wiedzy na temat udziału stresu oksydacyjnego zależnego od amyloidu beta w patogenezie otępienia.

BUDOWA AMYLOIDU BETA

Amyloid beta powstaje z białka prekursorowego amyloidu beta w wyniku proteolizy katalizowanej przez beta i gamma sekretazy [6, 7, 8]. Amyloid beta odkładany jest w postaci dwóch izoform: wariantu dłuższego zbudowanego z 42–43 aminokwasów i wariantu krótszego złożonego z 40 aminokwasów [9]. Wariant dłuższy jest bardziej amyloidogenny i związany raczej z wczesnymi postaciami choroby Alzheimera [9]. Powstaje pytanie dlaczego niektóre białka, takie jak np. amyloid beta tworzą złogi, czyli ulegają procesowi nukleacji. Prawdopodobnie pewien fragment jednej cząsteczki monomerycznej białka zostaje zastąpiony przez identyczny element z innej cząsteczki. Proces ten wymaga dużej energii aktywacji, lecz jest termodynamicznie korzystny szczególnie dla białek o strukturze beta połałdowanej kartki. Katalizatorem tej reakcji są same cząsteczki znukleowanych białek, stąd niekiedy tworzenie złożeń posiada termodynamiczny charakter reakcji łańcuchowej. Przykładem są chociażby pasażowalne amyloidozy mózgowe (choroby wywoływane przez priony) [10, 11].

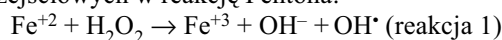
TWORZENIE REAKTYWNYCH POSTACI TLENU PRZEZ AMYLOID BETA

Szczególą rolę w prooksydacyjnych właściwościach cząsteczki amyloidu beta posiada metionina w pozycji 35 od N-końca cząsteczki białka. Reszta metioniny w łańcuchu amyloidu beta posiada zdolności wiązania dwuwartościowych kationów miedzi Cu(II). Miedź przyspiesza proces nukleacji cząstek amyloidu beta [12, 13, 14]. Amyloid beta, prócz miedzi, wiąże również cynk Zn(II) i żelazo Fe(III). W wiązaniu kationów metali grup przejściowych, oprócz metioniny w pozycji 35, ważną rolę odgrywają histydyna znajdująca się w pozycji 13, która poprzez posiadanie pierścieni imidazolowych wiąże dodatkowo kationy metali grup przejściowych za pomocą wiązań koordynacyjnych [12, 13, 14]. Złogi amyloidu beta posiadają aktywność reduktazy katalizując redukcję związanych kationów metali grup przejściowych z uwolnieniem nadtlenu wodoru (H₂O₂) [15, 16, 17]. Centrum aktywne oksydoreduktazy związanej z amyloidem beta stanowi metionina w pozycji 35 łańcucha [15, 16, 17]. Zastąpienie metioniny w pozycji 35 innym aminokwasem zmniejsza aktywność oksydoreduk-

cyjną amyloidu beta [15, 16, 17]. Złogi złożone z izoformy 1–42 amyloidu beta wykazują większą aktywność reduktazową, niż złożone z amyloidu 1–40 [15, 16, 17]. Stężenie miedzi i żelaza w złożeń amyloidu beta jest stosunkowo wysokie i wynosi dla miedzi 0,4 mM, a dla żelaza 1 mM [18]. Powinowactwo amyloidu beta do miedzi jest na tyle duże, że złogi amyloidu swoiście wychwytyują ten metal i katalizują wytwarzanie H₂O₂ w reakcjach z naturalnie występującymi w mózgowiu substancjami, takimi jak np. metabolity tyrozyny i fenyloalaniny [18].

W 2006 r. wykazano, że amyloid beta może wiązać nie-swoiście hem wykazując silną aktywność peroksydazową katalizującą utlenianie, m.in. serotoniny i 3,4-dihydroksy-fenyloalaniny [19]. Centrum aktywne tak powstałej peroksydazy stanowi luźno połączona z łańcuchem amyloidu grupa prostetyczna hemu [19]. W tej reakcji również powstają reaktywne postacie tlenu, w tym H₂O₂ i rodnik hydroksylowy [19]. Puglielli i wsp. w 2005 r. wykazali, że kompleks amyloidu beta i kationów metali grup przejściowych katalizuje utlenianie cholesterolu na trzecim węglu (wykazuje aktywność oksydazy cholesterolowej) [20]. Cholesterol stanowi podstawowy składnik błon biologicznych w ośrodkowym układzie nerwowym [20]. Powstaje pytanie, czy zmiana właściwości błon pod wpływem oksydazy cholesterolowej amyloidu beta odgrywa rolę w powstawaniu objawów choroby Alzheimera [20].

Wytwarzany przez oksydoreduktazową aktywność białka amyloidu beta H₂O₂ wchodzi z kationami metali grup przejściowych w reakcję Fentona:



tworząc wysoce toksyczny rodnik hydroksylowy [20]. Rodnik hydroksylowy w obecności nawet śladowej ilości kationów metali grup przejściowych indukują lawinowy proces peroksydacji wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (*lipid peroxidation*, LP) w błonach biologicznych [21]. W wyniku tego procesu powstają toksyczne substancje, takie jak krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, alkohole, węglowodory alifatyczne, w tym pentan i heksan, cykliczne endonadtlenki, aldehydy, w tym powszechnie znany i wykrywany dialdehyd malonowy (MDA *malondialdehyde*, COH-CH₂-COH), oraz 4-hydroksynonenal [21]. Produkty peroksydacji lipidów, a zwłaszcza 4-hydroksynonenal, są uważane za silne toksyny zmieniające właściwości konformacyjne białek i inaktywujące centra aktywne enzymów, w tym kanałów jonowych w ośrodkowym układzie nerwowym [21].

Rodnik hydroksylowy uszkodza DNA rozrywając łańcuch (szczególnie deoksyrybozę) [20]. Rodnik ten reaguje ze wszystkimi lipidami i białkami zawartymi wokół miejsca powstania [20]. Uważa się go za głównego sprawcę uszkodzeń wywołanych przez reaktywne postacie tlenu [22]. Skutkiem stresu oksydacyjnego indukowanego przez amyloid beta może być apoptoza neuronów (co wykazano na badaniach przy użyciu hodowli komórkowych) [22, 23, 24]. Apoptoza indukowana stresem oksydacyjnym zależnym od amyloidu beta może być jednym z mechanizmów zaniku komórek nerwowych systemu cholinergicznego w ośrodkowym układzie nerwowym [25, 26, 27]. Nie jest to jednak mechanizm zaniku jedyny i najważniejszy. Nie można sprowadzać zaniku neuronów tylko do prooksydacyjnych właściwości amyloidu beta i związanej z tym wtórnie apoptozy. Molochkina i wsp. w 2005 r. oraz Xi i wsp. wykazali jed-

nak, że peroksydacja lipidów indukowana amyloidem beta ma wyraźny związek ze zmniejszeniem przekazywania cholinergicznego typowego dla otępienia w przebiegu choroby Alzheimera [26, 27].

WPLYW AMYLOIDU BETA NA AKTYWNOŚĆ NADPH OKSYDAZY

Amyloid beta stymuluje wytwarzanie reaktywnych postaci tlenu nie tylko bezpośrednio poprzez własną aktywność oksydoreduktazową, lecz również poprzez aktywowanie innych enzymów wytwarzających wolne rodniki. W 2002 r. zauważono, że egzogenny amyloid beta (fragment 25–35) stymuluje aktywność oksydazy NADPH komórek astrogleju. Enzym ten w warunkach fizjologicznych służy zabijaniu drobnoustrojów przez reaktywne postaci tlenu [28]. Amyloid beta aktywuje oksydazę NADPH przez małe regulacyjne białko G Rac [28]. W tymże samym roku wykazano również, że amyloid beta indukuje toksyczność hodowli neuronów kory mózgu i śródmózgowia na drodze aktywacji NADPH oksydazy [29]. Toksyczność ta hamowana jest poprzez dodanie do hodowli inhibitorów NADPH oksydazy lub enzymów zmiatających reaktywne postaci tlenu – katalazy i dysmutazy ponadtlenkowej [29]. Andersen i wsp. wykazali, że za aktywowanie oksydazy NADPH odpowiedzialny jest wewnątrzkomórkowy szlak zależny od kinazy białkowej ERK i od aktywności fosfolipazy A2 [30]. Tsukamoto i wsp. stwierdzili, że amyloid beta aktywuje komórki zawierające oksydazę NADPH poprzez wiązanie się z receptorem dla neurotrofin [31]. Abramov i wsp. wykazali, że u zwierząt pozbawionych podjednostki gp91phox NADPH oksydazy amyloid beta nie uszkadza neuronów [32, 33].

Trudno w chwili obecnej ustosunkować się do związku amyloidu beta z aktywnością NADPH oksydazy w ośrodkowym układzie nerwowym [32, 33]. Być może w warunkach fizjologicznych amyloid beta stanowi jedno z białek mediatorowych nieswoistej odporności przeciwbakteryjnej. W wyniku patologicznej nadekspresji amyloidu beta mechanizm ten może stać się zabójczy dla neuronów i innych komórek na drodze uszkodzenia wolnorodnikowego i apoptozy [32, 33]. Są to jednak spekulacje. Nie ulega natomiast wątpliwości fakt, że nasilenie stresu oksydacyjnego poprzez aktywację oksydazy NADPH stanowi jeden z elementów wolnorodnikowej toksyczności nadmiernych stężeń amyloidu beta.

ANTYOKSYDACYJNE WŁAŚCIWOŚCI AMYLOIDU BETA

Zdolność wiązania przez amyloid beta kationów metali grup przejściowych łączy się nie tylko z właściwościami prooksydacyjnymi, lecz również z antyoksydacyjnymi [34]. Amyloid beta w stężeniu mniejszym od 10 μM nie ulega zazwyczaj nukleacji i wykazuje właściwości antyoksydacyjne [34]. W warunkach fizjologicznych białko amyloidu beta występuje w mózgowiu w stężeniach nanomolowych i pełni prawdopodobnie funkcje ochraniające przed reaktywnymi postaciami tlenu. Kontusz i wsp. wykazali, że w stężeniu od 0,1 do 10 nM białka amyloidu beta hamuje

peroksydację płynu mózgowo-rdzeniowego i lipoprotein osocza [35]. Związane jest to prawdopodobnie z sekwestracją metali grup przejściowych przez rozpuszczalny amyloid i z ograniczeniem reakcji Fentona [35]. Zou i wsp. wykazali, że monomery amyloidu w niskich stężeniach hamują uszkodzenie neuronów stymulowane kationami metali grup przejściowych [36]. Monomery te również ograniczają proces peroksydacji lipidów indukowany obecnością kwasu askorbinowego i kationów żelaza [36]. W tym samym badaniu wykazano, że amyloid nie miał ochronnych właściwości wobec procesu peroksydacji lipidów indukowanego nadtlenkiem wodoru [36]. Andron i Kalaria wykazali ochronną rolę amyloidu beta na proces peroksydacji lipidów (uzyskanych z mózgowia ludzkiego) indukowany kwasem askorbinowym [37]. Opazo i wsp. zwrócił uwagę na podobieństwo struktury kompleksu amyloid beta-miedź-cynk z budową centrum aktywnego miedziowo-cynkowej dysmutazy ponadtlenkowej [38]. Rozpuszczalna forma amyloidu beta wykazuje w niskich stężeniach aktywność dysmutazową i ochrania komórki przed toksycznością anionorodnika ponadtlenkowego [34, 38]. Właściwości antyoksydacyjne amyloidu beta zmieniają się w prooksydacyjne przy przekroczeniu fizjologicznych stężeń amyloidu beta i nukleacji białka [34, 38]. Powstaje zatem pytanie, jakie czynniki decydują o nadmiernym wytwarzaniu amyloidu beta w przebiegu choroby. Czy nadmierne wytwarzanie amyloidu beta jest reakcją przystosowawczą organizmu, czy stanowi główną oś patofizjologiczną rozwoju zmian neurodegeneracyjnych i wtórnie zespołu psychopatologicznego? Odpowiedź na to pytanie stanowi kluczowe zagadnienie z zakresu patogenezy choroby Alzheimera. Wykrycie mutacji w genach dla presenilin, w genie kodującym białko prekursorowe dla amyloidu beta, w mitochondrialnym DNA oraz genie dla apolipoproteiny E, przemawia raczej za paradygmatem kaskady amyloidowej choroby Alzheimera [39, 40, 41, 42]. Stres oksydacyjny i reaktywne postaci tlenu, związane ze złogami amyloidu beta, stanowią prawdopodobnie jeden z wielu dodatkowych mechanizmów zaniku mózgu i wtórnie rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych, w tym pamięci [34]. Nie jest to jednak mechanizm ani najważniejszy, ani kluczowy w rozwoju zmian neuropatologicznych typowych dla choroby Alzheimera [34].

ZAKOŃCZENIE

Zrozumienie udziału stresu oksydacyjnego w patogenezie choroby Alzheimera stanowi ważny krok w rozumieniu istoty choroby. Znacznym uproszczeniem byłoby jednak sprowadzanie patogenezy otępień do reaktywnych postaci tlenu i toksyczności złogów amyloidu beta. Choroba Alzheimera rozwija się wskutek nieprawidłowej kaskady proteolizy białek w ośrodkowym układzie nerwowym. Ostatecznym skutkiem choroby jest zespół deficytów i objawów psychopatologicznych towarzyszący określonym procesom patologicznym w ośrodkowym układzie nerwowym. Celem medycyny klinicznej (w tym psychiatrii) jest pomoc cierpiącemu człowiekowi, a to wymaga spojrzenia indywidualnego i systemowego z wykorzystaniem zarówno paradygmatów biomedycznych jak i humanistyczno-egzystencjalnych.

PIŚMIENNICTWO

- Saido TC, Iwata N. Metabolism of amyloid beta peptide and pathogenesis of Alzheimer's disease towards presymptomatic diagnosis, prevention and therapy. *Neurosci Res* 2006; 54: 235–23.
- Dickerson BC, Sperling RA. Neuroimaging biomarkers for clinical trials of disease-modifying therapies in Alzheimer's disease. *Neurotox Res* 2005; 2: 348–60.
- Vetrivel KS, Thinakaran G. Amyloidogenic processing of beta-amyloid precursor protein in intracellular compartments. *Neurology* 2006; 66 (supl 1): S69–73.
- Rombouts S, Scheltens P. Functional connectivity in elderly controls and AD patients using resting state fMRI: a pilot study. *Curr Alzheimer Res* 2005; 2: 115–6.
- Tickler AK, Wade JD, Separovic F. The role of Abeta peptides in Alzheimer's disease. *Protein Pept Lett* 2005; 12: 513–9.
- Heese K, Akatsu H. Alzheimer's disease – an interactive perspective. *Curr Alzheimer Res* 2006; 3: 109–21.
- Pietras T. Udział presenilin w patogenezie choroby Alzheimerera. *Wiad Psychiatr* 2005; 8: 11–7.
- Pietras T, Gałęcki P, Florkowski A. Udział beta sekretazy w patogenezie choroby Alzheimerera. *Wiad Psychiatr* 2005; 8: 77–81.
- Glabe CG, Kaye R. Common structure and toxic function of amyloid oligomers implies a common mechanism of pathogenesis. *Neurology* 2006; 66 (supl 1): S74–8.
- Sobów T, Jaskólski M, Bartosiewicz-Wąsik J, Liberski PP. Biologia molekularna chorób neurodegeneracyjnych. W: Liberski PP, Mossakowski MJ, red. *Neurodegeneracje*. Tom I. Warszawa: Polska Akademia Nauk, Centrum Upowszechniania Nauki; 2003: 12–63.
- Lambermon MH, Rappaport RV, McLaurin J. Biophysical characterization of longer forms of amyloid beta peptides: possible contribution to flocculent plaque formation. *J Neurochem* 2005; 95: 1667–76.
- Atwood CS, Robinson SR, Smith MA. Amyloid-beta: redox-metal chelator and antioxidant. *J Alzheimers Dis* 2002; 4: 203–14.
- Brunelle P, Rauk A. The radical model of Alzheimer's disease: specific recognition of Gly29 and Gly33 by Met35 in a beta-sheet model of Abeta: an ONIOM study. *J Alzheimers Dis* 2002; 4: 283–9.
- Raffa DF, Gomez-Balderas R, Brunelle P, Rickard GA, Rauk A. Ab initio model studies of copper binding to peptides containing a His-His sequence: relevance to the beta-amyloid peptide of Alzheimer's disease. *J Biol Inorg Chem* 2005; 10: 887–902.
- Curtain CC, Ali F, Volitakis I, Cherny RA, Norton RS, Beyreuther K, Barrow CJ, Masters CL, Bush AI, Barnham KJ. Alzheimer's disease amyloid-beta binds copper and zinc to generate an allosterically ordered membrane-penetrating structure containing superoxide dismutase-like subunits. *J Biol Chem* 2001; 276: 20466–73.
- Huang X, Atwood CS, Moir RD, Hartshorn MA, Tanzi RE, Bush AI. Trace metal contamination initiates the apparent auto-aggregation, amyloidosis, and oligomerization of Alzheimer's Abeta peptides. *J Biol Inorg Chem* 2004; 9: 954–60.
- Stellato F, Menestrina G, Serra MD, Potrich C, Tomazzolli R, Meyer-Klaucke W, Morante S. Metal binding in amyloid beta-peptides shows intra- and inter-peptide coordination modes. *Eur Biophys J* 2006; 35: 340–51.
- Huang X, Cuajungco MP, Atwood CS, Hartshorn MA, Tyndall JD, Hanson GR, Stokes KC, Leopold M, Multhaup G, Goldstein LE, Scarpa RC, Saunders AJ, Lim J, Moir RD, Glabe C, Bowden EF, Masters CL, Fairlie DP, Tanzi RE, Bush AI. Cu(II) potentiation of Alzheimer Abeta neurotoxicity. Correlation with cell-free hydrogen peroxide production and metal reduction. *J Biol Chem* 1999; 274: 37111–6.
- Atamna H, Boyle K. Amyloid-beta peptide binds with heme to form a peroxidase: relationship to the cytopathologies of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 3381–6.
- Puglielli L, Friedlich AL, Setchell KD, Nagano S, Opazo C, Cherny RA, Barnham KJ, Wade JD, Melov S, Kovacs DM, Bush AI. Alzheimer disease beta-amyloid activity mimics cholesterol oxidase. *J Clin Invest* 2005; 115: 2556–63.
- Metodiewa D, Koska C. Reactive oxygen species and reactive nitrogen species: relevance to cyto(neuro)toxic events and neurologic disorders. An overview. *Neurotox Res* 2000; 1: 197–233.
- Fukui K, Takatsu H, Shinkai T, Suzuki S, Abe K, Urano S. Appearance of amyloid beta-like substances and delayed-type apoptosis in rat hippocampus CA1 region through aging and oxidative stress. *J Alzheimers Dis* 2005; 8: 299–309.
- Misiti F, Sampaiolese B, Pezzotti M, Marini S, Coletta M, Ceccarelli L, Giardina B, Clementi ME. Abeta(31–35) peptide induce apoptosis in PC 12 cells: contrast with Abeta(25–35) peptide and examination of underlying mechanisms. *Neurochem Int* 2005; 46: 575–83.
- Folin M, Baiguera S, Fioravanzo L, Conconi MT, Grandi C, Nussdorfer GG, Parnigotto PP. Caspase-8 activation and oxidative stress are involved in the cytotoxic effect of beta-amyloid on rat brain microvascular endothelial cells. *Int J Mol Med* 2006; 17: 431–5.
- Toiber D, Soreq H. Cellular stress reactions as putative cholinergic links in Alzheimer's disease. *Neurochem Res* 2005; 30: 909–19.
- Molochkina EM, Zorina OM, Fatkullina LD, Goloschapov AN, Burlakova EB. H₂O₂ modifies membrane structure and activity of acetylcholinesterase. *Chem Biol Interact* 2005; 157–8: 401–4.
- Qi XL, Xiu J, Shan KR, Xiao Y, Gu R, Liu RY, Guan ZZ. Oxidative stress induced by beta-amyloid peptide(1–42) is involved in the altered composition of cellular membrane lipids and the decreased expression of nicotinic receptors in human SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Neurochem Int* 2005; 46: 613–21.
- Lee M, You HJ, Cho SH, Woo CH, Yoo MH, Joe EH, Kim JH. Implication of the small GTPase Rac1 in the generation of reactive oxygen species in response to beta-amyloid in C6 astroglia cells. *Biochem J* 2002; 366: 937–43.
- Qin L, Liu Y, Cooper C, Liu B, Wilson B, Hong JS. Microglia enhance beta-amyloid peptide-induced toxicity in cortical and mesencephalic neurons by producing reactive oxygen species. *J Neurochem* 2002; 83: 973–83.
- Andersen JM, Myhre O, Aarnes H, Vestad TA, Fonnum F. Identification of the hydroxyl radical and other reactive oxygen species in human neutrophil granulocytes exposed to a fragment of the amyloid beta peptide. *Free Radic Res* 2003; 37: 269–79.
- Tsukamoto E, Hashimoto Y, Kanekura K, Niikura T, Aiso S, Nishimoto I. Characterization of the toxic mechanism triggered by Alzheimer's amyloid-beta peptides via p75 neurotrophin receptor in neuronal hybrid cells. *J Neurosci Res* 2003; 73: 627–36.
- Abramov AY, Duchon MR. The role of an astrocytic NADPH oxidase in the neurotoxicity of amyloid beta peptides. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005; 360: 2309–14.
- Abramov AY, Jacobson J, Wientjes F, Hothersall J, Canevari L, Duchon MR. Expression and modulation of an NADPH oxidase in mammalian astrocytes. *J Neurosci* 2005; 25: 9176–84.
- Atwood CS, Obrenovich ME, Liu T, Chan H, Perry G, Smith MA, Martins RN. Amyloid-beta: a chameleon walking in two worlds: a review of the trophic and toxic properties of amyloid-beta. *Brain Res Brain Res Rev* 2003; 43: 1–16.

35. Kontush A, Berndt C, Weber W, Akopyan V, Arlt S, Schipling S, Beisiegel U. Amyloid-beta is an antioxidant for lipoproteins in cerebrospinal fluid and plasma. *Free Radic Biol Med* 2001; 30: 119–28.
36. Zou K, Gong JS, Yanagisawa K, Michikawa M. A novel function of monomeric amyloid beta-protein serving as an antioxidant molecule against metal-induced oxidative damage. *J Neurosci* 2002; 22: 4833–41.
37. Andorn AC, Kalaria RN. Factors affecting pro- and anti-oxidant properties of fragments of the b-protein precursor (bPP): Implication for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2000; 2: 69–78.
38. Opazo C, Huang X, Cherny RA, Moir RD, Roher AE, White AR, Cappai R, Masters CL, Tanzi RE, Inestrosa NC, Bush AI. Metalloenzyme-like activity of Alzheimer's disease beta-amyloid. Cu-dependent catalytic conversion of dopamine, cholesterol, and biological reducing agents to neurotoxic H₂O₂. *J Biol Chem* 2002; 277: 40302–8.
39. St George-Hyslop PH, Petit A. Molecular biology and genetics of Alzheimer's disease. *C R Biol* 2005; 328: 119–30.
40. Marambaud P, Robakis NK. Genetic and molecular aspects of Alzheimer's disease shed light on new mechanisms of transcriptional regulation. *Genes Brain Behav* 2005; 4: 134–46.
41. Selkoe DJ. Toward a remembrance of things past: deciphering Alzheimer disease. *Harvey Lect* 2003–2004; 99: 23–45.
42. Reddy PH, Beal MF. Are mitochondria critical in the pathogenesis of Alzheimer's disease? *Brain Res Brain Res Rev* 2005; 49: 618–32.

Adres: Dr Tadeusz Pietras, Pracownia Gerontologii Kliniki Pneumonologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, tel. (42) 6787505, fax: (42) 6782129, e-mail: cital200@wp.pl