

Mutacje w mitochondrialnych genach dla oksydazy cytochromu C jako czynnik ryzyka rozwoju zespołów otępiennych

Mutations in mitochondrial genes for cytochrome-C-oxidase as a risk factor for the development of dementive syndromes

TADEUSZ PIETRAS

Z Kliniki Pneumonologii i Alergologii Akademii Medycznej w Łodzi

STRESZCZENIE. Obecnie uważa się, że reaktywne postacie tlenu wytwarzane przez mitochondrialny łańcuch transportu elektronów odgrywają ważną rolę w procesie starzenia się ośrodkowego układu nerwowego i w patogenezie otępienia typu Alzheimer'a. Ostatnie badania wykazały, że mutacje w mitochondrialnych genach dla oksydazy cytochromu C dla dwóch podjednostek są czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby Alzheimer'a u osób starych. Uszkodzenie tego enzymu zwiększa wytwarzanie przez mitochondria reaktywnych postaci tlenu, które odgrywają ważną rolę w procesie odkładania się złogów betaamyloidu w ośrodkowym układzie nerwowym. U pacjentów z chorobą Alzheimer'a podawanie antyoksydantów – alfa-tokoferołu i/lub selegiliny hamuje progresję choroby o średnim stopniu zaawansowania. Fakt ten potwierdza kluczową rolę reaktywnych postaci tlenu w patogenezie zespołów otępiennych.

SUMMARY. It is currently believed that reactive forms of oxygen, produced by the mitochondrial electron transportation chain, play an important part in the process of senescence of the central nervous system and in the pathogeny of Alzheimer-type dementia. Recent studies have shown that mutations in mitochondrial genes for cytochrome-C-oxidase for two subunits are a risk factor for the development of Alzheimer's disease in the elderly. Damage to this enzyme increases the mitochondria's production of reactive forms of oxygen which play an important part in the process of accumulation of beta-amyloid deposits in the CNS. Administration of antioxidants (alpha-tokopherol and/or selegiline) checks the progression of Alzheimer's disease in moderately-advanced stages. This confirms the crucial role of reactive forms of oxygen in the pathogeny of dementive syndromes.

Słowa kluczowe: Choroba Alzheimer'a / reaktywne postacie tlenu / oksydaza cytochromu C
Key words: Alzheimer's disease / reactive forms of oxygen / cytochrome-C-oxidase

W starzejących się społeczeństwach bogatych krajów zespoły otępienne stanowią ważny problem społeczny. Około połowy przypadków otępień wywołanych jest chorobą Alzheimer'a lub nakładaniem się otępienia miażdżycowego z otępieniem typu Alzheimer'a [Evans i wsp. 1994]. Część zachorowań, zwłaszcza pomiędzy 50 a 65 r.ż., uwarunkowana jest genetycznie. Odpowiedzialne są za to mutacje w białku APP (białkowy prekur-

sor beta-amyloidu kodowany przez chromosom 21) i w białkach presenilin (PS-1 – kodowaną przez chromosom 14 i PS-2 – przez chromosom 1) [St. George-Hyslop 1993, Sherrington i wsp. 1995, Levy-Lahad i wsp. 1995]. Istnieją także udowodnione czynniki genetyczne predysponujące do wystąpienia choroby Alzheimer'a. Jednym z nich jest obecność izoforny apolipoproteiny E4 [Corder i wsp. 1993]. Podobnie pokrewieństwo

pierwszego stopnia z chorym i podeszły wiek sprzyja występowaniu choroby [Henderson 1986]. Istnieje również szereg czynników ryzyka choroby Alzheimera, których udział w patogenezie potwierdzony jest w różnym stopniu i nie przez wszystkich autorów prowadzących badania epidemiologiczne. Wśród tych czynników wymienia się zaawansowany (powyżej 40), lub bardzo młody wiek rodziców (poniżej 19), występowanie białaczek i nowotworów w rodzinie, niski stopień wykształcenia, przebyte urazy głowy, niedoczynność tarczycy, przebyte epizody depresji, alkoholizm, operacje wykonane w znieczuleniu ogólnym, brak aktywności fizycznej i wiele innych omówionych w piśmiennictwie [Markesbery 1997].

Ostatnio pojawiły się doniesienia, iż niektóre mutacje DNA mitochondrialnego mogą być przyczyną choroby Alzheimera występującej po 65 r.ż. [Kish i wsp. 1992, Parker i wsp. 1993]. Mutacje te zaburzają funkcjonowanie łańcucha oddechowego i powodują nadmierne powstawanie reaktywnych form tlenu (ROS – *reactive oxygen species*) uszkadzających metabolizm neuronów. ROS od dawna podejrzewane są o znaczący udział w patogenezie zespołów otępiennych [Liu i wsp. 1996, Markesbery 1997]. Udowodniono, iż ROS sprzyjają odkładaniu się złogów betaamylويدu i indukowaniu programowanej śmierci komórek (apoptozy) w ośrodkowym układzie nerwowym [Markesbery 1997]. Udział ROS w powstawaniu zespołów otępiennych omawia obszernie Liu [Liu i wsp. 1996].

UDZIAŁ MUTACJI W GENACH MITOCHONDRIALNYCH DLA OKSYDAZY CYTOCHROMU C W PATOGENEZIE OTEPIENIA TYPU ALZHEIMERA

Mitochondrialny DNA (mtDNA) dziedziczy się wyłącznie po matce. U człowieka mtDNA składa się z 16569 par nukleotydów ułożonych w postaci kolistej cząsteczki [Lee i wsp. 1997, Mattson 1997]. Koduje on nie-

wiele genów mających kluczowe znaczenie w metabolizmie energetycznym mitochondrium – w sumie 13 polipeptydów składników enzymów łańcucha oddechowego, dwie cząsteczki rybosomalnego rRNA (12S i 16S) i 22 cząsteczki transferowego RNA (tRNA) specyficznego dla mitochondriów. Kodowane polipeptydy pełnią funkcję podjednostek kompleksu I łańcucha oddechowego (NADH dehydrogenazy), kompleksu III (oksydoreduktazy ubichinol: cytochrom C), kompleksu IV (oksydazy cytochromu C) i podjednostek syntazy ATP [Markesbery 1997]. Mitochondria pochodzą od endosymbiotycznych bakterii, których genom 1,4 miliarda lat temu utracił większość genów na rzecz jądra komórkowego tracąc przy tym samodzielność i stając się częścią komórki eukariotycznej. Samoreplikujące DNA w mitochondrium jest molekularnym świadectwem endosymbiotycznego pochodzenia tych organelli. MtDNA znacznie szybciej mutuje w komórkach somatycznych, niż DNA jądra komórkowego ze względu na mniej sprawne mechanizmy kontrolujące replikację w *matrix* mitochondrium niż w chromosomach i z uwagi na bardzo intensywny metabolizm tlenowy o potencjalnych właściwościach mutagennych [Wallace i wsp. 1994].

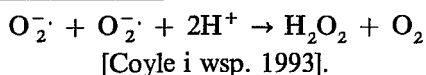
Od dawna znane są choroby neurodegeneracyjne związane z mutacjami w mtDNA. Dokładny ich przegląd zawiera praca Wallace i wsp. [1994], a w polskich podręcznikach medycyny klinicznej *Neurologia praktyczna* Prusińskiego [1998]. Należą tu choroba Leigha (dziecięca encefalomielopatia nekrotyzująca) związana z mutacją szóstą podjednostki syntazy ATP, padaczka miokloniczna związana z mutacją w mitochondrialnym genie tRNA dla lizyny oraz mitochondrialna encefalopatia z kwasicą mleczanową [Wallace i wsp. 1994, Prusiński 1998]. MtDNA szczególnie łatwo mutuje w komórkach somatycznych o intensywnym metabolizmie. Mózg wykazuje szczególnie duże zapotrzebowanie na tlen w związku z dużymi potrzebami energetycznymi komórek nerwowych. Duże narażenie na reak-

tywne postacie tlenu może uszkadzać aparat genetyczny mitochondrium, toteż liczba mutacji rośnie wraz z procesem starzenia w mózgu, co stwierdzono u ludzi starych [Lee i wsp. 1997].

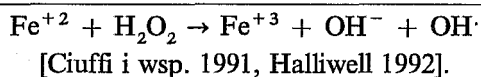
W latach dziewięćdziesiątych odkryto mutacje w mitochondrialnych genach kodujących podjednostki oksydazy cytochromu C elektronów [Kish i wsp. 1992, Parker i wsp. 1994]. Enzym ten pełni funkcję końcowego kompleksu białkowego w strukturze łańcucha transportu elektronów [Kish i wsp. 1992, Parker i wsp. 1994]. Upośledzone funkcjonowanie tego enzymu zmniejsza prawidłowe wykorzystanie tlenu, paradoksalnie zwiększając wytwarzanie ROS pod postacią anionorodnika nadadtlenkowego O_2^- [Parker i wsp. 1995, Mattson 1997]. W warunkach prawidłowych, w mitochondriach tylko 1–2% zużytego tlenu metabolizowane jest do O_2^- [Sohal i wsp. 1991]. Oksydaza cytochromu C wyjątkowo sprawnie wiąże tlen jako końcowy akceptor łańcucha oddechowego bez tworzenia ubocznych produktów, takich jak ROS, a głównie O_2^- [Parker i wsp. 1995, Mattson 1997]. Jej struktura jest niezwykle skomplikowana, w jej skład wchodzi ponad dziesięć podjednostek, w tym trzy kodowane przez genom mitochondrialny [Parker i wsp. 1995, Mattson 1997]. Spadek aktywności omawianego enzymu stwierdzono w procesie starzenia u wielu badanych grup organizmów od owadów do ssaków [Parker i wsp. 1995, Mattson 1997]. Znalezione mutacje predysponujące do wystąpienia zespołów otępiennych dotyczą dwóch peptydów kodowanych przez mtDNA – CO I i CO II. W przypadku uszkodzenia enzymów mitochondrialnych biorących udział w transporcie elektronów procent wytwarzanego O_2^- znacznie rośnie zwiększając na zasadzie sprzężenia zwrotnego dodatniego uszkodzenie mitochondrium i powstawanie nowych mutacji w genach kodujących podjednostki łańcucha oddechowego [Parker i wsp. 1995, Mattson 1997].

O_2^- jest stosunkowo mało reaktywny, dysmutuje jednak samoistnie lub pod wpły-

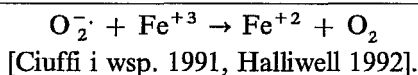
wem enzymu dysmutazy nadadtlenkowej (*superoxide dismutase* – SOD) do nadttlenku wodoru (H_2O_2):



H_2O_2 w warunkach fizjologicznych powstaje głównie w mitochondriach z O_2^- . H_2O_2 posiada zdolność łatwego przenikania przez błony biologiczne, dzięki czemu dyfunduje z mitochondriów do otaczającej cytoplazmy [Coyle i wsp. 1993]. H_2O_2 sam nie jest wolnym rodnikiem, posiada długi okres półtrwania, łatwo jednak ulega przekształceniu w najbardziej reaktywną postać tlenu – rodnik hydroksylowy (OH^\cdot). Reakcję tę katalizują kationy metali grup przejściowych, w tym kation żelazawy obecny w dużych ilościach w istocie szarej mózgu i jądrach podkorowych, oraz jednowartościowa miedź [Ciuffi i wsp. 1991, Halliwell 1992]. Reakcja ta nazwana jest reakcją Fentona na cześć jej odkrywcy:



O_2^- reagując z powstałym w reakcji Fentona kationem żelazowym regeneruje żelazo dwuwartościowe:



Obecność zarówno O_2^- jak i H_2O_2 w komórce nieuchronnie prowadzi do powstawania wysoce toksycznego rodnika OH^\cdot [Ciuffi i wsp. 1991, Halliwell 1992]. OH^\cdot uszkadza również cząsteczki białek, w tym enzymów, a także reaguje ze związkami drobnocząsteczkowymi o ważnym znaczeniu w metabolizmie komórki [Stadtman i wsp. 1993]. Na szczególną uwagę zasługuje proces peroksydacji błonowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych [Ciuffi i wsp. 1991, Coyle i wsp. 1993]. Jest to autokatalityczny proces

rozpadu kwasów tłuszczowych indukowany przez OH \cdot i inne ROS w obecności kationów metali grup przejściowych [Janero 1991]. Proces ten doprowadza do destrukcji błon biologicznych. Zmiana biofizycznej struktury osłonek mielinowych i błon komórkowych zaburza funkcjonowanie kanałów jonowych, a przez to przewodnictwo w komórkach nerwowych, co jest ich podstawową funkcją fizjologiczną [Janero 1991, Ciuffi i wsp. 1991, Coyle i wsp. 1993]. Proces peroksydacji lipidów uszkadza również same błony mitochondrialne znacznie zwiększając wytwarzanie O $_2\cdot^-$ i innych ROS przez mitochondria [Markesbery 1997]. Uwalniane z błon rozpuszczalne w wodzie produkty peroksydacji lipidów, takie jak dialdehyd malonowy czy 4-hydroksynonenal są toksynami reagującymi z licznymi cząsteczkami biologicznie czynnymi [Zollner i wsp. 1991]. Udowodniono, że 4-hydroksynonenal uszkadza transportującą sód i potas błonową ATPazę, indukuje dokomórkowy napływ wapnia i uwrażliwia neurony na toksyczne działanie glutaminianu [Mark i wsp. 1997]. Powstawanie złogów lipofuscyny – barwnika starzenia – związane jest z reakcją dialdehydu malonowego z cząsteczkami białek [Brunk i wsp. 1992]. Hamowanie procesu peroksydacji lipidów przez tokoferol jest prawdopodobnie jedną z niewielu udowodnionych klinicznie metod opóźniania rozwoju choroby Alzheimera [Sano i wsp. 1997].

Uszkodzenia kompleksu oksydazy cytochromu C występują dość często w populacji ludzi starych i nie są jednoznacznie związane z rozwojem otępienia [Markesbery 1997, Mattson 1997]. Wydają się być natomiast ważnym czynnikiem ryzyka powstawania choroby Alzheimera po 65 r.ż. (podobnie jak obecność izoformy E4 apolipoproteiny E) [Markesbery 1997, Mattson 1997].

Innym ważnym źródłem H $_2$ O $_2$ w mitochondriach jest monoaminooksydaza (MAO), której aktywność wzrasta wraz z wiekiem [Oreland i wsp. 1979]. Nie udowodniono bezpośredniego związku pomiędzy zwiększoną aktywnością MAO a powstawaniem zespołów

otępiennych (w przeciwieństwie do oksydazy cytochromu C). Podejrzewa się jednak związek zwiększonej aktywności tego enzymu z występowaniem depresji u osób starych i z patogenezą choroby Parkinsona [Oreland i wsp. 1979]. Depresję uważa się obecnie za czynnik ryzyka otępienia typu Alzheimera, a w obrazie choroby Parkinsona może wystąpić zespół otępienny [Bollerw 1980, Kral 1983].

ZWIĄZEK POMIĘDZY NADMIERNYM WYTWARZANIEM REAKTYWNYCH POSTACI TLENU A POWSTAWANIEM ZŁOGÓW AMYLOIDU

W zespołach otępiennych typu Alzheimera dochodzi do odkładania blaszek starczych złożonych z betaamyloidu, zwyrodnienia włóknienkowego aksonów z nieprawidłową fosforylacją białka tau [Mattson 1979, Khatoon i wsp. 1992]. Wtórnie dochodzi do śmierci neuronów i upośledzenia transmisji cholinergiczej [Mattson 1997]. Objawy neuropsychologiczne i wtórne zespoły psychotyczne oraz neurologiczne zależą od lokalizacji zmian w ośrodkowym układzie nerwowym [Brzyska i wsp. 1997]. Najwcześniej pojawiają się one w obszarze przejściowym pomiędzy korą śródwęczową i korą nową oraz w obszarze CA1 hipokampa [Brzyska i wsp. 1997]. Lokalizacja taka tłumaczy zanik pamięci świeżej w początkowym stadium choroby. W stadium końcowym zaniki obejmują całą korę, co wiąże się nie tylko z upośledzeniem sprawności poznawczej, lecz z pełnym rozpadem umiejętności i degradacją osobowości [Gilley 1993].

Udowodniono, iż u osób zmarłych w wyniku choroby Alzheimera (potwierdzonej za życia testami neuropsychologicznymi, a po śmierci badaniem morfologicznym) zwiększona jest zawartość dialdehydu malonowego – końcowego produktu peroksydacji lipidów w korze płata czołowego, skroniowego, zakrętu hipokampa i w ciele migdałowatym [Subbaro i wsp. 1990]. Zmian takich nie stwierdzono w mózdku. W obszarach

zwłóknienia neurofibrylarnego zauważono zwiększoną aktywność dysmutazy ponadtlenkowej, katalazy i oksydazy hemu [Schipper i wsp. 1995]. Zwiększona zawartość enzymów metabolizujących ROS jest, być może, wtórna w stosunku do stresu oksydacyjnego w miejscu powstawania blaszki.

Trudno wytłumaczyć powiązanie pomiędzy obserwowanymi zmianami neuropatologicznymi, zwiększonym wytwarzaniem ROS a nieprawidłowym funkcjonowaniem oksydazy cytochromu C. Stwierdzono, iż w hodowlach komórkowych uszkodzenie oksydazy cytochromu C wywołuje wzrost biosyntezy betaamyloidu [Markesbery 1997]. Wydaje się, że indukowana przez O_2^- peroksydacja lipidów uszkadza błony biologiczne [Markesbery 1997, Mattson 1997]. Zmiana płynności błon upośledza działanie kanałów jonowych, zwiększa napływ wapnia do komórki, a przez to pośrednio wpływa na fosforylację białka tau i odkładanie złogów betaamyloidu [Markesbery 1997, Mattson 1997]. ROS mogą indukować apoptozę (programowaną śmierć komórki) i poprzez oddziaływanie z czynnikami transkrypcyjnymi, takimi jak AP-1 czy NF-kappaB regulować ekspresję genów w mózgu [Markesbery 1997, Mattson 1997]. Być może, uszkodzenie metabolizmu energetycznego komórki, niezależnie od stresu oksydacyjnego, wpływa na powstawanie otępienia i na odkładanie złogów betaamyloidu w układzie nerwowym. Zmniejszone wytwarzanie ATP w mitochondriach stymuluje neurony do nadmiernego wydzielania kwasu glutaminowego i asparaginowego [Coyle i wsp. 1993]. Neuroprzekazniki te łącząc się ze swoistymi receptorami zaburzają transmisję sygnałów międzykomórkowych w mózgu. Szczególnie jonotropowy receptor NMDA (N-metylo-D-asparagianu) podejrzewa się o niekorzystny wpływ na neurony poprzez nadmierny napływ do komórek wapnia i aktywację zależnych od stężenia wapnia i kalmoduliny kinaz białkowych [Lipton i wsp. 1994]. Wzajemne powiązania w mózgu pomiędzy metabolizmem energetycznym, wytwarzaniem ROS, procesem peroksydacji

lipidów, odkładaniem złogów betaamyloidu i nieprawidłową fosforylacją białek cytoskieletu dalekie jest od wyjaśnienia i powiązania w łańcuch przyczynowo-skutkowy [Markesbery 1997].

Nie tylko ROS wytwarzane przez uszkodzone mitochondria wpływają na odkładanie się złogów amyloidu i powstawanie blaszek starczych. Sam amyloid wtórnie zaburza metabolizm tlenowy indukując wytwarzanie ROS i peroksydację lipidów błonowych [Mark i wsp. 1997]. Udowodniono, iż amyloid indukuje peroksydację lipidów i wytwarzanie 4-hydroksynonenalu, zwiększa dostępność dla kationów metali grup przejściowych inicjując przez to reakcję Fentona, zwiększa wytwarzanie H_2O_2 w mikrośrodowisku [Mark i wsp. 1996, Mark i wsp. 1997]. Dlatego wydaje się, iż stres oksydacyjny spowodowany np. niedoborem oksydazy cytochromu C nie tylko indukuje odkładanie się złogów amyloidu, lecz sam amyloid jest czynnikiem wyzwalającym wtórnie wytwarzanie ROS. Zwrócić należy uwagę, iż zjawisko takie wykazuje cechy sprzężenia zwrotnego dodatniego, co w układach biologicznych niezwłocznie doprowadza do uszkodzenia, a nawet śmierci!

SKUTECZNOŚĆ TOKOFEROLU I SELEGILLINY W LECZENIU CHOROBY ALZHEIMERA JAKO POŚREDNI DOWÓD KLUCZOWEGO ZNACZENIA STRESU OKSYDACYJNEGO W PATOGENEZIE ZESPOŁÓW OTEPIENNYCH

W 1997 r. ukazały się wyniki badań nad skutecznością selegilliny (Deprenyl) i tokoferolu w leczeniu choroby Alzheimerera w stadium średniego zaawansowania [Sano i wsp. 1997]. Tokoferol stosowany w dawce 1000 j. dwa razy dziennie hamował ubytek funkcji poznawczych w przebiegu choroby mierzonych przy pomocy prostego psychometrycznego testu *Mini-Mental State Examination* [Sano i wsp. 1997]. Podobnie działała selegillina

w dawce 5 mg dwa razy dziennie [Sano i wsp. 1997]. Łączne stosowanie obu leków wykazało lepsze działanie niż placebo, lecz znacznie gorsze od każdego leku stosowanego samodzielnie [Sano i wsp. 1997].

Tokoferol (witamina E) jest hydrofobowym antyoksydantem hamującym proces peroksydacji lipidów błonowych. Większość tokoferolu komórkowego znajduje się w błonach mitochondrialnych, czym można tłumaczyć jego ochronne działanie na postęp choroby Alzheimerera założywszy, że jest ona związana z nadmiernym wytwarzaniem ROS przez mitochondria [Markesbery 1997]. Tokoferole nie tylko hamują proces peroksydacji lipidów błonowych, reagują także z rodnikami inicjującymi ten proces, takimi jak $\text{OH}\cdot$, O_2^- ; tlen singletowy czy tlenek azotu NO [Chow 1991]. Z O_2^- tokoferol reaguje z szybkością $6,2 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, z rodnikami nienasyconych kwasów tłuszczowych 10^4 razy szybciej. Tokoferol zapobiega więc uszkodzeniom mitochondrium indukowanemu przez mutacje w genie dla oksydazy cytochromu C [Markesbery 1997]. Witamina E zapobiega również modyfikacjom oksydacyjnym lipoprotein małej gęstości (LDL), przez co dodatkowo ochrania naczynia mózgowe przed miażdżycą i pośrednio przed otępieniem pochodzenia naczyniowego i przed współistnieniem otępienia naczyniowego z Alzheimerowskim [Kappus i wsp. 1992]. Klinicznie zweryfikowana skuteczność tokoferolu w opóźnianiu postępu choroby pośrednio potwierdza ważne znaczenie oksydacyjnego uszkodzenia mitochondrium w patogenezie choroby Alzheimerera.

Selegilina (Deprenyl jest selektywnym i nieodwracalnym inhibitorem monoamino-oksydazy izoenzymu B (MAO-B) stosowanym w leczeniu choroby Parkinsona i depresji starczej [Kitani i wsp. 1994]. Mechanizm działania leku wydaje się być bardziej złożony [Kostowski 1995]. Udowodniono, że oprócz hamowania MAO-B lek ten działa na wychwyt zwrotny dopaminy i noradrenaliny hamując równolegle niektóre receptory serotoninergiczne [Chrip i wsp.

1991]. Nie można jednak tym tłumaczyć neuroprotekcynego działania selegiliny w chorobie Alzheimerera. Hamowanie MAO-B zlokalizowanej w zewnętrznej błonie mitochondriów zmniejsza wytwarzanie przez te organella H_2O_2 i pośrednio proces peroksydacji lipidów co, być może, ma znaczenie w hamowaniu postępu choroby. Znane są także badania na zwierzętach, w których udowodniono, że podawanie przez 18 miesięcy szczurom selegiliny w dawce 0,5 mg/kg masy ciała trzy razy w tygodniu zwiększa aktywność w hipokampie, korze mózgowej, prądkowiu i substancji czarnej aktywność katalazy i obu izoenzymów SOD – cytoplazmatycznej z miedzią i cynkiem w centrum aktywnym (CuZn-SOD) i mitochondrialnej z manganem (Mn-SOD) [Kitani i wsp. 1994, Lai i wsp. 1994]. Podobnie u ludzi chorych na chorobę Parkinsona leczonych selegiliną stwierdzono znaczny wzrost aktywności CuZnSOD i MnSOD w limfocytach krwi obwodowej w porównaniu z aktywnością w limfocytach pobranych od chorych leczonych innymi lekami [Kushleika i wsp. 1996]. SOD jest podstawowym enzymem w obronie organizmu przeciwko ROS. Być może równoległa indukcja obu izoenzymów SOD i katalazy rozkładającej H_2O_2 , z równoczesną inhibicją MAO-B ochrania uszkodzone mitochondria i błony biologiczne przed ROS i pośrednio przed następczą peroksydacją lipidów [Kitani i wsp. 1994]. Hamowanie przez selegilinę rozwoju choroby Alzheimerera stanowi pośredni, choć mniej jednoznaczny niż w przypadku tokoferolu, dowód kluczowego udziału stresu oksydacyjnego w mitochondriach w patogenezie otępienia typu Alzheimerera, albowiem selegilina indukuje aktywność enzymów zmiatających ROS.

PIŚMIENNICTWO

1. Boller F.: Mental status of patients with Parkinson's disease. *J. Clin. Neuropsychol.* 1980, 2, 157-172.

2. Brunk U.T., Jones C.B., Sohal R.S.: A novel hypothesis of lipofuscinogenesis and cellular aging based on interaction between oxidative stress and autophagocytosis. *Mut. Res.* 1992, 275, 395–403.
3. Brzyska M., Elbaum D.: *Choroba Alzheimera. W: Mózg a zachowanie.* Wyd. Nauk. PWN, Warszawa 1997, 338–358.
4. Chow C.K.: Vitamin E and peroxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.* 1991, 11, 215–232.
5. Crisp G., Mammen G.J., Sorkin E.M.: Selegiline: a review of its pharmacology, symptomatic benefits and protective potential in Parkinson's disease. *Drug Aging* 1991, 1, 228–248.
6. Ciuffi M., Gentilini G., Franchi-Michelli S., Zilletti L.: Lipid peroxidation induced „in vivo” by iron-carbohydrate complex in the rat brain cortex. *Neurochem. Res.* 1991, 16, 43–49.
7. Corder E.H., Saunders A.M., Strittmatter W.J., Schmechel D.E., Gaskell P.C., Small G.W., Roses A.D., Haines J.L., Pericak-Vance M.A.: Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993, 261, 921–923.
8. Coyle J.T., Puttfarcken P.: Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. *Science* 1993, 262, 689–695.
9. Evans D.A., Funkenstein H.H., Albert M.S., Scherr P.A., Cook N.R., Chown M.J., Hebert L.E., Hennekens C.H., Taylor J.O.: Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. *JAMA* 1989, 262, 2551–2556.
10. Gilley D.W.: Behavioral and affective disturbances in Alzheimer's disease. W: Parks R.W., Zec R.F., Wilson R.S.: *Neuropsychology of Alzheimer's disease and other dementias.* Oxford Univ. Press 1993, 112–137.
11. Halliwell B.: Reactive oxygen species and the central nervous system. *J. Neurochem.* 1992, 59, 1609–1623.
12. Henderson A.S.: The epidemiology of Alzheimer's disease. *Br. Med. Bull.* 1986, 42, 3–10.
13. Janero D.R.: Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radic. Biol. Med.* 1990, 9, 515–540.
14. Kappus H., Diplock A.T.: Tolerance and safety of vitamin E: a toxicological position report. *Free Radic. Biol. Med.* 1992, 13, 55–74.
15. Khatoun S., Grundke-Iqbal I., Iqbal K.: Brain levels of microtubule-associated protein τ are elevated in Alzheimer's disease: a radioimmuno-slot-blot assay for nanograms of the protein. *J. Neurochem.* 1992, 59, 750–753.
16. Kish S.J., Bergeron C., Rajput A., Dozie S., Mastrogiacomo F., Chang L.J., Wilson J.M., Distefano L.M., Nobrega J.M.: Brain cytochrome oxidase in Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 1992, 59, 776–779.
17. Kitani K., Kanai S., Carillo M.C., Ivy G.O.: (–) Deprenyl increases the life span as activities of superoxide dismutase and catalase but not of glutathione peroxidase in selective brain regions in Fischer rats. *Ann. NY Acad. Sci.* 1994, 717, 60–70.
18. Kostowski W.: Mechanizm działania i farmakologia nowych leków z grupy inhibitorów monoaminooksydazy. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 1995, 1, 3–10.
19. Kral V.A.: The relationship between senile dementia Alzheimer's type and depression. *Can. J. Psychiat.* 1983, 28, 304–306.
20. Kushleika J., Checkoway H., Woods J.S., Moon J-D., Smith-Weller T., Franklin G.M., Swanson P.D.: Selegiline and lymphocyte superoxide dismutase activities in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 1996, 39, 378–381.
21. Lai C.T., Zuo D.M., Yu P.H.: Is brain superoxide dismutase activity increased following chronic treatment with l-deprenyl? *J. Neural. Transm.* 1994 suppl., 41, 221–229.
22. Lee C.M., Weindruch R., Aiken J.M.: Age-associated alteration of the mitochondrial genome. *Free Radic. Biol. Med.* 1997, 22, 1259–1269.
23. Levy-Lahad E., Wasco W., Poorkaj P., Romano D.M., Oshima J., Pettingell W.H., Yu C.E., Jondro P.D., Schmidt S.D., Wang K., Crowley A.C., Fu Y.H., Guenette S.Y., Galas D., Nemens E., Wijsman E.M., Bird T.D., Schellenberg G.D., Tanzi R.E.: Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 1995, 269, 973–977.
24. Lipton S.A., Rosenberg P.A.: Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N. Engl. J. Med.* 1994, 330, 613–622.
25. Liu J., Shigenaga M.K., Mori A., Ames B.N.: Free radicals and neurodegenerative

- diseases: stress and oxidative damage. *Free Radicals in Brain Physiology and Disorders*. Academic Press Inc. 1996, 403–436.
26. Mark R.J., Hensley K., Butterfield D.A., Mattson M.P.: Amyloid β -peptide and oxidative cell injury in Alzheimer's disease. *Mol. Neurobiol.* 1996, 12, 211–224.
 27. Mark R.J., Lovell L.A., Markesbery W.R., Uchida K., Mattson M.P.: A role for 4-hydroxynonenal, an aldehydic product of lipid peroxidation, in disruption of ion homeostasis and neuronal death induced by amyloid β -peptide. *J. Neurochem.* 1997, 68, 255–264.
 28. Mattson M.P.: Mother's legacy: mitochondrial DNA mutations and Alzheimer's disease. *TINS* 1997, 20, 373–375.
 29. Markesbery W.R.: Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free Rad. Biol. Med.* 1997, 23, 134–147.
 30. Orelund L., Fowler C.J.: The activity of human brain and thrombocyte monoamine oxidase (MAO) in relation to various psychiatric disorders. The nature of the changed MAO activity. W: Singer T.P. i wsp. (red.): *Monoamine Oxidase: Structure, Function and Altered Functions*. Academic Press, New York 1979, 389–396.
 31. Parker W.D., Parks J.K., Filley C.M., Kleinschmidt-De Masters B.K.: Electron transport chain defects in Alzheimer's disease. *Neurology* 1994, 1090–1096.
 32. Parker W.D., Parks J.K.: Cytochrome C oxidase in Alzheimer's disease brain: purification and characterization. *Neurology* 1995, 45, 482–486.
 33. Prusiński A.: *Neurologia praktyczna*. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 1998.
 34. Sano M., Ernesto C., Thomas R.G., Klauber M.R., Schaffer K., Grundman M., Woodbury P., Growdon J., Cotman C.W., Pfeiffer E., Schneider L.S., Thal L.: A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 1997, 36, 1216–1222.
 35. Schipper H.M., Cisse S., Stopa E.G.: Expression of heme oxygenase-1 in the senescent and Alzheimer-disease brain. *Ann. Neurol.* 1995, 37, 758–768.
 36. Sherrington R., Rogaev E.I., Liang Y., Rogaeva E.A., Levesque G., Ikeda M., Chi K., Lin C., Li G., Holman K., Tsuda T., Mar L., Foncin J.-F., Bruni A.C., Montesi M.P., Sorbi S., Rainero I., Pinessi L., Nee L., Chumakov I., Pollen D., Brookes A., Senseau P., Polinsky R.J., Wasco W., DaSilva H.A.R., Haines J.L., Pericak-Vance M.A., Tanzi R.E., Roses A.D., Fraser P.E., Rommens J.M., St. George-Hyslop P.H.: Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1995, 375, 754–760.
 37. Sohal R.S., Sohal B.H.: Hydrogen peroxide release by mitochondria increases during aging. *Mech. Ageing Dev.* 1991, 57, 187–202.
 38. Stadtman E.R., Oliver C.N., Starke-Reed P.E., Rhee S.G.: Age related oxidation reaction in proteins. *Toxicol. Ind. Health* 1993, 9, 187–196.
 39. St. George-Hyslop P.H.: The molecular genetics of Alzheimer disease. W: Terry R.D., Katzman R., Bick K.L.: *Alzheimer disease*. Raven Press, New York 1993, 345–352.
 40. Subbaro K.V., Richardson J.S., Ang L.C.: Autopsy samples of Alzheimer's cortex show increased peroxidation in vitro. *J. Neurochem.* 1990, 55, 342–345.
 41. Wallace D.C., Lott M.T., Shoffner J.M., Ballinger S.: Mitochondrial DNA mutations in epilepsy and neurological disease. *Epilepsia* 1994, 35, suppl. 1, S43–S50.
 42. Zollner H., Schaur R.J., Esterbauer H.: *Biological activities of 4-hydroxyalkenals*. W: *Oxidative Stress: Oxidants and Antioxidants*. Academic Press Ltd., 1991, 337–369.

*Adres: Dr Tadeusz Pietras, Klinika Pneumonologii i Alergologii AM,
ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź*